

症例報告

胸水貯留を伴ったデング熱の小児例

加藤 愛美¹⁾ 二町 尚樹¹⁾ 林 邊 廉¹⁾
高崎 智彦²⁾ 清水 博之³⁾

要旨 スリランカから帰国後にデング熱を発症し、解熱期に胸水貯留を伴った日本在住のスリランカ人8歳女児例を経験した。発熱、嘔吐を主訴に当院を受診し、血液検査では白血球数、血小板数が減少し、肝酵素が上昇していた。ヘマトクリット値の上昇はなかったが、血清BUNおよびCreが上昇していた。解熱時に超音波検査で両側胸水貯留を認めたため、同日及びその翌日にフロセミドを投与し、入院8日目に軽快退院した。入院前日の血清からデングウイルス2型が検出された。

デング熱は、解熱の前後に全身性血管漏出症候群を呈することがあり、超音波検査がモニタリングに有用であった。今後、国内においても小児のデング熱患者数が増加し得るため、全ての小児科医がデング熱の臨床症状、重症化リスクを理解しておく必要がある。

序 文

デング熱は、フラビウイルス科フラビウイルス属のデングウイルスによる発熱性疾患であり、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、最も重要な蚊媒介感染症の一つである¹⁾。デング熱の発生率は、ここ数十年間、熱帯・亜熱帯地域を中心に世界中で劇的に増加している²⁾。デング熱は、感染症法で4類感染症に指定されており、日本国内では毎年300例前後の輸入例の報告がある³⁾。2014年夏、162例の国内感染例が報告され、注目を集めた³⁾。19歳以下の報告は30~40例程度と多くはないが³⁾、今後増加傾向となることが予想され、我々小児科医は、デング熱の自然経過および重症化リスク、重症化の時期、治療法について理解しておかなければならない。今回、スリランカから帰国後にデング熱を発症し、解熱期に胸水貯留を伴った症例を経験した

ので報告する。

I. 症 例

症例：8歳、女児

主訴：発熱

既往歴：特記すべき事項なし

現病歴：日本在住のスリランカ人。入院の約2か月前から4日前までスリランカに滞在していた。スリランカは当時雨季のためデング熱が流行しており、頻繁に蚊に刺されていた。入院2日前(第1病日)から発熱、嘔吐が出現し、近医を受診したが、対症療法で経過観察された。入院前日(第2病日)に別の医療機関を受診し、制吐剤、解熱薬を処方されたが、症状の改善がなく、夜間に当院救急外来を受診した。血液検査では白血球 $3.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、血小板 $12.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ と減少しており、AST 70IU/L、ALT 37IU/Lと肝酵素が上昇していた。CRPは2.37mg/dLと軽度上昇していた。

Key words：デング熱、デングウイルス、輸入感染症、胸水

1) 藤沢市民病院こども診療センター 2) 神奈川県衛生研究所 3) 藤沢市民病院臨床検査科

連絡先：加藤愛美 〒245-8575 横浜市戸塚区原宿3-60-2 独立行政法人国立病院機構横浜医療センター

表 入院時検査所見

血算	生化学検査	尿検査
白血球 $2.9 \times 10^3 / \mu\text{L}$	TP 7.2 g/dL	尿蛋白定性 陰性
好中球 68.7%	Alb 4.2 g/dL	尿糖定性 陰性
リンパ球 26.1%	BUN 20 mg/dL	尿ケトン体定性 陰性
単球 5.2%	Cre 0.61 mg/dL	尿潜血 陰性
好酸球 0.0%	Na 134 mEq/L	尿白血球反応 陰性
好塩基球 0.0%	K 4.2 mEq/L	尿亜硝酸塩 陰性
Hb 12.2 g/dL	Cl 101 mEq/L	尿赤血球 <1 個/HPF
Hct 37.2%	AST 115 IU/L	尿白血球 <1 個/HPF
血小板 $9.6 \times 10^4 / \mu\text{L}$	ALT 49 IU/L	
	LD 493 IU/L	迅速検査
凝固検査	γ GTP 21 IU/L	influenzae A/B 陰性
PT-INR 1.13	CK 117 IU/L	
APTT 39.7 sec	AMY 92 IU/L	培養検査
D-dimer $10.4 \mu\text{g/mL}$	CRP 1.4 mg/dL	血液 陰性
Fibrinogen 231 mg/dL		

