

## 血球貪食症候群を合併したデング熱の1例

東京都立墨東病院感染症科

中村 造 中村 (内山) ふくみ 古宮 伸洋 大西 健児

(平成 20 年 7 月 11 日受付)

(平成 20 年 11 月 11 日受理)

Key words: dengue fever, hemophagocytic syndrome

## 序 文

デング熱はフラビウイルス科の1種であるデングウイルスの感染症で、ネッタイシマカやヒトスジシマカによって媒介される発熱性疾患である。本症は熱帯・亜熱帯地域で流行しており、わが国では主に東南アジアを中心とする流行地域からの帰国者に患者が発生するが、現在の日本国内で流行する可能性は低いと考えられている。デング熱の主症状は発熱、全身倦怠感、頭痛、関節痛、皮疹などで、検査所見では血小板 Plt 減少、白血球 WBC 減少などの血球減少や肝障害を伴うことが多い。

血球貪食症候群は感染症、自己免疫異常、悪性疾患などが契機となり、骨髄内で貪食細胞が増加し、その結果血球減少をきたす症候群である。感染症に関連した血球貪食症候群の原因病原体として、ウイルスでは Epstein-Barr ウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトパルボ B19 ウイルス、単純ヘルペスウイルス、水痘一帯状疱疹ウイルスなどが報告されている<sup>1)</sup>。しかし、血球貪食症候群を呈したデングウイルス感染症の合併は報告が少ない。今回我々はデング熱に伴う血球貪食症候群を経験したので、貴重な症例と考え報告する。

## 症 例

患者：32 歳。日本人女性。

主訴：発熱。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：2005 年 10 月 14 日から 10 月 22 日までインド（デリー、カジュラホ、バラナシ）を旅行した。インドでは多数の蚊に刺されたが、動物との接触はなかった。帰国後の 10 月 28 日に発熱があり、近医でアンピシリン・スルバクタムと非ステロイド性抗炎症薬を処方された。10 月 30 日に粒状の小紅斑が全身に出

現した。10 月 31 日に近医を受診したところ、末梢血液検査で白血球数減少、血小板数減少、肝障害を指摘された。11 月 1 日に当院を紹介受診し同日に入院した。

生活歴：特記事項なし。

入院時身体所見：血圧 113/83mmHg、脈拍 70/分、体温 39.5℃、意識清明で眼瞼結膜に貧血はなく、眼球結膜に充血や黄疸を認めない。頭頸部に異常はない。胸腹部に異常なく、肝脾臓は触知しなかった。来院時には粒状の小紅斑は消失していた。

入院時血液検査：Table 1 に検査結果を示した。

入院時インフルエンザ迅速検査（鼻腔）：陰性。

入院時胸部単純写真：異常所見なし。

入院時胸腹部 CT 検査：肺に明らかな異常なし。脾腫を認める。

入院時微生物検査：デングウイルスに対する IgM 抗体迅速検査（Dengue Duo Cassette™ Panbio 社）は陰性、マラリア塗抹検査は陰性、2 セット採取した血液細菌培養も陰性であった。

