

## —人と動物の共通感染症の最新情報 (XIII)—

## ボレリア感染症

## —人の公衆衛生の観点から—

佐藤 梢<sup>†</sup>, 川端寛樹 (国立感染症研究所 細菌第一部 第四室)

## 1 はじめに: ボレリア感染症とは

ボレリア属細菌は遺伝学的に大きく3群に分けられ(図), 内2群が人の感染症の原因となる。1群はライム病群ボレリアである。欧米を中心に年間11万人以上のライム病患者が報告されること, 感染経路の遮断が物理的に困難であること, 加えて, 予防ワクチンが市販されていないことなどから, 病原体が発見されて以来, 約40年以上が経過した現在でも公衆衛生上重要な問題となっている。回帰熱群ボレリアは遺伝学的には1群であるが, ボレリアを媒介する節足動物が異なることから, 近年, 古典型回帰熱と新興回帰熱の2亜群に区別されるようになった。古典型回帰熱は, ヒマラヤ山脈, 南欧, 南アフリカを結ぶ大きな三角地域から砂漠地域を除いた地域, 並びに南米大陸の北部, 及び北米大陸の一部が流行地であり, これら地域内では, 散発的, もしくは集発的な感染が報告され, かつ死亡例も報告される。*Borrelia miyamotoi* 感染による新興回帰熱は *B. miyamotoi* 病とも呼ばれる。ライム病ボレリアと同じマダニによって媒介されるため, その流行地は北半球の一部に限定される。もう一群は, 主に爬虫類寄生性のマダニから分離・検出されるボレリア(爬虫類群ボレリア)であるが, この群に属するボレリアの人への病原性は確認されていない。

わが国においてライム病は年間10例前後の国内感染例が報告されている。希少な感染症ではあるが, 感染の機会が存在することは社会的によく知られている。古典型回帰熱は, 19世紀から20世紀初頭に, わが国でもシラミ媒介性と推定される回帰熱の流行があったことが記録に残されている [1, 2]。第二次世界大戦後に施行された伝染病予防法, 感染症法による統計では, 2009年までは1例も報告が無かったことから, 「国内には既に存在しない, 海外で流行している病気」として認識されていた。しかしながら, 2010年, 2012年に相次いで海外からの輸入例が報告されたこと [3, 4], またアフリカからの難民の移動によって欧州内での流行があったことから, 現在では輸入感染症として注意喚起がなされて

いる。新興回帰熱はロシア, 欧州, 米国での *B. miyamotoi* 感染による *B. miyamotoi* 病の報告 [5-7] に加え, 国内感染例が発生したことにより [8], 日本を含むアジア, 欧米諸国でのサーベイランス強化が行われている。本稿ではこれらボレリア感染症について人の公衆衛生の観点から解説を行いたい。

## 2 ライム病

ライム病は病原体同定が20世紀後半であったことから, 新興のマダニ媒介性細菌感染症の一つとされているが, 19世紀後半から欧州を中心にライム病を記述した報告がいくつかなされていた。1910年, Afzelius はダニ刺咬後に刺咬部を中心とした遠心性の紅斑を観察したが [9], これはライム病の初期病態である遊走性紅斑(当時は慢性遊走性紅斑: Erythema chronicum migrans) を記述したものと考えられる [10]。また慢性期のライム病患者で稀に見出される慢性萎縮性肢端皮膚炎は1883年に初めて記述がなされている [11]。これら症例では梅毒反応が陽性であること, ダニ咬傷, 遊走性紅斑と因果関係があることから, ダニ媒介性のスピロヘータ感染症である可能性が当初より考えられていた。これに加えフランスでは, ダニ刺咬と関連がある神経症状が「Garin-Bujadoux 症候群」として見出されていたが, これはライム病の病態の一部である神経ライム症を記述したものであった可能性が高い [12]。20世紀後半の1977年, Steere ら [13] は, 米国コネチカット州のライム地区で小児に発生した原因不明の流行性関節炎を発生地域の名をとって「ライム関節炎」と名づけた。これらの症例では, マダニ刺咬後に慢性の紅斑, 関節炎とともに髄膜炎, 顔面麻痺, 神経根炎, 心筋炎など多臓器性の全身症状を呈したことから, 同一の病因に基づく疾患であることが疑われ [14-17], 以後「ライム病」と称されるようになった。1982年以降, *Ixodes dammini* (現在の *I. scapularis*), *I. ricinus* などのマダニからスピロヘータが分離, 検出され [18, 19], ラ

<sup>†</sup> 連絡責任者: 佐藤 梢 (国立感染症研究所 細菌第一部 第四室)

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1 ☎03-5285-1111 FAX 03-5285-1163 E-mail: sokozue@nih.go.jp

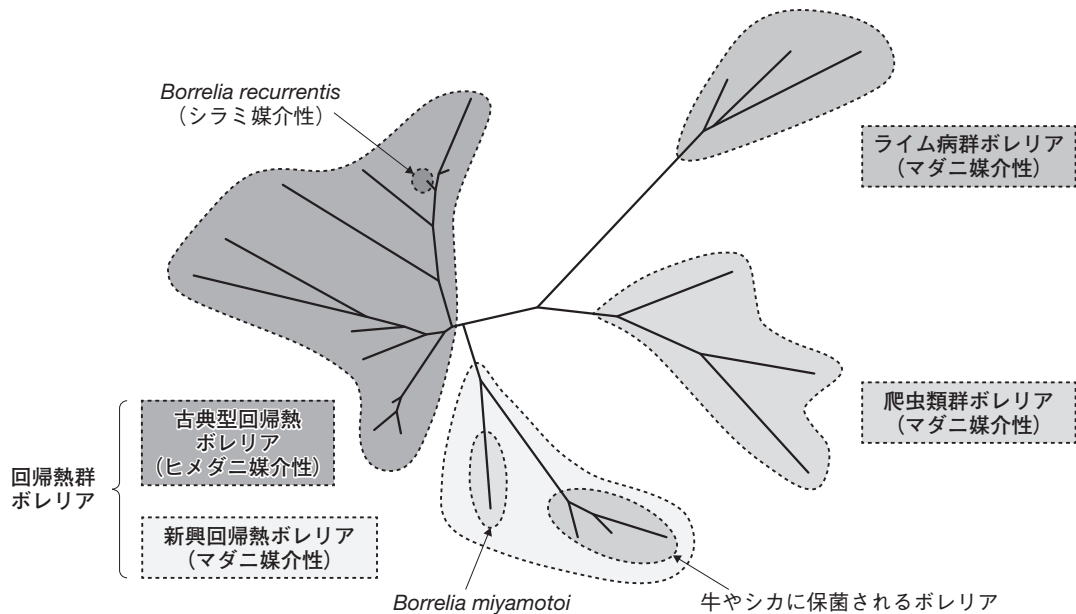


図 鞭毛抗原遺伝子配列に基づいた代表的なボレリア属細菌の系統関係図

イム病との関連が強く疑われた。これらスピロヘータは、1984年新種のボレリア *B. burgdorferi* と命名されたが、ライム病患者の血液、皮膚病変部などからこれらボレリアが分離されたことから、上記病態が本ボレリア感染に起因する一疾患であることが確定した。疾患の発見から約40年が経過した現在でも、米国では年間約3万人が罹患し、また欧州では年間8.5万人の患者発生が推定されており、欧米では最も社会的関心が高い節足動物媒介性感染症となっている [20, 21]。他方、1999年にライム病の感染予防のためのワクチンが開発・上市されたが、風評被害による影響で現在は市販されていない [22]。わが国のライム病患者報告は、1987年に遡る [23]。1999年の感染症法施行以来、年間10例前後の国内感染例があるが、欧米と比較して、稀な感染症である。わが国においては、*I. persulcatus* が媒介する *B. bavariensis* が患者分離株の約80%を占有する [24]。わが国では、人への病原性が知られている *B. afzelii*, *B. garinii* 及び *B. bavariensis* 以外に、非病原性もしくは弱病原性と推定される *B. japonica*, *B. turdi*, *B. tanukii*, *B. yangtzensis* などがマダニや野生げっ歯類などから分離されている。人への病原性が確認されたライム病ボレリアは、わが国では *I. persulcatus* や *I. pavlovskyi* から分離・検出される [25]。また韓国では *I. nipponensis* から *B. afzelii* が分離されている [26] (表)。

### 3 ライム病の予防

人用予防ワクチンは遺伝子組換え型ワクチンが1999年よりFDAにより認可を受けているが、現在販売停止になっている。スミスクラインビーチャム社は *B. burgdorferi* ZS7株由来の表層抗原の一種 Outer sur-

face protein A (OspA) を抗原としたライム病ワクチン LYMERix を製造販売した。一方で販売後の追跡調査で、ワクチン接種者の0.07%で何らかの副作用が見られた。これら副作用とワクチンの強い因果関係は見出されなかったが、販売力の低下などにより継続販売が困難と判断され、現在市場には出回っていない [22]。

ライム病の予防には、野山でマダニの刺咬を受けないことがもっとも重要である。マダニの活動期（主に春から初夏、及び秋）に野山へ出かけるときには、①むやみに藪などに分け入らないこと、②マダニの衣服への付着が確認できる白っぽい服装をすること、③衣服の裾は靴下の中に入れ、虫よけをし、マダニを体に近寄らせないこと、などを心がける。また、マダニが棲息するような場所へ外出した場合には、帰宅後の入浴時等にマダニ刺咬の有無を確認することも重要であろう。

### 4 ライム病の治療

ライム病の治療には抗菌薬を用いる。主にテトラサイクリン系やペニシリン系が使用される。髄膜炎、脳炎の場合は、髄液移行性が良い第三世代セファロスポリンであるセフトリアキソンが用いられることが多い。アナプラズマなどの細胞内寄生細菌の共感染が疑われる場合は、テトラサイクリン系が第一選択薬となる。投薬量、期間などは米国感染症学会の推奨基準を参考にする [27]。

### 5 ライム病の実験室診断

ライム病の実験室診断は、抗体検査、分離培養、核酸検出により行われる。

表 ボレリアの種類, 関連疾患, 媒介節足動物, 及びその分布地域

グループ	ボレリア種	分布	疾患名	媒介節足動物
古典型 回歸熱群	<i>B. recurrentis</i>	Africa (Global)	Louse-borne relapsing fever	<i>Pediculus humanus</i> (シラミ)
	<i>B. anserinaa</i>	Africa (Global)	Avian or fowl spirochetosis	<i>Argas</i> spp.
	<i>B. baltazardii</i>	Iran	Tick-borne relapsing fever (TBRF)	Unknown
	<i>B. brasiliensis</i>	Brazil	Unknown	<i>Ornithodoros brasiliensis</i>
	<i>B. caucasica</i>	Caucasus area	TBRF	<i>O. asperus</i>
	<i>B. crocidurae</i>	Western and northern Africa	TBRF	<i>O. erraticus</i> , <i>O. sonrai</i>
	<i>B. dugesii</i>	Mexico	TBRF	<i>O. dugesi</i> ( <i>O. talaje</i> )
	<i>B. duttonii</i>	Central, eastern, and southern Africa	TBRF	<i>O. moubata</i> complex
	<i>B. fainii</i>	Zambia	TBRF	<i>O. faini</i>
	<i>B. graingeri</i>	Kenya	Possibly TBRF	Unknown
	<i>B. harveyia</i>	Kenya	Possibly TBRF	Unknown
	<i>B. hermsii</i>	Western North America	TBRF	<i>O. hermsi</i>
	<i>B. hispanica</i>	Iberian peninsula and northern Africa	TBRF	<i>O. erraticus</i>
	<i>B. johnsonii</i>	North America	Unknown	<i>Carios kelleyi</i>
	<i>B. kalaharica</i>	Africa	TBRF	<i>O. savignyi</i>
	<i>B. latyschewii</i>	Central Asia	TBRF	<i>O. tartakovskyi</i>
	<i>B. mazzottii</i>	Mexico and Central America	TBRF	<i>O. talaje</i>
	<i>B. parkeri</i>	Western North America	TBRF	<i>O. parkeri</i>
	<i>B. persica</i>	Central Asia, Middle East	TBRF	<i>O. tholozani</i>
	<i>B. queenslandica</i>	Australia	Bacteremia with relapse in mice	Unknown
<i>B. tillae</i>	South Africa	Unknown	<i>O. zumpti</i>	
<i>B. turicatae</i>	North America	TBRF	<i>O. turicata</i>	
<i>B. venezuelensis</i>	Central America and northern South America	TBRF	<i>O. rudis</i>	
<i>Borrelia</i> sp. K64	Japan	Unknown	<i>C. sawaii</i>	
新興 回歸熱群	<i>B. coriacea</i>	Western North America	Bacteremia of deer	<i>O. coriaceus</i>
	<i>B. lonestari</i>	Southern and eastern United States	Bacteremia of deer	<i>Amblyomma americanum</i>
	<i>B. miyamotoi</i>	Europe, Asia, North America	<i>Borrelia miyamotoi</i> disease (Human)	<i>Ixodes</i> spp.
	<i>B. theileri</i>	Africa	Bovine borreliosis	<i>Rhipicephalus</i> spp.
<i>Borrelia</i> sp. HM	Japan, China	Bacteremia of deer	<i>Haemaphysalis</i> spp.	
爬虫類群	<i>B. turcica</i>	Middle East, Central Asia	Disseminated infection in tortoises	<i>Hyalomma aegyptium</i>
	<i>B. tachyglossi</i>	Australia	Unknown	<i>Bothriocroton concolor</i>
	<i>Borrelia</i> sp. ST	Ghana	Unknown	<i>A. latum</i>
	<i>Borrelia</i> sp. BF	Sri Lanka	Unknown	<i>A. trimaculatum</i>
ライム 病群	<i>B. afzelii</i>	Europe, Asia	Lyme disease (LD)	<i>Ixodes ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i> , <i>I. nipponensis</i>
	<i>B. americana</i>	North America	Unknown	<i>I. spinipalpis</i>
	<i>B. andersonii</i>	North America	Unknown	<i>I. dentatus</i>
	<i>B. bavariensis</i>	Europe, Asia	LD	<i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>
	<i>B. bissettii</i>	North America	Unknown	<i>I. pacificus</i>
	<i>B. burgdorferi</i>	North America, Europe	LD	<i>I. scapularis</i> , <i>I. pacificus</i> , <i>I. ricinus</i>
	<i>B. californiensis</i>	North America	Unknown	<i>I. jellisoni</i> , <i>I. pacificus</i> , <i>I. spinipalpis</i>
	<i>B. carolinensis</i>	North America	Unknown	Unknown
	<i>B. chilensis</i>	Chile	Unknown	<i>I. stilesi</i>
	<i>B. finlandensis</i>	Finland	Unknown	<i>I. ricinus</i>
	<i>B. garinii</i>	Europe, Asia	LD	<i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>
	<i>B. japonica</i>	Japan	Unknown	<i>I. ovatus</i>
	<i>B. kurtenbacjii</i>	North America	Unknown	<i>I. scapularis</i>
	<i>B. lanei</i>	North America	Unknown	<i>I. pacificus</i> , <i>I. spinipalpis</i>
	<i>B. lusitaniae</i>	Europe	Possibly LD	<i>I. ricinus</i>
	<i>B. mayonii</i>	North America	LD	<i>I. scapularis</i>
	<i>B. sinica</i>	China	Unknown	Unknown
	<i>B. spielmanii</i>	Europe	LD	<i>I. ricinus</i>
	<i>B. tanukii</i>	Japan	Unknown	<i>I. tanuki</i>
	<i>B. turdi</i>	Japan	Unknown	<i>I. turdus</i>
<i>B. valaisiana</i>	Europe, Japan	Possibly LD	<i>I. ricinus</i> , <i>I. columnae</i>	
<i>B. yangtzensis</i>	Asia	Possibly LD	<i>I. granulatus</i>	



## (1) 抗体検査

ライム病の実験室診断として、米国疾病管理予防センターによる血清診断基準に準拠した抗体検査が幅広く行われている。血清診断基準では2段階による試験法が推奨されている。蛍光抗体法などによるスクリーニングを実施し、これで陽性もしくは擬陽性であった検体では、ウエスタンブロット法による確認を行う。

## (2) 分離培養、核酸検出

わが国ではBSK-II培地やこれの変法培地でボレリアが分離されている [24, 28]、ライム病ボレリアの血液中の菌血症レベルは低い（一般的に $10^3$  cells/ml以下）ため、血液からの分離培養は推奨されない。核酸検出は主に病変部皮膚組織からの検出が行われている。

## 6 古典型回帰熱

回帰熱はライム病群ボレリアとは遺伝学的に異なる1群のボレリア属細菌による感染症で、このうち古典型回帰熱はアフリカ諸国、北米や南欧、中近東、中央アジアなどで感染例が報告されている [29, 30]。これら地域内では、散発的、もしくは集発的な感染が報告され、かつ死亡例も散見される [31]。古典型回帰熱には、ヒメダニが媒介する種類とシラミによって媒介されるものがある。ヒメダニ媒介性では *B. turicatae*, *B. duttonii* など、またシラミ媒介性の *B. recurrentis* が病原体として知られている（表）。ヒメダニ媒介性の古典型回帰熱の多くはサハラ砂漠周辺の国々で多く報告され、またシラミ媒介性の古典型回帰熱の多くは東アフリカ諸国で報告される [29]。いずれの場合も先進国の協力によって調査が行われることで、症例や流行事例が確認される例が多いため、現在でもその感染実態の全容は掴めていない [32-34]。

バルトネラ属細菌感染症の壻壕熱やリケッチア属細菌感染症である発疹チフス同様、シラミによって媒介される古典型回帰熱は、戦争などにより衛生状況が悪化し、シラミ寄生がまん延した場合に流行する。第一次世界大戦中、兵士や避難民の間で回帰熱が流行し、1919年から1923年の間におよそ500万人の患者が亡くなったと推計されている (<https://www.cdc.gov/relapsing-fever/resources/louse.html>)。19世紀から20世紀初頭に、わが国でもシラミ媒介性と推定される回帰熱の流行があったことが記録に残されている [1, 2]。

古典型回帰熱では、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のもので4~40%、ヒメダニ媒介性のもので2~5%とされている。回帰熱は、高いレベルの菌血症を呈している発熱期、及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する。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、咳などを伴う発熱、悪寒等により発症する（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る。発熱期は1~6日続いた後、一旦解熱する（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ない。

## 7 古典型回帰熱の予防

これまで、わが国を含め、海外渡航者の古典型回帰熱感染例が散発的に報告されてきている [3, 4]。古典型回帰熱に対する予防ワクチンは開発されていないことから、流行地に旅行するなど曝露機会が高まると考えられる場合には、*N, N*-ジエチル-3-メチルベンズアミド (DEET) 等のダニ忌避薬使用により、ボレリアを伝播する節足動物の刺咬を予防することが最も重要である。これに加え、欧州ではアフリカから古典型回帰熱が待ち込まれる例が報告されている。これら報告では、スーダン、ソマリア、エチオピアといった東アフリカ諸国からの避難民の中にシラミ媒介性の古典型回帰熱患者が見出されている。シラミ媒介性の古典型回帰熱はシラミの一人間移動により感染が拡大するため、患者の治療とあわせて、シラミ駆除等のベクターコントロールが必要である。

## 8 古典型回帰熱の治療

シラミ媒介性の古典型回帰熱の場合は、テトラサイクリンとエリスロマイシンの併用、もしくはドキシサイクリンが有効とされている。小児の場合はマクロライド系抗菌薬（エリスロマイシン等）が推奨されている。スピロヘータ目細菌感染症（ボレリア感染症、梅毒、レプトスピラ感染症）においては、抗菌薬治療に伴いヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応（Jarisch-Herxheimer reaction: JHR）がみられることがある。JHRは血液中の菌体が抗菌薬投与により破壊され、その結果、生じた菌体成分がサイトカインストームを誘導することが原因と考えられている。このため、患者は抗菌薬投与開始から1ないし2時間後に急激な発熱、悪寒、皮疹などを生じることがある。古典型回帰熱症例におけるJHRが起る頻度はおよそ40%以上の症例でJHRがみられる。抗菌薬の種類によってもJHRの発症頻度は異なるが、いずれの抗菌薬を使用した場合でも起こりうる。

## 9 古典型回帰熱の実験室診断

古典型回帰熱の実験室診断は、主に核酸検出や分離培養により行われる。血清疫学調査ではGlycerophosphodiester phosphodiesterase (GlpQ) 抗原を用いた試験

法が実施されるが、これによる感染ボレリア種の同定は困難である。詳細については後述の〈新興回帰熱の実験室診断〉を参照されたい。

### (1) 核酸検出

古典型回帰熱ボレリアのDNA検出には多くの方法が示されている。われわれはBarbourらが示した、*Borrelia*属細菌の16S rRNA遺伝子を用いたライム病ボレリア、回帰熱ボレリアの同時検出系 [35] を用いている。本法の感度、特異性についてはTakanoらが検証しており、古典型回帰熱ボレリア並びに新興回帰熱ボレリアでの感度は95%であることが確認されている [28]。

### (2) 分離培養

古典型回帰熱、新興回帰熱の病原体ボレリア培養には、ライム病ボレリア同様、BSK-II培地やこれの変法培地が用いられている [24, 28]。

## 10 新興回帰熱

新興回帰熱は、*B. miyamotoi*感染に起因する新しい感染症である。*B. miyamotoi*は1995年にわが国で発見・同定されたボレリアで、発見当時はその病原性は不明であった [36]。*B. miyamotoi*を含む一群のボレリア (*Borrelia* sp. AG-RF, *B. lonestari*, *B. theileri* など) は遺伝学的に古典型回帰熱ボレリアと異なる一群を形成する (図)。また、古典型回帰熱ボレリアとは異なり、*Ixodes*属や*Amblyomma*属のマダニによって伝播されることが明らかにされつつある [37] (表)。

新興回帰熱、ライム病、及び従来から知られている古典型回帰熱はいずれもボレリア属細菌による感染症であるが、その臨床病態は各々でやや異なる。ライム病は、一過的な菌血症によって播種した先の臓器における持続的感染による炎症と、これによる組織の可逆的もしくは不可逆的変性によりその病態が説明されている。他方、古典型回帰熱は繰り返される高度な菌血症による高熱や髄膜炎等を主訴とする。また抗菌薬投与によってしばしば引き起こされるヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応による致死例も報告されるが [38]、慢性的な感染を引き起こすことはほとんどない。*B. miyamotoi*感染による新興回帰熱の病像は2014年10月現在確定していないが、Platonovら [5] の報告では高熱 (>39.5°C) の他、全身倦怠感、頭痛、悪寒、筋肉痛、嘔気などが見られる。また新興回帰熱の46例中5例で再帰性の発熱が観察されているが、以前から知られている古典型回帰熱のそれと比べてその頻度は低い。再帰性の発熱以外には、疾患に特有の症状は確認されていない。免疫不全の患者では髄膜炎の報告もある [6]。また、米国での疫学調査結果

では、媒介マダニである*I. scapularis*の生息域で、マダニ活動期である春から初秋にかけて、呼吸器や腸管でのウイルス感染が否定され、かつ高熱を伴う患者の約20%が本ボレリア感染症であったことが示されている [7]。また近年の血清疫学調査では、米国東北部で臨床的にライム病急性期と考えられた患者では9.8%で抗*B. miyamotoi*抗体陽性となることが報告された [39]。これは健常者の抗体保有率と比較して有意に高いことから、感染初期ではライム病と臨床的に鑑別することは難しいことを示唆するものと考えられる。また、Jahfariらはオランダの林業従事者の抗*B. miyamotoi*抗体陽性率は、健常者のそれと比較しておよそ5倍であることを報告した [40]。わが国においても、筆者らはライム病が疑われた患者群における抗*B. miyamotoi* GlpQ抗体の陽性率は、健常者群のそれと比較して、有意に高いことを明らかにしている [41]。これらのことはマダニ暴露リスクと感染リスクが比例関係にあることを示唆している。

ロシアからの報告を受け、わが国でもライム病もしくはライム病疑い患者血清を材料とした同疾患に対する後ろ向き疫学調査が行われた。国内でこれら患者群408例より得られた血清615検体を用い、うち2例がPCR法による病原体DNA検査により新興回帰熱症例であったことが確認された [8]。これら2名の患者は、いずれも北海道在住で、発症前10ないし14日にマダニ刺咬歴があった。これら患者は*B. miyamotoi*による菌血症 (血清1mlあたり $7 \times 10^3$ - $3 \times 10^4$  genome) を起こしており、これが原因と考えられる高熱 (いずれも39°C以上の発熱) を呈していた。回帰熱群ボレリアに特徴的な高度な菌血症を起こすための病原メカニズムとして、宿主免疫からエスケープできることが示されている。これは、①表層抗原遺伝子の組換えによる抗原変換と液性免疫の回避 [42]、②赤血球結合性による食細胞からの物理的隔離 [43]、③髄膜炎菌等でも報告される宿主補体系の攪乱による免疫回避 [44] が知られている。新興回帰熱病原体である*B. miyamotoi*感染例でも菌血症が見られることから、これら宿主免疫回避機構のすべてもしくは一部を備えていると考えられるが、これについては*B. miyamotoi*の難培養性のため、いまだその全容は解明されていない。

## 11 新興回帰熱*B. miyamotoi*の伝播経路

*B. miyamotoi*はFukunagaらによって*I. persulcatus*及び富良野で捕獲されたヒメネズミからBSK-II培地を用い分離された [36]。Platonovら [5] は、モスクワ近郊で*I. ricinus*及び*I. persulcatus*から*B. miyamotoi* DNAを検出し、その陽性率を各々0.8%及び4.2%であることを報告した。欧州ではマダニ保菌率調査が精力的

に行われ、その保有率は0.3~3.8%であることが報告されている。米国では *I. scapularis* 及び *I. pacificus* が *B. miyamotoi* を保菌しており、その保菌率は0.5~3.2%と考えられている。わが国では、北海道や長野でマダニ調査が行われており、これによれば *I. persulcatus* の他、*I. pavlovskyi* 及び *I. ovatus* が本ボレリアを保有していることが明らかになっている [28]。またわれわれは、これまでに国内で分離された11株について、Multi-loci sequence typing による各々の近縁関係を調べたが、これら株は各々分離年や分離材料が異なるにもかかわらず、遺伝学的にクローナルであった [28]。このことは近年、このボレリアが国内に侵入し、かつ拡散しつつあることを示しているのかもしれない。

## 12 新興回帰熱 *B. miyamotoi* の予防

新興回帰熱の予防には、野山でマダニの刺咬を受けないことがもっとも重要である。詳細については前述の〈ライム病の予防〉を参照されたい。

## 13 新興回帰熱 *B. miyamotoi* の治療

新興回帰熱の治療法は、明確な基準は示されていない。しかしながら、抗菌薬の感受性はライム病ボレリアとほぼ同等であること、また、患者はライム病の標準治療法により治癒し、かつ再発例も報告されていないことから、テトラサイクリン系薬剤が有効であると考えられている。

## 14 新興回帰熱の実験室診断

新興回帰熱の実験室診断は、抗体検査、分離培養、核酸検出により行われる。

### (1) 抗体検査

回帰熱ボレリア、爬虫類型ボレリア、及び新興回帰熱ボレリアは保有するがライム病ボレリアは保有しない抗原 GlpQ を用いて抗体検査が行われる。GlpQ 抗原は Schwan らによって見出された抗原で、回帰熱患者血清が特異的に反応する抗原として同定された [45]。その後、*Borrelia* 属内での本遺伝子保有状況が比較ゲノム解析等により調べられ、ライム病感染との鑑別に有効であることが確認された。また Krause らは米国での血清疫学調査から、簡易的な診断基準として、GlpQ 抗原に対する抗体上昇が4倍以上であることを陽性の要件として提示している [39]。他方、本遺伝子は回帰熱ボレリアのみならず、爬虫類型ボレリア、新興回帰熱ボレリアでも保存されていることから、新興回帰熱と古典型回帰熱が混在する地域（中央アジア、南欧、アメリカ西部など）では、新興回帰熱の確定検査法として用いることができないことが課題となっている。

### (2) 分離培養

*B. miyamotoi* の分離培養は不可能ではないが非常に困難である。わが国では BSK-II 培地やこれの変法培地で本ボレリアが分離されている [28]。他国では、Wagemakers らが MKP-F 培地を用いて *B. miyamotoi* 及び *B. lonestari* 等の新興回帰熱群ボレリア培養に成功している [46]。今後はこれを用いた培養法が普及するものと思われる。

### (3) 核酸検出

*B. miyamotoi* の DNA 検出は、古典型回帰熱の方法に準拠して実施する。

## 参 考 文 献

- [1] Eldridge S : Reports of prevalence of infectious diseases in Japan, The Sanitary Record, 11, 727-728 (1896)
- [2] Inoue Z : Febris recurrens, Inoue Naika Shinsho, Inoue Z ed, 4, 287-295, Touhondo Shoten, Tokyo (1907)
- [3] Kutsuna S, Kawabata H, Kasahara K, Takano A, Mikasa K : The first case of imported relapsing fever in Japan, Am J Trop Med Hyg, 89, 460-461 (2013)
- [4] Kutsuna S, Kawabata H, Shiga N, Ujii M, Takeshita N, Hayakawa K, Kato Y, Kanagawa S, Ohmagari N : Second Japanese case of relapsing fever, The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases, 88, 713-714 (2014)
- [5] Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, Makhneva NA, Toporkova MG, Maleev VV, Fish D, Krause PJ : Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia, Emerg Infect Dis, 17, 1816-1823 (2011)
- [6] Gugliotta JL, Goethert HK, Berardi VP, Telford SR 3rd : Meningoencephalitis from *Borrelia miyamotoi* in an immunocompromised patient, New Engl J Med, 368, 240-245 (2013)
- [7] Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, Rollend L, Fikrig E, Lepore T, Barbour A, Fish D : Human *Borrelia miyamotoi* infection in the United States, New Engl J Med, 368, 291-293 (2013)
- [8] Sato K, Takano A, Konnai S, Nakao M, Ito T, Koyama K, Kaneko M, Ohnishi M, Kawabata H : Human Infections with *Borrelia miyamotoi*, Japan, Emerg Infect Dis, 20, 1391-1393 (2014)
- [9] Afzelius A : Verhandlungen der Dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm, Sitzung vom 28. Oktober 1909, Archives Dermatol Syphol, 101, 403-406 (1910)
- [10] Afzelius A : Erythema chronicum migrans, Acta Dermato-Venerol, 2, 120-125 (1921)
- [11] Buchwald A : Ein Fall von diffuser idiopathischer Haut-Atrophie, Vierteljahresschrift für Dermatologie und Syphilis, 10, 553-556 (1883)
- [12] Garin C, Bujadoux C : Paralysie par les tiques, J Med



- Lyon, 71, 765-767 (1922)
- [13] Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, Steele FM : Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities, *Arthritis Rheum*, 20, 7-17 (1977)
- [14] Steere AC, Broderick TF, Malawista SE : Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: epidemiologic evidence for a tick vector, *Am J Epidemiol*, 108, 312-321 (1978)
- [15] Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, Alexander J, Berger HJ, Wolfson S, Malawista SE : Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease, *Ann Intern Med*, 93, 8-16 (1980)
- [16] Meissner HC, Gellis SE, Milliken JF Jr : Lyme disease first observed to be aseptic meningitis, *Am J Dis Child*, 136, 465-467 (1982)
- [17] Asbrink E : Erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. Early and late manifestations of *Ixodes ricinus*-borne *Borrelia* spirochetes, *Acta Dermato-Venereol*, 118, 1-63 (1985)
- [18] Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP : Lyme disease—a tick-borne spirochetosis?, *Science*, 216, 1317-1319 (1982)
- [19] Ackermann R, Kabatzki J, Boisten HP, Steere AC, Grodzicki RL, Hartung S, Runne U : *Ixodes ricinus* spirochete and European erythema chronicum migrans disease, *Yale J Biol Med*, 57, 573-580 (1984)
- [20] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Lyme disease, (online), ([https://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/index.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Flyme%2Fstats%2Findex.html](https://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Flyme%2Fstats%2Findex.html)), (accessed 2019-07-24)
- [21] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), (online), (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Tick-borne-diseases-meeting-report.pdf>), (accessed 2019-07-24)
- [22] Plotkin SA : Need for a New Lyme Disease Vaccine, *New Engl J Med*, 375, 911-913 (2016)
- [23] Kawabata M, Baba S, Iguchi K, Yamaguti N, Russell H : Lyme disease in Japan and its possible incriminated tick vector, *Ixodes persulcatus*, *J Infect Dis*, 156, 854 (1987)
- [24] Takano A, Nakao M, Masuzawa T, Takada N, Yano Y, Ishiguro F, Fujita H, Ito T, Ma X, Oikawa Y, Kawamori F, Kumagai K, Mikami T, Hanaoka N, Ando S, Honda N, Taylor K, Tsubota T, Konnai S, Watanabe H, Ohnishi M, Kawabata H : Multilocus sequence typing implicates rodents as the main reservoir host of human-pathogenic *Borrelia garinii* in Japan, *J Clin Microbiol*, 49, 2035-2039 (2011)
- [25] Masuzawa T : Terrestrial distribution of the Lyme borreliosis agent *Borrelia burgdorferi* sensu lato in East Asia, *Jpn J Infect Dis*, 57, 229-235 (2004)
- [26] Lee SH, Jung KD, Lee JH, Kim SC, Kim JH, Jang WJ, Park KH : Characterization of *Borrelia afzelii* isolated from *Ixodes nipponensis* and *Apodemus agrarius* in Chungju, Korea, by PCR-RFLP analyses of *ospC* gene and *rrf* (5S)-*rrl* (23S) intergenic spacer, *Microbiol Immunol*, 46, 677-683 (2002)
- [27] Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB : The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis*, 43, 1089-1134 (2006)
- [28] Takano A, Toyomane K, Konnai S, Ohashi K, Nakao M, Ito T, Andoh M, Maeda K, Watarai M, Sato K, Kawabata H : Tick surveillance for relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Hokkaido, Japan, *Plos One*, 9, e104532 (2014)
- [29] Barbour AG : Relapsing fever. *In*: Tick-borne diseases of humans (ed. Jesse L, Goodman DTD, Sonenshine DE, 268-291, ASM Press, Washington DC (2005)
- [30] Cutler SJ : Possibilities for relapsing fever reemergence, *Emerg Infect Dis*, 12, 369-374 (2006)
- [31] Trape JF, Diatta G, Arnathau C, Bitam I, Sarih M, Belghyti D, Bouattour A, Elguero E, Vial L, Mané Y, Baldé C, Prugnolle F, Chauvancy G, Mahé G, Granjon L, Duplantier JM, Durand P, Renaud F : The epidemiology and geographic distribution of relapsing fever borreliosis in West and North Africa, with a review of the *Ornithodoros erraticus* complex (Acari: Ixodida), *Plos One*, 8, e78473 (2013)
- [32] Schwan TG, Anderson JM, Lopez JE, Fischer RJ, Raffel SJ, McCoy BN, Safronetz D, Sogoba N, Maïga O, Traoré SF : Endemic foci of the tick-borne relapsing fever spirochete *Borrelia crociduræ* in Mali, West Africa, and the potential for human infection, *Plos Negl Trop Dis*, 6, e1924 (2012)
- [33] Qiu Y, Nakao R, Hang'ombe BM, Sato K, Kajihara M, Kanchela S, Changula K, Eto Y, Ndebe J, Sasaki M, Thu MJ, Takada A, Sawa H, Sugimoto C, Kawabata H : Human Borreliosis Caused by a New World Relapsing Fever *Borrelia*-like Organism in the Old World, *Clin Infect Dis* (In press)
- [34] Nordstrand A, Bunikis I, Larsson C, Tsogbe K, Schwan TG, Nilsson M, Bergström S : Tickborne relapsing fever diagnosis obscured by malaria, Togo, *Emerg Infect Dis*, 13, 117-123 (2007)
- [35] Barbour AG, Bunikis J, Travinsky B, Hoen AG, Diuk-Wasser MA, Fish D, Tsao JI : Niche partitioning of *Borrelia burgdorferi* and *Borrelia miyamotoi* in the same tick vector and mammalian reservoir species, *Am J Trop Med Hyg*, 81, 1120-1131 (2009)
- [36] Fukunaga M, Takahashi Y, Tsuruta Y, Matsushita O, Ralph D, McClelland M, Nakao M : 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, 804-810 (1995)
- [37] Krause PJ, Fish D, Narasimhan S, Barbour AG :

- Borrelia miyamotoi* infection in nature and in humans, Clin Microbiol Infect, 21, 631-639 (2015)
- [38] Rustenhoven-Spaan I, Melkert P, Nelissen E, van Roosmalen J, Stekelenburg J : Maternal mortality in a rural Tanzanian hospital: fatal Jarisch-Herxheimer reaction in a case of relapsing fever in pregnancy, Trop Doct, 43, 138-141 (2013)
- [39] Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, Barbour AG, Platonov AE, Brancato J, Lepore T, Dardick K, Mamula M, Rollend L, Steeves TK, Diuk-Wasser M, Usmani-Brown S, Williamson P, Sarksyian DS, Fikrig E, Fish D, Tick Borne Diseases Group : *Borrelia miyamotoi* sensu lato seroreactivity and seroprevalence in the northeastern United States, Emerg Infect Dis, 20, 1183-1190 (2014)
- [40] Jahfari S, Herremans T, Platonov AE, Kuiper H, Karan LS, Vasilieva O, Koopmans MP, Hovius JW, Sprong H : High seroprevalence of *Borrelia miyamotoi* antibodies in forestry workers and individuals suspected of human granulocytic anaplasmosis in the Netherlands, New Microbes New Infect, 2, 144-149 (2014)
- [41] Sato K, Sakakibara K, Masuzawa T, Ohnishi M, Kawabata H : Case control study: Serological evidence that *Borrelia miyamotoi* disease occurs nationwide in Japan, J Infect Chemother, 24, 828-833 (2018)
- [42] Plasterk RH, Simon MI, Barbour AG : Transposition of structural genes to an expression sequence on a linear plasmid causes antigenic variation in the bacterium *Borrelia hermsii*, Nature, 318, 257-263 (1985)
- [43] Guo BP, Teneberg S, Münch R, Terunuma D, Hatano K, Matsuoka K, Angström J, Borén T, Bergström S : Relapsing fever *Borrelia* binds to neolacto glycans and mediates rosetting of human erythrocytes, Proc Natl Acad Sci USA, 106, 19280-19285 (2009)
- [44] Stone BL, Brissette CA : Host Immune Evasion by Lyme and Relapsing Fever Borreliae: Findings to Lead Future Studies for *Borrelia miyamotoi*, Front Immunol, 8, 12 (2017)
- [45] Schwan TG, Schrumppf ME, Hinnebusch BJ, Anderson DE Jr, Konkel ME : GlpQ: an antigen for serological discrimination between relapsing fever and Lyme borreliosis, J Clin Microbiol, 34, 2483-2492 (1996)
- [46] Wagemakers A, Oei A, Fikrig MM, Miellel WR, Hovius JW : The relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* is cultivable in a modified Kelly-Pettenkofer medium, and is resistant to human complement, Parasit Vectors, 7, 418 (2014)