

話題の感染症

デング熱・デング出血熱と最近の知見

Dengue fever・Dengue hemorrhagic fever and new findings

たか さき とも ひこ
高 崎 智 彦
Tomohiko TAKASAKI

〈キーワード〉

デングウイルス、フラビウイルス、ネッタイシマカ、ヒトスジシマカ、血漿漏出

はじめに

デング熱・出血熱は、ネッタイシマカやヒトスジシマカによって媒介されるデングウイルスの感染症である。デングウイルスはフラビウイルス科に属し、1型から4型まで4つの型のウイルスが存在する。非致死性の熱性疾患であるデング熱と、重症型のデング出血熱やデングショック症候群の2つの病態がある。デング熱はわが国でも1942から1945年にかけて、長崎・佐世保・広島・呉・神戸・大阪で流行した。現在、日本国内にウイルスは常在せず国内での感染はないが、毎年数十例の輸入感染例が報告されている。2005年には74の報告例があり、1例の死亡症例があった(表1)¹⁾ 2006年は12月17日現在で54例が報告されている。日本人海外渡航者が熱

表1 わが国におけるデング熱輸入症例

年	患者報告数	死者数
1999	9	0
2000	18	0
2001	50	0
2002	52	0
2003	32	0
2004	49	0
2005	74	1
2006	57	0

「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」施行後の輸入デング熱患者報告数を示す。2003年のSARS流行のような事例があり、海外渡航者が減少すると輸入感染症であるデング熱患者報告数も減少する。

帯、亜熱帯地域で感染する機会は多く、輸入感染症例は増加傾向にある。「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」で4類感染症(全数把握)に分類されるデング熱は、平成15年の改正に伴い診断後ただちに最寄りの保健所長を経て都道府県知事に届け出なければならない。

I. 疫学

1. 世界の流行状況

デングウイルスは熱帯・亜熱帯のほとんどの国に存在する。特に東南アジア、南アジア、中南米で大きな流行を繰り返している。近年の流行としては、1998年に東南アジアでは大きな流行があり、ベトナムでは23万例以上が報告された。東南アジアではタイ、インドネシア、ベトナムなどで毎年患者が1万人を越す流行がおこっている。また、東南アジアの近代的都市の1つであるシンガポールでは徹底した媒介蚊対策が実施され、デングウイルスを駆逐したかに思われたが、ネッタイシマカの根絶には成功しておらず、2004年以後、再びデング熱の大きな流行が発生している。また、2001年から2002年にかけて、ハワイ諸島で60年ぶりにデング熱が流行したが、これはヒトスジシマカによる流行であり、ウイルスはタヒチで感染したマウイ島の住民が持ち帰ったウイルス(1型)であることが判明している²⁾。南米ではブラジルで2001年から2002年にかけて大きな流行があり、患者数はそれぞれ41万人、78万人であった。近年、台湾南部でデング熱が国内発生し、2002年には報告数15,000例に及ぶ流行を来した。媒介蚊は定着したネッタイシマカで、積極的な蚊対

策にもかかわらず駆逐されていない。

2. わが国の輸入症例

わが国の輸入症例は、1999年の感染症法の施行以来、増加傾向にあり、年間50例以上の報告がある。日本旅行業協会の旅行統計によれば2005年の邦人海外渡航者数は1,740万人で、このうちの約1,100万人が Dengue 熱の流行地であるアジア地域へ渡航している³⁾。滞在先がアジアに限定しても感染地域が比較的限局されるマラリアとは異なり、都市部やリゾート地などの観光地、ときには空港でも感染の可能性があることを考えれば、最も感染のリスクがある熱帯感染症であると考えられる。

II. 病原体

1. ウイルスの構造と性状

Dengue ウイルスは、日本脳炎ウイルスと同じフラビウイルス科フラビウイルス属のウイルスで、蚊（主に *Aedes aegypti*）によって媒介される。ウイルスは直径40～60nmのエンベロープを有する球状粒子であり（写真1）、内部に直径約30nmのコアを

