

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>

日本におけるデングウイルス媒介蚊4, デング熱の臨床症状と診療5, 海外におけるデング熱の流行状況6, デング熱ワクチンの現状7, ボルバキアを用いた疾病媒介蚊制御の歴史的経緯と現状8, 日本の輸入デング熱症例の動向(2018年4月~2024年3月診断症例)10, 海外渡航者へのデング熱予防に関する情報提供12, 名古屋市のデング熱に対する取り組み13, デング熱の実験室診断15, 食中毒事例より検出された新たな血清型O10:K4の腸炎ピブリオ16

月報

Vol.45 No. 8 (No.534)

2024年 8月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康・生活衛生局
感染症対策部感染症対策課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

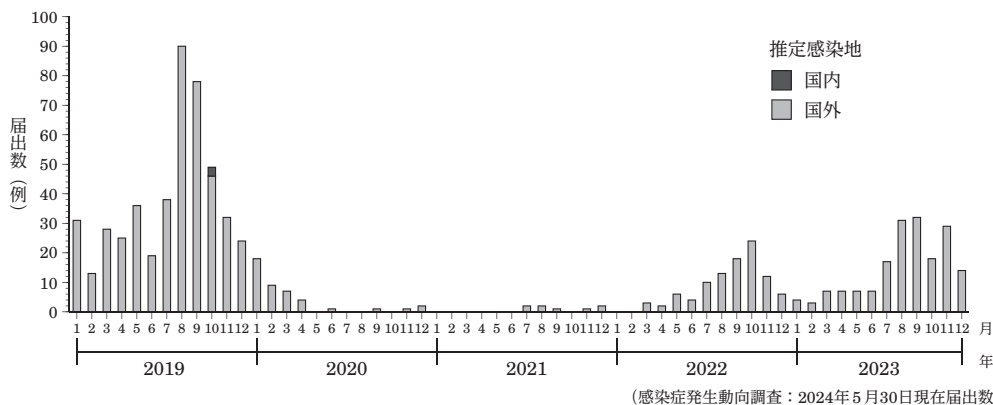
Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

本誌に掲載されている特集の図、表は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された患者および病原体検出に関するデータ、ならびに2)感染症に関する上記1)以外のデータ、に基づいて解析、作成された。データは次の諸機関の協力により提供されている：地方衛生研究所、保健所、地方感染症情報センター、厚生労働省検疫所、健康・生活衛生局。なお掲載されている原稿は、本誌から執筆を依頼したものである。

<特集> デング熱・デング出血熱 2019~2023年

図1. デング熱・デング出血熱患者の診断月別届出数, 2019年1月~2023年12月



(感染症発生動向調査：2024年5月30日現在届出数)

デング熱はデングウイルス (DENV) に感染することにより発症する蚊媒介性ウイルスによるウイルス性急性熱性疾患である。DENVは、フラビウイルス科フラビウイルス属に分類され、1-4型の4つの血清型がある。DENVの感染経路においては、ネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) やヒトスジシマカ (*Aedes albopictus*) の刺咬によりヒト→蚊→ヒトの感染環が成立する。ネッタイシマカは都市部に多く生息し、ヒトスジシマカは都市部と郊外の両方に生息するため、都市部とその周辺地域においてデング熱の大きな流行が発生する場合があります。屋外におけるマシガザリングなどにおいてもDENV対策が重要となってくる。日本では、ヒトスジシマカは本州以南の広い範囲に生息している (本号4ページ)。ヒトはDENV感染蚊に刺咬されると、通常3~7日程度の潜伏期を経て発熱、発疹、疼痛 (筋肉痛や関節痛) を3主徴とするデング熱を発症する。デング熱はデング出血熱やデングショック症候群を含む重症デング熱と呼ばれる致死的な病態に発展することがあり、南アジア、東南アジア、中南米・カリブ海諸国において子供の主な死因の1つとなっている (本号5ページ)。デング熱は世界の熱帯・亜熱帯地域で流行しており、近年世界的にデング熱の症例数が増加傾向にある。またネッタイシマカの生息しない温帯地域の欧州においても、デング熱の国内症例が2012年以

表1. デング熱・デング出血熱患者の年間届出数, 2019~2023年

診断年	届出数		
	デング熱	(デング出血熱*)	
2019	463	(8)	
2020	43	(2)	
2021	8	(0)	
2022	98	(1)	
2023	176	(1)	
合計	788	(12)	
(再掲) 2019	国外感染 国内感染	460 3	(8) (0)

*デング熱届出数のうちデング出血熱届出数 (再掲)
(感染症発生動向調査：2024年5月30日現在届出数)

来散発している (本号6ページ)。デング熱の特異的な治療法はなく、わが国で承認されたワクチンもないため (本号7ページ)、輸液や解熱鎮痛薬などで対処する。重症デング熱は、出血、ショック症状を呈し、死に至る危険性もあるが、早期診断と適切な治療により治癒が期待される。海外のデング熱流行地に渡航する場合には、虫よけスプレー等の忌避剤を適切に使用して、蚊に刺されないようにすることがDENVの感染予防に重要である。ところで細胞内共生細菌であるボルバキアに感染したネッタイシマカには、1) DENVの増殖抑制や、2) 受精卵の細胞質不和合による繁殖低下等の影響が観察されており、人工的にボルバキアを導入

(2ページにつづく)

(特集つづき)

したネッタイシマカの野外放飼試験により、これら性状を活用したDENV媒介蚊対策がオーストラリア、ベトナム、ブラジル、米国、中国等で試みられている(本号8ページ)。

感染症発生動向調査

感染症法に基づく感染症発生動向調査では、デング熱は全数把握が必要である4類感染症に分類されている。そのため、デング熱を診断した医師は保健所を通して直ちに都道府県知事に届け出ることが義務付けられている(デング熱の届出基準は<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-04-19.html>参照)。デング熱の届出数は、集計を開始した1999年の9例以降増加傾向にあり、2019年には463例と過去最多であった。しかしながら2020年3月以降の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行による渡航制限にともない、2020、2021年には年間8、43例となり、デング熱の輸入症例数は激減した。渡航制限の解除にともない、その数は増加しつつある(前ページ図1、前ページ表1、本号10ページ)。なお、2014年にはDENV-1型による162例の国内感染例が(IASR 36: 35-37 & 37-38, 2015)、2019年にはDENV-2型による3例の国内感染例(IASR 41: 96-97, 2020)が発生した。デング熱の輸入症例においては、毎年DENV血清型1-4型による感染例が確認されている。2019年、2021~2022年ではDENV-1型の感染例が、2020、2023年ではDENV-2型感染例が最も多かった。さらにDENV-3型も多く検出されている(3ページ表2)。よって海外渡航者に対するデング熱に関する適切な情報提供が重要である(本号12ページ)。

患者発生の季節性: 2019年および2023年は、例年通り8~9月に患者の増加が認められるが(前ページ図1)、渡航制限期間はそのような傾向は認められなかった。渡航制限期間においては、渡航先のデング熱の流行状況よりも旅行者数の減少が大きな因子として影響したと考えられる。

推定感染地: 2019~2023年に診断された輸入症例の渡航先は、少なくとも35カ国/地域であった(3ページ表3)。2019~2023年に報告された輸入症例785例のうち680例(86.6%)の渡航先は、アジア地域、特に東南アジアであった。例年、フィリピン、ベトナム、タイ、インドネシア、インド、カンボジア、マレーシアなどへ渡航して感染した輸入症例が多く、これは渡航先でのデング熱流行状況および日本からの渡航者数の多さを反映していると思われる。その他に、中南米・カリブ海諸国、オセアニア、アフリカで感染したと推定された輸入症例も届出された。2019、2023年は世界的にデング熱の流行規模が大きく、これら地域からの輸入症例が増加した(3ページ表3、本号6ページ)。

性別と年齢: 2019~2023年に届出されたデング熱症例788例の性別は、男501例(63.6%)、女287例(36.4%)で

あり、年齢は20代が240例(30.5%)、30代190例(24.1%)、40代120例(15.2%)であった。傾向として男性に多く、20代の感染者がもっとも多かったが、幅広い年齢層で症例が認められた(3ページ図2)。

デング出血熱: デング出血熱症例は、デング熱として報告されている届出数のうち、2019~2023年にかけて、各年8例(1.7%)、2例(4.7%)、0例(0%)、1例(1.0%)および1例(0.6%)であった(前ページ表1)。届出時点でのデング熱およびデング出血熱による死亡例はなかった。

実験室診断: ウイルス分離、RT-PCRによる遺伝子検査、NS1抗原検査、血清学的検査(IgM抗体検出、中和抗体検出など)のデング熱実験室診断は、地方衛生研究所(地衛研)、国立感染症研究所(感染研)ウイルス第一部において実施されている(本号13&15ページ)。ウイルス分離や遺伝子検査によりDENVの血清型を同定することが可能である。NS1抗原検出キットを用いることで、簡便かつ迅速(約30分程度)に結果を得ることができる。血清学的診断では、特異的IgM抗体の検出や、急性期と回復期のペア血清を用いた特異的IgGや中和抗体の有意な上昇の検出が有用である(3ページ表4)。2019年以降では、RT-PCRによる遺伝子検出、非構造タンパクNS1抗原検出、IgM抗体検出により実験室診断される例が大半である(3ページ表4)。

日本におけるデング熱対策

DENV媒介蚊の1種であるヒトスジシマカが日本国内に生息すること(本号4ページ)、また渡航制限の解除以降、海外の流行地で感染した者が入国する症例が増加傾向にあることから、国内で蚊とヒトの間で感染環が成立し、今後も国内でデング熱が発生・流行する可能性がある。よってサーベイランスを通じて、デング熱の国内流行を早期検出することが重要である。デング熱、チクングニア熱やジカウイルス感染症等、蚊媒介感染症の流行に備えて、2015年に厚生労働省より「蚊媒介感染症に関する特定感染症予防指針」が示されており、平時からの媒介蚊対策の励行、蚊媒介感染症発生の迅速な把握、蚊媒介感染症発生時の媒介蚊に対する対策、患者への適切な医療の提供、等の指針が定められている。また、実務的なガイドラインとして「蚊媒介感染症の診療ガイドライン(第5.1版)」(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/2358-disease-based/sa/zika-fever/8592-zika-medical-g5.html>)が感染研においてまとめられており、疫学、病態、診断から届出、治療、予防に至る一連の手順等が示されている。また、近年中南米ではオロプーシェ熱が流行しており、デング熱との鑑別診断として重要であることが注目されている。したがって国や地方の行政機関、医療機関、研究機関が連携して、デング熱をはじめとした蚊媒介感染症対策に当たることが求められる。

