

総説

古くて新しい病気 — つつが虫病 —

古屋由美子

Re-emerging infectious disease - Tsutsugamushi disease -

Yumiko FURUYA

Key Words : *Orientia tsutsugamushi*,
tsutsugamushi disease,
PCR, chigger

はじめに

つつが虫病は古くから特定地域に存在する風土病として知られていた。1946年と1948年に富士山麓で演習中の米軍兵士が原因不明の熱性疾患に感染し、この熱性疾患はそれまでの新潟県、秋田県などのアカツツガムシ媒介による古典型つつが虫病ではなく、流行期が異なる非アカツツガムシ媒介の新型のつつが虫病であることが初めて報告された¹⁾。この新型つつが虫病はその後、伊豆七島¹⁾、房総半島²⁾、四国^{1,3)}などで原因不明熱性疾患として存在していたことが明らかにされた。しかし、この新型つつが虫病も古典型つつが虫病と同様に、1960年代後半には患者が一桁になり、制圧されたと考えられていたが、1976年に急速に増加をはじめ、その後増減があり、現在でも約400名の患者の発生が北海道を除く日本全国で見られている。

つつが虫病は*Orientia tsutsugamushi*を病原体とし、これを保有するツツガムシの幼虫にヒトが刺されることにより、約7～10日後に発病する熱性発疹性疾患で、感染症法に基づく感染症発生動向調査では全数把握の4類感染症となっている。本病は有効な治療薬があり、感染初期に診断さえできれば確実に治る病気であるが、現在でも死亡例が報告されることから、いまだに注意を要する疾患である。

神奈川県でも毎年、県西部地域を中心につつが虫病患

者の発生が見られている^{4,6)}。また本県では1990年から1993年の3年間に神奈川県希少感染症対策事業として、県保健予防課、足柄上保健所、足柄上医師会、衛生研究所が協力してつつが虫の検査体制の整備、地域の医療機関および住民への啓発を行った⁷⁾。検査体制は従来行なわれていた間接蛍光抗体法 (IF)^{8,9)}による血清診断に加え、1994年からpolymerase chain reaction (PCR) によるつつが虫の遺伝子診断および感染株の遺伝子型別を行うことにより、医療機関に早期に診断結果が報告され、医療現場への検査・研究の還元が行われている。現在でもこの検査体制を実施しており、迅速に診断し適切な治療がなされ、幸にも県内での死亡例はない。このようにつつが虫病を早期に、迅速に確定診断することは重要なことである。

そこで、つつが虫の病原体、発生状況、感染と症状、診断に用いられている*O. tsutsugamushi*遺伝子のPCRによる検出や型別、*O. tsutsugamushi*血清型の多様性、ツツガムシが媒介する*O. tsutsugamushi*株など国内での分離株やツツガムシの分布状況などについて概説する。

Orientia tsutsugamushi

つつが虫の病原体は*Rickettsia tsutsugamushi*と命名され、長い間この名称を使用していたが、多村ら¹⁰⁾により、発疹チフス群リケッチア (*R. prowazekii*, *R. typhi*) や紅斑熱群リケッチア (*R. rickettsii*, *R. sibirica*) などのリケッチア属微生物とは多くの点で性状を異にするということから、*Orientia*という新しい属に分類し、*Orientia tsutsugamushi*と改名された。

*O. tsutsugamushi*の改名について簡単に述べる¹¹⁾。*O. tsutsugamushi*と他のリケッチア属の類似しているところは、グラム陰性菌桿菌 (大きさ0.3～0.5×0.8～2.0 μm)、偏性寄生性細菌であり、発疹を伴う熱性疾患の原因となり、その伝搬にはベクターが必要であるという点である。しかし*O. tsutsugamushi*と他のリケッチア属とは異なる点が多く見いだされた。*O. tsutsugamushi*にはペプチドグリカンやリポ多糖体が欠落し、他のリケッチアと構成タンパク構造に類似性がない。そこで16SrRNA遺伝子について、他のリケッチア属のものと同一性を調べたところ、*O. tsutsugamushi*の6株 (Gilliam, Karp, Kato, Kawasaki, Kuroki, Shimokoshi株)の16SrRNA遺伝子の同一性は98.5%以上で、一つのクラスターを形成した。一方、リケッチア属の4種 (*R. prowazekii*, *R. typhi*, *R. rickettsii*, *R. sibirica*) はそれぞれ98.1%以上の同一性を示して一つのクラスターを形成したが、そのクラスターと*O. tsutsugamushi*のクラスターとの

相同性は90.2～90.5%で両者間に明瞭な距離が認められた。このように *O. tsutsugamushi* と他のリケッチア属との間には各種の差異があり、16SrRNA遺伝子の相同性においてもかなりの開きがあることから、*O.*

tsutsugamushi を Genus *Rickettsia* から外し、*Orientia* と言う新たな属名をつけ、*Orientia tsutsugamushi* と改名し、現在この名称が用いられている（表1）。

