



## 【シンポジウムⅡ】「最近問題となった人と動物の共通感染症」

### 「70年ぶりの再興 ～デング熱国内流行とその対策～」

高崎 智彦 氏

国立感染症研究所 ウイルス第一部 第2室長

○吉田 続きまして2席目でございますけれども、「70年ぶりの再興～デング熱国内流行とその対策～」ということで、国立感染症研究所のウイルス第1部の高崎先生にお願いいたします。では、先生、よろしくお願いいたします。

○高崎 こんにちは。おはようございます。早速ですが、デング熱の話に入りたいと思います。[\[スライド 1\]](#)

70年ぶりの再興、デング熱の国内流行が去年の夏にありまして、代々木公園がいわゆるホットスポットのような場所になったんですけれども、北側には明治神宮があります。少し離れて新宿御苑、それから新宿中央公園があつて、これは新聞の記事からとってきたものなんです。デングウイルスは、皆さんよく御存じの日本脳炎ウイルス、それから黄熱ウイルスというたぐい、これらの仲間であります。フラビウイルス科フラビウイルス属になりまして、デング1型から4型という、血清学的に区別ができるという分類があります。[\[スライド 2\]](#)

例えば、日本脳炎は単一血清型と考えてもらっていいんですけども、そういう血清型の分類はないということで、そこそこ離れていると。構造領域で遺伝子解析しますと、大体6割から7割ぐらいの離れぐあいがあります。しかし、同じ病態であるデング熱、あるいはデング出血熱を引き起こすというところですね。その媒介蚊は、黄熱ウイルスも媒介できるネッタイシマカと、(日本国内にも生息する)ヒトスジシマ

カという、いわゆるヤブカと呼ばれる蚊であります。それによって媒介されるということになります。

どんな症状なのかといいますと、ほとんどの症例では突然の発熱、多くは38度以上の高熱ですけど、無論37度台の人もいます。それから、急激な血小板減少と白血球減少。発病後、二、三日で急激に血小板数にして10万を切るような、そういう減少をする人が多いと。発病日に減少しているというわけではありません。それで、発疹が出ます。多くは解熱傾向とともに出現します。それから、結構あるのがこういう悪心、嘔吐、下痢というような消化器症状を伴うことがあります。

それから痛みですね。頭痛、目の奥の痛み、筋肉痛、関節痛という、患者さんの訴えとしては、とにかく全身が痛いという訴えをされる方がいます。それから、点状出血などのいわゆる出血傾向を伴うことがあります。それから、黄熱の仲間でもあるからかもしれませんが、肝機能の障害、酵素が上がってきて、そういう障害が出てきます。[\[スライド 3\]](#)

デング熱は決して症候群ではないので、こんなクライテリアがあつて、このクライテリアだったらデング熱ですよという言い方はしません。不顕性感染率は大体50%から80%とガイドラインでは書きましたけども、いろんなスタディによって、下は10%から上は90%ぐらいまでの幅広いものがあります。その中で一番、ウイルス学の教科書である「フィールズ」で



50%、それから、最もたくさんの被験者をやっているのが80%をとったということですね。

デングウイルスの他に、チクングニアウイルス、実はトガウイルス（科）のウイルスもそういう節足動物媒介性のウイルスが多いですけども、一般の方でよく御存じなのは風疹ウイルスですがその仲間ですね（風疹ウイルスは、節足動物により媒介されません）。どちらのウイルスもこの2つ、ヒトスジシマカとネッタイシマカを媒介蚊として使います。これはネッタイシマカの吸血シーンです。これ、ぐっと曲がっていますね。これが皆さんがいつも見ている、いわゆる針と思っているやつですが、実はその中にストローのような、さらに細いものがある、これはさやなんですね。

この蚊、ヒトスジシマカもそうですが非常に敏感な蚊で、ちょっと筋肉がこわばりますとすぐ逃げます。こういうふうによく、満腹になるまで吸うのはそんなになんて簡単なんですかね。これはうちの昆虫医科学部の先生の腕でして、とにかく蚊に対する愛情があるから、これだけ、満腹になるまで吸っているという。かなり満腹になってきます。間もなくこれをスッと抜くと思います。

ということで、本当にちょん刺しというか、ちょっと唾液を放り込んだだけで、吸血に至らなくてもサッと逃げて、また別の人を刺すということで、デング熱の患者さんは1匹の感染蚊で二、三人感染しちゃうということも起こり得るということですね。ここのところ、曲がっているものをスッと抜くとともに、さやに納まるということになります。はい、これで納まって、吸血が終わったということになります。[スライド 4]

このヒトスジシマカなんですが、非常に分布域が、戦後すぐアメリカ軍が日本脳炎を非常に恐れて、蚊の調査を一生懸命やりました。そのときは、まだ福島県には入ってなかったんです

けども、1970年代に入って仙台が北限になります。98年にはさらに北に移動して、宮城県ほぼ全域あたりまで来ます。それから、現在では岩手県、秋田県、そういうところが北限になっており、シミュレーションしていきますと、2035年には、青森県のいわゆる平地の部分にはヒトスジシマカが生息するような状況になるだろうと考えられています。

なぜ北に行っているかということ、決して飛んで移動しているわけじゃないんですね。ヒトスジシマカは非常に卵が乾燥に強く、この卵って白くありません。黒い、こういうものですね。そういうものが例えば植木鉢の受け皿、あるいは古タイヤなどが引っ越しとともに移動するとか、車にひっついたままとか、そういうことで北に運ばれて、大体年平均気温が11度を超える気温になってきますと、そこに定着が可能であるということになります。[スライド 5]

デング熱を媒介するヒトスジシマカは、日本の国内では非常に北へ北へと広がっているということです。これは如実に地球温暖化と関係があります。さっき出ましたエボラとデングは片仮名3文字なので、去年は一般の方は間違える人が時々いました。しかし、デング熱は非常に昔からある病気でありまして、戦争中にはやった話は後でしますけれども、これは耳鼻科の木庭（コバ）先生が沖縄県立病院の耳鼻咽喉科の先生だったんですけども、昭和7年の論文、昭和6年の印刷ですけども、デング熱の沖縄における流行に関する「デング熱における耳鼻咽喉科領域の変化」という論文をもう既に出しておられます。[スライド 6]

もっと前、大正5年、「学説と実験」という論文なんですけど、これは患者さんの血液をいろんな動物に接種して、何とか感染が成立しないかという話が出てきます。いろいろやってもなかなか感染しないということで、いい動物モデルがないというのがデング熱の、デングウイル



スの特徴なんですね。

そういう熱心な研究を背景に、1943年、4年前に亡くなられましたけれども、京都帝国大学の堀田進先生が長崎で Dengue 熱患者から Dengue ウイルス 1 型を分離しました。このときの分離ウイルスは、患者さんの名前にちなんで Dengue ウイルス 1 型望月株と名づけられて、世界で最初の Dengue ウイルスの分離株として認められています。堀田先生は、その後、神戸大学医学部の微生物学教室の教授になりました。**[スライド 7]**

モデルの開発、いろいろされています。こんな感じで、いわゆるギニアピッグ、モルモットとかイヌ、ラビット、ウサギ、それから無論マウスですね。それ以外にホワイトラットを使ったり、中にはハトなんか打っていることもあります。ほとんどはその患者さんの血清、あるいは血液を使って実験したんですけども、なかなかうまくいかなかったと。最近でもイヌを使った感染実験を十何年前に、PCR とかもできたのでやっていますけども、結局、感染は成立しないということがわかっています。抗体価は上昇しますがね。**[スライド 8]**

1942 年から 1945 年の Dengue 熱の流行を振り返りますと、1942 年の 8 月に初めて長崎で Dengue 熱の患者さんが確認されました。その当時の流行規模が 5 万人。長崎のことかなと思っていると、大阪、神戸でも患者が確認されて、5,000 人規模の患者が発生しました。これが当時 11 月になるときれにおさまって、翌年の夏になると再び流行が発生します。**[スライド 9]**

1943 年、福岡でも確認されて、1944 年、神戸と大阪で 10 万人規模の患者が発生します。これは恐らく南方戦線の戦況がよくなって、いろんな軍の関係者たちも帰ってきたということがあるのかもしれないし、あとは焼夷弾に備えて防火水槽をたくさんつくりまくったということで、そこがヒトスジシマカのブリー

ディング・サイト（発生母地）になったということで、当時、恐らくかなりのヒトスジシマカがいたと思われます。

1945 年、終戦とともにおさまります。つまり、南方から帰ってくる人がいなくなります。それから、防火水槽が必要なくなりますから壊されます。アメリカ軍が日本脳炎を恐れて DDT とかそういうものでヒトスジシマカそのものも減っていったということで、きれいにおさまったと。そういう人のファクター、それから蚊のファクター、両方からなくなって行って流行がおさまったというのが当時の流行状況ですね。

