

図3 日本列島の気象にみる志摩半島の特徴

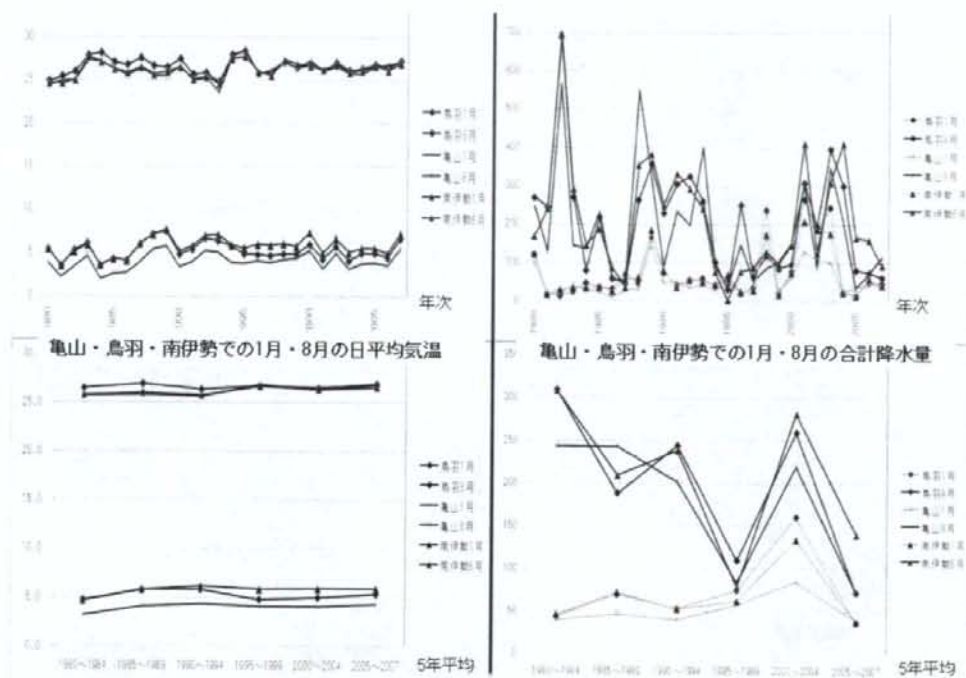


図4 志摩半島における気象要因の推移 (気象庁資料から作成)

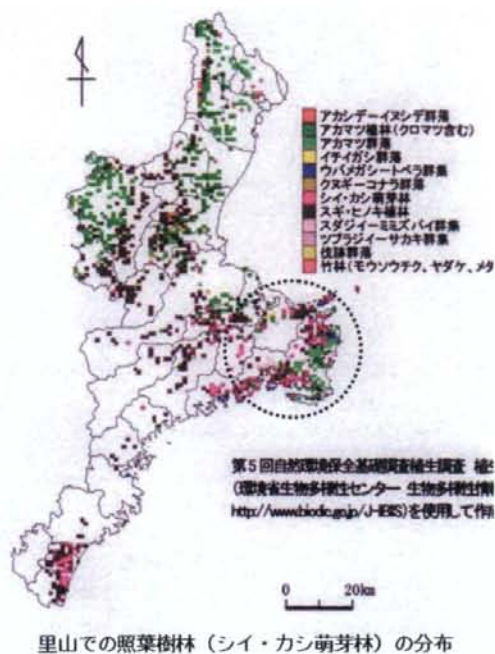
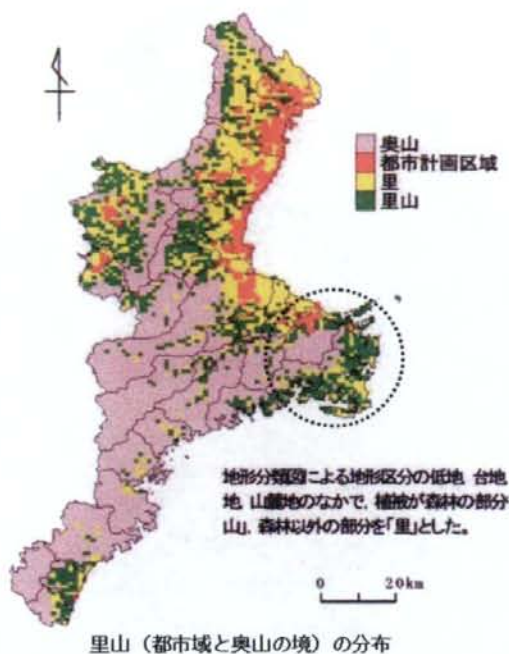


