

## 刺し口がない日本紅斑熱の2例

佐野 仁美\* 新山 優\*\* 岡田 貴典

### 要 旨

日本紅斑熱は、1984年に徳島県で発見されたマダニが媒介する *Rickettsia japonica* が原因微生物の感染症である<sup>1)</sup>。本疾患はツツガムシ病類似の臨床症状を呈し、発熱、皮疹、刺し口が三主徴である<sup>2)</sup>。診断は主にペア血清を用いた抗体検査で行う<sup>2)</sup>。今回、マダニの刺し口はないが、病歴やその他の身体所見から日本紅斑熱と診断した2例を報告する。症例は、30代女性と40代男性で、2例とも日本紅斑熱の好発時期に好発地域に立ち入った病歴があり、初診時より日本紅斑熱に特徴的な皮疹と発熱があったが、全身をくまなく探しても刺し口は見つからなかった。検査所見では日本紅斑熱と矛盾しない異常所見があり、*R. japonica* のペア血清を採取後、直ちにミノサイクリンでの治療を開始した。ミノサイクリン投与後徐々に全身状態は改善し、重症化に至らず治癒した。その後2例とも1回目の回復期血清での *R. japonica*-IgG 抗体価の4倍以上の上昇はなく確定診断とはならなかったが、Case 1では2回目の回復期血清で確定診断となった。以上のことから日本紅斑熱の三主徴がそろっていなくても病歴や身体所見から日本紅斑熱を疑い治療開始することが重要であると考えられる。また、日本紅斑熱が疑われる症例において一度の回復期血清で確定診断とならなかった場合は回復期血清の追加採取が有用であると考えられる。

### Case 1

【症 例】34歳 女性 日本人

【主 訴】発熱、紅斑

【現病歴】来院1、2週間前に実家で曾祖父の畑仕事の手伝いや犬との接触があった。5月X-3日に悪寒、四肢の皮疹が出現し、5月X-2日に発熱した。5月X-1日に近医を受診し、SARS-CoV-2抗原検査は陰性で、解熱剤で経過観察とされていたが、解熱剤内服後も39℃台の発熱が持続していた。発熱が改善しないため、5月X日に当科外来を受診し、同日入院した。

【既往歴】なし

【内服薬】なし

【生活歴】飲酒：なし、喫煙：なし、現住所：四国の山間地域、実家：四国の山間地域、ペット：実家にコーギー、アレルギー：なし

【入院時現症】意識清明、血圧：96/61 mmHg、心拍数：114/分・整、呼吸数：16/分、体温：39.0℃、SpO<sub>2</sub>：96%（室内気）、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし、頸部リンパ節腫脹なし、口腔内衛生問題なし、呼吸音ラ音聴取なし、心雑音なし、手掌を含む全身に四肢優位に大きさ3 mm程度の軽度浸潤を伴う紫紅色斑の散在を認める（Fig. 1 - 4）。刺し口は認めない。

【入院時検査所見】血液検査（Table 1）では、白血球数は3,710/μL、好中球数2,930/μLと基準範囲内であったが、リンパ球数は590/μLと軽度減少あり。血小板数9.5万/μLと減少、AST 97 TU/L、ALT 111 IU/L、γ-GTP 59 U/L、LDH 281 IU/L、CRP

\*松山赤十字病院 臨床研修センター

\*\*松山赤十字病院 総合内科



Fig. 1

Fig. 2



Fig. 3

Fig. 4

Table 1

	第1病日	第2病日	第3病日	第4病日	第11病日
WBC ( $/\mu\text{L}$ )	3710	4140	3080	3550	7360
NEUT ( $/\mu\text{L}$ )	2930	2980	1970	1950	3880
LYMPH ( $/\mu\text{L}$ )	590	910	860	1170	2860
EOSINO ( $/\mu\text{L}$ )	0	0	0	0	177
PLT ( $\bar{\mu}\mu\text{L}$ )	9.5	8.3	7.7	10.6	40.7
AST (IU/L)	97	74	110	98	27
ALT (IU/L)	111	92	103	101	38
$\gamma$ -GTP (U/L)	59	63	73	79	84
LDH (IU/L)	281	305	384	409	234
CK (U/L)	77	268	310	205	38
CRP (mg/dL)	7.2	7.09	6.84	5.71	0.26

