

A. 研究目的

リケッチア症は世界的に広がる人獣共通感染症であるが、その発生は病原体を保有する動物（リザーバー）や、病原体をヒトへ媒介する節足動物（ベクター）の分布の影響を受ける。近年は地球温暖化の懸念とともに、自然環境の変化に伴う動物の行動様式や活動範囲の動向が、患者発生の地域や、時期の変動に影響を与えることも考えられ、これまで患者発生を認めていない地域においても、リケッチア症が存在し、また広がりを見せる可能性がある点に留意する必要がある。

近年、ダニ媒介性リケッチア感染症である、新興リケッチア症・日本紅斑熱の重症化例がしばしば確認され、死亡例の報告も増えつつある。リケッチア敗血症にともなう全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS)を合併し、本病態の背景にある高サイトカイン血症から容易に回復しない症例が重症化すると考えられる。しかし、未だ日本紅斑熱の重症化の機序ならびに、不顕性例や軽症例の存在の実態は明らかではない。本研究では再興リケッチア症・つつが虫病と比較することにより、日本紅斑熱の重症化の機序解明および有効な治療法の提案を行うことを目的とし、臨床症例を解析することにより、ならびに実験的手法を用いて検討している。

B. 研究方法

1. 過去の症例

患者血清は、2003年から2006年の和歌山県田辺市にて確認されたつつが虫病31例と、2007年から2008年に島根県内において診断が確定した日本紅斑熱23例からの急性期検体を用いた。

2. 重症度と血中サイトカイン濃度の測定

重症度は、中枢神経症状、肺病変、腎機能障害、肝機能障害、DIC、筋痛を指標と

したスコア(J Clin Microbiol 1997)を用いた。

患者血清は、急性期に採血後、血清を分離し、測定まで -80°C に保存した。対象としたサイトカインとして、炎症の進展に深く関与する tumor necrosis factor (TNF)- α を選択した。測定はELISA (Cytoscreen, Biosouce, USA)を用いた。数値の統計処理は Student's *t* test を用いて検定した。

3. 単球系細胞を用いた *in vitro* での抗菌剤によるサイトカイン産生修飾

対数増殖期にあるヒト単球系 THP-1 細胞を用いて検討した。細胞数を $2 \times 10^5/\text{ml}$ に調整し、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)由来 LPS($5 \mu\text{g}/\text{ml}$)またはプロテウス(OXK, OX2)由来 LPS($500 \mu\text{g}/\text{ml}$)により刺激をし、抗菌剤(minocycline: MINO, doxycycline: DOXY, ofloxacin: OFLX) $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ をそれぞれ添加後、4hr 培養によるサイトカイン産生修飾について検討した。サイトカインの測定は、ELISA (Cytoscreen, Biosouce, USA)または、multiplex suspension array (Bio-Rad, UK)を用いた。対象としたサイトカインとして TNF- α , interferon-inducible protein (IP-10), monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , MIP-1 β を選択した。

4. 倫理面への配慮

本件研究における倫理に関する条件は、福井大学倫理委員会により承認されている。

承認番号：倫審 21 第 4 号(平成 21 年 7 月 2 日)

課題名：リケッチア感染症における病態ならびに重症化機序解明に関する研究

申請者：岩崎博道

C. 研究結果

1. リケッチア症の臨床像および重症

度

対象患者はつつが虫病において男性 15 例、女性 16 例、日本紅斑熱において男性 12 例、女性 11 例であった。年齢は、つつが虫病では 13~86 歳に、日本紅斑熱では 22~83 歳に分布し、中央値はそれぞれ、66 歳、70 歳であった。症例はいずれも間接免疫ペルオキシダーゼ法により、IgM 抗体価の上昇が確認されたか、ペア血清にて急性期と比較し、回復期に 4 倍以上の IgG 抗体価上昇を呈した確定診断例である。

重症度の分布を図 1 に示すが、つつが虫病では、23 例(74.2%)が重症度 2 未満、8 例(25.8%)が重症度 2 以上を示し、日本紅斑熱では 13 例(56.5%)が重症度 2 未満、10 例(43.5%)が重症度 2 以上を示した。それぞれを軽症群と重症群とした。

2. 急性期血中 TNF- α 濃度

急性期の血中 TNF- α 濃度を重症群と軽症群で比較すると、つつが虫病では 4.60 ± 1.39 pg/ml に対し 3.14 ± 1.61 pg/ml ($p < 0.05$)と、日本紅斑熱でも 6.05 ± 4.67 pg/ml に対し 1.60 ± 1.26 pg/ml ($p < 0.01$)と、それぞれ重症群が有意に高値を示した。(図 2)。つつが虫病および日本紅斑熱において、TNF- α が急性期の重症度を予測するために有用な指標となる可能性が示唆された。

3. 抗菌剤による単球系細胞におけるサイトカイン産生修飾

緑膿菌由来 LPS 5 μ g/ml により刺激した THP-1 細胞は TNF- α を産生し細胞上清に放出する。その上清中の TNF- α を ELISA にて測定すると、4hr 後にその産生はピークに達する。MINO および DOX いずれを用いても、濃度依存的に TNF- α 産生抑制を示した(図 3)。

プロテウス OX-K 株由来 LPS および OK-2 株由来 LPS それぞれ 500 μ g/ml にて刺激し、MINO または OFLX 単剤添加、

および MINO と OFLX の同時添加における TNF- α 産生抑制を検討した結果、MINO においては、緑膿菌由来 LPS 同様に産生抑制が確認された。しかし、OFLX においては TNF- α 産生は影響を受けなかった(図 4)。

multiplex suspension array を用いた検討(緑膿菌由来 LPS 10 μ g/ml および MINO 使用)では、TNF- α の他、IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β においても濃度依存的に産生抑制が認められた(図 5~8)。

D. 考察

国内発症のつつが虫病において、テトラサイクリン系薬剤が有効性を示すことはよく知られている。しかし、日本紅斑熱ではテトラサイクリン系薬剤の治療反応性は遅く、一部の重症例ではテトラサイクリン系薬剤に加えニューキノロン系薬剤の併用が必要な症例も報告されている。本事業の一連の研究において、日本紅斑熱とつつが虫病の重症度をスコア値を用いて比較すると、有意に日本紅斑熱の重症度が高かったことより、日本紅斑熱はつつが虫病に比べ、臨床的に治療困難例が多いことが推測される。

今回の検討では、生体防御の一環として、活性化される炎症性サイトカインのうち TNF- α が重症度を予測するのに有用であることが示唆された。今後は、急性期の血中 TNF- α 値を測定することにより、将来の重症度を予測し、TNF- α 高値例には十分な集中治療を導入することも視野に入れ、積極的に重症化を抑止し、患者を救命するための臨床的緊急対策を検討していくことは意義深い。

つつが虫病においては、テトラサイクリン系薬剤が著効する場合に、時間単位で解熱等の臨床症状の改善が認められる。しかし、血中からのリケッチアの消失には 4~8 日を要することが報告されている。このことに加え、我々の培養細胞を用いた基礎的実験研究の結果から、TNF- α 産生

がテトラサイクリン系薬剤により抑制されることが示され、他のケモカイン(IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β)にも、その抑制が及んでいることが multiplex suspension array により明らかとなった。これらはいずれもマクロファージの動因に関与するサイトカインであり、早期の症状改善には、テトラサイクリン系薬剤の、サイトカイン産生をはじめとする生体の炎症メディエーターを積極的に抑制する作用が深く関与することが考えられた。しかし臨床的に経験される日本紅斑熱におけるニューキノロン系薬剤の効果については、サイトカイン動態に係わる *in vitro* 実験系ではその有意性を示す結果が得られていないことより、併用効果は抗リケッチア活性の直接的な増強によることが推測された。今後、ケモカインの活性化についても、臨床症例において確認する必要があると考えられた。

