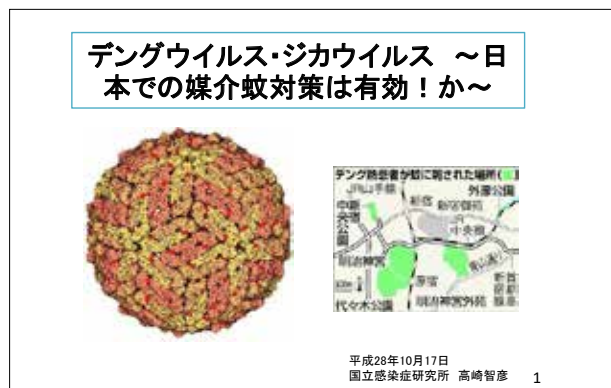


第5回
Part 2

デングウイルス・ジカウイルス ～日本での媒介蚊対策は有効！か～

神奈川県衛生研究所 所長

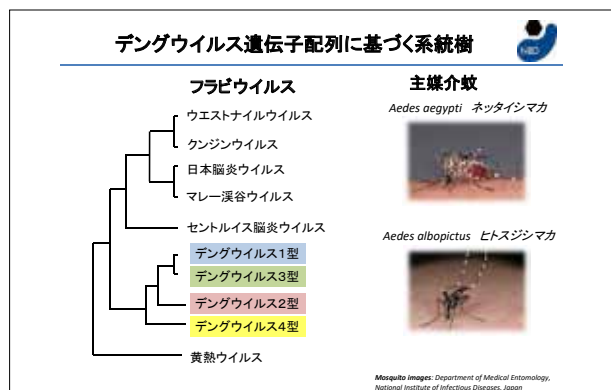
高崎 智彦



高崎 国立感染症研究所の高崎です。よろしくお話しします。

「デングウイルス・ジカウイルス～日本での媒介蚊対策は有効！か～」というテーマでお話しします。タイトルはイントネーションによって変わりますが、「か」は「蚊」に変えていただいてもいいと思います。

この地図は新聞に掲載されていたものです。代々木公園、明治神宮があり、患者さんが発生した新宿中央公園と感染蚊が検出された新宿御苑があります。外濠公園で感染した患者さんもいたとのこと。ジカなど、フラビウイルスのウイルスそのものはあまり強くないです。水の中や、少し乾燥すればフリーのウイルスでは、比較的速やかに不活化され、感染力を失うというのがHBV、肝炎ウイルスとの違いです。



デング熱の遺伝子配列に基づいて、フラビウイルス全体

を分けると、フラビウイルス属はこのような形になります。フラビウイルス科の中にはC型肝炎という別の属のウイルスがありますが、ウエストナイル、クンジン、日本脳炎の血清型群があります。それから黄熱ウイルスは、また別で枝分かれています。フラビの由来はフラボ（黄色）という意味からきていますので、黄熱ウイルスが代表的なウイルスだと言えます。デングウイルスは、血清型が1～4型あり、日本脳炎のような単一血清型といわれているウイルスとは違います。ただし同じ病態を起こします。媒介蚊は、写真にあるようなネットアイシマカとヒトスジシマカがデングウイルスの媒介蚊です。

折角ですから今日は蚊の吸血の様子をお見せします。蚊が吸血して、血管を探しているところです。唾液を入れて血管を拡張させています。この鞘のような部分を吻と言うのですが、実は吻の中にはもっと細いストローのような吸血管があり、吸うとお腹の中が真っ赤になってくるというところです。

ネットアイシマカもヒトスジシマカもそうなのですが、非常にセンシティブな蚊で、ちょっと筋肉が強張ると直ぐに逃げるといった性質があります。逃げたら別の人を刺しますから一匹の感染蚊が近くにいる2、3人を感染させることもあります。

この2つの蚊が、デング熱、チクングニア熱、ジカ熱の3つの媒介蚊です。ジカ熱の媒介蚊は他にもある可能性がありますが、少なくともデング熱、チクングニア熱、黄熱ウイルスの媒介蚊としては、ネットアイシマカが非常に有名です。実験室レベルでは、ヒトスジシマカも黄熱ウイルスの感染がゼロではないようですが、自然界では今のところそのような心配はないということです。

ヒトスジシマカは、北へ北へと広がっています。これは地球温暖化と非常に関係があります。戦後1950年くらいまでは福島が北限に入るか入らないかというところだったのですが、2000年には宮城県の仙台に入り、秋田の方も海岸沿いは定着したということにして、八戸で見つかったことが2008年ぐらいいもありました。去年もやはり時々成虫が見つかりました。

これは検疫所のデータですが、青森の青森港や八戸港で

も見つかっています。去年見つかっている場所と同じ場所で今年も見つかり、そうすると定着したという条件に合いますので、青森県もヒトスジシマカが定着したということになります。急遽、蚊媒介のリスクアセスメントを書き直したのですが、青森まで来てしまいました。検疫関係が港湾で調査している場所が非常にたくさんあります。非常に詳細なデータが報告書として上がってくるのですが、若干リアルタイム感に欠けるという部分があると思います。

日本のヒトスジシマカの北限


- 1946~'47: 栃木県北部 (Mosquito Fauna of Japan & Korea. By Walter J. LaCasse & Satyu Yamaguchi) 米軍による全国規模での調査で、福島県以北にはヒトスジシマカは確認されなかった。)
- 1970年代: 仙台市が太平洋側の北限となった。
- 1990年代: 仙台から約20km北に位置する古川で確認。山形、秋田、新庄、一関では確認されなかった (Kurihara et al. 1997)。


多くの都市でのヒトスジシマカの分布確認と年平均気温11℃以上の地域が一致する(98%以上の一致率)!

2035年には青森県の平地すべてにヒトスジシマカの分布が可能。
2100年には北海道南端から札幌にかけて同蚊が侵入・定着する!

ヒトスジシマカの北限について述べましたが、1946年から47年は栃木県の北部で米軍による全国規模の調査が行われました。米軍はヒトスジシマカだけをターゲットにしたわけではないのですが、日本脳炎を怖れてコガタアカイエカを調べていて、そのついでにヒトスジシマカも調べたということです。1970年代になって仙台市が太平洋側の北限となり、1990年代にさらに日本海側へずっと広がっていきましました。何故かという根拠はあるのですが、条件として合うという意味で多くの都市でのヒトスジシマカの分布確認は、年平均気温11℃以上の地域と98%以上の一致率で一致します。そのような所ではどんどんヒトスジシマカが定着していくだろうということです。2035年には青森県の平地すべてにヒトスジシマカの分布が可能というシミュレーションが出ていたのですが、若干早くなるかもしれません。2100年には北海道の南端から札幌にかけて蚊が侵入・定着するということです。

沖縄県では1931年もデング熱流行があった。

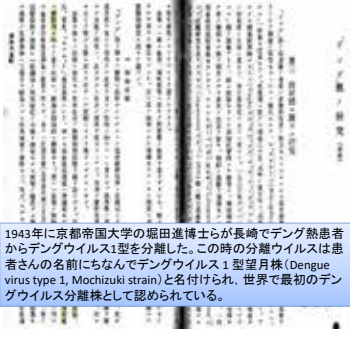




実はデング熱は古くからある病気で、沖縄県では1931年に流行がありました。当時台湾でも流行があって、台湾と

沖縄の人の交流、行き来、患者さんの出入りがたくさんあった時期にどうしても流行が起りやすくなりました。こちらは耳鼻咽喉科の木庭先生が書いた症例報告ですが、日本のお医者さんはこのようにしっかりと症例を報告として残しています。

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!



