

A. 研究目的

近年、ダニ媒介性リケッチア感染症において、重症例がしばしば経験される。公表はされていない潜在例や、確定診断に至らない死亡例を含めると実際の重症例は未知数である。しかし、日本リケッチア症臨床研究会などにおける報告より、重症例や死亡例の実態が次第に明らかになりつつある。これまで私たちは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推測していた。また、新興リケッチア症・日本紅斑熱においては、テトラサイクリンが十分な有効性を示さない症例があり、同薬剤が著効するつつが虫病との相違点が注目されていた。本研究では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確立を目的とし、臨床的および基礎的に検討した。

B. 研究方法

1. Kawasaki 型つつが虫病の重症度と血中サイトカイン濃度

和歌山県田辺市にて、2009年10月～2010年1月に発症し確認された Kawasaki 型つつが虫病 9 例の臨床像を確認し、急性期ならびに回復期の血中サイトカインを測定した。

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, Iwasaki et al.) を用いた (表 1)。患者血清は、急性期に採血後、血清を分離し、測定まで -40°C に保存した。対象としたサイトカインおよびケモカインとして、tumor necrosis factor (TNF)- α 、interferon (IFN)- γ 、interleukin (IL)-12p40, IL-23, IL-8, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, interferon-inducible protein (IP-10),

macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , MIP-1 β , IL-4 を選択した。測定は ELISA (Cytoscreen, Biosource, 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。

2. 過去の重症例の解析

文献的に報告されたリケッチア症の重症例および死亡例を集積し、解析した。重症化の背景となる臨床的共通点を検討した。

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 or 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) またはプロテウス (*Proteus vulgaris*) 由来 LPS: OX-2 (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) により刺激し、抗菌剤 (minocycline: MINO, doxycycline: DOXY, ciprofloxacin: CPFX, ofloxacin: OFLX) 10 or 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。さらにサイトカイン産生に関与する細胞内シグナル伝達経路において、抗菌剤の修飾作用点を明らかにするために、1hr 培養による細胞内リン酸化蛋白量を測定した。サイトカインおよびリン酸化蛋白の測定は、ELISA または、multiplex suspension array (Bio-Rad, UK) を用いた。対象としたサイトカイン/ケモカインとして、TNF- α , IL-6, IFN- γ , IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , eotaxin を測定した。リン酸化蛋白は、p38, extracellular signal-regulated kinase (Erk)/ mitogen-activated protein (MAP) kinase 1/2, c-Jun N-terminal kinase (JNK), signal transducer and activator of transcription (STAT)3, STAT5A/B, p70 S6 kinase, inducer of NF- κB (I κB) α , cAMP response element binding protein (CREB) を測定した。

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. Kawasaki 型つつが虫病の臨床像および重症度

対象 9 症例の年齢は、26~80 歳に分布し、中央値は 68 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、6 例が重症度 2 未満、3 例が重症度 2 以上を示した。それぞれを軽症群と重症群とした。

血中サイトカイン濃度は IL-4 を除いて急性期にすべて上昇していた。回復期には、TNF- α 、IFN- γ 、IL12p40、IL-8、IP-10、MIP-1 α において、急性期に比し有意 ($P<0.05$) に低下した (表 2)。急性期の血中 TNF- α は重症群の 13.4 ± 7.81 pg/ml に対し、軽症群では 2.39 ± 0.81 pg/ml と有意 ($p<0.01$) 低値を示した。他方、IFN- γ は重症群の 15.3 ± 4.42 pg/ml に対し、軽症群では 176.7 ± 72.3 pg/ml と有意 ($P<0.01$) に高値を示した (図 2)。他のサイトカインでは重症度の軽重による明らかな差異を示さなかった。対象とした症例は 1 例を除き MINO の投与により速やかに軽快した。平均重症度は 1.11 (0~3 に分布) であり、軽症例の多い対象集団であったが、急性期に認めた高サイトカイン血症は、適切な抗菌薬の投与により軽快した。

これまでも血中 TNF- α 濃度が急性期の

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ていたが、今回の検討でも同様のことが示された。急性期の IFN- γ の高値は今回初めて認められたが、普遍性については今後慎重に検討する必要がある。

2. 過去の重症例の解析

学会等においてこれまで、複数のリケッチア症の死亡例を含む重症例が報告されている。重症化の背景は、確定診断までの期間の長期化、不適切な抗微生物治療のほかに、過剰な炎症が惹起された症例など、可能性を示唆する臨床的背景が提示されているがその詳細は明らかではない。軽症例の多いことで知られる Kawasaki 型つつが虫病において、髄膜炎、心房細動、消化管潰瘍を合併し重症化に至った症例が経験されたことが、福島県より (成田雅医師: 太田西ノ内病院)、2011 年 1 月開催 (大津市) の第 3 回日本リケッチア症臨床研究会にて報告されたことは興味深い。また、とくに日本紅斑熱ではテトラサイクリン系薬剤の単独投与での治療失敗例が経験され、早期のテトラサイクリン系薬剤とニューキノロン系薬剤の併用が有効であることを提案する報告も多い。文献上報告された国内死亡例 3 例 (Kodama et al, 2003: J Infect Chemother, 和田ら 2004: 感染症誌, Nomura et al, 2007: Jpn J Infect Dis) を検討すると、全例、播種性血管内凝固 (DIC) を合併し、2 例は多臓器不全に陥っていた。1 例は生前に確定診断がついてない症例で、2 例は 5 日および 2 日後に治療が開始されていた。治療の内容は、1 例は MINO 単独、1 例は MINO と CPFX の併用であった。重症化の要因、および適切な抗菌剤の選択については、今後早急に解決すべき臨床的課題と考える。

