

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Derma (2007.01) 122号:44～49.

**【さまざまな紅斑症】**  
慢性遊走性紅斑(ECM)とボレリア感染症  
ライム病の病因論

**橋本喜夫、井川哲子**



◆特集／さまざまな紅斑症

## 慢性遊走性紅斑 (ECM) とボレリア感染症

—ライム病の病因論—

橋本喜夫\* 井川哲子\*\*

**Key words** : 慢性遊走性紅斑 (erythema chronicum migrans), ライム病ボレリア (Lyme disease borrelia), 細胞性免疫反応 (cellular immune reaction)

**Abstract** 慢性遊走性紅斑 (ECM) を含めてライム病はライム病ボレリア (*Borrelia burgdorferi*; *Bb*) による感染症であることは明確であるが, その病態生理の詳細は不明である. 現在まで ECM の適切な実験動物モデルは認められない. ECM の形成にはボレリアに対する宿主の細胞性免疫反応が重要であることは, 皮疹部の免疫組織学的検討から推察される. ECM 以後の皮膚リンパ球腫, 神経症状, 関節症状などの後期症状への進展には *Bb* そのものの毒性に加えて, *Bb* に対する宿主の特異的あるいは非特異的免疫反応や, サイトカインを介する反応, 免疫複合体の関与などが複雑に絡み合っている.

### はじめに

ライム病は起因菌の *Borrelia burgdorferi* sensu lato (広義の *B. burgdorferi*; *Bb*) を保有するマダニ類の媒介により生じる全身性感染症である. 皮膚症状として特徴的な慢性遊走性紅斑 (erythema chronicum migrans; ECM) やボレリアリンパ球腫を生じ, 全身症状としてはインフルエンザ様症状 (発熱, 倦怠感, 頭痛), 未治療で進行すれば顔面神経麻痺などの神経症状, リウマチ様関節炎も呈する. また循環器症状, 眼症状なども起こりうる疾患である. ライム病は現在, 北米, ヨーロッパ, アジアと広く分布し, 米国では 2000 年度だけで 17,000 名以上の患者が発生している. 本邦では 1887 年に長野で 1 例目が報告<sup>1)</sup>されて以来, 主に北海道, 本州中部以北の寒冷地で 200 例以上の報告がある. 本邦のライム病<sup>2)</sup>は, 現在のところ媒介者 (vector) はすべて *Ixodes persulcatus* (シュルツエマダニ) の雌成虫であり, この生息地が本邦の好発地域でもある. 病態の機序の詳細は不明である

が, 皮膚や関節の病変部から *Borrelia burgdorferi* (*Bb*) が分離培養され, ライム病発生に関与することは確かである. ただし報告されている各臓器の病変すべてが *Bb* に由来するかは疑わしい. 原因菌のボレリア種はスピロヘータ目に属し, マダニの中腸内で増殖し, 長さ 20~30 μm, 幅 0.2~0.3 μm のらせん状の菌で, 約 10 本の鞭毛を有し, flagellin 蛋白を含む. *Bb* は genospecies による分類が行われ, 現時点では *B. burgdorferi* sensu stricto (狭義の *Bb*), *B. garinii*, *B. afzelii* の 3 つの亜種が病原菌として記載されており, それぞれの亜種によって臨床症状が異なることが報告<sup>3)</sup>されている. ヨーロッパでは 3 者すべて分布し, 米国では *B. burgdorferi* sensu stricto のみ, 日本を含む東アジアでは *B. garinii* と *B. afzelii* が存在する. *B. burgdorferi* sensu stricto は関節症状, *B. garinii* は神経症状, *B. afzelii* は皮膚症状, ことに慢性萎縮性肢端皮膚炎 (acrodermatitis chronica atrophicans; ACA) と関連すると言われる. ここではライム病全体の病態をボレリア感染の観点から概説し, その後 ECM とボレリア感染の関連を述べる.

