

# デング熱・デング出血熱と旅行医学

溝尾 朗

東京厚生年金病院内科、日本旅行医学会理事

## [Summary]

Dengue virus infection (dengue fever and dengue haemorrhagic fever) is becoming increasingly recognized as one of the world's major re-emerging infectious diseases. Because of urbanization, climate change and virus evolution, dengue is now seen as a global pandemic in most tropical and subtropical countries, many of which are popular destinations among international travelers. It is reflected in traveler's increasing risk of dengue virus infection. Travelers serve an important role not only as potential victims of the disease, but also as vehicles for further spread of dengue. Health care providers even in non-endemic areas need to understand the epidemiology, risk factors, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of dengue in travelers.

## 「はじめに」

20世紀末からHIV、ウエストナイル、SARS、鳥インフルエンザ、マラリアなどの新興・再興感染症が問題になっているが、デング熱も近年世界的規模で流行が拡大し再興感染症として注目されている。

旅行者感染症として重要な点は、罹患率と重症度(緊急性)である。例えば、「旅行者が頻繁に訪れる地域で流行している」、「罹患すると命に関わる」、「治療の遅れが予後の悪化につながる」などの特徴をもつ感染症は旅行医学では最重要とされる。日本人の海外旅行は団体旅行が多く、おもな旅行先はリゾート地や都会であることから、罹患率の高い疾患として「旅行者下痢症」、「デング熱」、「A型肝炎」などが、重症度や緊急性という点では「マラリア」を筆頭として「狂犬病」などが挙げられる。そのような考えのもと、日本旅行医学会では2006年9月感染症イブニングセミナーにおいて、狂犬病(以下発表者：白井)、マラリア(狩野)、A型肝炎

(深井)、デング熱(溝尾)を取り上げた。本稿ではそのときの講演内容に基づいて「デング熱(DF)・デング出血熱(DHF)」について解説した後、「旅行とデング熱」について補足する。

## 「デングウイルス」

デング熱・デング出血熱は蚊によって媒介される急性感染症で、RNAウイルスのフラビウイルス科フラビウイルス属に分類されるデングウイルスの感染が原因である。フラビウイルスは約70種類から構成され、他に日本脳炎、黄熱、ウエストナイルなど旅行医学と関連の深いウイルスを含む。

WHOによると年間数千万人から一億人がDFに罹患し、25万から50万人のDHFが発症し、毎年約2万5千人が死亡していると推定されている<sup>1)</sup>。おもな流行地域は中南米、東南アジア、南アジアなどの熱帯や亜熱帯地域である。デングウイルスには4つの型(DEN1-4)が存在し、同一のウイルス型には終生免疫を獲得するが、交

差免疫が数ヶ月しか成立しないため、他の型のデングウイルスには感染し発症する<sup>2), 3)</sup>。再感染により感染増強現象が起こり、DHFは再感染時に多いとの報告がある<sup>3) ~5)</sup>。

### 「流行状況」

前述のようにDFの分布は、デング熱を媒介するネッタイシマカやヒトスジシマカの存在する熱帯、亜熱帯であり、季節的には、蚊の活動が活発となる雨季に患者数が増加することが多い(図1-A、B)。近年、気候の温暖化にともない、DF、DHFともにその分布が拡大している(図2、3)<sup>1), 3)</sup>。1980年代から広東省などの中国南部や台湾でも流行し、台湾では2002年から2003年にかけて1万5千人を超える有症状患者が出て<sup>6)</sup>、日本の報道機関でも報道され話題と

なった。であれば、ヒトスジシマカが常在しているわが国でも流行する可能性はあるのであろうか？

現在、日本におけるデング熱は年間数十例でありすべて輸入例である<sup>7)</sup>(図4)。ところが、第二次世界大戦中に東南アジア・南アジアからの帰還兵や帰国者が日本に持ち込みデング熱が流行したことがあり(図5-A、B)、1942年から1945年までに20万から40万人が罹患したと推

