

ライム病の血清疫学的研究

～地域住民と林業関係者の抗体価調査～

仲間秀典¹⁾・村松紘一²⁾・矢島弘志²⁾・内川公人³⁾

丸地信弘¹⁾・藤島弘道⁴⁾・有馬 裕⁵⁾・畑山善行⁶⁾

¹⁾信州大学医学部公衆衛生学教室・²⁾長野県衛生公害研究所・³⁾信州大学医学部寄生虫学教室

⁴⁾長野県衛生部・⁵⁾長野県飯山保健所・⁶⁾長野県大町保健所(現佐久保健所)

A Seroepidemiological Study on Lyme Disease in Nagano Prefecture. with Special Emphasis on Evaluation of Specific Serum Antibody Levels

Hidenori NAKAMA¹⁾, Koichi MURAMATSU²⁾, Hiroshi YAJIMA²⁾, Kimito UCHIKAWA³⁾,
Nobuhiro MARUCHI¹⁾, Hiromichi FUJISHIMA⁴⁾, Yutaka ARIMA⁵⁾, Yoshiyuki HATAYAMA⁶⁾

¹⁾Dept. Publ. Hlth., Shinshu Univ. Sch. Med. ²⁾Dept. Infct. Dis., Nagano Res. Inst. Hlth. Pollut.

³⁾Dept. Parasitol., Shinshu Univ. Sch. Med., ⁴⁾Dept. Publ. Hlth., Nagano Pref., ⁵⁾Iiyama Hlth. Cent.

⁶⁾Omachi Hlth. Cent.

Key Words : Lyme Disease, Seroepidemiology, Serum Antibody Titer

ライム病, 血清疫学, 血清抗体価

はじめに

著者らは、1989年よりマダニ媒介性スピロヘータ感染症であるライム病の調査研究を継続してきており、長野県はほぼ全域にわたりライム病が発症しやすい環境条件を備えていることを指摘してきた^{1,2,3)}。すなわち、マダニ類のライム病菌による汚染状況調査により、その平均病原菌保有率が20～25%とかなり高率なことを明らかにした^{2,3)}。同時に、県下における本症の感染状況を把握するためには、地域住民の抗ライム病ボレリア抗体価の測定が有用であることも強調した³⁾。

本稿では、1990年から1991年にかけて実施したライム病に関する血清疫学的調査成績(県下の地域住民と林業関係者の血清抗体価の成績)を報告し、あわせてその意味づけや今後取り組むべき課題について考察する。

方 法

今回、血清疫学的調査を実施したのは長野県、K村の地域住民901人と、同じくO保健所管轄区域の林業関係者109人の計1010人である。K村は県北部にあって標

高350～700m、住民の多くは農業に従事している。また、O保健所管轄区域は県中西部に位置し、住民生活圏の標高は700～800m、山林地域で林業や建設工事などに従事する者も多い。従って、今回の検査該当者の生活基盤は、一般住民と比べてダニと接触しやすい環境下にあった。調査にあたっては、本症の実態と検査の意義を住民に説明して同意を得た後に、必要量の採血を行なった。

なお、抗ライム病ボレリア抗体の測定は、*Borrelia burgdorferi* B-31株を抗原とする間接蛍光抗体法(IFA)で行い、抗体価160倍以上を陽性とした。ただし、現在陽性限界が必ずしも明確でないため、80倍ないし40倍以上の場合も陽性の可能性を考慮して検討した。

成 績

K村住民およびO地区林業関係者の抗ライム病ボレリア抗体価を表1、表2に、K村の地区別の抗体価を表3に示す。

K村の地域住民の血清抗体価は、40倍以下、40倍、80倍、160倍、160倍以上がそれぞれ、838人(93.0

表 1. K村の地域住民 (n=901) の抗ライム病ボレリア抗体価

	抗 体 価				
	<40	40	80	160	160<
N	838	40	15	3	5
%	93.0	4.4	1.7	0.3	0.6

表 2. O地区の林業関係者 (N=109) の抗ライム病ボレリア抗体価

	抗 体 価				
	<40	40	80	160	160<
N	84	10	8	2	5
%	77.1	9.1	8.3	1.8	4.6

%)、40人 (4.4%)、15人 (1.7%)、3人 (0.3%)、5人 (0.6%) であった。

同じく、O地区の林業関係者の血清抗体価は、40倍以下、40倍、80倍、160倍、160倍以上がそれぞれ、84人 (77.1%)、10人 (9.1%)、8人 (8.3%)、2人 (1.8%)、5人 (4.6%) であった。

