

デング熱(セミナー) The Lancet, Feb.17, 2024

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2024 年 6 月

付けたり: 次男のデング熱罹患経験、オサマ・ビン・ラディン殺害計画詳細、枕草子にくきもの、蚊取り線香、スターリングラードの蚊よけ、学帽の白線、野口英世記念館、昆虫忌避剤

Dengue (Seminar)

著者

- Gabriela Paz-Bailey MD, Laura Adams DVM (Doctor of veterinary medicine 獣医師)
Center for Disease Control and Prevention, San Juan, Puerto Rico (豊かな港)
- Jacqueline Deen
Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health,
University of Manila, Philippine
- Kathryn B Anderson
Department of microbiology and Immunology, SUNY Upstate Medical University,
Syracuse, NY, USA
- Leah C Katzelnick
Viral Epidemiology and Immunity Unit, Laboratory of Infectious Diseases,
National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, MD, USA

次男がイント、ニューデリーの日本大使館にいたのですが 2023 年 8 月デング熱に罹患しました。大変貴重な経験だと思いましたので手記を書かせました。たまたま The Lancet、Feb.17-23、2024 に「Dengue 熱」のセミナーがあり興味津々で読みました。世界的な気温上昇でヨーロッパ(スペイン、ポルトガル、フランス、ドイツ、クロアチア)でもデング熱が広がりつつあり、日本でも油断はできません。次男の手記と併せてまとめてみました。筆者はプエルトリコ、フィリピン、米国の医師達です。

【The Lancet、Feb.17-23、2024 Dengue 熱セミナー 最重要点 12】

1. 発熱期 3.5 日(RNA ↑, NS1 ↑) ➡ 危機期(5.5 日: plt ↓, W ↓, Ht ↑, IgM ↑) ➡ 回復期(10 日)
2. 発熱期: BT > 38.5 度, 嘔吐, 頭痛, 四肢痛 ➡ 発熱後発疹。RNA と NS1 は初期から高値。
3. 迅速診断キットは NS1 (non-structural protein)、IgM、IgG を検出。
4. NS1 か NAAT (PCR) は初日から検出可能、IgM・IgG は 4 日以後、IgG は生涯陽性。
5. 危機期に腹痛, 嘔吐。Alb ↓, AST・ALT ↑, Plt ↓ に注目。エコーで胸腹水、胆嚢壁肥厚確認!
6. 回復期(5.5-10 日目)に Herman's rash(紅斑中に白い正常皮膚がある)出現することも。
7. 「デング熱治療の 2012WHO Handbook」: Group A, B, C に分類、治療薬なし。死亡率 5%。
8. デングはネッタイシマカ(背に 2 本の縦白線)による Flaviviridae 感染、血清型 DENV1, 2, 3, 4。
9. 2 回目感染は antibody-dependent enhancement で重症(出血熱/ショック症候群)のことも。
10. 特定血清型の連続感染で中和抗体ができ ADE 起こらぬ。特定血清型の複数感染で予防。
11. Dengvaxia は抗体陽性時のみ可, 25 カ月有効。Qdenga は抗体検査不要, 54 カ月有効。
12. 遺伝子改変蚊は雌が死ぬ。バクテリアの wolbachia 感染蚊を交尾させデング 80% 減少。

1. 発熱期 3.5 日(RNA ↑,NS1 ↑)➡危機期(5.5 日:plt ↓,W ↓,Ht ↑,IgM ↑)➡回復期(10 日)

まず次男の手記によるデング熱罹患の経過をご覧ください。

一般的なデング熱の経過は潜伏期 4－10 日の後、発症日を0として発熱期(febrile phase)が 3.5 日目まででウイルス RNA と NS1(non-structural protein：非構造蛋白、ウイルス構造の蛋白でなくウイルスに作られる蛋白という意味)が上昇します。その後、危機期(critical phase)は 5.5 日までで血小板低下、白血球低下、Ht(ヘマトクリット)上昇、IgM 上昇します。そして回復期(recovery phase)は 10 日目くらいまでで IgG が上昇します。

次男は発熱期に始まり 3 日目に危機期となった後、輸液し 6 日目に recovery phase(回復期)に入っています。

【次男のデング熱経過】

Day 0、2023 年 8 月 27 日(日)

夕方自宅(ニューデリー)で過ごしていたところ、寒気と頭痛。前日にインド東部のコルカタに日帰り弾丸旅行に行っていたこともあり、疲れからくる風邪かなと思う。熱は 37℃程度。21 時頃、急激に体が怠くなり熱を測ると 39.3℃(febrile phase、発熱期)。とりあえず持参していたカロナール 500 mg(父が処方)を飲んで横になる。

Day 1、8 月 28 日(月)

朝熱が 39.9℃まで上昇。高熱と頭痛、節々の痛みあり。ただの風邪ではないと分かったので力を振り絞り大使館に向かい医務官にかかる。
血液検査(Abbott 社バイオライン デング Duo NS1Ag+IgG/IgM)をしたところデング熱と判明。
血算は W(白血球)4900, Hb(ヘモグロビン)13.5, Ht(ヘマトクリット)40.3, Plt(血小板)142,000 で正常値。毎日できる限り水分(水以外にもポカリやレトルトの味噌汁、スープなど)を摂取するよう伝えられ、カロナール(デング熱は血小板が減少するのでアスピリンは使用しない)を大量にもらい自宅へ戻りベッドに倒れ込む。食欲ゼロ。ポカリの粉末を日本から持ってきていたので水で溶かし飲む。

Day 2、8 月 29 日(火)

朝、熱は 37.9℃。頭痛と関節痛で起き上がれず、定期的に加ロナールを服用し終日ベッドに横たわる。食欲は相変わらずないが、何か食べねばとオレンジとリンゴを少し食べた。水、ポカリを意識的に摂取。

Day 3、8 月 30 日(水)

朝大使館で採血検査。W2400, Hb14.3, Ht43.4,Plt107,000 で白血球と血小板の低下、Ht の上昇が始まった(critical phase、危機期に入った)。終日ベッドに横たわる。

Day 4, 8 月 31 日 (木)

熱は 37℃前半を推移するも、お腹がごろごろし定期的に吐き気。赤い点々の発疹が出始める(痒みはない)。シャワーを日曜日以降浴びていなかったためシャワールームに行くも吐き気を催し、嘔吐。引き続きベッドに横たわる。

Day 5, 9 月 1 日 (金)

大使館で採血予定だったがベッドから起き上がれずキャンセル。医務官に家に来てもらい診察を受ける。嘔吐症状強く水分摂取が困難であったことに加え、脱水が疑われたため急遽点滴をすることになった。大使館に運ばれルート確保、採血検査。

W2000, Hb14.2, Ht41.9, Plt49,000 で白血球減少、Ht やや上昇、血小板は5万以下となった。
細胞外液(乳酸リンゲル液)を1L 輸液。

点滴中、枕元にあった 500 mgの加ナールを見て医務官が珍しく思い、雑談のうち父が西伊豆の医師であることを話すと「あの西伊豆の仲田先生の息子さんですか！？先生の本持って赴任しています。尊敬していますと伝えてください」と大変驚いていた。インドでも父が役に立っていることを知り誇らしく思う。

Day 6, 9 月 2 日 (土)

点滴の効果がてきめんかなり回復。立ち上がれるようになり食欲も少し出てきた。

大使館の看護師さんに差し入れて頂いたおかゆを食べ、一週間ぶりのまともな食事、日本食の優しさ、体に染み入る味に感動する。

Day 7, 9 月 3 日 (日)

発疹の跡が痒くなり始めるが、持参していたマイザー軟膏を塗り、事なきを得る。家の中を歩き体力回復させつつ、食事も意識的にとる。

Day 8, 9 月 4 日 (月)

職場復帰。体力は消耗したものの、特段支障なく動けた。

9 月 5 日の血算は白血球 4,200, Hb13.9, Ht41.6, Plt143,000 と正常に復した。

【経過まとめ】

- 症状は高熱、頭痛、関節痛、めまい、吐き気、嘔吐、発疹。
- 治療はひたすら加ナール(血小板↓なのでアスピリン不可、デングの治療薬はない、仲田)を服用。
2 日に一回血液検査を行ない様子を見つつ、経口水分摂取ができなくなったところで点滴。
- 原因:どこで蚊に刺されたか無自覚。ただ、猛烈な暑さもあり T シャツ短パンで出歩いていたことから、不用心であったことは確か。自分がデングにかかる 3 週間前に同じ執務室の同僚もデングにかかっていたことから、同じ蚊に刺された可能性もある。であればなおさら用心すべきであったが、自分は大丈夫という謎の正常化バイアスがかかっていた。反省。
- 感想:二度とかかりたくない病気 NO.1であった。

