

蚊媒介感染症（節足動物媒介感染症）の最新の 状況について

2024年11月15日(金)

国立感染症研究所ウイルス第1部第2室

イム チャンガン
林 昌 宏

主なアルボウイルス研究の経緯

年	事象
1900年	黄熱ウイルスが <i>A. aegypti</i> によって媒介されることが証明される
1927年	黄熱ウイルスAsibi株が西アフリカで分離
1933年	セントルイス脳炎ウイルスがマウス脳内接種により分離
1935年	日本脳炎ウイルス中山株が6歳男児脳脊髄液より分離
1936年	Asibi株による17D黄熱ワクチンの開発
1937年	ウエストナイルウイルスがウガンダで分離
1938年	ダニ媒介脳炎ウイルス(RSSEV)がロシアで分離
1943年	デングウイルス望月株が長崎県の患者血液より分離
1947年	ジカウイルスがウガンダで分離
1952年	スpondweniウイルスがナイジェリアで分離
1954年	中山株によるマウス脳由来不活化日本脳炎ワクチン導入
1955年	オロプーシェ熱がトリニダード・トバゴで発生
1959年	ウスツウイルスが南アフリカのイエカ蚊より分離

感染症法に掲載されているフラビウイルスとトガウイルスに起因する疾患

➤ フラビウイルス

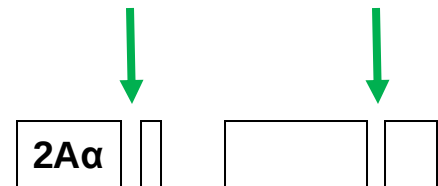
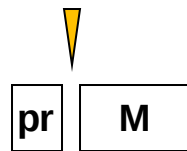
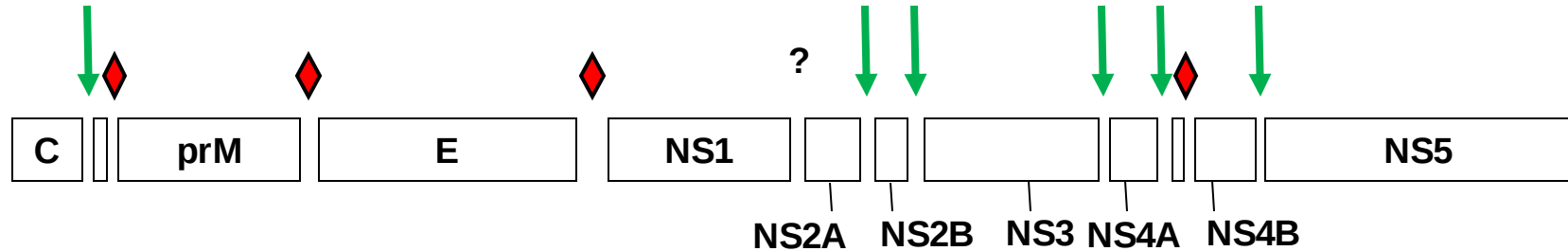
- 黄熱(四類)
- 日本脳炎(四類)
- ウエストナイル熱(四類)
- デング熱(四類)
- ジカ熱(四類)
- ダニ媒介脳炎(四類)
- オムスク出血熱(四類)
- キヤサヌル森林病(四類)

➤ トガウイルス

- 東部馬脳炎(四類)
- 西部馬脳炎(四類)
- ベネズエラ馬脳炎(四類)
- チクングニア熱(四類)

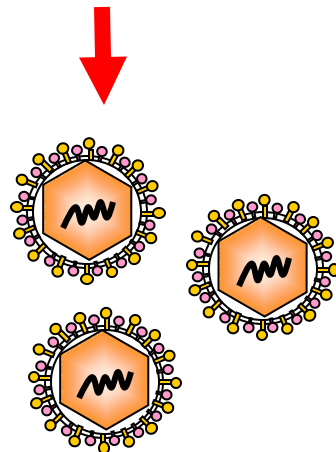
デングウイルス

オルソフラビウイルスRNAの転写機構



Cleaved NS3

非構造蛋白質の翻訳とプロセッシング



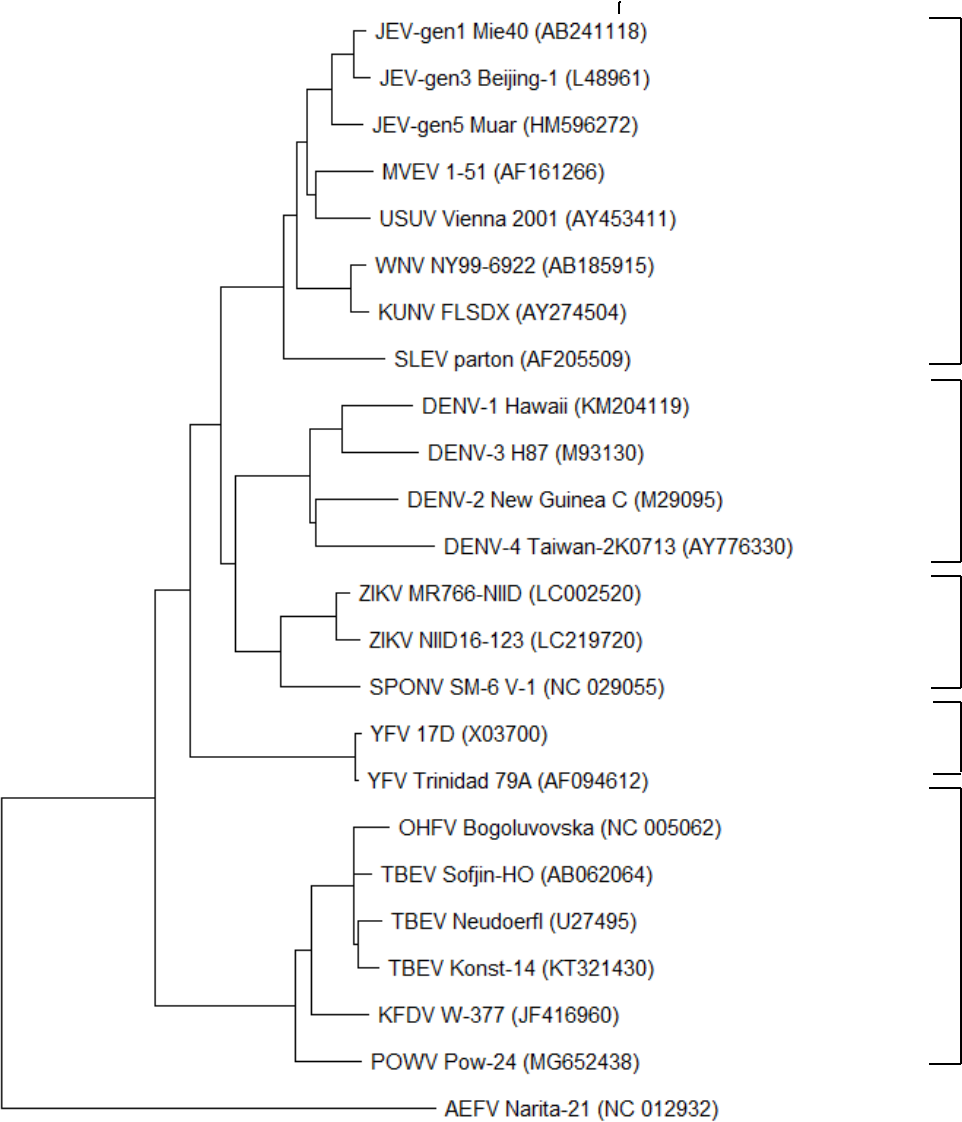
構造蛋白質の翻訳とウイルス粒子の形成

- ↓ : セリンプロテアーゼ
- ◆ : シグナルペプチダーゼ
- ▽ : フリンあるいはフリン様酵素

NS5蛋白質コード領域遺伝子配列にもとづく主なオルソフラビウイルスの系統樹解析

ウイルス

ベクター



日本脳炎ウイルス血清型群

デングウイルス血清型群

スpondウェニウイルス血清型群

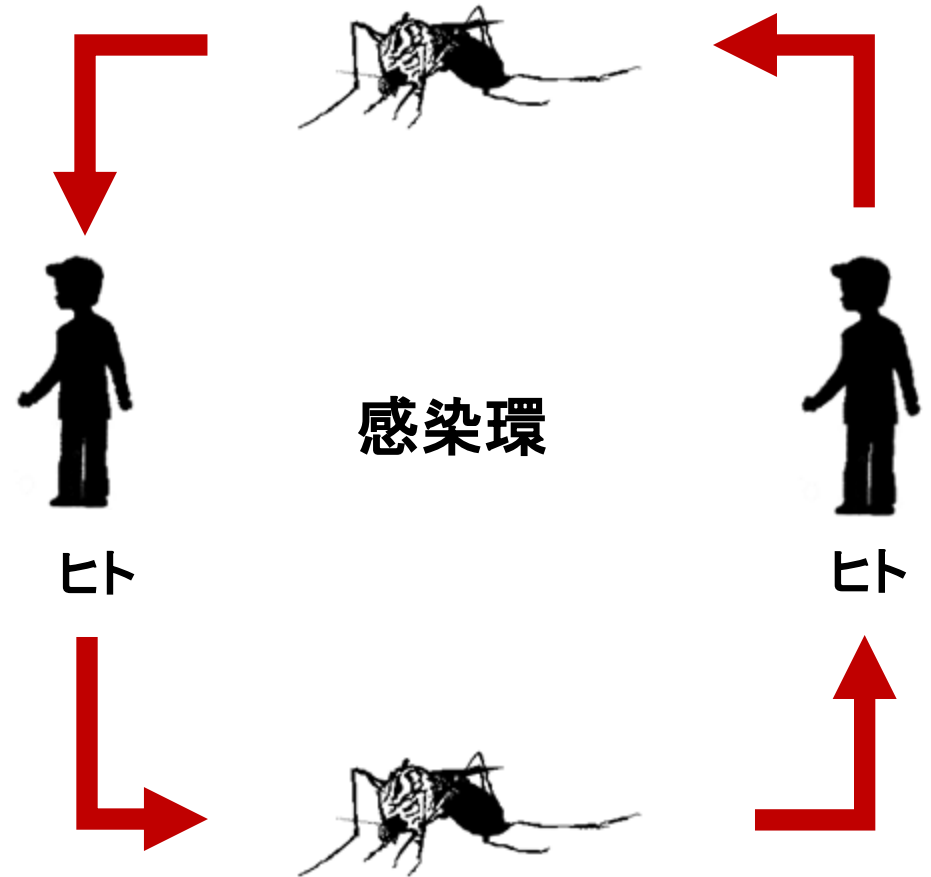
黄熱ウイルス

ダニ媒介性ウイルス群

蚊

ダニ

デングウイルスの感染環



ヒトスジシマカ (*Ae. albopictus*)
ネッタイシマカ (*Ae. aegypti*)

