

平成30年度秋田県保健環境業務研究発表会抄録

秋田県の紅斑熱群リケッチア感染症に関連したマダニ刺咬3症例の検討

佐藤寛子 藤田博己^{*1} 安藤匡子^{*2} 安藤秀二^{*3}

1. はじめに

日本国内の紅斑熱群（Spotted Fever Group: SFG）リケッチア感染症としては、*Rickettsia japonica*による日本紅斑熱患者が甲信越～関東地域以西を中心に近年増加傾向であり、2016年には過去最多の276例となった¹⁾。一方、東北地域においては、以前からSFGリケッチア保有マダニの生息が確認されているものの²⁾、患者情報は福島県・青森県・宮城県で各1例が確認されたのみである³⁻⁵⁾。今回、われわれは、秋田県において過去につつが虫病検査を実施した症例群の中から確認した、1995年発症のSFGリケッチア感染症1例と、感染・発症には至らなかったものの、*R. helvetica*保有ヒトツツゲマダニによる人体刺咬が確認された2例を報告する。

2. 方法

2.1 SFGリケッチア症の後方視的抗体検査

1992年4月～2011年3月につつが虫病が疑われながらも当時のつつが虫病抗体検査では抗体不検出であった症例群のうち、発熱、発疹、およびC反応性蛋白（CRP）値の上昇が認められ、かつ刺し口の存在や肝機能異常など、紅斑熱群リケッチア症にも相当する症状を認めた123例197検体（急性期血清123検体、回復期血清74検体）を対象とした。抗体価測定用抗原は日本国内でヒトへの感染症例が確認されている病原種を含むリケッチア（SFGリケッチア：*R. japonica*, *R. heilongjiangensis*, *R. helvetica*, *R. tamurae*, *R. asiatica*, *R. monacensis*, 発疹熱：*R. typhi*）を用いた。抗体価の測定は間接免疫ペルオキシダーゼ法（IP法）⁶⁾により実施した。加えて、SFGリケッチア検出用として*R. japonica*, 発疹チフス群リケッチアとして*R. typhi*の多糖体抗原感作赤血球を用いた間接赤血球凝集反応⁷⁾も実施した。

2.2 マダニ刺咬症例の疫学調査

各症例について、患者情報（年齢、性別、マダニ刺部、推定刺咬時期と場所、受診までの行動）を医療機関からの検査依頼時の調査票および患者からの聞き取りによって確認した。

2.3 ヒト刺咬マダニの病原体検索

患者からマダニが採取された2例は、それぞれ種別同定後、虫体内容を緩衝液により約10%の乳剤とした。これを材料にQIAamp DNA Mini Kit（QIAGEN）でDNAを抽出した後、リケッチアの16sRNAを標的としたduplex real-time PCR⁸⁾を実施した。リケッチア陽性例に関しては、17k-Da 蛋白遺伝子およびcitrate synthase 遺伝子（gltA）を標的としたnested PCR⁹⁾を実施した。その後、direct-sequencingにより増幅された遺伝子断片の塩基配列を決定し、得られた塩基配列を元に近隣結合法による分子系統樹解析をNJplotによって行った。

3. 結果

3.1 SFGリケッチア症の後方視的抗体検査および疫学調査

次の1例がSFGリケッチア症であったことが確認された。

・症例1：36歳の男性、秋田県大仙市在住（発病当時）。

1995年4月23日に39.1℃の発熱があったため、4月25日に医療機関を受診。感冒と診断されセフェム系抗生剤の経口投与が開始されたが、数日経っても改善しないため、入院加療となった（月日不詳）。5月2日、つつが虫の疑いとしてミノサイクリン（MINO）の経口投与が開始された。この時点で後頭部に潰瘍状の刺し口、背・腹部に発疹、頸部両側に有痛性のリンパ節腫脹が認められ、血液検査所見ではCRPが強陽性であった。MINO投与開始から2日後

^{*1} 馬原アカリ医学研究所, ^{*2} 鹿児島大学共同獣医学部, ^{*3} 国立感染症研究所

表 1. 症例1の各抗原に対する血清抗体価(紅斑熱群リケッチア)

