

資料

神奈川県におけるつつが虫病の発生状況
 (平成 21 年度)

片山 丘, 古屋由美子

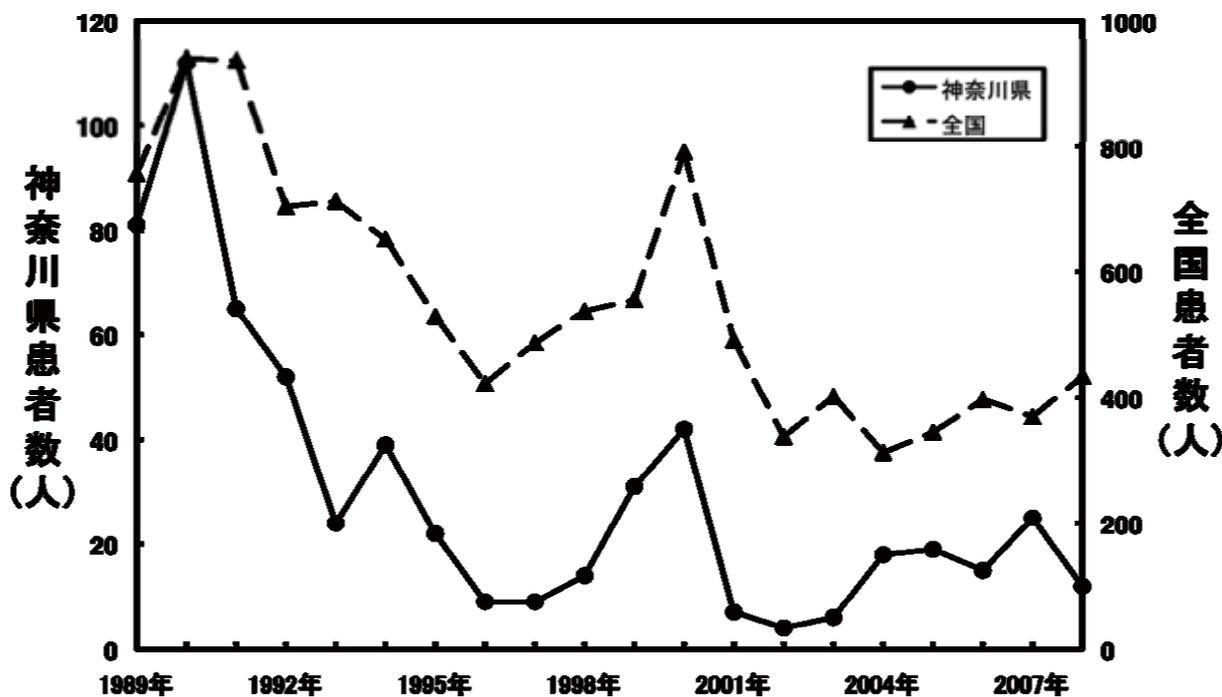
Occurrence of tsutsugamushi disease
 in Kanagawa Prefecture
 (April, 2009 ~ March, 2010)

Takashi KATAYAMA and Yumiko FURUYA

つつが虫病は秋田県, 山形県および新潟県の特定河川流域で夏期にアカツツガムシが媒介する古典型と, 日本各地で春期や秋期に非アカツツガムシが媒介する新型が知られているが, 全国的に 1951 年をピークに 1960 年代後半には発生数が一桁となりほぼ制圧され

たと考えられていた。しかし 1980 年代になり各地で新型つつが虫病患者が再び急増し, 1984 年には全国で約 1,000 名の患者発生に至った。その後やや減少したものの 1990 年にはまた 1,000 名近くまで増加した。1991 年以降患者数は徐々に減少する傾向であったが, 2000 年には一時増加がみられ, 2002 年からの 8 年間の患者数は 300 から 450 名で推移している。神奈川県での患者発生数の推移は, 全国の患者発生数とほぼ同じ傾向がみられ, 1990 年に 112 名の患者が報告された後減少傾向を示し, 1996 年, 1997 年には 9 名となった。1998 年より増加傾向に転じ, 1999 年 35 名, 2000 年 42 名の患者が報告された。その後再び減少傾向を示し 2001 年 7 名, 2002 年 4 名, 2003 年 5 名となり, 2004 年から 2008 年はやや増加して 18 名, 19 名, 15 名, 25 名, 12 名と推移し, 2009 年は 18 名であった(図 1)。

