

福井県における日本紅斑熱の感染環調査

1. 2014 年の患者発生を受け媒介種のスクリーニング調査

石畝 史^{*3}・藤田博己^{*1, 3}・平野映子・矢野泰弘^{*2}・高田伸弘^{*2, 3}

Survey of infection dynamics of Japanese spotted fever in Fukui Prefecture, Japan

1. Screening of vectors in endemic areas after an outbreak in 2014

Fubito ISHIGURO^{*3}, Hiromi FUJITA^{*1, 3}, Eiko HIRANO, Yasuhiro YANO^{*2}, Nobuhiro TAKADA^{*2, 3}

1. はじめに

日本紅斑熱は 1984 年に徳島県で確認されて以来、南西日本を中心に発生し¹⁻³⁾、2008～2012 年の全国における患者報告数は、130、120、130、180、170 例と増加し⁴⁾、一昨年来は 200 台にあると聞く。そういう中で、日本海側をみれば従来から島根県の島根半島の西部で多発していたものが⁵⁾、2007 年からは鳥取県東部で発生が確認されるようになり⁶⁾、昨年は兵庫県北部でも初めて患者が確認された⁷⁻⁸⁾。そして福井県では、2004 年に我国初ともなる欧州型紅斑熱の *Rickettsia helvetica* 感染例が確認されたため⁹⁻¹⁰⁾、媒介マダニ種の分布および当該病原体の保有状況の調査を、2005～2007 年に本県北部の山間部を中心に行ない、媒介種はヒトツトゲマダニ *Ixodes monospinosus*、保有病原体は *R. helvetica* であると判明している¹¹⁻¹²⁾。

そういう状況下、2014 年 9 月中旬に二州健康福祉センター管内で本県初となる日本紅斑熱の感染が見出された。患者の概況は別報のとおりで⁸⁾、希少例ゆえ診断が遅れて重症化したものの救命はし得て、抗体検査で *R. japonica* 感染と判定された。時を移さず発生地区で試行したマダニ調査では本病の一般的媒介種となるチマダニ類が優占的に生息することを確認した。今回は、この発生地区に周辺地域も加えて広くマダニの分布を調べるとともに、それらのマダニから紅斑熱群リケッチア (spotted fever group rickettsiae: SFGR) の分離を試行したので報告する。

2. 材料および方法

2. 1 材料

2. 1. 1 調査期間および調査地域

2014 年 10～11 月 (以下、秋季) に嶺南の患者発生地区で 3 回、および周辺 (若狭湾岸の 4 市町の計 5 地区) で各 1 回、2015 年 3 月 (以下、春季) に患者発生地区で 2 回および周辺の 1 地区で 1 回採集した。いずれの地区も海岸から約 100m～1.5km (標高数 m～100m ほど) にあり、普通の里山麓の小道で類似した環境であった。

2. 1. 2 材料

フランネル法により植生上から採集したマダニ 910 個体を成書を参考に分類同定した上で¹³⁻¹⁴⁾、現発生地区の秋季採集分 253 個中の 159 個体、また春季採集分 360 個体中の 325 個体、さらに周辺の秋季採集分 260 個中の 114 個体と春季採集分 37 個体のすべて、以上合計 635 個体を生菌分離に供した。

2. 2 方法

2. 2. 1 マダニからの SFGR 生菌分離

マダニからの SFGR の分離は、既報¹⁵⁾のとおり実施した。マダニ表面を 0.01% イソジン加 70% エタノールで消毒後、1% 牛胎児血清加 0.01M PBS (pH7.2) で 5 分間洗浄した。その後、SPG (sucrose phosphate glutamate) で乳剤とした各内臓を L929 細胞で培養し 2～4 週間観察した。

2. 2. 2 分離株の同定

単クローン抗体 (*Rickettsia japonica* 種特異的 C3、および紅斑熱群特異的 S3、X1、F8)¹⁶⁾ に対する反応性を調べ、遺伝子シーケンス前段階の同定の目安とした。

