

我が国におけるダニ媒介感染症の現況

岩崎 博道^{1,2)}

The Present Situation of Tick or Mite-borne Infectious Diseases in Japan

Hiromichi IWASAKI^{1,2)}

¹⁾Department of Infection Control and Prevention, University of Fukui Hospital, ²⁾Department of Infection and Clinical immunology, University of Fukui Hospital

(2023年3月1日受付・2023年3月24日受理)

要 旨

我が国に多発するダニ媒介感染症には、つづが虫病、日本紅斑熱および重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome : SFTS) があり、日本紅斑熱と SFTS は近年増加が著しい。つづが虫病と日本紅斑熱の原因病原体はリケッチアであり、テトラサイクリン系薬が有効である。他方、SFTS の原因病原体はウイルスであるが、有効な抗ウイルス薬は確定していない。つづが虫病と日本紅斑熱の臨床症状は、発熱・皮疹・刺し口の3主徴が共通し極めて類似するが、テトラサイクリン系薬を投与した場合、つづが虫病は2日以内に90%が軽快するのに対して、日本紅斑熱は回復に数日を要することも多い。つづが虫病に比べ日本紅斑熱は重症化傾向が強いが、重症化の背景にはサイトカインストームが関与していると推測される。リケッチアや SFTS ウイルスに対する日常診療での感染対策はアイガードや N95 マスクを含む標準予防策の遵守であり、消毒にはアルコール含有消毒薬が有効である。

Key words : つづが虫病, 日本紅斑熱, 重症熱性血小板減少症候群, 標準予防策

はじめに

ダニ媒介感染症は人々の野外活動の活性化や、温暖化の影響を受けるなどダニ類の活動域の拡大に伴い、発生数が増加していることが推測される。我が国で発症するダニ媒介感染症の原因病原体にはウイルスやリケッチアが含まれ、大型のマダニ類と小型のツツガムシ類がベクターとしてヒトに病原体を運ぶ。大型のマダニが媒介するウイルス感染症には、近年増加傾向にある重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome : SFTS) が含まれ、リケッチア感染症としては日本紅斑熱がある。他方、小型のツツガムシが媒介するつづが虫病の原因病原体はリケッチアである。これらはすべて4類感染症に含まれ、2022年にはつづが虫病481例、日本紅斑熱460例およびSFTS118例が報告された。臨床的にはSFTSとリケッチア感染症の鑑別

が困難なことも多く、これらの感染症を推定した場合には、診断を確定するための血清診断や遺伝子診断を実施する必要がある。

重症熱性血小板減少症候群 (SFTS : severe fever with thrombocytopenia syndrome)

SFTSは、2011年に中国で発見されたフェニユイウイルス科 (Family Phenuiviridae) バンヤンウイルス属 (Genus *Banyangvirus*) に属するファイヤンシャン・バンヤンウイルス (*Huaiyangshan banyangvirus*) によるマダニ (フタトゲチマダニとタカサゴキララマダニ) 媒介感染症である¹⁾。国内では2013年に初発が確認され、2022年7月に届け出患者数は累計763例となり、致死率は12.1% (763例中92例) を呈した。国内の患者発生地は西日本が中心であるが、最近では北陸地方でも認められる。感染地は野生動物が活動する山間部に多いが、原因ウイルスに対する血清抗体を保有する野生動物は全国的に認められることから、未だ報告のない地域からの