もっと古いものでは、「学説と実験」という大正5年の雑誌に掲載されています。おそらく細菌ではないだろうと、いわゆる濾過性病原体が血中にあるから患者さんの血液を色々な動物に接種したら何か発症するのではないかとという実験が何度もされています。この中にはボランティアの人に接種するものもあり、やはり人だけが発症しました。このような熱心な研究の中から、1943年に京都帝国大学の堀田進博士らが長崎でデング熱の患者さんからデングウイルス1型を分離しました。この時の分離ウイルスが患者さんの名前にちなんだ望月株になります。世界で最初のデングウイルス分離株ということになります。その次の年にハワイでも分離されたということです。

Authors	Year of publication	Animals	Materials inoculated	Methods of determination	results	Notes
Kraus	1916	Guinea-pigs	Patient's sera	Temperature & symptom	—	
小泉、山口、殿村	1917	Guinea-pigs,	ditto	Heart blood → Man	?	
		dogs, rabbits, Mice	ditto	Temperature & symptom	—	
Cleland Mc Donald	1919	Guinea-pigs, Rabbits	ditto	?	?	
Nicolle	1919	Guinea-pigs	ditto	—	—	
Chandler Rice	1923	Guinea-pigs, Whight rats	ditto	Temperature, symptoms, Morbid tissue	—	
Holt	1923	Guinea-pigs, Rabbits	ditto	Clinical manifestation	—	
Armstrong	1923	Guinea-pigs, Rabbits, White rats	ditto	Clinical manifestation	—	

この実験だけでなく世界各国の研究者が色々な動物に患者さんの血清や血液を接種することを行っていますが、なかなか良いモデルはないということです。現状では、いわゆるインターフェロンノックアウトマウス(遺伝子改変マウス)のモデルはあるのですが、ナチュラルなものとしては霊長類、我々が使っているマーモセットという新世界ザルがあります。あと旧世界ザルも感受性ゼロではないです。基本的に霊長類との間で回っている、感染環を作っている

ウイルスであるということです。

1942-45年のデング熱流行における流行都市別推計患者数				
市	長崎・佐世保	大阪・神戸	福岡	広島・呉
人口	458,000	4,219,000	306,000	582,000
1942	50,000	5,000	No epidemic	No epidemic
1943	20,000	10,000	200	No epidemic
1944	5,000	100,000	100	200
1945	Unknown	3,000	No epidemic	Unknown
1946	No epidemic	No epidemic	No epidemic	No epidemic

Susumu Hotta. Dengue epidemics in Japan, 1942-1945. J. Trop. Med. Hygiene. 56: 83. 1953.

当時の流行も11月になるときれいに治まり、翌年夏になると再び流行が発生した！

1942年から45年の太平洋戦争中の流行に戻りますと、1942年8月に初めて長崎でデング熱の患者さんが確認されました。疫学的に推計してみると当時の1942年の夏の流行は、長崎・佐世保で5万人規模、大阪・神戸で5千人規模でした。11月になると流行が収まりましたが、当時は当然、蚊対策等をするような時代ではないですから、そのような予算もなく、43年の夏になるとまた患者さんが増えてきて流行が始まりました。長崎・佐世保で2万人規模、大阪・神戸で1万人規模のほか、福岡でも流行が確認されました。同じことが1944年にも起こるのですが、大阪・神戸が10万人規模の大流行になっています。おそらく考えられるのは、南方戦線の戦局が悪くなっていて帰還兵が増え、当時の軍属の方、商売関係の方も帰ってきて、そのような方が多い大阪・神戸で大流行になったということです。あとは、戦況が良くないので焼夷弾に備えてヒトスジシマカが増えるような防火水槽をたくさん作りました。それも大きな流行に繋がっていると考えられます。終戦とともにデング熱の輸入患者がいなくなり、防火水槽がなくなり、米軍もDDT等を使って駆除をして、その後綺麗に消えました。

表を見ていただくと、当時も11月になると流行が治まって、翌年夏になると再び流行が発生していることが分かります。輸入患者が帰ってきて、しかもヒトスジシマカがたくさんいれば、同じ状況が必ず起こります。九州にネッタシマカが一時的に定着したこともあります。基本的にはヒトスジシマカで大きな流行が起こっていたものだと考えられます。

国際空港での媒介蚊モニタリング

Mosquitoes trapped at various port of entry & route of origin, 2009

Narita Quarantine Station, 2009

Aedes aegypti larva & pupae found in ovitraps at Narita airport, 2012, 2013

Sukehiro et al. IJID 2013

- ▶ 毎夏、ネッタシマカが成田空港で産卵する事例が発生している。
- ▶ 採集蚊からのデングウイルス、チクングニアウイルス遺伝子検出の継続。
- ▶ 入国ゲート前での熟発者サーベイランスの強化。

ネッタシマカは、国際空港の成田やセントレア等で見つかっていて、トラップに卵を産み付けるという事例が発生しています。最初の年の2012年に成田空港の、東南アジア便が多い88スポットで見つかっています。毎年夏にはネッタシマカが成田空港で産卵する事例が続いています。今年はまだないと思います。

入国ゲート前のサーベイランス評価があるのですが、感染研の昆虫医科学部の先生によると、成田空港でも駅の地下等で10℃を切らない小さな溜まり水があり、万が一そこでネッタシマカが卵を産んでボウフラになると、越冬する概念は無いのでずっと居続けて、暖かくなって出てくる可能性が無いわけではないということです。

客船からのデングウイルス、ジカウイルス侵入の可能性は？

- 京浜港(東京)湾地域での捕獲蚊は、アカイエカとヒトスジシマカであった(2016年)。
- 東京国際空港域での捕獲蚊は、アカイエカであり、ヒトスジシマカは稀であった(2016年)。

港の場合、こんな侵入経路も？

船に感染蚊(デングウイルス、ジカウイルス)が紛れ込む⇒船内で感染蚊に刺される。発症前日、あるいは発症した感染者が下船し港湾近辺のヒトスジシマカに刺される！

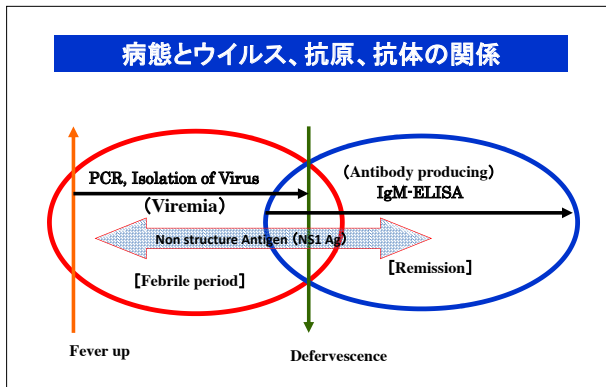
客船からのデングウイルス、ジカウイルス侵入の可能性もあり、やはり港周辺ではかなりヒトスジシマカが獲れているのですが、羽田空港の周辺ではそれほど獲れていません。成田に行けば成田空港にヒトスジシマカがいますが、港の場合は侵入経路として考えておかなければならないのは、船に感染蚊が紛れ込んで船内で感染蚊に刺された人が発症前後に下船し、港湾付近のヒトスジシマカに刺されるというリスクです。航空機の中で感染するという事例もゼロではないですが、船の中は何日間という長期で暮らしている状況ですから、刺されて感染することがあります。

フラビウイルスの遺伝子構造

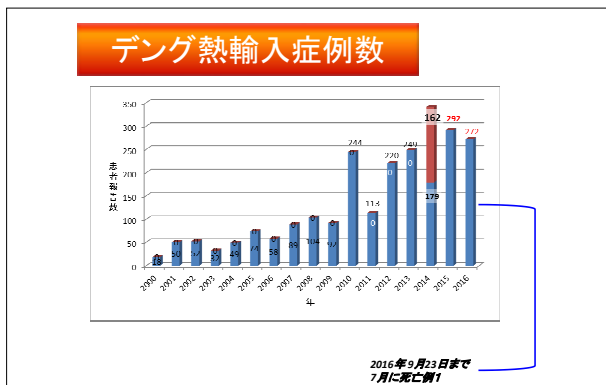
- 十億の一本のRNA(11kb ntの長さ)
- 3つの構造領域と7非構造領域で構成