3. 結果

3. 1 採集されたマダニ種

3. 1. 1 秋季のマダニ種

採集できたマダニは、発生地ではチマダニ属のヤマアラシチマダニ *Haemaphysalis hystricis*、フタトゲチマダニ *Haemaphysalis longicornis*、キチマダニ *Haemaphysalis flava*、タカサゴチマダニ *Haemaphysalis formosensis*、オオトゲチマダニ *Haemaphysalis megaspinosus* およびヒゲナガチマダニ *Haemaphysalis kitaokai* の他に、タイワンカクマダニ *Dermacentor taiwanensis*、タカサゴキラマダニ *Amblyomma testudinarium* およびアカコッコマダニ *Ixodes turdus* の 4 属 9 種の 253 個体であった (表 1)。幼若虫が 98.0% を占め、成虫はキチマダニ 3 個体およびヒゲナガチマダニ 2 個体のみで、幼虫および若虫で最も多かったのは、それぞれオオトゲチマダニおよびキチマダニであった。また、ヤマアラシチマダニは若虫 1 個体および幼虫 14 個体、およびフタトゲチマダニは幼虫 12 個体であった。周辺ではヤマアラシチマダニ、フタトゲチマダニ、キチマダニ、タカサゴチマダニ、オオトゲチマダニ、ヒゲナガチマダニおよびタカサゴキラマダニの 2 属 7 種の 260 個体であった。幼若虫が 82.3% を占め、成虫は、キチマダニ 11 個体、オオトゲチマダニ 4 個体およびヒゲナガチマダニ 31 個体のみで、幼虫および若虫で最も多かったのは、それぞれオオトゲチマダニおよびキチマダニであった。なお、ヤマアラシチマダニは採集されなかった。

3. 1. 2 春季のマダニ種

発生地では 4 属 9 種の 360 個体採集できた (表 1)。幼若虫が 89.2% を占め、成虫はキチマダニ 13 個体およびヒゲナガチマダニ 26 個体のみで、幼虫および若虫で最も多かったのは、それぞれタイワンカクマダニおよびキチマダニであった。ヤマアラシチマダニは若虫 3 個体および幼虫 19 個体、およびフタトゲチマダニは幼虫 12 個体であった。

¹ 馬原アカリ医学研究所 (徳島県阿南市)

² 福井大学医学部

³ 医学野外研究支援会 (MFSS)

表1 日本紅斑熱患者発生地および周辺におけるマダニ分布相

採集地	採集 時季	Hf				Hfo		Hh		Hk		Hl		Hm				Io	It	Dt	At
		♀	♂	N	L	N	L	N	L	♀	♂	N	L	♀	♂	N	L	♀	L	L	N
発生地	秋季	1	2	104	11	15	25	1	14	2		12			11	31		18	4	2	
	春季	8	5	169		28	5	3	19	14	12	12			6			2	69	8	
周辺	秋季	3	8	72			1		1	19	12		23	1	3	43	73				1
	春季	3	2	23						2	2				1	2		1		1	

N:若虫、L:幼虫、Hf:キチマダニ、Hfo:タカサゴチマダニ、Hh:ヤマアラシチマダニ、Hk:ヒゲナガチマダニ

Hl:フタトゲチマダニ、Hm:オオトゲチマダニ、Io:ヤマトマダニ、It:アカコッコマダニ、Dt:タイワンカクマダニ

At:タカサゴキララマダニ

表2 日本紅斑熱患者発生地および周辺のマダニにおけるリケッチア分離個体数

採集地	採集 時季	Hf				Hfo		Hh		Hk		Hl		Hm				Io	It	Dt	At
		♀	♂	N	L	N	L	N	L	♀	♂	N	L	♀	♂	N	L	♀	L	L	N
発生地	秋季	1	2	85	5	13	22	1	7	1		2		4	10			5			1
	春季	8	5	164		27	4	2	12	12	10	12		2					59*	8*	
周辺	秋季	1	7	61		1		1	2	9		1		3	25	2					1
	春季	3	2	23						2	2			1	2			1		1	

*各1個体からSFGRを分離、N:若虫、L:幼虫、Hf:キチマダニ、Hfo:タカサゴチマダニ、Hh:ヤマアラシチマダニ

Hk:ヒゲナガチマダニ、Hl:フタトゲチマダニ、Hm:オオトゲチマダニ、Io:ヤマトマダニ、It:アカコッコマダニ

Dt:タイワンカクマダニ、At:タカサゴキララマダニ

周辺では秋季に採集できなかったヤマトマダニ *Ixodes ovatus* 成虫も僅少得られて計3属5種の37個体であった。

3. 2 SFGR 分離状況&単クローン抗体の反応性

リケッチア分離に供したのは、秋季と春季を合わせると発生地ではキチマダニ幼若成虫 270 個体、タカサゴチマダニ幼若虫 66 個体、タイワンカクマダニ幼虫 59 個体、ヤマアラシチマダニ幼若虫 22 個体およびフタトゲチマダニ幼若虫 14 個体など計 484 個体、また周辺ではキチマダニ幼若成虫 97 個体、オオトゲチマダニ幼若成虫 33 個体、ヒゲナガチマダニ成虫 15 個体、フタトゲチマダニおよびヤマアラシチマダニの各 1 個体など計 151 個体であった(表2)。

リケッチアが分離できたのは、いずれも発生地の春季の個体で、タイワンカクマダニ幼虫 59 個体中 1 個体(株名を Dt-2 とする)およびタカサゴキララマダニ若虫 8 個体中 1 個体(株名を At-102)であった。そのうち、Dt-2 は 4 種類の単クローン抗体全てに陽性であったことから、*Rickettsia japonica* と推定された。また、At-102 は過去の西日本におけるタカサゴキララマダニ由来株の例から *Rickettsia tamurae* と推定された。

