

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591478

研究課題名(和文) 多様化を続ける紅斑熱群の輻輳した病態解析に基づく治療制御法の確立

研究課題名(英文) Establishment of treatment for complicated spotted fever group rickettsioses on the basis of clinical analysis.

研究代表者

岩崎 博道 (Iwasaki, Hiromichi)

福井大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：10242588

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：国内発症のリケッチア症は、研究期間内にも新展開をきたした。2012年に福井県で、西日本で初めてのシモコシ型つつが虫病が確認された。福井県内には同時期に4血清型(ギリアム型、カワサキ型、カーブ型、シモコシ型)が共存することが明らかとなった。また、同県では2014年には紅斑熱群リケッチア症・日本紅斑熱を初めて確認した。多様性を示すリケッチア感染症を福井県をフィールドとして、実際の確定症例を証明し得た。ミノサイクリンはリケッチア症の第一選択薬であるが、その作用機序はTNF- $\alpha$ の産生抑制やオートファジー制御が関与する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aspect of rickettsiosis in Japan has been changed during this study period. The first case of Shimokoshi type tsutsugamushi disease in Western Japan appeared at Fukui Prefecture in 2012. We found that 4 types tsutsugamushi diseases (TD) (Gilliam, Kawasaki, Karp, Shimokoshi) are exist in Fukui. The first case of Japanese spotted fever (JSF) in Fukui was also diagnosed in 2014. In this way, the field of rickettsial infection and pathogen's diversity are spreading. It is suggested that minocycline is most effective for rickettsial infection, and the action mechanism of this antibiotics is dependent upon suppression of NF- $\kappa$ B and regulation of autophagy under the in vitro assay.

研究分野：感染症内科学

キーワード：新興リケッチア感染症 サイトカイン 日本紅斑熱

## 1. 研究開始当初の背景

近年、我が国において、リケッチア症は病原体の分布および感染地域に広がりを見せている。本研究では、国内発症のリケッチア症に近年認める多様性に着目した。現在、我が国では、つつが虫病 (*Orientia tsutsugamushi* 感染) と日本紅斑熱 (*Rickettsia japonica* 感染) が最も多く報告されているリケッチア症である。日本紅斑熱は感染症法の4類感染症に指定されて以来、国内の報告数は急増した。リケッチア症は、未だに死亡例の報告も相つぎ、患者救命は感染症対策上の大きな課題となっている。疫学的ならびに臨床的な、リケッチア症の現状把握は急務とされている。

リケッチア症に対する治療は、テトラサイクリン系抗菌剤が高い有効性を示すことが知られている。つつが虫病では9割の患者がテトラサイクリン系薬単独投与にて著効を示し、特効薬的な位置づけが定着している。しかし日本紅斑熱ではテトラサイクリン系薬単独投与では十分には病状回復が望めず、経験的にニューキノロン系との併用がなされ有効例が多く経験されてきた。しかし、その背景となる薬剤の作用機序はまだ十分には解明されていない。サイトカイン産生を修飾する作用が minocycline (MINO) にあることをこれまで臨床的に考察したが、その機序について今回は実験的に検討を加えた。

## 2. 研究の目的

### (1) 国内発症リケッチア症の疫学

つつが虫病は感染症法において報告義務のあるリケッチア症の中では常に最多の位置を占める。つつが虫病はすでに北海道を除くすべての都府県にて報告されている。しかし日本紅斑熱は実際にはかなりの患者発生があるにもかかわらず、その実数はまだ十分把握されていないことが予想される。これまで届出がなされていない日本紅斑熱未経験地域での、本疾患に対する注意喚起が望まれる。しかし、現状では可能な限り疑診を含む日本紅斑熱症例を多く収集し、特に死亡例については詳細な臨床経過の解析が求められる。リケッチア症重症例を中心に、その経過のみならず、治療法の後方視的な解析を実施した。