(特集つづき) (THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

表2. デング熱・デング出血熱患者から検出されたデングウイルス血清型, 2019～2023年

診断年	デングウイルス血清型					届出数	
	1型	2型	3型	4型	不明		
2019	80	74	41	16	252	463	
2020	7	11	2	2	21	43	
2021	2	—	1	1	4	8	
2022	16	12	5	1	64	98	
2023	27	42	15	3	89	176	
合計	132	139	64	23	430	788	
(再掲) 2019	国外感染	80	72	41	16	251	460
	国内感染	—	2	—	—	1	3

(感染症発生動向調査：2024年5月30日現在届出数)

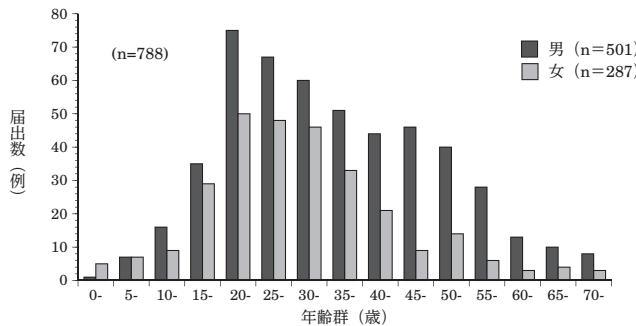
表3. デング熱・デング出血熱患者の推定感染地, 2019～2023年

推定感染地		届出数	推定感染地		届出数		
Suspected place of infection		No. of notified cases	Suspected place of infection		No. of notified cases		
国内	Domestic	3	中南米・カリブ海諸国	ブラジル	Brazil	7	
国外 (輸入例)	Imported	785	Central and South America/Caribbean	キューバ	Cuba	4	
アジア	フィリピン	Philippines	130	メキシコ	Mexico	4	
Asia	ベトナム	Vietnam	112	ペルー	Peru	3	
	タイ	Thailand	83	ジャマイカ	Jamaica	1	
	インドネシア	Indonesia	80	ドミニカ共和国	Dominican Republic	1	
	インド	India	55	ニカラグア	Nicaragua	1	
	カンボジア	Cambodia	53	グアドループ	Guadeloupe	1	
	マレーシア	Malaysia	44	コスタリカ	Costa Rica	1	
	ネパール	Nepal	36	中東・アフリカ	カメルーン	Cameroon	1
	モルディブ共和国	Maldives	20	Middle East/Africa	タンザニア	Tanzania	4
	ミャンマー	Myanmar	17		コートジボワール	Côte d'Ivoire	1
	スリランカ	Sri Lanka	14	その他 (2カ国以上訪問)	Others (2 or more locations visited)	64	
	バングラデシュ	Bangladesh	13	総数	Total	788	
	シンガポール	Singapore	7				
	ラオス	Laos	7				
	東ティモール	East Timor	4				
	台湾	Taiwan	3				
	パキスタン	Pakistan	2				
オセアニア	フィジー	Fiji	5				
Oceania	タヒチ	Tahiti	2				
	ニューカレドニア	New Caledonia	2				
	パラオ	Palau	1				
	マーシャル諸島共和国	Marshall Islands	1				
	ツバル	Tuvalu	1				

(感染症発生動向調査：2024年5月30日現在届出数)

(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as at 30 May 2024)

図2. デング熱・デング出血熱の性別年齢分布, 2019～2023年



(感染症発生動向調査：2024年5月30日現在届出数)

表4. デング熱・デング出血熱の実験室診断法と診断法別陽性届出数*, 2019～2023年

診断年	病原体検出			抗体検出			届出数	
	分離**	遺伝子	NS1§	IgM抗体	HI抗体	中和抗体		
2019	13	232	349	27	—	1	463	
2020	—	22	29	4	—	—	43	
2021	—	4	5	1	—	—	8	
2022	4	48	60	6	—	—	98	
2023	3	105	127	12	1	2	176	
合計	20	411	570	50	1	3	788	
(再掲) 2019	国外感染	13	230	347	26	—	1	460
	国内感染	—	2	2	1	—	—	3

*複数の検査診断法による重複を含む

§ウイルスの非構造タンパクの1つであるNS1抗原の検出

**分離された感染性ウイルス粒子

(感染症発生動向調査：2024年5月30日現在届出数)

<特集関連情報>

日本におけるデングウイルス媒介蚊について

デングウイルス媒介蚊

日本における過去のデング熱の流行で、デングウイルスを媒介したと考えられている蚊種は、ネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) とヒトスジシマカ (*Aedes albopictus*) である。ネッタイシマカは世界中の熱帯・亜熱帯地域に分布し、デングウイルスの主要媒介蚊として知られている。1931年の沖縄県のデング熱流行では、35,000人以上が罹患し、460人以上が死亡したとされている。蚊からウイルスを検出、分離した記録はないが、当時の民家周辺では、ネッタイシマカの密度が高く、流行への関与が強く疑われている¹⁾。1970年代の沖縄県での記録を最後に、日本においてはネッタイシマカの定着は確認されておらず、絶滅したと考えられている。ただし、近年、国際空港でのネッタイシマカの侵入事例が相次いでおり、それらの侵入個体から殺虫剤抵抗性遺伝子が検出されていることから、今後、注意が必要である²⁾。ヒトスジシマカはアジア原産で、ネッタイシマカと同様に重要な媒介蚊と考えられている。卵の乾燥耐性および温帯地域では越冬のために卵の休眠性を有し、20世紀後半に物流とともにアジアから世界中に分布を広げた。ヒトスジシマカが侵入、定着したヨーロッパにおいてデングウイルスを媒介していることから、温帯地域の媒介蚊として非常に注目されている。1942～1944年に長崎市を初発地として佐世保市、広島市、呉市、神戸市、大阪市において、全体の患者数が少なくとも20万人と推定されるデング熱の大流行が起きている³⁾。これらの地域では、ネッタイシマカが生息していなかったことから、ヒトスジシマカが関与したと考えられている³⁾。それから約70年後、2014年に東京都の代々木公園を中心とした流行の際には、推定感染地と考えられる公園から採集されたヒトスジシマカ成虫からデングウイルスが検出され、本種が実際

にデングウイルスを媒介したことが確認されている⁴⁻⁶⁾。

ヒトスジシマカの分布

日本におけるデングウイルス媒介蚊種として、最も重要なのはヒトスジシマカである。1950年代まで、国内における分布の北限は栃木県および新潟県であったが、温暖化にともなって分布域が北上し、2015年には本州最北県である青森県の青森市で記録され、翌年定着が確認された⁷⁾。現在、北海道を除き、日本全国に分布している。本種の定着にかかわる重要な要因としては、年平均気温が11°C以上であることが報告されている⁸⁾。北海道でこの条件を満たすのは、札幌市、小樽市、函館市の都市部であり、2017年以降、これらの地域を中心にヒトスジシマカの分布調査を行っているが、2023年現在、確認されていない。

Yangらは、機械学習の1つであるthe random forest modelで気象・環境要因を解析し、気候変動の進行予測に基づき、将来、日本においてヒトスジシマカの分布がどのように変化するかを調べた⁹⁾。それによると、①ヒトスジシマカは、日本においては森林地帯よりも都市部に生息している、②気温、都市化に関するパラメーターが分布を決める要因として重要である、③現状に最も近い中道的な発展下で気候政策（温室効果ガス排出量は目標の上限）をとった場合、気候変動や環境変化で分布は徐々に拡大し、2030年には北海道札幌市周辺、小樽市、苫小牧市、室蘭市、函館市、帯広市などの都市部に定着してもおかしくないことを示している（図）。航空機、船舶、鉄道のネットワークが発達し、人流、物流の多い札幌市、苫小牧市、函館市では、特にヒトスジシマカの侵入監視が必要であると考えられる。

参考文献

- 1) 宮尾 績, 海軍軍医会雑誌 20: 564-580, 1931
- 2) 比嘉由紀子ら, IASR 41: 91-92, 2020
- 3) 堀田 進, 衛生動物 49: 267-274, 1998
- 4) 関 なおみ, IASR 36: 37-38, 2015



中道的な発展下で気候政策（温室効果ガス排出量は目標の上限）をとった場合の分布予測：シナリオSSP2-4.5

図. 2030年におけるヒトスジシマカの分布予測モデル（文献⁹⁾より抜粋）

- 5) Kobayashi D, *et al.*, Am J Trop Med Hyg 98: 1460-1468, 2018
- 6) 小林大介ら, 衛生動物 71: 85-90, 2020
- 7) 前川芳秀ら, IASR 41: 92-93, 2020
- 8) Kobayashi M, *et al.*, J Med Entomol 39: 4-11, 2002
- 9) Yang C, *et al.*, PLoS ONE 19: e0303137, 2024
 国立感染症研究所昆虫医科学部
 比嘉由紀子 楊 超 葛西真治

<特集関連情報>

デング熱の臨床症状と診療

はじめに

デング熱は、デングウイルス (Dengue virus: DENV) の感染によって生じる感染症である。DENVは、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、1-4型の4つの血清型からなる¹⁾。また、蚊によって媒介される節足動物媒介性ウイルスの1つであり、主な媒介蚊はネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) およびヒトスジシマカ (*Aedes albopictus*) である。なお、Dengue virusの“Deng”は、タンザニアのザンジバルで使われていたスワヒリ語で“Ki-dinga pepo”という「よろめく」、「ふらつく」といった意味の言葉が語源となっている²⁾。

臨床症状

DENV感染者の約60-80%は無症候性感染であるとされ³⁾、デング熱は3~7日(最大2~14日)の潜伏期間を経て、突然の発熱で発症する。臨床経過は発熱期、重症期、回復期の3つの段階が知られている。

発熱期では発熱の他、頭痛、嘔吐、関節痛、筋肉痛、倦怠感、後眼窩痛、結膜充血、紅斑等がみられ、腹痛、下痢といった非特異的な消化器症状をともなうこともある。これらの症状は、通常2~7日程度続く。小児では、発熱が唯一の症状である場合も多い。検査所見

