

●症 例

肺腺癌の化学療法中デング熱を発症した1例

知光 祐希^a 森近 大介^b 松下 瑞穂^c
 米花 有香^b 市原 英基^d 岡田 俊明^b

要旨：肺腺癌化学療法中に発症し、診断し得たデング熱の1例を報告する。症例は50歳代の男性。3ヶ月間のミャンマー滞在から帰国後6日目に、前医で進行肺腺癌に対する化学療法を施行した。帰国後9日目からの発熱、悪寒で当院を受診した。皮疹と血球減少を認め緊急入院したが、その後、血清デングウイルスNS1抗原が陽性となったためデング熱と診断した。化学療法中であっても渡航歴があり、発熱、皮疹を伴う場合はデング熱などの輸入感染症の有無を鑑別する必要がある。

キーワード：肺癌，デング熱，発熱性好中球減少症，ベバシズマブ，輸入感染症

Lung cancer, Dengue fever, Febrile neutropenia, Bevacizumab, Imported infectious disease

緒 言

渡航者感染症の頻度は年々増しており、首都圏以外の地域においても遭遇する頻度は増えている。特にデング熱は、東南アジアにおいて頻度の高い感染症であり、2014年にはわが国において流行をきたした¹⁾。新型コロナウイルス感染症流行前には国内の報告例は毎年200例を超えていた。今回、我々は肺腺癌に対する化学療法中にデング熱を発症し、発熱性好中球減少症を呈した1例を経験した。肺癌化学療法中におけるデング熱発症例はわが国において既報はなく、鑑別を考えるうえで貴重な症例であると考えられるため報告する。

症 例

患者：50歳代，男性。

主訴：発熱，倦怠感。

既往歴：総胆管結石。

常用薬：レチノール・カルシフェロール (retinol/calciferol) 配合剤，ランソプラゾール (lansoprazole)，ウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid)。

嗜好歴：喫煙 20～30本/日 (20～56歳)，飲酒 ビー

ル 350mL/日。

生活歴：生もの摂取なし，シックコンタクトなし，直近の性交渉歴なし，虫刺され予防をしておらず，滞在先のミャンマーで蚊に刺されていた。

現病歴：20XX-2年発症の肺腺癌 (cStage IVB) に対して他院で化学療法を行っていた。20XX年7月に11回目のペメトレキセド+ベバシズマブ (pemetrexed+bevacizumab) 維持療法を施行した後，仕事のため約3ヶ月間ミャンマーに滞在した。20XX年10月にミャンマーから帰国し，帰国後6日目に前医でpemetrexed+bevacizumabを再開した。帰国後9日目より発熱・悪寒があり改善がみられないため，帰国後11日目に当院を受診した。

初診時身体所見：BMI 20.9，体温38.8℃，脈拍86回/分，血圧117/81mmHg，SpO₂97% (室内気)，意識清明，眼瞼結膜蒼白なし，眼球結膜黄染なし，肺音清・副雑音なし，心音整・雑音なし，腹部は平坦・軟で自発痛および圧痛なし，筋性防御なし，両側下腿浮腫なし，全身に淡い紅斑と四肢に点状出血を認める。

初診時検査所見 (Table 1)：血液検査では，白血球数800/μL，好中球数320/μL，血小板数 $1.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ とグレード4の白血球，好中球，血小板減少を認める。凝固異常，肝胆系酵素上昇，腎機能障害，CRP高値を認める。肝炎ウイルス，HIVなどの感染症検査は陰性で，末梢血塗抹検査ではマラリア原虫を認めず，血清デングウイルスNS1抗原検査と各種培養検査を行った。

画像検査所見：CTでは発熱の原因となる所見を認めない (Fig. 1)。

臨床経過 (Fig. 2)：全身紅斑と点状出血を伴う発熱であり，薬剤性，敗血症，感染性心内膜炎，そして渡航歴

連絡先：森近 大介

〒720-8520 広島県福山市沖野上町4-14-17

^a 独立行政法人国立病院機構福山医療センター内科

^b 同 呼吸器内科

^c 鳥取県立中央病院呼吸器内科

^d 岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科

(E-mail: dmorichika@fmed.jp)

