孝典. 血液培養からCandida属が検出された症例の臨床的検討. 第61回日本化学療法学会西日本支部総会, 第56回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第83回日本感染症学会西日本地方会学術集会. 2013, 11.

26) 山下政宣, 飛田征男, 木村秀樹, 岩野正之, 岩崎博道, 上田孝典. Staphylococcus aureus 菌血症の血中抗体価およびバイオフィルム形成能測定の有用性. 第61回日本化学療法学会西日本支部総会, 第56回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第83回日本感染症学会西日本地方会学術集会. 2013, 11.

27) 池ヶ谷諭史, 高井美穂子, 田居克則, 岩崎博道, 上田孝典. FNにおける血液培養陽性時間差の検証. 第61回日本化学療法学会西日本支部総会, 第56回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第83回日本感染症学会西日本地方会学術集会. 2013, 11.

28) 高井美穂子, 池ヶ谷諭史, 田居克則, 浦崎芳正, 岩崎博道, 上田孝典. 血液内科病棟における血液培養サーベイランス. 第61回日本化学療法学会西日本支部総会, 第56回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第83回日本感染症学会西日本地方会学術集会. 2013, 11.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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)、清水寛正先生(大野市・安部病院・内科)および吉尾伸之先生(金沢医療センター・内科)の協力を戴いた。

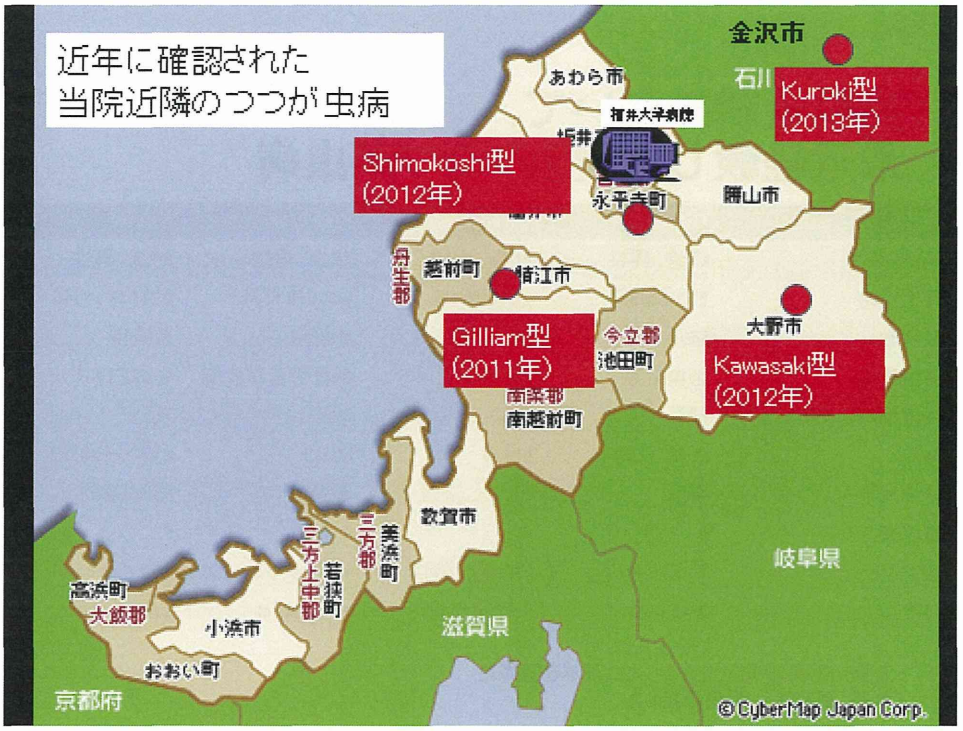


図1. つつが虫病感謝発生地と血清型

表1.

Clinical severity scoring system

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 11, were determined on the basis of laboratory data and major symptoms on admission.

(Iwasaki H et al. J Clin Microbiol 35: 3320-3322, 1997.)

表2.

当院近隣において、最近経験した4型のつつが虫病

病型	Gilliam	Shimokoshi	Kawasaki	Kuroki
年齢・性別	65歳、男性	85歳、女性	72歳、男性	64歳、男性
発生日時	2011年9月	2012年4月	2012年11月	2013年11月
感染地	鯖江市	永平寺町	大野市	金沢市
感染機会	古墳発掘	農作業	神社の石積作業	なめこ採り
治療開始までの日数	9日	7日	2日	7日
治療	MINO+CPFX	MINO	MINO	LVFX→MINO
治療効果	有効	著効	著効	MINO著効
重症度スコア	6	4	2	5
血中IFN-γ値	296.5 pg/ml	145.1 pg/ml	16.4 pg/ml	109.4 pg/ml
CRP	21.6 mg/dl	2.97 mg/dl	4.19 mg/dl	2.55 mg/dl

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

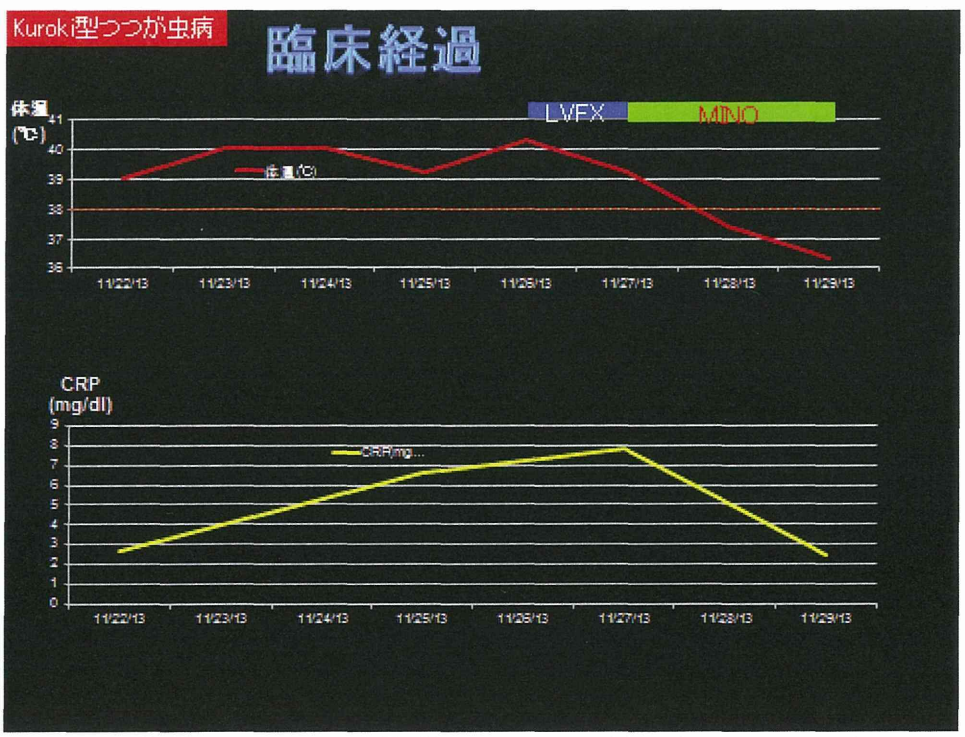


図2.