表1 *Rickettsia* 属と *Orientia* 属

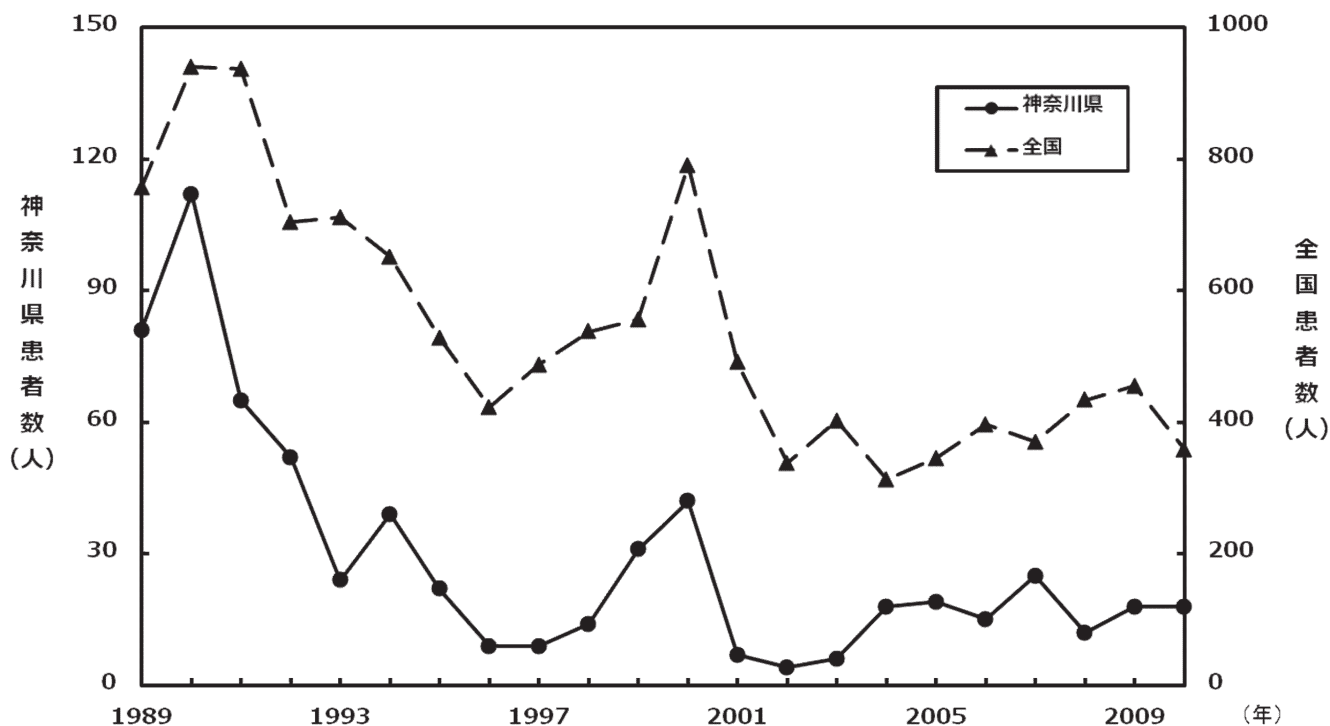
属	群	病原体	疾患名	媒介動物	保有動物	分布
<i>Rickettsia</i>	発疹チフス群	<i>Rickettsia prowazekii</i>	発疹チフス	シラミ	ヒト	世界各地
		<i>R. typhi</i>	発疹熱	ノミ	ネズミ	世界各地
	紅斑熱群	<i>R. rickettsii</i>	ロッキー山紅斑熱	マダニ	マダニ、ウサギ、ネズミ	米国、西半球
		<i>R. sibirica</i>	北アジアマダニチフス	マダニ	マダニ、ネズミ	北アジア
		<i>R. conorii</i>	ボタン熱(地中海紅斑熱)	マダニ	マダニ、イヌ、ネズミ	アフリカ、インド、地中海沿岸
		<i>R. australis</i>	クインズランドマダニチフス	マダニ	有袋類	オーストラリア
		<i>R. akari</i>	リケッチア痘	マウスダニ	マウスダニ、ネズミ	北大西洋沿岸、ロシア
		<i>R. japonica</i>	日本紅斑熱	マダニ	マダニ、ネズミ	日本
		<i>R. africae</i>	African tick-bite fever	マダニ		世界各地
		<i>R. helvetica</i> 等		マダニ		世界各地
<i>Orientia</i>		<i>Orientia tsutsugamushi</i>	つつが虫病	ツツガムシ	ツツガムシ	日本、東南アジア

発生状況

秋田県、山形県および新潟県で夏期にみられた古典型つつが虫病も、日本各地で春期や秋期にみられる新型つつが虫病も、1951年をピークに1960年代後半には発生数が一桁になりほぼ制圧されたと思われていた。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、1990年、1991年には日本全国で約1000

名の患者発生に至った。その後患者数は徐々に減少する傾向であり、2000年には一時増加がみられたが、再び減少し、現在は毎年約400名の患者が発生している。

神奈川県でも1990年に112名の患者が報告されたが、その後減少傾向を示した。1999年、2000年に増加がみられたが、再び減少し、毎年約10数名から20数名の間を推移する患者発生となっている（図1）⁶⁾。

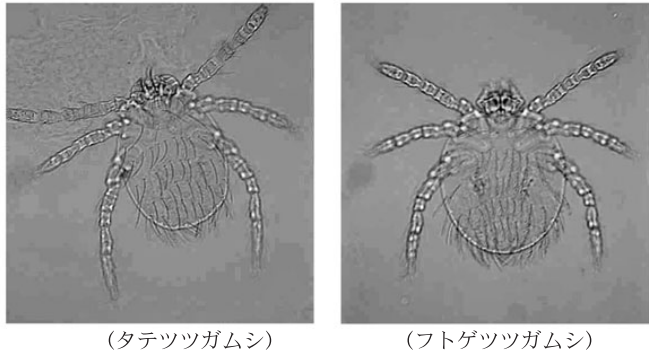


(全国患者数の1999年3月までは「厚生省伝染病統計」、1999年4月以降は「感染症発生動向調査」より)

図1 つつが虫病患者発生状況

感染と症状

つつが虫病の感染は *O. tsutsugamushi* を保有しているツツガムシの幼虫（体長約0.2mm：図2）が人に吸着し、口吻を通して *O. tsutsugamushi* が注入された時のみ成立し、ヒトからヒトへの感染は起こらない。この

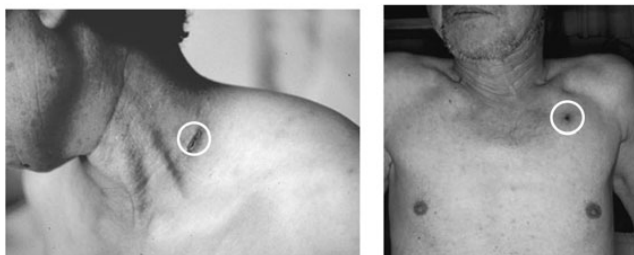


（タテツツガムシ）

（フトゲツツガムシ）

図2 ツツガムシ虫体

感染部位では、局所的に *O. tsutsugamushi* が増殖し、発赤、水泡形成、痂皮化、潰瘍と変化する。この病変部がいわゆる刺し口¹²⁾といわれるもので、普通は一つであるが、まれに複数のこともあり、その出現部位は全身にわたる。しかし多くは柔らかい部位で下腿、陰部にあり、頭髮の中にみられることもある（図3）。



