

状況、マダニ相および媒介マダニに関する多くの報告があるが、宮崎県についての報告は少ない。このため、宮崎県における日本紅斑熱の実態の把握を目的に、患者の発生状況に加えて、患者が感染したと推定される地点を含めてマダニを採取し、マダニ相および媒介マダニに関する調査を行った。

B. 調査内容および方法

1. 患者

血清診断あるいはPCR法により主として宮崎県衛生環境研究所で日本紅斑熱と確認された患者を対象として、年次別発生状況、月別発生状況、推定感染地区、性別・年齢別発生状況および感染機会を調査した。

2. マダニの採取地点

県北部（高千穂町周辺）、県中部（宮崎市周辺）、県南部（日南市周辺）および県西部（えびの高原）の山林あるいは草地において、旗振り法によって植生上からマダニを採取した。なお、県中部と県南部では、患者の聞き取りで感染地と推定された地点を採取地に含めた。

3. リケッチア属リケッチアおよび

Rickettsia japonica の検出

PCR法と分離法により、リケッチア属リケッチアと *Rickettsia japonica* の検出を試みた。イソジン加70%エタノールで消毒した後、個々のマダニごとに、内容物を phosphate-glutamate-sucrose 液中に懸濁させ、これをPCR法および分離用の材料とした。PCR法は、リケッチア属の17kDaタンパクをコードする遺伝子を標的とした古屋らの方法（J. Clin. Microbiol., 33(2), 487-489）に準じて実施した。なお、まずリケッチア属リケッチアの検出を目的としたR1/R2プライマーを用いてPCRを行い、その陽性例について、*Rickettsia japonica* の検出を目的としたRj5/Rj10プライマーを用い、抽出物を鋳型としてPCRを改めて実施した。分離に際しては、L929細胞に前記の内容物を接種し、34℃で培養した。

C. 研究結果

1. 患者の発生状況

1984年以降、49例（押川らの報告した2例を含む、宮崎県内科医会誌, 32,41-46,1999）の患者発生が確認された。これらのうち、3例の患者がDICを呈していた。1996年までは患者発生の確認されない年もあったが、1997年以降では感染症法の施行された1999年の9例を最高に、数例の患者が毎年確認された（図1）。患者は4月から12月にかけて発生しており、8月の患者数が多いが、5月にも発生のピークが見られた（図2）。患者の年齢層は、20歳代から80歳代で、40歳以上の患者の占める割合が94%、60歳以上の占める割合が74%であった（図3）。主な感染機会は農作業、山林作業および山菜採りで、これらが感染機会の約70%を占めた。また、感染したと推定される地区は主として宮崎市と小林市を結ぶ地域より南で、特に宮崎市から日南市に到る県の南東部で患者数の多い傾向が見られた（図4）。

2. マダニの採取状況

4属12種（キララマダニ属1種、カクマダニ属1種、チマダニ属7種、マダニ属3種）約3800個体（幼虫を除く）のマダニが採取され、チマダニ属の6種（キチマダニ、タカサゴチマダニ、ヤマアラシチマダニ、ヒゲナガチマダニ、オオトゲチマダニ）が優勢種であった。また、これら優勢種では、キチマダニとフタトゲチマダニがいずれの地域でも優勢で、これらの種に加えて、県中部と南部ではタカサゴチマダニとヤマアラシチマダニが、県北部と西部ではヒゲナガチマダニとオオトゲチマダニが優勢となる傾向が見られた（表1）。

3. PCR法によるリケッチア属リケッチアおよび *Rickettsia japonica* の検出

3属9種のマダニ約1500個体を調べた結果、タカサゴキララマダニ、キチマダニ、タ

カサゴチマダニ、ヤマアラシチマダニ、フタトゲチマダニ、オオトゲチマダニおよびタネガタマダニからリケッチア属の遺伝子断片が検出された(表 2)。また、県央部で採取されたヤマアラシチマダニ 56 個体中 1 個体とフタトゲチマダニ 408 個体中 4 個体から

Rickettsia japonica の遺伝子断片が検出された(表 2)。

4. 分離法によるリケッチア属リケッチアおよび *Rickettsia japonica* の検出

3 属 9 種のマダニ約 1700 個体から分離を試みた結果、県央部と北部で採取されたタカサゴキララマダニおよび県西部を除く各地区で採取されたフタトゲチマダニから紅斑熱群リケッチアが分離されたが、いずれも *Rickettsia japonica* とは異なっていた。

D. 考察

日本紅斑熱は重症化しやすく、各地で死亡例も報告されている。宮崎県内では患者の増加傾向は無いが、患者の多くが 60 歳以上の高齢者でもあり、このような例の発生を防ぐためには早期診断と早期治療が重要である。このため、患者の発生時期、感染機会、発生地域に関する関係機関への情報提供が今後必要と思われる。

県内には、少なくとも 4 属 12 種のマダニ類が分布しており、患者多発地である鹿児島県と同様にチマダニ属のマダニが優勢種であることが確認された。また、ヒト刺咬例のあるフタトゲチマダニとヤマアラシチマダニから PCR 法で *Rickettsia japonica* の遺伝子断片が検出されており、これら 2 種が本県における媒介マダニである可能性が示された。今後、病原体を分離することによって媒介マダニであることを確定する必要がある。また、県内に分布する 3 属 7 種のマダニからリケッチア属の遺伝子断片が検出され、これらのマダニが紅斑熱群あるいはチフス群のリケッチアを保有する可能生が示唆された。しかし、

タカサゴキララマダニとフタトゲチマダニから 2 種の紅斑熱群リケッチアが分離されたにすぎず、本県に分布するマダニとリケッチアとの関係を明らかにするためには、分離方法についても検討する必要がある。

E. 結論と課題

1. 結論

宮崎県における日本紅斑熱の発生状況およびマダニ相と *Rickettsia japonica* の媒介マダニに関する調査を実施した。その結果、患者は 8 月をピークに 4 月から 12 月にかけて発生し、5 月にも発生のピークがあること、60 歳以上の患者が約 7 割を占め、主な感染機会は農作業、山林作業および山菜採りであることが示された。また、県内に少なくとも 4 属 12 種のマダニが分布し、チマダニ属の 6 種(キチマダニ、タカサゴチマダニ、ヤマアラシチマダニ、ヒゲナガチマダニ、オオトゲチマダニ)が優勢種であることが確認された。さらに、フタトゲチマダニとヤマアラシチマダニから *Rickettsia japonica* の遺伝子断片が検出されたことから、本種が媒介種であることが示唆された。

2. 課題

1) *Rickettsia japonica* を媒介するマダニのみならず、県内に分布するマダニと各種リケッチアとの関係を明らかにするためには、分離法の検討が必須の課題で、このことは、九州地区におけるリケッチア症の実態解明にも重要と思われる。

2) つつが虫病ほどではないが日本紅斑熱の患者発生にも季節性が見られた。その 1 要因である各種マダニの県内における消長についても調査する必要がある。

3) 臨床症状から日本紅斑熱あるいはつつが虫病を疑って血清学的検査を依頼された症例で、ペア血清で抗体上昇が見られず、これらの疾患を否定される例がある。国内には

Anaplasma や *Ehrlichia* の存在も確認されており、このような症例を無くすために、少なくともこれらの病原体を含めた検査体制を、各地域で構築する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田原研司、山本正悟 ; 多種多彩なつつが虫病 SADI 組織委員会編「ダニと新興再興感染症」2007 全国農村教育協会
- 2) Yamamoto S, Ganmyo H, Iwakiri A, Suzuki S. ; Annual incidence of tsutsugamushi disease in Miyazaki prefecture, Japan in 2001-2005. *Jpn J Infect Dis.* 59(6), 404-405, 2006.
- 3) Seki M, Ikari N, Yamamoto S. et al. ; Severe japanese spotted fever successfully treated with fluoroquinolone. *Intern Med.* 45(22), 1323-1326, 2006.
- 4) 山本正悟、元明秀成、岩切章、平崎勝之 ; 宮崎県におけるつつが虫病患者の発生状況. 病原体検出情報 vol.27, No.2, 30-31, 2006.

