

衛生微生物技術協議会第45回研究会

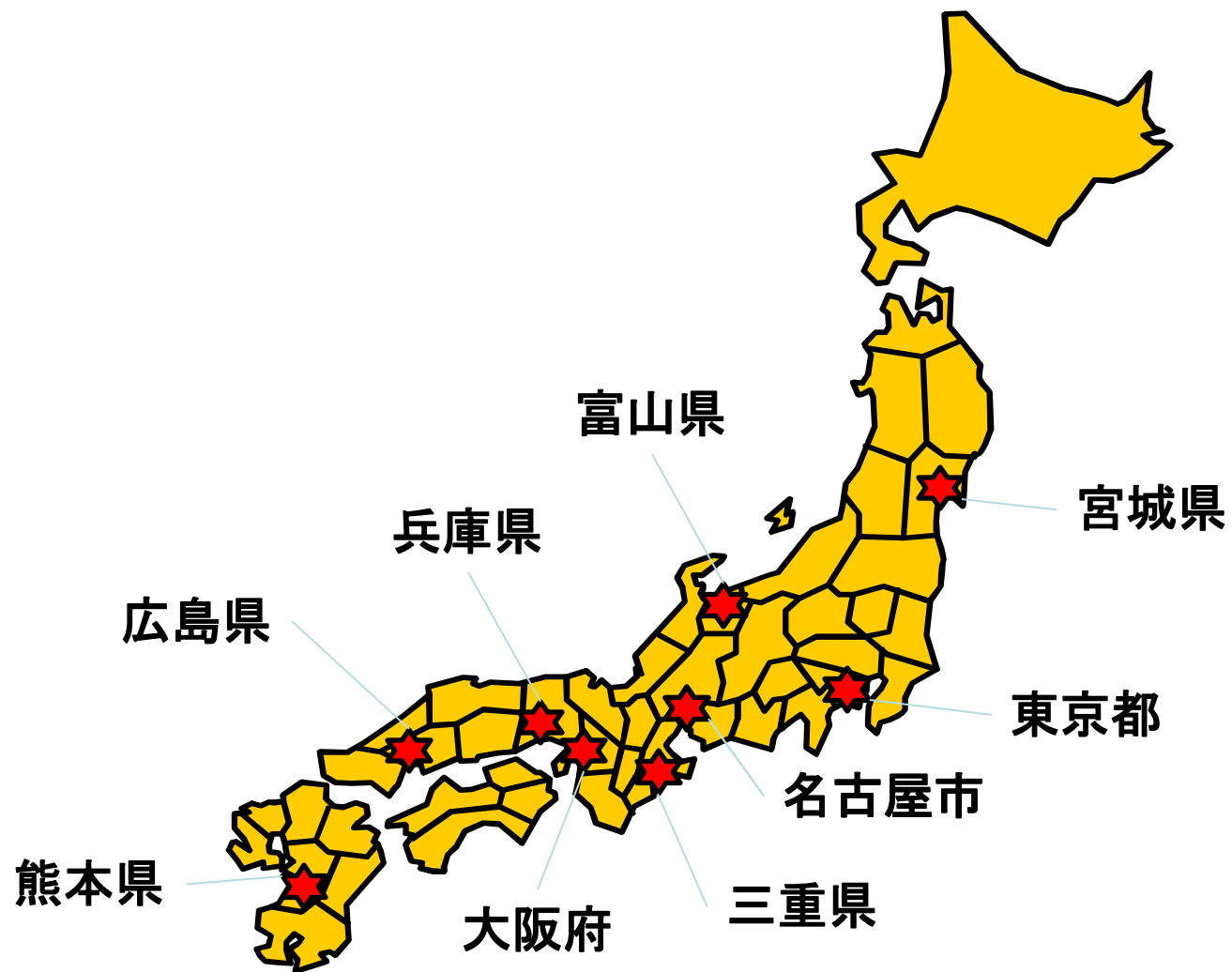
アルボウイルスレファレンスセンター関連会議

2025年7月16日(水)

