

症 例

チフス性疾患との鑑別に難渋したが地方衛生研究所との連携により
診断に至った発疹熱

¹⁾ 川崎市立川崎病院感染症内科, ²⁾ 順天堂大学医学部総合診療科, ³⁾ 川崎市健康安全研究所

細田 智弘¹⁾²⁾ 三崎 貴子³⁾ 清水 英明³⁾
岡部 信彦³⁾ 坂本 光男¹⁾

(平成 29 年 8 月 22 日受付)

(平成 30 年 3 月 6 日受理)

Key words: murine typhus, typhoid fever, *Rickettia typhi*

緒 言

発疹熱の原因微生物である *Rickettia typhi* は、自然界ではベクターであるノミとリザーバーであるネズミや猫の間で感染が広がっている¹⁾。多くのリケッチア感染症のベクターであるダニの咬傷と異なり、ノミの噛み口は見つからないことが多く、咬傷部位のアレルギー反応である痂皮の形成もない²⁾。発疹熱の主な症状は発熱・頭痛・皮疹だが³⁾、いずれも非特異的で、東南アジアなどの流行地では、類似の症状を呈するデング熱やチフス性疾患（腸チフス・パラチフス）の発生も多いため鑑別に難渋する。確定診断は血清学的検査や核酸増幅検査で行うが⁴⁾、いずれも一般の医療機関では実施できず、地方衛生研究所や国立感染症研究所等の研究機関への依頼が必要である⁴⁾。したがって積極的に本疾患を鑑別しない限り、血液培養等で偶発的に診断されることはない。テトラサイクリン系抗菌薬が有効であるが、無治療で自然治癒することも多いため、診断や治療を誤っても気づかないこともある¹⁾。以上から発疹熱は診断されにくく、さらに本邦では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）による届出対象疾患ではないため、正確な発生動向は不明である。

症 例

患者：19 歳，フィリピン人女性。
主訴：発熱，頭痛。
既往歴：なし。
アレルギー：なし。
生活歴：フィリピンで出生し，6 年前に来日し関東

地方で母と 2 人暮らし。喫煙歴や飲酒歴はなく，職業は飲食店でアルバイト。

ワクチン接種歴：小児期に麻疹・風疹のワクチン接種あり（本人の記憶）。

家族歴：6 年前に弟が腸チフスに罹患した。

現病歴：2016 年，4 週間前にフィリピン・ミンダオ島の実家に帰省した。6 月で雨季だった。現地で生水の摂取があった。実家では犬を飼育しており，付近で猫やネズミも頻回に目撃した。頻回に蚊に刺されたが，ダニに噛まれたことはなかった。山林河川の散策歴はなく，公営のプールで数回泳いだ。1 週間前に日本に帰国した。3 日前から発熱と頭痛を認め，近医を受診した。セフカベン・ピボキシル等を処方され内服したが，症状は改善せず精査・加療目的で当院に紹介，入院した。前医から地方衛生研究所である川崎市健康安全研究所（以下健安研）に本患者の検査依頼があり，当院初診時には血液検体におけるデングウイルス・チクングニアウイルス・ジカウイルスの PCR 検査の陰性が判明していた。

入院時現症：意識清明，体温 39.7℃，心拍数 104 回/分，血圧 98/60mmHg，呼吸数 15 回/分，SpO₂ 99%（室内気）。頭頸部は眼球結膜や頸部リンパ節含めて異常はなかった。心音・呼吸音に異常はなかった。腹部は平坦・軟だが，右季肋部にごく軽度の圧痛を認めた。四肢には両側下腿・大腿に軽度の自発痛・把握痛を認めた。皮膚は体幹・四肢に薄い紅斑を認めた（Fig. 1）。

入院時検査所見（Table 1）：血小板減少，FDP・肝胆道系酵素・CRP の上昇を認めた。末梢血塗抹標本ギムザ染色ではマラリア原虫はみられなかった。なお入院第 3 病日の血液像では好酸球は 0% であった。胸

