

# 海洋交通と都市化に関連した デング/デング出血熱の伝播動態

## Transmission Dynamics of Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever with Particular Reference to Ocean Traffic and Urbanization

川端 真人\*

KAWABATA Masato

キーワード：デング熱ウイルス，ネッタイシマカ，デング出血熱，都市型感染サイクル，都市化

KEY WORDS: dengue virus, *Aedes aegypti*, dengue hemorrhagic fever, urban transmission cycle, urbanization

Dengue and dengue hemorrhagic fever (DF/DHF) are caused by the dengue virus, which belongs to the genus *Flavivirus*. There are four antigenically distinct dengue virus serotypes, all of which can cause DF/DHF. The virus may have originated in a forest transmission cycle involving lower primates and canopy-dwelling mosquitoes in Asia. At some point in the past, dengue viruses moved out of the jungle and into an environment created by man. The main vector, *Aedes aegypti*, has an African origin and has well adapted to the domestic environment. The developed international commerce and ocean traffic were responsible for the introduction and the widespread distribution of an African mosquito into the New World and Asia.

When dengue viruses were introduced into port cities infested with *Aedes aegypti*, they caused epidemics. Major pandemics of dengue fever occurred during the eighteenth, nineteenth and early twentieth centuries as the shipping industry developed and urbanization expanded. The current global pandemic of DHF began in the Asian and Pacific regions during and after the Second World War, with ecological disruption and demographic changes that resulted in dramatically increased transmission. In the Americas, the *Ae. aegypti* eradication program was initiated in the 1940s to prevent urban epidemics of yellow fever. Unfortunately, the program was discontinued in the early 1970s, and repeated invasions by this type of mosquitoes occurred again. The expanding distribution of *Ae. aegypti* coincided with re-emergence of DF/DHF in the American region.

\* 神戸大学医学部医学研究国際交流センター教授 Professor, Kobe University

## I. 都市化にともなう開発源病としてのデング熱

開発による直接的および間接的要因によって引き起こされる病気を「開発源病 (developogenic disease)」と呼び、開発や環境と健康との関連がさまざまな場面で論議されている [WHO 1997a: 145-149; Basch 1999: 235-294]。公害に起因する呼吸器系や神経系の疾病が開発病の代表として連想される。最近ではラッサ熱、エボラ出血熱、マールブルグ病などのウイルスによる急性熱性疾患の出現によって、開発源病が別な局面から注目されている。これらウイルス感染症はこの20～30年に新たに確認されたもので、新興感染症 (emerging infectious diseases) に属する。

ラッサ熱では齧歯類のマストミスが自然界でのラッサウイルスの保菌宿主であり、ヒトはマストミスの尿を介してウイルスに感染する。マールブルグ病の保菌宿主は複数種のサルである。エボラ出血熱の保菌宿主は不明であるが、森林に生息するサル、リス、コウモリのいずれかであると推測され、これら保菌宿主との偶発的な接触によってヒトはエボラウイルスに感染する。これらのウイルス感染症が恐れられるのは致死率が高いことに加え、感染力が強いため一度ウイルスがヒトに感染するとヒトからヒトへ直接に伝播するためである。通常、ヒトと保菌動物との接触機会は少なかったが、ヒトの行動範囲や生活圏の拡大、ことに森林伐採や森林開発によりその機会は増加している。エイズの起源も野生のサルからヒトに感染したものと推測されており、開発源病の一つとされる。最近の20～30年

に新しく確認された新興感染症の多くが開発源病であると考えられる。それが医学関係者の目を開発や環境に向けさせ、逆に医学以外の生態学、経済学、社会学などの関係者を医学に向けさせる誘因となった。

開発源病とされる疾患は決して新しく確認された病気だけではない。古くから世界の熱帯・亜熱帯に分布する昆虫媒介または動物関連感染症が開発に関連して分布域を変遷している。代表的なものとして、蚊によって媒介されるマラリアがある。マラリアによる1997年の推定死亡者は210万人で、犠牲者の多くはサハラ以南のアフリカに生活する子供である。WHOは1950年代から媒介蚊の駆除と治療／予防薬の投与を方策とするマラリア根絶計画を強力に推進し、その成果によりマラリア流行域は大幅に縮小した。しかし、1960年代後半から媒介蚊であるハマダラカは殺虫剤に耐性を獲得する一方で、マラリア原虫は抗マラリア薬であるクロロキンに耐性を獲得し、1970年代にはマラリア根絶計画は挫折した。最近では社会開発や地域紛争など社会混乱によってマラリア流行地は拡散しており、新たな対策の計画と実施が急務となっている [WHO 1999: 49-63]。

ハマダラカは夜間吸血性で、自然の浅い水溜まりから人工の深い井戸まで、種によってさまざまな水源を発生源とする。水田、人造湖や灌漑施設、沿岸部の養殖池などはハマダラカに広大な発生源を提供しており、水資源開発にともなうマラリア感染者の増加が世界の各地で報告されている。森林伐採や道路建設はヒトの生活圏をハマダラカの分布域にまで近づけ、新しいマラリア流行地を形成する。さらに、自給農業から集

約農業への転換はマラリアに感受性のある未感染の人々を集団で生活させるため、マラリアにとっては感染の絶好条件となる。集約換金農業は耕地を拡大する一方で、土地質を劣化させ荒地を増やし、やがて媒介蚊の発生源となる。マラリアは農村、漁村、山村などの非都市部を流行地とし、主にこの地域で犠牲者を出している。

マラリアに次いで蚊が媒介する重要な感染症にデング/デング出血熱がある。デング熱流行は周期的に大発生する特色があるため感染者数や死亡者数は年度により大幅な違いがみられる。1997年のWHOによる報告では、感染者は310万人、死亡者は14万人と推定される [WHO 1998: 45-47]。マラリアとは媒介する蚊が異なり、人口密度が高い都市部が流行地となる。世界の25億人がデング熱流行地で生活しており、この数値はマラリアの20億人を上回る。

都市化がデング熱流行を誘引する要因として、人口の集中化、劣悪な居住環境、上下水道施設の不備、医療インフラストラクチャーの遅れがある。媒介蚊であるネッタイシマカは人工的空間に適応した蚊で、昼間に家屋内で吸血活動する。発生源としてプラスチック容器や缶など人工の器、放置された自動車タイヤなどを好む。途上国の新興都市には、急速に増加した人口を収容する家屋を準備する余裕はなく、住民は衛生的に劣悪な居住環境で生活する。そこでは蚊との接触を避ける工夫はみられず、とくに女性や就学前の小児がネッタイシマカの吸血源となる。重症で死の危険があるデング出血熱は入院管理が必要であるが、医療インフラの整備は途上国の都市では遅れている。

マラリアとデング熱、ともに開発にともなって流行地を変遷するが、それに関与する要因は歴然と異なっている。従来から開発にともなう開発独裁、政治的腐敗、経済的不平等、人権侵害などが指摘されてきた。マラリアやデング/デング出血熱の動向は、開発や環境の新しい課題を提起している。

