



平成29年度感染症危機管理研修会

2017年10月12日

ジカウイルス感染症:最新の知見

国立感染症研究所・感染症疫学センター
大石和徳

ジカウイルス感染症

- 病原体
 - ・ フラビウイルス科フラビウイルス属に属するジカウイルス
- 感染経路
 - ・ 主にネッタイシマカなどのヤブカ(*Aedes*)属による蚊媒介性疾患
ヒトスジシマカの感染伝播における役割は明らかではない
 - ・ 輸血、性行為を介した感染伝播
 - ・ 胎内感染の発生により小頭症をはじめとする先天異常をきたす
- 分類
 - ・ 人の症候性感染の場合:「ジカウイルス病」
 - ・ 母体から胎児への垂直感染により小頭症などの先天異常をきたした場合:「先天性ジカウイルス感染症」

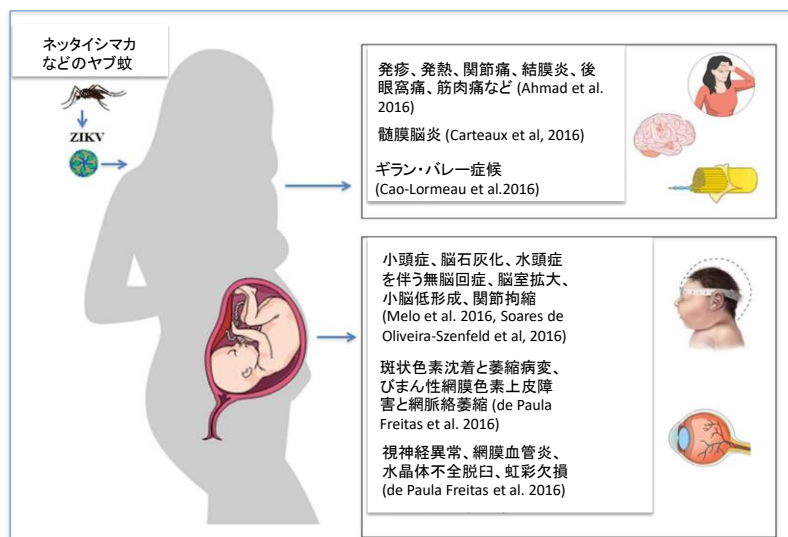
臨床的特徴

- 潜伏期: 2~12日 (多くは2-7日)
- 関節炎、結膜炎(非滲出性、充血性)、後眼窩部痛、筋痛、血小板減少等を伴うことがある
- 発疹の頻度は90%, 発熱の頻度は65%, 他に関節炎(65%)、結膜炎(55%)(Duffy MR, et al NEJM 2009, Hennesy MJ, et al. Am J Trop Med, 2016, Brasil P, et al;. PLoS Neglected Trop Med 2016)。
- 大半は重症化することなく数日程度で回復
- 感染者のうち発症するのは19% (Duffy MR, et al NEJM 2009)



Kutsuna S, Euro Surveill 2014
Foy BD, Emerg Infect Dis 2011

ジカウイルス感染症の臨床像



(Saiz J-C, et al. Frontiers in Microbiology, 2017より改変)

性行為を介した感染伝播

- ブラジル渡航中に発症した男性から女性への性行為による感染事例では、発症24日後に男性の精液からウイルスが分離された。本事例の男性と女性から得られたウイルス全遺伝子解析結果から、男女間の性行為によるジカウイルス感染経路が明らかになった (D'Ortenzio E, et al. N Eng J Med, 2016)。
- 性行為による感染事例の中では、ジカウイルスの感染性がジカウイルス病の発症後41日間程度維持されていた (Turmel JM, et al. Lancet 2016)。また、ジカウイルス病を発症した患者の発症約6ヶ月後の精液中にPCR法によりウイルスRNAが検出されたとの報告があるが、これは必ずしもこれらの患者の精液に感染性があることを示すものではない (Nicastri E, et al. Euro Surveill, 2016)。
- 流行地域から帰国した無症候の男性から女性への性行為を介した感染も報告されている (Fréour T, et al. Euro Surveill, 2016)。
- ジカウイルス病の女性から性行為によって男性に感染した事例が報告されている (MMWR, 2016)。