採血日(病日) 発病: 1995/4/23	1995/5/2 (10日)		1995/5/8 (16日)	
間接免疫ペルオキシダーゼ法	IgG	IgM	IgG	IgM
<i>Rickettsia japonica</i>	<40	<40	320	80
<i>Rickettsia heilongjiangensis</i>	<40	<40	320	80
<i>Rickettsia helvetica</i>	<40	<40	320	40
<i>Rickettsia asiatica</i>	<40	<40	160	40
<i>Rickettsia monacensis</i>	<40	<40	320	80
<i>Rickettsia tamurae</i>	<40	<40	320	80
<i>Rickettsia typhi</i>	<40	<40	<40	<40
間接赤血球凝集反応	凝集価			
<i>Spotted fever group rickettsia</i>	<40		640	
<i>Rickettsia typhi</i>	<40		<40	

の5月4日、体温が36℃台となった。今回の検討においては、SFGリケッチア各抗原に対してIgG抗体価(急性期40倍未満, 回復期160倍~320倍), IgM抗体価(急性期40倍未満, 回復期40倍~80倍)の有意な陽転が認められた(表1)。抗体価の陽転は間接赤血球凝集反応でも認められ、急性期40倍未満から回復期640倍へと上昇していた。

今回の確定を受けて、患者本人と面会し発症当時の状況について聞き取り調査を実施した。当時、患者は飼い犬の散歩のため、自宅付近の雄物川支流の河川敷を毎日訪れており、帰宅後、しばしば犬にマダニが付いていることに気がついていた。また、発病の数日前、入浴時に自身の後頭部にある異物に気づき、手で引き抜いたところ飽血したマダニであったことを記憶していた。患者の自宅と勤務先は市街地にあり、通勤途中あるいは発病前約1ヶ月間における外出先でマダニ生息が想定される環境は、当該河川敷のみであったことから、本症例は同河川敷内に生息していたマダニによる媒介が推定された。

3.2 マダニ刺咬症例の疫学調査

・症例2: 69歳の女性, 秋田市在住。

主訴は後頭部のマダニ刺咬。2014年9月28日、秋田駒ヶ岳を登山。9月29日、後頭部の付着物に気がつき近医を受診。翌30日に別医療機関を紹介受診し、マダニ刺咬症と診断された。

摘除された虫体は平坦でほとんど吸血していないと推察された。マダニ種はヒトツトゲマダニの雌成虫と同定された。患者には受診時、マダニ刺咬部の炎症や発熱、関節痛などの症状はなかったが、予防としてMINO(100 mg/day, 5日間)が処方された。マダニ刺咬確認から10日後(10月9日)、21日後(10月20日)に採血し、リケッチア血清抗体価測定を実施したが、いずれの種類のリケッチア抗原に対しても抗体価の上昇はみられず、この間、患者に発熱などの諸症状もなかった。

・症例3: 75歳の女性, 秋田市在住。

主訴は左肩のマダニ刺咬。2016年5月18日、秋田駒ヶ岳山麓にある国見温泉付近で山菜採りをした。5月20日、左上腕のマダニ刺咬に気づき、虫体を自ら引き抜いた後、これを持参して受診した。症例2と同様、マダニに吸血した様子はなく、形態学的にヒトツトゲマダニ雌成虫と同定された。受診時の体温は36.7℃で、刺咬部位に皮膚炎は認めず全身状態も良好であったが、予防としてMINO(100 mg/day, 7日間)が処方された。その後、2回の再受診があったが、体調に変化はなかった。なお、いずれの受診時にも採血は行っていない。

3.3 ヒト刺咬マダニの病原体検索結果

症例1については、虫体が廃棄されていたため検索はできなかった。症例2と3は共にduplex real-time PCRで、SFGリケッチアが検出され、

conventional PCR で増幅された *gltA* 領域 341 bp において *R. helvetica* (U59723) と 100% の一致を示し (図 2-1), 17kDa 蛋白遺伝子 394 bp においては *R. helvetica* (AJ427881) との相同性は 99% で 1 塩基の置換があった (図 2-2)。これにより, 両症例を刺咬したヒトツトゲマダニは *R. helvetica* を保有していたことが確認された。

4. 考察

今回の調査によって, 症状が酷似するつつが虫病の疑い例の中から 1 例のマダニ種不詳の SFG リケッチア感染症と 2 例の *R. helvetica* 保有ヒトツトゲマダニ刺咬症が確認された。

