

話題の感染症

エーリキア症

いの くま ひさし
猪 熊 壽
Hisashi INOKUMA

要 旨

エーリキア症は人と動物の両者にとって重要な新興再興リケッチア性感染症である。原因菌はグラム陰性細菌で、血液細胞の細胞質内に膜に包まれた空胞（封入体）を作りその中で桑実胚（Morula）と呼ばれる桑の実状に増殖する。人の主要なエーリキア症には *Ehrlichia chaffeensis* 感染症（ヒト単球性エーリキア症）と *Anaplasma phagocytophilum* 感染症（ヒト顆粒球性エーリキア症）が含まれるが、どちらもマダニにより媒介され、現在欧米を中心に発生がみられる。日本では患者発生がないが、病原体DNAはアジアでも検出されており、今後国内での発生に注意する必要がある。その他家畜に感染する *Ehrlichia canis*, *Anaplasma platys* などのマダニ媒介性病原体がある。いずれのエーリキア症も症状は非特異的であるが、血清学的診断法および分子生物学的診断法により確定診断ができ、また治療はテトラサイクリン系またはマクロライド系抗生物質が有効である。今後、国内における診断体制を整備しておくことが人と動物のエーリキア症対策の大きな課題と思われる。

はじめに

— エーリキア症とは —

エーリキア症はリケッチア性感染症であり、主として獣医学領域で重要な感染症と考えられていたが、1990年代になってヒト単球性エーリキア症およびヒト顆粒球性エーリキア症などの原因菌が次々

と分離あるいは検出され、人と動物の両者にとって重要な新興再興感染症の1つとして注目されるようになった¹⁾。

リケッチア性病原体の分類は主として生物学的性状、すなわち形態、宿主、ベクター、感染細胞、地理的分布などの違いに基づいて行われており、これまでリケッチア科エーリキア族 (Family *Rickettsiaceae*, Tribe *Ehrlichia*) に属していた。しかし近年、他の細菌と同様、遺伝子解析に基づく系統学的分類が検討された結果、従来のエーリキア族病原体はリケッチア科から分離し、新たにアナプラズマ科 (Family *Anaplasmataceae*) に属することとなった²⁾。さらにアナプラズマ科の中には *Ehrlichia*, *Anaplasma*, ‘*Candidatus* *Neoehrlichia*’, *Neorickettsia*, *Wolbachia* および *Aegyptinaella* 属の6つの新しい属が構築されて病原体の再分類が行われた³⁾ (表1, 図1)。この再分類により、以前はすべてエーリキア属に含まれていたエーリキア症病原体は、異なる属に分類されることとなり、現在では病名と起因菌の学名が混乱しやすい状態となっている。本稿ではこれ以降、従来のエーリキア族病原体による感染症を総括的に「エーリキア症」とするが、個々の病原体の感染については学名を用いて説明することとしたい。

わが国ではすでに半世紀前、人に感染する世界で最初のエーリキア症 — リンパ節腫脹を伴う人の急性熱性疾患（日向熱、鏡熱）— の原因菌として *Neorickettsia* (旧 *Ehrlichia*) *sennetsu* が報告されていたが^{4,5)}、多数の発生をみることはなかった。その後、人のエーリキア症は国内での発生報告がないため、現在ではあまり知られている病気ではない。しかし欧米では多くのエーリキア症患者が発生して

表1 リケッチア類の分類

A 従来のリケッチア目の分類 Bergey's Manual (1984)

Order (目)	Family (科)	Tribe (族)	Genus (属)
<i>Rickettsales</i>	<i>Rickettsaceae</i>	<i>Rickettsiae</i>	<i>Rickettsia</i> , <i>Orientia</i> , <i>Coxiella</i>
		<i>Ehrlichieae</i>	<i>Ehrlichia</i> , <i>Cowdria</i> , <i>Neorickettsia</i>
		<i>Wolbachieae</i>	<i>Eolbachia</i> , <i>Rickettsella</i>
	<i>Anaplasmataceae</i>		<i>Anaplasma</i> , <i>Aegyptianella</i> , <i>Haemobartonella</i> , <i>Eperythrozoon</i>
	<i>Bartonellaceae</i>		<i>Bartonella</i> , <i>Grahamella</i>

B 新しいリケッチア目の分類 Bergey's Manual (2005)

Order (目)	Family (科)	Genus (属)
<i>Rickettsales</i>	<i>Rickettsaceae</i>	<i>Rickettsia</i> , <i>Orientia</i>
	<i>Anaplasmataceae</i>	<i>Ehrlichia</i> , <i>Anaplasma</i> , 'Candidatus Neoehrlichia', <i>Neorickettsia</i> , <i>Wolbachia</i> , <i>Aegyptinella</i>

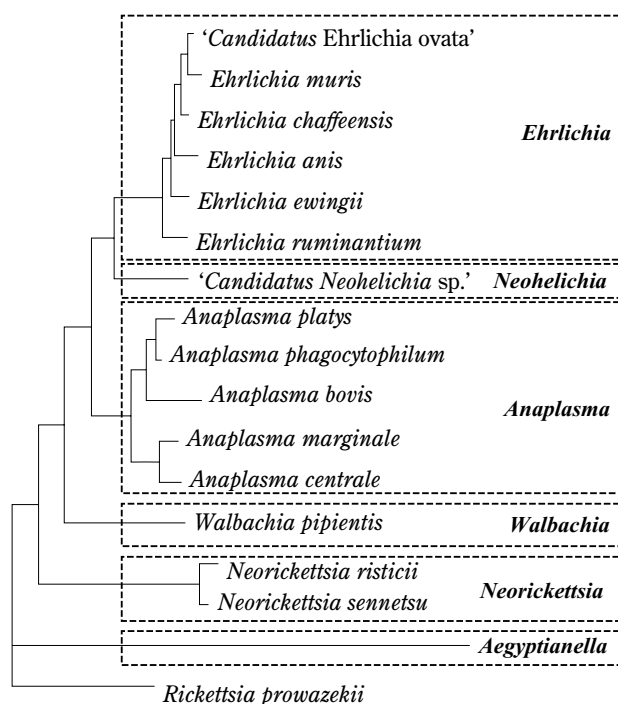


図1 アナプラズマ科に含まれる *Ehrlichia*, *Anaplasma*, 'Candidatus Neoehrlichia', *Neorickettsia*, *Wolbachia* および *Aegyptianella* 属の病原体の 16S rRNA 遺伝子配列に基づく系統樹。(Bar = 10% divergence)

