

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書

デングウイルスの我が国への侵入監視の強化に関する研究

分担研究者： 倉根一郎 （国立感染症研究所ウイルス第一部）
協力研究者： 高崎智彦 （国立感染症研究所ウイルス第一部第二室）
田島 茂 （国立感染症研究所ウイルス第一部第二室）
林 昌宏 （国立感染症研究所ウイルス第一部第二室）
大松 勉 （国立感染症研究所ウイルス第一部第二室）
小滝 徹 （国立感染症研究所ウイルス第一部第二室）

研究要旨：

国立感染症研究所ウイルス第一部第二室における検査によって 2003－2007 年に確定診断されたデング患者数において、中南米からの輸入症例は 2003 年－2005 年は各年 1 人であったが 2006 年は 30 件中 3 人(10%)、2007 年は 51 件中 8 人(16%)であった。これら中南米からの帰国者、訪問者において検出されたデングウイルス 2, 3, 4 型についての系統樹解析を行った。いずれも、これまで報告された中南米分離株と同様の遺伝子型に含まれた。

A. 研究目的：

デング熱・デング出血熱はデングウイルスの感染によって起こる 2 つの異なる病態である。デング熱は急性熱性疾患であり予後はよいが、デング出血熱は血漿漏出と出血傾向を主症状とする致死的な病態である。デングウイルスはアジア、中南米、アフリカにおける熱帯・亜熱帯地域のほとんどの国に侵淫している。特に東南アジア、南アジア、中南米の国々において患者の報告が多い。全世界では 25 億人がデングウイルス感染のリスクがある地域に生活している。

年間約 5 千万から 1 億人がデングウイルスに感染し、約 50 万人がデング出血熱を発症すると推定されている。デングウイルス侵淫地域の拡大と、デング出血熱患者の増加が大きな問題といえる。現在、患者数、侵淫地域の広さから、デング熱・デング出血熱は世界的に最も重要なウイルス感染症の一つといえる。特に東南アジアにおいては最も重要なウイルス感染症といえる。日本にはデングウイルスは侵淫しておらず国内感染はない。しかし、流行国からの帰国者にいわゆる輸入感染症としてのデング熱・

デング出血熱患者が存在し、その数は増加傾向にある。また、近い将来、デングウイルスが日本に侵入する可能性も考慮しておく必要がある。平成19年度は例年に比べ中南米からの輸入症例の率が多かった。本研究では、中南米からのデング熱輸入症例から分離されたデングウイルスの遺伝子解析を行い、世界におけるデングウイルスの系統樹を作製することにより、デング熱対策の基盤的データを作成する。

B. 研究方法：

1) 国立感染症研究所ウイルス第一部第二室において中南米からの輸入デング熱患者から検出したデングウイルス2,3,4型のE遺伝子の塩基配列を決定した。さらに、これまで世界各地のデングウイルス分離株について報告されているE遺伝子データを収集解析し、デングウイルス2,3,4型それぞれに関する系統樹を作製した。

(倫理面への配慮)

検体はデング様症状を示した患者の診断を目的として採取された。結果は各担当医師に返され患者の診断に用いられた。

C. 研究結果：

1. デング輸入症例に占める南北アメリカからの帰国者・訪問者数

国立感染症研究所ウイルス第一部第二室における検査によって2003～2007年に確定したデング患者数は2003年27件、2004年20件、2005年44件、2006年30件、2007年51件であった。中南米からの輸入症例は2003年－2005年各年1人であったが2006年は30件中3人(10%)、2007年は51件中8人(16%)であった。

2. 中南米からの輸入症例14例の訪問国あるいは居住国

上記14例の訪問国あるいは母国はハイチ、ジャマイカ、ホンジュラス、ボリビア、ブラジルと多様であった。06-22、06-23、06-37はブラジルからの訪問者であった。05-65、07-96は中米数カ国を訪問した患者であった。

3. デングウイルス2-4型分離株の系統樹：

(1) 上記患者において検出されたデングウイルス2型を世界各地の分離株とともに解析した。ボリビアおよびジャマイカからの帰国患者のデングウイルス2型は他の中南米分離株とともに遺伝子型5型に分類された。(図1参照)。

(2) 上記患者において検出されたデングウイルス3型を世界各地の分離株とともに解析した。ブラジルからの帰国患者および訪問患者のデングウイルス3型は他の中南米分離株とともに遺伝子型3型に分類された。(図2参照)。

(3) 上記患者において検出されたデングウイルス4型を世界各地の分離株とともに解析した。ハイチからの帰国患者のデングウイルス4型は他の中南米分離株とともに遺伝子型2型に分類された。(図3参照)。

D. 考察：

国立感染症研究所ウイルス第一部第二室における検査によって2003～2007年に確定したデング患者数における中南米からの輸入症例は2003年－2005年各年1人(2-5%)であったが2006年は30件中3人(10%)、2007年は51件中8人(16%)と増加し

た。近年で中南米でデング熱の大規模な流行があり、輸入感染者数の増加はそれに影響を受けた可能性が推察される。

我々は、すでにこれまで分離したデングウイルス 1-4 型それぞれに関し、E 遺伝子の全塩基配列を決定した。さらに、この情報に、これまで世界各国で報告されている E 遺伝子情報を加え、世界におけるデングウイルス 1-4 型に関する系統樹を作成した。本年度は特に中南米からの帰国者、訪問者において検出されたデングウイルス 2, 3, 4 型に焦点を当て系統樹解析を行った。いずれも、これまで報告された中南米分離株と同様の遺伝子型に含まれた。今後、中南米におけるデングウイルス株の解析を進める上で重要な基盤的データとなる。

