

ovatus) are associated with *R. japonica* and *A. phagocytophilum*.

In addition, in an *H. formosensis* tick, we detected an SFG rickettsia that is closely related to *R. raoultii*, the etiologic agent of *Dermacentor*-borne necrosis erythema and lymphadenopathy in Europe and Russia (9). We detected *Candidatus R. principis* in *H. flava* in Japan; this species was previously detected in *H. japonica douglasi* and *H. danieli* ticks in Russia and China, respectively, (10). And, we found a high prevalence of *R. tamurae* in *A. testidarium* ticks; Imaoka et al. (5) recently reported that *R. tamurae* causes local skin inflammation without general JSP-like symptoms. We did not detect the human pathogen *E. chaffeensis*, but we identified 2 potentially new *Ehrlichia* species.

Our findings contribute to the known risks for exposure to *Rickettsia*-related pathogens in central and western Japan. Further studies may be required for the surveillance of additional pathogens, such as *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* (2), which was recently recognized as a human pathogen.

This work was supported by the Research on Emerging and Reemerging Infectious Diseases grant from the Association for Preventive Medicine of Japan; grants for Research on Emerging and Reemerging Infectious Diseases from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (H18-Shinkou-Ippan-014, H21-Shinkou-Ippan-006, and H24-Shinkou-Ippan-008); and a Global Center of Excellence Program grant from Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (to N.O.).

**Gaowa,¹ Norio Ohashi,¹
Minami Aochi, Wurutu,
Dongxing Wu, Yuko Yoshikawa,
Fumihiko Kawamori,
Toshiro Honda, Hiromi Fujita,²
Nobuhiro Takada,
Yosaburo Oikawa,
Hiroki Kawabata, Shuji Ando,
and Toshio Kishimoto**

Author affiliations: University of Shizuoka Global Center of Excellence Program, Shizuoka, Japan (Gaowa, N. Ohashi, M. Aochi, Wurutu, D. Wu, Y. Yoshikawa, F. Kawamori); Shizuoka Institute of Environment and Hygiene, Shizuoka (F. Kawamori); Kagoshima Prefectural Institute for Environment Research and Public Health, Kagoshima, Japan (T. Honda); Ohara General Hospital, Fukushima, Japan (H. Fujita); Fukui University, Fukui, Japan (N. Takada); Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan (Y. Oikawa); National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan (H. Kawabata, S. Ando); and Okayama Prefectural Institute for Environmental Science and Public Health, Okayama, Japan (T. Kishimoto)

¹These authors contributed equally to this article.

²Current affiliation: Mahara Institute of Medical Acarology, Anan, Japan.

DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1902.120856>

References

- National Institute of Infectious Diseases and Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, Ministry of Health, Labour and Welfare. Scrub typhus and Japanese spotted fever in Japan, as of December 2006. *Infectious Agents Surveillance Report*. 2006;27–2.
- Tabara K, Arai S, Kawabuchi T, Itagaki A, Ishihara C, Satoh H, et al. Molecular survey of *Babesia microti*, *Ehrlichia* species and *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* in wild rodents from Shimane Prefecture, Japan. *Microbiol Immunol*. 2007;51:359–67.
- Ando S, Kurosawa M, Sakata A, Fujita H, Sakai K, Sekine M, et al. Human *Rickettsia heilongjiangensis* infection, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2010;16:1306–8. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1608.100049>
- Fournier PE, Fujita H, Takada N, Raoult D. Genetic identification of rickettsiae isolated from ticks in Japan. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2176–81. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.6.2176-2181.2002>
- Imaoka K, Kaneko S, Tabara K, Kusatake K, Morita E. The first human case of *Rickettsia tamurae* infection in Japan. *Case Rep Dermatol*. 2011;3:68–73. <http://dx.doi.org/10.1159/000326941>
- Inokuma H, Ohashi M. Jilintai, Tanabe S, Miyahara K. Prevalence of tick-borne *Rickettsia* and *Ehrlichia* in *Ixodes persulcatus* and *Ixodes ovatus* in Tokachi district, Eastern Hokkaido, Japan. *J Vet Med Sci*. 2007;69:661–4. <http://dx.doi.org/10.1292/jvms.69.661>
- Ybañez AP, Matsumoto K, Kishimoto T, Inokuma H. Molecular analyses of a potentially novel *Anaplasma* species closely related to *Anaplasma phagocytophilum* detected in sika deer (*Cervus nippon yesoensis*) in Japan. *Vet Microbiol*. 2012;157:232–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.12.001>
- Gaowa, Wurutu, Wu D, Yoshikawa Y, Ohashi N, Kawamori F, et al. Detection and characterization of *p44/msp2* transcript variants of *Anaplasma phagocytophilum* from naturally infected ticks and wild deer in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2012;65:79–83.
- Parola P, Roveery C, Rolain JM, Brouqui P, Davoust B, Raoult D. *Rickettsia slovaca* and *R. raoultii* in tick-borne rickettsioses. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1105–8. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1507.081449>
- Chahan B, Jian Z, Jilintai, Miyahara K, Tanabe S, Xuan X, et al. Detection of DNA closely related to '*Candidatus Rickettsia principis*' in *Haemaphysalis danieli* recovered from cattle in Xinjiang Uygur Autonomous Region Area, China. *Vet Parasitol*. 2007;144:184–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.09.019>

Address for correspondence: Norio Ohashi, Laboratory of Microbiology, Department of Food and Nutritional Sciences, School of Food and Nutritional Sciences, Graduate School of Integrated Pharmaceutical and Nutritional Sciences, University of Shizuoka, 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan; email: ohashi@u-shizuoka-ken.ac.jp

Letters

Letters commenting on recent articles as well as letters reporting cases, outbreaks, or original research are welcome. Letters commenting on articles should contain no more than 300 words and 5 references; they are more likely to be published if submitted within 4 weeks of the original article's publication. Letters reporting cases, outbreaks, or original research should contain no more than 800 words and 10 references. They may have 1 Figure or Table and should not be divided into sections. All letters should contain material not previously published and include a word count.

Rickettsiae in Ticks, Japan, 2007–2011

Technical Appendix

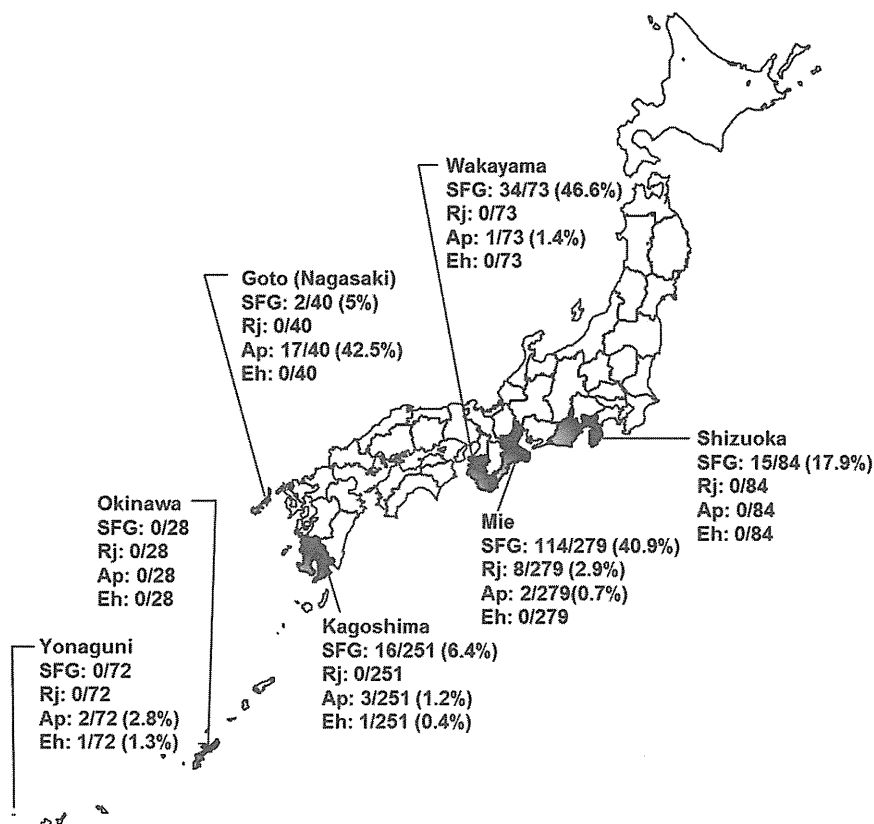


Figure 1. Prefectures where ticks were collected for a study of *Rickettsia* spp.–related pathogens in ticks in central and western Japan, 2007–2011. SFG, spotted fever group rickettsiae; Rj, *R. japonica*; Ap, *A. phagocytophilum*; Eh, *Ehrlichia* spp. Numbers indicate the number of positive ticks/number of ticks tested. The prevalence of respective *Rickettsiales* bacteria in each area is shown in parentheses.

