

## 淡路島地方における紅斑熱群リケッチア症

兵庫県立淡路病院内科

児玉和也 松尾武文

兵庫県立淡路病院細菌検査室

中内美穂

愛媛大学医学部第1内科

小林 讓 丹下 宜紀 岡田 貴典

(平成1年7月13日受付)

(平成1年9月7日受理)

---

*Key words : Spotted fever group rickettsiosis, Tsutsugamushi disease, Awaji Island*

---

### 要 旨

兵庫県淡路島地方において、近畿地方では初めての紅斑熱群リケッチア症を3例経験した。1988年8月、9月に発症し、発熱及び丘疹性紅斑は全例に、刺し口・リンパ節腫大・肝腫大はそれぞれ2例に認められた。またいずれの症例においてもWeil-Felix反応では*Proteus* OX-2に対する抗体価の上昇と、*R. rickettsii*に対する特異的抗体価の上昇がみられ、テトラサイクリン系薬剤が有効であった。いずれも淡路島南部の諭鶴羽山系が感染場所と考えられ、淡路島北部で秋から冬に多発している恙虫病とは対照的であり、ベクターを考える上で疫学上重要な所見と考えられた。

### はじめに

わが国の紅斑熱群リケッチア症は、1984年に徳島県下で初めてその存在が確認されてから、各地で症例が報告されるようになった<sup>1)2)</sup>。本症は、四国東南海岸域に広く浸淫していることが明らかになってきているが、さらに全国的な発生状況や媒介動物の解明など、今後解明されるべき点も多い。私どもは、1988年8月と9月に兵庫県淡路島地方において、血清学的に3例の紅斑熱群リケッチア症患者を確認したが、これは兵庫県下では初めての症例であり、また淡路島地方における恙虫病とは患者発生地域において相違がみられており、疫学的にも有意義なことと思われるので併せて報告する。

### 症 例

症例1 59歳、男性、営林署職員。

家族歴、既往歴：特記事項なし。

主訴：発熱、皮疹。

現病歴：1988年7月28日諭鶴羽山系に登り、このとき右下腹部にダニがついているのに気付いた。その後同部は赤く腫脹し、搔痒感があった。8月2日、頭痛、関節痛を伴って38.8℃の発熱が出現した。8月4日近医を受診し、セフィキシムを投与されるも39℃台の発熱は持続し、8月6日より発疹に気付いた。8月7日よりオフロキサシン400mg/日を投与されるも症状の改善がみられないため、8月11日(第10病日)当院を受診した。

現症、検査成績：全身皮膚に一部出血性の丘疹性紅斑と、下腹部・臀部・足関節部に刺し口と思われる痂皮を伴った赤色の硬結を認めた。左頸部、両腋下部、両臍径部の表在性リンパ節は米粒大から豌豆大に腫大し、弾性硬で軽度の圧痛があった。胸部に異常なく、腹部に肝を1.5横指触知した。検査成績では、白血球増多、CRP陽性などの炎症所

別刷請求先：(〒656)兵庫県洲本市下加茂1-6-6

兵庫県立淡路病院内科 児玉 和也

見及び中等度の肝機能障害を認めた。

経過：入院日の8月11日より解熱傾向がみられたが、ドキシサイクリン200mg/日の投与を開始したところ、翌日より微熱となり8月16日には解熱した。8月25日には皮疹もほぼ消失し、肝機能も正常化したため退院した。

症例2 36歳、男性、農業。

家族歴、既往歴：特記事項なし。

主訴：発熱、リンパ節腫大。

現病歴：1988年8月28日諭鶴羽山系のみかん畑で農作業を行った。同年9月5日より頭痛、悪寒を伴って39℃の発熱が出現した。近医を受診し治療を受けたが、発熱が持続するため9月9日（第5病日）当院を受診した。

現症、検査成績：軀幹に散在性の丘疹性紅斑と、右側腹部に刺し口と思われる中心部に痂皮を伴った径4cmの紅斑を認めた。右鼠径部リンパ節は小指頭大から拇指頭大に6個腫大し、弾性硬で著明な圧痛を認めた。胸・腹部に異常を認めず、血沈は軽度亢進していた。

経過：9月9日よりミノサイクリン200mg/日の投与を開始したところ、9月12日より微熱となり、9月14日には解熱し、皮疹もほとんど消失した。

症例3 68歳、男性、林業。

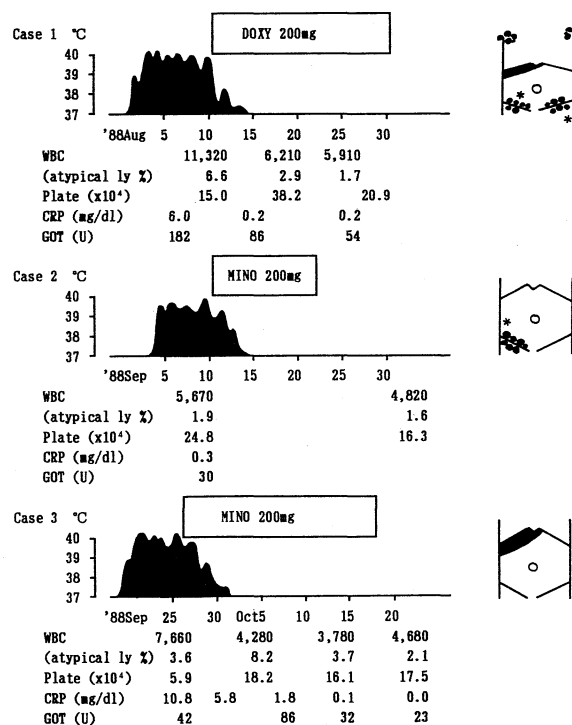
家族歴、既往歴：特記事項なし。

現病歴：生来健康で連日諭鶴羽山系で植林に従事していた。1988年9月20日、頭痛、関節痛、悪寒を伴って38.5℃の発熱が出現した。翌日全身の発疹に気づき、近医を受診して治療を受けるも発熱が持続するため9月26日（第7病日）当院を受診した。

現症、検査所見：全身に丘疹性紅斑を多数認めた。表在性リンパ節は腫大なく、刺し口と思われるものは認められなかった。胸部に異常なく、腹部に肝を1.5横指触知した。検査所見では、CRPは高値を示し、血小板数は $5.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ と減少し、軽度の肝機能障害を認めた。

経過：入院後直ちにミノサイクリン200mg/日の投与を開始したところ、3日目よりようやく解熱傾向を示し、発疹も軽減した。10月7日にCRP

Fig. 1 Clinical course



は陰性化し、肝機能障害も消失して10月13日退院した (Fig. 1, 2, 3)。

#### 血清学的検査成績

Weil-Felix 反応、抗原はゲンカ生研製の *Proteus* OX2, OX19, OXK を用いた。 *Proteus* OX2 に対し、症例1で第25病日に40倍、症例2で第31病日に20倍、症例3で第14病日に80倍と、いずれも受診時10倍以下であったものが凝集価の上昇を示した。 *R. tsutsugamushi* に対する抗体は、代表的な株 (Gilliam, Karp, Kato 株) を抗原とした間接蛍光抗体法において3症例とも経過を通じて1:10以下と陰性であった。紅斑熱群リケッチアに対する抗体は、 *R. rickettsii*, Smith 株 (ATCC より分与) と、徳島県で紅斑熱群リケッチア症患者から分離した片山株とを抗原として間接蛍光抗体法で測定した。二次血清は FITC-標識抗ヒト IgG, A, M ヤギ血清 (Behringwerke AG) を使用した。

