

## デング熱 / デング出血熱

### ハイライト

インドネシアのデング熱/デング出血熱  
スリランカでは6,742人のデング熱疑い患者と48人の死亡が発生  
東南アジアでのデング熱流行の拡大 - WHOが警告  
パラグアイで初めてデングウイルス3型を検出  
チリで1世紀ぶりにネッタイシマカ  
編集委追記：デング熱ワクチン開発

### 経過の概要

デング熱/デング出血熱 (DF/DHF) はこの数10年の間に世界の熱帯・亜熱帯の各地で流行するようになり、公衆衛生上大きな問題となっている。アジア・太平洋諸国の約70%がデング熱流行の危険地域である。いくつかの国では、DHFは小児の入院・死亡の主要な原因となっている。ラテンアメリカやカリブ海地域においても近時、アジアでのDHF流行と似た経過を辿っている。この地域では、DHFは全年齢層で見られ、医療設備が整っていない地域では、致命率が10～15%にも達している。航空機の発達でデングウイルスの拡大に拍車をかけ、また新たな型のデングウイルスの参入によってデング出血熱のリスクが増加している。

実は我が国も近い過去デング熱に見舞われたことがある。この間の事情は、神戸大名誉教授の堀田進博士による報文に見られる(ウイルス, 2001年, v51n1)。1942年(昭和17年)8月に長崎市でデング熱が発生、時を経ずして佐世保市、広島市、神戸市、大阪市にも波及した。この流行はその後1945年(昭和20年)まで毎夏連続発生し、その間の患者数は確定診断でなくとも少なくとも20万人に及んだとされている。堀田博士らは、患者の血清をマウス脳内に接種しデングウイルスの分離に成功したが、デングウイルス1型(望月株)であった。このウイルスは今日まで継代されており、現存するデングウイルス株として世界最古のもので、且つ日本の流行史を物語る株となっている。

世界の現状をみると、デング熱に感染する危険性のある地域に25億人が生活しており、毎年5千万～1億人がデング熱(DF)に罹患、25万～50万人がデング出血熱(DHF)に陥り、少なくとも2万2千人が死亡していると推定されている。その殆どが小児である(文末のデング熱世界図参照)。デング熱はWHOへの報告が義務付けられているが、その一部だけしか報告されてないと憂慮されている(Weekly epidemiological record, 6 February 2004, v79 n4)。

話題誌の月号においては、昨年後半から今年にかけてデング熱/デング出血熱の大流行が見られたインドネシアの状況、デング熱が新たな脅威となったスリランカ、新しい血清型のデングウイルスが周辺国から侵入した結果、出血熱の発生が危惧されているパラグアイ、そして一度は媒介蚊対策に成功したが、新たに媒介蚊の棲息が確認されたチリ、の諸報告を取り上げる。紹介する内容は主として、速報メディアのProMED およびWHOのWERに報じられたものに拠った。

文末に国立感染症研の資料から、デング熱に関する基本性状の一部、および本疾患の世界図などを転載する。

### 2003年のインドネシアのデング熱/デング出血熱 (プロローグ) [ ProMED Digest, August 10 2003 , v2003 n320 ]

2003年7月中旬までに、インドネシア国内の30のProvinceと188のDistrictから既に18,797例のデング熱/デング出血熱の患者発生と256例の死亡が報告された。疾患死亡率(CFR)は1.4%で、罹患率(Incidence)は10万人対88である。デング熱とデング出血熱の鑑別診断はWHOの基準に基づいて、血漿漏出(Htc値で20%以上の差)および血小板減少(<100,000/mm<sup>3</sup>)で鑑

別している。インドネシアでは、デング熱/デング出血熱は35年前から報告があり、罹患率は人口10万人対20~70である。インドネシアには、デング出血熱国家プログラムがあり、流行の監視、疫学調査、ベクターコントロール、保健教育、治療法、部局間調整、住民参加、研修、研究などを包括している。

### 2004年のインドネシアでのデング熱/デング出血熱の大流行、WHOからも頻回の警報

[ Weekly epidemiological record, 5 March 2004, v79 n10 ]