り、また獣医学領域でも家畜のエーリキア症は普通に遭遇する重要な疾病として知られている。本稿では人と動物に感染して臨床症状を発現するマダニ媒介性エーリキア症 (*Ehrlichia* および *Anaplasma* 属感染症) のうち、とくにわが国に関係するものについて概要を説明する。

I. 生物学的性状

エーリキア症病原体は、0.2～2 μm の大きさの球状もしくは楕円状のグラム陰性細菌で、血液細胞の細胞質内に膜に包まれた空胞 (封入体) を作り、その中で桑実胚 (Morula) と呼ばれる桑の実状に増殖する (図2)。感染の標的となる細胞は病原体により異なり、単球 (単球性エーリキア)、顆粒球 (顆粒球性エーリキア)、赤血球または血小板内で増殖する¹⁾。

これらエーリキア症病原体の感染には、通常ベクターとしてマダニまたは水棲動物を、また保菌者として野生哺乳動物が関与しているため、人と動物のエーリキア症を正しく診断治療し、予防するためには、これら疫学要因についてもよく理解する必要がある⁶⁾。

Ehrlichia 属および *Anaplasma* 属病原体はマダニによって媒介される。たとえば *E. chaffeensis* は米国において野生の鹿が保菌動物として病原体の増殖源となり、マダニ *Amblyomma americanum* が媒介することで感染環を形成している⁷⁾。病原体は感染マダニが吸血する際に宿主体内に侵入するが、直接血液による伝播も起こるので、患者血の輸血により感染する。通常ベクターや保菌動物の分布には地理的な特徴があるため、これらの分布に合わせて各感染症の分布も制限されている。表2に主なエーリキア症病原体の感染動物、ベクターなどを含めた概要を示す。

なお、アナプラズマ科の *Neorickettsia* 属病原体

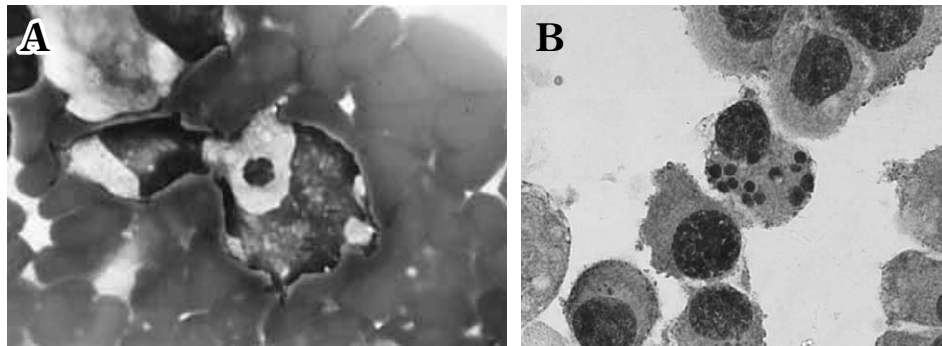


図2 犬末梢血単核球細胞内の *Ehrlichia canis* 桑実胚 (morula) (A)。また *E. canis* 持続感染細胞 DH82 の細胞質内に観察される *E. canis* の複数の桑実胚 (B)

表2 *Ehrlichia* および *Anaplasma* 属病原体の宿主、ベクター、保菌動物および地理的分布

病原体	宿主	ベクター	保菌動物	地理的分布
1. Ehrlichia				
<i>E. chaffeensis</i>	人 (犬、山羊)	<i>Amblyomma americanum</i>	オジロジカ	米国、中南米、欧州
<i>E. canis</i>	犬 (猫?)	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	犬	世界中
<i>E. ewingii</i>	犬	<i>Amblyomma americanum</i>	不明	米国
<i>E. muris</i>	ネズミ	<i>Haemaphysalis flava</i>	不明	日本・ロシア
' <i>Candidatus Ehrlichia ovata</i> '	不明	<i>Ixodes ovatus</i>	不明	日本
<i>E. ruminantium</i>	反芻動物	<i>Amblyomma</i> spp.	不明	アフリカ・インド
2. Anaplasma				
<i>A. phagocytophilum</i>	反芻動物 馬、人	<i>I. ricinus</i> (欧州)	ネズミ	欧州
		<i>I. scapularis</i> (米国)	ネズミ	米国
		<i>I. pacificus</i> (米国)	ネズミ	
		<i>I. persulcatus</i> (アジア)	不明	アジア
<i>A. platys</i>	犬	<i>R. sanguineus</i>	犬	世界中
<i>A. bovis</i>	反芻動物	<i>Amblyomma</i> spp.	不明	アフリカ・インド
<i>A. marginale</i>	反芻動物	<i>Dermacentor andersoni</i>	牛、鹿	世界中
<i>A. centrale</i>	反芻動物	<i>Buophilus microplus</i>		
		各種節足動物	牛	世界中