2. 学会発表

- 1) 近藤玲子, 大瀬戸光明, 稲荷公一, 豊嶋千俊, 市川高子, 井上博雄, 田原研司, 山本正悟, 御供田睦代, 古屋由美子, 藤田博己, 川端寛樹, 高野愛, 山内健生. 愛媛県の日本紅斑熱発生地域におけるマダニ類の *Rickettsia japonica* 保有状況. 第 24 回日本クラミジア研究会・第 13 回リケッチア研究会合同学術集会. 北九州市, 平成 18 年 10 月 21, 22 日.
- 2) 石橋哲也, 千々和勝己, 山本正悟, 藤田博己, 片山丘, 古屋由美子, 田原研司, 御供田睦代, 大瀬戸光明, 荻野和正, 川畑寛樹. 福岡県の紅斑熱患者発生地域における媒介マダニの調査. 第 24 回日本クラミジア研究会・第 13 回リケッチア研究会合同学術集会. 北九州市, 平成 18 年 10 月 21, 22 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

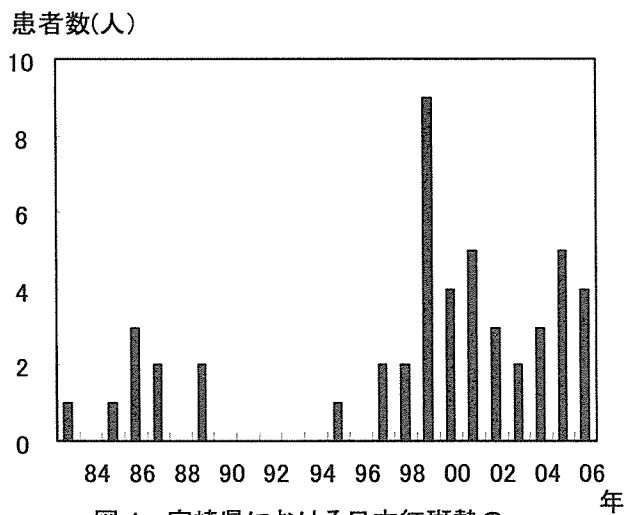


図1 宮崎県における日本紅斑熱の年次別患者発生状況。

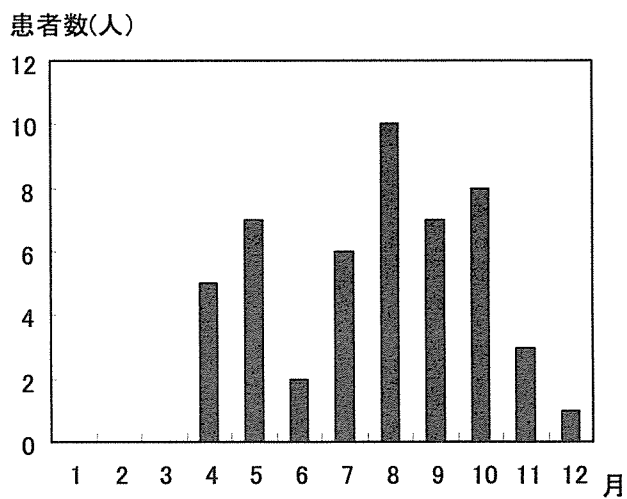


図2 宮崎県における日本紅斑熱患者の月別発生状況。(1983-2006年、患者数:49)

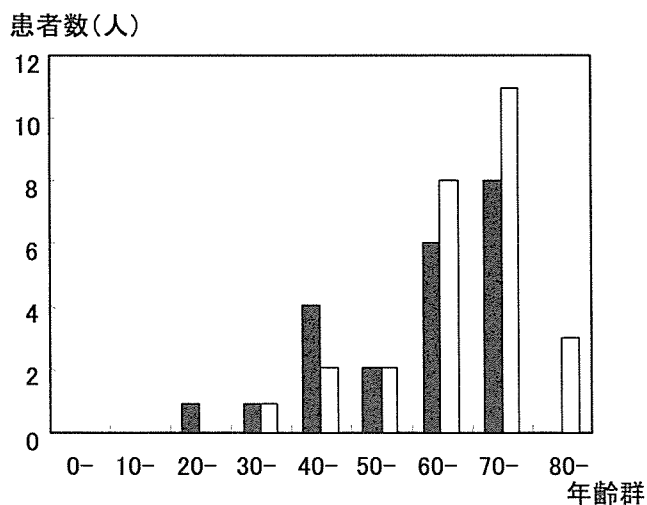


図3 宮崎県における年齢別、性別患者発生状況。(1983-2006年、患者数:49)

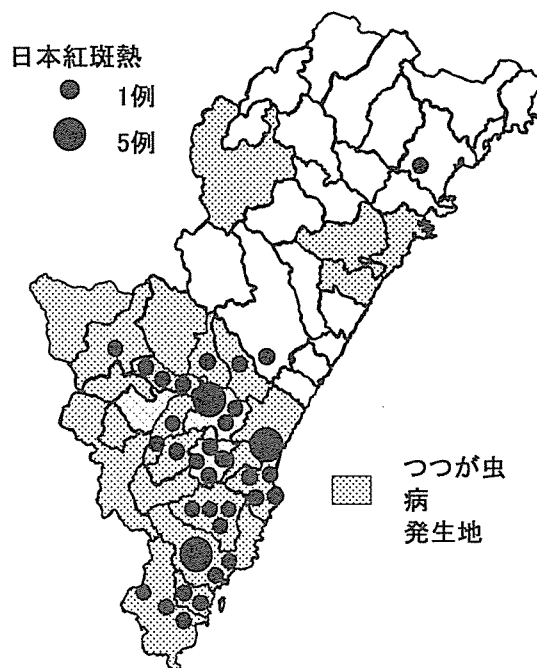


図4 宮崎県における日本紅斑熱患者の分布。(1983-2006年、患者数:47)

表1 宮崎県内で採取されたマダニ.