【大使館勤務の医務官によるインドでのデング熱診療経験】

突然の悪寒を伴う発熱と倦怠感、頭痛(目の奥の痛み)で発症。

高熱が続き、倦怠感が強く起き上がれない。筋肉痛、関節痛の症状が強く出現する方もいる。
吐き気が強く、腹痛を訴える方が多い。こうした症状や気持ち悪さ、味覚の変化から食事が全く進まない。

一度熱が下がるが、そのタイミングで皮疹が出現する。仲田さんのように痒がる方は複数おられ、シャワーのお湯を浴びるとかゆくてたまらないという方もいました。

採血すると白血球と血小板が減少し、3-5日目に底値となり、7日目くらいから急速に回復し始める。肝機能障害は白血球と血小板減少よりやや遅れて出現し、回復まで2-3週間ほどかかる。出血症状を呈した症例の診療(支援)経験はありません。

●インドでの一般的な診療例

インドの医師は血小板が著しく減少(およそ2-3万/ μ L未満)すると血小板輸血を強く推奨してきます。この点はガイドラインと異なる点です(ガイドラインでは血小板輸血を推奨しません。第7章参照、仲田)。

●重症化した事例(伝聞):

- i) 心筋炎→徐脈となって一時ペースメーカー(temporary pacemaker)留置、
- ii) 季節性インフルエンザとの共感染。いずれも一時ICU入室しましたが、急速に回復して後遺症なく退院しています。

医務官には本当に感謝、感謝です(仲田和正)。

この総説によるとデング熱の症状は、febrile→critical→recovery phaseに分けます。

Febrile phaseは0-3.5日目まで(0-7日)、critical phaseは3.5日目-5.5日目(1-2日)、Recovery phaseは5.5日目以後10日頃まで(3-5日)です。

まとめますと一般的なデング熱の経過は潜伏期4-10日の後、発症日を0として発熱期(febrile phase)が3.5日目まで、ウイルスRNAとNS1(non-structural protein: 非構造蛋白、ウイルス構造の蛋白でなくウイルスに作られる蛋白という意味)が上昇します。その後、危機期(critical phase)は5.5日まで、血小板低下、白血球低下、Ht(ヘマトクリット)上昇、IgM上昇します。そして回復期(recovery phase)は10日目くらいまでIgGが上昇します。

2. 発熱期: 熱>38.5度, 嘔吐, 頭痛, 四肢痛 → 発熱後発疹。RNAとNS1は初期から高値。

次男は発熱期(febrile phase)の後、day 3で血小板、白血球が減少、Ht(ヘマトクリット)が上昇し始めて危機期(critical phase)に入り、day 5で白血球2000、血小板が5万以下、Ht41.9↑となり危機期(critical phase)のクライマックスとなりました。

LINEで血小板が5万切ったと知った時は小生、ギクッとしました。

デング熱の発熱期 (febrile phase) は 2 日から 7 日、典型的には (typically) 38.5 度以上の発熱、嘔気嘔吐、一過性の斑状発疹 (macular rash)、頭痛、眼痛、筋肉痛、関節痛などの疼痛が起こります。

皮膚粘膜症状は「多彩」で一過性の顔面発赤、皮膚点状出血 (skin petechiae)、結膜・強膜血管拡張 (conjunctival/scleral injection)、発熱後 3-6 日目に斑状丘疹 (maculopapular eruption)、麻疹様発疹 (morbilliform eruption) が融合傾向 (coalesce)、一部融合せずに残ります (with area of sparing)。青黒いあざ (bruise) が見られることもあります。このまま解熱して危機期 (critical phase) を経ず、回復期 (recovery phase) に向かえば「uncomplicated dengue (合併症のないデング熱)」ということになります。

症状経過は、発熱は 2-3 日で低下しはじめ 5 日目に正常体温に。血小板は 3 日目から低下しはじめ 6 日目で最低値の後正常へ。Ht (ヘマトクリット) は 3 日目から上昇、6 日目で最大、以後低下します。白血球は 4-5 日目に軽度減少の後、正常化します。

ターニケットテスト (tourniquet test) と言って sBP (収縮期血圧) と dBP (拡張期血圧) の中間の圧で 5 分間上腕を圧迫し 2.5cm × 2.5 cm の面積の皮膚に 10 以上の点状出血があるとき出血傾向陽性となります。

小生、やってみましたが水銀血圧計なら可能なのですが病院で使っている電子血圧計だと途中で止めることができず不可能でした。何かやり方があるのでしょうか？

救急室で外傷時のコンパートメント症候群の筋内圧計測のために、水銀血圧計を 1 台保存しておいたはずでしたがいつの間にか無くなってしまいました。

デング熱は産褥期や輸血、臓器移植でも感染し、性交による感染も 2 例報告があります。潜伏期は 4-10 日です。

まとめますとデング熱の症状経過は潜伏期が 4-10 日の後、発熱期 (febrile phase) が 3.5 日目までで初期から RNA 陽性、NS1 陽性になりますがその後、そのまま危機期無しに治れば合併症なしのデング熱です。危機期 (critical phase) は 3.5-5.5 日目位までで、血小板低下、白血球低下、ヘマトクリット上昇、IgM 上昇しはじめそして、回復期が 10 日目位までです。検査は NS1 と NAAT (PCR) は初期から、IgM・IgG は数日から検出できます。

3. 迅速診断キットは NS1 (non-structural protein)、IgM、IgG を検出。

国内でデング熱の検出キットなんて見たことがありません。

次男の発症 day 1 のデング熱検査ってどんな検査なのか次男経由で医務官に伺ったところ Abbott 社の「バイオライン デング Duo NS1Ag+IgG/IgM」でした。

Abbott 社の「Abbott」ってどういう意味だろうと調べたところ大修道院長のことでした。パキスタンのイスラマバード近くにアボッタバード(Abbottabad)という町がありジェームズ・アボットという少佐がいた abad(ペルシャ語で町)です。この町に 2001 年 9 月 11 日の米国同時多発テロ事件主犯のオサマ・ビン・ラディン(OBL)が潜伏、2011 年 5 月 1 日に米軍特殊部隊により殺害されました。

「The Operator」という本があります。何とオサマ・ビン・ラディンを直接射殺した米国 Navy SEALs (海軍特殊部隊)隊長本人、Robert O'Neill の自伝です。7,873 個のアマゾン評価でなんと 4.8 点、直接事件に関わった本人の一次情報ですさまじい迫力でした。これだけの数の評価者でほぼ 5 点満点の本なんて小生今まで見たことがありません。Kindle でダウンロード、すぐ読めます(2,424 円)。英語ですがなぜ今まで翻訳が出なかったのだろうと不思議に思います。

[Amazon.co.jp: The Operator: Firing the Shots that Killed Osama bin Laden and My Years as a SEAL Team Warrior \(English Edition\) 電子書籍: O'Neill, Robert: 洋書](https://www.amazon.co.jp/dp/B000APR000)

SEALs って「あざらし」のことかと思ったのですが、Sea, Air, Land (SeAL) のことで陸海空で活躍するという意味でした。そういえば中学で陸上、高校で水泳、大学で空手と、文字通り「陸海空」の研修医がいました。

SEALs の第 1 段階卒業試験は 455m の横泳ぎか平泳ぎ(12.5 分以内)、完全な懸垂(pull up)8 回、完全な腕立て(push up)42 回、仰向けからの起き上がり(sit up)50 回、ブーツを履いての 2.4 km 走(11.5 分以内)、以上の 5 つを連続で行うことでした。

合格したのは 500 人中 4 人でした。その後は Hell Week という地獄の 1 週間があり、たいてい水曜日までに多くが脱落します。以前、清水の消防学校の講義に行った時、10m 登攀歴代 10 位、100m 走や 1500m 走歴代 10 位などの記録が廊下に貼ってあり、こういう体力が必須の大変な職業なんだなあと驚きました。

