

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 —

内 川 公 人¹⁾ ・ 仲 間 秀 典²⁾ ・ 丸 地 信 弘²⁾ ・ 斎 田 俊 明³⁾

信州大学医学部

1) 寄生虫学教室, 2) 公衆衛生学教室, 3) 皮膚科学教室

Lyme disease : An Aid to Physicians for Better Understanding and Detection of the New Tick-born Disease

Kimito UCHIKAWA¹⁾, Hidenori NAKAMA²⁾, Nobuhiro MARUCHI²⁾, Toshiaki SAIDA³⁾

1) Dept. Parasitol., 2) Dept. Publ. Hlth., and 3) Dept. Dermatol., Shinshu Univ. Sch. Med.

Lyme disease, history, epidemiology, clinical manifestations, endemicity in Nagano Prefecture

ライム病, 歴史, 疫学, 臨床症状, 長野県の現状

米国コネチカット州ライム Lyme 地方 (図1) に新しい疾病のあることが、はじめて医学界に報告されたのは1977年のことである^{1),2)}。現在ライム病 Lyme disease と呼ばれているこの新疾患がマダニ媒介性の全身性感染症であることが判明すると、相次いで本症が世界各地で確認され、その分布が汎世界的なものであることが分かってきた。大流行のみられる米国 New England 地方では、全科の領域で多彩な臨床症状が観察されるにつれて、ライム病が数多くの疾病の基礎疾患となることへの危惧が抱かれるようにさえなり³⁾、発見から10余年を経た今日、本症は臨床、研究の両面で新しい局面を迎えている。

これに対して、丁度10年後に症例報告⁴⁾がはじまったわが国では、これから組織的に調査・研究をおこなって、本邦のライム病の病態と疫学にみられる特徴を捉えていかななくてはならない段階にある。症例を集めて、そこに種々の情報を求めていくことが大切である。本邦初症例の罹患地であり⁴⁾、他にも患者の見付かっている長野県⁵⁾には、他府県より感染者が多いものと予想される。長野県下の第一線の臨床家に、患者の発見と症例の検討を通して、本邦のライム病の解明に寄与することが強く求められる所以である。

最近、週刊誌や新聞紙上でライム病が取り上げられ、一部の医学誌に総説⁶⁾が載るようになったとはいえ、

全科の臨床家が本症に診断を下して治療を開始するに十分な情報を持ち合わせているとは考えにくい。そこで、主として米国内の大流行地で集積された知見を基に、本症への理解を深めるための情報を提供しながら、長野県下でライム病の症例発見に繋がる資料を示したい。

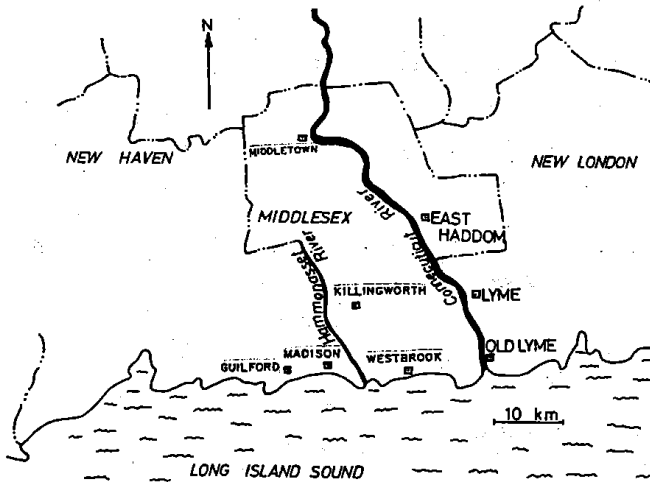
ライム病の歴史

1977年に Steere ら¹⁾によって新疾患 Lyme arthritis の記載がおこなわれた。Old Lyme, Lyme, East Haddam (図1) で1972年7月から1976年5月の間に発症した50例と1967年3月発症の1例の計51例よりなる関節炎で、紅斑を前駆症状として地域集積性がみられることが特筆された。紅斑が、すでにヨーロッパで伝染性であることが実証されていた慢性遊走性紅斑 erythema chronicum migrans (ECM)⁷⁾ と診断されること、紅斑発症者の1人がマダニに刺された記憶をもっていたことに強い関心が寄せられた。同年中に、関節炎を単独視すべきではなく、ECM、神経系の異常、心障害などを併せて考えなくてはならず、Lyme arthritis なる病名が適切ではないことが示された⁸⁾。以後、ライム病に呼び改められることになるが、その理由がここにある。

1978年には、マダニ類の関与を予測する立場に立って実施された衛生動物学的調査の結果が報告され、流

図1 米国コネチカット州中南部とコネチカット河東岸河口部のライム地方

(Careyら¹⁶⁾の報告をもとに作図)



行地に個体数の多いマダニの1種 *Ixodes scapularis* がベクターとして疑われた^{9),10)}。

1979年になると、このダニが米国南東部に棲息する本物の *I. scapularis* とは形態的に僅かに異なることが判明し、新種 *Ixodes dammini* Spielman, Clifford, Piesman and Corwin と命名された¹¹⁾。そして、*I. dammini* は本来マサチューセッツ州 Naushon Island に細々と残存していた種類であり、近年の鹿 *Odocoileus virginianus* の増加に伴って分布域を広げ、個体数を増している種類であると指摘された^{11),12)}。一方、ECM が *I. dammini* の若虫で生ずることが確かめられ、患者の発生域が、このダニの分布域と重なることも分かってきた¹³⁾。Steere らが、ヨーロッパの実績にならって、ECM に抗生剤を使いはじめたのも、この年のことである¹⁴⁾。

1980年には、ライム病患者が数州から知られるようになり、米国伝染病防疫センター CDC とエール大学はこの時点で予備的な国レベルのライム病サーベイランスをはじめ、これまでの患者を226名と報告した¹⁵⁾。コネチカット州ではマダニ類の調査が続けられ、鹿の増加が *I. dammini* の分布域の拡大と個体群の増大をもたらすこと^{16),17)}、保護策の徹底と50年来の耕地の放棄と森林化が鹿の増加に効いていることなどが指摘された¹⁶⁾。

1982年を待って CDC は正式に全国的なライム病サーベイランスをはじめたが^{18),19)}、この年には画期的な病原体の発見がなされている。Burgdorfer らは、1981年10月に Shelter Island (N.Y.) でハタズリ flagging 法によって採集した *I. dammini* 成虫126匹を剖検して、77匹 (雄65、雌12) の主として中腸にスピロ

ヘータを認め、4匹の陽性個体の中腸を培養してその分離に成功した²⁰⁾。間接蛍光抗体法によってこのスピロヘータが患者血清と反応することを確認め、家兎皮膚炎起生性であることを立証し、傍証として ECM にペニシリンが有効であることを併せて、ライム病をマダニ媒介性スピロヘータ症であると考えたのである²⁰⁾。以上の業績には、培養法と検査法が同時に示されていたため、後続の研究を飛躍的に発展させる礎となった。事実患者の血液、ECM、髄液²¹⁾、その他の諸病巣部から病原体の分離または検出が相次いで始まり、マダニ類や保菌獣からの病原体の検出が世界各地に及んでいる。なお、このスピロヘータは、Burgdorfer らが最初に分離した株の一つ B31 (=ATCC 35210) 株に基づいて、ライム病ボレリア *Borrelia burgdorferi* Johnson, Schmid, Hyde, Steigerwalt and Brenner, 1984 と命名されている²²⁾。

以後、現在に至るまで、疾病の流行地の拡大と多臓器に渉る多彩な臨床症状とが順次記録され続けており、検査法の改良、疫学情報の収集も精力的に進められて、ライム病が米国最大のダニ媒介性人獣共通感染症であり²³⁾、AIDS がなければ No. 1 の新疾患である²⁴⁾という認識に達している。

