

ジカ熱と小頭症

2016年2月10日付けのNew England Journalにおいて、ジカ熱と小頭症の因果関係を強く示唆する論文が発表されました。私のコメントも付して参考まで要約します。

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1600651#t=article>

~~~~~

## 経緯

1947年ウガンダにおいてアカゲザルからジカウイルスは発見された。その森の名前をとってジカと名付けられた。

シマカ属によって媒介される；日本に生息するヒトスジシマカはジカウイルスを媒介する可能性がある；日本でも発生する可能性がある。

ヒトの感染例はサハラ以南のアフリカおよび東南アジアで報告されていた。

2007年ミクロネシアのヤップ島でのアウトブレイクを皮切りに、ポリネシア、ニューカレドニア、クック諸島、イースター島でのアウトブレイクが2013年、2014年と報告されていた。

2015年中央～南アメリカにかけてジカ熱感染者が急増した。特にブラジルでの患者数が著しい；2015年12月までで44万～130万人が報告されている。

上記経緯よりウイルスが感染性を強めつつあるように思える。

## 流行場所の参照サイト

<http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/en/>

## WHO 対策サイト

<http://www.who.int/emergencies/zika-virus/en/>

## 症状

ジカ熱の典型的症状はデング熱やチクングニアと似る；発熱、頭痛、関節痛、筋肉痛、点状丘疹で、非特異的な症状のため鑑別診断を難しくしている。無症候性感染も多いので、しかも抗体検査も難しく、特に軽症例の診断は困難を極める。

## 合併症

ジカ熱は自然治癒するが、ポリネシアやブラジルではギランバレー症候群合併の報告もある。ブラジル北東部のある郡で小頭症が急増したことから妊娠中のジカ熱感染と児の小頭症との因果関係が取りざたされるようになった。両方とも神経系の合併症であり、ウイルスが遺伝子変異を起こし神経細胞に感染しやすくなった可能性がある。

## 症例

25歳スロベニア人



2013年12月以来、ナタールでボランティア活動

2015年2月末、妊娠

妊娠13週、高熱→ひどい筋肉痛、目の奥の痛み、かゆみを伴う全身に広がる発疹

当時この地域ではジカ熱が流行していたため、ジカ熱感染が疑われた；ウイルス学的検査は行われなかった。

妊娠14週、20週と超音波検査が行われたが、胎児は正常に発育していた。

妊娠28週 ヨーロッパに帰国

妊娠29週 胎動の減少あり 超音波検査で胎児奇形が疑われた。

妊娠32週 子宮内発育遅延、胎盤の石灰化、小頭症、脳室拡大、大腿骨頸部直径が短い

胎児脳のさまざまな箇所に石灰化を認めた。

他の場所に異常は認めず。

この妊婦は中絶を希望し、実施された；国および病院の倫理委員会の承認を得た。家族歴で奇形症候群はない。

## 病理解剖

小頭症 micrencephaly (驚くことに、たった 84g しかなかった) ; 他の奇形はない。

無脳回症 agyria

内水頭症 internal hydrocephalus

石灰化 ; 前頭、頭頂、後頭 大脳皮質ならびに皮質下部核は温存されていた。

脳組織を蛍光免疫法で染色すると、破壊された神経細胞内に顆粒状の反応を観察した ; ウイルスの神経細胞への感染が疑われる。

染色体検査 ; 46XY 正常男性

## 電子顕微鏡

およそ 50nm の大きさのウイルスらしき構造物の塊がダメージを受けた細胞の封入体の中にみられる。

## RT-PCR

脳組織 1mg 中  $6.5 \times 10^7$  という多くのウイルスが感染していることが確認された。

デング熱、黄熱、西ナイル熱、チクングニア、サイトメガロウイルス、風疹ウイルス、水痘ウイルス、トキソプラズマ等、胎児感染をおこし得る他のウイルス遺伝子も検査しているが、いずれも陰性であった。