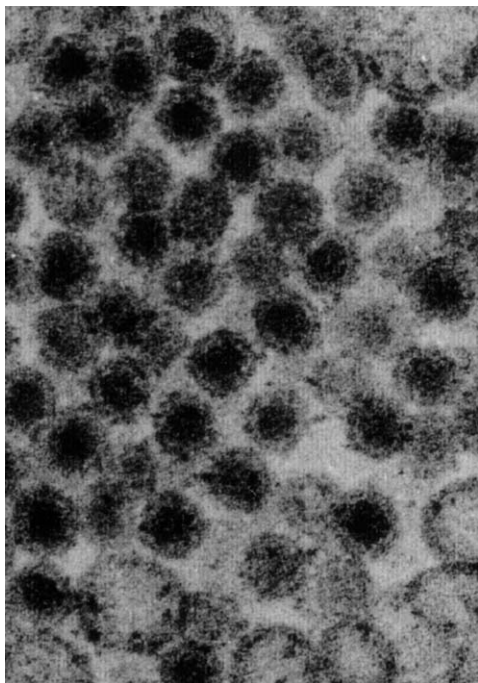


写真1 Dengueウイルス電子顕微鏡写真

ヒトスジシマカ由来細胞（C6/36細胞）で増殖した Dengue ウイルス粒子。透過型電子顕微鏡超薄切片法によるウイルス断面像。

有し、ゲノムは1本鎖線状の+鎖RNAである。 Dengue ウイルスの遺伝子構造は、5'末端には約100塩基からなる非翻訳領域があり、3'末端に約400塩基からなる非翻訳領域がある。5'末端はキャップ構造を有するが、3'末端はポリアデニル化されていない。C、PrM、Eの3種類の構造タンパク遺伝子が5'末端側にあり、NS1、NS2a、NS2b、NS3、NS4a、NS4b、NS5の7種類の非構造蛋白遺伝子が3'末端側にある。ウイルス遺伝子はmRNAとして働き、細胞質でウイルス蛋白が合成される。M蛋白は膜タンパクであり、PrMタンパクはウイルスの成熟過程で切断されM蛋白になる。中和抗体や赤血球凝集阻止抗体が認識する蛋白がE蛋白であり、防御免疫の主体となる蛋白である。通常 Dengue ウイルスは環境中ですみやかに不活化される。ヒトの急性期の血中では、日本脳炎ウイルスやウエストナイルウイルスと比べて比較的高いウイルス血症が認められる。1型から4型までのウイルスが存在し、一部共通抗原をもち血清学的に交差反応を示すが、異なる型のウイルスに対する感染防御能は低い。たとえば3型ウイルスに感染した場合3型に対しては終生免疫とされているが、他の血清型に対する交叉防御免疫は数カ月で消失し、その後は他の型に感染し得る。この再感染時に、 Dengue 出血熱を発症する確率が高くなるといわれている。また、世界各地で分離されたウイルスのE領域の遺伝子解析から、 Dengue ウイルス1型には3つ、2型には6つ、3型には4つ、4型には1つの遺伝子型（genotype）が存在することが明らかになった⁴⁾。また、最近ではウイルス遺伝子の全領域の遺伝子解析が行われることも多くなり、3'末端非翻訳領域の variable 領域の一部が欠失した Dengue ウイルスが報告されている⁵⁾。

2. Dengueウイルスの感染環

自然界ではカ→ヒト→カの感染環が成立しており、日本脳炎ウイルスにおけるブタのような増幅動物は存在しない。サルが感染してもウイルス血症を起こすことはあるが、脊椎動物の中ではヒトがもっとも感受性が高い。

III. 媒介蚊について

主要な媒介蚊はネッタイシマカである。ネッタイ

シマカの飛翔距離は短く数十から数百メートル/日程度である。人家の内外の人工容器内のたまり水で発生し、卵は乾燥しても再び水を得ると孵化する。ウイルスに感染したカは生涯ウイルスを保有する。しかし、1942 から 1945 年にかけての日本国内のデング熱流行の媒介蚊はヒトスジシマカによるものであった。このヒトスジシマカは日本国内に広く生息しており、近年その分布域は北に拡大しており、北限は秋田県や岩手県に及んでいる⁶⁾。

IV. 臨床症状と診断、治療

1. 病態

1) デング熱 (Dengue fever ; DF)

症状を示す患者の大多数はデング熱と呼ばれる非致死性の急性熱性疾患の症状を呈する。発熱・発疹・疼痛が三主徴である。感染3～7日後、突然の発熱で始まり、頭痛特に眼窩痛・筋肉痛・関節痛を伴うことが多く、食欲不振、腹痛、便秘や下痢など消化器症状を伴うこともある。発熱のパターンは二峰性になることが多い。発症後、3～6日の有熱期間の後、解熱とともに胸部・体幹から始まる掻痒を伴う斑状丘疹性の発疹が出現し、四肢・顔面へ広がる(写真2)。これらの急性症状は1週間程度で消失し、通常後遺症なく回復する。血液検査所見では末梢血白血球の減少、血小板の減少は特徴的であり、CRPは弱陽性あるいは陰性であることが多い。ときに肝機能異常を示すことがある。



