

## 【第43回 小島三郎記念文化賞】

# 日本紅斑熱の発見と臨床的疫学的研究

Japanese Spotted Fever : History of Discovery,  
Clinical Investigations and Current Epidemiology

ま はら ふみ ひこ  
馬 原 文 彦  
Fumihiko MAHARA

### はじめに

今回、栄誉ある小島三郎記念文化賞を頂き身に余る光栄でございます。中谷林太郎理事長をはじめ、黒住医学研究振興財団の関係各位、ならびにご臨席賜りました皆様に厚く御礼申し上げます。またご選考に当たられました先生方に対し、衷心より敬意と謝意を申し上げます。

ご推薦を賜りました徳島大学名誉教授大西克成先生には、日頃のご指導ご鞭撻に加えて重ね重ねのご厚情に対し深く感謝申し上げます。

受賞の対象になりました「日本紅斑熱の発見と臨床的疫学的研究」は、もちろん、多くの研究者の筆舌に尽きせぬ、ご指導とご助力の集大成によるものです。この疾患の研究には、内科学、感染症学、皮膚科学、微生物学、病理学、衛生動物学、獣医学など多くの関連分野の研究者との共同研究が必要でありました。改めまして関係各位に厚く御礼申し上げたいと存じます。

私は札幌医科大学大学院で和田壽郎先生に師事し、札幌、東京で医学修練の後、1980年当時無医地区であった徳島県阿南市の郊外で馬原医院を開業しました。1984年、わが国初の紅斑熱群リケッチア感染症の3症例に遭遇し、1987年第61回日本感染症学会総会において、疾患名を日本紅斑熱 Japanese Spotted Fever と命名することとなりました。ちょうど20年前に第23回小島賞を受賞された、ツツガムシ病の権威である秋田大学須藤恒久教授は当時、「晴天の霹靂のように日本にも新しいリケッチア感染症の存在が明らかになった。将来、世界の教科書

を書き換える事になるかもしれない」と申されました。この言葉のとおり、Japanese Spotted Fever は、新興感染症として世界中で認知されることとなり、最近では外国でも発生が確認されています。

一方、わが国においては、日本紅斑熱は1999年に施行された感染症法で、第4類届出感染症に指定され、その疾患概念は確立したものと考えていました。

しかし、最近になって、感染地域の拡大、治療の遅れによる重症例の増加、病原体の多様性、など新たな問題が提起されました。現在、酵素抗体法による迅速診断法の開発や、重症例の治療方法、特に併用療法の有用性について、普及啓発に努めているところです。

本稿では日本紅斑熱発見の経緯を記し、疫学、臨床像、治療法について最近の知見を詳述し、人獣共通感染症の視点から動物とのかかわりまで言及したいと思います。

### I. 日本紅斑熱の発見

1977年、WHOは「かつて知られていなかった、新しく認識された感染症で、局地的に、あるいは国際的に、公衆衛生上問題となる感染症」を新興感染症 (Emerging infectious disease) と、「既知の感染症で、すでに公衆衛生上問題とならない程度にまで患者数が減少していた感染症のうち、再び流行し始め、患者数が増加した感染症」を再興感染症 (Re-emerging infectious disease) と定義し、「多くの新興・再興感染症が、しかも中には不治の感染症が、世界中に広がりつつある」と警告した。

わが国においては、戦後まぼろしの病となりつつあったツツガムシ病が、抗生物質の変遷とともに1970年代後半から急激に増加し、1982年には治療の遅れによる死亡例も報道されるなど、再興感染症として注目を集めていた。1984年、今までわが国には存在しないとされていた紅斑熱群に属するリケッチアによる感染症が忽然と出現した。しかもそれまでツツガムシ病の発生すらなかった徳島県で……。

馬原文彦は1967年札幌医科大学卒業、1975年同大学大学院修了（外科学専攻主任和田壽郎教授）、1977年杏林大学外科学講師を経て、1980年無医地区であった徳島県阿南市郊外の新野町で開業。第一線の臨床医として、外科、内科、小児科など、それまでの心臓外科専門医としての経験とは異なるほとんどの科の患者さんを診察することとなる。また、徳島県で医学修練を積んでいないこともあり、地域の方に迷惑をかけてはいけな、と特に農村型の疾患に注意して日常の診療を行っていた。

## II. 天の采配

1984年5月21日、63歳の農家の主婦が馬原医院を訪れた。山で農作業をしたあと39.5℃以上の発熱があり全身倦怠感が強いと言う。全身に発疹があり、脱水症状が著明で、尿検査で潜血、蛋白陽性であることから尿路感染症を疑い入院とした。ところがβラクタム剤などの抗生剤がほとんど効かない、全身に出現した薬疹様の紅斑が全く痒くない、など普通の感染症とは異なる経過をたどった。約2週間を経過してようやく解熱をえて退院を考えていたところに2例目の患者さんが訪れた。69歳の農家主婦、同じような発疹と高熱がある。付き添いの息子さんが「山に入ってダニに刺された後で高熱が出た」と言う。第1症例は新野町、第2症例は隣町であるが、2人は同じ山の東西に入ったことが判明した。そこで、オープンシステムの阿南医師会病院へ皮疹の写真、検査データなどを持って行き、各科の先生と検討を行った。その結果、山でダニに刺されてから熱が出ているとすると、ツツガムシ病は徳島県ではそれまで発生報告はないが最も可能性が高いとして、この2症例のWeil-Felix検査を依頼した。検査報告書は意外なものであった(図1)。ツツガムシ病で陽性となるはずのOXKは20倍以下で陰性であ