フラビウイルスの構造は、それほど大きなウイルスではなく、5'末端側に構造遺伝子があり、デングの場合はNS1が検出上、有用なタンパクになります。つまりウイルスのタンパクは、普通はウイルス粒子になって細胞の外に出て

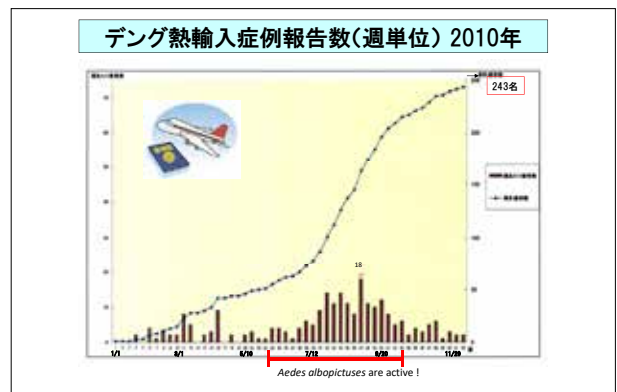
くるので非構造タンパクが外に出ることはあまりない現象ですが、フラビの場合は基本的に NS1 が哺乳類の細胞の場合に細胞外に放出されるという性質があります。ジカも実はそれがあると確認されています。日本脳炎もそういう現象があります。ただ日本脳炎のウイルス血症は極めて低く、NS1 のタンパク血症も低く、しかも短い。ウイルスが Blood brain barrier を通過した人が、日本脳炎を発症するというような病態です。実は香港のパスツール研の方がキットを作り、感染細胞上清ではうまくいくのですが、患者さんの血清を当てるとあまり出ないということでした。



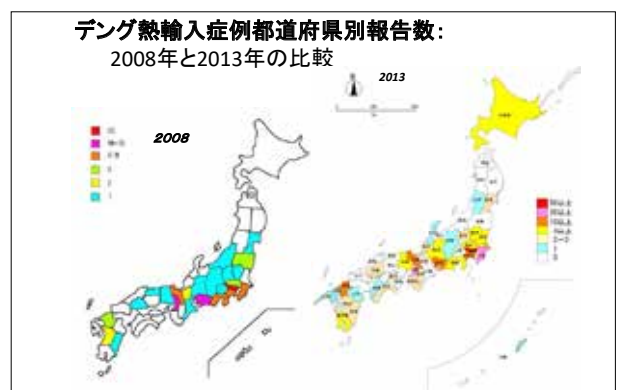
デングの場合は、ウイルス血症が高いので NS1 を検出します。しかもウイルスそのものの血症が消えた後も NS1 タンパク抗原血症がしばらく続いています。おそらく感染細胞はまだ体内でリンパ節や脾臓等のリンパ組織で増やそうとしていて、非構造タンパクの NS1 が血中に流れてくるものと思います。迅速キットも保険適用になっているのですが、早く診断することに使えるかと言うと保険適用に入院を条件にされているなど、もう少し使い勝手が良くないと折角の良いものが使えないという状況です。それも過ぎてしまえば、IgM 抗体で検査をするのがデングウイルス検査のストラテジーになります。



輸入症例はおそらくもう 300 を超えるというところですが、2016 年 9 月 23 日時点で輸入症例自体は 272 症例です。その内の一例は新潟の方で、亡くなっています。家で寝ていれば全員治るとい病気ではないということです。



ちょうど 200 例を超えた 2010 年のパターンを見ていただくと分かるのですが、5 月中旬から 10 月いっぱいくらいにヒトスジシマカはかなり活発に活動しています。10 月になると見かけないという人もいるかもしれませんが、日差しのポカポカした日中や夕方にはまだ刺しにきます。越冬に備えて産卵する傾向は、依然として 10 月にもあります。8 月のお盆明けから 9 月いっぱいくらいは、1 週間に 10 例くらいの報告数が輸入症例としてあがる時期なので、8~9 月は 2014 年のような国内発生事例が起こる可能性が高まります。



2008 年と 2014 年の前年を比べてみますと、確実に日本の国内は海外に出かける人が増えており、様々な県から輸入症例が見つかっています。そうなりますと、現状では北海道を除くと 8~9 月はそれなりのリスクがあるということです。

2013年1月7日にドイツ、ロバートコッホ研究所から下記のような情報メールが届いた!

Subject: DENGUE VIRUS INFECTION - GERMANY ex JAPAN -

From: Groutelaers, Benedikt [mailto:Groutelaers@rki.de] On Behalf Of IHR-Postfach, RKI
Sent: Tuesday, January 07, 2014 5:48 PM
Dear colleagues,
we would like to inform you about a case of dengue virus infection in a German traveler returning from Japan (Honshu). Because a case of dengue fever imported from Japan was considered very unusual, confirmation from a second serum sample was sought and finally obtained in late 2013. We wanted to await the results of the second serum sample before informing you. The colleagues from the Bernhard Nocht Institute of Tropical Medicine, Hamburg, Germany, the National Reference Center for Tropical Infections, who performed the laboratory tests on the first and second serum sample, will also post this event to ProMed-Mail.
Contact person is Prof. Klaus Stark at the Robert Koch Institute in Berlin, Germany (starkk@rki.de).
With kind regards
On behalf of the Robert Koch-Institute
Benedikt Groutelaers

情報提供のメール

少し遡りますと、2013年1月7日にドイツのロバートコッホ研究所から ProMed-Mail に載せる内容について情報提供されました。2013年夏に日本を旅行したドイツ人の女性で、どう考えても日本で感染したという症例があったので Dr. Stark が教えてくれたということでした。

症例と旅程のまとめ

A previously healthy 51 year old woman sought treatment in a hospital in Berlin, Germany, on 09. September 2013 after returning from a travel to Japan. Since 03. September 2013 she suffered from fever up to 40°C and nausea, followed by a maculopapular rash. She had returned from a two week round trip (19. August – 31. August) from Japan:

19.-21. Ueda, Nagano prefecture
21.-24. Fufuki, Yamanashi prefecture
24.-25. Hiroshima
25.-28. Kyoto
28.-31. Tokyo

症例、旅程

症例と旅程をまとめますとスライドの様な感じになります。51歳の女性がベルリンの病院に9月9日に入院しました。実は9月3日に発熱して発病しており、ダイレクトフライトで19～31日まで日本にいて31日に成田からフランクフルトにダイレクトフライトで帰っているということでした。19～21日は長野県上田、それから山梨の笛吹、広島、京都に行き、そして東京に行ったということでした。山梨の笛吹のワイナリーで蚊に刺されたと本人が申告していたので、ProMed ではそこではないかと書かれました。

本症例に関するまとめ(1)

- ドイツ帰国後、3日目に発病している。
- 実験室診断の結果ら、デング熱であることはまず間違いがない。→中和試験で2型感染まで確定している。(血清を分与してもらい感染研でも検査中)
- 往復ともに直行便である。
- 機材(航空機)は成田 - フランクフルト間以外にはニューヨーク、サンフランシスコ便として用いることがある。たまにドバイに使用することがある。

