

ジカウイルス感染症のリスクアセスメント

2016年9月26日更新

国立感染症研究所

● 概要

- ◆ 2007年のミクロネシア連邦ヤップ島での流行以降、2016年9月16日時点で、ジカウイルス病は、中南米やカリブ海領域では一部の地域を除いて減少傾向にあるが、一方で、南太平洋地域、アジアや北米への地理的拡大も見せている。日本でも11例のジカウイルス病の症例が確認されており、いずれも流行地への渡航歴がある輸入症例である。
- ◆ 流行地における研究のレビューにより、妊婦のジカウイルス感染が母子感染による小頭症等の先天異常の原因になると結論付けられた。また、疫学研究によりジカウイルス感染とギラン・バレー症候群との関連も明らかにされた。
- ◆ 日本では、ジカウイルス感染症は、感染症法上の4類感染症と検疫感染症に追加されている。また、「蚊媒介感染症の診療ガイドライン」（第3版）が公表され、診療体制の整備が進められている。
- ◆ WHOは、2016年9月6日にジカウイルスの性行為感染の予防に関するガイダンスを改定し、1) 流行地から帰国した男女は、感染の有無に関わらず、最低6か月間は性行為の際にコンドームを使用するか性行為を控えること、2) 流行地から帰国した妊娠を計画しているカップル或いは、女性は、最低6か月間は妊娠の計画を延期することを推奨した。

● 背景

ジカウイルス感染症は、フラビウイルス科フラビウイルス属のジカウイルスによる感染症で、流行地で蚊に刺されることによって感染する。ジカウイルスは、1947年にウガンダの Zika forest（ジカ森林）のアカゲザルから初めて分離された。ジカウイルス感染症は、2月5日に感染症法上の4類感染症に指定され、ジカウイルス病と先天性ジカウイルス感染症に病型分類されている。

ジカウイルス病は、1950年代からアフリカと一部の東南アジア地域でヒトにおける流行が確認されていた[1]。2007年にはそれまで流行が確認されたことのなかったミクロネシア連邦のヤップ島で流行し、2013年には仏領ポリネシアで約3万人の感染が報告された。2014年にはチリのイースター島、2015年にはブラジル及びコロンビアを含む南アメリカ大陸で流行が確認され、流行地が急速に拡大した。2016年7月米国本土（フロリダ州マイアミ・デイド郡及びプロワード郡）で、初めて蚊媒介経路が疑われる症例が報告された[2]。また、同年8月下旬以降、シンガポール、マレーシア、タイにおいても、局地的な小流行が報告されている。一方、本邦においては、現在までのところ、2013年12

月に仏領ポリネシア、ボラボラ島での滞在歴のある男性（27歳）、女性（33歳）の2症例[3]、2014年7月にタイのサムイ島での滞在歴のある男性（41歳）の1症例[4]、2016年2～9月に中南米、オセアニア太平洋諸島及びベトナムでの渡航歴のある8症例、計11例が確認されている。

● 疫学的所見

米国 CDC、欧州 CDC (ECDC) によると、2015 年以降 2016 年 8 月 30 日までに、中央及び南アメリカ大陸、カリブ海地域では 50 の国や地域（アンギラ、アンティグア・バーブーダ、アルゼンチン（トゥクマン州）、アルバ、バハマ、バルバドス、ベリーズ、ボリビア、ボネール、英領バージン諸島、ケイマン諸島、ブラジル、コロンビア、プエルトリコ、コスタリカ、キューバ、キュラソー島、ドミニカ国、ドミニカ共和国、エクアドル、エルサルバドル、仏領ギアナ、グレナダ、グアドループ、グアテマラ、ガイアナ、ハイチ、ホンジュラス、ジャマイカ、マルティニーク、メキシコ、ニカラグア、パナマ、パラグアイ、ペルー、サバ島、仏領サン・バルテルミー島、セントルシア、セント・マーティン島（仏領サン・マルタン及び蘭領シント・マールテン）、セントビンセント及びグレナディーン諸島、シント・ユースタティウス島、スリナム、トリニダード・トバゴ、タークス・カイコス諸島、米領バージン諸島、ベネズエラ、アメリカ合衆国（マイアミ・デイド郡、ブロード郡、パームビーチ郡及び、ピネラス郡）、アジア・西太平洋地域では 16 の国や地域（米領サモア、フィジー、ミクロネシア連邦コスラエ州、マーシャル諸島、ニューカレドニア、パプアニューギニア、フィリピン、サモア、ソロモン諸島、タイ、トンガ、バヌアツ、ベトナム、インドネシア、シンガポール、マレーシア）、インド洋地域ではモルジブ、アフリカではカーボベルデ、ギニア・ビサウ共和国から症例が報告されている。