は、魚や貝類に寄生する吸虫によって媒介される。*N. helminthoeca* は鮭に寄生する吸虫 (*Nanophyetus salmincola*) に感染し、犬や熊などの食肉動物がこの感染吸虫が寄生している鮭を食べることによって感染する⁸⁾。また、*Wolbachia* は昆虫などの節足動物またはフィラリアなどの線虫を宿主として共生しているが、哺乳動物への病原性は不明である。*Wolbachia* は昆虫の生殖を制御する細胞質不和合性を引き起こすことで知られている^{9~11)}。さらに、'*Candidatus Neoehrlichia*' はわが国のげっ歯類とマダニから検出された新しい病原体であるが、哺乳動物への病原性は不明である¹²⁾。

Ⅱ. 人のエーリキア症

1986年米国で、マダニ刺咬後、発熱、頭痛、筋肉痛などを示す患者の白血球内にエーリキア様粒子が認められ、また血清中に犬の病原体である

Ehrlichia canis に対する抗体が検出されたため、*E. canis* の人への感染が疑われた¹³⁾。しかし本例はその後 *E. canis* によるものではなく、新種 *Ehrlichia chaffeensis* を病原とすることが明らかにされた¹⁴⁾。これを契機にエーリキア症は人の新興感染症として注目されるようになった。

1. *Ehrlichia chaffeensis* 感染症 (ヒト単球性エーリキア症)

E. chaffeensis は人の単核球に感染する病原体であり、人への感染症はヒト単球性エーリキア症と呼ばれる。ベクターであるマダニ *Amblyomma americanum* の分布に合わせて、主として米国内で患者が報告されている。マダニ刺咬から、5~10日の潜伏期を経て発症する。感染初期はインフルエンザ様の症状を示し、多くの患者は発熱、頭痛、筋肉痛を呈する^{15~17)}。約半数の患者に悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状が、また25%の患者に咳などの

呼吸器症状が報告されている。また関節痛や意識混濁などの症状を伴うこともある。発疹は稀だが、子供が感染した場合にはほとんどの症例で観察される¹⁸⁾。血液検査ではアミノトランスフェラーゼの増加、高グロブリン血症、白血球および血小板減少、貧血などが認められる。治療しない場合、発熱が長期間続き、腎不全、肝不全、髄膜脳炎、呼吸窮迫症候群、発作、昏睡状態に陥ることがあり、致死率は2～3%とされている¹⁹⁾。

E. chaffeensis は人以外では、犬の自然感染例が報告されており^{20, 21)}、また保菌動物として犬と野生の鹿が重要な役割を果たしていることが推測されているが、なお不明な点も多い。

最近、韓国では急性熱性疾患の患者の抗体調査と遺伝子検査の結果から *E. chaffeensis* 感染患者の存在が報告されており、またシュルツェマダニ (図3-A) から病原体遺伝子が検出されている^{22, 23)}。中国でも *E. chaffeensis* 遺伝子がタカサゴキララマダニ (図3-B) およびイエンチマダニから検出された²⁴⁾。わが国では人と動物を含めて *E. chaffeensis* の存在は認められていないが、これらのマダニはわが国にも生息しているため^{25, 26)}、今後の人と動物での患者の発生には注意が必要である。

2. *Anaplasma phagocytophilum* 感染症 (ヒト顆粒球性エーリキア症)

1993年に米国ミネソタ州およびウイソコンシン州で馬のエーリキア症病原体 (*Ehrlichia equi*) と同一因子による感染症が発見され、患者12名と死亡者2名が報告された²⁷⁾。症状はヒト単球性エーリキ

ア症と類似するものの、この病原体は顆粒球内で増殖することから、ヒト顆粒球性エーリキア (*Human granulocytic ehrlichia* (HGE) agent) と呼ばれるようになった。同様の顆粒球性エーリキア症は米国だけでなく、欧州からも報告され、こちらの病原体は *Ehrlichia phagocytophila* とされていた。その後の遺伝子解析により HGE agent、*E. equi* および *E. phagocytophila* は遺伝子的に同一種に再分類され、名称も現在の *A. phagocytophilum* に変更された²⁾。

ベクターは米国では *Ixodes scapularis* および *Ixodes pacificus*、また欧州では *Ixodes ricinus* である^{28, 29)}。感染初期はヒト単球性エーリキア症と同じく、インフルエンザ様の症状を示すが、悪寒よりも発熱が主であり、頭痛および筋肉痛もみられ、また約3分の1から半分の患者に消化器症状(悪心、嘔吐、下痢)が、また30%の患者に呼吸器症状が報告されている^{30, 31)}。17%の患者に意識混濁がみられるが、重度の中枢神経症状は稀である。血液検査では白血球および血小板減少、アミノトランスフェラーゼの増加などが認められる。米国中西部にみられるヒト顆粒球性エーリキアは、東部や欧州のものに比べてより重篤な症状を呈することが知られている。米国では患者の半数は入院治療が必要であるが、致死率は1%未満である。真菌、ウイルス感染などの日和見感染症、腎不全、心筋症、髄膜脳炎、急性呼吸不全、ニューロパシー、出血傾向などが併発しやすい^{31, 32)}。

近年 *A. phagocytophilum* の遺伝子は、中国でシュルツェマダニから²³⁾、また韓国でもフタトゲチマダニとシュルツェマダニから検出された²³⁾。さらに韓国では *A. phagocytophilum* 感染患者も報告されてお