ヘマトクリット (Hct) 値は 36.8% と基準範囲内であった。渡航歴と臨床経過からデング熱を疑い、PCR 検査のため、血清を神奈川県衛生研究所に提出した。翌日 (第 3 病日) の再診時に、白血球数、血小板数が更に減少し、肝酵素が上昇したため、経過観察目的に入院した。

入院時現症：身長 98.0 cm, 体重 23.8 kg, 体温 37.4°C, 脈拍 122 回/分, 血圧 91/63 mmHg, SpO₂ 99% (室内気)。結膜充血, 両側頸部リンパ節腫脹なし。咽頭発赤あり, 口蓋垂と軟口蓋に点状出血あり。胸腹部には特記すべき異常所見なし。全身に皮疹なし。

入院時検査所見 (表)：前日と比較し、白血球数、血小板数は更に減少、肝酵素も上昇していた。Hct の上昇はなかったが、血清 BUN および Cre が上昇しており、血管内脱水が示唆された。

確定診断：全血・血清・血漿・尿からのウイルス分離, 全血・血清・血漿・尿からの RT-PCR 法によるウイルス遺伝子の検出, 血清からの NS1 抗原の検出, 特異的 IgM 抗体の単血清での抗体価の有意な上昇, ペア血清での抗体陽転化・抗体価の有意の上昇検出, 中和抗体のペア血清での抗体陽転化・抗体価の有意の上昇のいずれかを満たすとき、デング熱と確定診断する⁴⁾。

本症例では、入院前日 (第 2 病日) の血清から RT-PCR 法でデングウイルス 2 型が検出されたことから、第 5 病日にデング熱の確定診断に至った。抗デングウイルス IgM 抗体は、第 2 病日は陰性であったが、第 5 病日に検出され始め、その後上昇した。また、NS1 抗原も陽性であった。

入院後経過 (図 1・図 2)：脱水に対して維持輸液量の 120% の等張電解質輸液の投与を開始した。入院翌日 (第 4 病日) の胸部エックス線写真では、肺野異常陰影や胸水貯留を認めなかった。体温は入院時から 37°C 台後半から 39°C 程度で推移した。第 5 病日から少量ずつ食事摂取が可能になり、維持輸液量の 60% に減量した。同日夜から右季肋部を最強点とした腹部全体の圧痛が出現し、右肋骨弓下に肝臓を 1 横指触知した。血小板数は初診時以降、徐々に減少し第 6 病日に最低 ($0.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$) になり、駆血後の Rumpel-Leede sign が出現したため、血小板 10 単位輸血を行った。第 7 病日に解熱し、血清 Cre は同年齢の基準範囲内まで改善した。腹痛は改善傾向であったが残存していたため、精査目的に超音波検査を施行したところ、明らかな肝脾腫や、腹水貯留などの消化管の異常は認めなかったが、両側胸水貯留を認めた。呼吸困難、低酸素血症はなく、経過観察