国立感染症研究所ウイルス第1部第2室

イム チャンガン
林 昌 宏

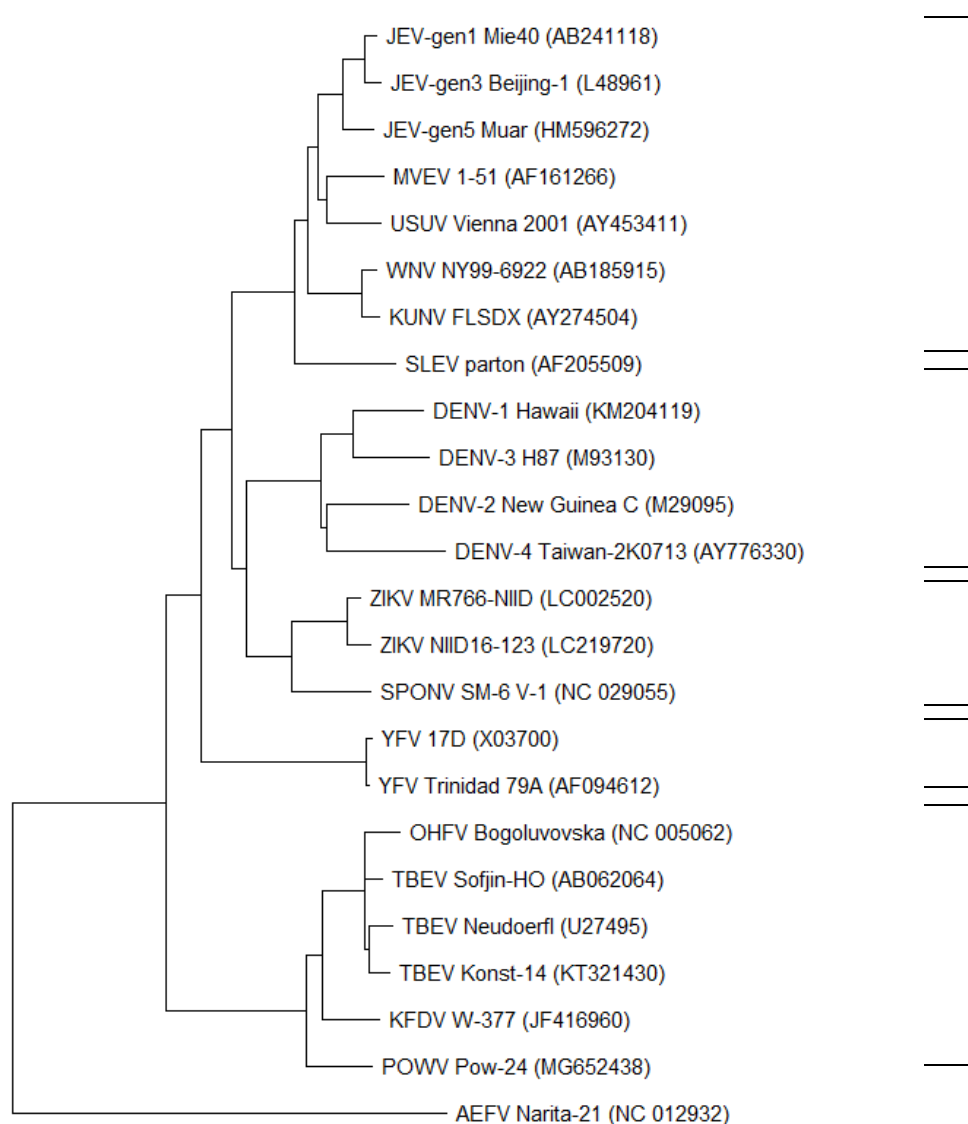
アルボウイルス感染症レファレンスセンター



NS5蛋白質コード領域遺伝子配列にもとづく主なフラビウイルスの 系統樹解析

ウイルス

ベクター



日本脳炎ウイルス血清型群

デングウイルス血清型群

スpondウェニウイルス血清型群

黄熱ウイルス

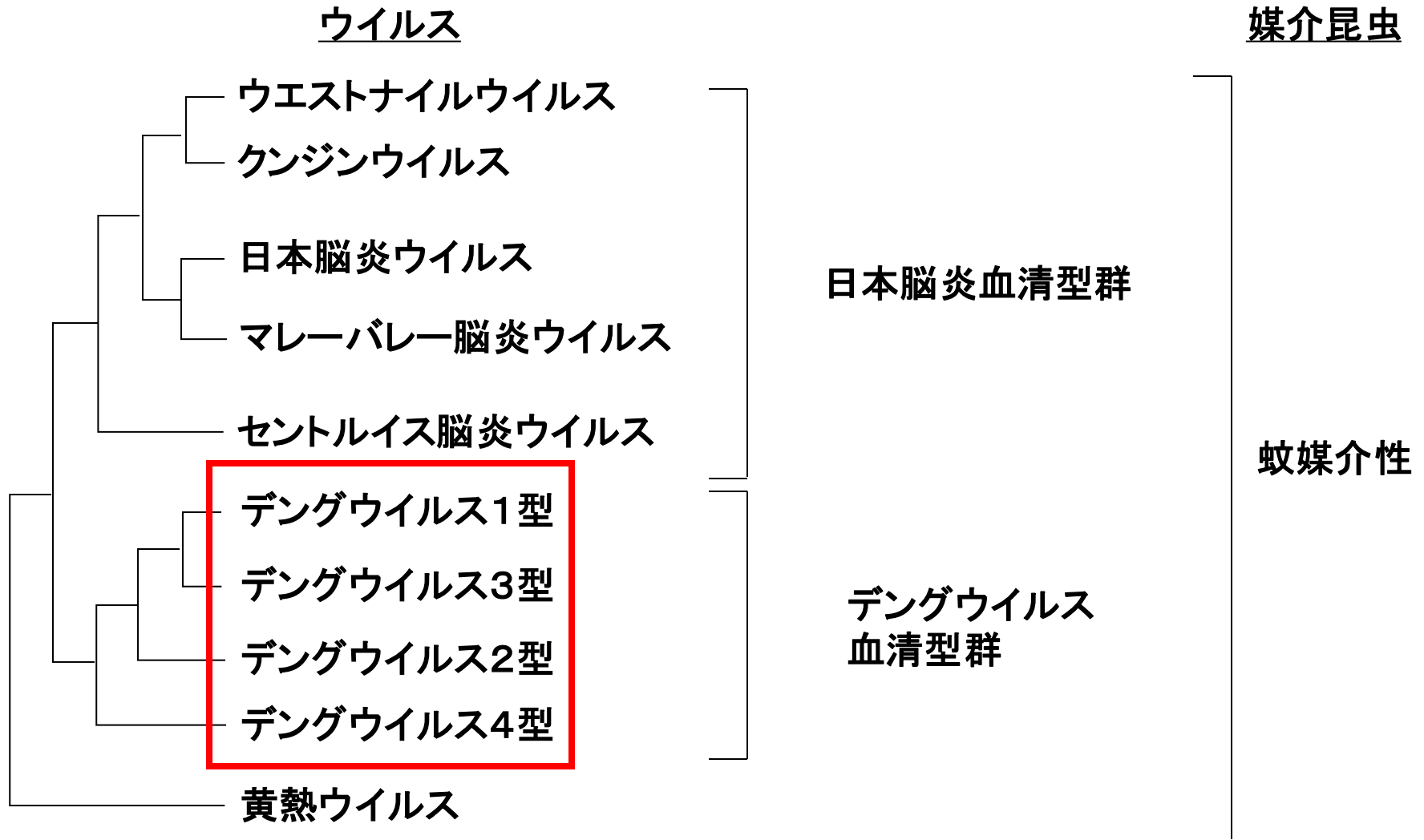
ダニ媒介性ウイルス群

蚊

ダニ

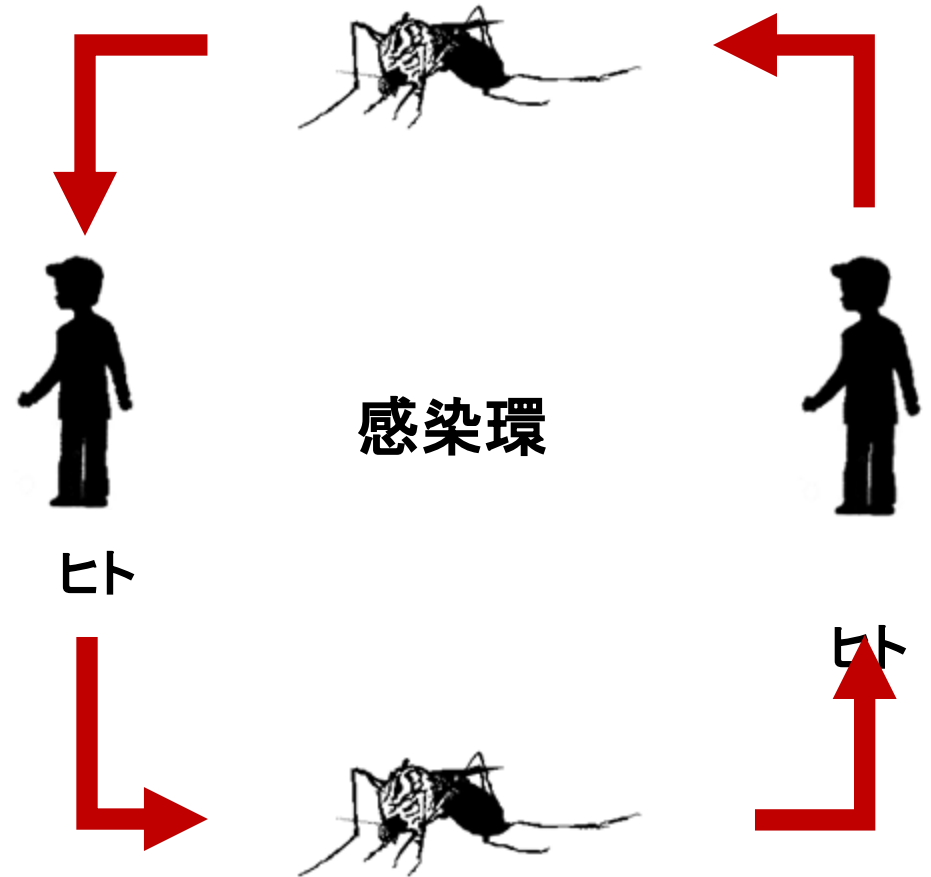
デング熱

デングウイルス



(Fields Virology より改変)

デングウイルスの感染環



ヒトスジシマカ (*Ae. albopictus*)
ネッタイシマカ (*Ae. aegypti*)

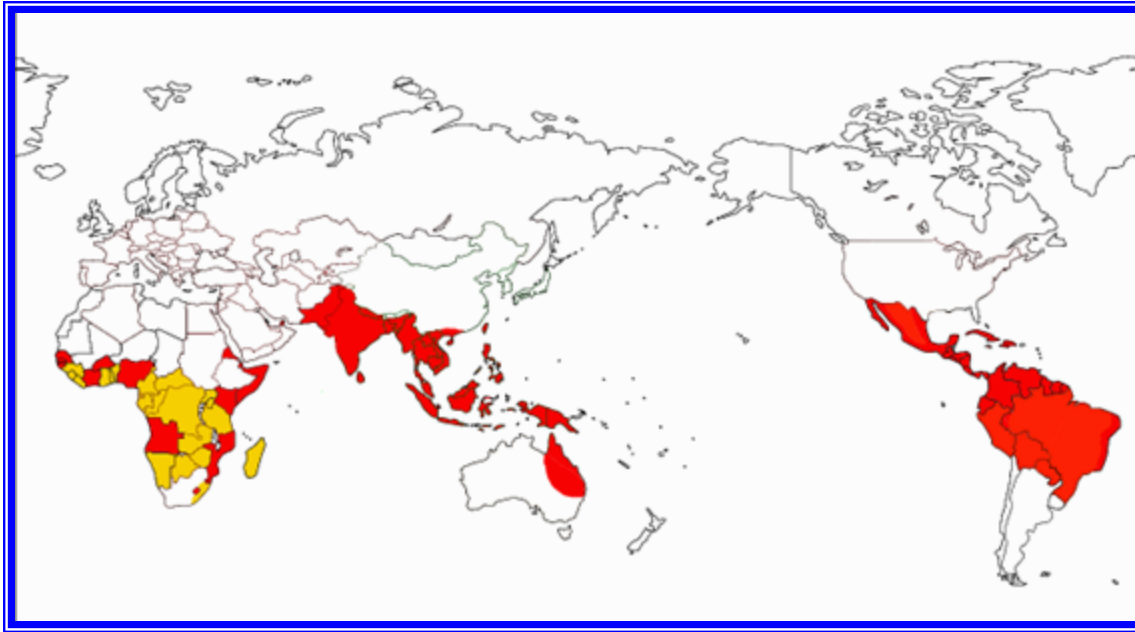
重症デング熱



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)

