琉球大学学術リポジトリ

ラオスにおけるデング熱及びデング出血熱の流行状況と対策：デング感染症サーベイランスの試み

メタデータ	言語:
	出版者: 琉球医学会
	公開日: 2010-07-02
	キーワード (Ja):
	キーワード (En): dengue, control, Lao P.D.R., surveillance, epidemiology
	作成者: 斉藤, 美加, Saito, Mika
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016031

ラオスにおけるデング熱及びデング出血熱の流行状況と対策 ―デング感染症サーベイランスの試み―

斉藤美加

琉球大学医学部ウイルス学講座

Epidemiological situation and control of dengue fever and dengue hemorrhagic fever in Lao P.D.R. -Trial for dengue surveillance-

Mika Saito

Department of Virology, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

ABSTRACT

Since November 1992, control programs of viral infection, especially dengue fever (DF)/dengue hemorrhagic fever (DHF) were started in Vientiane municipality and Khammouane province in Lao PDR under the Japan International Cooperation Agency-Laos primary health care project. Programs for strengthening of the dengue surveillance were conducted in points of (1) sensitivity, (2) specificity, (3) appropriate size and (4) availability. Through these programs, new surveillance system and dengue network were tried in the both provinces. In 1994, DF/DHF outbreaks occurred in Vientiane and Khammouane with 1,590 and 489 cases respectively. The outbreaks in the both provinces started from rural areas where were believed to be dengue-free areas. The surveillance system enabled early detection of outbreaks and smooth information flow that permitted the prompt implementation of control measures such as vector control, health education to the community and active epidemiological survey. In addition, mobile team was organized in Khammouane to treat patients in remote areas. As a result, vector population and reported dengue cases decreased, and in Khammouane, fatal cases decreased after appropriate case management. The dengue infection was confirmed at a laboratory in Khammouane for the first time. All serotype and type 2 and 4 of dengue viruses were isolated in Vientiane and Khammouane respectively, indicating that both provinces are at the DHF risk areas. These findings support the effectiveness of the surveillance system and emphasize the necessity to continue programs of strengthening the surveillance for dengue control. *Ryukyu Med. J., 19(3)131～139, 2000*

Key words: dengue, control, Lao P.D.R., surveillance, epidemiology.

I 緒　言

デング熱（Dengue fever, 以下DF）/デング出血熱（Dengue hemorrhagic fever, 以下DHF）は流行性の急性熱性疾患であり，近年，患者数と侵淫地域の急激な増加，また，重症型DHF/デングショック症候群（Dengue shock syndrome, 以下DSS）の出現により新興・再興感染症の１つにあげられ，熱帯地域における公衆衛生上最も重要な疾患の１つとなっている[1]．デング感染症はフラビウイルス科に属するデングウイルス（以下DEN）の４つの血清型のうちいづれか１つに感染することにより発症し，主に熱帯地域の主要都市部における古タイヤや空き缶などの不衛生な環境，及び上水道の完備不良による貯水タンクを主な発生源とするネッタイシマカ（*Aedes aegypti*）により媒介され，ヒトーカーヒトで伝播する．生涯複数回異なる血清型に感染することがあり，不快感，倦怠感，突然の発熱，頭痛，全身の筋肉痛を主徴とする古典的なDF，重症型の出血を伴うDHF，そして血管の透過性亢進による血漿漏出からショックに至るDSS[2]，中枢神経系の症状を呈するデング脳症[3]と様々な症状を呈する．DHF/DSS発生機序は明らかにされていないが，強毒ウイルス説[4]と再感染時の増殖促進抗体説[5]が有力であり，どちらの説においても，多くの血清型のDENが共存している地域はDHF発生リスクが高くなると言われている[6]．

世界保健機構（World Health Organization, 以下WHO）によると，アジア，アフリカ，アメリカ大陸，南太平洋地域の90カ国以上に住む５人に１人は，DF/DHFの脅威のもとに

Table 1 DHF reported case in Lao P.D.R., Vientiane Municipality, Khammouane Province by different sources

	Lao P.D.R			Vientiane Municipality			Khammouane		
	MOH	IMPE	NIHE	VMHS	VMHS+MOH*	NIHE	KPHS	IMPE	NIHE
1978	NA	NA	NA	NA	927	NA	NA	NA	NA
1979	37	NA	NA	NA	1807(1)	NA	NA	NA	NA
1980	0	NA	NA	NA	287	NA	NA	NA	NA
1981	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1982	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1983	54(6)	404(5)	NA	NA	304(6)	NA	NA	NA	NA
1984	22(14)	22(14)	NA	NA	22(14)	NA	NA	NA	NA
1985	759(15)	774(15)	NA	1076(14)	1759(15)	NA	NA	NA	NA
1986	65(43)	65(43)	NA	121(0)	365(43)	NA	NA	NA	NA
1987	263(91)	9699(295)	NA	5232(87)	5263(91)	NA	NA	99(2)	NA
1988	212(27)	NA	NA	69(1)	1212(27)	NA	NA	NA	NA
1989	NA	NA	NA	86(1)	86(1)	NA	NA	NA	NA
1990	60(3)	NA	59	80(0)	86(1)	56(0)	NA	NA	0(0)
1991	249(7)	NA	249	93(1)	93(1)	225(3)	27	NA	0(0)
1992	138	NA	138(0)	13(0)	13(0)	64(0)	NA	NA	0(0)
1993	343	NA	63(1)	42(0)	28(0)	32	27	NA	0(0)

MOH: Ministry of Health, IMPE: Institute of Malariology, Parasitology and Entomology, NIHE: National Institute of Hygiene and Epidemiology, VMHS: Vientiane Municipality Health Service, KPHS: Khammouane Provincial Health Service, NA: not available, *Source: ref (7)
Number in parenthesis shows number of death cases