7.20 mg/dLと上昇あり。また、*R. japonica*-IgM、*R. japonica*-IgGともに抗体価は40倍未満、*Orientia tsutsugamushi*のIgM、IgG抗体価はギリウム株、カトー株、カーブ株いずれも10倍未満であった。尿検査では、潜血2+であった。胸部単純X線写真で異常は認めなかった。

【入院後経過】初診時より、発熱、手掌を含む全身の四肢優位の特徴的な粉雪状の皮疹、尿検査では尿潜血陽性、血液検査では血小板減少、肝逸脱酵素上昇、CRP上昇を認め、日本紅斑熱と診断した。入院後、ミノマイシン100 mg、12時間おきの点滴を開始した。第2病日の血液検査で異型リンパ球が出現、CK 268 U/Lと上昇を認めたが、発熱は徐々に改善した。第4病日に血小板数減少や肝機能低下は回復に転じ皮疹も消退傾向であったため、ミノサイクリンでの治療が有効であったと考え、退院とした。退院後はミノサイクリン200 mg/日内服に切り替え、治療期間は入院中の点滴と合わせて7日とした。退院後、内服薬治療により発熱、皮疹、血液検査所見はいずれも改善した。第25病日の*R. japonica*血清抗体価検査で、IgM抗体価は40倍未満、IgG抗体価は80倍であり、診断基準は満たさなかった。その後の再診時（第156病日）の採血でのIgG抗体価は160倍で4倍以上の上昇を認め、確定診断となった。

## Case 2

【症 例】44歳 男性 日本人

【主 訴】発熱、紅斑

【現病歴】7月X-8日に40℃近い発熱が出現した。その後も38-40℃の発熱が持続したため7月X-6日に前医を受診した。前医にて皮疹を指摘され、掻痒感のないうすい斑点状の皮疹であった。7月X日に発熱が持続していたため前医を再受診し、精査加療目的に当院に紹介となった。

【既往歴】なし

【内服薬】常用薬なし。麻黄湯、ミヤBM、カロナール、五苓散。

【生活歴】飲酒：ビール1,150 mL/日、喫煙：20本×28年間、現住所：四国の山間地域、職業：農家、ペット：小型犬、アレルギー：なし

【入院時現症】意識清明、血圧：105/59 mmHg、心拍数：82/分・整、呼吸数：16/分、体温：36.4℃、SpO<sub>2</sub>：100%（室内気）、眼瞼結膜貧血あり、眼球結膜黄染軽度あり、呼吸音ラ音聴取なし、心雑音なし。腹部平坦、軟、圧痛なし、脊柱叩打痛なし、脊柱角叩打痛なし、下腿圧痕性浮腫軽度あり。手掌、足底に2-5 mm程度の紫紅色斑あり（Fig. 5, 6）。前胸部、背部、臀部、大腿、下腿のほぼすべてに同程度の大きさの紫紅色斑が多発している（Fig. 7）。

【来院時検査所見】血液検査（Table 2）では白血球数が16,160/μL、好中球数が12,770/μLと上昇しており、リンパ球数が2,100/μLと減少していた。異型リンパ球も出現していたが、血小板数は22.9万/μLと基準範囲内であった。AST 148 IU/L、ALT 200 IU/L、γ-GTP 72 U/L、LDH 502 IU/L、CRP 11.39 mg/dLと上昇あり。また、*R. japonica*-IgM抗体価は40倍未満、*R. japonica*-IgG抗体価は160



