

アフリカ南部で感染した紅斑熱群リケッチア症の2例

東京大学医科学研究所感染免疫内科

木村 幹男 藤井 達也 岩本 愛吉

(平成10年7月6日受付)

(平成10年8月25日受理)

Key words: rickettsiosis, spotted fever group

序 文

昨今の日本人の海外進出はめざましいが、その中で熱帯・亜熱帯地域の旅行・滞在も増えており、帰国後に発熱などの症状を訴える例に遭遇する機会は今後も増え続けると予想される。発熱性疾患のなかではマラリア、腸チフス/パラチフス、デング熱、A型肝炎、アメーバ性肝膿瘍などが多く、国内でそれらの診断・治療の開始が遅れる例も散見される。他にリケッチア症も考慮すべき疾患であるが、症状が特異的でなく、診断手段が限られており、汎用されるベータラクタム剤は無効であるなどの理由による。日本人も観光旅行や調査などで種々の地域へ出かけることが多くなり、行動形態も変化して土着の疾患に罹患しやすくなっているため、今後は国内でこれらの症例を見ることが増えると予想される。

節足動物媒介性リケッチア症としてはまずツツガムシ病が挙げられ、国内でも年間400~500例の発生が見られる。これと異なるグループとして紅斑熱群リケッチア症があり、ロッキー山紅斑熱、地中海紅斑熱(ボタン熱)、リケッチア痘、日本紅斑熱などが含まれる。地中海紅斑熱は主にスペイン、イタリア、南フランスからアフリカに分布する。病原体の *Rickettsia conorii* (*R. conorii*) は通常イヌに感染しているが、それに寄生するダニ *Rhipicephalus sanguineus* の刺咬によりヒトに感

染を生ずる。また最近では、*R. conorii* と異なる種の *Rickettsia africae* (*R. africae*) を病因とし、*Amblyomma* ダニに媒介される別の疾患 African tick-bite fever の存在が示された¹⁾²⁾。従って、以前から地中海紅斑熱とされていた症例には African tick-bite fever も含まれていたことが考えられ、紅斑熱群リケッチア症の見直しが急務ともなっている。

今回我々は紅斑熱群リケッチア症に分類される2例を経験したので、その報告と共に文献的考察も行う。

症 例

症例1

患者：40歳，男性。

主訴：微熱，倦怠，発疹。

現病歴：1996年3月18日から22日まで都市環境の調査目的でジンバブエに滞在し、藪や草地に囲まれた農場を歩き回ったが、犬との密な接触はなかった。18日現地で宿泊し、就寝中に左腰部に虫刺され様の痛みを感じ覚醒したが、虫の確認はできなかった。3月20日と21日に38°Cの発熱があったが、短期間で解熱した。しかし、30日~4月3日に38~40°Cの発熱が再度生じ、4日頃から37°C台に下降し始めたが、その後も微熱は長期間持続した。また、3月26日頃からは刺咬部位の腫脹、発赤、痂皮形成が出現しており、同じ頃から左ソケイ部リンパ節の腫脹を認めた。4月5日に当科に初診となったが、その後の経過も含めて Fig. 1 に示す。