(Received 20 Jan 2022/Accepted 14 Apr 2022)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	800/μL	TP	6.4 g/dL	CRP	9.91 mg/dL
Ne	40%	Alb	3.1 g/dL	RPR	(-)
Ly	19%	CK	156 U/L	HAV-IgM	(-)
Mo	29%	T-bil	0.8 mg/dL	HBs-ag	(-)
Eo	11%	AST	152 U/L	HBs-ab	(-)
Ba	0%	ALT	54 U/L	HBc-ab	(-)
Hb	13.2 g/dL	LDH	419 U/L	HCV-ab	(-)
MCV	103.3 fL	ALP	270 U/L	HIV ag/ab	(-)
Plt	1.5 × 10 ⁴ /μL	γ-GTP	417 U/L		
		Amy	88 U/L	Urinalysis	
Blood coagration test		Lipase	64 U/L	Leukocyte esterase	(-)
APTT	39.6 s	BUN	25 mg/dL	Blood	(-)
PT	10.2 s	Cr	1.56 mg/dL	Protein	(+)
PT-INR	0.8	Na	132 mmol/L	Glucose	(-)
Fibrinogen	553 mg/dL	K	4.2 mmol/L	Ketones	(-)
FDP	13.6 μg/mL	Cl	101 mmol/L	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ag	(-)
D-dimer	5.6 μg/mL	BS	106 mg/dL	<i>Legionella pneumophila</i> ag	(-)

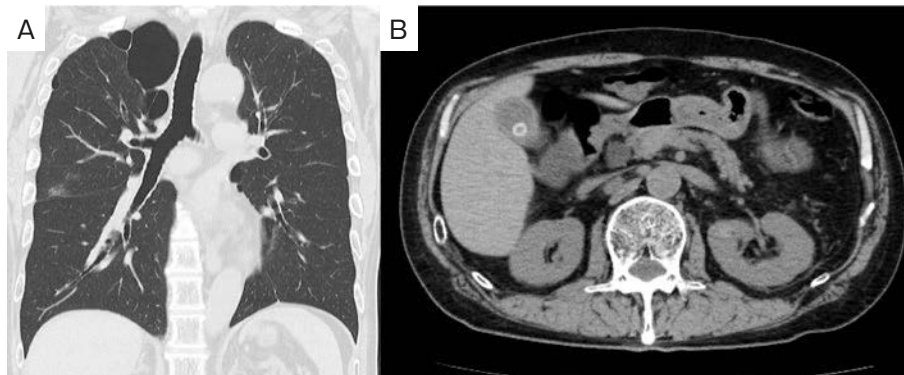


Fig. 1 Chest (A) and abdominal (B) computed tomography findings. A small ground glass nodule in the right upper lobe and stones in the gallbladder were found. However, there was no evidence of infection.

から、輸入感染症などが鑑別として考えられたため緊急入院した。白血球数と血小板数低下も伴い、東南アジアへの滞在歴から、輸入感染症のうち特に Deng 熱が疑われた。一方で潜伏期による鑑別は難しく、マラリア除外のために連日末梢血塗抹検査を行った。

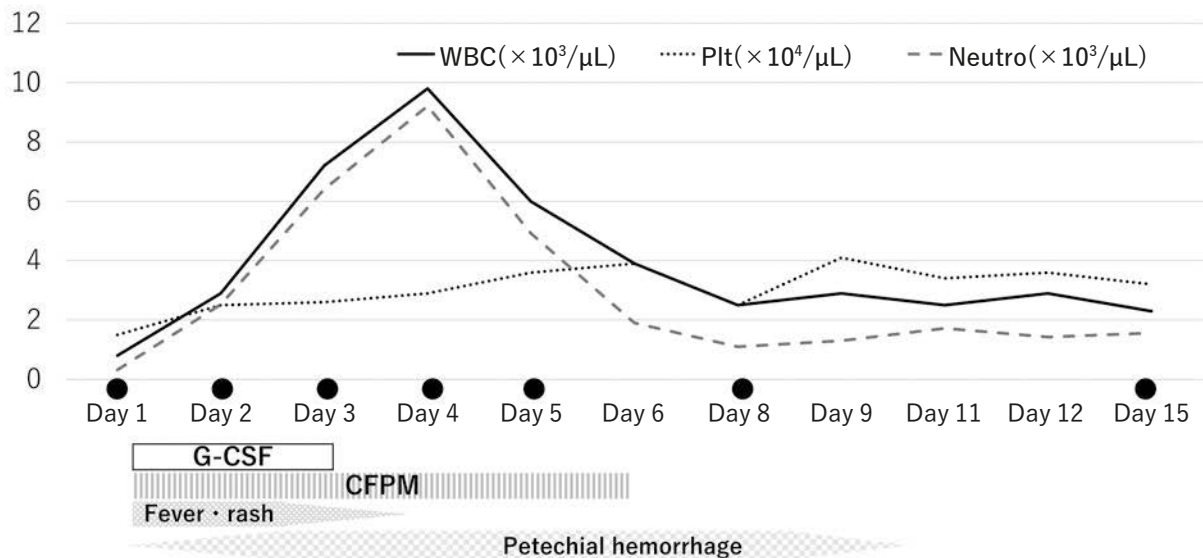
また、抗癌剤投与後5日目であり骨髄抑制の時期としては早いものの、発熱性好中球減少症と判断し入院日よりセフェピム (cefepime: CFPM) による抗菌薬治療と granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 製剤の投与、血小板輸血を開始した。白血球数が増加傾向となったため、G-CSF 投与は入院3日目で終了したが、入院5日目まで血小板の連日投与を継続した。自覚症状は改善傾向であったが、四肢の点状出血は残存していた。腎機能は輸液のみで改善した。

