



福島医発第1166号(地)

令和2年 7月17日

各 医 師 会 長 殿

福 岡 県 医 師 会

会 長 松 田 峻一良

(公 印 省 略)

「病原微生物検出情報(2020年6月号)」の送付について

標記の件につきまして、日本医師会感染症危機管理対策室より、別紙のとおり情報提供がありましたのでお知らせいたします。

また、本病原微生物検出情報は、下記の国立感染症研究所のホームページに掲載されておりますので、ご参照ください。

記

国立感染症研究所ホームページ

U R L : <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

小郡三井医師会より

感染症対策担当理事 橋本朋也

会長 島田昇二郎

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>

月報

Vol.41 No. 6 (No.484)

2020年 6 月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

日本におけるネッタイシマカの分布、侵入および定着3、ヒトスジシマカの分布域拡大について4、デング熱の流行状況5、5年ぶりに確認された日本国内で感染したデング熱の3例6、那覇市内での感染が疑われたデング出血熱事例について8、2014年に国内感染例として発表されている、兵庫県西宮市でのデングウイルス1型によるデング熱患者について9、デング熱ワクチンの現状と展望11、わが国におけるデング熱流行のリスクと媒介蚊対策の備え12、令和2(2020)年度インフルエンザHAワクチン製造株の決定について(通知)13、レプトスピラ症患者の発生、2019年ー福島県14

本誌に掲載された統計資料は、1)「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」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2)感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された：保健所、地方衛生研究所、厚生労働省医薬・生活衛生局、検疫所。

<特集> デング熱・デング出血熱 2015～2019年

デング熱は、デングウイルス (dengue virus: DENV) の感染によって生じる感染症である。DENVは、フラビウイルス科、フラビウイルス属に分類されるウイルスであり、1-4型の4つの血清型からなる。DENVは蚊によって媒介される節足動物媒介性ウイルスの一つである。主な媒介蚊はネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) およびヒトスジシマカ (*Aedes albopictus*) であり、ヒト→カ→ヒトの感染環により自然界に存在している。現在、ネッタイシマカは日本国内には分布していないが、ヒトスジシマカは北海道を除く広範な地域に分布している (本号3&4ページ)。ヒトはDENVに感染すると、4～14日程度の潜伏期を経て発熱、発疹、疼痛 (関節痛、筋肉痛) などの症状を呈する (デング熱)。多くの場合、後遺症を残すことなく回復するが、時に出血症状や意識障害を呈し、多臓器不全により死亡する場合もある。このような病態は重症デング

熱と呼ばれ、デング出血熱、デングショック症候群等が含まれる。デング熱に対する特異的な治療法はない。デング熱に対するワクチンは、海外の一部の国々では認可・使用されている (本号11ページ)。デング熱の主な流行地は、世界の熱帯・亜熱帯地域である (本号5ページ)。日本国内で報告されているデング熱患者のほとんどは、流行地域からの入国者 (帰国者を含む) である。2019年には国内で2014年以来、5年ぶりにデング熱の国内流行が発生した (本号6ページ)。

感染症発生動向調査

デング熱は感染症法において全数把握が必要である4類感染症に分類されている。そのため、デング熱を診断した医師は保健所を通して直ちに都道府県知事に届け出る必要がある。

デング熱の届出数は、集計を開始した1999年の9例以降増加傾向にある。2015～2018年のデング熱・デング出血熱の届出数は、201-343例で推移していた。また、2019年には463例と過去最多であった (図1、表1)。なお、2014年には162例が、2019年には4例が国内感染例として届け出されている (本号9ページ)。毎年1-4型それぞれの血清型のDENVによる感染例が確認されている。2011～2015年と2019年ではDENV-1型感染例が、2016～

図1. デング熱・デング出血熱患者の月別届出数、2014年1月～2019年12月

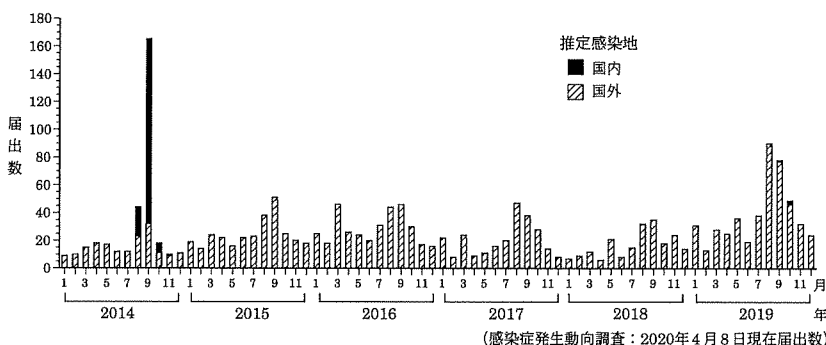


表1. デング熱・デング出血熱患者の年間届出数、2014～2019年

診断年	届出数	
	デング熱	(デング出血熱*)
2014	341	(9)
2015	292	(5)
2016	343	(12)
2017	245	(6)
2018	201	(4)
2019	463	(7)
合計	1,885	(43)
(再掲) 2019	国外感染	459 (6)
	国内感染	4 (1)

*デング熱届出数のうちデング出血熱届出数 (再掲)
(感染症発生動向調査：2020年4月8日現在届出数)

表2. デング熱・デング出血熱患者から検出されたデングウイルス血清型、2014～2019年

診断年	デングウイルス血清型					届出数	
	1型	2型	3型	4型	不明		
2014	108	20	14	7	192	341	
2015	63	56	24	20	129	292	
2016	55	62	41	19	165	343*	
2017	31	40	34	12	128	245	
2018	20	34	26	3	118	201	
2019	78	73	40	16	256	463	
合計	355	285	179	77	988	1,885	
(再掲) 2019	国外感染	78	71	40	16	254	459
	国内感染	-	2	-	-	2	4

*2016年(1例)に、1型と3型が重複して検出された症例を含む
(感染症発生動向調査：2020年4月8日現在届出数)

(特集つづき)

2018年ではDENV-2型感染例が最も多かった。さらに近年ではDENV-3型も多く検出されている (IASR 36: 33-35, 2015参照) (前ページ表2)。

患者発生の季節性: 8～9月に患者報告数が多い (IASR 36: 33-35, 2015参照) (前ページ図1)。これは旅行者の増加と渡航先のデング熱の流行状況に起因すると考えられる。これまでのデング熱国内発生例は夏季～秋季に認められた (前ページ図1)。

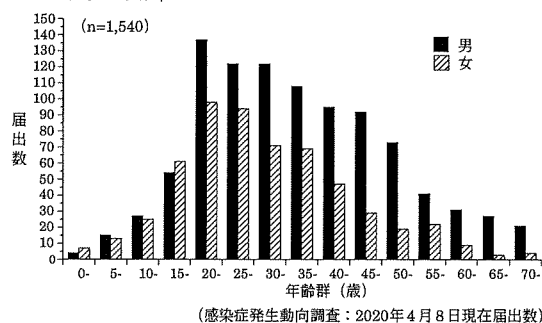
推定感染地: 2015～2019年にデング熱と診断された患者 (国内感染例は除く) の渡航先は少なくとも45カ国/地域である (次ページ表3)。輸入例1,540例のうち1,350例 (88%) の渡航先はアジアであった。特に東南アジアが多く、これらの地域でのデング熱の流行状況と、日本への入国者数の増加を反映していると考えられる。その他にはオセアニア、中南米・カリブ、中東・アフリカ、欧米で感染したと推定される輸入例が報告されている。2019年は東南アジアをはじめ世界的にデング熱の流行規模が大きく、これらの地域からの輸入例が増加した (本号5 & 12ページ)。また2019年には感染地が日本国内である事例が確認された (本号8ページ)。

性別と年齢: 2015～2019年に報告された海外感染例1,540例の性別は男969例 (63%), 女571例 (37%) であり、20代、30代、40代の症例がそれぞれ259例 (17%), 230例 (15%), 187例 (12%) であった (図2)。傾向として男性に多く、20代の感染者数が最も多かった。

デング出血熱: デング出血熱症例は、デング熱として報告されている届出数のうち、2015～2019年にかけて、各年5例 (1.7%), 12例 (3.5%), 6例 (2.4%), 4例 (2.0%) および、7例 (1.5%) が報告されている (前ページ表1)。これら34例の年齢は13～79歳 (中央値31.5歳) であった。男性は20例、女性は14例で、それぞれ全体に占める割合はともに2%で男女差はなかった。デング出血熱による死亡例が2016年に1例報告された。

実験室診断: 発症後間もない急性期にはウイルス分離検査、RT-PCR法による遺伝子検出、非構造タンパク質NS1抗原検出等のウイルス学的診断が有用である。ウイルス分離や遺伝子検出によりDENVの血清型を同定することが可能である。NS1抗原検出キット

図2. デング熱・デング出血熱の輸入症例における性別年齢分布, 2015～2019年



を用いることで、簡便にかつ迅速に結果を得ることができる。血清学的診断では、特異的IgM抗体の検出や、急性期と回復期のペア血清を用いた特異的IgG抗体や中和抗体の有意な上昇の検出が有用である (表4)。しかし、デング熱流行地ではDENVと血清学的に交叉する他のフラビウイルスの流行も認められることから、必要に応じてこれらのウイルスに対する抗体価も調べる必要がある。デング熱の検査は、地方衛生研究所、国立感染症研究所 (ウイルス第一部) 等において実施されている。