理学的所見：左腰部に径2cmの発赤が見られ

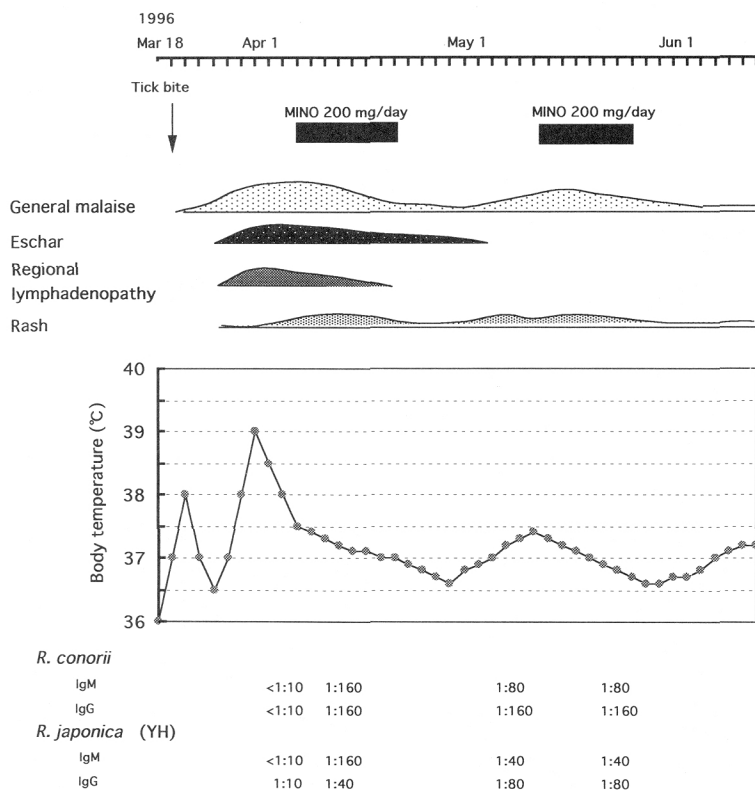
別刷請求先：(〒108-8639) 東京都港区白金台4-6-1

東京大学医科学研究所感染免疫内科

木村 幹男

平成10年12月20日

Fig. 1 Clinical manifestations, treatment and the antibodies to the two spotted fever group rickettsiae, *R. conorii* and *R. japonica* (YH), in the patient 1.

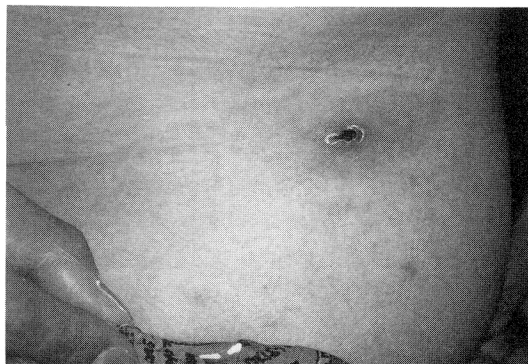


たが、その中には径0.5cmの中心部壊死および周囲の痂皮を有し、典型的な刺し口 eschar であった (Fig. 2)。顔面、胸腹部、両側下肢に径2mm程度の紅斑性丘疹が散在し、軽度の搔痒感を伴っていた。リンパ節腫脹は認められなかった。胸部には異常所見はなく、腹部では肝臓を2横指弾性硬に触知した。

一般検査所見 (下線は異常値) : WBC 4,870/ μ l (band 0.5%, seg 34.0%, lym 50.5%, mo 6.5%, eo 3.0%, baso 1.0%, aty lym 4.0%), RBC 472万/ μ l, Hb 14.8g/dl, Ht 44.7%, Plt 23.5万/ μ l, ESR 35mm (1hr), GOT 27IU/l, GPT 17IU/l, LDH 572IU/l, ALP 143IU/l, T-Bili 0.3mg/dl, CRP 0.27mg/dl, ワイル・フェリックス反応は4月13日と6月21日に行ったが, OXK, OX19, OX2のいずれに対しても陰性であった。

治療, 経過 (Fig. 1) : 初診時よりリケツチア症

Fig. 2 Typical eschar located in the left lumbar region of the patient 1.



を疑い, ミノマイシン200mg/日 (分2) を2週間投与したが, 服用中は微熱, 倦怠, 発疹などは改善していた。服用後の検査で ESR 9mm (1hr), CRP 0.02mg/dl と正常化した, 服用終了後に微

熱、倦怠、発疹などが増悪したので、5月11日から再度ミノマイシン200mg/日(分2)の2週間投与を行った。やはり前回の治療と同様に、服用後3～4日から微熱、倦怠、発疹などは顕著に改善傾向を示し、今回は服用終了後にもそれらの症状の悪化は見られなかった。

リケッチア検査 (Fig. 1)：抗体測定の詳細は他書の記載に譲るが³⁾、VERO細胞に感染させたリケッチア抗原をスライドガラス上に塗布し、段階希釈した被検血清との反応後、FITC標識抗ヒトIgMあるいはIgGを反応させ蛍光顕微鏡にて判定した。初診時の血清では*R. conorii*に対するIgM、IgG抗体は陰性、*Rickettsia japonica* (*R. japonica*) (YH) に対してはIgG抗体のみ軽度陽性であったが、1週間後の4月12日の血清ではいずれも上昇が認められ、現在に至っている。ただし、抗体価全体として通常予想される値よりも低かった。