World Distribution of Dengue - 2005



図2：デング熱の分布(WHO)

Fig. 2. Dengue cases in the Philippines by Month Alert and Epidemic Threshold, 2000 - 2004 vs. 2005

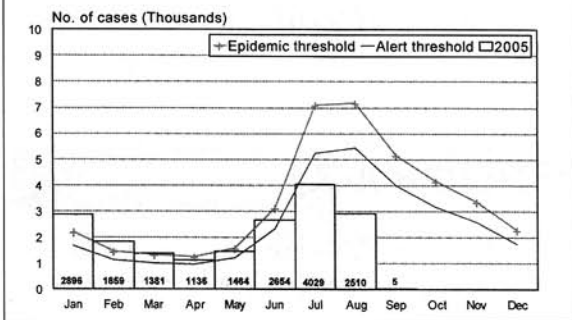


図1-A フィリピンにおけるデング熱の月別流行(WHO)

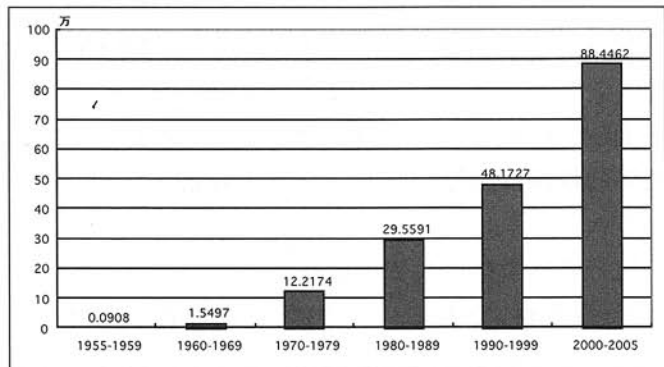


図3 デング熱・デング出血熱の拡大 (WHO DengueNet, 2005)

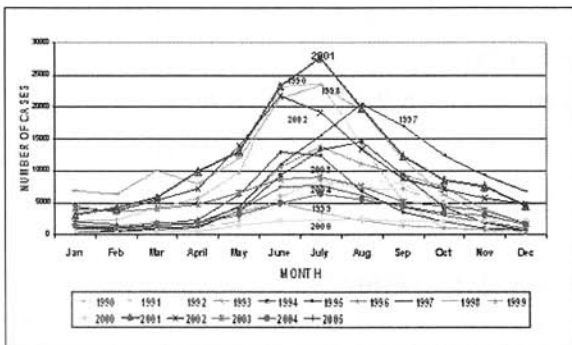


図1-B タイにおけるデング熱の月別流行(WHO)

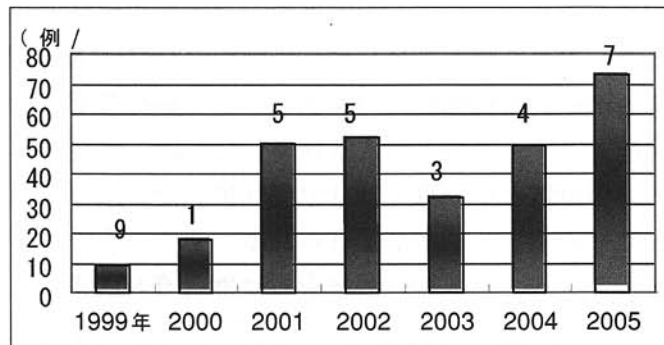


図4 日本のデング熱症例数(文献7から改変)

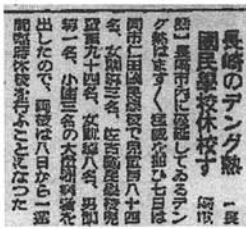


図5-A 昭和17年9月8日の朝日新聞より



図5-B 昭和17年9月12日の朝日新聞より

定されている<sup>8)</sup>。戦後はデング熱の国内感染例の発生はなく忘れられた感染症となったが、日本と同様60年間デング熱が発生していなかったハワイで、2001年から2002年にかけて119人が発症した<sup>6)</sup>。タヒチで感染したハワイの住民が持ち込み、ヒトスジシマカで媒介され広がったことが確認されており、日本で同じことが起きても不思議ではない。

