

## —人と動物の共通感染症の最新情報 (XVIII)—

## つつが虫病と日本紅斑熱

## ～日本におけるリケッチア症の課題

安藤秀二<sup>†</sup> (国立感染症研究所ウイルス第一部第五室室長)

## 1 はじめに

つつが虫病と日本紅斑熱は、グラム陰性の偏性細胞内細菌リケッチアによって発症するわが国に常在する代表的なリケッチア症で、リケッチアを保有するダニ類の刺咬により感染する。両疾患とも、発熱、発疹、刺し口を3主徴とする。感染症法に基づく全数把握の4類感染症であり、診断した医師はただちに保健所に届け出なければならないが、両疾患の臨床的な鑑別は難しく、届出には実験室診断が必要である。日本国内では、ツツガムシが媒介するつつが虫病、ノミが媒介する発疹熱 (*Rickettsia typhi* 感染)、シラミが媒介する発疹チフス (*R. prowazekii* 感染) が古く第二次世界大戦前から知られていた。つつが虫病は、東北地方の風土病として江戸時代から記録があり、秋田、山形、新潟の河川域で、夏季に発生する地域性の強い重篤な熱性疾患として知られてきたが、1960年代までに急速に減少した。その後、春～初夏、秋～初冬の2つの季節性ピークを示す患者発生が全国で確認され、近年は年間数百例の患者が報告されている。日本紅斑熱は、リケッチア症の血清診断として用いられていた Weil-Felix 反応のパターンが先の国内リケッチア症と異なることから、1984年、徳島県において報告された [1]。さらに近年、国内の病原性リケッチアの多様性も明らかになっている。本稿では、つつが虫病と日本紅斑熱を中心に、リケッチア症の現状と国内外の関連疾患について概説する。

## 2 つつが虫の病原体と疫学

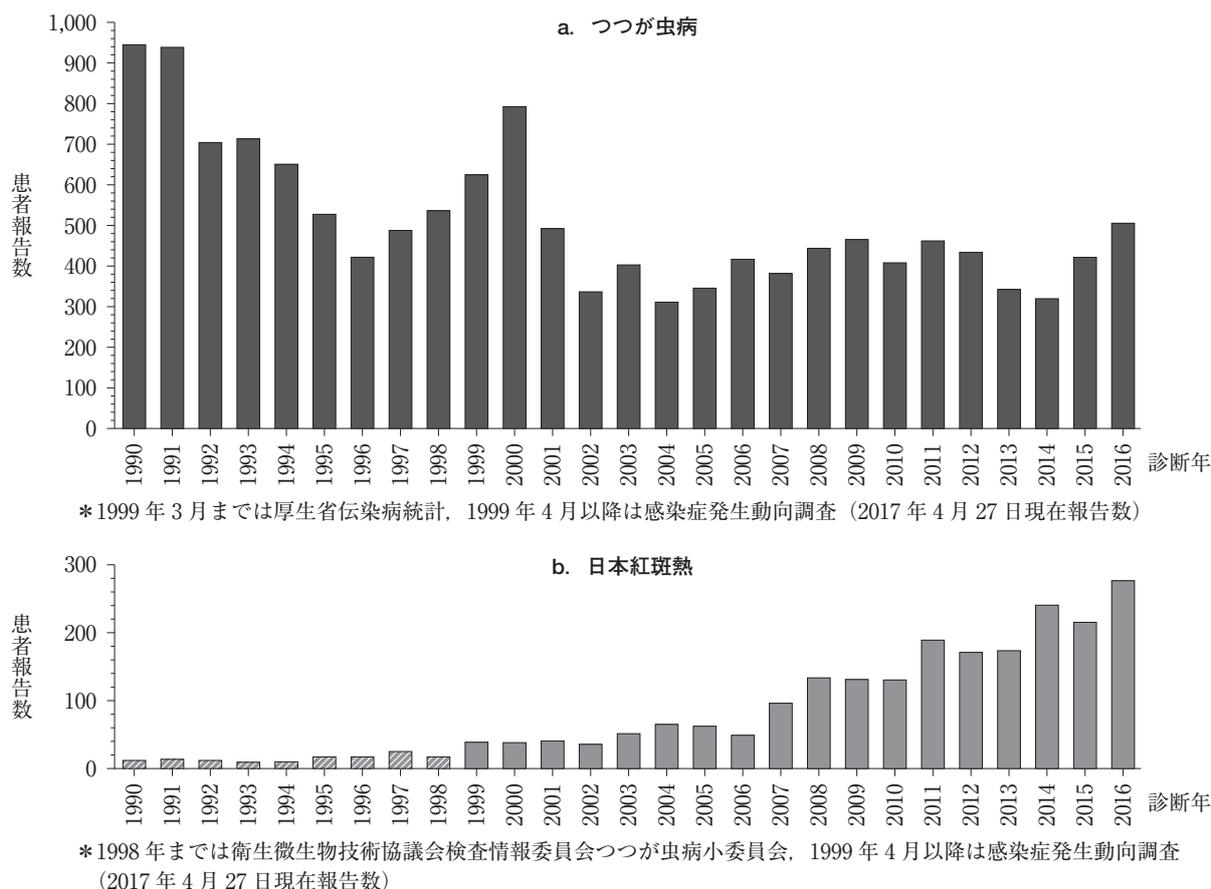
つつが虫の病原体はリケッチア科オリエンチア属の *Orientia tsutsugamushi* で、ダニの一種であるツツガムシによって媒介される。近年の患者報告数は年間400例前後で推移しており、全国で報告されている (図1, 2) [2]。北海道からの報告例は感染推定地域が関東であることが判明しているが、*O. tsutsugamushi* を媒介しうる種類のツツガムシが生息していることから、北海道を感染推定地域とする患者が今後発生する可能性が残され

