

症例報告

重症化が懸念されたデング熱の1例

澁川尚幸¹, 關中悠仁¹, 梶川 望², 酒井祐貴¹, 金井貴志¹, 川口裕之^{1,3}, 野々山恵章¹

防医大誌 (2021) 46 (4) : 164 - 168

要旨：フィリピンから来日後に発熱しデング熱と診断後、重症デング熱への移行が懸念された症例を経験したので報告する。症例は8歳、男児。フィリピンから来日後に発熱、めまい、全身倦怠感、腹痛、下痢を主訴に当院を受診した。NSI 抗原による迅速検査陽性であり、デング熱と確定診断し、当科に入院した。入院後、鼻出血、血小板低下がみられた。生理食塩水負荷を行い、第4病日には血小板数 $9.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ まで低下したが、症状は徐々に軽快し、第10病日に退院した。デング熱は発熱、頭痛、関節痛、発疹などの非特異的症状を呈し、通常は1週間程度で自然回復する予後良好な疾患である。しかし、デング熱患者の一部は、解熱傾向の頃に出血症状、血漿漏出症状を来す重症デング熱となり、ときに致死性(1-20%)である。本症例は腹痛、粘膜出血、血小板減少、倦怠感などの重症化兆候を呈した。重症化兆候を認めた際には入院加療を行い、重症デング熱への移行を念頭に置きつつ診療する必要があると考えられた。

索引用語： デング熱 / 重症デング熱 / 出血症状 / 血小板減少 / 重症化兆候

緒 言

デング熱はネッタイシマカやヒトスジシマカが媒介するデングウイルス感染によって引き起こされる発熱性疾患で、熱帯、亜熱帯を中心に流行する。発熱、頭痛、関節痛、発疹などの非特異的症状を呈し、通常は1週間程度で自然回復する予後良好な疾患である。しかし、デング熱患者の一部は、解熱傾向の頃に出血症状、血漿漏出症状を来す重症デング熱となり、ときに致死性である。デング熱と重症デング熱は途中までは同じ経過であり、発症時には重症化の予測が困難である¹⁾。

今回、フィリピンから来日後に発熱しデング熱と診断され、重症化兆候である腹痛と粘膜出血を認め、重症デング熱への移行が懸念された

症例を経験したので報告する。論文掲載については患者本人及び代諾者から同意を得た。

症 例

症例：8歳男児。

主訴：発熱2日目、めまい、全身倦怠感、下痢。

現病歴：入院5日前にフィリピンから来日した。入院2日前からめまいが出現し、入院前日(第1病日)から発熱、頭痛、腹痛、下痢が出現し、近医を受診し感冒と診断された。症状が続くため第2病日に当院を受診した。

既往歴：特記すべきことはなし。

家族歴：母が20歳時と26歳時にデング熱に罹患。

患者周辺での感染状況：フィリピン全土でデン

¹ 防衛医科大学小児科学講座
Department of Pediatrics, National Defense Medical College,
Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

² 防衛医科大学校研修医官
Resident, National Defense Medical College, Tokorozawa,
Saitama 359-8513, Japan

³ 防衛医科大学校病院腫瘍化学療法部
Department of Clinical Oncology, National Defense Medical
College Hospital, Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan

令和3年2月25日受付
令和3年4月6日受理

グ熱が流行し、保健省より警告宣言発出。

フィリピン在住の兄が患児入院 1 日前から発熱し、後日 Dengue 熱と診断された。

入院時現症：身長 124.4cm, 体重 25.5kg, BMI 16.5, GCS 15 (E4V5M6), 体温 37.6 度, 脈拍 108 回/分・整, 血圧 126/93 mmHg, 呼吸数 24 回/分, SpO₂ 98% (室内気)。活気やや低下。項部硬直なし。咽頭発赤なし。肺・心音は正常。臍周囲に自発痛あり, 反跳痛なし。肝脾腫なし。口腔内に出血斑なし。四肢に紫斑なし。関節痛なし。ターニケットテストは陰性。

