

宮城県内で発生したレプトスピラ症

Leptospirosis in Miyagi Prefecture

佐藤 千鶴子 後藤 郁男 植木 洋
渡邊 節 沖村 容子 秋山 和夫
白石 廣行*¹ 林 千恵*²

Chizuko SATO, Ikuo GOTO, Yo UEKI
Setsu WATANABE, Yoko OKIMURA, Kazuo AKIYAMA
Hiroyuki SHIRAISHI, Chi-e HAYASI

キーワード：PCR法，MAT法，*L. copenhageni*，レプトスピラ保有率

Key Words：PCR Method，MAT Method，*L. copenhageni*，Infection Rate of *Leptospira*

県内の医療機関より検査を依頼された症例は、*Leptospira copenhageni* を病原体とする重症型のレプトスピラ症（ワイル病）と確認した。本県は、*L. copenhageni* が地域的に広く分布しており、生活形態が多様化した現在、感染の機会は今後増えるものと考えられた。

1 はじめに

レプトスピラ症は、病原性レプトスピラの感染に起因する古くから知られた人獣共通感染症である。保菌動物であるネズミなどの齧歯類をはじめ家畜やペットが感染した場合、レプトスピラは腎臓に保菌され、ある一定期間尿中に排泄される。それにより汚染された水や土壌を介し、主に経皮的にヒトにも感染する。ヒトにおける臨床症状はレプトスピラの血清型によって軽症で経過するものから、黄疸や出血を伴い重篤で死亡することもあるワイル病まできわめて多彩であり、我が国では秋疫、七日熱などと呼ばれる地方病として農作業や土木作業従事者の間で発症していた。病原体は1915年に稲田、井戸両博士により世界で初めて発見、発表された¹⁾。その後、世界各地で多くのレプトスピラが分離され、現在250以上の血清型が報告されている²⁾。主症状は発熱や黄疸、腎障害などで、感染後3～14日の潜伏期間を経て悪寒を伴う発熱で発症し、筋痛や眼球結膜の充血など様々な症状が生じ、黄疸や出血傾向が増強する場合もある。化学療法は、感染早期であればペニシリン系、テトラサイクリン系など多くの抗生物質の効果が認められるが、ストレプトマイシン(SM)がレプトスピラに最も有効であることが確認されている³⁾。

宮城県では、1924年に東北大で最初の患者が確認されて以来、増加傾向を示し、1933年には法定伝染病に準じる届け出伝染病として患者の把握とともに予防対策を講じてきた。1959年の患者報告数が800例を越す大流行後も、

* 1 現 宮城県公衆衛生協会 * 2 現 仙台市立病院

年間100例前後の患者を確認するなど全国でも有数のレプトスピラ症の多発県であったが、衛生環境の向上やワクチン接種の奨励などの予防対策により漸次低下し、1988年以降、患者報告は無かった。しかし、1999年に死亡した患者が、当センターにおける検査でレプトスピラ症と確認されたことから⁴⁾、県内でのレプトスピラ症に対する注意を喚起していたところ、2001年9月、医療機関から検査依頼された患者も、レプトスピラ症と確定したため、その症例と県内における今後の患者発生の可能性について報告する。

2 材料及び方法

検査材料は2001年8月31日、9月3日、10日、17日の4回にわたり採血された血液である。8月31日の検体は病院に保存されていた血清と抗凝固剤入りの全血で、その他は採血当日の全血である。これらの検体について実施した検査項目を表1に示した。

抗原検査は、暗視野顕微鏡によるレプトスピラの直接観察（以下鏡検）と、PCR法によるレプトスピラ遺伝子の検出を行った。鏡検は、スライドグラスに検体を直接塗布し、らせん運動をする菌体の有無を確認した。PCR法は、キアゲン社の『DNA Mini Kit』を使用しDNAの抽出を行い、F.MERIENら⁵⁾のプライマー（A：5'-GGCGGCGCGTCTTAAACATG-3'とB：5'-TTCCCCCATAGCAAGATT-3'）を用いポリメラーゼ連鎖反応（PCR）の増幅を行った。遺伝子が検出されたPCR産物は、ダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定した。また、

