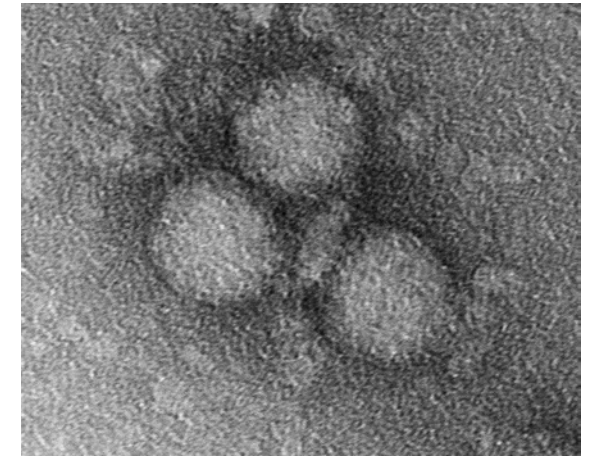


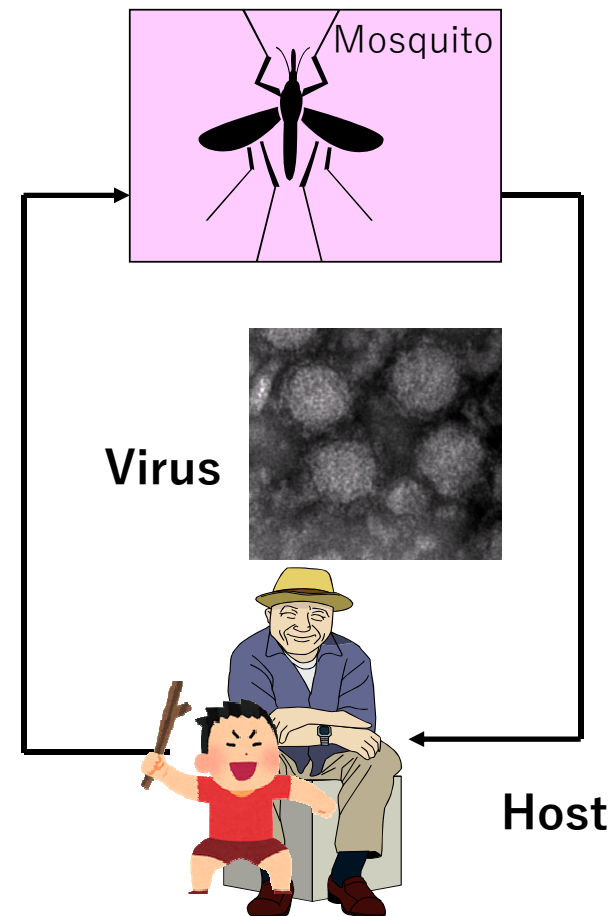
# 蚊媒介感染症 ～診療、検査、対策～



2017年5月24日  
@相模原市 ウェルネス相模原  
高崎智彦（神奈川県衛生研究所）

# デングウイルス・チクングニアウイルスの感染環

- ネットアイシマカ
- ヒトスジシマカ



ジカウイルスもほぼ同じ感染環が想定されている！

# ヒトスジシマカ、ネッタイシマカが媒介する発熱性疾患

- デング熱
- ジカ熱（ジカウイルス病）
- チクングニア熱

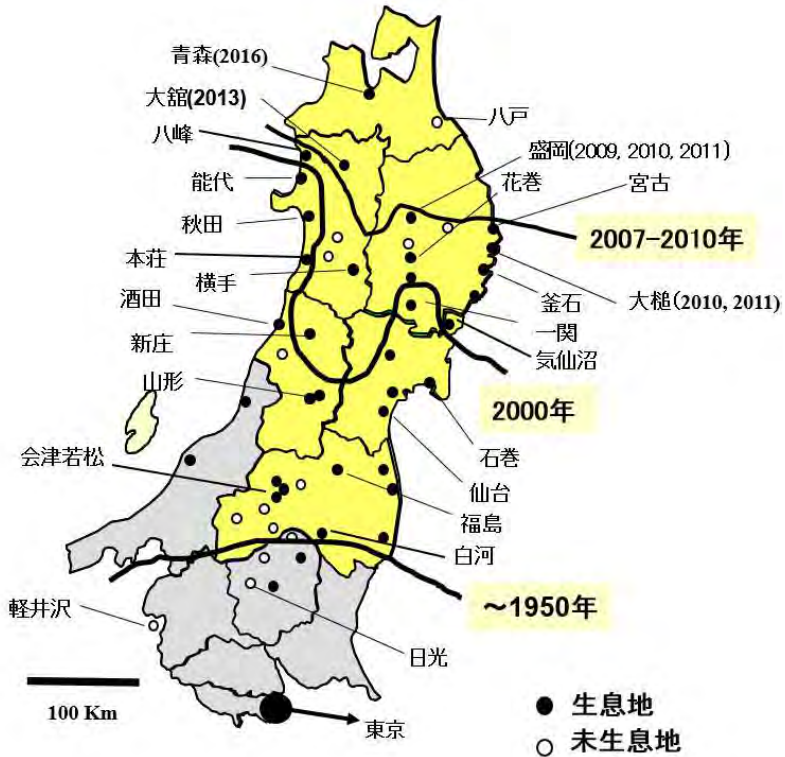


- 黄熱

↑ネッタイシマカの吸血シーン



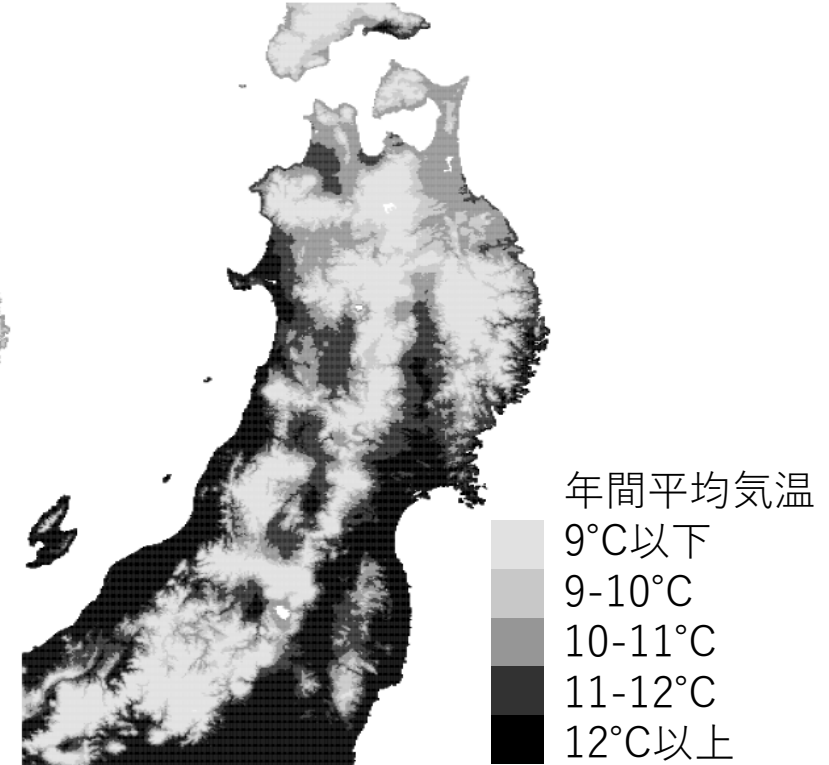
a



b

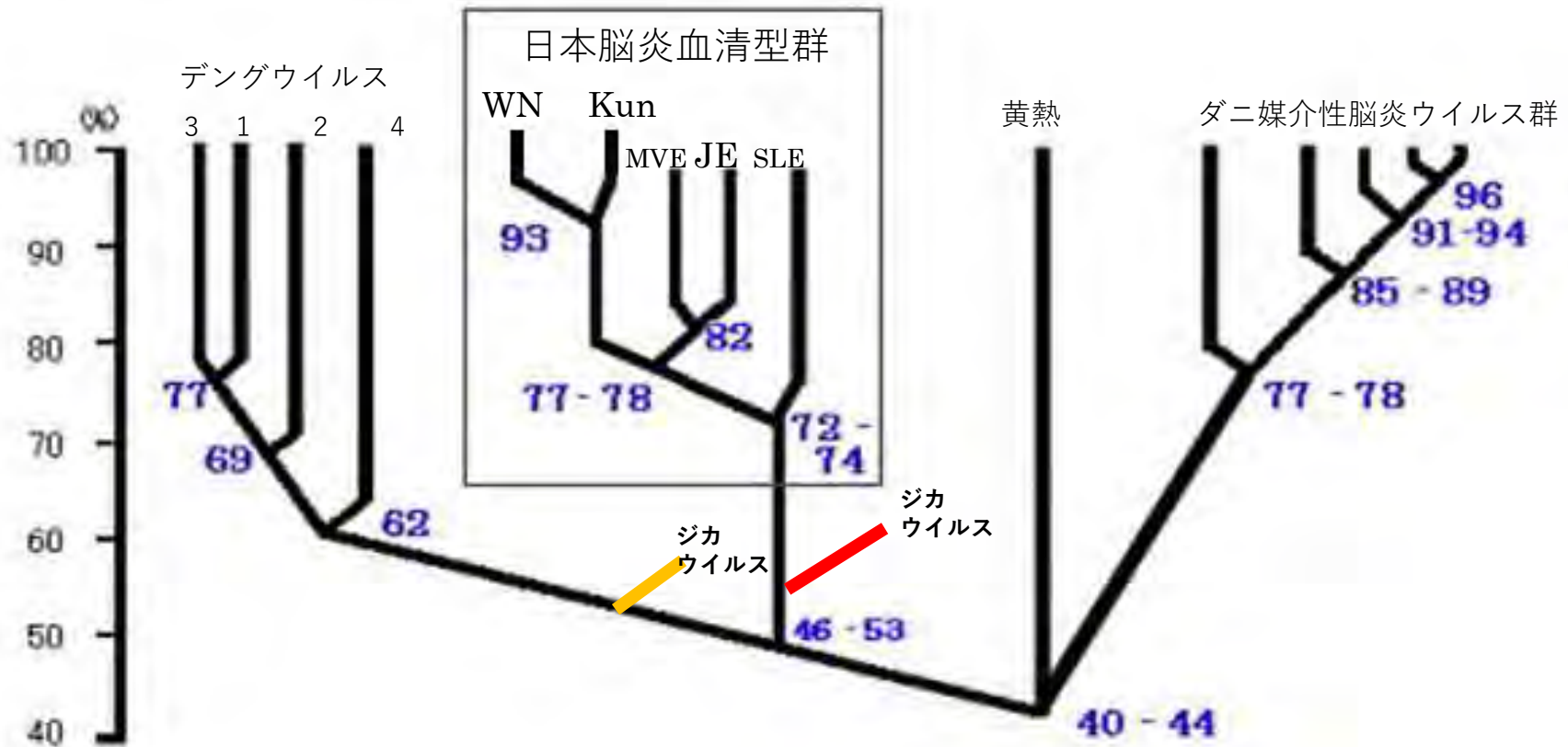


c



図?. a. 東北地方におけるヒトスジシマカの分布域の拡大(2016年現在) ●○は調査地を示す  
 b. 年平均気温の平年値(1981~2010年の平均値)による分布域の予測 c. 2015年平均気温による分布  
 可能域の予測(定着に必要な温度は年平均気温11°C以上であると推定されている)

# フラビウイルス属の系統樹



E領域による系統樹、フルゲノム解析では赤線の位置に来る！

## デング熱の症状・検査所見

ほとんどの症例で認められる所見

- 突然の発熱（多くは38℃以上の高熱）
- 急激な血小板減少・白血球減少（発病後数日で急激に減少する）～発病日に減少しているわけではない～

よく認められる所見

1. 発疹（多くは解熱傾向とともに出現する）
2. 悪心、嘔吐、下痢
3. 痛み（頭痛、目の奥の痛み、筋肉痛、関節痛）
4. 点状出血などの出血傾向
5. 肝機能低下

# デング出血熱

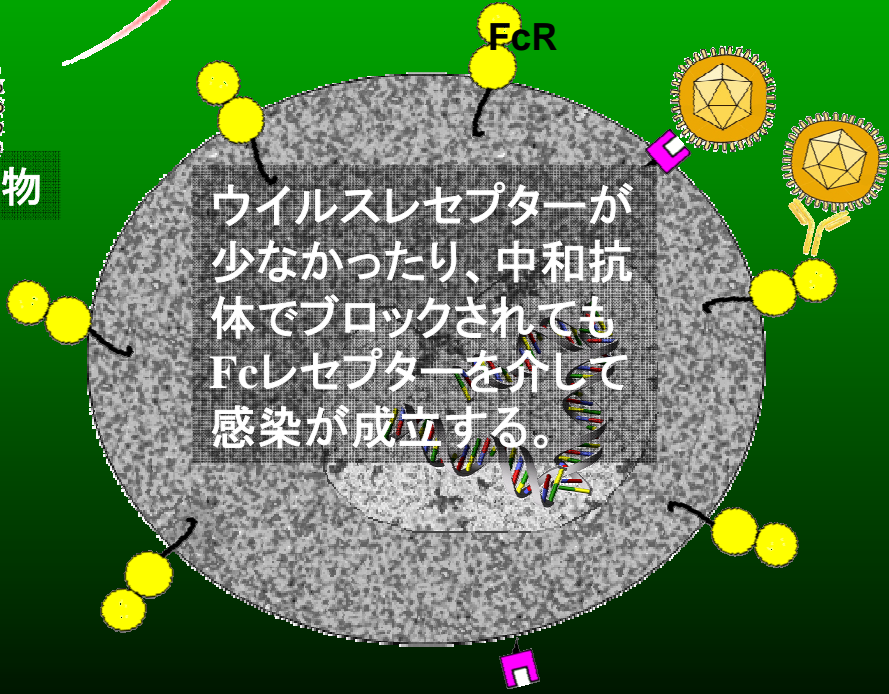
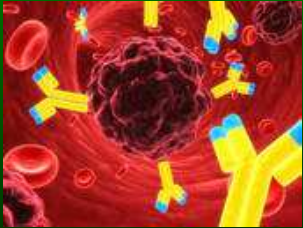
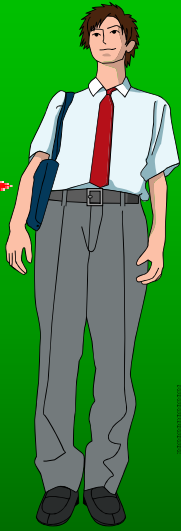
<デング熱の症状に加えて>

