

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：21601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2022

課題番号：19K23972

研究課題名（和文）日本紅斑熱における新たな媒介生物としてのヤマビルとその吸血被害の実態

研究課題名（英文）Leech as potential vectors in Japanese Spotted Fever and their epidemiological study

研究代表者

山藤 栄一郎（Sando, Eiichiro）

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：30849542

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、175匹のヤマビルから日本紅斑熱の病原体である *Rickettsia japonica* DNAの検出はできなかったが、血清疫学的に新しい知見が得られた。千葉県南部のリケッチア感染症はつつが虫病と日本紅斑熱と考えられていたが、発疹熱の病原体である *Rickettsia typhi* の抗体陽性率が最も高いを明らかにした。なお、*R. japonica* と *R. typhi* の血清学的交差性も検討し、IgM、IgGどちらも約20%の頻度であり、さらに急性期、回復期の抗体価を比較すれば交差反応を認めた例のほとんどで両疾患の区別が可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リケッチア感染症の一つである発疹熱は、元々風土病として知られていたが、リケッチア感染症の報告は第4類感染症のつつが虫病や日本紅斑熱がほとんどで、届出義務のない発疹熱の国内事例はほとんど報告がなかった。今回、リケッチア感染症の流行地域で研究を行い、血清疫学的につつが虫病や日本紅斑熱よりも、発疹熱（*Rickettsia typhi*）の抗体陽性率が最も高く、同時に日本紅斑熱患者における交差反応はあっても限定的であることも明らかにした。つまり、ほとんどの発疹熱患者が診断されていなかったことを示唆している。そのため、発疹熱の診断と報告体制の構築が、実態把握のために喫緊の課題であることを示した。

研究成果の概要（英文）：We were unable to detect *Rickettsia japonica* DNA, the causative pathogen of Japanese spotted fever, in 175 leech specimens. However, we obtained novel seroepidemiological findings. Rickettsial infections in southern Chiba Prefecture, which were previously thought to be caused by tsutsugamushi disease and Japanese spotted fever, were found to have the highest antibody positivity rate for *Rickettsia typhi*, the pathogen causing murine typhus. Furthermore, we investigated the serological cross-reactivity between *R. japonica* and *R. typhi*. Both IgM and IgG cross-reactivity were observed at a frequency of approximately 20%. Moreover, by comparing antibody titers during the acute and convalescent phases, we were able to differentiate between the two diseases in most cases showing cross-reactivity.

研究分野：臨床感染症

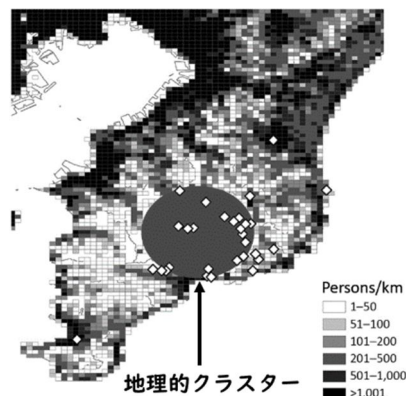
キーワード：発疹熱 日本紅斑熱 つつが虫病 リケッチア感染症 ヤマビル ダニ ベクター媒介感染症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究者は長年、リケッチア症(日本紅斑熱やツツガムシ病)の流行地域である、千葉県南房総で診療と臨床疫学調査を行ってきた。同地域で日本紅斑熱の地理的クラスターを同定し(図)、シカやキョン(シカ的一种)の分布と重複することを報告した(Sando E et al. *Emerg Infect Dis* 2018;24:1633-1641)。その中で、ダニ咬傷後に形成するとされる「刺し口」について、13%の日本紅斑熱患者やその家族が明確にダニ咬傷を否定し、ヤマビル吸血後に形成されたと報告した(Sando E et al. *Emerg Infect Dis* 2019;25(6):1243-1245.)。さらに、ヤマビル吸血後に形成された刺し口から *Rickettsia japonica* を検出した症例を報告した(Sando E et al. *Emerg Infect Dis* 2019;25(6):1243-1245.)。

これまで日本紅斑熱はマダニ媒介性疾患と考えられ、ヤマビルなどの他の媒介生物については検討されていない。現在、ヤマビルやその保有動物(シカやキョン)の生息分布が拡大しており、日本紅斑熱発生地域も同様に拡大傾向であることから、その媒介生物の特定や対策は喫緊の課題であり、本研究の着想に至った。また、マダニやヤマビルの吸血被害が地域住民にどれくらい発生しているか、そしてリケッチア症の抗体保有率は20-30年以上本研究地域では行われておらず、近年の地域住民における感染状況が不明であった。



2. 研究の目的

本研究の目的は、採集したヤマビルから *R. japonica* DNA の検出を試み、本疾患の流行地域住民における、媒介生物による被害状況と、*R. japonica* に対する抗体をはじめ、各種リケッチアの抗体保有率を調査することである。