\* Yoshio HASHIMOTO, 〒078-8211 旭川市 1 条通 24-111 旭川厚生病院皮膚科, 部長

\*\* Tetsuko IGAWA, 同

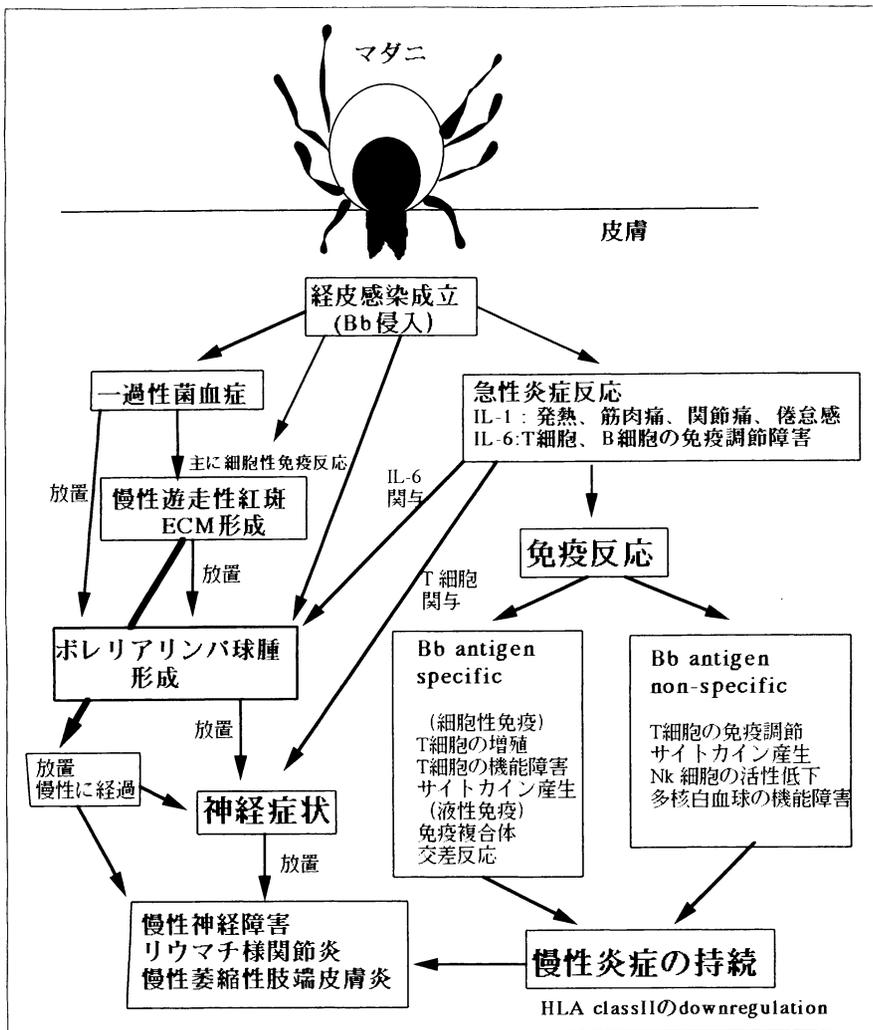


図 1. ライム病の基本病態

### ライム病の病態生理とボレリア感染

*Bb* は感染した動物宿主からマダニ(本邦ではシュルツエマダニ)が吸血することで中腸に取り込まれ、やがて唾液腺に移行する。このマダニがヒトに咬着、吸血の際、水分を戻して、また吸血することを繰り返すため、*Bb* が経皮感染しやすいと言われる。経皮感染成立後、感染部位から一過性の菌血症を経て全身に移行、生着すると考えられるが、その詳細なメカニズムは不明である。*Bb* は各種組織細胞やフィブロネクチン、デコリンなどの細胞外基質に接着し、ヒトのプラスミノーゲンを活性化して、プラスミンを生成する<sup>4)</sup>。この宿主由来のプロテアーゼが皮疹(ECM)の急速な拡大や、急性炎症応答の低下の原因と推定される。ライム病の発熱などの炎症には IL-1, TNF, IL-

6 などのサイトカインが働いていると言われる。また抗生剤による治療により一過性に発熱や皮疹の増悪がみられる Jarisch-Herxheimer 反応が稀にみられることがある。この反応も IL-1 が関与すると推定されている。また病変局所における IL-6 の産生<sup>5)</sup>は T cell, B cell 両方の免疫調節障害を誘発し、ボレリアリンパ球腫、慢性萎縮性肢端皮膚炎(ACA)の皮疹形成機序の一端を担っている。慢性期にみられる皮膚の硬化は *Bb* の IL-1 を介した fibroblast の増殖刺激作用によると推察されている。また関節炎では免疫複合体の関与、中枢神経系では T cell が主に反応して病態を形成すると言われる。中枢神経系では *Bb* と組織の抗原類似性から交叉反応が関与しているという報告もある。



図 2. ウサギにボレリア皮内注射後 8 日目の紅斑(遠心性に拡大). マジックで囲んだ部位が注射部位.

