



デング・チクングニア・ジカ と近年の動向

国立国際医療研究センター

国際感染症センター

山元 佳



本日のアウトライン

- 蚊媒介性ウイルス感染症の疫学・概要
- デング熱の臨床像・マネージメント
- チクングニア熱の臨床像・マネージメント
- ジカウイルス感染症の臨床像・マネージメント
- 予防への展望

蚊媒介性ウイルス感染症の 疫学・概要

Arbovirus感染症

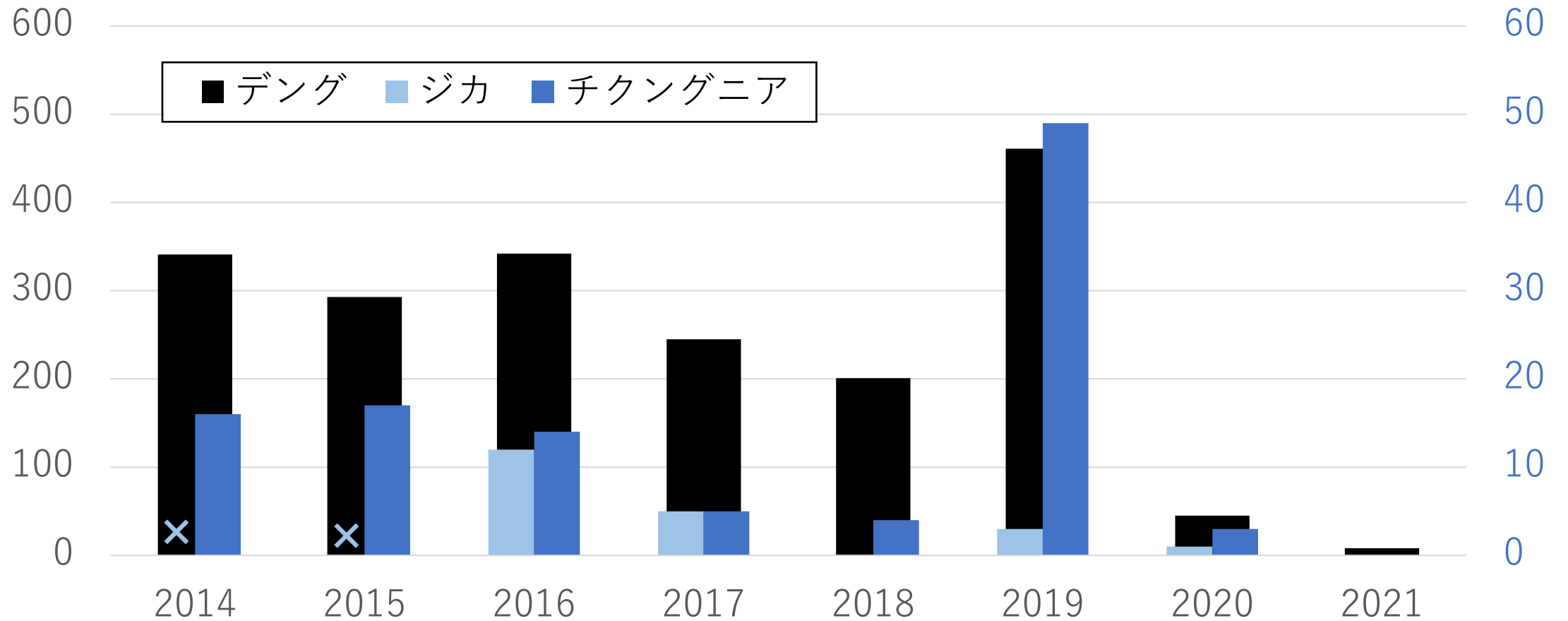
Arbo=arthropod borne：節足動物媒介の総称

- フラビウイルス属
デング、ジカ、黄熱、日本脳炎、ウエストナイル、ダニ脳炎
- アルファウイルス属
チクングニア、東部ウマ脳炎
- ブニヤウイルス目
リフトバレー熱、クリミア・コンゴ出血熱、SFTS

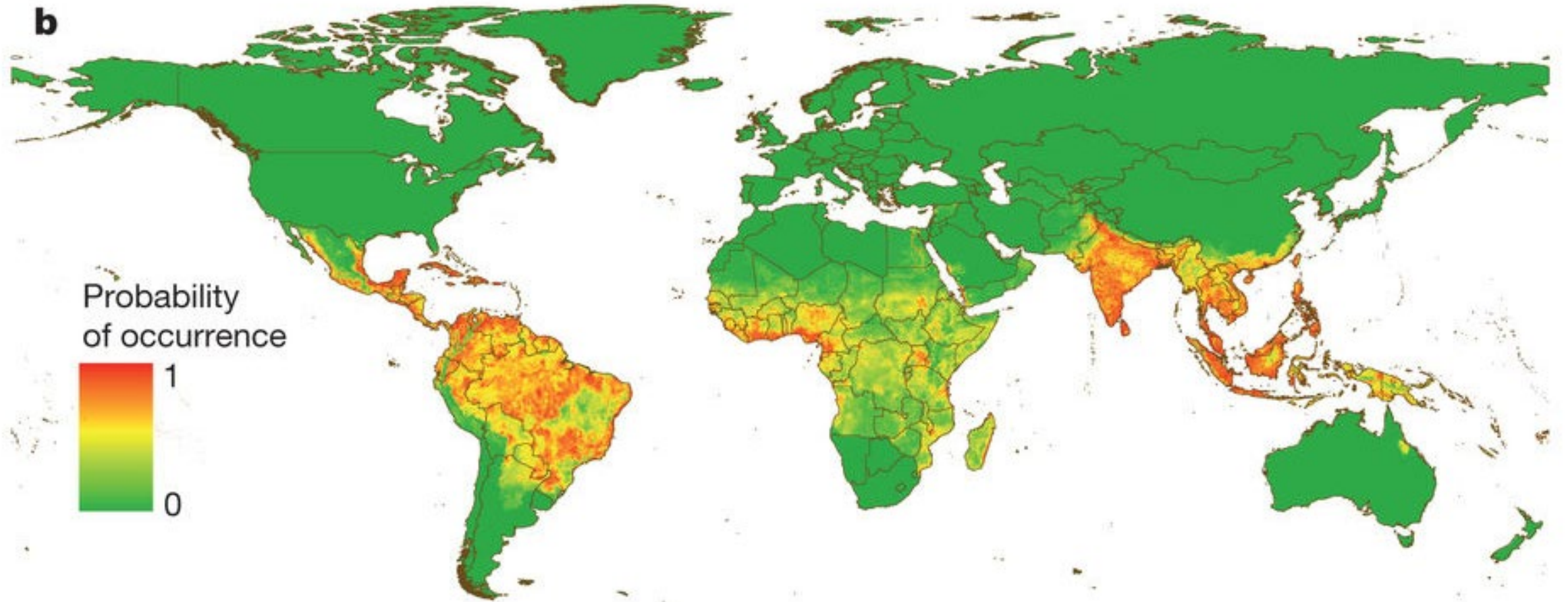
蚊媒介性ウイルス感染症

| | 年間推定患者数 |
|-----------|------------------|
| デング熱 | 96,000,000 |
| チクングニア熱 | 693,000 (アメリカ大陸) |
| ジカウイルス感染症 | 500,000 (アメリカ大陸) |
| 黄熱 | 130,000 (アフリカ) |
| 日本脳炎 | 42,500 |
| ウエストナイル熱 | 2,588 |

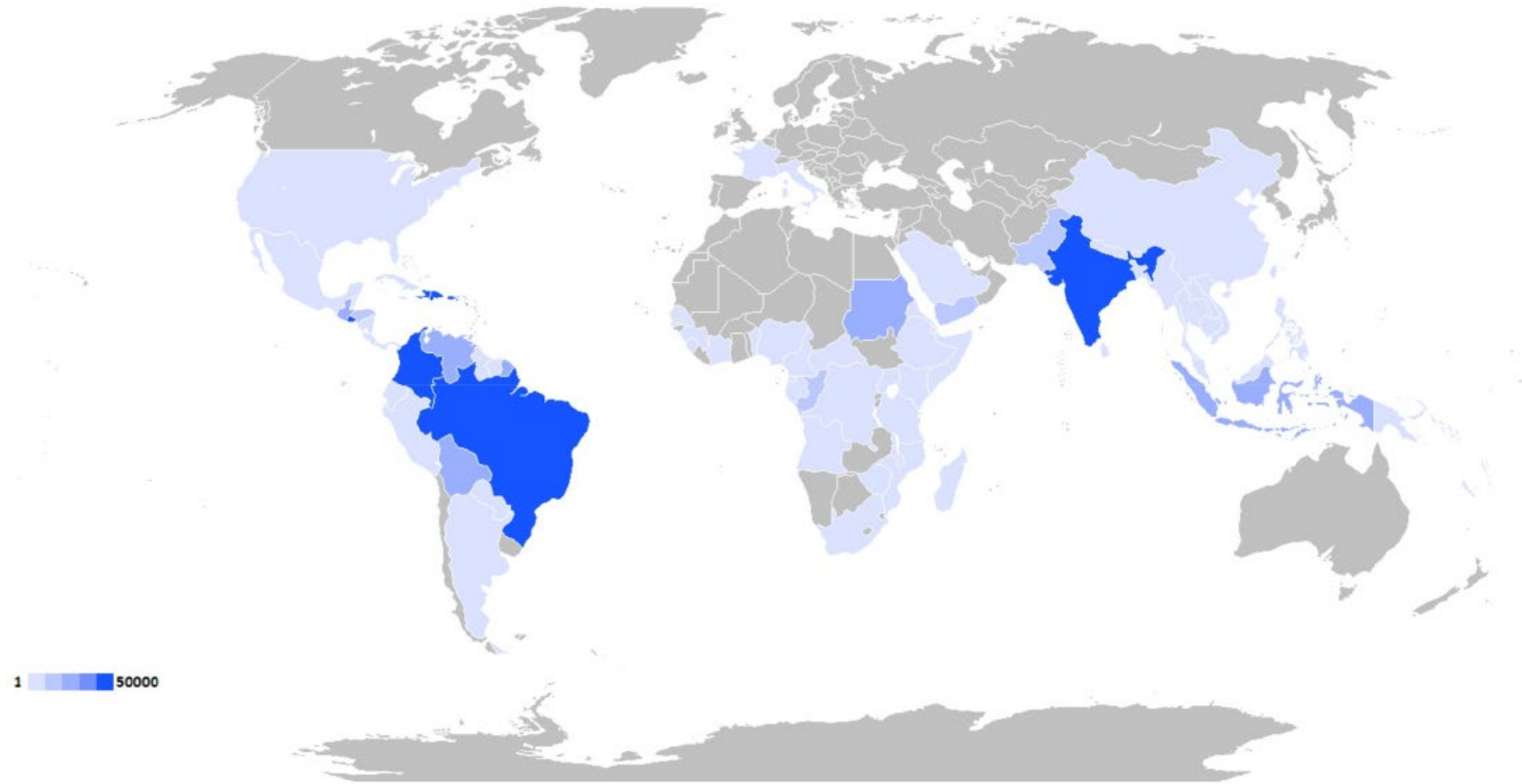
日本での発生状況



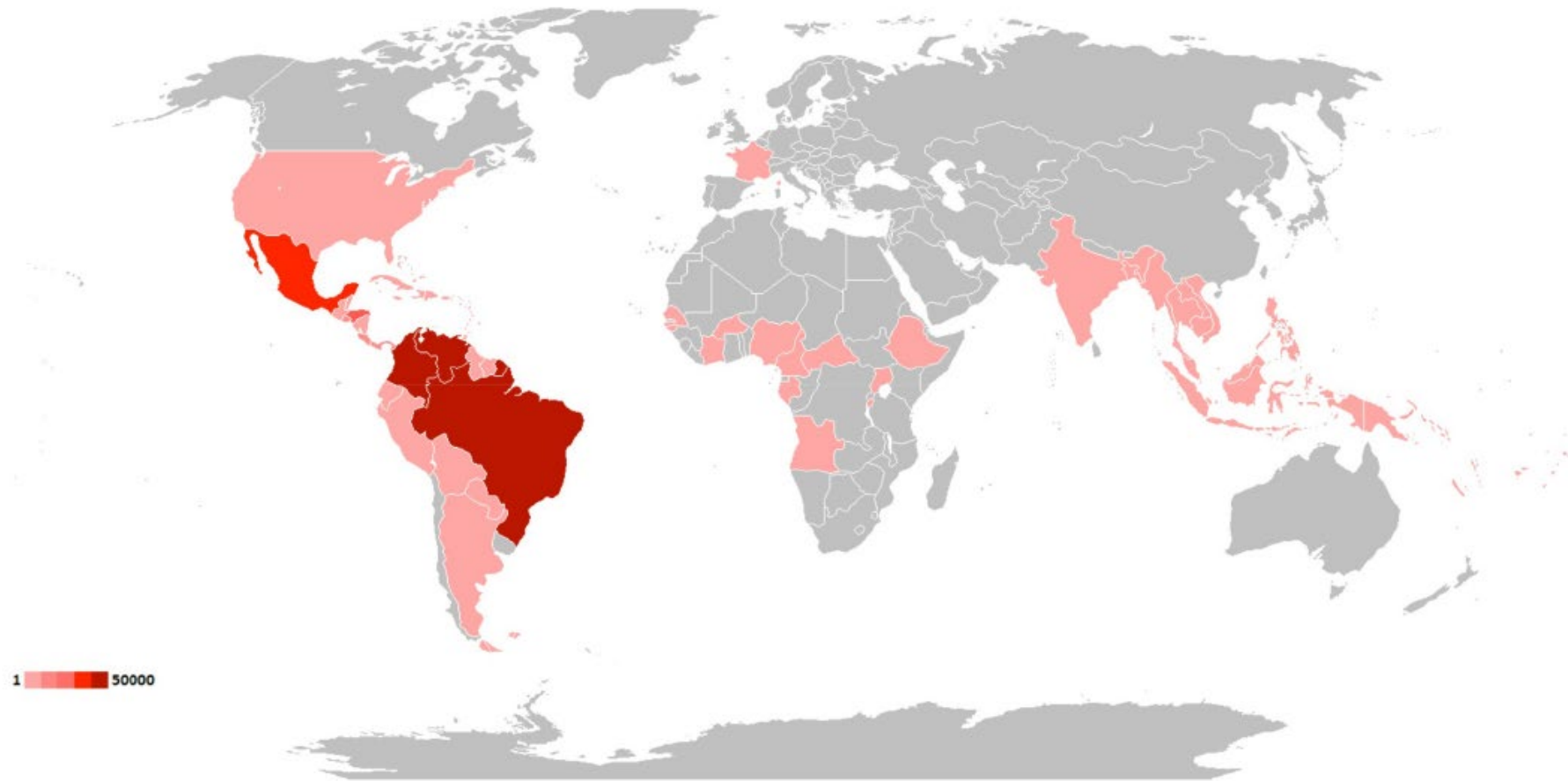
デング熱流行地






チクングニア熱発生地



ジカウイルス感染症発生地



媒介蚊の種類

| | Aedes属 ヤブカ | Culex属 イエカ | Anopheles属 ハマダラカ |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 画像 |  |  |  |
| 代表的な種 | ヒトスジシマカ ネッタイシマカ | コガタアカイエカ アカイエカ | ガンビアハマダラカ シナハマダラカ |
| 媒介する ウイルス感染症 | デング熱 チクングニア熱 黄熱 ウエストナイル熱 ジカウイルス感染症 | 日本脳炎 ウエストナイル熱 | ウエストナイル熱 (マラリア) |
| 特徴 | 昼間吸血 越冬は卵（ヒトスジ）、 なし（ネッタイ） | 夜間吸血 成虫の越冬可 | 夜間吸血 幼虫・成虫の越冬可 |