¹⁾福井大学医学部附属病院感染制御部, ²⁾福井大学医学部附属病院感染症膠原病内科

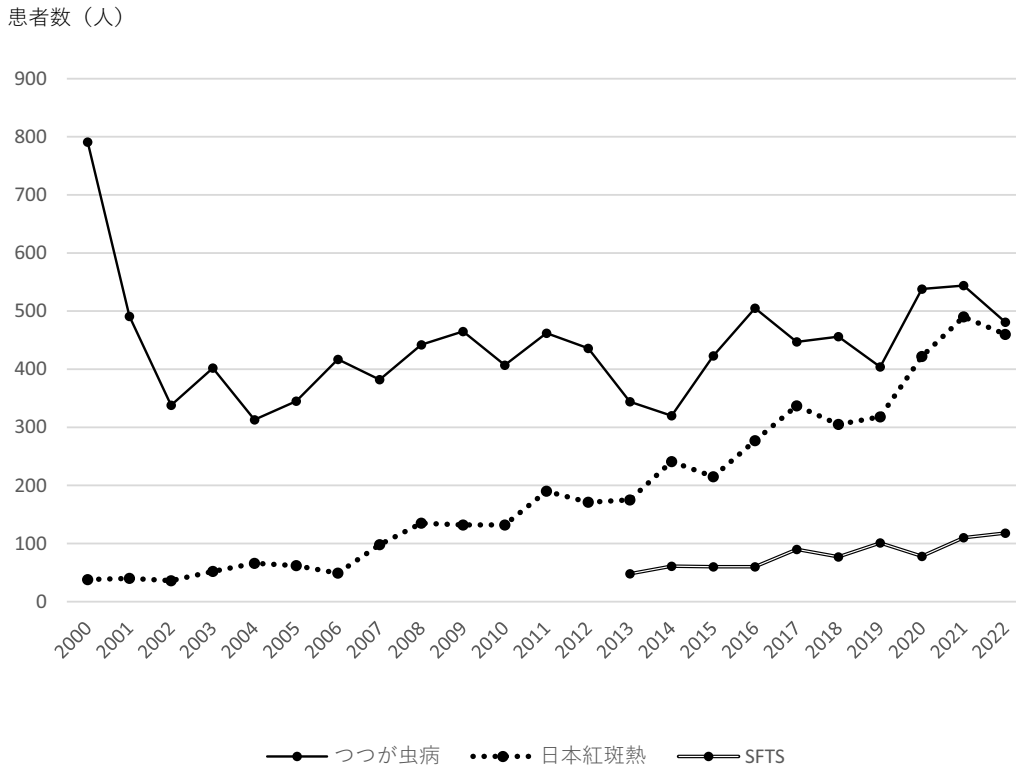


図1 年別患者届け出報告数の推移 (2000～2022年)

近年つかが虫病は、年間300～500例程度の報告数があるが、日本紅斑熱はこの数年急増し2020年には400例を超え、つかが虫病に迫っている。SFTSは2013年以降、次第に増加し2022年には118が報告され、過去最多となった(国立感染症研究所IDWRの2023年1月5日データより)。

患者発生も今後予測される。マダニの活動が高まる春～夏及び秋に発生することが多い。

潜伏期間は6～14日とされている。発熱、頭痛、全身倦怠感、下痢や嘔吐等の消化器症状、意識障害等を呈し、血液検査で血小板減少や白血球減少、生化学検査によるALT、AST、LDH、CKの上昇を認める。重症例では骨髄検査により血球貪食像の所見が認められ(血球貪食症候群)、DICに基づく血液凝固系の異常や多臓器不全を伴うことが多い。有効な抗ウイルス薬は未だ確定できず、治療は対症療法が主体となる。本症を疑った場合、最寄りの保健所に相談し検査を進める必要がある。

つかが虫病 (tsutsugamushi disease, scrub typhus)

つかが虫病は *Orientia tsutsugamushi* を保有する小型のマダニ(ツツガムシ)の幼虫がヒトを刺して感染する。我が国では最も高頻度のリケッチア感染症である。ツツガムシが生息する山野での屋外活動を契機に感染するため、診断のために感染機会を想定した行動歴の問診は重要である。患者発生は北海道を除く全国都府県から、年間300～500例の届け出報告をみる(図1)が、複数の血清型が存在することが知られている。フトゲツツガムシによる Gilliam 型または Karp 型と、タテツツガムシ

による Irie/Kawasaki 型または Hirano/Kuroki 型のつかが虫病が秋から初冬、さらには翌年の春にかけて発生する²⁾。夏に発生し重症例の多いアカツツガムシ媒介性の Kato 型つかが虫病は近年減少している。

潜伏期は5～14日で、発熱、皮疹及び刺し口が3主徴とされる。発熱は時に39～40℃に達し、頭痛、悪寒戦慄、全身倦怠感、食欲不振、筋肉痛、関節痛、結膜充血、咽頭発赤、下痢ならびに嘔吐等を伴う。皮疹は体幹部を中心に全身性に現れ、小豆大～母指頭大の辺縁が不整形の掻痒感のない紅斑を生ずるが、紫斑を呈することは少ない。刺し口は本症に特徴的な局所皮膚病変³⁾であるが、発熱時には中心部に目立つ痂皮を有し、大きなものは直径1.5 cm 前後に及び、痂皮脱落后は色素沈着を残す。リンパ節腫脹は刺し口近傍に加え全身に認められることが多く、有痛性である。その他、肝脾腫を認めることが多い。重症例では髄膜炎、心内膜炎のほか、ショック、血球貪食症候群⁴⁾、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、播種性血管内凝固症候群(DIC)を合併し、多臓器不全に至ると救命は困難となる。

