

## 症例報告 輸入感染と国内感染によるデング熱の2小児例

昭和大学藤が丘病院小児科

石川 琢也 池田 裕一 岡本奈央子  
児玉 雅彦 秋山 康介 岡本 義久  
外山 大輔 西岡 貴弘 藤本 陽子  
磯山 恵一\*

抄録：デング熱は蚊が媒介するデングウイルスの感染症であり、主に熱帯・亜熱帯地域で流行している。日本では長らく輸入感染例のみ報告されてきたが、2014年8月、海外渡航歴のない国内発症のデング熱症例が報告された。当院では同時期にデング熱の2小児例を輸入感染例と国内感染例を1例ずつ経験したので報告する。症例1は12歳男児でタイに渡航歴がある輸入感染例、症例2は11歳女児で代々木公園に訪問歴のある国内感染例であった。2例とも全身倦怠感が強く入院加療を行い、輸液療法で軽快し退院した。発熱と全身倦怠感が強い患者では、渡航歴がない場合でもデング熱を鑑別すべきであると考えられる。

キーワード：デング熱、サイトカイン

### 緒言

デング熱は、フラビウイルス科デングウイルスによる感染症であり、ネッタイシマカやヒトスジシマカなどの蚊によって媒介される感染症である。熱帯・亜熱帯を中心に流行しており、世界では毎年5,000万～1億人が罹患しているといわれている<sup>1)</sup>。日本においては1940年代以降、海外渡航者による持ち込み例を除き、国内で感染したデング熱症例は報告されていなかったが<sup>2)</sup>、2014年8月に東京都内で感染したと思われるデング熱症例が報告された。その後も首都圏を中心に海外渡航歴のないデング熱症例が報告され、最終的には国内感染例は162例、輸入感染例を含めれば341例が報告された<sup>3)</sup>。当施設において国内感染例と輸入感染例のデング熱2症例を同時期に経験したので、臨床像の相違と考察を加えて報告する。

### 症例

症例1：12歳、男児。

主訴：発熱、全身倦怠感、食欲不振。

既往歴：特記すべき事項はない。予防接種は定期のものは全て接種済み。

家族歴：兄（19歳）が7日前に発熱・倦怠感のため他院へ入院歴あり。

現病歴：入院16～12日前までタイのサムイ島に滞在していた。入院4日前（第1病日）より40℃台の発熱が出現したため近医を受診し、上気道炎と診断された。しかし、全身倦怠感が強く食欲低下も出現、入院前夜（第3病日）より下痢と食欲低下を認めたため当院を紹介受診、精査・加療目的に第4病日に入院となった。なお、海外滞在中の蚊による刺咬の有無は不明であり、帰国後に都内の公園への訪問歴はない。

入院時現症：体重33.5kg、体温39.2℃、心拍数92/分、呼吸数24/分。顔色はやや不良であり、眼球結膜の充血を認めた。表在リンパ節腫脹なし。咽頭の軽度発赤はあったが、莓舌は認めなかった。胸腹部には特記すべき所見はなく、皮膚に発疹や出血斑は認めなかった。神経学的異常も認めなかった。

入院時の主な検査所見：末梢血液検査では白血球が2,300/ $\mu$ lと低下し、好中球左方移動と異型リンパ球の出現を伴っていた。貧血は認めなかったが、血小板数が $12.3 \times 10^4$ / $\mu$ lと軽度低下していた。凝固線溶系検査ではD-dimerの出現を認めた。生化学検査では、血清Naの低下、LDHとトランスア

