



平成28年度感染症危機管理研修会

2016年10月12日

ジカウイルス感染症： 疫学と知見のアップデート

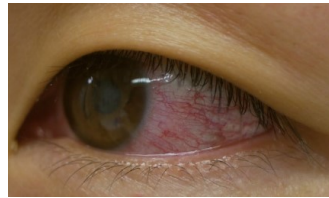
国立感染症研究所・感染症疫学センター
大石和徳

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
 - 主にヤブカ(*Aedes*)属による蚊媒介性疾患
 - 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性異常をきたした場合:「先天性ジカウイルス感染症」

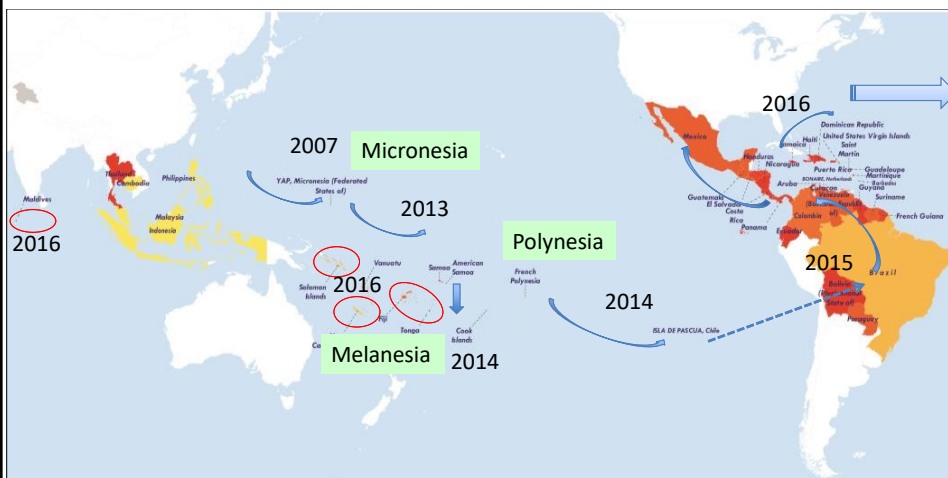
臨床的特徴

- 潜伏期: 2~12日 (多くは2-7日)
- 斑状丘疹、発熱、関節痛、筋肉痛、結膜炎 (非滲出性、充血性)、血小板減少等を伴うことがある
- 発熱と斑状丘疹性発疹の頻度は35~65%、90~100%、発疹の多くは掻痒感を伴うことが特徴とされている (Duffy MR, et al NEJM 2009, Hennesy MJ, et al. Am J Trop Med, 2016, Brasil P, et al; PLoS Neglected Trop Med 2016)。
- 大半の症例は入院を必要としなかった
- 感染者のうち、**発症するのは約 20 %**



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

ジカウイルス感染症の地理的拡大



ジカウイルスは1947年に東アフリカ、ウガンダのジカ森のアカゲザルから分離された

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)

WHOは2016年2月1日に小頭症及びその他の神経障害の集団発生に関して緊急事態宣言. 3月8日の第2回緊急会議でも継続された.

◆ サーベイランス

媒介蚊, ジカウイルス感染症,
神経症状, 先天奇形

◆ 対応策

- ・社会への適切な情報提供
- ・媒介蚊対策, 防蚊対策
- ・妊娠予定者や患者とその家族へのガイダンスとケア



◆ 研究

- ・小頭症や神経症状とジカウイルスとの関連性
- ・迅速診断法, ワクチン, 治療法の開発

ジカウイルス流行国 (2016年9月8日)

Table 1. Countries and territories reporting mosquito-borne Zika virus transmission

