

長崎地方における恙虫病の臨床的血清学的検討
ならびに minocycline による治療成績

渡辺 謙一・河野 茂・林 敏明・賀来 満夫・道津 安正
井上 祐一・増山 泰治・山口 恵三・広田 正毅・原 耕平
長崎大学医学部第二内科*

山本 正悟・川畑 紀彦
宮崎県衛生研究所

堤 恒 雄
長崎市立病院成人病センター内科

伊藤 直美・中野 正心
長崎市民病院内科

小 森 清 和
諫早総合病院内科

(昭和 63 年 7 月 30 日受付)

長崎大学第二内科およびその関連施設において 1987 年 10 月から 12 月までの 3 か月間に 13 症例の恙虫病を経験し、その臨床像、検査所見、血清抗体価、恙虫病リケッチアの分離成績、抗生剤に対する薬剤感受性ならびに minocycline (MINO) による治療成績を検討した。

13 例の経験例ではすべて血清学的に恙虫病の確定診断が得られた。発熱と発疹および刺し口は全例に認められ、全身倦怠感、頭痛、関節痛およびリンパ節腫脹は 62~85% にみられた。検査所見では、CRP はいずれも 2(+) 以上を示し、多くの症例でトランスアミナーゼや LDH 値の軽度ないし中等度の上昇が認められた。治療は MINO 100~200 mg/日、7~14 日間経口投与または点滴静注を実施し、全例速やかに軽快した。

血清中の *Rickettsia tsutsugamushi* 抗体価の検討では、Kuroki 株に最も高い抗体価を示す例が 7 例、kawasaki 株に最も高い抗体価を示す例が 6 例認められ、長崎県内では抗原性の異なる 2 種類の *R. tsutsugamushi* が存在することが示唆された。

13 例中 5 例に *R. tsutsugamushi* が分離され、そのうちの 3 株に対する抗生剤の MIC 値は、tetracycline (TC) は 3 株とも 0.098 $\mu\text{g/ml}$ 、minocycline (MINO) は 0.024-0.195 $\mu\text{g/ml}$ 、dimethylchlorotetracycline (DMCTC) は 0.049-0.098 $\mu\text{g/ml}$ 、leucomycin (LM) は 0.098-0.391 $\mu\text{g/ml}$ と、いずれも高感受性を示した。

Key words: 恙虫病, 抗原検出, 血清診断, 臨床成績, minocycline

長崎県地方においては、すでに私たちが報告したように¹⁾、1982 年頃より恙虫病の発生がみられている。今回、長崎大学第二内科およびその関連施設において 1987 年 10 月から 12 月までの 3 か月間に 13 症例の恙虫病を経験したので、その臨床像、検査所見、minocycline (MINO) による治療成績および血清抗体価と恙虫病リケッチアの分離成績、さらに分離された *R. tsutsugamu-*

shi 株については、抗生剤に対する薬剤感受性についても検討したのでそれらの成績を報告する。

I. 材料と方法

1. 症例の検討

1) 対象症例

1987 年 10 月から 12 月までの 3 か月間に長崎県内において発生した恙虫病 13 例を対象とした。

* 長崎市坂本町 7-1

Table 1. Clinical findings in tsutsugamushi disease

Fever	13/13 (100%)	Skin rash	13/13 (100%)
General malaise	11/13 (85%)	Eschar	13/13 (100%)
Headache	10/13 (77%)	Lymph node swelling	9/13 (69%)
Arthralgia	8/13 (62%)		
Itching	3/13 (23%)		