\*責任著者

表 1 症例 1 入院時検査所見

Blood cell count		Biochemistry		CMV-IgG	5.8 (+)
WBC	2,300 / $\mu$ l	TP	6.4 g/dl	CMV-IgM	0.33 (-)
Seg	52 %	Alb	4.2 g/dl	EBNA FA	< 10
Stab	8 %	BUN	10 mg/dl	VCA-IgG	< 10
Lymph	28 %	CRE	0.66 mg/dl	VCA-IgM	< 10
Mono	3 %	Na	130 mEq/l	Parvo-IgM	0.19 (-)
Atly	8 %	K	3.8 mEq/l		
Hemoglobin	14.7 g/dl	Cl	96 mEq/l	Urinalysis	
Hematocrit	41.1 %	AST	96 U/l	Protein	( $\pm$ )
Platelet	12.3 $\times 10^4$ / $\mu$ l	ALT	46 U/l	Sugar	(-)
Coagulation System		LD	479 U/l	Ketone	(3+)
PT	11.1 sec	CK	110 U/l	Occult Blood	(-)
APTT	33.7 sec	CRP	0.03 mg/dl	WBC	(-)
Fibrinogen	312 mg/dl	sIL2-R	1,290 U/ml	$\beta$ 2-MG	2,626 $\mu$ g/l
D-dimer	4.3 mg/ml	Ferritin	4,936 ng/ml	NAG	6.5 U/l

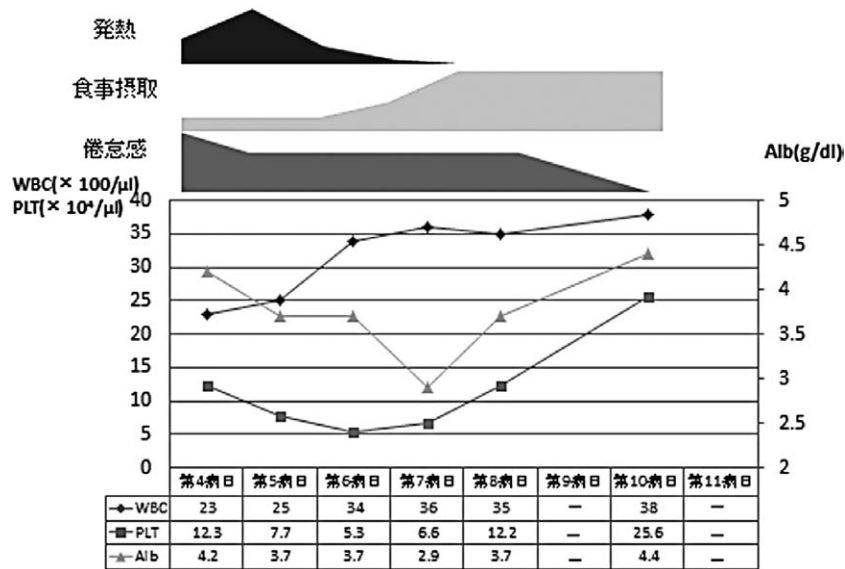


図 1 症例 1 の主な臨床経過

ミナーゼの軽度上昇が認められた。胸腹部単純レントゲン撮影に異常はなかった (表 1)。

経過：異型リンパ球の出現と白血球数の減少があること、東南アジアへの渡航歴の既往があること、ほぼ同時期に兄弟の発熱があることから輸入ウイルス感染症の可能性を念頭に診断を進めた。治療は輸液のみとして経過観察を行ったところ第 6 病日には解熱し、全身倦怠感や食欲低下は第 8 病日頃まで持

続した。検査では、第 6 から 8 病日にかけて血小板数減少、トランスアミナーゼの上昇、低アルブミン血症が出現したが第 9 病日には改善傾向を示した。また入院時検査で、血清フェリチン、尿中  $\beta$  2-ミクログロブリン ( $\beta$  2-MG)、可溶性 IL-2 レセプター (sIL2-R) の高値も認めた。経過中、紫斑、血圧低下などは認められなかった。ウイルス抗体価検査では、サイトメガロウイルス IgM、EB ウイルス IgM、

デング熱の2小児例

表 2 症例2入院時検査所見

Blood cell count		Biochemistry		Urinalysis	
WBC	1,400 / $\mu$ l	TP	7.2 g/dl	Protein	( $\pm$ )
Seg	62 %	Alb	4.6 g/dl	Sugar	(-)
Stab	4 %	BUN	11 mg/dl	Ketone	(3+)
Lymph	26 %	CRE	0.40 mg/dl	Occult Blood	(-)
Mono	8 %	Na	137 mEq/l	WBC	(-)
Atly	0 %	K	3.9 mEq/l	$\beta$ 2-MG	412 $\mu$ g/l
Hemoglobin	13.2 g/dl	Cl	101 mEq/l	NAG	5.7 U/I
Hematocrit	40.7 %	AST	47 U/l		
Platelet	14.0 $\times 10^4$ / $\mu$ l	ALT	31 U/l		
Coagulation system		LD	236 U/l		
PT	13.2 sec	CK	74 U/l		
APTT	36.2 sec	CRP	0.03 mg/dl		
Fibrinogen	333 mg/dl				
D-dimer	2.1 mg/ml	Ferritin	944 ng/ml		

