

# リケッチア感染症の診断と治療 ～つつが虫病と日本紅斑熱を中心に～

田居 克規<sup>1,2)</sup>・岩崎 博道<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 福井大学医学部附属病院感染制御部\*

<sup>2)</sup> 福井大学医学部病態制御医学講座内科学 (1)

受付日：2018年4月5日 受理日：2018年5月9日

つつが虫病は、病原リケッチアである *Orientia tsutsugamushi* を保有する小型のダニ（ツツガムシ）の幼虫がヒトを刺咬して感染する。*O. tsutsugamushi* は血清学的に多様性を有し、わが国では Gilliam, Karp, Kato の標準 3 型に、近年報告例の増加した Irie/Kawasaki, Hirano/Kuroki, Shimokoshi の 3 型を加えた 6 型に分類される。わが国における届け出患者数は年間おおよそ 400～500 例で、発生地域は北海道を除く全国に及んでいる。発症時期はツツガムシの活動時期に一致し、秋～初冬または春～初夏に多発する。本症は感染症法に基づく全数届け出の四類感染症に分類されている。

日本紅斑熱は *Rickettsia japonica* を保有するマダニの幼虫に刺咬されて感染する。2015 年は 215 例、2016 年は 275 例、2017 年は 337 例の報告があり、近年は増加傾向にある。発症時期はマダニの活動時期に一致し、4～11 月に発生し夏から秋に多い。また、発生地域としては主に関東以西の比較的温暖な太平洋沿岸に多いが、近年北上を続けている。さらに最近では *R. heilongjiangensis*, *R. helvetica* および *R. tamurae* 等の新種の病原体による感染症の存在が注目され、わが国の紅斑熱群リケッチア症の多様化が進んでいる。本症も感染症法の四類感染症に分類されている。

つつが虫の治療薬としてテトラサイクリン系薬が第一選択薬とされ著効するのに対し、日本紅斑熱ではその有効性が十分ではないことが経験され、つつが虫病より重篤化しやすく、死亡例も散発しているのが現状である。

**Key words:** rickettsiosis, tsutsugamushi disease, Japanese spotted fever, tick-borne disease

## はじめに

わが国における主なダニ媒介感染症は、リケッチアによるつつが虫病および日本紅斑熱とボレリアによるライム病などが知られてきた。近年ではこれらに加えて、欧米で多くの患者報告があるヒトアナプラズマ症 (*Anaplasma phagocytophilum* 感染) や<sup>1)</sup>、ロシアで患者報告がされている新興回帰熱 (*Borrelia miyamotoi* 感染) の国内発症例も明らかとなった<sup>2,3)</sup>。さらに 2011 年に中国で報告された重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocy-

topenia syndrome : SFTS) が、2013 年にわが国でも確認され、致命率の高さから大きな問題となっている<sup>4-6)</sup>。2016 年には、1993 年以来となるダニ媒介脳炎の患者が北海道で発生した<sup>7-9)</sup>。リケッチア目・リケッチア科に属する病原体は世界各地に分布し、その中でつつが虫病群および紅斑熱群がダニ媒介性の病原体である。リケッチアは細胞内でのみ増殖可能な偏性細胞内寄生病原体であり、人工培地では増殖できないため、通常の培養検査で原因病原体として同定することはできない。リケッチアを病原体とする感染症は急性の発熱と発疹を主徴とし、北米大

\*福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3

陸にみられるロッキー山紅斑熱，地中海沿岸にみられる地中海紅斑熱，オーストラリアにみられるクイーンズランドマダニチフスなどが世界各地に分布する。わが国のリケッチア症としては，ツツガムシ刺咬によるつつが虫病（*Orientia tsutsugamushi* 感染）が長く知られていたが，マダニに刺咬されることにより感染する新興リケッチア症としての日本紅斑熱（*Rickettsia japonica* 感染）が，1984年に初めて徳島県において確認された<sup>10)</sup>。その後，感染地域も拡大し，死亡例の報告もあいつぎ，早期治療が感染症診療上の課題となっている。リケッチア症を含む多様なダニ媒介感染症が明らかとなっているなか，臨床症状，発生地域，行動歴などを総合的に判断した鑑別がますます必要となっている。本稿では，わが国においてリケッチア症として大多数を占めるつつが虫病と日本紅斑熱の現状を概説する。

## 1. つつが虫病

### 1. 概要

つつが虫病は，病原リケッチアである *O. tsutsugamushi* を保有する小型のダニ（ツツガムシ）の幼虫がヒトを刺咬して感染する。発症時期はツツガムシの活動時期に一致し，春～初夏（アカツツガムシ），秋～初冬（タテツツガムシ，フトゲツツガムシ）に多い。発生地域としては北海道を除く全国で発生が確認されている。つつが虫病は飛沫感染や接触感染によるヒト－ヒト感染はないとされるが，標準予防策の遵守が求められる。感染症法の四類感染症に分類され，診断されればただちに保健所に届け出る必要がある。

### 2. 病原体

つつが虫病は *O. tsutsugamushi* を保有するツツガムシ（アカツツガムシ，タテツツガムシ，フトゲツツガムシ等）に刺咬されて感染する。ツツガムシは体長約 0.5～0.8 mm の小型のダニであり，0.1～3% の個体が経卵感染によってリケッチアを保有している<sup>11)</sup>。実際はツツガムシの幼虫だけがベクターとなり，幼虫の体長は 0.3 mm 前後できわめて小さいため，肉眼で発見するのは困難である。草叢や山林の土の中を生息場所とし，元来の保有動物は野鼠類である。*O. tsutsugamushi* は血清学的に多様であり，わが国では Gilliam, Karp および Kato の標準 3 型に，近年報告例の増加した Irie/Kawasaki, Hirano/Kuroki および Shimokoshi の 3 型を加えた 6 型に分

類される。Gilliam, Karp 型は全国に分布するフトゲツツガムシが保有し，Kato 型は北日本の一部に分布するアカツツガムシが保有し，Irie/Kawasaki, Hirano/Kuroki 型は東北南部から九州まで分布するタテツツガムシが保有する<sup>12,13)</sup>。Shimokoshi 型を保有するダニはまだ明らかでないが，近年，東北地方や北陸地方にて Shimokoshi 型の感染事例があいついで報告された<sup>14,15)</sup>。