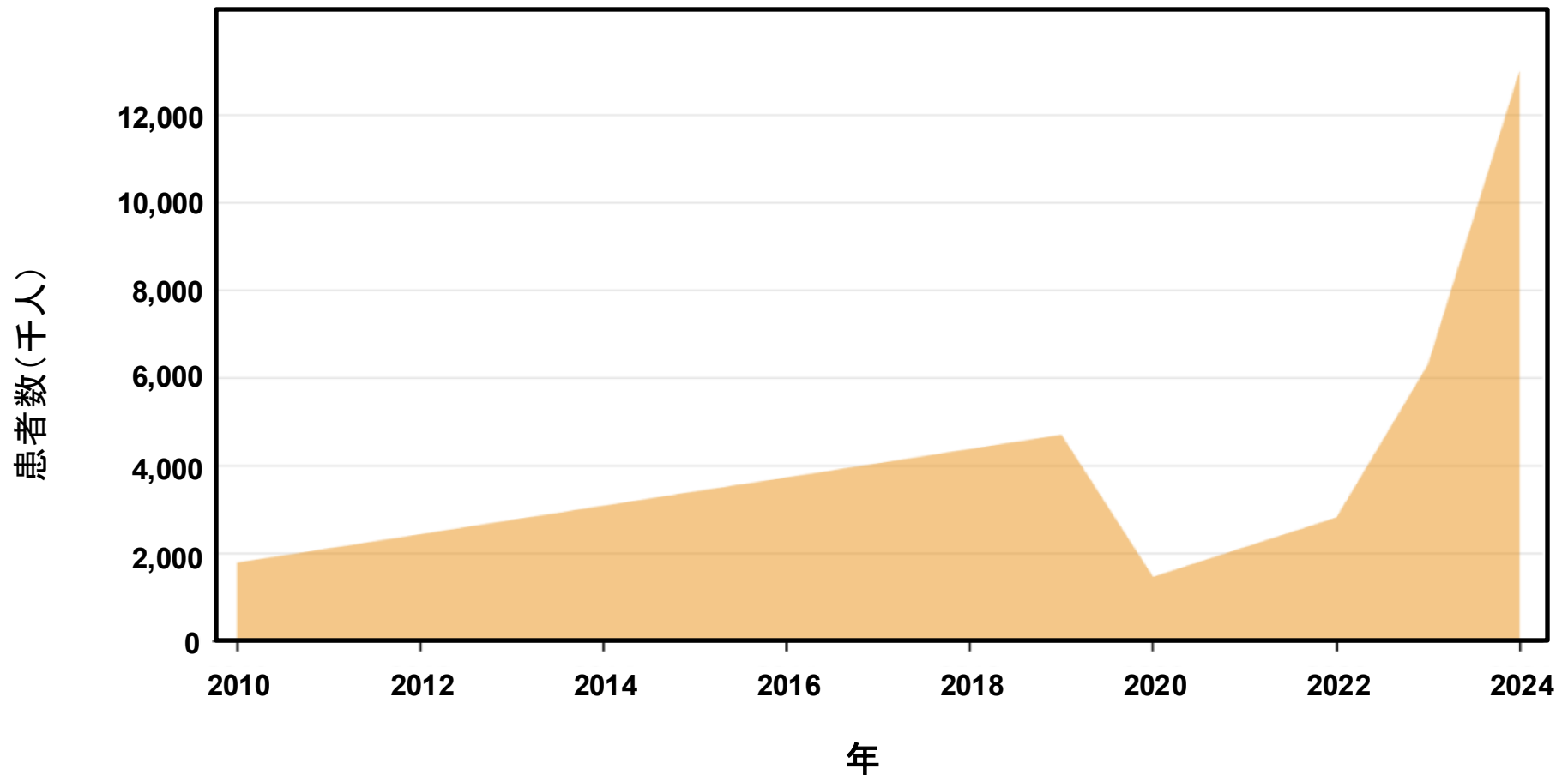
- 重症デング熱(SDF)はデング熱発症後3～7日後に解熱とともに急速に悪化することが多い
- SDFに移行すると、重度の皮下出血(点状出血, 斑状出血), 血便, 血尿, 重度の血漿漏出, 呼吸窮迫, 肺水腫, 肝障害, 心機能障害, 多臓器障害, 脳炎, 意識障害を呈し, ショック, 消化管からの大量出血, 脳内出血等により死に至る
- 流行地では患者の約9割は小児と高齢者
- SDFはショック, 呼吸困難を伴う血漿漏出による体液貯留, 重度の出血, 1,000 IU / L以上のトランスアミナーゼの上昇, 意識障害, 肝機能障害, 心機能障害または脳炎などの重度の臓器障害によって定義
- 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

2010年-2024年における世界のデング熱流行の推移



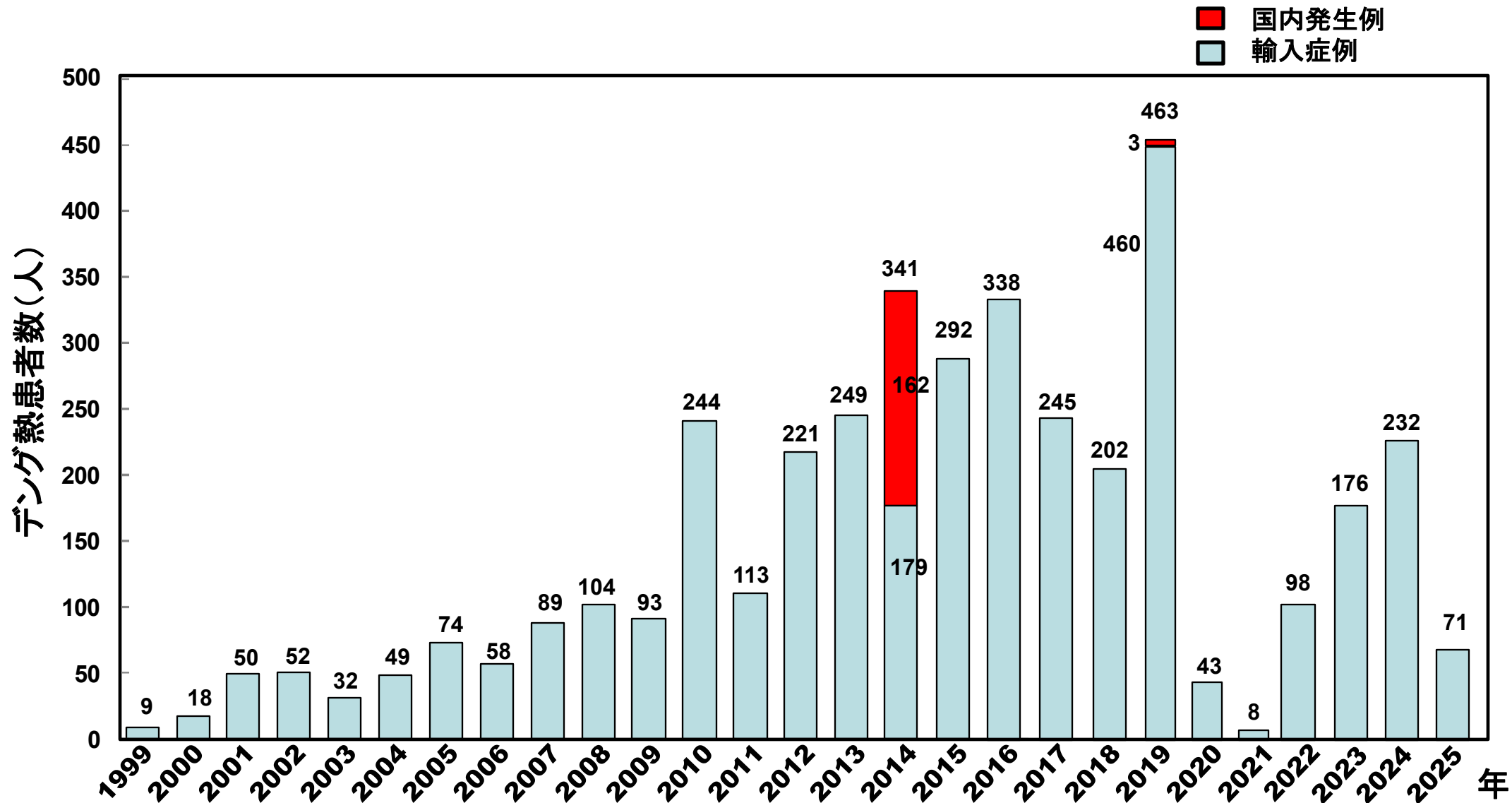
- 2024年の1月から9月にかけて、86の国・地域から1,300万人を超えるデング熱患者と8,500人のデング熱関連死が報告された (ECDC)

Data, O. W. in & Roser, M. OWID Homepage. Our World Data (2024)を改変
Dengue – Vector Suitability and Imported Activity 2024, BlueDot, 2024

