

話題の感染症

再興感染症 ～デング熱国内流行と最近の知見～

Re-emerging infectious disease; dengue epidemic in Japan and recent 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、ヒトスジシマカ、ネッタイシマカ、NS1 抗原

はじめに

デング熱は、ヤブカ（ネッタイシマカ、ヒトスジシマカ）により媒介されるウイルス感染症である。ウイルスの生活環は、ヒト-蚊-ヒトであり日本脳炎のブタのような増幅動物は存在しない。ウイルスはヒトの体内で増幅し、吸血した蚊が感染蚊になるのに十分なウイルス血症をきたす。つまりヒトが増幅動物の役割を果たすわけである。したがって人口密度の高い都市部や観光地で流行することが多い。デングウイルスはフラビウイルス科に属し、1 型から 4 型までの 4 つの血清型のウイルスが存在する。日本では太平洋戦争中の 1942 年から 1945 年にかけて、長崎、佐世保、広島、呉、神戸、大阪などの西日本の諸都市で 20 万人規模のデング熱流行が報告された。その後、南方戦線でデング熱に罹患した帰還兵の減少、焼夷弾に備えた防火水槽などの減少によるヒトスジシマカの絶対数が減少したことを要因として、デング熱流行は認められなくなった。1946 年以降、デング熱患者の国内発生の報告はなかったが、毎年海外からの輸入症例は報告されていた。2014 年 8 月に 69 年ぶりにデング熱国内流行が発生した。デング熱は「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 類感染症全数把握疾患に規定され、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. 2014 年、国内デング熱流行

代々木公園に端を発した 2014 年 8 月から 10 月のデング熱国内流行での最初の確認症例は、都内の学校に通うさいたま市在住の 18 歳女性であった。2014 年 8 月 20 日夕方に突然の高熱と全身の痛みで体動困難となり、病院に救急搬送された。8 月 22 日には嘔吐と下痢が出現し、その後も 39℃ を超える高熱が持続した。8 月 25 日の血液検査で白血球と血小板の減少を認めた。発症前に代々木公園で頻繁に蚊に刺されていたエピソードがあり、2013 年のドイツ人デング熱症例の報告¹⁾もあり、海外渡航歴はなかったが、デング熱の可能性を疑いデングウイルス NS1 抗原イムノクロマト検査を実施したところ陽性であった。8 月 26 日、検体が国立感染症研究所ウイルス第一部に送付され、リアルタイム逆転写 PCR により、患者血清中にデングウイルス 1 型遺伝子が検出された²⁾。

今回の流行の原因となったデングウイルスは、デングウイルス 1 型（血清型）の遺伝子 I 型に分類される。ウイルス遺伝子の塩基配列は、東京都内で感染した、あるいはその可能性があった症例で、遺伝子解析ができたウイルスは、その構造領域で 100% 塩基配列が一致していた。このことは、最初の感染蚊の成立が同じウイルスによるものであった可能性が強く示唆される。上述の症例からも推察されるが、代々木公園におけるヒトスジシマカ（写真 1）の生息数は当時かなり多く、多数の蚊に刺されたという患者が少なくなかった。このことは、最初の輸入デング熱患者を多数のヒトスジシマカが刺し、それらのヒ



写真1 ヒトスジシマカ (*Aedes Albopictus*)

肩にくっきりとした一本の筋がみえる。日本国内に生息し夏期には活発に活動している。近年では東北地方に分布域を拡大している。日本国内ではこのヒトスジシマカがデングウイルスを媒介する。

トスジシマカが感染蚊となった可能性が考えられる。

今回の流行の特徴は、10代、20代の若者の患者が多かったことである。これは、代々木公園およびその周辺に青少年が夏季に活動する関連施設があることに起因する。2014年のデング熱国内流行では162人の患者が報告された。

近年のデング熱輸入症例は、依然として増加傾向にあり、2008年に初めて感染症法に基づく報告数が100例を超え、2010年には200例を超えた。海外からの輸入症例数は渡航先の流行状況に左右されるが、多くの日本人が渡航する東南アジアでは流行が拡大しており、輸入症例が減少する要素は少ない。ただし、2003年のSARS流行や2011年の東日本大震災のような海外渡航者が減少する場合は輸入症例も減少する(表1)。2014年の輸入症例は179例であったが、昨夏の国内流行の騒動の中で流行地から帰国後、熱発したが受診しなかった帰国者もいた可能性も推測される。