検査報告書				
氏名・病棟 ご遺出先 患者名 材	522 アハライユウ 先生 [REDACTED] アフリイ 原	入院・外来 カルテ№. 採取日	84年6月4日	その他 性別 F 年齢 63才 経年通数
検査項目	結果	コメント	単位	正常値
ウイリアムズ				
OXK	<10		ハ・イ	<20
OX19	<10		ハ・イ	<80
OX2	*640	M4	ハ・イ	
コメント	M4; GREATER THAN OR EQUAL			
検査者	[REDACTED]			

図1 日本紅斑熱の歴史はこの1枚の検査報告書から始まった

るが、OX2が640倍と高い抗体価であるのに正常値が書かれていない。不思議に思って検査センターへ問い合わせたところ、今までOX2が陽性となった検体はないので正常値は分からない、再検査を繰り返してもやはり640倍以上なのでそのまま報告したとのことであった。教科書的にはOX2陽性となると紅斑熱群のリケッチア症を考えなければならない。日本医師会編『臨床検査の手引き』をみると、わが国では紅斑熱群リケッチアによる病気はないのでOX2株は検査の必要はないと記載されている。そこで患者さんの協力を得て追跡検査した結果、第1症例に続いて第2症例も2週目にはOX2陽性となり、これらの2症例はOX2陽性の感染症すなわち紅斑熱群リケッチア感染症であることが判明した。2例目から投与したdoxycyclineが著効を示したことも紅斑熱群リケッチア症の可能性を示唆した。第1症例の抗体価が最も上昇する時期である2週目に2例目が来院したのは、まさに天の采配であったと考えている。また、第3症例が最高体温41℃に達する重症例であったことを考えると、第1、第2症例が比較的重症例でなく診療所で診療可能であったことも天の采配であった。

Weil-Felix反応は非特異的反応であるので、最終的には国立予防衛生研究所(現：国立感染症研究所)で米国ロッキー山研究所より *Rickettsia rickettsii* の抗原を取り寄せ、CF反応によりベア血清で抗体価の上昇を確認し、わが国にも紅斑熱リケッチア感染症が存在することが確認された。Weil-Felix反応の解釈、血清学的な追求には徳島大学内田孝宏教授、秋田大学須藤恒久教授、国立予防衛生研究所大谷明

博士らのご協力によるところが大きい。

紅斑熱群リケッチア症の存在が証明されたことにより、厚生省や国内外の研究者の要請により、臨床症状、疫学情報、基準血清の提供などわが国における紅斑熱群リケッチア症の研究が始まった。

### Ⅲ. 思わぬ展開

馬原はこの病気の存在を近隣の医師に啓蒙するため、阿南市医師会の阿南医報9月号に「紅斑と高熱を主徴としWeil-Felix反応OX2陽性を示した3症例について」と題して論文を発表した<sup>1)</sup>。これがわが国における本症に関する第1報である。同年11月西日本感染症学会で発表、同学会の推薦論文となった<sup>2)</sup>。1985年4月日本感染症学会総会で「我が国初めての紅斑熱群リケッチア症」として発表。その後1994年まで9年間連続して筆頭者として日本感染症学会総会で、日本紅斑熱の臨床像、治療法、疫学などについて詳細に発表し、この疾患の概念を確立した。この間、1987年日本感染症学会総会教育シンポジウムにおいて、本症の臨床病名を日本紅斑熱(Japanese spotted fever)とすることを提唱した<sup>3)</sup>。同シンポジウムで病原体を担当した徳島大学内田孝宏教授は患者から分離した病原体を *Rickettsia japonica* とすることを提唱し、1992年国際規約に基づき認められた<sup>4)</sup>。また、1989年には徳島県におけるツツガムシ病の初発例も報告。新興感染症、日本紅斑熱と再興感染症、ツツガムシ病の両疾患の治験を詳細に報告した。

新興感染症の出現となると国際的な発表も求めら

れる。1991年第IV回国際リケッチアシンポジウム(チェコ)でJapanese spotted feverを発表。Emilio Weissにより世界的な微生物学の百科事典、Encyclopedia of Microbiologyに記載された<sup>5)</sup>。1996年第V回国際リケッチアシンポジウム(スロバキア)で講演、Kazar会長の推薦により米国CDCの機関誌、Emerging Infectious Diseaseに日本人による最初のSynopsisが掲載された<sup>6)</sup>。その後も1997年第6回日中国際微生物学会議(中国)、1998年第1回国際Emerging Disease学会highlight演題(CDC/米国)、1999年ヨーロッパ国際リケッチア学会(フランス)、2005年ヨーロッパ国際リケッチア学会(スペイン)などで講演を求められ、Japanese spotted feverの啓発に努めた<sup>7)</sup>。

### Ⅳ. 日本紅斑熱の臨床

**疫学：**紅斑熱群リケッチア症は世界中に分布する(表1)。

発生数は1984年の発見以来、希少感染症として研究者の間で集計されていたが<sup>7)</sup>、1999年の「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」感染症法により届出義務が生じたことから全国情報も蓄積。第4類届出感染症の頻度では日本紅斑熱は、レジオネラ、ツツガムシ病に次いでマラリア、デング熱とともに発生数が多い感染症である。全国感染症発生動向調査による日本紅斑熱の届け出数は、1999年以来、年間36～67例、2007年89例と多発している(図2)。発生地域も広がりを見せ、従来の発生の他に感染症法により新たに13県か