## 3. 疫学

つつが虫病は，古くは山形県・秋田県・新潟県などの地域で夏季に河川敷（信濃川・阿賀野川・最上川等）で感染する風土病と考えられていた。流行地域では無病息災を祈った名残りとして，「ケダニ神社」，「ケダニ地蔵」，「ケダニのお堂コ」などが残されている。この地域のつつが虫病はアカツツガムシが媒介し，春～初夏に発生する。戦後，横浜市，房総半島，東京伊豆七島および四国地方において比較的軽症のつつが虫病的存在が明らかとなった。この地域のつつが虫病は主にタテツツガムシまたはフトゲツツガムシが媒介し，秋期や春期に多く発生する。国立感染症研究所の感染状況サーベイランスによると，わが国における届け出患者数は 2014 年は 320 例，2015 年は 422 例，2016 年は 505 例の報告があり，過去 10 年間の報告件数（2007～2016 年）は 4,185 例であった（Fig. 1）。2017 年は 439 例の報告がなされている（2018 年 2 月時点）。都道府県別患者報告状況（2007～2016 年）では，すべての都道府県から報告がなされているが，2008 年の北海道からの報告症例は東京都内での感染例であった。したがって，北海道は発症地域にはまだ含まれない。2008 年には沖縄県で初めて患者が発生し，また同年には 15 年ぶりに秋田県で Kato 型による患者が発生した。県別では鹿児島県が最も多く（年平均 58.7 例），ついで福島県，宮崎県，千葉県が続く（年平均 30 例以上）。発症時期はツツガムシの活動時期に一致し，秋～初冬または春～初夏に多発し，5～6 月と 11～12 月の二峰性のピークを示す（Fig. 2）。寒冷に強いフトゲツツガムシが主に分布する地域では積雪期を越冬した幼虫により春先に，他方，タテツツガムシによるつつが虫病は，幼虫が孵化した後の秋～初冬にかけて患者報告数のピークを示す。性別・年齢別患者報告数（2007～2016 年）では，男性 2,277 例（54%），女性 1,908 例（46%），年齢中央値は 68 歳

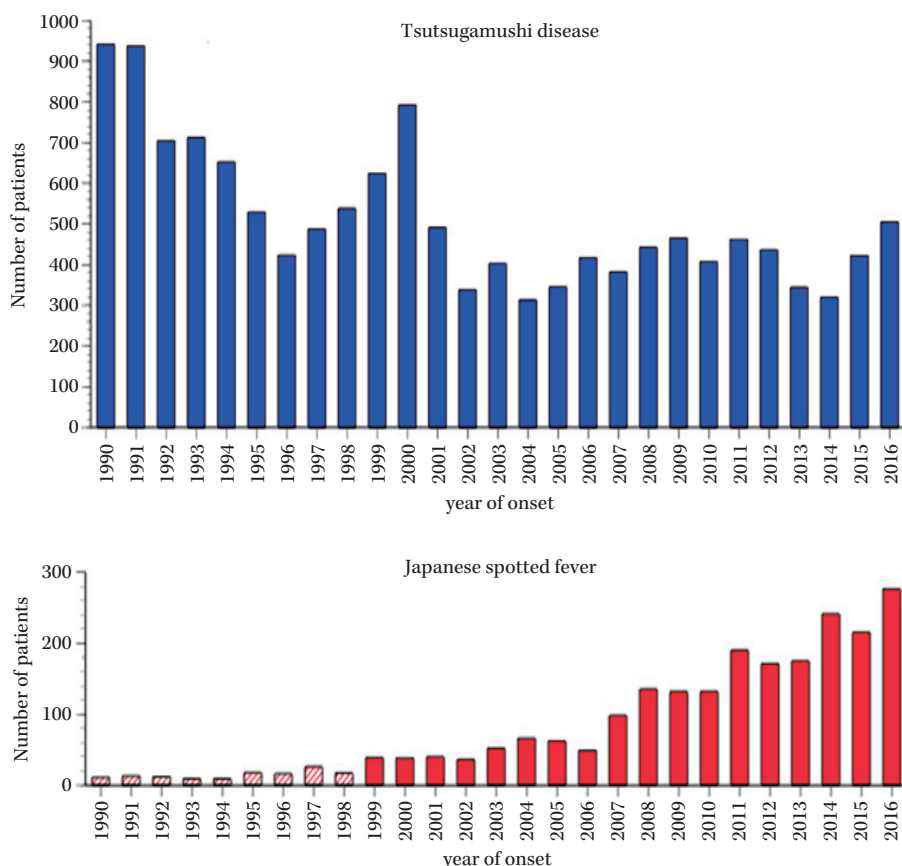


Fig. 1. Fluctuation of the number of reported cases of tsutsugamushi disease and Japanese spotted fever over the years (1990-2016). The number of cases Tsutsugamushi disease patients number is fluctuating between approximately 400 and 500 cases per year. The number of cases of Japanese spotted fever has been increasing in recent years, and exceeded 300 cases in 2017.

(男性66歳，女性71歳)であり，60～80歳代の患者が多く，若年者の報告例は少なかった<sup>16)</sup>。

#### 4. 臨床症状・検査所見

つつが虫病の潜伏期は5～14日（平均10日）であり，発熱，発疹および刺し口（eschar）は発現頻度の高い臨床的特徴であり，つつが虫病の3主徴とされる。急性期の発熱は38～39℃の弛張または稽留熱を呈し，自然経過で治癒する場合は1～2週間で徐々に解熱すると考えられている。発疹は2～5病日に体幹部優位に掻痒感のない辺縁不整の紅斑が出現し，約1週間で消退する。刺し口は径10mm程度の黒色痂皮（eschar）とその周囲の発赤を特徴とし，疼痛は伴わない。噴火口状の孤発性の痂皮を伴う刺し口は約80～90%で見つかる。刺し口近傍に圧痛を伴う所属リンパ節腫脹を認めることがある（約50%）。また，激しい頭痛，悪寒，全身倦怠感，