### ライム病の基本病態

基本病態は図 1 に示す。経皮感染成立後は *Bb* のもつ毒性によって、各種サイトカインを介した急性炎症反応が生じ、早期の病変が形成される。その後、*Bb* antigen に特異的、非特異的免疫反応を介した慢性炎症の持続が、慢性関節炎などの後期症状を形成すると推察される。なぜ、慢性のライム病に移行するかは不明であるが、*Bb* によってランゲルハンス細胞のなんらかの機能異常が生じ、*Bb* antigen を排除できないことが推定される<sup>6)</sup>。

### 病態生理から見た臨床症候

ライム病は全身性感染症であるから、診断の遅れや、症状の放置によって症状が進行することは当然である。ライム病の病期は早期 (I 期, II 期), 後期 (III 期) に大別され、早期は慢性遊走性紅斑 (ECM), ボレリア性リンパ球腫, 循環器症状, 神経症状, 関節痛などをきたし、後期には慢性萎縮性肢端皮膚炎 (ACA), 慢性関節炎, 慢性の神経障害などを呈する<sup>7)</sup>。ただし I, II, III 期の順に症候が出現するとは限らず、I 期, II 期がはっきりしないことや、いきなり II 期から症状が発現することもある。I 期は限局性感染期 (感染から数日~数週間), II 期は播種性感染期 (感染から数週~数か月), III 期は遷延性感染期 (感染から数か月~数年) と考えると理解しやすい。Goodman ら<sup>8)</sup> は 105 例の患者サンプルを prospective に検討し、早期のラ

イム病で発熱, 倦怠感など全身症状のある ECM の群では 30.3% に PCR で血中のボレリアが検出され, ECM のみの群では 9.3% に血中ボレリアが陽性であることを報告した。つまり早期ライム病においては, ボレリアの播種は血流による浸潤が主体である。皮疹部からのボレリア分離が容易であることから, ライム病の皮膚症状は特異的にみられる症候と考えられ, 皮膚外症状は一般症候 (例えばサイトカインを介する症候) と理解できる。

### ECM とボレリア感染症

#### 1. ライム病感染実験動物モデルから見た ECM

ウサギは *Bb* の感染実験に最初に用いられた動物で, Burgdorfer<sup>9)</sup> はダニ中腸抽出物をウサギ皮内に投与することで, 紅斑を再現することに成功した。我々も同様に患者紅斑から分離培養されたボレリアをウサギに皮内注射して, 数日後に臨床的に遠心性に拡大する ECM と同様の紅斑を再現することに成功した (図 2)。しかし, その紅斑の病理組織像は必ずしもヒトの ECM と酷似するわけではなく, 好中球の浸潤が主体であった。ウサギで得られた ECM は本来の ECM と異なり, 急性皮膚炎像に近いという報告<sup>10)</sup>もある。またウサギはそのほかの症状 (関節炎など) が再現されず, ライム病の病態モデルとしては現在では重要視されていない。その後 Johnson ら<sup>11)</sup> がハムスターで再現性の高い感染実験モデルを作製したが, このモデルも脾臓, 腎臓, 肝臓などからボレリアの分離が可能であるが, 残念ながら関節, 心臓などに病理変化をきたさない。その後 C3H/HeJ または C3H/HeN マウスが感染実験モデルとして有用であることが報告<sup>12)</sup>され, このモデルでは腹腔内, 経口, 経鼻からのボレリア攻撃よりも, 経皮攻撃が最も感染性が高いことが証明され, 実験的感染に最も適しているのであるが, やはり ECM はみられない。このように現在までに ECM を確実に再現できる実験動物モデルはない。我々も砂ネズミにボレリア腹腔内注射で, 関節炎の再現 (図 3)



a. ボレリア注射前      b. 腹腔内にボレリア注射後 1 か月(関節炎が生じ、前肢が屈曲変形している)