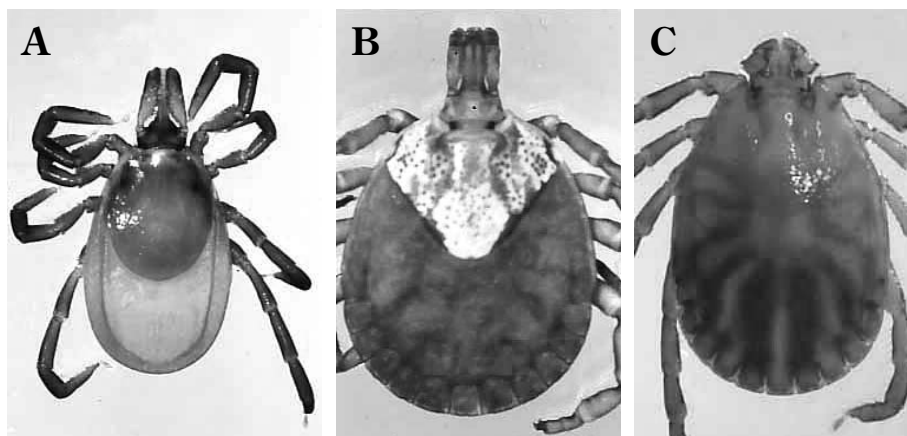


図3 左からシュルツェマダニ (A)、タカサゴキララマダニ (B)、およびフタトゲチマダニ (C)。いずれも日本に生息するマダニである。

り²²⁾、アジアにも本病が分布することが明らかとなっている。わが国でも最近、本州のシュルツェマダニ³⁴⁾(図3-A)、および本州のフタトゲチマダニ(図3-C)とニホンジカ(エゾシカおよびホンシュウジカ)末梢血³⁵⁾から*A. phagocytophilum* 遺伝子断片が検出されている。また、著者らは最近沖縄県の牛末梢血からも本病原体遺伝子を検出しており³⁶⁾、*A. phagocytophilum* が日本国内にも広く分布していることが示唆されている。今後国内での人の感染症発生が危惧される場所である。

Ⅲ. 動物のエーリキア症

エーリキア症は動物の病気として古くから知られており、これまでに世界中でたいへん多くの知見が蓄積されている。

1. *Ehrlichia canis* 感染症

E. canis 感染症は1935年アルジェリアでの初報告以来³⁷⁾、世界中の犬で発生報告がある。ベクターであるクリイロコイタマダニは、熱帯から亜熱帯、さらに温帯の一部まで世界中に広く分布している。このマダニは日本では沖縄県の犬に最も優勢に寄生する種であるが、本州でも散見されている²⁵⁾。

E. canis は、感染後リンパ節、脾臓、肝臓内の食細胞系および骨髄内の単核球細胞質内で増殖し、これらの臓器の腫大と骨髄抑制(血小板減少、白血球減少、貧血)などの臨床症状を生じる³⁸⁾。急性期には発熱、食欲不振、体重減少、リンパ節腫脹、脾腫、肝腫大、鼻汁、呼吸困難、肺炎、髄膜脳炎、出血傾向(点状出血)などを認める³⁸⁻⁴⁰⁾。数カ月から数年の無症状期を経て、慢性期に移行し、発熱、体重減少、リンパ節腫脹、脾腫、肝腫大、髄膜脳炎、出血傾向(鼻出血、網膜出血、前眼房出血)、貧血、前または後ブドウ膜炎、四肢の間欠性浮腫が軽度から重度にみられることがある^{38,40,41)}。これまで国内で発生の認められた症例は、すべて海外で感染して、無症状期に帰国し、慢性期として日本国内で発症したものである⁴²⁾。

2. *Ehrlichia ewingii* 感染症

E. ewingii の桑実胚は*E. canis* と異なり犬の顆粒球に認められる⁴³⁾。これまでのところ発生地域は米

国だけであるが、これはベクターが米国にだけ生息する*Amblyomma americanum* であるためと思われる。感染犬の臨床症状は非特異的であり、発熱、元気食欲不振、嘔吐、下痢、貧血、血小板減少症、リンパ節の腫脹、多発性関節炎などを呈する。また、運動失調、不全麻痺、姿勢反射の異常、瞳孔反射の異常、震顫、斜頸などの神経症状も認められる^{44,45)}。多くの犬が米国から輸入されるため、わが国でも獣医学領域において注意する必要がある感染症である。

3. *Ehrlichia muris* 感染症

愛知県で捕獲された野鼠からマウスの脾臓を著しく肥大させる感染性因子が分離され、*E. muris* と命名された⁴⁶⁾。*E. muris* は他にも東京・兵庫・北海道からも分離され、全国的に分布していると考えられている⁴⁷⁾。ベクターはキチマダニで、犬や猫に寄生することの多いマダニである。人をはじめ、鹿、猪、熊、猿などの野生動物や犬からも抗体が検出されているが⁴⁷⁾、病原性は不明である。近年、鹿の末梢血から*E. muris* のDNAが検出されたが、その疫学的役割はわかっていない⁴⁸⁾。なお本病原体は交叉反応により犬の*E. canis* 等、他の*Ehrlichia* 属抗体検査の結果に影響を及ぼしうる⁴⁹⁾。

4. '*Candidatus Ehrlichia ovata*' 感染症

福島県で採取されたヤマトマダニから、マウスに致死性の感染性因子が分離された。この感染性因子は、*E. chaffeensis* に近縁であることが明らかとなったため⁵⁰⁾、ヒト単球性エーリキア症(*E. chaffeensis*)の感染病理実験モデルとして用いられている。マウスに病原性が弱い、もしくは症状を示さない近縁の病原体の遺伝子が西日本から報告されている。犬に対する病原性は非常に弱いと思われるが⁵¹⁾、この病原体も交叉反応により他の*Ehrlichia* 属抗体検査の結果に影響を及ぼしうる⁴⁹⁾。

