

## 血清診断で日本紅斑熱と確定した症例における抗体価の推移について

岡田 貴典\* 松原 悦子 上田 陽子

### 要 旨

日本紅斑熱自験例9例について抗体価の推移を検証した。第12病日の血清で診断確定できた症例がある一方で、第10、12、13病日の血清ではまだ有意な抗体上昇のみられない症例があった。これらについては回復期血清を追加採取して検査を行うことで明らかな抗体上昇を確認できた。2症例ではIgMの上昇がみられず、IgGの4倍以上の上昇経過により確定した。1症例では観察期間中にIgGの上昇がみられず、IgM上昇により確定した。以上の結果から回復期血清を第14病日以前のものとした場合や、IgMかIgGの片方しか測定しなかった場合には診断を見落とす可能性があると思われた。診断確定できず、なお疑いの強い症例について、回復期血清を追加採取することは有意義であると考えられた。

### はじめに

日本紅斑熱は1984年馬原ら<sup>1)</sup>によって発見された、マダニが媒介し、発熱・発疹・刺し口を3主徴とするリケッチア感染症である。リケッチアは偏性細胞内寄生性細菌であるため、分離培養には生きた細胞を準備しなければならず、また安全にリケッチアを取り扱える技術と設備が必要である。早期診断のため全血や刺し口の痂痂を用いた遺伝子検査も開発されている<sup>2,3)</sup>ものの、実施できる機関は限られている。従って早期診断には役立つないけれども、抗体検査に

よって診断されるのが一般的である。通常、急性期と回復期のペア血清で抗体検査が実施されるが、今回、自験例で抗体価推移について検証した。

### 対象と方法

2007年から2016年にかけて経験した9症例(**Table 1**)を対象とした。症例5のみ非入院である。全例で発熱と発疹がみられた。症例1と9では刺し口がみられなかった。感染推定場所の多くは畑、森林である。症例5ではイノシシが庭先に出没することのある自宅周囲での感染、症例7では旅行先での感染または飼い犬が持ち帰ったマダニからの感染が推定された。症例9では5年前に右顎下部に明らかなダニ刺症の既往があり、森林に立ち入ることの多い職業であった。

日本紅斑熱は突然の高熱により発症するので、今回の患者は全員その日時を覚えていた。この日を第1病日として病日を計算した。急性期として第5～6病日(初診時)の血清、回復期として第10～33病日の血清を使用した。症例3、4、7、8については回復期血清のみを使用した。血清は凍結保存し、後日、愛媛県立衛生環境研究所へ送付して日本紅斑熱抗体検査を依頼した。40倍希釈から2倍階段希釈系列が作成され、640倍希釈までの血清が試験に供された。*Rickettsia japonica* YH株を抗原とした間接蛍光抗体法で抗体価が測定された。型どおりIgMの上昇またはペア血清でIgGの4倍以上の上昇を有意と判定した。

\*松山赤十字病院 内科

Table 1 患者背景

症例	年齢	性別	発症	刺し口	有熱期間	治療
1	69歳	女性	2007年09月	なし	8日	MINO
2	77歳	男性	2008年09月	左下腿	9日	MINO
3	70歳	女性	2009年10月	左手首	5日	MINO+LVFX
4	69歳	女性	2009年10月	右肩	6日	MINO
5	78歳	男性	2010年06月	右下腿	5日	MINO+LVFX
6	77歳	女性	2011年09月	右大腿	6日	MINO+LVFX
7	62歳	女性	2012年04月	左大腿	7日	MINO+LVFX
8	65歳	女性	2014年04月	左足首	6日	MINO
9	66歳	男性	2016年06月	なし	8日	MINO+LVFX

MINO : Minocycline LVFX : Levofloxacin

Table 2 日本紅斑熱抗体価

症例	クラス	急性期	回復期
1	I g M	40↓(5病日)	80(12病日)
	I g G	40↓(5病日)	40(12病日)
2	I g M	40↓(5病日)	160(19病日)
	I g G	40↓(5病日)	640(19病日)
3	I g M	未施行	40↓(10病日)
	I g G	未施行	40↓(10病日)
4	I g M	未施行	640(15病日)
	I g G	未施行	640(15病日)
5	I g M	40↓(6病日)	40↓(13病日)
	I g G	40(6病日)	80(13病日)
6	I g M	40↓(5病日)	640↑(19病日)
	I g G	40↓(5病日)	40↓(19病日)
7	I g M	未施行	160(19病日)
	I g G	未施行	640(19病日)
8	I g M	未施行	160(14病日)
	I g G	未施行	160(14病日)
9	I g M	40↓(5病日)	40↓(12病日)
	I g G	40(5病日)	40(12病日)