- 出血症状
- 血小板減少（ $100000/\text{mm}^3$ 以下）
- 血管透過性亢進による血漿漏出（胸水、腹水などを伴う）。

デング出血熱が重篤化し、循環不全が合併すると、デングショック症候群となる。迅速な治療がなされても、致死率は12～20%と高率である。

これらの症状は、解熱傾向が認められる時期に発症することが多い。

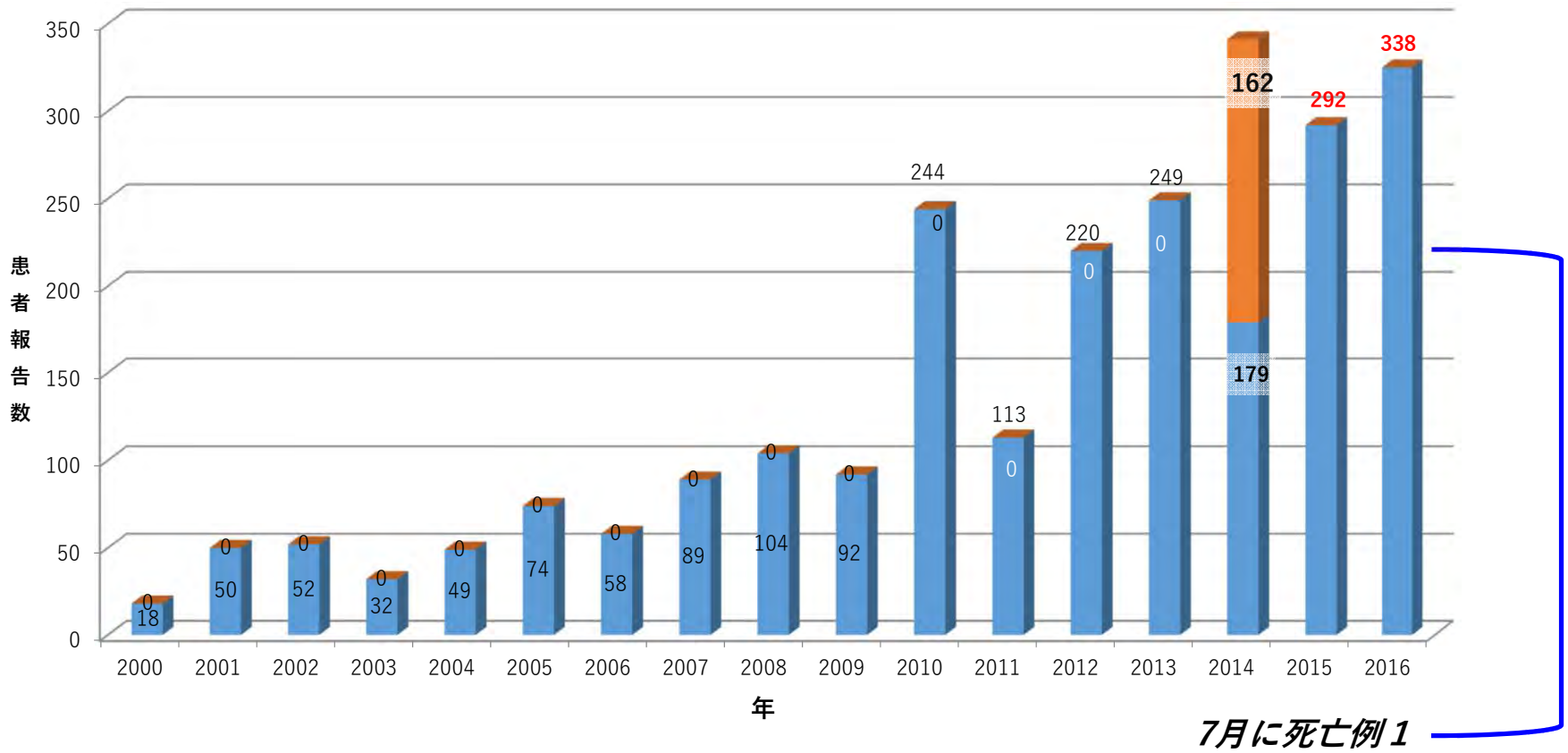
# デングウイルス抗体によるEnhancement 効果



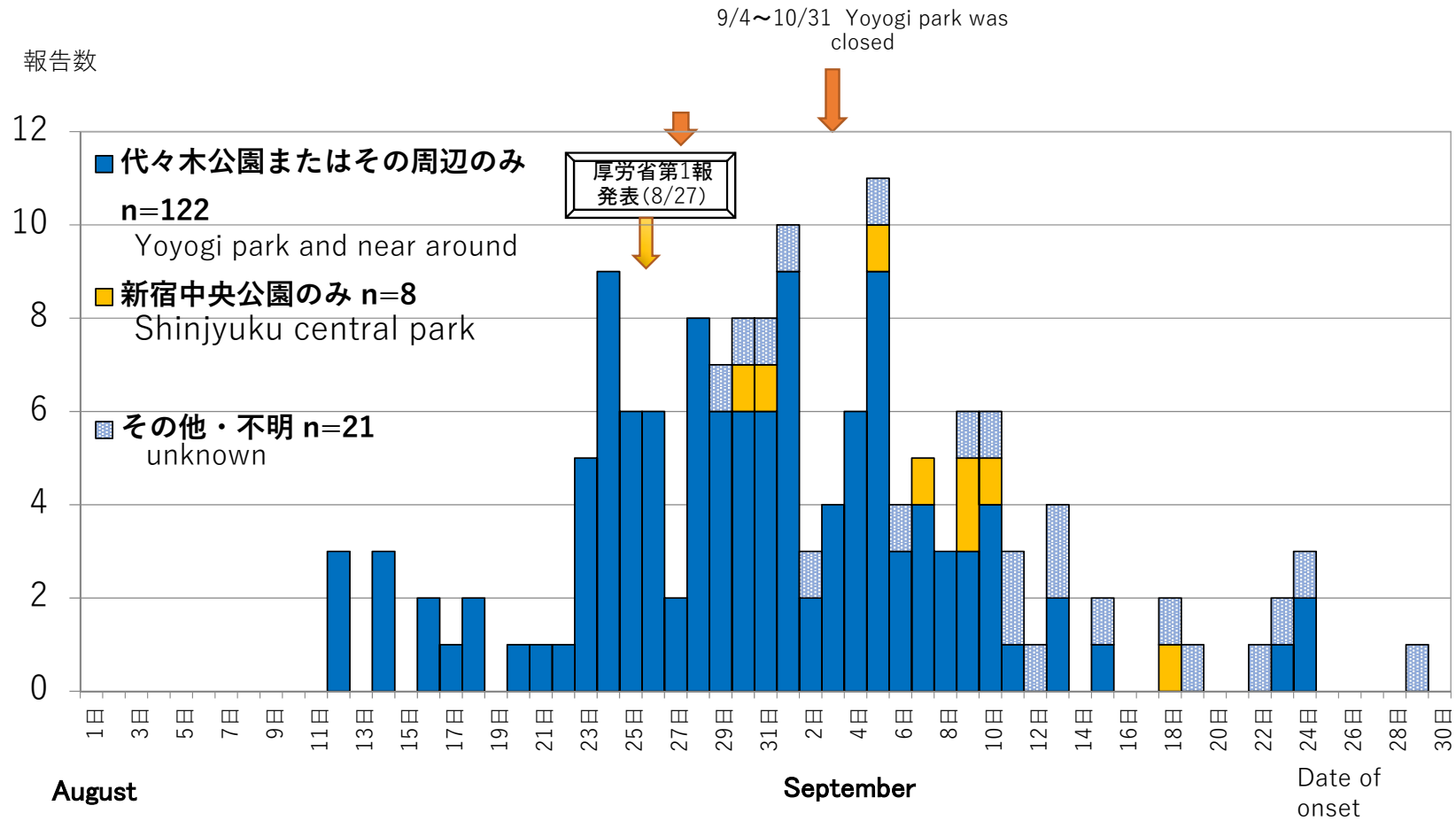
生体内には多くのFcレセプター発現細胞が存在する！



# デング熱輸入症例数



# Dengue cases and date of onset (151 cases)



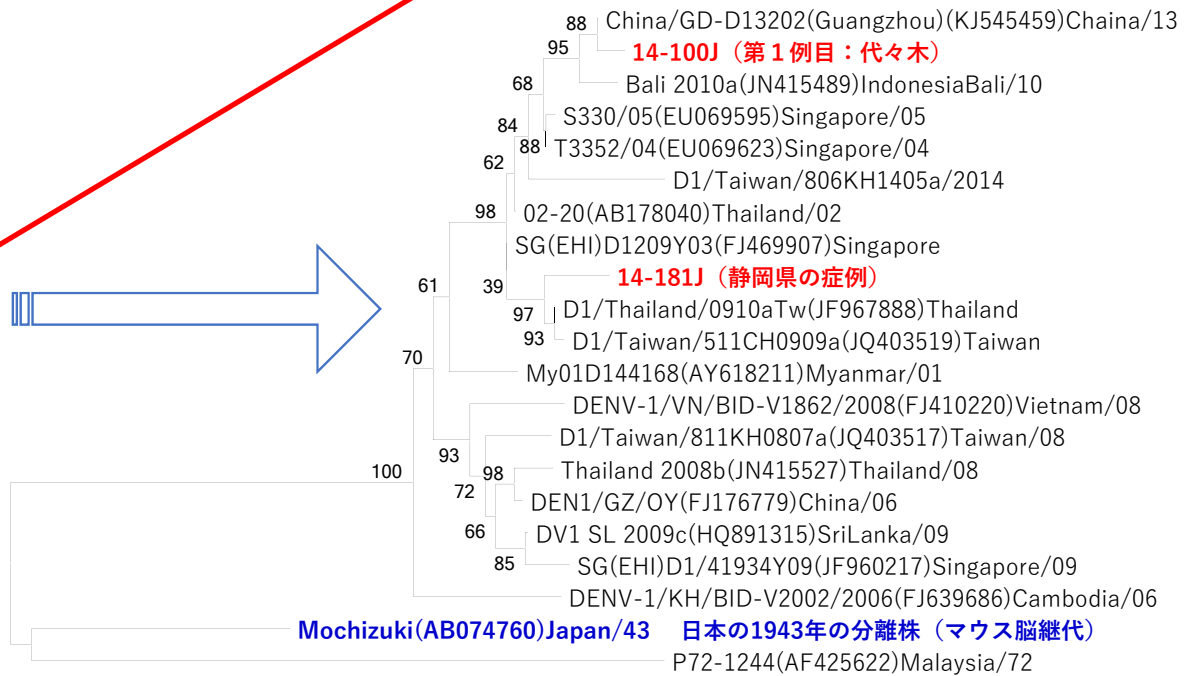
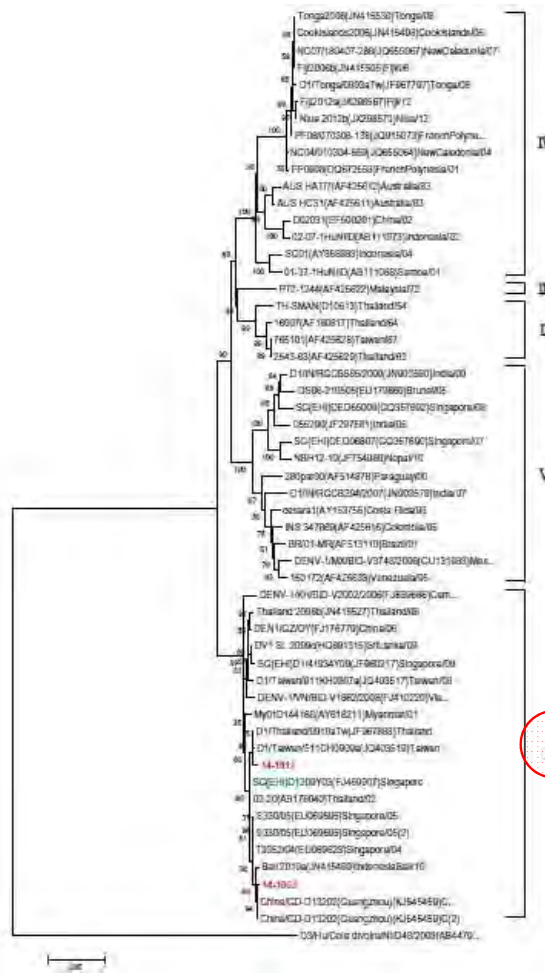
【厚生労働省発表(2014年10月6日11時現在)に基づく。】

# 代々木公園と新宿中央公園



デングウイルスは1～4の血清型に分類され、さらにデングウイルス1型は5つの遺伝子型に分類される

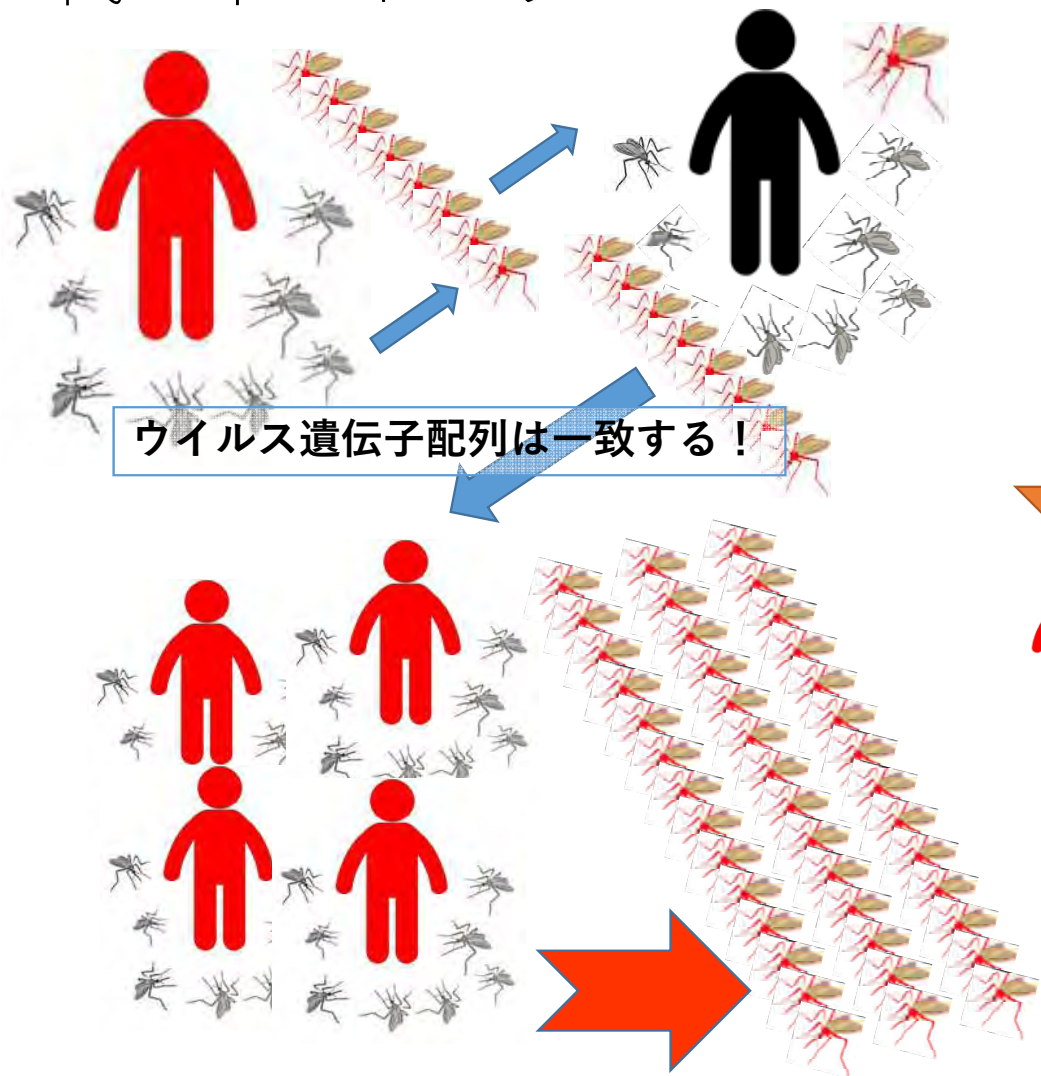
# 今回の流行株は デングウイルス1型 遺伝子I型



0.005

# 代々木ストーリー

代々木公園のヒトスジシマカの数  
は半端な数ではない！

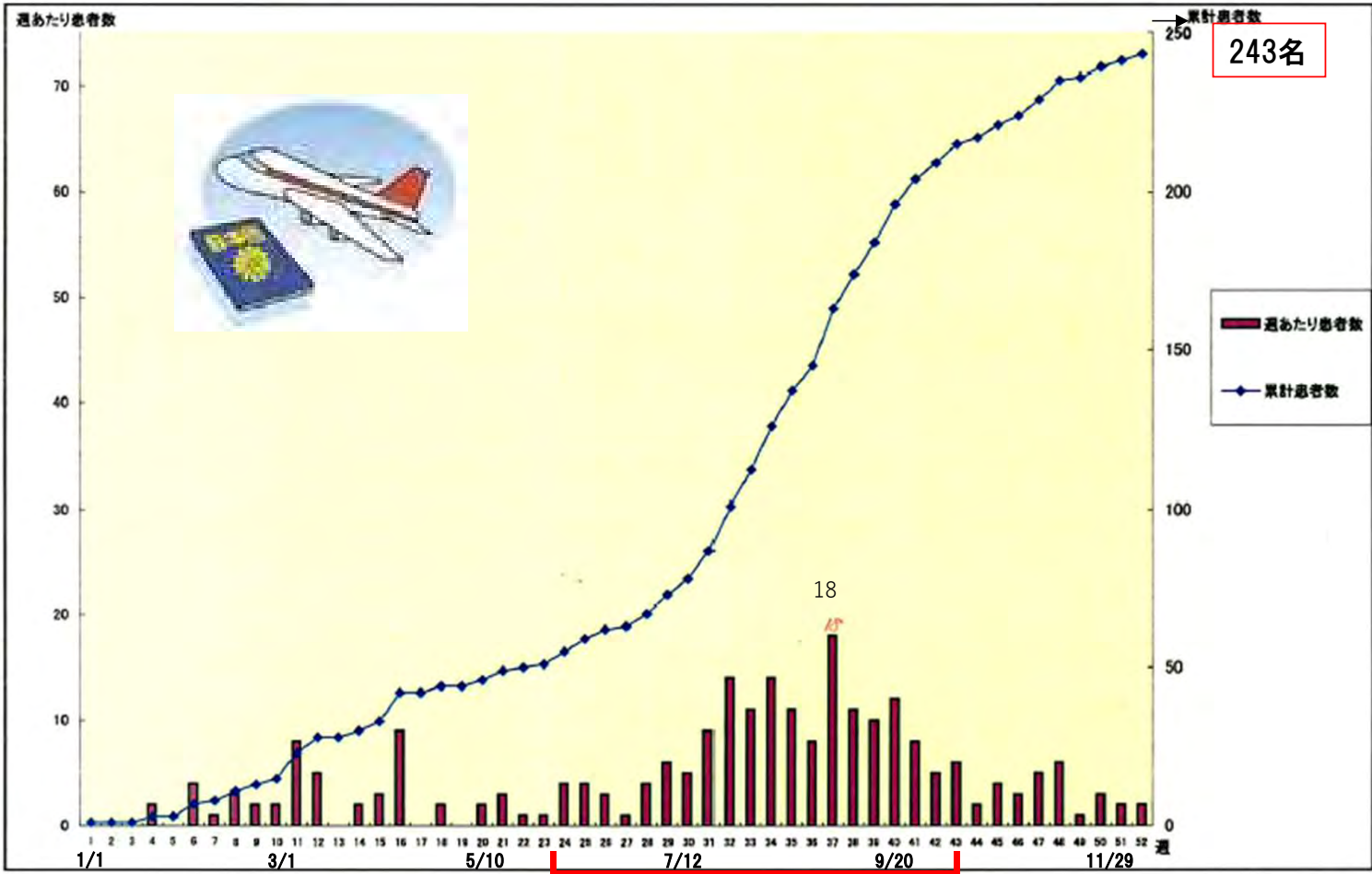


# デング熱の国内感染症例の 居住地別状況 (n=162)

全国で  
19都道府県



# デング熱輸入症例報告数(週単位) 2010年



*Aedes albopictus* are active !

「デング」熱に於ける耳鼻咽喉科的領域の變化(插圖二)

沖縄縣立病院耳鼻咽喉科

醫學士 木庭 密 樹

Die Komplikationen bei Dengueleber auf dem otorhinolaryngologischen Gebiete. (Mit 2 Abb.)

Von Dr. Mitsuki Koba.

(Aus der Otorhinolaryngologischen Abteilung des Provinzialkrankenhauses zu Okinawa.)

1) Die Veränderungen des Gehirorgans bestanden in Trommelfeltrübung (10 Fälle), akuter Mittelohrentzündung (5 Fälle), Blutung in der Paukenhöhle und Trommelfellblutung.

2) In der Nase, dem Rachen und Kehlkopf fand Verf. hämorrhagische katarthale Veränderungen in allen Fällen.

3) Besonders hervorzuheben waren Nasenblutung (8 Fälle) und heftige submuköse Blutung der Mundhöhlenschleimhaut (11 Fälle) und zwar aus der Gingiva. Nagao, (Fukuoka.)