では、一般的に白血球減少、血小板減少、肝逸脱酵素の上昇を認め、CRPの上昇は軽度であることが多い³⁾。多くのデング熱患者では、解熱後そのまま回復するが、病態が悪化する経過を認めることがあり、これが重症期にあたる。重症化のリスク因子としては、妊婦、乳幼児、高齢者、糖尿病、腎不全、などが知られている⁴⁾。また、2回目以降の感染では、既存の抗体が異なる血清型のウイルスに対してうまく働かず、感染したウイルスの増殖を助長する「抗体依存性感染増強 (ADE)」により重症化リスクが高まることがあるとされる。このため、特にデング熱の既往歴がある患者は、再感染時に注意が必要となる⁵⁾。

重症期は、発症3~7日目に体温が38.0°C以下に低下する時期に認められる。毛細血管透過性亢進による血漿漏出が起こり、血管内脱水によりヘマトクリット値が上昇し、胸水や腹水の合併症を認めることもある。血漿漏出は通常24~48時間続き、初期には脈圧の低下を認め、病態が進行すると、時には血圧低下によるショック状態となり、死に至ることもある。ショックに至る前には重症化サイン (図) が先行することから、病態の変化を注意深く観察することが重要となる。その他、重症デング熱では、血小板減少による出血傾向、臓器障害をきたすこともある。この重症期は通常24~36時間続き、その後回復期へと移行する。

回復期では2~3日間かけて血管外漏出液が徐々に吸収され、全身状態は改善に向かう。また、この時期に、紅斑の中に正常な皮膚をともなう特徴的な皮膚所見 (white island in the sea of red) を認めることがある。

診断

デング熱の診断は、血清検体でのデングウイルス抗原定性 [デングウイルス非構造タンパク (NS1) 抗原 (ELISA法)] または、全血または血清検体でのデングウイルス抗原および抗体同時測定定性 (デングウイルスIgM抗体・NS1抗原) (イムノクロマト法) を用いて行う。一方で、上記検査は国立感染症研究所 (感染研)

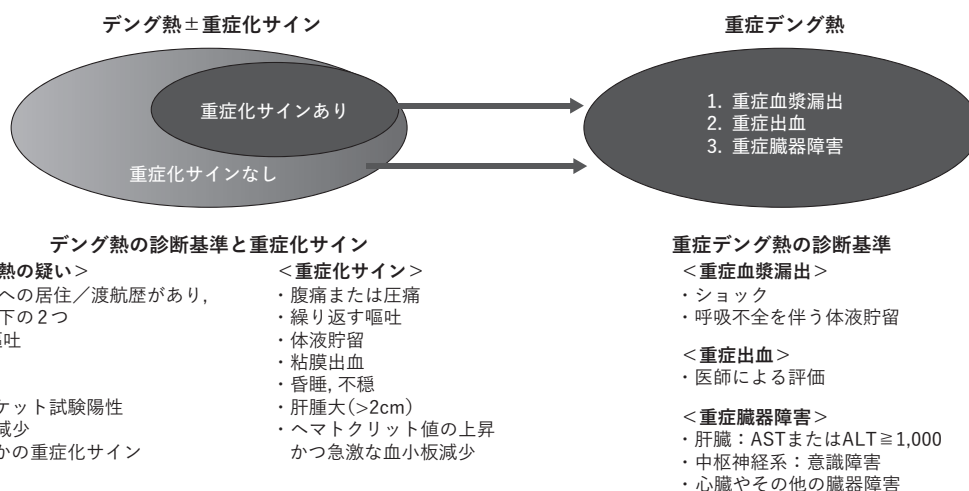


図. デング熱の重症度分類と診断基準および重症化サイン (文献⁴⁾より作成)

が作成した「蚊媒介感染症の診療ガイドライン (第5.1版)」に基づきデング熱を疑う患者のうち、集中治療に対応できる特定の保険医療機関において、入院を要すると考えられる場合にのみ保険適応となる^{1,6)}。これらに該当しない医療機関の場合は、最寄りの保健所に相談のうえ、全血・血清・血漿検体を地方衛生研究所または感染研に送付し、ウイルスの遺伝子、IgM抗体等の検出等の検査を依頼することができる。

NS1抗原は2回目以降の感染では感度が低下するが、初感染では症状発現後7日間は核酸増幅検査と同等の感度を示す。デングIgM抗体は発症後4日目～約12週後まで検出が可能である。デング熱は、感染症法で4類感染症全数届出疾患の分類であり、診断した医師は直ちに最寄りの保健所へ届出を行う必要がある。

治療

デング熱に対する有効な抗ウイルス薬はなく、治療の基本は、輸液療法や解熱鎮痛薬の投与などの支持療法である。解熱鎮痛薬はアセトアミノフェンを使用し、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は出血傾向を助長する危険があるため使用を避ける。経口での水分摂取が可能かつ尿量が確保できており、重症化サインがない場合は、外来での経過観察も可能である。診察と血算の評価を連日行い、重症化サインの出現がないか注意深く評価を継続する。重症化サインを認める、または経口摂取ができない場合、重症化リスクが高い患者は入院での管理が必要となる。その場合は、細胞外液の輸液を中心とした支持療法を行う。輸液はバイタルサインやヘマトクリット値をモニタリングしながら投与量を調整する。血小板減少による出血傾向や大量出血がみられる場合には、適宜、濃厚赤血球輸血や血小板輸血を検討する。回復期には、過剰な輸液による肺水腫や心不全等に十分注意する。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, 蚊媒介感染症の診療ガイドライン (第5.1版), 2023
https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/dengue/Mosquito_Mediated_230906-5_1.pdf
- 2) Christie J, Br Med J 1: 577-579, 1872
- 3) Kutsuna S, *et al.*, Am J Trop Med Hyg 90: 444-448, 2014
- 4) WHO, Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, 2009
- 5) Waggoner JJ, *et al.*, J Infect Dis 221: 1846-1854, 2020
- 6) 矢富 裕, 平成28年6月より適用の新規保険収載検査項目の解説, Rinsho Byori 64: 871, 2016
<https://www.jslm.org/books/journal/dt/6407.pdf>
国立国際医療研究センター病院
国際感染症センター
久保起人 氏家無限 大曲貴夫

<特集関連情報>

海外におけるデング熱の流行状況

世界のデング熱の患者数は、過去20年間で著しく増加している。2000年の全世界の年間症例数が50万例であったのに対し、2019年には520万例の症例が報告され、患者数が約10倍に増加した¹⁾。一方、2020～2022年にデング熱の報告数は減少したが、この原因として、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックにより、世界的に人の移動が制限されたこと、デング熱の検査・監視システムが十分に機能しなかったこと、等が考えられる。しかし、2023年には再びデング熱の流行が世界中に拡大し、2023年1月～11月23日の間に、世界で約500万例を超える症例が報告され、5,000人以上が死亡した。本稿では、2023年の世界的なデング熱の感染拡大を中心に、各国、地域ごとの流行状況を概説する。

東南アジア・オセアニア地域: 2023年1月1日～12月7日までの間に、カンボジア、中国、ラオス、マレーシア、フィリピン、シンガポール、ベトナム、オーストラリアで50万例を超えるデング熱症例と約750人の死亡が報告された²⁾。バングラデシュ、タイ、カンボジア、中国、ラオス、マレーシア、オーストラリアでは、2022年と比較して2023年の報告数が増加し、特にバングラデシュでは308,167例が報告され、前年の約5倍に患者数が増加した^{1,3)}。タイでは136,655例、マレーシアでは111,417例、カンボジアでは27,908例、オーストラリアでは962例が報告され、それぞれ前年と比較して2-3倍に患者数が増加した。フィリピン、ベトナムでは2022年と比較して患者数は減少したものの、それぞれ167,355例、149,557例が報告されており、東南アジア・オセアニア各地でデング熱の流行は続いている。

アメリカ大陸: 2019年の年間累計症例報告数が318万例で過去最多を更新した。しかし、2023年はさらに患者数が増え、1月1日～12月11日までの累計症例報告数は410万例で、2,049人が死亡した¹⁾。特にブラジルで流行が拡大し、累計2,909,404例が報告された。次いで、ペルーで271,279例、メキシコで235,616例と、多数の患者が報告された。

アフリカ地域: 2023年の累計症例報告数は171,991例で、753人が死亡した¹⁾。2022年4月からサントメ・プリンシペで、2023年初頭からベナン、ブルキナファソ、カボベルデ、チャド、コートジボワール、エチオピア、ガーナ、ギニア、マリ、モーリシャス、ニジェール、ナイジェリア、セネガル、トーゴで流行が続いている。特に、ブルキナファソでは報告数が多く、154,867例で、709人が死亡し、これはアフリカ全土のデング熱症例の85%に匹敵する⁴⁾。アフリカ地域ではデング熱の致命率が他の地域と比較して高く、前述の東南アジア・オセアニア地域における致命率が0.15%、アメリ

カ大陸が0.05%であるのに対し、アフリカ地域における致命率は0.44%にのぼる。

ヨーロッパ: デング熱は輸入症例が主体であるが、2010年以降、クロアチア、フランス、イタリア、スペインなどで散発的な国内感染例が報告されている⁵⁾。特に、フランスでは2022年に65例、2023年に45例、イタリアでは2023年に82例と、比較的規模の大きい国内感染事例が報告された。また、フランスの首都パリでも、2023年9～10月に3例の国内感染例が報告されている⁶⁾。2024年にはパリで夏季オリンピックが開催されることから、国境を越えた人々の移動にもなってデングウイルスが持ち込まれ、再び国内感染事例が発生する可能性がある。

以上のように、気候変動、媒介蚊の分布域の拡大、COVID-19パンデミック後の世界的な旅行者の増加等が相まって、近年、デング熱蔓延のリスクが世界各地で高まっていることから、今後も世界的な感染状況を注視していく必要がある。

