



## Ⅺ. 大学でなくても研究はやり遂げられる

ま はら ふみ ひこ  
馬 原 文 彦  
Fumihiko MAHARA

### はじめに

1984年63歳の農家の主婦が高熱と発疹を主訴として馬原医院に入院した。つつが虫病を想定した臨床検査でWile-Felix反応OX2陽性を示し、詳細な臨床的検討の結果、それまでわが国には存在しないとされてきた紅斑熱群リケッチア症であることが判明した。同年12月西日本感染症学会、1985年日本感染症学会総会で報告。1987年日本感染症学会総会で日本紅斑熱 (Japanese spotted fever) と命名することとなった。1999年感染症法で日本紅斑熱は第4類届け出感染症に指定された。「この発疹はどうして痒くないのだろう」「抗菌剤がどうも効かない」、この「小さな疑問」は一地方から多くの研究者を巻き込んだ研究へと進展し、内科学、感染症学、皮膚科学、微生物学、病理学、衛生動物学、獣医学など多くの関連分野の研究者の指導、助言、共同研究が必要であった。

本稿では日本紅斑熱の発見、疾患概念、治療法の確立に至った経緯を詳述するとともに、学術的記載だけでなく、医師として研究者としての問題解決への思考過程について述べ、内外の研究者からいただいたメッセージにも言及した。

### I. 日本紅斑熱の発見

馬原文彦は1967年札幌医科大学卒業、1975年同大学大学院修了 (外科学専攻主任和田寿郎教授)、1977年杏林大学外科学講師を経て、1980年無医地区であった徳島県阿南市郊外の新野町で開業。第一線の臨床医として、それまでの心臓外科専門医とし

ての経験とは異なるほとんどの科の患者を診察することとなる。また、徳島県で医学修練を積んでいないこともあり、地域の方に迷惑をかけてはいけないと、特に農村型の疾患に注意して日常の診療を行っていた。

### Ⅱ. 天の采配

1984年5月63歳の農家の主婦が馬原医院を訪れた。山で農作業をしたあと39.5℃以上の発熱があり全身倦怠感が強いと言う。全身に発疹があり、脱水症状が著明で、尿検査で潜血、蛋白陽性であることから尿路感染症を疑い入院とした。ところがβラクタム剤などの抗生剤がほとんど効かない、全身に出現した薬疹様の紅斑が全く痒くない、など普通の感染症とは異なる経過をたどった。約2週間後に第2例目の患者さんが訪れた。同じような発疹と高熱がある。付き添いの息子さんが「山に入ってダニに刺された後で高熱が出た」と言う。1例目は新野町、2例目は隣町であるが、2人は同じ山の南北に入ることが判明した。そこで、オープンシステムの阿南医師会病院へ皮疹の写真、検査データなどを持参し各科の先生と検討を行った結果、つつが虫病は徳島県ではそれまで発生報告はないが最も可能性が高いとして、Weil-Felix検査を依頼した。

検査の結果は予期せぬものであった。つつが虫病ではOXKが陽性になるはずであるが、報告書にはOX2 640倍で、しかも正常値の欄が空欄であった (図1)。この結果を踏まえて、2例目から投与したdoxycyclineが著効を示したことも、紅斑熱群リケッチア症の可能性を示唆した。1例目の抗体価が最も上昇する時期である2週目に第2例目が来院したの

検査報告書				
検査項目	結果	コメント	単位	正常値
ライム病抗体 IgG	陽性			
UXK コウチク	<10		ハ*イ	<20
OX19 コウチク	<10		ハ*イ	<80
OX2 コウチク	*640	M4	ハ*イ	
コメント M4; GREATER THAN OR EQUAL				
検査科 内科 感染症科				

図1 日本紅斑熱の歴史はこの1枚の検査報告書から始まった

は、まさに天の采配であったと考えている。この3症例は国立感染症研究所で米国より抗原を取り寄せ、CFテストでペア血清の抗体価の上昇が確認された。

Weil-Felix 反応の解釈、血清学的な追求には徳島大学内田孝宏教授、秋田大学須藤恒久教授、国立予防衛生研究所大谷明博士らのご協力によるところが大きい。

須藤恒久先生は、日本にはリケッチア症はつつが虫病しかないと考えていたが、まるで突然降って来たようにと驚きを表現され、大谷明先生は Weil-Felix 反応のファールとされていたが場外ホームランだよと語られた。