2013～2014 年の仏領ポリネシアでのジカウイルス病の流行時、ギラン・バレー症候群の症例数の増加が報告された[5]。2015 年 7 月にはブラジル、12 月にはエルサルバドル、2016 年以降にはコロンビア、スリナム、ベネズエラ、ホンジュラス、ドミニカ共和国でも同様にギラン・バレー症候群の症例数の増加が報告されている[6]。仏領ポリネシアにおけるジカウイルス病とギラン・バレー症候群の症例対照研究では、ギラン・バレー症候群を発症した 42 例中 41 例（98%）が血清学的に発症前にジカウイルスに感染していたことが確認され、ジカウイルス感染とギラン・バレー症候群との関連性が明らかにされた[7]。また、カリブ海のグアドループからは急性脊髄炎、フランスからは髄膜脳炎を合併したジカウイルス病の症例（いずれも脳脊髄液からジカウイルス RNA が検出されている）が報告された[8,9]。

胎児が小頭症と確認された妊婦の羊水からジカウイルス RNA が検出され、出産後まもなく死亡した小頭症を呈していた出生児の血液及び脳組織からジカウイルス RNA が検出された[10]。ブラジル保健省（Ministério da Saúde）はジカウイルス感染と小頭症の

流行に関連があると発表し、また同時にジカウイルス病に関連した死亡例が報告されたことも発表した[11,12]。2015年10月から2016年8月27日までの間に9,172人の小頭症が疑われる胎児又は出生児が報告されている[13]。ハワイとスロベニアにおいて、妊娠中にブラジルに居住歴があり、発熱、発疹等ジカウイルス病に矛盾しない症状の既往がある母親から、小頭症の出生児と胎児が報告された[14,15]。米国本土でも同様の報告がある[16]。ブラジルにおけるコホート研究[17]では、発熱、発疹を呈した妊婦88人中、72人(82%)からジカウイルスRNAが検出された。これらの妊婦72人のうち42人が胎児超音波検査によって経過観察され、12人(29%)に小頭症を含む胎児異常が認められた。一方、ウイルスが検出されなかった16人では胎児超音波検査による経過観察が行われたが、胎児異常は認めなかった。2013-2014年の仏領ポリネシアでのジカウイルス病の流行時には8例の小頭症児を認めており、妊娠初期(第1三半期)に妊婦がジカウイルスに感染すると小頭症児発生のリスクが高くなる可能性が指摘されている[18]。さらに、ブラジル、バイアでの疫学調査においても妊娠初期のジカウイルス感染が小頭症発生リスクと強い相関があることが報告されているが[19]、妊娠中期(第2三半期)、後期(第3三半期)のジカウイルス感染により小頭症の発症リスクが高まる可能性は否定できない。こうした疫学的な研究や、妊娠期間中の感染との関連性、次項に示す臨床的特徴、ウイルス学的に神経親和性があり[20]、小頭症児の脳組織からジカウイルス存在の証拠が得られたこと等から、米国CDCは、妊婦のジカウイルス感染が小頭症等の先天異常の原因になると結論付けた[21,22]。2016年3月31日以降、WHOもジカウイルスがギラン・バレー症候群と小頭症の原因とする科学的コンセンサスが得られたとしている[23]。

● 臨床所見

ジカウイルス病の潜伏期は2~12日(多くは2~7日)とされている[1,24,25]。発症者は主として軽度の発熱($<38.5^{\circ}\text{C}$)、頭痛、関節痛、筋肉痛、斑丘疹、結膜炎、疲労感、倦怠感などを呈し、血小板減少などが認められることもある。斑丘疹は掻痒感を伴うことが多く、90%以上に認められるのに対して、発熱の頻度は36-65%とされている[26,27]。一般的に他の蚊媒介感染症であるデング熱、チクングニア熱より軽症といわれている。また、不顕性感染が感染者の約8割を占めるとされている[24,27,28]。米国CDCが流行地からの入国者に対して行ったジカウイルスの不顕性感染に関する検査結果によると、無症候で検査を受けた2,557人中ジカウイルス病と確定されたのは7人(0.3%)であった[29]。