表3.

金沢市在住患者のリケッチア抗体検査結果（依頼 201312 → 報告 201401）

注　判定では抗体価の絶対値よりも上昇の度合いを重視する

（-）は 80 倍以下を示す（現症として確実な陽性は 160～）

			Ot 抗原型						紅斑熱
被験者	日付	分画	Kawasaki	Kuroki	Gilliam	Karp	Shimokoshi	Kato	*R.japonica*
金沢市在住者	1122	IgM	-	160	-	-	-	80	-
		IgG	-	80	-	-	-	-	-
	1202	IgM	320	2560	640	80	80	640	-
		IgG	640	5120	1280	320	320	1280	-

表4.

重症化指標の可能性

病型	Gilliam	Shimokoshi	Kawasaki	Kuroki	相関係数
重症度スコア	6	4	2	5	
WBC (/μl)	4,300	7,600	8,400	5,300	-0.94537
PLT ($\times 10^4$/1μl)	3.8	20.6	30.6	9.4	-0.98687
CRP (mg/dl)	21.6	2.97	4.19	2.65	0.629095
AST (IU/l)	192	37	43	64	0.744057
ALT (IU/l)	94	22	100	51	-0.14653
CK (IU/l)	ND	490	97	70	0.132278
FDP (μg/ml)	106.4	10.2	ND	20.6	0.911061
TNFα (pg/ml)	21.3	7.74	8.06	139.51	0.372236
IL12p40 (pg/ml)	265.6	526.5	380.9	ND	-0.44094
MIP1-α (pg/ml)	73.3	9.68	3.34	192.8	0.583936
IP-10 (pg/ml)	447.1	419.7	426.2	3800	0.297606
IFN-γ (pg/ml)	296.5	145.1	16.4	109.4	0.884161
IL-10 (pg/ml)	45.1	3.73	1.56	275.69	0.419081
経過日数	9	7	2	7	0.964109

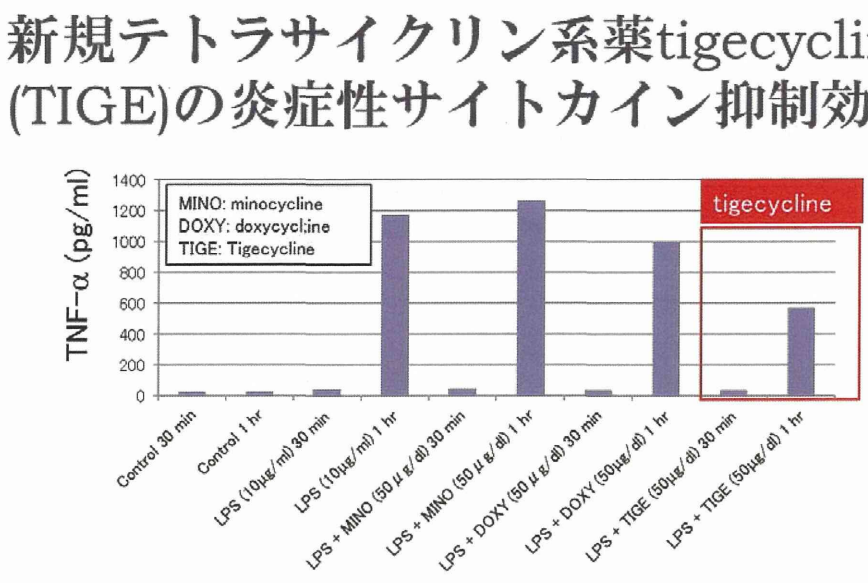


図3. 新規テトラサイクリン系薬 tigecycline(TIGE)の炎症性サイトカイン抑制効果

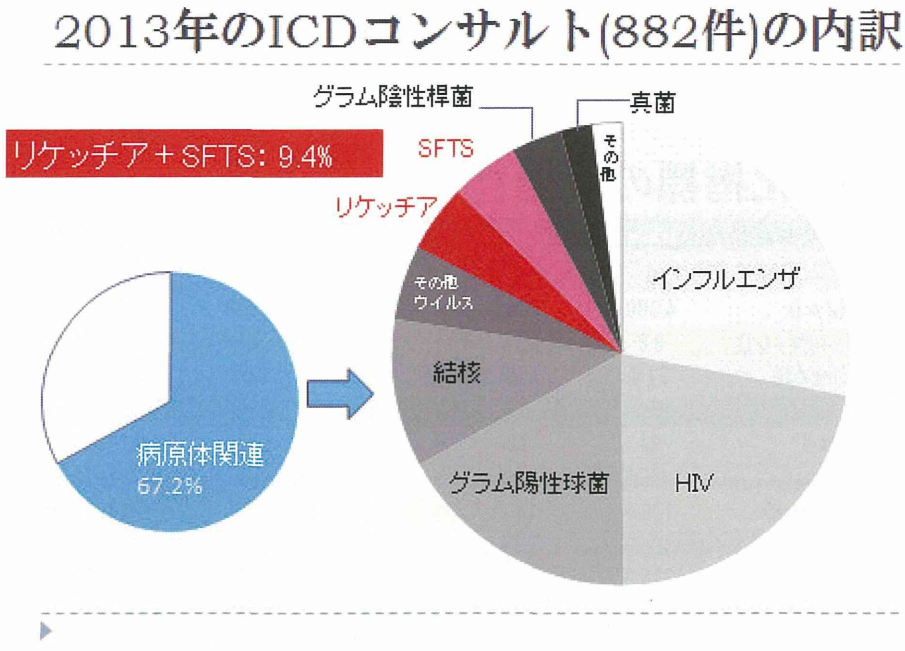


図4. 2013年のICDコンサルト(882件)の内訳

平成25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

刺し口の皮膚病変とくに遅延型アレルギーに関する考察

研究分担者　高田 伸弘　福井大学、医学野外研究支援会 MFSS
夏秋 優　兵庫医科大学
矢野 泰弘　福井大学医学部
赤地 重宏　三重県保健環境研究所

研究要旨

科研課題「診断・治療体制の構築および基盤となる技術・情報」を下支えするため、ベクター側の視点から感染環調査および関連の検査診断法の研究を進めた。

関連の診断上の問題として、皮膚科診療でしばしばみる感染を伴わないマダニ刺し口の紅斑「TARI」はマダニ唾液腺成分による遅延型アレルギーであることをマウス実験でほぼ証明した。また、野性大動物でのマダニ刺し口は、それが自然界の感染環維持の上でいかなる意味をもつものか観察を継続中である。