空港デングの可能性もあるが、日本で感染した可能性は高い！

本症例をまとめますと、ドイツ帰国後3日目に発病していて、実験室診断の結果からデング熱であることはまず間違いがないということでした。親切に我々のところにも中和試験を勧められて血清を送ってくれました。検査は終わってしまっていて、2型です。往復共に直行便でした。機材は成田ーフランクフルト間以外はニューヨーク、サンフランシスコ便として用いることがあり、たまにドバイに使用することがあるが、それ以外には使い回していないということで、飛行機の中で感染したというのは考えにくい。残るのは空港デングの可能性もあるのですが、日本で感染した可

能性が高いと我々は考えました。そう考えない人の方がどちらかというが多かったです。可能性の1つだと考える人もいました。

本症例に関するまとめ(2)

- 多くのデング熱患者は蚊に刺された記憶がない。また、デング熱の潜伏期は3～7日程度であることが多い。日本で感染したとすると旅程の後半である京都、東京で感染した可能性も考えるべきである。
- 日本国内で患者が確認されていないが、夏期にデング熱様患者が来院しても、海外渡航歴がなければ、まず医師はデング熱を考えない。したがって10～20人程度の小流行が発生しても見過ごされる可能性はある。

多くのデング熱患者は蚊に刺された記憶がありません。デング熱の潜伏期は3～7日程度であることがほとんどなので、日本で感染したとすると旅程の後半である京都、東京で感染した可能性も考えるべきだと我々はディスカッションしました。そのことはドイツにも伝えたので、論文上ではそう書いてありました。日本国内では患者が確認されていないので、夏期にデング熱様患者が来院しても海外渡航歴がなければまず医師はデング熱を考えません。従って10～20人程度の小流行が発生しても見過ごされる可能性はあるだろうということでした。

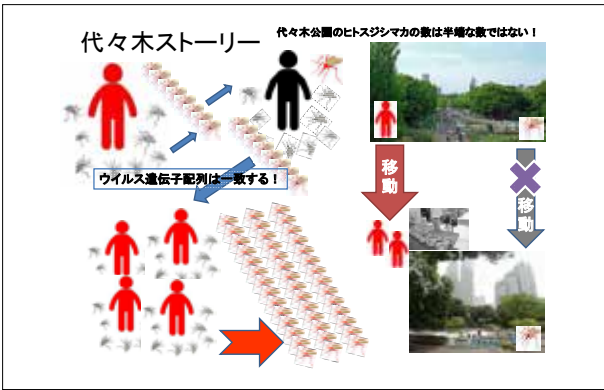
**日本での感染が疑われたドイツ人デング熱症例
2013年9月発生、2014年1月報告**

51歳女性、生来健康

日本国内旅行	日	日	内容
day-15	8/19		成田着(フランクフルトからの直行便)
day-15~13	8/19-21		上田(長野)
day-13~10	8/21-24		笛吹(山梨)
day-10~9	8/24-25		広島
day-9~6	8/25-28		京都(欧米人に人気の町屋旅館)
day-6~3	8/28-31		東京(新宿御苑を訪れた)
day-3	8/31		成田発(フランクフルトへの直行便)
↓			
発症後経過	日	日	内容
day 0	9/3		発熱(最高体温40°C)・嘔気→紅斑丘疹性発疹を伴う
day 6	9/9		ベルリンの医療機関に入院 IgG (IFA): 1:20 (480) (陽性) IgM (IFA): 1:320 (陽性) NS1 抗原(ELISA): 陽性 RT-PCR: 陰性 中和試験: デングウイルス2型の感染

Eurosurveillance, Volume 19, Issue 3, 23 January 2014 (*旅程情報はProMedより)

京都、東京が怪しいだろうと思います。この方は中和抗体でもそうなのですが、IgG 抗体価が非常に高かったです。ドイツのロバートコッホ研究所も、高すぎるからと12月にもう一回測り、逆に下がっているのを確認しました。この方は3年くらい前にアフリカ旅行に行っていて黄熱ワクチンを接種していたのです。そういうこともあって、交差反応で上がっていたものだと思います。

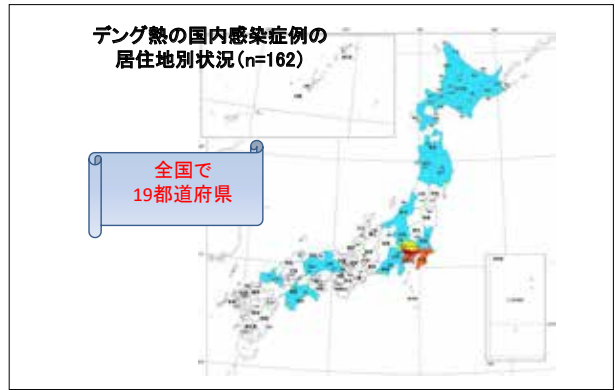


当時、代々木公園にはタレントさんなどがロケをしていて、多数の蚊に刺されていました。ヒトスジシマカがたくさんいたので、刺されたのは一人ではないと思います。海外から来た人の可能性もあり得ますが、一人のデングウイルス感染者を多数のヒトスジシマカが刺して、感染蚊になり、代々木公園周辺の人々が更に刺されて増幅して、ねずみ算式に増えたものと思われる。おそらくは代々木公園が閉鎖されたことによって移動した人を中心に新宿中央公園でも患者さんが発生したと考えられます。

代々木公園では今年も色々な催しをやっております。当時も催しがあり、マスギャザリングという場所は、デング熱の感染を広げる可能性があることが極めてよく分かった事例です。東南アジアに行きますとネッタイシマカも媒介しています。家の中で家族にうつるとこのような事例がよく見えてきません。このようにヒトスジシマカだけでデング熱の流行が起きたことは、ハワイの例がありますが、世界的にはそれほどありません。



代々木公園を閉鎖したことは、それなりに効果があったものと思います。



色々な所からやってきて、色々なアクティビティをした結果、北海道から四国、山口辺りまで感染が確認された患者さんが発生しました。埼玉のお医者さんが感染を見つけられずに発見が一週間ぐらいずれていたら、西日本の方で二次流行のような発生が起きた可能性もあります。タイムラグがあるかのように言われることもあるかもしれませんが、国内流行が起きて2週間弱でデング熱を見つけたのは、非常に良く見つけたと私は思います。

代々木公園という場所でのヒトスジシマカ

- ・ヒトスジシマカの飛翔距離は50m～100m！
- 代々木公園のような大きな公園では、移動距離はもう少し長くなる。
- ・デングウイルス遺伝子を蚊から検出することは稀！
- 蚊の生息数が多く、その場所にウイルスを増幅するヒト(長期滞在者など)がいると感染蚊の数は増える！⇒蚊からの遺伝子検出も容易になる。

代々木公園という場所でのヒトスジシマカについて少し考えないといけません。ヒトスジシマカの飛翔距離も考え直す必要があります。飛翔距離自体は50～100mですが、代々木公園のような大きな公園では移動距離はもう少し長くなるだろうと思います。風に乗ることもあると思います。デングウイルス遺伝子を蚊から検出するのが稀なのは、ネッタイシマカでも良く言われることです。検出できたということは、蚊の生息数が多く、その場所にウイルスを増幅するヒトがいると感染蚊の数が増える可能性があり、蚊からの遺伝子検出も容易になることが分かりました。

2014年、デング熱国内流行のまとめ

- 原因ウイルスはデングウイルス1型遺伝子 I 型であった。
- NS1抗原検出キットは非常に有用である。
- 2013年、ドイツ人デング熱患者情報は非常に有用であった。海外からの感染症に関する我が国の情報は虚心坦懐に受け入れる。