現在、わが国においてはデングウイルスの国内感染はない。一方、輸入感染症としてのデング熱・デング出血熱症例は年間約 50 例の報告がある。しかし、空港検疫所において東南アジアからの有熱患者におけるデングウイルス感染者の割合をウイルス学的検査、血清学的検査によって調査すると、約 10% がデングウイルス感染であるという報告もなされてきていることから、診断されていないデング熱・デング出血熱輸入例は、実際の報告数よりかなり多い可能性も推察される。デング熱は台湾においては流行が報告されている。また、媒介蚊となるヒトスジシマカはわが国に生息する。従って、わが国においても、輸入感染症としてのみならずデングウイルスの侵入に十分に注意する必要がある。

E. 結論：

2007 年は 2003-2006 年に比べ中南米か

らのデング熱帰国症例が増加した。これら中南米からの帰国者、訪問者において検出されたデングウイルス 2, 3, 4 型についての系統樹解析を行った。いずれも、これまで報告された中南米分離株と同様の遺伝子型に含まれた。

F. 健康危機管理情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito, M., Yamada, K., Takasaki, T., Pandey, B., Nerome, R., Tajima, S., Morita, K. and Kurane, I.: Phylogenetic analysis of dengue viruses isolated from imported dengue patients: possible aid for determining the countries where infections occurred. *Journal of Travel Medicine*. 14(4):233-244, 2007
- 2) Anantapreecha, S., A-Nuegoonpipat, A., Prakrong, S., Chanama, S., Sa-Ngasang, A., Sawanpanyalert, P. and Kurane, I.: Dengue virus cross-reactive hemagglutination inhibition antibody responses in patients with primary dengue virus infection. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 60(5):267-270, 2007.
- 3) Takasaki, T., Kotaki, A., Nishimura, K., Sato, Y., Tokuda, A., Lim, C.K., Ito, M., Tajima, S., Nerome, R. and Kurane, I.: Dengue virus type 2 isolated from an imported dengue patient in Japan: first isolation of dengue virus from Nepal. *Journal of Travel Medicine*. 15(1): 46-49, 2008.
- 4) A-Nuegoonpipat, A., Panthuyosri, N., Anantapreecha, S., Chanama, S., Sa-Ngasang, A., Sawanpanyalert, P. and Kurane, I.: Cross-reactive IgM responses in patients with dengue or Japanese encephalitis. *Journal of Clinical Virology*. In press 2008

5) Pandey, B. D., Morita, K., Khanal, S. R., Takasaki, T., Miyazaki, I., Ogawa, T., Inoue, S. and Kurane, I.: Dengue virus, Nepal. Emerging Infectious Diseases. 14: 514-515, 2008.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 : デング熱輸入症例に占める中南米からの帰国者・訪問者の率

Number of imported dengue cases					
Year	Asia	Pacific	Africa	America	Total
2003	15(56%)	10 (37%)	1 (4%)	1(4%)	27
2004	12 (60%)	7 (35%)	0(0%)	1 (5%)	20
2005	43 (98%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	44
2006	24 (80%)	3 (10%)	0 (0%)	3 (10%)	30
2007	42 (82%)	1 (2%)	0 (0%)	8 (16%)	51

表2：中南米からの輸入症例14例の訪問国あるいは居住国

Patients*	Virus type	Country	Age	Sex
03-13	D2	Bolivia	30	Female
04-03	D4	Haiti	39	Male
05-65	-	Central America	30	Male
06-22**	-	Brazil	0	Male
06-23**	-	Brazil	41	Female
06-37**	D3	Brazil	39	Female
07-10	D3	Brazil	21	Male
07-13	D3	Bolivia	78	Female
07-29	-	Brazil	30	Female
07-50	D1	Honduras	26	Male
07-77	D2	Jamaica	29	Male
07-82	D2	Jamaica	30	Male
07-90	-	Jamaica	21	Male
07-96	D1	Central America	40	Male

* ウイルス型が明記されているものは TaqMan RT-PCR により Dengue ウイルス 遺伝子が検出された例、記入されていないものは抗体検査により診断された例である。

