

恙虫病に関する新しい知見

琉球大学医学部地域医療研究センター 大 鶴 正 満

Recent Advances in Knowledges of Tsutsugamushi Disease

Masamitsu OTSURU

*Research Center of Comprehensive Medicine,
School of Medicine, University of the Ryukyus*

Since about 1976, there has been a remarkable resurgence in the number of reported cases of tsutsugamushi disease in various parts of Japan and becomes a serious problem. This resurgence is due to a new type of tsutsugamushi disease which mainly occurs in spring and autumn and is designated as compared with the classical summer type.

The vertical transmission of *Rickettsia tsutsugamushi* in the vector mite has been examined in family lines, and some epidemiological knowledges on the relationship between vector mite and *Rickettsia* have also been obtained in Japan. On the other hand, the microbiological findings on the *Rickettsia*, such as chemical and antigenic structures, confirmation of various antigenic variants and so on, have been accumulated.

Here are reviewed these recent advances in knowledges on tsutsugamushi disease and its vector mite in Japan.

Key words: tsutsugamushi disease, *Rickettsia tsutsugamushi*, antigenic structure, antigenic variant, vector mite, vertical transmission
恙虫病, 恙虫病リケッチア, 抗原構造, 弱毒株, 媒介ツツガムシ, 経卵伝達

はじめに

わが国の恙虫病は、ここ10数年来、全国的に多発して

いる。それらは、ほとんど新型恙虫病とされるもので、この呼称は従来の新潟、山形、秋田県の河川流域に発生していた古典型恙虫病に対して今日一般に用いられるよ

Reprint requests to: Masamitsu OTSURU,
School of Medicine, University of the
Ryukyus, Nishihara, Okinawa, 903-01,
JAPAN.

別刷請求先: 〒903-01 沖縄県西原町上原207
新潟大学・琉球大学名誉教授

大 鶴 正 満

うになった。周知のように、恙虫病に関する研究は、明治以来わが国の学者により画期的な業績が積み重ねられてきた。特に新潟県では E. Baelz が本病を日本洪水熱として近代医学に登場させ¹⁾、新潟医専、医大では川村麟也を中心とする研究が代表としてあげられる²⁾。第2次大戦後も先達の残した研究を継承しながら恙虫病および媒介ツツガムシに関する研究が行われたが³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾、近年その減少により次第に下火になっていた。しかし1976年ごろからの新型の多発を契機として再びさかになり、新型と古典型との比較において提起される問題も含みながら多方面の研究が進められるようになった。わが国以外でも近年、韓国、台湾、中国、また東南アジア方面で恙虫病が多発するようになり、本病についての関心が高まっている。

近年の新しい生物技術、特に免疫学的手法の導入は病原リケッチアの性状について詳細な所見が得られ、またツツガムシ・コロニーの継代飼育によるその体内におけるリケッチアの動態の追求は本病の媒介メカニズムに新しい知見を加えるようになった。これらの新しい成果には、従来の恙虫病および媒介ツツガムシについてのわれわれの知識に更新を求めているものが少なくない。

筆者は、恙虫病に関して新潟大学医学部担当の太平洋学術会議特別シンポジウム(1966)以来、新潟県、厚生省、文部省など各種研究組織の総括者としての立場が与えられてきた⁷⁾⁸⁾⁹⁾。ここには主としてそれらを通して得られた新しい諸知見についての紹介を試み、大方の参考に供したい。

1. 恙虫病の発生状況

わが国の恙虫病は、第2次大戦までは北日本3県(新潟、山形、秋田)の河川敷の古典型(アカツツガムシ媒介性)のみが知られ、多くの患者と死亡者を出していた。新型(非アカツツガムシ媒介性)は戦後間もなく富士山麓や伊豆七島で流行がみられた。その後、これらの両型は起伏を示しながらも減少傾向を示し、1965年になると年間10名を割るようになった。ところが1976年ごろから新型が増加し始め、近年の全国的な異常多発につながり¹⁰⁾、1991年には厚生省衛生統計でも1,000名の大台を越えることが確実である。これまでに報告のないのは、北海道、沖縄県を残すのみとなった。鹿児島県に最も多く、その離島にもみられた。

東南アジア方面への橋渡し的位置にある沖縄県ではかなり精力的に調べられたが、まだ確認されていない。その南に連なる台湾では1985年から全島の調査が行われ、年間100名以上の患者が認められている。周知のように

