

資料

広島県におけるリケッチア症（日本紅斑熱及びつつが虫病）の発生状況（2007年～2011年）

島津 幸枝, 谷澤 由枝, 高尾 信一, 松尾 健

Laboratory Diagnosis of Rickettsiosis (Japanese Spotted Fever and Scrub typhus) in Hiroshima Prefecture, Japan (2007~2011)

YUKIE SHIMAZU, YUKIE TANIZAWA, SHINICHI TAKAO and TAKESHI MATSUO

(Received November 5, 2012)

2007年から2011年の5年間に、広島県立総合技術研究所保健環境センターにおいて、リケッチア症疑い患者142人の検査診断を実施した。患者142人の内62人が日本紅斑熱、23人がつつが虫病と判定され、36人が陰性、21人が判定保留とされた。日本紅斑熱患者は県の沿岸部で広く発生しており、発生時期は4月から10月であった。つつが虫病患者は沿岸部と北部で発生しており、発生時期は3月から5月と10月から1月に発生する二峰性を示した。検査診断は*Rickettsia japonica* (*R. japonica*) 及び*Orientia tsutsugamushi* (*O. tsutsugamushi*) 抗原を用いた間接蛍光抗体法 (IFA) による血清診断及びNested PCRあるいはリアルタイムPCRを用いた遺伝子診断により実施した。患者の急性期血液や刺し口痂皮あるいは組織のNested PCRで得られた増幅産物について塩基配列を決定したところ、日本紅斑熱患者52人については全て標準株*R. japonica* YH株と一致していた。つつが虫病患者15人については検出DNAの分子系統解析を行ったところ、10人はKawasaki型、4人はKarp (JP-2) 型、1人はKarp (JP-1) 型であり、Kawasaki型が検出された患者1人については、同一検体からKuroki型のDNAも検出され、2種類の*O. tsutsugamushi*に同時期に感染したと考えられた。広島県内で発生するつつが虫病は、県西部では主としてKawasaki型が、県内の広い範囲ではKarp (JP-2) 型の患者が主に発生していると考えられた。

キーワード：日本紅斑熱、つつが虫病、*Rickettsia japonica*、*Orientia tsutsugamushi*、検査診断

はじめに

リケッチア症は主として病原リケッチアを保有する節足動物により媒介される感染症であり、世界中で様々なリケッチア症とその媒介動物が確認されている。日本国内では古くからツツガムシ類が媒介するつつが虫病が知られていたが、1984年に徳島県で馬原らにより日本紅斑熱が新たなリケッチア症として報告され [1]、その後の調査でこの疾患がマダニ類により媒介されていることが判明している [2]。日本紅斑熱については全国的に調査が実施され検査体制の整備が進むと共に報告患者数が増加し、2011年には全国で176人の患者が報告されている [3]。広島県では従来からつつが虫病患者の発生が確認されていたが [4]、1999年に初めて日本紅斑熱患者が確認されて以降 [5]、その患者数は徐々に増加し、2011年末までに計66人の患者が確認されている。今回我々は、広島県内のリケッチア症（日本紅斑熱及びつつが虫病）の発生状況を明らかにするために、2007年から2011年までの5年間に当センターで実施したリケッチア症疑い患者の検査診断状況について報告する。

対象及び方法

1 対象

2007年から2011年の5年間に、広島県感染症発生動向調査事業における病原診断の目的で、県内の医療機関においてリケッチア症を疑われた患者142人について、日本紅斑熱及びつつが虫病的検査診断を行った。

2 検査診断

(1) 血清診断

医療機関において患者から採血された血清あるいは血漿について、リケッチア感染症診断マニュアル [6] に準じて間接蛍光抗体法 (IFA) によりIgM及びIgG抗体価を測定した。急性期及び回復期のペア血清で抗体価が4倍以上上昇しているもの、あるいはIgM抗体が80倍以上検出されたものを血清学的に陽性と判定した。リケッチア抗原は、日本紅斑熱については標準株である*Rickettsia japonica* (以降、*R. japonica*) YH株、広島県分離株 (HH-12株, HP34株) を、つつが虫病については*Orientia tsutsugamushi* (以降、*O. tsutsugamushi*) 標準5株