28

2014年のデング熱国内流行をまとめますと、原因ウイルスはデングウイルス1型遺伝子I型であること、NS1抗原検出キットは非常に有用であり、今も有用であるということです。それから2013年のドイツ人デング熱患者情報は非常に有用でした。海外からの感染症に関する我が国の情報は虚心坦懐に受け入れた方がいいと思います。媒介蚊によって色々とリスクは違うのですが、少なくとも海外の情報は案外役に立ちます。逆に日本側から発信している情報からでも、例えばタンザニア等でデング熱が流行していたなど、分かることが結構ありますが、そういう情報を「大丈夫だろう」と思うのは良くないです。

台湾高雄市地中のパイプラインが爆発 on 31st July 2014 in Kaohsiung

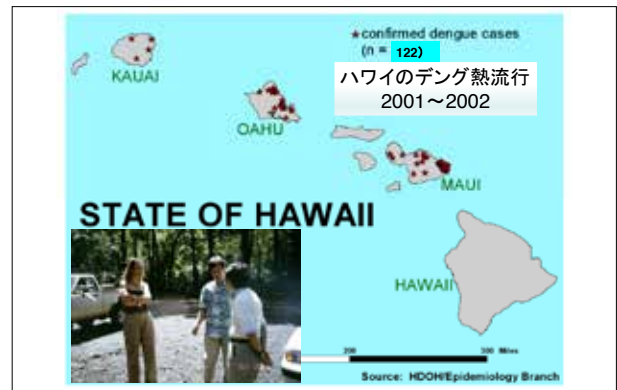
多くの住民が野外生活を強いられた。その後、デング熱流行が拡大した！



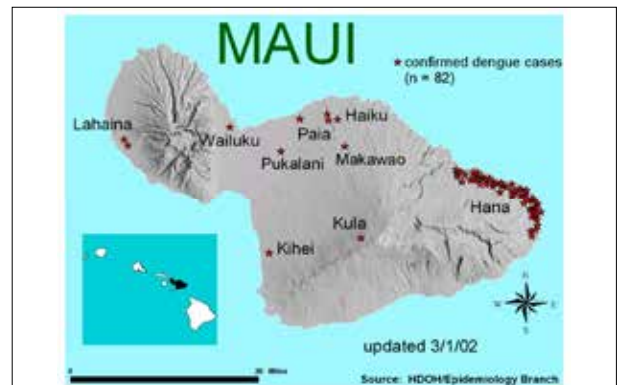
	Dengue fever	DHF
Total	15,765	139
Imported cases	240	0
Death		20



ちょうど同じ年に台湾の高雄市の地中のパイプラインが爆発しまして、多くの住民が野外活動を強いられました。爆発で危険区域は立ち入り禁止となり、公園等でテントを張って寝る人がいたため、デング熱の感染者が増えました。ネッタシマカも野外にはいますが、ヒトスジシマカの方が基本的に野外の蚊です。ヒトスジシマカの媒介能力は、デングに関しては馬鹿に出来ないと分かった事例です。

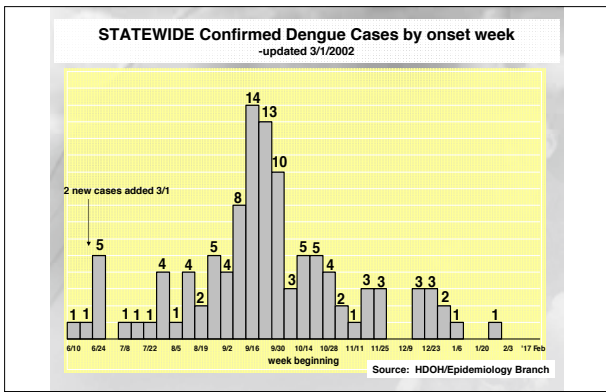


ハワイでは2001年に流行が起きました。この時、マウイ島が最初の流行発生場所、マウイ島からの集団輸出という感じでオアフでも起こり、そこからさらにカウアイでも輸出症例が出ました。写真の女性が回復した患者さんです。アロハシャツを着た人がWHOのオフィサーをやっていた人で、当時はマウイ島の保健所の担当者をしていて、ずっと島内を回り、聞き取り調査をしながら観光客に虫除けや注意事項を書いた紙を配っていた人です。私も付き合えと言われ、朝8時から出かけてホテルに帰ったのが夜9時でした。



Hanaという所でたくさん患者が出たのですが、ここは非常に綺麗な別荘地のような所です。ヨーロッパやアメリカのお金持ちの人が家を持っていて、蚊の駆除のために下草を刈って薬を撒くと言ったら「自然を壊すからやめてくれ」と言う人がいて、そこで働いていた人がまた感染して抜け、Haikuの辺りから働きに行っていた人が発症していました。

「水をひっくり返しましょう」とCDCの人たちが呼びかけたら、ハワイ出身の上院議員も帰ってきたのですが、ひっくり返している時に感染蚊に刺されてデングになったということもありました。普段から媒介蚊の産卵場所をなくしておかないと、いざ流行が起こってからなくそうとしても自分が感染する可能性があるということです。

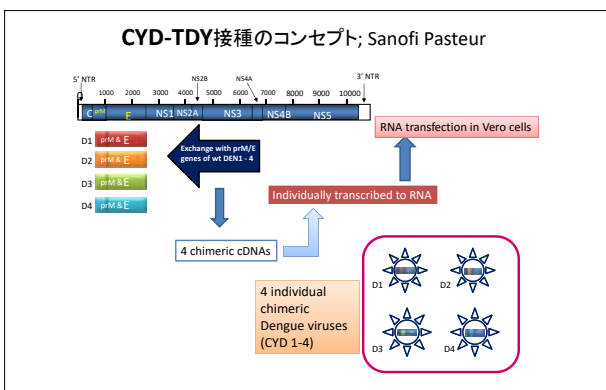


それでもハワイは観光の州ですから、デング熱流行が再び起こったら困るということで頑張って蚊を減らしました。しばらくは無かったのですが2011年にボンと出ました。実は2015年にまた出まして、今度はハワイ島で大きな流行を起こしているということでした。蚊の対策が甘くなってくるとまたデング熱流行が起きるという事例だと考えてもらえればいいと思います。

積極的な蚊対策により、ハワイのデング熱流行は1シーズンで沈静化した。

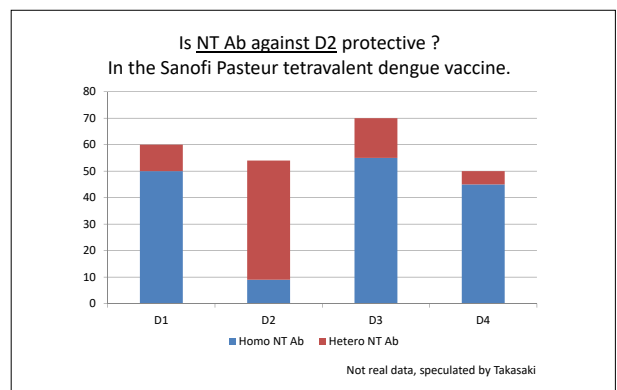
- ・ハワイ諸島でハワイ島にはネッタイシマカが生息する。
- ・今回流行したマウイ、オアフ、カウアイ島には、ヒトスジシマカが生息し、ネッタイシマカは生息しない！

積極的な蚊媒介対策によって、ハワイのデング熱流行は1シーズンで一応沈静化しました。ハワイ諸島は、ハワイ島にネッタイシマカがいて、それ以外の島にはヒトスジシマカがいるので、この流行もヒトスジシマカによる流行でした。

