

第1部 講演2

アウトドアライフと リケッチア感染症



馬原 文彦 まはら ぶみひこ
馬原医院院長/藤田保健衛生大学医学部客員教授/
東海大学医学部非常勤教授

1967年 札幌医科大学 卒業
1972年 札幌医科大学大学院 修了(外科学専攻)
1977年 杏林大学医学部外科学 講師
1980年 徳島県阿南市に馬原医院 開業
2000年 徳島大学医学部 非常勤講師
2003年 藤田保健衛生大学医学部 客員教授
2007年 東海大学医学部 非常勤教授、現在に至る。

日本で見られるリケッチア感染症

これまで内田先生、鈴木先生がインターナショナルな視点から世界の感染症についてご講演くださいましたが、私はドメスティックな観点から、国内旅行あるいは日常生活の中で感染する機会が多いリケッチア感染症についてお話したいと思います。鈴木先生のキーワードはカ(蚊)でしたが、私のキーワードは“ダニ”です(図1)。

日本ではダニが媒介する感染症としては、つつがむし病、日本紅斑熱、ライム病、Q熱などがあります。今回は私の専門である“日本紅斑熱”を主体に、その比較という点で、“つつがむし病”にも触れたいと思います。日本紅斑熱はあまり知られていない病気ですが、適切な治



図1 マダニの成虫とツツガムシの幼虫

療をすれば治る病気です。

これを機に多くの方々にダニによる病気のことを知って戴き、アウトドアライフや日常生活の中で注意して戴ければ幸いです。

エピソード

私が1984年に日本紅斑熱を発見して約20年が経過した2004年のことです。1999年には感染症新法で届け出感染症に指定されたこともあり、当然、日本紅斑熱の疾患概念、治療方針も確立したと信じて地域医療に専念しようと考えていました。

しかし、2004年には多くのエポックメイキングな出来事が起こりました。この時点から日本紅斑熱に関する更なる研究や啓発活動の必要性が生じてきたのです。

2004年5月のことでした。20歳代の医学生が私の診療所を訪れました。話を聞いてみると、ゴールデンウィークに自然愛好家7人のグループで近くの無人島に行き、帰宅後の5月10日に発熱が見られたため、βラクタム剤を服用したが効果がなく、13日に近医でニューキノロン剤を処方され回復した。そして衝撃的なことに、父親が実家で急に亡くなられたと云うのです。父親は、そのグループのリーダーでしたが、やはり13日から発熱があり、14日に近医を受診し、はしか(麻疹)といわれたので、そのまま家にいたものの、17日には症状悪化のため救急病院に入院、2日間で死亡したとのことでした。その経過から自分でいろいろ調べて「日本紅斑熱かもしれない」と考え、私の診療所を訪れたといえます。茶毘にふされる前に私に往診して確認して欲しいという切迫した状況だったので、真夜中に往診して拝見すると、定型的な日本紅斑熱の発疹、くっきりとマダニによる刺し口を認めました。実はそのグループのもう1人

の男性もDIC(播種性血管内凝固異常)を起こして重症化しましたが、後述する併用療法により回復しました。

重症例の発生があれば医師および住民への啓発が必要ですが、実は地元の住民からは、「先生は20年も前に日本紅斑熱を発表しているのに、地域の病院には発疹の写真すらない」と云われました。そこで、県下の医師会で何回も講演を行い、日本紅斑熱を多くの人々に知ってもらうためにポスター(図2)を作成し、県下の病院に配付しました。

2004年は、全国的に発生数が急激に増加し、他の地域からも重症例の報告が相次ぐなど、多くの問題提起の年であった。

日本紅斑熱の発見とリケッチア感染症

古来、一日を無事に過ごすことを「つつがなく」と言われたように、つつがむし病は、東北地方で平安時代から恐れられていた病気でした。一方、アメリカのロッキー山脈の麓で、インディアン若者がある谷にはいると「黒いハシカ」にかかり70%近くが死亡するという恐ろしい病気がありました。これらはその後の研究でリケッチアとよばれる病原体による感染症であることが証明された。

