

## デング熱診療マニュアル（案）

デング熱はアジア、中東、アフリカ、中南米、オセアニアで流行しており、年間 1 億人近くの患者が発生していると推定される<sup>1)</sup> (図 1)。とくに最近では東南アジアや中南米で患者の増加が顕著となっている。こうした流行地域で、日本からの渡航者がデング熱に感染するケースも多く、帰国後に国内で診断される患者数は最近になり 200 名以上と増加傾向にある<sup>2) 3)</sup>。このような輸入患者数の増加とともに、国内でデング熱に感染するリスクも高まっている。たとえば 2013 年 8 月、日本に滞在したドイツ人旅行者が母国帰国後にデング熱を発症しており、日本国内での感染が強く疑われているところである<sup>4)</sup>。このため、今後は海外の流行地域からの帰国者だけでなく、海外渡航歴がない者についても、発熱などの症状がある場合はデング熱を疑う必要性が生じている。そこで本マニュアルでは、第一線の臨床医がデング熱を疑う患者の診療を行う際に必要な対応について解説する。

### デング熱の概要

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って起こる熱性疾患で、ウイルスには 4 つの血清型がある。感染はこのウイルスを保有する蚊（ネッタイシマヤヒトスジシマカ）の吸血時におこる。ヒトがデングウイルスに感染してもデング熱を発症する頻度は 10～50% である。

デング熱を発症すると通常は 1 週間前後の経過で回復するが、一部の患者は経過中に、出血傾向やショック症状を呈する重症型デングになる<sup>1)</sup>。この病像は従来、デング出血熱やデングショック症候群と呼ばれていたもので、血小板減少や血管透過性亢進による循環血液量の低下などが原因である。デング熱患者のうち重症型デングをおこす割合は 1～5% とされているが、日本国内で 2006 年～2010 年にデング熱と診断された患者 581 名については、デング出血熱と診断された患者が 24 名 (4.1%) だった<sup>3)</sup>。重症型デングを放置すれば致死率は 10～20% に達するが、適切な治療を行うことで致死率は 1% 未満に減少することができる<sup>1)</sup>。なお、2006 年～2010 年に日本国内で診断された患者で死亡者はいなかった<sup>3)</sup>。

デング熱患者が重症化するトリガーについては、血清型の異なるウイルスの再感染に起因するという説が有力である<sup>1)</sup>。重症型デングの 90% 以上が二次感染時におきていることも、この説を支持している。しかし、三次、四次感染ではむしろ防御的に働くことが多い。一方、ウイルス自体の病原性の強さによるとの説も存在する。

### (症状)

3～7 日の潜伏期間の後に、発熱、発疹、頭痛、骨関節痛、嘔気・嘔吐などの症状がおこる。発熱はほぼ全例にみられ、時に二相性となる。発疹は発病初期にみられる皮膚紅潮 (図 2)

や点状出血、発病後 3~4 日目に出現する麻疹様紅斑や紅色丘疹など多彩である。ただし麻疹の発疹の様に融合傾向がみられることはない。検査所見では血小板減少や白血球減少が半数近くの患者に出現する。また CRP は通常正常であり、上昇しても高値にならないのが特徴である<sup>5)</sup>。日本国内で診断された Dengue 熱患者の各症状や検査所見の出現頻度を表 1 に示す<sup>3)</sup>。通常の患者は発病後 2~7 日で解熱し、そのまま治癒する。

重症型 Dengue は Dengue 熱患者が解熱する時期に突然発症する。患者は不安・興奮状態となり、発汗や四肢の冷感がみられる。さらに病状が進むと、重度の出血傾向（鼻出血、消化管出血など）やショック症状がみられる。なお、重症型 Dengue をおこした患者は重篤期が 24~48 時間つづき、この時期を乗り切ると 2~4 日の回復期を経て治癒する<sup>6)</sup>。

### （検査・診断）

Dengue 熱の確定診断には血液からのウイルス分離や PCR によるウイルス遺伝子の検出を行う。また血清中の特異的 IgM 抗体の検出や、ペア血清での特異的 IgG 抗体の上昇を確認することで確定診断できる。さらに、最近では血液中のウイルス非構造タンパク抗原（NS1 抗原）の検出キットが開発されており、早期診断に有用である。これらの検査法は、発病からの日数によって陽性となる時期が異なる（図 3）<sup>7)</sup>。

