

2022年サル痘ウイルス感染症の世界的大規模流行の背景と対策

The mechanism of and control measures for the 2022 global outbreak of human monkeypox

西條 政幸
Masayuki Saijo

札幌市保健福祉局・保健所 医療政策担当部長
Sapporo City Health Office, Director of the Medical Affairs Department

KEYWORD ▶

サル痘ウイルス

痘瘡ワクチン

動物由来ウイルス感染症

LC16m8

Modified vaccinia virus-Ankara

Mpox virus

はじめに

01

ヒトサル痘 (human monkeypox:hMPX)という疾患は、ヒトにおけるサル痘ウイルス (Monkeypox virus:MPXV)による感染症のことである¹⁻³⁾。MPXVは痘瘡ウイルスと同様ポックスウイルス科オルソポックス属に分類される。痘瘡(天然痘)患者では水疱性・膿疱性皮膚病変が出現するが、hMPX患者においても同様の皮膚病変が出現する。これが、hMPXが痘瘡様感染症とされている所以である。しかし、ヒトからヒトへの感染機序、流行のあり方などの特徴は痘瘡のそれらと全く異なる。痘瘡ウイルスの宿主はヒトであるが、MPXVの宿主はアフリカ西部や中央部に生息する齧歯類と考えられている⁴⁾。

hMPXは1970年代にアフリカ(コンゴ民主共和国や西アフリカのいくつかの国々)で初めて確認された¹⁻³⁾。その後hMPX流行がコンゴ民主共和国で散発的に発生し、近年ナイジェリアでも増加している⁵⁾。1977年のエチオピアにおける痘瘡患者発生を最後に発生はなく、世界保健機関(World Health Organization: WHO)が1980年に痘瘡が根絶されたと宣言した。痘瘡ワクチン接種プログラムは国際的に中止され、痘瘡ワクチンを受けていない世代が増加している。それに呼応するかのようにアフリカ中央部や西部でhMPXの流行頻度や患者数が増加傾向にある。

過去、hMPX流行が非流行地で発生したことがある。それは2003年ペット用にガーナから米国に輸出された齧歯類が感染源となった流行である⁶⁾。その流行では疑い例を含めて70名超の患者が確認された。この米国の事例は非流行地における初めて流行であった。

2022年5月から欧州でhMPXが流行し始め、その流行は世界規模に広がり、患者数は半年で8万人を超えた。この世界規模のhMPX流行について、その特徴、流行の背景、流行対策のあり方について解説したい。hMPXの予防やその流行対策には痘瘡ワ

クチンが有効である。hMPXに対する抗ウイルス薬の開発やワクチンの開発状況についても解説を加えたい。

ヒトにおけるサル痘ウイルス感染症

02

痘瘡と呼ばれるポックスウイルス科オルソポックスウイルス属に分類される痘瘡ウイルスによる全身感染症がある。潜伏期間はおおよそ12日(7日~16日)で、2日~4日間の発熱、全身倦怠感などの前駆症状に引き続き、発疹、水疱、膿疱、加齢の順に経過する皮膚症状が現れる(図1A)。水疱性・膿疱性皮膚病変が顔、四肢、体幹の順に出現するのが特徴のひとつで、軽いものから重症なものまで、病型はさまざまである。また、その致死率は約30%である。

1950年代にポリオに対する生ワクチンの製造に、カニクイザルの腎臓初代細胞が用いられていた。そのため多くの研究機関やワクチン製造機関ではアフリカミドリサルなどの霊長類が飼育されていた。デンマーク・コペンハーゲンの国立血清学研究所で飼育されていた霊長類が痘瘡様皮膚症状を呈し(図1C)、その個体から分離された病原体が、痘瘡ウイルスと同様にポックスウイルス科オルソポックスウイルス属に分類されるウイルスであった⁷⁾。その病原体はMPXV、そのサルにおける疾患はサル痘 (Monkeypox:MPX)と命名された。