日本における ヒトスジシマカ の生息地

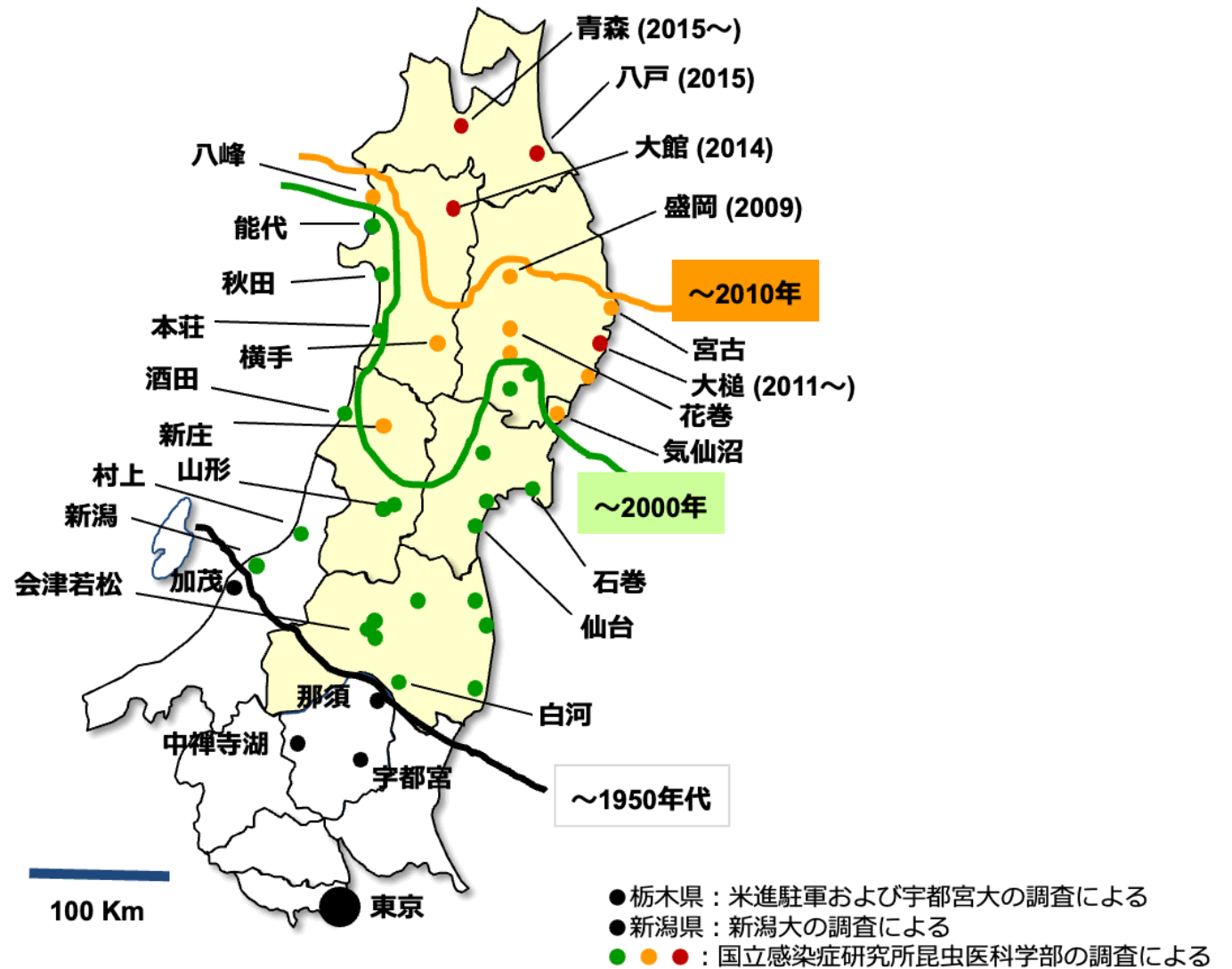
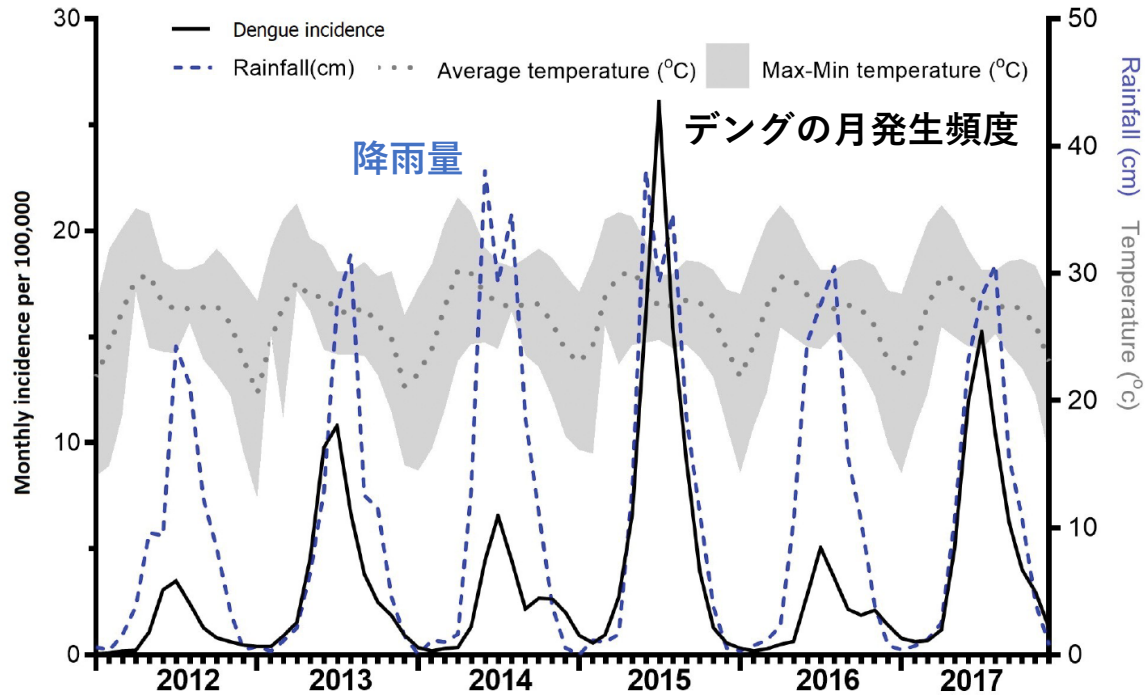


図. 東北地方におけるヒトスジシマカの北限の推移 (2018年) 9,10)

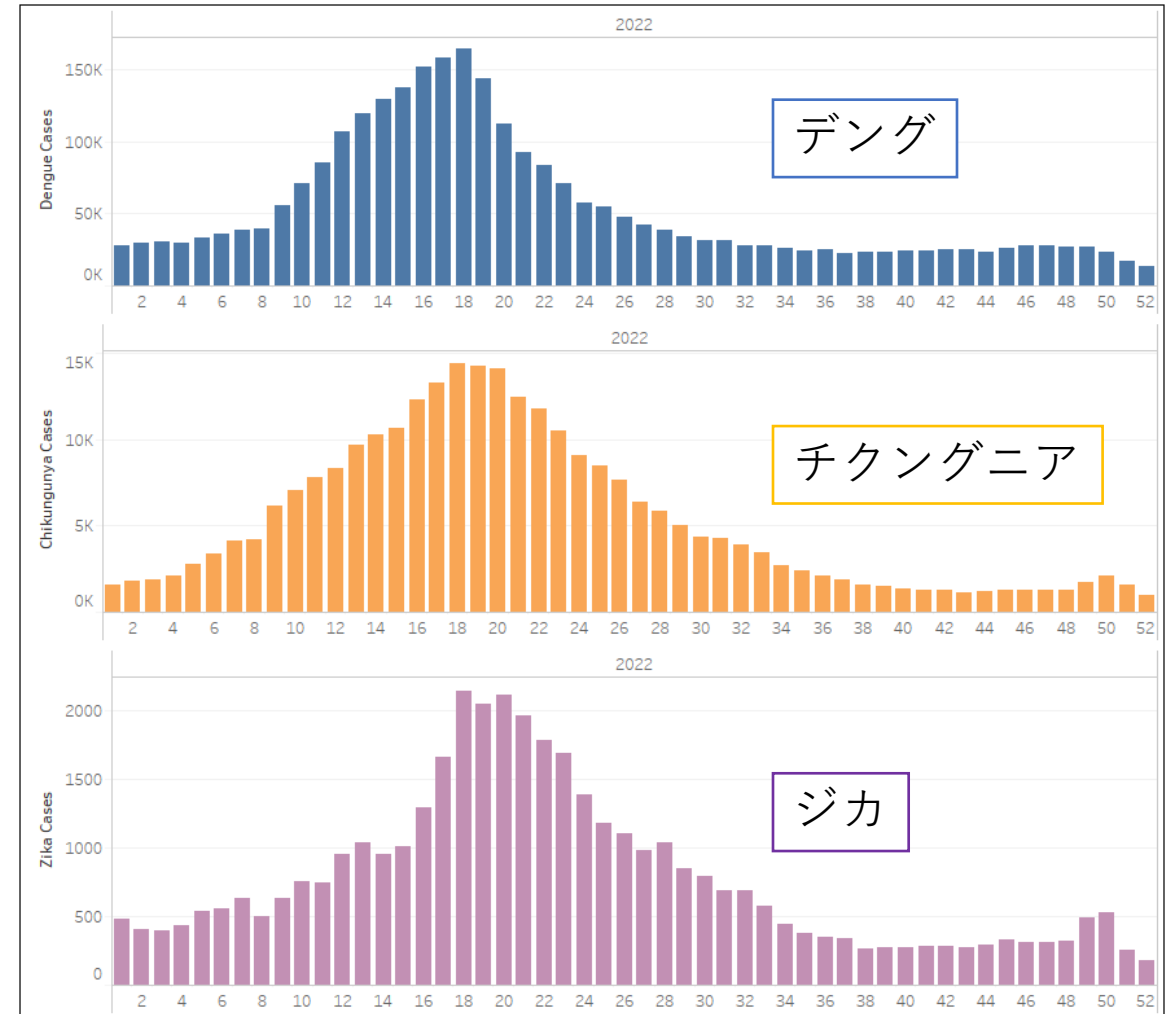
() 内は幼虫が初めて確認された年。大館市では2014年、青森市では2015年に幼虫が初めて発見され、その後定着が確認された。1950年代までの分布域は当時の米進駐軍及び宇都宮大の調査報告から推定した。

蚊媒介性感染症と季節性



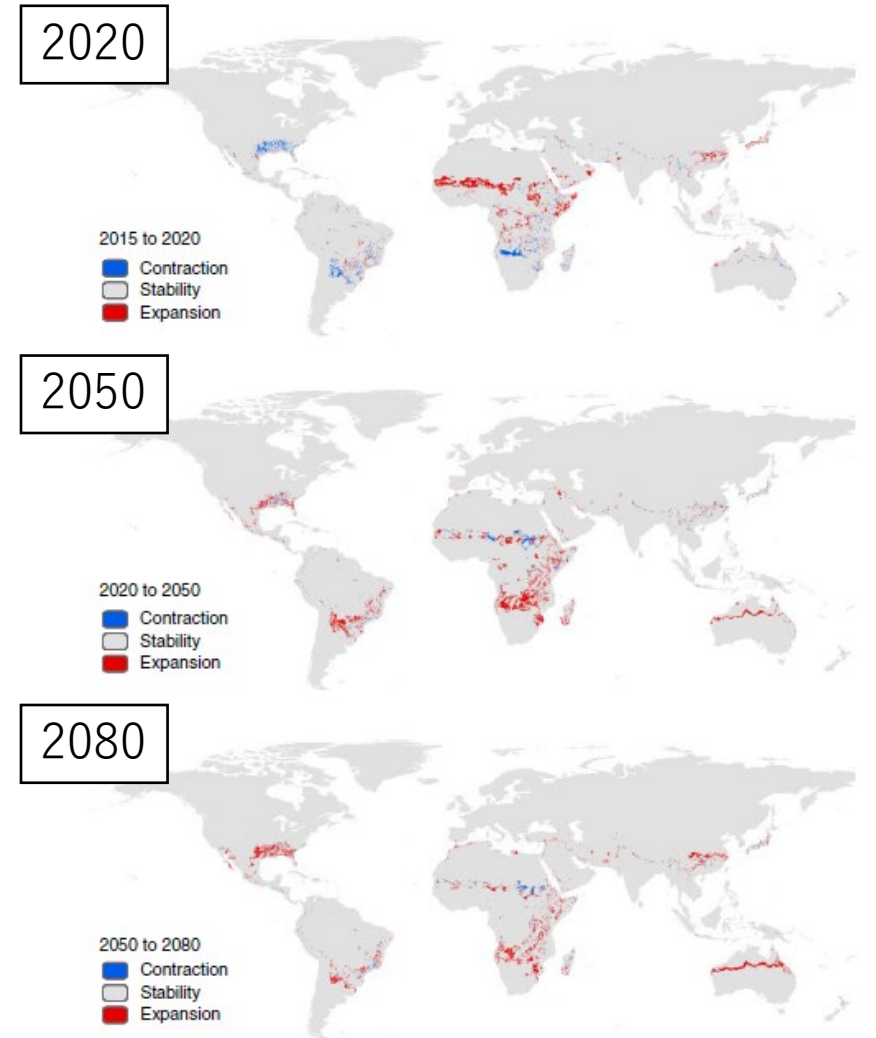
Zaw W, PLoS Negl Trop Dis 2023

3疾患の流行期は似通い、
降雨期にほぼ一致



蚊媒介性ウイルス感染症と気候変動

- 産業革命（18世紀半）から22世紀にかけて、世界の平均気温は1°C上昇：このままでは、22世紀末に4-5°Cまで上昇する可能性が示唆（WMO, 2018）
- 気温上昇は、**媒介蚊の生存率、刺咬率、発育率の上昇、ウイルスの外部潜伏期間（虫体内で感染が可能になる期間）の短縮**に関与する可能性
- デング熱流行地域の北上も予測
- ただし、気候変動はあくまで一因に過ぎず、都市化や社会経済やヒトの移動などの影響も大きい



非流行地での発生

- US（主にフロリダ）のデング熱国内感染者
2010-2022年：260例（年平均20例）
2023年：153例
- ヨーロッパ
2010年頃からデング熱国内感染例が散発的に発生
2023年にはイタリア、フランスで2桁台の国内感染患者
2017年にはイタリア、フランスにおいてチクングニア熱の国内感染例も報告された
- 日本
2014年に東京を中心として162例の国内感染デング熱患者
2020年には西日本での小規模な国内感染例の報告があり

<https://www.cdc.gov/dengue/statistics-maps/historic-data.html>

<https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>

<https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-chikungunya-europe-2017>

