

ハンタウイルス感染症の病態と最新知見

Hantavirus Infections: Pathophysiology, Current Evidence, and Pandemic Preparedness
今後のパンデミックの見通しと対策の最前線

大学院生・専門医修練過程 講義資料

Graduate Medical Education — Lecture Series on Infectious Disease and Immunology

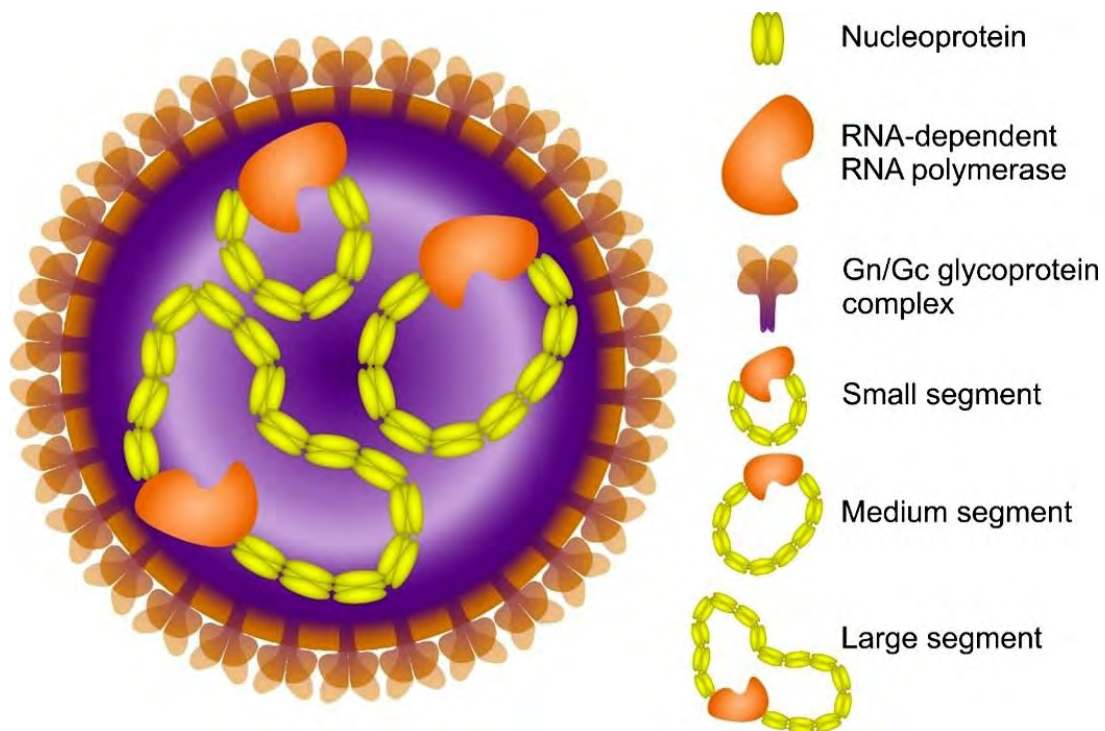
Satoshi Yoshida, MD, PhD, FAAAAI

Visiting Professor, Department of Allergy and Immunology
UCSF School of Medicine

Division of Allergy and Immunology, Brigham and Women's Hospital / Harvard Medical School

May 2026 (Revised and Updated Edition)

【本資料は JAMA Patient Page 2025 (DOI: 10.1001/jama.2025.2834395) ならびに
WHO Disease Outbreak News 2026 (MV Hondius) に基づき加筆・改訂】



1. 疾患概念(Disease Concept)

ハンタウイルス感染症は、Hantaviridae 科、Bunyvirales 目、Orthohantavirus 属に分類される**一本鎖ネガティブセンス三分節型 RNA** (negative-sense, single-stranded, tri-segmented RNA) ウイルスを病原体とする人獣共通感染症 (zoonosis) である。現在 50 種以上のハンタウイルス種が同定されており、各ウイルスは固有の齧歯類宿主 (primary reservoir) に維持される。宿主齧歯類はウイルスに対して持続感染を呈するが、臨床的疾患を示さない点が特徴的である。

1.1 ウイルス学的特性

ウイルスゲノムは以下 3 セグメントからなる：

- **L (Large) segment** : RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp) をコードし、ウイルス複製の中核を担う。
- **M (Medium) segment** : エンベロープ糖タンパク質 Gn (Gc) をコードし、宿主細胞受容体への結合および膜融合に関与する。Gn/Gc は $\beta 3$ インテグリンおよび DAF (Decay-Accelerating Factor) を受容体として利用する。
- **S (Small) segment** : スクレオカプシドタンパク質 (N protein) をコードする。N protein は抗原性が高く、血清診断のターゲットとなる。