### 「臨床症状」

DFは、「断骨熱」や「break bone fever」という俗称があるほど、強い痛みを生じる。①頭痛、眼痛(眼の奥が痛い)、関節痛、筋肉痛などの痛み、②高熱(ときに2峰性)、③発疹が臨床症状の3徴である。潜伏期は通常2日から7日(平均5日、最長2週間)で、突然の高熱と痛みで発症することが多い。第3病日から第5病日に麻疹や風疹に似た発疹が出現すると、臨床的にデング熱が疑われる。他に胃腸症状、急性上気道炎症状、表在リンパ節の腫脹をともなうことがある。症状は約1週間で消失し予後は良好である。

それに対し、DHFは血漿漏出、出血傾向を主症状とし、ときに循環不全からデングショック症候群(Dengue Shock Syndrome, DSS)となり、適切な治療が施されないと致死率は20%を超え、40%という報告もある。集中的な全身管理が行われれば致死率は1%未満である<sup>1)~3)</sup>。発症機序は血管の脆弱性、血管透過性亢進、血漿漏出、循環血液量の減少、血液凝固系の異常であり<sup>8)</sup>、血漿漏出によるヘマトクリットの上昇、胸水・

腹水の貯留、低蛋白血症、肝腫大、出血傾向にともなう出血症状(点状出血、消化管出血、歯肉出血、鼻出血など)がみられる。出血傾向の診断には、血圧計のマンシェット(駆血帯)を用いたターニケットテストがしばしば用いられる。ショック時には、血圧の低下や弱い脈圧も認められる。またときに、中枢神経症状、DIC、肝不全がみられる。

しかし、一般に重症とみなされている感染症の影に、多くの不顕性感染または軽症の感染者が存在するように、DF感染者の14~87%は無症状か軽症である<sup>3)、9)、10)</sup>。