Smith 株と片山株に対する抗体価はそれぞれ、症例1で第36病日に1:80と1:160、症例2で第

Fig. 2 A: Eschar on the hip (Case 1), B: Eschar on the lumbar region (Case 2)

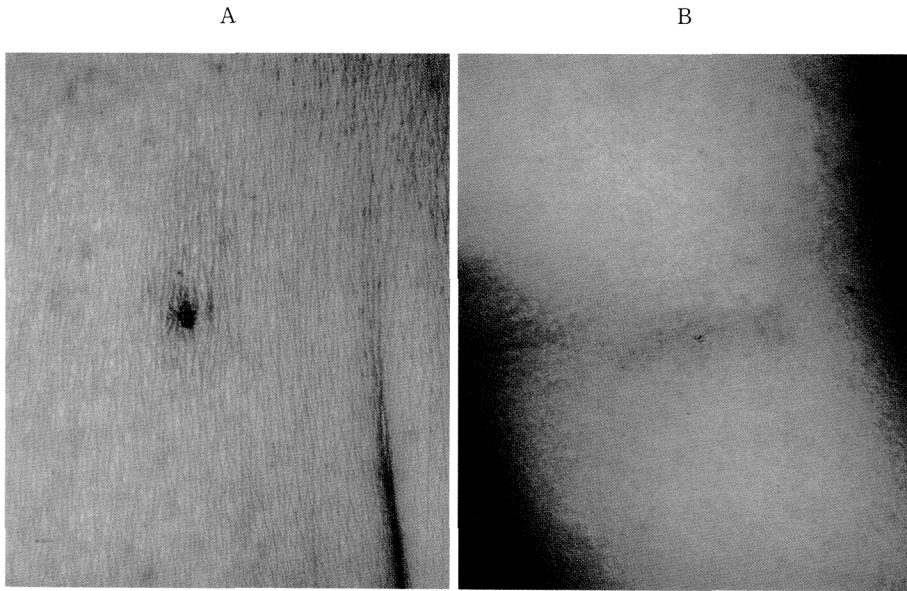


Fig. 3 Papular erythema on the upper arm



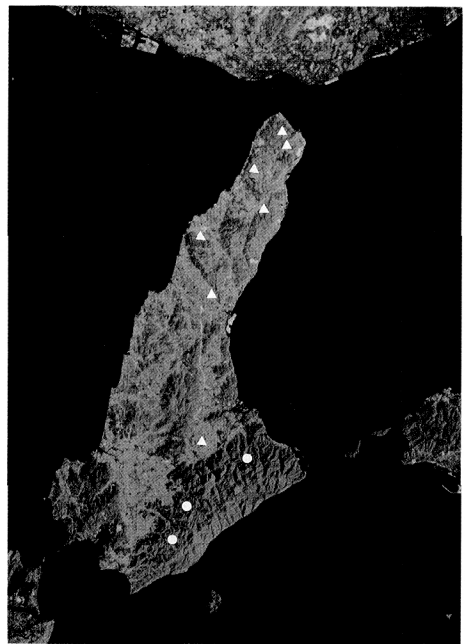
31病日に1:160と1:160, 症例3で第24病日に1:1280と1:2560と陽性を示し, 片山株に対してやや高値を示す傾向が認められた (Table 1).

#### 臨床像

これら3症例の臨床像をまとめると, 潜伏期間は明らかなもので6日と7日, リンパ節腫大は全身性に著明なもの, 局所リンパ節腫大を認めるも

Fig. 4 Distribution of the patients of rickettsiosis on Awaji Island

- Spotted fever group rickettsiosis
- ▲ Tsutsugamushi disease



の, リンパ節腫大を認めないものと様々で, 皮疹はいずれも丘疹性紅斑を呈していた. 刺し口は3

Table 1 Serological data

Day of illness	Case 1			Case 2		Case 3		
	10	25	36	5	31	7	14	24
Weil-Felix reaction								
OX19	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
OX2	<10	×40	×40	<10	×20	<10	×80	×80
OXK	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Anti- <i>R. tsutsugamushi</i>								
Gilliam strain	<10	<10	<10	—	<10	<10	<10	<10
Karp strain	<10	<10	<10	—	<10	<10	<10	<10
Kato strain	<10	<10	<10	—	<10	<10	<10	<10
Anti-SFG rickettsia								
Smith strain ( <i>R. rickettsii</i> )	×20	×40	×80	—	×160	—	×1280	×1280
Katayama strain	×20	×80	×160	—	×160	—	×1280	×2560