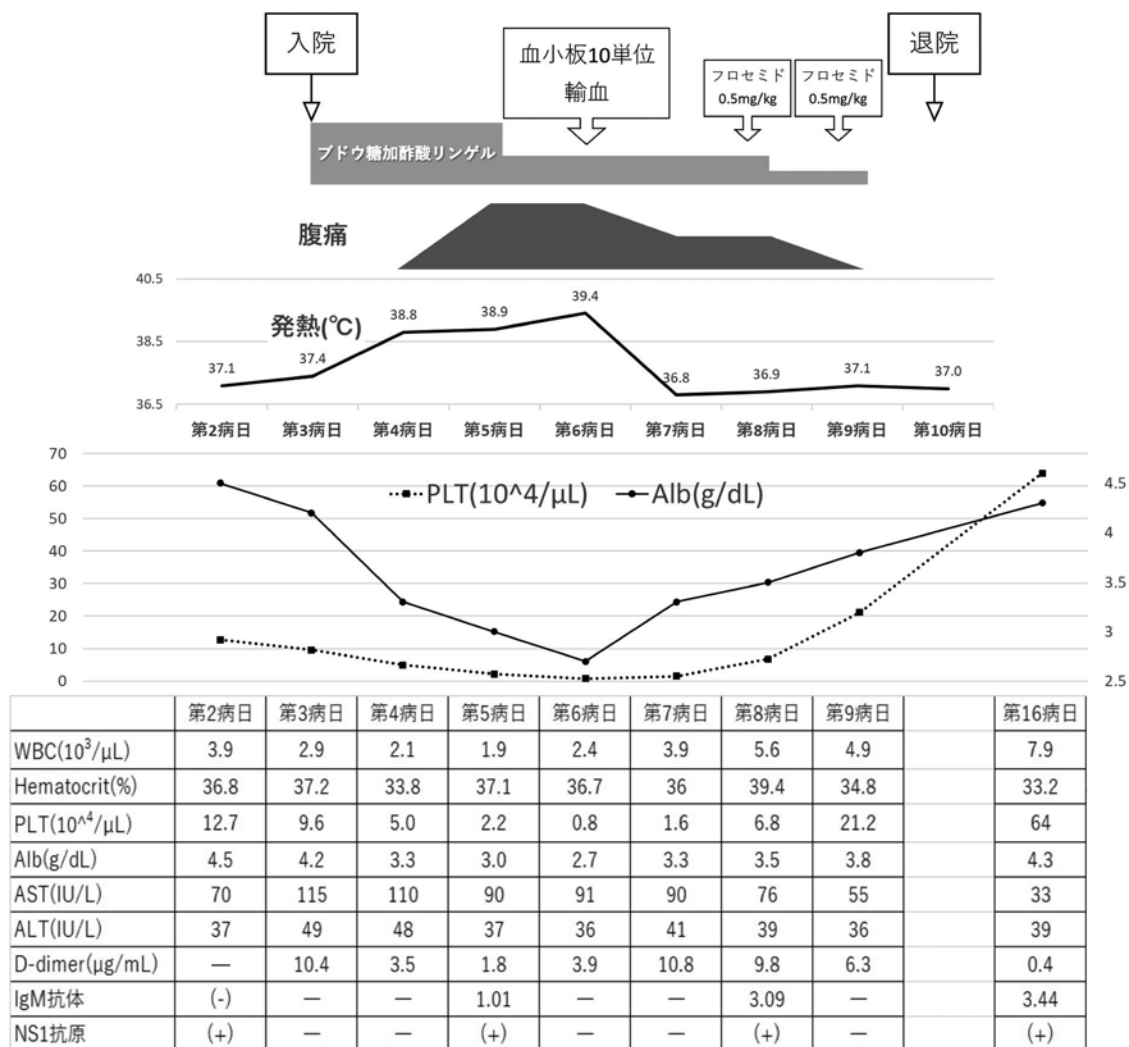


図1 臨床経過

した。第8病日に施行した超音波検査では胸水貯留は前日と著変なく、胸部エックス線写真では両側に多量の胸水を認めたが、呼吸窮迫症状はないため、胸腔穿刺は施行せず、維持輸液量の30%程度に輸液量を減量するとともにフロセミド0.5mg/kgを投与した。第10病日、胸水の残存はあるも、改善を認めたため、退院した。第16病日の血液検査で、白血球数、血小板数、肝酵素の改善を確認した。胸部エックス線写真では胸水貯留は消失していた。

II. 考 察

本症例は、海外での Dengue 熱流行地域であるスリランカからの帰国後であり、初診時に発熱に加えて、悪心・嘔吐、白血球減少、血小板減少の3症状があり、Dengue 熱を疑った。Dengue 熱の重症化サインには、腹痛・腹部圧痛、持続的な嘔吐、腹水・胸水、粘膜出血、無気力・不穏、肝腫大(2cm以上)、20%以上のHct上昇と急激な血小板減少がある^{4,5)}が、初診時には明らかな該当項目はなかった。

