

ジカウイルス感染症における臨床的アプローチ

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-01-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 葉子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031760

ジカウイルス感染症における臨床的アプローチ

東京女子医科大学東医療センター小児科

スズキ ヨウコ
鈴木 葉子

(受理 平成 29 年 3 月 21 日)

Clinical Approach to Zika Virus Infection

Yoko SUZUKI

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

Zika virus is a mosquito-borne flavivirus discovered in Africa in 1947. Symptoms are generally mild and include fever, rash, arthralgia, and conjunctivitis. Zika virus infection is suspected if these symptoms appear following a recent visit to areas where there is the epidemic. Outbreaks of the Zika virus continue mainly in Central and South America but there have been outbreaks in Asia as well and a few cases have been reported in Japan. Local transmission can happen in a manner similar to the outbreak of Dengue fever in Japan in 2014 as the Zika virus is transmitted by mosquito (*Ae. albopictus*) just like Dengue fever. While symptoms are milder than those of Dengue fever, the Zika virus can cause congenital Zika virus infection through maternal-fetal transmission and congenital abnormalities such as microcephaly can result. In the absence of a vaccine, measures to counter the mosquitos are of primary importance for now. Health care providers are required to have the knowledge to diagnose Zika virus infection where it is suspected based on these common symptoms.

This article reviews the Zika virus infection, its epidemiologic characteristics, clinical presentation, laboratory testing, treatment, and prevention to assist providers in the evaluation and management of suspected cases of Zika virus infection.

Key Words: Zika virus infection, mosquito-borne flavivirus, maternal-fetal transmission, congenital Zika virus infection, microcephaly

はじめに

ジカウイルス感染症は 1947 年にアフリカで初めて発見されたが、その後中南米やアジアに拡がり、2016 年夏には流行国の一つであるブラジルでオリンピックが開催されたことで、わが国にとっても警戒すべき感染症として話題になった。ことに妊娠中にジカウイルスに感染すると胎児に小頭症が発生する可能性があることがわかり、小児特有の問題としても大いに注目を集めた。しかし一方で、一般にはまだまだ認知度は低く、2016 年 9 月に実施された全国 18 歳以上の約 1,800 人を対象とした内閣府によ

る世論調査では、ジカウイルス感染症を「知らない」と回答した割合が 45.6 %であった¹⁾。2014 年に国内で流行したデング熱のように、急に身近な感染症となる可能性もあり、医療従事者としては知っておくべき疾患であると思われる。

ジカウイルス感染症を見過ごすことなく診断するためには、まず疑いをもつことが重要であり、本総説ではそのために必要な情報をまとめてみたいと思う。

疫 学

ジカウイルスは 1947 年にアフリカのウガンダの

✉: 鈴木葉子 〒116-8567 東京都荒川区西尾久 2-1-10 東京女子医科大学東医療センター小児科
E-mail: suzu.yoko@twmu.ac.jp

ジカ森林で、黄熱病の研究中におとりザルとして使われていたアカゲザルから初めて分離された²⁾。ヒトからは1954年にナイジェリアで発生した熱性疾患の流行の中、発熱と頭痛を伴った10歳の少女からウイルスが分離された³⁾。それ以前にも実験室内感染したヒトからの分離は報告されていたが、これが最初の臨床研究からの分離となった。1977年から1978年にパキスタン、マレーシア、インドネシアに拡がり、2007年にはミクロネシア連邦のヤップ島で流行、そして2013年にはフランス領ポリネシアで約1万人の感染が報告され、2014年には南米ブラジルへと拡がって行った。その後北米にも伝播し、2016年11月現在、米国フロリダ州で多数の感染者が出ている⁴⁾。世界保健機関（WHO）によれば、2016年11月23日現在の状況では、2007年以降75の国と地域で蚊が媒介するジカウイルス感染伝播のエビデンスが報告されている。2015年以降では58の国と地域で流行がおり、発生報告されている⁵⁾。

本邦においては、2013年、2014年にフランス領ポリネシアおよびタイからの輸入症例が3例確認されている⁶⁾。2016年2月5日からは感染症法4類に指定され、届出対象疾患となっており、2016年2月から10月までに9例の報告がある⁷⁾。いずれも海外で感染し、日本に帰って発症した輸入症例である。9例の感染地域はブラジル3例、ブラジル以外の中南米4例、オセアニア太平洋諸島1例、ベトナム1例である。