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 5~10 $\mu\text{g/ml}$ またはプロテウス(OX-2)由来 LPS 100 $\mu\text{g/ml}$ 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 にて経時的に測定すると、産生のピークは 3~4hr 後に迎える(data not shown)。MINO, DOX および CPFYX のいずれを用いても、濃度依存的に TNF- α 産生抑制を示した。しかし OFLYX は TNF- α 産生に影響を及ぼさなかった (図 3)。また、MINO と CPFYX の同時添加における TNF- α 産生抑制を検討した結果、単剤と比較して、さらなる抑制が認められた (図 4)。

multiplex suspension array を用いた、MINO によるサイトカイン産生修飾に関する検討 (緑膿菌由来 LPS 10 $\mu\text{g/ml}$ および MINO 添加) では、TNF- α の他、IL-6, IFN- γ , IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , eotaxin においても濃度依存的に有意な抑制効果が認められた (図 5)。細胞内シグナル伝達経路の検討では、MINO 添加において I κ B α のリン酸化の有意な抑制が確認された (図 6)。

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不十分で、一部の重症例ではテトラサイクリン系薬に加えニューキノロン系剤の併用が必要な例も報告されている。

今回の検討でも、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。また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 (MINO, DOXY) により抑制されることが示され、他のサイトカイン/ケモカイン (IL-6, IFN- γ , IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , eotaxin) 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。これらはいずれも炎症のトリガーとなる key cytokine であり、単球/マクロファージ系細胞の活性化に関与するサイトカイン、さらには細胞遊走活性、細胞接着、細胞の分化・増殖・活性化に関与するケモカインである。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関与することが考えられた。細胞内シグナル伝達経路においては、MINO に関しては I κ B α のリン酸化の抑制が、サイトカイン産生制御作用に係っていることが推測された。

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、今回サイトカイン動態に係わる *in vitro* 実験系において、OFLYX では認められなかったが、CPFYX 単剤での TNF- α 産生抑制が確認され、MINO と CPFYX の同時添加においては、さらなる産生抑制効果を認めた。このことは日本紅斑熱におけるニューキノロン系薬剤の中でも CPFYX 併用の有効性を、サイトカイン産生制御の立場から実験的に裏付ける一助となると考えられた。しかし、元来ニューキノロン系薬剤は *R. prowazekii* や *R. rickettsii* に対し抗リケッチア作用を有しているため、この直接的作用が併用療法には意義があるのかもしれない。今回の実験系で使用した *Proteus vulgaris* の OK-2 株の LPS は、Weil-Felix 反応に用いられ、*Rickettsia japonica* の LPS と OX-2 株の LPS との間に共通抗原(耐熱性多糖体)である O-抗原が存在することを利用したものであり、日本紅斑熱に関しての *in vitro* での検討のために、今回の実験系では OX-2 株の LPS を代用した。

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 が急性期の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い、とくに日本紅斑熱ではニューキノロン系薬剤である nCPFX の併用が有効性を高める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、日本感染症学会や日本リケッチア症臨床研究会においても、死亡例や重症例の報告が増加してきた。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し、治療後の臨床経過を確認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も、さらなる病態解明のためには有用と考える。

G. 健康危険情報

日本紅斑熱発症の全国的な広がりを受け、国民に対し本疾患の存在を周知し、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- α and the severity of disease in patients infected with *Orientia tsutsugamushi*. *Int J Infect Dis* 14: 328-333, 2010.
- 2) 岩崎博道. 浙江大学附属病院・感染症セン

ター訪問記. *ダニ研究* 5: 1-2, 2010.

- 3) 岩崎博道. 大学病院、研究機関における感染症法に基づく診療と健康保険の課題. *医学のあゆみ* 232: 1147-1149, 2010.
- 4) 岩崎博道, 安藤秀二, 高田伸弘. 肝リケッチア症. 肝・胆道系症候群(第2版) 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.13 I 肝臓編(上), 日本臨床社(大阪).
- 5) 池ヶ谷論史, 岩崎博道, 上田孝典. 血液疾患患者の血液培養から検出された Coagulase-negative Staphylococci の臨床的意義: 真の菌血症か単なる汚染か. *臨床血液* 51: 398-401, 2010.
- 6) 岩崎博道. 第 84 回日本感染症学会・最新の話. *感染制御* 6: 212-214, 2010.

2. 学会発表

- 1) 岩崎博道. 血液内科における FN に対する抗菌化学療法. 適正抗菌化学療法研究会・シンポジウム, 2010, 1.
- 2) 池ヶ谷論史, 岩崎博道. ソシンで救命できた化膿性脊椎炎からの重症敗血症例. 適正抗菌化学療法研究会, 2010, 1.
- 3) 岩崎博道. リケッチア症重症化に関する臨床及び基礎的検討. 平成 21 年度第 2 回岸本班班会議, 2010, 2.
- 4) 田居克規, 岩崎博道, 池ヶ谷論史, 上田孝典. 抗菌薬によるサイトカイン産生修飾作用を介した生体防御に関する研究. 第 9 回敗血症研究会, 2010, 3.
- 5) 稲井邦博, 岩崎博道, 法木左近. PET による病原微生物検出法の開発 -第 2 報-. 第 9 回敗血症研究会, 2010, 3.
- 6) 岩崎博道, 上田孝典. 3 者(ヒト・微生物・薬剤)相互作用とサイトカイン. 第 84 回日本感染症学会総会・会長シンポジウム, 2010, 4.
- 7) 岩崎博道, 高田伸弘, 上田孝典. リケッチア感染症の病態とサイトカイン動態から何がみえてくるか. 第 84 回日本感染症学会総会・シンポジウム, 2010, 4.
- 8) 池ヶ谷論史, 稲井邦博, 岩崎博道, 上田孝