参考文献

- 1) WHO, Dengue - Global situation, 2023
<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498>
- 2) WHO, Dengue Situation Update 687, 2023
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365676/Dengue-20231221.pdf?sequence=639&isAllowed=y>
- 3) WHO, Dengue Situation Report 12, 2023, in Dengue SitRep, 2023
https://cdn.who.int/media/docs/default-source/searo/bangladesh/dengue-sitrep/dengue-sitrep-issue-12.pdf?sfvrsn=4bd16f7_1&download=true
- 4) Manigart O, *et al.*, Lancet 403: 434-435, 2024
- 5) ECDC, Local transmission of dengue virus in mainland EU/EEA, 2010-present
<https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea>
- 6) Zatta M, *et al.*, Emerg Infect Dis 29: 2538-2540, 2023

国立感染症研究所ウイルス第一部
中山絵里 田島 茂 西山祥子
林 昌宏 海老原秀喜

<特集関連情報>

デング熱ワクチンの現状について

デング熱ワクチンを開発するうえでの最重要課題は、ワクチン接種により、逆にデング熱の重症化が引き起こされないワクチンを開発することである。デングウイルスには4種類の血清型 (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4) があるが、血清型間の免疫交差性は高くない。よって異なる血清型による2回目の感染時には、初回感染時の血清型ウイルスに対する抗体が、防御ではなくむしろ増強に働いてしまう可能性がある。この現象は抗体依存性感染増強 (ADE) と呼ばれ、重症化デング (デング出血熱, デングショック症候群) の主要因の1つと考えられている¹⁾。よって、ワクチン接種により、4つの血清型に対して同様に免疫が誘導されなければならない、このことがデング熱ワクチンの開発を困難にする一因となっている²⁾。

2024年6月現在までに、2種類のデング熱ワクチン、Denguvaxia[®]とQDENG[®]が上市されている。

Denguvaxia[®] (CYD-TDV) は、サノフィパスツール社より世界で最初に承認されたデング熱生ワクチンであり、黄熱ウイルス生ワクチン株 YF17D 株をバックボーンとして、前駆膜タンパクおよびエンベロープタンパクをコードする領域 (prM/E 領域) を、4種類のデングウイルス血清型の同領域に置換 (遺伝子組換え) することにより作製された、4種類のキメラウイルスの混合物 (4価生ワクチン) である。6カ月の間隔をあけて計3回接種する。CYD-TDV は2015年12月にメキシコで最初に認可され、これまでに20を超える国と地域で認可されている。しかし接種後の長期追跡調査結果では、抗デングウイルス抗体陰性者において、CYD-TDV 接種群でのデングウイルス感染による入院リスクは、非接種群での入院リスクに比べ高い傾向が示された³⁾。このことは、デングウイルス感染歴がない人に対しては、CYD-TDV 接種がむしろ ADE を誘発しやすい可能性を示唆する。また、CYD-TDV のバックボーン (非構造タンパクコード領域) が黄熱ウイルスであることが、デングウイルスに対する免疫誘導能に影響する可能性も指摘されている⁴⁾。一方で、抗デングウイルス抗体陽性者においては、CYD-TDV 非接種群よりも接種群で入院リスクが低いことが示された。これらの調査結果を受け、世界保健機関 (WHO) は、9～45歳、あるいは9～60歳 (選択は、各国の判断による) のデング熱流行国および地域に居住する者のうち、抗デングウイルス抗体陽性者に対してのみ CYD-TDV 接種を推奨している⁵⁾。

QDENG[®] (TAK-003) は、武田薬品工業 (インビラージェン社) が米国疾病予防管理センター (CDC) とともに開発したデング熱ワクチンである⁶⁾。CYD-TDV 同様、TAK-003 も prM/E 領域をデングウイルスの各血

清型に置換した遺伝子組換え4価生ワクチンではあるが、弱毒化DENV-2 PDK-53株をバックボーンに使用している。TAK-003の大きな特徴は、ワクチン接種に際し、感染歴や抗 Dengue ウイルス抗体有無の確認を問わない点である。TAK-003は2022年8月にインドネシアで初めて承認され、以来、EU、英国、タイ、アルゼンチン、ブラジルでも承認されている。一方、米国では現在、データ収集に関する議論の末、自主的に承認申請を取り下げている。3カ月以上の間隔で2回接種する。WHOは、深刻な Dengue ウイルス蔓延地域に暮らす6~16歳の小児に対しTAK-003の接種を推奨している⁴⁾。6歳未満は効果が低いとのことで推奨外となっている。また、妊婦や1カ月以内に妊娠を検討中の人、授乳中の人、後天的・先天的免疫不全の人、免疫に異常がみられるHIV陽性の人などは接種を控える。

今後、早期の承認が期待されるワクチンとして、ブタタン研究所(ブラジル)のButantan-DV(TV003/TV005)がある⁷⁾。TV003/TV005は米国国立アレルギー・感染症研究所(NIAID)が開発したワクチンであるが、現在ブタタン研究所が中心となって臨床試験を進めている。TV003/TV005も4価生ワクチンであるが、弱毒化したDENV-1, -3, -4株を使用している。DENV-1, -4は、ウイルスゲノム上の3'非翻訳領域を30塩基欠失させることにより、DENV-3はさらに同領域内に31塩基の欠失を導入して弱毒化させている。DENV-2は、弱毒化DENV-4をバックボーンに、prM/E領域をDENV-2の配列に置換したキメラウイルスを採用している。本ワクチンは単回接種である。最近、ブラジルでの第3相臨床試験結果が誌上公表された⁸⁾。2~59歳までの1万6千人を超えるワクチン接種者における2年間の追跡調査の結果、DENV-1に対しては89.5%、DENV-2に対しては69.6%の発症抑制効果が確認された。なお、DENV-3, -4に対しては、調査地域で流行がなかったため解析不能であった。

そのほか開発途上にあるものとして、グラクソ・スミスクライン社と米国ウォルター・リード陸軍研究所が共同開発している弱毒化4価生ワクチンTDENおよびホルマリン不活化4価ワクチンDPIV、米国海軍医学研究センターが開発する4価DNAワクチンTVDV、メルク社が開発中の4価サブユニットワクチンV180、国内メーカーのKMバイオロジクスによる弱毒化4価生ワクチンKD-382などがある^{9,10)}。またウイルス様粒子(VLP)ワクチンやmRNAワクチンなどの開発も試みられている¹¹⁾。

参考文献

- 1) Halstead SB, *et al.*, J Biol Med 42: 311-328, 1970
- 2) Ooi EE and Kalimuddin S, Sci Transl Med 15: eadh3067, 2023
- 3) Sridhar S, *et al.*, N Engl J Med 379: 327-340, 2018
- 4) Stephen JT, NJP Vaccines 8: 55, 2023

- 5) WHO, Vaccines and immunization: Dengue
<https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/dengue-vaccines>
- 6) Rivera L, *et al.*, Clin Infect Dis 75: 107-117, 2022
- 7) Kirkpatrick BD, *et al.*, J Infect Dis 212: 702-710, 2015
- 8) Kallás EG, *et al.*, N Engl J Med 390: 397-408, 2024
- 9) 前木孝洋ら, IASR 41: 99-100, 2020
- 10) Yoshimura M, *et al.*, Vaccine 39: 3169-3178, 2021
- 11) Silva JP and Fernandez-Sesma A, J Gen Virol 104: 001831, 2023

国立感染症研究所ウイルス第一部

田島 茂 中山絵里 西山祥子
林 昌宏 海老原秀喜

<特集関連情報>

ボルバキアを用いた疾病媒介蚊制御の歴史的経緯と現状

エールリヒア科の1属を構成するボルバキア(*Wolbachia*)は、主として無脊椎動物に感染する細胞内共生細菌であり、1924年に米国のトビロイエカと考えられる*Culex pipiens*で初めて発見された。その後の研究により、ボルバキアが宿主に対して“細胞質不適合”という特異な生理現象を引き起こすことが明らかにされた。蚊ではボルバキア感染雄と非感染雌との交配において産まれた卵が孵化せずに死ぬ、いわゆる細胞質不適合が引き起こされ、卵(次代)の発生が起こらなくなる。しかし、雌雄ともにボルバキアに感染している場合、卵は正常に発生する。最近、ボルバキアプロファージ由来Cifタンパクが細胞質不適合を確立するために精子ゲノムの完全性を修飾することが明らかとなった¹⁾。また2009年には、オーストラリアの研究者らによって、ボルバキアに感染したネッタイシマカ(*Aedes aegypti*)の体内では、Dengueウイルスやチクングニアウイルス、鳥マラリア原虫といった病原体の増殖が強く抑制されるという興味深い現象が発見された²⁾。これらの知見を基に、ボルバキアに感染した蚊の野外大量放飼による蚊媒介感染症の制御法が考案され、実際に野外での実証試験も行われてきた。

一般に自然界のネッタイシマカ集団でのボルバキア保有率は低く、細胞質不適合の現象は通常は見出されない。ところが、トビロイエカやショウジョウバエといった異種昆虫由来のボルバキアをネッタイシマカに人工的に移入させると、細胞質不適合や病原体媒介抑制の現象が引き起こされることが示された。一方、ネッタイシマカと同様に、Dengueウイルスやジカウイルスの媒介に関与する近縁種ヒトスジシマカ(*Aedes albopictus*)は、*wAlbA*や*wAlbB*といったボルバキア種を保有している場合があり³⁾、これらのボルバキアは宿主に対し細胞質不適合を引き起こす⁴⁻⁶⁾。ところが、これら

表. ボルバキアによるベクターコントロールの変遷

年代	国 (地域)	対象とした蚊種	用いたボルバキア	目的	備考
1 1967	ミャンマー (オクフォ村)	<i>Culex quinquefasciatus</i>	wPip	蚊の個体群数の抑制	細胞質不和合性を利用
2 2011	オーストラリア (ケアンズ)	<i>Aedes aegypti</i>	wMel	蚊の個体群の置換	局所的なデング熱根絶を達成
3 2012	ベトナム (トリグエン島)	<i>Aedes aegypti</i>	wMelPop	蚊の個体群の置換	wMelPopは野外の蚊集団の中で高い頻度で保持されていたが、放虫が中止されると保有率は急速に減少 (ボルバキア感染維持の不安定性と宿主の高いフィットネスコストが影響した可能性)
4 2014	ブラジル (リオデジャネイロ)	<i>Aedes aegypti</i>	wMel	蚊の個体群の置換	放たれたwMel感染蚊が殺虫剤に感受性が高く野外で定着せず。殺虫剤抵抗性集団と戻し交配することで個体群の置換に成功
5 2014	インドネシア (ジョクジャカルタ市)			蚊の個体群の置換	デング熱発生が77%抑制
6 2015	中国 (広州市)	<i>Aedes albopictus</i>	wPip/wAlbA/wAlbB	蚊の個体群数の抑制	>95%の個体群数抑制
7 2017	米国 (フレズノ)	<i>Aedes aegypti</i>	wAlbB	蚊の個体群数の抑制	>95%の個体群数抑制
8 2017	マレーシア (クアラルンプール)	<i>Aedes aegypti</i>	wAlbB	蚊の個体群の置換	流行地域でのデング熱発生が抑制
9 2018	シンガポール	<i>Aedes aegypti</i>	wAlbB	蚊の個体群数の抑制	デング熱発生が71-88%抑制