➤ 性行為による感染予防についてのWHOの勧告(2016年9月6日改訂)

流行国から帰国した男女は、最低6ヶ月、パートナーが妊婦の場合は妊娠期間中は安全な性行動を取ることもしくは性行為自粛を推奨

ジカウイルスと先天性ジカウイルス感染症

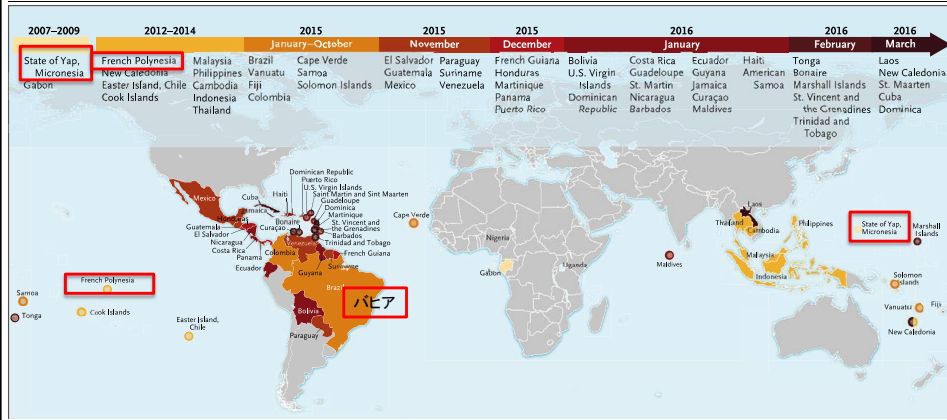
- 米国CDCは、シェパードの催奇形性に関する基準に沿った検討から、ジカウイルスは小頭症などの先天異常の原因であると断定した (Rasmussen SA, et al. N Engl J Med 2016)。
- ジカウイルス(ブラジル系統)はマウス胎仔に感染し、小頭症の兆候を認め、子宮内での成長を制限した (Cugola FR, et al. Nature 534:267-271, 2016)

ジカウイルスと合併症としてのギランバレー症候群(GBS)

- フレンチポリネシアにおけるアウトレイク(2013年10月～2014年4月)における症例対照研究から、ジカウイルス感染とGBSに強い関連性 (Cao-Lormeau V-M, et al. Lancet 2016)

* GBSとは末梢神経障害に起因する両側性四肢弛緩性筋力低下で特徴付けられる感染性自己免疫疾患

過去10年間にジカウイルス感染症が確認された地域



- 2007年にミクロネシアYap島(5000人規模)
- 2013~14年に仏領ポリネシア(32000人規模)
- ギラン・パレー症候群
- 2015年2~6月にブラジル、バイアでアウトブレイク
- 2015年12月に疑い例が130万人発生
- 2016年3月までに、アメリカ大陸の33の国、地域に拡大

(Peterson LR, et al. N Eng J Med 374:1552-63,2016)

