

日本紅斑熱 — 臨床の最前線 —

馬原 文彦¹

要 約

日本紅斑熱 (Japanese spotted fever) は、紅斑熱群に属するリケッチア感染症で、マダニ類により媒介される急性熱性発疹症である。1984年馬原らにより初めて臨床例が報告され、1992年、病原体は *Rickettsia japonica* とされた。本症は1999年4月から施行された感染症新法により第4類全数把握感染症に指定され、徐々に疫学的なデータも蓄積されつつある。臨床的に本症は、高熱、発疹、刺し口があるなど、恙虫病に類似するが、恙虫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。早期診断や確認診断法としては酵素抗体法が有用である。また、治療の遅れによる初の死亡例が報告されるなど、日本紅斑熱は新興感染症として、第一線の医師が必ず念頭に置くべき感染症である。臨床的に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ことを提唱したい。

キーワード：新興感染症，日本紅斑熱，Japanese spotted fever，酵素抗体法

日本紅斑熱 (Japanese spotted fever) は、紅斑熱群に属するリケッチア感染症で、マダニ類により媒介される急性熱性発疹症である。臨床的には、高熱、発疹、刺し口を3徴候とし恙虫病に類似するが、恙虫病より重症化しやすく、病初期よりの適切な治療が必要である。最近、日本紅斑熱の発生数や発生地域が拡大の傾向にあり、しかも重症例や死亡例も報告されるなど臨床の場では注意すべき感染症として重要である。本稿では日本紅斑熱の疫学、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関わりまで言及する。

日本紅斑熱の概要

疫 学

紅斑熱熱群リケッチア症は世界中に分布する。日本紅斑熱は1984年馬原らにより報告された新興感染症である (馬原ら, 1985)。1992年病原体は *Rickettsia japonica* とされた (Uchida et al., 1992)。発生数は希少感染症として研究者の間で集計されていたが (Mahara, 1997)、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 (2003年改正) により診断した医師は直ちに届出する義務が生じた。第4類届け出感染症の頻度では、日本紅斑熱は、レジオネラ、恙虫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38, 38, 38, 36, 51例が報告され、2004年は67例、05年は62例と多発した (図1)。発生地域も拡がりを見せ、従来の発生地の他に感染症新法により新たに11県から報告され (図2)、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、鳥根、鳥取や福井など日本海側でも発生が確認された。発生時期は春先から晩秋まで発生する (図3)。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)。また、最近、福井県で報告された *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 (高田ら, 2006)。

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、各地の新型恙虫病の最高体温が38.5-39.1℃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。

臨床症状は恙虫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

¹馬原医院 徳島県阿南市新野町信里6-1

Tel: 0884-36-3339 E-mail: mahara@tokushima.med.or.jp

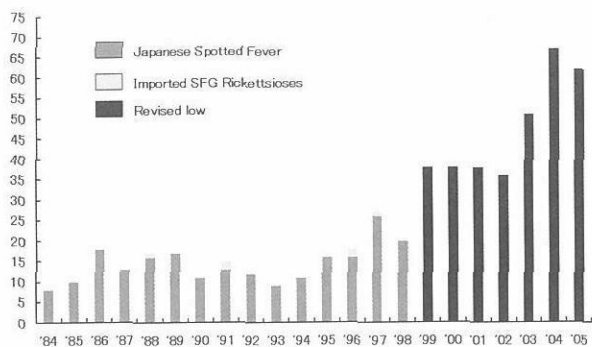


図1 日本紅斑熱の年別発生数 (1984~2005)