## II. 海上ルートで生息地を拡大するデング熱の媒介蚊

デング熱を媒介する蚊は分類学的には蚊科 (*Culicidae*) に属し、世界に約3000種が分布する分化が進んだ昆虫である。これらはハマダラカ亜科、ナミカ亜科、オオカ亜科に分類され、ハマダラカとナミカ亜科の多くの種が吸血性 (外部寄生) である。吸血対象となる宿主は哺乳類、鳥類、両生類、爬虫類など広範囲におよぶ。一部の蚊は吸血時に病原体を取り込み増殖し、次の吸血時に唾液とともに病原体を接種して病気媒介の役割を果たす。蚊以外にも多種の節足動物 (昆虫やダニ類) が病気を媒介するが、蚊は世界の、ことに途上国の病気負担の増加に関連するマラリアとデング熱を媒介するため、もっとも恐れられ駆除の対象となっている。

蚊の成虫の体長は、普通3~6mmと小さい。複眼はよく発達し、口器は穿刺吸取式で長い針状の吻をなす。翅の翅脈と後縁、さらに頭、胸、腹部、脚は鱗片や鱗毛で覆われ、その色やパターンで種を鑑別する。触角は細長い糸状の管をなし、基部2節が球状で、これに13の鞭節が続く。脚は細長い。蛹はコンマ状で、背面に呼吸角をもつ。幼虫は水生で、頭・胸・腹の三つの部分からなる。頭部はキチン化のよく発達した球

状をなし、胸部や腹部より幅広い。

3種の亜科ではナミカ亜科が一番分化しており、約2200種が記載されている。病気を媒介するのはイエカ属、ヤブカ属、ヌマカ属の3属で、デング熱はヤブカ (*Aedes*) 属の蚊によって媒介される。ハマダラカ亜科と異なり、成虫は休止時に体を静止面に平行に保つ。ヤブカ属は一般に体色が黒色で、胸・背や脚は鱗片や鱗毛で覆われ、その色で種に特徴的な条斑をつくる。蛹の呼吸角は円筒状である。幼虫は腹部第8節背面にキチン化した呼吸管をもち、呼吸管の長さ、呼吸管毛の配置や数は種の鑑別に重要である。ヤブカ属の呼吸管は短く、幅の3倍以下で、呼吸管毛は1対である。呼吸管の先端には気門が開き、水面に接して呼吸する。幼虫はハマダラカと違って水面下に斜めに懸垂する。ヤブカ属の卵は楕円形で表面に特有の斑紋をもっている [高岡 1997: 69-74]。

デング熱が蚊によって媒介されることは今世紀初頭から知られていた。*Stegomyia* 亜属のネッタイシマカとヒトスジシマカの2種が主要媒介蚊で、1920年に伝播サイクルが解明され、都会型、非都会型、森林型の三つの伝播サイクルがある。ヒト一蚊一ヒトとウイルスが伝播する都会型感染サイクルではネッタイシマカが、非都会型サイクルではヒトスジシマカが主な媒介種となる。原始的なデング熱ウイルスの伝播様式は原猿類と森林生息性の蚊によって森林型サイクルが成立していた。森林型サイクルを媒介する蚊は、アジアでは *Stegomyia* 亜属と *Finlaya* 亜属、アフリカでは *Stegomyia* 亜属と *Diceromyia* 亜属に分類される蚊である [Gubler 1998]。

ネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) :

ネッタイシマカの起源はアフリカ説が有力である。サハラ以南アフリカには森林地域の暗所に生息するネッタイシマカの原形と考えられる *Stegomyia* 亜属の種が生息しており、その多くは吸血嗜好性ではない。このうちの比較的明るい場所を好む種が人家周囲の環境に適応し、ヒト吸血嗜好を獲得してネッタイシマカとなったと考えられる。明るい場所を好む種は森林から出て、ヒトが集中する村落や街で繁殖し、ヒトに依存してヒトの移動にともない生息範囲を拡大した。17~18世紀にはアフリカから地中海地方やアメリカ大陸に、19世紀にはアジアの熱帯地域に、さらに今世紀初めにはオセアニアの島々に拡散し、全世界の熱帯・亜熱帯地方の主な都市に分布域を獲得した [Rodhain and Rosen 1997]。ネッタイシマカは致死率の高い黄熱の媒介種であるため、古くから駆除の対象となった。地中海地方では1950年代に駆除され、アメリカ大陸でも1950~60年代に一度は都市から消えた。しかし、最近20年間で駆除に成功した中南米の多くの国で、再度ネッタイシマカは復活し、今日では熱帯地方の人口密度が高い地域に定着している。ヒトの生計活動の活発化や人口の集中化、ことに無計画で急速な都市化、逆に経済活動の衰退や公衆衛生活動の破綻はネッタイシマカに絶好の発生源を提供し、個体数を増加させる結果となる。

ネッタイシマカの幼虫や成虫の習性はよく研究され、地域による習性の違いが観察されている。幼虫期は比較的澄んだ水が満たされた容器、たとえば家屋内の蓋なし貯

水容器（タンク）、花瓶、捨てられた人工容器（空き缶や空き瓶）を好んで発生源とする。雨期には雨水の溜まった野外の木の切り株や樹洞にも発生する。気温25度の条件下で、幼虫期は7～9日間、蛹期は2～3日間である。成虫はヒト吸血性が強く、吸血活動は午前中と夕方近く、1日2回のピークがある。メス成虫は1回の産卵サイクルに2～3回の吸血が必要で、吸血後は家屋内で休息する。生存日数は8～15日間、飛行距離は1日30～50m、生涯に移動する家屋はせいぜい2～3軒と少なく、したがって家族内の構成員を交互に吸血することが多い。卵は乾燥に強く、船などの乗り物で遠隔地に運搬される。個体数を決定する要因は気候条件と生息環境（発生場所の有無）である。通常は雨期に多く発生するが、地域によっては年間の個体数に変化がみられない所もある。

#### ヒトスジシマカ (*Aedes albopictus*):

アジア原産の種で、今世紀の初めにはハワイで確認されているが、比較的最近まではインド亜大陸、東南アジア、中国、日本、インドネシア、インド洋の島々に限局して生息していた。ところが、この十数年間に生息域を飛躍的に拡大し、アメリカ合衆国の25州、ブラジル、メキシコ、グアテマラ、エルサルバドル、コロンビア、ボリビア、ドミニカ共和国にヒトスジシマカが生息している。さらに、アフリカ（ニジェール）、ニューカレドニア、フィジーなどオセアニア、アルバニア、イタリアなどヨーロッパへと生息地をひろげた [Gubler 1997]。南ヨーロッパにはネッタシマカは存在しないため、ヒトスジシマカが唯一のデング

熱媒介種である。一方、現在でもアメリカ諸国では主要媒介種はネッタシマカで、新しく侵入したヒトスジシマカはデング熱の主要媒介種とはなっていない。今後の動向が注目されている。

元来は森林性の種でいろいろな動物を吸血対象とし、樹洞、竹の切り株、捨てられたココナッツの殻などに溜まった水に発生していた。ネッタシマカと同様に、次第にヒトの生活環境に適応しヒト吸血性となった種である。ネッタシマカに比べると家屋への適応度は現在でも低い。寒冷地や高度への適応はネッタシマカより優れ、北京やシカゴなど平均気温0度の環境でも生息し、北限は氷点下5度で確認されている。