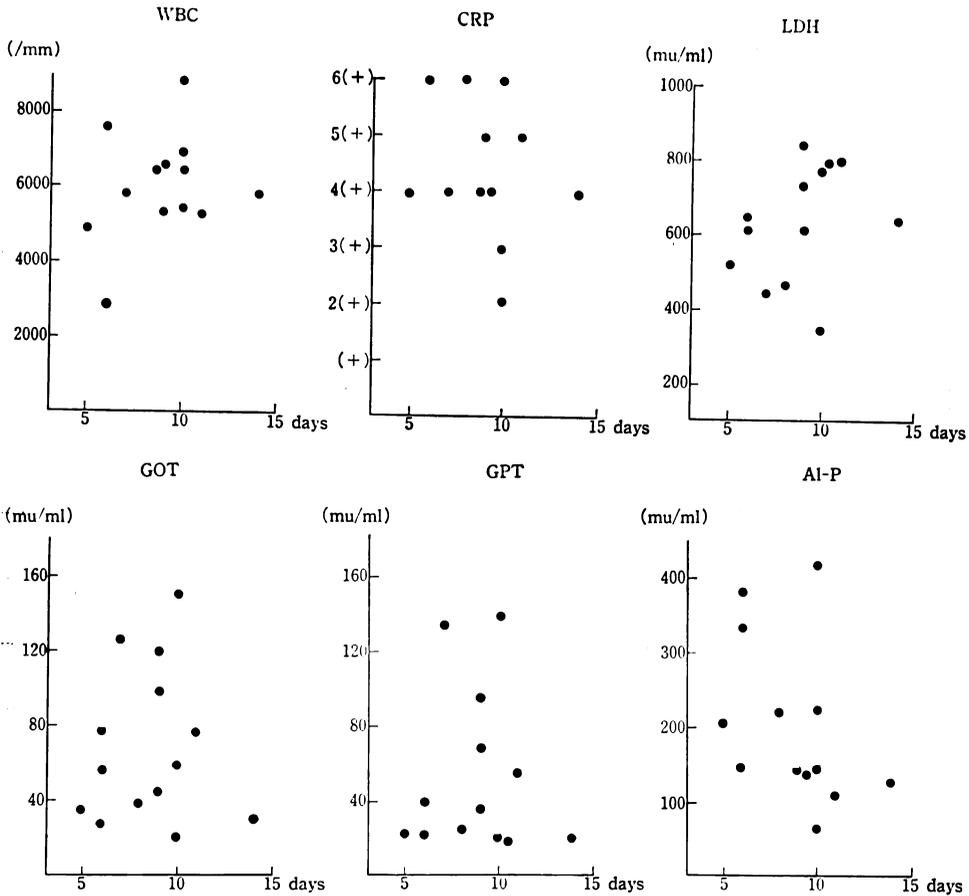


Fig. 1. Laboratory data on tsutsugamushi disease

2) 臨床像の検討

13 例の臨床症状および臨床検査所見について検討した。

3) MINO による治療効果の検討

前記の対象患者に MINO 1 回 100 mg~200 mg, 1 日 1~2 回経口あるいは点滴静注法にて 7~14 日間投与し、臨床効果を判定するとともに副作用や臨床検査値異常の検討を行なった。

2. 血清診断およびリケッチアの分離

1) 血清診断

抗原として標準株 3 株 (Karp, Kato, Gilliam 株) と

宮崎県の患者由来株 2 株 (Kawasaki, Kuroki 株) を用いた。間接蛍光抗体 (IF) 染色および観察の方法は既報²⁾に準じて行なった。

2) *R. tsutsugamushi* の分離

患者血液から血清を分離した後 -80°C に保存した血餅を材料とした。分離に際しては、血餅を融解し SPG (penicillin G 100 U/ml, streptomycin 100 μg/ml を加えた) を等量加えて乳剤とした。次いでこの乳剤を ddY マウス (20 g 前後, 雌) に 0.5 ml ずつ接種し、接種後 1 日目と 2 日目に cyclophosphamide を 0.2 mg/g の割合で投与し分離を試みた。なお、血清診断および *R. tsu-*

