

AMCoR

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

Derma (2007.06) 127号:186～191.

【細菌・ウイルス・真菌感染症治療戦略】
虫が関与する感染症
ライム病

橋本喜夫、飯塚 一



◆特集／細菌・ウイルス・真菌感染症治療戦略

IV. 虫が関与する感染症

ライム病

橋本喜夫* 飯塚 一**

Key words : ライム病(Lyme disease), 慢性遊走性紅斑(erythema chronicum migrans ; ECM), Herxheimer 反応(Jarish-Herxheimer reaction), 顔面神経麻痺(facial palsy), 血清診断(serological test), post-Lyme disease syndrome

Abstract 北海道で経験したライム病 113 例について, その臨床的特徴と治療につき概説した. 全例に慢性遊走性紅斑(ECM)がみられ, 発熱, 倦怠感などの全身症状は欧米に比べ頻度も, 重症度も低い. 稀ではあるが関節炎の合併や, Herxheimer 反応の発症, 顔面神経麻痺(2.7%)の発症に留意すべきである. 血清診断は陽性率 61.5%で, あくまでも補助診断として活用すべきである. 適切な抗生剤使用にもかかわらず, 倦怠感, 筋肉痛, 言語の記憶低下などが持続する post-Lyme disease syndrome についても言及した.

はじめに

歴史

ライム病は起因菌であるスピロヘータの一種の *Borrelia burgdorferi* sensu lato を保有するマダニ類(日本ではシュルツエマダニ)の媒介により生じる全身性感染症である. 臨床症状は早期(I, II期), 後期(III期)に大別され, 早期は慢性遊走性紅斑(erythema chronicum migrans ; ECM), 顔面神経麻痺などの神経症状, 関節痛などをきたし, 後期には慢性萎縮性肢端皮膚炎(acrodermatitis chronica atrophicans ; ACA), 関節炎などを呈する. 特徴的な ECM がみられれば比較的容易に診断可能だが, マダニ刺咬の既往が不明で, 関節, 神経症状主体の症例は診断が困難であり血清診断や, 病変部の培養などの検査を必要とする. 我々は 2004 年までに 113 例のライム病を経験し, これは本邦の確実例の過半数以上を占めると推定される. そこで自験 113 例のライム病の臨床的特徴を概説し, 特に診断, 予防法, 治療法を詳しく解説したい.

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. 1977年に, 米国コネチカット州ライム地方で, 若年性関節リウマチ様関節炎が集団で発生し, ライム関節炎として初めて報告¹⁾され, 1982年に, Burgdorfer²⁾により原因菌としてスピロヘータが提唱され, 1984年に発見者にちなんで, *B. burgdorferi* が同定, 命名された. ライム病は現在, 北米, ヨーロッパ, オーストラリア, アジアと広く分布し, 米国では年間 15 万人, ヨーロッパでは 12 万人の新患者が発生していると推定される. ライム病が新興感染症とされている理由は 1970年代に確認された新しい病気であるためで, 実際には 19 世紀末からマダニ刺咬症に関連した慢性遊走性紅斑, リンパ球性髄膜炎などの報告があり, 古くから存在した疾患である.

ライム病の臨床所見

ライム病の症状は早期(I, II期), 後期(III期)に大別され, 以下に概説する.

I 期(局在期) : 慢性遊走性紅斑(erythema

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

** Hajime IIZUKA, 〒078-8510 旭川市緑が丘東 2 条 1-1-1 旭川医科大学皮膚科学講座, 教授

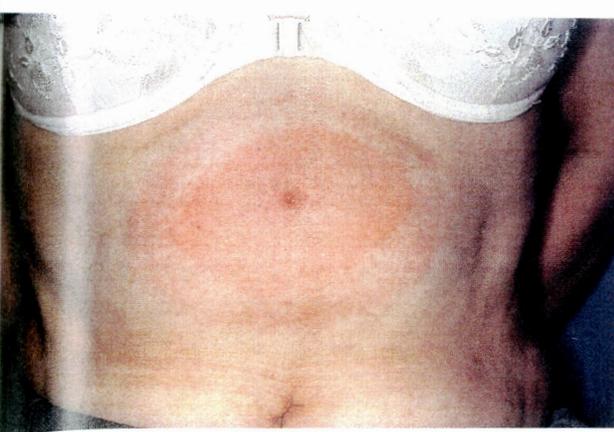


図 1. 環状紅斑

52 歳, 女性. 腹部に 20×20 cm の環状紅斑を認める.



