

つつが虫病起因リケッチアの分子疫学的解析について（第3報）

門馬直太 塚田敬子¹⁾ 北川和寛 鈴木理恵
 五十嵐郁美 柳沼幸²⁾ 金成篤子 吉田学
 微生物課¹⁾ 県中支所²⁾ 総務企画課

要 旨

福島県は毎年多くのつつが虫病患者が報告される全国有数の発生県である。本県におけるつつが虫病の実態把握を目的として、H22年度からH24年度までつつが虫病起因リケッチア *Orientia tsutsugamushi* の分子疫学的解析に関する調査研究事業を実施し、県内の協力医療機関でつつが虫病と診断された患者から採取された61検体の痂皮から *Orientia tsutsugamushi* の56-kDa外膜タンパク質遺伝子を検出した。系統樹解析の結果、本県には少なくとも5種類の遺伝子型が侵淫しており、本病を媒介するツツガムシが多様であることが確認された。

キーワード：つつが虫病, *Orientia tsutsugamushi*, 遺伝子検査

はじめに

つつが虫病は *Orientia tsutsugamushi*（以下“Ot”とする）を起因菌とするリケッチア症であり、ダニの一種ツツガムシによって媒介される。感染後5～14日の潜伏期間の後、頭痛、発熱、全身倦怠等を伴って急激に発症し、皮膚には発疹及び特徴的な刺し口が認められる¹⁾。特にツツガムシに刺咬された跡である刺し口は時間経過とともに特徴的な痂皮を形成するため、本病の有力な診断根拠となる。本病はテトラサイクリン系抗生剤の投与により著明に症状の軽快がみられるが、的確な治療時期を失うことでの死亡例も報告されているため、迅速で適切な診断が重要となる。

当所ではH22年度からH24年度までの3年間、調査研究事業「つつが虫病の分子疫学的調査」を行っている。つつが虫病患者から採取した皮膚病変組織（痂皮）を材料とした遺伝子検査体制を構築するとともに、検出されたOtの外膜タンパク質（56-kDa）遺伝子の部分塩基配列を解析し、県内に広く侵淫するOtの分子疫学的な解析を行ってきた。

本報ではこれまでの3年間に県内で検出されたOtの分子疫学的な解析結果に加え、2012年5月に本県で初めて検出されたShimokoshi型について報告する。

材料及び方法

1 患者発生状況

2006年から2012年に県内定点医療機関から届出のあったつつが虫病患者数を集計した。

2 つつが虫病患者皮膚病変組織（痂皮）

県内協力医療機関で、つつが虫病と診断された患者のうち、本調査研究に協力の同意をいただいた68名から採取した痂皮を用いた。検査にあたっては、担当医師から文書により事業内容を説明し、同意を得た上で検体の採取を行った。

3 遺伝子検査

1mm×1mmの患者痂皮断片に200μLのPBSを加え、ビーズ式細胞破碎装置MS-100R（トミー精工製）で5,000rpm3分処理し破碎液を得た。その後、QIAamp Viral RNA Mini Kitにより核酸を抽出し、Nested PCRによりOtの56-kDa外膜タンパク質遺伝子を検出した²⁾。

4 倫理面への配慮

本調査研究は福島県衛生研究所倫理規定（人を対象とする研究）に基づき、福島県衛生研究所倫理委員会の承認のもと実施した。

結果および考察

1 つつが虫病患者発生状況

本県は全国でも有数のつつが虫病の発生地域であり、毎年 50 人前後の患者が報告される（図 1）。本県のつつが虫病患者の発生状況は春（3～6 月）と秋（9～12 月）の二峰性を示し、春は県内各地域で患者が報告されるのに対し、秋は主に県中・県南地方で患者が報告される。

2009 年をピークに患者報告数は減少傾向にあるが、これは秋に報告される患者数が減少しているためであり、春の患者数は 20 名前後でほぼ一定である。本疾患による死者は 2008 年を最後に報告されていないが、特に春のつつが虫病患者の中には DIC（播種性血管内凝固症候群）を併発する重症例もあり³⁾、早期の診断・治療の重要性など本疾患に関する正しい情報を県民や医療機関に対して継続的に発信する必要がある。

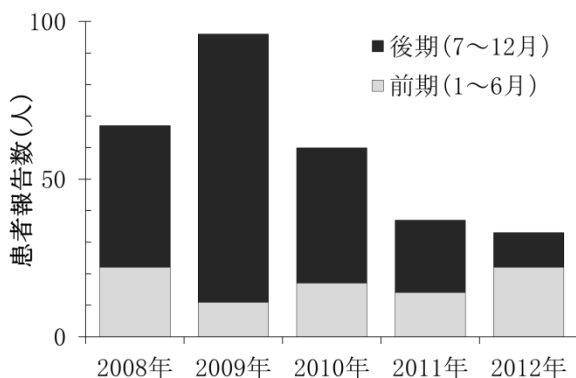


図 1 つつが虫病患者報告数（年次別）

2 痲皮の遺伝子検査及び系統樹解析

Ot は主に 6 種類の血清型（Gilliam, Karp, Kato, Kawasaki, Kuroki, Shimokoshi）に分かれ、さらに 56-kDa 外膜タンパク質遺伝子の塩基配列から少なくとも 12 種類以上の遺伝子型に分類される。これら血清型や遺伝子型は、Ot を媒介するツツガムシと対応することが知られており、媒介種の生息状況を基にした予防対策が可能になることから公衆衛生上重要な情報である。

