

症例報告

痲皮 PCR 検査で早期確定診断に至った 小児のツツガムシ病の 1 例

白井綾乃¹⁾ 原良紀¹⁾ 伊波勇輝¹⁾
本井宏尚¹⁾ 塩谷裕美¹⁾ 只木弘美¹⁾
銚碓竜範¹⁾ 福山綾子¹⁾ 鎗木陽一¹⁾

要旨 ツツガムシ病は *Orientia tsutsugamushi* を起因菌とするリケッチア感染症である。診断には、保険適用のある血清診断法が古くから行われてきたが、近年、PCR 検査で確定診断に至った症例報告が散見される。今回われわれは、身体所見からリケッチア症を疑い、速やかに PCR 検査（全血・痲皮）を提出したことで早期確定診断に至った症例を経験した。

症例は 6 歳女児。野外活動歴の数日後から腓腹部に虫刺され様の皮疹が出現し、14 日後から発熱を認めた。全身の皮疹、眼球結膜充血も出現し、近医小児科へ通院していたが症状の改善を認めず、第 10 病日に当科に紹介された。左下肢腓腹部に黒色痲皮を伴う刺し口様の皮疹を認め、随伴症状・野外活動歴と併せてリケッチア症を疑い、入院加療の方針とした。入院後、痲皮を採取したうえでミノサイクリン塩酸塩の投与を開始し、速やかに臨床症状の改善が得られた。痲皮と全血の PCR 検査の結果は提出 3 日後に報告があり、痲皮で Kawasaki 株陽性の結果であった。本症例の経験から、リケッチア症を疑う場合は、治療開始前速やかに、痲皮も含めた PCR 検査を提出することが推奨される。

はじめに

ツツガムシ病は、リケッチア科に属する *Orientia tsutsugamushi* による感染症で、ツツガムシによって媒介される。特徴的な刺し口、発疹、発熱を 3 主徴とし、治療反応性が高いが、治療が遅れると重症化し、致命的になることもある¹⁾。

今回われわれは、本邦では比較的まれな小児のツツガムシ病を経験し、痲皮 PCR 検査で早期に確

定診断し得たため、報告する。

I. 症 例

患者：6 歳，女児。

主訴：発熱，発疹，眼球結膜充血

既往歴：自閉スペクトラム症

予防接種歴：定期接種は年齢相当，水痘は 2 回接種済。

家族歴：父，妹，兄：小児喘息

Key words：ツツガムシ病，早期確定診断，PCR 検査，痲皮，血清抗体価

1) 国立病院機構横浜医療センター小児科

連絡先：白井綾乃 〒222-0036 横浜市港北区小机町 3211 横浜労災病院小児科



図1 左腓腹部の黒色痂皮を伴う刺し口

左腓腹部外側に黒色痂皮 (eschar) を伴う径10mm大の刺し口様の皮疹を認めた。周囲には発赤を認めた。

現病歴: 11月初旬に林の中を1時間程度散策する野外活動歴があった。3日後から左の腓腹部に虫刺され様の皮疹が出現した。軽度の疼痛を認めため、ゲンタマイシン硫酸塩軟膏を塗布して経過観察していた。野外活動から14日後(第1病日とする)から37°C台後半の発熱、全身倦怠感がみられた。翌日から体幹に発疹が出現し、全身に拡大した。前医小児科で水痘が疑われアシクロビルの内服が開始されたが、症状の改善を認めなかった。第7病日から眼球結膜の充血も出現し解熱も得られないため、精査加療目的で第10病日に当科を紹介受診され同日入院となった。

初診時現症: 体温37.8°C、血圧107/54mmHg、脈拍143/分、呼吸数27/分、SpO₂ 99% (室内気)。両側の眼球結膜充血を認めた。左の腓腹部に黒色痂皮 (eschar) を伴う径10mm大の刺し口様の皮疹を認め、周囲に発赤を伴っていた (図1)。また、体幹、顔面、四肢に最大径10mm程度の浸潤性紅斑を認めた (図2)。リンパ節の有意な腫脹は認めなかった。

