

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークを強化するための研究」
分担研究報告書

リケッチア・レファレンスセンター2020年度活動

研究分担者 安藤秀二 国立感染症研究所ウイルス第一部 室長

研究協力者 坂 恭平 青森県環境保健センター
鈴木理恵 福島県衛生研究所
平良雅克 千葉県衛生研究所
新開敬行 東京都健康安全研究センター
楠原 一, 小林章人 三重県保健環境研究所
佐賀由美子, 畠田嵩久 富山県衛生研究所
寺杣文男 和歌山県環境衛生研究センター
近平雅嗣 兵庫県健康生活科学研究所健康科学研究センター
木田浩司 岡山県環境保健センター
島津幸枝 広島県立総合技術研究所保健環境センター
戸梶彰彦 高知県衛生研究所
本田俊郎, 眞鍋佳月 鹿児島県環境保健センター

研究要旨 COVID-19パンデミック下、多くの感染症の患者が減少傾向を示したのと対極に、国内の代表的なリケッチア症、日本紅斑熱は過去最高の数の届出（暫定420例、死亡8例）となり、つつが虫病の発生状況も例年通りで、2020年は500例を超えた。検査を実施している地方衛生研究所への聞き取りから、前年2019年に改訂した検査マニュアルを導入する施設が増えたことも、確実に患者の確定診断に繋がったとも考えられる。しかしながら、いまだ十分な体制が整っていない地域もあり、COVID-19パンデミックなどの状況では、希少感染症とも言われるリケッチア症の十分な対応体制を全国的にそろえることは難しい。近年、国内のダニ媒介感染症は多様化している。また、日本紅斑熱を含む多様な紅斑熱群リケッチアが国内に分布していることも明らかになってきていることから、医療関係者、公衆衛生関係者、一般住民に、それぞれ必要な情報とその適切な提供方法、情報の有機的な連続性を検討していく必要がある。

A. 研究目的

つつが虫病、日本紅斑熱などリケッチア症は、国内感染患者が多数報告され、死亡例、重症化例もいまだ発生する。つつが虫病は発生時期や地域が血清型によって異なり、診断用抗原の選択など地域状況に即した対応が必要となる。またリケッチア症は、BSL3を要する取扱い、特定病原体指定などから、検査担当者の異動に伴う変更を行い難い。地方衛生研究所を中心とした地域、全国ラボネットワーク構築方法の検討することは、臨床に即したリケッチア症の迅速対応と情報発信が可能で、患者QOLに繋がることに期待される。

本研究では、リケッチア・レファレンスセンターの活動を通じ、リケッチア症の診断と病原体サーベイランスに必要な実験室診断系の質的標準化、疫学情報の発信、相互信頼と連携、機能強化を目的とする。

B. 研究方法

1. リケッチア症の国内発生動向の解析

感染症法において日本紅斑熱が届出疾患となった1999年4月以降の届出データを解析し、国内での広がりについて検討した。リケッチア・レファレンスセンターを中心に関連情報の提案を集め、あわせて、感染研と結核感染症課で作成している病原微生物情報の8月号に特集を組み、医療関係者、公衆衛生関係者への情報提供を行った。解析のベースとなる届出情報は、医療機関のみならず、確定検査を行った地方衛生研究所をはじめ、多くの保健所等の公衆衛生関係者が情報の確認に対応した結果である。

2. リケッチア症の検査体制に関する情報収集と課題の検討

COVID-19の拡大の中、多くの感染症の発生が減少したこととは対極に、つつが虫病的届出数は例年と大きく変わらず、日本

紅斑熱においては過去最高を示したことから、患者が増えている数か所の地方衛生研究所担当者にインタビューを行った。

C. 研究結果

1. リケッチア症の国内発生動向の解析

感染症法で届けられる日本紅斑熱は、2000年代前半まで西日本の太平洋岸を中心に、年間50例に満たない届出数であったが、2006年以降右肩上がりに報告数が増加し、2000年は420例（暫定）に達した（図1）。2000年と2020年を比較すると、10倍以上の増加である（図2）。死亡例も2019年には年間13例になり、治療可能な疾患ながら、死亡率は4%を越え、2020年も暫定で8例の死亡が届けられている。また、発生地域も東北南部の福島県や新潟県にまで患者発生が拡大している。つつが虫病は、2000年前後に年間800例ほどのピークがあったが、年間400～500例の届出で推移している。届出対象の主なダニ媒介感染症と比較しても、4類感染症の二つのリケッチア症（つつが虫病と日本紅斑熱）は、格段に患者数が多く、節足動物媒介で蚊がベクターとなり、従来患者届け出が多かったデング熱が、そのほとんどが輸入例であることから、COVID-19による渡航制限により大幅に患者数を減らしたことの対極にある（図3）。

