

薩南諸島の徳之島で3例目の報告となる、 テトラサイクリン系薬単剤で治癒し得た 日本紅斑熱の1例と疫学的考察

¹⁾医療法人南浜会宮上病院内科, ²⁾鹿児島県環境保健センター, ³⁾馬原アカリ医学研究所,

⁴⁾医療法人南浜会宮上病院薬剤部, ⁵⁾福井大学医学部附属病院感染制御部

小林 晃¹⁾ 御供田陸代²⁾ 藤田 博己³⁾
鈴木 真紀⁴⁾ 岩崎 博道⁵⁾

(平成29年12月19日受付)

(平成30年4月19日受理)

Key words: Japanese spotted fever, minocycline, Tokunoshim Island

序 文

日本紅斑熱は紅斑熱群リケッチア症の1つで、1985年馬原¹⁾により初めて報告された。高熱・紅斑・刺し口を主徴とする疾患²⁾で、好発地域以外では認知度が低く、重症例や死亡例も報告されている^{3,4)}。鹿児島県では2016年、日本紅斑熱の患者報告数は22名で、全国3位⁵⁾であったが、鹿児島県の薩南諸島では1990年3月から2016年12月までに10例が報告されているのみで、比較的稀である⁶⁾。薩南諸島の徳之島で3例目の日本紅斑熱を経験したため報告する。

症 例

患者：49歳、男性。鹿児島県大島郡徳之島在住。

主訴：発熱、発疹。

既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：2011年5月5日より、高熱および悪寒を認め、翌日より全身に発疹が出現した。自宅で臥床していたが軽快せず、5月12日当院を受診。患者によると発症1カ月前より、頻回に近隣の山へイノシシ狩に出かけていた。また、発症前に薬剤、サプリメントの服用はなく、島外には出ていない。

入院時現症：体温39.5℃。全身に粟粒大～米粒大の癒合を伴わない紅斑を認めた (Fig. 1a, 1b)。左大腿部に痂皮を伴う刺し口を認めた (Fig. 1c)。表在リンパ節は触知しなかった。心肺に異常なく、神経学的異常も認めなかった。

検査所見 (Table 1)：WBC 9,100/μL, CRP 8.5mg/dL と炎症反応の上昇を認めた。Plt 15.1万/μL と軽度低下していた。AST 102IU/L, ALT 84IU/L, γ-GTP 84IU/L と肝機能障害を認めた。

来院後経過：高熱、全身の発疹、刺し口、山野での就労のエピソードよりリケッチア感染症を疑い、入院直後よりミノサイクリン200mg/日の点滴静注を開始した。投与翌日より37℃台に解熱し、入院3日目 (第10病日) には完全に解熱した。その後、皮疹が消退し、全身状態も改善したため、入院から7日目 (第14病日) に退院した。入院時つづが虫病を疑い保健所に検査を依頼した (Table 2)。刺し口の痂皮を用いたPCR法により、*Rickettsia japonica* 遺伝子が検出され、抗体検査の結果 (Table 2) と合わせて日本紅斑熱と診断した。患者発症の翌月に、患者発症地の狩りで仕留められたイノシシ1頭からマダニ8個体 (ヤマアラシチマダニ若虫1と成虫4, タカサゴキララマダニ成虫2, タイワンカクマダニ成虫1) を採取した。このうち、タカサゴキララマダニ2個体から紅斑熱群の *Rickettsia tamurae* (*R. tamurae*) 遺伝子が検出された。ダニからのリケッチアはPCR法で検出した⁷⁾。

考 察

日本紅斑熱は *R. japonica* を原因微生物としてリケッチアを保有するマダニに刺咬されることにより経皮感染する²⁾。症状は高熱、全身の紅斑、ダニの刺し口が三徴候である²⁾。自験例は、これらの徴候と山野での就労 (近隣の山でのイノシシ狩り) という感染機会より、来院時にリケッチア感染症を疑い、直ちに有

別刷請求先：(〒891-7101) 鹿児島県大島郡徳之島町亀津7268

医療法人南浜会宮上病院 小林 晃

平成30年7月20日

Fig. 1 a, b. Erythema on the trunk. c. An eschar and erythema on the left thigh.