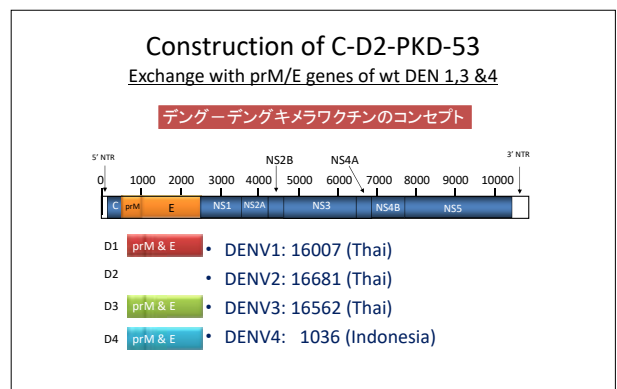


ワクチンも実用化の一手前くらいまで来てまして、メキシコではライセンスが出ています。ただ臨床試験の段

階で2歳、3歳の子に接種して、後にデング熱にかかり、重症化して入院した症例があり、WHOのポジションペーパーでは「9歳から接種しましょう」ということになっています。つまり9歳以上に接種したら重症化が防げるという使い方が現状です。流行地に行くと子どもの病気なので、デングの流行そのものは抑え込めないということになります。キメラワクチンですから黄熱ワクチンをベースにして prM+E のところをデングの遺伝子に置き換えて、1、2、3、4をそれぞれ作ってカクテルにした生ワクチンだということになります。しかし、2型に対して効きが悪いという欠点があります。



2型に対して何故効きが悪いかといいますと、推測では3、4、1で交差中和抗体のようなものがあって、見た目が底上げされているのではないかと思います。基本的に交差性の Hetero の中和抗体は防御能が低いですから、Homo のものが上がってないと効きが悪いのではないかというのが我々の推測です。それに賛同してくれる人たちもいます。



もう一つ、今開発されているのはデング2型の弱毒生ワクチンの株を1と3と4の構造遺伝子を入れ替えてカクテルにしようというのがあります。これはもう3相試験ぐらいに入っています。何故良いかといいますと、非構造タンパクのところはデングの配列であるということです。先ほどのものは、黄熱の配列です。やはり抗体価で指標にはするのですが、日本脳炎のことがあるので中和抗体が10倍以上あれば効くのではないかと考えられており、細胞性免疫

も絡んでいると考えた方がいいと思います。個人的にはこちらの方が効くのではないかと期待を持っています。

ジカウイルス病(ジカ熱)の症状

症状は4~5日で治まることがほとんど!

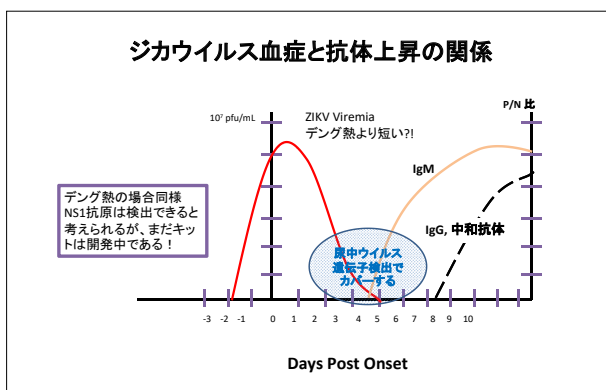
<ul style="list-style-type: none"> 発熱 (38.5℃以上になることは稀) 発疹(掻痒感を伴うことが多い) 関節痛 結膜充血・結膜炎 	Common
<ul style="list-style-type: none"> 筋肉痛 頭痛 	しばしば
<ul style="list-style-type: none"> 悪心、嘔吐など消化器症状 	時に
<ul style="list-style-type: none"> 感染者の5人に4人は不顕性感染 症状は数日から一週間 重病感がない! 比較的元気 病院に行くほどではない! ⇒発疹が出て皮膚科受診 	By US-CDC

血小板減少、白血球減少をきたしても軽度であ

ジカウイルスの話になるのですが、ジカウイルス病(ジカ熱)の症状は、基本的にデングと似ています。発熱、発疹、関節痛、結膜充血、筋肉痛、頭痛などがありますが、ほとんど軽い。症状も4~5日で、2、3日で治ることがほとんどです。ここで言えるのは、とにかく重病感がない、比較的元気、これがキーワードということです。



ポリネシアの症例ですが、ポリネシアで流行し、ニューカレドニア、それからイースター島、ブラジルに2014年の末ぐらいに入ったというものです。



ジカの場合はNS1の抗原検出キットが世界で作られています。日本でも2社くらいが作っています。基本的にはデ

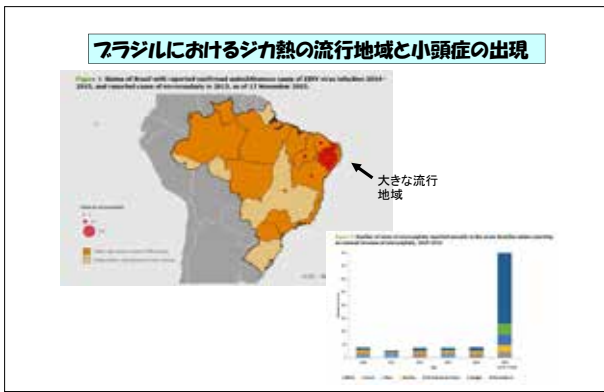
ングとジカの感染細胞培養の上清でやればクロスはしません。ただ人の血清の場合は他の非特異反応が起きることがまだあり、実際に世界で使える、商業的にヨーロッパや米国で承認されたというものはまだありません。徐々に出来てくると予想していたのですが、少々遅れています。グラフのこの谷間を埋めるということで、尿中のウイルス遺伝子検出がカバーできるだろうということです。それは、何故か泌尿生殖器系にデングと比べれば出るということです。デングでも尿中に出来ますが、出ない人も結構いるということなので、ジカの患者さんの方は比較的コンスタントに出ているようです。

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。

ジカが何故拡がるかと言うと、軽症であるがために感染を拡げるからです。麻疹で熱があっても頑張ってコンサートに行った人もいました。あの時はFacebookに出たので報道されて良かったです。話は反れますが、あの時に感染したのは2人ほどでした。ジャスティン・ビーバーのコンサートに行く年代はワクチンを接種している人が多いということが分かりました。

麻疹ですが、関西空港の空港会社では900人くらいが予防接種対象で、リスクがある600人には接種が完了したそうです。ワクチンなので急に増産もできません。その後感染研で検定もしなければならぬので、ワクチンを空港会社、港湾関係者に打つ場合は早めに決定し、ステップを上手く分けてやっていただかないと急に打つことになってもワクチンは無いです。アンゴラで黄熱の流行がなかなか抑えられなかったのも、ワクチンは存在するが供給が追いつかないという状況があったからです。話は反れましたが、ジカ熱程度なら外出や野外活動できるのだろーと思います。暑い地域なら当然半袖や半ズボンで過ごすでしょう。ブラジルで流行したのも、暑いところで人々が長袖や長ズボンを着ていたかというところではないからだと思います。それから、熱っぽいとか倦怠感では病院に行かないこともあります。受診しても、ジカ熱が疑われなければ、蚊に刺されないようにする注意や指導は出来ないということです。



ブラジルでは去年の11月くらいから、レシフェの辺りで異常に多くの小頭症の子どもが産まれていたということで、PHEICの宣言がされました。エボラと違って次世代に影響するという出たのだと思います。