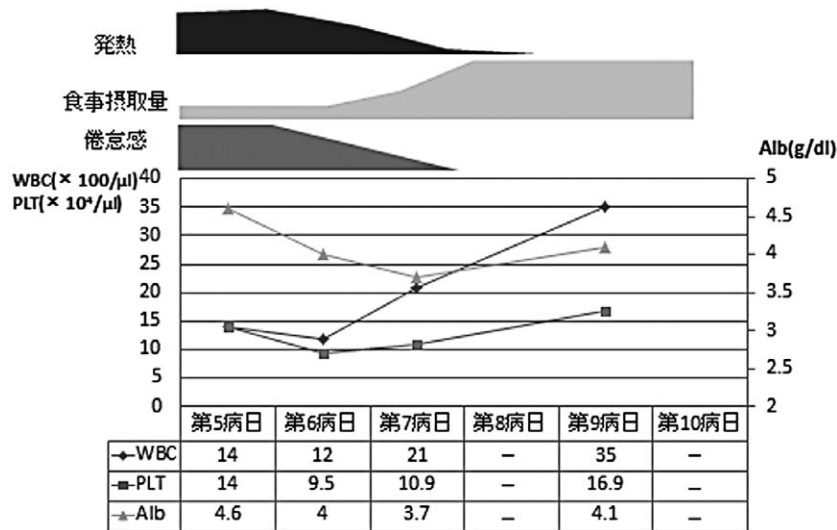


図 2 症例2の主な臨床経過

パルボウイルス IgM 抗体価の有意な上昇は得られなかった。臨床経過や検査成績がデング熱に類似していたことから入院時（第4病日）の血清でデングウイルスに関する検索を行った。横浜市衛生研究所にウイルス抗体価の測定を依頼し、その結果、デングウイルス NS1 抗原陽性、デングウイルス特異的 IgM 抗体陽性が得られたためデング熱と確定診断した。全身状態は安定し検査成績も改善傾向となったため第11病日に退院した（図1）。

症例2：11歳，女児。

主訴：発熱，頭痛，嘔気，眼痛・下肢の痛み。

既往歴：特記すべき事項はない。予防接種は定期のものは全て接種済み。

家族歴：母；患児入院3日前に発熱のため当院内科へ入院した。

現病歴：入院10日前に母親と都内の公園に遊びに行った。その5日後（第1病日）より頭痛と嘔気が出現したため自宅で安静にしていたが、翌日から

表 3 症例の比較

	症例 1：輸入感染例	症例 2：国内感染例
性別	男児	女児
年齢	12 歳	11 歳
入院病日	第 4 病日	第 5 病日
身体所見		
発熱	(+)	(+)
発疹	(-)	(-)
悪心・嘔吐	(-)	(+)
頭痛・関節痛・筋肉痛	(+)	(+)
ターニケットテスト	陰性	陰性
重症化サイン <sup>*1</sup>	(-)	(-)
検査所見		
白血球減少	(+) 2,300/ $\mu$ l	(+) 1,400/ $\mu$ l
血小板減少	(+) $12.3 \times 10^4$ / $\mu$ l	(+) $14.0 \times 10^4$ / $\mu$ l
凝固線溶系		
Fibrinogen (mg/dl)	312	333
D-Dimer (mg/ml)	4.3	2.1
高サイトカイン血症	(+)	(+)
尿中 $\beta$ 2-MG ( $\mu$ g/l)	2,626	412
細胞障害マーカー		
AST/ALT (U/l)	96/46	47/31
LDH (U/l)	479	236
CK (U/l)	110	74
有熱期間	5 日間	7 日間

<sup>\*1</sup>重症化サイン：1. 腹痛・腹部圧痛, 2. 持続的な嘔吐, 3. 腹水・胸水, 4. 粘膜出血, 5. 無気力・不穏, 6. 肝腫大 (2 cm 以上), 7. Hct 値の増加 (20% 以上, 同時に急速な血小板現象を伴う), のいずれかを認める。

