

飯田市で診断された輸入感染症（アフリカダニ熱）の一例

塚平晃弘¹⁾、山崎善隆²⁾、松本和彦³⁾、佐藤寛子⁴⁾、高田伸弘⁵⁾

- 1) 飯田市立病院 総合内科
- 2) 長野県立信州医療センター 感染症センター
- 3) 信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センター
- 4) 秋田県健康環境センター 保健衛生部
- 5) 福井大学医学部 特別研究員

A case of imported disease (African tick-bite fever) in Iida City.

Akihiro Tsukadaira¹⁾, Yoshitaka Yamazaki²⁾, Kazuhiko Matsumoto³⁾, Hiroko Sato⁴⁾, Nobuhiro Takada⁵⁾

- 1) *Departments of Internal Medicine, in Iida Municipal Hospital*
- 2) *Division of Infectious Disease, in Nagano Prefectural Shinshu Medical Center*
- 3) *Center for Clinical Trial, Shinshu University Hospital*
- 4) *Akita Prefectural Research Center for Public Health and Environment*
- 5) *Faculty of Medical Sciences University of Fukui*

要旨：症例は、201X年5月に南アフリカのPilanesberg National Parkを旅行後に微熱・倦怠感と皮疹、右鼠径リンパ節腫脹を主訴に当院を受診した50代の女性。右臀部に刺し口を疑う痂皮を複数認め、ダニ媒介性感染症を疑った。帰国2週後と3週後の血清で *Rickettsia japonica* (*R. japonica*) などの紅斑熱群に対する抗体価の上昇を認めた。発病前の渡航歴と自覚症状が軽微な点から、日本紅斑熱よりも輸入紅斑熱群を疑った。刺し口の痂皮を用いた遺伝子検査で *R. africae* が検出されたため、アフリカダニ熱：African tick-bite fever (ATBF) と診断した。患者は経口ミノサイクリン 200 mg/日 10 日間の投与で解熱寛解した。

Key words：アフリカダニ熱、ATBF、*Rickettsia africae*、紅斑熱群、輸入感染症

I. 緒言

サハラ以南のアフリカ旅行後に、発熱、皮疹、インフルエンザ様症状で発病し、以前は地中海紅斑熱と考えられていた疾患群の中から、1992年キララマダニ属が媒介する *R. africae* の感染によるアフリカダニ熱：African tick-bite fever (ATBF) が明らかになった¹⁾。一般的に紅斑熱群は、免疫ペルオキシダーゼ反応に交叉性を認めるため、抗体検査だけで ATBF を

確定診断することはできない。また、ATBF は日本紅斑熱やロッキー山紅斑熱などの届出感染症でもないため、正確な患者発生統計は無く、1980年代に疑い症例が1例、1990年代に2例、2000年代に2例の報告があり²⁾、Pubmed と医中誌で検索し得た限り2010年以降、藤澤らの症例報告ほか厚生労働省検疫所 FORTH の感染症情報に数名の記載を認めるのみである^{3,4)}。しかしながら、現地アフリカではサハラ以南で感染するダニ媒介性感染症のうち ATBF の頻度は高いと考えられ⁵⁾、国内では報告が非常に少ない ATBF について、皮疹の特徴と診断過程を中心に報告する。

症 例：50代女性。

主 訴：微熱・倦怠感と発疹

現病歴：201X年4/21に南アフリカのPilanesberg

(2018年2月1日受付 2018年3月18日受理)

連絡先：〒395-8502 長野県飯田市八幡町438番地
飯田市立病院 総合内科
塚平晃弘
E-mail: atsukadaira@gmail.com



図 1a 右臀部の刺し口の疑われる大小の痂皮



図 1c 右上腕の中心に小水疱を伴う紅斑



図 1b 左膝上部の中心に小水疱を伴う複数の紅斑



図 1d 右手関節の結節性紅斑

National Park で、原住民の村見学ツアーに参加した。長袖長ズボンを着用したが、防虫スプレーは使用しておらず、ツアー中の虫咬傷の自覚はなかった。4/26 帰国。4/30 自宅付近の公園へ花見に出かけた。5/02 (帰国後 7 日目) に 37℃ 代の微熱・倦怠感と右鼠径のリンパ節腫脹を自覚し、近医を受診した。経口ペニシリン系抗菌薬と解熱鎮痛剤を処方された。その後も微熱・倦怠感は改善せず、体幹にまばらに小紅斑が出現したため、5/09 (帰国後 14 日目) 当院皮膚科を紹介受診し、渡航歴のある患者の微熱・倦怠感、リンパ節腫脹について当科に相談があった。