表1 ライム病とその関連事項の報告年次

米国北東部 (他地方)	西欧大陸諸国 (他国)
	1883 ? ACA (独)
	1910 ECM の記載 (スウェーデン)
	1914 ECM (オーストリア)
	1922 マダニ性麻痺報告 (仏) (Garin-Bujadoux)
	1934 関節痛 (独)
	1941 Bannwarth症候群
	1943 LABC
	1948 皮膚に ?スピロヘータ発見
	1951 ECMのペニシリン治療効果
	1955 ECMの伝染性立証
1962 ? 最古の症例 (Mass.)	1965 ECMの伝染性再確認
1970 ECM (1969, Wis.)	
1975 ECM (Conn.)	
1977 ライム関節炎の記載。 (Conn.) 後にライム病に改名	
1978 <i>Ixodes scapularis</i> を vector と疑う (西部に患者初発)	
1979 <i>Ixodes dammini</i> 記載。媒介説 対ECM抗生剤治療	
1980 予備的ライム病サーベイランス開始 患者数228名 (11州) (南東部に初発?)	
1982 病原体発見、培養法、検査法確立、病原性の立証 サーベイランスシステム確立	(オーストラリアの症例)
1983 患者のECM、血液、髄液から病原体検出	
1984 病原体に <i>Borrelia burgdorferi</i> と命名	1984 病原体とライム病の認定
	1986 (東南アジア、南ア連邦に患者確認)
1987 患者数1369名	1987 (英国、日本の患者確認)
1988 患者数4507名 (43州)	1988 (ソ連邦、中国の症例)

ライム病ボレリアが発見・公表されてから2年後の1984年に、ヨーロッパから同じボレリアの報告が相次いだ。そして、それまで種々な別名で呼ばれていたマダニ咬着にはじまる皮膚症と神経障害がライム病 (Lyme borreliosis と呼ぶ学者も多い) に統合されるようになった。米国で古い患者の掘り出しと ECM を文献的に探しても、せいぜい1962年まで遡るのが限度である²⁵⁾のに対し、ヨーロッパのライム病はことによると前世紀末にすでに記録をもつ古い病気であると理解されるようになった。

以上のライム病発見以後の経過と、気付かれずに種々な病名で呼ばれていたヨーロッパのライム病に関連する事項をまとめ、他国の情報を加えると、大略表1となる。表に現れない大切な問題点は、サーベイランスが系統的に行われていない米国以外の諸国では、この新しい感染症の流行規模が全く分からないことである。次には、ソ連邦内には相当古くからライム病がありながら、ECM がマダニ脳炎の初期症状の一つと数えられていたほど、両疾患の混同が長い間続いていたことである^{26),27)}。

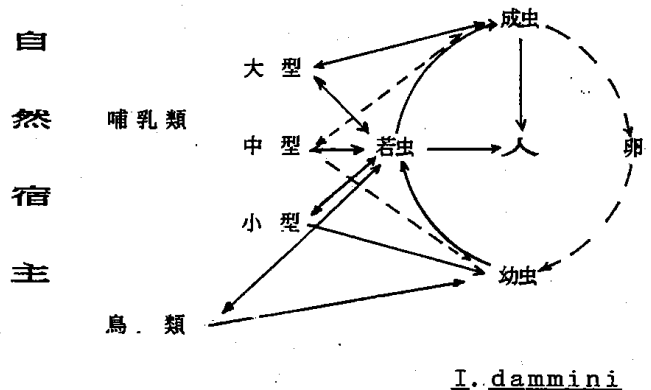
疫 学

病原体が未吸血の成ダニから発見された時点では、唾液腺が汚染されていなかったために²⁰⁾、病原体の人への伝わり方について不明な点が多かった。そこで、可能な感染様式として、1) ダニの唾液と共に注入、2) 消化管からの反流、3) 糞と共に一旦排出、傷(刺)口から侵入、4) 咬着ダニの破損に伴って排出、経皮的侵入などが考えられた²⁸⁾。後に、マダニの吸血が進むにつれて病原体は中腸を脱出して血体腔に入り、諸器官を侵しながら唾液腺に現れて、1) のルートで伝播されることが確かめられた²⁹⁾。さらに別な形で吸血部位に到達する可能性も示唆されて³⁰⁾、マダニの伝播能を疑う余地はなくなっている。

病原体がマダニの血体腔に出て卵巣を侵すと、他のダニ媒介性諸疾患でみられる病原体の垂直感染、すなわち経卵巣感染 transovarial transmission と卵から幼虫に令期を隔てて移行する経期感染 transstadial transmission とが同時に起こる可能性をもつことになる。事実、*I. dammini* と *I. pacificus* の2種では、垂直感染が成り立つことが確認されている^{31)~35)}。しかし、*I. dammini* の場合には、経卵巣および経期感染の効率が相当悪い³⁴⁾、幼虫期に保菌動物から病原体を取り込むと考える方が実際的³⁵⁾である。一方、*I. dammini* の生息域で、数種のアブとヤブカが消

化管内に病原体をもっていることが分かったが、これらの吸血性昆虫が疫学上果たす役割りは小さいとみられている³⁶⁾。以上から、ライム病ボレリアは、図2に示すかたちで自然界に存続し、人へも移行してくるものと考えられる。他種のマダニ類が媒介に与る場合にも、同様なことがいえるであろうし、図でダニの令期を結ぶ環が全て実線で結ばれる例³⁵⁾が見出されても不思議なことではない。

図2 自然界におけるライム病菌の存続様式と人への伝播様式 (矢印は移行方向を示す)



前述のように、米国以外の国々ではライム病の流行規模が分かっておらず、すべてこれから調査・研究されなければならない問題となっている。この場合に、既存のデータを分析して、ある程度の予測をたてることが大切である。図2から分かるように、流行規模はダニから人に向く矢印の大きさと、それを受ける人集団の免疫力とによって定まっていく。すなわち、ダニがどれ程病原体に汚染され、どれ程の頻度で人を襲うかということであり、ある人の集団が循環変動を示すと考えられる流行波型のどの位置にさしかかっているかということである。このような観点から米国の流行をみると、その北東部で *I. dammini* によって惹き起こされている大きな流行が、このダニの生態特性に負っているところが極めて大きいといえる。まず、*I. dammini* が病原体に強度に汚染されていることを米国 CDC は示している³⁷⁾。この他、次の3点に特に注意を払う必要がある。

その第1は、*I. dammini* が鹿の増加に伴って、1940年代以後、Naushon Island (Mass.) から海岸線寄り南下して分布域を拡大し続ける^{11),12),17),38),39)}一方、西に転進して1970年代にはウィスコンシン州とオンタリオ州 (カナダ) に新個体群を確立していたと考えられる点である^{11),12),38),39)}。ライム病が Great Island (Mass.)、ウィスコンシン州、コネチカット州から1962

年以後に記録されはじめた新しい疾病であることと、近年における本症の分布域の拡大を説明付けるダニの特性である。人の集団免疫との係わりからみても、新しい感染症は流行を大きくしやすく、集団発生があって本症が米国で見付かったのもそのためであろう。また、すでに、流行から30年を過ぎる頃に、感染は減少期に入らうという見通しがたてられているという²³⁾。

第2には、すでに確立されている *I. dammini* 個体群の分布域が、マサチューセッツからニュージャージー州にかけての沿岸部人口稠密地帯と重なることが挙げられる。そして、その地域内でこのダニは、代替宿主を求めやすく⁴⁰⁾、遷移期に入った若い林地を好む性質⁴¹⁾を使って、大都会のすぐ近郊にまで進出している。郊外に伸びる住宅地がダニの棲み処となり易く、ダニ咬症の約70%が自宅の庭先で生ずるという状況を招き⁴²⁾、ライム病と本来都内に流行の中心をもつ AIDS が合併する事態⁴³⁾にまで至っている。さらに、ニューヨークやボストンを含む問題の地域が旅行者の集まる処であることを併せ考えると、*I. dammini* が大人口を近くから取り囲む格好で生息していて、人体寄生例を発生させ易い状況下におかれていることになる。