ヒトスジシマカの卵も乾燥状態に強く、アジアからアメリカ合衆国さらには南米、アフリカに拡散したのは、卵期に船で運搬されたか、または幼虫が積み荷の古タイヤに溜まった水に発生し上陸後に孵化したものである。屋内より屋外に適応しているため個体密度は降雨量に比例しており、ネッタシマカに比較して雨期に増加する傾向が強い。都市の中心部はヒトの生活環境に適応したネッタシマカが優先種となるが、都市周辺や郊外、あるいは非都市部ではヒトスジシマカが優先種となる。また、動物吸血性の習性ももっており、今でもサル一蚊一サルの森林型サイクルの伝播潜在能力をヒトスジシマカが維持している。ヒトは森林型サイクルのウイルスに偶発的に感染する可能性があり、その際、ヒトスジシマカが媒介となる危険が残されている。

その他のデング熱媒介蚊:

ヒトスジシマカが属する *Scutellans* のグループには、同様の生物学的特性を有する40種が東アジアからオーストラリア、オセアニア諸島に生息している。伝播潜在能力がありヒト感染および森林型サイクルに関与する種として、*Aedes polynesiensis*, *Aedes hebrideus*, *Aedes cooki* がオーストラリアからオセアニア島嶼に地域を限局して分布する。これらはヒトスジシマカに似た習性で、卵期は乾燥に強く、自然界の水たまりが主な発生源である。さらに、塩分濃度に耐性があるため、海辺のカニ穴に発生する種もある。アフリカではネッタイシマカが都市の優先種であるため、*Aedes luteocephalus*, *Aedes africanus*, *Aedes opak* などは都市周辺部や村落部に生息する。これらは自然界の樹洞を主な発生源とする媒介能力を有する蚊である。

### III. ヒトが運び屋となる デング熱ウイルス

デング熱ウイルスはフラビウイルスに分類され、黄熱、日本脳炎、セントルイス脳炎、マダニ媒介脳炎の起炎ウイルスが含まれる。これらウイルスは古くはアルボウイルス (arbovirus: arthropod-borne virus 節足動物媒介ウイルス) と呼ばれ、20世紀の初頭には黄熱とデング熱はフィルターを通過する病原体 (つまりウイルス) による感染であることが知られていた。ウイルスの分離は黄熱ウイルスの方が早く、1927年である。デング熱ウイルスの分離は第二次世界大戦中の1940年代に入ってからで、戦地でのデング熱感染を重要視した日本およびアメリカ合衆国など連合軍はデング熱研究に精力を注いだ。1944年にインド、ニュー

ギニア、ハワイ駐留のアメリカ合衆国兵からウイルスの分離に成功した。同年日本でも急性デング熱患者の血清をマウスに接種する実験に成功している [Hotta 1952]。

デング熱ウイルスには DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4 の4種が確認されている。DEN-1のプロトタイプはハワイで分離され、Haw-DEN-1と命名された。DEN-2のプロトタイプはパプアニューギニアで分離されたNGC-DEN-2である。日本で最初に分離した株はDEN-1に分類される。DEN-3およびDEN-4は1956年にマニラでデング出血熱患者から分離された。今日まで数千株のデング熱ウイルスが世界中から分離されているが、すべてDEN-1-4のいずれかに分類される。それぞれの血清型に変異株ウイルスが報告され、酵素のアイゾザイム分析や最近では分子生物学的手法が開発され、変異株の検出に利用される。地域、自然宿主、臨床型による各種の血清型の変異株が報告されている。

デング熱ウイルスの起源にはアジア説とアフリカ説があり、現在ではアジア説が有力である。デング熱ウイルスの原形は蚊に感染するウイルスとして進化しており、サルやヒトなどの宿主を介さずに、蚊から蚊へウイルスが垂直感染 (雌成虫から卵にウイルスが感染) していた。その後、森林を生息圏とする原猿と *Aedes* 属の蚊との間で森林型感染サイクルが形成され、次いで村落部さらに都市部型感染サイクルへと変遷した。

デング熱ウイルスの起源をアジアとする理由として、現在でも森林型の感染サイクルは継続しており、アジアでは4種の血清型ウイルスのサイクルが確認されるのに対

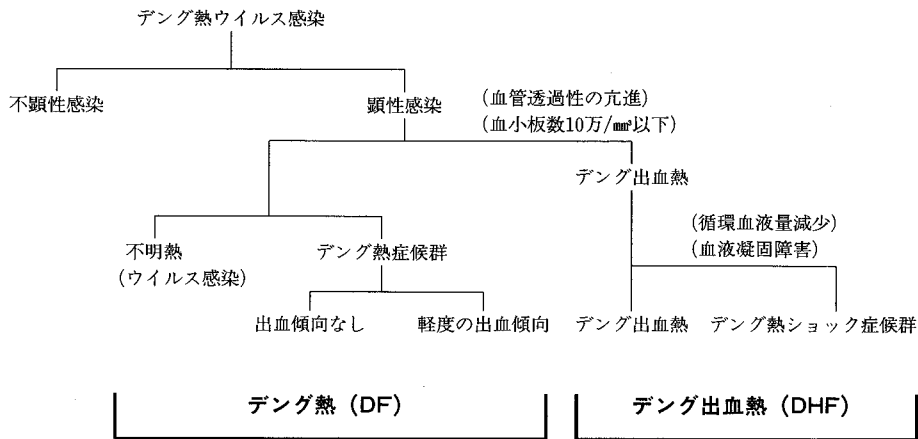


図1 デング/デング出血熱別のデング熱ウイルス感染の経過

し、アフリカでは1種のみで、アメリカでは森林型感染サイクルの報告はない。さらに、1950年代前半のマレーシア住民血清を用いた調査で、DEN-1の中和抗体が森林から海岸までいろいろな生態系で生活する住民に検出され、デング熱流行時と同様に加齢にともない陽性率が上昇している [Smith 1956]。これらの地方にはネッタイシマカの生息やデング熱流行の記録がないにもかかわらず、森林のサルや他の動物にも住民と同じDEN-1抗体が検出される。これらの成績はヒトやサルが自然保菌者として役割を果たし、森林性の蚊が媒介種となって森林型サイクルを現在まで維持していることを示唆する。

#### IV. 多彩な臨床経過をもつ デング熱ウイルス感染

デング熱ウイルス感染による臨床経過には、症状のまったくみられない不顕性感染から死に至る経過まであり、臨床的にはデング熱とデング出血熱の大きく2つの臨床型に分かれる。デング出血熱がさらに重篤

となり循環血液量減少や血液凝固障害を併発しショック状態になるとデング熱ショック症候群と呼ぶ。本稿では感染による不明熱から軽度の出血傾向をともなうデング熱症候群までをデング熱(DF: dengue fever)、デング出血熱とデング熱ショック症候群を合わせてデング出血熱(DHF: dengue hemorrhagic fever)とする [図1]。デング熱からデング出血熱へ移行する病理学的機序はあきらかではないが、両者の病態生理学的における決定的な違いは、デング出血熱でみられる血管透過性の亢進と血管壁変性による出血傾向の2点である。血管透過性亢進により血漿が血管外へ漏出するため循環血液量が減少し、血圧が低下して、やがてショック状態に陥る。出血傾向が進行すると血小板が減少し血液凝固障害となり重要臓器の出血を起こす。いずれも致命的な病状を呈する。