暮らしており，年間数百万人の患者発生と数万人単位の死亡があると推計されている[2]．WHOは1970年代よりデング感染症を公衆衛生上特に優先順位の高い感染症と位置付け本格的にデング治療と対策の戦略開発に着手している[7]．ラオスにおいても1985年，1987年の大流行を経験し，WHOは1985年ビエンチャンの*Aedes* Control Unit（ACU）の設立に関与するなど，デング対策にのりだした．ACUの戦略はPrimary Health Care の理念のもと住民参加による媒介蚊調査，対策を中心とするもので，効果があったが，決定的な解決には至っていない[8, 9]．デングに対するワクチンは現在開発中であり，予防，対策を媒介蚊対策に頼っている現状では，サーベイランスによる流行予測，正確な流行状況把握と早期の診断によって，対策手段を速やかに講ずることが戦略上重要である．デングの流行，流行リスク，及びDHF発生リスクを監視するために必要な因子はDF/DHF疑似患者の調査，患者報告，疫学的調査（血清学，ウイルス学を含む），及び媒介蚊調査である[7]．デング感染症サーベイランスの場合，発生したDF/DHF患者が診断されているかというサーベイランス感度，診断が正確かのサーベイランスの特異性，流行の広がりと程度を把握できるかのサーベイランスの対象範囲の適切さ，得られた情報が対策対応に利用されているかのサーベイランスの有効性が問題となる．

本稿ではJICA/WHOラオス公衆衛生プロジェクトの感染症対策ウイルス部門で行ったビエンチャン特別区とカムワン県における過去のデング流行状況，DEN侵淫状況把握，そこから見えてきた問題点を改善する試みとして行ったデング感染症サーベイランスの強化とその意義，効果を1994年のデング流行時の現状把握と対策の例をあげながら考察する．

II デング患者発生状況と患者報告システム

ラオス国，ビエンチャン特別区，カムワン県における過去のデングの流行状況を把握するため，保健省疫学部，国立衛生疫学研究所（NIHE），マラリア・寄生虫研究所（IMPE），ビエンチャン特別区保健局，カムワン県保健局の統計資料，記録，及び刊行物に記載されている患者報告数を調査した．また，1993年当時どのように患者の報告がされているのかを，臨床，行政，蚊対策専門家の聞き取り調査により把握した．Table 1はラオス国，及びビエンチャン特別区，カムワン県でのデング出血熱の発生状況を各機関で保管している患者報告数の資料毎にまとめたものである．患者報告があっても我々が入手できなかった資料はNAと記載した．ラオス国で最初に公式報告が見られるのは1979年の37名であるが，ビエンチャン特別区では同年1,807名が報告されている．また，記録は残されていないが1975年と1976年に流行があったと言われており[8]資料により患者数にはかなりのばらつきが見られる．1983年以降はほぼ毎年，患者報告はされており，1985年と1987年にはビエンチャンで流行が見られた．特に1987年は東南アジアの広い範囲でデングの流行が見られた年であり[10]ラオス国においても広い範囲で流行があった．カムワン県では1987年に記載された99名が最初であるが，その後の資料は非常に少なく，また，患者報告数も少ない．

Fig. 1は1993年当時のデングに関する患者報告システムである．ラオス全体では1993年当時3機関（IMPE，NIHE，保健省統計計画局）がデングの統計データを管理していた．各々が独自の情報収集を行っており，統一された形式はなかった．ビエンチャン特別区では，主要国立病院（マホソット病院，ラオソビエト友好病院）と特別区病院（セタチラート病院）での定点方式による患者情報が，直接国の3機関に送られ，ビエンチャン特別区の患者報告数として集計されており，特別区保健局を介するシステムにはなっていない．また，特別区の郡病院は定点になっていない．軍病院，らい病院，リハビリテーションセンターは定点であるが，実際上ほとんど症例は上がって来ない．また，ビエンチャン特別区保健局は独自

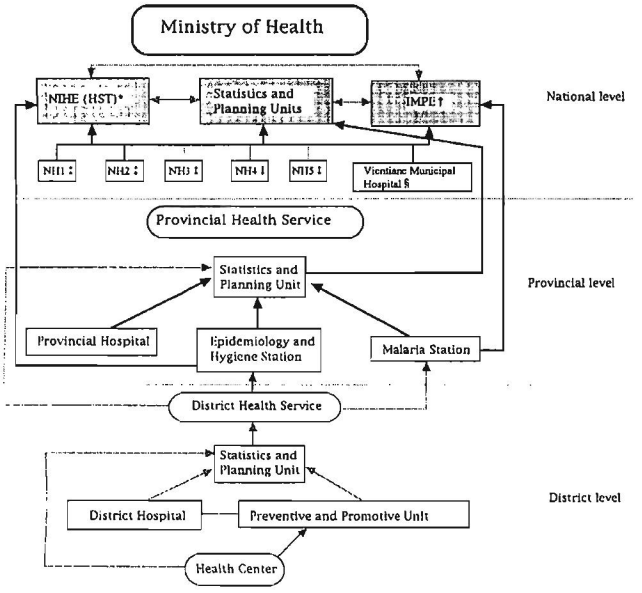

Fig. 1 DF/DHF reporting system in Lao P.D.R. (1993)
Black solid line shows information flow of DF/DHF. Dotted line shows information flow which is not working practically but in the system.
*NIHE: Epidemiological Surveillance Unit, National Institute of Hygiene and Epidemiology
† IMPE: Institute of Malariology, Parasitology and Entomology
‡ NH: National Hospital (NH1: Mahosot Hospital, NH2: Lao Soviet Friendship Hospital 150, NH3: Military Hospital 103, NH4: Dermatological Center and NH5: Rehabilitation Center)
§ Vientiane Municipal Hospital: Sethathirath Hospital.