そう言えば西伊豆の救急隊員の多くはダイビングの免許を持っています。車で崖から海中に転落する事故もあるからです。全く SEALs 隊員みたいです。以前当院ナースと消防隊員の結婚式で、訓練のビデオを見たのですが、熟練の目にも止まらぬ速さのロープワークにひたすら感動しました。なお当西伊豆健育会病院は救急受診を決して断らないことを 30 年以上続けており救急隊とはとても良い関係です。

オサマ・ビン・ラディン(OBL)はパキスタンの首都イスラマバードの北方 50 km のアボッタバード(Abbottabad)の 3 階建て隠れ家(compound)に隠れていました。アボッタバードにはパキスタン軍士官学校や医学校もあります。パキスタン政府は OBL の国内潜伏には全く気付いていませんでした。隠れ家は周囲を 3m から 5m の塀で囲まれ内部は見えません。家には電話もインターネットもありません。しかし CIA(Central Intelligence Agency) はここに入出入りするクウェート生まれのパキスタン人の従者(courier)を、クウェートの母親の電話盗聴の探知から突き止めます。

従者は隠れ家から 90 分以内の場所では決して電話しませんでした。電話も移動中のスズキの車から行いました。偵察衛星や高度偵察機では OBL と思われる長身で白衣の男は 3 階に住み、この家から出ることがなく、庭を歩き回るだけで家人の畑仕事を手伝うこともありませんでした。また麻薬の売買をしている様子もありません。庭に出る時は上空から確認されぬようカウボーイハットを被っていました。ネットで OBL の画像を検索するとカウボーイハットを被った写真が出てきます。

この隠れ家を大型 2000 ポンド(907 kg)爆弾で爆撃したのでは市民に被害が及びますし、また OBL の DNA を採取できず確実に殺害できたかわかりません。そこで低音ステルス性ヘリ 2 機で隠れ家を急襲する殺害計画が立てられました。

2011 年 4 月、William McRaven 海軍大將はオバマ大統領に計画を立案、3 週間の準備訓練を許可されます。偵察衛星等により判明したこの隠れ家と同じ構造の建物をノースカロライナに建設、庭の樹木まで正確に再現しました。しかし偵察衛星で目立たぬよう周囲は塀でなくフェンスとしました。

そして SEALs の中でも最優秀、全員が勲章を持つ(decorated)24 名が召集されました。

丁度 2011 年 4 月で東日本大震災の直後でしたから隊員達は同盟国日本への派遣なのかと思いましたが、それなら極秘任務であるはずがありません。

ヘリは低音ステルス(stealth、隠密)性のブラックホークです。2 機のヘリでアフガンのジャラバートから出撃しレーダーで捕捉されぬようパキスタン領内に低空で侵入します。パキスタン軍のスクランブル発進によりミグ戦闘機で撃墜される可能性もありました。

3 階建物の屋上でホバリングしてロープで一気に降下(fast-roping)、屋上から OBL がいる 3 階のバルコニーに飛び降り建物の中に入ります。もう 1 機のヘリは庭で隊員を降ろし周囲を固めます。

1.5 km 程の距離にパキスタン軍士官学校があり、降下の瞬間はヘリを狙撃される可能性があり危険でした。

建物の内部がどのような構造なのかは全くわかりません。目的はただ一つ OBL の殺害でしたから射撃手をできるだけ増やし衛生兵(medic)なしで外傷は自分たちで処置することとしました。

3 週間、朝から深夜まで数百回にわたり訓練を繰り返しました。

また建物の小さな模型を作りそれを前にしてありとあらゆる突発事故につき徹底的に討論しました。

1980 年、イランの米国大使館が学生に占拠され 52 人が人質となった時、米国は似たような救出作戦を行いました。準備不足でした。想定外の砂嵐によるヘリの故障、ヘリと C-130 輸送機衝突で兵士 8 人が死亡するなど完全な失敗に終わったのです。

作戦は月光のない新月の第 1 日と 2 日の深夜に暗視スコープを着けて決行することとなりました。

誰も飲酒しながらずジョークも飛ばしません。生還できぬことを皆覚悟しました。

人はどうせいずれ死ぬのだからこんな高貴(noble)な任務で死ぬなら悔いはないと考えました。

2011 年 4 月 23 日、隊員全員は見聞きしたことを一切語らぬことにサインした後、帰宅を許可されます。

E-メールは偽のアカウントを作り、Facebook、Instagram、Twitter 全て禁止されました。著者は家に帰り

3 歳と 7 歳の子供たちを連れてファミレスや買い物に行き、3 万円の PRADA のサングラスを購入します。

もしかしてミッションが失敗し車を奪ってイスラマバードの米国大使館に逃亡する途中、陽射しが眩しくてサングラスが必要かもしれません。

最後に妻と子供たちにキスして 1 人車に乗り泣きながら運転します。

輸送機でドイツのラントシュトゥール(アフガン、イランでの米軍戦傷兵士ケアセンターがある)経由、アフガンのジャラバードに到着します。作戦決行は 2011 年 5 月 1 日と決定しました。

その理由はその前日 4 月 30 日、オバマ大統領にはホワイトハウスの記者たちと恒例のディナーパーティーが予定されていたからです。

このパーティーでは政治専門ケーブルテレビ C-Span の司会者 Seth Meyers がユーモアあふれるスピーチをしました。その際、彼は「皆さんはオサマ・ビン・ラディンがヒズブークン山脈に隠れていると思っているかもしれませんが、彼は毎日午後 4 時から 5 時まで我が C-span でホストをやっていますよ」と言い会場は爆笑、オバマ大統領も周りを見渡しながらかやかに笑っています。下記がその時の動画です。翌日が作戦決行日でしたからオバマも肝を冷やしたに違いありません。

もし著者がその場に居合わせたら「バカ野郎、俺は明日そいつを殺しに行くんだ！ Fuck you, I'm going to kill him tomorrow.」と叫んだと言っています。

https://www.youtube.com/watch?v=Mf7_dj8HQn4

(Seth Myers jokes at the 2011 White House Correspondents dinner)

著者は生還できぬ時の為、子供たちに「君らの結婚式に出られず申し訳ない。お互い仲良くしママの面倒を見て欲しい」と遺書を書きます。これは戦死した時のみに配達されます。

4 月 30 日(土)の夜は隊員皆でポーカーをやった後、ミッション前のいつものように全員が眠剤 Ambien (ゾルピデム:マイスリー)を内服しました。

5 月 1 日、夜明けとともに起床、飛行機格納庫で William McRaven 大將が全員にフランク(spoke off the cuff)

に語り掛けます。

「バスケットのゴールの高さは 3m、フリースローの距離は 4.5m、どこの試合会場でも同じだ。本番では練習コートよりも観客が多い、ただそれだけの話だ。君たちは毎日毎日訓練してきた。

今回は世界が君たち(you guys)を知る大きなステージだ。しかし、たったそれだけのことだ。コートは同じなんだ。」

小生、なんて素晴らしいスピーチだろうと深く感動しました。お偉方のよくある、内容のない形式的スピーチでなく、大將をやるほどの人は、スピーチもこんなに凄いんだと思いました。

彼等も「これはこの時、完璧なメッセージだった」と言っています。

著者は、銃弾は 45 発だけ持参します。それ以上持つことは考えませんでした。

最新の夜間暗視スコープは筒が 4 本前へ突き出たものでしたが、著者は使い慣れた筒 2 本だけのスコープ

(PVS-15)を使うことにします。NEJM の Covid-19 総説でも、コロナ患者の挿管は必ず一発で決めベテランが行うこと、そしてビデオスコープ等に拘泥せず使い慣れた喉頭鏡を使えと言っています。

[conference_2021_01.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](https://www.nishiizu.gr.jp/conference_2021_01.pdf)

(重症 Covid-19 総説、NEJM, Dec.17,2020、西伊豆早朝カンファ)

深夜ブラックホークに搭乗する直前、父親に電話します。米国とは 12 時間の時差がありますから父親は昼、丁度スーパーマーケット Walmart の駐車場で日産のトラックに乗っていました。こんな時の 2 人の会話はいつも「パパも一緒に行きたいぜ」「うん僕もだよ」なのですが、今回は「心配しないで、今回はスゲー奴ら (great guys)と一緒になんだ。お父さん、今まで本当にありがとう」と言ったところ父親はその瞬間何かいつもと違うことに気付きます。電話が切れたあと父親は 20 分間トラックの中で打ちひしがれていたとのことです。そして翌日、ミッションが成功しオバマ大統領が演説した瞬間、息子たちがやったのだと悟ります。