食欲不振，筋肉痛，関節痛，結膜充血，咽頭発赤，下痢・嘔吐などを伴う。重症例では播種性血管内凝固症候群（DIC）による出血傾向，肝障害，髄膜炎，痙攣・昏睡などの中枢神経症状，成人呼吸促迫症候群（ARDS），血球貪食症候群（HPS），全身性炎症反応症候群（SIRS），多臓器不全（MOF）を呈することがある<sup>17)</sup>。感染症発生動向調査届出票（n=4,185：2007～2016年）の記載では，発熱95%，発疹86%，刺し口（黒色痂皮）85%，頭痛40%，肺炎3%および脳炎0.7%であった<sup>16)</sup>。白血球数は幅があるが，わずかな増加に留まることが多く，白血球分画では好酸球の消失，異型リンパ球の出現をしばしば認める<sup>18)</sup>。CRPは一般的に高値を呈し，血小板減少および重症例では高サイトカイン血症（TNF- $\alpha$ ，IFN- $\gamma$ ，IL-8等）を来す<sup>19～21)</sup>。肝臓腫を認め，AST，ALTおよびLDHが上昇し，1,000 U/Lを超えるこ

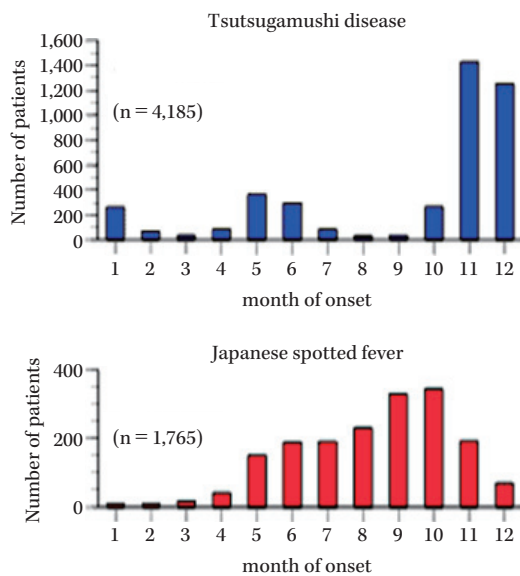


Fig. 2. Fluctuation of the number of reported cases of tsutsugamushi disease and Japanese spotted fever by month (2007-2016).

Tsutsugamushi disease occurs mostly between the autumn and early winter months or between the spring and early summer months. Japanese spotted fever occurs mainly between the early summer and autumn months.

ともある<sup>22)</sup>。

## 5. 診断

原因不明の発熱・紅斑を主訴に来院した患者を診た場合に、つづが虫病の流行地域での草叢、山林等への侵入歴、ツツガムシの活動時期に一致する季節などから、リケッチア感染症を鑑別診断として挙げる必要がある。つづが虫病を疑った場合、まず身体観察を十分に行い、刺し口の存在を明らかにする必要がある。典型的な刺し口が発見できれば、臨床的にはほぼつづが虫病と診断して良いであろう。ただし刺し口の見つからない症例も一部にはあることに留意すべきである。確定診断は主として間接蛍光抗体法 (indirect immunofluorescence assay : IFA), または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われている。血清抗 *O. tsutsugamushi* 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抗体価の上昇にて判定する。最近では病原体診断のために、血液検体、または痂皮や発疹部皮膚組織を用いたPCRにより *O. tsutsugamushi* DNA を検出する

方法も普及した<sup>23)</sup>。このPCR法は診断率が高く(90%以上)、早期診断に有用である。血液検体から *O. tsutsugamushi* 分離・同定を行う方法もあり、マウスや培養細胞を用いて行われるが、BSL3実験施設内で行うことが必要で、時間的にも長時間を要するため実用的ではない。Weil-Felix反応ではつづが虫病はOX-K株に陽性となるが、感度は30~61%と高くなく、偽陰性も多い<sup>24)</sup>。

血清抗体価の測定は *O. tsutsugamushi* 標準3型 (Gilliam, Karp および Kato) のみ保険適応があり、一部の商業的検査機関にて検査可能である。近年、その存在が明らかとなった標準3型以外の血清型である Irie/Kawasaki, Hirano/Kuroki および Shimokoshi の3型の抗体価の測定は、管轄の保健所を通して地方衛生研究所に血清を用いた検査を依頼することになる。つづが虫病の多くが標準3型ではなく、Irie/Kawasaki および Hirano/Kuroki であり、これらの一部は標準3型と交差反応を示さない症例がある。商業的検査機関では *O. tsutsugamushi* 標準3型以外の血清型に対する抗体価の測定およびPCRは検査を行っていないことが、リケッチア症の診断を困難にしている主因と考えられる。つづが虫病の正確な診断を行うためには、地方衛生研究所に検査を依頼することになるが、リケッチア症頻発地域の一部の地方衛生研究所では、急性期血液および刺し口の痂皮を用いたPCR検査を実施可能な施設もある。提出検体の種類、保存の仕方に関しては、血清(抗体用)は、血清分離し凍結保存し、急性期と回復期(2週間以後)の2回分を提出する。全血(PCR検査・リケッチア分離用)は、抗菌薬投与前の急性期血液(EDTA添加)を提出し、常温保存も可能である。刺し口の痂皮(PCR検査用)は、早期の検体では診断率が高く、生検検体もしくは刺し口の痂皮をピンセットで剥がして採取し、乾燥したままで提出する。2007~2016年の届け出患者4,185例の診断方法は、血清抗体検出3,553例(85%)、PCR法による遺伝子検出806例(19%) (検体:血液574,痂皮等の病理組織391など)、リケッチア分離217例(5%) (検体:血液202,病理組織23など)であった<sup>16)</sup>。

## 6. 治療・経過・予後

つづが虫病ではテトラサイクリン系薬が第一選択薬であり、治療開始後24時間以内に90%が解熱す

Table 1. Treatment for tsutsugamushi disease

First-line drugs: tetracycline antibiotics
minocycline 100 mg i.v. or p.o. every 12 hours for 7 to 10 days
doxycycline 100 mg p.o. every 12 hours for 7 to 10 days
Second-line drugs:
azithromycin 500 mg p.o. every 24 hours for 3 days
chloramphenicol 500 mg p.o. every 8 hours for 7 to 10 days