検査所見: WBC 11,100/ μ L (Seg 40%, Lymph 38%, A-Lymph 9.0%), Hb 13.9g/dL, Plt 27.8 \times 10⁴/ μ L, APTT 32.6秒 (25.0~37.0秒), PT-INR 1.06, Fib 313mg/dL, D-dimer 1.7 μ g/mL, TP 7.7g/dL, T-bil 0.4mg/dL, AST 111 IU/L, ALT 113 IU/L, LDH 566 IU/L, BUN 7.6mg/dL, Cre 0.41mg/dL, CRP 1.21mg/dL. CMV (CLIA): IgM 0.18 (-), IgG 132 AU/mL (+). EBV (FA): IgM<10倍, IgG<10倍, EBNA<10倍,



図2 顔面の紅斑 (上) と四肢の紅斑 (下)

顔面・四肢に最大径10mm程度の浸潤性紅斑を認めた。下図の縞模様はアーチファクト

尿: 比重1.020, pH 5.5, 潜血(-), 蛋白(-)

入院後経過: 野外活動歴、発疹や刺し口の痂皮といった特徴的な臨床所見、血液検査所見からリケッチア症を疑った。全血および痂皮を用いたPCR検査を行う方針とし、予め検体を採取したうえで、入院後からミノサイクリン塩酸塩4mg/kg/day分2内服による治療を開始した。なお、歯牙黄染をきたす可能性については保護者へ十分に説明を行ったうえで、ミノサイクリンでの治療を選択することに同意を得た。以降は症状の再増悪なく経過したため、計7日間の治療期間を設定し、内服を継続しつつ第13病日に退院とした (図3)。

病原診断に関しては、第11病日に横浜市衛生研究所へPCR検査を依頼できたため痂皮および全血の検体を提出するとともに、保険適用である血清抗体価検査も同日に提出した。PCR検査の結果報告は第14病日に得られ、痂皮のみで *O. tsutsu-*

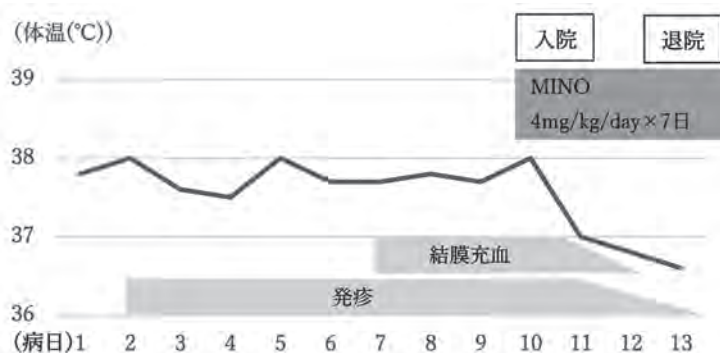


図3 臨床経過

第10病日からミノサイクリン塩酸塩4mg/kg/day内服による治療を開始した。内服開始翌日には解熱が得られ、発疹・結膜充血も消退傾向となった。以降は症状の再増悪なく経過したため、入院4日目に退院とした。内服は計7日間行った。

sugamushi (血清型: Kawasaki 株) 陽性であった。血清抗体価検査の結果は第17病日に報告され、Gilliam 株, Karp 株, Kato 株のすべてでIgM上昇を認めた。また、2週間後の回復期ペア血清では、Gilliam 株, Kato 株で4倍以上のIgG上昇が確認された(表)。上記検査結果から、ツツガムシ病と確定診断することができた。

II. 考 察

ツツガムシ病は、*O. tsutsugamushi* を保有するツツガムシの幼虫が皮膚へ吸着あるいは吸血することによって感染する急性発疹性感染症である²⁾。本邦では、古くから秋田、山形、新潟などでアカツツガムシが媒介するツツガムシ病が夏に好発していたが(Gilliam 株, Karp 株, Kato 株)、1980年頃からタテツツガムシやフトゲツツガムシなどによって媒介される新型のツツガムシ病が増加しており(Kawasaki 株, Kuroki 株, Shimokoshi 株)³⁾、日本全国で発症し得る感染症へと変化している。したがって、居住地における発生率が低くとも、皮疹、季節、曝露歴などからリケッチア症を疑い、鑑別の一つとしてあげることが重要となる。特に、ツツガムシ病は症状が非特異的であるため、疑わないと診断が困難なことも多い。また、刺し口を認めない症例⁴⁾や鼠径部など被覆部に刺し口がみられる症例では診断に苦慮する可能性もあるため、不明熱では丁寧な病歴の聴取および全身

