

資料

山形県における平成17年のつつが虫病発生状況

青木 敏也, 金子 紀子, 大谷 勝実

Survey of Tsutsugamushi Disease in Yamagata Prefecture in 2005

By Toshiya AOKI, Akiko KANEKO and Katsumi OOTANI

平成11年以降の7年間に山形県内で発生したつつが虫病について、平成17年を中心にその発生状況をまとめ、本県における最近のつつが虫病の特徴を検討した。平成17年に県内で7人のつつが虫病患者が発生し、この7年間の本県の患者数は合計62人を数えた。例年、患者は主に春から初夏に発生し、中高年齢層が大多数を占め、主に農作業や山菜採りの最中に感染を受けている。この傾向は平成17年の患者もほぼ同様であった。地域別の患者数は、平成17年は村山地域が最も多かったが、この7年間の合計では最上地域が特に多い。平成17年の患者の感染病原体の血清型はKarp 5人、Kawasaki 2人であった。7年間の合計では、Karp 43人、Gilliam 7人、Kawasaki 3人、Shimokoshi 3人、不明 6人で、フトゲツツガムシが媒介するKarpとGilliamが主体である。一方、新しい血清型のKawasaki、Shimokoshiも確認されており、本県においてフトゲツツガムシ以外のvectorの存在も示唆される。平成17年の患者はPCRによる病原体遺伝子検出により全症例で早期診断がなされた。

Key Words : つつが虫病, *Orientia tsutsugamushi*, 血清型, PCR

I はじめに

つつが虫病は、かつては山形県、秋田県、新潟県などの日本海沿岸の河川敷で夏季に発生する風土病であった(古典型つつが虫病)が、戦後明らかにされた新型つつが虫の出現により、北海道、沖縄など一部の地域を除いて全国で発生がみられるようになった¹⁾。

つつが虫病は*Orientia tsutsugamushi*(*O.t*)を起因菌とするリケッチア症で、ダニの一種であるツツガムシによって媒介される。日本には100種類以上のツツガムシが生息するといわれており、その中の、アカツツガムシ、フトゲツツガムシ、タテツツガムシの3種が*O.t*を保有する主なものである²⁾。患者は、病原体保有ツツガムシの幼虫に吸着され感染し、高熱(38~39℃)、発疹、刺し口などの症状を呈する³⁾。

山形県においてつつが虫病は、大正時代までは最上川流域に多発し、風土病として県民を恐怖に落とし入れてきた。その後、昭和30年代までは少数の患者発生が続いたが、昭和41年に患者1人の届出を最後に患者発生はみられなくなった。しかし、昭和55年4月に14年ぶりに患者が確認され⁴⁾、翌昭和56年からは毎年10人前後の患者発生が継続している。

そこで、平成11年から平成17年の7年間に山形県内で発生したつつが虫病について、平成17年を中心にその発

生状況まとめ、本県における最近のつつが虫病の特徴について検討した。

II 検査方法

1) 血清診断法

医療機関からつつが虫の検査依頼があった場合、以前はKarp株、Kato株、Gilliam株の3標準抗原を用いた間接免疫ペルオキシダーゼ法(IP)で抗体価測定を行っていたが、平成11年からは上記の3株に新しい血清型であるKawasaki株、Kuroki株、(Shimokoshi株*)を加え、間接蛍光抗体法(IF)で抗体測定を行った。

* 抗原を使い切ったため、現在は用いていない。

表1 Nested PCRで用いたプライマー一覧

PCR 区分	1st PCR	2nd PCR
種特異PCR	Primer34,Primer35	Primer10,Primer11
型別PCR*	Gilliam	Primer10,PrimerG
	Karp	Primer10,PrimerKP
	Kato	Primer10,PrimerKT
	Kawasaki	Primer11,PrimerKW
	Kuroki	Primer10,PrimerKR

* : 1st PCRは種特異PCRと同じプライマーを使用

2) PCR法

平成11年からFURUYA等が報告したNested PCR法による病原体遺伝子検出⁵⁾を導入した。EDTA加血液からのDNAの抽出には、平成17年はQIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN社)を、それ以前はDAN Extractor WB Kit (Wako社)を用いた。表1に示したプライマーを用いて*O.tsutsugamushi*特異遺伝子の検出および型別を行った。