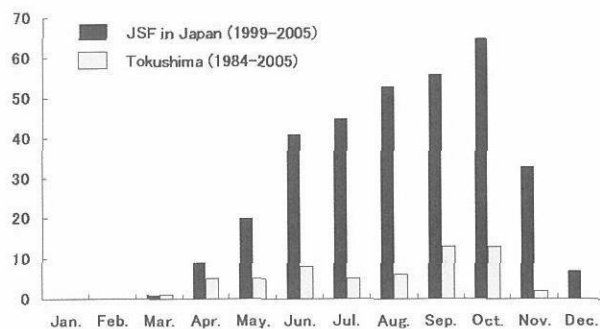


図2 日本紅斑熱の月別発生数

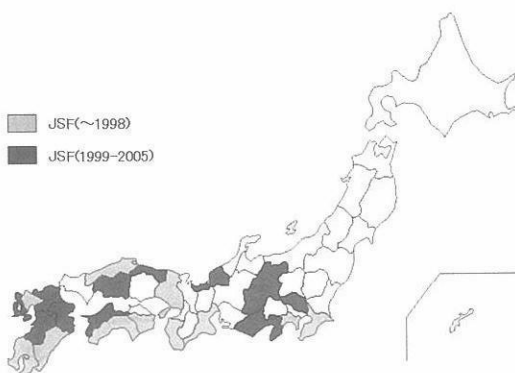


図3 日本紅斑熱の発生地分布

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、やや手足などの末梢部に多い傾向にあり、発熱時にはポートワイン色に増強する(カラー口絵を参照)。手掌部の紅斑は、恙虫病では見られない、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ヶ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(カラー口絵を参照)。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潰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。恙虫病の刺し口は、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恙虫病と鑑別するのは困難である。

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、白血球数減少傾向と異型リンパ球の出現(恙虫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)、または間接免疫蛍光抗体法(IFA)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。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

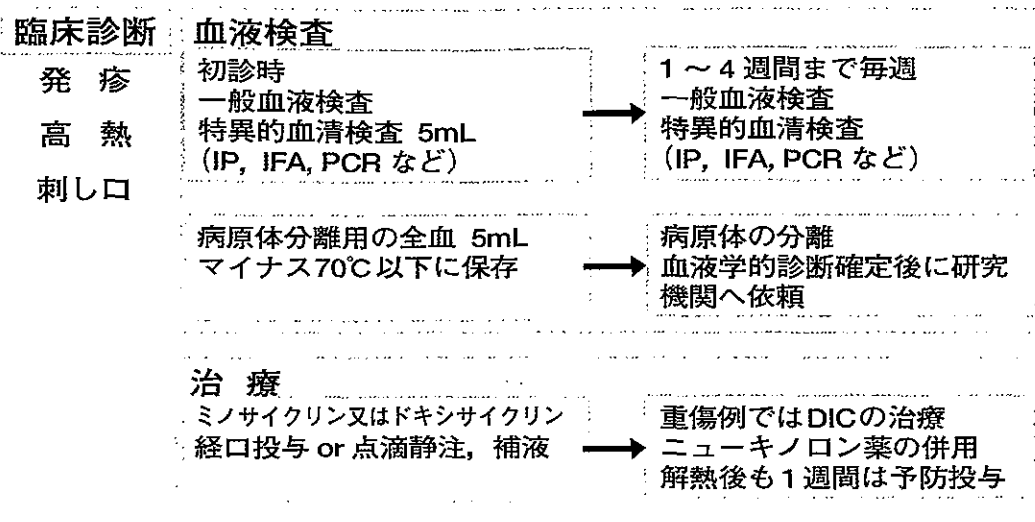


図4 日本紅斑熱の診断・治療フローチャート

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

恙虫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(Mahara & Fujita, 1998)。

治療

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本症に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恙虫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。

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(馬原, 2004)。しかし、近年の重症例、死亡例の蓄積と共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(馬原, 2006)。

病原体

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Velo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halo zoneがみられる。

伝播経路

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。

媒介動物—臨床の立場から

媒介マダニの研究は本症の発見以来継続して行われている。マダニ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(藤田ら, 2002)

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9種のマダニから紅斑熱群リケッチアが分離されている(藤田らにより別に記載)。

藤田らのマダニからのリケッチア分離報告と著者のマダニ咬症症例(表1)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 hystrix*)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

表1 徳島県阿南市馬原医院で経験したマダニ刺症 (1984~2005)

| マダニ種 | 成虫 | 若虫 | 幼虫 | 合計 |
|----------------------------------|---------|---------|-------|----------|
| <i>Amblyomma testudinarium</i> | 9 (2) | 53 (17) | 3 (3) | 65 (22) |
| <i>Haemaphysalis longicornis</i> | 20 (6) | 9 (2) | 2 | 31 (8) |
| <i>Haemaphysalis flava</i> | 4 (1) | 10 (1) | 2 (1) | 16 (3) |
| <i>Haemaphysalis kitaokai</i> | 1 | | | 1 |
| <i>Haemaphysalis hystrix</i> | | | 1 | 1 |
| <i>Ixodes nipponensis</i> | 6 (2) | | | 6 (2) |
| <i>Ixodes persulcatus</i> | | 2 | | 2 |
| <i>Ixodes ovatus</i> | 1 | | | 1 |
| <i>Ixodes tanuki</i> | 1 | | | 1 |
| 合計 | 42 (11) | 74 (20) | 8 (4) | 123 (35) |