E. 結論

リケッチア症の重症化の背景には、高サイトカイン血症に基づく SIRS が関与することが明らかになりつつある。とくに TNF- α が急性期において重症化を反映する指標になることが示唆された。重症化を回避するためには、高サイトカイン血症からの早期離脱が重要であり、テトラサイクリン系薬剤がその機序の一部を担う可能性があると考えられた。

F. 今後の展開

近年、日本紅斑熱患者の発生が全国的に広がりを見せている。今後、統一した観察基準のもとで前方視的に臨床所見を詳細に検討する必要があると考える。さらに、多くの臨床家が本疾患の診断に関与する可能性も高いため、重症度スコアを、一般臨床家においてもさらに応用しやすく、容易に評価できるように改善していくことも必要と考えられる。また、急性期ならびに回復期の感染患者の血清

を用いて、種々の未検討の生体内炎症メディエーターを解析し、重症度との関連性を検討することが、さらなる病態解明のためには有用と考える。日本紅斑熱におけるニューキノロン系薬剤の有効性の実験的裏づけの確認も急務と考える。

G. 健康危険情報

近年、日本紅斑熱の発症が東北地方でも認められるなど、全国的な広がりを見せていることより、国民に対し、本疾患の存在を含め、注意を喚起する必要がある。

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. 2009 Aug 19. [Epub ahead of print]
- 2) Ikegaya S, Inai K, Iwasaki H, Naiki H, Ueda T: Azithromycin reduces tumor necrosis factor-alpha production in lipopolysaccharide-stimulated THP-1 monocytic cells by modification of stress response and p38 MAPK pathway. J Chemother. 2009 Aug;21(4):396-402.
- 3) Yamauchi T, Negoro E, Kishi S, Takagi K, Yoshida A, Urasaki Y, Iwasaki H, Ueda T: Intracellular cytarabine triphosphate production correlates to deoxycytidine kinase/cytosolic 5'-nucleotidase II expression ratio in primary acute myeloid leukemia cells.

2. 学会発表

- 1) 稲井邦博, 岩崎博道, 法木左近. 細胞壁構

- 成成分を分子標的とする病原体局在部位検出法の開発. 第 83 回日本感染症学会総会. 2009, 4.
- 2) 岩崎博道, 高田伸弘, 田原研司, 田居克規, 池ヶ谷諭史, 稲井邦博, 上田孝典. 国内発症ダニ媒介性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の関連. 第 83 回日本感染症学会総会. 2009, 4.
- 3) 池ヶ谷諭史, 田居克規, 岩崎博道, 上田孝典. CNS が起炎菌か contamination か識別に関する検討. 第 83 回日本感染症学会総会. 2009, 4.
- 4) 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 田居克規, 上田孝典. Febrile neutropenia における血液培養の再考. 第 57 回日本化学療法学会総会. 2009, 6.
- 5) 田居克規, 岩崎博道, 根来英樹, 高木和貴, 池ヶ谷諭史, 浦崎芳正, 上田孝典. DNA マイクロアレイ法による造血器疾患に合併する Bacillus 敗血症の早期診断. 第 57 回日本化学療法学会総会. 2009, 6.
- 6) 岩崎博道. 新興リケッチア症の重症化機序解明と救命治療法. 第 17 回ダニと疾患のインターフェースに関するセミナー SADI 越の国大会. 2009, 6.
- 7) 岩崎博道. 高齢化に伴う易感染症の総論. 第 17 回ダニと疾患のインターフェースに関するセミナー SADI 越の国大会. 2009, 6.
- 8) 岩崎博道, 馬原文彦. リケッチア症診療の場合. 第 17 回ダニと疾患のインターフェースに関するセミナー SADI 越の国大会. 2009, 6.
- 9) 岩崎博道. 内科医としての病害動物とのかかわり. 第 27 回北陸病害動物研究会. 2009, 6.
- 10) 田居克規, 池ヶ谷諭史, 高木和貴, 浦崎芳正, 岩崎博道, 上田孝典, 高橋秀典, 山野智子, 鳥居国雄, 岡田敏春. 血液塗抹標本にて確認されたカンジダ血症の一例. 2009, 7.
- 11) 岩崎博道. 感染対策を意識した院内環境整備. 日本医療機器学会 第 8 回機器と感染カンファレンス. 2009, 7.
- 12) Iwasaki H, Ikegaya S, Tai K, Hosono N, Negoro E, Takagi K, Kishi S, Yamauchi T, Yoshida A, Urasaki Y, Ueda T. Significance of GPC bacteremia during the neutropenic status in hematological malignancies. 第 71 回日本血液学会学術集会. 2009, 10.
- 13) 田居克規, 岩崎博道, 根来英樹, 高木和貴, 池ヶ谷諭史, 岸慎治, 山内高弘, 吉田明, 浦崎芳正, 上田孝典. DNA マイクロアレイ法による造血器疾患に合併する Bacillus 敗血症の早期診断. 第 71 回日本血液学会学術集会. 2009, 10.
- 14) 根来英樹, 岩崎博道, 木下圭一, 高木和貴, 浦崎芳正, 上田孝典, 山下政宣, 島津光伸. 敗血症におけるマイクロアレイを用いた遺伝子診断の有用性の検討. The Next Hematologist Forum. 2009, 10.
- 15) 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 上田孝典. リボソーム化による AMPH-B の細胞毒性の違い. 第 52 回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第 57 回日本化学療法学会. 2009, 11.
- 16) 田居克規, 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 高木和貴, 浦崎芳正, 上田孝典. 新規キノロン系抗菌薬(Garenoxacin)による TNF- α , IL-6 産生修飾作用. 第 52 回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第 57 回日本化学療法学会. 2009, 11.
- 17) Negoro E, Iwasaki H, Tai K, Ikegaya S, Shimazu M, Ueda T. Utility of PCR amplification and DNA microarray hybridization in 16S rDNA for rapid diagnosis of bacteremia associated with hematological malignancies. The American Society of Hematology fifty-first annual meeting. 2009, 12.

I. 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

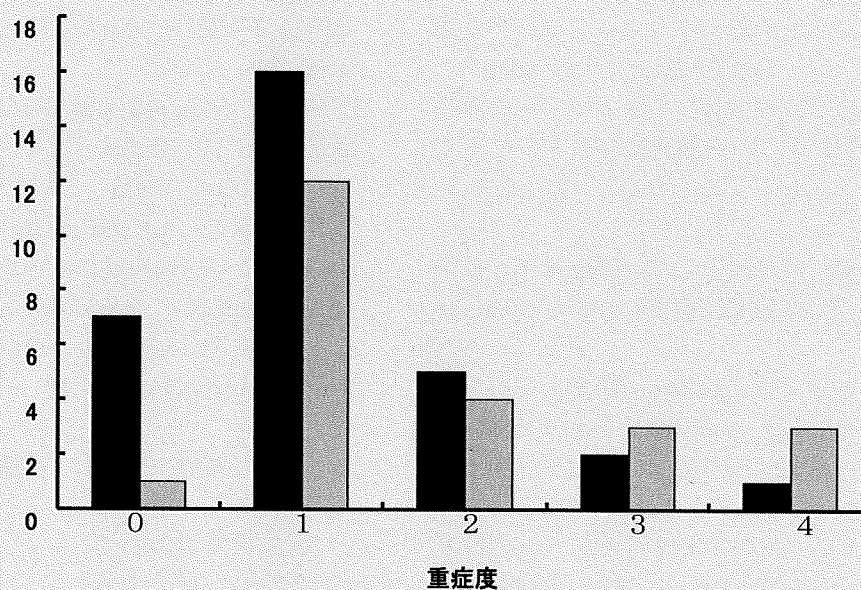
表 1 Clinical severity scoring

1) central nervous system involvement	1
2) severe myalgia	1
3) radiographically documented pulmonary involvement	1
4) elevated creatinine level: 1.5-3.5 mg/dl	1
: >3.5 mg/dl	2
5) elevated serum transaminase (ALT) level: 41-100 IU/L	1
: > 100 IU/L	2
6) hepatosplenomegaly	1
7) thrombocytopenia with PLT counts: 100-149 x 10 ⁹ /L	1
: < 100 x 10 ⁹ /L	2
8) elevated level of FDP	1

The score was calculated as the sum of different point values assigned to specific criteria. These scores, with possible total points ranging from 0 to 14, were determined on the basis of laboratory data and major symptoms on admission.