デング熱の発熱は急激に始まり2～7日間持続し、二峰性の熱型を示す。さらに、頭痛、眼球の後部痛、骨・筋肉・関節痛、発疹、悪心や嘔吐の消化器症状、点状出血

斑がみられる。検査では白血球と血小板の減少となる。症例により種々の程度の出血傾向を示し、鼻出血、歯肉出血、消化管(胃)出血、血尿、血便となる。デング熱感染者の致命率はおよそ1パーセントである。デング熱の診断は2～7日間持続する二峰性の発熱に加え、先に述べた：

- ・頭痛
- ・眼球後部痛
- ・筋肉痛
- ・関節痛
- ・発疹
- ・出血傾向
- ・白血球減少

の7つの所見のうち2つ以上があれば可能性が高く、補助診断として血清診断を試みる [WHO 1997b: 12-23]。最近ではウイルス遺伝子の一部を増幅して検出する遺伝子診断法が開発され利用されている。

デング出血熱の4つの主症状は高熱、出血傾向、肝腫大、循環障害で、以下の所見が診断における必要条件である：

- ・発熱：デング熱と同様

・出血傾向

毛細血管抵抗試験陽性、  
点状出血、斑状出血、紫斑など、  
粘膜、消化管、注射跡からの出血、  
血尿や血便など、

・血小板が10万/mm<sup>3</sup>以下、

・血管透過性亢進による血漿の漏出、  
以下の所見のひとつを確認する、

ヘマトクリット値が20パーセント以上増加、  
胸水または腹水の確認、  
血清蛋白の減少、

デングショック症候群の診断は、上記の4つのデング出血熱の診断基準を満たし、かつ以下の循環障害の所見または検査成績を確認する：

- ・頻脈で弱い、
  - ・脈圧差が少なく (20mmHg 以下)、
  - ・低血圧 (年齢を考慮する)、
  - ・冷たくて湿性の皮膚と精神不安状態、
- デング出血熱はグレード1から4までの4段階に重症度を分類し、グレード3および4をデングショック症候群とする [図

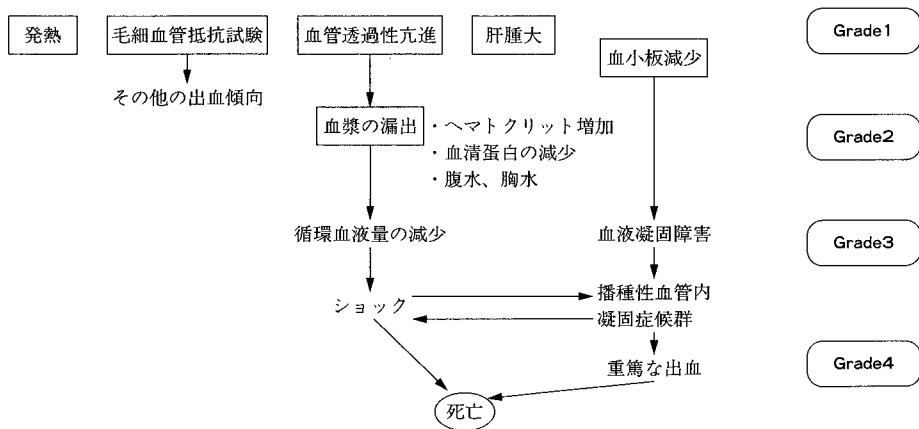


図2 デング出血熱の臨床所見の経過とGrade分類



2]。

- ・グレード1：特異的な所見のともなわ  
ない発熱で、毛細血管抵抗試験陽性が軽  
度の紫斑の出血傾向

- ・グレード2：グレード1に加え皮膚な  
どに特異的な出血

- ・グレード3：弱く早い脈、脈圧差の減  
少、低血圧、冷たくて湿性の皮膚、精神  
的不安状態となる

- ・グレード4：血圧や脈が測定できなく  
なるショック状態

デング出血熱の成立機序の詳細は不明である。デング熱ウイルスの変異株の出現、デング出血熱に関連した毒性獲得株の存在などが推測されたが、いずれもウイルス側の要因単独では説明がつかず否定的である。これまでの世界各地のデング出血熱集団発生事例の分析から、1) 複数(3~4種)の血清型が同時に連続的に流行している、2) デング出血熱患者は2度目の感染で、ただし1歳未満児では初感染で発病する、が明らかになった [Halstead 1970]。これらの報告結果からデング出血熱の病変形成には、以前デング熱に感染し回復した患者が、以前の感染とは異なる血清型ウイルスに再度感染して成立する。そのため以前の感染による宿主(ヒト)側のウイルス抗体による何らかの免疫学的な機序の関与、または宿主側とウイルス側の組み合わせが考えられる。1歳未満児では母親からの移行抗体(臍帯を通じて胎児に移行)が作用している。散発的な発生を除き、厳密な診断基準に基づいたデング出血熱の出現を疫学的に分析すると、数年にわたりデング熱流行が繰り返された地域で、都市化が急速に進展した人口密度の高い地域で発生して

いる。

## V. デング熱伝播の背景と 1945年以前のデング熱流行

デング/デング出血熱伝播の前提となる要因には、1) 媒介蚊の生息、2) 過密状態でのヒトの生活様式、3) デング熱ウイルスの存在、の3項目が必要条件である。これらの条件が整うとデング熱感染が成立する。これら以外にもデング熱の流行を決定づける要因が存在する。デング熱対策の基本は媒介蚊の発生源を根絶する蚊の駆除で、そこでは健康政策や保健衛生機関による指導が重視される。また、デング出血熱に対応するには感染者の早期発見、入院管理が必要で、医療システムや医療インフラストラクチャーの遅れや破綻がデング出血熱の流行を助長する。デング出血熱集団発生の推移をみるには、その背景として健康政策や医療システムを考慮しなくてはならない。

デング熱の歴史を振り返ると、主要媒介蚊であるネッタイシマカはアフリカ起源で、ヒトの生活環境に適応して自ら進化し、ヒト依存性が強くヒトの移動とともに生息地を拡大した。陸上ルートによる拡散だけでなく、卵期は乾燥に強い船によって運搬される海上ルートが長距離移動のルートとなった。ネッタイシマカが世界に分布するのは海上輸送の隆盛によるものである。18世紀には世界の各地でデング熱の報告があり、すでに北緯45度から南緯35度に位置する世界の主要都市にはネッタイシマカがひろく分布していたと考えられる。

