

デング熱に関して

デング熱は、ネッタイシマカやヒトスジシマカによって媒介されるデングウイルスによるウイルス性の感染症で、南北アメリカ、東南アジア、西太平洋などを中心に年間 5 千～1 億人が発症すると推定されている。適切な処置を施せば、致死率は 1%程度に押さえられる。ヒトで流行を起こしているデングウイルスには 4 種の血清型があり、これらは流行地域のほぼ全域において蔓延している。2014 年 8 月に日本国内で戦後初とされる国内発症例が確認されたが、確認された血清型はいずれも 1 型（DEN-1）であった。初回の感染で重篤になるケースは少ないが、初回とは異なる血清型による二回目の感染でデング出血熱やデングショック症候群などの重篤な症状を引き起こしやすくなる傾向があるとされる。デング熱への有効なワクチンや治療薬は無く、複数のグループが 4 種の血清型全てに対して有効なワクチンを開発中である。蚊によって媒介されるため人口の密集する都市部での感染拡大が起こりやすく、重大な公衆衛生上の問題である。

1. 疫学データ

■世界の有病率

World Health Organization (WHO)によると、世界人口の40%に相当する25億人の人口がデング熱の感染リスクにさらされており、現在全世界で年間5千万～1億件の発症例があると推定されている¹。米国のCenters for Disease Control and Prevention (CDC)は、デング熱の致死率は10%にもなり得るが、早期に適切な治療を受けることで1%程度に押さえられるとしている²。毎年約50万人が重篤なデング熱により入院加療を必要とし、その多くは子供であり、致死率は約2.5%である¹。

■感染地域

アフリカ、南北アメリカ、東地中海、東南アジア、西太平洋の約100カ国で感染が広がっており、中でも南北アメリカ、東南アジア、西太平洋における感染拡大が深刻である¹。

■感染

ウイルスは、ネッタイシマカやヒトスジシマカによって媒介される³。メスの蚊は、ウイルスに感染したヒトの血を吸った後8～12日程の潜伏期間を経て感染性を持つようになり、約一ヶ月の寿命の間に、吸血行動を通じてウイルスをヒトに感染させる⁴。ウイルスに感染したヒトは、3～10日程の潜伏期間の後に発症し、さらに発症後一週間程度の間、血中にウイルスが存在する^{1, 5, 6}。この期間に新たな蚊が発症者を吸血した場合、蚊にウイルスが感染する可能性がある。従って、ヒト一蚊一ヒトの感染が起こりうる期間は最短で11～22日間と考えられる。尚、輸血や臓器移植などの医療行為を除いてヒト一ヒト間の感染はない⁷。