2. リケッチア症の検査体制に関する情報収集と課題の検討

2020年の日本紅斑熱は、年間の半ばからすでに2019年より患者数が多い傾向がみられた。そのため、届け出数が増えている自治体を中心に、検査状況などの聞き取りを行った。複数の自治体で、2019年のマニュアル改訂に合わせて、検査SOPの改訂をし、マニュアルのフローチャートに合わせた対応を新たに開始していた。

D. 考察

COVID-19の流行の中、日本国内のリケッチア症は、さらにその届出数が増加した。日本紅斑熱に至っては、2000年の届出数（38例）に比較して、2020年は暫定ながら10倍以上の患者報告（420例）になっている。自治体への聞き取りから、前年に改訂した検査マニュアルを、現場の検査に導入したことが迅速な診断に繋がったプラス面にでていることが推測される。しかしながら、リケッチア症の初期症状は、発熱であるため、COVID-19を疑った初期の受診対応（発熱から4日間ほどの自宅観察）などにより、迅速な治療への繋がりが遅れる

ケースもあったと言われている。これまでに、発症から治療開始まで5日間を要するか否かが患者の予後に影響するという報告もある。医療関係者、公衆衛生関係者、一般住民に、それぞれ必要な情報とその適切な提供方法、情報の有機的な連続性を検討していく必要がある。

地方衛生研究所におけるリケッチア症検査の実地状況調査は、COVID-19パンデミック下では、現場への不要な負担になりかねなかったため、調査項目、調査手法を再検討し、あらためて実施していく予定である。

リケッチア症の国内発生動向の解析情報公開において、病原微生物検出情報における2020年8月号の日本紅斑熱単独の特集は、1999年に4類感染症に指定されて初めてであった。この特集は、日本紅斑熱の年間ピークが9～10月にあり、より一層の注意喚起を伝える意味もあったが、COVID-19の第2波の波にかき消されてしまった。この解析データと同様に、2007～2016年の10年間について、日本紅斑熱とつつが虫病を比較検討した2017年の病原微生物検出情報の特集も、地方衛生研究所をはじめとする現場関係者の地道なデータ収集によるものであるが、二つの疾患の10年間の比較についても国際学術誌に発表することにより、多くの医療関係者や公衆衛生関係者に利用できるものになっている。しかし同時に、二つの疾患を比較することにより、臨床症状などからは鑑別が困難な疾患でありながら、調査項目に違いがあるなども明らかになり、今後、届出調査票項目の見直しをすることにより、より有効なデータが蓄積され続けることも期待される。

近年、国内のダニ媒介感染症は多様化している。また、日本紅斑熱を含む多様な紅斑熱群リケッチアが国内に分布していることも明らかになってきている。特定の疾患にとらわれ固執して、患者への適切な対応が遅れることのないよう、個々の疾患の正確な理解を広げることも求められる。

E. 結論

COVID-19の拡大の中、届出感染症を含む多種の感染症の発生が大幅に減少したにもかかわらず、リケッチア症はむしろ増加した。前年のマニュアル改定と、リケッチア・レファレンスセンターを中心とした地方衛生研究所の地道な努力の継続によること大きいのが、いまだ死亡例が報告される。治療の開始の遅れは死に直結することから、医療への迅速なアプローチが可能な環境を整えとともに、より体系的にスムーズな

診断が行える医療体制の構築が必要である。

F. 健康危険情報

COVID-19 のパンデミック下でも、日本紅斑熱の確定患者は過去最高になり、治療可能な疾患でありながら、暫定ながらも死亡者も過去 2 番目に多い状況であった。治療可能な感染症であるからこそ、迅速な対応が必要である。

G. 研究発表

論文発表

1. Kinoshita H, Arima Y, Shigematsu M, Sunagawa T, Oishi K, Ando S. Descriptive epidemiology of rickettsial infections in Japan: Scrub typhus and Japanese spotted fever, 2007-2016. *Int J Infect Dis*. 105:560-566. 2021.
2. Sato Y, Mekata H, Sudaryatma PE, Kirino Y, Yamamoto S, Ando S, Sugimoto T, Okabayashi T. Isolation of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus from various tick species in area with human SFTS cases. *Vector Borne and Zoonotic Dis*. 2021 Feb 3. DOI: 10.1089/vbz.2020.2720. (in press)
3. Su H, Onoda E, Tai H, Fujita H, Sakabe S, Azuma K, Akachi S, Oishi S, Abe F, Ando S, Ohashi N. Diversity unearthed by the estimated molecular phylogeny and ecologically quantitative characteristics of uncultured *Ehrlichia* bacteria in *Haemaphysalis* ticks, Japan. *Sci Rep*. 11: 687, 2021.
4. Tai H, Su H, Takamoto N, Fujita H, Takano A, Oishi S, Abe F, Ando S, Ohashi N. Growth characteristics of *Rickettsia* species LON strains closely related to *Rickettsia japonica* isolated from *Haemaphysalis longicornis* ticks in mouse-derived L929 and human-derived THP-1 host cell lines. *Jpn J Infect Dis*. 74:102-109. 2021.
5. Ogawa M, Ando S, Saijo M. Evaluation of Recombinant Type-Specific Antigens of *Orientia tsutsugamushi* Expressed by a Baculovirus-Insect Cell System as Antigens for Indirect Immunofluorescence Assay in the Serological Diagnosis of Scrub

