

症例報告

回帰熱の一例(国内感染第一例)

兼古 稔

【要旨】 回帰熱は回帰熱群ボレリアによる感染症で、シラミなどによって媒介される。世界各地での発症報告があるが、本邦では国内感染報告はなかった。今回われわれはライム病と診断した患者血清から回帰熱ボレリア DNA を検出し、回帰熱と診断したので報告する。患者は 30 代男性。マダニ咬症を認め自己摘除。12 日後に高熱と刺口部周囲の発赤を認め、当科を受診した。遊走性紅斑を認め、抗ボレリア抗体が陽性であったことからライム病と診断し、感染症法に基づく届出を行った。後日、国立感染症研究所によるライム病患者血清の遡及調査で、本症例の血清から *Borrelia miyamotoi* (以下、*B. miyamotoi*) の DNA が検出された。*B. miyamotoi* は 1995 年に発見されたボレリアで、2010 年ロシアでのヒトへの感染報告後、世界各地で感染報告が相次ぎ、“古くて新しい感染症”として最近注目を集めている。マダニ咬症後の発熱患者では本症を念頭に治療を行う必要がある。

索引用語：ライム病、マダニ媒介性感染症、ボレリア

はじめに

回帰熱はスピロヘータ科の細菌である回帰熱群ボレリアによる感染症で、シラミ、ヒメダニによって媒介される。アフリカを中心に世界各地で感染報告がある。本邦では 2010 (平成 22) 年ならびに 2012 (平成 24) 年に報告された輸入症例^{1, 2)}があるのみで、これまで国内感染の報告例はなかった。

今回われわれはライム病と診断した患者血清から、回帰熱群ボレリア DNA を検出した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：30 代男性

主 訴：発熱 (39.8℃)、前胸部の発赤・腫脹

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

生活歴：海外渡航歴なし。仕事により野山を移動することが多い。ペット飼育歴なし

現病歴：北海道の山中での工作中、右前胸部をダニに咬まれていることに気づき、自己摘除。その 12 日後に高熱と前胸部刺口部周囲の発赤・腫脹が出現したため当科を受診した。発赤・腫脹は典型的な遊走性紅斑であったためライム病と診断し、セフトリアキソンナトリウム 1g × 7 日間を投与。受診翌日には解熱 (36.8℃) し、また 7 日間の投与後には遊走性紅斑も消失した。以後、発熱、紅斑の再燃も認められなかった。保健所に患者血清を提出して国立感染症研究所で行った抗体検査により抗ボレリア抗体が陽性となったことから、感染症法に基づき保健所にライム病の届出を行った。

その後、国立感染症研究所で行われたライム病患者およびライム病疑い患者血清を用いた遡及調査で、本患者血清より回帰熱群ボレリアの一種である *Borrelia miyamotoi* (以下、*B. miyamotoi*) の遺伝子が検出されたことから、感染症法に基づき保健所に回帰熱の届出を行った。

A case of relapsing fever (The first case of domestic infection by *Borrelia miyamotoi* in Japan)

Minoru KANEKO

Department of Surgery, Kamifurano Town Hospital
上富良野町立病院外科

〔原稿受付日：2014 年 8 月 18 日 原稿受理日：2015 年 1 月 7 日〕

考 察

本症例は遊走性紅斑を認めたためライム病と診断したが、後にたまたま行った血清ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction, 以下 PCR) 検査により回帰熱ボレリアの共感染が判明した事例である。

回帰熱はスピロヘータ科ボレリア属の細菌である回帰熱群ボレリアによって引き起こされる感染症である。3～11 日間の潜伏期の後、発熱期と無熱期を数回繰り返すことからこの名前が付けられた。従来はシラミ、またはマダニ亜目のうち軟ダニと呼ばれるヒメダニ科のダニによって媒介されることが知られていた。本邦での報告は統計の始まった 1950 (昭和 25 年) 年以降、ウズベキスタン¹⁾およびアルジェリア²⁾での感染例が各 1 例あるのみで、これまで国内での感染報告はなかった。