ている。

日本の *O. tsutsugamushi* には複数の血清型が存在し、標準3血清型 (Kato, Karp, Gilliam 型) の他、Irie/Kawasaki, Hirano/Kuroki, Shimokoshi 型の計6種類の血清型がおもに知られている [2, 3]。海外ではさらに異なる型が報告されている。患者の発生地域と時期は、媒介するツツガムシの種類とそれらの地理的分布及び幼虫の活動時期によって異なる。アカツツガムシ *Leptotrombidium akamushi* (Kato 型)、フトゲツツガムシ *L. pallidum* (Karp, Gilliam 型)、タテツツガムシ *L. scutellare* (Irie/Kawasaki, Hirano/Kuroki 型) などがおもなベクターとなる。また近年、ヒゲツツガムシ *L. palpale* が Shimokoshi 型を保有するとの報告があり、沖縄ではデリーツツガムシ *L. deliense* が媒介ツツガムシと考えられている [2, 4]。アカツツガムシは北日本の一部に限られ、フトゲツツガムシは全国に分布し、タテツツガムシは東南北部から九州まで分布する。ツツガムシは一生の大半を地中で過ごし、卵から孵化した幼虫のみ地表に出て動物に吸着、組織液を吸う。このとき *O. tsutsugamushi* を保有するツツガムシ幼虫に吸着された人が感染する (図3)。その後幼虫は地中に戻り若虫となり、地中に生息する虫の卵などを餌としてさらに成虫となって産卵する。このツツガムシの生活環で *O. tsutsugamushi* は垂直感染する。初夏に孵化するアカツツガムシが媒介するつつが虫病は夏季に発生する。フトゲツツガムシやタテツツガムシは秋口に孵化し、これら2種が媒介するものは秋から初冬に多発する。また、フトゲツツガムシ幼虫は低温に強く、寒冷地では一部が越冬して春に活動を再開し、春にも患者が発生する。患者発生パターンはツツガムシの分布に大きく影響される。一般的に、北日本では春先～初夏、西日本では秋口～初冬の患者発生が多いとされ、診断月別の患者報告数は、全国では5～6月と11～12月の2つのピークがあるが、地域によって必ずしもこのパターンがあてはまらない (図4) [2, 5]。なお秋田、山形、新潟以外にも、

<sup>†</sup> 連絡責任者：安藤秀二 (国立感染症研究所ウイルス第一部第五室)

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1 ☎ 03-4582-2666 FAX 03-5285-1208 E-mail: shuando@nih.go.jp



(出典：国立感染症研究所, 厚生労働省健康局結核感染症課：〈特集〉つつが虫病・日本紅斑熱 2007～2016年, 病原微生物検出情報, 38, 109-112 (2017))

図1 つつが虫病と日本紅斑熱の年別患者報告数 (1990～2016年\*)

明治期から知られていたホッパン熱 (高知県), 馬宿病 (香川県) 等もつつが虫病であった。現在はみられなくなったが, そのベクターと血清型に関しては現在広く知られるものとは異なっていたとされ, *O. tsutsugamushi* の血清型と媒介ツツガムシの関係はより複雑と考えられる [6]。また Shimokoshi 型は Kato 型と同様に従来は東北地域の一部に限局していると考えられていたが, 近年より広く西日本まで広がっていることが示されている [7, 8]。

### 3 日本紅斑熱の病原体と疫学

日本紅斑熱の病原体は *Rickettsia japonica* で, マダニによって媒介される。日本紅斑熱の原因となる *R. japonica* は紅斑熱群リケッチアに分類され, ヤマアラシチマダニ (*Haemaphysalis hystricis*), フタトゲチマダニ (*H. longicornis*), キチマダニ (*H. flava*) などさまざまなダニ類から分離, 検出される [9, 10]。