種	採取個体数				計
	県北	県央	県南	県西	
<i>A. testudinarium</i>	5	16	8		29
<i>D. taiwanensis</i>		1			1
<i>H. campanulata</i>		30			30
<i>H. flava</i>	378	296	143	31	848
<i>H. formosensis</i>	4	245	324		573
<i>H. hystericis</i>	1	81	66		148
<i>H. kitaokai</i>	106	6	1	32	145
<i>H. longicornis</i>	188	941	304	208	1641
<i>H. megaspinosa</i>	142	6		177	325
<i>Ix. nipponensis</i>	5	3	1		9
<i>Ix. ovatus</i>	5	3		1	9
<i>Ix. tridus</i>	3			1	4
計	837	1628	847	450	3762

A. : *Amblyomma*, *D.* : *Dermacentor*, *H.* : *Haemaphysalis*, *Ix.* : *Ixodes*

表2 PCR法による*Rickettsia* sp. および*Rickettsia japonica*の検出.

種	<i>Rickettsia</i> sp.の検出				<i>Rickettsia japonica</i> の検出			
	陽性個体数/検査個体数				陽性個体数/検査個体数			
	県北	県央	県南	県西	県北	県央	県南	県西
<i>A. testudinarium</i>	1/3	1/10	0/1		0/1	0/1		
<i>H. flava</i>	14/176	22/191	3/62	2/22	0/14	0/22	0/3	0/2
<i>H. formosensis</i>	1/2	5/103	3/59		0/1	0/5	0/3	
<i>H. hystericis</i>		6/56	6/31			1/6	0/6	
<i>H. kitaokai</i>	0/2			0/2				
<i>H. longicornis</i>	18/52	130/408	54/102	0/33	0/18	1/130	0/54	
<i>H. megaspinosa</i>	16/70	0/1		33/88	0/16			0/33
<i>Ix. nipponensis</i>	1/5	0/1	0/1		0/1			
<i>Ix. ovatus</i>	0/5	0/3						
計	51/315	164/763	66/256	35/145	0/51	2/164	0/66	0/35

A. : *Amblyomma*, *D.* : *Dermacentor*, *H.* : *Haemaphysalis*, *Ix.* : *Ixodes*

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
リケッチア感染症の国内実態調査及び早期診断体制の確立による早期警鐘システムの構築
分担研究者報告書

九州地域におけるリケッチア感染症の実態調査
－福岡県の日本紅斑熱発生地における媒介マダニに関して－

分担研究者	山本正悟	宮崎県衛生環境研究所
協力研究者	千々和勝巳	福岡県保健環境研究所
	石橋哲也	福岡県保健環境研究所
	山崎正敏	福岡県保健環境研究所
	鈴木 泉	前宮崎県衛生環境研究所
	岩切 章	宮崎県衛生環境研究所
	三浦美穂	宮崎県衛生環境研究所
	藤田博巳	大原総合病院附属大原研究所
	片山 丘	神奈川県衛生研究所
	古屋由美子	神奈川県衛生研究所
	御供田睦代	鹿児島県環境保健センター
	本田俊郎	鹿児島県健康増進課感染症保健係
	田原研司	島根県保健環境科学研究所
	板垣朝夫	前島根県保健環境科学研究所
	荻野和正	産業医科大学
	大瀬戸光明	愛媛県立衛生環境研究所
	稲荷公一	前愛媛県立衛生環境研究所
	高野 愛	岐阜大学連合大学院博士課程
	川端寛樹	国立感染症研究所細菌第一部
	安藤秀二	国立感染症研究所ウイルス第一部

研究要旨：2005 年に、福岡県における日本紅斑熱の初発例が報告された。本疾患では、複数の死亡例も発生しており、その発生を防止するためには患者の発生動向、原因となる病原体および病原体を媒介するマダニに関する情報の提供が有用である。このため、患者が感染したと推定される地点周辺でマダニ類を採取してマダニ相を調べるとともに、PCR 法と分離法によりリケッチア属のリケッチアおよび日本紅斑熱の病原体である *Rickettsia (R.) japonica* の検出を行い、媒介マダニに関する調査を実施した。その結果、3 属 8 種のマダニ（タカサゴキララマダニ、キチマダニ、タカサゴチマダニ、ヤマアラシチマダニ、フタトゲチマダニ、タネガタマダニ、ヤマトマダニ、アカコッコマダニ）の分布が確認された。また、ヤマアラシチマダニの幼虫から PCR 法によって *R. japonica* の遺

伝子断片が検出されたことから、ヤマアラシチマダニが媒介種と推定された。今後、患者の発生動向の把握に努めるとともに、患者、マダニおよび野鼠等から病原体を分離し、福岡県における日本紅斑熱の全体像をさらに明らかにすることが必要である。

A. 研究目的

日本紅斑熱は、*R. japonica* を原因とするマダニ媒介性の急性熱性発疹性疾患で、1984年に馬原らが徳島県の患者を発見して以来、関東以西の各地で発生が確認されている。九州地域における日本紅斑熱の多発地域は鹿児島県と宮崎県で、2006年までに鹿児島県で102例、宮崎県で49例、長崎県で4例、熊本県で3例、他の3県（福岡県、大分県、佐賀県）で各1例が報告されている。

今回、2005年5月に福岡県における初発例が届け出られたことに伴い、マダニ相の確認および媒介マダニ種を明らかにすることを目的に、関係機関と連携して調査を実施した。

B. 調査内容および方法

1. 調査地点およびマダニの採取時期

患者の聞き取りにより感染地と推定された宗像市孔大寺の竹林を主な調査地点として、旗振り法により、植生上からマダニを採取した。また、この竹林から数 km 離れた湯川山の中腹でも同様に採取を行った。なお、孔大寺では2005年（6月8,9日、7月22~24日）と2006年（3月11日、4月17,26日、5月16日）に計6回、湯川山では2005年（7月22~24日）に1回、採取を実施した。

2. リケッチア属リケッチアおよび *R. japonica* の検出

採取したマダニの一部について、PCR法と分離法により、個々のマダニからリケッチア属リケッチアと *R. japonica* の検出を試みた。

マダニをイソジン加70%エタノールで消毒した後、ガラス棒を用いて内容物を phosphate-glutamate-sucrose (PGS) 液中に懸濁させ、これをPCR法および分離用の材料とした。PCR法は、アルカリ処理法による抽

出物を鋳型として、リケッチア属の17kDaタンパクをコードする遺伝子を標的とした古屋らの方法 (J. Clin. Microbiol., 33 (2), 487-489) に従って実施した。また、リケッチア属リケッチアの検出を目的としたR1/R2プライマーを用いてPCRを行った後、その陽性例について、*R. japonica* の検出を目的としたRj5/Rj10プライマーを用い、抽出物を鋳型として改めてPCRを実施した。

分離に際しては、培養チューブ（培養液量1ml）に単層培養したL929細胞に前記の内容物を接種し、1時間吸着させた後、培養液（1%FBS加イーグルMEM「ニッスイ」③）を加え、34℃で培養した。

C. 研究結果

1. マダニ相

2005年の調査で、孔大寺の竹林では、タカサゴキラマダニ、キチマダニ、タカサゴチマダニ、ヤマアラシチマダニ、フタトゲチマダニの2属5種、計395個体のマダニが採取され、湯川山では、これらにアカコッコマダニを加えた3属6種、計167個体のマダニが採取された (Table 1)。また、2006年の孔大寺における調査では、2005年の調査で採取された2属5種にマダニ属3種（タネガタマダニ、ヤマトマダニ、アカコッコマダニ）を加えた、642個体が採取された (Table 4)。