表1 世界のリケッチア症一覧

疾患群	疾患名	病原体	主な発症地
紅斑熱群	日本紅斑熱	<i>Rickettsia japonica</i>	日本
	ロッキー山紅斑熱	<i>Rickettsia rickettsii</i>	西半球
	シベリアマダニチフス	<i>Rickettsia siberica</i>	シベリア・中欧・中央アジア
	ボタン熱	<i>Rickettsia conorii</i>	地中海沿岸・インド・アフリカ
	クイーンズランドマダニチフス	<i>Rickettsia australis</i>	豪州(クイーンズランド)
	リケッチア痘	<i>Rickettsia akari</i>	北米・ロシア・南ア・韓国
	ヘルペチカ感染症 その他	<i>Rickettsia helvetica</i>	ヨーロッパ
ツツガムシ病群	ツツガムシ病	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	日本・アジア・豪州
Q熱群	Q熱	<i>Coxiella burnetii</i>	※
発疹チフス群	発疹チフス	<i>Rickettsia prowazekii</i>	※
	発疹熱	<i>Rickettsia typhi</i>	※

※ほぼ世界全域 ■感染症法指定疾患



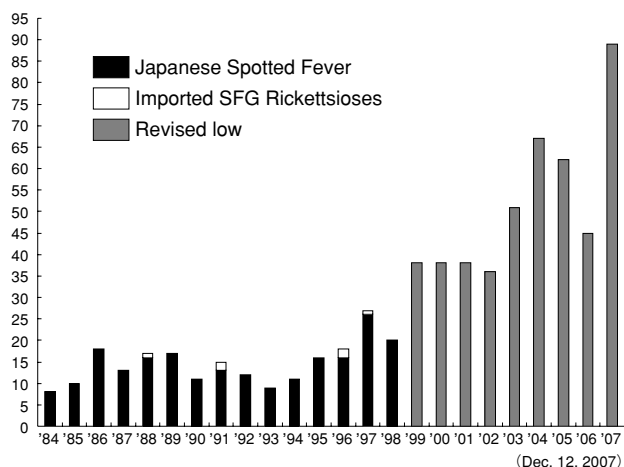


図2 日本紅斑熱の年別発生数 (1984-2007)

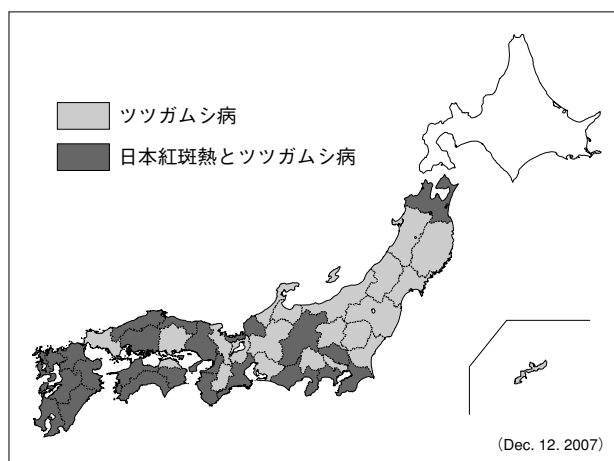


図3 リケッチア感染症の発生地分布図



写真1 日本紅斑熱に見られる定型的な発疹

ら報告され、九州、四国では沖縄、香川を除く全域、本州では関東以西の比較的温暖な太平洋岸沿いに多く報告されていたが、島根、鳥取や福井など日本海側、さらに青森県でも発生が報告された(図3)。近年、韓国やタイなど国外からも発生が報告されている<sup>8,9)</sup>。

発生時期は春先から晩秋。好発時期はダニの植生や人とダニとの接触の機会などの地域特性により異なる(徳島県では春と秋、高知県では夏に多い)。

**臨床症状:** 本症は2～10日の潜伏期を経て、2～3日間不明熱が続いた後、頭痛、発熱、悪寒戦慄をもって急激に発症する。他覚所見は高熱、発疹、刺し口が3徴候である。急性期には39～40℃以上の弛張熱が多く、悪寒戦慄を伴う。重症例では40℃以上の高熱が稽留する。日本紅斑熱の日中最高体温は、38.7～40.8℃、平均39.5℃であり、これは、各地の新型ツツガムシ病の最高体温が38.5～39.1℃であったことと比較して、紅斑熱ではやや高く重症感がある。



写真2 日本紅斑熱に見られる手掌部紅斑

臨床症状はツツガムシ病のそれと類似するが、詳細に見ると皮疹の性状、分布、刺し口の大きさ、形状等が異なっている。発疹は高熱とともに、手足、手掌、顔面に米粒大から小豆大の辺縁が不整形の紅斑が多数出現する。掻痒感、疼痛がないのが特徴的で、初期にはガラス圧により消退する。発疹は速やかに全身に広がるが、手足などの末梢部にやや多い傾向にあり、発熱時にはポートワイン色に増強する(写真1, 2)。手掌部の紅斑は、ツツガムシ病では見

られない、紅斑熱に特徴的な重要な所見であるが、初期の2～3日で速やかに消退するので注意を要する。重症化した症例では、発疹は全身に広がり、次第に出血性となり、治療による解熱後も1～2カ月間褐色の色素沈着が遺残する。