ジカウイルス感染症 輸入症例

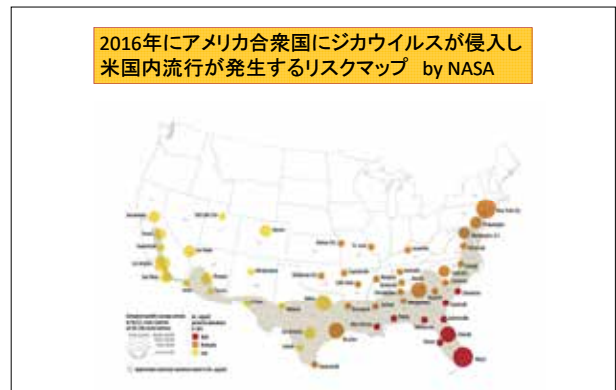
年代	性別	発症日	推定感染地域	報告都道府県
1	20代 男	2013年12月09日	仏領ポリネシア(ボラボラ島)	東京都
2	30代 女	2013年12月23日	仏領ポリネシア(ボラボラ島)	東京都
3	40代 男	2014年8月2日	タイ	東京都
4	10代 男	2016年2月	ブラジル	神奈川県
5	30代 女	2016年3月	ブラジル	愛知県
6	- 女	2016年3月	ブラジル	神奈川県
7	40代 女	2016年3月	中南米(ブラジル以外)	愛知県
8	10代 男	2016年4月	フィジー	千葉県
9	20代 女	2016年5月	中南米(ブラジル以外)	神奈川県
10	30代 男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

ジカウイルスの感染症輸入症例は、スライドにあるように、最初の3名は医療センターの症例です。その後、神奈川県で3例ありました。東京で出てこないでマスコミに報道されるのが嫌で受診してないのではと恐れたのですが、その後2人出ました。これ以外に台湾 CDC からインフォームがあり、シンガポール人の台湾留学生が日本を旅行して台湾に帰国後、病院に行ったら実はジカだと分かったという症例がありました。報告数が12人というのは、ジカの場合は受診していない人が結構いるのではないかと思います。その辺がリスクであるということです。

ジカウイルス～蚊以外の感染経路

- ◆ 発病後58日目で、血液からジカウイルス遺伝子を検出した。
*Ludvig, Monstean, Detection of Zika virus RNA in whole blood of imported Zika virus disease cases up to 2 months after symptom onset, Israel, December 2015 to April 2016. Eurosurveillance, Volume 21, Issue 26, 30 June 2016
- ⇒ 帰国後8週間の献血禁止期間の見直し!?
- ◆ 不顕性感染の男性から、性交により女性が感染した。
 <男性から男性、女性から男性への感染事例も報告された>
*F. Fréou, et al. Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France, April 2016. Eurosurveillance, Volume 21, Issue 23, 09 June 2016
- ◆ 治癒93日後の精液からジカウイルス遺伝子が検出!
*Turmel JM, Abgueuen P, Hubert B, et al; Late sexual transmission of Zika virus related to probable long persistence in the semen, Lancet 2016 June 7

それ以外は、ジカウイルスはどうも生殖系系で出ているようでして、不顕性感染の男性から性行為によって女性が感染したという事例もあれば、男性から男性、女性から男性への感染事例の報告もありました。それから血液から検出されたというのがあるのですが、おそらく血液中は細胞内の遺伝子をひっかけていて感染性のものは少ないと思います。しかし論文が出ていますので、WHO も対応しないといけないわけですが、6カ月間も性行為でコンドームをつけなさいと言われてたら不妊治療をしている人は大変だろうと思います。しかし WHO はラボがないですから、論文が出てくれば対応するというかたちになります。もっと長いもので、治癒93日後の精液からジカウイルス遺伝子が検出されたことがありますが、探せばこういう事例がどんどん出てくると思います。



やはり南米の地域でそれだけ大きな流行が起こっていると、アメリカ合衆国の場合はジカウイルスが侵入してきては困るということで NASA に協力を依頼して、スライドのようなリスクマップを作り対応しました。



このリスクマップ通りにフロリダのマイアミビーチ辺りで発生しましたが、8月末でもそれほど増えていないようです。あまり効果がないと思われる空中散布まで行ったので、それなりにアナウンス効果があったのかもしれませんが、もし半年くらい経って小頭症児が増えたということになれば、もっと患者がいたという話になってくると思います。



日本の場合は、シンガポールでジカ熱患者が出て、タイでもかなり出て、ベトナムのホーチミン辺りも出だしているということで、東南アジアで流行が拡大しますとリスクが高まります。



シンガポールの患者さんは、10月初めで400人となっています。マレーシアの保健省は、あまり言っていませんがボルネオ島で1例出たと報道しました。おそらく半島マレーシアにも侵入したかもしれません。マレーシアのジョホールバルというところから労働者がよく来ているからです。国境の町ジョホールバルは、国内第2の都市で、シンガポールとはジョホール海峡をはさんでわずか1kmの距離です。直行バスでも1時間の距離で、片道200円程度の料金で移動ができますので、この辺りは要注意だと思います。

先天性障害(TORCH症候群)を起こすウイルス

ウイルス	症状	遺伝形性		小児発症	発症・死産
		第1,2期	第3期		
風疹ウイルス	<ul style="list-style-type: none"> 白内障、小眼球症、緑内障 心臓奇形(動脈管開存、心室中隔欠損など) 難聴(感音性or伝音性難聴、) 精神発達障害 低体重児 	+	-	+	+
サイトメガロウイルス	<ul style="list-style-type: none"> 精神発達障害 黄疸 早産 子癩前症 	+	-	+	+
単純ヘルペスウイルス	<ul style="list-style-type: none"> 脳炎 白内障、脈絡網膜 肺炎 肝脾腫 精神発達障害 心筋炎 	+	+	+	+
水痘・帯状疱疹ウイルス	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚病変 眼球異常 神経障害 	+	-	+/-	+
ジカウイルス	略(既出のため)	+	+	+	+

先天性障害を起こすのは当然ジカだけではありません。

ウイルスだけとってみても風疹ウイルス、サイトメガロウイルスのほか、単純ヘルペスウイルスでも小頭症をきたします。感染時期との関連についてはジカもほとんど第1期、第2期と言われていますが、今後出てくる可能性もゼロではないということで第3期をプラスにしています。網膜異常も報告されていますし、8月終わりに難聴も報告されています。小頭症以外の風疹ウイルスと同じようなことが起こりうるということです。今後さらにフォローアップが続くと、実は先天性ジカウイルス感染症だったという障害が増える可能性があると思います。



ネッタイシマカ、ヒトスジシマカの発生母地は、写真にあるような溜まり水です。北へと移動しているのも、引越しに伴って写真にあるような鉢植えなどを持って行き、受け皿にあった卵が水を経て孵化するからです。北へ北へと広がっていますが、決して飛んで行くわけではありません。そこで、卵を産ませないようにします。卵を見つけたら熱湯を注ぐとタンパクが変性します。今の時期に何かできるかということ、卵が越冬する前の10月が実は大事なのです。水が溜まりやすい古タイヤや小さな溜まり水を無くすのは、まだ出来ます。



ヒトスジシマカはスライドのような小さな場所にこの黒い卵を産みます。魚がいると思われる池には、何世代かに渡る学習効果なのか分かりませんが、なぜか卵を産みません。このような黒い卵が水面の直上に引っ付いているようなところを冬でも見つけたら、熱湯を注ぐといいと思

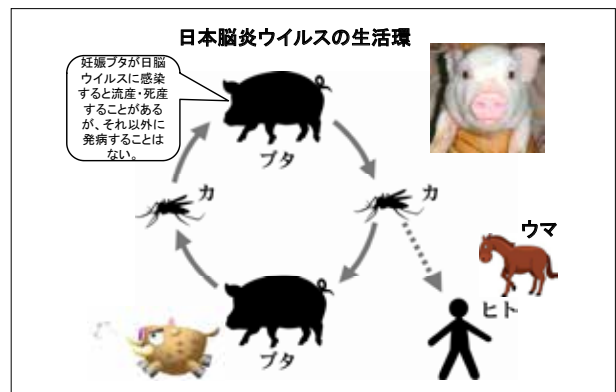
います。そうすると来春に蚊が減るわけです。



夏になりましたら、このような下草や蔓を刈るなどして綺麗にすることが重要です。冬の間成虫が姿を消すことは、ヒトスジシマカの場合は対策をすれば、それなりに有用です。10月から卵で越冬し、春になって水を得て、ヒトスジシマカが活発に活動し出すのは6月です。東京都も6月には対策のためにバスを走らせますが、10月と6月の2回のタイミングで、ヒトスジシマカ対策はかなり有効です。