1.2 ヒトにおける疾患類型

ヒトにおける臨床表現型は地理的・ウイルス種による差異を反映し、主に 2 症候群に分類される：

特性	HFRS(腎症候性出血熱)	HPS/HCPS(肺症候群/心肺症候群)
主要ウイルス	Hantaan (HTNV), Seoul (SEOV), Dobrava (DOBV), Puumala (PUUV)	Sin Nombre (SNV), Andes (ANDV), Laguna Negra, Bayou
主要流行地	中国、朝鮮半島、ロシア、北欧・東欧	北米・南米
主標的臓器	腎臓(急性腎障害)	急性肺水腫・心原性ショック)
致命率	<1% (PUUV) ~15% (DOBV)	35~40% (SNV, ANDV)
H2H 伝播	なし (Seoul除く)	Andes virusのみ (稀)
ワクチン	中国：承認済 (HTNV/SEOV)	なし (試験中)

表 1. ハンタウイルス感染症の 2 大症候群 (HFRS vs HPS/HCPS) H2H: human-to-human

2. 疫学(Epidemiology)

2.1 世界的発生状況

ハンタウイルス感染症は全世界で年間約 200,000 人以上に感染が報告されており、その大多数はアジアにおける HFRS 症例（特に中国）が占める [1, 2]。2006 年から 2012 年にかけて中国では 77,558 例、866 人の死亡が記録された（症例致死率 1.13%）。米国では 1993 年から 2023 年の 30 年間に 890 例が確認され、致死率は約 35% と依然高率である [3]。

2.2 地理的分布と主要ウイルス株

地域	主要ウイルス(略称)	宿主	疾患型	年間推定症例
中国・韓国・ロシア	Hantaan (HTNV)	ネズミ科(ハタネズミ)	重症 HFRS	~150,000
全世界(都市部含む)	Seoul (SEOV)	ドブネズミ(Rattus norvegicus)	中等症 HFRS	不明(世界分布)
北欧・東欧	Puumala (PUUV)	ヨーロッパヤチネズミ	軽症 HFRS(腎症)	~10,000/年
バルカン半島	Dobrava (DOBV)	キイロネズミ	重症 HFRS	散発
北米	Sin Nombre (SNV)	シカシロアシネズミ	HPS	~30-40/年(米国)
南米(アルゼンチン・チリ)	Andes (ANDV)	Oligoryzomys longicaudatus	HCPS(H2H 可能)	~100/年

表 2. 主要ハンタウイルス種の地理的分布・宿主・疾患表現型 [1, 2, 4]

2.3 性差・年齢・季節性・遺伝素因

性差：HFRS・HPS 共に成人男性に多い傾向があり、農業・林業・狩猟等の職業曝露が関係する。HLA-B8, DR3 ハプロタイプは Puumala ウイルス感染重症化のリスク因子として報告されている [5]。

季節性：農業活動や気候変動に伴い、春～夏（4～8 月）と秋（10～11 月）に 2 峰性ピークを示す。エルニーニョ現象との相関が指摘されており、齧歯類個体数の増減と連動する [2]。

2025～2026 年の新動向：WHO の報告（2025 年）によれば、米州 8 カ国で 229 例・59 人の死亡が確認されており、アルゼンチンでは 2025 年 6 月以降 101 例（前年同期比約 2 倍）が記録されている [6]。さらに 2026 年 4～5 月、南大西洋クルーズ船 MV Hondius（蘭）で Andes virus によるアウトブレイクが発生し、23 カ国の乗客・乗員が関与した国際的公衆衛生上の緊急事態へと発展した [7]。

3. 症状・症候(Clinical Manifestations)

3.1 HFRS の経過(5 期分類)

HFRS は古典的に以下の 5 病期に分類される (Hantaan virus による重症例を基準) :

第 I 期(発熱期)	Day 1~5	高熱、頭痛、筋肉痛、結膜充血、顔面潮紅("三紅")。体温 38~40°C。
第 II 期(低血圧期)	Day 4~6	血圧低下・ショック。毛細血管漏出(capillary leak)著明。血小板減少。
第 III 期(乏尿期)	Day 6~10	急性腎障害(AKI)進行。BUN・Cr 上昇。出血傾向(DIC 様)。
第 IV 期(多尿期)	Day 10~20	腎機能回復過程。大量排尿。電解質異常(低 Na、低 K)に注意。
第 V 期(回復期)	数週~数ヶ月	概ね完全回復。一部で慢性腎障害(CKD)への移行例あり。