なお、Dengue 熱は感染症法で 4 類感染症全数届出疾患に分類されるため、診断した場合は直ちに保健所に届け出る必要がある。

### （治療）

Dengue ウイルスに有効な抗ウイルス薬はなく、患者には対症的な治療を行う。すなわち、水分補給や解熱剤（アセトアミノフェンなど）の投与である。アスピリンは出血傾向やアシドーシスを助長するため使用すべきでない。

重症型 Dengue をおこした患者については、循環血液量を改善させるための輸液を行う。生食や乳酸リンゲル液など通常の輸液に加え、循環血液量の低下が顕著な場合は血漿増量薬（ヒドロスターチ）や新鮮凍結血漿などを用いる<sup>6)</sup>。回復期に輸液過剰にならないように注意する。大量の出血がみられた場合は輸血も必要になる。血小板減少にともなう出血症状には血小板輸血が有効であるが、症状のない時点での予防的な輸血は行うべきではない。重症型 Dengue の患者でも適切な治療を受けていれば、20%以上の致死率を 1%未満に減少させることができる<sup>1)</sup>。

### （予防）

Dengue 熱には現時点でワクチンがないため、予防には蚊の吸血を防ぐ対策をとる<sup>8)</sup>。Dengue 熱を媒介するネッタイシマカやハマダラカは、都市やリゾート地にも生息しており、とくに雨季にはその数が多くなる。また、これらの蚊は昼間吸血する習性があり、蚊の対策は昼間に行う必要がある。

デングウイルスを媒介するヒトスジシマカは日本国内にも生息しており、病室内への蚊の侵入を防ぐことも重要である。また、デング熱は患者から直接感染することはないが、針刺し事故で感染する可能性はあるため、採血時には充分注意する。

### **デング熱患者の診療指針**

この診療指針は国内でデング熱患者が発生した際の臨床対応を示すもので、WHO および CDC のデング熱診療ガイドライン<sup>6, 9)</sup>を参考に作成したものである。全体の流れは表 2 をご参照いただきたい。なお、デング熱を疑う患者および診断が確定した患者は、国内での感染拡大を防ぐため、少なくとも発熱がある期間は入院させて治療を行うべきである。また入院中は隔離する必要はないが、病室内に蚊が侵入しないように十分な措置をとることが必要である。発熱中はウイルス血症があるため、喫煙等のため病棟外に出ないように指導する。

#### **(デング熱を疑う患者)**

海外のデング熱流行地域から帰国後、あるいは海外渡航歴がなくても夏季に国内在住者が下記の診断基準(表 3)に該当する場合は、デング熱を疑うべきである。該当する患者は感染症科のある病院に紹介し、デング熱のスクリーニング検査(NS1 抗原検査)を実施する。

#### **(デング熱と診断された患者)**

デング熱のスクリーニング検査(NS1 抗原検査)で陽性になった患者は、国立感染症研究所ないしは地方の衛生研究所で確定診断のための検査(PCR 検査、ウイルス分離検査、抗体検査)を実施する。検査結果がでるまでは患者を入院させて経過観察する。デング熱の診断が確定した患者については、重症型デングに進行する兆候(表 4)の有無を確認する。

#### **(デング熱で重症型デングに進行する兆候のない患者)**

デング熱で危険兆候がない患者は、感染症科のある病院にそのまま入院させて診療する。治療としては経口による水分補給を促し、経口摂取が難しい場合は輸液を行う。経過観察は解熱後 3 日目までとする。経過観察中は表 4 に示す危険兆候の有無を毎日チェックし、それを認めた場合は「危険兆候のある患者」として扱う。

#### **(デング熱で重症型デングに進行する兆候のある患者)**

デング熱で危険兆候がある患者は、デング熱診療経験のある専門病院に搬送し、入院させて診療する。治療としては輸液による水分補給を行い、経過観察は解熱後 7 日目までとする。経過観察中に重症型デングの症状(表 5)が出現した場合は、集中治療室で

ショックや出血症状などへの対症的治療を行う。

### (退院の目途)

危険兆候のないデング熱患者については解熱後3日間経過観察し、変化なければ退院可能である。ただし、経口摂取が可能であることが前提になる。また、危険兆候のある患者は解熱後7日間は入院させて経過観察する。この時点で重症型デングの兆候がなく、全身状態が改善していれば退院可能である。重症型デングを発症した患者は、全身状態が改善したことを確認してから退院させる。なお、デング熱は二峰性の発熱を来たすことがあるので解熱の確認は慎重に行う。