(Gilliam, Karp, Kato, Kawasaki, Kuroki) を用いた。

(2) 遺伝子診断

医療機関において急性期の患者から採血された血液の血清分離後の血餅または血漿分離後のパフィーコート部分、ダニ類の刺し口と推定される部位に形成された痂皮または当該部位から採取された組織について、QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN 51104) を用いてDNAを抽出した。これら抽出DNAを鋳型として、日本紅斑熱については17kDaタンパクをコードする遺伝子領域をターゲットとするNested PCRを実施した。1st PCRには紅斑熱群リケッチアの同領域を増幅するプライマーセットR1/R2 [6] を使用し、Nested PCRでは1st PCRの産物を鋳型として、*R. japonica*の同領域を増幅するプライマーセットRj5/Rj10 [6] および*R. japonica*を含む紅斑熱群リケッチアの同領域を増幅するプライマーセットRr17.61p/Rr17.492n [7] をそれぞれ使用し、特異的増幅産物の有無を確認した。また、2010年からはリアルタイムPCRによる検査も併用した [8]。一方、つつが虫病については*O. tsutsugamushi*の56kDaタンパクをコードする遺伝子領域をターゲットとするNested PCRを実施した。1st PCRにはプライマーセット34/55 [6] を、Nested PCRにはプライマーセット10/11 [6] を用いた。特異的増幅産物が確認された検体については、1st PCRの産物を鋳型として標準5株の型別Nested PCR [6] を実施した。

*R. japonica*及び*O. tsutsugamushi*のNested PCRで確認された特異的増幅産物については、ダイレクトシーケンシング法により塩基配列を決定し、Clustal Wで既知のリケッチア株の塩基配列と分子系統解析を行い、MEGA5により系統樹を作成した。

結 果

1 リケッチア症疑い患者の年別、月別検査状況

(1) 検査状況の年別推移

2007年から2011年の5年間に当センターで検査診断を実施した患者数の年別推移とその検査結果を表1に示す。日本紅斑熱についてはこの期間に県内で検査診断が可能な検査機関は当センターのみであったため、表1の患者数はそのままこの期間の県内届出患者数となる。一方、つつが虫病の検査は民間検査機関でも実施可能であるため、表1の患者数は県内の届出患者数の内、当センターで検査が実施された患者数である。リケッチア疑い患者数は、2007年の検査数は9人であったが、2008年は23人と大幅に増加し、その後も増加して2011年の検査数は49人であった。この内、日本紅斑熱陽性となった患者数は2007年、2008年には4～5人であったが、2009年以

降は毎年20人程度となり、5年間の日本紅斑熱陽性患者数は計62人（全疑い患者数の43.7%）であった。一方、つつが虫病については年毎に患者数のばらつきがあったが、いずれの年も陽性患者数は10人未満であり、計23人（全疑い患者数の16.2%）がつつが虫病陽性であった。ほか5年間に検査陰性となった患者数は36人（全疑い患者数の25.3%）、検体の提出が不十分で判定ができず判定保留とした患者数は21人（全疑い患者数の14.8%）であった。

表1 保健環境センターで検査を実施したリケッチア症疑い患者数の年別推移

	日本紅斑熱	つつが虫病	陰性	判定保留	計
2007	5	1	3	0	9
2008	4	8	8	3	23
2009	17	2	3	3	25
2010	16	4	10	6	36
2011	20	8	12	9	49
計	62	23	36	21	142

(2) 検査状況の月別推移

5年間の検査状況の月別推移を図1に示す。日本紅斑熱の患者は4月から10月まで確認された。一方、つつが虫病患者は3月から5月の春期、10月から1月の秋期から冬期にかけての二期間に分かれて確認され、二峰性を示した。

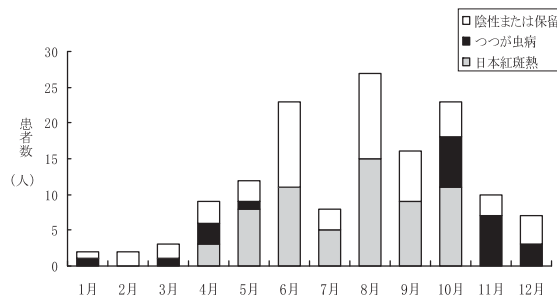


図1 保健環境センターで検査を実施したリケッチア症疑い患者数の月別推移 (2007年～2011年)