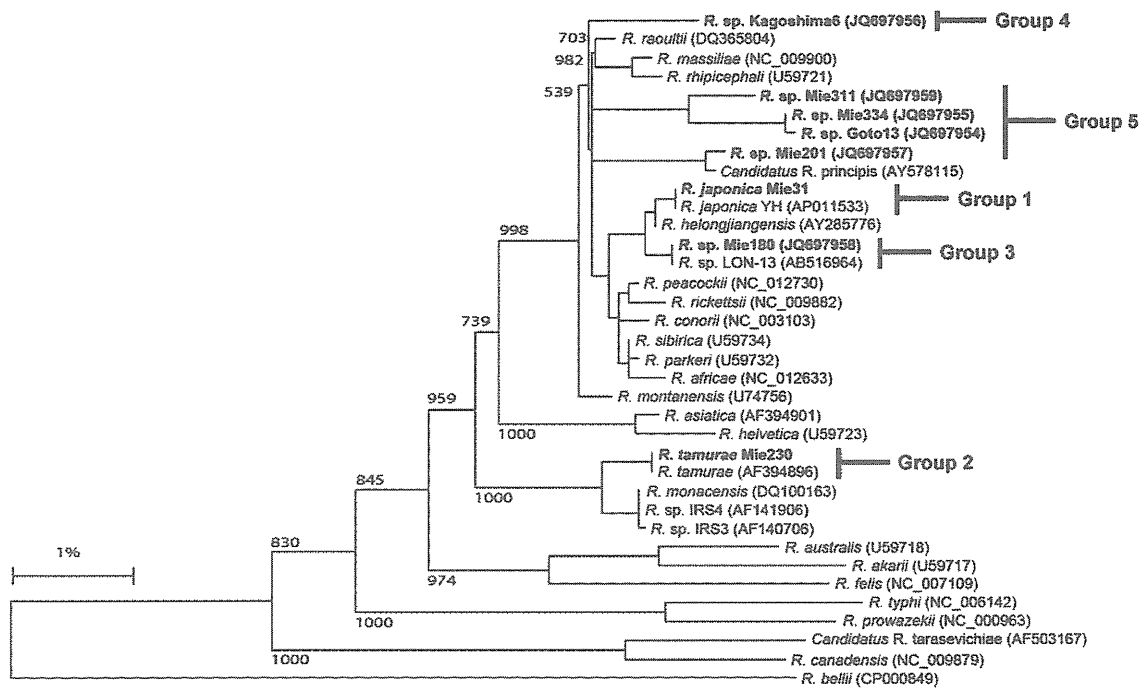


Figure 2. Phylogenetic classification of *Rickettsia* spp. *gltA* sequences detected in ticks inhabiting central and western Japan, 2007–2011. The tree, based on the *gltA* sequences (1,115–1,123 bp), was constructed by using the neighbor-joining method with 1,000 bootstrap resamplings. **Boldface** font indicates *Rickettsia* spp. identified in this study. Numbers in parentheses indicate GenBank accession numbers for the respective sequences. The scale bar indicates nucleotide substitutions per site.

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
ダニ媒介性細菌感染症の診断・治療体制構築とその基盤となる技術・情報の体系化に関する研究
分担研究報告書

リケッチア等の分離株に関するゲノム解析

研究分担者	林 哲也	宮崎大学	教授
研究協力者	小椋 義俊	宮崎大学	助教
研究協力者	大岡 唯祐	宮崎大学	助教
研究協力者	山本 正悟	宮崎大学	客員研究員
研究協力者	北野 智一	宮崎県都城食肉衛生検査所	主任技師

研究要旨：

本研究の目的は、国内に存在するリケッチア科細菌のゲノム解析とゲノム情報に基づいた臨床検体からの遺伝子検査法の確立・改良、およびそのためのレファランス（バイオリソース）の整備である。本年度は、①日本紅斑熱リケッチア *Rickettsia japonica*（2株）、新興リケッチアである *R. heilonjiangensis*、ダニ由来の *Rickettsia* sp. LON-type の高精度全ゲノム配列の決定、②決定したゲノム配列を用いた近縁リケッチア間でのゲノム比較、③近年初めてツツガムシ病の患者が報告された沖縄・池間島での野外調査で分離されたオリエンチア株の解析を行った。その結果、上記のリケッチア 4 株の全ゲノム配列が決定でき、re-sequencing による高精度化が完全には終了していない段階ではあるが、*R. japonica* 株間また *R. heilonjiangensis* 株間の配列保存性は極めて高く、菌株の識別やタイピングには次世代シーケンサを用いたゲノムワイドな SNP 解析が必要であること等が明らかとなった。また、*R. japonica*、*R. heilonjiangensis*、LON-type 間のゲノム配列相同性は極めて高く、一般的な分類では同一種と見なされるレベルであることが判明した。一方で、菌種の識別に利用可能な各リケッチア菌種に特異的な配列も同定できることが確認できた。池間島のオリエンチア株に関しては、池間島に棲息するオリエンチア菌株は、本州で分離される菌株とは異なる系統に属し、台湾や東南アジアの菌株に近い系統であることが明らかとなった。

A. 研究目的

偏性細胞内寄生菌であるリケッチア科細菌の分離には高度な技術が必要であり、分離に時間もかかることから、ゲノム情報に基づいた臨床検体からの新たな遺伝子検査法（迅速診断・疫学あるいは発生動向モニタリングのための菌株タイピング）の確立

や既存の検査法の改良が必要である。そのため、我々のグループは、国内に存在するリケッチア科細菌のゲノム解析を行い、ゲノム情報に基づいて臨床検体からの遺伝子検査法の確立・改良を行うこと、また、そのためのレファランス（バイオリソースと情報リソース）の整備することを目的とし

て研究を進めている。本年度は、以下の3点を中心に解析を行った。

① 2株の日本紅斑熱リケッチア *R. japonica* (YH 株と MZ08014 株)、*R. heilonjiangensis* (Sendai-29 株)、*Rickettsia* sp. LON-type (LON-90 株)の高精度全ゲノム配列の決定。

② 決定したゲノム配列を用いた近縁リケッチア間でのゲノム比較。

③ 沖縄・池間島でのフィールド調査で分離された *Orientia tsutsugamushi* (以下、オリエンチア) 株の進化系統解析。

日本紅斑熱リケッチア *R. japonica* は、我が国における主要な病原リケッチアである。一方、*R. heilonjiangensis* は近年国内にも存在することが明らかとなった新興リケッチアで、平成20年に宮城県仙台市において *R. heilonjiangensis* による紅斑熱群リケッチア症患者が国内で初めて確認された。本菌に関しては、その後、イスカチマダニが保有することが明らかになり、宮城県以外の地域においても本菌に起因するリケッチア症が存在する可能性が示唆されている。一方、フタトゲチマダニが保有する LON タイプのリケッチアは哺乳動物に対して病原性を示さないが、*R. japonica* と遺伝学的に非常に近縁であることが示唆されている。しかし、その分類学的な地位は確定していない。したがって、これらのリケッチア菌種のゲノム配列を決定し、3菌種間の正確な進化系統関係を解明するとともに、*R. japonica* や *R. heilonjiangensis* の病原性に関する遺伝学特性や菌種あるいは菌株識別に有用な遺伝子マーカーを同定することは重要な研究課題である。

一方、ツツガムシ病病原体であるオリエ

ンチアに関しては、これまで沖縄ではツツガムシ病患者の報告がなかったが、2008年に宮古島市池間島において沖縄県初となるツツガムシ病が確認された。その後の野外調査から、ベクター種として疑われる *Leptotrombidium deliense* の浸潤およびオリエンチアを保有するネズミの分布と患者の発生との間の関連があることが示唆された。また、*L. deliense* は日本本土とは異なるベクター種で、東南アジアにおけるオリエンチアの主要ベクターであることから、池間島におけるツツガムシ病の感染環が注目された。しかし、池間島という限定的な地域において *L. deliense* が単一のベクター種として強く疑われたにも関わらず、患者や野外調査で捕獲したネズミから検出されたオリエンチアの主要外膜抗原蛋白質 56KDa Type specific antigen (TSA)コード遺伝子の配列には、3タイプが同定され、予想外の多様性を示した。さらに、本研究の先行研究において11種類の house-keeping 遺伝子の配列を用いたオリエンチアの MLS (Multi locus sequence) 解析法を確立し、池間島の野外調査において分離された菌株の進化系統解析を行った結果、池間島に棲息するオリエンチア菌株は本州で分離される主要系統とは異なる系統に属することが示唆された。そこで、池間島のオリエンチア菌株の由来や伝播経路等を明らかにすることを目的として、池間島のオリエンチア菌株の進化系統に関する解析をさらに進めることとした。