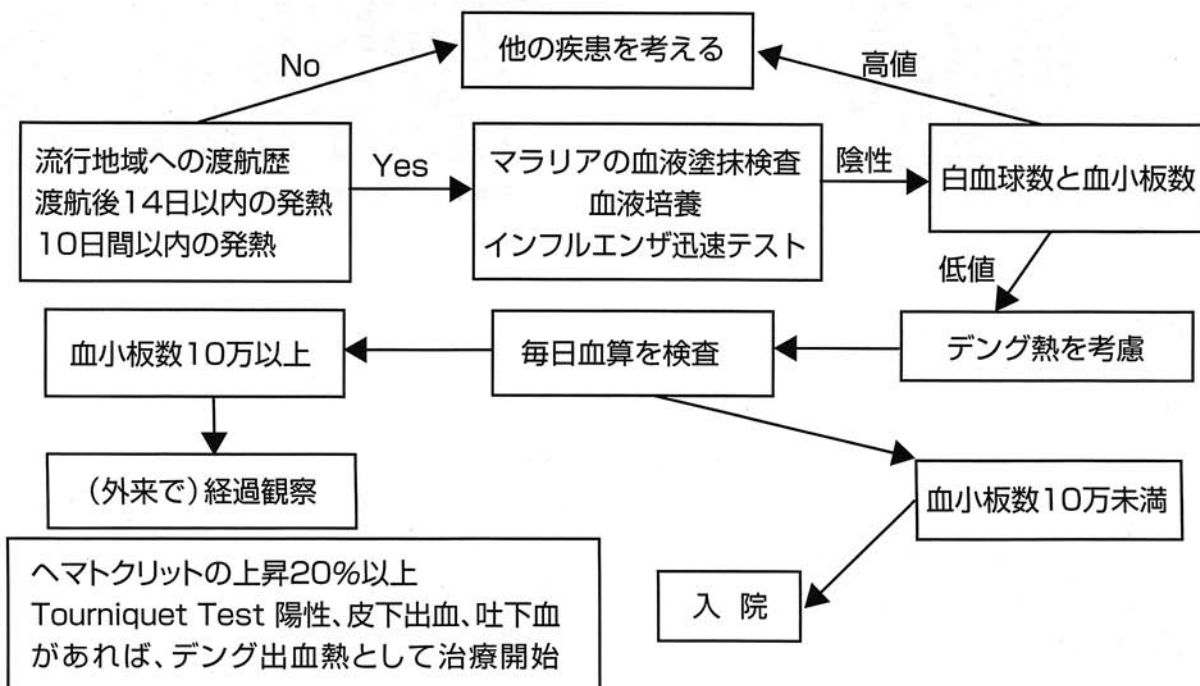
### 「検査所見」

DF/DHFの検査所見としては、白血球減少( $<4000/\mu l$ )、異型リンパ球の出現、血小板数減少( $<100000\text{cells}/\text{mm}^3$ )、APTTの延長、AST(GOT)・ALT(GPT)の増加(通常正常値上限の2~5倍)を特徴とするが<sup>11)</sup>、DHFでは異型リンパ球の出現頻度、APTTの延長(コントロールの20%以上)、AST・ALTの上昇がDFに比べ有意に高いとの報告がある<sup>12)、13)</sup>。特に、APTTの延長はDHFに特異的で早期診断に役立つ可能性がある<sup>12)</sup>。白血球減少は血小板減少に先立つため、早期の診断に有用である。

### 「鑑別診断」

表1がWHOの情報をもとにした臨床診断基準である。問診で最も重要なことは、流行地域

表1 DF/DHFの臨床診断の流れ (文献2から改変)



への14日以内の渡航歴である。既述のようにDFでは、①発熱②頭痛、眼痛、筋肉痛、関節痛③発疹を特徴的な症状とし、検査所見では白血球数と血小板数の減少が認められる。DHFでは、出血症状と血漿漏出を示す所見が重要である。鑑別診断としては、マラリア、腸チフス、発疹チフス、インフルエンザ、麻疹、風疹などが挙げられる。

確定診断には実験室診断が必要で、血液や組織からのウイルス分離、遺伝子の検出 (PCR)、抗原検査、抗体検査が利用される。一般には抗体検査が簡便で繁用されるので、それについて説明する。

抗体検査の解釈には、DF/DHF感染後の抗体価の経時変化を2つのパターンで理解する必要がある<sup>14)</sup> (図6)。初回感染(primary infection)では、IgM抗体は発症4、5日後から上昇し、1～3週間が最も高く抗体価の上昇は2、3ヶ月続く<sup>15)</sup>。IgG抗体はIgM抗体に遅れて発症7～14日後から上昇し、抗体価の上昇は長期間続く。それに対し二回目以降の感染(secondary

infection)では、IgM抗体は発症後すぐには上昇せず、上昇しても力価は低い。IgG抗体は発症1、2日後に急激に増加し、初回感染より高い力価まで上昇し、30～40日続く。つまり、初回感染では主にIgM抗体により診断され、2回目以降の感染ではIgG抗体が診断上重要となる。また、他のフラビウイルスとの交差反応があることを考慮して解釈する必要がある<sup>15)、16)</sup>。

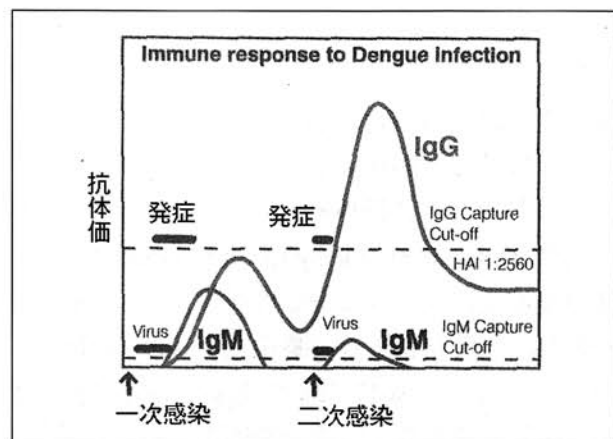


図6 デング熱感染後の抗体の経時変化 (文献14、PANBIO Limited ホームページから改変)