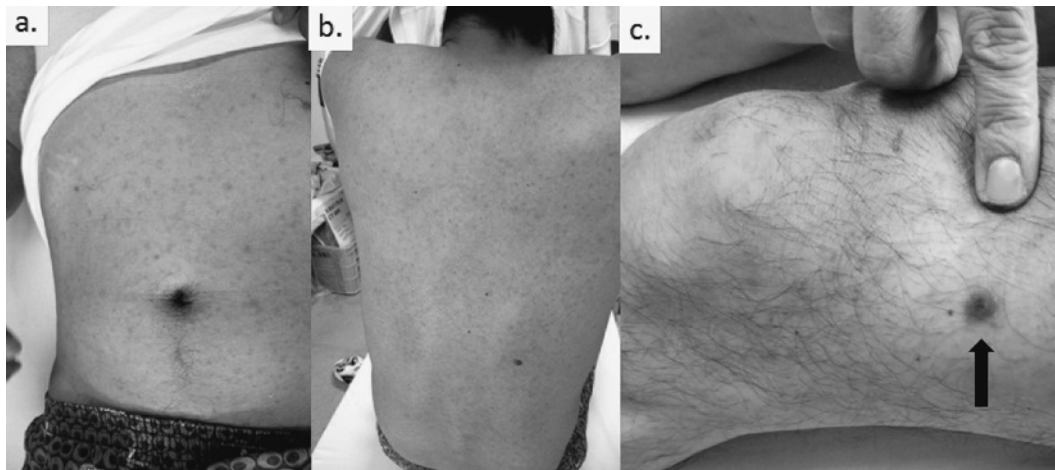


Table 1 Laboratory test results on admission.

Hematology		Blood chemistry	
WBC	9,100 / μ L	T Bil	0.4 mg/dL
RBC	539×10^4 / μ L	AST	102 IU/L
Hb	16.7 g/dL	ALT	84 IU/L
Ht	47.2 %	ALP	223 IU/L
PLT	151×10^3 / μ L	γ GTP	54 IU/L
		LDH	546 IU/L
		T Protein	7 g/dL
Coagulation		Albumin	3.6 g/dL
PT	111.9 %	BUN	12.6 mg/dL
FDP	2 μ g/mL	Cr	1.21 mg/dL
		UA	4.4 mg/dL
Urology		Glucose	109 mg/dL
Protein	(-)	CRP	8.5 mg/dL
Sugar	(-)		
Occult blood	(-)		

Table 2 Alteration of serological antibody levels detecting rickettsial infections

	Day 8		Day 41	
	IgM	IgG	IgM	IgG
<i>Orientia tsutsugamushi</i>				
Kato	<20	<20	<20	<20
Karp	<20	<20	<20	<20
Gilliam	<20	<20	<20	<20
Kawasaki	<20	<20	<20	<20
Kuroki	<20	<20	<20	<20
<i>Rickettsia japonica</i>				
	80	160	1,280	1,280

効な抗生剤による治療を開始した。

本症の血清学的診断は、間接免疫ペルオキシダーゼ法または間接免疫蛍光抗体法による検査を行い、ペア血清で *R. japonica* に対する IgG, IgM 抗体価の4倍以上の上昇を確認することである²⁾。近年, Kurokawaら⁸⁾は、日本紅斑熱の急性期におけるPCR法による病原体遺伝子の検出率は急性期の血液(52.3%)よりも刺し口の痂皮(91.2%)を用いた方が高く、刺し口の痂皮を用いた病原体遺伝子の検出は早期診断法として有用であることを報告している。ただし、これらの検査はいずれも一般の検査機関では実施されておらず、各県の保健所に依頼し、公的研究機関での行政検査を実施する必要がある。自験例では刺し口の痂皮から *R. japonica* の遺伝子が検出された。日本紅斑熱の刺し口は一般的につつが虫病のそれより小ぶりで、中心部の黒色痂皮も小さいとされている⁹⁾が、自験例の刺し口も小ぶりで黒色痂皮も小さかった (Fig. 1c)。