身体所見：血圧 120/68 mmHg、脈拍 68 回/分、体温 36.3℃。右臀部に肉眼的に虫咬傷を疑う痂皮の付着した母指頭大までの暗赤色浸潤性紅斑 (図 1a)、左膝上部の中心に小水疱を伴う紅斑 (図 1b)、右上腕の中心に小水疱を伴う紅斑 (図 1c)、右手関節に結節性紅斑を認めた (図 1d)。右鼠径部に痛みを伴う母指頭大

のリンパ節を触れた。初診時の血液検査所見で、白血球数 $4700/\text{mm}^3$ (Neu.61%、Lym.30%、Mon.9%、Eos.0%、Bas.0%)、血小板 $14.6 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 、CRP 2.4 mg/dL、プロカルシトニン 0.1 ng/mL、AST 32 IU/L、ALT 47 IU/L、LDH 278 IU/L、FDP-D ダイマー $0.7 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、BUN 13.9 mg/dL、Cre 0.5 mg/dL など、軽度の炎症反応の上昇を認めたほか異常を認めなかった。

経過および治療：発熱と皮疹を伴うアフリカからの輸入感染症の可能性を考え、紅斑熱群や腺熱などマダニ咬傷リケッチア症、あるいはデング熱、リフトバレー熱、回帰熱、皮膚型リウシュマニア症などを鑑別に上げた。まず、国内で遭遇する可能性のある、つつが虫病の *Orientia tsutsugamushi* の 6 型 (Gilliam, Karp, Kato, Kawasaki, Kuroki, Shimokoshi) を抗体検査で除外診断した。

厚生労働省検疫所 FORTH の感染症情報と身体所見から、第一に南アフリカで罹患しえるダニ媒介性感

表 1 各種ダニ媒介性感染症についての血清抗体検査

採血日	分画	紅斑熱群			チフス群	
		R. jp	R. hv	R. tm	R. ty	R. ca
5/11 (帰国 2 週)	IgM	80	80	80	—	—
	IgG	640	320	640	80	—
5/17 (帰国 3 週)	IgM	—	—	—	—	—
	IgG	640	320	320	80	—
11/10 (帰国半年)	IgM	—	—	—	—	—
	IgG	160	160	80	—	—

(—<80)

R. jp : *R. japonica* (日本紅斑熱) R. hv : *R. helvetica* (欧州共通紅斑熱群)
R. tm : *R. tamurae* R. ty : *R. typhi* (発疹熱) R. ca : *R. canadensis*

染症に注目し、臀部の刺し口と思われる痂皮を凍結保存した後、診断的治療としてミノサイクリン 200 mg/日を開始した。幸い、投与翌日から解熱し、倦怠感と鼠径リンパ節腫脹は数日で軽快し、皮疹は 1 週間ほどで消え、10 日間の治療を終えた。

紅斑熱群の検討：帰国 2 週、3 週後の抗体価に上昇を認め日本紅斑熱を含む紅斑熱群の感染が示唆された(表 1)。自他覚症状が比較的軽微で、刺し口と思われる痂皮を複数認めた点から、渡航先で罹患した紅斑熱群リケッチア症を疑い、保存していた痂皮について遺伝子検査を実施した。痂皮は SPG 溶液により約 10%の乳剤とし、これを材料に QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN) で DNA を抽出した後、Motoi らが用いた方法により 17k-Da 蛋白遺伝子および citrate synthase 遺伝子 (gltA) を標的とした nested PCR を実施した(図 2)⁶⁾。それぞれの領域において増幅された 394 bp および 341 bp の遺伝子断片は、ダイレクトシーケンスにより塩基配列を決定し、近隣結合法による分子系統樹解析を実施した。痂皮検体から検出された遺伝子断片は、両領域で 100% *R. africae* と一致し(図 3、4)、本症例を *R. africae* による AFBT と確認した。