図 2. 均一紅斑

48 歳, 女性. 左上腕に 30×20 cm の均一紅斑を認める.

chronicum migrans ; ECM) はマダニ刺咬部から紅斑性丘疹で始まり, 周辺に紅斑が拡大する. 易疲労感, 発熱, 筋肉痛, 頸部痛などの症状を伴ったり, 関節痛, リンパ節腫脹もみられることがあり, 約 4 週間続く.

Ⅱ期(播種期): ECM が多発性にみられたり(二次性遊走性紅斑), 皮膚リンパ球腫, 循環器症状として A-V block や心膜炎などが稀にみられる. また顔面神経麻痺, 神経根炎, 髄膜炎などもみられ, 数週間~数か月続く.

Ⅲ期(慢性期): 数か月~数年にわたり, 慢性萎縮性肢端皮膚炎(ACA), 慢性の髄膜炎, 視神経萎縮, 大関節の腫脹と疼痛を伴った慢性関節炎がみられる.

これらⅠ~Ⅲ期の症状が順番に出現せずに, いきなりⅡ期の症状(顔面神経麻痺)が発症することもあるが, 後に詳細な病歴をとると ECM の存在していたことが発覚することもある. 欧米でも ECM の出現頻度は当初は 50~70%といわれていたが, 患者教育とライム病の診断を厳格化することで, その頻度は 90%³⁾に達するといわれている. また自験例では後に述べるように ECM 主体の皮膚症状(Ⅰ期)でとどまる症例が多い. 以下に ECM を主体に本邦ライム病の皮膚症状をはじめとした臨床像を述べる.

1. 慢性遊走性紅斑(ECM)

ECM はマダニ刺咬後, 数日~1 か月後に刺咬部を中心に丘疹状紅斑で始まり, 急速に拡大して環状になり, 径 10 cm 以上になる. 典型的なもので

表 1. 113 例の遊走性紅斑(EM)の臨床的特徴

	人数(人)
Symptoms	
Asymptomatic	39 (34.5%)
Pruritus	46 (40.7%)
Pain, Burning, Heat	28 (24.7%)
Appearance	
Ring-shaped	72 (63.7%)
Homogeneous	36 (31.8%)
Hemorrhagic	1
Atypical stationary EM	2
Cellulitis-like	2
Secondary multiple EM	5 (4.4%)

は「bull's eye」と表現される ring-shaped erythema (環状紅斑)が多く, homogeneous erythema (均一紅斑)も頻度が高い. 稀に紅斑が紫斑状になり, hemorrhagic erythema (出血性紅斑)になることもある. 稀に浮腫性紅斑で, 小水疱, 膿疱を伴い蜂窩織炎様⁴⁾の臨床像も呈する. さらに径 1~2 cm 程度の atypical stationary erythema も稀に存在する. 普通, 自覚症状は強くないが, 痒痒感, 灼熱感も伴う. 自験 113 例では表 1 に示すように環状紅斑が 72 例 (63.7%), 均一紅斑が 36 例 (31.8%) であった. 自覚症状がないのが 39 例 (34.5%), 痒痒感が 46 例 (40.7%), 疼痛や灼熱感が 28 例 (24.7%)にみられた. 図 1, 2 に環状紅斑, 均一紅斑の症例を示す. ダニ刺咬部は多くは硬結, ときに壊死, 痂皮を伴う. 皮膚外症状としては表 2 に示すごとく, ECM に伴って発熱 (25.7%), 全身倦怠感 (9.7%), 筋肉痛 (9.7%), 頭痛 (8.0%), ダニ

表 2. 臨床のまとめ 113 例(1987~2004年)