文献⁸⁾より改変

のボルバキアを保有している日本産のヒトスジシマカコロニーを用いた実験では、蚊体内におけるデングウイルス増殖への影響は認められなかった³⁾。それに対して、ネッタイシマカにヒトスジシマカ由来のwAlbBを持たせると、デングウイルスの増殖が著しく抑制されることが報告されている⁷⁾。こうしたボルバキアによる細胞質不和合やウイルス抵抗性付与といった宿主を操作する仕組みについては、いまだ不明な点も多い。

生物的防除資材としてのボルバキアの利用については、1) ボルバキアによる細胞質不和合作用を利用して野外の蚊の個体数密度を低下させる、2) ボルバキアによる病原体の増殖抑制作用を利用して野外の蚊集団を病原体媒介能のない集団へ置換する、という2つの目的に大別される。これまでに行われたボルバキアによる媒介蚊制御の野外実証試験について主なものを表に示した⁸⁾。早くは1967年にミャンマーのオクフォ村において、フィラリアやウエストナイルウイルスの媒介蚊であるネッタイイエカ (*Culex quinquefasciatus*) に本蚊種由来のボルバキア種wPipを感染させ、これによる細胞質不和合によって蚊の個体数を低減させようとする試みが行われている。その後、ボルバキアの利用拡大の大きな転機となったのは、2009年のボルバキアによる病原体増殖抑制機構の発見と、2010年にオーストラリア連邦科学産業研究機構 (CSIRO) がボルバキア利用による媒介蚊制御法を低リスクと評価したことである。2011年にはオーストラリア北部のケアンズにおいて、ショウジョウバエ由来のボルバキア種wMelを移入したネッタイシマカを用いて野外蚊集団を置き換えようとする初めての実証試験が行われ、デング熱の局所的な根絶をほぼ達成している。その後の経過については、表を参照してほしい。wAlbBとwMelともに他のボルバキアに比べフィットネスコストが低いデータがあり、実際に実証試験で使いやすいと思われる。データのwMelの方が、wAlbBより温度の影響を受

ける報告がある。こうしたボルバキア利用によるデング熱等の疾病媒介蚊対策に関して、世界規模でのさらなる普及と推進を目的とし、オーストラリアのモナッシュ大学が中心となってワールド・モスキート・プログラムが設立され、活動を展開している (<https://www.worldmosquitoprogram.org/>)。

一方、英国のオックスフォードに拠点を持つオキシテック社が開発した致死性遺伝子を持たせた遺伝子組換えネッタイシマカの野外放飼 (Release of insects carrying a dominant lethal gene: RIDL) による個体数制御も試みられている⁹⁾。最近では、ジーンドライブと呼ばれる最大100%の確率で特定の遺伝子を子孫に伝える方法も確立され¹⁰⁾、野外蚊の集団全体に特定の形質を急速に広めるための技術開発も盛んである。一方で、ボルバキア利用、RIDL、ジーンドライブといった新しい媒介蚊制御法の実施に当たっては、安全性や環境への配慮はもとより、地域住民の理解と同意が不可欠であり、いまだ課題も多いのが現状である。

参考文献

- 1) Kaur R, *et al.*, PLoS Biol 20: e3001584, 2022
- 2) Moreira LA, *et al.*, Cell 139: 1268-1278, 2009
- 3) Sasaki T, *et al.*, Jpn J Infect Dis 75: 140-143, 2022
- 4) Ant TH, *et al.*, PLoS Pathog 14: e1006815, 2018
- 5) Xi Z, *et al.*, Science 310: 326-328, 2005
- 6) Joubert DA, *et al.*, PLoS Pathog 12: e1005434, 2016
- 7) Ahmad NA, *et al.*, Phil Trans R Soc B 376: 20190809, 2021
- 8) Ross PA, Acta Trop 222: 106045, 2021
doi: 10.1016/j.actatropica.2021.106045 (Epub ahead of print)
- 9) Waltz E, Nature 593: 175-176, 2021
- 10) Li M, *et al.*, Elife 9: e51701, 2020

国立感染症研究所昆虫医科学部

佐々木年則 伊澤晴彦 葛西真治

<特集関連情報>

日本の輸入デング熱症例の動向について (2018年4月～2024年3月診断症例)

背景

日本の輸入デング熱症例の動向は、日本人渡航者の国外での感染リスクおよび国内感染事例発生リスク評価のための重要な情報である。デング熱非流行国である日本では、継続的に輸入例が報告されており、2014年には約70年ぶりの国内流行が発生した¹⁾。輸入例の動向は、渡航先の流行状況と流行地への渡航者数に影響を受けるとされている²⁾。日本人渡航者数は2020年1月以降の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行による渡航制限にともない大幅に減少したが、2022年4月以降増加した。本稿では、感染症発生動向調査において2018年4月～2024年3月までに診断された日本の輸入デング熱症例の動向についてまとめた。

方法

輸入デング熱症例を、医師がデング熱と診断し、感染症発生動向調査に届出した、日本国外での感染と推定された者と定義した。2018年4月1日～2024年3月31日に診断された月別輸入デング熱症例数 (2018年診断例: 2019年12月10日時点, 2019～2024年診断例: 2024年6月20日時点) および月別の国外への日本人総渡航者数の推移について記述した。期間については、① COVID-19流行前の月別日本人総渡航者数が10万人以上の期間 (以下、渡航者数減少前: 2018年4月1日～2020年3月31日)、② COVID-19流行下の渡航制限等で月別日本人総渡航者数が10万人未満で推移していた期間 (以下、渡航者数低調期: 2020年4月1日～2022年3月31日)、③ 月別日本人総渡航者数が10万人以上に回復して以降の期間 (以下、渡航者数回復期: 2022年4月1日～2024年3月31日) に分類した。

結果

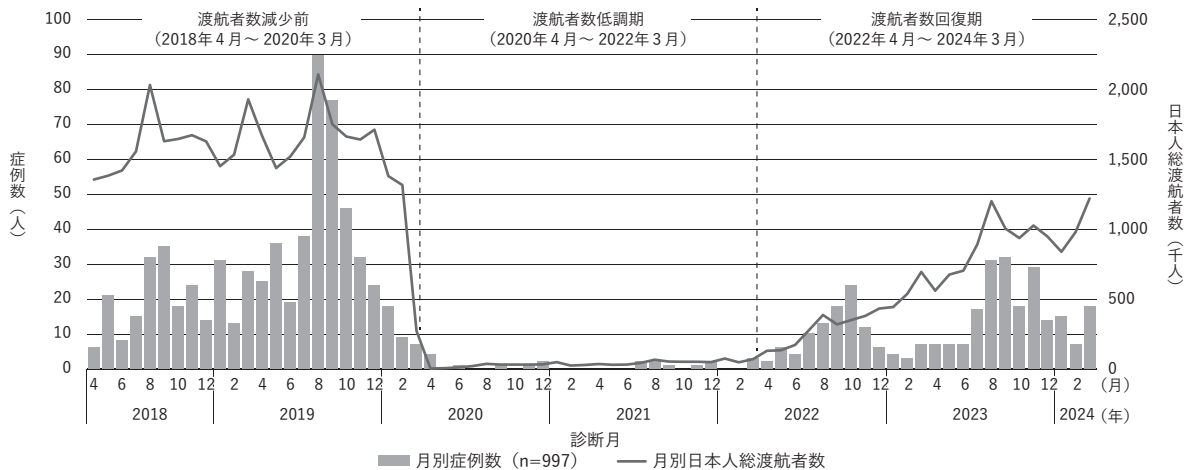
日本人総渡航者数は、渡航者数減少前 (37,383,671名)～

渡航者数低調期 (908,776名) にかけて減少し、渡航者数回復期 (15,240,590名) で増加に転じた。輸入デング熱症例は、2018年4月～2024年3月に計997例が診断され (図)、渡航者数減少前 (666名)～渡航者数低調期 (20名) にかけて減少し、渡航者数回復期 (311名) で増加に転じた。渡航者数減少前と渡航者数回復期では8、9月に症例数が多く、季節性を認めた。推定感染地域については、全期間を通じてアジア地域の割合が最も高く、次いで中南米・カリブ海諸国、オセアニアの順であった (次ページ表)。一方、国別では、各期間で推定感染地域の分布は異なっており、渡航者数減少前はフィリピンの割合 (20% : 135/666例) が最も高く、渡航者数低調期、渡航者数回復期ではそれぞれインドネシア (50% : 10/20例)、ベトナム (19% : 59/311例) の割合が最も高かった。

まとめ

輸入デング熱症例数は、渡航者数減少前～渡航者数低調期に減少し、渡航者数回復期で増加に転じており、日本人総渡航者数の推移とおおむね同様の傾向であった。全期間で推定感染地域はアジア地域の占める割合が最も高かったが、その要因として、日本人総渡航者数が大きく変化しても、アジア地域への渡航者の割合が依然として高く³⁾、調査期間中アジア地域においてデング熱が継続して流行していたことが考えられた⁴⁾。アジア地域の中でも、推定感染地域として最も割合の高い国は期間によって異なっていたが、これは3期間における日本人渡航者の渡航先の分布や、各国でのデング熱流行状況の変化を反映していると推測された。期間別の推定感染地域の分布の違いの要因をさらに検討するためには、国別の渡航者数の推移や、個人の感染リスク行動、渡航先の流行状況等を考慮する必要がある。