実際、日本では今のところヒトスジシマカはいないわけですが、ネッタイシマカが国際空港では時々見つかっています。成田空港では去年まで 3 年続けて夏に、特に東南アジアからの便が多いスポット、88 番スポットとかそういうところで、検疫所はトラップをかけてモニターしているんですけども、ネッタイシマカが日本に飛行機に紛れてやってきて、しかも産卵していることがわかっています。見つけ次第、成田空港のそういう水がたまっているところには幼虫を抑制する薬を入れて、当然、駆除をするわけですが、採集蚊から Dengue ウイルス、チクングニアウイルスの遺伝子も検出していません。**[スライド 10]**

しかし、そういうリスクはやっぱりあって、しかもネッタイシマカは越冬の概念はない蚊ですから、水温が 10 度を切らなければボウフラのままで生き延びることができます。じゃあ、そういう水たまりはないかといいますと、戸外ではないんですね。冬は寒いですから。しかし、駅の地下とかそういうところには存在しますので、そういうところに紛れ込まれると侵入を許すことになるかもしれません。

ネッタイシマカはヤブカのくせに家の中で繁殖するという、ある意味進化した蚊でありまして、家の中だとどんなところで産卵するのか



といいますと、東南アジアだとこういう水がめとかありますよね。それから、冷蔵庫の下の受け皿ですね。それから、お湯とかお茶を飲む機械があるんですけども、ここにたまった水。それから、ラッキーバンブーのたまり水ですね。もっとあれなのは、水洗便所のタンクです。日本でも、手を洗うところにちっちゃな穴があいて、そこからネッタイシマカが入り込んで、その水面の上に産んで、この中にあるんですよ。シンガポールの人に、でも流れるだろうと言ったら、いや全部流れきらないんだ、下のほうにたまっているからそこで生き延びると、そういうことを言っていて、シンガポールの人いわく、これも例えば流行時の個人宅に行って駆除をさせてくれと言うと、なかなか、10軒回ると5~6軒断られるということで対策が難しいと言っていました。【スライド 11】

フラビウイルスの遺伝子の構造はこういう形で、そんなに大きなウイルスではありません。11 キロベースぐらいの小さなウイルスなんですけども、こちらの5ダッシュ末端側に、実はこの構造をつくる遺伝子があります。その真横にノンストラクチャー、非構造たんぱくの1番目というたんぱくがありまして、このたんぱくは蚊の細胞ではそれほどそういう現象は起きないんですが、哺乳類の細胞ですと細胞質の中でふえて、それがそのまま細胞外に放出されると、そういう性質があることがわかってきました。【スライド 12】

それで、この抗原を検出系に使えばいいということで、去年もかなり活躍してくれた検査キットであります。そのエライサ (ELISA: Enzyme Linked immunosorbent assay) というものが実はこの4月に体外診断薬として承認されまして、5月の終わりに保険診療の点数がついたということであります。もっと昔は、このウイルスそのものを検出する抗原 ELISA 系とかが開発されていたんですが、なかなか1型から4型ま

できれいにうまく、感度よくひっかけるというのができなかったということで、今、NS 1 (抗原検出) というのが非常によく使われています。

無論、遺伝子検出は、発熱中は遺伝子を検出することができます。ウイルスは血中に存在すると。熱がある一、二日前から熱が下がり切るまでは、ウイルスは血中にあると思ってもらっていいと思います。その血液を吸った蚊が感染蚊になるということで、熱が下がる少し前から I g M抗体が上がりだして、ウイルスは血中からは消えるということです。ただ、リンパ節とか脾臓にはもう少し、急性期がおさまってもウイルスがいるというのはサルの実験なんかからではわかっています。【スライド 13】

デングの輸入症例は、感染症法の施行後、ずっとほぼ右肩上がりに上がってきていたということなんですけども、例えば 2003 年、SARS がはやった年ですね。それから、2011 年、東日本大震災があった年と、そういうときに海外に行く人が減りますと輸入症例も減るという状況だったんですけども、2010 年から 200 人を超すという状況が続いていまして、去年、国内発生が起こったということですね。【スライド 14】

デング熱の輸入症例、2010 年で見てみますと、これで何が言いたいかというと、7月中旬から9月いっぱいぐらい、非常にたくさんの輸入症例が、つまり海外から帰ってくる人が多いということで、リスクが高いのはそのときです。しかも、ヒトスジシマカの活動は、近畿地方だと恐らく今週ぐらいから8月の来週ぐらいが一番ピークになってくると思います。【スライド 15】

今からどんどん吸血してどんどんふえるということで、けさも大阪市ではかなりの公園で見つかったという報道もありましたけども、これが大体、雌蚊が30日から40日成虫のままで生きています。その間、感染蚊はずっと生きてウイルスを持っています。三、四回吸血して、1回に80個から100個ぐらいの卵を産みますから、



生涯で 300 個ぐらいの卵を産むということで、非常にリスクが高い時期に今から差しかかっていますよということですね。

昔、2008 年の時点ではこういう感じで、輸入症例だけ見ても、まだ余り見つかってない県もあったんですけども、2013 年だとかなりの県がそういう輸入症例を経験していたということで、昨年のケースは厚生労働省が報告、発表したのは 8 月 27 日ですね。我々のところで検査で確認したのは 26 日で、その次の日に、同じ学生グループの 2 人がデング熱だということで報道されると、急遽、東京都は成虫対策の薬をまいたということですが、その後、どんどん蚊からの遺伝子の検出も陽性が出てきて、9 月 4 日に東京都の判断によって代々木公園は A 地区を閉鎖しました。【スライド 16】

その後、対策が進んでかなり患者さんが減っていったわけですけども、黄色の部分が新宿中央公園という別の公園でありまして、薄水色のはちょっとよくわからない、しかし恐らく周りにも少しは感染蚊が移動していたと思います。ヒトスジシマカの飛翔距離は 100 メートルとか、そういう報道はありましたけども、実際には飛ぶ能力はもっとあるんですよ。基本的に 100 メートルぐらい移動すれば、また住み心地がいい場所を見つけることができるということで、1 回の移動距離は 50 から 100 ということです。

#### 【スライド 17】

デング熱国内感染が初めて確認された症例は、熱中症の疑いで救急搬送されました。海外渡航歴のない 18 歳の女子学生で、8 月 20 日に突然の高熱、40.1 度で発症して、頭痛、関節痛、悪心、下痢を伴っており、脱水症の疑いで救急搬送されました。彼女は代々木公園で蚊に刺されたエピソードがあって、下肢を多くの蚊に刺されており、デング熱を疑い、デングウイルス NS 1 抗原/ノクロマト検査を実施したところ、陽性であったと。この主治医さんは 2013 年の

夏、日本からのデング熱輸出症例を知っていましたということで、念のためにやったほうがいいだろうということで検査をしたら陽性だったということですね。【スライド 18】

このウイルス、実はウイルス株、デングウイルス血清型 1 型の遺伝子 1 型に属します。1 例だけ、静岡の症例で少し違うウイルスだろうなと思われるのが去年あったんですけども、ほとんどがこの代々木株は構造部分で遺伝子が一致します。72 年前、堀田先生が分離されたのも実は 1 型に属しますけども、かなり離れたウイルスであるということですね。【スライド 19】

そうすると、ストーリー的には、去年タレントの人もそういう虫、昆虫採集のロケがあって、下肢 33 カ所、上肢も入れたら 40 カ所刺されたという人はやっぱりデング熱になっています。最近、時々（デング熱関連で）テレビに出ていますけども。ストーリーとして考えますと、恐らく最初の患者さんは今ごろの時期に代々木公園に行って、非常に去年の代々木公園の蚊の数は多かったのが、刺された。同じウイルスを吸った多数の蚊が、やはりよく来る人を刺して、どんどんネズミ算式にふえていった。感染した人がさらに別の公園に移動すると、そこでも小さな流行が起こったと考えるのが一番素直かなと思います。【スライド 20-21】

したがって、やはり蚊の密度を減らすということですね。そこをしっかりとしないと、去年のような急峻な患者の発生が、そういう事態が生じるということですね。恐らくこういう形で、明治神宮の中には希少な昆虫がいたりして、ちょっと成虫対策しにくかった場所もあります。成虫対策というのは、人に対してそういうピレスロイド系のお薬が認可されているわけですから毒性はないわけですけども、ほかの昆虫に対しては影響します。セミとかカブトムシとかですね。

そういうことを考えると、幼虫対策の薬、I



GR、Insect Growth Regulator というんですけれども、脱皮を促すやつ、脱皮をさせなくする一種のホルモン剤なんですけれども、そういうので脱皮できない、成長できない状況になって死んでいくという薬です。それを雨水マス、公園、道路にもありますよね。ああいうところにいるのはほとんどボウフラだと考えてもらっていいと思います。IGRだって、例えばセミの幼虫とかカブトムシの幼虫であれば影響はあるわけですが、彼らは土の中にいますので、そういう意味では幼虫対策の薬のほうが非常に選択性が高いというところで、今、一生懸命東京なんかは入れています。代々木公園の蚊の数は極めて、ことしに関しては低いという状況になっています。