VERO細胞に被検血液を接種し分離も試みたが³⁾、結局、リケッチアは分離されなかった。

症例2

34歳、男性。1997年3月6日から25日まで南アフリカ共和国に滞在した。現地にて3月17日から4日間発熱した。19～20日頃皮膚の紅斑に気づき、期日は不詳であるが左腰部に刺し口の特徴を示す皮膚病変に気付いている。23日から数日間、テトラサイクリン系抗生剤と思われる薬剤を服用した。4月3日の段階で両下肢には丘疹が残存していたが、刺し口は色素沈着を残すのみであり、解熱もしていたが、検査を希望して来院した。当院では受診の段階で治癒に至っているものと判断し、新たな治療は行わなかった。

R. conorii に対する抗体価は4月3日(発病17日後)にIgM抗体が1:160、IgG抗体が1:320と陽性を示し、5月6日(発病50日後)にはIgM抗体が1:40に低下したが、IgG抗体は1:320と変化がなかった。

考 察

熱帯・亜熱帯地域からの有熱帰国者の中で、リケッチア症は比較的稀な疾患と考えられている。例えば、ドイツ人旅行者の調査では、マラリアは

有熱帰国者のなかで6%を占めたが、リケッチア症は0.5%に過ぎなかった⁴⁾。国内でも、南アフリカからの帰国者で地中海紅斑熱と思われる症例の報告がある程度である⁵⁾。しかし、無治療でも自然治癒する例が多いこと、確定診断の手段が一般化していないことから、実際にはより多いものと推定される。米国でも、医師が地中海紅斑熱の臨床像に慣れていないため、見逃されていると推測されている⁶⁾。また今後、旅行者の行動形態の変化に伴い、増えることが予想される。

従来、アフリカ地域全体として紅斑熱群リケッチア症は、*R. conorii* を病因とし、イヌに寄生する *Rhipicephalus sanguineus* に媒介される地中海紅斑熱と考えられてきた。一方では以前から、*Amblyomma hebraeum* などに媒介されて軽症な経過を取る疾患が知られており、漠然と tick-bite fever と呼ばれてきた。1992年の Kelly ら¹⁾の報告で、その様な1症例から紅斑熱群リケッチアを分離し、PCR-RFLP解析を行ったところ、従来の紅斑熱群リケッチアと異なることが判明し、*R. africanae* と命名された。また、それによる疾患は African tick-bite fever と呼ばれることになった。その後、Brouqui ら²⁾の7症例の報告では、African tick-bite fever の場合には刺し口が複数あること、リンパ節腫脹が見られること、紅斑は無いか軽度であることなどの臨床的特徴が示された。蛍光抗体法などによる抗体検査では *R. conorii* にも交叉反応を示し、*R. africanae* に対する抗体価と同程度のことも多いので、区別は難しい。

症例1では、発熱、倦怠感、典型的な刺し口 eschar と付随する局所リンパ節腫脹、軽度ではあったが全身性の紅斑性丘疹などの臨床症状、*R. conorii* に対する抗体の経時的上昇などから紅斑熱群リケッチア症と診断された。しかし、血液からのリケッチア分離は成功せず、*R. conorii* によるものか *R. africanae* によるものかについては区別不可能であった。また、紅斑性丘疹は散在する程度にとどまり、しかも抗体価が低かった。なお、3月20～21日の発熱に関しては、潜伏期からすると早すぎること、その後一度解熱していることなどからリケッチア症とは関係なく、3月26日頃か

らの症状発現を発症とするのが適当と考えられる。症例2でも地中海紅斑熱と African tick-bite fever との鑑別はできなかった。

これら紅斑熱群リケッチア症の臨床像については、今後地中海紅斑熱と African tick-bite fever とに明確に区別して検討されなければならない。ここではしかし、従来地中海紅斑熱とされてきた症例につき、African tick-bite fever も一部含まれていたことを敢て考慮に入れて、その臨床像などを述べることにする。

地中海紅斑熱は南フランス、イタリア、スペインなどの地中海沿岸諸国からアフリカ全域に分布するが、本症例の如くアフリカの中では南アフリカ共和国、ジンバブエなど南部からの報告が多い。また、インド亜大陸や東南アジアにも分布すると言われている。最近、ヨーロッパや米国で地中海紅斑熱やロッキー山紅斑熱の発生頻度が上昇しつつあり、その原因が追究されている⁷⁾。これに関しては、ダニの数自体の増加、土地利用の変化、イヌの行動の変化、あるいはヒトのレジャー活動の変質などによりダニとの接触機会の増加、などが考えられている⁷⁾。ヒトへの感染は暑い時期に起こることが多く⁸⁾⁹⁾、本症例も3月で現地では真夏であった。通常、犬との接触⁸⁾⁹⁾か、背丈の高い草地やブッシュに入り込んだ場合¹⁰⁾に罹患することが多い。