紅斑熱群リケッチア症の存在が証明されたことにより、厚生省や国内外の研究者の要請により、臨床、疫学情報、基準血清の提供など、わが国における紅斑熱群リケッチア症の研究が始まった。1989年「日本紅斑熱の発見と臨床的疫学的研究」に対し、日本医師会最高優功賞を受賞した。

### Ⅲ. 思わぬ展開

馬原はこの病気の存在を近隣の医師に啓蒙するため、阿南市医師会の阿南医報9月号に「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」と題して論文を発表した<sup>1)</sup>。これがわが国における本症に関する第1報である。同年11月西日本感染症学会で発表、同学会の推薦論文となった<sup>2)</sup>。1985年4月日本感染症学会総会で「我が国初めての紅斑熱群リケッチア症」として発表。そ

の後1994年まで10年間連続して筆頭者として日本感染症学会総会で、日本紅斑熱の臨床像、治療法、疫学などについて詳細に発表し、この疾患の概念を確立した。

この間、1987年日本感染症学会総会教育シンポジウムにおいて、本症の臨床病名を日本紅斑熱 (Japanese spotted fever) とすることを提唱した<sup>3)</sup>。同シンポジウムで病原体を担当した徳島大学内田孝宏教授は患者から分離した病原体を *Rickettsia japonica* とすることを提唱し、1992年国際規約に基づき認められた<sup>4)</sup>。

1989年には徳島県におけるつつが虫の初発例も報告。新興感染症、日本紅斑熱と再興感染症、つつが虫の両疾患を最初に経験した医師として治験を詳細に報告した。

新しい感染症の出現となると国際的な発表も求められた。1991年第IV回国際リケッチアシンポジウム(チェコ)で Japanese spotted fever を発表。Emilio Weiss により世界的な微生物学の百科事典、Encyclopedia of Microbiology に記載された<sup>5)</sup>。1996年第V回国際リケッチアシンポジウム(スロバキア)で講演、J.Kazar 会長の推薦により米国 CDC の機関誌、Emerging Infectious Diseases に1997年日本人による最初の Synopses が掲載された<sup>6)</sup>。その後も1997年第6回中国国際微生物学会議(中国)、1998年第1回国際新興感染症学会(CDC/米国)、1999年ヨーロッパ国際リケッチア学会(フランス)、2005年ヨーロッパ国際リケッチア学会(スペイン)などで講演を求められ、Japanese spotted fever の啓発に努めた。

フランスのリケッチア学者 D. Raoult 博士は、医学の発達した日本で、第一次世界大戦のころから使われていた old tool である Weil-Felix 反応によって新しいリケッチア症が発見されたことに驚きを示し、その著書に、Nothing could have replaced the curiosity of a single physician と記載した<sup>7)</sup>。

Emerging Infectious Diseases の Chief editor J.E. McDade 博士は、1998年アトランタでお会いした際、著者の拙い英文を revise していただいた事にお礼を述べると、「Editor は自分の読者に何を伝えるかが使命であり、Mahara の発表は1991年の国際学会から注目していた。あなたのデータは読者に知らしめるべき情報である」と述べられた(図2)。またこの際、阿南医報も最初の記載として文献引用が認めら



(1998年3月 Atlanta)

図2 レジオネラ菌の発見者 McDade 博士 (EID Chief Dditor, CDC) と著者

れた。地方の医師会雑誌であっても事実を正確に記載することが大切である。

#### IV. 日本紅斑熱の現況

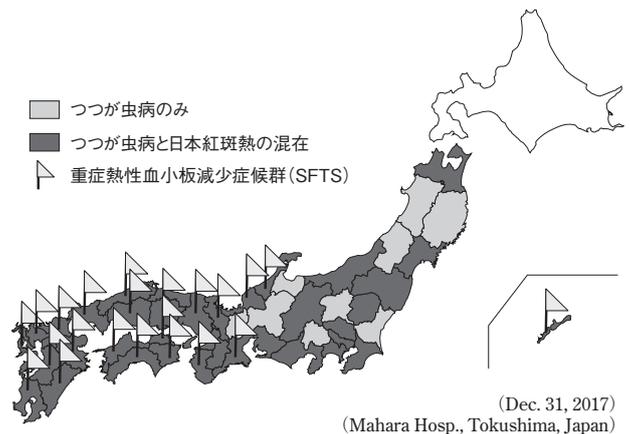
##### 1. 依然として増加し続ける発生数、拡大する発生地域 (図3, 4)