### (2) リケッチア感染症の重症化回避のためのテトラサイクリン系薬の有効性とその作用機序の解明

学会等において未だに、国内発症のリケッチア症の死亡例が報告される。重症化の要因として、適正治療の開始の遅れがあることが予想されるが、必ずしもそれだけでは説明の

できない症例も多い。これまでの検討より重症リケッチア症の背景には高サイトカイン血症に起因する SIRS (systemic inflammatory response syndrome) への進展があると考えられている。本研究では、患者の重症度と急性期の血中サイトカイン濃度を対比し、生体側の病原体に対する生体防御反応としての SIRS の状況を明らかとすることを目的とした。

リケッチア症の治療はテトラサイクリン系薬剤が第一選択薬となる。同薬剤がサイトカイン産生制御に影響することをこれまで明らかにしてきたが、そのシグナル伝達系への影響について検討を加えた。さらに近年感染症の生体防御機構のひとつとして、オートファジー誘導が注目されているが、テトラサイクリン系薬がかかわるオートファジーの制御について実験系を用いて検討した。

## 3. 研究の方法

### (1) リケッチア症発症者の調査

リケッチア症の発症については、厚生労働省の届け出報告の実数も参考とはなるが、あくまでも診断されてかつ届け出がなされた実数であるため、患者背景や重症度の評価に至る情報は確認できない。現在、全国規模の研究会として、リケッチア研究会と日本リケッチア症臨床研究会がある。これらの関連研究会を通して報告された患者情報について解析する。感染推定日時および場所、急性期の臨床症状、臨床検査値、選択治療薬(投与抗菌薬名、投与量、投与方法)、治療経過等を調査し、客観的に評価した。重症度の評価は代表研究者の考案した重症度スコア(Iwasaki H et al. J Clin Microbiol 1997)を用いた(表1)た。

1) central nervous system involvement	1
2) severe myalgia	1
3) radiographically documented pulmonary involvement	1
4) elevated creatinine level: 1.5-3.5 mg/dl	1
: >3.5 mg/dl	2
5) elevated serum transaminase (ALT) level: 41-100 IU/L	1
: > 100 IU/L	2
6) hepatosplenomegaly	1
7) thrombocytopenia with PLT counts: 100-149 x 10 <sup>9</sup> /L	1
: < 100 x 10 <sup>9</sup> /L	2
8) elevated level of FDP	1

表1 Clinical severity scoring

該当する項目の合計をスコア化する。最高値は14となる。

リケッチア症患者の血中サイトカイン濃度(炎症性サイトカイン、ケモカイン)を経時的にマルチプレックスサスペンションアレイ(Bio-Plex 200 システム)または ELISA (Cytoscreen)を用いて測定した。この案件は既に当大学倫理審査委員会(福井大学倫審 24 第 28 号)にて承認を得ている。

## (2) テトラサイクリン系抗菌薬による生体防御におよぼす作用メカニズムの検討

本研究は、重症リケッチア症の治療を想定した実験系を用いた。ヒト単球系 THP-1 細胞を用い、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)由来 lipopoly- scharide (LPS)による刺激後の、サイトカイン産生またはオートファジー制御について評価した。テトラサイクリン系薬として我が国では代表的な薬剤である MINO を用いた。NF B 経路の遮断を介する TNF- の産生制御や、宿主細胞に誘導されるオートファジー制御への影響について検討した。

## 4. 研究成果

(1) この数年間の国内発症リケッチア症の患者発生の状況を見ると、疫学相に変化が認められた。例えば、福井県において 2012 年に西日本では初めての Shimokoshi 型の感染事例が報告された。研究期間内に、福井県ではつつが虫病においては 4 血清型(Gilliam 型、Karp 型、Shimokoshi 型、Kawasaki 型)のそれぞれ異なる症例を経験した。各症例の臨床的特徴を解析した結果、重症度は Gilliam 型が最も高く、これまで軽症例が多いと報告されていた Shimokoshi 型も Gilliam に次いで高い重症度を呈した。重症度と適切な治療がなされるまでの経過日数が高い相関を示した。急性期の血中サイトカイン濃度を各種測定した結果、TNF- と IFN- が重症度判定に有用な可能性が示唆された(表 2)。