II. 世界のデング熱の状況

デング熱は、世界的には熱帯・亜熱帯地方で流行している。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³⁾。東南アジア、南アジア、中南米で大きな流行が発生しているが、近年では中近東、アフリカでの流行も目立つようになってきている。2001～2002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⁴⁾が、

表1 感染症法施行後のデング熱患者数

年	輸入デング熱患者数	国内デング熱患者数
1999	9	0
2000	18	0
2001	50	0
2002	52	0
2003	32	0
2004	49	0
2005	74	0
2006	58	0
2007	89	0
2008	104	0
2009	92	0
2010	244	0
2011	113	0
2012	220	0
2013	249	0
2014	179	162

「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である。

これはヒトスジシマカによる流行で、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とされている。アフリカのデング熱流行は、そのサーベイランス体制が充実していないために実態を把握できていない可能性が高い。輸入デング熱患者に端を発してヨーロッパ、オーストラリア、米国でも時に流行が発生している。東南アジアでは、近年熱帯熱マラリア患者が減少しており、人口の都市部集中もあって東南アジアへの渡航者が、帰国後発熱した場合マラリアよりもデング熱の可能性の方が高い³⁾。2014年は、台湾南部や中国広州でも大きなデング熱流行が発生した。台湾では15,765(輸入例240を含む)例のデング熱と139(輸入例は0)例のデング出血熱が報告され⁵⁾、死亡例が20症例であった。

III. わが国のデング熱研究

デング熱は、比較的新しい病気のように思われているが、その歴史は意外に古く、太平洋戦争中の流行以前にわが国においても、大正時代にすでに研究されていた感染症である。デング熱の流行は18世紀ころにすでに記載があるともいわれているが、東アジアでの確かな流行としては、1872年8月廈門(アモイ)での流行が台湾医学会雑誌1:31-35(1902)に雑録の形で記載されている。その流行拡大は非常に早く、西洋人も含めて全住民の75%が感染し8週目で終息したとある。これは2014年の東京の流行とよく似た終息のしかたをしており、ヒトスジシマカによる可能性が高いと推測される。戦前には

1931年に沖縄で流行があり⁶⁾、患者の血液をさまざまな動物に接種して同様の症状が発生しないかといった研究がなされていた。マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ヤギなどの哺乳類をはじめハトやトカゲに至るまで試されたが、いずれも明確な症状を呈することはなかった⁷⁾。熱心なデング熱研究を背景に、1942～1945年にかけて西日本を中心に20万人規模のデング熱の国内流行が発生し⁸⁾、1943年に堀田進博士らが長崎でデング熱患者からデングウイルス1型を分離した⁹⁾。その分離ウイルスは患者の名前にちなんでデングウイルス1型望月株(Dengue virus type 1, Mochizuki strain)と名付けられ、世界で最初のデングウイルス分離株として認められている。

IV. 臨床経過と実験室診断

典型的なデング熱では、図1に示すように38℃以上の高熱で発症し、頭痛、眼窩痛、関節痛や筋肉痛、発疹などを伴うことが多い。発熱はしばしば2

峰性を示し、3～4日間持続した後に一時的に解熱するが、再度高熱となった後解熱する。発疹は解熱傾向と共に出現することが多く、全身、軀幹から顔面および四肢に著明である。点状出血、斑状出血および紫斑が出現する場合もある。血小板減少、白血球減少をきたすが、当然病初期にはそれほど著明ではない。発病後2～3日頃から顕著になり解熱とともに回復する。また肝機能異常がみられる場合がある。通常は7～10日間の経過で後遺症なく回復するが、場合によって倦怠感が残り、鬱状態になり、完全回復するまでに数週間を要することもあり、デング後うつ病とも呼ばれる。ウイルス血症は発病1～2日前から解熱するまでは存在する。したがってその期間は、ウイルス遺伝子検出(RT-PCR法)やウイルス分離が可能である。非構造蛋白NS1抗原はウイルス遺伝子検出と同等の感度を示し、解熱後も数日間は検出可能である¹⁰⁾。血清診断法としてはデングウイルス特異的IgM捕捉ELISA法が有用である。ただし、IgM抗体は数カ月陽性を示す場合があり、やはり2ポイントでIgM抗体の上昇を確認

