

200829013B

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

平成18～20年度 総合研究報告書

平成21（2009）年3月

研究代表者 岸 本 壽 男

（国立感染症研究所）

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

平成18～20年度 総合研究報告書

平成21（2009）年3月

研究代表者 岸 本 壽 男

（国立感染症研究所）

平成 18 ～ 20 年度 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
 研究班 名簿

氏名	所属	職名
岸本 壽男	国立感染症研究所 ウイルス第一部	室長
安藤 秀二	国立感染症研究所 ウイルス第一部	主任研究官
猪熊 壽	帯広畜産大学 畜産学部 獣医学科臨床獣医学講座	教授
岩崎 博道	福井大学 医学部 病態制御医学講座内科学(1)領域	准教授
大橋 典男	静岡県立大学 食品栄養科学部 食品生命科学科	教授
岡部 信彦	国立感染症研究所 感染症情報センター	センター長
川端 寛樹	国立感染症研究所 細菌第一部	室長
倉田 毅	富山県衛生研究所	所長
高田 伸弘	福井大学 医学部 病因病態医学講座	准教授
田原 研司	島根県保健環境科学研究所 保健科学部ウイルスグループ	専門研究員
堤 寛	藤田保健衛生大学 医学部 第一病理学	教授
藤田 博己	大原総合病院附属大原研究所	主任研究員
古屋 由美子	神奈川県衛生研究所 微生物部	専門研究員
山本 正悟	宮崎県衛生環境研究所 微生物部	微生物部長

*研究分担者 50 音順

業務委託

財団法人 山階鳥類研究所

目次

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

- I. 総合研究報告書 (平成 18 ～ 20 年度) 1
研究代表者 岸本 壽男 (国立感染症研究所 ウイルス第一部)
- II. 研究成果の刊行に関する一覧表 39

I. 総合研究報告書

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

研究代表者 岸本壽男 国立感染症研究所 ウイルス第一部第五室 室長

研究要旨: リケッチア感染症の実態解明と早期診断体制の確立、早期警鐘システム構築を目的として本研究班を組織し、①疫学的研究、②検査・診断的研究、③予防・治療的研究を 3 本柱として総合的に研究を進めてきた。

①疫学的研究

リケッチア感染症の国内サーベイランス改善を目的に、九州、四国の医療機関を対象につつが虫病と日本紅斑熱のサーベイランスの認知度と診断・報告状況の調査を行った。地域による差や複数回の調査での認知度向上等がみられ、啓発の重要性が示唆された。リケッチア感染症の国内実態調査に関しては、関東以北地域、東海中部北陸地域、中国四国地域、九州沖縄地域で、つつが虫病と日本紅斑熱の患者発生状況調査と、推定感染地におけるマダニと動物の実態調査を行い多くの知見を積み重ねた。この3年間で特に三重県志摩半島地域、和歌山県南紀地域、長崎県五島列島、熊本県天草地方などでは患者の増加がみられ、症例の掘り起こしや実態把握が進んだ。新たな発生地域の広がりと、沖縄県内ですつが虫病患者が初めて確認された。また紅斑熱群リケッチア症患者の確認がなされた宮城県仙台市と青森県において、現地疫学調査を実施し、多くの知見を得たが、特に、仙台市における調査では、国内で確認されていなかった新規の紅斑熱群リケッチア *Rickettsia heilongjiangensis* による患者の発生が、患者、媒介動物(マダニ、野鼠)から裏付けられ、日本国内における紅斑熱群リケッチア症の新たな展開が示された。また南西諸島方面の実態把握を進め、東アジア共通リケッチア症の感染環の実態の一部を韓国済州島等で調査した。国内各地のマダニ相調査とマダニ類からのリケッチアの実態調査を行い、各地のマダニ類のリケッチア保有状況を分離にて調査し、保有状況や分布を明らかにした。伴侶動物のリケッチア類感染状況調査として、全国のイヌの末梢血からのPCRによる紅斑熱群リケッチア遺伝子検出では、全頭陰性であった。家畜のリケッチア類感染状況調査では、沖縄県の牛でアナプラズマ感染症の牛を症例報告した。北海道の牛放牧地におけるマダニからアナプラズマの遺伝子断片が検出され、これらのマダニがベクターである可能性が示唆された。野生動物のリケッチア類感染状況調査として、北海道のアライグマでアナプラズマの関与を明らかにした。国内におけるリケッチア関連細菌群の実態把握として、鹿児島県のタカサゴキリラマダニから初めて *Anaplasma phagocytophilum* を検出した。また与那国島、長崎県五島列島でマダニの調査を行い、アナプラズマを検出した。さらに高知県で日本紅斑熱が疑われた患者保存血液の解析で、ヒトアナプラズマ症を国内で 2 例初確認した。また海外輸入リケッチア症例として、インドネシアからの帰国者で発疹熱の 2 症例を経験し、遺伝子検出と血清診断で確定し、注意喚起を行った。ほかに鳥類に関連するマダニ材料からのリケッチア類の網羅的検出を山階鳥類研究所の多大な協力により行い、鳥類に関連するマダニ類とリケッチア類の地域分布と多様性を示す膨大なデータが蓄積された。その中で渡り鳥の関与を検討する必要性が示された。

②検査・診断的研究

地方衛生研究所の診断体制調査を行い東海関東以北地域ならびに北陸東海地域の地方衛生研究所におけるリケッチア感染症の検査診断体制について調査し、不十分な実態を明らかにした。九州沖縄地域における診断支援体制の構築を行った。刺し口(痂皮)を用いたPCR法の有用性を日本紅斑熱ならびにつつが虫病でも確認でき、今後推奨される検体と考えられた。国内で実施されているリケッチア感染症検査法を検証し、従来の血清診断法の一部で特異性、感度の問題が存在することを明らかにした。PCR法の際のキャリーオーバー等の問題を解決するために、遺伝子組み換え技術を用いたつつが虫病遺伝子診断用の陽性コントロールの作製に成功し、他のリケッチアにも応用した。マダニ試料からのリケッチア分離マニュアルの試案を作成した。マダニ幼若期の迅速同定法の検討として、迅速な形態学的鑑別を目的に図説を作成した。Multiplex Real-time RT-PCRによるリケッチア症の診断法の検討では、特異性、感度が高く、特につつが虫病については早期確定診断法としての有用性が示された。つつが虫の迅速診断法の開発と改善として、従来のPCRで唯一検出不能であったShimokoshi株も検出できる新たなプライマーを設計しPCRを確立した。日本紅斑熱およびつつが虫の迅速な病理診断法の確立を目指して、日本紅斑熱に関して、ホルマリン固定パラフィン切片標本を用いた酵素抗体法とPCR法による早期診断法について臨床応用を検討した。日本紅斑熱剖検例2例で病理学的特徴を解析した。