Fig. 5



Fig. 6



Fig. 7

Table 2

	第1病日	第2病日	第15病日
WBC (/μL)	16160	6530	5440
NEUT (/μL)	12770	3070	2550
LYMPH (/μL)	2100	2870	2410
EOSINO (/μL)	0	65	82
PLT (万/μL)	22.9	46.4	27.3
AST (IU/L)	148	51	28
ALT (IU/L)	200	101	33
γ-GTP (U/L)	72	54	40
LDH (IU/L)	502	343	251
CK (U/L)	264	129	—
CRP (mg/dL)	11.39	1.05	0.14

倍であった。尿検査では、尿蛋白±、尿潜血-であった。胸部単純X線写真で異常は認めなかった。

【その後の経過】初診時は発症から数日経過し発熱は改善しており、手掌を含む全身に四肢優位の紫斑化している粉雪状の紅斑があった。血液検査では核の左方移動を伴う白血球増多があり、肝逸脱酵素上昇、CRP上昇があり、日本紅斑熱と診断しミノサイクリン100mg×2回/日を内服開始し帰宅とした。第7病日の再受診時には発熱、皮疹ともに改善しており、血液検査所見でも白血球数は正常化して

おり、肝逸脱酵素もAST 51 IU/L、ALT 101 IU/Lまで回復していた。ミノサイクリンによる治療期間は10日間で終了した。第15病日の*R. japonica*血清抗体価検査でIgM抗体価は40倍未満、IgG抗体価は160倍であった。急性期のIgM上昇や回復期のIgGの4倍以上の上昇は認めず日本紅斑熱の診断基準は満たさなかったが、臨床所見やミノサイクリンに対する治療反応性から日本紅斑熱と診断した。

## 考 察

日本紅斑熱は、紅斑熱群リケッチア症のひとつで、マダニが媒介する *Rickettsia japonica* による感染症である。リケッチア属は、血管内皮細胞に寄生して、血管壁を破壊し血管炎を引き起こす<sup>3)</sup>ことで、様々な臨床症状を呈する。日本紅斑熱では発熱、皮疹、刺し口が三主徴である<sup>2)</sup>。

発熱は急性期に、悪寒戦慄を伴う弛張熱をしばしば認める<sup>4)</sup>。重篤な症例では、40℃以上の発熱が数日間続くこともある<sup>4)</sup>。1996年10月に徳島県で行われた日本紅斑熱の31症例の観察研究によると、最高体温は38.5℃から40.8℃(平均39.5℃)であった<sup>4)</sup>。

皮疹は境界が不明瞭な紅斑で、発熱に伴って、もしくは不明熱の発症から数日後に出現する。大きさは米粒～大豆程度で、数時間で手掌や足底を含む全身に広がり疼痛や搔痒感を伴わない<sup>4)</sup>。その後、皮疹は発熱期に明瞭化し、体幹よりも四肢優位に広がる傾向がある<sup>4)</sup>。一方で、類似疾患であるツツガムシ病では手掌の皮疹は見られないため、手掌の観察は日本紅斑熱の鑑別に有用である<sup>4)</sup>。皮疹の自然経過は、3～4日後に点状出血となり、7～10日をピークに増大し2週間目で消失する。重篤な点状出血の場合は、2か月以上茶色の色素沈着が残る場合もある<sup>4)</sup>。

マダニの刺し口は患者の手、足、首、体幹、肩などに見られる。刺し口は一般的には1～2週間残存するが、2、3日で消失することもある<sup>4)</sup>。日本紅斑熱での刺し口は5～10mmとツツガムシ病(5、6～30mm)のものよりも小さく<sup>2)</sup>、慎重に観察しなければ見逃してしまう。2007年～2014年6月に

