ミニレビュー

国内デング熱の臨床 —当院での診療経験を交えて—

忽那賢志* 加藤康幸 大曲貴夫

国立国際医療研究センター国際感染症センター（〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1）

（受領：2015年8月7日；登載決定：2015年9月15日）

Nineteen cases of autochthonous dengue fever, Tokyo, Japan, 2014

Satoshi KUTSUNA*, Yasuyuki KATO and Norio OHMAGARI

*Corresponding author: sonare.since1192@gmail.com

National Center for Global Health and Medicine, Disease Control and Prevention Center,
1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan

(Received: 7 August 2015; Accepted: 15 September 2015)

Abstract: Autochthonous dengue fever was recently reported in Japan for the first time in about 70 years. We report autochthonous dengue fever in 19 patients who presented to the National Center for Global Health and Medicine in Tokyo, Japan during August 26, 2014–September 22, 2014. Fifteen of these patients had recently visited Yoyogi Park, Shibuya-ku, Tokyo, and the remaining 4 patients had visited other public places in Tokyo. The dengue virus genome was detected from the serum of 18 patients, and the serotype in all was dengue virus serotype-1 (DENV-1). Phylogenetic analysis of the DENV E-protein genome sequence obtained from the serum sample of 3 patients revealed that these sequences had 100% identity to the sequence of a DENV strain of the first diagnosed case in Japan. The DENV-1 strain possessed a high degree of homology with the sequence of a DENV strain isolated from China in 2013 and Indonesia in 2010.

Key words: dengue fever, Yoyogi Park, Tokyo, Japan

はじめに

1940年代以降、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（堀田，1988），2014年8月26日に約70年ぶり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．その後も東京都内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162例が国内で感染したデング熱と診断された．国立国際医療研究センターでは，2014年に19例の国内感染例を診療しており，この19症例についての疫学的情報，臨床症状，検査所見について解析した．

患者の年齢は中央値33歳（6～64歳），性別は男性10例，女性9例であった．発症日は最も早い患者で8月12日であった．19例の患者すべてに3カ月以内の海外渡航歴はなく，15例は代々木公園が感染地と考えられ，その他の4名はそれぞれ新宿中央公園，明治神宮，神宮外苑，上野公園で感染したものと考えられた（Fig. 1）．曝露日が特定された9例における潜伏期は中央値6日（3～7日）であった．16例が入院となり，3例が外来で経過観察となった．

臨床症状では発熱，頭痛，関節痛，筋肉痛の頻度が高かった（Table 1）．嘔気，嘔吐，下痢といった消化器症状や，咽頭痛，咳嗽，喀痰といった呼吸器症状は頻度が低かった．初診時に皮疹がみられたのは4例（それぞれ発症から2日，6

日，7日，8日目に初診）であったが，経過を通して皮疹が出現したのは15例（78.9%）であった．国内デング熱症例でみられた“White islands in the sea of red”と呼ばれるデング熱に特徴的な皮疹の所見をFig. 2に示す．発熱期間が観察でき

Fig. 1. Presumptive places of exposure for 19 patients. The numbers in the circle indicate the number of patients who contracted dengue fever in those places. This map was prepared using data from a google map.

Table 1. Clinical characteristics of 19 patients with dengue fever, Tokyo, Japan, August 26, 2014–September 22, 2014 (Kutsuna et al., 2015).

Sign or symptom	Patients, no. (%)
Fever*	19 (100)
Headache	17 (89.5)
Arthralgia	7 (36.8)
Myalgia	7 (36.8)
Nausea	5 (26.3)
Vomiting	2 (10.5)
Diarrhea	1 (5.3)
Rash at first visit	4 (21.1)
Rash during course of illness	15 (78.9)
Sore throat	2 (10.5)
Cough	4 (21.1)
Sputum	1 (5.3)

* Median duration of fever $>38^{\circ}\text{C}=7$ (range 4–11) days.

Fig. 2. The rash called “White islands in the sea of red” which is observed in the patient of autochthonous dengue fever.

た17例では、 38°C 以上の発熱がみられた期間は中央値7日間（4～11日間）であった。19例のうち1例は2006年にフィリピンで Dengue 熱に罹患した既往があり、今回の入院では発熱および血小板低下に加えて胸水貯留、出血症状がみられたため Dengue 出血熱として届出を行ったが、幸い軽快退院した。

19症例の初診時の検査所見を Table 2 に示す。初診時に白血球減少 ($<3,500/\text{mm}^3$)、血小板減少 ($<15.0/\text{mm}^3$) がみられたのはそれぞれ15例 (78.9%)、14例 (73.7%) であったが、発熱期を過ぎてから受診した1例を除いたすべての患者で経過中に白血球減少・血小板減少が観察された。

Dengue 熱の診断については、国立感染症研究所におけるリアルタイム RT-PCR で診断された症例が18例で、これらの血清型はいずれも DENV-1 であった。1例は ELISA 法による Dengue 熱 IgM および IgG が陽性であった。Dengue ウイルスが検出された18例のうち3例で系統解析が行われ、いずれも日本国内で最初に報告された Dengue ウイルスの遺伝子配列と100%一致した。またこれらの遺伝子配列は2013年の広州株 (99.7%) および2010年のインドネシア株 (99.3%) と高い一

Table 2. Laboratory findings for 19 patients with dengue fever, Tokyo, Japan, August 26, 2014–September 22, 2014 (Kutsuna et al., 2015).