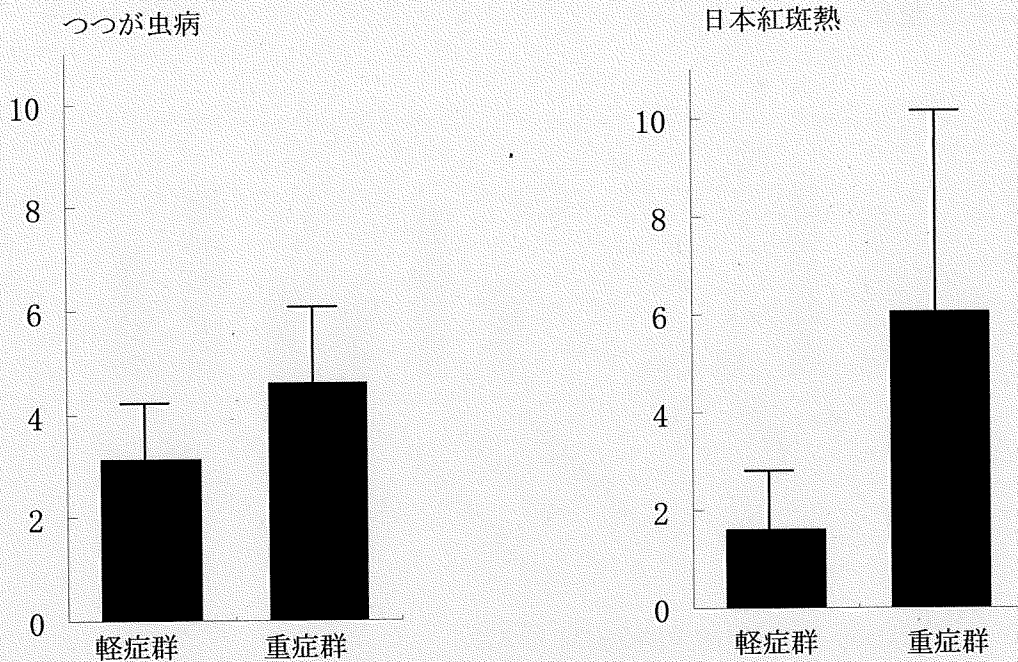
図 1 患者重症度分布

症例数



左側グラフがつつが虫病、右側グラフが日本紅斑熱を示す。

図2 重症度別の急性期血中 TNF- α 濃度(pg/ml)



つつが虫病($p < 0.05$)および、日本紅斑熱($p < 0.01$)ともに、重症群では軽症群より高値を示した。

図3 Tetracycline による TNF- α 産生抑制

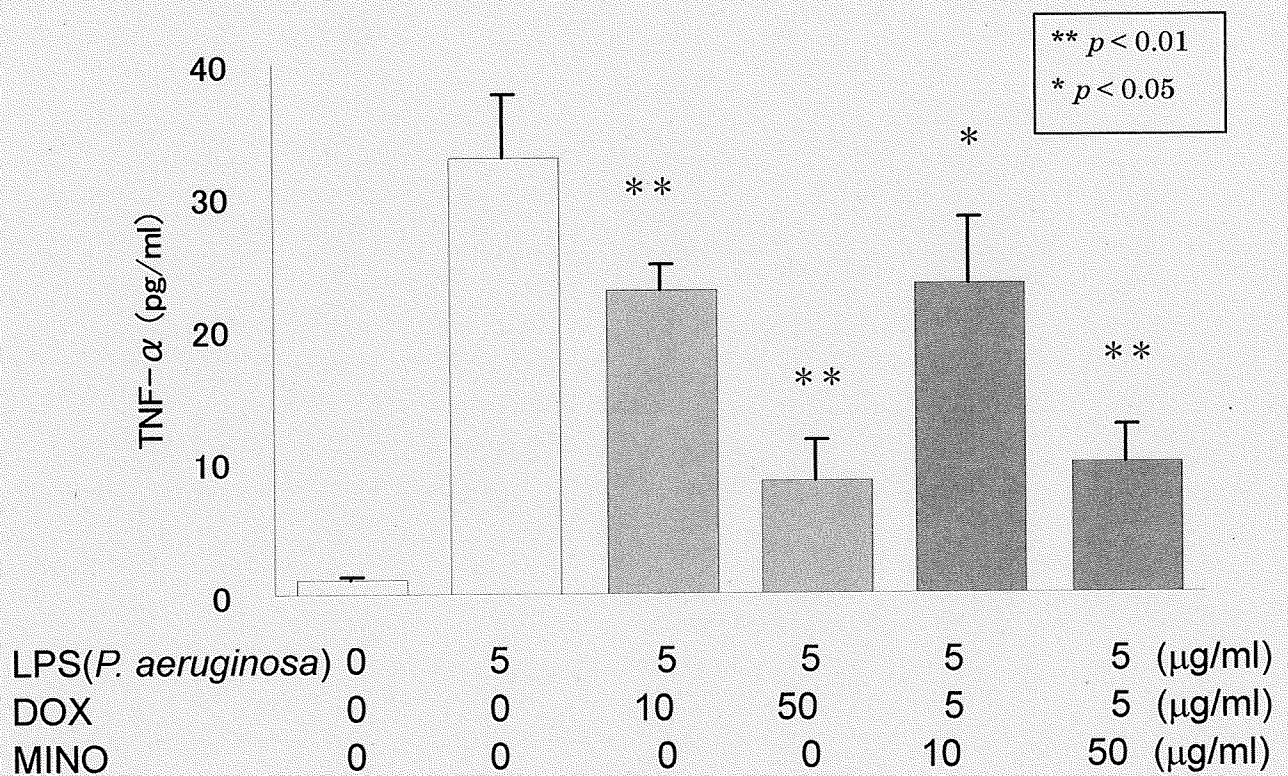
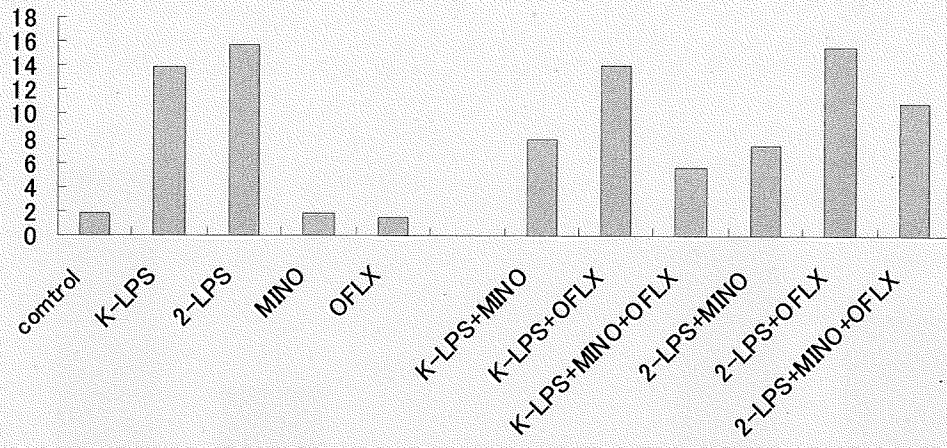


図 4 Proteus 由来 LPS により誘導される TNF- α の MINO および OFLX による産生.