病型	Gilliam	Shimokoshi	Kawasaki	Kuroki	相関係数
重症度スコア	6	4	2	5	
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	4,300	7,600	8,400	5,300	-0.94537
PLT ( $\times 10^4/1\mu\text{l}$ )	3.8	20.6	30.6	9.4	-0.98687
CRP (mg/dl)	21.6	2.97	4.19	2.65	0.629095
AST (IU/l)	192	37	43	64	0.744057
ALT (IU/l)	94	22	100	51	-0.14653
CK (IU/l)	ND	490	97	70	0.132278
FDP ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	106.4	10.2	ND	20.6	0.911061
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	21.3	7.74	8.06	139.51	0.372236
IL12p40 (pg/ml)	265.6	526.5	380.9	ND	-0.44094
MIP1- $\alpha$ (pg/ml)	73.3	9.68	3.34	192.8	0.583936
IP-10 (pg/ml)	447.1	419.7	426.2	3800	0.297606
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	296.5	145.1	16.4	109.4	0.884161
IL-10 (pg/ml)	45.1	3.73	1.56	275.69	0.419081
経過日数	9	7	2	7	0.964109

表 2 福井県内で確認された 4 血清型のつつが虫の臨床的特徴。

福井県において Shimokoshi 型症例の発見があったことを受け、患者発生の同一地域から診断されかつ血清残余のある症例につき、過去のつつが虫の血清型を再判定した。当時は Shimokoshi 型の評価が実施できなかったため、今回再評価を加えた結果、5 例の Shimokoshi 型と判定すべき事例が存在していたことが明らかとなった(表 3)。このことより、2012 年の患者発生地である福井県奥越地方は Shimokoshi 型つつが虫の浸淫地帯で

ある可能性が示唆された。

再検でみたシモコシ型症例(ベア血清)		Kw	Sh	Kt	Kr	Kp	Gl
福井県高浜町							
東三松 M2 50 才♂	840530	IgM	40	160	-	-	-
		IgG	160	160	40	80	160
	840618	IgM	80	5120	80	640	160 320
		IgG	320	2560	320	1280	640 640
福井県大野市							
養道 KF 79 才♀	880702	IgM	80	1280	320	80	- 80
		IgG	160	640	160	160	80 160
	880718	IgM	320	10240	320	320	40 160
		IgG	640	10240	1280	1280	160 1280
養道 TM 77 才♀	910415	IgM	40	320	40	-	-
		IgG	80	320	80	40	- 80
	910423	IgM	640	10240	320	320	80 160
		IgG	640	5120	640	1280	160 1280
不動堂 NM 74 才♀	910414	IgM	80	1280	40	40	- 160
		IgG	160	640	160	160	- 160
	910423	IgM	320	5120	160	80	40 160
		IgG	640	5120	640	1280	160 1280
南六呂師 MM 95 才♀	960417	IgM	160	1280	160	160	80 160
		IgG	160	1280	320	160	160 320
	960426	IgM	320	10240	320	320	80 320
		IgG	640	10240	1280	1280	160 2560

表 3 福井県内の過去のつつが虫病症例の血清型再検結果により明らかとなった Shimokoshi 型感染例 (Kw: Kawasaki, Sh: Shimokoshi, Kt: Kato, Kr: Kuroki, Kp: Karp, Gl: Gilliam)。

紅斑熱群リケッチア症においても、東北地方(仙台)、北陸地方(福井)および山陰地方(島根)でそれぞれ新たな病原体種(*R. heilongjiangensis*, *R. helvetica*, *R. tamurae*)が確認されていた。福井県では 2014 年に、*R. japonica* による真正の日本紅斑熱が初めて確認された。厚生労働省報告によると、2014 年にはつつが虫病が 317 例、日本紅斑熱は 240 例の報告がなされていた。日本紅斑熱の報告数はこの数年急激な増加を呈している。

