

愛媛県内における日本紅斑熱の初発事例

近藤玲子 大瀬戸光明 山下育孝 豊嶋千俊
井上博雄 千屋誠造*¹ 田中良憲*² 近藤俊文*³

The First Notified Case of Japanese spotted Fever in Ehime prefecture

Reiko KONDO, Mitsuaki OSETO, Yasutaka YAMASHITA, Chitoshi TOYOSHIMA
Hiroo INOUYE, Seizo CHIYA, Yoshinori TANAKA, Toshihumi KONDO

It is well known that Japanese spotted fever (JSF) occurred considerably nearby Kochi and Tokushima prefecture. Two patients were notified first in Ehime prefecture in August, 2003, in which the first case was a 60-year-old woman at Hojo city and the second case was a 53-year-old woman at Uwajima city.

Those clinical symptoms on admission were high fever, erythematous eruption, hepatosplenomegaly and positive of Weil-Felix reaction by antigen ; OX2. Serodiagnoses of the acute-and convalescent-phase sera with indirect immunofluorescence assay using *Orientia tsutsugamushi* antigen (Gilliam, Karp, Kato, Kawasaki, Kuroki strains) and *Rickettsia japonica* antigen (YH strain) showed both JSF positive.

These two patients were infected around their own places of residence in common, independently. We propose that careful monitoring of JSF and surveillance of ticks which were vectors of the rickettsia should be done. These information of the surveillance may contribute to diagnose the disease and promote public health.

Keywords : Japanese spotted fever, *Rickettsia japonica*, indirect fluorescence antibody, tick, surveillance

はじめに

日本紅斑熱 (Japanese Spotted Fever ; JSF) は、1984年に馬原ら^{1) 2)}により徳島県で初めて報告された、ダニ媒介性の *Rickettsia japonica* 感染症³⁾ である。臨床的には高熱、発疹を主症状とし、刺し口の見られる症例も多く三徴候とされており、国内では九州、四国、中国、関東地方などで主に患者発生が見られている。1999年4月に施行された感染症新法では、第四類全数把握感染症に指定され、届け出が義務付けられた。1998年までに発生報告がされていた10県⁴⁾に加えて、新法施行後の1999～2003年の間には、埼玉、広島、長崎、佐賀、静岡、大阪府、熊本県の7府県からの報告もあり、この間に204例が報告されている⁵⁾ (図1)。特に近隣の高知・徳島両県では、多くの患者発生報告があったにもかかわらず、本県には2003年まで発生例はなかった。

しかし、2003年8月に県内において相次いで2例の患者

が発生し、それぞれの医療機関から依頼を受けて当所で検査を行った結果、血清学的にJSFと診断され、県内初発事例として患者の届け出がなされた。これら2事例の居住地は、それぞれ北条市と宇和島市 (図2) で相互に関係はみられず、それぞれの居住地近辺で感染したと推測された。このことから、感染源となるリケッチア媒介性のダニの棲息地が、県内に複数存在することが推測された。

今後、県内の媒介ダニの分布調査等を実施し、JSFの伝播経路を明らかにするとともに、患者発生例を含めたJSFに関する情報を広く提供することが、この疾患の早期診断および感染予防につながると考えられる。そこで、現在までにわかっている県内感染事例と調査内容をまとめて報告する。

材料と方法

2003年8月から11月の間、県内の医療機関から当所に照会のあった、日本紅斑熱が疑われる患者血清を材料とした。抗体価測定用の患者血清は、急性期および回復期のペア血清について検査を行った。測定は間接蛍光抗体法により、*Rickettsia japonica* および *Orientia*

愛媛県立衛生環境研究所 松山市三番町8丁目234番地

*1 高知県衛生研究所

*2 松山赤十字病院

*3 正光会広小路診療所

tsutsugamushi に対する抗体価の測定を行った。抗原はR.japonica YH 株およびO.tsutsugamushi (Gilliam, Karp, Kato, Kawasaki, Kurokiの各株)を感染させたVero細胞抗原⁷⁾を用いた。ダニの採集は、患者発生地を重点に、フランネル布による旗振り法で行った。採取ダニは分類後、虫体からDNAを抽出し、PCRによるR.japonica遺伝子検出に供した。PCR法におけるプライマーは、FuruyaらのR1/R2⁸⁾およびRj5/Rj10⁹⁾を用いた。