従来、日本においてはリケッチア感染症というと、つつがむし病を考えるのが一般的で紅斑熱群のリケッチア症はないものと考えられていました。

1984年春、63歳の農家の主婦が馬原医院を訪れた。山で農作業をしたあと39.5℃以上の発熱があり全身倦怠感が強いと云う。全身に発疹があり、尿検査で潜血、蛋白陽性であることから尿路感染症を疑い入院とした。ところがβラクタム剤などの抗生剤がほとんど効かない、全身に出現した薬疹様の紅斑が全く痒くない、など普通の感染症とは異なる経過をたどりました。

約2週間後に第2例目の患者さんが訪れた。69歳の農家主婦、同じような発疹と高熱があり(図3)、付き添いの息子さんが「山に入ってダニに刺された後で高熱が出た」と云う。つつがむし病を疑ったWeil-Felix反応の結果は、全く予想に反するものでした(図4)。つつがむし病を示すOXKは20倍以下で陰性であるが、OX2は640倍であるにも関わらず正常値が書いてない。検査センターに問い合わせると、今までOX2

ダニによる病気

日本紅斑熱とツツガムシ病

徳島県では、春先から夏・晩秋にかけて日本紅斑熱、秋から春先にかけてツツガムシ病が発生しています。



日本紅斑熱の発疹 (左)
マダニによる刺し口 (上)

- ★野山に入った後で2日~2週間くらいの間に、高い熱や発疹が出た時には、「**野山に入った後で熱が**」と医師に伝えて下さい。
- ★初期に治療すると良く効くクスリがありますが、治療が遅れると危険な場合があります。
- ★ダニに刺された時は、病原体が皮膚に残らないよう医師に取り除いてもらいましょう。

徳島県医師会

図2 日本紅斑熱の啓蒙ポスター



図3 第2例目に見られた発疹とダニによる刺し口

検査報告書 ページ 1

AP 078 4600022-60

科名・病棟 522 入院・外来
ご出身 阿ハイイフ 先生
患者名 [redacted] 年齢 84年 6月 4日 性別 F 年齢 63才 経歴 [redacted]
科 アブイ 原籍 探査日

検査項目	結果	コメント	単位	正常値
ライムフェリックス 反応				
OXK コクサツ	<10		ハ*イ	<20
OX19 コクサツ	<10		ハ*イ	<80
OX2 コクサツ	*640	M4	ハ*イ	
コメント M4; GREATER THAN OR EQUAL				
ヨネラコシ ハジマコシ ノドナリチキ				

図4 日本紅斑熱の歴史はこの1枚の検査報告書から始まった

陽性の例はなかったもので、正常値は分からないとのことであった。OX2陽性であれば紅斑熱群リケッチアの感染を示唆します。

まさにこの一枚の検査報告書から日本紅斑熱の歴史は始まったのです。

これらの症例はその後の詳細な研究により全く新しい紅斑熱群の病気であることが判明し、1987年日本感染症学会で日本紅斑熱と命名しました。そして、病原体は1992年には国際規約に基づき *Rickettsia japonica* とされました。

私が日本紅斑熱を発見した1984年は、ほとんど見られなくなったつつがむし病が新たに再興感染症として登場してきた時期と一致しています。

日本におけるリケッチア感染症では、日本紅

斑熱は新興感染症、つつがむし病は再興感染症ということが出来ます。

紅斑と高熱を主徴とするリケッチア感染症は世界中に存在しています(表1)。日本では日本紅斑熱とつつがむし病が主に報告されていますが、最近リケッチア・ヘルペチカによる紅斑熱の可能性も示唆されており念頭においておく必要があります。

日本紅斑熱は4類感染症に属し、1999年から届出が必要となりました。4類感染症をみますと、年間の届出数ではつつがむし病が300~400例と多く、昨年あたりからレジオネラ症が500例程度に激増しています。日本紅斑熱は年間40~70例で、マラリア、デング熱と同じくらいの発生数です(図5)。日本紅斑熱は1984年の