表 *O. tsutsugamushi* 抗体価

株	クラス	急性期 (第10病日)	回復期 (第18病日)
Gilliam	IgG	40	160
	IgM	160	160
Karp	IgG	40	80
	IgM	80	80
Kato	IgG	20	160
	IgM	640	640

急性期の血清抗体価では、Gilliam 株, Karp 株, Kato 株のすべてでIgM上昇を認めた。また2週間後の回復期ペア血清では、Gilliam 株, Kato 株で4倍以上のIgG上昇が確認された。いずれもKawasaki 株への交差反応による上昇と考えられる。

診察が必要である。約10%の症例では刺し口を認めず、刺し口が浅く小さい症例では数日程度で消失してしまうこともあるため⁵⁾、患者および保護者から虫刺の記憶を引き出すことが重要となる。

ツツガムシ病を含むダニ媒介感染症は、感染症法に基づく全数把握の4類感染症であり、届け出が必須となっている。本邦における近年の年間報告数は年間500例ほどである⁵⁾。ツツガムシ病は全年齢層で罹患し得るが、国立感染症研究所による本邦の報告では年齢中央値71歳(男性69歳, 女性72歳)とほとんどが高齢者であり、小児例の報告は年間0~6例程度とごくわずかである⁵⁾。しかし、海外では小児例も多く報告されていること

から⁶⁾、本邦における小児のツツガムシ病が少ないのは発症しにくいのではなく、先進国のためツツガムシに曝露される機会、すなわち藪や森林への長時間滞在などが少ないためではないかと推測する。

ツツガムシ病の潜伏期間は4～21日で⁷⁾、10～14日前後がもっとも多い²⁾とされる。臨床症状としては発熱、発疹、刺し口が主要3徴候であり、頭痛や全身倦怠感、食欲不振、所属または全身リンパ節腫脹、筋肉痛、関節痛、結膜充血、咽頭発赤、下痢・嘔吐など多岐に渡る非特異的な症状を伴う²⁾。病理学的には血管炎に基づく症状であり、リケッチアが刺し口で増殖した後、血行性・リンパ行性に全身に広がり、末梢血管の内皮細胞で増殖して炎症を生じ、血管の透過性が亢進するためと考えられている⁸⁾。また、感染によって破壊された細胞片やフィブリンがヒアリン血栓を形成し、血管内皮細胞が直接障害されると、毛細血管の透過性の亢進や血管の増殖性変化、血栓形成をきたし、播種性血管内凝固(DIC)を合併することもある^{1,8)}。また、重症呼吸不全をきたした例や、脳炎、髄膜炎を合併した例などの重症例の報告もある^{4,9)}。したがって、早期の診断・治療開始が非常に重要であり、臨床症状から疑った時点で速やかに治療を開始する必要がある。血小板減少や白血球分画の変化(好酸球の消失や異型リンパ球の出現など)、低Na血症、Cr、AST、ALT、LDH上昇、尿蛋白や尿潜血の陽性などといった検査所見も臨床診断のうえで参考となる²⁾。

前述の通り、重症例の報告もある一方で、本症例で検出されたKawasaki株は、古典的ツツガムシ病と比較して軽症な経過を辿ることが多い⁵⁾。わが国において、現在まで小児の報告例はないが、刺し口や野外活動歴に気が付かなければ診断に至らず、時間をかけて自然治癒している症例もあるのではないかと推測する。

臨床診断は、上記の症状や検査所見によってなされるが、病原診断にはPCR法による遺伝子診断法と血清診断法が行われる。PCR法の検体としては、全血(EDTAまたはクエン酸添加/-70～-80℃の凍結保存)、痂皮(乾燥したまま滅菌スピッツに冷凍保存)、生検皮膚(冷蔵あるいは冷

