

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2013年7月3日放送

「本邦におけるリケッチア症の現状と問題点」

福井大学病院 感染制御部教授
岩崎 博道

はじめに

リケッチア症は世界的に広がる人獣共通感染症ですが、その発生は病原体を保有する動物や、病原体をヒトへ媒介する節足動物（ベクター）の分布の影響を受けます。病原体であるリケッチアは細菌類に分類されますが、偏性細胞内寄生性であることが一般細菌と異なります。リケッチア症はヒトからヒトへの直接的な感染は起こしません。現在、我が国において発症するリケッチア症は、急性期に発熱と発疹を伴うつつが虫病と日本紅斑熱です。これらの感染症は、感染症法において4類感染症に分類され、本症が疑われ、かつ病原体の存在を示す検査が陽性であった症例については、直ちに保健所に届け出ることが求められています。海外ではロッキー山紅斑熱をはじめとする地域固有の病原体による紅斑熱群リケッチア症が存在しています（表1）。該当する地域への海外渡航歴を有する患者では、これらを鑑別診断にあげる必要もありますが、今回は国内に存在するリケッチアに焦点を絞り、その現状と問題点を紹介したいと思います。

表1

世界の主なリケッチア症一覧

疾患名	病原体	主な関連動物	ベクター	地理的分布
紅斑熱群				
日本紅斑熱*	<i>Rickettsia japonica</i>	野鼠類	マダニ	日本、アジア
ロッキー山紅斑熱*	<i>Rickettsia rickettsii</i>	野鼠類、イヌ	マダニ	北米
シベリアマダニチフス	<i>Rickettsia sibirica</i>	各種野生動物	マダニ	シベリア、中欧、中央アジア
ボタン熱 (地中海紅斑熱)	<i>Rickettsia conorii</i>	野鼠類、イヌ	マダニ	アフリカ、インド、地中海沿岸
クイーンズランドマダニチフス	<i>Rickettsia australis</i>	有袋類	マダニ	北オーストラリア
リケッチア症	<i>Rickettsia akari</i>	イエネズミ	トゲダニ	北米、ロシア、南アフリカ、韓国
極東紅斑熱	<i>Rickettsia heilongjiangensis</i>	各種野生動物	マダニ	北アジア
つつが虫病群				
つつが虫病*	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	野鼠類	ツツガムシ	日本、アジア、オーストラリア
発疹チフス群				
発疹チフス*	<i>Rickettsia prowazekii</i>	ヒト	コロモジラミ	世界全域
発疹熱	<i>Rickettsia typhi</i>	ネズミ	ネズミミ	世界全域

▶ * 感染症法指定疾患(4種類感染症)

つつが虫病 (図1)

つつが虫病は、春先または、秋から初冬にかけてみられる感染症です。つつが虫の病原体は、1995 年以降、リケッチア属とは異なる属名オリエンティアが提唱され *Orientia tsutsugamushi* と命名されていますが、分類上は現在もリケッチアに含めています。本病原体は、肉眼では確認しづらい微小なダニであるツツガムシの共生体であり、そのツツガムシは幼虫期には哺乳類に皮膚寄生して発育しますが、ヒトはこのツツガムシの棲息する自然環境に入り込んだとき、幼虫に刺されて感染します。本病原体には様々な血清型が存在し、Kato, Karp および Gilliam の標準 3 型に加え、近年になり Kawasaki, Kuroki および Shimokoshi の各型も注目されています。本症は 1960 年代に消滅したかにみえた時期もありましたが、1980 年頃より再び患者の届出が増加した再興感染症です。この数年の届出による年間患者発生数は 400~500 例ありますが、診断はされても届け出のなされていない例や、風邪などに扱われている軽症例、さらには不顕性感染まで含めると、実際には多数の本症が潜在するものと考えられます。

つつが虫病は、ツツガムシ幼虫に刺されたとき、病原体が表皮に注入された後、局所的に病原体の増殖が生じます。この増殖の場が「刺し口」と言われ、中心部は経過とともに痂皮を形成し本症には特徴的な臨床所見となります。全身性のリンパ節腫脹をきたす例も多く認められます。潜伏期は 5~14 日と考えられています。急性の発熱を示し、悪寒、頭痛、全身倦怠感を伴うことが多く、発疹は全身に認めますが、体幹部に多い傾向にあります。病原体は血管内皮細胞に感染し、血管炎を惹起すると考えられています。そのため肝脾腫を認めることも多く、重症例においては髄膜炎、心筋炎のほか、急性呼吸促迫症候群 (ARDS) や播種性血管内凝固症候群 (DIC) を呈することもあります。その背景には高サイトカイン血症を示す例が認められ、様々な症状は全身性炎症反応症候群 (SIRS) に関連していると考えられます。



日本紅斑熱 (図2)

我が国では、それまでは存在しないと考えられていた紅斑熱が、1984 年に徳島県ではじめて確認され、日本紅斑熱と命名されました。この新興感染症はつつが虫病に極めて類似する臨床症状を呈しますが、全く異なる病原体 *Rickettsia japonica* によるものです。ベクターは吸血すると大きさが 1 cm を超えるマダニで、その活動期である夏か

