

話題の感染症

ジカ熱

Zika virus infection

くつ な さと し
忽 那 賢 志
Satoshi KUTSUNA

はじめに

ジカ熱とは、フラビウイルス科フラビウイルス属のジカウイルスによって起こる蚊媒介性感染症である。ジカ熱を媒介する蚊は主にネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) とヒトスジシマカ (*Aedes albopictus*) である¹⁾。ジカ熱は近年、急速に流行地域を拡大しており、2013年のフランス領ポリネシア²⁾、2015年のブラジルでのアウトブレイクを経て、現在も中南米で400万人規模と言われる大流行を起こしている³⁾。妊婦がジカ熱に感染すると胎児の小頭症発症のリスクが高くなることが関連付けられており⁴⁾、2016年2月1日、WHOはPublic Health Emergency of International Concern (PHEIC: 国際的な公衆衛生上の脅威となる緊急事態)を宣言した⁵⁾。これを受けて、日本でも2016年2月より4類感染症および検疫感染症に指定された。ジカ熱と診断した医師はただちに管轄の保健所に届出を提出しなければならない。ジカ熱の潜伏期は2～7日であり、微熱を含む発熱、頭痛、関節痛、筋肉痛、眼球結膜充血、皮疹などの症状を呈する⁶⁾。診断は、血液・尿等からのウイルス分離やRT-PCR法によるウイルス遺伝子検出、ペア血清によるIgM抗体あるいは中和抗体の陽転化または抗体価の有意の上昇が用いられる。ジカウイルスに有効な抗ウイルス薬はなく、また有効なワクチンもない。ジカ熱罹患後にギラン・バレー症候群を発症する症例が多数報告されており⁷⁾、ジカ熱の稀な合併症と考えられている。

I. 病原体

ジカウイルスはフラビウイルス科フラビウイルス属

に属する。同じくフラビウイルス科に属するウイルスとして、デングウイルス、黄熱ウイルス、日本脳炎ウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルスなどがある⁸⁾。デング熱のように複数の血清型はなく、単一の血清型のみである。

II. 感染経路

ジカ熱を媒介する蚊は、主にネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) とヒトスジシマカ (*Aedes albopictus*) である¹⁾。日本にはネッタイシマカは生息していないが、ヒトスジシマカは青森県～北海道を除いた日本全土に分布している。このため、日本国内でも輸入例を発端とした流行が起こりうる。性交渉によって男性から女性、男性から男性に感染したと思われる症例も報告されている^{9,10)}。当初、性交渉による感染例は全体のごく一部であると考えられていたが、決して稀ではないようである。回復から2ヶ月経過した患者の精液からもジカウイルスが検出されたという報告もあり¹¹⁾、現時点ではいつまでジカウイルスが精液中に残存するのか不明である。無症候性感染者から性交渉で感染したと考えられる事例もあり¹²⁾、症状がなくても流行地から帰国後は8週間性交渉をしない、あるいは性交渉時にコンドームを使用することをCDCは推奨している¹³⁾。また輸血による感染例も報告がある。

III. 疫学

ジカウイルスは、1947年にウガンダのジカ森林のアカゲザルから初めて分離され、ヒトからは1968年にナイジェリアで分離された¹⁴⁾。実際のジ

カ熱症例は2007年までにウガンダ、ナイジェリア、カンボジア、マレーシア、インドネシアからの報告があった。2007年、ミクロネシア連邦のヤップ島でジカ熱の最初の大規模なアウトブレイクがあり、約300名の感染者が出た¹⁵⁾。2013年9月よりフランス領ポリネシアで始まったジカ熱の大流行は、ニューカレドニア、クック諸島にも波及し感染者は3万人以上にも上ると推計されている²⁾。2015年3月にはヨーロッパ人のブラジル渡航者が帰国後にジカ熱を発症した事例が報告され¹⁶⁾、さらには2015年6月にブラジルで渡航歴のないジカ熱症例が報告された³⁾。その後、急激に中南米で流行が広がり、現在、東南アジアや中南米を中心に世界46カ国がジカ熱の流行国としてWHOに指定されている⁵⁾。

日本ではこれまでに9例の輸入例が報告されている。PHEICが宣言される以前には2013年12月および2014年1月の症例はフランス領ポリネシアから帰国後の症例¹⁷⁾と、2014年8月のタイのサムイ島から帰国後の症例¹⁸⁾であった。PHEIC宣言以後は、全て中南米からの帰国後の症例である。

また、中南米以外にもタイ、インドネシア、マレーシア、ベトナム、フィリピン、モルディブでもジカ熱の症例が報告されており、これら日本人観光客の多い南アジア・東南アジアの地域にもジカウイルスが潜在しているものと考えられる⁵⁾。