刺し口はほとんど全症例で認められる(写真3)。刺し口を見つけると臨床的な決め手になるので、下着で覆われたところや毛髪部位も注意深く観察する必要がある。

日本紅斑熱患者に診られるマダニによる刺し口は、定型的には5～10mmの赤く円い硬結で、潰瘍もしくは中心部に黒い痂皮を有する。しかし、媒介マダニの多様性や刺咬されてから来院までの経過日数などにより膿瘍形成から痂皮痂痕形成まで、形態に多様性があるので注意を要する。ツツガムシ病の刺し口は、10～15mm前後とやや大きいが両者ともに多様性があるので、刺し口の形状や大きさのみでツツガムシ病と鑑別するのは困難である。

また、著者は2004年日本紅斑熱患者における不

整脈を伴う急性心筋炎を経験した<sup>10)</sup>、臨床所見として注意を要する。

**伝搬経路と病原体：**病原リケッチアは代々経卵垂直伝播によりマダニ類の体内で受け継がれている。ヒトへの感染は病原リケッチアを保有したマダニ類が皮膚を刺咬した際にリケッチアが皮内に侵入する。次いで、リンパ流や血流中に入り感染が成立する。

日本紅斑熱の病原リケッチア(*R. japonica*)は、グラム陰性の桿状ないし短桿状菌で、BSC-1細胞、L細胞やVero細胞内でよく増殖する。細胞質内のみでなく、核内でもみられる(偏性細胞内寄生性)。電顕所見では、細胞壁は3層よりなり、細胞壁の外には紅斑熱群リケッチアの特徴といわれるharo zoneがみられる(写真4)。2004年福井県で報告された症例は、日本紅斑熱リケッチア(*R. japonica*)以外の紅斑熱群リケッチア(*R. helvetica*)による感染が示唆されている<sup>11)</sup>。

**臨床検査：**一般尿検査では、蛋白、潜血軽度陽性。血液検査では、赤沈の中等度亢進、白血球数減少傾

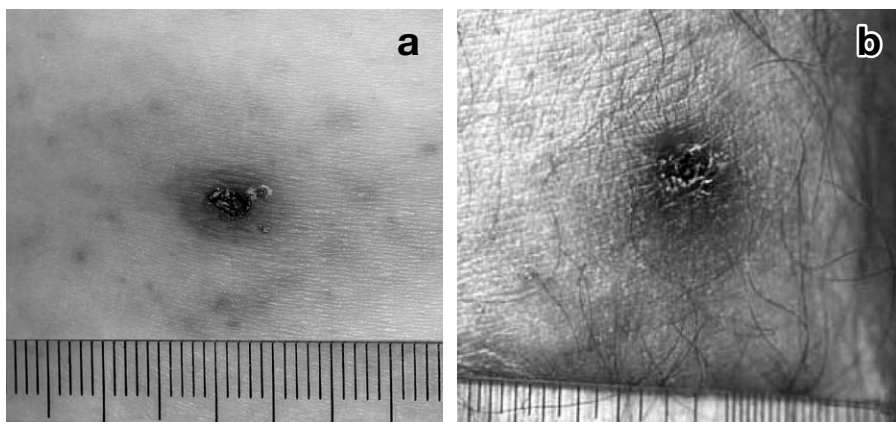


写真3 日本紅斑熱 (a) とツツガムシ病 (b) の定型的な刺し口

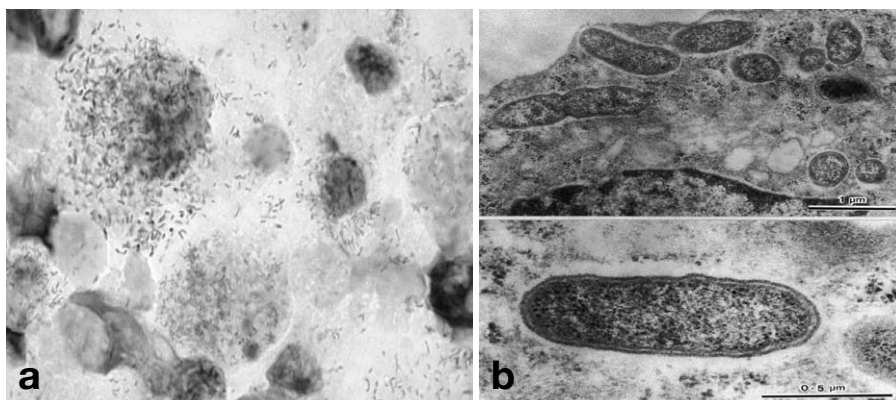


写真4 病原体 (a: 日本紅斑熱病原体、b: 日本紅斑熱電顕写真)

a: 須藤恒久先生 (秋田大学) b: 矢野泰弘先生 (福井大学)

向と異型リンパ球の出現（ツツガムシ病でこの傾向が強い）、比較的好中球増多と核の左方移動、血小板数減少、CRP強陽性、トランスアミナーゼの上昇がみられ、重症例ではDICとなる。本症に特徴的な一般検査所見はないが、臨床症状に比してCRP強陽性、血小板数減少が著明なときには本症を疑う。

**診断：**本症はマダニに刺咬されることにより感染する。したがって、野山や田畑への立ち入りの既往を注意深く聞くことが診断の第一歩である。特異的血清診断は間接免疫ペルオキシダーゼ法（IP）<sup>12</sup>、または間接免疫蛍光抗体法（IFA）<sup>13</sup>を行い、ペア血清で抗体価の4倍以上の上昇または、IgM抗体の上昇を証明する。これらの検査は一般の検査センターの検査項目には入っていないので、研究機関もしくは各県の環境保健センターもしくは保健所に相談する。近年、患者の急性期血液を検査材料としたDNA診断（PCR法）も可能となってきた<sup>14</sup>。日本紅斑熱リケッチアのヒトからの分離株はまだ少なく、分離株間の毒性の検討などは今後の課題として残されており、診断用血液と平行して、病原体分離用に有熱時の全血を10ccくらい、-70℃以下に保存し、確定診断後、研究機関に送付することが望ましい（図4）。