III 結 果

1) 年次別発生状況

本県及び全国の年次別つつが虫病患者数を図1に示した。平成17年に本県では7人のつつが虫病患者が発生し、平成11年以降の7年間の患者数は合計62人を数えた。全国では年間500人前後の患者が報告されているが、ここ数年は減少傾向にある。

2) 月別発生状況

本県の月別つつが虫病患者数を図2に示した。平成17年は、5月2名、6月3名、10月1名、11月1名であった。平成11年以降の7年間では、患者は4月～7月と9月～11月に発生しており、その発生パターンは5月にピークを持つ春～初夏の大きな山と、10月にピークを持つ秋の小さな山がある二峰性であり、4月～6月の発生が大半(87%)を占めた。

3) 地域別発生状況

保健所管轄地域ごとに患者発生状況を表2に示した。平成17年は庄内を除く3地域で患者が発生し、患者数は村山4人、置賜1人、最上2人であった。平成11年以降の7年間では、全地域で患者が発生しているが、患者数・人口比ともに最上地域が特に多かった。

4) 患者の年齢分布

患者の年齢分布を図3に示した。平成17年の患者7名の年齢は、20歳代1人、50歳代2人、60歳代1人、70歳代1人、80歳代2人であった。平成11年以降の7年間に発生した患者の年齢は2～84歳で、50歳以上が87%であり中高年齢層が多く罹患している。

5) 患者の*O.t*血清型

平成17年の患者の抗体価から推定される*O.t*の血清型は、Karp 5人、Kawasaki 2人であった。平成11年以降の7年間では、Karp 43人、Gilliam 7人、Kawasaki 3人、Shimokoshi 3人、不明6人で、KatoとKurokiは確認されなかった(図4)。

6) 検査状況

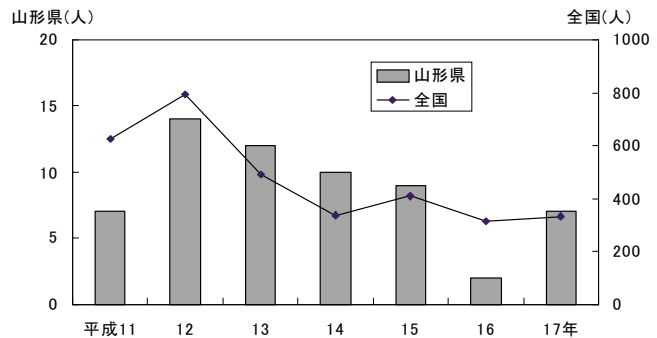


図1 本県及び全国の年次別つつが虫病患者数

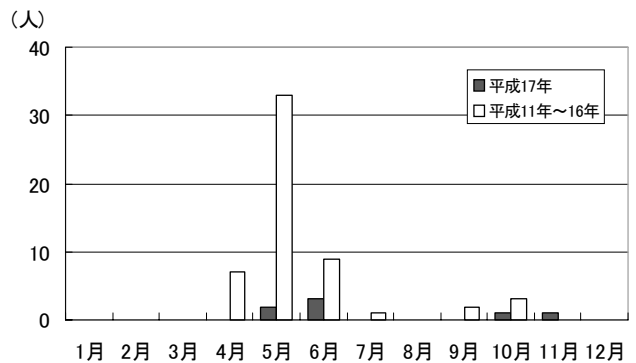


図2 月別つつが虫病患者数

表2 地域別つつが虫病患者数

地 域	患者数	人 口	人口1万人あたり
村 山	17	579,965	0.29
置 賜	12	242,346	0.50
最 上	21	92,929	2.26
庄 内	12	314,614	0.38
計	62	1,229,854	0.50