表1 世界のリケッチア症一覧

疾患群	疾患名	病原体	主な発症地
紅斑熱群	日本紅斑熱	<i>Rickettsia japonica</i>	日本
	ロッキー山紅斑熱	<i>Rickettsia rickettsii</i>	西半球
	シベリアマダニチフス	<i>Rickettsia siberica</i>	シベリア・中欧・中央アジア
	ボタン熱	<i>Rickettsia conorii</i>	地中海沿岸・インド・アフリカ
	クイーンズランドマダニチフス	<i>Rickettsia australis</i>	豪州(クイーンズランド)
	リケッチア症	<i>Rickettsia akari</i>	北米・ロシア・南ア・韓国
	ヘルペチカ感染症 その他4種	<i>Rickettsia helvetica</i>	ヨーロッパ
ツツガムシ病群	ツツガムシ病	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	日本・アジア・豪州
Q熱群	Q熱	<i>Coxiella burnetii</i>	※
発疹チフス群	発疹チフス	<i>Rickettsia prowazekii</i>	※
	発疹熱	<i>Rickettsia typhi</i>	※

※：ほぼ世界全域

■：感染症新法指定疾患

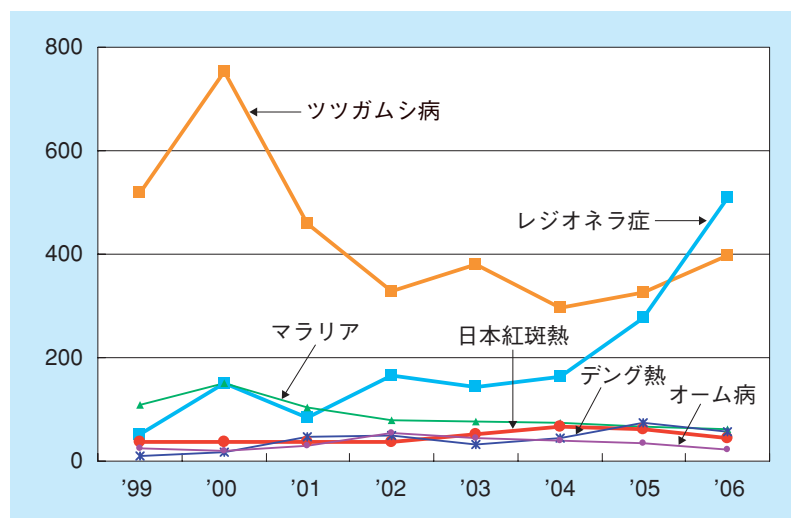


図5 感染症法による4類感染症の届出数

発見以降 1998 年までは研究者間での報告数でしたが、1999 年の感染症新法施行以来、増加傾向にあります(図 6)。図の黄色部分は輸入リケッチア感染症であり、アフリカからの帰国者に見られたリケッチア痘 (*R.akari*)、東南アジアからの帰国者に見られたボタン熱 (*R.conorii*) などの報告があります。

日本のリケッチア症の発生地分布(図 7)を見るとつづがむし病は北海道を除く全域、日本紅斑熱は関東以西を中心に、Q 熱は全国的に見られます。また、スピロヘータによる疾患としてライム病がありますが、それは関東以北に多い傾向があります。

感染時期(図 8)は、日本紅斑熱は春先から晩秋まで発生します。好発時期はダニの植生や人

とダニとの接触の機会などの地域特性により異なります(四国では 4 月頃から発生し 10 月頃までに終焉するが、徳島県で 9、10 月、高知県では 7、8 月に発生が多い)。

一方、つづがむし病は、関東から九州地方では秋から冬、東北や北陸地方では春から初夏にかけて発生が多く見られます。

リケッチア症の病因である病原体は生きた細胞内でのみで増殖(細胞内寄生性)します(図 9)。日本紅斑熱の病原体はリケッチア・ジャポニカ (*R.japonica*)、つづがむし病の病原体は、以前はリケッチア・ツツガムシ (*R.tsutsugamushi*) といわれていましたが、現在はオリエンティア・ツツガムシ (*Orientia tsutsugamushi*) と改められています。