凍保存/ホルマリン固定不要)が使用可能であるが、痂皮がもっとも有効と報告されている²⁾。PCR検査は保険収載されておらず、研究機関または自治体の衛生研究所へ調査研究目的として検査を依頼する必要がある。本症例においては、管轄保健所を通じて衛生研究所に依頼し実施していただいた。なお、本症例では全血と痂皮を用いてPCR検査を実施したが、全血PCRは陰性で、痂皮のみからPCR陽性の結果が得られた。上記結果からも、痂皮によるPCR検査の有効性が示唆された。

一方、血清診断法は、単一血清であれば80倍以上、ペア血清であれば4倍以上の上昇で陽性と判断する⁸⁾のが一般的である。保険適用となっているのは3株(Kato, Karp, Gilliam株)のみであり、それ以外の株(Kawasaki, Kuroki, Shimokoshi株)の抗体価に関してはPCR検査と同様に各地方衛生研究所への相談が必要である。本症例では血清診断法でも有意な上昇を認めたと、抗体価には交差反応があり、複数の株に抗体価の上昇を認めることや、反対に抗体価の上昇を一切認めないこともあることから、血清診断法のみでは原因株を特定しきれないことも多い²⁾。また、抗体価はペア血清での判断となるため、診断に至るまでの時間を要する。したがって、早期確定診断を得るためには痂皮PCR検査を実施することがもっとも有用であると考えられる。

治療の第一選択はテトラサイクリン系であり、ツツガムシ病を適応症に含むミノサイクリン塩酸塩が用いられることが多い⁸⁾。第二選択薬はアジスロマイシン、クロラムフェニコールであるが、前者はツツガムシ病に対して保険適用を有しない。またテトラサイクリンと比較して解熱までの時間が長いとの報告がある^{9～11)}。なお、ペニシリン系、セフェム系やアミノグリコシド系、ニューキノロン系は無効である²⁾。米国では40kg未満の小児に対し歯牙黄染が起きないとしてドキシサイクリンの使用が推奨されているが²⁾、本邦では薬剤採用がないことが多い。本症例においてもドキシサイクリンの院内在庫はなく、重症化し得る疾患であること、速やかに治療を開始できると、効果の確実性を重視して、ミノサイクリンに

よる治療開始を選択した。治療期間に関しては明確な規定はないが、血中からのリケッチア DNA の消失には4~8日を要することが報告されており¹²⁾、経験的に7~10日の治療期間が設定されることが多い。本症例は投与開始後24時間以内に解熱が得られ、臨床症状も速やかに改善傾向となったため計7日間の治療期間としたが、治療後の再増悪は認めなかった。

本症例は、比較的典型的な症状（発熱、発疹、刺し口、眼球結膜充血）が揃っており、明確な曝露歴も確認できたことから、比較的速やかに臨床診断に至った。また、痂皮PCR検査を提出したことで早期に確定診断まで至ることができた。しかし、特徴的な症状や刺し口を認めないツツガムシ病も多く、診断に苦慮することも少なくない。小児で血管炎症状を呈する代表的な疾患は川崎病であるが、ツツガムシ病が全国で年中報告される感染症になりつつある現在、鑑別疾患の一つとして本症例のようにツツガムシ病も考慮が必要であると考えられる。そして、ツツガムシ病を疑った際には、治療開始前に痂皮の検体保存と速やかな提出が望まれる。

また、本症例では、林の散策の際、足首が露出した服装であった。ダニ媒介感染症の予防のためには、肌の露出を少なくすることや、忌避薬の使用が推奨されており、そのような予防策の周知も重要であると考えられる。