神奈川県では, 1990 年から 1992 年の 3 年間に神奈川県希少感染症対策事業として, つつが虫病の検査体制の整備, 地域の医療機関および住民への啓発を行った。検査体制は従来行っていた immunofluorescence assay (IFA) による血清診断に加え, 1994 年より polymerase chain reaction (PCR) によるつつが虫病の迅速診断および感染株の型別を行うことにより, 医



(全国患者数の 1999 年 3 月までは「厚生省伝染病統計」、1999 年 4 月以降は「感染症発生動向調査」より)

図 1 つつが虫病患者発生状況

表1 つつが虫病を疑われた患者のIFAとPCRによる検査結果

検体番号	性別	年齢	発病日	採血日	抗Gilliam株		抗Karp株		抗Kato株		抗Kawasaki株		抗Kuroki株		IFA判定	PCR判定	総合判定
					IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG			
H21-1	女	40	2009/5/10	2009/5/12	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	保留	陰性	陰性
H21-2	男	53	2009/5/22	2009/5/22	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	陰性	陰性	陰性
			2009/5/29	2009/5/29	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10			
H21-3	女	61	2009/5/27	2009/5/28	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	陰性	陰性	陰性
			2009/6/8	2009/6/8	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10			
H21-4	男	62	2009/6/29	2009/7/3	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	陰性	陰性	陰性
			2009/7/17	2009/7/17	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10			
H21-5	男	43	2009/7/24	2009/7/24	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	保留	陰性	陰性
H21-6	女	7	2009/7/17	2009/7/27	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	陰性	陰性	陰性
			2009/8/3	2009/8/3	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10			
H21-7	女	57	2009/8/6	2009/8/11	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	陰性	陰性	陰性
			2009/8/31	2009/8/31	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10			
H21-8	女	53	2009/8/14	2009/8/17	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	陰性	陰性	陰性
			2009/8/27	2009/8/27	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10			
H21-9	男	26	2009/10/10	2009/10/15	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	保留	陰性	陰性
H21-10	男	71	2009/10/24	2009/10/26	<10	10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	保留	陰性	陰性
H21-11※	女	79	2009/10/19	2009/10/27	10	<10	<10	<10	<10	<10	10	<10	<10	<10	陽性	陰性	陽性
			2009/11/9	2009/11/9	≥320	160	10	80	10	80	≥320	160	10	40	陽性(Kw)	陽性(Kw)	陽性
H21-12	男	48	2009/10/21	2009/10/27	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	保留	陽性(Kw)	陽性
H21-13	男	63	2009/10/19	2009/10/28	160	20	20	<10	20	<10	≥320	20	20	<10	陽性	陽性(Kw)	陽性
			2009/11/6	2009/11/6	≥320	≥320	≥320	160	≥320	160	≥320	≥320	160	160			
H21-14	男	66	2009/10/29	2009/10/29	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	保留	陽性(Kw)	陽性
H21-15	女	68	2009/10/27	2009/11/4	≥320	≥320	80	80	<10	≥320	≥320	≥320	40	≥320	陽性	陽性(Kw)	陽性
			2009/11/13	2009/11/13	≥320	≥320	≥320	≥320	160	≥320	≥320	≥320	160	≥320			
H21-16	男	79	2009/10/30	2009/11/4	160	<10	20	<10	20	<10	≥320	40	20	<10	陽性	陽性(Kw)	陽性
			2009/11/17	2009/11/17	640	40	160	40	160	40	2560	1280	160	40			
H21-17	女	61	2009/10/31	2009/11/6	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	保留	陽性(Kw)	陽性
H21-18	男	79	2009/10/30	2009/11/6	10	20	<10	20	<10	20	<10	20	<10	20	保留	陰性	陰性
H21-19	女	59	2009/11/6	2009/11/9	≥320	≥320	≥320	80	≥320	≥320	≥320	≥320	160	160	陽性	陽性(Kw)	陽性
H21-20※	男	67	2009/11/9	2009/11/10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	陽性	陰性	陽性
			2009/11/27	2009/11/27	40	20	160	40	10	40	20	<10	160	80	陽性(Kr)	陽性(Kr)	陽性
H21-21	男	69	2009/11/9	2009/11/11	10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	陽性	陽性(Kw)	陽性
			2009/11/20	2009/11/20	≥320	160	≥320	≥320	160	≥320	≥320	≥320	≥320	≥320			
H21-22	男	60	2009/11/7	2009/11/10	40	<10	<10	<10	<10	<10	160	40	<10	<10	陽性	陽性(Kw)	陽性
H21-23	女	81	2009/11/16	2009/11/16	40	<10	40	<10	40	<10	40	<10	40	<10	保留	陽性(Kw)	陽性
H21-24	男	59	2009/11/9	2009/11/17	<10	20	<10	<10	<10	<10	10	20	<10	10	保留	陰性	陰性
H21-25	男	64	2009/11/13	2009/11/18	20	40	80	160	20	40	20	40	80	≥320	陽性	陽性(Kr)	陽性
			2009/11/30	2009/11/30	≥320	≥320	≥320	≥320	≥320	≥320	160	≥320	≥320	≥320			
H21-26	女	12	2009/11/18	2009/11/18	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	保留	陰性	陰性
H21-27	男	13	2009/11/20	2009/11/24	<10	<10	<10	<10	<10	<10	40	<10	<10	<10	陽性	陽性(Kw)	陽性
			2009/12/15	2009/12/15	≥320	40	160	20	80	20	≥320	≥320	160	20	陽性(Kr)	陽性(Kr)	陽性
H21-28	男	82	2009/11/12	2009/11/21	40	<10	≥320	<10	40	<10	80	<10	≥320	<10	陽性(Kr)	NT	陽性
H21-29	男	61	2009/11/25	2009/11/28	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	陽性	陽性(Kr)	陽性
			2009/12/8	2009/12/8	≥320	40	≥320	80	≥320	80	160	40	≥320	≥320			
H21-30	男	41	2009/12/6	2009/12/7	<10	10	<10	<10	<10	<10	<10	10	<10	10	陰性	陰性	陰性
			2009/12/25	2009/12/25	<10	10	<10	<10	<10	<10	<10	10	<10	10			
H21-31	男	59	2009/11/24	2009/12/7	≥320	160	≥320	≥320	≥320	≥320	≥320	160	≥320	≥320	陽性(Kr)	NT	陽性
H21-32	男	68	2009/12/3	2009/12/8	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	陰性	陰性	陰性
			2009/12/22	2009/12/22	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10			
H21-33	女	47	2009/12/14	2009/12/18	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	保留	陰性	陰性
H21-34	男	73	2009/12/11	2009/12/25	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	陽性	陽性(Kp)	陽性
			2010/1/4	2010/1/4	≥320	≥320	≥320	≥320	≥320	≥320	≥320	80	≥320	≥320			
H21-35	女	51	2010/2/20	2010/2/24	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	保留	陰性	陰性