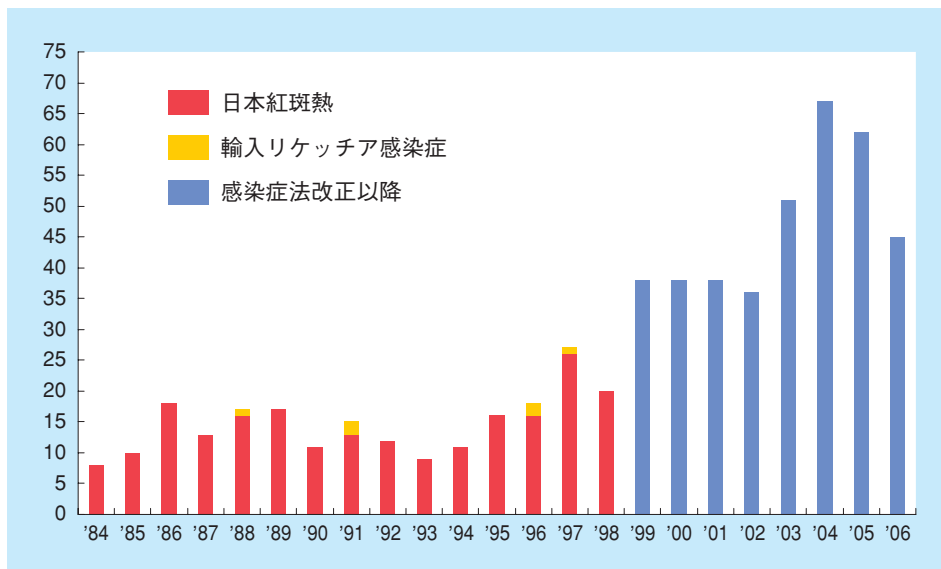


図 6 日本紅斑熱の年別発生数 (1984～2006 年)

