

## 日本紅斑熱の重症化因子の検討

桑原 正樹 楠 正勝 山崎 啓一  
金井 克樹 樋口 大 森 浩一  
石田 亮介 北野 忠志 山森 祐治

**概 要**：日本紅斑熱は治療が遅れると重症化することが知られ、死亡する場合もある。今回我々は日本紅斑熱の重症化因子を検討した。

対象は2012年から2022年までに当院で治療した18歳以上の日本紅斑熱症例45例である。ショック、意識障害、腎障害のいずれかを満たす場合を重症と定義した。年齢、性別、発症から抗菌薬開始までの日数（6日以上または5日以内）、基礎疾患（糖尿病、高血圧症、脂質異常症、心房細動）の有無、治療開始時の血液検査値（Alb, AST, ALT, LDH, Cr, CK, Na, CRP, 白血球数, 血小板数）、SOFA score、入院日数について分析した。

重症群9例は非重症群36例と比較し、発症から抗菌薬開始までの日数が6日以上、糖尿病、Alb・血小板数の低値、AST・LDH・Cr・CRP・SOFA scoreの高値、長期の入院期間と関連していた。

本研究の結果は、抗菌薬の遅れが日本紅斑熱の重症化と関連するという過去の知見と一致していた。また糖尿病を有することが重症化に関連する可能性として示唆された。

索引用語：日本紅斑熱, リケッチア, 重症化因子

## Analysis of risk factors for aggravating Japanese spotted fever

Masaki KUWABARA Masayoshi KUSUNOKI Keiichi YAMASAKI  
Katsuki KANAI Hiroshi HIGUCHI Koichi MORI  
Ryosuke ISHIDA Tadashi KITANO and Yuji YAMAMORI

**Key words** : Japanese spotted fever, rickettsia, aggravating factors

## 【はじめに】

日本紅斑熱は *Rickettsia japonica* を起因病原体とし、野山に入りマダニに刺咬されることで感染するリケッチア感染症である。主に西日本に広く分布するが、近年では旅行など人の移動に伴って東日本でも報告され、報告数は年間500例程度で増加傾向にある<sup>1)</sup>。春から秋にかけて流行し、発熱、全身性紅斑、刺し口が

主要な3徴候である。有効な抗菌薬による治療開始が遅れた結果、重症化して死亡する場合もあり、死亡率は約1%とされている<sup>2)</sup>。今回我々は、日本紅斑熱の重症例と非重症例を比較し、重症例に特有の要因を検討した。

## 【対象と方法】

本研究は、2012年4月1日から2022年12月31日ま

での期間に、血液または痲皮のRT-PCR法、またはベア血清で日本紅斑熱と診断し、当院でテトラサイクリン系抗菌薬による治療を行った18歳以上の症例を対象とした後ろ向き研究である。

本研究は当院の臨床研究・治験審査委員会の承認を受けている（研究承認年月日：2023年12月7日，承認番号：中臨 R23-027）。

ノルアドレナリンの持続静脈注射を要したショック、GCS M5以下の意識障害、KDIGO分類 stage 3の腎障害のいずれかに合致する症例を重症群、いずれにも合致しない症例を非重症群とし、両群を以下の項目で比較した。検討項目は年齢、性別、発症から抗菌薬開始までの日数（6日以上または5日以内）、基礎疾患（糖尿病、高血圧症、脂質異常症、心房細動）の有無、治療開始時の血液検査値（Alb, AST, ALT, LDH, Cr, CK, Na, CRP, 白血球数, 血小板数）、SOFA score, 入院日数について分析した。

統計分析は、IBM® SPSS® Statistics Version 28を用いた。名義変数は $\chi^2$ 検定を行った。データ数が5以下の場合、Fisherの直接法を行った。連続変数はt検定を行った。p値が0.05未満の場合を統計的有意とみなした。

## 【結 果】

2012年4月1日から2022年12月31日までの間に当院で診療した日本紅斑熱の症例は50例で、18歳以下（3例）、自然治癒（1例）、発症日不明（1例）を除く45例を解析対象とした。そのうち重症群は9例、非重症群は36例であった（図1）。