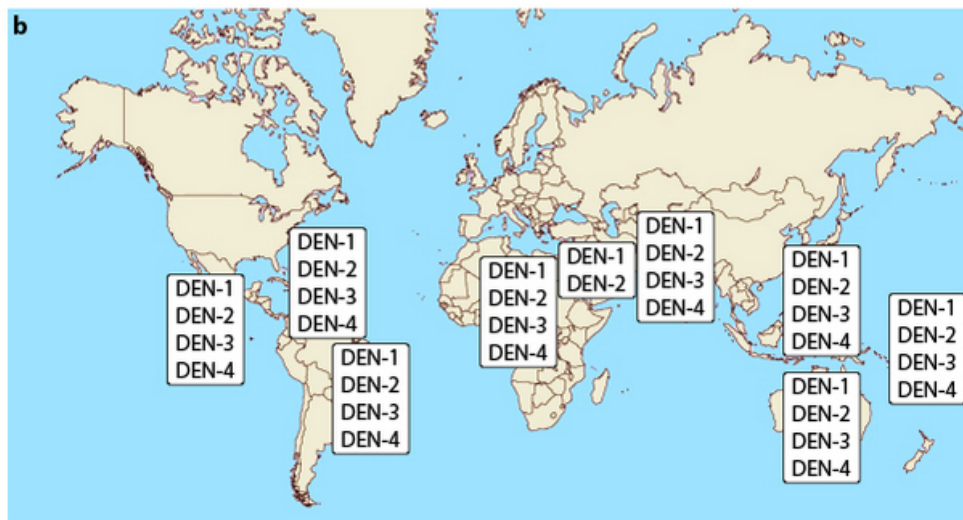
■最近の傾向・リスク

2013年、フロリダ州（米国）、中国雲南省、南米のホンジュラス、コスタリカ及びメキシコにおいて感染が確認された他、アジアではシンガポールで数年ぶりに感染が拡大し、ラオスでも感染が報告された¹。2014年にはクック諸島、フィジーなどの太平洋の島国において10年以上ぶりに感染拡大が報告されている¹。また、従来確認されていた4種の血清型に加え、

2007 年のマレーシアでの流行において、新たな血清型の存在が 2013 年に報告された⁸。この血清型のウイルスは長い間、マレーシア及びインドネシアの熱帯雨林のサル類の中で維持されてきたとみられ、都市での感染サイクルに乗ってヒトへの感染リスクが高まることはまだ示されていない⁸。

■ デングウイルスの血清型

現在、4 種の血清型 (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4) が、いずれの流行地域でも蔓延している⁹。1970 年代には中央アメリカとアフリカに DEN-1 及び DEN-2、東南アジアでは 4 種全ての血清型が確認されていたが、2004 年には、下図に示すとおり、世界中の熱帯・亜熱帯地域で 4 種全ての血清型が確認されている⁹。



出典：Nature Education “The distribution of dengue serotypes in 1970 (a) and 2004 (b)”

デングウイルスに一度感染すると、その血清型に対しては終生免疫が獲得されるが、他の血清型に対する交叉防御免疫は数ヶ月で失われる³。他の血清型への再感染時にデング出血熱を発症する傾向が高まると言われており、デング出血熱及びデングショック症候群の患者の内 98%以上が、二回目の感染者であったとの研究結果がある^{3, 10}。

血清型ごとの重篤度に関しては、初回の感染においては DEN-1 および DEN-3 のほうが、DEN-2 および DEN-4 に比べて重篤になるとの調査報告がある¹¹。また、二回目の感染では、デング出血熱を引き起こす可能性が、DEN-2 と DEN-3 の場合、DEN-4 の 2 倍になるとの調査結果が報告されている¹¹。下の表に、各型の重篤度に関する調査結果を示す。また、慢性疾患との併発も重篤度が上がる要因とされている¹²。

ウイルス血清型	特徴
DEN-1	DEN-2 および DEN-4 と比較して、初回感染時の症状が重くなる傾向がある。
DEN-2	二回目の感染時の症状が重篤になる傾向があり、DEN-4 の 2 倍の可能性でデング出血熱を引き起こす。
DEN-3	DEN-2 および DEN-4 と比較して、初回感染時の症状が重くなる傾向がある。二回目の感染では、DEN-4 の 2 倍の可能性でデング出血熱を引き起こす。
DEN-4	重篤なデング熱との関連は最も低い。

出典：Sarah Murrell, et al. "Review of dengue virus and the development of a vaccine" *Biotechnology Advances* 29 (2011)

■ 日本国内感染の血清型

2014 年 8 月以降、日本では 9 月 8 日までに 81 名への感染が確認されている¹³。検査を行った一部の患者については、全員が DEN-1 に感染していたことが確認された¹⁴。また、2014 年 1 月から 8 月までに渡航先の海外で感染し日本で発症した 43 件(うち未同定 8 件)においては、DEN-1 で 19 件、DEN-2 が 8 件、DEN-3 が 7 件、DEN-4 が 1 件確認されている¹⁵。日本国内では、秋田県および岩手県以南のほとんどの地域に生息するヒトスジシマカが主な媒介となる¹⁶。厚生労働省によると、海外でウイルスに感染した人が国内で蚊にさされた場合、その蚊を介して他者が感染する可能性があるが、日本において蚊は越冬ができない上、産卵によりウイルスが次世代の蚊に伝わる事例も報告されていないため、「限定された場所での一過性の感染」と考えられる¹⁶。