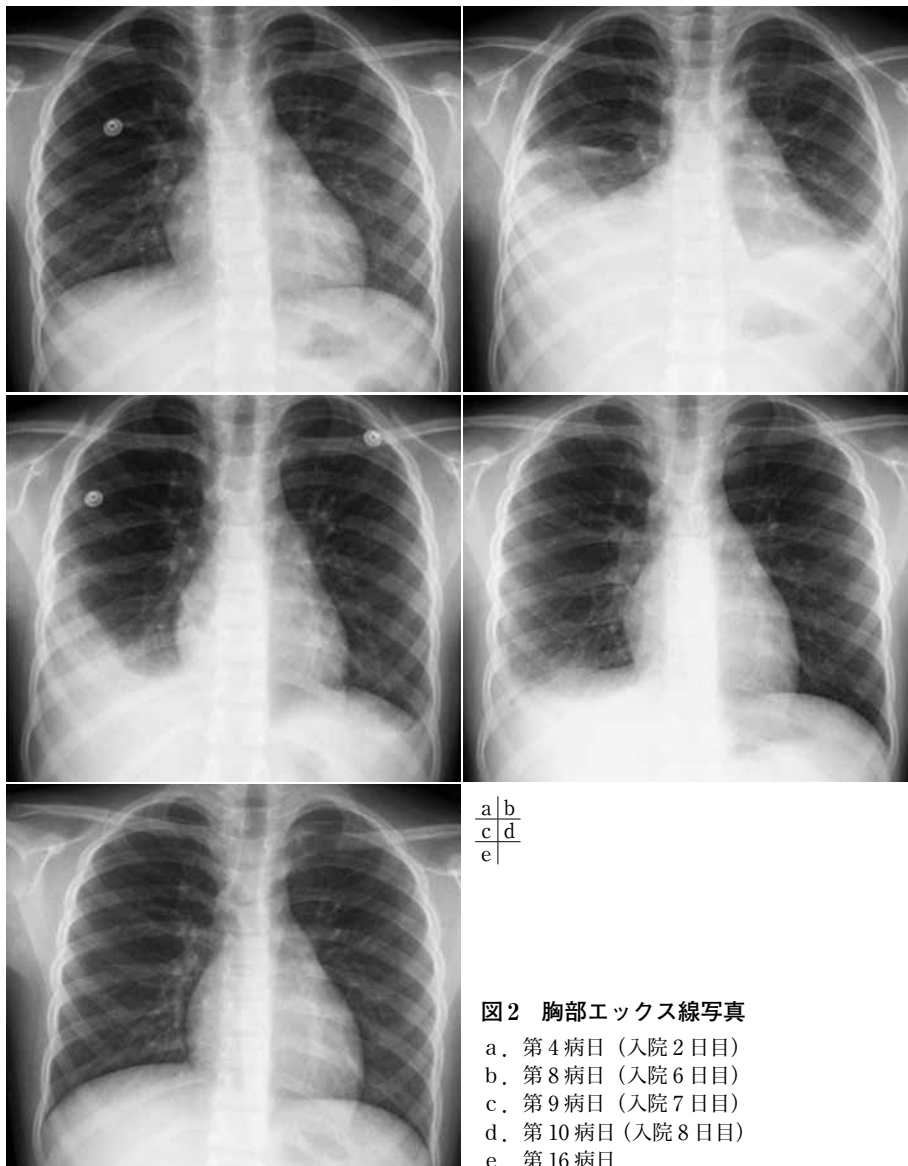


図2 胸部エックス線写真

- a. 第4病日（入院2日目）
- b. 第8病日（入院6日目）
- c. 第9病日（入院7日目）
- d. 第10病日（入院8日目）
- e. 第16病日

デングウイルスに対する有効な抗ウイルス薬はなく、治療の基本は主に対症療法であり、血管透過性亢進による重症化の予防を目的とした輸液療法である。デング熱では、頭痛、嘔吐、筋肉痛、関節痛などの症状が現れ、検査所見では血小板減少、白血球減少、肝酵素上昇を認める発熱期が3～7日間持続し、その後ほとんどの患者は合併症なしに回復する。しかし、一部の患者、特に小児や若年成人では、発熱後4～7日後の解熱の前後

に、血液濃縮、低蛋白血症、胸水、腹水によって発症する全身性血管漏出症候群を呈することがある^{1,4,5)}。さらに、血管漏出症状が進行すると循環血液量減症性ショックに至ることもある。この血管透過性亢進は約48～72時間と比較的短期間であり、その後、症状が急速に改善する回復期に移行する^{4,5)}。適切な治療がなされない場合のデング熱の死亡率は1～20%であるが、適切な治療を行うことで1%未満に減らすことができる²⁾。

本症例では、国立感染症研究所の蚊媒介感染症の診療ガイドライン第5版⁴⁾及びWHOのDengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention, and Control⁵⁾に則って治療方針を決定した。初診時(第2病日)には重症化サインはなかったため外来経過観察としたが、再診時(第3病日)、口腔内に粘膜出血の所見が出現し、血液検査では血小板が減少しており、入院加療の方針とした。経口摂取が十分にできておらず、血液検査での脱水所見も改善がなかったため等張電解質輸液を投与し、脱水補正を行った。経口摂取量や飲水量を観察しながら輸液量を漸減した。

