

フィリピンへの団体旅行で感染したデング熱の3症例

船橋市立医療センター¹⁾, 国立感染症研究所²⁾徳田 敦子¹⁾ 多部田弘士¹⁾ 杉戸 一寿¹⁾高崎 智彦²⁾ 山田堅一郎²⁾ 倉根 一郎²⁾

(平成14年7月4日受付)

(平成14年7月22日受理)

Key words : dengue fever, imported infectious disease

序 文

デング熱は世界的に流行地域が拡大し、患者数が増加しており、再興感染症として、その対策が課題となっている。わが国でも、輸入感染症として臨床現場で遭遇する機会も想定される。デング熱は予後良好の急性熱性疾患であるが、時に重症化しデング出血熱となることがある。熱帯・亜熱帯地域への旅行後、発熱・発疹を主訴とする患者の鑑別診断としてデング熱・デング出血熱の可能性を考える必要がある。今回、我々はフィリピン旅行にて感染したデング熱3症例を経験したので報告する。

症 例

症例1: 58歳, 男性。

主訴: 発熱, 発疹, 全身倦怠感。

既往歴: 糖尿病, 高脂血症, 虚血性心疾患。

現病歴: 平成13年6月21日から24日まで、フィリピン・セブ島へ44人の団体旅行にでかけた。帰国後の6月29日より39度以上の高熱が続いた。全身倦怠感のため7月1日近医に入院し、抗生剤の点滴を受けたが解熱しなかった。7月4日、体幹に麻疹様の発疹が出現し、著しい血小板減少が認められたため、7月6日に当院転院となった。

理学所見: 意識清明, 体温38.3度, 脈拍66/

別刷請求先: (〒273 8588) 千葉県船橋市金杉1 21 1
船橋市立医療センター 徳田 敦子

平成14年11月20日

min, 血圧101/62mmHg, 眼瞼結膜充血, 口腔異常なし, 胸腹部所見異常なし, 表在リンパ節触知せず, 腹部を中心に麻疹様発疹あり, 浮腫なし, 出血斑なし (Table 1)。

症例2: 53歳, 女性 (症例1の妻)。

主訴: 発熱, 発疹。

既往歴: 卵巣腫瘍。

現病歴: 症例1とともにフィリピンへ旅行。帰国後の6月27日より39度以上の高熱が続いた。6月29日近医入院し、抗生剤の点滴を受けた。翌30日より解熱傾向があったが、体幹, 上肢に麻疹様発疹が出現した。血小板減少が認められたため、7月6日当院転院となった。

理学所見: 意識清明, 体温36.2度, 脈拍74/min, 血圧124/91mmHg, 眼瞼結膜充血, 口蓋, 大白歯齦に白斑あり, 胸腹部所見異常なし, 表在リンパ節触知せず, 四肢に融合した紅斑あり, 浮腫なし, 出血斑なし (Table 1)。

症例3: 45歳, 女性。

主訴: 発熱, 関節痛, 易疲労感, 発疹。

既往歴: 特になし。

現病歴: 症例1, 2とともにフィリピンへ旅行。帰国後の6月29日より38度以上の発熱, 膝関節・足関節痛, 易疲労感が出現した。近医で処方を受けるが解熱しなかった。7月4日両上肢に発疹が出現し, 7月6日当院皮膚科を受診した。ウイルス感染症疑いとして解熱剤の処方を受けた。7