県内の医療機関でつつが虫病と診断され当所に搬入された痲皮 68 検体について遺伝子検査を行った結果、61 検体から Ot 遺伝子が検出された。そのうち 59 検体について Ot の 56-kDa

外膜タンパク質遺伝子の塩基配列を解析し、系統樹を作成した結果、5 種類の遺伝子型（JP-1, JP-2, Kawasaki, Kuroki, Shimokoshi）に分類された（図 2）。このことから、本県では JP-1 型を媒介するアラトツツガムシ、JP-2 を媒介するフトゲツツガムシ、Kawasaki 型、Kuroki 型（推定）を媒介するタテツツガムシの少なくとも 3 種類が媒介種として活動していることが考えられる。患者の推定感染地または居住地を地図上にプロットすると、Kawasaki 型、Kuroki 型が県南地域に集中するのに対し、JP-1 型、JP-2 型はほぼ県内全域で確認され、それぞれの遺伝子型の媒介種の分布が多様であることが示唆される（図 3）。さらに、2012 年 5 月には本県で初となる Shimokoshi 型が検出された。Shimokoshi 型は他の血清型に比べ患者報告数は少なく、これまでは日本海側の秋田県、山形県、新潟県、福井県でのみ患者が報告されていた。本県で検出された Shimokoshi 型はこれまでに報告のあった Shimokoshi 型と 56-kDa 外膜タンパク質遺伝子の塩基配列が若干異なっており、日本海側で報告された Shimokoshi 型と媒介種が異なる可能性も考えられる。Shimokoshi 型は他の血清型抗原との交差反応も少なく、通常の抗体価測定法では患者を取り逃す危険性がある。本県においても Shimokoshi 型が確認されたことから、より適切な確定診断を行うため今後も遺伝子検査を積極的に行うことが重要と思われる。

謝 辞

本調査を行うにあたり、検体の採取にご協力いただきました県民および医療機関の皆様へ深く感謝いたします。

引用文献

- 1) 感染症の話「ツツガムシ病」
http://idsc.nih.gov/idwr/kansen/k02_g1/k02_13/k02_13.html 2002/3/15
- 2) リケッチア感染症診断マニュアル：国立感染症研究所・地方衛生研究所全国協議会編