A. 研究目的

この研究事業の本体は“診断・治療体制の構築および基盤となる技術・情報の体系化”であるが、分担者らはこれにベクター側の問題を絡めて調査研究を進める。

1．TARI の出現機序

本科研課題で対象にしている細菌類（ほかSFTS ウイルスも関連？）の感染門戸になり得るはずのマダニ刺し口にみる「TARI 紅斑」について皮膚科的、アレルギー学的に検討する（「TARI」とは、例えばライム病ボレリアなどの感染を伴わずとも類似した紅斑所見を示す徴候 tick-associated rash illness；図1）。

2．野性大動物でのマダニ刺し口

これが自然界の感染環維持の上でいかなる意味をもつものか観察を試行した。

B. 研究方法

1．TARI の出現機序

仮説： TARI の本態は、ダニ由来物質（実際には唾液腺物質）による感作で成立する遅延型アレルギー反応である？

材料： 長野県で採集したシュルツェマダニ *Ixodes persulcatus* 雌成虫から摘出した唾液腺を凍結保存し、リン酸緩衝生理食塩水中で超音波破砕装置を用いて破砕、撹拌して 0.45μm のミリポアフィルターを通した後に使用直前まで凍結保存した（以下、IpS 抽出液）。同様に、福井県で採集したタカサゴキララマダニ *Amblyomma testudinarium* では雌成虫から摘出した唾液腺、また唾液腺を除去した後の雌虫体ならびに若虫丸ごと（唾液腺含む）虫体からそれぞれ抽出液を作製した（順に、

AtS 抽出液、AtB 抽出液および AtN 抽出液)。実験用マウスは、8～10週齢 BALB/c5匹を1群とした。

感作：マウスの背部上方に IpS、AtS、AtB ならびに AtN の抽出液をそれぞれ 50μl ずつ皮下注射して感作誘導した(Day 0)。感作誘導後5日目(Day5)にマウスの左耳介にそれぞれ抽出液を 10μl 皮内注射することで反応惹起せしめ、その後の耳介の厚さをダイアルゲージで測定して、注射前後の差を耳介の腫脹度(炎症反応の指標)とした。

2．野性大動物でのマダニ刺し口

今年度7月に、紅斑熱多発地(三重県志摩半島)で地元ハンターによって害獣駆除されたシカ、イノシシにつき、刺し口皮膚や寄生マダニの試料採取を行なった。

C. 研究結果

1．TARI の出現機序

耳介腫脹は反応惹起1日後に現れ(図2)、両種マダニとも唾液腺抽出液による感作で強い遅延型アレルギー反応を認めた(図3)。すなわち"TARI≒アレルギー"が強く示唆された。なお、追加実験として、At で感作したものを Ip で刺激してもアレルギー誘発度は低いこと(リンパ球増殖試験含む)でも裏付けられつつある。すなわち、At と Ip など属間ないし種間で交差性は低いもののようである。ともあれ、唾液腺抽出成分の抗原性自体の解析も必要だろう。

2．野性大動物でのマダニ刺し口

シカでは嗜好性チマダニ種、イノシシではタカサゴキララマダニやタイワンカクマダニ(図4)でほぼ占められた皮膚寄生相から得た 20 数個の刺し口につき寄生マダニ種ともども紅斑熱リケッチア遺伝子検出および病理組織像(光顕および電顕)を調べつつある。

D. 考察

皮膚寄生ダニ類(マダニ類やツツガムシ類)による刺し口は、リケッチアなど病原体遺伝子を相当の確度で検出できる検体として意義が高まりつつあるように、感染門戸として重要な研究対象になり得る。同時に、皮膚科ないし内科など臨床の前線では、ダニの刺し口に伴う紅斑を診た場合、何らかの感染を伴うものか否か、初期診断では迷うものである。そこで、昨年度の報告でも、この TARI なる新たな概念を紹介したところである。

TARI は、マダニ刺症患者の中でも初めての刺症ではまず現れない事実からも、マダニの唾液腺物質による遅延型アレルギーが関与し得ると推測できたのだが、では実際にどの程度の頻度で出現するのであろうか？ 兵庫医大皮膚科外来で診た2013年の兵庫県におけるタカサゴキララマダニ刺症 32 例中では、3例に直径5cmを越える紅斑が出現していたという(富永千春ら. 2014. 2013 年の兵庫県におけるマダニ刺症. 皮膚の科学. 13:印刷中)。したがって、その発症頻度は約 10%程度かと思われる。ただ、国内でのシュルツェマダニ刺症でも自験例を含め、臨床的に遊走性紅斑を示したにもかかわらず、ライム病ボレリアに対する抗体が検出されなかった例があり、ほかのマダニ種の刺症例でも数cm径の紅斑はしばしばみて、TARI の類とみなしてよいと思われる。したがって、TARI はマダニ刺症において広く見られる現象の可能性もある。

もちろん、アレルギー反応にみえて、実際は未知の病原体感染を伴う可能性は 100%否定はできないだろうが、いずれにしろ、TARI 紅斑

への臨床対応では抗生剤とは別にステロイドの選択肢が重要と思われる。

一方、自然界の大動物はマダニの供血源としてなくてはならない存在で、その生息状況は直にマダニ媒介感染症の多寡に関わる。それなら、マダニが大動物皮膚に咬着した場合に、リケッチアほか病原体の授受はどういった実態にあるのだろうか、これも疫学的知見の隙間を埋めるに役立つ研究課題になろうし、実験動物で知れるものとは相当違う局面があるようと考えて試行であった。実際の試料採取で想定はしたが、病原体感染の大きな関門となる部位は大動物の毛被を伴った厚くて強靭な皮膚であり、また濃密に同時寄生する無数のマダニ個体群(種数はさほど多くない場合でも)であり、なかなかに難しい試料であった。現在、大雑把な検討は進めつつあるが、充分に公表できる段階でないため、結果は後日の報告としたい。

E. 結論

刺症例の多いマダニ種の唾液腺抽出物によるマウス実験で、明らかな遅延型アレルギー反応を認め、ヒトでも"TARI≒アレルギー"の例は少なくないことが強く示唆された。追加実験では、マダニの属間ないし種間で特異性が相当高い反応であることも示されつつある。刺し口は感染門戸ながら、非感染性も含まれると考えての治療を要しよう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 夏秋優, 高田伸弘, 川端寛樹, 佐藤 梢, 高野 愛. タカサゴキララマダニ刺症に伴う遊走性紅斑:Tick-associated rash illness 衛生動物 64:47-49, 2013

2) 夏秋 優, 高田伸弘. タテツツガムシ幼虫の実験的刺症における臨床像および病理組織像の検討 衛生動物 64:17-19, 2013

3) 夏秋 優, 高田伸弘, 高嶋 渉, 熊切正信, 川端寛樹, 佐藤 梢, 高野 愛 シュルツェマダニ刺症で環状紅斑を呈したがライム病ボレリア感染は確認できない症例について新たな見解 衛生動物 64:51-54. 2013