入院5日目に血清 Deng ウイルス NS1 抗原陽性が判明した。重度の血小板減少と点状出血を認めたため、Deng

熱出血の可能性を考えた。Deng 熱出血熱の診断のためには厚生労働省が示す診断基準 (Table 2) の4項目すべてを満たす必要があるが、当症例は血管透過性亢進の項目を満たさなかったことより、Deng 熱と診断した。血液・痰・尿培養が陰性であったこと、臨床症状が改善したことを確認し、cefepime は入院6日目に終了した。Deng 熱としては血球減少の改善が遅く抗癌剤による骨髄抑制も考えられたため、血小板を適宜輸血した。その後、点状出血や肝胆道系酵素も改善し、入院16日目に退院した。

考 察

肺腺癌化学療法中の発熱に対し、海外渡航歴を聴取し積極的に輸入感染症、特に Deng 熱を疑うことで早期に診断に至った1例を経験した。本症例では、抗癌剤投与後3~4日目に多いとされる薬剤性発熱²⁾、敗血症などの鑑別が必要であったが、海外渡航歴、皮疹と点状出血、



	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 8	Day 9	Day 11	Day 12	Day 15
AST(U/L)	152	134	151	226	191	115	170	89	82	56	
ALT(U/L)	54	51	61	104	102	78	109	69	65	44	
Cr(mg/dL)	1.56	1.34	0.95	0.80	0.80	0.74	0.66	0.64	0.66	0.72	

● : Platelet transfusion

Fig. 2 Clinical course of the patient. Considering possible febrile neutropenia induced by chemotherapy, cefepime (CFPM) and G-CSF were started. On the fifth day of admission, the dengue NS1 antigen test was found to be positive. On the sixth day, cefepime was terminated.

Table 2 Diagnostic criteria for dengue hemorrhagic fever

1: Clinical symptoms	Fever lasting 2-7 days (sometimes bimodal)
2: Increased vascular permeability	One or more of the following symptoms of plasma leakage: <ul style="list-style-type: none"> • Elevated hematocrit • Shock symptoms • Lower serum protein or presence of pleural effusion
3: Decrease in platelets	Less than 100,000/mm ³
4: Bleeding tendency	One or more of the following bleeding tendencies: <ul style="list-style-type: none"> • Positive tourniquet test • Petechial hemorrhage, mottled hemorrhage, or purpura • Mucosal and gastrointestinal bleeding • Bloody stool

The diagnostic criteria for dengue hemorrhagic fever were developed by Japan's Ministry of Health, Labour and Welfare. If all four criteria are met, the case is reported as dengue hemorrhagic fever. In this case, among the four criteria, the criterion of increased vascular permeability was not met.

白血球数と血小板数減少より Dengue 熱を積極的に疑った。

Dengue 熱は日本では4類感染症に分類される、蚊が媒介する感染症であり、2014年に代々木公園での国内流行が発生した¹⁾。Dengue 熱に罹患した患者の50~80%は自覚症状がなく無症候性であるが、症候性であった場合は3~7日の潜伏期が経過した後に急な発熱で発症し、3~5日で解熱する³⁾。

発熱の他に、頭痛や悪心・嘔吐、関節痛、皮疹などの

症状を伴うことが多い⁴⁾が、特異的な症状はなくわが国では渡航歴がわからなければ診断は困難である。治療は対症療法が基本となる⁵⁾。また Dengue ウイルスは4種類の血清型に分かれており、重症化には血清型や感染回数に関係する⁶⁾。輸入感染症は渡航先により疾患頻度に偏りがあり、東南アジアでは Dengue 熱の頻度が高い⁷⁾。現地での過ごし方によっても感染症の罹患リスクは大きく異なる。本症例では、東南アジアに長期滞在していたこと

に加え、虫刺され予防も不十分だったためリスクは高かったと思われる。

Dengueウイルス感染後は、TNF- α やIL-1b, IL-8, IL-12などのサイトカインが単球から分泌され、nuclear factor- κ B (NF- κ B) の活性化を通じてvascular endothelial growth factor (VEGF) の産生を促進し、VEGFによる血管透過性亢進作用が血漿血管外漏出を起こすことで重症化する可能性が示唆されている^{8)~10)}。

