

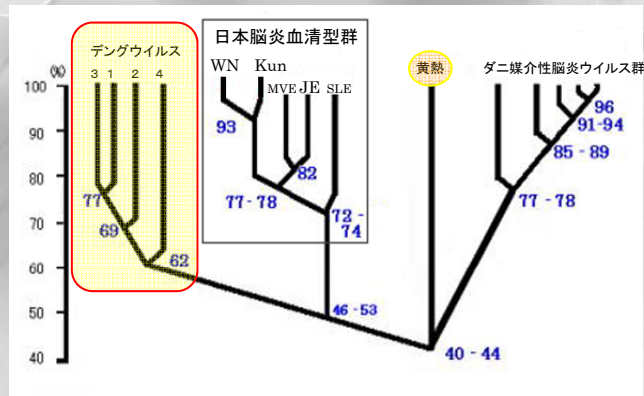
蚊媒介ウイルス感染症とその対策 ～デング熱・ジカ熱を中心に～



節足動物(昆虫etc)媒介性ウイルスは、arthropod-borne virus アルボウイルスと総称される

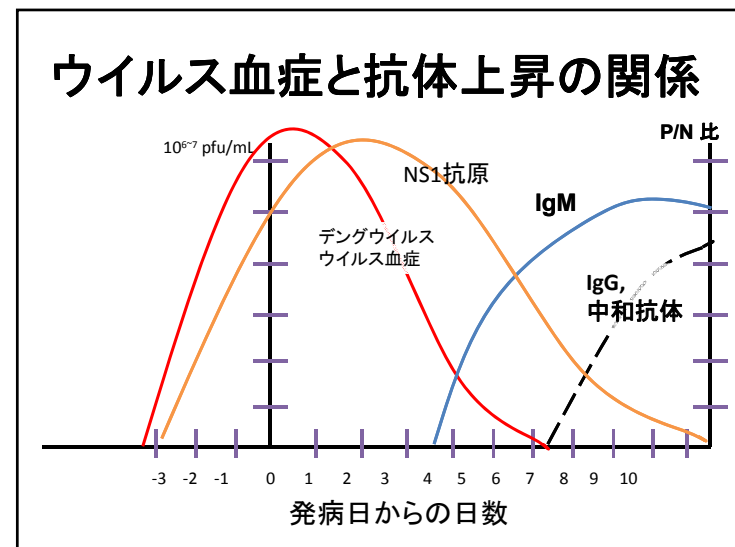
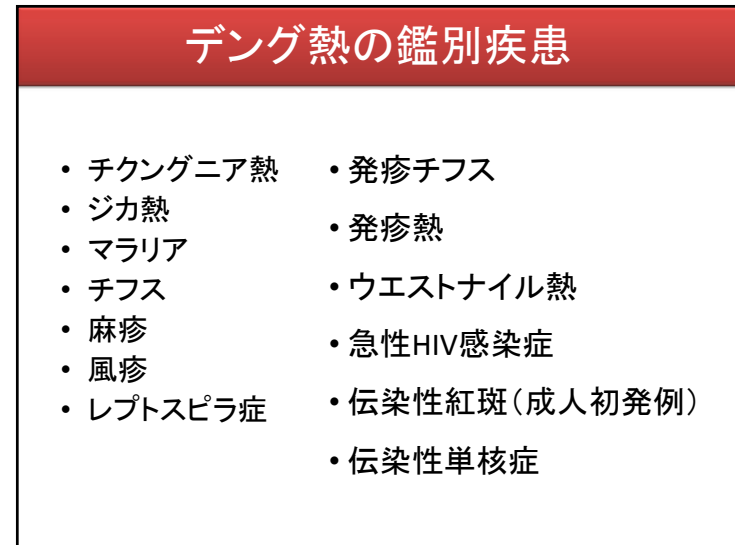
アルボウイルスは、節足動物によりヒトや脊椎動物にウイルスが伝播するという疫学的な共通性に基づいた概念であり、ウイルス学的な分類上その中には、フラビウイルス科、トガウイルス科、ブニヤウイルス科、レオウイルス科などのウイルスが含まれる。

フラビウイルス属の系統樹



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

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！

<留意事項>

- (1) 本検査は、デングウイルスNS1抗原、IgG抗体及びIgM抗体を、イムノクロマト法を用いて同時に測定した場合に算定できる。
- (2) 国立感染症研究所が作成した「蚊媒感染症の診療ガイドライン」に基づきデング熱を疑う患者が、当該患者の集中治療に対応できる下記のいずれかに係る届出を行っている保険医療機関に入院を要する場合に限り算定できる。
 - (イ) 区分番号「A300」救命救急入院料「1」から「4」までのいずれか
 - (ロ) 区分番号「A301」特定集中治療室管理料「1」から「4」までのいずれか
 - (ハ) 区分番号「A301-2」ハイケアユニット入院医療管理料「1」又は「2」のいずれか
 - (ニ) 区分番号「A301-4」小児特定集中治療室管理料
- (3) 感染症の発生の状況、動向及び原因を明らかにするための積極的疫学調査を目的として実施された場合は算定できない。

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



ELISA reader (吸光度を測定する)

デング出血熱

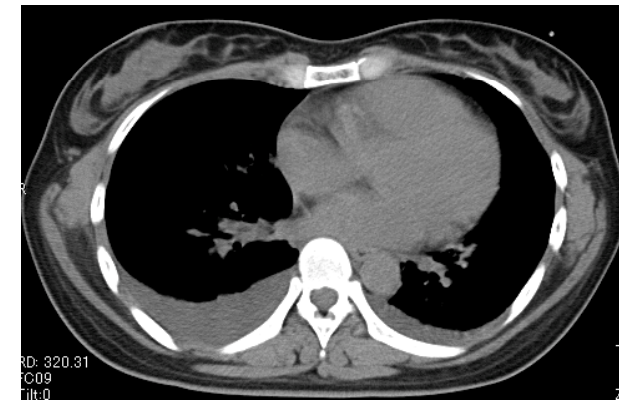
<デング熱の症状に加えて>

- ✓出血症状
- ✓血小板減少(100,000/mm³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。

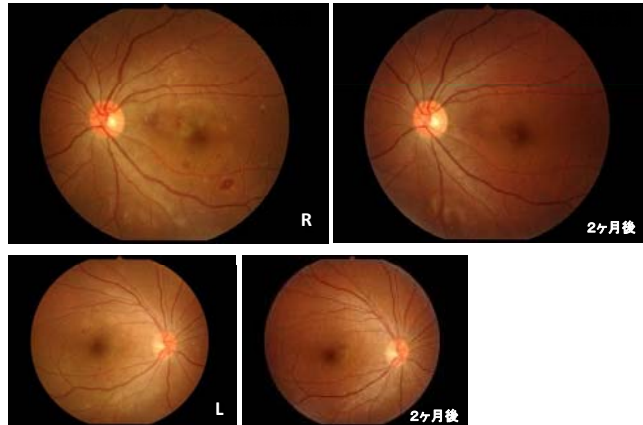
これらの症状(重症化)は、解熱傾向が認められる時期に発症することが多い。

デング出血熱症例【胸水貯留】



(単純CT)