4) Takahashi M ,Kadosaka T, Takahashi Y, Misumi H, Sato H, Shibata C, Saito S, Fujita H, Takada N. and Matsumoto N. Human dermatitis caused by the natural infestation of larval trombiculid mites *Leptotrombidium akamushi* (Brumpt, 1910) (Acari: Trombiculidae) at the hot spot of tsutsugamushi disease in Akita Prefecture, Japan Medical Entomology and Zoology 64: 27-32. 2013

2. 学会発表

1) 夏秋優, 高田伸弘, 川端寛樹, 佐藤梢, 高野愛, 安藤秀二. タカサゴキララマダニ刺症に伴う遊走性紅斑:Tick-associated rash illness について 第65回日本衛生動物学会大会 2013. 4, 北海道江別市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

シュルツェマダニによるライム病　　タカサゴキララマダニによるTARI

図１　非感染性の TARI も感染性の紅斑に酷似する

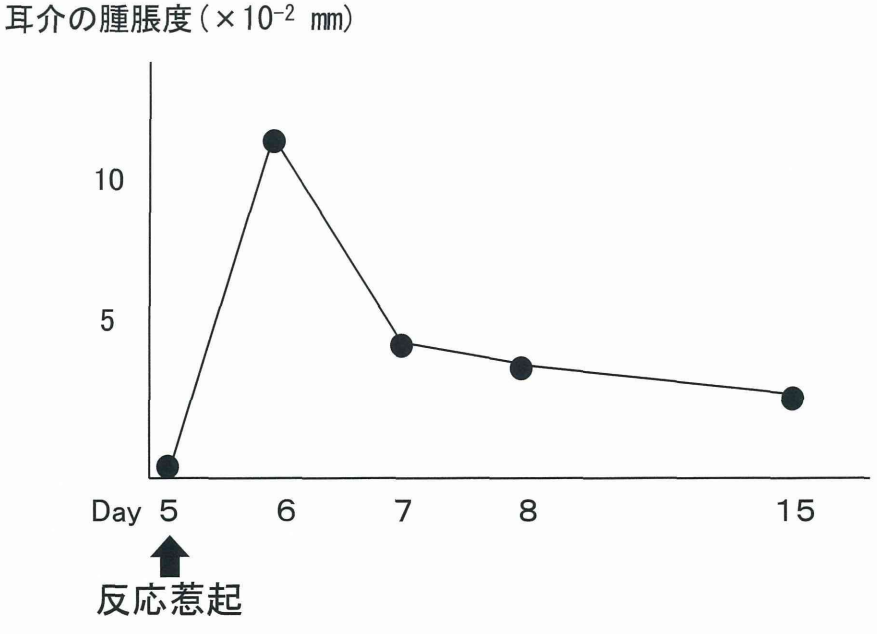


図２　ＩｐＳ抽出液による感作で生じる耳介腫脹の時間経過

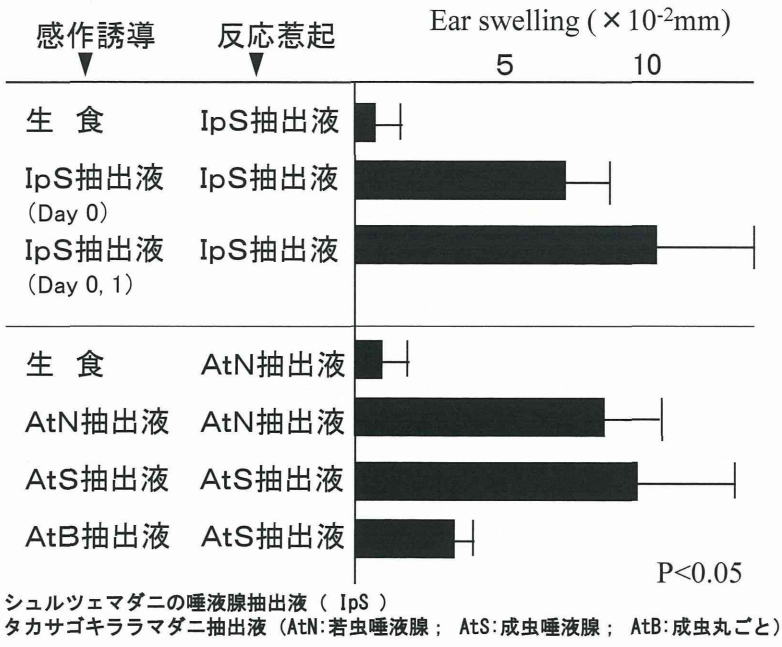


図３　マウスにおいてマダニ刺症の遅延型アレルギーを示唆する反応

図４　大型種で占められるイノシシのマダニ寄生相

平成25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

ダニ媒介性細菌感染症の疾患発生に係る地域特性把握のための野外調査 2013

研究分担者
藤田 博己　藤田保健衛生大学医学部、馬原アカリ医学研究所
安藤 秀二　国立感染症研究所（研究代表者）
川端 寛樹　国立感染症研究所（研究分担者）
安藤 匡子　鹿児島大学共同獣医学部
門馬 直太　福島県衛生研究所
高野 愛　山口大学共同獣医学部
角坂 照貴　愛知医科大学医学部
高田 伸弘　福井大学医学部（研究分担者）
矢野 泰弘　福井大学医学部
藤田 信子　馬原アカリ医学研究所
御供田 睦代　鹿児島県環境保健センター
本田 俊郎　鹿児島県南薩地域振興局保健福祉環境部
岩元 由佳　鹿児島県環境保健センター
島﨑 裕子　長崎市保健環境試験所
山本 正悟　宮崎大学医学部
矢野 浩司　宮崎県衛生環境研究所

研究要旨

ダニ媒介性感染症の発生地域や症例の潜在が推測されている地域での疫学調査を，宮城県，福島県，徳島県，高知県および鹿児島県において実施した。宮城県の極東紅斑熱媒介マダニ生息地での継続調査では，津波浸水域を含めた数ヶ所に媒介種イスカチマダニの生息維持を確認した。福島県では，太平洋に面した浜通り地区を含む一帯でのマダニ調査を実施し，一部の高放射線量地域における放牧放棄地域でのマダニ相の変化を確認した。徳島県のおいては，隣接する高知県のタテツツガムシ媒介性つつが虫病発生地を含めた調査から，今回初めて徳島県側にもタテツツガムシの生息地を確認した。鹿児島県ではつつが虫病の発生記録があるものの媒介種と病原体の情報が不足していたトカラ列島で調査を展開し，悪石島では主要媒介種タテツツガムシの生息範囲をほぼ特定，また中之島でも確実なタテツツガムシの生息地を見いだすとともに野鼠からリケッチア抗体を高頻度に検出した。ただし，諏訪之瀬島では媒介種とリケッチアの確認には至らなかった。

A. 研究目的

ダニ媒介性感染症発生に係る地域的特性把握のための野外調査は，今年度も国内の各地で展開した。

B. 研究方法

マダニ類は主に植生上からのハタズリ法によって採集し，一部の個体については培養細胞 L929 または Vero を用いた簡易 shell vial 法によ るリケッチアの分離を実施した。

