

ライム病の治療

仲間 秀典 信州大学医学部公衆衛生学
内川 公人 信州大学医学部寄生虫学

Antibiotic Therapy for Lyme Disease

Hidenori NAKAMA¹⁾ and Kimito UCHIKAWA²⁾

¹⁾Department of Public Health, Shinshu University School of Medicine

²⁾Department of Parasitology, Shinshu University School of Medicine

はじめに

ライム病はマダニ媒介性のスペロヘータ感染症であり、したがって本症の治療は他のスペロヘータ感染症と同様抗生物質が主流となる。ここでは、現在推奨されている本症の治療法を紹介するが、本症の病期により投与方法や投与量が異なるので、まず本症の一般的な病期分類を述べ、その後に抗生物質の投与方法を解説することにする。

ライム病の病期と症状

本症の臨床経過は、大きく3期に分類されている。すなわち、第1期はマダニ咬着から本症に特徴的な慢性遊走性紅斑（以下ECM）が出現するまでの数週、第2期は神経症状や循環器症状が発現する咬着後数週から数カ月、第3期は関節症状や脳神経症状が出現する咬着後数カ月から数年以降である。

ただし、これまでの研究によれば、ライム病患者のすべてがこのような経過を辿るのではなく、第1期のみで治癒するもの、第1期の所見がなく第2期や第3期の症状が突然発現するものなど様々であり、各症状の出現頻度もそれぞれ異っている。

日本ではライム病の歴史がまだ浅く、その臨床像、とりわけ第2期や第3期の病態が不明である。したがって、ここでは現在米国で認められている症状と、その予想される出現頻度を表1に示した。第2期の主要な症状のうち最も出現頻度が高いのが関節炎で、未治療患者の約半数に認められている。これに比べて循環器系や神経系の症状は少なく、約10%に見られるにすぎない。第3期においても関節炎の発生頻度が高率で、同じく未治療患者のおよそ半数に認められるという。

ライム病の治療

a. 一般原則

以上の病期のうち、第1期（早期）には抗生物質の経口投与、第2期、第3期には静脈投与が基本原則である。現在、世界で最も患者数の多い米国では、表2のような治療法が推奨されている。

すなわち、一般にテトラサイクリン系、ペニシリン系、セフェム系の抗生物質が有効で、第1期はドキシサイクリン、テトラサイクリン、アモキシシリンが経口投与（4週間）されることが多い。一方、第2期、第3期ではセフトリアキソン、セフォタキシム、ペニシリンGの静脈投与（2～4週間）が一般的で、これらが無効な場合クロラムフェニコールの静脈投与（2～4週間）も行なわれている。なお、本症にはエリスロマイシン（マクロライド系）も感受性があるが、アミノグリコシド系は無効である。

b. 主要症状に対する治療法

以上の一般原則を踏まえ、ここでは個々の症状に対する抗生物質の選択および投与方法について述べる（表3）。

1. ECM

ECMに対しては、ドキシサイクリンやテトラサイクリンの経口投与が一般的である。アモキシシリンも有効で、特に小児や妊産婦の場合には第一選択となる。最近、第3世代セフェム系のセフトリアキソンがECMの改善に有効なことが指摘されている。なお、ECMについては静脈投与の適応はない。

2. 神経症状

神経症状のうち最も頻度の高い顔面神経麻痺には、ドキシサイクリンやアモキシシリンの経口投与が行なわれている。また、髄膜炎をはじめとする他の神経障害

表 1. Clinical Manifestations of Different Stages of Lyme Disease

-
1. Stage I (Early localized) disease: a few days to a month after tike bite
- Erythema Chronicum Migrans (ECM)
 - Others
 - Fatigue/malaise/lethargy
 - Headache
 - Myalgia
 - Arthralgia
 - Regional/Generalized lymphadenopathy
2. Stage II (Early disseminated) disease: days to 10 months after tike bite
- Carditis - approximately 8 to 10% of untreated patients
 - Conduction defects
 - Mild cardiomyopathy
 - Neurologic disease - approximately 10 to 12% of untreated patients
 - Meningitis
 - Encephalitis
 - Cranial neuropathy (most often facial, which can be bilateral)
 - Peripheral neuropathy/Radiculopathy
 - Myelitis
 - Musculoskeletal - approximately 50% of untreated patients
 - Migratory polyarthritis and/or polyarthralgias
 - Fibromyalgia
 - Others
 - Cutaneous: Lymphadenosis benigna cutis (Lymphocytoma)
 - Lymphadenopathy: Regional and/or generalized
 - Ophthalmologic: Conjunctivitis, iritis, choroiditis
 - Hepatic: Liver function test abnormalities, hapatitis
 - Renal: Microhematuria, proteinuria
3. Stage III (Chronic or persistent) disease: months to years after tike bite
- Musculoskeletal
 - Migratory polyarthritis - approximately 50% of untreated patients
 - Chronic monoarthritis - approximately 50% of untreated patients
 - Fibromyalgia
 - Neulogic disease
 - Chronic, often subtle, encephalopathy
 - Chronic, often subtle, peripheral neulopathy
 - Ataxia, dementia, sleep disorder
 - Cutaneous
 - Acrodermatitis chronica atrophicans
 - Morpheal/localized scleroderma-like lesions
-

