原　著

小児日本紅斑熱9例の臨床的検討

山田赤十字病院小児科
梨田　裕志　　東川　正宗　　前川佳代子
藤原　　卓　　井上　正和

（平成22年10月1日受付）
（平成23年7月7日受理）

Key words: Japanese spotted fever, child, clinical manifestation, Kawasaki disease, hyponatremia

要　旨

小児における日本紅斑熱の臨床像についてはいまだに明らかではない．私たちは小児における臨床像を明らかにするために今回の検討を行った．2008年4月から2009年10月に当院に連続して入院し，血清学的に日本紅斑熱と確定診断された0～13（中央値2.3）歳の男児5例，女児4例，計9症例の診療録を後方視的に検討した．初期診断における血液中 *Rickettsia japonica* 特異的DNAのpolymerase chain reaction（PCR）法による検出の有用性について検討した．また，有熱期間，野山へ出かけた既往，体温，ダニの刺し口の有無，皮疹，治療薬剤および臨床検査データについても検討した．9例中5例（56%）がPCR陽性であった．入院までの有熱期間は1～5日であった．5例で野山に出かけた既往があったが残り4例に既往は無かった．しかし，4例とも居住住宅が雑木林に近接していた．40℃の高体温を示した症例が7例認められた．ダニの刺し口は4例で認められたのみであった．日本紅斑熱に特徴的とされる手掌または足底の紅斑は8症例に認められ，診断に有用であった．臨床検査では135mEq/L未満の低ナトリウム血症が特徴的で，6症例に認められた．7例は入院時に診断は容易であった．しかし，2カ月の乳児例の診断は困難であった．診断の遅れにより肝脾腫，血小板減少，貧血，高フェリチン血症を来たし重篤化した．大量ガンマグロブリン療法，アジスロマイシン（AZM）投与に引き続きミノサイクリン（MINO）で加療した．川崎病の診断基準を満たした他の1例も診断困難であった．本例は大量ガンマグロブリン療法とAZMで加療した．3症例はMINO単独で加療した．4例はMINOとニューキノロン薬の併用療法を行った．全例加療開始後2日以内に解熱した．以上の臨床的所見から，日本紅斑熱の流行地においては，ダニによる刺し口が存在しない場合でも，高熱と手掌や足底にスポット状の紅斑がある小児で，日本紅斑熱が疑われる場合には直ちに治療すべきであると考えられた．

〔感染症誌　85：638～643，2011〕

序　文

日本紅斑熱は1984年に徳島県で馬原らにより発見されたリケッチア感染症で，マダニ類に刺咬されることにより感染発病する[1]．2006年まで年間50例程度の発生報告があったが，近年発生地域が拡大しており，2007年から倍増している[2]．三重県でも志摩半島にある朝熊山を中心とする地域で流行がみられ患者報告数が増加傾向にある．当科では最近1年7カ月の間に9例の小児例を経験した．小児例のまとまった報告は少なく，臨床経過および検査データについて検討したので報告する．

別刷請求先：（〒516-0805）三重県伊勢市御薗町高向810番地
山田赤十字病院小児科　　梨田　裕志

対象と方法

1．対象患者

2008年4月から2009年10月の1年7カ月間に当科において日本紅斑熱と診断された15歳以下の小児9例（男児5例，女児4例）を対象とした．年齢は2カ月から13歳11カ月で平均4歳7カ月，中央値2歳4カ月であった（Table 1）．

2．確定診断および *Rickettsia japonica* DNA検出率

確定診断は *R. japonica* に対する急性期および回復期のペア血清でIgGまたはIgM抗体価が4倍以上の上昇をもって行った．抗体価の測定は三重県保健環境衛生研究所に依頼し，間接蛍光抗体法で行った[3]．ま

Table 1 Anti-*R. japonica* titer antibodies in acute and convalescent phases and DNA detection by PCR assay