写真2 デング熱患者の発疹

発疹は、通常胸部・体幹から始まる掻痒を伴う斑状丘疹性の発疹が出現し、四肢・顔面へ広がる。

2) デング出血熱 (Dengue hemorrhagic fever ; DHF)

デングウイルス感染後、デング熱とほぼ同様に発症し経過した患者の一部において突然、血漿漏出と出血傾向を主症状とするデング出血熱となる。出血症状は解熱傾向がみられたときに起こることが特徴的である。

患者は不安・興奮状態となり、発汗がみられ、四肢は冷たくなる。極めて高率に胸水や腹水がみられる。また、肝臓の腫脹、補体の活性化、血小板減少、血液凝固時間延長がみられる。細かい点状出血が多くの例でみられる。さらに出血熱の名が示すように、10～20%の例で鼻出血・消化管出血等がみられる。出血機序の本態は血漿漏出である。血漿漏出がさらに進行すると、循環血液量の不足から hypovolemic shock になることがある。症状の重症度により Grade1～4 の4段階に分けられ、ショック症状を示す Grade3, 4 はデングショック症候群と呼ばれることもある(表2)。デング出血熱は適切な治療が行われないと致死的な疾患である。

3) 鑑別疾患

臨床的に鑑別すべき疾患は、発熱と関節痛を来すウイルス感染症である。アメリカ大陸で流行しているウエストナイル熱、2006年にスリランカからの輸入症例が2例確認されたチクングニヤ熱、また輸入感染症ではないがインフルエンザなどもあげられる。ウイルス感染症以外では、やはり熱帯・亜熱帯地域で流行するマラリア、比較的白血球数の増加をみない細菌感染症であるチフスなどが挙げられる。

表2 WHOによるデング出血熱の病態分類

- Grade 1: 発熱と非特異的症状、出血傾向としてTourniquetテスト*陽性。
- Grade 2: Grade 1に加えて自発的出血が存在する。
- Grade 3: 頻脈、脈拍微弱、脈圧低下(20mmHg以下)で代表される循環障害(皮膚の冷湿潤も含まれる)。
- Grade 4: ショック状態、血圧や脈圧測定不能。

* Tourniquetテスト: 日本では臨床医がデング熱患者を診察した時にあまり実施されていないが、患者の腕に駆血帯で3分間圧迫することにより、点状出血が増加する現象を見ることである。駆血帯による圧迫の強さは、最高血圧と最低血圧の中間の強さで圧迫する。2.5cm²あたり10以上の溢血点(点状出血)を観察した場合陽性とする。陽性の場合、デング熱の診断上重要なメルクマールとなり得る。

2. 治療

特異的な抗ウイルス薬はなく、対症療法となる⁷⁾。

1) デング熱

安静を保ち、高熱に対してはアセトアミノフェンを最小限投与にとどめる。サリチル酸系の鎮痛解熱薬は出血とアシドーシスを助長し、ライ (Reye) 症候群を併発する危険性がある。高熱・嘔吐から生じる脱水には、経口あるいは経静脈的な水分・電解質を補給する。

2) デング出血熱

デング出血熱は、解熱し始めの頃発症するケースが多いので、この時期の患者の一般状態、血圧、ヘマトクリット (Ht) 値、血小板数、胸部・腹部 X 線写真などを参考にして、血漿漏出や出血性ショックの有無を観察する。Ht の上昇 (20%以上) では、輸液を開始する。Ht は 2 時間ごとに測定し、改善してくれば 4 時間ごとの測定とする。病態の本質は血漿の漏出であるので、血管外に漏出した血漿は回復期には急速に再吸収される。そのため輸液過剰による肺水腫、腹水、低ナトリウム血症などに注意し厳重に輸液管理をする必要がある。輸液によっても症状が改善せず Ht の上昇が続く場合は、デキストランあるいは 5% アルブミンを輸注する。それでも症状が改善せず Ht が低下しだした場合は、体内で大量出血している可能性があり、輸血を考慮する。胸水貯留、急性呼吸促進症候群 (ARDS) の合併では酸素療法、播種性血管内凝固症候群 (DIC) 合併では DIC に対する治療が必要となる。