1999年施行の感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症法)により4類感染症に指定された。発生数は4類感染症のなかで、レジオネラ、つづが虫病(400例前後)に次いで多く、日本紅斑熱は年により変動はあるものの、右肩上がりに増加している(300例前後)。2017年は史上最多の337例が報告された。発生地も九州、四国等西日本を中心に沖縄から青森まで発生しており、旅行

や物流の広域化を考えると、日本中どこでも起こり得る感染症と考えるべきである。好発時期はマダニの活動や人とマダニとの接触の機会等の地域特性により異なるので、その地域の特性を把握したうえで対応する必要がある。

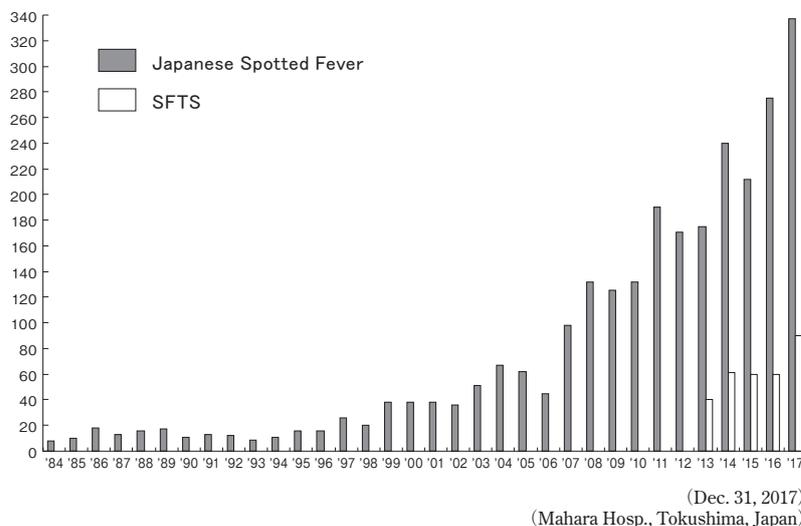
##### 2. 臨床症状

本症は2~10日の潜伏期を経て、2~3日間体調不良や微熱が続いた後、頭痛、発熱、悪寒戦慄をもって急激に発症する。他覚所見は高熱、発疹、刺し口が3徴候である<sup>8,9)</sup>。最近の日本紅斑熱の臨床所見に関する多施設調査研究<sup>10)</sup>によると、平均値でみた主要所見としては、発熱では37℃以上99%、38℃以上90%、39℃以上66%、紅斑は99%、刺し口は69%であった。これまであまり注目されていなかった消化器症状が約20%に認められ、消化器症状を主



(Dec. 31, 2017)  
(Mahara Hosp., Tokushima, Japan)

図3 発生地分布



(Dec. 31, 2017)  
(Mahara Hosp., Tokushima, Japan)

図4 日本紅斑熱の年別報告数(1984-2017)

徴とする新興のマダニ媒介性感染症である重症熱性血小板減少症 (SFTS) との鑑別に際して注意を要する。体温は、日本紅斑熱ではつつが虫病と比較してやや高い傾向にあり、重症感がある。急性期には 39～40℃ 以上の弛張熱、重症例では 40℃ 以上の高熱が稽留する。発疹は、高熱と共に、手足、手掌、顔面に米粒大から小豆大の辺縁不整形の紅斑が多数出現する (図 5)。掻痒感がないのが特徴的である。発疹は速やかに全身に広がり、発熱時にはポートワイン色に増強する。つつが虫病に比して手足等の末梢部に多い傾向にあり、手掌部の紅斑は、つつが虫病では見られない紅斑熱に特徴的な所見である。重症例では、紅斑は次第に出血性となるが、治療による解熱に伴い消退する。刺し口は定型的には 5～10mm の赤く円い硬結で、中心部に潰瘍もしくは黒い痂皮を有する (図 5)。しかし、媒介マダニの多様性や刺咬されてから来院までの経過日数などにより膿瘍形成から痂皮癬痕形成まで、形態に多様性がある。重症化すると、DIC や多臓器不全 (MOF) を呈する。死亡例も徐々に蓄積され、日本紅斑熱は決して mild な疾患ではなく世界の他の紅斑熱群リケッチア症と同様に severe な疾患であるとの認識が必要であり、引き続き医師や住民への啓発が必要である。