5. *Anaplasma platys* 感染症

A. platys は犬の血小板に寄生する病原体である。*A. platys* のベクターは*E. canis* と同じくクリイロコイタマダニと考えられており^{52,53)}、世界中の犬に広く分布している。わが国ではこれまで犬の*A. platys* 感染症の発症報告はないが、PCRを用いた疫学調

査により、各地の犬やマダニから *A. platys* が検出されている^{54, 55)}。クリイロコイタマダニは犬舎に発生しやすいマダニなので、特定のブリーダーなどで海外から導入した犬に付着したマダニがそのまま犬舎に定着し、さらに犬の移動に伴い全国に伝播する。

A. platys 感染犬は通常無症状であるが、重度の血小板減少と出血傾向を呈することがある。血小板減少症は1～2週間間隔で繰り返し起こるため、*A. platys* 感染症は別名犬周期性感染性血小板減少症と呼ばれる^{52, 56)}。血小板数は15,000/ μl 未満の重度な減少を示す期間が2～3日続き、その後1週間ほどで正常値(200,000/ μl)に復し、再び下降する。病原性には地理的変異があるらしく、欧州の *A. platys* 感染症では強い病原性が報告されているが、他の地域では臨床症状を呈する症例はほとんど報告されていない。欧州各地で報告されている *A. platys* 感染症の臨床徴候としては、血小板減少症のほか、開腹手術後の予期せぬ出血および血腫の発生、貧血、ぶどう膜炎の発生などがある^{57～63)}。なおベクターが同じなので、*E. canis* と重感染することが多い^{64, 65)}。

6. *Anaplasma phagocytophilum* 感染症

前述したヒト顆粒球性エーリキア病原体であるが、欧州では牛、めん羊、山羊、鹿などの反芻獣の顆粒球に感染して放牧熱 (pasture fever) と呼ばれる症状を起こす⁶⁶⁾。臨床症状は発熱、元気食欲など一般状態の低下、泌乳量の減少、成長率の低下、妊娠後期の流産などが主である⁶⁷⁾。発咳および鼻汁排出などの呼吸器症状がみられることもある⁶⁸⁾。死亡率は低いが二次感染が起こりやすく、また重症化の原因となる⁶⁸⁾。

またこの病原体は米国では馬に感染し、好中球または好酸球に桑実胚が観察されるため、別名ウマ顆粒球性エーリキア症とよばれる⁶⁹⁾。臨床症状は、発熱、元気食欲不振、四肢の浮腫、黄疸、運動失調などであるが、死亡率は低い^{69～71)}。臨床病理学的所見としては血小板減少症、白血球減少症、貧血、黄疸が特徴的である^{69, 71)}。

このように本病原体は地理的な株の違いにより、宿主域や病原性が異なるようである。近年わが国のマダニ、ニホンジカ、および牛末梢血から本病原体のDNAが検出されたが^{34～36)}、日本株の病原性については今のところ不明である。

7. *Anaplasma bovis* 感染症

A. bovis 感染症もマダニにより媒介され、牛に発熱、食欲不振等を引き起こす疾患であり、アフリカ～インドに分布するとされている^{72～74)}。これまでわが国では発生報告はないが、近年エゾシカ末梢血から本病原体DNAが検出され、エゾシカがこれら新興病原体の保菌動物である可能性が示唆されている³⁵⁾。今後、わが国の牛における感染症例発生に注意する必要がある。

8. *Anaplasma marginale* および *Anaplasma centrale* 感染症

A. marginale は牛、水牛および野生の牛科動物の赤血球に感染する。感染した *A. marginale* の70%以上が赤血球の辺縁に観察されることから *marginale* の学名があり、*A. centrale* が赤血球の中央部に存在するのと対照的である。世界中に広く分布しており、マダニのほか、アブ、サシバエ、カなどの吸血節足動物が生物学的あるいは機械的に病原体を伝播することが知られている⁷⁵⁾。宿主体内に侵入した *A. marginale* は成熟赤血球内で増殖と放出を繰り返し、次々に新しい赤血球が侵されていくため重篤な溶血性貧血に関連した臨床症状、すなわち元気食欲不振、虚弱、発熱、要力呼吸、脱水、便秘、黄疸、流産などがみられ、死亡することもあり⁷⁵⁾、わが国では牛の法定伝染病に指定されている。一方、近縁の *A. centrale* は病原性が弱く臨床症状の発現をみない⁷⁶⁾。

IV. 診断法

エーリキアの診断は、流行地においては疫学、病歴、臨床症状、臨床病理学的所見を通じてある程度絞り込みができるが、その臨床症状は非特異的であるため、非流行地においては、まず鑑別診断リストに本感染症を挙げられるかどうかの方が正しい診断へのスタートとなる。しかし流行地、非流行地のいずれにおいてもエーリキア症の確定診断には検査室における検査が必要となる。これら病原体は細胞内寄生であるため、一般細菌に用いられる通常の間定法が適用できない。エーリキア症の診断については、形態学的、血清学および分子生物学的間定法が主体となる⁷⁷⁾。

1. 血液塗抹

診断法のうち、臨床現場で応用可能なのは形態学的同定法であり、血液細胞中の病原体を検出するために、ギムザ染色、ライト染色または Diff-Quick 染色などのロマノフスキー染色が用いられる¹⁵⁾。末梢血液細胞内に桑実胚(図2)が認められた場合には、エーリキア/アナプラズマ感染の直接的な証明となる。しかし各種病原体の実験感染によると、末梢血中に桑実胚が観察される期間は、一般的に急性期の非常に限られた短い時間であり、しかも末梢血に出現する桑実胚は非常に少数であることが明らかとなっている¹⁵⁾。顆粒球、単球、血小板などに感染する病原体を検出する場合には、全血よりバフィーコート材料にした塗抹標本を観察することが望ましい。