Table 2. Clinical effect of minocycline on tsutsugamushi disease

Case no.	Age	Sex	CRP		Daily dose (MINO)	Duration (days)	Route	Effect	Side effects
			before	after					
1	57	F	3 (+)	(-)	200 mg, 2×	12	DI	good	(-)
2	28	M	(+)	(-)	200 mg, 2×	14	DI	good	(-)
3	59	M	4 (+)	(-)	200 mg, 2×	7	DI	good	(-)
4	38	M	4 (+)	(+)	200 mg, 2×	7	DI	good	(-)
5	72	M	6 (+)	(-)	200 mg, 2×	9	PO	good	(-)
6	37	F	5 (+)	(-)	100 mg, 1×	1 7	PO	good	(-)
7	73	M	6 (+)	(-)	100 mg, 1×	1 11	PO	good	(-)
8	67	M	4 (+)	(+)	200 mg, 2×	14	PO	good	(-)
9	36	M	2 (+)	(-)	200 mg, 1×	7 1	PO	good	(-)
10	63	M	4 (+)	(-)	100 mg, 1×	9 1	PO	good	(-)
11	55	M	6 (+)	(-)	100 mg, 1×	9 1	PO	good	(-)
12	74	F	4 (+)	(+)	100 mg, 1×	9 1	PO	good	(-)
13	69	M	5 (+)	(-)	100 mg, 1×	9 1	DI	good	(-)

tsugamushi の分離は宮崎県衛生研究所で実施された。

II. 成績

1. 症例の検討

1) 臨床症状および臨床検査所見

臨床症状を Table 1 に示した。発熱、発疹および刺し口は全例に確認され、全身倦怠感 85%、頭痛 77%、関節痛 62%、リンパ節腫脹は 69% に認められた。

初診時の臨床検査所見を Fig. 1 に示した。白血球数は全例 $9,000/\text{mm}^3$ 以下で、1例に $4,000/\text{mm}^3$ 以下の白血球減少がみられ、6例に異型リンパ球が出現していた。末血中のリンパ球サブセットは OKT 4/OKT 8 比の低下が 8例中 4例にみられた。CRP は全例 2(+) 以上の陽性を示し、LDH も 1例を除き 400~900 mu/ml 程度の増加がみられた。GOT は 9例、GPT は 8例に異常がみられ、いずれも 160 mu/ml 以下の軽度ないしは中等度の上昇を示した。また AI-P は 3例に増加が認められた。

2) MINO による治療成績

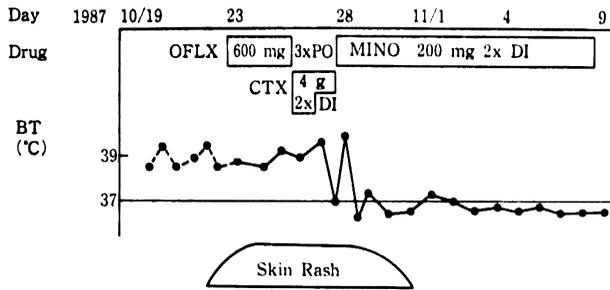
全例 MINO による治療を実施したが、その成績を Table 2 に示した。本剤の投与により全例発熱や発疹などの臨床症状は軽快消失し、CRP などの炎症反応も速やかに改善が認められ有効と判定した。また本剤使用による副作用はみられなかったが、臨床検査値の異常として白血球減少が 1例 (白血球数: $6,300/\text{mm}^3$ (使用前, 第 9 病日) → $2,700/\text{mm}^3$ (11 日後, 第 20 病日)), GPT の異常が 1例 (GPT: 19 mu/ml (使用前, 第 10 病日) → 42 mu/ml (16 日後, 第 26 病日)) に認められた。

3) 症例の呈示

病原リケッチアが分離された恙虫病の典型例である症例 1 について呈示する。

症例: 57 歳, 女性。

現病歴: 1987 年 10 月初旬から中旬にかけて畑に野菜を採りに行った。10 月 19 日に悪寒を覚えて、 38.5°C の発熱が出現し、その後も 39°C 前後の高熱が持続した



