

# 近年のデング熱の流行状況とその検査法

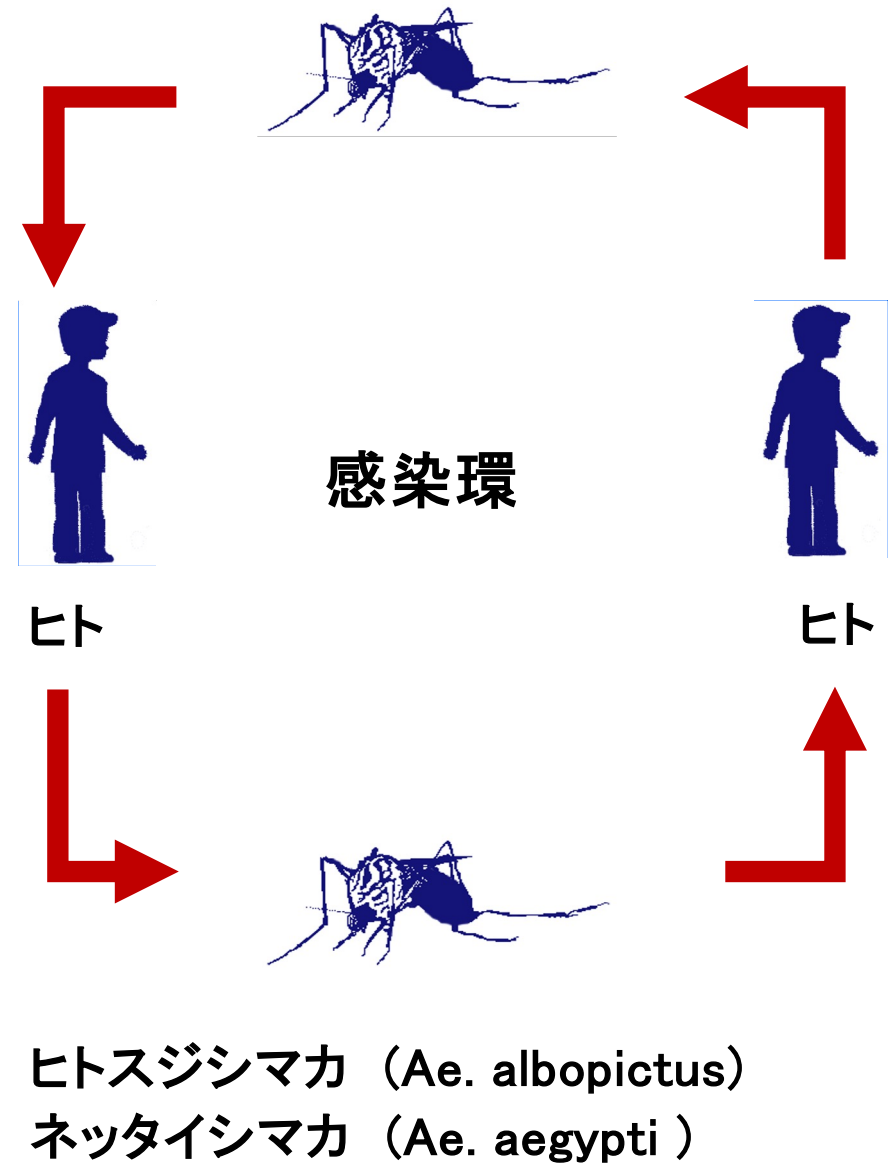
2024年2月14日

国立感染症研究所ウイルス第1部 室長

イム チャンガン

林 昌宏

# デングウイルスの感染環



# デング熱

- デングウイルスによる蚊媒介性の急性熱性疾患である
- ヒトが感染しても無症候感染の頻度は50～80%で、症候性の場合の病態には軽症のデング熱と血管透過性亢進を伴うデング出血熱がある（WHOガイドライン1997年）
- WHOガイドライン(2009年)ではショック症状を伴うデング出血熱や重篤な出血、重篤な臓器障害を伴う場合を重症デングと呼称している
- 感染症法上では4類感染症

# 重症デング熱



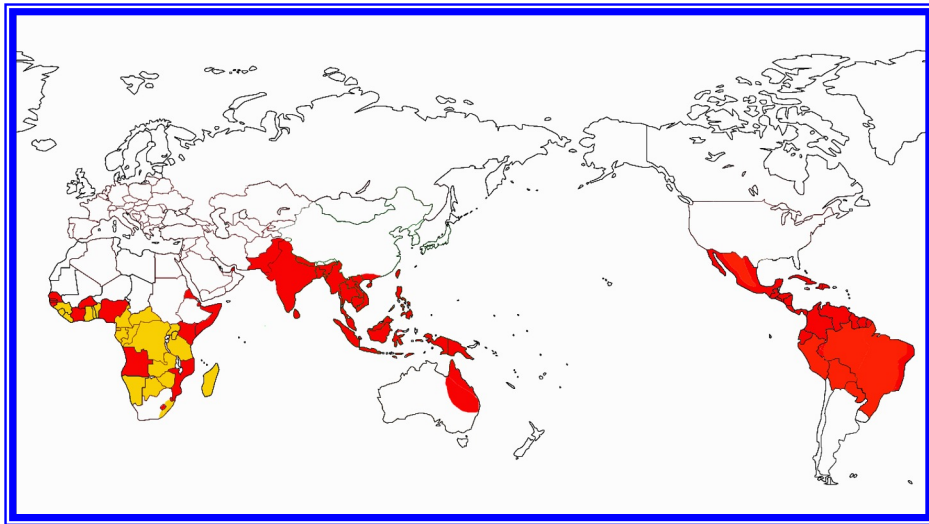
2005年東チモールにおけるデング熱流行時の重症デング熱2歳児患者  
死亡率8.4% (22/336)