2. 免疫組織化学

免疫組織化学の手法は、末梢血または組織標本中の桑実胚または桑実胚類似の構造物が、真にエーリキア症病原体かどうかを証明するために適用される^{15, 31, 78)}。この方法は特異抗体を用いて標的とする病原体抗原を検出する。とくにモノクローナル抗体の利用は免疫組織化学的診断法に有効である⁷⁹⁾。

3. 血清診断

すべてのアナプラズマ科の微生物は脊椎動物に対して液性免疫を誘導するが、このことが血清学的診断法の基礎となっている。抗体検出のための方法としては免疫蛍光抗体法(Immunofluorescence assay: IFA)が最も一般的である(図5)。IFAの感度は、エーリキア症の診断を行うのに十分であり、たとえ

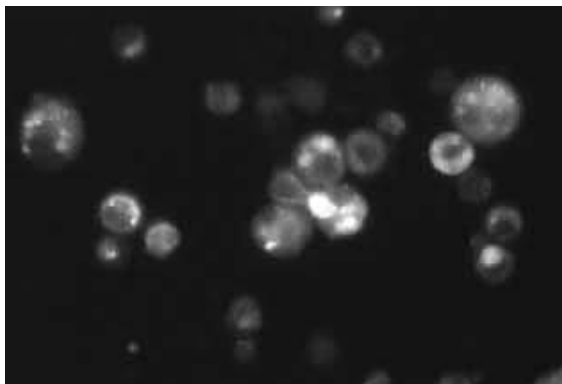


図4 蛍光抗体法による *Ehrlichia canis* 抗体陽性例(犬の症例)。桑実胚が蛍光を発している。

ば *E. canis* は感染後7日で IFA により検出することができる⁸⁰⁾。治療しない場合 *E. canis* 感染犬の血清抗体価は、感染後80日でピークとなり、その後薬物療法により病原体が完全に消失しない限り持続する。*E. canis* 感染の急性期には、感染後8週間以内に抗体価が5120~10240倍、あるいはそれ以上に急速に上昇する³⁸⁾。低い抗体価が一回だけ認められた場合には、非特異反応の可能性があり、確定診断を下すことはできない⁵⁶⁾。エーリキア症の病原体間には共通抗原があり、交差反応が生じることにも注意する必要がある。交差反応は同じ属の病原体同士で強く起こることが確認されている^{81~84)}。なお人と動物の主要な病原体である *A. phagocytophilum*、*E. chaffeensis*、*E. canis* については、欧米で診断用 IFA 抗原が市販されているが、国内では輸入により抗原を取り寄せる必要がある。

遺伝子工学を利用して発現された各種主要外膜蛋白の組換え抗原は優れた特異性を示す⁸⁵⁾。近年各種組換え抗原が開発され、血清診断に応用されている。たとえば *E. canis* に関しては組換え 30-kDa 主要外膜蛋白を用いたドット・イムノブロット法により特異性が高く簡便な診断キットが米国の獣医臨床現場で利用されている⁸⁶⁾。

4. 遺伝子診断

抗体検査と合わせてエーリキア症の診断によく利用されるのが PCR である。一般に PCR は感度と特異性に優れており、血液塗抹標本上で観察されなかった材料からも病原体を検出することが可能である²⁸⁾。一方、PCR の欠点としては、コンタミの可能性と偽陽性の出現があげられる。とくに 16S rRNA を標的遺伝子とする場合、他のバクテリアの塩基配列との共通部位も多いため偽陽性がみられることがある。しかし現在ではオートシーケンサーの発達により、PCR 産物の塩基配列を迅速に解析することが可能であり、これら偽陽性結果の判定が速やかに行われるようになった。PCR と遺伝子解析を組合わせた方法は診断のみならず、各種疫学的研究にも応用されている^{14, 21, 55, 87~89)}。また最近では Real-time PCR を用いた定量的 PCR も応用されている^{90, 91)}。

5. 病原体の分離

病原体の分離は最も確実な診断法であるが、技術

的に容易ではなく、時間と手間もかかる。また必ずしも成功するとは限らないので、実地的な検査としては用いられない。だが、いったん病原体が分離できれば抗体検出のための抗原供給、生物学的および分子生物学的性状の解析など応用範囲は非常に広いので、病原体の分離を試みる意義は大きい¹⁾。エーリキア症病原体の分離には細胞培養等の設備と技術が必要となるため、ごく限られた施設でしか実施されない。

V. 治療と予防

1. 治療

エーリキア症に対しては人でも動物でも一般にテトラサイクリン系またはマクロライド系抗生物質が有効であり、治療に用いられている。とくに人の場合にはテトラサイクリンの誘導体であるドキシサイクリンが第一選択薬であり、投与後24～48時間以内に症状の改善が認められる^{7, 30)}。なお小児および妊婦ではリファンピンが用いられる³²⁾。また獣医学領域ではエンロフロキサシンやイミドカルブの有効性も報告されている。なお患者のダメージの程度に応じて輸液や輸血などの支持療法を実施する必要がある。患者が免疫抑制状態にある場合、老齢、あるいは治療が遅れた場合には致死に至ることがある^{16, 32, 38, 39)}。

2. 予防

Ehrlichia および *Anaplasma* 属の病原体はいずれもマダニ媒介性であるので、予防にはベクターとなるマダニの駆除が重要である。家畜の場合には、持続性の殺マダニ剤の利用によりマダニの吸血を防除することが可能であるが³⁸⁾、人の場合にはマダニとの接触を避け、また野外活動後にはマダニの刺咬の有無を確認するなどの注意を払う必要がある³²⁾。とくに流行地域においてはマダニの寄生と特定のエーリキア症の発症に注意すべきである。

