

話題の感染症

蚊媒介ウイルス感染症 ～現状と対策～

Mosquito-borne viral diseases –current status and control–

たか さき とも ひこ
高 崎 智 彦

Tomohiko TAKASAKI

はじめに

ヒトスジシマカやネッタイシマカといったヤブカ属の蚊が媒介するウイルス感染症が、近年世界的に流行している。本稿ではヒトスジシマカが媒介するウイルス感染症を中心に現状と対策をまとめてみたい。2014年夏、69年ぶりにデング熱が東京を中心に国内流行した。日本にはネッタイシマカが生息していないためヒトスジシマカによって流行が発生したと結論された。ヒトスジシマカが媒介するデング熱以外のウイルス感染症として、チクングニア熱、ジカウイルス感染症(ジカ熱)がある。デング熱は世界的に流行が継続しているが、チクングニア熱、ジカウイルス感染症流行は大きな流行を起こしては鎮静化し、数年のうちにまた異なる地域で流行が発生する状況を繰り返している。

I. ヒトスジシマカが媒介するウイルス感染症

デングウイルス、ジカウイルス、チクングニアウイルスの媒介蚊は、ヒトスジシマカとネッタイシマカである。ネッタイシマカは黄熱ウイルスの都市型流行における媒介蚊として有名であるが、実験的にはヒトスジシマカも黄熱ウイルスの媒介能を有する。

1. デング熱

デング熱は、世界的には熱帯および亜熱帯地域で流行している。過去50年間でデング熱の発生率はかつてないほど上昇し、発生頻度と規模が増加しており、約25億人がデング熱流行地で生活している。

最近の推計では、年間約3億9千万人が感染し一億人弱が発症しているとされている¹⁾。デング熱は非致死性の発熱発疹性疾患で、デングウイルスには4つの血清型があり、いずれの血清型ウイルス感染によっても同様な病態を示す。デングウイルスに感染しても50～80%は不顕性感染である。そのうち2%弱から4%が重症デング熱を示す。重症デング熱の代表的病態は、デング出血熱(Dengue Hemorrhagic Fever)、デングショック症候群(Dengue Shock Syndrome)で、出血傾向、血漿漏出および循環障害が出現する²⁾(図1)。感染した同じ血清型のウイルスに対しては長期間の感染防御能を示すが、デングウイルスの4血清型間の交差防御能は強くない。そのため感染後数ヶ月は異なる血清型のウイルスに対しても感染防御能を示すが、その後は異なる血清型のウイルスには再び感染しうる。デング熱は2度目の感染(Secondary infection)の際に重症化する可能性が高まる。3度目(Tertiary)、4度目(Quaternary)の感染は交差感染防御能が強くなるため、重症化より感染しないあるいは不顕性感染となることが多い(図2)。