4. 考察

2005~2007 年の県内における SFGR の調査¹¹⁻¹²⁾では、主に標高 300~1,600m の山間部を中心調査したこともあったためか、県内の 4 地点のヒトツトゲマダニから *R. helvetica*、および嶺南地区のフタトゲチマダニから *R. japonica* の近縁種とされる *R. sp. Lon type* などが分離されたものの、*R. japonica* は分離されていなかった。

今回は、患者をみていない周辺に比べマダニ生息数が多い傾向をみる患者発生地区のタイワンカクマダニ幼虫から *R. japonica* と推定される株が生菌分離された。周辺に生息するマダニは秋季には種類が少ない傾向が、春季は生

息数が低い傾向がみえて分離もなかった。ただ、過去に *R. japonica* が分離されて日本紅斑熱の媒介種と言われるヤマアラシチマダニ、フタトゲチマダニおよびキチマダニの 3 種からは分離できなかった¹⁷⁻¹⁸⁾。ちなみに、熊本県上天草地区ではヤマアラシチマダニ 196 個体中 2 個体から *R. japonica* が分離されている¹⁹⁾。*R. japonica* 遺伝子は島根半島ではフタトゲチマダニ 585 個体中 16 個体およびヤマトマダニ 215 個体中 2 個体^{6, 20)}、和歌山県岩出市のヤマアラシチマダニ 44 個体中 1 個体²¹⁾、鹿児島県大隅半島ではタカサゴキララマダニ、ヤマアラシチマダニおよびフタトゲチマダニから検出されている²²⁻²³⁾。

今回の調査地域は標高が低く、嶺南地区の海岸に近かったためか、2005~2007 年に採集できなかったヤマアラシチマダニおよびタカサゴチマダニが新たに採集できたが、三重県志摩半島において *R. japonica* 遺伝子が検出されて媒介の可能性は言われるツノチマダニ *Haemaphysalis cornigera* は採集されなかった³⁾。

一方、タカサゴキララマダニ由来株は藤田ら¹⁷⁾および Motoi *et al*²⁴⁾の報告により *R. tamurae* と推定され、このリケッチア感染例は島根県で 1 例報告²⁵⁾されている。本種は卵を除く発育全期でヒト嗜好性が強い種類であることから注意が必要である¹⁷⁾。

今回は、西日本において有力媒介種とされるヤマアラシチマダニおよびフタトゲチマダニの採集数は少なかったため、分離供試数もいささか少なかった。今後は、それら媒介有力種の生息地区を探索しつつ、年間を通じた調査などで、患者発生地区の疫学的意義を非発生地区と比較してゆきたい。

ちなみに、昨年は福井県と同じ日本海側として兵庫県北部および新潟県中越地区⁷⁻⁸⁾、一方で、国立感染症研究所からの情報では内陸の栃木県那須塩原市でそれぞれ初の日本紅斑熱患者が発生している。この理由のひとつとして考えられるのは、熊本県上天草におけるヤマアラシチマダ

ニおよびタカサゴチマダニからの *R. japonica* 遺伝子の検出¹⁹⁾、また島根半島におけるフタトゲチマダニとニホンジカの密接な関係など言われるが²⁰⁾、福井県でもこれらの野生動物の繁殖と生息域拡大の影響を受けている可能性もあり、今後の調査を待ちたい。

5. まとめ

2014 年 10～11 月および 2015 年 3 月に、日本紅斑熱発生地区と周辺にてマダニを採集して SFGR の分離を試みた。その結果、10～11 月は患者発生地で 4 属 9 種の 253 個体、周辺では 2 属 7 種 260 個体のマダニが採集でき、3 月は発生地で 4 属 9 種類 360 個体、周辺は 3 属 5 種 37 個体のマダニが採集でき、計 4 属 10 種の 910 個体であった。

SFGR の分離は計 4 属 10 種 635 個体について試みたところ、北陸で初めてタイワンクマダニおよびタカサゴキアラマダニ各 1 個体から SFGR が分離でき、前者は *R. japonica*、後者は *R. tamurae* と推定された。

謝辞

現地調査に直接、間接に支援いただいた敦賀市立病院および二州健康福祉センターの諸氏に感謝する。なお、本研究の一部は、平成 26 年度厚生労働省科学研究費補助金（新興再興感染症研究事業）により実施した。