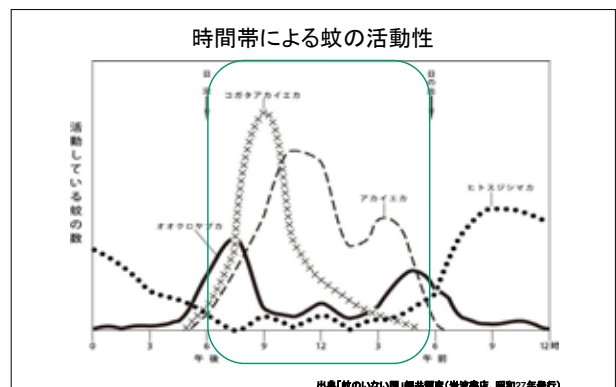
ネッタイシマカの場合は、家の中にも卵を産みます。ヤブ蚊であるのに家の中で繁殖するというのは、ある意味進化しているのでしょうか。冷蔵庫の受け皿や水を飲む機械の受け皿など、溜まり水があるところや、水洗便所のタンクなどにいます。流れるだろうと思いましたが、タンクの構造によって少し残るので、生きていたボウフラが家の中に成虫となって出てくることとなります。シンガポールや台湾では、流行してから患者さんが沢山発生した町に行って「家の中を駆除させてください」と言うと、10軒のうち3軒くらいは断られるので困ります。プライバシーの問題もあるので、非常に駆除が難しいです。日本はネッタイシマカがいませんので、まだラッキーだと台湾の人に言われました。日本ではヒトスジシマカの対策でそれなりに効果があるということです。



日本脳炎の場合はブタが増幅動物になっていますが、ブタは基本的にピンピンしています。妊娠ブタが感染すると流産や死産することがあるということです。あるお医者さんに「人間にはあるのですか」と聞かれたことがあるのですが、実はインド等の論文には書かれています。死産や流産をいちいち調べないだけで、基本的には日本脳炎やウエストナイル、デングでもあります。胎児が感染するとかなりウイルスが増えて、その時点で流産あるいは死産になる確率は高いです。そのため、先天性日本脳炎症候群は無いと考えられると思います。



これはコガタアカイエカの写真です。



蚊の活動時間は、このような形です。ヒトスジシマカは昼間の活動が活発ですが、燦々と日照りが強い時は葉の後ろに隠れているので、刺されることが多いのは朝方、早朝

です。また、午後の陽が陰り出した3時以降から夕方にかけてです。一方、コガタアカイエカは夜で、深夜になると徐々に活動が下がっていきます。深夜も飛び回っているのはアカイエカで、夏に皆さんが夜寝ている枕元にブーンと飛んでくるのは殆どアカイエカ、あるいはその仲間に近いものです。

2014年実施した媒介蚊対策総括

- 約70年ぶりのデング熱国内発生事例に対して、媒介蚊対策にあたる関係者の知識と技術が十分ではなかった。
- 適切に媒介蚊対策を施せば、成虫密度は下がることは確認された。
- 調査・対策を行う上で情報共有の徹底が必要であった。

今後の課題

- 感染症媒介昆虫類に対する知識と理解を深める
 - 知識（と経験）のある人材の養成・配置
 - 対策担当者への啓発と教育
 - 住民への情報発信
- 情報ネットワークおよび協力体制の構築
- 媒介蚊調査の基準と方法の確立
- ウイルス分離・検出法の確立
- 殺虫剤および使用方法の決定

来季に向けた蚊対策例

11月

- 成虫対策：定点調査の継続
- 幼虫対策：幼虫発生源の除去と清掃

12月

- 成虫対策：樹木の剪定
- 幼虫対策：
 - 水の入った雨水マス等の調査
 - 放置された工務品の除去と清掃
 - ゴミ置き場等の清掃

4月

- 幼虫対策：
 - 幼虫の発生した雨水マスへはIGRを投与する等の対策を実施
 - 幼虫発生源の除去と清掃

5月

- 成虫対策：定点調査（成虫密度のモニタリングを開始）

7~8月

- 成虫対策：下草刈り
- 幼虫対策：自治体主導、住民参加による幼虫発生源の除去と清掃

デング熱患者が発生した場合は...

- 8分間人回法による成虫密度調査を実施
- リスク評価→適切な媒介蚊対策を実施する

11月は幼虫の発生源の除去と清掃がまだ出来る時期であることを強調したいと思います。先ほど言いましたように

卵を見つけたら熱湯を注ぎます。夏には「カントリー（缶取り）大作戦」という、溜まり水を減らす活動を行います。

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 コガタアカイエカ・ハマダラカの発生場所



ヒトスジシマカは小さな水場に発生する



ヒトスジシマカは発生しない環境

左の写真のようなところに、沢山のヒトスジシマカが発生します。雨水マスはアカイエカの発生場所でもあります。それと違ってコガタアカイエカやマラリアの媒介蚊であるハマダラカは、比較的自然の豊かなところにある池や沼、田んぼ等の広い水面に卵を産みます。

虫よけ剤について

- DEETやイカリジン(ICARIDIN)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。
- DEETを含まない、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！

虫除け剤のイカリジンが3月に認可されました。アトピーがある人や皮膚が弱い人にはイカリジンの方がいいだろうということです。DEETとイカリジンはかなり効果があります。日焼け止めを使う時は、日焼け止めを塗り、十分乾いてから虫よけ剤を塗ってください。DEETを含まない、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のですが、実際には刺しにくくことがあります。一般の人でたまたま殺虫剤と虫よけ剤の違いを認識しない人がいて、スプレー式の虫よけ剤

を蚊に向けて使う人がいますが、効きません。殺虫剤をどうしても怖がる人がいますが、基本的に日本で使っている殺虫剤はピレスロイド系の殺虫剤と言いまして、蚊取り線香の主成分です。これに抵抗性がある蚊が東南アジアで蔓延っています。

蚊がいるところに近づかないといけない時の注意！

- 耳に虫よけ剤を塗る時は、手に取ってくぼみ(窩)にも忘れず塗ること！子供の顔には塗らないことと注意書きがあっても視界の外にある耳やうなじには塗る方がよい！（耳を触って、指をなめるような幼児は別）
- ズボンや服は、ダボツとした感じがよい。ぴっちりしていると上から刺しにくる。
- 服の色は、白あるいは明るい色のものを着ること



あとは蚊がいるところに近づかないといけない時の注意なのですが、耳に虫よけ剤を塗る時には手に取って耳のくぼみにもしっかり塗ってください。子供の顔には塗らないようにと注意書きがあっても、視界の外にある耳やうなじ辺りは塗らないと刺しに来ます。耳を触って指をなめてしまうような乳児や幼児は別です。それからズボンや服は、

ダボツとした感じが良いです。ぴっちりしていると蚊が服の上から刺しにきます。服の色は、白あるいは明るい色のものを着ます。黒っぽいところによく刺しにきますので、明るい色のものの方がいいでしょう。

24時間あたりの飛行軌跡



24時間あたりの飛行軌跡は、貨物機も入れるとこのくらいあります。蚊の季節は終わったと思わずに、「治而不忘乱」です。治まっている時に乱れた時のことを思い出しましょうということです。今からインフルエンザの季節になりますが、蚊のことを少なくとも10～11月初旬ぐらいは思い出して、溜まっている水を無くしてください。

ご清聴ありがとうございました。