つつが虫病患者体躯部にみられた刺し口（丸印）

図3 つつが虫患者の刺し口

O. tsutsugamushi は刺し口の支配するリンパ節に到達し、リンパ節腫脹を起こし、各所で血管内膜炎を起こす。感染（吸着）後約7～10日後から、全身倦怠、頭痛、食欲不振、関節痛などが起こり、39～40℃の高熱が続く。発熱に少しおぐれて、軀幹、顔面などに、不定形発疹があらわれる。適切な治療が行われないときは、往々にして播種性血管内凝固症候群（DIC）に陥り、多臓器不全などで死亡するおそれもある。治療には現在広く使われている感染症治療薬であるβ-ラクタム系やアミノ配糖体系の薬剤はまったく無効であるが、テトラサイクリン系薬剤がクロラムフェニコールはきわめて有効である。

このようにつつが虫病は感染初期に診断さえできれば確実に治る病気であり、早期診断治療が重要である。

つつが虫病の診断

つつが虫病患者の診断は、従来から臨床診断および病原体である *O. tsutsugamushi* の分離同定、*O. tsutsugamushi* の遺伝子検出あるいは患者血清中の特異抗体の検出により行われてきた。*O. tsutsugamushi* の分離同定はマウスや培養細胞（L929細胞、Vero細胞など）（図4）を用いて多くの日数が必要であり、またすべての患者から分離できるわけではなく、迅速診断には適していない。しかし詳細な解析には *O. tsutsugamushi* の分離は必要である。

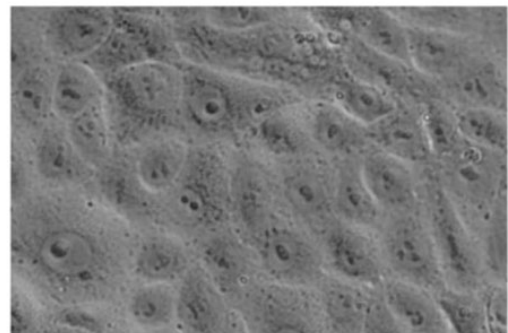


図4 培養細胞（Vero細胞）

培養細胞を用いた分離同定法について簡単に述べる。患者の急性期血液、剖検の脾臓、肝臓、リンパ節などの材料をホモジナイザーでよくつぶし、あらかじめ用意した培養細胞（L929細胞、Vero細胞など）に接種してリケッチアの増殖を行う。増殖状態や型別は、株特異的なモノクローナル抗体¹³⁾を用いたIFにより調べる。このようにして分離した *O. tsutsugamushi* 株は-80℃に保存し、*O. tsutsugamushi* 株の詳細な解析や他の株と比較解析等に使用する。

迅速診断には *O. tsutsugamushi* 遺伝子検出法あるいはIF（図5）^{8,9)}、間接免疫ペルオキシダーゼ法（IP）^{14,15)}、補体結合反応法（CF）など血清学的方法が主に使われている。

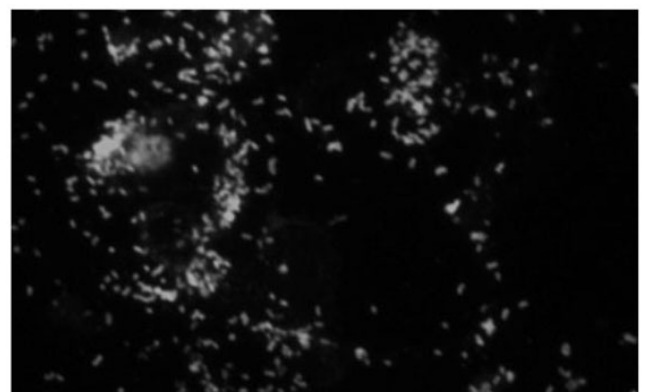


図5 *O. tsutsugamushi* を抗原とした抗体陽性のIF像

1. 血清学的診断

つつが虫病を疑われる患者が発生した場合、患者から血液を採取し、*O. tsutsugamushi* 抗原を用いた血清学的診断を行う。

CFやワイルフェリックス反応は、検出感度や特異性の点で、現在ではあまり利用されておらず、主にIFやIPが血清診断に用いられている。神奈川県内の患者に使用している抗原は、Gilliam, Karp, Kato, Kawasaki, Kurokiの5株である。Shimokoshi株による感染の発生は県内ではまれであるため、これら5株を抗原として抗体検査した後、必要に応じてShimokoshi株を抗原として抗体検査を追加している。これらIFやIPは特異性が高く迅速な方法であるため、現在わが国で流行しているリケッチア症すべての診断に有効である。

著者が行っていたIFの術式を簡単に述べる。IF用の抗原スライドグラスは、培養したGilliam, Karp, Kato, Kawasaki, Kurokiの5株を塗抹し、乾燥後、冷アセトンで固定し、使用まで -20°C 以下に保存する。

患者血清を10倍から2倍階段希釈し、乾燥させた抗原スライドグラスに載せ、湿潤箱で 37°C 1時間反応し、洗浄後、乾燥させる。抗原スライドグラスに蛍光色素標識抗ヒトIgM, IgG抗体を別々に載せ、湿潤箱で 37°C 40分間反応後洗浄乾燥させる。グリセリン緩衝液で封入し、蛍光顕微鏡で特異蛍光を観察する。

つつが虫病患者における抗体は、感染後7~14日後に認められるが、発症初期の急性期の血清と1~2週間後の回復期の血清を採取し、抗体の有意上昇を確認する必要がある。また確実な診断のためには、IgM 抗体とIgG 抗体それぞれを測定することが望ましい。急性期の血清

でもIgM抗体が80倍以上あれば陽性と判定できる。

2. 遺伝子診断法

O. tsutsugamushi の分離は日数を要するため、迅速診断には不向きである。また血清学的な検査も感染初期には抗体は認められず、迅速な診断は困難なことが多い。しかし発症初期の血液からの*O. tsutsugamushi* 遺伝子を検出する遺伝子診断法は簡便であり迅速診断に効果的である。発症初期の抗凝固剤入り（ヘパリンを除く）血液から直接DNAを抽出する。抽出の方法は各種のキットが市販されているので、その方法に準じて行う。血液から抽出されたDNAを鋳型としてPCRにより、*O. tsutsugamushi* 特異的DNAの増幅を確認する^{16,17)}。プライマーは株特異的な抗原決定基と各株に共通な抗原決定基が存在する*O. tsutsugamushi* の56kDaのタンパク質¹³⁾をコードする遺伝子から設計した。