上天草市立上天草総合病院で日本紅斑熱と診断された102例の症例検討によると、102例のうちマダニの刺し口が認められたのは60%であった<sup>5)</sup>。部位別に見ると下腿36%、大腿19%、膝窩12%と下肢が多い<sup>5)</sup>。一方で、腕7%、肘5%、肩5%と上肢は少ない傾向にあった<sup>5)</sup>。また、刺し口は前胸部(7%)、腹部(5%)、背部(2%)、腋窩(2%)など躯幹にも存在する<sup>5)</sup>ため、刺し口を見つけるためには普段は衣服などで見えない部分までくまなく診察する必要がある。

日本紅斑熱において三主徴すべてが出現する患者は多くない。Table 3 に本症例でみられた症状と刺し口に関する1984～2014年の統計での愛媛県の施設と全国施設での頻度の比較を示す<sup>6)</sup>。これによると、三主徴のうち、発熱は37℃以上99%、38℃以上90%、39℃以上66%の症例で、皮疹は99%の症例で見られたが、マダニの刺し口は69%の症例でしか見られていなかった<sup>6)</sup>。これは病歴や皮疹で日本紅斑熱を積極的に疑ったにも関わらず、刺し口を見つけることができない症例が存在することを示している。

日本紅斑熱の三主徴以外の症状と身体所見は非特異的である。発熱、皮疹、刺し口以外の身体所見と症状としては頭痛、悪寒戦慄、腹部症状(嘔気、嘔吐、下痢)、錯乱などである。1984年～2014年の全国多施設での272症例の調査では、頭痛、悪寒戦慄、腹部症状、錯乱の頻度はそれぞれ38%、26%、20%、6%であった<sup>6)</sup>。いずれも非特異的な症状で

あり、三主徴に比べると頻度は少なく施設ごとのばらつきが大きい<sup>6)</sup>。また、肝脾腫<sup>4)</sup>や心肥大<sup>4)</sup>、神経学的異常<sup>7)</sup>が見られたという報告もある。日本紅斑熱ではリンパ節腫脹の頻度は7%であるが<sup>6)</sup>、ツツガムシ病では50.7%の症例で見られる<sup>8)</sup>ことから鑑別に有用である可能性がある。

日本紅斑熱の検査所見は一般的な紅斑熱群リケッチア症と同じである<sup>2)</sup>。Table 4 に町立南伊勢病院で2007年5月から2015年1月に診断された日本紅斑熱の症例55例を対象とした観察研究での初診時の主な検査所見の中央値と値の範囲を示す<sup>9)</sup>。一般的な所見としては白血球減少、核の左方移動、異型リンパ球の出現、血小板減少、トランスアミナーゼの上昇(AST優位)、LDH上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、CRP上昇、尿蛋白陽性、尿潜血陽性を認める<sup>2)</sup>。ただし、白血球減少、核の左方移動については、白血球が上昇する場合もあれば減少する場合もあり、診断には有用ではない。また、これらの検査値異常はリケッチア感染症に特異的なものではないため、参考程度に用いることが推奨されている<sup>2)</sup>。

発熱、皮疹、CRP上昇に加え、好酸球減少が日本紅斑熱の診断に有用であるという報告がある<sup>9)</sup>。町立南伊勢病院で2007年5月から2015年1月に診断された日本紅斑熱の症例55例を対象とした研究では、94.5%の症例で発熱、92.7%の症例で皮疹、100%の症例でCRP上昇、96.4%の症例で好酸球減少がみられ、90.9%の症例でこの4つがそろっていた<sup>9)</sup>。今回の症例はCase 1、Case 2ともに好酸球

Table 3

	平均	愛媛県
刺し口	69%	75%
発熱(37℃以上)	99%	100%
発熱(38℃以上)	90%	100%
発熱(39℃以上)	66%	90%
皮疹	99%	100%
悪寒	20%	26%
頭痛	40%	38%