ツツガムシ類ついては地表面や枯葉上からは黒布見取り法，土壌サンプルからはツルグレン法によってそれぞれ採集した．調査の地域と期間については結果の項に記した。

C. 研究結果

マダニ調査（表 1）

宮城県：仙台市の極東紅斑熱リケッチア保有マダニの生息地を含む河川敷を中心に，岩沼市の媒介種生息地も含めたマダニ採集を 8 月に実施し，例年同様に媒介種のイスカチマダニのほかに，キチマダニとフタトゲチマダニが採集された．病原体分離は陰性の結果であった。

福島県：県北部の太平洋岸を中心に 10 月に実施した。新地町では一時津波に水没した海岸の平野部からはマダニが採集されなかったが，山間部の森林内では，キチマダニが採集された。海岸から西部よりの内陸部では飯舘村臼石地区，棚倉町五来山，鮫川村鹿角平ではキチマダニが共通して採集され，鹿角平ではこれにフタトゲチマダニが加わった。フタトゲチマダニからは紅斑熱群のリケッチアが分離された。

兵庫県淡路島：紅斑熱の多発地の諭鶴羽山地の一角にあたる諭鶴羽ダム一帯を 8 月に調査した。チマダニ類 4 種が採集され，特にツノチマダニとフタトゲチマダニの幼虫が多数採集された。

徳島県：これまでは未調査域であった，県北部の板野町で 5 月，9 月，11 月にマダニ採集を実施した。徳島県のこれまでの調査地とほぼ同様の種類構成からなる各種のマダニ 4 属 9 種が採集された。南部の美波町でも対照としての調査を 7 月と 8 月に実施し，3 属 7 種を採集した。

ツツガムシ調査（表 2）

福島県：つつが虫病の多発地にある県南部の白河市表郷地区で 10 月にツツガムシを採集した。例年の生息地一帯でタテツツガムシの発生を確認した。

徳島県：吉野川上流部の三好市池田町から同市西祖谷山村にかけての流域で 11 月から 12 月に調査した。調査範囲における最下流域の池田町駅周辺ではヤマトツツガムシが確認できたのみであったが，さらに上流部の池田町大利地区では少数のタテツツガムシとコウチツツガムシを，西祖谷山村大歩危地区では多数のタテツツガムシとともにノガミツツガムシとミヤガワタマツツガムシも採集された。11 月にはタテツツガムシが多かったが，12 月には急激に減少が見られ，代わってミヤガワタマツツガムシが増加の傾向にあった。

高知県：徳島県と隣接する大豊町の各所を調査した。県境に位置する岩原地区から両流部へ向かい，穴内，東土居，大杉の各地にタテツツガムシの生息を確認した。タテツツガムシの採集数がもっとも多かったが，これに加えて岩原ではノガミツツガムシ，穴内ではヤマト

表1. 2013年度のマダニ調査とマダニからのリケッチア分離結果.

採集の地点と年月日	対象	種類	採集個体数(リケッチア陽性個体数/検査個体数)				
			Larva	Nymph	♀	♂	合計
宮城県							
仙台市							
太白区名取川 26.VIII.2013	植生上	*Haemaphysalis concinna*	49 (0/10)				49 (0/10)
		Haemaphysalis flava		1 (0/1)			1 (0/1)
富沢緑地 26.VIII.2013	植生上	*Haemaphysalis concinna*		1 (0/1)			1 (0/1)
		Haemaphysalis longicornis	18 (0/8)				18 (0/8)
高砂大橋 七北田川 26.VIII.2013	植生上	*Haemaphysalis concinna*		18 (0/11)			18 (0/11)
松森 七北田川 26.VIII.2013	植生上	*Haemaphysalis concinna*	90 (0/9)	3 (0/3)			93 (0/12)
岩沼市 阿武隈川 27.VIII.2013	植生上	*Haemaphysalis concinna*		2 (0/1)			2 (0/1)
		Haemaphysalis longicornis	3 (0/1)				3 (0/1)
福島県							
新地町 大沢峠 13.X.2013	植生上	*Haemaphysalis flava*	35	16		4	55
飯舘村 臼石 13.X.2013	植生上	*Haemaphysalis flava*	43		2	1	46
棚倉町 五来山 12.X.2013	植生上	*Haemaphysalis flava*	11	2	1		14
鮫川村 鹿角平 12.X.2013	植生上	*Haemaphysalis flava*	9	2			11
		Haemaphysalis longicornis	68 (3/5)				68 (3/5)
兵庫県							
淡路島 輪鶴羽ダム 08.VIII.2013	植生上	*Haemaphysalis cornigera*	839	1			840
		Haemaphysalis hystricis				1	1
		Haemaphysalis longicornis	73	1	6	3	83
		Haemaphysalis megaspinosa	3				3
徳島県							
板野町 吹田 12, 14, 23 & 26.V.2013	植生上	*Amblyomma testudinarium*	62	9 (0/1)			71 (0/1)
		Haemaphysalis flava		30 (0/2)	6	11 (0/1)	47 (0/3)
		Haemaphysalis formosensis		30 (0/7)		3	33 (0/7)
		Haemaphysalis hystricis	4	12	17 (0/7)	14 (0/6)	47 (0/13)
		Haemaphysalis longicornis		104 (0/7)	3	1 (0/1)	108 (0/8)
		Ixodes nipponensis		2			2
		Ixodes ovatus			1	1	2
		Ixodes turdus		1	3		4
板野町 吹田 12.XI.2013	植生上	*Amblyomma testudinarium*		2			2
		Haemaphysalis flava	6	11	2	1	20
		Haemaphysalis formosensis		48			48
		Ixodes turdus	2	2			4
板野町 大坂 10 & 22.IX.2013	植生上	*Amblyomma testudinarium*	1	9			10
		Dermacentor taiwanensis	4				4
		Haemaphysalis flava	403	80		6	489
		Haemaphysalis formosensis	44			1	45
		Haemaphysalis hystricis	301	24		1	326
		Haemaphysalis longicornis	135	23	1		159
		Ixodes nipponensis		2			2
	カナヘビ	*Ixodes nipponensis*	1				1
美波町 日和佐 28.VII & 09.VIII.2013	植生上	*Amblyomma testudinarium*	1	7			8
		Haemaphysalis flava	202	3			205
		Haemaphysalis formosensis			5	5	10
		Haemaphysalis hystricis	2	3	19	15	39
		Haemaphysalis longicornis	327	14	57	10	408
		Haemaphysalis megaspinosa	156	1			157
	カナヘビ	*Ixodes nipponensis*	4				4

表2. 2013年度のツツガムシ調査による採集結果(黒布見取り法による).