デング熱患者の眼底出血



国立国際医療研究センター症例

小児のデングウイルス初感染と再感染におけるデング出血熱/ショック症候群の発生頻度

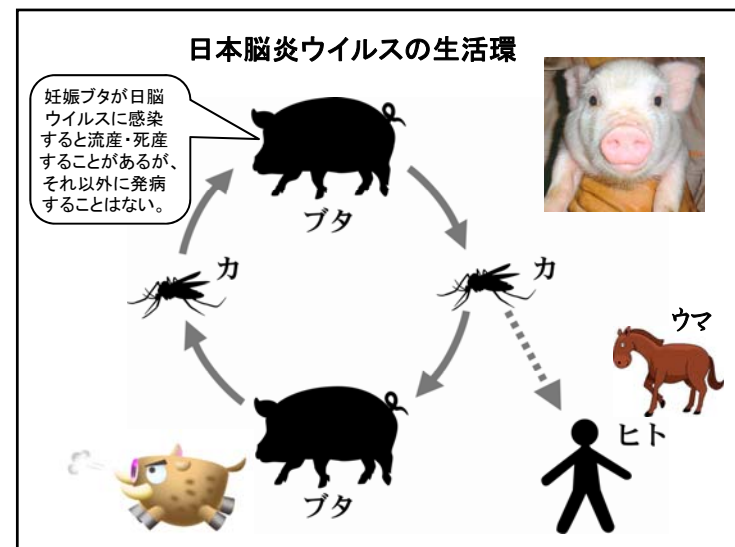
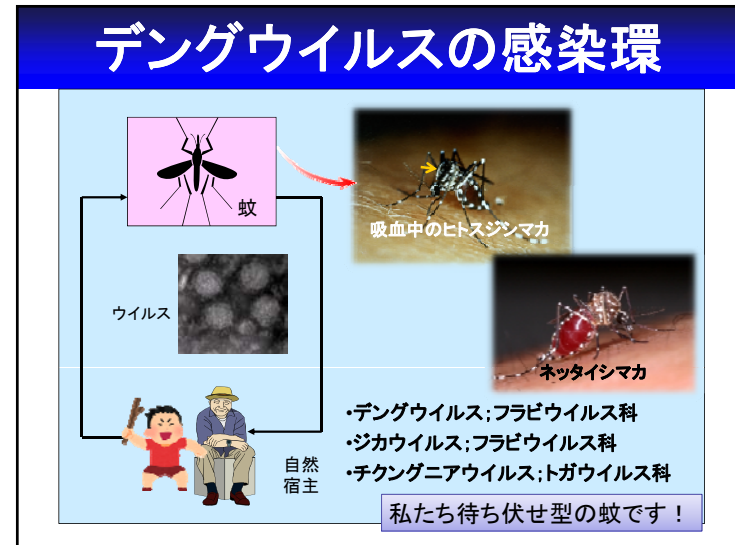
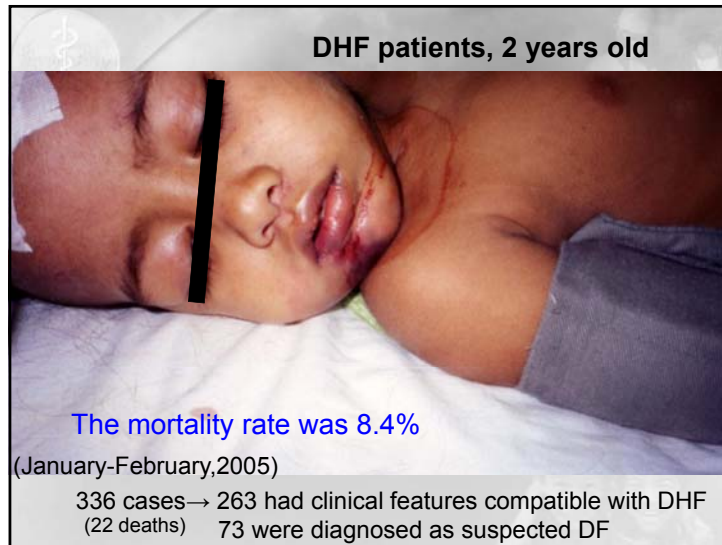
	デング出血熱 (DHF grade 1, 2)	デングショック症候群 (DHF grade 3,4)
初感染 (1-14y)	0.18%	0.007%
再感染 (1-14y)	2.01%	1.14%

デングウイルス抗体によるEnhancement 効果



Out patients





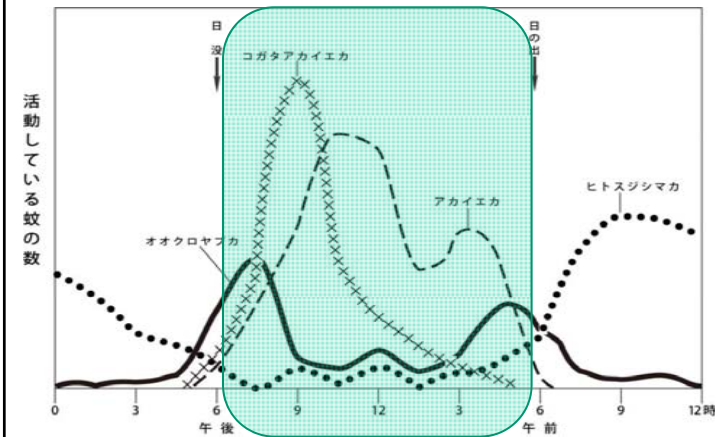
コガタアカイエカ *Culex tritaeniorhynchus*



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

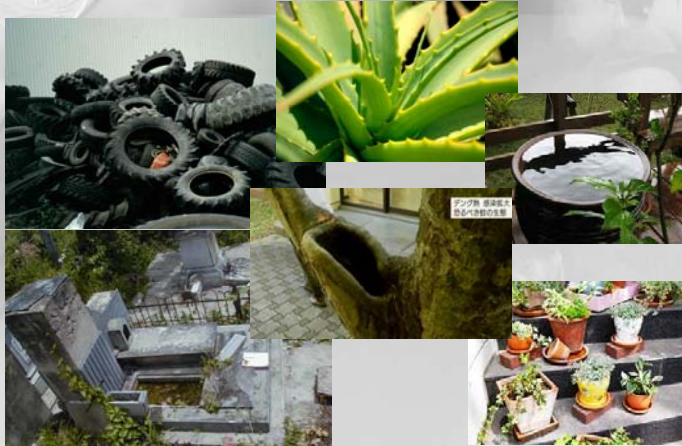
コガタアカイエカは、田んぼや池のような大きなところに産卵する。

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)

ネッタイシマカ、ヒトスジシマカの発生母地



高雄市(台湾)の雨水マス



水が流れていないがきれいである(上段)
水が流れている雨水マス(下段)ではネッタ
イシマカは発生しない。



屋内のネッタイシマカの産卵場所



とんでもないところ産卵するのがネッタイシマカ！



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

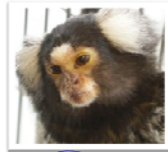
3 (L. I. 1935)
 耳鼻咽喉科 第五卷 第一號
 (L. I. 1935)
 耳鼻咽喉科 第五卷 第一號
 (L. I. 1935)

耳鼻咽喉科 第五卷 第一號
 (L. I. 1935)
 耳鼻咽喉科 第五卷 第一號
 (L. I. 1935)

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。

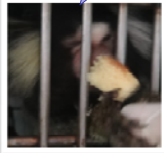
デング熱に関する熱心な研究が日本人によるデングウイルス世界初分離につながった！

デング熱動物モデルは？



- 旧世界ザルは感受性があるが、ウイルス血症は低く期間も短い
- 新世界ザルであるマーモセットは、ウイルス血症も高く期間も長い。(ヒトと比べると低い)

僕、カステラ大好き！



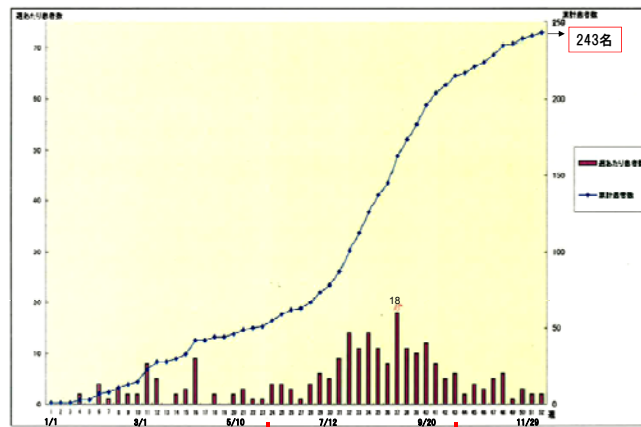
- 遺伝子改変マウスでは、ウイルス血症が認められる。(例) humanized NOD/SCID/interleukin 2 receptor gamma (IL-2Rγ)-null (hu-NSG) mice ⇒ 自然なマウスでは血中にウイルスを検出できない。