結 果

図2に県内で報告された2事例を含む患者発生地北条市、宇和島市および吉田町を示した。図上にはJSF患者が多数発生している高知・徳島両県の患者発生地も示したが、いずれも海岸沿いで、北条市以外は太平洋側に位置した地域である。

表1には、JSF患者のリケッチア抗体検査結果を示した。事例1および2はJSFの届け出された患者で、事例3、4は届け出はされなかったものの、県内で発生したと考えられた事例を掲載した。

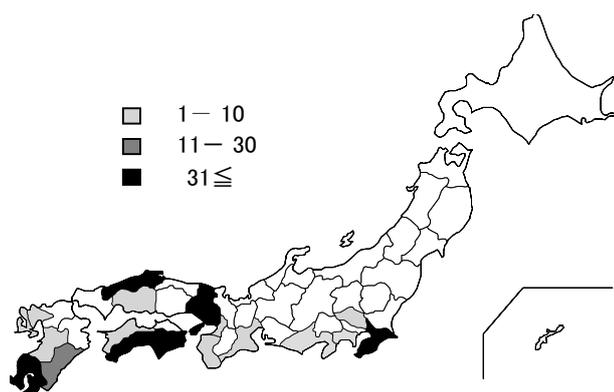


図1 都道府県別日本紅斑熱患者発生状況 (1984-2003年)^{4) 5)}



図2 四国における日本紅斑熱患者発生状況 (1984-2003年)^{4) ~6)}

表1 日本紅斑熱患者のリケッチア抗体検査結果

事例No.	性・年齢	発病年月日	採血病日	蛍光抗体法結果			
				R.japonica		O.tsutsugamushi	
				IgM	IgG	IgM	IgG
1	女・60歳	2003.8.3	9	40	320	<40	<40
			23	<40	2560		
2	女・53歳	2003.8.20	10	40	640	<40	<40
			56	<40	1280		
3	女・62歳	2003.8.19	5	<20	<20	<20	<20
			23	40	320 \leq	<20	<20
4	女・72歳	2003.10.18	4	<40	<40	<40	<40
			10	<40	40	<40	<40
			42	<40	160		

これら4事例は、いずれもツツガムシ抗原に対する抗体は認められず、JSF抗原に対する抗体が確認されたので、血清学的にJSFと診断された。事例1, 2は2003年8月に発生し、1回目の採血（それぞれ9, 10病日）でIgM抗体価がともに40倍と陽性で、IgG抗体価も高値（それぞれ320, 640倍）を示した。2回目の採血（23, 56病日）では、IgM抗体価は両事例とも40倍未満に低下していたが、IgG抗体価はそれぞれ2560, 1280倍とさらに上昇していた。

事例3,4は急性期（それぞれ5,4病日）ではIgM, IgG抗体価どちらも上昇が認められなかったが、2回目（事例3-23病日）あるいは3回目（事例4-42病日）の採血で、IgG抗体価がそれぞれ320倍以上、160倍と上昇が確認された。