Denguekranken kam Verf. zu folgenden Resultaten:

「デング」熱は古來熱帯亞熱帯地方に於て屢々流行したる熱性急性傳染病であつて一七七九年「ジャバルチー」及び「バイロン」が埃及「カイロ」、瓜哇「パタビヤ」に於て各々この流行の報告をして以來幾多の報告がある。

我國に於ても臺灣に於ては一八七二年—一八八九年及び一九〇二年—一九〇三年、大正四年、大正十三年に各流行をしてゐる。その他小流行は屢々あるを聞く。我沖縄縣下に於ては古くよりこの「デング」様熱性病の流行は知られており、近くは大正八年同十三年の二回にその流行を見、それ以來はなかつたようである。

昭和六年「デング」熱の沖縄本島に於て發生したのは五月下旬のこゝであつて當時那覇市内に流行性感冒様の病氣が流行してゐることを云はれそれが次第に「デング」熱の判然とした症候を現すに至つたものである。

沖縄では戦前にもデング熱流行があつた。流行地との人の行ききの頻度が大きな要因である。



デング熱に関する熱心な研究  
が日本人によるデングウイルス  
世界初分離につながった！

學說及實驗

「デング熱」ノ研究 (承前)

第二 病原體ニ關スル研究

「デング熱」ノ病原體ノ檢索ハ多數研究者ノ努力ヲシテコロニシテ報告續々  
リトシテ細菌ノ報告セラレシコト數次ニシテ、マタコロクラン (M. Takahashi) ノ  
「タス」一時期モ注目セラレ、我臺灣ニ於テモ明治三十五年、六年ノ流行時ニ、川田  
レドモ細菌病原體ハライト (L. I. Ito) タルヲシテ、マタ、フーデーアン (O.  
ノ研究者ノ反論ニ遭ヒテ、漸次其根柢ヲ失フニ至レリ。一九〇三年クハラハス  
スマル機ノ原査アリテ、蚊ニ咬傷セラレテ其消化管内ニテ發育シ、瘰癧細胞  
ル者ノ發病セル由ヲ報告スルヤ多大ノ注目ヲ惹キ、類似ノ蟲體ヲ見出セルコ  
原蟲病原體ヲ重視セラレタリ、アレドモカーペンター及ビポルトン (Carpenter  
ニテ設置研究室アリゲラモン (A. Brumpt) 心、ステント (Stent) 等ハ種々原蟲體  
ヲ檢索シテ、價値ヲ示スルモノニ至ラズ。一九〇七年ニ至リテハ「デング熱」ノ病原體  
トシテ、コレラノ病原體ニ關シテハ、多クノ報告アリ、然レモ、此等ノ報告ニ  
モ亦可成性ノモノナルコトヲ認メシメタリ。

余等ハ一面ニ血液、咽頭部等ニ就キテ病原體ノ探索ヲ怠ラザラシモ、種々  
ナドヤ否ヤヲ確定スルコト、及ビ其ノ如何ニシテ傳播セルル、ヤノ研究ニ力  
實驗的研究ニ就キテ述ベシ。

一 動物試驗

「デング熱」ヲ種々ノ動物ニ感染セシムルコトハ從來諸研究者ノ反復試ミタ  
感受性ヲ有シテ特殊ナル症狀ヲ呈スル動物ハ知ラル、ニ至ラズ。病原體ノ檢  
スル方面ノ研究ハ、此ガタメニ甚大ノ障礙ヲ成シテ、アリ。從來ノ諸研究者、  
モ止ムヲ得ズ人體ニ就キテ行ナヘル試驗ニキリテ得ラシタルモノナリ。

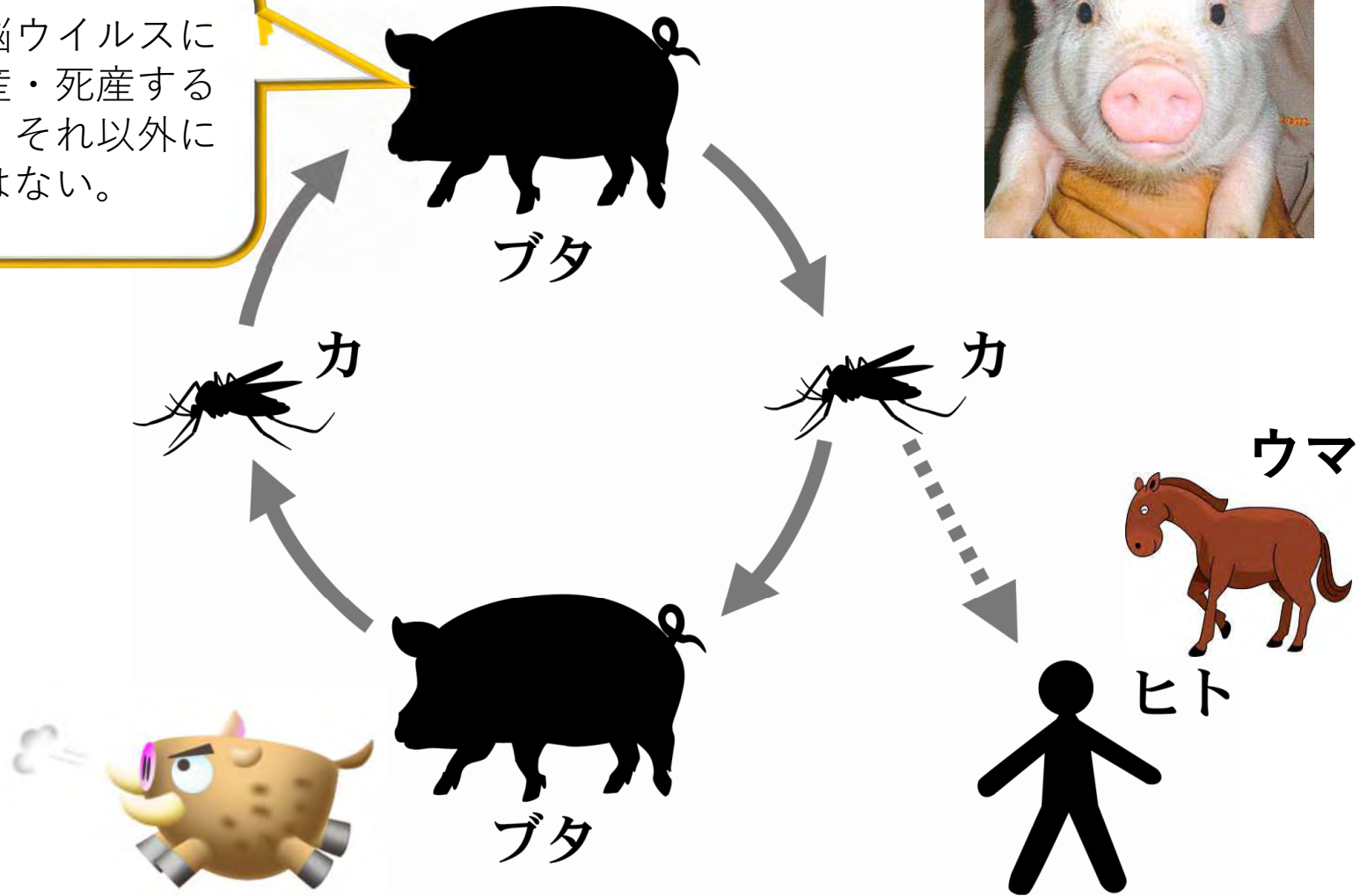
余等モ種々ノ時期ニ採取セル患者血液ノ動物接種試驗ヲ繰リ返シタリ。試  
犬、家兎、「モルモット」、南京鼠等ニシテ、何レモ採血後其體或ハ脱糞ニシ  
ハ、體腔内ニ種々ノ量ヲ注射シ、數箇月間精細ニ觀察セリ。然ルニ是等ノ動物  
モ血液注射後發熱其他ニ變狀ヲ示サズ、且ツ一定期日後(血液注射後二日五  
試驗動物ヲ撲殺シ一般變異ノ病的變化ノ有無ヲ精査セルモ何等ノ變狀ヲ見  
ル發熱ノ試驗動物ハ三箇月ヲ経過スルモ依然健康ヲ維持セリ。唯ダ「モルモ

學說及實驗

1943年に堀田進博士、木村廉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。この時の分離ウイルスは患者さん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。

# 日本脳炎ウイルスの生活環

妊娠ブタが日脳ウイルスに感染すると流産・死産することがあるが、それ以外に発病することはない。



コガタアカイエカ  
*Culex tritaeniorhynchus*



日本脳炎ウイルスの媒介蚊

わたしは、10 km  
位は飛べるんだよ。  
風に乗っかればもっ  
と遠くまで移動し  
ちゃうよ！

コガタアカイエカは、田んぼや池のような大きなところに産卵する。

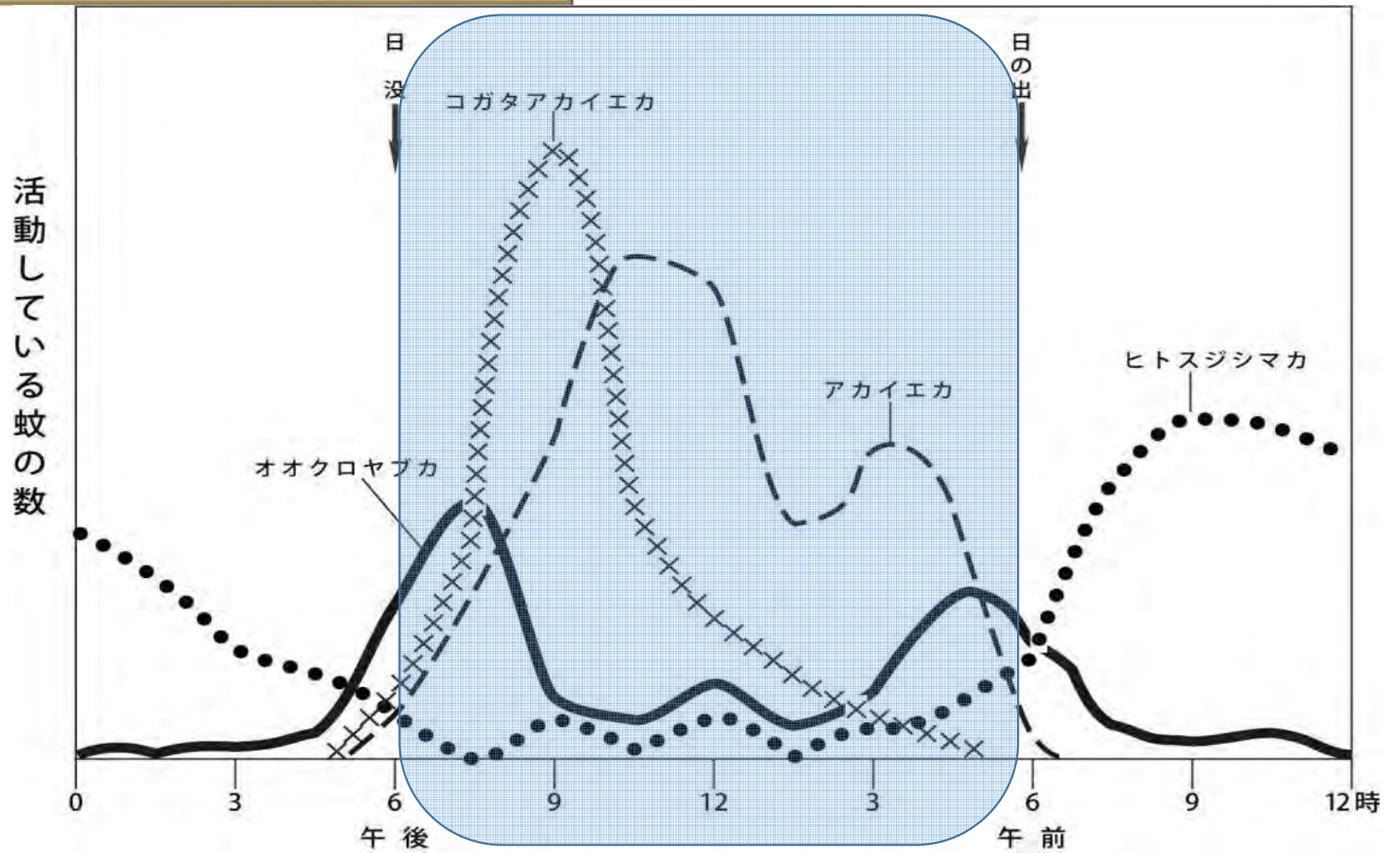
# わが国の日本脳炎患者報告数\_年別

年	患者数	14歳以下	7歳以下
1991	14	1	0
1992	4	0	0
1993	8	0	0
1994	4	0	0
1995	2	1	1
1996	4	0	0
1997	4	0	0
1998	2	0	0
1999	5	0	0
2000	7	0	0
2001	5	1	0
2002	8	0	0
2003	2	1	0
2004	4	0	0

年	患者数	14歳以下	7歳以下
2005	7	0	0
2006	8	1	1
2007	9	0	0
2008	3	0	0
2009	3	2	2
2010	4	1	1
2011	9	2	1
2012	2	0	0
2013	9	0	0
2014	2	1	1
2015	2	1	1
2016	11	0	0

(感染症発生動向調査による)

# 時間帯による蚊の活動性



出典「蚊のいない国」細井輝彦（岩波書店、昭和27年発行）

# ジカウイルス病（ジカ熱）の症状

- 発熱（38.5°C以上になることは稀）
- 発疹（掻痒感を伴うことが多い）
- 関節痛
- 結膜充血・結膜炎

- 筋肉痛
- 頭痛

- 悪心、嘔吐など消化器症状

- ✓ 感染者の5人に4人は不顕性感染
- ✓ 症状は数日から一週間
- ✓ 重病感がない！比較的元気
- ✓ 病院に行くほどではない！⇒発疹が出て皮膚科受診

症状は4～5  
日で治まるこ  
とがほとん  
ど！

Common

しばしば

時に

By US-CDC

血小板減少、白血球減少をきたしても軽度である。

# ジカ熱、デング熱を臨床的に鑑別する ポイントはあるのか？

- 皮疹の出現時期が、ジカ熱の方が早い。発病日からそれ程遅れない。
- 掻痒感を伴う皮疹は、ジカ熱の可能性が高い。
- ジカ熱の「熱」は、それ程高くない。
- 肝機能障害があればデング熱。
- 著しい白血球減少、血小板減少をきたすのはデング熱。

あえて鑑別点を挙げればと  
ということです！



## デング熱、ジカ熱、チクングニア熱患者への指導

- 発熱中は野外で蚊に刺されないこと！野外活動は解熱をしっかりと確認してから！
- デング熱は、解熱傾向とともに出血症状などが出現し重症化することがあるので、発熱、関節痛、筋肉痛などの症状が消えるまでは要注意！
- デング熱が疑われ基礎疾患がある患者は、急性症状が治まるまで入院をすすめる。
- 症状の強いデング熱患者では、『デング後うつ病』をきたすことがある。
- チクングニア熱患者では、急性症状が治まっても、関節症状が遷延したり、再燃することがあるので治療後の経過観察が必要である。
- ジカ熱では治療後も性行為による感染の可能性がある。



# ジカウイルス病の合併症

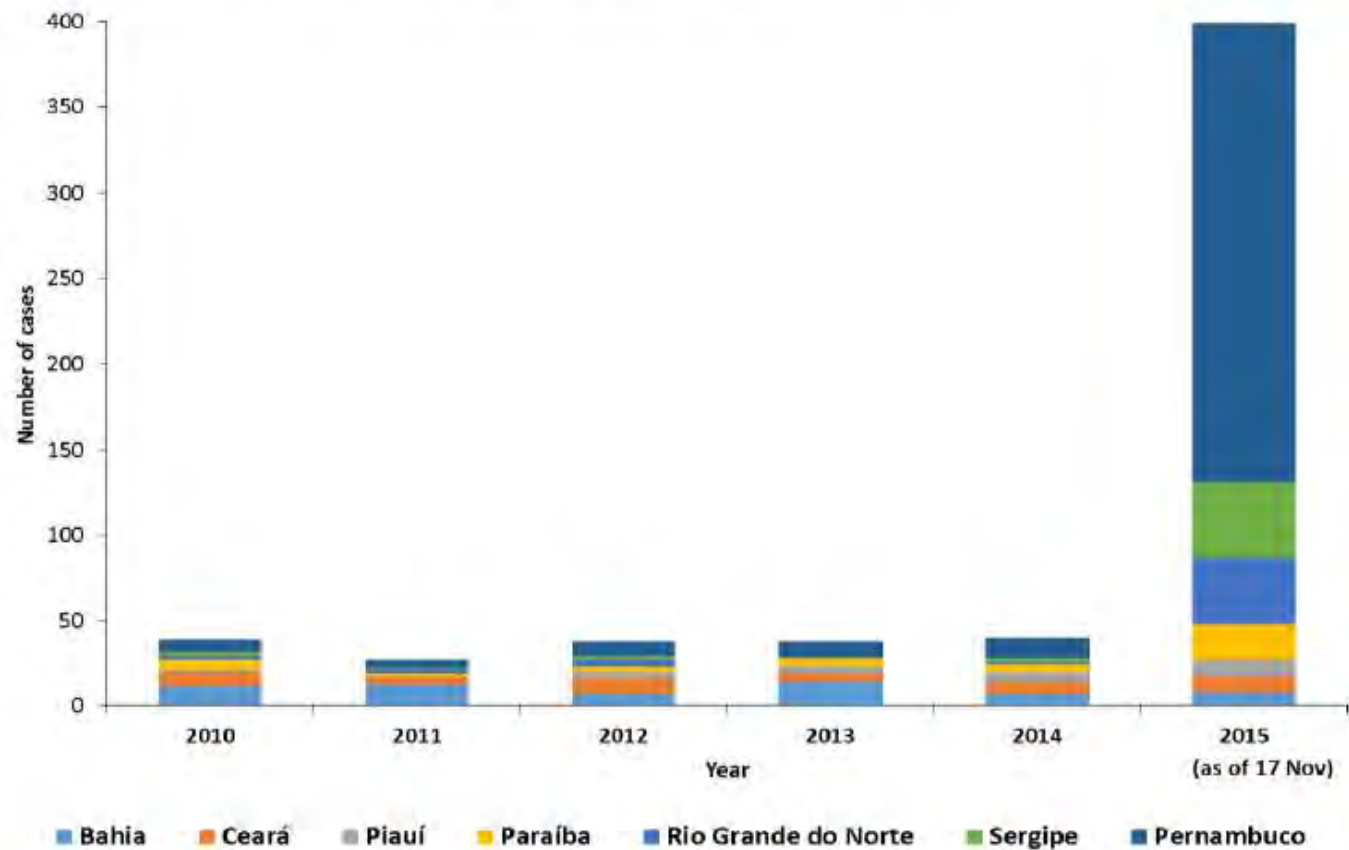
- ギラン・バレー症候群
- 髄膜脳炎
- 脊髄炎
- 先天性ジカウイルス感染症：先天異常

Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, et al.  
Acute myelitis due to Zika virus infection.  
Lancet. 2016 Apr 2;387(10026):1481.

Muñoz LS, Barreras P, Pardo CA.  
Zika Virus-Associated Neurological Disease in the Adult: Guillain-Barré Syndrome, Encephalitis, and Myelitis.  
Semin Reprod Med. 2016 Sep;34(5):273-279.