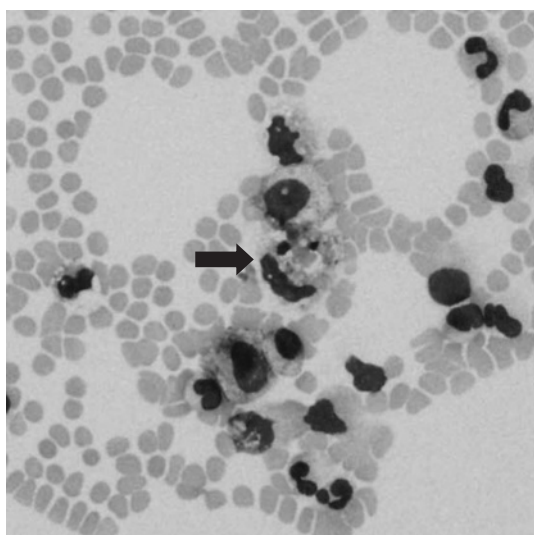
入院後経過：渡航歴、臨床経過からデング熱が疑われたが、入院時のデングウイルスに対する IgM 抗体迅速検査（同上）は陰性であった。入院第 2 病日に WBC 1,400/mm<sup>3</sup>、Plt 3.8×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup> と血球減少が進行した。臨床経過からはデング熱である可能性もあったが、血球減少の精査目的で骨髄穿刺を行った。骨髄塗抹標本では異型細胞を認めなかったが、血球貪食細胞が散見された（Fig. 1）。血球貪食症候群の診断基準<sup>2)</sup>（Table 2）から血球貪食症候群と診断された。なお本例では発熱、脾腫、2 系統以上の血球減少、低フィブリノーゲン血症、骨髄における血球貪食細胞の存在、高フェリチン血症の 6 項目が該当した。

第 2 入院病日にデングウイルスに対する血中 IgM 抗体を迅速診断キット（同上）を用いて再検したところ IgM 抗体が陽性となった。また同日採取した血液

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	1,600 / $\mu$ L	PT	105.2 %
Neu	66.3 %	APTT	50.3 sec
Lym	24.8 %	Fibrinogen	140 mg/dL
RBC	$426 \times 10^4$ / $\mu$ L	FDP	6.1 $\mu$ g/dL
Hb	16.1 mg/dL	D-dimer	3.9 $\mu$ g/dL
Ht	38.6 %	feritin	2,374.9 ng/mL
PLT	$7.4 \times 10^4$ / $\mu$ L	sIL-2R	1,314 U/mL
BUN	5 mg/dL	IgM HA	(-)
Cr	0.6 mg/dL	HBs ag	(-)
AST	48 U/L	HCV ab	(-)
ALT	73 U/L	CMV IgM	(-)
ALP	113 U/L	EBV VCA IgM (ELISA)	0.1
LDH	388 U/L	EBV VCA IgG (ELISA)	7.1
TG	75 mg/dL	EBNA (ELISA)	3.0
CRP	0.05 mg/dL	HIV ab	(-)

Fig. 1 Bone marrow examination. Normocellular marrow with erythroid hypoplasia. Some hemophagocytic cells were found but no abnormal cells.



検体を東京都健康安全研究所に依頼し、血液検体からデングIgM抗体（イムノブロット法）が陽性、IgG抗体（同法）が陰性であることを確認した。なおこの際、血液中のデングウイルスPCRは検出されなかった。

以上よりデング熱とそれに合併した血球貪食症候群と診断した。その後、無投薬で経過観察したところ、入院第3病日より自然解熱し、血球減少も徐々に自然回復した。経過中に明らかな血漿漏出の徴候はなく、ヘマトクリット値は最高で41.4%であった。また、出血症状を認めなかった。

#### 考 察

本例はインドへの渡航歴があり、潜伏期が1~2週間で発熱を主訴とし、血液検査結果、画像検査などからデング熱が最も疑われた症例であった。現在、本邦ではデング熱の感染を疑った場合には、保険適応外で

あるが、デングウイルスに対する血中IgM抗体・IgG抗体の検出や、血液や尿からデングウイルスの遺伝子をPCRなどで検出する検査が行われている。渡航歴と臨床経過に加え、これらの検査を用いることで、デング熱の診断に苦慮する症例はそれほど多くはない。本例でも使用したIgM抗体迅速キットは手技も簡易で臨床現場では有用な検査と考えられるが、本例のように病初期では偽陰性となることがあり、特に病初期5~6日以内の症例では注意が必要である<sup>3)</sup>。また、デングウイルスをPCR検査で検出するには、症状出現後数日以内の検体で行う必要があり、多くの症例では来院時にはウイルスを検出できず、抗体検査で診断が行われるのが通常である。