Day	10/26	10/28	10/31	11/4	11/9
WBC	3900	6400	3700	3700	4300
CRP		3(+)	(+)	(-)	(-)
ESR (mm/h)		25	32	25	39
GOT (mu/ml)	216	151	65	28	15
GPT (mu/ml)	155	138	78	39	17
LDH (mu/ml)	694	772	698	497	360
IFA titer		IgG (IgM)		IgG (IgM)	
	Karp	20×	(320×)	640×	(2560×)
	Kato	20×	(320×)	640×	(2560×)
	Gilliam	20×	(160×)	160×	(1280×)
	Kawasaki	20×	(20×)	80×	(160×)
	Kuroki	320×	(640×)	2560×	(10240×)
Culture					
(<i>R. tsutsugamushi</i>)		(+)		(-)	

Fig. 2. Case 1, tsutsugamushi disease

ので、10月23日近医を受診した。この時、顔面の発赤疹に気づき、ofloxacin (OFLX) 600 mg/日の投与を受けるも解熱しないため、10月27日長崎県立病院成人病センターに入院した。

入院時現症：体温 39.8°C，全身の発疹は消退傾向が見られ、痂皮を形成した刺し口が左前胸部に認められた。

入院後の臨床経過 (Fig. 2)：恙虫病の診断で入院2日目より MINO 100 mg，1日2回，12日間点滴静注を実施した。治療により入院4日目には解熱し，皮疹も消失し，CRP や肝機能なども正常化した。入院時の血液より *R. tsutsugamushi* が分離され，また血清中の *R. tsutsugamushi* に対する IF 抗体価も Kuroki 株に対して第10病日 (入院2日目) に 320 倍 (IgM 640 倍)，第22病日には 2,560 倍 (IgM 10,240 倍) と上昇して，血清学的にも本症と確診された。

2. 血清診断およびリケッチアの分離

1) 血清診断

全例の *R. tsutsugamushi* 抗原に対する患者血清の間接蛍光抗体価 (IF) を Table 3 に示した。症例 1, 2, 3, 4, 10, 11, 13 は Kuroki 株に対して最も高い抗体価を示し，IgM 抗体価のピーク値はそれぞれ 10,240 倍，5,120 倍，5,120 倍，5,120 倍，20,480 倍，2,560 倍，20,480 倍であった。症例 5, 6, 7, 8, 9, 12 は Kawasaki 株に最も高い抗体価を示し，IgM 抗体価のピーク値は 10,240 倍，40,960 倍，20,480 倍，5,120 倍，

2,560 倍，2,560 倍であった。以上の結果より長崎県内では，抗原性の異なる2種類の *R. tsutsugamushi* が存在することが示唆された。

2) *R. tsutsugamushi* の分離成績

全症例について cyclophosphamide 処理マウスを用いて病原体の分離を試み，症例 1, 3, 10, 11, 13 の5例の患者血液から *R. tsutsugamushi* を分離した (Table 4)。

分離された5株中3株で抗生剤に対する感受性試験を行ない，その MIC 値を Table 5 に示した。Tetracycline (TC) は3株とも 0.098 μg/ml，MINO は 0.024-0.195 μg/ml，dimethylchlortetracycline (DMCTC) は 0.049-0.098 μg/ml，leucomycin (LM) は 0.098-0.391 μg/ml といずれも高感受性であったが，chloramphenicol (CP) は 3.13-6.25 μg/ml とかなり劣る成績であった⁹⁾。なお MIC 値の測定は新潟薬科大学微生物学教室の多村憲教授に測定していただいた。

III. 考 案

近年，九州地方で流行しているいわゆる新型恙虫病は，秋から初冬に患者発生が集中してみられ，症状も古典型に比べて軽症とされている¹⁴⁾。さらに秋田や新潟を中心とした本州地方では，DIC をはじめとし，中枢神経症状や循環不全を伴う重症例が珍しくはないが，九州地方では重症例は極めてまれであり⁹⁾，私たちの症例を含めても，長崎地方でも重症例の報告はみられない。