[ Weekly epidemiological record, 12 March 2004, v79 n11 ]

[ Weekly epidemiological record, 2 April 2004, v79 n14 ]

[ Weekly epidemiological record, 23 April 2004, v79 n17 ]

[ Weekly epidemiological record, 14 May 2004, v79 n20 ]

**WER v79 n10** : 2004年2月26日インドネシア保健省発表 : 本年1月初めから今日までの約2ヶ月間に、ジャワ島の全県、スマトラ島の2県から14,626人のデング熱患者と260人の死亡が発生した。症例死亡率は1.8%である。デング3型ウイルスが主な流行型となっているが、1~4型全てが流行している。保健省はWHOやWHO協力センター(NAMRU-2)の援助を得て、殺虫剤噴霧による精力的な媒介蚊の駆除を開始した。

**WER v79 n11** : 3月3日現在、デング熱の疑いで入院した患者が23,857人、その内367人が死亡した。患者は主にJava、South Kalimantan、South Sulawesi、Bali、East and West Nusa Tenggara、Aceh 各州で発生している。政府は治療費が支払えない貧困層に対し無料で治療が受けられるよう支援を始めた。地方衛生当局は殺虫剤を用いた媒介蚊の幼虫・成虫駆除、地域住民に対する生活環境改善を目指した衛生教育を行っている。WHOも側面から支援している。

**WER v79 n14** : 3月22日迄に507人の死亡を含む40,337人のデング熱患者の発生が保健省から発表された。その多くはJava島で発生しており、特にDKI-Jakartaでの患者が35%に達している。Jakarta、Jawa Tengah、Nusa Tenggara Timur各州では流行がピークに達したと思われる。その他の州では患者はまだ増加傾向にある。地方衛生当局は媒介蚊対策を中心に、殺虫剤による幼虫・成虫の撲滅やネツタイシマカが発生しやすい空き缶など水が貯留する容器を処分するよう住民を指導している。

**WER v79 n17** : 4月4日には、デング熱による(入院)患者数52,013、死亡者数603が保健省から発表された。全体として疾患死亡率は昨年より低くなっている。デング熱患者は毎年発生しているが、今年は特に全国32州のうち12州で多発しており、昨年の2倍になっている。とりわけ、Javaの各州で患者発生が多く、患者の35%はDKI-Jakartaで発生している。因みに、インドネシアの人口2億1千200万人の約半数がこのJava島で生活している。

**WER v79 n20** : 2004年の1月1日から4月30日までにデング熱/デング出血熱症例総数58,301例、死亡例658がインドネシア保健省で登録された。今年の症例死亡率は前年より低く1.1である。全30州が流行に見舞われたが、17州の293市から異常に多人数の患者発生が報告されている。1998年の大流行では世界中の56カ国から120万人を超すデング熱/デング出血熱症例数がWHOに報告されたが、その内のインドネシアからの報告では : 98年の発生症例数72,133、死亡例数1,414、症例死亡率2.0であった。大流行は5年毎のようで、今回の2003~2004年の流行は98年と同規模の大きさであり、ウイルス型も同じくDEN-3が今年の流行の主流(37%)を占めていたが、Den-4(19%)、Den-2、Den-1も加わっていた。

4月末になり全州に亘って報告数も少なく状況は平静化した。最も流行の激しかった州のBali、Jakarta、Nusa Tenggara Timurは依然注意深い監視下に置かれている。

### インドネシアのデング熱/デング出血熱 流行終息宣言 [ ProMED Digest, July 2 2004, v2004 n245 ]

インドネシア政府はデング熱患者の発生が4月中旬にベースラインにまで下がったことから6月16日に流行の終息を宣言した。今回の流行では、患者数59,321と死亡数669が登録された。デングウイルス1～4型の全てが患者から分離されたが、その2/3は3型であった。終息宣言は行ったが、デング熱が無くなったわけ