2. 臨床

■初回罹患時

3～10 日程度の潜伏期間の後、激しい頭痛、眼窩痛、筋肉痛、関節痛などを伴う 40℃前後の発熱が 2～7 日間続く^{1,3}。発熱は二相性になることが多く、発症後 3～4 日後より発疹が全身に広がるが、通常、後遺症なく回復する³。デング出血熱を発症した場合、発熱が終わり始める頃に、血漿漏出や出血が発生し、興奮状態、発汗、四肢の冷温化、胸水や腹水、などの症状がみられる³。また、10～20%の例で鼻出血や消化管出血などが発生し、内出血、血小板の減少や点状出血がみられることがある^{2,3}。血漿漏出が進行すると、デングショック症候群が発症する場合がある³。

■二回目以降感染時

上述の通り、一度デングウイルスに感染しても他の血清型に対しての特異的な免疫はできない。むしろ、他の血清型に感染した場合、体内に既に生成されている非ウイルス中和抗体の働きによりウイルス感染が促進されるいわゆる"antibody-dependent enhancement of infection" (ADE)によって重篤になる場合が多いとされる¹²。

■現在の治療法

現在のところ、デング熱を予防するワクチンや治療薬は存在せず、対症療法による治療が施される。国立感染症研究所によると、ほとんどの場合で輸液や鎮痛解熱剤の投与で処置ができるが、出血傾向やアシドーシスを避けるため、サルチル酸系鎮静解熱剤ではなくアセトアミノフェンが用いられる³。デング出血熱を発症した場合には、循環血液量の減少および血液濃縮が問題となることから、生理食塩水などを用いた輸液療法が必要となる³。

3. R&D

デングワクチンの開発において重要なのは、ワクチンが誘導する中和抗体が全ての血清型に対して有効であること、そして病原性を示さない程度に、且つ十分な免疫応答を引き出すバランスで弱毒化されていることである¹¹。現在開発が進められているワクチンには下表のものがある。

名称	開発機関	ワクチン種類	開発段階	血清型
CYD-TDV ^{17, 18}	Sanofi Pasteur	Live attenuated virus (Yellow Fever Virus Backboned)	Phase III *as of Sep 2014	4 血清型全て
DENVax ¹⁹	Takeda Pharmaceutical (2013 年 5 月 Inviragen を買収)	Live attenuated virus (Dengue virus serotype 2 Backboned)	Phase II (2015 年度中に Phase III 開始予定 ²⁰) *as of Sep 2014	4 血清型全て
TV-003 ²¹	Instituto Butantan, LID, NIAID, NIH ²²	Live attenuated virus (Genetically deleted Dengue virus Backboned)	Phase II *as of Jan 2013	4 血清型全て
DPIV ²³	GSK, Fiocruz (Mexico), US Army	Inactivated	Phase I *as of 2012	4 血清型全て
DEN-80E ²⁴	Merck	Recombinant Envelope Glycoprotein Vaccine	Phase I *as of Apr 2013	4 血清型全て
N/A	Naval Medical Research Center (USA) ²⁵	Naked-DNA plasmid based	Phase I *as of Dec 2011	4 血清型全て

4. 公衆衛生上のリスク

デングウイルスは蚊を媒体として感染が広がるため、人口の密集する都市部での感染拡大が危惧され、公衆衛生上の重大な問題となっている¹。20 世紀には熱帯・亜熱帯地域の多くにおいてデング熱の感染拡大がみられた上、流行は以前に比べより頻繁に発生し、デング出血熱やデングショック症候群も増加している²⁶。