3. 実験室診断法

デングウイルス感染症の実験室内診断法には、病原体診断法と血清学的診断法に大別される。病原体診断法としては、ウイルス遺伝子検出が中心である。従来の RT-PCR 法に変わってリアルタイム RT-PCR 法が用いられるようになってきている⁸⁾。特にわが国においては輸入感染症であるデング熱・出血熱は、空港検疫所で検査される場合もあり、検査時間の短縮は重要である。しかし、ウイルス分離はウイルスそのものの性状を解析するために重要であり可能な限り試みるべきである。また、最近われわれは、尿中や唾液中からウイルス遺伝子を検出する症例が存在することを確認した⁹⁾。すべての症例で検出で

きるわけではないが、検出できた症例では解熱後、ウイルス血症が消失した後も数日間検出できることであり、血清からのウイルス検出と組み合わせることで、病原体診断の感度を高めることが可能であると考えている。一方、血清学的診断法としては、血清診断では IgM 捕捉 ELISA による IgM 抗体の検出を行う。急性期に比し回復期における特異中和抗体価、HI 抗体価の上昇によっても診断可能である。ただし、日本脳炎ウイルスに免疫を有する多くの日本人においては、デングウイルス感染により、日本脳炎ウイルス抗体価も上昇するケースが多いので注意を要する。また、ウエストナイルウイルスとデングウイルスがともに活動している地域からの帰国者についてはウエストナイル熱も鑑別疾患となる。特に高い IgM 抗体を示すデング熱患者においては、ウエストナイルウイルスや日本脳炎ウイルスに対する IgM 捕捉 ELISA においても弱い陽性反応を示すこともある。このような場合の確定診断にはやはり中和抗体価の測定が必要である。また、1 型から 4 型のウイルスそれぞれに対するプラーク減少法により、中和抗体価を測定すれば型別診断も可能である。

V. 予 防

デング熱ワクチンは、現在主として生ワクチンが開発中である。臨床試験段階のものもあるが、小児を対象とする臨床試験の段階にはない。近い将来第 3 相試験において有効性が検討されるであろうが、どの国で実施するのか。また、その評価を「デング熱患者数の減少を調べるのか。デング出血熱患者数の減少を調べるのか。」などの問題点が残されている。また、デングワクチンを接種された人たちにおいて将来デング出血熱の発生が増加しないことを確認する必要もある。媒介蚊対策もその効果は一時的であり、現状では個人レベルで蚊に刺されないようにすることが重要である。ネッタイシマカは昼間に吸血する。午前中は夜明けから数時間、午後は日没前数時間に最も活発になる。この傾向はヒトスジシマカも同様である。ネッタイシマカの場合は、室内で活動することも多く、この場合一日中活動する。

文 献

- 1) 畠山修司, 北沢貴利, 奥川 周, ほか: デング出血熱/デングショック症候群に真菌感染症を合併し死亡した日本人症例. 病原体検出情報 **27**: p14-15, 2006.
- 2) 高崎智彦, 倉根一郎: 世界におけるデング熱・デング出血熱. 病原微生物検出情報, **25** (2): 33-34. 2004.
- 3) 日本旅行業協会ホームページ, 旅行統計2006, 旅行者数の変遷 <http://www.jata-net.or.jp/tokei/004/2006/01.htm> (2007年2月1日現在)
- 4) Monath TP, Tsai TF.: Flaviviruses. *In* : Clinical Virology (ed by Richman DD, et al), p1097-1151, ASM Press, Washington DC, 2002.
- 5) Nukui Y, Tajima S, Takasaki T, et al.: Novel dengue virus type 1 from travelers to Yap State, Micronesia. *Emerg Infect Dis.* **12** : 343-346, 2006.
- 6) 小林陸生, 二瓶直子, 栗原 毅: わが国のデング熱媒介蚊であるヒトスジシマカの分布拡大について. 病原微生物検出情報, **25** (2): 35-36, 2004.
- 7) 高崎智彦: デング熱, デング出血熱: 今日の治療指針 2006. 医学書院 p144-145, 2006.
- 8) Ito M, Takasaki T, Yamada KI, et al.: Development and Evaluation of Fluorogenic Reverse Transcriptase PCR (TaqMan RT-PCR) Assays for Dengue Virus Types 1-4. *J. Clin. Microbiol.* **42** (12) : 5935-5937, 2004.
- 9) Mizuno Y, Kotaki A, Harada F, et al.: Confirmation of dengue virus infection by detection of dengue virus type 1 genome in urine and saliva but not in plasma. TRSMH (in press, 2007)