③予防・治療的研究

国内発症リケッチア感染症における重症度と血中サイトカイン濃度との関連性について、重症度の評価が可能かつが虫病および日本紅斑熱患者を対象とし、前方視的に経時的な血中サイトカイン測定を実施した。tumor necrosis factor (TNF)- α がいずれのリケッチア感染症においても重症度を予測するために有用な指標となることが示唆された。また病原性を免疫抑制犬に対する感染実験では、低い抗体価上昇のみで発症せず、末梢血PCRも陰性であった。啓発活動として、島根県と高知県では積極的にリケッチア症の一般向けの啓発をポスター、冊子で行った。また四国4県連携事業の動物の日本紅斑熱抗体調査に協力し、得られた結果を基に、住民への感染予防啓発のためのポスター作成のサポートをした。

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)

猪熊 壽(帯広畜産大学 獣医学部 教授)

岩崎博道(福井大学 医学部 准教授)

大橋典男(静岡県立大学 食品栄養科学部 教
授)

岡部信彦(国立感染症研究所 感染症情報セン
ター センター長)

川端寛樹(国立感染症研究所 細菌第一部 室
長)

倉田 毅(富山県衛生研究所 所長)

高田伸弘(福井大学 医学部 准教授)

田原研司(島根県保健環境科学研究所 主任研
究員)

堤 寛(藤田保健衛生大 学医学部 教授)

藤田博己((財)大原総合病院付属大原研究所
主任研究員)

古屋由美子(神奈川県衛生研究所 微生物部
専門研究員)

山本正悟(宮崎県衛生環境研究所 微生物部
長)

業務委託 財団法人 山階鳥類研究所

A. 研究目的

古くからわが国のリケッチア症で代表的なつが虫病は、近年でも4類感染症の中で常に2番目までに入る症例数が報告されており、また日本紅斑熱は急激な増加傾向や死亡例の発生が見られ注目されている。加えて輸入リケッチア症や、新たなリケッチア感染症の発生への対応も求められているが、これらリケッチア感染症の早期診断体制については未整備な現状があり、早期警鐘システムの構築が望まれている。そこで本研究は、リケッチア感染症の実態解明と早期診断体制の確立、早期警鐘システム構築を目指し、①疫学的研究、②検査・診断的研究、③予防・治療的研究を3本柱として、研究代表者を含め国や地方の衛生研究所、大学等の研究分担者あわせて14名と多くの研究協力者を組織し、総合的に進めてきた。疫学的研究は、サーベイランスの見直しと改善、患者発生と、リケッチア、マダニ、媒介動物についての疫学的、生物学的、血清学的、分子生物学的研究を実施した。検査・診断的研究は、病原体迅速診断法の開発や、皮膚生検等からの検出法の確立を目指している。得られた菌株や患者血清をリスト化し、地域毎のレファレンス体制構築に用いるための準備を行った。予防・治療的研究では、患者の病態解析によって重症化の機序の解明と、より有効な治療法の確立をめざした。また医療関係者や一般社会への情報提供と啓発によって、発生予防や重症化予防に結びつけることを目指した。研究の流れから年度ごとに分けられないものもあるが、以下3年間の総合報告をする。

B. 研究方法

1. 疫学的研究

a. リケッチア感染症の国内サーベイランス改善

つが虫病、日本紅斑熱について疫学情報の解析疫学データの集約法の検討を行うため、医師の感染症サーベイランスに対する認知度と診断の現状について、2006年度と2007年度は熊本県、宮崎県の医師を対象に調査し、2008年度は四国4県の内科標榜医療機関を対象とし認知度と診断・届出状況の調査を行った。2008年度には一般の市民向けの3つの公開講座において、つが虫病・日本紅斑熱・ライム病に関する認知度を調査した。

b. リケッチア感染症の国内実態調査

リケッチア感染症は患者と、マダニ、病原体、動物、環境などの複数の要因が複雑に関連しており、それらを明らかにするための実態調査は、本研究班の研究項目の中では特に重要な位置づけをされるものであるとともに、マンパワーを要する非常に地道で泥臭いものである。常に研究分担者相互の協働はもとより、地元の関係者に多大な協力と理解を得ながら進めてきた成果であることをはじめに述べておきたい。

リケッチア感染症の国内実態調査に関しては、関東以北地域、東海中部北陸地域、中国四国地域、九州沖縄地域で、つが虫病と日本紅斑熱の患者発生状況調査と、推定感染地におけるリケッチアのマダニ、動物への浸淫状況調査を行った。特に近年日本紅斑熱患者の増加が認められる三重県志摩半島地域、和歌山県南紀地域、長崎県五島列島、熊本県天草地方、日本紅斑熱による死亡例が発生した宮崎市、県内でのつが虫病感染が初めて確認された沖縄県宮古島、紅斑熱群リケッチア症患者のあらたな拡がりが見られた宮城県仙台市と青森県等において、現地疫学調査を実施した。特に日本紅斑熱の死亡例が見られた宮崎市では、我々の症例定義をもとに、前向き疫学調査が実施された。東北地方、北海道北部で大陸と共通する紅

斑熱群リケッチアについての調査や、南西諸島でのツツガムシ調査を行った。また近隣国でアジア大陸共通紅斑熱群リケッチア症の現地調査を行い、福井県モデルと比較解析した。獣医学的な見地からの調査では、イヌと家畜を歩哨動物とした血清疫学調査をし、一部野生動物のリケッチア感染状況を調査した。アナプラズマ、エーリキア等については、国内におけるマダニの実態調査を行った。輸入リケッチア症についての検討として、これまでまれであった発疹熱症例 2 例の確定診断を経験し、注意喚起などの対応を行った。医療関係者への啓発のためセミナーを開催し情報提供した。