出撃直前、皆で、トイレで排尿しました。戦闘中尿意があつてはとても集中できません。小生も手術前は必ずそうします。ゼロ戦パイロットで 64 機の撃墜王、坂井三郎もそうでした。ついに隠れ家上空に到達、1 機のヘリは 3 階の屋上でホバリング、ロープで降下します。

しかしもう一機は周囲を壁に囲まれた庭に着陸しようとして壁に尾翼が衝突、犠牲者こそ出なかったもののクラッシュしてしまいます。いつもの訓練場では偵察衛星に目を付けられぬよう建物は、壁の代わりにフェンスで囲まれていました。

本番では洗面器の中に着陸するようなもので空気力学が異なったことは大きな誤算でした。隠れ家ではオサマ・ビン・ラディン (OBL) とその 4 人の妻、17 人の子供たちがいました。

諜報担当者 (intel)からは OBL には 23 歳の息子 Khalid bin Laden がおり OBL のすぐ近くにいるはずとの情報でした。部下がアラビア語とウルドゥ語で「Khalid (ハリド)、こっちへ来い」と囁きます。

Khalid は突然自分の名が呼ばれたのに驚き米兵とは思わず「何だって？」と顔を出したところを、顔を撃たれ殺害されます。そして次の扉を開けるとそこは寝室で OBL とその妻 Aman が立っていました。

OBL の周囲の女性たちは自爆用ベストを着用している可能性がありました。3 階のドアを開けたところ OBL は入口近くに立ち妻 Amal の肩に手を置いていました。目には恐怖はなく凍り付いたように立ちすくんでいました。著者は顔を目がけて 2 発発射し銃弾は左眼から入り頭はスイカのように二つに割れ倒れます。とどめにもう 1 発頭に打ち込みます。

使用した弾丸はこの 3 発だけでした。室内には 2 歳の息子もいました。部下が妻 Amal の膝を撃ちます。

室内のコンピューターのハードウェアや CD を片端から網のバッグに入れ、室内の写真を撮ります。ベッドの下には麻薬がありました。

SEALs が到着して 17～18 分後、McRaven 海軍大將に「Geronimo, EKIA(エキア)」と報告します。

Geronimo (ジェロニモ)とはオサマのコードネーム(暗号名)、EKIA とは「Enemy killed in action」です。

そして大型の Chinook(チヌーク)ヘリが到着、OBL の死体を収容し現場を離脱 (abort)します。

以前、西伊豆で東海大地震時の患者域外搬送訓練をしたとき、自衛隊がチヌークで来て下さりこの中に患者を搬入しました。

隠れ家でクラッシュしたヘリは爆薬で破壊しました。しかしこのステルスヘリの残骸がパキスタンから中国に渡った可能性を米軍は懸念しています。小生、学生の時、ヨーロッパからの帰りパキスタン航空でカラチから北京経由で羽田に戻ったのですが、北京までエコノミーの隣の座席にいたのは 中国人民解放軍 (People's Army) の士官でした。

パキスタン軍と交流しているとのことでした。

このミッションの一部始終はホワイトハウスにリアルタイムで報告されオバマや ヒラリー・クリントン達は固唾を飲んで映像を見守りました。

既に制限時間の 30 分が過ぎ、パキスタン空軍のミグ戦闘機がスクランブル発進、接近していましたが無事、アフガンのジャララバードに到着します。OBL の身長は 193 cmと推定されていました。OBL の死体を横たえ身長を確認しようとしたのですが、メジャーがどこにもなかったため、横に 185 cmの隊員を寝かせて身長を確認しました。

McRaven 大將がオバマにこの事を報告したところ、「君は 200 万ドル(2 億 1700 万円)のヘリを壊したと言うのに 99 セント(155 円)のメジャーがなかったと言うのかね？」と呆れたとのことでした。

OBL の死体はアラビア海の空母カールビンソンに運ばれ DNA 鑑定で 100%OBL と確認された後、海へ水葬されました。

聖地を無くすためです。翌 5 月 2 日オバマ大統領はオサマ・ビン・ラディンを殺害したことを世界に発表しました。

<https://obamawhitehouse.archives.gov/blog/2011/05/02/osama-bin-laden-dead>

オバマ大統領のオサマ・ビン・ラディン殺害の報告 2011 年 5 月 2 日 (YouTube)

Tonight, I can report to the American people and to the world that the United States has conducted an operation that killed Osama bin Laden, the Leader of al-Qaeda, and a terrorist who's responsible for the murder of thousands of innocent men, women and children.

そして著者達はオバマ大統領とバイデン副大統領から殊勲部隊章 (Presidential Unit Citation)を授与されました。

SEALs が出発したアフガニスタンのジャララバードで 2019 年、医師中村哲先生が銃弾で倒れました。小生、中村哲先生の事業を支援するベシワール会に入会しております。先生は九州大学を卒業されたのちアフガニスタンで医療をされましたが結局「100 の診療所よりも灌漑水路を」との結論に至りアフガンの生活向上に生涯を捧げ 2019 年殺害されました。医師でありながら自ら重機の免許も取り運転されました。

砂漠が森となり肥沃な畑となり雇用が生まれて、多くの人たちがここに移住しました。灌漑水路建設

には多額の費用が必要です。是非、皆様に寄付の御協力を頂ければ幸いです。入会、寄付すると会報が届けられ水路建設の状況が報告されます。砂漠が緑の森林に変貌していく姿には全く目を見張ります。

<http://www.peshawar-pms.com/>

(ペシャワール会)

閑話休題、閑話が余りに長くなりました。

次男の発症 day 1 の Dengue 熱検査ってどんな検査なのか次男経由で医務官に伺ったところ Abbott 社の「バイオライン Dengue Duo NS1Ag+IgG/IgM」でした。

[SD BIOLINE Dengue Duo NS1 Ag + Ab Combo | 迅速ポイントオブケア診断 - Abbott |](#)
[迅速ポイントオブケア診断 - Abbott \(globalpointofcare.abbott\)](#)

これはイムノクロマトグラフ法に基づく Dengue ウイルスの NS1(non-structural protein: ウイルスの構造蛋白でなくウイルスに作られる蛋白という意味)と IgM、IgG 抗体の3つを調べるものでした。

NS1 は発熱日から既に高値ですからなるほど確かにこれなら早期から全期間に亘り確実に診断できます。
メタ解析ではこの IgM、IgG、NS1 を結合した immunochromatography(抗原抗体反応を利用した抗体検出)が
単独の検出よりも優れプール感度(pooled sensitivity, 統合感度:いくつかの研究の感度を併せたもの)
90-91%、特異度 89-96% でした。

Viral RNA と Non structural protein1 (NS1) は発熱日から高値、3-4 日目から低下します。

ですから Dengue 熱を早期診断するには NS1 を試薬で検出するか NAAT(Nucleic Acid Amplification Test: PCR のこと)ができれば可能です。

IgM は 2-3 日目から上昇し 6-7 日目に Max に達しそのまま高値、IgG secondary(1 次抗体の Fc 領域に結合する抗体)は 4 日目から上昇し 8 日目頃 Max に。IgG primary(一次抗体:特定抗原に結合する抗体)は 6 日目より徐々に上昇します。

ですから抗体検査(IgM, IgG)だけの試薬だと早期には罹患がわかりません。

まとめますと Dengue 熱罹患では早期から検出されるのが NS1(Non structural protein1)と

Viral RNA なので NS1 か PCR(NAAT) で判り、2-3 日から IgM が上昇、4 日目から IgG secondary、6 日目から IgG primary が上昇します。

Abbot 社の検査キットは NS1、IgM、IgG を検出します。

4. NS1 か NAAT(PCR)は初日から検出可能、IgM・IgG は 4 日以後、IgG は生涯陽性。

Dengue 熱診断は急性期に発症から 7 日までの全血、血漿、血清からのウイルス RNA の NAAT(nucleic acid amplification tests, PCR)による検出や、非構造型蛋白の NS1 (non-structural protein1: ウイルス構造の蛋白でなくウイルスにより作られた蛋白という意味)検出、ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)、rapid diagnostic tests があります。

NS1 は血液以外の体液(尿、唾液、髄液)からも検出でき分子テストに劣らず感度が高いようです。
一次感染では発症 7 日以内で感度が高いですが、二次感染では感度はより低くなります。
7 日以後は感度は低下するものの発症後 12 日くらいまで検出されます。