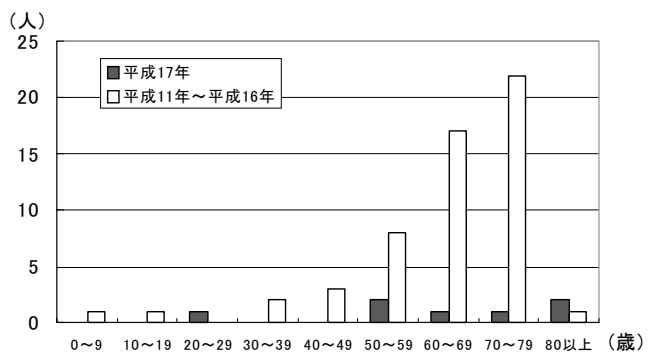


図3 つつが虫病患者数の年齢分布

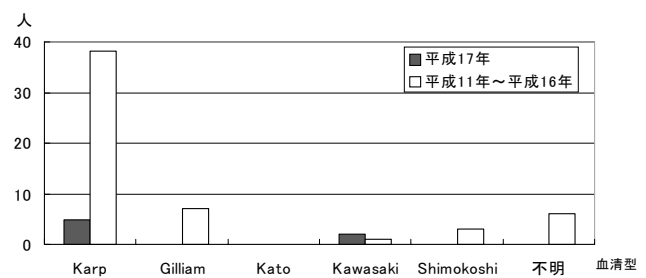


図4 *O.t*血清型別患者数

平成17年は患者7人の急性期の血液からPCRにより病原体遺伝子が検出され、全症例で早期診断がなされた。

平成11年のPCR導入以降、平成17年までの7年間に患者51人についてPCRを実施し、29人から病原体遺伝子が検出された。検出率は57%であった(表3)。

PCRで病原体遺伝子が検出された患者29人は1病日から13病日に確定診断されており、平均は6.6病日であった。一方、PCRで病原体遺伝子が検出されず、血清学的に診断された27人については、4病日から23病日であり平均は14.8病日であった(図5)。

IV 考 察

本県では平成11年から平成17年の7年間に合計62人のつつが虫病患者が確認されている。年次別の患者数は、平成12年の14名をピークに翌年からは年々減少したが、平成17年には再び増加の兆しを見せている。全国の年次別の患者数も平成12年をピークに、ここ数年は減少傾向にあり、本県とはほぼ同様に推移している。

患者の発生時期は4月～6月に集中しており、患者全体の87%を占めた。これは、本県においてつつが虫のvectorと考えられているフトゲツツガムシが寒冷な気候に抵抗性であり、秋に孵化した幼虫が融雪とともに活動を再開するためと考えられる³⁾。

地域別の患者数をみると、平成17年は村山地域が多かったが、7年間の合計では患者数、人口比ともに最上地域が特に多く地域的な偏りが認められる。

患者の年齢および主な感染時の行動は、毎年ほぼ同様の傾向であり、この7年間では50歳以上が患者全体の87%を占め、山菜取りや農作業中につつが虫に刺咬されている症例が多い。

平成11年以降の7年間に本県で発生したつつが虫病患者のO.t血清型は、フトゲツツガムシがvectorであるKarpとGilliam²⁾が81%を占めた。一方、新しい血清型のShimokoshi, Kawasakiも検出されている。これらは、標準株とは抗原性を異にする株として新潟県、宮崎県の患者から分離された株である⁶⁾。Kawasakiは九州地方で最も多い型で⁷⁾、タテツツガムシが媒介するといわれている²⁾。本県で発生したKawasaki 3人も秋に発生した患者であった。本県におけるタテツツガムシの生息は、昭和42年以前は確認されたものの、昭和50年代

表3 PCRによるつつが虫病病原体遺伝子の検出

年次	患者数	PCR実施人数	検出人数	検出率(%)
平成11年	7	6	2	33
平成12年	14	11	7	64
平成13年	13	7	5	71
平成14年	10	10	5	50
平成15年	9	9	3	33
平成16年	2	1	0	0
平成17年	7	7	7	100
計	62	51	29	57