2. 検査・診断的研究

a. 地方衛生研究所の検査体制についての調査

地方衛生研究所の診断体制調査を行い東海関東以北地域ならびに北陸東海地域の地方衛生研究所におけるリケッチア感染症の検査診断体制について調査した。

b. リケッチア検査法の検討

国内で実施されているリケッチア感染症検査法を検証した。PCR 法の実施時のキャリーオーバー等の問題を解決するために、遺伝子組み換え技術を用いたつつが虫病遺伝子診断用の陽性コントロールの作製を試みた。マダニ試料からのリケッチア分離マニュアルの試案を作成した。マダニ幼若期の迅速同定法の検討として、迅速な形態学的鑑別を目的に図説の作成を試みた。つつが虫の PCR 法の改良として *Orientia tsutsugamushi* Shimokoshi 株検出 PCR に用いるプライマーの検討を行った。日本の紅斑熱群リケッチア DNA の迅速鑑別法の検討として sca4 遺伝子に基づく PCR 産物の RFLP により我が国に生息する 4 種の紅斑熱群リケッチアを

迅速に鑑別可能かを検討した。Multiplex Real-time RT-PCR によるリケッチア症の診断法の検討を行った。

c. 診断用検体としての痂皮の有用性についての検討

つつが虫病ならびに日本紅斑熱患者の刺し口(痂皮)について検査材料としての有用性を検討した。

d. 紅斑熱群リケッチア症に対する新規の早期診断ツール開発

紅斑熱群リケッチア症に対する新規の早期診断ツール開発を目的として、病理診断に有用なペプチド抗体を作成し、評価を行った。

e. 日本紅斑熱の迅速診断法としての病理診断法の確立

日本紅斑熱およびつつが虫の迅速な病理診断法の確立を目指して、日本紅斑熱に関して、ホルマリン固定パラフィン切片標本を用いた酵素抗体法と PCR 法による早期診断法について臨床応用を検討した。

f. レファレンス構築のための菌株収集等の整備

新たな紅斑熱群リケッチアをはじめ新規リケッチアに対しても早期把握が可能となるように、レファレンス構築のためのリケッチア株を収集し保存を進めた。

3. 予防・治療的研究

つつが虫の重症化の機序を研究するために、症例の臨床経過を調査すると同時に、生体防御の指標として急性期と回復期の血清を用いて、血中サイトカイン濃度を測定し、重症度とサイトカイン濃度との関連性を検討した。日本紅斑

熱についても重症化機序解明のために、島根県にて2007～2008年に発症した23症例の日本紅斑熱患者確定症例の臨床経過を調査すると同時に、生体防御の指標として急性期と回復期それぞれの血清を用いて、血中サイトカイン値を測定し、重症度との関連性を検討した。剖検例の検討を通じた病態解析として2例の日本紅斑熱剖検例を解析し、病理学的特徴を捉えた。イヌならびにヌードマウスを用いた感染実験で、皮下ならびに腹腔投与で本菌の病原性について検討した。啓発活動として、四国4県連携事業の動物の日本紅斑熱抗体調査をサポートし、得られた結果を基にして住民への感染予防啓発を実施した。

C. 研究結果

1. 疫学的研究

a. リケッチア感染症の国内サーベイランス改善

四国4県の内科標榜医療機関におけるつつが虫病と日本紅斑熱のサーベイランスの認知度と診断・報告状況の調査を行った結果、両疾患のサーベイランス認知度は低い順に、香川県、愛媛県となっており、両疾患の発生が少ない順となっていた。熊本県および宮崎県での調査でも同様な傾向が見られ、患者経験の多い宮崎県内でも発生の状況に応じて同様の傾向が見られた。今後は、発生状況の詳細と合わせて解析を行う予定としている。また特につつが虫病に関しては、臨床診断のみの症例が相当数存在することが示唆された。市民向けの3つの公開講座において、つつが虫病・日本紅斑熱・ライム病に関する認知度を調査した。「医療・公衆衛生」の職種において、病名、感染経路、症状についての認知度は十分なものではなく、今後さらなる調査が必要であると考えられた。また「その他・不明」

の職種のつつが虫病についての集計からは、感染経路・症状について周知を図ることが、受診態度の向上につながる可能性が示唆された。

b. リケッチア感染症の国内実態調査

1) 各地での患者実態調査ならびに媒介動物調査

① 新規の紅斑熱群リケッチア *R. heilongjiangensis* による患者の初確認
仙台市における調査では、国内で確認されていなかった新規の紅斑熱群リケッチア *R. heilongjiangensis* による患者の発生が、患者、媒介動物(マダニ、野鼠)から裏付けられ、日本国内における紅斑熱群リケッチア症の新たな展開が証明された。

② 関東・東北地域におけるつつが虫病および日本紅斑熱の実態調査

つつが虫病の患者発生状況を全国と神奈川県とで比べてみると、全国の発生数はわずかに増加していたが、神奈川県では2008年の患者数は12名で2007年の25名の半数と減少した。県内の主な感染株は Kawasaki 株であった。2008年度には、日本紅斑熱患者1名の発生が確認された。本例は1992年以降はじめてで、県内3例目であった。今後も県内の日本紅斑熱患者の発生動向の把握と、媒介マダニについても調査が必要であると思われる。

③ 東海北陸地域におけるつつが虫病および日本紅斑熱の実態調査

つつが虫病は東海北陸地域の全ての県で発生しており、特に岐阜県での発生が多かった。日本紅斑熱は2県でのみ発生しており、特に三重県での発生が数年で急激に増加していた。富山県内のつつが虫病および日本紅斑熱の浸淫状況調査として富山県内の野生げっ歯類およびマダニ類の調査を行った。野生げっ歯類14頭のうち港湾地区で捕獲した1頭がつつが虫病り

ケッチアに対する抗体を保有していた。つつが虫病患者発生地で捕獲した野生げっ歯類から抗体及び病原体は検出されず、1980年代に比較してつつが虫病病原体による汚染が減ったことが、患者減少につながっている可能性が示唆された。マダニの季節消長調査においてキチマダニ、ヤマトマダニが多数採集された。マダニ286検体からの遺伝子検出では、マダニの成虫20個体、若虫5個体より紅斑熱群リケッチアの遺伝子が検出されたが、日本紅斑熱リケッチア *R. japonica* は検出されなかった。これまでに患者が報告されていないことと合わせて、富山県内における *R. japonica* の浸淫の可能性は低いと考えられた。