ると報告されている<sup>25-27</sup>。何らかの理由でテトラサイクリン系薬が使用できないときは、アジスロマイシンもしくはクロラムフェニコールが代替薬となりえる。 $\beta$ ラクタム系薬やアミノ配糖体、キノロン系薬は無効である。治療薬の詳細は Table 1 に示した。治療開始後は通常 1~2 日で速やかに解熱し、自・他覚所見も軽快するため、適切な診断・治療がなされれば予後は一般的に良好である<sup>28</sup>。一方、診療の遅れから重症化することがあり、死亡例の報告もある<sup>29</sup>。標準 3 血清型は病原性が強いとされており、死亡例は Gilliam, Karp 型を保有するフトゲツツガムシが媒介の主体である東北地方で多く、冬を乗り越えたフトゲツツガムシが活動を始める春先に多かった。感染症発生動向調査届出票 (n=4,185: 2007~2016 年) の記載では、届け出時点の死亡例は 20 例 (致命率 0.48%) で、そのうち 15 例はフトゲツツガムシが媒介の主体となる東北からの報告であった<sup>16</sup>。

## II. 日本紅斑熱

### 1. 概要

日本紅斑熱は *Rickettsia japonica* を保有するマダニに刺咬されて感染する。1984 年に徳島県で第 1 例目が発見され、発生数は近年、右肩上がりに増加している。発症時期はマダニの活動期に一致し、4~11 月に発生し夏から秋に多い。発生地域としては主に関東以西の比較的温暖な太平洋沿岸に多いが、近年北上を続けている。日本紅斑熱も飛沫感染や接触感染によるヒト-ヒト感染はないとされるが、標準予防策の遵守が求められる。感染症法の四類感染症であり、診断されればただちに保健所に届け出る必要がある。つつが虫病の治療薬としてテトラサイクリン系薬が第一選択として使用され著効するのに対し、日本紅斑熱ではその有効性を得るのに数日を要するか、効果が十分ではない事例があることも経験され、つつが虫病より重篤化しやすく、死亡例も散発しているのが現状である。急性感染性電撃性紫

斑病なども報告されている<sup>30</sup>。

### 2. 病原体

日本紅斑熱は *R. japonica* を保有するマダニ (キチマダニ, フタトゲチマダニ, ヤマトマダニ等) に刺咬されて感染する。マダニは体長約 1.8~3.0 mm の小型のダニであるが、吸血後には 500 円玉程度の大きさになる。マダニは幼虫, 若虫, 成虫と 3 回脱皮するが、大部分の症例では体長が 1 mm 前後の幼虫が主なベクターとなる。草叢や林の中を生息場所とし、保有動物は野鼠類である。近年, *R. heilongjiangensis*, *R. helvetica* および *R. tamurae* 等の新種の病原体が確認されており、わが国の紅斑熱群リケッチア症の多様化が進んでいる<sup>31</sup>。

### 3. 疫学

元来、日本には固有の紅斑熱群リケッチア症は存在しないと考えられていたが、1984 年、徳島県で高熱と紅斑を伴う疾患が 3 例あいついで発生した<sup>10</sup>。発見者である馬原文彦医師の報告によると、その症状とダニによる刺し口などから当初はつつが虫病が疑われたが、OX-2 株陽性の Weil-Felix 反応の結果からはつつが虫病ではなく、これまでに知られていない紅斑熱群に分類されるリケッチアによる感染症であることが示唆され、その後、日本紅斑熱 (Japanese spotted fever) と名付けられた<sup>32,33</sup>。1986 年には病原体が分離され、*Rickettsia japonica* と命名された。国立感染症研究所の感染状況サーベイランスによると、わが国における届け出患者数は 2014 年は 241 例、2015 年は 215 例、2016 年は 275 例の報告があり、増加傾向にある (Fig. 1)。過去 10 年間の報告件数 (2007~2016 年) は 1,765 例であった。2017 年は 337 例の報告がなされている (2018 年 2 月時点)。都道府県別患者報告状況 (2007~2016 年) では関東以西の比較的温暖な太平洋沿岸に多かったが、近年、発生地域は拡大傾向にあり、栃木県や新潟県でも新たに患者が報告された。県別では三重県が最多 (年平均 34.9 例) で、ついで広島県、和歌

山県、熊本県、鹿児島県、愛媛県と続き（年平均10例以上）、西日本からの報告が多い。日本紅斑熱の患者数の全国的増加とともに感染地域も広がっていると考えられる。発症時期はマダニの活動時期に一致し、特にマダニが吸血を行う夏期に集中しており、5～10月にかけて増加し、初冬に収束する（Fig. 2）。性別・年齢別患者報告数（2007～2016年）では、男性806例（46%）、女性959例（54%）、年齢中央値は70歳（男性69歳、女性72歳）であり、つつが虫病と同様に60～80歳代の患者が多く、若年者の報告例は少なかった<sup>16)</sup>。

#### 4. 臨床症状・検査所見

日本紅斑熱の潜伏期は2～8日であり、つつが虫病と同様に発熱、発疹および刺し口（eschar）を臨床的特徴とし、これらを日本紅斑熱の3主徴という<sup>34)</sup>。発熱は40℃前後を示すこともある弛張熱を認める。発疹は米粒大～小豆大の辺縁が不整形の紅斑を認め、一部出血性となることもあり、顔面や手掌・足底を含む四肢末端部優位に現れる。刺し口はやや小さめのため発見率は約60～70%であり、痂皮（eschar）はつつが虫病より小型の傾向がある。また、頭痛・高熱・悪寒戦慄を認め、急激に発症し、全身倦怠感、関節痛、筋肉痛等を伴う。咽頭痛を認めることも多く、リンパ節腫脹はつつが虫病に比べ目立たないことが多い。胃腸障害、特に急性胃粘膜病変（AGML）・胃潰瘍・十二指腸潰瘍を高率に合併する。感染症発生動向調査届出票（n=1,765：2007～2016年）の記載では、発熱99%、発疹94%、肝機能異常73%、刺し口66%、頭痛31%およびDIC 20%であった<sup>16)</sup>。赤沈の亢進・CRP強陽性・肝逸脱酵素の上昇がみられるが、白血球数の増減は一定しない。重症例では血小板減少をはじめとするDICの所見を認め、検査値異常はつつが虫病より目立つ傾向にある。