2. PCR法によるリケッチア属リケッチアおよび *R. japonica* の検出

2005年に孔大寺で採取された2属5種のマダニ84個体を調べた結果、タカサゴチマダニ1個体、キチマダニ1個体、ヤマアラシチマダニ1個体、フタトゲチマダニ4個体がR1/R2プライマーで陽性を示した。また、ヤマアラシチマダニ1個体（幼虫）がRj5/Rj10

プライマーで陽性を示し (Table 2)、その増幅産物の塩基配列は *R. japonica* の塩基配列と一致した。

湯川山で 2005 年に採取された 58 個体ではヤマアラシチマダニ 2 個体とフタトゲチマダニ 1 個体が R1/R2 プライマーで陽性を示したが、これらはいずれも Rj5/Rj10 プライマーで陰性であった (Table 3)。

また、2006 年に孔大寺で採取された 97 個体では、タカサゴチマダニ 1 個体、キチマダニ 3 個体、フタトゲチマダニ 1 個体がそれぞれ R1/R2 プライマーでのみ陽性を示した (Table 4)。

3. 分離法によるリケッチア属リケッチアおよび *R. japonica* の検出

2005 年 7 月に湯川山で採取されたタカサゴチマダニ 1 個体、2006 年 3 月に孔大寺で採取されたタカサゴチマダニ 1 個体および 2006 年 4 月に孔大寺で採取されたアカコッコマダニ 7 個体からリケッチア属のリケッチアが分離されたが、これらの株は *R. japonica* とは異なっていた。

D. 考察

以上の結果から、患者の推定感染地では、少なくとも 3 属 8 種のマダニが分布し、日本紅斑熱の多発地である鹿児島県や宮崎県と同様にチマダニ属が優勢種であることが確認された。また、PCR 法で *R. japonica* の遺伝子断片が検出されたことから、ヤマアラシチマダニ が媒介種であることが示唆された。

2004 年に福井県で *R. helvetica* を原因とする患者の発生が報告され、国内に日本紅斑熱と異なる紅斑熱群リケッチア症が存在することが明らかとなっている。紅斑熱群リケッチアには多くの種があり、相互に共通抗原を持つ。このため、通常実施されている *R. japonica* を抗原とした間接蛍光抗体法や免疫ペルオキシダーゼ染色法の結果から原因となる病原体の種を特定できないが、福岡県に

おける初発患者は、推定感染地のヤマアラシチマダニから *R. japonica* の遺伝子断片が検出されたことから、日本紅斑熱としても妥当と思われる。

日本紅斑熱は重症化しやすく、兵庫県、徳島県、高知県などで死亡例も報告されている。このため、患者の発生地では、媒介マダニに関する調査に加えて、患者の発生状況や病原体に関する調査を実施し、早期診断と早期治療に結びつく情報を住民や関係機関に提供することが重要である。

E. 結論と課題

1. 結論

2005 年に、福岡県で日本紅斑熱の初発例が報告されたため、患者の推定感染地周辺のマダニ相と媒介マダニに関する調査を実施した。その結果、3 属 8 種のマダニの分布を確認した。また、ヤマアラシチマダニから *R. japonica* の遺伝子断片が検出されたことから、本種が媒介種であることが示唆され、一部ではあるが、この地域における日本紅斑熱の実態を明らかにできた。

2. 課題

1) 福岡県においては、今後も患者の発生動向の把握に努めるとともに、患者、マダニおよび野鼠等から病原体を分離して、解析することにより、日本紅斑熱の全体像を明らかにすることが必要である。

2) 2006 年には長崎県と熊本県で複数の日本紅斑熱の患者が確認された。2007 年度には、これらの発生地における媒介マダニ等の調査を実施する必要がある。

3) 2005 年度に「九州・山口九県における感染症に対する広域連携に関する協定」が締結された。これに伴って「健康危機管理における九州ブロック地方衛生研究所広域連携マニュアル」がつくられ、リケッチア症についても技術研修、試験検査の分担や地域ブロックレファレンスセンター設置などの具体的方策

が示されている。2006年度には、本研究課題およびこの連携マニュアルに沿って抗原の提供や依頼検査を実施した結果、日本紅斑熱の患者が長崎県で3例、熊本県で2例確認された。今後、さらにこのような連携体制との協働を図りつつ、九州地区におけるリケッチア症の実態を明らかにし、早期診断体制を確立することが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田原研司、山本正悟 ; 多種多彩なつつが虫病 SADI 組織委員会編「ダニと新興再興感染症」2007 全国農村教育協会
- 2) Yamamoto S, Ganmyo H, Iwakiri A, Suzuki S. ; Annual incidence of tsutsugamushi disease in Miyazaki prefecture, Japan in 2001-2005. *Jpn J Infect Dis.* 59(6), 404-405, 2006.
- 3) Seki M, Ikari N, Yamamoto S. et al. ; Severe Japanese spotted fever successfully treated with fluoroquinolone. *Intern Med.* 45(22), 1323-1326, 2006.
- 4) 山本正悟、元明秀成、岩切章、平崎勝之 ; 宮崎県におけるつつが虫病患者の発生状況。病原体検出情報 vol.27, No.2, 30-31, 2006.

2. 学会発表

- 1) 近藤玲子, 大瀬戸光明, 稲荷公一, 豊嶋千俊, 市川高子, 井上博雄, 田原研司, 山本正悟, 御供田睦代, 古屋由美子, 藤田博己, 川端寛樹, 高野愛, 山内健生. 愛媛県の日本紅斑熱発生地域におけるマダニ類の *Rickettsia japonica* 保有状況. 第24回日本クラミジア研究会・第13回リケッチア研究会合同学術集会. 北九州市, 平成18年10月21, 22日.
- 2) 石橋哲也, 千々和勝巳, 山本正悟, 藤田博己, 片山丘, 古屋由美子, 田原研司, 御供田睦代, 大瀬戸光明, 荻野和正, 川畑寛樹. 福岡県の紅斑熱患者発生地域における媒介マダ

ニの調査. 第24回日本クラミジア研究会・第13回リケッチア研究会合同学術集会. 北九州市, 平成18年10月21, 22日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

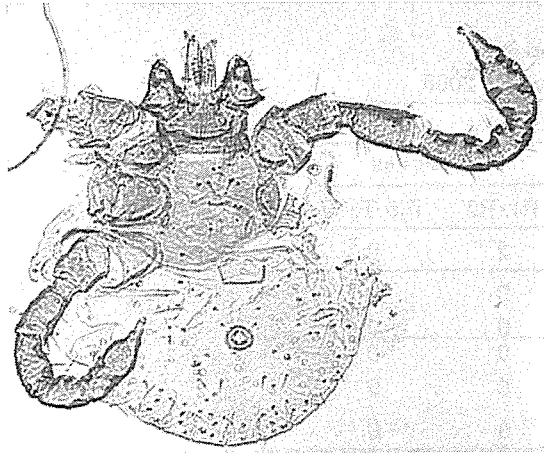


Figure 1. The larva of *Haemaphysalis hystrix* which showed the positive reaction by PCR method for detection of 17kD protein gene of *Rickettsia japonica*.

Table1. Ixodid ticks collected in Munakata city, 2005.