5～7日の潜伏期の後、発熱、頭痛、倦怠感、関節痛などで気づかれることが多い。発熱の頻度は高く90～100%と報告されている^{4)8)～10)}。それ以前あるいは同じ頃に刺し口 eschar が出現するが、その頻度は55～88%とされる^{4)8)～10)}。これは中心部に黒色痂皮、周辺部に発赤を有する径3～4mmの皮膚潰瘍である。体幹、四肢に見られることが多いが、頭部や稀には陰囊などに見られることもあり、全身をくまなく探す必要がある。所属リンパ節の痛性腫脹を伴うことが多い。紅斑性丘疹の出現頻度は33～100%と報告により様々であるが^{4)8)～10)}、通常第4病日頃に出現する。時に、短時間に全身に拡大して出血性になることもある。

一般検査では白血球数は一定の動向を示さず^{8)～10)}、血小板減少が時に見られる⁹⁾¹⁰⁾。また、ト

ランスアミナーゼの上昇が24～40%に見られる^{8)～10)}。プロテウス菌を用いた凝集反応であるワイル・フェリックス反応では、OX-19、OX-2に対して陽性に出るとされてきたが、感度と特異性が充分でなく診断には役立たないことも多い。本症例1でも経過中2度検索されたが、OX-19、OX-2、OX-Kの全てに対して陰性であった。

血清抗体の検出には、培養細胞にリケッチアを感染させた抗原標本を用い、間接蛍光抗体法、間接酵素抗体法などにより、IgMとIgGの両クラスの抗体を測定する。海外ではこの抗原標本が市販されているところもある。しかし、紅斑熱群リケッチアの間での交差反応性が強く、病因となるリケッチアの種を決定することは困難である。さらに、紅斑熱群リケッチアと発疹チフス群リケッチアとの間にも交差反応が見られることもある³⁾。ウイルス分離は、急性期血液を用いてモルモット、ヌードマウスへの接種、あるいは培養細胞への接種にて可能なこともある³⁾。また、発病早期であれば刺し口の皮膚生検を行い、蛍光抗体法でリケッチアを証明することも行われる¹¹⁾。

治療としてはテトラサイクリン系抗生剤によく反応し⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾、ドキシサイクリンであれば200mg/日の7日間投与が推奨される¹⁰⁾。治療開始3～4日後には解熱することが多い。本症例1では、ミノサイクリン14日間の投与を2回行い、長期の治療になったが、2回目の投与については必要なくて経過観察で良かった可能性がある。妊婦や、テトラサイクリンにアレルギーを有する場合など、ジョサマイシンを用いる治療も提唱されている¹⁰⁾。試験管内ではスパルフロキサシンやシプロフロキサシンなどのフルオロキノロン剤に感受性が見られ¹²⁾¹³⁾、臨床効果もあると報告されているが¹⁴⁾、使用例はまだ多くない。殆どの例での予後は良好であるが、Raoultら⁸⁾によると重症化が6%に、死亡例が2.5%に見られており、注意が肝要である。重症化の内容として出血傾向、肝障害、腎不全、心筋炎、髄膜脳炎、肺炎^{8)～10)15)16)}などが挙げられる。

地中海紅斑熱、African tick-bite fever を含む紅斑熱群リケッチア症は、旅行者の行動形態の変

化に伴って今後増えると予想される。その症状は特異的でなく診断手段も限られていること、一般に使用頻度の多いベータラクタム剤が無効であること、中には重症化する例もあることなどから、我が国でも注意を喚起する必要がある。