#### 5. 診断

日本紅斑熱の流行地域での草叢、山林等への侵入歴、マダニの活動時期に一致する季節などからリケッチア感染症を疑うのは、日本紅斑熱の場合も同様であり、まずは全身くまなく刺し口を探すことも同様である。確定診断は主としてIFAもしくはIPAを用いた血清診断により行うこととなり、血清抗*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抗体価の上昇にて判定する。病原体診断では血液検体、または痂皮や発疹部皮膚組織を用いたPCRにより*R. japonica* DNAを検出する。Weil-Felix反応は日本紅斑熱はOX-2株に陽性となるが、感度は高くない。血清抗体価やPCRの測定は保険適応がなく、商業的検査機関での検査も不可能である。そのため、管轄保健所を通して地方衛生研究所に血清抗体価の測定、実施可能であれば急性期血液および刺し口の痂皮を用いたPCR検査を依頼することになる。検査の手順および提出検体の種類、保存の仕方等の詳細はつつが虫病の項目で示したとおりであり、日本紅斑熱も同様の手順となる。2007～2016年の届出患者1,765例の診断方法は、血清抗体検出1,084例（61%）、PCR法による遺伝子検出787例（45%）（検体：血液437、痂皮等の病理組織548など）、リケッチア分離62例（3%）（検体：血液54、病理組織10など）であった<sup>16)</sup>。

#### 6. 治療・経過・予後

日本紅斑熱の治療はつつが虫病と同様にテトラサイクリン系薬が第一選択薬である。治療の遅れによる重症化症例、もしくはテトラサイクリン系薬単剤治療では治療効果に乏しい症例に対して、テトラサイクリン系薬に加えキノロン系薬の併用療法によって、治療に成功したとされる報告も散見される<sup>35,36)</sup>。しかしこの併用療法についてはまだエビデンスが十分とはいえず、単剤治療と併用療法のランダム化された比較試験の実施が待たれる。 $\beta$ ラクタム系薬やアミノ配糖体は無効である。治療薬の詳細はTable 2に示した。治療開始後は数日で解熱し、自・他覚所見も軽快することが多く、適切な診断・治療がなされれば予後は一般に良好であるが、つつが虫病より死亡例の報告が多く、感染症発生動向調査届出票（n=1,765：2007～2016年）の記載では、届け出時点での死亡例は16例（致命率0.91%）であった。重症化の背景には高サイトカイン血症の関与が疑われており、つつが虫病より日本紅斑熱の方が急性期の血清サイトカイン・ケモカイン濃度が高値を示すとの報告がある<sup>20)</sup>。マダニに刺咬されて患者が来院した場合、マダニの口器が皮内に残らないように摘出・切除する必要があるが、発熱がなければ抗菌薬の予防投与は推奨されない。また、開発初期のテトラサイクリン系薬は、従来、乳幼児・小児期には歯牙黄染を来すため禁忌とされていたが、ドキシサイ

Table 2. Treatment for Japanese spotted fever

Mild cases: tetracycline antibiotics
minocycline 100 mg i.v. or p.o. every 12 hours for 7 to 14 days
doxycycline 100 mg p.o. every 12 hours for 7 to 14 days
Serious cases: tetracycline antibiotics + quinolone antibiotics
minocycline 100 mg i.v. or p.o. every 12 hours for 7 to 14 days
doxycycline 100 mg p.o. every 12 hours for 7 to 14 days
+
ciprofloxacin 400 mg i.v. or p.o. every 12 hours for 7 to 14 days
levofloxacin 500 mg p.o. every 24 hours for 7 to 14 days

Table 3. Comparison between tsutsugamushi disease and Japanese spotted fever

	Tsutsugamushi disease	Japanese spotted fever
Pathogen	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	<i>Rickettsia japonica</i>
Distribution area	nationwide (except Hokkaido)	West Japan
Vector	mite (tsutsugamushi)	ticks
Holding Host animal	field mouse	field mouse
Number of patients	505 cases (2016) 4,185 cases (2007-2016)	275 cases (2016) 1,765 cases (2007-2016)
Time of onset	from autumn to early winter or spring to early summer	from April to November
Latent period	5 to 14 days	2 to 8 days
Scab (eschar)	approximately 10 mm	5-10 mm
rash	trunk	limbs (palmar and plantar)
Treatment	tetracycline	tetracycline or tetracycline + quinolone
Dead cases	20 cases (fatality rate 0.48%) (2007-2016)	16 cases (fatality rate 0.91%) (2007-2016)
Other	reemerging infectious diseases	emerging infectious diseases

クリン投与による欧米での検証の結果、歯牙黄染がみられなかったため、米国 CDC では、ロッキー山紅斑熱に対して、この添付文書記載を見直す提言がなされている<sup>37-39)</sup>。

### III. つつが虫病と日本紅斑熱の比較

つつが虫病と日本紅斑熱は、わが国に常在する代表的なリケッチア症で、リケッチアを保有するダニ類の刺咬により感染する。両疾患とも、発熱、発疹および刺し口（痂皮）を3主徴とし、臨床症状は酷似しており、臨床所見から鑑別するのは困難であるが、いくつかの相違点も知られている。両疾患の比較を Table 3 に示した。つつが虫病か日本紅斑熱かの鑑別が困難な場合、リケッチア症としての治療薬選択として、テトラサイクリン系薬が第一選択となる。