Species		Kodaiji		Yugawayama
		8,9/June	22-24/July	22-24/July
<i>A. testudinarium</i>	♀			1
	Nymph	1	12	26
<i>H. flava</i>	♂	1	2	
	Nymph	11	163	19
	Larva		162	37
<i>H. formosensis</i>	♂			6
	♀		2	7
	Nymph	3		3
<i>H. hystrix</i>	♂		1	17
	♀		2	17
	Nymph		1	2
	Larva	1		
<i>H. longicornis</i>	♂			2
	♀		21	13
	Nymph	7	29	16
<i>Ix. turdus</i>	♂			1
Total		24	395	167

A. : *Amblyomma*, H. : *Haemaphysalis*, Ix. : *Ixodes*

Table2. Detection of rickettsial DNA from Ixodid ticks collected in Kodaiji, 2005.

Species		8,9/June			22-24/July		
		No. of Samples	positives		No. of Samples	positives	
			R1/R2	Rj5/Rj10		R1/R2	Rj5/Rj10
<i>A. testudinarium</i>	Nymph	1	0	0	6	1	0
<i>H. flava</i>	♂	1	0	0			
	Nymph	11	0	0	30	1	0
	Larva				16	0	0
<i>H. formosensis</i>	Nymph	3	0	0			
<i>H. hystrix</i>	Larva	1	1	1			
<i>H. longicornis</i>	♀				2	1	0
	Nymph	7	1	0	6	2	0
Total		24	2	1	60	5	0

A. : *Amblyomma*, H. : *Haemaphysalis*

Table3. Detection of rickettsial DNA from Ixodid ticks collected in Yugawayama, 2005.

Species		22-24/July		
		No. of Samples	positives	
			R1/R2	Rj5/Rj10
<i>A. testudinarium</i>	Nymph	12	2	0
<i>H. flava</i>	Nymph	4	0	0
	Larva	10	0	0
<i>H. formosensis</i>	♂	4	0	0
	♀	1	0	0
<i>H. hystricis</i>	Nymph	2	0	0
	♂	11	1	0
<i>H. longicornis</i>	♀	8	1	0
	♂	1	1	0
	♀	3	0	0
	Nymph	2	0	0
Total		58	5	0

A. : *Amblyomma*, H. : *Haemaphysalis*

Table4. Ixodid ticks collected in Kodajji and detection of rickettsial DNA, 2006.

Species		11/March		17,25/April		15/May	
		No. of ticks	R1/R2	No. of ticks	R1/R2	No. of ticks	R1/R2
<i>A. testudinarium</i>	Nymph	2	1/2*	6	0/4	4	
<i>H. flava</i>	♂	6	1/6	13	0/4	5	
	♀	6	1/6	4	0/2	6	
<i>H. formosensis</i>	Nymph	95	1/11	262	0/20	114	
	♂	1					
<i>H. hystricis</i>	♀			1			
	Nymph	3		8	0/5	2	
<i>H. longicornis</i>	♂					1	
	♀					2	0/2
	Nymph					1	0/1
<i>H. longicornis</i>	Nymph			14	1/14	15	
<i>Ix. nipponensis</i>	Nymph					3	
<i>Ix. ovatus</i>	♂					1	
	♀			1			
<i>Ix. turdus</i>	Nymph	1	0/1	6	0/4	5	
	Larva	15	0/4	35	0/10	4	
Total		129	4/30	350	1/63	163	0/4

*: positives / samples

A. : *Amblyomma*, H. : *Haemaphysalis*, Ix. : *Ixodes*

平成18年度厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
 リケッチア感染症の国内実態調査及び早期診断体制の確立による早期警鐘システムの構築
 分担研究者報告書

中国・四国地域におけるリケッチア症（つつが虫病・日本紅斑熱）
 の発生状況と疫学（2006年）

－特に、島根県・広島県・愛媛県におけるリケッチア症発生と
 広島県から愛媛県（瀬戸内海島嶼含む）の棲息マダニ相－

分担研究者	田原研司	島根県保健環境科学研究所	専門研究員
協力研究者	保科 健	島根県保健環境科学研究所	ウイルスグループ科長
	板垣朝夫	前島根県保健環境科学研究所	
	高尾信一	広島県保健環境センター	主任研究員
	島津幸枝	広島県保健環境センター	副主任研究員
	山内健生	広島大学大学院国際協力研究科	助手
	大瀬戸光明	愛媛県立衛生環境研究所	衛生研究課長
	近藤玲子	愛媛県立衛生環境研究所	専門研究員ウイルス科長
	豊嶋千俊	愛媛県立衛生環境研究所	主任研究員
	稲荷公一	前愛媛県立衛生環境研究所	
	高野 愛	岐阜大学連合大学院 博士課程	
	新井 智	国立感染症研究所感染症情報センター	主任研究官
	川端寛樹	国立感染症研究所細菌第一部	室長（分担研究者）
	安藤秀二	国立感染症研究所ウイルス第一部	主任研究官（分担研究者）
	藤田博己	大原総合病院附属大原研究所	主任研究員（分担研究者）
	角坂照貴	愛知医科大学医学部	講師
	矢野泰弘	福井大学医学部	助手
	高田伸弘	福井大学医学部	助教授（分担研究者）
	古屋由美子	神奈川県衛生研究所	専門研究員（分担研究者）
	片山 丘	神奈川県衛生研究所	主任研究員
	山本正悟	宮崎県衛生環境研究所	特別研究員（分担研究者）
	御供田睦代	鹿児島県環境保健センター	主任研究員

研究要旨：2006年の中国・四国地域におけるリケッチア症（つつが虫病・日本紅斑熱）の患者発生はつつが虫病28例、日本紅斑熱18例で、全国の患者報告数のそれぞれ約7%、40%を占めていた。9県のうち、つつが虫病では広島県（8例）、日本紅斑熱では愛媛県（8例）からの報告が最も多く、山口・香川両県を除く7県からも、それぞれの患者報告が認められた。そこで、島根県と広島県および愛媛県におけるリケッチア症（つつが虫病・日本紅斑熱）の実態を把握するための疫学調査を行ったところ、つつが虫病については、島根県では東部から中部地域、広島県では西部地域、愛媛県では中部地域に患者発生が集中していることが明らかとなった。確認された *Orientia tsutsugamushi* の血清型は、島根県では

Karp 型 (JP-2) および Gilliam 型 (JG 型)、広島県では西部地域で Kawasaki 型、東部地域で Karp 型 (JP-2)、愛媛県では Karp 型であった。一方、日本紅斑熱については、島根県では島根半島、広島県では東部 (尾三) 地域、愛媛県では中部および南部 (宇和島) 地域に、患者発生が集中して認められた。*Rickettsia japonica* は、島根県では患者、野ネズミおよびマダニ類、広島県ではマダニ類、愛媛県では野ネズミおよびマダニ類からそれぞれ分離または特異遺伝子が検出された。特に、広島県東部 (尾三) 地域と愛媛県中部および南部 (宇和島) 地域では、マダニ類の高率 (5.6~24.6%) な *Rickettsia japonica* の保有が確認され、今後も患者発生の危険性が高いことが示唆された。

A. 研究目的

わが国におけるリケッチア症の中で、つつが虫病は北海道を除く、ほとんどの都府県で患者発生が報告されているのに対し、日本紅斑熱は 1984 年徳島県ではじめて報告されて以来、関東以西で患者発生がみられている。近年、つつが虫病は徐々にではあるが、患者報告数が減少傾向を示す一方、日本紅斑熱は増加しており、発生地域も拡大している。