日本紅斑熱患者の年間報告数は, 1999～2006年は50例前後であったが, 2007年以降増加傾向となり, 2017年以降に患者は年間300例を超え, 2019年47週現在も300例を超えている (図1)。患者報告数は, 5～

10月にかけて増加し, マダニの活動時期と一致する (図4)。西日本の温暖な地域に多いものの, 北海道を除く広い範囲にわたり, 近年, 栃木県, 茨城県, 新潟県, 石川県, 滋賀県, 等でも新たに患者が報告され, いずれの症例も県内での感染が推定されていることから, 患者数の増加とともに発生地域も広がっている (図2) [2]。

### 4 臨床症状と治療

つつが虫病の潜伏期間は1～2週間で, 農業, 林業, 山業採取などの野外活動が感染機会として多い。頭痛, 発熱, 悪寒戦慄をもって発症する。アカツツガムシを除き, 通常刺咬時の痛みなどはない。つつが虫病の刺し口痂皮 (Eschar) の多くは直径約10mmの黒色痂皮として認められる。発熱と同時にまたは数日遅れて米粒大から小豆大の疼痛や搔痒感がない発疹が出現する。臨床的に似る日本紅斑熱は発疹が四肢から体幹へ広がる傾向にあるのに対し, つつが虫病は体幹から四肢に広がる傾向がある [2, 10, 11]。しかし, 日本紅斑熱に特徴的とされる手掌, 足底部の発疹がつつが虫病でもみられることもあり, 臨床的に両疾患を鑑別することは難しい。つつが虫病では, 刺し口近傍局所, 全身リンパ節が腫脹する。

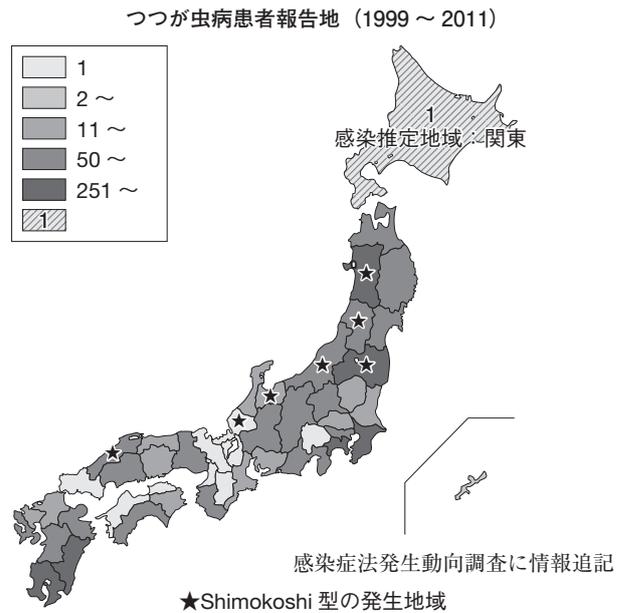
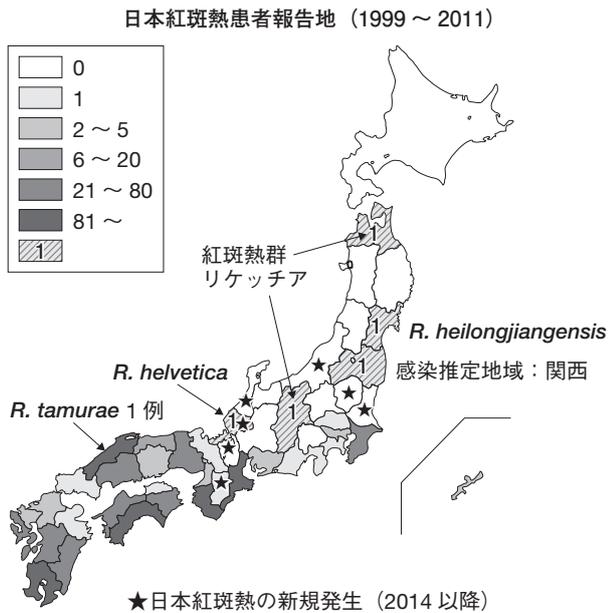