デング熱

- デング熱(DF)の主な症状は発熱、発疹、筋肉痛、関節痛であり、体液の貯留、脱力感、嗜眠、情動不安、軽度な出血も認められる
- 無症候感染の頻度は50～80%
- 悪心、食欲不振、腹痛、圧痛、嘔気、嘔吐、下痢などの消化器症状を伴う場合もある
- 血液所見は血小板減少および白血球減少であり、多くの症例で肝逸脱酵素の上昇を認め、CRPの上昇は軽度であることが多い
- ショック症状を伴うデング出血熱や重篤な出血、臓器障害を伴う場合を重症デングと呼ぶ

重症デング熱

- 重症デング熱(SDF)はデング熱発症後3～7日後に解熱とともに急速に悪化することが多い
- SDFに移行すると、重度の皮下出血(点状出血, 斑状出血), 血便, 血尿, 重度の血漿漏出, 呼吸窮迫, 肺水腫, 肝障害, 心機能障害, 多臓器障害, 脳炎, 意識障害を呈し, ショック, 消化管からの大量出血, 脳内出血等により死に至る
- 流行地では患者の多くは小児および高齢者である
- SDFはショック, 呼吸困難を伴う血漿漏出による体液貯留, 重度の出血, 1,000 IU / L以上のトランスアミナーゼの上昇, 意識障害, 肝機能障害, 心機能障害または脳炎などの重度の臓器障害によって定義
- SDFの兆候として, 解熱 (38° C未満)に伴い, 激しい腹痛, 呼吸数増加, 持続的な嘔吐, 吐物中の血液混入, 粘膜出血, 鼻出血, 血小板数の急激な減少, 肝腫大(>2 cm), 四肢寒冷, あくび, 口囲蒼白, 頻脈, 低血圧等の症状を呈す
- 患者は無気力, 不安, 興奮状態が認められるがこれらの兆候を認めずにSDFに移行する症例もある

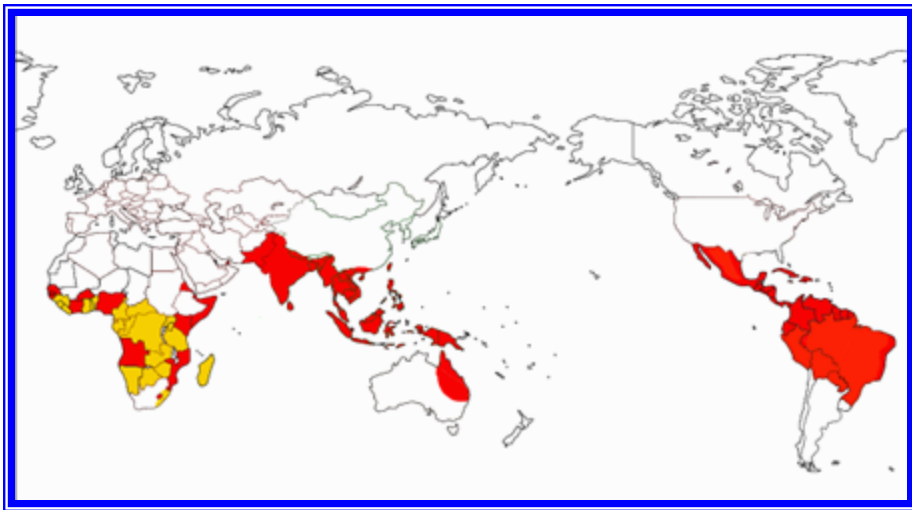


2005年東チモールにおけるデング熱流行時の重症デング熱2歳児患者死亡率8.4% (22/336)

デング熱の病態

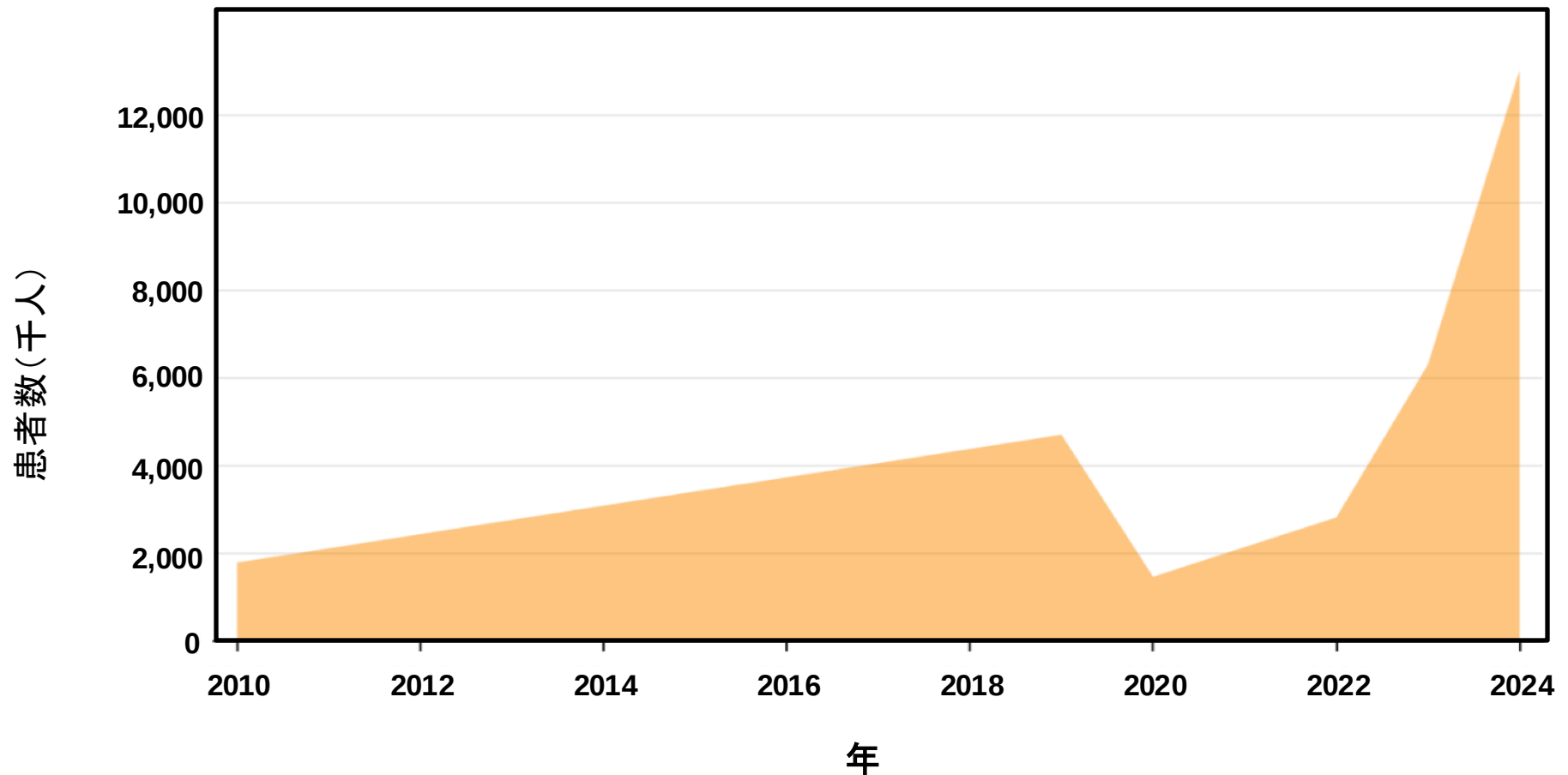
- DENVには4つの異なる型のウイルスが存在するが、DENVの初感染（primary infection）により産生される抗体はDENV型間において交差反応性をもつ
- 同じ型のウイルスに対しては終生免疫が成立する
- 他の型のDENVに対する交差防御免疫は短期間で消失するためその後、他の型のDENVに感染・発症しうる（二次感染：secondary infection）
- 初感染時に誘導された中和能を有しないDENV型交差抗体が再感染時にDENVとの免疫複合体を形成し、単球・マクロファージ等のFcγ受容体(FcγR)を有する細胞に特異的に吸着、その感染を増強させる抗体依存性感感染増強（ADE）が重症デング熱の一因として考えられている