### 3. 診断

野山や田畑への立ち入りの既往を注意深く聞くことが診断の第一歩である。

一般血液検査では特徴的な所見はないが、前述の臨床主要 3 徴候に加えて、CRP 強陽性、血小板減少、肝機能障害等があれば、日本紅斑熱を含むリケッチア症を疑う。また、肝機能障害 (トランスアミナーゼの上昇) や DIC の進行 (血小板数減少、FDP の上昇) 等は予後を左右する。発疹を伴う原因不明の DIC、

MOF の場合には特に本症を念頭に置く必要がある。

確定診断は、間接蛍光抗体法もしくは間接免疫ペルオキシダーゼ法を行い、ペア血清で抗体価の 4 倍以上の上昇、または IgM 抗体価の上昇を証明する。患者血液や刺し口のカサブタを用いた PCR 法も検出率が近年向上してきている。特にカサブタを用いた PCR 法は診断率が高い (90% 以上) とされているので、早期診断に有用である。皮膚生検を検査材料とした免疫染色法も可能となっている。

近年、遺伝子解析等の発達に伴い、日本紅斑熱とされた症例のなかに、*Rickettsia (R.) japonica* のほかに、極めて稀ではあるが、*R. helvetica*, *R. heilongjiangensis*, *R. tamurae* 等の混在も指摘されている<sup>11)</sup>。わが国では、抗原として *R. japonica* が標準的に用いられるが、その他の紅斑熱群のリケッチアも共通抗原を有しており、陽性となることがあるので、臨床症状と抗体価の推移に疑義がある場合は、病原体の分離同定や遺伝子解析等他の検査も考慮すべきである。日本紅斑熱リケッチアのヒトからの分離株はまだ少なく、分離株間の毒性の検討などは今後の課題として残されている。

## V. 早期診断法としての免疫染色法と長期抗体価の推移

2004 年徳島県南部で 3 例の紅斑を伴う重症熱性疾患が集団発生した。1 例は救急病院に搬送された後不幸な転帰となった。馬原は家族からの依頼で茶毘に臥される前夜に往診し臨床的に日本紅斑熱と診断し、2 症例はその後血清学的に日本紅斑熱と診断した。しかし当時死亡例で確定診断をする手段がなかった。これを契機として早期診断法の研究、治療法の再構築を行った。



図 5 定型的な日本紅斑熱の発疹と刺し口

文献的考察の結果、米国 CDC とロッキー山研究所で剖検例などに対してわざわざ行われている免疫染色法に着目し、藤田保健衛生大学病理学堤寛教授と協同研究を開始した。集団発生後に発生した日本紅斑熱の4症例について、刺し口、紅斑部の皮膚生検を行い酵素抗体法にて早期診断を試み、免疫ペルオキシダーゼ (IP) 反応の動向と比較した。結果は IP 反応では血清診断に至るまで平均で10日(5~14日)を要したが、酵素抗体法では初診時を含む採取日に刺し口と紅斑部位の皮膚生検で4例全例で陽性所見を得ることができ、早期診断に有用な方法と考えられた<sup>12)</sup>。刺し口の痂皮が遺伝子検出の検体として有用であることが証明され、リケッチア症の早期診断の重要な検査法となった。患者血液からの遺伝子検出は、改善は見られるもののまだ研究の余地がある。

患者血清中のリケッチア抗体の推移について、第64回日本感染症学会総会(1990年)、第82回日本感染症学会総会(2008年)で発表。発病後最長25年経過してもIgG抗体が残存していることを証明した<sup>13)</sup>。さらに32年間追跡しえた症例はIgG160倍を維持していた(2018年発表予定)。この症例は日本紅斑熱の第1例目であり有効治療がなされていない。日本紅斑熱患者の長期にわたる抗体価の自然経過を示していると考えられる。

#### 4. 治療法

日本紅斑熱の治療に関する考察

##### 1) テトラサイクリン (TC) 系抗菌薬の有用性についての確認

1984年、当院で経験した3症例は、1例目では有効治療をなしえなかったが、2例目、3例目においてリケッチア症治療の世界スタンダードであるTC系抗菌薬(DOXY)を使用し著効を認め、臨床的にこの疾患を示唆する根拠となった<sup>1,6)</sup>。その後に発生した症例で使用したMINOもほぼ同等の治療効果を認めた。これにより日本紅斑熱の有効治療法としてMINOあるいはDOXYを推奨してきた。