表1に重症群9例の内訳を示す。重症群9例は平均年齢78歳、男女比4:5で、このうち7例ではショックを呈し、意識障害と腎障害はともに3例ずつ認めた。重症化因子を解析した結果を、 $\chi^2$ 検定に関して表2に、t検定に関して表3にそれぞれ示す。発症からテトラサイクリン系抗菌薬による治療開始までの日数が6日以上であること（ $p=0.003$ ）、糖尿病を有すること（ $p=0.010$ ）が重症化と関連していた。年齢や性別、他の基礎疾患は2群間で有意差を認めなかったものの、重症群ではより高齢（ $p=0.061$ ）で高血圧を有する（ $p=0.075$ ）という傾向が見られた。また、治療開始時の血液検査値に関して、重症群は非重症群と比較し、統計的有意にAlb・血小板数が低値、AST・

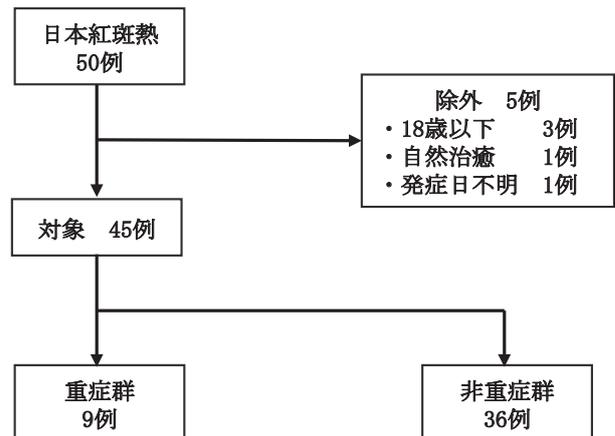


図1 症例の内訳

表1 重症群の内訳

年齢	性	ノルアドレナリン (mg/kg/h)	GCS	KDIGO 分類
73	男	-	full	3
77	女	0.23	full	3
71	女	0.07	full	2
69	女	0.11	full	1
90	男	0.09	full	-
85	男	0.22	E1 V2 M4	-
81	女	-	E2 V3 M5	1
84	女	0.11	full	1
69	男	0.27	E4 V3 M5	3

LDH・Cr・CRPが高値だった。他にも重症群はSOFA scoreが高値で入院日数が長期だった。

## 【考 察】

日本紅斑熱の重症化因子は過去にいくつかの報告がなされている。Kodamaによる日本紅斑熱症例28例を対象にした報告では、重症例を多臓器不全やDIC合併例と定義して分析したところ、重症例は発症から治療開始まで6日以上を要した症例に多く、血小板数が低値で、白血球数・FDP・CRP・CK・可溶性IL2-R抗体が高値であった<sup>3)</sup>。また、日本紅斑熱症例1,814例の発生動向調査では、死亡例17例は生存例1,797例と比較すると、発症から初診までの日数が長く、肝機能異

表2 重症化因子の解析 ( $\chi^2$ 検定)

	重症群 9例	非重症群 36例	p値 (Fisherの 直接法)
性別(男性)	4(44%)	16(44%)	0.648
発症から抗菌薬開始の日数が6日以上	7(78%)	8(22%)	0.003
糖尿病	4(44%)	2(5.6%)	0.010
高血圧	6(67%)	12(33%)	0.075
脂質異常症	3(33%)	7(19%)	0.313
心房細動	3(33%)	4(11%)	0.131

表3 重症化因子の解析 (t検定)

	重症群 (mean±2SD)	非重症群 (mean±2SD)	有意確率 両側p値
年齢	77.6±15.3	67.8±29.4	0.061
Alb (g/dL)	2.5±0.9	3.4±0.8	<0.001
AST (U/L)	247±402	104±266	0.013
ALT (U/L)	123±196	75±163	0.134
LDH (U/L)	726±658	437±692	0.029
Cr (mg/dL)	1.5±1.5	0.8±0.5	0.029
CK (IU/L)	6351±30395	901±5986	0.315
Na (mmol/L)	123.1±21.1	132.8±8.8	0.226
CRP (mg/dL)	21.2±13.6	9.0±12.0	<0.001
白血球数 ( $\mu$ L)	8442±5554	6449±5105	0.056
血小板数 ( $\times 10^9/\mu$ L)	7.3±7.2	12.8±10.3	0.005
SOFA score	10.1±8.4	1.9±3.2	<0.001
入院日数	24.5±17.1	8.5±10.3	<0.001