1. I期: 103 例(91.2%)
II期: 9 例(8.0%)
III期: 1 例(0.8%)
2. 平均年齢 52.7 歳(男性: 62 例, 女性: 51 例)
3. 全例 CDC の診断基準を満たす.
4. 臨床症状のまとめ(2004 まで)
皮膚症状: 113 例(100%) 発熱: 29 例(25.7%)
関節痛: 22 例(19.5%) 筋肉痛: 11 例(9.7%)
頭痛: 9 例(8.0%) 全身倦怠感: 11 例(9.7%)
リンパ節腫脹: 3 例(2.7%) 顔面神経麻痺: 3 例(2.7%)
髄膜炎: 1 例(0.9%) 関節炎: 1 例(0.9%)
Jarisch-Herxheimer 反応: 1 例(0.9%) 耳下腺炎: 1 例(0.9%)

刺咬部の近くの関節痛(19.5%), リンパ節腫脹(2.7%)などがみられる。日本では5%以下に顔面神経麻痺などの神経症状がみられると推定される。本症の生命予後は良好であり、北海道のライム病はECMに代表される皮膚症状が主体で、第II期以後の出現頻度も10例(8.8%)と欧米に比べ低い。また発熱、全身倦怠感などの全身症状の出現頻度もそれぞれ29例(25.7%), 11例(9.7%)と低く、抗生物質に対する反応も良好で、一般に軽症例が多い。また欧米の第III期にみられるような慢性のリウマチ様関節炎を呈した症例はなく、一過性の関節痛が22例(19.5%)に認められた。これらの関節痛は治療に対する反応もよく、ECMの消褪とともに症状が消失する。ただし、1999年に胸鎖関節炎の合併を整形外科医によって診断された第III期の確実例も道東で発生した。顔面神経麻痺が3例⁵⁾⁶⁾⁷⁾(2.7%)にみられ、髄膜炎⁶⁾も認められた。また稀ではあるが、治療に伴うJarisch-Herxheimer反応⁸⁾が生じることも留意すべきである。また、最近ではかなりの肝障害がみられた症例もあり、この症例では担当の内科医もライム病関連の肝炎を疑っている。臨床検査所見は表3に示した。白血球増多が9/50例(18.0%)にみられ、GOT、GPTの異常が7/50例(14.0%)にみられた。CRP上昇は15/29例(51.7%)と高頻度にもみられた。そのほかECG異常が2例にみられたが、ライム病との疾患特異性は不明である。北海道に代表される本邦のライム病が概して軽症である原因はボレリアそのものの病原性の違いや、人種の遺伝的違い、抗生剤を早期に使用する医療状況、

表 3. 臨床検査所見のまとめ

白血球増多	9/50 例(18.0%)
GOT, GPT 異常	7/50 例(14.0%)
CRP 上昇	15/29 例(51.7%)
ECG 異常	2 例(完全右脚ブロック (右心肥大))
血清診断(抗ボレリア抗体)	40/65 例(61.5%陽性)
皮膚からのボレリア培養	52/62 例(83.9%陽性)

vector であるマダニの違いなど複数の要因が関与していると推定される。

2. ボレリアリンパ球腫(Borrelial lymphocytoma)

主に耳介、乳頭、乳暈、顔面に通常の皮膚リンパ球腫と同様の淡紅色~紅色の結節としてみられる。多くはECMの合併ないし先行があり、ダニ刺咬部に生じることが多い。本邦では我々が報告⁹⁾しているが、その症例は多くない。

3. 慢性萎縮性肢端皮膚炎(acrodermatitis chronica atrophicans; ACA)

下肢または上肢に無痛性紅斑あるいは結節が生じ、徐々に求心性に拡大する。数か月~数年に及び、萎縮し、褐色の色素沈着も呈し、ポイキロデルマ様となる。本邦では30年以上報告はないが、関連する*B. afzelii*を日本のシュルツエマダニが有し、ライム病発症例¹⁰⁾もあることから、今後発症がみられる可能性がある。

マダニ刺咬症とライム病発症の関連

ライム病がマダニ刺咬症のうちどのくらいの頻度で発症するかは不明であったが、1995~2000年の6年間に北海道の道北・道東地方の関連病院を中心に我々が集積したマダニ刺咬症¹¹⁾は700例あり、そのうちECMが発症し、ボレリア培養陽性あるいは血清抗体陽性のライム病確実例が56例(8.0%)であることから、ボレリア汚染地域においてもライム病が発症する頻度はマダニ刺咬症の10%未満である。我々は1989年に1例目¹²⁾のライム病を報告して以来、前述したごとく2004年までに113例の確実例を集積し、そのうち52例はBSKII培地を用いて、皮疹部からのボレリア分離培養¹³⁾¹⁴⁾に本邦で初めて成功した。