第3に、*I. dammini* では、成虫より若虫が媒介者として重視されている点^{11), 13), 21), 31)}が特筆される。本種でも若虫より成虫の方が頻繁に人を攻撃するため^{16), 44)~46)}、成虫期にもっと関心を向けていかななくてはならないが⁴⁵⁾、若虫重視の傾向が相当長期間続いていることは、この發育令期の人体寄生例が多いことを物語っている。他のマダニ類ではあまり知られていない特性である。

第1～第3の生態特性を兼ね備えているとは考えにくい *I. scapularis* (米国南西部)³⁷⁾、*I. pacificus* (米国西部)¹³⁾、*I. ricinus* (ヨーロッパ諸国⁴⁷⁾、含ソ連邦²⁷⁾)、*I. persulcatus* シュルツェマダニ (ソ連邦²⁷⁾、中国黒竜江省海林県⁴⁸⁾)などが媒介するライム病と、これから本格的に解明が進められる日本をはじめとする諸国のライム病が、*I. dammini* によってもたらされている現在の米北東部のライム病と同じ流行相を示すと考えることは難しい。むしろ、米北東部のものが例外的であると考えの方が妥当であろう。このことは、日本をはじめとするライム病研究後進国で散発するとみられる症例を発見し、疫学情報を収集することの難しさを予想させる。相当の決意をもって臨まないと、ライム病の病態と流行の実態を解明することができないことになる。

欧米の症例の比較が進むにつれて、ライム病の病態に地域差のあることに気付かれるようになった。さらに症例が加わり、臨床家の関心が高まるにつれて、関節炎のように地域差が消失する傾向が現れた臨床症状のある反面^{49), 50)}、皮膚症状⁵¹⁾、神経症状⁴⁷⁾、循環器症状⁴⁷⁾などの発症頻度には今なお相当の開きが認められている。現時点で認められる病態の地域差が、ライム病ボレリア分離株の構成タンパクや抗原性にみられる地域差^{52), 53)}と対応するものか、ライム病存続の歴史の長短を反映するものかは明らかでない。しかし、地域ごとの頻発症状とその発症パターンを早期に把握して明示すると、本症の診断を容易にするはずである。

ライム病は、典型的な人獣共通感染症 zoonosis である。一般に、野性動物 (ダニ類の自然宿主) と小型実験動物の発症は殆ど観察されていないが、人のほか、犬⁵⁴⁾、馬^{55), 56)}、牛⁵⁶⁾などに関節炎を、また家兎には ECM²⁰⁾を発症させる。人で新症状が追加・記録され続けているように、家畜にも今後種々な症状が見付かる可能性が大きい。したがって、ライム病は、獣医、畜産の領域を含めた広範囲に渉る疾患として扱われなくてはならない。

臨床症状

ライム病ボレリアの毒性と、その感染部に持続する免疫応答とによって、種々な臨床症状が発現する。病原体が多臓器内に長期間存続して、再発性で病期 stage を分ける多彩な症状を示し、初期には皮膚に、後期には神経系に異常をきたし易く、ペニシリン等の抗生剤が効くことなどから、ライム病は梅毒によく似た疾患であると理解されている。症状を3病期に分けて示す慣らわしになっているが、病期を分ける症状が併発したり、後期に初期症状が再燃することも多い。ここでは、Duray ら⁵⁷⁾の表示を基に、第1～3期の症状を表2～4に示すことにする。また、病期を当て嵌め得ない障害についても、附記して説明する。

第1期 Stage 1

ライム病初期に当たるこの病期には、表に示す諸症状が現れ易い。特に ECM は特徴所見 clinical marker として重視される。この ECM は、マダニ咬後1ヶ月以内 (3～32日) に咬着部位を中心として生ずる円形紅斑で、その径3～68cm、内部に退色をみる場合と一様に呈色する場合があり、放置すると1ヶ月 (1日～14月) で自然に消失する。ECM の80%に、表2に示す非特異的感染症状が伴う。また、発症に季節性があり、吸着性マダニの活動が盛んな晩春から初夏に多い。

二次性紅斑は米国でよくみられる症状であり、マダニ咬着部とは無関係に各所に発症する。良性皮膚リンパ細胞腫 (LABC) や“3. その他”として挙げられる諸症状の幾つかは、次の第2期に属す症状とみられることがあり、学者によって意見が分かれる。

表2 ライム病の感染症状 (第1期)

1. 非特異的感染症状
 - 発熱
 - 全身倦怠感
 - 頭痛
 - 筋肉痛
 - 関節痛
2. 皮膚症状
 - ダニ丘疹
 - 慢性游走性紅斑 (ECM)
 - 二次性紅斑
 - 良性皮膚リンパ細胞腫 (LABC)
 - 耳
 - 乳頭輪
3. その他
 - 結膜炎、ブドウ膜炎、咽頭炎
 - 間質性肺炎
 - 髄膜炎
 - 脳症
 - リンパ節腫大
 - 肝炎
 - 精巣炎
 - 血尿、蛋白尿

第2期 Stage 2

ECM 発症から2週間～3ヶ月を経ると、ライム病は第2期へ移行し、表3に示す神経症状、循環器症状、その他を発現させる。

神経症状：米国で10-15%⁵⁸⁾、西欧諸国で18-62%⁴⁷⁾の患者に、脳神経炎、髄膜炎、根神経炎を三主徴とする⁵⁹⁾神経症状が現れる。脳神経炎 (II、III、VII、VIII、IX、XII) として、特に両側性ベル麻痺 (VII) が第2期の特徴的な症状の一つであり、ライム病以外ではサルコイドーシスとギラン・バレー症候群などにみられる程度である⁶⁰⁾。また、小児では、急性末梢性顔面麻痺の主因がライム病にあるとされている⁶¹⁾。髄膜炎では、頭痛、羞明などの髄膜刺激症状がみられるが、ケルニッヒ徴候およびブルズィンスキー徴候を欠くことが特徴である。発熱を欠き、極度の全身疲労、倦怠感を訴えることが多い。この他、脳症として、記憶および集中障害、情緒不安定、昏迷、昏睡が挙げられている。

循環器症状：米国に多く、未治療者の約8%⁶²⁾に、不整脈として発現し、不完全AVブロック (I～II度) または完全AVブロックを認める。一般に良性、一過性であり、不整脈を自覚しない者がいる反面、ペース

メーカー装着を要した例⁶³⁾、遅発性心室調律を招いた重症例、さらには死亡例⁶⁴⁾も報告されている。

その他の症状：表2にも挙げられたLABCは、むしろ第2期の特徴的な皮膚症で、ヨーロッパに症例が多い。マダニ咬着部に限局性結節状リンパ網内細胞浸潤の形態をとるが、他の部位に生ずることがあり、感染後6～10ヶ月を経て急性関節炎、髄膜炎を併発してくる場合もある⁵¹⁾。近年になって追加された症状に、虹彩炎、眼神経症、左眼の失明をきたした汎眼球炎⁶⁵⁾などの眼症状、下腹部痛と発熱のあった患者の筋炎⁶⁶⁾、再発による肝炎⁶⁷⁾、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS) ⁶⁸⁾などがある。

多様化している第2期の臨床症状をみるうえで特に注意を要する点は、全ての患者が定形的なECMを経過しているとは限らないことである。ある報告によると、ライム病患者の20-40%で、ECMの既往を明らかにできないといわれている⁶⁹⁾。以下に続く第3病期においても、同様の注意が必要である。

表3 ライム病の臨床症状 (第2期)

1. 神経症状
 - 脳神経炎 (特に両側性ベル麻痺)
 - 髄膜炎
 - 根神経炎
 - 脳症様症状
 - 神経症
2. 循環器症状
 - 不整脈
 - 心筋炎
 - 心内膜炎
 - 心膜心筋炎、血管炎
 - 線維性心外膜炎
3. その他
 - 良性皮膚リンパ細胞腫 (LABC)
 - 虹彩炎、眼球炎
 - 筋炎、筋膜炎
 - 成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)