\*Indirect immunofluorescent antibody test

\*Reciprocal of serum dilution

Table 2 Clinical data

	Case 1	Case 2	Case 3
Incubation period (days)	6	7	?
Lymphadenopathy	++	+	—
Eruption	systemic papular erythema	trunk papular erythema	systemic papular erythema
Eschar	3	1	?
Hepatomegaly	+	—	+
Febrile period (days)	10	9	10
Laboratory data			
(day of illness)	(10th day)	(5th day)	(7th day)
ESR (mm/hr)	6	23	21
CRP (mg/dl)	6.0	0.3	10.8
WBC (/μl)	11,320	5,670	7,660
Platelet (/μl)	15.0×10 <sup>4</sup>	24.8×10 <sup>4</sup>	5.9×10 <sup>4</sup>
Therapy	DOXY	MINO	MINO
Dose (mg/day)	200	200	200
Administered day	10th day	5th day	7th day
Result	cure	cure	cure

個, 1個, 不明と様々で, 肝腫大は2例に認め, 治療後はいずれも消失した。

検査所見では, 血沈やCRPなどの炎症反応は, 受診時の病日が症例により異なるため一定せず, 白血球数は第10病日に受診した症例1で増多を示し, 他の2症例は正常であった。異型リンパ球は, 第10病日, 第5病日, 第7病日の受診時に, それぞれ6.6%, 1.9%, 3.6%で病日による違いを認めた。症例3では第14病日に異型リンパ球は8.2%とピークに達し, これに一致して末梢血中の抗体産生細胞(PCA-1陽性細胞)は20.0%と高値を示し

以後減少した。

治療はいずれもテトラサイクリン系薬剤が著効を示し, 治癒した (Table 2)。

#### 疫学的事項

症例はいずれも淡路島南部の諭鶴羽山系が感染場所と考えられた。淡路島地方でこれまでに報告されている恙虫病は図に示すように北部に多くみられており (Fig. 4), 発生時期は9月から1月の間であった。

#### 考 察

紅斑熱群リケッチア症は恙虫病と比べると, リンパ節腫大や肝脾腫をきたすことは少ないとされているが<sup>1)</sup>, 今回報告した3例中2例において全身あるいは局所のリンパ節腫大と肝腫大を認め, いずれも治療後に消失しており, 臨床所見からのこれら2疾患の鑑別は難しいと考えられた。しかし, 発疹の性状や出現部位はそれぞれの疾患にかなり特徴的であり, 典型例においては臨床的診断も可能と思われる。また白血球数は発病初期に減少するが, 初診時第5病日と第7病日の症例では正常範囲にあり, 第10病日の症例は増多を示しており, 病日と血液像との関係は, 診断ならびに臨床経過をみるうえで留意すべきと思われる。症例3では回復期の異型リンパ球出現のピークに一致して, 末梢血中に抗体産生細胞であるPCA-1抗原陽性細胞の著増を認めたが, このことより異型リンパ球のなかには抗体産生細胞がかなり含まれて

いる可能性もあるものと思われた。リケッチア感染症における感染防御の主役は、ヘルパーT細胞を中心とした細胞性免疫であり<sup>9)</sup>、液性免疫の関与は少ないとされているが、回復期に出現する抗体は、抗体依存性細胞障害や流血中からの遊離のリケッチア除去などを介して、感染防御にある程度の役割を果たしていることが明らかにされている<sup>4)~6)</sup>。

