

マルホ皮膚科セミナー

2016年4月14日放送

「第67回日本皮膚科学会西部支部学術大会③
シンポジウム3-4 日本紅斑熱とつづが虫病、そしてSFTS
—なじみの少ない感染症なのだろうか—」

高垣皮膚科クリニック
院長 高垣 謙二

日本紅斑熱とつづが虫病は、わが国に常在するリケッチア症で、感染症法では、診断すると直ちに届ける義務のある、四類感染症に分類されています。

つづが虫病

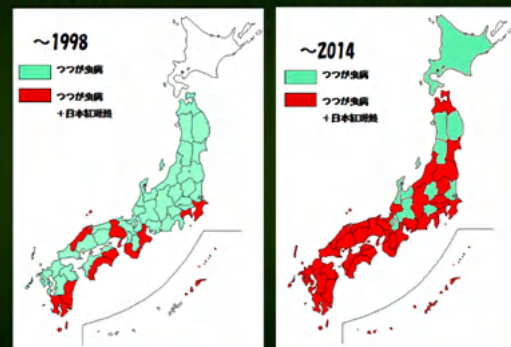
つづが虫病は秋田、山形、新潟各県に死亡率の高い感染症として古くから恐れられてきた疾患です。1930年代に病原体や媒介するダニが発見され、つづが虫に刺され、*Orientia tsutsugamushi* (*O.t*) に感染し、発症することがわかっています。第二次世界大戦を契機に、本疾患はほぼアジア全域に分布することがわかりました。わが国でも、2008年には日本全国くまなく分布していることがわかっております。

臨床症状としては、発熱、発疹、刺し口が主要症状です。潜伏期は5~14日。発熱は数日で39℃~40℃に達し、激しい頭痛、悪寒、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・嘔吐などを伴います。発疹は2~5病日に出現し、径5mm前後、辺縁が

日本紅斑熱・つづが虫病

- わが国に常在するリケッチア症
- 全数届出の四類感染症（感染症法）
- 野外活動中
 - つづが虫病はツツガムシの刺咬により *Orientia tsutsugamushi* に感染
 - 日本紅斑熱はマダニの刺咬により *Rickettsia japonica* に感染
- 発熱、無症候性紅斑、刺し口を3主徴
- 診断・鑑別には実験室診断要

日本紅斑熱・つづが虫の分布



不明瞭な淡い暗赤色の紅斑です。全身に出現しますが、軀幹に多く、かゆみなどの自覚症状はありません。7日程度で消褪に向います。発疹の密度は播種状に多発するものから十数個が散在するものまで多様です。重症例では出血性となります。

刺し口は、直径5mm程度の痂皮を伴う紅斑、腫脹として認められます。陰部など見逃されやすい部位にあることが多く注意が必要です。疼痛や瘙痒などの自覚症状はほとんどありません。刺し口の所属リンパ節腫脹が認められます。重症例では、髄膜刺激症状などの中枢神経症状、黄疸、心筋障害による血圧低下、間質性肺炎や胸膜炎、DICなどを合併し、死亡する例もあります。一般検査では、白血球の増加がない好中球の左方移動、白血球数に比してCRP高値であること、血小板減少、AST、ALT、LDHの軽度から中等度上昇がみられます。DIC診断のため凝固系のチェックも必要です。

治療については、第一選択薬はテトラサイクリン系抗菌薬およびミノサイクリンです。

ドキシサイクリンは平成24年3月から保険適応外使用が容認となっています。保険適用薬としてはクロラムフェニコールもありますが、副作用などの懸念があるためか一般的には使われていません。また、保険適用ではありませんが、アジスロマイシン500mgの1回投与でドキシサイクリンと同等の効果が得られたとか、妊娠中の患者で有効であったとの報告があります。小児患者などの代替薬として期待できます。β-ラクタム系、アミノグリコシド系、ニューキノロン系薬剤は無効です。治療開始が7病日以後になると重症化の傾向があるので、早期診断が重要です。死亡例は、間質性肺炎、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、脳脊髄膜炎、循環器障害などを合併し、さらにDICを起こした症例です。

日本紅斑熱

日本紅斑熱は、1984年、徳島県阿南市で、馬原によって患者が発見され、病原リケッチアは *Rickettia japonica (R.j)* と命名されました。マダニに刺されて感染します。青森から沖縄まで広く分布していることがわかっています。日本紅斑熱は4～11月に発生し、本症の方がつつが虫病よりやや重篤な経過をとる傾向があるようです。

マダニに刺されて2～8日して、頭痛、高熱、悪寒戦慄をもって急激に発症し、全身倦怠感、関節痛、筋肉痛などを伴います。発熱とともに指頭大までの辺縁不整の紅斑が、手足、手掌、

日本紅斑熱・つつが虫病の診断

- 検査（各地の衛生研究所か研究機関）
 - つつが虫病：
（血清）商業ベースでの（Karp型、Gilliam型、Kato型）では不十分、保険適応外の（Kawasaki型、Kuroki型、shimokoshi型）の検査も必要
（迅速）PCR法など保険適応外検査要
 - 日本紅斑熱：
（血清）検査も（迅速）PCR法も保険適応外
- 早期診断、早期治療開始が望ましい

つつが虫病の臨床像



顔面に多数出現し全身に広がります。かゆみなどの自覚症状がないのが特徴です。マダニによる刺し口は目立ちにくく、全例で発見できるわけではありません。重症化すると痙攣、意識障害、DICなどを引き起こします。一般検査ではつつが虫病と同様です。