④中国四国地域におけるつつが虫病および日本紅斑熱実態調査

つつが虫病は、中・四国地域では、全国の患者発生数に比較すると、さほど多い報告数ではないが、広島県と高知県で比較的患者報告が多かった。中国・四国地域におけるつつが虫病の媒介ツツガムシおよび *O. tsutsugamushi* の血清型別の分布地域がほぼ特定された。広島県・高知県とも患者の多くは、特定の地域で発生が見られ(広島県:西部太田川流域、高知県:北部嶺北地域)、この地域でのタテツツガムシの優勢な棲息と患者および野ネズミから Kawasaki 型の *O. tsutsugamushi* が検出された。一方、島根県・鳥取県西部・岡山県・広島県東部・愛媛県北部・徳島県では、患者発生数は多くないが、フトゲツツガムシの優勢な棲息と Karp 型(一部 Gilliam 型)の *O. tsutsugamushi* が検出された。日本紅斑熱は中・四国地域では、九州地域につづく多発地域であり、特に、島根県・徳島県・高知県にて多く報告される。しかし、近年になって広島県・愛媛県・2008年には鳥取県ではじめての感染事例が報告され、感染地域の実態が明らかになりつつある。*R. japonica* を媒介するマダニ類と

して、フタゲチマダニ、キチマダニ、ヤマアラシチマダニ、ヤマトマダニの4種を特定できた。また島根県ではシカの棲息密度と日本紅斑熱症例数が正比例しており、シカの移動による流行域の拡大が危惧される状況が明らかとなった。

⑤九州沖縄地域におけるつつが虫病および日本紅斑熱実態調査

2008年の九州地域におけるつつが虫病患者の報告数は、鹿児島県72例、宮崎県36例、大分県11例、長崎県10例、熊本県6例、福岡県2例、佐賀県と沖縄県で各1例の計139例で、全国の患者数(434例)の32%を占めた。九州沖縄地域の全ての県で発生が確認されたが、沖縄県からの報告は県内感染の初めての症例で、宮古島での感染であった。

2008年の九州地域における日本紅斑熱患者の報告数は、熊本県18例、鹿児島県11例、宮崎県7例、長崎県2例の計38例で、全国の患者数(132例)の29%であった。従来から鹿児島県と宮崎県が多発地として知られていたが、熊本県天草の上島で多発していることが確認された。九州地域内の地方衛生研究所の連携により、検査依頼の受け付け、診断用抗原スライドの提供、技術研修等を実施したことも患者の確認に寄与したと思われる。

2) 宮崎市日本紅斑熱強化サーベイランス事業

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

認められた患者は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。

3) 国内各地のマダニ相調査とマダニ類からのリケッチアの分離結果

国内各地のマダニ相調査とマダニ類からのリケッチアの分離結果を整理した。2008年度に実施した調査地域は県別に、北海道北部地域(利尻島と礼文島を含む)、東北地方の青森、岩手、宮城および福島、関東地方の栃木、近畿地方の和歌山と兵庫、四国地方の香川、徳島および高知、九州地方の鹿児島本土域、南西諸島域の鹿児島(竹島、硫黄島、黒島)と沖縄(宮古島、西表島)である。これらの地域から採集したマダニ類は、4属23種1,374個体で、このうち564個体についてリケッチア検査を実施し、2属9種から病原種を含む紅斑熱群リケッチア62株を分離した。この成績の中では、特に北海道北部地域のシュルツェマダニにおける*R. helvetica*の高い保有率に加え、宮城県での*R. heilongjiangensis*感染症例に関連した当該リケッチア保有イスカチマダニの生息確認が注目された。

4) 三重県志摩半島における日本紅斑熱の実態調査

2006年8月以来、三重県志摩半島一帯で紅斑熱の多発傾向がみられており、2007、2008年に見られた症例につき臨床所見や感染状況を整理した。そのベクターとなるマダニ類発生の季節的消長を調べ、それらから病原リケッチアDNAの検出も試みたところ、*R. japonica*を含み頻度高い保有を証明し得た。頻度高い感染環を象徴する事例として、同所同時感染した3症例について精査した結果、その患者宅裏庭のベクターから*R. japonica*を証明し得た。

5) 獣医学領域からのリケッチア感染症へのアプローチ

① 伴侶動物の紅斑熱群リケッチア感染状況調査

全国のイヌ1427頭の末梢血からPCRにより紅斑熱群リケッチア遺伝子検出を試みたが、全頭陰性であり、イヌが紅斑熱群リケッチアの保菌動物になりうる可能性は低いものと考えられた。

② イヌのエーリキア、アナプラズマ感染状況調査

全国のイヌ1065頭の末梢血からPCRによりエーリキアおよびアナプラズマ検索を行ったところ、150頭(14.1%)が陽性を示した。PCR産物の遺伝子解析により*Wolbachia* spp. および*A. bovis* 遺伝子の一部が検出された。また血清学的検索により、*A. phagocytophilum* 陽性犬が検出された。

③ 家畜のリケッチア類感染状況調査

北海道の牛放牧地におけるシュルツェマダニおよびオオトゲチマダニから*A. phagocytophilum* および*A. bovis* の遺伝子断片が検出され、これらのマダニがベクターである可能性が示唆された。沖縄県与那国島の牛放牧地におけるフタトゲチマダニから*A. phagocytophilum* 種特異的PCR陽性検体が検出され、フタトゲチマダニが本地域における*A. phagocytophilum* のベクターである可能性が示唆された。沖縄県石垣島において*A. marginale* 感染症牛を摘発し症例報告した。

④ 野生動物のリケッチア類感染状況調査

北海道のアライグマ末梢血について、PCRを用いてリケッチアの検出を試みたところ、紅斑熱

群リケッチアでは 0.5%が陽性を示し、遺伝子解析の結果 *R. heilongjiangensis* と高い相同性を示した。またエーリキア/アナプラズマでは 3.8%が陽性を示し、遺伝子解析で *A. bovis* および *Ehrlichia canis* に近縁であった。