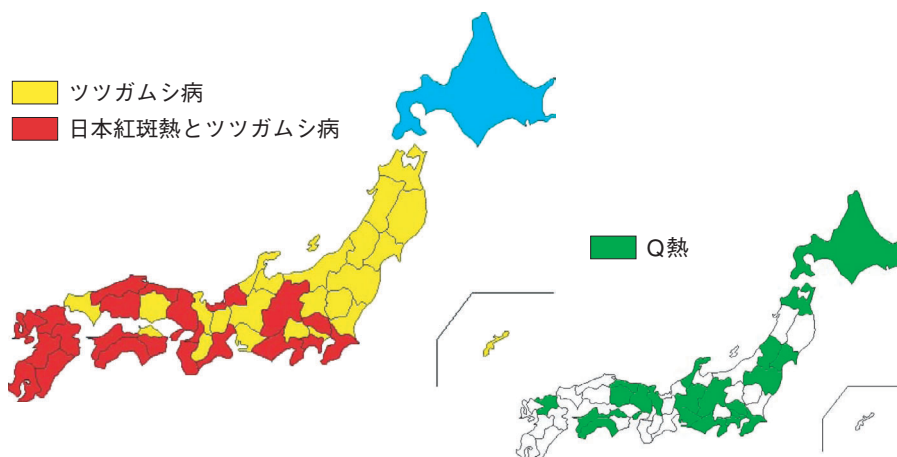


図 7 リケッチア感染症の発生地分布

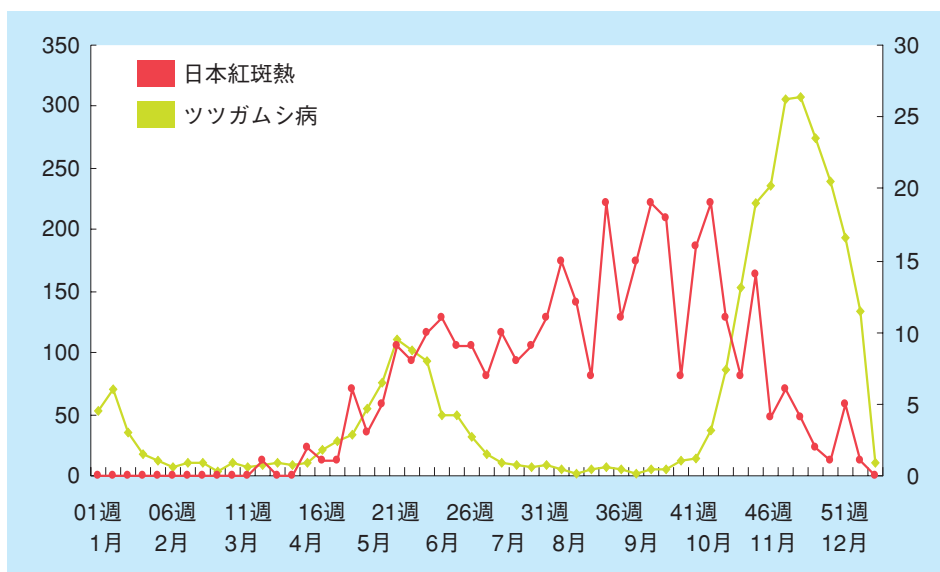


図8 日本紅斑熱とツツガムシ病の届出数別にみた感染時期

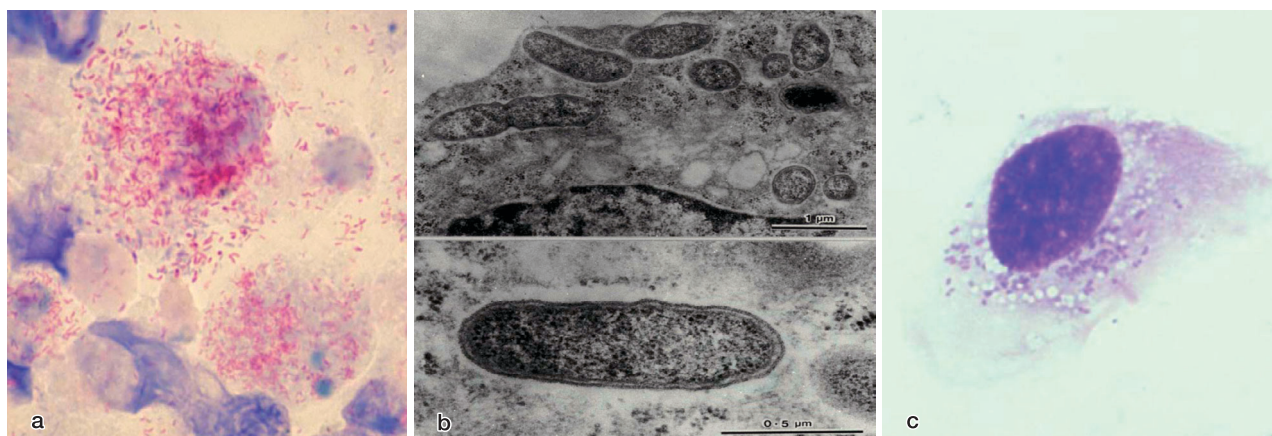


図9 病原体 (a: 日本紅斑熱病原体, b: 日本紅斑熱電顕写真, c: ツツガムシ病病原体)
a: 須藤恒久先生 (秋田大学), b: 矢野泰弘先生 (福井大学), c: 藤田博己先生 (大原研究所)

2007年6月の感染症法の改正で、日本紅斑熱の病原体はバイオテロ対策として第3種病原体に指定され、移動に際しても届出義務が課せられました。そのため、バイオハザードの設備がない第一線の病院や研究機関では病原体の取り扱いに注意が必要となっています。

日本紅斑熱の症状

本症は2～10日の潜伏期を経て、2～3日間不明熱が続いた後、頭痛、発熱、悪寒戦慄をもって急激に発症する。他覚所見は高熱、発疹、刺し口が3徴候(表2)。急性期には39～40℃以上の弛張熱が多く、悪寒戦慄を伴う。重症例では40℃以上の高熱が稽留する。

臨床症状はつつがむし病のそれと類似する

表2 日本紅斑熱の臨床所見

	症例数	%
高熱	55	100%
紅斑	55	100%
刺し口	52	95%
全身倦怠	48	87%
悪寒	47	85%
頭痛	44	80%
意識障害	6	11%
入院	45	82%
死亡	1	1.9%