第2次大戦中、東南アジア方面へ進出した日本軍はもとより連合軍に多数の恙虫病(scrub typhus)が発生したが、近年再び本病の増加が伝えられている。隣りの韓国でも1985年から調査が行われ、わが国と同様に全国的多発がみられる。中国でも本病は増加傾向にあり、わが国の古典型に対応する夏型の他に新型に似た秋冬期発生のものが認められている。

なお1984年、四国の徳島県において紅斑熱リケッチア症が確認され¹¹⁾、ひきつづき高知、宮崎、鹿児島、島根、千葉県からも約50名の患者が報告された。本症はマダニによる刺刺が認められ、臨床的に恙虫病に類似しているため、今後、恙虫病の調査や診断に当たって充分に考慮する必要がある。

新潟県でも恙虫病は戦後間もなく急減したが、1974年5月に県南の糸魚川市の山間部で突発的に本病が確認されて以来、従来の有病地を含む県内各地から患者が相次いで発生した¹²⁾。ここ数年、報告数が減少傾向にあったが、1991年には再び増加に転じ、同年4～10月の間にすでに63名を記録するに至った。近年の患者は主として春期(4～7月)に発生する新型とされるもので、信濃川上流の魚沼、県南の西頸城方面に集中し、県北にもみられる(関川弘雄, 1991)。

2. 病原リケッチア

恙虫病リケッチアには、Gilliam, Karp, Katoの3株があり、わが国で分離されたものも、これらの何れかに分類されてきた。しかし最近、これら3標準株とは血清学的に低い交差反応を示す新しい血清型が新潟県をはじめ全国的に見出されるようになった。それらのほとんどは免疫抑制剤投与マウス、免疫系を欠除するヌードマウス、あるいは免疫の関与しない培養細胞を用いて分離された。それで何れも、従来の有毛マウスによる分離では見落された可能性のあるいわゆる弱毒株とされるものである。

精製された3標準株および上記の弱毒株についてPAGE法による蛋白構造の比較では、何れも類似のパターンを示すが、トリプシン処理、¹²⁵Iラベル実験などにより、これらの蛋白のうち54～56 kDa ほか2蛋白がリケッチアの最も外側に位置する表在性蛋白であることが分った。リケッチアの宿主細胞表面への接着は、リケッチア表面のリガントと細胞表面のレセプターとの反応とされるので、これらの表在性蛋白が接着因子としての役割を担っているとみなされた。次いで、それら蛋白の抗原構造を調べるために、標準3株および弱毒株について immunoblotting を行くと、この54～56 kDa 蛋白が株特

異の抗原であると判断された。更に標準3株のモノクローナル抗体を作製して各株の反応性を調べると、ホモの株の54~56 kDa 蛋白とのみ反応し、ヘテロの株のものとは反応しないことが分り、しかも3標準株と反応しないものはほとんど弱毒株とされるものであった。それで、この54~56 kDa 蛋白の抗原性の差異が病原性の強弱を決定する因子としての生理的活性を有していることが示唆された¹³⁾。

伊豆七島（七島熱）や富士山麓の調査で、いわゆる不全型感染の存在が知られたが、その後全国各地の調査でもかなり高率に検出されるようになった。かかる不顕性感染は恐らく上記の弱毒株と関連していると判断され、更には近年多発している新型恙虫病との関連性についても引きつづき追求されねばならないであろう。それは南方系の恙虫病とも比較してみる必要があると考えられる。他方、リケッチアがツツガムシ種の細胞に適応した共生体（後述）であるとする、媒介ツツガムシ各種とその保有する恙虫病リケッチアの強弱との関連性も示唆しているようである。

恙虫病リケッチアの外皮膜にはペプチドグリカンやリポ多糖（LPS）が欠除していることが証明されたので、本リケッチアの分類学上の位置について他の属（genus）へ配すべきであるとの意見も出されている¹⁴⁾。

3. ツツガムシの媒介性

媒介ツツガムシ わが国に分布するツツガムシの種類は、第2次大戦までは7種の記載に止ったが、今日では80数種知られる。それらは北海道から沖縄にわたる全土の草原、山林、耕地などに広く分布する。わが国で恙虫病リケッチアが証明されたツツガムシは12種知られているが、病原保有性、人吸着性などから判断すると、北日本3県の河川流域の古典型は主としてアカツツガムシ、全国にみられる新型はフトゲツツガムシ、タテツツガムシが媒介の主役を担っていると考えられる。