そこで、今回はつつが虫病の報告が比較的多く、近年日本紅斑熱の報告もみられる広島県と日本紅斑熱が増加傾向にある愛媛県および以前から両疾患とも患者報告があり、県内の発生地域が拡大しつつある島根県において、これらの実態把握を目的とした疫学調査を行った。

B. 調査内容および方法

1. 患者の発生状況 (2006 年) および推定感染地域

国立感染症感染症情報センターおよび島根県、広島県、愛媛県の各県における感染症情報センターが発信する情報資料 (ホームページ) および文献検索により行った。

2. 患者から *O. tsutsugamushi* および *R. japonica* の検出

島根県におけるつつが虫病および日本紅斑熱患者の急性期血液検体より *O. tsutsugamushi* または *R. japonica* の分離、特異遺伝子 (*O. tsutsugamushi* は 56 kDa 蛋白遺伝子、*R. japonica* は 17kDa 蛋白遺伝子) の

検出を試みた。

3. 患者発生地域の野ネズミから *O. tsutsugamushi* および *R. japonica* の検出

島根県東部および中部地域、広島県東部地域、愛媛県中部地域に生息する野ネズミを捕獲し、解剖後、脾臓から *O. tsutsugamushi* または *R. japonica* の分離を行うと同時に、特異遺伝子 (*O. tsutsugamushi* は 56kDa 蛋白遺伝子、*R. japonica* は 17kDa 蛋白遺伝子) の検出を試みた。

また、広島県東部地域で捕獲した野ネズミ 29 匹においては、IP 法を用いて血清中の *O. tsutsugamushi* (Karp 株, Gilliam 株, Kato 株, Kawasaki 株, Kuroki 株) および *R. japonica* (YH 株) に対する抗体 (IgG) 保有の有無を検査した。

4. 患者発生地域およびその周辺に棲息するマダニ類

広島県から瀬戸内海島嶼 (しまなみ街道)、愛媛県に棲息するマダニ類を旗ずり法および宿主 (ほ乳類、鳥類、は虫類) から捕集し、棲息種についての特徴を調査した。

5. 患者発生地域に棲息するマダニ類から *R. japonica* の検出

島根県島根半島、広島県東部 (尾三) 地域、愛媛県中部および南部 (宇和島) 地域で捕集したマダニ類から *R. japonica* の分離、特異遺伝子 (17kDa 蛋白遺伝子) の検出を試みた。

C. 研究結果

1. 患者の発生状況 (2006 年) および推定感

染地域

つつが虫病は、広島県で8例の報告があり最も多く、次いで高知県6例、鳥取県5例、島根県4例、岡山県3例、愛媛県2例であった。(図1) 最も患者報告の多い広島県では、広島市を流れる太田川流域での発生がほとんどで、東部地域においても散発的な発生が認められる。島根県では、東部の斐伊川流域での発生が多く、中部の江の川流域でも認められる。愛媛県では、つつが虫病の発生は少ないが、2006年、中部地域で2例の患者が確認されている。(図2)

一方、日本紅斑熱は愛媛県で8例と最も多く、次いで島根県・高知県で3例、広島県・徳島県で1例の報告があった。(図1) 近年は、愛媛県の患者報告数が増加傾向にあり、また広島県東部(尾三)地域でも患者発生が数例確認されるようになった。(図2)

なお、2006年につつが虫病・日本紅斑熱ともに患者報告が無かったのは、山口県と香川県であった。

2. 患者から検出された *O. tsutsugamushi* および *R. japonica*

O. tsutsugamushi: 島根県で発生したつつが虫病患者から、患者コード SR-1-01, SR-61-01, SR-64-01, SR-47-02, SR-7-06 および SR-62-00 における 56kDa 遺伝子の系統樹解析を実施した結果、Karp 型 (JP-2) および Gilliam 型 (JG) のクラスターに属する *O. tsutsugamushi* の検出が確認された。(表1, 図3) また、島根県の患者発生地域でのフトゲツツガムシの優勢な棲息が確認されている。一方、広島県では、県西部の太田川流域で発生した患者から Kawasaki 型の *O. tsutsugamushi* が検出され、太田川流域でのタテツツガムシの優勢な棲息が確認されている。愛媛県では、今回の調査では患者からの *O. tsutsugamushi* の検出は出来なかったが、2006年の患者のうち、血清学的診断で Karp 型が1例確認された。

R. japonica: 島根県の日本紅斑熱患者から

は *R. japonica* が3株分離された。(表2)

3. 患者発生地域に棲息する野ネズミから検出された *O. tsutsugamushi* および *R. japonica*
O. tsutsugamushi: 島根県東部地域のアカネズミから、検体コード 42-04 rodent Shimane, 55-04 rodent Shimane, 5-05 rodent Shimane, 3-06 rodent Shimane および 4-06 rodent Shimane における 56kDa 遺伝子の系統樹解析により、Karp 型 (JP-2) および Gilliam 型 (JG) のクラスターに属する *O. tsutsugamushi* の検出が確認された。また、島根県中部地域と広島県東部地域のアカネズミから検体コード 5-05 rodent Shimane および 7-06 rodent Hiroshima における Karp 型 (JP-2) の、愛媛県中部地域のアカネズミから検体コード 4-06 rodent Ehime における Karp 型 (Saitama) のクラスターに属する *O. tsutsugamushi* の検出が確認された。(表1, 図3)

R. japonica: 島根県島根半島地域でおよび愛媛県中部地域で捕獲したアカネズミの脾臓から *R. japonica* が分離された。(表2)

一方、広島県東部地域で捕獲したアカネズミ 29 匹のうち、2 匹に Karp 株、1 匹に Kuroki 株の *O. tsutsugamushi*、20 匹に *R. japonica* (YH 株) に対する抗体 (IgG) 保有が確認された。(表3)

4. 患者発生地域およびその周辺に棲息するマダニ類

広島県では6属16種、愛媛県では4属17種、瀬戸内海島嶼(しまなみ街道)では3属6種のマダニ類の棲息が確認された(文献記録を含む)。(表4) これらの地域に共通して棲息しているマダニ類は、タカサゴキララマダニ、キチマダニ、タカサゴチマダニ、ヤマアラシチマダニ、フタトゲチマダニ、アカココマダニであった。ただし、地域細部による棲息種の違いが存在していた。

近年、日本紅斑熱が多発する愛媛県南部(宇和島)地域においては、ヤマアラシチマダニが優勢に捕集された。

5. 患者発生地域に棲息するマダニ類から検出された *R. japonica*

広島県東部（尾三）地域および愛媛県中部と南部（宇和島）地域で捕集したヤマアラシチマダニ、愛媛県中部で捕集したキチマダニから *R. japonica* が分離された。（表5）

一方、*R. japonica* 特異遺伝子（17kDa 蛋白遺伝子：プライマーRj5/Rj10）が検出されたマダニ類は、島根県島根半島で捕集したフタトゲチマダニ（検出率 3.2%）、ヤマトマダニ（検出率 1.7%）、広島県東部（尾三）地域で捕集したヤマアラシチマダニ（検出率 6.2%）、愛媛県中部地域で捕集したキチマダニ（検出率 5.6%）、南部（宇和島）地域で捕集したヤマアラシチマダニ（検出率 24.6%）であった。（表5）