第3期 Stage 3

感染から数ヶ月～数年後に、ライム病に極めて特徴的な慢性症状が、関節、中枢神経系と皮膚に現れる (表4)。

関節炎：ライム病発見当初から特徴的な症状として取り挙げられてきたが、この関節炎には二つのタイプがみられる。その一つは、ECM発症後平均6ヶ月 (4日～2年) 以内に発症する間歇性関節炎で、半数に移動性関節痛の既往を認める。発症関節はせいぜい3箇所までであり、通常痛みより腫脹が強く、しばしば熱をもつが発赤は稀である。膝>肩>踝>肘の順で大関節に好発し、手などの小関節にくることは例外的であ

る⁷⁰⁾。この関節炎は若年性リウマチ様関節炎、敗血症性関節炎、ライター症候群、血清反応陰性のリウマチ様関節炎などと誤診されやすい。もう一方は慢性関節炎で、膝関節をはじめとする1～3の大関節に慢性骨膜炎として現れる。この患者の半数が、移動性関節痛または前記の間歇性関節炎を経過している。ECMを放置すると50%が間歇性関節炎に、10%が慢性関節炎に移行するが⁷⁰⁾、ライム病発見当初には小児がECMの既往をもたずに関節炎を突発する例が目立ったという。なお、両タイプの関節炎を一樣に第3期に入れることには異論があり、比較的急性の間歇性関節炎を第2期症状とみなす研究者⁷¹⁾も少なくない。

表4 ライム病の臨床症状(第3期)

1. 関節症状
 - 間歇性関節炎
 - 慢性関節炎
2. 神経症状
 - 進行性脳症
 - 脊髄性; 多発性骨髄腫様症状
 - 脳性; 多発性脳症、精神病
 - 多発性神経炎
3. 皮膚症状
 - 萎縮性慢性肢端皮膚炎(ACA)

神経症状: 表4に示したように、第2期の髄膜炎、根神経炎症状とは著しく異なって、中枢神経系の障害にともなう症状が第3期の特徴である。具体的には、表5⁶⁰⁾に示す諸疾患がライム病菌に起因することが最近になって実証または論証されてきた。このように、梅毒にも匹敵する多彩な神経症状を、第3期ボレリア症 tertiary neuroborreliosis と総称したり⁷²⁾、神経系に入り込んだライム病ボレリアを“偉大なる模倣者 great imitator”と呼んで⁷³⁾、注意を喚起しながら対応を考えようとする学者が現れている。今後、臨床、基礎両面の研究が進めば、表5には更に新たな病名が追加されていくに違いない。

皮膚症状: 第3期に特徴的な萎縮性慢性肢端皮膚炎(ACA)は、手、足、肘などの末端部に青赤色化した腫脹として発症し、リンパ性浮腫や血管神経性浮腫に似た軟部組織の肥厚が認められる⁵¹⁾。ECMのように自然消失することなく、ときに10年を越える長年月を経て、徐々に皮膚と軟部組織の萎縮をきたしていく。ヨーロッパの高齢女性に症例が多く、米国には報告例が未だ少ない。

特殊な感染と症状

ライム病流行地の Great Island (Mass.) で、長期在住者162名を対象として、既往歴、1979～1983年の発症

表5 最近ライム病との関連が示唆された神経・精神疾患

1. 神経疾患
 - アルツハイマー病?
 - 筋萎縮性側索硬化症?
 - 筋萎縮症
 - 脳血管障害?
 - 痴呆
 - 脳炎
 - 局所性脳炎
 - 多発性脳炎
 - 白質脳炎
 - 脱髄性脳炎
 - 進行性脳症
 - 髄膜炎
 - 慢性髄膜炎
 - 急性再発性髄膜炎
 - 多発性単神経炎
 - 多発性硬化症?
 - 壊死性筋炎
 - 神経炎
 - 脱髄性神経炎
 - 慢性多発性神経炎
 - 腰部神経叢炎
 - 視神経炎
 - 偽性脳腫瘍/水頭症
 - 肉体的および性的発育遅延
 - てんかん
 - 横断性髄膜炎
 - 血管炎(頭蓋)
2. 精神疾患
 - 神経性食思不振症
 - 精神病

率、血中抗体陽転率を調べてみると、発症者とはほぼ同数の不顕性感染者があったという²⁵⁾。不顕性感染者の幾人かに、長期間高い血中抗体価の持続するのが観察され、うち1名が後にACAを発症している²⁵⁾。一方、第2期の神経症状が殆どとれた後、髄液中に血中の2～4倍の抗体を持ち続ける患者があることが明らかにされている⁷²⁾。これらの高い抗体価を示し続ける者を潜伏感染者とみることは一般的となってきたが、その解釈と対策については必ずしも定見をみていない。

先天性梅毒があるように、ライム病でも経胎盤感染による胎児の障害が取り上げられている。妊娠11週にECMが発現した母体から産まれた新生児が24時間後に死亡し、剖検の結果、脳出血と呼吸不全を認め、脳と肝からライム病ボレリアを検出した例がある⁷⁴⁾。この他にも、先天性心障害⁷⁵⁾、子宮内胎児死亡、未熟児、合指症、皮盲、発育遅延など⁷⁶⁾が、母体の発症によって生じたと報告されている。今後、関心を向けていかなくてはならない領域である。

診 断

大流行のみられる米国では、血清検査法の普及をみた1984年以後、次の基準に従ってライム病を診断している¹⁹⁾。1) 流行地に立ち入った場合、その後30日以内に ECM が発現すれば、即ライム病とする。また、流行地内では、ECM が発現しなくても、少なくとも1器官系に異常があり、かつ陽性検査所見があれば、ライム病とする。2) 流行地に立ち入っていない場合は、ECM のあることが条件となり、これに少なくとも2器官系の異常、または陽性検査所見の一方が伴えば、ライム病と診断する。以上、臨床所見、中でも ECM を非常に重視する基準である。ただし、この診断基準が米国内で一律に用いられているのではなく、検査所見を加えない古い基準に従っている州もみられる³⁷⁾。

診断のための検査は、生検材料から病原体を検出する直接的な方法が免疫血清学的な手法によっておこなわれる。前者の一つに、病原体の分離培養法があるが、経費と時間を要する割に成功率が低いために、一般には勧められていない。一方、病巣部の生検病理標本からの病原体検出も、常用検査に組み入れ難いが、これまで新症状の発見・追加に、広く用いられてきた方法である。ECM をみて直ちに確定診断を下すには、組織内から病原体を探し出すことが唯一の手段となることもありうる。この場合に、菌体が ECM の外縁部にあること、数はそれ程多くないことなどを念頭におくことが大切である。また、組織標本の染色には、通常のヘマトキシリン-エオジン染色のほか、アミラーゼでグリコーゲンを除いて銀染色する方法もある⁷⁷⁾。単クローン抗体を用いた蛍光抗体法⁷⁸⁾や酵素抗体法⁷⁹⁾による検査もなされている。

通常広く用いられるのは、間接蛍光抗体法 IFA である。現在の問題点は、まず第一に各機関で実施されている IFA が標準化されていないため、検査成績が不揃いで1機関の成績だけに依って診断を付け難い場合が生ずることである⁸⁰⁾。そのため、検査法の標準化を求める声があがっている⁸¹⁾。次に抗原として全菌体または粗抗原を用いることが多いため、ほかのラセン菌症、すなわち、回帰熱、梅毒、レプトスピラ症等に対する陽性血清と交叉することである⁸²⁾。第三には、ライム病では血中抗体の上昇が極めて緩慢であり、初期患者の血清診断が難しいことである。

したがって、血清診断法改善の方向として、特異性が高く、しかも初期患者の診断可能な検査法を確立することを目指してきたともいえる。1984年から登場し

た⁸³⁾各種 ELISA の改良、抗原の分画、精製を伴う immunoblotting 法⁸⁴⁾、IgM-capture enzyme-immunoassay (EIA)⁸⁵⁾、class-specific ELISA⁸⁶⁾などの開発も、この方向に沿ったものである。ちなみに、急性期患者血清の陽性率は、immunoblotting 法で53%、EIA で83%であったという^{84), 85)}。