抗体検査は、ワイル病の血清型である、*Leptospira interrogans* serovar *icterohaemorrhagiae* (RGA株), serovar *copenhageni* (芝浦株) の2株と、秋疫の原因となる serovar *autumnalis* (秋疫A株), serovar *hebdomadis* (秋疫B株), serovar *australis* (秋疫C株) の3株、計5種類の抗原を使用し、顕微鏡学的凝集試験 (Microscopic Agglutination Test : MAT法) により定法⁶⁾ に従い測定した。

表1 検査法一覧

採血日	8/31	9/3	9/10	9/17
抗原検査 鏡 検				
P C R				
抗体検査 M A T				

3 結 果

3.1 症状及び経過

表2に症例の経過、入院時の臨床症状及び検査結果を示した。

症例は35歳の男性で、2001年8月27日頃より腰痛、下肢の痛みが出現したため、28日、近医の整形外科を受診した。鎮痛剤等の投与を受けたが改善せず、8月31日に仙台市立病院神経内科へ転院となった。同日、結膜充血と高度の黄疸および、血小板減少、腎障害などの検査結果からレプトスピラの感染を疑い、内科に転科入院となった。意識障害はなく聞き取りの結果、8月12日頃に広瀬川にて鮎釣りの際、遊泳をしていたことが判明し、SMおよびミノマイシン等による治療が開始された。図1に示すように、抗生物質投与後3～4日まで、腎機能値 (BUN, Cr) は上昇したが、尿量の回復と共に検査値も正常化し、黄疸の指標となる総ビリルビン値 (T-bil) も低下した。その後症状も安定し完治退院となった。当センターへの最初の検査依頼は9月3日であった。

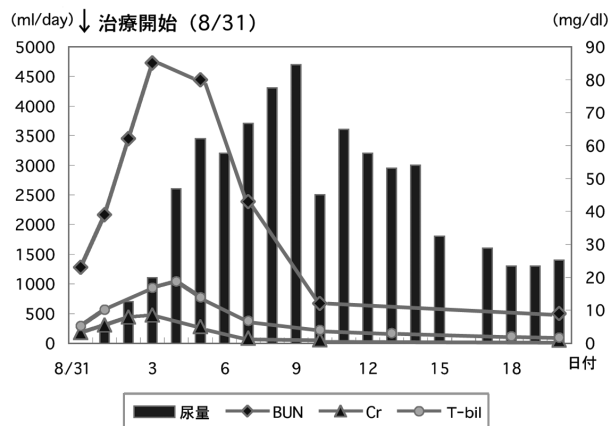


図1 治療開始後の検査結果の推移

表2 症状及び経過

症 例	男 性 35歳 (市内在住)
推定感染日	8月12日：広瀬川で遊泳
推定発症日	8月27日：腰痛および筋肉痛
受診経過	8/28 近医 整形外科 (鎮痛剤投与) 転院 8/31 仙台市立病院神経内科 同日 転科入院 市立病院内科
臨床所見 (8/31)	高度黄疸・結膜充血・下肢筋肉痛 腎不全・出血症状なし・発熱無し
検査成績 (8/31)	WBC (/ μ l) 13,200 BUN (mg/dl) 23 RBC (10^4 / μ l) 336 Cr (mg/dl) 3.1 Plt (10^4 / μ l) 6.6 GOT (IU/l) 41 FDP (μ g/ml) 17.9 GPT (IU/l) 31 CRP (mg/dl) 15.9 T-bil (mg/dl) 5.2

3.2 抗原検査

表1に示したとおり、8/31、9/3、9/10の検体を鏡検したが、レプトスピラの確認はできなかった。しかし、同血液について、PCR法によるレプトスピラ遺伝子の確認を行ったところ、図2に示すとおり8/31の検体で陽性対照 (PC) と同じ331bpの位置にバンドが検出された。このPCR産物についてダイレクトシーケンス法により解析を行った結果、塩基配列が確定した276bpで *L.interrogans* と完全に一致し、病原性レプトスピラによる感染である事が明らかとなった。