仏領ポリネシア等では、上述のようにジカウイルス病流行時にギラン・バレー症候群の症例数が増加したことが報告されている。また、ギラン・バレー症候群だけでなく、急性脊髄炎や髄膜脳炎を合併した症例も報告されている[30,31]。

2015年8~10月にブラジルで認めた小頭症症例35例の臨床的特徴によると、25例(71%)は頭囲が性別・出生時週数に応じた頭囲の平均値の3SD(標準偏差)未満の重

症例であった。同時に、5例（14%）で先天性内反足、4例（11%）で先天性関節拘縮、2例（18%）で網膜異常等認め、検査においては、17例（49%）に神経学的検査異常（筋緊張や腱反射の亢進など）、全例に何らかの神経画像検査異常（頭蓋石灰化や脳室拡大など）を認めた[32]。また、ジカウイルス感染に関連する小頭症児における眼所見に異常所見が認められることも報告されている[33]。2013～2014年の仏領ポリネシアでの流行に関連した先天性ジカウイルス感染症の症例が19例報告された[34]。小頭症の症例だけではなく、小頭症は認めないが脳に器質的異常が認められた症例や、脳幹機能に異常が認められた症例が報告されている。更に、出生時に小頭症も神経学的な異常所見も認めず、生後に神経障害が顕性化した症例も報告されている[35]。

● 感染経路

主たる感染経路は蚊に刺されることによって感染する蚊媒介性経路であり、ヤブカ (*Aedes*) 属の *Ae. aegypti* (ネッタイシマカ)、*Ae. hensilli*、*Ae. polynesiensis*、*Ae. albopictus* (ヒトスジシマカ) などが媒介蚊として確認されている。ヤップ島での流行では *Ae. hensilli* が、仏領ポリネシアでの流行では *Ae. polynesiensis* とネッタイシマカがそれぞれ媒介蚊と考えられている[36]。また、シンガポール及びガボンにおける研究報告によると、ヒトスジシマカがジカウイルスの媒介蚊としての役割を果たす可能性が推定されており[37,38]、メキシコの媒介蚊のサーベイランスにおいても、ヒトスジシマカからジカウイルス遺伝子が検出された[39]。日本国内に広く分布するヒトスジシマカはデングウイルスと同様にジカウイルスにも感受性がある。

その他の感染経路として、母子感染（胎内感染）、輸血、性行為による感染経路等がある[1]。

流行地から帰国した男性から、発症前に渡航歴のないパートナーへ性行為によって感染したと考えられる事例が報告されている[40,41]。米国ではアフリカ、中南米、カリブ海地域から帰国した男性から感染した事例が24例（2016年9月7日現在）報告され、うち1例は男性から男性に感染した事例である[42-44]。ブラジル渡航中にジカウイルス病を発症した男性から女性への性行為による感染事例では、発症24日後に男性の精液検体から感染能を有するウイルスが分離されたと報告されている[45]。本事例では同日に尿中と精液中のウイルス定量も施行した。男性のウイルス RNA 濃度は尿中では 2.1×10^4 コピー/ml であったのに対し、精液中では 3.5×10^7 コピー/ml と明らかに高値であった。さらに、本事例の男性と女性から得られたサンプルを用いた全遺伝子シーケンス解析結果から、男女間の性行為によるジカウイルス感染経路が明らかになった。

これまでに報告された性行為による感染事例の中では、ジカウイルスの感染性がジカウイルス病の発症後41日間程度維持されている可能性が示されている[46]。また、ジカウイルス病を発症した患者の発症約6ヶ月後の精液中にPCR法によりウイルスRNAが検出されたとの報告があるが、これは必ずしもこれらの患者の精液に感染性があること

を示すものではない[47,48]。さらに、流行地域から帰国した無症候の男性からパートナーへの性行為感染も報告されている[49,50]。女性から男性への感染事例については、流行国から帰国した女性から、発症前に渡航歴のないパートナーへの性行為による感染を示唆する報告がある[51]。また、生殖医療に際して行われた検査により、発症3日後の頸管粘液、子宮頸管スワブ及び生殖器スワブから、発症11日後の頸管粘液からPCR法によりウイルスRNAが検出されたことが報告されている[52]。