図5 植生における志摩半島の特徴（三重県庁資料）

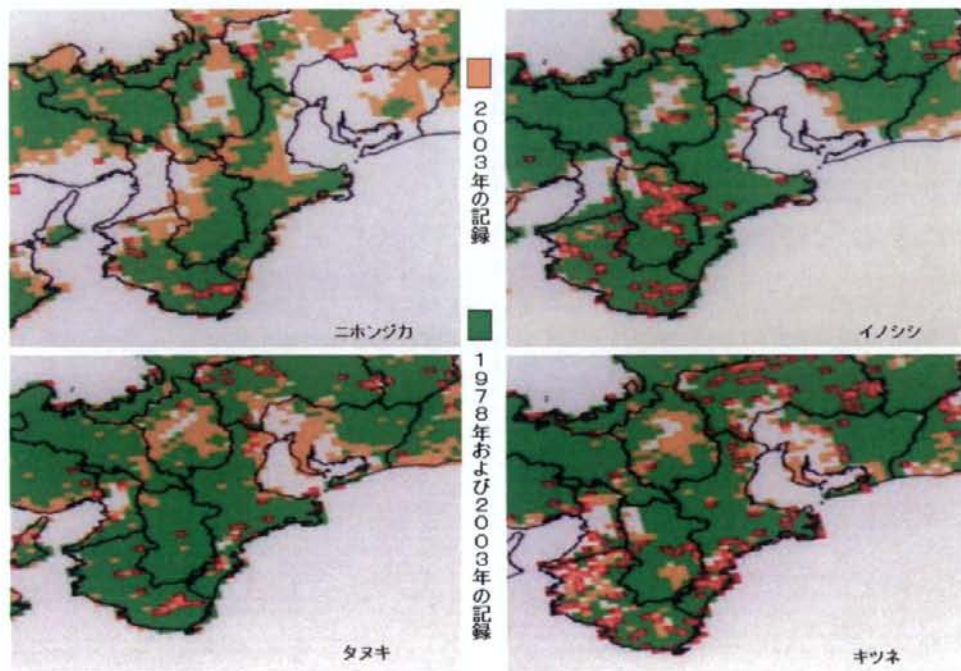


図6 動物の生息調査にみる志摩半島の特徴（環境省資料）

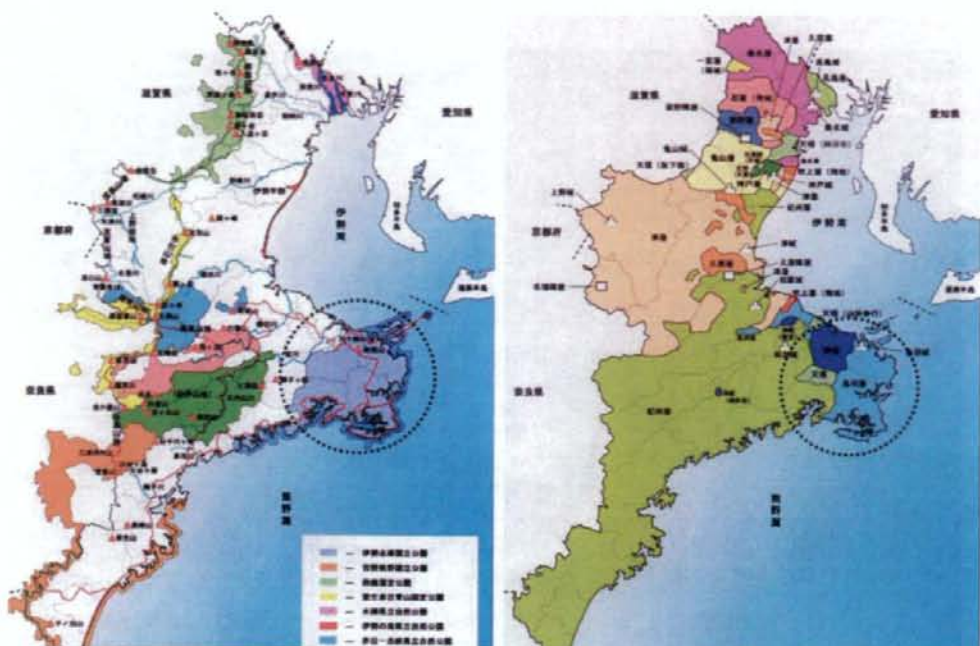


図7 環境保全における志摩半島の特徴 (三重県庁資料)

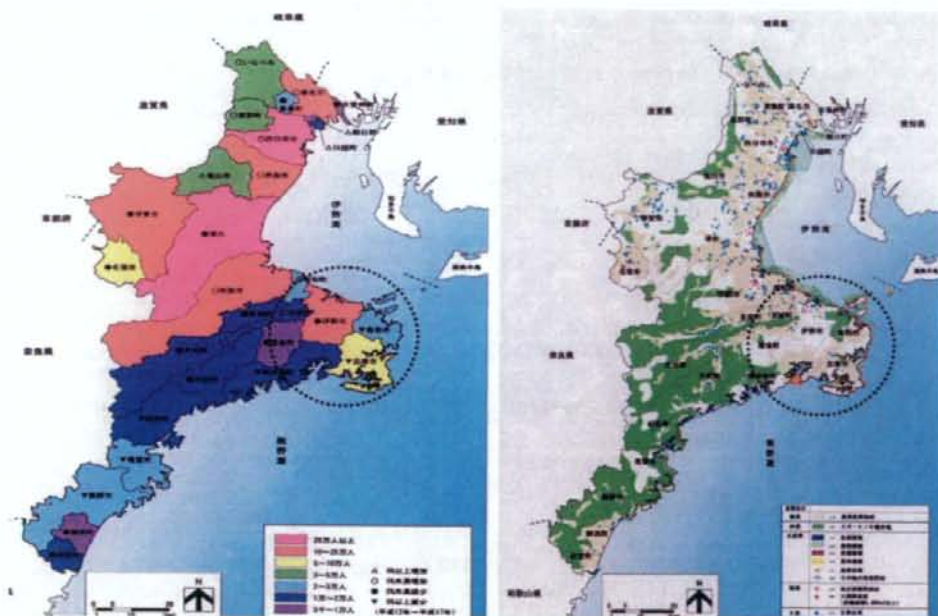


図8 社会形成における志摩半島の特徴 (三重県庁資料)



図9 3名同所同時の発症も見られた鳥羽市郊外など中山間地域の環境（航空写真）

表5 3名同所同時に発症した紅斑熱症例の検査診断

患者を含む家族の概況

三重県鳥羽市在住（鉄道と併行した国道沿いの山裾、海拔25m）

家族3名が上記住宅の裏庭に面した同じ寝室で寝起き（3世代家族で計7名）

臨床像 山田日赤を受診（伊勢保健福祉事務所届出）

患者（発症日付）所見	PCR試料	全血	血餅	皮膚
・乳児女（080807発症） 体温40.0℃ 丘疹+ 紅斑- 刺口？		+*	NT	NT
・乳児女（080815発症） 体温40.0℃ 丘疹+ 紅斑+ 刺口？ 上気道炎		+	NT	NT
・74歳女（080817発症） 体温39.4℃ 丘疹？ 紅斑？ 刺口+ 関節痛 特記事項：74歳女は持病で静養、室内で乳児の世話のほか裏庭にしていた		+	**	+

結果 県衛研のPCRにて、全血や皮膚試料で17k(R1+R2, Rj5+Rj10) およびRFLP種別が陽性（残り僅少の試料を入手し研究協力者による精査では、*例の全血でg/t A陽性、**例の血餅で17kDa, g/t Aコード遺伝子がともに陽性）

以上の結果から、3例とも*R. japonica* 感染と判定

表6 3名同所同時発症した患者宅裏庭におけるベクター調査 (2008年9月)

1. 患者宅裏庭で得たマダニ種 (SFGR分離あり→PCR、シーケンスで同定)

<i>Haemaphysalis cornigera</i>	若虫1 (-)
<i>H. formosensis</i>	雄虫1 (-)
<i>H. hystricis</i>	若虫1 (-)、幼虫3 (1株を分離→ <i>R. japonica</i> HH-15株)
<i>H. longicornis</i>	若虫5 (-)、幼虫16 (3株を分離→genotype II Lon)

2. 患者宅奥の裏山 (海拔50m) で得たマダニ種 (SFGR分離なし)

<i>H. flava</i>	雄虫1 (-)
-----------------	---------

患者宅裏庭の状況 (マダニは裏庭一帯で確認)



H. hystricis に限らず幼若虫は微小で視認し難い



HH-15 Mie (今回の患者宅裏庭の*H. hystricis* 由来株)

TTTACAAAATCTAAAAACCATACTGATTAATATATATTAAT--
 AGACAGAAATATATGAACATATTATCTAAAAATATGATATAGCTCTTGGAACTCTATGTTACAAGCCTGTAAACGGTCCGGGGGGTATGAAATAAACAG
 GTACAGCAACACTTCTTGGTGGGCTGGTGGGGCTACTTGGTCTCAATTCGGTAAGGGCACAGGACAGCTTGTGGAGTAGGTGTAGGTGCAATTA
 TGGAGCAGTCTTGGTGGACAAATCGGTGAGGTATGGATGAGCAGGATAGAAGACTTCCAGAGCTTACCTCACAGAGAGCTTTAGAAACAGCTCTAGT
 GGTAGTAAGCTAGAAATGGGTAATCCGGATAACGGCAATACGGTTAGCTAACACCTAAATAAACTTATAGAAATAGCAGCTGGTCAATATGGCGTGGT
 ACACCTCAACAGTGTGTAATAGCGGAAACCAAAAACCATACGGTAATGATGATGCGCCCAACTGACCGACAAATGGCAAGTTGTGAATTGA