デング熱は通常3～7日(最大期間2～15日)の

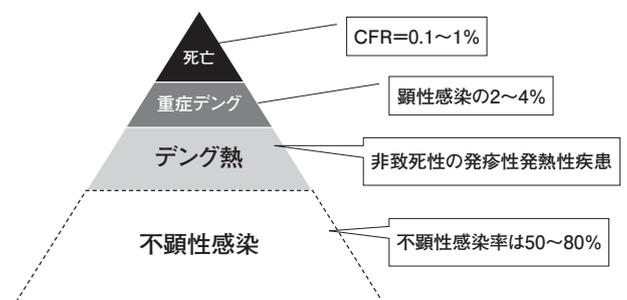


図1 デング熱・重症デングの臨床像

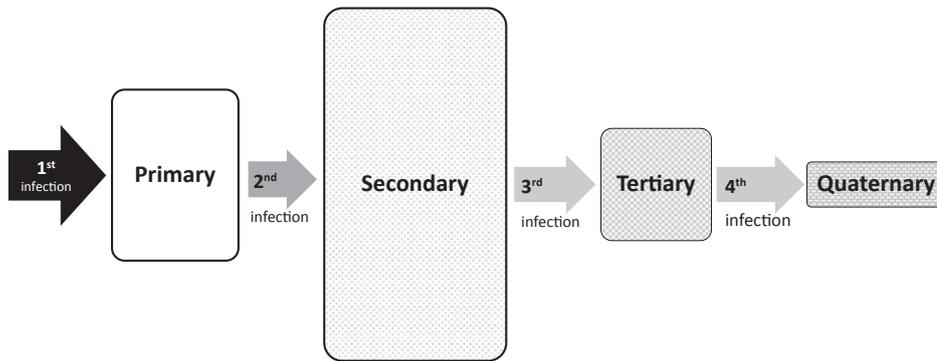


図 2

デングウイルスは4つの血清型が存在し、その交差感染防御能は強くないため異なる血清型のウイルスに再感染することがある。3度目、4度目の感染は交差感染防御能が強くなるため感染しないあるいは不顕性感染となることが多い。2度目の感染の際に重症化する可能性が高まる。初感染でも重症化する症例もある。
□の大きさは重症化リスクと感染の可能性を加味したものである。

潜伏期間の後、突然の高熱で発症する。臨床症状は、発熱、発疹、関節痛・筋肉痛である。解熱傾向を示す頃に体幹から四肢に広がる発疹をきたす。しかし、半数弱の症例では発疹をきたさない場合もある。下痢や嘔吐などの消化器症状や肝機能障害を伴う場合もあるが、上気道症状を伴うことは稀である。

2. ジカウイルス感染症

ジカウイルス感染症の潜伏期間は2～12日で、発疹、発熱、関節痛、結膜充血、結膜炎といったデング熱と類似するものであるが、発疹が掻痒感を伴うことが多い、あるいは結膜充血、結膜炎をきたす場合が多いが臨床的に鑑別は難しい。しかし、症状は軽くデング熱やチクングニア熱と比較して軽症で、重病感がないことが多い。多くは投薬しなくとも自然治癒する。ジカウイルス感染の問題点は、ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome) の発症と妊婦が感染した場合の胎児への影響である。ジカウイルスに感染した妊婦より出生した新生児では、小頭症、先天性関節拘縮、先天性内反足、網膜異常等の先天性異常をきたすことがある。先天性ジカ症候群の新生児では脳組織、血液中においてまた母親がジカウイルスに感染し、小頭症をきたした胎児では胎盤、羊水、脳組織においてウイルスの存在が確認されている^{3~5)}。母親が妊娠期間中にジカウイルス感染症の症状を示していない場合でも、胎児に先天性異常を認めることがある。また、四肢を中心に麻痺を起こすギラン・バレー症候群とジカウイ

ルス感染の関連性も報告されている⁶⁾。

3. チクングニア熱

チクングニア熱が報告されたのは、1953年タンザニアでの流行であった⁷⁾。その後、アフリカで風土病的な小流行を起こしていたが、2005年インド洋島嶼国からインドで大きな流行が発生した⁸⁾。インドでの流行では、インドからイタリアへの渡航者が発端となって175人の患者が報告される流行が発生した⁹⁾。潜伏期間は2～12日間(多くは3～7日)で、突然の高熱と強い倦怠感で発症し、発熱後すぐに強い関節痛、筋肉痛が出現する。関節は腫脹を伴い関節炎を起こすことも多く、関節痛は対称性に複数の末梢関節を含むことが多い。その他、頭痛、丘疹性紅斑などの皮疹、リンパ節腫脹、結膜炎やぶどう膜炎などの眼症状をきたすこともある。

Ⅱ. ヒトスジシマカ

ヒトスジシマカは昼間吸血性で人吸血嗜好が強い。早朝や午後の日差しが和らぐ頃から日没にかけて刺されることが多い。わが国における分布は近年北進しており、2017年時点では北限は青森県である。これは温暖化の影響によるところが大きく、ヒトスジシマカの定着地域と年平均気温が11℃以上の地域がよく相関することが分かっている¹⁰⁾。発生水域は、樹洞、竹切り株、手水鉢、お墓の花立、雨水桝、水瓶、ペットボトルや空き缶、古タイヤなど