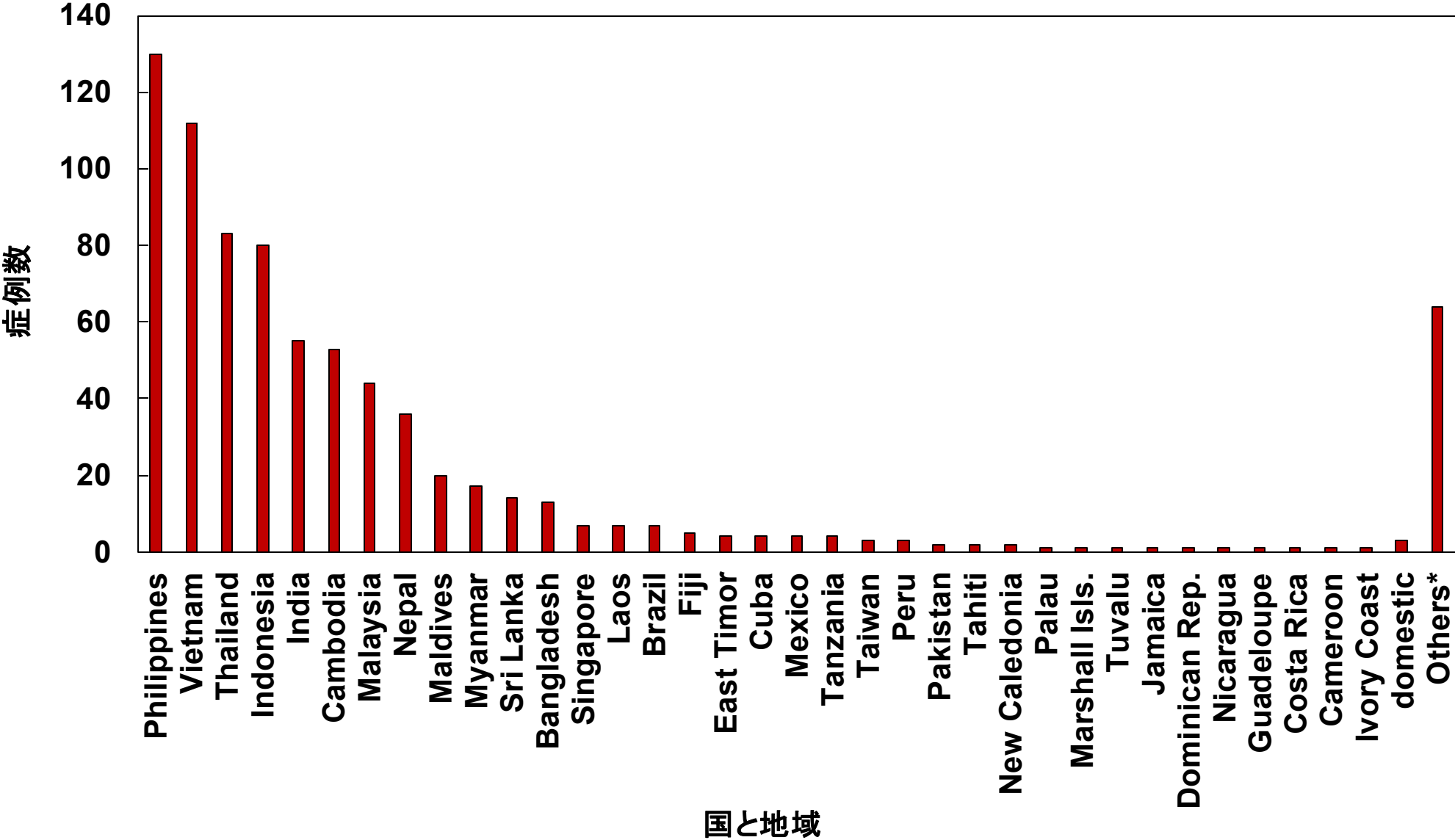
2010年から現在までのヨーロッパにおけるデング熱国内発生

年	国と地域	患者数	発生月	
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	

国内の1999年4月-2025年第27週におけるデング熱症例の推移



2019年～2023年における渡航先別デング熱輸入症例数



近年の東南アジアにおけるデング熱の流行状況

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
ベトナム	131,447 (27)	314,468 (54)	133,321 (27)	70,944 (27)	367,729 (140)	167,437 (46)	108,433 (28)
フィリピン	216,190 (1,083)	437,563 (1,689)	83,155 (324)	78,983 (216)	252,700 (894)	195,603 (657)	340,860 (881)
マレーシア	81,360 (147)	130,101 (147)	88,845 (142)	26,365 (20)	64078 (50)	123,133 (100)	122,423 (117)
シンガポール	3283 (6)	15,999 (3)	35,315 (0)	5,248 (0)	32,130 (0)	9,949 (0)	13,655 (0)
ラオス	6,446 (19)	39,091 (76)	7618	1,356	29,210 (28)	32,109 (20)	19,486 (0)
カンボジア	24,684 (23)	68,657 (48)	11,977 (16)	1,903 (8)	12,985 (21)	35,390 (90)	18,983 (46)
中国	5,141 (0)	22,688 (0)	799 (0)	53 (0)	902 (0)	19,627 (1)	24,330 (0)
合計	468,551 (1305)	1,028,567 (2017)	360,740 (509)	185,070 (271)	759,734 (1,133)	580,704 (905)	648,170 (1,072)

WHO Dengue Situation in the Western Pacific Regionのデータを参照

デング熱の診断

検査方法

検査材料

分離・同定による病原体の検出

血液

PCR法による病原体の遺伝子の検出

血液

非構造蛋白抗原(NS1)の検出

血液(血清又は全血)

IgM抗体の検出(ペア血清による抗体陽転又は抗体価の有意の上昇)

血清

中和試験又は赤血球凝集阻止法による抗体の検出(ペア血清による抗体陽転又は抗体価の有意の上昇)

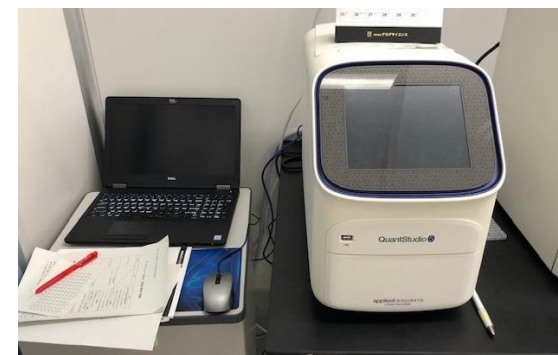
血清

(感染症法に基づくデング熱の届出基準より抜粋)

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

プライマープローブ一覧

D1	D1MGBEn469s	GAACATGGRACAAYTGCAACYA	D1MGBEn493	FAM-ACACCTCAAGCTCC-MGB
	D1MGBEn536r	T CCGTAGTCDGTCAGCTGTATTTC	p	
D2	D2MGBEn493s	A ACACCACAGAGTTCCATCACAG	D2MGBEn545	FAM-CGATGGARTGCTCTC-MGB
	D2MGBEn568r	A CATCTCATTGAAGTCNAGGCC	p	
D3*	D3MGBEn1s.v2	ATGAGATGYGTGGGAGTRGGAA	D3MGBEn27p	FAM-AGATTTTGTGGAAGGYCT-MGB
	D3MGBEn71r	A CACCACDTCAACCCACGTAGCT		
D4	D4TEEn711s	GGTGACRTTYAARGTHCCTCAT	D4TEEn734p	FAM- CCAAGAGACAGGATGTGACAGTG
	D4TEEn786c	WGARTGCATRGCTCCYTCCTG		CTRG GATC-TAMRA
CHIKV	Taq-Chik607F	GCR CCM TCT KTA ACG GAC AT	Taq-Chik638P	FAM-TAC CAG CCT GCA CYC-MGB
ZIKV	Taq-Chik672R	GCC CCC RAA GTC KGA GGA R	ZIKV1107-FAM	FAM- TACCTTGACAAGCAGTCAGACAC
	ZIKV1086	CCGCTGCCCAACACAAG		TCAA- TAMRA
CA	ZIKV1162c	CCACTAACGTTCTTTTGCAGAC	ContAmplicon	HEX(VIC)- AGTAGCTTGCTCTTTTCATCTGTTA
		AT		CG-BHQ1(none)

反応溶液

	(μ l/検体)	×
DW	7.2 μ l	μ l
4xTaqMan Fast Virus 1-step	5 μ l	μ l
Primer Mix (5 μ M each)	2 μ l	μ l
TaqMan probe “Virus” (10 μ M)	0.4 μ l	μ l
TaqMan probe “CA” (10 μ M)	0.4 μ l	μ l
RNA	5 μ l	
Total	20 μ 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+ α ）
- 混和後15 μ l ずつplateに分注
- NCのチューブにDW 5 μ lを添加

ContAmplicon挿入陽性コントロール、プローブの配布について

- 4種類のデングウイルス各血清型(D1+CA, D2+CA, D3+CA, D4+CA)の陽性コントロール (10^9 コピー /uLに調製したRNA液各 100uL) を配布した
- ContAmplicon Probe_DCZ (10uM, 10pmol/uL) 100uLも同時に配布した
- これにより汚染確認とコピー数の算出が可能である
- 陽性コントロールの希釈液(10ug/mL yeast tRNA溶液 (Thermo #AM7119)も同時に配布した

ジカ熱

南北アメリカ諸国におけるジカウイルス感染症累計症例数(2015-2018年1月)

国と地域	国内症例		輸入症例	死亡例	先天性ジカ症例
	疑い症例	確定症例			
北米	カナダ	0	473	0	1
	米国	0	5,885	0	102
	バーミューダ	0	6	0	0
中米	メキシコ	0	15	0	20
	中米諸国	57,704	77	0	52
カリブ	カリブ諸国	109,738	234	9	127
南米	ブラジル	231,725	0	11	2,952
	ボリビア	2,672	4	0	14
	コロンビア	98,803	0	0	248
	エクアドル	3,954	15	0	14
	ペルー	2,564	21	0	0
	ベネズエラ	60,097	0	0	0
	アルゼンチン	539	29	0	5
	チリ	0	33	0	0
	パラグアイ	715	0	0	2
	ウルグアイ	0	1	0	0
合計		583,451	5,655	20	3,720

ブラジルにおける小頭症の増加(2015-2016)

✓ 小頭症と以下の症状が関連する:

- 発作、発達障害、発育障害
- 動作障害、平衡感覚の欠如
- 嚥下障害、聴覚障害、視覚障害

ブラジル

- 2015年11月28日、保健省が小頭症の新生児からジカウイルスRNAを検出したとして、ジカ熱と小頭症との関連の可能性について発表

WHO

- 2016年2月1日、緊急委員会を開催し、小頭症及び神経障害の多発について「PHEIC(国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態)」に該当すると宣言
- 2月12日、妊婦の流行地域への渡航延期を勧告