血清診断上、もう一つの問題があり、それは初期に抗生剤治療を受けると、以後血中抗体の上昇をみないという事実である。最近になって、慢性症状を示しながら血中抗体価が上昇していない患者のT細胞が、in vitro でライム病ボレリア全菌体を添加すると、特異的に分裂をはじめることが発見され⁸⁷⁾、上記の問題を解決する検査法として注目されている^{81), 88)}。

治 療

抗生剤が登場すると、ヨーロッパではすぐに ECM に有効であることが確かめられた⁸⁹⁾。このことを知って、米国でも病原体発見前から、ライム病の治療にペニシリン、エリスロマイシンの使用が始められた¹⁴⁾。現在では初期症状には抗生剤の経口投与を、また、2期以後には静注を施すのが一般的である。ここでは、Jost²³⁾が集成した抗生剤による治療法を参照して、表6にライム病の治療指針を示す。第1期にはテトラサ

表6 ライム病の治療指針

1. 第1期			
成人			
テトラサイクリン	250mg	経口 4回/日	10-20日間
または			
デオキシサイクリン	100mg	経口 2回/日	10-20日間
子供、妊娠婦、授乳婦			
ペニシリンV	50mg/kg/day	経口 4回/日	10-20日間
または			
アモキシリン	20mg/kg/day	経口 3回/日	10-20日間
無効時			
エリスロマイシン	30mg/kg/day	経口 4回/日	20日間
2. 第2期			
循環器症状 (軽症の伝導障害)			
第1期に準ずる			
循環器症状 (重症の伝導障害)			
ペニシリンG	250,000U/kg/day	静注	10日間
神経症状 (軽症: ベル麻痺)			
第1期に準ずる			
神経症状 (重症: 髄膜炎、脳神経炎、末梢神経炎)			
ペニシリンG	250,000U/kg/day	静注	10-14日間
3. 第3期			
関節症状、神経症状			
ペニシリンG	250,000U/kg/day	静注	14-21日間

イクリン系抗生剤が第一選択薬とされるが、これは他剤と比較して続発症状を強く抑えるためである。なお、表6はあくまでも指針の一つであって、これが完成された最良のものであると考えてはならない。今後、より望ましい治療薬とその投与期間、薬物治療が奏効しない際の治療法などを、系統的に検討していく必要がある⁹⁰⁾。日本のライム病の実態を明らかにすることによって、さらに適切な示唆がえられるにちがいない。機を待って、改めて検討することにする。

日本、特に長野県のライム病

日本には、初症例⁴⁾に続いて、1988年に1例⁹¹⁾、1989年に2例⁹²⁾の症例報告があったので、既報の患者数は4名になる。さらに、不顕性感染者のいることが分かっている⁹³⁾ほか、1988年頃より幾つもの学会や研究会で症例が取り上げられ、患者は延べ数にして20名を越えるようになった。しかし、明らかに重複して扱われている患者がみられるので、現時点では正確な数を捉えることはできない。新参感染症であるライム病に対して、速やかに一定の見解を得ていかななくてはならないが、それにはまず流行の実態を正確に把握することが急務である。そのためには、全国規模の調査を早い機会に組織化していかななくてはならない。長野県下では、すでにパイロットサーベイランスに着手すべき時期に至っている。届出義務のない新疾患の例数を正しく数え上げていくことには相当の困難が予想され、臨床家の積極的な参加なしに正確な統計を作ることは望めない。

日本の患者について臨床所見をみると、ECM、紅斑（これが二次性紅斑か否かは不明）、発赤腫脹、蕁麻疹様発疹、顔面麻痺、関節症状と非特異的感染諸症状があげられている^{4), 91), 92), 94)}。ただし、ECMの既往のない患者が相当含まれていることも確かである^{92), 94)}。今後、症例の蓄積を通して、多彩な臨床症状を把握し、臨床面から欧米のライム病と比較していかななくてはならない。学会発表のレベルに留まっている患者の詳細な症例報告と、患者発見への努力が望まれるところである。なお、日本のライム病の病態が、ECMと神経症状を頻発させるヨーロッパのそれに近い可能性もあるので、西欧諸国の研究からもっと多くを学ばなくてはならないだろう。

日本のライム病の診断では、ECMをはじめとする臨床所見より、検査所見が重視されてきた。1988年の報告例まで米国CDCに血清検査を依頼していたが^{4), 91)}、日本大学医学部臨床病理学教室では免疫ペル

オキシダーゼ（IP）法を開発して実用に供するようになった^{92), 93)}。全菌体を使うため、一部に梅毒、レプトスピラ症などの陽性血清との交叉がみられるという⁹³⁾。一方、すでにIFAも実用期に入り、診断⁵⁾や疫学調査⁹⁶⁾に用いられており、ゼラチン粒子凝集反応を応用した簡便法の検討⁹⁰⁾もおこなわれている。特異性が高く、標準化され易い抗体検査法の確立が急務であり、長野県下では県衛生公害研究所で研究が進められている。マダニ咬症—ECM—抗体陰性と続く対象をどのようにみるかについて、国内では未だ問題とされていない。しかし、予め熟慮を要する問題であり、検査法もそれを考慮に入れたものでなくてはならない。

日本のベクターとして、まず初症例ではシュルツェマダニが疑われた⁴⁾。しかし、このダニの分布域から外れる鹿児島県内に患者をみるに及んで⁹²⁾、本邦のベクターの多様性を考えざるを得なくなった。現段階では、マダニ属 *Ixodes* のダニ類が重要な役割りを果たすと見当付けることが大切であろう。日本には、*I. dammini* のような生態特性をもった種類がいないので、ライム病の存在が確認されたことは、この病気がそれとは知られずに古くからあったことを示すことになる。一般に、マダニ属は湿度に対する依存度が高いために、各様の森林と結びついて生息している。その生息域に大型哺乳類を含む野性動物が豊富であれば、ダニの個体密度が高まるのが、通例である。このようなダニの多発地が人口密度の高い地域の近くにある場合に、そこに生息する種類をまず取り上げて調査をはじめることが大切である。

長野県では本邦初症例を含む合計5名が、ECMを主徴とするライム病に罹患している^{4), 5)}。したがって、県下でECMをみたら、まずライム病を疑う必要があるだろう。これまでに、ライム地方でみられたようなECMの集団発生例は知られていないが、散発的な発生はあるものと思われる。堀内らは、1972年から1986年までに佐久総合病院皮膚科を受診したマダニ咬症29例中の7例に、ECMを認めている⁹⁷⁾。そしてECMは、患者自身が咬着するダニをむしり取った跡に生じたものであり、虫体を皮膚と共に切除した例にECMを認めることがなかった点に強い関心を示した⁹⁷⁾。本邦初症例も、まさしく患者自身でシュルツェマダニをむしり取ってECMを発症したものである⁴⁾。これだけ症例が示されると、マダニの咬着が生じた場合に無理に抜き取ったり、民間療法に従って処置しようとすることは危険であることが分かるであろう。今後、皮膚科受診を勧めていくことが望ましい。皮膚科医は、

咬着するマダニを切除して、虫体を70%アルコール標本として保存し、出来るだけ正確に寄生を受けた場所と期日を寄生部位と共に記録に残すことが大切である。処置後の抗生剤予防投与については、副作用の問題があり^{98),99)}、また米国ではダニの高い感染率から予想されるほど患者は発生しないといわれているので⁹⁸⁾、堀内ら⁹⁷⁾の報告に習って、投薬することなく約30日後まで経過観察を続けることが肝要である。ECMを診察する場合にも、マダニ咬着との因果関係を明確にしておかなくてはならない。なお、堀内らの観察と着想⁹⁸⁾は、さらに現在なお不明な点を残すマダニの病原体伝播様式について重要な示唆を与えている。すなわち、感染成立までに必要なマダニの最短咬着時間として24時間があげられて¹⁰⁰⁾唾液と共に注入されるとする説²⁹⁾と矛盾をきたしているが、堀内らのECM発症条件の提示⁹⁷⁾は、咬着するダニに強い外力が加えられると唾液を介さなくても病原体が伝えられる可能性があることを示している。今後、皮膚科医の症例の集積によって、解明されていく問題である。