3. 研究の方法

ヤマビル採集と *R. japonica* の検出

先行研究(千葉生物多様センター, 2011)により、ヤマビルの確認地域は判明している。研究者も、ヤマビル吸血後に日本紅斑熱が発生した地域を特定済みであり、効率的にヤマビル採集を行う。ヤマビルのDNAを抽出し、*R. japonica* の17kDa 抗原蛋白や *gltA* 遺伝子、*ompA* 遺伝子の3領域をターゲットとし、PCRによる遺伝子検出を試み、シーケンスを行い確定する。

住民の媒介生物への曝露と *R. japonica* に対する抗体をはじめ、各種リケッチアの抗体保有率の調査

千葉県南房総における総合検診受診者に、ヤマビルやマダニの被害状況に関するアンケート調査を行う。さらに、書面での同意を取得した上で、残余血液検体を用い、間接免疫ペルオキシダーゼ法で血清抗体価を測定する。そして各市町村における、被害の頻度や各種リケッチアの抗体陽性率を調べる。

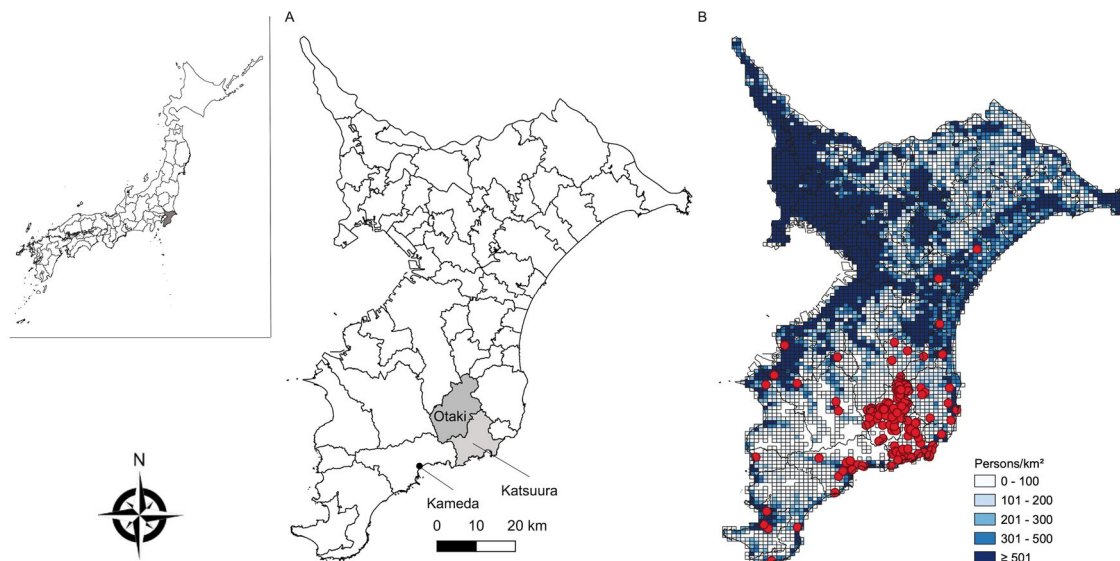
4. 研究成果

ヤマビル採集と *R. japonica* の検出

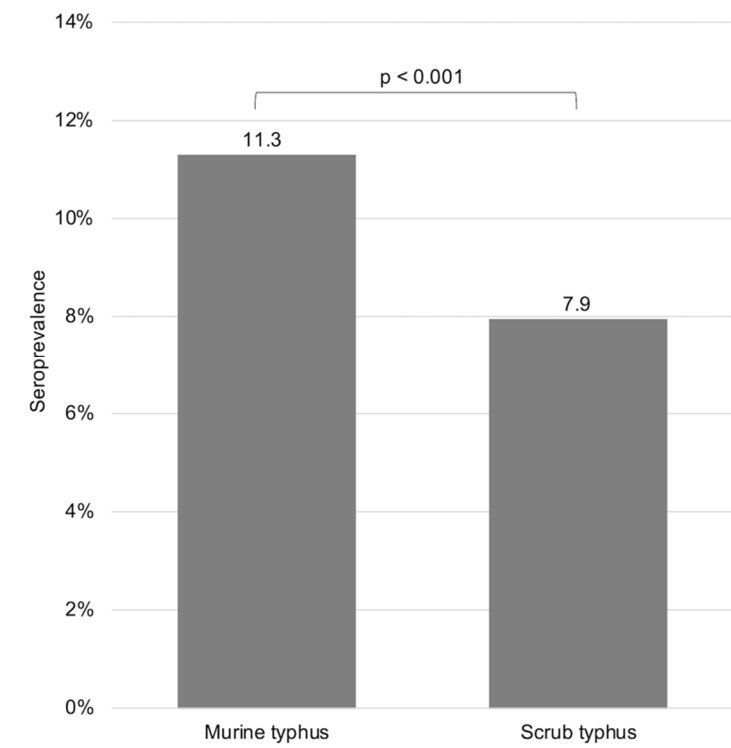
合計175匹のヤマビルを南房総の数カ所ですべて採集し、リアルタイムPCR検査を行い、ヤマビルから *R. japonica* の遺伝子検出を試みたが、検出することはできなかった。