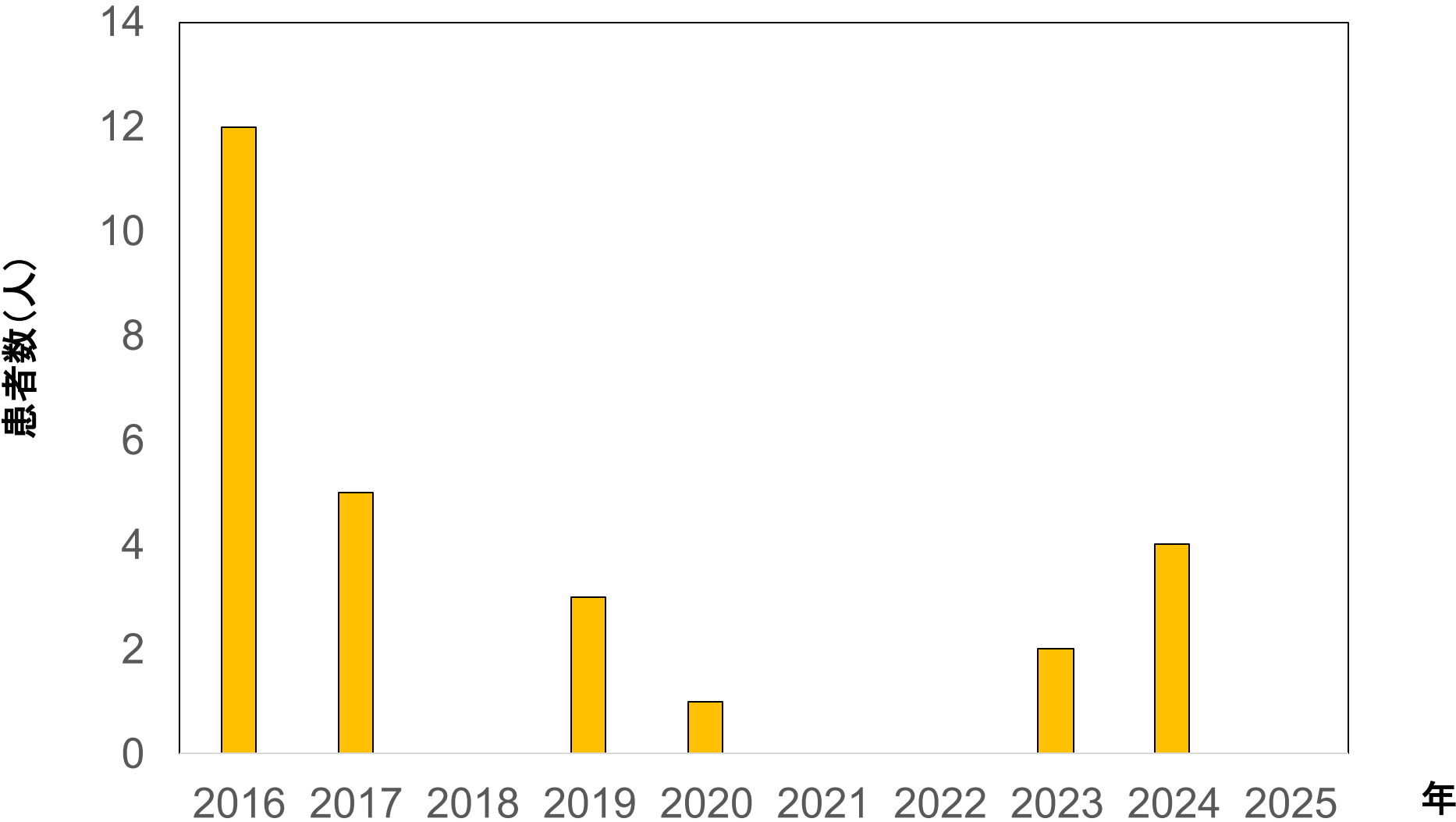


ブラジルパライバ州カンジダ・バルガス研究所訪問(2016年3月)



小頭症患者

国内の2016年-2025年第27週におけるジカウイルス病症例の推移



チクングニア熱

トガウイルスの分類

トガウイルス科 *Togaviridae*

エンベロープを有す球状の一本鎖(+)RNAウイルス

- アルファウイルス属 *Alphavirus*

チクングニヤウイルス (CHIKV)

東部馬脳炎ウイルス (EEEV)

西部馬脳炎ウイルス (WEEV) 等

CHIKウイルスの感染環

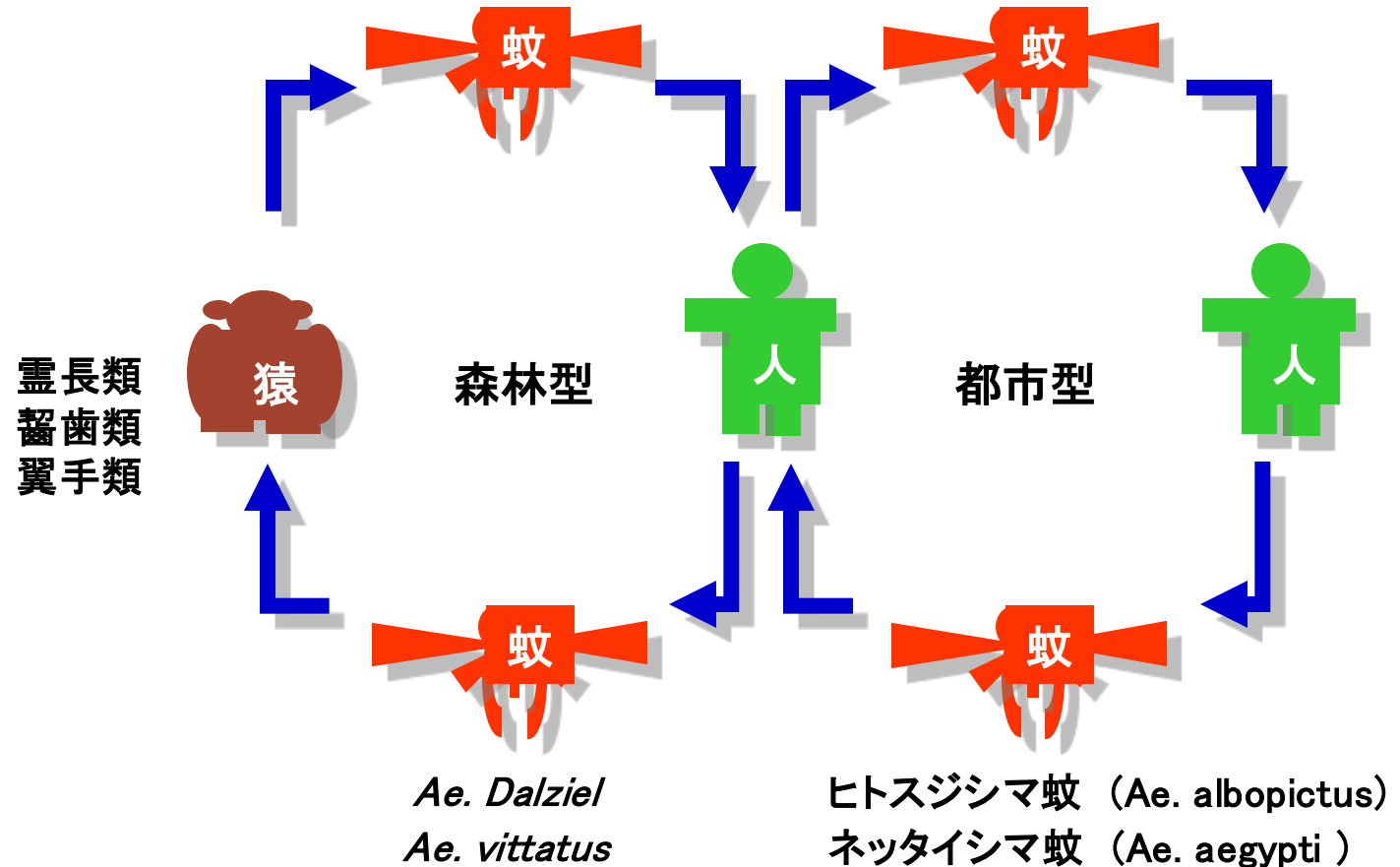
主な媒介蚊



ネッタイシマ蚊
(*Aedes aegypti*)