2 日本紅斑熱及びつつが虫病の地域別発生状況

(1) 日本紅斑熱患者

5年間に日本紅斑熱と判定された患者62人の内、県外（岡山県）で感染したと推定される1人をのぞいた61人の推定感染地と患者数を図2-Aに示す。患者は県南部の瀬戸内海沿岸部の自治体で広く確認されており、特に県東部の三原市及び尾道市で多く確認された。また、本土部分だけでなく、島しょ部でも複数の患者が確認された。

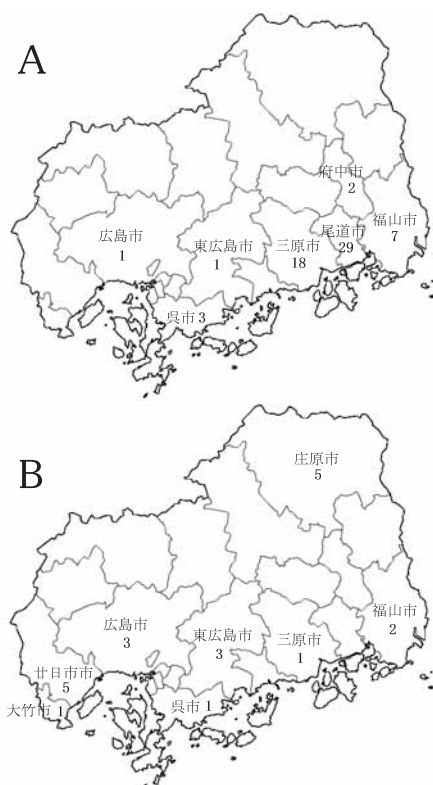


図2 広島県内の日本紅斑熱(A)及びつつが虫病(B)患者の推定感染地及び患者数(2007年～2011年)

3 リケッチア症疑い患者の検査診断

(1) 判定に用いた検査診断の内訳

5年間に当センターでリケッチア症疑い患者に対して実施した検査診断の内訳を表2に示す。日本紅斑熱患者62人のすべてが血清診断を実施され、内48人(日本紅斑熱患者全数の77.4%)が陽性と判定された。他12人は検体が急性期血液のみであったため血清診断では判定保留とされ、2人は抗体の上昇が弱かったため血清診断では陰性と判定された。遺伝子診断については52人が実施され、42人(日本紅斑熱患者全数の67.7%)が陽性となった。この内14人(日本紅斑熱患者全数の22.6%)については、血清診断の結果が陰性または判定保留であり、遺伝子診断の結果のみで日本紅斑熱陽性と判定された。一方、つつが虫病患者23人についてはすべてが血清診断を実施され、全患者が陽性と判定された。遺伝子診断については18人が実施され、15人が陽性(つつが虫病患者全数の65.2%)となった。ほか検査診断陰性と判定された患者36人については、全患者がペア血清による判定で陰性とされ、内26人については遺伝子診断も実施されたが陰性であった。判定保留となった患者は21人であったが、20人は急性期血液のみで血清診断を実施され判定保留となり、1人は痂皮による遺伝子診断のみを実施され陰性であったため、判定保留とされた。

(2) つつが虫病患者

5年間につつが虫病と判定された患者23人の内、県外(山口県)で感染したと推定される2人をのぞいた21人の推定感染地と患者数を図2-Bに示す。患者は県南部の瀬戸内海沿岸部の自治体で広く確認された他、北部の庄原市でも複数確認された。庄原市の5人の内3人、廿日市市の5人の内2人は図1に示した春期の患者であり、残りの患者は秋期から冬期にかけての患者であった。

(2) Nested PCR検査結果

日本紅斑熱患者と判定された52人から採取された79検体、つつが虫病患者と判定された18人から採取された28検体のNested PCR検査結果を表3に示す。日本紅斑熱については急性期血液44件の内26件(59.1%)、刺し口痂皮32件の内26件(81.3%)、刺し口組織3件の内1件(33.3%)が陽性となった。陽性となった検体はNested PCRのプライマーセットRj5/Rj10およびRr17.61p/