## 遺伝子配列

本症例から分離された遺伝子すべての配列を調べたところ、2013 年ポリネシアおよび 2015 年サンパウロで発生した際のジカ熱ウイルスに最も近かった。次いで 2010 年のカンボジア、次いで、2007 年のミクロネシア。

## 遺伝子変異

ポリネシアのジカウイルスに最も近いが、それでも 3 か所でアミノ酸を異にする変異が発見された。

1. NS1 region (K940E, T1027A, and M1143V)
2. NS4B region (T2509I)
3. FtsJ-like methyltransferase region (M2634V).

## 注目すべき点

1. ジカウイルスに妊婦が感染すると垂直感染し得る。
2. 妊娠初期、特に脳神経組織が形成される時期、ジカウイルスは経胎盤的に胎児脳に感染する。
3. ジカウイルスは神経細胞に対して強い感染性を示す；脳神経組織に感染はあるが、他部位に感染がなかったこと。
4. ジカウイルスは脳神経細胞の中に（少なくともしばらくは）感染し続けること；電子顕微鏡所見よりそのように推察できる。
5. 現在ブラジルで流行しているジカウイルスはアジア株から派生したものであろう。
6. NS1 と NS4B に発生した遺伝子変異は、新しい環境に適応するために生じたものと思われる。

## 個人的印象

ジカウイルスが感染範囲を地球上で広げるうちに、環境に適応するため遺伝子変異を繰り返してきた。特に NS1 と NS4B に遺伝子変異が生じたことにより、感染力をましかアウトブレイクにつながった。また、同変異により神経親和性を増し、小頭症やギランバレー症候群の合併頻度が急増した。

## ジカ熱対策の難しい点

### 1. ジカ熱と小頭症との因果関係

上記症例報告はジカ熱が妊婦から胎児に感染することを強く示唆するが（個人的にはそのように結論してもよいと思うが）、コッホの 4 原則を満たしていないということで、科学者は因果関係については慎重な態度をとっている；「因果関係あり」とは結論していない。

### 2. 妊娠時期と小頭症との関係

理論上は脳神経の発達する初期に感染すると小頭症のリスクを引き上げると予想される。しかし、リスクが何倍になるのか？妊娠の超早期の場合には流産してしまうのではないか？妊娠中期、後期ではリスクはないのか？

### 3. 無症候性感染と小頭症との関係

上記ケースは症候性であったが、ジカ熱は無症候性感染も多い。無症候性感染の場合、垂直感染のリスクは減るのか（ゼロに近いのか？）？

### 4. 検査法の確立

ウイルスが存在すれば RT-PCR で診断できる。過去に感染したか（免疫をもっているか）については通常 IgG などの血清検査が行われるが、デング熱ウイルスなどとの交差性（デング熱、日本脳炎、西ナイル熱など他のフラビウイルスに感染していても反応してしまう）があるので、疑陽性が多くなり、混乱を招く。日本においても夏までに検査体制を整えないとパニックになる可能性があるだろう。日本脳炎ウイルスとジカ熱ウイルスの抗体が交差性を示す場合、さらに話は厄介であろう。

### 5. 小頭症の診断

胎児の超音波検査で行うが、妊娠後期でないと確かな診断がつかないため、中絶ができない。法改正をするべきだろうか？

### 6. 蚊の駆除

熱帯地域では殺虫剤を大量散布して、かえってデング熱（ジカ熱は同じ蚊で媒介される）を増やして

しまった。同じ方法をとることによって、かえってジカ熱感染のアウトブレイクに拍車をかけることになりはしないか？

#### 7. 小児の問題である

小頭症で生まれた場合、発達障害を合併する可能性が高く、一生家族はこれを支えていかななくてはならない。地域や国にとっても大きな負担となるであろう。

#### 8. ワクチンの開発

デング熱に対するワクチンが開発され、成果を上げた。ジカ熱に対しても開発は十分可能である。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214039>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25365753>