Classification	WHO Regional Office	Country / territory	Total
Category 1: Countries with a reported outbreak from 2015 onwards ¹	AFRO	Cabo Verde; Guinea-Bissau	2
	AMRO/PAHO	Anguilla; Antigua and Barbuda; Argentina; Aruba; Bahamas; Barbados; Belize; Bolivia (Plurinational State of); Bonaire, Sint Eustatius and Saba – Netherlands*; Brazil; British Virgin Islands; Cayman Islands; Colombia; Costa Rica; Cuba; Curaçao; Dominica; Dominican Republic; Ecuador; El Salvador; French Guiana; Grenada; Guadeloupe; Guatemala; Guyana; Haiti; Honduras; Jamaica; Martinique; Mexico; Nicaragua; Panama; Paraguay; Peru; Puerto Rico; Saint Barthélemy; Saint Lucia; Saint Martin; Saint Vincent and the Grenadines; Sint Maarten; Suriname; Trinidad and Tobago; Turks and Caicos; United States of America; United States Virgin Islands; Venezuela (Bolivarian Republic of)	46
	WPRO	American Samoa; Fiji; Marshall Islands; Micronesia (Federated States of); Samoa; Singapore; Tonga	7
Subtotal			55
Category 2: Countries with possible endemic transmission or evidence of local mosquito-borne Zika infections in 2016	SEARO	Indonesia; Thailand	2
	WPRO	Malaysia***; Philippines; Viet Nam	3
Subtotal			5
Category 3: Countries with evidence of local mosquito-borne Zika infections in or before 2015, but without documentation of cases in 2016, or outbreak terminated	AFRO	Gabon	1
	PAHO/AMRO	ISLA DE PASCUA – Chile**	1
	SEARO	Bangladesh; Maldives	2
	WPRO	Cambodia; Cook Islands*; French Polynesia*; Lao People's Democratic Republic; New Caledonia; Papua New Guinea; Solomon Islands; Vanuatu	8
Subtotal			12
Total			72

- ・ シンガポール
- ・ マレーシア
- ・ 米国

ジカウイルス感染症(累積症例数)

Country/Territory	Autochthonous transmission cases*		Imported cases	Incidence Rate ^b	Healthcare visits cases ^c	Population * 1000 ^d
	Reported	Confirmed				
North America						
Bermuda	0	0	0	0.00	0	71
Canada	0	0	200	0.00	0	36,246
United States of America	0	0	1,025	0.00	0	324,119
Subtotal	0	0	2,000	0.00	0	360,436
Latin America and the Caribbean						
Latin America						
Central American Subarea						
Belize	0	15	15	1.56	0	1,043
Costa Rica	1,111	1,111	0	1,160	0	4,817
El Salvador	10,919	54	0	171.19	0	14,106
Guatemala	1,118	470	0	17.79	0	20,873
Honduras	29,896	131	0	367.26	0	11,190
Nicaragua	0	1,364	3	22.1	0	14,100
Panama	1,242	303	38	392.2	0	1,990
Subtotal	43,486	2,088	79	304.89	0	48,472
Caribbean						
Caribbean Subarea						
Cuba	0	3	3	0.03	0	11,313
Dominican Republic	0,04	273	0	45.4	0	10,448
French Guiana	1,028	480	10	100.63	0	796
Guadeloupe	26,520	879	0	1,111.04	0	471
Haiti	1,125	0	0	16.65	0	13,644
Marquesas*	14,910	11	0	897.11	0	396
Puerto Rico	0	10,000	1	284.1	2	1,681
Saint Barthélemy*	0	0	0	0	0	9
Saint Martin*	1,875	290	0	367.75	0	36
Subtotal	29,438	12,086	41	304.67	2	17,778
African Area						
African Subarea						
Burkina Faso (Burkina Faso) (State with)	0	120	4	4.74	0	10,818
Cote d'Ivoire	10,842	8,074	0	208.96	0	40,014
Ethiopia**	0	90	17	0.30	0	24,124
Paper	0	0	0	0	0	0
Yemen (Democratic Republic of)	14,511	1,810	0	179.25	0	11,519
Subtotal	49,865	14,894	21	114.48	0	118,605
South-East Asia Region						
South-East Asia Subarea						
Brazil	174,031	78,421	0	120.48	4	270,968
South-East Asia Region						
South-East Asia Subarea						
Argentina	1,743	24	22	4.03	0	43,647
Chile	0	0	0	0.00	0	16,132
Peru	278	143	0	4.24	0	11,926
Uruguay	0	0	0	0.00	0	344
Subtotal	2,021	24	22	2.97	0	69,249
World						
World Subarea						
Algeria	17	2	1	111.76	0	17
Andhra Pradesh	14	1	0	20.72	0	34
Aruba	0	21	7	16.4	0	114
Bahrain	0	1	0	0.21	0	209
Barbados	10	70	0	101.68	0	201
Belize	0	9	0	9.02	0	15
Cayman Islands	0	7	0	3.1	0	7
Colombia	0	209	0	137.60	0	149
Czechia	484	65	0	117.84	0	74
Denmark	23	53	0	101.40	0	111
Dominica	0	6	0	9.6	0	77
Ecuador	4,684	59	0	161.00	0	2,853
Egypt	0	2	0	0.06	0	7
El Salvador	0	0	0	0.00	0	82
Equatorial Guinea	791	90	0	248.78	0	164
French Polynesia	136	38	0	136.20	0	103
Guatemala	0	46	0	124.51	0	42
Guinea	3,705	457	0	612.80	4	248
Honduras	0	149	0	10.0	0	1,600
India and Cocos Islands	0	2	0	0.02	0	10
Virgin Islands (UK)	0	0	0	0.00	0	34
Virgin Islands (US)	477	79	0	144.65	0	100
TOTAL	24,441	4,629	19	144.47	4	2,464
Subtotal	49,865	14,894	21	114.48	0	118,605

