

希少感染症対策技術研修会

ライム病・回帰熱（とダニ媒介細菌）

国立感染症研究所 細菌第一部

川端寛樹

問合せ先 : kbata@niid.go.jp

感染症法にリストされている ダニ媒介性感染症

◎：感染症法施行後、国内感染が報告された疾患

細菌感染症（5疾患）

- ◎ 回帰熱・BMD（4類） ←
- ◎ ライム病（4類） ←
- ◎ つつがむし病（4類）
- ◎ 日本紅斑熱（4類）
- ロッキー山紅斑熱（4類）

海外でダニ媒介の可能性が指摘されている感染症（3疾患）

- ペスト（1類）
- ◎ 野兔病（4類）
- ◎ Q熱（4類）

ウイルス感染症（5疾患）

- ◎ 重症熱性血小板減少症候（4類）
- ◎ ダニ媒介脳炎（4類）
- クリミアコンゴ出血熱（1類）
- オムスク出血熱（4類）
- キャサヌル森林熱（4類）

感染症法にリストされていないダニ媒介感染症
（国内に限る，近隣諸国については次のスライド）

細菌感染症（3疾患）

- ◎ アナプラズマ症
- △ エーリキア症

ウイルス感染症（3疾患）

- ◎ エゾウイルス
- △ オズウイルス
- △ カプトヤマウイルス

原虫感染症（1疾患）

- ◎ バベシア症

△：感染症法施行後、
血清学的に国内感染の
可能性が示唆された疾患

我が国で遭遇しうる ボレリア感染症は3つ

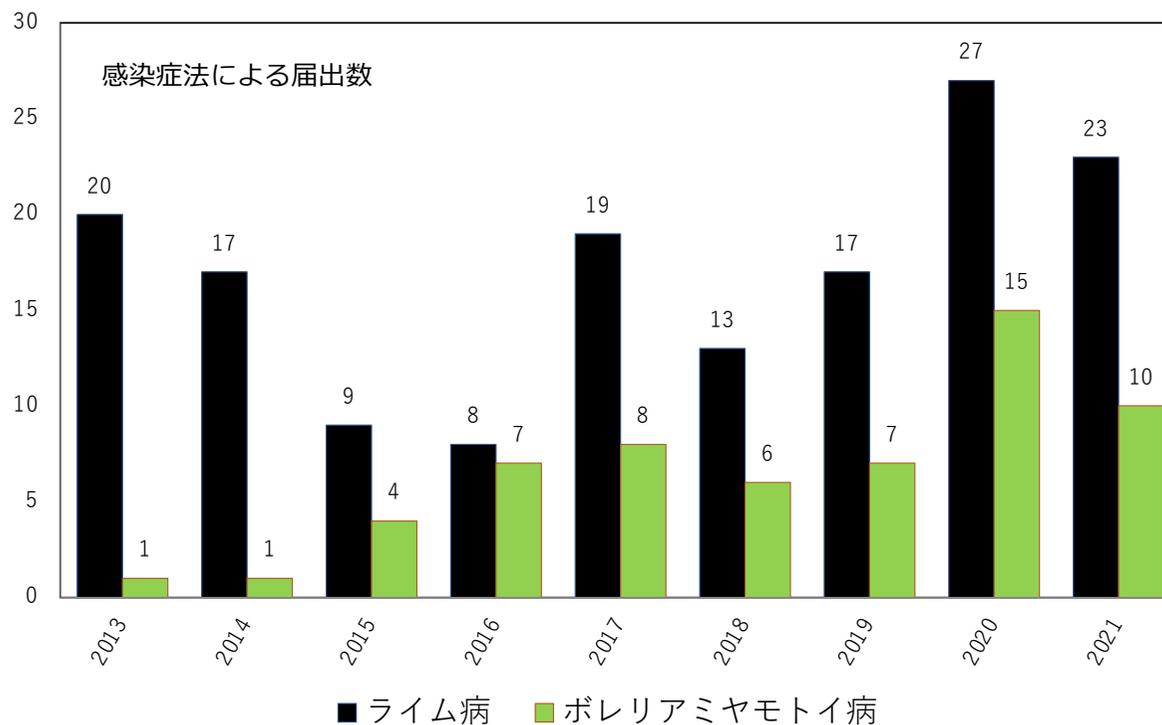
① 回帰熱

(A) 古典 = 輸入例

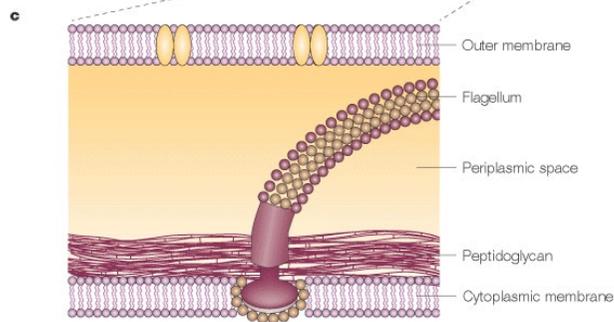
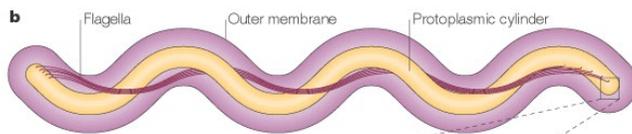
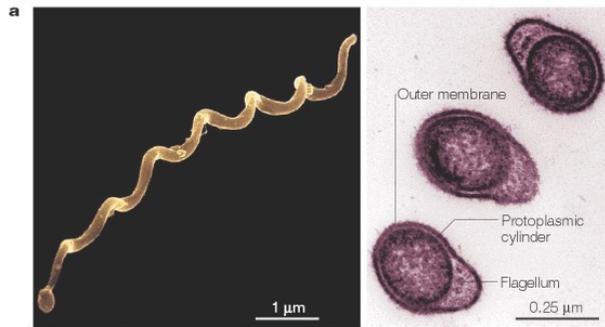
(B) 新興 = 国内感染、輸入例

(=ボレリア・ミヤモトイ病)

② ライム病 = 国内感染、輸入例



Borrelia 属細菌



The burgeoning molecular genetics of the Lyme disease spirochaete
[Patricia A. Rosa, Kit Tilly & Philip E. Stewart](#)
[Nature Reviews Microbiology](#) volume 3, pages129–143 (2005)

スピロヘータ目

スピロヘータ科

ボレリア属 (回帰熱、ライム病)

トレポネマ属 (梅毒)

レプトスピラ科

レプトスピラ属 (ワイル病)

ブラキスピラ科

ブラキスピラ属 (豚赤痢)

グラム陰性、内毒素(-)

嫌気 (一部は耐気性)

TCA回路(-)、解糖系による糖代謝

多くのアミノ酸合成系欠失

血清加特殊培地 (BSK 培地など)

8-24時間 (世代) → 増殖速度は結核菌並み

健康な皮膚からは侵入できない

一般消毒法

① 回帰熱

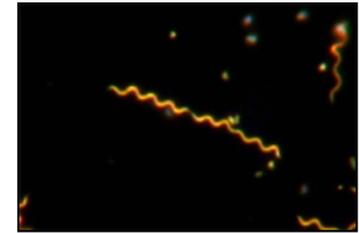
(A) 古典=輸入例

(B) 新興=国内感染、輸入例
(=ボレリア・ミヤモトイ病)

② ライム病

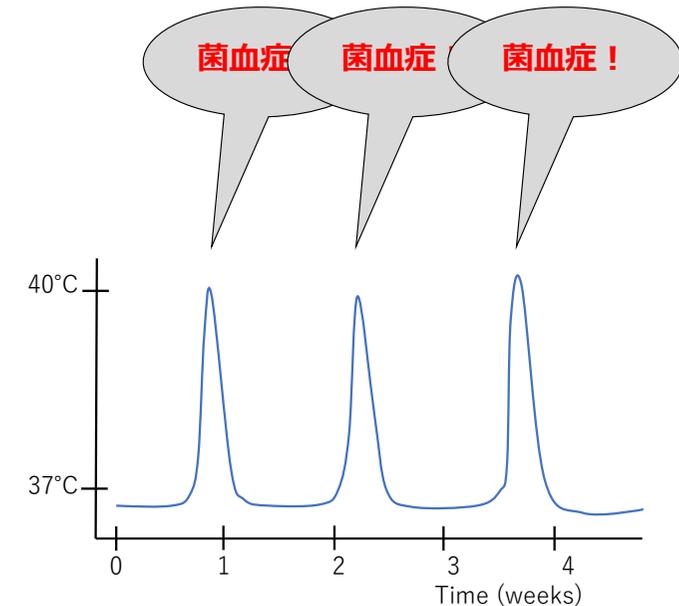
古典的な回帰熱とは？

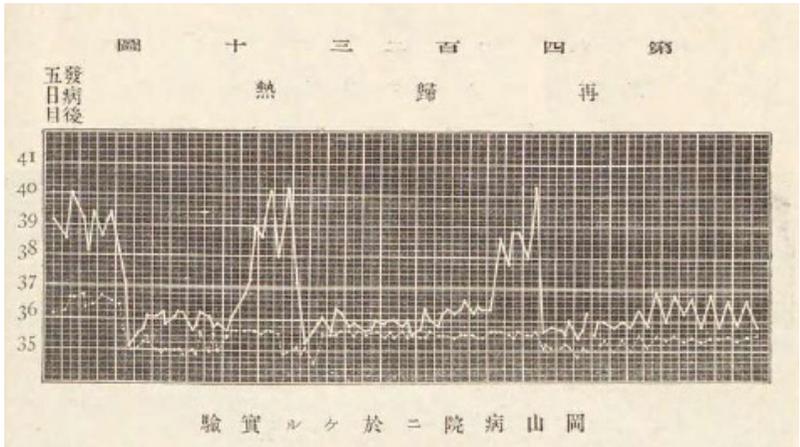
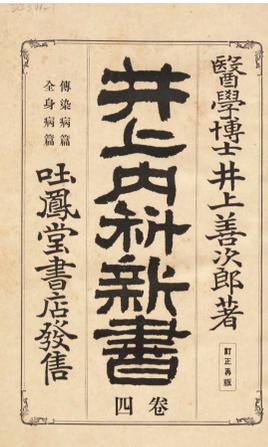
(Classical relapsing fever)