また、ジカウイルス病のウイルス血症の持続期間に関して、妊婦以外では、血清で最長発症11日後、全血で最長発症から58日後にPCR法でジカウイルスRNAが検出された報告が見られる[53,54]。一方、妊婦がジカウイルス病を発症した場合のウイルス血症の持続時間の知見は少ない。最近の報告では、胎児がジカウイルスに感染した妊婦において、感染後10週経過後も血中からジカウイルスRNAがPCR法で検出されている[55]。

母乳から出産8日後にジカウイルスRNAが検出されたという報告があるが、ウイルスは分離されなかった[56]。現時点では唾液、尿、母乳を介して感染した事例の報告は見られず、WHOは母乳栄養を推奨している[57]。

● 診断方法

特異的な臨床症状・検査所見に乏しいことから、実験室内診断が重要となる。ジカウイルス病の主要な検査方法は遺伝子検査法によるウイルスRNAの検出（血液、尿）である。ジカウイルス特異的IgM/IgGのELISAによる検出法も報告されているが、デングウイルスIgMとの交差反応が認められる症例もあるため、結果の解釈には注意が必要である。また、中和抗体価を測定すればデングウイルス感染とジカウイルス感染は血清学的に鑑別できる。また、急性期と回復期のペア血清での測定が重要である。

● WHO及び諸外国の対応

2016年8月30日現在、米国CDCは、より詳細な調査結果が得られるまでは現在流行している56の国や地域（アンギラ、アンティグア・バーブーダ、アルゼンチン、アルバ、バルバドス、ベリーズ、ボリビア、ボネール、英領バージン諸島、ケイマン諸島、ブラジル、コロンビア、コスタリカ、キューバ、キュラソー島、ドミニカ国、ドミニカ共和国、エクアドル、エルサルバドル、仏領ギアナ、グレナダ、グアドループ、グアテマラ、ガイアナ、ハイチ、ホンジュラス、ジャマイカ、マルティニーク、メキシコ、ニカラグア、パナマ、パラグアイ、プエルトリコ、サバ島、仏領サン・バルテルミー島、セントルシア、セント・マーティン島（仏領サン・マルタン及び蘭領シント・マールテン）、セントビンセント及びグレナディーン諸島、シント・ユースタティウス島、スリナム、トリニダード・トバゴ、タークス・カイコス諸島、米領バージン諸島、ベネズエラ、米領サモア、フィジー、ペルー、ミクロネシア連邦コスラエ州、マーシャル諸島、ニューカレドニア、パプアニューギニア、サモア、トンガ、カーボベルデ、シンガポール）の標

高 2000m 以下の地域への妊婦の渡航を控えるように勧告している[58,59]。妊娠予定の女性に対しては、男性パートナーを含め、渡航する場合には防蚊対策を厳重に行うことが推奨されている。2016 年 8 月 1 日 CDC は、米国本土の蚊媒介性経路による症例の発生に関して、フロリダ州マイアミ・デイド郡の一部の地区の住人或いは、旅行者に対して勧告を発表した。妊婦は当該地区を旅行すべきではないこと、当該地区に在住或いは、旅行中の妊婦やパートナーは、防蚊対策を厳重に行うこと、当該地区の住人或いは、旅行者で妊娠しているパートナーを持つ男女は、パートナーの妊娠期間中、コンドームなどの感染予防をとるか、性行為を控えること等を推奨している[60]。

また、ECDC は妊婦及び妊娠予定の女性に対してジカウイルス病の流行地への渡航を控えることを推奨している。過去 3 か月以内に感染事例が報告された国や地域として、2016 年 8 月 5 日現在、米国 CDC が挙げているものに加え、インドネシア、フィリピン、タイ、ベトナム、マレーシアを挙げている[61]。また、免疫不全や重度の慢性疾患を有する渡航者は、渡航前に主治医に相談し、防蚊対策のアドバイスを受けるべきであるとしている[62]。

WHO は、ジカウイルス感染症を理由とする流行地への渡航や貿易を制限することは推奨していない。しかし、妊婦は流行地へ渡航すべきではないと発表した（2016 年 3 月 8 日）[63]。同時に流行地への全ての渡航者に防蚊対策を徹底すべきであるとしている。