ら秋に好発します。届出による年間患者発生数は近年増加し 2011 年には 190 例に達しました。

日本紅斑熱では、つつが虫病に比較し刺し口は小さいことも少なくありません。これはベクターが大型のダニであるため吸着した際に、皮下深くに病原体が注入されることによると考えられています。すなわち、病原リケッチアが血流に波及するのに長時間を要せず、リケッチア増殖の場である刺し口も大きくなるとともに、潜伏期はつつが虫病と比較し、2~8 日とやや短くなります。日本紅斑熱の臨床症状はつつが虫病同様、高熱とともに全身の発疹が認められますが、四肢に著明な傾向があり、出血性となることもあります。リンパ節腫脹や肝脾腫はつつが虫病より少ないですが、血管炎に起因する臓器障害として肺病変や肝機能障害の合併はしばしば認められ、重症例では高サイトカイン血症を背景とした SIRS に至っていると考えられます。



日本紅斑熱は当初多発していた南西日本から、山陰地方や紀伊半島にも多くの症例が見出され、さらには関東地方の一部にも広がりを見せています。最近では、東北地方、北陸地方および山陰地方で新たな病原体種 (*R. heilonjiangensis*, *R. Helvetica* および *R. tamurae*) も確認されたことより、我が国における紅斑熱群リケッチア症は多様化を示しているといえます。

確定診断と鑑別診断 (表2)

リケッチア症を疑った場合、患者の行動歴を聴取し、ベクターとの接触の可能性を確認し、病原体の侵入部位である刺し口を見つけることが診断の重要な手掛かりとなります。

つつが虫病の場合、刺し口は発熱時に直径 1 cm 程度の目立つ大きさになっていることが多く、毛髪に隠れた頭皮や、下着で覆われた部位を含む全身を調べることが必要です。日本紅斑熱にも刺し口があり、つつが虫病よりやや小さい傾向にあることは前にも述べましたが、刺し口だけでこの両者を鑑別することは通常困難です。日本紅斑熱

表2

つつが虫病と日本紅斑熱の比較

	つつが虫病	日本紅斑熱
病原体	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	<i>Rickettsia japonica</i>
分布	全国的	西日本
ベクター	ツツガムシ	マダニ
年間患者発生数	約400例	約150例
発生時期	4~6月、10~11月 (春・秋)	4~10月 (夏)
潜伏期	5~14日	2~8日
刺し口	10 mm前後 (痂皮著明)	5~10 mm
発疹	体幹部中心	四肢に多い (手掌に出現)
治療	テトラサイクリン (特効的)	テトラサイクリン + ニューキノロン (併用)
重症化	未治療例に重症例有り	死亡例の報告有り
その他	再興感染症	新興感染症

にしばしば認める手掌や足底の皮疹は、つつが虫病では見られない特徴的な所見です。いずれのリケッチア症においても、確定診断のためには急性期の血清を用いた IgM 抗体の検出か、ペア血清による IgG 抗体価の有意な上昇を確認する必要があります。最近では刺し口の瘡蓋を用いた PCR による遺伝子検査も診断的価値が高いことが明らかとなり、普及しつつあります。現状では民間の検査会社に依頼しても十分な対応ができないため、最寄りの保健所に相談するか、リケッチア症の検査体制の整っている研究施設に尋ねてみると良いでしょう。私たちのところでも対応可能ですので、ご希望がございましたらお問い合わせください。

古典的な検査法で今はあまり用いられない傾向にありますが、Weil-Felix 反応 (図 3) がリケッチア症の鑑別に有用なことがあります。本法は細菌であるプロテウスに対するリケッチアの交差反応性を利用した方法で、感度の高い検査ではありません。しかし、結果が陽性となれば、つつが虫病では OXK 株と反応し、日本紅斑熱では OX2 株または OX19 株と反応するため、鑑別診断としての意義は残されていると考えています。ただし、Weil-Felix 反応が陰性であっても、リケッチア症を否定することはできません。

図3

主なリケッチア症のWeil-Felix反応

リケッチア症	用いるプロテウス属菌株		
	OX19	OX2	OXK
発疹チフス	++++	+	-
発疹熱	++++	+	-
紅斑熱	++++	+	-
丘疹熱	+	+++	-
クイーンズランドマダニチフス	+	+++	-
つつが虫病	-	-	++++
Q熱	-	-	-