** ブラジルからの訪問者。

図 1 : デングウイルス 2 型の系統樹解析

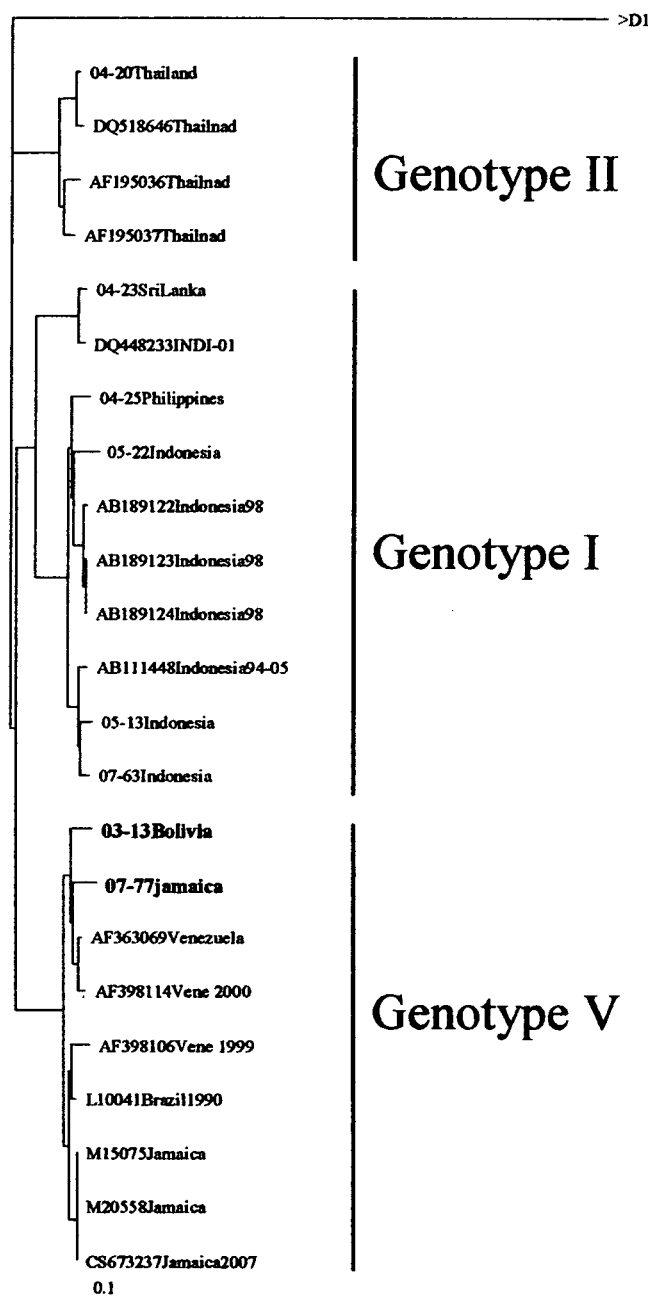


図2 : デングウイルス3型の系統樹解析

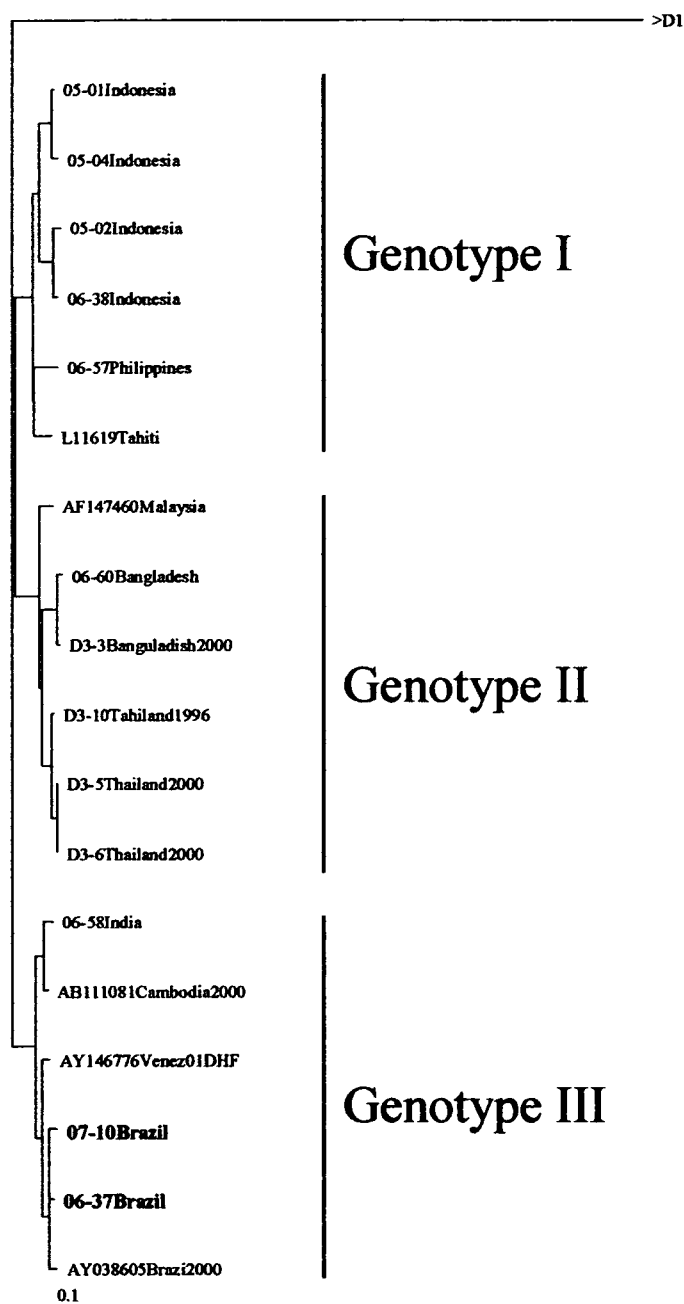
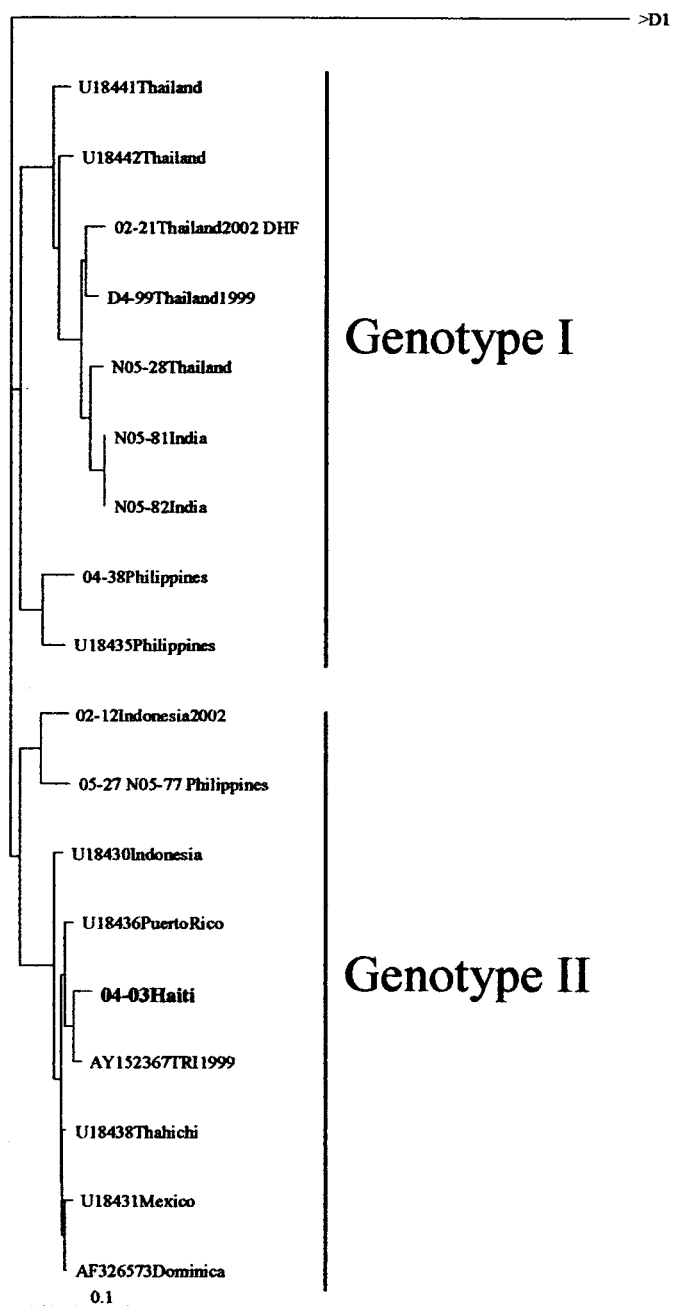