今回の患者発生も秋から初冬に集中してみられ，推定

Table 3. Serum antibody titers against *R. tsutsugamushi*

Case no. (Age, sex)	Date	Days after onset	Karp		Kato		Gilliam		Kawasaki		Kuroki		
			IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	
1 (57, F)	10/28	10	320	20	320	20	160	<20	<20	<20	<20	640	320
	10/31	13	320	640	640	640	160	80	<20	<20	640	1,280	
	11/ 9	22	2,560	640	2,560	640	1,280	160	160	80	10,240	2,560	
2 (28, M)	11/ 6	6	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	20	20
	11/ 9	9	320	160	640	320	320	20	<20	<20	1,280	640	
	11/20	20	2,560	640	2,560	1,280	1,280	80	<20	40	5,120	2,560	
3 (59, M)	11/27	13	320	80	640	160	160	40	40	40	40	1,280	160
	12/ 1	17	2,560	320	2,560	640	1,280	320	160	320	5,120	1,280	
4 (38, F)	12/ 8	9	80	80	160	80	40	20	20	20	320	160	
	12/14	15	2,560	640	2,560	640	320	80	320	80	5,120	2,560	
5 (72, M)	10/24	6	<20	<20	<20	<20	<20	<20	40	<20	<20	<20	
	10/28	10	320	40	640	80	640	80	5,120	320	640	40	
	11/ 2	15	320	80	640	160	1,280	320	10,240	1,280	640	80	
6 (37, F)	11/21	9	<20	<20	<20	<20	320	<20	10,240	40	<20	<20	
	11/26	14	640	160	640	320	2,560	320	40,980	1,280	640	160	
	12/ 2	20	320	160	640	160	2,560	160	20,480	1,280	320	80	
7 (73, M)	12/ 2	8	<20	<20	20	<20	640	<20	2,560	160	20	<20	
	12/ 7	13	320	80	320	80	2,560	320	20,480	5,120	320	40	
	12/14	20	320	80	320	80	2,560	320	20,480	2,560	320	80	
8 (67, M)	11/11	9	<20	80	40	160	320	160	1,280	320	40	80	
	11/25	23	160	320	320	320	640	320	5,120	1,280	320	640	
9 (36, M)	11/25	11	<20	<20	<20	<20	640	<20	2,560	40	<20	<20	
10 (63, M)	11/ 6	8	320	<20	640	<20	40	20	20	<20	1,280	<20	
	11/13	15	10,240	640	10,240	640	640	640	320	640	20,480	2,560	
	11/26	28	20,480	640	20,480	640	640	320	640	640	20,480	2,560	
11 (55, M)	11/10	10	<20	>20	<20	40	<20	40	<20	<20	<20	80	
	11/16	16	320	640	320	640	160	320	80	160	1,280	1,280	
	11/26	26	320	320	320	640	160	160	40	160	1,280	1,280	
	12/17	47	320	160	320	320	160	160	160	160	2,560	1,280	
12 (74, F)	11/10	5	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	
	11/16	11	<20	20	20	20	1,280	320	2,560	1,280	<20	<20	
	11/26	21	20	80	20	80	640	640	1,280	1,280	40	80	
13 (69, M)	11/17	11	640	80	640	80	160	20	640	20	1,280	80	
	11/26	20	1,280	640	1,280	640	640	160	1,280	160	5,120	640	
	12/17	41	10,240	2,560	5,120	1,280	1,280	320	5,120	640	20,480	2,560	

(indirect IF method)

感染場所は農地やみかん畑および山林などであった。臨床症状においては、発熱および発疹は必発であり、頭痛やリンパ節腫脹も高頻度に認められ、検査所見ではトランスアミナーゼやLDH値の軽度ないし中等度の上昇がみられることが多かった。これらの成績は前回の報告¹⁾とほぼ一致するものであった。

近年、標準株である Gilliam, Karp, Kato 型のリケッチアとは抗原性の異なる Shimokoshi 株²⁾, Kawasaki

株³⁾, Irie 株⁴⁾, Kuroki 株⁵⁾などの新しい株が分離されている。また本州地方で分離されるリケッチアは Gilliam 型や Karp 型が多いのに比べ、九州地方で分離されるリケッチアは Kawasaki 型や Kuroki 型が多いことも明らかにされてきている³⁾。さらに、Kawasaki 型リケッチアはマウスに対し弱毒性であり⁶⁾、分離にはヌードマウスを用いたり、マウスを cyclophosphamide 処理することが必要とされている。

