

黄熱のリスクアセスメント

2018年6月13日
国立感染症研究所

2016年12月から2017年6月にかけて、ブラジル連邦共和国（以下、ブラジル）において発生した黄熱の流行は、これまで黄熱伝播リスクが低かった地域の都市部での拡大があり、2000年以降で最も大きな流行だった（<http://www.who.int/csr/don/27-january-2017-yellow-fever-brazil/en/>）。

2017/2018年（2017年7月～）のブラジルにおける流行は2018年3月13日時点で2016/2017の同時期を上回る報告数を記録し、都市部でさらに拡大している¹。2017年4月時点では黄熱伝播リスクのある地域に含まれていなかったRio de Janeiro州やSão Paulo州の全域が、2017/2018年の流行を受けリスク地域に含まれた²。2016年末から継続しているヒトおよび動物における黄熱症例の増加と症例発生地域の拡大を鑑み、今後黄熱ウイルスが大西洋森林に沿って国の南部に拡大すると予測されることから、WHOが2018年5月3日に新たに、Paraná州、Santa Catarina州、Rio Grande do Sul州全域をリスク地域に追加した²。これを受け、今回リスクアセスメントを更新した（updatedと表記）。

□ 背景

黄熱は、黄熱ウイルス（フラビウイルス科フラビウイルス属）による感染症であり、感染症法上は、4類感染症に分類される。宿主はヒトとヒト以外の霊長類（サル）である。媒介動物でありまた保有宿主でもある蚊に刺されることにより感染する。ヒトへの感染は、主に *Aedes* 属の蚊の刺咬による。蚊の生息域に従い、アフリカでは北緯15度から南緯15度の熱帯地方、南アメリカでは北はパナマから南緯15度の熱帯地方で、流行が見られる³。同地域において、9億人が感染リスクにさらされていると推測されている。黄熱の正確な患者数は明らかでないが、世界保健機関（WHO）の試算では、年間84,000～170,000人の患者が発生し、死者は最大で60,000人に及ぶとされている⁴。2013年にアフリカで13万人の患者が発生し、78,000人が死亡したとする試算もある⁵。

黄熱ウイルスは、①熱帯雨林（森林）型サイクル、②都市型サイクル、③中間（サバンナ）型サイクルの3つの生活環で自然界において維持されている⁶。熱帯雨林（森林）型サイクルは、森林内での、主にヒト以外の霊長類と蚊の間での伝播であり、アフリカでは *Aedes africanus*、南アメリカでは *Haemagogus* 属および *Sabethes* 属の蚊が媒介する。都市型サイクルは、ヒトと蚊の間での伝播で、いずれの地域でもネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) が媒介する。中間（サ

バナナ) 型サイクルはアフリカのジャングルの周辺境界部で見られ、ヒト-蚊-ヒト以外の霊長類の間での感染環で維持されている。いずれも蚊を媒介して感染が成立する。基本的に、ヒトの体液等の直接的接触によっても、ヒトからヒトへの感染は起こらないとされている⁷。

黄熱ウイルスに感染したとしても、多くは不顕性感染である。一部の感染者が3~6日の潜伏期間ののち発熱、頭痛、悪寒、筋肉痛、背部痛、悪心嘔吐等の症状を呈する。発症した患者の15%が重症化し、数時間から一日程度の寛解期を経て、発熱が再燃し、黄疸や出血傾向などを来し、ショックや多臓器不全に至る場合がある。重症化した場合の致命率は20~50%と高い。特異的な治療法はなく、対症療法が中心となる。

予防には黄熱ワクチンの接種が有効である。日本国内で使用されている17D-204株由来黄熱ワクチンは、接種後10日および14日には、それぞれ90%とほぼ100%の接種者で中和抗体が産生される⁸。黄熱ワクチンの安全性は高いとされているが、生後9ヶ月未満の小児、重症筋無力症や胸腺腫などの胸腺に関連した疾患を有したことがある者、明らかな発熱を呈している者、重篤な急性疾患にかかっている者、卵・鶏肉・ゼラチン・ゴム製品に対して重篤なアレルギーのある者や重度の免疫不全を有する者等には、接種禁忌である。妊娠又は妊娠している可能性のある女性への接種は、予防接種の有益性と危険性を鑑み、判断する必要がある。また、60歳以上の人では接種後の副反応のリスクが増すため、注意が必要である。黄熱ワクチンについては、2016年7月に国際保健規則(International Health Regulations)の改定がなされ、ワクチン接種による有効期間が10年から一生涯に変更された^{9,10}。

このように黄熱は、重篤化する可能性がある一方で、予防接種により予防可能な疾患であることから、黄熱ウイルスに感染するリスクのある国・地域(黄熱リスク国・地域)の中には、入国に際し、黄熱予防接種証明書(イエローカード)の提示を義務づけている国がある(<http://www.who.int/ith/2017-ith-annex1.pdf?ua=1>)。こうした国に入国する際は、入国10日前までに黄熱の予防接種を受けていることが必要である。提示が義務づけられていないが、黄熱流行のリスクがある国に入国する場合にも、事前に予防接種を受けておくことが推奨されている。なお、日本国内では黄熱ワクチンの接種は、検疫所及びその他の特定の機関においてのみ可能である。