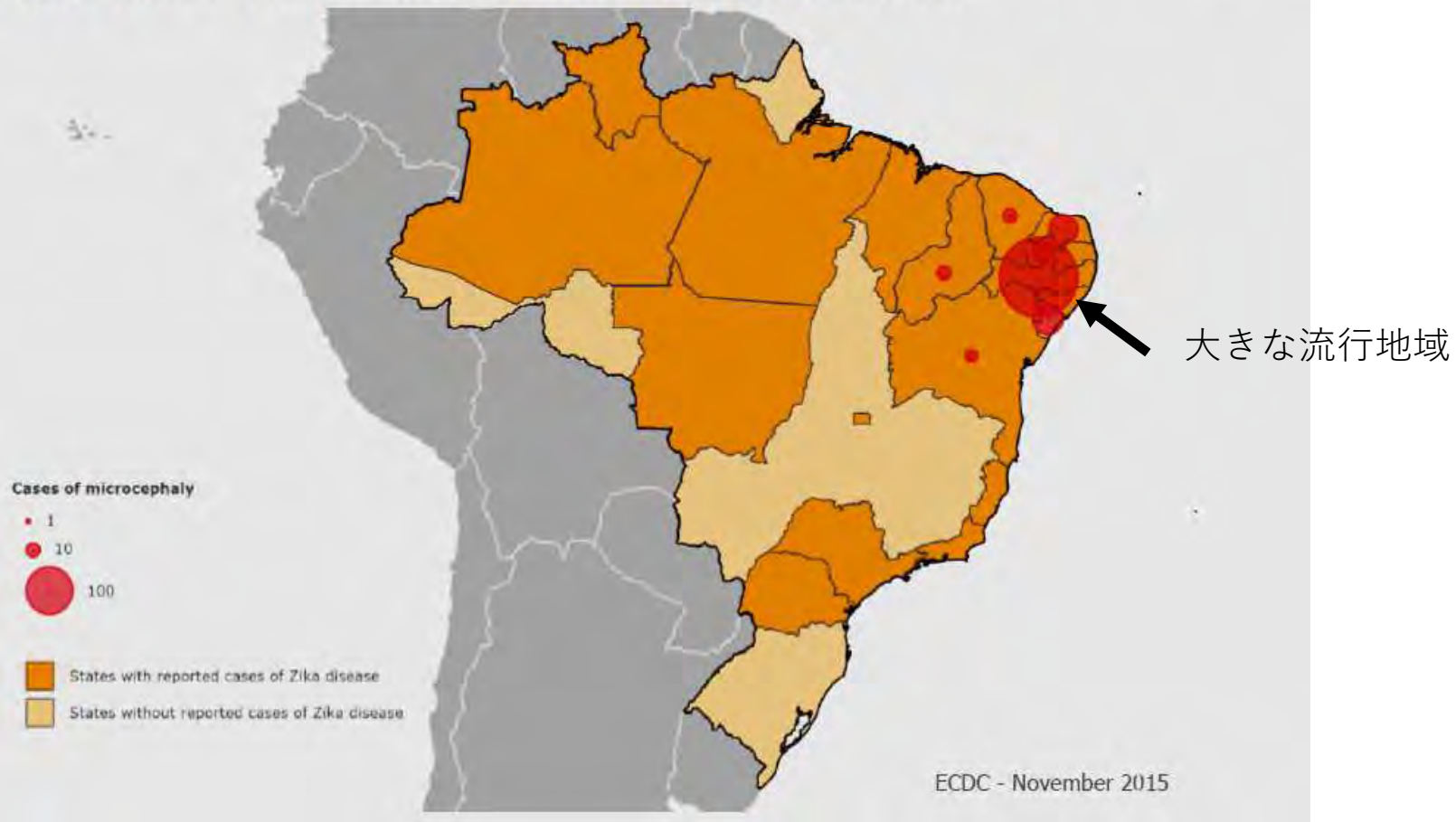
# ブラジルで小頭症児の報告件数が急増\_2015年秋

**Figure 2.** Number of cases of microcephaly reported annually in the seven Brazilian states reporting an unusual increase of microcephaly, 2010–2015

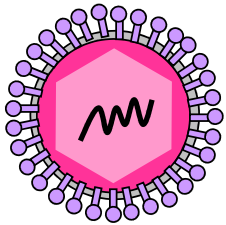


# ブラジルにおけるジカ熱の流行地域と小頭症の出現

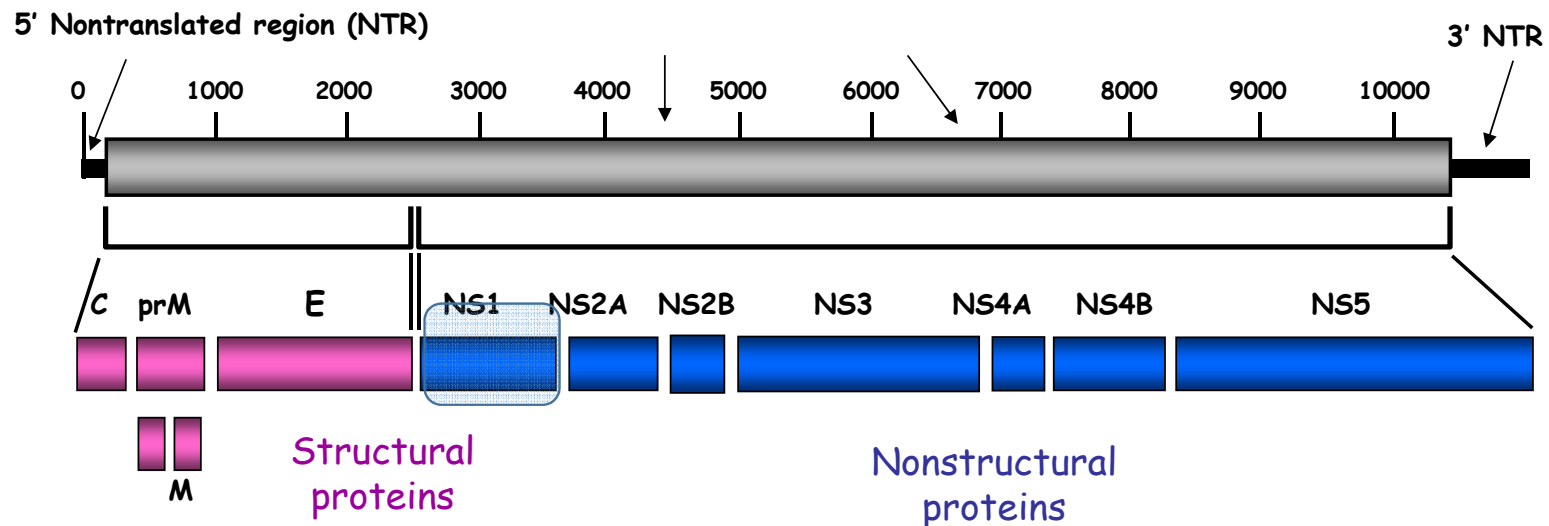
**Figure 3.** States of Brazil with reported confirmed autochthonous cases of ZIKV virus infection 2014–2015, and reported cases of microcephaly in 2015, as of 17 November 2015.



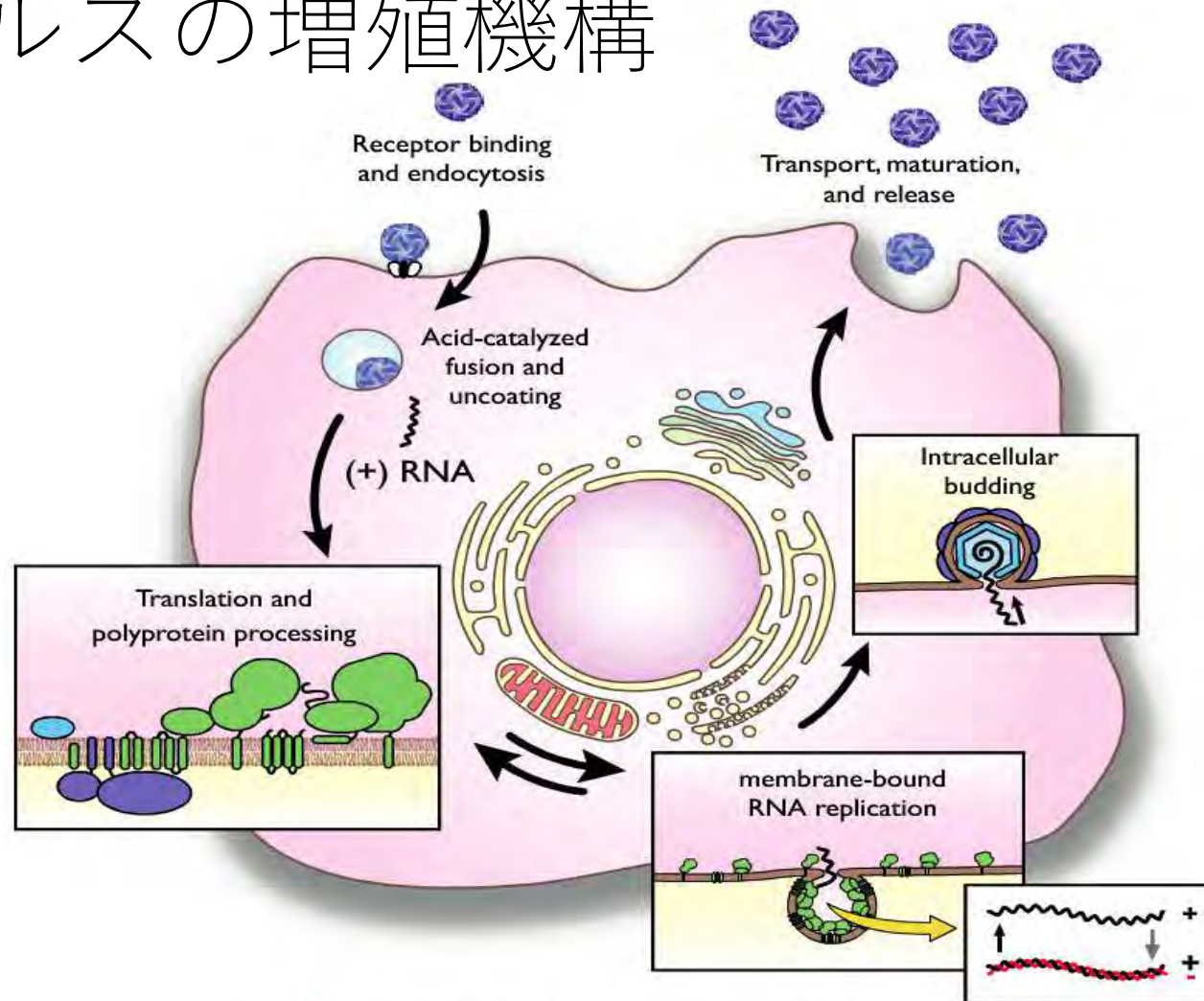
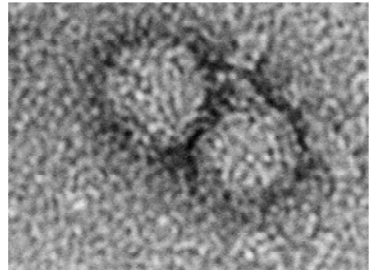
# フラビウイルスの遺伝子構造



- +鎖の一本のRNA (11kb ntの長さ)
- 3つの構造領域と7非構造領域で構成

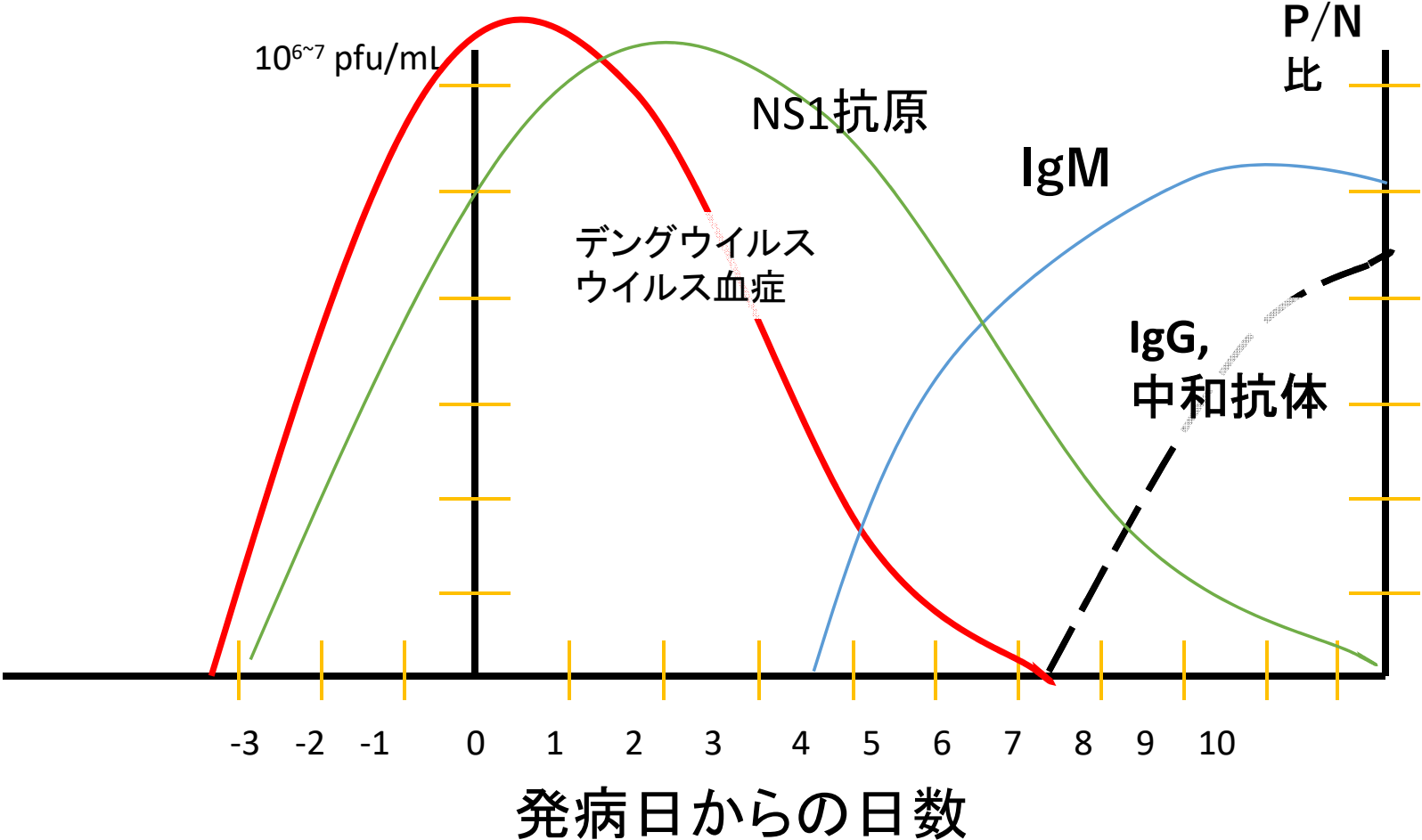


# フラビウイルスの増殖機構



**FIGURE 25.2.** The life cycle of the *Flaviviridae*. See text for further details.

# デングウイルス血症と抗体上昇の関係



## デングウイルスNS1抗原検査(イムノクロマト法)の 保険適用について

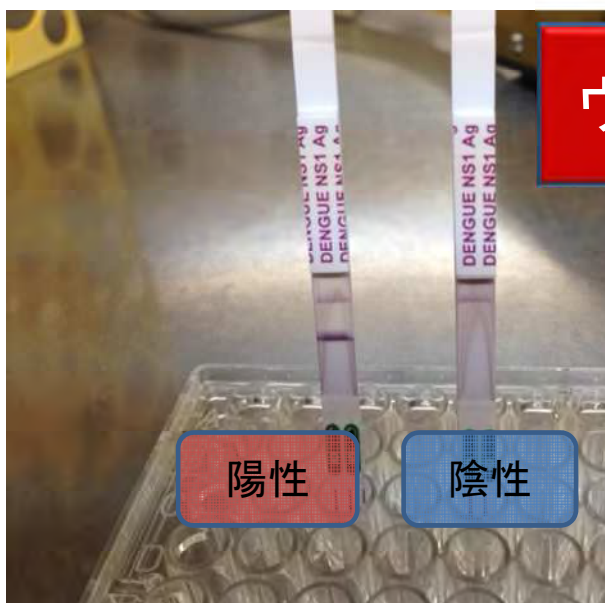
入院を条件とした  
保険適応は、ジカ  
ウイルス感染症と  
の鑑別診断に使  
えない！

区分 E3(新項目)

測定項目	測定方法	主な測定目的	点数
デングウイルス抗原及び抗体同時測定定性法	イムノクロマト	全血又は血清中のデングウイルス NS1 抗原、抗デングウイルス IgG 抗体及び抗デングウイルス IgM 抗体の検出(デングウイルス感染の診断の補助)	233点

ウイルスの型別は決められません！

イムノクロマトキットとはこのように  
目でバンドを確認することで判定します。(写真  
は保険適用になったものではありません)



陽性

陰性

# ELISAにはReaderが必要です

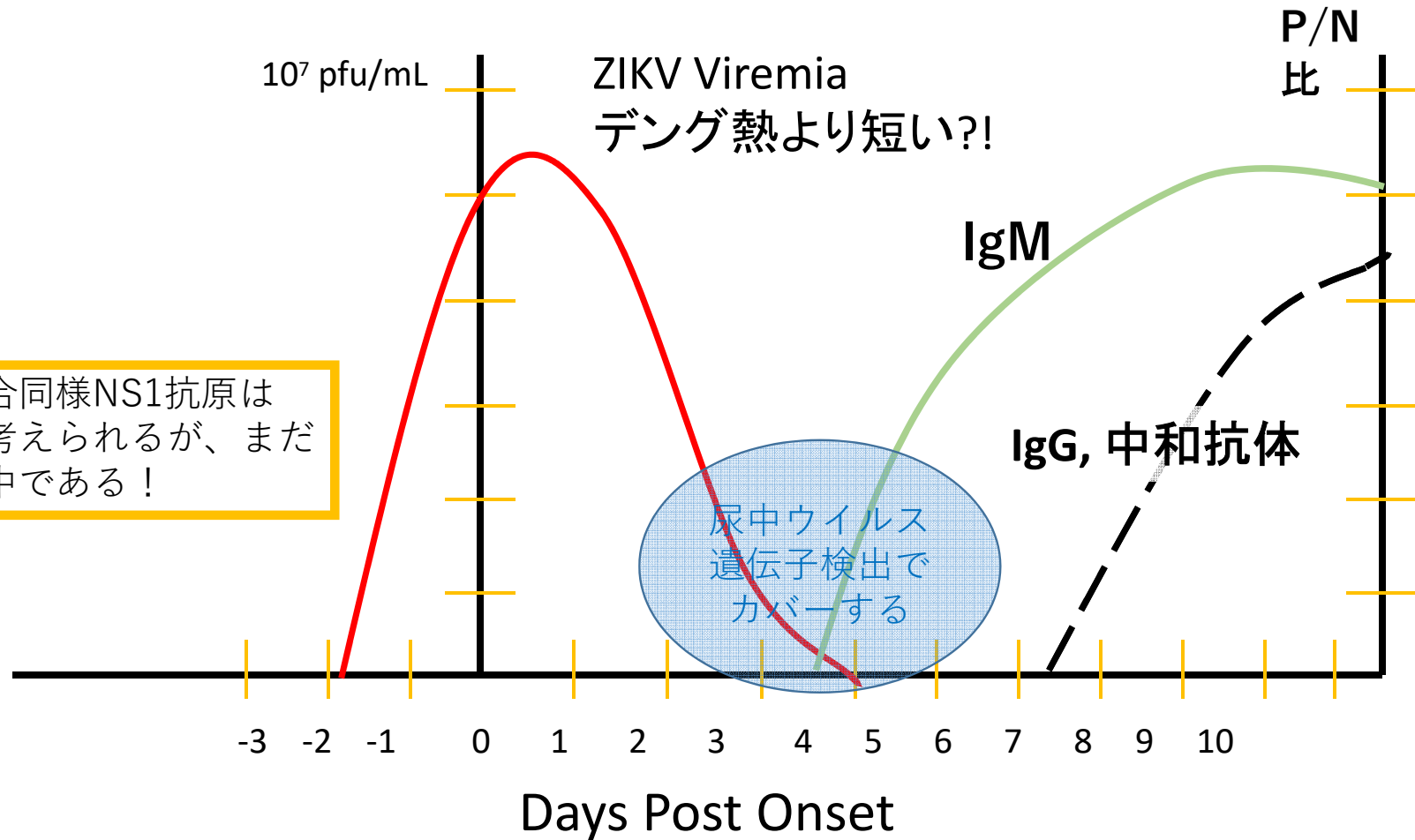
デングウイルスNS1抗原検出ELISAキット  
2015年6月保険収載



ELISA reader (吸光度を測定する)