## 結 果 (Table 2)

回復期第12病日の血清で診断確定できた症例(症例1)がある一方で、回復期第10, 12, 13病日の血清ではまだ有意な抗体上昇のみられない症例(症例3, 9, 5)があった。症例1, 3, 5, 9については回復期にもう1回血清採取を追加することで明らかな抗体上昇を確認できた。症例5, 9については観察期間中IgMの上昇がみられず、IgGの4倍以上の上昇経過により確定した。また症例6については観察期間中IgGの上昇がみられず、IgM上昇により確定した。

## 考 察

今回の自験例では、第12~33病日の回復期血清で診断確定している。第13病日で確定できなかった症例もあることから、回復期血清としては第14病日以降の採取が適正と考えられた。このことは一般にウイルス感染症の血清診断で言われているペア血清の採取時期<sup>4)</sup>と一致する。適切な治療が行われると、第14病日では患者はすでに症状軽快して退院していることが多いので、その場合には外来に一度再診してもらい回復期血清を採取することも必要である。

日本紅斑熱抗体検査は現時点でまだ保険適用外検査であるため、相応の経費が発生する。従って検査回数は最小にとどめたい。しかし抗体価上昇の遅い症例がある。松下ら<sup>5)</sup>も第12病日の回復期血清ではまだ有意な抗体上昇がなく、第19病日の回復期血清にて診断が確定した症例を報告しており、疑いの残る症例については血清診断を繰り返すことで診断率が向上すると思われる。

観察期間中にIgM上昇のみられなかった症例の存在は、単一血清のIgMで診断する方法のみでは見落としがあることを示している。詳細にみると1例(症例5)は庭先での感染が推定され身近に感染源があること、もう1例(症例9)は明らかなダニ刺症の既往があり、職業柄、感染機会も多いと推定されること、またともに急性期血清でのIgGが40倍未満でなく40倍であったことから、IgM上昇のみられなかった理由として再感染の可能性を疑っ

た。しかし再感染の二次応答にしてはIgGの反応も不良であり、問診上、日本紅斑熱の既往はなかった。感染症法に基づく日本紅斑熱の2014年の届出数は全国で241例、愛媛県で12例であり<sup>6)</sup>、年々増加傾向にあるもののまだ比較的稀な感染症であるため、それを2回以上経験した患者の報告例は少なく<sup>7)</sup>、再感染時の免疫応答については不明な点が多い。近年、日本では*R. japonica* 以外に*R. helvetica*<sup>8)</sup> や*R. heilongjiangensis*<sup>9)</sup>による紅斑熱群リケッチア症が報告されている。一方、動物実験では同じく紅斑熱群リケッチアである*R. conorii* と*R. australis* 間で交差感染防御免疫が成立することが示されている<sup>10)</sup>。人において日本紅斑熱初感染後に成立した細胞性免疫を主体とする感染防御機構はどのくらいの期間持続するのか、同時に他の紅斑熱群リケッチアに対する交差感染防御免疫も成立するのかについては、今後の課題の一つになると思われる。

症例8に関連して、患者の姉妹から、行動範囲が同じで自分も何度か背中をダニに刺されたことがあると伺った。日本紅斑熱の既往はなかった。日本紅斑熱が発生している島根県弥山山地内で2001~2004年に実施された住民調査では、抗体陽性率15.2%と報告されている<sup>11)</sup>。調査全体では抗体陽性者67名、過去に日本紅斑熱と診断されたのは6名となっており、このことから日本紅斑熱に不顕性感染が存在する可能性も疑われる。すべてのマダニがリケッチアを保有しているわけではないが、もし姉妹の抗体検査を行い陽性が確認できれば、日本紅斑熱の不顕性感染を示唆する所見になるかもしれない。

観察期間中IgGの上昇がみられなかった症例(症例6)の存在は、IgGのペア血清をみる方法のみでは見落としがあることを示している。この症例でIgMの上昇後にIgGの上昇が続いたかどうかについては第19病日以降の経過が観察できていないので不明である。細菌感染症において有効な治療が早期に実施されると抗体の上昇が遅く、また明らかでないこともある<sup>12)</sup>が、症例6での抗菌薬の選択や治療開始時期については他の症例と変わりなかった。

