デング出血熱における血小板減少の発現機序

船原 芳範* R. Dharma** 白幡 聡*** 藤田 宣哉*
 奥野 良信*** 五十嵐 章***** 堀田 進* Agus**
 Sumarmo** Sujudi** 岡本 彰祐*

On a possible cause of haemorrhage due to dengue virus infection

Yoshinori FUNAHARA*, R. Dharma**, Satoshi SHIRAHATA***
 Nobuya FUJITA*, Yoshinobu OKUNO****, Akira IGARASHI*****
 Susumu HOTTA*, Agus**, Sumarmo**, Sujudi** and Shosuke OKAMOTO*

Key words: thrombocytopenia, dengue virus, dengue haemorrhagic fever, factor VIII, antigen-antibody complex

In order to know the very early haematological changes which link closely with DIC of dengue haemorrhagic fever¹⁾, haematological examinations at acute fever stage were performed on 52 children with unknown fever origin without haemorrhagic symptom. Serological examination on 30 cases revealed four cases of dengue virus (DV) infection, of which two were recent primary DV infection, and the other two were secondary. No haematological change was observed on the primary DV infected cases. However decrease of platelet counts ($6 \times 10^4/\mu\text{l}$ at acute fever stage, and $20 \times 10^4/\mu\text{l}$ at 2 weeks after fever; $12 \times 10^4/\mu\text{l}$ and $21 \times 10^4/\mu\text{l}$) and increase of factor VIII clotting activity (210%; 185%) were observed on the secondary cases, suggesting a participation of immunological mechanisms⁵⁾⁶⁾ to the changes.

* 神戸大学医学部生理〔〒650 神戸市中央区楠町 7〕, Department of Physiology, Kobe University School of Medicine, Kobe, Japan.

** インドネシア大学医学部, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Jakarta, Indonesia.

*** 産業医科大学, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu-shi, Japan.

**** 大阪大学微研, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Osaka, Japan.

***** 長崎大学熱研, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki, Japan.

はじめに

臨床症状からデング出血熱 (DHF) と診断可能な急性期では血小板およびフィブリノゲン量の減少, 第Ⅷ因子および α_2 -antiplasmin 活性の低下等を認める¹⁾. これらはいずれも出血素因になりうるが, また DIC の結果として認められるため, DHF 急性期患者の血液検査から DHF の出血素因発現の機序を解明することは困難である.

それゆえ, DHF の出血素因を解明する目的で, 発熱のみで, 他の臨床所見を認めず臨床症状から DHF と診断することが不可能で, 発熱原因の不明な小児患者 [Unknown fever origin (UFO) children] につき血液検査を行った.

I. 材料および方法

インドネシア大学病院の小児科外来患者を対象とした. デングウイルス (DV) 感染の有無は血清学的検査により判定した²⁾. 血小板数は Sysmex PL 100, 凝固因子は Coag-Stat を使用して測定した.

II. 結 果

UFO 患者 52 人中発熱期の血小板数が回復期 (下熱約 10 日目) の血小板数の 1/2 以下を示す患者 14 名を発見した (図 1 U-group). なお発熱と出血などにより臨床的に DHF と診断され入院した患者 30 人では入院時血小板数は 4.1 ± 2.0 万/ μl であった (図 1 DHF group). 血清学的検査から, U-group の 2 名および DHF group の全員 (30 人) が, 発熱時 DV の二次感染を受けていることが明らかとなった. 一方, UFO 患者で血小板減少を示さなかった U-control group 患者 41 名中 19 名の血清学的検査から, 発熱時 DV の一次感染患者 2 名を発見したが二次感染患者は発見されなかった³⁾.

U-group の DV 二次感染患者 2 名では第Ⅷ因子凝固活性の高値 (約 200%) を認めたが DHF-group では $35 \pm 27\%$ であった (図 1). その他には特記すべき血液検査の異常を認めなかった. なお, DHF-group では入院時血小板

Fig. 1 Platelet count and Factor VIII clotting activity of unknown-fever-origin (UFO) children without haemorrhagic symptom and dengue haemorrhagic fever (DHF) children at acute fever stage.

U: UFO cases showing decrease of platelet counts lower than half of those at their convalescent stages.