TNF- α
(pg/ml)



K-LPS: LPS from *Proteus vulgaris* OX2

2-LPS: LPS from *Proteus vulgaris* OXK

図 5 MINO による IP-10 (pg/ml)の産生抑制

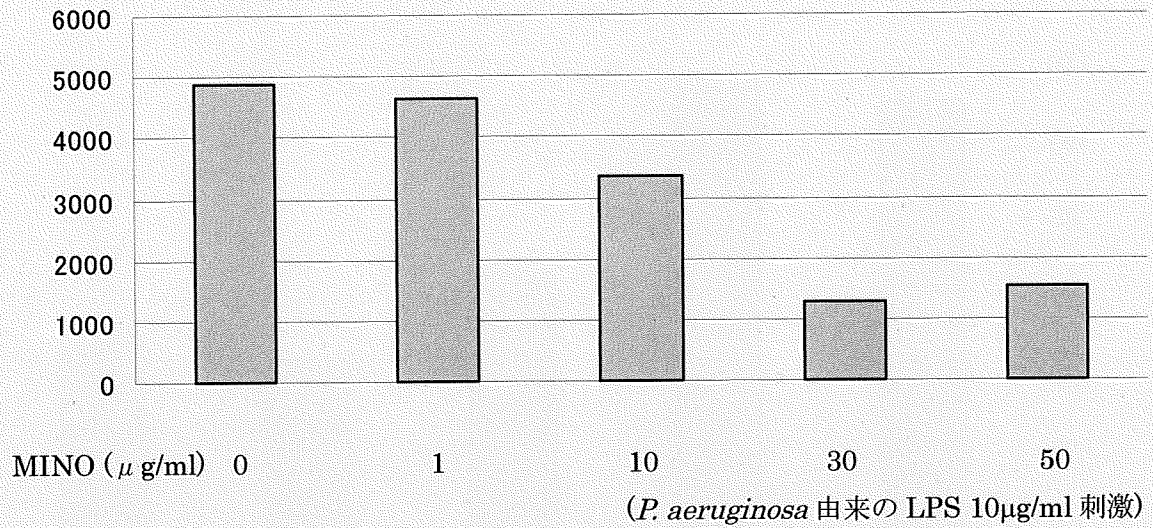


図 6 MINO による MCP-1 (pg/ml)の産生抑制

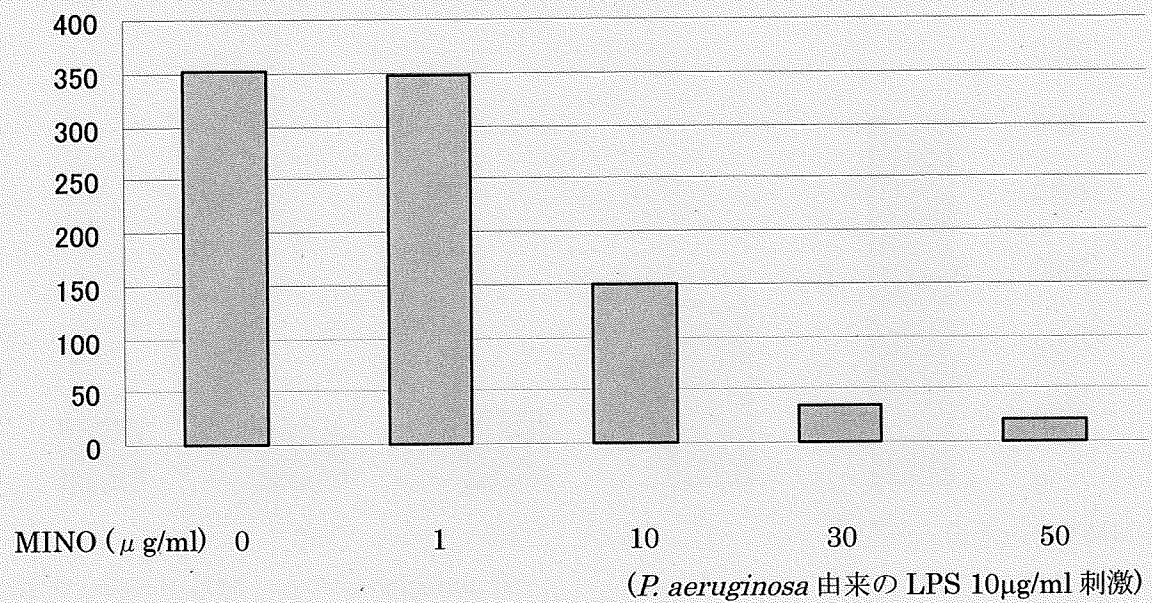


図 7 MINO による MIP-1 α (pg/ml)の産生抑制

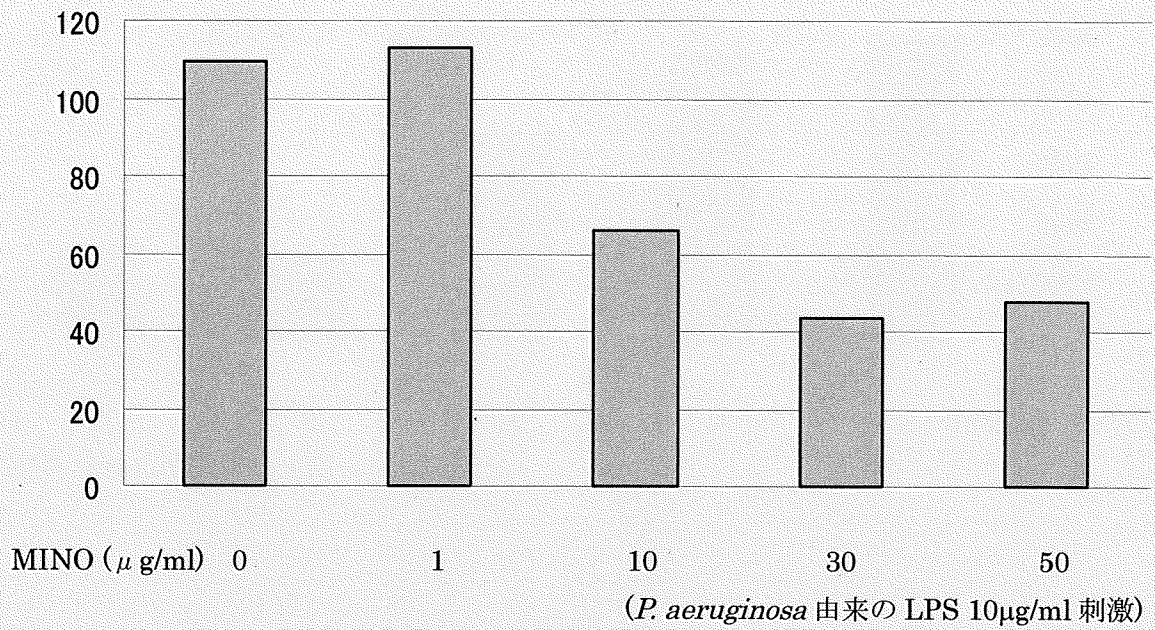
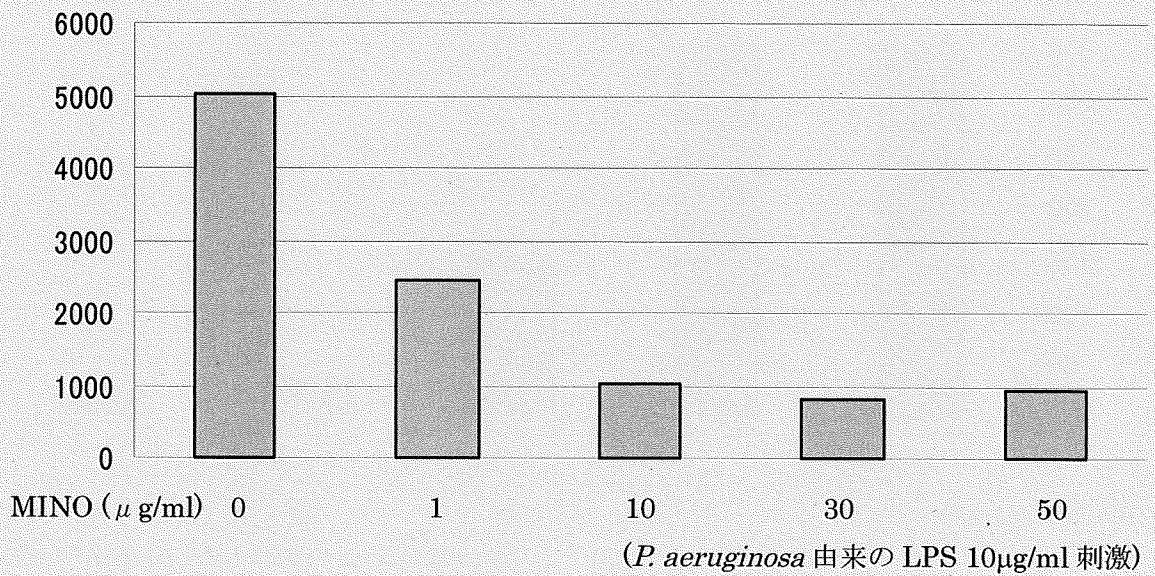