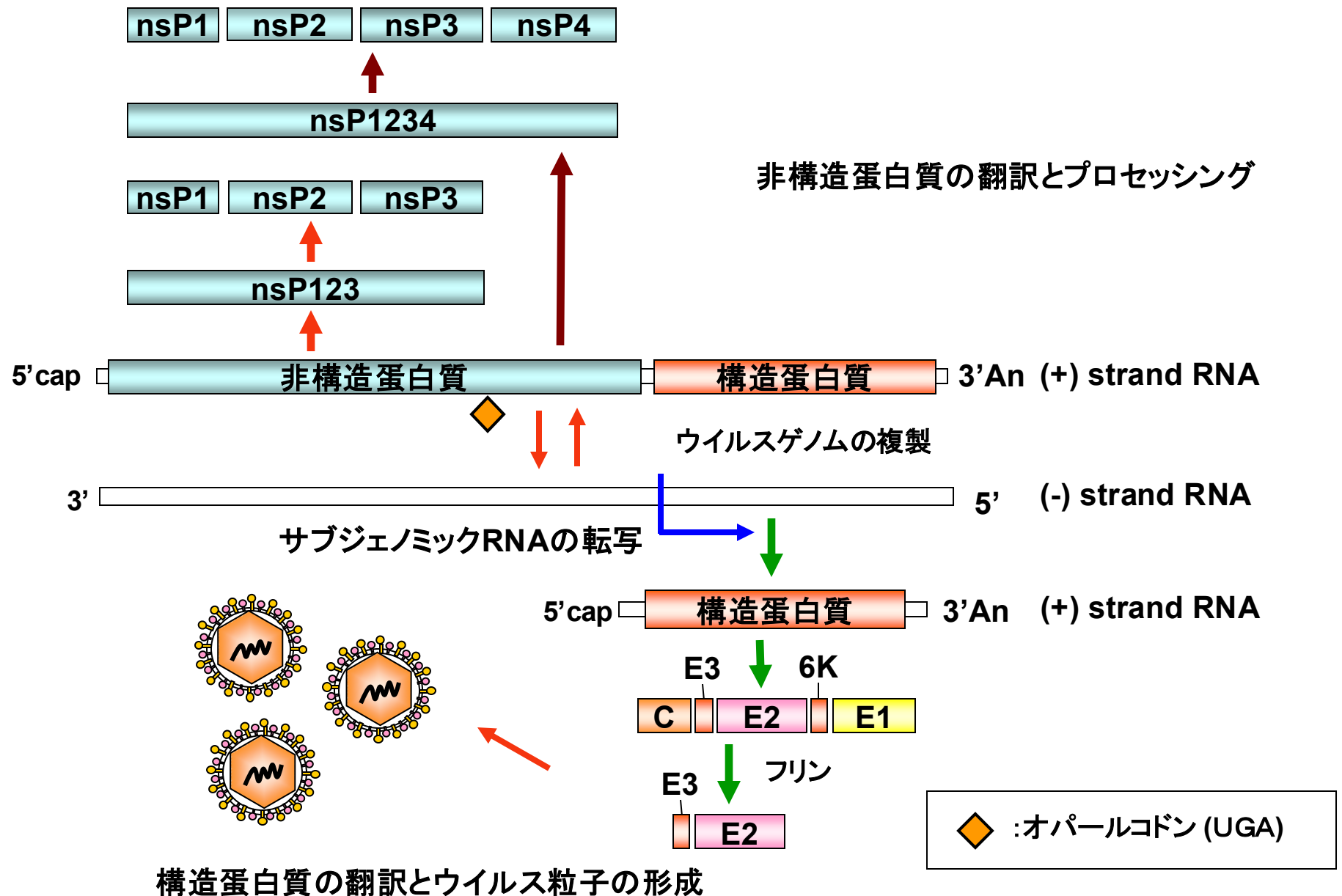


ヒトスジシマ蚊
(*Aedes albopictus*)



- 急性期のヒトにおけるウイルス血症は非常に高く、吸血した蚊がチクングニヤウイルスに感染する可能性は極めて高い。
- したがって日本を含む温帯地域においても輸入症例からチクングニヤ熱が流行する可能性がある。

チクングニアウイルスRNAの複製と転写機構



チクングニヤ熱の臨床症状

- ヒトにおける潜伏期間は2-12日で多くは不顕性感染に終わる.
- 発熱, 全身倦怠, リンパ節腫脹, 浮腫, 頭痛, 筋肉痛, 一過性の発疹, 亜急性の関節炎を呈する.
- 出血傾向(鼻出血・歯肉出血)や悪心・嘔吐をきたすこともある.
- 関節炎は特に指関節, 手根関節, 趾関節, 足関節に多発する.
- 関節痛が数日から数ヶ月持続する場合, 激しい関節痛および多発性腱滑膜炎を伴う慢性末梢性リウマチ様症状を呈し日常生活に困難を伴う.
- 主な血液所見はリンパ球減少および血小板減少である.
- 近年の死亡例では呼吸器不全, 心代償不全, 髄膜脳炎, 劇症肝炎, 腎不全等が報告されている.



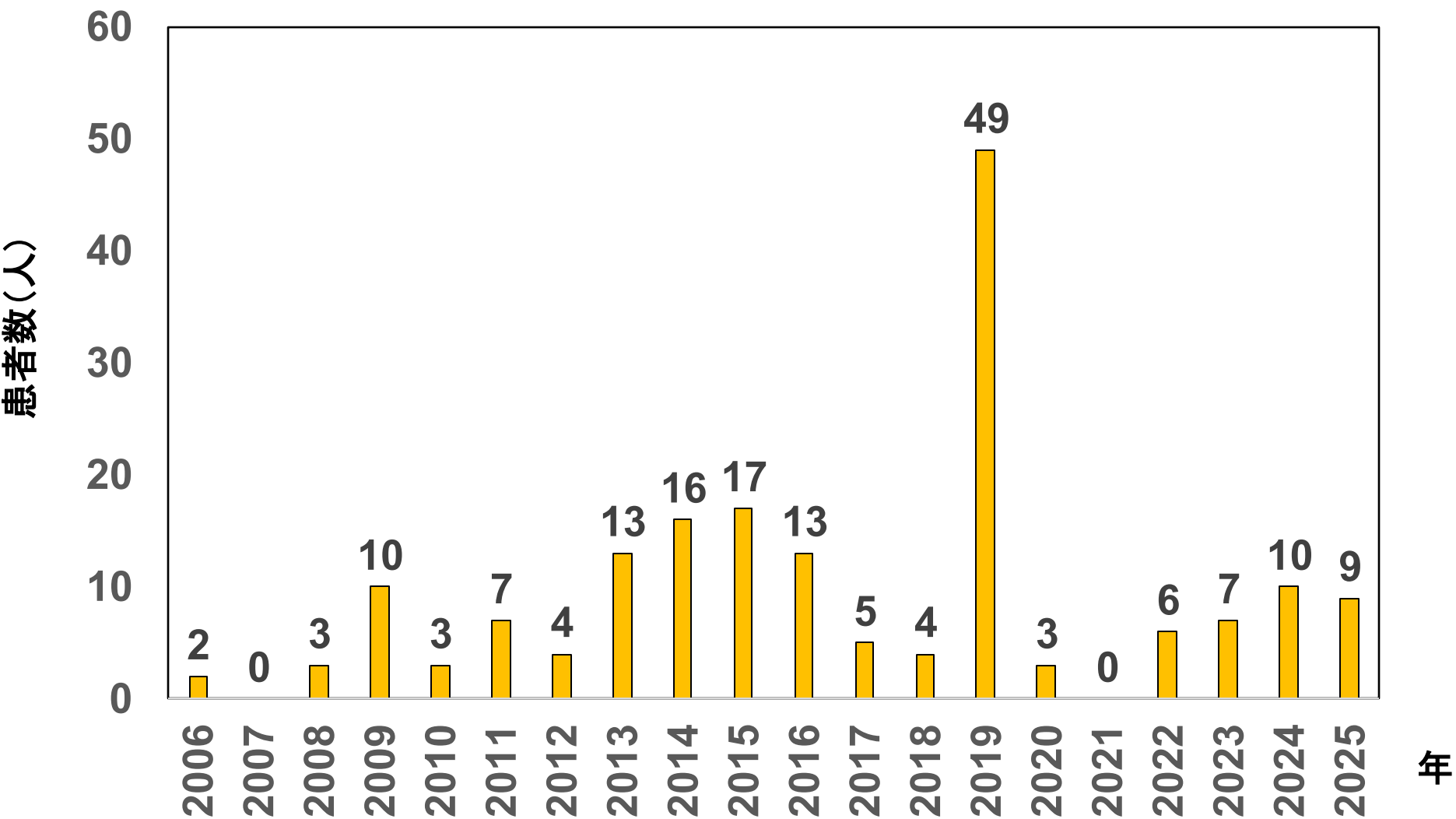
発疹像

Hochedez et al. EID 12(10), 2006.



関節炎の後遺症像

国内の2006年-2025年第27週におけるチクングニア熱症例の推移



日本脳炎

日本脳炎の分布

- アジアの温帯地方、熱帯地方に広く分布している.
- 過去日本脳炎の報告がなかったパプアニューギニアにおいても、1997年に患者の報告がなされた.
- 1995年にオーストラリアのトレス海峡Badu島、1998年にBadu島・ヨーク岬半島にて日本脳炎患者の発生
- 2022年にオーストラリア南部にて日本脳炎患者が報告
- WPRは2030年までに域内の15歳以下の子供の日本脳炎ワクチン接種率を95%に引き上げることを目標としている