##### 2) ニューキノロン (NQ) 系抗菌薬の臨床的有効性の検討

1991年、当院の日本紅斑熱患者血液から分離した片山株および阿部株が、*in vitro*の実験でTC系抗菌薬とともにNQ系抗菌薬に感受性を有することが

報告された<sup>14)</sup>。そこで、同年に日本紅斑熱と診断された抗菌薬投与開始前であった3症例について、NQ系抗菌薬であるトスフロキサシン(TFLX)300mg/日の単独経口投与を行い有効性を検討した。この結果、1例は入院日の最高体温が40.3℃であったが投与後3日で解熱し、MINOとほぼ同等の効果が認められた。しかし、ほかの2症例では入院時の発熱に対して、やや改善を見たが十分ではなく、MINOに置換して治癒せしめた。

本疾患の第一選択薬がTC系抗菌薬であることに変わりはないが、NQ系抗菌薬による著効例を証明したことにより本症の治療に新たな武器が得られた<sup>15,16)</sup>。

##### 3) 重症例におけるTC系抗菌薬とNQ系抗菌薬の併用療法の有用性

1998年、発熱、血圧低下、意識障害で当院に搬送された症例は、MINOの単独治療で十分な効果が得られず発熱が再燃し、NQ系抗菌薬CPFXとの併用療法が有効であった<sup>17)</sup>。ほぼ同時期に徳島県で感染し神戸で発病、髄膜炎となった重症例は、MINO単独では改善せず、TFLXの追加投与により良好に回復した<sup>18)</sup>。

2003年、高熱で発症し近医で外来治療、発病3日目に近くの救急病院へ不明熱との診断で入院、発病6日目にリケッチア症疑いでMINO投与が開始された。しかし、高熱(40~41℃)、痙攣など全身状態の急激な悪化を見たため7日目に当院へ救急搬送された。来院時全身に紅斑、下腿部に刺し口を認め日本紅斑熱と診断し、昇圧剤やDICの治療に加えて、直ちにMINOおよびCPFXの併用療法を開始し、有効治療開始後徐々に改善を認め、10日目には解熱した(図6)<sup>19)</sup>。従来、TC系抗菌薬とNQ系抗菌薬の併用療法では、NQ系抗菌薬はMINOに追加投与するのが有効であると考えられていた。しかし、この症例では同時投与を行い良好な治療効果を得ることができた。2005年末までに報告された4例の死亡例(私信を含む)についても検討し、併用療法を早期から開始することが有効であると考え、新しい治療方略として提唱した<sup>20)</sup>。併用療法の有用性に関する他施設からの報告も多数あり、日本紅斑熱重症例の治療はTC系抗菌薬とNQ系抗菌薬の併用療法が浸透しつつある。