おわりに

エーリキア症に対しては治療に用いられる薬物が決まっており、慢性化しなければ比較的予後は良好

であることが多い。このため本症は、いかに迅速かつ正しい診断を行うかが臨床上の重要なポイントになる。現在、国内では、臨床症状や疫学的状況からエーリキア症を疑っても、確定診断のための検査体制が整っているとは言い難いという問題点がある。今後、国内診断体制を整備することが人と動物のエーリキア症対策の大きな課題と思われる。

文 献

- 1) Rikihisa, Y.: *Clin. Microbiol. Rev.* **4** : 286-308, 1991.
- 2) Dumler, J.S., et al.: *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **51** : 2145-2165, 2001
- 3) Dumler, J. S., et al., Family II. Anaplasmataceae Philip 1957. In *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* 2nd ed. 117-145. Baltimore Williams & Wilkins Co. 2005.
- 4) Fukuda, T., et al.: *J. Jpn. Assoc. Infect. Dis.* **47** : 474-482, 1973.
- 5) Misao, T., Kobayashi, Y.: *Kyushu J. Med. Sci.* **6** : 145-152, 1955.
- 6) Inokuma, H.: Vectors and reservoir hosts of Anaplasmataceae. In *Rickettsial Diseases*, 199-212. Taylor & Francis Group, LLC. 2007.
- 7) Ewing, S.A., et al.: *J. Med. Entomol.* **32** : 368-374, 1995.
- 8) Gorham, J.R., Foreyt, W.J.: Salmon poisoning diseases. In *Clinical microbiology and infectious diseases of dog and cat*. 5, W. B. Saunders Co., Philadelphia. 1984.
- 9) Bordenstein, S.R., et al.: *Nature* **409** : 707-710, 2001.
- 10) Bourtzis, K., et al.: *Genetics*. **144** : 1063-1073, 1996.
- 11) Taylor, M.J., Hoerauf, A.: *Parasitol. Today*. **15** : 437-442, 1999.
- 12) Kawahara, M., et al.: *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **54** : 1837-1843.
- 13) Maeda, K., et al.: *N. Engl. J. Med.* **316** : 853-856, 1987.
- 14) Anderson, B. E., et al.: *J. Clin. Microbiol.* **29** : 2838-2842, 1991.
- 15) Dumler, J.S., et al.: *Hum. Pathol.* **24** : 391-396, 1993.
- 16) Dumler, J.S., et al.: *Clin. Infect. Dis.* **45** : Suppl. S45-51.
- 17) Olano, J.P., Walker, D.H.: *Med. Clin. North Am.* **86** : 375-392, 2002.
- 18) Schutze, G.E., Jacobs, R.F.: *Pediatrics*. **100** : E10, 1997.
- 19) Nutt, A.K., Raufman, J.: *Dig. Dis.* **17** : 37-43, 1999.
- 20) Breitschwerdt, E.B., et al.: *J. Clin. Microbiol.* **36** : 2645-2651, 1998.
- 21) Dawson, J.E., et al.: *Am. J. Vet. Res.* **57** : 1175-1179, 1996.
- 22) Heo, E.J., et al.: *J. Clin. Microbiol.* **40** : 3082-3085, 2002.
- 23) Kim, C.M., et al.: *Vector Borne Zoonotic Dis.* **3** : 17-26, 2003.
- 24) Cao, W.C., et al.: *J. Clin. Microbiol.* **38** : 2778-2780, 2000.
- 25) Shimada, Y., et al.: *Med. Vet. Entomol.* **17** : 38-45, 2003.
- 26) Yamaguchi, N., et al.: *Brigham Young Univ. Sci. Bull. Biol. Ser.* **15** : 1-226, 1971.