入院時検査所見 (表 1): 血算では白血球数 3,600/ μ l (桿状核好中球 15%, 分葉核好中球 58%) と白血球減少および好中球の核の左方移動を認めた。ヘマトクリット値の上昇, 血小板減少は認めなかった。凝固・線溶系については, APTT 49.7 秒 (コントロール 30.1 秒), D-ダイマー 1.3 μ g/mL と APTT の軽度延長と D-ダイマーの軽度高値がみられた。生化学検査は, AST 71IU/L, ALT 37IU/L と軽度肝機能異常がみられた。腎機能異常, 血清蛋白の低下はみられなかった。NS1 抗原は陽性であったが, Dengue 熱 IgM 抗体, IgG 抗体は共に陰性であった。

入院後経過：第 2 病日に実施した NS1 抗原による迅速検査陽性であり, Dengue 熱と確定診断した。保健所に報告し, 後日 PCR 検査にて Dengue ウイルス 1 型が検出された。第 2 病日夜間に鼻出血および活気低下あり, ショックには陥っていないものの重症化兆候を呈している

判断された。蚊媒介感染症診療ガイドラインを元に, 生食 60ml/h (2-3ml/kg/h) の投与を開始し, 6 時間毎の尿量測定を行った。同日の採血時にターニケットテスト陽性を確認し, 腹痛が増強した。第 3 病日には解熱が得られたが, AST 213IU/L, ALT 115 IU/L, フェリチン 1,510.2 ng/mL と上昇がみられた。第 4 病日には血小板数 $9.1 \times 10^4 / \mu$ L まで低下したが, 腹痛は消失し, ターニケットテストは陰性化した。ヘマトクリット値の明らかな上昇はみられなかった。第 5 病日には血小板数増加に転じ, 輸液の漸減を行って第 8 病日に点滴は終了した。その後全身状態が問題ないことを確認し, 第 10 病日に退院とした。(図 1)

考 察

Dengue 熱は, ウイルス分離, RT-PCR 法によるウイルス遺伝子の検出, ウイルス非構造タンパク (NS1) 抗原の検出, 特異的 IgM 抗体の検出, 中和抗体の検出のいずれかの方法で確定診断できる¹⁾。それぞれの項目は Dengue 熱発症からの日数によって陽性となる時期が異なる点に注意が必要である²⁾。一般臨床における検査として, これまで海外ではイムノクロマト法を用いた迅速診断キットが市販されており診断に用いられてきた²⁾。日本でも 2016 年に承認されており, NS1 抗原, IgG 抗体及び IgM 抗体を同時に測定することができる。同キットを検討した報告では NS1 抗原のみの評価で感度 81.6%, 特異度

表 1 入院時検査所見

| (血算) | | (生化学) | | (凝固) | |
|-------|------------------------------|-------|-------------------|-----------------------|-----------------------|
| WBC | <u>3,600</u> / μ L | AST | <u>71</u> IU/L | PT活性 | 71 % |
| Band | <u>15</u> % | ALT | <u>37</u> IU/L | PT-INR | 1.06 |
| Seg | 58 % | TP | 7.1 g/dL | APTT | <u>49.7</u> sec |
| Mono | 4 % | Alb | 4.4 g/dL | cont | 30.1 sec |
| Lymph | 23 % | AMY | 109 U/L | FBG | 234 mg/dL |
| RBC | 5.48×10^6 / μ L | BUN | 9 mg/dL | FDP | 5 μ g/mL |
| Hb | 13.8 g/dL | Cr | 0.55 mg/dL | D-dimer | <u>1.3</u> μ g/mL |
| Hct | 40.8 % | Na | 135 mEq/L | AT3 | 109 % |
| Plt | 15.4×10^4 / μ L | K | 4 mEq/L | | |
| | | Cl | 102 mEq/L | (Dengue ウイルス迅速抗原抗体検査) | |
| | | Ca | 9.2 mg/dL | NS1 | <u>陽性</u> |
| | | CK | 115 U/L | IgG | 陰性 |
| | | フェリチン | <u>260</u> ng/mL | IgM | 陰性 |
| | | CRP | 0.3以下 mg/dL | | |
| | | PCT | <u>0.75</u> ng/mL | 血培 | 陰性 |