**鑑別診断：**ツツガムシ病との鑑別診断が重要である。臨床的には、リケッチア症として治療を優先する。発生地域や時期、皮疹や刺し口の性状、分布などを詳細に観察し、特異的血清診断で確定診断する。そのほか麻疹や風疹などのウイルス性熱性疾患や薬疹などの発疹性疾患なども鑑別が必要である。また、病初期の尿所見から尿路感染症との鑑別が必要である<sup>15</sup>。

**治療：**臨床的に日本紅斑熱は、高熱、紅斑、刺し口

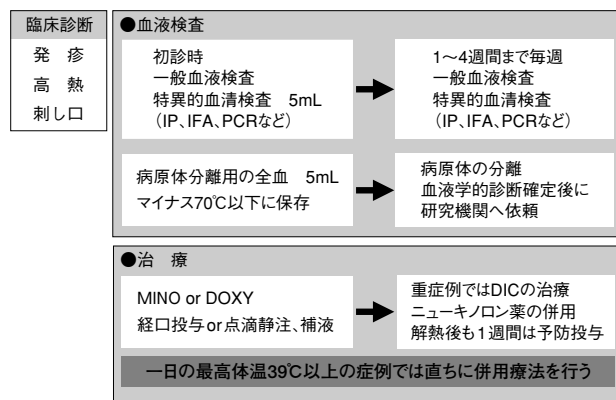


図4 日本紅斑熱の診断・治療フローチャート

を3徴候としツツガムシ病に類似するが、ツツガムシ病よりは重症化しやすく早期診断と適切な治療が必要である。

本症には熱性疾患に一般的に使用される抗生物質であるペニシリン系、セフェム系、アミノグリコシド系薬剤などはまったく無効である。しかし、ドキシサイクリンやミノサイクリンは著効を示す。投与方法は初期であれば経口でも充分有効である。ミノサイクリン200~300mg/日を経口投与、解熱後も半量を1週間予防投与する。重症例では、高熱による脱水の治療も兼ねて、補液500mLにミノサイクリン100mgを加え、1日2~3回投与する。

試験管内における各種抗生物質の感受性をみると、*R. japonica* に対して最も感受性が高いのはミノサイクリンで、次いでその他のテトラサイクリン系薬剤となっている。一方、セフェム系やペニシリン系薬剤はまったく無効か極めて低い。ニューキノロン薬はツツガムシ病リケッチアには感受性はないが、日本紅斑熱リケッチアには感受性を有している<sup>16</sup>。

日本紅斑熱の治療は、「テトラサイクリンを第一選択薬とし、重症例ではニューキノロン薬との併用療法を行う」としてきた<sup>17</sup>。しかし、近年の重症例、死亡例の蓄積とともに治療法の再検討を行った結果、日本紅斑熱と診断した場合「テトラサイクリンを第一選択薬とするが、一日の最高体温39℃以上の症例では、直ちにテトラサイクリン薬とニューキノロン薬による併用療法を行う」とすることを提唱したい<sup>18</sup>。

## V. 最近の知見

臨床的疫学的疾患概念は発見から20年を経過しほぼ確立したかと思われたが近年、臨床、疫学、媒介動物などの分野で次々と新しい問題が提起された。

### 1. 日本紅斑熱重症例の治療経験

2003年6月、66歳の農家主婦が農作業から4日後、38度以上の発熱があり近医受診、点滴を受けるも改善せず翌日、救急病院に入院した。同院入院時より40~41℃の高熱が持続。不明熱との診断で抗生剤の投与を開始。3病日目リケッチア症疑いにてMINO投与開始するも高熱、意識障害、痙攣等全身状態の急激な悪化をみたため、当院へ救急搬送され



た。入院時所見は意識レベル JCS30、体温 39.8℃、全身に紅斑を認め、下腿部に複数のマダニ刺し口を認めた。入院時検査では WBC 7190、CRP 24.8、PLT 6.1、FDP 76.0、AST 67、ALT 52 であった。臨床所見より日本紅斑熱と診断し、直ちに MINO (200mg/d,iv) および CPF (300mg/d,os) の投与および DIC の治療を開始した。当院へ入院後 39～40℃ の発熱が持続したが併用療法開始 7 日目から下熱傾向、10 日目で解熱した。入院時血清診断 (IP) では IgM、IgG 共に陰性であったが、第 9 病日 IgM 1280 倍となり確定診断とした。

日本紅斑熱では日一日と急激な病状の悪化を来す。従来、併用療法は MINO の作用にオンする形でニューキノロンが有効と考えていた。しかし、本症例では入院時から極めて重症であったので直ちに併用療法を行った。その結果、同時投与でも十分効果があることが判明した。また、特徴的な臨床症状から臨床診断は可能であったが、血清学的な抗体価の上昇による確定診断は 9 日後まで待たねばならなかった<sup>19)</sup>。この症例から併用療法の有効性、早期診断法の必要性など多くの示唆を受けることとなった。