宿主であるヒト側の要因もデング熱伝播には欠かせない。無計画な都市化と無秩序

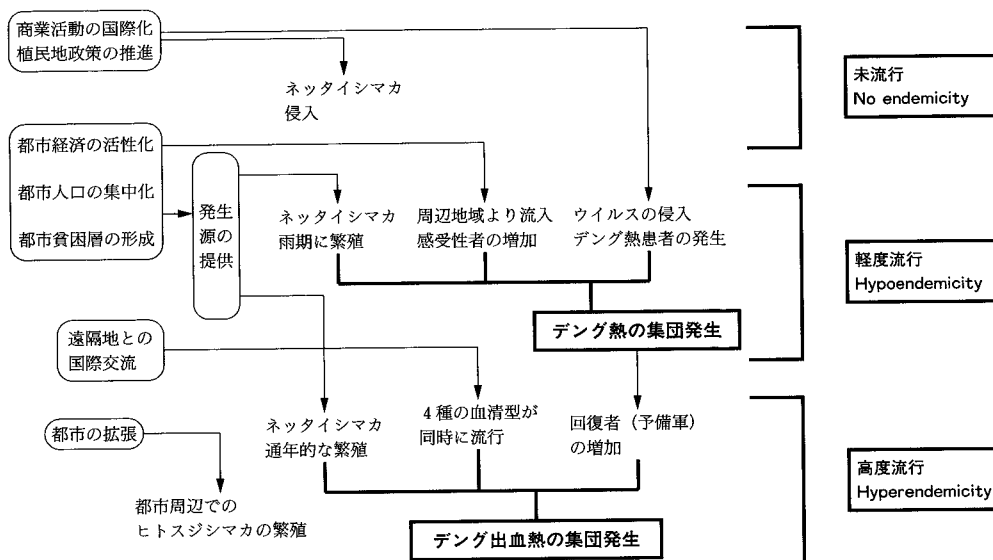


図3 デング熱およびデング出血熱の集団発生に関する要因

な人口の集中化はネッタイシマカに絶好の発生源を提供する。都市の過密な生活様式では住居、配水施設、下水道が十分に機能しない。大型の廃棄物、放置された各種の容器や自動車のタイヤには常に蚊の幼虫が発生する。さらに、周辺地域からヒトが集まる密集生活はデング熱ウイルスに感受性のある住民を増やし、ウイルス伝播にも好条件となる。一度デング熱から回復した患者は、デング出血熱の予備軍として次の感染機会まで待機することになる。ヒトはまたデング熱ウイルスの運び屋の役割を担う。ネッタイシマカが拡散し定着した地域にウイルスが侵入する経路は、症状が出現する前の潜伏期にある感染者である。これに加え、最近の航空機の発達は一時間に長距離のウイルス移動を可能にした。

デング/デング出血熱の流行状況には、「未流行 (no endemicity)」、「軽度流行 (hypoendemicity)」、「高度流行 (hyper-

endemicity)」の3段階がある [図3]。植民地運営など商業活動と海洋交通の発達による国際化によりネッタイシマカが世界の熱帯主要都市、ことに港のある都市に分布した。都市経済の活性化は内陸まで都市化を進展させ、都市人口を増加させる。都市貧困層が形成されると人口が密集する地区ができ、媒介蚊が繁殖する。やがて起源地であるアジアからデング熱ウイルスが侵入し、散発的なデング熱感染から大発生となり、「軽度流行」状態となる。この段階では1種の血清型のみ分布している。最初は雨期などネッタイシマカの個体数が増殖する期間のみみられた感染が、蚊の発生源が増加するにしたがって通年的なものとなる。住民の多くがデング熱に感染経験を持ち、デング熱ウイルス抗体が陽性になるとデング出血熱集団発生の準備が整う。さらに遠隔地との交流が盛んになると複数種の血清型が流行する。以前デング熱に感染し

表 1 地域別にみた Dengue 熱流行が記載された年代 (18世紀-20世紀)

年代	アジア-オセアニア諸国	アメリカ-カリブ諸国	その他
-1799	Indonesia ; Batavia (1779), India ; Madras (1780)	USA; Philadelphia (1780)	Egypt; Cairo, Alexandria (1779), Africa - Arabia (1780), Spain; Cadiz and Seville (1784)
1800-1849	British India (1824), Burma (1824)	Peru; Lima (1818), Caribbean Islands (1826), Colombia (1826), Bermuda (1826), Mexico (1828), Brazil (1844), Hawaii (1844)	Zanzibar (1823), Suez (1824), Arabian coast (1835)
1850-1899	Tahiti (1852), Singapore (1870), Indochina (1870), China (1870), Taiwan (1870), Hong Kong (1876), Australia (1879), New Caledonia (1883), Fiji (1883)	Cuba (1850), Puerto Rico (1897)	Africa; Tripoli and Senegambia (1852), Canary Islands (1860), Kenya (1860), Tanzania (1860), Yemen (1870), Turkey (1889),
1900-1945	Malaysia (1901), Thailand (1901), Philippines (1901), Samoa (1907), Japan (1930)	Argentina (1914), Venezuela (1920)	Greece (1912), Sudan (1914), Senegal (1920)

Gubler, D. J. (1997) より改編して引用。

回復した者が再度別の血清型ウイルスに感染し、Dengue 出血熱が集団で発生する。この状況を「高度流行」と呼ぶ。

Dengue 熱の臨床経過からの診断は難しい症例が多く、診断には検査成績が重視される。血清診断法やウイルス学的な検出が確立されるのは20世紀の後半になってからで、それ以前の Dengue 熱症例の報告は臨床診断によるものである。文献から Dengue 熱感染者の集団発生が確認されるのは、1780年に、アメリカ合衆国のフィラデルフィア、インドのマドラス、さらにアフリカからアラブにかけてである。北アメリカ、アジア、アフリカではほぼ同一時期に Dengue 熱の集団発生が確認されることから、この時期すでに Dengue 熱の発生準備段階が世界の主な港湾都市で確立され、「軽度流行」状態であったことが示唆される [Gubler 1997]。

記録に残る最も古い文献では、中国で992年以前に編纂された記録に「水毒」と呼ばれる病気が記載されている。発疹、発熱、眼の疼痛、関節痛、筋肉痛、出血など

の症状があり、発疹は3日間で消褪するが、それ以上に遷延すると死に到る危険性がある。これらの経過は Dengue 熱を連想させる。やがて、17世紀にはパナマとフランス領西インドでも報告があり、ことにパナマの症例報告には、発熱、発疹、異味症、頭痛、目の痛み、関節痛が出現し、やがて衰弱する患者が集団で発生したことが記載されている。1779年のインドネシアのジャカルタ（当時はバタビア）やエジプトのカイロとアレクサンドリアでの不確かな報告も含まれているが、18世紀以降の Dengue 熱の最初の主な報告を表1に示す。1945年以前にも Dengue 出血熱と疑わさせる症例は北オーストラリア（1897）、ギリシャ（1928）、台湾（1935）で報告されているが、いずれも散發的なもので、公衆衛生学的な社会問題にはならず、集団での発生は1945年以降になる。

## VI. 世界大戦が準備したアジアでのデング出血熱の流行

デング出血熱の集団発生が報告されるのは東南アジアが最初で、その背景には第二次世界大戦による生態系の破壊と、その後始まる人口集中化が関連している。戦争により配水システムが崩壊したため、家庭用や防火用として家屋内に設置した容器に水を蓄えた。置き去られたり破壊された兵器や機器類の残骸は媒介蚊に絶好の発生源を提供した。また、戦争によるヒトの移動にともなってネッタイシマカも新しい生息地に入り込んだ。日本軍や連合軍の兵士はデング熱に未経験でウイルスに感染しやすく、本人が感染してウイルスの運び屋となった。このように戦争はデング熱の伝播に好都合な条件を東南アジア諸国やオセアニア島嶼国に準備させた。さらに、大戦後の数年は食物、住まい、仕事を求める人々を都市に集中させ、無計画で無秩序に家屋を建設し、配水や下水施設の管理は不適切なまま放置された。やがて、貧困層が過密に生活する東南アジアの都市が形成された。そこではネッタイシマカが通年的に繁殖し、デング熱ウイルスが持ち込まれ、とくに子供達の間でデング熱感染が繰り返され、やがて4種のウイルスが流行する状況となった。