図 3. 砂ネズミの実験系

に成功しているが、この系でも ECM はみられなかった。

## 2. 病理組織から見た ECM

ECM の辺縁の病理組織像は真皮上層から下層の主に血管周囲のリンパ球様細胞の浸潤が主体で、少数の形質細胞や、好酸球を混じる(図 4)。好中球の浸潤は非常に稀である。これに比べて ECM の中心部(マダニ刺咬部付近)ではより細胞浸潤が著明で、好酸球、形質細胞、リンパ球、好中球など多様性がみられる(図 5)。血管も稀に血管内皮の膨化、フィブリノイド物質の沈着もみられ、赤血球の血管外漏出も認められる。免疫組織学的にも ECM 辺縁の真皮の炎症細胞は T 細胞主体であることが知られ、CD4 がわずかに優位であり、CD8 は DE-junction と表皮内に認められる。B 細胞は少数認めるのみで、ランゲルハンス細胞は表皮内および真皮内にかなり多数認められる。これに対し、ECM 中心部では T 細胞の比率は少なくなる。また臨床的に紅斑部のすぐ外側の非炎症部位(正常に見える部位)では表皮内に多数のランゲルハンス細胞が認められることが知られている。このような T 細胞やランゲルハンス細胞の存在は *Bb* に対する宿主側(ヒト)の細胞性免疫反応の関与<sup>13)</sup>が推定され、少なくとも ECM の初期の病変形成には細胞性免疫が重要であることを示唆する。また Silberer ら<sup>14)</sup>は ECM と ACA の凍結切片を用いて、ランゲルハンス細胞の分布を自

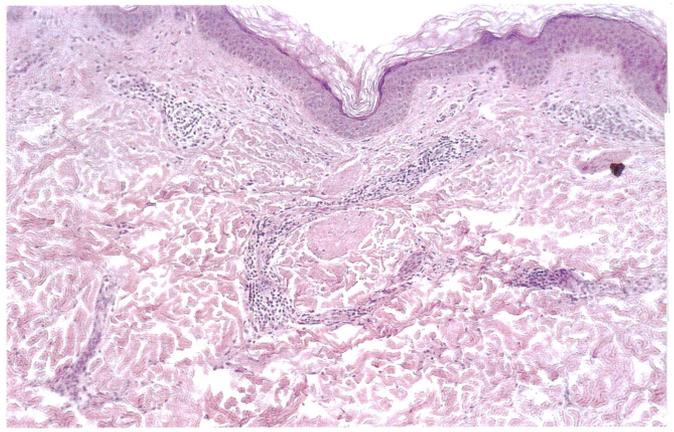


図 4. ECM の病理組織像(紅斑辺縁部) 真皮中層の血管周囲のリンパ球様細胞浸潤。

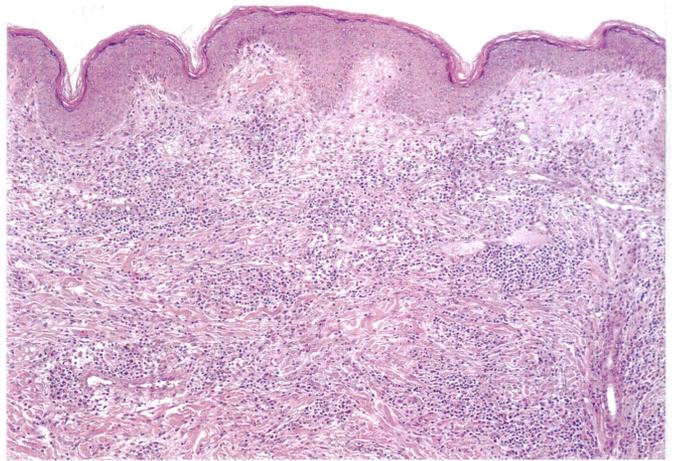


図 5. ECM の病理組織像(紅斑中心部) 細胞浸潤が密であり、リンパ球以外の好酸球、形質細胞、好中球の浸潤も目立ち、多様。

動イメージアナライザーで解析したところ、ECM より ACA では表皮の CD1a 陽性細胞数が多く、しかも HLADR の発現細胞数は逆に ECM で 29%なのに対し、ACA では 18%であることを報告した。このことは表皮のランゲルハンス細胞の class II 発現が down regulation することが、ライム病の皮疹の進行を抑制できない原因の一つと推定される。