検査所見として、好酸球消失、異型リンパ球の出現⁵⁾、血小板減少、低Na血症、Cr、AST、ALT、LDHならびにCRPの上昇、血沈亢進等がみられる、尿潜血・尿

蛋白が陽性となることが多い。重症例ではFDP陽性、フェリチン上昇、高サイトカイン血症（TNF- α 、IFN- γ 、IL-8等の上昇）が認められ⁶⁾、DICや血球貪食症候群の病態背景となる。治療はテトラサイクリン系薬が標準とされる。ミノサイクリンまたはドキシサイクリン200mg/日を点滴または経口にて7~10日間投与する。代替薬として、アジスロマイシン及びクロラムフェニコールが選択されるが、 β ラクタム系薬やアミノ配糖体及びニューキノロン系薬は無効である。早期に診断がなされ、直ちにテトラサイクリン系薬が投与されれば、90%は48時間以内に解熱し臨床所見も軽快し、予後は一般的に良好である。しかし、治療の遅れにより重症化することがあり、未だに死亡例が報告される。

確定診断には血清診断や、血液または刺し口部位の痂皮や皮膚を用いた遺伝子診断（PCR）が用いられる。*O. tsutsugamushi* 特異抗体検出には、間接免疫ペルオキシダーゼ法と間接蛍光抗体法がある。古くから知られるGilliam型、Karp型及びKato型の抗体検査は保険適用もあり、商業的検査機関での実施が可能である。しかし、現在では、Irie/Kawasaki型、Hirano/Kuroki型及びShimokoshi型⁷⁾が存在することも知られ、6型すべてを含む確定診断には最寄りの保健所に相談し、公的機関での検査が必要である。

日本紅斑熱（Japanese spotted fever）

40年前には、「我が国には紅斑熱は存在しない。」と国内の教科書に記載されていたが、Weil-Felix反応OX-K株陽性のリケッチア感染症の発見をきっかけに、1984年徳島県において初めて日本にも紅斑熱群リケッチア感染症の存在が証明され、日本紅斑熱と命名された。日本紅斑熱は*Rickettsia japonica*を保有するキチマダニ、フタトゲチマダニ、ヤマアラシチマダニ等、大型のマダニに刺されて感染する。日本紅斑熱は当初西日本を中心に、関東以西の比較的温暖な太平洋沿岸に患者報告をみた。近年では、発生地域がさらに東日本に広がり、届け出数も2021年には490に達し過去最多となった（図1）。つつが虫病より致死率が高く、2019年には13例の死亡例があり死亡率は4.1%（13/318）に及んだ。発生時期はマダニの活動期（3~11月）に一致し、夏から秋に多い。診断のためには感染機会となり得る患者の行動歴を聴取することが重要である。

日本紅斑熱は、臨床的にはつつが虫病に極めて類似するが、発熱、皮疹、刺し口が3主徴とされ、潜伏期は2~8日と短い。発熱は40℃前後と高い傾向にあり、頭痛、悪寒戦慄、全身倦怠感、関節痛、筋肉痛、結膜充血、咽頭発赤、下痢、嘔吐ならびに浮腫等を伴う。皮疹は体幹部に比べ、顔面や手・足底を含む四肢末端部に強く出現し、掻痒感のない紅斑及び紫斑を呈する。刺し口はつ

つつが虫病に比べやや小さく、直径は5mm前後にとどまり、痂皮形成もわずかである³⁾。リンパ節腫脹は目立たないことが多い。重症例にはショック、髄膜炎、血球貪食症候群のほか、全身性炎症反応症候群（systemic inflammatory response syndrome：SIRS）、ARDS、DIC、多臓器不全等を呈し、急激な進行を認め、四肢末端の切断を要した急性感染性電撃性紫斑病合併の報告もある。

検査結果は、血小板減少、低Na血症、Cr、AST、ALT、LDH、CKならびにCRPの上昇や、尿蛋白、尿潜血が陽性になることが多く、検査値異常はつつが虫病より目立つ。重症化の背景には高サイトカイン血症の関与があると考えられる⁸⁾。治療は、テトラサイクリン系薬（ミノサイクリンまたはドキシサイクリン）200mg/日を点滴または経口にて7~14日間投与することが標準とされる。適切な時期に診断・治療がなされれば予後は一般的に良好であるが、治療開始から解熱まではつつが虫病に比べ長時間を要することが多い。テトラサイクリン系薬投与後に重症化した事例に対し、ニューキノロン系薬を併用し救命し得た症例も報告された⁹⁾。つつが虫病では無効とされるニューキノロン系薬が、併用薬として日本紅斑熱においては治療の選択肢の一つとなる¹⁰⁾。本症には β ラクタム系薬やアミノ配糖体は全く無効である。

日本紅斑熱の診断は商業的検査機関では実施されていないため、本症を疑った場合、診断確定のために最寄りの保健所に相談し公的機関での検査を実施する必要がある。

ダニ媒介感染症診療における感染対策

いかなる医療行為においても共通することではあるが、ダニ媒介感染症診療においても医療関係者は標準予防策の遵守が基本である。SFTSの診療にあたっては、患者と接触した医療従事者が感染したとの報告もあり¹¹⁾、積極的に个人防护具を使用することが推奨されている。具体的には、結膜からの感染やエアロゾル感染が生じうるため、アイガードやN95マスクの着用が望ましい。SFTSウイルスやリケッチアの消毒にはアルコール含有消毒薬が有効であることが知られる。