表2 リケッチア症疑い患者の検査診断結果と実施した検査診断

	日本紅斑熱 n=62		つつが虫病 n=23		陰性 n=36	判定保留 n=21
	検査数	陽性数	検査数	陽性数		
血清診断	62	48 (77.4)	23	23 (100)	36	20
遺伝子診断	52	42 (67.7)	18	15 (65.2)	26	18

n: 判定を受けた患者数,
表中の数字は検査を実施した患者数, ()内は陽性判定を受けた患者数nに占める%を表す。

表3 日本紅斑熱及びつつが虫病患者検体のNested PCR検査結果

	日本紅斑熱		つつが虫病	
	検体数	陽性数 (%)	検体数	陽性数 (%)
急性期血液	44	26 (59.1)	13	8 (61.5)
刺し口痂皮	32	26 (81.3)	15	14 (93.3)
刺し口組織	3	1 (33.3)	0	0

()内は検体数に占める%を表す。

Rr17.492nの両方で特異的増幅産物が確認された。つつが虫病については、急性期血液13件の内8件(61.5%)、刺し口痂皮15件の内14件(93.3%)が陽性となった。Nested PCRで特異的増幅産物が確認された検体については、型別Nested PCRによる型別を行うとともに、プライマーセット10/11の増幅産物の塩基配列を決定して遺伝子型を確認した(表4)。

Nested PCRで陽性となった血液検体の最も早い採血病日は日本紅斑熱が2病日、つつが虫病が5病日であった。また、中央値は日本紅斑熱が5病日、つつが虫病が8病日であった。日本紅斑熱もつつが虫病も急性期血液より刺し口痂皮の陽性率が高く、特につつが虫病の痂皮の陽性率が高かった。

(3) 日本紅斑熱のリアルタイムPCR検査結果

2010年から2011年に日本紅斑熱患者と判定された31人から採取された54検体(急性期血液31件、刺し口痂皮22件、刺し口組織1件)については、Nested PCRを実施すると共に、リアルタイムPCRも実施した。刺し口痂皮及び組織の23件は、両者の結果が一致したが、血液についてはNested PCRで陽性となった31件の内28件(87.1%)

がリアルタイムPCR陽性となった。

(4) シークエンス解析結果

日本紅斑熱患者52人のNested PCR(プライマーセットRr17.61p/Rr17.492n)で得られた増幅産物についてダイレクトシークエンスにより塩基配列399bpを決定し、*R. japonica* YH株の配列と比較したところ、すべての患者で100%配列が一致し、変異は確認されなかった。

つつが虫病患者15人のNested PCR(プライマーセット10/11)で得られた増幅産物の結果については表4に示す。プライマー領域10/11の産物の塩基配列(約500bp)をダイレクトシークエンスにより決定し、国際塩基配列データベースに登録されている*O. tsutsugamushi*の標準株等の塩基配列を用いて分子系統解析を実施したところ(図3)、10人(内2名の推定感染地は山口県東部)はKawasaki型であった。この内2009年10月に山口県東部で感染したと推定される患者1人については、同一血液検体からKuroki型のDNAも検出された。他、4人からはKarp(JP-2)型が、1人からはKarp(JP-1)型が検出された。

表4 つつが虫病患者検体から検出された*O. tsutsugamushi* DNA

検出DNA	発病日	推定感染地	検体	遺伝子型
Hiroshima08-Una	2008/3/30	庄原市	痂皮	Karp(JP-2)
Hiroshima08-KuSi	2008/4/13	庄原市	血液, 痂皮	Karp(JP-1)
Hiroshima08-YaMi	2008/4/20	廿日市市	血液, 痂皮	Karp(JP-2)
Hiroshima08-KoSi	2008/10/8	広島市	痂皮	Kawasaki
Hiroshima08-YaKa	2008/10/16	東広島市	痂皮	Kawasaki
Hiroshima08-AKe	2008/11/9	廿日市市	血液, 痂皮	Kawasaki
Hiroshima08-MaHi	2008/11/20	庄原市	血液, 痂皮	Karp(JP-2)
Hiroshima09-TaA-KR	2009/10/22	山口県	血液	Kuroki*
Hiroshima09-TaA-KW	2009/10/22	同上	同上	Kawasaki*
Hiroshima09-SiMa	2009/11/17	東広島市	血液, 痂皮	Kawasaki
Hiroshima10-SaKa	2010/11/12	山口県	痂皮	Kawasaki
Hiroshima11-TaE	2011/10/27	廿日市市	痂皮	Kawasaki
Hiroshima11-UTa	2011/10/28	広島市	痂皮	Kawasaki
Hiroshima11-YaKi	2011/10/30	大竹市	痂皮	Kawasaki
Hiroshima11-NaTi	2011/11/14	呉市	血液, 痂皮	Kawasaki
Hiroshima11-IMa	2011/12/6	東広島市	血液, 痂皮	Karp(JP-2)