参考文献一覧

- ¹ WHO Fact sheets “Dengue and severe dengue” <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
- ² CDC Dengue Homepage “Fact Sheet” <http://www.cdc.gov/dengue/faqFacts/fact.html>
- ³ 国立感染症研究所『デング熱とは』<http://www.nih.go.jp/niid/ja/encyclopedia/392-encyclopedia/238-dengue-info.html>
- ⁴ Kay M. Tomashek, et al. “Travelers’ Health” CDC <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/dengue>
- ⁵ 外務省『在外公館医務官情報 各論 3 デング熱』<http://www.mofa.go.jp/mofaj/toko/medi/kakuron03.html>
- ⁶ 日本医師会『デング熱』<https://www.med.or.jp/kansen/guide/dengue.pdf>
- ⁷ 厚生労働省『デング熱について』<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/20140908-01.pdf>
- ⁸ CIDRAP “Researchers identify fifth dengue subtype” <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2013/10/researchers-identify-fifth-dengue-subtype>
- ⁹ Scitable by Nature Education “Dengue Viruses” <http://www.nature.com/scitable/topicpage/dengue-viruses-22400925>
- ¹⁰ Maria G. Guzman, et al. “Epidemiologic Studies on Dengue in Santiago de Cuba, 1997” American Journal of Epidemiology <http://aje.oxfordjournals.org/content/152/9/793.full.pdf>
- ¹¹ Sarah Murrel et al “Review of dengue virus and the development of a vaccine,” Biotechnology Advances 29 (2011)
- ¹² Scitable by Nature Education “Host Response to the Dengue Virus” <http://www.nature.com/scitable/topicpage/host-response-to-the-dengue-virus-22402106>
- ¹³ 『14 都道府県 80 人に デング熱感染確認』<http://www3.nhk.or.jp/news/html/20140908/t10014434041000.html>
- ¹⁴ 国立感染症研究所感染症疫学センター『デング熱の国内感染症に係る疫学情報のまとめ(n=67)』2014 年 9 月 5 日
- ¹⁵ 国立感染症研究所ウイルス第一部『デングウイルス感染症情報』<http://www0.nih.go.jp/vir1/NVL/dengue.htm>
- ¹⁶ 厚生労働省『デング熱に関する Q&A』http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dengue_fever_qa.html
- ¹⁷ WHO “Questions and Answers on Dengue Vaccines:Phase IIb study of CYD-TDV” http://www.who.int/immunization/research/committees/WHO_dengue_vaccine_QA_september2012.pdf?ua=1
- ¹⁸ Sanofi Press release Current status of dengue vaccine development” <http://www.sanofi-pasteur.com/en/articles/sanofi-pasteur-s-dengue-vaccine-candidate-successfully-completes-final-landmark-phase-3-clinical-efficacy-study-in-latin-america.aspx>
- ¹⁹ “Inviragen Advances DENVax into Second Stage of Ongoing Phase 2 Clinical Study” <http://www.businesswire.com/news/home/20130227005455/en/Inviragen-Advances-DENVax-Stage-Ongoing-Phase-2#.VA173BaiqTk>
- ²⁰ 『武田薬品---デング熱ワクチン治験、来年度に最終段階へ』<http://diamond.jp/articles/-/58814>
- ²¹ “NIH-developed candidate dengue vaccine shows promise in early-stage trial” <http://www.nih.gov/news/health/jan2013/niaid-23.htm>
- ²² “Tetravalent Dengue Vaccine” http://www.denguevaccines.org/sites/default/files/files/Day%201_2_1_Butantan_APrecioso.pdf
- ²³ “Tetravalent Dengue Purified Inactivated Vaccine (DPIV)” http://www.denguevaccines.org/sites/default/files/files/Day%201_2_2_GSK_ASchmidt.pdf
- ²⁴ “Merck Dengue Vaccine Program” http://www.denguevaccines.org/sites/default/files/files/Day%201_2_4_Merck_SGupta.pdf
- ²⁵ “Navy Medicine Researchers Set to Begin Dengue DNA Vaccine Trial” http://www.navy.mil/submit/display.asp?story_id=64124
- ²⁶ “Dengue Fever” <http://www.niaid.nih.gov/topics/DengueFever/Understanding/Pages/overview.aspx>