### IV. つつが虫病と日本紅斑熱の死亡例の検討

両疾患とも抗菌薬が著効し、わが国には耐性リケッチアの存在は知られていないが、今なお死亡例が発生する。国立感染症研究所の感染状況サーベイ

ランスによると、つつが虫病においては、発病から受診までの期間は、生存 4,561 例では中央値 4 日 (interquartile range : IQR 2~6 日)、死亡 21 例では中央値 4 日 (IQR 2~10 日) (死亡例のうち 7 例は発病 1 週間後以降に受診) であり、12 例が 10 日後以降に死亡していた<sup>29)</sup>。日本紅斑熱においては、発病から受診までの期間は、生存 1,797 例では中央値 3 日 (IQR 1~4 日)、死亡 17 例では中央値 5 日 (IQR 1~6 日) (死亡例のうち 8 例は発病 5 日後以降に受診) であり、半数近く (7 例) は 1 週間以内に死亡していた。日本紅斑熱の死亡例の症状を生存例と比較すると、肝機能異常や特に DIC の割合が多く、刺し口が認められた割合が少なかった<sup>29)</sup>。リケッチア症の重症化には生体免疫の過剰反応 (cytokine storm) が関与していることが報告されている<sup>20, 40)</sup>。当教室において、つつが虫病 32 症例 (2003~2009 年/和歌山県田辺市周辺 : *O. tsutsugamushi*)、日本紅斑熱 21 症例 (2007~2008 年/島根県弥山山地周辺 : *R. japonica*) の急性期と回復期 (2 週間後) の

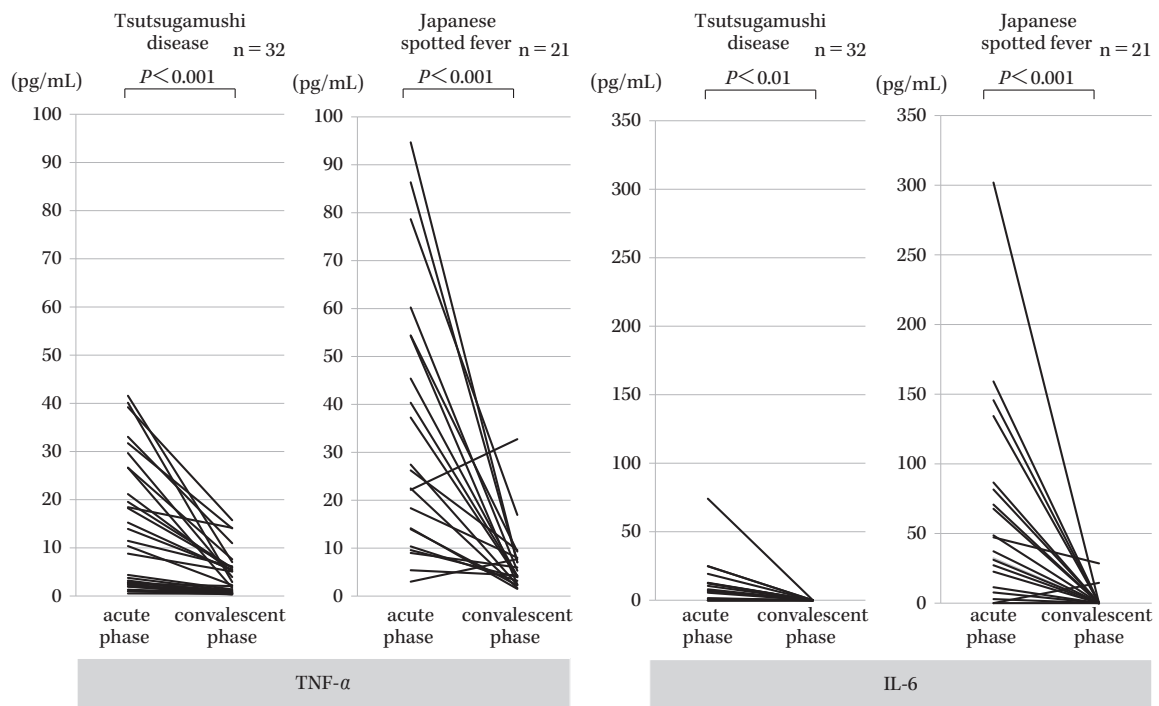


Fig. 3. Serum levels of cytokines in patients with tsutsugamushi disease and Japanese spotted fever. The serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 were measured using multiplex-bead immunoassays. The serum concentrations of the cytokines in the acute phase and convalescent phase of the diseases are shown.

Table 4. Differences in the cytokine and chemokine levels in the acute phase

	Tsutsugamushi disease 32 patients average (pg/mL) $\pm$ standard deviation (SD) (pg/mL)	Japanese spotted fever 21 patients average (pg/mL) $\pm$ standard deviation (SD) (pg/mL)	t-test
TNF- $\alpha$	13.8 $\pm$ 13.5	35.0 $\pm$ 27.5	$P < 0.001$
IL-6	11.6 $\pm$ 17.2	65.8 $\pm$ 73.4	$P < 0.01$
IFN- $\gamma$	73.4 $\pm$ 78.1	220.3 $\pm$ 228.0	$P < 0.001$
IL-8	13.2 $\pm$ 10.5	46.3 $\pm$ 35.3	$P < 0.001$
IP-10	3,215.9 $\pm$ 2,786.1	12,298.3 $\pm$ 9,539.4	$P < 0.001$
MCP-1	467.5 $\pm$ 492.0	1,365.8 $\pm$ 816.7	$P < 0.001$
MIP-1 $\alpha$	15.0 $\pm$ 25.3	53.9 $\pm$ 41.0	$P < 0.001$
MIP-1 $\beta$	88.5 $\pm$ 63.5	127.7 $\pm$ 54.0	$P < 0.05$
eotaxin	67.1 $\pm$ 31.7	68.20 $\pm$ 40.1	n.s.