*: 同一患者の同一検体から検出された。

考 察

広島県内のつつが虫病については、1961年に患者の発生が確認されて以降、1984年までは確認されなかったが、1985年に5名の患者が届出されて以降は毎年患者が発生している[4]。日本紅斑熱については、1999年に県内で初めて患者が確認されて以降[5]、2004年までは確認されなかったが、その後は毎年患者が発生するよう

になり、徐々にその数は増加している[9]。このため県内ではリケッチア症が疑われる患者については日本紅斑熱及びつつが虫病の両方の可能性を考慮した検査体制が必要である。広島県では、両疾患の鑑別診断が可能な検査体制の整備を進めるとともに、潜在していると推定される日本紅斑熱患者の捕捉やリケッチア症患者の適切な診断・治療が行われる環境作りを企図して、2007年からリケッチア症啓発リーフレットを作成して医療関係者への配布を実施し、広島県感染症情報センターのサイトで

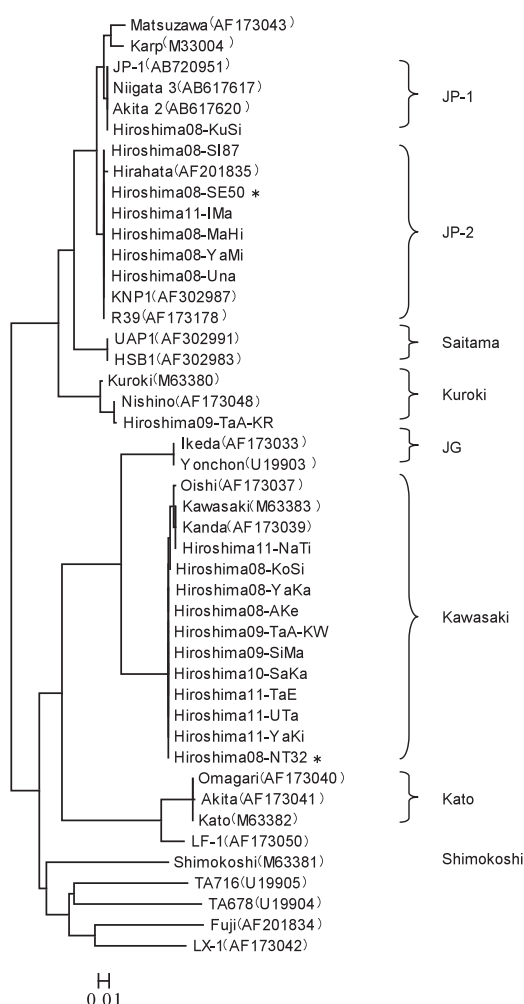


図3 つつが虫病患者から検出された*O. tsutsugamushi* 56kDa外膜タンパク遺伝子の系統樹

() 内は国際塩基配列データベースのアクセッション番号

* は県内で野鼠から検出された遺伝子 [10]

情報発信をするなどの啓発活動を進めてきた。2008年以降のリケッチア症疑い患者の検査数の増加(表1)はこのような活動により疾患に対する認知が進んだ成果であり、患者の確認数が増加するにつれ、発生時期や推定感染地が明らかとなってきた。