採集の地点と年月日			種類	採集数
福島県	白河市　表郷	11.X.2013	*Leptotrombidium scutellare*	+++
徳島県	三好市　池田町　池田トンネル	07.XII.2013	*Neotrombicula japonica*	1
	三好市　池田町　大利	24.XI.2013	*Leptotrombidium scutellare*	2
		07.XII.2013	*Miyatrombicula kochiensis*	1
	三好市西祖谷山村　大歩危	17.XI.2013	*Leptotrombidium scutellare*	97
		24.XI.2013	*Leptotrombidium scutellare*	35
			Neotrombicula nogamii	4
		15.XII.2013	*Leptotrombidium scutellare*	1
			Neotrombicula nogamii	1
			Helenicula miyagawai	74
高知県	大豊町　岩原	17.XI.2013	*Leptotrombidium scutellare*	165
			Neotrombicula nogamii	3
	大豊町　穴内	08.XI.2013	*Leptotrombidium scutellare*	139
			Neotrombicula japonica	1
	大豊町　東土居	09.XI.2013	*Leptotrombidium scutellare*	20
	大豊町　大杉	15.XII.2013	*Miyatrombicula kochiensis*	1
			Helenicula miyagawai	100
			Leptotrombidium scutellare	1
鹿児島県	鹿児島市　寺山公園	28.XI.2013	*Leptotrombidium scutellare*	10
	垂水市　二川	30.XI.2013	*Leptotrombidium scutellare*	169
	垂水市　猿ヶ城	21.XII.2013	*Leptotrombidium scutellare*	1
	鹿屋市　古江	21.XII.2013	*Leptotrombidium scutellare*	69
	トカラ列島　中之島	22.XII.2013	*Helenicula miyagawai*	11
		25.I.2014	*Leptotrombidium scutellare*	40
			Helenicula miyagawai	29
	トカラ列島　悪石島	22.XII.2013	*Leptotrombidium scutellare*	+++

表3. トカラ列島の野鼠類における各種病原体に対する抗体検出検査結果. 2013年12月と2014年1月.

通し No.	野鼠の種類	性別	体重 g	抗体検査 IP反応による −, <20(血清); <2(心臓浸出液)										
				Gilliam	Karp	Kato	Irie/ Kawasaki	Hirano/ Kuroki	Shimo- koshi	*R. japonica*	*R.* sp. In56	*R. tamurae*	*R. typhi*	SFTSV
中之島														
1	アカネズミ(死亡)	♂	31.1	−	−	−	−	−	−	64	nd	nd	−	−
諏訪之瀬島														
2	クマネズミ	♀	111.3	−	20	80	20	80	20	320	nd	nd	−	−
悪石島														
3	クマネズミ	♂	97.4	−	40	40	−	40	−	640	nd	nd	−	−
4	クマネズミ	♂	106.3	−	−	−	−	80	−	640	nd	nd	−	−
中之島														
5	アカネズミ(死亡)	♀	34.6	−	−	−	−	−	−	512	512	1024	−	−
6	アカネズミ(死亡)	♀	18.6	−	−	−	−	−	−	4	4	4	−	−
7	アカネズミ	♀	28.6	−	−	−	−	−	−	2560	5120	10240	−	−
8	アカネズミ	♀	27.3	−	−	40	−	40	−	320	1280	1280	−	−
9	アカネズミ(死亡)	♀	31.1	−	−	−	−	−	−	256	256	256	−	−
10	アカネズミ(死亡)	♂	30.8	−	−	−	−	−	−	256	256	64	−	−
11	アカネズミ(死亡)	♀	25.8	−	−	−	−	20	−	256	512	512	−	−
12	アカネズミ	♀	44.9	20	20	−	20	20	20	2560	2560	5120	−	−
13	アカネズミ	♂	31.8	−	−	20	−	20	−	10240	10240	10240	−	−
14	アカネズミ	♀	21.6	640	10240	640	640	20480	160	2560	10240	2560	−	−
15	アカネズミ(死亡)	♂	38.8	32	128	32	32	2048	32	8	16	−	−	−
16	アカネズミ(死亡)	♂	23.9	64	64	32	16	1024	64	256	256	128	−	−
17	アカネズミ	♀	30.3	5120	20480	1280	2560	40960	5120	10240	20480	20480	−	−
18	アカネズミ	♂	28.0	5120	20480	5120	2560	40960	5120	2560	40960	5120	−	−
19	アカネズミ	♂	28.0	1280	2560	1280	640	20480	640	640	2560	1280	−	−
20	アカネズミ	♀	24.0	2560	20480	5120	2560	40960	2560	2560	10240	2560	−	−
21	アカネズミ(死亡)	♀	29.1	32	128	128	64	1024	4	16	16	4	−	−
22	アカネズミ	♀	24.3	640	20480	5120	1280	40960	1280	640	640	640	−	−
23	アカネズミ	♀	30.1	1280	40960	1280	1280	40960	2560	640	640	640	−	−
24	アカネズミ	♂	32.4	2560	5120	2560	640	20480	160	2560	2560	2560	−	−

ツツガムシ，大杉では少数のコウチツツガムシと多数のミヤガワタマツツガムシが採集された。

鹿児島県：本土域では，鹿児島市寺山公園で 11 月，垂水市二川で 11 月，垂水市猿ヶ城で 12 月，鹿屋市古江で 12 月に調査を実施し，いずれも地区でもタテツツガムシが採集できた。トカラ列島では，12 月に中之島，諏訪之瀬島，悪石島を，翌 1 月に中之島を調査し，諏訪之瀬島を除く 2 島で多数のタテツツガムシとミヤガワタマツツガムシを採集した。悪石島では，従来の採集地点からさらに広範囲な生息を確認した。各島で捕獲した野鼠はクマネズミとアカネズミで，血清の抗体検査からは，特に中之島においては，つつが虫病リケッチアに対する高い頻度での抗体保有が観察され，また抗体価も高い個体が多かった。紅斑熱群リケッチアに対する抗体も各島のネズミに検出された（表 3）。

D. 考察

マダニ調査

宮城県の極東紅斑熱の媒介マダニ調査は患者の発生年以降，断続的に続けられている。途中に東日本大地震と大津波を経験したが，調査ポイントでは津波の浸水後にも媒介種の生息が維持されているなど，興味深い観察結果を得てきた。今回の調査でも依然として媒介種が見いだされ，病原体感染リスクが維持されていることが窺われた。

媒介種の地理的分布の南限を把握するために，福島県北部以南への調査を震災前から開始していたが，今回の新地町から鮫川村にかけての調査でも媒介種の生息は確認できなかった。原発事故のために放射線量が高くて放牧が中止された飯舘村では，それまでは放牧牛に大きく依存して一定の生息密度を維持していたフタトゲチマダニが今回は全く採集されず，わずかにキチマダニが採集されたのみで，マダニ相の変化が起こったことが推測された。飯舘村に続く阿武隈高地南部の鮫川村の調査地点は放射線量が低いために放牧が続けられている地域であるが，ここではフタトゲチマダニが維持されていることから，この地域では放牧牛がフタトゲチマダニの宿主として重要な存在となっているものと思われる。ちなみに東北地方のフタトゲチマダニは野生動物への依存度は低いようで，森林環境に見られることは極めて稀である。一方で，東北地方でも，牛に依存しない別のフタトゲチマダニの生活環が河川敷や市街地の緑地環境に見られる。