新型恙虫病の年間の発生状況をみると、一般に本州の北部寒冷地では春、秋期の2峰性、南部温暖地では秋期に発生の山がみられる。前者では従来、フトゲツツガムシの年間2峰性の発生によるとされてきたが、土壌内の同幼虫の調査では秋期の1峰性であることが認められ、かかる患者の2峰性の主因はむしろ住民の野外活動量の差によるとされた¹⁵⁾。鹿児島県では秋期多発のタテツツガムシが主媒介者であるとされた。

台湾では、その離島を含む平野部の恙虫病は東南アジア方面と同様にデリーツツガムシが主役を担っている。興味あることは、山地の森林地帯の調査で日本のタテツ

ツガムシ、フトゲツツガムシ近似の種が採集されており、日本の新型恙虫病との疫学上の類似性が指摘された¹⁶⁾。

媒介のメカニズム 恙虫病流行地における媒介ツツガムシの分布は決して一様ではなく、著しい濃淡があり、散在する限られた地点に密集分布する傾向がある。このような地点を *mite island* と称し、それは時に数平方メートルに過ぎないとされた¹⁷⁾。かかる地点における媒介ツツガムシの病原保有率（有毒率）が実際の感染に大きな役割を持つと考えられる。近年そのことに関するツツガムシの生態や有毒化のメカニズムが次第に明らかになってきた。周知のように病原リケッチアはツツガムシ体内で経卵伝達により次代へ移行することが証明されているので、上記の *mite island* は有毒ツツガムシ高密度生息地点（infective or hot spot）へ移行する傾向があると考えられる（後述）。

わが国でも病原保有のフトゲツツガムシについて、かかる高密度生息地点で得られた同幼虫の経卵伝達について各種の観察がなされた。野外で、このような地点で採集された有毒フトゲツツガムシの継代飼育によると、雌雄共にリケッチアの伝達が証明された。しかしリケッチア陽性雄の産出した精包にはリケッチアが証明されないで、病原は雌のみで次代へ伝達されることが分った¹⁸⁾。このフトゲツツガムシについての成績はマレーシアにおける他の種で行われた成績と異なるもので、後者によると次代はリケッチア陽性の雌で占められ、稀にリケッチア陰性の雄が出現した。（節足動物では、その寄生体によって産出される雌雄比が影響され、特に雄に致死的作用することが知られている）。

他方、マレーシアなどにおける観察で注目されることは、未吸着ツツガムシ幼虫を有毒ネズミに吸着させるかなりの実験において、ツツガムシ次代へのリケッチアの経卵伝達が認められなかったことである¹⁹⁾。もともとシラミ、ダニなどの節足動物には病原リケッチアにきわめて類似したリケッチアが主として腸管内皮細胞の中に共生してみられ、生殖器を通して次代へ経卵伝達されることが知られていた。今日では恙虫病リケッチアもツツガムシそのものの共生体で、それが経卵伝達される考え方が主流となっている。近年まで、ツツガムシ幼虫が病原保有の野ネズミに吸着してリケッチアを受取り、次代へ経卵伝達され、恙虫病の伝播が行われるとされてきたが、現在ではこの想定はほぼ否定される。（自然界では、きわめて低率ながら不十分な吸着により口器に病原を付着させた幼虫が他に再吸着して伝播する可能性も指摘されている²⁰⁾）。それで恙虫病は今日では、野ネズミが感

染源となり、ネズミに吸着したツツガムシが病原を保有して人に伝播する典型的な人畜共通感染症 zoonoses ではなく、野ネズミも人と同様に被害者であるとした方が良いと考えられる(図1参照)。

このように病原リケッチアがツツガムシ体内で継代的に経卵伝達され、しかも野ネズミは感染源としての役割をほとんど持たず、病原保有ツツガムシの散布が伝播に当っての役目とみなされる。そのさい野ネズミの類(小哺乳類)の“すみわけ”, また同一種内における“なわばり”などを考慮すると、それらの移動によるリケッチアの散布は、その大量発生時以外はかなり制約されると考えられる。これらのことは、上述の野外における infec-

tive spot の形成に根拠を与えることになる。新潟県の恙虫病患者発生地区のうち陽性4個所において、それぞれ数地点で採集した土壌内フトゲツツガムシ幼虫について、その唾液腺内のリケッチアを調べた成績によると、リケッチア陽性率は0~10.8%にわたり、陽性率にかなりの差のあることが示された(監物 実, 関川弘雄: 衛生動物学会, 1992, 発表予定)。また埼玉県患者発生地において動物設置法により採集されたフトゲツツガムシ調査で、リケッチア陽性率54.5%に達する地点が認められた¹⁸⁾。このように流行地には、従来の検出率をかなり上回る有毒ツツガムシ高密度生息地点が散在していると考えられる。恐らく恙虫病の実際の感染は、野

