トピックス IX. ジカウイルス感染症の現状と動向

ジカウイルス感染症の現状と動向

要 旨

ジカウイルス (Zika virus : ZIKV) は発疹、発熱、結膜炎などを呈する一般に予後良好な疾患 (ジカ熱) の病原体である。近年、ヒトと蚊による都市型感染環を形成して、東南アジア、大洋州、中南米などで流行を起こすようになった。この流行を契機に、Guillain-Barré症候群 (Guillain-Barré syndrome : GBS) や小頭症を特徴とする先天異常との関連が指摘され、世界的に懸念される公衆衛生上の緊急事態に認定されている。日本でも輸入症例が今後増加する可能性があり、注意が必要である。

〔日内会誌 105 : 2167~2173, 2016〕

加藤 康幸

Key words ジカウイルス感染症, 蚊媒介感染症, ジカ熱, Guillain-Barré症候群, 小頭症, 先天性ジカウイルス感染症

はじめに

近年、蚊媒介感染症が注目されている。特にヒトとヤブカ属の蚊 (*Aedes spp.*) によって都市型感染環を形成するデング熱、チクングニア熱の流行拡大が懸念されてきたが、2015年には新たにジカウイルス (Zika virus : ZIKV) 感染症がこれに加わった。疾患自体は一般に軽症であるものの、妊婦における感染が重篤な先天異常につながることから、精力的な調査研究が世界中で行われている。本稿では現在の状況をまとめる。

1. 歴史・疫学

1) 病原体の発見

ジカウイルスは陽性一本鎖RNA (11 kb) をゲノムとするエンベロープをもつ球形粒子であ

り、フラビウイルス科フラビウイルス属に分類される¹⁾。デングウイルス、日本脳炎ウイルス、黄熱ウイルスなどと近縁なウイルスである。1947年にウガンダのジカ森林群において、サル の血清から初めて分離されたことが名称の由来である。ZIKVは現地のヤブカからも分離され、サルと蚊による森林型感染環によって自然界で維持されていると考えられてきた。1953~2006年にわずか13名の患者が報告されたに過ぎなかったが、近年、特定の遺伝子型 (アジア型) のウイルス株がヒトと蚊による都市型感染環を形成し、東南アジア、大洋州、中南米などに流行を起こすようになったと考えられる。

2) 流行地拡大の経緯 (図1)

(1) ミクロネシア連邦ヤップ島における流行

2007年にミクロネシア連邦ヤップ島において、発疹、結膜炎、関節痛を特徴とする急性疾

国立国際医療研究センター国際感染症センター国際感染症対策室

Up-to-date imported infectious disease. Topics : IX. Current review of Zika virus infection.

Yasuyuki Kato : Division of Preparedness and Emerging Infections, Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine, Japan.

図1 ジカウイルス感染症の流行地 (1947～2016年)

(<http://www.who.int/emergencies/zika-virus/zika-historical-distribution.pdf?ua=1>)

患の集団発生が認められ、49名の患者血清から ZIKV の遺伝子が検出された²⁾。3歳以上の住民の 73%がこの流行で感染したと推定された。アジアやアフリカ以外での流行はこの事例が初めてである。なお、2008年以降は患者の発生は報告されていない。

(2) 南太平洋地域における流行

仏領ポリネシアでは2013年10月から流行が始まり、患者数は3万人を超える規模となった³⁾。2013年11月～2014年2月に42例のGuillain-Barré症候群(Guillain-Barré syndrome: GBS)も報告された。ほぼ同時期に、ニューカレドニア、イースター島、クック諸島でも流行が確認された。流行を起こしたウイルス株はヤップ島から直接伝播したものではなく、東南アジアから新たに輸入されたと推定されている。なお、2015年以降に患者発生は報告されていない。