ECMが放置されたり、初期症状が軽く経過して、第2期以後に移行すると、皮膚科以外のほぼ全ての科を受診する可能性がある。ECMほど顕著な特徴的臨床所見がないために、ライム病を疑うことは容易ではないが、慢性的な疲労、倦怠感を訴える患者には注意を要する。この場合に、皮膚症の既往と生活習慣への配慮、ときには皮膚科受診時のカルテの参照等が必要である。

長野県は、昔からマダニの名所として知られており、これは山岳地であることと関係する¹⁰¹⁾。同定を求められる人体寄生ダニは、これまでのところシュルツェマダニ、ヤマトマダニ *Ixodes ovatus* とキチマダニ *Haemaphysalis flava* の3種で、前2種の雌成虫であることが多い。米国北東部の *I. dammini* のように、

小型で見付けにくい幼若令期のダニが人体寄生を頻繁にするか否かを、今後注意して確かめていく必要がある。全県的なマダニ類の調査はおこなわれていないが、松本地方におけるマダニ類の分布状況はある程度調べられている¹⁰²⁾。マダニ属では、シュルツェマダニとヤマトマダニの2種が主要種であり、前種は標高850m以上の高地に出現し、特に1,500m前後の亜高山帯の森林内に生息密度が高い。これに対して、ヤマトマダニは標高600m前後から2,000mを越える高地に分布するものの、高密度の生息地は見付かっていない。人につき易い成虫期の活動は、低地では5月に始まり、それから活動の中心は山を登って、6月には1,500mの高地に移っている。6～7月に人体マダニ咬症状が多いのは、平地にマダニが少なく、高地に多いことを反映するとともに、通常の生活の中で寄生を受けることよりも登山、ハイキング、山菜採りなどを通して刺咬されていることを示す。松本より標高が下がると、低地性のタネガタマダニ *Ixodes nipponensis* が出現するが、このダニがどの程度の生息密度で住民の日常生活域に生息しているかは未調査のままである。これまでのライム病の発生地は長野県妙高高原⁴⁾(長野県下の山地¹⁰³⁾)と佐久病院の患者通院圏であり、特に北～東信に限られていることになる。この地域のマダニ類の分布状況を調べ、主要ベクターを早く見出していかなくてはならない。他地域では、まず患者発見に努め、併せてマダニ類に関する調査を開始することが大切である。

以上、ライム病の紹介にあたって、米北東部の流行地における現状を重視し、日本を含む他地域の流行相を対比させて考察した。現在、世界中でライム病が語られる場合に、米北東部の媒介種を抜きにしては話が進められない情勢にあるといっても過言ではない。そのようなことから、日本でも *I. dammini* にダミンマダニなる和名が与えられている^{104),105)}ことを附記する。

文 献

- 1) Steere, A.C., A.C. Malawista, D.R. Snyderman, R.E. Shope, W.A. Adiman, M.R. Ross, and F.M. Steele: Lyme arthritis: An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in there Connecticut communities. *Arthritis Rheum.* 20: 7-17, 1977.
- 2) Lang, J.: Catching the bug: How scientists found the cause of Lyme disease and why we're not out of the woods yet. *NE. Mag.*, 1986, in *Conn. Med.*, 53: 357-364, 1989.
- 3) Murray, P.: A message to physicians. *Conn. Med.*, 53: 365, 1989.
- 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, 1987.
- 5) 堀内信之, 安藤幸穂, 森 守, 大谷 昌, 有光佳子, 大塚勝次: マダニ刺症と本邦におけるLyme病の存在について. *日皮会誌*, 98: 209, 1988.
- 6) 川端真人: ライム病. *感染症*, 17: 121-132, 1987.

- 7) Sonck, C.E. : Erythema chronicum migrans with multiple lesions. Acta Derm. Venereal., 45: 34-36, 1965.
- 8) Steere, A.C., S.E. Malawista, J.A. Hardin, S. Ruddy, P.W. Askenase, and W.A. Andiman : Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis : The enlarging clinical spectrum. Ann. Intern. Med., 86: 685-698, 1977.
- 9) Steere, A.C., T.F. Broderick, and S.E. Malawista : Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis : Epidemiological evidence for a tick vector. Am. J. Epidemiol., 108: 312-321, 1978.
- 10) Wallis, R.C., S.E. Brown, K.O. Kloter, and A.J. Main, Jr. : Erythema chronicum and Lyme arthritis : Field study of ticks. Am. J. Epidemiol., 108: 322-327, 1978.
- 11) Spielman, A., C.M. Clifford, J. Piesman, and M.D. Corwin : Human babesiosis on Nantucket Island, USA : Description of the vector, Ixodes (Ixodes) dammini, n.sp. (Acari : Ixodidae). J. Med. Entomol., 15: 218-234, 1979.
- 12) Piesman, J., A. Spielman, P. Etkind, T.K. Ruebush, II, and D.D. Juraneck : Role of deer in the epizootiology of Babesia microti in Massachusetts, USA. J. Med. Entomol., 15: 537-540, 1979.
- 13) Steere, A.C., and S.E. Malawista : Cases of Lyme disease in the United States : Locations correlated with distribution of Ixodes dammini. Ann. Intern. Med., 91: 730-733, 1979.
- 14) Steere, A.C., S.E. Malawista, J.H. Newman, P.N. Spieler, and N.H. Bartenhagen : Antibiotic therapy in Lyme disease. An. Intern. Med., 93: 1-8, 1980.
- 15) Center for Disease Control : Lyme disease-United States. MMWR, 30: 489-492, 1980.
- 16) Carey, A.B., W.L. Krinsky, and A.J. Main : Ixodes dammini (Acari : Ixodidae) and associated ixodid ticks in south-central Connecticut, USA. J. Med. Entomol., 17: 89-99, 1980.
- 17) Anderson, J.F., and L.A. Magnarelli : Vertebrate host relationships and distribution of ixodid ticks (Acari : Ixodidae) in Connecticut, USA. J. Med. Entomol., 17: 314-323, 1980.
- 18) Schmid, G.P., R. Horsley, A.C. Steere, J.P. Hanrahan, J.P. Davis, G.S. Bowen, M.T. Osterholm, J.S. Weisfeld, A.W. Hightower, and C.V. Broome : Surveillance of Lyme disease in the United States. J. Infect. Dis., 151: 1144-1149, 1985.
- 19) Ciesielski, C.A., L.E. Markowitz, R. Horsley, A.W. Hightower, H. Russell, and C.V. Broome : The geographic distribution of Lyme disease in the United States. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 283-288, 1988.
- 20) Burgdorfer, W., A.G. Barbour, S.F. Hayes, J.L. Benach, E. Grunwaldt, and J.P. Davis : Lyme disease-A tick-borne spirochetosis? Sci., 216: 1317-1319, 1982.
- 21) Steere, A.C., R.L. Grodzicki, A.N. Kornblatt, J.E. Craft, A.G. Barbour, W. Burgdorfer, G.P. Schmid, E. Johnson, and S.E. Malawista : The spirochetal etiology of Lyme disease. N. Engl. J. Med., 308: 733-742, 1973.
- 22) Johnson, R.C., G.P. Schmid, F.W. Hyde, A.G. Steigerwalt, and D.J. Brenner : Borrelia burgdorferi sp. nov. : Etiologic agent of Lyme disease. Int. J. Sys. Bacteriol., 34: 496-497, 1984.
- 23) Jost, E.E. : Lyme disease : A review. R. I. Med. J., 71: 463-473, 1988.
- 24) Oliver, J.H. : Crisis in biosystematics of arthropods. Sci., 240: 967, 1988.
- 25) Steere, A.C., E. Taylor, M.L. Wilson, J.F. Levine, and A. Spielman : Longitudinal assessment of the clinical and epidemiological features of Lyme disease in a defined population. J. Infect. Dis., 154: 295-300, 1986.
- 26) Dekonenko, E.J., A.C. Steere, V.P. Berardi, and L.N. Kravchuk : Lyme borreliosis in the Soviet Union : A Cooperative US-USSR report. J. Infect. Dis., 158: 748-753, 1988.
- 27) Dekonenko, E.J. : Clinical manifestation of tick-borne erythema in the USSR. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 452-453, 1988.
- 28) Burgdorfer, W., A.G. Barbour, S.F. Hayes, O. Peter, and A. Aeschlimann : Erythema chronicum migrans-A tick-borne spirochetosis. Acta Trop., 40: 79-83, 1983.
- 29) Ribeiro, J.M.C., T.N. Mather, J. Piesman, and A. Spielman : Dissemination and salivary delivery of Lyme disease spirochetes in vector ticks (Acari : Ixodidae). J. Med. Entomol., 24: 201-205, 1987.
- 30) Benach, J.L., J.L. Coleman, R.A. Skinner, and E.M. Bosler : Adult Ixodes dammini on rabbits