- 27) Bakken, J.S., et al.: *J. Am. Med. Assoc.* **272** : 212-218, 1994.
- 28) Dumler, J.S., Bakken, J.S.: *Clin. Infect. Dis.* **20** : 1102-1110, 1995.
- 29) Schouls, L.M., et al.: *J. Clin. Microbiol.* **37** : 2215-2222, 1999.
- 30) Agüero-Rosenfeld, M.E., et al.: *Ann. Intern. Med.*, **125** : 904-908, 1996.
- 31) Bakken, J. S., Dumler, J. S.: *Clin. Infect. Dis.*, **31** : 554-560, 2000.
- 32) Bakken J.S., Dumler J.S.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1078** : 236-247, 2006.
- 33) Cao, W.C., et al.: *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **68** : 547-550, 2003.
- 34) Ohashi, N., et al.: *Em. Infect. Dis.* **11**, 1780-1782, 2005.
- 35) Kawahara, M., et al.: *Appl. Environ. Microbiol.* **72**, 1102-1109.
- 36) Ooshiro, M., et al.: *Vet. Parasitol.* **154** : 360-364, 2008.
- 37) Donatien, A., Estoquard, A.: *Bull. Soc. Pathol. Exot.* **28** : 418-419, 1935.
- 38) Harrus, S., et al.: *Comp. Cont. Ed. Prac. Vet.* **19** : 431-444, 1997.
- 39) Harrus, S., et al.: *Vet. Rec.* **141** : 360-363, 1997.
- 40) Harrus, S., et al.: *J. Clin. Microbiol.* **37** : 2745-2749, 1999.
- 41) Hegarty, B.C., et al.: *J. Vet. Diagn. Invest.* **9** : 32-38, 1997.
- 42) Suto, Y., et al.: *Vet. Rec.* **148** : 809-811, 2001.
- 43) Buller, R.S., et al.: *N. Eng. J. Med.* **341** : 148-155, 1999.
- 44) Breitschwerdt, E.B.: The rickettsioses. In Small Animal Internal Medicine 4th ed. Saunders, Philadelphia. U.S.A. 376-383, 1994.
- 45) Dawson, J.E., Ewing, S.A.: *Am. J. Vet. Res.* **53** : 1322-1327, 1992.
- 46) Kawahara, M., et al.: *J. Clin. Microbiol.* **31**. 89-96, 1993.
- 47) Kawahara, M., et al.: *J. Clin. Microbiol.* **37**. 1123-1129, 1999.
- 48) Tamamoto, C., et al.: *Vet. Parasitol.* **150** : 370-373, 2007.
- 49) Watanabe, M., et al.: *Vet. Parasitol.* **124** : 101-107, 2004.
- 50) Shibata, S.I., et al.: *J. Clin. Microbiol.* **38**. 1331-1338, 2000.
- 51) Watanabe, M., et al.: *Vet. Parasitol.* **136** : 147-154, 2006.
- 52) Harvey, J.W., et al.: *J. Infect. Dis.* **137** : 182-188, 1978.
- 53) Inokuma, H., et al.: *J. Clin. Microbiol.* **38** : 4219-4221, 2000.
- 54) Inokuma, H., et al.: *Vet. Parasitol.* **110** : 145-152, 2002.
- 55) Inokuma, H., et al.: *J. Vet. Med. Sci.* **63** : 815-817, 2001.
- 56) Hoskins, J. D.: *Canine Pract.* **16** : 13-21, 1991.
- 57) Baker, D. C., et al.: *Am. J. Vet. Res.*, **49** : 1014-1016.
- 58) Baker, D. C., et al.: *Vet. Pathol.*, **24** : 449-453.
- 59) Beaufilet, J-P., et al.: *Revue Med. Vet.* **153** : 85-90, 2002.
- 60) Graze, M.B., Gaunt, S.D.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **188** : 916-917, 1986.
- 61) Kontos, V. I., et al.: *Vet. Clin. Pathol.* **20** : 101-105.
- 62) Sainz, A., et al.: *J. Vet. Diagn. Invest.* **11** : 382-384.
- 63) Pennisi, M.J., et al.: *Att. Soc. Ital. Sci. Vet.* XLIII: 1341-1344, 1989.
- 64) Hua, P., et al.: *Microbiol. Immunol.* **44** : 737-739, 2000.
- 65) Kordick, S.K., et al.: *J. Clin. Microbiol.* **37** : 2631-2638, 1999.
- 66) Woldejiwet, Z.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1078** : 438-445, 2006.
- 67) Pusterla, N., Braun, U.: *Zentralbl Veterinarmed. A.* **44** : 385-390, 1997.
- 68) Woldejiwet, Z., Scott, G. R.: Tick-Borne (Pasture) Fever. In Rickettsial and Chlamydial Diseases of Domestic Animals, 233-254, Pergamon Press., 1993.
- 69) Madigan, J.E., Gribble, D.: *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **190** : 445-448, 1987.
- 70) Artursson, K., et al.: *Equine Vet. J.*, **31** : 473-477, 1999.
- 71) Madigan, J.E., et al.: *Equine Vet. J.* **32** : 275-279, 2000.
- 72) Rioche, M.: *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.* **20**, 415-427, 1967.
- 73) Stewart, C.G.: Bovine ehrlichiosis. In Ticks vector biology – Medical and veterinary aspects. 101-107. Springer, 1992.
- 74) Wanduragala, L., Ristic, M.: Anaplasmosis. In Rickettsial and Chlamydial Diseases of Domestic Animals, 65-87, Pergamon Press, 1993.
- 75) Wanduragala, Ristic, M. : Anaplasmosis. In Rickettsial and Chlamydial Diseases of Domestic Animals. 65-87, Pergamon Press, 1993.
- 76) Ishihara, T.: *Technocrat* **3**, 58-59, 1970.
- 77) Walker, D.H., et al.: *Am. Soc. Microbiol. News*, **5** : 287-293, 2000.
- 78) Paddock, C., et al.: *N. Engl. J. Med.* **329** : 1164-1167, 1993.
- 79) Kim, H-Y., Rikihisa, Y.: *J. Clin. Microbiol.* **36** : 3278-3284, 1998.
- 80) Weisiger, R.M., et al.: *Am. J. Vet. Res.* **36** : 689-694, 1975.
- 81) Brouqui, P., et al.: *J. Clin. Microbiol.* **30** : 1062-1066, 1992.
- 82) Brouqui, P., et al.: *Clin. Diag. Lab. Immunol.* **1** : 645-649, 1994.
- 83) Dumler, J.S., et al.: *J. Clin. Microbiol.* **33**. 1098-1103, 1995.
- 84) Rikihisa, Y.: *J. Clin. Microbiol.* **29** : 2024-2029, 1991.
- 85) Ohashi, N., et al.: *J. Clin. Microbiol.* **36** : 2761-2680, 1998.
- 86) Belanger, M., et al.: *J. Clin. Microbiol.* **40** : 3506-3508, 2002.
- 87) Barlough, J.E., et al.: *Vet. Parasitol.* **68** : 367-373, 1997.
- 88) Chen, S-M., et al.: *J. Clin. Microbiol.* **32** : 589-595, 1994.
- 89) Massung, R.F., et al.: *J. Clin. Microbiol.* **36** : 1090-1095, 1998.
- 90) Sirigirrdy, K.R. et al.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1078** : 552-556, 2006.
- 91) Sirigirrdy, K.R., Ganta R.R.: *J. Mol. Diagn.* **7** : 308-316, 2005.