図3 : デングウイルス3型の系統樹解析



厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症事業）

分担研究報告書

アジアのデング熱情報閲覧サイトとアジアデング熱ネットワーク構築に関する研究

分担研究者 高崎智彦（国立感染症研究所ウイルス第一部）

協力研究者 田島茂、小滝 徹、林 昌宏、倉根一郎
（国立感染症研究所ウイルス第一部）

研究要旨

デングウイルス感染症は東南アジア・中南米を中心として世界的規模で熱帯・亜熱帯地域に拡がっており、**re-emerging infectious diseases**（再興感染症）の一つとして、極めて重要な感染症になっている。わが国では過去 60 年間国内流行のない感染症であるが、近年、流行地からの入・帰国者などによって輸入感染症としてわが国に持ち込まれる症例が年間数十例報告されている。2007 年 6 月にスリランカ（コロンボ）で開催された **Pediatric Dengue Vaccine Initiative (PDVI)** ボードミーティングに参加し、デング熱の流行地である東南アジア、南アジアおよび中南米の諸国のデング熱研究、サーベイランス関係者と交流し、各国のデング熱関連 Web サイトを調査し、国立感染症研究所ホームページ内に **Asian ArboNet** というサイトをアジアのデング熱情報が閲覧できるように構築した。

A. 研究目的

デングウイルス感染症はわが国では過去 60 年間国内流行のない感染症であるが、熱帯・亜熱帯地域では流行域が拡大しており、再興感染症の一つとして、世界的に重要な感染症になっている。感染症法の施行に伴い、4 類感染症として全数届け出制となり、流行地からの入・帰国者などによって輸入感染症としてわが国に持ち込まれる症例への対策が重要となった。海外、特に東南アジアにおけるデング熱流行状況を迅速に把握する目的で、国立感染症研究所ホームページ内にサイトを構築し、アジア各国の CDC、NIH 等の研究機関におい

て、デング熱ネットワークを確立し、デング熱検査法、ウイルス分離法、遺伝子解析法、性状解析法などを標準化し、国際貢献ならびに厚生行政に資することを目的とした。

B. 研究方法

Asia-Pacific Pediatric Dengue Vaccine Initiative Board Meeting (2007 年 6 月 21 から 23 日；コロンボ) に出席し、アジアや南米におけるデング熱の疫学調査方法や実験室診断法に関して意見交換をし、日本における輸入デング熱症例に関する現状を報告した。その後、本会議の目標で

あるアジア太平洋地域各国における Dengue ウイルス感染症サーベイランスのための実用的なガイドライン (案) の作成に参画した。さらに、各国の Dengue 熱に関するサイトについての情報を収集し、国立感染症研究所ホームページ内に、Asian ArboNet のサイト

(<http://www.nih.go.jp/vir1/NVL/DengueNet%20Web/ToppageArboNet.htm>) を構築し、各国にリンクした。

また、以下の機関で分離ウイルス遺伝子解析、性状解析結果等の検査技術、データ共有化に関して調査協力することを依頼した。

- 日本国立感染症研究所
- タイ NIH
- フィリピン RITM
- 台湾 CDC
- インドネシア大学
- 韓国 NIH
- ベトナムパスツール研究所

C. 研究結果

1) Asian ArboNet のサイト

<http://www.nih.go.jp/vir1/NVL/DengueNet%20Web/ToppageArboNet.htm>

を構築し、各国の下記のサイトにリンクした (図 1)。

1) シンガポール

<http://www.dengue.gov.sg/>

2) スリランカ

<http://www.epid.gov.lk/denguepage.htm>

3) 香港

<http://www.travelhealth.gov.hk/eindex.html>

4) オーストラリア

<http://www.health.qld.gov.au/dengue/>

5) 台湾

<http://www.cdc.gov.tw/ct.asp?xItem=7641&ctNode=920&mp=5>

6) 日本

<http://www.nih.go.jp/vir1/NVL/DengueNet%20Web/egdenguejp.htm>

また、下記の国際機関のサイトにもリンクした (図 2)