6) リケッチア関連細菌群の実態調査

日本国内におけるリケッチア関連細菌群の実態を明らかにするため、紀伊半島を含む西日本地域(和歌山県、三重県、長崎県五島列島、および沖縄県与那国島)でマダニ採集を行い、これらマダニの唾液腺 DNA から紅斑熱群リケッチアの *gltA* 遺伝子、アナプラズマ属菌の *p44* 遺伝子群、およびエーリキア属菌の *p28* 遺伝子群の検出と解析を行った。その結果、三重県のヤマアラシチマダニ、タカサゴチマダニ、およびツノチマダニから日本紅斑熱病原体の *R. japonica* が検出され、さらに三重県のタカサゴチマダニとキチマダニおよび五島列島のタカサゴチマダニからは新たな Genotype と思われる紅斑熱群リケッチアが検出された。アナプラズマ属菌に関しては、五島列島のタカサゴチマダニとオトゲチマダニ、また与那国島のフタゲチマダニからヒトに感染の恐れがある *A. phagocytophilum* が検出された。特に、五島列島のマダニは、*A. phagocytophilum* の保有率が極めて高く(42%)、ヒトへの感染が懸念される。エーリキア属菌では、2007 年度より継続して解析していた鹿児島県のタカサゴキラマダニから *E. ruminantium* と 83-86%の相同性をもつ *p28* 遺伝子群が検出され、また与那国島のフタゲチマダニからは *E. ewingii* と 67-73%の相同性をもつ *p28* 遺伝子群が検出された。これらは、いずれも既存のエーリキア属菌と低い相同性を示すことから、新種のエーリキア属菌である可能性が示唆された。

また、1999 年から 2005 年に国内で採取したマダニより抽出、精製されたのち凍結保存されていた DNA を用い、マダニ媒介性感染症病原体の

網羅的検出を行った。360 個体のマダニを試験に供し、ミナミネズミマダニ(*Ixodes granulatus*)より新種 *Ehrlichia* DNA を検出した。本 *Ehrlichia* 細菌のヒト、家畜等への病原性は不明であり、今後その評価が必要であるとともに、*Ehrlichia* に関するサーベイランスの参照配列として有用であると考えられる。

7) 発疹熱の輸入例についての検討

インドネシアのバリ島から帰国し発症した発疹熱症例 2 例を遺伝子検出と血清診断で確定し、注意喚起などの対応を行った。医療関係者への啓発のためセミナーを開催した。治療・予防の項で後述。

2. 検査・診断的研究

a. 地方衛生研究所の検査体制についての調査

地方衛生研究所の診断体制調査を行い東海関東以北地域ならびに北陸東海地域の地方衛生研究所におけるリケッチア感染症の検査診断体制について調査したところ、不十分な実態が明らかになった。

b. リケッチア検査法の改良

国内で実施されているリケッチア感染症検査法を検証した結果、従来の血清診断法の一部で特異性、感度の問題が存在することが明らかになった。PCR 法実施の際のキャリーオーバー等の問題を解決するために、遺伝子組み換え技術を用いたつつが虫病遺伝子診断用の陽性コントロールの作製に成功し、臨床応用するとともに他のリケッチアでの作成も行った。マダニ試料からのリケッチア分離マニュアルの試案を作成するとともに、マダニ幼若期の迅速同定法の検討として、迅速な形態学的鑑別を目的に図説を作成し整備した。つつが虫の PCR 法の改良として従来の PCR で唯一検出不能であった *O.*

tsutsugamushi Shimokoshi 株検出の PCR に用いるプライマーの検討を行い、Shimokoshi 株も検出できる PCR を確立した。日本の紅斑熱群リケッチア DNA の迅速鑑別法の検討として sca4 遺伝子に基づく PCR 産物の RFLP により我が国に生息する 4 種の紅斑熱群リケッチアを迅速に鑑別可能かを検討した。Multiplex Real-time RT-PCR によるリケッチア症の診断法の検討を行い、特異性、感度が高く、特につつが虫病については早期確定診断法としての有用性が示された。

c. 診断用検体としての痂皮の有用性についての検討

複数の施設で、刺し口(痂皮)を用いた PCR 法の有用性を、日本紅斑熱ならびにつつが虫病で検討したところ、全血や血餅に比べて検出率が高く治療後でも検出可能なことからその有用性が確認でき、今後推奨される検体と考えられた。

d. 紅斑熱群リケッチア症に対する新規の早期診断ツール開発

新規診断ツールとしてペプチド抗体の作成と評価を行った。作成が容易でかつ商業ベースで標準化が可能なペプチド抗体を、細胞表層に恒常的に発現していると考えられた RickA 抗原について *in silico* 解析によりエピトープとなりうる領域を選定し、このうちの4配列についてペプチド抗体を作製した。この内、1種類(8476)が RickA 抗原を検出できることを Immunoblotting 法により示した。一方、2007 年度の報告書にあるように、*R. japonica* 感染 L-929 細胞(ホルマリン固定)では、特異的な染色像は見いだされなかった。モノクローナル抗体の評価として、海保らによって作成されたモノクローナル抗体について、その特異性についてウエスタンブロット法によって調

べたが、1 つを除きいずれのモノクローナル抗体においても Immunoblotting 法による特異的な反応は見いだされなかった。反応が見られたものではタンパク抗原を認識していると考えられたがその抗原同定にはいたらなかった。

e. 日本紅斑熱の迅速診断法としての病理診断法の確立

日本紅斑熱の早期診断法として、皮膚生検(刺し口、皮疹部)のホルマリン固定パラフィン切片による酵素抗体法と Real-time PCR 法の有用性を確認し、ヒト症例へ応用した。両法を併用することにより、診断の有用性が高まった。現在、*in situ* hybridization 法をあらたに開発中である。また、日本紅斑熱の剖検例の Real-time PCR 解析で、諸臓器のパラフィン切片から *R. japonica* DNA が同定された。

f. レファレンス構築のための菌株収集等の整備

レファレンス構築のためのリケッチア株や遺伝子を収集し、保存とリスト整備を進めた。

3. 予防・治療的研究

a. リケッチア感染症の病態や機序の検討

9 症例の重症つつが虫病患者について、急性期と回復期の血清中サイトカイン濃度を測定した。IL-12、IL-10 は、急性期には高値を示したが、回復期には低下した。TNF- α はむしろ回復期に上昇する傾向を示すことが明らかとなった。日本紅斑熱の重症化機序解明のために、確定症例の臨床経過を調査すると同時に、生体防御の指標として急性期と回復期それぞれの血清を用いて、血中サイトカイン値を測定し、重症度との関連性を検討した。島根県で発症した 23 症例の日本紅斑熱患者の臨床経過を検討し、重症度を数値化した結果、平均値スコア 1.78 を示