B.研究方法

① 2株の日本紅斑熱リケッチア *Rickettsia japonica* (YH 株と MZ08014 株)、*R.*

heilonjiangensis (Sendai-29 株)、Rickettsia sp. LON-type (LON-90 株)の高精度全ゲノム配列の決定：

配列決定を行った 2 株の *R. japonica* のうち、YH 株は以前に徳島で分離され、本菌種の代表株として使われている菌株である。MZ08014 株は 2008 年に宮崎県で分離された死亡患者由来株である。両株を L929 細胞を用いて培養し (MEM 培地で 4 日間)、培養上清および培養細胞の細胞破壊液の混合サンプルを調整した。次に、DNase 処理を行い、Blood & Tissue kit (QIAGEN) を用いて DNA を抽出した。*R. heilonjiangensis* Sendai-29 株と LON type LON-90 株はいずれも大原総合病院附属大原研究所の藤田博己博士より分与を受けた菌株であり、*R. japonica* の場合と同様の方法で DNA 標品を調整した。

配列決定には次世代シーケンサ (Roche 454) を用いた (LON-90 株を除く)。ただし、上記の DNA 抽出法では、大量の宿主細胞 (マウス) DNA が混入するため、通常量を数倍の配列データを取得し、マウス由来配列を blastn 解析で除去した後にアセンブリを行なった。フィニッシング作業は、contig 末端に設計したプライマーを用いた PCR とその産物の配列決定により行った。さらに、高精度全ゲノム配列を取得するために、別タイプの次世代シーケンサである Illumina Miseq を用いた re-sequencing を行い、配列エラーの修正を行った。なお、LON-90 株に関しては、増殖が極めて悪く、Roche 454 による解析に必要なクオリティのサンプルを得ることが難しかったため (マウス DNA の割合が非常に高いサンプル)、最初から Illumina Miseq を用いたゲノ

ム解析を行い、その後、contig 末端間の PCR と PCR 産物の配列決定によるフィニッシングを行った。

② 決定したゲノム配列を用いた近縁リケッチア間でのゲノム比較：

上記の解析 (①) で配列を決定した 4 ゲノム同士 (菌種内比較と近縁菌種間比較) および他の既にゲノムが決定されている 16 菌種のリケッチア属細菌との比較ゲノム解析 (リケッチア内での進化遺伝学的地位の解析) には、2011 末にゲノム配列が報告された *R. heilonjiangensis* 中国株も含めた。

まず all-to-all の Blast 検索による相同性解析を行い、その結果に基づいて average nucleotide identity (ANI) 解析と菌株 (または菌種) 特異的配列の同定を行った。また、近縁菌株間での配列多型解析 [SNP (single nucleotide polymorphism) および InDel (挿入・脱落) の同定] は Murmur プログラムを用いて行った。

③ 沖縄・池間島でのフィールド調査で分離されたオリエンチア株の進化系統解析：

福井大学・高田博士、国立感染症研究所・安藤博士、大原総合病院附属大原研究所・藤田博士および本研究グループの山本・北野らによって、2010～2011 年にかけて実施された野外調査で得られた分離株 (クマネズミ由来 11 株、ドブネズミ由来 2 株、*L. deliense* 由来 1 株の計 14 株) について、11 種の house-keeping 遺伝子の内部領域を PCR 増幅した後、配列決定を行った。得られた配列を株ごとに連結して 5,247 bp の配列とし、これを用いて近隣結合法 (NJ 法) による系統解析を行った。日本本土で分離され

たオリエンチア主要株の配列情報としては、本研究グループが以前に論文発表したデータ (Nakayama *et al.*, DNA Res, 17:281-91, 2010) を用いた。また、解析に加える本土分離菌株を増やすために、菌株の収集と培養・DNA 調整を試みた。さらに、新たに沖縄で同定されたツツガムシ病患者の検体からのオリエンチアの分離を試みた。

(倫理面への配慮)

全ての実験は、「宮崎大学病原体等安全管理規定」および「宮崎大学遺伝子組換え実験安全管理規定」に則り、必要に応じて宮崎大学の病原体等安全管理委員会および遺伝子組換え実験安全管理委員会の承認を受けた後に実施した。

C. D. 研究結果と考察

① 2 株の日本紅斑熱リケッチア *Rickettsia japonica* (YH 株と MZ08014 株)、*R. heilongjiangensis* (Sendai-29 株)、*Rickettsia sp. LON-type* (LON-90 株) の高精度全ゲノム配列の決定：

R. japonica の YH 株および MZ08014 株の全ゲノム配列を決定し、それぞれの染色体が 1,284,030 bp および 1,284,015 bp の環状染色体であり、いずれにもプラスミドは存在しないことが明らかとなった。

R. heilongjiangensis Sendai-29 株の全ゲノム配列も決定でき、その染色体が 1,279,144 bp の環状染色体であり、やはりプラスミドは存在しないことが明らかになった。

LON type LON-90 株については、増殖が極めて悪かったために、大量の宿主細胞 (マウス) DNA を含むサンプルを使ってゲノム解析を行わざるを得なかったが、Illumina

MiSeq を用いて、34,094,030 reads (約 4.45 Gb) の配列を取得し、マウス配列を除去した後に、アセンブリ等の作業を行うことで、全ゲノム配列を取得することができた。その結果、LON-90 株の染色体が 1,279,144 bp の環状染色体であり、やはりプラスミドが存在しないことが明らかになった。なお、このゲノム解析において、総 read 数の 4% のみが LON-90 株であることが最終的に判明したが、このことは、リケッチアに関しては、極めて増殖が悪い株であっても、今回の手法を用いることによって、コスト面の問題があるものの、全長あるいは全長に近いゲノム配列を取得可能であることを示唆している。

また、表 1 に示すように、*R. japonica*、*R. heilongjiangensis*、*Rickettsia sp. LON-type* のゲノムサイズは、他のリケッチア属細菌 (1.1 ~ 1.5 Mb) とほぼ同じであることが、特に紅斑熱群リケッチアは、今回解析した *R. japonica* などを含め、ほぼ 1.3 MB 前後と極めて類似したゲノムサイズをもつことが明らかになった。

なお、*R. japonica* の YH 株については、Illumina MiSeq を使った re-sequencing による高精度化が終了しているが、*R. japonica* MZ08014 株と *R. heilongjiangensis* Sendai-29 株の高精度化は現在進行中である。

② 上記の決定したゲノム配列を用いた近縁リケッチア間でのゲノム比較：

前述のように、*R. japonica* MZ08014 株と *R. heilongjiangensis* Sendai-29 株のゲノム配列の高精度化が終了していないため、本項目に関しては、まだ予備的な解析結果ではあるが、以下のような解析結果を得た。

まず、上記の解析 (①) でゲノム配列を決定した 4 株、他の既にゲノムが決定されている (16 菌種) および *R. heilonjiangensis* 中国株の all-to-all blast 検索による相同性解析を行い、その結果に基づいて average nucleotide identity (ANI) を算出した (表 2)。その結果、*R. japonica* 同士および *R. heilonjiangensis* 同士の ANI は 99.9% であり、極めて高い相同性を示すこと、また *R. japonica* と *R. heilonjiangensis* 間の ANI は 99.1% であり、両者が極めて近い系統関係にあることが明らかになった。さらに、LON-90 株と *R. japonica* 間の ANI も、98.22% であり、LON type が *R. japonica*/*R. heilonjiangensis* グループに極めて近い系統関係にあることが明らかとなった。

この解析において、紅斑熱リケッチアグループに属する菌種の大部分 (*R. japonica* と *R. heilonjiangensis* を含む) は、互いに 95% 以上の ANI を示した。95% の ANI 値は、DNA-DNA hybridization 法での 70% (菌種分類の一般的な基準値) に相当する。また、これらの紅斑熱リケッチアグループは、ゲノムサイズや遺伝子のシンテニーも高い保存性を示す。これらの結果は、紅斑熱群リケッチアの現在の分類・命名法が一般的な細菌分類基準と大きくかけ離れていることを意味している。