Case	Age (years/months)	Gender	Serum titer antibodies			*R. japonica* DNA detection (PCR assay)
			Antibody	Acute	Phase convalescent	
1	6y 8m	M	IgM	320	320	+
			IgG	80	1,280	
2*	2m	F	IgM	20	80	+
			IgG	20	80	
3*	3m	M	IgM	80	80	+
			IgG	20	80	
4	11m	M	IgM	80	80	+
			IgG	20	80	
5	1y 2m	M	IgM	80	80	−
			IgG	20	80	
6	2y 5m	M	IgM	80	80	−
			IgG	20	80	
7	10y 11m	F	IgM	20	1,280	−
			IgG	20	1,280≦	
8	5y 1m	F	IgM	80	320	+
			IgG	80	80	
9	13y 11m	F	IgM	20	20	−
			IgG	20	80	

*Case 2 and 3, were together at the home of the latter, whose grandmother also developed Japanese spotted fever.

た，同時に全血から DNA を抽出し，Furuya[4]らの方法に準じて polymerase chain reaction（PCR）法を用いて *R. japonica* DNA を検出し，確定診断例に対する陽性率を検討した．

3. 臨床的検討項目

野山へ出かけた既往，最高体温，有熱期間，刺し口の有無，皮疹の性状，その他の所見および治療薬剤，治療期間について検討した．また，白血球数，血液像，血小板数，C 反応性蛋白（CRP），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），乳酸脱水素酵素（LDH），クレアチニンキナーゼ（CK）および血清 Na 値について後方視的に検討した．

成　績

1. *R. japonica* DNA 検出率

PCR 法で *R. japonica* DNA が検出されたのは 9 例中 5 例（56%）であった．

2. 臨床背景および症状（Table 2）

入院病日は発熱日を第 1 病日として 1 から 5 病日であった．野山へ出かけた既往は 5 例に認められ，症例 1，症例 8 は山遊び，症例 6 は竹やぶで筍取り，症例 7 は山でキャンプ，症例 9 はクラブ活動の大会中にグランド裏のやぶでストレッチをしたとのことであった．野山へ出かけた既往のない患児は住居が三重県南部の流行地域に存在し，山林に隣接していた．発熱は全例に認められ，最高体温は 7 例で 40℃ と高熱であった．刺し口は 4 例に認められた．発疹は第 1 病日から第 4 病日に出現し，米粒大から小豆大の辺縁不整の紅斑で，一部の症例では融合のみられるもの，多形滲出性紅斑様のものもあった．日本紅斑熱に特徴的な手掌，足底の紅斑は 8 例に認められた．その他の所見として，リンパ節腫脹，眼球結膜充血，咽頭発赤，肝脾腫などが認められた．

3. 検査所見（Table 3）

白血球数は 4,100～28,000/μL（中央値 6,300）で，白血球分画では好中球が増加し，3 例で後骨髄球がみられるなど，核左方移動を認めた．異形リンパ球は 6 例に認められた．血小板数は 11.1～52.5 万/μL（中央値 16.7）で一部の症例で減少していた．CRP は 0.6～4.6 mg/dL（中央値 2.75）と軽度の上昇を認めた．AST は 23～56IU/L（中央値 36），ALT は 10～29IU/L（中央値 20）でほぼ正常値であり，LDH は 221～564IU/L（中央値 293）で一部に上昇を認めた．CK は 42～160 mg/dL（中央値 72）で軽度の上昇を認めた．血清 Na は 129～137mEq/L（中央値 133）で，6 例に 135mEq/L 未満の低ナトリウム血症を認めた．

4. 治療の内訳および経過（Table 4）

7 例は入院時に臨床診断が確定した．これら 7 例の治療は，症例 1 と症例 8 でミノサイクリン（MINO）とノロフロキサシン（NFLX）を併用し，症例 7 と症例 9 では MINO とレボフロキサシン（LVFX）を併用，症例 3，症例 4，症例 6 では MINO を単独で投与した．治療期間は 10 日から 14 日であり，7 例すべて治療 2 日以内に解熱した．症例 5 は第 3 病日に川崎病