別刷請求先：(〒210-0013) 神奈川県川崎市川崎区新川通
12-1

川崎市立川崎病院感染症内科 細田 智弘

部 X 線検査で肺野の浸潤影などの異常はなかった。腹部エコーで肝膿瘍や肝脾腫等はみられず、下肢血管エコーで深部静脈血栓はみられなかった。

経過 (Fig. 2) : 東南アジアへの渡航歴、生水摂取歴、比較的徐脈と非特異的な症状からチフス性疾患(腸チフス・パラチフス)と初期診断し血液培養を2セット採取した。全身状態は比較的良好であり、入院時に経口第3世代セフェム系抗菌薬を内服していたため、血液培養からの起病菌の検出感度を上げるために抗菌薬を中止し、48時間後に血液培養を再検した後に抗菌薬治療を開始する方針とした。鑑別にレプトスピラ症や各ウイルス性疾患等を挙げた。麻疹については、同時期にフィリピンおよび日本国内で流行しておらず、比較的全身状態が良好で皮疹の分布が非典型的であったが、麻疹・風疹のワクチン接種歴が本人の記憶によるものであるため、修飾麻疹の可能性も考慮し入院時は陰圧管理を行った。HIVを含めた各種ウイル

ス抗原あるいは抗体の検索や血清抗赤痢アメーバ抗体はいずれも発熱の原因として否定的な結果であった (Table 1)。骨髓穿刺や腰椎穿刺は同意が得られず実施できなかった。入院時の血液培養は陰性であり、入院3日目に血液培養をさらに2セット採取した後、チフス性疾患に対する経験的治療として ceftriaxone (CTRX) 2g/日の投与を開始した。皮疹、乾性咳嗽、血小板減少は徐々に改善したが、発熱、頭痛、筋肉痛の改善には乏しかった。入院時及び入院3日目の血液培養は、入院6日目にも陰性のままでありリケッチア感染症を疑った。一方でCTRXによる治療反応が乏しかったため、レプトスピラ症としては非典型的と考えた。入院3日目(第6病日)に採取した血漿・末梢血単核球・血清を用いて、健安研でリケッチア群のPCR検査を実施した。まずリケッチア属を広く検出できる17kDa蛋白抗原遺伝子を標的とするプライマー (R1/R2)⁵⁾を用いて1st PCRを行い、その後1st PCR産物をテンプレートとして、発疹熱 (Rty 2F/Rty 3R)、発疹チフス (Rpro 2F/Rpro 3R)⁶⁾、リケッチア属共通 inner プライマー (Rr17.61p/Rr17.492n)⁷⁾を用いて nested PCRを行った。入院9日目に頭痛や筋肉痛が増悪した。CTRXの効果が不十分であると考え、同日昼から抗菌薬を azithromycin 500mg/日 (経口)に変更した。数時間後には入院後初めて37°C前後に解熱した。同日夕方に、健安研でのPCR検査で *R. typhi* が陽性であると判明し (Fig. 3)、minocycline 200 mg/日 (経口)に変更した。翌日には頭痛や筋肉痛の改善が見られ、発熱もみられず、入院11日目に退院した。後日、国立感染症研究所に発症第3病日と発症第30病日のペア血清を用いて間接蛍光抗体法による抗体価の測定を依頼したところ、*R. typhi* に対して有

Fig. 1 Pale rash on the left forearm



Table 1 Laboratory data

Hematology		Biochemistry		Infection	
WBC	6.050 / μ L	Alb	4.1 g/dL	*Dengue PCR	(-)
RBC	501×10^4 / μ L	T-cho	125 mg/dL	*Chikungunya PCR	(-)
Hb	15.0 g/dL	T-Bil	0.5 mg/dL	*Zika PCR	(-)
Ht	41.7 %	AST	137 IU/L	<i>Plasmodium</i> species for peripheral blood smear	(-)
PLT	4.1×10^4 / μ L	ALT	100 IU/L	HIV antigen/antibody	(-)
Coagulation		LDH	507 IU/L	EBV IgM/IgG/EBNA	(-)/(+)(-)
PT-INR	1.06	ALP	213 IU/L	CMV IgM/IgG	(-)/(+)
APTT	22.6 sec	BUN	5 mg/dL	Measles IgM/IgG	(-)/(+)
Fib	408.0 mg/dL	Cr	0.6 mg/dL	Rubella IgM/IgG	(-)/(+)
FDP	15.3 μ g/mL	Na	135 mEq/L	Parvovirus B19 IgM	(-)
Urinary		K	3.7 mEq/L	Hepatitis A IgM	(-)
pH	6.0	Cl	98 mEq/L	Hepatitis B surface antigen	(-)
Protein	(+)	CK	69 IU/L	Hepatitis C antibody	(-)
Occult blood	(+)	Lac	2.0 mmol/L	RPR/TPHA	(-)/(-)
WBC	(\pm)	CRP	5.24 mg/dL	<i>Entamoeba histolytica</i> IgG	(-)