□ 疫学情報と対応

リスク国・地域での状況

●南アメリカ

南アメリカでは、2016年1月から2018年3月13日の間に、エクアドル、コロンビア、スリナム、ブラジル、ペルー、ボリビア、フランス領ギアナの7か国から黄熱確定例が報告されている¹。

【*updated*ブラジルの発生状況】

- 2017年7月1日から2018年4月24日までに1,218例の黄熱確定例（死亡例364例）がブラジルで報告された。508例（41.7%）はMinas Gerais州、495例（40.6%）はSão Paulo州、208例（17%）はRio de Janeiro州、6例はEspírito Santo州、1例はDistrito Federal州からの報告であった^{2,11}。
- 同時期の動物の黄熱の確定事例は729事例報告され、そのうち587事例（80.5%）がSão Paulo州からの報告であった¹¹。
- 2016年末から継続しているヒトおよび動物における黄熱症例の増加と症例発生地域の拡大を鑑み、今後黄熱ウイルスが大西洋森林に沿って国の南部に拡大すると予測されることから、WHOが2018年5月3日に新たに、Paraná州、Santa Catarina州、Rio Grande do Sul州全域をリスク地域に追加し、同地域への渡航者のワクチン接種を推奨している²（<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/yellow-fever-distribution-and-areas-risk-brazil-25-may-2018>）。
- ブラジル保健省はブラジル全土における黄熱に対する標準的な予防接種推奨策を2019年まで徐々に拡大していくと発表した¹²。
- 2017/2018年流行において2018年4月24日までにブラジルへの渡航者の確定例が世界で19例²（死亡例4例、2018年3月15日時点¹³）報告されており、全例がワクチン未接種者であった。うち14例がSão Paulo州のグランデ島（Ilha Grande）へ渡航していた²。ブラジルからの輸入例としてアルゼンチンで4例、チリで3例¹（死亡2例¹³）の患者が報告された。

●アフリカ

updated ナイジェリアでは、2017年9月7日から2018年5月20日にかけて、すべての州から黄熱疑い例1,835例（うち死亡例47例）及び確定例46例が報告された（終息宣言は未実施）。ナイジェリアでは2018年に過去最大級の黄熱ワクチンキャンペーンが実施され、既に6州で2500万人が接種された¹⁴。

リスク国・地域以外での状況

- *updated* ヨーロッパでは2018年以降、予防接種未接種のブラジル渡航者による輸入例が8例報告された（チェコ共和国1例、フランス1例、オランダ1例、ルーマニア1例、スイス1例（死亡¹³）、ドイツ3例（死亡1例¹³）¹²
- アメリカ合衆国とヨーロッパにおいて、1970～2015年の間、計10例の海外渡

航者による輸入例が報告されている。渡航先は、西アフリカが 5 例、南アメリカが 5 例であった¹⁵。

- 日本においては、第二次世界大戦終戦以後、輸入例を含め、黄熱の発生報告はない。
- 2016 年以前は、アジア、オセアニア地域では、黄熱患者発生の報告はなかった。2015-2016 年のアンゴラでの流行に関連し、2016 年 3 月 13 日に中国でアジアでは初めての黄熱輸入例が報告され、その後計 11 例の輸入例が報告された¹⁶。

□ 国内発生に関するリスクおよび対応

【黄熱患者発生のリスク】

- **updated** ブラジルでは 2017/2018 年の流行は減少傾向にはあるものの依然黄熱感染例の報告が続いている¹²。さらに、すべての州でネッタイシマカが生息しており、7 月にかけて蚊の活動性や発生数の増加が高まる。そのため黄熱ウイルスへの感染蚊が増加するリスクは依然として存在する。
- ワクチン未接種の者が、ブラジルを含む南アメリカやアフリカの黄熱リスク国・地域で蚊に刺されることで、黄熱ウイルスに感染し、日本国内で黄熱と診断される可能性がある。
- 医師は、患者の渡航歴を聴取することを徹底し、関係機関は、黄熱リスク国・地域への渡航歴がある者が発熱を認めた場合には、患者に早期に医療機関を受診するように勧める。また、黄熱リスク国・地域からの帰国者が医療機関を受診する場合においては、医師に自身の渡航歴について説明することが重要である。

【日本での黄熱伝播が確立するリスク】

- ネッタイシマカは、日本国内には生息していない。ヒトスジシマカ (*Aedes albopictus*) は、2016 年時点で本州以南の地域に分布することが明らかとなっている¹⁷。ヒトスジシマカのヒトに黄熱ウイルスを媒介する能力は、ネッタイシマカのそれよりも低いと報告されているが¹⁸、更なる科学的検討が必要である。ただし、これまでに輸入例が報告されたアメリカ合衆国、ヨーロッパ、中国において、輸入例を発端とした国内感染例は報告されていない。現時点では、ワクチン未接種の入国者を介して黄熱ウイルスが国内に持ち込まれることが原因となり、蚊とヒトの間で感染環が成立して黄熱が国内で流行する可能性は低いと考えられる。