Table 4. Isolation of *R. tsutsugamushi* from patients

Case no.	Date	Days after onset	Isolation	Case no.	Date	Days after onset	Isolation
1	10/28	10	(+)	8	11/11	9	(-)
	11/ 9	22	(-)		9	11/25	11
2	11/ 6	6	(-)	10		11/ 6	8
	11/ 9	9	(-)		11/ 9	11	(-)
	11/20	20	(-)		11/13	15	(-)
3	11/27	13	(+)	11	11/10	10	(+)
	12/ 1	17	(-)		11/13	13	(-)
4	12/ 8	9	(-)		11/16	16	(-)
	12/14	15	(-)	12	11/10	5	(-)
5	10/24	6	(-)		11/13	8	(-)
	10/28	10	(-)		11/16	11	(-)
	11/ 2	15	(-)	13	11/17	11	(+)
6	11/21	9	(-)		11/26	20	(-)
	11/26	14	(-)		12/ 1	25	(-)
	12/ 2	20	(-)				
7	12/ 2	8	(-)				
	12/ 7	13	(-)				
	12/14	20	(-)				

Table 5. MICs ($\mu\text{g/ml}$) of antibiotics against *R. tsutsugamushi*

Case no.	TC	MINO	DMCTC	LM	CP	ABPC
1	0.098	0.024	0.098	0.391	3.13	100
11	0.098	0.195	0.049	0.098	3.13	100
12	0.098	0.195	0.049	0.098	6.25	100

今回、検討した患者血清中の恙虫病リケッチア抗体価の成績をみても、Kuroki 株に最も高い抗体価を示す例が7例、Kawasaki 株に最も高い抗体価を示す例が6例認められた。また、リケッチアが分離された5株はいずれも Kuroki 型であり、Kawasaki 型のリケッチアの分離は成功しなかったが、長崎県地方でも抗原性の異なるこれら2種類のリケッチア型が存在することが示唆された。この成績は同じく九州地方にある宮崎県地方の恙虫病リケッチアの分離状況と類似していた。

恙虫病の臨床診断は、発疹と頭痛を伴う熱性疾患で、特有の刺し口を見つければ容易である。また、本症の確定診断は病原リケッチアの分離や血清中の抗体を検出する血清診断によりなされるが、前者は時間がかかり煩雑であるので、一般には後者が行なわれている。しかし、病原リケッチアの型別や病原性の強弱および薬剤感受性などを検討するには、病原体の分離が必要である。今回私たちは、13例の患者血餅を接種したマウスに cyclophosphamide 処理を行ない、5例において *R. tsutsugamushi* の分離に成功し、薬剤感受性の検討では TC、

DMCTC、MINO、LM などに高い感受性を有することが確かめられた。

従来より、本症の治療には TC が第一選択剤として使用されてきた。一方 CP も有効であるが、骨髄抑制という重篤な副作用があるため現在はあまり使用されなくなっている。最近ではテトラサイクリン系抗生剤の中でも血中濃度の半減期がより長い MINO⁹⁾ や DOXY がよく用いられ、通常、MINO あるいは DOXY を1回 100 mg、1日2回、7~10日間経口あるいは静脈内投与されている¹⁰⁾。今回私たちは経験した全例に MINO で治療を行ない、いずれも有効であったが、分離されたリケッチアに対する MIC 値も MINO に対し 0.024-0.195 $\mu\text{g/ml}$ と低く、第一選択として使用できる裏付けを得た。

稿を終るにあたり、分離したリケッチアの薬剤感受性を測定していただいた新潟薬科大学微生物学教室多村憲教授に深謝致します。なお本論文の要旨は第62回日本感染症学会総会(名古屋)において発表した。