以上このように、国内ではリケッチア症の病原体分布や感染地の広がりが新たな展開をみせている。しかし、診断を確定できなければ、つつが虫病や日本紅斑熱として届け出のできない現行体制の下では、軽症例、疑診例および診断不明の死亡例などを含めた埋没症例が多数存在していることも危惧される。従って、診断体制の整備が今後の課題となる。

(2) MINO は抗リケッチア活性を有する抗菌薬である。テトラサイクリン系薬はつつが虫病では特効的作用を示し得る。日本紅斑熱においてもテトラサイクリン系薬はニューキノロン系薬との併用により、救命例の報告が増加している。その背景にはこれらの薬剤が、過剰な生体の炎症反応を抑制している可能性がある。その中で MINO による TNF- 産生抑制が重要な作用機序を担うことが推測されていた。NF B 活性化のシグナル伝達系の各段階を western blot 法にて検討した結果、

I Ba のリン酸化においてのみ有意な抑制が確認された。したがって、MINO による TNF- $\alpha$  産生阻害の作用点は NF- $\kappa$ B 活性化経路 I Ba のリン酸化にあることが示唆された( 図 1 )。

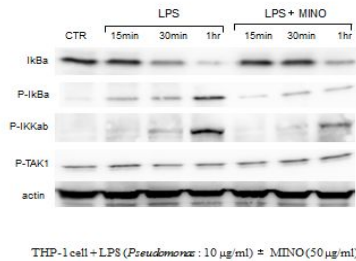


図 1 THP-1 細胞における、LPS 刺激下にて誘導される TNF- $\alpha$  活性化のシグナル伝達系の MINO による発現抑制。

近年、感染症に対する生体防御に宿主細胞のオートファジー誘導が関与するとの報告があるため、オートファジーが病原体除去のみならず、生体の炎症制御にかかわる可能性に着目した。Western blot 法にて LC3 の結合反応系を用いて、LC3-I と LC3-II をマーカーとしてオートファジー制御を評価した。LC3-I はオートファジーが誘導されると、基質である PE (phosphatidylethanolamine) と結合し LC3-II (LC3-PE) となるが、LC3-II は LC3-I より疎水性が高いため LC3-I より移動度が大きくなることを利用して確認することができる。その結果、LPS (1  $\mu$ g/ml) 刺激後、MINO (50  $\mu$ g/ml) 作用 6h 後および 12h 後にオートファジー活性が顕著に誘導されていることが示された。テトラサイクリン系薬におけるオートファジー誘導の証明は意義深く、このことが生体にとって病原体除去に有益な現象であることが推測できるが、詳細は今後の研究に委ねたい( 図 2, 3 )。