テトラサイクリン系抗菌剤が第1選択薬ですが、ニューキノロンも有効で、重症例では併用が勧められています。ミノサイクリン（注射、内服）、ドキシサイクリン（内服）やシプロフロキサシン（内服）は平成24年3月からは適応外使用が容認となっています。また、小児例でアジスロマイシン単独、あるいは併用で効果があったとする報告があり、保険適用ではありませんが代替薬として期待されます。つつが虫病と同様に、 β -ラクタム系、アミノグリコシド系は無効です。早期に適切な治療をすれば予後は良好ですが、治療が遅れるとDIC、腎不全、呼吸不全、多臓器不全、脳炎などを起こし重症化し、死亡することもあります。

つつが虫病と日本紅斑熱の鑑別

臨床症状や一般検査を頼りに、つつが虫病と日本紅斑熱を鑑別することは困難であり、特異的検査が必要です。確定診断のために、つつが虫病は、ペア血清を用い、間接蛍光抗体法または間接免疫ペルオキシダーゼ法による Kato、Karp、およびGilliamの標準型抗原での検査が保険適応で一般施設でも可能ですが、保険未収載のKuroki、KawasakiおよびShimokoshi型の症例では偽陰性となる恐れがあります。研究機関か地方の衛生研究所（衛研）に測定を依頼することになります。迅速に診断するためには、PCR法による *O.t* 遺伝子検出が有用で、これも研究機関か衛研に依頼をします。刺し口の痂皮で遺伝子検出率が高いようです。また、紅斑熱でも同様に、血清では間接免疫ペルオキシダーゼ法（IPA）、間接蛍光抗体法（IFA）があり、迅速に診断するためには、PCR法による *R.* 遺伝子検出が有用で、刺し口の痂皮からの遺伝子検出率が高いといわれています。いずれも衛研などのお世話になっているのが現状です。検体の搬送経路が、保健所を経由してとか、あるいは直接衛研に送付するとかなど、自治体により異なるため、あらかじめ確認しておくことを勧めます。そして、実際につつが虫病や日本紅斑熱を疑う症例に遭遇したら、躊躇なく検査ができるようでありたいものです。

日本紅斑熱の臨床所見



見逃さないために！

- **まず疑いを持つ**
 - 全国どこでも診察する可能性はある（潜伏期に移動）
 - 高熱・刺し口・無症候性紅斑
 - β -ラクタム系、セフェム系、アミノグリコシド系 不効
 - 白血球増多を伴わないICRP上昇
- **診断しやすい環境を整備しておく**
 - 実験室診断に持ち込めるルートの確認
 - 検体（血清、刺し口や生検組織、痂皮）

重症熱性血小板減少症候群

重症熱性血小板減少症候群 SFTS は、四類感染症に分類されています。マダニが媒介するブニヤウイルス感染症で、2011年中国で初めて報告されています。日本では、2013年1月に、海外渡航歴のない SFTS の患者が確認されています。遺伝子配列が中国株に類似するものの、以前から国内に存在していたと推測されています。6日～2週間の潜伏期で、確定診断にはウイルス学的検査を要します。具体的には、リケッチア感染症と同様で、各県の衛生研究所に依頼する必要があります。症状は、発熱に加え、食欲低下、嘔気、嘔吐、下痢、腹痛などの消化器症状、時に頭痛、筋肉痛、さらに、意識障害、けいれん、昏睡などの神経症状の出現もあります。リンパ節腫脹に伴い、咳などの呼吸器症状をみることもあります。また、時に紫斑や下血などの出血症状もみられます。検査所見上は、白血球減少、血小板減少、AST・ALT・LDH の上昇が多くの症例で認められ、血清フェリチンの上昇や骨髄の血球貪食像も認められることがあります。治療は対症的な方法しかありません。

西日本の 50 歳以降の年齢で発症することが多く、発症後は 30% 近くの死亡例の報告があります。季節は、マダニの活動時期の関係で 4 月～9 月に多いことが分かっています。

おわりに

リケッチア感染症であるつつが虫病と日本紅斑熱、ウイルス感染症である重症熱性血小板減少症 (SFTS) といずれもダニによって媒介される疾患について述べてきました。

一見なじみのない疾患のようにみえて、交通機関の発達した現代では国内のどこでも遭遇しうるものであることが分かります。ダニに最も近い臨床医である皮膚科医はいつでも診断・治療に臨めるよう、保健所や衛生研究所などと連携して備えておきたいものです。

重症熱性血小板減少症候群 SFTS

- ・マダニが媒介するブニヤウイルス感染症
- ・中国で、2011年初めて報告
- ・日本では、2013年1月に海外渡航歴がない患者が確認された
- ・中国の株と遺伝子配列が類似するが、遺伝子型が異なる：**以前から国内に存在**
- ・6日～2週間の潜伏期、四類感染症
- ・確定診断：ウイルス学的検査を要す

SFTSの症状

- ・発熱
- ・消化器症状（食欲低下、嘔気、嘔吐、下痢、腹痛）
- ・時に頭痛、筋肉痛、神経症状（意識障害、けいれん、昏睡）が出現
- ・リンパ節腫脹
- ・呼吸器症状（咳など）
- ・時に出血症状（紫斑・下血）
- 不顕性感染や軽症例も存在

皮膚科医の存在意義

- ・「発熱、発疹、刺し口」【ダニに咬まれた】で迅速に診断、治療の方向性を決定
 - 早期発見・早期治療→患者負担の減少
 - 医療への信頼感の確保
 - 皮膚科医の存在を示す良いチャンス
- ・発疹がわずかでもあれば、ダニに関連すれば皮膚科に対診することを常識
 - 感染症、SJ/TEN、乳房外Paget病など、早期から診療したい疾患の掘り起し
 - 病院では、院内・院外の他科医から紹介につなげる