- : A hypothesis for the development and transmission of Borrelia burgdorferi. J. Infect. Dis., 155: 1300-1306, 1987.
- 31) Bosler, E.M., J.L.Coleman, J.L.Benach, D.A.Massey, J.P.Han-rafan, W.Burgdorfer, and A.G.Barbour : Natural distribution of the Ixodes dammini spirochetes. Sci., 220: 321-322, 1983.
- 32) Piesman, J., J.G.Donahue, T.N.Mather, and A.Spielman : Transovarially acquired Lyme disease spirochetes (Borrelia burgdorferi) in field-collected larval Ixodes dammini (Acari : Ixodidae). J. Med. Entomol., 23: 219, 1986.
- 33) Magnarelli, L.A., J.F.Anderson, and D.Fish : Transovarial transmission of Borrelia burgdorferi in Ixodes dammini (Acari : Ixodidae). J. Infect. Dis., 156: 234-236, 1987.
- 34) Burgdorfer, W., S.F.Hayes, and J.L.Benach : Development of Borrelia burgdorferi in ixodid tick vectors. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 172-179, 1988.
- 35) Lane, R.S., and W.Burgdorfer : Transovarial and transstadial passage of Borrelia burgdorferi in the western black-legged tick, Ixodes pacificus (Acari : Ixodidae). Am. J. Trop. Med. Hyg., 37 : 188-192, 1987.
- 36) Magnarelli, L.A., J.F.Anderson, and A.G.Barbour : The etiologic agent of Lyme disease in deerflies, horse flies and mosquitoes. J. Infect. Dis., 154: 355-358, 1986.
- 37) Tsai, T.F., R.E.Bailey, P.S.Moore, and M.Phil : National surveillance of Lyme disease, 1987-1988. Conn. Med., 53: 324-326, 1989.
- 38) Spielman, A., M.L.Wilson, J.F.Levine, and J.Piesman : Ecology of Ixodes dammini-borne human babesiosis and Lyme disease. Ann. Rev. Entomol., 30: 439-460, 1985.
- 39) Anderson, J.F. : Mammalian and avian reservoirs for Borrelia burgdorferi. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 180-191, 1988.
- 40) Fish, D., and R.C.Dowler : Host associations of ticks (Acari : Ixodidae) parasitizing medium-sized mammals in a Lyme disease endemic area of South New York. J. Med. Entomol., 26: 200-209, 1989.
- 41) Stafford, K.C. : Lyme disease prevention : Personal protection and prospects for tick control. Conn. Med., 53: 347-351, 1989.
- 42) Falco, R.C., and D.Fish : A survey of tick bites acquired in a Lyme disease endemic area in southern New York State. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 456-457, 1988.
- 43) Garcia-Monco, J.C., H.M.Frey, B.F.Villar, M.G.Golightly, and J.L.Benach : Lyme disease concurrent with human immunodeficiency virus infection. Am. J. Med., 87: 325-328, 1989.
- 44) Main, A.J., A.B.Carey, M.G.Carey, and H.G.Goodwin : Immature Ixodes dammini (Acari : Ixodidae) on small animals in Connecticut, USA. J. Med. Entomol., 19: 655-664, 1982.
- 45) Schulze, T.K., G.S.Bowen, M.F.Lakat, W.F.Parkins, and J.K.Shisler : The role of adult Ixodes dammini (Acari : Ixodidae) in the transmission of Lyme disease in New Jersey, USA. J. Med. Entomol., 22: 88-93, 1985.
- 46) Schulze, T.L., G.S.Bowen, M.F.Lakat, W.F.Parkins, and J.K. Shisler : Seasonal abundance and hosts of Ixodes dammini (Acari : Ixodidae) and other ixodid ticks from an endemic Lyme disease focus in New Jersey, USA. J. Med. Entomol., 23: 101-105, 1986.
- 47) Stanek, G., M.Pietschette, H.Flamm, A.M.Hirschl, E.Aberer, W.Kristoferitsch, and E.Schmutzhard : European Lyme borreliosis. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 274-282, 1988.
- 48) Ai C., Wen Y., Zhang Y., Wang S., Qiu Q., Shi Z., Li D., Chen D., Liu X., and Zhao J. : Clinical manifestations and epidemiological characteristics of Lyme disease in Hailin County, Heilongjiang Province, China. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 302-313, 1988.
- 49) Huax, J.P., G.Bigaignon, S.Stadtsbaeder, P.F.Zangerlè, and C.N.de Deuxchaisnes : Pattern of Lyme arthritis in Europe : Report of 14 cases. Ann. Rheum. Dis., 47: 164-165, 1988.
- 50) Poliklinik, M. : Lyme arthritis in Europe : Comparisons with reports from North America. Ann. Rheum. Dis., 47: 789-790, 1988.
- 51) Asbrink, E., and A.Hovmark : Early and late cutaneous manifestations in Ixodes-borne borreliosis (erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis). Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 4-15, 1988.
- 52) Barbour, A.G., R.A.Heiland, and T.R.Howe : Heterogeneity of major proteins in Lyme disease borreliae : A molecular analysis of North American and European isolates. J. Infect. Dis., 152: 478-484, 1985.
- 53) Wilske, B., V.Preac-Mursic, G.Schierz, R.Kühbeck, A.G.Bar-bour, and M.Kramer : Antigenic

- variability of Borrelia burgdorferi. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 126-143, 1988.
- 54) Kornblatt, A.N., P.H.Urband, and A.C.Steere : Arthritis caused by Borrelia burgdorferi in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc., 186: 960-964, 1984.
 - 55) Burgess, E.C., D.Gillete, and J.P.Pickett : Arthritis and panuveitis as manifestations of Borrelia burgdorferi infection in a Wisconsin pony. J. Am. Vet. Med. Assoc., 189: 1340-1342, 1986.
 - 56) Burgess, E.C. : Borrelia burgdorferi infection in Wisconsin horses and cows. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 235-243, 1988.
 - 57) Duray, P.H., and A.C.Steere : Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 65-79, 1988.
 - 58) Reik, L., A.C.Steere, N.H.Bartenhagen, R.E.Shopey, and S.F.Malawista : Neurologic abnormalities of Lyme disease. Med., 58: 281-294, 1979.
 - 59) Pachner, A.R., and A.C.Steere : The triad of neurologic abnormalities of Lyme disease : Meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. Neurol., 35: 47-53, 1985.
 - 60) Sigal, L.H. : Lyme disease : A world-wide borreliosis. Clin. Expl. Rheum., 6: 411-421, 1988.
 - 61) Christen, H.J., N.Bartlau, F.Hanefeld, und R.Thomssen : Lyme-Borreliosis-häufigste Ursache der akuten peripheren Fazialisparese in Kindersalter. Monatsschr. Kinderheilkd., 137: 151-157, 1989.
 - 62) Steere, A.C., W.P.Batsford, M.Weinberg, J.Alexander, H.J. Berger, S.Wolfson, and S.E.Malawista : Lyme carditis : Cardiac abnormalities of Lyme disease. Ann. Infect. Dis., 93: 8-16, 1980
 - 63) de Koning, J., J.A.A.Hoogkamp-Korstanje, M.R.van der Linde, and H.J.G.M.Crijns : Demonstration of spirochetes in cardiac biopsies of patients with Lyme disease. J. Infect. Dis., 160: 150-153, 1989.
 - 64) Marcus, L.C., A.C.Steere, P.H.Duray, A.E.Anderson, and E.B. Mahoney : Fatal pancarditis in a patient with co-existing Lyme disease and babesiosis. Ann. Intern. Med. 103: 374-376, 1985
 - 65) Steere, A.C., P.H.Duray, D.J.H.Kauffmann, and G.P.Wormser : Unilateral blindness caused by infection with the Lyme disease spirochete, Borrelia burgdorferi. Ann. Intern. Med., 103: 382-384, 1985.
 - 66) Atlas, E., S.N.Novak, P.H.Duray, and A.C.Steere : Lyme myositis : Muscle invasion by Borrelia burgdorferi. Ann. Intern. Med., 109: 245-246, 1988.
 - 67) Goellner, M.H., W.A.Agger, J.H.Burgess, and P.H.Duray : Hepatitis due to recurrent Lyme disease. Ann. Intern. Med., 108: 707-708, 1988.
 - 68) Kirsch, M., F.L.Ruben, A.C.Steere, P.H.Duray, C.W.Norden, and A.Winkelstein : Fatal adult respiratory distress syndrome in a patient with Lyme disease. J. Am. Med. Assoc., 259: 2737-2739, 1988.
 - 69) Craft, J.E., D.K.Fischer, G.T.Shimamoto, and A.C.Steere : Antigens of Borrelia burgdorferi recognized during Lyme disease : Appearance of a new immunoglobulin M response and expansion of the immunoglobulin G response late in the illness. J. Clin. Invest., 78: 934-939, 1986.
 - 70) Steere, A.C., R.T.Schoen, and E.Taylor : The Clinical evolution of Lyme arthritis. Ann. Intern. Med., 107: 725-731, 1987.
 - 71) Stiernstedt, G., R.Gustafsson, M.Karlsson, B.Svenungsson, and B.Sköldenberg : Clinical manifestations and diagnosis of neuroborreliosis. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 46-55, 1988.
 - 72) Ackermann, R., B.Rehse-Küpper, E.Gollmer, and R.Schmidt : Chronic neurologic manifestations of erythema migrans borreliosis. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 16-23, 1988.
 - 73) Pachner, A.R. : Borrelia burgdorferi in the nerve system : The new "Great Imitator". Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 56-64, 1988.
 - 74) Weber, K., H.J.Bratzke, and U.Neubert : Clinical features of early erythema migrans disease and related disorders. Pediatr. Infect. Dis. J., 7: 286-289, 1988.
 - 75) Schlesinger, P.A., P.H.Duray, B.A.Burke, A.C.Steere, and T.Stillman : Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, Borrelia burgdorferi. Ann. Intern. Med., 103: 67-68, 1985.
 - 76) Markowitz, L.E., A.C.Steere, J.L.Benach, J.D.Slade, and C.V. Broome : Lyme disease

- during pregnancy. J. Am. Med. Assoc., 255: 3394-3396, 1986.
- 77) de Koning, J., R.B. Bosma, and J.A.A. Hoogkamp-Korstanje : Demonstration of spirochaetes in patients with Lyme disease with a modified silver stain. J. Med. Microbiol., 23: 261-276, 1987.
- 78) Benach, J.L., H.B. Fleit, G.S. Habicht, J.L. Coleman, E.M. Bosler, and B.P. Lane : Interaction of phagocytes with the Lyme disease spirochete : Role of the Fc receptor. J. Infect. Dis., 150: 497-507, 1984.
- 79) Aberer, E., M. Maintz, R. Neumann, and G. Stanek : Immuno-peroxidase staining of spirochetes in borreliac skin disease. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 362-364, 1988.
- 80) Hedberg, C.W., M.T. Osterholm, K.L. MacDonald, and K.E. White : An interlaboratory study of antibody to Borrelia burgdorferi. J. Infect. Dis., 155: 1325-1327, 1987.
- 81) Magnarelli, L.A. : Laboratory analyses for Lyme disease. Conn. Med., 53: 332-334, 1989.
- 82) Magnarelli, L.A., J.F. Anderson, and R.C. Johnson : Cross-re-activity in serological tests for Lyme disease and other spirochetal infections. J. Infect. Dis., 156: 183-188, 1987.
- 83) 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.
- 84) Grodzicki, R.L., and A.C. Steere : Comparison of immunoblotting and indirect enzyme-linked immunosorbent assay using antigen preparations for diagnosing early Lyme disease. J. Infect. Dis., 157: 790-797, 1988.
- 85) Berardi, V., K.E. Weeks, and A.C. Steere : Serodiagnosis of early Lyme disease : Analysis of IgM and IgG antibody responses by using an antibody-capture enzyme immunoassay. J. Infect. Dis., 158: 754-760, 1988.
- 86) Magnarelli, L.A., J.F. Anderson, and A.G. Barbour : Enzyme-linked immunosorbent assay for Lyme disease : Reactivity of subunits of Borrelia burgdorferi. J. Infect. Dis., 159: 43-49, 1989.
- 87) Dattwyler, R.J., D.J. Volkman, B.J. Luft, J.J. Halperin, J. Thomas, and M.G. Golightly : Seronegative Lyme disease : Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to Borrelia burgdorferi. N. Engl. J. Med., 319: 1441-1446, 1988.
- 88) Barbour, A.G. : The diagnosis of Lyme disease : Rewards and perils. Ann. Intern. Med., 110: 501-502, 1989.
- 89) Hollström, E. : Successful treatment of erythema migrans Afzelius. Acta. Derm. Venereol. (Stochh.), 31: 235-243, 1951.
- 90) Neu, H.C. : A perspective of therapy of Lyme disease. Ann. N.Y. Acad. Sci., 539: 314-316, 1988.
- 91) 佐々保壽, 川端真人, 井口和幸 : 腹部に巨大紅斑を生じライム病と診断した症例. 感染症誌, 62: 500-502, 1988.
- 92) 松室健士, 出雲周二, 中村昭範, 森豊隆志, 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. 臨床神経学, 29: 1152-1155, 1989.
- 93) 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.
- 94) 井口和幸, 久保信彦, 川上高弘, 荒島康友, 川端真人, 河野均也 : ライム病の血清診断と現況. 第26回レプトスピラシンポジウム記録 : 5pp., 2表, 1989.
- 95) 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増号: 101, 1989.
- 96) 大谷昌, 山屋駿一, 森 守, 堀内信之, 池田幹雄 : ゼラチン粒子凝集反応による抗ライム・ボレリア抗体の測定. 感染症誌, 63増号: 102, 1989.
- 97) 堀内信之, 安藤幸穂 : マダニ刺症の統計-自験29例を中心として. 皮膚病診療, 9: 557-561, 1987.
- 98) Costello, C.M., A.C. Steere, R.E. Pinkerton, and H.M. Fader : A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J. Infect. Dis., 159: 136-139, 1989. (also in Conn. Med., 53: 338-340, 1989.)
- 99) Williams, N. : Legal implications of uncertainty in Lyme disease. Conn. Med., 53: 373, 1989.
- 100) Piesman, J., T.N. Mather, R.J. Sinsky, and Spielman : Duration of tick attachment and Borrelia burgdorferi transmission. J. Clin. Microbiol., 25: 557-558, 1987.

ライム病

- 101) 山口 昇：ダニに刺される話．環境衛生，27(6)：20-24，1980．
- 102) 内川公人，佐藤 潔：長野県のマダニ類と人マダニ咬虫症の原因種の分布状況について．信大環境科学論集，5：78-82，1983．
- 103) Kawabata, M., S. Baba, K. Iguchi, N. Yamaguchi, and H. Russell : Lyme disease in Japan and its possible incriminated tick vector, Ixodes persulcatus.
- 104) 熊田信夫：寄生虫症(3) - 節足動物の病原性，特にマダニ媒介性疾患について，現代医学，34：149-154，1986．
- 105) 山口 昇：ライム病とその媒介者 - 病原体と媒介者発見の小史．最新医学，44：920-926，1989．