デング熱の流行



- デング熱(DF)は東南アジア, 南アジア, 中南米, カリブ海諸国において患者の報告が多く, 世界の熱帯・亜熱帯の100カ国以上の国と地域において流行
- 年間3億9千万人がDENVに感染し, 9千6百万人が発症, そのうち2万4千人が死亡
- DFの報告数は年々増加傾向にあり, 世界におけるDF症例数は2008年には120万例, 2010年は220万例, 2016年には334万例を超えた

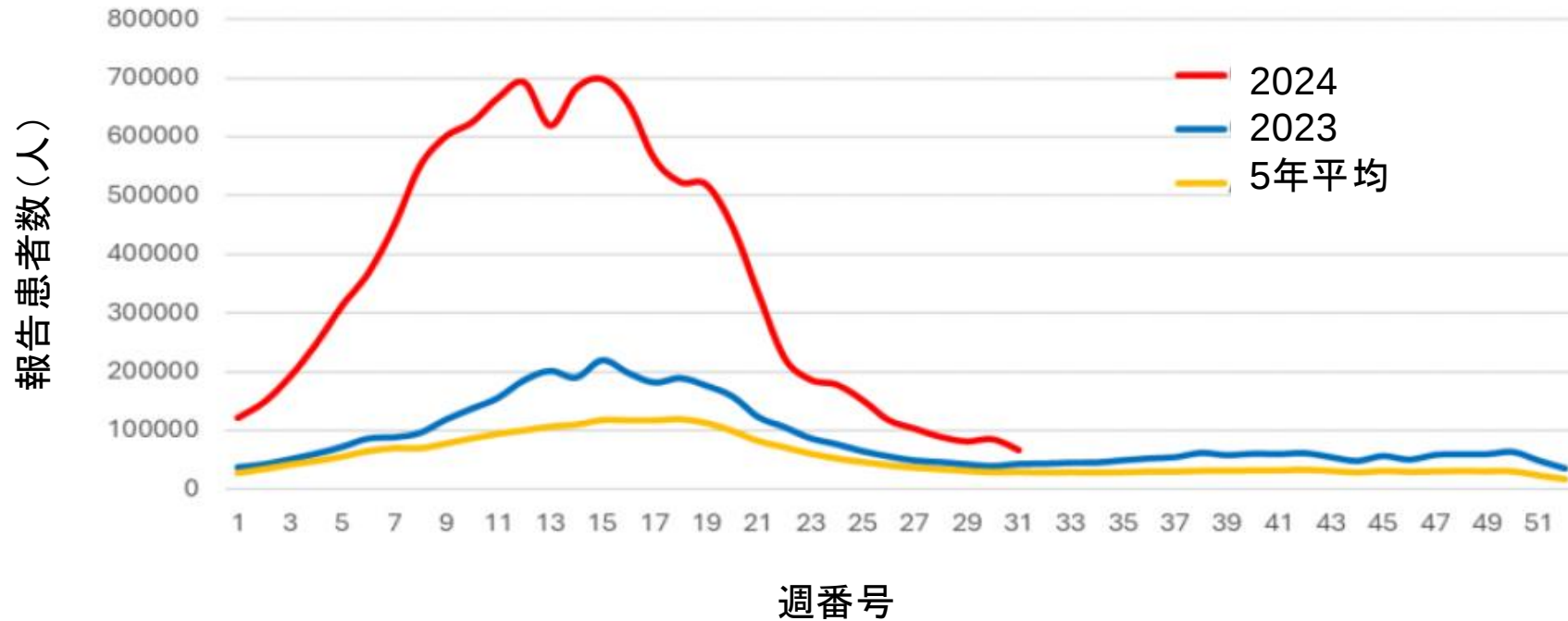
2010年-2024年における世界のデング熱流行の推移



- 2024年の1月から9月にかけて、86の国・地域から1,300万人を超えるデング熱患者と8,500人のデング熱関連死が報告された (ECDC)

Data, O. W. in & Roser, M. OWID Homepage. Our World Data (2024)を改変
Dengue – Vector Suitability and Imported Activity 2024, BlueDot, 2024

2023-2024年第31週までのアメリカ大陸におけるデング熱疑い患者数と過去5年間の平均患者数 (WHO PAHO)



- 2024年第31週までに、ラテンアメリカとカリブ海諸国を中心とするアメリカ大陸で1,132万人のデング熱患者が報告された
- これは昨年報告されたデング熱患者数のほぼ2倍であり、過去5年間の平均患者数の4倍である
- このうち、15,461例(0.13%)以上が重症デング熱症例であり、6,303例(死亡率0.056%)が致死的であった

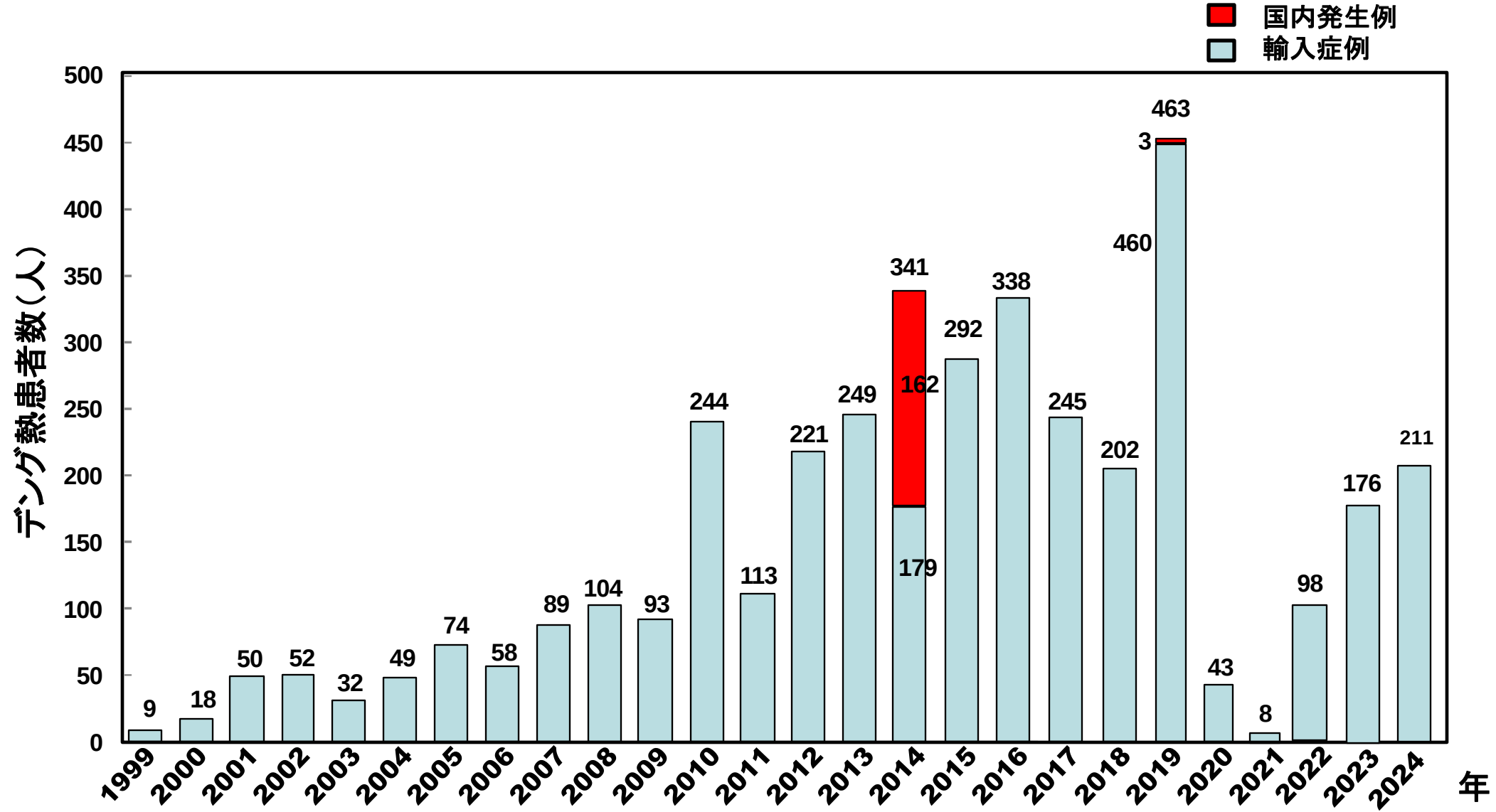
東南アジアにおける近年のデング熱の流行状況

	症例数 (死亡例)					
	2018	2019	2020	2021	2022	2023
ベトナム	131,447 (27)	314,468 (54)	133,321 (27)	70,944 (27)	367,729 (140)	166,619 (42)
フィリピン	216,190 (1,083)	437,563 (1,689)	83,155 (324)	78,983 (216)	252,700 (894)	195,603 (657)
マレーシア	81,360 (147)	130,101 (147)	88,845 (142)	26,365 (20)	64078 (50)	120,418 (96)
シンガポール	3283 (6)	15,999 (3)	35,315 (0)	5,248 (0)	32,130 (0)	9,938 (0)
ラオス	6,446 (19)	39,091 (76)	7618	1,356	29,210 (28)	32,109 (20)
カンボジア	24,684 (23)	68,657 (48)	11,977 (16)	1,903 (8)	12,985 (21)	35,390 (99)