ロッキー山紅斑熱では初診時に発疹、発熱、ダニによる吸着の病歴の3主徴のみられる例は3%にすぎず<sup>7,8)</sup>、病初期にリケッチア症と診断できる可能性は少ない。発疹は、第2~6病日に出現するが、わが国の紅斑熱群リケッチア症では、発病時に刺し口が存在していることが多いので早期診断に役立つ。また、臨床検査所見では、発病初期に白血球数は正常ないしやや減少し、赤沈は軽度の促進に止まるが、CRPは強陽性を示すことも参考になる。小児は一般に軽症で、発熱期間も短い。見逃されやすいものと思われる。病初期に発熱を主訴に来院するような場合、上記の臨床症状や検査所見に注意して経過を観察し、疑わしい場合はできるだけ早期にテトラサイクリン系薬剤で治療を開始するよう努めるべきである。症例3では、第7病日と極期に至って入院し、その後尿失禁や意識混濁がみられるなど重症状態となり、凝血学的検査でも血小板減少やFDP D-dimerが陽性を示すなどDIC準備状態にあって、適切な治療が行われなかった場合には死亡の可能性も考えられた。Helmickら<sup>9)</sup>はロッキー山紅斑熱での発症から治療開始までの期間は、生存例では平均5日間、死亡例では平均7日間と述べているが、本症例での治療開始は第7病日であり、治療の遅れが重症化につながったものと考えられる。リケッチア症が疑われる症例ではいたずらに検査で時間を費やすことなく、病日に留意し、臨床的診断によって一刻も早く適切な治療を開始することが重要と考えられる。

1945年以降、淡路島南部の福良地方では、原因不明の発疹性熱性疾患患者が相当数発生しており、福良熱と呼ばれた。1953年にも2名の患者が発生しているが、以後患者数は著明に減少してお

り、実態を知ることは極めて困難と考えられる。山口らの報告によるとその臨床像は7月から9月の盛夏に発生し、全身倦怠感や食欲不振の前駆症状に引き続いて悪寒を伴った40℃前後の高熱を発し、4~5日後にバラ疹様の発疹を生ずるとある<sup>9)10)</sup>。症状などから発疹熱がそのなかに含まれている可能性が考えられるが、1953年には福良において捕獲されたアカネズミよりリケッチアが分離されており、福良熱のなかに恙虫病が含まれている可能性も指摘されていた<sup>10)</sup>。しかし福良地方での恙虫の季節的消長を調べた報告によると、トサツガムシなどは11月にピークとなり、逆に夏の間はほとんどみられておらず<sup>11)</sup>、今回報告した3症例の発症が8~9月に集中していたことも併せて、福良熱のなかにむしろ紅斑熱群リケッチア症が含まれていた可能性も推察される。

淡路島地方で今回確認された紅斑熱群リケッチア症の3例は、いずれも南部の論鶴羽山系が感染場所と考えられた。同地域では夏になるとダニが多く発生することが知られており、ベクターを考える上で興味深い。他方、恙虫病は同地方ではこれまでに7例が報告されており(Fig. 4)、このうち5例は血清学的検査で診断されている。他の2例についても持続する高熱や刺し口、所属リンパ節腫大が確認され、いずれもテトラサイクリン系薬剤が著効している点よりリケッチア症は間違いないものと考えられ、また発生時期は紅斑熱群リケッチア症とは対照的に12月と1月であり、新型恙虫病と思われた。図に示すように、紅斑熱群リケッチア症と恙虫病の発生場所には明かな相違がみられており、ベクターの分布及び活動時期の相違によるものと考えられ、疫学的に非常に興味深い所見と思われた。