ジカウイルス分類 2017年8月24日

Table 1. ZIKV classification^{1,2}

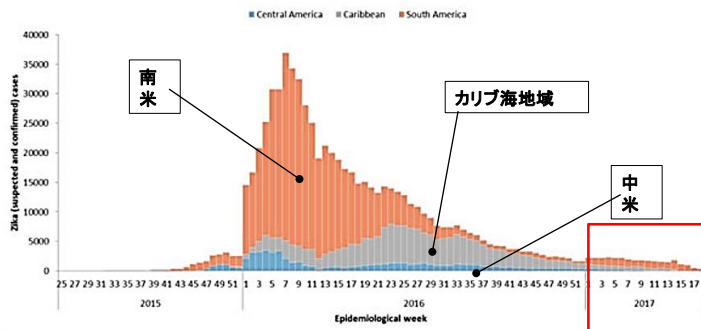
WHO Regional Office	Country / territory / subnational area	Total	
Category 1: Area with new introduction or re-introduction with ongoing transmission	AFRO	Angola; Cabo Verde; Guinea-Bissau	3
	AMRO/PAHO	Anguilla; Antigua and Barbuda; Argentina; Aruba; Bahamas; Barbados; Belize; Bolivia (Plurinational State of); Bonaire, Sint Eustatius and Saba; British Virgin Islands; Costa Rica; Cuba; Curaçao; Dominica; Dominican Republic; Ecuador; El Salvador; French Guiana; Grenada; Guatemala; Guyana; Honduras; Jamaica; Mexico; Montserrat; Nicaragua; Panama; Paraguay; Peru; Puerto Rico; Saint Kitts and Nevis; Saint Lucia; Saint Martin; Saint Vincent and the Grenadines; Sint Maarten; Suriname; Trinidad and Tobago; Turks and Caicos Islands; United States of America; United States Virgin Islands; Venezuela (Bolivarian Republic of)	41
	WPRO	Marshall Islands; Micronesia (Federated States of); Palau; Samoa; Singapore; Solomon Islands; Tonga	7
Subtotal		51	
Category 2: Area either with evidence of virus circulation before 2015 or area with ongoing transmission that is no longer in the new or re-introduction phase, but where there is no evidence of interruption	AFRO	Burkina Faso; Burundi; Cameroon; Central African Republic; Côte d'Ivoire; Gabon; Nigeria; Senegal; Uganda	9
	AMRO/PAHO	Brazil; Colombia; Haiti	3
	SEARO	Bangladesh; India; Indonesia; Maldives; Thailand	5
WPRO	Cambodia; Fiji; Lao People's Democratic Republic; Malaysia; Papua New Guinea; Philippines; Viet Nam	7	
Subtotal		24	
Category 3: Area with interrupted transmission and with potential for future transmission	AMRO/PAHO	Cayman Islands; Guadeloupe; ISLA DE PASCUA - Chile; Martinique; Saint Barthélemy	5
	WPRO	American Samoa; Cook Islands; French Polynesia; New Caledonia; Vanuatu	5
Subtotal		10	
Category 4: Area with established competent vector but no known documented past or current transmission	AFRO	Benin; Botswana; Chad; Comoros; Congo; Democratic Republic of the Congo; Equatorial Guinea; Eritrea; Ethiopia; Gambia; Ghana; Guinea; Kenya; Liberia; Madagascar; Malawi; Mali; Mauritius; Mayotte; Mozambique; Namibia; Niger; Réunion; Rwanda; Sao Tome and Principe; Seychelles; Sierra Leone; South Africa; South Sudan; Togo; United Republic of Tanzania; Zambia; Zimbabwe	33
	AMRO/PAHO	Uruguay	1
	EMRO	Djibouti; Egypt; Oman; Pakistan; Saudi Arabia; Somalia; Sudan; Yemen	8
	EURO	Georgia; Região Autónoma da Madeira - Portugal; Russian Federation; Turkey	4
	SEARO	Bhutan; Myanmar; Nepal; Sri Lanka; Timor-Leste	5
	WPRO	Australia; Brunei Darussalam; China; Christmas Island; Guam; Kiribati; Nauru; Niue; Northern Mariana Islands (Commonwealth of the); Tokelau; Tuvalu; Wallis and Futuna	12
	Subtotal		63
Total		148	

- **カテゴリー1**
新しい流行/再流行地域(現在も流行中)
- **カテゴリー2**
2015年以前より流行がある地域、あるいは現在流行(新流行、再流行ではなく)、しかし中断なく流行している地域
- **カテゴリー3**
流行が中断しているが、将来流行の可能性のある地域
- **カテゴリー4**
ベクターはいるが、流行が確認されていない地域

症例	性別	年代	滞在国	報告	症状
1	男	20代	仏領ポリネシア	2013年12月	発熱、発疹、頭痛、骨関節痛、咽頭痛
2	女	30代	仏領ポリネシア	2013年12月	発熱、発疹、頭痛、結膜充血、リンパ節腫脹、白血球・血小板減少
3	男	40代	タイ	2014年8月	発熱、発疹、頭痛、結膜充血、リンパ節腫脹
4	男	10代	ブラジル	2016年2月	発熱、発疹
5	女	30代	ブラジル	2016年3月	全身の発疹、発熱、関節痛
6	女	不明	ブラジル	2016年3月	関節痛、発疹
7	女	40代	ブラジル以外の中南米の流行地域	2016年3月	発疹、発熱、関節痛、結膜炎等
8	男	10代	オセアニア太平洋諸島の流行地域	2016年4月	発熱、発疹
9	女	20代	ブラジル以外の中南米の流行地域	2016年5月	発熱、発疹
10	男	30代	ブラジル以外の中南米の流行地域	2016年6月	発疹
11	女	40代	ベトナム	2016年9月	発疹、頭痛、結膜炎、関節痛
12	男	30代	ブラジル以外の中南米の流行地域	2016年9月	発熱、発疹、結膜充血、筋肉痛、頭痛
13			中南米・カリブ海地域	2016年11月	
14			ベトナム	2016年11月	
15			中南米・カリブ海地域	2016年12月	
16			ベトナム	2017年1月	
17			タイ	2017年7月	
18			中南米・カリブ海地域	2017年9月	