した。前年度検討した和歌山県発症のつつが虫患者の平均重症度スコア 1.16 (N=31)と比較し、有意に高値を示した(p<0.05)。症例を重症群と軽症群に分類すると、急性期の TNF- α が重症群において有意に高値を示した。さらに、播種性血管内凝固症候群(DIC)を発症した症例が 4 例あるが、その急性期血中 TNF- α 値は平均 9.89 pg/ml を示し、非 DIC 例(平均 2.19 pg/ml)と比較し、極めて高値であった(p<0.001)。

b. 日本紅斑熱の病理解析と動物実験

イスならびにヌードマウスを用いた感染実験では、*R. japonica* を皮下ならびに腹腔投与して観察したが、本菌の病原性は証明されなかった。

シクロスポリン投与による免疫抑制犬に対して *R. japonica* Aoki 株を接種したところ、接種後 2~3 日目に元気消沈、食欲・飲水欲の低下および 39.7~41.0 °C の発熱が見られた。しかし、4 日目以降一般状態は回復し、体温も平熱に復した。紅斑、リンパ節腫脹などは認められなかった。接種後 14 日目の抗体価は接種犬 2 頭とも 160 倍を示した。末梢血 PCR では病原体は検出されなかった。*R. japonica* Aoki 株のイスに対する病原性は強くないものと思われた。

c. 啓発活動について

発疹熱、輸入リケッチア症についての啓発として、発疹熱症例の診断と対応についてセミナー(第 4 回国際感染症セミナー、熱帯病治療研究班と共催、平成 20 年 6 月 28 日)を開催し、医療関係者への啓発を行った。四国 4 県連携事業での啓発として、四国の動物の日本紅斑熱抗体調査を抗原の提供等でサポートし、得られた結果を基にして住民への感染予防啓発のためのポスター作成に協力した。

D. 考察

1. 疫学的研究

a. リケッチア感染症の国内サーベイランス改善

九州、四国での調査成績から改めて啓発の重要性が示唆された。さらに時期を置いて検討すれば、サーベイランスの認知度の向上も見られる可能性があり、今後も検討を継続すべきと考える。また特につつが虫病に関しては、臨床診断のみの症例が相当数存在することが示唆されたことから、届出の必要性についてより理解を深める努力も要する。一般への啓発のための認知度調査については、情報量がまだ少ないが、今後も機会を捉えて検討していくことが望ましい。今後疫学情報の医療関係者、行政、メディア、一般社会への適切な情報提供と、啓発による感染予防の効果を検討するためにも、リスクコミュニケーションの手法も参考にしながら、リケッチア症ハイリスク地域における住民等への啓発のモデル化を試みることを考えている。

b. リケッチア感染症の国内実態調査

新規の紅斑熱群リケッチア *R. heilongjiangensis* による患者の初確認をうけて、仙台市は獣医師や本研究班の協力を得つつイス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。また国内での存在が明らかとなったヒトアナプラズマ症やその他の新規リケッチア症の実態把握は今後の重要な課題ととらえている。各地域での調査結果についての考察は、膨大な情報のため、詳細は各分担者の年度報告や発表論文、著書を参照いただきたい。患者、ベクターとしてのマダニやツツガムシ、動物の国内実態把握のための調査研究はこれまでと同様に継続するとともに、さらに新たなリケッチア症に関しても検討

を加えて陽性のマダニや動物の分布様式を含む実態調査成績から、ヒトへの感染リスクマップを作成し監視体制の構築を目指したい。

・発疹熱について

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(*R. 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が、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を確定した。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。

2. 検査・診断的研究

a. PCR法を用いたリケッチア病原体検出法の改良

つつが虫病用PCR法の改良したものの臨床応用を今後進めるとともに病原体検査マニュアルの改定を予定している。これを用いた東北地域でのShimokoshi株の実態調査が期待される。また日本の紅斑熱群リケッチアDNAの迅速鑑別法も今後臨床応用を進め、ベクターの実態調査に活用する予定である。

b. 診断用検体としての痂皮の有用性についての検討

つつが虫病、日本紅斑熱の実験室診断における試料として、痂皮が急性期血液より、また治療後でもPCRでの検出率が高いことと、侵襲性が低いことから、非常に有用な検体であることが明らかとなった。引き続き比較検討するとともに、今後は臨床医や医療関係者への情報提供とマニュアル等での啓発を進める。

c. リケッチア感染症に対する新規の早期診断ツール開発

新規の早期診断ツールとして、抗原検出や病理検査への実用化を目指して、ペプチド抗体を作成して評価したが、残念ながら、特異的な染色像は見いだされなかった。*R. japonica*感染細胞では*R. conorii*で見られるようなコメット・テイル様細胞内移動像は見いだされないことや、さらにBalrajらは、RickA抗原がアクチン重合による宿主細胞内移動に関与しないことを*R. raoultii*で示している(PLoS One, 2008)。今後、本抗原の局在、および細胞外ドメインの再確認が必要であると考えられた。一方、近年ゲノム解析等により病理診断に有効と考えられる抗原候補が*in silico*解析から見いだせること、また検査ツールとしての標準化作業の容易さから、今後もこれら新規抗原に対するペプチド抗体による同様のアプローチは有効であると考えられる。

d. 日本紅斑熱の迅速診断法としての病理診断法の確立

重症例や劇症例が比較的多い日本紅斑熱の早期診断法として、また剖検例での病理組織からの診断法としての病理学的診断は重要である。さらに症例を増やして検討しヒト症例での診断法としてのさらなる確立を目指したい。

e. レファレンス構築のための菌株収集等の整備 地方衛生研究所の検査体制の厳しい現状で

は、国、地域でのリケッチア感染症のレファレンス構築が急務であるが、現時点ではまだ十分な収集と分与のための体制作りが出来ておらず、今後の課題として引き続き整備を行う必要がある今後の課題である。