自験例では、患者は7日間高熱が続いたのちに来院

されたが、ミノサイクリン単独投与により速やかに解熱した。近年、作用機序に関してサイトカインの面で研究が進展⁹⁾¹⁰⁾し、テトラサイクリン系抗菌薬とニューキノロン系抗菌薬併用療法の相乗効果が期待されており¹⁰⁾、2剤の併用を推奨する意見もあるが²⁾、自験例のように、ミノサイクリン単独投与でも十分治療可能な症例もある。米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) は、リケッチア感染症へのニューキノロン系抗菌薬使用を推奨していない¹¹⁾。また、現在まで、テトラサイクリン系抗菌薬による単独療法群と、テトラサイクリン系抗菌薬とニューキノロン系抗菌薬併用療法の比較試験が行われておらず、ニューキノロン系抗菌薬の併用による利益が示されていないため、日本紅斑熱に対してこの併用療法を推奨する根拠は乏しい¹²⁾という意見もある。初診時より中枢神経障害や多臓器不全を来しているような重症例およびテトラサイクリン単独で治療を開始後も症状の悪化が見られる症例には併用すべきとの意見もあるが、第一選択薬であるテトラサイクリン系抗菌薬単独投与が国際的にも紅斑熱群リケッチア症の標準的治療法となっている。現状では、ニューキノロン系抗菌薬の併用がスタンダードになりつつあるが、テトラサイクリン抗

薬単剤で血圧の低下，呼吸数の上昇および意識レベルの低下等，バイタルの変化に注意し，治療することも可能であるかもしれない。

日本紅斑熱の発生時期は春先から晩秋（4～11月）で，好発時期はダニの消長やヒトとダニとの接触の機会などの地域特性により異なる²⁾。奄美群島では10例中，3～7月に8例，11月，12月にそれぞれ1例発生し，自験例は5月に発生していた。また，日本紅斑熱は発生地域に偏りがあり，九州南部や四国・中国地方で多く発生し，広島県，三重県が特に多い。国立感染症研究所の報告では，2016年の全国での発生数は276名，都道府県別では三重県が48名と最多であり，鹿児島県は22名で広島県36名に次ぎ全国3位であった⁵⁾。鹿児島県の薩南諸島での発生報告は2016年12月まで本症例を入れて10例のみで比較的稀である⁶⁾。薩南諸島とは大隅諸島（種子島・屋久島），トカラ列島，奄美群島の3つのエリアを指す。自験例（2011年5月）は奄美群島の徳之島で3例目の報告となる。1例目は，1991年に岩澤ら¹³⁾が報告した発熱および体幹の浮腫性紅斑が見られた52歳女性の症例で，Weil-Felix反応は回復期血清でOX-2，OX-19陽性，血清学的所見で，抗原に紅斑熱群リケッチア片山株を用いた間接蛍光抗体法が陽性であったため，日本紅斑熱を疑った症例である。当時，日本紅斑熱は本邦で約80例報告¹³⁾されており，生物地理区における旧北区（温帯から寒帯に起源を持つ動植物相の見られる地域）である四国，九州地方を中心とした本州のみに限定していた。徳之島は生物地理区における東洋区（亜熱帯から熱帯に起源を持つ動植物相の見られる地域）である亜熱帯地域に属する¹⁴⁾。トカラギャップ（渡瀬線）より以南の東洋区で初めて報告された紅斑熱群リケッチア症の報告を契機に，Fujitaら¹⁵⁾は1991年から1994年まで徳之島でマダニ相と紅斑熱群リケッチアの調査を実施した。その結果4属8種のマダニが確認され，一部のマダニ類について試みたリケッチア分離で，タカサゴキララマダニの未寄生期幼虫から8株を得た。これらの分離株は四国から報告されたタカサゴキララマダニ由来の不明紅斑熱群リケッチアと同一の血清型とみなされた。

つつが虫病は鹿児島県で毎年多数報告されており2016年は，77名（全国505名）で報告数が全国1位となっている⁵⁾。薩南諸島ではつつが虫病が，2001年，2015年，2016年に大隅諸島の屋久島で1名ずつ合計3名，2001年～2002年にトカラ列島の口之島，中之島，諏訪之瀬島，悪石島で各1名発生しているが，奄美群島では報告例がない⁶⁾。

これまで *R. japonica* はヤマアラシチマダニ，フタトゲチマダニ，キチマダニ，タイワンカクマダニ，ヤ

マトマダニ等のマダニ類から分離または遺伝子が検出されている¹⁶⁾。自験例の患者発生地のマダニ類採集結果では *R. japonica* の検出された報告があるヤマアラシチマダニ5個体とタイワンカクマダニ1個体が採集されたが，これらの個体からは *R. japonica* は検出されなかったが，タカサゴキララマダニ2個体からは，紅斑熱群の1つである *R. tamurae* の遺伝子が検出された。2011年の御供田ら¹⁷⁾の調査では奄美大島から採取されたヤマアラシチマダニから *R. japonica* の遺伝子が検出されている。