表1 日本におけるジカウイルス感染症の輸入例
 症例1, 2: IASR 35:45-6, 2014. 症例3: IASR 35:243-4, 2014. 症例4~12: 厚生労働省報道発表資料. 症例13~18: IDWR (感染症発生動向調査週報). より引用

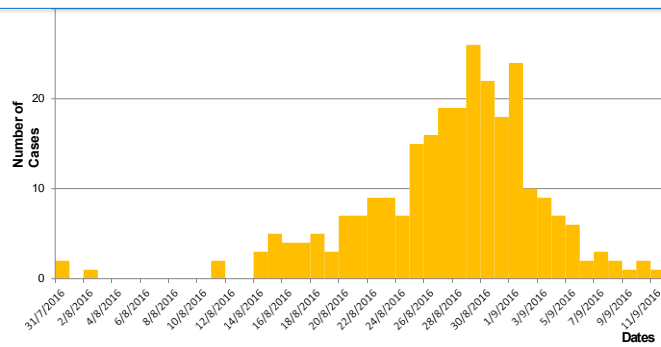
中南米・カリブ海地域におけるジカウイルス感染症の流行状況



- 南米において、2016年下半年以降は症例は減少している
 - 2017年の第1週から、アルゼンチン、ボリビア、ブラジル、エクアドル、ペルーにおいて増加傾向がみられた(1246例/週)
 - 中米において、ベリーズ以外では、減少し続けている(71例/週)
 - カリブ海地域では、タークス・カイコス諸島以外では、減少し続けている(330例/週)
- ※()内は疑い例および確定例

http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=en

シンガポールにおけるジカウイルス感染症のアウトブレイク (主なクラスターの疫学曲線)



Main Cluster: Aljunied, Sims Drive, Kallang Way, Paya Lebar Way

流行後も散発例が発生している

(シンガポールMOH資料)

- 2016年8月27日にSIMS Drive Medical Clinicの医師が、近くの建設現場の労働者の発熱、皮疹の患者の集積を報告
- PCR検査でデングウイルス、チクングニアウイルス陰性、ジカウイルス陽性、この時点の後ろ向き調査で多数の症例の発生が報告された
- 建設現場の有症状者の血液・尿をサンプリング(症状発生から1週間以上経過した症例では尿)し、PCR検査を実施
- 昨年12月までに457例が報告し(10月末までにアウトブレイク終息)、その後、今年1月までに数例の国内発生例が報告されている。このことから国内で散発的に発生していることが考えられる
- 妊婦全員のレジストリではないが、2017年3月までに17例の妊婦にPCRでジカウイルス感染症が確認されている。
- 2017年5月時点で先天性ジカウイルス感染症の症例は報告されていない。

シンガポール島内でアウトブレイクの発生が探知された建設現場



ジカウイルス感染症と小頭症(ベトナム)

- 2017年3月1日時点で23例のジカウイルス感染症の検査診断例の報告(2015年12月時点で報告例はなかった)
- 2016年3月に国内症例が探知され、サーベイランスが強化された
- 2016年6月にベトナム、ダクラク省(中部高原地帯)で小頭症の女児が出生した、母親は第2三半期に発熱、発疹を自覚(母親、児ともに最近の渡航歴なし)
- 児、母親のいずれにおいても、トキソプラズマ、風疹、サイトメガロウイルス、単純ヘルペス、デング、日本脳炎は否定された
- 児が3-4ヶ月時に児、母親、親族の血清中和試験でジカウイルス抗体を検出し、最近のウイルス曝露を確認。また、近隣の住民17名中、2名が抗体陽性であり、最近の地域流行が示唆された