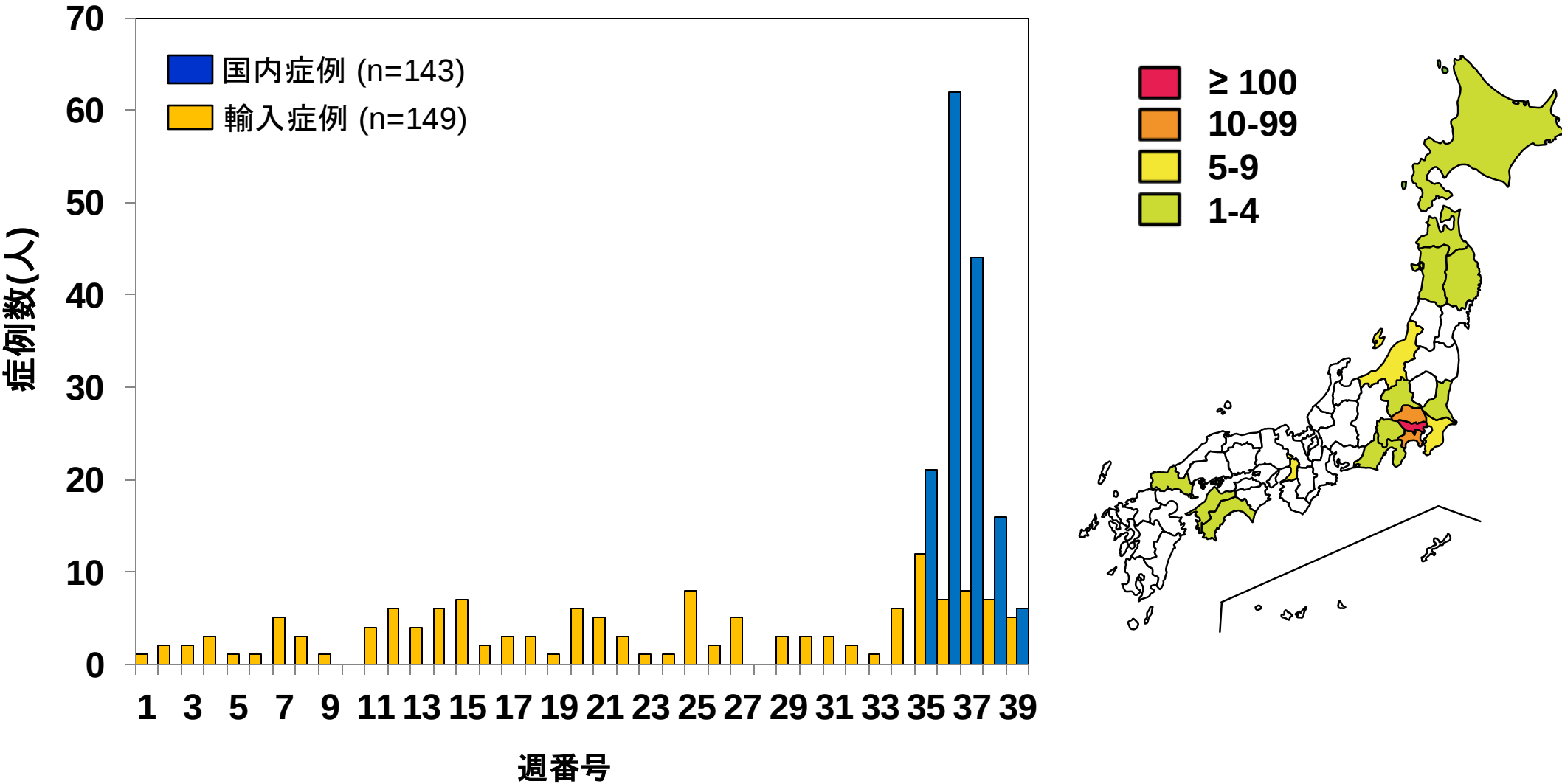
2010年-2024年におけるヨーロッパ各国のデング熱国内流行状況

年	国と地域	患者数	報告月	年	国と地域	患者数	報告月
2010	クロアチア	10	8月-10月	2021	フランス	2	7月および9月
	フランス	2	8月-9月	2022	フランス	65	6月-9月
2013	フランス	1	9月-10月		スペイン	6	8月-10月
2014	フランス	4	7月-9月	2023	フランス	43	7月-10月
2015	フランス	8	7月-9月		イタリア	81	7月末-11月
2018	フランス	8	9月-10月		スペイン	3	8月-10月
	スペイン	6	8月-10月	2024	フランス	85	6月中旬-10月
2019	スペイン	1	9月		イタリア	213	8月-10月
	フランス	9	7月-9月		スペイン	8	8月-9月
2020	フランス	13	7月-10月				
	イタリア	10	8月				

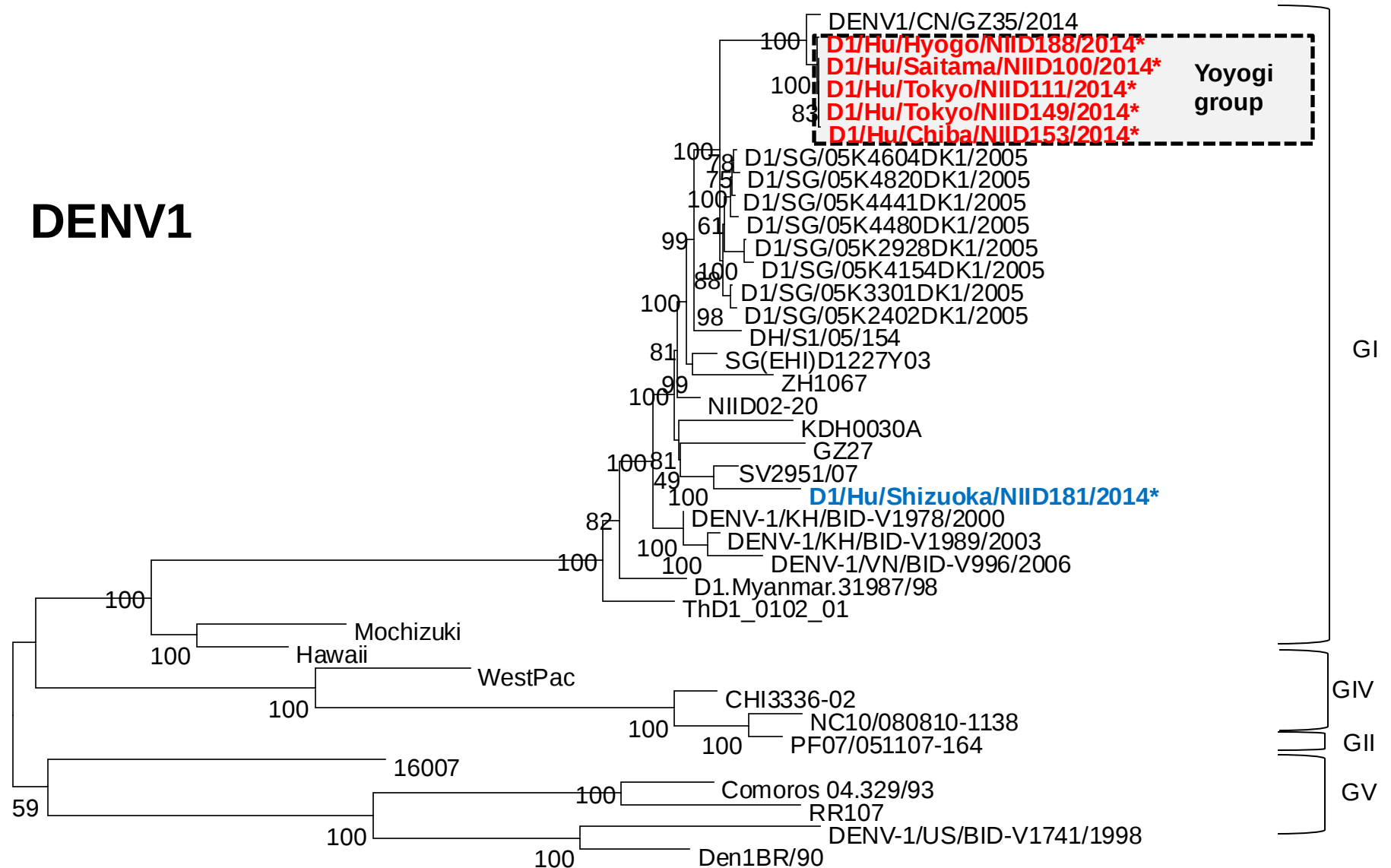
国内の1999年4月-2024年第46週におけるデング熱症例の推移



2014年のデング熱国内流行時におけるの診断週別患者数, (n=292)