#### まとめ

淡路島地方で発生した紅斑熱群リケッチア症の3例について報告し、臨床的ならびに疫学的な検討を加えた。

本論文の要旨は、1989年4月、第63回日本感染症学会総会で発表した。

#### 文 献

- 1) 馬原文彦, 古賀敬一, 沢田誠三, 谷口哲三, 重見

- 文雄, 須藤恒久, 坪井義昌, 大谷 明, 小山 一, 内山恒夫, 内田孝弘: わが国初の紅斑熱リケッチア感染症. 感染症誌, 59: 1165—1171, 1985.
- 2) 橋 宣祥, 志々目栄一, 横田 勉, 岡山昭彦, 石崎淳三, 村井幸一, 塩入重正, 津田和矩, 押川達巳: 九州地方で発生した紅斑熱リケッチア症の2例. 感染症誌, 61: 1166—1171, 1987.
- 3) Kodama, K., Kawamura, S., Yasukawa, M. & Kobayashi, Y.: Establishment and characterization of a T-cell line specific for *Rickettsia tsutsugamushi*. Infect. Immun., 55: 2490—2495, 1987.
- 4) Kobayashi, Y., Kawamura, S. & Oyama, T.: Immunological studies of experimental tsutsugamushi disease in congenital athymic (nude) mice. Am. J. Trop. Med. Hyg., 34: 568—577, 1985.
- 5) Jerrells, T.R. & Eisemann, C.S.: Role of T-lymphocytes in production of antibody to antigens of *Rickettsia tsutsugamushi* and other rickettsia species. Infect. Immun., 41: 666—674, 1983.
- 6) Lange, J.V. & Walker, D.H.: Production and characterization of monoclonal antibodies to *Rickettsia rickettsii*. Infect. Immun., 46: 289—294, 1984.
- 7) Durack, D.T.: Spotted fever comes to town. New Engl. J. Med., 318: 1388—1390, 1988.
- 8) Helmick, C.G., Bernard, K.W. & D'Angelo, L. J.: Rocky mountain spotted fever: Clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases. J. Infect. Dis., 150: 480—488, 1984.
- 9) 山口富雄: 四国の恙虫(2). 四国東部及び淡路島の恙虫病有毒地付近の恙虫. 衛生動物, 5(1,2): 1—9, 1954.
- 10) 山口富雄, 堀江法彦, 三木 徹, 小野吉昭: 四国の恙虫(3). 四国型恙虫病とトサツガムシの分布. 四国医誌, 9: 302—315, 1956.
- 11) Yamaguchi, T.: Studies on tsutsugamushi in Shikoku (3) seasonal distribution of trombiculid mites in several districts of Shikoku. Tokushima J. Exp. Med., 7: 301—313, 1961.

### Spotted Fever Group Rickettsiosis on Awaji Island, Japan

Kazuya KODAMA & Takefumi MATSUO

Department of Internal Medicine, Prefectural Awaji Hospital, Hyogo  
Miho NAKAUCHI

Department of Clinical Laboratory, Prefectural Awaji Hospital, Hyogo  
Yuzuru KOBAYASHI, Yoshiki TANGE & Takanori OKADA

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ehime University

Three cases of spotted fever group rickettsiosis occurring on Awaji Island, Hyogo Prefecture, the first reported in the Kinki District, are described. The illness appeared from August to September in 1988. High-grade fever and papular erythema were observed in all cases. Eschar, lymphadenopathy and hepatomegaly were observed in two-thirds of the cases, respectively. The antibody titers for *Proteus* OX-2 by the Weil-Felix reaction were elevated, and immunofluorescence test with *R. rickettsii* of the spotted fever group demonstrated a significant rise in specific antibody titer. Tetracycline was effective in all cases. Every patient was thought to have been infected with rickettsiae in the Yuzuruha mountain range in the southern part of Awaji Island. On the other hand, tsutsugamushi disease occurs in autumn and winter in the northern part of Awaji Island. It would be of considerable interest from an epidemiological viewpoint to study the vector of these spotted fever group rickettsiae.