小頭症児の顔貌(生後4ヶ月)
女児は自然経膈分娩で出生
(生下時 2.6kg, 身長 50 cm,
頭径 22 cm)

(Moi ML, et al. Lancet Infect Dis 2017)

ジカウイルス感染症:大流行の要因分析

- 人口の移動、ウイルス媒介蚊の存在、感染伝播に適した気候
(Sakkas H, et al. J Vector Borne Dis, 2016, Bogoch I, et al. Lancet Infect Dis, 2016)
- ウイルスの変異、病原性の獲得
ジカウイルスのNS1の1つのアミノ酸置換がネッタイシマカにおけるウイルス獲得を促進し、結果的にウイルスの感染力を決定する(Liu Y, et al. Nature 545:482-486, 2017)
- その他の要因
 - デングウイルス抗体がin vitroでジカウイルスに対するantibody-dependent enhancement(ADE)を示す(Dejnitrattisai W, et al. Nature Immunol, 2016)
 - In vitroでADEは確認されるが、サルモデルでは既存の抗デング抗体はジカウイルス病の重症化は起こさない(Pantoja P, et al. Nature Comm, 2017)

US Zika Pregnancy Registryの中間報告

登録対象者: 症状の有無に関わらずジカウイルス感染の確認された
全ての妊婦と新生児(何らかの実験室診断陽性症例) (2016年9月まで)

	ジカウイルス感染に関連する先天異常児の数(登録妊婦数)	ジカウイルス感染に関連する先天異常児の割合(95%CI)
妊娠中の顕性感染	10人 (167人)	6% (3-11)
妊娠中の不顕性感染	16人 (271人)	6% (4-9)
妊娠第1期に暴露歴/発症	9人 (85人)	11% (6-19)
妊娠第2期,3期に暴露歴/発症	0人 (119人)	0%
全ての登録妊婦	26人 (442人)	6% (4-8)

- 妊娠中にジカウイルス感染のあった妊婦から何らかの先天性異常児が出生する確率は**6%**
- **顕性感染と不顕性感染で先天異常の発生率に差がない。**
- 妊娠第1三半期の感染がリスクが高い

JAMA. 2017;317(1):59-68.一部改変

米国CDC暫定ガイダンスアップデート版 (ジカウイルスへの曝露の可能性のある妊婦に対する医療提供者向け:2017 July)

- 米国および米国領地の全ての妊婦に対して妊娠前、妊娠期間中のジカウイルスの曝露について聞き取りをするべき
- 最近のジカウイルス曝露の可能性のある妊婦、ジカウイルス病の症状のあった妊婦に対しては、NAT(nucleic acid test)と血清学的検査を発症**から**12週の期間にできるだけ早く実施するべき
- ジカウイルスへの持続的曝露のある無症候の妊婦に対して、妊娠期間中に3回のNAT検査を受けるべき(適切なタイミングは不明)
- 持続的な曝露のリスクのない妊婦に対しては、最近の流行地への渡航歴や性交渉曝露があったとしても、必ずしも検査は必要ではない

(MMWR 66(29):781-93,2017)

ブラジルにおける先天性ジカ症候群： 1501例の出生児の調査

- 2015年11月～2016年2月に疑い例がブラジル政府に報告、うち1501例が調査対象で、602例(40%)が確定/可能性例
- 602例中、76例が確実例(検査診断例)、54例が高度可能性例(特異的神経画像あり、検査診断なし)、181が中等度可能性例、291例ある程度の可能性例。
- 除外例(n=899)は頭径がより大きい、生後1週での致命例が少ない、妊娠中の皮疹の病歴が少なかった。
- 妊娠第3三半期の皮疹例では正常頭径にもかかわらず、脳の異常が多かった。
- 確定あるいは疑い例の5分の1は正常頭径で、3分の1には妊娠中の皮疹歴がなかった。
- 流行のピークは2015年11月下旬であった。

(França GV, et al. Lancet Infect Dis, 2016)