図 8 MINO による MIP-1 β (pg/ml)の産生抑制



岡山県で初めて確認された日本紅斑熱症例ならびに急性感染性電撃性紫斑病(AIPF)を合併した日本紅斑熱1例の臨床的検討

研究協力者 川上万里 真備中央病院内科
研究協力者 山下眞史 川崎医科大学付属病院脳卒中科
研究協力者 木田浩司 岡山県環境保健センター 研究員
研究代表者 岸本寿男 同 所長
研究分担者 田原研司 島根県保健環境科学研究所 専門研究官

研究要旨

これまで岡山県では日本紅斑熱の報告例はなかったが、2009年10月に岡山県で初めて日本紅斑熱の発症例を確認するとともに、ほぼ同時に同じ地域で発症し急性感染性電撃性紫斑病(AIPF)を合併した日本紅斑熱症例を経験した。リケッチア症にAIPFを合併した事例は紅斑熱群リケッチア症での報告が外国で数例見られるのみで、日本紅斑熱症例での報告はこれまでない。重篤な病態を呈することから、今後注意すべきである。

A.背景と目的

日本紅斑熱は近年報告が急増しているリケッチア感染症である。これまで岡山県では報告例がなかったが、今回我々は岡山県で初めて日本紅斑熱症例を確認するとともに、ほぼ同時に同じ地域で発症し急性感染性電撃性紫斑病(AIPF)を合併した日本紅斑熱症例を経験したので、その臨床像について報告する。

B.研究方法と結果

症例 1: 64歳女性、岡山県倉敷市北部在住。主訴：発熱、頭痛、関節痛、悪寒戦慄、食欲不振。既往歴：2003年から高脂血症の治療中。生活歴：飲酒歴および喫煙歴なし、イヌを室内で飼育している。現病歴：岡山県倉敷市北部在住、日常的に自宅周囲の畑や裏山に入り畑作業をしている。2009年10月10日頃より全身倦怠感を自覚し、臥床しがちであった。10月14日に近医を発熱で受診しセフェム系抗菌薬(セ

ファクロル)と解熱剤を処方されたが改善せず、発熱、頭痛、全身倦怠感、食欲低下を訴えて10月16日真備中央病院外来を受診。前胸部の刺し口を自覚していたが、発疹には気付かず。受診時39.5度と高度の発熱と全身の紅斑を認めた。WBCは4500/ μ lと正常範囲、血小板数9.2万/ μ lと減少、AST 195 IU/l, ALT 122 IU/lと肝障害を伴い、CRP 8.08mg/dlと上昇しており、翌日入院となった。身長146.2cm、体重43kg、体温39.5°C、脈拍78/min。意識清明、全身に疼痛、搔痒感を伴わず、癒合のない粟粒大～米粒大の紅斑を認めた。紅斑は四肢に強く、手掌にも認めた。前胸部に黒色痂皮を伴う5mm大の黒色痕を認めた。(図1)。表在リンパ節、肝臓、脾臓は触知せず。心肺清明。神経学的異常なし。つつが虫病を疑い、ツツガムシ抗体価(3血清型IgG,IgM)を外注。手掌の紅斑から日本紅斑熱も疑い、検査について保健

所に相談した。

入院後の経過(図 2)：リケッチア感染症を疑い、入院後ミノサイクリン(MINO)200mg/日の点滴を開始した。投与後も3日間は39-40℃の高熱が持続し、4日目に解熱傾向がみられたが、全身浮腫が出現、体重も4kg増加したため、薬剤の副作用の可能性も疑い、入院5日目に薬剤をすべて中止した。MINO中止後も徐々に解熱し、血液検査異常も改善を認め、入院10日目に退院した。その後経過は良好であった。ツツガムシ抗体価(3血清型と追加2血清型)は陰性であったが、ペア血清での*R.japonica*に対する有意な抗体価の上昇を認めた(図 3)。さらに、患者の刺し口の痂皮からPCRにて*R.japonica*遺伝子検出をし、日本紅斑熱と確診した。同時に近所で2例目が発生したため、11月中旬と下旬、2010年2月に計3回患者宅周辺等でダニと動物の疫学調査を実施した。現在解析中であるが、今後も年間を通じた調査を予定している。

症例 2：80代、男性、岡山県倉敷市北部在住(1例目の近所)。主訴：意識障害、発熱。既往歴：脳梗塞(2009年8月)、抗血栓薬服用中、高血圧、ペット飼育なし。現病歴：2009年10月3日頃、雨どいや庭の手入れ等をした。10月10日頃より発熱あり、発疹もあつたらしい(本人と妻の記憶による)。10月13日、川崎医科大学付属病院脳卒中外来受診、発熱・感冒様症状あり、解熱薬を処方され帰宅した。10月14日近医受診し解熱薬処方。10月16日意識障害(床の間とトイレを間違ふなどの異常行動や転倒)出現し、タクシーにて朦朧状態で川崎医科大学付属病院救急外来