報告日本脳炎患者数, 1991-2024

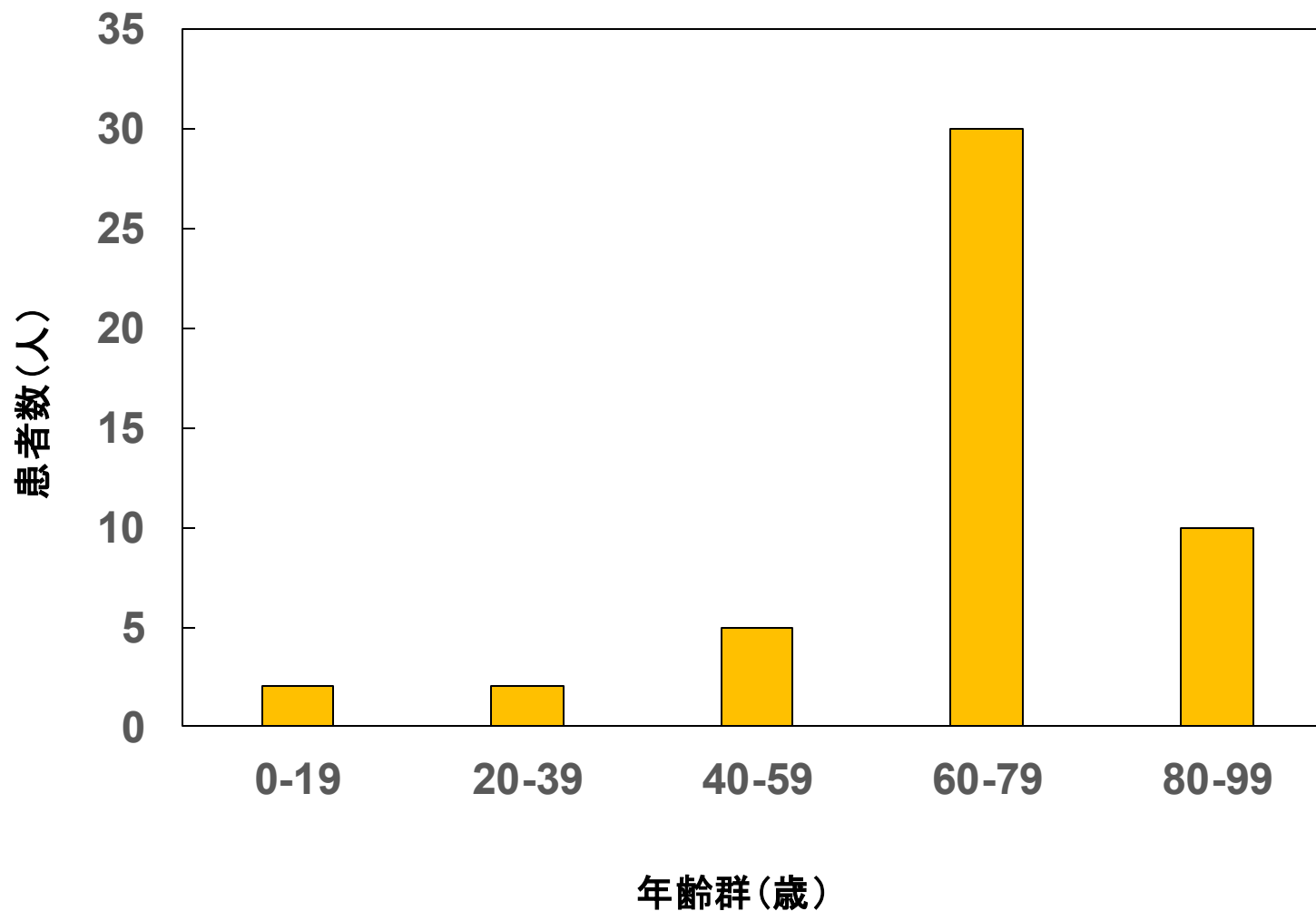
year	total	under 14	under 7
1991	14	1	0
1992	4	0	0
1993	8	0	0
1994	4	0	0
1995	2	1	1
1996	4	0	0
1997	4	0	0
1998	2	0	0
1999	5	0	0
2000	7	0	0
2001	5	1	0
2002	8	0	0
2003	2	1	0
2004	4	0	0
2005	7	0	0
2006	8	1	1
2007	9	0	0

year	total	under 14	under 7
2008	3	0	0
2009	3	2	2
2010	4	1	1
2011	9	2	1
2012	2	0	0
2013	9	0	0
2014	2	1	1
2015	2	1	1
2016	11	0	0
2017	3	0	0
2018	0	0	0
2019	10	0	0
2020	6	0	0
2021	3	0	0
2022	4	0	0
2023	8	0	0
2024	8	0	0

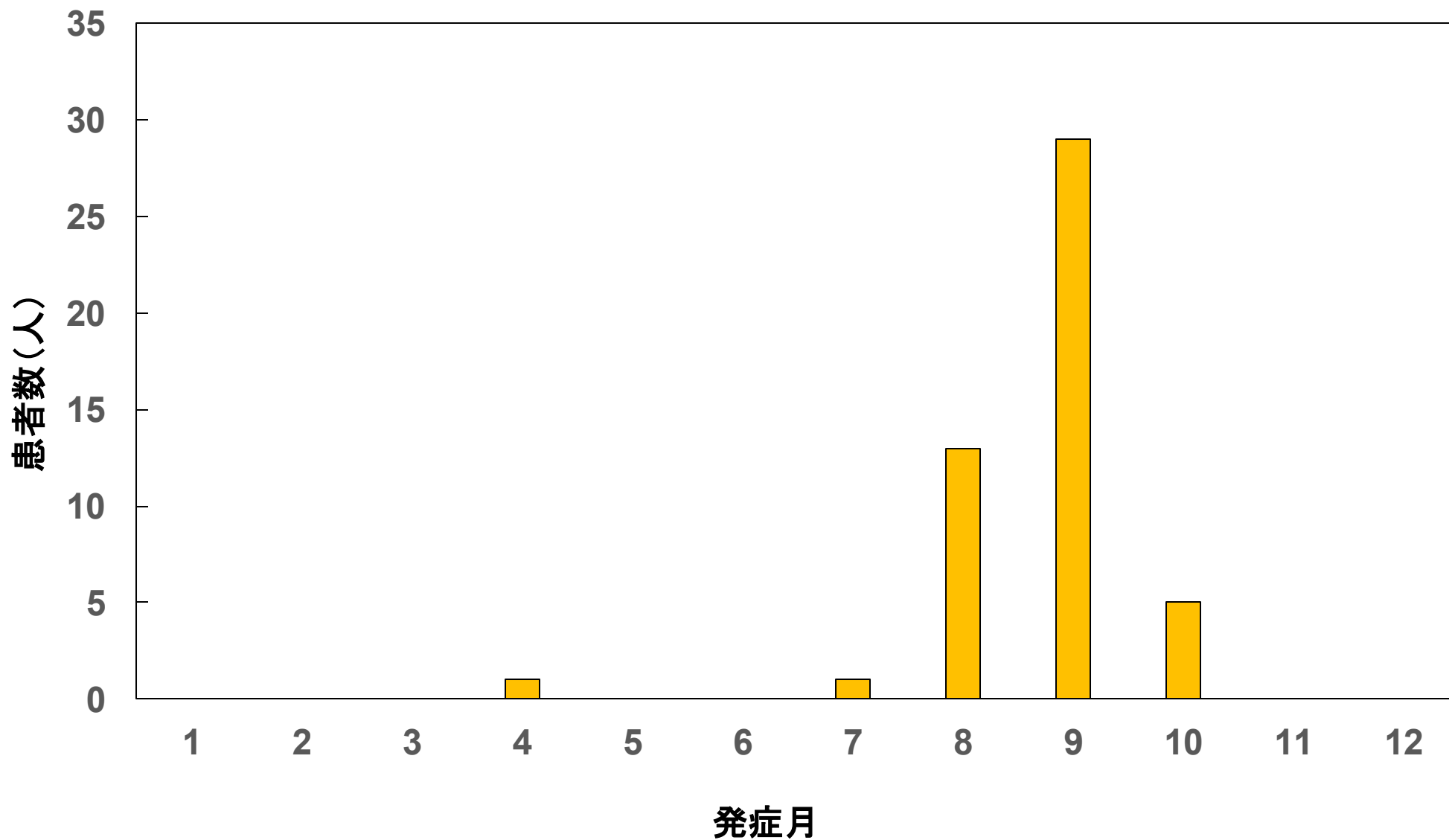
2024年日本脳炎発生状況

発生県	性別	年齢	発症年月
群馬県	男	71	2024/08/22
群馬県	男	70	2024/08/07
埼玉県	女	68	2024/09/15
千葉県	男	80	2024/08/25
東京都	男	76	2024/09/26
静岡県	女	71	2024/09/20
岐阜県	男	21	2024/09/14
熊本県	男	72	2024/08/15