日本の対応

- **四類感染症, 検疫感染症に追加** (2016年2月15日)
 - 全数報告によるサーベイランス, 国内の検査体制の整備
- **ジカウイルス感染症のリスクアセスメント第11版**
 - (国立感染症研究所, 2017年3月31日)
- **ジカウイルス感染症の診療体制の整備**
 - 「蚊媒介感染症の診療ガイドライン」第4版(2016年12月14日)
 - デング熱・チクングニア熱等蚊媒介感染症の対応・対策の手引き 地方公共団体向け(2017年4月28日)
 - ジカウイルス感染症協力医療機関(178施設:日本感染症学会)
 - 母子感染ネットワーク医療機関(12施設)
- **媒介蚊の対策**
 - 「蚊媒介感染症に関する特定感染症予防指針」(2015年4月28日)
- **渡航者への情報提供および注意喚起**
 - 流行地への渡航者に**防蚊対策**の重要性, 具体的な方法をより一層周知する。
 - 妊婦及び妊娠の可能性のある人への**流行地への渡航自粛**
 - 国内の蚊の活動期には**帰国後少なくとも2週間程度の防蚊対策**

蚊媒介感染症の診療ガイドライン (第4版)

2015年5月22日第1版*作成
2016年3月11日第2版作成
2016年7月14日第3版作成
2016年12月14日第4版作成
国立感染症研究所

蚊媒介感染症診療ガイドライン(第4版)のp26

ジカウイルス感染症の検査の対象となりうる妊婦

次の1.2.をともに満たす場合

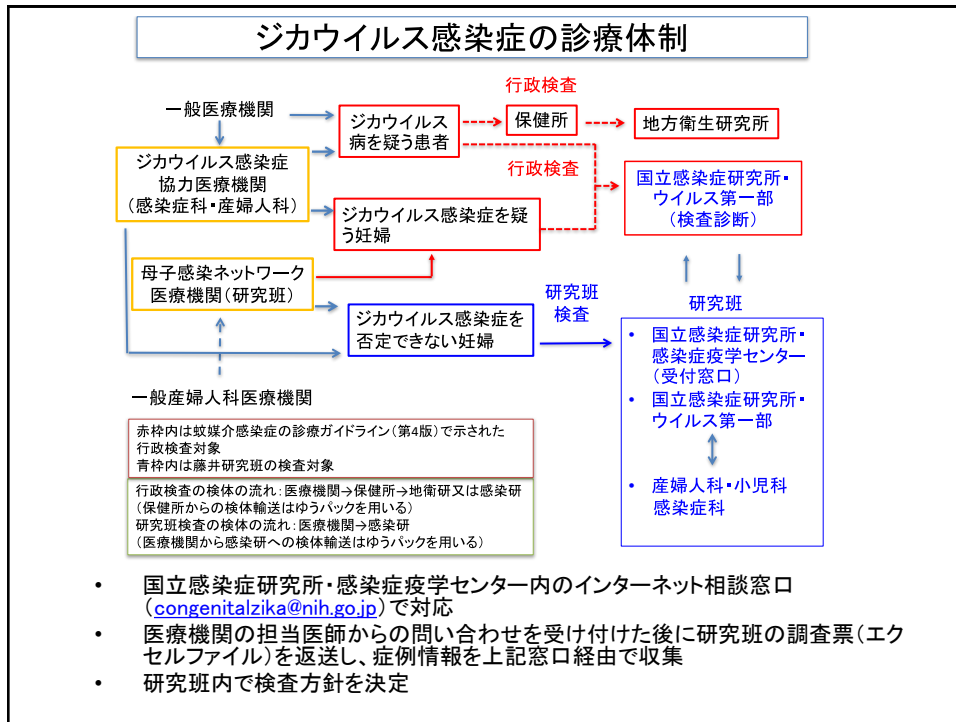
1. 妊婦または胎児の症状 : a.またはb.を満たす場合

- a. 妊婦にジカウイルス病を疑う患者([②診断「ジカウイルス病を疑う患者」](#))の1.の症候を認める
- b. 胎児に先天性ジカウイルス感染症を疑う所見(小頭症又は頭蓋内石灰化等([表8](#)))を認める