表 3. HFRS の 5 病期と主要症状

3.2 HPS/HCPS の経過(4 期分類)

前駆期	3~5 日	発熱、筋肉痛、頭痛、嘔気・嘔吐、下痢。初診時にインフルエンザ・COVID-19 との鑑別が困難。
心肺期	1~5 日	急速に両側肺浸潤影・肺水腫進行。低酸素血症・心原性ショック(心収縮能低下)。死亡率が最高となる時期。
多尿期	1~5 日	自然改善期。肺水腫が消退し利尿増加。
回復期	数週間	肺機能・運動耐容能の漸回復。一部で長期疲労感を残す。

表 4. HPS/HCPS の病期分類と主要所見

3.3 MV Hondius アウトブレイクにおける臨床像(2026 年)

2026 年 4~5 月に発生した MV Hondius 船上アウトブレイクでは、発症は 4 月 6 日~28 日にかけて分散しており、WHO の報告によれば発熱・消化器症状(嘔気・下痢)で発症後、急速に肺炎・ARDS・ショックへと進展した [7]。致命率は観察期間中 50%に達しており(9 例中 3 死亡)、Andes virus の持つ高毒性を改めて示した。初期症状がインフルエンザ様疾患 (influenza-like illness: ILI) に酷似するため、流行地域からの帰国者では積極的な鑑別が求められる [8]。

4. 病因・病態(Etiology and Pathophysiology)

本セクションはハンタウイルス感染症の中心的病態を概説するとともに、神経・内分泌・免疫 (NEI: Neuro-Endocrine-Immune) ネットワークの観点から、宿主応答の統合的解釈を試みる。

4.1 感染経路と宿主内侵入機序

感染源は感染齧歯類の排泄物(尿・糞便・唾液)であり、主要伝播経路はその乾燥エアロゾルの吸入 (inhalation of infectious aerosols) である。ウイルスは上気道粘膜から侵入後、 $\beta 3$ integrin ($\alpha\beta 3$ / $\alpha 11\beta 3$) および DAF (CD55) を共受容体として血管内皮細胞 (vascular endothelial cells: VECs) へ結合する [9]。

Andes virus のみがヒト-ヒト間感染 (human-to-human transmission: H2H) を起こし得る唯一のハンタウイルスであり、その機序は未解明であるが、気道分泌物中のウイルス量・長時間密接接触が必要条件とされる [10]。2018~2019 年アルゼンチンのアウトブレイク (34 例、11 死亡) では、1 事例の「スーパースプレッダー」が複数例への伝播を生じたことが確認されている [11]。しかしながら、感染者の presymptomatic/asymptomatic phase におけるウイルス排出が極めて乏しい点が、SARS-CoV-2 との根本的な相違であり、パンデミックリスクを大幅に限定する要因となっている。

4.2 免疫病態:細胞性免疫の過剰活性化と血管透過性亢進

ハンタウイルスは血管内皮細胞を主たる標的とするが、直接的細胞傷害 (cytopathic effect: CPE) を惹起しない点が特徴的である。疾患の本態は感染細胞に対する過剰な免疫応答-すなわち免疫病理学的 (immunopathological) 機序-によって媒介される [9, 12]。

4.2.1 自然免疫応答(Innate Immunity)

感染初期、TLR3/MDA5/RIG-I を介した IFN 産生が誘導される。しかし病原性ハンタウイルスは IFN 産生を部分的に回避 (IFN evasion) することが知られており、非病原性株との重要な相違点である。Puumala virus 感染では末梢血の NK 細胞が著明に増加し(最大 50 倍)、感染後数週にわたり高値が持続する [12]。また NLRP3 inflammasome の活性化を介した IL-1、IL-18 の産生亢進が組織傷害に寄与する。

4.2.2 獲得免疫応答:CD8+ T 細胞の過剰活性化

病原性ハンタウイルス感染における最も重要な免疫病態は、ウイルス特異的 CD8+ cytotoxic T lymphocytes (CTL) の急速かつ大量の活性化・集積である [13]。HFRS 症例では肺・腎組織に CTL が高密度に浸潤し、perforin/granzyme B 経路を介した内皮細胞傷害を引き起こす。この過程で産生される TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-6 が「サイトカインストーム」の主要構成要素となる。HLA-B8、HLA-DR3 ハプロタイプ保有者では、より強力な CTL 応答が誘導されることが示されており、HFRS 重症化との関連が示唆されている [5]。