ジカウイルス感染による小頭症については、流行国・地域で発生が報告されているが、流行地で感染した妊婦から出生した児における小頭症症例が非流行国でも報告されている。

ジカウイルス感染症の病型

ジカウイルス感染症は「ジカウイルス病」と「先天性ジカウイルス感染症」とに分類されている。ヒトの症候性感染の場合を「ジカウイルス病」とし、母体から胎児へ垂直感染し、小頭症など先天性異常を来した場合には「先天性ジカウイルス感染症」とされる。

病原体と媒介蚊、およびその他の感染経路

病原体はフラビウイルス科フラビウイルス属のジカウイルスである。フラビウイルスの仲間には、2014年に日本でも国内での感染者が発生したデング熱の他、黄熱、チクングニア、ウエストナイル、日本脳炎ウイルスが含まれる。ジカウイルスの血清型は一つであるが、遺伝子型はアジア型とアフリカ型の2

種類ある。現在中南米で流行している株はアジア型に属している⁸⁾。

ジカウイルスの感染はヤブカ属のネッタイシマカやヒトスジシマカによって媒介される。現在、ネッタイシマカは日本国内には生息していないが、近年、国際空港のターミナルビル周辺や貨物便の機内で発見される事例が相次いでいるという。

ヒトスジシマカはデング熱の媒介蚊でもあり、その生態が2014年のデング熱流行の際に話題となった。2016年に青森でも定着が確認され、北海道を除く本州以南では広く分布していることが明らかとなった。また幼虫の生息地は、年平均気温が11℃以上の地域と一致しており、温暖化の影響などで分布域が徐々に北上している。日本においては、ヒトスジシマカは5月中旬から10月下旬（南西諸島ではこれより長い）にかけて活動し、成虫は越冬しないと言われている⁹⁾。ヒトスジシマカのメスは、通常は花の蜜や樹液などを吸っているが、産卵の前には吸血する。感染した人からメスが吸血すると、蚊の腸の内壁細胞にウイルスが感染する。ウイルスは他の組織にも広がり、これが唾液腺にまで及ぶとウイルスが唾液中に放出されるようになる。蚊はウイルスから有害な影響を受けないようであり、生涯感染したままである。蚊は、吸血の前に唾液を注入することでウイルスを伝播する。唾液中には皮膚感覚を麻痺させる成分が含まれており、効率よく吸血することができる。真夏の気温であれば産卵後数日から1週間で孵化して幼虫となり、その後10日ほどで成虫になる。外気温にもよるがメス成虫の寿命は30～40日である。

蚊媒介以外の感染経路として母子感染、性的接触、輸血などが報告されている。

母子感染は妊娠初期（第1三半期）に妊婦から胎児へ垂直感染する場合が最も問題になる¹⁰⁾が、妊娠中期や後期での感染も否定できないとされる。また分娩時の感染も報告されている¹¹⁾。母体がジカウイルスに感染していた2例の新生児が報告されており、1例目は分娩の2日前から母親が発疹を呈していたが、新生児は無症状に経過した。もう1例は帝王切開であったが、母親が分娩3日後に掻痒を伴う発疹と筋肉痛とともに微熱を呈しており、新生児には日齢4に一過性の発疹がみられた。これら2組の母児は、分娩後の検査にて全例血清中のジカウイルスRNAが陽性であった。2例目の新生児においては、日齢3まで血清中のRNAは陰性であったが、日

Table 1 Clinical characteristics of 31 patients with confirmed Zika virus disease on Yap Island during the period from April through July 2007

Sign or Symptom	No. of Patients (%)
Macular or papular rash	28 (90)
Fever*	20 (65)
Arthritis or arthralgia	20 (65)
Nonpurulent conjunctivitis	17 (55)
Myalgia	15 (48)
Headache	14 (45)
Retro-orbital pain	12 (39)
Edema	6 (19)
Vomiting	3 (10)

*Cases of measured and subjective fever are included.