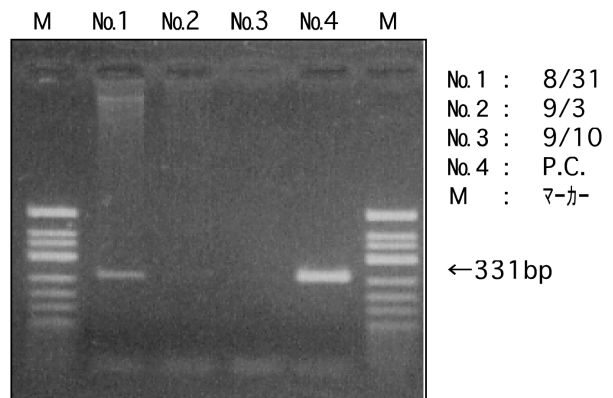


図2 レプトスピラ遺伝子の検出結果

3.3 抗体検査

8/31、9/3、10、17の抗体測定結果を表3に示した。発病約2週間後の9/10の検体で、4倍以上の有意上昇が確認され、血清学的にレプトスピラ症であることが判明した。特に、ワイル病の原因血清型に含まれる芝浦株

に対して高い抗体上昇を示したことから、*L. copenhageni* に感染した可能性が大きいと考えられた。

表3 MAT法による抗体測定結果

採血日	8/31	9/3	9/10	9/17
RGA株	<10	20	1,280	1,280
芝浦株	<10	20	5,120	5,120
秋疫A株	<10	10	320	160
秋疫B株	<10	<10	320	20
秋疫C株	<10	<10	160	10

2.4 検査結果の推移

推定発病日(8/27)から最終採血日までの検査結果の推移を図3にまとめた。抗体価の推移は秋疫系の秋疫A株と、優位の抗体上昇を示した芝浦株をプロットした。抗体価は、発病8日目の9/3までほとんど上昇せず、1週間後の9/10の検査値で急激な上昇を示した。また、鏡検によるレプトスピラの確認はできなかったが、保存血である8/31(5病日)の検体で、PCR法によりDNA遺伝子を検出した。8/31の治療開始後の検体からは、遺伝子を検出することが出来なかった。

3.5 ネズミのレプトスピラ保有状況

1960年からの県内におけるネズミのレプトスピラ保有状況を図4に示した。保有率は、年により増減が見られるものの10~80%を示しており、患者報告がなかった1988年以降もほぼ同様の保有率を維持している。2001年の厚生科学研究による調査⁷⁾では、20頭の捕獲ネズミから8株(40%)のレプトスピラを分離し、そのうち5株はワイル病の病原体であることが確認されている。

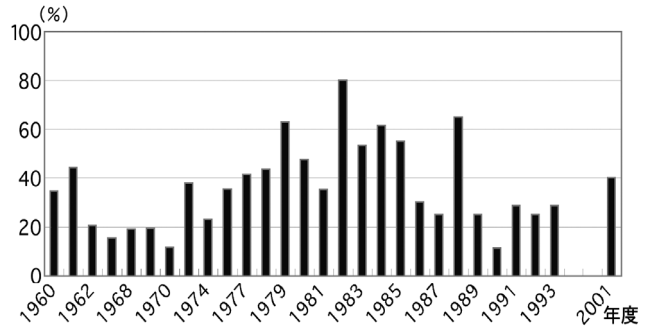


図4 県内におけるネズミのレプトスピラ保有状況

4 考 察

レプトスピラ症は病状の進行が極めて速く、治療は遅くとも第5病日までに開始することが望ましく、特にワイル病は、治療開始が遅れた場合しばしば重篤となり予後にも大きな影響を及ぼすといわれている⁸⁾。本症例も*L. copenhageni*を病原体とするワイル病であり、高度黄疸と出血傾向を示す重篤な状態であった。しかし、第5病日からの治療開始後、3~4日で腎機能およびビリルビン値は低下し(図1)速やかに回復した。一方、確定診断のための抗原および抗体検査は第8病日に依頼されたが、その時点で血清学的診断は出来なかった。しかし、第5病日に採取された保存血から遺伝子を確認し、レプトスピラ症の診断に寄与することが出来た(図2,3)。PCR法の早期診断における有用性は秋山ら⁹⁾により既に報告されているが、今回の症例では、治療開始以降の検体から遺伝子は確認されず、PCR法を活用するためには、発病日より近い検体の入手が必要であることが示唆された。