R. tamurae は紅斑熱群に属するリケッチアで，1993年にタカサゴキララマダニから初めて分離され，不明種 AT-1 タイプと呼称されていたが¹⁸⁾，2006年に新種として記載・命名された¹⁹⁾。Imaokaらは2011年，分子および血清学的分析を用いて最初の *R. tamurae* の感染例を報告している²⁰⁾。

近年，国内のマダニ類が多様な紅斑熱群リケッチアを保有することが明らかになってきた。*R. japonica*，*R. tamurae* 以外に，海外でヒトへの病原性が知られていた *Rickettsia heilongjiangensis* による極東紅斑熱の患者が確認されるとともに，国内に生息するマダニが当該病原体を保有することも確認されている²¹⁾。さらに，*Rickettsia helvetica* による紅斑熱症例なども国内で報告され，日本国内の広い範囲でこれらのリケッチアを有するマダニ類の分布が確認されつつある²²⁾。

日本紅斑熱は好発地以外では認知度が低く，薩南諸島では2016年まで10例しか報告がなく比較的稀である。しかし，日本紅斑熱は死亡例も報告⁴⁾されており，薩南諸島の一般医家も認知する必要がある。高熱・紅斑のみみられる患者では本疾患を疑い，確定診断をまたずに治療を開始し，野山や畑への立ち入りの活動歴の問診，マダニによる刺し口を見つけ，早期に血清検査および，最寄りの保健所に相談して，可能であれば刺し口の痂皮の遺伝子同定検査をすることにより診断する必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) 馬原文彦，古賀敬一，沢田敬三，谷口哲三，重見文雄，須藤恒久，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) 馬原文彦：リケッチア日本紅斑熱の現況とダニ媒介性疾患の初期対応。生体の科学 2015；66：313—7。
- 3) 本田えり子，谷岡未樹，本田哲也，高垣謙二，佐々木見，豊嶋浩之，他：日本紅斑熱の9例DICと多臓器不全を併発し，集中治療室での全身管理を必要とした3症例を含む。臨床皮膚科 2003；57：523—6。
- 4) 和田桂代子，栄枝弘司，青野 礼，千屋誠造：重症化した日本紅斑熱の1例本邦2例目の死亡