日本紅斑熱の患者発生時期は4月から10月であり(図1)、これは媒介動物であるマダニ類の活動時期を反映していると考えられた。つつが虫病患者発生時期は二峰性を示したが(図1)、これは秋に孵化したツツガムシの幼虫による秋期から冬期の発生と、越冬幼虫による春期の発生を示していると考えられた。春期と秋期には日本紅斑熱とつつが虫病患者の両疾患の患者が同時期に発生しており、今後も臨床症状では鑑別ができない両疾患については、適切な検査診断が実施される体制を整備していかなければならない。推定感染地については、日本紅斑熱は県南部の地域で発生しており(図2-A)、島しょ部

でも患者が複数確認されているため、広島県では広く沿岸部で患者の発生に注意する必要があると考える。つつが虫病については当センターで検査を実施した患者のみのデータであるが、沿岸部及び県北部で患者が発生していることが確認された(図2-B)。我々の以前の調査では[10]、県内各地で捕獲した野鼠から広範囲に*O. tsutsugamushi* DNAや*O. tsutsugamushi*に対する血清抗体が確認されていることから、つつが虫病については県内全域で患者の発生に注意しなければならないと考える。これらのことから広島県内では、臨床において持続する高熱と発疹を伴う患者については、日本紅斑熱あるいはつつが虫病患者の可能性を選択肢として考慮しなければならないと考える。両疾患は時に治療の遅れから重篤化し死亡する可能性もあることから、早期診断・治療のために、常に警戒しておくべき疾患である。

リケッチア症の検査診断については当センターでは従来からIFAによる血清診断を実施していたが、2007年からはNested PCRを用いた遺伝子診断を導入し、2010年からは日本紅斑熱についてはリアルタイムPCRも導入している。回復期血清を待たなければならない血清診断に比べ、PCR検査は結果の判明が早いため(2日程度)、5年間に日本紅斑熱患者42人(日本紅斑熱患者全数の67.7%)、つつが虫病患者15人(つつが虫病患者全数の65.2%)については早期診断に寄与することができた(表2)。遺伝子診断に用いる患者検体は急性期血液と刺し口痂皮が主であり、患者の状態や採血日に結果が左右される血液よりも刺し口痂皮の方が陽性率が高く(表3)、検査診断の検体として非常に有用であった。なお、感染初期からリケッチアが増殖する部位である刺し口の痂皮及び組織の陽性率が100%とならなかったのは、採取された痂皮が刺し口のものではなかった可能性が考えられる。また、一部の検体は痂皮とされていたが痂皮というよりも表皮表面の薄片に近い状態であったため、リケッチアDNAが検出されなかった可能性も考えられた。一般的に日本紅斑熱よりも痂皮が大きくわかりやすいとされるつつが虫病患者の痂皮の陽性率が日本紅斑熱患者の痂皮の陽性率よりも高かったのは、より確実に刺し口の痂皮を視認し採取することができたためであると考えられた。刺し口痂皮の採取は容易であり患者に対する侵襲性が低いことから、迅速に検査診断を実施するためには積極的に患者の刺し口を探し出し痂皮を採取するのが望ましいと考える。日本紅斑熱の検査で実施したリアルタイムPCRについては、血液検体3件でNested PCRが陽性であったものが陰性であったが、両検査では検査に用いる試料量等を統一していないため検出率の比較はできなかった。リアルタイムPCRはNested PCRよりも結果が早く判明するため有用であることから、今後は検出能の比較やつつが虫病患者の検出系の導入を検討した

い。

今回遺伝子診断のNested PCRで検出されたDNAについては、日本紅斑熱患者52人から検出された17kDaタンパク領域の塩基配列はすべて*R. japonica*の標準株YH株の配列と100%一致しており、変異は確認されなかった。今後は他の遺伝子領域についても配列の決定を行い、県内株の解析を行っていきたい。一方、つつが虫病患者15人から検出された*O. tsutsugamushi*の56kDaタンパク領域の塩基配列を解析したところ、Kawasaki型が10人と最も多かった(内2名の推定感染地は山口県東部)(表4)。この10人の内、山口県東部で感染したと推定される患者1人については同一血液からKuroki型のDNAも検出された。これはKawasaki型を保有するツツガムシとKuroki型を保有するツツガムシに同時期に刺咬されたものと推定されるが、患者の刺し口痂皮は1ヶ所しか確認されなかったため、2種類の*O. tsutsugamushi*を保有するツツガムシに刺された可能性も否定できない。残念ながら痂皮については検体を採取できなかったため、刺し口の遺伝子検査による遺伝子型の確認はできなかった。Kawasaki型については県西部の太田川流域を中心に患者の発生が確認されていたが[11][12]、今回の県内患者8人の推定感染地はそれ以外の県西部地域であり、また患者2人は山口県東部で感染したと推定されることから、広島県の西部から山口県の東部にかけては広くKawasaki型の患者が発生する可能性があると考えられた。次に患者の数が多かったKarp (JP-2)型については、我々が以前に実施した野鼠の調査[10]で県内の広い範囲でKarp (JP-2)型に感染している野鼠が確認されたことから、県内全域でKarp (JP-2)型の患者が発生する可能性があると考ええる。ほか1人から検出されたKarp (JP-1)型については県内で初めて検出された型であった。