Kw : Kawasaki株 Kr : Kuroki株 Kp : Karp株 NT : 検査せず

※:PCR検査が再検査により陽性となった症例

療機関に早期に診断結果の報告が行われるなど、情報が速やかに還元されている。

2009年4月から2010年3月につつが虫病を疑われた患者は、足柄上保健福祉事務所管内27例、小田原保健福祉事務所管内5例、秦野保健福祉事務所管内3例の合計35例であった。これらの検体について検査結果を表1にまとめた。今年度衛生研究所の検査において陽性と判定されたのは18例であった。検査結果の詳細は、35例のIFA判定では、急性期・回復期の血清18例中、抗体価の上昇(4倍以上の差)から10例が陽性と判定された。急性期の血液のみの検査17例中4例(H21-19, H21-22, H21-28, H21-31)はIgM抗体価が80倍以上であったため陽性と判定され、計14例がつつが虫病と診断されたが、13例はIFAでは判定できず判定保留となった。また急性期・回復期の血清抗体価の上昇のない8例は陰性と判定された。

PCRによる急性期の血液を用いた*Orientia tsutsugamushi* DNAの検出では、IFAで陽性であった14例(血液検査のみの2例を含む)のうち、12例からDNAが検出された。またIFAで判定保留の13例中4例からもDNAが検出され、陽性と判定されたことから、合わせて33例中16例がDNA検出でつつが虫病と診断された。2例は血清検査のみの事例であった。この2例を除いた12例のうち再検査の2例は最初の遺伝子検査ではDNAが検出されなかったため、条件を変更して再度検出を試みたところ、陽性と判定された。このことからIFAとPCRの検査を併用することにより、早期に診断が可能なおうえIFAで判定保留の例やPCRでDNAが検出されない例についても診断が可能となった。