日本紅斑熱の重症化の機序に関して、最近サイト

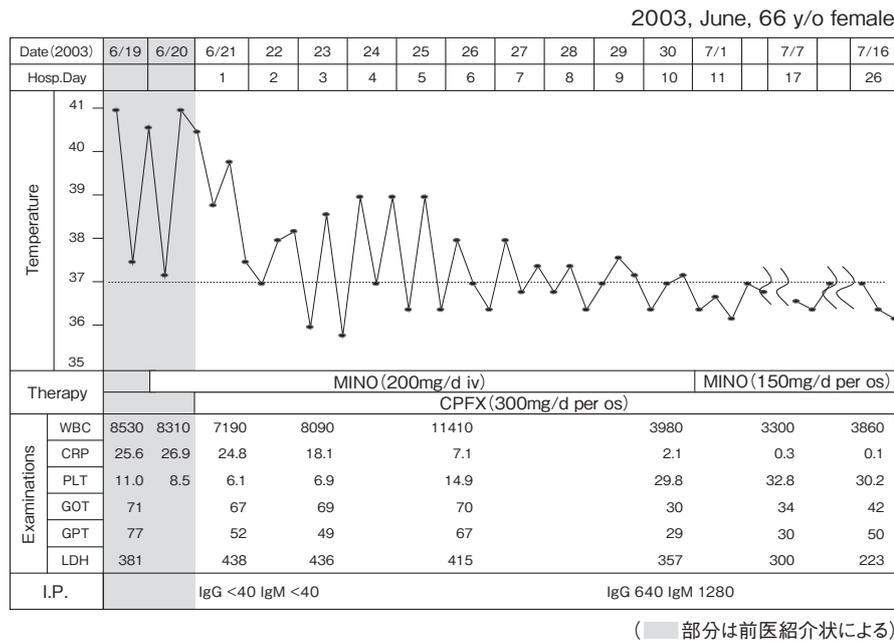


図6 日本紅斑熱のMINOとCPFXによる併用療法

カインの研究が進展している。日本紅斑熱患者のサイトカインの異常活性化に至った症例では全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) を呈し、重症化すると考えられている。治療に用いられるこれら抗菌薬はリケッチアに対する直接的な作用に加え、サイトカイン産生を制御する可能性があることが示唆され、MINO、DOXY、CPFXはこの作用を有することが証明されている<sup>21)</sup>。

紅斑熱群リケッチア症はロッキー山紅斑熱やボタン熱など世界中の大陸に分布するが、治療に関して併用療法の報告はない。日本紅斑熱の併用療法は、今後の臨床治験の蓄積や基礎的研究によりグローバルスタンダードとなりうると考える。

## 5. 感染症法による届出義務と保険診療

### ①特異的確定検査法について

日本紅斑熱患者と診断した医師は、感染症法第12条第1項の規定による届出をただちに行わなければならない。しかしながら、届出に必要なこれらの検査方法については、まったく保険適用がない。

### ②治療薬について

前述した有効治療薬は、いずれもこれまで適応症欄に日本紅斑熱の記載がなく保険適用となっていなかった。臨床の現場では有効治療を優先し、重症例や死亡例を出さないことのほうが重要である。しかしながら、保険適用のない抗菌薬を使用したことに

よるトラブルや訴訟などの問題も出てくる可能性は否定できない。

そのため、感染症法を所轄する厚生労働省に感染症法で届出を義務づける疾患に対しては検査法と治療薬について包括的に保険適用を認めるよう2008年第82回日本感染症学会会長、富岡治明教授(島根大学医学部)に評議員として要望、2010年4月1日日本感染症学会(理事長、岩本愛吉教授)から厚生労働省へ要望書が提出され、2011年には「感染症法と保険診療」として日本医事新報に寄稿し問題提起した<sup>22)</sup>。ようやく2012年4月より日本紅斑熱の推奨治療薬(MINO, DOXY, CPFX)が適応症外治療薬として保険診療を認められた<sup>23)</sup>。これにより推奨治療法による保険診療が可能となった。

## 6. 媒介動物の研究

媒介マダニ：日本において紅斑熱群に属するリケッチアは *R. japonica* の他に、*R. helvetica*、*R. heilongjiangensis*、*R. tamurae* の4種類が4属12種のマダニから分離されている<sup>11)</sup>。このうち、*R. japonica*、*R. helvetica*、*R. heilongjiangensis* は人に対して病原性を有することが証明されている。マダニの媒介性を論ずる場合、マダニの病原リケッチア保有と人刺咬性が問題となる。日本紅斑熱の媒介者として、フタトゲチマダニ (*Haemaphysalis (H.) longicornis*)、キチマダニ (*H. flava*)、ヤマアラシチマダニ (*H. hystricis*)

は *R. japonica* を保有し、かつ人刺咬性があるので日本紅斑熱の媒介種であることが確定している。

保有動物：日本紅斑熱の媒介動物の研究はマダニ類を中心として展開されてきた。しかし、マダニを巡る共通感染者もしくは自然界におけるリザーバーの研究は少ない。2004年、日本紅斑熱患者が入院中に飼犬が急死するという事例が発生した。このイヌの剖検の結果、脾臓、腎臓、消化管組織内に免疫染色法で日本紅斑熱リケッチア抗原が証明された。人獣共通感染症としてのペットや家畜の関わりに関する研究は今後重要な課題である<sup>24)</sup>。