ではないので、今後も十分な注意が必要であると述べている。

編集委註：インドネシアにおける1990-2004年のデング熱/デング出血熱流行の年次推移を、図1として提示する。

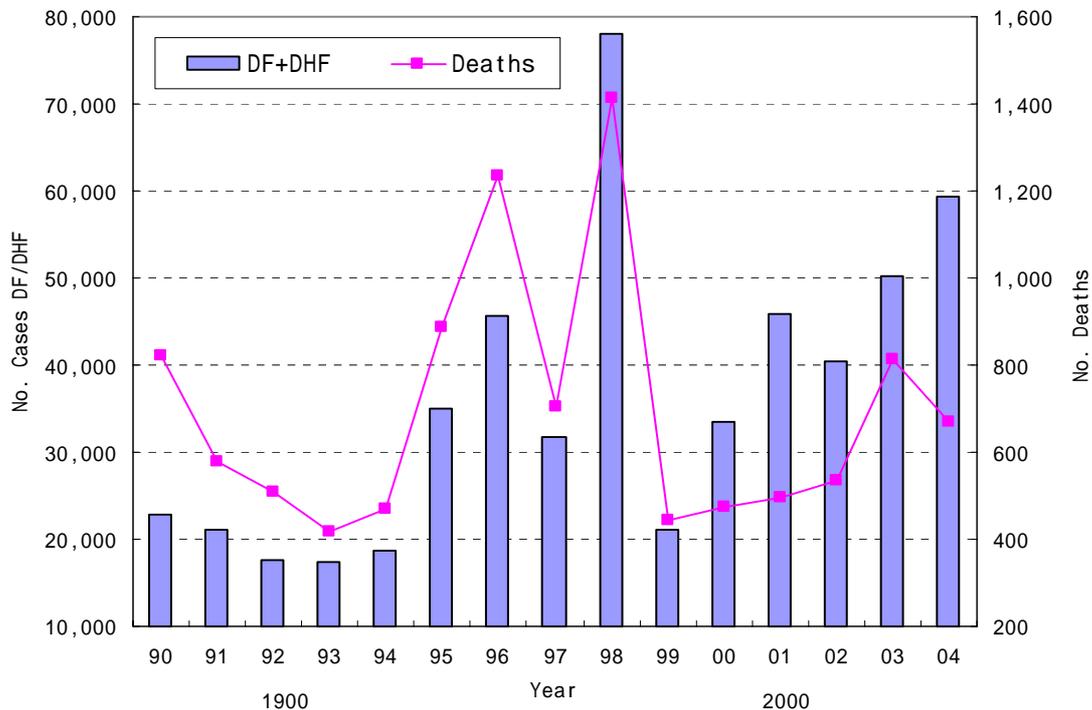


図1. DF/DHF Indonesia, 1990-2004

ProMEDの資料をもとに作図。2004年は5月31日時点。左右軸の比は50 : 1であり、同じ高さは症例死亡率 CFR = 2%を意味する。CFRは99年までは 2%、それ以降は<2% であることが示されている。

#### 編集委追記 1：チクングニア熱について

インドネシアには、症状がデング熱と類似したチクングニア熱が存在する。チクングニア熱は筋肉痛、下肢痛が1週間ほど持続し、疼痛により起立が困難となる。2003年にはインドネシアの9州の29都市で8,068人が感染した。デング熱に比べ軽症で死亡することはない

が、疼痛によって就業ができず経済的損失がある。デング熱と同じネッタイシマカ、ヒトスジシマカが媒介するため、これらの蚊の防除が対策上重要である。

### スリランカでは 6,742人の Dengue 熱疑い患者と 48人の死亡が発生

[ ProMED Digest, July 7 2004, v2004 n255 ]

スリランカ保健省は 7月2日の発表で、Dengue 熱の流行が 7月にピークに達すると警告を発した。生活環境の改善など Dengue 撲滅に対する住民の関心の低さが原因と警告している。7月2日までに Dengue 熱疑いの患者は 6,742人、死亡は 48人に達した。Gampaha および Colombo 地区で患者が最も多かった。48人の死亡のうち 16人は首都 Colombo で発生している。6月だけで Colombo 市で 190人、全国で 430人の感染が報告されている。7月に入りこの2日間で既に 6例の報告があり急増している。今が雨期にあたり、例年 6,7月は Dengue 熱が最も多い時期である。住民各自が生活環境の清潔化