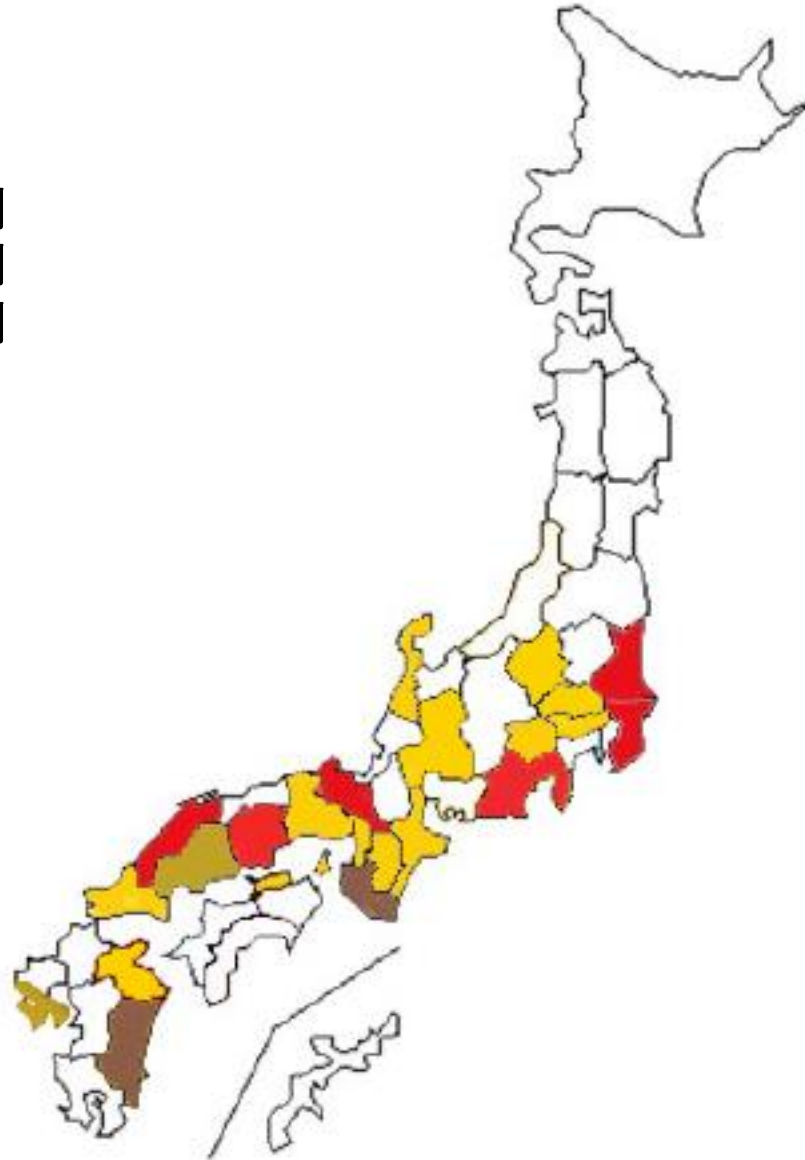
2013-2022年における日本脳炎患者の年齢分布



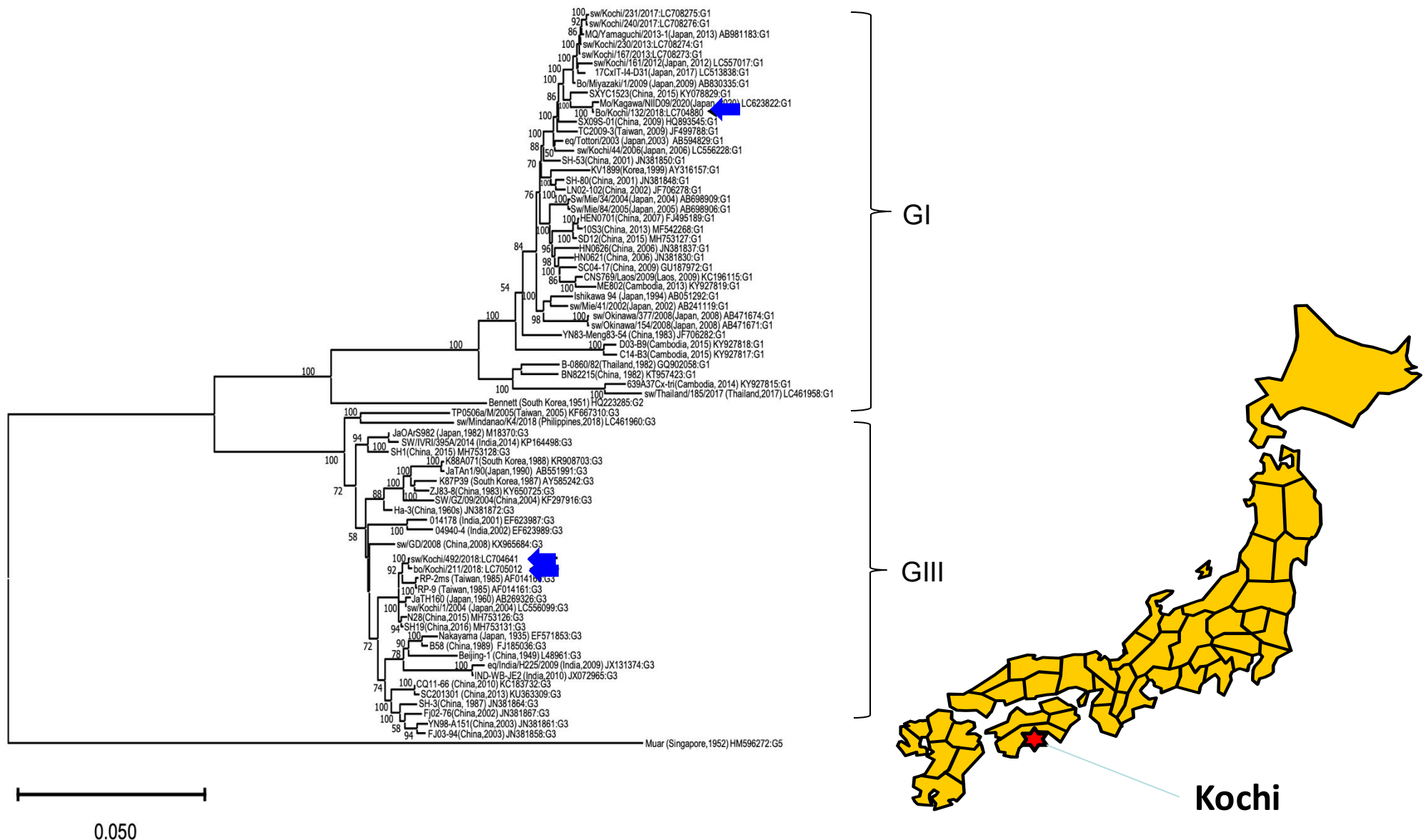
2013-2022年における日本脳炎患者の発症月



2013-2024年における各都道府県の日本脳炎患者報告数(n=65)



高知県で分離された日本脳炎分離株の系統樹解析



ダニ媒介脳炎

国内におけるダニ脳炎症例

年代	性別	発症日	TBE中和抗体価	症状	推定感染地域
30's	女性	1993年10月	6病日：640倍， 43病日：2560倍	発熱、吐気、頭痛、髄膜刺激症状、痙攣発作、意識障害	道南圏域
40's	男性	2016年7月中旬	3病日：<25倍， 10病日：3200倍	発熱、筋肉痛、関節痛、麻痺、意識障害、痙攣、髄膜炎、脳炎、 死亡	道内
70's	男性	2017年6月中旬	急性期血清（6/20）： 50倍， ペア血清（7/3）： 800倍	発熱、頭痛、意識障害、 脳炎、 死亡	道南圏域
70's	男性	2017年7月中旬	急性期血清（7/18）： 800倍， ペア血清（7/31）： 12800倍	発熱、頭痛、意識障害、脳炎	道央圏域
40's	女性	2018年5月下旬	1600倍	発熱、意識障害、髄膜炎、脳炎	道北圏域

国内におけるダニ脳炎症例

年代	性別	発症日	TBE中和抗体価	症状	推定感染地域
50's	男性	2024年6月	>= 12,800 >= 12,800	発熱、麻痺、意識障害、痙攣、 髄膜炎、脳炎、筋力低下	道央圏域
70's	男性	2024年7月	3,200 3,200	意識障害、髄膜炎、脳炎	道南圏域
20's	男性	2025年6月	-		道央圏域
70's	女性	2025年7月	-	発熱、頭痛、倦怠感	道央圏域

貯 法：2～8℃で保存
有効期間：2.5年

ウイルスワクチン類

生物学的製剤基準

組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

タイコバック®

小児用水性懸濁筋注 0.25mL

TICOVAC® Junior suspension liquid for intramuscular injection 0.25mL

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30600AMX00125
販売開始	—

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

- 2.1 明らかな発熱を呈している者
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.3 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者
- 2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

本剤は、ダニ媒介性脳炎ウイルスをSPF発育鶏卵から採取したニワトリ胚初代培養細胞で増殖させ、得られたウイルスをホルムアルデヒドで不活化した後、精製し、安定剤及びアジュバント（水酸化アルミニウム懸濁液）を加えたものである。

なお、本剤は製造工程でブタ由来成分（トリプシン）、ニワトリの発育鶏卵及び人血液由来成分（人血清アルブミン）を使用している。

7.6 初回免疫完了前にダニ媒介性脳炎ウイルスに感染するリスクがある場合（ダニ媒介性脳炎流行時期における流行地域への渡航等）は、その前に本剤を2回接種すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。[9.1参照]
- 8.3 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- 8.4 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行うとともに、ショック、アナフィラキシーに対する緊急処置ができるよう、適切な監視

まとめ

- これまでにジカウイルス、日本脳炎ウイルス、ウエストナイルウイルス、ダニ媒介脳炎ウイルス、黄熱ウイルスに対する遺伝子検査法の見直しを行い、情報共有した
- 分与を希望した各地衛研に遺伝子検査用陽性対照および中和用ウイルスを分与した
- アルボウイルス感染症レファレンスセンターを中心にアルボウイルス感染症の検査体制を強化する
- 大阪万博をはじめとしたマスギャザリングに備え、ジカウイルス、デングウイルス、チクングニアウイルスの流行状況に留意する