# ジカウイルス血症と抗体上昇の関係



デング熱の場合同様NS1抗原は検出できると考えられるが、まだキットは開発中である！

ジカウイルス感染症  
輸入症例

	年代	性別	発症日	推定感染地域	報告都道府県
1	20代	男	2013年12月09日	仏領ポリネシア（ボラボラ島）	東京都
2	30代	女	2013年12月23日	仏領ポリネシア（ボラボラ島）	東京都
3	40代	男	2014年8月2日	タイ	東京都
4	10代	男	2016年2月	ブラジル	神奈川県
5	30代	女	2016年3月	ブラジル	愛知県
6	-	女	2016年3月	ブラジル	神奈川県
7	40代	女	2016年3月	中南米（ブラジル以外）	愛知県
8	10代	男	2016年4月	フィジー	千葉県
9	20代	女	2016年5月	中南米（ブラジル以外）	神奈川県
10	30代	男	2016年6月	中南米（ブラジル以外）	大阪府
11	40代	女	2016年9月	ベトナム	東京都
12	30代	男	2016年9月	中南米（ブラジル以外）	東京都
13	40代	男	2016年11月	ベトナム	東京都
14	30代	男	2016年11月	キューバ	群馬県
15	30代	男	2016年11月	キューバ	神奈川県

## 日本を観光旅行したジカ熱患者

台湾に留学しているシンガポール人女性が、8月1日から26日までシンガポールに帰省し、6名の同級生とともに8月26日から9月3日まで日本を旅行した。9月1日から、発疹・関節痛・発熱・頭痛・結膜充血などの症状があり、台湾に戻った9月3日に医療機関で診断をジカウイルス病の診断を受けた。

8月26日	
4:30	シンガポール、チャンギー国際空港第2ターミナル着
6:30	日本に出発(離陸時刻)
16:55	関西国際空港着、南海電車空港線で新今宮駅へ移動
18:00	ホテルチェックイン
夕食後	心齋橋・道頓堀観光、粉もんミュージアム、たこ焼き屋
8月27日	
7:30	ユニバーサルスタジオジャパンへ & 観光
夕食	梅田、チーズケーキの店

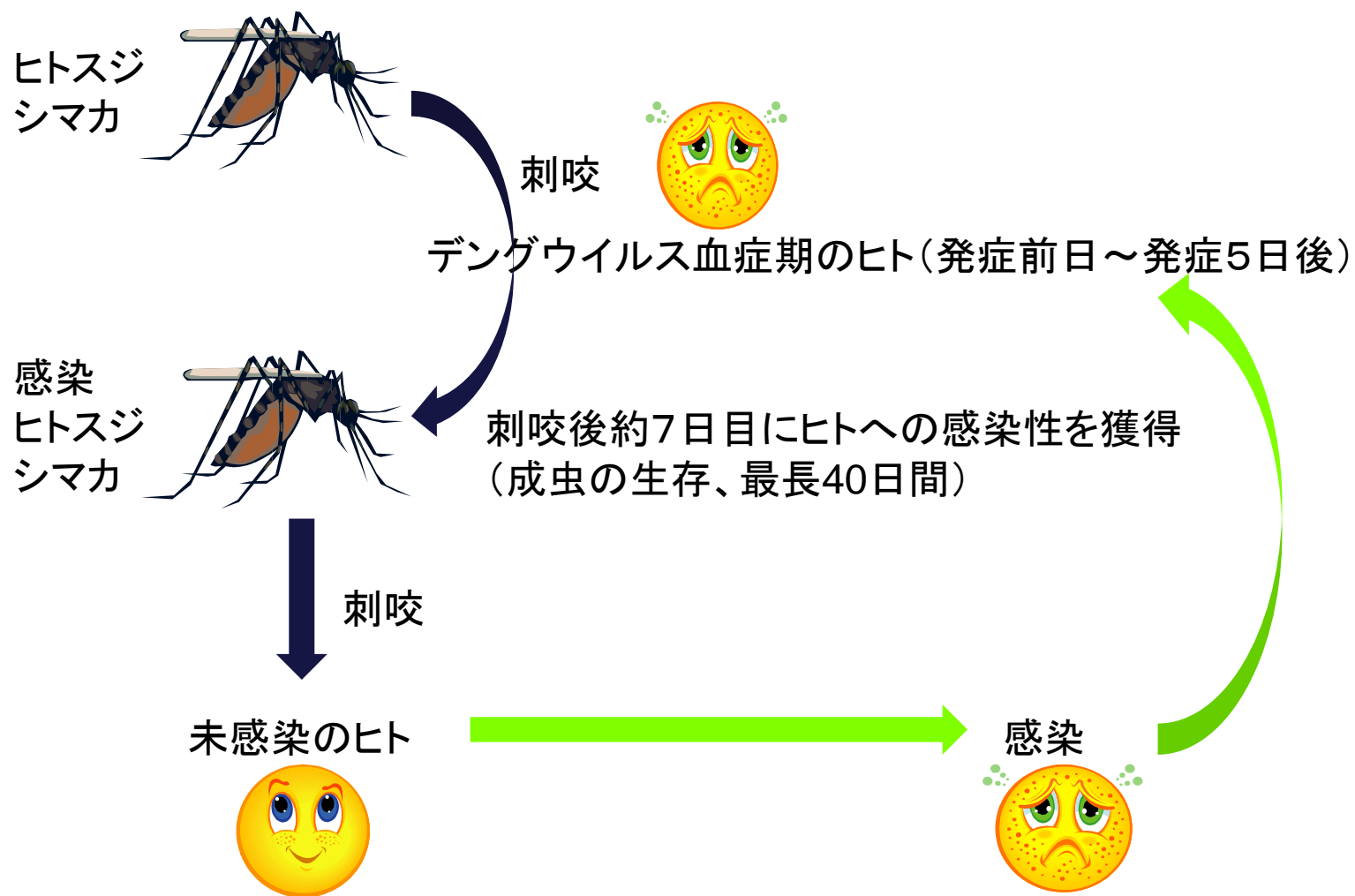
8月28日	
7:40	JR大和路線で新今宮駅から天王寺駅へ
8:00	四天王寺を訪問
午後	JR奈良線で奈良駅へ、東大寺・奈良公園を観光
	JR線で京都に移動、京都泊
8月29-30日 京都観光 (宿泊:京都市御所八幡町)	
	金閣寺、銀閣寺、御所、清水寺、嵐山、伏見稲荷、祇園、錦市場
8月31日	
	東京に移動
午後	築地市場、新宿御苑、明治神宮、原宿、皇居
夜	東京タワー、渋谷交差点、皇居周辺
9月1日	
9月2日 9:30	新宿駅から大月駅(JR中央本線)へ移動
10:48	富士急行で河口湖へ移動、ボート、河口湖観光
昼食	富士河口湖町船津の和食店
午後	かちかち山ロープウェイ、富士眺望の湯、オルゴールの森などを観光
9月3日	
	東京から大阪に移動
16:20	関西国際空港から離日
18:20	台湾・高雄国際空港

## 軽症であるがために感染を拡げる！

- 麻疹で熱があっても頑張ってコンサートに行く人もいる。
- ジカ熱程度なら外出、野外活動するでしょう！暑い地域なら半袖、半ズボンでしょう？
- 熱っぽい、倦怠感では病院にいかない！
- 受診しても、ジカ熱が疑われなければ、蚊に刺されない注意は指導されない。

妊娠中の女性以外が感染しても“弱毒生ワクチン”を接種したような  
ものです！

# 日本におけるデング熱、ジカ熱の感染成立のシナリオ



# ジカウイルス感染症の実験室診断（検査）について

【病原体検出】  
遺伝子検出&ウイルス分離  
検体は、血液（血漿、血清でも可）および尿

有症状期間；発病から7日目\*まで。ただし、ウイルス血症はデング熱より短い。  
尿を併用する理由である。

【血清診断】  
特異的IgM抗体の検出  
中和抗体測定

IgM抗体は早い患者で発症後4日目以降で検出される。  
中和抗体は発病7日目頃から検出されるが、10日目以降であればまず検出できる。

- 11日目で陽性という症例報告もあるが、IgM抗体を測定することで代用できる。ただし、妊婦の場合には胎児のウイルスがエスケープミュータント化する可能性があるためこの限りではない。

# 検体採取について！

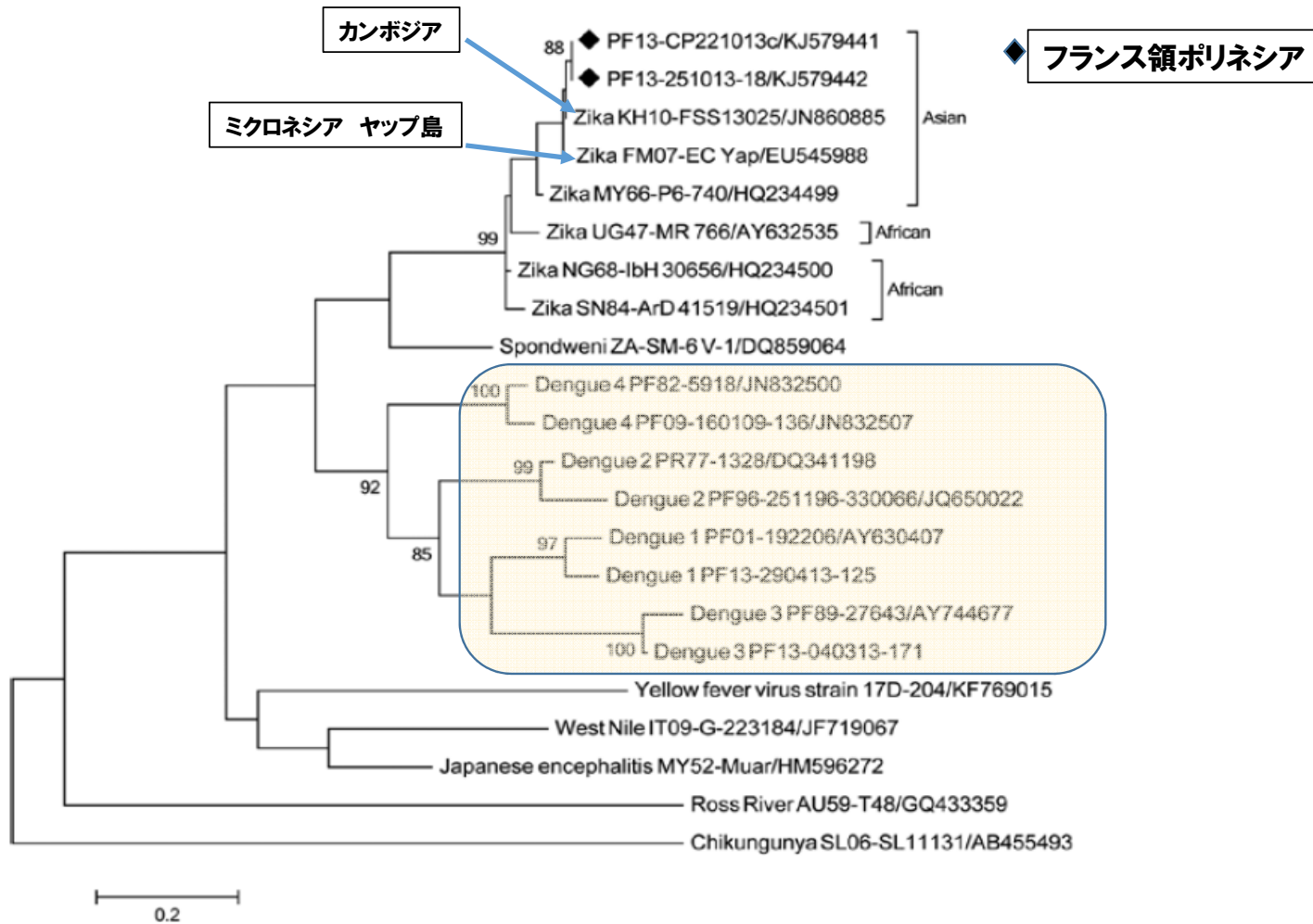
- 血清または血漿、全血としたのはジカ熱の場合は症状が軽く、検査部門のないクリニックを受診することも想定したためである。
- 尿は発病初期のウイルス血症がある時期であれば、不要ともいえるが症状が軽快傾向であれば、血液とともに必要である。過去の輸入症例の経験からも尿は有用であった。
- 抗体検査は、IgG抗体はデングウイルス、日本脳炎、黄熱である。IgM抗体、中和抗体測定で鑑別可能であるが、これも多少の交差反応を示す。日本脳炎ワクチン、黄熱ワクチンの接種歴、接種日の確認が重要である。

# 尿からのウイルス遺伝子 (RNA) 抽出法

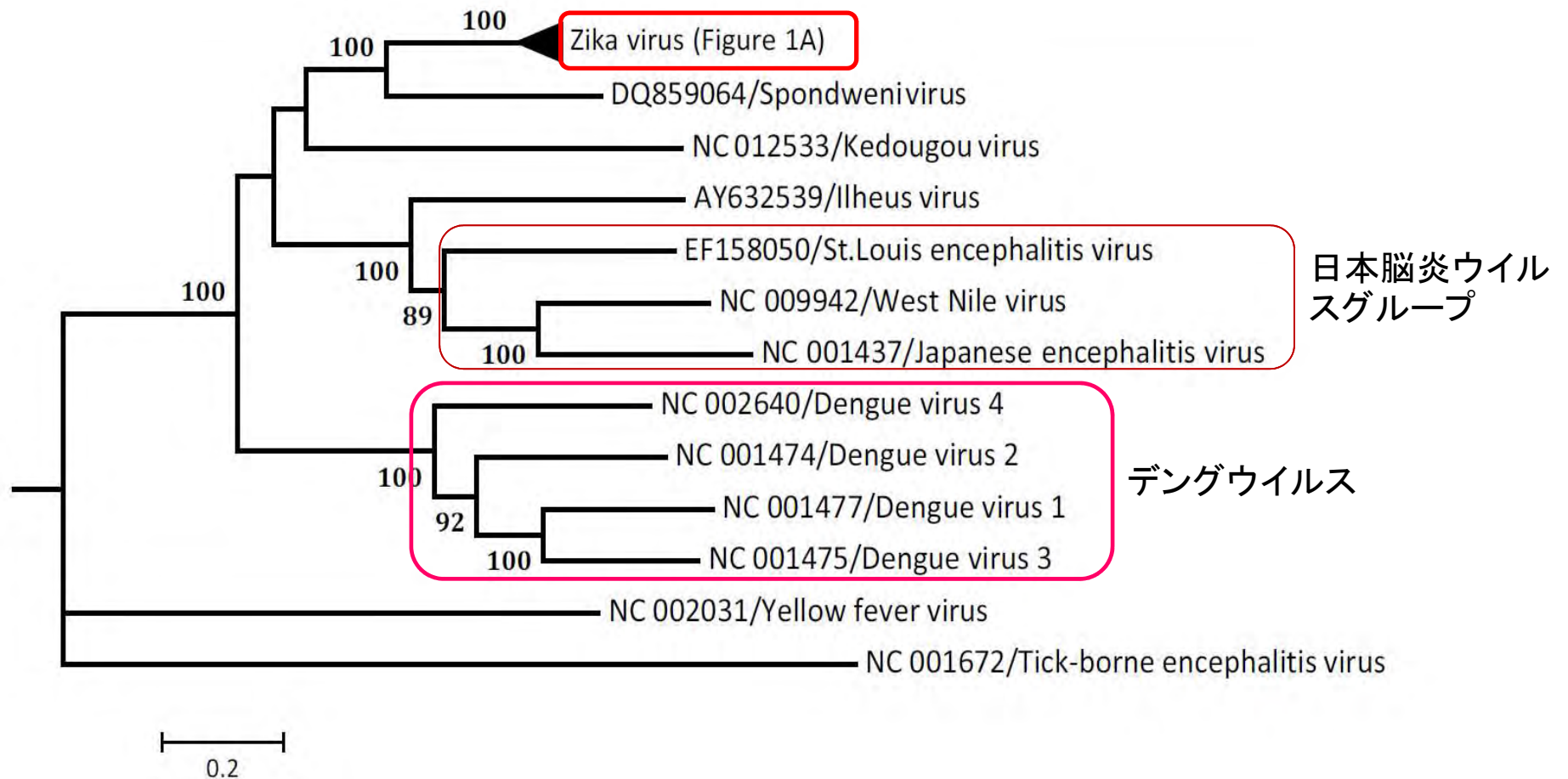
- 尿を3mL程度静置あるいは軽く遠沈し、尿(液体)から抽出キットを用いてRNAを抽出する。
- 必要な尿量は決して多くない！50mLも送ってもらっても困ります。
- 沈査が多少混ざってもOKであるが、尿沈渣を検査するのではない。細胞成分が多いと非特異反応をきたす場合がある。