に強い関心を持たなければ流行は拡大すると保健省担当官は述べている。保健省は住民に媒介蚊の発生源となる空き缶やココナツの殻、古タイヤ、小さな容器、屋根の雨どい等水たまりとなる箇所をなくするよう呼びかけている。媒介蚊の発生源をなくすることが、効果的で持続的な Dengue 熱対策として重要であると保健省当局は述べている。保健省は住民からの苦情や質問に答えるためのホットラインを開設した。衛生関連の企業 (Star) は Dengue 熱対策も視野に入れ、3月8日から全国のゴミ収集箱の清掃を始めたと述べている。

### 東南アジアでの Dengue 熱流行の拡大 - WHO が警告

[ ProMED Digest, August 4 2004, v2004 n296 ]

インドの WHO 地域事務所 (SEARO) はバングラデシュ、ブータン、インドネシア、スリランカからの Dengue 熱の報告を受け、2004.7.29に Dengue 熱流行の警告を出した。Dengue 熱は新たな地域に広がりつつある。流行の機会を減らし、効果的な治療を行う上で WHO には重要な役割があると WHO 地域事務所は述べている。これらの国からの報告を受け、WHO はその周辺諸国へ警告を出した。ブータンは 2004.1.7 に初めて南部のインドとの国境付近で 1,565人の Dengue 熱疑い症例を報告した。死亡例は出てい

ないが注意を呼びかけている。WHO から専門家を派遣しブータン政府と協力し流行拡大を抑えるための予防対策を取っている。WHO 南東アジア地域事務所 (SEARO) の感染症担当官は、Dengue 熱流行期にインフルエンザ様症状を示している患者を診た医師は Dengue を念頭におく必要があると述べている。バングラデシュでは、2004.7.21時点で 698人の Dengue 熱と 3人の死亡、スリランカでは 9,062人の患者と 59人の死亡が報告されている。

### パラグアイで初めて Dengue ウイルス 3型を検出

[ ProMED Digest, March 3 2003, v2003 n067 ]

パラグアイ保健省は首都 Asuncion から北東 540 km のブラジルとの国境の町 Pedro Juan Caballero で、初めて Dengue ウイルス 3型による Dengue 熱患者 10名が発生したことを確認した (編集委註1)。パラグアイは 1989年以後 Asuncion および アルゼンチン、ブラジルに接した都市で Dengue ウイルス 1型による流行が確認されていたが (約 60万人が感染)、死亡例は報告されていなかった。近年、隣接するブラジル、アルゼンチン、ボリビアで Dengue 熱の流行があり、数百人の患者と死亡例が報告されている。保健省は Dengue 出血熱が発生した場合、病院が十分に対応できるか不安を持っている。医療費の面でも出血熱の治療は高額となる。Dengue 熱の治療には約 US\$58 であるのに対し、Dengue 出血熱の治療には

US\$1,000 を要する。政府は殺虫剤の噴霧や Dengue 熱が疑われる患者の血液検査を無料で行っており、また住民に対し生活環境の改善を呼びかけているが、mosquito index が 80% と高いにも拘わらず住民の関心は低い。

編集委註1: 重症の Dengue 出血熱は、異なる型の Dengue ウイルスによる再感染時に多発することから、今回のような従来の流行型とは異なった新たな型の Dengue ウイルスが侵入すると出血熱が多発し死亡例が発生することが懸念される。ベネズエラでも、1960年代に南米型の Dengue 3型 (遺伝子型 V) が姿を消し、2000年まで分離されていなかったが、2000年以後アジア型 (遺伝子型 III) の Dengue 3型が分離されるようになった。

## 南米チリで1世紀ぶりにネッタイシマカの棲息を確認

[ ProMED Digest, April 17 2003, v2003 n146 ]

南米のチリは20世紀初頭にネッタイシマカの撲滅に成功し、デング熱や黄熱の感染のない国として誇りを持っていたが、2003年にチリ北東部のHuasco州でネッタイシマカの棲息が確認された。これはネッタイシマカの撲滅に成功して以来初めてのことである。今後この蚊が媒介するデング熱、黄熱が周辺国から持ち込まれた場合流行することが懸念される（編集委註2）。チリ政府は家屋内の殺虫剤噴