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood	Case 1	Case 2	Case 3
WBC (/mm ³)	2,600	3,200	3,600
Myelo (%)	1.0	+	
Meta (%)	0.5	+	0.5
St (%)	3.0	1.5	9.0
Seg (%)	59.5	44.0	53.5
Bas (%)			0.5
Eo (%)	4.0	2.5	1.5
Mo (%)	11.0	14.5	10.0
Ly (%)	17.0	34.5	31.5
AtyLy (%)	4.0	3.0	2.0
RBC (×10 ⁴ /mm ³)	534	517	412
Hb (g/dl)	15.2	16	12.4
Ht (%)	44.1	46.2	37.2
PLT (×10 ⁴ /mm ³)	1.4	9.0	11.5
Blood chemistry			
T. Bil (mg/dl)	0.7	0.5	0.5
AST (IU/L)	129	49	122
ALT (IU/L)	84	43	157
LDH (IU/L)	324	331	428
BUN (mg/dl)	17	11	5
Cre (mg/dl)	0.95	0.85	0.53
BS (mg/dl)	168	90	95
Serology			
CRP (mg/dl)	2.16	0.11	<0.50
HbsAg	-	-	-
HCVAb	-	-	-
Coagulation			
PT (INR)	1.02	0.95	
APTT (sec.)	50.9	31	
Fib (mg/dl)	321	305	

月9日再診し、解熱したが、肝機能の悪化を認め当科入院となった。

理学所見：意識清明，体温36.4度，脈拍80/min，血圧114/60mmHg，口腔異常なし，胸腹部所見異常なし，表在リンパ節触知せず，両下肢に麻疹様発疹あり，浮腫なし，出血斑なし (Table 1)。

臨床経過：3症例とも，フィリピンより帰国後3～5日で，突然の高熱で発症しており，輸入感染症が疑われた。渡航歴，現地の感染症流行状況，潜伏期間，臨床症状より，デング熱を疑い，国立感染症研究所にて3症例の血清検査を施行した。

また症例1は著しい血小板減少が認められたため，入院日に血小板10単位輸血し，プレドニゾン60mgの点滴を開始した。症例2,3は維持輸液のみで経過観察とした。その後，血清検査の結果，

3症例ともデングウイルス特異的IgM抗体が陽性であることよりデング熱の確定診断を得た。症例1は血清のRT-PCRによりウイルス特異的遺伝子が検出され，また培養細胞C6/36に血清を接種しウイルスが分離された。

本疾患は不顕性感染も多いため，ツアーに同行した他の40例の血清検査も行ったが，特異的IgM抗体陽性例はなかった (Table 2)。

症例1,2,3とも臨床経過 (Fig. 1) 血液所見は急速に改善し，症例2,3は7月13日に退院，症例1は7月18日に退院となった。

考 察

デング熱は熱帯・亜熱帯地域に分布する熱性・発疹性疾患であるが，その分布地域は拡大し，患者数も急速に増大しており，再興感染症として注目されている。熱帯地方に生息するヤブカ属のネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) がデングウイルスのおもな媒介蚊であるが，わが国の東北地方以南でみられるヒトスジシマカ (*Aedes albopictus*) も媒介蚊となりうる。現在，全世界で年間5,000万人から1億人がデング熱を発症し，50万人がデング出血熱を発症していると推測されている¹⁾。現地では公衆衛生上の問題として，蚊の対策が大きな課題となっているが²⁾，わが国では，流行地域からの輸入感染症として，その存在が注目されつつある。

デングウイルス感染症は2つの異なる病態を示す。ひとつは予後良好なデング熱 (dengue fever: DF) であり，他は出血傾向と血管透過性を特徴とし，重篤で時に致死的となるデング出血熱 (dengue hemorrhagic fever: DHF) である。DFは，3～8日の潜伏期間の後，突然の高熱，頭痛，関節痛，筋肉痛などで発症する。数日で解熱するが，その頃に体幹から四肢へと広がる麻疹様あるいは風疹様の斑丘疹がみられる。DFは1週間ほどで症状が消失し，後遺症なく回復する。DHFも突然の高熱で発症するが，平熱に戻りかけた頃，出血傾向やショック症状を呈することが特徴的である。