D. 考察

1. つつが虫病

中国・四国地域で最も患者報告の多い広島県では、そのほとんどが県西部の太田川流域で発生がみられ、タテツツガムシ媒介性の Kawasaki 型 *O. tsutsugamushi* が主因である。Kawasaki 型 *O. tsutsugamushi* は広島県に次いで多く患者報告のある高知県においても確認されている。これに対し、Karp 型 *O. tsutsugamushi* が原因で発生している地域は島根県東部・中部、広島県東部、愛媛県中部で、さらに鳥取県西部や徳島県でもみられ、その分布域が地理的に広範囲にもかかわらず、患者報告数は Kawasaki 型主因の広島県西部や高知県に比べ、少数で推移している。また、島根県島根半島の日本海側には、Gilliam 型 *O. tsutsugamushi* による発生がみられる。

一般に、東北および九州地方の発生状況に比べると患者報告数は少ないが、島根県では死亡報告が数例あることから、感染予防に関する啓発を含めたりスクコミュニケーションが必要な地域と考える。

2. 日本紅斑熱

中国・四国地域で患者報告が多い島根県、徳島県および高知県では、2006 年の報告数が例年の 20～30%にとどまり、今後もこの減少傾向の維持が望まれる。

しかし、愛媛県における患者報告数が近年急増しており、本調査でも患者発生地域（宇和島地域）におけるマダニ類、特に主要な媒介種と考えられるヤマアラシチマダニの *R. japonica* 特異遺伝子の検出率が極めて高く、患者発生の増加と何らかの因果関係があると考えられる。また、広島県東部（尾三）地域においても、同様にヤマアラシチマダニの *R. japonica* 検出率が高く、さらに野ネズミの *R. japonica* に対する抗体保有率も極めて高いことから、早急に地域住民への啓発、警鐘や臨床医への情報提供を行っていくが必要がある。

さらに、徳島県および高知県では、日本紅斑熱による死亡例の報告があり、本病の早期診断・早期治療の重要性を裏付けている。そのためにも、医療機関における臨床診断技術や検査機関における早期診断のための検査技術の構築が強く求められる。特に、広島県東部（尾三）地域への警鐘は急を要すると思われる。

E. 結論

1. つつが虫病

中国・四国地域においては、島根県東部・中部、広島県東部、愛媛中部および鳥取県西部、徳島県で Karp 型 *O. tsutsugamushi* が、島根県島根半島で Gilliam 型 *O. tsutsugamushi*、広島県西部、高知県北部で Kawasaki 型 *O. tsutsugamushi* が主因で発生している。患者報告が多い地域は、Kawasaki 型 *O. tsutsugamushi* が主因の広島県西部と高知県北部である。一方、死亡例の報告（島根県）がある Karp 型 *O. tsutsugamushi* の分布する地域にあっては、本病の早期診断、早期治療および感染予防啓発の警鐘の必要性が大きい。

2. 日本紅斑熱

2006年、島根県、徳島県および高知県では患者報告数が例年よりも激減したのに対し、愛媛県では8例が報告され、また広島県でも患者報告がみられるようになり、本病の拡散あるいは潜在を確認した。特に、愛媛県南部（宇和島）地域と広島県東部（尾三）地域における媒介マダニ（ヤマアラシチマダニ）の*R. japonica*の保有率が高いことから、今後はこれら周辺地域の調査も含め詳細に検討し、患者の発生予防につなげたい。さらに、高知県や徳島県では本病の死亡例の報告があり、他地域においてはDICに至る症例が数多く報告されていることから、患者の多発する地域での医療、行政、地域住民等への警鐘が最も重要と考える。

3. 課題

- 1) 2006年に調査出来なかった岡山県、鳥取県においても、つつが虫病患者の報告があるため、両県における*O. tsutsugamushi*の分布実態の解明を来年度の調査課題とする。
- 2) わが国における鳥インフルエンザは中国大陸から朝鮮半島を経由しての渡り鳥が発生の起源とされる。ダニ媒介性感染症であるリケッチア症においても、同様にその起源は朝鮮半島から中国大陸に近いと考える。朝鮮半島に近い中国地方において、つつが虫病および日本紅斑熱の病原体と朝鮮半島のそれとの比較検討により、新たなリケッチアの侵入を事前に察知するための調査を課題とする。
- 3) つつが虫病および日本紅斑熱の早期診断における各種診断法の臨床検体での応用を確立する必要がある。そのために、検査機関、殊に感染研を中核とし、地方衛生研究所における連携、情報共有等が必須と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田原研司, 保科健, 板垣朝夫, 藤田博己, 角坂照貴, 矢野泰, 高田伸弘 ; 島根県における日本紅斑熱とつつが虫病の発生状況と疫学的特

徴 病原体検出情報 Vol.27, No2, 7-8, 2006

2) Kenji Tabara, Ken Hoshina, Asao Itagaki, Takashi Katayama, Hiromi Fujita, Teruki Kadosaka, Yasuhiro Yano, Nobuhiro Takada and Hiroki Kawabata ; Epidemiological Study of Japanese Spotted Fever and Tsutsugamushi Disease in Shimane Prefecture, Japan. Jpn J Infect Dis. 204-205, 2006.

3) Makoto Kawahara, Yasuko Rikihisa, Quan Lin, Emiko Isogai, Kenji Tabara, Asao Itagaki, Yoshimichi Hiramitsu, and Tomoko Tajima ; Novel Genetic Variants of *Anaplasma phagocytophilum*, *Anaplasma bovis*, *Anaplasma centrale*, and a Novel *Ehrlichia* sp. in Wild Deer and Ticks on Two Major Island in Japan Applied and Environmental Microbiology, 1102-1109, 2006

4) 田原研司, 山本正悟; 多種多彩なつつが虫病 SADI 組織委員会編「ダニと新興再興感染症」2007 全国農村教育協会

2. 学会発表

1) 近藤玲子, 大瀬戸光明, 稲荷公一, 豊嶋千俊, 市川高子, 井上博雄, 田原研司, 山本正悟, 御供田睦代, 古屋由美子, 藤田博己, 川端寛樹, 高野愛, 山内健生. 愛媛県の日本紅斑熱発生地域におけるマダニ類の *Rickettsia japonica* 保有状況. 第24回日本クラミジア研究会・第13回リケッチア研究会合同学術集会. 北九州市, 平成18年10月21, 22日.

2) 山内健生, 江草真治, 高野愛, 田原研司, 島津幸枝, 高尾信一, 藤田博己. 広島県のマダニ相(予報). 第15回日本ダニ学会, 広島県福山市, 平成18年10月26, 27日.

3) 山内健生, 宮本大右, 田原研司. 愛媛県宇和島市のマダニ相. 第62回日本寄生虫学会西日本支部大会・第61回日本衛生動物学会西日本支部大会合同大会. 愛知県, 平成18年11月12日.