IV. 臨床症状

ジカウイルスに感染した場合、約80%が不顕性感染であると考えられている¹⁵⁾。ジカウイルスに感染した者のうち、約20%の患者が2～7日の潜伏期間を経て症状を呈する¹⁹⁾。ジカ熱の臨床症状として頻度が高いのは、微熱を含む発熱、関節痛、皮疹(紅斑・紅丘疹)(図1)、眼球結膜充血(図2)である。これ以外にも頭痛、筋肉痛、後眼窩痛などの症状がみられることもある。ジカ熱の臨床症状を表1に示す⁶⁾。ジカ「熱」という疾患名ではあるが、発熱は微熱程度のことが多く、全く発熱を呈さないこともある。発熱がないからといってジカ熱を除外することはできない点に注意が必要である。近年は海外では“zika fever”ではなく“zika virus infection”と表記されることが多く、国内でも「ジカウイルス感染



図1



図2

(図1, 2は巻末のカラーページに掲載しています)

表1 ジカ熱の臨床症状(6)より引用

臨床症状	
皮疹	98%
発熱	67%
発熱出現から皮疹出現までの日数	1日(中央値0-2日)
関節痛	58%
掻痒感	56%
頭痛	67%
筋肉痛	49%
後眼窩痛	40%
眼球結膜充血	39%
関節腫脹	23%

症」と呼ばれることが多い。

一般的に軽症例が多く、入院を要することは稀である。これまでにジカ熱が原因で死亡した例はほとんど報告されていない。またデング熱のように重症化して出血症状を呈することもない。ジカ熱の症状は通常1週間以内に消失する。

V. 合併症

稀にジカ熱罹患後にギラン・バレー症候群(GBS)を発症することがある⁷⁾ことが知られている。フランス領ポリネシアでは、2013年から2014年のアウトブレイクで3万人以上がジカ熱に感染したと推計

されるが、42人のジカ熱感染後のGBS症例が報告されている。この42例では、ジカ熱と思われる症状が出てからGBSの症状が出現するまでの期間は中央値6日であった。またGBS発症から症状のピークに達するまでの期間も中央値6日であった。29%の症例で人工呼吸管理を要した。

その他、ジカ熱の合併症として髄膜脳炎²⁰⁾や脊髄炎²¹⁾を呈した症例が報告されている。

VI. 鑑別診断

ジカ熱と同じ蚊媒介感染症であるデング熱とチクングニア熱に臨床像が似ている。また近年は流行地域もこの2つの感染症と大部分が重複しており、デング熱やチクングニア熱を疑った際にはジカ熱も鑑別診断として考慮する必要がある。デング熱、チクングニア熱とジカ熱との臨床像の違いを表2に示す¹⁾。ジカ熱と、デング熱、チクングニア熱を病歴や身体所見だけで完全に鑑別することは困難であり、臨床医はジカ熱を疑った場合にはデング熱やチクングニア熱を、デング熱を疑った場合にはジカ熱やチクングニア熱を同時に疑い検査を依頼する、という姿勢が必要である。

ジカ熱は熱帯・亜熱帯で流行している感染症であることから、これらの地域で流行しているマラリア、腸チフス、リケッチア症、レプトスピラ症、住血吸虫症、A型肝炎などの発熱疾患も同様に鑑別診断として考慮すべきである。

VII. 検査・診断

ジカ熱に特徴的な検査所見はない。本邦の輸入例

3例のうち2例では軽度の白血球減少・血小板減少が確認されている¹⁷⁾が、海外での報告は少ない。

ジカ熱の確定診断はPCR法によるジカウイルス遺伝子の検出、またはペア血清によるIgM抗体あるいは中和抗体の陽転化または抗体価の有意の上昇を確認することによる。

発症早期であれば血清からのPCR法による遺伝子の検出が可能であるが、ジカ熱の発熱期間はデング熱に比べて短く血清から遺伝子が検出される期間も短いと考えられている。血清から遺伝子が消失した後も尿や精液からはより長期間遺伝子が検出されるため、急性期を過ぎた症例では血液検体と同時に尿検体も採取することが望ましい^{17, 18, 22)}。抗体検査は急性期と回復期のペア血清で4倍以上の上昇を確認する。2～3週間隔での採取が望ましい。