図2 患者報告地域

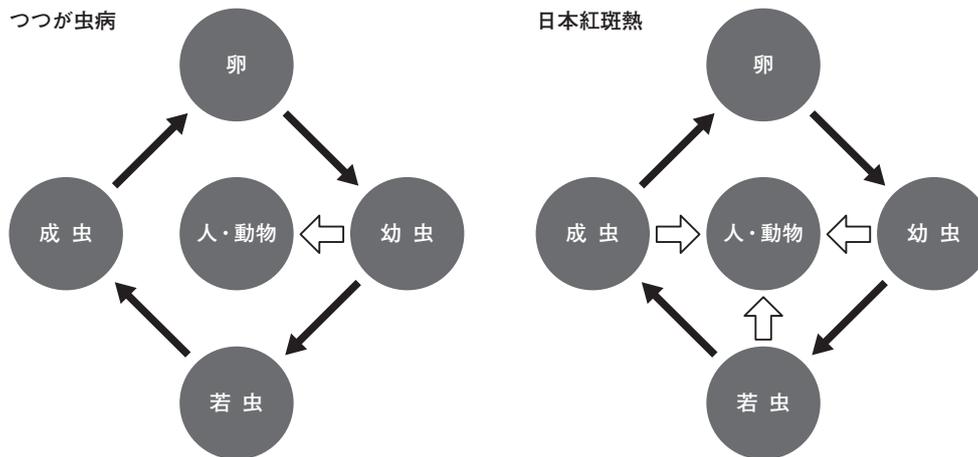


図3 つつが虫病と日本紅斑熱の感染環

また、他のリケッチア症と同様、播種性血管内凝固 (DIC)、多臓器不全により死亡することもある。抗菌薬で劇的に治療可能でありながら、今なお死亡例が報告される。発生動向調査による2007～2016年の集計では、届出時点の死亡例は20例 (致命率0.48%) で、うち15例はフトゲツツガムシが媒介の主体となる東北からの報告であった。

日本紅斑熱の潜伏期は2～8日とつつが虫病と比べて短く、頭痛、発熱、悪寒戦慄をもって発症する。多くは5～10mmの刺し口 (Eschar) を認めるが、つつが虫病に比べ小さく確認しにくいこともある。発熱は弛張熱を示す。疼痛や搔痒感がない発疹が四肢から体幹へ広がり、手掌や足底部にもみられるが [2, 13, 14]、臨床的に両疾患を鑑別することは難しい。リンパ節腫脹は稀である。播種性血管内凝固 (DIC) や多臓器不全を起こして死亡することもあり、急性感染性電撃性紫斑病

Acute infectious purpura fulminans (AIPF) の病態も報告される [15]。2007～2016年の届出時点の死亡例は16例 (致命率0.91%) であった。近年発見された重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は、日本紅斑熱と同様にマダニが媒介し、発生地域が重なることから、臨床現場での判断がより難しくなっている。しかしながら、日本紅斑熱ではほとんどの症例で発疹を示す一方、SFTSでは消化器症状や神経症状の頻度が高い [12-14, 16-18]。

つつが虫病も日本紅斑熱の血液データは、血小板減少、CRP、AST、ALT、LDHが上昇する。SFTSとの鑑別判断では、血小板減少、AST、ALT上昇はリケッチア症とSFTS両疾患に共通するが、いずれもSFTSにおいて強い。さらに、つつが虫病や日本紅斑熱では白血球数がほぼ正常範囲か減少は弱く、SFTSではCRPの上昇がほとんどみられないなどがポイントといえる