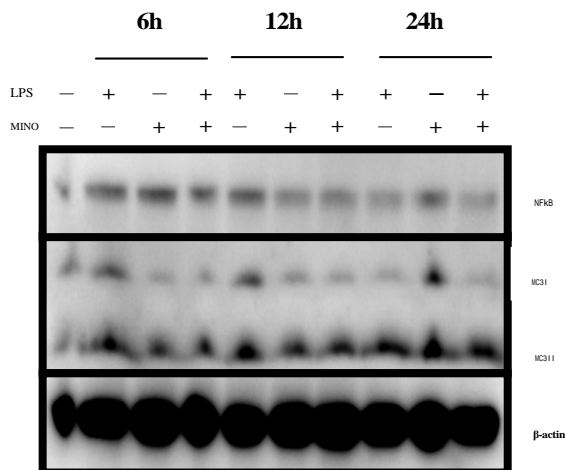


図 2 LPS (1  $\mu$ g/ml) および MINO (50  $\mu$ g/ml) によるオー

トファジー制御(LC3-I, LC3-II)と NF- $\kappa$ B 活性。

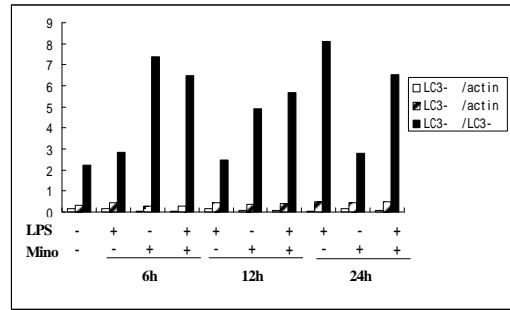


図 3 MINO による LPS 刺激後の THP-1 細胞における LC3-II/LC3-I 比の時間的推移。図 2 のデータの定量化。

## 5. 主な発表論文等

[ 雑誌論文 ] ( 計 13 件 )

1) 岩崎博道. 診断の見逃しの多いつつが虫病. Medical Tribune 47 (28): 10, 2014.

2) Tsukamoto H, Higashi T, Nakamura T, Tano R, Hida Y, Muroi Y, Ikegaya S, Iwasaki H, Masada M. Clinical impact of a multidisciplinary team approach to the initial treatment of patients with hospital-acquired bloodstream infections at a Japanese university hospital. Am J Infect Control 42: 970-975, 2014. 査読有. DOI:10.1016.

3) Inai K, Noriki S, Iwasaki H. Risk factor analysis for bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis: an autopsy study. Virchows Arch 465: 109-118. 2014. 査読有. DOI:10.1007.

4) Tai K, Iwasaki H, Ikegaya S, Takada N, Tamaki Y, Tabara K, Ueda T. Significantly higher cytokine and chemokine levels in patients with Japanese spotted fever than in those with tsutsugamushi disease. J Clin Microbiol 52: 1938-1946, 2014. 査読有. DOI:10.1128.

5) Inai K, Noriki S, Iwasaki H. Should prophylactic thrombolysis be routine in clinical practice? Evidence from an autopsy case of septicemia. BMC Clin Pathol 14: 6 doi: 10.1186/1472-6890-14-6, 2014. 査読有. DOI:10.1186.

6) 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 安藤秀二. 発疹チフス群感染症: 発疹チフス・発疹熱. 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.24 感染症症候群(第 2 版), 症候群から感染性単一疾患までを含めて. 上巻 病原体別感染症編. 日本臨牀社(大阪), pp 288-291, 2013.

7) Negoro E, Iwasaki H, Tai K, Ikegaya S, Takagi K, Kishi S, Yamauchi T, Yoshida A, Urasaki Y, Shimadzu M, Ueda T. Utility of PCR amplification and DNA microarray hybridization of 16S rDNA for rapid diagnosis of bacteremia associated with hematological diseases. *Int J Infect Dis* 17: e271-e276, 2013. 査読有. DOI: 10.1016

8) Ikegaya S, Iwasaki H, Takada N, Yamamoto S, Ueda T. Tsutsugamushi disease caused by Shimokoshi-type *Orientia tsutsugamushi*: the first report in Western Japan. *Am J Trop Med Hyg* 88: 1217-1219, 2013. 査読有. DOI:10.4269

9) Tai K, Iwasaki H, Ikegaya S, Ueda T. Minocycline modulates cytokine and chemokine production in lipopolysaccharide-stimulated THP-1 monocytic cells by inhibiting I $\kappa$ B kinase  $\alpha/\beta$  phosphorylation. *Translational Res* 161: 99-109, 2013, 2. 査読有. DOI:23108365.

10) Hida Y, Hisada K, Shimada A, Yamashita M, Kimura H, Yoshida H, Iwasaki H, Iwano M. Rapid detection of the *Mycobacterium tuberculosis* complex by use of quenching probe PCR (geneCube). *J Clin Microbiol* 50: 3604-3608, 2012, 11. 査読有. DOI:10.1128.

11) Ikegaya S, Tai K, Shigemi H, Iwasaki H, Okada T, Ueda T. Fulminant candidemia diagnosis by prompt detection of pseudohyphae in a peripheral blood smear. *Am J Med Sci* 343: 419-420, 2012, 5. 査読有. DOI:10.1097.