EBV; Epstein-Barr virus, VCA; viral capsid antigen, EBNA; Epstein-Barr virus nuclear antigen, CMV; cytomegalovirus

*Performed in Kawasaki City Institute for Public Health

Fig. 2 Clinical course

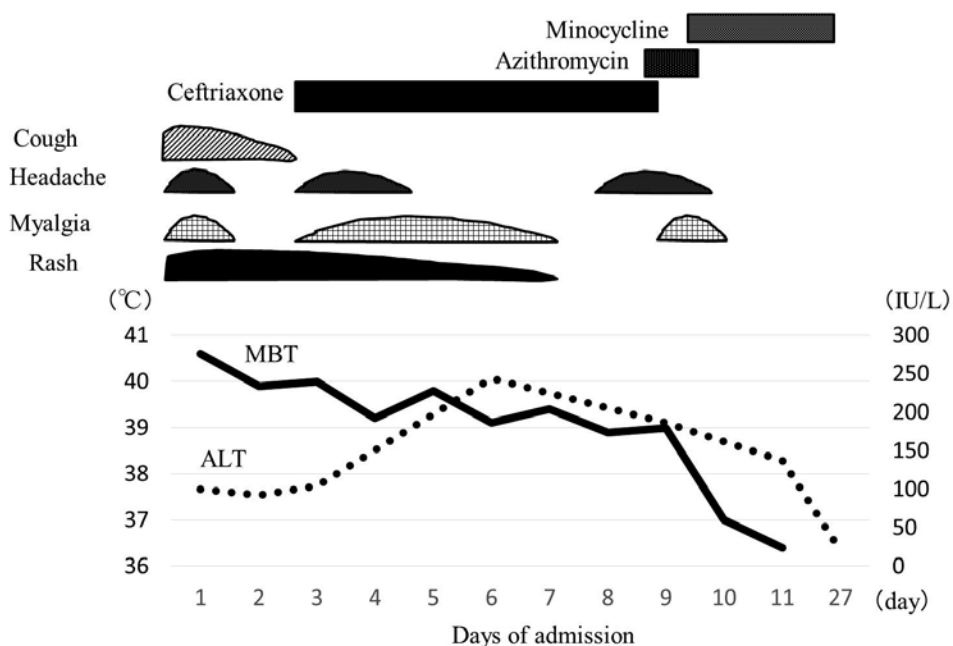


Fig. 3 Result of polymerase chain reaction test

The white arrowhead indicates a 434-bp DNA fragment; amplification of the *Rickettia* species common antigen. The white arrow indicates a 267-bp DNA fragment; amplification of the *Rickettia typhi* specific antigen.