(3) 南米における流行と

「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」

2015年2月から4月にかけて、ブラジル東北部から7,000例を超える発疹性疾患が報告され、ZIKVが原因であることが判明した。7月にはGBSを含む神経疾患の増加、10月には小頭症を特徴とする先天異常の増加が報告され、それぞれZIKVとの関連が強く疑われた。続いて、中南米の広い地域に流行が拡大し、2016年2月1日、世界保健機関はZIKVに関連した小頭症および神経合併症の増加を国際保健規則に基づく「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」とであると認定した。2016年8月現在、72の国と地域から患者が報告されている。

(4) 日本における輸入症例

2016年2月に感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症法)による4類感染症、検疫法による検疫感染症に指定さ

図2 ジカウイルスを媒介する代表的な蚊 (国立感染症研究所昆虫医科学部提供)
左がネッタイシマカ, 右がヒトスジシマカ.

れ, 以後, 8月までに7例の患者が報告された. 推定感染地は中南米6例(うち, ブラジル3例), 大洋州1例である.

2. 感染経路

ZIKVを唾液腺に保有する蚊の刺咬が主要な感染経路である. 蚊がウイルス血症を呈するヒトを吸血してから感染性をもつまでに10日程度かかると考えられている. なお, 流行への影響は小さいが, その他の感染経路も報告されている.

1) 蚊の刺咬

都市型感染環を形成するのは, ネッタイシマカ (*A. aegypti*) とヒトスジシマカ (*A. albopictus*) が代表である (図2). 後者は, 日本にも秋田県, 岩手県以南の地域に広く分布している. 2016年8月現在, 後者のみが生息する地域での流行は確認されていない.

2) 患者の血液・体液

患者の血液, 精液, 唾液, 尿, 母乳, 羊水からZIKV (遺伝子のみを含む) が検出されており, これらとの接触によっても感染することがある.

(1) 性交渉

男性から女性への性交渉による感染が報告されている. 回復後も精液からZIKVが分離されることがあり, 遺伝子が発症後188日目に検出された症例もある. 発症前日から感染し得るが, ウイルスの残存期間は不明な点が多い. なお, 女性から男性への感染が疑われる事例も1例報告されている.

(2) 患者の診療・ケア

死亡した高齢患者のケアをした家族への感染が米国から報告され, 調査が行われている. なお, 医療従事者の針刺し・血液曝露による感染は報告されていないが, 実験室における針刺しによる感染は2例報告されている.

(3) 輸血

ブラジルにおいて少なくとも2例の血小板輸血による感染の報告がある. この事例では献血は発症前に行われており, 流行時の安全な血液の確保が課題であることを示している. なお, 仏領ポリネシアでは流行時に献血された血液の3%からZIKVの遺伝子が検出された.

3) 垂直感染

経胎盤および産道感染により児が感染することがある. 母体が不顕性感染でも児に感染した症例も報告されている. 授乳による感染は報告されていないが, そのリスクはあると考えられる.

表1 ジカ熱（ジカウイルス病）の主な症候

症候	ヤップ島（2007年） ²⁾ 症例数（%）	ブラジル（2015年） ⁷⁾ 妊婦 症例数（%）
発疹（紅斑あるいは丘疹）	28（90）	72（100）
発熱	20（65）	20（28）
関節炎または関節痛	20（65）	46（64）
非化膿性結膜炎	17（55）	42（58）
筋肉痛	15（48）	30（42）
頭痛	14（45）	38（53）
倦怠感	—	35（49）
眼球後痛	12（39）	34（49）
リンパ節腫大	—	29（40）
浮腫	6（19）	23（36）
嘔吐	3（10）	15（21）

図3 結膜炎と背部の皮疹（文献4）

3. 臨床像

1) ジカ熱（ジカウイルス病）

（1）症候

蚊の刺咬から発症までの潜伏期は6日程度（3～12日）と考えられる。不顕性感染は80%程度と推定されている。最も多く認められる症候は発疹で、次いで発熱、関節炎・関節痛、結膜炎、筋肉痛などとなっている（表1）⁴⁾。また、同時流行も認められるデング熱やチクングニア熱と比べて、発熱が少なく、結膜炎が多い傾向がある（図3）。血液検査では特徴的な所見は少