発症 4 日目から約 12 週の間、血清からの IgM 抗体を検出できます。IgG secondary が 4 日目位から、IgG primary が 7 日目位から上昇します。
NAAT (PCR) の特異度が高く好まれますがウイルスの血清型も分子的方法で確認できます。

IgM 抗体はより長く検出でき 4 日目から発症後 12 週まで検出可能です。
NAAT (PCR) に比べると他の flavivirus との交差反応もあるため確実ではありませんが抗 DENV IgM は過去 12 週以内の感染を意味します。
一次感染では IgG 抗体は発症 7 日ごろに検出でき徐々に上昇して生涯陽性となります。
二次感染では IgG 抗体は発症 1 週以内に急速に上昇します。

抗 DENV IgM や IgG アッセイで seroconversion や 4 倍以上の上昇は最近の感染を強く疑います。
多くの迅速テストが利用可能でデング熱の初期診断に有用です。
デング熱の鑑別診断は幅広く、ウイルス疾患でははしか、風疹、enterovirus、adenovirus、Influenza、他の arbovirus など、細菌性では leptospirosis, typhoid fever、寄生虫ではマリアなどがあります。

他の flavivirus も多い地域では PRNT (plaque reduction neutralisation tests) が DENV と他の flavivirus との区別に有用ですが現地ではめったに使われません。

まとめますと NS1 か NAAT (PCR) で初日からデング熱が検出可能です。IgM・IgG は 4 日以後陽性、IgG は生涯陽性となります。

5. 危機期に腹痛、嘔吐。Alb ↓, AST・ALT ↑, Plt ↓ に注目。エコーで胸腹水、胆嚢壁肥厚確認！

次男は発症 3 日目から W2400, Hb14.3, Ht43.4, Plt107,000と、白血球と血小板の低下、Ht の上昇が始まり危機期(critical phase)に入り、5 日目で白血球 2000、血小板が 5 万以下、Ht41.9 ↑と血小板が 5 万を切りました。

発熱期(febrile phase)の後、危機期(critical phase)は発症 4－6 日で解熱と共に血漿漏出(plasma leakage)が起こる時です。蛋白豊富な血漿が血管から周囲組織に漏出し出血を伴うこともあります。
Uncomplicated dengue(合併症のないデング熱)でも軽度の血漿漏出が起こることは多いようです。
血漿漏出は解熱期に多く 48－72 時間で自然に改善します。

危機期では腹痛、嘔吐、血漿の血管外漏出、疲労感(lethargy)、不穏(restlessness)、肝腫大、粘膜出血、ヘマトクリット増加、血小板の急激な低下が見られます。

鼻出血、歯齦出血、月経過多(hyperménorrhéa)、ヘモグロビン尿症などが起こることもあります。
このあと回復すれば「dengue with warning signs」です。

Warning sign(警告徴候)とは、腹部激痛・圧痛、嘔吐持続、粘膜出血、肝肥大>2 cm、体液増加、疲労感(lethargy)、不穏(restlessness)、ヘマトクリット上昇(hemoconcentration)を言います。

患者の2-5%で重症デング熱(severe Dengue)となります。血漿漏出によるショック、呼吸不全、重症出血、臓器障害(中枢神経、心臓、肝臓)、AST、ALT>1000 となります。

ショックはヘマトクリット上昇、dBP 上昇による脈圧減少、頻脈、不穏、低血圧、CRT(capillary refilling time) ↓、尿量減少で気付きます(signalled)。

重症者の検出に特に有用な指標は、アルブミン低値、AST・ALT 上昇、血小板減少であり血漿漏出はエコーで腹水、胸水、胆嚢壁肥厚を確認します。

危機期(Critical phase)にショックを繰り返すこともあります。

循環器の collapse はとくに 18 歳以下の小児、60 歳以上の高齢者で多いようです。

肝炎、肝酵素上昇は多いですが肝不全、脳炎、心筋炎、急性腎不全は稀なようです。

眼炎症により視力低下も報告されています。

DHF(Dengue haemorrhagic fever)や DSS(Dengue shock syndrome)は非妊娠女性より妊娠女性に多く流産、死産、新生児死亡につながります。

デング熱患者の多くは容易に回復します。しかし医療介入の必要な患者の即座の認識が重要です。とくに有用な指標としてアルブミン低値、AST・ALT 上昇、血小板減少があります。血漿漏出はエコーで腹水、胸水、胆嚢壁肥厚を確認します。

まとめますと危機期に腹痛、嘔吐、血漿漏出が起こります。医療介入が必要な患者の即座の認識が重要であり、特に有用な指標は Alb ↓,AST・ALT ↑,Plt ↓です。また血漿漏出はエコーで胸腹水、胆嚢壁肥厚を確認します！

6. 回復期(5.5-10 日目)に Herman's rash(紅斑中に白い正常皮膚がある)出現すること。

次男は day 5 の点滴の後から回復が始まり day 8 で大使館の通常業務に復帰しました。
回復期(recovery phase)では血管外に漏出した血漿は吸収され、Herman's rashを起こすことがあります。これは紅斑の中に白い正常皮膚があるもので痒みを伴うことがあります。

[MUCOCUTANEOUS MANIFESTATIONS OF DENGUE FEVER – PMC \(nih.gov\)](#)

(Herman's rash : 紅斑の中に白い正常皮膚がある。痒みを伴うことも)

患者退院の条件はバイタルサイン安定し、血行力学的に安定し、食浴があり尿量が十分で、呼吸不全がなく、血小板が増加して、輸液無しでヘマトクリットが安定した時です。

まとめますと回復期(5.5-10 日目)に Herman 's rash(紅斑中に白い正常皮膚がある)出現することがあります。

7. 「デング熱治療の 2012WHO Handbook」:Group A,B,C に分類、治療薬なし。死亡率 5%。

現在、デング熱に対する効果的予防薬、治療薬はなく対症的治療が行われます。

デング熱は血小板が低下するので解熱にアスピリンは使用せずアセトアミノフェンを使用します。

なお現在 montelukast (シングレア、キプレス:leukotriene receptor antagonist) が成人デング熱 + warning signs に対して治験が行われています。

【2012 WHO Handbook for Clinical Management of Dengue】

このガイドラインは主に専門家の意見に基づくものであり RCT (randomized control trial) の規模は小さいようです。注意深い(judicious)輸液により死亡率は減少します。膠質液(血漿など)や血液製剤、輸液(晶質液:乳酸リンゲル、生食)の bolus 投与の可否はよくわかりません。ステロイド使用は利点がなく推奨しません。血漿漏出に早期に気付くことが死亡率を減らす最大のポイントです。

2012 年 WHO handbook ではデング熱患者を A、B、C に分けます。

●Group A : dengue with no warning signs (警告症状のないデング熱) : 自宅治療

●Group B: patients with warning signs with comorbidities (警告症状/合併症のあるデング)
入院、モニター、輸液、ショック・出血に対応

●Group C : patients with severe dengue (重症デング熱):入院モニター、輸液、

具体的には下記の様に分類を行ないます。

I)デング流行地の住民、旅行者で熱があり下記の二つがあればデング熱と暫定診断(presumptive diagnosis)

●嘔気嘔吐

●発疹

●疼痛:頭痛、眼痛、筋肉痛、関節痛

●Tourniquet test 陽性(sBP とdBP の中間の圧で 5 分間上腕を圧迫し 2.5cm×2.5 cmの面積の皮膚に 10 以上の点状出血があるとき出血傾向陽性とする)

●白血球減少

●Warning sign(警告症状):腹部激痛・圧痛、嘔吐持続、粘膜出血、肝肥大>2 cm、体液増加、疲労感(lethargy)、不穏(restlessness)、ヘマトクリット上昇(hemoconcentration)

II)上記のうち Warning sign がない場合「Group A :patients with no warning signs (警告症状のない患者)」とする。

この場合外来治療でよい。「アセトアミノフェン(paracetamol)」内服(アスピリンではない)、十分な水分、安静、warning signs の出現に注意。デング熱の診断テストを受け毎日血算を行い毎日クリニック受診。

III)Warning signs がありかつ合併症のあるとき「Group B: patients with warning signs / with comorbidities(警告症状や合併症のある患者)」とする。