DF/DHFの急性期診断に最もよく用いられる診断キットには、抗体検査として、エライザ(ELISA)法とイムノクロマト(immuno-chromatographic assay)法がある。ELISA法は、IgM抗体で感度87~100%、特異度86~96%、IgG抗体では感度52~100%、特異度88~100%と良好な成績が出ており十分信頼できる<sup>17)、18)</sup>のに対し、イムノクロマト法では、感度6~65%(50%を超えるキットは2/8)、特異度69~100%と特に感度が低く、信頼性に乏しいことが最近報告された<sup>19)</sup>。したがって、現在のところDF/DHFの診断は、ELISA法もしくは後述のペア血清によるHI抗体測定がゴールドスタンダードであるが、イムノクロマト法は検査時間が15分前後と短くベッドサイドでも可能な検査であり、今後の改善が望まれる。HI抗体検査法では、急性期と回復期のペア血清(7~14日の間隔をあける)を比較し、4倍以上の抗体価上昇で診断できるが、診断まで時間がかかるのが難点である。

### 「治療」

DF/DHFに特異的な治療はなく、支持療法・対症療法が中心となる。ステロイド、カルバゾクロム<sup>1)</sup>(アドナ<sup>®</sup>)、抗ウイルス薬の効果は証明されていない<sup>3)</sup>。したがって、治療可能な疾患(マラリアやチフス)との鑑別は重要である。

軽症のデング熱では、早期から経口的な補液と安静により外来での管理が可能であるが<sup>3)、15)</sup>、注意しなければならないことは解熱剤としてアセトアミノフェン<sup>2)</sup>を使用することである。ア

スピリンなどの非ステロイド抗炎症薬は、出血や子供におけるライ症候群のリスクが高まるので使用するべきではない<sup>3)</sup>。そして、注意深い観察によりDHFやDSSの兆候を見逃さないことが重要である。DSSでは、入院の上適切な量の輸液が必要であるが、中等度のショックであれば、輸液製剤として血漿増量薬(デキストラン、ヒドロキシデンプン)と乳酸加リンゲルのどれを使用しても予後に有意差はないとされている<sup>20)、21)</sup>。輸液量は、短時間に血圧、尿量、ヘマトクリットで評価しながら決定する。その他、DICの治療、赤血球や血小板の輸血が状況に応じて行われる<sup>15)</sup>。

### 「予防」

前述のように特異的な治療法がないため、予防は特に重要である。実用化されたワクチンはなく、防蚊対策(蚊に刺されないこと、蚊の駆除)が予防法の中心となる。具体的には、①皮膚の露出が少ない衣服、②防虫スプレー・ジェル、③蚊取り線香、④蚊帳、⑤アルコールを控える、⑥蚊の活動時間(ネツタイシマカは昼間活動し、日の出2時間後と日の入り2時間前が最も活動性が高い)の行動を控える、⑦ネツタイシマカの産卵場所となる空き缶、空きビン、バケツ、古タイヤ、花瓶、水がめなどの除去、排水口や水溜りなどの環境整備、殺虫剤の散布、などである<sup>15)</sup>。

防虫剤としてその有効性が確立されているものとして、DEET(ディート)、Picaridin(ピカリジン)、Permethrin(ペルメトリン)、Pyrethroid

表2 ディートの濃度とその効果の持続時間(文献22より改変)