血中サイトカイン・ケモカイン濃度を測定した。TNF- $\alpha$ 、IL-6、IFN- $\gamma$ 、IL-8、IP-10、MCP-1、MIP-1 $\alpha$  および MIP-1 $\beta$  は、つつが虫病と比較して日本紅斑熱において、いずれも急性期の血中濃度がきわめて高かった (Fig. 3, Table 4)。日本紅斑熱における急性期の血中サイトカイン・ケモカイン濃度がきわめて高いことが、日本紅斑熱が重症化しやすい原因のひとつと予想されている。

#### V. ダニ媒介感染症の予防

リケッチアを媒介するマダニおよびツツガムシは、

シカやイノシシならびに野兎、野鼠などの野生動物が出没する環境に多く生息している。ダニから身を守るために、野外では腕・足・首などを覆う肌の露出が少ない服装を用い、上着は家の中に持ち込まないことに配慮する。屋外活動後はシャワーや入浴でダニを洗い流し、ダニが付いていないか自らチェックすることを心がける。また、ダニ生息地域と考えられる草叢や山林に入る際は、ツツガムシやマダニに対する忌避剤 (イカリジン、ディート) などの虫よけスプレーを使用することも一定の効果が認めら



れる。イカリジンは5%, 15%, デイートは10%, 12%, 30%などの製剤がある。

### おわりに

両疾患の治療には、テトラサイクリン系薬が有効である。しかし確実な治療法があるにもかかわらず、毎年、死亡例が報告されている。死亡例は治療開始が遅れた結果、重症化し死に至った症例が多いと考えられる<sup>41)</sup>。典型的な症状が揃っていない場合でも、季節や地理的背景、行動歴からダニ媒介感染症を疑った場合、たとえ確定診断前であっても迅速にテトラサイクリン系薬投与を経験的 (empiric) に開始することが重要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

### 文献

- 1) Ohashi N, Gaowa, Wuritu, Kawamori F, Wu D, Yoshikawa Y, et al: Human granulocytic Anaplasmosis, Japan. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 289-92
- 2) Silber L A, Soloviev V D: Far Eastern tick-borne spring-summer (spring) encephalitis. *Am Rev Sov Med* 1946; (Spec Suppl): 1-80
- 3) Dumpis U, Crook D, Oksi J: Tick-borne encephalitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 882-90
- 4) Yu X J, Liang M F, Zhang S Y, Liu Y, Li J D, Sun Y L, et al: Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 2011; 364: 1523-32
- 5) 西條政幸, 下島昌幸, 山岸拓也, 大石和徳, 森川 茂, 長谷川秀樹: 国内で初めて診断された重症熱性血小板減少症候群患者。 *IASR* 2013; 34: 40-1
- 6) Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, et al: The first identification and retrospective study of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan. *J Infect Dis* 2014; 209: 816-27
- 7) 森田公一, 五十嵐章, 佐藤達郎, 竹澤周子: 北海道で発生したダニ脳炎と考えられる1例。 *IASR* 1994; 15: 273-4
- 8) Takashima I, Morita K, Chiba M, Hayasaka D, Sato T, Takezawa C, et al: A case of tick-borne encephalitis in Japan and isolation of the virus. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1943-7
- 9) Yoshii K, Kojima R, Nishiura H: Unrecognized Subclinical Infection with Tickborne Encephalitis Virus, Japan. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 1753-4
- 10) 馬原文彦, 古賀敬一, 沢田誠三, 谷口哲三, 重見文雄, 須藤恒久, 他: わが国初の紅斑熱リケッチア感染症。 *感染症誌* 1985; 59: 1165-72
- 11) 岸本寿男, 濱野雅子, 磯田美穂子, 藤原香代子,

松岡保博, 服部妙子, 他: 我が国におけるダニ媒介性感染症の多様性。 *日内会誌* 2015; 104: 2011-9

- 12) 岩崎博道, 矢野貴彦, 金子 栄, 江木素子, 高田伸弘, 上田孝典: 広島県において見いだされたツツガムシ病多数例の臨床的および疫学的解析。 *感染症誌* 2001; 75: 365-70
- 13) Tamura A, Ohashi N, Urakami H, Miyamura S: Classification of *Rickettsia tsutsugamushi* in a new genus, *Orientia* gen. nov., as *Orientia tsutsugamushi* comb. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1995; 45: 589-91
- 14) 佐藤寛子, 柴田ちひろ, 斎藤博之, 須藤恒久: 秋田県における Shimokoshi 型ツツガムシの週及的疫学調査。 *衛生動物* 2014; 65: 183-8
- 15) Ikegaya S, Iwasaki H, Takada N, Yamamoto S, Ueda T: Tsutsugamushi disease caused by Shimokoshi-type *Orientia tsutsugamushi*: the first report in Western Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 88: 1217-9
- 16) 国立感染症研究所: つつが虫病・日本紅斑熱 2007~2016年。 *IASR* 2017; 38: 109-12
- 17) Iwasaki H, Hashimoto K, Takada N, Nakayama T, Ueda T, Nakamura T: Fulminant *Rickettsia tsutsugamushi* infection associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet* 1994; 343: 1236
- 18) Iwasaki H, Ueda T, Uchida M, Nakamura T, Takada N, Mahara F: Atypical lymphocytes with a multilobated nucleus from a patient with tsutsugamushi disease (scrub typhus) in Japan. *Am J Hematol* 1991; 36: 150-1
- 19) Iwasaki H, Takada N, Nakamura T, Ueda T: Increased levels of macrophage colony-stimulating factor, gamma interferon, and tumor necrosis factor alpha in sera of patients with *Orientia tsutsugamushi* infection. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3320-2
- 20) Tai K, Iwasaki H, Ikegaya S, Takada N, Tamaki Y, Tabara K, et al: Significantly higher cytokine and chemokine levels in patients with Japanese spotted fever than in those with Tsutsugamushi disease. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 1938-46
- 21) Iwasaki H, Mizoguchi J, Takada N, Tai K, Ikegaya S, Ueda T: Correlation between the concentrations of tumor necrosis factor-alpha and the severity of disease in patients infected with *Orientia tsutsugamushi*. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e328-33
- 22) 岩崎博道, 安藤秀二, 高田伸弘: 肝リケッチア症。 *日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 13 肝・胆道系症候群 (第2版) I 肝臓編 (上)*, 日本臨牀社, 大阪, 2010; 140-4
- 23) Watthanaworawit W, Turner P, Turner C, Tanganuchitcharnchai A, Richards A L, Bourzac K M, et al: A prospective evaluation of real-time PCR assays for the detection of *Orientia tsutsugamushi* and *Rickettsia* spp. for early diagnosis of rickettsial infections during the acute phase of undifferentiated febrile illness. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89: 308-10
- 24) 天野憲一: Weil-Felix 反応におけるリケッチア LPS とプロテウス LPS の共通抗原性。 *日細菌誌*