1942－45年のデング熱流行における流行都市別推計患者数

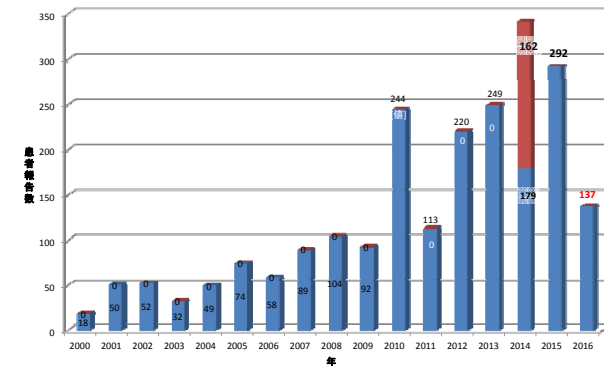
市	長崎・佐世保	大阪・神戸	福岡	広島・呉
人口	458,000	4,219,000	306,000	582,000
1942	50,000	5,000	No epidemic	No epidemic
1943	20,000	10,000	200	No epidemic
1944	5,000	100,000	100	200
1945	Unknown	3,000	No epidemic	Unknown
1946	No epidemic	No epidemic	No epidemic	No epidemic

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

2010年の我が国におけるデング熱輸入症例

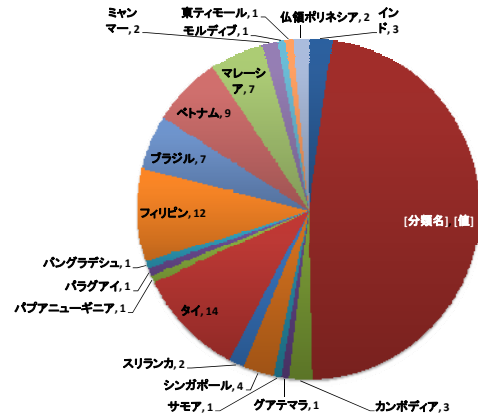


デング熱輸入症例数

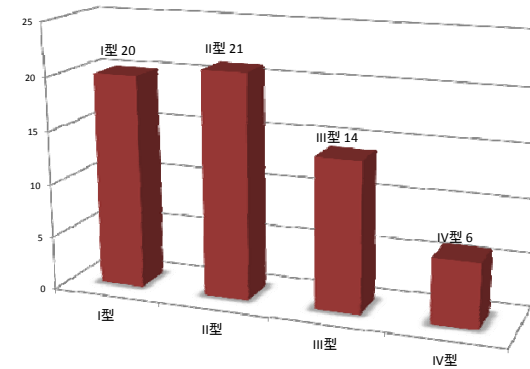


2016年第21週まで

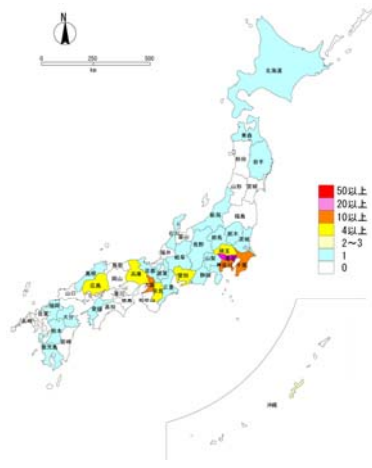
デング熱輸入症例_国別 2016年21週時点



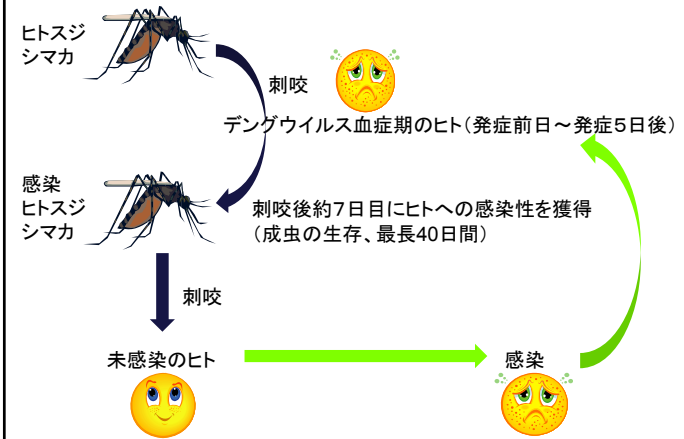
検出デングウイルス型別_2016年

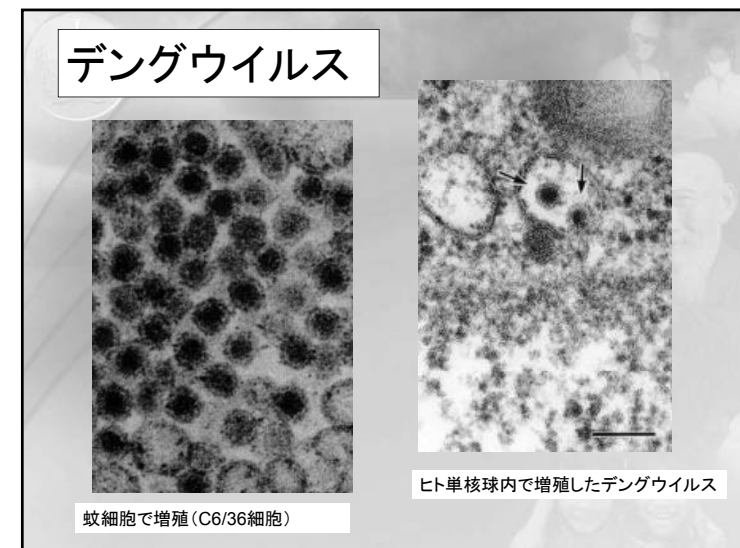
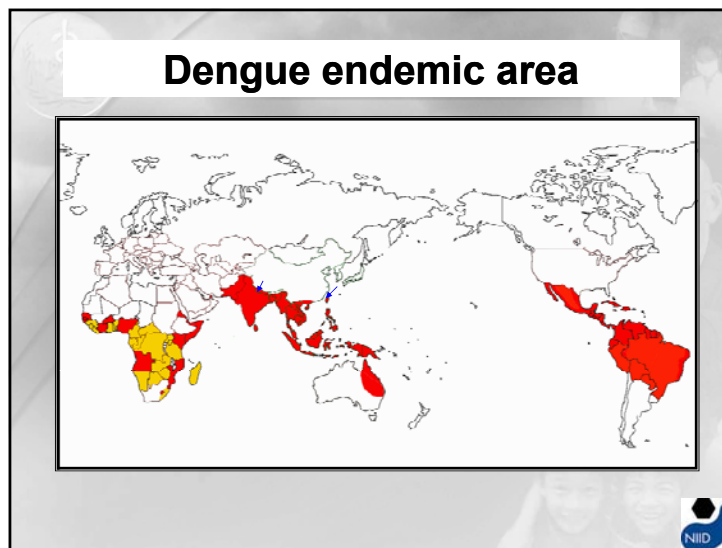
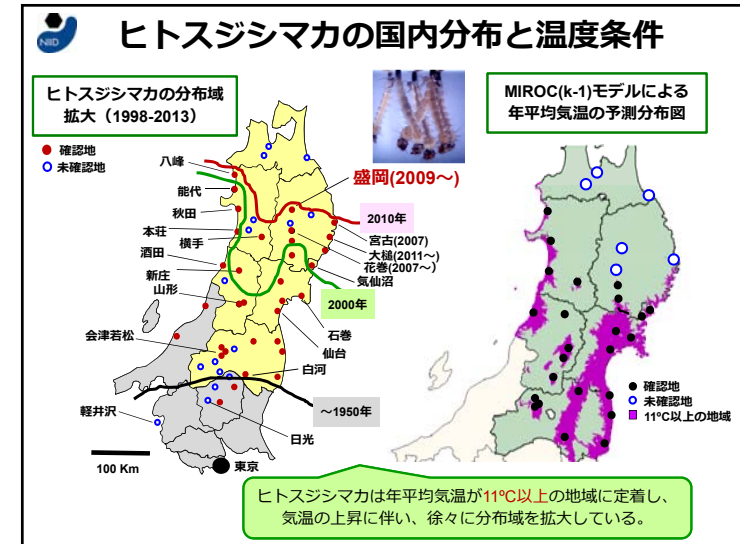
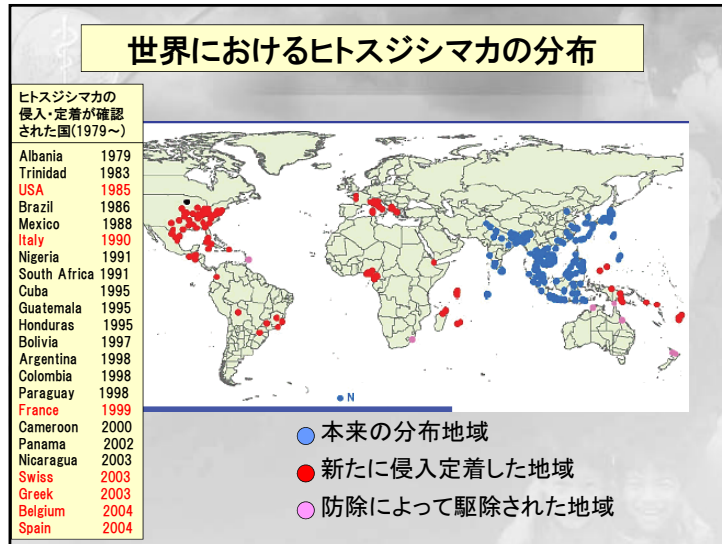