## 3. ボレリアの免疫反応と ECM

*Bb* はスピロヘータの一種で、グラム陰性菌であり、G+C 含量は約 30 mol%と低く、遺伝子構成も極めて特異である。また 1 Mbp の小さな線状染色体と 4~9 個の環状プラスミドを有している。このプラスミド上にコードされた数種の表層蛋白質(outer surface protein ; Osp)があり、Osp A~G

を発現している。特に Osp A や Osp C は抗原性を発揮し、これを利用して欧米ではライム病予防ワクチンが開発されて、使用されている。rRNA や鞭毛蛋白質など重要な遺伝子は染色体上に位置するが、プリンヌクレオチド合成に必須の gua A, gua B 遺伝子は 26 kbp の環状プラスミド上に存在する。ボレリア遺伝種の鑑別同定には Osp A, 16S や 23SrRNA 遺伝子, 5S/23SrRNA 遺伝子スペーサーの PCR と RFLP 解析などが行われる。

さて *Bb* はマダニの吸血で活性化、中腸から唾液腺に移動し、唾液分泌を介して宿主に伝播される。未吸血マダニのボレリアは Osp A を発現し、Osp C は発現しない。宿主哺乳動物に侵入すると、温度と栄養源の 2 つのシグナルを感知して Osp A の発現が止まり、Osp C 発現に切り替わる。この Osp C 発現が人間などの温血哺乳動物への感染に必要である<sup>15)</sup>。最近では *Bb* がマダニの唾液腺蛋白である Salp15 を利用して病原性を高め、マウスなどの動物への感染を容易にする報告<sup>16)</sup>も注目されている。

ボレリアのヒトへの経皮感染が成立してからは ECM 形成までは主に宿主の細胞性免疫が主体で、皮膚リンパ球腫形成から、神経症状、関節炎などの後期症状および感染の慢性持続に関してはボレリアに対する specific あるいは non-specific な免疫反応と各種サイトカインが複雑に関与している。最近ではライム関節炎の重症度には Fas リガンドの欠失が重要<sup>17)</sup>であると言われているし、CD4<sup>(+)</sup>CD25<sup>(+)</sup>T 細胞がマウスにおいてライム関節炎を予防<sup>18)</sup>することも知られている。また *Bb* のリポ蛋白がヒトの単核球において、自然免疫に重要な Toll-like receptor (TLRs) の TLR2 と TLR1 を活性化することが知られ、この活性化を介して TLR5 の down-regulation を促進し、宿主への感染を容易にしている<sup>19)</sup>。また Widhe ら<sup>20)</sup>は患者血中においてボレリア特異的な  $\gamma$ -IFN と IL-4 を測定し、ECM のみの患者では初期にボレリア特異的な  $\gamma$ -IFN が上昇し、その後 IL-4 が up-regulation されるのに対して、ACA まで進行す

る患者では  $\gamma$ -IFN が持続的に上昇し、IL-4 は検出されないことを報告した。このように ECM を含めてライム病の病態メカニズムは *Bb* の細菌としての毒性に加えて、宿主の免疫反応が複雑に絡み合うため現在でも混沌としている。しかもライム病が皮膚、神経、心臓、関節など多種臓器にわたることも病態研究を複雑化している。同じ *Bb* でも前述したように *Bb sensu stricto* は関節炎、*B. garinii* は神経症状を、*B. afzelii* は ACA をきたすといった tissue tropism があることも問題である。例えば *B. garinii* では試験管内実験で、神経細胞に対するボレリア接着や細胞障害活性などが報告<sup>21)22)</sup>されている。今後は tissue tropism に関するさらなる研究も期待される。