一方、*R. japonica* 間および *R. heilonjiangensis* 間での比較解析からは、SNP および 1 bp の InDel の数が、それぞれ 60 以下あるいは 98 以下であること (最終的な数は全ての配列の高精度化が終了した後に決定) が明らかとなり、大きな InDel も各々 3 カ所のみであることが判明した。この結果は、両菌種の菌株識別 (菌株タイピング)

には全ゲノム配列解析あるいはゲノムワイドな SNP 解析が必要であることを意味する。

なお、*R. japonica* と *R. heilonjiangensis* の間での菌種特異的配列の解析、他のリケッチア属細菌に対する *R. japonica* 特異的配列の同定作業は現在進行中であるが、予備的な解析では、数十の *R. japonica* 特異的配列の存在が見えてきており、これらは本菌の迅速検出・迅速識別のための遺伝子検査法の開発に利用できると考えられる。

③ 沖縄・池間島でのフィールド調査で分離されたオリエンチア株の進化系統解析：

2010～2011 年の池間島における野外調査で得られたオリエンチア分離株 (ネズミ由来 13 株と *L. deliense* 由来 1 株) について、11 種の house-keeping 遺伝子の配列を用いて MLS 解析を行った。この解析には、日本本土で分離された株の 10 株、韓国株 1 株、台湾 (金門島) 株 4 株、タイ株 3 株を比較対象として加えた。その結果、池間島分離株は 3 つの亜系統に分類でき、それぞれ異なる 56kDa TSA 遺伝子タイプを有すること、しかし、いずれも台湾あるいはタイ分離株に近縁で、日本本土株とは明らかに異なることが明らかとなった。これらの菌株が台湾やタイの分離株と近縁であることは、池間島でのベクター種が台湾や東南アジアでのベクター種と同じ *L. deliense* であることと関連する可能性が高い。

この解析において、本土分離株の数が充分でないため、現在、菌株の収集と培養・DNA 調整を行っているが、まだ結果は得られていない。新たに沖縄で同定されたツツガムシ病患者の検体からのオリエンチアの分離も試みたが分離には成功していない。

したがって、今後、解析技術の向上を図りつつ、これらの菌株やサンプルの解析を行い、宮古島列島における本疾病の感染環や東南アジアとの疫学的関連をより詳細に解析する必要があるが、この解析から、地理的な隔離によるオリエンチアの進化・多様化についての新たな知見が得られる可能性も高い。

E. 結論

国内に存在するリケッチア属細菌である *R. japonica* (YH 株および MZ08014 株)、*R. heilongjiangensis* (Sendai-29 株)、*Rickettsia* sp. LON type (LON-90 株) の全ゲノム配列を決定した。得られた配列の解析から、*R. japonica*、*R. heilongjiangensis*、*Rickettsia* sp. LON type が極めて近縁であること、いずれも既にゲノムが決定されている紅斑熱リケッチアグループと極めて類似したゲノムを有すること、*R. japonica* の株間および *R. heilongjiangensis* の株間での配列多様性は極めて低く、両菌種の菌株識別（菌株タイピング）には全ゲノム配列あるいはゲノムワイドな SNP 解析が必要であること、紅斑熱リケッチアグループの現在の分類・命名法が一般的基準と大きくかけ離れていることが明らかになった。また、*R. japonica* の迅速検出や迅速識別のための遺伝子検査法の開発に利用できる *R. japonica* 特異的配列を同定できる見通しが立つとともに、LON-90 株のゲノム配列を通じて、極めて増殖が悪いリケッチアの全長あるいは全長に近いゲノム配列を決定する手法が確立できた。オリエンチアに関しては、沖縄・池間島には 56KDa 主要外膜抗原の異なる 3 亜系統が混在しており、いずれも台湾や東南アジアの

分離株と近縁であって日本本土の分離株とは異なる系統であること、また、この系統関係は池間島でのベクター種 (*L. deliense*) が台湾や東南アジアと同じであることに関連する可能性が高いことが明らかになった。今後、本土分離菌株等をさらに追加して解析を行うことにより、宮古島列島におけるツツガムシ病の感染環や東南アジアとの疫学的関連性に加えて、地理的な隔離によるオリエンチアの進化・多様化に関する新たな知見が得られる可能性も高い。

F. 健康危険情報

国民に至急知らせた方がよい情報に該当するものはない。

G. 研究発表（発表誌名巻号・頁・発行年等）

1. 論文発表（著書）

(1) 小椋義俊，林哲也：第 4 章 新規ゲノム配列決定編 細菌ゲノム．細胞工学別冊次世代シーケンサー 目的別アドバンストメソッド，監修 菅野純夫/鈴木穰，pp120-129, 2012.9 秀潤社，全 252 頁。

2. 学会発表

(1) 山本正悟，北野智一，平良勝也，岡野祥，角坂照貴，藤田博己，高田伸弘，高橋守，安藤秀二，高野愛，川端寛樹，御供田睦代，本田俊郎，林哲也：宮古島の鼠から回収したデリーツツガムシからの *Orientia tsutsugamushi* 検出状況．第 20 回ダニと疾患のインターフェースに関するセミナー．7/6-8, 2012, 徳島県阿南市。

(2) 北野智一，平良勝也，岡野祥，角坂照貴，藤田博己，高田伸弘，高橋守，安藤秀二，高野愛，川端寛樹，御供田睦代，本田俊郎，林

哲也, 山本正悟: 宮古島における *Orientia tsutsugamushi* の解析状況と今後の研究方針について. 第5回日本リケッチア症臨床研究会・第19回リケッチア研究会 合同研究発表会. 12/8-9, 2012, 大津市.

表1 リケッチア属細菌のゲノムサイズ

Species and Strain name	Genome size (bp) [chromosome]
* <i>R. japonica</i> YH M	1,284,030
* <i>R. japonica</i> MZ08014	1,284,015
* <i>R. sp.</i> LON type LON-90	1,325,623
* <i>R. heilongjiangensis</i> Sendai29	1,279,144
<i>R. heilongjiangensis</i> 054	1,278,471
<i>R. conorii</i> Malish7	1,268,755
<i>R. rickettsii</i> Iowa	1,268,188
<i>R. peacockii</i> Rustic	1,288,492
<i>R. africae</i> ESF 5	1,278,540
<i>R. parkeri</i> Portsmouth	1,300,386
<i>R. slovaca</i> 13B	1,275,089
<i>R. massiliae</i> MTU5	1,360,898
<i>R. rhipicephali</i> 3-7-female6-CWPP	1,290,368
<i>R. montanensis</i> OSU 85-930	1,279,798
<i>R. felis</i> URRWXCal2	1,485,148
<i>R. akari</i> Hartford	1,231,060
<i>R. australis</i> Cutlack	1,296,670
<i>R. typhi</i> wilmington	1,111,496
<i>R. prowazekii</i> Rp22	1,111,612
<i>R. canadensis</i> McKiel	1,159,772
<i>R. bellii</i> RML369-C	1,522,076

表2 リケッチア菌種間でのゲノム配列の相同性 (ANI; Average nucleotide identity 解析)