高値
低値

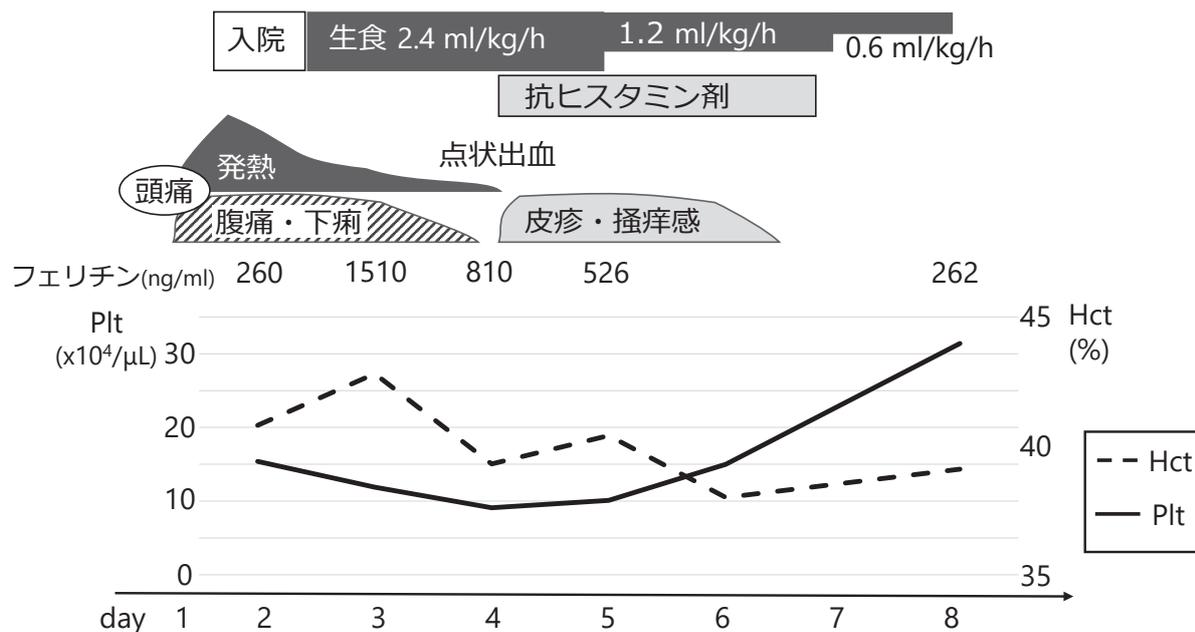


図1. 経過

98.0%, NS1 抗原, IgG 抗体及び IgM 抗体を組み合わせることで感度 93.9%, 特異度 92.0% だったとされている³⁾。本症例の入院時検査では NS1 抗原のみ陽性で IgM, IgG 共に陰性であり, 感染初期であったと考えられた。また, 迅速診断キットでは血清型を調べることができないため, 疫学的な見地から行政検査である PCR 法も必要とされる⁴⁾。

デングウイルスに感染した場合, 多くの患者は一過性の熱性疾患で終わる。しかし, 一部の患者においては, 発熱後 3~7 日後の解熱傾向の時期に, 血管透過性充進による血漿漏出症状と出血傾向を主症状とする重症デング熱となる。デング熱の重症化兆候には, 腹痛, 持続する嘔吐, 胸水・腹水, 粘膜出血, 倦怠感・不穏状態, 肝腫大, 血小板の急速な減少を伴うヘマトクリットの上昇があげられる。重症の血漿漏出症状 (ショック, 呼吸不全など), 重症の出血症状 (消化管出血, 性器出血など) 重症の臓器障害 (肝臓, 中枢神経系, 心臓など) の病態のうち一つでも認められた場合, 重症デング熱と診断される⁵⁾。出血症状を主体とする場合だけでなく, 血管透過性や脳症, 肝不全等を主体とする重症例が存在することに注意が必要である。