一方、K村の地区別の血清抗体価をみると、受検者のうち抗体価40倍以上の占める割合は最低3.2%、最高13.2%であった。

考 察

1. 地域集団における抗ライム病ボレリア抗体価の検討

ライム病は、ダニ刺咬の既往、神経症状をはじめとする臨床所見、病理学的検索や分離培養による病原体の確認などによって総合的に診断されるべきであり、血清中の抗ライム病ボレリア抗体価の上昇も有力な診断根拠の一つとなる。事実、これまでにわが国で報告

されたライム病症例の多くが高い抗体価を呈しており^{4,5,6,7,8,9)}、血清検査は本症の診断上価値が高い方法である。一方、著者らはこれまでの調査成績から、住民の日常生活圏に生息するマダニ類 (シユルツェマダニやヤマトマダニなど) がライム病菌に高率に汚染されていることを確認しており²⁾、長野県下に一定数の患者や不顕性感染者が存在することを指摘してきた。その意味で、自覚症状の乏しい不顕性感染者を拾いあげたり、本症の地域的な感染状況を把握したりする際には、地域集団の血清疫学的検査が不可欠な条件となる。しかし、わが国ではライム病研究の歴史が比較的浅いこともあって、これまで地域集団やハイリスク群の抗体保有率を検討した報告は少なく^{9,10,11,12)}、その実態は明らかではない。著者らは、このような問題意識から、1990年から1991年にかけて長野県下の北信および中信地方において血清疫学的調査を実施し、本症の感染状況について検討を行なった。なお、今回は本症が環境依存性の高い疾患であることを考慮し、一般住民より汚

表3. K村における地区別抗ライム病ボレリア抗体価

地区	受診者	抗体価 (%)				
		<40	40	80	160	160<
A	92	86 (93.5)	4 (4.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
B	118	109 (92.4)	6 (5.1)	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.8)
C	104	95 (91.3)	5 (4.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)
D	43	39 (90.7)	1 (2.3)	3 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
E	54	50 (92.6)	3 (5.6)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
F	76	72 (94.7)	3 (3.9)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
G	53	46 (86.8)	5 (9.4)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)
H	40	38 (95.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
I	50	45 (90.0)	3 (6.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
J	36	34 (94.4)	1 (2.8)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
K	34	32 (94.1)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
L	29	28 (96.6)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
M	31	30 (96.8)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	141	134 (95.0)	4 (2.8)	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	901	838 (93.0)	40 (4.4)	15 (1.7)	3 (0.3)	5 (0.6)

染度が高いと予想される山間地の住民や林業関係者を該当者とした。

K村とO地区における抗体保有率を検討すると、感染が確実に考えられる160倍以上の陽性者は、前者が8人(0.9%)、後者が7人(6.4%)であった。従って、今回の調査結果から人への感染が間違いなく存在することが確認できた。この陽性率は、これまでに報告された地域住民、林業関係者、自衛隊員の成績と比較すると、K地区は低値、O地区はほぼ平均的な値である(表4)。すなわち、集団における抗ライム病ボレリアの血清抗体価については、これまで井口ら(北海道の自衛隊員数百人?)⁹⁾が6.1%、佐藤ら¹⁰⁾が3.1~8.0%(北海道の4地域の住民793人、間接蛍光抗体法で256倍以上を陽性)、藤岡ら¹¹⁾が8.3%(静岡県御殿場周辺地区に勤務する自衛隊員848人、間接蛍光抗体法で100倍以上を陽性)、橋詰ら¹²⁾が8.3%、17.0%(前者が長野県

東信地方の営林署職員324人、後者が同地方の地域住民100人、間接蛍光抗体法で160倍以上を陽性)と報告している。ただし、以上の報告は陽性限界値が必ずしも一定していない点に留意する必要がある。

また、K村とO地区を比較すると、O地区における陽性率が高かったが、感染者が一部含まれると予想される抗体価80倍以上と40倍以上の割合も、それぞれK村で2.6%、7.0%、O地区で14.7%、23.8%と明らかな差がみられた。この差は、該当者が前者は地域住民、後者が林業労働者で、後者はダニ刺咬の危険性がより高いことで説明できるかもしれない。しかし、前述の橋詰ら¹²⁾の報告では、営林署職員より地域住民が高い抗体保有率を示しており、この相違をダニとの接触のリスク差として結論づけることは必ずしも可能ではない。今後、調査地域や調査集団の拡大によって結論が得られよう。ちなみに、抗体価40倍以上を陽性とした