() 2004-2005年のみの症例数

あることが確定。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る。しかし、後述する最近の臨床例よりフタトゲチマダニも媒介種であることが確定した。マダニ咬症と日本紅斑熱の発生時期から(図5)、日本紅斑熱とマダニ咬症の間に約2ヶ月間のズレがある。また、日本紅斑熱患者でマダニを付着してきた例はほとんど報告されていない。これらの事実から、マダニは幼虫、若虫、成虫と3回脱皮するが、大部分の症例ではマダニの幼虫が媒介に関与し、飽血後に小さいので自然落下し、日本紅斑熱が発症した時には付着していないのではないかと推測している。したがって、マダニ幼虫の刺咬例の報告は重要である。

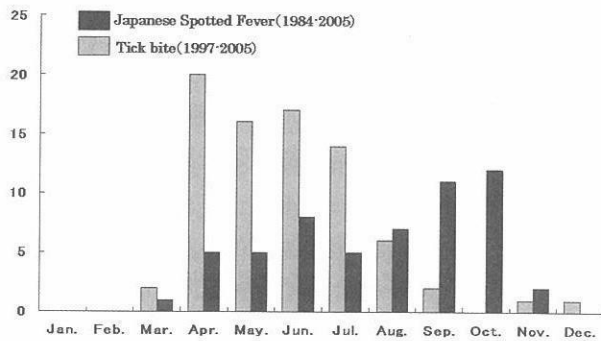


図5 日本紅斑熱の発生数とマダニ刺症数の関係

臨床の最前線

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CPFX (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られていた。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、臨床的に診断可能であったが血清学的な確定診断は9日後まで待たねばならなかった。

日本紅斑熱による心筋炎

2004年10月14歳男性、発症から6日後、39~40℃の高熱となったため近医受診。風邪と診断され投薬、点滴をうけるも2日後、紅斑が見られたため、夜間救急病院受診、日本紅斑熱疑いとしてミノサイクリンの投与を開始された。翌日、38~40℃の発熱が続き当院受診、高熱、発疹、刺し口を認め臨床的に日本紅斑熱と診断し当院入院、直ぐに併用療法を開始。4病日目、心電図で完全右脚ブロック、右軸偏位を認め心雑音聴取、CPK1327、CPK-MB98.3と上昇、急性心筋炎の疑いとして循環器専門病院に転院。高熱、心室性不整脈頻発はあったが、γグロブリンの大量投与(約1g/Kg/日)により次第に軽快し退院となる。症例は発症から2週間後の血清診断(IgG160倍、IgM640倍)にて日本紅

斑熱と確定している (福田ら, 2005).

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ヶ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、確定診断をえられたのは2週間目以降であった。

死亡例についてはご家族の希望により荼毘に付される前日の真夜中に往診し、高熱、発疹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えられなかった。この衝撃を胸に、早期診断法の研究、治療法の再構築、住民への啓蒙を行った。

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ざわざ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(本書III章I項の堤らを参照)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、IgG80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IgM640倍、IgG160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。解熱がえられないため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、IgM80倍、IgG320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IgM160倍、IgG320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日~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えた。早期診断に有用な方法と考えられる(馬原ら, 2005, 堤・馬原, 2006)。

死亡例の検討

2001年に初めての死亡例が報告されてから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。マダニを付着してきた日本紅斑熱の一例

日本紅斑熱はマダニによって媒介されるとされるが、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ほとんど報告されていない。これは著者が臨床からの考察をしているように、マダニの幼虫が媒介の主流をなしている。すなわち幼虫は小さいのでほとんど吸血後自然落下し日本紅斑熱発症時には人体に付着していないものと推定された。ところが、付着してきた第1例は成虫雌であった。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、臨床的に日本紅斑熱と診断し直ちに併用療法(MINO+CPFX)を開始した。この症例は入院時血清診断でIgG 40倍となり日本紅斑熱と確定したが、早期診断のため皮膚生検(3箇所)も行った。ダニが付着していた刺し口の免疫染色は陽性。また、摘出した*Haemaphysalis longicornis* Fから分離の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、日本紅斑熱患者で初めてダニを付着してきた症例として大変貴重な症例である

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、