Gilliam株¹⁸⁾とKarp株¹⁹⁾の56kDaのタンパク質をコードする遺伝子の塩基配列より、相同性が高く、約1000 base pair (bp) のDNAの増幅が可能と思われる配列部分を一对選び、プライマー34 (p34) とプライマー55 (p55) を合成した (表2)²⁰⁾。

このp34とp55によって合成されるDNA塩基配列から、Gilliam株とKarp株に変異の著しい領域をはさむように、2株に相同性のある一对のプライマー10 (p10) とプライマー11 (p11) を合成し (表2)、*O. tsutsugamushi* DNA検出のnested PCR (2nd PCR) に用いた。

PCR反応は 94°C 30秒, 57°C 2分, 70°C 2分を30サイクル行う。1st PCRで十分なDNAの増幅ができない場合には、1st PCR後の産物を鋳型にして1st PCRと同じ

表2 プライマー塩基配列

Primer34	5'-TCAAGCTTATTGCTAGTGCAATGTCTGC-3'
Primer55	5'-AGGGATCCCTGCTGCTGTGCTTGCTGCG-3'
Primer10	5'-GATCAAGCTTCCTCAGCCTACTATAATGCC-3'
Primer11	5'-CTAGGGATCCCGACAGATGCACTATTAGGC-3'
PrimerG	5'-CTTTATATCACTATATATCTT-3'
PrimerKP	5'-ACAATATCGGATTTATAACC-3'
PrimerKT	5'-GAATATTTAATAGCACTGGA-3'
PrimerKW	5'-ATGCTGCTATTGATACAGGC-3'
PrimerKR	5'-CACCGGATTTACCATCATAT-3'
PrimerJG1	5'-TATTCTTGCTCAAGCTGCTGC-3'
PrimerJG4	5'-CTGACCATGGTCAAGTATG-3'
PrimerShi1	5'-CTGCCCTTGCCCCTGAACTA-3'
PrimerShi4	5'-CTCAGAAATTTGAACGGA-3'

条件で2nd PCRを行う (図6)。

p34とp55による1st PCRの30サイクルで, Gilliam株1003bp, Karp株1030bp, Kato株1003bp, Kawasaki株1003bp, Kuroki株1026bpのPCR産物が増幅され, さらにこれら1st PCRの産物を鋳型としてp10とp11を用いて30サイクルPCRを行ったところ, Gilliam株481bp, Karp株507bp, Kato株495bp, Kawasaki株481bp, Kuroki株501bpのPCR産物が増幅された (図6, 図7)。

しかし *R. rickettsii*, *R. sibirica*, L929細胞でDNAの増幅は認められなかった。この検出用プライマーにより *O. tsutsugamushi* Gilliam, Karp, Kato, Kawasaki, Kurokiの5株の検出が可能である。

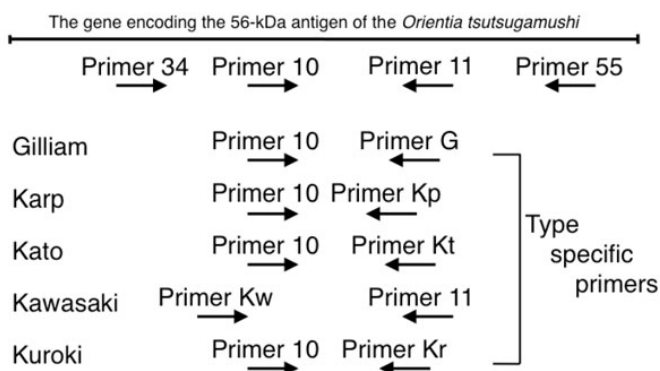


図6 *O. tsutsugamushi* 56kDa抗原タンパク質をコードする遺伝子のプライマー

型別用のプライマーは, *O. tsutsugamushi* Gilliam, Karp, Kato, Kawasaki, Kurokiの5株のDNA塩基配列を比較検討して, それぞれの株に特異的と思われる20bpの配列部分を選別し合成した。Gilliam株特異的なプライマーGとp10, Karp株特異的なプライマーKPとp10, Kato株特異的なプライマーKTとp10, Kawasaki株特異的なプライマーKWとp11, Kuroki株特異的なプライマーKRとp10の5対のプライマーを型別用のプライマーとして2nd PCRを行った²⁰⁾。

p34, p55のプライマーを用いて1st PCRで増幅させた *O. tsutsugamushi* 5株のPCR産物を鋳型として型別用プライマー5対による2nd PCRでGilliam株は407bp, Karp株は230bp, Kato株は242bp, Kawasaki株は523bp, Kuroki株は220bpのそれぞれに特異的なDNAが増幅される。型別プライマーを使用することにより, 感染株の型別が可能である (図7)。

現在, Gilliam株の型別プライマーに改良を加え, 型別の2nd PCRにプライマーJG1, JG4を使用している (表2)。これにより, ミャンマーで分離された従来のGilliam株は231bp, 日本国内で分離されたGilliam株は223bpに特異的なDNAが感度よく増幅される²¹⁾。

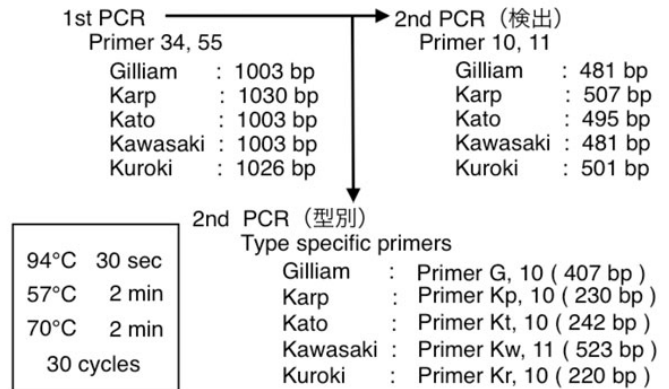


図7 *O. tsutsugamushi* 56kDa抗原タンパク質をコードする遺伝子のプライマーによるnested PCR

これらのPCRは, *O. tsutsugamushi* Gilliam, Karp, Kato, Kawasaki, Kurokiの5株の検出および型別は可能であるが, Shimokoshi株は検出できない。Shimokoshi株も検出できるプライマーの検討が必要である。そこで, Shimokoshi株の56kDaのタンパク質をコードする遺伝子の塩基配列を検討し, Shimokoshi株のみ検出するプライマーを作製した (表2)。1st PCRに従来のp34とプライマーShi1, 2nd PCRに従来のp10とプライマーShi4を使用することにより, Gilliam, Karp, Kato, Kawasaki, Kurokiの5株は増幅されず, Shimokoshi株のみ436bpに特異的なDNAが増幅される²²⁾。従来法で *O. tsutsugamushi* DNAが検出されない場合は, 適宜このプライマーを使用し, Shimokoshi株を検出することが可能である。