1) WHO SEAR

<http://www.searo.who.int/EN/Section10/Section332.htm>

2) WHO PAHO

<http://www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue.htm>

3) PDVI

今後、インドネシア、タイの英語サイトにもリンクする予定である。

2) 分離ウイルス遺伝子解析、性状解析結果等の検査技術、データ共有化

本目的での参加予定機関は以下のとおりである。

- 日本国立感染症研究所
- タイ NIH
- フィリピン RITM
- 台湾 CDC
- インドネシア大学
- 韓国 NIH
- ベトナムパスツール研究所

上記各施設における Dengue 熱検査技術や、Dengue ウイルス分離法、遺伝子解析法、性状解析法には相違があることが明らかとなった。各国・各施設間において

- デング熱検査法の標準化
- デングウイルス分離法の確立・標準化
- デングウイルス遺伝子解析法および性状解析技術の確立・標準化

が必要であることが明らかとなった。タイ NIH およびインドネシア大学には技術協力をを行い、共通の検査体制が確立された。今後も継続して協力体制を維持していく予定である。

D. 考 察

近年、わが国の輸入デング感染症は増加傾向にある。アジアで流行しているウイルス株は 1 型と 3 型が中心である。この傾向は 2006 年も同様の傾向であった。デングウイルス 2 型による大きな流行が 1998 年に発生して以来、10 年近く経過しており、2 型ウイルスが今後検出された場合、大流行に備えて迅速な情報の交換が必要である。年間約 500 万の日本人が熱帯地域に旅行し、約 200 万の人達が熱帯地域から日本に入国している現状を考え合わせると、南アジア、東南アジアのデング熱流行状況を迅速に把握することが重要である。そのため、今回 Asian ArboNet というサイトを国立感染症研究所ホームページ内に構築したが、現時点では、6 カ国、3 国際機関である。今後もリンク先を増やしていく予定である。また、流行ウイルスの詳細な情報もウェブサイト上で閲覧できる方向で進めていきたい。また現地でウイルス分離等の詳細な検査が必ずしも実施されているとは限らず、日本で輸入症例から分離したウイルス情報を現地にフィードバックするシステムを確立する予定である。一方、各国・各施設間において

- デング熱検査法の標準化
- デングウイルス分離法の確立・標準化
- デングウイルス遺伝子解析法および性状解析技術の確立・標準化

に関してはタイ NIH およびインドネシア大学には技術協力をを行い、共通の検査体制が確立された。今後も継続して協力体制を維持していく予定であり、本ネットワークを継続して発展させていきたい。

E. 結 語

近年、輸入デング症例は確実に増加傾向にあり、わが国への輸入症例における詳細な検査の実施は、現地への貴重な情報源である。また、各国の流行状況を迅速に収集できるように Asian Arbonet というサイトを作成し、6 カ国 3 国際機関にリンクした。デング熱検査法の標準化デングウイルス分離法の確立・標準化、デングウイルス遺伝子解析法および性状解析技術の確立・標準化に関してはタイ NIH およびインドネシア大学には技術協力をを行い、共通の検査体制が確立された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ichiro Itoda, Gohta Masuda, Akihiko Suganuma, Akifumi Imamura, Atsushi Ajisawa, Ken-Ichiro Yamada, Sadao Yabe, Tomohiko Takasaki, Ichiro Kurane, Kyoichi Totsuka, Masayoshi Negishi. Clinical feature of 62 imported cases of dengue fever in Japan. Am. J.

Trop. Med. Hyg., 75; 470-474 (2006)

Mizuno Y, Kotaki A, Harada F, Tajima S, Kurane I, Takasaki T. Confirmation of dengue virus infection by detection of dengue virus type 1 genome in urine and saliva but not in plasma. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2007;101(7):738-739.

Tomohiko Takasaki, Akira Kotaki, Kiyomi Nishimura, Yukiyoshi Sato, Atsuko Tokuda, Chang Kweng Lim, Mikako Ito, Shigeru Tajima, Reiko Nerome and Ichiro Kurane. Dengue Virus Type 2 Isolated from An Imported Dengue Patient in Japan: First Isolation of Dengue Virus from Nepal. J Travel Med. 2008 15:46-49.

2. 学会発表

高崎智彦. 輸入デング熱の診断と治療. 平成19年度第2回静岡県感染症医療関係者研修会. (静岡市) 2007年10月13日

田島 茂、高崎智彦、倉根一郎. デング1型ウイルスNS1糖鎖付加部位変異がウイルス複製に及ぼす影響. 第55回日本ウイルス学会 (札幌市) 2007年10月.

高崎智彦、田島 茂、小滝 徹、水野泰孝、倉根一郎. デング熱患者における尿および唾液中のデングウイルス遺伝子検出. 第55回日本ウイルス学会 (札幌市) 2007年10月.

名和 優、町田早苗、高崎智彦、田島 茂、

水野泰孝、倉根一郎. デングウイルス感染の抗体検査: 患者尿中のIgA抗体検出. 第55回日本ウイルス学会 (札幌市) 2007年10月.

高崎智彦、水野泰孝、加藤康幸、西村聖美、原田文植、田島茂、工藤宏一郎、倉根一郎. デング熱患者における尿および唾液中のデングウイルス遺伝子検出. 第13回トガ・フラビ・ペスチウイルス研究会 (東京). 2007年1月19日.