の報告システムで集計していた．ビエンチャン特別区以外では主要な県（サバナケット，ルアンプラバン，カムワン，チャンパサック，ビエンチャン）のみが患者報告を行っていた．県保健局から国の3機関に報告を行っており，情報の出所が3機関で異なっていた．郡病院をサーベイランスに組み入れるかは県に委ねられている．患者報告は入院患者数で統一されていた．デング感染症一般を指すラオス語kay leuat ohkはカイ（熱），ルアット（血），オーク（外）という意味であり，患者報告はこのラオス語によりなされている．英語に訳される場合DHFとなり，DFを含む患者数がDHF患者報告数としてWHO等国際機関にまとめられ，臨床医の中でも混乱があった．国のデング情報が3機関に分散していることは，情報還元による速やかな対策を本来の目的とするサーベイランス自体の責任機関の所在をあいまいにするものであり，また，横の協力体制に影響があることが考えられた．

III　血清疫学とデング侵淫状況

DENの侵淫状況を把握するためビエンチャン特別区とカムワン県において血清疫学調査を1993-1994年に実施した．1987年に大きなデング流行のあったビエンチャン特別区都市部に属するシサタナック郡の保育園児及び小学校児童の264名(0y: 3，1y: 17，2y: 15，3y: 20，4y: 25，5y: 21，6y: 23，7y: 41，8y: 44，9y: 25，10y: 12，11y: 11，12y: 7）から

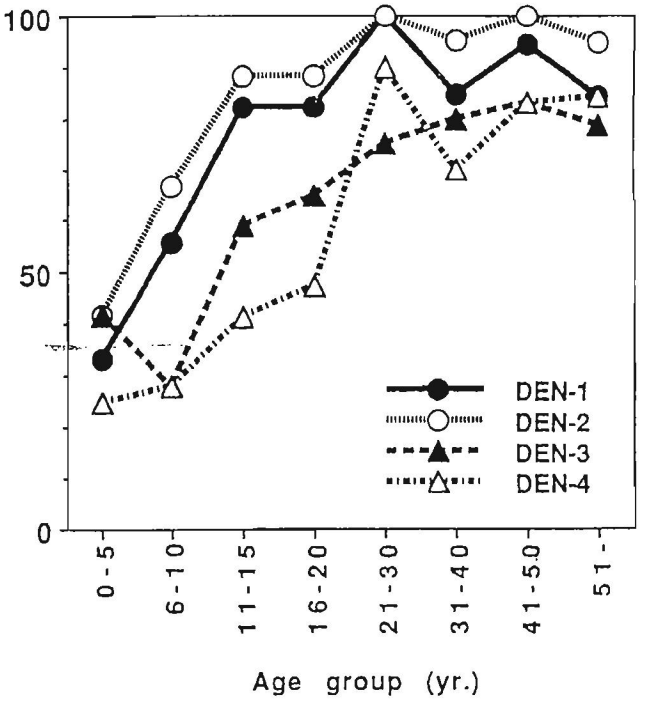

Fig. 2 Positive rate of neutralizing antibodies to dengue viruses in different age groups in Vientane Municipality.(From ref.13 with modification)

1994年1月から3月（乾期＝流行間期）に採血を行った．カムワン県の調査には，流行のなかった1993年1月から6月に県病院の検査部に集められた血清141検体（0-5y: 2，6-10y: 11，11-15y: 10，16-20y: 21，21-30y: 46，31-40: 22，41-50y:12，51y-: 17）を用いた[11]．DEN 1-4の各血清型に対する中和抗体保有状況を50%フォーカス減少中和試験[12]により調べた．比較対照のため，Bounluら[13]が1990年2-3月にビエンチャンにある国立病院，NIHE，血液銀行で集められた血清141検体を用いて行った同様の調査結果をFig. 2に掲載した．

A.　ビエンチャン特別区

1990年2-3月に採取した血清を用いたDEN侵淫度に関する疫学調査[13]では，DEN 1-4型に対する抗体保有率は加齢と共に上昇し，DEN 3，4型に対する抗体保有率は21-30才までには80-90%に達し，DEN 1，2型は100%に達した（Fig. 2）．このことは20才までに複数回DENに感染したことを示している．ビエンチャンはデングの流行地であり，1970年代以前から，DENが存在していたことが示唆された．

1994年流行期前に採取した12才以下の子供血清を用いたDENに対する中和抗体保有率をFig. 3に示した．0-4才まではDENのいずれかの型に対する抗体を有しているものは10%以下だった．0-5才の年齢層をFig. 2と比べるとDEN 1-2.5%，DEN 2-7.5%，DEN 3-2.5%，DEN 4-0%と低かった．6才と8才の抗体保有率は1987年1985年の流行を反映するように階段上に上昇し，その後11才まで加齢と共に上昇した．12才は検体数が7例と少なかった．ビエンチャン特別区の患者報告では1988年のデータにばらつきが見られるが，1989年から1993年までは散発例が報告されている（Table 1）．これらの結果は少なくとも1989年以降，都市部シサタナック郡で

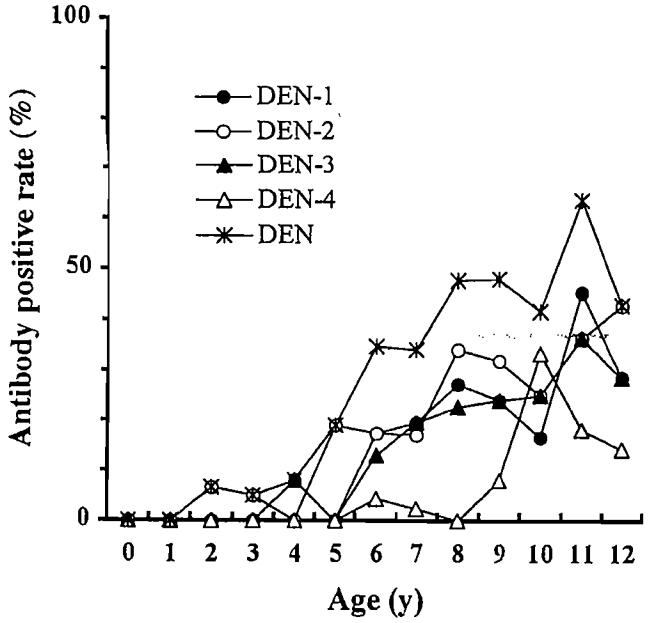

Fig. 3 Positive rate of neutralizing antibodies to dengue viruses in childen of Sisattanak district, Vientiane Municipality.