U-control: UFO cases showing no decreases of platelet counts.

DHF: Cases diagnosed as DHF from clinical symptoms and confirmed as secondary DV infection by serological examination.

▲: UFO cases of secondary DV infection.

■: UFO cases of primary DV infection.

の ADP 凝集能の著しい低下を認めた.

III. 考 察

DV 感染時, 出血症状出現以前に血小板減少が認められ, さらに血小板減少は DV 二次感染患者に認められることから, 血小板減少には免疫反応が強く関与することが示唆された. また Igarashi らにより UFO-patient ですでに Viremia が発生していることを示唆する結果が得られた⁴⁾. それ故, これらの結果と Funahara らの in vitro 実験^{5,6)} 結果から, DV 二次感染時の血小板減少は図 2 に示す一連の反応により惹起されるとみなされる. つまり ① DV の内皮細胞などへの感染, DV の増殖, ② 血中への DV 出現 (Viremia), ③ 血小板への DV

の結合, ④ DV 二次感染 による抗 DV 抗体 (IgG) 産生亢進, ⑤ 血小板での DV-抗 DV 抗体複合体形成→血小板凝集, 6. 内皮細胞上での DV-抗 DV 抗体複合体形成→補体の活性化⁷⁾⁸⁾ →内皮細胞傷害→傷害部位での血小板凝集である。

なお, U-group の DV 二次感染患者では第Ⅷ因子活性の上昇は DV の内皮細胞感染の結果, 内皮細胞より第Ⅷ因子が放出されたものとみなされる⁹⁾。

文 献

- 1) Funahara, Y., Sumarmo and Wirawan, R.: Features of DIC in dengue hemorrhagic fever. In Disseminated Intravascular Coagulation (Eds. T. Abe, N. Yamanaka), University of Tokyo Press, 1983 p.201~211.
- 2) Clarke, D.H. and Casals, J.: Techniques for hemagglutination and hemagglutination-inhibition with arthropod-borne viruses. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **7**; 561~573, 1958.
- 3) Fujita, N., Igarashi, A., Okuno, Y. et al.: A serological study on dengue hemorrhagic fever (DHF) and fever of unknown origin (FUO) in Jakarta, in 1982, *Kobe J. Med. Sci.*, **27**; 133~141, 1982.
- 4) Igarashi, A., Okuno, Y., Fujita, N. et al.: Isolation of dengue viruses from patients clinically diagnosed as dengue hemorrhagic fever or fever of unknown origin in Jakarta. *Indonesia. ICMR annals*, **1**; 75~78, 1981.
- 5) Funahara, Y., Okuno, Y., Fujita, N. et al.: In vitro decrease of human platelet count due to binding of the specific antibody on the dengue virus bound to the platelet. *ICMR annals*, **1**; 35~42, 1981.
- 6) 船原芳範, 藤田宣哉, 奥野良信, 他: ウイルス性血小板減少: デングウイルスを使用した in vitro 実験. *血液と脈管*, **13**; 341~344, 1982.

Fig. 2 Immunological mechanisms participating in decrease of platelet counts and increase of Factor VIII clotting activity.

1. Viremia due to multiplication of DV (•) in the endothelial cells at acute fever stage.
2. Appearance of DV antigen on the endothelial cell and platelet (●).
3. Increase of anti DV-IgG (○) production by secondary infection of DV.
4. Platelet aggregation due to DV-anti DV-IgG complex formed on platelet.
5. Activation of complements by the immune complex (C>>>>).
6. Release of factors of coagulation and fibrinolytic systems from cells damaged by activated complements.
- 7) Bokisch, A.K., Top, F.H., Russel, P.K. et al.: The potential pathogenic role of complement in dengue hemorrhagic shock syndrome. *N. Engl. J. Med.*, **289**; 996~1000, 1973.
- 8) Ikeuchi, H., Matsuo, T., Cornain, S. et al.: Immunopathological analysis of serum and lymphocytes of DHF patients. *ICMR annals*, **1**; 53~64, 1981.
- 9) Kitaguchi, H., Hirata, M., Funahara, Y. et al.: Effect of vasoactive agents on factor VIII release from perfused isolated dog leg. *Thromb. Res.*, **16**; 159~173, 1979.