また、2016 年 9 月 6 日に WHO は、①無症候男性から女性パートナーへの感染、②症状のある女性から男性への感染、③長期にわたる精液からのジカウイルス RNA の検出などの知見に基づいて、ジカウイルスの性行為感染の予防に関するガイダンスを改訂し、1) 流行地から帰国した男女は、感染の有無に関わらず、最低 6 か月間は性行為の際にコンドームを使用するか性行為を控えること、2) 流行地から帰国した妊娠を計画しているカップル或いは、女性は、最低 6 か月間は妊娠の計画を延期することを推奨した [64]。2016 年 8 月 4 日、WHO は蚊媒介性経路によるジカウイルス感染の報告がある国・領土に米国を加えた[65]。

米国 CDC は、流行地に渡航歴のある男性について、パートナーが妊娠している場合、妊娠期間中は性行為を控えるかコンドームを使用することを勧めている[43]。パートナーが妊娠していない場合でも、ジカウイルス病を発症した男性は少なくとも 6 か月、発症しない場合でも男性は帰国後少なくとも 8 週間は性交渉を控えるかコンドームを使用することを推奨している。現時点では、性行為感染のリスク評価のために男性の血清や精液の検査を行うことを推奨していない。また、流行地に渡航歴のある挙児希望のある女性は、症状の有無に関わらず流行地を離れてから 8 週間の避妊、ジカウイルス病と診断された女性は診断後 8 週間の避妊を推奨している[58]。

米国 CDC は、ジカウイルス感染症が、妊娠と先天異常に与える影響をより正確に把握するために、新しい二つのサーベイランスシステムを構築した。The U.S. Zika Pregnancy Registry (USZPR)は、米国州及び、プエルトリコを除いた米国領を対象とし、

The Zika Active Pregnancy Surveillance system (ZAPSS)は、プエルトリコを対象として、無症候かつ妊娠期の異常が見られないが、ジカウイルス病と診断された妊婦も含めて登録をして、前向きに観察している[66]。

イギリス公衆衛生庁(PHE)は、流行地に渡航歴のある男性は、パートナーが妊娠している場合は妊娠期間中、妊娠の可能性がある場合は、ジカウイルス病の症状がない場合でも流行地から帰国後8週間、ジカウイルス病の症状を認めたか確定診断された場合には6か月間のコンドームを使用することを勧めている[67]。また、流行地から帰国した女性は帰国後8週間妊娠を控えることを推奨している。

また、WHOはギラン・バレー症候群を含む神経症状に対して注意喚起を行い、ジカウイルス感染症患者における神経症状のモニタリングを推奨している[10]。このような事態を鑑み、WHOは、2016年2月1日に緊急委員会を開催し、小頭症及びその他の神経障害の集団発生に関して「国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態(PHEIC)」を宣言している。

● 日本の対応

日本では、2016年2月15日にジカウイルス感染症（ジカウイルス病又は先天性ジカウイルス感染症）が感染症法上の4類感染症に追加され、全数報告によるサーベイランスを開始し、検査体制が整備された。同時に検疫感染症にも追加され、検疫における監視体制が開始された。2016年7月14日には「蚊媒介感染症の診療ガイドライン」の第3版が発出され、また、診療体制の整備も進められ、日本感染症学会からもジカウイルス感染症協力医療機関のリストが公表されている。2016年3月30日に、媒介蚊の対策として、「蚊媒介感染症に関する特定感染症予防指針」が改訂された。

● リスクアセスメント

中央及び南アメリカ、カリブ海地域では一部の地域を除いてジカウイルス感染症の報告数は減少傾向にあるが、一方で、南太平洋地域、アジアや北米への地理的拡大も見せている。日本では、感染症法上の4類感染症追加後、8例のジカウイルス病が報告された。今後も、流行地からの入国者（帰国者を含む）が国内でジカウイルス病と診断される場合があると考えられる。

ジカウイルス病は予後良好の熱性疾患であるが、妊婦がジカウイルスに感染すると胎内感染により出生児や胎児に小頭症等の先天異常を引き起こすことがある。そのため、可能な限り妊婦及び妊娠の可能性のある人の流行地への渡航は控えた方が良いと考える。