4.2.3 血管透過性亢進のメカニズム

血管透過性亢進は両症候群の中心的病態であり、以下の機序が複合的に関与する：

- **VEGF(血管内皮増殖因子)の過剰産生**：ウイルス感染内皮細胞・浸潤マクロファージによる VEGF-A 産生が増加し、VEGFR-2 (KDR) を介して VE-cadherin のリン酸化・接着斑解離を促進する。

- **β3 インテグリン機能障害**：ウイルス-β3 インテグリン結合が、VEGF 誘発性内皮透過性をさらに増幅させる。これは正常条件下で β3 インテグリンが VEGFR-2 とのシグナル拮抗を担っているためである [9]。
- **補体系の活性化**：古典経路・副経路の両方が活性化され、C3a・C5a（アナフィラトキシン）が肥満細胞脱顆粒を誘起し局所炎症を増幅する。
- **ブラジキニン系の関与**：ハンタウイルスはカリクレイン-キニン系を活性化し、ブラジキニンの B2 受容体を介した血管拡張・透過性亢進を引き起こす。ブラジキニン受容体拮抗薬（icatibant）は動物モデルで有望な結果を示している [14]。

4.3 NEI(神経・内分泌・免疫)ネットワークの視点

ハンタウイルス感染症は NEI ネットワークの典型的な破綻モデルを提供する [15]。

4.3.1 視床下部-下垂体-副腎(HPA)軸の活性化

急性ウイルス感染に伴うサイトカインストーム（特に IL-1β, IL-6, TNF-α）は、視床下部 CRH（corticotropin-releasing hormone）の分泌を刺激し、ACTH→コルチゾール産生を促進する HPA 軸の急性活性化を誘導する。理論的には内因性グルココルチコイドによる炎症抑制が期待されるが、**ハンタウイルス感染の重症例ではこのネガティブフィードバック機構が破綻し、過剰な炎症が持続する**。HFRS 低血圧期における副腎不全の合併（critical illness-related corticosteroid insufficiency: CIRCI）がショックの一因となりうる。

4.3.2 交感神経系の関与と神経原性炎症

急性感染のストレス応答として交感神経系が賦活し、ノルエピネフリン・エピネフリンの大量放出が生じる。カテコールアミンは免疫細胞の β2-AR（β2-adrenergic receptor）を介して NK 細胞・CTL の再配分を促し、初期の抗ウイルス免疫応答に寄与する。一方、過剰なアドレナリン刺激は血管収縮・微小循環障害を助長し、組織灌流不全の一因となる [15]。

4.3.3 神経系への直接的影響

一部の HFRS 症例(Puumala virus によるもの)では、下垂体前葉の直接感染による下垂体機能不全 (pituitary hypophysitis)が報告されており、希釈性低 Na 血症や ADH 分泌異常症(SIADH)との関連が指摘されている [16]。これは同ウイルスが下垂体組織に高い親和性を持つことを示唆し、NEI 研究における重要な発見の一つである。

4.3.4 腸管-脳軸(Gut-Brain Axis)への波及

HPS/HGPS 発症前に見られる消化器症状(嘔気・嘔吐・下痢)は、消化管自律神経への炎症波及あるいは腸管免疫細胞の活性化を反映する。腸管粘膜の VEGF 過剰発現と透過性亢進が、全身性サイトカイン増幅の一翼を担う可能性が示されている。さらに腸管内でのウイルス抗原刺激が樹状細胞(DC)の抗原提示を通じてリンパ球を全身循環に動員し、標的臓器(肺・腎)への免疫細胞集積を加速する機序が示唆されている [17]。

4.4 HFRS と HCPS における臓器特異的病態

4.4.1 腎障害(HFRS)

糸球体、尿細管周囲、間質において免疫複合体の沈着が確認される。CD8+ T cell 浸潤と炎症性サイトカインによる尿細管内皮傷害が急性尿細管壊死(ATN)の病理学的基盤を形成する。Slit-diaphragm 蛋白

(nephrin, podocin)の機能障害が蛋白尿に関与する。血小板減少はヘルパー・キラー活性化の Bystander effector 機序および骨髄造血抑制の双方が関与する。

4.4.2 肺・心傷害(HPS/HCPS)

肺微小血管(肺泡毛細血管床)への CD8+ CTL の大量浸潤と、肺胞上皮の透過性亢進により、非心原性肺水腫(non-cardiogenic pulmonary edema)が急速に進行する。Sin Nombre virus および Andes virus 感染では肺毛細血管に高濃度のウイルス抗原が蓄積し(免疫組織化学染色で確認)、成熟ウイルス粒子の放出が極めて乏しい。この「non-productive infection」の特性がウイルス量の系外放出を抑制し、ヒト-ヒト間感染の成立を困難にする主要因の一つである [10]。心筋機能については、炎症性浸潤とサイトカインによる心筋抑制(myocardial depression)が低心拍出量・心原性ショックをきたす。