謝辞：リケッチア抗体の測定、分離などを行って頂いた国立感染症研究所ウイルス第1部坪井義昌先生に深謝する。

文 献

- 1) Kelly P, Matthewman L, Beati L *et al.*: African tick-bite fever: a new spotted fever group rickettsiosis under an old name. *Lancet* 1992; 340: 982-983.
- 2) Brouqui P, Harle JR, Delmont J, Frances C, Weiller PJ, Raoult D: African tick-bite fever. An imported spotless rickettsiosis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 119-124.
- 3) 坪井義昌: 各論9. その他の感染症. リケッチア症の検査法. *臨床とウイルス* 1995; 23(増刊号): 394-399.
- 4) Marschang A, Nothdurft HD, Kumlien S, von Sonnenburg F: Imported rickettsioses in German travelers. *Infection* 1995; 23: 94-97.
- 5) Ishii N, Komatsu H, Nakajima H, Tani K, Suto T: Imported rickettsial African spotted fever in Japan. *Br J Dermatol* 1989; 120: 701-704.
- 6) Palau LA, Pankey GA: Mediterranean spotted fever in travelers from the United States. *J Travel Med* 1997; 4: 179-182.
- 7) Mansueto S, Tringali G, Walker DH: Widespread, simultaneous increase in the incidence of spotted fever group rickettsioses. *J Infect Dis* 1986; 154: 539-540.
- 8) Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A, Chaudet H, Gallais H, Casanova P: Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35: 845-850.
- 9) Jemni L, Hmouda H, Chakroun M, Erne M, May M: Mediterranean spotted fever in central Tunisia. *J Travel Med* 1994; 1: 106-108.
- 10) Puente S, Lago M, Subirats M, Verdejo J, Marinez ML, Gonzalez-Lahoz JM: Spotted fever attributable to *Rickettsia conorii*: ten cases imported from SubSaharan Africa. *J Travel Med* 1995; 2: 204-205.
- 11) Montenegro MR, Mansueto S, Hegarty BC, Walker DH: The histology of "taches noires" of boutonneuse fever and demonstration of *Rickettsia conorii* in them by immunofluorescence. *Virchows Arch* 1983; 400: 309-317.
- 12) Raoult D, Bres P, Drancourt M, Vestris G: In vitro susceptibilities of *Coxiella burnetii*, *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia conorii* to the fluoroquinolone sparfloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 88-91.
- 13) Raoult D, Yeaman M, Baca O: Susceptibility of *Rickettsia* and *Coxiella burnetii* to quinolones. *Rev Infect Dis* 1989; 11(Suppl 5): S986.
- 14) Ruiz Beltrán R, Herrero Herrer JI: Evaluation of ciprofloxacin and doxycycline in the treatment of Mediterranean spotted fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 427-431.
- 15) Raoult D, Gallais H, Ottomani A *et al.*: La forme maligne de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. Six observations. *Presse Méd* 1983; 12: 2375-2378.
- 16) Devriendt J, Staroukine M, Amson R *et al.*: Malignant Mediterranean spotted fever. Report of a case with multiple organ failure, hypocalcemia, and euthyroid sick syndrome. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1319-1321.

Two Cases of Spotted Fever Group Rickettsiosis Contracted in Southern Parts of Africa

Mikio KIMURA, Tatsuya FUJII & Aikichi IWAMOTO
Department of Infectious Diseases and Applied Immunology,
Institute of Medical Science, University of Tokyo

A 40-year-old Japanese male stayed in Zimbabwe and developed a fever above 38°C during which he noted a typical eschar in the lumbar region and also regional inguinal lymphadenopathy. Although not conspicuous, erythematous eruptions accompanied by itching were observed on the face, trunk and lower extremities. After returning to Japan and visiting our hospital, he was suspected of rickettsiosis and put on minocycline which gradually led to the improvement of the symptoms. Immunofluorescence antibody determinations disclosed rising titers against *Rickettsia conorii* (*R. conorii*) for both IgM and IgG classes. The second patient, a 34-year-old Japanese male, developed fever, generalized erythema and a typical eschar while staying in South Africa. The first blood sample showed positive IgM and IgG antibodies against *R. conorii*, and the second sample a decline in IgM but not in IgG class antibodies. Both cases were diagnosed as spotted fever group rickettsiosis based on their clinical manifestations including typical eschar and also the results of antibody determinations.

Most of the previous cases of spotted fever group rickettsiosis in Africa have been regarded as Mediterranean spotted fever which is caused by *R. conorii* and transmitted by *Rhipicephalus sanguineus*. However, recently, the presence of another type of spotted fever group rickettsiosis, African tick-bite fever, caused by *Rickettsia africae* and transmitted by *Amblyomma hebraeum* has been proposed. Although clinical features of the two rickettsiosis are reported to be separable, apparent cross reaction between the two organisms hampers the use of conventional antibody determinations for their differentiation. For the two cases presented here identification of the causative rickettsia species was impossible, because they were not isolated.

With ever increasing numbers of international travel, physicians should be alert to the possibility of spotted fever group rickettsiosis when encountering febrile patients returning from endemic countries. This is particularly important considering that beta-lactam antibiotics commonly used as an empiric therapy are not effective, and the disease has a potential to develop into severe forms.