Table 2 Clinical signs and symptoms

Case	Febrile duration before hospitalization	History of contact with tick-infested area	Highest body temperature (℃)	Tick bite site	Skin rash	Others
1	4	+	40.0	Right mastoid	Spotted erythema all over the body including palms and soles from day 4	Right subauricular lymphoadenopathy
2	1	−	40.0	-	Spotted erythema on the extremities, face, palms, and soles from day 1	Progression of amemia and throbocytepenia
3	2	−	40.0	-	Spotted erythema on the extremities, face, palms, and soles from day 1	
4	2	−	38.4	-	Spotted erythema on the lower extremities, palms, and soles with coalesced erythema on the face and trunk from day 2	
5	2	−	39.4	-	Erythema multiforme-like rash all over the body from day 1. Spotted erythema on the soles only at admission	Conjunctival injection, strawberry tongue, cervical lymphoadenopathy, palm and sole edema
6	5	+	40.0	-	Spotted erythema on the face from day 1, spreading to the whole body, plams, and soles from day 2.	
7	4	+	40.0	Left lateral crural	Spotted erythema all over the body, including palms and soles, from day 1	Conjunctival injection
8	3	+	40.0	Right auricular	Spotted erythema all over the body, including palms and soles, from day 2	
9	5	+	40.0	Right anteror crural	Spotted erythema all over the body from day 4	Sore throat

Table 3 Laboratory findings on hospitalization

Case	WBC (/μL)	Meta-myelocyte (%)	Stab (%)	Segment (%)	Atypical lymphocyte (%)	Platelet ($\times10^4$/μL)	CRP (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	LDH (IU/L)	CK (IU/L)	Na (mEq/L)
1	6,300	0	17	50	0	17	3	36	20	293	67	129
2	14,500	0	7	27	5	52.5	0.6	56	29	564	107	136
3	12,500	0	7	12	12	17.1	3.3	29	17	228	76	131
4	9,800	1	6	42	2	43.6	2.5	25	10	252	42	133
5	28,000	0	2	46	0	31.4	3.3	35	17	368	160	136
6	4,500	2	20	25	1	16.7	0.8	48	23	461	72	133
7	4,900	0	31	38	0	11.2	4.6	23	13	221	47	133
8	5,900	0	29	47	1	18.2	1.2	50	24	273	75	132
9	4,100	1	10	41	5	11.1	2.2	42	24	356	46	137

の診断基準を満たしたため，γ-グロブリン，アスピリンを開始したが日本紅斑熱も否定できなかったためアジスロマイシン（AZM）を併用したところ，翌日解熱した．血液検体を用いたPCR検査が陰性であったため川崎病の診断で退院したが，入院時のIgM抗体価が80倍と高値であり，退院後のペア血清でIgG抗体価の4倍以上の上昇が確認され，日本紅斑熱と確定診断した．症例2は初めての乳児例で初期診断が困難であった．以下に症例を提示する．

症　例

症例2：生後2カ月，女児．

主訴：発熱，鼻汁．既往歴は特記事項なし．

家族歴：同居中の3カ月の従兄（症例3）が10日後に日本紅斑熱を発症した．症例3の祖母も日本紅斑熱を発症した．

現病歴：入院年の8月5日から鼻汁があった．8月7日の夜に39℃の発熱を認め当院救急外来受診し，発熱の精査加療目的で入院となった．

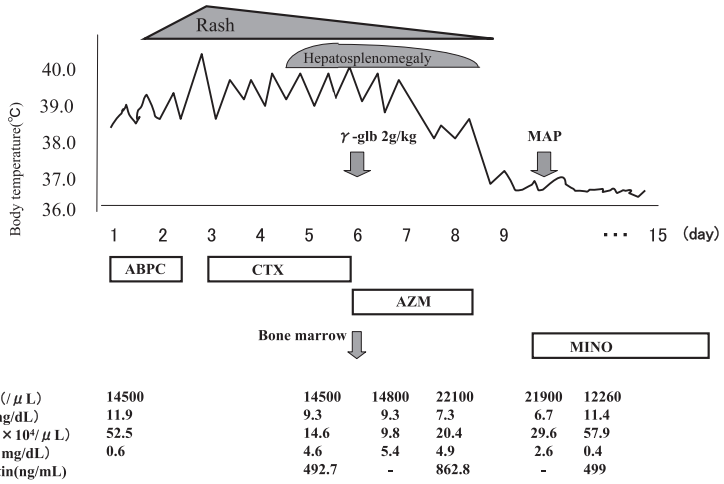
入院時現症：体温38.8℃，脈拍数172回/分，呼吸数48回/分，血圧132/60mmHg，意識清明，大泉門は平坦であった．眼球結膜に充血なく眼瞼結膜に貧血，黄疸を認めなかった．頸部リンパ節腫脹なし，咽頭発赤なし，呼吸音は清で心雑音は聴取されなかった．腹部は平坦，軟で肝脾腫なく腸蠕動音も正常であった．皮疹は認められなかった．