1970年にコンゴ民主共和国(旧ザイール)において、痘瘡ワクチン未接種の小児に痘瘡患者によく認められる皮膚症状に類似する症状を呈する痘瘡様患者が確認された(図1B)¹⁻³⁾。その患者から分離されたウイルスは痘瘡ウイルスではなく、MPXVであった。これが、hMPX罹患が確認された初めての患者である。西アフリカのいくつかの国々でも同様の事例が確認された²⁾。



図1 痘瘡(A)、ヒトサル痘(B)、サル痘(C)の皮膚病変
 痘瘡患者の皮膚病変(A)とヒトサル痘患者の皮膚病変(B)は、それぞれ倉田毅博士(元国立感染症研究所長)とJean-Jacques Muyembe Tamfum博士(Institut National de Recherche Biomédicale, Kinshasa, DRC)から提供を受けた。カニクイザルにおけるサル痘に関連する皮膚症状の写真(C)は、筆者が国立感染症研究所で行った感染実験時に得られたものである。

病原体

03

MPXという病名からはサル(霊長類)を宿主とするウイルスのように思われがちであるが、そうではなくその宿主は中央～西アフリカに分布するジリスなどの齧歯類である。

MPXVには、西アフリカ系統とコンゴ盆地系統の2種類の遺伝子型が存在する^{8, 9)}。コンゴ民主共和国やガボンで流行しているhMPXの原因ウイルスはコンゴ盆地系統MPXVであり、ナイジェリアやシエラレオネを含む西アフリカで発生しているhMPXの原因ウイルスは西アフリカ系統のMPXVである。コンゴ盆地系統MPXVの病原性は、西アフリカ系統MPXVのそれに比較すると高く、コンゴ民主共和国でのhMPXの致死率は約1.5%であったとする報告がある¹⁰⁾。一方、西アフリカ系統MPXVによるhMPX患者の症状は比較的軽く、致死率は相対的にとても低いとされている。筆者らによる霊長類(カニクイザル)を用いた、両系統のMPXVの病原性を比較する研究では、コンゴ盆地型系統MPXVの病原性、in vivoにおける増殖性は西アフリカ系統MPXVのそれらより高く、その違いは消化器系臓器などの内臓臓器でのウイルスの増殖性と病変の程度の違いによることが示唆されている⁹⁾。

疫学

04

1960年代にWHOが中心となって行われた、痘瘡ワクチン接種政策に基づいた痘瘡根絶活動の結果、1977年に確認されたソマリアでの最後の痘瘡患者をもって、1980年に痘瘡が根絶されたことがWHOにより宣言された。後述するが、痘瘡ワクチンはMPXV感染症にも有効である¹¹⁻¹³⁾。痘瘡の根絶により、痘瘡ワクチン接種プログラムが完全に中止された。それから日を経つにつれhMPX患者数が増加し、また、散発的流行発生頻度も高くなりつつある。

hMPX患者の発生地域はMPXVの宿主が生息する中央～西ア

フリカの熱帯雨林地域に限られていた。hMPX患者報告数がアフリカで、特にコンゴ民主共和国で増加し、2017年以降ではナイジェリアでも増加している。

hMPX流行がhMPX非流行地で発生したことがある。それは2003年5月から6月にかけての米国での流行である⁶⁾。西アフリカからペット用に輸入された齧歯類が感染源であったと考えられている。2003年4月、テキサス州のあるブリーダーがガーナのアクラ市から齧歯類(Gambian Giant ratやAfrican dormiceなど)を輸入し、この齧歯類から輸入業者が飼育していたプレーリードッグがMPXVに感染し、プレーリードッグのコロニーでMPXV感染症が蔓延した。そして、MPXVに感染したプレーリードッグがMPXV感染症を発症する前に、州をまたがる複数の動物ショップに搬送され、そこで呼吸器症状などを呈した個体に接触した人々が、MPXVに感染してhMPXを発症したのである。疑い例を含めて70名を超える患者が報告されている。この時の流行は西アフリカ系統MPXVによるものであった。この流行では死亡例はなく、ヒトからヒトへの感染事例の報告もなかった。これにより、hMPX非流行地での大きな流行が、MPXVを保有する動物の移動が原因で起こりえることが初めて確認された。