- 1998; 53: 599-610
- 25) Iwasaki H, Takada N, Ueda T: The mechanism of severity of tsutsugamushi disease (scrub typhus) in Asia. *Res Adv Microbiol* 2003; 3: 131-7
- 26) Tai K, Iwasaki H, Ikegaya S, Ueda T: Minocycline modulates cytokine and chemokine production in lipopolysaccharide-stimulated THP-1 monocytic cells by inhibiting I $\kappa$ B kinase  $\alpha/\beta$  phosphorylation. *Transl Res* 2013; 161: 99-109
- 27) 岩崎博道, 井上 仁, 高田伸弘, 馬原文彦, 上田孝典: ツツガムシ病治癒機転に及ぼす minocycline の cytokine modulation。 *感染症誌* 2000; 74: 598-600
- 28) 山藤栄一郎: リケッチア感染症: 日本紅斑熱とツツガムシ病をどのように疑い, 診断・治療するか。 *Hospitalist* 2017; 5: 519-28
- 29) 安藤秀二, 木下一美: 感染症発生動向調査における「つつが虫病」と「日本紅斑熱」届出報告死亡例の検討。 *IASR* 2017; 38: 124-6
- 30) 山下真史, 木田浩司, 岸本壽男, 田原研司: 急性感染性電撃性紫斑病を合併した日本紅斑熱の1例。 *IASR* 2010; 31: 135-6
- 31) Ando S, Kurosawa M, Sakata A, Fujita H, Sakai K, Sekine M, et al: Human *Rickettsia heilongjiangensis* infection, Japan. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1306-8
- 32) Uchida T, Mahara F, Tsuboi Y, Oya A: Spotted fever group rickettsiosis in Japan. *Jpn J Med Sci Biol* 1985; 38: 151-3
- 33) Mahara F: Japanese spotted fever: report of 31 cases and review of the literature. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 105-11
- 34) 馬原文彦, 山藤栄一郎, 坂部茂俊, 森田裕司, 新原寛之, 開原正展, 他: 日本紅斑熱の臨床所見に関する発生地域別多施設調査。 *感染症誌* 2015; 89: 490-2
- 35) Mahara F: Rickettsioses in Japan and the far East. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1078: 60-73
- 36) Seki M, Ikari N, Yamamoto S, Yamagata Y, Kosai K, Yanagihara K, et al: Severe Japanese spotted fever successfully treated with fluoroquinolone. *Intern Med* 2006; 45: 1323-6
- 37) Todd S R, Dahlgren F S, Traeger M S, Beltrán-Aguilar E D, Marianos D W, Hamilton C, et al: No Visible Dental Staining in Children Treated with Doxycycline for Suspected Rocky Mountain Spotted Fever. *J Pediatr* 2015; 166: 1246-51
- 38) Centers for Disease Control and Prevention: Research on doxycycline and tooth staining. CDC 2017  
<http://www.cdc.gov/rmsf/doxycycline/index.html>
- 39) Pöyhönen H, Nurmi M, Peltola V, Alaluusua S, Ruuskanen O, Lähdesmäki T: Dental staining after doxycycline use in children. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2887-90
- 40) Iwasaki H, Mahara F, Takada N, Fujita H, Ueda T: Fulminant Japanese spotted fever associated with hypercytokinemia. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2341-3
- 41) Kodama K, Senba T, Yamauchi H, Nomura T, Chikahira Y: Clinical study of Japanese spotted fever and its aggravating factors. *J Infect Chemother* 2003; 9: 83-7

## Diagnosis and treatment of rickettsioses in Japan: tsutsugamushi disease and Japanese spotted fever

Katsunori Tai<sup>1,2)</sup> and Hiromichi Iwasaki<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Infection Control and Prevention, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, 23-3 Matsuoka-Shimoaizuki, Eiheiji, Fukui, Japan

<sup>2)</sup> First Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

Tsutsugamushi disease is a mite-borne infectious disease transmitted by the bite of the larvae of a small tick (tsutsugamushi) harboring a pathogenic rickettsia species, *Orientia tustsugamushi*. *O. tustsugamushi* is serologically diverse in Japan, and is classified into 6 serotypes. We have detected the 3 standard types of Gilliam, Karp and Kato, and 3 new types of Irie/Kawasaki, Hirano/Kuroki, Shimokoshi, have been increasingly isolated from patients in recent years. The number of reported cases in Japan is approximately 400 to 500 cases per year, and the areas of occurrence cover all national prefectures of Japan, except Hokkaido. The season of onset coincides with the moving activity period of the tsutsugamushi, and the disease mainly occurs from the autumn to early winter months or the spring to early summer months. In Japan, any cases of rickettsioses diagnosed need to be reported by the attending doctors to the appropriate public health center.

Japanese spotted fever is transmitted by the bite of the larvae of a tick harboring the *rickettsia* sp., *Rickettsia japonica*. A total of 215 cases was reported in 2015, 275 cases in 2016, and 337 cases in 2017; thus, it is on an increasing trend. The season of onset coincides with the moving activity period of the ticks, the disease occurring mainly from April to November, and also frequently from the summer to autumn months. In addition, the infection occurs mainly in the relatively mild coast of the Pacific Ocean, west of the Kanto region, although it has also spread to the northern areas in recent years. Recently, new pathogenic species, such as *R. heilongjiangensis*, *R. helvetica* and *R. tamurae*, have also been isolated, and in Japan, the geological aspect of the spotted-fever group of rickettsioses is continually diversifying. Doctors diagnosing this disease also need to report each case to the appropriate public health center.

Tetracyclines are used as the drugs of first choice for treatment, and they have also been recognized as being effective against tsutsugamushi disease. However, tetracyclines do not appear to exert sufficient efficacy against Japanese spotted fever. Quinolones combined with a tetracyclines is the candidate anti-rickettsial chemotherapy for Japanese spotted fever. Further investigation is needed to establish an appropriate treatment for this disease.