西日本の調査においては，淡路島と徳島県の数ヶ所の中には今回新たな地点も含まれたが，各調査地のマダニの種類は東北地方に比較すればかなり多く，また優占するフタトゲチマダニも山林から平野部に広く生息する傾向がある。

トカラ列島の野鼠に検出された紅斑熱群リケッチア抗体は，これらの島々にリケッチア保有マダニが生息していることを示唆する。これまでのところ，トカラ列島の複数の島に生息が確認されたアサヌママダニからは紅斑熱群の *Rickettia* sp. In56 の分離例があり，この種類が野鼠に寄生してリケッチアを感染させていることが考えられる。

ツツガムシ調査

福島県南部一帯はタテツツガムシ媒介性つつが虫病の多発地域で，例年 11 月には患者発生のピークを迎え，ムシの活動は 10 月中旬に始まるとされる。今回は活動開始時期の確認を行ったもので，予想通りの結果であった。

高知県から徳島県にわたる吉野川流域は，

四国では唯一，高知県の大豊町蔓原地区にタテツツガムシ媒介性つつが虫病とタテツツガムシの生息が知られていたが，下流部の徳島県側においては，これまでの度重なる調査からもタテツツガムシが確認できない状況にあった。今回は蔓原地区よりも下流部の地域と県境を越えた徳島県側でタテツツガムシの生息を確認し得た。高知県の大豊町のさらなる広い地域と徳島県側でのタテツツガムシ媒介性つつが虫病の潜在が予想された。

鹿児島県本土域は，さまざまな環境下にタテツツガムシの生息密度が高く，つつが虫病の発生もわが国トップクラスの患者届け出数を維持している。今回もタテツツガムシの発生時期に薩摩地区と大隈地区のいずれでもごく普通に採集ができ，改めてその生息状況を確認することができた。

トカラ列島では以前から少数ながらタテツツガムシ媒介性つつが虫病の発生記録があり，媒介サイクルの把握が課題とされてきた。悪石島では，過去 10 年にわたる調査においてもタテツツガムシの生息が確認できずにいたが，2012 年にようやく生息地点が見つかり，以後は発生時期に生息状況等の実態把握のための調査が続けられてきた。島のごく局所にのみ生息していることが，これまで確認されなかった理由であったが，当初の確認地点を基点とした調査から生息域の広がりの把握を進めてきたところ，この基点周辺における生息範囲についてはほぼ確認できた。ただ，島内全域にわたる調査はまだ実施に至っていないので，新たな生息地の存在の可能性は否定できない。

諏訪之瀬島は，過去に患者発生記録がありながら今回の調査でもタテツツガムシの生息は確認できなかった。しかし，同島のクマネズミには低値ながらつつが虫病リケッチア抗体が検出されたことから，何らかのツツガムシ種の存在が推測された。

中之島の 12 月の調査では，タテツツガムシは見いだされなかったが，地表採集されたミヤガワタマツツガムシは本島新記録種となった。1 月には地表からミヤガワタマツツガムシとともにタテツツガムシが多数採集され，また野鼠の高い抗体保有率の確認から，リケッチア保有タテツツガムシの存在はほぼ確実となった。病原体検出と同定作業が今後の課題となる。

E. 結論

リケッチア症の地域的特性把握のために各地のマダニとツツガムシの生息状況とそれらのリケッチア保有等の調査を展開してデータを集積してきたが，今回は特に長年の懸案であった四国と鹿児島県トカラ列島のタテツツガムシで新たな進展があった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Arai S, Tabara K, Yamamoto N, Fujita H, Itagaki A, Kon M, Satoh H, Arakai K, Tanaka-Taya K, Takada N, Yoshikawa Y, Ishihara C, Okabe N and Oishi K : Molecular phylogenetic analysis of *Orientia tsutsugamushi* based on the *groES* and *groEL* genes. Vector-borne and Zoonotic Diseases, 13: 2013.

2. 藤田博己：屋外のマダニ類－どんな種類がいて，どんな感染症を媒介するか. Pest

Control Tokyo, 66: 43-47, 2014.

2. 学会発表

1. 藤田博己:ダニ媒介性新興感染症. 徳島県公衆衛生獣医師協議会・徳島県獣医師会公衆衛生部会合同第1回研修会. 2013年9月13日　徳島市.

2. 藤田博己:国内におけるマダニ類とマダニ媒介性感染症の現況. 第20回環境動物昆虫学会セミナー. 2013年9月20日　京都市.

3. 藤田博己:北海道・東北・新潟ブロックに生息するマダニと病原体について. 北海道. 東北・新潟ブロックにおけるダニ媒介性感染症に関する研修会. 2013年10月10日, 11日　福島市.

4. 藤田博己:四国地方のSFTSの実態とマダニ媒介感染症. シンポジウム「西日本のSFTSを考える」第68回日本衛生動物学会西日本支部大会. 2013年10月26日, 27日　越前市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成25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

地域特性に伴う多様な感染環調査
～ シモコシ型や南方系の恙虫病および山岳の紅斑熱 ～

研究分担者	高田 伸弘	福井大学、医学野外研究支援会 MFSS
研究協力者	山本 正悟	宮崎大学医学部、MFSS
	高橋 守	埼玉医科大学、MFSS
	及川 陽三郎	金沢医科大学
	岩崎 博道	福井大学医学部（研究分担者）
	佐藤 寛子	秋田県健康環境センター
	赤地 重宏	三重県保健環境研究所
	中嶋 智子	京都府保健環境研究所
	藤田 博己	馬原アカリ医学研究所（研究分担者）
	岡野 祥	沖縄県衛生環境研究所
	石畝 史	福井県衛生環境研究センター
	矢野 泰弘	福井大学医学部
	安藤 秀二	国立感染症研究所（研究代表者）
協力機関	山川医院（山川 秀；福井県大野市）	
	宮古福祉保健所（國吉 香代子；沖縄県宮古島市）	

研究要旨

科研課題「診断・治療体制の構築および基盤となる技術・情報」を下支えするため、ベクター側からの視点を中心に感染環調査および関連する検査診断法の研究を進めた。

このうち地域特性に伴う多様な感染環については地域の症例を絡めながら調べ、次のような成果を得た。①昨年度に福井県永平寺町で1例確認したシモコシ型恙虫病の病原分布や媒介ベクターを探査する中で、北陸の過去症例から5例の同型感染を新たに発掘した。うち4例は永平寺町から続く大野市郊外に集中、もう1例は若狭地方高浜町にみた。隣接の京都市でも同型に反応する野鼠をみたので、西日本ではさらに広く潜在する可能性が示唆された。②宮古島で続発する東南アジア系恙虫病の防圧につき現地衛生行政と連絡会を持ったほか、媒介種を土壌から捕集する手技を試行した。③10 年前に福井県と長野県の山岳帯でみた紅斑熱につき患者と野鼠の追加試料を再検した結果、共に *R.helvetica* 感染が再認識された。