PCRでは発症初期で抗体が検出される以前からでも, 病原体遺伝子を検出することが可能であり, 迅速診断に適している。また臨床的に典型的なリケッチア症を示しながら, 特異抗体の上昇が悪い症例²³⁾や発症初期の血液しか採取できなかった症例から *O. tsutsugamushi* 特異的なDNAを検出できることもある。-20℃以下に保存した血液, 剖検材料, ホルマリン保存した臓器さえあれば, *O. tsutsugamushi* に特異的なプライマーを用いてPCRにより極めて効率よく病原体の特定が可能である。また急性期に血清しか保存していない場合に遺伝子検査が不可能であったが, 痂皮を検査材料にして, 遺伝子検査が可能である²⁴⁾。痂皮は比較的長く皮膚に存在するので, 回復期でも採取できる (表3)。

またPCRは *O. tsutsugamushi* を媒介するツツガムシ-虫体から *O. tsutsugamushi* 遺伝子を直接検出することが可能である。神奈川県で *O. tsutsugamushi* 陽性のツツガムシコロニー (ホットスポット) の調査を実施したところ, タテツツガムシからPCRで *O. tsutsugamushi* 遺伝子が検出され, ホットスポットの広

表 3 IFとPCRの結果

採血日	IF抗体価										PCR	
	Gilliam		Karp		Kato		Kawasaki		Kuroki		血液	痂皮
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG		
5月 2日	320	<10	640	<10	160	<10	40	<10	320	<10	+(Karp)	
5月 7日	2560	40	5120	320	5120	40	1280	20	5120	80	—	
5月11日	5120	80	10240	640	2560	320	640	80	5120	320	—	+(Karp)

がりは半径約0.5mの円状であることが示された⁷⁾。このようにPCRは*O. tsutsugamushi* 陽性のツツガムシを短時間にかつ感度よく検出でき、つつが虫病の予防対策に有効に利用できる。

神奈川県内で2001年から2010年の10年間につつが虫病を疑われた患者220名についてIFによる血清抗体検出とPCRによる*O. tsutsugamushi* 遺伝子の検出により確定診断を行った(表4)。IFのみ陽性となったもの23名、IFとPCRにより陽性となったもの107名、PCRのみ陽性12名、合計142名がつつが虫病患者と確定診断された⁶⁾。

IFとPCRを併用することにより、IFで判定できなかった例やPCRでDNAが検出されない例についても診断が可能であった。このように確定診断にはIFとPCRの併用は有効である。

表 4 神奈川県のIFAおよびPCRによるつつが虫病患者数

年	検体数	陽性数			確定患者数
		IFAのみ	IFAおよびPCR	PCRのみ	
2001	10	0	7	0	7
2002	7	1	3	0	4
2003	13	1	4	1	6
2004	24	5	13	1	19
2005	25	5 ※	13	0	18
2006	24	4	11	0	15
2007	34	2	20	3	25
2008	25	1	9	2	12
2009	35	2 ※	12	4	18
2010	23	2	15	1	18
合計	220	23	107	12	142

※：血清検査のみの検体を含む

血清型の多様性

O. tsutsugamushi は血清学的に抗原性が異なるGilliam, Karp, Kato株が標準株として知られている。国内でKawasaki²⁵⁾, Kuroki²⁶⁾, Shimokoshi²⁷⁾株が分離され、これらは標準3株とは異なる血清型を示した。国内で検出される*O. tsutsugamushi* を血清型別するとGilliam, Karp, Kato, Kawasaki, Kuroki, Shimokoshi型の6種類に分けられる。国内の患者から分離される株はGilliam, Karp, Kawasaki, Kuroki株がほとんどで、Kato株は過去に多く分離されたが、最近ではほとんど分離されていなかった。しかし2008年に15

年ぶりに、秋田県でKato株感染による患者が血清学的に確認された²⁸⁾。さらに2009年にはアカツツガムシの存在も確認された²⁹⁾。

またShimokoshi株は1984年に1例分離が報告され、その後血清診断や遺伝子診断でShimokoshi株に感染したと確認された例は、秋田県、福井県、福島県、山形県、新潟県でみられている³⁰⁾。

多村ら^{11,31)}は分離株の56kDaタンパク質をコードする遺伝子の解析から、日本で分離されたGilliam株とKarp株は、標準株とは異なるJapanese Gilliam type (JG型), Japanese Karp type1とtype2 (JP-1型, JP-2型) とし、標準株とは区別している。日本国内で分離された株は大きく分けるとJG型, JP-1型, JP-2型, Kato型, Kawasaki型, Kuroki型, Shimokoshi型, その他にLX-1型, Fuji型があると報告している。

国内での株の分布状況は、九州、東海や関東地方にKawasaki株とKuroki株が多く、東北地方では、Gilliam株とKarp株が多い。最近、秋田県ではKato株が確認された。これらの感染株は媒介するベクターの種類によると思われる。Gilliam, Karp株はフトゲツツガムシの生息する地域にみられ、Kawasaki, Kuroki株はタテツツガムシが生息する地域、Kato株はアカツツガムシが生息する地域に見られる。

京都北部で発生した患者の血清抗体価からGilliam株による感染が確認され、この地域からフトゲツツガムシが確認されている³²⁾。また最近山形県でKawasaki株やShimokoshi株の感染が血清学的に確認され、患者感染推定地域ではタテツツガムシも再確認されている³³⁾。

2008年に沖縄県宮古市池間島でつつが虫病患者の発生が確認され、その後2011年までに4名の患者発生となったが、感染株は台湾系Gilliam株に近縁であることが示された³⁴⁾。

神奈川県内で2001年から2010年の10年間につつが虫病と確認された患者の感染株を表5に示した。患者119名はKarp株9名(7.6%), Kawasaki株89名(74.8%), Kuroki株21名(17.6%)であり、その大部分はKawasaki株であることが確認され、過去の結果と同じ傾向であった³⁵⁾。2010年の患者の発生地域と感染株を