日本におけるデング熱対策

日本はデング熱の非流行国である。2014年、2019年に国内でDENVに感染してデング熱を発症した症例が報告されたが、いずれの流行もヒトスジシマカの活動が低下する晩秋から冬季にかけて終息し、散発的であった。しかしながら近年デング熱の輸入症例が毎年数百例報告されていることから、蚊の活動が活発化する季節にデング熱が国内で流行するリスクがある。

デング熱だけでなく、ジカウイルス感染症やチクングニア熱等蚊媒介感染症の流行に備えて2015年に厚生労働省より「蚊媒介感染症に関する特定感染症予防指針」が示されており、平時からの媒介蚊対策の励行、蚊媒介感染症発生の迅速な把握、蚊媒介感染症発生時の媒介蚊に対する対策、患者への適切な医療の提供等の指針が定められている。また、実務的なガイドラインとして「蚊媒介感染症の診療ガイドライン (第5版)」が国立感染症研究所においてまとめられており、疫学、病態、診断から届出、治療、予防に至る一連の手

順等が示されている。国や地方の行政機関、医療機関、研究機関が連携して、デング熱をはじめとした蚊媒介感染症対策に当たることが求められる。サーベイランスを通じて、デング熱の国内流行を早期検出することが重要である。近年、デング熱症例が増えていることから、海外デング熱の流行地に渡航する場合には、虫よけスプレー等の忌避剤を適切に使用して、蚊に刺されないようにすることがDENVの感染予防に重要である。

表4. デング熱・デング出血熱の実験室診断法と診断法別陽性届出数*, 2014～2019年

診断年	病原体検出			抗体検出			届出数		
	分離**	遺伝子	NS1 [§]	IgM抗体	HI抗体	中和抗体			
2014	12	188	211	128	-	1	341		
2015	11	177	214	19	-	-	292		
2016	15	199	241	16	1	1	343		
2017	7	132	194	10	-	-	245		
2018	5	92	144	12	-	-	201		
2019	13	230	343	21	-	1	463		
合計	63	1,018	1,347	206	1	3	1,885		
(再掲)	2019	国外感染	13	228	340	21	-	1	459
		国内感染	-	2	3	-	-	-	4

*複数の検査診断法による重複を含む

**分離された感染性ウイルス粒子

[§]ウイルスの非構造タンパク質の1つであるNS1抗原の検出

(感染症発生動向調査: 2020年4月8日現在届出数)

＜特集関連情報＞

日本におけるネッタイシマカの分布、侵入および定着

ネッタイシマカは熱帯・亜熱帯地域に広く生息し、デングウイルス、黄熱ウイルス、ジカウイルスの媒介蚊として知られている。幼虫は水瓶、花瓶、古タイヤ等家屋周辺の人工容器から発生し、成虫は近縁種ヒトスジシマカと比べてヒト吸血嗜好性が強い。人的環境に適応し、熱帯・亜熱帯地域の都市部に多い普通種である。アフリカ起源と考えられており、大航海時代に船舶による人間の移動とともに世界中に分布を広げた¹⁾。かつては沖縄県や小笠原諸島などで生息が確認されていたが、現在は採集記録がない。一方で、最近では航空機を介して海外から国際空港に侵入し、一時的に繁殖する事例が確認されている。本稿では、2000年以前と2000年以後のネッタイシマカの国内生息・確認状況について概説する。

2000年以前

かつては亜熱帯気候区に属する琉球列島と小笠原諸島に生息し、信頼できる日本の初記録は1913年沖縄県那覇市からである²⁻⁴⁾。1931年の沖縄県のデング熱流行では、35,000人以上が罹患し、460人以上が死亡したとされているが、当時は民家周辺で本種の密度が高く、流行への関与が強く疑われている⁵⁾。小笠原諸島では、1916年9月に父島からの採集記録がある⁶⁾。温帯気候区に属する九州以北では、熊本県の天草地方牛

深で、1944～1952年まで南方からの船舶由来と考えられるネッタイシマカの侵入と9年間の生息が報告されている^{6,7)}。本種の卵は乾燥耐性がある。1960～1961年の長崎市での実験によると、胚が十分に発達していれば、実験室および屋外環境下で半年近く乾燥に耐えるが、9月以降、冬に屋外で5カ月保管された卵の孵化率は2.7%と低かった⁸⁾。また、屋内でも長期乾燥を経ると孵化後の死亡が多かった⁸⁾。約40年後に長崎市で行われた実験では、1998年1～3月、12月の屋外環境では、ネッタイシマカ幼虫は成虫まで達することができなかった⁹⁾。熊本県で本種の生息確認が9年間にとどまったのも、越冬が厳しかったためと推測される。戦後、琉球列島のネッタイシマカは数は急激に減少し、1970年、石垣島での記録を最後に、米軍基地での侵入事例以外は報告がなく、小笠原諸島も含めて日本では絶滅した^{3,10,11)}。

2000年以後

近年のグローバル化や地球温暖化を考えると、ネッタイシマカが国内へ侵入し、定着する可能性は否定できない。実際に検疫所のベクターサーベイランスで、2012年に成田国際空港で幼虫および蛹が発見された¹²⁾。その後2017年まで6年連続で成田国際空港、東京国際空港、中部国際空港で幼虫や成虫が採集されている¹³⁾。いずれも航空機に成虫が潜んで日本に侵入したと考えられるが、産卵トラップの幼虫発見は侵入後の産卵を意味しており、機内や空港内で吸血した可能性も否定できない。過去に成虫の発見はあったが、幼

(特集つづき) (THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

表3. デング熱・デング出血熱患者の推定感染地, 2015～2019年

Table 3. Suspected place of infection of imported dengue and dengue hemorrhagic fever cases, 2015-2019

推定感染地 Suspected place of infection			届出数 No. notified cases	推定感染地 Suspected place of infection			届出数 No. notified cases
国内	Domestic		4	中南米・カリブ	Brazil		13
国外 (輸入例)	Imported		1,540	中央および南米/カリブ	Cuba		4
アジア	フィリピン	The Philippines	314		ペルー	Peru	3
Asia	インドネシア	Indonesia	259		メキシコ	Mexico	3
	タイ	Thailand	145		ジャマイカ	Jamaica	3
	ベトナム	Vietnam	138		パラグアイ	Paraguay	2
	インド	India	115		グアテマラ	Guatemala	1
	マレーシア	Malaysia	99		ドミニカ共和国	Dominican Republic	1
	カンボジア	Cambodia	79		ニカラグア	Nicaragua	1
	ミャンマー	Myanmar	53				
	スリランカ	Sri Lanka	51	中東・アフリカ	タンザニア	Tanzania	5
	モルディブ共和国	Moldives	28	Middle East/Africa	ケニア	Kenya	2
	バングラデシュ	Bangladesh	24		コートジボワール	Cote d'Ivoire	2
	シンガポール	Singapore	16		コンゴ民主共和国	Democratic Republic of the Congo	2
	ネパール	Nepal	13		ナイジェリア	Nigeria	2
	ラオス	Laos	6		オマーン	Oman	1
	東ティモール	East Timor	5		ガーナ	Ghana	1
	台湾	Taiwan	4		サウジアラビア	Saudi Arabia	1
	パキスタン	Pakistan	1		ブルキナファソ	Burkina Faso	1
オセアニア	タヒチ	Tahiti	12	欧米	フランス	France	4
Oceania	フィジー	Fiji	5	Europe and the USA	米国	USA	2
	ソロモン諸島	Solomon Islands	4				
	パプアニューギニア	Papua New Guinea	2	その他 (2カ国以上訪問)	Others (2 or more locations visited)		108
	パラオ	Palau	2	総数	Total		1,544
	マーシャル諸島共和国	Marshall Islands	1				
	サモア	Samoa	1				
	ツバル	Tuvalu	1				

(感染症発生動向調査：2020年4月8日現在届出数)
(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of 8 April 2020)

虫の確認は2012年の成田国際空港の事例が初めてであった¹²⁾。これら空港では、ネッタイシマカの発見後迅速に殺虫剤処理が行われ、幸いにも定着には至っていない^{12, 13)}。一方で、2017, 2018年に中部国際空港で採集されたネッタイシマカからは、強い殺虫剤抵抗性をもたらす遺伝子が検出されており、今後は殺虫剤による駆除が容易ではなくなる可能性もある¹⁴⁾。

ネッタイシマカは人的環境に適応しており、幼虫発生源と吸血源となる人間が存在していれば、屋内で容易に繁殖する。本種の主な侵入経路が航空機を介している可能性を考えると、まずは侵入先である国際空港の建物内で繁殖し、定着する恐れがある。そこで津田ら (2013) はネッタイシマカの越冬・定着の可能性を調べるために、2012年12月～2013年3月の間、本種の侵入が確認された成田国際空港の屋内外で卵を保管後、25℃で卵の孵化率および孵化幼虫の羽化率を調べた (卵の暴露実験)¹⁵⁾。また、実験室で孵化させた幼虫の屋内外における発育を調べた (幼虫の暴露実験)。卵の暴露実験では、屋内保管の卵の孵化率は61-76%であったが、幼虫の死亡が多く、羽化率は1-8%であった。屋外保管の卵の孵化率は6-77%, 羽化率は0-0.4%であった。幼虫暴露実験では、1, 2月は屋外では全幼虫が死亡した。屋内では発育し、日平均気温から求めた幼虫の発育限界温度は孵化直後幼虫で10.6℃, 4日齢幼虫で11.6℃であった。まとめると、ネッタイシマカの卵は乾燥耐性のために日本でも越冬可能であるが、長期乾燥を経た卵は屋内でも孵化後の幼虫死亡が多く、屋外ではさらに死亡が多くなる。冬に孵化しても屋外では低温によって死亡し、羽化することができない。しかし、卵が長期乾燥を経ずに屋内で孵化すると発育限界以上の温度では成長し羽化するといえる。実験から導き出された幼虫の発育限界温度から考えると、日本ではおおよそ種子島以南においてネッタイシマカが定着する可能性がある。