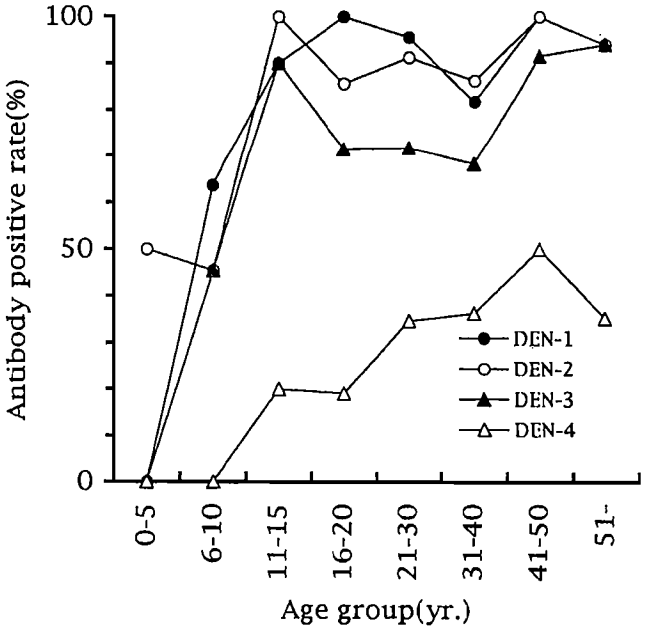

Fig. 4 Positive rate of neutralizing antibodies to dengue viruses in different age groups in Khammouane province.(From ref.11)

はDEN伝播は低かったことを強く示唆し，血清疫学とビエンチャンの患者報告が相関性を持つ傾向にあり，サーベイランスの信頼度が高いことを示した．これは国立病院，主要病院や高度教育を受けた臨床医がビエンチャンに集中し，また情報が入手しやすいことが関係していると考えられる．

B. カムワン県

Fig. 4はカムワン県病院で採取した血清を用いてVongxayら[11]が調べたDEN抗体保有状況である．1993年に採取した血清では，加齢と共に抗体保有率が上昇し，11-15才の年齢層では100%に達した．そのうち90%は3-4つの血清型に対し抗体を有していた．このことは10才までにほとんどの子供が複数回DENに感染していることを示している．カムワン県でのDEN侵淫度はビエンチャンでの1990年調査よりも高い傾向にあり，多くの患者発生が1993年以前にあったことが推定されるが，そのほとんどが報告されていない．カムワン県ではサーベイランスが脆弱であり，かつ臨床的にデングを診断できる医師が不足しているためと思われる．

IV JICA公衆衛生プロジェクトのサーベイランス強化プログラム

著者らはデング対策の一貫としてデング患者に関するサーベイランスの強化を目的としたプログラムを1993年，1994年にビエンチャン特別区とカムワン県においてJICA公衆衛生プロジェクトで実施した．

A. 臨床医，及び医療スタッフの教育

サーベイランスの感度，すなわち患者の発生をそれと確認，または疑う事が出来るかどうかは，患者が医療サービスに接触するか否か，そして最初に接触した臨床医または医療スタッフの診断技術に左右される．DF/DHFはラオスにおいて比較的新しい病気であり，デングの臨床診断，治療等の患者マネージメント法はラオスで確立されておらず，加えて1987年の大流行以後の流行発生がなかったことが，臨床医を含む医療関係者の関心を薄れさせていった．デングの臨床診断，患者マネージメントについての再教育の場はなかった．

ビエンチャン特別区，カムワン県を含む主要都市の臨床医を隣国タイ・チェンマイ大学に民間の援助で派遣し，1カ月間デング診断・患者マネージメント・血清学的ウイルス学的検査，疫学等について研修を行った．また，帰国後研修生は各々の県の臨床医，医療スタッフ（媒介蚊対策，検査室，医療行政）を対象に診断及び患者マネージメントについて訓練コースを開催した．同時に媒介蚊対策，検査室，PHCのラオス人専門家が各県での訓練コースでの講師となり，蚊の生態，媒介蚊サーベイランス，検査検体の採取法，保存法，検査結果の解釈，住民レベルの対策についても講義をした．医療関係者にラオス語のDF/DHFの診断，治療，予防，対策に関する小冊子を作製，配布した．

B. 実験室内診断

サーベイランスの特異性，すなわちデングの臨床診断の正確さを高めるには実験室内診断が重要である．ラオス国で1993年当時デング感染症の実験室内診断が可能だったのはビエンチャンのNIHE 1カ所であり，地方検査室（リージョナル・ラボラトリー）はなかった．NIHEでは血球凝集抑制（HI）試験[4]は技術的に既に可能であり，ルーチン化が出来ていたが，試験に必要な試薬（血球凝集抗原）作製は出来ず，試薬がなくなった時点で試験が滞ることがあった．検体輸送システムはなく，HI試験に必要なペア血清を正しく取ることの知識が臨床医に徹底されていなかった．また，実験室内診断の重要性の認識も低く，NIHEに集められた血清数は少なかった．また，ビエンチャン以外の県からNIHEに検体が送られてくる

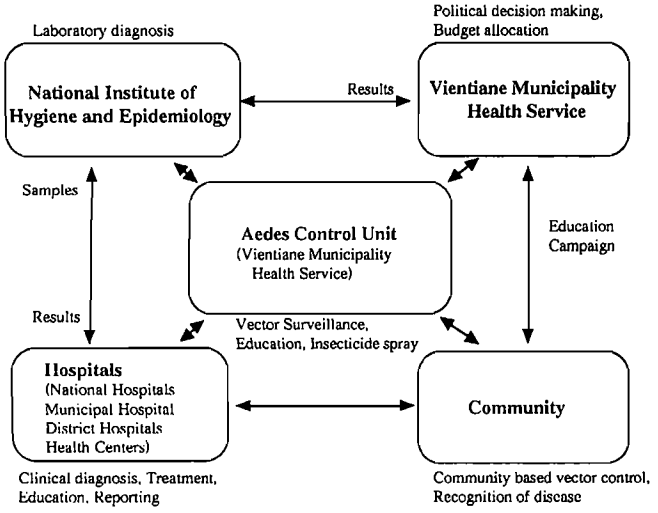

Fig. 5 Dengue network and the function in Vientiane Municipality.

ことは無かった.