なく、デング熱にみられるような白血球減少、血小板減少は認めないことが多い。入院を必要とする患者は少なく、死亡例も基礎疾患のある高齢者などに限られている。

（2）稀な合併症

①GBS

仏領ポリネシアにおけるZIKVに関連したGBSの報告では、42例の年齢中央値は42歳で、31例が男性であった⁵⁾。電気生理学的に軸索型に分類され、12例に人工呼吸管理が必要となったが、死亡例を認めなかった。血清糖脂質抗体は13例に検出された。GBSの発症率はZIKV感染症1,000あたり0.24と推定され、先行感染として

最も有名な*Campylobacter jejuni*感染症における発症率（0.25～0.65/1,000）と比較して有意に高いとはいえない。ジカ熱とGBS発症までの期間は6日程度とする報告が多い。

②血小板減少性紫斑病

出血症状を伴う重度の血小板減少症を合併した症例が少なくとも10例報告されている（うち、4例が死亡）⁶⁾。免疫学的な機序が疑われている。

③髄膜脳炎・脊髄炎

意識障害を来し、髄液細胞増多、MRIにより大脳白質病変を認めた症例が報告されている。また、脊髄炎を合併し、排尿障害、片麻痺を呈した症例の報告もある。

④ぶどう膜炎

ぶどう膜炎を合併し、眼房水からZIKVの遺伝子が検出された症例の報告がある。

2) 先天性ジカウイルス感染症

(1) 小頭症

小頭症は後頭前頭周囲径が基準値（妊娠週数と性別で補正）の下位25%に該当する場合と定義されることが多い^{7,8)}。小頭症の発生率は通常1万出生あたり2～12例と考えられるが、ブラジルではこの20倍の頻度で報告されている。これまでに知られているTORCH症候群（風疹、サイトメガロウイルス感染症など）のほかに、遺伝性疾患、栄養失調、中毒性疾患など様々な原因がある。いずれも妊娠初期における脳形成不全に起因することが多い。動物実験や疫学研究に加えて、胎盤や児の脳組織からZIKVが検出されることから、妊娠母体の感染と小頭症は関連があると考えられる。特に妊娠7～13週の感染が小頭症を来しやすいと考えられる。

(2) 眼障害

小頭症合併児に網脈絡膜萎縮、視神経形成異常などの障害が認められることがある。これらの異常が小頭症を認めない児にもみられるかはよくわかっていない。

Baby with Typical Head Size

Baby with Microcephaly

Baby with Severe Microcephaly

図4 小頭症

(CDC : Facts about Microcephaly)
<http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/microcephaly.html>

表2 ジカウイルス感染症を疑うべき患者 (文献9)

ジカウイルス病を疑う患者	
次の1.および2.を満たすもの(※)	
1. 症候：下記の症候a) およびb) を満たす	
a) 発疹または発熱 (ほとんどの症例で、38.5度以下)	
b) 下記の (i) ~ (iii) の症状のうち少なくとも一つ	
(i) 関節痛 (ii) 関節炎 (iii) 結膜炎 (非滲出性、充血性*)	
* http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000130281.pdf	
2. 曝露歴：下記のa) またはb) を満たす	
a) 流行地域 (i.) への渡航歴 (ii.) がある	
i. 流行地域	
ジカウイルス感染症は、現在、中南米、カリブ海地域、アジア太平洋を中心に世界的に拡大傾向にあることから、流行国・地域に関しては、厚生労働省ウェブサイト「ジカウイルス感染症の流行地域について」 http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000113142.html を参考とする。流行国・地域の周辺の国・地域においても、未確認ながら流行がみられる可能性もあることに留意する。	
ii. 潜伏期間	
潜伏期間を考慮し、上記の流行地域から出国後、概ね12日以内の発症であることを条件とする	
b) 発症前概ね2~12日の間に1.および2.a) を満たす男性との性交渉歴がある	
ジカウイルス感染症の検査の対象となる妊婦	
次の①②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) 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8週前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. 妊娠前又は妊娠中に、流行地への渡航歴のある男性 (帰国後8週間以内、ジカウイルス病の診断の有無にかかわらず) と、適切にコンドームを使用していない性交渉歴がある。	