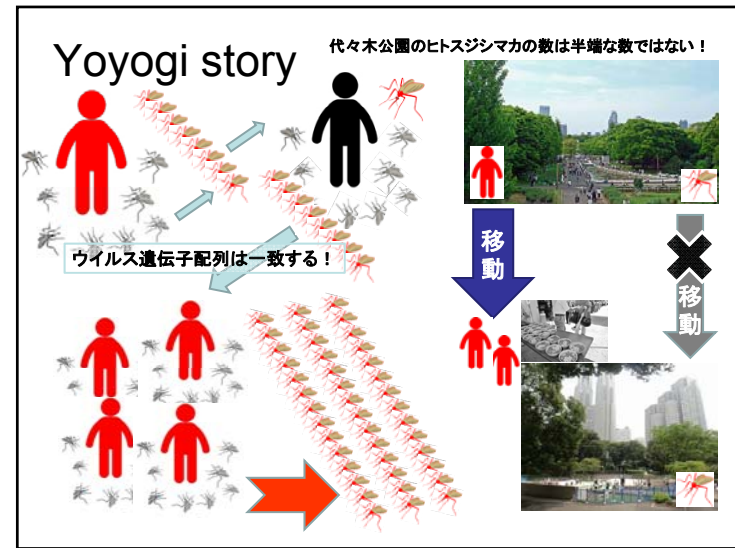
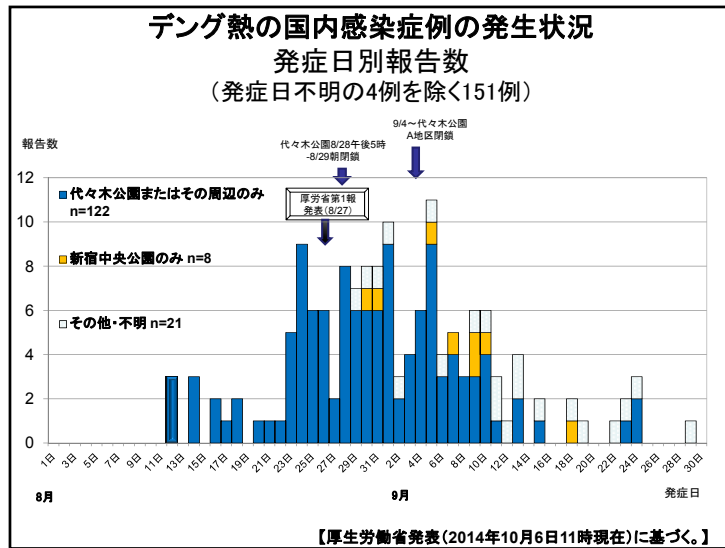
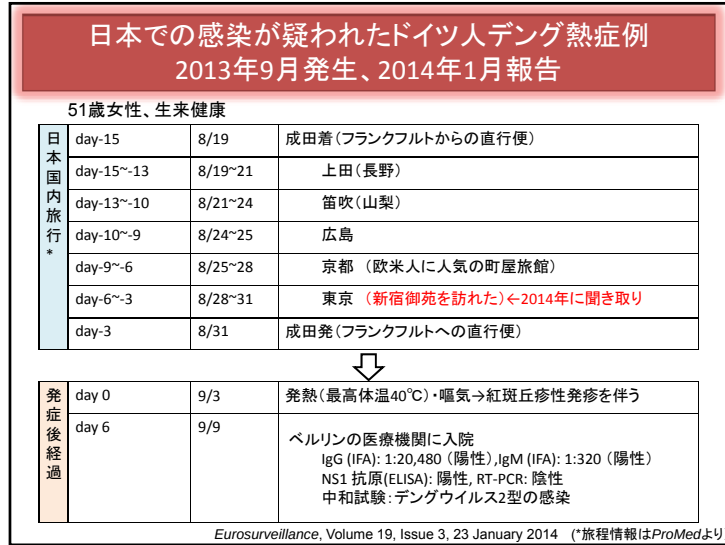
都道府県別デング熱輸入症例_2016 21週時点



日本におけるデング熱の感染成立のシナリオ







代々木公園イベント一覧

6月

・カリブ・ラテンアメリカフェスティバル
・メコンフェスティバル2014
・エコライフ・フェア2014
・ASEANフェスティバル
・カリブ・アフリカ ダンスフェスティバル
・One Love Jamaica Festival
・大江戸骨董市
・第3回ワールドダンスフェスティバル
・アースデイマーケット

7月

・アース・ガーデン夏
・地球愛祭り2014 in 東京
・オーシャンビープルズ2014
・第9回ブラジルフェスティバル
・アースデイマーケット

7月

・第2回タイフェア in 東京2014
・大江戸骨董市

8月

・第2回アセアンフェスティバル2014
・アースデイマーケット
・うた会 ～2014夏～
・ユーロフェス2014
・カリブ中南米フェスティバル
・PEDAL DAY 2014
・灼熱！マチャドナミーフェス
・スーパーよさこい2014
・フリーマーケット
・Pipes of piece vol. 31
・大江戸骨董市