2022年に歴史上初めて世界的規模のhMPX流行が始まった。2022年5月に欧州の人々の間でhMPXが流行していることが確認され、欧州だけでなく、米国を含むアメリカ大陸諸国、世界各地域でhMPX患者が確認され始めた。米国Center for Disease Control(US CDC)の報告によると、2022年12月28日の時点で、世界全体で83,539人のhMPX患者が報告されている¹⁴⁾。米国だけで2万9000人超の患者が(図2)、欧州では2022年12月20日の時点で約2万6000人の患者が報告されている。多くの患者は欧州と米州諸国で発生している(図3)¹⁵⁾。

臨床症状

05

潜伏期間は7日～21日で、発熱、リンパ節腫脹、咽頭痛や咳嗽などの呼吸器症状、発疹が出現する。鑑別疾患としては水痘や性器

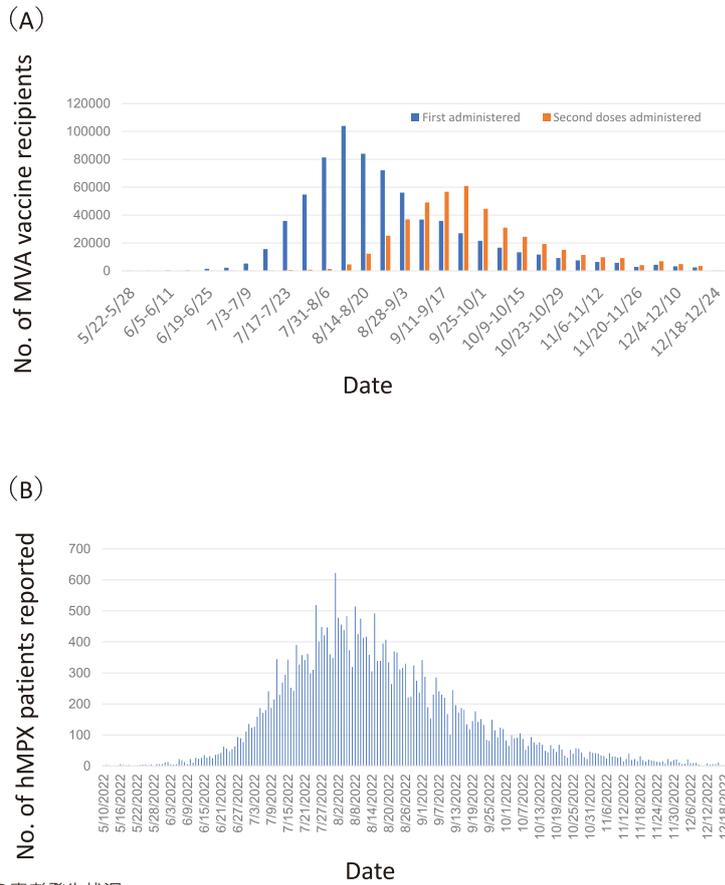


図2 米国での患者発生状況
 (A) 米国におけるMVAワクチン接種者数の推移²⁷⁾
 (B) 2022年hMPX患者の発生状況(日毎の新規患者報告数)²⁸⁾
 (A)および(B)の図は、米国CDCが発表した日毎のワクチン接種者数と患者報告数(週毎)に基づき、筆者が作成した。