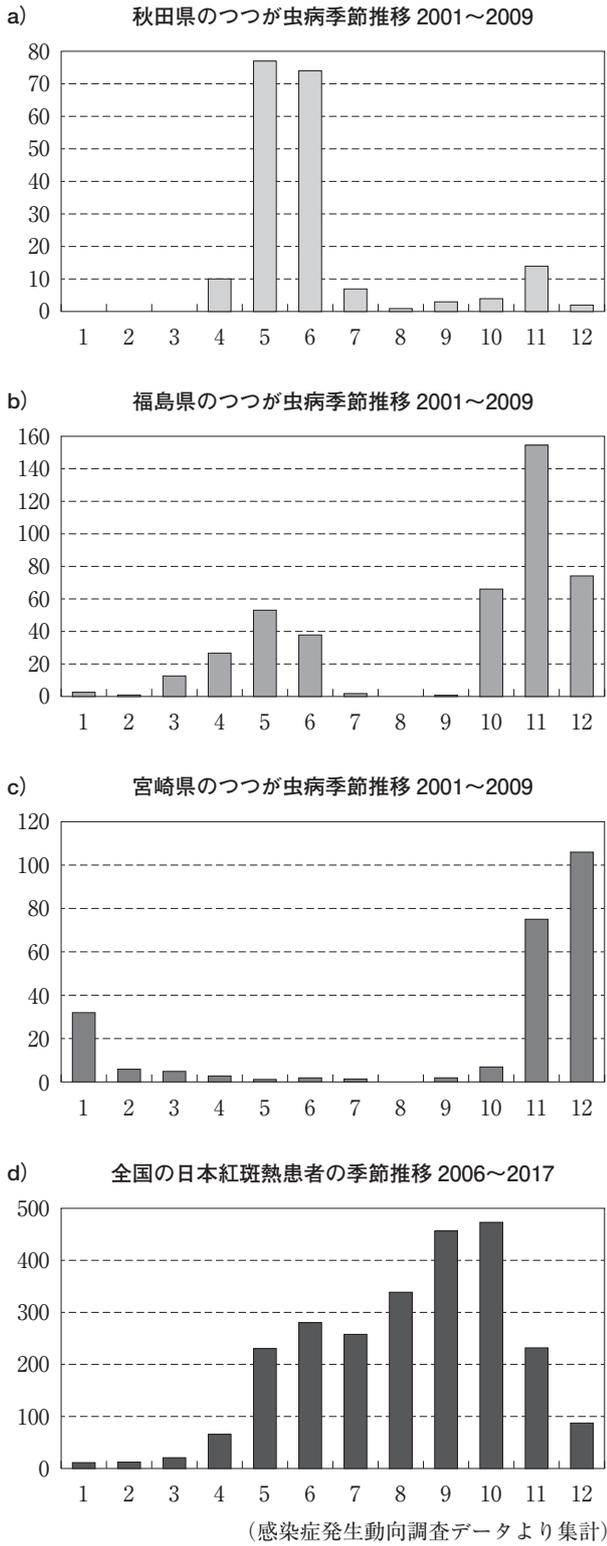


図4 つつが虫病と日本紅斑熱の月別推移

[12, 14, 16-18].  
 治療に関してはいずれのリケッチア症もテトラサイクリン系抗菌薬（ドキシサイクリン、ミノサイクリン）が第1選択薬となり、著効を示す。しかしながら、リケッチア症は急激に重篤化し、致死的でもあるため、遺伝子増幅などの迅速検査系が用いられる現在においても、特

異の実験室診断の結果を待たずに治療を開始することが国際的にも提唱されている。テトラサイクリン系抗菌薬は小児や妊婦での使用が原則禁忌であったが、近年のコホート・スタディにより、8歳未満の小児へのドキシサイクリンの使用が米国小児学会とCDCから推奨されるようになった [19]。つつが虫の第2選択薬は、アジスロマイシンやクロラムフェニコールが用いられるものの、テトラサイクリン系抗菌薬に比し、有効性が劣ると考えられる。また、リファンピシンの有効性を示す報告もある [20]。

5 国内のリケッチア症の多様性

国内を感染推定地域とするリケッチア症は、極東紅斑熱をはじめとする複数の紅斑熱群リケッチア症、ノミ媒介の発疹熱なども報告されている。また、*R. japonica* 以外のさまざまなリケッチアも全国のマダニ類から分離、検出されている [2, 10]。紅斑熱群リケッチアは抗原の交差性が高いため、血清診断のみでは正確な確定が本来難しい。患者からはほぼ *R. japonica* しか検出されないものの、抗体検出のみで日本紅斑熱として報告されたもののなかに、届け出後のより詳細な検査や感染推定地域の調査により、原因が他の紅斑熱群リケッチアであったことが証明された症例もある。宮城の症例 (2008) は *R. heilongjiangensis* による Far eastern spotted fever であった [21]。福井の1例 (2004) は、欧州で患者報告がある *R. helvetica* 感染の可能性が示唆され [22]、さらに島根 (2009) では *R. tamurae* が患者から検出されている [23]。

6 輸入感染症としてのリケッチア症

2007～2016年のつつが虫病患者届け出で国外を推定感染地とする症例は、17例（韓国6例、カンボジア3例、マレーシア2例ほか）報告されている [2]。つつが虫病は日本国内のみならず、西アジアから極東にかけ、アジア・太平洋地域の広い範囲で患者が発生し、年間100万人の患者が発生していると推定される [24]。西はパキスタン、アフガニスタン、南はオーストラリア北部、東は極東ロシア沿岸を含み、患者が発生するこの広範な地域を、“Tsutsugamushi triangle” と呼ぶ。2000年代に入り、特に中国、台湾、韓国を含む極東地域での患者増加が報告されている [25]。中国では、南西部、南東部沿岸に夏季の熱性疾患として大きな患者集積地が知られていたが、1986年に山東省で秋から冬にかけて集団発生がみられ、現在はより広い範囲で患者が報告される。韓国では、2012年に8,000例を越え、島嶼部を含む南部、中西部に患者が集積する。インド、スリランカ等でも近年多数の患者情報が発信されている。また、2010年、中東への旅行者からの分離株は *Orientia*

*chuto* との新種提案がされ [26], 患者報告はないものの, アフリカ大陸でも *Orientia* に近縁のものが存在することが示唆されている [27]. さらに, 南米チリにおいてもつつが虫病が報告され [28], 今後これまで報告のない世界各地でも報告される可能性がある.