である。越冬ステージは卵である。ヒトスジシマカの飛翔距離は50～100m程度であり、北限の拡大は飛翔によるものではなく乾燥に強い卵が、古タイヤや植木鉢の受け皿などに付着して移動し、再び水をを得て孵化することで生息域を拡大している。世界的にもヒトスジシマカの生息域は拡大している。アジアから欧米に輸出された古タイヤに付いていた卵が、輸出先で水を得ると孵化して成虫になる。実際に北米の東部を中心にヒトスジシマカの分布域は拡大し、ヨーロッパでもイタリアのほぼ全域およびスペイン、フランスなどの地中海沿岸地域に定着している。

ヒトスジシマカを日本国内から駆逐すれば、これらの感染症が国内発生する可能性がなくなるかという点、蚊のウイルス媒介能はそれほど単純ではない。たとえばデングウイルスに感受性のある蚊はヒトスジシマカだけではない。日本に生息するセスジヤブカ、ヤマダシマカ、ミスジシマカ、ダウンシマカ、リバースシマカなども感受性がある¹¹⁾。したがって、効率の良い媒介蚊種がいなくなれば、ウイルスの方が感受性のある別種の蚊でより増殖しやすく変異することが考えられる。

Ⅲ. ネットアイシマカの国内定着の可能性

デング熱輸入症例の増加だけでなく近年、航空機を輸送手段としたネットアイシマカの侵入事例が増加する傾向にある。ネットアイシマカ (*Aedes (Stegomyia) aegypti*) の捕集はここ数年に成田国際空港(2012～2015年)¹²⁾、東京国際空港(2013年)であり、2016年および2017年には中部国際空港(貨物取り扱い地域)でネットアイシマカの孵化が発見された。いずれの事例も媒介動物の一時的な生息で年を越す定着は確認されていない。しかし、ネットアイシマカが空港ビル内や駅の地下構内に侵入した場合、条件により越冬に成功する可能性が指摘されており、国際空港の発着便数の増加が見込まれる中で今後も警戒が必要である。

Ⅳ. ワクチンの開発状況

蚊媒介性ウイルスに対し実用化されて長い歴史を有するワクチンとしては、日本脳炎ワクチン、黄熱

ワクチンがある。日本脳炎ワクチンは1954年マウス脳由来日本脳炎不活化ワクチンが開発され、日本脳炎流行制御に大きく貢献し、現在の細胞培養不活化ワクチンにつながっている。一方、黄熱ワクチンは1935年にMax Theiler博士により開発された。Asibiという黄熱患者から分離したAsibi株を、ニワトリやマウス胎児胚細胞などで継代し弱毒化したのが、黄熱ワクチン17D株である。蚊と同じく節足動物であるダニが媒介するダニ媒介性脳炎のワクチンも不活化ワクチンであり、ロシアやヨーロッパを中心に長年にわたり使用されている。ワクチンの実用化が成功しているこれらのウイルスはいずれも単一血清型である。

1. デングワクチンの現状

デングウイルスが日本脳炎ウイルスや黄熱ウイルスのように単一血清型のウイルスであれば、ワクチン開発はそれほど難しいことではない。デングウイルスは4種の血清型(1～4型)があり、相互の感染防御免疫がそれほど強くないことがワクチン開発を困難にしている。またデング熱流行地域の経済状況を踏まえるとより安価な生ワクチンが望まれることから、デングワクチン開発の主流は弱毒生ワクチンに向かった。デング熱の流行地は、複数の血清型が同時に流行することもあり、疫学的にデングウイルス再感染患者は、重症型デング熱の発症リスクが初感染者より比較的に高い。このことから、単価ワクチンでは感染増強の可能性が懸念される。そのため、ワクチン接種によりすべての4種血清型ウイルスに対して有効な感染防御免疫を誘導しなければならない。そのためにはワクチンの有効性を評価するための正しい免疫学的指標を何にするかという問題と、理想的なデングウイルス感染動物モデルがなかったことは大きな障害となってきた。動物モデルに関しては、ワクチンの評価に免疫機能を改変した動物は適切ではなく、自然な免疫を有する動物として新世界ザルであるマーモセットがデングウイルスに対して高い感受性を有することが明らかになっている¹³⁾。