3. 予防・治療的研究

a. リケッチア感染症の病態や機序の検討

TNF- α は重症化を予測するために有用な指標となることが推測された。日本紅斑熱において、TNF- α をはじめとする炎症性サイトカインの過剰な産生を抑制することは、救命のための治療戦略となる可能性があると考えられる。現在リケッチア感染症治療にはテトラサイクリン系抗菌薬がしばしば用いられるが、同薬剤には強力な抗リケッチア作用に加え、単球系細胞におけるTNF- α 産生を抑制する効力を有することも明らかとなりつつある。他方、日本紅斑熱において重症化を回避するために、臨床的にはニューキノロン系薬剤の併用が有効であることも指摘されている。日本紅斑熱の疾患としての全容はまだ不明な点も多く、今後、詳細な情報収集および、適切な治療法の開発を進める必要があると考えられる。

今後、患者の臨床病態に応じた薬剤選択や効果については、多施設間での検討による症例の追加と、*in vitro* での検討が欠かせず、また、動物実験に関しても検討課題である。

b. 日本紅斑熱の病理解析と動物実験

診断法の検討のみならず、病態解析を含めて動物実験の重要性は高い。これまでイヌ、ヌードマウスでの病原性については低いことが明らかとなったが、今後も日本紅斑熱の感染実験に適する動物種について引き続き検討していく予定である。

c. 啓発活動について

啓発活動について積極的に進めてきた高知県では、近年日本紅斑熱患者数の報告がやや減少傾向にあり、啓発効果の可能性が示唆されている。他の流行地域での啓発活動もより積極的に進める必要があると考えている。

E. 結論

リケッチア感染症の実態解明と早期診断体制の確立、早期警鐘システム構築のための研究を行い、3年間で多くの知見を積み重ね成果が得られた中で、新規の紅斑熱群リケッチア症例やアナプラズマ症の国内初事例の発見を始め、多くの成果を得た。しかし、新たな課題も明らかになったことから、今後もリケッチア感染症の疫学的研究、検査・診断的研究、予防・治療的研究をさらに進める必要がある。

F. 健康危機情報

- 1) 日本紅斑熱の死亡例発生に伴い、強化サーベイランスを実施するための情報提供を関係機関等に行った。
- 2) 宮古島におけるつつが虫病患者発生病原体検出情報 IASR 2009年1月号速報
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/rapid/pr3471.html>
- 3) 発疹熱症例に関する情報提供
IDWR 速報第10巻13号、29-30
<http://idsc.nih.go.jp/idwr/kanja/idwr/idwr2008/idwr2008-13.pdf>
発疹熱の輸入感染症例の発生について
厚生労働省ホームページ
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou24/index.html>
- 4) 日本紅斑熱の感染事例が発生しました

記者発表資料 平成 20 年 8 月 15 日 仙台
市健康福祉局保健医療課

<http://www.city.sendai.jp/soumu/kouhou/houdou/08/0815kouhan.pdf>

G. 研究発表

1. 論文発表

平成 18(2006)年度

- 1) Kawabata H, Sakakibara S, Imai Y, Masuzawa T, Fujita H, Tsurumi M, Sato F, Takano A, Nogami S, Kaneda K, Watanabe H. First record of *Leptospira borgpetersenii* isolation in the Amami Islands, Japan. *Microbiol Immunol.* 2006; 50: 429-434
- 2) Kawahara M, Rikihisa Y, Lin Q, Isogai E, Tabara K, Itagaki A, Hiramitsu Y, Tajima T. 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. *Appl Environ Microbiol.* 2006; 72(2): 1102-1109
- 3) Mahara F. Rickettsiosis in Japan and Far East. *Ann New York Acad Sci.* 2006; 1078: 60-73
- 4) Masuzawa T, Okamoto Y, Une Y, Takeuchi T, K, Koizumi N, Kawabata H, Ohta S, Yoshikawa Y. Leptospirosis in human exposed to Southern flying squirrel (*Graecomys volans*) imported from USA to Japan. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(7): 1153-1155
- 5) Naitou H, Kawaguchi D, Nishimura Y, Inayoshi M, Kawamori F, Masuzawa T, Hiroi M, Kurashige H, Kawabata H, Fujita H, Ohashi N. Molecular identification of *Ehrlichia* species and 'Candidatus *Neoehrlichia mikurensis*' from ticks and wild rodents in Shizuoka and Nagano Prefecture. *Microbiol Immunol.* 2006; 50: 45-51
- 6) Niu H, Rikihisa Y, Yamaguchi M, Ohashi N. Differential expression of VirB9 and VirB6 during life cycle of *Anaplasma phagocytophilum* in human leucocytes is associated with differential binding and avoidance of lysosome pathway. *Cell Microbiol.* 2006; 8: 523-534
- 7) Saito-Ito A, Kasahara M, Kasai M, Dantrakool A, Kawai A, Fujita H, Yano Y, Kawabata H, Takada N. Survey of *Babesia microti* infection in field rodents in Japan: records of the Kobe-type in new foci and findings of a new type related to the Otsu-type. *Microbiol Immunol.* 2007; 51(1): 15-24
- 8) Seki M, Ikari N, Yamamoto S. et al. Severe Japanese spotted fever successfully treated with fluoroquinolone. *Intern Med.* 2006; 45(22): 1323-1326
- 9) Tabara K, Hoshina K, Itagaki A, Katayama T, Fujita H, Kadosaka T, Yano Y, Takada N, Kawabata H. Epidemiological Study of Japanese Spotted Fever and Tsutsugamushi Disease in Shimane Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2006; 59(3): 204-205