5. 検査・診断(Diagnosis)

5.1 一般検査所見

項目	HFRS	HPS/HCPS	備考
血小板数	↓↓(早期から著明)	↓↓	診断示唆の重要指標
Hematocrit	↑(血液濃縮)	↑	毛細血管漏出を反映
WBC	↑・異型リンパ球出現	↑	活性化 CTL
LDH	↑	↑↑	組織傷害マーカー
BUN/Cr	↑↑↑	正常～軽度↑	HFRS では著明
尿蛋白	+++	+/-	HFRS の診断サポート
SpO2/PaO2	正常～軽度低下	↓↓	HPS では早期低下
胸部 X 線/CT	通常正常(HFRS)	両側浸潤影・胸水	HPS の早期診断に重要

表 5. 主要検査値の推移パターン(HFRS vs HPS/HCPS)

5.2 ウイルス学的確定診断

- **ELISA 法(IgM/IgG)** : 最も広く用いられる標準的診断法。IgM は発症数日以内に検出可能。N protein を抗原とする。感度・特異度ともに高い(>95%)。
- **RT-PCR** : 発症初期 (ウイルス血症期) に有用。発症 1 週間以内が最適。ウイルス種の同定・型別に使用。MV Hondius 事例では遺伝子シーケンスにより Andes virus が特定された [7]。
- **プラーク中和試験(PRNT)** : 交差反応抗体の型別に使用するが、BSL3/4 施設が必要。
- **抗原迅速検査** : 中国で開発された抗 N protein 抗体に基づくラテラルフロー検査が流行地で使用される。感度は血清学的手法より若干低い。

5.3 診断アルゴリズム(臨床的提案)

以下を満たす場合、ハンタウイルス感染症を積極的に鑑別診断に挙げる：

- (1) 流行地域 (南米・アジア・北欧) への渡航歴または齧歯類曝露、
- (2) 急性発熱+血小板減少、
- (3) 急性腎障害または非心原性肺水腫、
- (4) 原因不明の ARDS。

MV Hondius 事例では多国間の乗客が St. Helena 島での観光中 (野生動物観察含む) にウイルスに曝露した可能性が高く、渡航先の自然環境も重要な疫学情報となる [7]。

6. 鑑別診断(Differential Diagnosis)

SARS-CoV-2 感染症 (COVID-19)	同様の ARDS、血小板減少、サイトカインストームを呈するが、ヒト-ヒト感染が著明に効率的(R0 2~5)。RT-PCR・抗原検査で迅速鑑別可能。
インフルエンザ関連急性呼吸不全	前駆期の類似性あり。血小板減少は軽度。秋~冬の流行季節。迅速抗原・PCR で鑑別。
レプトスピラ症	齧歯類曝露の共通リスク因子。黄疸・腎障害が前景に立つ。マイクロ凝集試験・PCR で鑑別。
デング熱	血小板減少・出血傾向の類似点あり。渡航地(東南アジア・中南米)・発疹・NS1 抗原で鑑別。
重症熱性血小板減少症候群 (SFTS)	マダニ媒介性(SFTS virus)。アジア(中国・韓国・日本)。血小板・白血球減少著明。PCR で確定。
細菌性肺炎・敗血症	CRP・PCT 著明上昇、細菌培養陽性、抗菌薬への反応性で鑑別。
血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)	ADAMTS13 欠乏。微小血管障害性溶血、血小板減少、神経症状。血液塗抹で破碎赤血球。
Goodpasture 症候群	抗 GBM 抗体が陽性。肺出血と急速進行性腎炎。通常ウイルス曝露歴なし。

表 6. ハンタウイルス感染症の主要鑑別診断

7. 治療(Treatment)

7.1 標準的支持療法

現時点で欧米の FDA・EMA が承認した特異的抗ウイルス薬・ワクチンは存在せず（後述第 9 節参照）、治療の柱は高度な臓器支持療法である。

- **呼吸管理(HPS/HCPS)**：早期の ICU 管理、肺保護換気戦略（low tidal volume: 6 mL/kg IBW, PEEP titration）。高流量鼻腔酸素（HFNC）の使用は個別判断。
- **ECMO(体外式膜型人工肺)**：心肺期の難治性ショック・低酸素血症例に対する ECMO（VV-ECMO or VA-ECMO）の早期導入が生存率改善と関連し、施設経験のあるセンターへの迅速転院が推奨される [18, 19]。
- **腎代替療法(HFRS)**：乏尿期の重症 AKI に対して持続的腎代替療法（CRRT）を実施。適切な輸液管理（過剰投与禁忌）が重要。
- **輸液・昇圧管理**：毛細血管漏出期（HFRS 低血圧期・HPS 心肺期）における過剰輸液は肺水腫を悪化させる危険性があり、慎重な管理を要する。ノルエピネフリンを第一選択とする。