- 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
- 流行地では患者の約9割は小児
- 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

# 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ため再感染しない
- 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Fc $\gamma$ 受容体(Fc $\gamma$ R)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

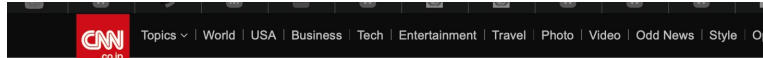


- デング熱(DF)は東南アジア，南アジア，中南米，カリブ海諸国において患者の報告が多く，世界の熱帯・亜熱帯の100カ国以上の国と地域において流行
- 年間3億9千万人がDENVに感染し，9千6百万人が発症，そのうち2万4千人が死亡
- DFの報告数は年々増加傾向にあり，世界におけるDF症例数は2008年には120万例，2010年は220万例，2016年には334万例を超えた
- 2019年は南北アメリカ地域で313万9千例（うち重症デング熱28,169人，死者1,538人）、フィリピンで42万人，マレーシアで12万人，ベトナムで32万人，そしてシンガポールにおいて約1万5千人の患者が報告

## 2023年の東南アジアにおけるデング熱の流行状況

- ベトナム 166,619人 (死者42名)
- フィリピン 195,603人 (死者657名)
- マレーシア 120,418人 (死者96名)
- シンガポール 9,663人
- ラオス 31,997人 (死者20名)
- カンボジア 31,567人 (死者39名)
- タイ 158,705人 (死者181名)

# 2023年のブラジルにおけるデング熱の流行状況



World

## リオデジャネイロ、デング熱で緊急事態宣言 カーニバル控え感染者急増 ブラジル

© 2024.02.08 Thu posted at 12:00 JST

× [ポスト](#) [ブックマーク](#)

PR

・AMEXの法人カードで企業のキャッシュフローを可視化  
・旅に出たい！ CNNが海外の隠れたスポットなど紹介  
・CNN.co.jpメルマガ購読者募集中！



デング熱の救急医療施設で患者の治療に当たる看護師=6日、ブラジル・リオデジャネイロ/Pilar Olivares/Reuters

(CNN) リオのカーニバルに向けてお祭りムードが高まるブラジルのリオデジャネイロで蚊が媒介する感染症のデング熱が流行し、エドゥアルド・パエス市長が公衆衛生上の緊急事態を宣言した。CNN提携局のCNNブラジルが伝えた。

リオのカーニバルは数百万人が詰めかけてパレードやパーティーに熱狂する。カーニバルの連休は9日から始まり、14日まで続く。

米疾病対策センター（CDC）によると、デング熱は主にネッタイシマカを通じて感染する。世界では年間最大4億人が感染しており、蚊がウイルスを媒介する疾患の中では最も多い。