- 典. Azithromycin は p38 MAPK と HSP-70 を修飾することにより単球の TNF- α 産生を抑制する. 第 84 回日本感染症学会総会・ワークショップ. 2010, 4.
- 9) 稲井邦博, 岩崎博道, 上田孝典, 法木左近. 細胞壁構成成分アセチルグルコサミンを分子標的とする病原体画像診断法の開発. 第 84 回日本感染症学会総会・ワークショップ. 2010, 4.
- 10) 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. 抗菌薬によるサイトカイン産生修飾作用の網羅的解析. 第 84 回日本感染症学会総会. 2010, 4.
- 11) 根来英樹, 岩崎博道, 田居克規, 池ヶ谷諭史, 上田孝典. 好中球減少期の *Bacillus* 菌血症迅速診断の重要性. 第 58 回日本化学療法学会. 2010, 6.
- 12) 田居克規, 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 上田孝典. 単球系細胞におけるテトラサイクリン系およびマクロライド系によるサイトカイン産生修飾. 第 58 回日本化学療法学会. 2010, 6.
- 13) 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 上田孝典. Febrile neutropenia における coagulase-negative *Staphylococci* の臨床的意義. 第 58 回日本化学療法学会. 2010, 6.
- 14) 岩崎博道, 新興リケッチア感染症・日本紅斑熱の重症化機序解明と救命治療法の確立. 第 18 回ダニと疾患のインターフェイスに関するセミナー. 2010, 6.
- 15) 田居克規, 岩崎博道. 抗菌薬によるサイトカイン産生修飾作用を介したリケッチア感染症の生体防御. 第 18 回ダニと疾患のインターフェイスに関するセミナー. 2010, 6.
- 16) 根来英樹, 岩崎博道, 田居克規, 池ヶ谷諭史, 高木和貴, 岸 慎治, 山内高弘, 浦崎芳正, 吉田 明, 上田孝典. 好中球減少期の *Bacillus* 菌血症迅速診断の重要性. 第 28 回日本血液学会北陸地方会. 2010, 7.
- 17) Iwasaki H, Ikegaya S, Tai K, Negoro E, Takagi K, Kishi S, Yamauchi T, Yoshida A, Urasaki Y, Ueda T, Kinetics of serum cytokine levels in the ANLL patients associated with febrile neutropenia. 第 72 回日本血液学会学術集会. 2010, 9.
- 18) 法木左近, 岩崎博道. PET による深在性真菌症診断のための分子イメージング剤の開発. 第 54 回日本医真菌学会総会. 2010, 10.
- 19) 岩崎博道. リケッチア症重症化に関する臨床及び基礎的検討. 平成 22 年度岸本班班会議. 2010, 2.
- 20) 高田伸弘, 平良勝也, 藤田博己, 山本正悟, 安藤秀二, 角坂照貴, 高橋 守, 川端寛樹, 北野智一, 岡野 洋, 御供田睦代, 高野愛, 矢野泰弘, 及川陽三郎, 本田俊郎, 岩崎博道, 平良セツ子. 台湾系ツツガムシをみた宮古列島、そこで確認したデリーツツガムシの浸淫. 第 65 回日本衛生動物学会西日本支部総会. 2010, 11.
- 21) 田居克規, 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 上田孝典. 各種抗菌薬によるサイトカイン産生修飾作用の検討. 第 58 回日本化学療法学会西日本支部総会. 2010, 11.

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2

(pg/ml)		TNF- α	IFN- γ	IL-12p40	IL-23	IL-4	IL-10
急性期	mean	12.41	122.88	234.47	74.36	0.87	4.75
	SD	5.10	98.82	85.61	23.45	0.27	3.98
回復期	mean	0.73	7.29	97.20	62.50	0.88	1.77
	SD	0.28	1.52	39.71	21.84	0.36	1.68
	p値	<0.001	<0.001	<0.001	0.291	0.787	0.068

(pg/ml)		IL-8	MCP-1	IP-10	MIP-1 α	MIP-1 β
急性期	mean	16.27	79.30	761.86	21.38	206.98
	SD	15.39	100.87	40.16	31.54	258.05
回復期	mean	4.58	44.46	152.37	10.31	180.07
	SD	3.21	44.39	47.30	20.08	248.09
	p値	0.040	0.129	<0.001	0.030	0.065

Kawasaki 型つつが虫病 9 症例の急性期および回復期の各種サイトカイン/ケモカインの平均値(mean)と標準偏差(SD)を示した。統計学的処理は Student' s *t* test を用い p 値を示した。