また世界中には, より多様な紅斑熱群リケッチア症が分布し [19, 29-32], 渡航先によっては頻度の高い輸入感染症として報告される無視できない疾患である [33]. われわれのラボでも, *R. africae* による African tick bite fever [34], *R. conorii* による地中海紅斑熱 (ポタン熱) [35], *R. australis* による Queensland tick typhus の症例を [36], さらに新規の紅斑熱群リケッチア症も経験している [37]. 日本人の活動範囲の広がりやグローバル化から, 全国のどの地域においても, 季節によらず患者に遭遇する可能性があり, マダニ媒介以外につつが虫病, 発疹熱などのリケッチア症の輸入症例も経験している. 渡航後の熱性疾患ではリケッチア症も念頭におく必要がある [25, 32, 33].

## 7 実験室診断

確定診断は, 特異的血清抗体の上昇確認のほか, 痂皮, 発疹部皮膚生検, 抗菌薬投与前の全血等からの遺伝子検出による. つつが虫病の特異的実験室診断は, 一部の血清型の血清診断については民間検査ラボでも実施可能であり, 保険適用であるが (Karp, Gilliam, Kato), 多様な血清型が存在し, それらは保健所を介し, 日本紅斑熱とともに地方衛生研究所等のネットワーク体制により行われている. 血清診断においては, ペア血清を用いた間接蛍光抗体法や間接免疫ペルオキシダーゼ法が標準である. 急性期血清においては IgM 抗体の上昇もみられないことも少なくない. Shimokoshi 型においては特に抗原性の違いが大きく, 他の血清型抗原では検出できないこともある. また Irie/Kawasaki 型は Gilliam 型に, Hirano/Kuroki 型は Karp 型と交差する傾向があるが, Shimokoshi 型と同様, 感染した型にしか抗体が上昇しない症例もある. しかしながら, ペア血清の採取に 10 日から 2 週間の一定時間を要することに加え, 多様なリケッチア症の拡大と抗原型の交差性から, 迅速性を加味して, 近年, 特異的遺伝子検出が積極的に行われている. ただし, 遺伝子検出系においても, リケッチアの多様性を考慮したユニバーサルな系と増幅遺伝子の解析が正確な情報を得るために必要であり, 検出限界から血清診断もなお不可欠な検査系である [38, 39].

## 8 おわりに

つつが虫病と日本紅斑熱は, 現在も多くの報告がなされ, 全国で遭遇しうる. また, 患者, ベクターと保有病原体の地域的集積もみられる. 有効な抗菌薬がありなが

ら, いまなお死亡例が報告される致死性の疾患であり, 疾患を疑い迅速に治療を開始できるかが患者の予後を大きく左右する. 2019 年の日本紅斑熱の届け出数は, 47 週現在すでに 300 例を超えており, この中で死亡例も 10 名を超え, 以前より致命率が上がっている.

患者報告が多い地域は, 早期の受診につながる地域住民への効果的情報発信と同時に, 臨床医, 公衆衛生機関の極めてよい連携がなされているつつが虫病や日本紅斑熱対策の先進的な地域といえる. つつが虫病や日本紅斑熱のみならず, 鑑別対象となる重症熱性血小板減少症候群などマダニ媒介感染症も多様化する中, さまざまな節足動物媒介感染症をも網羅的に対応するため, 情報の共有と連携がより重要となっている.

## 参考文献

- [1] 馬原文彦, 古賀敬一, 沢田誠三, 谷口哲三, 重見文雄, 須藤恒久, 坪井義昌, 大谷 明, 小山 一, 内山恒夫, 内田孝宏: わが国初の紅斑熱リケッチア感染症, 感染症学雑誌, 59, 1165-1172 (1985)
- [2] 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局結核感染症課: 〈特集〉つつが虫病・日本紅斑熱 2007~2016 年, 病原微生物検出情報, 38, 109-112 (2017)
- [3] 佐藤 (大久保) 梢, 高野 愛, 高 娃, 安藤秀二, 川端寛樹: 「シリーズ: ダニ研究の最前線とダニ媒介感染症制御の可能性を探る」ダニ媒介感染症 一国内に常在する感染症を主に, 衛生動物, 70, 3-14 (2019)
- [4] Seto J, Suzuki Y, Otani K, Qiu Y, Nakao R, Sugimoto C, Abiko C: Proposed vector candidate: Leptotrombidium palpale for Shimokoshi type Orientia tsutsugamushi, Microbiol Immunol, 57, 111-117 (2013)
- [5] 田原研司, 山本正吾: つつが虫病—多種多様な疫学—, “ダニと新興再興感染症” SADI 組織委員会編, 151-163, 全国農村教育協会, 東京 (2007)
- [6] 軒原 進: 「馬宿病」に関する研究, 岡山医学会雑誌, 67, 1105-1143 (1955)
- [7] 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)
- [8] 新原寛之, 河野邦江, 田原研司, 高垣謙二, 中村 嗣, 辻野佳雄, 村田 将, 太田征孝, 飛田礼子, 吉田暁子, 千貫祐子, 森田栄伸: Real-time PCR および nested PCR 法を用いたリケッチア症迅速診断の有用性: 島根県における 11 症例の検討, 日本皮膚科学会雑誌, 126, 2117-2126 (2016)
- [9] 安藤秀二, 藤田博己: 国内における紅斑熱群リケッチア症を媒介するマダニ類と病原体との多様な関係, 日本衛生動物学会誌, 64, 5-7 (2013)
- [10] 藤田博己: 過去 15 年間における培養細胞を用いた病原体分離法の改良と実績, 大原総合病院年報, 48, 21-42 (2008)
- [11] 山藤栄一郎: リケッチア感染症: 日本紅斑熱とツツガムシ病をどのように疑い, 診断・治療するか (特集 感染症 2)—(疾患各論), Hospitalist, 5, 519-528 (2017)
- [12] Sando E, Suzuki M, Katoh S, Fujita H, Taira M,