(写真提供:角坂照貴先生)

- ボレリア属細菌による急性感染症状を主訴とする。菌血症をともなった**再発性の熱発**が特徴
- 節足動物（シラミ、ヒメダニ）媒介性感染症。病原性は シラミ媒介性>ヒメダニ媒介性
- **未治療時の死亡率は最大40%**。 1950年代より、国内感先例は報告されていない（伝染病予防法、感染症法）
- **輸入症例が2例**報告されている(いずれも現DCC 忽那賢志 医師による)





シラミ媒介性回歸熱-*Borrelia recurrentis*感染-の流行と考えられている

参考文献：中川政義. 死の回歸熱そして帰還. ほか

病原体：再歸熱スピリルレン

「未だこれを人工的に培養することを得ず。16°C-22°Cの室温にて放置する時は、本菌の十数日間生存するを認むべし。猿に本菌を含有する血液を接種する時は、3日半の潜伏期を持って発熱し、血中に多数の本菌を生ずるも、その発熱は唯一回に止まり、再歸せず。Mocezutkowski氏は血液をヒトに接種して世紀の再歸熱を發せしめ得たりと云う。（井上内科新書より）」

傳染病

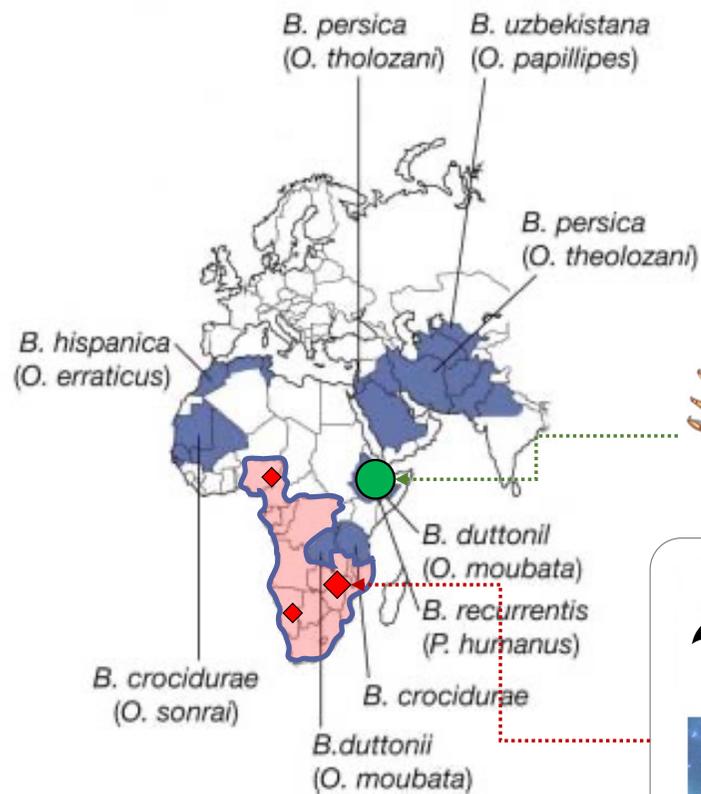
二八四

圖 八 十 二 百 四 第
レシレリヒス熱歸再

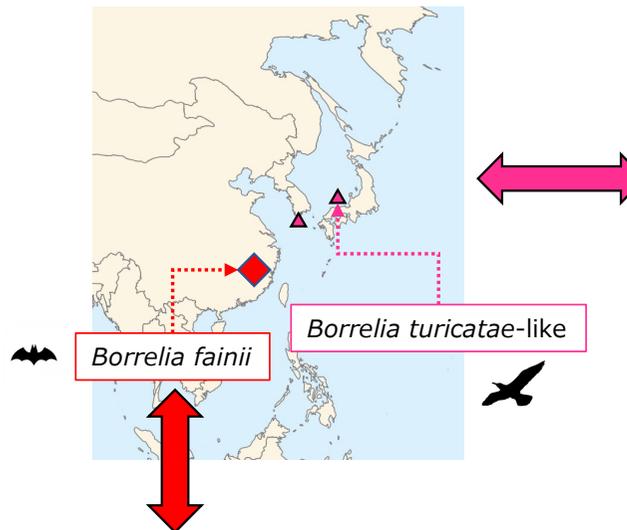
氏法ニヨリテ脱色ス。未
ダ之ヲ人工的ニ培養スル
コトヲ得ズ。血液ヲ毛細
硝子管ニ融封シ、攝氏十
六度乃至二十二度ノ室温
ニテ放置スルトキハ、本
菌ノ十數日間生存スルヲ
認ムベシ。

猿猴ニ本菌ヲ含有スル血
液ヲ接種スル時ハ、三日
半ノ潜伏期ヲ以テ發熱
シ、血中ニ多數ノ本菌ヲ

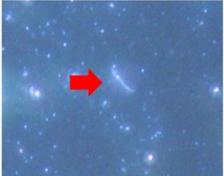
生ズルモ、其發熱ハ唯一回ニ止マリ、再歸セズ。モツセツトコウスキー Mocezutkowski 氏ハ
血液ヲ人體ニ接種シテ正規ノ再歸熱ヲ發セシメ得タリト云フ。
本菌死滅ノ原因ハ詳ナラズ。ハイデンライヒ Heydenreich 氏ハ之ヲ高熱ニ歸シ、アルブレヒ



Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases (Tenth Edition) 2020, Pages 641-645

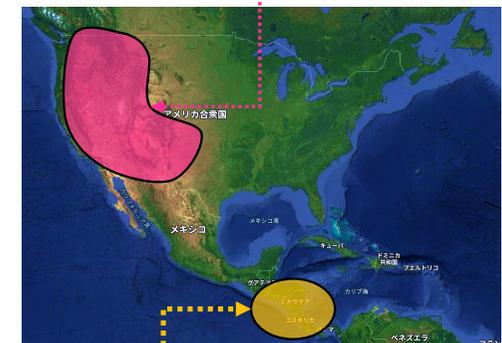


新種 *Borrelia fainii* による回帰熱症例の発見
 Qiu YJ et al. Human Borreliosis Caused by a New World Relapsing Fever *Borrelia*-like Organism in the Old World. *Clin Infect Dis.* 2019, (1):107-112.





Borrelia fainii *Ornithodoros faini* *Roussettus aegyptiacus*



Borrelia puertoricensis
Borrelia venezuelensis

飛翔性動物の移動に伴った、非人為的拡散の可能性 (一部の回帰熱ボレリア)

① **回歸熱**

(A) 古典=輸入例

(B) 新興=国内感染、輸入例
(=ボレリア・ミヤモトイ病)

② **ライム病**

約80年ぶりに発見された回帰熱群ボレリアの国内感染 過去の流行とは異なる回帰熱

新興回帰熱 (別名 *Borrelia miyamotoi* disease: BMD)

マダニを媒介とする回帰熱患者を北海道で確認。国内での感染確認は初めて

2013年9月5日 バイオニュース

マダニを介して感染し、発熱を繰り返す回帰熱の患者が北海道で2例見つかったことが3日、分かった。厚生労働省によると、海外から持ち込まれた例を除き、国内での感染確認は初めて。同省は疑いがある事例を報告するよう全国の自治体に通知した。

国立感染症研究所が、症状が似ているライム病への感染が疑われ、保存されていた患者約800人の血清を調査。2011年以降に採血した北海道の2人から、原因となる細菌のDNAを検出した。2人はいずれも回復している。

回帰熱は、マダニやシラミにかまれることで、体内に細菌が入り感染する。発熱や筋肉の痛み、全身のだるさなどの症状が現れ、抗菌薬で治療する。同省の担当者は「マダニが多く生息するやぶなどに入るときは、長袖、長ズボンを着用し肌を露出しないように」と話している。

出典 [朝日新聞](#)

WEEKLY RANKING

バイオコラム

-  ベヤングを襲ったゴキブリ混入事件 販売休止を決断させた「カタラーゼ試験」とは何か
-  「孤独」を経験すると「社会的」になるのか？ 関係する脳の部位が特定される
-  植物状態にある患者に「意識」があるかどうかを10分で判断する装置を開発
-  「不老」を獲得した生き物、その名も「働きアリ」

マダニ吸血



屋内にすむダニ（イエダニなど）
から感染しない！

（写真提供：橋本喜夫先生）

BMD … マダニ刺咬後の急性の発熱性疾患

- マダニ活動期でのウイルス様疾患（特異的症候がない）
- ライム病ボレリアと共感染（ライム病特異的紅斑 + 高熱）

① Molloy et al. Ann Intern Med. 2015.

- **High fever (>38.5°C)**, chills, marked headache, myalgia, arthralgia.
- **Elevated liver enzyme (82%)**
- Neutropenia
- **Thrombocytopenia (60%)**
- DOXY→No chronic sequelae or symptoms
- Bacteremia (mean, 7,787 genomes/ml)
- Low sensitivity of GpQ antigen (Acute: 16%, Convalescent: 78%)

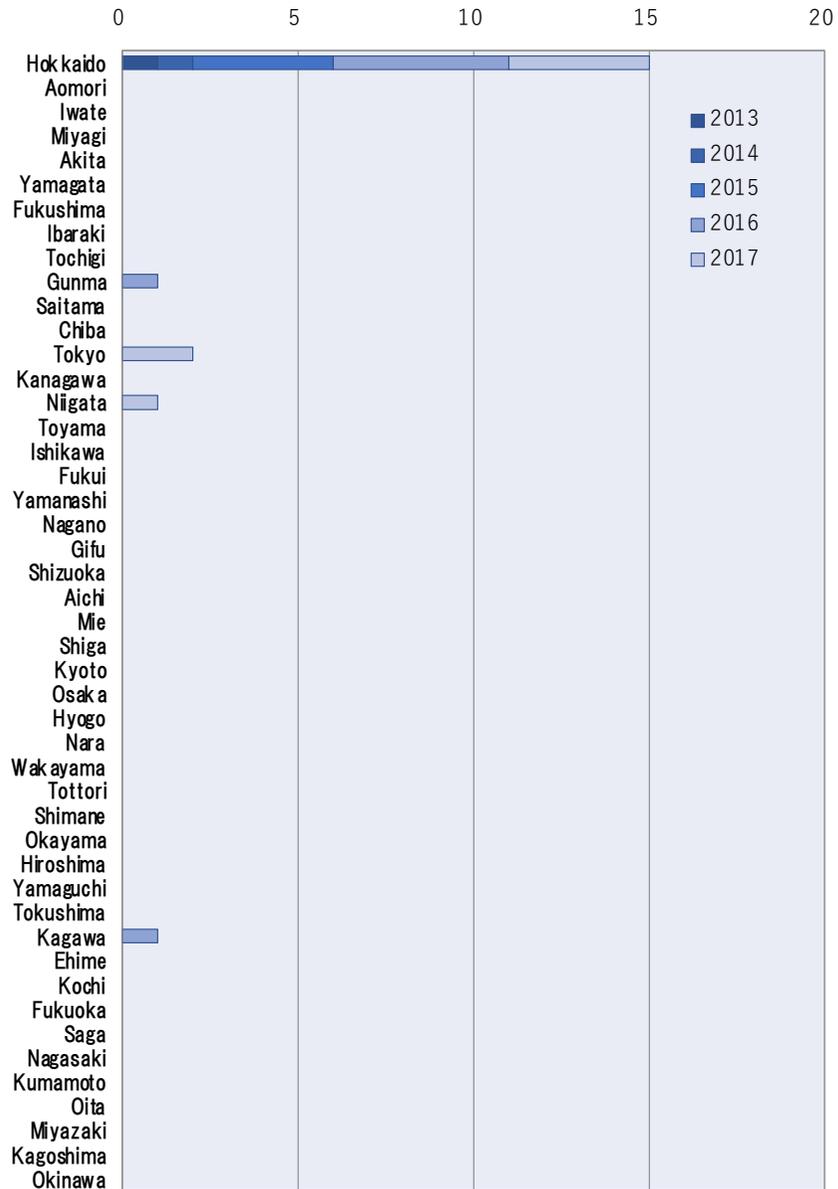
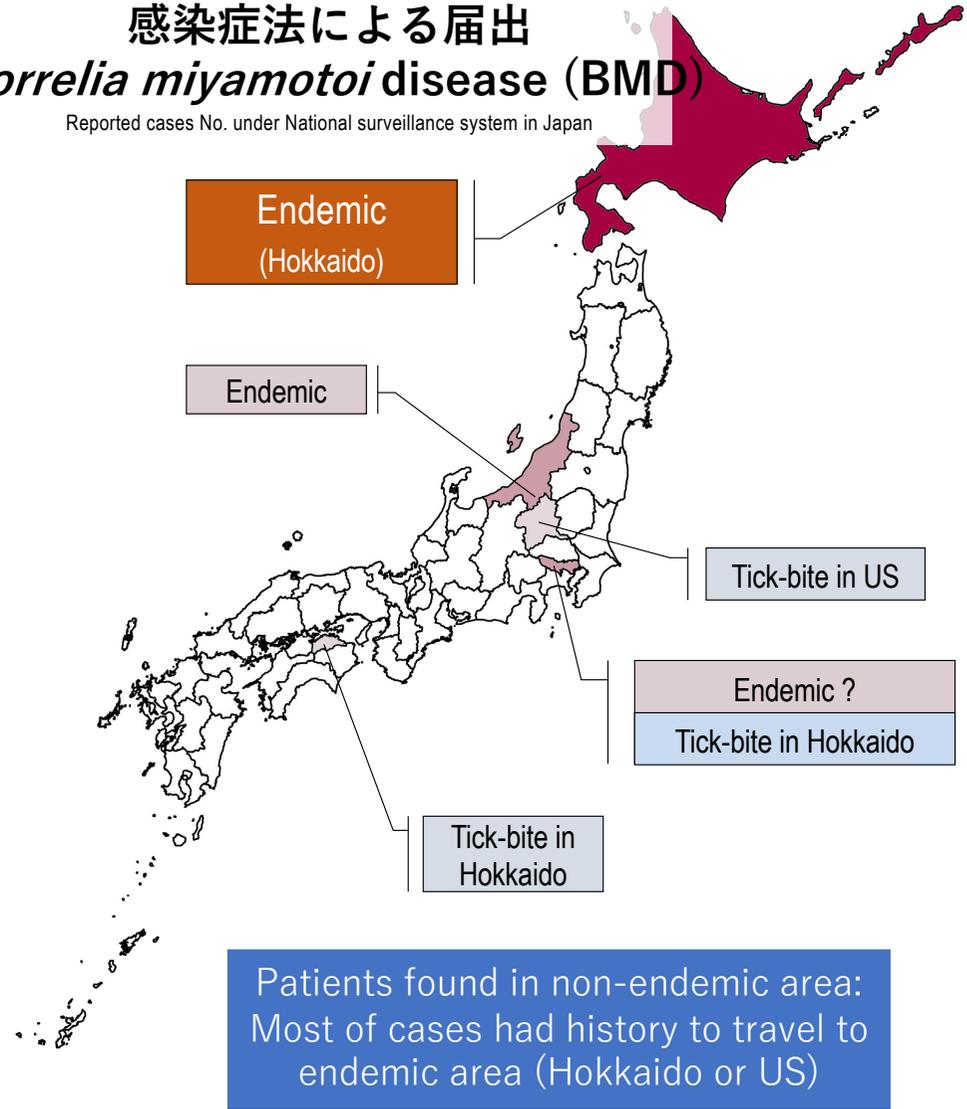
② Kraus et al. NEJM 2013.

A viral-like illness in the late spring or summer; Neglected upper respiratory tract infection or gastroenteritis
↓
21% of the group were BMD

③ Suspected SFTS in Hokkaido was determined to BMD (2015)

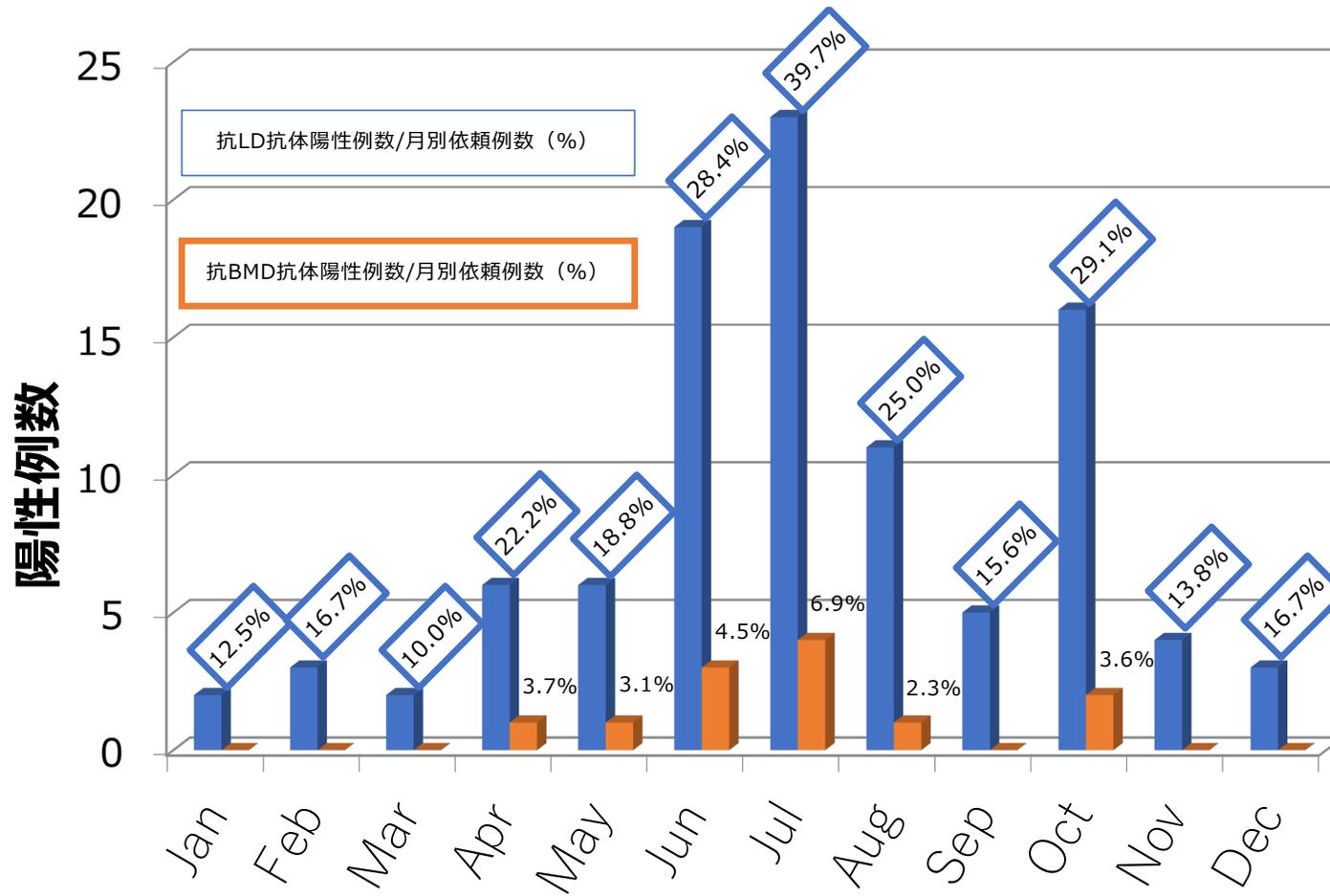
感染症法による届出 *Borrelia miyamotoi* disease (BMD)

Reported cases No. under National surveillance system in Japan

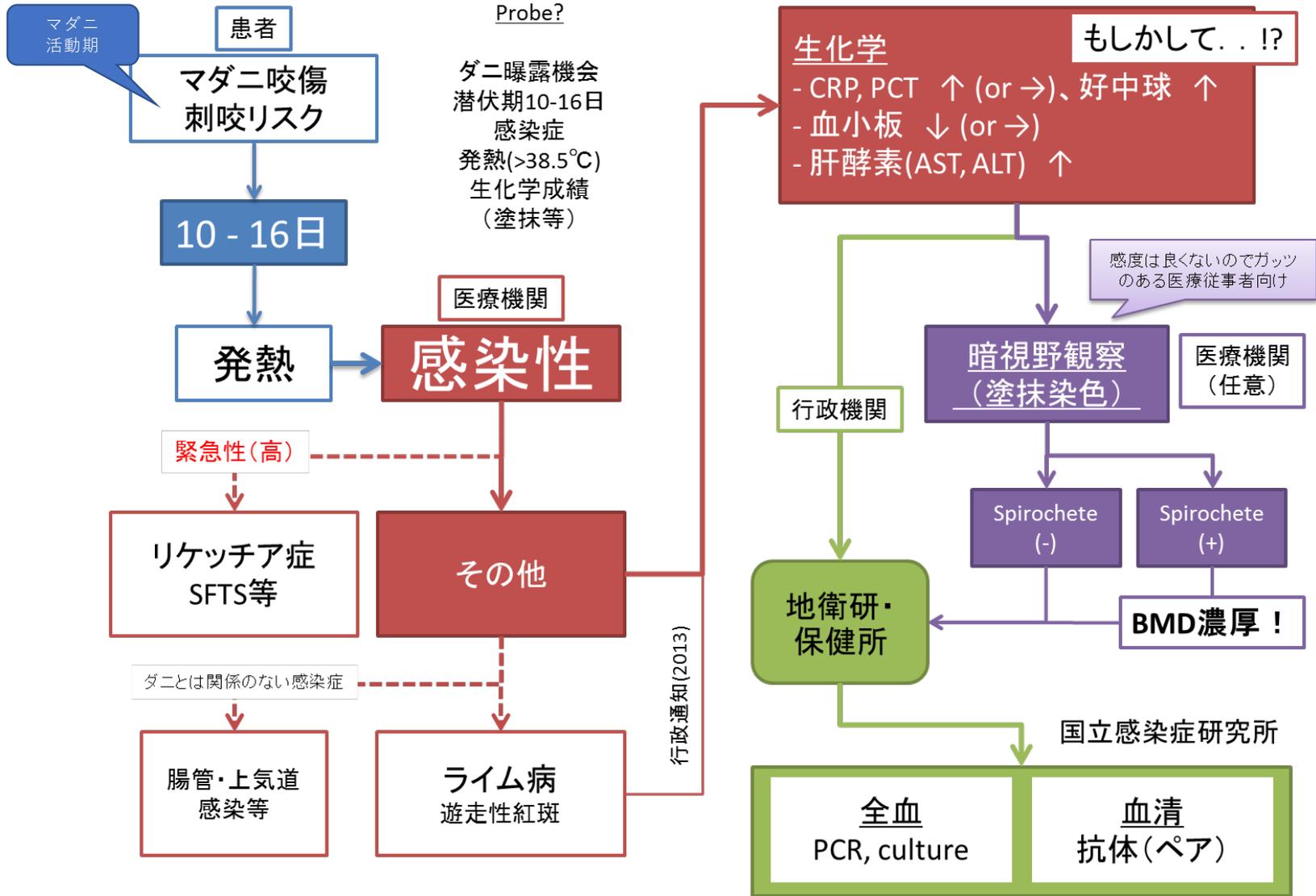


2013-2016: Annual case No. 2017: No. of reported cases from week 1 to week 40.

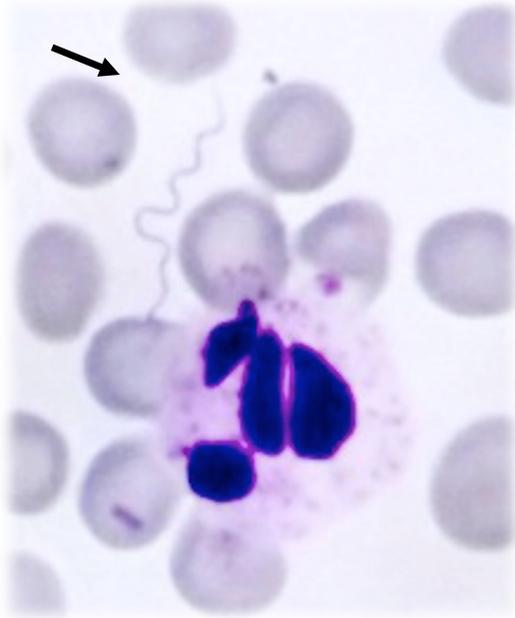
月別：抗BMD抗体陽性例数 →マダニ活動期に多い傾向がある



BMDフローチャート

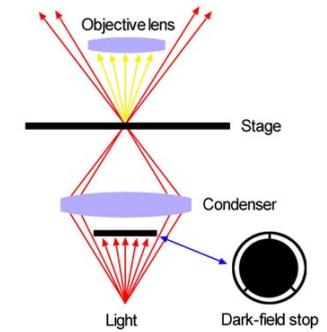


(常に診断がつく訳ではありませんが)
血液塗抹のグラム染色は
細菌感染症の基本



血液塗末標本のギムザ染色で観察
された回帰熱ボレリア
(大阪大学 忽那賢志 先生 提供)

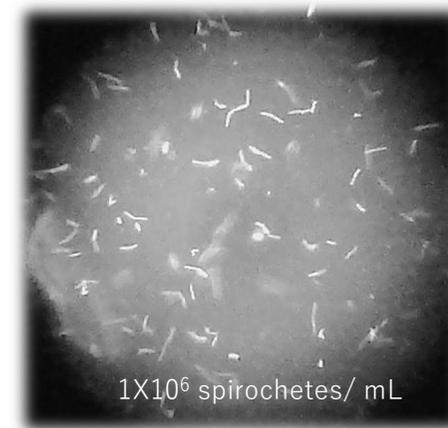
*Borrelia miyamotoi*の菌血症レベルは 10^5 /ml程度
検査感度は低いことは考慮



Blood → 50-100 fold dilution
(静置した全血上澄ならそのまま可)

↓
沈渣用スライド

↓
暗視野観察 (x150-300)



Spirochete: 5-30 μm

回帰熱

(A) 古典=輸入例

- ① シラミ、ヒメダニ媒介性。
- ② ヒマラヤ山脈-南欧-南アフリカから砂漠地帯を除いた全域 及び アメリカ大陸西部が流行地。

(B) 新興=国内感染、輸入例

(=ボレリア・ミヤモトイ病)

- ① マダニ媒介性
- ② 北半球、ライム病流行地とほぼ一致
- ③ 北海道以外でも感染する可能性

疑ったら ⇨ 発熱期の塗抹、染色、暗視野観察、PCR

PCR：全血、血清など

感染研では Realtime PCR (16SrRNA gene) → 陽性 Conventional PCRで確認

核酸検出 -Realtime PCR-

- **Primer/Probe sets**

- MGB probeを用いたMultiplex real-time PCR
- 16S_RT_F / 16S_RT_R
- BB_16S_FAM (ライム病群) / BM_16S_VIC (回帰熱群)

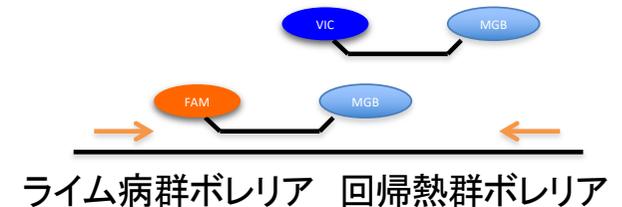
Ref: Barbour AG, et al. Am J Trop Med Hyg. 81(6): 1120-1131, 2009.

- **Enzyme**

- Takara Premix Ex Taq™/ NEB Luna Universal qPCR

- **Performance of real-time PCR**

- ライム病群 : Sensitivity :100%, Specificity: 100%
(*B.garinii*, *B.afzelii*, *B.japonica*が検出可能)
- 回帰熱群 : Sensitivity :95%, Specificity: 100%
(*B.miyamotoi* Japanese isolatesが検出可能)
- 中央アジアなどからの輸入例については別途対応可能



配列情報、増幅条件、Positive controlの分与
などにつきましては、感染研・細菌第一部まで
お問い合わせください

① 回帰熱

(A) 古典=輸入例

(B) 新興=国内感染、輸入例
(=ボレリア・ミヤモトイ病)

② ライム病

マダニ吸血



屋内にすむダニ（イエダニなど）
から感染しない！

（写真提供：橋本喜夫先生）

時間軸で見たライム病

限局的

- 感染部位の紅斑、リンパ球腫

播種（週-月）

- 多発性紅斑
- 全身播種による多臓器での障害（軽度-重度）

慢性期（月-年）

- 慢性萎縮性肢端皮膚炎
- 慢性関節炎

Erythema migrans : EM (遊走性紅斑)



中心部が水疱性のEM

内出血を伴ったEM

感染初期：皮膚症状から始まる(ことが多い)

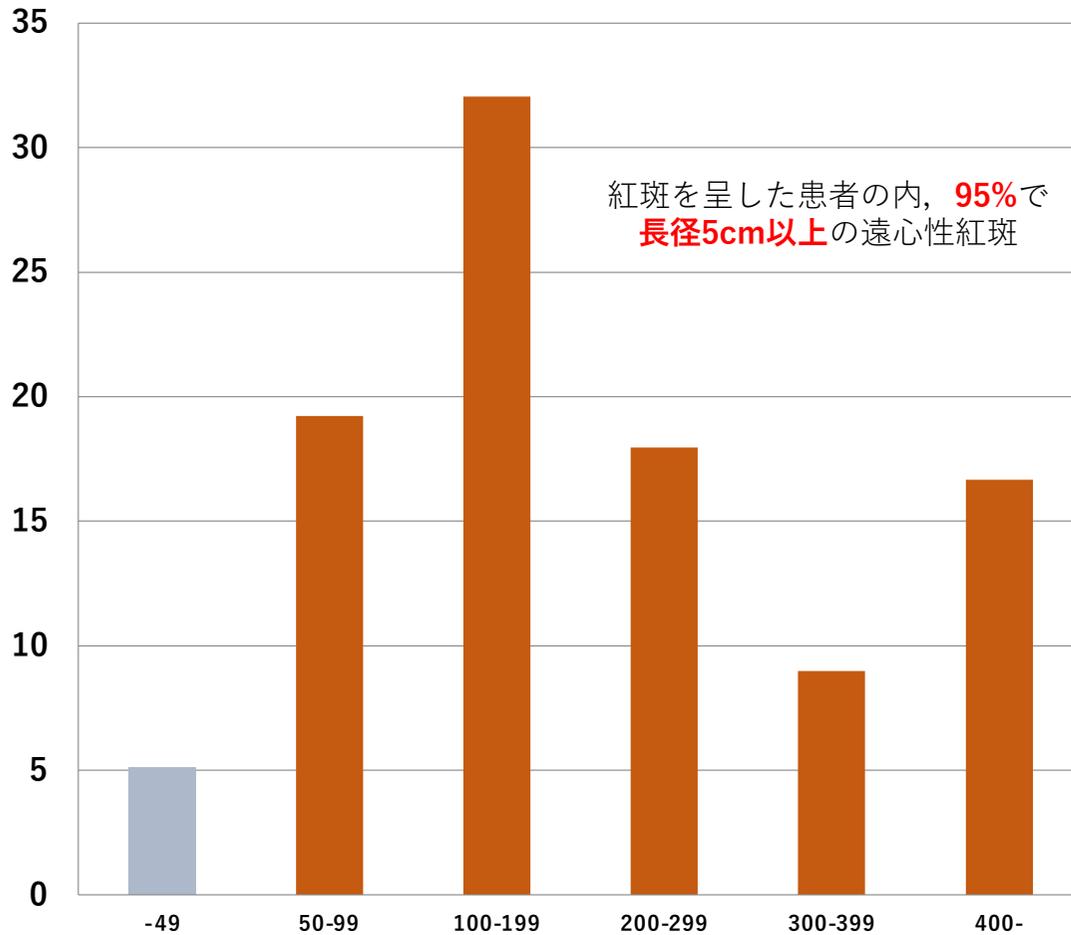


(写真提供：橋本喜夫先生)

Erythema migrans

マダニ刺咬後に見られる遠心性の紅斑。
紅斑の中心部、辺縁部ともに病原体が分離される。
出現率は70-80%とされる

Lyme disease: Erythema size (mm)



旭川医科大学研究フォーラム 2(2) : 22~28, 2001

1

特集: 寒圏医学・寒圏看護学の現状と課題 (総説)

ライム病の臨床と診断

— 自験78例の検討 —

橋本喜夫¹ 飯塚 一¹

【要 旨】

ライム病は起病菌であるスピロヘータの1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 (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 (ACA)、リウマチ様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、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2000年までに78例のライム病を経験し、これは本邦の確実例の過半数を占めると推定される。そこで自験78例のライム病の臨床的特徴を概説し、ライム病の歴史、診断、予防法、治療法に触れたい。

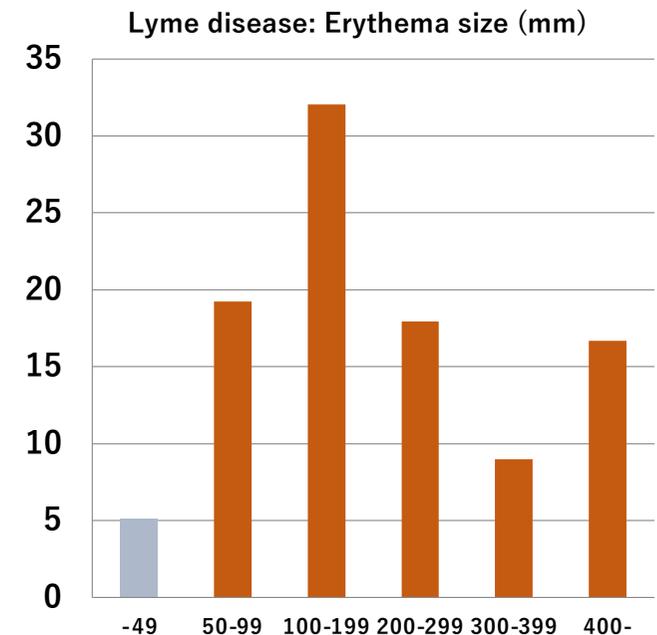
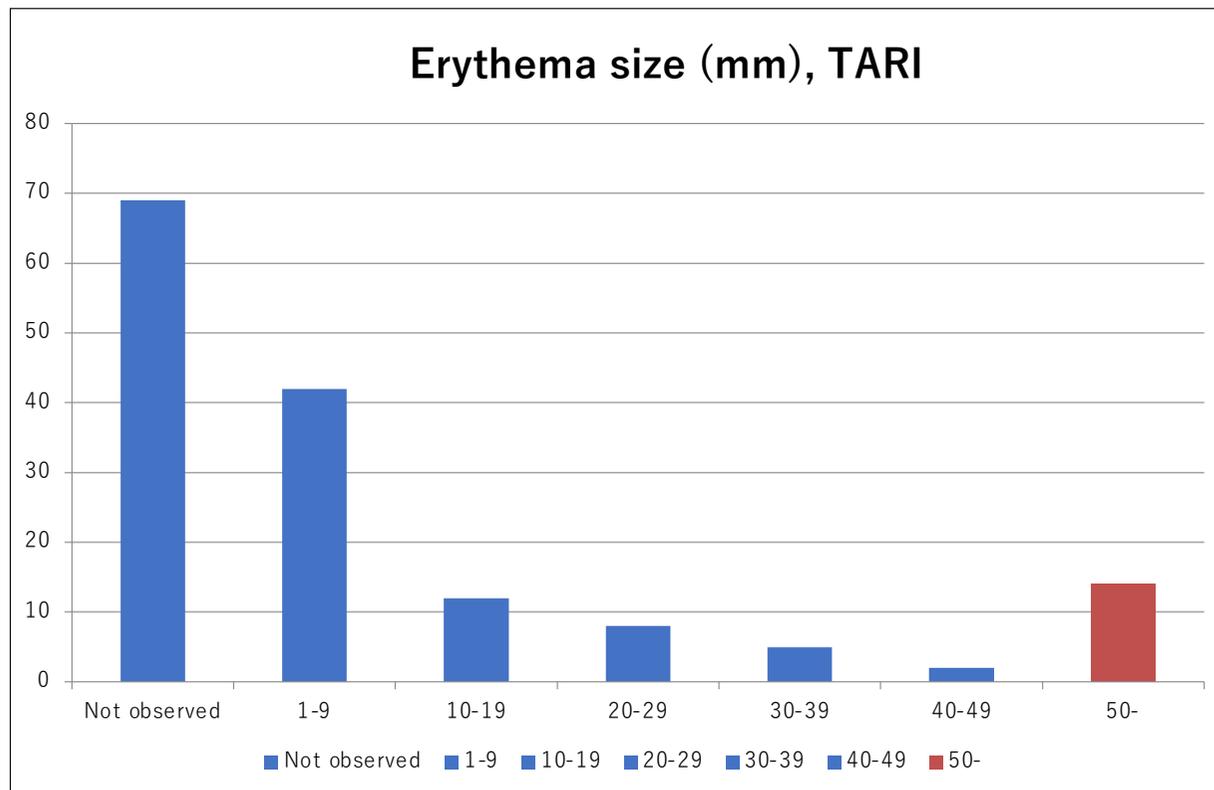
“西日本で多い”ダニ紅斑病（Tick associated rash illness：TARI）

主に *Amblyomma* 属ダニ刺咬後に生じる原因不明の紅斑.

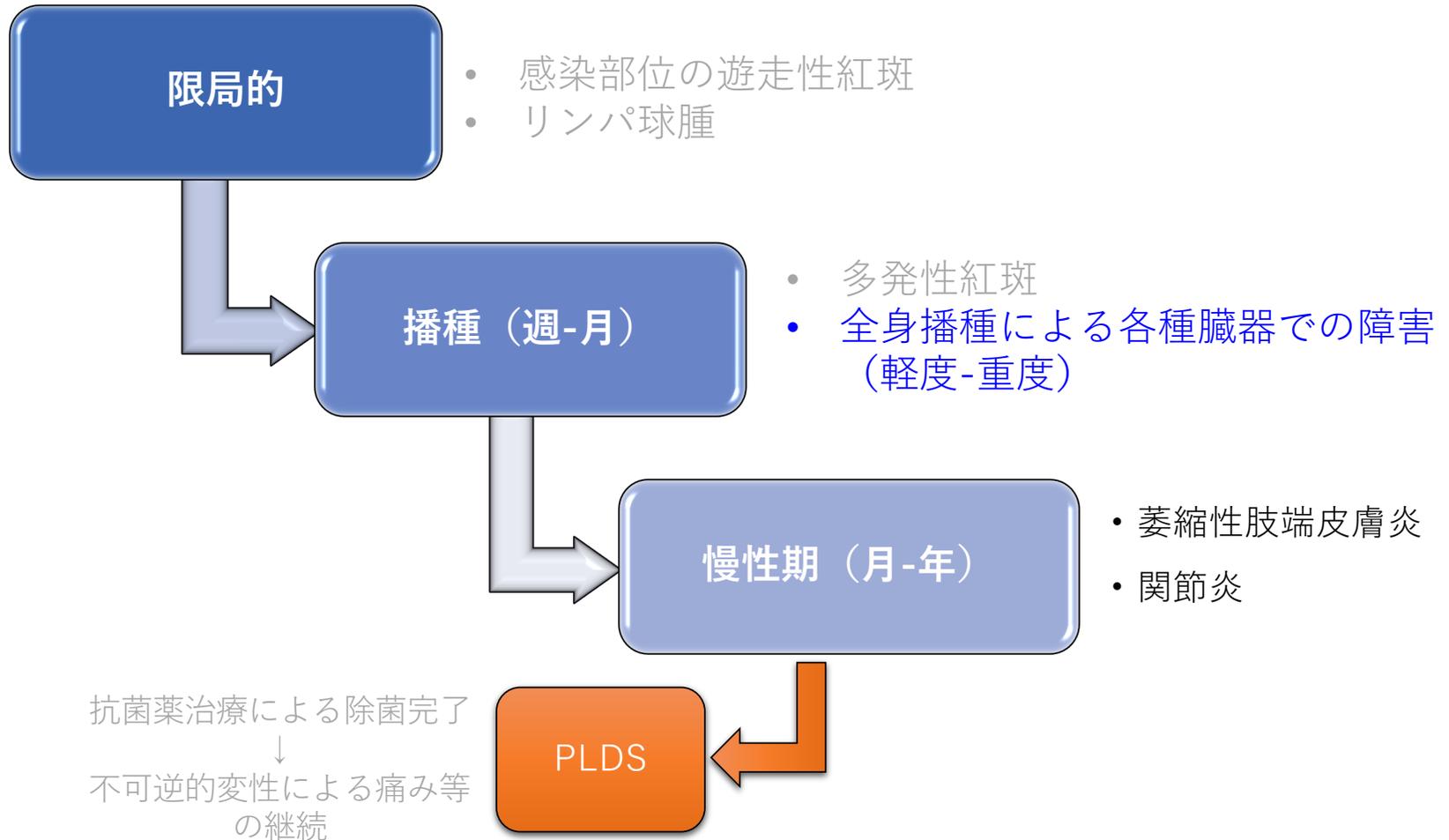
いずれの症例においても ライム病は証明されない

兵庫県内のマダニ刺咬例(2014-2015)152例における刺咬部の紅斑の大きさ.

兵庫医科大 皮膚科 夏秋優先生の研究調査データによる(AMED新興実用化一般. No. 40103601)



時間軸で見たライム病



**抗菌薬による治療が行われなかった場合、
関節炎、神経症状などが出る場合があります**



(写真提供: 橋本喜夫先生, RC Johnson博士, E.Asbrink博士)



(萎縮性)慢性肢端皮膚炎

Fig. 6a-c: *Oedematous infiltrative stage* (浮腫性浸潤期).

Fig. 6a: 萎縮のない左脚の均一な発赤 (1年間持続した例) .

Fig. 6b: 関節炎を伴ったライム病性肢端皮膚炎.アキレス腱および足首関節の腫脹を伴う右脚の腫脹および変色が見られる.

Fig. 6c:浮腫性浸潤期のライム病性肢端皮膚炎例.

Fig. 6d: ライム病性肢端皮膚炎ではB細胞(プラズマ細胞)の血管外浸潤が見られる.

Fig. 6 e-g: *Atrophic stage of ACA*(慢性萎縮性肢端皮膚炎).

Fig. 6e: ACA -右手小指、右ひざに見られた萎縮性肢端皮膚炎の例.

Fig. 6f: 繊維性結節を伴った萎縮性肢端皮膚炎の例.

Fig. 6g: ACAの典型例. 「焼きリンゴの皮」と呼ばれる状態. (原文: *ACA with dark red to purple colouring and atrophy of the right hand dorsally (so-called "baked apple skin") with swelling of the finger joints.*)

播種 (週-月)

- 多発性紅斑(Multiple EM)
- 全身播種による各種臓器での障害 (軽度-重度)



Neuroborreliosis <成人>

Oschmann P et al. Stages and syndromes of neuroborreliosis. J Neurol. 1998;245:262-272.

Clin. symptoms	%
Spinal meningoradiculitis	37
Spinal meningoradiculitis with cranial radiculitis	29
Meningoradiculitis cranialis	9
Meningitis	4
Mono/ polyneuritis, associated with skin disorder (ca. 50% in ACA cases)	3

Hansen K, Lebech AM. Brain. 1992;115:399-423.

Common

- Meningoradiculitis 61% (=Bannwarth's syndrome)
- Radicular pain syndrome 25%

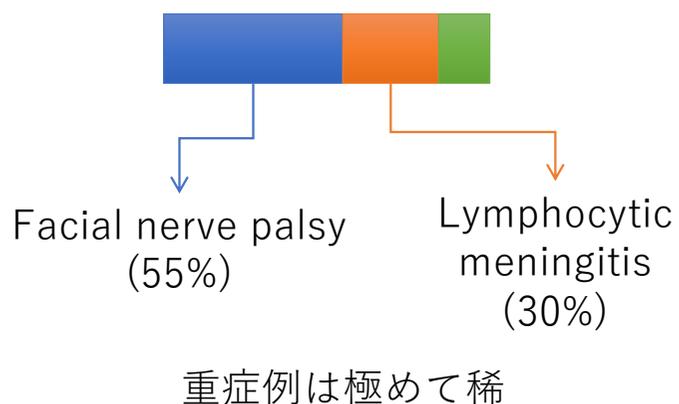
Rare [Less than 5%]

- Encephalitis
- Chronic lymphocytic meningitis
- Encephalomyelitis

播種 (週-月)

- 多発性紅斑(Multiple EM)
- 全身播種による各種臓器での障害 (軽度-重度)

Neuroborreliosis <小児>



具体例

Multiple EM (216例, less than 15y)

皮疹: 160例(74%)

皮疹 + Pleocytosis in CSF*: 55例

皮疹 + リンパ球性髄膜炎: 6 / 55例 (11%)

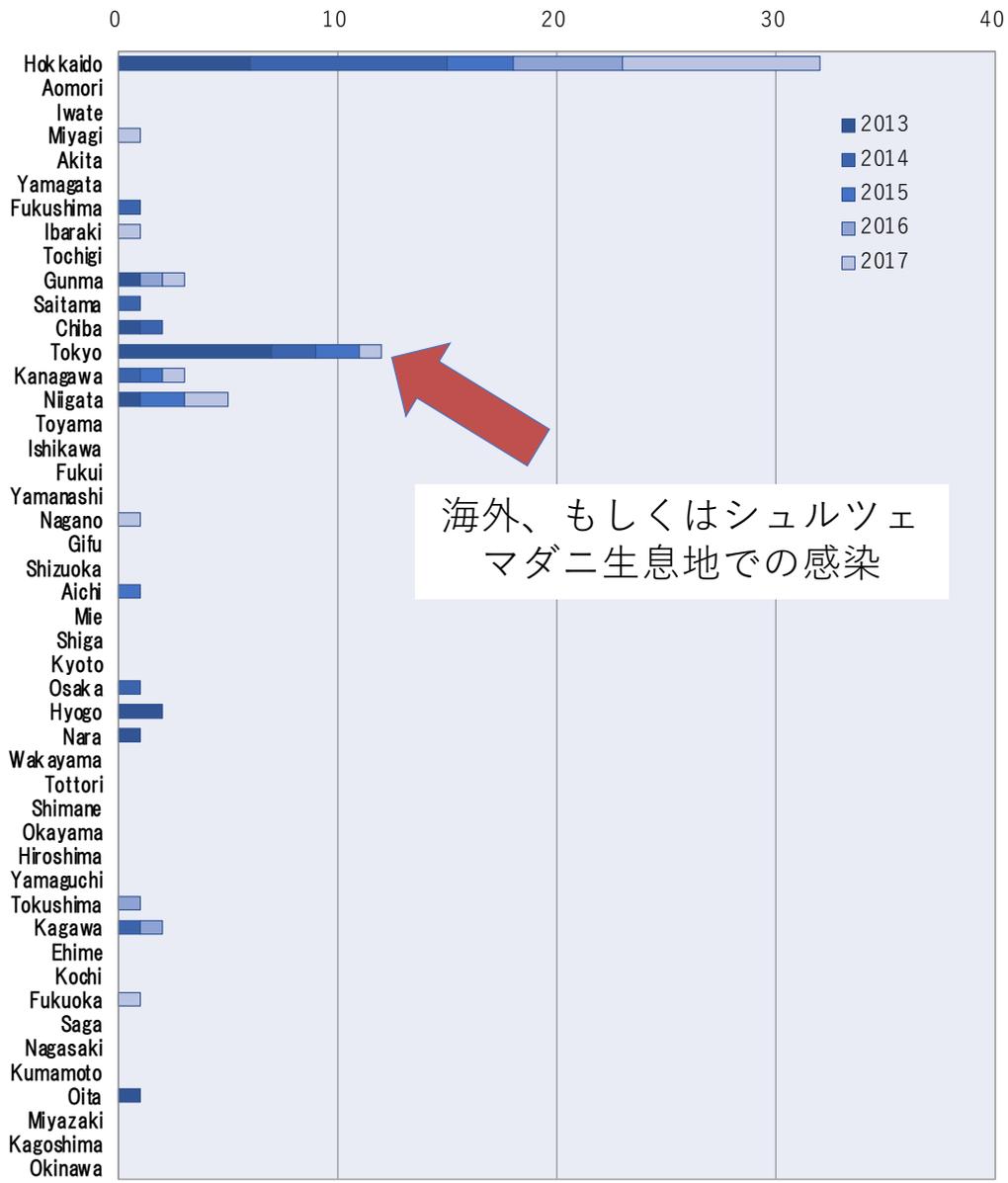
*Pleocytosis level: 5×10^3 cells/ml

Arnez M. et al. Wien Klin Wochenschr. 2002.114(13-14):524-529.

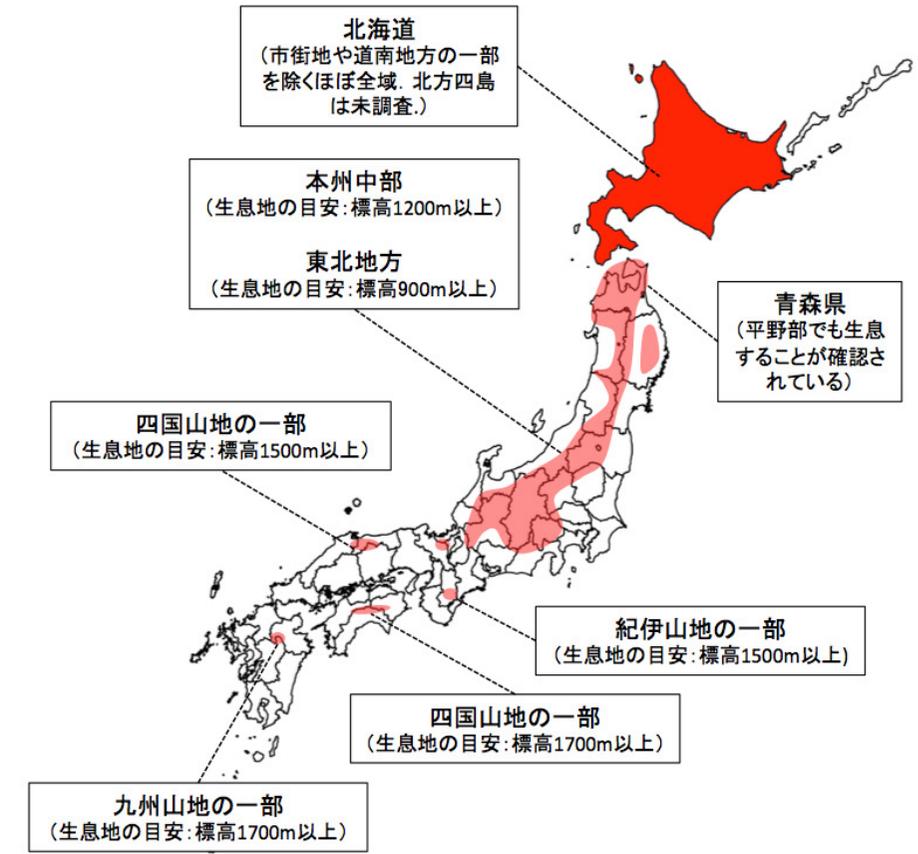


参考文献:

佐藤 梢. ライム病とその他のボレリア感染症. 脳・神経系の感染症. 別冊医学のあゆみ. 119-127, 2021.



海外、もしくはシュルツェ
マダニ生息地での感染



参考資料
 [1] 高田伸弘. マダニ主要種の分布, 病原ダニ類図譜. pp133-135, 1990.
 [2] 藤田博己他. 2012年までに確認できた福島県のマダニ類とマダニ媒介リケッチャ. 衛生動物. 64:37-41, 2013.
 [3] 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業(AMED)による野外調査記録.

ライム病

国内感染、輸入例

- ①マダニ媒介性
- ②北半球、BMD流行地とほぼ一致
- ③北海道。 本州では標高の高い場所で感染する可能性
- ④西日本でのEM様皮膚症状：そのほとんどがTick associated rash illnessと考えられる

臨床より問い合わせがあれば

[1] ペア血清による抗体上昇

抗体検査: **市販キット (Mikrogen)** が入手可能

[2] 核酸検出

皮膚病変部からのPCRは成功することが多いが感度は100%ではない
BMDなどの共感染が疑われる場合は、**全血**からの核酸検出を実施

感染症法にリストされている ダニ媒介性感染症

細菌感染症（5疾患）

- 回帰熱・BMD（4類）
- ライム病（4類）
- つつがむし病（4類）
- 日本紅斑熱（4類）
- ロッキー山紅斑熱（4類）

海外でダニ媒介の可能性が指摘されている感染症（3疾患）

- ペスト（1類）
- 野兔病（4類）
- Q熱（4類）

ウイルス感染症（5疾患）

- 重症熱性血小板減少症候（4類）
- ダニ媒介脳炎（4類）
- クリミアコンゴ出血熱（1類）
- オムスク出血熱（4類）
- キャサヌル森林熱（4類）

◎：感染症法施行後、国内感染が報告された疾患

感染症法にリストされていないダニ媒介感染症
（国内に限る，近隣諸国については次のスライド）

細菌感染症（3疾患）

- ◎ アナプラズマ症
- △ エーリキア症

ウイルス感染症（3疾患）

- ◎ エゾウイルス
- △ オズウイルス
- △ カブトヤマウイルス

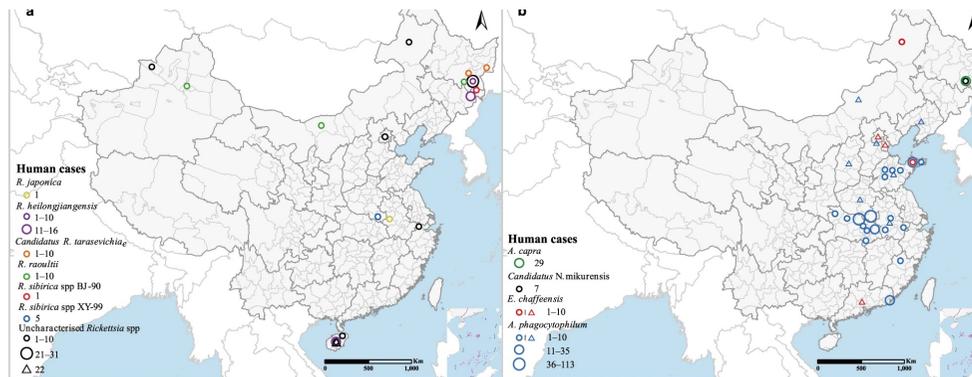
原虫感染症（1疾患）

- ◎ バベシア症
- △：感染症法施行後、血清学的に国内感染の可能性が示唆された疾患

赤字は国内でヒト患者から検出されている病原体種
 (過去10年間にヒト症例が発見、報告された病原体については、その発表年を記載した)

細菌感染症

- *Rickettsia japonica*
- *Rickettsia heilongjiangensis*
- *Rickettsia raoultii* 中国(2014)
- *Rickettsia sibirica*
- *Rickettsia monacensis*
- 韓国(2017) 台湾(2017) 中国(2019)

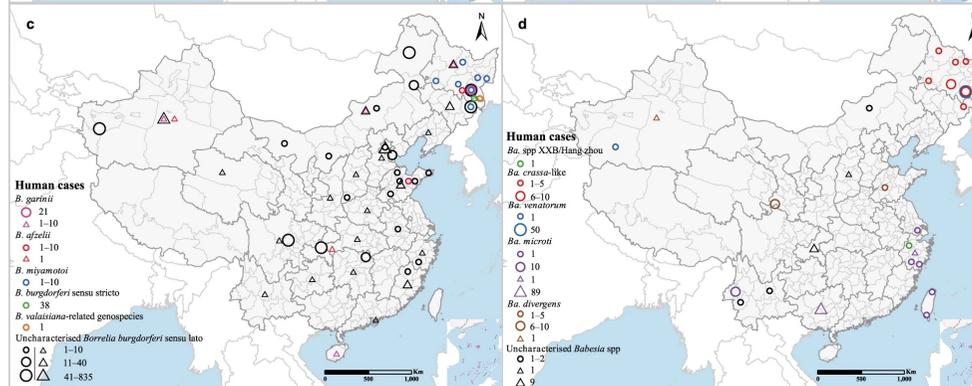


細菌感染症

- *Anaplasma phagocytophilum*
- *Anaplasma capra* 中国 (2015)
- *Ehrlichia chaffeensis*
- *Neoehrlichia mikurensis* 中国(2012)

細菌感染症

- *Borrelia garinii*
- *Borrelia afzelii*
- *Borrelia bavariensis*
- *Borrelia miyamotoi*
- 日本(2013)、中国(2018)

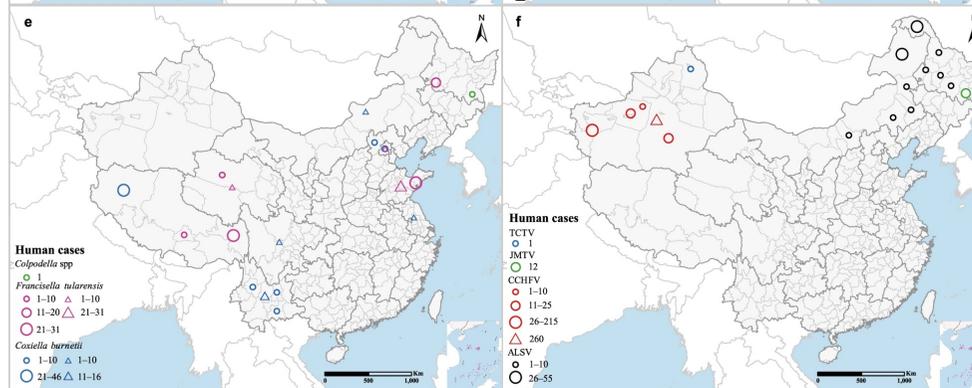


原虫感染症

- *Babesia microti*
- *Babesia divergens*
- *Babesia crassa-like*
- *Babesia venatorum*
- *Calpodella sp.*

細菌感染症

- *Francisella tularensis*
- *Coxiella burnetii*



ウイルス感染症

CCHFV, SFTSV, TBEV

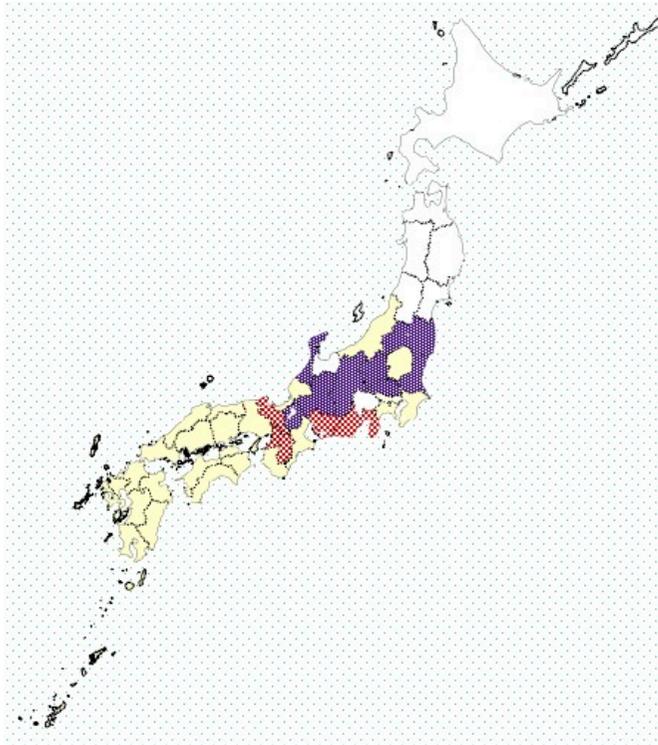
- Tacheng tick virus 中国(2020)
- Jingmen tick virus 中国(2019)
- Alongshan virus 中国(2019)

希少感染症研修会

ボレリア感染症（ライム病、回帰熱、新興回帰熱）

日本紅斑熱患者発生動向

-  近6年間で患者数の急増（3倍以上）した都道府県
-  近6年間で新たに患者発生が報告された都道府県



回帰熱検査

核酸検出（血液）

塗沫検査

（組換抗原による抗体検査も可能）

ライム病検査

抗体検査（Western blot法）

核酸検出（皮膚組織、共感染が疑われる場合は全血）

ダニ媒介性感染症 → 近10年間の傾向

- [1] 一部疾患（日本紅斑熱）の患者数増加
- [2] 新興感染症（多様化）

- ・ リファレンス・サーベイランス体制維持（正確な情報の収集）
- ・ 啓発活動・情報発信（感染機会の低減）
- ・ 患者数増加の原因究明（対策立案）
- ・ 組織力の強化（多様化への対応）