入院後経過（Fig. 1）：白血球数14,500/μL，CRP 0.6 mg/dLと軽度の炎症反応の上昇を認めた．上気道炎の診断でアンピシリン（ABPC）の投与を開始したが，第2病日朝から体幹および四肢に紅斑が出現した．薬疹の可能性を考え第3病日にABPCの投与を中止した．皮疹は四肢末端に目立ち手掌と足底にも見られた．その後も39℃から40℃を超える高熱が持続し，炎症

Table 4　Drug treatment and response

Case	Treatment duration, days	Febrile duration after treatment (days)	Total febrile duration (days)
1	Days 4 ～ 14 MINO (11 days) Days 6 ～ 13 NFLX (10 days)	2	6
2	Days 1 ～ 2 ABPC, Days 3 ～ 6 CTX Days 6 ～ 8 AZM Days 6　γ-globlin Days 8 ～ 17 MINO (10 days)	2	8
3	Days 2 ～ 11 MINO (10 days)	2	4
4	Days 2 ～ 11 MINO (10 days)	2	4
5	Days 2 ABPC Days 3 γ-globlin, Aspirin Days 3 ～ 5 AZM	1	4
6	Days 5 ～ 14 MINO (10 days)	2	7
7	Days 4 ～ 13 MINO (10 days) Days 4 ～ 13 LVFX (10 days)	2	6
8	Days 3 ～ 16 MINO (14 days) Days 3 ～ 16 NFLX (14 days)	2	5
9	Days 5 ～ 18 MINO (14 days) Days 5 ～ 11 LVFX (7 days)	1	6

Fig. 1　Case 2



反応の上昇が認められたため第5病日からセフォタキシム（CTX）の投与を開始したが解熱しなかった．また，肝腫大がみられるようになり，フェリチン，尿中β2-マイクログロブリンの上昇，貧血および血小板の減少傾向を認めたため血球貪食性リンパ組織球症（hemophagocytic lymphohistiocytosis，HLH）を疑い，第6病日に骨髄検査を行った．骨髄像で少数の血球貪食像が認められたが，3系統の有核細胞は維持されておりHLHに典型的な所見ではなかった．しかし，全身状態が徐々に悪化し，2カ月という若年で発症する有熱発疹性疾患としてHLHおよび川崎病不全型は完全には否定できなかったため，大量γ-グロブリン大量療法（2g/kg，24時間投与）を行った．同時に，手掌，足底のスポット状の特徴的な紅斑や居住地域，ABPC，CTXに抵抗性の経過より日本紅斑熱の可能性も考えられた．2カ月の乳児であることを考慮し，MINOを使用せずAZMの内服を開始した．第7病日に血液検体を用いたPCRおよび抗体検査を依頼した．第10病日にヘモグロビン6.7g/dLとなりMAP輸血を行った．同日に日本紅斑熱の原因である*R. japonica*　DNAがPCR検査で陽性との報告がありAZM内服に引き続きMINO（4mg/kg/日）の内服を10日間継続し治癒した．

考　察

日本紅斑熱の主要3徴候である高熱，発疹，刺し口は馬原らによる31例の検討（対象年齢の記載が無いが成人例と考えられる）では，それぞれ100%，100%，90%と大半の患者に認められるとされる[5]．しかし，今回の検討では発熱と発疹は全例に認められたが，刺し口は4例（44%）にしか認められず，成人との違いがみられた．一方，本症に特徴的とされる手掌または足底部の紅斑は8例に認められ，小児においても診断に有用な所見と考えられた．