II. 考察

マダニによって媒介され発病する紅斑熱群リケッチア感染症は世界各地に存在する⁷⁾。Parola らの報告によれば、アフリカ大陸には少なくとも 5 種類のダニ媒介性感染症が知られ⁸⁾、特に南アフリカからの輸入感染症が疑われる場合には、最も頻度の高い ATBF と地中海紅斑熱の鑑別が重要になる。以下、2 疾患の特

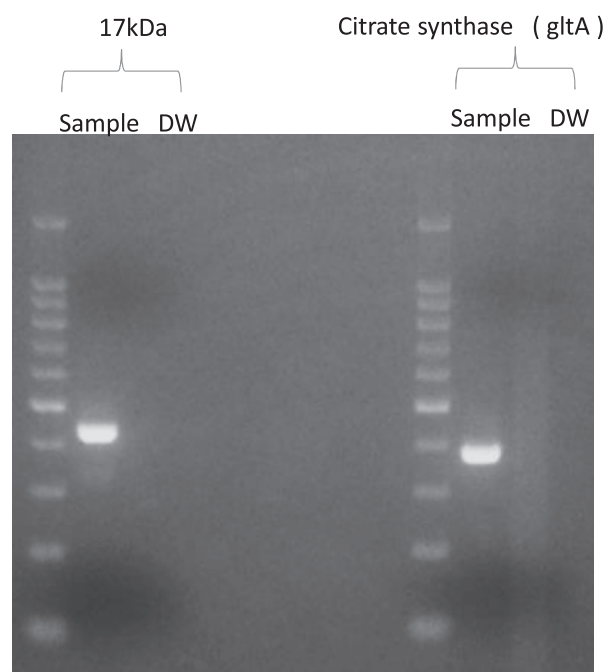


図 2 RT-PCR 17k-Da および gltA

徴を列挙する。

以前、ATBF は地中海紅斑熱と混同されていたが、1992 年にキララマダニ属が媒介する *R. africae* の感染によることが判明した。複数の刺し口、リンパ節腫脹、まばらな斑丘疹を伴うことが多く重症化は少ない。牛や羊に寄生することの多いマダニ種が媒介するため、サファリや農村部での発生報告が多い。

一方、地中海紅斑熱(ボタン熱)は *R. conorii* の感染によるもので、刺し口は 1 個のことが多く、皮疹は全身性の紅斑、リンパ節腫脹は不明であり、重症化と死亡報告がある。ネズミに寄生することの多いマダニ種が媒介するため、都市部での発生報告が多い。