表 4. CDC のライム病診断基準

A. 流行地での滞在, マダニ刺咬の確認がある場合
a) 遊走性紅斑 (erythema migrans : EM) の存在
b) EM がみられない場合: 少なくとも 1 臓器以上の症状 + 血清診断陽性
マダニ刺咬症が明確で 30 日以内に a) があればそれだけで診断できる.
b) のみでも診断できる.
B. 流行地での滞在, マダニ刺咬が未確認の場合
a) 典型的な EM 症状があり, 少なくとも 2 臓器以上の症状がある.
b) 典型的な EM 症状があり, かつ血清診断が陽性である.

診 断

本症の診断のポイントは表 4 に示したように (CDC の診断基準) マダニ刺咬後に 1 か月以内に発症する ECM を正確に診断できるかに尽きる。ECM が不明のときはそのほかの臨床症状 (関節炎, 皮膚リンパ球腫, 神経症状など) が少なくとも 1 個と後述の血清抗体陽性または病原体の検出が必要である。よって血清診断 (ELISA, IFA, MCAT, ウエスタンブロットなど) が補助診断として重要であるが, 検査施設間, 方法間の再現性の低さが指摘されており, 本邦における検査の標準化が望まれる。現在, 商業的に血清診断が実際上不可能になってきており, 特定の施設の厚意で行われている。自験例では血清診断を 65 例に施行し (表 5), 陽性は 40 例で, 陽性率は 61.5% であった。現時点では血清診断はあくまでも補助診断として活用すべきである。欧米の血清診断は ELISA でスクリーニングをし, ウエスタンブロットで確認する two step 方式¹⁵⁾ が主流である。病変組織からの培養や PCR によるボレリアの検出なども確定診断に用いられ, 特に皮疹部 (ECM) からの培養は陽性率が高く, ECM を診断したら積極的に生検し, 確定診断のためにボレリアを培養することが望ましい。ただし一度でも抗生剤を使用すると実験系でヒトでもマウスでも培養は陰性になりやすいことが報告¹⁶⁾ されている。BSKII 培地による通常培養は 4~5 週間要することが多く, 早期診断にはまだ実際的ではない。我々は nested PCR⁶⁾ を用いた迅速診断も行っているが, 可能な施設に限られる。皮膚組織からのボレリアの直接の検出はワルチンスターリー染色が行われるが, 検出率は高く

表 5. 血清診断まとめ

血清診断施行例	65 例
初診時陽性例	40 例 (61.5%)
検査法うちわけ	
ELISA 法	65 例
ウエスタンブロット法	23 例
FAST-LYME 法	11 例
MCAT 法	4 例
IFA 法	3 例

ない。生検の手技や, 血清診断の問い合わせについては国立感染症研究所細菌部作成のライム病パンフレットに載っている。やはり診断には注意深い問診と皮疹の観察が最も重要といえる。

治療法と予防法

ECM をはじめとして皮膚症状に対しては, テトラサイクリン, セフトリアキソン, アモキシシリンなどが有効である。2003 年に提唱された推奨すべき治療法¹⁷⁾ を表 6 に示す。環状紅斑は治療により速やかに消失するが, 刺咬部は紅斑が数週間にわたり残存することがあり, これらの紅斑も経過を観察し, 消失するまで治療を継続することが重要である。また発熱, 頭痛, 倦怠感などの自覚症状が高度の症例はテトラサイクリン系抗生剤抵抗性の傾向を示す症例¹⁸⁾ もある。神経症状の治療については, 神経症状の出現する部位に関係なく, セフトリアキソン (最低 14 日間), セフォタキシム (最低 14 日間), またはペニシリン G (最低 14 日間) の静脈内投与が必要である。副腎皮質ステロイドの効果については一定の結論は出ていないが, 根性疼痛の改善を促進したり, 中枢神経症候に有効という報告もある。また欧米では治療開始 24 時間以内に 15% の患者で, 一過性の発疹, 発熱, 倦怠感の増強などの Jarisch-Herxheimer 反応がみられるが, 対症療法で治癒可能である。本邦ではこの反応は頻度が低い。また最近の総説では第一世代のセフェム系 (セファレキシム) はライム病に無効であることが強調されている。我々の 113 例の治療のうちわけは表 7 に示す。