検査所見では，白血球増加または減少，核左方移動，

一部で血小板減少，CRP 陽性，肝機能軽度異常[6]，CK 上昇[7]などが診断時期により種々の程度に認められるとされる．自験例でも同様の傾向がみられたが，肝機能はほぼ正常であり，CK の上昇は軽度であった．入院時期が第 5 病日以内と早期であったためと考えられた．一方，6 例で低 Na 血症が認められ特徴的であった．リケッチア感染症における低 Na 血症については，つつが虫病 6 例を検討した論文で考察されており[8]，その機序として，1）リケッチア性血管炎により血管透過性が亢進し体液が血管外へ失われたことによる循環血液量の減少．2）リケッチア性血管炎の視床下部下垂体領域への波及や神経細胞障害による SIADH の発生の 2 つが仮説として示されている[9]．日本紅斑熱もリケッチア感染症であり，同様の機序で低ナトリウム血症が起こっている可能性はあると考えられる．

診断は大部分の症例が，その特徴的な臨床所見から容易であったが，症例 2 の乳児例と症例 5 の幼児例では川崎病との鑑別が問題となった．症例 5 は川崎病の診断基準に合致した．過去にも同様の報告があり川崎病の鑑別診断に日本紅斑熱を念頭におく必要がある[10]．最初の乳児例である症例 2 は診断に苦慮したが，住居が流行地域であることと，手掌，足底にスポット状の紅斑を認めたことが，診断の一助となった．結果的に治療開始が遅れ，重症化したことは反省すべき点であった．重症化例は発病後治療までに 6 日以上要したものに有意に多いとされており[5]，早期の診断，治療が重要である．早期診断の手段として *R. japonica* DNA を検出する PCR 検査がある．しかし，血液検体を用いた今回の検討では，陽性は 9 例中 5 例であり偽陰性が多かった．小児においては，発熱と紅斑を認める症例で住居が流行地域にあり，手掌，足底のスポット状の紅斑がある場合は，刺し口がなくても日本紅斑熱を疑い，検査の結果を待たず治療を開始する方が良いと考えられた．

治療は MINO が第一選択で，重症例に対してはニューキノロンの併用が推奨されている[11]．しかし，本検討期間中は乳幼児に適応のあるニューキノロンが存在しなかったため，安全性を考慮して 5 歳以上の症例にのみ，ニューキノロンを使用した．また，9 歳未満の小児では MINO の使用は歯牙黄染などの副作用が懸念されたが，保護者の同意を取って使用した．症例 2 および症例 5 ではγ-グロブリンの使用と共に AZM が投与され，投与後に解熱した．AZM 単独投与で日本紅斑熱が治癒したとの報告もあることから[12]，今後，症例を集積して日本紅斑熱に対する治療薬剤としての AZM の有効性を検討する必要があると思われる．

当地域での日本紅斑熱に対する感染対策としては保健所が中心となり，新聞記事，パンフレットなどでの住民に対する注意喚起が行われた．また地域の開業医の勉強会で症例発表を行い，知識の共有を計った．これまで日本紅斑熱は成人例について多く報告されているが，小児については報告例が少ないため，小児科医を含め一般臨床医に日本紅斑熱の臨床経験が乏しいのが現状である．今後とも日本紅斑熱の発生動向に注意するとともに，第一線で小児を扱う開業医と地域住民へ情報提供を行い，発症予防，早期発見，早期治療に結びつけて行くことが重要であると考えられた．

謝辞：検体の収集，運搬をしていただきました三重県伊勢保健所，*R. japonica* DNA PCR 検査および抗体測定をしていただきました三重県保健環境衛生研究所の関係者の方々に厚く御礼申しあげます．この論文の要旨は第 84 回日本感染症学会（2010 年，京都）で発表した．