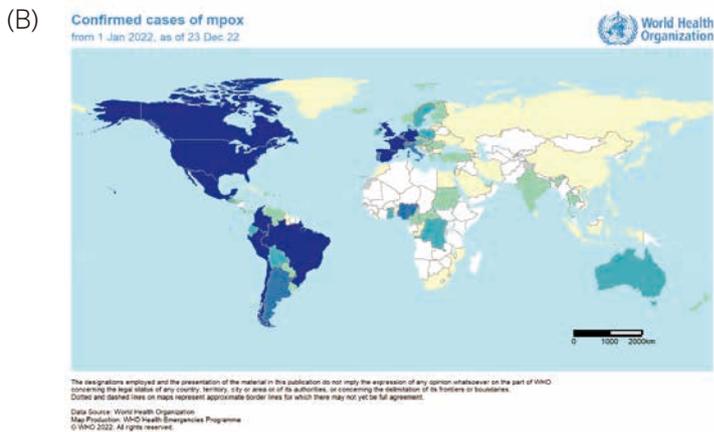
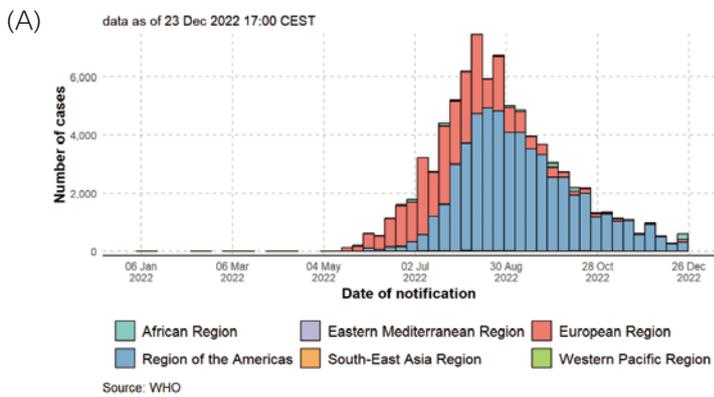


図3 全世界での患者発生状況²⁹⁾ (A) 週毎の患者報告数 (B) 各国における患者発生状況

ヘルペスなどの水疱性病変を呈する疾患が挙げられる。痘瘡は既に根絶されている疾患ではあるが、痘瘡も鑑別疾患に挙げられるべきであり、また、欧州で散発的に発生している牛痘ウイルス感染症も鑑別疾患として重要である¹⁶⁾。痘瘡患者にはあまり認められないリンパ節腫脹が約90%のhMPX患者に認められる。

通常、水疱・膿疱性病変は体の末梢領域から出現し、続いて中心部(体幹部)にかけて出現する。しかし、2022年5月からの大規模流行では、下記に説明するように、男性間の性的濃厚接触を通じた感染経路でMPXV感染が広がっていることもあり、生殖器や肛門周囲などの部位に病変が認められる患者が比較的多い。また、比較的病原性の低い西アフリカ系統MPXVによることから、膿疱性病変が数個認められるだけという軽症の患者も多いと報告されている¹⁷⁾。

あった。MPXVがMSMコミュニティの中に入り込み、そのコミュニティで広がったのである。これらの人々では、性的パートナーがMSMではない人々と比較して相対的に多いこと、性感染症と同じ機序でヒトからヒトにMPXVが伝播していることが、地理的にも、また、流行規模の上でも大規模な流行になった理由と考えられる。基本的にMPXVのヒトからヒトへの感染は、直接的接触感染以外にない。性的接触は、人と人との接触のあり方としては最も濃厚な接触のひとつと言える。そのような理由に加えて、今回のhMPX流行が西アフリカ系統MPXVだったことにより、症状が比較的軽いことから感染の事実が気がつかず性的接触を持つ機会が多かったことも理由のひとつと考えられる。これらの理由で2022年のhMPX流行が世界規模になったと考えられる。