JICA公衆衛生プロジェクトでは (1)NIHEでのデングHI試験を含む診断技術強化 (2)HA抗原作製と検査キット作製 (3)主要県への検査キット配布とHI試験のdecentralizationによる地方検査室確立 (4)ラオス国内のNIHEのレファレンス・ラボラトリーとしての機能強化と県からの検体輸送システム確立 (5)ビエンチャン及びカムワン県内の検体輸送システム確立 (6)検査結果フィードバックシステム確立, を計り, NIHEでの技術指導, スタッフの日本及びタイでの研修, 主要県検査室スタッフへの訓練コース, NIHEスタッフによる地方検査室のモニタリング, ラオス語のHI試験マニュアル作製, 配布, ラオス語のウイルス学教科書作製, 配布, 検体採取について病院医師との話し合い, カムワン県保健局長からの検体輸送システム導入の承認, 検体に付記するレコードシート作製, 配布を行った. また, カムワン県においては郡病院に検体採取用濾紙を配布し, 患者報告と共に検体を県病院検査室に送るよう指導した.

C. ネットワーク

サーベイランス及びそれを対策に有効に結びつけるにはネットワークが不可欠である. JICA公衆衛生プロジェクトではサーベイランスをより早くまた深く理解するための勉強会を1994年にビエンチャンで立ちあげた. 勉強会には保健省治療部長, 主要病院臨床医, NIHE, ビエンチャン保健局PHC関係者, 媒介蚊対策専門家が出席し, 1-2カ月に1回行われた. また, この中からデング・テクニカルチームを結成し, デング流行に即時対応できる体制を整え, 他県での講習にも備えた. この勉強会を通じ, デング対策のためのネットワークがビエンチャンに出来た. ネットワークの機能をFig. 5に示した (Phommasack, personal communication). また, 国家レベルのデング委員会結成への申請を勉強会メンバーが保健省に行なった. 行政レベルのデング委員会がビエンチャン特別区において発足し, 知事, 郡長, 婦人同盟, 壮年同盟, 青年同盟, 県保健局, 県病院, 郡病院の代表で構成された.

1994年, カムワン県ではJICAによる臨床医, 医療スタッフに対する訓練コースを通じ, 医師, 医療行政, 検査技師, 媒介蚊対策を構成とするデング委員会が発足した (Somsanouk, personal communication).

D. 住民教育

患者発生の把握は, まず家族, もしくは本人が病気を認識し医療機関に接触することから始まる. 住民自身がケアに参加しなければならないのは言うまでもなく, 予防のための媒介蚊駆除は住民の衛生状況と関連する. 住民のデング対策に関する知識, 態度, 実践のレベルを上げるためJICAではポスター, パンフレットの作製配布, TVとラジオでの普及活動, デング予防のモラム (ラオスの伝統的な歌) 作製を通じ住民教育を行なった. また, 既にビエンチャン特別区ACUが行なっている住民教育プログラムを支援した.

V サーベイランスシステムの試み

1994年ビエンチャン特別区とカムワン県でデング患者に関するサーベイランスが試行された. 新しい患者報告システムはビエンチャン特別区において, ビエンチャン保健局ACUが主体となり国立病院 (マホソット, ラオソビエト友好病院), 特別区病院 (セタチラート病院) にDF/DHF疑似患者統計を週1-2度取りに行き, 郡病院での患者発生は郡保健局スタッフがビエンチャン特別区保健局に1-2週間に1度報告した. 集計データは勉強会等を通じビエンチャン特別区のデングネットワークに伝えられた.

カムワン県では県保健局に県病院と郡病院がDF/DHF患者発生を報告し, 集計データはカムワン県デング委員会に伝えられた.

ビエンチャンの各病院からNIHEに集められた血清は, ペア血清のそろった時点でHI試験をDEN全血清型に対して行ない, 結果の判定をWHO基準[7]で行なった. 結果は病院及びビエンチャン特別区保健局, ACUに伝えられた. カムワン県では県病院からは血清が, 郡病院からは血清もしくは濾紙が県病院検査室に送られHI試験が行なわれた. 結果照会 (レファレンス) として一部血清についてNIHEが再試験を行なった. 県病院検査室の結果は県病院, 郡病院に伝えられた.

VI 1994年のデング流行時のサーベイランスとその効果

Table 2は1994年のラオスにおけるDF/DHF流行状況を月別, 県別の報告患者数で表わしたものである. ビエンチャン特別区, カムワン県では新しい患者報告システムによりビエンチャン特別区保健局, カムワン県保健局で集計されたもの, その他の県はそれまでの患者報告システムにより行なわれたものである. ボケオ県はサーベイランスの対象外であり, 患者報告はなされていないが, NIHEにおける実験室内診断によりボケオ県で初めてデング感染症が確認された.

1994年ビエンチャン特別区とカムワン県でDF/DHF流行があった. ビエンチャン特別区では1月より散発例が見られ5月末から流行が始まった. カムワンでは6月より流行が始まり, 当初致死率が非常に高かった. ビエンチャンでは7月にカムワンでは8月にピークがあり, その後数は減少した. カムワン県では発症月の特定できない例が多く見られた.

Table 3は流行の見られたビエンチャン特別区とカムワン県での年齢階層別患者発生状況である. ビエンチャンでは90.8%が15才以下, カムワン県では97.4%が15才以下で21才以上の患

Table 2 Monthly reported cases of DF/DHF from different provinces in Lao P. D. R., 1994

	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	NI*	TOTAL
Ventiane M. §	2	0	4	5	38	358(2)	639(2)	328(1)	154	61	1	1590(5)
Vientiane P.¶	0	0	0	0	0	8	8	13	0	0	0	29
Borykhamxay	0	0	0	0	0	10	27	11	0	0	0	48
Khammouane	0	0	0	0	0	16(6)	90(1)	134(1)	14	NA†	235	486(8)
Savannakhet	0	0	0	0	0	1	39(3)	25	2	NA	0	67
Champasack	0	0	0	0	0	0	14	25	NA	NA	0	39
Bokeo	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA††	NA	NA	NA	NA

*NI: not identified †NA: not available ††HI test comfirmed 2 cases with dengue infection.
§Vientiane M: Vientiane Municipality ¶Vientiane P.: Vientiane Province
Number in parenthesis shows the number of death cases