人的交流・物流に伴い、今後もネッタイシマカの侵入は続くと考えられる。検疫所のベクターサーベイランスによって、本種を水際で発見、空港から国内への分散を阻止していることは特筆すべきことである。過去の知見から、温帯日本では特に冬の低温がネッタイシマカ定着の制限要因になると考えられる。しかし、建物内に侵入すると、繁殖する可能性がある。地球温暖化の推移とともに今後もネッタイシマカ、特に殺虫剤抵抗性を獲得した集団の侵入を警戒し、サーベイランスを継続して行うことが重要である。

参考文献

- Mattingly PF, Ann Trop Med Parasit 51: 392-408, 1957
- 望月, 福岡医科大学雑誌 7: 1-65, 1913
- Tanaka, *et al.*, Contrib Amer Ent Inst 16: 1-987, 1979
- 田中, 日本昆虫目録第8巻第1部: 181-201, 2014
- 宮尾, 海軍軍医会雑誌 20: 564-580, 1931
- 栗原, 衛生動物 54: 135-154, 2003
- 堀田, Med Entomol Zool 49: 267-274, 1998
- Ofuji K, 長崎大学風土病紀要 5: 209-222, 1963
- Tsuda Y & Takagi M, Environ Entomol 30: 855-860, 2001
- 宮城ら, 衛生動物 34: 1-6, 1983
- 当間ら, 衛生動物 34: 99-101, 1983
- Sukehiro, *et al.*, Jpn J Infect Dis 66: 189-194, 2013
- 厚生労働省検疫所, 2020, ベクターサーベイランス報告書, Available from: <https://www.forth.go.jp/ihr/fragment2/index.html>
- 胡錦萍ら, 衛生動物 70 Supplement: 64, 2019
- 津田ら, Med Entomol Zool 64: 209-214, 2013

国立感染症研究所昆虫医科学部

比嘉由紀子 前川芳秀 沢辺京子 葛西真治

<特集関連情報>

ヒトスジシマカの分布域拡大について

ヒトスジシマカは国内に広く分布し、都市部や市街地、住宅密集地などでは高密度に生息している。この蚊は、デング熱やジカ熱などの媒介蚊として知られており、2014年に都内でデング熱の流行をひき起こし、約160名もの感染者を出した¹⁾。ヒトスジシマカの幼虫は、住宅地や公園などでよくみられる人工容器 (空き缶, 弁当や麺類などの空容器, 植木鉢の水受け皿, 雨水樹, 墓石の花立, 廃棄された家電製品, 中古タイヤなど) のほか、自然由来の樹洞や竹の切り株など、身の回りにある無数の小さな溜まり水から発生する。成虫は発生源周辺の木陰や藪などの薄暗い場所に潜伏し、吸血源が近づくのを待ち伏せしているが、吸血源が現れない場合、別の潜伏場所へと移動を繰り返しながら吸血する機会を狙っている。ヒトスジシマカはこのような生態をもつため人々の身近にあり、かつ日本に生息する蚊の中では、ヒトに病原体を媒介するリスクの最も高い種類であると言っても過言ではない。さらに、成虫の偶発的な移動手段として、トラックや電車、飛行機などの交通機関を利用することがある。また、卵は乾燥状態で数カ月間の生存が可能であるため、中古タイヤや廃棄物などに産み付けられた状態で、発生地よりはるか遠くへ運ばれる場合がある。このような分散能力に長けたヒトスジシマカが新天地に到着し、そこで定着できるか否かの重要な要因として、年間平均気温11℃以上という環境条件が報告されている²⁾。

地球温暖化とともにヒトスジシマカの分布域は徐々に北上している。北限は、1948年頃には栃木県北部であったが (次ページ図), 1990年代以降の調査では、年間平

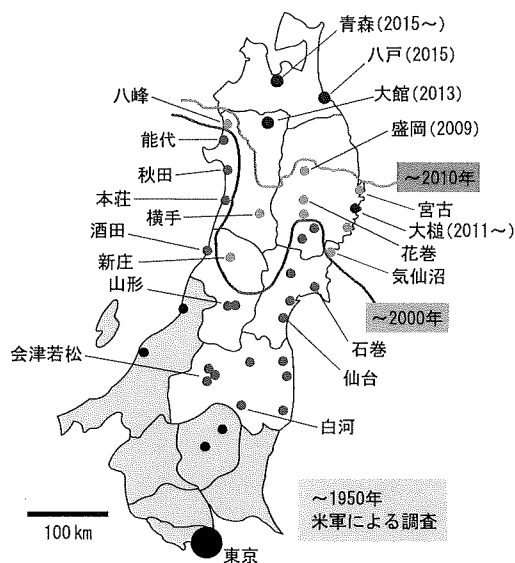


図. 東北地方におけるヒトスジシマカの北限の推移 (2018年)^{9,10)}
() 内は幼虫が初めて確認された年。大館市では2013年、青森市では2015年に幼虫が初めて発見され、その後定着が確認された。1950年までの分布域は当時の米占領軍の調査報告から推定した。

均気温が11℃以上である東北地方中央部低地から沿岸部の都市で生息が確認されるようになった。1996年頃には、秋田県本荘市から宮城県古川市³⁾、2000年には秋田県能代市から岩手県一関市と東山市で確認されるようになり²⁾、限局的であるが着実に分布域を北方へ拡大している事実が報告されてきた。さらに、2009～2014年にかけて岩手県内で行われた詳細な分布調査では、ヒトスジシマカが内陸から沿岸部にかけて広範囲に分布していることが明らかにされ、その北限は盛岡市にまで及んだ⁴⁾。2013年には、青森県との県境である秋田県大館市で幼虫が採集され¹⁾、青森県内への移入が現実味を帯びてきた。青森県では仙台検疫所青森出張所職員によって、青森空港と青森港、八戸港で定期的に幼虫と成虫のベクターサーベイランスが実施されてきた。2015年の青森県における年間平均気温11℃以上の地域は、青森市内、五所川原地域、八戸市周辺であったが、この年に青森港と八戸港において幼虫が初めて捕獲され、青森県への侵入が確認された⁵⁾。青森港ではそれ以降も毎年幼虫と成虫が、八戸港では2017年に再び幼虫が確認された⁶⁻⁸⁾。また、2017年には山間に位置する青森空港においても幼虫が確認されたことから⁷⁾、ヒトスジシマカはすでに青森県内に広く分布・定着していると考えられた。これにより、北海道以外の国内全都府県でヒトスジシマカの定着が確認されたことになる。他方、北海道で小樽検疫所とともにに行っている調査では、ヒトスジシマカの生息はこれまで確認されていない⁹⁾。しかし、年間平均気温11℃以上の条件を満たしている函館市、札幌市、および小樽市周辺は、本種が定着する可能性を否定できない。今後も検疫所と連携をとり、北海道におけるヒト

スジシマカの移入・定着を注意深く監視していく必要がある。

参考文献

- 1) 前川芳秀ほか, 衛生動物 67: 1-12, 2016
- 2) Kobayashi M, *et al.*, J Med Entomol 39: 4-11, 2002
- 3) Kurihara T, *et al.*, Med Entomol Zool 48: 73-77, 1997
- 4) 佐藤卓ほか, 全国環境研会誌 40: 164-170, 2015
- 5) 厚生労働省検疫所, 検疫所ベクターサーベイランスデータ報告書 (2015年), 2016
- 6) 厚生労働省検疫所, 検疫所ベクターサーベイランスデータ報告書 (2016年), 2017
- 7) 厚生労働省検疫所, 検疫所ベクターサーベイランスデータ報告書 (2017年), 2018
- 8) 厚生労働省検疫所, 検疫所ベクターサーベイランスデータ報告書 (2018年), 2019
- 9) 前川芳秀ほか, 第70回日本衛生動物学会本大会抄録 47: 2019
- 10) 国立感染症研究所, デング熱・チクングニア熱・ジカウイルス感染症等の媒介蚊ヒトスジシマカの対策<緊急時の対応マニュアル>, 2019
<https://www.niid.go.jp/niid/images/ent/2019/manifesto20191024.pdf>

国立感染症研究所昆虫医科学部

前川芳秀 比嘉由紀子 沢辺京子 葛西真治

<特集関連情報>

デング熱の流行状況

デング熱はアジア、アフリカ、中南米、地中海沿岸、西大西洋地域の熱帯・亜熱帯地域129カ国で流行している¹⁾。特に、2019年の流行はこれまでにない大きな規模のものであった。本稿では、2019年の各地域における流行状況を中心に概説する。