CNNブラジルによると、緊急事態宣言は5日に出された。

リオデジャネイロ市でデング熱のために入院した患者は、1月だけで362人に上り、2008年の記

ブラジル・リオデジャネイロでデング熱が流行し、エドゥアルド・パエス市長が公衆衛生上の緊急事態を宣言（2024年2月8日 CNN）

2024年第5週まで  
ブラジル全土のデング熱患者数  
345,235名（死者31名）  
リオデジャネイロのデング熱患者数  
11,202名



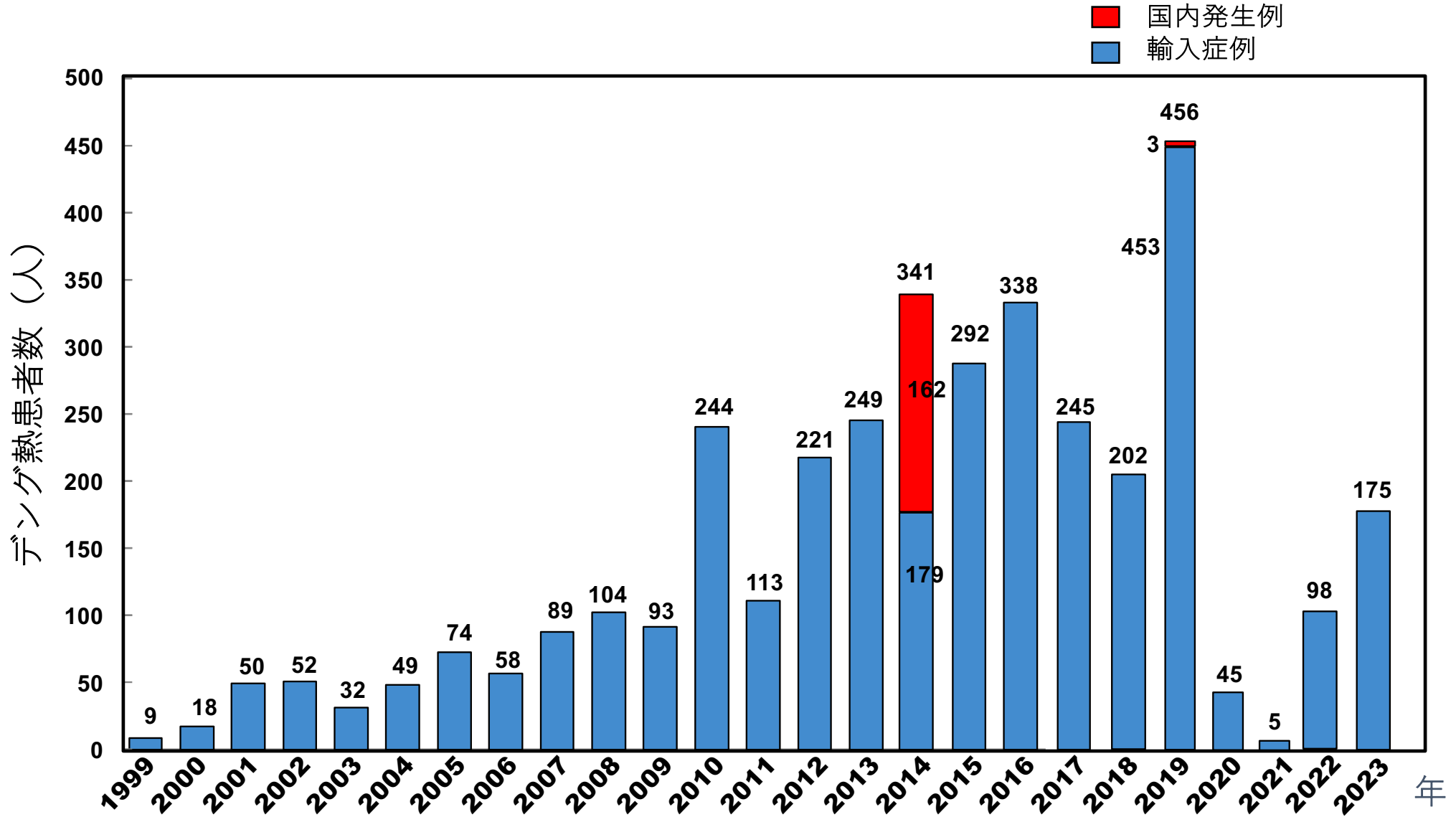
# 2010年から現在までのヨーロッパにおけるデング熱国内発生

年	国と地域	患者数	発生日
2010	クロアチア	10	8-10月
	フランス	2	8-9月
2013	フランス	1	9-10月
2014	フランス	4	7-9月
2015	フランス	8	7-9月
2018	フランス	8	9-10月
	スペイン	6	8-10月
2019	スペイン	1	9月
	フランス	9	7-9月
2020	フランス	13	7-10月
	イタリア	10	8月
2021	フランス	2	7月、9月
2022	フランス	65	6月-9月
	スペイン	6	8月-10月
2023	フランス	43	7-10月
	イタリア	81	7月末-11月
	スペイン	3	8-10月

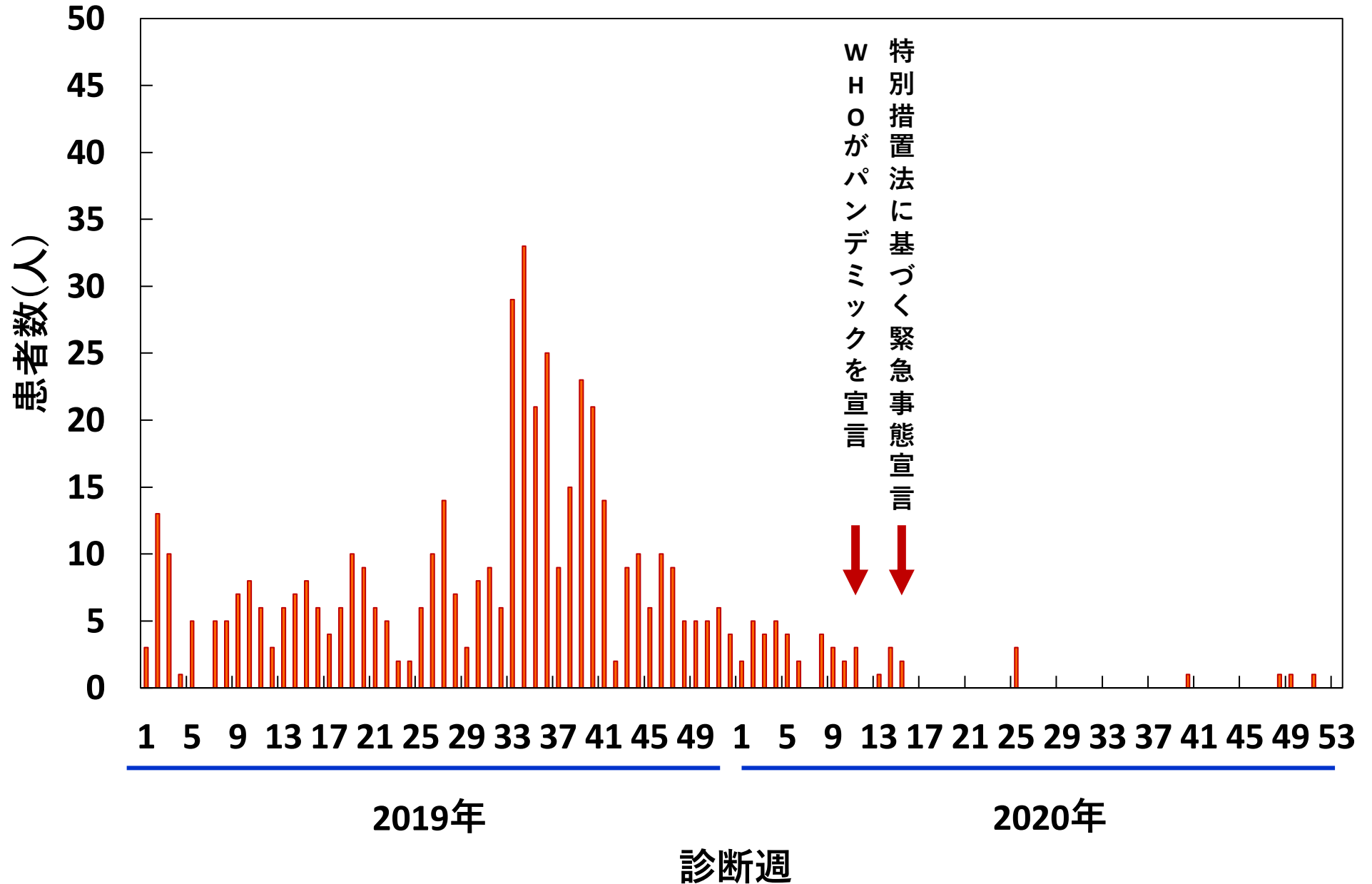
## 献血血から検出されたアルボウイルスRNA

- 2005年 レユニオン島 献血血よりチクングニアウイルスRNAの検出
- 2005年 プエルトリコ 献血血より**デングウイルスRNA**の検出
- 2009年 タイ 献血血よりチクングニアウイルスRNAの検出
- 2012年 ブラジル 献血血よりデングウイルスRNAの検出
- 2012年 ブラジルにおいて少なくとも5例の輸血による**デングウイルス感染例**
- 2014年 プエルトリコ 献血血よりチクングニアウイルスRNAの検出
- 2016年 ブラジルにおいて2例の血小板輸血によるジカウイルス感染例