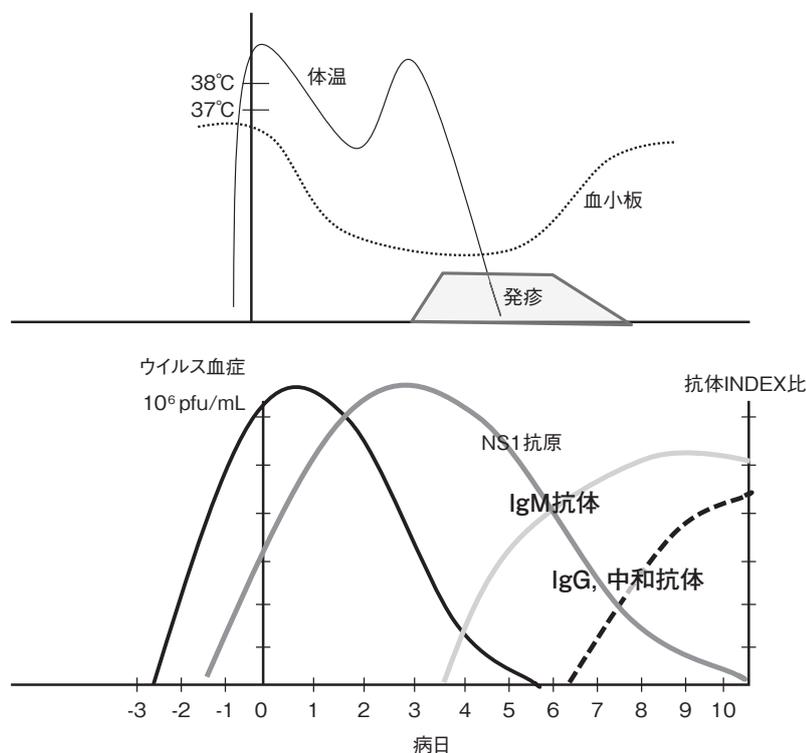


図1 臨床経過と実験室診断

デング熱は突然の高熱で発症する。多くは発症時に頭痛、筋肉痛、関節痛を伴うが、発熱だけの症例もある。発熱は二峰性の熱型を呈することが多い。白血球減少、血小板減少は発病後2～3日頃から顕著になることが多い。ウイルス血症は発病1～2日前から解熱するまでは存在する。非構造蛋白NS1抗原はウイルス遺伝子検出と同等の感度を示し、解熱後も数日間は検出可能である。また、IgM抗体は発病後3～4日頃から検出可能となり数カ月検出可能であることが多いが、再感染の患者ではIgM抗体が検出されない場合もある。

することが望ましい。また、IgM 抗体を捕捉する方法は感度の面で優れているが、リウマチ因子のような抗ヒト IgM-IgG 抗体が血中にあるヒトの場合は、非特異反応を示すことがある¹¹⁾。

V. 治療

デングウイルスに特異的な抗ウイルス薬はなく、対症療法となる。

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投与する。高熱、嘔吐、下痢などから生じる脱水症状には、経口あるいは経静脈的に水分・電解質を補給する。

2) デング出血熱

デング出血熱は重症型デング熱とされている中で、最も典型的な病態である。異なる血清型のデングウイルスに二度目に感染した場合にデング出血熱という病態に至る確率が高くなる。デング出血熱は、解熱傾向を示しだす頃に発症することが多い。病日的には発病後3～6日目あたりが要注意である。患者の一般状態、血圧、ヘマトクリット (Ht 値)、血小板、胸部・腹部 X 線写真などから、血漿漏出や出血性ショックの有無を観察する。Ht 値の上昇 (20%以上) では輸液による管理を開始する。Ht 値は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。症状が改善せず Ht 値が低下する場合は、体内で大量出血している可能性があり、輸血も考慮する。出血の本態は、血漿漏出であるので、血管外に漏出した血漿は回復すると急速に血管内に再吸収される。そのため輸液過剰に注意する必要があり、経口摂取可能であればすみやかに経口補液による管理に変更する。