	RJAY	RJAM	RHES	RHE0	54	RCO	RRI	RPE	RAF	RPA	RSL	RMA	RRH	RMO	RFE	RAK	RAU	RTY	RPR	RCA	RBE
<i>R. japonica</i> YH M	---	99.99	99.16	99.15	97.56	97.2	97.74	97.45	97.59	97.82	97	97.06	97.16	92.45	90.92	91.54	87.18	87.38	88.34	80.57	
<i>R. japonica</i> MZ08014	99.99	---	99.16	99.15	97.57	97.17	97.67	97.44	97.57	97.8	97.01	97.07	97.15	92.44	90.84	91.41	87.06	87.24	88.18	80.63	
<i>R. heilongjiangensis</i> Sendai29	99.17	99.17	---	99.98	97.54	97.22	97.73	97.49	97.63	97.83	96.88	96.98	97.09	92.3	90.7	91.38	86.9	87.19	88.65	80.65	
<i>R. heilongjiangensis</i> 054	99.16	99.15	99.99	---	97.58	97.22	97.75	97.49	97.64	97.86	96.9	96.98	97.11	92.3	90.68	91.35	86.87	87.15	88.7	80.69	
<i>R. conorii</i> Malish7	97.55	97.55	97.47	97.47	---	98.15	98.65	98.87	98.99	98.99	96.93	96.96	97.07	92.39	90.8	91.46	87.03	87.29	88.61	80.39	
<i>R. rickettsii</i> Iowa	97.28	97.28	97.25	97.23	98.16	---	98.63	98.1	98.25	98.46	96.64	96.7	96.79	92.16	90.74	91.4	87.02	87.22	88.32	80.58	
<i>R. peacockii</i> Rustic	97.69	97.68	97.65	97.66	98.63	98.58	---	98.54	98.62	98.95	96.93	96.56	97.16	92.45	90.92	91.56	87.1	87.28	88.61	80.73	
<i>R. africae</i> ESF_5	97.52	97.52	97.46	97.47	98.88	98.09	98.59	---	99.01	98.93	96.77	96.86	96.91	92.31	90.73	91.39	87.06	87.34	88.39	80.76	
<i>R. parkeri</i> Portsmouth	97.6	97.6	97.55	97.54	99	98.23	98.65	99.02	---	99.01	96.83	97.06	97.02	92.44	90.87	91.56	87.11	87.33	88.43	80.64	
<i>R. slovaca</i> 13B	97.81	97.81	97.74	97.76	98.97	98.47	98.98	98.93	99.03	---	97.14	97.18	97.3	92.29	90.8	91.59	87.03	87.46	88.58	80.46	
<i>R. massiliae</i> MTU5	96.99	96.99	96.92	96.92	96.86	96.6	96.99	96.69	96.73	97.09	---	98.5	97.21	92.43	90.97	91.69	87	87.33	88.39	80.9	
<i>R. rhipicephali</i> 3-7-female6-CWPP	97.01	97.01	96.92	96.91	96.88	96.65	97.02	96.75	96.92	97.15	98.51	---	97.32	92.26	90.94	91.74	86.99	87.24	88.63	80.56	
<i>R. montanensis</i> OSU 85-930	97.14	97.14	97.08	97.08	97.07	96.8	97.18	96.94	97	97.33	97.22	97.33	---	92.73	91.02	91.86	87	87.28	88.63	81.33	
<i>R. felis</i> URRWXCal2	92.13	92.13	92.08	92.09	92.06	91.88	92.29	92.1	91.95	92.24	92.27	92.27	92.48	---	92.14	92.69	86.63	86.9	88.42	80.28	
<i>R. akari</i> Hartford	90.96	90.96	90.9	90.91	90.98	90.82	91.11	90.89	90.97	91.1	91.2	91.13	91.28	92.36	---	95.45	86.45	86.78	87.63	80.4	
<i>R. australis</i> Cutlack	91.53	91.53	91.46	91.47	91.47	91.26	91.55	91.43	91.46	91.7	91.61	91.67	91.73	92.92	95.43	---	86.82	87.16	87.83	80.62	
<i>R. typhi</i> wilmington	87.07	87.07	87.01	87.03	87.12	87.05	87.12	87.04	87.16	87.22	87.13	87.19	87.15	86.87	86.57	86.95	---	92.03	85.19	79.5	
<i>R. prowazekii</i> Rp22	87.36	87.37	87.32	87.33	87.37	87.2	87.35	87.26	87.35	87.38	87.46	87.44	87.35	87.29	86.73	87.11	91.87	---	85.43	79.58	
<i>R. canadensis</i> McKiel	88.53	88.52	88.55	88.57	88.54	88.37	88.62	88.45	88.42	88.51	88.47	88.51	88.69	88.4	87.47	87.79	85.09	85.31	---	80.63	
<i>R. bellii</i> RML369-C	80.5	80.5	80.54	80.54	80.38	80.2	80.53	80.37	80.42	80.42	80.77	80.58	81.41	80.67	80.18	80.44	79.31	79.43	80.42	---	

紅斑熱群リケッチア

■ : > 99% identity ■ : 98-99% identity ■ : 97-98% identity ■ : 96-97% identity ■ : 95-96% identity
 * 参考: 大腸菌K12 MG1655株 vs O157:H7 Sakai株 → 98.03

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
ダニ媒介性細菌感染症の診断・治療体制構築とその基盤となる技術・情報の体系化に関する研究
分担研究報告書

臨床情報の収集・解析および臨床ネットワークの構築

研究分担者	岩崎博道	（福井大学医学部 教授）
研究協力者	高田伸弘	（福井大学医学部 シニアフェロー）
	重見博子	（福井大学医学部 大学院生）
	田居克規	（福井大学医学部 助教）
	池ヶ谷諭史	（福井大学医学部 助教）

研究要旨

新興感染症は偶然と発見者の優れた洞察より、突然眼前に現れる。しかし、新興であるがゆえに、確定診断のために技術が十分普及していないことが多い。新興リケッチア感染症である日本紅斑熱でも、現在年間 100～200 例程度の届け出がなされているが、実際の潜在的症例はこの数をかなり凌駕するものと考えている。つつが虫病でも、近年 Shimokoshi 型の発生が広がりを見せ、従来の 5 血清型では確定診断の困難な事例がみられる。現状では、患者発生の集中する地域において、一部の医師に支えられて患者の発掘が行われているが、感染症の発生は国内の広範囲に広がることは容易に予想される。

この 1 年間に 3 血清型(Gilliam 型, Shimokoshi 型, Kawasaki 型)のつつが虫病を福井県内で確認した。Gilliam 型および Shimokoshi 型症例は重症例であったが、救命することができた。しかし、つつが虫病は診断がなされない限り、原因不明のまま死亡する例も潜在する。血清型による病原性の相違は明らかではないが、診断に至るまでに要した時間が重症化の一要因であることも推測された。さらに急性期の血中 TNF- α 濃度が重症度を反映していた。

つつが虫病および日本紅斑熱は、全国的にも死亡例や重症例の報告が相次ぐことより、主治医がこれらのリケッチア症の診断を疑った段階で、迅速対応可能なレファレンス体制を早急に確立する必要がある。患者救命のためには、早期診断そして早期治療が重要であることは当然であるが、そこに至るまでのアクセスを整備する必要がある。

A. 研究目的

新興リケッチア感染症・日本紅斑熱は現在の感染症法では診断を確定しなければ報告することができない。しかし、その確定

のためには現状では一部の大学や、研究所あるいは国立感染症研究所に検査を依頼しなければならない都道府県がある。このような地域において、日本紅斑熱を疑った主治

医は、診断を確定するために多くの困難に向き合うことになる。同一自治体でも窓口となるべき保健所の対応が一定でないことも問題となる。保健所担当者が、各都道府県の衛生研究所で検査が可能かどうか、どのように検体を搬送すべきか、自治体で検査困難な場合にどこに検体を送付し、診断を依頼すれば良いのか、適切に主治医に対して案内できることが望ましいが、現実はこのような対応が可能なのは一部の都道府県に限られている。近年、つつが虫病の Shimokoshi 型の発生が注目されつつあるが、地方衛生研究所で、この型の抗体価が測定できる場所は極めて少ない。

臨床現場では、これらのリケッチア症の診断を確定するためには、鑑別診断の中に本症を含めることがまず要求される。すなわち主治医が本症を想定できるかどうか、患者発掘に重要な要因となる。このために我々は現在、学会活動や、執筆活動を通して、疾患の存在を臨床医に対して強調している。さらに重症例の発掘ならびに、重症例の背景や臨床経過の調査・解析を、日本リケッチア症臨床研究会およびリケッチア研究会にて進めつつある。また、福井県内で確認されたリケッチア症の臨床経過を調査し、重症化の要因および重症化を回避するための治療法の確立を目的として、情報を収集している。

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)の制御が重症化回避のために重要であることがこれまでの研究より示唆されてきた。本研究では SIRS の病態背景にある高サイトカイン血症の制御に係るテトラサイクリンの有効性についても注目している。

B. 研究方法

1. 福井県において確認されたつつが虫病

この約 1 年間に 3 例、3 血清型のつつが虫病が、福井県において確認された。患者

発生地は、鯖江市、永平寺町および大野市であり、それぞれ Gilliam 型、Shimokoshi 型および Kawasaki 型であった (Fig. 1)。発生の季節は秋・春であった。この 3 例の詳細な臨床所見、検査値および血中サイトカイン値を検討した。

2. 我が国で 2012 年に経験された重症リケッチア症症例

2012 年 12 月 8~9 日に大津市において第 5 回日本リケッチア症臨床研究会および第 19 回リケッチア研究会を合同開催した。その研究会では 27 件の報告がなされ、3 例の重症例を含む 7 件の日本紅斑熱事例、1 例の死亡例を含む 10 件のつつが虫病事例が含まれていた。この中で Shimokoshi 型つつが虫病の報告が 4 例なされた。これらの症例について情報を収集し、解析した。