Table 3 Age distribution of DF/DHF reported cases in Vientiane and Khammouane, 1994

Age(y)	0-5	6-10	11-15	16-20	21-30	31-40	>40	NI*	TOTAL
Vientiane M.	394(3)	643(1)	407	98(1)	37	7	3	1	1590(5)
(%)	24.8	40.4	25.6	6.2	2.3	0.4	0.2	0.1	
Khammouane	190(2)	185(1)	102(3)	10	0	0	0	2(2)	489(8)
(%)	38.8	37.7	20.9	2.2	0	0	0	0.4	

Number in parenthesis shows the number of death cases *NI: not identified

Table 4 Number of sera submitted and confirmed at NIHE

	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Total	(%)
Number of Sera	2	0	8	10	21	245	427	163	26	900	
Tested Sera	2	0	8	10	16	107	128	50	11	330	
Positive	0	0	1	0	11	41	70	35	7	165	50.0
Negative	0	0	7	10	5	66	58	15	4	165	50.0
Positive rate(%)	0	0	12.5	0	68.8	38.3	54.7	70.0	64.0		

者発生は報告されていない．一方ビエンチャンでは41才以上での患者発生が報告された．このことからビエンチャンにおいて感受性のあるグループが高い年齢階層にも存在することが解った．カムワン県では高い年齢層に患者発生が見られず，DEN侵淫度が高いことを示唆しており，血清疫学調査の結果を裏付けた．

ビエンチャン特別区では5月の末に，今までデング流行がなかったとされる農村部ハットサイフォン郡の限局されたバンホム地区にデング集団発生が見られた．この情報は，ネットワークを通じ速やかに病院からACU，ビエンチャン特別区保健局，他病院，NIHE，JICAに伝えられ，媒介蚊対策と疫学調査班が組織され活動を行なった．また，病院からNIHEへの検体輸送，地区住民への教育，地区での不明熱実態調査[15]が行なわれた．その後の媒介蚊調査ではバンホム地区のぼうふら指標は著しく高い値を示したが（Breteau Index＝250），住民による発生源対策，larvicide, adulticideの使用により，急激にぼうふら指標は減少した．患者発生は6月にピークを迎えたが，7月の発生の後8月以降報告はない．また，この地域の不明熱調査の結果，DEN 1，2型が分離され，共感染も確認された[15]．ビエンチャンでは1994年農村部の集団発生がバンホム地区の他，ナサイトン郡のナサイ地区でも報告され，農村部への侵淫地域拡大が見られた．農村部の郡病院での定点観測も新しい患者報告システムで始まっており，農村部での実態把握が可能になり，速やかな対策がとられたと考えられる．

また，この年，検体輸送システムにより，900名の検体がNIHEに集められた．この内，330名の検体はペア血清であり，SomoulaylackらがHI試験でDEN感染を確認した165例中，年齢を特定できた158例の年齢分布をFig. 6に示した（personal communication）．1次感染は14才まで見られるが1987年の流行時に0才だった6才児を境に1次と2次の割合が逆転している．2次感染は2才から見られるが7才でピークに達し，その後ほぼ同程度に推移している．Table 4はNIHEに集められた月別の検体数と試験数，そして陽性率を示している．陽性率は流行開始の5月以後高くなった．確認試験として日本（琉球大学）で中和試験とウイルス分離を行った．中和試験はフォーカス減少法[12]で，ウイルス分離はヒトスジシマカ由来のC 6 /36の培養細胞を用いるIgarashi[16]の方法に準じて行った．血清型は型特異的単クローン抗体を用いたPAP染色法で確認した．この年，ビエンチャンではDEN 1と2を中心にDEN全型が分離され，中和試験の結果からも同様な結果が得られた（data not shown）．

カムワン県において6月農村部ノンボック郡ドンキアオ村とそ

Table 5 Monthly reported cases of DF/DHF in the districts of Khammouane, 1994

	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	NI*	TOTAL
Thakhek	0	0	0	0	0	5	19	9	0	11	44
Hinboun	0	0	0	0	0	0	3	2	0	3	8
Nongbok	0	0	0	0	0	11(6)	68(1)	123(1)	14	221	437(8)
TOTAL	0	0	0	0	0	16(6)	90(1)	134(1)	14	235	489(8)

Number in parenthesis shows number of death cases *NI: not identified
Source : Khammouane Provincial Health Service

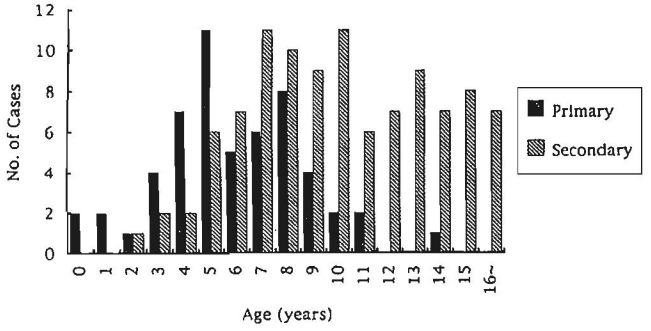

Fig. 6 Number of confirmed cases by dengue haemagglutination-inhibition test and the interpretation of antibody responses.