デングワクチンに関してWHOは2016年に黄熱弱毒生ワクチン17D株の構造遺伝子prM+Eをデングウイルス1～4型の構造遺伝子に組み替えた4価のキメラワクチンであるDengvaxia[®]を中心とし

たポジションペーパーを公表した。その内容は流行地域で9歳以上を対象に当該ワクチンの接種を勧奨するものである。しかし、流行地では乳幼児期にデング熱に罹患することが多く9歳以上の接種プログラムでは、デング熱流行そのものを制御することは難しい。その後メキシコをはじめ20ヶ国でこのワクチンは承認された。しかし、2017年11月にはデング熱罹患の既往のないワクチン接種者群の入院率が、被接種者群と比較して有意に高いという市販後調査結果が報告され、本ワクチンの流行地域における積極的な普及は事実上困難となった。2018年10月にはデングワクチンのポジションペーパーが改訂され、Dengvaxia[®]は既感染者を対象に接種することを推奨している¹⁴⁾。しかし、既感染を判別できる迅速キットがない現状で“既感染者を対象に”することは容易ではない。Dengvaxia[®]以外に現在、実用化に向けて開発が進行しているデングワクチンとしては、デングウイルス2型弱毒生ワクチン候補株をベースにして遺伝子組み換え技術を用いた弱毒キメラワクチン、不活化ワクチン、DNAワクチン、サブユニットワクチン、抗原搭載VLP (Virus-Like Particle) ワクチンなどである。WHOのワクチンパイプラインサイトではデングワクチンだけでなく様々な開発中のワクチンとその状況が参照できる。(https://docs.google.com/spreadsheets/d/19otvINcayJURCMg76xWO4KvuyedYbMZDcXqbyJGdcZM/pubhtml#)

2. チクングニアウイルス、ジカウイルスワクチンの開発

チクングニアウイルスに対するワクチンで臨床試験を実施した候補ワクチンは、米国陸軍感染症医学研究所が開発した弱毒生ワクチン(TSI-GSD-218)が第二相試験で接種後一過性の関節痛が発生し、第三相試験には入れなかった。インド洋諸国におけるチクングニア熱流行後には、ウイルスの非構造タンパクと構造タンパクの遺伝子配列の間にIRES (internal ribosome entry site) 配列を挿入した組み換えウイルスが候補ワクチンとして開発され第一相試験が実施された。ジカワクチンの開発も進んでおり、WHOのワクチンパイプラインに登録されている候補ワクチンは16にのぼるが、第二相試験に入っているのは一つである。候補ワクチンのプラットフォー

ムは、不活化ワクチン、レコンビナントワクチン、DNAワクチン、ペプチドワクチン、mRNAワクチンである。チクングニアウイルスもジカウイルスも単一血清型のウイルスであり、4つの血清型のあるデングウイルスと比較すると候補ワクチンの開発はそれほど困難ではない。現にジカワクチンは日本のワクチンメーカーにより、千葉県衛生研究所の分離株¹⁵⁾を用いて細胞培養不活化日本脳炎ワクチンの製造プラットフォームを基にワクチン開発が進められており、第一相試験段階にある。しかし、流行が継続しているデング熱と異なり、第二相の臨床試験を終えた時点で、流行が終息している場合に第三相試験が実施できない可能性がある。世界のどこかで流行が発生した場合に、速やかに第三相試験が実施できるような国際的な枠組みが求められる。