R. japonica

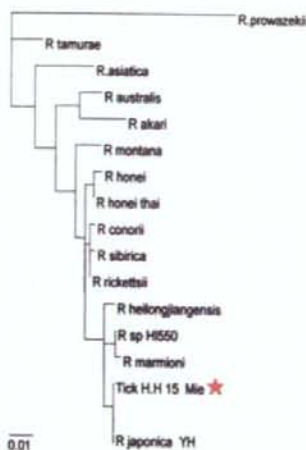
TTTACAAAATCTAAAAACCATACTGATTAATATATATTAAT--
 AGACAGAAATATATGAACATATTATCTAAAAATATGATATAGCTCTTGGAACTCTATGTTACAAGCCTGTAAACGGTCCGGGGGGTATGAAATAAACAG
 GTACAGCAACACTTCTTGGTGGGCTGGTGGGGCTACTTGGTCTCAATTCGGTAAGGGCACAGGACAGCTTGTGGAGTAGGTGTAGGTGCAATTA
 TGGAGCAGTCTTGGTGGACAAATCGGTGAGGTATGGATGAGCAGGATAGAAGACTTCCAGAGCTTACCTCACAGAGAGCTTTAGAAACAGCTCTAGT
 GGTAGTAAGCTAGAAATGGGTAATCCGGATAACGGCAATACGGTTAGCTAACACCTAAATAAACTTATAGAAATAGCAGCTGGTCAATATGGCGTGGT
 ACACCTCAACAGTGTGTAATAGCGGAAACCAAAAACCATACGGTAATGATGATGCGCCCAACTGACCGACAAATGGCAAGTTGTGAATTGA

R. rickettsii

TTTACAAAATCTAAAAACCATACTGATTAATATATATTAATTTAGAGAGAAATATATGAACATATTATCTAAAAATATGATTAAGCTCTTGGAACT
 TTCTATGTTACAAGCCTGTAAACGGTCCGGGGGGTATGAAATAAACAGGTCACAGCAACACTTCTTGGGGTGTGGGGGGGCAATTAATGGTCTCAATTC
 GGTAAAGGGCAAGGACAGCTTGTGGAGTAGGTGTAGGTGCAATTAATGGAGCAGTCTTGGTGGACAAATCGGTGAGGTATGGATGAAACAGGATAGAA
 CACTTCCAGAGCTTACCTCACAGAGAGCTTTAGAAACAGCTCTAGTGGTAGTAAGCTAGAAATGGGTAATCCGGATAACGGCAATACGGTTAGTAAAC
 ACCTAATAAACTTATAGAAATAGCAGCTGGTCAATATGGCGTAGTACACTCAACAGTGTGTAATAGCGGAAACCAAAAACCATACGGTAATGCA
 TGGCGCAACTGACCGACAAATGGCAAGTTGTGAATTGA

R. conorii

TTTACAAAATCTAAAAACCATACTGATTAATATATATTAATTTAGAGAGAAATATATGAACATATTATCTAAAAATATGATTAAGCTCTTGGAACT
 TTCTATGTTACAAGCCTGTAAACGGTCCGGGGGGTATGAAATAAACAGGTCACAGCAACACTTCTTGGGGTGTGGGGGGGCAATTAATGGTCTCAATTC
 GGTAAAGGGCAAGGACAGCTTGTGGAGTAGGTGTAGGTGCAATTAATGGAGCAGTCTTGGTGGACAAATCGGTGAGGTATGGATGAAACAGGATAGAA
 CACTTCCAGAGCTTACCTCACAGAGAGCTTTAGAAACAGCTCTAGTGGTAGTAAGCTAGAAATGGGTAATCCGGATAACGGCAATACGGTTAGTAAAC
 ACCTAATAAACTTATAGAAATAGCAGCTGGTCAATATGGCGTAGTACACTCAACAGTGTGTAATAGCGGAAACCAAAAACCATACGGTAATGCA
 TGGCGCAACTGACCGACAAATGGCAAGTTGTGAATTGA



★ HH-15は17KD (R1/2領域: 537bp) の塩基配列において *R. japonica* と100%相同

図10 3名同所同時発症の患者宅裏庭で得られたHH-15株の遺伝解析

日本紅斑熱の死亡例の発生に伴う強化サーベイランスの実施について

研究分担者	山本正悟	宮崎県衛生環境研究所
研究協力者	中森 愛	宮崎市保健所 (宮崎市健康管理部)
	長友大三	宮崎市保健所 (宮崎市健康管理部)
	園田千草	宮崎市保健所 (宮崎市健康管理部)
	田村里美	宮崎市保健所 (宮崎市健康管理部)
	山田典子	宮崎市保健所 (宮崎市健康管理部)
	寺 菌 裕	宮崎市保健所 (宮崎市健康管理部)
	瀧口俊一	宮崎市保健所 (宮崎市健康管理部)
	塩山陽子	宮崎県衛生環境研究所
	川端寛樹	国立感染症研究所細菌第一部：研究分担者
	安藤秀二	国立感染症研究所ウイルス第一部：研究分担者
	岸本壽男	国立感染症研究所ウイルス第一部：研究代表者

研究要旨： 宮崎県では毎年つつが虫病および日本紅斑熱の発生が確認されているが、2008年7月に、県内初の日本紅斑熱による死亡例が宮崎市保健所管内で発生した。このため、宮崎市は、市内における日本紅斑熱の発生状況を把握することともに、死亡例や重症例の発生の予防を目的として、「宮崎市日本紅斑熱強化サーベイランス事業」を実施した。本研究班は、この事業の実施に際して、症例定義の設定、確認検査用材料の選択、確認検査および推定感染地の調査等で宮崎市と連携した。2008年に宮崎県内で確認された患者は8例（未報告例1例を含む）で、宮崎市とその周辺で感染したと推定された患者は4例であった。宮崎県内では、例年4例前後の患者が報告されているが、2008年度には患者数が増加した。強化サーベイランスの実施過程で啓発活動が進んだことにより、日本紅斑熱に対する医療従事者や住民の認知度が高まったことがその一因と考えられる。さらに、今回の宮崎市の事業は、同様の事例の発生時の対策のみならず、本疾患のサーベイランス体制の強化に向けた取り組みの貴重なモデルとなった。

A. 研究目的

日本紅斑熱はマダニによって媒介される発疹を伴う急性の熱性疾患で、つつが虫病に似た臨床症状を示す一方、重症化しやすく、近畿・四国地域では本症による死亡例も散発的に報告されている。日本紅斑熱症例では、つつが虫病同様にテトラサイクリン系抗菌薬が有効であるが、重症化した場合にはニューキノロン系抗菌薬の併用が提唱されている。このため、つつが虫病との

鑑別を含めて、早期診断が極めて重要である。さらに、早期診断には、日本紅斑熱の発生地、発生時期、発生数、感染機会などの患者発生状況に関する疫学情報が不可欠である。そこで本研究では、日本紅斑熱死亡事例の発生以降、宮崎市に連携して本感染症の強化サーベイランスを実施し、疫学情報の収集を計った。また、医療関係者や地域住民における本疾患の認知度を上げるための啓発活動を並行して行った。

B. 研究方法およびC. 研究結果

2008年に、宮崎県で初めての日本紅斑熱による死亡例が宮崎市保健所管内で発生し、これに伴って宮崎市は強化サーベイランスを実施した。同様な事例の発生時の対策に役立てることおよび認知度を上げる試みの例として、この取り組みの概要を報告する。

1. 患者の概要

1) 経過

患者は70才の女性で、2008年7月18日に39℃台の発熱を伴って発症し、7月25日にDICによる多臓器不全で死亡した。発熱以外に、刺口と発疹、肝機能異常が認められた。

2) 確認検査

7月23日に採取された血清を用い、間接蛍光抗体法により、*Rickettsia japonica*(YH株)と*Orientia tsutsugamushi*(Gilliam, Karp, kato, Kawasaki, Kuroki株)に対するIgMおよびIgG抗体価を測定したが、いずれも陰性であった。