- 例. 感染症誌 2008 ; 82 : 77—81.
- 5) 国立感染症研究所, 厚生労働省結核感染症課 : つつが虫病・日本紅斑熱 2007~2016. 病原微生物検出情報 2017 ; 38 : 109—26.
 - 6) 御供田陸代, 岩元由佳, 中堂園文子, 岩切忠文, 福盛順子, 藤田博己, 他 : 薩南諸島のリケッチア症について. 鹿児島県環境保健センター所報 2016 ; 17 : 106.
 - 7) 国立感染症研究所 (リファレンス委員会)・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. 2001 ; p. 9.
 - 8) Kurokawa I, Kondo M, Akachi S : Early diagnosis of Japanese spotted fever by PCR using skin samples. J Infect Chemother 2013 ; 19 : 628—32.
 - 9) Tai K, Iwasaki H, Ikegaya S, Takada N, Tamaki Y, Tabara K, *et al.* : Significantly higher cytokine and chemokine levels in patients with Japanese spotted fever than in those with tsutsugamushi disease. J Clin Microbiol 2014 ; 52 : 1938—46.
 - 10) Iwasaki H, Mahara F, Takada N, Fujita H, Ueda T : Fulminant Japanese spotted fever associated with hypercytokinemia. J Clin Microbiol 2001 ; 39 : 2341—3.
 - 11) Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, Dahlgren FS, Drexler NA, Dumler JS, *et al.* : Diagnosis and management of tick-borne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States. MMWR Recomm Rep 2016 ; 65 : 1—44.
 - 12) 山藤栄一郎 : リケッチア感染症. 日本紅斑熱をどのように疑い, 診断・治療するか. Hospitalist 5 : 519—24.
 - 13) 岩澤うつぎ, 落合豊子, 當間由子, 鈴木啓之, 森嶋隆文, 坪井義昌 : マダニが媒介したと思われる日本紅斑熱. 皮膚科の臨床 1991 ; 33 : 1511—4.
 - 14) 御供田陸代, 石谷完二, 吉國謙一郎, 上野伸広, 新川奈緒美, 藏元 強, 他 : 鹿児島県内の野鼠及びダニ類からの病原体検 2005 年度調査から. 鹿児島県環境保健センター所報 2006 ; 7 : 68—71.
 - 15) Fujita H, Takada N, Tsuboi Y : Survey of ixodid ticks (Acarina: Ixodidae) and tick-borne spotted fever group rickettsiae in Tokunoshima Island, Japan. Medical Entomology and Zoology 1996 ; 47 : 15—21.
 - 16) 安藤秀二, 藤田博己 : 国内における紅斑熱群リケッチア症を媒介するマダニ類と病原体との多様な関係. 衛生動物 2003 ; 64 : 5—7.
 - 17) 御供田陸代, 濱田まどか, 濱田結花, 上村晃秀, 石谷完二, 岩切忠文 : 鹿児島県におけるつつが虫病及び日本紅斑熱について. 鹿児島県環境保健センター所報 2013 ; 14 : 50—2.
 - 18) 藤田博己, 渡辺百合子, 高田伸弘, 矢野泰弘, 坪井義昌, 馬原文彦 : 日本産マダニ類から分離された紅斑熱群リケッチア. SADI 組織委員会編, ダニと疾患のインターフェイス. YUKI 書房, 福井, 1994 ; p. 142—9.
 - 19) Founier PE, Takada N, Fujita H, Raoult D : *Rickettsia tamurae* sp. nov., isolated from Amblyomma testudinarium ticks. Int J Syst Evol Microbiol 2006 ; 56 : 1673—5.
 - 20) Imaoka K, Kaneko S, Tabara K, Kusatake K, Morita E : The first human case of *Rickettsia tamurae* Infection in Japan. Case Rep Dermatol 2011 ; 3 : 68—73.
 - 21) Ando S, Kurosawa M, Sakata A, Fujita H, Sakai K, Sekine M, *et al.* : Human *R. heilongjiangensis* infection, Japan. Emerg Infect Dis 2010 ; 16 : 1306—8.
 - 22) 高田伸弘, 石 史, 藤田博己 : 福井県で初めて確認され 血清学的に *R. helvetica* 感染が示唆された症例. 病原微生物検出情報 2006 ; 27 : 40—1.

The Third Case of Japanese Spotted Fever on Tokunoshima Island in Kagoshima Prefecture Cured with Tetracycline Alone and Epidemiological Investigation

Akira KOBAYASHI¹⁾, Mutsuyo GOKUTEN²⁾, Hiromi FUJITA³⁾, Maki SUZUKI⁴⁾ & Hiromichi IWASAKI⁵⁾

¹⁾Division of Internal Medicine, Nanmei-kai Miyagami Hospital,

²⁾Kagoshima Prefectural Institute of Environmental Research and Public Health,

³⁾Mahara Institute of Medical Acarology, ⁴⁾Department of Pharmacy, Nanmei-kai Miyagami Hospital,

⁵⁾Department of Infection Control and Prevention, Faculty of Medical Science, University of Fukui

A 49-year-old man was admitted to a local hospital on Tokunoshima Island in Kagoshima prefecture, Japan, after he experienced high fever and general fatigue for several days. A physical examination on admission revealed his temperature to be over 39.5°C, an eschar on the left thigh, and generalized skin erythema. Laboratory examination revealed thrombocytopenia, liver dysfunction, and raised levels of C-reactive protein. He was suspected to have Spotted Fever and recovered with the help of immediate treatment with minocycline alone. He was finally diagnosed as having Japanese Spotted Fever, which was confirmed based on antibodies positive for *Rickettsia japonica* detected with an immunofluorescence test using paired sera and DNA determination specific to *R. japonica* extracted from the eschar using PCR. Since Japanese Spotted Fever can be life-threatening if diagnosis and appropriate treatment are delayed, it should always be considered as a differential diagnosis for patients presenting with high fever and eruptions.

[J.J.A. Inf. D. 92 : 547~551, 2018]