おわりに

近年、ダニ媒介感染症の報告が増加しているが、これらの感染症を診断するためには原因不明の発熱患者において、本症を想定した行動歴を十分に聴取し、身体診察も入念に行うことが重要である。いずれの疾患においても正確な診断のためには各地域の保健所に相談することが有用であり、適切なタイミングで必要な検査を実施することが求められる。2019年に「リケッチア症診療の手引き」が完成した¹²⁾。ダニ媒介感染症が疑われるときにこの手引きを参考にして頂けると幸いである。

利益相反自己申告：MSD、杏林製薬から講演料を得ている。第一三共、塩野義製薬から奨学寄附を得ている。

文 献

- 1) Yu XJ, Liang MF, Zhang SY, Liu Y, Li JD, Sun YL, *et al.*: Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* 2011; 364: 1523-32.
- 2) 山藤栄一郎：リケッチア感染症—日本紅斑熱とツツガムシ病をどのように疑い、診断・治療するか—。 *Hospitalist* 2017; 5(3): 519-28.
- 3) 岩崎博道, 伊藤和広, 重見博子：我が国におけるリケッチア感染症の現状と課題。 *日内会誌* 2019; 108(9): 1866-72.
- 4) Iwasaki H, Hashimoto K, Takada N, Nakayama T, Ueda T, Nakamura T: Fulminant *Rickettsia tsutsugamushi* infection associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet* 1994; 343: 1236.
- 5) Iwasaki H, Ueda T, Uchida M, Nakamura T, Takada N, Mahara F: Atypical lymphocytes with a multilobated nucleus from a patient with tsutsugamushi disease (scrub typhus) in Japan. *Am J Hematol* 1991; 36: 150-1.
- 6) Iwasaki H, Takada N, Nakamura T, Ueda T: Increased levels of macrophage colony-stimulating factor, gamma interferon, and tumor necrosis factor alpha in sera of patients with *Orientia tsutsugamushi* infection. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3320-2.
- 7) Ikegaya S, Iwasaki H, Takada N, Yamamoto S, Ueda T: Tsutsugamushi disease caused by Shimokoshi-type *Orientia tsutsugamushi*: the first report in Western Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 88: 1217-9.
- 8) 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.
- 9) Iwasaki H, Mahara F, Takada N, Fijita H, Ueda T: Fulminant Japanese spotted fever associated with hypercytokinemia. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2341-3.
- 10) Sakabe S, Tanaka H, Nakanishi Y, Toyoshima H: The clinical course of 239 cases of Japanese spotted fever in Ise Red Cross Hospital, 2006-2019. *J Infect Chemother* 2022; 28: 211-6.
- 11) Kim WY, Choi WY, Park SW, Wang EB, Lee WJ, Jee Y, *et al.*: Nosocomial transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Korea. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1681-3.
- 12) 岩崎博道：リケッチア症診療の手引き～つつが虫病と日本紅斑熱～。福井大学医学部附属病院・感染症膠原病内科：<https://www.hosp.u-fukui.ac.jp/department/infection/>：2023年3月2日現在。

〔連絡先〕〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3
福井大学医学部附属病院感染制御部 岩崎博道
E-mail: hiwasaki@u-fukui.ac.jp〕

The Present Situation of Tick or Mite-borne Infectious Diseases in Japan

Hiomichi IWASAKI^{1,2)}

¹⁾Department of Infection Control and Prevention, University of Fukui Hospital, ²⁾Department of Infection and Clinical immunology, University of Fukui Hospital

Abstract

Scrub typhus (ST), Japanese spotted fever (JSF), and severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) are all tick- or mite-borne infectious diseases. In late years, the number of JSF and SFTS patients is increasing in Japan. A causative pathogen of ST and JSF is rickettsia, and tetracyclines are effective for these rickettsial infection. SFTS is a viral infection; however, the effective antiviral agent has not yet been elucidated. Clinical pathognomonic features (high fever, rash, and eschar) are common in ST and JSF, and these symptoms are extremely similar between these two rickettsial infections. Ninety percent of ST patients defervesce within 48 h after the administration of tetracyclines, although it takes several days to reach to defervescence using tetracyclines and some cases become serious state in JSF. It is suspected that the cytokine storm participates in severe rickettsial infections. It is important that we perform standard precaution including eye protections and N95 respirators during treatment of these tick- or mite-borne infectious diseases to prevent nosocomial infection. Alcohol-based products are effective for sterilization of these pathogens.

Key words: scrub typhus, Japanese spotted fever, sever fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS, standard precaution