これらの患者は中高年のいずれも女性で、聞き取り調査から感染場所は、事例1, 4がみかん畑での農作業中、事例2は自宅の庭、事例3は墓参時と推定された。

表2に4事例の臨床症状と血液検査所見を示した。

表2 日本紅斑熱患者の臨床症状および血液検査所見

事 例	臨 床 症 状	血 液 所 見
事例 1	発熱 (39.7℃) 発疹 (手, 足, 胸, 腹, 背, 腕) 全身倦怠、頭痛 近医受診で改善せず, 他へ転院後診断 刺し口: 有り (背部, 痂皮) 著効抗生剤: ミノマイシン	白血球数 (9,500/mm ³) CRP上昇 GOT軽度上昇, GPT軽度上昇 LDH上昇 ワイルフェリックス (OX2) 80倍
事例 2	発熱 (38℃) 発疹 (手, 足, 頸, 胸, 腹, 背, 腕) 全身倦怠, 筋肉痛, 脾腫 近医受診で改善せず, 他へ転院後診断 刺し口: なし 著効抗生剤: ミノマイシン	白血球数 (10,320/mm ³) CRP上昇 GOT上昇, GPT上昇なし LDH上昇 ワイルフェリックス (OX2) 320倍
事例 3	発熱, 近医受診 抗生物質等の投与 発疹 (全身) 他院へ転院後も改善せず 食欲・尿量低下の為, 近医再診 腎機能障害等発症し, 他県へ転院入院 ショック状態 (急性腎不全・DIC) ミノマイシン, セファゾリンの投与7日間で解熱 回復後は後遺症なし	白血球数 (7,800/mm ³) CRP上昇 (21.3mg/dl) GOT上昇, GPT上昇, γ -GTP上昇 BUN上昇, Cr上昇 血小板減少
事例 4	発熱 (38.8℃) 有熱 (5日間) 発疹 (手, 足, 頸, 胸, 腹, 背, 腕) 病院皮膚科入院 リンパ節腫脹 (無し), 全身倦怠, 頭痛, 筋肉痛 刺し口: 有 (左腹部), 痂皮 著効抗生剤: 塩酸ミノサイクリン (紅斑熱を疑い入院翌日より投与開始) 回復退院後3回目採血	白血球数 (5,800/mm ³) CRP上昇 (8.0台) GOT上昇, GPT上昇 LDH上昇 ワイルフェリックス全て <20 (10/21採血) DIC (無し) 尿蛋白 (-), 潜血 (+)

共通な症状は発熱と紅斑(ほぼ全身)で、刺し口は事例1,4に認められた。血液所見ではCRPの上昇、肝機能検査値(GOT, GPT)の上昇がみられ、事例1と2ではワイルフェリックス反応(OX2)が陽性であった。事例1~3は8月の発生で、いずれも初診の医療機関ではJSFの診断がつけられていない。特に事例3では、県内2箇所の医療機関で症状が改善せず、腎機能不全、DICを併発して県外の病院へ入院後診断がついている。事例4は10月の発生であり、すでに事例1・2の届け出がなされていたこともあり、初診の医療機関での確な対応がなされた。

治療薬としては、どの症例もミノマイシン(テトラサイクリン系)が有効であったが、事例3ではセファゾリンを併用投与して、解熱に7日間を要した。

表3には、患者発生地周辺のダニ採集調査の結果を示した。ダニの捕集は10月に、北条市と宇和島市内で、患者の感染場所と推測される地域を中心に行った。北条市ではキチマダニ(雄)1種、宇和島市ではフタトゲチマダニ(若虫)、キチマダニ(雄、若、幼虫)がそれぞれ採集された。成虫や若虫は少なく、幼虫が多かった。

採取されたマダニからDNAを抽出し、PCRによる*R.japonica*遺伝子の検出を試みたが、いずれからも検出されなかった。

考 察

2003年8月に、県内での感染例と推察されるJSF患者が、相次いで2例届け出された。過去に、県内においてJSFの調査が行われた経緯があった^{10) 11)}が、その際にはJSFの存在は認められておらず、またその後もJSFが疑われる症例についての情報も得られていないことから、本年までJSFの発生はなかったと思われ、本症例が本県におけるJSF初発事例と考えられた。JSFの発生は、西南日本の太平洋側沿いの地域、淡路島、島根半島で報告されてきたが、瀬戸内海沿岸地域での発生は、1998年の広島県(尾道市)での初発事例¹²⁾に続くものである。

ここ数年、四国のJSF患者発生地域は拡大する傾向にあり、高知県では室戸地域以外にも、高知市周辺¹³⁾、宿毛市¹⁴⁾での発生報告がなされている。宿毛市と近接している宇和島市で発生がみられたことは、今後媒介マダニのベクターとなる野性動物を推測する上でも、興味を持たれる。

JSFは、早期に診断されればテトラサイクリン系の薬剤が著効を示し、予後は良好な疾患とされている。しかし、診断までに日数を要したり、薬剤の選択が不適切だと、症状の長期化・重篤化をもたらす。8月に発生した事例1~3は、初診では症状が改善せず転院後の診断となったが、10月に発生した事例4では、8月の患者報告の情報が有効に生かされており、入院翌日からJSFを疑った治療が開始されていた。県内の感染症発生動向調査情報が、医療機関の臨床診断において重要な情報であったことが、改めて確認された。