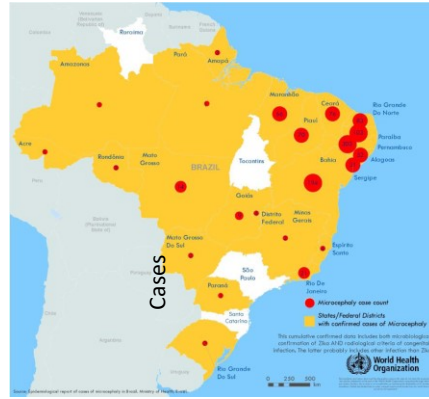
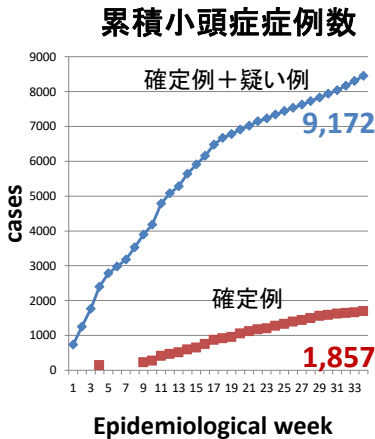
確定例
107,888
疑い例
460,496
死亡
10

PAHO, zika update http://ais.paho.org/phil/viz/ed_zika_cases.asp

2016年のジカウイルス感染症輸入例 (2016年9月13日現在)

	年代	性別	発症月	感染地域	症候・合併症
1	10代	男	2016年02月	ブラジル	発熱, 発疹
2	30代	女	2016年03月	ブラジル	発熱, 発疹, 関節痛,
3	-	女	2016年03月	ブラジル	関節痛, 発疹
4	40代	女	2016年03月	ブラジル以外の中南米	発疹, 発熱, 関節痛, 結膜炎等
5	10代	男	2016年04月	オセアニア太平洋諸島	発熱, 発疹
6	20代	女	2016年05月	ブラジル以外の中南米	発熱, 発疹
7	30代	男	2016年06月	ブラジル以外の中南米	発疹
8	40代	女	2016年09月	ベトナム	発疹

ブラジルにおける小頭症報告数と地域



ブラジル以外に仏領ポリネシア, コロンビア, カーボベルデ, マルティニーク, パナマから報告されている。

ブラジルでは小頭症は年間平均 163 例

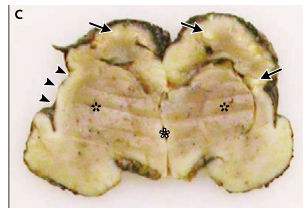
WHO: Situation Report on 8 Sep, 2016

リオデジャネイロ 妊娠女性におけるジカウイルス感染症

- ブラジル (Fundação Oswaldo Cruz) におけるコホート研究。
- 2015年9月～2016年2月, 受診5日前以内に発熱, 発疹を呈した妊婦88人を対象とし, 以降フォローアップした。
- 88人の妊婦: 72人 (82%) がZika V 陽性, 16人がZika V 陰性 (血液および尿のRT-PCR検査)。
- Zika V 陽性の妊婦では斑状丘疹, 結膜充血, リンパ節腫脹が有意に多かった。発症時の妊娠週数は5-38週であった。
- Zika V 陽性の妊婦は42人が胎児超音波検査を実施し, 12人 (29%) に胎児の異常を認めた。