PBMC; peripheral blood mononuclear cell NC; negative control

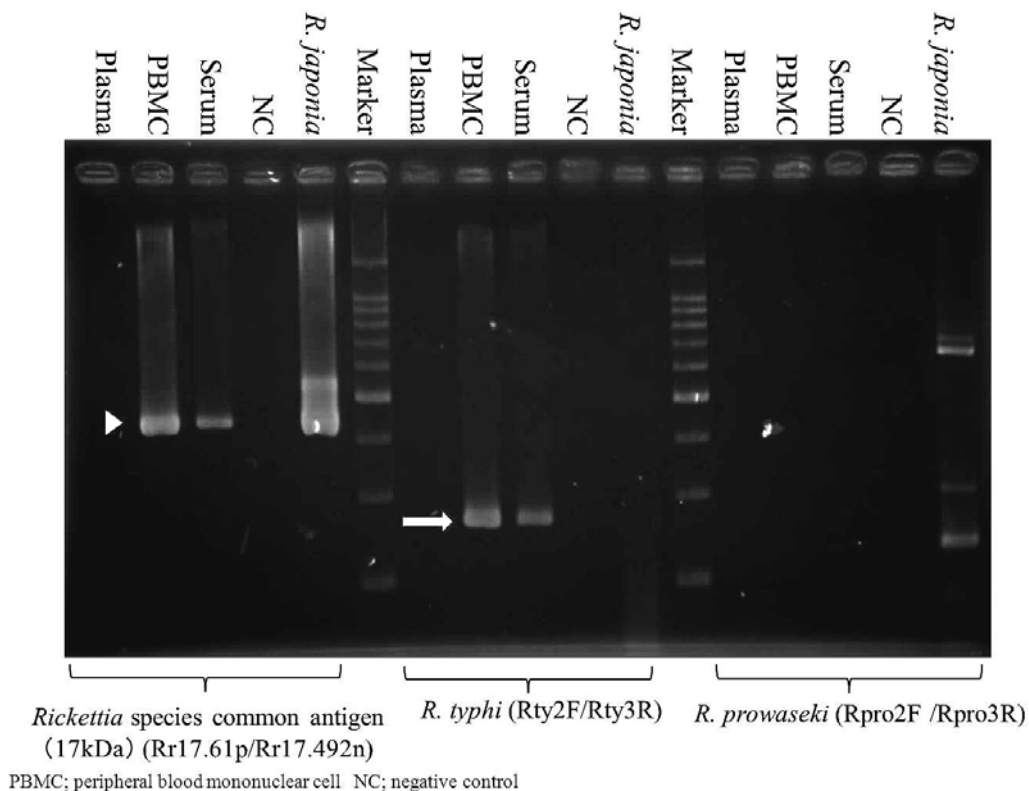


Table 2 Published recent imported cases of murine typhus

Case	Report year	Age	Gender	Race	Travel area	Rash	Respiratory findings	Initial diagnosis	Inspection station	Diagnosis	Therapy	Reference
1	2006	54	M	N/A	Vietnam	Trunk, extremities	N/A	N/A	NIID	WF, IFA, *PCR (-)	Empirical	8
2	2009	22	F	Japanese	China	—	N/A	N/A	PHI (Tokyo)	WF, PCR, IFA	Empirical	9
3	2009	23	M	Japanese	Indonesia	Face, trunk, extremities	N/A	Typhoid fever, leptospirosis	NIID	PCR	Empirical	7, 10
4	2009	23	M	N/A	Indonesia	Chest, arm	—	Dengue fever	NIID	PCR, IFA	None	7, 11
5	2013	56	M	Japanese	Thailand	Chest	Tachypnea, ARDS, abnormal chest X-ray	Dengue shock syndrome, epidemic typhus, septic shock due to bacterial infection	NIID	PCR	Empirical	12
6	2014	20	M	Japanese	Indonesia	—	Cough	Typhoid fever	PHI (Tokyo)	PCR	Empirical	13
7	2015	43	M	N/A	Indonesia	Trunk	Abnormal chest X-ray	N/A	N/A	IFA	Empirical	14
This case	2017	19	F	Philippines	Philippines	Trunk, arm	Cough	Typhoid fever	PHI (Kawasaki), NIID	PCR, IFA	Definitive	—

ARDS; acute respiratory distress syndrome, WF; weill-felix reaction, IFA; immunofluorescent assay

意な抗体価の上昇 (IgM 160/>640, IgG>640) が認められた。なお *R. prowazekii* に対する抗体上昇 (IgM 80/320, IgG 80) も認められたが、交叉反応と考えられた。

考 察

本例は、チフス性疾患との鑑別に難渋したが、地方衛生研究所との連携によって、経験的治療を開始する前に早期に診断できた発疹熱の1例である。2000年以降の国内の発疹熱の輸入例は7例報告されているが、経験的な治療介入の前に診断を行うことができた症例の報告は本例のみである (Table 2)⁷⁻¹⁴⁾。

本例でチフス性疾患の除外に難渋した理由に、チフス性疾患の血液培養の感度の低さや、CTRXで治療した場合の治療反応の遅さがある¹⁵⁾。発疹熱の症状は非特異的で、かつ一般医療機関での確定診断が難しいため、国内の既報でも他疾患の治療を行いながら本疾患を鑑別に挙げている症例がみられる (Table 2)。発疹熱の流行地であっても、本例と同様に発疹熱とチフス性疾患の鑑別は難渋し、発疹熱の4割程度がチフス性疾患と初期診断されているという報告もある¹⁶⁾。両者を比較した報告では咳嗽などの呼吸器症状がチフス性疾患では有意に少ないとされている¹⁷⁾。またチフス性疾患の皮疹は体幹のごく限られた部位で、かつ5%未満と極めてまれにしか見られないが¹⁵⁾、発疹熱の皮疹はしばしば躯幹から四肢に広がる³⁾¹⁶⁾。これらの報告によると、発疹熱の呼吸器症状は咳嗽が66%、息切れが32%で¹⁷⁾、四肢への皮疹は上肢が37%、下肢が45%と¹⁶⁾、いずれも発疹熱で高率に合併する所見とは言い難いが、チフス性疾患では稀である。本例のようにチフス性疾患と暫定診断をした症例にこれらの所見が見られた場合には、リケッチア感染症などの他の鑑別疾患を念頭に置きながら診療にあたるきっかけ