38℃台の発熱があり眼痛, 下肢痛みも出現したため近医を受診した。血液検査に異常はなく経過観察となったが, その後も弛張熱が持続し, 全身倦怠感が強く食欲低下も認められたため第 5 病日に当科紹介受診, 精査・加療目的に入院した。海外渡航歴はなく, 公園内で蚊による刺咬の既往は確認できなかった。

入院時現症：体重 28 kg, 体温 39.0℃, 心拍数 102/分, 呼吸数 22/分。顔色不良はなく表在リンパ節腫脹も認められなかった。胸腹部には特記すべき所見はなく, 皮膚・粘膜にも異常はなく末梢冷感も認めなかった。明らかな蚊による刺咬痕は認められなかった。神経学的所見にも特記すべき事項はなかった。

入院時の主な検査所：末梢血液検査では白血球

1,400/ $\mu$ l と低下し, 好中球左方移動を伴っていた。貧血は認めなかったが, 血小板数が  $14 \times 10^4$ / $\mu$ l と正常下限を示し, 凝固線溶系検査では D-dimer の上昇を認めた。生化学検査ではトランスアミナーゼの軽度上昇が認められた。また, 血清フェリチン, 尿中  $\beta$  2-MG の上昇を認めていた。胸腹部単純レントゲン撮影に異常はなかった (表 2)。

経過： Dengue 熱流行地域とされた都内の公園に母親とともに出かけていること, 母親が入院時に Dengue 熱と診断されたことから, Dengue 熱が強く疑われた。検査結果からウイルス感染を考え, 輸液のみにて経過観察を行った。第 8 病日には解熱し, 眼痛, 下肢痛, 倦怠感も漸次消失するとともに食事摂取量は増加した。トランスアミナーゼの上昇は認めなかったが, 第 6 病日に血小板数が  $9.5 \times 10^4$ / $\mu$ l へ



過性に低下した。第9病日には全身状態は改善し、検査値も基準範囲内となったため第10病日に退院した。入院時の血清で、ウイルス抗体価の測定を横浜市衛生研究所に依頼し、デングウイルス NS1 抗原陽性、デングウイルス特異的 IgM 抗体陽性でありデング熱と確定診断した (図2)。

## 考 察

デング熱はネッタイシマカやヒトスジシマカなどの蚊によって媒介されるデングウイルスによる感染症である。デングウイルスはフラビウイルス科に属し、4つの血清型 (1型, 2型, 3型, 4型) が存在する。このうち、一つの血清型に対しては終生免疫であるが、その他の血清型に対する交叉防御反応は数か月で消失する。その後はその他の型に感染する可能性があり、この二度目の感染時に重症化する可能性が高いと言われている<sup>4)</sup>。主な発生地域は東南アジア、中南米、アフリカなどの熱帯・亜熱帯地域であるが、地球温暖化や交通網の発達などから近年流行が拡大している<sup>1)</sup>。日本でも輸入感染症として年間100例前後の発症があったが2010年に初めて年間200例を越え、以後2015年には292例、2016年には340例と増加傾向を示している<sup>5)</sup>。

デング熱は感染後3～14日 (通常4～7日) の潜伏期の後、突然の高熱、ときに2峰性の発熱で発症する。頭痛、眼窩部痛、関節痛、筋肉痛、眼球結膜の充血、咽頭発赤、咽頭痛、発疹などの非特異的の症状を伴う<sup>6)</sup>。特異的な治療はなく対症療法のみが行われ、通常症状は2～7日程度で自然回復するが、一部の症例では血管透過性亢進・出血傾向を呈するデング出血熱となるため注意が必要である<sup>6)</sup>。デング出血熱は発病後4～5日で発症し、解熱する時期に一致して発症することが多い<sup>6)</sup>。デング出血熱における血管透過性亢進のメカニズムについてはまだ完全に解明されていないが、高サイトカイン血症による血管内皮細胞の障害であると考えられている<sup>7,8)</sup>。また、Chenらはデングウイルスがマクロファージ上のレクチンに結合することによってサイトカインを誘導すると報告している<sup>9)</sup>。