図2 つつが虫病重症群と軽症群の TNF- α および IFN- γ 血中濃度

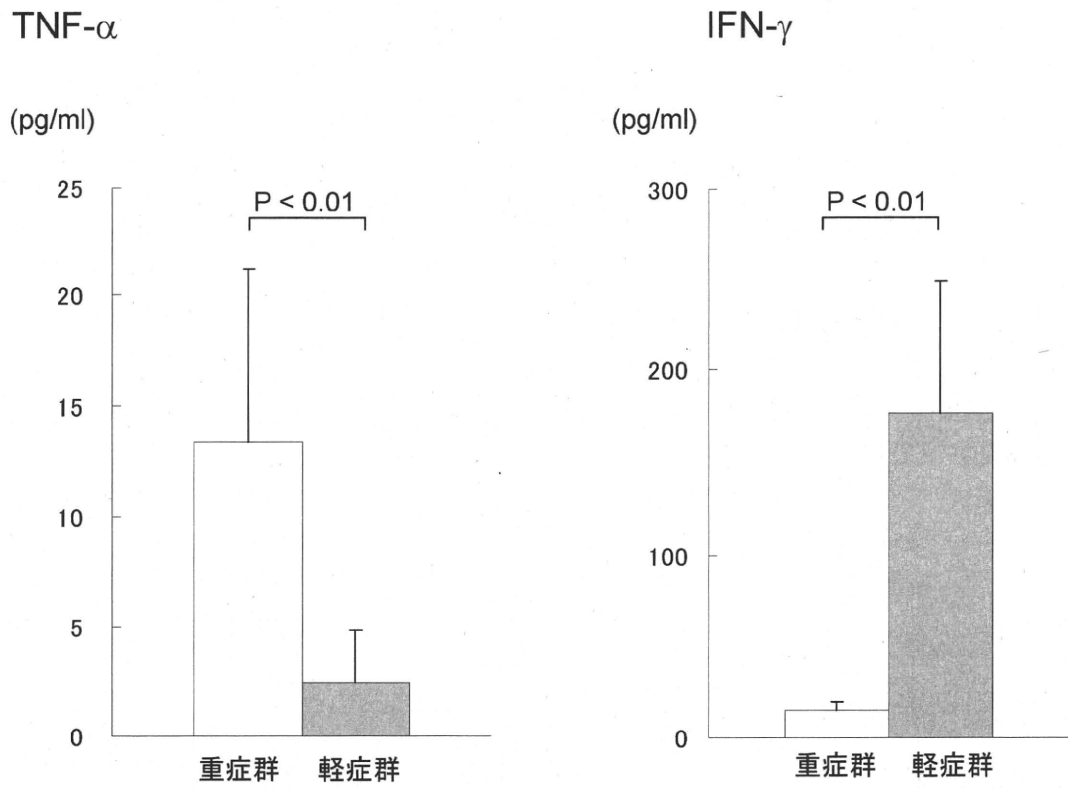
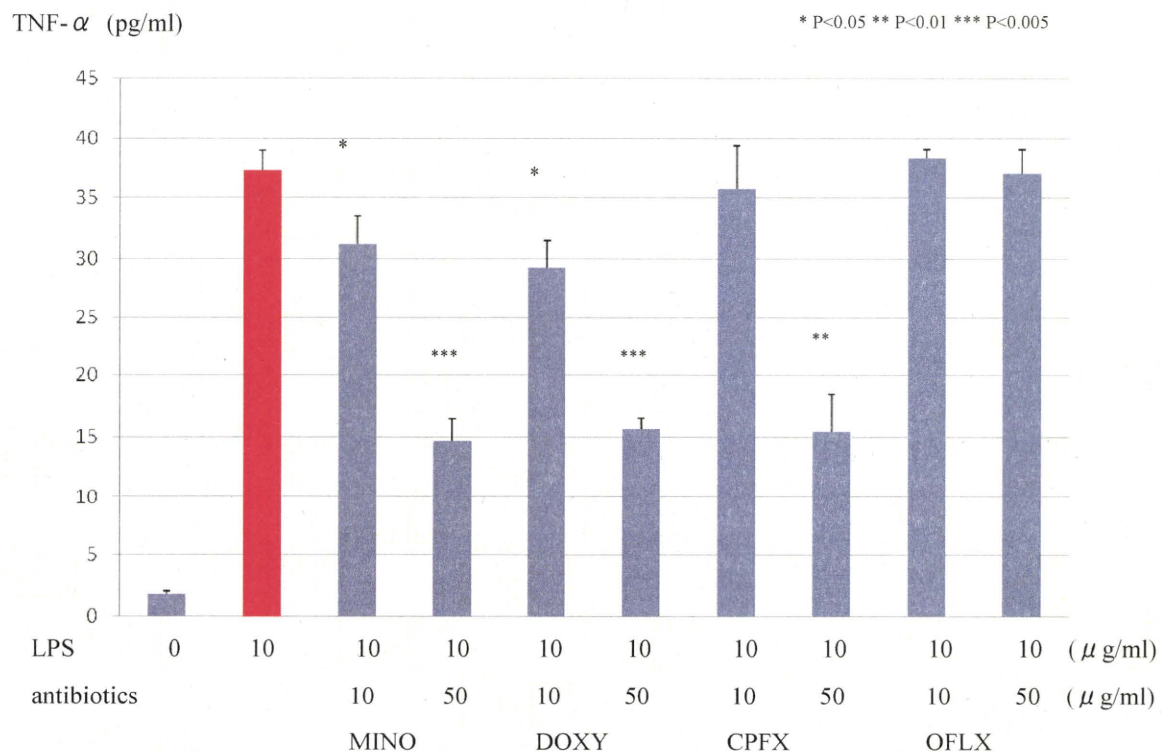
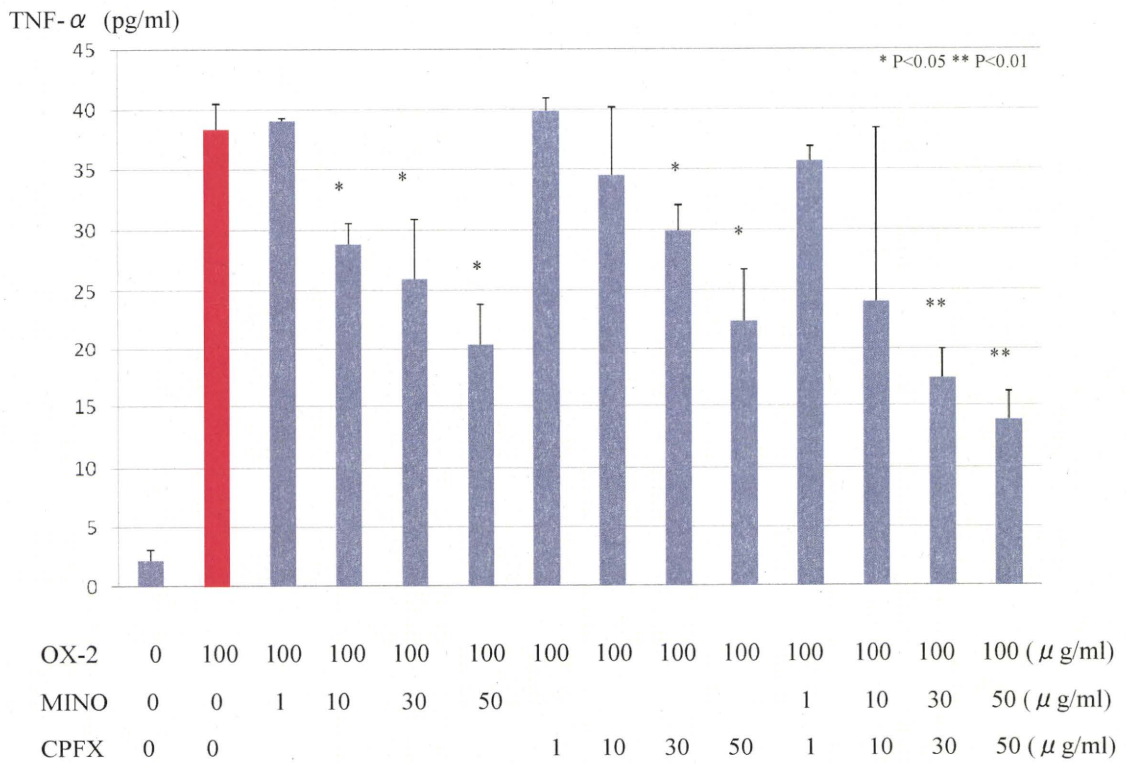