## 文 献

- 1) 馬場俊一, 鈴木啓之, 川端真人ほか: 慢性遊走性紅斑を主症状とした Lyme 病. 日皮会誌, 97 : 1133-1135, 1987.
- 2) Hashimoto Y, Kawagishi N, Sakai H et al : Lyme disease in Japan : analysis of Borrelia species using rRNA gene restriction fragment length polymorphism. *Dermatology*, 191 : 193-198, 1995.
- 3) Nadelman RB, Wormser GP : Lyme borreliosis. *Lancet*, 352 : 557-565, 1998.
- 4) Fuchs H, Wallich R, Simon MM et al : The outer surface protein A of the spirochetes Borrelia burgdorferi is a plasmin (ogen) receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91 : 12594-12598, 1994.
- 5) Sigal LH : Immunopathogenesis of Lyme Borreliosis. *Clinics in Dermatology*, 11 : 415-422, 1993.
- 6) Aberer E, Silberer M : Why is chronic Lyme borreliosis chronic? *Clin Infect Dis*, 25 : s64-70, 1997.
- 7) Steere AC : Lyme disease. *N Engl J Med*, 321 : 586-596, 1989.
- 8) Goodman JL, Bradley JF, Goellner P et al : Bloodstream invasion in early Lyme disease : results from A prospective, controlled, blinded study using the polymerase chain reaction. *Am J Med*, 99 : 6-12, 1995.

- 9) Burgdorfer W : The New Zealand white rabbit : an experimental host for infesting ticks with Lyme disease spirochetes. *Yale J Biol Med*, 57 : 609-612, 1984.
- 10) Szczepanski A, Benach JL : Lyme borreliosis : host responses to *Borrelia burgdorferi*. *Microbiol Rev*, 55 : 21-34, 1991.
- 11) Johnson RC, Marek N, Kodner C : Infection of Syrian hamsters with Lyme disease spirochetes. *J Clin Microbiol*, 20 : 1099-1101, 1984.
- 12) Barthold SW, Beck DS, Hansen GM et al : Lyme borreliosis in selected strains and ages of laboratory mice. *J Infect Dis*, 162 : 133-138, 1990.
- 13) Buchner SA, Ruffli T : Erythema chronicum migrans : evidence for cellular immune reaction in the skin lesion. *Dermatologica*, 174 : 144-149, 1987.
- 14) Silberer M, Koszik F, Stingl G et al : Downregulation of class II molecules on epidermal Langerhans cells in Lyme borreliosis. *Br J Dermatol*, 143 : 786-794, 2000.
- 15) Masuzawa T, Kurita T, Kawabata H et al : Relationship between infectivity and Osp C expression in Lyme disease *Borrelia*. *FEMS Microbiol Lett*, 123 : 319-324, 1994.
- 16) Ramamoorthi N, Narashimhan S, Pal U et al : The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host. *Nature*, 436 : 573-577, 2005.
- 17) Shi C, Wolfe J, Russell JQ et al : Fas ligand deficiency impairs host inflammatory response against infection with the spirochetes *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun*, 74 : 1156-1160, 2006.
- 18) Nardelli DT, Cloute JP, Luk KH et al : CD4<sup>(+)</sup>CD25<sup>(+)</sup>T cells prevent arthritis associated with *Borrelia* vaccination and infection. *Clin Diagn Lab Immunol*, 12 : 786-792, 2005.
- 19) Cabral ES, Gelderblom H, Hornung RL et al : *Borrelia burgdorferi* lipoprotein-mediated TLR2 stimulations causes the down-regulation of TLR5 in human monocytes. *J Infect Dis*, 193 : 849-859, 2006.
- 20) Widhe M, Jarefors S, Ekerfelt C et al : *Borrelia*-specific interferon-gamma and interleukin-4 secretion in cerebrospinal fluid and blood during Lyme borreliosis in humans : association with clinical outcome. *J Infect Dis*, 189 : 1881-1891, 2004.
- 21) Gacia-Monco JC, Fernandez Villar B, Benach LJ et al : Adherence of the Lyme disease spirochete to glial cells and cells of glial origin. *J Infect Dis*, 160 : 497-506, 1989.
- 22) Gacia-Monco JC, Fernandez Villar B, Szczepanski A et al : Cytotoxicity of *Borrelia burgdorferi* for cultured rat glial cells. *J Infect Dis*, 163 : 1362-1366, 1991.