1995 (平成 7) 年に北海道のシュルツェマダニ (マダニ亜目のうち硬ダニと呼ばれるマダニ科のダニの一種) およびヒメネズミから *B. miyamotoi* が発見された³⁾。*B. miyamotoi* は、当初病原性が確認されていなかったが、2010 年にロシアで初めて人への感染例が報告された⁴⁾。その後、米国^{5,6)}、オランダ⁷⁾で感染例の報告が相次ぎ、“古くて新しい感染症”として最近注目を集めている疾患である。

一方、ライム病は同じボレリア属の細菌であるライム病関連ボレリア (*Borrelia burgdorferi sensu lato*) によって引き起こされる感染症である。名前はアメリカ合衆国のコネチカット州ライムで見つかった小児の流行性関節炎にちなむ。国内ではシュルツェマダニによって媒介される。国内でのライム病ボレリアは *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii* の 2 種が検出されている。

ライム病ではダニ刺咬後数日から数週間を経て刺口部周囲に特徴的な遊走性紅斑 (図 1) を呈する。遊走性紅斑とはダニ刺口部から遠心状に広がる紅斑のことで、典型的には紅斑の周囲にいったん退色した部分があり、そのさらに外側に紅斑が広がる皮疹となる。遊走性紅斑はライム病患者の 75% 以上に認められる⁸⁾が、感冒様症状のみで遊走性紅斑を呈しない症例もある。この時期に適切な抗菌薬治療が行われない場合、病原体が全身に拡散することによって皮膚症状 (多発性遊走性紅斑)、神経症状 (髄膜炎、末梢神経障害など)、関節炎、筋炎、心筋障害など多彩な症状を呈する。適切な治療が行われないまま放置された場合、抗

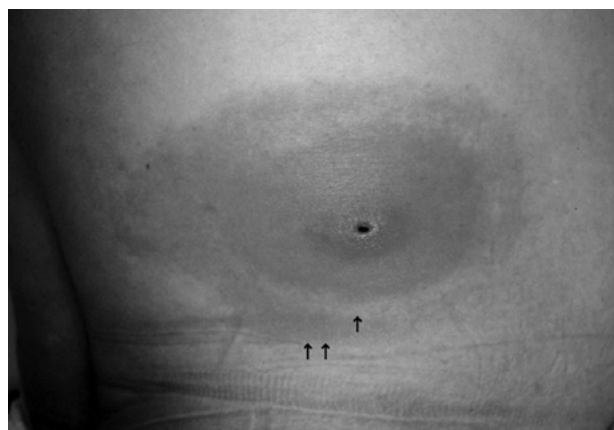


図 1 典型的な遊走性紅斑

典型的な遊走性紅斑ではダニ刺口部を中心に紅斑が広がり、一旦退色した部分 (↑) の外側にさらに紅斑 (↑↑) が広がる (注: この写真は本症例のものではない)

菌薬不応性の慢性萎縮性肢端皮膚炎、慢性髄膜炎、慢性関節炎を呈する Post-Lyme disease syndrome に移行する。

本症例では典型的な遊走性紅斑を認めたため直ちに抗菌薬投与を行い、保健所に抗ライム病抗体鑑定のための血清を提出したが、ライム病では特徴的な臨床検査所見を得られないため他の検査は行っていない。

B. miyamotoi による回帰熱の病像は 2014 (平成 26) 年 8 月現在確定していないが、Platonov ら⁴⁾の報告では発熱の他、全身倦怠感、頭痛、悪寒、筋肉痛、嘔気などがみられるとある。また 41 例中 2 例で反復性の発熱が観察されている。反復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。免疫抑制状態の患者では髄膜炎の報告もある^{5,7)}。*B. miyamotoi* 以外のボレリアによる従来の回帰熱では肝機能障害、心筋炎、脳出血、脾腫、大葉性肺炎を併発することがあると言われている⁸⁾。同じくボレリア属の細菌による感染症のライム病より頻度が低いが遊走性紅斑を生じることもあり、ライム病ボレリアとの共感染が示唆されている⁴⁾。ヒト-ヒト感染は報告されていない。