公園以外で体育館などでも全日本小中学生ダンスコンクールなど催し物多数！

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

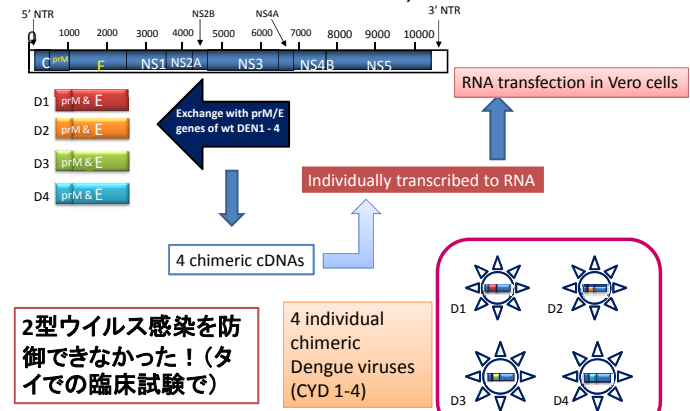


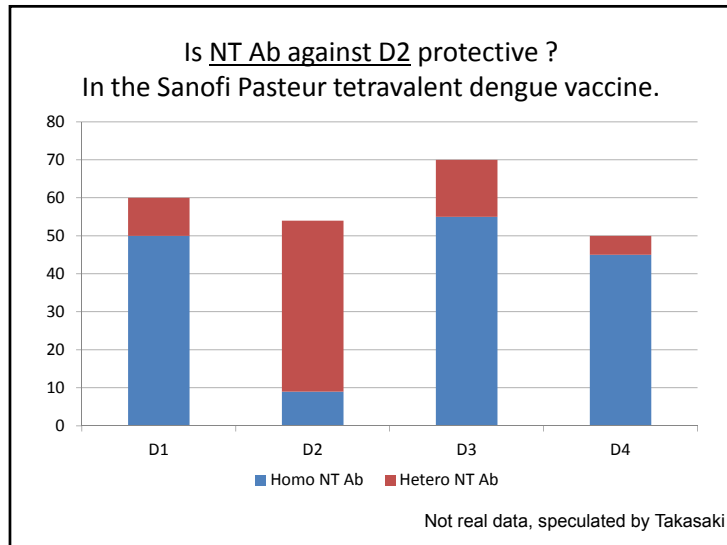
どのようなデングワクチンが望まれるか

- 1) デングウイルス1-4型すべてに対して
高レベルの防御免疫(中和抗体)を誘
導する。
- 2) ワクチン接種者にデング出血熱が多発
しない。
- 3) 安価

デングウイルスキメラワクチンはまだ完全ではない

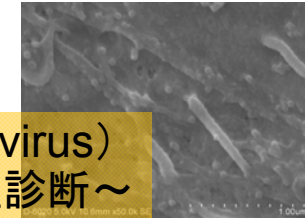
Construction of CYD-TDY; Sanofi Pasteur





ジカウイルス (Zika virus) ～ウイルスと実験室診断～

デングウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱ウイルス、ウエストナイルウイルスと仲間！



ジカ熱の発疹と結膜炎



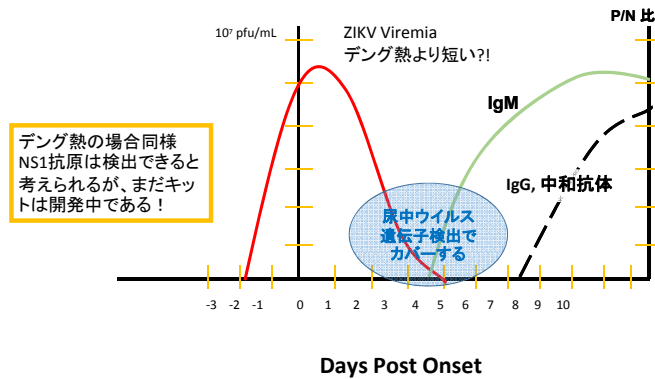
ジカウイルス病 (ジカ熱) の症状

症状は4～5
日で治まること
がほとんど！

- 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
- 筋肉痛 - 頭痛 - 悪心、嘔吐など消化器症状	しばしば
✓ 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	時に
By US-CDC	

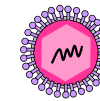
血小板減少、白血球減少をきたしても軽度である。

ジカウイルス血症と抗体上昇の関係



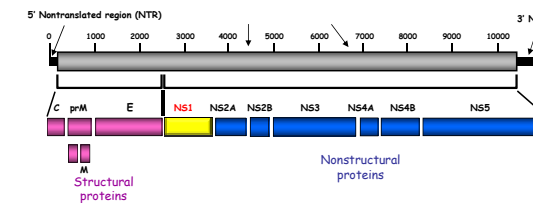
フラビウイルスの構造について

デングウイルスもジカウイルスも同様である！



プラス鎖RNAウイルス(11kb長)

3つの構造蛋白、7つの非構造蛋白、非翻訳領域から構成される



NS1(non-structural protein 1)抗原は、46kDのタンパクであり、デングウイルス感染哺乳類細胞質内、細胞膜表面から感染細胞外に分泌されるウイルス抗原である。

イムノクロマト検査法の注意点

決められた時間でバンドを確認すること！

1～2時間もたてばうっすらバンドが見えます！

抗体のバンドは、フラビウイルス間で交差反応や非特異反応がおきることがあります！

妊婦さんでは非特異反応がおきやすい！

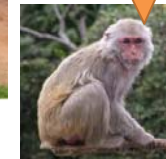
こんな時は、結果の解釈は慎重に！

- ・発病日や第1～2病日にIgM抗体が陽性？
- ・発病から10日目以降なのにIgM抗体陽性、IgG抗体陰性

1947年にアカゲザルからジカウイルスを分離した研究所



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で黄熱の研究は続いていました。



Zika virus infections in humans in the 20th century, confirmed by virus isolation

Case No	Year	Location	Description	Reference/ notes
1	1954	Nigeria	10-yr-old African female with fever and headache	MacNamara 1954 ¹
2 实验感染	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 ²
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 ³
4, 5, 6	1968	Nigeria	Virus isolated from 3 febrile children, aged: • 10 months • 2 ½ years • 3 years No clinical details available	Moore 1975 ⁴
7, 8	1979	Nigeria	• 2 ½ yr-old boy with fever • 10-yr-old boy with fever, headache, and body pains	Fagbami 1979 ⁵ 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.

Zika virus infections in humans in the 20th century, confirmed by virus isolation

Case No	Year	Location	Description	Reference/ notes
9 實驗室感染	1973	Portugal	Male arbovirus laboratory worker who had been vaccinated against yellow fever 2 months before infection; with chills, fever, sweating, retro-orbital pain, and pain in the back of the neck and in the joints	Filipe 1973 ⁶
10-16	1977- '78	Indonesia	7 cases in hospitalized patients: • 16-yr-old female • 14-yr-old male • 12-yr-old male • 32-yr-old female • 12-yr-old female • 25-yr-old female • 13-yr-old male All cases had fever; none had rash	Olson 1981 ⁷

¹ MacNamara FM. Zika virus: a report on aspects of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1964;48(2):139-45.
[http://dx.doi.org/10.1016/0035-9296\(64\)90066-I](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9296(64)90066-I) PMID: 13157159

² Smith DM, Brown WJ, Higgs E, et al. The epidemiology of yellow fever in human volunteers. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1956;Sept(50):442-48. doi: 10.1016/0035-9296(50)90091-8

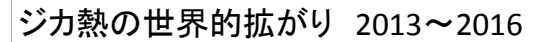
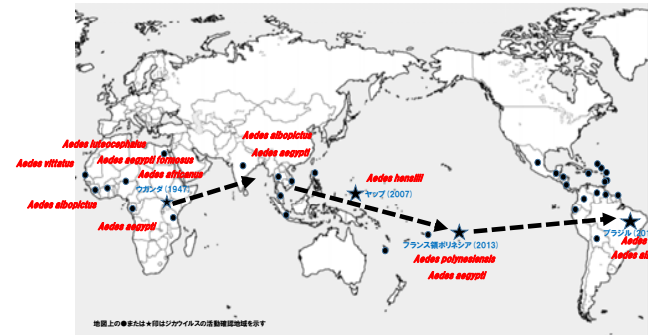
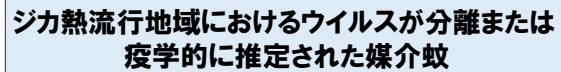
³ Simpson DI. Zika virus infection in man. *Cookes R Soc Trop Med Hyg.* 1964;54(154):335-8. [http://dx.doi.org/10.1016/0035-9296\(64\)90201-9](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9296(64)90201-9)

⁴ Moore DL, Gausey OR, Carey DE, Reddy S, Cooke AR, Akinjideku FM, et al. Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1960-1970. *Ann Trop Parasitol.* 1975;Mar(19):149-46.