原田文植、高崎智彦、高木弘隆、林 昌宏、伊藤美佳子、倉根一郎. 日本人デング熱患者における抗ウエストナイルウイルス交差中和抗体に関する検討. 第80回日本感染症学会 (東京) 2006年4月20-21日

井戸田一朗、井上康子、伊藤美佳子、高崎智彦、倉根一郎、戸塚恭一、鳴門 弘. ミクロネシア連邦ヤップ州に在住する日本人におけるデング熱発生状況について. 第80回日本感染症学会 (東京) 2006年4月20-21日

加藤廣幸、羽田野善郎、水野泰孝、上田晃弘、源河いくみ、川名明彦、金川修造、原田文植、高崎智彦、倉根一郎、狩野繁之、岡 慎一、木村 哲、工藤宏一郎. フラビウイルスIgM抗体が偽陽性となった熱帯熱マラリアの一例. 第80回日本感染症学会 (東京) 2006年4月20-21日

国立感染症研究所における2007年輸入デングウイルス感染症の
検査・診断状況

分担研究者 田島 茂（国立感染症研究所ウイルス第一部）
協力研究者 小滝 徹、貫井陽子、林 昌宏、高崎智彦
倉根一郎（国立感染症研究所ウイルス第一部）

研究要旨

デングウイルス感染症は東南アジアを中心として世界的規模で熱帯・亜熱帯地域に拡がっており、re-emerging infectious disease（再興感染症）の一つとして、極めて重要な感染症になっている。わが国では過去60年間国内流行のない感染症であるが、近年、流行地からの入・帰国者などによって輸入感染症としてわが国に持ち込まれる症例は年間数十例みられる。2007年に当研究室で実験室診断された陽性検体数は52例に達し過去最多となった。年代別では20代が最も多かった。渡航先ではインドネシアが顕著に多く、その中でもバリ島への渡航者が目立った。インドネシアでは毎年上半期にデング感染症が大流行することから、この時期に渡航する人には注意を呼びかける必要がある。

A. 研究目的

デングウイルス感染症はわが国では過去60年間国内感染のない感染症であるが、熱帯地域では流行域が拡大しており、再興感染症の一つとして、世界的に重要な感染症になっている。感染症新法の施行に伴い、4類感染症として全数届け出制となり、流行地からの入・帰国者などによって輸入感染症としてわが国に持ち込まれる症例への対策が重要となった。そこで、本感染症に対する検査・診断、さらにはウイルス分離を行い、厚生行政に資することを目的とした。また本研究で得られた情報は、世界に

におけるデング感染症の現状（トレンド）を把握する上で有益である。

B. 研究方法

国内の医療機関よりデングウイルス感染症疑いで当研究室に送付された患者検体（血液）より血清を分離し、以下の検査・診断および解析に使用した。一部の血清については蚊由来細胞C6/36株に接種しウイルスの増殖・分離を試みた。ウイルスRNAは血清および接種したC6/36株の培養上清より回収した。リアルタイムRT-PCR法によるウイルス遺伝子の検出は、伊藤らの方

法(J.Clin.Microbiol.42:5935-5937,2004)により行った。一部の分離ウイルスについてはゲノム全長の塩基配列を決定した。血清中の抗デングウイルスIgMおよびIgG抗体はそれぞれ IgM-捕捉 ELISA 法および IgG-ELISA 法により測定した。

C. 研究結果および考察

国内の医療機関よりデング熱疑いで当研究室に送付された患者検体数は、2007年は104例(12月初旬現在)であった。このうち陽性のものは52例に達し過去最多であった。これは2007年前半に東南アジアでデング感染症が大流行したことが主要因と考えられる。陽性患者は男性が65%であった。年代分布は20代は46%と半数近くを占めた。陽性例は春期休暇および夏季休暇付近で比較的多く、旅行でデングウイルス蔓延地域を訪れた邦人がデングウイルスに感染するという例が多いものと推測される。陽性患者の渡航先ベスト3は1位がインドネシア(15例)、2位がフィリピン(9例)、3位がタイ、インドおよびジャマイカ(各3例)であった。特にインドネシアでもバリ島からの輸入症例だけで11例と顕著であった。インドネシアからの輸入症例は上半期に、一方フィリピンは8月末に多いという傾向がみられた。地域別では、8割以上が東南アジアを中心に、南アジア、ミクロネシア・ポリネシア地域であり、残りは中南米であった。デングウイルスには4種(1型~4型)の血清型が存在する。各型の割合をみると、3型が31%と最も高く、次いで1型が21%、2型が10%と続き、4型は2%であった。同じ渡航国から複数の血清型が観察され場合があり、2007年もイン

ドネシアの群では3種の型が観察された。しかしこれが渡航国内の同じ地域に複数の型が存在することを意味するのか、あるいはそれぞれ異なる地域で感染したことによるものかは不明である。

D. 結論

年間約500万の日本人が熱帯地域に旅行し、約200万の人達が熱帯地域から日本に入学している現状を考え合わせると、帰国時での検疫所での検査およびその後の確定診断等、輸入感染症としてのデング熱、デング出血熱の把握は益々重要であり、今後もサーベイランスは継続すべきである。デング感染症は北上しつつあり、現在台湾南部は蔓延地域である。この原因として、地球温暖化によるデング熱感染蚊の越冬が示唆されている。沖縄など南西諸島では、この点についても今後注意を払う必要がある。また近年デングウイルスゲノムに特徴的な変異が観察されてきたが、その理由は不明である。今後も注意深くこのウイルスゲノム領域の変化を追跡する必要がある。

E. 健康危機情報

特になし

F. 研究発表

論文発表(英文)

1. Wang, H.Y., Takasaki T., Fu, S.H., Sun, X.H., Zhang, H.L., Wang, Z.X., Hao, Z.Y., Zhang, J.K., Tang, Q., Kotaki, A., Tajima, S., Liang, X.F., Yang, W.Z., Kurane, I. and Liang G.D. Molecular epidemiological analysis of Japanese encephalitis virus in China. *Journal of General Virology*, 88: 885-894, 2007.

2. Mizuno, Y., Kotaki, A., Harada, F., Tajima, S., Kurane, I. and Takasaki, T. Confirmation of dengue virus infection by detection of dengue virus type 1 genome in urine and saliva but not in plasma. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 101: 738-739, 2007.