なお今回9例中2例に刺し口がみられなかった。最近の集計では日本紅斑熱で刺し口がみられる割合

は69%と報告されている<sup>13)</sup>。重要な所見であるが100%でない点、疾患を想起する上で注意が必要である。

## 結 語

日本紅斑熱の血清診断において、回復期血清を第14病日以前のものとした場合や、IgMかIgGの片方しか測定しなかった場合には診断を見落とす可能性があると思われた。診断確定できず、なお疑いの強い症例について、回復期血清を追加採取することは有意義であると考えられた。

謝辞：日本紅斑熱抗体検査を実施していただきました愛媛県立衛生環境研究所の先生方に深謝いたします。また症例9についてご紹介いただきました桑折皮膚科・内科の佐伯文子先生、御高診いただきました当院呼吸器内科の甲田拓之先生、皮膚科の南満芳先生、そして諸機関との連携をとっていただいた医療安全推進室看護師の玉岡啓子さんに深謝いたします。

## 文 献

- 1) 馬原文彦ほか：わが国初の紅斑熱群リケッチア感染症。感染症学雑誌 **59**：1165-1172, 1985.
- 2) 岩崎博道, 高田伸弘：感染症診断の新たなツール III 病原体検出の実際 12. リケッチア症の診断。化学療法の領域 **31**：1061-1068, 2015.
- 3) Kurokawa I. *et al.*: Early diagnosis of Japan spotted fever by PCR using skin samples. *J Infect Chemother* **19**：628-632, 2013.
- 4) 松本一郎：最新内科学大系 26 感染症 1 ウイルス感染症。井村裕夫ほか編, 中山書店, 東京, 第1刷, 52-60, 1994.
- 5) 松下 隆ほか：繰り返し血清検査を行い診断し得た日本紅斑熱の1例。島根県立中央病院医学雑誌 **30**：55-57, 2006.
- 6) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/5672-report-ja2014-20.html> 発生動向調査年別報告数 一覧(全数把握) 四類感染症(全数).
- 7) 近藤 誠：2年連続して日本紅斑熱に罹患したと考えられた1例。感染症学雑誌 **87** suppl.：306, 2013.
- 8) 高田伸弘ほか：福井県で初めて確認され血清学的に *R. helvetica* 感染が示唆された症例。Infectious Agents Surveillance Report **27**：40-41, 2006.
- 9) Ando S. *et al.*: Human *Rickettsia heilongjiangensis* Infection, Japan. *Emerg Infect Dis* **16**：1306-1308, 2010.
- 10) Feng HM., Walker DH.: Cross-protection between distantly related spotted fever group rickettsiae. *Vaccine* **21**：3901-3905, 2003.
- 11) 田原研司, 領家敬子：島根県における日本紅斑熱の疫学調査 病原体の検索と分布状況ならびに弥山山地地域における紅斑熱群リケッチアに対する抗体保有状況, 媒介マダニ種の検索。島根県保健環境科学研究所報 **46**：41-48, 2005.
- 12) 中野昌康：最新内科学大系 27 感染症 2 細菌感染症。井村裕夫ほか編, 中山書店, 東京, 第1刷, 24-29, 1994.
- 13) 馬原文彦ほか：日本紅斑熱の臨床所見に関する発生地域別多施設調査。感染症学雑誌 **89**：490-492, 2015.

- 1) 馬原文彦ほか：わが国初の紅斑熱群リケッチア感染症。感染症学雑誌 **59**：1165-1172, 1985.
- 2) 岩崎博道, 高田伸弘：感染症診断の新たなツール III

## **A transition of antibody titers during Japanese spotted fever diagnosed by serological tests**

Takanori OKADA\*, Etsuko MATSUBARA and Yoko UEDA

\*Department of Internal Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital

We experienced 9 cases of Japanese spotted fever from September 2009 to June 2016, diagnosed by serological tests. Serological tests were accomplished using a standard indirect immunofluorescent antibody assay in the Ehime Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science, specifically for acute and convalescent serological specimens. There was a case diagnosed by the serum on the 12th day of the illness, however, there were cases not yet diagnosed by sera on the 10th, 12th and 13th days of the illness. IgM elevation was not detected in 2 cases during the observed period. IgG elevation was not detected in 1 case during the observed period. From these findings, it may well be that an erroneous diagnosis could be induced by the examination using a serum harvested before the 14th day of the illness for a convalescent serological specimen, and by the examination for only IgM or IgG. In cases where the diagnosis is not definitely fixed and Japanese spotted fever is quite within the bounds of possibility, an additional test using another convalescent sera would be worthwhile.