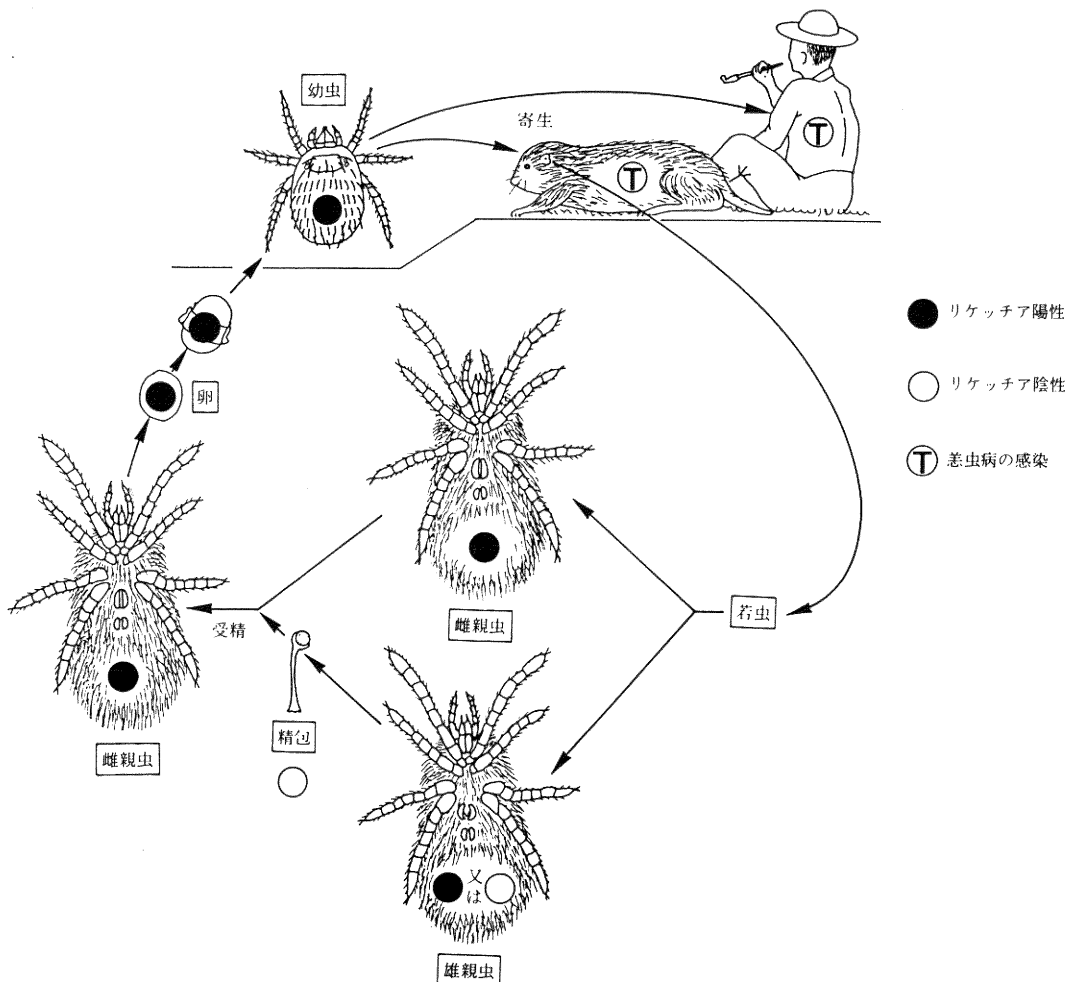


図1 恙虫病のツツガムシによる伝播(リケッチア陽性フトゲツツガムシ・コロニー内におけるリケッチアの伝達。高橋守, 1990; 佐々学, 1956の図を改変した)