同時に採取された凝固防止剤加全血、血餅および刺口の痂皮を用い、PCR法でリケッチア属および*Rickettsia japonica*の17kDa蛋白質遺伝子の検出を試みた結果、いずれも陽性であった。24日に、これらの結果から日本紅斑熱が強く疑われることが主治医に報告された。また、数日後には、各増幅産物の塩基配列が*Rickettsia japonica*の配列と100%一致することが確認された。

3) 感染機会

宮崎市保健所の行った患者の家族に対する聞き取りにより、①家族が宮崎市近郊で複数の猟犬を飼育していること、②患者がこの猟犬の世話を7月10日、14日、15日に行ったこと、③猟犬の飼育されている檻の周辺には草が茂っており、草をかき分けながら歩いて檻に近づくこと、④10日(あるいは14日)に、患者が自身の足指の間についているダニに気づき、つぶして処理したことが判明した。また、現地を調査した結果、猟犬の檻の周辺

でマダニの分布が確認された。

以上のことから、猟犬の世話に伴って感染したと推定された。

2. 初期の情報提供および啓発

感染症法の規程により、日本紅斑熱による死亡例の発生が7月28日に届け出られた。宮崎市保健所は8月1日に報道機関に対して「日本紅斑熱による死亡例の発生について」の情報提供を行い、併せて厚生労働省健康局結核感染症課、宮崎県医師会、宮崎市郡医師会、宮崎県健康増進課、宮崎県各保健所、宮崎県衛生環境研究所にも情報を提供した。これを受け、同日、厚生労働省結核感染症課も報道機関に情報を提供し、ホームページにも掲載した。情報の内容は、日本紅斑熱の概要と発生状況、注意喚起記事および予防のポイントで、報道等を通じて啓発が効果的に行われた。また、医師会では、ファックスにより関係医療機関に情報を発信した。

3. 研究班の連携

宮崎市保健所では、届出を受理後、直ちに主治医と患者の家族を対象に疫学調査を実施し、推定感染地の現場確認を行った。

一方、本研究班としても、推定感染地の調査等を行うこととし、宮崎市保健所を中心に、8月11日に改めて合同で現地調査を実施した。さらに、主治医に面会し、疫学情報の確認等を行った。(研究班として、国立感染症研究所と宮崎県衛生環境研究所から研究代表者と研究分担者が派遣された。)

調査終了後の協議で、強化サーベイランスの実施に向けて検討することが決められた。これに応じ、研究班の連携として研究代表者から宮崎市保健所に対して①宮崎市日本紅斑熱患者強化サーベイランス計画(案)と②刺し口・発疹・紅斑の皮膚生検プロトコル(案)を提案した。また、宮崎市保健所、国立感染症研究所および宮崎県衛生環境研究所で、検体搬送方法および検査方法について協議した。

4. 強化サーベイランス

宮崎市では、2008年9月1日から12月末までを調査期間とした要綱を作成した(資料1)。要綱では、①目的、②調査期間、③実施方法、④調査対象者、⑤症例定義、⑥医療機関、保健所および衛生環境研究所における症例発生時の対応が明記された。また、症例定義を満たした患者を診断した医師の記入する調査票、回復期検体の送付票、衛生環境研究所から医療機関と保健所への報告書については宮崎県感染症対応マニュアルで既に定められた様式を利用し、これらに同意書の様式(資料2)を追加して要綱に記載した。

また、宮崎市保健所は、宮崎市郡医師会事務局に対して、市内の皮膚科と内科医療機関を対象に強化サーベイランスを実施することを報告し、同様の報告を市内内科医会会長および皮膚科医会会長に行った後、計164か所の医療機関に対して強化サーベイランスへの協力を依頼した。さらに、医療機関向けと市民向けをセットにしたパンフレットを作製し、市内の医療機関等に配布して啓発に努めた(資料3に市民向けのパンフレットを示す)。

D. 考察およびE. 結論

感染症発生動向調査によると、日本紅斑熱の報告数は2007年から急増している。2008年の国内における報告数は132例で、41種の四類全数報告対象疾患の中ではレジオネラ症、つつが虫病、A型肝炎について4番目に報告数の多い疾患となった。さらに、新たな発生地が明らかになっていることもあり、発生動向を正確に把握すべき疾患である。

今回、宮崎県内で初めての死亡例が報告されたが、発生動向調査によると国内では2001年以降で5例目の死亡例となる。2001年から2008年の5年間に報告された国内の総患者数は535例であり、患者数の割には死亡例が多い。また、重症化しやすい傾向もあるため、発生地では早期診断に役立つよう、リスク要因を含めた各種情報を提供して、本疾患の認

知度を上げる必要がある。

また、岡部らは本研究班で、宮崎県の皮膚科医会(2007年)と内科医会(2008年)に所属する医師を対象に、日本紅斑熱について感染症サーベイランスの認知度を調査した。その報告書でも、それぞれ認知度が51%と41.8%と低いことから、サーベイランス体制を強化する必要性が提言されている。

今回、宮崎市保健所では、日本紅斑熱の死亡例の発生に伴って、強化サーベイランスを実施した。その結果、宮崎県における患者数が昨年に比べ倍増した。このことは、強化サーベイランスの実施過程で医療従事者や住民に対する啓発が進み、日本紅斑熱に対する認知度が高くなった可能性を示している。今回の宮崎市の事業は、同様の事例発生時の対策に加え、本疾患のサーベイランス体制の強化に向けた取り組みのモデルとして、貴重である。

G. 学会発表

- 1) 山本正悟, 岩切章, 安藤秀二, 岸本壽男: 宮崎県南部における日本紅斑熱のベクター。第82回日本感染症学会総会, 島根県松江市, 2008年4月17, 18日。
- 2) 山本正悟: 九州本土域にみる日本紅斑熱の発生と媒介マダニへ広がる掘り起こし; 第60回日本衛生動物学会, 栃木県下野市, 2008年4月17~19日。

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許取得 | 該当なし |
| 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 3. その他 | 該当なし |

資料 1

宮崎市日本紅斑熱強化サーベイランス事業実施要綱

1 目的

宮崎市では、平成 20 年 7 月に県内初の日本紅斑熱死亡例の発生があったことから、宮崎市内における日本紅斑熱の発生状況を把握するとともに、今後死亡例や重症例の発生を予防することを目的とする。

2 調査期間

平成 20 年 9 月 1 日から 12 月末までとする。

3 実施方法

宮崎市内の皮膚科、内科を標榜する医療機関を対象に強化サーベイランスを行い、日本紅斑熱の実態把握と啓発を行う。

4 調査対象者

宮崎市内に在住し、3にかかげる医療機関を受診したもので、症例定義に一致するものとする。

5 症例定義

次の(1)及び(2)をともに満たし、かつ(3)または(4)が確認できるもの。

- (1)発症前の 2 日～10日以内に、山林・田畑などでの野外活動歴があるもの。マダニに刺された、マダニが付着していたなどの訴えがあったものも含む。
- (2)経過中に一度でも最高体温が 38℃を超えたもの。熱型が弛張熱であり受診時に下がっている場合があるため問診で確認されたものも含む。
- (3)発疹または紅斑がみられるもの。麻疹・風疹等、明らかに他の発疹性疾患が考えられる場合は除く。
- (4)刺し口が確認できるもの。刺し口の形状は問わない。