デング出血熱の集団発生は1953年から翌年にかけてフィリピン・マニラで発生し、次いで1956年に同じくマニラで報告された。1958年にはタイ・バンコクに飛び火している [Hammon, Rudnick and Sather 1960]。バンコクでは1950年代から単発でデング出血熱が発生していたが、1958年の集団発生

以来、3～5年周期でデング熱の大発生 (epidemic) があり、その度にデング出血熱が多数発生している。1970年まではフィリピン、タイ、マレーシア、シンガポールの4カ国に分布していたデング出血熱が、1970年代にはインドネシア、ベトナム、ミャンマー、バングラデシュへと拡大した。1980年以降はラオス、カンボジア、中国南部などのインドシナ全域が流行地となり、さらに西方インド、パキスタン、スリランカへと拡大し、一時は伝播が跡絶えていたシンガポールにも再び流行をもたらした。

1960年代以前の報告は血清学的にもウイルス学的にも記載は乏しいが、最近のインドネシア・イリアンジャヤの州都ジャブワラでのデング出血熱集団発生の報告は詳しい。1993年から翌年に72例のデング出血熱が発生し、うち1～12歳の小児例は36数えられている。9例からウイルスが分離され、DEN-1 (2例)、DEN-2 (1例)、DEN-3 (6例) と3種の血清型が流行し、DEN-3が主なウイルスであった [Richards *et al.* 1997]。

最近 (1983～90年) の東南アジア主要6カ国のデング熱およびデング出血熱患者の登録数を表2に示す [Pinheiro and Corber 1997]。ベトナム、タイ、インドネシアに感染者が多く、流行周期のピーク時には年間10万人以上のデング熱と1000人以上のデング出血熱患者の届け出がある。1990年代に入ってもデング/デング出血熱の感染者数は増加傾向にあり、インドネシアでは4～5年周期がさらに短縮されている。

オセアニア諸国においても第二次世界大戦に関連してデング熱が流行し、1942～45年頃に感染した兵士のウイルスは主に

DEN-1であった。その後20年間、デング熱の報告は消え、1964年にタヒチでDEN-3の小規模な発生が報告されたが、他の島に飛び火した形跡はなく、1969年に再度タヒチで小規模に流行した。この5年間、ウイルスは島で潜伏していたと考えられ、小規模な流行でもウイルスが維持されることが判明した。1970年代にはいるとDEN-2の比較的大規模な流行が始まる。1971年後半にはフィジーとタヒチでほぼ同時期の流行があり、次いで1972年1月のニューカレドニア、同年3月のニウエ、同年6月の米領サモア、1974年4月のトンガと感染者がひろがる。1975年にはDEN-1が再び広範囲から確認され、DEN-4 (1979年) やDEN-3 (1980年) もオセアニア諸国で拡散傾向にある。ことにDEN-3はタヒチ、ニューカレドニアではデング出血熱の主な原因ウイルスである。

1970年代のデング/デング出血熱の流行は興味深く、隔離された状況の島で住民が25~30年の間隔をおいてデング熱ウイルスに罹患した。1972年のニウエでは4600人の島民中90パーセントがDEN-2に感染した。

12人が死亡し、このうち数名がデング熱ショック症候群であった。この調査でウイルスの血中濃度を指標に表わすと、ヒトに感染を繰り返すたびにウイルスの感染性(伝播能力)が増強することが観察された。

オーストラリアでのデング熱の流行は19世紀後半で、1880年から1955年まで感染者が報告され、デング出血熱に相応する症例は1897年にクイーンズランドで確認された。オーストラリアではネッタイシマカは完全に駆除されたわけではないが、1960~70年代にデング熱の報告はない。26年間デング熱の報告は跡絶えていたが、1981年から82年にかけてクイーンズランド州などの複数の都市でDEN-1の感染が報告された。

## VII. 媒介蚊対策の中断が招いた アメリカ諸国のデング出血熱

文献では1699年パナマでのデング熱症例がアメリカ諸国でのデング熱流行の始まりとされており、1780年にはアメリカ合衆国の複数の都市でデング熱が報告され、19世紀には南米大陸やカリブ諸国にも流行地が拡散した。アメリカ諸国でのデング出血熱

表2 アジアの主な6カ国で報告されたデング熱およびデング出血熱症例数(1983-1990年)

国名	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990
フィリピン	1,684 130	2,545 89	2,096 210	687 30	859 27	2,922 68	305 14	588 27
ベトナム	149,519 1,798	30,498 368	45,107 399	46,266 511	354,517 1,566	85,160 826	40,205 289	37,569 247
タイ	30,022 231	69,597 451	80,076 542	27,837 236	174,285 1,007	74,391 179	69,204 290	92,005 419
ミャンマー	2,856 83	2,323 39	2,666 134	2,192 111	7,424 233	1,181 65	1,196 52	6,318 182
マレーシア	215 10	152 5	112 11	310 9	304 9	233 3	517 16	645 21
インドネシア	13,668 491	12,710 382	13,588 460	16,529 608	23,864 1,105	47,573 1,527	10,362 464	22,807 821

上段：デング熱感染者数、下段：デング出血熱感染者数  
Pinheiro and Corber (1997) より改編して引用。

の集団発生はネッタイシマカの復活とともに、アジアや太平洋諸国が経験したように第二次世界大戦中はカリブ諸国の戦争に関連してデング熱が発生した。

ネッタイシマカはデング熱以外にも黄熱の媒介蚊として知られている。アメリカ諸国では1940年代から50年代に、黄熱対策のため PAHO (アメリカ保健機構) の指導でネッタイシマカの駆除を強力に推進した。ネッタイシマカは黄熱の媒介種として恐れられていたためである。この計画が成果を上げ、メキシコ、グアテマラ、ベリーズ、ホンジュラス、エルサルバドル、ニカラグア、コスタリカ、パナマ、コロンビア、エクアドル、ペルー、チリ、ボリビア、パラグアイ、アルゼンチン、ウルグアイ、ブラジル、ケイマン諸島、バーミューグではネッタイシマカが完全に駆除され、アメリカ合衆国、ベネズエラ、カリブ諸国でも生息地を国の一部に追い詰めることに成功した [Gubler 1997]。デング熱の症例も激減し、1946年から1963年までデング熱患者の報告はなくなった。最近の研究によると、この期間中も DEN-2 による散発的な発生があったことが確認され、ウイルスはわずかな程度に残存し、感染サイクルは保存されていた。