# 国内の1999年4月-2023年におけるデング熱症例の推移

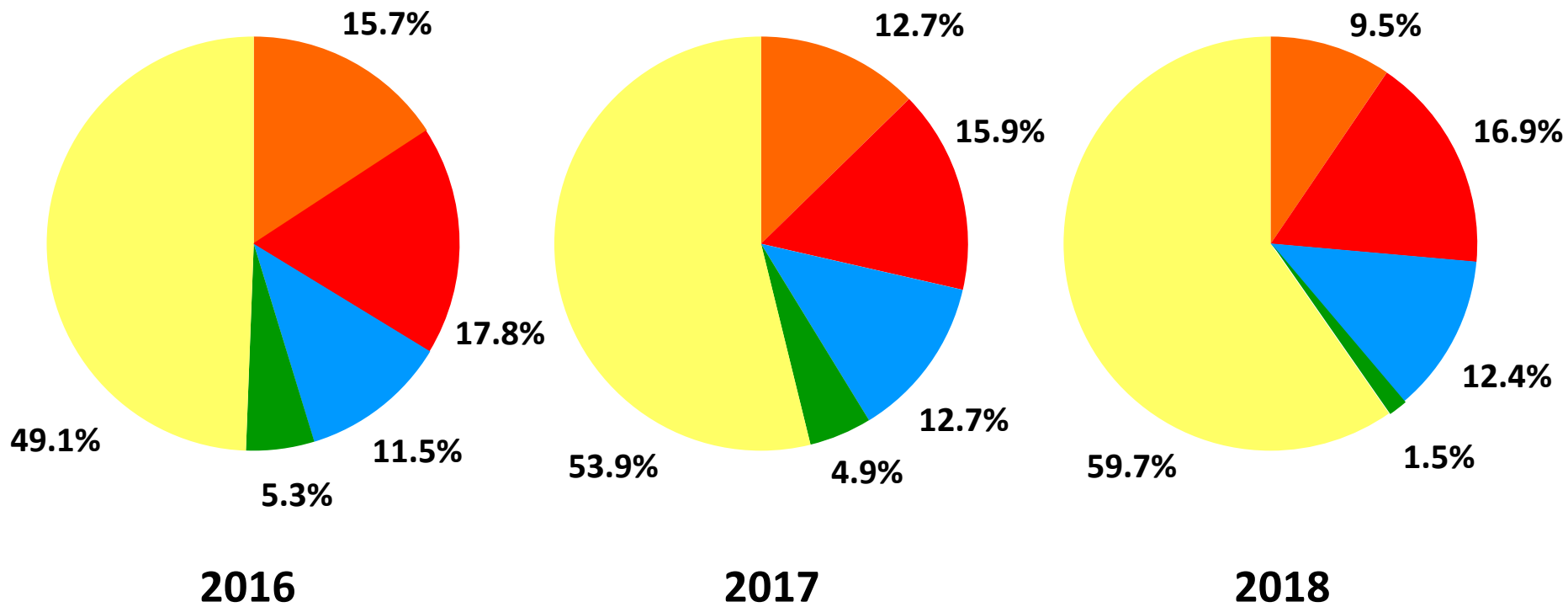


# 2019年～2020年における診断週別デング熱症例数の推移 (n=508)

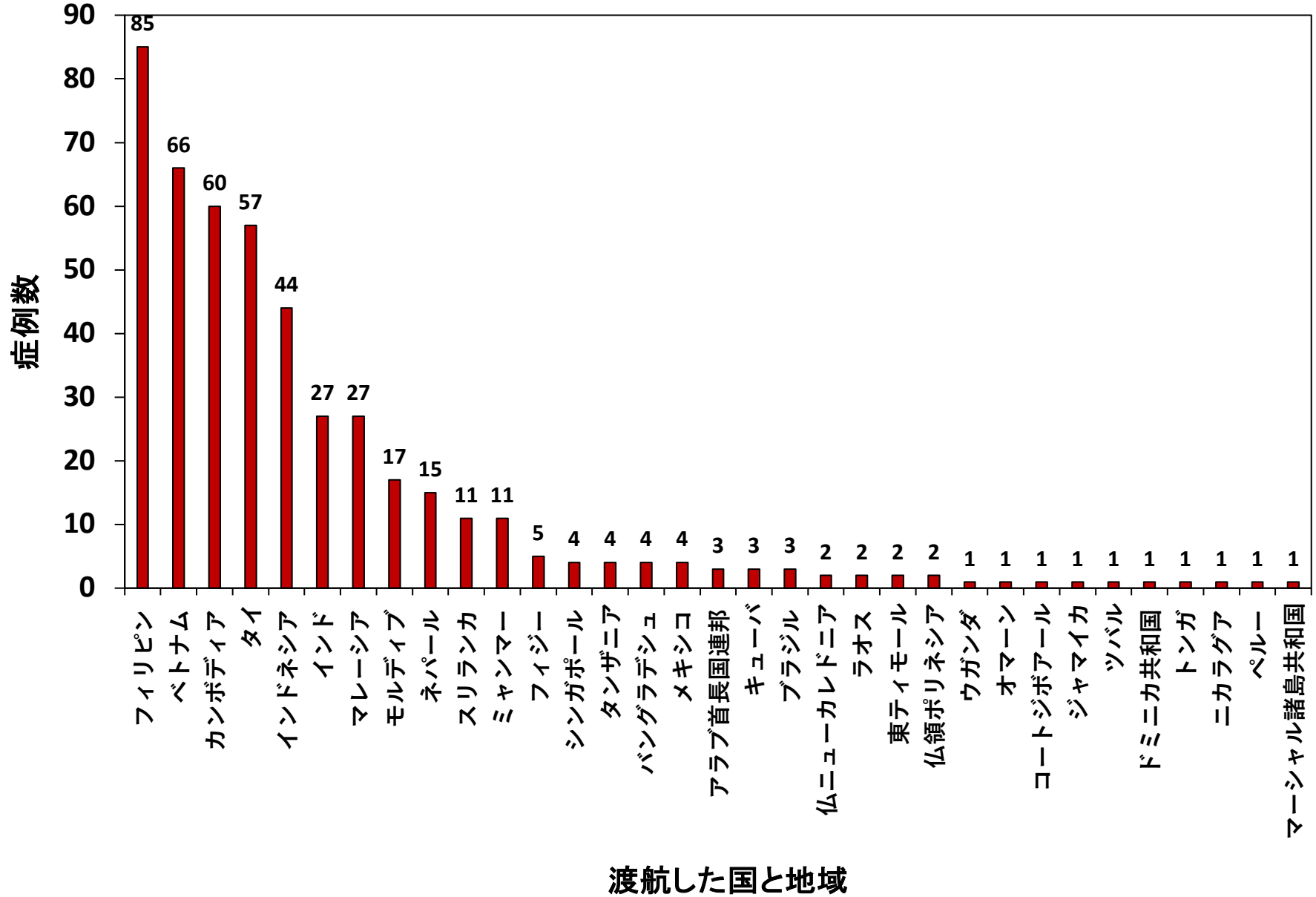


# 2016年～2018年におけるデング熱輸入症より同定された デングウイルスの（血清）型

- 1型
- 2型
- 3型
- 4型
- 不明