デング熱の診断は、症状が感冒に類似し非特異的であるため、問診を十分に取り流行状況や渡航歴などからデング熱を疑うことが重要である。血液検査所見では白血球減少と血小板減少が手がかりとな

る<sup>7)</sup>が、確定診断はRT-PCRによるウイルス核酸の検出か、ELISA法によるIgM抗体の検出、非構造タンパクNS1抗原の検出によってなされる<sup>10)</sup>。症例1はデング熱流行地域への渡航歴があり輸入感染例と考えられ、症例2は国内感染例であると考えられる。過去にデング熱の診療経験に乏しく、デング熱を鑑別診断に挙げることは難しかったが、症例1に関しては国内感染例が発症していた時期の症例であったこと、流行地域への渡航歴からデング熱を鑑別に含めることができた。症例2に関しては、例1を経験した直後であったこと、出かけた都内の公園でデング熱感染例の報告があったことから本疾患を強く疑うことができた。また、本例は2例とも蚊による明らかな刺咬は認めなかった。一般に海外渡航歴がない場合、夏期に数回の蚊による刺咬は重要な病歴と考えられることはない。しかし、デング熱を媒介するヒトスジシマカは北海道を除く日本全域に広く生息しており、輸入感染例も増加傾向であることから、今後もデング熱が国内で発生する可能性は高いと予測される。ヒトスジシマカの活動時期に感染巣不明の発熱と白血球減少・血小板減少を認めた場合、蚊による刺咬が明らかでなくともデング熱を鑑別疾患にあげる必要があると考えられる。

また、デング熱の重症化因子については、血清サイトカイン値との関連が報告されており、サイトカイン定量は重症度の予測に有用であると考えられる<sup>9,11-13)</sup>。しかし、検査にかかる時間や費用などの理由から、実際の臨床の間では各サイトカインの誘導蛋白の測定を行うことが多い。血清フェリチンはTumor Necrosis Factor (TNF)- $\alpha$ によって誘導されることから、フェリチン値を測定することでTNF- $\alpha$ の産生状況を知ることが可能である。またインターフェロン (IFN)- $\gamma$ は血管内皮細胞表面にHLA-class I分子の発現を促すことから、HLA-class I分子の軽鎖である尿中 $\beta$ 2-MGを測定することでIFN- $\gamma$ の産生状況を把握できる。サイトカインストームのモニタリングとして凝固線溶系や逸脱酵素の測定は、重症化の予測に有用であると考えられる<sup>14,15)</sup>。

次に症例1と症例2の臨床所見の比較を示す (表3)。身体所見では発熱、関節痛を共通して認め、症例2では悪心・嘔吐を認めた。デング熱に特徴的な皮疹や出血斑はいずれも認めず、ターニケットテストも

陰性であった。検査所見では白血球減少・血小板減少、高サイトカイン血症が共通して見られたが、症例1の尿中 $\beta$  2-MGは高値を示していたことから、高サイトカイン血症が強く、より重症のデング熱であったと考えた。また、症例1は解熱後に血管透過性亢進によると考えられる一過性低アルブミン血症を認めていたこともこれを示唆する結果と考えた。臨床経過でも、症例1は症例2に比して有熱期間は短かったが、全身倦怠感や経口摂取の回復にはより時間を要した。症例2も経口摂取困難であり輸液療法の必要性から入院としたが、全身状態や症状・検査値によっては外来での経過観察も可能だと考えられる。デング熱の明確な入院基準は存在しないが、海外感染例では複数回のデングウイルスへの暴露歴がある可能性があることから重症化が予測されるため<sup>16)</sup>、入院加療が安全であると考えられる。

### 結 語

輸入感染例と国内感染例のデング熱2症例を経験した。デング熱は今後も日本国内で発生する可能性があるため、夏期に白血球・血小板減少を伴う感染巣不明の発熱を認めた場合は渡航歴や蚊の刺咬の有無に関わらず、デング熱を鑑別に含めることが重要であると考えられる。また、輸入感染が疑われる例や入院時の検査所見で高サイトカイン血症を示唆する検査成績を認める例では、重症化が予測されるため入院加療が望ましいと考えられる。