(Brasil P, et al. N Engl J Med 2016)

胎児の超音波検査: 脳組織内石灰化 胎児脳のマクロ所見: 石灰化と脳回の消失



(Mlakar J et al. N Eng J Med, 2016)

ジカウイルスは小頭症などの先天異常を引き起こす

- 多くの知見からジカウイルスと先天異常の因果関係を検証した。
- シェパードの催奇形性に関する基準 (Shepard TH. Teratology 1994;50:97-8)
 - 病原体に妊娠中のある時期に曝露する
 - △エビデンスレベルの高い, 関連性を示す2つ以上の疫学研究
 - 臨床像の記述: 多くの症例で一致, 特異的な所見など
 - 稀な曝露による稀な先天異常
 - ×動物実験による催奇形性の証明
 - 関連性において生物学的に合理性がある
 - 実験系で原因物質が変化しない(薬物など)

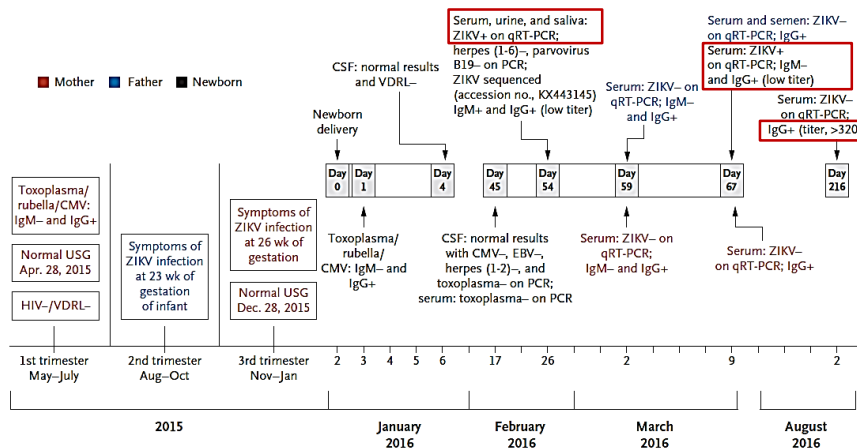
(Rasmussen SA, et al. N Engl J Med 2016)

米国CDCは, 決定的な証拠はないが, 今までの研究結果を吟味し, 上記基準を用いた評価の結果, **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。**

動物実験による証明 (Cugola FR, et al. Nature 2016.

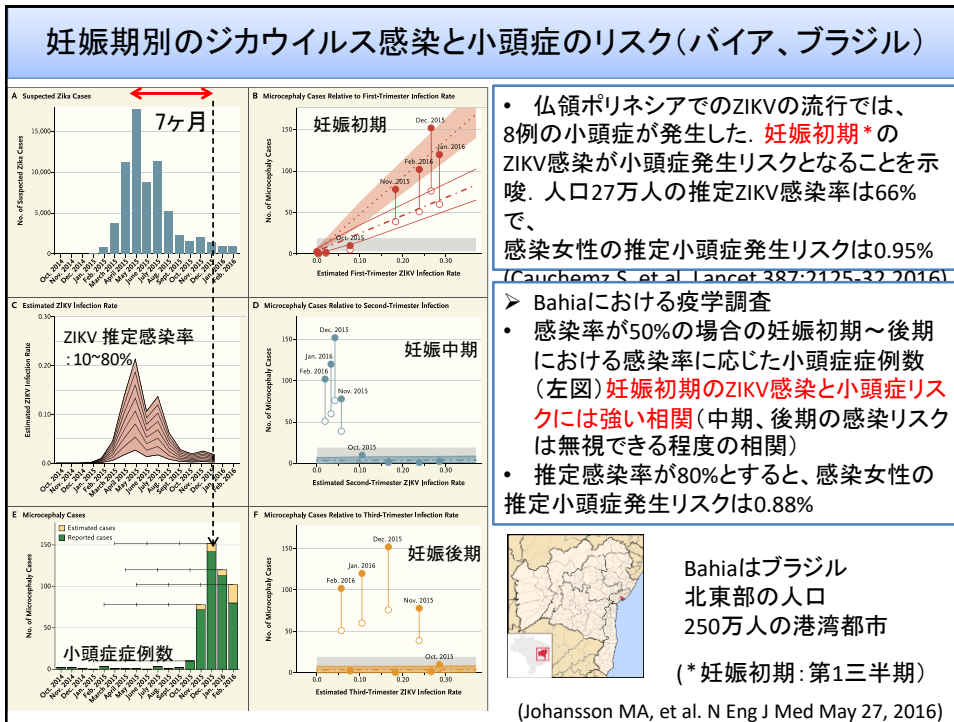
The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models)