上記の重症化兆候が出現した場合, 体液貯留傾向, 出血傾向, 臓器障害などの重症デング熱

で生じる病態の初期を示している可能性があり, 適切な治療を早急に開始することが重要である。血漿漏出症状が進行すると循環血液量の不足からショックに至ることもあり, ときに致命的である。適切な治療がなされない場合の致命率は 1~20% と報告されている。WHO の推奨する輸液療法を用いた場合には致命率は 1% 以下となる^{1, 5)}。このことは, 入院での治療を躊躇しないための重要な根拠となりうる。本症例では腹痛, 粘膜出血, 倦怠感, 血小板減少などの重症化兆候を呈した。重症デング熱への進行が懸念されたが, 血漿漏出症状は出現せず, 重症化は免れた。今回は初診時の迅速検査でデング NS1 抗原陽性を確認されたため診断は容易であったが, 来日後に初めて症状が出現しており, フィリピンを含むデング熱流行地域からの渡航者で, 発熱, 出血症状を呈する患者にはデング熱を鑑別し, 重症デング熱の可能性も念頭におく必要があると考えられた。

デングウイルスには 4 つの血清型が存在しており, 一つの血清型に感染すると同血清型に対する防御免疫は終生持続する。デング熱では, 2 回目の感染でより重症化し易いことが報告されている^{5, 6)}。2 回目に血清型の異なるデングウイルスに感染すると, 最初の感染で形成されていた中和作用を持たない抗体が新たに感染したウイルスと結合し, このこと

でウイルスは細胞に感染しやすくなり、ウイルスの増殖が亢進する結果として多量のサイトカインが産生され血漿漏出が発生しやすくなるとする考えが有力である⁶⁾。また、再感染での重症化の危険性は小児が成人の約15倍とする報告もある^{6, 7)}。また、4種類のデング血清型のいずれに感染した場合でも重症デング熱を発生する可能性があるが、デングウイルス2型で最もリスクが高いことが示唆されている⁸⁾。フィリピンでは4種の血清型のいずれの症例も認められており、全体では1型、続いて2型の感染が多いものの、フィリピン内の地域により各血清型の割合は大きく異なる^{9, 10)}。本症例ではデングウイルス1型のみが検出され、2-4型は検出されなかった。

サノフィ・パスツール社が開発した黄熱ワクチン(17D株)にデングウイルス1-4型の構造遺伝子を組み換えた4価のキメラワクチンである「Dengvaxia」がラテンアメリカと東南アジアの20か国以上のデング流行国で2015年以降承認・使用されている。デング熱既感染者への有効性と安全性が示されているものの、デング熱未罹患者のデング熱罹患時の入院や重症デング熱発症リスクが増すことが判明している¹¹⁾。WHO、欧州連合および米国の規制当局は、過去にデング熱に感染したことが検査で証明されている人にも、上記ワクチンの使用を推奨しており、デング未罹患者への使用は差し控えられている¹¹⁾。武田薬品工業やアメリカ国立アレルギー・感染症研究所が新たなデング熱ワクチンの臨床試験を行っているもの¹²⁾、2021年3月現在、日本のようなデング熱非流行国で、流行地への渡航前接種のために使用可能なワクチンは存在しない。

結 語

フィリピンから来日後に発熱しデング熱と診断され、出血症状を来し、重症デング熱への移行が懸念された症例を経験した。デング熱流行地域からの渡航歴を有し、発熱出血症状を呈する患者