文　献

1）馬原文彦，古賀敬一，沢田誠三，谷口哲三，重見文雄，須藤　恒，他：わが国初の紅斑熱リケッチア感染症．感染症誌　1985；59：1165―72.
2）国立感染症研究所感染情報センター：つつが虫病・日本紅斑熱　2006～2009　http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/363/tpc363-j.html.
3）村田道里：免疫蛍光法．ウイルス・クラミジア・リケッチア検査（第 3 版）．厚生省，1987；p. 185―7.
4）Furuya Y, Katayama T, Yoshida Y, Kaiho I：Specific amplification of *Rickettsia japonica* DNA from clinical specimens by PCR. J Clin Microbiol 1995；33：487―9.
5）Mahara F：Japanese spotted fever：report of 31 cases and review of the literature. Emerg Infect Dis 1997；3：105―11.
6）Mahara F：Three Weil-Felix reaction (OX2) positive cases with skin eruptions and high fever. J Anan Med Assoc 1984；68：4―7.
7）Kodama K, Senba T, Yamauchi H, Nomura T, Chikahira Y：Clinical study of Japanese spotted fever and its aggravating factors. J Infect Chemother 2003；9：83―7.
8）志智大介，谷澤朋美，本田勝亮：浜松市における過去 7 年間のつつが虫病―低ナトリウム血症に関する検討も含めて―．感染症誌　2008；82：335―40.
9）Mouallem M, Friedman E, Pauzner R, Schwartz E, Rubinstein E：Rickettsiosis-associated hyponatremia. Infection 1987；15：315―6.
10）宮園明典，野村裕一，益田君教，鮫島幸二，河野嘉分：川崎病との鑑別を要した日本紅斑熱の 1 例．小児科臨床　2008；61：801―3.
11）馬原文彦：日本紅斑熱．総合臨床　2003；52：466―70.
12）樋口　強，竹内　健，葛西武司，安田謙二，山口清次：アジスロマイシンが奏効した日本紅斑熱の 1 歳男児例．小児科臨床　2009；62：1125―8.

Clinical Investigation of Nine Pediatric Japanese Spotted Fever Cases

Yuji NASHIDA, Masamune HIGASHIGAWA, Kayoko MAEGAWA,
Takashi FUJIWARA & Masakazu INOUE
Department of Pediatrics, Yamada Red Cross Hospital

To clarify the clinical manifestations of pediatric Japanese spotted fever (JSF), which remain unclear, we retrospectively reviewed the records of 9 consecutive hospitalized children 5 boys and 4 girls aged 0-15 years (median : 2.3) whose diagnosis was patients with JSF who were serologically confirmed from April 2008 to October 2009. We initially studied the polymerase chain reaction (PCR) assay validity for specific *Rickettsia japonica* DNA in the blood. We also studied febrile duration, the history of contact with tick-infested areas, body temperature, eschars at tick bite sites, skin rash, treatment drugs, and laboratory data. Five of the 9 (56%) had positive PCR tests. Prehospitalization febrile duration was 1-5 days. Five had had contact with tick-infested areas and 4 had not despite living near such areas. Body temperature was 40℃ in 7. Only 4 had eschars at bite sites. Characteristic spotted palmar and/or plantar erythema seen in 8 was useful in diagnosis. Laboratory studies showed typical hyponatremia of＜135mEq/L in 6. JSF was diagnosed easily at hospitalization in 7. Diagnosis in a 2-month-old infant proved difficults, however, worsening the child's condition and causing hepatosplenomegaly, thrombocytopenia, anemia, and hyperferritinema. The infant was treated with high-dose γ-globulin and azithromycin (AZM) followed by minocycline (MINO). Another case was difficult to diagnose due to clinical manifestations consistent with Kawasaki disease. The child was treated with high-dose γ-globulin and AZM. Three of the 9 were treated with MINO alone and 4 with combined MINO and new quinolones. Fever was resolved within 2 days of treatment in all cases. Our findings show that children with high fever and spotted palmar and/or plantar erythema should be treated immediately for JSF in prevalent areas, even in the absence of eschars.

平成23年11月20日