Kobayashi D, AJTMH 2018

IASR 2020; 41:94-96

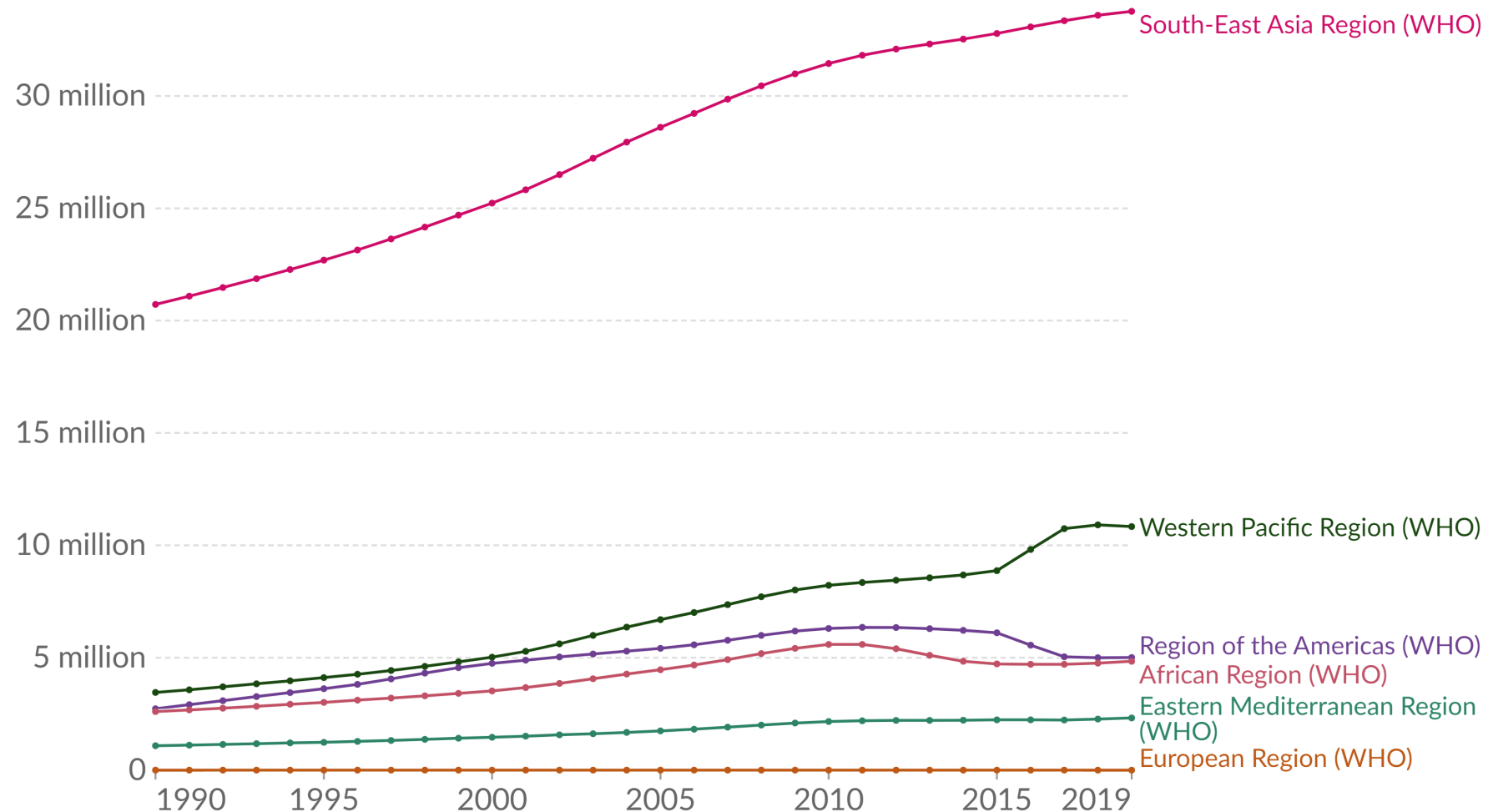
デング熱の熱帯病における疾病負荷

| | 全年齢死亡(千人): 2017 | 2007年から2017 年にかけての変化 | 年齢標準化損失生存年率 (10万人対): 2017 | 2007年から2017年 にかけての変化 |
|-------------|--------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|
| マラリア | 619.8 | -30.8% | 629.4 | -39.2% |
| 腸チフス | 135.9 | -22.3% | 136.3 | -28.7% |
| デング熱 | 40.5 | 65.5% | 26.1 | 18.2% |
| 黄熱 | 4.8 | -16.6% | 4.3 | -21.3% |
| 狂犬病 | 11.7 | -48.1% | 8.6 | -56.2% |

疾病負荷は、
マラリアや腸チフスに次ぐ値だが、
これほど増加した疾患はない

Dengue fever infections

Estimated annual number of new dengue infections. Dengue is a viral infection transmitted through the bite of infected mosquitoes; symptoms include fever, headaches, and nausea. Most infections are asymptomatic or mild, but dengue can occasionally be severe or fatal.



チクングニア熱、ジカウイルス感染症の 疾病負荷

- チクングニア熱→GBDには項目がない
- 2019年のジカウイルス感染症の疾病負荷（347 DALYs）についてはまだデータが少ない（特に、先天性ジカウイルス感染症のデータ）
→2疾患のDALY（障害調整生存年）を算出
- 2010年から2019年における全世界での推定DALY
- **CHIKV：年10万6,000DALYs以上**
主には慢性関節炎による日常生活への影響
- **ZIKV：年4万4,000DALYs以上**
多くは先天性ジカ症候群による影響（実質的、心理的）
(参考：DV: 292万2,630DALYs)

ヤブカ属への防蚊対策

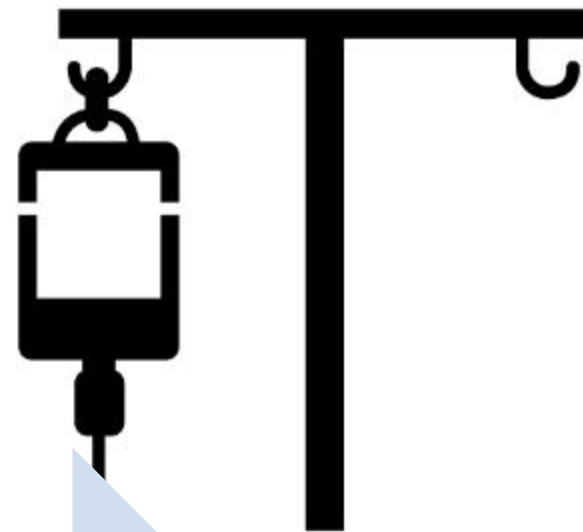
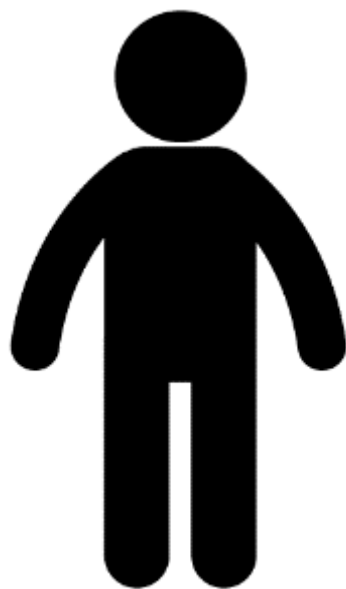
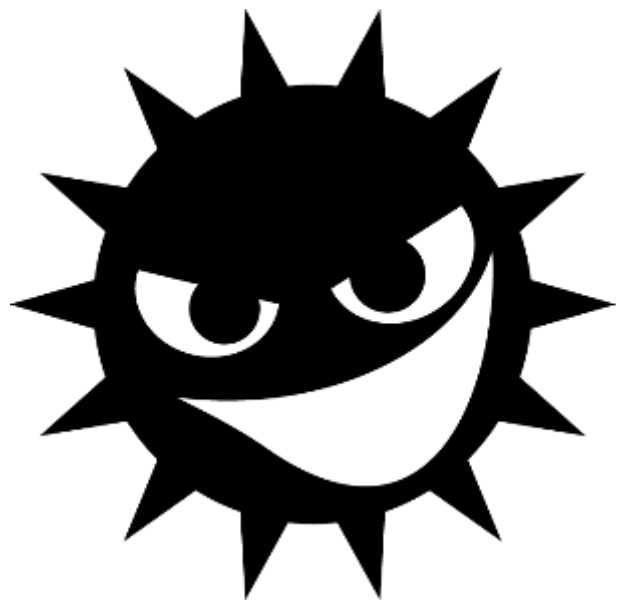
- ボウフラの生じる温床をへらす
- 袖の長い服を着用して露出部を減らす
- 蚊帳内や室内で寝る
- 蚊除け剤（蚊忌避剤）
 - **DEET**
 - Picaridin
 - IR3535
 - PMD
 - ピレスロイド系（大部分、殺虫効果）

デング熱の 臨床像・マネージメント



デング熱

- 4つの血清型をもつウイルス
- 潜伏期：4-7日（最短1日、最大14日）
- 症状：不顕性感染も多い（50-70%）
高熱、頭痛、関節痛、筋痛、倦怠感（有熱期）
⇒ 熱の終わりに発疹、紅斑（重症期の始まり）
- 治療：対症療法（点滴）
- 予防法：防蚊対策（欧米ではワクチン承認）



有熱期

重症期

回復期

5-6日続く

3-4日

発熱
頭痛
筋肉痛

発疹
紅斑

有熱期

重症期

脱水注意



検査診断

- **血算**

血小板低下、しばしば白血球低下
病初期はあまり目立たない、低下幅に個人差

- **抗原抗体検査（迅速検査含む）**

保険適用（だが…）

初期～7日くらい：ウイルス抗原（NS1）

初感染では感度は高いが、2回目はやや低い

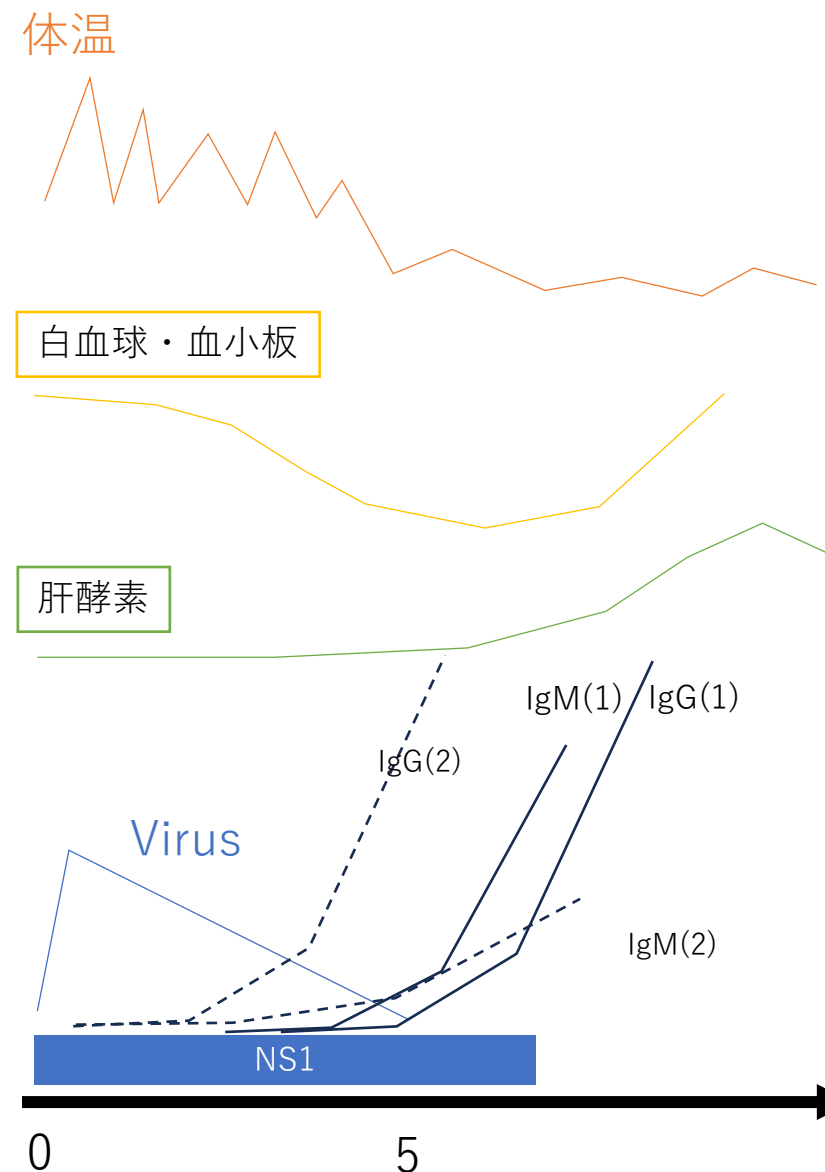
解熱期～：抗体（IgG, IgM）

IgM単独陽性の場合には偽陽性に注意

2回目以降の感染（G>M）鑑別にIgM/IgG比

- **核酸抽出検査（行政検査）**

血液では初期のみ、尿からはしばらく検出

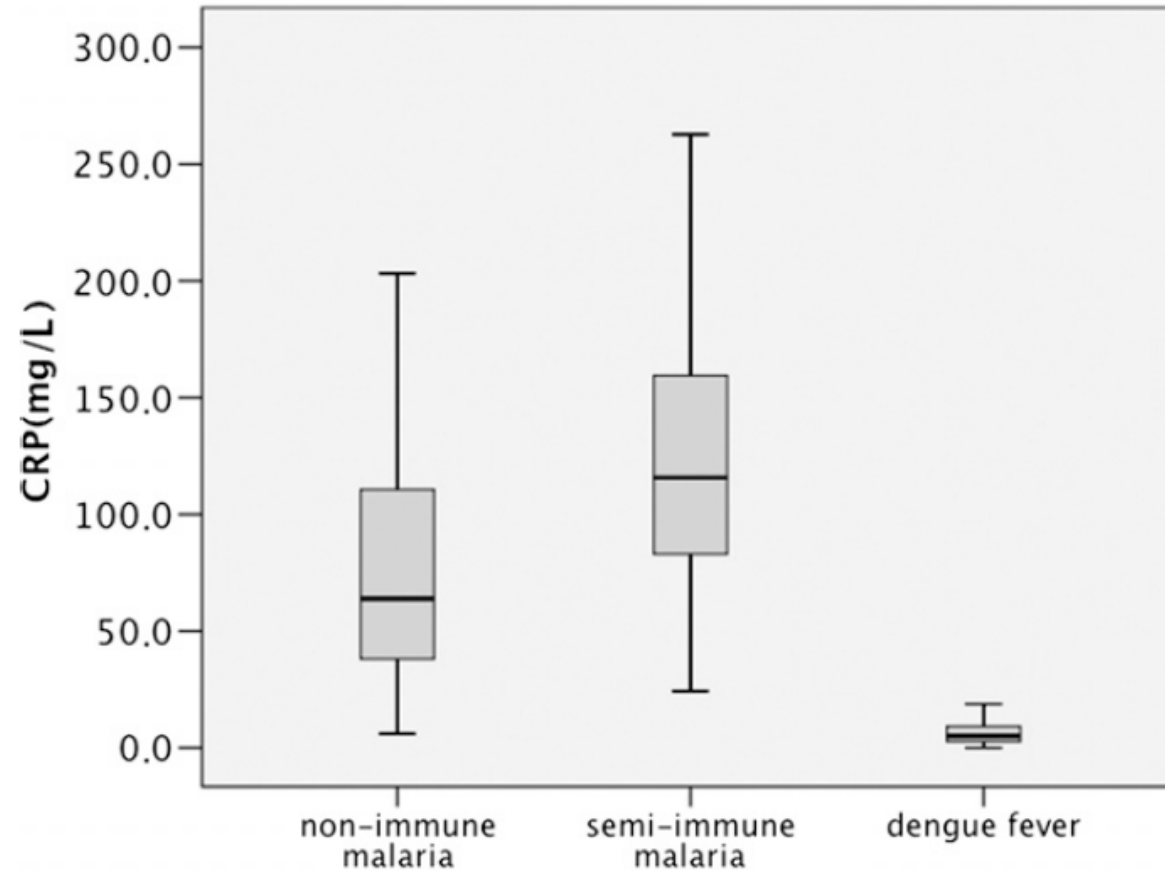


デング熱を疑う目安

- ・ 発熱 かつ
- ・ 以下の所見の2つ以上を認める場合
 1. 発疹 **病後期に生じる**
 2. 悪心・嘔吐 **生じないことも多い**
 3. 頭痛・関節痛・筋肉痛 **非特異的な症状**
 4. 血小板減少 **病後期に生じる**
 5. 白血球減少 **病後期に生じる**
 6. ターニケットテスト陽性* **生じないことが多く、生じても病後期（結構、苦痛）**
 7. 重症化サイン **生じても病後期**