- Yaegashi M, Ariyoshi K : Distinguishing Japanese Spotted Fever and Scrub Typhus, Central Japan, 2004–2015, *Emerg Infect Dis*, 24, 1633–1641 (2018)
- [13] Mahara F : Japanese spotted fever: report of 31 cases and review of the literature, *Emerg Infect Dis*, 3, 105–111 (1997)
- [14] Noguchi M, Oshita S, Yamazoe N, Miyazaki M, Takemura YC : Important Clinical Features of Japanese Spotted Fever, *Am J Trop Med Hyg*, 99, 466–469 (2018)
- [15] 山下真史, 木田浩司, 岸本壽男, 田原研司 : 急性感染性電撃性紫斑病を合併した日本紅斑熱の1例, *病原微生物検出情報*, 31, 135–136 (2010)
- [16] Satoh M, Akashi S, Ogawa M, Wakeyama T, Ogawa H, Fukuma A, Taniguchi S, Tani H, Kurosu T, Fukushi S, Shimojima M, Ando S, Saijo M : Retrospective survey of severe fever with thrombocytopenia syndrome in patients with suspected rickettsiosis in Japan, *J Infect Chemother*, 23, 45–50 (2017)
- [17] Kato H, Yamagishi T, Shimada T, Matsui T, Shimojima M, Saijo M, Oishi K, SFTS epidemiological research group-Japan : Epidemiological and Clinical Features of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome in Japan, 2013–2014, *PLoS One*, 11, e0165207 (2016), (online), (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5077122/pdf/pone.0165207.pdf>), (accessed 2019–11–25)
- [18] Kim MC, Chong YP, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Kim SH : Differentiation of Severe Fever With Thrombocytopenia Syndrome From Scrub Typhus, *Clin Infect Dis*, 66, 1621–1624 (2018)
- [19] Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever and Other Spotted Fever Group Rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmosis — United States A Practical Guide for Health Care and Public Health Professionals, *MMWR*, 65, 1–44 (2016), (online), (<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/pdfs/rr6502.pdf>), (accessed 2019–11–25)
- [20] Kim YS, Kim DM, Yoon NR, Jang MS, Kim CM : Effects of Rifampin and Doxycycline Treatments in Patients with Uncomplicated Scrub Typhus: An Open-label Randomized, Controlled Trial, *Clin Infect Dis*, doi:10.1093/cid/ciy130 (2018), (online), (<https://academic.oup.com/cid/article/67/4/600/4860367>), (accessed 2019–11–25)
- [21] Ando S, Kurosawa M, Sakata A, Fujita H, Sakai K, Sekine M, Katsumi M, Saitou W, Yano Y, Takada N, Takano A, Kawabata H, Hanaoka N, Watanabe H, Kurane I, Kishimoto T : Human Rickettsia heilongjiangensis infection, Japan, *Emerg Infect Dis*, 16, 1306–1308 (2010)
- [22] Noji Y, Takada N, Ishiguro F, Fujino S, Aoyama T, Fujita H, Yano Y, Shiomi S, Mitsuto I, Takase K, Haba T, Mabuchi H : The first reported case of spotted fever in Fukui Prefecture, the northern part of central Japan, *Jpn J Infect Dis*, 58, 112–114 (2005)
- [23] Imaoka K, Kaneko S, Tabara K, Kusatake K, Morita E : The First Human Case of Rickettsia tamurae Infection in Japan, *Case Reports in Dermatology*, 3, 68–73 (2011)
- [24] Kelly DJ, Fuerst PA, Ching WM, Richards AL : Scrub typhus: the geographic distribution of phenotypic and genotypic variants of *Orientia tsutsugamushi*, *Clin Infect Dis*, 48, S3, 203–230 (2009)
- [25] 安藤秀二 : 極東地域におけるつつが虫病の現状と将来的課題, *化学療法の領域*, 30, 313–321 (2014)
- [26] Izzard L, Fuller A, Blacksell SD, Paris DH, Richards AL, Aukkanit N, Nguyen C, Jiang J, Fenwick S, Day NP, Graves S, Stenos J : Isolation of a novel *Orientia species* (*O. chuto* sp. nov.) from a patient infected in Dubai, *J Clin Microbiol*, 48, 4404–4409 (2010)
- [27] Cosson JF, Galan M, Bard E, Razzauti M, Bernard M, Morand S, Brouat C, Dalecky A, Bâ K, Charbonnel N, Vayssier-Taussat M : Detection of *Orientia* sp. DNA in rodents from Asia, West Africa and Europe, *Parasit Vectors*, 8, 172 (2015), doi:10.1186/s13071-015-0784-7, (online), (<https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-015-0784-7>), (accessed 2019–11–25)
- [28] Weitzel T, Dittrich S, López J, Phuklia W, Martinez-Valdebenito C, Velásquez K, Blacksell SD, Paris DH, Abarca K : Endemic Scrub Typhus in South America, *New Engl J Med*, 375, 954–961 (2016)
- [29] Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, Labruna MB, Mediannikov O, Kernif T, Abdad MY, Stenos J, Bitam I, Fournier PE, Raoult D : Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach, *Clin Microbiol Rev*, 26, 657–702 (2013)
- [30] Merhej V, Angelakis E, Socolovschi C, Raoult D : Genotyping, evolution and epidemiological findings of Rickettsia species, *Infect Genet Evol*, 25, 122–137 (2014)
- [31] Xu G, Walker DH, Jupiter D, Melby PC, Arcari CM : A review of the global epidemiology of scrub typhus, *PLoS Neglect Trop D*, 11, e0006062 (2017), (online), (<https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006062>), (accessed 2019–11–25)
- [32] Abdad MY, Abou Abdallah R, Fournier PE, Stenos J, Vasoo S : A Concise Review of the Epidemiology and Diagnostics of Rickettsioses: *Rickettsia* and *Orientia* spp, *J Clin Microbiol*, 56, e01728–17 (2018), (online), (<https://jcm.asm.org/content/56/8/e01728-17>), (accessed 2019–11–25)
- [33] Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, von Sonnenburg F, Keystone JS, Pandey P, Cetron MS, GeoSentinel Surveillance Network : Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers, *New Engl J Med*, 354, 119–130 (2006)
- [34] Fujisawa T, Kadosaka T, Fujita H, Ando S, Takano A, Ogasawara Y, Kawabata H, Seishima M : Rickettsia africae infection in a Japanese traveller with many tick bites, *Acta Derm-Venereol*, 92, 443–444 (2012)