本症例の論文投稿に関して、患者保護者から同意を得た。

謝辞

今回の報告にあたり、PCR検査を施行していただいた横浜市衛生研究所に深謝いたします。

本論文は日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はない。

文 献

- 1) 山田和哉, 田村正昭: 播種性血管内凝固症候群を合併したツツガムシ病の1例. 臨床皮膚科 61: 450-452, 2007
- 2) 田居克規, 岩崎博道: リケッチア感染症の診断と治療~つつが虫病と日本紅斑熱を中心に~. 日本化学療法学会雑誌 66: 704-713, 2018
- 3) 大友弘士: リケッチア感染症 (ツツガムシ病, 日本紅斑熱). 今日の治療指針 (山口 徹編). 医学書院, 東京, 2004, 141-142
- 4) 中川義久, 古家英寿, 佐藤 宏, 他: 発疹を認めず, 重症化したつつが虫病の1例. 感染症学雑誌 68: 1433-1436, 1994
- 5) 厚生労働省/国立感染症研究所: つつが虫病・日本紅斑熱. 感染症週報 感染症発生動向調査 23 (36): 10-13, 2021
<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2021/idwr2021-36.pdf>
- 6) Silpapojakul K, Varachit B, Silpapojakul K: Paediatric scrub typhus in Thailand: a study of 73 confirmed cases. Trans R Soc Trop Med Hyg 98: 354-359, 2004
- 7) 井岡奈津江, 沖 守生: 滋賀県で発生したツツガムシ病の1例. 臨床皮膚科 61: 453-456, 2007
- 8) 岩崎博道, 井上 仁, 高田伸弘, 他: ツツガムシ病治療機転に及ぼす minocycline の cytokine modulation. 感染症学雑誌 74: 598-600, 2000
- 9) Sando E, Ariyoshi K, Fujita H: Serological Cross-Reactivity among *Orientia tsutsugamushi* Serotypes but Not with *Rickettsia japonica* in Japan. Trop Med Infect Dis 3: 74, 2018
- 10) Tai K, Iwasaki H, Ikegaya S, et al: Minocycline modulates cytokine and chemokine production in lipopolysaccharide-stimulated THP-1 monocytic cells by inhibiting I κ B kinase α/β phosphorylation. Transl Res 161: 99-109, 2013
- 11) Yang J, Luo L, Chen T, et al: Efficacy and Safety of Antibiotics for Treatment of Scrub Typhus: A Network Meta-analysis. JAMA Netw Open 3: e2014487, 2020
- 12) Murai K, Okayama A, Horinouchi H, et al: Eradication of *Rickettsia tsutsugamushi* from patients blood by chemotherapy, as assessed by the polymerase chain reaction. Am J Trop Med Hyg 52: 325-327, 1995

1) 山田和哉, 田村正昭: 播種性血管内凝固症候群を

A case of pediatric scrub typhus: early definitive diagnosis was achieved using eschar polymerase chain reaction

Ayano SHIRAI¹⁾, Ryoki HARA¹⁾, Yuki INAMI¹⁾
Hironao MOTOI¹⁾, Hiromi SHIOYA¹⁾, Hiromi TADAKI¹⁾
Tatsunori HOKOSAKI¹⁾, Ayako FUKUYAMA¹⁾, Yoichi KABURAGI¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Yokohama Medical Center, National Hospital Organization*

Scrub typhus is a rickettsial infection caused by *Orientia tsutsugamushi*. Serodiagnosis, which is covered by insurance, has been used as a diagnostic method for scrub typhus for a long time, but in recent years, there have been reports of cases in which polymerase chain reaction (PCR) has been used to confirm the diagnosis. In this study, we report a case in which rickettsiosis was suspected based on a physical examination, and PCR tests (whole-blood and eschar PCR) were promptly submitted, which led to an early definitive diagnosis of scrub typhus.

The patient was a 6-year-old girl. An insect-bite-like rash appeared on her perineum a few days after engaging in outdoor activities, and she developed fever 14 days later. She was referred to our department on the 10th day of her illness because of a generalized skin rash and conjunctival hemorrhages in the eyes, and her symptoms did not improve. We suspected rickettsiosis due to her accompanying symptoms and recent history of engaging in outdoor activities. After the patient was admitted to our facility, we collected an eschar specimen from her and instructed her to begin taking minocycline hydrochloride. Then, her symptoms quickly improved. The results of the whole-blood and eschar PCR tests were reported 3 days after being submitted, and only the eschar specimen was positive for the Kawasaki strain. Based on our experience in this case, if rickettsiosis is suspected, we recommend performing early PCR tests, including an eschar PCR test, before the patient starts treatment.

Key words : scrub typhus, early definitive diagnosis, PCR test, scab, serodiagnosis

(受付 : 2023 年 1 月 6 日, 受理 : 2023 年 3 月 9 日, 受付 No. 1024)

* * *