※ ターニケット(駆血帯)テスト：上腕に駆血帯を巻き、収縮期血圧と拡張期血圧の中間の圧で5分間圧迫を続け、圧迫終了後に2.5cm x 2.5cmあたり10以上の点状出血が見られた場合に陽性と判定する（文献41）

デング熱とCRP



ほとんどの人は解熱
<場合によって>
点状出血
ターニケットサイン
出血傾向
再発熱
咳嗽、呼吸苦

重症デング注意

解熱から5日以内

有熱期

重症期

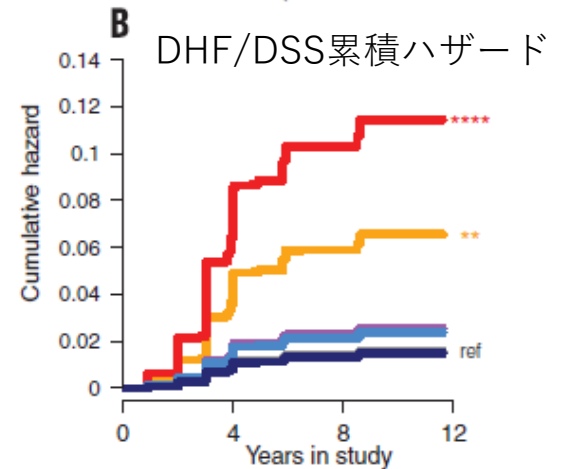
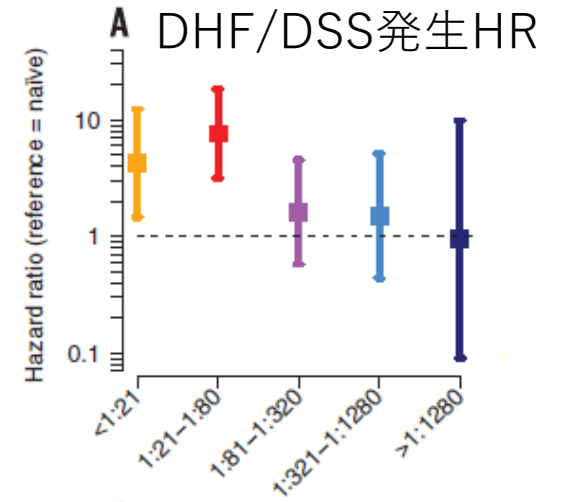
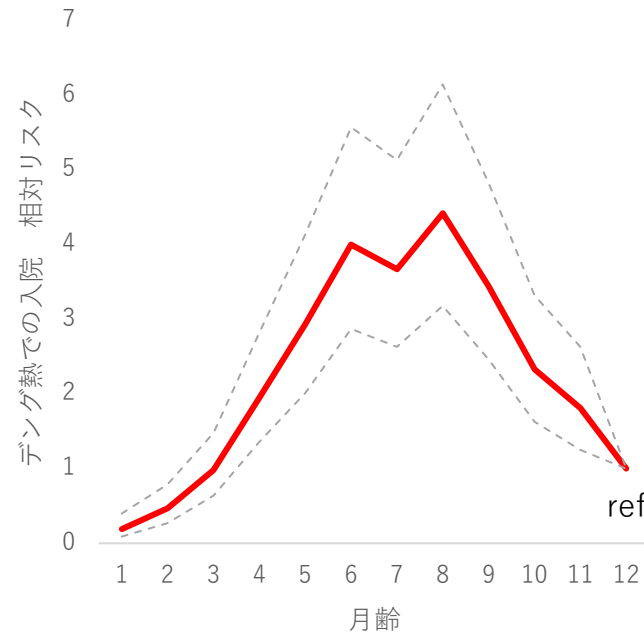
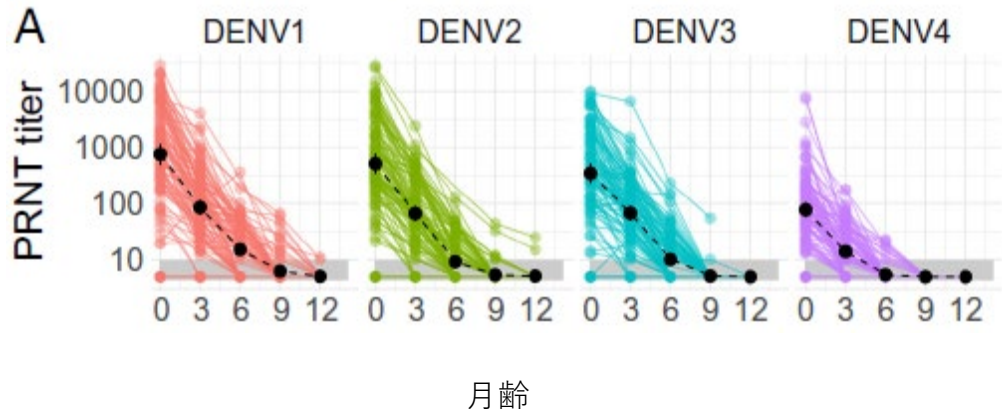
回復期

デング熱の重症化因子

| | オッズ比 | 95%CI | I ² | Egger切片検定 |
|------------------------------------------|-------|---------------|----------------|-----------|
| 女性 | 1.37 | 1.17 to 1.60 | 28 | 0.63 |
| 年齢 | 0.50 | 0.36 to 0.70 | 90 | 0.009 |
| | 0.27a | 0.17 to 0.42a | | |
| 栄養状態 (低栄養) | 1.19 | 1.00 to 1.41 | 8 | 0.03 |
| | 1.37a | 1.18 to 1.59a | | |
| 二度目の感染 | 1.75 | 1.26 to 2.42 | 57 | 0.84 |
| a: Trim and fill法による公表バイアスを軽減する手法で再計算した値 | | | | |

Antibody-dependent enhancement: ADE

- 構造抗原の類似性により、異なる血清型に対する交差免疫を持ち、早期には防衛的に働くが、**一定の濃度域に低下した場合、逆説的に重症化リスクが高くなる**



Kliks SC, AJTMH 1998
Katzelnick LC, Science 2017

Dengue hemorrhagic fever (DHF)

WHO 1997 classification

- Grade I
ターニケットテスト陽性、打撲痕ができやすい
- Grade II
自然出血（皮膚など）
- Grade III
冷感や不穏を伴う脈圧の低下、血圧低下
- Grade IV
脈拍をふれない重度のショック

重症デング Severe dengue

since 2009

- **重症出血**

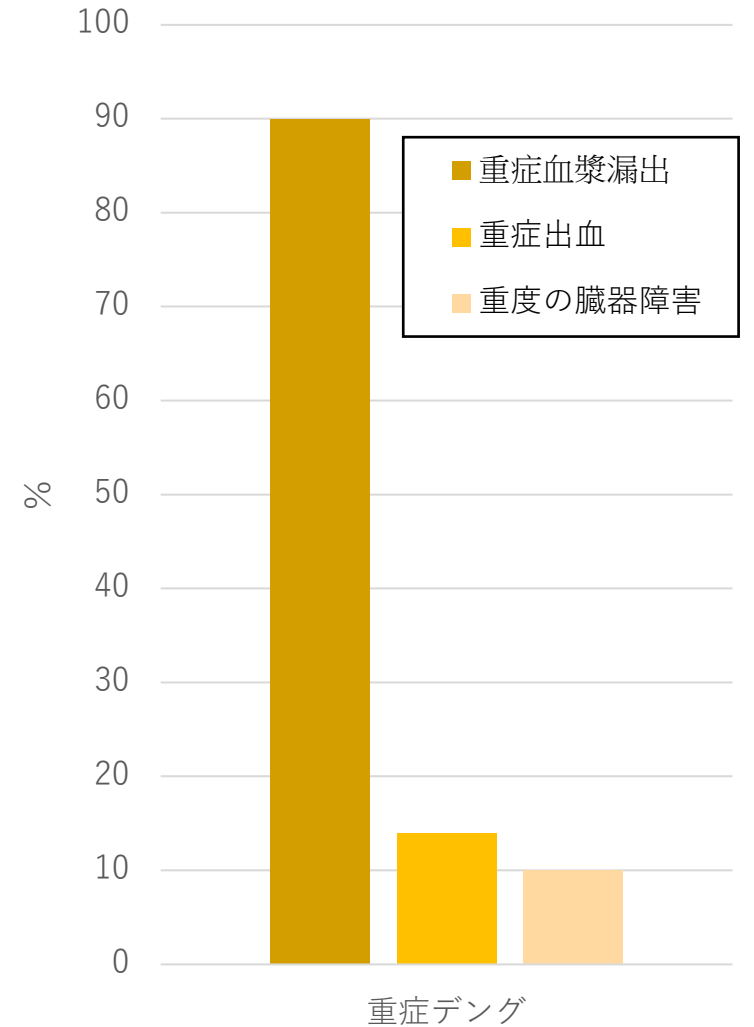
いわゆる臨床的な出血傾向

- **重症血漿漏出**

- Shock (DSS) : **脈圧<20** 脈拍>100 / sBP<80
- 呼吸障害を伴う体液貯留

- **重症臓器障害**

- 肝障害 AST or ALT ≥ 1000
- 中枢神経障害 (意識障害)
- 心臓などの他臓器



Warning sign (SD移行の0-2日前)

腹痛および圧痛

持続性嘔吐

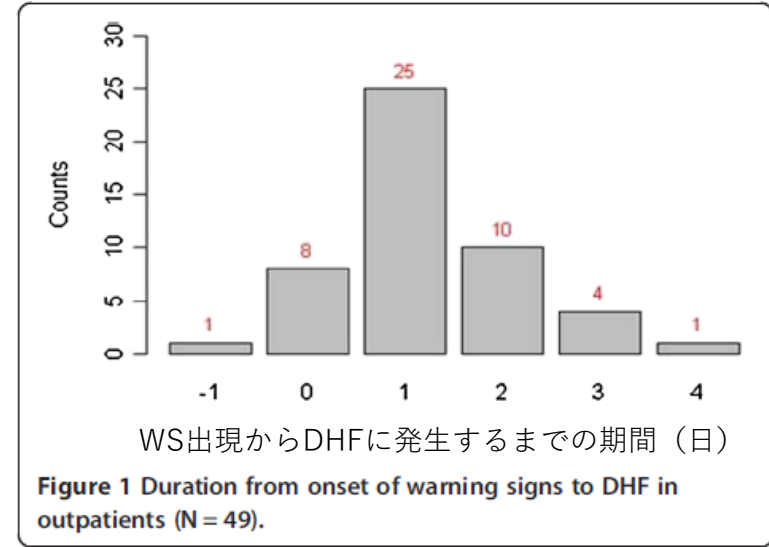
臨床的な液体貯留

粘膜出血

顕著な脱力

肝腫大 > 季肋下2cm

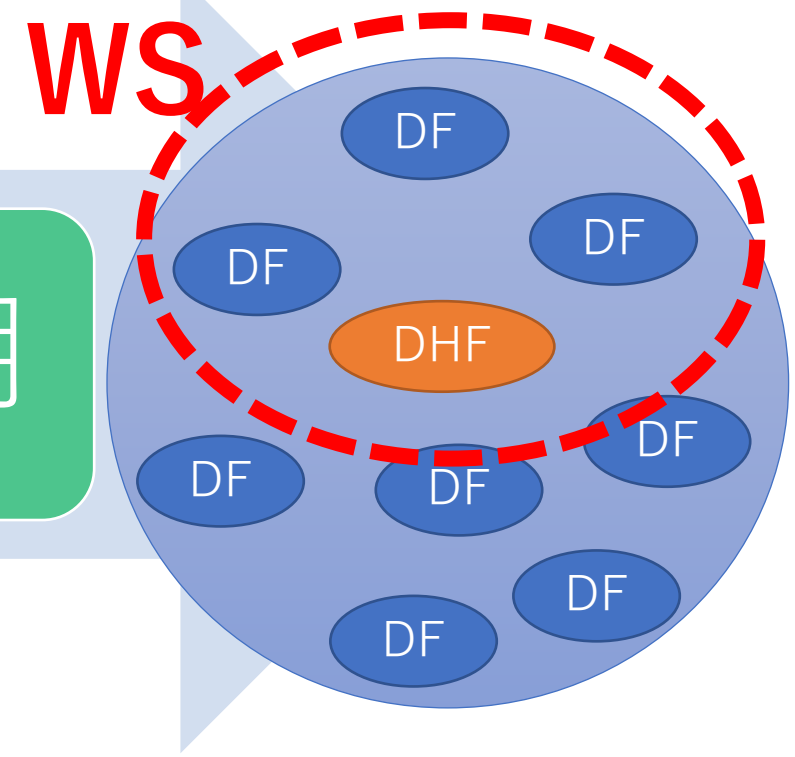
Hctの低下 (+Pltの減少)