(Adapted from reference 14)

齢4で陽性化したことがわかった。2組とも予後は良好であった。

性的接触による感染は主に男性から女性への感染であるが、女性から男性への感染の報告例もある¹²⁾。輸血での感染は、血小板輸血で報告がある¹³⁾。

臨床症状

ジカウイルス病の潜伏期間は2～12日（多くは2～7日）で、感染者の約2割が発症する。症状はデング熱とよく似ているがデング熱より軽い。つまり、軽度の発熱、発疹、関節痛、関節炎、結膜炎、筋肉痛、頭痛などである。ヤップ島での流行の際にみられた症状を Table 1¹⁴⁾に示すが、発疹は90%の症例にみられ、発熱は65%にみられている。ブラジルの妊婦にみられた症状のまとめ¹⁵⁾によると、発熱の持続期間は6割の症例で24時間以内、発熱の中央値は37.6 (37.5～38.0) °C、発疹の持続は中央値4日間、紅斑と紅丘疹が半々くらいの頻度であり、ほとんどが掻痒感を伴っているとのことであった。通常これらの症状は1週間程度で自然軽快する。重症化や死亡は稀であるが、合併症としてギラン・バレー症候群、髄膜脳炎、脊髄炎などが報告されている。ギラン・バレー症候群については、疫学的にジカウイルス感染との関連が証明されている¹⁶⁾。

臨床的にデング熱と鑑別することは困難といわれているが、ジカウイルス病では Table 2¹⁷⁾に示すように発熱の程度が軽く、デング熱では39°Cを超える高熱が出るが、ジカウイルス病では大半が38.5°C以内、発疹に関しては出現時期がデング熱より若干早く、発疹の出現に驚いて医療機関を受診することが多いともいわれる。また結膜充血の頻度がより高い

Table 2 Comparison of symptoms for dengue fever and Zika

Symptoms	Dengue	Zika
Fever	++++	+++
Myalgia/arthralgia	+++	++
Edema of extremities	0	++
Macropapular rash	++	+++
Retro-orbital pain	++	++
Conjunctivitis	0	+++
Lymphadenopathies	++	+
Hepatomegaly	0	0
Leukopenia/thrombopenia	+++	0
Hemorrhage	+	0

(Modified from reference 17)

が、眼脂を伴うことはない。検査所見では白血球減少・血小板減少はデング熱の方が程度が強く、また肝障害があればデング熱の可能性が高いといわれる。

ジカウイルスによる胎内感染がおこると、胎児に小頭症をはじめとする異常がおこり、先天性ジカウイルス感染症として問題となっている。ジカウイルスと小頭症を含む先天異常との関連性については、フランス領ポリネシアにおける疫学データで、小頭症の発生率が新生児1万人に対して2例のベースラインから、妊娠初期にジカウイルスに感染した妊婦から出生した新生児では1万人に対して95例へと増えていることから、強い関連性が疑われた¹⁸⁾。そして、実際に小頭症によって死亡した胎児や新生児の脳脊髄液や脳組織からジカウイルスRNAが検出されており¹⁹⁾、また動物モデルでの感染実験で小頭症その他の先天異常がみられたことから因果関係が証明されている²⁰⁾。さらにその後のブラジルでの疫学調査でも妊娠初期のジカウイルス感染と小頭症発生リスクとの関連性が示されている²¹⁾。

ブラジルの35例の小頭症症例の報告²²⁾によると、小頭症以外に先天性内反足(14%)、先天性関節拘縮(11%)、眼底検査異常(18%)、筋緊張亢進/痙性(37%)、頭蓋内石灰化(74%)、脳室拡大(44%)などの先天異常を認めている。

Fig. 1に小頭症と関節拘縮等を伴った先天性ジカウイルス感染症症例の写真を供覧する²³⁾。

診 断

ジカウイルス病を疑う患者の要件²⁴⁾は、発疹または発熱（ほとんどの症例で38.5度以下）があり、かつ関節痛、関節炎または結膜炎（非滲出性、充血性）の症状のうち少なくとも1つがあり、これらの症候

A Multiple contractures with knee dislocation **B** Multiple contractures including right talipes equinovarus



Fig. 1 Infants with congenital Zika infection, microcephaly, and arthrogryposis

A) Newborn infant with bilateral contractures of the hips and knees, bilateral talipes calcaneovalgus, and an anterior dislocation of the knees. The hips are bilaterally dislocated.

B) Newborn infant with bilateral contractures of the shoulders, elbows, wrists, hips, knees, and right talipes equinovarus. The hips are bilaterally dislocated.