重症型デング熱には、肝機能不全、脳症や多臓器不全のような病態もある。これらの病態に関してはそれぞれに対応した治療が必要である。

VI. 今後の対策

デングウイルスの媒介蚊は、ネッタイシマカとヒトスジシマカである。ネッタイシマカは黄熱ウイル

スの媒介蚊として有名であるが、デングウイルスの主媒介蚊でもある。熱帯や亜熱帯で活動するネッタイシマカには越冬の概念がなく、ボウフラは水温が10℃以上あればそのままさなぎになり羽化する。一方、日本のようなネッタイシマカが生息しない温帯地域ではヒトスジシマカが媒介する。

デング熱国内流行のリスクを下げるためには、デングウイルスの媒介蚊であるヒトスジシマカの絶対数を減らす必要がある。その最も有効な対策は幼虫対策である。日本ではヒトスジシマカは成虫のまま越冬できず、卵の形で越冬する。したがって秋に越冬卵を産ませないように産卵場所を除去する。春には幼虫が成虫にならないように、幼虫 (ボウフラ) のいるたまり水をひっくり返して無くし、雨水マスのようなところには幼虫成長抑制剤 (IGR) を入れるといった対策を実施する。ヒトスジシマカは池やプールのような大きなたまり水に産卵することはないので、水を抜くなどの必要はない。それでもデング熱輸入症例が増加する夏季には、デング熱国内発生リスクは高まる。特に代々木公園のように多くの人が集まり、さまざまな催し物の多い公園のようなところはそのリスクは高い。ヒトスジシマカに刺されないためには、夏季の野外活動では、蚊に刺されないように長袖、長ズボンを着用する。あるいは虫よけ剤を使用する必要がある。

文 献

- 1) J Schmidt-Chanasit, et al. AUTOCHTHONOUS DENGUE VIRUS INFECTION IN JAPAN IMPORTED INTO GERMANY, SEPTEMBER 2013. *Eurosurveillance*. 2014 ; 19 : 1-3.
- 2) 三浦邦治, 川田真幹 他, 約70年ぶりに確認された国内感染デング熱の第1例に関する報告
<http://www.niid.go.jp/niid/ja/id/693-disease-based/ta/dengue/idsc/iasr-news/5268-pr4191.html>
- 3) Samir Bhatt, Peter W. Gething, Oliver J. Brady, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013 ; 496 : 504-507.
- 4) Effler PV, Pang L, Kitsutani P, Vorndam V *et al.* Hawaii Dengue Outbreak Investigation Team. Dengue fever, Hawaii, 2001-2002. *Emerg Infect Dis*. 2005 May ; 11(5) : 742-749.
- 5) Taiwan CDC
<http://www.cdc.gov.tw/english/list.aspx?treeid=00ED75D6C887BB27&nowtreeid=DF3443EDB8058B1F>
- 6) 木庭密樹. デング熱に於ける耳鼻咽喉科的領域の変化.

- 耳鼻咽喉科 5(1): 1-10. 昭和7年.
- 7) Tenji Taniguchi, Tunesaburo Fujino, Yoshimori Okuno, et al. Studies on the experimental inoculation of dengue fever. Medical Journal of Osaka Univ. 1951 ; 2(2) 1-36.
 - 8) Susumu Hotta. Dengue epidemics in Japan, 1942-1945. J. Trop. Med. Hygiene. 1953 ; 56 : 83.
 - 9) 堀田進. デングウイルス研究60年の回顧. ウイルス. 2001 ; 51 : 105-107.
 - 10) Moi Meng Ling, 高崎智彦. 感染症迅速診断キットの有用性と限界「デング熱」. 53(4)457-465. 2012 小児科(金原出版)
 - 11) Tomohiko Takasaki, Masaru Nawa, Ken-ichiro Yamada, Akira Takeda, Ichiro Kurane. Evaluation of dengue IgM detection tests using sera from patients with autoimmune diseases. J Virol Methods. 2002 ; 102 : 61-66.