国内に生息するヒトスジシマカがジカウイルスの媒介蚊となり、2014年のデング熱の国内流行のように、蚊の活動期には輸入例を発端としたジカウイルス病の国内流行が発生する可能性は否定できない。ただし、2015年4月に告示された「蚊媒介感染症に関する特定感染症予防指針」に則り、平常時から媒介蚊の対策が進められておりジカウイルスの伝播防止にも効果が期待される。現在、国内ではヒトスジシマカの活動期が続いて

おり、ジカウイルス病流行地からの入国者（帰国者を含む）は症状の有無に関わらず、潜伏期を考慮して少なくとも帰国日から 2 週間程度は特に注意を払って忌避剤の使用など蚊に刺されないための対策を行うことが推奨される。

ジカウイルス病を発症した患者の発症後約 6 ヶ月後の精液中にジカウイルス RNA が検出された報告があり、これは必ずしも感染性があることを示すものではない。しかしながら、現時点で感染性があることを否定する科学的根拠もないため、日本においても 2016 年 9 月 6 日の WHO の性行為による感染予防に関する暫定ガイダンスに基づき、1) 流行地から帰国した男女は、感染の有無に関わらず、最低 6 か月間は性行為の際にコンドームを使用するか性行為を控えること、2) 流行地から帰国した妊娠を計画しているカップル或いは、女性は、最低 6 か月間は妊娠の計画を延期することが推奨される。また、パートナーが妊娠している場合は、妊娠期間中は、コンドームを使用するか、性行為を控えることが望ましい。

今後の対応として、まずは、主たる感染経路である蚊媒介に関して、流行地への渡航者にジカウイルス感染症の情報提供及び防蚊対策の徹底をより一層周知することが重要である。具体的な防蚊対策は、蚊媒介感染症の診療ガイドライン（第 3 版）に記載があるが、皮膚が露出しないように、長袖シャツ、長ズボンを着用し、裸足でのサンダル履きを避ける、必要医薬品又は医薬部外品として承認された忌避剤を、年齢に応じた用法・用量や使用上の注意を守って適正に使用する等である。

また、諸外国と連携し、ジカウイルス感染症の臨床症状・検査所見、小頭症等の先天異常やギラン・バレー症候群等の神経合併症に関する新たな知見を収集していく必要がある。また、妊婦がジカウイルス病を疑われた場合は、蚊媒介感染症の診療ガイドライン（第 3 版）に基づいて適切に対応する。ジカウイルス感染症の検査対象となる妊婦については、ジカウイルス感染症協力医療機関等の専門医療機関に紹介し、母子感染症を専門とし、適切なマネジメントが可能な医療機関における評価を経て、必要なジカウイルス検査を国立感染症研究所で実施する。なお、現時点では性行為による感染のリスク評価を目的とした精液中のジカウイルスの RNA 検査は推奨しない。

また、輸血による感染伝播を予防するため、海外からの帰国日から 4 週間以内の献血を控えることを遵守する。

以上のリスクアセスメントは、現時点で得られている情報に基づいている。事態の展開と得られる新たな知見に基づき、リスクアセスメントを更新していく予定である。

参考文献

1. Musso D, Gubler DJ. Zika Virus. Clin Microbiol Rev. 2016;29:487-524.
2. CDC Newsroom Florida investigation links four recent Zika cases to local mosquito-borne virus transmission.

- <http://www.cdc.gov/media/releases/2016/p0729-florida-zika-cases.html>
3. IASR (2014年2月号). フランス領ポリネシア・ボラボラ島帰国後に Zika fever と診断された日本人旅行者の2例.
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-vol35/1774-infectious-diseases/source/vector/idsc/iasr-in/4401-pr4083.html>
Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, et al; Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014. Euro Surveill. 2014;19(4):pii=20683.
 4. IASR (2014年10月号). タイ・サムイ島から帰国後にジカ熱と診断された日本人旅行者の1例.
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/route/transport/1715-idsc/iasr-in/5033-kj4161.html>
Shinohara K, Kutsuna S, Takasaki T et al; Zika fever imported from Thailand to Japan, and diagnosed by PCR in the urines. J Travel Med. 2016;23(1). pii: tav011.
 5. Oehler E, Watrin L, Larre P, et al; Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. Euro Surveill. 2014;19(9): pii=20720.
 6. WHO. Zika Situation Report – Zika virus, Microcephaly and Guillain-Barré Syndrome. 12 May 2016.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206311/1/zikasitrep_12May2016_eng.pdf?ua=1
 7. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al; Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. Lancet. 2016 Feb 29.
 8. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, et al; Acute myelitis due to Zika virus infection. Lancet. 2016 Mar 3. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00644-9
 9. Carteaux G, Maquart M, Bedet A, et al; Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. N Engl J Med. 2016 Mar 9.
 10. PAHO/WHO. Epidemiological Alert-Neurological syndrome, congenital anomalies, and Zika virus infection. 1 December 2015.
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en
 11. ブラジル保健省 (Ministério da Saúde) 2015年11月19日.
<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/20807-saude-divulga-dados-sobre-microcefalia>
 12. ブラジル保健省 (Ministério da Saúde) 2015年12月1日.
<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21014-m>