住民の媒介生物への曝露と *R. japonica* に対する抗体をはじめ、各種リケッチアの抗体保有率の調査

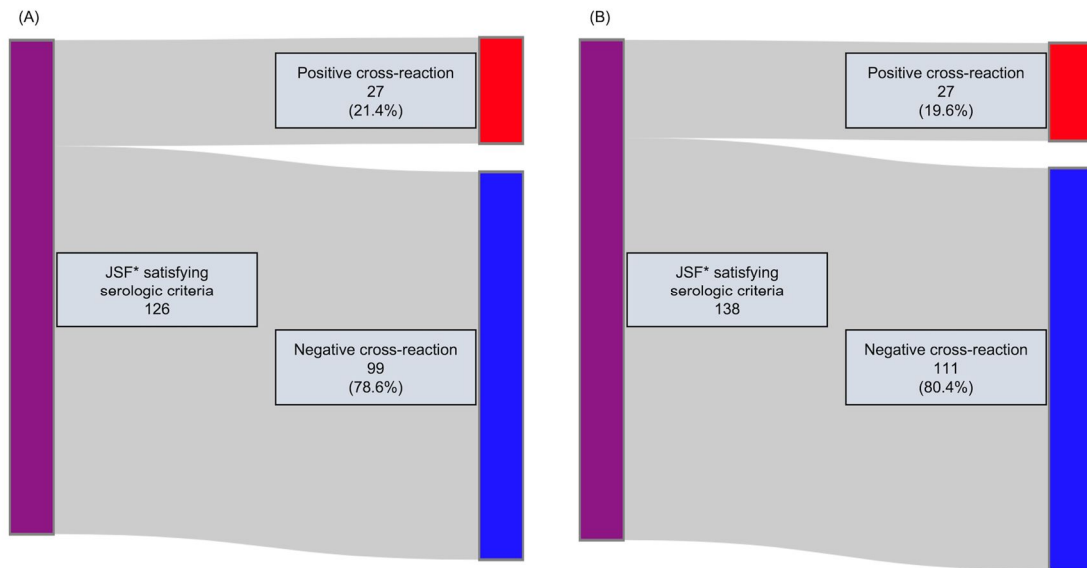
千葉県勝浦市、大多喜町における住民検診、鴨川市の亀田メディカルセンターにおける人間ドック、の合計3箇所ですべてヤマビルやマダニの被害状況に関するアンケート調査を同意の得られた人に対して施行した。その結果、勝浦市で293人、大多喜町で1072人、亀田総合病院で1021人から同意が得られ、アンケートを回収した。同様に、同意が得られた人の残血清を用いた各種ダニ媒介疾患の抗体価調査を実施した。同地域でのリケッチア症の病原体は *Orientia tsutsugamushi* (つつが虫病) と *R. japonica* (日本紅斑熱) によるものがほとんどであると考えられたが、実は *Rickettsia typhi* (発疹熱) の抗体価陽性率が最も高いということが、今回の調査で新しく判明した。*R. typhi* 抗体陽性者は南房総に広く分布していることがわかった(図)。



そして、さらに詳しく検討し、*O. tsutsugamushi* よりも、*R. typhi* 抗体陽性率のほうが高いことを示した (図) (Aita T, Sando E et al., *Emerging Infect Dis* 2023)



なお、リケッチア属内においては、血清抗体検査で交差反応することが知られている。そこで、*R. japonica* と *R. typhi* の血清学的交差性についても検討し、IgM、IgG いずれにおいても約 20% の頻度であることを確認し報告した。さらに急性期、回復期の血清抗体価を比較することで交差反応を認めた 42 人中 8 人を除いては日本紅斑熱と発疹熱を鑑別することができた (図) (Aita T, Sando E et al., *Int J Infect Dis* 2023;130:178-181)



以上により、交差反応を考慮しても、発疹熱ガリケッチア症流行地域において過小診断されている可能性が高いことを、本研究により明らかにした。
 また、勝浦市と大多喜町において、ヤマビル吸血被害は住民の2割以上で経験があることがアンケート調査の結果から判明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tetsuro Aita, Eiichiro Sando, Shungo Katoh, Sugihiro Hamaguchi, Hiromi Fujita, and Noriaki Kurita	4. 巻 29
2. 論文標題 Nonnegligible Seroprevalence and Predictors of Murine Typhus, Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Emerging Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3201/eid2907.230037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tetsuro Aita, Eiichiro Sando, Shungo Katoh, Sugihiro Hamaguchi, Hiromi Fujita, and Noriaki Kurita	4. 巻 130
2. 論文標題 Serological cross-reactivity between spotted fever and typhus groups of rickettsia infection in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 178-181
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijid.2023.03.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Aita T, Kurita N, Katoh S, Hamaguchi S, Sando E.
2. 発表標題 Non-negligible seroprevalence of murine typhus and its predictors in Japan: a large-scale seroepidemiological study
3. 学会等名 ACP Internal Medicine Meeting 2022, Apr 28, 2022; Web/Chicago（国際学会）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------