診断

06

診断は皮膚病変や血液などの検体からMPXV(感染性MPXV、MPXV遺伝子、MPXV抗原)を検出することによる。具体的には、感染性のあるMPXVを細胞培養法で分離同定すること、MPXV遺伝子を定量的リアルタイムPCR法やコンベンショナルPCR法で検出することによる¹⁸⁾。また、急性期と回復期におけるMPXVに対する抗体価の有意な上昇を確認することで診断することもできる。ただし、MPXVに対する抗体は、中和抗体であってもワクチニアウイルス(痘瘡ワクチン)、牛痘ウイルス、痘瘡ウイルスなどのオルソポックスウイルスに交差反応を示すことから、血清学的診断は特徴的臨床症状と疫学的情報に基づく必要がある。

日本国内において、hMPXのウイルス学的検査は各都道府県や政令指定都市の衛生研究所で実施できる体制が整備されている。また、国立感染症研究所においても検査が実施できる体制が整備されている¹⁹⁾。検査が必要な場合には最寄りの保健所に相談するとよい。

2022年hMPXの世界的大規模流行の背景

07

2022年の世界的hMPX流行が発生するまでは、流行地で家族間や患者から医療提供者へのヒトからヒトへの感染事例が報告されていたものの、散発的な流行で収まっていた²⁰⁾。

例外は、上記の2003年4月から5月にかけて米国でマルチステートに、つまり、州をまたがって発生したhMPX流行である⁶⁾。それ以降、hMPX非流行地でhMPX流行が発生したことはなかったが、2022年5月より欧州から世界規模の流行が発生したのである。

2022年のhMPX流行が地域的・規模的に世界的かつ大規模な拡がりとなったのは、これまでに確認されたことのなかったヒトからヒトへの感染機序による。患者の95%以上が男性患者であり、患者のほとんどはMen who have sex with men (MSM)で

対策

08

1. 痘瘡ワクチン

hMPXVには痘瘡ワクチンが有効である¹¹⁻¹³⁾。痘瘡根絶活動や痘瘡予防のために1970年代まで用いられていた痘瘡ワクチンは、当該痘瘡ワクチン株のワクチニアウイルスを人工的に牛の皮膚で増殖させ、それをもとに製造されたいわゆる第I世代の痘瘡ワクチンである。第I世代痘瘡ワクチンは確かに痘瘡予防に有効である一方で、重篤な副反応を比較的高い頻度で引き起こすワクチンでもある。痘瘡が根絶されている今日では、第I世代痘瘡ワクチンを痘瘡流行に備えて備蓄することや実際にヒトに接種することは倫理的に難しい。

痘瘡に有効で、より安全な痘瘡ワクチン(第III世代痘瘡ワクチン)開発が継続されていた。現在、世界に第III世代の痘瘡ワクチンは2つ存在する。その一つがmodified vaccinia virus-Ankara (MVA)であり、もう一つがLC16m8である¹¹⁻¹³⁾。MVAとLC16m8は、それぞれ第I世代の痘瘡ワクチン株であるワクチニアウイルスAnkara株とLister株をもとに開発された。

MVAは、ワクチニアウイルス-Ankara株をニワトリの線維芽細胞で500回以上継代(細胞を新たに準備して増殖を繰り返すこと)して得られたウイルスである。MVAはニワトリ線維芽細胞では増殖性を示すが、他の細胞ではほとんど増殖性が認められない、いわゆる強い細胞選択性という特徴を有する痘瘡ワクチンである。ヒトにMVAを接種しても(感染させても)、MVA自体はほとんど増殖性を示さないことから副反応を誘発するリスクは低い。免疫誘導能も比較的低いことから、ワクチンの効果を十分に発揮させるためには2回の接種が必要とされている。一方、LC16m8は、故・橋爪壮博士により開発された痘瘡ワクチンである。痘瘡ワクチンLister株(ワクチニアウイルス)を30℃という増殖に不利な低温条件で、かつ、ウサギ腎臓初代細胞において増殖と選択(継代)を繰り返すことで得られたワクチンである²¹⁾。ウサギ腎臓由来細胞で高い増殖性を示し、さらに痘瘡ワクチンLister株が高い増殖性を示す高温条件(41℃)では増殖性を示さない。つまり、細胞選択性と温度感受性を示す痘瘡ワクチンである。日