このネッタイシマカ駆除計画は1970年代に入ると、さまざまな理由から継続が困難となり媒介蚊の監視と駆除作業を中断する国が相次いだ。駆除活動体制の弱体化によりネッタイシマカは1970年代中期には復活の兆しをみせ、1980年代には急速に生息域を拡大した。1995年の報告では、1940年代のPAHOによる駆除開始以前の状況に完全に逆戻りしカリブ諸島の北端バーミュー

グと南米大陸の南端チリを除くすべての国にネッタイシマカが存在するようになった。

このネッタイシマカの復活は、同時にアメリカ諸国におけるデング熱ウイルスの分散を意味し、デング熱感染者が次第に増加した。1977年までアメリカ大陸およびカリブ諸国に分布するデング熱ウイルスは DEN-2 と DEN-3 で、デング出血熱はみられない。1963年にジャマイカとプエルトリコで DEN-3 感染者が発生した。1970年中期にはコロンビアとプエルトリコで流行があり、その後はこれらの国から感染者は消失する。DEN-2 も各国で散発的な流行がみられた。これら2種のウイルスは各々の地域に固有の血清型を維持しており、この時期にはウイルスの地域間移動はなく、1種のデング熱ウイルスのみが流行する「軽度流行」状態が続いた。

1977年になると DEN-1 が入り込み、1977年のキューバ、ジャマイカ、1978年のプエルトリコ、ベネズエラに始まり、その後4年間にカリブ諸国、メキシコ、テキサス、中央アメリカ、南米大陸北部と広範に分布域を拡大し、各地でデング熱の流行を繰り返す、大規模な集団発生もみられた。次いで、1981年には DEN-4 がカリブ海諸国の東部に入り込んだ。DEN-1 と同様、急速にカリブ諸国からメキシコ以南の中南米に拡散し、DEN-4 感染はときに散発的なデング出血熱患者の発生をともなった。

同時に1981年には、これまでと異なる DEN-2 の新しい株がキューバで発生する [Guzman *et al.* 1990]。この株は東南アジア由来ベトナム株と同定され、DEN-1 や DEN-4 ではみられなかった重症のデング出血熱の大発生を引き起こした。これはア

表3 アメリカの主な6カ国で報告されたデング/デング出血熱症例数(1983-1990年)

国名	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990
コロンビア	12,919 (1,2,4)	7,540 (1,2,4)	8,272 (1,2)	7,881 (1,2)	17,510 (--)	16,208 (1,2,4)	10,092 (--)	17,389 (1,2,4)
ブラジル	-	-	-	47,370 (1)	89,394 (1)	190 (1)	5,334 (1)	40,642 (1,2)
ホンジュラス	729 (1)	378 (1,2)	260 (4)	569 (1,2)	261 (1,4)	844 (1,2,4)	2,507 (1,2)	1,700 (1,2,4)
メキシコ	19,028 (1,2,4)	27,645 (1,2,4)	13,688 (1,2,4)	19,520 (1,2,4)	13,526 (1)	10,526 (1,4)	7,120 (1)	14,485 (1,4)
プエルトリコ	2,789 (4)	1,865 (1,2)	2,379 (1,2,4)	10,659 (1,2,4)	5,835 (1,2,4)	6,539 (1,2,4)	9,003 (1,2,4)	9,450 (1,2,4)
U.S.A	107 (1,2,3,4)	63 (1,3)	48 (1,4)	322 (1,2,4)	95 (1,3)	124 (2,4)	94 (1,2,3)	102 (1,2,3)

上段：デング/デング出血熱感染者数，下段：( ) 内は検出されたデング熱ウイルス血清型  
Pan American Health Organization (1997) より改編して引用。

アメリカでの最初のデング出血熱集団発生ケースであった。約1万例のデング出血熱が発生したと推定されたが、幸い入院と適切な患者管理によって、死亡者は158例と少なかった。流行は3カ月間継続し、その間に11万6000人以上が入院し、血漿交換などの治療を受けた。2回目の大流行は1989年から1990年にかけてベネズエラで観察されている。6000症例がデング出血熱と診断され、73例が死亡した。ウイルス血清学的にはDEN-1, DEN-2, DEN-4が検出されたが、死亡例の多くがDEN-2と関連しており、さらに1981年のキューバで流行したDEN-2と同一の株であると同定された。

DEN-2によるデング出血熱は1990年コロンビア, 1991年仏領ギアナ, 1992年および94年のブラジルと引き続き観察されている。1970年代以来消えていた4つめの血清型DEN-3は1994年にアメリカ諸国に再導入される。ニカラグアとパナマで確認され、前者では大規模なデング出血熱を集団で発生させ、後者では古典的なデング熱の経過がみられた。このウイルスも遺伝学的に従来のアメリカ由来株とは異なり、スリラン

カやインドのアジア株に分類されるものであった。

アジアとアメリカでは20年間の時間的なずれがあり、アジアの1950~60年代の状況がアメリカの1970~80年代に相応している。ネットアイシマカの個体密度が高まるにつれ、ウイルスのいない状況から、潜伏期患者の移動により1種のウイルスが蔓延する状況に変化し、デング熱の流行と散発的なデング出血熱が導かれる。さらに複数のウイルスが拡散しデング出血熱流行という経過をとる。1983~90年のアメリカの6カ国で報告されたデング熱/デング出血熱の報告例を表3に示す [PAHO 1997: 4-5]。

## VIII. デング/デング出血熱集団発生の次世紀への課題

デング熱およびデング出血熱はアジアからオセアニア諸島と、南北アメリカからカリブ諸国に周期的に大発生が報告されている。デング熱伝播が成立する地理的および自然環境は、一般に北緯45度から南緯35度に挟まれた熱帯から亜熱帯地域である。標高は2200m以下の外界温は15~40°Cの範囲

で、湿度は中等から高湿の地域が流行の危険地となる。雨量は幼虫発生源の量と相関して、デング熱伝播に影響している。これら地理条件に加えて、デング熱伝播の社会的および生物学的条件を考慮すると、今後に予測されるデング出血熱集団発生の危険として、

- 1) アフリカでのデング出血熱の集団発生、
- 2) 地球温暖化によるデング熱集団発生の危険地域の拡大、
- 3) 都市周辺部に生息するヒトスジシマカを媒介種とするデング出血熱、

の3項目が懸念される。

アフリカ大陸はネッタイシマカの原因で、18世紀よりデング熱患者の報告があり、第二次世界大戦以前のアフリカでは、アジアやアメリカと同様に、広範囲にデング熱が発生していた。アジアでは1950年以降、20年遅れてアメリカでは1970年代以降、「軽度流行」から「高度流行」に移行したのに対して、アフリカではデング出血熱の患者はみられるものの、集団発生の報告はない。その理由として、ネッタイシマカの個体数が十分に繁殖していない、一度デング

熱に感染して回復したデング出血熱予備軍の数が少ない、または複数のウイルスが同一地域に分布している箇所が少ないなどの要因が考えられる。逆に、アフリカの伝播サイクルにデング出血熱の発生を抑制する因子が潜んでいる可能性の指摘がある。いずれにしろ、アフリカにおいてもデング出血熱集団発生の条件は揃い、近い将来に発生するという危険性は増している。