つつが虫病はテトラサイクリン系薬剤の投与により完治する病気であるが、適切な治療が行われないと死亡する例もあり、他の病気との鑑別のためにも早期に確定診断することが重要である。今後もPCRとIFAを併用しつつが虫病的診断をより確実にする必要があると考えられた。今年度はPCRによるDNAの検出において、昨年度に引き続きPCRに用いる酵素の検討を再検査の際に行った結果、遺伝子の検出率が更に向上し、IFAの陽性検体全てからDNAを検出することができた。しかしながら、検体の様々な条件に対応できるかは不明であるため、さらなる試薬の変更や改良が今後の課題として挙げられる。

PCRにより*O. tsutsugamushi* DNAの検出された16例について、型別用のプライマーを用いたPCRを行い、神奈川県内で発生しているつつが虫病的感染株について検索を行った(表1)。今回県内の患者に

感染が見られた株は、Kawasaki, Kuroki, Karpの3株であり、それぞれ12例(75.00%)、3例(18.75%)および1例(6.25%)であり、例年と同様にその大部分がKawasaki株による感染であることが判明した。

昨年度と同様に培養細胞によるつつが虫病患者血液からの病原体の分離を実施した。急性期のPCRでDNAが検出された検体について、分離培養を行ったところ、今年度は1検体(H21-27)より病原体の*tsutsugamushi*が分離された。この病原体は、患者血清と高い反応性を有していることからこの患者の病因であることが示唆された。またPCRによる型別により*O. tsutsugamushi*のKawasaki株であることが確認されたが、56kDaタンパク質をコードしている遺伝子のうち460塩基について解析した結果、今年度の分離株では昨年度(251番目のCがTに変化)と異なった318番目のGがAに変化していることが確認されたため(図2)、さらに詳細な検討が必要である。病原体を分離し遺伝子の解析を行うことは、県内で発生しているつつが虫病的の解析や検討を行う上で重要なことであり、今後も病原体の分離を実施していく必要がある。

Kawasaki	1	CCTCAACCTACTATAATGCTATAAGTATAGCGGATCGTGATTTGGGAGTTGATACTGAC	60
H21-27	1	CCTCAACCTACTATAATGCTATAAGTATAGCGGATCGTGATTTGGGAGTTGATACTGAC	60
Kawasaki	61	ATTCTTGCTCAGGCTGCTGTTGGACAACAACAGCTTACTGTTGAGCAGCGGGCTGAAGAT	120
H21-27	61	ATTCTTGCTCAGGCTGCTGTTGGACAACAACAGCTTACTGTTGAGCAGCGGGCTGAAGAT	120
Kawasaki	121	AGGATTGCTTGGTTGAAGAATTATGCTGGTATTGACTATATGGTCCCAGATTCTCAGAAT	180
H21-27	121	AGGATTGCTTGGTTGAAGAATTATGCTGGTATTGACTATATGGTCCCAGATTCTCAGAAT	180
Kawasaki	181	CCTAATGCTAGAGTTGTAATCTGCTGTTAAATATTACTCAAGGGGACCTAATGTA	240
H21-27	181	CCTAATGCTAGAGTTGTAATCTGCTGTTAAATATTACTCAAGGGGACCTAATGTA	240
Kawasaki	241	AATCCTAGACCTCGGCAAAATCTTAATATACTTGCATGATCAATGGAGGATTTGGTA	300
H21-27	241	AATCCTAGACCTCGGCAAAATCTTAATATACTTGCATGATCAATGGAGGATTTGGTA	300
Kawasaki	301	GTGGGTGTTACCGCATTTGCAAAATGCTAATAAACCTAGCGTTTCTCTGTTAAAGTATTA	360
H21-27	301	GTGGGTGTTACCGCATTTGCAAAATGCTAATAAACCTAGCGTTTCTCTGTTAAAGTATTA	360
		*	
Kawasaki	361	AGTGACAAAATTACTCAGATATATAGTGATATAAGGCAATTCGCTAAGATAGCTAATATT	420
H21-27	361	AGTGACAAAATTACTCAGATATATAGTGATATAAGGCAATTCGCTAAGATAGCTAATATT	420
Kawasaki	421	GAAGTTCCTGGCGCTCCTTTGCCTAATAGTGCATCTGTTG	460
H21-27	421	GAAGTTCCTGGCGCTCCTTTGCCTAATAGTGCATCTGTTG	460