6 対象症例発生時の対応

発生時は次の対応を行う。なお「つつが虫病・紅斑熱様調査票」「様式一つつが虫病・紅斑熱様2」「様式一つつが虫病・紅斑熱様3」「リケッチア症検体送付票(回復期・2 回目以降分)(様式一つつが虫病・紅斑熱様4)」については宮崎県感染症対応マニュアルで定めるものを利用する。

(1)医療機関

- 1)症例定義を満たした患者を診断した医師は、「つつが虫病・紅斑熱様調査票」に必要事項を記入し宮崎市保健所(以下「保健所という」)に連絡する。

2) 患者に疫学調査及び検査の必要性を説明し、同意書(様式1)に記入してもらう。

3) 検体を採取し、衛生環境研究所へ搬送する。

①1回目の検査用検体

抗菌薬投与前に、EDTA-NA₂入り採血管(クエン酸ソーダ入り採血管でも可)とブレイン採血管(血清用)に各5mlずつ採血し、遠心分離後、冷蔵(4℃程度)で搬送する。なお、遠心分離後に血清や血漿を別の容器に移す必要はない。

刺し口・発疹が確認できる場合、可能であれば、刺し口、発疹部位の検体を提出する。検体はパンチバイオプシーが望ましいが、刺し口は剥がした痂皮でもよい。また、これらの検体は、生食に浸した滅菌ガーゼで包み、滅菌シャーレ等に入れ、冷蔵(4℃程度)保存のまま搬送する。

1回目の検体搬送時に、つつが虫・紅斑熱様調査票及び同意書を提出する。

②2回目の検査用検体

免疫学的検査にはペア血清が必要なことから、原則として14日後に、ブレイン採血管(血清用)に採血し、遠心分離後、「リケッチア症検体送付票(回復期・2回目以降分)」を添付して1回目の検体と同様に提出する。

4) 上記検査により、日本紅斑熱と診断された場合には、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律に基づき速やかに届け出を行う。

(2)保健所

1) 医療機関から検査依頼を受けたら、速やかに症例定義の確認を行い、衛生環境研究所に連絡する。

2) 衛生環境研究所より患者確定の報告があった場合は、速やかに積極的疫学調査を行う。必要に応じて衛生環境研究所の主導のもと推定感染地域の現地調査に協力する。

3) 日本紅斑熱の届出を受理した場合は、速やかに感染症サーベイランスの入力を行い、必要に応じて関係機関への情報提供、市民への公表を行う。

(3)衛生環境研究所

1) 医療機関から検体を受け取り、検査を実施する。

2) 検査結果は「様式一つが虫病・紅斑熱様2」「様式一つが虫病・紅斑熱様3」により届出医療機関及び保健所に通知する。

3) 日本紅斑熱患者の確定があった場合は、必要に応じて保健所とともに推定感染地域の調査を行う。

7 その他

その他必要な事項は、別に定める。

附則

この要綱は平成20年 9月 1日から施行する。

同意書

宮崎市保健所長

宮崎県衛生環境研究所 殿

私は、日本紅斑熱の検査及び疫学調査について、担当医師 _____
より説明を受け、その意義、方法について理解しました。

つきましては、検査試料および疫学調査内容が、日本紅斑熱の検査及び研究に使
用されることに同意します。

平成 年 月 日

氏名 試料等提供者本人または代諾者 _____ (自筆)

代諾者の場合本人との関係 _____

住所 _____

連絡先電話番号 _____

説明者の氏名(職名) _____ ()

日本紅斑熱：マダニで運ばれる病気に注意！

資料 3

<日本紅斑熱とは>

病原体を持つマダニに咬まれることで感染する病気です。

ヒトからヒトに感染することはありません。

咬まれてから2日～1週間ほどして発症します。

<症状>

高熱・発疹・刺し口が特徴です。



京都大学 基礎医学部 感染症学 野矢直樹

日本紅斑熱を運ぶマダニ



ヤマランチマダニ
成虫 (体長: 約 3.5mm)



フタガチマダニ
成虫 (体長: 約 3mm)

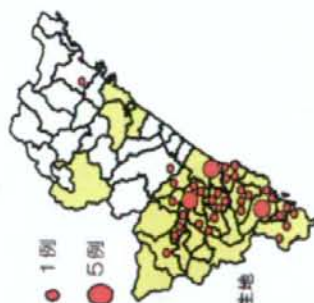


キマダニ
成虫 (体長: 約 2.5mm)

多くの種類のマダニから病原体が検出されていますが、九州では主に写真のようなマダニが媒介すると考えられています。これらのマダニは県全域に生息していますが、病原体を持っているのはごく一部です。

発生地域 (1983～2006年)

- 宮崎市から串間市にかけて
 - 宮崎市から都城市高城町にかけて
 - 宮崎市高岡町から小林木市にかけて
- などで患者が多い傾向がありますが、県全域で感染する可能性があります。



■ つがつが虫病の発生地

どんな時に感染するか

農作業や山林作業、タケノコなどの山菜採り、河川敷での釣りなどで感染しているようです。



(1983～2006年の患者47名について)

予防策

予防と早期診断・早期治療が重要です！

野山や畑、山菜とりなどに出かける際には・・・

- 肌を露出しない！ (長袖・長ズボン・手袋などを着用する)
- 肌が露出している部分には、虫除けスプレーを使う！
- 草むらや地面に直接座らない、また衣服をおかない！
- 野山は畑などに入った後は、入浴して新しい服に着替える！

！体にかみついているタニはつぶさないようにとりましよう！

(とるのが難しいときには医療機関にお願いしましょう)

！山などに行った後、発疹や高熱などの症状があるときには、すぐに医療機関を受診しましょう！

フータク健康元 宮崎県衛生環境研究所

宮崎市保健所 保健予防課 結核感染症係 (TEL.29-5281)

宮崎県衛生環境研究所 (TEL.58-1410)

新規リケッチア症の国内探索に関する研究

— *Rickettsia heilongjiangensis* 国内感染の第一症例の確認経過と感染源調査 —

研究分担者	安藤秀二 国立感染症研究所ウイルス第一部 主任研究官
研究協力者	藤田博己 大原総合病院附属大原研究所(研究分担者)
	坂田明子、花岡希 国立感染症研究所ウイルス第一部第五室
	黒澤昌啓、斉藤若奈 仙台医療センター
	高田伸弘 福井大学医学部(研究分担者)
	矢野泰弘 福井大学医学部
	川端寛樹 国立感染症研究所細菌第一部(研究分担者)
	高野 愛 国立感染症研究所細菌第一部、岐阜大学
	酒井克朗、勝見正道、関根雅夫、小黒美舎子、熊谷正憲 仙台市衛生研究所
	岸本壽男 国立感染症研究所ウイルス第一部(研究代表者)