霧を含む保健衛生キャンペーンを開始した。Huasco州は乾燥地で、住民は生活用水を容器に貯蔵しており、蚊の発生の大きな要因となっている。

編集委註2：チリでのデング熱の最初の流行は南米大陸から遥か離れたイースター島で2002年に発生している。4ヶ月間で全島民の20%にあたる672人が感染した。

## 編集委追記2： デング熱ワクチン開発に関する最近の動向

デング熱のワクチン開発を目的とする研究が進んでいる。デング熱ワクチンに関しては懸念される本質的な問題点がある。

不活化ワクチンの場合、接種後宿主体内で産生される特異抗体はその持続期間が短いため、抗体価の低下に伴い野生株による再感染を免れ得ないことがある。その場合、残存する微量の抗体と野生株とが免疫反応を起し、重篤な出血熱を起すことが懸念される（antibody dependent enhancement）。この問題を回避するためには、長期間充分力価の抗体持続が可能な生ワクチンを1～4型の全てについて作製し、多価ワクチンとして使用する必要がある。この場合別の問題として、4種類の生ワクチンを混合して接種することで、ワクチン株間の干渉が働き抗体価の産生が低下する可能性が生じる。

このような問題を背景として、現在6種類

のワクチン候補の開発研究が進んでいる。2種類は従来法と同じく、デングウイルスを培養細胞内で継代を繰り返すことで弱毒化する方法がとられている。他の4種類は、感染性cDNAクローンを用い、遺伝子組換えによってキメラウイルスを作製する方法である。これらは、野生株遺伝子の非翻訳領域に欠損領域をつくり弱毒化する方法、黄熱ウイルスワクチン株にデングウイルスの遺伝子の一部を挿入する方法、ワクシニアベクターやアデノベクターにデングウイルス遺伝子の一部を組み込む方法などである。一部の4価生ワクチン候補標品は既にPhase2の野外試験に入っている。

参考：

Dengue Bulletin v24, 2000 & v27, 2003

## 国立感染症研のホームページ「IDWR、感染症の話」より抜粋

### デング熱

#### 疫学

デングウイルス感染症がみられるのは、媒介する蚊の存在する熱帯・亜熱帯地域、特に東南アジア、南アジア、中南米、カリブ海諸国であるが、アフリカ・オーストラリア・中国・台湾においても発生している（図）。全世界では年間約1億人がデング熱を発症し、約25万人がデング出血熱を発症すると推定されている。日本国内での感染はないが、海外旅行で感染し国内で発症する例がある。

#### 病原体

デングウイルスは、日本脳炎ウイルスと同じフラビウイルス科に属するウイルスで、や

はり蚊（主に *Aedes aegypti*）によって媒介される。4つの血清型（1型、2型、3型、4型）に分類され、たとえば1型にかかった場合、1型に対しては終生免疫であるが、他の血清型に対する交叉防御免疫は数ヶ月で消失し、その後は他の型に感染しうる。この再感染時に、DHFになる確立が高くなるといわれている。そのため、型別も含めた実験室内診断が重要である。デングウイルスはヒト蚊ヒトの感染環を形成し、日本脳炎ウイルスにおけるブタのような増幅動物は存在しない。

#### 臨床症状

デングウイルスに感染した場合、かなりの割合で不顕性感染に終わると考えられている（6ページに続く）

(5 ページから続く)

る。しかし、実際には感染者のどのくらいの率が不顕性感染として終わるかということはいくわかっていない。

#### (1) デング熱 (DF)

症状を示す患者の大多数はデング熱と呼ばれる一過性熱性疾患の症状を呈する。感染3~7日後、突然の発熱で始まり、頭痛特に眼窩痛・筋肉痛・関節痛を伴うことが多く、食欲不振、腹痛、便秘を伴うこともある。発熱のパターンは2相性になることが多いのである。発症後、3~4 日後より胸部・体幹から始まる発疹が出現し、四肢・顔面へ広がる。