JSFにおいては、発症後5~7日までに採血された急性期血清での抗体検出は難しい。事例1・2(9・10病日採血)では抗体が検出されたが、事例3・4(5・4病日採血)では検出されていない。急性期の患者血液で早期に診断するためには、PCRによる遺伝子診断が有効であり、回復期血清が得られない症例についても、確定診断が可能である。県内では来シーズンにも患者発生が予測されるので、医療機関の協力を得ながら、患者血液からの*R.japonica*の分離を試みるとともに、PCRによる抗原検策を行っていききたい。

県内に棲息するマダニ類の調査では、北条市、宇和島市それぞれ1回の実施ではあったが、患者発生地近辺からキチマダニ、フタトゲチマダニの2種が捕集同定された。この2種は、これまでにJSFの媒介ダニの可能性が高い^{8) 15) ~17)}とされており、また病原リケッチアの分離も報告¹⁸⁾されている。今後、JSF媒介マダニの分布と優先種、それらのリケッチアの保有度とヒト刺咬性などを調査して、本県におけるJSFリケッチア媒介マダ

表3 患者発生地周辺のダニの調査(旗づり法)

採取場所	採取月日	ダニの種類	ダニの数	
北条市	2003.10.7	キチマダニ	♂	2
		フタトゲチマダニ	若虫	1
		キチマダニ	♂	1
宇和島市	2003.10.15	キチマダニ	若虫	3
		キチマダニ	幼虫	20
		未 同 定		30

ニを特定し、またマダニが刺咬性を示す野性動物の生態も勘案しつつ、伝播経路を明らかにしてゆく必要がある。そして、得られた情報を医療機関および一般住民へ提供し、JSFに関する啓発を行っていくことが、早期診断と感染予防を図ることにつながると考える。

ま と め

1. 2003年8月、県内で日本紅斑熱の初発患者が報告された。第1事例は北条市での感染、2事例目は宇和島市での感染であったと推測された。
2. これらの2事例は、紅斑熱に特徴的な症状を呈し、当所で間接蛍光抗体法により、血清学的に日本紅斑熱と診断された。
3. 報告された2事例以外にも、2003年に県内で感染したと思われるJSFが2事例確認された。
4. 急性期血清では、抗体が検出されない例があり、早期診断にはPCRによる遺伝子診断の併用が必要と思われた。
5. 県内のダニの調査でキチマダニ、フタトゲチマダニの2種が捕集同定された。これらの虫体からは、JSFリケッチア抗原は検出されなかった。
6. 今後、県内におけるJSF媒介ダニを特定し、JSFの伝播経路を明らかにしてゆく必要がある。

謝 辞

徳島県内の、JSF患者発生地の情報をご提供いただきました。馬原文彦先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 馬原文彦ほか：感染症誌, 59, 1165-1172 (1985)
- 2) Uchida T., et al.: Jpn. J. Med. Sic. Biol., 38, 151-153 (1985)
- 3) Uchida T., et al.: Int. J. Syst. Bacteriol., 42, 303-305, (1992)
- 4) 国立感染症研究所感染症情報センター：病原微生物検出情報, 20, 9, 1-2 (1999)
- 5) 国立感染症研究所感染症情報センター：感染症発生動向調査週報, 第1~5巻データ集計 (1999~2003)
- 6) 千屋誠造ほか：第46回四国公衆衛生学会総会, 徳島市 (2004)
- 7) 国立感染症研究所, 地方衛生研究所全国協議会：リケッチア感染症診断マニュアル (2000)
- 8) 片山 丘ほか：感染症誌, 70, 561-568 (1996)
- 9) Furuya Y. et al.: J. Clin. Microbiol., 33, 2, 487-489 (1995)
- 10) 坪井義昌：病原微生物検出情報, 15, 199 (1994)
- 11) 菅 成器ほか：愛媛衛研年報, 55, 1-4 (1994)
- 12) Takao S. et al.: Jpn. J. Infect. Dis., 53, 216 (2000)
- 13) 千屋誠造ほか：高知衛研年報, 45, 37-40 (1999)
- 14) 千屋誠造ほか：高知衛研年報, 46, 35-38 (2000)
- 15) 高田伸弘ほか：感染症誌, 66, 1218-1225 (1992)
- 16) Uchida T. et al.: J. Clin. Microbiol., 33, 824-828 (1995)
- 17) 千屋誠造ほか：大原総合病院年報別冊, 42, 63 (1999)
- 18) 藤田博巳ほか：第5回リケッチア研究会抄録集, 新潟市 (1998)