ただ、東京の人は、若い人が来てペットボトルとか缶を捨てまくるとまた同じ状況になりますから、それは気をつけたほうがいいですよとは言っていますけれども、代々木公園は非常にいろんなアトラクションが特に夏休みはふえます。そういうこともあって、去年は代々木公園でいろんな催し、ダンスコンクールとかJICA関係の研修会、そういうのもあって、代々木で感染した人が全国19都道府県でデング熱であるということが確認されたということになります。[\[スライド 22\]](#)

デング熱に関する流行についての論文はこれだけあります。それで、2014年のデング熱国内流行のまとめをしますと、原因ウイルスはデングウイルス1型遺伝子1型であったと。NS1抗原検出キットは非常に有用であって、ことしはとりあえずシーズン前に1つのキットは認可まで持っていけると。2013年、ドイツ人のデング熱患者情報は非常に有用で、海外からのこういう情報、これは素直に信じたほうが感染症対策にとっては非常にいいだろうと思います。[\[スライド 23-24\]](#)

ドイツ人のそのものを見ますと、2013年ドイ

ツも非常に、日本が流行地ではないというのはわかっていますから、慎重で、ProMedに出す前に、わざわざ我々のところにメールを、ロバート・コッホ研究所のドクター・スタークが送ってきてくれて、間もなく出すけど、これは多分デング熱で間違いなくて、恐らく日本で感染したんだろうという情報提供のメールであります。それで、その人の旅程と症状を聞くと、丁寧に送ってきてくれました。それをまとめますと、ドイツ帰国後3日目に発病しているということで、2日、2.8日という実験結果もあるんですけども、それを考えても唯一、可能性としてはフランクフルト（空港）でうつっただろうと。デング熱診断の結果、デング熱であると、しかも2型感染であるということも確定しました。[\[スライド 25~29\]](#)

我々も確認のために血清を送ってもらって検査も実施してしまして、2型（感染）です。往復とも、成田ーフランクフルトの直行便です。機材は成田ーフランクフルト間以外はニューヨークーサンフランシスコ便として用いることがあって、たまにドバイに使用することがあるということで、恐らく機中に（デングウイルスに）感染したネッタイシマカが紛れ込んで刺されたとは考えにくいということですね。

多くのデング熱患者には、蚊に刺された記憶がありません。去年の東京のイメージがあるから、蚊に刺された記憶のある人が前提とっておられる方がいるかもしれないんですけども、海外の輸入症例などを見ますと記憶がないことがあります。さっきも言いましたように、サッと唾液を入れた瞬間にもう逃げちゃうと、案外記憶がないことがあります。

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ないといけないということになりまして、日本国内では患者が確認されていないが、夏季にはどんどん来るので、そういう小規模の流行が見過ごされる



可能性はありますよということを我々は言って、ガイドラインとかマニュアルをつくり出していたのが昨年夏前の状況です。

ざっと旅程だけまとめますと、直行便でやってきて上田、それから笛吹でワイナリーに行つてブドウ狩りをします。広島、東京、京都というふうに2週間近く、欧米人に人気の町屋の旅館が京都の西本願寺と東本願寺の間にありまして、僕も泊ってみようかなと思ったんですが、結構高いのでやめましたけども。それで、9月3日に発熱したということから、これは素直に日本で感染したんだと考えるのが正しい症例だったと思います。

こんなふうに、人気のスポットらしい京都の伏見稲荷の、鳥居がダーッと並んでいるところ、それから広島の海の中に鳥居が立っているところですね。それから、明治神宮で結婚式に行くわすと、すごくラッキーだったとかいう感じで写真を撮るといふ人がふえています。無論、山梨のワイナリーも人気があるみたいですね。

#### [スライド 30]

ということで、ヒトスジシマカは決してばかにできない媒介蚊だということがわかったわけですけども、台湾でも実は去年、8月に急増します。台湾に行つてちょっと話していると、実はウイルスの遺伝子が変わったとかそんなんじゃないに、土中のパイプラインが爆発して、この部分は避難区域に指定された。そうすると、避難のためにテントとかを張つて野外生活をする人が出てきて、ヒトスジシマカにどうも刺された。ネツタイシマカもいるんですけども、後で調査するとヒトスジの卵のほうが多いということで、急激にふえたんだということです。[スライド 31]

台湾も去年は1万5,765人の Dengue 熱の患者さんと、139人の Dengue 出血熱、別々に報告させているので、あります。そのうち20人が亡くなっていますけども、この中に子供さんはい

ません。基本的にやっぱり全年齢、台湾とか日本も去年もそうですけども、流行中は子供の病気なんですけども、台湾とか台北、そういうところに行つても大人もかかるということになりますと、やっぱり何か基礎疾患を持っている成人のほうがリスクが高いということですね。

ハワイの Dengue 熱の流行は、実は2001年から2002年にかけて起こっています。ここでも122人の患者が出たんですけども、ハワイは本当に観光の島というか州ですので、こういうオフィサーがずっと島を一周しながら、観光客には虫よけ剤をパンフレットと一緒に渡して、塗ってくださいと、そういうことをやります。このとき幸運だったのは、テロが起こった後だったので海外から来る人がちょっと減っているという状況で、積極的な蚊の対策、幼虫対策、成虫対策、そういうことが相まって、ワンシーズンで終わったということになります。[スライド 32]

最後に、Dengue のワクチンも開発されています。ざっと見てもらいますと、一番進んでいるのは黄熱ワクチンをベースにしたキメラワクチンですね。3相を終了しているんですけども、これが Dengue のキメラワクチン、3相に入っています。しかし6割という効果で、日本脳炎ワクチンとか黄熱ワクチンはほとんど9割を超えますから、そこからすると非常に物足りない防御率です。[スライド 33・345]

しかも、1、2、3、4を見ますと、2に対して効果はさらに下がるということで、実は使ったウイルスはタイ株、タイ株、インドネシア株の遺伝子を組みんでどうしたかということ、黄熱ワクチン株のプレミアムイーという構造部分を1、2、3、4で置きかえたということになるんです。それを、実は一種の生ワクのような形なんですけども、1、2、3、4をカクテルにして接種して、防御効果を見たんですけども、中和抗体は上がるんです。中和抗体は上がるんで



すけども、2に対しては実際には余り防御しませんでした。私のスペキュレーションですけども、恐らく2に対する中和抗体はこれぐらいしかないんですけども、1、3、4がある程度、中和でも酵素反応を示していますので、どうも底上げしていて、それが効いてないんじゃないかと、一つの仮説なんですけども考えます。[スライド 35~38]

なぜそういうことが起こるかという、実は去年かかった1型の抗体が、2型、3型、4型でもひつつくのはひつつくと。その中にも中和して、防御的に働く抗体もあるんですけども、全くひつつくだけで何もしない複合体、これは感染性が残ったまま、いわゆる抗体のレセプターを介して感染が成立するという別のルートができるということで、特にマクロファージ、モノサイトですね。そういうところで増殖がしやすくなって重傷化するのではないかということです。[スライド 39]

デングは1、2、3、4という、そこそこ近いけどそこそこ離れた、そういうウイルスが同じ病態を起こしてるということで、非常にワクチンの開発が難しいと思われま。ウイルスレセプターを持ってるルートプラス、そういう抗体のレセプターを介するルートができるということですね。[スライド 40]

24時間で飛ぶ飛行機の軌跡はこれぐらいです。今、なかなか不顕性感染のあるものを検疫の段階だけで抑え切るのは難しいということでワクチンがまだ実用化されていない状況で、しかも海外から来る人は本当に多いですね。しかもビザの条件が緩和されて、東南アジアから来る方も多いという状況ですと、あと残された方法はヒトスジシマカを減らすことしかありません。今の時期、卵を産む場所を減らすことは、行政もそうですけども、一般の方も、あるいは自治会レベルとか町内会レベルでもできることですので、ぜひ御協力いただければ

と思います。御清聴どうもありがとうございました。[スライド 41・42]

○吉田 高崎先生、どうもありがとうございました。非常に詳しくお話いただきました。会場のほうから、どなたか御質問があれば、どうぞ。

○質問者 先生、どうもありがとうございました。北海道大学の荻和と申します。先生のところで開発されましたNS1の抗原検出系のエライザ(※承認されたのは別のキット)は、4つのタイプのカクテルなんですか。それとも、ある1つの型で全部4つを検出できるのでしょうか。

○高崎 抗体自身はアメリカ人がつくったんですが、要するにクロスで認識する抗体だと。

○質問者 じゃあ、クロスリアクティブで大丈夫ということ。

○高崎 ええ。ですから、型別はちょっとわからないということですね。

○質問者 わかりました。Viremia(ウイルス血症)よりもかなり長くNS1抗原が検出できるということで、やっぱり、これはウイルスができた後でも、まだ抗原としては体の中でつくられているということなんですか。

○高崎 恐らくリンパ節とか脾臓とかにはまだしばらく、粒子にならないかもしれないんですけども、あるいはディフェクティブな粒子(形成)なんだけども、たんぱくとしてはつくられて血中に流れ込んでくると思えばいいと思います。