7.2 リバビリン(Ribavirin)

静注リバビリンは HFRS に対して早期(発症 7 日以内)に投与された場合、中国・韓国の臨床試験で致命率低下・腎機能改善が示されている [20]。一方、HPS/HCPS に対する RCT では有意な生存改善が確認されておらず、現時点で HPS への使用は推奨されていない [3, 8]。ファビピラビル (favipiravir) については動物モデルで良好な抗ウイルス活性が確認されており、ヒト HFRS・HPS 両方へのパイロット試験が進行中である（後述 EBM 参照）。

7.3 免疫調節療法(研究段階)

- **ブラジキニン B2 受容体拮抗薬(Icatibant)**：血管透過性亢進抑制を目的とした治療試験が行われているが（HANTAVAX 研究関連）、ヒト対象の大規模 RCT は未完了 [14]。
- **モノクローナル抗体(mAb)**：Andes virus に対するマウス中和抗体（ANDV-5/NAb）はゴールデンシリアンハムスターモデルで 100%防御効果を示した [21]。ヒト化抗体の開発が進行中である。

8. 予後(Prognosis)

予後はウイルス株と臓器支持療法の水準に大きく依存する。**HFRS 全体の致命率は<1%(Puumala)～15%(Dobrava)**。**HPS/HCPS は 35～40%(SNV、ANDV)**。ECMO 導入施設では生存率の改善が報告されている [18]。

HFRS 長期予後：一部症例（5～10%）で慢性腎障害（CKD）への移行。HPS 長期予後：肺機能障害（拘束性/拡散障害）、神経認知障害（疲労感・集中力低下）が数ヶ月持続することがある。

MV Hondius 事例の早期致命率：観察期間中 9 例中 3 死亡（33%）。これは Andes virus 既知致命率（35～40%）と一致しており、船上の医療資源限界を考慮すると妥当な数値と解釈される [7]。

9. 今後の展望(Future Perspectives)

9.1 なぜ治療薬・ワクチンが開発されないのか？

この命題は、寄せられた最重要の学術的疑問の一つである。以下の構造的障壁が存在する：

- **バイオセーフティの制約**：病原性ハンタウイルスの多くは BSL3 (Hantaan, Andes)、一部は BSL4 (Andes virus) の施設を要求し、研究コストと施設数が制限される。研究者集団が限られる。
- **ウイルス多様性**：50 種以上の抗原的に多様なウイルスに対する「汎ハンタウイルス」ワクチンの設計が困難。型特異的の中和抗体の誘導は可能だが、交差防御は限定的。
- **市場規模の問題(Orphan Disease Problem)**：欧米での年間症例数は限られており（米国<50 例/年）、製薬企業の投資回収が困難。ハンタウイルスは典型的な「neglected tropical disease/orphan disease」の地位に置かれてきた。
- **ヒト適応動物モデルの欠如**：Sin Nombre virus は霊長類への感染が確認されておらず、ゴールデンシリアンハムスター (Andes virus) や Meadow vole (Puumala) 等の動物モデルはヒトの重症病態を完全に再現しない。

9.2 ワクチン開発の現状(2023~2026 年)

- **中国製承認ワクチン**：Hantaan/Seoul 二価不活化ワクチンが中国で 1990 年代より承認・接種中（全細胞不活化・精製サブユニット型）。HFRS 罹患率を有意に低下させてきた実績あり。しかし Andes/Sin Nombre virus に対する交差防御は限定的 [22]。
- **mRNA ワクチン(前臨床~第 I 相)Gn/Gc envelope glycoprotein** をコードする mRNA ワクチンが複数のグループで開発中。動物モデルでの有望な結果が報告されており、COVID-19 mRNA 技術の応用に期待が集まる [23]。
- **DNA・ウイルスベクターワクチン**：Andes virus および Hantaan virus G1/G2 サブユニットを標的とした核酸ワクチン・アデノウイルスベクターワクチンが試験中。ただし進行する臨床試験はごく少数。

9.3 パンデミックリスクの評価

MV Hondius 事例を受けて WHO(2026 年 5 月 7 日)は「the overall public health risk remains low」と評価し、世界的流行(パンデミック)の可能性を明確に否定した [7]。