常やDICの割合が高く、刺し口が認められた割合が少なかったと報告されている<sup>2)</sup>。Nakamuraは初診時の腎障害(Cr $\geq$ 1.5mg/dl)がDICの進展や治療期間の長期化と関連していたと報告した<sup>4)</sup>。

本研究では、発症から治療開始までの日数が6日以上を要したことが重症化と関連していた。日本紅斑熱は発熱、全身性紅斑、刺し口を3徴候とし、99%の患者で発熱と発疹を認めるが、約3割の患者は刺し口を認めないと報告されている<sup>5)</sup>。また刺し口に掻痒感や疼痛を伴わず、患者自身が刺し口に気づかないことも

ある。よって、初診時に発熱と紅斑を認めても、刺し口を認めなければ日本紅斑熱を疑いにくく、経過観察または無効な抗菌薬を投薬している間に重症化してしまうことがしばしば起こりうる。日本紅斑熱が発生する地域では、春から秋の時期に発熱と全身性紅斑を主訴とする患者を診察する際は、野山に立ち入っていないか問診して刺し口を探すなど、日本紅斑熱を疑うことが重要である。

本研究では重症群9例のうち4例が糖尿病を有していた。糖尿病に伴う易感染状態では、細胞内寄生菌である*Rickettsia japonica*に対する細胞性免疫が低下することで、日本紅斑熱が重症化した可能性がある。また、重症群は治療開始時の血液検査でAlb・血小板数が低値、AST・LDH・Cr・CRPが高値を認め、これらは過去の報告と一部が一致していた。しかしこれらは重症化した結果として血液検査値が変動したとも考えられ、重症化因子、すなわち因果関係の“原因”に当たるとは言い切れない。

一方、日本紅斑熱における重症の診断基準はなく、過去の報告でも定まっていない。本研究ではショック、意識障害、腎障害のいずれかを呈する症例を重症と定義した。重症群はすべて集中治療部門で治療し、有意にSOFA scoreが高値で入院期間も長期となった。DICを重症と定義した過去の報告もあるが、本研究では凝固系の検査値が10例で欠損していたためDICに関しては検討できていない。

そのほか、多重検定の補正を行っておらず、偶然に有意差が生じた可能性はある。また、症例数が45例と比較的少なかったことから、多変量解析は行っていない。

## 【結 論】

日本紅斑熱患者において、テトラサイクリン系抗菌薬による治療開始の遅れが重症化することと関連している。また、糖尿病を有することは重症化することと関連している可能性がある。

## 【参考文献】

- 1) 安藤秀二, 篠塚(杉森)千恵子: ダニ媒介性感染症の発生動向の変化. 臨と微生物, 2022; 49(2): 175-182
- 2) 安藤秀二, 木下一美: (国立感染症研究所ホー

- ムページ) 感染症発生動向調査における「つ  
つが虫病」と「日本紅斑熱」届出報告死亡例  
の検討, [http://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/  
surveillance/2408-iasr/related-articles/related-articles-  
448/7334-448r09.html](http://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2408-iasr/related-articles/related-articles-448/7334-448r09.html) 【2024-02-22】
- 3) Kodama K, Senba T, Yamauchi H, et al. Clinical  
study of Japanese spotted fever and its aggravating  
factors. *J Infect Chemother*, 2003; 9(1): 83-87
- 4) Nakamura T, Takagaki K, Matsubara Y, et al.  
Predictive values of clinical parameters for severe  
Japanese spotted fever. *J Infect Chemother*, 2011; 17  
(2): 246-253
- 5) 馬原文彦, 山藤栄一郎, 坂部茂俊, 他: 日本紅斑  
熱の臨床所見に関する発生地域別多施設調査. *感  
染症誌*, 2015; 89(4): 490-492
- (受付日: 2024年8月22日, 掲載決定日: 2024年10月21日)