2. 渡航歴または性交渉歴* : a.またはb.を満たす場合

- a. 妊娠前8週以降または妊娠期間中に流行地域([2.3.1 ジカウイルス病②診断 2.i 流行地域](#)を参照)への渡航歴がある
- b. 妊娠前8週以降又は妊娠中に、流行地への渡航歴のある男性(帰国後6カ月以内。ジカウイルス病の診断の有無に関わらない。)と、適切にコンドームを使用していない性交渉歴がある。

※ ただし、蚊媒介による国内感染が疑われる場合は、2. 渡航歴または性交渉歴の条件は必須ではない。



- ### ジカウイルス感染が疑われる妊婦についての確認のポイント
- 協力医療機関、母子感染ネットワーク医療機関の受診の有無
 - 妊婦、胎児の症状(ガイドライン記載)
 - 妊婦・男性パートナーの渡航歴
 - 感染の可能性のある男性との性交渉歴・コンドーム使用の有無
 - 妊娠時期・経過
 - リスク曝露時期・期間
 - 妊婦への説明の有無・説明内容
 - 検査の希望の有無
 - 調査票記載の有無
- ➡ 検査の実施の判断には、感染のリスクを評価した上で、十分なインフォームド・コンセントが必要である

母子感染ネットワーク医療機関(12施設)

成育疾患克服等総合研究事業

「母子感染 に対する母子保健体制構築と医療開発技術のための研究」

(研究代表者:藤井 知行)

ジカウイルス感染症を疑う妊婦の診察、経過観察などを担当

【産婦人科】

- 東京大学医学部附属病院女性診療科・産科
- 富山大学附属病院産婦人科
- 浜松医科大学医学部附属病院産婦人科
- 神戸大学医学部附属病院産科婦人科
- 宮崎大学医学部附属病院産婦人科
- 長崎大学病院産婦人科
- 三重大学病院産科婦人科
- 日本大学医学部附属板橋病院産婦人科

【小児科】

- 東京大学医学部附属病院小児科
- 長崎大学病院小児科
- 藤田保健衛生大学小児科
- 神戸大学附属病院小児科

ジカウイルス感染症のリスクアセスメント (第11版 2017年3月31日)

- 2007年のミクロネシア連邦ヤップ島での流行以降、2017年3月31日時点で、ジカウイルス病は、中南米やカリブ海領域では一部の地域を除いて減少傾向にあるが、一方で、南太平洋地域、アジアや北米への地理的拡大も見せている。日本でも16例のジカウイルス病の症例が確認されており、いずれも流行地への渡航歴がある輸入症例である。
- 流行地における研究のレビューにより、妊婦のジカウイルス感染が母子感染による小頭症等の先天異常の原因になると結論付けられた。また、疫学研究によりジカウイルス感染とギラン・バレー症候群との関連も明らかにされた。
- 日本では、ジカウイルス感染症は、感染症法上の四類感染症と検疫感染症に追加されている。また、「蚊媒介感染症の診療ガイドライン」(第4版)が公表され、診療体制の整備が進められている。
- WHOは、2016年11月18日、国際保健規則緊急委員会の第5回会合を開催し、同委員会の勧告を踏まえ、ジカウイルス感染症とその合併症は、もはや「国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態(Public Health Emergency of International Concern: PHEIC)」に該当しない旨を発表した。

総 括

- ジカウイルス感染症の中南米における流行は2015年末から2016年上半期をピークとして、その後は低下傾向となっている。
- 一方、東南アジア、ベトナムでも先天性ジカウイルス感染症を含む症例が探知され、2016年8～9月にはシンガポールにおいてアウトブレイクが発生した。
- 米国の妊婦登録症例の調査において、妊娠中にジカウイルス感染のあった妊婦から何らかの先天性異常児が出生する確率は6%で、顕性感染と不顕性感染で先天異常の発生率には差がない事が報告された。
- 今後も、中南米、カリブ海地域、東南アジア地域への渡航者に対する継続的な注意喚起が必要である。

感染症発生動向調査にご協力いただいた地方情報センター、保健所、
医療機関の皆様へ感謝申し上げます

国立感染症研究所感染症疫学センター
松井珠乃、島田智恵、神谷 元、八幡裕一郎、福住宗久、Matthew Griffith
国立感染症研究所 FETP
松井佑亮、小林祐介、錦 信吾、新橋玲子、上月愛瑠、川上千晶、加賀優子