- 10) Takada N, Fujita H, Ishiguro F, Yano Y, Ma X-H, Oh H-S. Records of ticks collected in Asian continent and some islands of Japan around East China Sea. Ann Rep Ohara Hosp. 2007; 47: 11-16
- 11) Yamamoto S, Ganmyo H, Iwakiri A, Suzuki S. Annual incidence of tsutsugamushi disease in Miyazaki prefecture, Japan in 2001-2005. Jpn J Infect Dis. 2006; 59(6): 404-405
- 12) 安藤秀二, 岸本壽男. バイオテロリズムとダニ媒介性感染症. ダニと新興再興感染症. 全国農村教育協会. 2007: 249-255
- 13) 安藤秀二, 岸本壽男. 伝染病予防法から感染症法へ. ダニと新興再興感染症. 全国農村教育協会. 2007: 33-37
- 14) 岸本壽男, 安藤秀二, 小川基彦. Q 熱の現状と課題. ダニと新興再興感染症. 全国農村教育協会. 2007: 205-217
- 15) 岸本壽男, 安藤秀二, 小川基彦. 検査結果の見方 抗体検査結果の判定法—クラミジア. ペットサイドで役立つ微生物検査ガイド. 文光堂. 2006: 401-404
- 16) 岸本壽男, 安藤秀二. オウム病. 日本臨床. 日本臨床社. 2007; Sp. 3: 188-191
- 17) 岸本壽男, 安藤秀二. クラミジアの病原因子. 日本臨床. 日本臨床社. 2007; Sp3: 458-463
- 18) 岸本壽男, 安藤秀二. リケッチア感染症. 小児科診療. 診断と治療社. 2006; 69: 169-172
- 19) 岸本壽男, 安藤秀二. 新しい臨床検査・未来の臨床検査 各論 感染症検査 抗クラミジア・ニューモニエ IgM 抗体. 検査と技術. 医学書院. 2006; 34: 1261-1262
- 20) 岸本壽男, 安藤秀二, 小川基彦. 非定型肺炎の治療—クラミジア肺炎. Medical Practice. 文光堂. 2006; 23: 1953-1957
- 21) 岸本壽男, 安藤秀二. 肺炎クラミジア. 日本臨床. 日本臨床社. 2007; Sp. 3: 428-432
- 22) 岸本壽男, 佐藤 梢, 井上美由紀, 山口徹也, 山崎勉. 肺炎クラミジア. 図説呼吸器系細菌感染症疫学・診断・治療. じほう. 2007: 79-104
- 23) 岸本壽男. オウム病. 今日の治療指針. 医学書院. 2006: 140-141
- 24) 古屋由美子, 片山丘. つつが虫病原体の知見—より良い検査へ向けて—. ダニと新興再興感染症. 全国農村教育協会. 2007: 141-145
- 25) 古屋由美子, 片山丘. 神奈川県におけるつつが虫の発生状況(平成 17 年度). 神奈川県衛生報告. 2006; 36: 45-47
- 26) 御供田睦代, 石谷完二, 吉國謙一郎, 上野伸広, 新川奈緒美, 藏元 強, 本田俊郎, 川端寛樹, 藤田博己, 角坂照貴, 田原研司, 丸山総一, 矢野泰弘, 高田伸弘, 宮田義彦. 鹿児島県内の野鼠及びダニ類からの病原体検索—2005 年度調査から—. 鹿児島県環境保健センター所報. 2006; 7: 68-71

- 27) 高田伸弘, 石畝史, 藤田博己. 福井県で初めて確認され血清学的にR. helvetica感染が示唆された症例. 病原微生物検出情報 (IASR). 2006; 27: 40-41
- 28) 高田伸弘, 矢野泰弘, 伊藤拓也, 石畝 史, 藤田博己, 宇津木敏宏. 群馬県におけるツツガムシの分布調査—ツツガムシ病発生相と関連して—. 大原年報. 2007; 47: 3-6
- 29) 高田伸弘. ツツガムシ病. 化学療法の領域. 医薬ジャーナル社. 2006; 22: 57-64
- 30) 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. 病原微生物検出情報 (IASR). 2006; 27(2): 30-31
- 31) 杉村 肇, 坂口真也, 今村圭太, 見山孝子, 島田洋二郎, 坂田義美, 板本和仁, 奥田 優, 猪熊壽. 犬糸状虫感染症予防に来院した犬のバベシア、ヘモバルトネラおよびエールリッヒア感染状況調査. 日本獣医師会雑誌. 2006; 59: 267-270
- 32) 川端寛樹, 高崎智彦. 警戒すべきウイルス感染症「マダニが関わる出血熱と西ナイル熱」. ダニと新興再興感染症. 全国農村教育協会. 2007; 229-232
- 33) 川端寛樹, 高野愛, 渡邊治雄. ライム病. 日本臨床 2007 増刊「新感染症学 (下)」-新時代の基礎・臨床研究-. 日本臨床社. 2007; 62(3): 196-199
- 34) 川端寛樹. 回帰熱の現状. ダニと新興再興感染症. 全国農村教育協会. 2007; 201-203
- 35) 川端寛樹. ライム病. 日常臨床に役立つ小児感染症マニュアル 2007. 2006; 233-243
- 36) 川端寛樹. 節足動物媒介性感染症と媒介動物のインターフェイス: cutting edge. ダニ類研究会報. 2006; 1: 1-3
- 37) 船津格, 見山孝子, 平岡博子, 金子直樹, 板本和仁, 水野拓也, 奥田 優, 山本芳美, 猪熊壽. 山口県における犬の紅斑熱群リケッチア抗体保有状況調査. 山口県獣医学雑誌. 2006; 33: 31-34
- 38) 増沢俊幸, 岡本能弘, 宇根有美, 竹内隆浩, 塚越啓子, 川端寛樹, 小泉信夫, 吉川泰弘. 輸入動物 (アメリカモモンガ) に起因するレプトスピラ症感染事例. 獣医畜産新報. 2006; 59(4): 295-297
- 39) 大橋典男. 国内に生息するマダニからのアナプラズマ属菌の検出. 病原微生物検出情報 (IASR). 2006; 27: 44-45
- 40) 大橋典男. 潜在するエーリキア症関連群. ダニと新興再興感染症. 全国農村教育協会. 2007; 165-172
- 41) 大口純人, 岸本壽男. 虚血性心疾患のリスクファクター 基礎病態である動脈硬化の危険因子、感染症・喫煙・ホモシスチン. The Lipid. メディカルレビュー社. 2006; 17: 229-235
- 42) 猪熊壽. マダニ媒介性疾患. Avant. 2006; 4: 24-26
- 43) 猪熊壽. 獣医学からみたダニ媒介性疾患. ダニと新興再興感染症. 全国農村教育協会.