Table 4

	中央値	範囲
WBC (/ $\mu$ L)	6405	2000-12900
NEUT (/ $\mu$ L)	5194.1	1812-10900.5
LYMPH (/ $\mu$ L)	803.2	102.0-2757.7
PLT (/ $\mu$ L)	133000	42000-239000
AST (IU/L)	60.7	15-226
ALT (IU/L)	38.3	7-195
LDH (IU/L)	310.1	170-643
CRP (mg/dL)	7.745	0.6-21.97

減少を認め、これら4つの所見がそろっていた。

日本紅斑熱の診断は主として、間接蛍光抗体法 (indirect immunofluorescence assay: IFA) もしくは間接免疫ペルオキシダーゼ法 (indirect immunoperoxidase assay: IPA) を用いた血清診断により行う<sup>2)</sup>。血清 *R. japonica* 抗体価を測定し、急性期 IgM の上昇もしくは2週間の間隔をおいたペア血清による4倍以上の IgG 抗体価の上昇にて確定診断となる<sup>2)</sup>。しかし、臨床的に日本紅斑熱の特徴を呈しても血清抗体価検査で陰性の症例が存在する。日本紅斑熱流行地 (徳島県南部, 三重県伊勢地方, 和歌山県紀伊半島南端, 愛媛県宇和島) での60例以上を解析した観察研究によると、臨床的ならびに病理学的解析で日本紅斑熱が示唆されたにもかかわらず血清抗体価が上昇しなかったのは9例であった<sup>10)</sup>。そのうち7例は刺し口の検体の RT-PCR (SYBR Green 法) で陽性であり、5例は PCR 産物の塩基配列が *R. japonica* に一致した<sup>10)</sup>。筆者らはこれらの症例は早期治療により血清抗体価産生が抑制されたと考察している。また、馬原医院, 大原研究所, 藤田保健衛生大学での4症例の症例報告によると、日本紅斑熱の三主徴 (発熱, 皮疹, 刺し口) がありミノサイクリンが著効したにもかかわらず、血清 IgG 抗体価は上昇しなかった<sup>11)</sup>。これらのうち3症例では皮膚生検の免疫染色で強陽性となり確定診断に至った<sup>11)</sup>。*R. japonica* の抗体価検査は感度が低く、強く疑った場合は確定診断をするために痂皮や皮膚の PCR 検査を実施する必要がある。

今回の Case 1 は、発症 24 日目の回復期血清で抗体価の上昇は認めなかったが、刺し口が見つけれなかったため刺し口の生検材料の免疫染色や PCR は行えなかった。このような刺し口はないが日本紅斑熱を強く疑う症例においては、抗体価が時間経過とともに上昇することを考慮し、再度回復期血清を採取することが診断において有用である。また Case 2 に関しては、病歴, 身体所見, 理学所見では典型的な日本紅斑熱の症例であったが、抗体価検査で確定診断ができなかった。抗体価検査の感度が低いため陰性であっても除外することはできず、病歴や身体所見などの全体像で判断する必要がある。

治療はテトラサイクリン系抗菌薬が第一選択薬に

選択される。ドキシサイクリンとミノサイクリンが奏功する<sup>2)</sup>。教科書には、ドキシサイクリンはテトラサイクリン系抗菌薬の胎児の骨や歯に対する副作用や妊娠中の胎児への肝毒性はほとんど認めない<sup>12)</sup>と記載があり、そのため新生児や妊娠中はドキシサイクリンが推奨される。テトラサイクリン系抗菌薬の単独投与で治癒する<sup>13)</sup>。もしテトラサイクリンを使用できない場合は第二選択薬にはニューキノロンを用い<sup>14)</sup>、重症な患者においてはテトラサイクリンとニューキノロン系抗菌薬の併用療法をする場合も考慮されるが、コンセンサスはまだ得られていない<sup>2)</sup>。治療期間は7-14日で行われることが多い<sup>2)</sup>。本症例はミノサイクリン単剤で良好な転機を得ることができた。