受診。頭部CT/MRIで右側頭葉に皮質下出血あり入院となる。

入院時現症：体温38.2℃、血圧102/46 mmHg、脈拍122/min整、全身に紅斑を認める(図 4)。刺し口は不明であった。意識JCS-II-10高次脳機能障害ははっきりしない。脳神経、運動系、感覚系に明らかな異常所見なし。血液検査所見としては、WBC 4560 / μ l(杆状球54.0%，分葉球41.0%，リンパ球2.0%，好酸球0.0%)，RBC 340万 / μ l，Hb 10.2 g/dl，Ht 29.3%，Plt 9.9万/ μ l，TP 5.8 g/dl，T-Bil 0.3 mg/dl，ALP 315 IU/l， γ -GTP 54 IU/l，LDH 328 IU/l，ChE 147 IU/l，UA 5.5 mg/dl，Amy 75 IU/l，Glu 181 mg/dl，Alb 2.9 g/dl，AST 39 IU/l，ALT 76 IU/l，Cr 1.56 mg/dl，BUN 54 mg/dl，CRP 19.3 mg/dl，Na 128 mEq/l，K 3.8 mEq/l，Cl 97 mEq/l，PT 10.7 sec，INR 1.05，APTT 36.0 sec，AT-3 63.6%，Fibrinogen 466 mg/dl，D-dimer 32.6 μ g/mlであった。入院後の経過(図 4)：脳出血と感染症を疑いメロペネム(MEPM)を初日から、次いでシプロフロキサシン(CPLX)を追加投与し、FOYも投与したがDIC進行し、意識障害悪化、血圧低下し、尿量も減少した。19日近所にリケッチア症が疑われる症例(症例 1)があったとの情報を得たため、MEPMからMINOに変更した。しかし、20日にはショック状態となりICU入室。人工呼吸管理と高流量持続血液透析、血小板、赤血球輸血を行ったが、21日には足指全てと、左手2-5指、右手指の爪床に虚血が進行し、急激に黒色壊死に至った(図 5)。23日頃から解熱傾向となり、透析終了・抜管のち30日ICUから一般病棟に転室した。以後

全身状態は徐々に改善したが、軽度の意識障害と脳出血の後遺症による注意力低下・軽度の半側空間無視を認めた。11月16日に採取した血清の抗 *R. japonica* 抗体は、IgM 320 倍、IgG 2560 倍と有意に上昇し日本紅斑熱と診断した。ツツガムシ抗体価 5 血清型 IgG, IgM は陰性であった(図 6)。入院 63 日目の頭部 CT で右側頭葉に脳出血を再発した。その後も発熱等の不安定な病態を繰り返し末端壊死部の関与が疑われたため、入院 71 日目に左 2-4 指を切断し、37°C 前半まで解熱、入院 93 日目に両側の足趾を切断し、その後 36°C 台に低下した。切断した左手指の組織の PCR を施行したところ *R. japonica* 遺伝子が検出され日本紅斑熱と確診した。17kd の領域の解析では、1 例目、2 例目ともに *R. japonica* と 100% 一致した。(図 7) 入院 110 日目の頭部 CT で両側前頭葉に脳出血を認めた。

C. まとめと考察

岡山県でこれまで確認されていなかった日本紅斑熱症例を初めて確認した。1 例目は 64 歳女性で発熱、発疹、刺し口を伴った典型例であり、ペア血清での *R. japonica* に対する有意な抗体価の上昇と、刺し口の痂皮からの *R. japonica* 遺伝子検出にて日本紅斑熱と確診した。入院後 MINO200mg/日の点滴 4 日で改善した。短期間の治療で改善し比較的軽症であったが、患者の免疫状態が比較的良好であったためかもしれない。痂皮からの *R. japonica* 遺伝子検出で本症を確定できたことは、本研究班でのこれまでの報告同様、治療後の痂皮の有用性が確認できた。

2 例目は、AIPF を合併した重篤例であ

った。AIPF は感染症が原因で全身に多発する紫斑と急性進行性に四肢末端壊死を呈し、死亡率も高い比較的まれな症候群である。久保らによると、2001~2008 年の AIPF 6 例を報告している(引用文献 1)。その症例は 44~69 歳、男性 5 例、女性 1 例。5 例は基礎疾患なく、4 例が肺炎球菌感染症、1 例がレジオネラ肺炎、1 例は院内発症で、グラム陰性桿菌疑い(エンドトキシン血症)で、初期症状は気道、消化器症状を伴う発熱で、12~96 時間以内に全身の紫斑を呈し、臨床的に AIPF と診断している。6 カ月後死亡率は 33.3% で、救命しえた 4 例はいずれも二肢以上の切断を要したと報告している。文献的に本邦で過去 26 年間に新生児を除いた AIPF 報告は 47 例あり、うち 40 例が成人で、肺炎球菌が最多。57 年間の PubMed 集計では髄膜炎菌が最多であり、AIPF の原因は、海外では髄膜炎菌の報告が多いが、本邦では肺炎球菌が最多であり、成人に多く、四肢切断率、死亡率が高いとしている。

我々が検索した限りでは、リケッチアによる AIPF の報告は、海外で *R. rickettsii* によるロッキー山紅斑熱の 6 例(14 本の手指・足趾の切断術が実施された症例を含む)、*R. australis* によるクインズランドマダニチフスの 1 例が報告されているがまれである。

病態について、今回の 2 症例の経過が大きく異なったことに関しては、さまざまな要因が関与したと考えられる。まず、1 例目は比較的軽症で全身状態も良好であったが、2 例目は意識障害を来し、急激に全身状態が悪化している。治療薬としての MINO の投与開始日は、1 例目が発症 7

日目、2例目が9日目であり2日の差があるが、それが2例目の重症化に影響した可能性も否定できないものの、一方で2例目は日本紅斑熱にもある程度効果が期待できるCPLXが入院2日目から投与されていたにもかかわらず、病態は急激に悪化していた。もともとの感染量が多かった可能性や、高齢による免疫状態の低下や、基礎疾患の脳梗塞の治療薬として抗血栓薬を服用していたことなども関与したかもしれない。治療経過中、比較的安定していたにもかかわらず脳出血を2度再発したことについては、本感染症に伴うAIPFの後遺症なのかは不明である。AIPFの病態については、今後さらに検討を要する。

一方、臨床的検討とは別に2症例が同日に発症し、しかも居住地が近接していることから、感染機会や感染推定地の特定ができる可能性があると考えられた。したがって、迅速な疫学調査が重要であり、現在までに本研究班の研究分担者並びに研究協力者の協力を得て、2009年11月中旬と下旬に2回、2010年2月に1回、患者宅周辺等でダニと動物の疫学調査を実施し現在解析中である。今後年間を通じた調査を予定しており、結果を次年度の報告書に取りまとめて報告したいと考えている。

また今後は岡山県の医療従事者や地域住民への適切な情報提供と啓発が必要であり、現在までに、岡山県下の医療機関や保健所検査科研究会等での講習を数回実施した。今後も同様の機会を予定している。

D.引用文献・資料

1.久保健児ほか:電撃性紫斑病の臨床的検討-本邦における原因菌の特徴を含めて-
感染症誌 83:639-646,2009

E.健康危機情報 特になし

F.研究発表

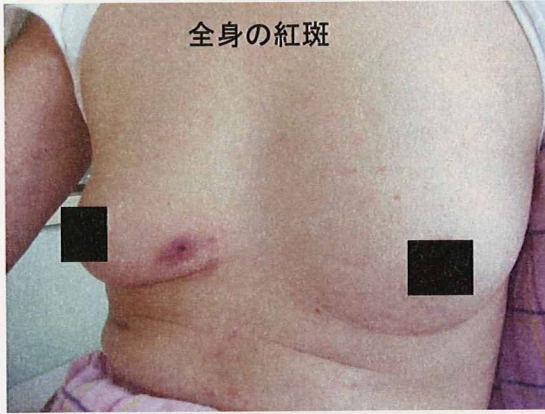
- 1.川上万里ほか:岡山県で初めて確認された日本紅斑熱と疫学調査について.第2回 日本リケッチア症臨床研究会.2010年1月30日.大阪
- 2.山下眞史ほか:急性感染性電撃性紫斑病(AIPF)を合併した日本紅斑熱の1例.第2回 日本リケッチア症臨床研究会.2010年1月30日.大阪