2014年に日本で発生したデング熱患者から分離されたデングウイルスの全ゲノム配列による系統樹解析

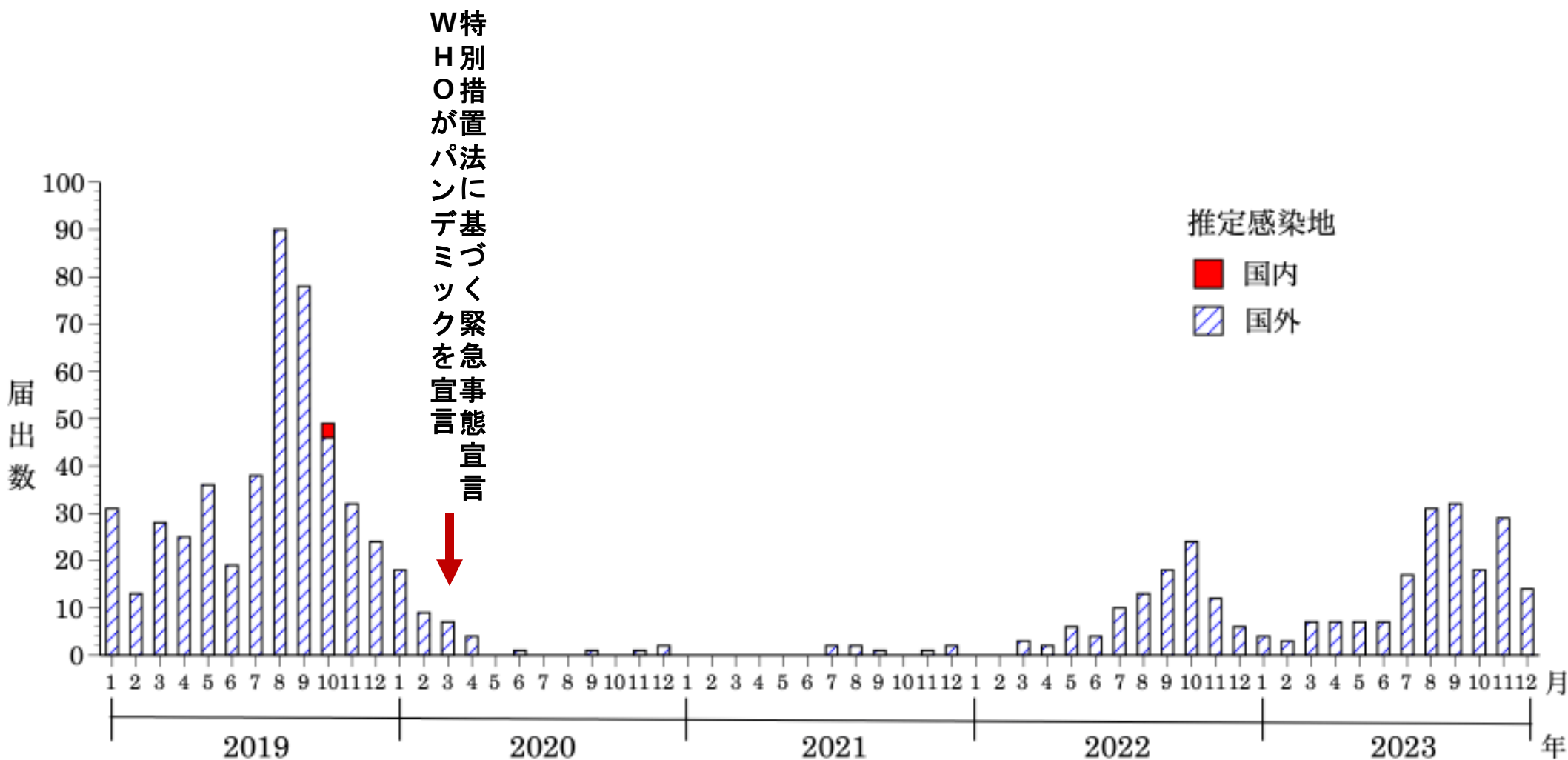


2019年-2023年におけるデング熱(DF)およびデング出血熱(DHF)の 年間報告数

year	reported cases	
	DF	(DHF)*
2019	463	(8)
2020	43	(2)
2021	8	(0)
2022	98	(1)
2023	176	(1)
total	788	(12)

全DF症例におけるDHF*

デング熱・デング出血熱患者の月別届出数, 2019年1月～2023年12月



(感染症発生動向調査：2024年5月30日現在届出数)

デング熱の診断

検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	血液
PCR法による病原体の遺伝子の検出	血液
非構造蛋白抗原(NS1)の検出	血液(血清又は全血)
IgM抗体の検出(ペア血清による抗体陽転又は抗体価の有意の上昇)	血清
中和試験又は赤血球凝集阻止法による抗体の検出(ペア血清による抗体陽転又は抗体価の有意の上昇)	血清

(感染症法に基づくデング熱の届出基準より抜粋)

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 2019～2023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			
2019	13	232	349	27	-	1	463		
2020	-	22	29	4	-	-	43		
2021	-	4	5	1	-	-	8		
2022	4	48	60	6	-	-	98		
2023	3	105	127	12	1	2	176		
合計	20	411	570	50	1	3	788		
(再掲)	2019	国外感染	13	230	347	26	-	1	460
		国内感染	-	2	2	1	-	-	3