(Adapted from reference 23)

に加えて以下の a) または b) の曝露歴がある場合である。曝露歴 a) は、ジカウイルス感染症の流行地域（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」を参考とする）への渡航歴と、その流行地域から出国後おおむね 12 日以内の発症であることが条件となる。また曝露歴 b) は、発症前おおむね 2～12 日の間にジカウイルス病を疑う要件を満たす男性との性交渉歴がある場合である。

ジカウイルス病を疑ったら確定診断を行う。診断にはウイルス（抗原）検査と血清（抗体）検査がある。ウイルス検査は、血清や尿を検体として RT-PCR（reverse transcription polymerase chain reaction）法にてウイルス遺伝子を検出するか、もしくはウイルス分離を行う。血清診断は、特異的 IgM 抗体測定あるいはペア血清による中和抗体測定が行われる。

ウイルス血症が認められる期間は、通常 3～5 日⁸⁾と考えられているが、尿中ではより長くウイルスが

証明され、発症後 14 日までは尿中 RT-PCR を実施することが推奨されている。妊婦では長期間ウイルス血症が持続することが報告されている²⁵⁾。

デングウイルスその他のフラビウイルスとの交差反応がみられることから、半年以内に他のフラビウイルスに感染した既往がある場合には IgM 抗体は偽陽性になることがある。そのため、中和抗体を測定することによって正しい診断を行う必要がある。日本人の多くはワクチン接種や自然感染によって、同じフラビウイルス属の日本脳炎ウイルスに対する抗体を保有している。また黄熱ワクチンを接種している場合もある。このような人々がジカウイルスに感染した場合には中和抗体検査による抗体価の比較によっても鑑別は困難な場合がある。ジカウイルス遺伝子検査は国立感染症研究所（感染研）、検疫所および全国の地方衛生研究所で実施可能である。また、ジカウイルス IgM 抗体検査は感染研および全国 9

か所の地方衛生研究所アルボウイルスセンターで検査可能である。最寄りの保健所に連絡をとり検査を依頼する²⁶⁾。

治療・予防

治療は対症療法にとどまる。デング熱が否定されるまではアスピリンの使用は控え、解熱鎮痛薬を必要とする場合はアセトアミノフェンを選択する。

予防は蚊に刺されないようにすることに尽きる。ヒトスジシマカの活動は早朝・日中・夕方であるが、流行地では蚊の活動時間の外出をできるだけ控え、長袖シャツ、長ズボンを着用するなど肌の露出をできるだけ少なくし、それでも露出してしまふ部分にはディート (DEET) などが含まれる虫よけ剤を適切に用いることなどが重要である。

流行地からの帰国者は、症状の有無に関わらず、虫よけ剤の使用など蚊に刺されないための対策を少なくとも2週間程度は行うことが感染拡大を防止するために必要である。また、流行地から帰国した男女は、感染の有無に関わらず、最低6か月間、パートナーが妊婦の場合は妊娠期間中、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ている。輸血を介した感染も報告されていることから、流行地から帰国して4週間は献血を控える。

ワクチンはまだないが、開発が行われている。

おわりに

ジカウイルス病は、デング熱やマラリアなどと比べれば軽症な感染症であるが、風疹と同様に、妊婦が感染すると胎児に重大な影響を与えることが明らかとなり、重要な疾患であることがわかってきた。WHOは2016年2月1日に緊急委員会を開催し、小頭症およびその他の神経障害の集団発生に関して「国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態 (PHEIC)」を宣言した。これを受けて、わが国でも関係省庁対策会議が設置され、国内の対応として、①水際対策の適切な実施、②国内の検査・治療体制の整備、③国民への迅速かつ的確な情報提供、④有識者の確保による専門的な相談体制の構築、⑤感染拡大防止のための媒介蚊対策、および⑥ワクチン・治療薬・診断法の研究開発の促進を行ってきた²⁷⁾。

本稿では主に臨床的アプローチについて述べたが、医療従事者としては、公衆衛生学的にも社会学的にも常に新しい情報を確認しながら、正しく対応していく必要がある。以下は関連したサイトであるが、適宜更新され、最新情報を得ることができると思われるので参考にしていきたい。

- ・国立感染症研究所：ジカウイルス感染症とは <http://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/sa/zika.html>
- ・厚生労働省：ジカウイルス感染症について <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000109881.html>
- ・厚生労働省検疫所 FORTH ホームページ <http://www.forth.go.jp/>
- ・外務省 海外安全ホームページ：ジカウイルス感染症に関する注意喚起 http://www.anzen.mofa.go.jp/info/pcwideareaspecificinfo_2017C014.html
- ・World Health Organization (WHO)：Zika virus and complications <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/en/>
- ・Centers for Disease Control and Prevention (米国 CDC)：Zika virus <https://www.cdc.gov/zika/>