症例 1 の SFG リケッチア症患者は, 感染リケッチア種は不明ながらも, 発病前の活動歴からベクターは雄物川支流河川敷に生息していたマダニの 1 種と推定された。雄物川および支流の地域では, 古くからつつが虫病患者の発生が知られている。本症例は, 当時確定診断には至らなかったが, 地域のつつが虫病に対する意識の高さが SFG リケッチア感染症にも共通する早期治療に結びつき功を奏したと思われる。なお, 今回検討の対象としなかった非定型的症状の症例群の中にも SFG リケッチア感染者の潜在性が疑われる。

R. helvetica による症例は, ヨーロッパ各地およびタイにおいて報告されており, 心筋炎や亜急性髄膜炎を併発した重症例や死亡例がある¹⁰⁻¹³⁾。一方, 発熱・頭痛・筋肉痛のみという軽症例もあり, ヒトに対する病原性には大きなバラツキが認められている。わが国のマダニ類における *R. helvetica* の保有例は, ヒトツトゲマダニの他, シュルツェマダニ, ハシブトマダニ, アカコッコマダニ, パブロフスキーマダニが記録されている。このうちヒトツトゲマダニとシュルツェマダニは, 全国的に分布が確認され, *R. helvetica* の分離あるいは遺伝子検出例も多いが²⁾, 現在までに国内における *R. helvetica* 感染・発症例は 2006 年に福井県で確認された 1 例のみである¹⁴⁾。これは軽症のため受診までに至っていない, あるいは検査体制が整っていないため, SFG リケッチア種の決定に至っていないなどの理由が考えられるが, いずれにしても当該リケッチア保有マダニ種が複数に及ぶことと, それ

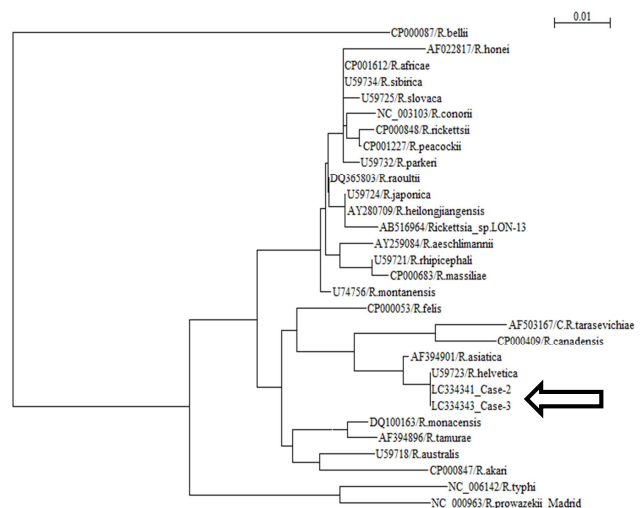


図 2-1: *gltA* 領域の系統樹解析

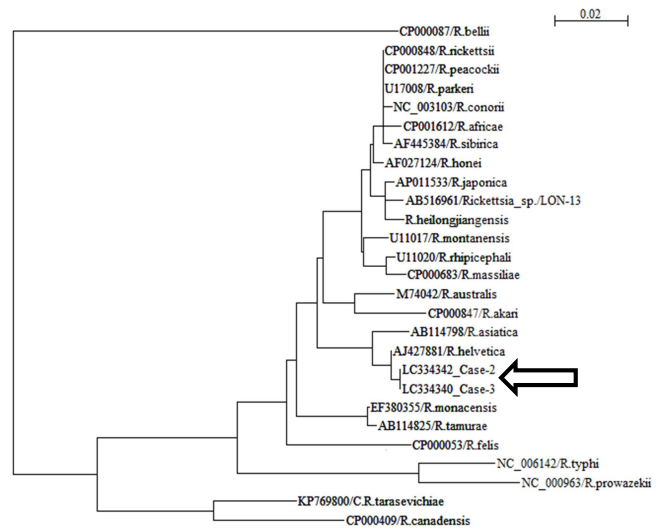


図 2-2 : 17kDa 領域の系統樹解析

らが広範囲に分布していることから, 多くの感染者の潜在が推定される。

ヒトツトゲマダニによる 2 例は, 訪れた秋田駒ヶ岳山麓で虫体が身体に付着したものと推定された。一般に, マダニがヒトを刺咬してから吸血を開始し, 病原体侵入までに至るには数日を要するとされている。両例が共に発症しなかったのは, MINO の予防的投与もあったが, マダニがほぼ未吸血状態で摘除されたことが大きな要因であったと考えられる。