図3 抗菌剤によるTNF- α 産生抑制



THP-1 + LPS (*Pseudomonas* : 10 μ g/ml) + antibiotics 4hr incubation

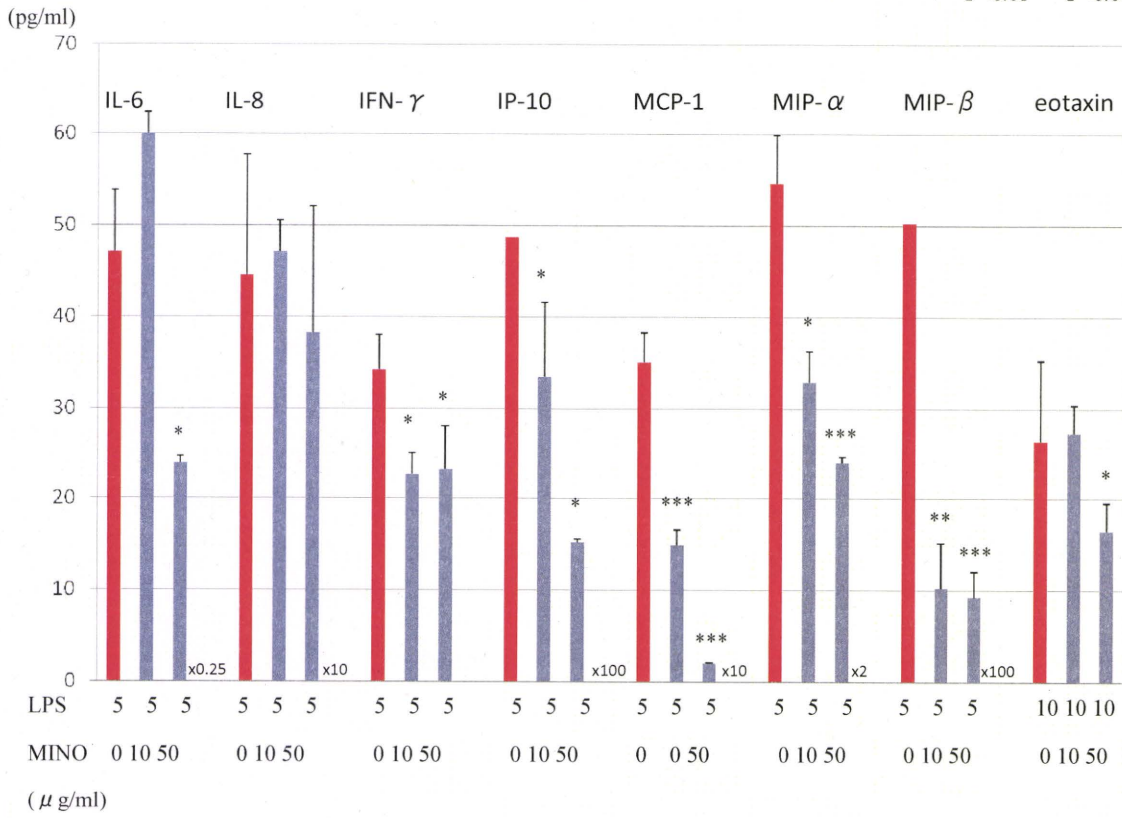
図4 MINO/CPFXによるTNF- α 産生抑制



THP-1+LPS (*proteus* OX-2: 100 μ g/ml) +MINO/CPFX 4hr incubation

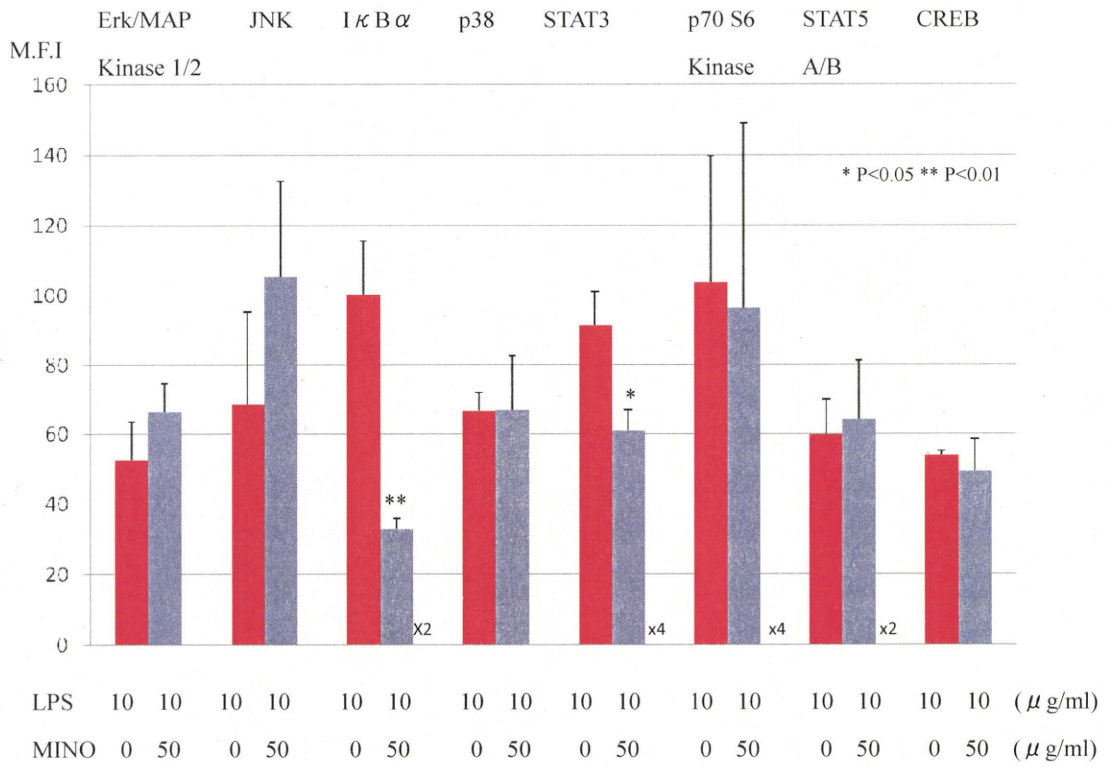
図5 MINOによるサイトカイン産生抑制

* P<0.05 ** P<0.01 *** P<0.005



THP-1 + LPS (*Pseudomonas*: 5 or 10 μg/ml) + MINO 4hr incubation

図6 MINOによる細胞内シグナル伝達経路の抑制



THP-1 + LPS (*Pseudomonas* : 10 μg/ml) + antibiotics 1hr incubation

山口県における日本紅斑熱初発症例の臨床ならびに疫学調査

矢端順子 富田正章 調 恒明
小橋 亘
山本洋子 後藤孝一
木田浩司 岸本壽男
島津幸枝
田原研司
高田伸弘
安藤秀二

山口県環境保健センター
周防大島町立東和病院
山口県柳井環境保健所
岡山県環境保健センター
広島県立総合技術研究所保健環境センター
島根県薬事衛生課
福井大学
国立感染症研究所ウイルス第一部

日本紅斑熱は、西日本での患者発生が多く、中四国及び九州地方のほとんどの県で発生が報告されている。山口県ではこれまで報告がなかったが、2010年4月、初めての日本紅斑熱患者が確認され、現地疫学調査を実施した。本報告では、症例の臨床と疫学調査の実施状況について概要をまとめた。

症例の概要:患者は27歳の男性で、山口県東部の瀬戸内海沿岸の地域に在住し、職業は農業である。2010年4月5日に健康診断を受診した際は、肥満と脂肪肝があったものの特に健康状態に問題はなかった。4月24日に自宅裏の畑で作業を行った後、北九州市に25日まで出かけた。翌26日に発熱があり、近医を受診し、セフェム系抗菌剤を処方されたが改善せず、戦慄を伴う高熱と解熱を繰り返したため、4月29日に休日診療の医療機関を受診した。主治医は、高熱(40.4℃)及び発疹などの症状の他に、右腕に潰瘍状の刺し口があることから、つつが虫病か日本紅斑熱を疑い、ミノサイクリンを投与した。血液検査所見は、4月5日の健康診断時と比較して肝機能値の軽度上昇と血小板数の減少があり、CRP値も高値を示した。4月30日からはシプロフロキサシンを併用し、朝は点滴、夜は内服で投与し、通院による治療を続けた。