# 2013年ポリネシアで分離されたジカウイルスの系統樹解析

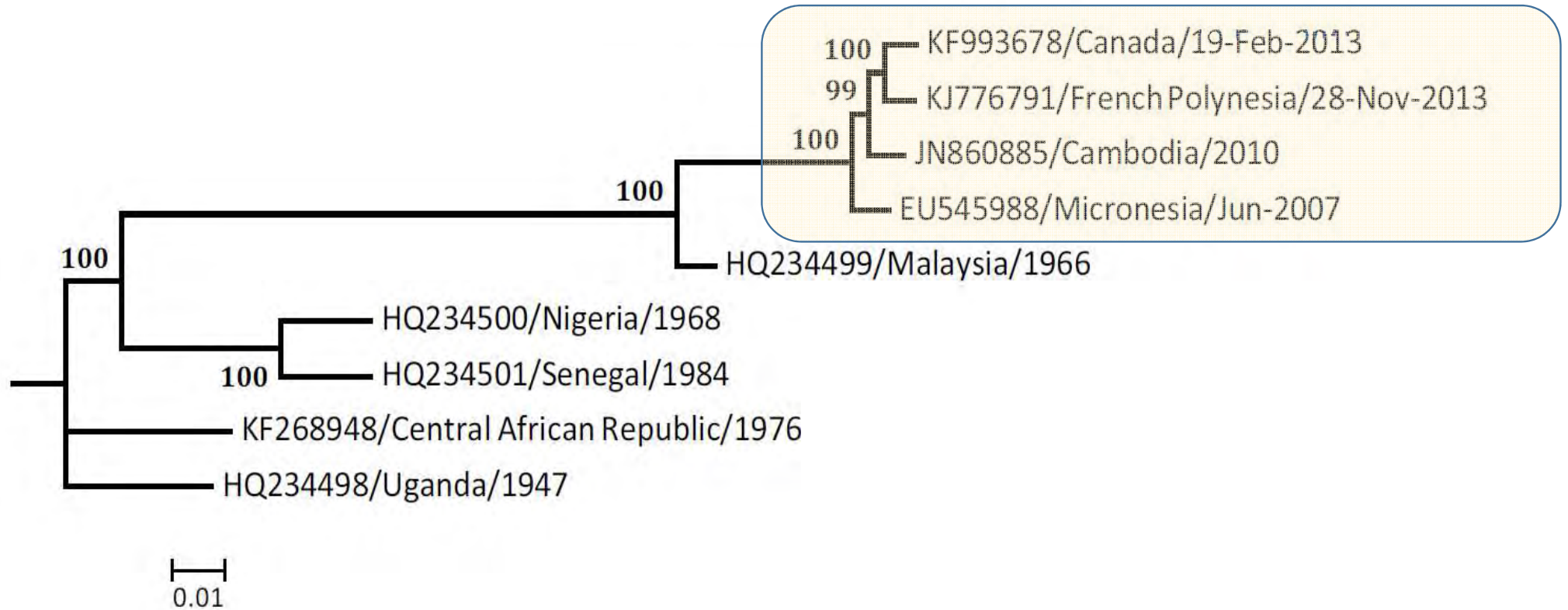


# ジカウイルスと他のフラビウイルスの系統樹

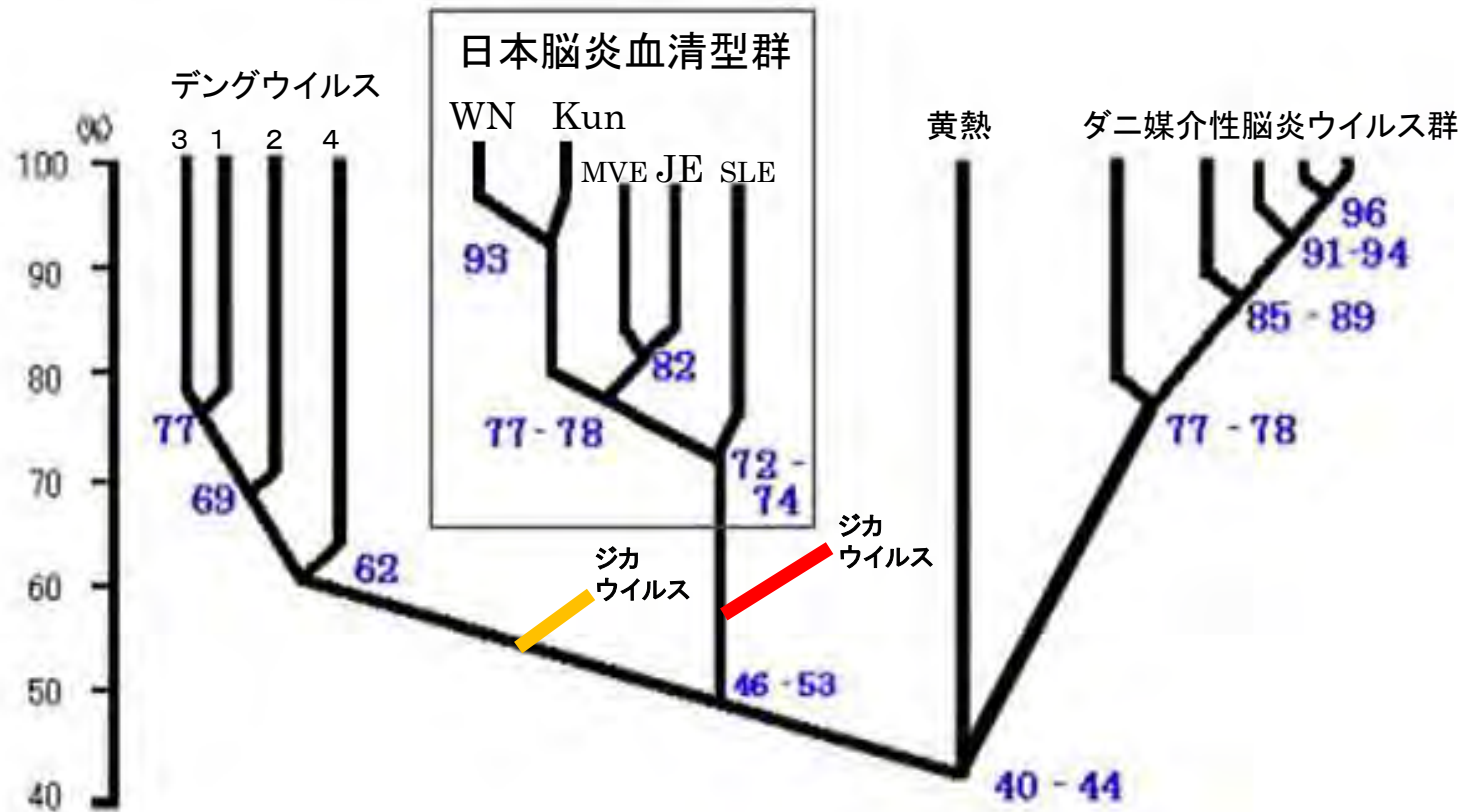


Derek Gatherer, Alain Kohl. Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. J. General Virol.

# ジカウイルスの系統樹解析



# フラビウイルス属の系統樹



E領域による系統樹、フルゲノム解析では赤線的位置に来る！

# IgM capture ELISA

Substrate (TMB)



総計4時間

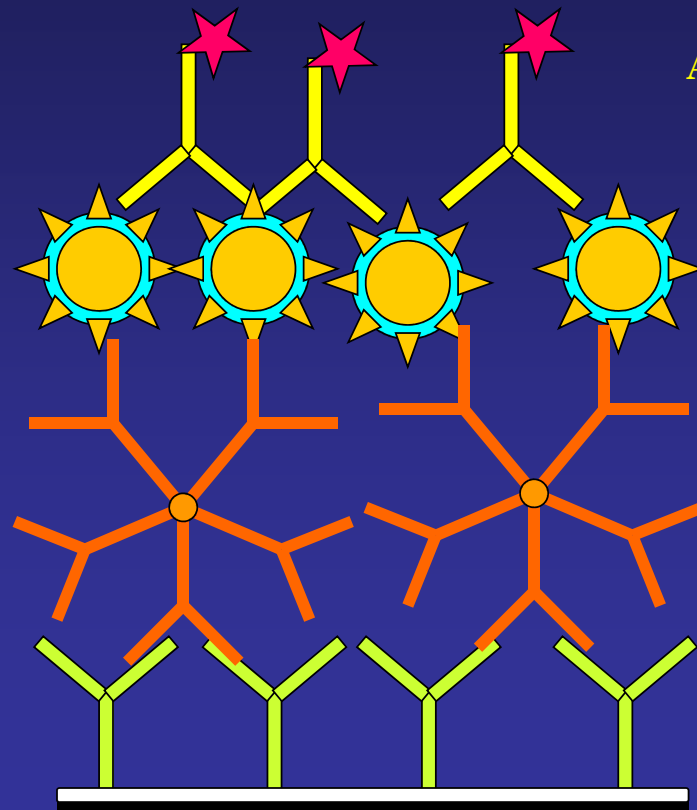
Conjugate(HRP,AP,etc)  
Anti-Flavi Mono Antibody (6B6C)  
30 min. at RT

Virus Antigen ; ZIKV antigen  
incubate 2 hours at room  
temperature or overnight at 4°C

Test Serum  
containing Anti-  
Virus IgM Antibody  
1hr. at RT

Anti-human IgM mAb  
Capture Antibody

Plastic Solid Phase



Blocking

## 1947年にアカゲザルからジカウイルスを分離した研究所



Investigators at the Uganda Virus Research Institute first isolated the Zika virus from this forest.

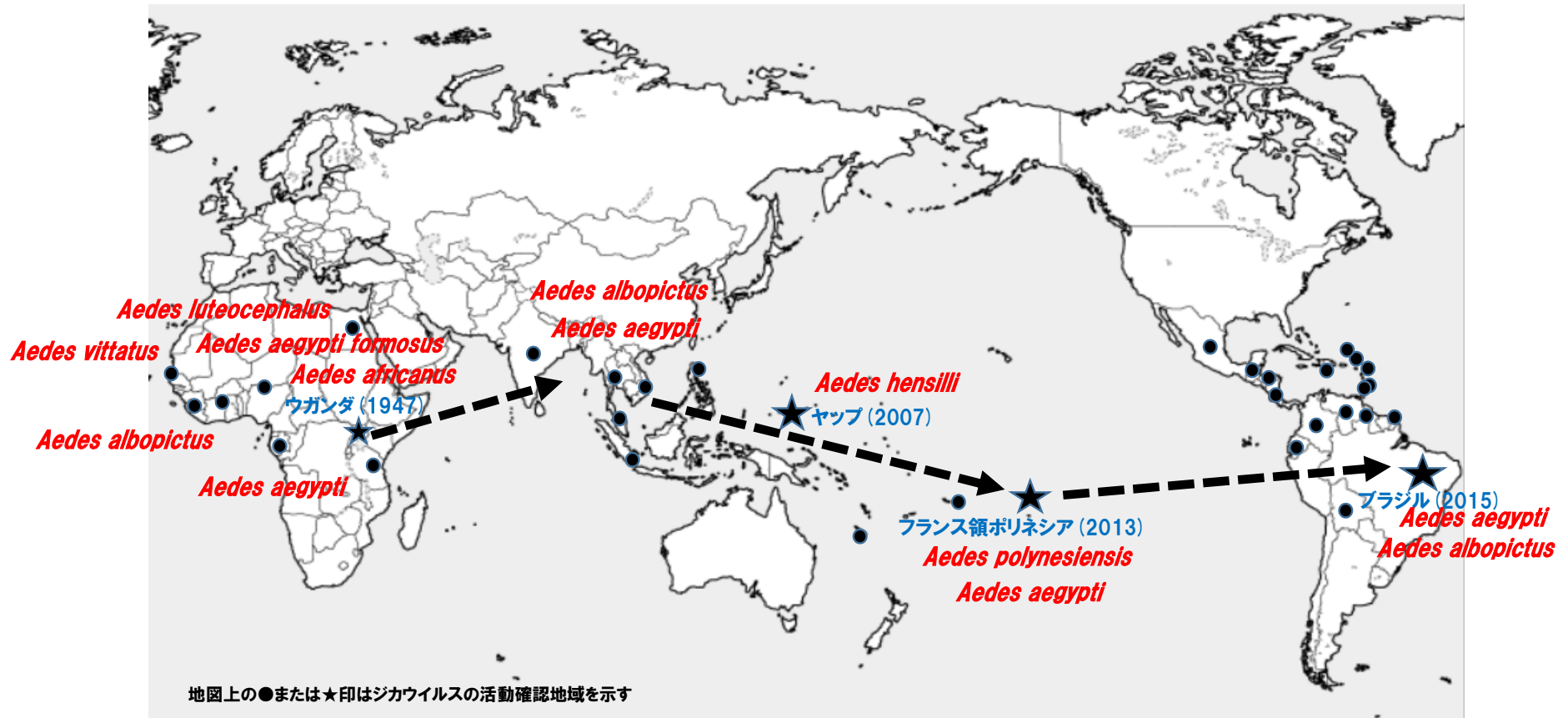
発熱したアカゲザルは、野生のサルではありませんでした！ロックフェラー研究所の協力もあり黄熱の研究はアフリカで続いていました。



## Zika virus infections in humans in the 20<sup>th</sup> century, confirmed by virus isolation

Case #	Year	Location	Description	Reference/ notes
1	1954	Nigeria	10-yr-old African female with fever and headache	MacNamara 1954 <sup>1</sup>
2 <u>實驗室感染</u>	1956	Nigeria	Experimentally induced in a 34-yr-old European male, residing in Nigeria for 4 ½ months before inoculation; symptoms included headache and fever	Bearcroft 1956 <sup>2</sup>
3	1962-'63	Uganda	28-yr-old European male, residing in Uganda for 2 ½ months before illness; with headache, rash, and fever	Simpson 1964 <sup>3</sup>
4, 5, 6	1968	Nigeria	Virus isolated from 3 febrile children, aged: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 months</li> <li>• 2 ½ years</li> <li>• 3 years</li> </ul> No clinical details available	Moore 1975 <sup>4</sup>
7, 8	1979	Nigeria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 ½ yr-old boy with fever</li> <li>• 10-yr-old boy with fever, headache, and body pains</li> </ul>	Fagbami 1979 <sup>5</sup> 40% persons tested had neutralising antibodies to Zika virus (more frequently in younger people), demonstrating high prevalence of immunity in Nigeria. Unreported cases likely misdiagnosed as malaria.

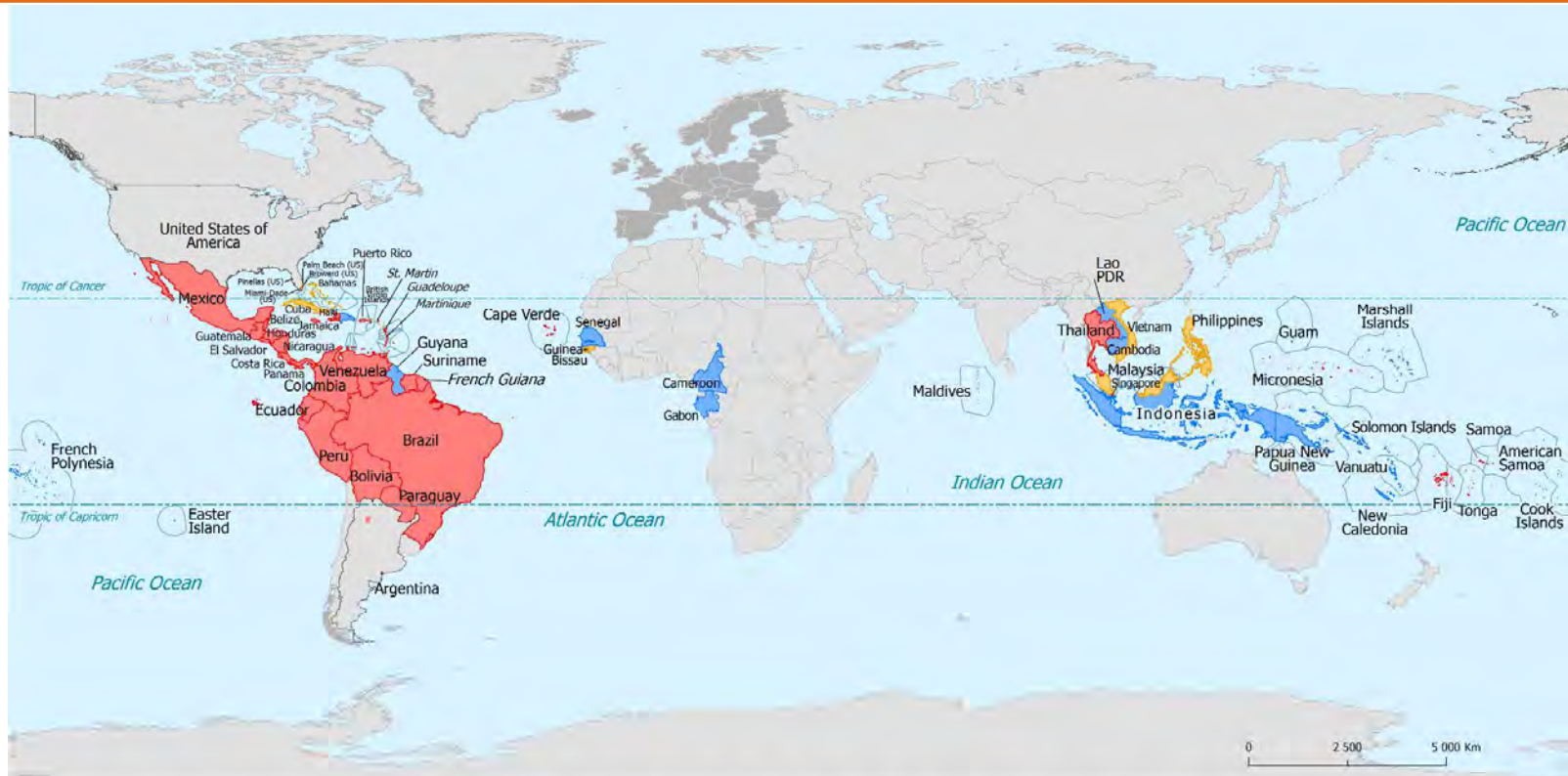
# ジカ熱流行地域におけるウイルスが分離または疫学的に推定された媒介蚊





# ジカ熱の世界的拡がり 2013～2016

マレーシア、シンガポール、タイも赤へ！（2016年9月30日現在）



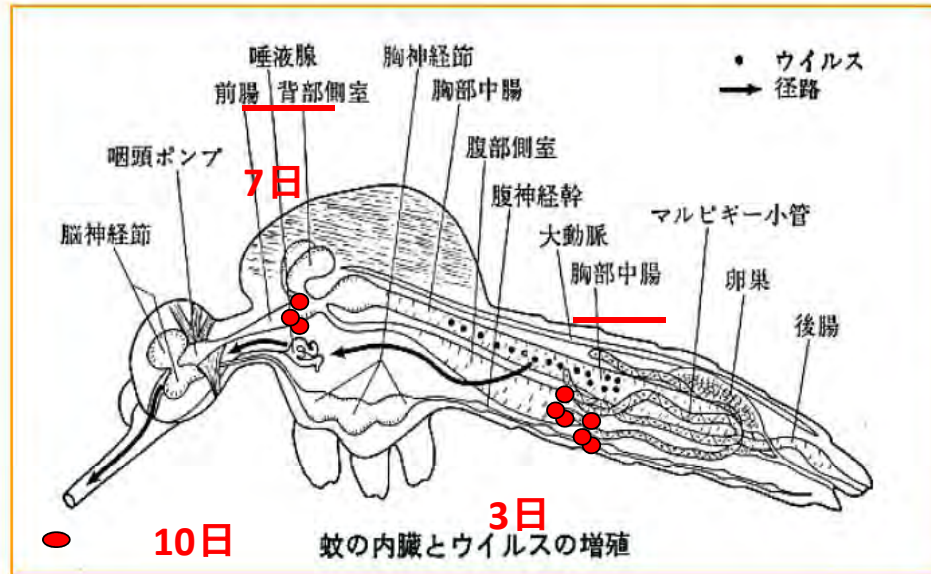
- Red box: Widespread transmission in the past three months
- Yellow box: Sporadic transmission in the past three months
- Blue box: Past transmission (2007 – three months ago)

- Grey box: EU/EEA Member States, including outermost regions
- Light grey box: Other countries and territories
- White box: Maritime Exclusive Economic Zones for non-visible areas



ECDC. Map produced on 6 Sep 2016  
Map your data at: <https://emma.ecdc.europa.eu>

# ジカウイルスと *Ae. albopictus* の関係（経口実験から）



蚊は最大40日間生存する。

ウイルス血症の患者を吸血

蚊の中腸壁細胞で  
ウイルスは増殖

産卵

吸血

産卵

蚊の唾液腺に  
ウイルスが貯蓄

吸血(感染)

## 南米におけるネッタイシマカとヒトスジシマカの分布



Sci. Data 2015 Jul. 7; 2-150035. doi:10.1038/sdata.2015.35  
The global compendium of *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* occurrence  
By Kraemer MU et al. より改変

アメリカ大陸におけるネッタイシマカとヒトスジシマカの分布

Figure 2



Sci Data, 2015 Jul 7;2:150035. doi: 10.1038/sdata.2015.35. eCollection 2015.