Yee-Sin Leo, et al. BMC Infectious Diseases 2013

有熱期

重症期



Warning signの重み付け

| Predictor | N Cases (%) or mean (95% CI) | N Controls (%) or mean (95% CI) | Univariate | | Multivariate | |
|---------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------|------------|-----------------|------------|
| | | | OR (P-value) | 95% CI | OR (P-value) | 95% CI |
| Age group | | | | | | |
| <15 years | 56 (70.9) | 435 (63.0) | Reference | | Reference | |
| ≥15 years | 23 (29.1) | 256 (37.0) | 0.70 (0.167) | 0.42–1.16 | 0.34 (0.002) | 0.17–0.68 |
| Continent | | | | | | |
| SE Asia | 67 (84.8) | 579 (83.9) | Reference | | Reference | |
| L America | 12 (15.2) | 112 (1.62) | 0.93 (0.816) | 0.48–1.77 | 2.83† (0.013) | 1.24–6.47 |
| Day of illness | | | | | | |
| 4 | 9 (11.4) | 101 (14.8) | Reference | | Reference | |
| 5 | 25 (31.6) | 197 (28.9) | 1.42 (0.386) | 0.64–3.17 | 1.05 (0.917) | 0.45–2.42 |
| 6 | 27 (34.2) | 228 (33.5) | 1.33 (0.481) | 0.60–2.93 | 0.63 (0.283) | 0.27–1.47 |
| 7 | 18 (22.8) | 155 (22.8) | 1.22 (0.636) | 0.53–2.83 | 0.58 (0.237) | 0.23–1.44 |
| Abdominal pain and/or tenderness‡ | | | | | | |
| Not present | 29 (36.7) | 528 (76.4) | Reference | | Reference | |
| Present | 50 (63.3) | 156 (22.6) | 5.84 (<0.001) | 3.57–9.54 | 3.53 (<0.001) | 2.09–5.96 |
| Lethargy§ | | | | | | |
| Not present | 69 (87.3) | 672 (97.2) | Reference | | Reference | |
| Present | 10 (12.7) | 15 (2.2) | 6.49 (<0.001) | 2.81–15.01 | 10.69¶ (<0.001) | 3.17–36.09 |
| Mucosal bleeding** | | | | | | |
| Not present | 58 (73.4) | 618 (89.6) | Reference | | Reference | |
| Present | 21 (26.6) | 72 (10.4) | 3.11 (<0.001) | 1.78–5.42 | 2.87 (0.002) | 1.49–5.53 |
| Haematocrit increase†† (per 1% increase) | 42.3 (40.8–43.7) | 41.8 (41.5–42.1) | 1.02 (0.561) | 0.95–1.10 | 1.00 (0.983) | 0.93–1.07 |
| Platelet decrease‡‡ (per 10 000/μl) | 70 000 (57 000–82 000) | 104 000 (100 000–109 000) | 1.16 (<0.001) | 1.07–1.25 | 1.18 (<0.001) | 1.08–1.29 |

腹痛/圧痛

脱力

粘膜出血

Hct上昇

Plt上昇

重症デングの予測

| | 全体 | 成人 | 小児 |
|----|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 背景 | 女性、糖尿病、高血圧、腎疾患、心血管疾患 二度目の感染 | 高齢、女性、糖尿病、腎疾患、心血管疾患 二度目の感染 | 二度目の感染 |
| 症状 | 嘔吐、腹痛、粘膜出血/自然出血、臨床的な体液貯留所見 | | 嘔吐、腹痛、出血 |
| 検査 | 血小板低値 アルブミン低値 AST高値、ALT高値 | | 血小板低値 AST高値、ALT高値 DENV-2 |

Sangkaew S, Lancet Infect Dis 2021

小児では、嘔吐症状、（以下、発症6日以内の）血小板数、AST値（正常上限の2倍以上）、NS1を用いたアルゴリズム（感度87%、特異度88%）も提唱 — Nguyen MT, Clin Infect Dis 2017
また、バイオマーカーの一つであるフェリチンも「WSなし<WSあり<重症デング」の順で高かったとされる（ただし、異質性はかなり高いメタ解析） — Shukla S, Rev Med Virol 2023

デング熱の臓器合併症

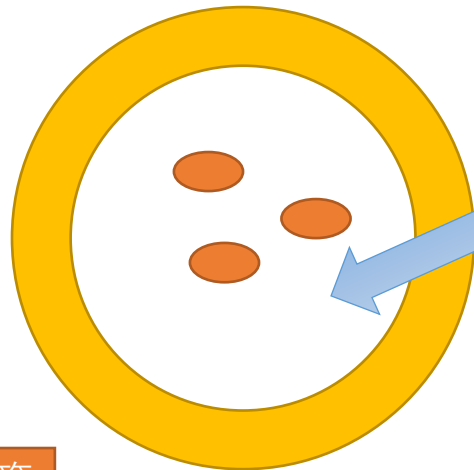
- 中枢神経
脳症、脳炎/無菌性髄膜炎
ニューロパチー、GBS、脊髄炎
- 消化器系
肝炎/劇症肝炎、無石胆嚢炎、急性膵炎
- 循環器系
心筋炎、**心収縮能障害**、心外膜炎
- その他
HPS、HUS、急性腎不全、筋炎、**ARDS**、脾破裂

デング熱の治療：根本治療なし



血漿漏出

DIV :
外液、膠質液



血管

HCT ↑

補正の一例

IV crystalloid 5–7 ml/kg/hr for 1–2 hours, then:
reduce to 3–5 ml/kg/hr for 2–4 hours;
reduce to 2–3 ml/kg/hr for 2–4 hours.

If patient continues to improve, fluid can be further reduced.

Monitor HCT 6–8 hourly.

If the patient is not stable, act according to HCT levels:
if HCT increases, consider bolus fluid administration or increase fluid administration;
if HCT decreases, consider transfusion with fresh whole transfusion.

Stop at 48 hours.

YES

IV crystalloid 5–7 ml/kg/hr for 1–2 hours, then:
reduce to 3–5 ml/kg/hr for 2–4 hours;
reduce to 2–3 ml/kg/hr for 2–4 hours.

If patient continues to improve, fluid can be further reduced.

Monitor HCT 6–8 hourly.

If the patient is not stable, act according to HCT levels:
if HCT increases, consider bolus fluid administration or increase fluid administration;
if HCT decreases, consider transfusion with fresh whole transfusion.

Stop at 48 hours.

Compensated shock (systolic pressure)



prevent bleed
with whole

HCT = haematocrit

諸支持療法について

- 予防的血小板輸血
2万/ μ L以下の患者に対するRCTで、出血予防効果を示せず、有害事象の増加のみをもたらした
- コルチコステロイド
高熱が続く、小児思春期患者に対して有効性を示さず、高用量投与（2mg/kg）で高血糖の有害事象を示した
- コロイド溶液
クリスタロイドに対する優位性は示せず
- 解熱鎮痛剤
出血リスクが上昇するNSAIDsの禁止
（後方視的検討4報中3報でDHFや出血傾向と関連、血小板減少や肝障害も関連？）
3000mg/日のアセトアミノフェン使用とプラセボのRCTで肝障害が増加する報告

入れすぎると…

血管外漏出液の再吸収
⇒ 胸水貯留、溢水
咳嗽、呼吸苦

改善から
2-4日後

有熱期

重症期

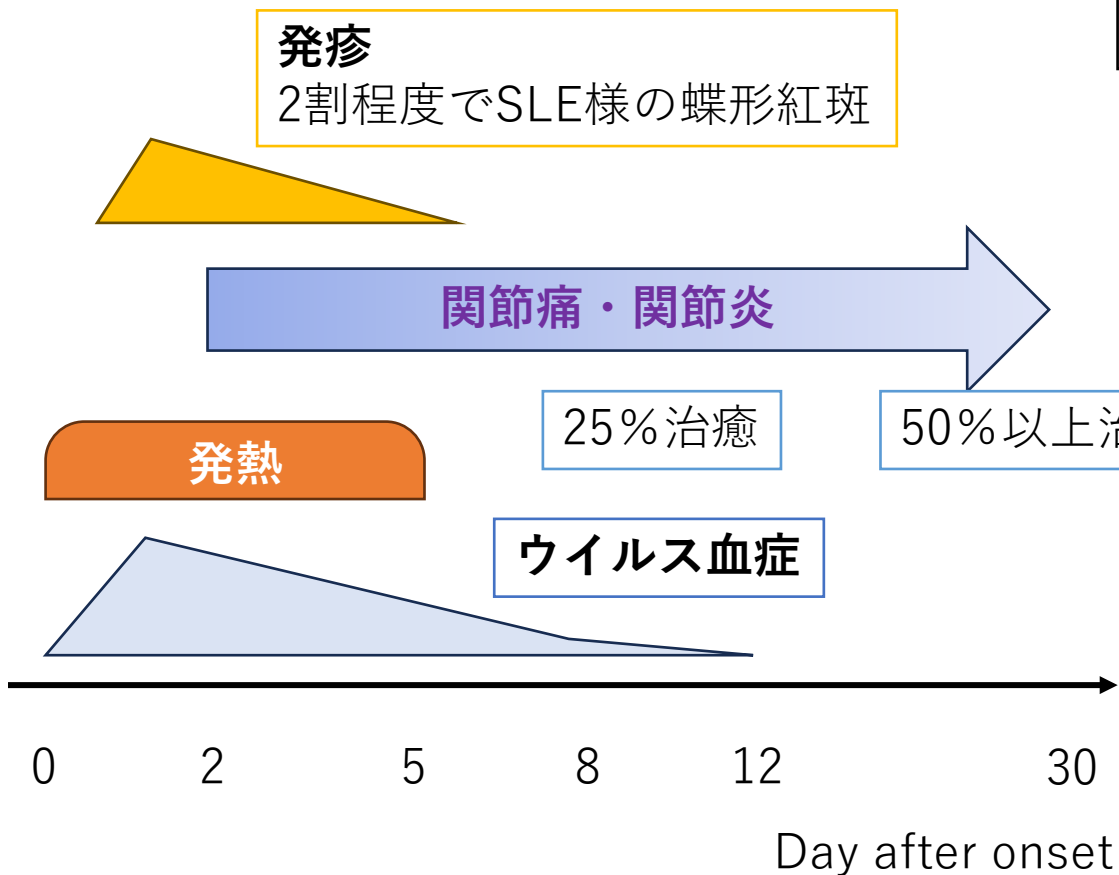
回復期

チクングニア熱の
臨床像・マネージメント

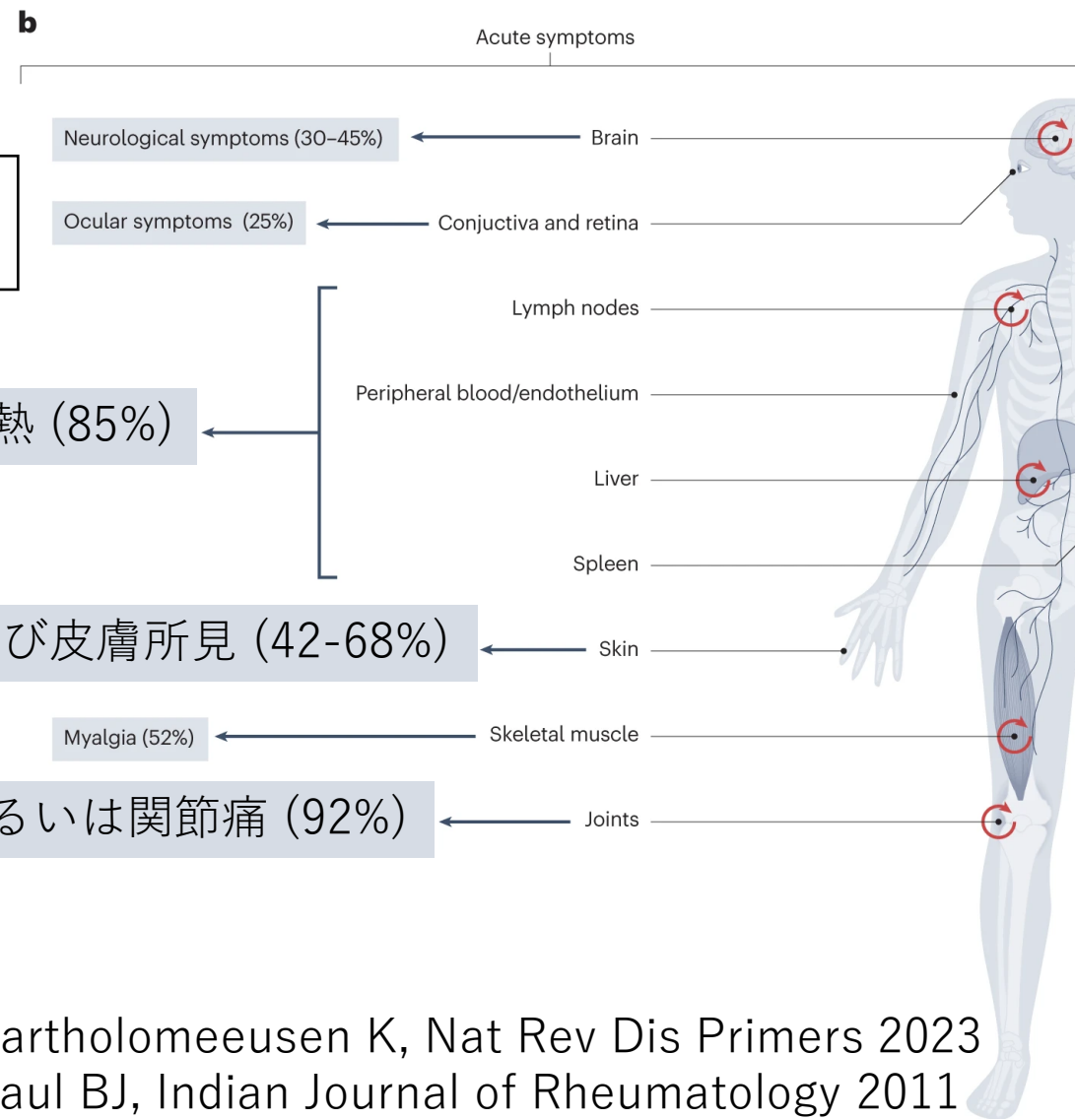
チクングニア熱

- 潜伏期：3-7日（2-12日）
- 症状：発熱、関節痛（時に関節炎や慢性化：）
致死的になることは少なく、死亡割合は0.024~0.8%と報告
重症例は神経学的異常と関連が示唆
- **診断**：保険適用外（LAMP試薬はIVDだが、行政検査が主）
抗体検査（比較的IgM交差陽性が少ない、発症後期 ≥ 4 日）
核酸抽出法（血液、発症早期 ≤ 8 日）
- 治療：対症療法
- 予防法：防蚊対策

急性所見



主に結膜炎と視神経炎



Bartholomeeusen K, Nat Rev Dis Primers 2023
Paul BJ, Indian Journal of Rheumatology 2011