合併症とは下記の疾患である。

- 妊娠
- 幼児
- 糖尿病、喘息、高血圧
- 社会的因子(病院から遠隔地に居住、極端な貧困)
- 高齢
- 腎不全

Group B では入院させモニターを行い必要なら輸液を行う。

- ・輸液は生食か乳酸リンゲル 5－7ml/kg/h で 1－2 時間のあと 3－5ml/kg/h で 2－4 時間、その後 2－3ml/kg/h 以下に反応を見ながら減量する。
- ・輸液は重症デング熱では救命治療であるが血漿漏出が治まったら過剰輸液を避けるため中止する。
- ・血小板減少した場合、予防的血小板輸液は出血予防にならないし過剰輸液に繋がる。
インド大使館の医務官によると血小板減少の際、インドの医師は血小板輸血を薦めるとのことですが、このガイドラインでは推奨されていません。
- ・危機的時期(critical phase)にはヘマトクリットをベースライン測定後、6－12 時間毎に測定。
- ・血算(CBC)、肝機能、血糖、アルブミン、電解質、BUN、クレアチニン、血ガス、心筋酵素、尿検査、尿比重測定が治療に有用。

IV)下記の場合「Group C : patients with severe Dengue(重症デング熱)」とする。

- 体液漏出(胸水、腹水)、ショック、呼吸不全がある。
- 重症出血がある。
- 重症臓器障害がある。

Group C では入院させモニター、輸液。ショック、出血に対応処置を行う。

- ・生食または乳酸リンゲルを 5－10ml/kg で bolus 投与を繰り返す。
- ・低血圧では輸血、膠質液(血漿など)投与。
- ・ヘマトクリットは GroupB の時と同様ベースライン採血ののち測定を繰り返す。

Dengue の死亡率中央値は意外に高く 5% (range 0.01-39%)です。

診断遅延やショック認識の遅延は重症化、死亡に至ります。これは特に糖尿病、心臓、肺、腎疾患合併例で多くなります。

まとめますと「デング熱治療の 2012WHO Handbook」では GroupA,B,C に分類して治療します。死亡率 5%です。

V) 患者退院の条件

退院可能となるのはバイタルサイン安定し、血行力学的に安定し、食浴があり尿量が十分で、呼吸不全がなく、血小板が増加して、輸液無しでヘマトクリットが安定した時です。

「1997 年 WHO のデング熱分類」は 1960 年タイで 123 人のデング熱小児の分析によるもので次の二つに分類していました。

- i) デング出血熱:Dengue haemorrhagic fever(DHF): 発熱、出血徴候、血小板↓、血漿漏出の 4 つの存在
- ii) デングショック症候群:Dengue shock syndrome (DSS): DHF は 4 つの段階があり
そのうち grade 3、4が DSS.

この 1997 年の分類は抗体依存性増悪の症状を捉えているためリサーチには有効でした。
しかし DHF 以上の重症症状(心臓、肝臓の end-organ damage になった時)を捉えきれないこととデング熱患者のトリアージがうまくできませんでした。
2012 年 WHO のデング熱分類によりデング熱関連疾患を捉えられるようになりました。
しかし 1997 年の分類は国によっては今も使われています。

まとめますと「デング熱治療の 2012WHO Handbook」では GroupA,B,C に分類して治療
します。死亡率は意外に高く中央値 5%です。

8. デングはネッタイシマカ(背に 2 本の縦白線)による Flaviviridae 感染、血清型 DENV1,2,3,4.

枕草子 28 段「にくきもの」に「蚊」があります。

「眠(ねぶ)たしとおもひてふしたるに、蚊のほそごゑにわびしげに名のりて、顔のほどにとびありく。羽風さへその身のほどにあるこそいとにくけれ。」

(眠たいと思って横になっているところへ、小さい声で心細く鳴いて、顔のあたりを飛び歩く。
羽の風さえ、その体相応にあることは、たいそうしゃくにさわる)

平安時代、夏の暑い時は寝殿造りの端の池に面したところ(釣殿)で寝ることもありました。
蚊の対策は蚊帳(かや)は中国から導入されていましたが生絹(すずし)製で高級品でした。
一般的には蚊遣りと言って、ヨモギの葉、榎(かや)の木、杉、松の青葉を火にくべて煙で追い払っていたようです。蚊取り線香が誕生したのは 1890 年で大阪の大日本除虫菊社が発明しました。除虫菊は花の子房に多く含まれ、和歌山、広島、香川で栽培されましたが現在は化学的に作られるようです。

蚊取り線香は海外にも輸出されているらしくカナダから西伊豆に来た ALT(Asisstant Language Teacher)が「モスキートコイル」と言ってキャンプなどで使っているとのことでした。

蚊取り線香は東南アジアで最も普及している製剤のようです。

1920 年、大下回春堂(フマキラー)の除虫菊エキスを使った液体殺虫剤がヒットしました。

2016 年 6 月、小生、家内とロシアのボルゴグラード(旧スターリングラード)を訪れました。

北のサンクトペテルブルグでは凍えるように寒かったのにボルゴグラードはすっかり夏でした。

スターリングラードは 1942 年の独ソ戦最大の激戦地です。ボルガ川沿いに縦長に広がる街で、川の手前がヨーロッパ、その向こうがアジアで果てしなくステップが広がります。

ドイツ第 6 軍はドン川大屈曲点でドン川を渡河しボルガ川までの 60 km を 1 日で踏破、「Die Volga ist erreicht ! (The Volga is reached)」と報告しました。ドイツ兵の 1 人が河畔でステンカラーシンの歌を歌い、感動で身が震えたといいます。

ママエフ・クルガンという大激戦地の丘があり剣を持った巨大な女性像があり近くに慰霊碑があって今も衛兵が立っていて定時に交代式が行われます。

[Soviet War Memorial at Mamayev Kurgan | Amusing Planet](#)

ママエフ・クルガン

6 月で市内では蚊が大発生していました。英語が仆のタマーラ(グルジア人の名前)さんが液体の植物から採った忌避剤をくれました。漢方薬のような匂いがして肌に塗ると確かに蚊は寄ってきません。薬局で買い求めました。多分どこの国でもこのようなものはあるのだろうなあと感心しました。

デング熱はネッタイシマカ(*Aedes aegypti*: 背中に豎琴模様の中に 2 本の縦の白線がある)が媒介する単鎖ウイルス、*Flaviviridae flavivirus* で 4 種類の血清型、DENV-1,2,3,4 による感染症です。

[How to differentiate a tiger mosquito from a yellow fever mosquito with the naked eye? - Mosquito Alert](#)

ネッタイシマカとヒスジシマカ(やぶ蚊)の肉眼での見分け方、写真があります。

なお学名はイタリック体で表記し属(genus: *Flaviridae*)の最初は大文字で、種(species: *flavivirus*)は小文字で、すなわち *Flaviviridae flavivirus* と表します。

学名のドメイン(domain)は次の順番で、属(genus)、種(species)が最後です。

界(kingdom) - 門(phylum) - 綱(class) - 目(order) - 科(family) - 属(genus) - 種(species)

人間は霊長目真猿亜目ヒト上科ヒト科で *Homo sapience* の *Homo*(ヒト)が属(genus)、*sapience*(賢明な)が種(species)です。

国内のヤブカ(ヒスジシマカ、*Aedes albopictus*: 背中に 1 本の白い線がある)もデング熱の媒介力があります。ですから日本国内でもデング熱発生の可能性があるのです。ネッタイシマカは背中に豎琴のような模様があり中に白い 2 本線、国内のヒスジシマカ(ヤブカ)は白い 1 本線です。

昔の旧制高等学校の学帽には白線があり、学習院高等科や成蹊高等学校は白線 1 本(ヒスジシマカ)、第四高等学校(金沢)が白線 2 本(ネタイシマカ)だったようです。伊豆湯ヶ島出身の井上靖は四高の柔道部でした。三高(京都)は白線に浪(なみ)がついていて一目で鑑別できたようです。

Flavivirus で蚊やダニにより伝染する他のウイルスには Zika、West Nile、日本脳炎、tick-borne encephalitis があります。なぜ flavi(黄色)の名が付いているのかというと黄疸を起こす黄熱(野口英世はガーナで黄熱病で 51 歳で亡くなった)も flavivirus によるからです。

以前、福島猪苗代湖畔の野口英世記念館を訪れたところ英世が手の 3 度熱傷を負った囲炉裏も残されていました。上京する時、柱に刻んだ決意文「志を得ざれば再び此地を踏まず」が残っていて感動します。ガーナで黄熱病に罹った時のカルテの熱型表もありました。