計 55 症例

が、詳細に見ると皮疹の性状、分布、刺し口の大きさ、形状等が異なっている。発疹は高熱とともに、手足、手掌、顔面に米粒大から小豆大



図10 日本紅斑熱に見られる手掌部の紅斑



図11 日本紅斑熱の出血性の発疹

の辺縁が不整形の紅斑が多数出現。掻痒感、疼痛がないのが特徴的です。発疹は速やかに全身に広がるが、やや手足などの末梢部に多い傾向にあり、発熱時にはポートワイン色に増強する。手掌部の紅斑(図10)は、つつがむし病では見られない紅斑熱に特徴的な重要な所見です。重症化した症例では、発疹は全身に広がり、次第に出血性となります(図11)。

刺し口はほとんど全症例で認められる(図12)。刺し口を見つけると臨床的な決め手になるので、下着で覆われたところや毛髪部位も注意深く観察する必要があります。

日本紅斑熱患者に診られるマダニによる刺し口は、定型的には5～10mmの赤く円い硬結で、潰瘍もしくは中心部に黒い痂皮を有します。しかし、媒介マダニの多様性や刺咬されてから来院までの経過日数などにより膿瘍形成から痂皮癬痕形成まで、形態に多様性があるので注意が必要です。つつがむし病の刺し口は、10～15mm前後とやや大きいが両者ともに多様性があるので、刺し口の形状や大きさのみで、つつがむし病と鑑別するのは困難です。

臨床検査は、一般尿検査では、蛋白、潜血軽度陽性。血液検査では、赤沈の中等度亢進、白血球数減少傾向と異型リンパ球の出現(つつがむし病でこの傾向が強い)、比較的好中球増多と核の左方移動、血小板減少、CRP強陽性、トランスアミナーゼの上昇がみられ、重症例ではDICとなる。日本紅斑熱に特徴的な一般検査所見はないが、臨床症状に比してCRP強陽性、血小板数減少が著明なときには本症を疑う。



図12 日本紅斑熱(a)とツツガムシ病(b)の刺し口

診断の方法

本症はマダニに刺咬されることにより感染します。したがって、野山や田畑への立ち入りの既往を注意深く聞くことが診断の第一歩です。特異的血清診断は間接免疫ペルオキシダーゼ法(IP)、または間接免疫蛍光抗体法(IFA)を行い、ペア血清で抗体価の4倍以上の上昇または、IgM抗体の上昇を証明する。近年、患者の急性期血液を検査材料としたDNA診断(PCR: polymerase chain reaction)も可能となってきている。血清診断法として普及していた間接免疫蛍光抗体法では抗体価の上昇まで5～14日を要したが、2004年新たな早期診断法として皮膚生検による酵素抗体法を藤田保健衛生大学との共同研究に着手し有用性が証明されつつあります(図13)。また、最近、皮膚生検材料でPCR(polymerase chain reaction)法を行い日本紅斑熱が証明できたそうです。今後の新しい検査法として有望視されています。

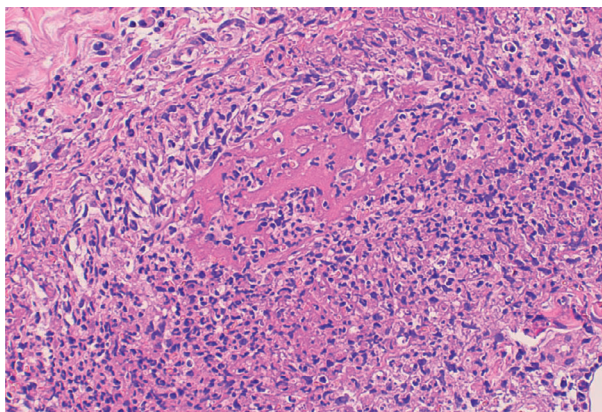


図13 日本紅斑熱に見られる壊死性血管炎 (HE 染色)

治療の方法

R.japonica に対して最も感受性が高いのはミノサイクリン、次いでその他のテトラサイクリン系薬剤です。ニューキノロン薬はつつがむし病リケッチアには感受性はないが、日本紅斑熱リケッチアには感受性を有しています。日本紅斑熱の治療は、これまで「テトラサイクリンを第一選択薬とし、重症例ではニューキノロン薬との併用療法を行う」としてきました。しかし、近年の重症例、死亡例の蓄積と共に治療法の再検討を行った結果、早期より併用療法が必要であり日本紅斑熱と診断した場合「テトラサイクリンを第一選択薬とするが、一日の最高体温