The global compendium of Aedes aegypti and Ae. albopictus occurrence.

Kraemer MU<sup>1</sup>, Sinka ME<sup>2</sup>, Duda KA<sup>1</sup>, Mylne A<sup>2</sup>, Shearer FM<sup>2</sup>, Brady OJ<sup>2</sup>, Messina JP<sup>1</sup>, Barker CM<sup>3</sup>, Moore CG<sup>4</sup>, Carvalho RG<sup>5</sup>, Coelho GE<sup>5</sup>, Van Bortel W<sup>6</sup>, Hendrickx G<sup>7</sup>, Schaffner F<sup>7</sup>, Wint GR<sup>8</sup>, Elyazar IR<sup>9</sup>, Teng HJ<sup>10</sup>, Hay SI<sup>11</sup>.

Author information

Abstract

Aedes aegypti and Ae. albopictus are the main vectors transmitting dengue and chikungunya viruses. Despite being pathogens of global public health importance, knowledge of their vectors' global distribution remains patchy and sparse. A global geographic database of known occurrences of Ae. aegypti and Ae. albopictus between 1960 and 2014 was compiled. Herein we present the database, which comprises occurrence data linked to point or polygon locations, derived from peer-reviewed literature and unpublished studies including national entomological surveys and expert networks. We describe all data collection processes, as well as geo-positioning methods, database management and quality-control procedures. This is the first comprehensive global database of Ae. aegypti and Ae. albopictus occurrence, consisting of 19,930 and 22,137 geo-positioned occurrence records respectively. Both datasets can be used for a variety of mapping and spatial analyses of the vectors and, by inference, the diseases they transmit.

PMID: 26175042 PubMed: 26175042 DOI: 10.1038/sdata.2015.35. Free DMC Article

Figure 3

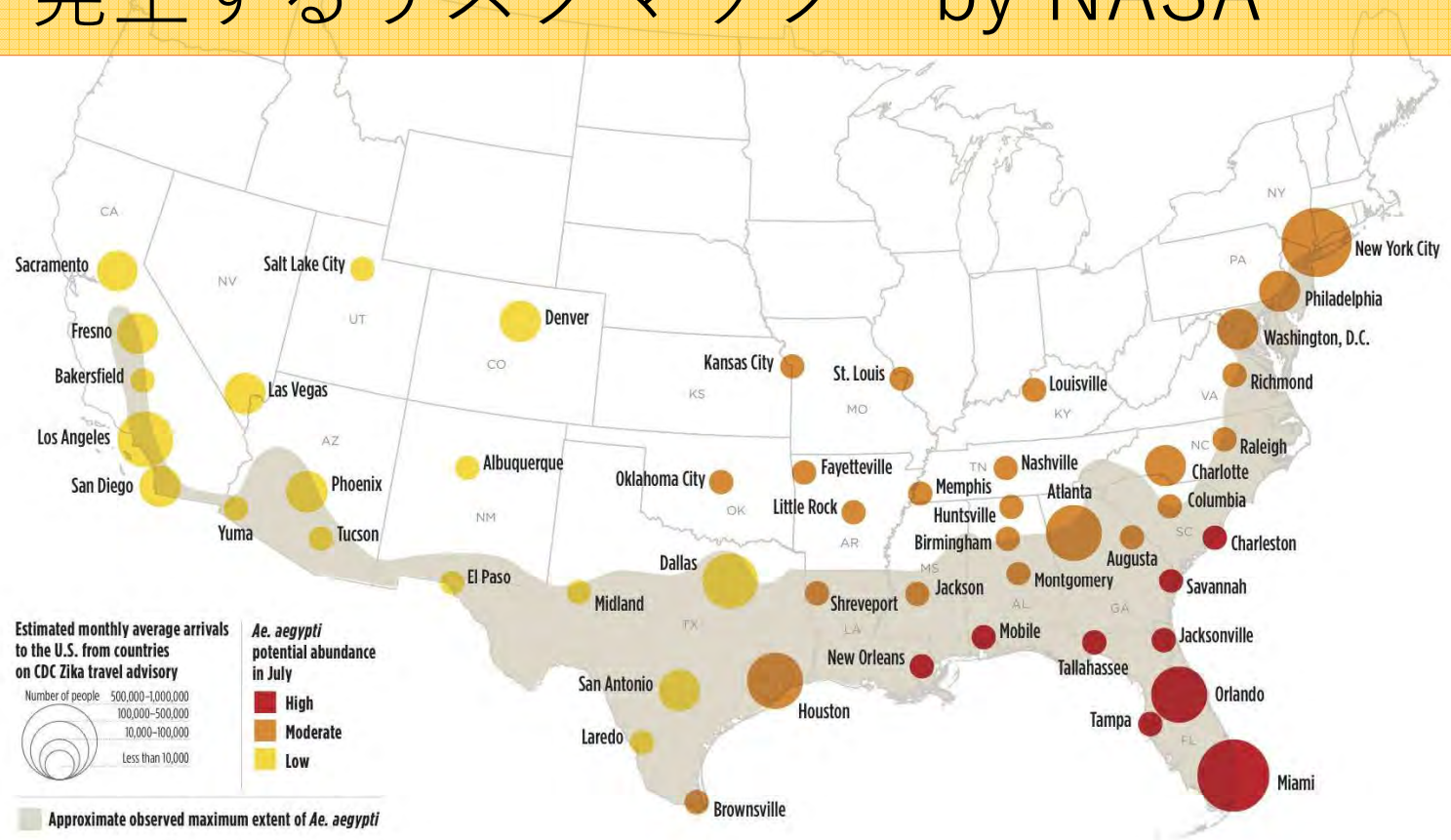
Sci Data



Map of occurrence points for *Ae. albopictus*.

DOI

# 2016年にアメリカ合衆国にジカウイルスが侵入し 米国内流行が発生するリスクマップ by NASA



# 米国フロリダ州におけるジカウイルス侵淫地域



米国本国への輸入症例は4748症例である。実験室内感染1例。  
国内発生292（72例は蚊以外の感染経路）例を合わせて合計5040症例、その内性交渉による感染が44例、先天性ジカ症候群症例が26例確認されている。for January 1, 2015 – February 15, 2017

## ジカウイルス；性交渉のリスクアセスメント

- ほとんどは、蚊によって媒介され感染する！
- 性交渉による感染も存在する。
- 男性⇒女性、男性⇒男性、女性⇒男性のいずれでも性交渉による感染が成立する。
- 無症状の男性から性交渉で女性に感染した症例も！
- 治癒6ヶ月後の精液からジカウイルス遺伝子が検出された報告はあるが、実際にはいつまで感染性があるのかは不明！
- 唾液からもウイルスは検出されるが感染性については不明！

不妊治療  
中のご夫  
妻はどう  
する！？



# 先天性ジカ症候群 (?!) に伴う症状

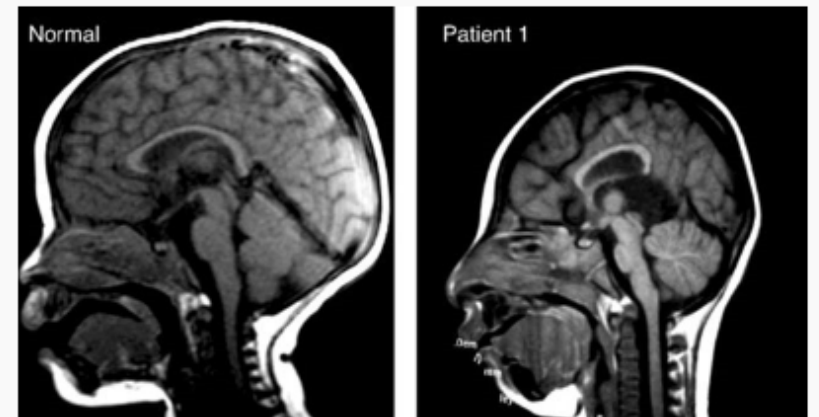
- 小頭症
- 脳回転状頭皮
- 顎顔面骨形態異常に伴う変形
- 筋緊張亢進、拘縮
- 反射亢進、易刺激性
- 脳内石灰化（粗く、非規則性）
- 脳室拡大
- 脳回欠損





# 小頭症児に伴いがちな他の健康障害

- 発作
- 発育障害（言語、知的、運動）
- 運動および平衡機能の障害
- 嚥下障害に起因する摂食障害
- 聴覚障害
- 視覚障害



📷 What microcephaly does to the brain. (Latin American Science)

生後3年間は、積極的なFollow upが必要である！

# 妊婦の診断について；流行地に渡航した妊婦の場合

- 症状がなかった場合：基本的には妊婦健診にて経過観察
- ジカ熱様症状があった場合：症状から4ヶ月以内であればIgM抗体を測定する。
- ✓陽性であって出産希望の場合は、妊婦健診にて経過観察。
- ✓陰性であれば、感染がなかったと考えられる。

羊水検査で遺伝子陽性だと墮胎すると決意したご夫妻の場合、羊水検査をどうするか？

羊水中のジカウイルス遺伝子陽性  $\neq$  小頭児出産

どこが実施するのか？検査結果に責任をもてるか？

# ジカウイルス感染の検査対象となりうる妊婦

次の①②をともに満たす場合（蚊媒介性感染症診療ガイドラインより）

① 妊婦または胎児の症状：a.又はb.を満たす場合

a. 妊婦にジカウイルス病を疑う患者(2.3.1 ジカウイルス病②診断「ジカウイルス病を疑う患者」（22頁）を参照）の1.の症候を認める

b. 胎児に先天性ジカウイルス感染症を疑う所見（小頭症又は頭蓋内石灰化）を認める

② 渡航歴または性交渉歴：a.又はb.を満たす場合

a. 妊娠前8週以降又は妊娠期間中に流行地域（2.3.1ジカウイルス病②診断「ジカウイルス病を疑う患者」2.a)i.流行地域（22頁）を参照）への渡航歴\*がある

b. 妊娠前8週以降又は妊娠中に、流行地への渡航歴のある男性（帰国後8週間以内。ジカウイルス病の診断の有無にかかわらず。）と、適切にコンドームを使用していない性交渉歴がある。



国内発生があれば②は  
意味がなくなる！

# 小頭症をきたす疾患

## 感染性疾患（原因となる病原体）

梅毒トレポネーマ、風疹ウイルス、トキソプラズマ、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、パルボウイルスB19、水痘帯状疱疹ウイルス、リンパ球性網脈絡膜炎ウイルス等

## 非感染性疾患

頭蓋骨縫合早期癒合症、染色体異常（ダウン症候群等）、先天性代謝異常（フェニルケトン尿症等）、化学物質（薬物、アルコールなど）

# TORCH症候群を起こすウイルス

Viral TORCH Pathogen	Symptoms		催奇形性		小頭症	流産・死産
			第1、2期	第3期		
Rubella virus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 白内障、小眼球症、緑内障</li> <li>• 心臓奇形（動脈管開存、心室中隔欠損など）</li> <li>• 難聴（感音性or伝音性難聴、）</li> <li>• 精神発育障害</li> <li>• 低体重児</li> </ul>		+	-	+	+
Cytomegalovirus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 精神発育障害</li> <li>• 黄疸</li> <li>• 早産</li> <li>• 子癇前症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 感音性難聴</li> <li>• 肝脾腫</li> <li>• 点状出血斑</li> </ul>	+	-	+	+
Herpes simplex virus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 脳炎</li> <li>• 白内障、脈絡網膜炎</li> <li>• 心筋炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 肝脾腫</li> <li>• 肺炎</li> <li>• 精神発育障害</li> </ul>	+	+	+	+
Varicella zoster virus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 皮膚病変</li> <li>• 眼球異常</li> <li>• 神経障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 四肢形成不全</li> <li>• 胎児成長障害</li> <li>• 多臓器形成不全</li> </ul>	+	-	+/-	+
Zika virus	略（既出のため）		+	+	+	+

# 先天性風疹症候群 ～耳鼻咽喉科医から～

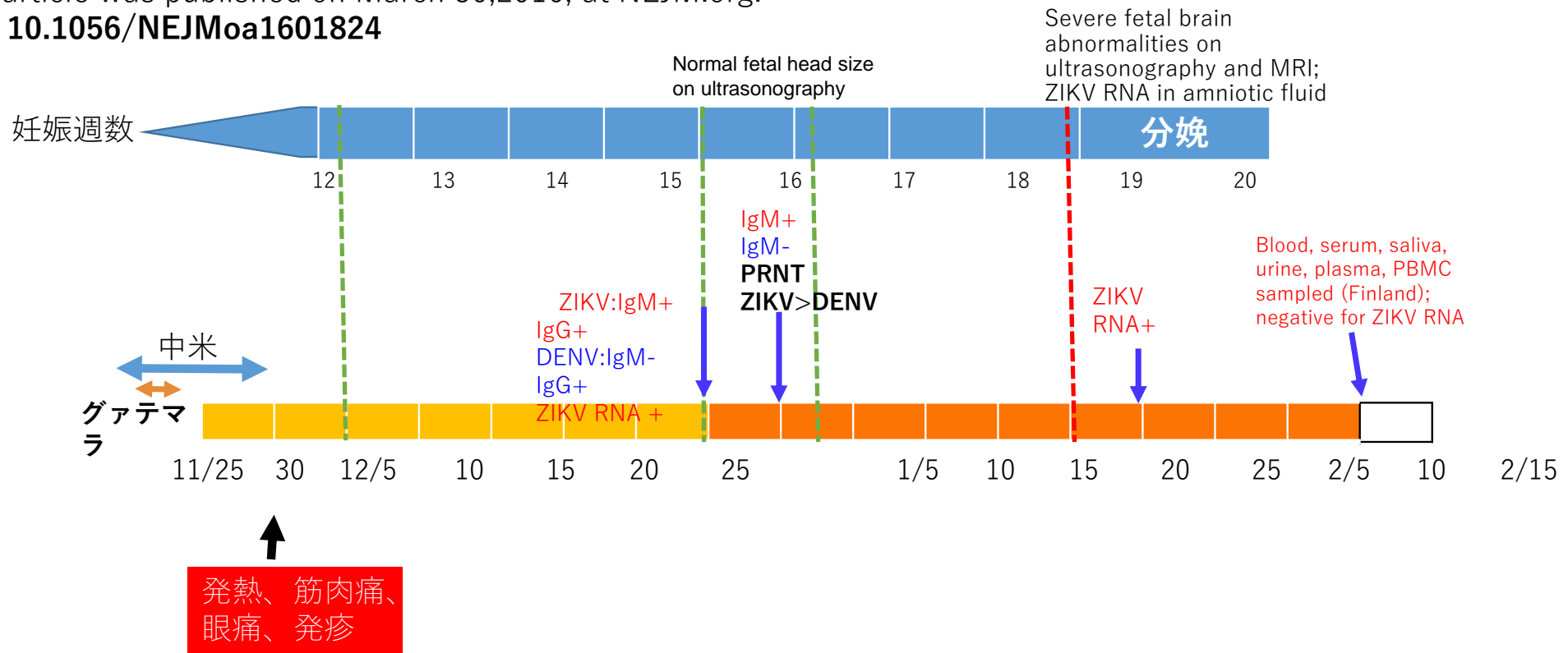
- 白内障、先天性心疾患、難聴を三大主徴とする先天性風疹症候群（CRS）のほとんどの臨床症状は妊娠8週までに罹患した場合に出現する症状である。しかし、**難聴は8週以降の感染でも発症する頻度は高く**、CRSの80～90%に認められるとされる。
- 難聴の機序は、風疹ウイルスの血管障害による基底膜、血管条と球形嚢の変性が指摘されているが、アブミ骨の固着なども報告され、伝音難聴、感音難聴のどちらも生じる。また、聴力レベルも**軽度から重度まで**、**左右聴力レベルも非対称**で一側性難聴のこともある。
- 出生直後の聴力が正常であったとしても2～3歳までに**遅発性難聴**を生じるため注意が必要である。
- 難聴が発見された場合、早期発見・早期介入の原則通り、補聴器装用を開始すべきである。しかし、実際にはウイルスの排泄が止まらない症例もあり、その場合排泄が治まるまで集団の中に入れることができないため、地域の聾学校や療育施設での指導・介入ができず、医療機関でさえも受診抑制せざるをえないこともある。

# ジカウイルスによる先天性障害児の中にもウイルス排泄が続く症例が発生する可能性はある！

Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities,  
*R.W. Driggers, et al. The New England Journal of Medicine.*

This article was published on March 30, 2016, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1601824