の周辺のノンリ村，トントウン村でデングの集団発生が報告された（Table 5）．ノンボック郡病院から車で30分ほどの地域であり，一次医療施設は1軒の小さな薬局で，教育を受けた医療スタッフはいなかった．最初の情報がノンボック郡病院からカムワン県保健局に伝えられた7月の時点で，すでに7名の自宅での死亡が含まれていた．県ではJICA主催デング診断マネージメントの訓練コースを受けた後，結成された臨床医，医療行政，検査技師，媒介蚊対策からなるデング委員会が中心となり速やかにmobile teamを組み，各々の村で1日から1週間計4度流行のあった村に滞在し，村にデングセンターを開設し，点滴補液を含む診療，検体採取，及び村での媒介蚊駆除，住民教育を行った．mobile診療の後，カムワン県での死亡は1名に抑えられた．カムワン県検査室ではこの地区のDEN感染を確認した．ノンボック郡病院が中心となりノンボック郡の患者統計をまとめ，県保健局に報告した．この際，郡病院の定点に加え，村のデングセンターで診療した患者とすでに自宅で死亡していた患者も加え報告した．

同年カムワン県から初めてDENが分離され2型と4型と同定された．また，中和試験の結果，カムワンではDEN 1，2，3が伝播していることがわかった（data not shown）．ビエンチャン特別区，カムワン県共に農村部にDEN侵淫地域を拡大し，また，DHF/DSS発生のリスクが高いといわれる異なる血清型のDENが伝播している地域であることが明らかになった．

VII 考　　察

我々はJICA公衆衛生プロジェクトの中でDF/DHFのサーベイランスの実態と疫学調査を，プロジェクトの拠点であったビエンチャン特別区とモデル県であるカムワン県で行った．ビエンチャンにおいては既存のシステムによるデングサーベイランスはかなり信頼のおけるものであることを血清疫学調査は裏付けた．一方，サーベイランスシステムは一応存在しているが脆弱であるカムワン県では，利用できる医療統計がないか，患者報告数は非常に少なかった．抗体保有率調査から，カムワン県では10歳までにほとんどが異なる血清型のDENに暴露されていることが明らかになり，DENが活発に伝播している地域であることが示唆された．多くの患者発生があったことが推測されるが，臨床診断技術が低かったため，報告に漏れた例がかなり潜伏していたと考えられる．また医療サービスに接触しなかった（出来なかった）例や，隣国タイの医療機関を利用した例も考えられた．血清疫学的手法はサーベイランスの確かさを評価するのに有効であった．

デングは比較的新しい病気であり，ラオス国家レベルでのデング対策の方針はまだ確立されていない．ラオスの医科大学で臨床診断，治療法等の患者マネージメントに関するカリキュラムは近年開始されたが，中堅以上の医師らを始め医療スタッフのデングの知識は限られており，地方に行くほど情報量不足が顕著になる．DF/DHFにはワクチンがなく，特異的治療薬もない．致死率が非常に高く恐れられていたこの病気は，近年，適切な対症療法によって大幅に致死率の低下が見られてきている[1]．しかし患者マネージメントの不適切である地域での致死率は10%以上となることもあり[2]，地域医療サービスの技術の高さとその利用度に依存している．1994年のDF/DHF流行ではビエンチャンでは半数以上が，カムワン県では90%以上が農村地域の患者発生であり，デング処女地といわれていた地区である．処女地においては大流行になることが今回の流行パターンからも見て取れる．DEN感染が起因したかの疑問は残るが，カムワン県の流行に見られたように，医療サービスを受けにくい地域での治療の遅れは致死的となる．ラオスでのサーベイランスの対象地を主要県及びその都市部の定点の基幹病院に限っている現状は，流行の実態を把握するに充分ではなく，対策の遅れからくる流行拡大，致死率増加等の問題を引き起こす危険があり，村レベルにより近いところまでサーベイランスを掘り下げることがラオス国では重要であることが示唆された．カムワン県では21才以上の患者報告はなかったが，訓練を通じて臨床医に小児の病気というバイアスがかかった可能性が否定できない．今後，*Aedes aegypti*が存在するすべての地域をサーベイランスの対象とすべきであり，サーベイランスの強化プログラムを通した臨床医，及び医療スタッフ（内科，小児科，集中治療，県レベル，郡レベル，住民レベル，保健省管轄外の病院）の診断治療技術向上，全国規模の血清疫学調査，媒介蚊調査，住民教育が緊急に望ま

れる.

臨床診断の特異性を高めるには，実験室内診断が重要である．ビエンチャン特別区では新しく導入した検体輸送システムにより，また臨床医の実験室内診断に対する認識が向上したことにより，900名の疑似患者の検体がNIHEに集められた．HI試験が可能であった検体の50%がDEN感染と確認された．カムワンでもデング検体が県病院検査室に送られ，県レベルで初めてデング感染が確認でき，同検体をNIHEにて再検査したところ同様の結果が得られた．HI試験に必要なペア血清採取は困難を伴い，約2/3が急性期血清のみであった．また，急性期と回復期血清の間隔が充分ではなく判定が出来ない例も多かった．特にカムワンでは退院後のフォローが困難である．サーベイランスの質を向上させるために，NIHEのレファレンス・ラボラトリー機能の強化と地方からの検体輸送は課題である．また，最近開発された急性期血清のみで診断がある程度可能な簡便検査キット[17]の県病院レベルでの適用も検討されるべきである．流行時にはルーチン検査（HI試験）のみでNIHEの検査室の許容量を超えることがあり，どのような優先順位でサーベイランスを行うかの方針作りも必要であると考える．

一般にサーベイランスによって期待される効果は感染症の発生や流行状況を把握し，情報を還元することにより，早期かつ適切な診療を可能にし，また，早期の予防対策により流行を防止することである[18]．1994年のデングの流行時，ビエンチャン特別区，カムワン県では試験的サーベイランスシステムが確立しており，実際の有効性を評価するのに好機であった．農村部から拡大を見せた両地域の流行では，ビエンチャンではデングネットワークを通じ，カムワン県においては県デング委員会を通じ対策が速やかにとられた．7名の死亡例を伴ったOutbreakの一報がカムワン県保健局に入った時，この委員会が中心となり速やかにmobile teamを組み，流行地にデングセンターを設置し診断治療，検体採取，媒介蚊対策，住民教育を行った．また，治療薬の援助申請を保健省に速やかに行っている．これらの即応にはカムワン県保健局長の理解と決断があった．このようにサーベイランス強化を目的としたJICAの各種プログラムによって，デング対策の重要性が認識された結果，医療スタッフにモチベーションと責任感が生まれ即応できたことは特記すべきことである．また，各種プログラムを通じデング対策の全体像が理解されたためと思われる，各機関の連携が強化され，ネットワークが有効に働いていた．