3. Ito, M., Yamada, K., Takasaki, T., Pandey, B., Nerome, R., Tajima, S., Morita, K. and Kurane, I. Phylogenetic analysis of dengue viruses isolated from imported dengue patients: possible aid for determining the countries where infections occurred. *Journal of Tropical Medicine*, 14: 233-244, 2007.

4. Tajima, S., Nukui, Y., Takasaki, T. and Kurane, I. Characterization of the variable region in the 3' non-translated region of dengue

type 1 virus. *Journal of General Virology*, 88: 2214-2222, 2007.

5. Nerome, R., Tajima, S., and et al. Molecular epidemiological analyses of Japanese encephalitis virus isolated from swine in Japan from 2002 to 2004. *Journal of General Virology*, 88: 2762-2768, 2007.

6. Takasaki, T., Kotaki, A., Nishimura, K., Sato, Y., Tokuda, A., Lim, C.K., Ito, M., Tajima, S., Nerome, R., and Kurane, I. Dengue virus type I isolated from an imported dengue patient in Japan: first isolation of dengue virus from Nepal. *Journal of Travel Medicine*, 15: 46-49, 2008.

台湾における Dengue 熱発生状況現地調査報告とラボネットワークの確立

分担研究者 林 昌宏（国立感染症研究所 ウイルス第一部）

協力研究者 高崎智彦，小滝 徹，倉根一郎

（国立感染症研究所 ウイルス第一部）

研究要旨

Dengue ウイルス感染症は東南アジア・中南米を中心として世界的規模で熱帯・亜熱帯地域に拡がっており，再興感染症の一つとして極めて重要な感染症である。わが国では過去60年間国内流行のない感染症であるが，2007年の流行地からの輸入症例は89例にのぼる。ところで DENV の流行状況は地球温暖化，あるいは人の交流および物流の増加にともない北半球では北上しており，近年近隣の台湾においても1987年の調査以降毎年 Dengue ウイルスの流行が確認されている。したがって我が国における DENV の侵入・流行の可能性も否定出来ない。そこで我々は台湾高雄市の DENV 流行状況を調査し台湾 CDC との連絡体制の確認を行った。その結果台湾高雄市では高雄市 CDC を中心に情報収集，衛生環境の向上，媒介蚊対策，市民の啓蒙など総合的な Dengue 熱対策を行っていることが示された。また Dengue 熱流行地区においては100m四方の地域に多くの患者の発生が認められ，Dengue ウイルス媒介蚊対策の重要性が示唆された。

A. 研究目的

Dengue ウイルス (DENV) はネッタイシマカおよび日本にも生息するヒトスジシマカ等の蚊によって媒介されるアルボウイルスである。熱帯アジア，オセアニア，南太平洋諸島，中南米，アフリカなど世界の熱帯・亜熱帯の地域では流行域が拡大しており，再興感染症の一つとして世界的に重要な感染症である。DENV は黄熱ウイルスや日本脳炎ウイルス，ウエストナイルウイルスと同じフラビウイルス科フラビウイルス属に分類されるウイルスであり DENV 1-4 型の4つの異なる型のウイルスが存在する。DENV の感染により典型的な症状を示す場合非致死性の熱性疾患である Dengue 熱 (DF)，致死性疾患である Dengue 出血熱 (DHF) という2つの異なる病態を示す。本邦においては過去60年間国内感染のない感染症であるが，海外渡航者の増加

とともに帰国後発症する例が増加しており旅行者感染症として重要である。

ところで DENV の流行状況は地球温暖化，或いは人および物流の増加にともない北半球では北上しており，近年近隣の台湾においても1987年の調査以降毎年 Dengue ウイルスの流行が確認されている (図1)。したがって我が国における DENV の侵入・流行の可能性も否定出来ない。そこで我々は台湾の DENV 流行状況を現地調査し台湾 CDC との連絡体制の確認を行ったので報告する。

B. 調査方法

我々は DENV が流行している台湾南部の高雄市において患者発生状況を調査した。患者発生状況の調査には台湾 CDC および高雄市 CDC の協力を得た。また Dengue 患者が多数発生した台湾高雄市三民地区において現地調

査を行った。現地調査においては三民地区を管轄する保健衛生所の協力を得、DENV 流行状況および周辺的环境状況を調査した。

C. 調査結果

本年もデング熱の流行が認められた高雄市（図2）の前衛生局局長および台湾 CDC 高雄支所のデングウイルス担当主任の協力により相互連絡体制を確認し確立した。高雄市では高雄市 CDC を中心に DENV に対する情報収集、衛生環境の向上、媒介蚊対策、市民の啓蒙など総合的なデング熱対策を行っていた。台湾高雄市では銀行等の人の集まる場所においてデング感染症が集団発生していた。

また台湾 CDC 高雄支所においては DENV 専用の多検体検査態勢が確立されており多くの検体を処理可能であった。また高雄市 CDC との連携体制が構築されていた。

さらにデング流行地区である三民区の所轄保健衛生所長の案内により現地調査を行った。DENV 流行地域は民家の密集地帯であるが清掃も行き届いており、比較的衛生環境の良い地区であった。しかしその結果周辺の雨水マスの水は汚染されておらずさらに雨期による増水で、周辺環境は媒介蚊であるネッタイシマ蚊の生息に適した状態であった。またデング患者発生地点は約 100m 四方の地域に集中しており、媒介蚊対策の重要性が示唆された（図3）が、薬剤散布等の媒介蚊対策に対して住民の理解を一律に得ることは困難であり媒介蚊対策の難しさが示唆された。