になると考える。国内の発疹熱の既報でも、一部の症例には咳嗽や呼吸不全の合併や、四肢に広がる皮疹の合併が見られ、本例でも初診時に乾性咳嗽や四肢に広がる皮疹がみられた (Table 2)。チフス性疾患の初期診断に対して疑問を持つことができれば、より早い段階でリケッチア感染症を鑑別に挙げ、検査を行うことができる。

本例は経過を通じて地方衛生研究所と連携を図り、確定診断後に治療介入を行うことができた。前述のように発疹熱などのリケッチア感染症は診断に難渋する。そのため渡航者の発熱に対するアプローチに関する最近の総説では、東南アジアからの帰国者の皮疹を伴う発熱では、マラリアやデング熱を除外した上でリケッチア感染症などを想定した経験的治療を行うことが推奨されている¹⁸⁾。確かに発疹熱は一般医療機関での確定診断が困難で、研究機関における検査でも、間接蛍光抗体法には迅速性の、PCR検査には検査費用の問題があり¹⁾、確定診断よりも経験的治療を優先せざるを得ないこともある。しかし抗菌薬適正使用の観点からは、頻度が低く、かつ比較的軽症な発疹熱に対して、疑似症例まで含めた全例に経験的治療を行うべきか疑問が残る。また未診断の症例が多数存在することで疫学的な頻度が不明となることも危惧される。一般に地方衛生研究所等の行政検査機関における検査は、結果の報告に長時間を要すると考えられがちである。しかしリケッチア感染症のPCR検査では共通抗原の検出と特異的抗原の検出の2段階で行い、所要時間は合計で6時間程度である⁵⁾⁶⁾。本例のリケッチア群のPCRの検査結果は週末を含めて依頼後3日で報告を受けることができた。発疹熱は感染症法における届出対象疾患ではないため、行政検体としての検査を行っていないが、本例は発熱や頭痛など臨床所見の改

善に乏しかったため、地方衛生研究所でも重症例と判断し、積極的疫学調査の一環としてリケッチア群のPCRを実施した。全ての地方衛生研究所で検査が可能であるとは限らないが、本例では臨床医からの病歴や経過の報告によって、検査結果が臨床判断に与える影響を臨床医と行政機関が共有しつつ、円滑な検査の実施と結果の報告を行うことができたと考える。

発疹熱とチフス性疾患はしばしば鑑別に難渋するが、呼吸器症状や四肢への皮疹の広がりが見られる場合は、チフス性疾患よりも発疹熱を疑って研究機関への検査依頼を考慮する。一般医療機関の臨床医は、患者の臨床情報の収集を含めて、地方衛生研究所と連携して診療に当たることが重要である。

謝辞：本例の診断に際して重要な検査である間接蛍光抗体法を行って頂きました、国立感染症研究所ウイルス第1部安藤秀二先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第91回日本感染症学会総会・学術講演会（2017年4月、東京）で発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Aung AK, Spelman DW, Murray RJ, Graves S: Rickettsial infections in Southeast Asia: implications for local populace and febrile returned travelers. *Am J Trop Med Hyg* 2014; 91: 451—60.
- 2) Gordon CC, Alimuddin IZ: *Manson's Tropical Diseases* (22nd edition). Elsevier Saunders, Philadelphia, 2009; p. 885—902.
- 3) Civen R, Ngo V: Murine typhus: an unrecognized suburban vectorborne disease. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 913—8.
- 4) 厚生労働省 発疹熱の輸入感染症例の発生について <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou24/index.html>.
- 5) 国立感染症研究所（レファレンス委員会）・地方衛生研究所全国協議会 リケッチア感染症診断マニュアル, 平成13年.
- 6) 国立感染症研究所（レファレンス委員会）・地方衛生研究所全国協議会 発疹チフス群 リケッチア診断マニュアル, 平成14年.
- 7) Takeshita N, Imoto K, Ando S, Yanagisawa K, Ohji G, Kato Y, *et al.*: Murine typhus in two travelers returning from Bali, Indonesia: an un-