- [35] Yoshikawa H, Kimura M, Ogawa M, Rolain JM, Raoult D : Laboratory-confirmed Mediterranean spotted fever in a Japanese traveler to Kenya, *Am J Trop Med Hyg*, 73, 1086-1089 (2005)
- [36] 森村 歩, 白野倫徳, 小西啓司, 笠松 悠, 後藤哲志, 阿部仁一郎, 安藤秀二 : 輸入 Queensland tick typhus (クイーンズランドマダニチフス) の一例, *病原微生物検出情報*, 38, 123-124 (2017)
- [37] Takajo I, Sekizuka T, Fujita H, Kawano A, Kawaguchi T, Matsuda M, Kubo K, Miyauchi S, Umekita K, Nagatomo Y, Kuroda M, Takasaki T, Okayama A, Ando S : Possible Case of Novel Spotted Fever Group Rickettsiosis in Traveler Returning to Japan from India, *Emerg Infect Dis*, 22, 1079-1082 (2016)
- [38] Kawamori F, Shimazu Y, Sato H, Monma N, Ikegaya A, Yamamoto S, Fujita H, Morita H, Tamaki Y, Takamoto N, Su H, Shimada M, Shimamura Y, Masuda S, Ando S, Ohashi N : Evaluation of Diagnostic Assay for Rickettsioses Using Duplex Real-Time PCR in Multiple Laboratories in Japan, *Jpn J Infect Dis*, 71, 267-273 (2018)
- [39] 全国衛生研究所衛生微生物協議会リケッチア・レファレンスセンター : リケッチア感染症診断マニュアル (令和元年6月版), (online), (<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/Rickettsia20190628.pdf>), (accessed 2019-11-25)