デング熱では白血球減少や血小板減少は、通常起こり得る現象であるため、骨髄穿刺を施行する必要性は低いと考えられる。しかし、本例ではデング熱と診断される前の入院第2病日に血球減少が進行し、またその程度も高度であったために造血器悪性腫瘍の鑑別を目的として骨髄穿刺を施行した。

血球貪食症候群は大きく1次性の家族性血球貪食症候群と2次性のものに分けられる。2次性の原因としては、細菌やウイルス感染などの感染症、悪性リンパ腫などが主な原因として報告されている。本例ではデングウイルスの感染を契機に強い免疫応答が起こり、その結果、血球貪食症候群をきたしたと予想された。

2次性の血球貪食症候群のうちEBウイルスが原因の場合には、エトボシド、シクロスポリンなどによる抗がん剤治療を行うことが推奨されているが、その他の感染が契機となった場合には、自然軽快することが多く抗がん剤治療を行うことは通常ない。本例でも抗がん剤治療を行うことなく対症療法のみで経過観察し、その後、血球減少は自然回復した。

デング熱と血球貪食症候群の合併は報告が少なく、血球貪食症候群を合併したデング熱の報告は、検索し

Table 2 HLH-2004 diagnostics<sup>2)</sup>

Positive HLH diagnosis	
1. Molecular diagnosis consistent with HLH	
2. 5 of 8 diagnostic criteria met	
① Fever	Peak temperature > 38.5°C f ≥ 7 days
② Splenomegaly	Spleen palpated > 3 cm below left costal margin
③ Cytopenia involving two or more cell lines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobin &lt; 9.0 g/dL</li> <li>• Platelets &lt; 100,000/μL</li> <li>• Absolute neutrophil count &lt; 1,000/μL</li> </ul>
④ Hypertriglyceridemia or hypofibrinogenemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fasting triglycerides &gt; 2.0 mmol/L, or more than 3 standard deviations (SD) above normal value for age</li> <li>• Fibrinogen &lt; 1.5 g/L, or more than 3 SD below normal value for age</li> </ul>
⑤ Hemophagocytosis	Bone marrow, spleen, or lymph node. No evidence for malignancy
⑥ Low or absent natural killer	
⑦ Serum ferritin level ≥ 500 μg/L	
⑧ Soluble CD25 (sIL-2 receptor) ≥ 2,400 U/mL	

Table 3 15 dengue fever cases with hemophagocytic syndrome.

	age/gender	grade	outcome	nationality	Ref.No.
1	53/M	DHF 4	recovered	Hong Kong	4)
2	19/F	uk	recovered	Malaysia	5)
3	33/M	DHF	recovered	Taiwan	6)
4	9/M	DHF 2	recovered	Thailand	8)
5	4/M	DHF4	recovered	Thailand	8)
6	Child	uk	recovered	Colombia	7)
7	Child	uk	recovered	Colombia	7)
8	Child	uk	recovered	Colombia	7)
9	5/M	DHF 4	died	Thailand	8)
10	8/M	DHF 4	died	Thailand	8)
11	0.5/F	DHF 4	died	Thailand	8)
12	4/M	DHF 4	died	Thailand	8)
13	2/M	DHF 4	died	Thailand	8)
14	1/F	DHF 4	died	Thailand	8)
Our case	32/F	DF	recovered	Japan	

uk: unknown

えた限りでは本例を含め 14 例であった<sup>4)~8)</sup>。報告された症例の多くは Dengue 出血熱で、血球貪食症候群の合併はほとんどが重症の Dengue 熱の症例であると考えられる (Table 3)。本例は Dengue 出血熱に移行することなく経過した Dengue 熱の症例であり、本例の様な軽症の Dengue 熱と血球貪食症候群との合併はほとんどその報告がない。Dengue 熱の場合、血球減少は自然治癒傾向があるため、通常は軽症の Dengue 熱で骨髄穿刺が行われることはない。従って、Dengue 熱に血球貪食症候群が合併する頻度は不明であるが、臨床的に軽症 Dengue 熱の症例で、血球貪食症候群が診断されることなく経過している可能性がある。Dengue 熱では血球減少症、特に血小板減少、がみられることが多く、骨髄の造血細胞への感染による骨髄造血能の低下<sup>9)</sup>や抗血小板抗体の出現がその機序として考えられている<sup>10)</sup>。しかし、本例のように軽症例でも血球貪食症候群の合併が証明