初めにアジア諸国における流行状況をまとめる²⁾。フィリピンでは、2019年1月1日～11月30日までの累積報告数は414,532例(死亡1,546例)で、前年の同時期の222,849例(死亡1,122例)から約2倍に増加した。2020年は感染者数が減少し、1月1日～2月15日までの累積報告数が29,169例(死亡85例)で、前年同時期(46,399例)と比較して37%少ない。ベトナムでは、2019年第20週頃から感染者数が増加し、第29～45週頃まではほぼ毎週8,000人を超える感染者が報告された。2020年は第7週の報告数が1,282例で、前の週より24%、前年の同期間より71%感染者数が減少した。ラオスにおいても2019年第20週頃から感染者数が急増し、ピーク時には1週間で約2,400例が報告された。2020年は第10週までの累積感染者数が516人で、前年の同期間に報告された1,094人のおよそ半数

に減少した。カンボジアでも2019年第20週頃より感染者数が増加し、ピーク時には1週間で5,000人を超す感染者が報告された。2020年は1週間ごとの感染者数は200人程度で、第9週までの累積感染者数は1,439人である。シンガポールでは2019年第9週頃から感染者数が増加し、ピーク時には1週間で600例以上が報告された。2019年第28週以降は減少傾向にあるが、2020年においても第1～9週の間は毎週300人以上の感染者が報告されている。マレーシアでは、2019年1月1日～12月14日までの感染者数は124,777人で、前年の同時期よりも49,165人増加した。特に、第1～11週、第25～35週の感染者数が多く、1週間ごとの報告数は2,500例以上であった。2020年第1～10週の1週間ごとの感染者数も2,500人以上で、2019年の同時期の感染者数推移と類似している。中国では、2019年7～9月にかけて感染者数が急増し、ピーク時には1カ月で約8,000人の感染者が報告された。9月以降は減少傾向となり、2020年1月の感染者数は268人であった。

アメリカ大陸においても2019年にデング熱の大規模流行が起きた³⁾。アメリカ大陸では2013、2015、2016年にも200～250万人規模の感染者数となる流行が起きたが、2019年には第1～52週の感染者数は300万人を超え、年間感染者数が1999年以降最も多かった。34の国と地域で前年よりも感染者数が増加し、ベリーズ、コスタリカ、エルサルバドル、メキシコ、ニカラガアでは前年の3～4倍、アンティグア・バーブーダ、ブラジル、ドミニカ共和国、グアドループ、グアテマラ、ホンジュラス、ジャマイカ、マルティニークでは前年の7倍以上の感染者数が報告された。2020年も流行は収まらず、Pan American Health Organizationによって公表されているアメリカ大陸の2020年の累積感染者数は1,169,152人で、2020年4月現在ですでに2019年1年間の感染者数の約40%に達している。

デング熱の脅威は非流行地であったヨーロッパにも及んでいる。フランスとクロアチアは、もともと非流行地であるが、初めて2010年にデング熱国内流行が確認された^{4,5)}。2012年にはポルトガルのマデイラ島で流行し、2,100人を超すデング熱患者が報告された⁶⁾。マデイラ島からの輸入症例はポルトガル本土の他、ヨーロッパの13カ国で確認された。その後は、2013、2014、2015、2018、2019年にフランス、2018、2019年にスペインでもデング熱国内流行が報告された⁷⁾。2012年のマデイラ島を除き、いずれにおいても患者報告数は10人未満であるが、ほぼ毎年のように国内流行が確認されている。

日本やヨーロッパ等の温帯地域では、秋に気温が下がることで媒介蚊の活動が低下することから、熱帯・亜熱帯地域の流行地のように継続的に流行することはない。しかし、流行地からの輸入症例を発端に春季か

ら秋季にかけて国内流行が発生するリスクがある。したがって今後も世界的な流行状況を把握することが重要である。

参考文献

- 1) Brady OJ, *et al.*, PLoS Negl Trop Dis 6 (8): e1760, 2012
- 2) WHO, 2020, Dengue Situation Update 590, Update on the dengue situation in the Western Pacific Region, Northern Hemisphere
<https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/Dengue-20200312.pdf>
- 3) Pan American Health Organization, 2020, Epidemiological Update Dengue
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=dengue-2217&alias=51690-7-february-2020-dengue-epidemiological-update-1&Itemid=270&lang=en
- 4) Gjenero-Margan I, *et al.*, Euro Surveill, Mar 3; 16 (9): 19805, 2011
- 5) La Ruche G *et al.*, Euro Surveill, Sep 30; 15 (39): 19676, 2010
- 6) Wilder-Smith A, *et al.*, Euro Surveill, Feb 27; 19 (8): 20718, 2014
- 7) European Centre for Disease Prevention and Control: Autochthonous transmission of dengue virus in EU/EEA, 2010-2019
<https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea>

国立感染症研究所ウイルス第一部

中山絵里 前木孝洋 谷口 怜
田島 茂 林 昌宏 西條政幸

<特集関連情報>

5年ぶりに確認された日本国内で感染したデング熱の3例

デング熱は蚊（ネッタイシマカ、ヒトスジシマカ）によって媒介されるデングウイルスによる急性感染症である。流行地に渡航することでデングウイルスに感染し、国内で発症する症例（輸入症例）が増加傾向にあり、近年は輸入症例が年間200例前後報告されている。デング熱の国内流行例は、1940年代前半に西日本において東南アジアからの輸入症例から大規模な流行に発展した例が報告されている¹⁾。それ以降、国内の感染報告はなかったが、2014年8月に東京都内でヒトスジシマカを媒介としてデングウイルスに感染したと考えられる症例が確認され²⁾、その後2カ月間で162名の国内感染例が報告された³⁾。この報告以降、デング熱が国内発生する可能性は想定されていたが、この5年間

では国内感染例の報告はなかった。本稿は5年ぶりに確認された、国内でデングウイルスに感染した3例に関する報告である。3例はともに東京都内の同じ学校に通う10代の男児2名、女児1名で、発症8日前から3日間、京都・奈良へ修学旅行に出かけ、同じクラスのグループとして班行動をとっていた。

症例1

10代女児、既往歴に特記事項なし。発症前1カ月以内の海外渡航歴はない。第1病日に発熱(39.0°C)、心窩部痛、右季肋部痛が出現した。第3病日に食欲低下、倦怠感が出現した。第5病日に手掌に紅斑が出現した。その後弛張熱を繰り返すため、第7病日に近医を受診した。血液検査を施行し、2系統(白血球、血小板)の血球減少を認めたため、当院に精査加療目的で紹介受診した。

症例2

10代男児、既往歴に特記事項なし。発症前1カ月以内の海外渡航歴はない。症例1の発症から2日後に発熱(39.0°C)、倦怠感、咽頭痛が出現した。発症3日目に発熱は持続し、頭痛が出現したため近医を受診した。何らかのウイルス感染症と判断し帰宅した。発症4日目に運動時の右前胸部痛が出現した。発症5日目に症状の改善がみられないため、前医を再診した。血液検査を施行し、2系統(白血球、血小板)の血球減少を認めたため、当院に精査加療目的で紹介受診した。

症例1, 2が同日に当院を受診し、問診とともに発症前に3日間京都・奈良の神社仏閣へ同じグループとして修学旅行に出かけていたこと、デング熱流行国として報告されていた中国、フィリピン、ベトナム、オーストラリアからのインバウンドが増加していたこと、ラグビーワールドカップが同時期に開催されマシギザリングの状態にあったこと、ともに2系統の血球減少を認めていたことから、蚊に刺された記憶は曖昧であったもののデング熱が疑われ、検査診断が実施された。症例1は遺伝子検査においてデングウイルス2型陽性(デングウイルス1, 3, 4型, ジカウイルス, チクングニアウイルスは陰性)、デングウイルスNS1抗原簡易キット陽性、デングウイルスNS1抗原(ELISA法)陽性、デングウイルス特異的IgM抗体(ELISA法)陽性であった。症例2も遺伝子検査においてデングウイルス2型陽性(デングウイルス1, 3, 4型, ジカウイルス, チクングニアウイルスは陰性)、デングウイルスNS1抗原簡易キット陽性、デングウイルスNS1抗原(ELISA法)陽性、デングウイルス特異的IgM抗体(ELISA法)陽性、であった。以上と海外渡航歴がなかったことから、症例1, 2は日本でデングウイルスに感染したと結論付けられた。

症例3

10代男児、発症前1カ月以内の海外渡航歴はない。症例2と同日に発症し、発熱(39.0°C)、めまい、嘔気、関節痛が出現した。その後弛張熱が持続した。第7病

日に解熱し、めまい、嘔気、関節痛は改善した。この時点で学校から症例1, 2は、共に当院で精査していると連絡を受けたため、第8病日に当院を受診した。症例3は身体所見に明らかな異常を認めず、血液検査では血小板数のみの低下を認めた。症例1, 2と同様に蚊に刺された記憶は曖昧だったもののデング熱が疑われ、検査診断が実施された。ウイルス遺伝子検査はすべて陰性だったが、デングウイルス特異的IgM抗体(ELISA法)陽性、デングウイルス特異的IgG抗体(ELISA法)陽性、およびベア血清においてデングウイルス2型に対する中和抗体価の有意な上昇が認められた。以上と海外渡航歴がなかったことから、症例1, 2と同様に日本でデング熱に感染したと結論付けられた。