17KDa

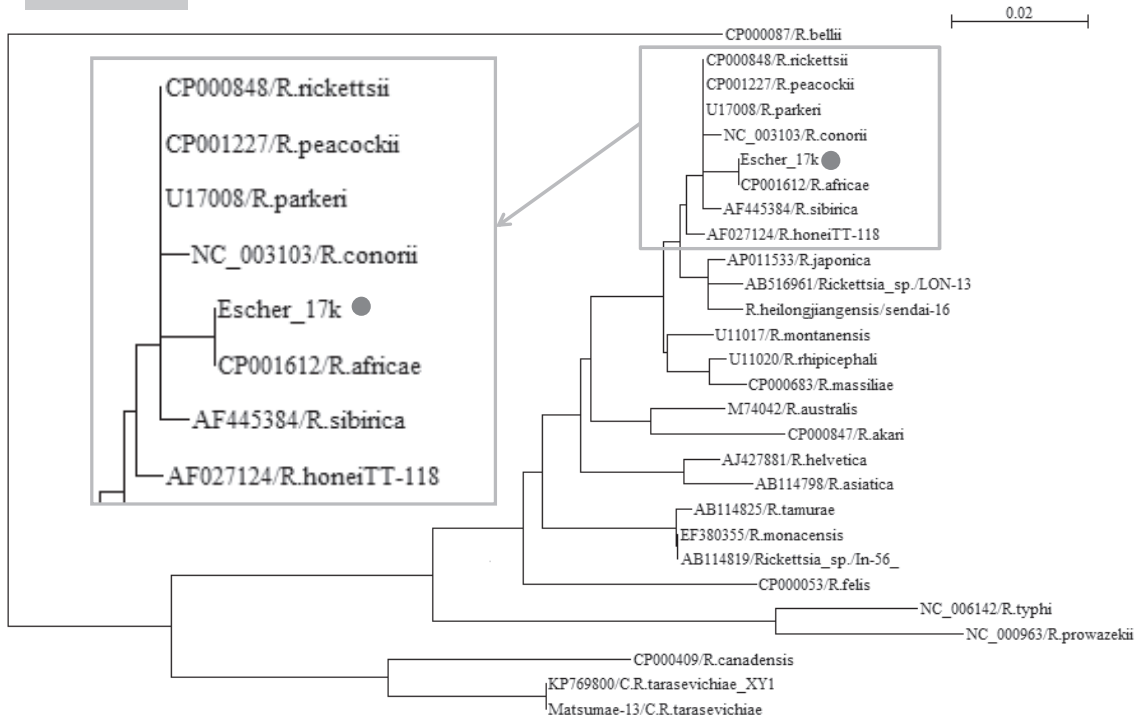


図3 近隣結合法による分子系統樹解析 (17k-Da)

gltA

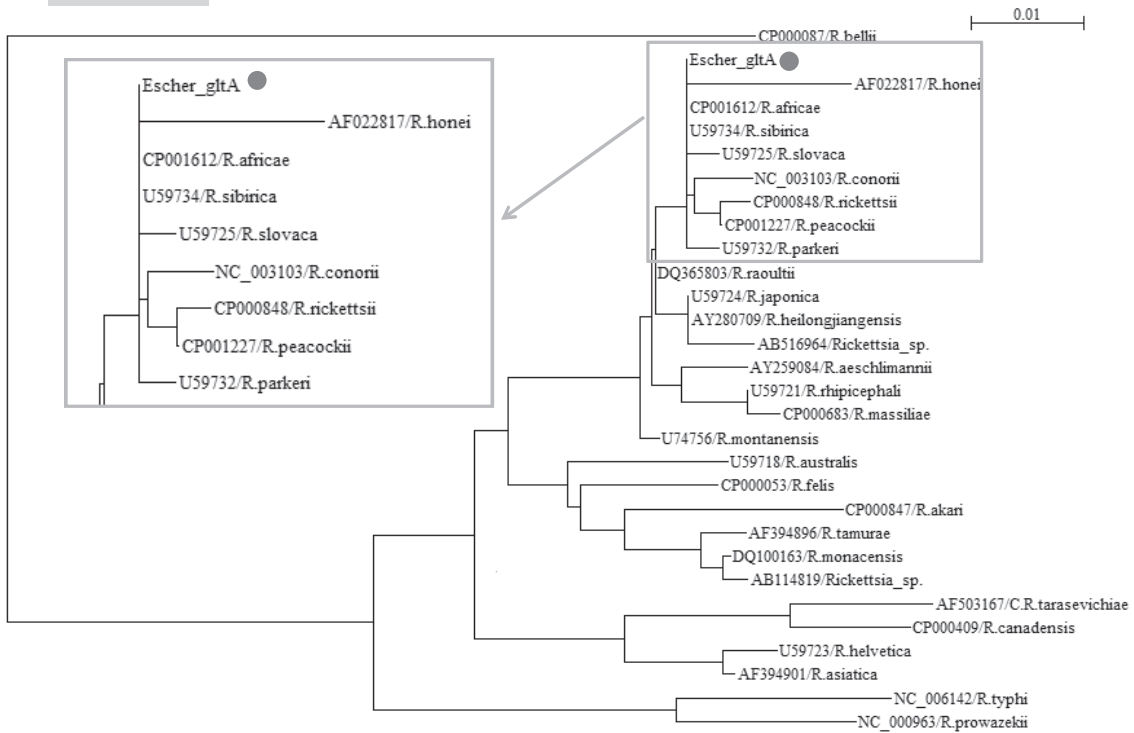


図4 近隣結合法による分子系統樹解析 (gltA)