現在、民間検査機関で対応しているつつが虫病の検査は抗体検査のみであり、標準5抗原の内Gilliam, Karp, Katoの3抗原しか使用されていないため、広島県内で多く発生するKawasaki型の患者については捕捉されない可能性がある。また、日本紅斑熱の検査については未対応である。県内、そして全国で発生しているリケッチア症患者の検査が確実に実施され患者の発生が適切に捕捉されるよう、検査体制の整備が望まれる。

文 献

[1] 馬原文彦 (1984) : 紅斑と高熱を主徴としWeil-

Felix反応OX2陽性を示した3症例について, 阿南医報, 68, 4-7

- [2] 藤田博己, 高田伸弘 (2007) : マダニ類から検出されるリケッチアの多様性, ダニと新興再興感染症, 129-139, 全国農村教育協会.
- [3] 厚生労働省, 国立感染症研究所 (2011) : 感染症発生動向調査週報 (IDWR), 13 (51, 52合併号), 29.
- [4] 積山幸枝, 水田満里, 海佐裕幸 (1991) : 広島県におけるツツガムシの分布, 広島県衛生研究所研究報告, 38, 17-21.
- [5] Takao S, Kawada K, Ogawa M, Fukuda S, Shimazu Y, Noda M, Tokumoto S (2000) : The First Reported Case of Japanese Spotted Fever in Hiroshima Prefecture, Japan, Jpn. J. Infect., 53, 216-217.
- [6] 国立感染症研究所 : リケッチア感染症診断マニュアル (2001).
- [7] Noda H, Munderloh UG, Kurtti TJ. (1997) : Endosymbionts of Ticks and Their Relationship to Wolbachia spp. And Tick-Borne Pathogens of Humans and Animals, Appl. Environ. Microbiol., 63(10), 3926-3932.
- [8] Hanaoka N, Matsutani M, Kawabata H, Yamamoto S, Fujita H, Sakata A, Azuma Y, Ogawa M, Takano A, Watanabe H, Kishimoto T, Shirai M, Kurane I, Ando S (2009) : Diagnostic assay for Rickettsia japonica, Emerg. Infect. Dis., 15(12), 1994-1997.
- [9] 島津幸枝, 高尾信一, 谷澤由枝 (2010) : 広島県における日本紅斑熱患者の発生状況, 病原微生物検出情報 (IASR), 31(5), 131-132.
- [10] 島津幸枝, 谷澤由枝, 高尾信一, 田原研司, 藤田博己, 矢野泰弘, 高田伸弘 (2009) : 広島県内の野鼠におけるつつが虫リケッチア侵淫状況, 広島県立総合技術研究所保健環境センター研究報告, 17, 15-20.
- [11] 毛利好江, 石村勝之, 萱島隆之, 山本美和子, 下村佳, 橋渡佳子, 佐々木敏之, 古田喜美, 河本秀一, 平崎和孝 (2002) : 広島市のツツガムシ病患者血液からの*Orientia tsutsugamushi*遺伝子検出とシーケンス解析, 広島市衛生研究所年報, 22, 101-102.
- [12] 岩崎博道, 矢野貴彦, 金子栄, 江木素子, 高田伸弘, 上田孝典 (2001) : 広島県において見いだされたツツガムシ病多数例の臨床的および疫学的解析, 感染症学雑誌, 75(5), 365-370.