○質問者 はい、ありがとうございました。

○吉田 ほかの御質問ございましたら、どうぞ。

○質問者 ありがとうございました。非常に興味深く聞かせていただきました。山口大学の前田と申します。2013年のドイツからの報告は、僕も先生からお話を伺ったときにすごい感動というか、注意しなきゃいけないかなと思ったんですけど、実際、恐らくそのような例があったということは、日本で小規模な流行がポツポツ起こっていたであろうという理解だと思んですけど、今回は昨年大流行があった





ので、皆さん意識はかなり高まったと思うんですけど、今後そういうような小規模の流行を検出する必要があるのかどうかも含めてなんですけど、そういうのを今後ちゃんと診断していくにはどのようなことを考えていけばいいんでしょうか。

- 高崎 やっぱ台湾なんか早く見つけて、患者さんを見つけた時点で、台北なんかはヒトスジシマカしかいないので、グーグルアースでこことここと怪しいというところに行ったら成虫の調査をして、たくさんいるところは成虫対策の薬をまきます。それで、大体二、三十人規模で抑え込んでいるというのが現状です。こういうのはヒトスジシマカにアダプトするとかそういう可能性も考えておかないといけませんから、早く見つけて抑え込むということは非常に重要だと思います。実際には、検査キットもことしからは使えるということを考えますと、見つけてなかった小さな二、三十人規模の流行を逆に見つけることも可能性としてはあると思います。東京の話だと思わずに、近畿地方から全国、青森とか北海道は

一応除いていいのかなと思いますけども、注意は必要かなと思います。

- 吉田 ほかにございませんか。先生、ことしも流行するんでしょうか。

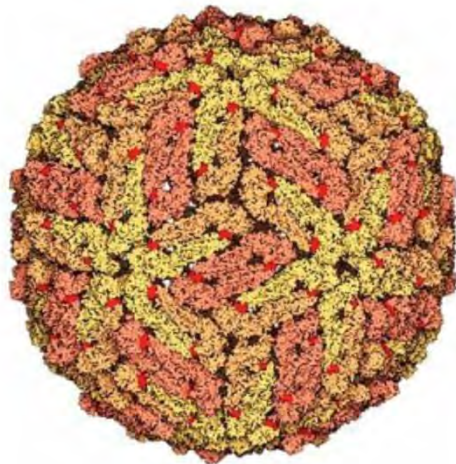
- 高崎 それは何とも言えない、予測はしないことにしていますけども、可能性はゼロではないわけですので、もしどこかで流行が見つかったとなったら、その地域の近くでは積極的に刺されないようにする必要があります。虫よけ剤を使ってもらうのが、この暑さの中では一番いいかなと思います。

- 吉田 ありがとうございます。それでは時間になりましたので、これで終わりたいと思います。高崎先生、どうもありがとうございました。

それでは、10分間休憩をいたします。11時30分からまた再開いたしますので、よろしくお願いいたします。



# 70年ぶりの再興 ～デング熱国内流行とその対策～



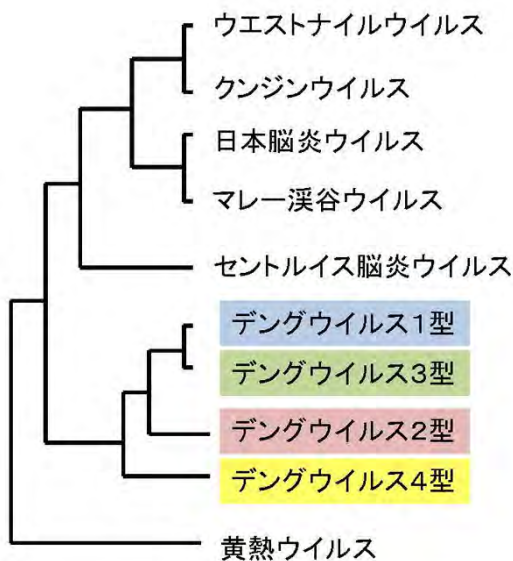
平成27年7月20日  
国立感染症研究所 高崎智彦 1

スライド1

## デングウイルス遺伝子配列に基づく系統樹



### フラビウイルス



### 主媒介蚊

*Aedes aegypti* ネットアイシマカ



*Aedes albopictus* ヒトスジシマカ



Mosquito images: Department of Medical Entomology,  
National Institute of Infectious Diseases, Japan

スライド2



## 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・突然の発熱(多くは38℃以上の高熱)</li> <li>・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～</li> </ul>
よく認められる所見	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 発疹(多くは解熱傾向とともに出現する)</li> <li>2. 悪心、嘔吐、下痢</li> <li>3. 痛み(頭痛、目の奥の痛み、筋肉痛、関節痛)</li> <li>4. 点状出血などの出血傾向</li> <li>5. 肝機能低下</li> </ol>

スライド3

## デングウイルス、チクングニアウイルスの媒介蚊を使う！



↑ネッタイシマカの吸血シーン  
*Aedes aegypti*; the blood-sucking

*Aedes albopictus*



及血中のヒトスジシマカ

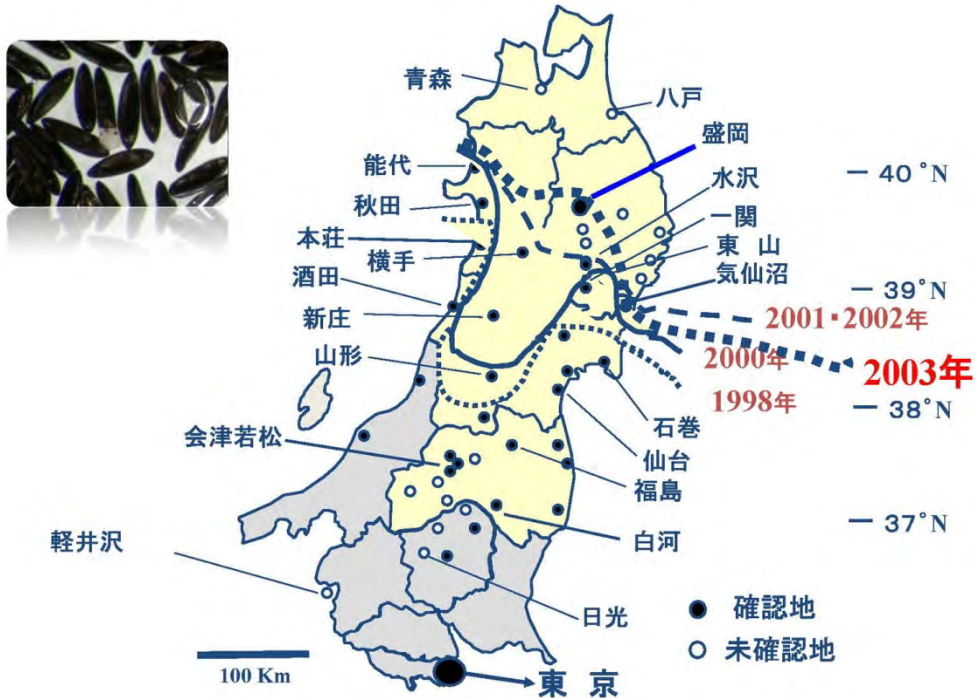
*Aedes aegypti*



スライド4



# 東北地方におけるヒトスジシマカの分布北限の移動



スライド5

**沖縄県では1931年にも  
デング熱流行があった。**



耳鼻咽喉科 第五巻 第一號 昭和七年一月一日發行(昭和六年十二月二十三日印刷)

「デング」熱に於ける耳鼻咽喉科的領域の變化(續前)

沖繩縣立病院耳鼻咽喉科  
醫學士 木庭 密 樹

Die Komplikation bei Denguefieber auf dem otolaryngologischen Gebiete. (Mit 2 Abb.)  
Von Dr. Mitsuki Kono.  
(Aus der Otolaryngologischen Abteilung des Provinzialkrankenhauses zu Okinawa.)

Nach otolaryngologischen Untersuchungen an 51 Fällen von Denguefieber kam Verf. zur folgenden Resultate:

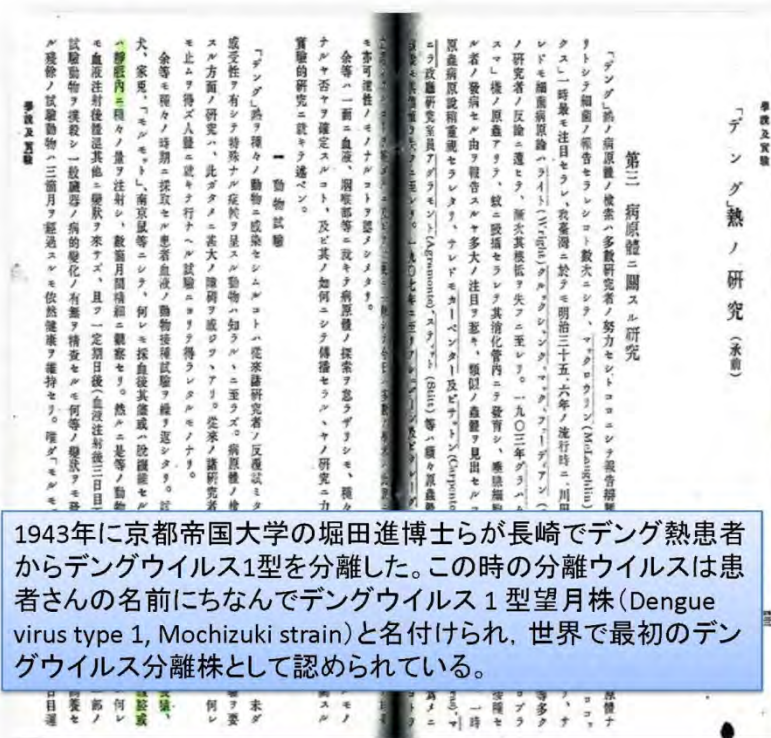
1) Denguefieber ist in Okinawa seit 1871 (1872) in Okinawa durch eine kleine Epidemie von Denguefieber verbreitet worden. In dem Jahre 1931 (1932) wurde eine große Epidemie von Denguefieber beobachtet. In dem Jahre 1931 (1932) wurde eine große Epidemie von Denguefieber beobachtet. In dem Jahre 1931 (1932) wurde eine große Epidemie von Denguefieber beobachtet.