媒介動物の研究には、SADI (Seminar on Acari-Disease Interface) の果たした役割が大きい。

SADI：1992年9月国立予防研究所で希少感染症研修会があり、日本紅斑熱について講演・討論が終わった後の懇親会で、全国から集まっていた関係研究者の間で「来年は日本紅斑熱発見10年になるので、皆で発見地を訪れたい」という話が盛り上がった。組織委員会が設立され、翌年の1993年12月馬原医院別館を会場として「第1回ダニと疾患のインターフェイスに関するセミナー (SADI 阿南大会 1993)」が開催された。基本的なコンセプトとして、ダニ媒介性疾患の基礎から臨床までの全ての分野を含み、従来不足がちだったベクターサイドや臨床の幅広い各分野の研究者が知見を共有することを目的とした。また、患者発生地巡りなどフィールドを基盤とする趣意から開催地で必ず疫学ツアー (ダニ採取) が企画された。このコンセプトは多くの関連研究者に受け継がれ毎年1回日本各地で開かれ、2012年20回記念大会が阿南で開催された。対象もリケッチア、ボレリア、エーリッキア、アナプラズマ、バベシア、トリパノソーマ、コクシエラ、バルトネラ、パスツレラ、カイセン、ダニアレルギーと拡がり、数多くの日本を代表する研究者が参加する研究会となった。

2009年日本リケッチア症臨床研究会が発足、疫学、検査、診断、治療などについての情報交換を行い、活発な発表が行われている。毎年1月に滋賀県大津市にて開催され2018年で10回目を迎えた。

## VI. マダニ刺咬症への対応

近年、日本紅斑熱の報告数の増加、発生地域の拡大に加え、致死率の高いSFTSの存在が報道されマ



図7 マダニによる感染症の初期対応

ダニ媒介性感染症に関心が高まり、マダニによる感染症の初期対応が重要となっている (図7)<sup>25, 26)</sup>。マダニに刺咬されて来院した場合、マダニの口器が皮内に残らないように摘出する必要がある<sup>27)</sup>。マダニに日常的に暴露され、頻回にマダニ刺咬を受ける患者に対して、非侵襲的に除去する方法が求められていた。2016年、著者は市販の動物用 Tick twister を用いてマダニを除去する Tick twist 法が有用であると考え、当院で経験したマダニ刺咬症 29 例について Tick twist 法を実施し、86.2%で口下片を残さず完全に除去できた。局所麻酔が不要、器具消毒が容易、安価であるなど、簡便で有用な方法であると考え、動物用の器機を使うことの倫理的なこともあり、第69回日本衛生動物学会大会 (2017年4月：長崎) において、COI 宣言下マダニ除去法の検討を発表した<sup>28)</sup>。

## VII. 診断と臨床の支援

### 馬原アカリ医学研究所の設立

確定診断に必要な各種検査法は未だに保険適用となっていないのみならず、商業ベースの検査機関でも行っていない。したがって、届出に必要な検査は、個人的に大学や研究機関に要請するか、保健所を通じて行政処置としてしかるべき検査機関で実施しているのが現状である。そこで、日本紅斑熱を発見し共同研究を行ってきた当院では大原研究所主任研究員藤田博己博士を招聘し、2012年「馬原アカリ医学研究所」を設立 (アカリとはダニの学名)、検査、診

療支援業務を開始している。

馬原文彦、医学研究所の設立には、第43回小島三郎記念文化賞、第63回保健文化賞を受賞したことが大きな支えとなった。記して感謝申し上げたい。

## メッセージ

「一人の患者さん」との出会い、  
日本紅斑熱の発見、  
広がる波紋。

臨床上の小さな疑問 (Curiosity) は、無医地区での地域医療を目指した思いとは異なる思わぬ方向に展開した。臨床から基礎まで様々な分野の学会での発表、講演を求められ、国内外の多くの研究者との交流が必要であった。

必要条件は、1. 好奇心 (視点) と探求心 (実行力) 2. 客観的データ 3. コミュニケーション能力、4. 幸運 であったと考えている。

リケッチア症は世界中に存在する。また、SFTS やダニ脳炎など新たな脅威が迫っている。広い視野に立った情報の収集、技術革新、AI を駆使した世界レベルの研究などを次世代に期待したい。