(3) 子宮内発育不全・流産

正確な頻度はわかっていない。ZIKV感染が流産の原因となることも疑われている (図4)。

4. 診断

ZIKVの実験室診断 (病原体遺伝子の検出、血清診断、ウイルス分離) は、地方衛生研究所、国立感染症研究所などで行政検査として実施されるため、表2に示されるようなZIKV感染症を疑う患者を診療した場合には最寄りの保健所に相談する⁹⁾。また、日本感染症学会はZIKV感染症協力医療機関を公表しており、患者を紹介することができる。

ウイルス血症を来すのは発症早期に限られるため、病原体遺伝子の検出 (RT-PCR) には、血液と尿を併せて検体とすることが望ましい。

血清診断では、フラビウイルス属のウイルス間で交差反応を示すため、中和抗体法、特異的IgM抗体の検出が重要である¹⁰⁾。日本人の多くは日本脳炎ウイルス抗体を保有し、これらの方法でも判定が困難な場合があることに留意する。

5. 予防・公衆衛生対策への協力

流行地においては、媒介蚊のコントロール、特に幼虫を減らす対策が重要である。日本でも「蚊媒介感染症に関する特定感染症予防指針」のもと、総合的な対策が実施されている。医療機関には患者の早期発見と合併症の評価、旅行者に予防法を指導する役割があると考えられる。患者を診断した場合には、速やかに最寄りの保健所に届け出ることが重要である。

1) 防蚊対策

流行地に滞在する場合には、肌の露出を最小限にして、ディート (DEET)、イカリジンを含む忌避剤を使用することが望ましい。日中から夕方にかけて吸血することに差はないが、ネッタイシマカはヒトスジシマカと異なり、屋内でも吸血することに注意する。

2) 性交渉による感染の予防

流行地に滞在した男性渡航者は最低6カ月間 (なお、パートナーが妊娠中の場合は妊娠期間中) は性行為の際にコンドームを使用するか、性行為を控えることが推奨される。

おわりに

ZIKVが先天異常を来す新たな病原体と判明した意義は大きく、今後の研究が待たれる。近年の蚊媒介感染症の世界的流行は、世界人口とそれに伴う旅行者の増加、熱帯・亜熱帯地域における都市化、地球温暖化などが背景にあり、日本もその影響を今後も受け続けると考えられる。ZIKVが日本国内に生息するヒトスジシマカと感染環を形成し、一時的な流行が発生するリスクはあり、今後も警戒が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Lessler J, et al : Assessing the global threat from Zika virus. *Science* 353 : aaf8160, 2016.
- 2) Duffy MR, et al : Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 360 : 2536–2543, 2009.
- 3) Wikan N, Smith DR : Zika virus : history of a newly emerging arbovirus. *Lancet Infect Dis* 16 : e119–126, 2016.
- 4) Kutsuna S, et al : Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014. *Euro Surveill* 19 : pii=20683, 2014.
- 5) Cao-Lormeau VM, et al : Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia : a case-control study. *Lancet* 387 : 1531–1539, 2016.
- 6) Sharp TM, et al : Zika virus infection associated with severe thrombocytopenia. *Clin Infect Dis* 2016. doi : 10.1093/cid/ciw476v2.
- 7) Brasil P, et al : Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro—preliminary report. *N Engl J Med* 2016. doi : 10.1056/NEJMoa1602412.
- 8) Mlakar J, et al : Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 374 : 951–958, 2016.
- 9) 国立感染症研究所：蚊媒介感染症の診療ガイドライン (第3版)。2016。
- 10) 高崎智彦：ジカウイルス感染症の実験室診断。 *IASR* 37 : 124, 2016。