## 2. 日本紅斑熱の集団感染・死亡例との遭遇

2004 年 5 月に、西日本にある無人島を踏査した 7 名の自然保護グループのうち 3 名が 2～8 日後に相次いで発熱や発疹を伴う症状を訴えて医療機関を受診するという事例が発生した。1 例は軽症で外来治療のみで回復、2 例は重症化し、うち 1 例は死亡。1 例は回復したものの DIC、多臓器不全のため約 2 カ月間の入院治療を要した。回復した 2 症例は臨床所見に加えて血清学的に日本紅斑熱の確定診断が得られた。しかし、確定診断を得られたのは 2 週目以降であった。

死亡例についてはご家族の希望により茶毘に付される前日の真夜中に往診し、高熱、紅斑および刺し口の状態から臨床的に日本紅斑熱と診断した。主治医と連絡をとり血清学的診断や微生物学的確定診断を試みたが陽性所見は得られなかった。

この衝撃を胸に、早期診断法の研究、治療法の再構築、住民への啓発を行った。

## 3. 早期診断法の試み

日本紅斑熱の適切な治療には早期診断法が必要で

ある。生物学的な病原体の分離や、より感度の高い遺伝子診断法の開発なども考えられるが費用と人的資源を考慮すると困難のように思われた。膨大な文献的考察の結果、米国 CDC とロッキー山研究所で剖検例などに対してわずかに行われている免疫染色法に着目し、藤田保健衛生大学病理学堤寛教授と協同研究を開始した。その後に発生した日本紅斑熱の 4 症例について、刺し口、紅斑部の皮膚生検を行い酵素抗体法にて早期診断を試み、IP 反応の動向と比較した。

【症例 1】7 月 19 日頃より全身に発疹と倦怠感あり、22 日高熱のため入院。入院時 IP 反応では IgM、IgG 共に陰性、入院 5 日目に IgM < 40、IgG 80 倍。5 日目の刺し口、紅斑部を皮膚生検し酵素抗体法にて共に陽性所見を認めた。【症例 2】7 月 24 日頃より発熱と発疹が見られ近医受診。翌日当院入院。IP 反応は入院時および 7 日目の血清では陰性、14 日目血清にて IgM 640 倍、IgG 160 倍。2 日目の刺し口、紅斑部を皮膚生検し酵素抗体法にて共に陽性所見を認めた。【症例 3】8 月 25 日頃から 38～40℃ の発熱があり 27 日近医救急外来受診、ミノサイクリン 100mg 点滴を受け帰宅、夜に再診入院。解熱が得られないため 28 日当院紹介入院、直ちに臨床診断に基づいて併用療法を行った。入院時の IP 反応は陰性。8 日目、IgM 80 倍、IgG 320 倍。入院時の刺し口生検では酵素抗体法で陽性所見を認めた。【症例 4】9 月 12 日発熱、発疹にて入院。入院時 IP 反応では陰性。10 日目 IgM 160 倍、IgG 320 倍。5 日目に刺し口、紅斑部の皮膚生検し、酵素抗体法で刺し口に陽性所見を認めた。

以上の結果から、IP 反応では血清診断に至るまで平均で 10 日 (5～14 日) を要した。一方、酵素抗体法では初診時を含む採取日に 4 例全例で陽性所見を得た。早期診断に有用な方法と考えられる (写真 5-a)<sup>20, 21)</sup>。

## 4. 死亡例の検討

2001 年に初めての死亡例が報告<sup>22)</sup> されてから 2005 年末までに 4 例の死亡例が報告されている。発症後治療開始までの期間は 5～7 日間、入院時血小板数は  $0.9 \sim 3.8 \times 10^4$ 。入院後 5 時間～第 4 病日までに感染性ショック状態、腎不全、DIC、多臓器不全で不幸な転帰をとっている。治療は 4 症例とも

にミノサイクリンが投与されている。1例のみ約1日前にCPFXが投与されたが、早期から併用療法を行った症例は報告されていない。重症例の治療法として、併用療法の有用性を強調したい。

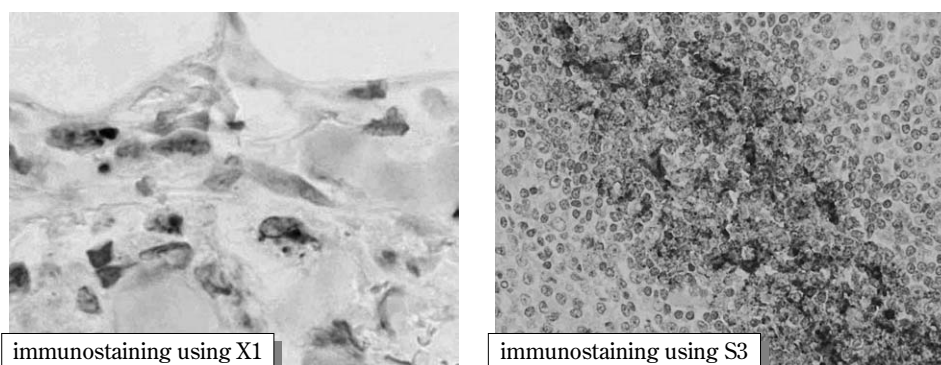
## VI. 媒介動物

日本紅斑熱の媒介動物であるマダニ類の研究は本症の発見以来継続して行われている。大原研究所藤田博己博士、福井大学高田伸弘博士、矢野泰弘博士、国立予防衛生研究所坪井義昌博士ら衛生動物専門家により紅斑熱多発地域におけるマダニ類の分布、密度、抗体保有率、マダニからのリケッチア分離、同定などの基礎的研究がなされた。