3. 重症化評価のための急性期 TNF- α 血中濃度の測定

経過を通して得た、患者血清中の TNF- α 測定は、ELISA (Cytoscreen, USA) を用いた。TNF- α の基準値は 0.6~2.8 pg/ml である。それぞれの症例の重症度を臨床所見より評価し (Table 1)、TNF- α 値と比較した。

4. 感染症診療におけるリケッチア症に関するコンサルテーション

当病院の感染制御部では毎日 24 時間体制で、院内外の感染症に関連する相談を受け付けている。2012 年の 1 年間の具体的なコンサルテーションを集計することより、リケッチア症に関連する疑問や、問題点を考察した。

5. 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 24 第 28 号(平成 24 年 6 月 27 日)

課題名：リケッチア感染症における病態解析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. 福井県内で認めた3血清型のつつが虫病 (Table 2)

第1例：65歳、男性。2011年8月中旬より古墳の発掘作業に従事していた。9月6日より微熱を認めていたが、9月8日より悪寒を伴い38℃以上の発熱が出現したため翌日近医を受診した。抗菌剤の点滴(DKB)および内服(CDTR-PI)処方を受け経過観察となるも改善なく、その後も外来で抗菌剤の点滴(PIPC)が継続投与された。9月12日より全身に皮疹の出現を認めたため他院に紹介された。その後播種性血管内凝固症候群(DIC)を合併したため、精査加療目的に関連病院に転院となった。入院時の検査ではWBC 4,400/ μ l, Hb 14.0 g/dl, PLT 4.7万/ μ l, AST 164 IU/l, ALT 80 IU/l, LDH 584 IU/l, CRP 18.3 mg/dl, フェリチン 7,496 ng/dl, FDP 88.4 μ g/ml を呈した。DICに加え、血小板減少、肝機能障害を認めた。入院第3病日に臀部に刺し口を確認したため直ちにMINO投与に変更した。DICに対してトロンボモデュリン製剤の投与、血球貪食症候群の所見に対して、ステロイドパルス療法を3日間併用した。回復傾向が得られず日本紅斑熱の可能性も考慮され、CPFXが併用された。回復には時間を要したが、第22病日に軽快退院となった。診断は急性期および回復期のペア血清にてGilliam型つつが虫病と診断された。ICU管理が必要となった極めて重症の症例であった。

第2例：84歳、女性。2012年4月26日、自宅近隣にて畑仕事をした後気分が悪くなり、這って帰宅した。翌日、全身倦怠感が強いので近医を受診し補液を受けたが、4月29日高熱を呈し、歩行困難を主訴に当院救急外来を受診した。全身CT検査がなされたが、明らかな感染病巣は確認できず、尿混濁と左肋骨脊椎角部叩打痛を認めたため、尿路感染症として同日泌尿器科入院となった。CTR-X点滴にて治療されたが38～

39℃の高熱が持続するため、5月2日当科紹介となった。四肢と体幹に掻痒を伴わない小さな浮腫状紅班を散在性に認めたことより、つつが虫病を疑い同日からMINOの点滴投与を開始した。翌日には速やかに解熱した。WBC 7,600/ μ l, Hb 13.5 g/dl, PLT 20.6万/ μ l, AST 37 IU/l, ALT 22 IU/l, LDH 490 IU/l, CRP 2.97 mg/dl, FDP 10.2 μ g/ml を呈した。解熱後に採取した刺し口の生検組織のnested PCRによりShimokoshi型と診断された。この症例は感染症内科の診療に至るまで6診療科(救急部、泌尿器科、皮膚科、放射線科、神経内科、呼吸器内科)が関わった(Fig. 3)。感染症内科診察時には極めて強い重篤感を呈していた。大学病院に入院した事例であったが、診断を確定するまでに2日間を要したことになる。

第3例：72歳、男性。患者は神社の石積み作業に従事していた。2012年11月3日朝より39℃の高熱、全身関節痛が出現し、11月5日に関連病院を受診した。体幹部、両大腿部に発疹を認め、左背部に黒色痂皮を伴う刺し口を確認したため、つつが虫病が疑われ、MINO点滴を開始され、翌日には解熱した。入院時の検査では、WBC 8,400/ μ l, PLT 31.1万, AST 43 IU/l, ALT 100 IU/l, CRP 4.19 mg/dl を呈していた。刺し口痂皮のnested PCRによりKawasaki型と診断された。

2. 3血清型つつが虫病症例における急性期TNF- α 血中濃度と重症度

急性期患者血清を用いて各種サイトカインを測定した。炎症性サイトカインであるTNF- α に注目すると、第1例(Gilliam型)は21.3 pg/ml、第2例(Shimokoshi型)は7.74 pg/ml、第3例(Kawasaki型)は8.06 pg/mlといずれも高値を呈した。それぞれの重症度スコアは5ポイント、4ポイントおよび2ポイントであったことより急性期のTNF- α はある程度重症度を反映していると考えられた(Table 3)。

3. 2012年に確認された国内重症リケッ

チア症

2012年の第5回リケッチア症臨床研究会・第19回リケッチア研究会合同研究発表会において、重症あるいは死亡リケッチア症の報告がなされた。熊本県上天草市立上天草総合病院から咯血を主訴に来院した日本紅斑熱の1例が、和歌山県古座川町国保明神診療所から心房細動から脳梗塞になった日本紅斑熱の1例が、岡山済生会総合病院から重症化した日本紅斑熱の1例が、島根大学病院から島根県におけるつつが虫病死亡例の原因リケッチア株について遺伝子解析をした1例がそれぞれ報告された。このような重症例や死亡例が発掘されてくるため、本研究会は重要な情報確認の場であると考えている。

4. 増加するリケッチア症に対するコンサルテーション

福井大学医学部附属病院では、感染対策および感染制御等の病院横断的感染症に係わる問題点を効率的に解決することを目的として、2004年に感染制御部が設置され、2011年12月より同部署に教授職を据え、精力的な体制を整えた。感染制御部では毎日、24時間体制で院内外の感染症に関連する様々な問題点、疑問点に対して対応を行っている。

2012年1年間(1月～12月)において、681件のコンサルテーションを受けた。その内訳は病原体やその診断関連が405件(59.5%)と最も多く、感染対策202件(29.7%)、感染症治療70件(10.3%)、その他4件(0.5%)と続いた。病原体・診療関連の具体的内容を見ると、つつが虫病を含むリケッチア症が15.3%(62例)を占めていた(Figs 3, 4, 5)。

D. 考察

近年、つつが虫病は全国各地からの報告が定着してきたが、それでも届出を提出する医師は各地域で限定されているのが現状である。日本紅斑熱に関しても、報告数が年間150例程度に留まっているが、実際に

はさらに多数例が埋もれている可能性がある。現在の感染症法の仕組みでは、これらのリケッチア感染症はいずれも4類感染症に分類されるが、確定診断ができない限り報告することができない。しかし、つつが虫病では商業ベースで外注検査に依頼した場合、Gilliam, Karp, Katoの古典的3型しか確認できない。本報告でもあるように、最近ではShimokoshi型が広く本州に確認される現状を鑑みると、古典的3型に加えて、Kuroki, Kawasaki, Shimokoshi型を加えた6型のスクリーニングを行う必要があると考える。さらに日本紅斑熱においては、商業ベースでの対応は現在できていない。各都道府県において、主治医がこれらのリケッチア症を疑った場合、まず各自治体の保健所(保健福祉センター等を含む)に連絡をすることになる。この初期対応が極めて重要で、早期診断のためには重要な鍵となる。迅速に各都道府県の衛生研究所が抗体検査に対応ができていれば、適切な診断がなされるのに長時間を要しないと考えられる。この点は、自治体に大きな格差があるのが現状である。今後は検査体制の都道府県単位での全国均一化が求められるが、この過渡期には検査実施可能な都道府県、あるいは国立感染症研究所への検体搬送など、レファレンス体制やコンサルテーション体制を充実することが早急に求められる。

確定できた症例は死亡例も含め、主治医が学会等で積極的に詳細を報告し、医療者の注意を喚起したり、当研究班関係者が講演会などを通して、つつが虫病や日本紅斑熱の存在を、多くの地域臨床家や地域住民に認識してもらうよう強調する必要がある。患者発掘のためには、このような普及活動がまだ必要な段階なのかもしれない。