### 文献

- 1) World Health Organization : Dengue and severe dengue. WHO Fact sheet No117 (Updated September 2014)  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
- 2) Takasaki T. : Imported dengue fever/dengue hemorrhagic fever cases in Japan. Tropical Medicine and Health. 39: 13-15, 2011
- 3) 国立感染症研究所 : デング熱 2006～2010年 IDWR. 13: 13-21, 2011
- 4) 厚生労働省結核感染症課 : デング熱の国内感染疑いの症例について 健感発 0110 第1号. 2014年1月10日 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000034381.html>
- 5) Kutsuna S. et al. : The usefulness of serum C-reactive protein and total bilirubin level for distinguishing between dengue fever and malaria in returned travelers. Am. J. Trop. Med. Hyg. 90: 444-448, 2014
- 6) Dengue Guidelines for treatment, prevention and control. Geneva. World Health Organization, 2009
- 7) CDC Dengue Homepage :Laboratory guidance and diagnostic testing  
<http://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/laboratory.html>
- 8) 濱田篤郎、山口佳子 : デング熱の予防対策. バムサジャーナル
- 9) CDC Dengue Homepage :Clinical guidance  
<http://www.cdc.gov/dengue/clinicalLab/clinical.html>

表 1. デング熱患者にみられる症状や検査所見

症状・検査所見	発生頻度*
発熱	99.1%
血小板減少	66.4%
頭痛	57.6%
白血球減少	55.4%
発疹	52.7%
骨関節痛	31.1%
筋肉痛	29.1%

\*2006年～2010年に日本国内で診断されたデング熱患者 556例

における各症状や検査所見の発生頻度を示す。詳細は文献3を参照。

表 2. デング熱患者の診療指針

病状	診療施設	診療対応
デング熱疑い患者	感染症科のある病院	<ul style="list-style-type: none"> <li>・診断のための検査（NS1 抗原）を実施</li> <li>・NS1 抗原陽性の場合は国立感染症研究所などで確定診断のための検査を実施</li> <li>・検査結果がでるまでは入院して経過観察</li> </ul>
デング熱患者 (危険兆候なし)	感染症科のある病院	<ul style="list-style-type: none"> <li>・入院させて診療</li> <li>・治療：経口的水分摂取/輸液による水分投与 解熱剤投与（アセトアミノフェン）</li> <li>・経過観察：少なくとも解熱後3日間</li> </ul>
デング熱患者 (危険兆候あり)	専門病院で診療	<ul style="list-style-type: none"> <li>・入院させて診療</li> <li>・治療：輸液による水分投与 解熱剤投与（アセトアミノフェン）</li> <li>・経過観察：少なくとも解熱後7日間</li> </ul>
重症デング患者	専門病院で診療	<ul style="list-style-type: none"> <li>・集中治療室で診療</li> <li>・治療：ショックや出血症状への対症的治療</li> </ul>

### 表3. デング熱を疑う患者の診断基準

Aの2つの所見に加えて、Bの2つ以上の所見を認める場合にデング熱を疑う。ただしCの所見を認める場合は除外する。

(A) 必須所見

1. 突然の発熱 (38°C以上)
2. 急激な血小板減少 (10万/ $\mu$ l以下)

(B) 随伴所見

1. 発疹、2. 悪心・嘔吐、3. 骨関節痛・筋肉痛、4. 頭痛、5. 白血球減少
6. 点状出血 (あるいはターニケットテスト陽性)

(C) 除外所見

CRPが10mg/dl以上の患者

### 表4. 重症型デングに進行する危険性のある兆候 (文献6)

デング熱患者で以下の症状や検査所見を1つでも認めた場合は、危険兆候有りとして診断する。

1. 腹痛・腹部圧痛、2. 持続的な嘔吐、3. 腹水・胸水、4. 粘膜出血
5. 無気力・不穏、6. 肝腫大 (2cm以上)、7. ヘマトクリット値の増加 (20%以上)

### 表5. 重症型デングの診断基準 (文献6)

デング熱患者で以下の症状を1つでも認めた場合、重症型デングと診断する。

1. 重症の血漿漏出症状 (ショック、呼吸不全など)
2. 重症の出血症状 (消化管出血、性器出血など)
3. 重症の臓器障害 (肝臓、中枢神経系、心臓など)