以上の症例が確認されたことで, 本県を含む北日本地域においても, 今後は, SFG リケッチア感染症もつつが虫病とともに発生しうるダニ媒介性感染症の一つとして捉える必要がある。また, 今回確認した発症例のマダニとの接触機

会は、市街地にある河川敷への立ち入り時が濃厚であったことにも注意を要する。患者は日常的に飼い犬を連れて河川敷を訪れていたことから、マダニと直に接触して刺された以外にも、犬に付着した刺咬前のマダニが飼い主側に乗り移り、刺咬・感染・発病したという可能性も否定できない。

これまで、当センターではダニ媒介性感染症の対策として、主に検査体制の整備と医療機関へ向けた啓発を行ってきた。今後は一般県民への注意喚起も推進する必要があるが、この際、ヒトと生活を共にする愛玩動物のダニ防除の意識向上も不可欠であるため、情報提供においては、各関係機関との綿密な連携がより一層重要である。

謝辞

患者情報の提供にご協力いただいた村井博宣先生（泉皮膚科クリニック）、石田晋之介先生（石田皮膚科医院）に深謝申し上げます。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局結核感染症課: つつが虫病・日本紅斑熱 2007～2016 年, 病原微生物検出情報, **38**, 2017, 109-110.
- 2) 藤田博己: 2007 年の国内各地におけるマダニ相とマダニ保有リケッチアの調査, 厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業—リケッチア感染症の国内実態調査及び早期診断体制の確立による早期警鐘システムの構築—平成 19 年度総括・分担研究報告, 2008, 25-36.
- 3) 藤田博己, 他: 福島県で発生した日本紅斑熱様疾患の 1 例と発疹熱の 1 例, 大原年報, **50**, 1998, 23-29.
- 4) 森 志朋, 他: 日本紅斑熱の 1 例, 臨皮, **62**, 2008, 443-445.
- 5) Ando, S., et al.: Human *Rickettsia heilongjiangensis* Infection, Japan. Emerg. Infect. Dis., **16**, 2010, 1306-1308.
- 6) Suto, T., et al.: A ten years experience on diagnosis of rickettsial disease using the indirect immunoperoxidase method., Acta Virol., **35**, 580-586.
- 7) 藤田博己, 他: 紅斑熱群と発疹熱リケッチアから簡易抽出したアルカリ多糖体感作赤血球凝集反応によるリケッチア症の迅速抗体検出法の検討（予報）, 大原年報, **50**, 2010, 37-40.
- 8) Kawamori, F., et al.: Evaluation of diagnostic assay for rickettsioses using duplex real-time PCR in multiple laboratories in Japan., Jpn J Infect Dis Jpn. J. infect. Dis., **71**, 2018, 267-273.
- 9) Motoi, Y., et al.: Detection of *Rickettsia tamurae* DNA in ticks and wild boar (*sus scrofa leucomystax*) skins in Shimane Prefecture, Japan., J. Vet Med. Sci., **75**, 2013, 263-267.
- 10) Nilsson, K., et al.: Association *Rickettsia helvetica* with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death. Lancet, **354**, 1999, 1169-1173.
- 11) Nilsson, K., et al.: *Rickettsia helvetica* in patient with meningitis, Sweden, 2006., Emerg. Infect. Dis., **16**, 2010, 443-445.
- 12) Fournier, P.-E., et al.: Evidence of *Rickettsia helvetica* infection in humans, Eastern France. Emerg. Infect. Dis., **6**, 2000, 389-392.
- 13) Fournier, P.-E., et al.: Aneuptic fever associated with antibodies to *Rickettsia helvetica* in Europe and Thailand. J. Clin. Microbiol., **42**, 2004, 816-818.
- 14) Noji, Y., : First report case of spotted fever in Fukui Prefecture, the northern part of central Japan., Jpn. J. Infect. Dis., **58**, 2005, 112-114