研究要旨

平成20年8月、宮城県仙台市における紅斑熱群リケッチア症の患者発生が確認された。当初、つつが虫病の抗体が検出されなかったため、急性期の検査材料の全血、血清、刺し口が日本紅斑熱の検査に供試された。刺し口の検体がリケッチア属PCR陽性となり、回復期とあわせてペア血清によって *Rickettsia japonica* に対する抗体価上昇も確認された。従来、この地域においては日本紅斑熱患者の発生は報告されていないため、さらにPCR産物のシーケンス解析等、実験室検査の精査を進めるとともに、患者情報の収集と感染推定地域における媒介ベクターと動物の野外調査が8月中旬から開始された。実験室精査では、リケッチア属共通の17kDa遺伝子の他、*gltA*、*ompA* 遺伝子のいずれからも、日本国内では確認されていなかった *R. heilongjiangensis* の遺伝子配列が確認され、*R. japonica* と同程度の *R. heilongjiangensis* に対する抗体価の上昇が確認された。また、野外調査においてイスカチマダニ (*Haemaphysalis concinna*) から *R. heilongjiangensis* がPCRで検出され、分離もされた。さらに、患者感染推定地域で捕獲されたドブネズミより *R. heilongjiangensis* に対する高い抗体価が検出された。一連の患者確認と実験室診断、感染源調査のための野外調査から、日本国内に *R. heilongjiangensis* による紅斑熱群リケッチア症の患者発生がはじめて確認され、関東以西の西日本太平洋側を中心とする *R. japonica* による日本紅斑熱以外に紅斑熱群リケッチア症の発生が北日本を含む全国で発生している可能性が示された。

A. 研究目的

日本におけるリケッチア症は、全国から報告されるつつが虫病と日本紅斑熱のほかは、輸入感染症としてのリケッチア症が考慮されてきた。近年の全国的な野外調査の結果から、国内には様々な紅斑熱群リケッチアが存在し、これまで患者が報告されていない地域でも患者発生の可能性が示唆されていた。しかしながら、リケッチア症の患者の発生が報告されていない地域での、リケッチア症に関する臨床現場の認識度は低く、これまで

の多くの患者が報告されないままにいたっていることも推測される。現在では報告されないアカツツガムシが持つ *Orientisa tsutsugamushi* による夏季に発生した古典的つつが虫病や春先と秋ぐちに報告される新型つつが虫病以外、リケッチア症としての日本紅斑熱患者の報告のなかった宮城県において、患者確認にいたった実験室診断を含めた経過の概要とともに、感染推定地域における野外調査により明らかになってきた国内におけるリケッチア症対策の課題を検討する。

B. 研究方法

患者情報の収集

患者受診医療機関の主治医からの検体に伴う情報、発生地地域の所管保健所からの疫学的事前情報とともに、研究分担者の安藤ならびに研究代表者の岸本が野外調査に先立つ情報整理のため、主治医ならびに公衆衛生担当者と直接面談、また患者本人との面談機会が得られ、治療を含めた臨床経過、感染源調査のための地域情報、地域のこれまでのリケッチア症に関する発生情報などを詳細に聞き取り、情報の整理を行った。

実験室診断(血清診断ならびに遺伝子診断)

患者診断時の血清診断は、*R. japonica* YH株のほか、*O. tsutsugamushi* 5株(Kato, Gilliam Kap, Kawasaki, Kuroki)を用いて間接蛍光抗体法(IF法)または間接免疫ペルオキシダーゼ法(IP法)を定法とおりに実施した。またワイル・フェリックス反応も実施した。遺伝子診断は17kDa属共通遺伝子を標的とするPCRを実施した。診断確定後、また野外材料に関しても同様の検討を行った。野外リケッチア分離株が得られた後は、その株に対する抗体価も測定し、遺伝子検出においては、*gltA*、*ompA*遺伝子に関しても検討した。L929細胞を用いた分離も試みた。

野外調査

8月および9月に、患者発生情報から得られた感染推定地域を中心に、ベクターとなるマダニの採集ならびに野生げっ歯類の捕獲を実施し、得られた材料を、リケッチア分離、遺伝子検出、抗体検出に供した。

(倫理面への配慮)

国立感染症研究所 ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会規程に従って実施した。

C. 研究結果

患者情報の収集

主治医等からの直接の聞き取りから、初診の病院でのミノサイクリンの内服投与が行われていたなどのあらたな追加情報が得られた。

実験室診断(血清診断ならびに遺伝子診断)

第一弾の検査は急性期材料のみであった。痲皮を材料としたPCRにおいてのみ、全国で使われている17kDaを標的としたプライマーR1/2およびRj5/10で遺伝子が増幅された。シーケンス解析の結果、*R. heilongjiangensis*であった。血液を用いたPCRおよび分離は、いずれも陰性であった。ペア血清を用いたIF法ならびにIP法で、*R. japonica*に対するIgGおよびIgM抗体価の4倍以上の上昇が認められた。*R. heilongjiangensis*に対する抗体価の上昇は、*R. japonica*に対するものと同程度であった。

野外調査

Haemaphysalis 属マダニ、フタゲチマダニ(*H. longicornis*)、イスカチマダニ(*H. concinna*)、キチマダニ(*H. flava*)、オトゲチマダニ(*H. megaspinos*)が採取されるとともにドブネズミ(*Rattus norvegicus*)などが捕獲された。これらの材料のうちイスカチマダニからリケッチアが分離され、遺伝子解析の結果、*R. heilongjiangensis*であることが明らかとなった。捕獲された野生げっ歯類からの分離および遺伝子検出は陰性であったが、3頭のドブネズミが*R. japonica*よりも明らかに高い抗体価の*R. heilongjiangensis*に対する抗体(1280倍または5120倍)を保有していた。

D. 考察

平成20年8月、宮城県仙台市における紅斑熱群リケッチア症の患者発生が確認された。この患者は、近医受診後、仙台医療センターに転院、入院し、急性期の検査材料からすべて仙台医療センターで採取された検体が実験室診断に供された。当初、つつが虫病の抗体が検出されなかった。

ため、急性期の検査材料の全血、血清、刺し口が国立感染症研究所と大原総合病院附属大原研究所での日本紅斑熱を含むリケッチア症の検査に供試された。刺し口の検体から抽出したDNAサンプルがリケッチア属共通(R1/2)、*R. japonica*特異的(R5/10)にデザインされたPCRで陽性となった。ペア血清を用いた間接蛍光抗体法によって*R. japonica*に対する抗体価を測定し、IgGならびにIgM抗体の4倍以上の上昇も確認された。これらの結果からは、日本紅斑熱の発生を示すものであるが、従来、この地域においては日本紅斑熱患者の発生は報告されていないため、さらにPCR産物のシーケンス解析等、実験室検査の精査を進めるとともに、患者情報の収集と感染推定地域における媒介ベクターと動物の野外調査が8月中旬から開始された。

実験室精査では、リケッチア属共通の17kDa遺伝子の他、*gltA*、*ompA*遺伝子についてのPCRとシーケンス解析をおこない、いずれからも日本国内では確認されていなかった*R. a. heilongjiangensis*の遺伝子配列が確認され、*R. heilongjiangensis*を抗原に再度血清診断を行い、*R. japonica*と同程度の*R. heilongjiangensis*に対する抗体価の上昇が確認された。また、野外調査においてイスカチマダニから*R. heilongjiangensis*がPCRで検出され、分離もされた。さらに、患者感染推定地域で捕獲されたドブネズミより*R. heilongjiangensis*に対する高い抗体価が検出された。一連の、患者確認と実験室診断、感染源調査のための野外調査から、日本国内に*R. heilongjiangensis*による紅斑熱群リケッチア症の患者発生がはじめて確認され、関東以西の西日本太平洋側を中心とする*R. japonica*による日本紅斑熱以外に紅斑熱群リケッチア症の発生が北日本を含む全国で発生している可能性が示された。急性期血液を用いても、遺伝子検出ならびに分離は陰性であったが、聞き取り調査で得られたように、初診の近医においてすでにミノサイクリンの内服投与が行われていたことが一因と考えられる。