12) 岩崎博道、馬原文彦。リケッチア症を疑った場合の抗菌薬の選択は？。前崎繁文、大曲貴夫ら編、文光堂(東京), pp132-133, 2012, 3.

13) 岩崎博道、高田伸弘。リケッチア症を診断する。臨床感染症ブックレット。前崎繁文、大曲貴夫ら編、文光堂(東京), pp73-76, 2012, 3.

[学会発表](計24件)

1) 岩崎博道。ICUにおける感染管理と抗菌薬の使い方。日本集中治療医学会東海北陸地方会看護部会 ICU 看護中級セミナー。2014, 11. 福井大学病院(福井県永平寺町)

2) 岩崎博道、高田伸弘、池ヶ谷諭史、田居克規、酒巻一平、重見博子、矢野泰弘、上田孝典。福井県近隣発症のつつが虫病にみる重症化要因。第69回日本衛生動物学会西日本支部大会・第9回日本衛生動物学会西日本支部

例会。2014, 11. 愛知医科大学(愛知県長久手市)

3) 岩崎博道。血液疾患における感染マネジメント -真菌感染を中心に-。第76回日本血液学会総会7学術集会 コーポレートセミナー, 2014, 11. 大阪国際会議場(大阪府大阪市)

4) 田居克規、岩崎博道、高井美穂子、池ヶ谷諭史、上田孝典。Minocycline および ciprofloxacin 併用におけるサイトカイン/ケモカイン産生修飾効果。第62回日本化学療法学会西日本支部総会・第57回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第84回日本感染症学会西日本地方会学術会合同集会, 2014, 10. 岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)

5) 重見博子、池ヶ谷諭史、田居克規、岩崎博道、上田孝典。テトラサイクリン系抗菌薬によるサイトカイン・ケモカイン産生修飾効果。第62回日本化学療法学会西日本支部総会・第57回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第84回日本感染症学会西日本地方会学術会合同集会, 2014, 10. 岡山コンベンションセンター (岡山県岡山市)

6) Inai K, Naiki H, Iwasaki H. Bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis: a critical complication of sepsis/ARDS. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 2014, 2014, 9. Washington(USA)

7) 岩崎博道、高田伸弘、上田孝典。多様化するつつが虫病の現状と課題。第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会合同学会。シンポジウム, 2014, 6. ヒルトン福岡シーホーク(福岡県福岡市)

8) 高田伸弘、高橋 守、山本正悟、矢野泰弘、佐藤寛子、岩崎博道。西日本域の福井県で初確認されたシモコシ型恙虫病の感染環調査。2年間の経過。第66回日本衛生動物学会, 2014, 3. 岐阜大学(岐阜)

9) Ikegaya S, Oiwa K, Okura M, Matsuda Y, Takai M, Tai K, Kishi S, Yamauchi T, Urasaki Y, Yoshida A, Iwasaki H, Ueda T. Clinical efficacy of doripenem for the treatment of febrile neutropenia. 第75回日本血液学会総会学術集会, 2013, 10. さっぽろ芸文館他(北海道札幌市)

10) Inai K, Noriki S, Iwasaki H, Ueda T, Naiki H. Clinicopathological analysis for bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis. 第75回日本血液学会総会学術集会, 2013, 10.

さっぽろ芸文館他(北海道札幌市)

11) Tai K, Iwasaki H, Ikegaya S, Ueda T. Minocycline reduces cytokine and chemokine production in lipopolysaccharide-stimulated THP-1 monocytic cells by inhibition of I $\kappa$ B kinase  $\alpha/\beta$ . 28th International congress of chemotherapy and infection, 2013, 6. パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

12) Miyamoto K, Mahara F, Fujita H, Tai K, Iwasaki H. The combination treatment for Japanese spotted fever patient with tetracycline and newquinolone. 28th International congress of chemotherapy and infection, 2013, 6. パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