日本リケッチア症臨床研究会やリケッチア研究会の報告でもみられるように、重症の症例は毎年経験されているが、多くの確定には至らない症例が潜在することが考えられることも強調したい。

E. 結論

新興リケッチア症 (Shimokoshi 型つつが虫病や日本紅斑熱) のように希少感染症に対する、診断体制はまだ我が国では十分に確立されてはいない。未だにリケッチア症に罹患して死亡する症例が存在する事実を考えると、早急なリファレンス体制の整備が求められ、早期診断のためのアクセスを明確化することが必要と考える。

F. 今後の展開

今は Shimokoshi 型つつが虫病や日本紅斑熱など新興リケッチア症に関して、その患者発掘が重要な段階である。本研究班を通して、早期診断体制の確立を目指したい。

G. 健康危険情報

本年度は重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) の死亡例の報告も相次ぎ、ダニが媒介する感染症に国民の関心度が高まった。ダニ媒介性リケッチア症も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) 岩崎博道、高田伸弘. リケッチア症を診断する. 臨床感染症ブックレット. 前崎繁文、大曲貴夫ら編, 文光堂(東京), pp73-76, 2012, 3.
- 2) 岩崎博道、馬原文彦. リケッチア症を疑った場合の抗菌薬の選択は?. 前崎繁文、大曲貴夫ら編, 文光堂(東京), pp132-133, 2012, 3.
- 3) Ikegaya S, Tai K, Shigemi H, Iwasaki H, Okada T, Ueda T. Fulminant candidemia diagnosis by prompt detection of pseudohyphae in a peripheral blood smear. *Am J Med Sci* 343: 419-420, 2012, 5.
- 4) 岩崎博道. 発熱性好中球減少症の治療戦略 -細菌感染症から真菌感染症まで-

血液腫瘍シンポジウム 2012, pp3-5, 2012, 5.

- 5) 池ヶ谷論史、岩崎博道、李心、高井美穂子、細野菜穂子、岸慎治、山内高弘、吉田明、浦崎芳正、上田孝典. 血液疾患に合併した発熱性好中球減少症に対する meropenem 1g 1日3回投与の臨床的有用性. *日本化学療法学会雑誌* 60: 549-552, 2012, 9.
- 6) Hida Y, Hisada K, Shimada A, Yamashita M, Kimura H, Yoshida H, Iwasaki H, Iwano M. Rapid detection of the *Mycobacterium tuberculosis* complex by use of quenching probe PCR (geneCube). *J Clin Microbiol* 50: 3604-3608, 2012, 11.
- 7) Negoro E, Iwasaki H, Tai K, Ikegaya S, Takagi K, Kishi S, Yamauchi T, Yoshida A, Urasaki Y, Shimadzu M, Ueda T. Utility of PCR amplification and DNA microarray hybridization of 16S rDNA for rapid diagnosis of bacteremia associated with hematological diseases. *Int J Infect Dis* [Epub ahead of print], 2012, 12.
- 8) Yamauchi T, Matsuda Y, Takai M, Tasaki T, Tai K, Hosono N, Negoro E, Ikegaya S, Takagi K, Kishi S, Yoshida A, Urasaki Y, Iwasaki H, Ueda T. Early relapse is associated with high serum soluble interleukin-2 receptor after the sixth cycle of R-CHOP chemotherapy in patients with advanced diffuse large B-cell lymphoma. *Anticancer Res* 32: 5051-5058, 2012, 12.
- 9) Tai K, Iwasaki H, Ikegaya S, Ueda T. Minocycline modulates cytokine and chemokine production in lipopolysaccharide-stimulated THP-1 monocytic cells by inhibiting I κ B kinase α/β phosphorylation. *Translational Res*

161: 99-109, 2013, 2.

- 10) 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 安藤秀二. 発疹チフス群感染症: 発疹チフス・発疹熱. 感染症症候群、病原体別感染症編第2版, 日本臨牀(東京), 2013 (印刷中).
- 11) Ikegaya S, Iwasaki H, Takada N, Yamamoto S, Ueda T. Tsutsugamushi disease caused by Shimokoshi type *Orientia tsutsugamushi*: the first report in Western Japan. Am J Trop Med Hyg, 2013 (in press).

2. 学会・研究会発表

- 1) 今村信, 岩崎博道, 高田伸弘, 木下圭一, 神谷健一, 上田孝典. 古墳発掘作業中に感染したと思われるギリアム型つつが虫病の1重症例. 第4回日本リケッチア症臨床研究会・第18回リケッチア研究会合同研究発表会, 2012, 2.
- 2) 田居克規, 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 上田孝典. 日本紅斑熱患者における生体内サイトカイン・ケモカイン濃度の解析と抗菌薬のサイトカイン・ケモカイン産生修飾作用. 第4回日本リケッチア症臨床研究会・第18回リケッチア研究会合同研究発表会, 2012, 2.
- 3) 馬原文彦, 赤松達矢, 高瀬欽庸, 藤田博己, 堤寛, 岩崎博道. 日本紅斑熱の皮疹・刺し口の経時的变化. 第4回日本リケッチア症臨床研究会・第18回リケッチア研究会合同研究発表会, 2012, 2.
- 4) 岩崎博道. コンプロマイズドホストに対する重症感染症対策. 第2回愛知県重症・難治性感染症研究会, 2012, 3.
- 5) 稲井邦博, 法木左近, 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 上田孝典. 高サイトカイン血症を背景とする血球貪食組織球増多と感染症合併の関連性について. 第86回日本感染症学会総会学術講演会, 2012, 4.
- 6) 田居克規, 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 上田孝典. 日本紅斑熱患者における生体内サイトカイン/ケモカイン濃度の解析と抗菌薬のサイトカイン/ケモカイン産生修飾作用. 第13回敗血症研究会, 2012, 4.
- 7) 今村信, 岩崎博道, 高田伸弘, 木下圭一, 神谷健一, 上田孝典. ミノサイクリン単剤に抵抗しニューキノロン併用により改善を認めたDIC合併ギリアム型つつが虫病の1重症例. 第13回敗血症研究会, 2012, 4.
- 8) 岩崎博道. 国内発症リケッチア症の現状と課題: 多様化する紅斑熱群リケッチア症を中心に. 第86回日本感染症学会総会学術講演会・教育講演, 2012, 4.
- 9) 馬原文彦, 藤田博己, 岩崎博道, 堤寛. 紅斑が出現する前に受診した日本紅斑熱の1例 ~日本紅斑熱の定型的臨床経過と考察~. 第86回日本感染症学会総会学術講演会, 2012, 4.
- 10) 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 田居克規, 重見博子, 高木和貴, 上田孝典. 新規テトラサイクリン系薬チゲサイクリンによるサイトカイン産生修飾. 第86回日本感染症学会総会学術講演会, 2012, 4.
- 11) 田居克規, 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 上田孝典. 日本紅斑熱患者における生体内サイトカイン/ケモカイン濃度の解析と抗菌薬の修飾作用. 第86回日本感染症学会総会学術講演会, 2012, 4.
- 12) 今村信, 岩崎博道, 高田伸弘, 木下圭一, 上田孝典. ミノサイクリン単剤に抵抗しニューキノロン併用により改善を認めたDIC合併ギリアム型つつが虫病の1重症例. 第86回日本感染症学会総会学術講演会, 2012, 4.
- 13) 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 高田伸弘, 上田孝典. 永平寺町で発症した福井県初のシモコシ型ツツガムシ病から得た教訓. 北陸病害動物研究会・第30回記念大会, 2012, 6.
- 14) 高田伸弘, 矢野泰弘, 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 藤田博己, 山本正悟. 福井県の恙虫病型、とくにシモコシ型が意味するところは? 北陸病害動物研究会・第30回記念大会, 2012, 6.
- 15) 成田雅, 岩崎博道. 福島県中の