G.知的財産権の出願・登録情報

特になし

症例1

紅斑と刺し口



全身の紅斑



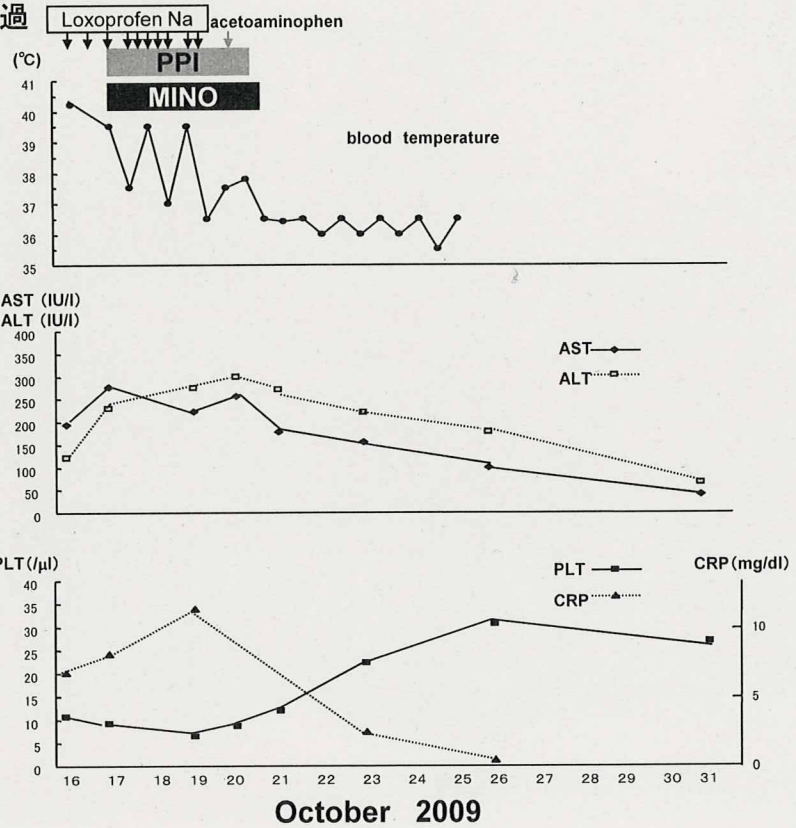
手掌の紅斑



刺し口

症例1

臨床経過



症例1 IFA抗体価

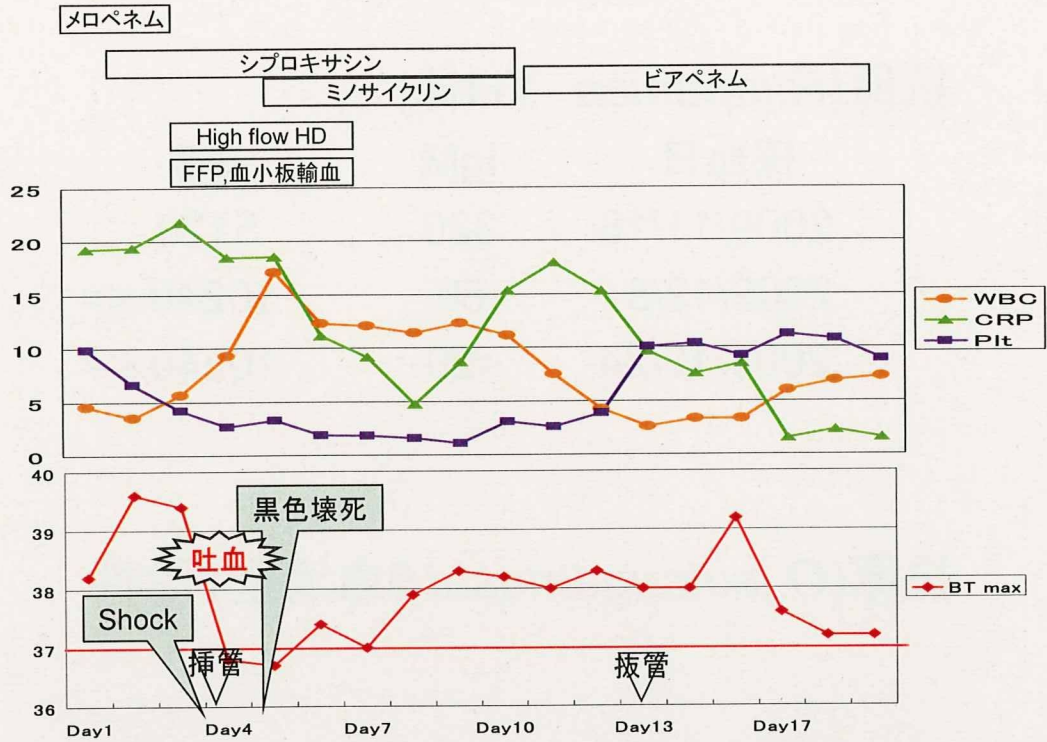
抗原(*R.japonica* YH株)

採血日	IgM	IgG
2009/10/17	<20	<20
2009/10/26	160	160
2009/10/30	320	320
2009/11/11	1280	2560
2009/12/3	1280	2560



症例2 全身の紅斑

症例2 経過表



症例2 四肢末梢の黒色壊死



右手指



左手指



右足趾



左足趾

症例2

IFA抗体価

抗原(*R.japonica* YH株)

採血日	IgM	IgG
2009/11/16	320	5120
2009/12/8	80	10240 <=
2009/12/24	<20	10240 <=

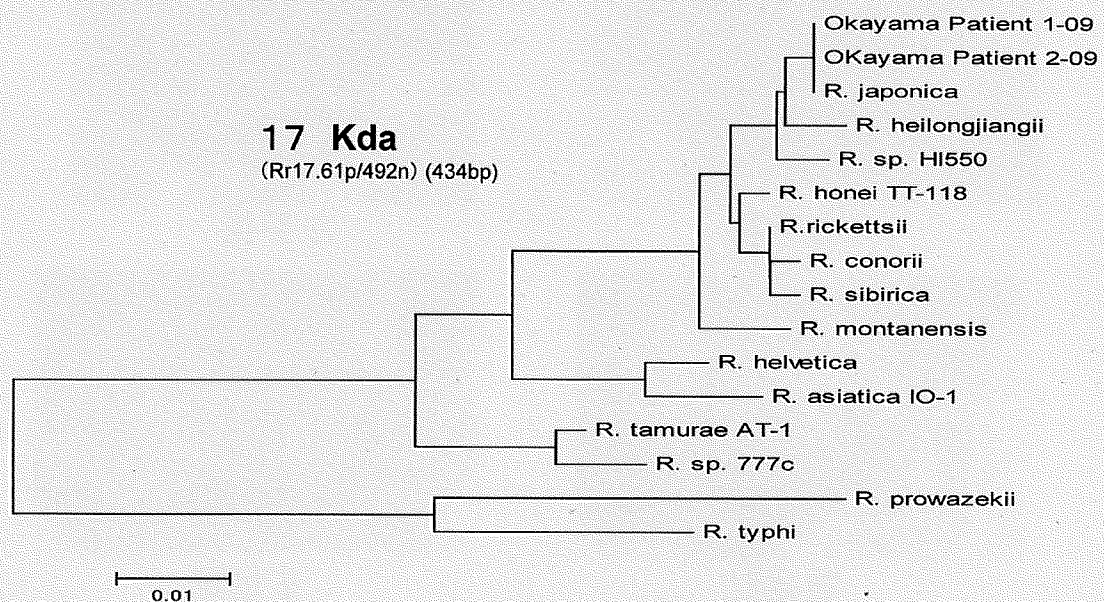
抗原(*O.tsutsugamushi* 5血清型) 陰性

PCRと系統樹解析

PCR: : *R.japonica* 17Kda陽性

1-09:1例目の治療後に自然剥離した前胸部刺し口の瘡蓋から検出

2-09 :2例目の黒色壊死の切断足指から検出(2カ月経過)