検査所見では，DFでは末梢白血球数，血小板数が軽度低下，肝機能障害がみられる。DHFでは血小板は10万/mm³以下になる。

Table 2

	ELISA		Neutralization Antibody titer					HI titer		RT-PCR
	IgG	IgM	DENV Type 1	DENV Type 2	DENV Type 3	DENV Type 4	JEV	DENV	JEV	
Case 1	6.25	2.08	160	40	10	10	40	320	640	DENV 1*
Case 2	9.32	6.45	2,560	640	160	40	40	10,240	>20,480	
Case 3	2.24	11.04	160	40	<10	10	<10	320	80	
Case 4	8.91	0.81	160	40	10	40	<10	NT	NT	
Case 5	2.84	0.53	<10	<10	<10	<10	40	NT	NT	

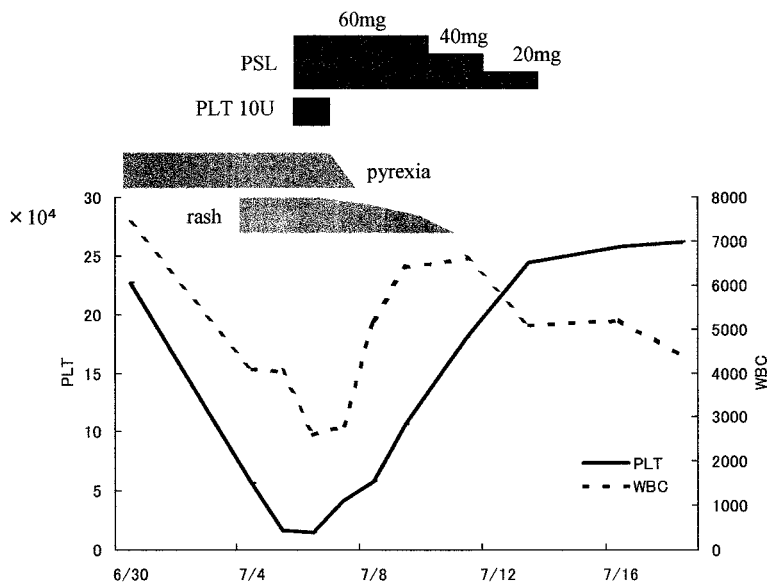
* DENV 1 genome was detected from patient's serum of febrile period

IgG positive = >2.0 PanBio units (The manual of PanBio kit prescribe >1.1 is positive. We considered >2.0 was positive because all cases were Japanese.

IgM positive = >1.1 MRL units

JEV; Japanese encephalitis virus, DENV; dengue virus

Fig. 1 Clinical course of case 1



デングウイルス感染の診断は、以上の臨床症状や海外渡航歴、現地の感染状況、潜伏期間から推測し、確定診断は血清・病原体診断でなされる。ただし、同じフラビウイルス科の日本脳炎ウイルス、黄熱ウイルスと免疫学的に交叉するので、特に HI 試験、IgG-ELISA 法の解釈には注意が必要である。

ワクチンは開発段階であり、有効な抗ウイルス薬もなく、治療は対症療法となる。DF では維持輸液や鎮痛解熱薬を投与するがアスピリンは禁忌で

ある。DHF は脱水の補正、ヘパリン投与、血小板輸血等が必要となる³⁾。コルチコステロイドが使われることがあるが、有効性は証明されていない⁵⁾。

デングウイルスは、血清学的に 1~4 型の血清型に分類されている。どの血清型でも、前述の 2 病型をとりうるが、DHF の病態形成に関しては、ウイルス自体の強毒性および交叉性免疫反応の関与が考えられている⁶⁾。

今回の 3 症例は著しい血小板減少を認めたが、

出血傾向や血管透過性の亢進は認めず、DF 熱と診断した。DF 熱は特異的症状に乏しいが、症例 1 が眼窩痛を訴えたのは比較的特徴的と思われた。症例 1 は、血小板が $14,000/\text{mm}^3$ まで低下しており、血小板輸血と同時にプレドニゾロンの投与も行い、急速な改善をみた。しかしプレドニゾロンを投与しなかった症例 2、3 とも同様に改善しており、その効果は不明であった。血小板減少の機序は明らかとなっていないが、交叉する抗血小板抗体の関与を示す報告もある^{7,8)}。