デング熱は前述の通り、発熱・頭痛・筋肉痛など非特異的な症状の頻度が高く、渡航歴とともに流行地域での蚊の刺咬歴が確認できなければ診断は困難である。さらに夏に首都圏で蚊に刺されても、数カ所程度では病歴として気に留められる可能性は低く、デング熱の診断に結び付けることは困難である。実際に本3症例においても、蚊の刺咬歴が確認できなかった。一般に診察したことのない疾患を鑑別診断に挙げることは困難である。当院では過去5年間に5例のデング熱診療歴があったが、小児のデング熱診療歴は0例であった。

今後もデング熱が国内発生する可能性は十分に考えられる。ヒトスジシマカの活動期に発熱、頭痛、筋肉痛などを主訴とする患者を診察した場合、感染果が不明であれば末梢血の血球算定検査を確認し、白血球・血小板数の減少を認めれば、海外渡航歴や蚊の刺咬歴が明らかでない場合でもデング熱を鑑別診断に加える必要がある。デング熱の診断に至らない場合には、熱源検索目的のCT検査や血球減少の精査のための骨髓検査など、侵襲性の高い検査が施行される可能性がある。一症例の診療に限らず、公衆衛生的な観点から一般医療機関において早期に適切な診断を行えることが望ましい。

引用文献

- 1) 小林陸生ら, IASR 25: 35-36, 2004
- 2) 厚生労働省結核感染症課, デング熱の国内感染症例について(第1報) 2014/8/27
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/693-disease-based/ta/dengue/idsc/iasr-news/5268-pr4191.html> (Accessed 2020/4/24)
- 3) 厚生労働省結核感染症課, デング熱の国内感染症例について(第38報) 2014/10/31
<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000063557.html> (Accessed 2020/4/1)

日本大学医学部小児科学系小児科学教室
西村光司 金澤剛二 森岡一朗

国立感染症研究所ウイルス第一部
林 昌宏 田島 茂 前木孝洋
中山絵里 谷口 怜 西條政幸

<特集関連情報>

那覇市内での感染が疑われたデング出血熱事例について

2019年9月に、海外渡航歴はあるものの、潜伏期間や疫学調査より那覇市内での感染例と推定されたデング出血熱患者が発生したので、その概要について報告する。

準備期

2014年に約70年ぶりに国内感染が認められたデング熱の予防対策を推進するため、翌2015年に「蚊媒介感染症に関する特定感染症予防指針」が策定された。那覇市は、この指針に基づき、2017年に「那覇市蚊媒介感染症対策行動計画」(市行動計画)を策定した。2019年7月4日、那覇市内でこの年初初めてのデング熱輸入症例が確認された。沖縄県では3例目であった。この年、沖縄県の近隣諸国では例年以上のデング熱流行が報告されていた。沖縄県でも輸入症例の増加に伴う県内発生リスクが高まっていたことから、那覇市の関係部署の間で市行動計画の内容について再確認していた。

症 例

市中感染が疑われた症例(症例X)は70代女性。2019年8月16～26日、同居家族(初発患者)とともにネパールへ旅行。9月15日(帰国後20日目)に発熱出現(発疹無し)。17日近医にてデング熱疑いと診断。18日当保健所の検査結果: NS1抗原陽性、IgM陰性、IgG陰性よりデング熱と診断。腹痛、下痢、タール便、吐血等出血傾向がみられたため、翌19日入院。20日、沖縄県衛生環境研究所(県衛研)の遺伝子検査でデングウイルス2型と判明。また、血小板減少(最低値2万/ μ l)および低蛋白血症を認めたため、デング出血熱と診断。その後、30日に軽快退院。

初発患者は、8月30日(帰国後4日目)発熱。9月3日より発疹、下痢出現。6日、近医にてデング熱が疑われ、当保健所の検査結果: NS1抗原陽性、IgM強陽性、IgG陽性よりデング熱と診断。血清学的に診断が確定したため遺伝子検査は実施せず。デング熱輸入症例として、電話による聴き取り調査、防蚊対策等の保健指導を実施し対応終了。

那覇市の対応

9月18日に疫学調査担当と蚊駆除担当である本市環境部環境衛生課と合同で自宅訪問した。環境調査の結果、自宅屋内外に蚊が多く飛んでいるのが目視された。庭を中心に置かれていた水鉢9鉢にも蚊の幼虫が確認された。緊急的に水鉢と自宅周辺の側溝を中心に

ピリプロキシフェンを投入し、幼虫駆除を実施した。聴き取り調査の結果、症例Xおよび初発患者ともに、海外渡航時および帰国後においても蚊の刺咬歴は不明であったが、帰国後、防蚊対策は行っていないことが判明した。疫学調査の結果、自宅および自宅周辺がリスク地点と推定した。半径100メートル範囲内に小学校およびこども園があったため、本市学校教育課、こども教育保育課および自治会を所管するまちづくり協働推進課や環境衛生課等関連部署と緊急会議を実施。市行動計画に基づき、蚊の駆除を実施することを決定した。翌19日、成虫蚊駆除としてフェントロチオン散布を実施。県衛研による緊急蚊捕獲調査も実施されたが、台風17号の影響で十分な数が捕獲されなかった。同夜には、国立感染症研究所(感染研)感染症疫学センターのスタッフとともに、地域住民および小学校等の保護者向け説明会を実施し、①市中感染が疑われるデング熱患者発生、②防蚊対策、③今後の蚊の駆除予定、について協力と理解を求めた。

9月20日にマスコミ発表¹⁾および医療機関宛に通知。市民に対して注意喚起と防蚊対策を依頼。医療機関に対しては市中感染例が疑われた場合の早期診断について協力を依頼した。台風のため順延されていた2回目の成虫蚊駆除を23日に実施。26、27日には、河川を管理する沖縄県が自宅周辺河川沿いの下草刈りを実施した。10月3日に、感染研昆虫医科学部および県衛研の協力の下、蚊のウイルス保有調査を実施。リスク地点半径100m範囲の18区画51カ所より雌のヒトスジシマカ37匹が捕獲されたが、デングウイルスは検出されなかった。10月4日には3回目の成虫蚊駆除を実施した。

その後、市内医療機関から3例の疑い例の報告があったが、検査の結果、すべて陰性であった。症例Xに関連したデング熱の発生はなく、症例Xの発症日から50日程度経過した11月5日に終息宣言²⁾を行った。

考 察

症例Xの発症日は帰国後20日目であり、デングウイルスの潜伏期最長14日より長かった。ネパールでの行動歴と服装から、症例Xが現地で蚊に刺されるリスクは初発患者よりも低いと推定された。症例Xの自宅周辺は草木が茂る河川沿いで、庭には水鉢など蚊の幼虫の発生源が多く、屋内外に蚊が飛んでおり、日常的に蚊に刺されることが容易に推測される環境であった。2人とも帰国後防蚊対策をしておらず、症例Xは庭の手入れを毎朝夕に行っており、蚊に刺されるリスクが高かった。以上より、症例Xは自宅周辺を推定感染地とする市中感染例と考えられた。なお、性行為感染は否定的であった。

市中感染に至った要因として、初発患者探知時の調査不足が挙げられる。まず、初発患者の防蚊対策についての理解度調査が不十分であった。次に、自宅が川

沿いの庭付き戸建てであることから、蚊の発生状況について調査するべきであったが、リスク評価をすることなく電話による保健指導のみで終了していた。初発患者探知時に理解度調査と自宅環境調査を実施し、十分な指導を実施していたら、市内で発生したと思われる症例Xの発生は防げていた可能性は高い。

一方で、2017年に市行動計画を策定していたため、本事例発生後は、速やかに関連部署と連携し、迅速かつ適切に蚊の駆除等を実施でき、その後のデング熱感染拡大を抑えることができた。また、地区自治会長および学校長等の協力を得ながら住民説明会を実施したことで、地域住民の十分な理解が得られ、苦情、混乱等はなかった。具体的な対応については感染研の手引き³⁾とマニュアル⁴⁾が参考になった。

国内感染例を防ぐには、平常時から輸入症例1例1例に対する適切な初動対応と、関係部署との顔の見える準備と連携が重要である。

謝辞

本事例の調査にご協力いただいた沖縄県衛生環境研究所、国立感染症研究所感染症疫学センター、昆虫医科学部、ウイルス第一部の皆様へ深謝致します。

参考文献

- 1) 那覇市プレスリリース・デング出血熱患者発生について (2019年9月20日)
https://www.city.naha.okinawa.jp/nahahokenjyo/kansensyou/hassei/dengu_ever_20190920.files/R010920_dengufever_houdou.pdf
- 2) デング熱感染症の終息について (2019年11月5日)
https://www.city.naha.okinawa.jp/nahahokenjyo/kansensyou/hassei/dengu_ever_20190920.html
- 3) デング熱・チクングニア等蚊媒介感染症の対応・策手引き 地方公共団体向け (2017年4月28日改訂)
<https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/dengue/DENCHIKFClincGuide20170428.pdf>
- 4) デング熱・チクングニア熱・ジカウイルス感染症等の媒介蚊ヒトスジシマカの対策 <緊急時の対応マニュアル> (2019年10月24日改訂)
<https://www.niid.go.jp/niid/images/ent/2019/manabo20191024.pdf>

那覇市保健所

安藤美恵 (現・沖縄協同病院)

速水貴弘 瑞慶山躍司 金城早紀

喜納園絵 (現・市民税課)