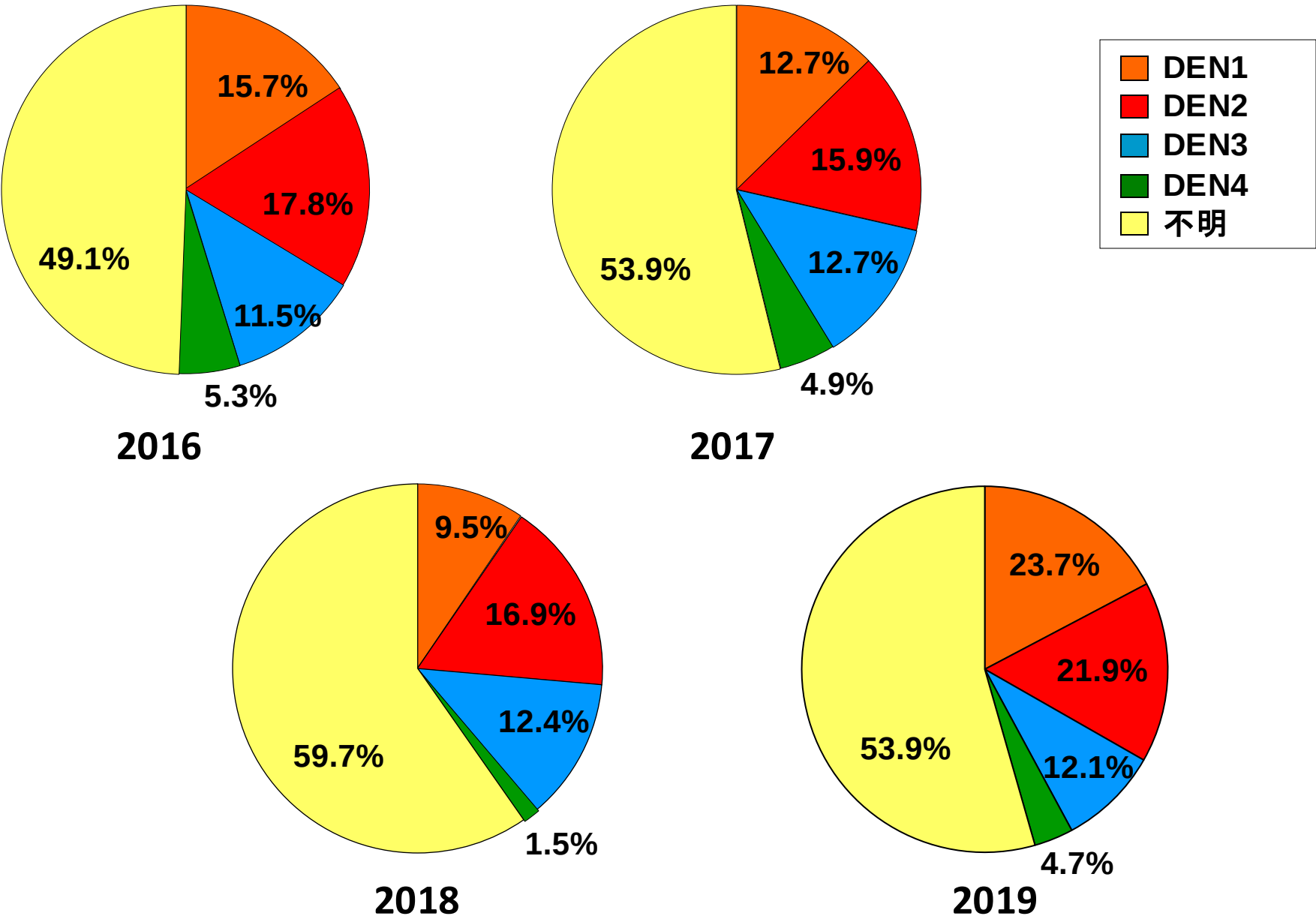
*複数の検査診断法による重複を含む

[§]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

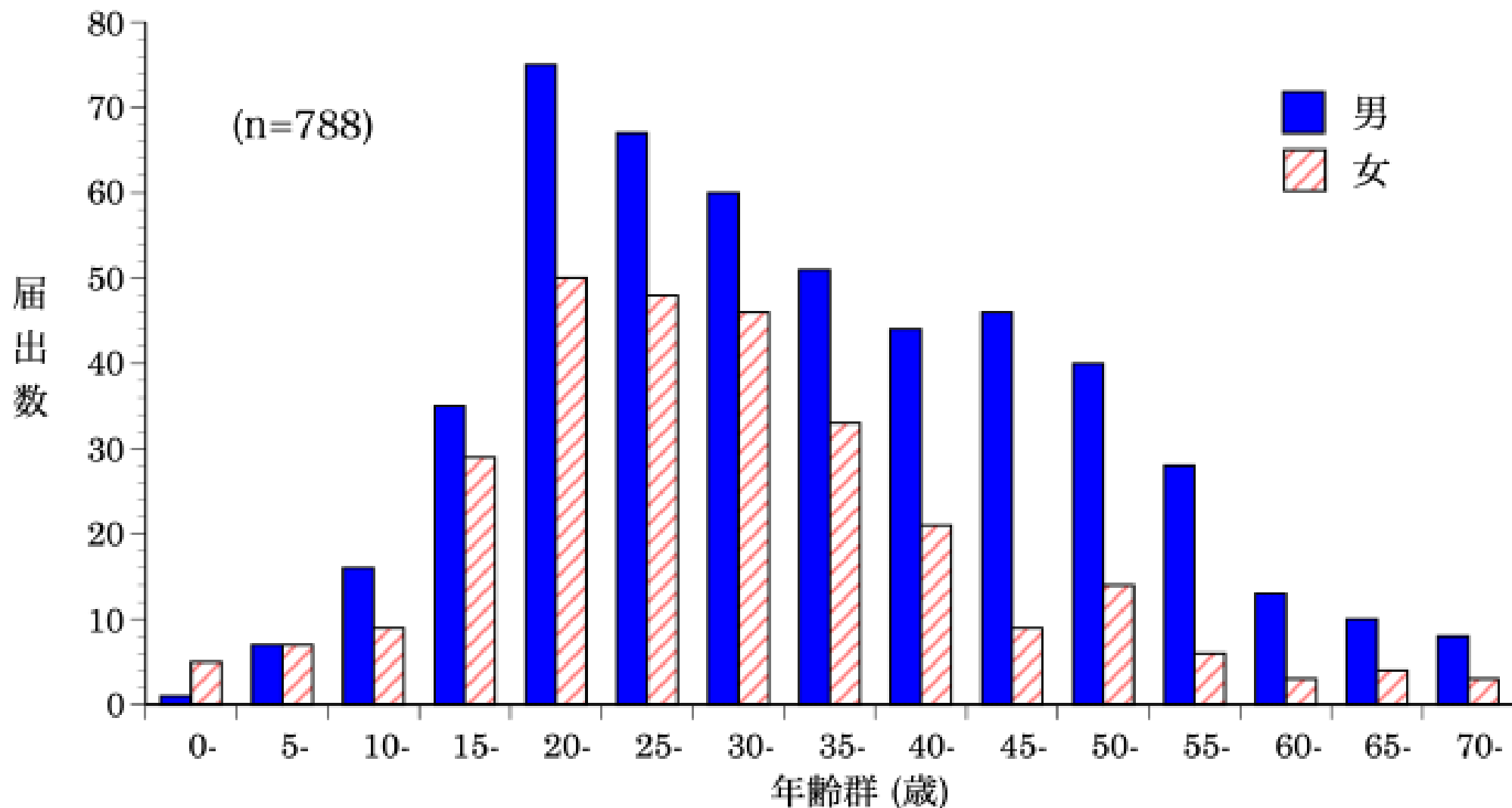
**分離された感染性ウイルス粒子

(感染症発生動向調査：2024年5月30日現在届出数)

2016年-2019年に報告されたデング熱患者におけるデングウイルス型別の割合



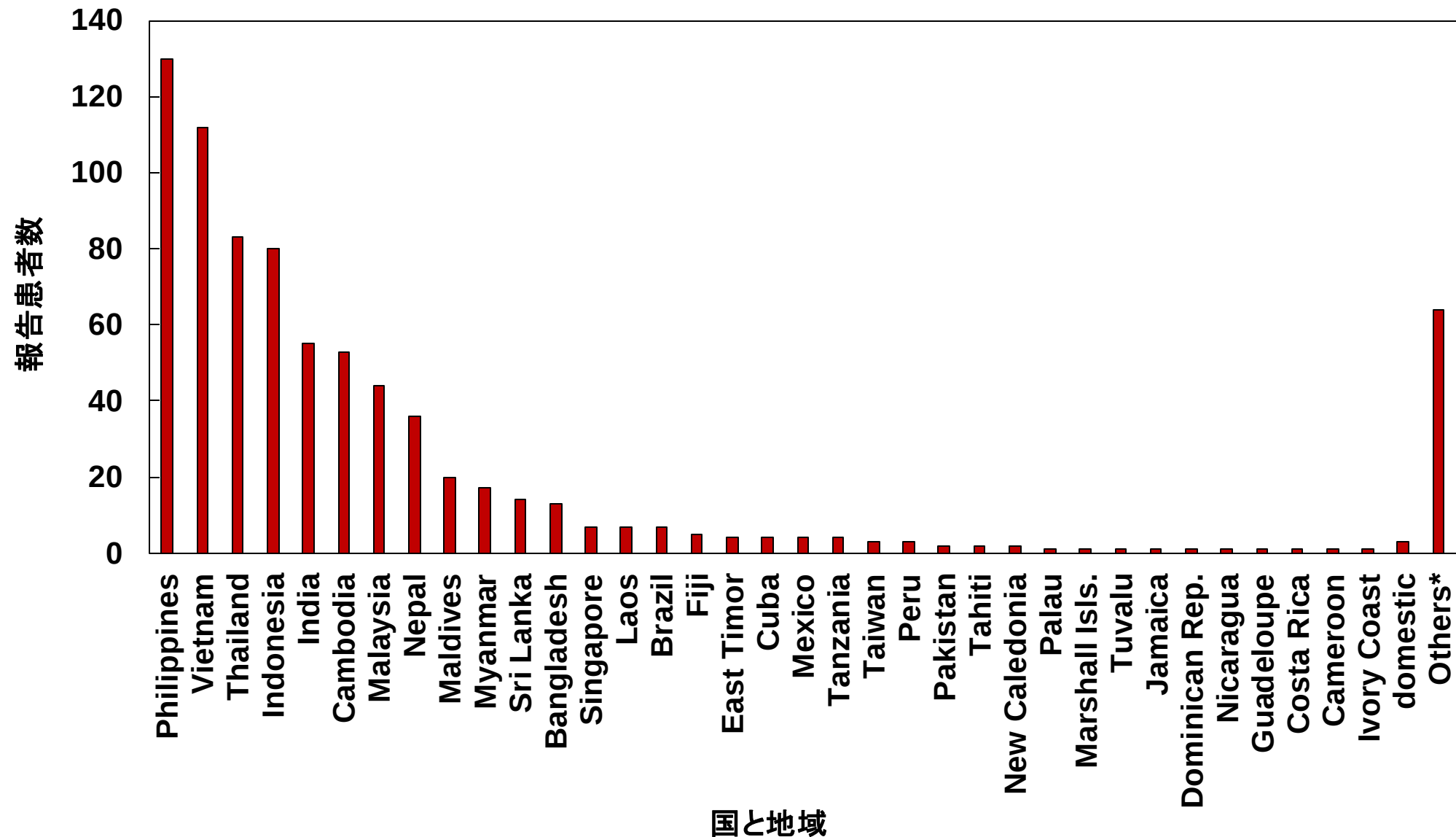
デング熱・デング出血熱の輸入症例における性別年齢分布, 2019～2023年



(感染症発生動向調査：2024年5月30日現在届出数)

(IASR, 534,2024 :特集 図2)

2019年-2023年に日本で報告されたデング熱患者の推定感染国と地域



まとめ

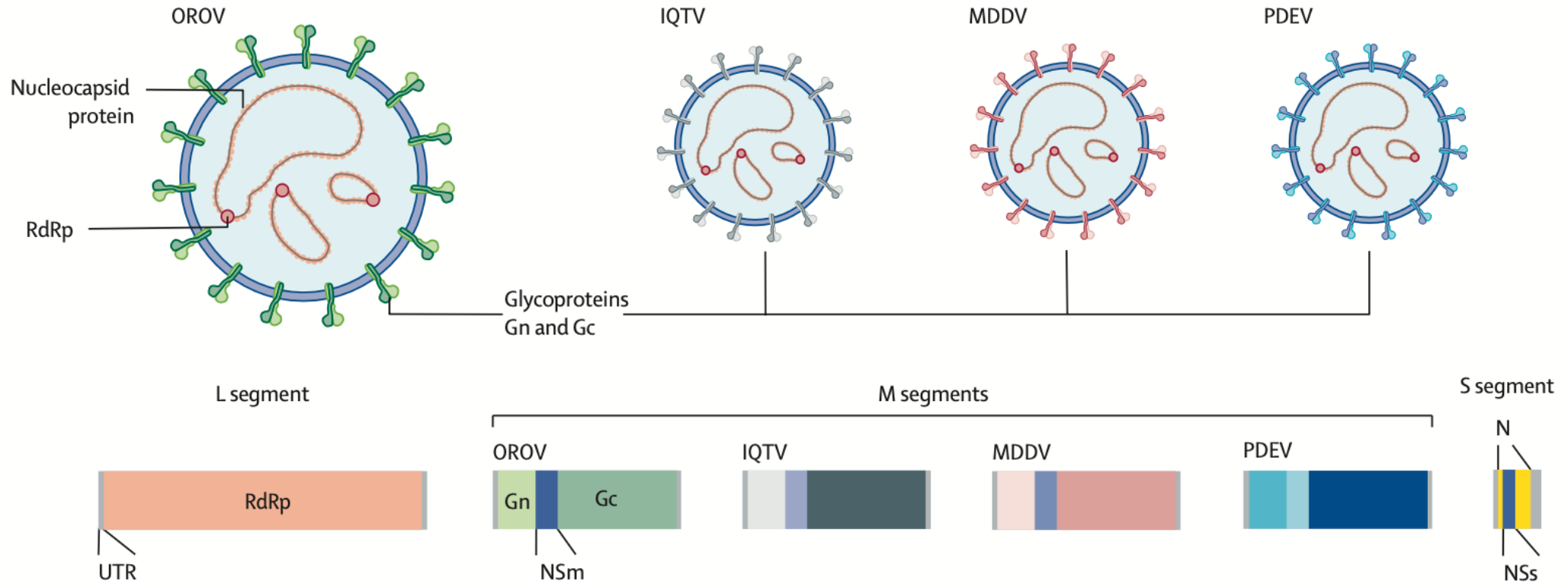
- デング熱およびデング出血熱は、デングウイルスによって引き起こされる蚊媒介性の急性熱性疾患である
- 2024年、アメリカ大陸で1,000万人以上のデング熱患者が報告された
- 2023年も東南アジアにおいてデング熱の流行が観察された
- 2014年8月、代々木公園とその周辺の限られた地域で、デングウイルス1型によるデング熱患者が短期間に多数発生した
- 2019年、日本で2014年以来初めてデング熱患者が3例報告された
- 2010年以降、欧州でデング熱の国内発生が散発するようになった
- 海外との人的交流の再開により、国内のデング熱患者数は2019年以前の水準まで増加している
- 2025年大阪万博や2026年愛知・名古屋アジア競技大会などのマスギャザリングや、海外渡航者・訪日外国人の増加に伴う感染症対策として、より一層の昆虫媒介性ウイルス感染症対策が求められる