されたことは、Dengue 熱における血球減少の原因として血球貪食症候群が関与する症例が存在する可能性も推測される。

## 文 献

- 1) McClain K, Gehrz R, Grierson H, Purtilo D, Filipovich A : Virus-associated histiocytic proliferations in children. Frequent association with Epstein-Barr virus and congenital or acquired immunodeficiencies. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988 ; 10 (3) : 196—205.
- 2) Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, *et al.* : HLH-2004 : Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007 Feb ; 48 (2) : 124—31.
- 3) Poersch C, Pavoni D, Queiroz M, Borba L, Goldenberg S, Santos C, *et al.* : Dengue virus infections : comparison of methods for diagnosing the

- acute disease. *J Clin Virol* 2005 ; 32 (4) : 272—7.
- 4) Wong KF, Chan JKC, Chan JCW, Lim WWL, Wong WK : DengueVirus Infection-Associated Hemophagocytic Syndrome. *Am J Hematol* 1991 ; 38 : 339—40.
  - 5) Ramanathan M, Duraisamy G : Haemophagocytosis in Dengue Hemorrhagic Fever. *Ann Acad Med Singapore* 1991 ; 20 : 803—4.
  - 6) Lu PL, Hsiao HH, Tsai JJ, Chen TC, Feng MC, Chen TP, *et al.* : Dengue virus-associated hemophagocytic syndrome and dyserythropoiesis. *Kaohsiung J Med Sci* 2005 ; 21 : 34—8.
  - 7) Rueda E, Mendez A, Gonzalez G : Hemophagocytic syndrome associated with dengue hemorrhagic fever. *Biomedica* 2002 ; 22 : 160—6.
  - 8) Nelson ER, Bierman HR, Chulajata R : Hematologic phagocytosis in postmortem bone marrows of dengue hemorrhagic fever. *Am J Med Sci* 1966 ; 252 : 68—74.
  - 9) La Russa VF, Innis BL : Mechanisms of dengue virus-induced bone marrow suppression. *Baillieres Clin Haematol Mar* ; 1995 ; 8 (1) : 249—70.
  - 10) Oishi K, Saito M, Mapua CA, Natividad FF : Dengue illness : clinical features and pathogenesis. *J Infect Chemother* 2007 ; 13 : 125—33.

### A Case of Dengue Fever with Viral-associated Hemophagocytic Syndrome

Itaru NAKAMURA, Fukumi NAKAMURA-UCHIYAMA, Nobuhiro KOMIYA & Kenji OHNISHI  
Department of Infectious disease, Tokyo Metropolitan Bokutoh General Hospital

A 32-year-old Japanese woman admitted November 1 for a 4-day fever and who had traveled in India October 14-22 was found to have no abnormal findings except for fever and leukocytopenia and thrombocytopenia. Negative rapid-test anti-dengue virus IgM antibody findings, however, became positive on hospital 2, with hemophagocytic cells found in the bone marrow, yielding a definitive diagnosis of dengue fever with viral-associated hemophagocytic syndrome. Some such cases with hemophagocytic syndrome have been reported in patients with severe dengue fever, but the rarity of the need for bone marrow examination means that it is unknown whether hemophagocytic syndrome occurs in mild dengue fever or whether our case was unusual.

[*J.J.A. Inf. D.* 83 : 60~63, 2009]