臨床検査所見では蛋白尿、一過性の肝機能障害がみられることがあるが⁴⁾、やはり疾患特異的な検査所見は報告されていない。診断は発熱期の血中ボレリアの検出によって行われる。暗視野顕微鏡下鏡検や蛍光抗体法、グラム染色などによる末梢血スメアの観察でも確認できることがある。加えて PCR によるボレリア DNA の検出も可能となっている。

ライム病と回帰熱の対比を示す (表 1)。ライム病では前記のとおり遊走性紅斑を特徴とする。発熱等の

表 1 ライム病と回帰熱の対比

	ライム病	回帰熱
起因菌	ライム病関連ボレリア	回帰熱群ボレリア
媒介	マダニ	シラミ, ヒメダニ, マダニ
潜伏期間	3～32日間	3～11日間
発熱	発熱がない症例もある	ほぼ全例で発熱する 反復性発熱を呈する
皮膚症状	遊走性紅斑（75%以上）	皮膚症状を呈しない場合が多い
神経症状	髄膜炎・末梢神経障害	髄膜炎

最も明白な違いは発熱と皮膚症状である。

しかし、共感染があるため、両者を完全に区別するにはPCRが必要になる

感冒様症状を呈することもあるが、紅斑のみで発熱のない症例も多い。一方回帰熱はほぼ全例で発熱し反復性発熱を特徴とするが、当然ながら受診時には反復性を確認できない場合が多い。また回帰熱でもライム病との共感染により遊走性紅斑を呈しうる。現在のところ *B. miyamotoi* による回帰熱の正確な病像は確定しておらず、また共感染もあるため両者の鑑別にはPCR検査が必要となる。

回帰熱は抗菌薬による治療が有効である。*B. miyamotoi* による回帰熱では、これまでセフトリアキソン^{4,5,7)}、アモキシシリン⁶⁾、ペニシリンG⁵⁾、ドキシサイクリン^{4,6)}での治療報告がある。また本例と同時に見つかった国内症例ではミノサイクリンで治癒している⁹⁾。有効な抗菌薬は同じボレリア属による感染症のライム病と同じではないかと推測される。投与期間は2週間の報告が多い。本症例ではセフトリアキソン1週間の投与で治癒し再燃もないが、投与終了後も症状出現に注意するよう患者に説明する必要がある。また治療にあたってはヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応（Jarisch-Herxheimer Reaction, 以下JHR）に注意する必要がある⁸⁾。JHRとはスピロヘータ感染症に対し抗菌薬の初回投与後2時間前後から発熱、頭痛、発汗、悪寒、筋肉痛、頻脈、血圧の低下、一時的な皮疹の増悪がみられるものを言う。回帰熱ではJHRを回避するため有熱期後期の治療開始を避け、有熱期初期または無熱期に開始するべきとされている⁸⁾。

本症例の後、当院では国立感染症研究所と共同で患者から摘除したマダニ及び患者血液の全数検査を行っている。現在のところ回帰熱またはライム病病原体が患者血液から検出された症例はない。28症例28検体のマダニのうち、ライム病病原体を媒介しないヤマトマダニ（*Ixodes ovatus*）を除く9検体のマダニからラ

イム病ボレリアを検出し、うち1検体は *B. miyamotoi* も保菌していた（表2）。ボレリア保菌マダニによる刺咬例は1例を除き吸血行動前もしくは吸血開始直後と考えられたが、全例で予防的にアジスロマイシン500mg/day × 3日間を投与した。その後ボレリア感染症状は呈していない。