上天草総合病院における日本紅斑熱 39 症例の検討

研究協力者 和田 正文

上天草市立 上天草総合病院 内科

研究分担者 岡部 信彦

国立感染症研究所感染症情報センター長

研究要旨

2006 年より天草上島の南東部を中心に日本紅斑熱が多発した。発熱を主訴に受診した患者でレントゲン・採血等で感染源不明であった場合、多発地域での農作業の有無・紅斑・刺し口・肝酵素の上昇・Na 低下・血小板数低下・CRP 上昇のうち複数認めるとき日本紅斑熱を強く疑った。CPK 値が高い数値を示すほど重症度を反映すると考えられた。治療開始時期は、年々短縮してきている。治療開始時期の遅れが重症となると考えられるので、今後は市民・医療機関などへ日本紅斑熱の知識を高める活動を行っていく予定である。

A. 背景と目的

2006年から、熊本県天草地域において、これまで見られなかった日本紅斑熱の多発

B. 研究方法と結果

2006 年より熊本県天草上島地域で日本紅斑熱患者が多発しはじめた。そこで、当院に受診した患者のうち確定例 33 症例とカルテ等より日本紅斑熱が強く疑われる 6 症例、計 39 症例(7~100 歳、平均 67.54 歳、男性 15 名、女性 24 名)を検討した(図 1)。患者は 60~70 代の女性に多く、農作業中のダニ受傷が最も多くみられた(図 2)。患者の住所から、天草上島(特に龍ヶ岳町、姫戸町を中心とした地域)の南部・東南部が多発地域を認めた(図 3)。多発地域には、日本紅斑熱患者の発生と時を同じくしてイノシシやサルといった野生動物の住民被害が見られた。患者発生を月別にみると、10 月が最も多く夏から秋にかけて集中していた(図 2)。2009 年のみ、春先にも発生しており 2 峰性であった。潜伏期間 2.30 日(0~5 日)、有熱期間 6.95 日(2~15 日)、治療期間

が見られた。そこで、その患者 39 症例についてまとめる。

は 9.92 日(5~16 日)であった。来院時の主訴は 33 名が発熱で、倦怠感・感冒症状・皮疹がそれに続いた(図 4)。ほとんどの患者が皮疹や差し口を主訴で来院せずに、感冒症状(インフルエンザ様症状)で受診した。脱水症や倦怠感、食欲低下など症状の強い患者が多いため入院(34 名 87.2%)による治療を行った。

初診時の検査値で、上昇・増加していたのは γ -GTP (平均値 53.58 IU/l)、AST (平均値 72.77 IU/l)、ALT (平均値 49.97 IU/l)、CPK (平均値 445.6 IU/l)、CRP (平均値 10.08 mg/dl)で、低下・減少したものは血小板(平均値 13.89 万/dl)、アルブミン(平均値 3.58 g/dl)、Na (平均値 133.67 mEq/l)でした(図 5)。Cr (平均値 0.908 mg/dl)、Cl (平均値 98.54 mEq/l)は正常だった。白血球は正常もしくは増加(平均値 6756.7 / μ l)だったが、好酸球の増加

した例（ほぼ全例 0%）は見られなかった。検尿では、尿蛋白陽性 62%、尿潜血陽性 73%であった。

基礎疾患を持つ例は 26 名で、うちわけは高血圧 12 名、糖尿病 6 名、高脂血症 3 名、脳梗塞後遺症 3 名、慢性気管支炎、房室ブロック、関節リウマチなど 1 名ずつである（図 6）。基礎疾患の有無での生化学検査の比較では、AST 値（基礎疾患有 71.50 IU/l、基礎疾患無 75.53 IU/l）、ALT 値（基礎疾患有 47.69 IU/l、基礎疾患無 54.54 IU/l）、CPK 値（基礎疾患有 588.55 IU/l、基礎疾患無 262.67 IU/l）、CRP 値（基礎疾患有 11.08 mg/dl、基礎疾患無 10.25 mg/dl）でした（図 7）。AST・ALT・CRP 値に差は見られなかったが、CPK 値は基礎疾患のある症例が有意に上昇していた。潜伏期間（基礎疾患有 2.26 日、基礎疾患無 2.38 日）、治療期間（基礎疾患有 9.65 日、基礎疾患無 10.46 日）、有熱期間（基礎疾患有 7.08 日、基礎疾患無 6.67 日）に差は見られなかった。入院日数は、基礎疾患有が 20.96 日、基礎疾患無が 11.63 日と差がみられた。基礎疾患（血糖コントロールなど）の悪化により、入院日数が延びていた。合併症は DIC 5 名、意識障害 3 名、急性循環不全 2 名、ミノサイクリン(MINO)による副作用（肝障害）2 名、喀血・消化管出血 1 名であった（図 6）。

治療方法は MINO 点滴 15 名、MINO 内服 19 名、MINO 点滴+レボフロキサシン(LVFX)内服 2 名、MINO 内服+LVFX 内服 1 名、MINO 点滴+シプロフロキサシン(CPFX)点滴 1 名、LVFX 内服 1 名であった（図 8）。すべての症例が治癒した。MINO 点滴もしくは内服の単独投与が 34 名(87.2%)、ほとんどの症例は MINO で治療したが、重症度が高い症例に 2

剤併用療法を行った。

注射用 MINO が市場に出回らない時期があったので、注射の在庫がないときは内服治療を選択した。MINO の点滴・内服の選択は、症状・重症度ではなく、そのときの注射用 MINO があるかないかで決定した。治療方法の違いによる有熱期間を比較すると、MINO の点滴(7.07 日)と内服(6.61 日)ではほぼ同等の効果を認めた。その他の治療法は症例数が少ないため比較検討は困難であった。

救急車での来院例（動けない例）や意識障害、DIC など重症感のある患者は CPK 値が高い傾向があった。CPK 値と有熱期間では、CPK 正常群 6.57 日、CPK 正常より高値 ~999(IU/l)群 7.44 日、1000(IU/l)以上群 11.00 日で、CPK 値が高値を示すほど有熱期間が長くなり重症度を反映すると考えられた（図 9）。

発病から治療開始までの期間は、9.0 日目(2006 年)、5.0 日目(2007 年)、4.8 日目(2008 年)、4.0 日目(2009 年)と短縮してきている（図 10）。また初診から治療開始までの期間は、5.0 日目(2006 年)、3.0 日目(2007 年)、1.6 日目(2008 年)、2.6 日目(2009 年)と 2009 年は新型インフルエンザと鑑別困難な症例があったため治療開始時期が若干遅れたが短縮してきている。これは、受診者側と医療者側の疾患に対する知識の向上によると考えられた。また初診から治療開始までの期間は、当院初診患者(2.2 日目)、他院紹介患者(2.1 日目)と差がみられず、上天草地域の医療機関の疾患の周知がなされてきていると思われた（図 11）。今までに一般市民向けの市民公開講座や市の広報を使い情報を発信し、院内の職員に講義ま

たは天草内の学会で症例報告などを行ってきたので、少しずつ効果がでているものと思われる。

C. まとめと考察

2006年より天草上島の南東部を中心に日本紅斑熱が多発した。発熱を主訴に受診された患者でレントゲン・採血等で感染源不明であった場合、多発地域での農作業の有無・紅斑・刺し口・肝酵素の上昇・Na低下・血小板数低下・CRP上昇のうち複数認めるとき日本紅斑熱を強く疑った。CPK値が高

い数値を示すほど重症度を反映すると考えられた。治療開始時期は、年々短縮してきている。治療開始時期の遅れが重症となると考えられるので、今後は市民・医療機関などへ日本紅斑熱の知識を高める活動を行っていく予定である。

D. 引用文献・資料 なし

E. 健康危機情報 特になし

F. 研究発表 特になし

G. 知的財産権の出願・登録情報 特になし