デングの場合，流行年と非流行年の差が激しいため，非流行年が長期にわたったときのサーベイランスの資金的裏付けと政府及び医療スタッフのモチベーション維持が困難になる．また今回，処女地のサーベイランスの必要性が強調された．流行期に備え，非流行年の教育の継続及び処女地への教育拡大と動向調査の意義の徹底が必要になると思われる．今回のビエンチャン特別区，カムワン県での試験的サーベイランスは充分機能し，費用面を含めデング対策において有効であった．これをどう国家レベルと結びつけるか，他の疾病サーベイランスとの折り合いや，国家予算がデングにどれだけ割り当てられるかという政治的な問題も含め検討すべきであろう．

VIII まとめ

著者は1992年11月より2年間国際協力事業団が支援するラオス国公衆衛生プロジェクトを通して，ラオスのビエンチャン特別区とカムワン県におけるデング感染症サーベイランス強化を試みる各種プログラムを実施した．1994年ビエンチャン特別区とカムワン県のデング流行があり，試行されたデング感染症サーベイランスによる早期把握，及びネットワークを通した各機関への情報還元により，適正な診療と対策が可能となり，その有効性を示した．また，非流行年における流行準備の重要性を示した．一方1994年の流行では多くの血清型のデングウイルスが伝播し，農村部にその地域を拡大している疫学的特徴を示した．今後処女地や農村部にサーベイランスの対象範囲を拡大し，継続的な医療スタッフの教育や住民教育の必要性が強調された．

謝辞

JICAラオス公衆衛生プロジェクトでの活動全般に渡るご指導に対し本教室の福永利彦教授，また，大分県環境衛生研究センター牧野芳大所長に深謝する．

ラオス国疫学研究センター長Dr. S. Insisiengmayを始めとするスタッフ，特に検査部ウイルスのMr. V. Somoulaylack, Mr. T. Sisouk, Dr. P. Vongxay, Dr. T. Pothawan，ビエンチャン特別区保健局，副局長Dr. B. Phommasack，ACUのDr. B. Sosourignyadethを始めとするスタッフ，セタチラート病院のDr. K. Phongsavath，マホソット病院のDr. B. Philavong, Dr. D. SoukAloun，カムワン県保健局長のDr. C. Choumchareon，県病院スタッフ特に副院長のDr. Somsanoukと，検査室長のMr. Sompaw，JICAプロジェクトチーム秘書であったDr. S. Bouthala各位のご協力に感謝する．

本稿における調査と活動は，JICAラオス国公衆衛生プロジェクトによってなされた．また，タイ国チェンマイ大学医学部研修は当時の医学部長Prof. C. Phornphutkulの御理解で実現し，琉清後援会（現琉球・アジア太平洋医学交流協会）と南風プロジェクトを通じ郵政省国際ボランテイア貯金の援助を受けた．

文献

1) Igarashi A.: Impact of dengue virus infection and its control. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 18: 291-300, 1997
2) Okabe N.: Situation on dengue fever and dengue haemorrhagic fever in the WHO western pacific region. Clinical Virology 23(4): 212-218, 1995.
3) Hendarto S.K. and Hadinegoro S.R.: Dengue encephalopathy. Acta. Paediatr. Jpn. 34: 350-357,1992.
4) Rosen L.: The emperor's new clothes revised, or reflections on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. Am. J. Trop. Med. Hyg. 26: 337-343, 1977
5) Halstead S.B.: Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. Science 239, 476-481, 1983
6) Gubler D.J., Trent D.W.: Emergence of epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health problem in the Americas. Infectious Agents and Disease 2: 383-393,1994
7) WHO: Dengue haemorrhagic fever Diagnosis, treatment, prevention and control 2nd ed. World Health Organization, Geneva, 1997
8) Jennings C.D., Phommasack B., Sourignadeth B. and Kay B.H.: Aedes aegypti control in the Lao People's Democratic Republic, with reference to copepods. Am.

J. Trop. Med. Hyg. 53(4): 324-330, 1995.
9) Fukunaga T., Phommasack B., Bounlu K., Saito M., Tadano M., Makino Y., Kanemura K., Arakaki S., Shinjo M. and Insisiengmay S.: Epidemiological situation of dengue infection in Lao P.D.R. Trop. Med. 35(4): 219-227, 1993.
10) Halstead S.B.: Global epidemiology of Dengue: Health systems in disarray. Trop. Med.35(4):137-146, 1993.
11) Vongxay P., Makino Y., Kanemura K., Saito M. and Fukunaga T.: Seroepidemiological study of arbovirus infections in Khammouane Province, Lao PDR. Ryukyu Med. J. 15(1): 19-22, 1995
12) Ishimine T., Tadano M., Fukunaga T. and Okuno T.: An improved micromethod for infectivity assays and neutralization tests of dengue viruses. Biken J. 30: 39-44, 1987
13) Bounlu K., Tadano M., Makino Y., Arakaki S., Kanemura K. and Fukunaga T.: A seroloepidemiological study of dengue and Japanese encephalitis virus infections in Vientiane, Lao PDR. Jpn. J. Trop. Med. Hyg. 20: 149-156, 1992
14) Clarke D.H. and Casals J.: Techniques for hemagglutination and hemagglutination-inhibition with arthropod- borne viruses. Am. J. Trop. Med. Hyg. 7: 561-73,1958
15) Sisouk T., Kanemura K., Saito M., Phommasack B., Makino Y., Arakaki S., Ma S.P., Insisiengmay S. and Fukunaga T.: Virological study on dengue epidemic in Vientiane Municipality, Lao PDR, 1994. Jap. J. Trop. Med. Hyg. 23: 121-125, 1995
16) Igarashi A.: Isolation of a Singh's Aedes albopictus cell clone sensitive to dengue and chikungunya viruses. J. Gen. Virol. 40: 531-44, 1978
17) Vaughn D.W., Nisalak A., Solomon T., Kalayanarooj S., Nguyen M.D., Kneen R., Cuzzubbo A. and Devine P.L.: Rapid serologic diagnosis of dengue virus infection using a commercial capture ELISA that distinguishes primary and secondary infections. Am. J. Trop. Med. Hyg. 60(4):693-8 1999
18) 藤原紘一：感染症サーベイランス事業の目的とシステム，臨床とウイルス，9：237-241，1981.