今回の調査で、*R. heilongjiangensis*のベクターとして確認されたイスカチマダニ*H. concinna*に関

する日本国内での生息情報は極めて限定的である。生息地域やその生態は不明のままであるため、研究分担者である大原総合病院附属大原研究所の藤田らを中心に経時的調査を実施し、季節消長などの調査を継続して行っている。仙台市では獣医師や本研究班の協力を得つつイヌにおける抗体調査を開始している。定期的な現地調査も含めて、この新たな紅斑熱群リケッチア症の疫学の解明は国内の日本紅斑熱の実態の認識を大きく変えるものになると予想される。

E. 結論

今回の事例のように、日本国内のこれまでリケッチア症の報告のなかった地域においてもリケッチア症の発生が起こっていることに注意を喚起する必要がある。疾患の存在の可能性を認識していることによって、適切で迅速な患者の治療や対応が可能となる。この症例においては患者の把握から現地調査まで迅速な実施ができたことが新しい知見を得られた最大の理由ともいえる。臨床現場、検査室、野外調査が柔軟にスムーズに連携する体制の重要性が示された典型的な事例であるといえる。今後も国内のリケッチア症の基礎データとなる野外調査を継続的に実施するとともに、リケッチア症の啓発、適切な実験室診断の迅速な導入が可能となるような情報提供も必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Hanaoka N, Sakata A, Takano A, Kawabata H, Watanabe H, Kurane I, Kishimoto T, and Ando S. Development of a pUC19-based recombinant plasmid to serve as a positive control in PCR for *Orientia tsutsugamushi*. Microbiology and Immunology. (In press)

Takada N, Fujita H, Kawabata H, Ando S, Sakata A, Takano A, Chaithong U. *Rickettsia japonica* in Thailand. Emerging Infectious Disease

s. (In press)

Takano A, Ando S, Kishimoto T, Fujita H, Kadosaka T, Nitta Y, Kawabata H, Watanabe H. Novel Ehrlichia sp. found in *Ixodes granulatus* infested to rodents in Okinawa, Japan. Microbiology and Immunology. (In press)

Yamauchi, T, Obara, M., Watanabe, M., Ando, S., Ishikura, M., Shinagawa, Y., Hasegawa, S., Nakamura, K., Iwai, M., Kurata, T. & Takizawa, T. (2009) Survey of tick fauna possessing the ability to act as vectors of rickettsiosis in Toyama Prefecture, Japan. Med. Entomol. Zool. (In press)

Fujita H, Kadosaka T, Nitta Y, Ando S, Takano A, Watanabe H, Kawabata H. Rickettsia s.p. In *Ixodes granulatus* ticks, Japan. Emerging Infectious Diseases, 14: 1963-1965, 2008

Yamazaki T, Takemura H, Inoue M, Ogawa M, Ando S, Sato K, Kishimoto T, The intracellular accumulation of phagocytic and epithelial cells and the inhibitory effect on *Chlamydia pneumoniae* of Telithromycin and comparator antimicrobials. Journal Chemotherapy, 20: 428-430, 2008

Hisada H, Yamazaki T, Inoue M, Sato K, Ando S, Kishimoto T. In vitro Activity of Garenoxacin against *Chlamydia* spp. Journal Chemotherapy, 20: 282-284, 2008

Matsui T., Nakashima K., Ohshima T., Kobayashi J., Arima Y., Kishimoto T., Ogawa M., Cai Y., Shiga S., Ando S., Kurane I., Tabara K., Itagaki A., Nitta N., Fukushi H., Matsumoto A., and Okabe N. An outbreak of psittacosis in a bird park in Japan. Epidemiology and Infection, 136:492-5, 2008

岸本寿男、安藤秀二. クラミジア感染症. 新臨床内科学(第9版)1337-1339, 2008年12月

岸本寿男、安藤秀二. クラミジア呼吸器感染症の血清診断. 日本胸部臨床 67増刊:S9-S15, 2008年11月

安藤秀二、坂田明子、岸本寿男. 発疹熱、化学療法の領域、24:1636-1640, 2008

安藤秀二. 病原体の実験技術. バイオメディカルサイエンス研究会編集, バイオセーフティの辞典, みみずく舎/医学評論社, 2008年11月

佐藤梢、安藤秀二、岸本寿男、井上美由紀、山崎勉. *Chlamydia trachomatis*に対するgatifloxacinのin vitro抗菌作用および殺菌作用. あたらしい眼科25: 85-87, 2008

2. 学会発表

花岡希、松谷峰之介、川端寛樹、藤田博己、岸本寿男、白井睦訓、安藤秀二. リケッチア感染症に対する特異的診断系の開発. 第82回日本細菌学会総会. 2009年3月. 愛知.

高野 愛、藤田博己、安藤秀二、川端寛樹、渡邊治雄. 野生鳥類を主とした国内生態系におけるボレリアの存在様式と病原体拡散に関するリスクの検討. 第82回日本細菌学会総会. 2009年3月. 愛知.

大橋典男、鳥日図、高娃、川森文彦、高野愛、川端寛樹、安藤秀二、岸本壽男. 国内初の新興感染症「アナプラズマ症」について. 第82回日本細菌学会総会. 2009年3月. 愛知.

安藤秀二、リケッチア症の国内の現状と課題, 平成20年度希少感染症診断技術研修会, 2009年2月, 東京

大橋典男, 高蛙, 鳥日囃, 川森文彦, 千屋誠造, 安藤秀二, 川端寛樹, 岸本寿男. 新興感染症「アナプラズマ症」患者の発見. 第26回日本クラミジア研究会・第15回リケッチア研究会合同学術集会. 2008年11月. 岐阜.

安藤秀二, 坂田明子, 宇根有美, 五箇公一, 藤田博己, 花岡 希, 高野 愛, 川端寛樹, 岸本寿男. 輸入爬虫類が病原体を持ち込むリスクに関する考察. 第26回日本クラミジア研究会・第15回リケッチア研究会合同学術集会. 2008年11月. 岐阜.

岸本寿男, 安藤秀二, 猪熊壽, 岩崎博道, 大橋典男, 岡部信彦, 川端寛樹, 倉田毅, 高田伸弘, 堤寛, 田原研司, 藤田博己, 古屋由美子, 山本正吾. リケッチア感染症の早期警鐘システム構築-国内実態調査及び早期診断体制の確立に向けた現状と課題. 第26回日本クラミジア研究会・第15回リケッチア研究会合同学術集会. 2008年11月. 岐阜.

安藤秀二, 坂田明子, 鶴見みや古, 尾崎清明, 藤田博己, 花岡希, 高野 愛, 川端寛樹, 渡邊治雄, 岸本寿男. 鳥類に関連するマダニ類からのリケッチアの検出. 第146回日本獣医学会学術集会. 2008年9月. 宮崎.

高野 愛, 鶴見みや古, 尾崎清明, 藤田博己, 安藤秀二, 川端寛樹, 渡邊治雄. 野生鳥類を主とした国内生態系におけるボレリアの存在様式と病原体拡散に関するリスクの検討. 第146回日本獣医学会学術集会. 2008年9月. 宮崎.