オロプーシェウイルス

オロプーシェウイルス

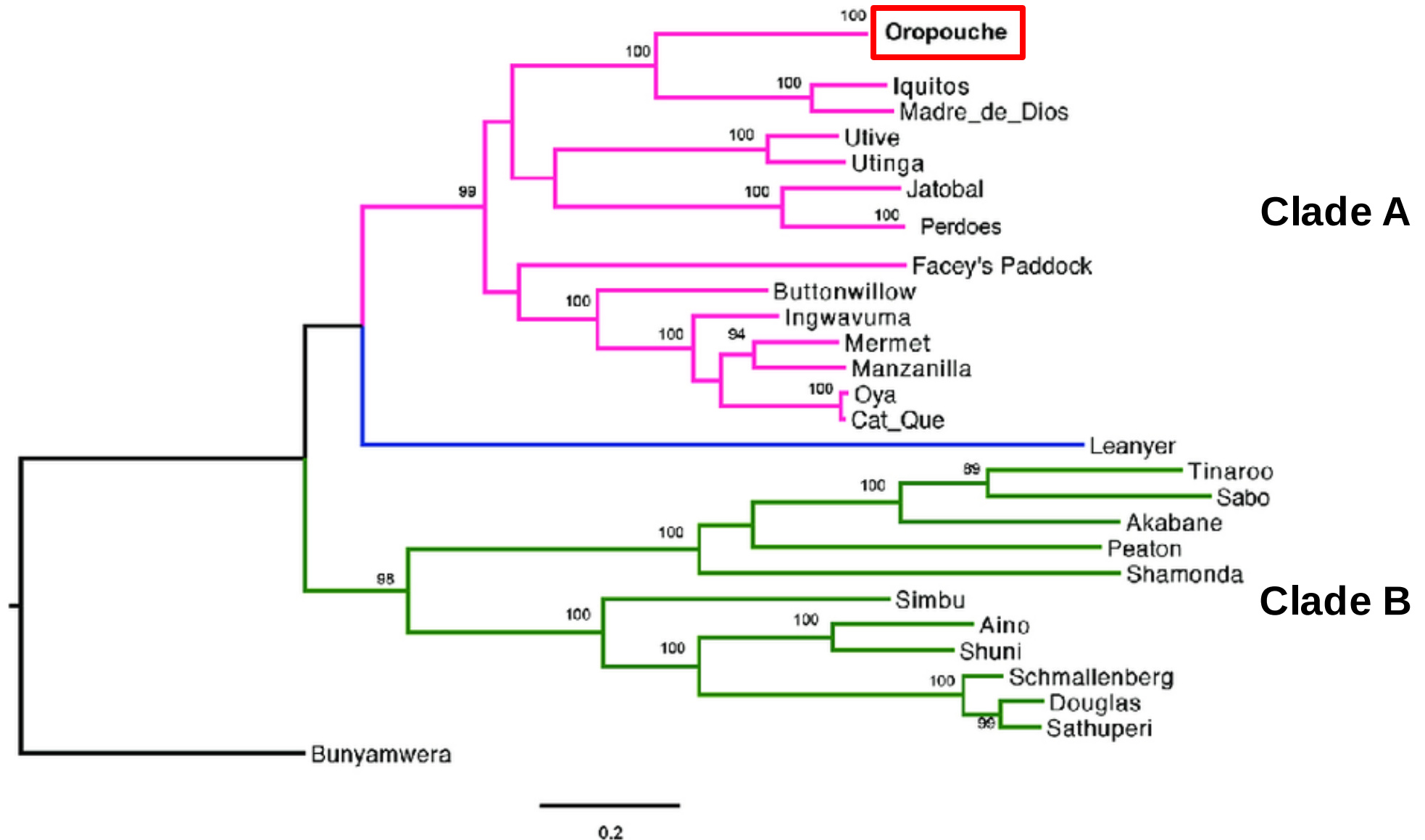
- オロプーシェウイルス(Oropouche virus) はブニヤウイルス目ペリブニヤウイルス科オルソブニヤウイルス属シンブ血清型群に分類される
- 中南米で蔓延している熱性疾患であるオロプーシェ熱の原因ウイルス
- 媒介昆虫はヌカカ(*Culicoides paraensis*)
- ネットアイエカ(*Culex quinquefasciatus*)からも分離
- ナマケモノ亜目、マーモセット等の霊長目、齧歯目の哺乳類や鳥類からオロプーシェウイルスが検出

オロプーシェウイルスの構造

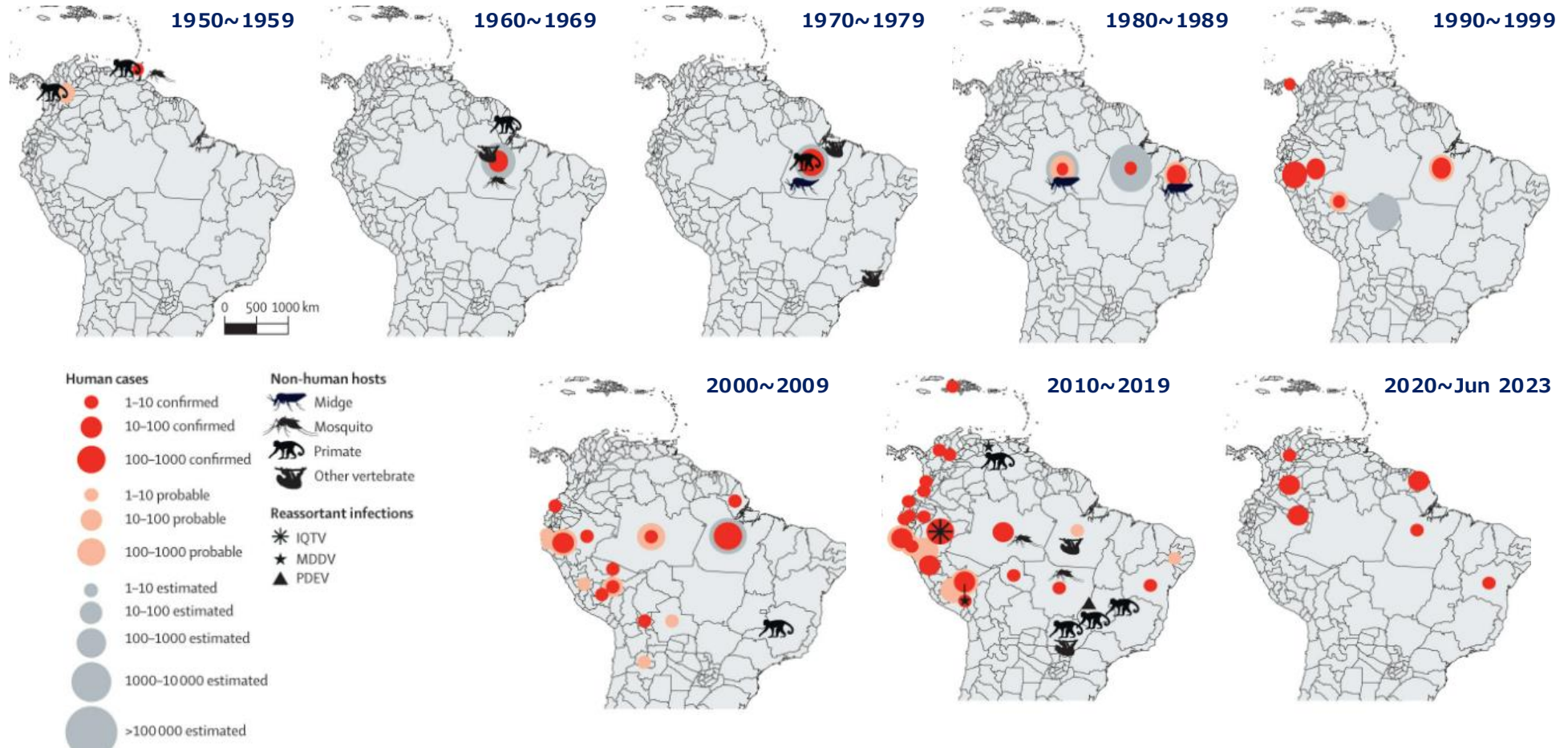


- ゲノムは、L、M、Sの3つの一本鎖(-)RNAセグメントからなる
- 近縁のイキトスウイルス、マドレ・デ・ディオスウイルスおよびペルドイスウイルスは、オロプーシェウイルスと共通のSおよびLセグメントと未知のウイルスのMセグメントをそれぞれ含有している