参考文献

- 1) 御供田睦代、濱田まどか他：鹿児島県におけるつが虫及び日本紅斑熱について、鹿児島県環保セ所報, **14**, 50～52 (2013)
- 2) 山本正悟：九州地域におけるリケッチア感染症の実態調査—日本紅斑熱の患者発生状況および宮崎県、長崎県、熊本県の患者発生地における媒介マダニ調査—, 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, 99～107 (2008)
- 3) 高田伸弘：三重県志摩半島に多発する紅斑熱、その感染源と環境要因, 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, 85～101 (2009)
- 4) つが虫病・日本紅斑熱 2006～2009, IASR, **31**, 120～122 (2010)
- 5) Tabara, K., Kawabata, H. et al : High incidence of Rickettsiosis correlated to prevalence of *Rickettsia japonica* among *Haemaphysalis longicornis* tick, J Vet Med Sci, **73**, 507～510 (2011)
- 6) 白井僚一、松本尚美他：鳥取県における日本紅斑熱, IASR, **31**, 130～131 (2010)
- 7) 高田伸弘：地域特性に伴う多様な感染源調査～シモコシ型や南方系の恙虫病および日本海側の紅斑熱～, 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業—ダニ媒介性細菌感染症の診断・治療体制構築とその基盤となる技術・情報の体系化に関する研究—平成 26 年度総括・分担研究報告書, 93～98 (2015)
- 8) 高田伸弘、清水達人他：福井県南部で初確認できた紅

斑熱の速報、若狭湾地方の環境要因と症例比較から、衛生動物, **69**, 60 (2015)

- 9) Noji, Y., Takada, N. et al : The first reported case of spotted fever in Fukui Prefecture, the northern part of central Japan, Jpn J Infect Dis, **58**, 112～114 (2005)
- 10) 高田伸弘、石畝史他：福井県で初めて確認された *R. helvetica* 感染が示唆された症例, IASR, **27**, 4 (2006)
- 11) Ishiguro, F., Takada, N. et al : Survey of the vectorial competence of ticks in an Endemic area of spotted fever group rickettsioses in Fukui prefecture, Japan, Microbiol Immunol, **52**, 305-309 (2008)
- 12) 石畝史、藤田博己他：福井県の紅斑熱発生に係るベクターと病原リケッチアの調査, 福井県衛環研年報, **7**, 46～49 (2009)
- 13) 高田伸弘：病原ダニ類図譜, 金芳堂, 107～130
- 14) 藤田博己、高田伸弘：日本産マダニの種類と幼弱期の検索, ダニと新興再興感染症 (SADI 組織委員会編集), 全国農村教育協会, 53-68 (2007)
- 15) Takada, N., Fujita, H. et al : First isolation of arickettsia closely related to Japanese spotted fever pathogen from a tick in Japan, J Med Entmol, **31**, 183～185 (1994)
- 16) Oikawa, Y., Takada, N. et al : Identity of pathogenic strains of spotted fever rickettsiae isolated in Shikoku District based on reactivates to monoclonal antibodies, Jpn J Med Sci Biol, **46**, 45～49 (1993)
- 17) 藤田博己、高田伸弘：マダニ類から検出されるリケッチアの多様性, ダニと新興再興感染症, SADI 組織委員会編集, 全国農村教育協会, 129～139 (2007)
- 18) 馬原文彦：マダニ媒介性疾患を考える～日本紅斑熱の現況と SFTS の出現～, モダンメディア, **60**, 13～20 (2014)
- 19) 大迫英夫、古川真斗他：熊本県における日本紅斑熱の疫学調査, 熊本県保環研所報, **41**, 27～33 (2011)
- 20) 田原研司：島根半島における日本紅斑熱 (*Rickettsia japonica*) の感染リスクとニホンジカの影響, JVM, **65**, 817～822 (2012)
- 21) 寺杣文男、下野尚悦他：和歌山県内のマダニ類の日本紅斑熱リケッチア保有状況調査, 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業—ダニ媒介性細菌感染症の診断・治療体制構築とその基盤となる技術・情報の体系化に関する研究—平成 26 年度総括・分担研究報告書, 183～187 (2015)
- 22) Noda, S., Yamamoto, S. : Detection of Japanese spotted fever rickettsiae DNA from ixodid ticks in Osumi Peninsula of Kagoshima Prefecture, Japan, Med Entomol Zool, **4**, 273～277 (2006)
- 23) 御供田睦代、岩元由佳他：鹿児島県におけるつが虫及び日本紅斑熱患者の病原体検出に関する調査研究, 鹿児島県環保セ所報, **15**, 50～52 (2014)
- 24) Motoi, Y., Asano, M. et al : Detection of *Rickettsia tamurae* DNA in ticks and wild boar (*Sus scrofa leucomystax*) skin in Shimane Prefecture, Japan, J Vet Med Sci, **75**, 263～267 (2013)
- 25) Imaoka, K., Kaneko, S. et al : The first human case of *Rickettsia tamurae* infection in Japan, Case Rep Dermatol, **3**, 68～73 (2011)