ライム病の予防は媒介マダニの制御が重要であり, アメリカではマダニ忌避剤ジエチルメタトル

表 6. ライム病に推奨される治療法

早期ライム病		
成人および8歳以上	Doxycyclin Amoxicillin	100 mg twice daily for 14~21days 500 mg three X daily for 14~21days (or 50 mg/kg/day ; maximum dose : 500 mg ; in three divided doses)
上記薬剤にアレルギーがある場合	Cefuroxime	500 mg orally, twice daily for 14~21days
8歳未満の子供	Amoxicillin	250 mg orally, three X daily or 50 mg/kg of body weight, in three divided doses for 14~21days
神経ライム病(早期, 後期)		
成人	Ceftriaxone Cefotaxime Penicillin G Doxycyclin	2 g IV, once daily for 14~28days 2 g IV, every 8h for 14~28days 3.3 million U IV, every 4h for 14~28days 100 mg orally, three X daily for 30 days
上記薬剤にアレルギーがある場合		
顔面神経麻痺があるだけ		経口投与が適切
小児の場合	Ceftriaxone Cefotaxime Penicillin G	75~100 mg/kg/day (maximum : 2 g) IV, once daily for 14~28 days 150 mg/kg/day, in 3 or 4 divided doses (maximum : 6 g) for 14~28 days 200000~400000 U/kg/day, in 6 divided doses for 14~28 days
関節炎(慢性期, 間歇期)		
	上記薬剤経口投与	30~60 days
	上記薬剤静注投与	14~28 days
心症状		
I度 AV block	上記薬剤経口投与	14~21 days
高度 AV block	心臓モニターしながら上記薬剤静注投与	
妊婦に対して		
	上記薬剤を使用(Doxycyclin を避ける)	

表 7. 治療のまとめ

ペニシリン系(アモキシシリンなど)	40例(35.4%)
テトラサイクリン系 (テトラサイクリン, ミノサイクリン)	75例(66.4%)
ペニシリン+テトラサイクリン併用	9例(8.0%)
セフトリアキソン点滴	5例(4.4%)

アミド(DEET)が推奨されている。本邦においては流行地で野外活動をするときは、布目が細かく、表面の滑らかな、明るい色の衣服を身に着け、裾は長靴やハイソックスの中に入れ、マダニの衣服内への侵入を予防する。野山から帰宅後、入浴時にマダニの咬着、衣服への付着の有無を調べ、乳幼児、老人は被髪頭部への咬着が多いので、頭部を重点的に調べることも重要である。咬着後24時間以内に虫体を除去すると感染率が低いので、マダニ咬着を見たら、虫体を破損させずに、ピンセットで口器をつまみ引き抜くのがよい。虫体が

一部でも残存している可能性がある場合は、原則的にダニの咬着した皮膚ごと外科的に切除すべきである。我々はマダニを皮膚ごと外科的に切除して皮膚とマダニの虫体を別々に培養したところ、25例がマダニ中のボレリア陽性で、皮膚は陰性であり、その後のライム病発症も予防できたことを報告¹¹⁾している。しかし北海道のようなライム汚染地域であれば、前述の抗生物質を5~7日間予防投与すべきである。ボレリアに感受性のないニューキノロン系抗菌剤を使用して発症した症例¹⁹⁾も相当数ある。アメリカではLymerix³⁾(リコンビナント OspA からなる)というワクチンが使用されてライム病予防に76%の有効率を上げているが、本邦での適応は困難である。