温度に関しては、高温は媒介蚊の発育ことに幼虫期と蛹期の発育を速めるため個体数を増加させる。また、孵化時の成虫は高温条件では小型化し、より吸血量が必要となるため結果として伝播効率が上がる。媒介蚊内のウイルスに対しては外界温度が上がると蚊の唾液腺への移行を促進し、ウイルスの増殖を助長する。

地球温暖化が進展しており、昆虫媒介感染症の流行地拡大が予測されている [WHO 1996: 73-93]。WHO が発表した地球温暖化によって流行域が拡大されると予測されている感染症には8種あり、これらは昆虫によって媒介され(住血吸虫のみ巻貝によって媒介される)、熱帯・亜熱帯に分布する [表4]。蚊によって媒介され

表4 温暖化にともない流行地が拡大すると予測される感染症と推定感染者数、推定死亡者数  
(数値はWHO, 1998年報告による)

疾患名	病原体	感染危険住民 ( $\times 10^6$ )	推定感染者数 ( $\times 10^3$ )	推定死亡者数 ( $\times 10^3$ )
マラリア	原虫	2020	400,000	2,100
デング熱	ウイルス	2500	3,100	140
住血吸虫	寄生虫	600	--	20
リーシュマニア症	原虫	350	2,000	80
睡眠病	原虫	55	150	100
オンコセルカ症	寄生虫	120	--	47
黄熱	ウイルス	--	200	30
日本脳炎	ウイルス	--	45	11
フィラリア症	寄生虫	1100	--	--

注) --: 指定資料なし



るのは、マラリア、デング/デング出血熱、黄熱、日本脳炎、フィラリア症の5種である。住血吸虫は巻貝、リーシュマニア症はサシチョウバエ、睡眠病はツェツェバエ、オンコセルカ症はブユが媒介者となる。これらの疾患は開発源病の文脈にあり、発生要因は人造湖や灌漑施設などの水資源開発、森林の伐採、道路建設、自給農業から換金農業への転換などさまざまである。デング熱では地球温暖化と人口集中による生活環境の劣化が主な要因となる。

デング/デング出血熱の流行には二つの様式がある。季節的な変動はあるものの一定程度の感染者の発生が通年的にある流行を endemic (狭義の「流行」) と呼び、衛生環境が悪く人口密度が高い都市部にみられる。一方、短期間に大量の感染者が発生する流行を epidemic (「集団発生」に相当する) と呼び、endemic と区別する。集団発生は、通常は4～5年の周期で媒介蚊が増加する雨期に出現し、多くは都市部でときには非都市部でもみられる。さらに、森林ではサルと森林性のヤブカ属との間で地域に限局した流行様式、森林型サイクルがある。都市周辺部から非都市部にかけてはヒトスジシマカが分布し、断続的にデング熱を発生させる。都市の拡張にしたがってヒトスジシマカが分布域を拡大しており、都市周辺から非都市部のデング出血熱発生が懸念されている。そこでは都市部のネッタイシマカでは観察されない蚊から蚊へのウイルス伝播がウイルスの維持に重要な役割を果たしている。また、非都市部の伝播は、都市型と森林型サイクルとの接点にあるため、ヒトを介して都市部からの侵入とサルからヒトへの森林型ウイルスの侵入の

可能性が常に共存する。ヒトスジシマカを媒介種とする非都会型サイクルのデング熱対策は、ネッタイシマカの都市型より一層困難となるため監視の強化が求められる。

## おわりに

ここまでデング熱感染の要因となる媒介蚊、デング熱ウイルス、ヒトの活動の変動、ことに海洋交通の発達による媒介蚊の拡散と都市化など開発にともなう流れとデング/デング出血熱の歴史的動向について述べた。致死率の高いデング出血熱感染への対応は早期診断と入院治療が必要だが、医療インフラの遅れた途上国の都市貧困層が犠牲者となる疾患では、緊急に医療システム整備は望めない。決定的な方策としてワクチン開発が期待され積極的に研究されているが、実用までには10年以上の歳月を要する。媒介蚊の駆除と個人単位で媒介蚊との接触を断つ地道な努力が現実的なデング/デング出血熱対策であり、プライマリヘルスケア (PHC) 活動を通じた地域住民への教育と啓蒙が世界の各地で試みられている。デング/デング出血熱の集団発生は誘発因子として居住環境や社会経済状態など社会環境因子があり、決定的な要素は日中の過ごし方など、個人の知識や行動様式である。これまでの調査では個人レベルに視点を置いた情報が不足しており、新しい試みとして、個人の情報伝達、意思決定、社会的抑制などとデング/デング出血熱感染とを関連させる住民調査が展開されている。生活域単位のミクロの情報と地球規模でのマクロの情報の組み合わせによる情報ネットワーク化を活用したデング/デング出血熱対策が期待される。

参考文献

- Basch, P. F.  
1999 *Textbook of International Health*. 2nd edition. Oxford and New York: Oxford University Press.
- Gubler, D. J.  
1997 Dengue and dengue hemorrhagic fever: its history and resurgence as a global public health problem. In D. J. Gubler and G. Kuno, eds., *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Oxon and New York: Cab International, pp. 1-22.  
1998 Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical Microbiology Review* 11(3): 480-496.
- Guzman, M. G. et al.  
1990 Dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1981: A retrospective seroepidemiologic study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 42(2): 179-184.
- Halstead, S. B., S. Nimmannitya, and S. N. Cohen  
1970 Observations related to pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. IV. Relation of diseases severity to antibody response and virus recovered. *Yale Journal of Biology and Medicine* 42: 311-328.
- Hammon, W., A. Rudnick, and G. E. Sather  
1960 Virus associated with epidemic hemorrhagic fevers of the Philippines and Thailand. *Science* 131: 1102-1103.
- Hotta, S.  
1952 Experimental studies on Dengue. I. Isolation, identification and modification of the virus. *Journal of Infectious Diseases* 90(1): 1-12.
- Pan American Health Organization  
1997 *Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: Guidelines for prevention and control*. Scientific Publication No. 548. Washington, D. C.: PAHO.
- Pinheiro, F. P. and S. J. Corber  
1997 Global situation of dengue and dengue haemorrhagic fever, and its emergence in the Americas. *WHO Health Statistics Quarterly* 50: 161-169.
- Richards, A. L. et al.  
1997 The first reported outbreak of dengue hemorrhagic fever in Irian Jaya, Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 57(1): 49-55.
- Rodhain, F. and L. Rosen  
1997 Mosquito vector and dengue virus-vector relationships. In D. J. Gubler and G. Kuno, eds., *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Oxon and New York: Cab International, pp. 45-60.
- Smith, C. E.  
1956 The history of dengue in tropical Asia and its probable relationship to the mosquito *Aedes aegypti*. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 59: 243-251.
- 高岡宏行  
1997 『昆虫による病原体伝播のしくみ』南山堂。
- World Health Organization  
1996 *Climate change and human health*. Geneva: WHO.  
1997a *Health and environment in sustainable development*. Geneva: WHO.  
1997b *Dengue haemorrhagic fever; diagnosis, treatment, prevention and control*. 2nd edition. Geneva: WHO.  
1998 *The World Health Report 1998. Life in the 21st century, a vision for all*. Geneva: WHO.  
1999 *The World Health Report 1999. Making a Difference*. Geneva: WHO.