【対応】

- ブラジルは黄熱の伝播リスクがあるにもかかわらず、入国に際し、黄熱に感

染する危険のある国から来る渡航者（9ヶ月齢以上）以外には、黄熱予防接種証明書の提示を義務づけていない¹⁹（2018年6月8日現在）。しかし、現在の流行状況を鑑み、ブラジルの流行地域への渡航者については、最新の流行地域情報を参照し（*updated* http://www.forth.go.jp/useful/yellowfever.html#world_list）、必要時、黄熱の予防接種を受けることが推奨される。

- ブラジルをはじめ、黄熱リスク国・地域へ渡航する者は、黄熱予防接種証明書の提示が義務づけられているか否かに関わらず、黄熱の予防接種を受けることが推奨される。また、渡航先では蚊に刺されないように長袖、長ズボンの着用、蚊の忌避剤の利用が推奨される。
- 黄熱の発生状況の変化にともない、流行国およびその周辺国では、黄熱に対する検疫の対応が変わる可能性があることから、渡航予定者は、渡航先の最新の情報に十分に注意する必要がある（<https://www.anzen.mofa.go.jp/index.html>）。

□ 参考文献

1. Pan American Health Organization, W. H. O. Yellow fever. Epidemiological Update on 20 March 2018. Available at: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14207%3A20-march-2018-yellow-fever-epidemiological-update&catid=2103%3Arecent-epidemiological-alerts-updates&Itemid=42346&lang=en. (Accessed: 6th June 2018)
2. World Health Organization. Disease outbreak news on 3 May 2018. Updates on yellow fever vaccination recommendations for international travelers related to the current situation in Brazil. WHO (2018). Available at: <http://www.who.int/ith/updates/20180503/en>. (Accessed: 6th June 2018)
3. Jentes, E. S. *et al.* The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. *Lancet. Infect. Dis.* **11**, 622–32 (2011).
4. World Health Organization. Yellow fever Fact sheets on 1 May 2018. WHO (2018). Available at: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>. (Accessed: 6th June 2018)
5. Garske, T. *et al.* Yellow Fever in Africa: Estimating the Burden of Disease

- and Impact of Mass Vaccination from Outbreak and Serological Data. *PLoS Med.* **11**, e1001638 (2014).
6. Monath, T. P. Yellow fever: An update. *Lancet Infect. Dis.* **1**, 11–20 (2001).
 7. European Centre for Disease Prevention and Control. Facts about yellow fever. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/yellow-fever/facts>. (Accessed: 6th June 2018)
 8. Wisseman, C. L., Tamiya, T., Sweet, B. H. & Kitaoka, M. Immunological Studies with Group B Arthropod-Borne Viruses. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **11**, 550–561 (1962).
 9. World Health Organization. *Amendment to International Health Regulations (2005), Annex 7 (yellow fever): Term of protection provided by vaccination against yellow fever infection, and validity of related IHR certificate of vaccination, extended to life of the person vaccinated.*
 10. E., Bocchini, J. A., Rubin, L., Fischer, M. & Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **64**, 647–50 (2015).
 11. European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable Disease Threats report, 22-28 April 2018. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-22-28-april-2018-week-17>. (Accessed: 6th June 2018)
 12. European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable Disease Threats report, 20-26 May 2018. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-20-26-may-2018-week-21>. (Accessed: 6th June 2018)
 13. Hamer DH, Angelo K, Caumes E, et al. Fatal Yellow Fever in Travelers to Brazil, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:340–341.
 14. World Health Organization. Outbreaks and Emergencies Bulletin, Week 22 : 26 May - 01 June 2018. Available at: <http://www.afro.who.int/publications/outbreaks-and-emergencies-bulletin-week-22-26-may-01-june-2018>. (Accessed: 6th June 2018)
 15. Centers for Infection Control and Prevention, U. S. Travelers` Health. Yellow Fever. Available at: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever>. (Accessed: 6th June 2018)
 16. World Health Organization. Yellow fever situation report on 21 July 2016.

WHO (2016).

17. 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 地方公共団体向け 平成28年9月26日改訂
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Outbreak of yellow fever in Angola, 24 March 2016. Available at:
<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-outbreak-yellow-fever-angola-24-march-2016>. (Accessed: 6th June 2018)
19. INTERNATIONAL TRAVEL AND HEALTH, ANNEX 1 – UPDATE – AS OF 16 FEBRUARY 2017 (2017). Available at:
<http://www.who.int/ith/2017-ith-annex1.pdf?ua=1>. (Accessed: 6th June 2018)