5月2日には、熱は37.5℃まで下がり、5月8日には、両抗菌剤の投与を中止した。確定診断のための *Rickettsia japonica* に対する抗体検査及びPCRによる *R.japonica* 遺伝子検査は国立感染症研究所ウイルス第一部に依頼した。日本紅斑熱リケッチアに対する抗体は、急性期(4月30日)ではIgG及びIgMともに検出感度以下で、回復期(5月14日)はともに320倍と有意上昇を認めた。また、刺し口の痂皮から *R.japonica* の遺伝子が検出された。以上の検査結果と臨床症状等とを併せて日本

紅斑熱と診断された。なお、山口県では本症例発生に伴い、記者配布と県医師会への情報提供を行った。また管轄保健所は、管内市町と連携して、啓発用のチラシを周辺地域に戸別配布するなどの広報を行った。

現地疫学調査:7月24日～25日の2日間で、患者とその家族からの聞き取り調査と、感染源調査を実施した。患者は発症の2日前に農作業をしており、この折にダニに刺されたと考えられるため、患者自宅周辺地域と対照地域のダニの捕集とネズミの捕獲を行い、*R.japonica* の保有状況を調べたが、今回の調査では *R.japonica* は検出されなかった。

患者とその家族の発症当時の話では、患者の母親は刺し口部分が気になっていたが、患者にはダニに刺された自覚は全くなかった。また、日本紅斑熱などのダニによって媒介される疾患についても知らなかった。ただ、高熱と解熱の繰り返しで、高熱時には激しい震えがあるのに、解熱時には倦怠感も全くないため、異様な感じを受けたとのことであった。

考察: 今回の事例は、潜伏期間等から、自宅裏の畑での作業中に感染したと考えられ、山口県においても *R.japonica* が分布していることが示唆された。本症例は、早期の受診、診断及び治療により回復したものであるが、治療開始の遅れなどによる重症化の報告もあり、これまで発生報告のなかった当県においては、住民への啓発と医療関係者への情報提供は非常に重要であると考えられた。



調査事前打ち合わせ会議



図2 患者自宅裏の畑



図3 患者自宅近くのミカン畑周辺



トラップの設置



図4 患者自宅周辺の農道沿い



農道沿い2



図5 対照地域の調査場所



図6 旗振り法でマダニを捕集



図7 マダニをピンセットで採取

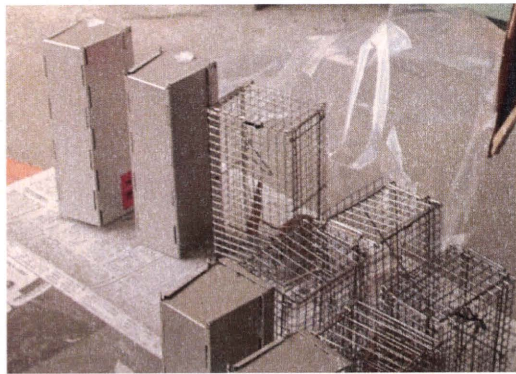


図8 2種類のトラップ



図9 捕獲されたアカネズミ

表1 ネズミの捕獲数

捕獲場所	捕獲数	ネズミの種類
患者自宅裏の畑	2	アカネズミ成獣 オス
患者自宅近くのみカン畑周辺	1	アカネズミ成獣 メス
柳井市大島	7	アカネズミ成獣 オス6、メス1