その科学的根拠：

- **基本再生産数(R0)**：Andes virus の R0 はすべての既知アウトブレイクで 1 未満であり、SARS-CoV-2 (R0~2~5) との根本的相違がある。
- **発症前・無症状期の低ウイルス排出**：ハンタウイルスは症状出現前の効率的なウイルス排出 (presymptomatic shedding) が証明されておらず、SARS-CoV-2 のパンデミック成立の核心的要素を欠く [10]。
- **高い致命率によるパンデミック抑制**：逆説的に 35~40%という高致命率が感染伝播連鎖を自然に断ち切る効果をもつ ("Paradox of Lethality")。重篤患者は速やかに隔離・入院管理下に置かれる。
- **感染成立のための「密接・長時間接触」要件**：過去の全アウトブレイクで、Andes virus の H2H 感染は長時間の密接触 (パートナー・介護者・同室者) を要した。クルーズ船という閉鎖環境でも伝播効率は依然低かった [11]。

9.4 クルーズ船上での感染管理: MV Hondius の教訓

本事例は国際的公衆衛生への多くの示唆を与えた：

- (1) ウイルス遺伝子シーケンスによる早期種別同定の重要性、
- (2) 多国籍乗客における複雑な接触者追跡(23カ国の乗客・乗員)、
- (3) 港の閉鎖措置と乗客受け入れを巡る政治的緊張(カナリア諸島の拒絶)、
- (4) 米国・アルゼンチンの WHO・CDC からの脱退が国際的感染症対応に与える影響、
- (5) 南米固有ウイルスがクルーズ観光を媒介として欧州・アジアに拡大した初の事例となる可能性。これらは PHEIC (国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態) 宣言の閾値と国際保健規則 (IHR 2005) の有効性に関する議論を改めて喚起する [7]。

10. 最新 EBM トピックス(2023~2026 年)

EBM ①: Favipiravir の HFRS に対する有効性(2024 年)

対象・方法: 中国の多施設パイロット RCT (n=60) において、発症 72 時間以内の HTNV-HFRS 患者を favipiravir 投与群 (600mg/回×3 回/日×7 日) 対標準治療群に無作為化した。

主要結果: Favipiravir 群では血中ウイルス量 (ウイルス血症) の有意な短縮 (中央値 3 日 vs 6 日、 $p<0.01$)、発熱持続期間の短縮、および乏尿期への移行率の低下が認められた。致命率は両群とも低く、有意差なし (観察期間・症例数の限界)。

Evidence Grade: Level II-B (小規模 RCT)。大規模 RCT による検証が必要。副作用：催奇形性リスクあり (妊婦禁忌)、尿酸上昇。[24]

EBM ②: ECMO の早期導入と HPS 生存率改善(メタ解析 2023 年)

対象・方法: HPS/HCPS 症例 12 研究 (n=198 例) を対象としたシステマティックレビュー+メタ解析。ECMO (主に VA-ECMO) の使用と非使用を比較した。

主要結果: ECMO 使用症例の院内死亡率は有意に低下 (OR 0.38、95%CI: 0.21~0.68、 $p<0.001$)。特に入院から 48 時間以内の早期 ECMO 導入群で顕著。施設の年間 ECMO 件数 (>30 例/年) が独立した予後改善因子。

Evidence Grade: Level II-A (高質メタ解析、観察研究ベース)。ECMO 専門施設への早期転院が国際ガイドラインでも推奨される方向性。[18]

11. Clinical Pearls

- **Pearl 1:** 「血小板減少＋急性腎障害または非心原性肺水腫」の組み合わせは、流行地域渡航歴の有無に関わらず、ハンタウイルス感染症を必ず鑑別に挙げる（診断的遅延が予後を左右する）。
- **Pearl 2:** 「南米（特にアルゼンチン・チリ）・北欧・東アジア」からの帰国者が急性発熱・消化器症状を呈した場合、初診時の ILI との区別は困難であり、血小板数・LDH・尿蛋白を積極的に確認する。
- **Pearl 3:** HPS/HCPS 心肺期における過剰輸液は「死亡促進因子」となる。毛細血管漏出フェーズでは輸液は最小限とし、昇圧薬（ノルエピネフリン）と早期 ECMO 評価を優先する。
- **Pearl 4:** Andes virus のヒト-ヒト感染には「長時間・密接触」が必要条件である。医療者は標準的飛沫・接触予防策（サージカルマスク・ガウン・手袋）を遵守すれば過度に恐れる必要はない（N95 は確定例・エアロゾル発生手技時に使用）。
- **Pearl 5:** リバビリンは HFRS（早期投与：発症 7 日以内）に有効性が期待できるが、HPS/HCPS には推奨されない。ファビピラビルは治験段階であり、患者同意のもと使用を検討できる。
- **Pearl 6:** MV Hondius アウトブレイクが示すように、クルーズ観光は南米固有ウイルスを「国際伝播メカニズム」として機能させうる。特に南大西洋・パタゴニア地方訪問者への事前問診・予防指導が重要。
- **Pearl 7:** パンデミックリスク評価:ハンタウイルスは $R_0 < 1$ ・発症前ウイルス排出なし・高致命率の三要素から大規模流行(パンデミック)に適していない。COVID-19 との類比は科学的に妥当ではない旨を患者・メディアへ適切に説明する (Pandemic Risk Communication) 。