開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) 内閣府政府広報室：「ジカウイルス感染症に関する世論調査」の概要 (平成28年11月)。 <http://survey.gov-online.go.jp/tokubetu/h28/h28-zika.pdf> (accessed on Nov 8, 2016)
- 2) Dick GWA, Kitchen SF, Haddock AJ: Zika Virus (I). Isolation and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **46**: 509-520, 1952
- 3) Macnamara FN: Zika virus: A report of three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **48**: 139-145, 1954
- 4) Centers for Disease Control and Prevention: Zika Cases Reported in the United States. <http://www.cdc.gov/zika/intheus/maps-zika-us.html#active-florida> (accessed on Nov 8, 2016)
- 5) World Health Organization: Situation Report. Zika virus, Microcephaly and Guillain-Barré syndrome (24 November 2016, data as of 23 November 2016). <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/24-november-2016/en/> (accessed on Nov 26, 2016)
- 6) 忽那賢志, 加藤康幸：わが国における最初のジカウイルス感染症患者3例の報告。 *ウイルス* **66**: 75-78, 2016
- 7) 国立感染症研究所感染症疫学センター：発生動向総覧。 *IDWR* **18**(38)：2016 <http://www0.niid.go.jp/niid/idsc/idwr/IDWR2016/idwr2016-38.pdf> (accessed on Nov 8, 2016)
- 8) 高崎智彦：ジカウイルス—ウイルスと実験室診断。 *ウイルス* **66**: 73-74, 2016
- 9) 厚生労働省・国立感染症研究所：「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 地方団体向け」平成28年9月26日改訂。 <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000138207.pdf> (accessed on Nov 8, 2016)

- 10) **Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J et al:** Zika and the Risk of Microcephaly. *N Engl J Med* **375**: 1–4, 2016
- 11) **Besnard M, Lastere S, Teissier A et al:** Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* **19**: 1–4, 2014
- 12) **Davidson A, Slavinski S, Komoto K et al:** Suspected Female-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus — New York City, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **65**: 716–717, 2016
- 13) **Motta IJ, Spencer BR, Cordeiro da Silva SG et al:** Evidence for Transmission of Zika Virus by Platelet Transfusion. *N Engl J Med* **375**: 1101–1103, 2016
- 14) **Duffy MR, Chen TH, Hancock WT et al:** Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* **360**: 2536–2543, 2009
- 15) **Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME et al:** Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro—Preliminary Report. *N Engl J Med* **375**: 2321–2334, 2016
- 16) **Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S et al:** Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet* **387**: 1531–1539, 2016
- 17) **Ioos S, Mallet HP, Goffart IL et al:** Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect* **44**: 302–307, 2014
- 18) **Cauchemez S, Besnard M, Bompard P et al:** Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *Lancet* **387**: 2125–2132, 2016
- 19) **Mlakar AJ, Korva M, Tul N et al:** Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* **374**: 951–958, 2016
- 20) **Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB et al:** The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature* **534**: 267–271, 2016
- 21) **de Araújo TV, Rodrigues LC, de Alencar Ximenes RA et al:** Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis* **16**: 1356–1363, 2016
- 22) **Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM et al:** Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly—Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **65**: 59–62, 2016
- 23) **Moore CA, Staples JE, Dobyns WB et al:** Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr* **171**: 288–295, 2016
- 24) **国立感染症研究所:** ジカウイルス感染症. 「蚊媒介感染症の診療ガイドライン(第3版)」. http://www.nih.go.jp/niid/images/epi/dengue/Mosquito_Mediated_160907-3.pdf (accessed on Nov 8, 2016)
- 25) **Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM et al:** Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med* **374**: 2142–2151, 2016
- 26) **高崎智彦:** ジカウイルス感染症の実験室診断. *IASR* **37**: 124, 2016 <http://www.nih.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2346-iasr/related-articles/related-articles-437/6605-437r03.html> (accessed on Nov 8, 2016)
- 27) **厚生労働省健康局結核感染症課:** ジカウイルス感染症: 国内における対策. *IASR* **37**: 129–131, 2016 <http://www.nih.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2346-iasr/related-articles/related-articles-437/6612-437r07.html> (accessed on Feb 2, 2017)