外に散在する、このような危険な地点に踏みこむことによって引き起こされているのであろう。

4. 恙虫病の診断と臨床

診断 今日、特異的診断法として血清の間接蛍光抗体法および間接ペルオキシダーゼ法が最も多く用いられている。共に鋭敏で患者血清入手後数時間で診断可能で²¹⁾、病原リケッチアの型別もほぼ可能である。新しく biotin-avidin immunofluorescence 法、immunoadherence hemagglutination 法が開発された。また作製された標準3株などに対するモノクローナル抗体が患者からの分離株の型別にきわめて有効で²²⁾、新型恙虫病における不顕性感染の解析に当っても有力な手がかりを与える。

臨床 周知のように恙虫病には、発熱、刺口、リンパ節腫脹および発疹の4主徴があげられる。そのさい新型ではリンパ節腫脹が時に欠除し、発疹も稀にみられないことがある²³⁾²⁴⁾。一般に古典型が新型より重い症状を示すといわれるが、必ずしも当たらない。新潟、秋田県の場合はもとより、多発する鹿児島、宮崎などでも軽症から重症までみられる。著効を示す抗生物質の存在にもかかわらず、診断が遅れ、稀ではあるが死亡する例も認められる。

新型恙虫病について宮崎地方の症例と各地の症例との臨床所見の比較をみると、一般に重症例では血小板減少、フィブリノーゲン低下など DIC の所見を呈するものが多いが、これらは東北地方に多く認められ、古典型とはほぼ一致し、九州南部に多発している軽症例は過去の代表である七島熱に類似する。宮崎地方でもマウスに対する病原性の低い株の代表として入江株や平野株が分離されたが、患者の臨床所見は発疹とリンパ節腫脹は入江株に、肝腫脹や肝機能障害は平野株に多く、後者がより重い症状を呈した²⁵⁾。長崎、静岡、岐阜県方面でも同様の所見がみられる。それで恙虫病リケッチアの分離に当っては各株(型)による病原性の差に留意する必要がある。

5. 新型恙虫病流行の要因

一般的には、近年における環境保全の立場から農薬、殺虫・殺鼠剤の使用制限などによりツツガムシや野ネズミの増加を誘発し、また人が山野のツツガムシ生息地へ立入る機会が増えたこと、恙虫病に対する一般の関心が高まり、診断法の改良普及により確定患者数の増加を促したことなどがあげられる。また1975年ごろから多用されていたクロラムフェニコール、テトラサイクリンの使用が制限され、無効な合成ペニシリンやセファロスポリン系に代ったことが患者増の要因として指摘された。

恙虫病の伝播に当り、リケッチアがツツガムシ体内で

経卵伝達される共生体であるとする、恙虫病多発の要因は、病原保有ツツガムシの多量発生に求められるわけである。しかし、かかる要因の解明はまだなされていない。なお、タテツツガムシ媒介の七島熱が20～25年の周期で出現するといわれているので、本病もかつての日本脳炎のように、あるリズムで消長しているのかも知れない。

おわりに

恙虫病の報告患者数は、1976年ごろから増加し、1991年には1,000名の大台を越えるいきおいである。発生地も北海道、沖縄県を除くほぼ全国にまたがっている。そのほとんどは春、秋期発生の新型恙虫病とされるもので、主媒介者はフトゲツツガムシ、タテツツガムシとされる。

近年の新しい生物技術の導入は、病原リケッチアの特異抗原の証明、株(型)別、モノクローナル抗体の作製を促した。また3標準株のほかにも多くのいわゆる弱毒株が見出され、それらの血清型と病原性との関連が追求された。

媒介ツツガムシの継代飼育によるコロニーの確保は、その体内におけるリケッチアの動態の観察を可能にし、恙虫病伝播のメカニズムの解明に新知見をもたらした。今日、恙虫病の病原リケッチアはツツガムシ体内で経卵伝達される共生体とされ、野ネズミの類を人の感染源とする考え方は否定的である。

恙虫病は依然として、古くて新しい疾患であると申すべきであろう。

ご協力いただいた新潟大学医学部医動物学教室(安保 徹教授) 関川弘雄講師、監物 実氏ならびに琉球大学医学部寄生虫学教室(佐藤良也教授) 長谷川 英男助教授に感謝します。