ライム病・回帰熱を防ぐためにはマダニ刺咬症を防ぐのが最も良い。野山、畑、藪などに入る際には肌の露出を避けタオルなどでマダニの侵入を防ぐ、また帰宅後は全身をチェックし、マダニがいないかどうかを確認することを住民に啓発する必要がある。また、刺咬マダニを見つけた際には、自己摘除を避けるよう啓発することも重要である。自己摘除のためにダニの腹部を摘むとスポイト効果によりマダニ体内の病原体が皮膚内に注入されるため発症リスクが高くなるとされている¹⁰⁾。ライム病・回帰熱を媒介するのは国内ではシュルツェマダニ（*Ixodes persulcatus*）であるが、シュルツェマダニは刺咬後セメント様物質を唾液腺から分泌し、これが膠着するため摘除しようとして引っ張っても取れず、頭部（口器）のみ遺残することが多いため外科的摘除を要する。摘除の方法は皮膚ごと切除する、胸部を掴んで虫体部を摘除後にデルマパンチで頭部を摘除する、Tick twisterなどの専用器具を用いるなどが多く行われている。橋本ら¹⁰⁾は皮膚ごと切除する方法を推奨しているが、当科ではコスト面、簡便さ、および瘢痕が小さくて済むことから尖刃刀とアドソンの無鉤鑷子を用いて局麻下に皮膚に小切開を置くのみで摘除している。当院での経験上では本法でもダニ頭部の遺残はなく、切除法に起因すると思われるボレリア感染症も認めていない。

B. miyamotoi を媒介するシュルツェマダニは北海道に多いものの全国各地で生息が確認されており、今後

表2 上富良野町のマダニ刺咬患者から摘除したマダニのボレリア保菌状況

症例番号	年齢	性別	検体名	リアルタイム PCR		ダニ虫体	
				ライム病群	回帰熱群	ダニの種類	吸血の有無
1	6	F	ダニ虫体	—	—	シュルツェマダニ	未吸血もしくは吸血開始直後
2	33	M	ダニ虫体 末梢血	+	—	シュルツェマダニ	未吸血もしくは吸血開始直後
3	60	M	ダニ虫体 末梢血	—	—	シュルツェマダニ	不完全飽血
4	69	F	末梢血	—	—		
5	35	M	ダニ虫体 末梢血	+	—	シュルツェマダニ	未吸血もしくは吸血開始直後
6	49	M	ダニ虫体 1 ダニ虫体 2 末梢血	+	—	シュルツェマダニ ヤマトマダニ	未吸血もしくは吸血開始直後 未吸血もしくは吸血開始直後
7	77	F	ダニ虫体 末梢血	—	—	ヤマトマダニ	飽血
8	39	M	ダニ虫体 末梢血	+	—	ヤマトマダニ	未吸血もしくは吸血開始直後
9	60	F	ダニ虫体	+	—	ヤマトマダニ	未吸血もしくは吸血開始直後
10	44	M	末梢血	—	—		
11	6	F	ダニ虫体	+	—	ヤマトマダニ	飽血
12	34	M	ダニ虫体 末梢血	+	—	シュルツェマダニ	未吸血もしくは吸血開始直後
13	45	M	ダニ虫体	+	—	シュルツェマダニ	不完全飽血
14	76	M	ダニ虫体 末梢血	—	—	シュルツェマダニ	吸血行動前
15	47	M	ダニ虫体 末梢血	—	—	シュルツェマダニ	不完全飽血
16	34	M	ダニ虫体 末梢血	—	—	シュルツェマダニ	飽血
17	29	F	ダニ虫体 末梢血	—	—	シュルツェマダニ	未吸血もしくは吸血開始直後
18	30	M	ダニ虫体	—	—	シュルツェマダニ	未吸血もしくは吸血開始直後
19	27	M	ダニ虫体	—	—	シュルツェマダニ	未吸血もしくは吸血開始直後
20	53	M	ダニ虫体 末梢血	—	—	シュルツェマダニ	不完全飽血
21	35	M	末梢血	—	—		
22	37	M	末梢血 血清	— NT	— NT		
23	49	M	ダニ虫体 1 ダニ虫体 2 ダニ虫体 3 ダニ虫体 4 末梢血	+	+	シュルツェマダニ ヤマトマダニ シュルツェマダニ シュルツェマダニ	未吸血もしくは吸血開始直後 未吸血もしくは吸血開始直後 未吸血もしくは吸血開始直後 未吸血もしくは吸血開始直後
24	25	M	ダニ虫体 末梢血	+	—	シュルツェマダニ	未吸血もしくは吸血開始直後
25	30	M	ダニ虫体 末梢血	—	—	シュルツェマダニ	未吸血もしくは吸血開始直後
26	30	M	ダニ虫体 末梢血	—	—	シュルツェマダニ	未吸血もしくは吸血開始直後
27	不明	M	ダニ虫体 末梢血	—	—	シュルツェマダニ	未吸血もしくは吸血開始直後
28	36	M	ダニ虫体 末梢血	+	—	シュルツェマダニ	未吸血もしくは吸血開始直後

注) 自己摘除などでマダニを摘除しなかった事例は血液のみ検査している

疾患概念の普及とともに多くの症例が見いだされると考えられる。*B. miyamotoi* のPCR検査は、国立感染症研究所、北海道立衛生研究所、札幌市衛生研究所等で可能である。回帰熱が疑われる患者については、所轄保健所を通じて、末梢血、遠心分離した血清を冷蔵保存にてこれらの機関へ送付し検査してもらうのが良い。

結 語

国内感染では初となる回帰熱の一例を経験したので報告した。回帰熱は適切な抗菌薬使用により治癒するが、慢性化した場合、髄膜炎などのリスクがあるための確な診断が必要となる。マダニ刺咬後やマダニ活動期（3月末～9月）の不明熱では本疾患を念頭におく必要がある。

本症例は国立感染症研究所によりPCR反応で同時に発見された他の一例とともにEmerging Infectious Diseases誌に発表した⁹⁾。同誌に発表された内容では主としてPCR等による診断について考察しているが、本論文では臨床的側面について文献的考察を行った。

本論文の要旨は第17回日本臨床救急医学会総会（2014年 栃木）で発表した。

謝辞：本論文執筆にあたり国立感染症研究所細菌第一部の川端寛樹博士に多大なご協力とご助言をいただきました。ここに深謝致します。

文 献

- 1) Kutsuna S, Kawabata H, Kasahara K et al: The first case of imported relapsing fever in Japan. Am J Trop Med Hyg 2013; 89: 460-1.
- 2) 忽那賢志, 川端寛樹, 早川佳代子, 他: Relapsing fever in Argeria diagnosed through SNS. 感染症誌 2013; 87: 308.
- 3) Fukunaga M, Takahashi Y, Tsuruta Y 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 1995; 45: 804-10.
- 4) Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova et al: Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. Emerg Infect Dis 2011; 17: 1816-23.
- 5) Gugliotta JL, Goethert HK, Berardi VP et al: Meningoencephalitis from *Borrelia miyamotoi* in an immunocompromised patient. N Engl J Med 2013; 368:240-5.
- 6) Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP et al: Human *Borrelia miyamotoi* infection in the United States. N Engl J Med 2013; 368: 291-3.
- 7) Hovius JW, de Wever B, Sohne M et al: A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete *Borrelia miyamotoi* in Europe. Lancet 2013; 382: 658.
- 8) Beers MH, Porter RS, Johns TV, 他編: 回帰熱. メルクマニュアル 第18版 日本語版. 日経BP社, 東京, 2006. p1570-1.
- 9) Sato K, Takano A, Konnai S et al: Human Infections with *Borrelia miyamotoi*, Japan. Emerg Infect Dis 2014; 8: 1391-3.
- 10) 橋本喜夫, 木ノ内基史, 高橋英俊, 他: 北海道のマダニ刺咬症: ライム病発症との関連. 日皮会誌 2002; 112: 1467-73.