「一人の患者さん」は身近にいるかもしれない。

## 文 献

- 馬原文彦：発疹と高熱を主徴としWeil-Felix反応(OX2)陽性を示した3症例について。阿南医報。1984；68(9月号)：4-7。
- 馬原文彦，古賀敬一，沢田誠三 他：わが国初の紅斑熱リケッチア感染症。感染症学雑誌。1985；59：1165-1172。
- 馬原文彦：紅斑熱リケッチア症—臨床。感染症学雑誌。1987；61：1330-1301。
- Uchida T, Uchiyama T, Kumano K. et al: *Rickettsia japonica* sp. nov., the etiological agent of spotted fever group rickettsiosis in Japan. Int. J. Syst. Bacteriol. 1992；42：303-305。
- Emilio Weiss: Rickettsias, Lederberg J. ed., Encyclopedia of Microbiology, Academic press, New York 1992；3：585-610。
- Mahara F: Synopses, Japanese spotted fever: Report of 31 cases and review of the literature Emerg. Infect. Dis., 1997；3：105-111。
- Brouqui P. & Raoult D.: Clinical aspects of human SFG rickettsiae infections in the era of molecular biology: an update. Kazar J. and Toman R. ed., Rickettsiae and Rickettsial Diseases, Slovak Academy of Science, Slovak 195-210, 1996。
- 馬原文彦：第43回小島三郎記念文化賞「日本紅斑熱の発見と臨床的疫学的研究」。モダンメディア 2008；54(2)：29-41。
- Mahara F: Rickettsioses in Japan and the far east. Ann N Y Acad. Sci, Vol.1078 p60-73, 2006。
- 馬原文彦、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；89：490-492。
- 藤田博己：国内における感染症媒介者としてのダニ類、生体の科学。2015；66：347-351。
- 堤寛、馬原文彦：日本紅斑熱の早期診断：皮膚生検を利用した免疫染色の実用性 病原微生物検出情報。2006；27(2)：38-40。
- 馬原文彦、藤田博己：日本紅斑熱患者の血清抗体価の長期推移(その2)。感染症雑誌 Vol.82 p336, 2008。
- Miyamura S. and Ohta T.: In vitro susceptibility of rickettsial strains from patients with Japanese spotted fever to Quinolones, Penicillins and other selected chemotherapeutic agents. Chemotherapy 1991；39：258-260。
- 馬原文彦，須藤恒久：日本紅斑熱の治療経験特にニューキノロン剤の臨床有効性の検討：感染症学雑誌 Vol.66 臨時増刊号 p108, 1992。
- 馬原文彦：日本紅斑熱の治療にニューキノロン剤が有効：Medical Tribune 感染症版 p30. 1992, 8, 13
- 馬原文彦，藤田博己，岩崎博道 他：重症化した日本紅斑熱の1例：感染症学雑誌 Vol.73 臨時増刊号 p167, 1999。
- Araki M., Takatsuka K., Kawamura J. et al.: Japanese Spotted Fever Involving the Central Nervous System: Two Case Reports and a Literature Review, Journal of clinical microbiology, p.3874-3876, 2002。
- 馬原文彦：重症日本紅斑熱の1治療例：感染症雑誌。2004；78(4)：366。
- 馬原文彦：日本紅斑熱の治療—重症例、死亡例の検討と併用療法の有用性 病原微生物検出情報。2006；27(2)：37-38。
- Tai K, Iwasaki H., Ikegaya S., et al.: Minocycline modulates cytokine and chemokine production in lipopolysaccharide-stimulated THP-1 monocytic cells by inhibiting I  $\kappa$ B kinase  $\alpha/\beta$  phosphorylation. Transl Res 2013；161：99-109。
- 馬原文彦：プラタナス・感染症法と保険診療—第一線診療の現場から：日本医事新報, No.4566：1, 2011。
- 馬原文彦：日本紅斑熱の現況および治療に関する臨床的考察—治療薬の保険診療が認められた，日本医事新報 No.4607 p80-86, 2012。
- 馬原文彦：日本紅斑熱の臨床と疫学，獣医畜産新報, JVM, Vol.60, No.5 p365-368, 2007。
- 馬原文彦：マダニ媒介性疾患を考える～日本紅斑熱の現況とSFTSの出現～。モダンメディア 2014；60：33-40。
- 馬原文彦：トピックス：ダニ媒介性感染症。日本内科学会雑誌。2017；106：2341-2348。
- 馬原文彦：マダニの除去法、日本医事新報2009年11月7日号、p80-82, 2009。
- 馬原文彦、藤田博己：マダニ除去法の検討～Tick twist法の有用性について～。日本衛生動物学会誌 68 Suppl.：72, 2017。