BevacizumabはVEGFに対するモノクローナル抗体であり、血管新生阻害作用による腫瘍増殖抑制効果を示す。進行肺腺癌の化学療法においてプラチナ製剤併用療法にbevacizumabを追加することで奏効率の上昇、無増悪生存期間の延長が示されている¹¹⁾。またVEGFは血管透過性亢進による癌性胸水産生を促進する作用を有しており、bevacizumabは癌性胸水の制御に有効であると示す報告もある¹²⁾。本症例は血管透過性亢進の項目が当てはまらずDengue出血熱の診断はなされなかったが、bevacizumabがDengue熱で発現したVEGFと競合し、血管透過性亢進を抑制した可能性もある。現在VEGFに対する抗体や開発中であるVEGFシグナル伝達阻害剤がDengue熱治療に役立つ可能性も示唆されており、今後の研究が望まれる¹³⁾。

Dengue出血熱はDengue熱患者の1~5%と言われているが、担癌患者のDengue熱についての報告では、その頻度は30%を超えており¹⁴⁾、担癌状態や化学療法が重症化因子である可能性がある。また、Dengue熱に罹患した担癌患者の35%において血小板数 $2.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以下への低下を認めたり¹⁴⁾、血小板減少からの回復が遅れたりすることも示唆されており¹⁵⁾、本症例で頻回の血小板輸血を要した一因と思われた。

Dengue熱による血球減少は癌化学療法中の骨髄抑制や発熱性好中球減少症との鑑別が難しいが、渡航歴を含めた詳細な問診と身体所見から鑑別疾患を行うことが重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Kutsuna S, et al. Autochthonous dengue fever, Tokyo, Japan, 2014. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 517-20.
- 2) Ogawara D, et al. Drug fever after cancer chemotherapy is most commonly observed on posttreatment days 3 and 4. *Support Care Cancer* 2016; 24: 615-9.
- 3) 守山祐樹, 他. 蚊媒介感染症について. *東京小児医学会報* 2020; 38: 36-41.
- 4) 青木 眞. レジデントのための感染症診療マニュアル第3版. 東京: 医学書院. 2015; 1437-9.
- 5) World Health Organization. Dengue. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New Edition. 2009.
- 6) Halstead S. Recent advances in understanding dengue. *F1000Res* 2019; 8: 1279.
- 7) Leder K, et al. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. *Ann Intern Med* 2013; 158: 456-68.
- 8) Malavige GN, et al. Pathogenesis of vascular leak in dengue virus infection. *Immunology* 2017; 151: 261-9.
- 9) Thakur P, et al. Elevated levels of vascular endothelial growth factor in adults with severe dengue infection. *Virusdisease* 2016; 27: 48-54.
- 10) Tseng CS, et al. Elevated levels of plasma VEGF in patients with dengue hemorrhagic fever. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 43: 99-102.
- 11) Sandler A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-50.
- 12) 南條成輝, 他. 血管新生阻害薬による胸水マネジメント. *分子呼吸器病* 2012; 16: 68-71.
- 13) Srikiatkachorn A, et al. Endothelial cells in dengue hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2014; 109: 160-70.
- 14) Talwar V, et al. Dengue fever in cancer patients: retrospective analysis. *Curr Med Res Pract* 2016; 6: 157-9.
- 15) Ramzan M, et al. Dengue fever causing febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia: an unknown entity. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2013; 6: 65-7.

Abstract**A case of dengue fever after chemotherapy for lung adenocarcinoma**

Yuki Chiko^a, Daisuke Morichika^b, Mizuho Matsushita^c,
Yuka Beika^b, Eiki Ichihara^d and Toshiaki Okada^b

^aDepartment of Internal Medicine, Independent Administrative Agency,
National Hospital Organization, Fukuyama Medical Center

^bDepartment of Respiratory Medicine, Independent Administrative Agency,
National Hospital Organization, Fukuyama Medical Center

^cDepartment of Respiratory Medicine, Tottori Prefectural Central Hospital

^dDepartment of Allergy and Respiratory Medicine, Okayama University Hospital

We report a case of dengue fever with leukopenia and fever that developed during chemotherapy. A male in his fifties presented with fever and chills nine days after his return to Japan from a three-month stay in Myanmar. He underwent chemotherapy for advanced lung adenocarcinoma cancer three days before visiting our hospital. Imported infectious diseases, as well as febrile neutropenia due to chemotherapy, were considered because of fever-accompanied skin rash and cytopenia. He was diagnosed with dengue fever via a positive dengue NS1 antigen test. In a patient with a history of travel to an area at risk of dengue fever who develops fever and skin rash even during chemotherapy, imported infectious diseases such as dengue fever should be distinguished.