輸入チクングニア熱患者にみられた両肩関節炎



撮影：忽那医師

突然の流行が多い

ミャンマー
チクン

ミャンマー
熱の増加に

厚生労働省／国立感染症
分)」によると、感染
が国への輸入症例が、
8例が報告されていま

2019年

第24
第26
第29
第30

流行情報

+

発熱

+

強い関節痛

+

血球減少がマイルド

れ

ニア

計

の我
合計

感染症別一覧

▶ 新着順

▶ 鳥インフルコ

▶ 黄熱

▶ デング熱

▶ その他

年別一覧

▶ 2019年

Chronic affected joints



慢性所見

3か月以上の症状の持続する関節炎

患者の40-80%が慢性化

おおよそ1年後も20%強の患者で症状が残存

関節や滑膜の線維芽細胞やマクロファージに感染
→炎症性サイトカイン産生を促進

IFN α 、IL-6、IP10、MCP1→IL-6、GM-CSF

慢性化した患者ではIL-6が高く、OPG/RANKL比の増加が示唆され、IL-17も高いことから**RAに準じたDMARDsによる治療がしばしば用いられる**

マネジメント

- 急性期

基本的に致命的な合併症は少ないため外来治療でよい

アセトアミノフェン or 弱オピオイド（トラマール等） + NSAIDs

多発神経根炎ではIVIgも考慮される

- 慢性期

確立した治療はない

MTX単剤、MTX+ヒドロキシクロロキン、MTX+スルファサラジン
やそれらに低用量コルチコステロイド短期併用を組み合わせた治療
が奏功することが知られる

その他に症状に応じたリハビリテーションや疼痛に伴う心理的合併
症などのケアも必要になることがある

ジカウイルス感染症の 臨床像・マネージメント

ジカウイルス感染症

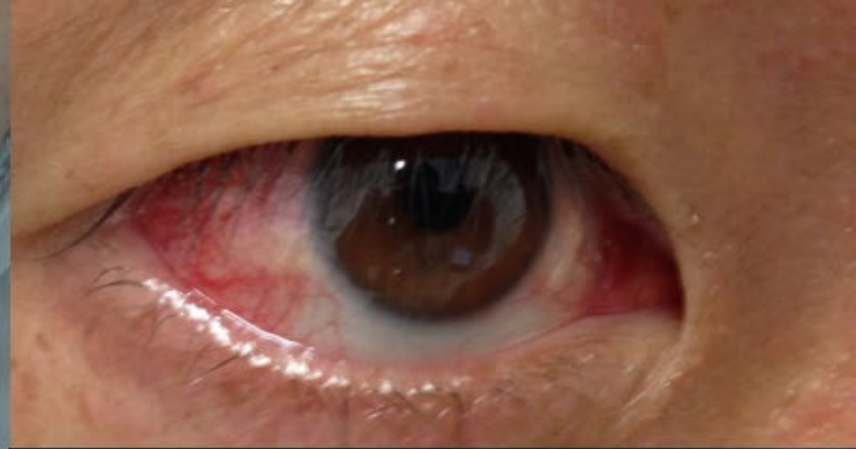
- 潜伏期：2~7日（2-12日）
- 症状：不顕性感染が80%以上
全体的には**臨床像は軽症で高熱は出にくい**
主症状は**全身性の皮疹**、意外とリンパ節腫大もある（41%）
ギランバレー症候群や急性弛緩麻痺との関連が報告
- **診断：核酸検出検査、抗体検査**
- 治療：対症療法（も要さないことが多い）
- 予防法：なし

臨床像

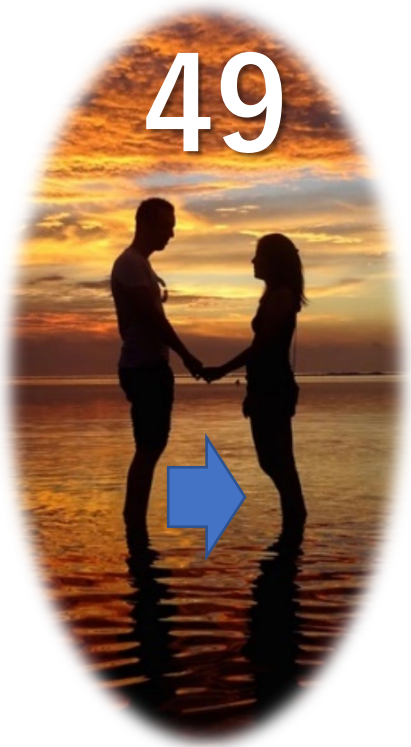


ほとんどが体熱感
実際測定した12名は
37.9°C未満

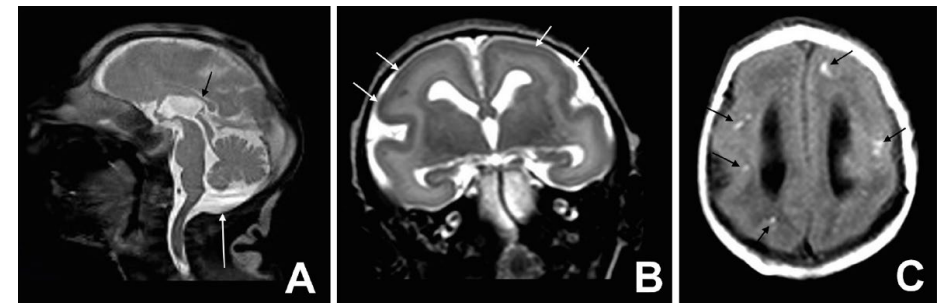
潜伏期は明らかではないが、14日以内とされる
不顕性感染が80%以上
意外とリンパ節腫大もある (41%)
出血熱のような病態の報告はなし
ギランバレー症候群や急性弛緩麻痺との関連が報告



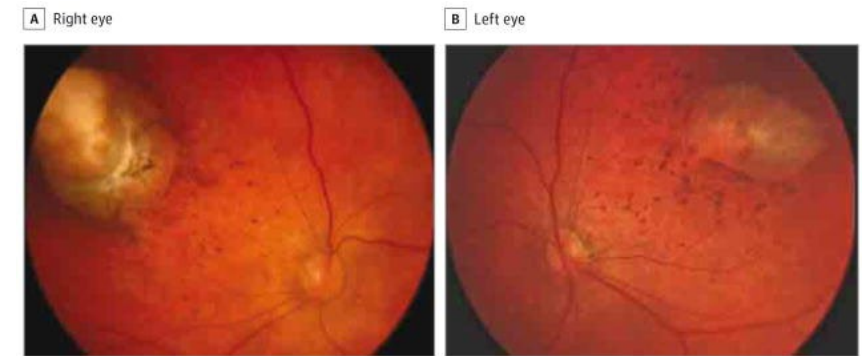
感染経路
2016-2017



Congenital Zika Syndrome



- 妊娠三半期第1期、第2期の感染で生じやすく、5-15%に先天異常が見られる
- 神経前駆細胞に感染し、アポトーシスを誘導することで重症小頭症などを生じる
- 皮質下石灰化などを伴う特異的な脳損傷による脳組織の減少
- 眼底病変（斑点状瘢痕、局所性網膜色素斑）
- 先天性肢拘縮（先天性内反足、関節拘縮）
- 生直後の運動制限を伴う筋緊張
- 追跡コホートで発症児の死亡率が10倍高い



de Paula Freitas B, JAMA Ophthalmol 2016
de Fatima Vasco Aragao M, BMJ 2016

診断

- **核酸増幅法（RT-PCR、RT-LAMP）**

症状発症から7日以内には陽性になり得る
血液<尿<精液の順に長く持続

- **抗体検査**

- IgM（ELISA）

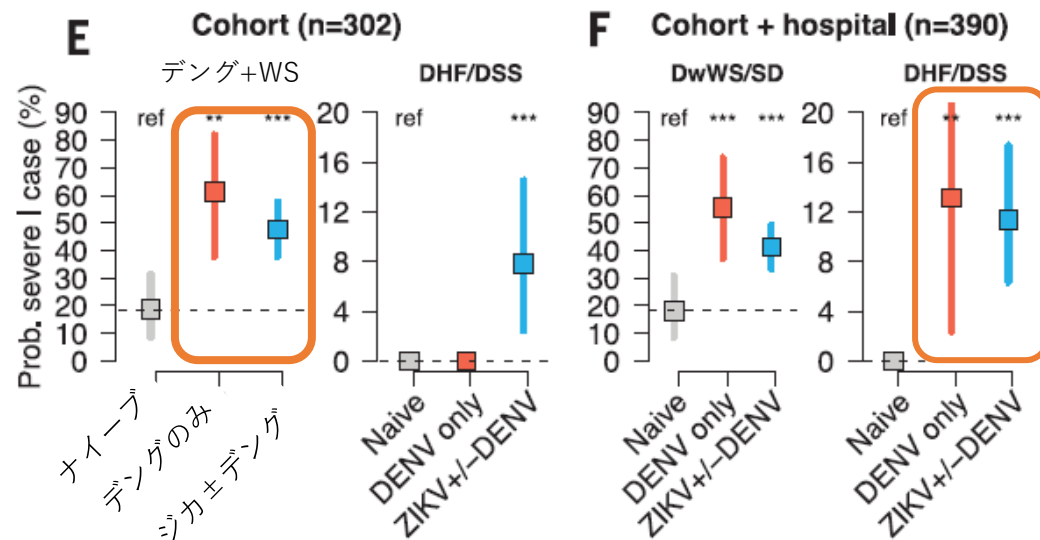
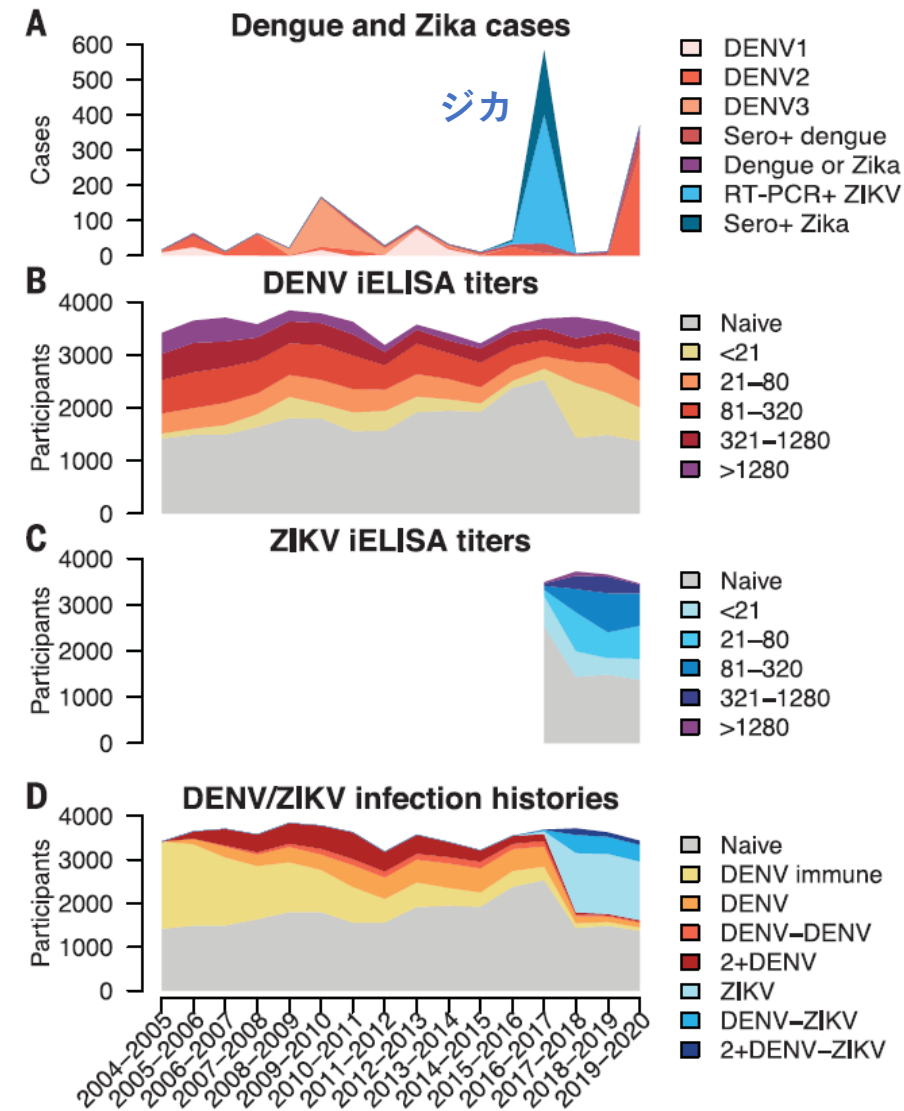
他のフラビウイルスに対する抗体との交差陽性
2-12週で消失する

- 中和抗体法

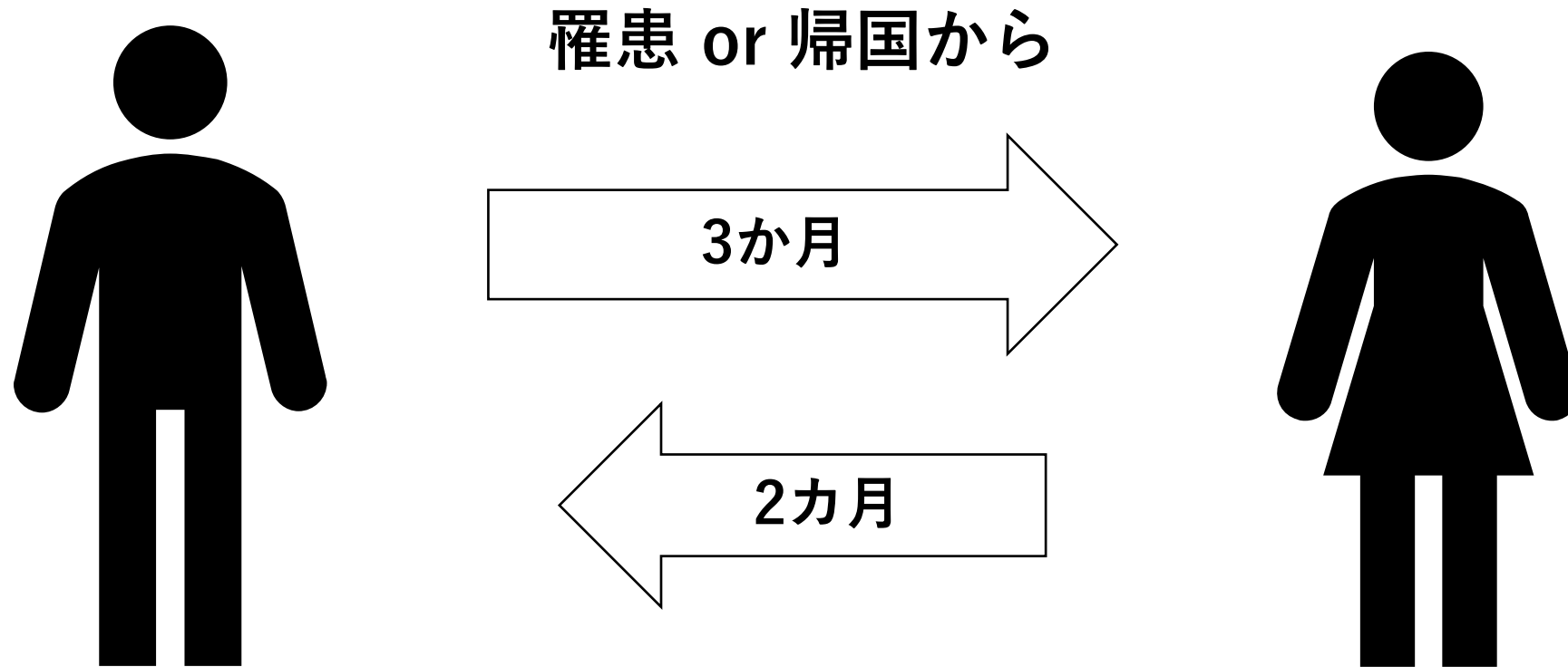
交差反応がない

デング熱の重症化に関与？

- ジカウイルス (ZIKV) は、デング熱のエンベロープタンパク質と40%の相同性がある
- デング熱既往はZIKV感染に対しては予防的
- ニカラグアの小児コホートで、ZIKV感染後のデング熱の重症化効果を推定