論議 木庭密樹「デング」熱に於ける耳鼻咽喉科的領域の變化  
頁數 第五巻 第一號 (一)

スライド6



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！



1943年に京都帝国大学の堀田進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。

スライド7

### デング熱動物モデルの開発(患者血清を接種)

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, Rabitt	ditto	?	?	
Nicolle	1919	Guinea-pigs	ditto	—		
Chandler Rice	1923	Guinea-pigs Whight rats	ditto	Temperature, symptoms. Morbid tissue	—	
Holt	1923	Guinea-pigs, Rabitt	ditto	Clinical manifestation	—	
Armstrong	1923	Guinea-pigs, Rabbits, White rats	ditto	Clinical manifestation	—	

スライド8



## 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	<b>100,000</b>	100	200
1945	Unknown	3,000	No epidemic	Unknown
1946	No epidemic	No epidemic	No epidemic	No epidemic

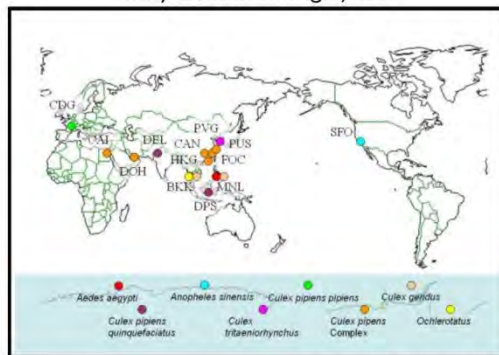
Susumu Hotta. Dengue epidemics in Japan, 1942-1945. J. Trop. Med. Hygiene. 56: 83. 1953.

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！

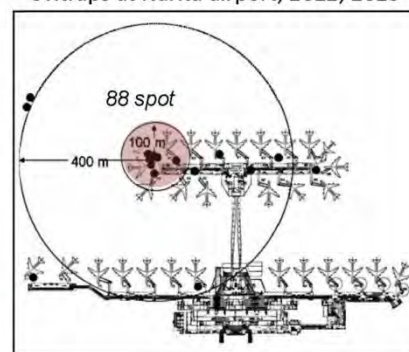
スライド9

## 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



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



Sukehiro et al, JIID 2013

- 毎夏、ネッタイ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。
- 入国ゲート前での熱発者サーベイランスの強化。

スライド10



## 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！

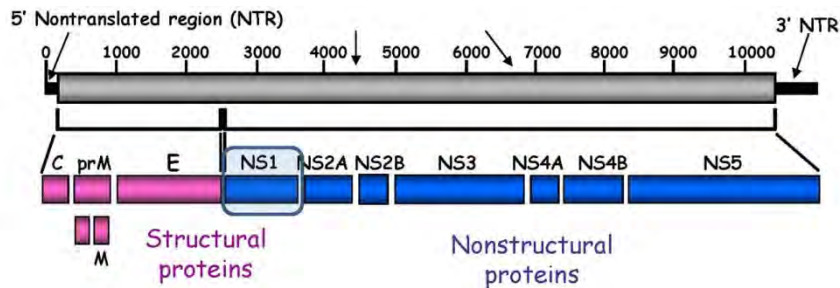


スライド11

## フラビウイルスの遺伝子構造



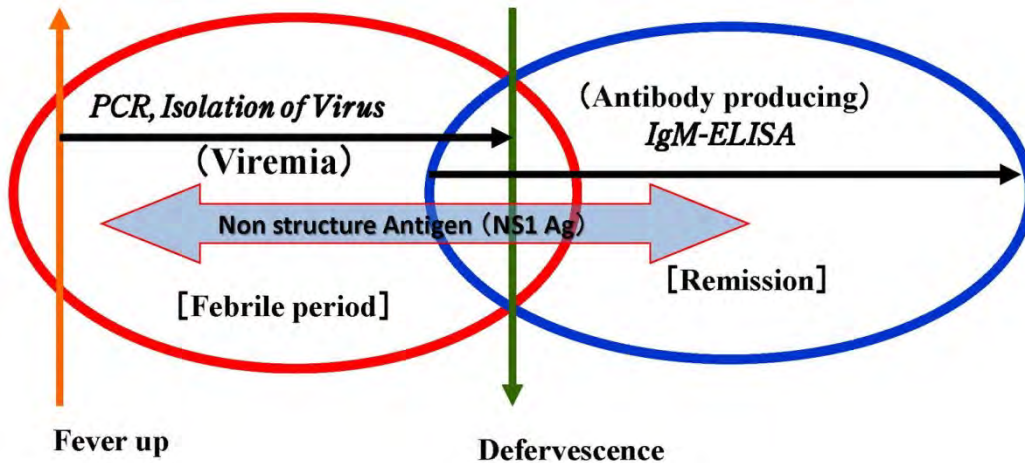
- ・ +鎖の一本のRNA(11kb ntの長さ)
- ・ 3つの構造領域と7非構造領域で構成



スライド12

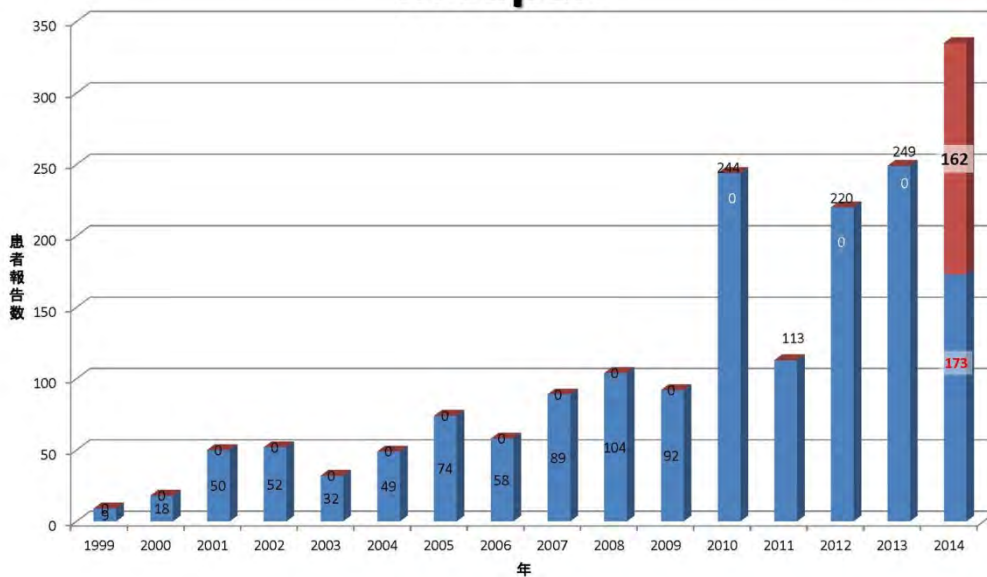


## 病態とウイルス、抗原、抗体の関係



スライド13

## Dengue cases (reported) 1999~2014 in Japan



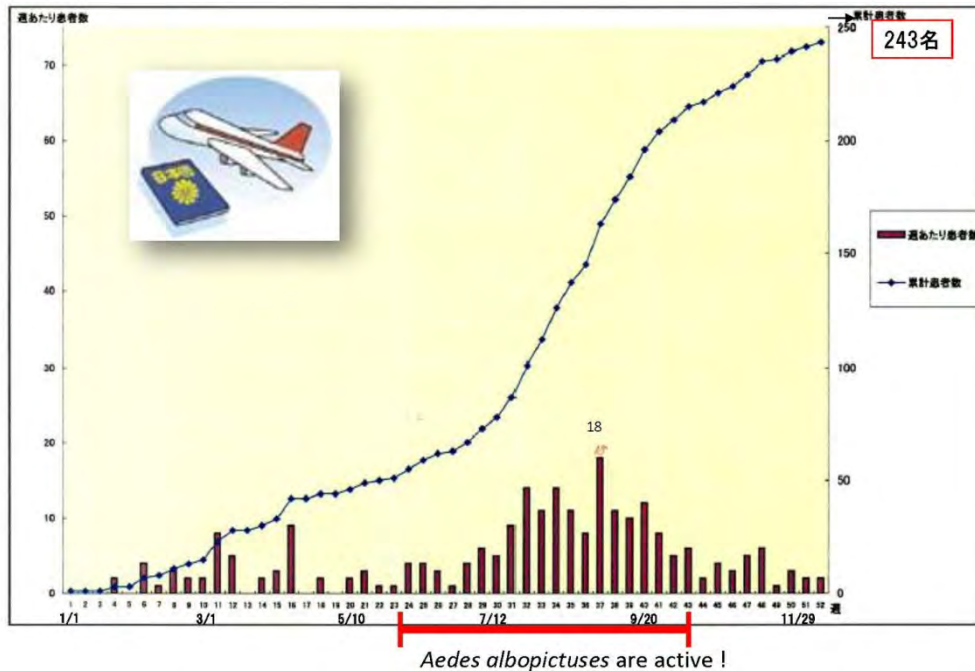
162 autochthonous dengue cases were reported in Japan, 2014.