ツアーに同行した 43 人の血清検査を行うことができたが、デングウイルス感染を確認できたのは、症例 1、2、3 のみであった (Table 2)。症例 1、2、3 とも日本脳炎ウイルスに対する HI titer およびデング 2 型、3 型に対する中和抗体価も上昇していたが交叉反応と考えられた。症例 4 は、特異的 IgG 抗体陽性、IgM 抗体陰性であり、1 型に対する中和抗体価が上昇しており、過去の感染を示す結果が得られた。この症例は 8 年前にペルーから移住された方であり、彼の地での感染と考えられた。症例 5 は特異的 IgG 抗体が陽性であるが、デングウイルスに対する中和抗体価の上昇はみられず、日本脳炎ウイルスワクチン接種による交叉反応と推測された。

国立感染症研究所において血清・病原体診断されたデングウイルス感染例は、1985～1989 年までは年間 5 人未満であったが、1998 年は 42 例、昨年は 35 例と増加傾向である。現在、年間 500 万人の日本人が流行地域に旅行している現状を考える

と、今後輸入感染症として臨床の現場で遭遇する機会も増加すると思われる。臨床現場で、渡航歴があり、発熱、発疹を主訴に受診した患者を見た場合、デング熱の可能性を考える必要があると思われた。

本論文の要旨は第 76 回日本感染症学会総会 (平成 14 年 4 月 12 日、東京) において発表した。

文 献

- 1) Break-bone fever : news feature : Nature 2002 ; 416 : 672-4.
- 2) Rigau-Perez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV : Dengue and Dengue haemorrhagic fever. The Lancet 1998 ; 352 : 971-7.
- 3) World Health Organization : Dengue haemorrhagic fever : diagnosis, treatment and control. World Health Organization, Geneva 1997.
- 4) 倉根一郎 : デングウイルス感染症 デング熱とデング出血熱 . 最新医学 1999 ; 54 : 1465-73.
- 5) Solomon T, Mallewa M : Dengue and Other Emerging Flaviviruses. Journal of Infection 2001 ; 42 : 104-15.
- 6) Gubler DJ : Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Clinical Microbiology Reviews 1998 ; 11 : 480-96.
- 7) Lei HY, Yeh TM, Liu HS, Lin YS, Chen SH, Liu CC : Immunopathogenesis of dengue virus infection. Journal of Biomedical Science 2001 ; 8 : 377-88.
- 8) Lin CF, Lei HY, Liu CC, Liu HS, Yeh TM, Wang ST, et al. : Generation of IgM anti-platelet autoantibody in dengue patients. Journal of Medical Virology 2001 ; 63 : 143-9.

3 Dengue Fever Cases, Infected During a Group Tour to the Philippines

Atsuko TOKUDA¹⁾, Kazutoshi SUGITO¹⁾, Hiroshi TABETA¹⁾, Tomohiko TAKASAKI²⁾,
Ken-Ichiro YAMADA²⁾ & Ichiro KURANE²⁾

¹⁾Funabashi Municipal Medical Center

²⁾National Institute of Infectious Diseases

We report three dengue fever cases, infected during a group tour to the Philippines. A 58-year old male experienced sudden onset of high fever 5 days after returning to Japan, followed by rash and thrombocytopenia. The other 2 cases experienced similar symptoms. Clinically suspected from the travel history, incubation time and the state of dengue fever epidemic in the Philippines, dengue virus infection was confirmed by the laboratory tests. The incidence and geographical distribution of dengue virus infection have greatly increased in recent years. There have been reports of Japanese travelers who visited dengue endemic countries, infected and developed symptoms after returning home. Dengue virus infection should be included in the differential diagnosis of the patients who develop high fever and rash after returning from tropical areas.

[J.J.A. Inf. D. 76 : 953 ~ 957, 2002]