- JP-1/Matsuzawa つつが虫病の臨床像. 第20回ダニと疾患のインターフェースに関するセミナー, 2012, 7.
- 16) 池ヶ谷諭史, 岩崎博道. 永平寺町で発症した福井県初のシモコシ型ツツガムシ病. 第20回ダニと疾患のインターフェースに関するセミナー, 2012, 7.
- 17) 高田伸弘, 岩崎博道. 福井県で見る恙虫病原型, とくに最近確認できたシモコシ型が意味するところは?. 第20回ダニと疾患のインターフェースに関するセミナー, 2012, 7.
- 18) 岩崎博道. 血液臨床から感染制御・炎症制御へのシフト. 第8回瀬勢会臨床研究会、第18回瀬勢会セミナー, 2012, 8.
- 19) 岩崎博道. コンプロマイズド宿主に対する重症感染症対策. 日本内科学会北陸支部・第57回生涯教育講演会, 2012, 9.
- 20) 大岩加奈, 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 上田孝典. 各科で診断つかず6診療科目に当科紹介を受けた発熱症例. 第496回福井県内科臨床懇話会, 2012, 9.
- 21) 池ヶ谷諭史, 岩崎博道. 福井県初のシモコシ型ツツガムシ病. 第14回敗血症研究会, 2012, 10.
- 22) 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 矢野泰弘, 高田伸弘. 福井県で見出されたシモコシ型恙虫病の1例, これで疫学的見地が変わってくる. 第67回日本衛生動物学会西日本支部例会, 2012, 10.
- 23) 岩崎博道. 我が国の新しいガイドラインを踏まえた発熱性好中球減少症の治療戦略. 第74回日本血液学会総会学術集会コーポレートセミナー, 2012, 10.
- 24) Ikegaya S, Itou K, Fujita K, Lee S, Takai M, Hosono N, Kishi S, Yamauchi T, Yoshida A, Urasaki Y, Iwasaki H, Ueda T. Clinical efficacy of meropenem 3g in febrile neutropenia patients with hematological malignancy. 第74回日本血液学会総会学術集会, 2012, 10.
- 25) Otsuki N, Tsutani H, Matsui T, Iwasaki H, Ueda T. The utility of CD64 for diagnose febrile patients. 第74回日本血液学会総会学術集会, 2012, 10.
- 26) 岩崎博道, 池ヶ谷諭史. 感染症学の実践に大切なポイント. 第60回日本化学療法学会西日本支部総会・第55回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第82回日本感染症学会西日本地方会学術集会シンポジウム, 2012, 11.
- 27) 池ヶ谷諭史, 上田孝典, 岩崎博道. 血液疾患領域におけるFNの診療方針と課題. 第60回日本化学療法学会西日本支部総会・第55回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第82回日本感染症学会西日本地方会学術集会シンポジウム, 2012, 11.
- 28) 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 高田伸弘, 上田孝典. 福井県初のシモコシ型ツツガムシ病. 第60回日本化学療法学会西日本支部総会・第55回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第82回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2012, 11.
- 29) 田居克規, 岩崎博道. リケッチア感染症とミノサイクリンの作用. 第5回日本リケッチア症臨床研究会・第19回リケッチア研究会合同発表会, 2012, 12.
- 30) 高田伸弘, 岩崎博道, 矢野泰弘, 山本正悟. 北陸福井県にみる恙虫病発生の傾向. 第5回日本リケッチア症臨床研究会・第19回リケッチア研究会合同発表会, 2012, 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
- 謝辞：つつが虫病の症例情報について、今村信先生（福井赤十字病院・内科）および清水寛正先生（大野市・安部病院・内科）の協力を戴いた。



Table 1

リケッチア症の重症度スコア化

1. 筋肉痛	(1)
2. X線所見上明らかな肺病変	(1)
3. 中枢神経症状	(1)
4. 血清クレアチニン値の上昇	
1.5~3.5 mg/dl	(1)
>3.5 mg/dl	(2)
5. 血清トランスアミナーゼ値の上昇	
41~100 IU/l	(1)
>100 IU/l	(2)
6. 肝脾腫	(1)
7. 血小板減少	
10万~14.9万/ μ l	(1)
<10万/ μ l	(2)
8. FDPの上昇 (>10 μ g/ml)	(1)

▶ (J Clin Microbiol 35: 1997, Iwasaki et al)

Table 2 福井県内において、この1年間に
みられた3型のつつが虫病

つつが虫病	Gilliam	Shimokoshi	Kawasaki
年齢・性別	65歳、男性	85歳、女性	72歳、男性
発生日時	2011年9月	2012年4月	2012年11月
感染地	鯖江市	永平寺町	大野市
感染機会	古墳発掘	農作業	神社の石積作業
治療開始までの日数	9日	7日	2日
治療	MINO+CPFX	MINO	MINO
治療効果	有効	著効	著効
重症度スコア	5	4	2
血中TNF- α 値	21.3 pg/ml	7.74 pg/ml	8.06 pg/ml
CRP	21.6 mg/dl	2.97 mg/dl	4.19 mg/dl

- ・全例、高热(38℃以上)、刺し口、発疹を認めた。
- ・全例、再発なく、軽快退院した。

Fig.2 Shimokoshi型つつが虫病(85歳女性)
の臨床経過

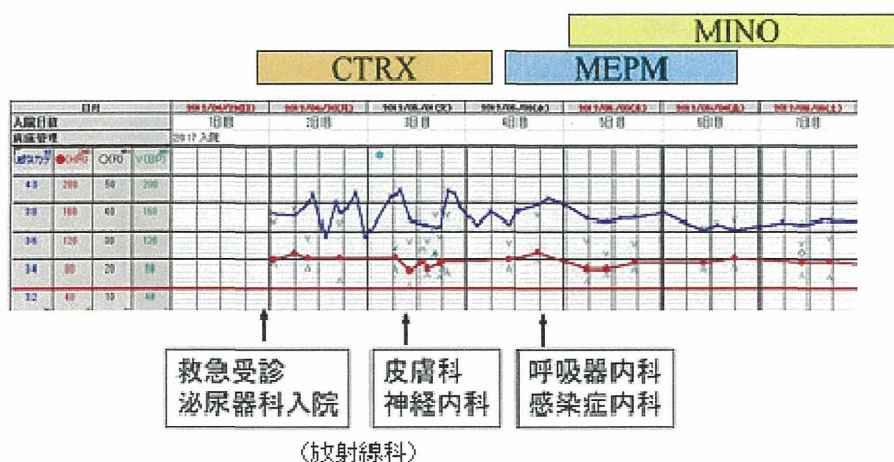
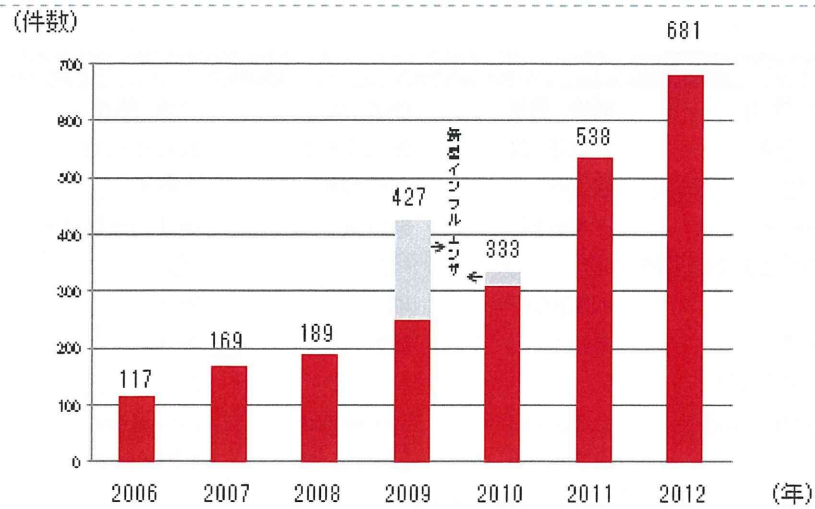


Fig.3

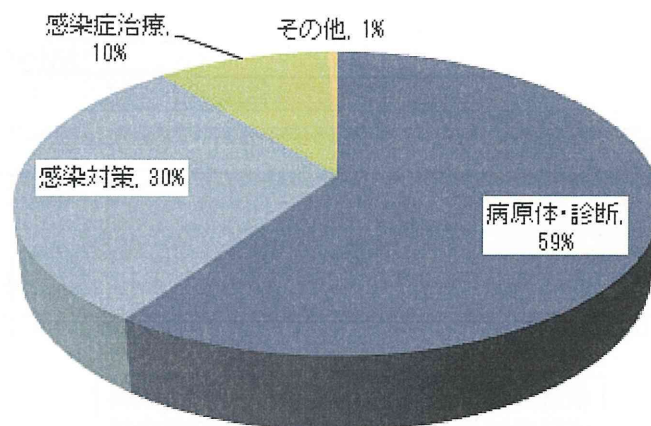
ICDに対するコンサルテーションの依頼件数



▶ (福井大感染制御部長の統計)

Fig.4

コンサルテーション内訳 (2012年)



▶ 岩崎への直接コンサルテーション集計(2012年1月～12月)