図2 分離株とKawasaki株との遺伝子の比較

つつが虫病患者より聞き取り調査で得られた感染推定地域は、南足柄市と足柄上郡山北町に集中しており過去の発生状況と同じであったが、昨年度は6カ所に見られた患者発生が、今年度は3カ所であった(図3-A)。また感染推定地域に型別された病原体の株を示すと、南足柄市はKawasaki株5例およびKuroki株

3例、山北町はKawasaki株7例、大井町はKarp株1例であった(図3-B)。発生時期は10月から12月で、10月が7例で38.9%、11月が10例で55.5%、12月が1例で5.6%であった。感染時の行動は、田畑などでの農作業が多く、次に山菜採りなどの山作業であり日常生活での感染の機会が多かった。県内におけるつつが虫病発生数の増減とツツガムシの発生数に関連性があるか検討を行うためにも、今後ツツガムシの発生

数を現地調査し、患者発生数との関連性を調べることが重要であると思われた。

最後になりましたが、患者情報の収集に御協力いただきました各医療機関の先生方および衛生研究所への迅速な検体輸送に御尽力いただきました各保健福祉事務所保健予防課、県健康増進課の方々に深謝いたします。

(平成22年8月20日受理)

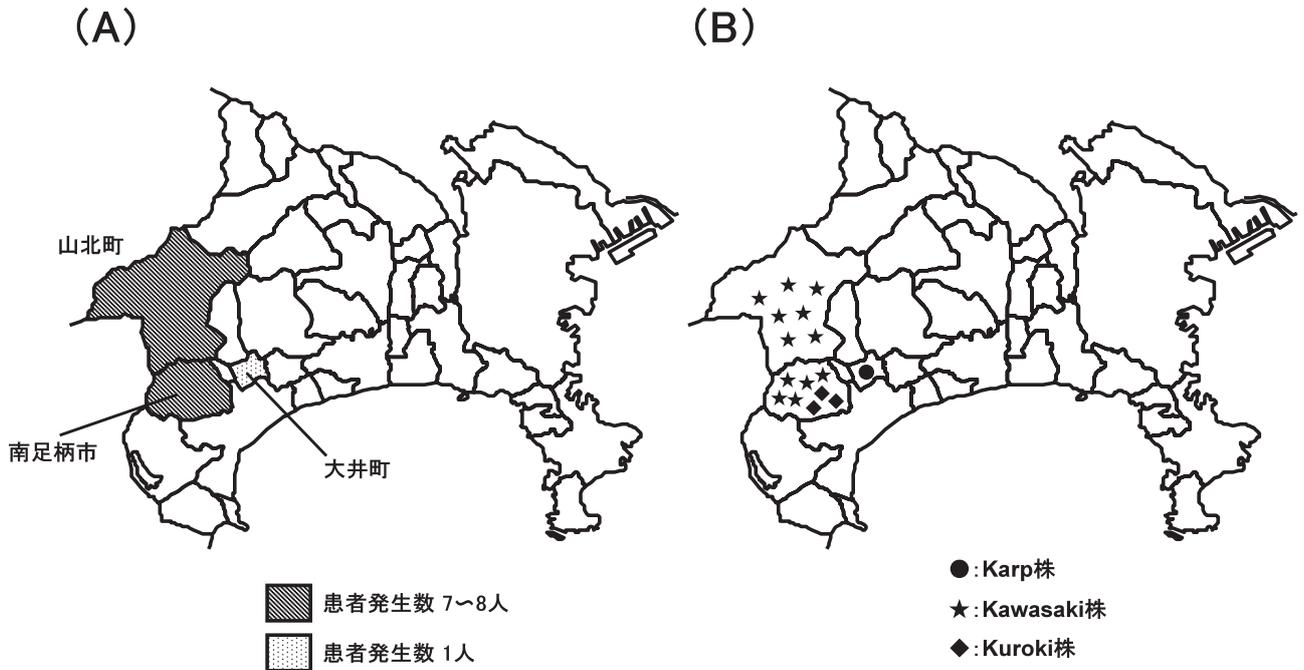


図3 つつが虫病発生地域と感染株(2009年)