オロプーシェウイルスはブンヤウイルス目ペリブンヤウイルス科オルソブンヤウイルス属シンブ血清型群に分類される



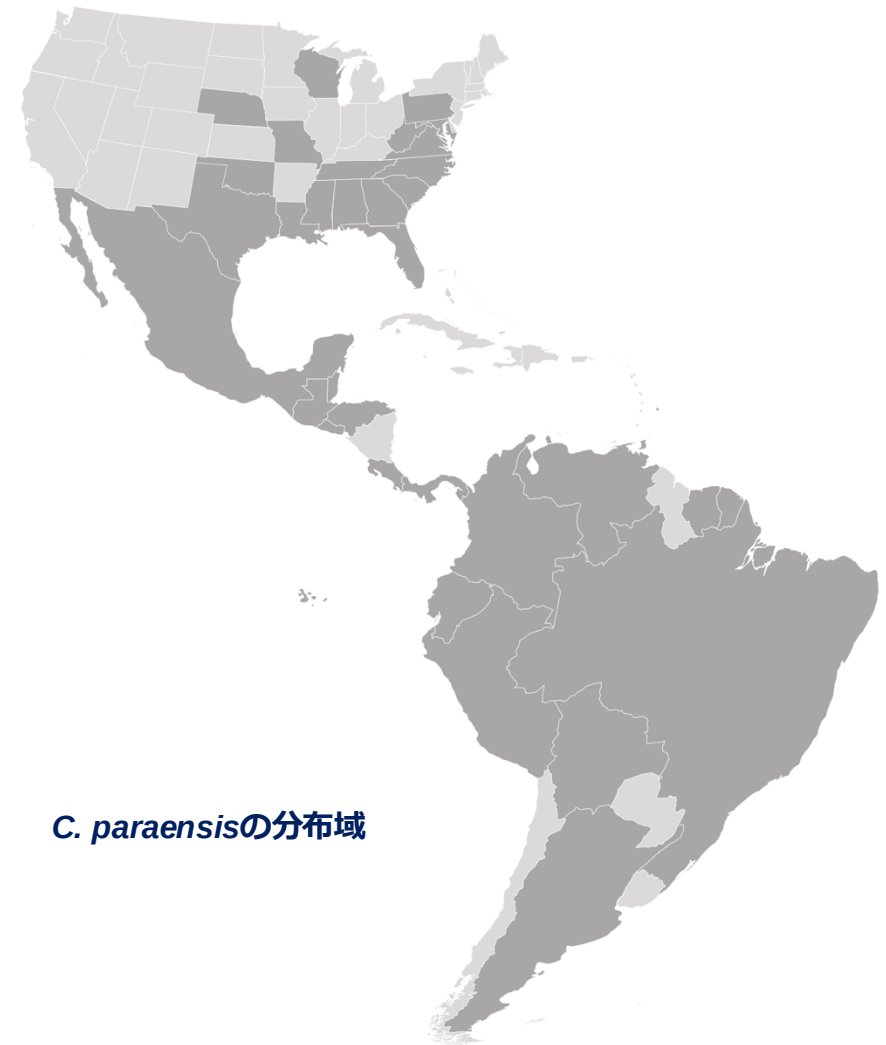
南米におけるオロプーシェウイルスの分布域の拡大



- 1955年にトリニダード・トバゴのベガ・デ・オロポウチェ村の発熱患者から分離・同定
- 中南米全域でこれまでに50万人以上がオロプーシェウイルスに感染したと推定
- ブラジル、エクアドル、パナマ、ペルー、トリニダード・トバゴ、コロンビア、アルゼンチン、ボリビア、ベネズエラ、フランス領ギアナ、ハイチ、キューバ において農村部や森林地帯を中心に患者が報告

オロプーシェウイルスの感染環

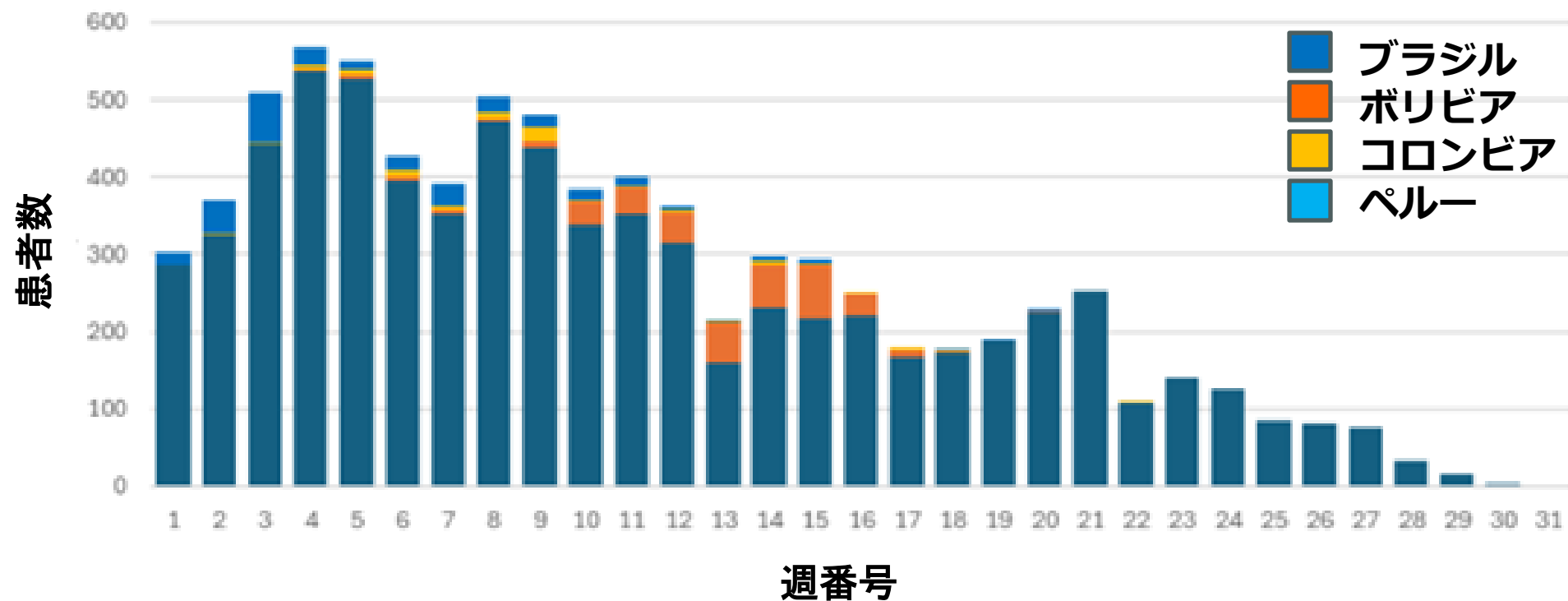
- 媒介昆虫はヌカカ (*Culicoides paraensis*)
- ネットアイエカ (*Culex quinquefasciatus*) から分離
- ナマケモノ亜目、マーモセット等の霊長目、齧歯目の哺乳類や鳥類からオロプーシェウイルスが検出
- ヒト-ヒト感染の報告はない
- 1960年代にブラジルではナマケモノから初めて分離
- ブラジルの調査では、患者の多くは農村部



オロプーシェ熱

- 潜伏期間：媒介動物による吸血から3～8日
- 発熱、悪寒、激しい頭痛/眼窩後部痛、倦怠感、筋肉痛、関節痛、吐き気、嘔吐、羞明等を最大7日間伴う。稀に風疹様の発疹、髄膜炎、脳炎、めまい、食欲不振、その他の全身症状を呈す
- 6割の患者が寛解後に症状を再発することがある
- バイーア州において初めての死亡例が2例報告（既往歴のない女性）された
- 妊婦感染例において胎児への垂直感染（死産）が報告された
- デング熱の鑑別疾患
- ワクチンおよび抗ウイルス薬：なし
- これまでのところコマーシャルベースの検査診断薬はない

2024年アメリカ州におけるオロプーシェ熱の報告数(8月23日時点)



- 南米ではこれまで、ブラジル、コロンビア、エクアドル、ギアナ、パナマ、ペルー、トリニダード・トバゴで *Oropouche* ウイルス (OROV) によるアウトブレイクが発生
- ブラジルでは、2023年(832例)に比べ、2024年は7,284例(8月23日時点)に増加
- 2024年8月23日時点でボリビア356例、コロンビア74例、ペルー290例が報告

キューバにおけるオロプーシェ熱の流行

- 2024年5月27日、キューバ保健省は、2州から国内初となる症例74例の発生を報告
- シエンフエーゴス州では、第22週に3,393人を超える患者が発生
- イタリアでは、キューバに5月下旬～6月上旬頃に渡航歴のあったオロプーシェ熱の輸入症例が発生
- 2024年にスペイン、ドイツおよび米国においてもキューバからの輸入症例が報告



まとめ

- オロプーシェ熱の主な症状は、発熱、頭痛、筋肉痛、関節痛、下痢、嘔吐、発疹、眼窩痛、腹痛等であり、デング熱の鑑別疾患である
- 中南米ではオロプーシェ熱が流行しており、ブラジルにおいては2023年と比較して2024年にオロプーシェ熱症例数の著名な増加が報告されている
- ブラジルにおいてオロプーシェ熱による2例の死亡例が初めて報告された
- ブラジルにおいては、オロプーシェ熱の流行域が拡大している
- 2024年に、キューバにおいて初めてオロプーシェ熱症例が報告された
- イタリア、スペイン、アメリカにおいてキューバからのオロプーシェ熱輸入例が初めて報告された

謝辞

- アルボウイルスレファレンスセンター
 - 宮城県保健環境センター
 - 東京都健康安全研究センター
 - 名古屋市衛生研究所
 - 三重県保健環境研究所
 - 富山県衛生研究所
 - 大阪健康安全基盤研究所
 - 兵庫県立健康科学研究所
 - 広島県保健環境センター
 - 熊本県保健環境科学研究所
- 検疫所
- 衛生研究所および保健所
- 医療機関関係者
- 国立感染症研究所
 - ウイルス第一部
 - 昆虫医科学部
 - 感染症疫学センター
 - 感染症危機管理研究センター
 - 実地疫学研究センター