G. 参考文献他

- 1) 国立感染症研究所 感染症情報センターホームページ
- 2) 島根県感染症情報センターホームページ
- 3) 広島県感染症情報センターホームページ
- 4) 愛媛県感染症情報センターホームページ
- 5) 高知県衛生研究所ホームページ
- 6) 毛利好江, 石村勝之, 萱島隆之, 山本美和子, 下村佳, 橋渡佳子, 佐々木敏之, 古田喜美, 河本秀一, 平崎和孝.; 広島市のツツガムシ病患者血液からの *Orientia tsutsugamushi* 遺伝子検出とシーケンス解析. 広島市衛生研究所年報, 22, 101-102, 2003.
- 7) 高田伸弘, 藤田博己, 岩崎博道, 石畝史, 馬原文彦, 矢野貴彦, 熊沢秀雄, 千屋誠造, 2000. 中国・四国地方におけるタテツツガムシの発見、そのツツガムシ病疫学における意義. 第8回 SADI ニュース, 2000.
- 8) 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. 感染症学雑誌, 75, 365-370, 2001.
- 9) 馬原文彦. 徳島県におけるつつが虫病. 第13回 SADI. 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

■ つつが虫病 □ 日本紅斑熱

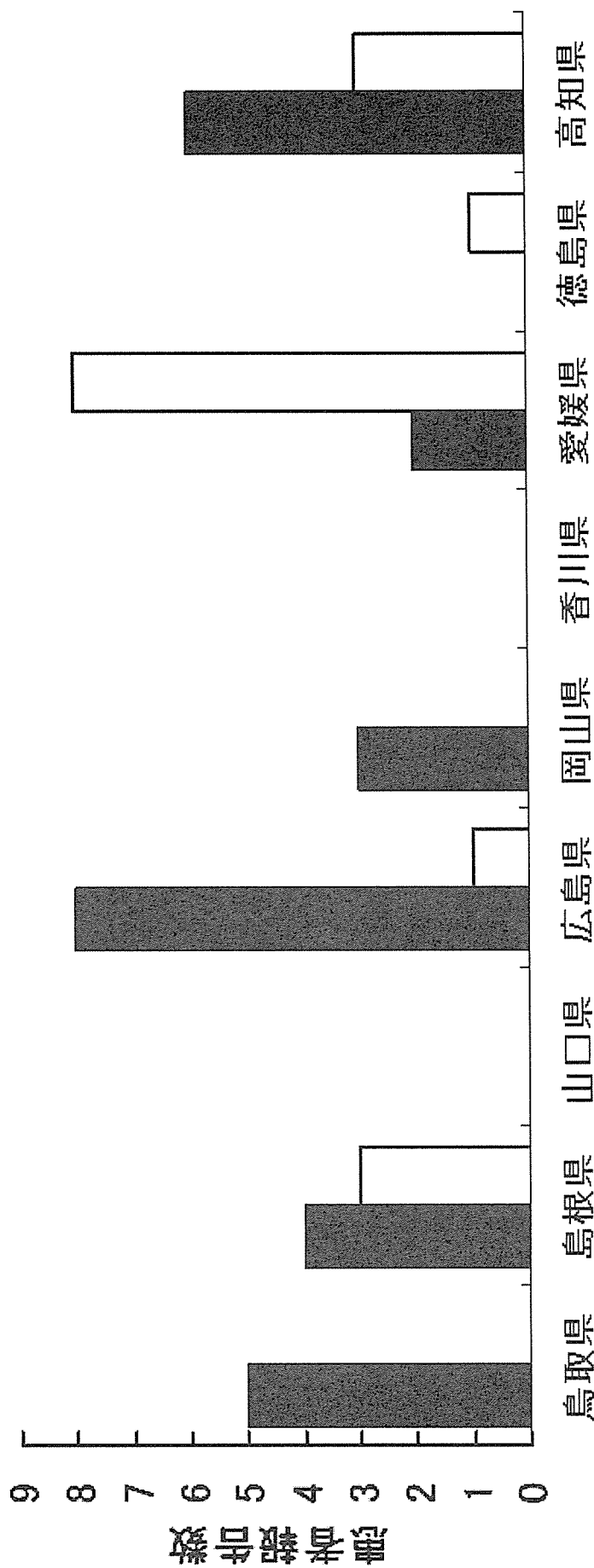


図1 2006年の中国・四国各県におけるつつが虫病および日本紅斑熱の患者報告数

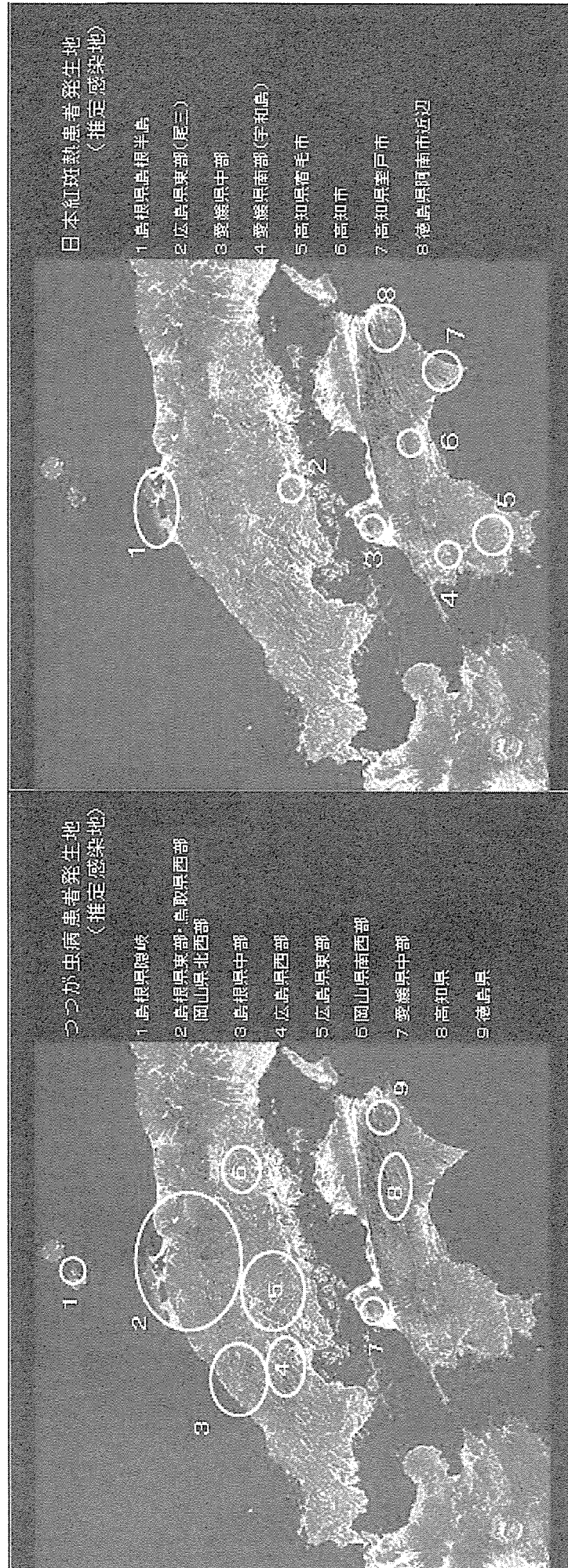


図2 中国・四国地域におけるつつが虫病(左図)および日本紅斑熱(右図)の患者発生地(推定感染地)