スライド14



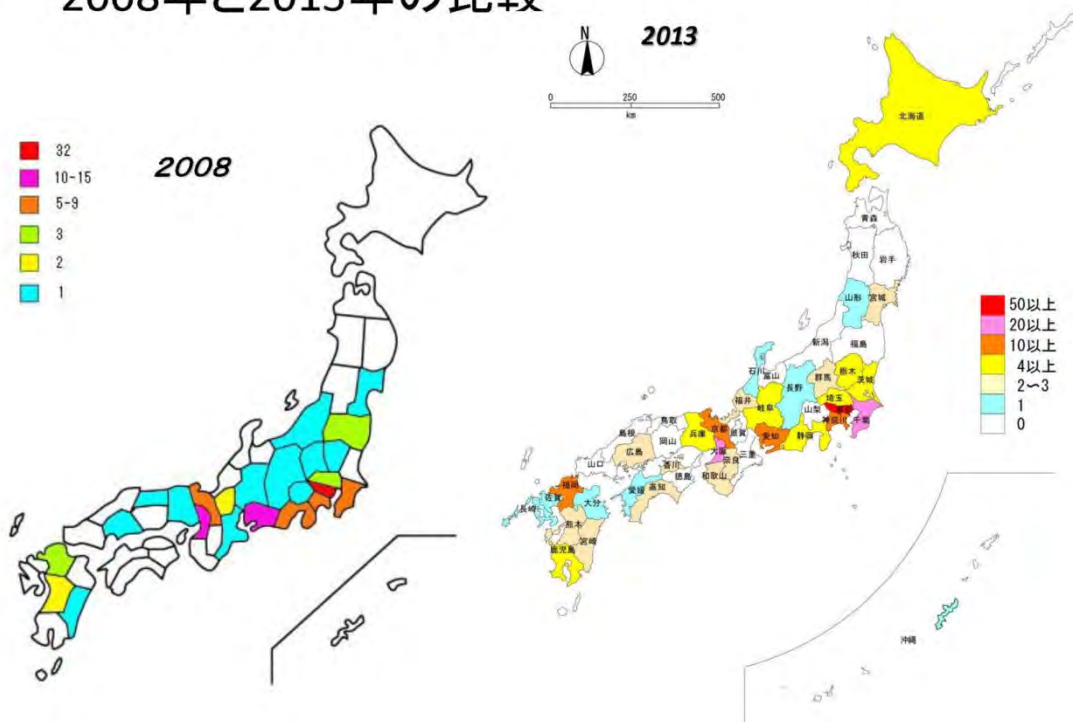


## デング熱輸入症例報告数(週単位) 2010年



スライド15

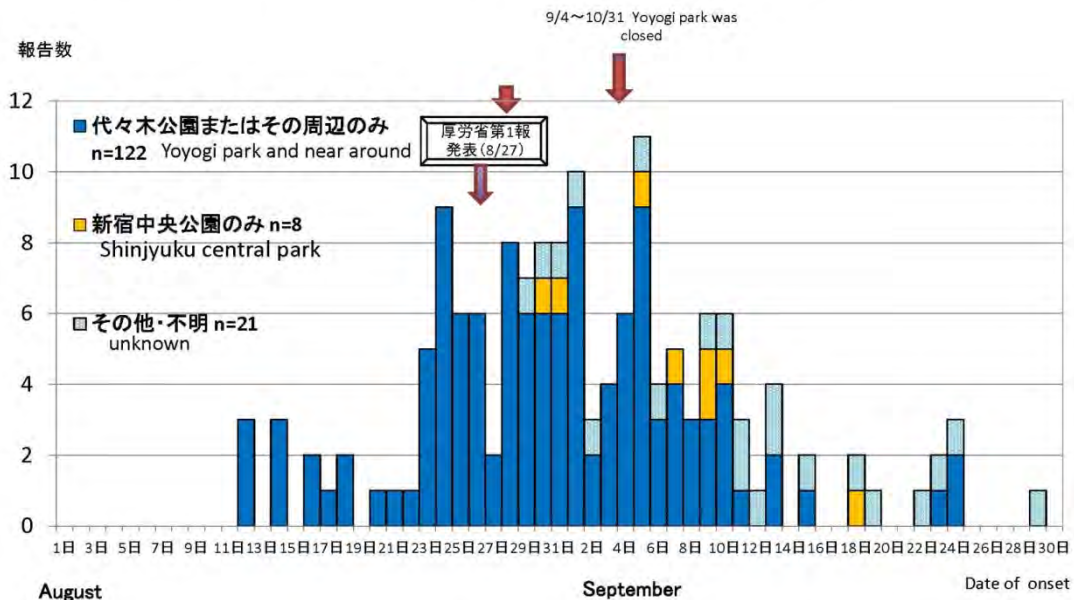
## デング熱輸入症例都道府県別報告数: 2008年と2013年の比較



スライド16



## 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。】

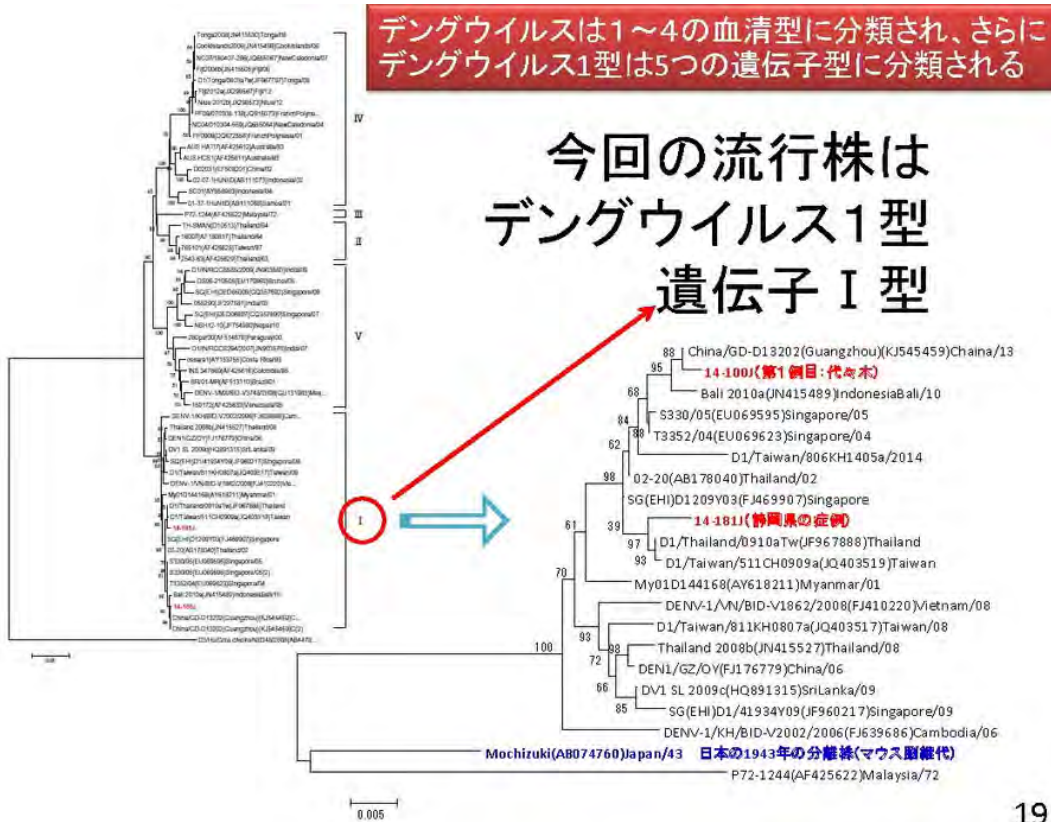
スライド17

## 熱中症の疑いで救急搬送された！

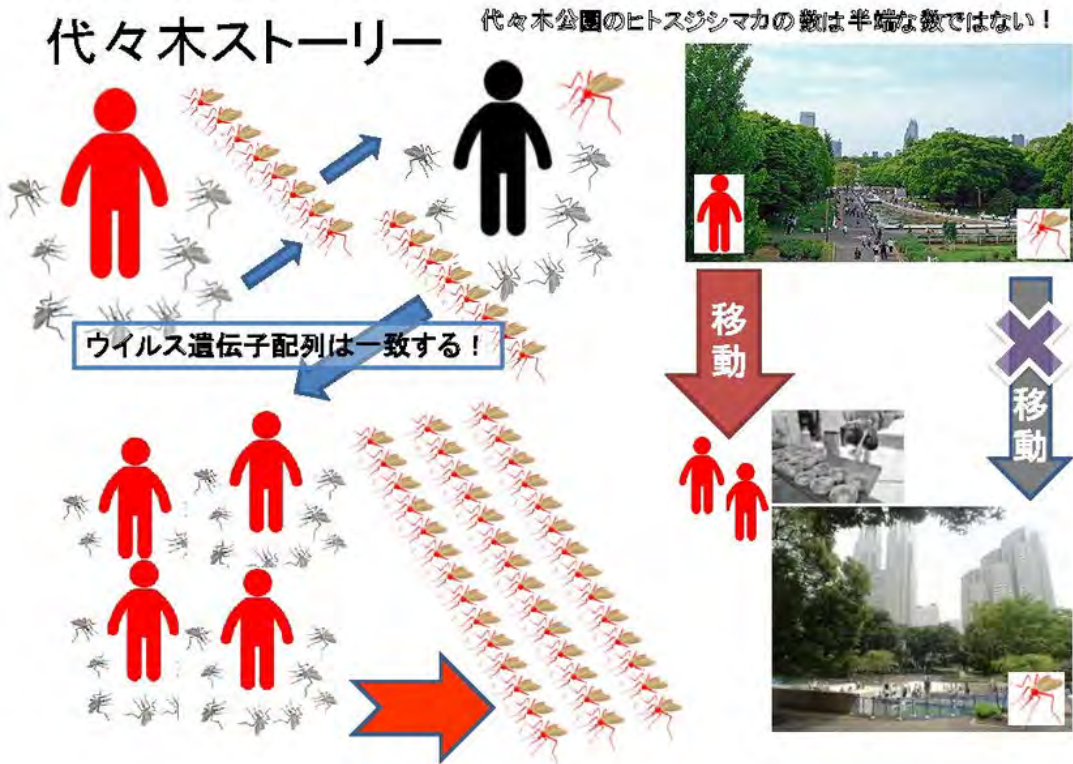
デング熱国内感染が初めて確認された症例は、海外渡航歴のない18歳の女子学生で、8月20日に突然の高熱(40.1°C)で発症し、頭痛、関節痛、悪心、下痢を伴っており、脱水症の疑いで救急搬送された。彼女は代々木公園で蚊に刺されたエピソードがあった。下肢を多くの蚊に刺されており、デング熱を疑いデングウイルスNS1抗原イムノクロマト検査を実施した。

主治医は2013年夏、日本からのデング熱輸出症例を知っていた。

スライド18



スライド19



スライド20



## 代々木公園と新宿中央公園



スライド21

## デング熱の国内感染症例の 居住地別状況 (n=162)



スライド22



## 2014年夏のデング熱流行に関する論文

- Ongoing local transmission of dengue in Japan, August to September 2014. WPSAR Vol 5, No 4, 2014 | doi: 10.5365/wpsar.2014.5.3.007.  
[www.wpro.who.int/wpsar](http://www.wpro.who.int/wpsar)
- 13-Nov-2014 Dear Dr. Kutsuna: We are pleased to inform you that your manuscript "**Dengue fever, Tokyo, 2014**" has been accepted for rapid publication online ahead of print in Emerging Infectious Diseases.

スライド23

## 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.

24

スライド24



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: Greutelaers, Benedikt [mailto:GreutelaersB@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 Greutelaers

情報提供のメール

スライド25

## 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. Fuefuki, Yamanashi prefecture**
- 24.-25. Hiroshima**