上野公園には野口英世の銅像があります。

デング熱(Dengue)は 4 つの関連ウイルスにより起こりますが 100 ヶ国以上で風土病(endemic)です。

IgG 抗体高値が 60%以上の国は東南アジア、アメリカで、10-60%の国はアフリカ、中近東、低値の国は米国、ヨーロッパです。FOI(force of infection)は一人当たりの感染発生数で熱帯近くが一番多くなります。

東南アジアへの旅行者でデング発生率は流行のない年で 50 症例/旅行者 1000 人、流行年で 159 症例/旅行者 1000 人でした。無症候性の旅行者感染者も 4:1 の割合で存在し、蚊によるデングウイルス拡散、新たな血清型(serotype)の発生が危惧されます。

2020 年の COVID-19 によるロックダウンで、学校閉鎖、居住区以外での接触時間減少によりデング発生率は減少しました。

流行地での DENV 罹患率は小児と若年成人に集中する二峰性です。

一つのピークは幼児で母からの抗体減少により、もうひとつのピークは 2 回目の DENV 感染です。

Vaccine trials で DENV 罹患率は国によって多様であり症候性デング熱の罹患率は 2 歳から 16 歳の小児で 100 人あたり 1.5 から 6.6 でした。

デング出血熱(Dengue haemorrhagic fever)はデングに罹患したことのない母親の幼児には起こらずこれは母の高 DENV 抗体が寄与していると思われます。

世界的な熱波でネタイシマカの生息範囲が広がり現在なんとスペイン、フランス、ポルトガル、ドイツ、クロアチア、米国の一部、ネパールの高地にも広がっているとのことです。

デングのリスクのある世界人口は 2015 年に 53%、2080 年に 63%と見積もられています。

その世界のコストは年 8.9billion ドル(1ドル 157.31 円として 1 兆 4000 億 5900 万円)に達します。2007 年と 2017 年の比較でデングによる死亡は 65.5%増加し 40,500 人以上となりました(95%CI 17,600-49,800)。

2014 年に国内でも 70 年振りに東京都内での感染例が下記のように報告されました。

<速報> 約 70 年ぶりに確認された国内感染デング熱の第 1 例に関する報告 (niid.go.jp)

国立感染症研究所

まとめますと、デング熱はネッタイシマカ(背に 2 本の縦白線)による Flaviviridae 感染で 4 種の血清型 (DENV-1,2,3,4) があります。気温上昇により流行地が広がりつつあります。

9. 2 回目感染は antibody-dependent enhancement で重症(出血熱/ショック症候群)のことも。

デング熱で仰天するのは 2 回目の感染は軽く済むどころか、なんと重症化を起こすことがあること
です。これを antibody-dependent enhancement (ADE)と言います。

重症のデング熱はデング流行地では 2 回目の感染で多く重症、致死的になりやすいですが、デングに
感染したことのない旅行者では 1 回目の感染でも重症になります。

DENV 感染は皮膚で蚊による吸血に伴う唾液 (saliva) 蛋白注入により始まります。

この蛋白が感染部で免疫細胞を集めます (recruit)。特に骨髄系細胞 (myeloid cells) の単球、macrophage、樹状細胞です。

DENV の初感染で IFN γ が刺激されます。2 回目以後の DENV 感染では、以前の抗体が反応する
のですが、驚くことにこれは「中和抗体(ウイルス、細菌を排除、感染を防ぐ抗体)ではない」のです。

CD14+ (細菌由来のリポ多糖を認識)、CD16+ (抗体依存性細胞傷害や食作用等の応答を媒介)
の単球が初期デング熱感染で増加し強い B 細胞のプラズマブラストの反応を引き起こし、
過剰の抗 DENV 抗体分泌を起こします。この意味はよくわかっていませんが、ADE(antibody-
dependent enhancement)の原因の可能性があり、自己抗体増加、抗体の glycosylation(蛋白や
脂質に糖類が付加すること)変化によりデング出血熱 (DHF:dengue haemorrhagic fever)や
デングショック症候群 (DSS:dengue shock syndrome)が起こるのかもしれない。

ウイルス量 (viral load) が多いと NS1 (nonstructural protein : 非構造蛋白、ウイルス粒子の一部では
ないということ) 分泌が増え、これが内皮細胞を結合する glycocalyx を破壊し血液漏出を起こします。
また DENV は脾臓や肝臓のマクロファージ (Kupffer cells) 向性 (tropism) があり肝臓脾臓の内皮細胞破壊
を起こします。

骨髄系細胞 (単球、macrophage、樹状細胞) の 2 回目感染は the fragment crystallisable gamma
receptor (Fc γ R) を介してウイルスが増殖しこの過程を「extrinsic antibody-dependent enhancement:
ADE」と言い、症状を悪化させるのです。

この過程は intrinsic ADE も刺激し IFN γ や自然免疫 (innate immunity) を抑制、T-helper-2 系反応で
IL-10 (T 細胞抑制) 分泌、他の proinflammatory cytokines を抑制して初期の細胞免疫や体液性免疫
を抑制します。

すなわち ADE は初期のステージでウイルス増殖を起こし重症デング、DHF (Dengue haemorrhagic fever)、
DSS (Dengue Shock Syndrome) のリスクとなります。

まとめますとデング熱は 2 回目感染で重症化を起こすことがあります antibody-dependent enhancement (ADE)といいデング出血熱やデングショック症候群と言います。

10. 特定血清型の連続感染で中和抗体ができ ADE 起こらぬ。特定血清型の複数感染で予防。

DENV の血清型 (serotypes) により症状に違いがありますが、どの DENV の血清型でも重症になり得ます。一次感染は DENV-1、DENV-3 が多く、二次 DENV 感染では DENV2、DENV4 がより頻繁にみられます。DENV-4 はリスクが低くタイでは silent DENV-4 epidemic が見られました。

一つの血清型に連続して感染した場合、中和抗体ができ ADE が起こりません。

これはおそらく交差的に memory B cells が活性化されて親和性 (affinity) が成熟し、四次構造蛋白抗原決定基 (target quaternary epitope) が各血清型で保存されて幅広い防御力を持つに至ると思われます。

交差性の抗体濃度が高いことと、過去の複数回の DENV 感染により症状リスクが減ります。

現在のワクチン、Dengvaxia と Qdenga ワクチンは DENV 免疫のあるヒトで極めて効果的ですが、初感染者では有効ではありません。特定の血清型の DENV に繰り返し感染することが広範な予防に重要となります。

まとめますと特定血清型の連続感染で中和抗体ができ ADE (antibody-dependent enhancement) が起こりません。特定血清型の複数感染で予防ができます。

11. Dengvaxia は抗体陽性時のみ可, 25 カ月有効。Qdenga (武田) は抗体検査不要, 54 カ月有効。

ワクチンによる予防には 4 つの DENV 血清型に対する製剤が必要なために、デングワクチンの開発が遅れたのだそうです。

現在デング熱ワクチンには、下記 3 つの弱毒化生ワクチン (live vaccines) があり 4 種類の血清型が含まれ接種回数、その期間は異なります。なんと武田が Qdenga を作成したというのには驚きました。SARS-CoV-2 のように mRNA vaccine も開発途上 (in the pipeline) です。

要点は Dengvaxia は「抗体陽性時のみ接種可能」で有効期間 25 カ月、一方、武田の Qdenga は「抗体検査不要」で楽ちんで有効期間 54 カ月と長いのですが DENV3 と 4 には無効なのが玉に瑕 (きず) です。

【デング熱ワクチン 2 つ (Dengvaxia、Qdenga) 開発中 1 つ (TV003)】

- i) Dengvaxia (CYD-TDV): Sanofi Pasteur (Lyon, France): 最初に認可されたワクチン
- ii) Qdenga (TAK-003): 武田 (大阪) によるワクチンで 2020 年に European Commission で認可
- iii) TV003: NIH (National Institute of Health)、Bethesda, MD, USA、現在 phase 3。

【Dengvaxia: 血清陽性の児に限る】

Dengvaxia は 6 カ月毎 3 回接種します。これが WHO により 9 歳以上に推奨されたのは 2016 年です。Phase 3 trial の 5 年以上の観察で「血清陽性の小児」(以前の感染歴があるということ)で Dengvaxia を投与すると重症デング熱の予防効果がありました。