安田弥耶子 中村裕子 国吉真永

仲宗根 正 東 朝幸

那覇市環境部環境衛生課

儀間常伸 真栄城敬一 屋比久孟功

比嘉博文 (現・ちゃーがんじゅう課)

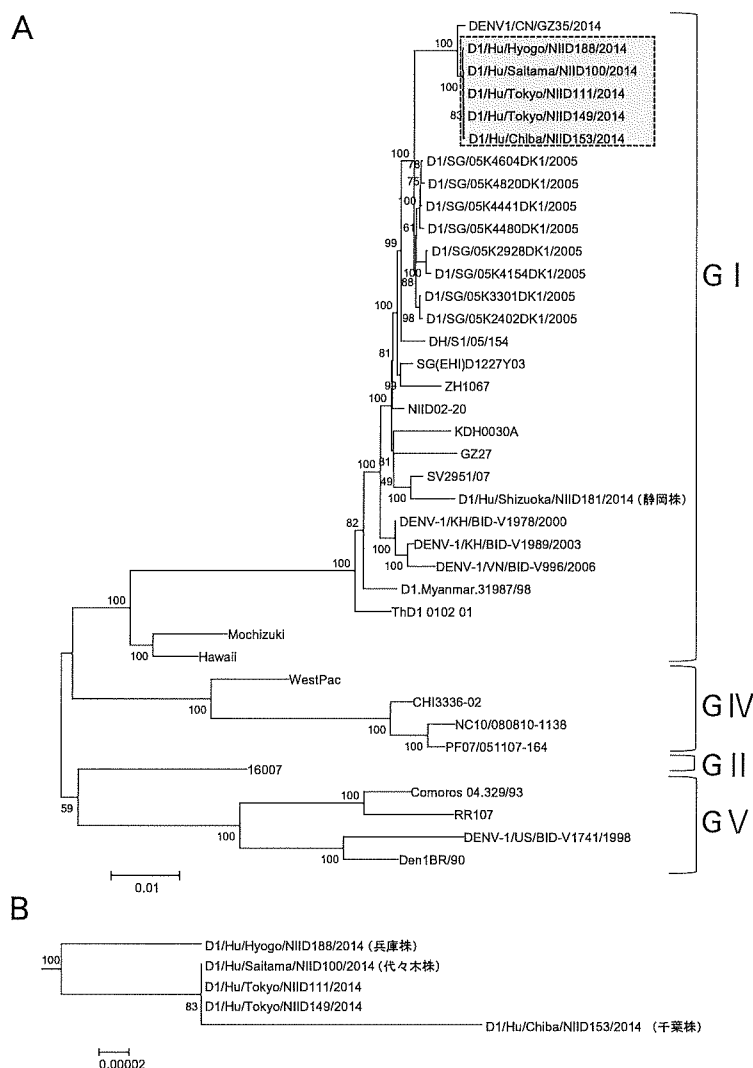
<特集関連記事>

2014年に国内感染例として発表されている、兵庫県西宮市でのデングウイルス1型によるデング熱患者について

2014年8～10月にかけて、おもに東京都内を感染源とする国内のデング熱流行が発生した¹⁾。後方視的な調査の結果も含めて、国内感染者数は160人以上に達した。国内感染患者の推定感染地は、代々木公園周辺あるいは新宿中央公園である患者が8割以上を占めた。推定感染地が不明な患者を除くと、推定感染地が東京都以外であった患者は3人であった。そのうち、1人は千葉市内において、都内で流行したデングウイルス1型(代々木株)に感染したと考えられた。もう1人は静岡県内で感染したと推定され、都内の流行とは異なる株(静岡株)のデングウイルス1型に感染したと考えられた²⁾。残る1人は、兵庫県西宮市内で、都内で流行したのと同じデングウイルス1型に感染したと考えられた(兵庫株)。しかしその後の詳細な遺伝子解析等により、兵庫県の患者は国外で感染した可能性も否定できないことが明らかとなった³⁾。本記事ではこの事例についての詳細を述べる。

2014年10月初旬に西宮市内の医療機関より西宮市へ、デング熱疑い症例の報告がなされた。その後デング熱簡易検査により本症例はデング熱であることが確認された。患者は西宮市内在住の女性で、発病約2週間前から約1週間マレーシアに滞在し、帰国していた。帰国後12日目に発熱を示し、医療機関を受診した。発症2週間前にデング熱流行地域への渡航歴があったことから、当初は輸入感染症例と判断された。しかし時期を同じくして、デング熱の国内流行が発生していたため、国立感染症研究所ウイルス第一部に遺伝子検査が依頼された。遺伝子解析の結果、デングウイルス1型(兵庫株)に感染したことが判明し、さらにウイルスのE遺伝子(1,485ヌクレオチド)の塩基配列が代々木株と完全に一致したことから、本患者は国内でデングウイルスに感染したものと判断された。本患者は帰国後に自宅で蚊に刺されたことを記憶していたこと、帰国後東京周辺に滞在していなかったことから、都内で国内感染を引き起こしたウイルスによるデング熱流行が西宮市内でも発生し、そこで代々木株に感染したのと考えられた。患者発生地域でデングウイルスを保持した蚊が生息している可能性があったことから、直ちに患者自宅周辺での蚊の捕獲および駆除作業が行われた。捕獲された蚊からのウイルス遺伝子検出が試みられたが、陰性であった。

静岡県での国内感染例から同定された静岡株もデングウイルス1型で、遺伝子型も代々木株と同じGI型であったが、E遺伝子配列を調べた結果、両株間で24ヌクレオチドおよび1アミノ酸の差異が存在した²⁾。



A の点線枠内を拡大したものが B

図. 2014年国内感染 Dengue 熱患者より同定された Dengue ウイルス 1 型全長ゲノムの系統樹解析 (文献 3 の図を改変)

このことは、静岡株は代々木株とは明らかに異なる経緯で国内に入り込んだことを示す。一方兵庫株は、E 遺伝子配列は代々木株と完全一致するものの、他のゲノム領域 (ゲノム全長は約10,700ヌクレオチド) がどうかは不明なままであり、兵庫株が代々木株と同一配列であることを確認する必要があった。そこで私たちは、代々木株と兵庫株の全長配列を決定し、両株を比較した³⁾。両株間で2カ所塩基が異なることが明らかとなり、そのうちの1カ所 (NS3 遺伝子内) はアミノ酸置換を伴うことが判明した。さらに全長配列による分子系統学的解析によると、兵庫株は代々木株の「子孫」というより、むしろ両株は「兄弟」の関係にあることがわかった (図)。一方で、千葉市で同定されたウイルス (千葉株) は代々木株の「子孫」にあたることが示された。なお、これら3株は、シンガポールやマレーシアで2013～2014年に同定された株と非常に近

縁であることがわかった。

西宮市で発生した Dengue 熱発生例について、①患者は発症の12日前まで、Dengue 熱流行地であるマレーシアに滞在していた、②患者由来の兵庫株の全長ウイルスゲノム解析により都内での流行株 (代々木株) とは一部塩基配列およびアミノ酸配列が異なる、③両株とも同じ年に同定されたマレーシア株と非常に近縁である、④ Dengue 熱の潜伏期間は通常4日から10日程度であるが、一般的には2週間程度までは潜伏期間と考慮される、⑤患者発生地域で採取された蚊からウイルス遺伝子は検出されなかった (一部の都内の推定感染地の蚊からは、ウイルス遺伝子が検出されている⁴⁾)、ことから、当該患者は、帰国後の西宮市で Dengue ウイルス 1 型に感染したと考えるより、むしろマレーシアで感染したと考えるのが妥当と思われる。今回のように、一部のウイルス塩基配列の解析だけで、感染地を推定

することは難しい場合がある。ウイルスの全ゲノムをより詳細に解析することは、デングウイルスの感染地域をより慎重に推定することを可能とし、デング熱の流行状況を把握する上で有用である。

参考文献

- 1) Kutsuna S, *et al.*, Emerg Infect Dis 21 (3): 517-520, 2015
- 2) Nakayama E, *et al.*, Virus Genes 52 (5): 722-726, 2016
- 3) Tajima S, *et al.*, J Infect Dis: 45-49, 2017
- 4) Kobayashi D, *et al.*, Am J Trop Med Hyg 98 (5): 1460-1468, 2018

国立感染症研究所ウイルス第一部
田島 茂 中山絵里 前木孝洋
谷口 怜 林 昌宏 西條政幸

<特集関連情報>

デング熱ワクチンの現状と展望

2015年12月に、世界で初めてのデング熱ワクチン CYD-TDV がメキシコで認可された。しかし、接種後の追跡調査の結果、CYD-TDV に問題点があることが指摘されており、現在も新たなデング熱ワクチンの開発および臨床試験が行われている。本稿では、CYD-TDV および現在臨床試験が行われているその他のデング熱ワクチンについて概説する (表¹⁾)。

まず、CYD-TDV は黄熱ウイルスのワクチン株である YF17D 株の前駆膜/エンベロープタンパク質 (prM/E) 領域を、DENV-1 型から DENV-4 型の prM/E 領域に置換したキメラ生ワクチンである。第 3 相臨床試験の結果、有効性 (アジアおよび中南米における臨床試験での vaccine efficacy はそれぞれ 56.5% と 60.8%) と安全性とが示された。CYD-TDV は初めに 2015 年 12 月にメキシコで認可され、その後、さらに 20 の国と地域で認可を受け使用されている。しかし、接種後の長期追跡調査によって、DENV に対する抗体陰性者においては、CYD-TDV を接種した群における DENV 感染による入院のリスクは、非接種者群における DENV