Dengueウイルス感染症では、血液検査で白血球減少と異型リンパ球の出現、血小板減少を認めるが、特に顕著な血小板減少及び血管透過性亢進を伴う症例ではHct上昇が特徴的である^{1,4,5)}。本症例では、初診時から白血球数が減少していたが、その後増加し、第8病日には基準範囲内となった。同様に血小板数も入院後減少傾向が持続し、第6病日に血小板輸血を施行、その後は増加傾向に転じ第9病日には基準範囲内となった。初診時及び第2病日の生化学検査では脱水が疑われたが、経過中明らかなHct上昇はなかった。また、Cre上昇は、第6病日にピークアウトした。これらは入院後、超音波所見、胸部エックス線写真で評価を行いながら適切かつ十分な輸液を行った効果と考えられる。

Dengue熱では、炎症性メディエーターの一過性の上昇が、血管内皮細胞障害、血液凝固系の異常、血管透過性亢進、ショック、出血につながると考えられており^{5~7)}、これにより入院時血液検査でのD-dimer上昇は説明可能であろうと考える。そして、入院後のアルブミンの低下は、上記のような血管透過性亢進に起因すると思われ、その後上昇傾向に転じたことは血管内皮細胞障害及び血管漏出の改善を示唆していると考えられる。本症例で第4病日に出現した腹痛は、Dengue熱の重症化サインの一つであるが、これは腸管を含めた全身の血管漏出症状を反映しているのではないかと推察される。

前述のように、Dengue熱は、解熱のタイミングで全身の血管透過性亢進を呈するが、本症例にお

いても、第7病日に解熱し、同日に超音波検査で胸水の出現を認めた。Dengue熱患者において、血管漏出症状を検出するためには、臨床徴候とHctの綿密なモニタリングが必要となる。Hctは集団の基準値を参考に、補液なしで同性、同年代の者に比べ20%以上の上昇を血管漏出症状の一つとしているが^{4,5)}、本症例のように、Hctの変動が20%未満であり、Hct値のみでは正しく評価できない症例では、超音波検査での胸水や腹水、胆嚢壁肥厚などの血管漏出症状がモニタリングに有用である。Srikiatkhachornらは、Hctが10%以上上昇したDengue熱症例の20%において、血漿漏出の臨床徴候と血漿濃度のピークの1日前に超音波検査での異常が検出されており、超音波検査が血漿漏出の早期発見に有用であったことを報告している⁸⁾。特に小児患者においては、頻回なエックス線検査は被曝のリスクとなるため、第4~7病日、解熱期の前後には、超音波検査での血管漏出症状の検索を行うことが推奨される。

本症例での胸水貯留の原因の一つに、Rumpel-Leede sign出現や、血液検査でのD-dimer上昇やAlb低下によって示唆される血管内皮細胞障害が挙げられる。初診時には、前述の重症化リスクに当てはまる項目はなかったが、経過中に症状が新規に出現した。初診時の診察所見だけでなく、経過観察中の新規の症状に注意し、慎重な経過観察をすべきである。

また、第3~第8病日にかけての輸液量も、胸水貯留に関与したと考えられる。Dengue熱の治療の基本は、重症化の予防を目的とした輸液療法であるため、発熱期の十分な輸液の投与は重要だが、一方で、血管透過性亢進により、胸腹水貯留のリスクを伴うため、輸液量の評価と超音波検査でのモニタリング、そして体液過剰の管理を理解する必要がある。

体液過剰の管理は、疾患の段階や患者の血行動態の状態によって異なるが、患者の呼吸状態や血行動態が安定しており、解熱から24~48時間以上経過している場合は点滴を中止、モニタリングを継続し、経過観察する。本症例のように、必要に応じて、フロセミド0.1~0.5mg/kg/doseを1日1~2回経口または静脈内投与するか、フロセミド