# 2019年における渡航先別デング熱輸入症例数



# 日本での感染が疑われたドイツ人デング熱症例 2013年9月発生、2014年1月報告

51歳女性、生来健康

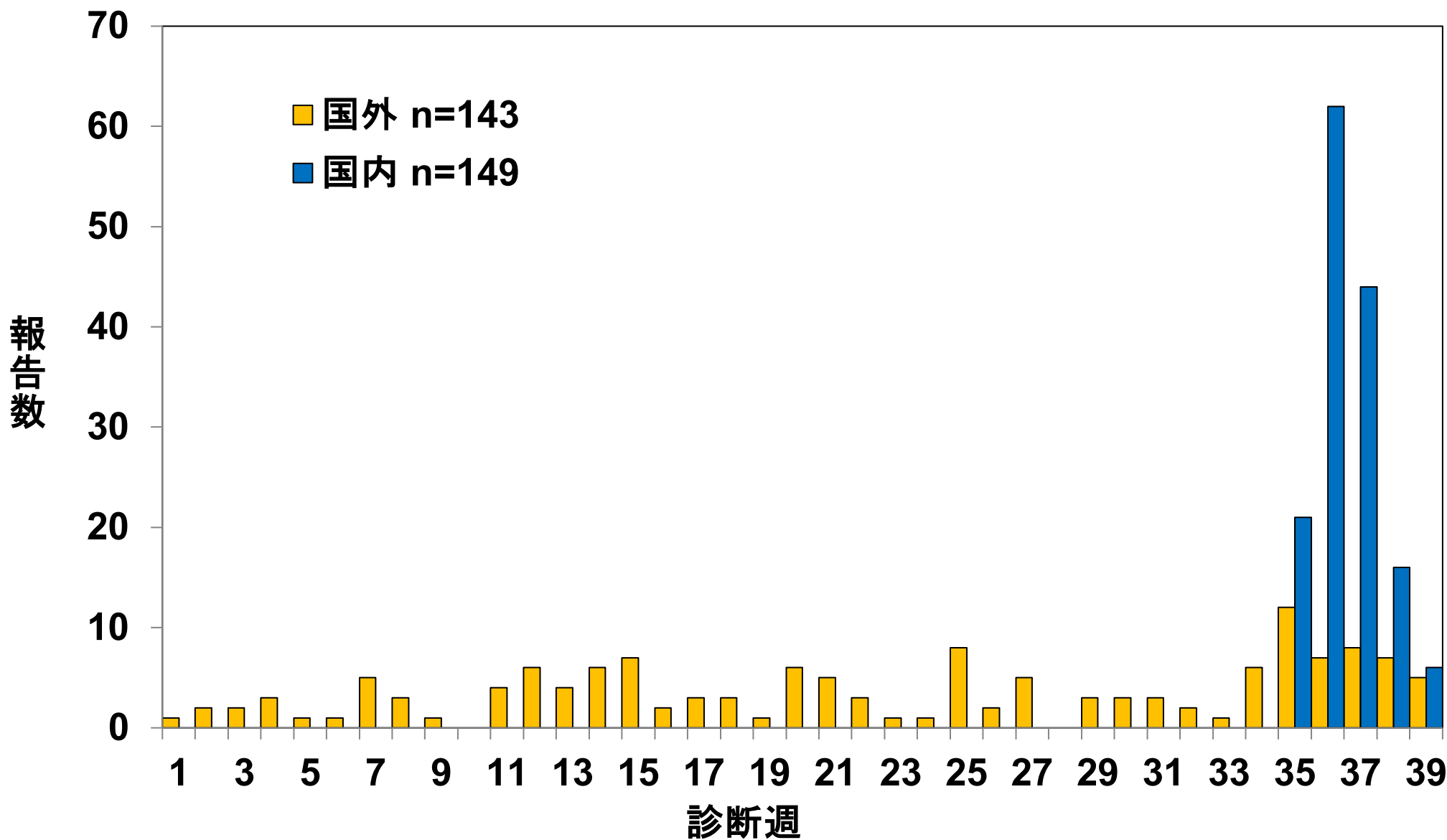
日本国内旅行*	day-15	8/19	成田着(フランクフルトからの直行便)
	day-15~-13	8/19~21	上田(長野)
	day-13~-10	8/21~24	笛吹(山梨)
	day-10~-9	8/24~25	広島
	day-9~-6	8/25~28	京都
	day-6~-3	8/28~31	東京
	day-3	8/31	成田発(フランクフルトへの直行便)