今回われわれが経験した ATBF は、近年、国内での発生増加が問題となっている日本紅斑熱と比べると⁹⁾、症状は比較的軽いと考えられ、一般的な紅斑熱群では見慣れない多発する刺し口や中心に水泡を伴うまばらな紅斑、所属リンパ節腫脹が本症を疑うポイントになる。

2012 年、本症に関連する興味深い論文が報告された。ザンビアから輸入されたヒョウモンリクガメに寄生するキララマダニ属を調査したところ ATBF の病原体 *R. africae* と回帰熱の病原ボレリアが検出されたというもので^{10, 11)}、このリクガメは国内のペットショップや通信販売で容易に購入できる点が問題である。過去に爬虫類に寄生するマダニが、アフリカ大陸から動物の移動に伴い、カリブ海諸国へ持ち込まれ *Ehrlichia* 症がアウトブレイクし、畜産業に影響を与えたことがある¹²⁾。また、ATBF はアフリカ大陸のみならず、海外渡航と直接関係しない感染事例が、カリブ海の Quadeloupe で報告されており¹³⁾、五箇年も指摘するように、動物そのものが保有する病原体は、環境省の特定外来生物法で一定の輸入規制ができて、輸入動物に寄生するダニ類保有病原体の国内への持ち込みは、無防備の状態である¹⁴⁾。公衆衛生の観点からも、輸入感染症の国内生態系への影響は、正しく評価され、十分に検疫されるべきである。

治療に関して、日本紅斑熱の場合は、現在のところテトラサイクリン系抗菌薬とニューキノロン系抗菌薬の併用が重症化阻止に有効と考えられるが¹⁵⁾、疾患によって原因リケッチャも重傷度も異なる紅斑熱群全般でニューキノロン系抗菌薬を併用した方が、ミノサイクリンやドキシサイクリン単剤治療よりも優れている

とする臨床的な裏付けは不十分である。たとえば、2016 年に米国の Centers for Disease Control and Prevention (CDC) は、地中海紅斑熱の二重盲検ランダム研究にて、シプロフロキサシンの方がドキシサイクリンよりも解熱遅延した点、重症度の増悪や、入院期間延長を理由に、地中海紅斑熱やロッキー山紅斑熱の治療ではニューキノロン系抗菌薬を推奨していない^{16, 17)}。

われわれは患者受診初日、日本紅斑熱を含む輸入紅斑熱群を想定し、診断的にミノサイクリン単剤 200 mg/日の投薬を開始し、10 日間で良好な経過を見た。海外で本例のようなダニ媒介性感染症に罹患しないためには、事前に渡航先の流行疾患を把握し、皮膚に薬剤過敏症が無ければ、30% の N,N-Diethyl-3-methylbenzamide (DEET) か、2016 年から国内でも市販されるようになった 15% のイカリジンを含む人体用防虫スプレーの噴霧が最も効果的な予防法とされる。

Ⅲ. 結語

国内報告が非常に少ない輸入感染症である ATBF の 1 例を経験した。渡航機会の増加に伴い、地方都市でもこうした輸入感染症の診断を求められる機会は増すと考えられた。本症例は、第 9 回日本リケッチャ臨床研究会 (2017 年 1 月 7 日、天津市)、第 72 回日本衛生動物学会西日本支部大会 (2017 年 10 月 15 日、京都市) にて発表した。

同意：本症例の発表および写真の使用に関しては、書面にて患者から同意を得ている。

利益相反：本報告に関して開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Kelly P, Matthewman L, Beati L, et al. African tick-bite fever: a new spotted fever group rickettsiosis under an old name. *Lancet*. 340 (8825): 982-983. 1992.
- 2) 安藤秀二, 小笠原由美子. 輸入リケッチャ症～2011 年の症例を中心に (過去の症例もリストアップ) 大原年報 52: 28-29. 2012.
- 3) 藤澤智美, 藤田博己, 角坂照貴, 他. *Rickettsia africae* による旅行者感染症. 皮膚病診療 35: 673-676. 2013.
- 4) スワジランド, 南アフリカ滞在者でのアフリカダニ熱の患者発生. <http://www.forth.go.jp/moreinfo/topics/2011/01311213.html>
- 5) Raoult D1, Fournier PE, Fenollar F, et al. *Rickettsia africae*, a tick-borne pathogen in travelers to sub-Saharan Africa. *N Engl J Med*. 344 (20): 1504-1510. 2001.
- 6) Motoi Y, Asano M, Inokuma H, et al. Detection of *Rickettsia tamurae* DNA in Ticks and Wild Boar (*Sus scrofa leucomystax*) Skins in Shimane Prefecture, Japan. *J Vet Med Sci*. 75: 263-267. 2013.
- 7) 猪熊壽. 紅斑熱群リケッチャ. *Small Animal Clinic* 143: 4-10. 2006.