**媒介マダニ：**マダニ類から分離された紅斑熱群に属するリケッチアは現在少なくとも *R. japonica* を含む4種類あり、病原性を含めて研究がなされている<sup>23)</sup>。日本紅斑熱を媒介するマダニは複数種が示唆されており、これまで4属10種のマダニから紅斑熱群リケッチアが分離されている。マダニからのリケッチア分離報告と著者のマダニのヒト刺咬例(表2)を勘

案すると、日本紅斑熱の媒介者はキチマダニ (*Haemaphysalis flava*)、ヤマアラシチマダニ (*Haemaphysalis hystricis*) は *R. japonica* を保有し、かつヒト嗜好性があるので日本紅斑熱の媒介種であることが確定した。その他フタトゲチマダニ、ヤマトマダニはPCR陽性でヒト嗜好性が強く、媒介者である可能性は高いがなお研究の余地を残していた。しかし、後述する最近の臨床例よりフタトゲチマダニ (*Haemaphysalis longicornis*) も媒介種であることが確定した。

日本紅斑熱はマダニによって媒介されるが、意外なことにマダニが付着したまま日本紅斑熱を発症した症例は報告されていなかった。著者のマダニ咬症の臨床的知見によると、1) マダニ咬症と日本紅斑熱の発生時期の間に約2カ月間のズレがある。2) マダニは幼虫、若虫、成虫と3回脱皮するがヒト刺咬例はほとんど成虫か若虫である。3) 幼虫は小さいのでほとんど吸血後自然落下し人体刺咬の報告も少ない。以上の結果より日本紅斑熱の媒介マダニは幼虫が主流を成しており、日本紅斑熱発症時には人体に付着していないものと考察していた。ところが、マダニを付着してきた第1例は成虫雌で



堤寛先生 (藤田保健衛生大学)

写真5 a: 酵素抗体法による早期診断 b: 死亡したイヌの脾臓の免疫染色

表2 マダニの種類とヒト刺咬例 (1984～2007、徳島県)

		成虫	若虫	幼虫	合計
タカサゴキララマダニ	<i>Amblyomma testudinarium</i>	11	65	4	80
フタトゲチマダニ	<i>Haemaphysalis longicornis</i>	20	10	2	32
キチマダニ	<i>Haemaphysalis flava</i>	4	12	3	19
ヒゲナガチマダニ	<i>Haemaphysalis kitaokai</i>	1			1
ヤマアラシチマダニ	<i>Haemaphysalis hystricis</i>			1	1
タネガタマダニ	<i>Ixodes nipponensis</i>	6			6
シュルツェマダニ	<i>Ixodes persulcatus</i>	1	2		3
ヤマトマダニ	<i>Ixodes ovatus</i>	1			1
タヌキマダニ	<i>Ixodes tanuki</i>	1			1
	合計	45	89	10	144

(Mahara Hosp., Tokushima, Japan)





写真6 日本紅斑熱臨床例で初めてダニを付着してきた症例（フタトゲチマダニ雌）

あった。2005年7月87歳の男性が発熱、倦怠感を訴え当院を受診した。38.7℃の発熱、全身に発疹、刺し口2カ所（内1箇所はダニが付着）を認めた（写真6）。この症例は入院時血清診断でIgG 40倍、刺し口および皮膚紅斑部の免疫染色でも陽性を示し日本紅斑熱と確定診断した。摘出したフタトゲチマダニから分離したリケッチアは単クローン抗体の反応性で日本紅斑熱病原体 *Rickettsia japonica* と確定した<sup>24)</sup>。

イヌの関わり：日本紅斑熱の媒介動物の研究はマダニ類を中心として展開されてきた。しかし、マダニを巡る共通感染者もしくは自然界におけるリザーバーの研究は少ない。

2004年8月、日本紅斑熱患者が入院中に飼犬が急死するという1事例に遭遇した。このイヌの剖検を行い、免疫染色法で病原リケッチアの証明を試み脾臓、腎臓、消化管組織内に免疫染色法でリケッチア抗原が証明された。その後、日本紅斑熱患者飼い犬4頭、猟犬1頭の血液を採取しイヌの抗体検査（IP）を行い *R. japonica* で5頭中2頭陽性、1頭疑陽性となった。人獣共通感染症としてのペットや家畜の関わりに関する研究は今後重要な課題であると考え（写真5-b, 7）<sup>25, 26)</sup>。

### おわりに

日本紅斑熱という病名について、「なぜマハラ病としなかったの」とのご質問を受けることがある。

### Reservoir ? or Carrier ? or Patient ?



- \* In summer 2004, a dog kept by the JSF patient died.
- The autopsy revealed the dog suffered from SFG rickettsiae infection.
- \* The study on a role of dog in the endemic area of JSF has started.