発症後経過	day 0	9/3	発熱(最高体温40°C)・嘔気→紅斑丘疹性発疹を伴う
	day 6	9/9	ベルリンの医療機関に入院 IgG (IFA): 1:20,480 (陽性), IgM (IFA): 1:320 (陽性) NS1 抗原(ELISA): 陽性, RT-PCR: 陰性 中和試験: デングウイルス2型の感染

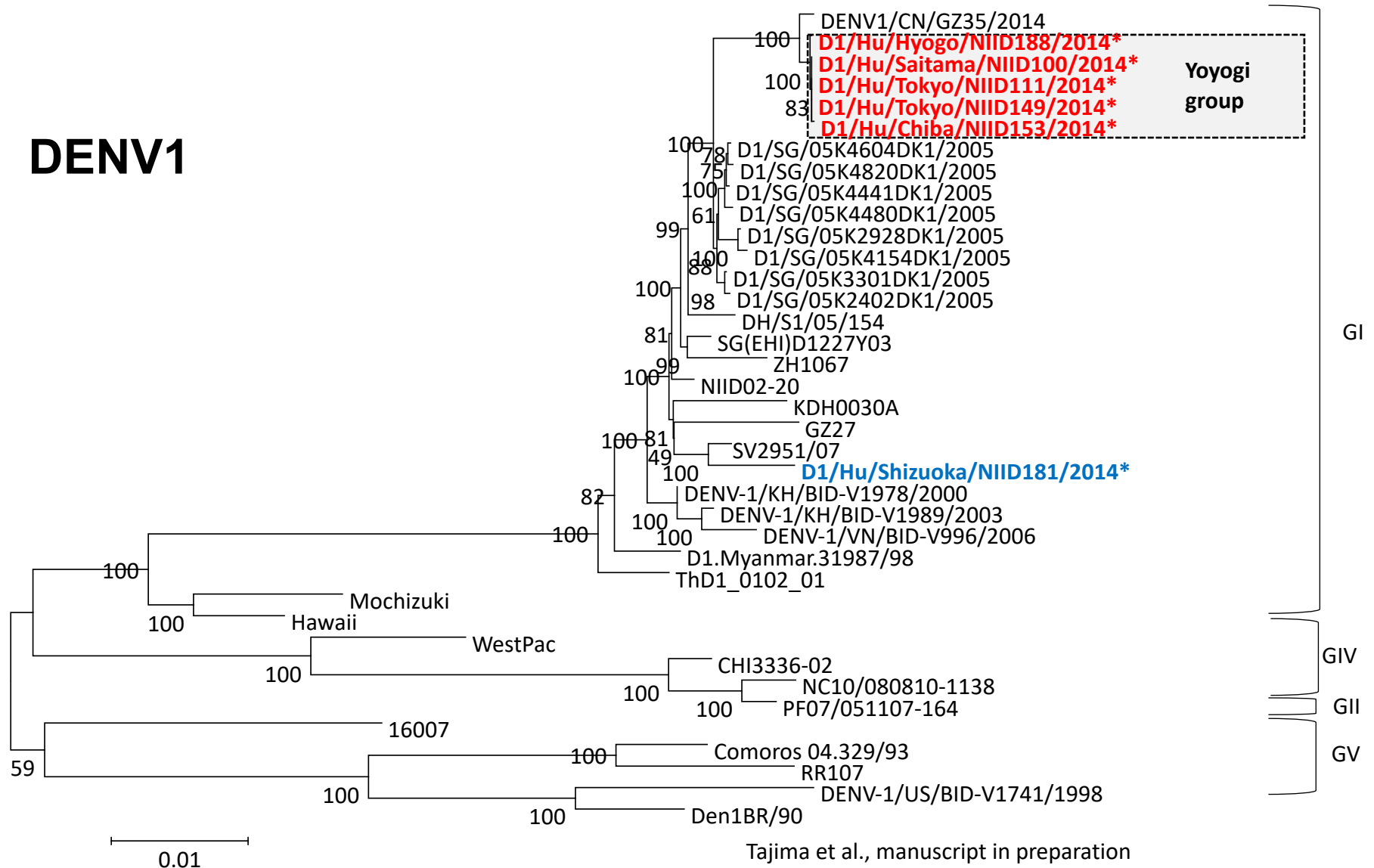
*Eurosurveillance* 論文における結論: 症例の行動歴や潜伏期(3-14日)を考えると、笛吹でのブドウ狩り中に感染した(複数回蚊に刺されたという本人の訴えあり)可能性が最も高いが成田空港やその他の場所での感染も否定できない。