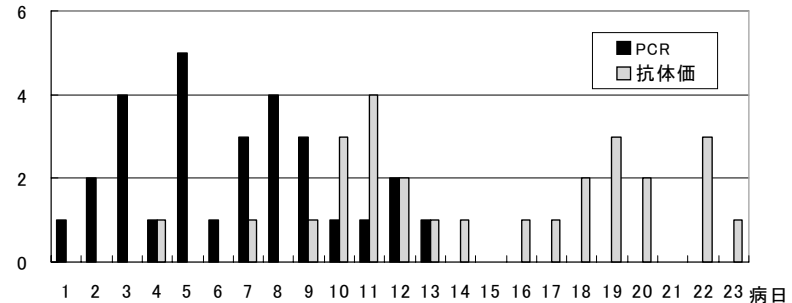


図5 病原学的につつが虫病患者と確認された病日

の調査では検出されていない⁴⁾。その後、2001年に33年ぶりにタテツツガムシの生息が確認された⁹⁾との報告がある。今後、本県におけるつつが虫媒介ツツガムシの現在の生息状況を調査し検討する必要がある。

つつが虫の治療にはテトラサイクリン系抗生剤(ミノマイシンなど)が極めて有効で、早期に本症を疑い適切な治療を行えば軽快する。しかし、治療が遅れると、播種性血管内凝固(DIC)による出血傾向や昏睡、痙攣などの中枢神経症状を起こす可能性があり、死に至る場合もある。県内でも、2001年4月に死亡例が報告されている⁸⁾。抗体の上昇が確認できるのには発病後1週間程度を要するため血清学的診断は治療とは直接結びつかないことが多い³⁾。PCRによる遺伝子検出は、急性期のリケッチア血症の時期であれば、高い確率での遺伝子検出が可能で、早期診断に極めて有効である³⁾。現在のところPCRでの検出は50%程度にとどまっている。平成17年に限れば検出率は100%であったが、その要因としては採血時期が適切だったこと、DNAの抽出法の改善等が考えられる。現在行っているPCRはO.t 56kDaタンパクをコードする遺伝子をターゲットとしている。この遺伝子は血清型別が可能であるものの、株間の変異の度合いが大きく、用いるプライマーの適合性が悪くてPCRで陰性と誤認される危険性が考えられる¹⁰⁾。本県の症例の中にもこの様な場合が存在することが示唆される。今後、検出率向上に向け、ターゲットとする遺伝子の検討

が必要である.

文 献

- 1) 小川基彦：感染症の話◆ツツガムシ病，感染症発生動向調査週報 4 (13)，10-13，2002
- 2) 浦上弘，多村憲：恙虫病リケッチアOrientia tsutsugamushiと宿主ツツガムシの共生関係について，日本細菌学雑誌 51，497-511，1996
- 3) 最上久美子，池田辰也，他：山形県における過去10年間のつつが虫病発生状況，山形衛研所報38，33-35，2005
- 4) 山形県環境保健部保健予防課，山形県衛生研究所：山形県におけるツツガムシ病患者発生とツツガムシ生息調査（昭和56年～昭和60年）1986
- 5) Y.FURUYA, Y.YOSHIDA, et al. : Serotype-Specific Amplification of Rickettsia tsutsugamushi DNA by Nested Polymerase Chain Reaction.J. Clin.Microbiol. 31,1637-1640,1993
- 6) 多村憲，浦上弘，他：Rickettsia tsutsugamushiの蛋白・抗原構造と血清学的variants，臨床とウイルス15，492-498，1982
- 7) 小川基彦，萩原敏且，他：わが国のツツガムシ病発生状況－疫学的考察－，感染症学雑誌 75，353-358，2001
- 8) 大谷勝実，村山尚子，他：つつが虫病による死亡例－山形県，病原微生物検出情報 22(9)，6，2001
- 9) 藤田博己，溝口二郎，他：山形県で再確認されたタテツツガムシについて，第11回ダニと疾患のインターフェイスに関するセミナー抄録，2003年9月，長野県
- 10) 多村憲：恙虫病病原体Orientia tsutsugamushiの微生物学，日本細菌学雑誌 54(4)：815-832，1999