39℃以上の症例では、直ちにテトラサイクリン薬とニューキノロン薬による併用療法を行う」とすることを提唱したい(図14)。

ダニの役割

病原リケッチアは代々経卵垂直伝播によりマダニ類の体内で受け継がれている。ヒトへの感染は病原リケッチアを保有したマダニ類が皮膚を刺咬した際にリケッチアが皮内に侵入。次いで、リンパ流や血流中に入り感染が成立する。

媒介マダニの研究は本症の発見以来継続して行われている(表3)。マダニから分離された紅斑熱群に属するリケッチアは現在少なくとも *R.japonica* を含む4種類あり、病原性を含めて研究がなされている。日本紅斑熱を媒介するマダニは複数種が示唆されており、これまで4属9種のマダニから紅斑熱群リケッチアが分離されている。マダニからのリケッチア分離報告と著者のマダニ咬症例の検討から、日本紅斑熱の媒介マダニは複数あり、キチマダニ、ヤマアラシチマダニ、フタトゲチマダニが媒介者であり、幼虫が媒介に関与することが明らかになった(表4)。また、マダニの研究から、*R.japonica* の他に *R.helvetic* の存在や、未だ病原性は不明であるが *R.tamurae*, *R.asiatica* の新種記載など国際的な展開がなされつつある。

日本紅斑熱が疑われたら、直ちに以下の治療を行う。

1. テトラサイクリン系抗生剤(ミノサイクリンまたはドキシサイクリン)が第一選択薬
2. 1日の最高体温39℃以上の場合は直ちに併用療法を行う。
 テトラサイクリン系抗生剤(ミノサイクリンまたはドキシサイクリン)
 +
 ニューキノロン系抗生剤(シプロキサシ、オフロキサシン、ノロフロキサシン)

図14 日本紅斑熱の治療方略

表3 マダニの種類とヒト刺咬例(1984～2006年、徳島県)

種類	学名	成虫	若虫	幼虫	計
タカサゴキラマダニ	<i>Amblyomma testudinarium</i>	10	62	4	76
フタトゲチマダニ	<i>Haemaphysalis longicornis</i>	20	9	2	31
キチマダニ	<i>Haemaphysalis flava</i>	4	11	3	18
ヒゲナガチマダニ	<i>Haemaphysalis kitaokai</i>	1			1
ヤマアラシチマダニ	<i>Haemaphysalis hystrix</i>			1	1
タネガタマダニ	<i>Ixodes nipponensis</i>	6			6
シュルツェマダニ	<i>Ixodes persulcatus</i>		2		2
ヤマトマダニ	<i>Ixodes ovatus</i>	1			1
タヌキマダニ	<i>Ixodes tanuki</i>	1			1
	計	43	84	10	137

表4 国内のマダニ類から分離された Rickettsia 属のリスト

紅斑熱群 spotted fever group	
<i>Rickettsia japonica</i>	<i>Dermacentor taiwanensis</i> <i>Haemaphysalis flava</i> <i>Haemaphysalis cornigera</i> <i>Haemaphysalis hystricis</i> <i>Haemaphysalis longicornis</i>
<i>Rickettsia helvetica</i> (IO)	<i>Ixodes monospinosus</i> <i>Ixodes persulcatus</i> <i>Ixodes granulatus</i>
<i>Rickettsia honei-like</i> “ <i>Rickettsia tamurae</i> ” (AT) “ <i>Rickettsia asiatica</i> ” (IO)	<i>Amblyomma testudinarium</i> <i>Ixodes ovatus</i>
<i>Rickettsia sp. LON</i>	<i>Haemaphysalis longicornis</i>
チフス群 typhus group	
<i>Rickettsia canada</i> (or <i>canadensis</i>)	<i>Haemaphysalis flava</i>

(Sep.2005)

藤田博己先生 (大原研究所)