⁵ MacNamara FM. Zika virus infection in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond).* 1979;Oct(83):213-9. <http://dx.doi.org/10.1017/S0022172400025987> PMID: 489960.

⁶ Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory information system for yellow fever vaccination against yellow fever. Arch Geniste Virus Immunol. 1973;4(3):315-41. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01556147> PMID: 4799454.

⁷ Chikriy AV, Kozlovskiy SI, Surdinovskiy VV, et al. Yellow fever virus infection in humans: a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1981;75(3):389-93. [http://dx.doi.org/10.1016/0035-9296\(81\)90100-D](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9296(81)90100-D) PMID: 6275577.



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。

If immunoglobulin (Ig) M test results are positive, equivocal, or inconclusive, performing a plaque reduction neutralization test (PRNT) is needed to confirm the diagnosis. However, recent evidence suggests that a 4-fold higher titer by PRNT might not discriminate between anti-Zika virus antibodies and cross-reacting antibodies in all persons who have been previously infected with or vaccinated against a related flavivirus. MMWR June 3 2016 by US-CDC

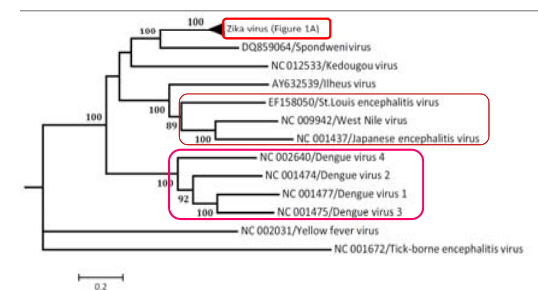
検体採取について!

- 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、日本脳炎ウイルス、黄熱ウイルスと近縁であり、交差反応がある。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。

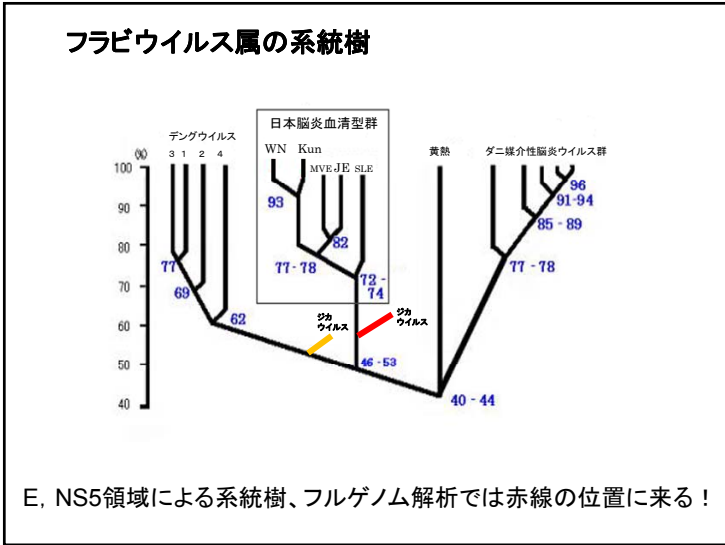
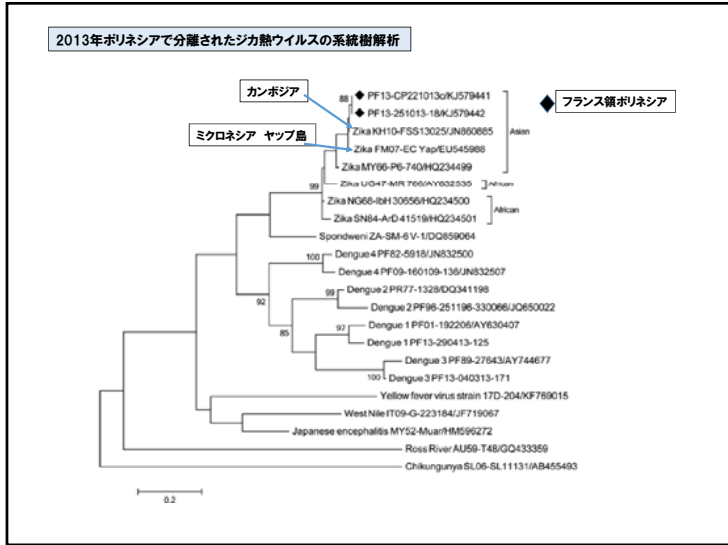
尿からのウイルス遺伝子(RNA)抽出法

- 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、尿沈査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。

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.



Zika virus realtime RT-PCR (TaqMan)

ZIKV 860-FAMは、ミクロネシア株に対して1107-FAMのセットより感度が高い！

Primer & probe	Genome position†	Sequence (5' → 3')	Sensitivity, no. copies	Specificity
ZIKV 835	835-857	TTGGTCATGATGCTGCTGATTGC	100	ZIKV
ZIKV 911c	911-890	CCCTCCACAAAGTCCCTATTGC		
ZIKV 860-FAM	860-886	CGGCATACAGCATCAGGTGCATAGGAG	25	ZIKV
ZIKV 1086	1086-1102	CCGCTGCCAACACAAAG		
ZIKV 1162c	1162-1139	CCACTAACGTTCTTTTTCAGACAT		
ZIKV 1107-FAM	1107-1137	AGCCTACCTTGACAAAGCAGTACAGACTCAA		

全国9アルボウイルスセンター及び感染研に配備
全地衛研に配布

Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, Stanfield SM, Duffy MR. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. Emerg Infect Dis. 2008;14(8):1232-9.

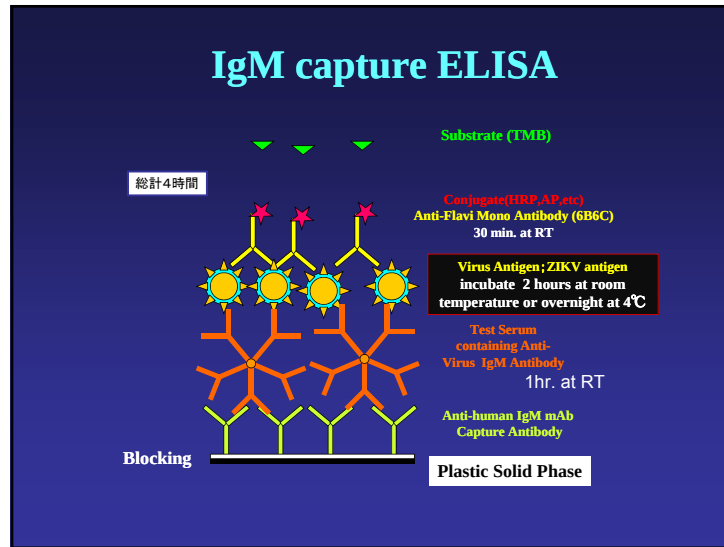
ZIKV 860-FAM, 1107-FAMのセットは、ブラジルの流行株に対してどちらもそれ程感度は悪くない。