山内健生・小原真弓・渡辺 護・安藤秀二・品川保弘・滝澤剛則・堀元栄詞・長谷川澄代・中村一哉・倉田 毅「富山県のマダニ相と紅斑熱リケッチア」日本昆虫学会第68回大会. 高松市, 2008年9月16日

鶴見みや古, 尾崎清明, 藤田博己, 坂田明子,

武藤麻紀, 高野愛, 山内健生, 川端寛樹, 安藤秀二, 岸本壽男. 鳥類外部寄生虫からの病原体の検出-鳥類標識調査を主とした外部寄生虫採集-. 日本鳥学会2008年度大会. 2008年9月. 東京.

安藤秀二, 発疹熱について, 第4回国際感染症セミナー, 2008年6月, 東京

安藤秀二. 鳥類関連マダニ材料からリケッチア検出の多様性. 第16回ダニと疾患のインターフェースに関するセミナー, 2008年5月, 和歌山県田辺市

小原真弓・山内健生・渡辺護・安藤秀二・石倉康宏・品川保弘・長谷川澄代・中村一哉・堀元栄詞・岩井雅恵・滝澤剛則「富山県のマダニ相および紅斑熱群リケッチア検出」第16回ダニと疾患のインターフェースに関するセミナー. 田辺市, 2008年5月30日~6月1日

藤田博己, 安藤秀二, 川端寛樹, 坂田明子, 高野 愛. 福島県のハシブトマダニとタネガタマダニからのリケッチア分離例. 第60回日本衛生動物学会大会. 2008年4月. 栃木.

川端寛樹, 坂田明子, 安藤秀二, 高野 愛, 渡辺治雄, 鶴見みや古, 尾崎清明, 藤田博己. 国内生態系におけるBorrelia属細菌の拡散に関与する宿主鳥類と媒介マダニ. 第60回日本衛生動物学会大会. 2008年4月. 栃木.

川端寛樹, 高野 愛, 安藤秀二, 花岡希, 坂田明子, 藤田博己, 河村好章, 清島真理子, 角坂照貴, 渡辺治雄. マダニ刺咬例調査によって見いだされた新しいボレリア感染症. 第82回日本感染症学会総会2008年4月. 島根

山本正悟, 岩切章, 安藤秀二, 岸本壽男. 宮崎県南部における日本紅斑熱のベクター. 第82回日本感染症学会総会, 2008年4月, 島根.

安藤秀二、オウム病の現状と課題. 第82回日本感染症学会総会, 2008年4月, 島根.

松井珠乃, 佐藤弘, 岡部信彦, 安藤秀二, 岸本寿男, 山本正悟. 宮崎県の内科標榜医を対象としたつつが虫病・日本紅斑熱サーベイランスの認知度および診断・報告状況の調査. 第82回日本感染症学会総会, 2008年4月, 島根

安藤秀二, 小原真弓, 古屋由美子, 田原研司, 山本正悟, 本田俊郎, 坂田明子, 花岡希, 岸本寿男. 日本におけるリケッチア感染症の現行検査法に関する検討. 第82回日本感染症学会総会, 2008年4月, 島根

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得 該当なし
- 2.実用新案登録 該当なし
- 3.その他 該当なし

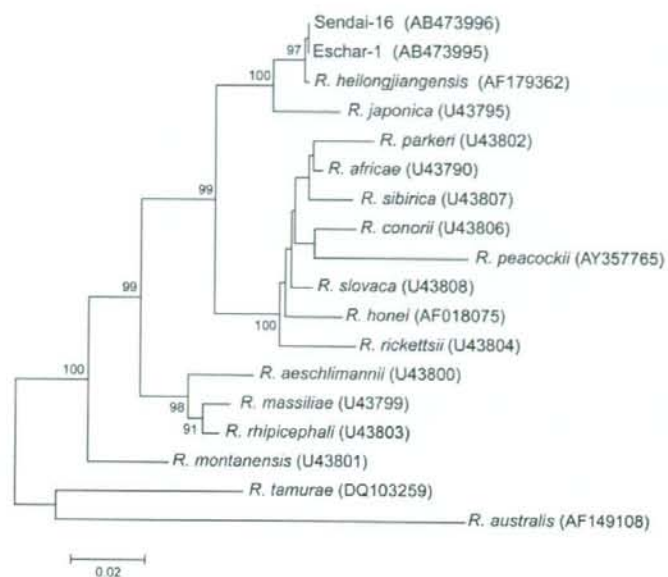


図 1 7 KDa遺伝子の系統樹



写真 患者感染推定地域周辺の環境

輸入リケッチア症の実験室診断に関する検討 —輸入発疹熱症例を経験し—

研究分担者	安藤秀二	国立感染症研究所ウイルス第一部	主任研究官
研究協力者	竹下 望	国立国際医療センター	国際疾病センター
	井本一也	亀田総合病院	総合診療・感染症科
	藤田博己	大原総合病院附属大原研究所	(研究分担者)
	坂田明子	国立感染症研究所ウイルス第一部	
	岸本壽男	国立感染症研究所ウイルス第一部	(研究代表者)

研究要旨

発疹熱(Murine typhus, Endemic typhus)は、発疹チフス群リケッチアの発疹熱リケッチア(*Rickettsia typhi*)を保有するノミによって媒介される急性熱性・発疹性感染症である。国内における発生は、1940年代以降極めてまれであるが、世界中に常在地が存在し、輸入感染症として注意を要する。しかしながら、世界的にも輸入感染症として確定診断がなされることはまれである。2008年3月にインドネシアのバリ島から日本に帰国した2名が、それぞれ相次いで発疹熱を発症していたことが明らかになった。本疾患は届出感染症ではなく、また一般に軽症例が多いと見られ、これまでも多数の症例が見逃されていることが推測された。これらの症例の実験室診断を実施した経験から、今後、海外で発生している様々なリケッチア症の正確な診断と把握、適切な治療のために、リケッチア症の実験室診断の体制作りを再検討する必要がある。

A. 研究目的

国内でよく発生する *Orientia tsutsugamushi* によるつつが虫病や *R. japonica* による日本紅斑熱の他、海外には多様なリケッチア症があることは知られている。リケッチア科は、発疹チフス群と紅斑熱群に大別され、発疹チフス群には発疹熱の原因となる *R. typhi* と発疹チフスの *R. prowazekii*、紅斑熱群にはロッキー山紅斑熱の *R. rickettsii* をはじめ様々な病原種がある。いずれも節足動物が媒介する。現在の感染症法においては、コロモジラミが媒介する発疹チフスは4類感染症に指定され、届出の義務がある。しかしながら、発疹熱は法による届出指定疾患ではなく、1961年以降は数例の症例が確認されているのみで、実態は不明な点が多い。2例の輸入リケッチア症(発疹熱)を経験したことから、その診断にいたる経過から、日本における輸入リケッチア症の診断体制の課題を掘り出し、検討した。

B. 研究方法

各症例がリケッチア症診断のための検査に供されるまでの経過とともに、各種検体に対し、定法どおりのリケッチア症の実験室診断を試みた。血清診断は、間接蛍光抗体法あるいは免疫ペルオキシダーゼ法、ワイル・フェリックス反応を実施した。抗生剤投与前の急性期血液、発疹部、尿検体を用いて属共通17kDa遺伝子、病原体検出マニュアルに掲載されている *R. typhi*、*R. prowazekii* 特異的な遺伝子検出(PCR)を試み、PCR産物の遺伝子配列を解析した。急性期血液に関しては、病原体分離も試みた。

(倫理面への配慮)

国立感染症研究所 ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会規程、ならびに各医療機関の倫理規則に従って実施した。