図8に示した。感染地域は南足柄市と足柄上郡山北町に集中しており、感染株であるKawasaki株とKuroki株は発生地域に混在していた。神奈川県ではつつが虫病の発生は秋がほとんどで、なかでも11月に集中している。しかし2005年3月に患者が1名確認され、神奈川県内で春に患者発生が確認された珍しい例であった。この例は遺伝子診断ができず、ペア血清による抗体価でも5株すべてに有意上昇があり、感染株は不明であった。

日本周辺では、韓国、タイ、マレーシアなど東南アジアで、つつが虫病 (scrub typhus) 患者が確認されている。韓国ではBoryong株が分離されている。多村¹¹⁾はこの株の56kDaタンパク質をコードする遺伝子の塩基配列からこの株はKuroki株に近縁であると報告している。

表5 神奈川県で感染した患者感染株のPCR型別

年	検体数	型別		
		Karp	Kawasaki	Kuroki
2001	7	2	4	1
2002	3	0	3	0
2003	5	1	3	1
2004	14	0	10	4
2005	13	1	10	2
2006	11	0	8	3
2007	23	1	18	4
2008	11	2	8	1
2009	16	1	12	3
2010	16	1	13	2
合計	119	9 (7.6)	89 (74.8)	21 (17.6)

()内はパーセンテージ

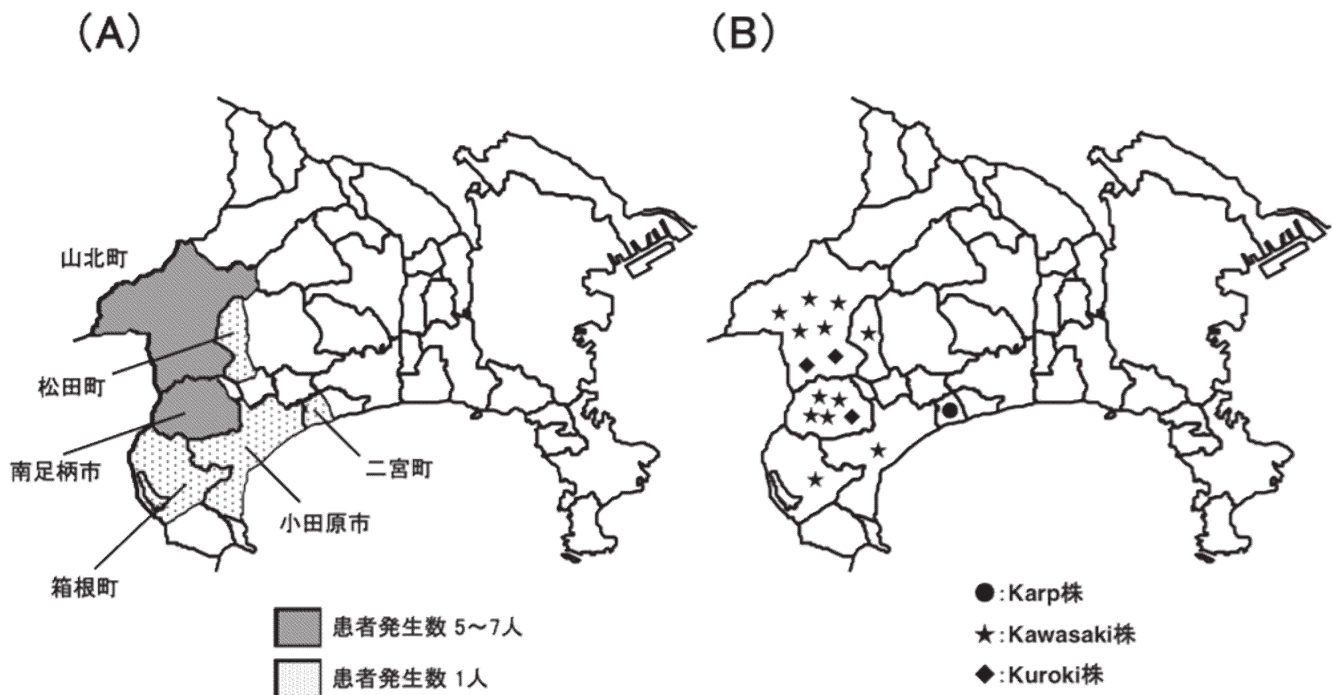


図8 つつが虫病発生地域と感染株 (2010年)

著者は韓国国内で感染し、神奈川県内で発症した患者から *O. tsutsugamushi* を分離したところ、Kuroki株特異的なモノクローナル抗体と反応したことからKuroki型であることを確認している。これらのことからKuroki型の株は日本だけではなく韓国にも存在していることが示された。

しかし東南アジアで分離されている株は、日本国内分離株とは異なっており、*O. tsutsugamushi* を媒介するツツガムシも異なっている¹¹⁾。

ツツガムシ種と血清型

ツツガムシの中で *O. tsutsugamushi* を保有している

ことが報告されているのは、アカ、フトゲ、タテ、ムロト、トサ、キタサト、ヒゲ、カワムラ、ホッコク、サダスクなどである³⁶⁾。これらのツツガムシのうちヒトに寄生し、さらに *O. tsutsugamushi* を保有する状況と考え合わせると、日本で *O. tsutsugamushi* を伝搬する主力は、アカツツガムシ、フトゲツツガムシ、タテツツガムシの3種にしばられる。しかし3種のツツガムシの媒介する *O. tsutsugamushi* 保有率には差がある。感染地と推定された場所での調査では、大雑把ではあるが *O. tsutsugamushi* の保有率はアカツツガムシが1/100、フトゲツツガムシ1/100から1/500、タテツツガムシ1/3000から1/3500である³⁷⁾。また多村らは新たにアラ

トツツガシ、フジツツガムシから *O. tsutsugamushi* を分離したと報告している¹¹⁾。

これらツツガムシから分離された *O. tsutsugamushi* の型はフトゲツツガムシから、JG型、JP-2型、アラトツツガムシからJP-1型、アカツツガムシからKato型、タテツツガムシからKawasaki型、フジツツガムシからFuji型であり、Shimokoshi型、LX-1型を媒介するツツガムシ種は不明である¹¹⁾。またフジツツガムシについてはヒトへの寄生性は不明である。