- 25.-28. Kyoto**
- 28.-31. Tokyo**

症例、旅程

スライド26



## 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！

スライド27

## 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。

スライド28



## 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*	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	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)

スライド29

ドイツ人女性の旅行先はどこも海外からの旅行客に人気の観光地であった!



スライド30





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

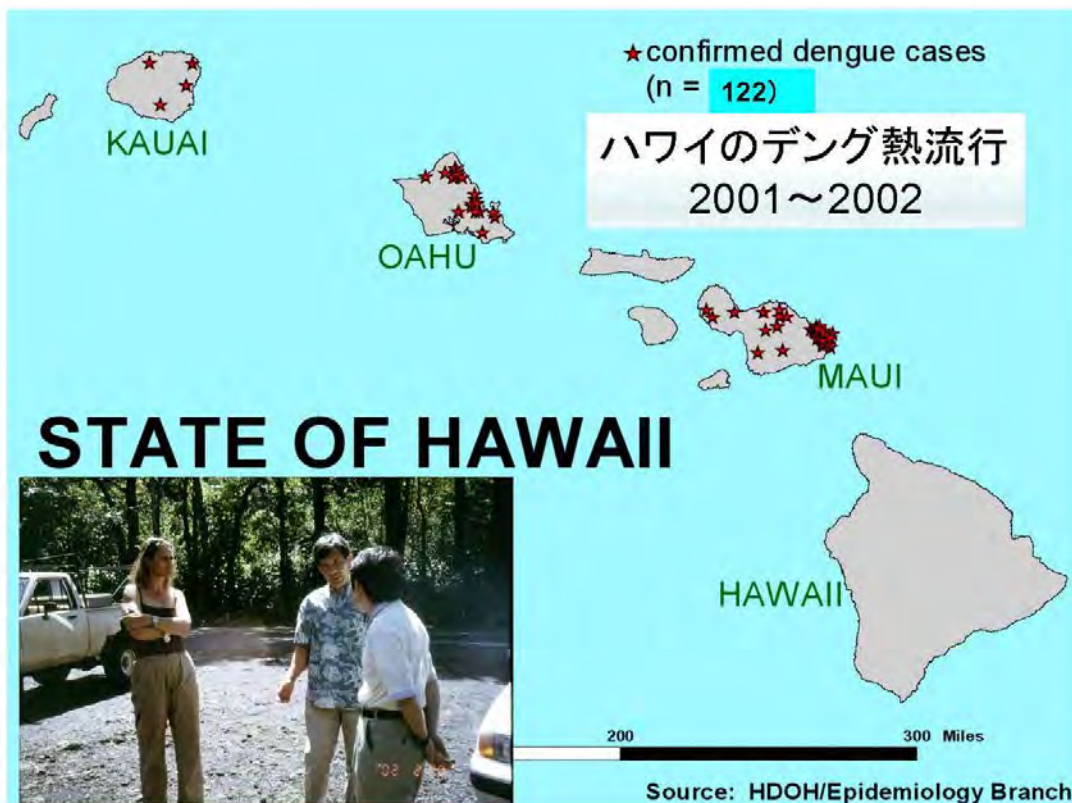
多くの住民が野外生活を強いられた。その後、デング熱流行が拡大した！



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



スライド31



スライド32



## 世界のデングワクチン開発状況 Dengue vaccine candidates in the world

スライド33

### 開発中のデングワクチン

タイプ	名称	開発者	臨床試験	効力
弱毒キメラ	CYD-TDV	サノフィー・パスツール	3相終了	56.5%(アジア) 60.8%(中南米)
	DENVax	米国疾病予防管理センター 武田薬品(インビラジェン)	2相	- <sup>a</sup>
	TetraVax-DV	米国アレルギー感染症研究所 アメリカ国立衛生研究所	2相	- <sup>a</sup>
不活化	TDENV-PIV	ウォルター・リード陸軍研究所 グラクソ・スミスクライン	1相	- <sup>a</sup>
DNA	TVDV	米国海軍医学研究センター バイカル	1相	- <sup>a</sup>
サブユニット	DEN-V180	メルク(ハワイバイオテック)	1相	- <sup>a</sup>

効力が算出できるような試験はまだ実施されていない。

スライド34



## CYD-TDV\_Sanofi Pasteur 黄熱ワクチンをベースにしたキメラワクチン

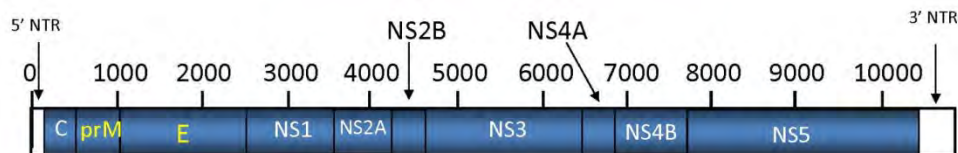
- DENV1: PUO-359/TPV-1140 (Thai)
- DENV2: PUO218 (Thai)
- DENV3: PaH881/88 (Thai)
- DENV4: 1228(TPV-980) (Indonesia)

Arunee S. et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD-TD vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. The Lancet. September 11, 2012.