文 献

- 1) 渡辺謙一, 真崎美矢子, 河野 茂, 原 耕平, 他 11 名: 長崎地方に発生した恙虫病の 14 例—その臨床像と血清学的検討—. 感染症誌 61: 645~651, 1987
- 2) 山本正悟: つつが虫病の臨床と診断, 血清診断の各種—蛍光抗体法. 臨床とウイルス 12: 270~274, 1984
- 3) 浦上 弘, 多村 憲, 宮村定男, 山本正悟, 川畑紀彦: 最近分離された恙虫病リケッチアの化学療法剤に対する感受性について. 感染症誌 62: 931~937, 1988
- 4) 橋 宣祥: 恙虫病の臨床像. 臨床とウイルス 15: 511~516, 1987
- 5) TAMURA A, TAKAHASHI K, TSURUHAMA T, URAKAMI H, MIYAMURA S, SEKIKAWA H, KENMOTSU M, SHIBATA M, ABE S, NEZU H: Isolation of *Rickettsia tsutsugamushi* antigenically different from Kato, Karp, and Gilliam strain from patients. Microbiol Immunol 28: 873~882, 1984
- 6) YAMAMOTO S, KAWABATA N, TAMURA A, URAKAMI H, OHSHI N, MURATA M, YOSHIDA Y, KAWAMURA A: Immunological properties of *Rickettsia tsutsugamushi*, Kawasaki strain, isolated from a patient in Kyushu. Microbiol Immunol 30: 611~620, 1986
- 7) KOBAYASHI Y, TACHIBANA N, MATSUMOTO I, OYAMA T, KAGEYAMA T: Isolation of *Rickettsia tsutsugamushi* by the use of cyclophosphamide-treated mice. In Rickettsial Diseases (KAZAR J, ORMSBEE R, TARASEVICH I N, ED.) p. 181~188, Publishing House of the Slobak Academy of Sciences, Bratislava, 1978
- 8) 多村 憲, 浦上 弘, 大橋典夫: *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, 1987
- 9) 北本 治, 深谷一太, 友利玄一: 抗微生物剤の生体内動態に関する研究, 7-dimethylamino-6-deoxy-dimethyltetracycline (Minocycline) について. Jap J Antibiotics 22: 435~444, 1969
- 10) 橋 宣祥: つつが虫病の治療. 化学療法 の領域 3: 39~44, 1987

CLINICAL AND SEROLOGICAL STUDY OF TSUTSUGAMUSHI DISEASE

KOICHI WATANABE, SHIGERU KOHNO, TOSHIAKI HAYASHI,
MITSUO KAKU, YASUMASA DOTSU, YUICHI INOUE,
YASUHARU MASUYAMA, KEIZO YAMAGUCHI, MASAKI HIROTA
and KOHEI HARA

Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University School of Medicine,
7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

SEIGO YAMAMOTO and NORIHIKO KAWABATA
Miyazaki Prefectural Public Health Laboratory

TSUNEO TSUTSUMI
Department of Internal Medicine, Nagasaki Municipal Medical Center

NAOMI ITO and MASAMOTO NAKANO
Department of Internal Medicine, Nagasaki City Hospital

KIYOTAKA KOMORI
Department of Internal Medicine, Isahaya General Hospital

We report thirteen cases of tsutsugamushi disease, which was endemic in Nagasaki Prefecture from October to December 1987. All patients showed fever, skin rash and eschar. All cases were diagnosed serologically by indirect-immunofluorescence technique and treated with minocycline. *Rickettsia tsutsugamushi* was isolated from five cases.

In a survey of anti-Karp, Kato, Gilliam, and newly discovered serotype (Kawasaki, Kuroki) antibodies, seven patients showed the highest antibody titers against the Kuroki strain and six against the Kawasaki strain. These findings suggest the prevalence of two serotypes of *R. tsutsugamushi* in Nagasaki Prefecture.

The *in vitro* activities of six antibiotics against three clinically isolated strains of *R. tsutsugamushi* were determined by a cell culture method. Tetracycline, minocycline, dimethylchlortetracycline, and leucomycin showed stronger activity than chloramphenicol against *R. tsutsugamushi*.