本では痘瘡が根絶された現在においても、痘瘡ウイルスが用いられるバイオテロに備えてLC16m8が生産・備蓄されている。MVAもLC16m8も、開発された当時、既に痘瘡がほぼ根絶されていたことから、痘瘡に対する発症予防の有効性は評価されていなかった。カニクイザルなどの霊長類を用い、痘瘡ウイルスの代わりにMPXVを用いて、霊長類におけるMPXの発症予防効果が調べられている^{11, 13}。筆者らの研究では、LC16m8に霊長類におけるMPXの発症予防効果、接種3日以内の免疫誘導効果が認められることが確認されている²²。さらに曝露後接種であってもMPXの軽症化が示唆されている。欧米などではMVAが、日本ではLC16m8が、MPX対策のためのワクチンとして緊急認可されている。

hMPX流行をできるだけ小さくし、一人でも患者数を少なくするには、濃厚接触者がウイルスに曝露されたと考えられる時点からできるだけ早期にワクチン(MVAやLC16m8)接種を受けられるようにすること、リスクのある人々がこれらのワクチンをあらかじめ受けられるようにすることが必要である。実際に、米国や欧州ではMVAを希望すれば接種を受けることができるシステムが整備され、米国だけでも100万人以上の人々がMVAワクチン接種を少なくとも1度は受けている(図2A)。

hMPX患者数は米国や欧州において着実に減少している(図2B)。適切なワクチン接種政策と広報活動により、hMPX流行の排除(elimination)は可能と考えられる。ただし、MPXVは動物由来ウイルスであることから、これからもアフリカの一部では患者は発生し続けるため、根絶(eradication)は不可能である。

2. 抗ウイルス薬開発

米国では、痘瘡ウイルスが用いられるバイオテロリズムに備えて痘瘡ウイルスに対する抗ウイルス薬の開発がなされてきた。Tecovirimat(ST-246)(SIGA Technologies)が痘瘡ウイルスを含むオルソポックスウイルスの増殖を抑制し、MPXVに対しても同様の効果が認められることが明らかにされている²³。Tecovirimatはウイルスタンパク質p37の活性を阻害する²⁴。p37はオルソポックスウイルスに共通して保存されている膜タンパク質である。オルソポックスウイルス粒子にはintracellular mature virion(IMV)、intracellular enveloped virion(IEV)、extracellular enveloped virion(EEV)の3つのステージがあり、p37膜タンパク質はEEV関連膜タンパク質のひとつである。EEVは病原性の発現に重要なステージのウイルス粒子であり、Tecovirimatはp37膜タンパク質の活性を阻害することにより抗ウイルス活性や治療効果を発揮する^{25, 26}。霊長類やプレーリードッグを用いたMPXV感染モデルでその有効性が報告されている。筆者らの霊長類を用いたMPXの病態に関する研究では、MPXVを霊長類に接種して発症する頃には既にウイルス血症レベルは高いレベルに到達している。Tecovirimatの治療効果を発揮させるには、発症後より早期に投与すること、濃厚接触者に対しては発症前からの投与も考慮されるべきである。

hMPX感染症においては、基本的にヒトからヒトへの伝播は接触感染経路による。ヒトからヒトへの感染はこれまでも報告されていたものの、家族間や患者と医療提供者の間でのことであった。今回の大規模流行は、西アフリカ系統のMPXVがMSMのコミュニティの人々の中に入り込んだことによる。しかし、hMPXの世界的大規模流行はMSMのコミュニティの方々だけの問題ではなく、MSMの方々を含む社会全体の問題として受け入れられるべき出来事である。MSMの方々がMPXVに感染するリスクが高いからといって、社会からリスクの高い人々として危険視されたり、社会から排除されたりすることはあってはならない。