## 結 語

日本紅斑熱で刺し口を認める症例は約70%程度であり、4人に1人は見逃す可能性がある。刺し口がなくても、身体所見や病歴, 発症時期から日本紅斑熱を強く疑う症例では血清学的診断を待たずにテトラサイクリン系抗菌薬での治療を開始することが重要である。

## 文 献

- 1) Mahara F. *et al.*: The first report of the rickettsial infections of spotted fever group in Japan; three clinical cases. *JJpn Assoc Infect Dis.*, **59**: 1165-1172, 1985.
- 2) 山藤栄一郎: 皮膚科で診る感染症のすべて ツツガムシ病, 紅斑熱のすべて. *Derma.*, **242**: 185-190, 2016.
- 3) John E. Bennett. *et al.*: [Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases], Elsevier. Philadelphia. 9th ed., 2344, 2020.
- 4) Mahara F: Japanese Spotted Fever: Report of 31 Cases and Review of the Literature. *Emerg Infect Dis.*, **3**: 105-111, 1997.
- 5) 和田正文, 樋口定信: 日本紅斑熱患者のマダニ刺し口の検討. *地域医療.*, **54**: 374-376, 2015.
- 6) 馬原文彦ほか: 日本紅斑熱の臨床所見に関する発生地域別多施設調査. *感染症学雑誌.*, **89**: 490-492, 2015.
- 7) Iwamoto K. *et al.*: A case of spotted fever with central nervous system involvement. *JJpn Assoc Infect Dis.*, **62**: 1192-1196, 1988.
- 8) Ogawa M. *et al.*: Tsutsugamushi disease (scrub typhus) in Japan: clinical features. *Kansenshogaku Zasshi.*, **75**: 359-364, 2001.

- 9) Noguchi M. *et al.*: Important Clinical Features of Japanese Spotted Fever. *Am J Trop Med Hyg.*, **99**: 466-469, 2018.
- 10) 堤 寛ほか: 抗体価陰性日本紅斑熱9例の検討: 皮膚生検組織からのリケッチア DNA の検出. *日本病理学会会誌.*, **101**: 322, 2012.
- 11) 馬原文彦ほか: 抗体価が上がらない日本紅斑熱の症例はあるのか. *大原総合病院年報.*, **48**: 48, 2008.
- 12) Cross R. *et al.*: Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood-time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf.*, **15**: 367-382, 2016.
- 13) 山藤栄一郎, 細川直登: 南房総における日本紅斑熱のテトラサイクリン系抗菌薬単独治療による経験. *感染症学雑誌.*, **84**: 326, 2010.
- 14) 馬原文彦: 目で見える感染症 日本紅斑熱, 化学療法の領域., **9**: 1686-1689, 1993.

## Cases of Japanese spotted fever without eschar

Hitomi SANO\*, Yu NIYAMA\*\* and Takanori OKADA

\*Center for Clinical Training, Matsuyama Red Cross Hospital

\*\*Department of Internal Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital

Japanese spotted fever (JSF) is an infectious disease caused by *Rickettsia japonica*, which was discovered in Tokushima Prefecture in 1984, and similar to Tsutsugamushi disease regarding symptoms; fever, skin rash, and eschar. We can diagnose rickettsiosis mainly by antibody testing using the paired serum. Here, we describe two cases of JSF based on the medical history and physical findings although eschar was not present. The patients had a history of visiting areas where JSF is common and experienced skin rash and fever. However, no eschar was found despite checking the entire body. Laboratory findings were consistent with JSF, and minocycline for treatment was started immediately. After minocycline administration, patients' general appearance gradually improved. In both cases, the *R. japonica*-IgG antibody titer did not increase >4-fold in the first convalescent serum, and a definite diagnosis was not obtained. In case 1, the second recovery period serum confirmed the diagnosis. Therefore, it is important to suspect JSF based on the history and physical examination, although not all main symptoms of JSF are present. Moreover, if the diagnosis of JSF is not obtained by pair serum, inspecting the patient after a certain period is useful.