0.1 mg/kg/hr の持続点滴を行うことも可能である⁵⁾。その場合、水分出納や低カリウム血症に注意する必要がある。

デング熱を引き起こすウイルスには四つの血清型があり、本症例はデングウイルス2型であった。一つの血清型のウイルスに感染して回復すると、その血清型への免疫力が生涯持続するが、回復後の他の血清型への交差免疫は部分的かつ一時的なものに過ぎない。そのため、他の血清型ウイルスに続けて感染すると、重症型のデング熱になるリスクが増加する²⁾。再感染した際の重症化の危険性は小児の方が成人の15倍高くなるという報告があり¹⁰⁾、海外感染例では再感染の可能性を考慮し、より注意深い経過観察を要する。本症例は、抗デングウイルスIgG抗体は測定しておらず、初感染か再感染かは不明であった。また、本症例の兄(11歳)、妹(6歳)も同時期にデング熱を発症したが、いずれも重症化しなかった。

結 語

スリランカから帰国後デング熱を発症し、解熱期に胸水貯留を呈したデング熱の症例を経験した。解熱期の超音波検査は、重症化の早期診断の一助となり得る。今後、国内のデング熱患者の増加、延いては小児の重症化例の増加も起こり得るため、全ての小児科医がデング熱の臨床症状、重症化リスクを理解しておく必要がある。

本論文の投稿にあたり、患者の保護者に同意を得ました。

本論文は症例報告であり、臨床研究・動物実験には該当せず、倫理的配慮を必要としません。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する事項はありません。

謝 辞

今回の症例において、PCR検査を施行して頂き

ました神奈川県衛生研究所の皆様へ深謝申し上げます。

文 献

- 1) Simmons CP, et al : Dengue. *N Engl J Med* 366 : 1423-1432, 2012
- 2) “Dengue and severe dengue”. World Health Organization, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>, (参照 2020/5/12).
- 3) “感染症発生动向調査事業年報”. 国立感染症研究所, <https://www.niid.go.jp/niid/ja/survei/2270-idwr/nenpou.html>, (参照 2020/5/12).
- 4) “蚊媒介感染症の診療ガイドライン第5版”. 国立感染症研究所, https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/dengue/Mosquito_Mediated_190207-5.pdf, (参照 2020/5/18).
- 5) “Dengue Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control”. World Health Organization, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44188/9789241547871_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y, (参照 2020/5/18).
- 6) Cardier JE, et al : Proinflammatory factors present in sera from patients with acute dengue infection induce activation and apoptosis of human microvascular endothelial cells: possible role of TNF-alpha in endothelial cell damage in dengue. *Cytokine* 30 : 359-365, 2005
- 7) 石川琢也, 他 : 輸入感染と国内感染によるデング熱の2小児例. *昭和学士会雑誌* 77 : 455-461, 2017
- 8) Srikiatkachorn A, et al : Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever : a serial ultrasonographic study. *Pediatr Infect Dis J* 26 : 283-290, 2007
- 9) Verhagen LM, et al : Dengue in children. *J Infect* 69 : S77-86, 2014
- 10) Guzmán MG, et al : Effect of Age on Outcome of Secondary Dengue 2 Infections. *Int J Infect Dis* 2 : 118-124, 2002

Case report on pleural effusion in a child with dengue

Manami KATO¹⁾, Naoki NICHŌ¹⁾, Ren HAYASHIBE¹⁾,
Tomohiko TAKASAKI²⁾, Hiroyuki SHIMIZU³⁾

- 1) *Children's Medical Center, Fujisawa City Hospital*
- 2) *Kanagawa Prefectural Institute of Public Health*
- 3) *Department of Clinical Laboratory Medicine, Fujisawa City Hospital*

This paper presents the case of an 8-year-old girl living in Japan who developed pleural effusion during the resolution of dengue fever after returning from Sri Lanka. She was admitted to this hospital with complaints of fever and vomiting. Blood tests revealed decreased white blood cell and platelet counts and elevated liver enzyme levels. Furthermore, there was no increase in hematocrit, but an increase in serum blood urea nitrogen and creatinine levels was observed. An ultrasound image revealed bilateral pleural effusion during the resolution of the fever; therefore, furosemide was administered for two consecutive days, and the patient was discharged on the 8th day of hospitalization.

Dengue virus type 2 was detected in the serum collected on the day before hospitalization. Patients with dengue fever can present with systemic vascular leakage syndrome before or after the resolution of fever, and ultrasonography is a useful technique for monitoring pleural effusion. As the number of pediatric dengue fever cases in Japan is expected to increase in future, it is necessary for pediatricians to understand the clinical symptoms and warning signs of this disease.

Key words: dengue, dengue virus, imported infection, pleural effusion

(受付：2020年8月3日，受理：2021年1月12日，受付No. 945)

* * *