# 感染地別診断週別報告数（2014年第1～39週、n=292）





# Phylogenetic analysis of whole genome DENV isolates from the autochthonous DF cases in Japan in 2014



# 2019年に発生した東京都におけるデング熱集団感染

## 10代男女デング熱 修学旅行か

10月16日 17時52分

蚊が媒介する感染症で高熱や激しい頭痛を引き起こすデング熱に、東京都内の10代の男女2人が感染していたことが分かりました。

都によりますと、2人は同じ学校の生徒で、修学旅行で訪れた奈良市か京都市で感染した可能性があるということです。

デング熱に感染していたのは、都内に住む10代の男女2人で、2人は同じ学校に通う生徒です。

東京都によりますと、2人は先月18日から20日にかけて学校の修学旅行で奈良市と京都市を訪れたあと都内に戻りましたが、発熱などの症状が見られたため、医療機関を受診した結果、今月10日デング熱への感染が分かったということです。

2人は、入院していましたがその後回復し、現在は退院しています。

デング熱は蚊が媒介する感染症で、ヒトからヒトに直接感染することはありません。2人には発症前の2週間に海外への渡航歴はなく、2人が修学旅行で同じ班で行動していたことから、訪れていた奈良市か京都市で蚊に刺されて感染した可能性が疑われるとして、それぞれの市に感染の情報を提供しました。

都によりますと、海外への渡航歴のないデング熱の感染者が都内で確認されたのは、代々木公園を訪れた人を中心に感染者が相次いだ平成26年以来ということです。

シェアする  

首都圏のニュース

### 全国のニュース



東京五輪 マラソン・競歩「札幌での実施を検討」IOC発表  
19時51分



週末にまとまった雨が東日本や東北 台風19号で地盤緩み警戒を  
18時37分



「必ず助けます」長野県のツイッター投稿に感謝の声相次ぐ  
19時25分



9月の韓国人旅行者58%減少 日韓関係悪化の観光影響が鮮明に  
19時08分

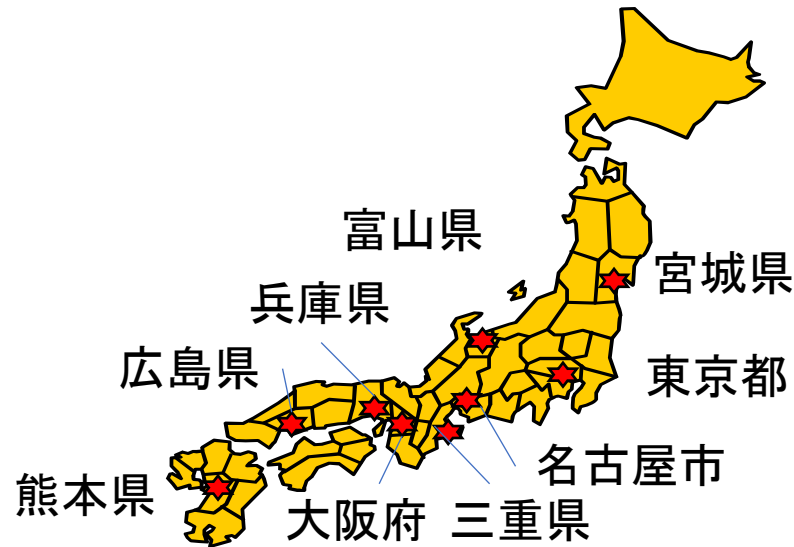


停電続く武蔵小杉のタワーマンション 区職員が体調など調査  
18時55分



甚大な被害 台風19号 75人死亡 55河川で決壊 全容は不明  
18時11分

# アルボウイルス感染症レファレンスセンター



---

## レファレンスセンター

## 担当部・課

宮城県保健環境センター

微生物部

東京都健康安全研究センター

微生物部ウイルス研究科

名古屋市衛生研究所

微生物部

富山県衛生研究所

ウイルス部

三重県保健環境研究所

微生物研究課

大阪健康安全基盤研究所

微生物部ウイルス課

兵庫県立健康科学研究所

感染症部

広島県保健環境センター

保健研究部

熊本県保健環境科学研究所

微生物科学部

国立感染症研究所

ウイルス第1部第2室

---

---

## デングウイルス感染診断のための病原体・血清検査

---

- デングウイルスが血液から分離される.
  - デングウイルス遺伝子が血液中に検出される.
  - デングウイルス非構造蛋白質1(NS1)が血液中に検出される.
  - デングウイルス特異的IgMが血液中に検出され, 急性期と回復期のペア血清で4倍以上の特異的中和抗体価の上昇が認められる.
-

# 当室におけるリアルタイムRT-PCR法によるアルボウイルス遺伝子検出法

患者検体（血液、血清、血漿、尿、唾液等）



RNA抽出

(Roche社 High Pure Viral RNA kit)



ワンステップ  
リアルタイム  
RT-PCR

48°C (RT reaction)	5 min	1cycle
95°C	20 sec	1 cycle
95°C	3 sec	40 cycles
57°C	30 sec	