F. Mahara : Rickettsioses in Japan and the Far East : 4th International Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases Logrono (La Rioja) , Spain, June 18-21, 2005

写真7 日本紅斑熱患者飼い犬より日本紅斑熱抗体が証明された

しかし、近年の重症例、死亡例の報告に接するたびに、私の名前で苦しむ人がいないことに安堵の念を抱いている。

また、「日本」紅斑熱が外国で発生した場合、病気を輸出した様になるとの議論もある。しかし一方、日本で発見し、早期診断法、治療法を確立し、多くの人々を救っている、すなわち国際貢献をしているとの見方もある。

本症は、臨床医がまず疑いを持つ、そして早期に適切な治療を行うことが肝要である。

小島三郎記念文化賞受賞を機に、疾患概念の普及とさらなる研究の進展を切望している。

### 文 献

- 1) 馬原文彦：発疹と高熱を主徴とし Weil-Felix 反応 (OX2) 陽性を示した3症例について. 阿南医報 68 (9月号) : 4-7, 1984.
- 2) 馬原文彦, 古賀敬一, 沢田誠三, 谷口哲三, 重見文雄, 須藤恒久, 坪井義昌, 大谷 明, 小山 一, 内山恒夫, 内田孝宏：わが国初の紅斑熱リケッチア感染症. 感染症学雑誌 59 : 1165-1172, 1985.
- 3) 馬原文彦：紅斑熱リケッチア症—臨床. 感染症誌 61 : 1300-1301, 1987.
- 4) Uchida T., Uchiyama T., Kumano K., Walker D.H.: *Rickettsia japonica* sp. nov., the etiological agent of spotted fever group rickettsiosis in Japan. Int. J. Syst. Bacteriol. 42 : 303-305, 1992.
- 5) Weiss E.: Rickettsias, Lederberg J. ed., Encyclopedia of Microbiology. Academic press, New York 3 : 585-610, 1992.
- 6) Mahara F.: Synopses, Japanese spotted fever : Report of

- 31 cases and review of the literature *Emerg. Infect. Dis.* **3** : 105-111, 1997.
- 7) Mahara F.: Rickettsioses in Japan and the far east. *Ann N Y Acad. Sci.* **1078** : 60-73, 2006.
- 8) Chung M-H., Lee S-H., Kim M-J., Lee J-H., Kim E-S., Lee J-S., Kim M-K., Park M-Y. and Kang J-S.: Japanese Spotted Fever, South Korea. *Emerg Infect Dis.*, **7** : 1122-1124, 2006.
- 9) Gaywee J., Sunyakumthorn P., Rodkvamtook W., Ruangreerate T., Mason CJ., Sirisopana N.: Human infection with *Rickettsia* sp. related to *R. japonica*, Thailand., *Emerg Infect Dis.* **13** (4): 671-673, 2007.
- 10) Fukuta Y., Mahara F., Nakatu T., Yoshida T. and Nishimura M.: A case of Japanese spotted fever complicated with acute myocarditis, *Jpn. J. Infect. Dis.*, **60** : 59-61, 2007.
- 11) 高田伸弘, 石畝史, 藤田博己: 福井県で初めて確認され血清学的に *R. helvetica* 感染が示唆された症例 *Infectious Agents Surveillance Rep.* **27** : 40-41, 2006.
- 12) Suto T.: A ten years experience on diagnosis of rickettsial diseases using the indirect immunoperoxidase method. *Acta virol.* **35** : 580-586, 1991.
- 13) 坪井義昌: リケッチア症の検査法—基礎—, 臨床とウイルス **23** : 臨時増刊号 394-399, 1995.
- 14) Furuya Y., Katayama T., Yoshida Y., Kaiho I.: Specific amplification of *Rickettsia japonica* DNA from clinical specimens by PCR. *J. Clin. Microbiol.* **33** : 487-489, 1995.
- 15) Mahara F. and Fujita H.: Japanese spotted fever-clinical analysis and laboratory examinations. Abstracts of International Conference on Emerging Infectious Disease, CDC, Atlanta **101**, 1998.
- 16) 馬原文彦: 日本紅斑熱, 化学療法の領域 **9** : 1686-1689, 1993.
- 17) 馬原文彦: 日本紅斑熱—感染症の診断・治療のガイドライン 2004. *日本医師会雑誌* **132** : 146-147, 2004.
- 18) 馬原文彦: 日本紅斑熱の治療—重症例, 死亡例の検討と併用療法の有用性 病原微生物検出情報 2006 ; **27** (2): 37-38, 2006.
- 19) 馬原文彦: 重症日本紅斑熱の1治験例: 感染症雑誌 **78** (4): 366, 2004.
- 20) 馬原文彦, 藤田博己, 堤寛, 下村龍一: 日本紅斑熱早期診断の試み (1). *感染症学雑誌* **79** : 254, 2005.
- 21) 堤寛, 馬原文彦: 日本紅斑熱の早期診断: 皮膚生検を利用した免疫染色の実用性 病原微生物検出情報 2006 ; **27** (2): 38-40, 2006.
- 22) Kodama K., Senba T., Yamauchi H., Chikahira Y., Katayama T., Furuya Y., Fujita H., Yamamoto S.: Fulminant Japanese spotted fever definitively diagnosed by the polymerase chain reaction method. *J. Infect. Chemother.* **8** : 266-268, 2002.
- 23) 藤田博己, 高田伸弘: マダニ類から検出されるリケッチアの多様性. *ダニと新興再興感染症 (SADI 組織委員会編)*, 全国農村教育協会, 東京 p129-139, 2007.
- 24) 馬原文彦, 藤田博己, 堤寛: マダニが媒介者であることを証明しえた日本紅斑熱の1例. *日本衛生動物学会雑誌* Vol.58 No2 p128, 2007.
- 25) 馬原文彦, 藤田博己, 堤寛, 稲田健一, 宇都宮洋才, 土橋賢治: 日本紅斑熱発生地におけるヒト感染とイヌの関わり (第1報). *日本衛生動物学会雑誌* **56** : 57, 2005.
- 26) 馬原文彦: 日本紅斑熱の臨床と疫学. *獣医畜産新報, JVM*, Vol.60, No.5 p365-368, 2007.