- 8) Parola P, Inokuma H, Camicas JL, et al. Detection and identification of spotted fever group Rickettsiae and Ehrlichiae in African ticks. *Emerg Infect Dis.* 7: 1014-1017, 2001.
 - 9) 馬原文彦. 日本紅斑熱の現状とダニ媒介性疾患の初期対応. *生命の化学.* 66 : 313-317. 2015.
 - 10) 高野愛, 川端寛樹. 輸入爬虫類に寄生するマダニの病原体媒介リスク. *地球環境* 17 : 167-174, 2012.
 - 11) Andoh M, Sakata A, Takano A, et al. Detection of Rickettsia and Ehrlichia spp. in Ticks Associated with Exotic Reptiles and Amphibians Imported into Japan. *PLoS One.* 24: 10. 1371. 0133700. 2015.
 - 12) Burrige MJ, Simmons LA, Peter TF, Mahan SM. Increasing risks of introduction of heartwater onto the American mainland associated with animal movements. *Ann N Y Acad Sci.* 969: 269-274. 2002.
 - 13) Raoult D, Fournier PE, Fenollar F, et al. *Rickettsia africae*, a tick-borne pathogen in travelers to sub-Saharan Africa. *N Engl J Med.* 344: 1504-1510. 2001.
 - 14) 五箇公一. 環境省・特定外来生物法.
[http://www.env.go.jp/policy/kenkyu/special/houkoku/data/pdf/slide/D-0801slide01.pdf#search=%27五箇 + アフリカダニ熱%27](http://www.env.go.jp/policy/kenkyu/special/houkoku/data/pdf/slide/D-0801slide01.pdf#search=%27五箇+アフリカダニ熱%27)
 - 15) 岸本寿男, 浜野雅子, 磯田美穂子, 他. 我が国におけるダニ媒介性感染症の多様性. 104 : 2011-2019, 2015.
 - 16) 山藤栄一郎. ツツガムシ病, 紅斑熱の全て. *Derma.* 242 : 185-190. 2016.
 - 17) Morbidity and Mortality Weekly Report: MMWR. Diagnosis and Management of Tick borne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever and Other Spotted Fever Group Rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmosis United States. 65: No2/p23. CDC: Centers for Disease Control and Prevention Recommendations and Reports. 2016
-

A case of imported disease (African tick-bite fever) in Iida City.

Akihiro Tsukadaira¹⁾, Yoshitaka Yamazaki²⁾, Kazuhiko Matsumoto³⁾, Hiroko Sato⁴⁾, Nobuhiro Takada⁵⁾

- 1) Departments of Internal Medicine, in Iida Municipal Hospital
- 2) Division of Infectious Disease, in Nagano Prefectural Shinshu Medical Center
- 3) Center for Clinical Trial, Shinshu University Hospital
- 4) Akita Prefectural Research Center for Public Health and Environment
- 5) Faculty of Medical Sciences University of Fukui

Abstract: A 59-year-old Japanese woman returned from Pilanesberg National Park tour in South Africa in May, 201X. Three or more eschars in the right buttocks, scattered skin rashes with a central small blister, and the right inguinal lymphadenopathy were observed. Serological tests were all negative for six types of *Orientia tsutsugamushi* in Japan, but mildly positive for spotted fever group rickettsia. Real time polymerase chain reaction (RT-PCR) assay for her eschar showed positive reaction for both 17k-Da and Citrate synthase (gltA). A nested PCR using phylogenetic analysis led us to a diagnosis, ie African tick-bite fever (ATBF) by *R. africae*. Ten days medication (minocycline 200 mg/day) led her complete remission.