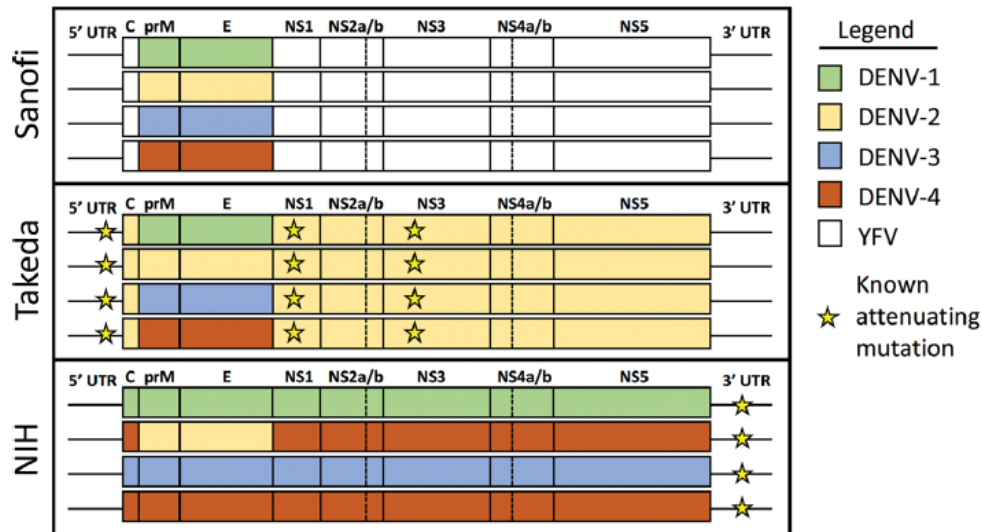
妊娠する可能性のある性交渉の回避期間



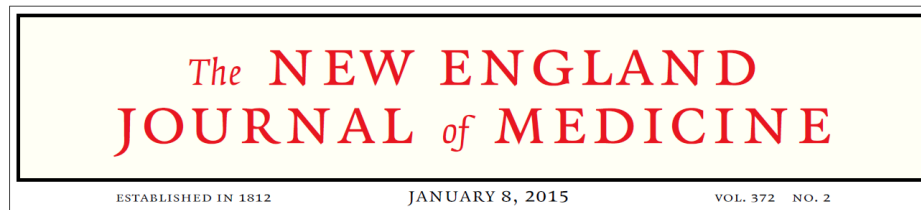
予防への展望

デングワクチン


- 世界で初めて販売承認を受けたDengvaxia (CYD-TDV)の他、EMAおよび欧州委員会を受けたQdenga (TAK-003) についてはワクチン効果が公表
- Phase3の臨床試験が終了しているTV003/TV005;Butantan-DV (弱毒生 + キメラ) についても臨床効果が示された
- その他、Phase1-2が終了しているTDEN (弱毒生)、DPIV (不活化)、TVDV (不活化)、V180 (不活化) などが開発の候補として存在する



世界で初めて市場にでた デングワクチン



Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children
in Latin America

 Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue
vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised,
observer-masked, placebo-controlled trial

流行地での予防効果：
56.5-64.7%

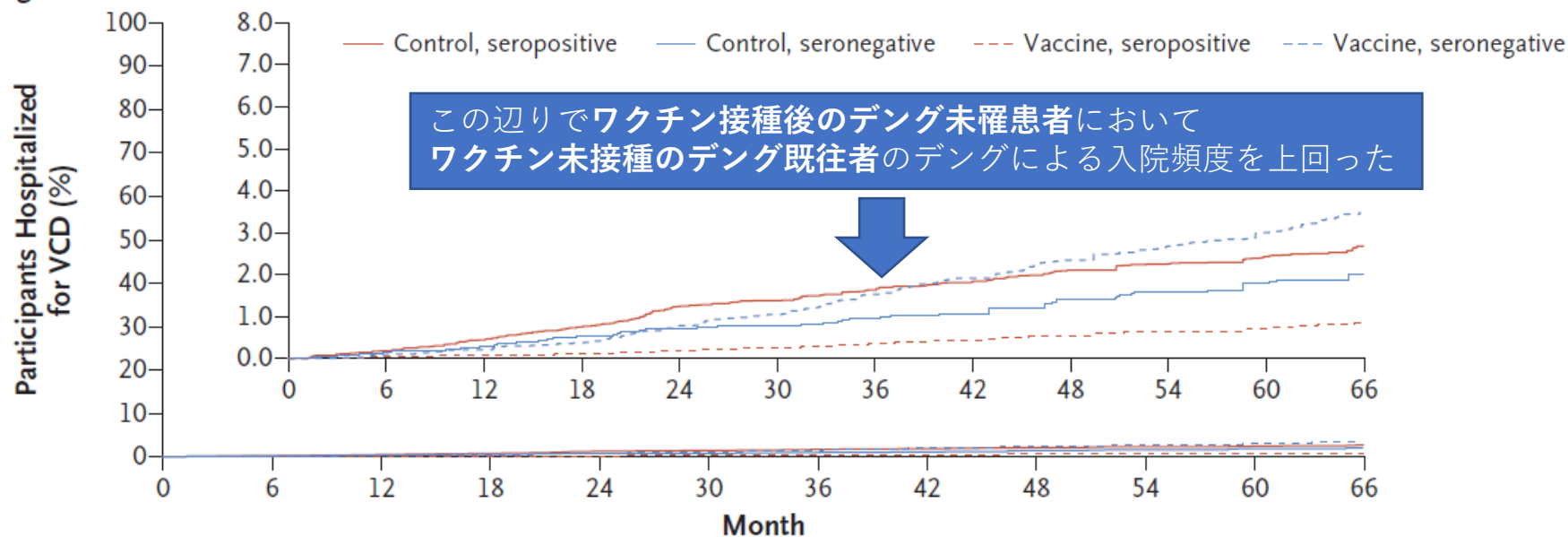
Serotype 2の効果が弱い



FDA承認

Dengvaxiaの長期成績

C 2-16 Yr of Age



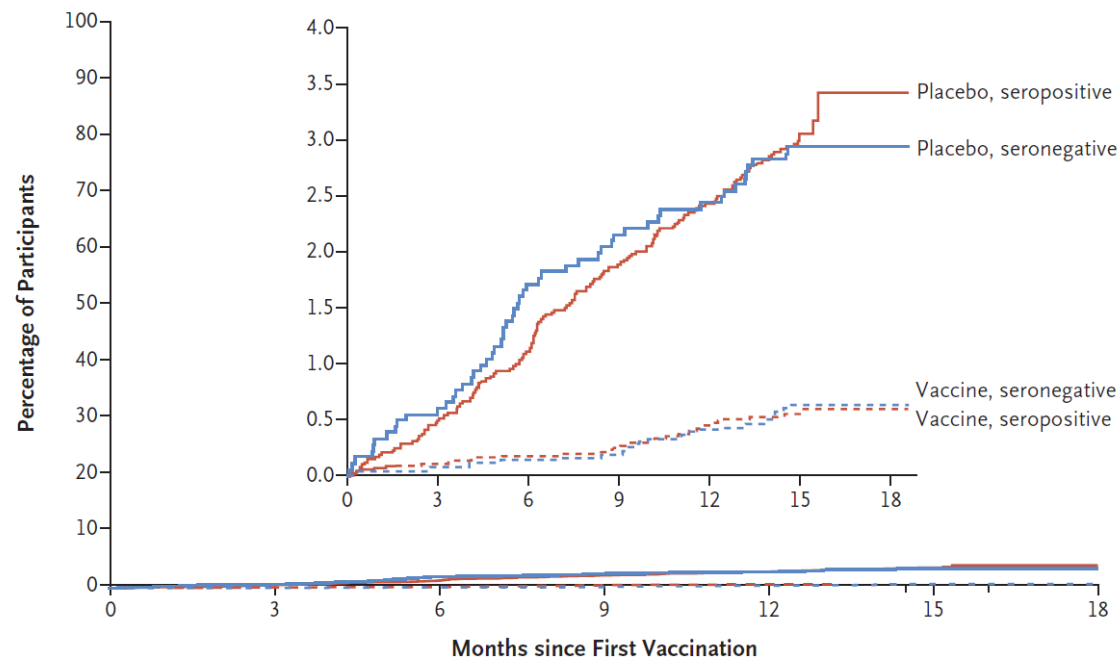
No. at Risk

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Control, seropositive | 886 | 881 | 857 | 849 | 845 | 839 | 838 | 835 | 806 | 761 | 736 | 239 |
| Control, seronegative | 308 | 307 | 301 | 297 | 297 | 292 | 291 | 289 | 281 | 270 | 263 | 114 |
| Vaccine, seropositive | 1816 | 1804 | 1775 | 1764 | 1757 | 1742 | 1729 | 1708 | 1652 | 1582 | 1520 | 516 |
| Vaccine, seronegative | 568 | 565 | 559 | 558 | 554 | 548 | 544 | 535 | 521 | 503 | 488 | 202 |

- フィリピン等の一部地域で定期接種化されたが、
未罹患者における自然感染による Dengue 熱による入院のリスクが上昇
- **罹患者のワクチン接種者では71~75%のワクチン効果（入院）があった**
- カルタヘナ法に基づき、自己輸入禁止

新規デングワクチン (QDENGGA)

A Virologically Confirmed Dengue

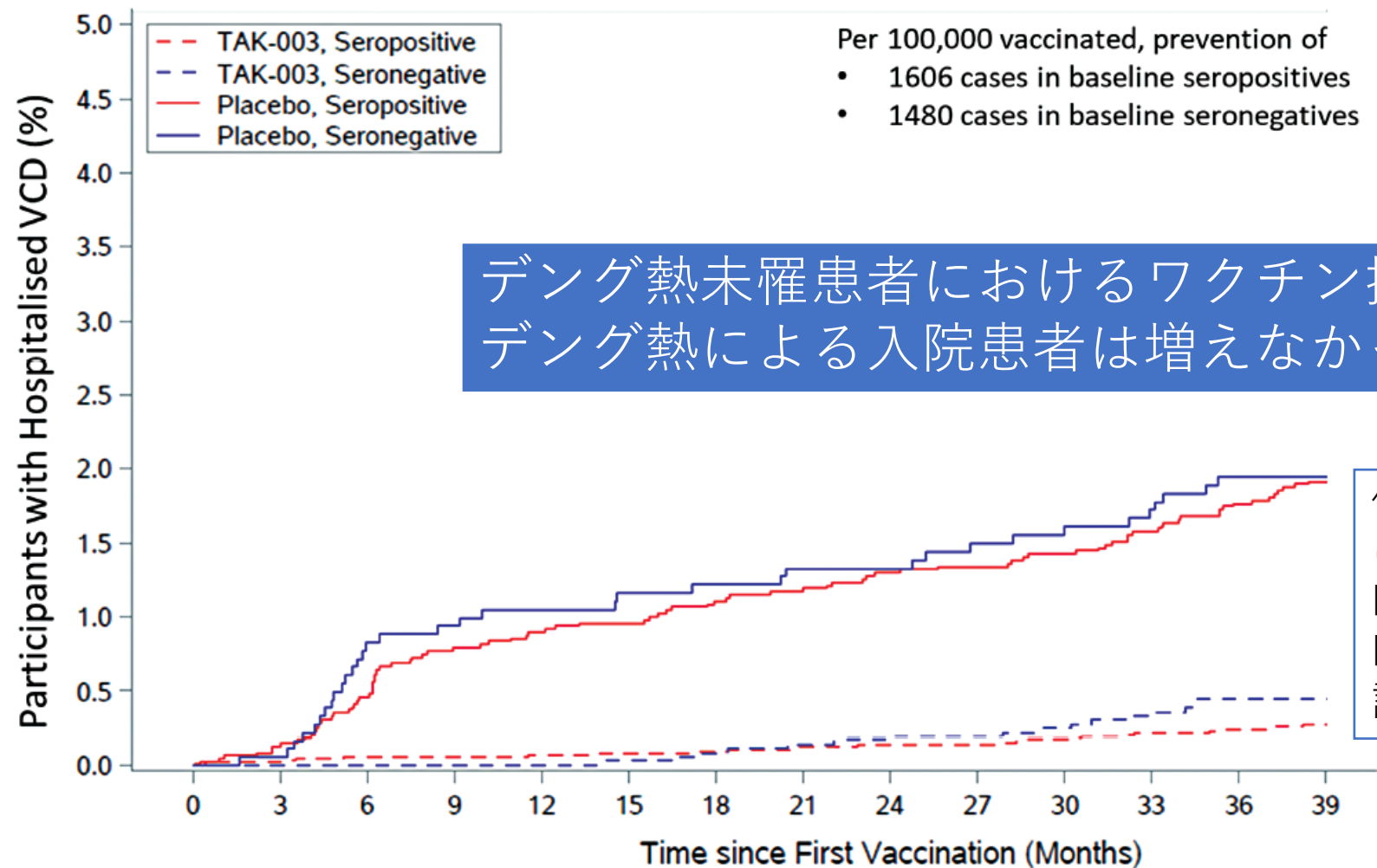


No. of Participants

| | | | | | | |
|--------------|------|------|------|------|-----|----|
| Placebo | | | | | | |
| Seronegative | 1832 | 1817 | 1755 | 1744 | 94 | 7 |
| Seropositive | 4852 | 4805 | 4637 | 4607 | 218 | 6 |
| Vaccine | | | | | | |
| Seronegative | 3714 | 3690 | 3625 | 3615 | 157 | 10 |
| Seropositive | 9661 | 9591 | 9412 | 9391 | 417 | 10 |

20071名の4-16歳を組み入れ、19021名を解析対象とした二重盲検RCT
 Vaccine efficacy 80.9% (75.2-85.3)；血清学的陰性（未罹患者）で74.9% (57.0-85.4)
 有効性は血清型2で最も強い。SAEは同程度。

QDENGGAの長期成績



デング熱未罹患者におけるワクチン接種者でも
デング熱による入院患者は増えなかった

但し、未罹患者のサブグループ解析
において
DENV-3はワクチン効果を示せず、
DENV-4についてはワクチン効果が
証明できていない（サイズ過少）

2022年：EMA、欧州委員会で承認

2023年：インドネシア、タイで販売開始、FDA承認申請取り下げ

TAV003/TV005;Butantan-DV

| | Step A | | | | | Previous exposure analysis | | | | |
|---------------|-------------|----------------------------|-------|----------------------------|----------|----------------------------|---------------------------|--------------|----------------------------|----------|
| | Butantan-DV | | TV003 | | p value* | DENV-naive | | DENV-exposed | | p value* |
| | n | GMT (95% CI) | n | GMT (95% CI) | | n | GMT (95% CI) | n | GMT (95% CI) | |
| Per protocol† | 16 | .. | 17 | .. | .. | 85 | .. | 101 | .. | .. |
| DENV-1 | 15 | 412.86 (182.80-932.45) | 16 | 114.54 (53.31-246.08) | 0.022 | 74 | 280.76 (184.31-427.67) | 97 | 841.76 (599.42-1182.09) | <0.0001 |
| DENV-2 | 15 | 297.01 (99.98-882.32) | 14 | 445.39 (135.78-1461.02) | 0.600 | 78 | 167.52 (115.84-242.24) | 100 | 732.34 (539.04-994.96) | <0.0001 |
| DENV-3 | 13 | 404.20 (115.74-1411.57) | 14 | 93.96 (24.99-353.33) | 0.072 | 65 | 114.58 (71.91-182.57) | 95 | 299.84 (214.20-419.73) | <0.0001 |
| DENV-4 | 14 | 154.29 (78.88-301.77) | 15 | 267.38 (143.74-497.38) | 0.275 | 76 | 151.09 (104.56-218.31) | 85 | 238.04 (169.00-335.27) | 0.077 |