表 4. わが国の地域性住民/ハイリスク群の抗ライム病ボレリア抗体調査

報告年	報告者	調査地域	調査対象	調査人数	診断法	陽性限界	陽性率
1988	井口ら ⁹⁾	北海道	自衛隊員	不明	I P	不明	6. 1
1989	佐藤ら ¹⁰⁾	北海道	地域住民	2 2 9	I F A	2 5 6 倍	5. 6
1989	佐藤ら ¹⁰⁾	北海道	地域住民	1 9 8	I F A	2 5 6 倍	8. 0
1989	佐藤ら ¹⁰⁾	北海道	地域住民	2 0 3	I F A	2 5 6 倍	5. 4
1989	佐藤ら ¹⁰⁾	北海道	地域住民	1 6 3	I F A	2 5 6 倍	3. 1
1990	藤岡ら ¹¹⁾	静岡県	自衛隊員	8 4 8	I F A	1 0 0 倍	8. 3
1991	橋詰ら ¹²⁾	長野県	林業関係者	1 2 8	I F A	1 6 0 倍	8. 6
1991	橋詰ら ¹²⁾	長野県	林業関係者	1 0 0	I F A	1 6 0 倍	9. 0
1991	橋詰ら ¹²⁾	長野県	林業関係者	9 6	I F A	1 6 0 倍	7. 3
1991	橋詰ら ¹²⁾	長野県	地域住民	1 0 0	I F A	1 6 0 倍	1 7. 0
1991	本報告	長野県	地域住民	9 0 1	I F A	1 6 0 倍	0. 9
1991	本報告	長野県	林業関係者	1 0 9	I F A	1 6 0 倍	6. 4

場合のK村の地区別抗体保有率は、最低3.2%、最高13.2%と多少差がみられたが、その意味づけも現段階では明確ではない(表3)。

また、これからの調査研究により、林業関係者の抗体保有率がより高いことが立証できれば、職業性疾患の一つとして本症に留意すべきことを喚起させる必要もあろう。

なお、米国のあるライム病多発地域の成績では、抗体陽性の不顕性感染者は調査人数の8%にみられている¹³⁾。

2. 血清学的診断の課題

現在、抗ライム病ボレリア抗体を検出する血清検査には、間接蛍光抗体法(IFA)、酵素免疫測定法(ELISA)、免疫ペルオキシダーゼ法(IP)などの方法がある^{9,14)}。ただし、これらの検査法はいずれも梅毒や回帰熱などのスピロヘータ感染症、伝染性単核症、ロッキー山紅斑熱、自己免疫疾患などの疾患における偽陽性と、ダニ刺咬後早期の段階や抗生物質投与の際の偽陰性の問題を抱えており、感度と特異度がより高い検査法の研究開発も進んでいる^{15,16,17)}。

しかし、ライム病の血清検査法が抱える最大の課題は、検査法や陽性限界の標準化である。例えば、間接

蛍光抗体法の場合、米国のCDC法では256倍以上を陽性としているが、64倍以上を陽性とみなす考えもある。ちなみに、256倍以上を陽性とする、慢性遊走性紅斑症例の半数が、また64倍以上を陽性とする、リウマチ様疾患の7%が陽性を示したという。抗体価の継時的な減衰を考えると、血清疫学上採用すべき限界値は、本症診断時のそれと一律に考えるべきではない。従って、今後はより多くの不感染者(健常者)や感染者の抗体価を検討し、陽性限界をより厳密に決定していく必要がある。

3. 不顕性感染者への対応(抗体陽性者の精密検査)

上述の陽性限界の設定の問題と並んで、自覚症状がなく抗体価の上昇している症例、すなわち不顕性感染者への対応(事後指導)も今後検討すべき重要課題である。

すなわち、抗体陽性者に対する標準的な精密検査を確立する必要がある。なぜなら、ライム病は皮膚、神経、心、関節など多臓器に異常を来す可能性があり、場合によっては被検者に負担の多い検査となることが危惧されるからである。例えば、神経学的検査一つをみても多岐多彩であり、侵襲の大きい検査も少なくない。また、地域集団で多人数を調査する場合は要精検

ライム病の血清疫学的研究

者数の増加が予想され、受け皿としての医療機関の対応も考慮しなくてはならない。

このように、抗体陽性者への対応は重要な医療的課題であり、これまで抗体陽性で精密検査を実施した症例の検討を通して、標準的な精密検査を確立することが肝要である。

まとめ

長野県各地で、マダニ類がライム病菌に高率に汚染されていることの調査成績を受け、県下の地域住民と林業関係者の抗ライム病ボレリア抗体価を調査した。わが国では、これまで地域住民やハイリスク群の抗体

保有率を検討した報告が少ないため、その意味づけは容易でない。しかし、これまでの2、3の報告と比較すると、地域住民の値はやや低く、林業労働者の値はほぼ同等であった。