先天性ジカウイルス感染症の遷延するウイルス排泄



- Brazilの報告。妊娠26週で発症した母親が40週で出産→第1三半期
- 出生時、体重3095g、頭位周囲長32.5cm、神経学的異常所見なし
- MRI、CTで脳実質の減少、皮質下石灰化像あり→妊娠中の超音波で検出できず
- 出生54日で血清、唾液、尿のPCR陽性、出生67日で血清PCR陽性→生後2ヶ月間陽性
- 6カ月後に神経学的異常出現・性行為感染が疑われる→妊婦では初

Oliibeira DBL, at I. NEJM, Aug 2016.



仏領ポリネシアでのジカウイルス感染症とギラン・バレー症候群(GBS)

* 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

- 2013年10月～2014年4月におけるアウトブレイクの症例対照研究。
- GBS群(n=42): 41例(98%)が最近のジカウイルス感染(anti-Zika virus IgG or IgM, 全例中和抗体陽性)
- 対照1は非発熱疾患(n=98), 対照2は神経症状を欠くジカウイルス病(n=70)

	Guillain-Barré syndrome* (n=42)	Control group 1 (n=98)	OR (95% CI)
Zika virus IgM and/or IgG positivity	41 (98%)	35 (36%)	59.7 (10.4-+∞)
Positive Zika virus seroneutralisation	42 (100%)	54 (56%)	34.1 (5.8-+∞)
Dengue virus IgG positivity	40 (95%)	87 (89%)	2.0 (0.4-19.9)

- ジカウイルス感染とGBSに強い関連性を認めた。
- デング感染歴はGBS群、対照1群及び2群で有意差は無かった。
- GBS群の電気生理学的所見はAMAN型で急速な神経症状の進展が見られた。
- 12例(29%)に呼吸補助が必要であったが死亡例は無かった。
- 入院期間(中央値)は11日で、退院3ヶ月後に57%は独立歩行が可能であった。(Cao-Lormeau V-M, et al. Lancet 2016)

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、発症62日後にPCR法によりウイルスRNAが検出されたとの報告がある(Atkins B, et al. *Emerg Infect Dis*, 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

性行為感染に関する推奨

- 流行地から入国(帰国を含む)した男女は、ジカウイルス病の症状の有無に関わらず、少なくとも入国後8週間はコンドームを使用するか、性行為を控えることが望ましい。また、パートナーが妊娠している場合は、妊娠期間中はコンドームを使用するか、性行為を控えることが望ましい。

日本の対応

- 4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(国立感染症研究所)
- 診療体制の整備
-「蚊媒介感染症の診療ガイドライン」第3版 (2016年7月14日)
-ジカウイルス感染症協力医療機関 (日本感染症学会)
- 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」(2016年3月30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**

総括

- アジア系統のジカウイルス株が2013年以降に太平洋島嶼国に拡散し、さらに2015年以降には急速に中南米諸国に拡散した
- ジカウイルスは、妊婦に感染すると小頭症をはじめとする先天性ジカウイルス感染症の原因である。特に、妊娠第1期の感染が小頭症の発生に強い関連がある
- また、本ウイルスはジカウイルス病の合併症としてのギラン・バレー症候群の原因である
- 性行為を介した感染伝播が、男性から女性及び女性から男性に起こりうる