DEETの濃度	23.8%	20%	6.65%	4.75%
およその持続時間	5時間	4時間	2時間	90分

注1) 発汗、雨、水遊びにより持続時間は短くなる。

注2) 日本製のムヒ(ムシペール)<sup>®</sup>は12%のディートを含有する。



(ピレスロイド)、ユーカリ油がある。ディートは防虫スプレー・ジェルとして、ペルメトリンは衣服や蚊帳に、ピレスロイドは蚊取り線香、蚊帳に使用されている。その中で有効性と安全性の面から最もよく使われているものがディートであるが、濃度や条件によりその忌避持続時間が異なるので注意が必要である<sup>22)</sup>(表2)。また、小児に対しても有効であり比較的安全であるが、日本の厚生労働省は6ヶ月未満、アメリカのCDCでは2ヶ月未満の乳児には使用しないよう勧告している<sup>22)</sup>。

デングウイルスに対するワクチンは長期間にわたって開発されてきたが、いまだ十分な防御免疫を誘導できるものは作製されていない。冒頭で述べたように、再感染による感染増強現象が報告されているため、4つの型すべてに対する防御可能な中和抗体を誘導しなければならないからである。しかし、最近有効性を示す報告も出てきており<sup>23)、24)</sup>、近い将来、安全でかつ効果の高いワクチンの臨床応用が実現するかもしれない。

## 「旅行とDF/DHF」

近年、DF/DHFの流行が拡大するにつれ、外国旅行者・長期移住者・外国赴任者への感染の報告が増加している<sup>25)</sup>。流行地域への旅行におけるDF/DHF感染のリスクは0.1～3.4%と報告されているが<sup>10)、25)</sup>、実際には不顕性感染や軽症で自然治癒した報告されない例の存在や抗体検査が交差反応を示すことから数値の正確性は低く、報告されている感染率より高いと考えられている<sup>25)、26)</sup>。旅行中の感染危険因子としては、流行地域への旅行(東南・南アジア>中南米>アフリカ、都市>田舎)、季節(雨季に多い)、旅行期間(1ヶ月で2.9%、6ヶ月で6.7%、短期旅行でもリピーターはリスクが高い)があげられる<sup>10)、25)</sup>。日本人のDF/DHFはタイ、インドネシア、フィリピンなどの東南アジア諸国で感染

することが多いが<sup>7)</sup>、観光地として名高いオーストラリアのケアンズも流行地域であることは覚えておくべきである。旅行者やトラベルクリニックにとって、旅行先におけるデング熱などの旅行感染症の流行状況を把握して、旅行中の感染リスクを予測し感染対策をたてることは重要である。

一方、ハワイでの流行のように、流行地域からの旅行帰国者が、非流行地域でDF/DHFを拡散させる危険もある。アジアへの海外旅行者が増加している現在、非流行国においても、二次感染を防ぐために、DF/DHFの特徴とWHOの診断ガイドラインを周知させる必要があると思われる。

## 「おわりに」

旅行医学の中でDF/DHFは、マラリアと同等かそれ以上に重要な位置を占めるが、今まで軽視されがちであった。特に日本人の旅行はツアーによる旅行が中心で、リゾート地や都会を訪れる場合が多いが、DF/DHFはまさにそのような場所でも流行しているのである。蚊が媒介する旅行者感染症の中で、DF/DHFはおそらく最大の問題であろう<sup>26)</sup>。今後、旅行者、旅行者、医療従事者へ、DF/DHFの旅行における重要性を喚起し、診断法・予防法を啓発していくことは、旅行医学に従事する者にとって重要な課題である。本稿がその一助になれば幸いである。

- \*1 カルバゾクロム(アドナ<sup>®</sup>)：一般に止血薬の1つである血管強化薬として使われている。血管透過性を低下させる作用がある。
- \*2 アセトアミノフェン：日本ではカロナール<sup>®</sup>、ピリナジン<sup>®</sup>、アンヒバ<sup>®</sup>、アルピニー<sup>®</sup>、欧米の市販薬ではPANADOL<sup>®</sup>、TYLENOL<sup>®</sup>など