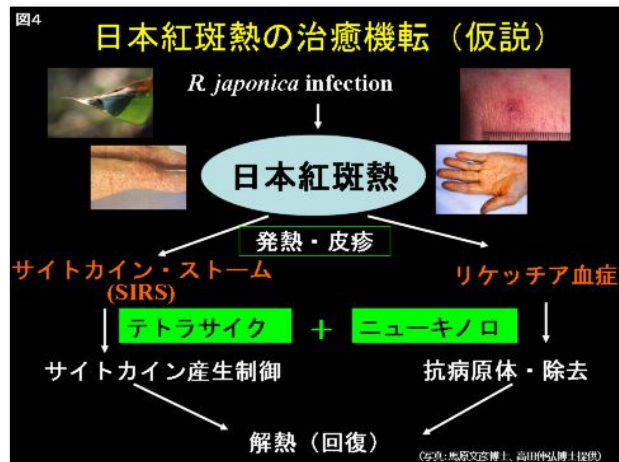
OX19: Proteus vulgaris 01
OX2: Proteus vulgaris 02
OXK: Proteus mirabilis 03

治療と予後 (表 2)

リケッチア症では、β-ラクタム系薬は全く無効です。つつが虫病では、テトラサイクリン系薬が第一選択となり、殆どの症例に著効を示し、投与後 1 日程度で速やかに解熱します。クロラムフェニコール系薬も有効性を示します。テトラサイクリン系薬が短時間で著効を示さない場合は、むしろ日本紅斑熱や他の疾患との鑑別を進めるべきでしょう。つつが虫病が重症化した場合は、今でも死に至ることがありますが、早期診断され適切な抗菌薬が投与されれば早期に回復する疾患であるともいえます。しかし日本紅斑熱は、つつが虫病と異なりテトラサイクリン系薬投与後、解熱までに 2~3 日を要することも多く、テトラサイクリン系薬単独では十分な効果を示さない場合、ニューキノロン系薬の併用を必要とする症例が報告されています。したがって、現状では日本紅斑熱を疑えば、これらの薬剤の併用を考えるべきです。近年、日本紅斑熱はつつが虫病に比べ、重症に経過する例や死亡例の報告が相次いでいる点、注意を要します。日本紅斑熱の重症化の機序や、適切な治療法については、症例を集積し、現在調査が進められています。

リケッチア症重症化回避の機序 (図4)

感染症の重症化は本来、病原体に由来する病原性（毒性）に依存すると考えられますが、重症化への進展は宿主側にもその要因があると考えています。私たちは感染に関与する生体防御機構としての宿主のサイトカイン産生制御に着目しています。つつが虫病の多くはテトラサイクリン系薬が著効しますが、その機序としてテトラサイクリン系薬は TNF- α などの炎症性サイトカイン産生を抑制する作用を有していることが知られ、抗菌剤の本来有するリケッチアに対する直接的な作用に加え、サイトカイン産生を制御することにより、つつが虫病に対して特効性が発揮されることが考えられています。他方、日本紅斑熱の確実な救命のためには、テトラサイクリン系薬とニューキノロン系薬の併用が必要とされる点について、その機序は解明されていませんが、十分な抗リケッチア効果を得るために、ニューキノロン系薬を必要としていることが推測されています。



さいごに

日常診療の中で、急性の発熱、発疹を主訴とした患者が、最近の行動歴として野山で活動する機会があった症例に遭遇したときには、リケッチア感染症も鑑別診断の一つに加えて頂けると大変ありがたいと思います。

参考文献

- 1) 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, 2012.
- 2) Iwasaki H, Mizoguchi J, Takada N, Tai K, Ikegaya S, Ueda T. Correlation between the concentrations of TNF- α and the severity of disease in patients infected with *Orientia tsutsugamushi*. *Int J Infect Dis* 14: 328-333, 2010.
- 3) 岩崎博道、高田伸弘、上田孝典. リケッチア肺炎 (つつが虫病、日本紅斑熱、Q熱). 別冊日本臨床・新領域別症候群シリーズ No. 8 呼吸器症候群 (第2版) I. p253-257, 日本臨床社, 大阪, 2008.

- 4) 岩崎博道: リケッチア感染症(ツツガムシ病、日本紅斑熱). 今日の治療指針(山口 徹、北原光夫、福井次矢編), p143-144, 医学書院, 東京, 2006.
- 5) Mahara F. Rickettsioses in Japan and the far East. Ann NY Acad Sci 1078: 60-73, 2006.
- 6) Iwasaki H, Takada N, Ueda T. The mechanism of severity of tsutsugamushi disease (scrub typhus) in Asia. Res Adv Microbiol 3: 131-137, 2003.
- 7) Iwasaki H, Mahara F, Takada N et al: Fulminant Japanese spotted fever associated with hypercytokinemia. J Clin Microbiol 39: 2341-2343, 2001.
- 8) Mahara F: Japanese spotted fever: report of 31 cases and review of the literature. Emerg Infect Dis 3: 105-111, 1997.
- 9) Iwasaki H, Takada N, Nakamura T et al: Increased levels of macrophage colony-stimulating factor, gamma interferon, and tumor necrosis factor alpha in sera of patients with *Orientia tsutsugamushi* infection. J Clin Microbiol 35: 3320-3322, 1997.
- 10) Iwasaki H, Hashimoto K, Takada N et al: Fulminant *Rickettsia tsutsugamushi* infection associated with haemophagocytic syndrome. Lancet 343: 1236, 1994.