図15 マダニ人体刺咬例 (タカサゴキララマダニ雌)

図15はダニ咬傷の写真，タカサゴキララマダニの雌です。ダニは頭部が皮膚に食い込んでいますから，頸で切れないよう，注意深く取り出すことが重要です。

つつがむし病は，東北地方では“砂虱(すなじらみ)大明神”がまつられるほどの大変な病気でした。媒介動物は，地中で生息している古典的なアカツツガムシ(*Leptrombium akamushi*)，フトゲツツガムシ (*L.pallidum*)，タテツツガムシ (*L.pallidum*)。幼虫のときにのみ地表に出てきてヒトに刺傷します。

イヌの関わり

日本紅斑熱の媒介動物の研究はマダニ類を中心として展開されてきた。しかし，マダニを巡る共通感染者もしくは自然界におけるリザーバーの研究は少ない。

2004年8月には，日本紅斑熱患者が入院中に飼犬が急死するという1事例に遭遇した。このイヌの剖検を行い，免疫染色法で病原リケッチアの証明を試み脾臓，腎臓，消化管組織内に免疫染色法でリケッチア抗原が証明された。その後，日本紅斑熱患者飼い犬4頭，猟犬1頭の血液を採取しイヌの抗体検査 (IP) を行い *R.japonica* で5頭中2頭陽性，1頭疑陽性となった。人獣共通感染症としてのペットや家畜の関わりに関する研究は今後重要な課題となってきました (図16)。

保有動物? or 運搬者? or 患者?

- * 2004年夏，日本紅斑熱患者の飼い犬が死亡した。解剖の結果，日本紅斑熱リケッチアが証明された。
- * 日本紅斑熱の伝播に対するイヌの役割の研究が始まった。

図16 日本紅斑熱患者飼い犬より日本紅斑熱抗体が証明された

表5 世界で見られるダニ媒介性の主な病気

	病原体	病名(地域)	媒介ダニ類
ウイルス	フラビ属 ナイロ属 オルビ属	ダニ媒介性脳炎(旧ソ連・極東・日本) 腎症候性出血熱(極東) コロラドダニ熱	マダニ属 トゲダニ類? カクマダニ属
リケッチア	リケッチア属 紅斑熱群 ツツガムシ病群 コクシエラ属 Q熱群	ロッキー山紅斑熱(北米・中南米) 北アジアマダニチフス(ヨーロッパ・中国) ボタン熱(地中海沿岸・アフリカ) リケッチア痘(北米・旧ソ連・アフリカ) 日本紅斑熱(日本・東アジア?) ツツガムシ病(東南アジア・極東) Q熱(オーストラリア・欧米・日本)	マダニ類20種 カクマダニ属など コイタマダニ属など トゲダニ類 マダニ類数種 ツツガムシ類 マダニ類50種
細菌	フランシセラ属	ツラレミアまたは野兔病(北緯35°以北各地)	
スピロヘータ	ボレリア属	回帰熱(世界各地) ライム病(世界各地)	カズキダニ属 マダニ属
原虫	バベシア属	バベシア症(北米・ヨーロッパ・日本)	マダニ属
その他	条虫類など 唾液毒物質	条虫症(世界各地) ダニ麻痺症(欧米など)	ササラダニ類 カクマダニ属

世界のダニによる病気と予防策

最後にダニが媒介する主な疾患を示します(表5)。世界中の国々にダニは存在し、いろいろな病原体を媒介し、様々な病気が発症します。海外からの帰国時に発熱や紅斑が見られた場合は注意が必要です。

予防策としては、野山や畑に出かける際は、できるだけ肌を出さないよう、長袖、長ズボン、長靴、手袋などを着用し、防虫スプレーなどを

使用するようして下さい。帰宅後はシャワーや入浴で体を洗い流すとともに、ダニが付着していないか注意深く観察して下さい。

もし付着していたときは医療機関を受診し病原体が皮下に残らないよう医師に取り除いてもらって下さい。そして、野外活動後2週間くらいの間に発熱、紅斑が見られたり、ダニの刺し口を発見したら速やかに医療機関を受診し、野外活動を行い、ダニに刺されたなどと、医師に告げて下さい。