Laboratory finding at first visit	Reference range	Patient median (interquartile range)
Leukocytes, cells/ mm^3	3,500–8,500	2,600 (2,385–3,540)
Hematocrit, %	M 40–50, F 35–45	41.8 (38.5–42.9)
Platelets, $\times 10^3/\mu\text{L}$	150–350	115 (79–150)
Aspartate transaminase, IU/L	13–33	35 (22–41)
Alanine transaminase, IU/L	8–42	20 (14–26)
Lactate dehydrogenase, IU/L	119–229	227 (166–261)
C-reactive protein, mg/L	0–0.3	6.1 (2.2–16.1)

Fig. 3. Phylogenetic analysis of a DENV sequence derived from a patient with confirmed autochthonous dengue fever, Tokyo, Japan, contracted during August 26–September 22, 2014 (Kutsuna et al., 2015).

致率であった (Fig. 3)。

Dengue 熱の臨床症状は発熱、頭痛、関節痛、筋肉痛といった非特異的な症状の頻度が高い (World Health Organization, 2009) ため、臨床症状だけでは診断は難しい。我々の診療

した19例では、これまでに厚生労働省より発表されている代々木公園周辺、新宿中央公園、神宮外苑のいずれかでの明確な蚊の刺咬歴があり、診断の手がかりとなった。これらの地域での曝露歴は診断に有用であると考えられた。デング熱では皮疹が特徴的な所見であるが、発熱期では皮疹がみられないことが多い。今回の19例のうち初診時に皮疹がみられたのは4例のみであり、このうち2例はすでに解熱していた。最終的には15例で皮疹が確認されており、頻度が高い所見ではあるが、解熱する前後に出現することが多いため、発熱期の診断の手がかりとはなり難い。

血液検査所見では、白血球減少と血小板減少がデング熱を疑う手がかりとなりうるが (Potts and Rothman, 2008; World Health Organization, 2009), 初診時には白血球・血小板が正常である患者もそれぞれ4例, 5例あり, 初診時にこれらの検査所見がないからといってデング熱を除外することはできない。今回の19例ではすべて経過中に白血球減少・血小板減少が観察されており, 臨床症状や曝露歴からデング熱が疑わしいが初診時に検査所見でこれらの所見がみられない場合は, フォローアップを行い, これらの所見が出てこないか慎重に観察すべきである。

デング熱の診断は, 本来遺伝子検査でウイルスを検出するか, ELISA法によるIgM抗体を検出することによってなされる。しかし, 現状では国内デング熱症例が急増しており, 患者が感染したと推定される場所の情報を考慮した上でイムノクロマトグラフィー法でのNS1抗原陽性をもってデング熱と

して届出が行われている。

デング熱は近年, 日本国内での感染の報告がなかった感染症であるが, 輸入感染症としてすでに年間200例以上が報告されていた既知の疾患であり, 国内感染例であることで診療内容に違いはない。対症療法を行いながら重症化の徴候を見逃さないようにすることが重要である点も, 輸入感染症としてのデング熱の診療と同様である。

なお, 本稿はEmerging Infectious Diseases誌に掲載された「Autochthonous dengue fever, Tokyo, Japan, 2014 (Kutsuna et al., 2015)」の内容を2015年3月の第67回日本衛生動物学会大会で紹介し, それを日本語で記載したものである。

文 献

- 堀田 進. 1998. デング熱媒介蚊に関する一考察: 1942–1944年の日本内地のデング熱流行におけるヒトスジシマカ *Aedes albopictus* およびネッタイシマカ *Aedes aegypti* の意義について. 衛生動物, 49: 267–274.
- Kutsuna, S., Kato, Y., Moi, M. L., Kotaki, A., Ota, M., Shinohara, K., Kobayashi, T., Yamamoto, K., Fujiya, Y., Mawatari, M., Sato, T., Kunimatsu, J., Takeshita, N., Hayakawa, K., Kanagawa, S., Takasaki, T. and Ohmagari, N. 2015. Autochthonous dengue fever, Tokyo, Japan. *Emerg. Infect. Dis.*, 21: 517–520.
- Potts, J. A. and Rothman, A. L. 2008. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. *Trop. Med. Int. Health*, 13: 1328–1340.
- World Health Organization 2009. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: New edition. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee.