

福岡.

池ヶ谷諭史, 上田孝典, 岩崎博道: 血液疾患領域における FN の診療方針と課題. 第 60 回日本化学療法学会西日本支部総会・第 55 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 82 回日本感染症学会西日本地方会学術集会シンポジウム, 平成 24 年 11 月 5 日, 福岡.

池ヶ谷諭史, 岩崎博道, 高田伸弘, 上田孝典: 福井県初のシモコシ型ツツガムシ病. 第 60 回日本化学療法学会西日本支部総会・第 55 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 82 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 平成 24 年 11 月 5 日, 福岡.

田居克規, 岩崎博道: リケッチア感染症とミノサイクリンの作用. 第 5 回日本リケッチア症臨床研究会・第 19 回リケッチア研究会合同発表会, 平成 24 年 12 月 8-9 日, 滋賀県大津.

安藤秀二, 藤田博己: 多彩な紅斑熱群リケッチア症を媒介するマダニ類と病原体の対応. 第 64 回日本衛生動物学会大会. 平成 24 年 3 月 31 日. 上田市.

山内健生, 藤田博己, 高田伸弘: 日本産マダニ類の宿主リスト. 第 20 回ダニと疾患のインターフェイスに関するセミナー. 平成 24 年 7 月 6-8 日, 徳島県阿南市.

藤田博己: 日本産マダニ類の保有リケッチアリスト. 第 20 回ダニと疾患のインターフェイスに関するセミナー. 平成 24 年 7 月 6-8 日, 徳島県阿南市.

佐藤寛子, 柴田ちひろ, 斎藤博之, 門馬直太, 藤田博己, 須藤恒久: Shimokoshi 型つつが虫病症例および分離株と臨床検体を用いた検査診断の検討. 第 5 回日本リケッチア症臨床研究会・第 19 回リケッチア研究会合同研究発表会, 平成 24 年 12 月 8-9 日. 滋賀県大津市.

門馬直太, 結城智子, 佐藤寛子, 東海林彰, 佐藤七重, 成田雅, 千葉万智子, 竹之下秀雄, 藤田博己: 福島県で発生した Shimokoshi 型つつが虫病について. 第 5 回日本リケッチア症臨床研究会・第 19 回リケッチア研究会合同研究発表会, 平成 24 年 12 月 8-9 日. 滋賀県大津市.

藤田博己, 矢野泰弘, 高田伸弘, 藤田信子: 2012 年までのデータに基づく福島県のマダニとマダニ媒介微生物の種類リスト. 第 58 回日本寄生虫学会・日本衛生動物学会北日本支部大会.

平成 24 年 10 月 6 日. 旭川市.

藤田博己, 高田伸弘, 矢野泰弘, 角坂照貴, 及川陽三郎, 川端寛樹, 安藤秀二: 淡路島のマダニ相とマダニ保有リケッチアの 1989 年から 2011 年までの調査成績. 第 67 回日本衛生動物学会西日本支部大会. 平成 24 年 10 月 20-21 日. 伊勢市.

石畝史, 山田克則, 吉川昌範, 高橋伸行, 南部浩孝, 藤田博己, 安藤秀二, 高田伸弘: 福井県奥越地区におけるマダニ分布調査 - 1991 年と 2011 年の比較. 第 67 回日本衛生動物学会西日本支部大会. 平成 24 年 10 月 20-21 日. 伊勢市.

矢野泰弘, 高田伸弘, 藤田博己, 御供田睦代, 安藤秀二: ヤマアラシチマダニ若虫体内における紅斑熱リケッチアの存在様式. 第 67 回日本衛生動物学会西日本支部大会. 平成 24 年 10 月 20 日, 21 日. 伊勢市.

森田裕司, 堤 寛, 藤田博己, 水谷泰嘉, 玉熊桂子: リケッチア症疑い症例における皮膚組織の PCR と免疫染色および血清抗体検出による診断の検討. 第 86 回日本感染症学会総会. 平成 24 年 4 月 25 日. 長崎市.

馬原文彦, 藤田博己, 堤 寛, 岩崎博道: 紅斑が出現する前に受診した日本紅斑熱の 1 例 ~ 日本紅斑熱の定型的臨床経過と考察 ~. 第 86 回日本感染症学会総会. 2012 年 4 月 25 日. 長崎市.

成田 雅, 藤田博己: 福島県における JP-1 つつが虫の臨床像. 第 86 回日本感染症学会総会. 2012 年 4 月 25 日. 長崎市.

木田浩司, 中本 敦, 溝口嘉範, 森光亮太, 葛谷光隆, 濱野雅子, 藤井理津志, 小林秀司, 岸本壽男: 日本紅斑熱の感染源調査で検出された紅斑熱群リケッチア. 平成 24 年度獣医学術中国地区学会. 山口市.

木田浩司, 中本 敦, 溝口嘉範, 森光亮太, 葛谷光隆, 濱野雅子, 藤井理津志, 小林秀司, 岸本壽男: 岡山県における日本紅斑熱感染源調査 2012. 第 5 回日本リケッチア症臨床研究会・第 19 回リケッチア研究会合同研究発表会. 平成 24 年 12 月 8-9 日. 滋賀県大津市.

木田浩司, 中本 敦, 溝口嘉範, 森光亮太, 葛谷光隆, 濱野雅子, 藤井理津志, 小林秀司, 清水慶子, 岸本壽男: 岡山県で初めて確認された日本紅斑熱リケッチアの媒介マダニ. 平成 24 年度獣医学術学会年次大会, 平成 25 年 2 月 9-11 日, 大阪市.

寺杣文男:日本紅斑熱の発生状況と予防.平成24年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会.平成25年2月9-11日,大阪市.

赤地重宏,楠原 一,片山正彦,山口哲夫,坂部茂俊:伊勢志摩地方におけるマダニ類のリケッチア保有状況.第67回日本衛生動物学会西日本支部大会.平成24年10月20-21日.伊勢市.

赤地重宏,楠原 一,片山正彦:日本紅斑熱のリスク地域評価に関する研究山口哲夫:平成24年度東海乳酸菌研究会.

北本寛明,高井伝仕,山本昭夫,近平雅嗣,田淵喜昭,栗岡稔,神田郁,久本千絵,清水弥生,中村啓:兵庫県域の日本紅斑熱発生状況とイヌ血清の抗体価の比較及び評価.平成24年度兵庫県公衆衛生協会中央研究会,平成24年11月,神戸市.

北本寛明,久本千絵,藤原香次,竹下勝弘,村田由美,庄田徹,吉田昌史:兵庫県における紅斑熱群リケッチアの浸淫状況調査.第5回日本リケッチア症臨床研究会・第19回リケッチア研究会合同研究発表会,平成24年12月8-9日.滋賀県大津市.

島津幸枝,谷澤由枝,高尾信一,松尾健:ヤマアラシチマダニから高率にDNAが検出される紅斑熱群リケッチアの感染性について.第5回日本リケッチア症臨床研究会・第19回リケッチア研究会合同研究発表会,平成24年12月8-9日.滋賀県大津市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

Ⅱ. 分担研究報告書

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
ダニ媒介性細菌感染症の診断・治療体制構築とその基盤となる技術・情報の体系化に関する研究
分担研究報告書

国内に潜在すると考えられる新興回帰熱に関する調査研究

研究分担者	川端 寛樹	国立感染症研究所 室長
研究協力者	高野 愛	山口大学共同獣医学部
	大久保(佐藤) 梢	国立感染症研究所
	中尾 稔	旭川医科大学
	伊東 拓也	北海道立衛生研究所
	今内 覚, 坪田 敏男, カイル テイラー, 李 景利	北海道大学

研究要旨：

感染症法 4 類に規定される回帰熱の国内感染例は 1950 年代より 1 例も報告されていない。他方、1995 年に我が国で発見された *Borrelia miyamotoi* が、2011 年および 2013 年に、ロシアおよび米国でそれぞれ回帰熱様感染症の病原体として新たに同定された。このことから本研究では、医療従事者向け啓発パンフレットを作成配布(添付資料)するとともに、その国内実態解明を目的として、媒介が疑われるマダニの *B. miyamotoi* 保菌調査などを開始した。

A. 研究目的

Borrelia miyamotoi は 1995 年に Fukunaga ら¹⁾によってシュルツェマダニ *Ixodes persulcatus*, およびヒメネズミ *Apodemus argenteus* より分離された新種のボレリアである。1995 年の発見以来、その病原性は不明であったが、2011 年にロシアでマダニ刺咬後の多彩な症状が *B. miyamotoi* 感染に起因すること、また 2013 年に米国で髄膜炎の原因菌として検出されたこと、およびマダニの活動期で上気道や腸管でのウイルス感染が否定されたウイルス感染症様疾患では *B.*

miyamotoi に対する抗体陽性率が高いことが示されたことから、これまで知られていない新たな感染症の起原菌であることが確定的となった。

本菌は我が国では *I. persulcatus* から分離されたことが Fukunaga ら¹⁾によって報告されていたが、このマダニが *B. miyamotoi* 媒介マダニであるか否か、本マダニ以外に媒介マダニが存在するか否か、また本菌が、国内において感染症起原菌となっているかなどその実態は全く不明であった。

そこで本研究では、その国内実態把握を目

的として、まずは *B. miyamotoi* のマダニ保有率について調査研究を行った。

B. 方法と材料

【ボレリア DNA 検出に用いたマダニ】

ライム病群ボレリアおよび *B. miyamotoi* 検出に供した *Ixodes* 属のマダニは北海道、岩手県、長野県、山梨県で旗ざり法により採取された。それぞれの種別マダニ数を表 1 に示した。

【ボレリア DNA 検出に使用した PCR プライマーおよびその反応条件】

本研究で試験した PCR プライマーおよびリアルタイム PCR 用の TaqMan® プローブの一覧、および反応条件を表 2 に示した。通常の PCR には Veriti® Thermal Cycler (Life technologies) を用いた。またリアルタイム PCR には Applied Biosystems 7000 リアルタイム PCR システム (Life technologies) を用いた。

【分離ボレリアの同定】

DNA 検出に供した 2,489 個体中、死亡個体を除く 1,459 個体を BSK-H 培地によるボレリア分離培養に供した。分離培養された株は、Sato らの原法²⁾を一部改変した方法³⁾により、DNA 抽出、鞭毛抗原遺伝子 (*flaB*)-PCR およびその増幅配列の塩基配列決定を行い、種同定を行った。

C. 結果

【ライム病群ボレリアのマダニ保有状況】

各マダニからのボレリア DNA 検出結果の一覧を表 3 にまとめた。*Ixodes ovatus* 882 個

体中 372 個体からライム病群ボレリア DNA が、また北海道で採取された 1 個体から回帰熱群ボレリア DNA が検出された。*I. persulcatus* からは、採取した 1546 個体中 466 個体および 24 個体よりライム病群ボレリア DNA および回帰熱群ボレリア DNA が各々検出された。また、*I. pavlovskyi* 61 個体中ライム病群ボレリアおよび回帰熱群ボレリアが 14 個体および 3 個体から検出された。また *B. miyamotoi* が最も多く見いだされた北海道での市町村別保有率については、有意の差は見られなかった (図 3)。

【回帰熱群ボレリア分離株の同定】

BSK-H 培地により分離された回帰熱群ボレリア 5 株 (MIK1, MIK2, MIK3, MIK4 および MIK5) は *flaB* の部分配列決定により *B. miyamotoi* と同定された。

D. 考察

回帰熱はスピロヘータの一種、ボレリア属細菌による感染症で、ヒメダニ媒介性の *B. turicatae*, *B. duttonii* などの他、シラミ媒介性の *B. reccurentis* が病原体として知られている。本研究では、*B. miyamotoi* のマダニにおける保菌率は、*I. persulcatus* では 1.6% であり、ライム病ボレリアの感染率より低い結果が得られた。このことから、マダニ刺咬による病原体曝露機会はライム病ボレリアと比較して低いと思われる。

他方、本研究で見いだされた *B. miyamotoi* は系統学的には、*B. lonestari* などのマダニ媒介性回帰熱群ボレリア (以下 hTBRF と略す) と同じ群に属する。これら hTBRF の一種

で *Amblyomma geoemydae* 由来のボレリア *Borrelia* sp. AGRF はライム病群ボレリアと異なり、吸血前のマダニ唾液腺内に生着していることから⁴⁾、*B. miyamotoi* においても *Borrelia* sp. AGRF 同様に、マダニ刺咬とほぼ同時に吸血源動物体内に侵入する可能性が推定された。このことは、*B. miyamotoi* 感染 *I. persulcatus* を用いた実験で検証されなければならないが、もし *B. miyamotoi* が *Borrelia* sp. AGRF 同様に、未吸血マダニ唾液腺内に存在しているのであれば、マダニ刺咬後速やかに除去した場合は、その感染率が低下するライム病と異なり、本ボレリアの感染率は低下しない可能性が高い。

マダニ種別の *B. miyamotoi* 保有率は *I. pavlovskyi* では *I. persulcatus* より約3倍高いことが明らかとなった (χ^2 検定, $P < 0.01$)。 *I. pavlovskyi* も人体刺咬することから(中尾私信), *B. miyamotoi* 感染源として重要であると考えられる。

また、長野県でも *I. persulcatus* より *B. miyamotoi* が検出された。このことは長野県などの本州でも *B. miyamotoi* 感染事例が起こりうることを示している。

E. 結論

我が国ではロシア同様、*I. persulcatus* が存在し、かつ本マダニが *B. miyamotoi* を保菌することから、*B. miyamotoi* 感染症が我が国でも潜在する可能性が強く示唆された。一方、自然系における保菌宿主、媒介マダニと推定される *I. persulcatus* などの体内動態は未同定であり、今後基礎的な研究におい

て、これらは解明されるべきである。

引用論文

- 1) Fukunaga et al. Int J Syst Bacteriol. 45(4): 804-10, 1995.
- 2) Sato et al. Int J Infect Dis. 2, 64-73, 1997.
- 3) Takano et al. Environ Microbiol Rep. 3, 632-637, 2011.
- 4) Takano et al. Tick Tick-borne Dis. 3, 259-261, 2012.

(倫理面からの配慮について)

該当しない。

F. 健康危険情報

米国での *Borrelia miyamotoi* 感染症：IASR (報告予定)

G. 研究発表

1. 論文発表

Taylor K, Takano A, Shimotsuru, Konnai S, Kawabata H, Tsubota T. *Borrelia miyamotoi* infections among wild rodents show age and month Independence and correlation with *Ixodes persulcatus* larval attachment in Hokkaido, Japan. Vector Borne Zoonotic Dis. 13(2): 92-97, 2013.

2. 学会発表

高野 愛, 佐藤 梢, 中尾 稔, 伊東拓也, Kyle Taylor, 今内 覚, 坪田敏男, 高田伸弘, 川

端寛樹. 回帰熱病原体 *Borrelia miyamotoi* の検出法の確立・検証, および *Ixodes* 属ダニからの病原体検出への応用. 第 58 回日本衛生動物学会北日本支部大会. 2012 年 10 月. 旭川.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. 本研究で使用した マダニ

都道府県	マダニ種 ¹⁾		
	<i>Ixodes ovatus</i>	<i>Ixodes persulcatus</i>	<i>Ixodes pavlovskyi</i>
北海道	676	1,425	61
小計(北海道)	676	1,425	61
岩手	11	1	0
長野	122	40	0
山梨	61	80	0
東京	3	0	0
静岡	9	0	0
小計(本州)	206	121	0
合計	882	1,546	61

1) マダニは外部形態により同定した。

表 2. 本研究で realtime PCR に使用した DNA プライマーおよび TaqMan®プローブ, および反応条件.

Target group	Oligonucleotides	Sequences	PCR condition ¹⁾
RF specific	Borrelia 16s RT F	5'-GCTGTAACGATGCACACTTGGT-3'	95□/5s→60□/31s, 40 cycles
	Borrelia_16s_RT_R	5'-GGCGGCACACTTAACACGTTAG-3'	
	BM_16s_VIC_MGB_Probe	VIC-CGGTACTAACCTTTTCGATTA-MGB	
LD specific	Borrelia_16s_RT_F	5'-GCTGTAACGATGCACACTTGGT-3'	95□/5s→60□/31s, 40 cycles
	Borrelia_16s_RT_R	5'-GGCGGCACACTTAACACGTTAG-3'	
	BB_16s_FAM_MGB_Probe	FAM-TTCGGTACTAACTTTTGTAA-MGB	

LD: Lyme disease borreliæ (ライム病群ボレリア), RF: *Borrelia miyamotoi* を含む Relapsing fever borrelia (回帰熱群ボレリア) を各々示す.

1) Barbour AG, et al. Am J Trop Med Hyg. 2009; 81(6):1120-1131 を一部改変して行った.

表 3. 各々のマダニのボレリア DNA 陽性数および陽性率

地域	<i>Ixodes ovatus</i>		<i>Ixodes persulcatus</i>		<i>Ixodes pavlovskyi</i>	
	LD	RF	LD	RF	LD	RF
北海道	288 / 676 ¹⁾	1 / 676	434 / 1,425	23 / 1,425	14 / 61	3 / 61
	(42.6)	(0.1)	(30.5)	(1.6)	(23.0)	(4.9)
本州	84 / 206	0 / 206	32 / 121	1 / 121	-	-
	(40.8)	(0)	(26.4)	(0.8)		
全国	372 / 882	1 / 882	466 / 1,546	24 / 1,546	14 / 61	3 / 61
	(42.2)	(0.1)	(30.1)	(1.6)	(23.0)	(4.9)

LD: Lyme disease borreliæ (ライム病群ボレリア), RF: *Borrelia miyamotoi* を含む Relapsing fever borrelia (回帰熱群ボレリア) を各々示す.

1) ボレリア陽性マダニ数/試験数(陽性率)を示す.

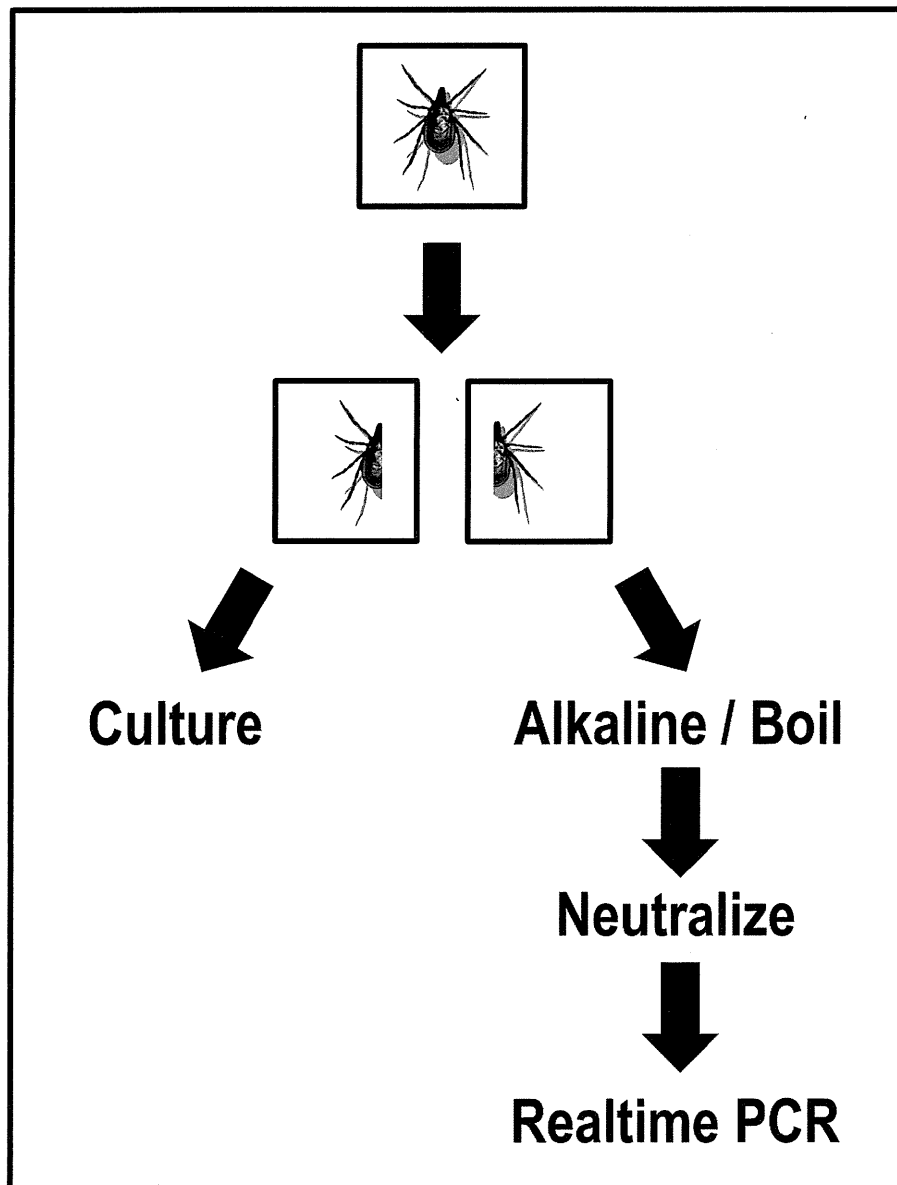
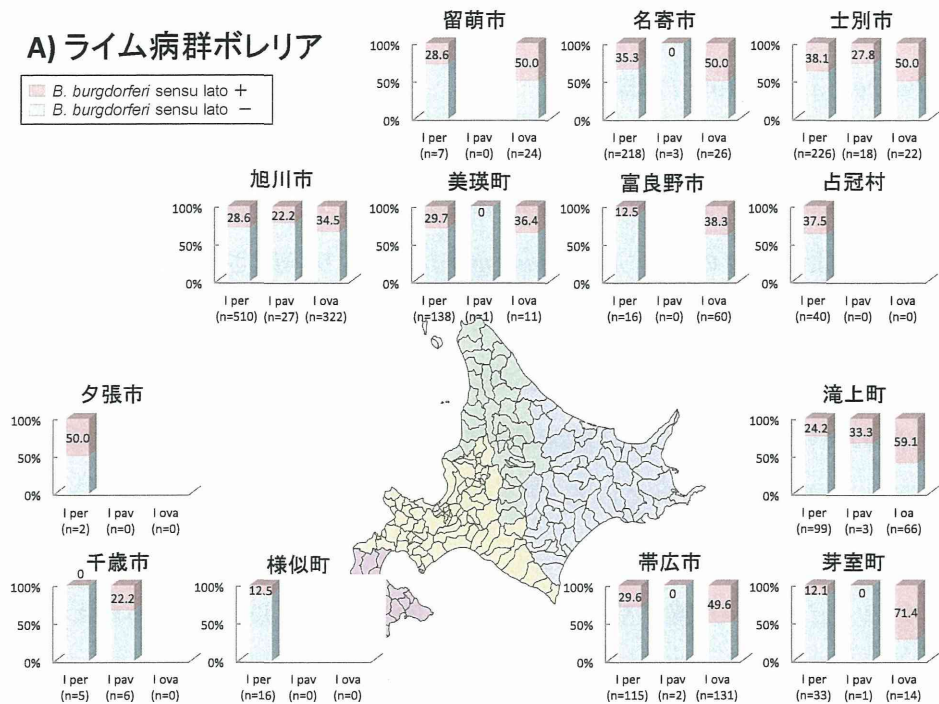


図1. マダニからの検査手順. マダニはイソジン含有エタノール, および消毒用エタノールにより虫体外部を消毒後, Elp No.10 刃を用い半割した. 半分は BSK-H 培地にて 30°C で培養を行った. 半分は, 25mM NaOH 溶液(50ul)に浮遊させ十分に混和させた後, 95°C で 10 分間加温してアルカリ変成を行った. 次いで 1M Tris-HCl(pH7.5)を 4ul 加え中和後, 4°C で 20,000xg, 5 分間遠心し, その上清 0.5ul を realtime PCR 法による DNA 検出に用いた(Yamazaki et al. J Med Microbiol. 56, 1446-1473, 2007.). マダニ死個体については, 培養は行っていない. 本法による DNA 検出感度は, DNA Blood&Tissue kit (Qiagen)による精製 DNA を用いた場合と同等かそれ以上であることを確認済みである(data not shown).

A) ライム病群ボレリア

■ *B. burgdorferi sensu lato* +
 ■ *B. burgdorferi sensu lato* -



B) 回帰熱群ボレリア

■ *B. miyamotoi sensu lato* +
 ■ *B. miyamotoi sensu lato* -

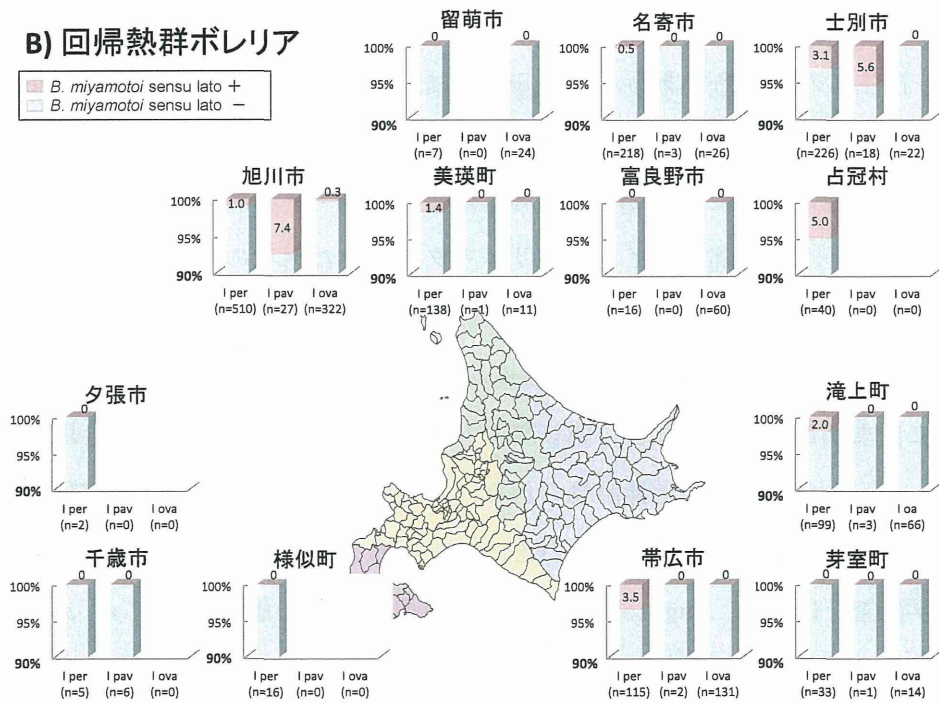


図 2. 北海道内地域別のマダニのライム病群ボレリア(A)および回帰熱群ボレリア(B)陽性率

IASR 速報記事 (2013 年 3 月号掲載予定)

米国での *Borrelia miyamotoi* 感染症

Borrelia miyamotoi は 1995 年に Fukunaga ら¹⁾によって *Ixodes* 属ダニである *Ixodes persulcatus*, および野鼠の一種 *Apodemus speciosus* より分離された新種のボレリアである。1995 年の発見以来, その病原性は不明であったが, 2011 年にロシアでダニ刺咬後に見られる多彩な症状が *B. miyamotoi* 感染に起因することが明らかとなり²⁾, 新興感染症として注目を集めている。このため, 欧米諸国ではマダニや野鼠類の病原体保有調査, 患者サーベイランス等が開始されている³⁻⁵⁾。我が国ではこれまで *B. miyamotoi* 感染例は報告されていない。

米国では *B. miyamotoi* 感染症に関する後ろ向きの血清疫学調査が行われた⁴⁾。*B. miyamotoi* はライム病ボレリア *B. burgdorferi* と媒介マダニが同一の *I. scapularis* と考えられていることから, 本調査は 1990 年から 2010 年までにライム病流行地域で集められたヒト血清を用いて行われた。調査母集団は 3 群に分けて評価された。第 1 群は, ライム病流行地域であるロードアイランド州 Block 島と Prudence 島およびマサチューセッツ州 Brimfield 在住者の 584 名である。この 584 名は, 春から秋のマダニ活動期に採血されているが, 採血時は健康であった集団である。第 2 群はニューイングランド州南部の在住者で, ライム病が推定された患者 277 名である。第 3 群はマダニ活動期である晩春もしくは夏に, ニューヨーク州南部のライム病クリニックを訪れた患者のうち, 上気道もしくは腸管性のウイルス感染が否定的で, かつ何らかのウイルス感染症様症状ともなった患者である。各群での抗 *B. miyamotoi* 陽性率は各々, 1.0%, 3.2%, および 21.0%であった。また第 2 群に含まれる患者 1 名および第 3 群に含まれた患者 2 名でペア血清を用いた抗体検査で抗 *B. miyamotoi* 抗体の上昇が見られた。本疫学調査で見出された抗体陽性例については, いずれも免疫抑制などはなかったとされている。

この疫学調査とは別に, Gagliotta ら⁵⁾ は免疫抑制状態の患者 1 例で *B. miyamotoi* 感染による髄膜炎症例を報告している。本症例は米国ニュージャージー州在住の 80 歳女性で, 原因不明の持続性の, 精神錯乱をともなった進行性の精神状態低下, 歩行時の揺らぎ, 難聴, 食欲不振による体重減少等を呈した。2005 年 2 月に非ホジキンリンパ腫 (follicular type, ステージ II A) と診断されており, 同年 6 月から 9 月まで cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, rituximab 投薬を受けている。また rituximab

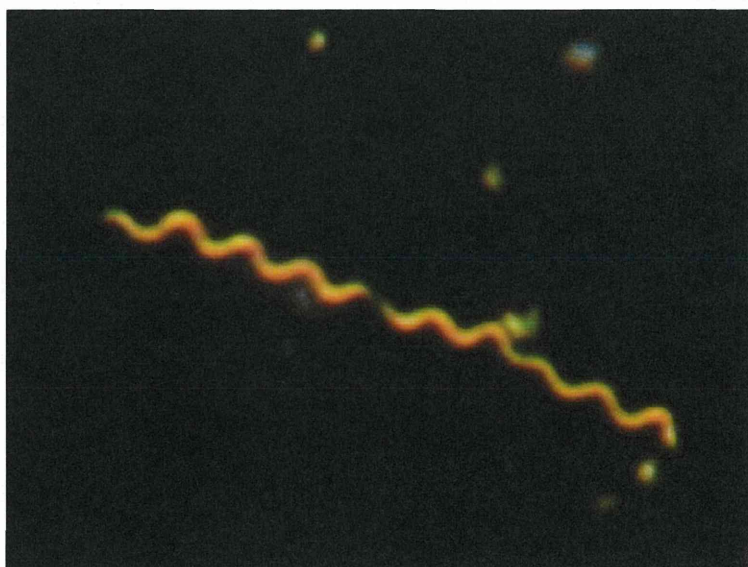
は 2011 年 8 月まで 6 ヶ月おきに継続投薬されていた。このほか、高血圧とうつ状態の既往がある。旅行歴および自覚するマダニ刺咬歴はなく、近年はライム病に特徴的な遊走性紅斑を認めていない。2006 年と 2007 年にライム病の既往が有り、2007 年には doxycycline による治療を受けている。CT（胸部、腹部および骨盤部）および頭部 MRI では異常所見は得られなかったが、髄液所見では細胞数増多（多核球 23-37%）およびタンパク質レベル上昇(>300mg/dL)が認められたこと、有症時髄液塗抹標本のギムザ染色でスピロヘータ様構造物が観察されたことから、スピロヘータ感染症が疑われ ceftriaxone 投与が開始された。Ceftriaxone 投与開始 9 時間後、Jarisch-Herxheimer 反応と思われる高熱(38.7℃)、血圧低下が出現したため、抗菌薬は penicillin G 静注へ変更されている。抗菌薬投与後 3-5 日で、上記諸症状は改善傾向を示し、30 日後にはほぼすべての症状が消失するとともに髄液中のスピロヘータも検出されなくなった。有症時血液塗抹標本のギムザ染色ではスピロヘータは検出されていない。髄液から見出されたスピロヘータはその後の検査により *B. miyamotoi* と同定されている。

これら米国での調査研究では、健常者であっても *B. miyamotoi* に感染しうること、また免疫力が低下したヒトでは髄膜炎等重篤な症状を呈する可能性があることを示唆している。我が国ではロシアと同様に、*I. persulcatus* が主に *B. miyamotoi* を伝播すると考えられるが^{1,6)}、本マダニは北海道の平野部や本州中部以北に生息すること、*I. persulcatus* によるヒト刺咬例が北海道や長野県を中心に報告されていること⁷⁾から、我が国においてもこれら地域を中心に *B. miyamotoi* 感染症が潜在している可能性が考えられる。

- 1) Fukunaga M et al. Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miyamotoi* sp. nov., isolated from the ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan. Int J Syst Bacteriol. 45(4): 804-810, 1995.
- 2) Platonov AE et al. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. Emerg Infect Dis. 17(10): 1816-1823, 2011.
- 3) Geller J et al. Detection and genetic characterization of relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Estonian ticks. PLoS One. 7(12): e51914, 2012.
- 4) Krause PJ et al. Human *Borrelia miyamotoi* infection in the United States. N Engl J Med. 368(3): 291-293, 2013.
- 5) Gugliotta JL et al. Meningoencephalitis from *Borrelia miyamotoi* in an immunocompromised patient. N Engl J Med. 368(3): 240-245, 2013.

- 6) Taylor KR et al. *Borrelia miyamotoi* infections among wild rodents show age and month Independence and correlation with *Ixodes persulcatus* larval attachment in Hokkaido, Japan. Vector Borne Zoonotic Dis. 13(2) : 92-97, 2013.
- 7) 沖野哲也 他. 本邦におけるマダニ類人体寄生例の概観-文献的考察-(3)シュルツェマダニ刺症例. 川崎医学会誌. 35(1) : 67-80, 2009.

ボレリア感染症(ライム病、回帰熱) パンフレット



本パンフレットは厚生労働省新型インフルエンザ等新興・再興感染症事業「ダニ媒介性細菌感染症の診断・治療体制構築とその基盤となる技術・情報の体系化に関する研究(H24-新興-一般-008)」研究班による、我が国におけるボレリア感染症の啓発活動の一環として、国立感染症研究所により作成されています。巻末にあげました機関では、ライム病および回帰熱の実験室診断を行っておりますので、ご活用頂くとともに、皆様に本疾患にさらなる関心をもっていただき、ボレリア感染症に関する情報収集にご協力いただけますようお願い致します。なお、当該疾患を診察された折には、所轄の保健所、衛生研究所等にご連絡頂けますようお願い申し上げます。

表紙イメージ: 培養液中で増殖するボレリア細菌の暗視野顕微鏡像。(写真提供: 愛知医科大学 角坂照貴博士)

【ボレリア感染症とは】

ボレリア感染症は、野鼠や小鳥等を保菌動物とし、野生のマダニ(図 1)によって媒介される、スピロヘータ細菌(図 2)による感染症です。ボレリア感染症として、ライム病と回帰熱が知られています。



図 1. 国内での主なボレリア媒介マダニ(シュルツェ・マダニ). 左から未吸血幼虫、飽血幼虫、未吸血若虫、飽血若虫、未吸血成虫(メス)、飽血成虫。(写真提供: 旭川医科大学 中尾稔博士)



図 2. ボレリアの電顕像。(写真提供: 千葉科学大学 増澤俊幸博士)

ライム病

【ライム病とは】

マダニ刺咬後に見られる遊走性の皮膚紅斑(図3)、良性リンパ球腫、心筋炎、肝炎、関節炎、中枢性ないし末梢性の神経症状(髄膜炎、顔面神経麻痺、神経根炎、Garin-Bujadoux 症候群、Bannwarth 症候群、Hellerstrom 病等の神経症状)等がライム病の一症状であることが明らかになっています。欧米では、現在でも年間数万人ものライム病患者が発生し、さらにはその報告数も年々増加していることから、社会的にも重大な問題となっています。欧米の現状と比較して、我が国ではライム病患者報告数が少ないことから、稀な感染症であると考えられています。しかしながら、我が国においても野鼠やマダニの病原体保有率は欧米並みであることから、マダニ刺咬によるライム病感染の潜在的なリスクがあると考えられます(参考文献 1,2)。



図 3. 典型的な遊走性紅斑の1例. 左肩部に直径約 50cm の紅斑が見られる. (写真提供: 岐阜大学 清島真理子博士)

【我が国におけるライム病の現状】

我が国では、感染症法施行後の報告数は、海外感染例を含め 1999 年 4 月-2010 年 12 月までに計 124 例であり、これら患者は主に本州中部以北で見出されています。2006 年 4 月~2010 年 12 月までに全国で報告された患者 49 例では、国内感染例 41 例(男性 25 例, 女性 16 例)、国外感染例が 8 例でした。60 歳以上の患者が 20 人で全体の 49%を占めて

います。月別の報告数は7月が最も多く、冬期(1月から3月、および12月)には報告はありません。国内の推定感染地は北海道が19例、長野県が5例、神奈川県、新潟県、岐阜県、福岡県がそれぞれ2例とされています。これら41例のうち30例(73%)で遊走性紅斑(図3)が報告されています。遊走性紅斑以外では、筋肉痛(29%)、発熱(24%)、関節痛もしくは関節炎(27%)、神経根炎や顔面神経麻痺等何らかの神経症状(22%)が報告されています。

【ライム病の治療】

ライム病治療には抗菌薬投与が有効です。一般的に用いられる抗菌薬は、アモキシシリン、セフトリアキソン、ペニシリン、ドキシサイクリン、テトラサイクリンです。神経ライム症の場合は髄液移行のよいセフトリアキソンが第一選択薬とされています。小児例の場合にはアモキシシリンが用いられています。2012年現在、我が国を含め世界的に薬剤耐性菌出現の報告はありません。

【ライム病の実験室診断】

ライム病の実験室診断では、病原体の分離、病原体DNAの検出、抗体検査が行われています。病原体の分離、検出には、病原部皮膚や髄膜炎患者の髄液などが検査材料として用いられます。抗体検査には血清の他、髄液が用いられています。感染初期の迅速診断には、皮膚病変部からの病原体DNA検出や分離培養が適しています。一方、感染後3週間程度は抗体上昇が見られないことから、抗体検査は慢性期での確定診断に適しています。

【患者皮膚からのライム病ボレリア分離方法】

(監修:旭川厚生病院 皮膚科 橋本喜夫先生)

生検部位の選択は遊走性紅斑においてはマダニ刺咬部(図4)でも紅斑辺縁部でも培養率は変わらない。消毒は通常10%イソジン液および10%ハイポアルコールで行い、局所麻酔は0.5-1%キシロカインで浸潤麻酔を行う。その際、出血を防ぐ意味で10万倍エピネフリン添加を使用してもよい。皮膚の切除は鋭利なメス(15番メス)で、長軸約0.6-1cm、短軸0.3-0.5cmの紡錘形に切開線を加え、表皮、真皮、皮下脂肪織(少量でよい)の3要素を含む様に切除する。ボレリアの培養は、切除した組織の半量で充分可能であり、半量は病理組織検査に使用する。切除後は5-0ナイロン糸等で一次的に縫合すればよい。皮膚切除は3-8mmのトレパンによるパンチ生検でも充分であり、この後の縫合は一般に必要ない。ただし部位によって創の開きが大きいときは、5-0ナイロンで1針あるいは2針縫合してもよい。切除した組織はすぐ培養ができない場合(輸送が必要な場合など)は、滅菌シャーレ内に、生食で浸した滅菌ガーゼで組織を包んでたたんでおく。これらは無菌的に行い、4℃

保存すれば 2-3 日間放置してもボレリア培養は成功することが多い。



図 4. マダニ刺咬部皮膚組織採取の1例. (写真提供: 大原総合病院 藤田博己博士)

紡錘形に切除した皮膚組織は、一部を病理組織検査に使用するとともに、一部をボレリア培養、および病原体 DNA 検出に用いる。マダニが吸着している場合は、マダニ、皮膚それぞれでボレリア培養、DNA 検出に用いる。

皮膚生検からの分離培養以外では、欧米では感染初期の患者末梢血、髄膜炎患者髄液からも稀に病原体が分離されています。

ボレリアの培養には、50 μ g/ml リファンピンを含む BSK 培地を用います。一般細菌試験用培地では増殖しません。ボレリア増殖は 30-35°C で数日-数週間要します。

【感染症法における取扱い-ライム病-】

ライム病は感染症法の4類感染症に指定されています。臨床診断および実験室診断によりライム病と診断した医師は、法律に基づく届出が義務づけられています。

【用語説明】

媒介マダニ(図1)	ライム病ボレリア(図2)	遊走性紅斑(図3)
ライム病ボレリアは、野山に生息するマダニに咬着されることによって媒介、伝播されます。北米においては主にスカプラリス・マダニ (<i>Ixodes scapularis</i>)、欧州においては主にリシナス・マダニ (<i>I. ricinus</i>) がライム病ボレリアを伝播するとされています。本邦においてはシュルツェ・マダニ (<i>I. persulcatus</i>) の刺咬後、ライム病を発症するケースがほとんどです。 <i>I. persulcatus</i> は本州中部以北の山間部に棲息し、北海道では平地でもよく見られます。	ライム病病原体であるボレリアは数種類が確認されています。北米では主にボレリア・ブルグドルフェリ (<i>Borrelia burgdorferi</i>)、欧州では <i>B. burgdorferi</i> に加えて、ボレリア・ガリニ (<i>B. garinii</i>)、ボレリア・アフゼリ (<i>B. afzelii</i>) が主な病原体となっています。我が国では <i>B. garinii</i> が主な病原体となっています。	一次性の遊走性紅斑は、マダニ刺咬後、刺咬傷部の紅い丘疹が遠心性に拡大し、数 cm から数十 cm に達することもあります。

【参考文献】

- 1) 生嶋昌子他. 感染症学雑誌. 69, 139-144, 1995.

回帰熱

【回帰熱とは】

回帰熱はスピロヘータの一種、ボレリア属細菌による感染症で、マダニやシラミ刺咬後に見られる、頭痛、倦怠感を伴う周期性の発熱を主訴とします。アフリカ、アメリカや中央アジア等で流行している回帰熱は、菌血症による発熱の他、脾腫や肝腫、髄膜炎を伴うこともあります。

【回帰熱の疫学】

マダニ媒介性のボレリア・チュリケート(*B. turicatae*)、ボレリア・ダットンイ(*B. duttonii*)など、およびシラミ媒介性のボレリア・レカレンティス(*B. recurrentis*)が病原体として知られています。世界的にみて、アフリカ諸国での感染例が最も多く、北米や中近東、中央アジアなどでも感染例が報告されています。これに加えて、近年ロシアでも回帰熱が流行していることが新たに報告されました。ロシアで流行している回帰熱の病原体はボレリア・ミヤモトイ(*B. miyamotoi*)と呼ばれ、ライム病病原体と同様にシュルツェ・マダニ(図 1)によって媒介されます。抗菌薬による治療を行わない場合、その致死率はシラミ媒介性回帰熱では 4-40%、マダニ媒介性回帰熱では 2-5%とされています。ロシアで流行している回帰熱の未治療時の致死率等は不明です。我が国では 2010 年にウズベキスタンで感染した回帰熱症例が報告されています。2012 年 4 月現在、我が国ではロシアで流行している *B. miyamotoi* 感染による回帰熱症例は報告されていませんが、北海道ではマダニから *B. miyamotoi* が検出されていることから、シュルツェ・マダニが生息する地域では潜在的に回帰熱患者が発生する可能性があります。

【回帰熱の臨床症状】

回帰熱は、高いレベルでの菌血症による発熱期、および感染は持続しているものの菌血症を起こしていない、もしくは低レベルでの菌血症状態(無熱期)を交互に数回繰り返す、いわゆる周期性の熱発を主訴とします。一般的には、感染後 4-18 日(平均 7 日程度)の潜伏期を経て、菌血症による頭痛、筋肉痛、関節痛、羞明、咳などをともなう発熱、悪寒等により発症します(発熱期)。またこのとき点状出血、紫斑、結膜炎、肝臓や脾臓の腫大、黄疸がみられる場合もあります。発熱期は 1-6 日続いた後、一旦解熱します(無熱期)。無熱期は通常 8-12 日程度続き、この間、血中からは菌はほとんど検出されません。

【回帰熱の実験室診断】

回帰熱の実験室診断では、病原体の分離・検出、病原体 DNA の検出検査が行われています。

発熱期血液からの病原体検出は、血液塗末標本によるボレリア染色(図 5)、ボレリア DNA 検出、分離培養が用いられます。病原体の分離、DNA 検出には、発熱期血液やその血液培養ボトル、保存血清、髄膜炎患者の髄液などが検査材料として用いられます。抗体検査法は確立されていません。

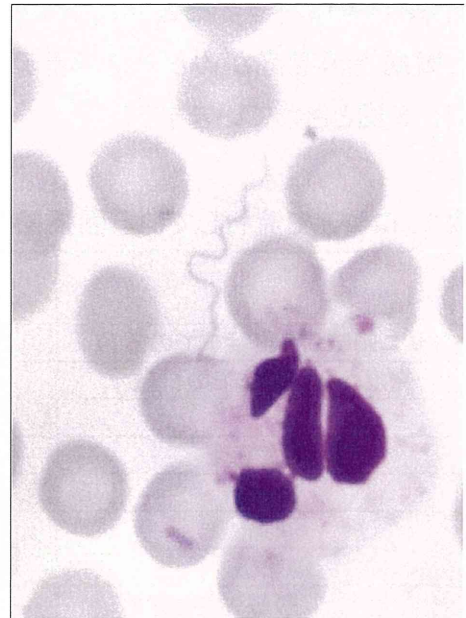


図 5. 血液塗末標本のギムザ染色により検出された回帰熱ボレリア

(写真提供: 国立国際医療研究センター 忽那賢志 博士)

【回帰熱の治療】

ライム病と同様に抗菌薬投与が有効です。ダニ媒介性回帰熱の場合にはテトラサイクリンが用いられます。シラミ媒介性回帰熱の場合は、テトラサイクリンとエリスロマイシンの併用、若しくはドキシサイクリンが有効とされています。小児の場合はエリスロマイシンが推奨されています。治療にともない Jarisch-Herxheimer 反応がみられることもあり、注意が必要です。

【感染症法における取扱い-回帰熱-】

回帰熱はライム病同様、感染症法の4類感染症に指定されています。臨床診断および実験室診断により回帰熱と診断した医師は、法律に基づく届出が義務づけられています。

【*B. miyamotoi* 感染による回帰熱】

出典: Platonov AE et al. Emerg Infect Dis. 2011 17: 1816-1823.

ロシアではライム病などダニ媒介性感染症が推定された患者のうち、約 17%が回帰熱(*B. miyamotoi* 感染症)であった可能性が示されています。マダニ刺咬から発症までの日数は *B. miyamotoi* 感染症例群では 12-16 日(平均 15 日)であり、ライム病症例群(同、平均 10 日)と比較して潜伏期間長くなる傾向がありますが、発症後から受診するまでの日数はライム病症例群と比較して短いことから、急激に症状が悪化する、もしくは重症感が強いことが推測されます。ライム病症例群では 91%で感染初期の特徴的な皮膚症状である遊走性紅斑がみられている一方で、*B. miyamotoi* 感染症例群での遊走性紅斑発症例はわずか 9%にとどまっています。*B. miyamotoi* 感染症例群では、ほぼ全ての症例で熱発、倦怠感、頭痛が