D. 考察

台湾高雄市は台湾の南端に位置する工業を

中心とした台北に次ぐ台湾第二の都市であり、台湾最大の貿易港を有する。したがって人の交流および物流も活発であるため DENV の侵入を阻止することは困難である。また気候は一年を通して温暖であり 2 月の平均気温が 18.6℃で最も低く、6 月が平均 28.7℃で最も高い。降雨量は年間 1,134.1 mm で、うち 12 月の降雨量が 0 mm で最小、7 月が 569.1 mm で最高であるため DENV の媒介蚊であるネッタイシマカの活動に適している。日本にもデングウイルスの媒介蚊であるヒトスジシマカが生息しており、近年の人および物の流れの増加でネッタイシマカの侵入の可能性も否定出来ない。今回の台湾の調査でひとたびデング熱が流行すると地域の衛生状態にかかわらず短期間で狭い地域に多くの患者が発生することが明らかとなった。また患者の移動によって銀行等の人の集まる場所で感染がさらに広がることが示された。DENV の流行している地区は驚くことに比較的衛生環境も良く、雨期における媒介蚊対策が困難であることが示唆された。これらのことは現地調査で初めて明らかとなったことであり今後もアジア各国との情報交換を密にする必要性が示唆された。

E. 結論

今回のデング熱患者発生地区の現地調査によりこれまでに得られなかった流行地域の経験に基づく情報を得ることが出来た。したがって今後もアジア各国との連絡体制を密にし、デング熱を始めとする感染症情報を共有することが重要あると考えられた。よって本調査により台湾 CDC 高雄支所および高雄市 CDC との連絡体制を確認したことは今後のラボネットワークの発展・維持において

有益であった。

F. 健康危険情報

2007 年には東南アジアおよび南米でそれぞれ約 50 万人以上のデング患者が発生しており、日本への輸入症例は 89 例報告された。

G. 研究発表

Nawa, M., Pan, C.Y., Tsai, W.H., Chan, C.D., Machida, S., Takasaki, T., Lim, C.K., Harn, M.R., Kurane, I. Evaluation of Immunoglobulin A-capture Enzyme-linked Immunosorbent Assay for Serodiagnosis of Dengue Virus Infection. *Dengue Bulletin*, 30, 157-161, 2006.

H. 学会発表

特記することなし。

I. 知的財産権の出願・登録状況

特記することなし

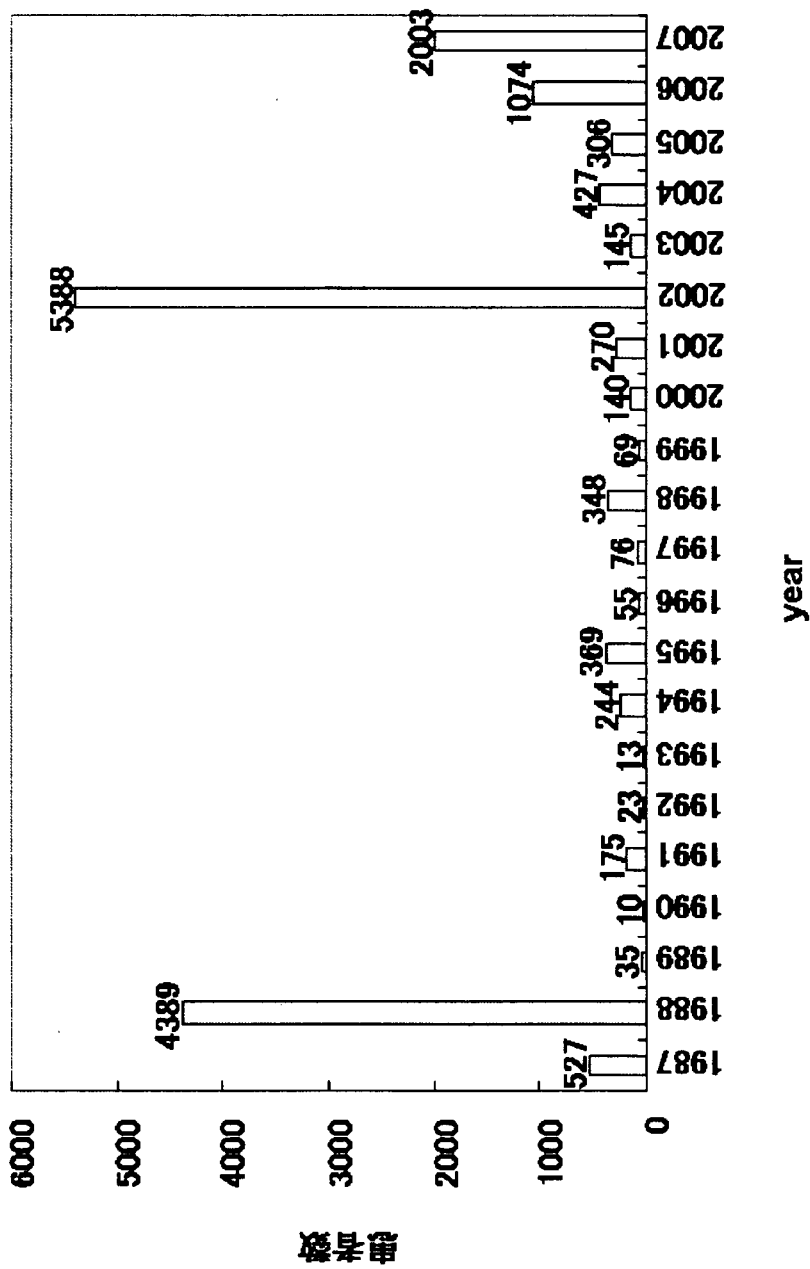


図 1 . 1987 年 - 2007 年の台湾におけるデング患者の推移 : 台湾当局は、蚊媒介で、蚊は、1987 年の調査以降毎年デングウイルスの流行が確認され、台湾当局は、2007 年のデング患者数は 2000 名を超えている .