3) Hoshino, C., et al. : Intern Med., 50(21), 2675-2677, 2011

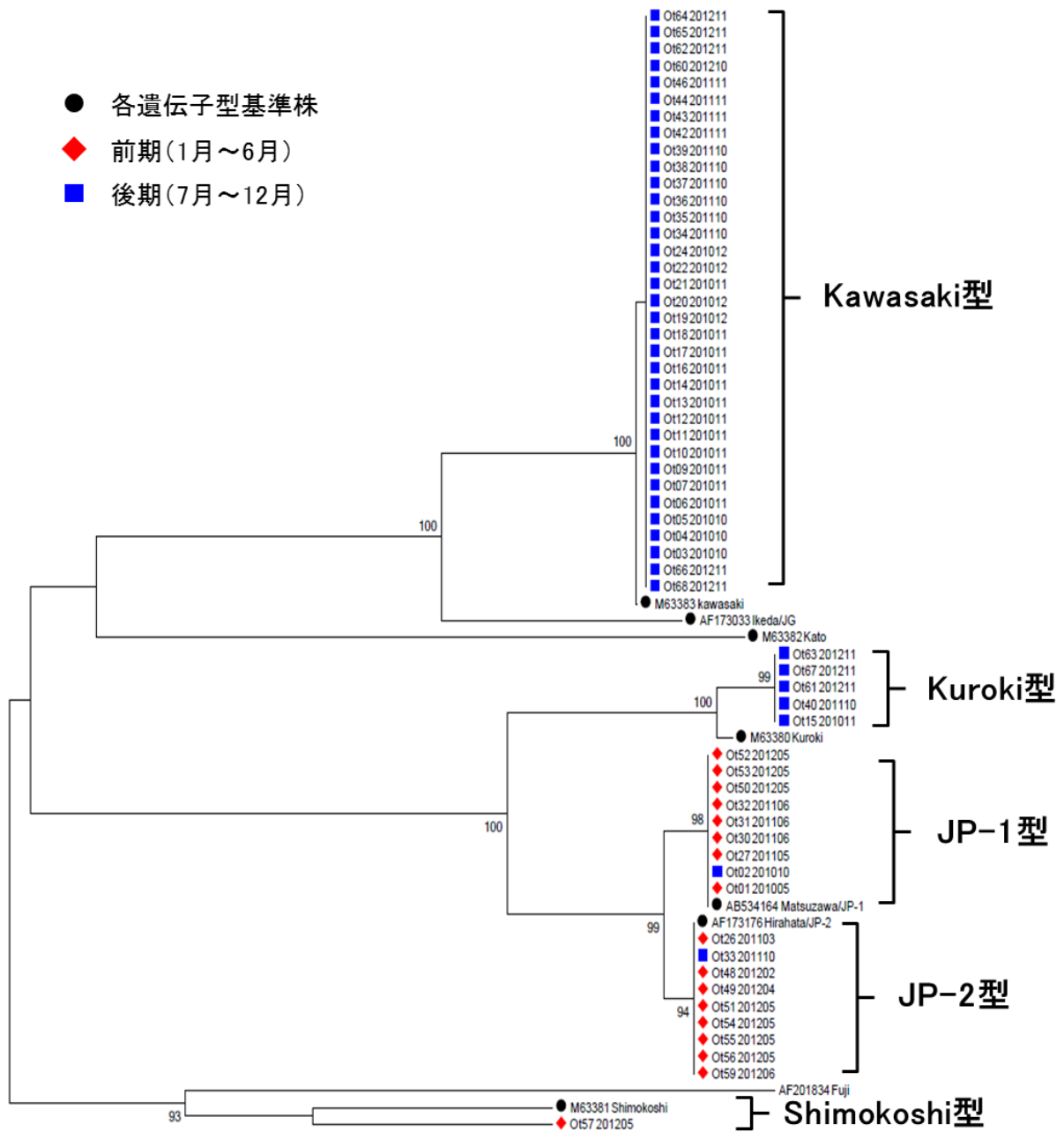


図2 56-kDa 外膜タンパク質遺伝子の系統樹

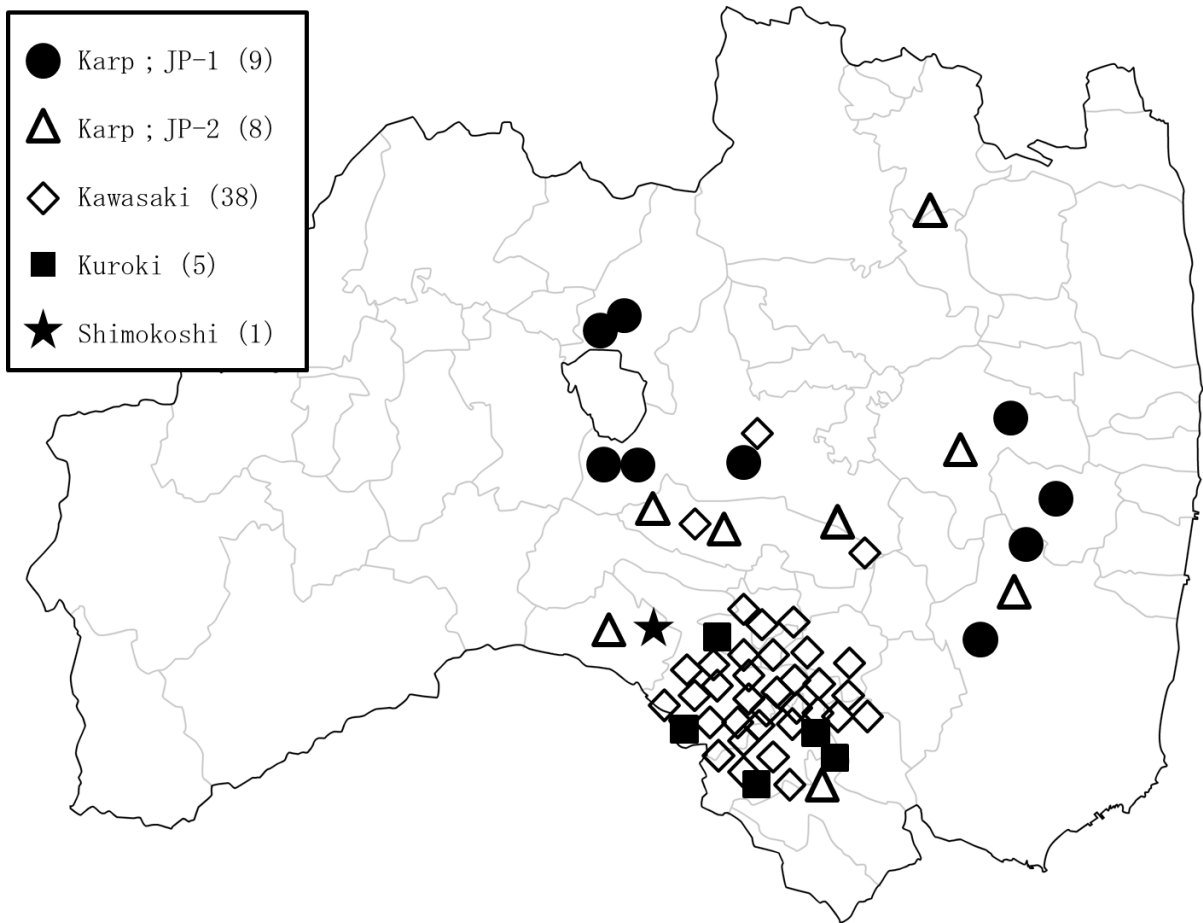


図3 つつが虫病患者推定感染地