プライマー・プローブ領域配列*の比較

	ZIKV 835	ZIKV1 (860)	ZIKV 911c
EU545988_Micronesia2007	1 GTCATATATTTGCTCATGATGCTGCTGATTGC	1 GTCATATATTTGCTCATGATGCTGCTGATTGC	1 GTCATATATTTGCTCATGATGCTGCTGATTGC
KU321639_ZikaSPH2015_Brazil12015	1 GTCATATATTTGCTCATGATGCTGCTGATTGC	1 GTCATATATTTGCTCATGATGCTGCTGATTGC	1 GTCATATATTTGCTCATGATGCTGCTGATTGC
JN608885_Cambodia2010	1 GTCATATATTTGCTCATGATGCTGCTGATTGC	1 GTCATATATTTGCTCATGATGCTGCTGATTGC	1 GTCATATATTTGCTCATGATGCTGCTGATTGC
Zika (MR766-NIID)LC082520	1 GTCATATATTTGCTCATGATGCTGCTGATTGC	1 GTCATATATTTGCTCATGATGCTGCTGATTGC	1 GTCATATATTTGCTCATGATGCTGCTGATTGC
AV632535_MR766full	1 GTCATATATTTGCTCATGATGCTGCTGATTGC	1 GTCATATATTTGCTCATGATGCTGCTGATTGC	1 GTCATATATTTGCTCATGATGCTGCTGATTGC
EU545988_Micronesia2007	141 CGTAAATGGCAAGGACAAACCTGCTGACATAGAGCTGGTTACAAACAGTCAGCAACATGGCGGAG	141 CGTAAATGGCAAGGACAAACCTGCTGACATAGAGCTGGTTACAAACAGTCAGCAACATGGCGGAG	141 CGTAAATGGCAAGGACAAACCTGCTGACATAGAGCTGGTTACAAACAGTCAGCAACATGGCGGAG
KU321639_ZikaSPH2015_Brazil12015	141 CGTAAATGGCAAGGACAAACCTGCTGACATAGAGCTGGTTACAAACAGTCAGCAACATGGCGGAG	141 CGTAAATGGCAAGGACAAACCTGCTGACATAGAGCTGGTTACAAACAGTCAGCAACATGGCGGAG	141 CGTAAATGGCAAGGACAAACCTGCTGACATAGAGCTGGTTACAAACAGTCAGCAACATGGCGGAG
JN608885_Cambodia2010	141 CGTAAATGGCAAGGACAAACCTGCTGACATAGAGCTGGTTACAAACAGTCAGCAACATGGCGGAG	141 CGTAAATGGCAAGGACAAACCTGCTGACATAGAGCTGGTTACAAACAGTCAGCAACATGGCGGAG	141 CGTAAATGGCAAGGACAAACCTGCTGACATAGAGCTGGTTACAAACAGTCAGCAACATGGCGGAG
Zika (MR766-NIID)LC082520	141 CGTAAATGGCAAGGACAAACCTGCTGACATAGAGCTGGTTACAAACAGTCAGCAACATGGCGGAG	141 CGTAAATGGCAAGGACAAACCTGCTGACATAGAGCTGGTTACAAACAGTCAGCAACATGGCGGAG	141 CGTAAATGGCAAGGACAAACCTGCTGACATAGAGCTGGTTACAAACAGTCAGCAACATGGCGGAG
AV632535_MR766full	141 CGTAAATGGCAAGGACAAACCTGCTGACATAGAGCTGGTTACAAACAGTCAGCAACATGGCGGAG	141 CGTAAATGGCAAGGACAAACCTGCTGACATAGAGCTGGTTACAAACAGTCAGCAACATGGCGGAG	141 CGTAAATGGCAAGGACAAACCTGCTGACATAGAGCTGGTTACAAACAGTCAGCAACATGGCGGAG
EU545988_Micronesia2007	211 GTAGATCCTATTGCTAGGAGCATCAATATCGGACATGCTTGGACATGCTGCTGCAACAAAGTGT	211 GTAGATCCTATTGCTAGGAGCATCAATATCGGACATGCTTGGACATGCTGCTGCAACAAAGTGT	211 GTAGATCCTATTGCTAGGAGCATCAATATCGGACATGCTTGGACATGCTGCTGCAACAAAGTGT
KU321639_ZikaSPH2015_Brazil12015	211 GTAGATCCTATTGCTAGGAGCATCAATATCGGACATGCTTGGACATGCTGCTGCAACAAAGTGT	211 GTAGATCCTATTGCTAGGAGCATCAATATCGGACATGCTTGGACATGCTGCTGCAACAAAGTGT	211 GTAGATCCTATTGCTAGGAGCATCAATATCGGACATGCTTGGACATGCTGCTGCAACAAAGTGT
JN608885_Cambodia2010	211 GTAGATCCTATTGCTAGGAGCATCAATATCGGACATGCTTGGACATGCTGCTGCAACAAAGTGT	211 GTAGATCCTATTGCTAGGAGCATCAATATCGGACATGCTTGGACATGCTGCTGCAACAAAGTGT	211 GTAGATCCTATTGCTAGGAGCATCAATATCGGACATGCTTGGACATGCTGCTGCAACAAAGTGT
Zika (MR766-NIID)LC082520	211 GTAGATCCTATTGCTAGGAGCATCAATATCGGACATGCTTGGACATGCTGCTGCAACAAAGTGT	211 GTAGATCCTATTGCTAGGAGCATCAATATCGGACATGCTTGGACATGCTGCTGCAACAAAGTGT	211 GTAGATCCTATTGCTAGGAGCATCAATATCGGACATGCTTGGACATGCTGCTGCAACAAAGTGT
AV632535_MR766full	211 GTAGATCCTATTGCTAGGAGCATCAATATCGGACATGCTTGGACATGCTGCTGCAACAAAGTGT	211 GTAGATCCTATTGCTAGGAGCATCAATATCGGACATGCTTGGACATGCTGCTGCAACAAAGTGT	211 GTAGATCCTATTGCTAGGAGCATCAATATCGGACATGCTTGGACATGCTGCTGCAACAAAGTGT
EU545988_Micronesia2007	281 AGCCTACCTTGAAGCAATCAGACACTCAATATGCTGCAAAAGAAAGTGTAGTGGACAGAG	281 AGCCTACCTTGAAGCAATCAGACACTCAATATGCTGCAAAAGAAAGTGTAGTGGACAGAG	281 AGCCTACCTTGAAGCAATCAGACACTCAATATGCTGCAAAAGAAAGTGTAGTGGACAGAG
KU321639_ZikaSPH2015_Brazil12015	281 AGCCTACCTTGAAGCAATCAGACACTCAATATGCTGCAAAAGAAAGTGTAGTGGACAGAG	281 AGCCTACCTTGAAGCAATCAGACACTCAATATGCTGCAAAAGAAAGTGTAGTGGACAGAG	281 AGCCTACCTTGAAGCAATCAGACACTCAATATGCTGCAAAAGAAAGTGTAGTGGACAGAG
JN608885_Cambodia2010	281 AGCCTACCTTGAAGCAATCAGACACTCAATATGCTGCAAAAGAAAGTGTAGTGGACAGAG	281 AGCCTACCTTGAAGCAATCAGACACTCAATATGCTGCAAAAGAAAGTGTAGTGGACAGAG	281 AGCCTACCTTGAAGCAATCAGACACTCAATATGCTGCAAAAGAAAGTGTAGTGGACAGAG
Zika (MR766-NIID)LC082520	281 AGCCTACCTTGAAGCAATCAGACACTCAATATGCTGCAAAAGAAAGTGTAGTGGACAGAG	281 AGCCTACCTTGAAGCAATCAGACACTCAATATGCTGCAAAAGAAAGTGTAGTGGACAGAG	281 AGCCTACCTTGAAGCAATCAGACACTCAATATGCTGCAAAAGAAAGTGTAGTGGACAGAG
AV632535_MR766full	281 AGCCTACCTTGAAGCAATCAGACACTCAATATGCTGCAAAAGAAAGTGTAGTGGACAGAG	281 AGCCTACCTTGAAGCAATCAGACACTCAATATGCTGCAAAAGAAAGTGTAGTGGACAGAG	281 AGCCTACCTTGAAGCAATCAGACACTCAATATGCTGCAAAAGAAAGTGTAGTGGACAGAG