ツツガムシの国内の分布状況を見ると、九州、東海、関東地方ではタテツツガムシが優勢であり、東北地方はフトゲツツガムシが優勢であることが知られている。しかし前述したように山形県ではタテツツガムシが³³⁾、京都北部ではフトゲツツガムシが³²⁾、秋田県ではアカツツガムシが2009年に確認され、さらにアカツツガムシ生息地域で捕獲した野ネズミからKato株が分離されている²⁹⁾。

神奈川県つつが虫病発生地域でのツツガムシの調査では、タテツツガムシの野ネズミへの寄生は10月からみられ、11月をピークに4月まで確認でき、その平均寄生数はおよそ300匹から700匹もあり、この地域での優勢ツツガムシであると思われる。一方、フトゲツツガムシも10月からみられ、12月をピークに5月まで野ネズミへ寄生が確認されるが、その平均寄生数はおよそ30匹から40匹と少ない³⁸⁾。神奈川県ではタテツツガムシが媒介するKawasaki型やKuroki型の *O. tsutsugamushi* が主に検出されている。

東南アジアでのつつが虫病 (scrub typhus) は *Leptotrombidium fletcheri*, *L. arenicola*, *L. deliense* が媒介種であることが知られており、3種のツツガムシが媒介する株は日本国内で分離された株とは異なることが報告されている¹¹⁾。これらのツツガムシは日本国内では存在しないと思われていた。しかし *L. deliense* が最近沖縄県宮古市池間島で見つかっており、野ネズミや野ネズミに付着していた *L. deliense* から *O. tsutsugamushi* が検出されている³⁴⁾。今後国内の実態調査により他のツツガムシ種の存在も確認される可能性もあり、さらなる調査が望まれる。

おわりに

つつが虫病は有効な抗菌剤治療薬があり、確実に治療できるにもかかわらず、2001年から2009年に青森県、新潟県、福島県から3例ずつ、山形県から2例、岩手県、京都府、島根県、鳥取県から1例ずつの計15例の死亡例報告がある³⁹⁾。つつが虫病による死者をなくすためには患者が早期に受診し、医療関係者が早期診断・治療を

行うことが必要であり、そのための有効かつ素早い情報提供などが行えるシステム作りが望まれる。

PCRを利用した *O. tsutsugamushi* の検出や型別はつつが虫病の迅速診断に有効な方法であり、さらに免疫学的方法を組み合わせることにより、つつが虫病の診断および予防に寄与できるものと思われる。

一方、つつが虫病の患者発生は減少傾向にあるが、これは従来患者発生の多かった九州地区での患者発生の減少もその一因である。しかし患者減少の明確な理由は不明であり、ツツガムシが生育できる環境の変化によるものと考えられる。今後環境の変化とともに、つつが虫病が制圧されるか再燃するか、注目していきたい。

謝 辞

稿を終えるにあたり、つつが虫病の診断法の確立やツツガムシの採取など、多大な貢献をいただいた片山 丘博士、稲田貴嗣主任研究員に深謝します。

(平成24年8月1日受理)

文 献

- 1) 笠原四郎：リケッチア病研究の歩み、ウイルス、**28**, 5-23 (1978)
- 2) 小田常治, 大溝晴央, 田口豊介：千葉県南部における恙虫病並びに発疹熱について、日本医事新報, No.1884, 35-41 (1958)
- 3) 佐々 学：恙虫と恙虫病, pp1-479, 医学書院, 東京 (1956)
- 4) 吉田芳哉, 古屋由美子, 原みゆき, 小田和正, 松岡道子, 森久保勝行ほか：最近神奈川県で多発している恙虫病の疫学的検討, 神奈川衛研報告, **20**, 1-7 (1990)
- 5) 片山 丘, 古屋由美子, 吉田芳哉, 小田和正, 松岡道子, 河西悦子ほか：神奈川県における恙虫病の血清学的解析, 神奈川衛研報告, **21**, 1-6 (1991)
- 6) 片山 丘, 鈴木理恵子, 齋藤隆行, 古屋由美子：神奈川県におけるつつが虫病の発生状況 (平成22年度), 神奈川衛研報告, **41**, 44-47 (2011)
- 7) 神奈川県衛生部保健予防課：神奈川県希少感染症対策事業実施報告書 (1993)
- 8) Kawamura, A. Jr.: Fluorescent antibody techniques and their application. 2nd Ed. pp1-292, University of Tokyo Press, Tokyo and University Park Press, Baltimore and London (1977)
- 9) 山本正悟：つつが虫病の臨床と診断, 血清診断の各種—その特性と評価, 蛍光抗体法, 臨床とウイルス,