- derdiagnosed disease. *J Travel Med* 2010; 17: 356—8.
- 8) Azuma M, Nishioka Y, Ogawa M, Takasaki T, Sone S, Uchiyama T: Murine typhus from Vietnam, imported into Japan. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1466—8.
- 9) 小林泰一郎, 中村 [内山] ふくみ, 古宮伸洋, 大西健児, 新開敬行: 中国海南島で感染した発疹熱の1例. *感染症誌* 2009; 83: 747—8.
- 10) 竹下 望, 柳沢邦雄, 加藤康幸, 金川修造, 坂田明子, 安藤秀二, 他: インドネシアからの輸入症例と考えられる急性腎不全を伴った発疹熱の1例. *感染症誌* 2009; 83: 748.
- 11) 井本一也, 大路 剛, 山本舜悟, 細川直登, 岸本寿男, 安藤秀二, 他: 当院で経験した発疹熱 (Murine Typhus) の症例. *感染症誌* 2009; 83: 748.
- 12) Sakamoto N, Nakamura-Uchiyama F, Kobayashi K, Takasaki T, Ogasawara Y, Ando S, *et al.*: Severe murine typhus with shock and acute respiratory failure in a Japanese traveler after returning from Thailand. *J Travel Med* 2013; 20: 50—3.
- 13) 加藤博史, 柳澤如樹, 関谷紀貴, 菅沼明彦, 今村顕史, 味澤 篤: インドネシア渡航後に発症した発疹熱の1例. *感染症誌* 2014; 88: 166—70.
- 14) Yoshimura Y, Sakamoto Y, Kwangyeol L, Amano Y, Tachikawa N: Round Pneumonia With Murine Typhus After Travel to Indonesia. *J Travel Med* 2015; 22: 353—4.
- 15) Benette JE, Dolin R, Blaser ML: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (8th edition). Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2015; p. 1270—82.
- 16) Dumler JS, Taylor JP, Walker DH: Clinical and laboratory features of murine typhus in south Texas, 1980 through 1987. *JAMA* 1991; 266: 1365—70.
- 17) Zimmerman MD, Murdoch DR, Rozmajzl PJ, Basnyat B, Woods CW, Richards AL, *et al.*: Murine typhus and febrile illness, Nepal. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1656—9.
- 18) Thwaites GE, Day NP: Approach to Fever in the Returning Traveler. *N Engl J Med* 2017; 376: 548—60.

Murine Typhus which was Difficult to Distinguish from Typhoid Fever : a Case Report and an Effective Collaboration with a Local Institute of Public Health

Tomohiro HOSODA¹⁾²⁾, Takako MISAKI³⁾, Hideaki SHIMIZU³⁾, Nobuhiko OKABE³⁾ & Mitsuo SAKAMOTO¹⁾

¹⁾Department of Infectious Disease, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital,

²⁾Department of General Medicine, Juntendo University School of Medicine,

³⁾Kawasaki City Institute for Public Health

Herein we present the case of a 19-year-old healthy Filipino woman with a 4-day history of fever and headache, who upon admission had a dry cough and rashes distributed on her trunk and proximal limbs. The patient had recently traveled to the Philippines, 1-4 weeks prior to admission, where she had been in close contact with cats and rodents. Laboratory tests showed thrombocytopenia, and elevation of liver enzyme and C-reactive protein levels. Subsequent polymerase chain reaction (PCR) tests for *Dengue*, *Chikungunya*, and *Zika* virus, respectively, and Giemsa-stained blood smear for malaria were negative. Her chest X-ray was normal. Our initial diagnosis was typhoid fever. However, even after administering ceftriaxone, the patient's fever and headache remained unimproved. A PCR analysis for *Rickettsia* species was then performed on day 6 of hospitalization, which revealed the presence of *Rickettsia typhi*. Therefore, the patient was diagnosed as having murine typhus, and minocycline treatment was started on day 9 of hospitalization. The patient's clinical symptoms then continued to improve until discharge on day 11 of hospitalization. Diagnosing murine typhus is difficult in clinical practice because of the non-specific symptoms. Respiratory symptoms and rashes spreading to the extremities will be indicators in distinguishing murine typhus from typhoid fever.

[J.J.A. Inf. D. 92 : 391~396, 2018]