図10 ドライアイスで麻酔する



図11 解剖して血液等を採取

急激な経過で死亡した日本紅斑熱による急性感染性電撃性紫斑病の一例

開原正展(研究協力者)、城戸雄一、橋本昌美、水戸川剛秀、藤野壽幸、山脇泰秀

尾道市立市民病院内科

島津幸枝(研究協力者)、高尾新一 広島県立総合技術研究所保健環境センター保健研究部

岩崎博道(研究分担者) 福井大学医学部内科学(1)領域

岸本寿男(研究代表者) 岡山県環境保健センター

要旨

急性感染性電撃性紫斑病(Acute infectious purpura fulminans; 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。今回、広島県で急激な経過で死亡に至った事例を経験したので報告する。62歳男性、6日前から39℃の発熱、5日前から下痢と胸部の皮疹が出現し、近医の治療受けるも改善せず、入院となる。入院時、全身の紅斑とチアノーゼを認め、血小板は3万と減少、肝機能障害、急性腎不全を伴っていた。meropenemを開始し、持続透析を始めたが、意識障害に痙攣を繰り返し、多臓器不全が進行した。2病日目にリケッチア症も疑い minocycline を加え、人工呼吸管理や血漿交換療法も開始したが、四肢末端の虚血と黒色壊死が急激に出現し、3病日に死亡した。死亡後、保存されていた血液より、*Rickettsia japonica* 遺伝子が検出され、日本紅斑熱によるAIPFと診断した。リケッチアに対する抗体価上昇は見られず、TNF- α ほか各種のサイトカイン上昇が認められた。今後、皮疹、高熱、多臓器障害、DIC、病歴などで、日本紅斑熱が疑われる重症例では、AIPF合併を疑い、できる限り早期に適切な治療をする必要がある。

症例の概要

症例は62歳男性。主訴は発熱、倦怠感。6日前から39度の発熱、5日前から下痢と胸部の皮疹が出現し近医受診。感冒および中毒疹と診断され解熱鎮痛薬、経口セフェム系抗生剤を服用していたが、改善しないため2010年7月19日尾道市立市民病院内科を受診。生来健康で、既往歴には高尿酸血症があったが生活習慣で改善していた。職業歴は空調設備、無菌環境の管理に従事しており、管理職であったが現場での勤務も多かったという。初診時意識清明、血圧150/78 mmHg、脈拍 110 bpm・整、SpO₂<80%だが末梢循環不良のため測定困

難、酸素 2L/分吸入下での動脈血ガス分析は pH 7.217、pCO₂ 25.8mmHg、pO₂ 72.7mmHgであった。体幹部を中心とした全身に紅斑を多数認め、四肢にチアノーゼ様網状皮疹を呈していた(Figure 1)。初診時検査(Table 1)では強い炎症反応とともに肝機能障害、黄疸、急性腎不全、血小板減少、凝固系異常を認めた。検尿では高度の蛋白、潜血とともにビリルビン尿を認めた。胸部XP、CTでは少量の両側胸水とともに肺水腫を認めた(Figure 2)。腹部CTでは肝腫大、結腸の腫脹、両側腎周囲の軽度毛羽立ちを認めた(Figure 3)。DIC、多臓器不全と判断し直ちに入院加療を開始したが、原

因疾患はこの時点で明らかでなく、循環不全は伴わないが敗血症、もしくは血管炎症候群、血栓性血小板減少性紫斑病などを鑑別に挙げた。すでにほぼ無尿となっていたため、持続ろ過透析を開始。抗菌薬は meropenem 開始。入院後、次第に意識混濁し夜間に強直性痙攣発作をきたした。心電図モニターでは心房細動となり心拍数 150-170bpm 程度の頻脈となった。痙攣消失後は JCS-100 以下の意識障害が持続した。ステロイドパルス療法を開始した。翌日の頭部 CT では皮髄境界の不鮮明化を来しており、脳脊髄液では蛋白 92mg/dl と増加、何らかの脳炎を来していると考えた。検査所見(Table 2)では肝機能障害と黄疸の進行、血小板減少の増悪、凝固系亢進を認めた。皮疹について皮膚科に相談したところ、リケッチア感染症の可能性を指摘された。刺し口は発見できなかったが、家族からの聴取で、発熱の 2 日前に自宅近所の山林でタケノコ採取を行った際に左下腿をダニに咬まれたと言っていたことが判明。直ちに minocycline 開始するとともに、保健所へ連絡しリケッチア感染症検査のための血清、全血検体を提出した。意識障害の進行にともない舌根沈下、呼吸不安定となったため、気管内挿管のうえ人工呼吸を開始。気管チューブより膿性痰を多量に吸引するようになり、肺炎球菌尿中抗原が弱陽性であった。血漿交換も施行したが夕にはショック状態となり dopamine と vasopressin を開始。末梢循環不全が増強し四肢末端の壊死を来とし、prostaglandin E1 製剤開始したが壊死は進行、急性感染性電撃性紫斑病 (Acute Infectious Purpura Fulminans; AIPF) の病状を呈した(Figure 4)。治療の甲斐なく、