A. 研究目的

この研究事業の本体は“診断・治療体制の構築および基盤となる技術・情報の体系化”であるので、分担者らは、地域ごとの症例を視野におきながら、とくにベクターの絡みを中心に感染環を調べて(下記)、検査診断体制を下支えする。

・西日本に潜在していた恙虫病原体 *Orientia tsutsugamushi*(Ot)シモコシ型および南西諸島の南方系恙虫病につき調査
・山岳帯や北日本の地域に埋もれがちな紅斑熱につき調査

B. 研究方法

調査研究を進める際の基本的な方法論は、末尾にあげた業績が参考になるが、特に今回は、患者あるいは野鼠などの抗体検索のため免疫ペルオキシダーゼ染色法(IP)を多用し、全体として、現在の問題に対応するために過去の試料を検索する「振り返り調査」が増えたため血清検査の可能性と限界を問う形となった。その場合、試料グループごとに一括検査して誤差を抑えるようにした。IP 用のスポットスライドグラスは方眼8穴×4行(特注)も用いて、1穴に最大9種の抗原を並べ易くした。なお、各事項のどこかに協力者を記名して協力態勢が分かるようにした。

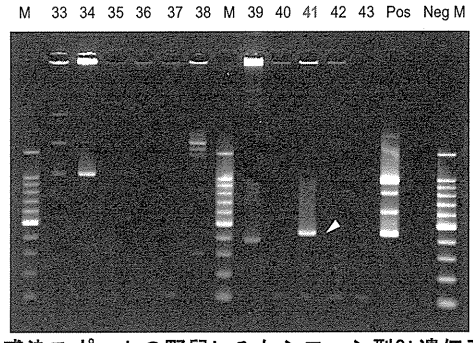
C. 研究結果 および D. 考察

1. 西日本におけるシモコシ型恙虫病の感染環調査

この調査のきっかけは、昨年度報告に詳述したように、分担者所属の福井大学医学部と同じ町内である永平寺町の大月地区で昨年度 4 月末にこの型の症例をみたことである(岩崎)。今年度調査では以下のような成果を得た。

1) 野鼠から Ot 遺伝子検出

昨年度は患者の感染スポットからやや周辺となる地点の野鼠脾臓から PCR にてシモコシ型 Ot 遺伝子を検出していた。今年度は直に感染スポットの野鼠脾臓から検出して、疫学的意義がさらに強まった(下写真)(山本)。



感染スポットの野鼠にみたシモコシ型Ot遺伝子

First PCR:primer34/Shi1, 2nd PCR:primer10/Shi4
M: 100bp ladder marker
陽性の場合には436bpの増幅産物:**No. 41で陽性(シーケンスでも確認)**

2) ベクター候補としてのヒゲツツガムシ

上記シモコシ型遺伝子を検出したスポットの野鼠の耳介および土壌からヒゲツツガムシ *L.palpale* を得た(下写真、図1、表1)。本種は、山形県衛環研で野鼠寄生の同種から PCR でシモコシ型 Ot を検出しているため、今回はベクター候補として扱う。本種はヒト寄生例があり、北日本に多い傾向ながら鹿児島県まで少数記録はあり、中国大陸まで知られる。秋よりも3～5月に発生が多い傾向で、永平寺町でも今のところ春のみ得られている。1950年代のツツガムシ調査では、胴背毛数の変異を基に基本型と山中型に分けられたが、改めて Ot 保有頻度も含めて差異があるか否か精査を要する。ただ、今回の感染スポットおよび周辺地区で得られたヒゲは野鼠からも土壌からも想定以上に僅少で、土壌由来の未吸着1個体が IF で Ot 疑陽性であったが、なお検討中である(高橋)。

ヒゲツツガムシ

3) 野鼠血清からシモコシ型抗体を検出

大月地区では、大変に弱いながらシモコシ抗原のみに反応する抗体をもつ野鼠が散在するらしいことが分かった。そういう中で、食虫類のヒミズが比較的強いギリアム陽性であった点は興味深い(フトゲは採れてない？)。一方、京都府公衛研(中嶋)が京都市郊外で得ていたハタネズミの中に、強くはないが明確にシモコシ抗原のみに反応する個体を見出した(表1)。マウス強毒系のギリアム型は野鼠でも高く検出されるが、シモコシ型はマウス弱毒系とされるゆえんか、抗体価は低目に推移するらしくみえる。やはり同型の症例を発掘している秋田県健環センター(佐藤)あるいは福島県や青森県の場合も、多くはない野鼠から低目の傾向で同型抗体を記録しているので、ある地域で同型を探査する指標として野鼠を検査する場合は注意が必要だろう。

4) 過去症例からシモコシ型５例を発掘

北陸地方で過去にみていた恙虫病 27 例のうち、福井県北部の奥越地方大野市郊外の4例および同県南部の若狭地方高浜町の1例の計5例がシモコシ型と分かった(表2、図2)。【大野市の4例】これはすべて春に発生して当時はギリアム型が疑われ、秋の 10 例はすべてカワサキ型であったので、春と秋で二分される形となった。シモコシ型患者はすべて高齢の農業者女性で、さまざまな健康障害はあったが(山川)、それとシモコシ型感染との関連は明確でない。秋田県では全県に散在する多くの過去症例から 10 数例を発掘したと聞くが、今回の4例は限局した地区に集中した。東北地方の同型症例もおおむね春の発生が多い。今回の症例はシモコシ型抗原を使わなかった時期のもので、改めて同型を置くことの必要性が痛感された。上記京都市周辺でも同型感染らしい野鼠をみたことと、ベクター候補のヒゲの国内分布は広いことなど思えば、同型が高浜－京都ラインを越えるか否か？　南西日本は全般的に秋のカワサキ型が主流で春の患者発生は少な目であるが、春の症例にはフトゲ由来の型のほかシモコシ型が潜在しないものか、日本海側あるいは山間で同型感染を念頭に置きたい。ちなみに、分担者は 1987 年に新潟薬科大学からシモコシ株の分与を受け、本学周辺～大野市の一般住民で血清疫学を行って、相当のシモコシ型の反応をみた(下写真;名簿上の書き込み)。ただ、当時用いた IF 術式の不備などを危惧して公表は控えた。それら地域の血清を含む数千の県内各地住民血清は 30 年間保存した後の3年前に廃棄処分したので再検は不可である。したがって、永平寺町にとどまらず大野市郊外までの地域(直線で 15km)をシモコシ型の一大浸淫地とみて、感染環および疫学調査(発掘症例の所見、過去の住民データ点検、また現在の発生状況や血清疫学など)をやり直しつつある。