COVID-19流行下の渡航制限による日本人総渡航者数の減少により、輸入デング熱症例数は激減したが、最近の日本人総渡航者数の増加とともに、その数が増



*日本人渡航者数は、出入国在留管理庁「出入国管理統計表」(2024年6月25日最終アクセス) から引用

図. 月別国内輸入デング熱症例数と日本人総渡航者数*の推移 (2018年4月～2024年3月, n=997)

表. 期間別の輸入デング熱症例数*, 2018年4月~2024年3月

推定感染地 (Suspected source country/area)	届出数			計
	渡航者数減少前 (2018年4月~2020年3月)	渡航者数低調期 (2020年4月~2022年3月)	渡航者数回復期 (2022年4月~2024年3月)	
アジア (Asia)	578 (87%)	19 (95%)	267 (86%)	864
フィリピン (Philippines)	135 (20%)	2 (10%)	36 (12%)	173
ベトナム (Vietnam)	67 (10%)	2 (10%)	59 (19%)	128
タイ (Thailand)	80 (12%)	0 (0%)	30 (10%)	110
インドネシア (Indonesia)	66 (10%)	10 (50%)	33 (11%)	109
インド (India)	41 (6%)	2 (10%)	27 (9%)	70
カンボジア (Cambodia)	64 (10%)	0 (0%)	4 (1%)	68
マレーシア (Malaysia)	40 (6%)	0 (0%)	18 (6%)	58
ネパール (Nepal)	13 (2%)	0 (0%)	22 (7%)	35
モルディブ (Maldives)	19 (3%)	0 (0%)	6 (2%)	25
スリランカ (Sri Lanka)	16 (2%)	1 (5%)	4 (1%)	21
ミャンマー (Myanmar)	14 (2%)	0 (0%)	7 (2%)	21
バングラデシュ (Bangladesh)	12 (2%)	1 (5%)	7 (2%)	20
シンガポール (Singapore)	4 (1%)	0 (0%)	5 (2%)	9
ラオス (Lao People's Democratic Republic)	2 (0%)	0 (0%)	5 (2%)	7
東ティモール (East Timor)	4 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	4
台湾 (Taiwan)	0 (0%)	0 (0%)	3 (1%)	3
パキスタン (Pakistan)	0 (0%)	1 (5%)	1 (0%)	2
オマーン (Oman)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
中南米・カリブ海諸国 (Central & South America/Caribbean)	16 (2%)	0 (0%)	14 (5%)	30
ブラジル (Brazil)	3 (0%)	0 (0%)	6 (2%)	9
キューバ (Cuba)	4 (1%)	0 (0%)	1 (0%)	5
メキシコ (Mexico)	3 (0%)	0 (0%)	1 (0%)	4
ペルー (Peru)	3 (0%)	0 (0%)	1 (0%)	4
パラグアイ (Paraguay)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)	2
グアドループ島 (Guadeloupe)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0%)	1
コスタリカ (Costa Rica)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0%)	1
ジャマイカ (Jamaica)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
アルゼンチン (Argentina)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0%)	1
ニカラグア (Nicaragua)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
ドミニカ共和国 (Dominican Republic)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
オセアニア (Oceania)	16 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	16
フィジー (Fiji)	5 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	5
仏領ポリネシア (French Polynesia)	5 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	5
ニューカレドニア (New Caledonia)	2 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2
パプアニューギニア (Papua New Guinea)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
ツバル (Tuvalu)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
マーシャル諸島共和国 (Marshall Islands)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
パラオ (Palau)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
中東・アフリカ (Middle East/Africa)	7 (1%)	1 (5%)	1 (0%)	9
タンザニア (United Republic Of Tanzania)	4 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	4
コートジボアール (Côte d'Ivoire)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
サウジアラビア (Saudi Arabia)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
ナイジェリア (Nigeria)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
カメルーン (Cameroon)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1
モーリシャス (Mauritius)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0%)	1
2カ国以上訪問 (Visiting multiple countries)	49 (7%)	0 (0%)	29 (9%)	78
総数	666	20	311	997

*2019年1月~2023年3月については2024年6月20日時点, 2018年4月~2018年12月については2019年12月10日時点の報告数を提示

加しつつある。今後も輸入デング熱症例の動向を注視するとともに、日本人渡航者や医療・公衆衛生従事者の対策に資する情報として還元を継続することが重要である。

参考文献

1) 関 なおみ, IASR 36: 37-38, 2015

2) Kasamatsu A, *et al.*, J Epidemiol 134: 187-1943, 2024

3) JTB総合研究所, アウトバウンド 日本人海外旅行動向

<https://www.tourism.jp/tourism-database/stats/outbound>

4) WHO, Dengue Situation Updates 2024
<https://iris.who.int/handle/10665/375485>

国立感染症研究所
 実地疫学専門家養成コース (FETP)
 実地疫学研究センター
 感染症疫学センター

<特集関連情報>
海外渡航者へのデング熱予防に関する情報提供

筆者らは、2011年から厚生労働科学研究費補助金事業や国立医療研究開発機構研究費事業の一環として、海外渡航者への蚊媒介ウイルス感染症の予防対策に関する調査研究を行ってきた。今回は、デング熱の予防対策に関する調査結果について紹介する。

アジア在留邦人のデング熱と予防対策

日本では厚生労働省の感染症発生動向調査により、国内で診断されたデング熱患者数が届出されている。この数は2010年以降増加しており、2019年は463人にのぼった。一方、日本からの渡航者が海外でデング熱と診断された数は不明なため、筆者らはフィリピン・マニラの日本人会診療所におけるデング熱患者数を調査した。この診療所の受診者は、マニラに在住する日本企業からの駐在員とその家族が大多数を占めている。その結果、2012～2015年には同診療所で175人のデング熱患者が診断されており、患者発生は雨期に多い傾向であった¹⁾ (図)。マニラでは2011年に在留邦人を対象に「感染症対策講演会」を開催しており、この参加者を対象にデング熱に関するアンケート調査を行った(回答者76人)。「デング熱の予防をしている」との回答は51人(67.1%)で、予防をしていない者に理由を質問したところ、「予防方法が不明」との回答が多かった。

そこで、アジア在留邦人のデング熱予防の実態を明らかにするため、2014～2015年にシンガポールの日本人

会診療所の受診者を対象にアンケート調査を行った(回答者259人)²⁾。この診療所の受診者の大多数も、同国に在住する日本企業からの駐在員とその家族である。「日頃から蚊の対策を行っている」との回答は225人(86.9%)で、対策としては「昆虫忌避剤の使用」(56.0%)や「蚊を増やさない対策」(48.6%)が多く、「殺虫剤の使用」(23.6%)、「皮膚を露出しない」(14.7%)、「窓に網戸を張る」(4.6%)は少なかった。デング熱の知識に関する質問では、「媒介蚊は昼間吸血する」ことを知っている者は100人(38.6%)と少なかった。デング熱を媒介するネッタイシマカは昼間吸血する習性があり、昼間、蚊に刺されない対策が予防には重要であるが、この知識が現地の在留邦人には乏しいことが明らかになった。

2016年には、シンガポールで在留邦人を対象に「感染症対策講演会」を開催し、講演会参加者にアンケート調査を行った(回答者89人)³⁾。デング熱など感染症情報の入手元としては、「日本大使館情報」(56.2%)や「日本人会情報」(29.2%)など、日本語の情報が多く、「現地のテレビ番組」や「現地のポスター」など日本語以外の情報元から入手している者は少なかった。

こうした結果から、在留邦人へのデング熱予防のためには、日本語による情報提供が必要であると考え、アジアの主要都市(マニラ、シンガポール、ジャカルタ、デリー)で筆者らが講師となり「感染症対策講演会」を開催するとともに、ホームページ「海外渡航と病気.org」(<https://www.tra-dis.org/>)による情報提供や、小冊子「デング熱予防の手引き」(https://www.tra-dis.org/assets/data/dengue_guide.pdf)を配布するなどの対応を行った。

出国前の予防対策

海外渡航者のデング熱予防には出国前の情報提供が大切であり、海外渡航予定者を対象にした2つの知識状況の調査を行った。

1つは、インターネット調査会社のモニターによる調査である⁴⁾。調査対象者は「半年以内に発展途上国に渡航予定のある者」500人で、調査は2017年に実施した。その結果、デング熱は「蚊が媒介する」を知っていた者は414人(82.8%)であったが、「媒介蚊は昼間吸血する」は100人(20.0%)と少なかった。

もう1つは、東京医科大学病院・渡航者医療センターを受診した発展途上国への渡航予定者(140人)の調査で、2017～2018年に実施した⁵⁾。デング熱は「蚊が媒介する」を知っていた者は116人(82.9%)であったが、「媒介蚊は昼間吸血する」は21人(15.0%)と大変少なかった。本調査の対象は海外渡航予定者の中でもトラベルクリニック

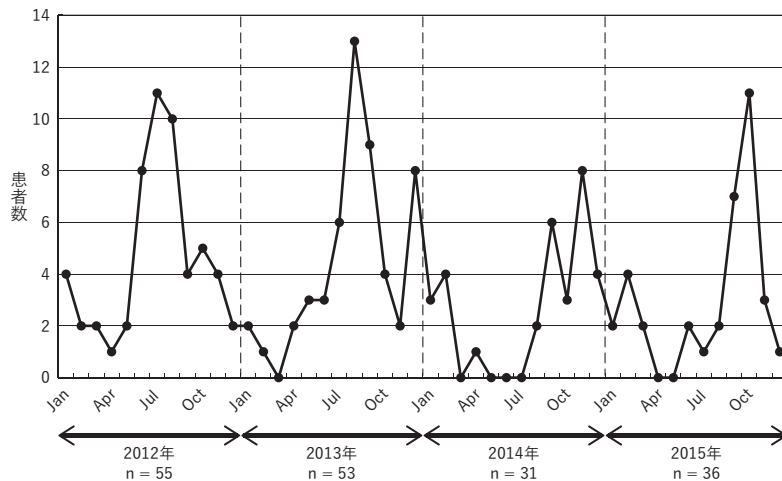


図. マニラ日本人会診療所でデング熱と診断された患者数 (詳細は参考文献¹⁾ 参照)