しかし 2-16 歳で感染歴が無い場合、Dengvaxia 投与でデング熱による入院、重症デング熱が増加し、以後 5 年のフォローで入院の HR(hazard ratio)1.75, 95%CI 1.14-2.70、重症デング熱の HR2.87 (95%CI 1.09-7.61)でした。以上から WHO は Dengvaxia 投与は血清陽性(以前の感染歴がある)の児に限ることとしました。なお HR1.75 とはリスクが 1.75 倍になることです。

感染歴のある児で Dengvaxia の血清学的に証明されたデング熱、入院、重症デング熱発症に対する効果は 80%した。デング熱の血清型によっても効果は異なり、DENV-4(89%)、DENV-3(80%)、DENV-1(67%)、DENV-2(67%)でした。

Dengvaxia 投与が感染歴のある場合に限られることは、デング熱のスクリーニングテストに高い特異性(specificity)が求められることです。検査としては NAAT(PCR)、NS1 を急性期にやるか、以前の感染歴は IgG 抗体で確認します。

CDC (the US Centers for Disease Control and Prevention) は、検査は最低でも感度(疾患のある人が陽性となる)75-85%、特異度(疾患がない人が陰性となる)95-99%あることとしています。

WHO では 9 歳-45 歳の血清抗体陽性患者と、デング熱の浸潤率 80%以上の地域の全患者に推奨しています。

20 か国でライセンスを取りました。米国では流行地で 9-16 歳で血清陽性の場合推奨です。

有効期間は VCD(virologically confirmed dengue、ウイルス学的に確認されたデング熱患者)で 25 カ月、入院に対する有効性は 60 カ月です。

【Qdenga】

Qdenga は武田により作られ 3 カ月毎 2 回接種します。

武田のホームページによると Qdenga は 4 種の血清型すべての遺伝子型のバックボーンとして弱毒化された生の 2 型デングウイルスをベースに構築されています。DENV-2 の弱毒化と 4 つの血清型からの 3 つの chimeric viruses (異なるウイルスの結合によるハイブリッド微生物)からなります。

4-16 歳でウイルス学的に確定したデング熱(VCD : virologically confirmed dengue)に対する効果は接種後 3 年で、血清陽性の児で 64%、血清陰性の児で 54%でした。

前もっての抗体スクリーニングは不要で有効期間(timeframe)は 54 カ月です。

デング熱に対する入院の有効性は VCD よりも高く、血清陽性の児では 86%、血清陰性の児では 79%でした。

血清型によっても違いがあり DENV-3 と DENV-4 には効果がありませんでした。注意すべきは DENV-3 に対しては入院のリスクが高いことです。ただしその数は少ないです(プラセボ群で 3 例、ワクチン群で 11 例)。

Qdenga は血清型に関わらず 2022 年 12 月 the European Commission は the European Medicines Agency の意見に従い認可されました。ドイツでは旅行者に対し Qdenga 接種を開始しました。インドネシア、ブラジル、アルゼンチン、英国、ドイツで承認されています。

SAGE(the Strategic Advisory Group of Experts)では伝染力の強い地域で 6－19 歳での使用を推奨。また DENV-3 と 4 に対する効果確認のため接種後の承認後研究(post-authorisation studies)を推奨しています。

【TV003】

- ・NIH(the National Institutes of Health)により開発。1 回投与。ブラジルで Phase 3。
2022 年に 2 年間の効果が報告され、ウイルス学的に確認された血清陽性患者で効果は 89%、血清陰性患者で 74%でした。効果は血清陽性の DENV-1 に対して 97%、DENV-2 に対して 84%。
血清陰性の DENV-1 に対して 86%、DENV-2 に 58%。Phase 3 でその他の血清型に対する効果を確
認中。

まとめますと Dengvaxia は「抗体陽性時のみ接種可能」で有効期間 25 カ月、一方、武田の Qdenga は「抗体検査不要」で楽ちんで、有効期間 54 カ月と長いのですが DENV3 と 4 には無効なのが玉に瑕(きず)です。

12. 遺伝子改変蚊は雌が死ぬ。バクテリアの wolbachia 感染蚊を交尾させデング 80%減少。

小生、デング予防には殺虫剤を散布すれば良いのだろーと思っていましたが殺虫剤は速やかに耐性蚊を作ってしまうデング減少にはつながらないのだそうです。

流行地での殺虫剤使用は広範な抵抗性を起こすため制限されています。

アースノーマット(住友化学)は独自開発した pyrethroid 系殺虫剤(除虫菊の成分)の metofluthrin で常温で薬剤を揮散でき、屋外携帯用(ファンで蒸散)もあるようです。

昆虫忌避剤(insect repellents)や窓のスクリーン、エアコン、蚊帳(かや、bednets)は有効です。

小生、庭仕事の前には前もって殺虫剤を撒いた後、忌避剤の皮膚スキンベープ(ファクラー社、イカリジンと DEET 製剤あり)や虫よけスプレー(キンカン、DEET 製剤)を皮膚に散布しています。

蚊忌避剤について山形大学感染制御部部長、森兼啓太教授から教えて頂いたのですが森兼先生は 2023 年、ガーナに 2 週間滞在され、イカリジン 15%(天使のスキンベープ ミストプレミアム)が大変効果的で蚊には全く刺されなかったとのこと。飛行機機内には 100ml 以上は持ち込めないで、「天使のスキンベープミストプレミアム 60ml」を 2 本持参したとのこと。先生のご経験では、イカリジン 5%≒DEET10%、イカリジン 15%≒DEET30%位の効果だとのこと。

<フマキラー社の製品>

ややこしくて同じスキンベープの商品名でもイカリジンの場合と DEET の場合があります。

「スキンベープ イカリジン」がイカリジン 10%

「天使のスキンベープミスト プレミアム」がイカリジン 15%

「スキンベープミスト」が DEET10%

「スキンベープミスト プレミアム」が DEET 30 %

です。

<キンカン社の製品>

「キンカン 虫よけスプレーS 」DEET10%

「キンカン 服の上から虫よけミスト D」DEET30%

なんと遺伝子改変蚊 (genetically modified mosquitoes) を作って野に放つことが実際に行われています。雌蚊が幼虫の段階で致死遺伝子により死に、雄蚊は生き残るが子孫が減っていくという理屈です。

[ネットイシマカ駆除へ、遺伝子改変した2000万匹を野外放出…米での実験に懸念の声：読売新聞 \(yomiuri.co.jp\)](http://yomiuri.co.jp)

Wolbachia は昆虫の 60% で細胞内にみられるバクテリアです。Wolbachia に感染した雄蚊を放ち非感染雌蚊と交尾させます。これにより dengue, chikungunya, Zika が減ります。流行地でデング熱が 80% 減少しブラジルとインドネシアで行われています。

それでは The Lancet, Feb.17-23,2024 デング熱セミナー最重要点 12 の怒涛の反復です。

【The Lancet, Feb.17-23, 2024 Dengue 熱セミナー 最重要点 12】

1. 発熱期 3.5 日 (RNA ↑, NS1 ↑) ➡ 危機期 (5.5 日: plt ↓, W ↓, Ht ↑, IgM ↑) ➡ 回復期 (10 日)
2. 発熱期: BT > 38.5 度, 嘔吐, 頭痛, 四肢痛 ➡ 発熱後発疹。RNA と NS1 は初期から高値。
3. 迅速診断キットは NS1 (non-structural protein)、IgM、IgG を検出。
4. NS1 か NAAT (PCR) は初日から検出可能、IgM・IgG は 4 日以後、IgG は生涯陽性。
5. 危機期に腹痛, 嘔吐。Alb ↓, AST・ALT ↑, Plt ↓ に注目。エコーで胸腹水、胆嚢壁肥厚確認！
6. 回復期 (5.5-10 日目) に Herman's rash (紅斑中に白い正常皮膚がある) 出現することも。
7. 「デング熱治療の 2012WHO Handbook」: Group A, B, C に分類、治療薬なし。死亡率 5%。
8. デングはネットイシマカ (背に 2 本の縦白線) による Flaviviridae 感染、血清型 DENV1, 2, 3, 4。
9. 2 回目感染は antibody-dependent enhancement で重症 (出血熱/ショック症候群) のことも。
10. 特定血清型の連続感染で中和抗体ができ ADE 起こらぬ。特定血清型の複数感染で予防。
11. Dengvaxia は抗体陽性時のみ可, 25 カ月有効。Qdenga は抗体検査不要, 54 カ月有効。
12. 遺伝子改変蚊は雌が死ぬ。バクテリアの wolbachia 感染蚊を交尾させデング 80% 減少。