コンゴ民主共和国や西アフリカではhMPXの散発的流行が発生し続けている。痘瘡ワクチン接種プログラムが中止されてから、日が経つ毎にその頻度が高まっている。コンゴ民主共和国での流行は、病原性が高いコンゴ盆地系統のMPXVによる流行であり、hMPXにより死亡している患者がいる。今、世界的にはMVAやLC16m8のようなhMPXに有効で安全なワクチンがある。これらのワクチンを用いたhMPX流行地でのワクチン接種プログラムを導入することが望ましい。そうすることにより、流行地でのhMPX流行の頻度が低減され、死亡する患者も減少する。それは輸入感染事例を源とした非流行地でのhMPX流行の発生リスクを低減させることにも繋がる。hMPX流行地で第Ⅲ世代痘瘡ワクチン接種が広く行われるようになることを期待している。また、非流行地においてもhMPX流行の状況を注視し、感染リスクが高いと考える方々が希望すれば、必要に応じて安全で有効な痘瘡ワクチンを受けられるような制度を整備することが期待される。

謝辞

本稿で発表した一部のデータは、国立感染症研究所ウイルス第一部、動物管理室、感染病理部のスタッフと共同で行った研究成果である。また、それらの研究の多くは、厚生労働省から研究費支援(厚生労働科学研究補助金)を受けてなされたものである。

追記

WHOは、2022年11月28日にMPX(サル痘)とMPXV(サル痘ウイルス)を、それぞれMpox(M痘)とMpox virus(M痘ウイルス)に変更することを発表した。しかし、本稿では病名とウイルス名については、従来のMPXとMPXVを用いた。