Thermo Fisher社  
・ StepOnePlus  
・ Quantistudio5  
を使用

必要に応じて通常のRT-PCR法によりウイルス遺伝子を増幅後、塩基配列を決定し、遺伝子解析を行っている

## アルボウイルス遺伝子検査の課題

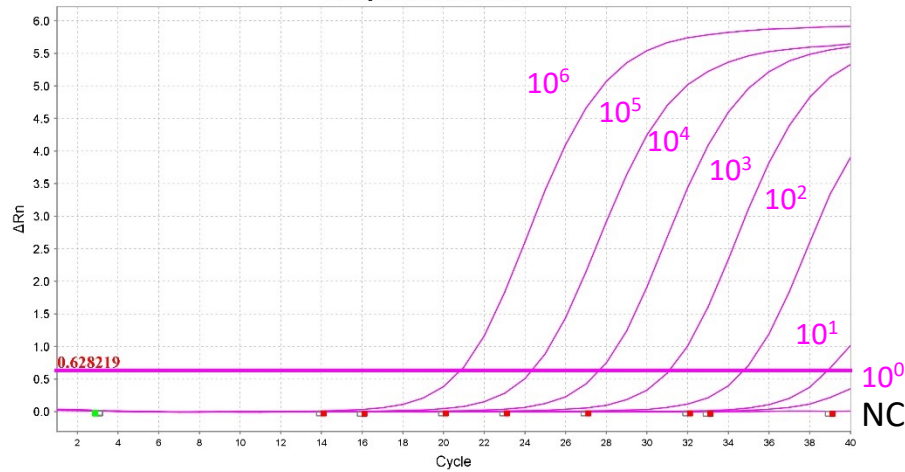
- これまでに配布した遺伝子検査用陽性コントロールRNAは検体中の遺伝子量の定量を目的としていなかった
- 検体中の遺伝子量を測定するための標準品配布の要望が各地衛研より求められた
- 遺伝子検査における汚染の指標となるコントロールの必要性が求められた
- そこでTaqMan real-time RT-PCR用陽性対照への実験室内汚染コントロール配列の挿入とプローブの設計および検討を実施した

# DENV-1 遺伝子 TaqMan real-time RT-PCR 用 陽性対照 への 実験室内汚染コントロール プローブ配列の検討



## DENV-1

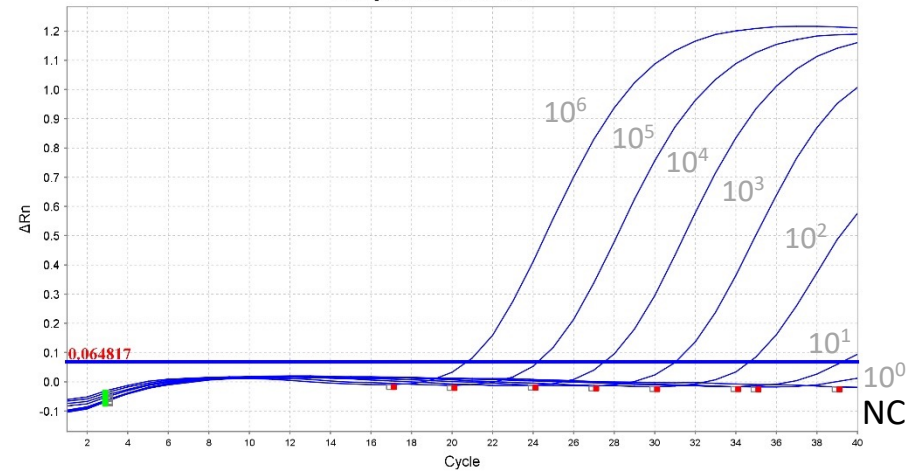
Amplification Plot



■ DENV1

## ContAmp

Amplification Plot



■ ContAmp

# リアルタイムPCR

## \*試薬・試料

- TaqMan® Fast Virus 1-step Master Mix
- DENV1-4、ZIKV、CHIKV検出用TaqMan  
プローブ、プライマー 6種類
- Distilled water (DNase free, RNase free)  
以下「DW」
- サンプル (DENVなどの遺伝子を含む試料)
- DENV1-4、ZIKV、CHIKVの陽性コントロールRNA



QuantStudio® 5 リアルタイムPCRシステム



# 反応溶液

	( $\mu$ l/検体)	×
DW	7.2 $\mu$ l	$\mu$ l
4xTaqMan Fast Virus 1-step	5 $\mu$ l	$\mu$ l
Primer Mix (5 $\mu$ M each)	2 $\mu$ l	$\mu$ l
TaqMan probe “Virus” (10 $\mu$ M)	0.4 $\mu$ l	$\mu$ l
TaqMan probe “CA” (10 $\mu$ M)	0.4 $\mu$ l	$\mu$ l
RNA	5 $\mu$ l	
Total	20 $\mu$ l	

- Master Mixを6種類作製
- “Virus” は各ウイルス6種に対するProbe
- “CA” はPCのコンタミチェック用Probeなので、6種全てのマスターミックスに添加
- RNA以外の試薬を混合してMaster Mixを作成（必要量+ $\alpha$ ）
- 混和後15  $\mu$ l ずつplateに分注
- NCのチューブにDW 5  $\mu$ lを添加



## まとめ

- 遺伝子検査用陽性対照の見直しを行い、各アルボウイルスレファレンスセンターに新たに作製したデングウイルス1型～4型のContAmplicon挿入陽性コントロールおよびプローブを配布した結果、検体中の遺伝子コピー数の測定が可能となり、また汚染対策も強化された
- 衛生微生物技術協議会・第43回研究会アルボウイルスレファレンスセンター等関連会議をオンラインにて2023年12月に開催し情報共有を実施した
- 今後はアルボウイルスレファレンスセンターにおける汚染コントロール配列を挿入した陽性対照の検討結果をまとめ、各地衛研への陽性対照の配布を実施する

# 結語

- デング熱・デング出血熱はデングウイルスによる蚊媒介性の急性熱性疾患である
- 2013年9月に国内で感染した可能性のあるドイツ人のデング熱症例が報告された
- 2014年8月に代々木公園およびその周辺という限られた地域で短期間にデングウイルス1型に起因する多数のデング熱症例の集積が認められた
- 2019年に5年ぶりに3例のデング熱国内発生が東京都で報告され、これら症例は、京都、奈良での感染の可能性が示唆された。
- 遺伝子検査用陽性対照の見直しを行い、デングウイルス1型～4型のContAmplicon挿入陽性コントロールおよびプローブを作製した結果、検体中の遺伝子コピー数の測定が可能となり、また汚染対策も強化された
- 今後の大阪万博をはじめとするマスギャザリング、海外渡航者および訪日外国人受け入れ再開にともなう感染症対策において昆虫媒介性ウイルス感染症対策を推進する