### 文 献

- World Health Organization. Dengue control (Internet). 2014. (accessed 2014 Sep 22). <http://www.who.int/topics/dengue/en/>
- Hotta S. Twenty years of laboratory experience with dengue virus. In Sanders M, Lennette EH, eds. *Medical and applied virology*. St Louis: Green 1965. pp228-256.
- 国立感染症研究所. デング熱報告例に関する記述疫学 (Internet). (2014年10月14日アクセス). <http://www.nih.go.jp/niid/ja/dengue-m/dengue-iasrs/5410-pr4211.html>
- Wilder-Smith A, Ooi EE, Vasudevan SG, et al. Update on dengue: epidemiology, virus evolution, antiviral drugs, and vaccine development. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12:157-164.
- 国立感染症研究所. 日本の輸入デング熱症例の動向について (Internet). (2017年1月21日アクセス). <http://www.nih.go.jp/niid/ja/dengue-imported.html>
- World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New ed. Geneva. 2009. (accessed 2017 Apr 1). <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>
- 倉根一郎. デング出血熱の病態解明の進展とワクチン開発の現状. *ウイルス*. 2002;52:15-20.
- 森田公一, 木村一美. デング熱研究の最前線. 医のあゆみ. 2009;229:241-245.
- Chen ST, Lin YL, Huang MT, et al. CLEC5A is critical for dengue-virus induced lethal disease. *Nature*. 2008;453:672-676.
- 国立感染症研究所. デング熱. 蚊媒介感染症の診療ガイドライン. 第4版. 2016年12月14日. pp9-14 (2017年4月1日アクセス) [https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/dengue/Mosquito\\_Mediated\\_161220-4-2.pdf](https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/dengue/Mosquito_Mediated_161220-4-2.pdf)
- Jaiyen Y, Masrinoul P, Kalayanarooj S, et al. Characteristics of dengue virus-infected peripheral blood mononuclear cell death that correlates with the severity of illness. *Microbiol Immunol*. 2009;53:442-450.
- Raekiansyah M, Espada-Murao LA, Okamoto K, et al. Dengue virus neither directly mediates hyperpermeability nor enhances tumor necrosis factor-alpha-induced permeability in vitro. *Jpn J Infect Dis*. 2014;67:86-94.
- Mangione JN, Huy NT, Lan NT, et al. The association of cytokines with severe dengue in children. *Trop Med Health*. 2014;42:137-144.
- Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Hyperferritinemia in autoimmunity. *Isr Med Assoc J*. 2008;10:83-84.
- Hunt JS, Wood GW. Interferon-gamma induces class I HLA and beta 2-microglobulin expression by human amnion cells. *J Immunol*. 1986;136:364-367.
- Burke DS, Nisalak A, Johnson DE, et al. A prospective study of dengue infections in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg*. 1988;38:172-180.

TWO CASES OF AUTOCHTHONOUS AND IMPORTED DENGUE  
INFECTION IN CHILDREN

Takuya ISHIKAWA, Hirokazu IKEDA, Naoko OKAMOTO,  
Masahiko KODAMA, Kosuke AKIYAMA, Yoshihisa OKAMOTO,  
Daisuke TOYAMA, Takahiro NISHIOKA, Yoko FUJIMOTO,  
and Keiichi ISOYAMA

Department of Pediatrics, Showa University Fujigaoka Hospital

**Abstract** — Dengue virus infection is a vector-borne infectious disease. It occurs in tropical and subtropical areas throughout the world. In Japan, only imported cases of dengue fever had been reported. However, in August 2014, an autochthonous case of dengue fever was reported in a patient with no history of foreign travel. Our department recently encountered two patients with dengue infection: one was an imported case and the other a domestic infection case. We report these two cases and provide a review of the literature. Case 1 was a 12-year-old boy with a history of travel to Thailand. Hence, he was considered an imported case of dengue. Case 2 was an 11-year-old girl who had not traveled outside Japan, but had visited of Yoyogi Park in Tokyo, she was considered an domestic infection case. Owing to severe fatigue, the patients required hospitalization, and they were discharged after symptomatic improvement was achieved through fluid therapy. In Japan, dengue should also be differentiated from other febrile diseases presenting as severe fatigue in patients without overseas travel.

**Key words:** dengue fever, cytokine

〔受付：4月27日，受理：5月22日，2017〕