感染による入院のリスクに比べて高いという結果が報告された²⁾。(一方、抗 DENV 抗体陽性者においては、CYD-TDV を接種した群における DENV 感染による入院のリスクは、非接種者群における DENV 感染による入院のリスクに比べて低いという結果が示されている³⁾。) 抗 DENV 抗体陰性者への CYD-TDV 接種後の調査結果を受けて、世界保健機関 (World Health Organization: WHO) は、9~45 歳のデング熱流行地域に居住する者のうち、抗 DENV 抗体陽性者に対して CYD-TDV を接種することを推奨している³⁾。

次に、DENVax は、DENV-2 型の弱毒株である PDK-53 株、および、PDK-53 株の prM/E 遺伝子を DENV-1, 3, 4 型の prM/E 遺伝子に置換した組み換えキメラウイルスから構成されるワクチンである⁴⁾。第 3 相臨床試験がアジア・中南米の 26 施設で行われた結果、2 回目接種後 1 年の時点におけるデング熱の発症およびデング熱による入院に対する DENVax の効果は、それぞれ 80.2% と 95.4% であった⁵⁾。また、DENVax 接種後の重篤な副反応の報告頻度は、プラセボ接種者群と比較して有意差を認めなかった⁵⁾。DENVax 接種による長期的な効果および有害事象の有無を検証するために、現在も追跡調査が継続している。

TetraVax-DV は、DENV-1 型から DENV-4 型のウイルスゲノムの 3' 末端の非翻訳領域から 30 塩基 (DENV-3 型ではさらに 31 塩基) を人工的に欠失させた組み換えウイルスを用いた弱毒生ワクチンである⁶⁾。なお、DENV-2 型には 3' 末端の非翻訳領域から 30 塩基を人工的に欠失させた DENV-4 型の prM/E 領域を、DENV-2 型の prM/E 領域に置換した組み換えキメラウイルスを用いている⁶⁾。ブラジルで行われた第 2 相臨床試験では、TetraVax-DV 初回接種後の DENV-1 型から DENV-4 型に対する抗体陽転率は、76-92% であり、また、接種に伴う重篤な副反応の発生は報告されなかった⁷⁾。現在、第 3 相臨床試験が行われている。

Tetravalent dengue virus purified inactivated vaccine (TDENV-PIV) は、Vero 細胞で増殖させた DENV 1-4 型のウイルス粒子を精製し、ホルマリンで不活化したワクチンである⁸⁾。第 1 相臨床試験におい

表. 使用中および臨床試験中のデングワクチン

タイプ	弱毒キメラ			不活化	DNA	サブユニット
名称	CYD-TDV	DENVax	TetraVax-DV	TDENV-PIV	TVDV	V180
開発者	サノフィー・パスツール	米国疾病予防管理センター 武田薬品 (インビラージュエン)	米国アレルギー感染症研究所 アメリカ国立衛生研究所	ウォルター・リード 陸軍研究所 グラクソ・スミス クライン	米国海軍医学 研究センター バイカル	メルク (ハワイ バイオテック)
臨床試験	3相終了	3相	3相	1相	1相	1相
使用株	DENV-1 株名	PUO-359	16007	West Pac	West Pac	258848
	遺伝子型	I	II	IV	IV	-a)
	DENV-2 株名	PUO-218	16681	Tonga/74	S16803	NGC
	遺伝子型	Asian I	Asian I	American	Asian I	Asian II
	DENV-3 株名	PatH881/88	16562	Sleman/78	CH53489	フィリピン株 ^{b)}
	遺伝子型	II	I	I	II	-c)
	DENV-4 株名	1228	1036	814669	TVP360	フィリピン株 ^{b)}
	遺伝子型	II	II	II	II	-c)

a) GenBank に未登録 b) 株名は不明 c) 不明

て、接種後の重篤な副反応の報告はなく、また、接種者（2回接種）の85.5%で、DENVの4つの血清型すべてに対して中和抗体が陽転した結果が報告された⁹⁾。

Tetravalent dengue DNA vaccine (TVDV) は、DENV-1型からDENV-4型のprMおよびEタンパク質を発現させるDNAワクチンである¹⁰⁾。第1相臨床試験では、接種後の重篤な副反応は報告されていないが、3回接種後の細胞性免疫の誘導率は70.0%であったものの、中和抗体の陽転率は低い（接種者のうち、いずれかのDENVに対する中和抗体価が確認されたのは6.7%）という結果が報告された¹¹⁾。

最後に、V180は、DENV-1型からDENV-4型のそれぞれのEタンパク質のN末端の約80%に相当する部分をDrosophila S2細胞を用いて発現させ、精製したサブユニットワクチンである¹²⁾。オーストラリアで行われた第1相臨床試験では、接種に伴う重篤な副反応は報告されず、また、接種者の85.7%に、DENV-1型からDENV-4型のすべてに対して中和抗体価が誘導された¹³⁾。

現在認可されているCYD-TDVは、非接種者が抗DENV抗体陽性であることを確認してから接種することが推奨されている。今後、有効性および安全性が保証され、かつ、抗DENV抗体の陽性/陰性にかかわらず接種することが推奨されるワクチンが開発・承認されることが望まれる。

参考文献

- 1) 山中敦史ら, IASR 36: 44-45, 2015
- 2) Sridhar S, *et al.*, N Engl J Med 379 (4): 327-340, 2018
- 3) Dengue vaccine: WHO position paper, September 2018 - Recommendations, Vaccine 37 (35): 4848-4849, 2019
- 4) Osorio JE, *et al.*, Lancet Infect Dis 14 (9): 830-838, 2014
- 5) Biswal S, *et al.*, N Engl J Med 381 (21): 2009-2019, 2019
- 6) Durbin AP, *et al.*, J Infect Dis 207 (6): 957-965, 2013
- 7) Kallas EG, *et al.*, Lancet Infect Dis [Epub ahead of print], 2020
- 8) Fernandez S, *et al.*, Am J Trop Med Hyg 92 (4): 698-708, 2015
- 9) Schmidt AC, *et al.*, Am J Trop Med Hyg 96 (6): 1325-1337, 2017
- 10) Beckett CG, *et al.*, Vaccine 29 (5): 960-968, 2011
- 11) Danko JR, *et al.*, Am J Trop Med Hyg 98 (3): 849-856, 2018
- 12) Collier BA, *et al.*, Vaccine 29 (42): 7267-7275, 2011

- 13) Manoff SB, *et al.*, Hum Vaccin Immunother 15 (9): 2195-2204, 2019

国立感染症研究所ウイルス第一部
前木孝洋 中山絵里 谷口 怜
田島 茂 林 昌宏 西條政幸

<特集関連情報>

わが国におけるデング熱流行のリスクと媒介蚊対策の備え

わが国は、2014年に約70年ぶりのデング熱国内感染と流行を経験した。160名を超える患者数の発生に関与したのは、ヒトスジシマカ (*Aedes albopictus* Skuse) と呼ばれるヤブカの仲間の蚊である¹⁾。この蚊はデングウイルスのほかにチクングニアウイルスやジカウイルスなど、様々なアルボウイルス（節足動物媒介性ウイルス）の媒介者であることが知られている。

インバウンド（来日外客）数の増加はこれらのウイルスが国内に持ち込まれるリスクの増大に大きく寄与すると考えられるが、2019年のデング熱感染者数約3,200万人は、2014年の約2.4倍に当たる。これに呼応するようにデング熱の輸入症例数も増加傾向にあり、2019年には初めて400名を超えた²⁾。ヒトスジシマカは東南アジアが起源とされているが、徐々に分布を拡大し、今では世界の温帯～熱帯地域に広く生息している³⁾。ヨーロッパにおいても1975年頃から定着が始まり⁴⁾、分布域が徐々に拡大しているが、それにより、以前にはなかった蚊媒介感染症の国内流行も報告されるようになってきた。ヨーロッパCDCによると、これまでデング熱やチクングニア熱の国内流行が起きていなかった国々で、2007～2018年の間に少なくとも11回の国内流行が報告されている⁵⁾。2019年にはフランスにおいてジカウイルス感染症の国内感染例が少なくとも3名報告されているが、この国にはネッタイシマカ (*Aedes aegypti* Linnaeus) が生息していないことから、ヒトスジシマカが媒介者として関与したと推定されている⁶⁾。

国立感染症研究所（感染研）昆虫医科学部では世界のデング熱流行地で人おとり法による媒介蚊の密度調査を行っているが、多くの場合8分間で平均10個体以下の捕獲数に留まる。一方、日本国内で同様の調査を行うと、数十個体以上捕獲されることも珍しくない⁷⁾。稀にはあるが200個体を超えることさえある⁸⁾。一般に、デング熱流行地では本疾病の媒介者としてヒトスジシマカよりもヒト吸血嗜好性が高いネッタイシマカがより重要であると認識されているが、2014年に東京都を中心として発生したデング熱流行からもわかるように、わが国においては、ヒトスジシマカの高い生息密度が流行リスクを押し上げているといえる。