Typhus. *Jpn J Infect Dis*, 73: 330-335, 2020.

6. 高橋 芳徳, 大澤 良介, 安藤 秀二, 平良 雅克, 細川 直登: 南アフリカ共和国から帰国後に発症した African tick-bite fever の 1 例. *感染症学雑誌*, 95 : 133-136. 2021.
7. 安藤秀二. リケッチア, 中込治監修, 神谷茂・錫谷達夫編集 標準微生物学第 14 版, 2021
8. 安藤秀二. 特集「日本紅斑熱」, 病原体微生物検出情報, 41: 133-135. 2020.
9. 安藤秀二. リケッチア感染症診断マニュアル (令和元年 6 月版) の概要. 病原体微生物検出情報, 41 : 141. 2020.
10. 藤田博己, 安藤秀二. 日本紅斑熱リケッチア媒介マダニの国内分布状況. 病原体微生物検出情報, 41 : 138-139, 2020.
11. 島田瑞穂, 川端寛樹, 安藤秀二, 彭 志中, 小林由美江, 廣瀬芳江, 周藤史憲, 清水和彦, 高橋孝行, 小松本悟. 栃木県足利赤十字病院における 3 年間 (2017~2019 年) のマダニ刺症 72 例の検討ータカサゴキララマダニ刺症 62 例を中心にー, *衛生動物*, 71(3): 219-223. 2020,

学会発表

1. 安藤秀二. 日本紅斑熱~日本で最も多いマダニ媒介感染症. 第 20 回 人と動物の共通感染症研究会, 2020年10月24日, 2020年, 東京 (Web開催)
2. 安藤秀二. ダニ媒介感染症における東日本と全国との比較~リケッチア症を中心に. 第69回日本感染症学会 東日本地方会 シンポジウム「野生生物とダニ媒介性疾患」, 10月22日, 2020年, 東京 (Web開催)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

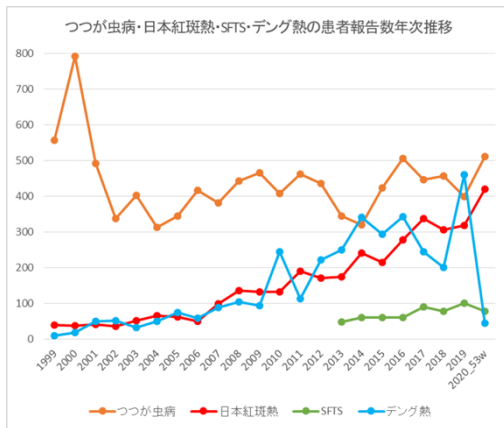


図1

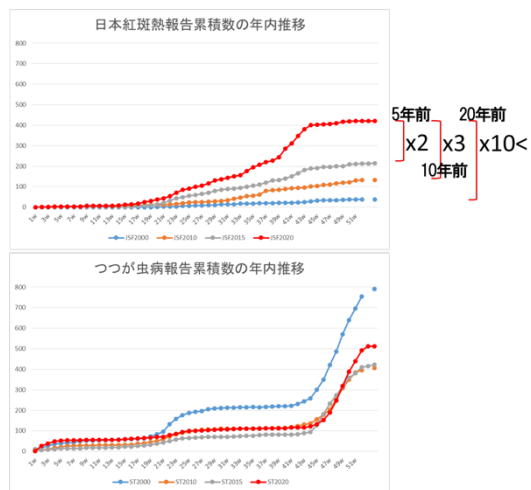


図2

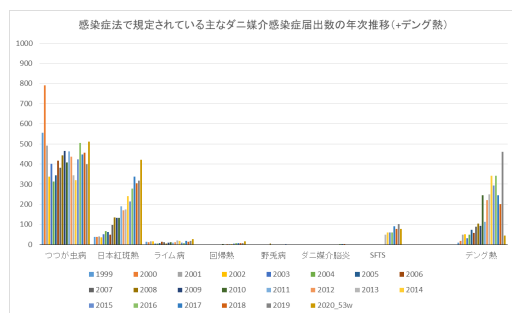


図3