Kallas EG, Lancet Infect Dis 2020

第III相試験（2-59歳）の初期結果では79.6%の予防効果を示した
 既往者：89.2%、未罹患者：73.5%
 →2024年に5年の追跡期間が終わる
 但し、DENV-3、DENV-4については評価できておらず（流行なし）

<https://butantan.gov.br/noticias/butantan%27s-dengue-vaccine-has-79.6-efficacy-partial-results-from-2-year-follow-up-show>

JNJ-1802 (mosnodenvir)

- Phase1では用量依存性の血中濃度うつ(G3)が1名、発疹(G2)が2名
- Phase2aのチャレンジ試験では、26日間の内服 + 最初5日目のDNEV-3のチャレンジを行い、用量依存性の効果を認めた
- 高用量を投与された10名中6名からDENV-3が検出されず、3名は無症状であった
- 2000名を目標とした臨床試験が計画

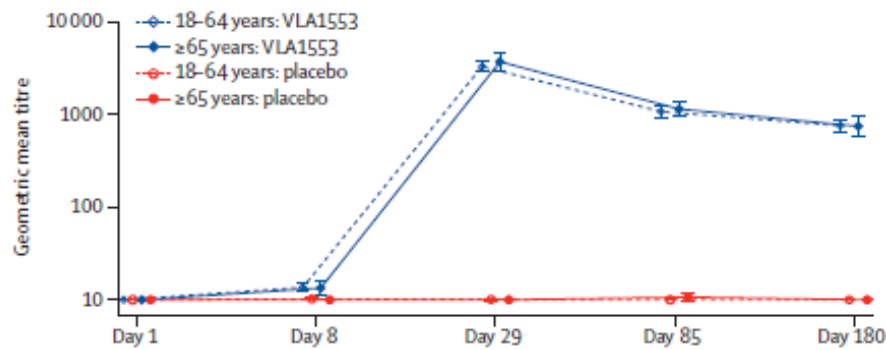
<https://www.jnj.com/janssen-announces-promising-antiviral-activity-against-dengue-in-a-phase-2a-human-challenge-model>

<https://www.science.org/content/article/infecting-volunteers-dengue-virus-shows-experimental-drug-s-promise>

<https://www.nature.com/articles/d41586-023-03453-0>

チクングニアワクチン

- 2023年にValneva製の弱毒生ワクチン(VLA1553; IXCHIQ)がFDA承認、EMAで早期審査対象として審査中
- デング熱と異なり、チクングニア熱はcorrelate of protectionが判明している (PRNT \geq 10で症候性チクングニア熱0例：19/614 vs 0/239)
→ **本ワクチンで98.9% (96.7-99.8)が防御抗体 (\geq 150) を獲得**
- 注意喚起はされているが、妊婦にも接種可能
- 関節痛 (15%) や発熱 (11%) と多く、慢性関節炎が2/4115で発生



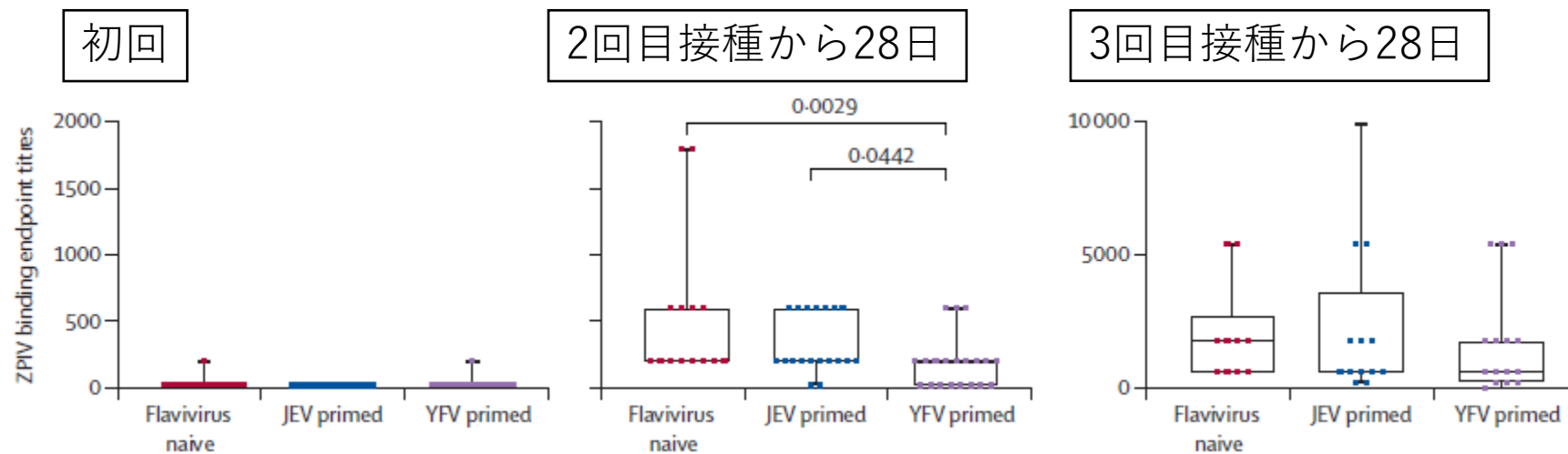
Number of participants

| | Day 1 | Day 8 | Day 29 | Day 85 | Day 180 |
|--------------------------|-------|-------|--------|--------|---------|
| 18-64 years: VLA1553 | 207 | 198 | 207 | 194 | 184 |
| 18-64 years: placebo | 73 | 70 | 73 | 69 | 68 |
| \geq 65 years: VLA1553 | 59 | 53 | 59 | 52 | 58 |
| \geq 65 years: placebo | 23 | 23 | 23 | 22 | 23 |

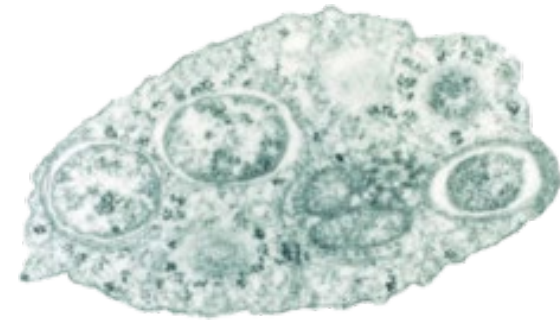
Schneider M, Lancet 2023
Yoon IK, PLoS Negl Trop Dis 2015

ジカウイルスワクチン

- 第1相試験において、フラビウイルス naïve 対象に対する不活化ワクチン2回接種（1、29日）を行い、2回目の接種から28日に92%で抗体陽転化
- 動物実験では産生抗体によるウイルス増殖抑制効果あり
- 黄熱ワクチン（YFV）、不活化日本脳炎ワクチンによる処置後の免疫原性を3回接種（0,1M,>6M）で評価：YFV接種後の免疫原性低下



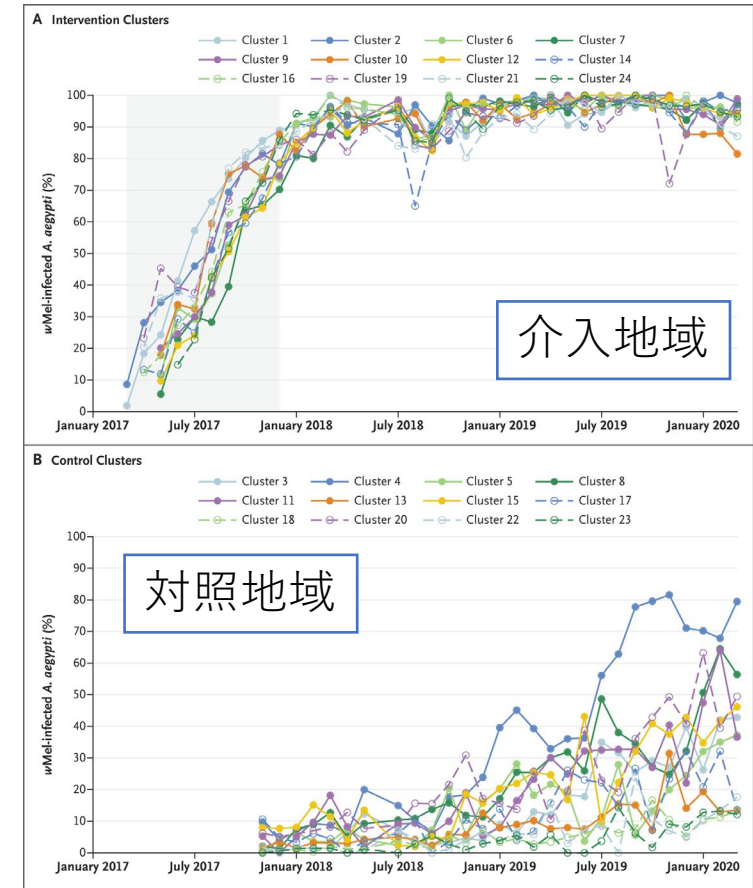
Wolbachia pipientis



- Wolbachia属という節足動物の共生細菌で、*Wolbachia pipientis* (Wp)という種が宿主の生殖システムを変化させることが知られている
- デング熱の媒介蚊である *Aedes aegypti* はWpには感染しておらず、ある種のWpはデング熱等のウイルス感染能力を失い、さらに交配が成立して誕生する蚊もWp感染蚊のみとなる

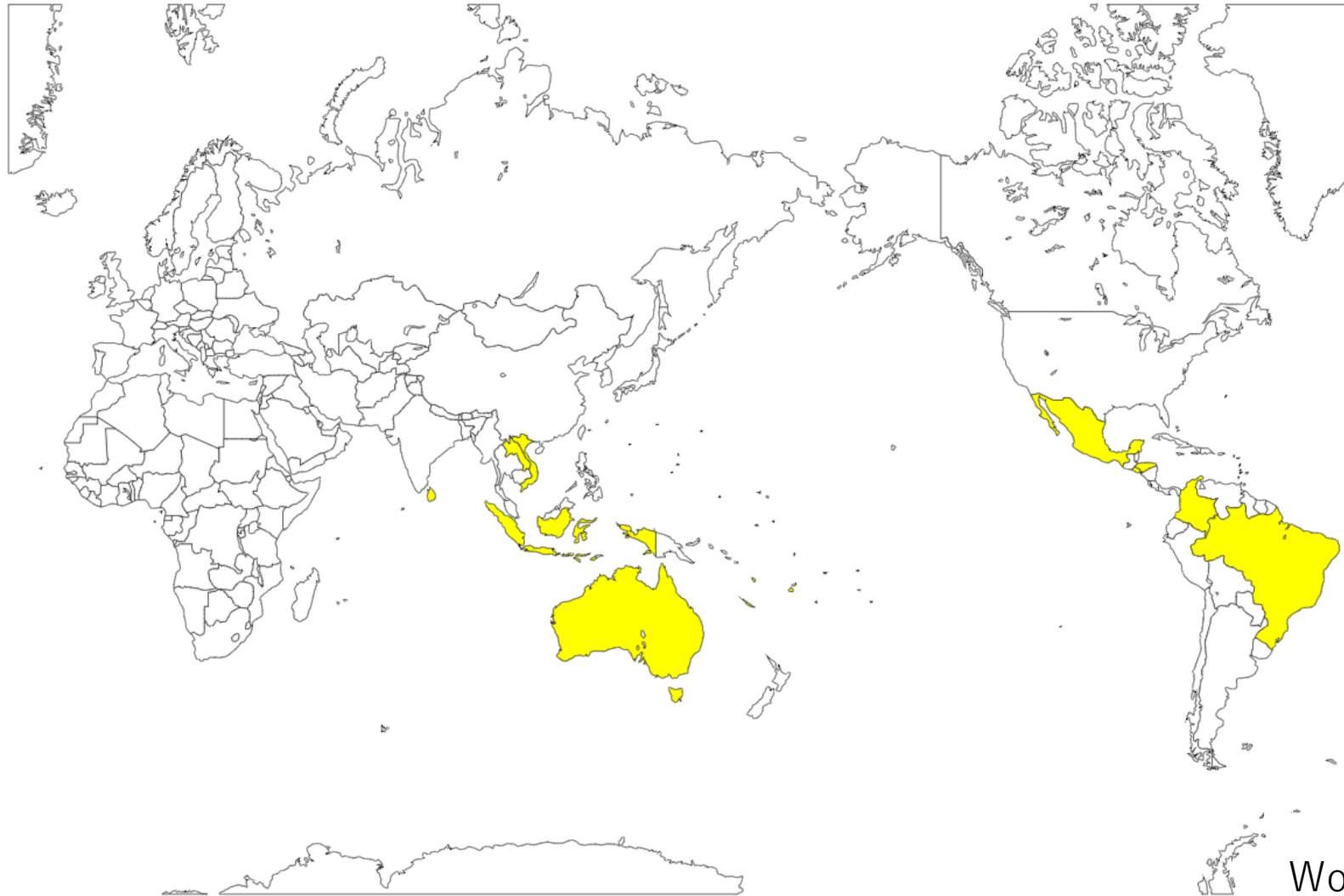
ベクターコントロール

- インドネシアで実施されたランダムクラスタ研究：Wp感染 *A. aegypti* の卵を介入地域12地区に9-14回配置
- 発症前に決まった地域に発症10日前まで居住していた患者を対象としてデング熱やその入院をエンドポイントとした（ジカやチクングニアはサンプル過少のため解析から除外）
- 介入地域 2.3%（入院0.4%）
対照地域 9.4%（入院3.0%）
予防効果 77.1% (65.3 to 84.9) (入院 86.2%)



| Subgroup | Intervention Clusters | Control Clusters | Protective Efficacy (95% CI) | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|------------------|------------------------------|------------------|
| | no. of participants/total no. (%) | | | |
| All cases of VCD | 67/2905 (2.3) | 318/3401 (9.4) | | 77.1 (65.3–84.9) |
| VCD cases according to DENV serotype | | | | |
| DENV-1 | 12/2905 (0.4) | 45/3401 (1.3) | | 71.0 (18.2–89.7) |
| DENV-2 | 20/2905 (0.7) | 134/3401 (3.9) | | 83.8 (72.1–90.6) |
| DENV-3 | 5/2905 (0.2) | 22/3401 (0.6) | | 75.3 (4.9–93.6) |
| DENV-4 | 17/2905 (0.6) | 70/3401 (2.1) | | 73.6 (57.9–83.5) |
| Unknown | 14/2905 (0.5) | 53/3401 (1.6) | | 71.3 (50.8–83.3) |
| Participants hospitalized with VCD | 13/2905 (0.4) | 102/3401 (3.0) | | 86.2 (66.2–94.3) |

*Wolbachia pipientis*を使ったベクターコントロールを試みている (?) 国



本日のまとめ

- 蚊媒介性ウイルス疾患、特にデング熱の疾病負荷は高い
- 今後、気候変動等の影響を含めて、流行地の変化が生じる可能性もある
- デング熱：急性期の重症化リスクを評価して、重症化リスクの高い症例を含めて、適切にフォローアップ
- チクングニア熱：適切な診断と慢性化を視野に入れつつ、疼痛コントロールを行う
- ジカウイルス感染症：疾患それ自体のインパクトは少ないが、先天感染やデング熱の重症化などトリッキーな面が多い
- 各疾患のワクチン開発と並行して、新規のベクターコントロール法の効果も期待される