VIII. 治療

現在のところ、ジカ熱に対する特異的な治療はない。それぞれの症状に対し対症療法を行う。デング熱との鑑別ができていない時点ではNSAIDsの使用は避けた方が良い。

IX. 予防

現在のところ、ジカ熱に対するワクチンはない。ジカ熱の流行地域では防蚊対策を徹底することが重要である。具体的には以下のような対策がある

- ・肌の露出が少ない服を着る（長袖・長ズボン・帽子）。
- ・蚊が嫌う成分であるペルメトリンを含有した服を着用する。

表2 ジカ熱と、デング熱、チクングニア熱との臨床症状の違い(1)より改変

	デング熱	チクングニア熱	ジカ熱
発熱	++++	+++	+
関節痛・筋肉痛	+++	++++	+
関節炎	-	+++	+
四肢の浮腫	-	-	+
紅斑	++	++	+++
後眼窩痛	++	+	++
結膜充血	±	+	+++
リンパ節腫脹	++	++	-
白血球/血小板減少	+++	++	+
出血症状	+	-	-

- ・ DEET を含有した忌避剤を使用する（日本には DEET 含有の忌避剤は最大で 12% のものしかないため 2 時間毎に塗り直す必要がある。
- ・ 宿泊時は蚊帳を使用する。

男性から女性への性交渉が起こりうると考えられているが、どのくらいの期間精液にジカウイルスが残存するかは現時点では不明である。発症から 62 日後も精液からジカウイルスが検出されたという事例もある¹¹⁾。アメリカ疾病予防管理センター (CDC) は、ジカ熱に関連して性交渉について以下のように推奨している¹³⁾。

- ・ ジカ熱流行地域に渡航した男性の女性パートナーが妊娠する可能性がある場合は、無症状であれば流行地域から帰国後 8 週間経過するまで、ジカ熱に合致した臨床症状があるまたはジカ熱と確定診断された場合には流行地域から帰国後 6 ヶ月経過するまで、性交渉をしないもしくは性交渉の際にコンドームを使用すること
- ・ ジカ熱流行地域に渡航した男性の女性パートナーが妊娠している場合は、妊娠中は性交渉をしないもしくは性交渉の際にコンドームを使用すること

X. ジカ熱と小頭症との関連

2015 年末頃からブラジルで小頭症の新生児の増加が報告されるようになり、ジカ熱の流行との関連が疑われるようになった。死亡した小頭症の胎児の脳組織からジカウイルスが検出された事例²³⁾や、ジカ熱に感染した妊婦のうち 29% でなんらかの胎児が認められたという報告²⁴⁾などが続き、CDC は妊婦のジカ熱感染と小頭症との関連があると正式に声明を発表した²⁵⁾。

Lavinia らは、ジカ熱との関連が疑われる小頭症の新生児 35 人の特徴について報告している (表 3)²⁶⁾。この報告によると、57% は 1st trimester、14% は 2nd trimester のときに妊婦がジカ熱に感染していたと考えられる。小頭症の中でも重症例 (頭周囲長 < -3SD) に該当する症例が 71% であった。また先天性内反足 (14%)、先天性関節拘縮 (11%)、網膜異常 (18%) などを認めたほか、半数で神経学的検査

表 3 2016 年ブラジルで妊娠中にジカウイルス感染症が疑われた妊婦から出生した小頭症の新生児 35 人の特徴 (26) より作成

	n (%)
妊娠中に皮疹が出た時期	
1st trimester	21 (57)
2nd trimester	5 (14)
報告なし	9 (26)
新生児の性別	
女性	21 (60)
男性	14 (40)
在胎週数	
満期	31 (91)
早産	3 (9)
胎児異常	
頭囲 < -3 SD	25 (71)
頭囲 -2 SD ~ -3 SD	10 (29)
余剰頭皮	11 (31)
先天性内反足	5 (14)
先天性関節拘縮	4 (11)
小眼球症	1 (3)
眼底検査異常	2 (18)
神経学的異常	
何らかの異常所見	17 (49)
筋緊張亢進/痙性	13 (37)
腱反射亢進	7 (20)
易興奮性	7 (20)
振戦	4 (11)
痙攣	3 (9)
神経画像検査	
何らかの異常所見	27 (100)
石灰化	20 (74)
脳室拡大	12 (44)
神経細胞移動障害 (滑脳症, 脳回肥厚症)	9 (33)
体重	
≥2,500g	26 (74)
<2,500g	9 (26)

異常 (49%)、全例で神経画像検査異常を認めた。

フランス領ポリネシアでの流行における解析では、非流行時には 1 万人の新生児出生当たりの小頭症新生児の出生は 2 人であるのに対し、ジカ熱に感染した妊婦が小頭症の新生児を出生する頻度は 1 万人当たり 95 人と算出された²⁷⁾。すなわち、妊婦がジカ熱に感染することによって新生児が小頭症となるリスクはおよそ 50 倍となる。