Post-Lyme disease syndrome (PLD syndrome)の提唱

慢性期ライム病の治療後も年余にわたって、倦

怠感, 全身の筋肉痛, 知覚異常, 言語の記憶力低下などの神経症状が継続することが知られており, 急性期症状から引き続き生じる鬱症状との鑑別が以前から問題になっていた. これらの症状について最近では症例の集積がなされて, meta-analysis の結果²⁰⁾, 2006 年の IDSA (Infectious Disease Society of America) のガイドライン²¹⁾では post-Lyme disease syndrome (PLD syndrome) が新たに提唱されている. PLD syndrome の治療については抗生剤の追加投与が有効か否かの controlled trial がなされて, プラセボと有意差がない結果となった. 従って, このような症例を経験した場合は, 前述した抗生剤による治療を 1 コースのみ追加して行い(エビデンスがないことを念頭に入れて), その後は対症療法(例えば amitriptyrine など)が推奨されている. 我々は適切な治療後も軽度の倦怠感, マダニ刺咬部位近くの神経知覚障害, 関節痛が持続する症例を 3 例経験し, いずれも 1 コースの抗生剤追加投与で軽快している.

文 献

- 1) Steere AC et al : Lyme arthritis : an epidermic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arth Rheum*, 20 : 7-17, 1977.
- 2) Burgdorfer W et al : Lyme disease—a tick-borne spirochetosis? *Science*, 216 : 1317-1319, 1982.
- 3) Hu LT, Klempner MS : Update on the prevention, diagnosis, and treatment of Lyme disease. *Advances in Internal Medicine*, 46 : 247-275, 2001.
- 4) Kawagishi N, Hashimoto Y et al : A case of Lyme disease with parotitis. *Dermatology*, 197 : 386-387, 1998.
- 5) 坂井博之, 橋本喜夫ほか : 顔面神経麻痺を呈したライム病の 1 例. *日皮会誌*, 103 : 1895-1899, 1993.
- 6) Hashimoto Y et al : Lyme disease with facial nerve palsy : rapid diagnosis using a nested polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. *Br J Dermatol*, 138 : 304-309, 1998.
- 7) 山田由美子, 橋本喜夫ほか : 神経ボレリア症を伴ったライム病の 1 例. *臨皮*, 57 : 1052-1055, 2003.
- 8) 橋本喜夫 : Jarisch-Herxheimer 様反応がみられたライム病の 1 例. *Visual Dermatology*, 4 : 156-157, 2005.
- 9) 田中 光, 小池且弥ほか : Borrelial lymphocytoma の 1 例. *日皮会誌*, 105 : 985-988, 1995.
- 10) 小池且弥, 高橋英俊ほか : *Borrelia afzelii* が分離されたライム病. *日皮会誌*, 105 : 619-621, 1995.
- 11) 橋本喜夫ほか : 北海道のマダニ刺咬症—ライム病発症との関連—. *日皮会誌*, 112 : 1467-1473, 2002.
- 12) 橋本喜夫ほか : ライム病の 1 例. *臨皮*, 43 : 1097-1100, 1989.
- 13) 川岸尚子ほか : 慢性遊走性紅斑病変部からボレリアを分離することに成功したライム病の 2 例. *日皮会誌*, 102 : 491-495, 1992.
- 14) Hashimoto Y et al : Lyme disease in Japan. Analysis of borrelia species using rRNA gene restriction fragment length polymorphism. *Dermatology*, 191 : 193-198, 1995.
- 15) 橋本喜夫 : ライム病ボレリア. 広範囲血液尿検査 : 免疫学的検査(3) その数値をどう読むか. *日本臨牀*, 57 : 194-196, 1999.
- 16) Steere AG et al : Recovery of Lyme disease spirochetes from patients. *Yale J Biol Med*, 57 : 557-560, 1984.
- 17) Hengge UR et al : Lyme borreliosis. *Lanset Infect Dis*, 3 : 489-500, 2003.
- 18) 飛澤慎一, 橋本喜夫ほか : 多発性二次性慢性遊走性紅斑を伴ったライム病の 1 例. *臨皮*, 58 : 549-552, 2004.
- 19) 橋本喜夫ほか : ライム病の 6 例—マダニ刺咬後, 医療機関で治療したにも関わらず発症した症例—. *皮膚科の臨床*, 40 : 1183-1186, 1998.
- 20) Cairns V, Godwin J : Post-Lyme borreliosis syndrome : a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol*, 34 : 1340-1345, 2005.
- 21) Wormser GP et al : The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis : clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 43 : 1089-1134, 2006.