スライド35

### Construction of CYD-TDY; Sanofi Pasteur Exchange with prM/E genes of wt DEN 1-4

#### CYD-TDYの構造図

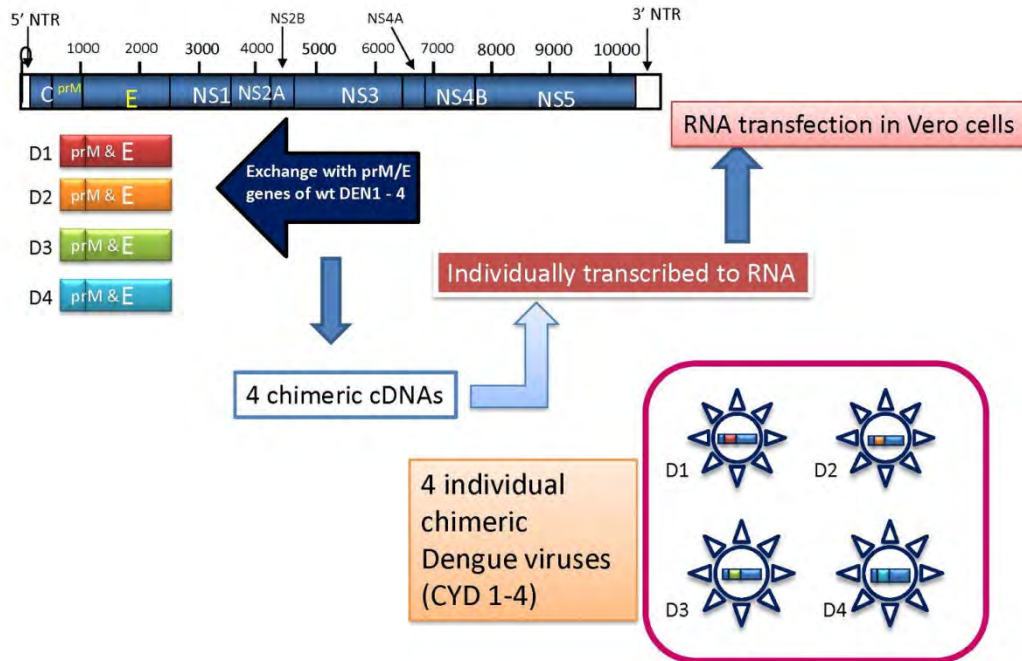


- |    |  |                                    |
|----|--|------------------------------------|
| D1 |  | • DENV1: PUO-359/TPV-1140 (Thai)   |
| D2 |  | • DENV2: PUO218 (Thai)             |
| D3 |  | • DENV3: PaH881/88 (Thai)          |
| D4 |  | • DENV4: 1228(TPV-980) (Indonesia) |

スライド36



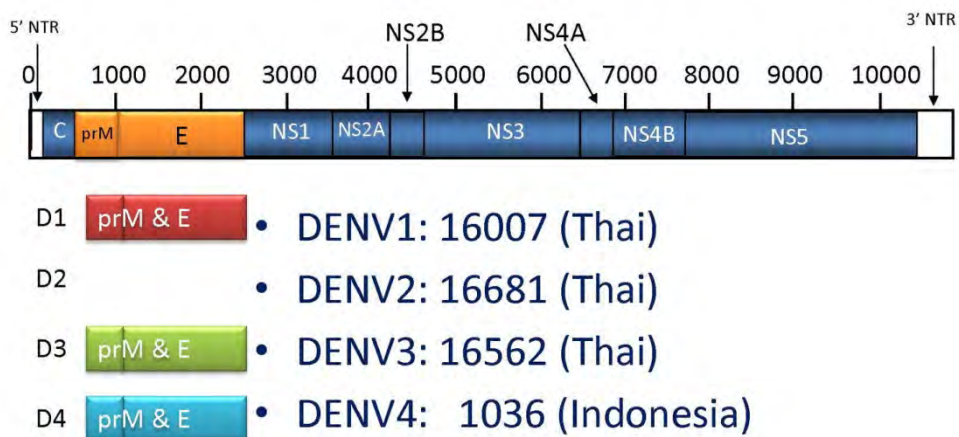
## CYD-TDY接種のコンセプト; Sanofi Pasteur



スライド37

## Construction of C-D2-PKD-53 Exchange with prM/E genes of wt DEN 1,3 & 4

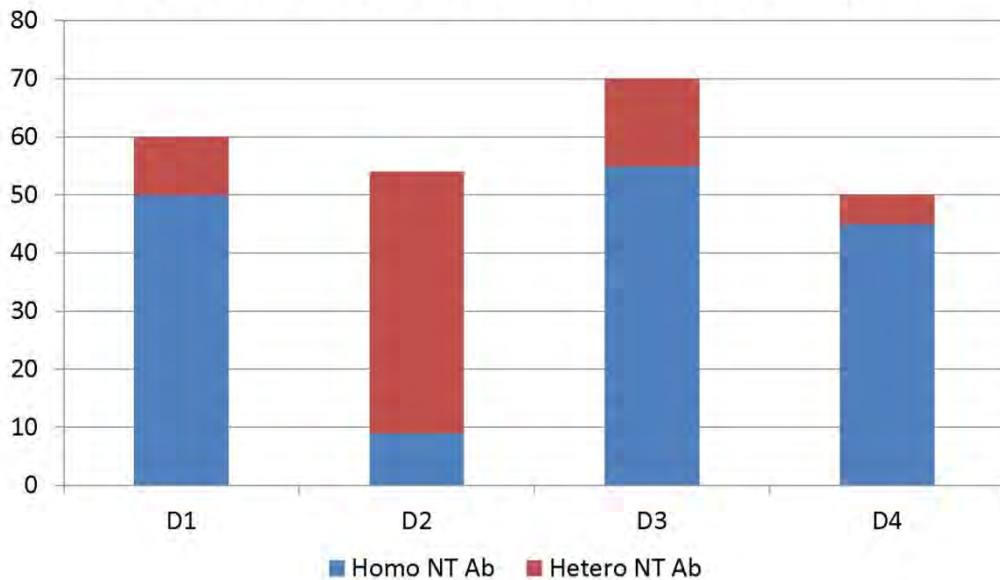
### デングーデングキメラワクチンのコンセプト



スライド38



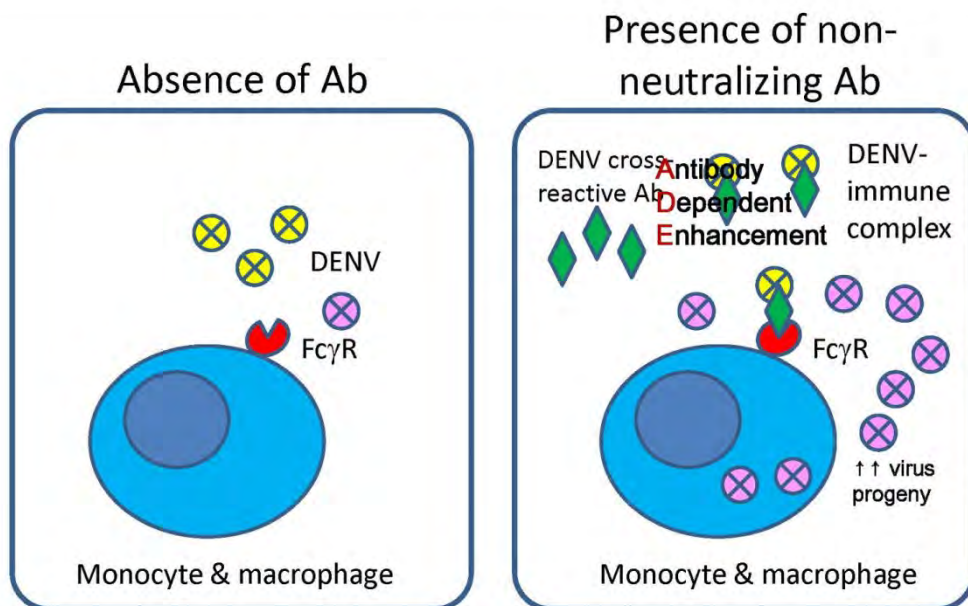
Is NT Ab against D2 protective ?  
In the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine.



Not real data, speculated by Takasaki

スライド39

Antibody-dependent enhancement (ADE)  
in FcγR-positive cells



スライド40



## 24時間あたりの飛行軌跡



© 2009 - Global Logistics Corporation

24 Hour Global Air Traffic Simulation  
<http://radar.zhaw.ch/resources/airtraffic.wmv>  
© Zurich University of Applied Sciences



スライド41

## 謝辞と共同研究者

- Eri Nakayama, Akira Kotaki, Shigeru Tajima, Takumi Tomikawa, Meng Ling Moi, Makiko Ikeda, Kazumi Yagasaki, Kenichi Shibasaki, Yuka Saito, Masayuki Saijo, Tamano Matui, Yuzo Arima, Tomoe Shimada, Kazunori Oishi, Ichiro Kurane (NIID)

さいたま市立  
ター、東京医  
をお送りした

治而不忘乱  
*Be prepared!*

スライド42