これらの症状は1 週間程度で消失し、通常後遺症なく回復する。

#### (2) デング出血熱 (DHF)

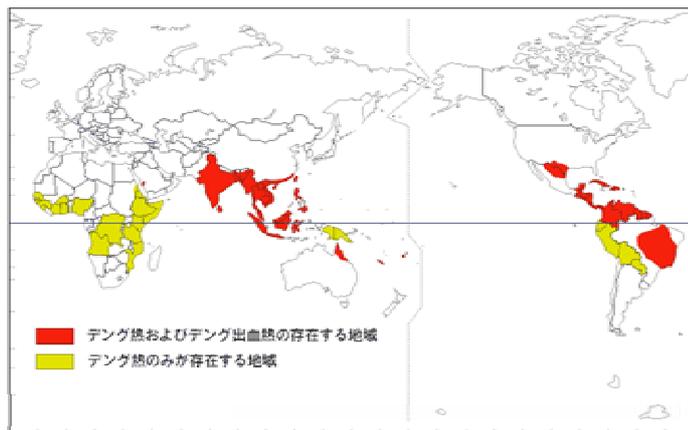
デングウイルス感染後、デング熱とほぼ同様に発症し経過した患者の一部において突然、血漿漏出と出血傾向を主症状とするデング出血熱となる。重篤な症状は、発熱が終わり平熱に戻りかけたときに起こることが特徴

的である。

患者は不安・興奮状態となり、発汗がみられ、四肢は冷たくなる。極めて高率に胸水や腹水がみられる。また、肝臓の腫脹、補体の活性化、血小板減少、血液凝固時間延長がみられる。細かい点状出血が多く例でみられる。さらに出血熱の名が示すように、10~20%の例で鼻出血・消化管出血等がみられる。しかし、症状の主体は血漿漏出である。血漿漏出がさらに進行すると、循環血液量の不足からhypovolemic shock になることがある。症状の重症度により Grade 1~4 の4段階に分けられ、ショック症状を示すGrade3, 4 はデングショック症候群と呼ばれることもある(表)。

デング出血熱は適切な治療が行われないと死に至る疾患である。致死率は国により数パーセントから1パーセント以下と異なる。

デング熱・デング出血熱の発症地域



WHO資料より作製

表. WHO によるデング出血熱の病態分類

Grade 1 : 発熱と非特異的症状、出血傾向としてTourniquet テスト\*陽性。

Grade 2 : Grade 1 に加えて自発的出血が存在する。

Grade 3 : 頻脈、脈拍微弱、脈圧低下 (20mmHg以下) で代表される循環障害

Grade 4 : ショック状態、血圧や脈圧測定不能

\* Tourniquet テスト :

日本では臨床医がデング熱患者を診察した時にあまり実施されていないが、患者の腕を駆血帯で圧迫することにより、点状出血が増加する現象を見ることである。2.5cm平方あたり10 以上の溢血点(点状出血)を観察した場合陽性とする。陽性の場合、デング熱の診断上重要な指標となりうる。

### 編集後記

トリインフルエンザも一先ず平静さを装っていますが、東南アジアの大陸では依然としてH5N1が蠢いています。元々このウイルス株はヒトにも感染することがあるので要注意ですが、タイや中国では動物園の虎が多数H5N1で感染死したという報告が最近出ています。餌として与えた鶏からと見られています。感染種の域を広げつつあるのでなければよいのですが・・・

一方、先号の編集後記で触れましたが、この数年西太平洋地域から東南アジアに涉ってデング熱の流行が頻繁に報告されています。特に今年はインドネシアで大流行がありましたので、本号ではそれを取り上げました。それに当たり、この分野の専門家大分大学医学部の牧野博士(公衆衛生学)が特別編集委員として主筆を担当され、話題誌v5n4の上梓に至りました。

特別編集委員 牧野芳大

編集委員 万年和明、三舟求真人、大友信也

本誌のバックナンバーは下記のホームページで読むことができます。

<http://www.med.oita-u.ac.jp/infectnet/world.html>