- 12, 270-274 (1984)
- 10) Tamura, A., Ohashi, N., Urakami, H. and Miyamura, S.: Classification of *Rickettsia tsutsugamushi* in a new genus, *Orientia* gen. nov., as *Orientia tsutsugamushi* comb. nov., Int. J. syst. Bacteriol., **45**, 589-591 (1995)
 - 11) 多村 憲: 恙虫病病原体 *Orientia tsutsugamushi* の微生物学, 日本細菌誌, **54**, 815-832 (1999)
 - 12) 須藤恒久: 新しい臨床検査—進歩する情報への対応—, 臨床医, **15**, 408-412 (1989)
 - 13) Furuya, Y., Yamamoto, S., Otu, M., Yoshida, Y., Ohashi, N. and Murata, M. et al: Use of monoclonal antibodies against *Rickettsia tsutsugamushi* Kawasaki for serodiagnosis by enzyme-linked immunosorbent assay, J. clin. Microbiol., **29**, 340-345 (1991)
 - 14) 須藤恒久: 我が国における最近のつつが虫の現状と早期迅速診断法—特に免疫ペルオキシダーゼ反応による三型IgG, IgMの完全同時測定法について—, 臨床とウイルス, **11**, 25-28 (1983)
 - 15) Suto, T.: Rapid and accurate serologic diagnosis of Tsutsugamushi disease in Japan employing the immunoperoxidase reaction, in *Rickettsiae and Rickettsial Disease*, pp.444-452, ed. J. Kazar, Bratislava (1985)
 - 16) Furuya, Y., Yoshida, Y., Katayama, T., Kawamori, F., Yamamoto, S. and Ohashi, N. et al.: Specific amplification of *Rickettsia tsutsugamushi* DNA from clinical specimens by polymerase chain reaction, J. Clin. Microbiol. **29**, 2628-2630 (1991)
 - 17) 片山 丘, 古屋由美子, 原みゆき, 佐藤利明, 吉田芳哉: PCRによる恙虫病患者の遺伝子診断, 神奈川衛研報告, **22**, 1-6 (1992)
 - 18) Ohashi, N., Nashimoto, H., Ikeda, H. and Tamura, A.: Cloning and sequencing of the gene(tsg56) encoding a type-specific antigen from *Rickettsia tsutsugamushi*, Gene, **91**, 119-122 (1990)
 - 19) Stover, CK., Marana, D. P., Carter, J. M., Roe, B. A., Mardis, E. and Oaks, E. V.: The 56-kilodalton major protein antigen of *Rickettsia tsutsugamushi*: Molecular cloning and sequence analysis of the sta56 gene and precise identification of a strain-specific epitope, Infect. Immun., **58**, 2076-2084 (1990)
 - 20) Furuya, Y., Yoshida, Y., Katayama, T., Yamamoto, S. and Kawamura, A. Jr.: Serotype-specific amplification of *Rickettsia tsutsugamushi* DNA by nested polymerase chain reaction, J. Clin. Microbiol, **31**, 1637-1640 (1993)
 - 21) 古屋由美子, 片山 丘: 神奈川県におけるリケッチア症患者の発生状況の把握及び *Orientia tsutsugamushi* 型別PCRの検討, 厚生労働科学研究費補助金, 新興・再興感染症研究事業, リケッチア感染症の国内実態調査及び早期診断体制の確立による早期警鐘システムの構築, 平成18年度総括・分担研究報告書, 71-77 (2007)
 - 22) 古屋由美子, 片山 丘, 宮原香代子, 原田美樹: 神奈川県におけるリケッチア症患者の発生状況の把握及び *Orientia tsutsugamushi* Shimokoshi株検出PCRの検討, 厚生労働科学研究費補助金, 新興・再興感染症研究事業, リケッチア感染症の国内実態調査及び早期診断体制の確立による早期警鐘システムの構築, 平成20年度総括・分担研究報告書, 123-127 (2009)
 - 23) 古屋由美子, 片山 丘, 原みゆき, 吉田芳哉, 海保郁男, 川村明義: 抗体の上昇が認められず、PCRにより確定診断された恙虫病患者, 感染症誌, **71**, 474-476 (1997)
 - 24) 古屋由美子, 片山 丘, 宮原香代子, 原田美樹: 神奈川県におけるリケッチア症患者の発生状況の把握及び東海関東以北地域におけるリケッチア症検査体制について, 厚生労働科学研究費補助金, 新興・再興感染症研究事業, リケッチア感染症の国内実態調査及び早期診断体制の確立による早期警鐘システムの構築, 平成19年度総括・分担研究報告書, 73-77 (2008)
 - 25) Yamamoto, S., Kawabata, N., Tamura, A., Urakami, H., Ohashi, N. and Murata, M. et al.: Immunological properties of *Rickettsia tsutsugamushi*, Kawasaki strain, isolated from a patient in Kyusyu, Microbiol. Immunol., **30**, 611-620 (1986)
 - 26) Ohashi, N., Tamura, A., Sakurai, H. and Yamamoto, S.: Characterization of a new antigenic type, Kuroki, of *Rickettsia tsutsugamushi* isolated from a patient in Japan, J. Clin. Microbiol., **28**, 2111-2113 (1990)
 - 27) Tamura, A., Takahashi, K., Tsuruhara, T., Urakami, H., Miyamura, S. and Sekikawa, H. et al.: Isolation of *Rickettsia tsutsugamushi*

- antigenically different from Kato, Karp and Gilliam strains from patients, *Microbiol. Immunol.*, **28**, 873-882 (1984)
- 28) 佐藤寛子, 國生泰範, 柴田ちひろ, 斎藤博之, 齊藤志保子, 藤田博己ほか: 秋田県において15年ぶりに確認された古典型つつが虫病の1例, *感染症誌*, **84**, 454-456 (2010)
- 29) 佐藤寛子, 柴田ちひろ, 佐藤了悦, 斎藤博之, 安部真理子, 齊藤志保子ほか: 夏季の古典型つつが虫病症例と感染推定地域におけるツツガムシの生息状況調査ー秋田県, *病原微生物検出情報*, **31**, 123-124 (2010)
- 30) 金子紀子, 瀬戸順次, 安孫子千恵子, 青木敏也, 大谷勝実: 山形県のつつが虫病患者発生状況 (Kawasaki型、Shimokoshi型症例を中心に), *病原微生物検出情報*, **31**, 124-125 (2010)
- 31) Enatsu, T., Urakami, H. and Tamura, A.: Phylogenetic analysis of *Orientia tsutsugamushi* strains based on the sequence homologies of 56-kDa type-specific antigen genes, *FEMS Microbiology Letters*, **180**, 163-169 (1999)
- 32) Takahashi, M., Misumi, H., Urakami, H., Nakajima, S., Furui, S. and Yamamoto, S. et al.: Mite vectors (Acari: Trombiculidae) of Scrub Typhus in a new endemic area in northern Kyoto, Japan, *J. Med. Entomol.*, **41**, 107-114 (2004)
- 33) 藤田博己, 溝口二郎, 高田伸弘: 山形県で再確認されたタテツツガムシについて, *大原綜合病院年報*, **46**, 27 (2006)
- 34) 北野智一, 平良勝也, 岡野 祥, 角坂照貴, 藤田博己, 高田伸弘ほか: 宮古島の恙虫病に関する調査ー池間島のネズミとツツガムシから検出された病原体ー, *大原綜合病院年報*, **51**, 86-87 (2011)
- 35) 吉田芳哉, 古屋由美子, 片山 丘, 海保郁男, 山本正悟: Nested PCRによる *Rickettsia tsutsugamushi* DNA の検出と型別, *感染症誌*, **68**, 601-606 (1994)
- 36) Tamiya, T.: Recent advances in studies of Tsutsugamushi disease in Japan. pp1-309, Medical Culture Inc., Tokyo (1962)
- 37) 川村明義: リケッチア症ー特につつが虫病についてー, *モダンメヂア*, **30**, 310-339 (1984)
- 38) 稲田貴嗣: ツツガムシ類幼虫の季節消長, *大原綜合病院年報*, **41**, 47 (1998)
- 39) 国立感染症研究所感染症情報センター: 特集つつが虫病・日本紅斑熱2006~2009, *病原微生物検出情報*, **31**, 120-122 (2010)