おわりに

ジカ熱は、罹患者自身にとっては軽微な症状を起こす疾患であるが、妊婦が妊娠第一期に罹患することで小頭症のリスクが高くなるのが分かり公衆衛生上大きな問題となっている。患者を早期に診断し、国内でヒトスジシマカに吸血されることを避ける防蚊対策を指導することが重要であり、臨床医は、発熱や皮疹を主訴に受診した患者に対して海外渡航歴

を聴取する習慣を持ち、ジカ熱患者を見逃さないように心がけたい。

文 献

- 1) Ioos S, Mallet HP, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014 Jul ; **44** (7) : 302-307.
- 2) Roth A, Mercier A, Lepers C, Hoy D, Duituturaga S, Benyon E, et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. *Euro Surveill.* 2014 ; **19**(41).
- 3) Gatherer D, Kohl A. Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *The Journal of general virology.* 2016 Feb ; **97** (2) : 269-273.
- 4) Dyer O. Zika virus spreads across Americas as concerns mount over birth defects. *BMJ.* 2015 ; **351** : h6983.
- 5) Organization WH. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. WHO statement. 2016 ; 1 February 2016.
- 6) Cerbino-Neto J, Mesquita EC, Souza TM, Parreira V, Wittlin BB, Durovni B, et al. Clinical Manifestations of Zika Virus Infection, Rio de Janeiro, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2016 Jul ; **22** (7) : 1318-1320.
- 7) Brasil P, Sequeira PC, Freitas ADA, Zogbi HE, Calvet GA, de Souza RV, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection. *The Lancet.* 2016 ; **387**(10026) : 1482.
- 8) Ashraf U, Ye J, Ruan X, Wan S, Zhu B, Cao S. Usutu virus : an emerging flavivirus in Europe. *Viruses.* 2015 Jan ; **7** (1) : 219-238.
- 9) Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddock AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011 May ; **17** (5) : 880-882.
- 10) Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, Smith JC, Woldai S, Hennessey M, et al. Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus-Texas, January 2016. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 2016 ; **65** (14) : 372-374.
- 11) Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015 Feb ; **21** (2) : 359-361.
- 12) Freour T, Mirallie S, Hubert B, Splingart C, Barriere P, Maquart M, et al. Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France, April 2016. *Euro Surveill.* 2016 Jun 9 ; **21** (23).
- 13) Prevention CfDca. Zika and Sexual Transmission. Zika Virus. 2016.
- 14) Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009 Sep ; **15** (9) : 1347-1350.
- 15) Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009 Jun 11 ; **360**(24) : 2536-2543.
- 16) Zammarchi L, Tappe D, Fortuna C, Remoli ME, Gunther S, Venturi G, et al. Zika virus infection in a traveller returning to Europe from Brazil, March 2015. *Euro Surveill.* 2015 ; **20** (23).
- 17) Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, Moi M, Kotaki A, Uemura H, et al. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014 [corrected]. *Euro Surveill.* 2014 ; **19** (4).
- 18) Shinohara K, Kutsuna S, Takasaki T, Moi ML, Ikeda M, Kotaki A, et al. Zika fever imported from Thailand to Japan, and diagnosed by PCR in the urines. *Journal of travel medicine.* 2016 Jan ; **23** (1).
- 19) Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med.* 2016 Apr 21 ; **374** (16) : 1552-1563.
- 20) Carreaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugieres P, Fourati S, et al. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med.* 2016 Apr 21 ; **374** (16) : 1595-1596.
- 21) Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran T-H, Deschamps N, Mathon G, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *The Lancet.* 2016 ; **387** (10026) : 1481.
- 22) Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis.* 2015 Jan ; **21** (1) : 84-86.
- 23) Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016 Mar 10 ; **374** (10) : 951-958.
- 24) Brasil P, Pereira JP, Jr., Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro-Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2016 Mar 4.
- 25) Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects—Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med.* 2016 May 19 ; **374** (20) : 1981-1987.
- 26) Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly-Brazil, 2015. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 2016 ; **65** (3) : 59-62.
- 27) Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillet-lette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15 : a retrospective study. *The Lancet.* 2016 ; **387** (10033) : 2125-2132.

話題の感染症
「シカ熱」

忽那賢志



図 1

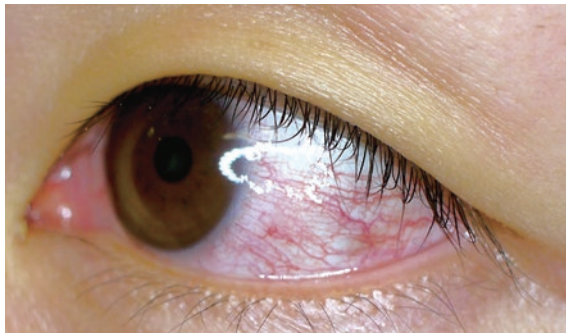


図 2