第 3 病日午前 4 時に死亡した。剖検は希望されなかった。

リケッチアに関する血清学的検査(Table 2)としては、後日入院時の血清で測定した紅斑熱群に対する抗体価では、*Rickettsia japonica(R.j)* に対する抗体価は、IgM <20 IgG 20 と上昇は認められなかったが、全血から *R.j* の DNA が検出され、日本紅斑熱と確定診断された。発症後 1 週間程度と急性期の採血のため、抗体価上昇が認められなかったものと考えられた。一方、同じく後日測定した各種サイトカインについては、TNF- α 4.14、IFN- γ 77.98、IL-12 p 40 347.11、IL-8 42.25(pg/ml)で、それぞれ健常者参考値 TNF- α <0.12、IFN- γ <5.6、IL-12 p40 <3.2、IL-8 <2.5(pg/ml)を大きく超えていた。これらは、これまでつつが虫病の急性期に見られた反応(本研究班 2009 年報告書岩崎ら)とほぼ同様の上昇であり、特に TNF- α 上昇とリケッチア症の重症化の関連が示唆されていることから、今後のデータ蓄積と解析が望まれる。

考察

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。その原因病原体として、外国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る。リケッチアに関しては、外国ではロッキー山紅斑熱とクイーンズランドマダニチフスの事例も数件報告されているが、2008 年まで国内でリケッチアによる症例の報告はなく 2009 年の岡山県の事例(本研究班 2009 年報告書山下ら)が初報告例で、救命できたものの重篤な後遺症を残している。今回の症例では、四肢末端壊死を来す直前に肺炎球菌尿中抗原が弱

陽性となり、気管内挿管や人工呼吸による下気道への二次的な肺炎球菌感染があったことが推察されるが、経過等から AIPF 合併の主たる原因は *R.j* 感染症によるものと考えられる。今回の患者の生活圏は、広島県内でも日本紅斑熱の多発地域であり、住民をはじめ、医療関係者への啓発や情報提供が重要であることから、行政や医師会等からの注意喚起が実施された。日本紅斑熱は全数報告が義務付けられている4類感染症であり、近年では年間の報告数が 100 例を超え急増し、重症例も報告されており、今後も同様な事例が発生することが危惧される。今後、皮疹、高熱、多臓器障害、DIC、病歴などで、リケッチア感染症が疑われ病状悪化の早い重症例では、AIPF 合併を疑い、できる限り早期に適切な治療をする必要があり、本疾患ならびに AIPF についての全国的な啓発が求められ

る。

学会発表等

- 1.開原正展、城戸雄一、橋本昌美、水戸川剛秀、藤野壽幸、山脇泰秀、上田武滋: 急激な経過で死亡した日本紅斑熱の一例.日本内科学会中国地方会 2010年11月13日岡山市
- 2.開原正展、城戸雄一、橋本昌美、水戸川剛秀、藤野壽幸、山脇泰秀:急激な経過で死亡した日本紅斑熱による急性感染性電撃性紫斑病の一例.第3回日本リケッチア症臨床研究会・第17回リケッチア研究会合同研究発表会 2011年1月16日大津市
- 3.岸本寿男:リケッチア感染症による急性感染性電撃性紫斑病について.平成22年度希少感染症診断技術研修会 2011年2月24日東京都

Table 1 第1病日の検査所見

【生化学】 CRP 27.6 mg/dl AST 230 IU/L ALT 105 IU/L LDH 480 IU/L
 ALP 1016 IU/L T-bil 4.3 mg/dl D-bil 3.4 mg/dl BUN 69.2 mg/dl
 Cr 6.28 mg/dl Na 139 mEq/L K 4.6 mEq/L Cl 101 mEq/L
 BS 111 mg/dl CK 1068 IU/L

【血液】 WBC 19400 /mcl (Nuet. 97.3%) RBC 449 万 /mcl Hb 14.7 g/dl
 PLT 3 万 /mcl

【凝固】 PT 56% APT 55.8 sec Fibg 331 mg/dl

【動脈血ガス】 pH 7.217 pCO₂ 25.8mmHg pO₂ 72.7mmHg HCO₃⁻ 10.3

【検尿】 WBC 1+ 蛋白 +++ 潜血 +++ ビリルビン++ ケトン-

Table 2 第2病日の検査所見

【生化学】 CRP 28.18 mg/dl AST 269 IU/L ALT 89 IU/L LDH 1178 IU/L
 ALP 1192 IU/L T-bil 7.6 mg/dl D-bil 5.4 mg/dl BUN 76.4 mg/dl
 Cr 5.39 mg/dl UA 13.6 mg/dl T-cho 73 mg/dl TG 295 mg/dl
 Na 135 mEq/L K 4.9 mEq/L Cl 100 mEq/L BS 176 mg/dl CK 1597 IU/L
 Ferritin 9702 mg/dl NH₃ 95 mcg/dl

【血液】 WBC 21000 /mcl (Band29.5%, Seg67.0%) RBC 436 万 /mcl Hb 14.4 g/dl
 PLT 1.2 万 /mcl

【凝固】 PT 53% APTT 102.2 sec FDP 37.7 mcg/ml D-dimer 21.2 mcg/ml
 AT-III 39%

【内分泌】 TSH 0.663 mIU/ml

【血清学的検査】 HBsAg(-) HCVAb(-) IgG 860 mg/dl IgM 121 mg/dl IgA 284
 mg/dl
 RF 7 抗核抗体 <×40 抗ミトコンドリア抗体 <×20
 C3 61 mg/dl C4 46.7 mg/dl CH50 37 U/ml
 β-D-グルカン 9.1 pg/ml 可溶性IL-2受容体 13794 U/ml
 抗糸球体基底膜抗体(-) MPO-ANCA <1.3 U/ml PR3-ANCA <1.3 U/ml

【細菌学】 尿中レジオネラ抗原(-) 尿中肺炎球菌莢膜抗原(+)-weak
 喀痰塗抹・培養検査(-) 抗酸菌塗抹・Z-N染色 Gaffky 0号

【サイトカイン】
 TNF-α 4.14 pg/ml IFN-γ 77.98 pg/ml IL-12 p 40 347.11 pg/ml
 IL-8 42.25pg/ml
 (健常者参考値 TNF-α <0.12pg/ml IFN-γ <5.6pg/ml IL-12p40 <3.2pg/ml)