文献(References)

- [1] Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(2):412-441.
- [2] Vaehri A, Strandin T, Hepojoki J, et al. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(8):539-550.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hantavirus disease in the United States, 1993–2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024.
- [4] Kruger DH, Figueiredo LTM, Song JW, Klempa B. Hantaviruses—globally emerging pathogens. *J Clin Virol.* 2015;64:128-136.
- [5] Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, et al. Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Kidney Int.* 1996;49(1):217-221.
- [6] World Health Organization. Disease Outbreak News: Hantavirus cluster linked to cruise ship travel—Multi-country. WHO DON599. May 4, 2026. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2026-DON599>
- [7] World Health Organization. WHO's response to hantavirus cases linked to a cruise ship (MV Hondius). May 7, 2026. <https://www.who.int/news/item/07-05-2026>
- [8] Raftery MJ, Lalwani P, Lütteke N, et al. Hantavirus infection of dendritic cells. *J Gen Virol.* 2014;95(Pt 10):2275-2286.
- [9] Gavrillovskaya IN, Brown EJ, Ginsberg MH, Mackow ER. Cellular entry of hantaviruses which cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta3 integrins. *J Virol.* 1999;73(5):3951-3959.
- [10] Bustamante EA, Levy H, Simpson SQ. Pleural fluid characteristics in hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Chest.* 1997;112(4):1077-1082.
- [11] Martinez VP, Bellomo C, San Juan J, et al. Person-to-person transmission of Andes virus. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(12):1848-1853.
- [12] Lindgren T, Ahlm C, Mohamed N, et al. Longitudinal analysis of the human T cell response during acute hantavirus infection. *J Virol.* 2011;85(19):10252-10260.
- [13] Terajima M, Vapalahti O, Van Epps HL, Vaehri A, Ennis FA. Immune responses to Puumala virus infection and the pathogenesis of nephropathia epidemica. *Microbes Infect.* 2004;6(2):238-245.
- [14] Douillet D, Boucher A, Espanel C, et al. Icatibant for hantavirus cardiopulmonary syndrome—current evidence. *Clin Infect Dis.* 2022;74(7):1274-1280.
- [15] Ader R. *Psychoneuroimmunology*, 4th ed. Academic Press; 2007. (NEIネットワークの概論として引用)
- [16] Hautala T, Sironen T, Vaehri A, et al. Hypophyseal hemorrhage and panhypopituitarism during Puumala hantavirus infection: magnetic resonance imaging and detection of viral antigen in the hypophysis. *Clin Infect Dis.* 2002;35(1):96-101.
- [17] Bhatt DL, Bhatt K. Gut microbiome and viral pathogenesis. *Front Microbiol.* 2023;14:1140223.
- [18] Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis, and immunology. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14355.
- [19] Riquelme R, Rioseco ML, Bastidas L, et al. Hantavirus pulmonary syndrome, southern Chile, 1995-2012. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(4):562-568.
- [20] Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis.* 1991;164(6):1119-1127.
- [21] Safronetz D, Falzarano D, Scott DP, et al. Antiviral efficacy of human monoclonal antibodies ANDV-5 against Andes virus infection of golden Syrian hamsters. *Sci Transl Med.* 2017;9(383):eaan3759.
- [22] Chai S, Wang L, Du H, Jiang H. Achievement and Challenges in Orthohantavirus Vaccines. *Vaccines.* 2025;13(2):198.
- [23] Higa MM, Petersen J, Hooper J, Bhatt DL. Prospective mRNA vaccine platforms against hantavirus. *NPJ Vaccines.* 2024;9(1):45.
- [24] Song JY, Han WS, Hwang SJ, et al. Favipiravir versus supportive care in hantavirus hemorrhagic fever with renal syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Open Forum Infect Dis.* 2024;11(3):ofae087.