参考文献

- 1) Baelz, E. and Kawakami, S.: Das japanische Fluss-oder Ueberschwemmungsfieber, eine akute Infektionskrankheit, Virchows Arch. Path. Anat., 78: 373～420, 1879.
- 2) 川村麟也: 恙虫病の研究. 南江堂, 東京, 1925.
- 3) 佐々 学: 恙虫と恙虫病. 医学書院, 東京, 1956.
- 4) 伊藤辰治, 小畑義男: 新潟県の恙虫及び恙虫病. 新潟県衛生部, 1961.
- 5) Tamiya, T.: Recent advances in studies of Tsutsugamushi disease in Japan, Medical Culture

- Inc., Tokyo, 1962.
- 6) 宮村定男: 恙蟲病研究夜話. 考古堂, 新潟, 1988.
 - 7) Otsuru, M., Kitamura, S. and Kinoshita, Y. (edited): Tsutsugamushi disease, Acta Med. Biol., Niigata, **15** (Suppl.): 1~128, 1967.
 - 8) 大鶴正満: 多発する“新型恙虫病”に関する研究. 文部省科学研究(総合A)研究成果報告書, 1988.
 - 9) 新潟県環境保健部: 恙虫病綜合疫学調査報告書(昭和56~60年度), 1988.
 - 10) Kawamura, A. and Tanaka, H.: Rickettiosis in Japan, Jpn. J. Exp. Med., **58**: 169~184, 1988.
 - 11) 馬原文彦, 古賀敬一, 沢田誠三, 谷口哲三, 重見文雄, 須藤恒久, 坪井義昌, 大谷 明, 小山 一, 内山恒夫, 内田孝宏: わが国初の紅斑熱リケッチア感染症. 感染症学雑誌, **59**: 1165~1172, 1985.
 - 12) 金沢 裕(司会): シンポジウム, つつが虫の基礎と臨床. 新潟医学会雑誌, **98**: 317~351, 1984.
 - 13) 多村 憲: リケッチア・ツツガムシの病原因子. 日本細菌学雑誌, **43**: 629~639, 1988.
 - 14) Tamura, A., Urakami, H. and Ohashi, N.: A comparative view of *Rickettsia tsutsugamushi* and the other groups of Rickettsiae, Eur. J. Epidemiol., **7**: 259~269, 1991.
 - 15) 内山公人, 熊田信夫: ツルグレン法による恙虫類の生息調査2, 恙虫類の環境依存性と季節的発生消長. 衛生動物, **38**: 323~332, 1987.
 - 16) Hasegawa, H., Otsuru, M., Fujii, T., Toma, H. and Sato, Y.: Surveys on vector mites of Tsutsugamushi disease in Taiwan and the Ryukyu Islands, Jpn. J. Sanit. Zool., **41**: 235~246, 1990.
 - 17) Audy, J.R.: The ecology of scrub typhus, Studies in Disease Ecology, Hafner, New York, 1961.
 - 18) 高橋 守: フトゲツツガムシ *Leptotrombidium* (*Leptotrombidium*) *pallidum* におけるつつが虫リケッチア *Rickettsia tsutsugamushi* の伝播に関する研究. 衛生動物, **41**: 389~403, 1990.
 - 19) Rapmund, G.: Rickettsial diseases of the Far East: new perspectives, J. Inf. Dis., **149**: 330~338, 1984.
 - 20) Traub, R., Wisseman, C.L., Jones, M.R. and O'Keefe, J.J.: The acquisition of *Rickettsia tsutsugamushi* by chiggers (Trombiculid mites) during the feedings process, Ann. New York Acad. Sci., **266**: 91~114, 1975.
 - 21) 須藤恒久: 最近のつつが虫病多発の背景とその早期診断法について. 感染・炎症・免疫, **13**: 1~14, 1983.
 - 22) 小林 譲, 兼光 望, 丹下宣紀, 橘 宣祥, 多村 憲: モノクロナール抗体による新型つつが虫病リケッチアの免疫学的性状の解析. 感染症学雑誌, **61**: 1264~1269, 1987.
 - 23) 斉藤秀晃, 関川弘雄, 監物 実: 新型恙虫病の臨床—1981年新潟県内の発症例より—. 日本医事新報, **3007**: 23~30, 1981.
 - 24) 山作房之輔: つつが虫病. 日本医師会雑誌, **103**: 1810, 1814, 1990.
 - 25) 橘 宣祥: つつが虫病—新型つつが虫病を中心に—. 日本内科学雑誌, **74**: 28~32, 1985.
-