すでに延期が決定されたが、2019年の時点では翌

2020年に夏期オリンピック・パラリンピックが予定され、インバウンド数もさらに増加することが予想された。そこで、国内でデングウイルスを保有した蚊が見つかった場合や、蚊媒介感染症が発生した場合を想定した媒介蚊の駆除訓練が、感染研昆虫医科学部によって企画された。2014年にデングウイルス保有蚊が捕獲され、媒介蚊の駆除を経験している新宿御苑を会場として開催された⁹⁾。

訓練の目的は、①媒介蚊駆除に携わる様々な関連部署がそれぞれの役割を確認するとともに、横の連携を円滑に行うための準備を整えること、②自治体や検疫所職員が蚊の駆除現場を経験し、それぞれの緊急時マニュアル整備に役立てられるようにすること、③国民に、オリンピック開催に向けて関連機関が準備を整えていることを知っていただくとともに、媒介蚊対策がデング熱のコントロールに重要であることを啓発すること、である。

この訓練は、薬剤散布前後にヒトスジシマカの密度調査を行う蚊捕獲班、駆除を行う駆除班、そして捕獲した蚊のウイルス検査を行うウイルス検出班に分かれて行われた。2019年9月2日の閉園日を利用して行われた訓練当日は160名を超える参加者が集まった。見学者には、保健所の生活環境課や感染症課の職員、検疫所職員、新聞社やテレビ局のマスコミ関係者が含まれた。まずは捕獲班が、園内敷地内の57カ所で8分間の人ひとり法による蚊の密度調査を行った。その間、駆除班により、3種類の薬剤散布法〔動力噴霧、高濃度少量散布 (ULV)、炭酸ガス製剤〕について、見学者向けにデモンストレーションが行われた。蚊捕獲班による蚊の密度調査終了後、あらかじめ設定しておいたエリアで薬剤散布が行われた¹⁰⁾。散布エリアでは、薬剤処理前に18カ所で計74個体のヤブカ (大多数はヒトスジシマカ) が捕獲されたが、散布後には1個体も捕獲されなかった¹¹⁾。今回の調査で捕獲された218個体のヤブカ雌成虫を対象に3種アルボウイルス (デングウイルス、チクングニアウイルス、ジカウイルス) の検出試験が行われたが、いずれも陰性であった¹²⁾。訓練の様子は当日昼以降、複数のテレビニュースや30以上の新聞記事で全国に伝えられ、媒介蚊対策の重要性が国民に周知される良い機会となった。

今回、蚊媒介感染症発生を想定して、関連する団体間で連携確認を含む媒介蚊の駆除訓練が行えたことは意義深かったと言える。訓練後には約5年ぶりにデング熱の国内感染事例が報告された (本号6ページ参照)。今後もわが国は観光立国化が進められ、デング熱をはじめとする蚊媒介感染症の国内発生のリスクが上昇していくと予想されることから、定期的に同様の訓練を行っていくことが重要であると考えられる。また、各自治体においても、平時のうちに関連組織が媒介蚊対策に関する動作確認を行っていく

ことで緊急時の速やかな対応が実現するものと思われる。

参考文献

- 1) Kobayashi D, *et al.*, Am J Trop Med Hyg 98: 1460-1468, 2018
- 2) 国立感染症研究所, 感染症発生動向調査週報 (IDWR), IDWR速報データ2019年第52週
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/data/9289-idwr-sokuho-data-j-1952.html> (Accessed February 10, 2020)
- 3) Hawley WA, *et al.*, Science 236: 1114-1116, 1987
- 4) Adhami J and Reiter PJ, Am Mosq Control (Assoc 14: 340-343, 1998)
- 5) European Center for Disease Prevention and Control, 22 October 2018, Stockholm, ECDC, 2018
- 6) Giron S, *et al.*, Euro Surveill 24: 1900655, 2019
- 7) 沢辺京子ら, 第52回日本脳炎ウイルス生態学研究会講演要旨集 2017
- 8) Sunahara T, Jpn J Infect Dis 72: 368-373, 2019
- 9) 葛西真治ら, 衛生動物 71: 67-71, 2020
- 10) 谷川力ら, 衛生動物 71: 79-83, 2020
- 11) 比嘉由紀子ら, 衛生動物 71: 73-78, 2020
- 12) 小林大介ら, 衛生動物 71: 85-90, 2020

国立感染症研究所昆虫医科学部
葛西真治 沢辺京子

<通知>

令和2年度インフルエンザHAワクチン製造株の決定について

健発0424第2号
令和2年4月24日

各都道府県知事 殿

厚生労働省健康局長

生物学的製剤基準 (平成16年3月30日厚生労働省告示第155号) の規定に係る令和2年度のインフルエンザHAワクチン製造株を下記のとおり決定したので通知する。

なお、ワクチンの安定供給について、今後ともご配慮願いたい。

記

A型株

A/広東-茂南/SWL 1536 /2019 (CNIC-1909)
(H1N1)

A/香港/2671/2019 (NIB-121) (H3N2)

B型株

B/プーケット/3073/2013 (山形系統)

B/ビクトリア/705/2018 (BVR-11)

(ビクトリア系統)

<国内情報>

レプトスピラ症患者の発生, 2019年 — 福島県

レプトスピラ症は、感染症法において4類感染症(全数把握対象)として定められている。

本症は、病原性レプトスピラを保有するネズミや家畜などの尿で汚染された水や土壌に存在する病原性レプトスピラが口や傷ついた皮膚から体内に侵入し、感染する。感染してから5～14日の潜伏期を経て症状が出現する¹⁾。

国内では、河川でのレジャーの他、台風や大雨による汚染水曝露が原因と推定された感染事例が報告されている²⁻⁴⁾。このため、本症は水害等の災害が発生した際に注意すべき感染症の一つとしても示されている⁵⁾。

今回、レプトスピラ症が4類感染症に指定されて以来、本県では2例目となる感染事例が、2019年10月に発生した台風第19号による大規模災害後、郡山市保健所管内から報告されたので、その概要について報告する。

症 例

患者は40代男性で、2019年10月X日に全身倦怠感、発熱(37.5℃)を呈した。翌日には、39℃以上の高熱となったため、Day(X+2)に近医を受診した。対症療法がなされたが回復せず、Day(X+3)には全身の筋肉痛も出現した。Day(X+6)に届出病院を受診し、敗血症性ショックとして入院となった。入院時、黄疸や眼球結膜充血もみられた。

また、血液検査所見より肝機能異常、腎機能異常を認めた。

抗菌薬メロペネムの投薬治療等により回復し、Day(X+20)に退院した。

実験室診断

行動歴、臨床症状、血液所見等によりレプトスピラ症が疑われ、患者尿、血液検体について当所経由で国立感染症研究所細菌第一部へ検査を依頼した。

病原性レプトスピラ*flaB*遺伝子を標的にしたPCRにより、第6病日に採取した尿から*flaB*遺伝子が検出され、レプトスピラ感染が確定された。なお、同日採取した血液からは検出されなかった。

また、第6病日と第19病日のペア血清において、国内で報告のある15血清型生菌を用いた顕微鏡下凝集試験法(MAT)による抗体測定の結果、血清型Rachmati他複数の血清型に対して抗体陽転が認められ、患者のレプトスピラ感染が血清学的にも証明された。

考 察

発症の15日前となるが、患者は、2019年10月12日に本県を襲った台風第19号により自宅が浸水し、首まで水に浸かっていたこと、その際、瓦礫により腕や足に切り傷を負ったこと、自宅等の復旧作業時当初は、マスクの着用がなかったことが判明している。

これらのことから、今回、レプトスピラを含む汚染水に曝露されたことが感染の要因であったと推察された。

今回、レプトスピラ症の可能性が疑われるまでに患者は複数の医療機関を受診していた。

適切な治療が行われない場合の致死率は20-30%に及ぶ¹⁾ことから、淡水曝露の有無などの情報を診察時に確認することは早期診断につながる重要な手掛かりとなる。本症の致死率を考慮しても、このような危機管理事例には迅速に対応できるような検査体制の構築が必要であると考ええる。

郡山市保健所では、感染症の情報提供について、その重要性を認識しており、衛生研究所感染症情報センターへ迅速に本事例の発生情報が提供された。このため、感染症情報センターではレプトスピラ症に関するリーフレットやQ&Aを作成し、ホームページへの掲載、保健所への周知等、速やかに情報の共有、啓発対応等を行うことができた。

レプトスピラ症は、水害等の災害環境下において発生しうる感染症として注意すべき疾患であることを改めて認識した事例であった。今後も自然災害が発生する可能性は十分にあり得る。こうした感染症発生、拡大防止、早期診断のため、今後もより一層、県民や医療機関に対し情報発信に努めていきたい。

参考文献

- 1) 岡部信彦ら, 感染症予防必携 第3版
- 2) IASR 32: 368-369, 2011
- 3) IASR 33: 14-15, 2012
- 4) IASR 38: 42-43, 2017
- 5) 国立感染症研究所, リスクアセスメントに基づく注意すべき感染症(台風第18号による大雨等被害関連) 2015.9.24

福島県衛生研究所
感染症情報センター
塚田敬子
微生物課
菊地理慧 菅野奈美
山田浩子 金成篤子
郡山市保健所
渡邊ひとみ 渡邊智子
寿泉堂綜合病院
関川尚大 天海一明
塩谷康夫 齋藤伸一
国立感染症研究所細菌第一部
小泉信夫