ZIKV 1086
ZIKV 1162c

*最上段のMicronesia2007をベースに設計。
Lanciotti et al. EID 14: 1232-1239 (2008)



マウスモデルの開発

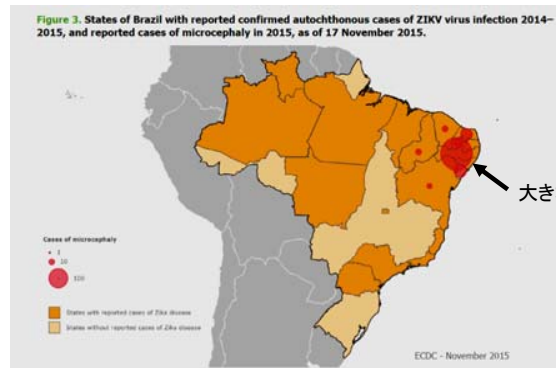
- マウスでの感受性はそれ程高くない！
- 遺伝子改変マウス（インターフェロンノックアウトマウス; *Ifnar1^{-/-}* など）による胎児への影響をみた論文は多い！



C57BL/6 mouseはフラビウイルスに感受性は高いが、ZIKVにはそれほどではない。

SJLマウスでは、胎児の発育障害を発現できた！

ブラジルにおけるジカ熱の流行地域と小頭症の出現



ジカ熱流行後ブラジルで大きな問題となっている小頭症とは

定義

後頭前頭を結ぶ周囲径が年齢や性別を合わせた標準値-3SDより小さい (客観的)

An abnormally small head, often associated with developmental delay and mental retardation; any brain or head that is ≥ 3 standard deviations below the mean for a person's age, sex, height, weight, race.

測定法: 頭囲は眉間 (鼻根部より上部で前頭骨上, 最も前に突出している部分) から後頭部の後頭骨上, 最も後ろに突出している部分を巻き尺で測定する。



ブラジルでは、
新生児の頭囲が31.5 ～32 cm以下

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！

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		
風疹ウイルス Rubella virus	・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 Cytomegalovirus	・精神発達障害 ・黄疸 ・早産 ・子癰前症 ・感音性難聴 ・肝脾腫 ・点状出血斑	+	-	+	+
単純ヘルペスウイルス Herpes simplex Virus	・脳炎 ・白内障、脈絡網膜 ・肺炎 ・心筋炎 ・肝脾腫 ・精神発達障害	+	+	+	+
水痘・帯状疱疹ウイルス Varicella zoster virus	・皮膚病変 ・眼病変 ・神経障害 ・四肢形成不全 ・胎児成長障害 ・多臓器形成不全	+	-	+/-	+
Zika virus	略(既出のため)	+	+	+	+

先天性ジカウイルス感染症による小頭症発生率

- ポリネシア地域の疫学データから⇒約4200人/年が出生する地域
- 2013.10月～2014年4月：ジカ熱流行
- 1. この流行で全人口の66%がジカウイルスに感染。
- 2. 8例の小頭症児が発生。うち7例は、2014年3～7月

小頭症の発生率

ベースライン・・・新生児1万人対 2例

ジカウイルス感染による・・・妊娠初期感染妊婦 1万人対 95例 (約1%)

(Cauchemez S, et al., Lancet, 2016)

もし、日本で**全国規模**のパンデミックが起こったら、
100万分娩の1/3が妊娠初期=30万人
そのうち約70%がジカウイルスに感染=20万人
その約1%が**小頭症=2000人/年**

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るべきである。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。**

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/surveillance/2315-ias/related-articles/related-articles-425/5774-q4254.html>

国立成育医療研究センター
耳鼻咽喉科 守本倫子

ジカウイルス感染と関連するギラン・バレー症候群が発生した国、地域

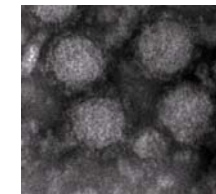
	国/地域/地方
ジカ熱が流行し、ギラン・バレー症候群が増加した国、地域	ブラジル、コロンビア、ドミニカ共和国、エルサルバドル、フランス領ポリネシア、ホンジュラス、スリナム、ベネズエラ
ジカウイルス感染後のギラン・バレー症候群は確認されたが増加はなかった国、地域	フランス領ギアナ、ハイチ、パナマ、プエルトリコ、マルティニーク

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である。**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、関節腫脹、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数ヶ月持続**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。

チクングニア熱の関節炎(急性期)と発疹像



発疹像

Hochedez et al.
 EID 12(10), 2006.

2005-'06の西インド洋諸国での流行



ヒトスジシマカ成虫の潜み場所



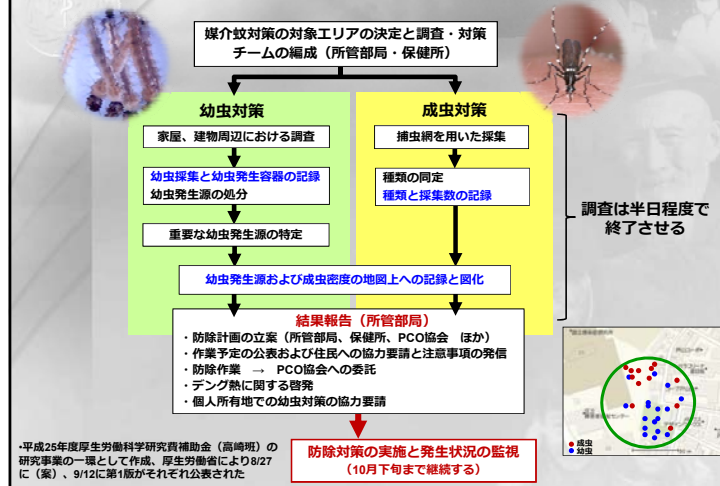
ツツジやアオキ、アジサイのような低木の葉裏や茂みの中



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

国内におけるデング熱媒介蚊対策フローチャート

「デング熱国内感染事例発生時の対応・対策の手引き」から改変



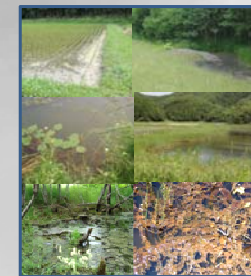
ヒトスジシマカ幼虫の発生源

ヒトスジシマカ・アカイエカの発生源

コガタアカイエカ・ハマダラカの発生源



ヒトスジシマカは小さな水域に発生する



ヒトスジシマカは発生しない環境

今夏も全国規模で必ず展開-幼虫対策- カントリー(缶取り)大作戦



え～！
全国規模？
かなんなー!!



デング熱・ジカ熱が日本国内で発生した場合！

・ヒトスジシマカのいるところに行かない

・ヒトスジシマカに刺されないようにする

身支度の 仕上げに虫よけ ジカ予防

by Miho Kobayashi

・ヒトスジシマカの発生場所をなくす

流行しているところでは、
専門家に成虫対策は任
せましょう!!

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、日焼け止めに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う！

★ピレスロイド系殺虫剤は、蚊取り線香の主成分である！

蚊・調査&対策時の注意！

1. 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！
2. ズボンや、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。
3. トラップを調整したりするためにしゃがむ時に、ズボンの上から太腿やお尻を刺されることがある。
4. トラップを調整したりするために、しゃがむときは灌木や草むらから離れたところで！