の受診者であり、滞在先の感染症への関心が高い集団であるが、デング熱予防に関する知識が不十分であることが明らかになった。

以上の調査結果から、出国前にデング熱予防に関する情報提供を、トラベルクリニックなどで十分に行う必要があると考え、海外での蚊媒介感染症対策を目的にした動画を作成した。この動画は次のサイトから視聴できる (<https://www.tra-dis.org/infection/movie.html>)。

筆者らは10年以上にわたり、アジアを中心に海外渡航者へのデング熱予防に関する情報提供を行ってきた。マニラの日本人会診療所でのデング熱患者数調査は2019年まで行われており、2016～2019年は110人と、2012～2015年の175人よりやや減少傾向にあった⁶⁾。我々の情報提供の効果が、こうした要因の1つになっていると考えることもできるであろう。

参考文献

- 1) Hamada A, *et al.*, *Tropical Medicine and Health* 44: 27, 2016
- 2) 多田有希ら, *日本渡航医学会誌* 9: 20-25, 2015
- 3) 吉川みな子ら, *日本渡航医学会誌* 11: 15-21, 2017
- 4) 栗田 直ら, *感染症学雑誌* 92: 863-868, 2018
- 5) 大野ゆみ子ら, *日本渡航医学会誌* 13: 8-12, 2019
- 6) 菊地宏久ら, *日本渡航医学会誌* 15: 69-73, 2021

東京医科大学

渡航者医療センター 濱田篤郎

<特集関連情報>

名古屋市のデング熱に対する取り組み

本稿は、名古屋市のデング熱に対する取り組みとして、2014～2023年のデング熱発生状況とデングウイルス1型の系統解析および継続的に実施している蚊のアルボウイルス調査について報告する。なお、デングウイルスの血清型(1-4型)はアラビア数字で、遺伝子型(I-V型)はローマ数字で表記した。

デング熱発生状況

本市における当該期間のデング熱発生数は48件で、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行前は2019年の10件が最多で、例年は5件前後であった。全国の動向¹⁾と同様に、COVID-19流行で発生数が減少した後、渡航制限の緩和・撤廃にともない増加傾向にある。全員が海外からの帰国者または入国者であり、国内感染が疑われる事例はなかった。推定感染地域は、東南アジアが39件(81%)と大部分を占め、南アジアが5件(10%)、ポリネシア、南アメリカがともに2件(4%)と続いた。これは国内のデング熱症例の推定感染地域¹⁾と同様の傾向であった。

当所に搬入された、デング熱疑いまたは確定例検体44件に対してreal-time RT-PCR法による遺伝子検査²⁾

を実施し、39件の血清型を決定した。内訳は、1型が19件(49%)、2型が11件(28%)、3型が5件(13%)、4型が4件(10%)と、ほぼ同時期の報告³⁾と比較すると、本市では1型の占める割合が高かった。同行者の検体は、2015年にハワイからの輸入症例と考えられた1型の2件のみで、それ以外の患者は同時期に同じ国に滞在した記録は確認されなかった。

デングウイルス1型のE領域における系統解析

当該期間に最も多く検出されたデングウイルス1型について、エンベロープ(E)遺伝子の系統解析を実施した。血清型別real-time RT-PCR法によりデングウイルス1型遺伝子が検出された19件について、既報のプライマー⁴⁾を用いてE領域を増幅した。増幅産物が得られた10件は、ダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定し、E領域1,485塩基について、最尤法で系統樹を作成した(次ページ図)。系統解析の結果、遺伝子型I型に8例、III型とIV型に1例ずつ分類された。デングウイルス流行地では複数の血清型が混在するケースが多いが、各血清型内をさらに細分類する遺伝子型は地理的分布が異なる⁵⁾。デングウイルス1型は、遺伝子型I-V型に分類され、I型は、東南アジア、中国、オセアニア、II型は1950年代および1960年代のタイ(現在は検出されていない)、III型は南アジア、アフリカ、IV型は東南アジア、オセアニア、V型は主にアメリカ大陸に分布している⁶⁾。10件の推定感染地域と遺伝子型の分布地域とはすべて一致していた。また、同行者からの2件の他は近縁な株は認められず、それぞれ流行地で循環的に感染が持続している株に感染し、発症したものと考えられた。

蚊のサーベイランス調査

名古屋市では、市内の蚊媒介感染症のサーベイランスを目的として、市内の蚊の生息調査とアルボウイルスの遺伝子保有調査を2005年より実施している。デングウイルスは2011年から調査対象に加えた。

蚊の採集場所は、市内の観光地や屋外イベント開催地など、人が多く集まる場所を対象として市内8カ所を選定した。蚊の採集は、本市感染症対策・調査センターが6～10月の期間にドライアイストラップ法を用いて月2回、トラップの設置が困難な場所では人囹法により月1回実施している。2012～2014年には、この通常の調査に加えて市内の公園で人囹法により捕獲したヒトスジシマカを検査に供した。捕獲した蚊は、当所生活環境部衛生動物室が同定・計数し、雌の蚊を採集場所および種別に最大50匹にプールした。遺伝子検査は当所微生物部が実施し、デングウイルスの検出は血清型共通プライマー²⁾によるコンベンショナルRT-PCR法で行った。

調査結果は、蚊採集場所の管理者への報告に加えて、本市のウェブサイトで公開している⁷⁾。この調査で、デングウイルスを調査対象に含めた2011年以降、すべての地点で採集した蚊からデングウイルス遺伝子は検出さ

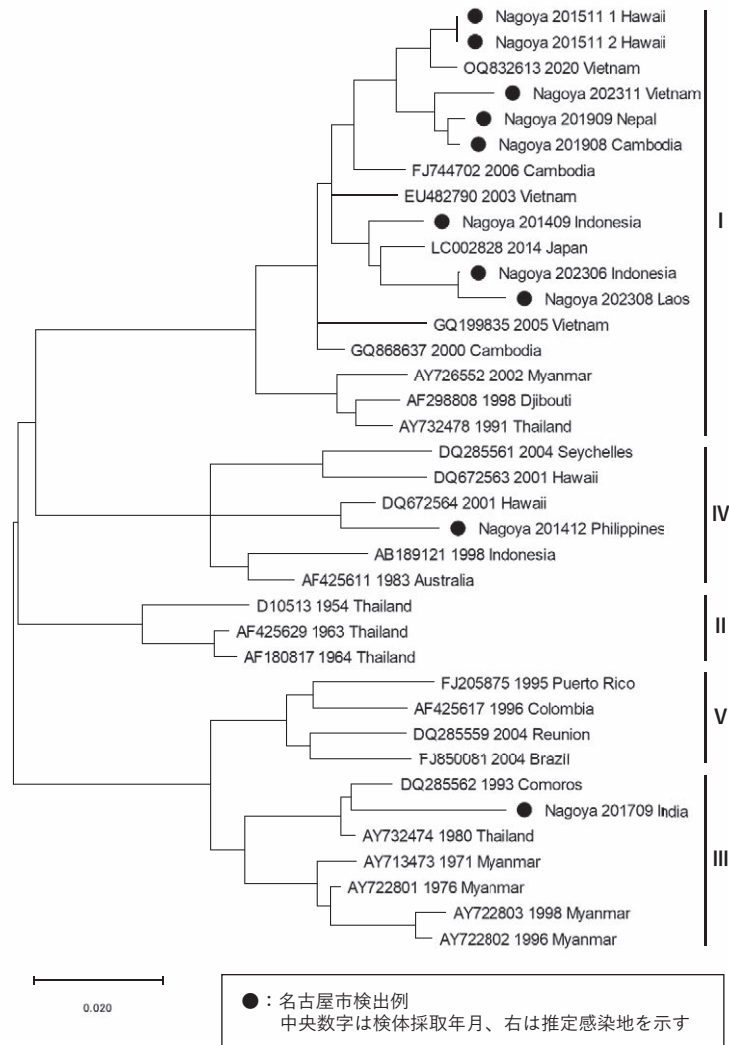


図. デングウイルス1型E領域 (1,485塩基) の最尤法による系統樹

れていない。2014年に東京都の公園を中心としたデング熱の国内感染例が報告された際⁸⁾、市民からの市内の蚊におけるデングウイルス保有状況に関する問い合わせに対して、このサーベイランスの結果を示し、公衆衛生上求められる情報を迅速に提供することができた。

まとめ

COVID-19が5類感染症に移行し、海外への渡航者やインバウンドが増加していることに加え、愛知県・名古屋市では2026年9～10月にアジア競技大会というマシギャザリングイベントの開催が決定しており、デング熱など、輸入感染症が持ち込まれるリスクは高まると考えられる。国内での感染が疑われる事例に対して迅速に対応できるよう、今後もサーベイランスと患者の早期探知に努め、適切な情報提供を行っていく必要がある。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, 日本の輸入デング熱症例の動向について 2024年7月1日更新版
https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/dengue/PDF/Dengue_imported_202406.pdf
- 2) 国立感染症研究所, 病原体検出マニュアル, デング

熱 (2014年9月版)

- 3) 岡田若菜ら, 東京都健康安全研究センター研究年報 第74号: 901-907, 2023
- 4) Dutra KR, *et al.*, *J Med Virol*, 89: 966-973, 2017
- 5) Chen R and Vasilakis N, *Viruses* 3: 1562-1608, 2011
- 6) Nextstrain, Real-time tracking of dengue virus evolution
<https://nextstrain.org/dengue/denv1/genome> (2024年7月3日閲覧)
- 7) 名古屋市, 蚊のデングウイルス等検査結果
<https://www.city.nagoya.jp/kenkofukushi/page/0000071172.html> (2024年7月3日閲覧)
- 8) 関 なおみ, *IASR* 36: 37-38, 2015