また、本症例が感染したと推測される*L. copenhageni*は、当センターのこれまでの調査より¹⁰⁾、過去に宮城県

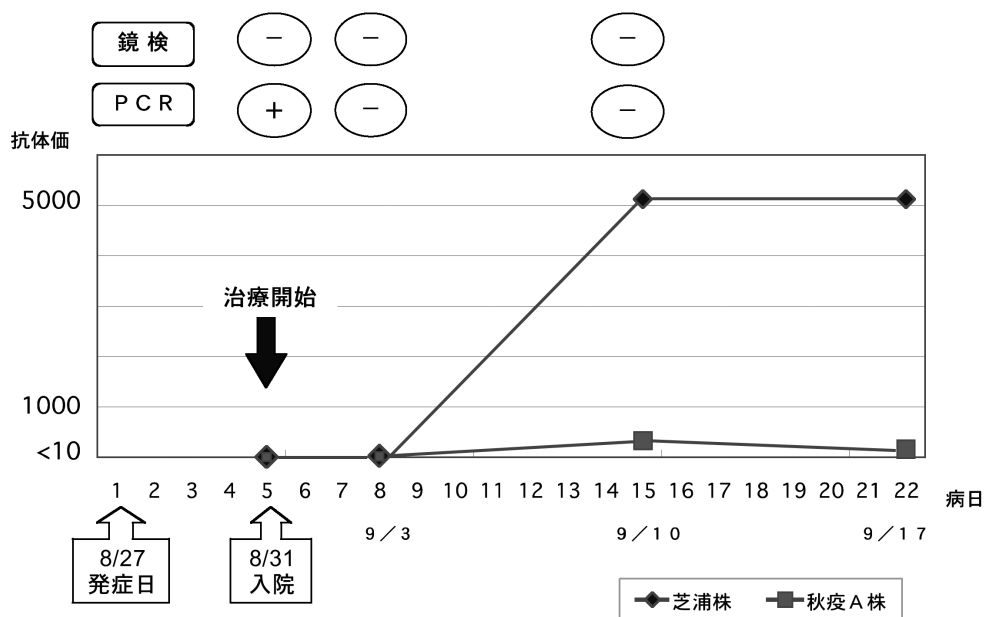


図3 検査結果の推移

内で確認されたワイル病患者の原因血清型であることが判明しており、本県は未だ同血清型レプトスピラの生息が優位と考えられる。また、本県が保菌動物の生息する土壌である事は、2001年に行った調査において、ネズミから高い確率でレプトスピラが分離された結果からも明らかである。

近年、生活様式は多様化し、アウトドアがレジャーとして定着するなど、レプトスピラに感染する機会は、遊泳で感染した本症例のように、より身近になり、患者の発生が危惧される。しかし、1999年に施行された感染症法では、レプトスピラ症は届け出対象疾患に含まれていないため、正確な患者発生を把握することは困難な状況である。医療機関への情報提供や感染の危険性を一般に還元するためにも、疫学調査の継続およびレプトスピラ患者の究明は不可欠であると考えられる。

5 ま と め

- 1) 本症例は県内に広く分布する *L. copenhageni* を病原体とするレプトスピラ症であることが判明した。
- 2) 本県は、保菌動物が生息する土壌であり、レプトスピラに感染する危険性は高いと推測された。
- 3) 生活様式が多様化した今日、感染の危険性を喚起する必要がある。

6 謝 辞

貴重な資料や検体を提供していただいた、仙台市立病院の先生方に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) 稲田龍吉：黄疸出血レプトスピラ病，日本医書出版，(1951)
- 2) 国立感染症研究所：レプトスピラ感染症パンフレット，厚生労働省 新興・再興感染症研究事業
- 3) Y. Kobayashi：J. Infect. Chemother. 7 (2001)
- 4) 国立感染症研究所 厚生労働省健康局：病原微生物検出情報，21，2 (2000)
- 5) F. MERIEN，et al：J. Clin. Microbiol. 30 (1992)
- 6) S. FAINE：GUIDELINES FOR THE CONTROL OF LEPTOSPIROSIS，WHO OFFSET PUBLICATION No.67，(1982)
- 7) 増澤俊幸 他：回帰熱・レプトスピラ等の希少輸入細菌感染症の実態調査及び迅速診断法の確立に関する研究，厚生労働省 新興・再興感染症研究事業，(2002)
- 8) 小林 讓：化学療法の領域，17，12 (2001)
- 9) 秋山和夫 他：宮城県保健環境センター年報 第16号 (1998)
- 10) 秋山和夫 他：宮城県におけるワイル病，宮城県保健環境センター (1993)