参考文献

1. I. D. Ladnyj, P. Ziegler, E. Kima, et al. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bull. World Health Organ.* 1972, 46, 5, 593-597.
2. B. Lourie, P. G. Bingham, K. L. Herrmann, et al. Human infection with monkeypox virus: laboratory investigation of six cases in West Africa. *Bull. World Health Organ.* 1972, 46, 5, 633-639.
3. S. S. Marennikova, E. M. Šeluhina, G. R. Macevič, et al. Isolation and properties of the causal agent of a new variola-like disease (monkeypox) in man. *Bull. World Health Organ.* 1972, 46, 5, 599-611.
4. L. Khodakevich, Z. Ježek, D. Messinger, et al. Monkeypox virus: ecology and public health significance. *Bull. World Health Organ.* 1988, 66, 6, 747-752.
5. D. Ogoina, M. Iroezindu. C. Ihekweazu, et al. Clinical Course and Outcome of Human Monkeypox in Nigeria. *Clin. Infect. Dis.* 2020, 71, 8, e210-e214.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Update: multistate outbreak of monkeypox--Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2003, 52, 27, 642-646.
7. P. von Magnus, E. K. Andersen, A. Birch-Andersen, et al. A Pox-like disease in cynomolgus monkeys. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1959, 46, 2, 156-176
8. A. M. Likos, S. A. Sammons, I. K. Damon, et al. A tale of two clades: monkeypox viruses. *J. Gen. Virol.* 2005, 86, 10, 2661-2672.
9. M. Saijo, T. Mizutani, S. Morikawa, et al. Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in non-human primates. *J. Gen. Virol.* 2009, 90, 9, 2266-2271.
10. B. M. Mandja, A. Brembilla, F. Mauny, et al. Temporal and spatial dynamics of monkeypox in Democratic Republic of Congo, 2000-2015. *Ecohealth.* 2019, 16, 476-487.
11. P. L. Earl, J. L. Americo, B. Moss, et al. Immunogenicity of a highly attenuated MVA smallpox vaccine and protection against monkeypox. *Nature.* 2004, 428, 182-185.
12. M. Saijo, T. Mizutani, S. Morikawa, et al. LC16m8, a Highly Attenuated Vaccinia Virus Vaccine Lacking Expression of the Membrane Protein B5R, Protects Monkeys from Monkeypox. *J. Virol.* 2006, 80, 11, 5179-5188.
13. I. Iizuka, Y. Ami, M. Saijo, et al. A Single Vaccination of Nonhuman Primates with Highly Attenuated Smallpox Vaccine, LC16m8, Provides Long-term Protection against Monkeypox. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2017, 70, 4, 408-415.
14. CDC, 2022 Global Map & Case Count, <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html> (参照 2023-01-02)
15. ECDC, Mpox (formerly named monkeypox) situation update, <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/monkeypox-situation-update> (参照 2023-01-02)
16. A. Nitsche and G. Pauli. Sporadic human cases of cowpox in Germany. *Euro Surveill.* 2007, 12, 4, E070419.3.
17. R. Patrocinio-Jesus and F. Peruzzi. Monkeypox Genital Lesions. *N. Engl. J. Med.* 2022, 387, 1, 66.
18. M. Saijo, T. Mizutani, S. Morikawa, et al. Diagnosis and Assessment of Monkeypox Virus (MPXV) Infection by Quantitative PCR Assay: Differentiation of Congo Basin and West African MPXV Strains. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2008, 61, 140-142.
19. 国立感染症研究所, 病原体検出マニュアル サル痘ウイルス (第2版 令和4年8月), <https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/monkeypox20220805.pdf> (参照 2023-01-02)
20. L. D. Nolen, L. Osadebe, M. G. Reynolds, et al. Extended Human-to-Human Transmission during a Monkeypox Outbreak in the Democratic Republic of the Congo. *Emerg. Infect. Dis.* 2016, 22, 6, 1014-1021.
21. M. Sugimoto, A. Yasuda, S. Hashizume, et al. Gene Structures of Low-Neurovirulent Vaccinia Virus LC16m0, LC16m8, and Their Lister Original (LO) Strains. *Microbiol. Immunol.* 1985, 29, 5, 421-428.
22. M. Saijo, Y. Ami, Y. Suzuki, et al. Post- and pre-exposure vaccination with a highly attenuated smallpox vaccine, LC16m8, and efficacy in protection of nonhuman primates from lethal monkeypox. in 4th Vaccine and ISV Annual Global Congress, Elsevier, Vienna, Austria. 2010.
23. G. Yang, D. C. Pevear, R. Jordan, et al. An Orally Bioavailable Antipoxvirus Compound (ST-246) Inhibits Extracellular Virus Formation and Protects Mice from Lethal Orthopoxvirus Challenge. *J. Virol.* 2005, 79, 20, 13139-13149.
24. R. Jordan, J. M. Leeds, D. E. Hraby, et al. Development of ST-246® for Treatment of Poxvirus Infections. *Viruses.* 2010, 2, 11, 2409-2435.
25. S. K. Smith, J. Self, I. K. Damon, et al. Effective Antiviral Treatment of Systemic Orthopoxvirus Disease: ST-246 Treatment of Prairie Dogs Infected with Monkeypox Virus. *J. Virol.* 2011, 85, 17, 9176-9187.
26. J. Huggins, A. Goff, D. Hraby, et al. Nonhuman Primates Are Protected from Smallpox Virus or Monkeypox Virus Challenges by the Antiviral Drug ST-246. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009, 53, 6, 2620-2625.
27. CDC, Vaccine Administration & Effectiveness, <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/vaccine-admin.html> (参照 2023-01-02)
28. CDC, 2022 U.S. Map & Case Count, <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/us-map.html> (参照 2023-01-02)
29. WHO, 2022-23 Mpox (Monkeypox) Outbreak:Global Trends, https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/#section-fns2 (参照 2022-12-28)