おわりに

近年、ヒトスジシマカが媒介蚊である感染症が世界的に流行を拡大している。また、ヒトスジシマカの国内生息域の北限が拡大し青森まで達している。ヒトスジシマカの活動が活発な初夏から秋にかけては海外渡航者や来日観光客が増加する時期であり、また外国人労働者受け入れ拡大を目的とした新在留資格「特定技能」を盛り込んだ改正出入国管理法が、2019年4月1日から施行されたことから、東南アジアなどから技能実習生、研修生の来日、滞在が増えると予想される。デング熱、チクングニア熱、ジカウイルス感染症に対する効果的な実用化されたワクチンがない現状では、①蚊媒介感染症に対する意識向上、②幼虫・成虫を含む蚊の駆除対策、③患者の発生を迅速に把握することが重要である。2014年のデング熱国内流行以降、国内発生は確認されていないがデング熱は熱帯、亜熱帯地域で継続して流行しており、チクングニア熱、ジカウイルス感染症も小規模ながら世界のどこかで流行している。「治に居て乱を忘れず」の心得が必要である。

文 献

- 1) Samir Bhatt, Peter W. Gething, Oliver J. Brady, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 496 : 504-507. 2013.
- 2) WHO. Dengue Guidelines for diagnosis, treatment, pre-

- vention and control. Geneva. World Health Organization, 2009.
- 3) Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, do Rosário MS, Costa F, Archanjo G, Santos LA, Nery N Jr, Vasilakis N, Ko AI, de Almeida AR. Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Feb 25 ; **10**(2): e0004517.
 - 4) Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, Kolenc M, Resman Rus K, Vesnaver Vipotnik T, Fabjan Vodusek V, Vizjak A, Pizem J, Petrovec M, Avšič Županc T.N. Zika Virus Associated with Microcephaly. *Engl J Med*. 2016 Mar 10 ; **374** (10): 951-958.
 - 5) Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, Araujo ESM, de Sequeira PC, de Mendonça MCL, de Oliveira L, Tschoeke DA, Schrago CG, Thompson FL, Brasil P, Dos Santos FB, Nogueira RMR, Tanuri A, de Filippis AMB. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jun ; **16**(6): 653-660.
 - 6) Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, Dub T, Baudouin L, Teissier A, Larre P, Vial AL, Decam C, Choumet V, Halstead SK, Willison HJ, Musset L, Manuguerra JC, Despres P, Fournier E, Mallet HP, Musso D, Fontanet A, Neil J, Ghawché F. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* **387**, 1531-1539, 2016
 - 7) Ross RW. The Newala epidemic III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *J Hyg (Lond)* **54** (2) : 177-191. 1956.
 - 8) G Borgherini, P Poubeau, A Jossaume, et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: A study of 88 adult patients on reunion island. *Clin Infect Dis* 2008 ; **370** **47**(4) : 469-475.
 - 9) Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* **370** (9602): 1840-1846. 2007.
 - 10) Kobayashi M, Nihei N, Kurihara T. Analysis of northern distribution of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Japan by geographical information system. *J Med Entomol*. 2002 Jan ; **39**(1): 4-11.
 - 11) 江下優樹、大場靖子. 蚊のうつす病気. p67-97. 蚊のはなし. 上村清 [編9]朝倉書店. 2017
 - 12) Sukehiro N., Kida N., Umezawa M., Murakami T., Arai N., Jinnai T., Inagaki S., Tsuchiya H., Maruyama H., and Tsuda Y., *Jpn J Infect Dis* **66**, 189-194, 2013.
 - 13) Meng Ling Moi, Chang-Kweng Lim, Akira Kotaki, Tomohiko Takasaki, Ichiro Kurane. Detection of Higher Levels of Dengue Viremia Using FcγR-expressing BHK-21 Cells than FcγR-negative Cells in Secondary Infection but Not in Primary Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. **203** : 1405-1414. 2011
 - 14) WHO (World Health Organization) . Dengue vaccine : position paper -September 2018. https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/dengue/en/
 - 15) Kato F, Tajima S, Nakayama E, et al. Kawai Y, Taniguchi S, Shibasaki K, Taira M, Maeki T, Lim CK, Takasaki T, Saijo M. Characterization of large and small-plaque variants in the Zika virus clinical isolate ZIKV/Hu/S36/Chiba/2016. *Sci Rep*. 2017 Nov 23 ; **7**(1): 16160. doi: 10.1038/s41598-017-16475-2.