13) 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 田居克規, 重見博子, 上田孝典, 高田伸弘. 福井県内で確認された3型(Gilliam, Shimokoshi, Kawasaki)のつつが虫病の臨床的特徴. 第87回日本感染症学会総会学術講演会, 第61回日本化学療法学会総会, 2013, 6. パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

14) 田居克規, 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 岸慎治, 山内高弘, 浦崎芳正, 吉田明, 上田孝典. 日本紅斑熱およびつつが虫病患者における血清サイトカイン・ケモカイン濃度の比較. 第110回日本内科学会総会, 2013, 4. 東京国際フォーラム(東京都)

15) 高田伸弘, 矢野泰弘, 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 山本正悟, 藤田博己, 石畝史. 西日本域としての福井県で初確認されたシモコシ型つつが虫病の感染環調査 2012年. 第65回日本衛生動物学会大会, 2013, 4. 酪農学園大学(北海道江別市)

16) 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 高田伸弘, 上田孝典. 福井県初のシモコシ型ツツガムシ病. 第60回日本化学療法学会西日本支部総会・第55回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第82回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2012, 11. アクロス福岡(福岡県福岡市)

17) 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 矢野泰弘, 高田伸弘. 福井県で見出されたシモコシ型恙虫病の1例, これまで疫学的見地が変わってくる. 第67回日本衛生動物学会西日本支部例会, 2012, 10. 伊勢赤十字病院(三重県伊勢市)

18) 岩崎博道. コンプロマイズドホストに対する重症感染症対策. 日本内科学会北陸支部・第57回生涯教育講演会, 2012, 9. 福井県国際交流会館(福井県福井市)

19) 今村 信, 岩崎博道, 高田伸弘, 木下圭一, 上田孝典. ミノサイクリン単剤に抵抗しニューキノロン併用により改善を認めたDIC合併ギリアム型つつが虫病の1重症例. 第86回日本感染症学会総会学術講演会, 2012, 4. 長崎ブリックホール他(長崎県長崎市)

20) 田居克規, 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 上田孝典. 日本紅斑熱患者における生体内サイトカイン/ケモカイン濃度の解析と抗菌薬の修飾作用. 第86回日本感染症学会総会学術講演会, 2012, 4. 長崎ブリックホール他(長崎県長崎市)

21) 岩崎博道, 池ヶ谷諭史, 田居克規, 重見博子, 高木和貴, 上田孝典. 新規テトラサイクリン系薬チゲサイクリンによるサイトカイン産生修飾. 第86回日本感染症学会総会学術講演会, 2012, 4. 長崎ブリックホール他(長崎県長崎市)

22) 馬原文彦, 藤田博己, 岩崎博道, 堤寛. 紅斑が出現する前に受診した日本紅斑熱の1例 ~ 日本紅斑熱の定型的臨床経過と考察 ~. 第86回日本感染症学会総会学術講演会, 2012, 4. 長崎ブリックホール他(長崎県長崎市)

23) 岩崎博道. 国内発症リケッチア症の現状と課題: 多様化する紅斑熱群リケッチア症を中心に. 第86回日本感染症学会総会学術講演会・教育講演, 2012, 4. 長崎ブリックホール他(長崎県長崎市)

24) 稲井邦博, 法木左近, 池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 上田孝典. 高サイトカイン血症を背景とする血球貪食組織球増多と感染症合併の関連性について. 第86回日本感染症学会総会学術講演会, 2012, 4. 長崎ブリックホール他(長崎県長崎市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

岩崎 博道 (IWASAKI, HIROMICHI)  
福井大学・医学部附属病院・教授  
研究者番号: 10242588

### (2) 研究分担者

高田 伸弘 (TAKADA, NOBUHIRO)  
福井大学・医学部・特別研究員  
研究者番号: 90003409

### (3) 連携研究者

池ヶ谷 諭史 (IKEGAYA, SATOSHI)  
福井大学・医学部・助教  
研究者番号: 10324162