名古屋市衛生研究所微生物部

小平彩里 中村保尚 高橋剣一

柴田伸一郎

名古屋市感染症対策・調査センター

名古屋市衛生研究所生活環境部

名古屋市健康福祉局健康部感染症対策課

名古屋市健康福祉局健康部環境業務課

＜特集関連情報＞

デング熱の実験室診断

デング熱は蚊媒介性の急性熱性疾患であり、世界の熱帯、亜熱帯地域で流行している。そのためデング熱の臨床診断には、デング熱の流行地域を2週間以内に渡航した経歴があること、あるいはこの地域からの訪問者であること、などの確認が参考となる。また、近年デング熱の国内症例も報告されているため、蚊の活動が活発な時期にその症状からデング熱が疑われる場合は、患者の渡航歴の有無にかかわらず実験室診断を実施すべきである。デング熱の確定診断には、病原体検査あるいは血清学的検査等の実験室診断が必須である。病原体検査にはウイルス分離、ウイルス遺伝子検査、NS1抗原検査、血清学的検査には抗デングウイルス特異的IgM抗体検査、抗デングウイルス特異的IgG抗体検査、中和抗体検査、等がある。デング熱患者の血清中に含まれるデングウイルスは発症前より上昇し始め、第1～5病日頃まで高い力価を示す¹⁾。デングウイルス由来の非構造蛋白質であるNS1抗原は発症直前から徐々に血清中で認められ、第9病日頃まで高濃度に維持される。またIgM抗体は第3～5病日頃から上昇し始め、その後、数カ月間維持される^{1,2)}。一方、IgG抗体は第7病日頃から徐々に上昇し始める。これらの経過は、再感染の患者では異なった動態を示す場合がある¹⁾。再感染の患者では、IgG抗体が第3病日頃から検出され、初感染よりも早期に誘導される場合がある。

感染初期である第5～7病日頃までは、遺伝子検査としてreal-time RT-PCR法が用いられる。real-time RT-PCR法はウイルス遺伝子を検出する方法で、信頼性の高い診断法である。検出感度、特異度も高く、血清型特異的なプライマーを使用することでウイルス型を判別することができる³⁾。同様に、感染初期から第9病日頃まで抗原検査としてNS1抗原検出迅速診断イムノクロマト法やNS1-ELISA法が診断に用いられる。NS1抗原検出迅速診断イムノクロマト法は簡便な検査法で、短時間で診断結果を得ることができる。ところで、再感染の患者ではNS1の検出率が低いことに注意する必要がある。これは急性期に抗NS1特異的IgG抗体が血中に誘導されるために、NS1との免疫複合体を形成するためである¹⁾。NS1の検出感度は検査試薬によっても異なり、NS1が検出されないことが必ずしもデング熱を否定するものではない^{4,5)}。国内ではNS1-ELISA法およびNS1抗原検出迅速診断イムノクロマト法による検査試薬が「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和三十五年八月十日法律第百四十五号）」上の製造販売承認を取得している。

第3～5病日から、血清学的診断としてIgM-ELISA法、IgMイムノクロマト法が有用である。IgM-ELISA

法は急性期において検出率が低い可能性があるものの、一般的に診断で用いられる。また、IgMイムノクロマト法は、短時間で診断結果を得ることができる⁶⁾。IgG-ELISA法も一般的に用いられる診断法であり、再感染の患者では急性期からIgG抗体が検出可能である⁷⁾。ところで、抗体検査は患者の過去のフラビウイルス感染歴やワクチン接種の影響を受ける可能性がある⁷⁾。また、わが国は日本脳炎の流行地域であるので、日本脳炎ウイルスに対する交差反応にも注意が必要である¹⁾。中和試験は、血清中に存在する抗体のデングウイルス中和能を評価する試験であり、最も信頼性が高い診断法の1つである。ペア血清による中和抗体価の陽転、あるいは中和抗体価の4倍以上の上昇を指標とする。この検査は、デングウイルスの血清型別判別および他のフラビウイルス感染との鑑別診断にも有用である。しかし本試験は専門的な人材、バイオセーフティレベル2実験施設および時間を必要とする。このことから一般的な診断には用いられない。近年、酵素結合免疫吸着スポットアッセイやELISAマイクロ中和試験などの次世代の中和試験の開発が進んでいる³⁾。

以上をふまえ、デング熱の確定診断はデング熱の臨床学的特徴が認められ、感染症法に基づく医師および獣医師の届出基準に沿って、次のいずれかの基準により行う (<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou1/01-04-19.html>)。まず、1) 患者検体から病原体が分離・同定されること、2) 患者検体からRT-PCR法により病原体の遺伝子が検出されること、3) 患者血清中に非構造蛋白抗原 (NS1) が検出されること、4) IgM抗体の検出 (ペア血清による抗体陽転または抗体価の有意の上昇)、あるいは5) 中和試験また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または抗体価の有意の上昇)、が確認されることとされている。

ところで、デング熱は特異的な症状に乏しいため、チクングニア熱やジカウイルス感染症等との類似点が多く、実験室診断による鑑別が必須である。またその他の熱性疾患との鑑別も重要であり、特に中南米ではオロプーシェ熱がデング熱との鑑別疾患として近年注目されている⁸⁾。そのため、デング熱の診断は臨床症状だけでなく、遺伝子検査、抗原検査、血清学的検査の結果とともに総合的に判断したうえで行う必要がある。

参考文献

- 1) Muller DA, *et al.*, J Infect Dis 215: S89–S95, 2017
- 2) Beltrán-Silva SL, *et al.*, Rev Med Hosp Gen (Mex) 81: 146–153, 2018
- 3) Harapan H, *et al.*, Viruses 12: 829, 2020
- 4) Ruchusatsawat K, *et al.*, Sci Rep 12: 17299, 2022
- 5) 田島 茂ら, 日本臨床 74: 2042–2046, 2016
- 6) Hunsperger EA, *et al.*, PLoS Negl Trop Dis 8: e3171, 2014

- 7) Peeling RW, *et al.*, Nat Rev Microbiol 8: S30-8, 2010
8) Wesselmann KM, *et al.*, Lancet Infect Dis 24: e439-e452, 2024

国立感染症研究所ウイルス第一部
西山祥子 林 昌宏 田島 茂
中山絵里 海老原秀喜

<国内情報>

食中毒事例より検出された新たな血清型O10:K4の腸炎ビブリオについて

はじめに

腸炎ビブリオの血清型O10:K4は、2020年に中国で初めて分離報告された新しい型で¹⁾、日本国内ではまだ分離報告されていなかった。このたび食中毒事例において血清型O10:K4の腸炎ビブリオを分離し、ビブリオシンポジウムに設けられた血清型別に関する委員会²⁾ (以下、型別委員会) によりO:Kの新規組み合わせ型であることが承認されたので、事例とあわせて報告する。

事例概要

2023年8月、県内施設で夕食を喫食した3グループ8名が腹痛および下痢を発症した。有症者の共通食は当該施設での食事に限られており、患者4名の便から腸炎ビブリオ (うち3検体の血清型がO10:K4) が検出されたことから、腸炎ビブリオO10:K4による食中毒と断定した。

方法および結果

当所では食品20検体、ふきとり10検体、調理従事者便9検体、有症者便1検体、計40検体について検査を行った。腸炎ビブリオの検査として、食品およびふきとり検体は、TCBS寒天培地 (TCBS) への直接培養、食塩ポリミキシンブイオンによる増菌培養、倍濃度アルカリペプトン水で前増菌したのち増菌培養を行う前増菌培養を実施した。便検体は直接培養および増菌培養を実施した。その結果、有症者便の直接培養から耐熱性溶血毒 (TDH) 陽性、耐熱性溶血毒類似毒 (TRH) 陰性、血清型O10:K4の腸炎ビブリオを分離した。また、食品1検体 [お造り5種 (国産) 盛り合わせ] の前増菌培養から、TDHおよびTRH陰性、血清型O1:K32の腸炎ビブリオを分離した。その際、colony mix PCR, colony sweep PCR, 前増菌液および増菌液のPCRを実施したが、すべてTDHおよびTRH陰性であった。さらに、腸炎ビブリオを疑う数十コロニーについて血清型を確認したが、血清型O10:K4の株は検出されなかった。その他の検体からは、腸炎ビブリオは検出されなかった。

また、他検査機関および医療機関において検査された有症者便6検体のうち、2検体からTDH陽性、TRH陰性、血清型O10:K4の腸炎ビブリオ、1検体から腸炎ビブリオ (血清型等不明) が検出された。

考 察

原因食品として腸炎ビブリオが検出された食品 [お造り5種 (国産) 盛り合わせ] が疑われたが、O10:K4の株は検出されず、また、検食として保存されていた各刺身が少量であったため混合し1検体として検査を実施していたこともあり、特定することはできなかった。

日本において、病原菌として分離された腸炎ビブリオの血清型は1990年代後半頃からO3:K6が急増し、近年はほとんどがO3:K6である。しかし国外では、2020年中国において初めて新規血清型O10:K4が報告されると¹⁾、2021年には北京で分離される最も一般的な血清型の1つとして報告されている³⁾。そして2023年にはタイで分離され、東南アジアにこの血清型が広がってきたことが報告された⁴⁾。今回の事例において、原因食品として疑われた刺身はすべて国産魚介類であり、この新規血清型の腸炎ビブリオが日本近海に広がってきている可能性も考えられるため、今後は腸炎ビブリオの血清型の動向にも十分に注視する必要がある。

結 語

今回、有症者便から分離したTDH陽性の腸炎ビブリオ菌株の血清型は、これまで腸炎ビブリオのO:K抗原構造表には記載のない、国内では初報告となるO10:K4であった。OおよびK抗原型が、従来報告されているものとは一致しない新しい組み合わせを有する菌株を患者から分離した場合、型別委員会に成績および菌株の送付を行うと、それをもとに型別委員が確認を行い、型別委員会が承認したのちに、抗原構造表に掲載されることになっている⁵⁾。今回分離された血清型O10:K4菌株についても、型別委員会によりO:Kの新規組み合わせ型であることが承認されたため、近々、腸炎ビブリオのO:K抗原構造表に新しく追加される予定である。

謝辞：本稿を作成するにあたりご協力をいただきました国立感染症研究所細菌第一部・荒川英二先生に深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Huang Y, *et al.*, Emerging Infect Dis 28: 1261-1264, 2022
- 2) 工藤泰雄, 血清型別委員会記録, 腸炎ビブリオ第三集, 近代出版株式会社: 346-360, 1990
- 3) Huang Y, *et al.*, CCDC Weekly 4: 471-477, 2022
- 4) Okada K, *et al.*, Microbiol Immunol 67: 201-203, 2023
- 5) 腸炎ビブリオ血清型別に関する委員会, 腸炎ビブリオ第四集, 近代出版株式会社: 228-232, 2013

広島県西部保健所

平松由美子 田組善雄 海堀由起
西田和史 小野寺 一 山内慎也
由井千絵 沖野美香 富永 健
勝田恵二郎 高原未歩 谷本綾子