# ジカウイルス感染症 なにが優先するのか！

- ワクチン開発 > 抗ジカウイルス剤

新規抗ジカウイルス剤で催奇形でもおきたら意味がない。抗ジカウイルス剤は、不妊治療中の御主人が流行地から帰国した時などに限定。

- 国内侵入防止；蚊対策 ⇒ 国内発生があれば、妊婦さんの検査をどうする！

羊水からウイルス遺伝子を検出した場合どうする？先天性風疹症候群と同じ悩みが発生する！



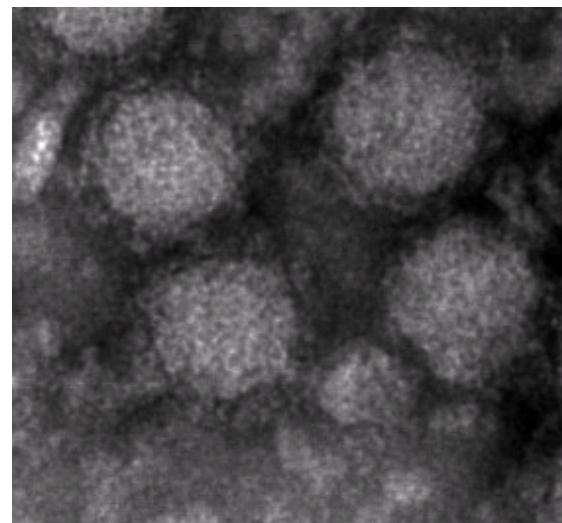
# チクングニアウイルス感染症



チクングニア熱もデング熱、ジカ熱とよく似た症状を示します。

媒介蚊は

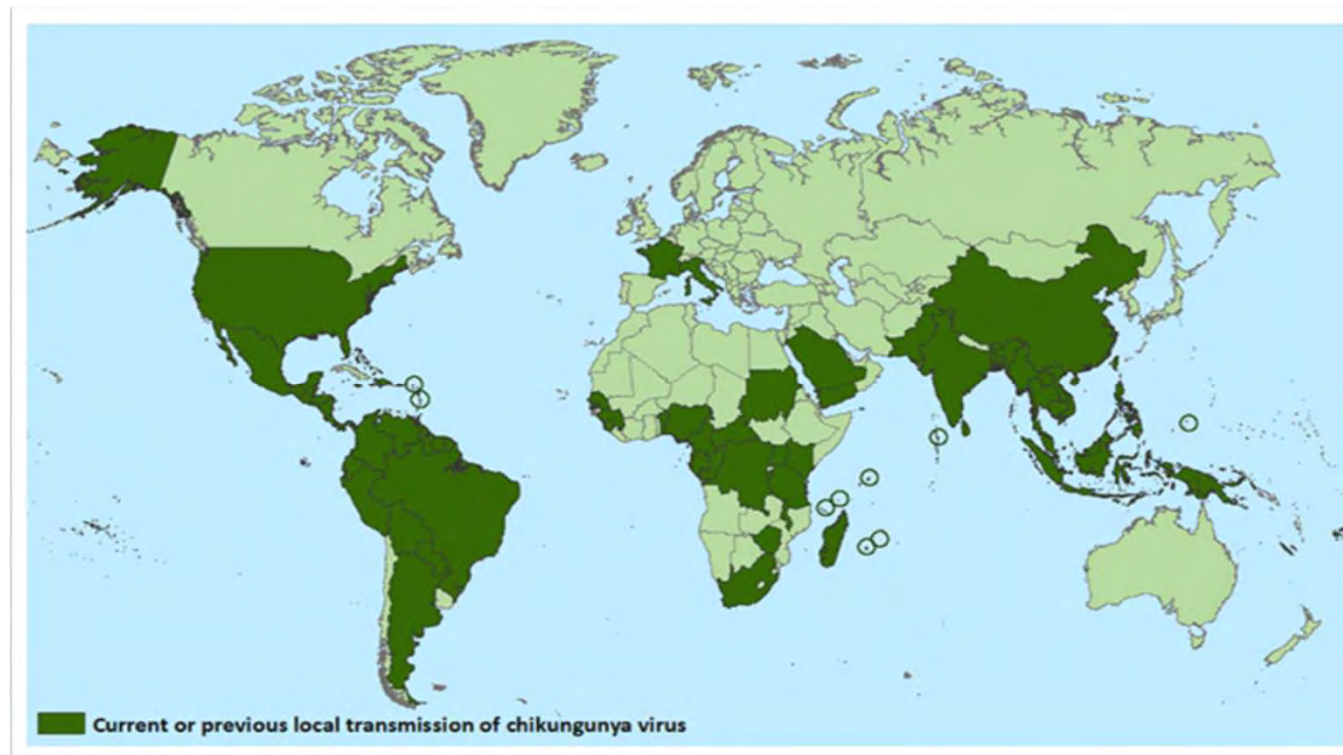
- ▶ヒトスジシマカ
- ▶ネッタイシマカ



直径はデングウイルスの約1.5倍

# チクングニア熱輸入患者数

	報告患者数
2006	2
2007	0
2008	3
2009	10
2010	3
2011	7
2012	10
2013	13
2014	16
2015	17
2016	9



US CDCによるMAP、米国大陸は2013年以降新たに加わった地域

# チクングニア熱の臨床

- 以前は不顕性感染がかなりあると考えられていたが、現在の流行では多くの患者が何らかの症状を呈すると考えられている。
- 潜伏期間は通常 **3-7 日間**である。教科書的には**3~12日間**。デング熱と同様に発熱中はウイルス血症があるが、解熱とともに血液中のウイルスは消失する。
- 発熱と関節痛が最も多い症状。**熱発がなく「関節痛、関節炎だけの症例もある！」**
- その他の症状として頭痛、筋肉痛、関節腫張、発疹があげられる。
- チクングニアウイルス感染による死亡率は低いが、症状は重症化あるいは機能障害（関節の変形など）をきたすことがある。
- 多くの患者は一週間程度で回復するが、**関節症状が回復後も持続**する場合がある。
- 新生児や高齢者(≥65 years)、高血圧、糖尿病、心臓疾患を有する人では、重症化することが多い。
- 終生免疫と考えられている。

# CHIKVによる関節炎



(日本人症例)

足関節

(インド人症例)



# CHIKVによる関節炎と関節変形（後遺症）



（インド人の症例）

# デング、ジカ、チクングニア熱の臨床像

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

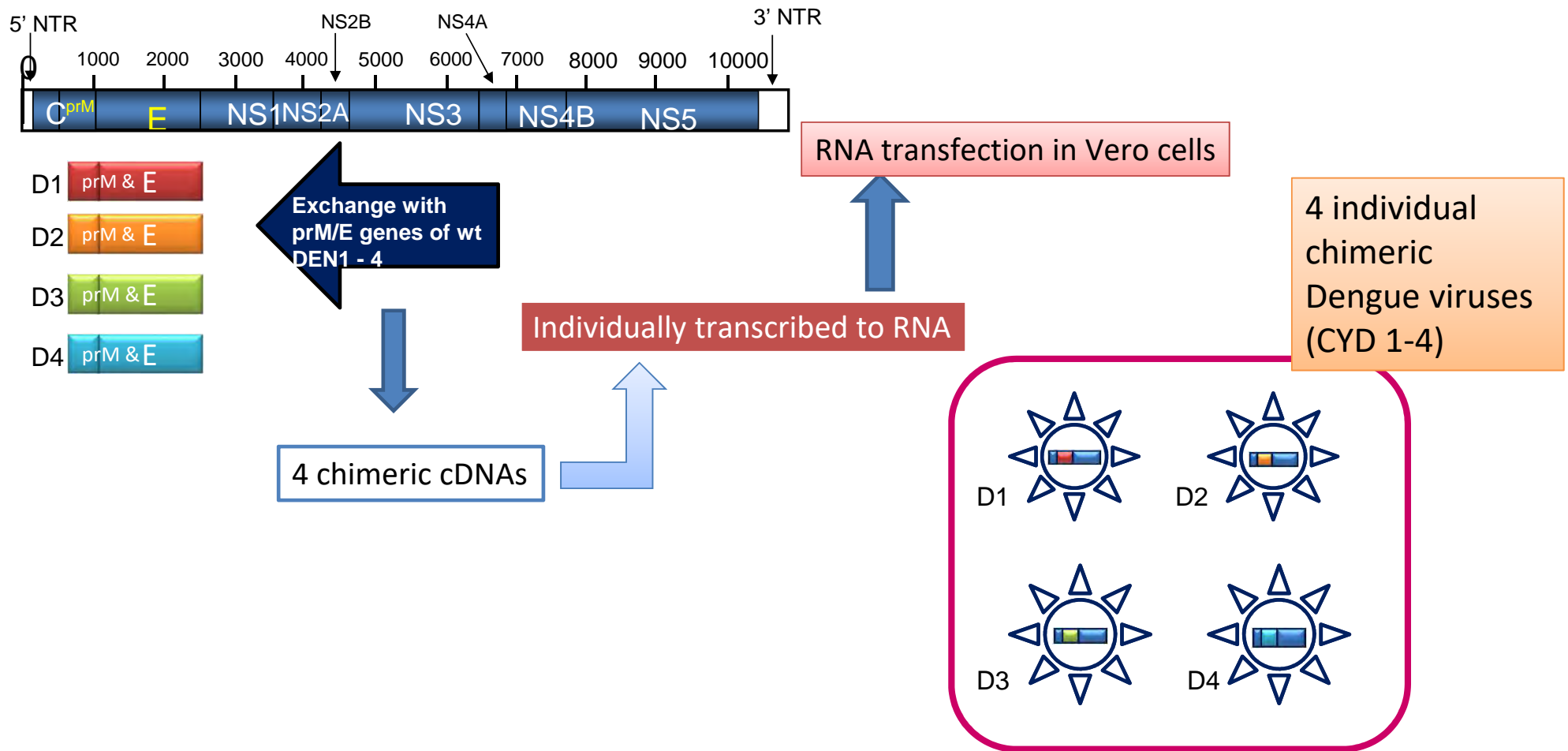
# 世界のデングワクチン～開発・実用化の状況

タイプ		弱毒キメラワクチン			不活化	DNA	サブユニット	
名称/開発コード名		Dengvaxia® / CYD-TDV	DENVax	TetraVax-DV	TDENV-PIV	TVDV	DEN-V180	
臨床試験段階		3相終了 10ヶ国で承認	2相	2相	1相	1相	1相	
効力		56.5%(アジア) 60.8%(中南米)	NA	NA	NA	NA	NA	
使用株	D1	株	PUO-359	16007	West Pac	West Pac	West Pac	258848
		遺伝子型	I	II	IV	IV	IV	NA
	D2	株	PUO-218	16681	Tonga/74	S16803	NGC	PR159
		遺伝子型	Asian I	Asian I	American	Asian I	Asian II	American
	D3	株	PaH881/88	16562	Sleman/78	CH53489	フィリピン株	CH53489
		遺伝子型	II	I	I	II	NA	II
	D4	株	1228	1036	814669	341750	フィリピン株	H241
		遺伝子型	II	II	II	II	NA	I

NA：データがまだない。情報が公開されていないあるいは渉猟できない。

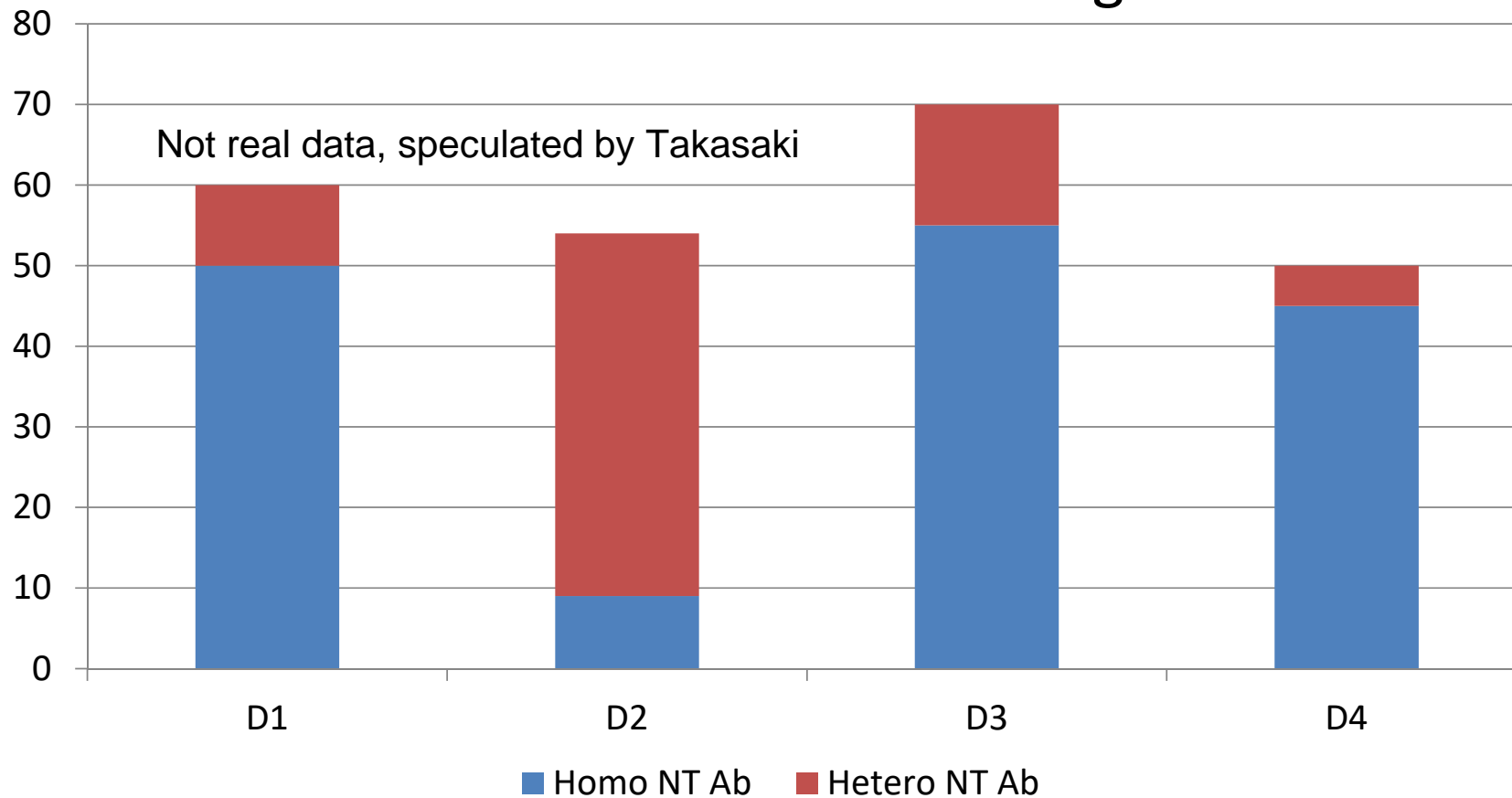
(注) 本表は、山中敦史，小西英二，デングワクチン開発の現状と課題. IASR Vol.36 p.44-45より一部改変した。

# CYD-TDY (Dengvaxia®) のコンセプト





## Is NT Ab against D2 protective ? in the CYD-TDY tetravalent dengue vaccine.

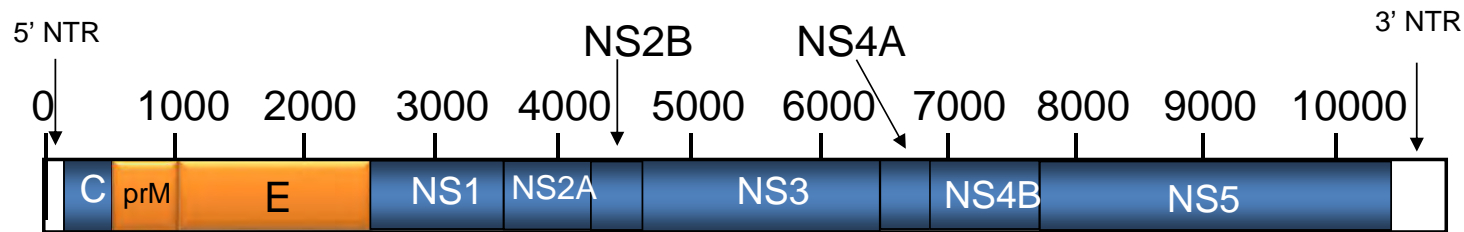





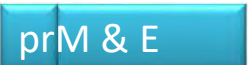
Meng Ling Moi, Tomohiko Takasaki, Ichiro Kurane. Efficacy of tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren. *The Lancet*. 381;1094, 2013.

# Construction of C-D2-PKD-53

Exchange with prM/E genes of wt DEN 1,3 &4

デングーデングキメラワクチンのコンセプト

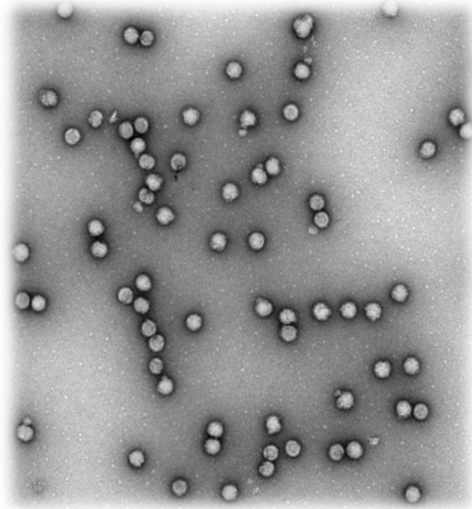


- D1  • DENV1: 16007 (Thai)
- D2  • DENV2: 16681 (Thai)
- D3  • DENV3: 16562 (Thai)
- D4  • DENV4: 1036 (Indonesia)

ジカウイルス不活化ワクチンは、日本脳炎ワクチンと同じ製造法で開発中である。

## Vero cell derived JE inactivated vaccine

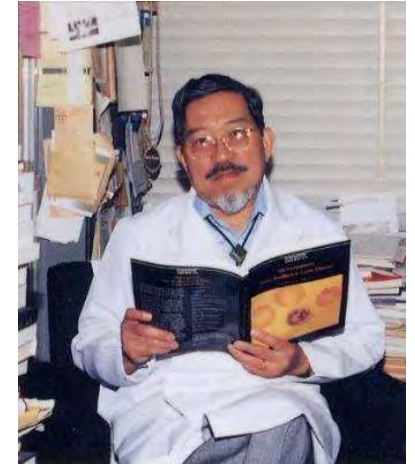
- Switch the mouse brain to the Vero cell -



Electron micrographs of the Vero cell-derived JE vaccine

Vero細胞由来日本脳炎不活化ワクチンは2009年、製造承認され同年6月より使用が始まった。製造用ウイルス株は、変更なく北京1株である。

Vero細胞は1962年、千葉大学医学部 安村美博先生によって樹立されたアフリカミドリザル腎臓細胞由来の株化細胞である。





## ヒトスジシマカ成虫の潜み場所



ツツジやアオキ、アジサイのような低木の葉裏や茂みの中



地面を覆うように繁るツタなども、葉裏に成虫が潜んでいる

# ヒトスジシマカ幼虫の発生源

## ヒトスジシマカ・アカイエカの発生場所



シートに溜  
まった水

ヒトスジシマカは小さな水域に発生する

## コガタアカイエカ・ハマダラカの発生場所



ヒトスジシマカは発生しない環境

## 虫よけ剤について

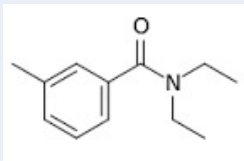
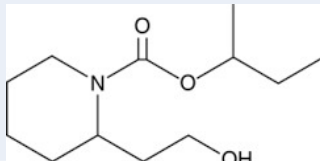
- **DEET**や**イカリジン**を含む虫よけ剤が最も効果がある！通常、露出した肌に塗布する。
- 日焼け止めを使うときは、日焼け止めを塗り十分乾いてから虫よけ剤を塗る。
- ユーカリオイルやレモンオイルベースの虫よけ剤は、持続時間などに関するデータの蓄積が少ない。

殺虫剤と虫よけ剤の違いを認識してもらおう！

★ピレスロイド系殺虫剤は、蚊取り線香の主成分である！

## ディートとイカリジンの違い

- 蒸気圧が低く、揮発しにくいイカリジンの方がより低い濃度でも忌避効果が持続する。
- イカリジン製剤には、使用に際した年齢制限がない。
- DEET30%製剤は概ね5～8時間、イカリジン15%製剤は6～8時間忌避効果が持続する。
- DEETは樹脂への影響が強い。

		ディート (DEET)	イカリジン
IUPAC名		N,N-dimethyl-m-toluamide	( <i>RS</i> )-sec-butyl( <i>RS</i> )-2-(2-hydroxyethyl) <b>piperidine</b> -1-carboxylate
化学式		C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>
モル質量		191.3	229.3
構造			
蒸気圧		0.23Pa (25°C)	0.059Pa (25°C)
急性毒性	経口	1892mg/kg	2236mg/kg
	経皮	5000mg/kg以上	2000mg/kg
刺激性	皮膚	若干あり	なし
	眼	あり	若干あり