また、ライム病の血清診断法の課題として、検査法や陽性限界の標準化が重要であり、同時に抗体陽性者に対する標準的な精密検査を確立することが必要である。

謝辞 本調査研究の実施にあたってご協力いただきました飯山保健所、大町保健所の関係者の皆さんに深謝いたします。

文 献

- 1) 内川公人, 仲間秀典, 丸地信弘, 斎田俊明: ライム病—このマダニ媒介性新疾患への理解と症例発見の助けとして. 信州大学環境科学論集, 12: 22-35, 1990.
- 2) 仲間秀典, 内川公人, 丸地信弘, 斎田俊明: 長野県のライム病—1990年の対策活動に基づく提言. 信州大学環境科学論集, 13: 134-139, 1991.
- 3) Uchikawa, K., K. Muramatsu, K. Miyamoto, and M. Nakao: An extensive prevalence of *Borrelia burgdorferi*, the etiologic agent of Lyme borreliosis, in Nagano Prefecture, Japan. Jpn. J. Sanit. Zool., 42: 293-299, 1991.
- 4) 馬場俊一, 鈴木啓之, 川端真人, 井口和幸, 山口昇: 慢性遊走性紅斑を主症状としたLyme病. 日皮会誌, 97: 1133-1135, 1988.
- 5) 松室健士, 出雲司二, 中村昭範, 森富隆志, 納 光弘: 血清抗*Borrelia burgdorferi*抗体が陽性であった両側性末梢性顔面神経麻痺の2症例. 臨床神経, 29: 1152-1155, 1989.
- 6) 小口 猛, 吉沢晋一, 井口欽之丞, 二条貞子, 内川公人, 仲間秀典, 丸地信弘, 斎田俊明: ライム病と診断された一症例. 第41回長野県医学会抄録集, p. 20, 1990.
- 7) 南学正臣, 玉岡 晃, 井口和幸: 抗*Borrelia burgdorferi*抗体価上昇をみた“neuralgic amyotrophy”の2症例. 臨床神経, 30: 84-87, 1990.
- 8) 長谷川康博, 上野智司, 岡本 進: 顔面神経対麻痺を主徴とした多発性脳神経障害, 髄液細胞増多を示し, 血清抗*Borrelia burgdorferi*抗体陽性であった1例. 臨床神経, 30: 343, 1990.
- 9) 井口和幸: 免疫ペルオキシダーゼ法によるライム病血清診断とその応用による疫学調査. 日大医誌, 47: 955-961, 1988.
- 10) 佐藤七七朗, 宮本健司: 北海道におけるLyme borreliosisの疫学的検討—病原 検索と抗体調査. 感染症誌, 63: 102, 1989.
- 11) 藤岡高弘, 中川真人, 中川克也, 米満ふみ子, 赤尾信吉, 川森文彦, 秋山真人, 赤羽荘資, 岡田 豊, 増沢俊, 柳原保武, 森田千春: 御殿場周辺地区の自衛官等における, ダニに媒介される感染症についての検討(第1報)—恙虫病・ライム病・日本紅斑熱に対する抗体保有状況について. 防衛衛生, 37: 377-380, 1990.
- 12) 橋詰ふみ子, 堀内信之, 安藤幸穂, 小平里美, 横山孝子, 植木重治: マダニ刺症およびライム病に関する疫学的調査. 日本農村医学会雑誌, 40: 598-599, 1991.
- 13) Costello, C.M., A.C. Steere, R.E. Pinkerton, and H.M. Fader: A prospective study of a tick bites in an endemic area for Lyme Disease. J. Infect. Dis., 159: 136-139, 1989.
- 14) Russell, H., J.S. Sampson, G.P. Schmid, H.W. Wilkinson, and B. Plikaytis: Enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence assay for Lyme disease. J. Infect. Dis., 149: 465-470,

1984.

- 15) Hansen, K., and E. Asbrink : Serodignosis of erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by the *Borrelia burgdorferi* flagellum enzyme-linked immunosorbent assay. J. Clin. Microbiol., 27 : 545-551, 1989.
- 16) Arimitsu, Y., T. Iwao, Z. Yoshii, Y. Higashi, S. Kameyama, and J. Mizuguchi : Application of the microcapsule agglutination test to serologic studies of early stage of Lyme Disease in Japan. J. Infect. Dis., 163 : 682-683, 1991.
- 17) Schwarz, B.S., J.M.C. Ribeiro, and M.D. Golodstein : Anti-tick antibodies : An epidemiological tool in Lyme Disease research. Am. J. Epidemiol., 132 : 58-66, 1990.