にはデング熱を鑑別し、重症化兆候を認めた際には入院加療を行い、重症デング熱への移行を念頭に置きつつ診療する必要があると考えられた。

利益相反

本報告に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

文 献

- 1) WHO | Dengue guidelines, for diagnosis, treatment, prevention and control. WHO 2009. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44188/9789241547871_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (accessed 2021-03-19)
- 2) Testing for Dengue Virus | Dengue | CDC n.d. https://www.cdc.gov/dengue/healthcare-providers/testing/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fdengue%2Fclinicallab%2Flaboratory.html (accessed 2021-03-19)
- 3) Gan VC, Tan LK, Lye DC, et al.: Diagnosing dengue at the point-of-care: Utility of a rapid combined diagnostic kit in Singapore. *PLoS One*. 9:e90037. 2014
- 4) Kutsuna S.: Diagnosis of the dengue fever. *Igakunoayumi*. 263:1229-1233, 2017.
- 5) Dengue and severe dengue n.d. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue> (accessed 2021-02-12)
- 6) Guzman MG, Harris E.: Dengue. *Lancet*. 385: 453-465, 2015.
- 7) Semenza JC, Sudre B, Miniota J, et al.: International Dispersal of Dengue through Air Travel: Importation Risk for Europe. *PLoS Negl Trop Dis*. 8:e3278. 2014.
- 8) Martina BEE, Koraka P, Osterhaus ADME.: Dengue virus pathogenesis: An integrated view. *Clin Microbiol Rev*. 22:564-581, 2009.
- 9) Galarion MJ, Schwem B, Pangilinan C, et al.: Genotypic persistence of dengue virus in the Philippines. *Infect Genet Evol* 69:134-141, 2019.
- 10) Kristal An Agrupis, Michelle Ylade, Josephine Aldaba, et al.: Trends in dengue research in the Philippines: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 13:e0007280. 2019.
- 11) Dengue vaccine: WHO position paper, September 2018 - Recommendations. *Vaccine* 2019; 37(35).
- 12) Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu D, et al.: Immunogenicity and safety of one versus two doses of tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2-17 years in Asia and Latin America: 18-month interim data from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Infect Dis* 18:162-170, 2018.

A case of dengue fever with warning signs

Naoyuki SHIBUKAWA¹, Yujin SEKINAKA¹, Nozomi KAJIKAWA², Yuki SAKAI¹, Takashi KANAI¹, Hiroyuki KAWAGUCHI^{1,3} and Shigeaki NONOYAMA¹

J. Natl. Def. Med. Coll. (2021) 46 (4) : 164 – 168

Abstract: We herein report a case of dengue fever with hemorrhagic symptoms, which indicated a risk for subsequent progression to dengue hemorrhagic fever. An 8-year-old male patient on his visit to Japan from the Philippines came to our hospital complaining of fever, dizziness, general malaise, and diarrhea. He obtained a positive rapid test for NS1 antigen and was diagnosed with dengue fever. After admission, the patient had epistaxis and decreased vitality, indicating warning signs of dengue hemorrhagic fever. Thus, he was administered with normal saline intravenously. On the 4th sick day, his platelet count dropped to $9.1 \times 10^4/\mu\text{L}$. Nevertheless, his symptoms gradually resolved, and his platelet count recovered. On the 10th day, he was discharged. Dengue fever exhibits nonspecific symptoms such as fever, headache, arthralgia, and rash; and it generally has a good prognosis with spontaneous recovery in ~1 week. However, some patients progress to severe dengue hemorrhagic fever with hemorrhagic and plasma-leakage symptoms during fever resolution. This progression may be fatal. Predicting the severity of the disease at its onset is difficult. Therefore, patients with warning signs of severe hemorrhagic fever should be hospitalized for strict monitoring and treatment.

Key words: dengue fever / severe dengue / bleeding symptoms
/ thrombocytopenia / warning sign