[inisterio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia](#)

13. ブラジル保健省
<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/setembro/05/informe-epidemiologico-n41-se34-2016.pdf>
14. Department of Health (Hawaii, US). MEDICAL ADVISORY: CONGENITAL ZIKA VIRUS INFECTION CONFIRMED IN NEONATE WITH MICROCEPHALY. 15 Jan 2016 [Internet].
http://health.hawaii.gov/docd/files/2016/01/MedAdvisory_Zika_15Jan2016.pdf
15. Mlakar J, Korva M, Tul N, et al; Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016; 374(10): 951-8.
16. Meaney-Delman D, Hills SL, Williams C, et al; Zika Virus Infection Among U.S. Pregnant Travelers - August 2015-February 2016. *MMWR.* 2016; 65(8): 211-4.
17. Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, et al; Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2016 Mar 4.
18. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, et al; Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet* 2016 Mar 15.
19. Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, et al; Zika and the Risk of Microcephaly. *N Eng J Med.* 2016 May 27.
20. Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature* 2016
21. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, et al; Zika virus and Birth Defects – Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med.* 2016 Apr 13. [Epub ahead of print]
22. CDC. CDC Concludes Zika Causes Microcephaly and Other Birth Defects. 13 April 2016 [Internet].
<http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0413-zika-microcephaly.html>
23. WHO. Zika Situation Report – Zika virus, Microcephaly and Guillain-Barré Syndrome. 31 March 2016.
<http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/31-march-2016/en/>
24. 米国 CDC. Zika virus Disease Q & A.
<http://www.cdc.gov/zika/disease-qa.html>
25. Ioos S, Mallet HP, Leparac Goffart I, et al; Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014;44(7):302-7.
26. Brasil P, Calvet GA, Siqueira AM, et al; Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. *PLoS*

- Negl Trop Dis. 2016 Apr 12 [Epub ahead of print]. DOI:10.1056/NEJMSr1604338
27. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al; Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2536-43.
 28. Musso D, Nhan T, Robin E, et al; Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(14)
 29. Dasgupta S, Reagan-Steiner S, Goodenough D, et al; Patterns in Zika Virus Testing and Infection, by Report of Symptoms and Pregnancy Status — United States, January 3–March 5, 2016. *MMWR*. April 15, 2016 [Epub ahead of print].
http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6515e1.htm?s_cid=mm6515e1_w
 30. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, et al; Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet*. 2016 Mar 3.
 31. Carteaux G, Maquart M, Bedet A, et al; Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med*. 2016 Mar 9. doi: 10.1056/NEJMc1602964
 32. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al; Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR*. 2016; 65(3): 59-62.
 33. de Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, et al; Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Feb 9.
 34. Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Guillemette-Artur P, et al; Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Euro Surveill*. 2016 Mar 31; 21(13).
 35. Danielle BLO, Flavia JA, Edison LD, et al; Prolonged Shedding of Zika Virus Associated with Congenital Infection. *N Engl J Med*. 2016 Aug 24.
 36. ECDC. Rapid Risk Assessment-Zika virus infection outbreak, Brazil and the Pacific region. 25 May 2015.
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-Zika%20virus-south-america-Brazil-2015.pdf>
 37. Wong PS, Li MZ, Chong CS, et al; *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2348.
 38. Grard G, Caron M, Mombo I, et al; Zika virus in Gabon (central Africa) – 2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(2):e2681.
 39. PAHO/WHO. Zika-Epidemiological Update. 21 April 2016.
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=34243&lang=en
 40. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, et al; Probable non-vector-borne

- transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(5):880-2.
41. Venturi G, Zammarchi L, Fortuna C et al; An autochthonous case of Zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. *Euro Surveill.* 2016 Feb 25; 21(8). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.8.30148.
 42. Hills SL, Russell K, Hennessey M, et al; Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission - Continental United States, 2016. *MMWR.* 2016; 65(8): 215-6.
 43. Oster AM, Russell K, Stryker JE, et al; Update: Interim Guidance for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus - United States, 2016. *MMWR.* 2016; 65(12); 323-5.
 44. Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, et al; Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus — Texas, January 2016. *MMWR.* 2016; 65(14): 372-4.
 45. D’Ortenzio E, Matheron S, Lamballerie X, et al; Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus, 2016. *N Engl J Med.* 2016; 374:2195-2198 June 2.
 46. Turmel JM, Abgueguen P, Hubert B, et al; Late sexual transmission of Zika virus related to probable long persistence in the semen, *Lancet* 2016 June 7.
 47. Nicastrì E, Castillettì C, Liuzzi Z, et al. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. *Eur Surveill*, 2016, Aug 11 (32).
 48. Infection dynamics in a traveller with persistent shedding of Zika virus RNA in semen for six months after returning from Haiti to Italy, January 2016. Brazon L, Pacenti M, Franchin E, et al. *Euro Surveill*, 2016 Aug 11;21(32). doi: 10.2807/1560-7917.
 49. Fréour T, Mirallié S, Hubert B, et al; Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France, April 2016. *Euro Surveill*, Volume 21, Issue 23, 09 June 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.23.30254>
 50. Likely Sexual Transmission of Zika Virus from a Man with No symptoms of Infection-Maryland, 2016
 51. Davidson A1, Slavinski S, Komoto K, et al; Suspected Female-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus - New York City, 2016. *MMWR.* 2016;65(28):716-7.
 52. Prisant N, Bujan L, Benichou H, et al; Zika virus in the female genital tract. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul 11 [Epub ahead of print].
 53. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al; Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14(8): 1232-9.

54. Lustig Y, Mendelson E, Paran N, et al; Detection of Zika virus RNA in whole blood of imported Zika virus disease cases up to 2 months after symptom onset, Israel, December 2015 to April 2016. *Euro Surveill.* 2016; 21(26): 30269.
55. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Eng J Med* 2016; Mar 30 [Epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa1601824
56. Besnard M, Lastere S, Teissier A, et al; Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* 2014 Apr 3; 19(13).
57. WHO. Breastfeeding in the context of Zika virus. Interim guidance. 25 Feb 2016. <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/breastfeeding/en/>
58. CDC. Zika travel information. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/zika-information>
59. Petersen EE, Polen KN, Meaney-Delman D, et al; Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Women of Reproductive Age Possible Zika Virus Exposure – United States, 2016. *MMWR.* March 25, 2016. http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6512e2er.htm?s_cid=mm6512e2er_w
60. Advice for people living in or traveling to Wynwood, a neighborhood in Miami, FL <http://www.cdc.gov/zika/intheus/florida-update.html>
61. ECDC. Epidemiological update: Outbreaks of Zika virus and complications potentially linked to the Zika virus infection. 3 June 2016. http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispForm.aspx?ID=1426&List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&Source=http%3A%2F%2Fecdc%2Eeuropa%2Eeu%2Fen%2FPages%2Fhome%2Easpx
62. ECDC. Rapid Risk Assessment-Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (fifth update). 11 April 2016. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-rapid-risk-assessment-11-april-2016.docx.pdf>
63. WHO. Information for travelers visiting Zika affected countries. 8 March 2016. <http://www.who.int/csr/disease/zika/information-for-travelers/en/>
64. WHO. Prevention of potential sexual transmission of Zika virus. 6 Sept 2016. <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/sexual-transmission-prevention/en/>
65. WHO. Zika Situation Report – Zika virus, Microcephaly and Guillain-Barré Syndrome. 4 August 2016.
66. Possible Zika Virus Infection Among Pregnant Women — United States and Territories, *MMWR.* May 2016 May 27, 2016.

67. Public Health England (PHE).Guidance Zika virus: preventing infection by sexual transmission 11 Aug 2016 [Internet].

<https://www.gov.uk/guidance/zika-virus-preventing-infection-by-sexual-transmission>