ライム病の治療

表2. Current Recommendations of Antibiotic Therapy for Lyme Disease(USA)

1. Oral Therapy of Early Localized Lyme Disease	
Doxycycline 100mg. p.o.b.i.d. 4weeks	
Tetracycline 250mg to 500mg. p.o.q.i.d. 4weeks	
Amoxicillin 250mg to 500mg. p.o.q.i.d. 4weeks	
2. Intravenous Therapy of Early Disseminated (Stage II) and Late or Chronic (Stage III) Lyme Disease	
Third generation cephalosporins:	
Ceftriaxone 2g. q.d. or 1g. b.i.d. 2 to 4 weeks	
Cefotaxime 3g. b.i.d. 2 to 4 weeks	
Penicillin G 20 X 106 units in 6 divided doses 2 to 4 weeks	
Chloramphenicol 50 mg/kg/day in 4 divided doses 2 to 4 weeks	

表3. ライム病の治療

病期	症状	抗生物質名	投与方法	投与量	投与期間
I	ECM	ドキシサイクリン	経口、分2	200mg/日	2~4週
		テトラサイクリン	経口、分3	750~1500mg/日	2~4週
		アモキシリン	経口、分3	750~1500mg/日	2~4週
		アモキシリン (小児)	経口、分3	20mg/kg/日	2~4週
II, III	神経症状 (軽症)	ドキシサイクリン	経口、分2	200mg/日	2~4週
		アモキシリン	経口、分3	750~1500mg/日	2~4週
	神経症状 (重症)	セフトリアキソン	静注、1	2000mg/日	2~4週
		ペニシリンG	静注、分6	2000万単位/日	2~4週
	循環器症状 (軽症)	ドキシサイクリン	経口、分2	200mg/日	2~4週
		アモキシリン	経口、分3	750~1500mg/日	2~4週
	循環器症状 (重症)	セフトリアキソン	静注、1	2000mg/日	2~4週
		ペニシリンG	静注、分6	2000万単位/日	2~4週
	関節症状 (軽症)	ドキシサイクリン	経口、分2	200mg/日	2~4週
		アモキシリン	経口、分3	750~1500mg/日	2~4週
	関節症状 (重症)	セフトリアキソン	静注、1	2000mg/日	2~4週
		ペニシリンG	静注、分6	2000万単位/日	2~4週

には、ペニシリンGやセフトリアキサソンの静脈投与が一般的である。

3. 循環器症状

循環器症状に対しては、I度房室ブロックのような軽症例にドキシサイクリンやアモキシリンの経口投与、より重症の房室ブロック、心膜炎、心筋炎にペニシリンGやセフトリアキサソンの静脈投与が推奨されている。

4. 関節症状

関節炎に対しては、第2期、第3期と進行した場合でも、ドキシサイクリンやアモキシリンの経口投与が有効とされている。経口で効果のない場合には、ペニシリンGやセフトリアキサソンの静脈投与が推奨されている。

今後の課題

a. 抗体陽性者への対応

現在日本では、血清検査 (特に、無症状者を対象と

した血清疫学的調査) で抗体陽性と判定されても、マダニ咬症の既往、臨床症状、本症に起因すると思われる異常所見などが確認できないかぎり、抗生物質の投与は行なわないことが多い。

しかし、米国ではその対応について多くの議論があり、ライム病の中心的研究機関の一つであるロバート・ウッズ・ジョンソン医科大学のライム病センターでは、ダニ咬症の既往や臨床所見の有無にかかわらず、血清抗体陽性なら抗生物質の経口投与を1ヶ月続けることを基本方針としている。しかし、抗生物質の投与を疑問視する声もある。

この論議の背景には、血清抗体価検査の精度 (感度と特異度) の問題がある。すなわち、米国ではすでに商業ベースで多くのライム病検査キットが発売されており、そのなかに検査の信頼性に疑問がもたれているものがある。米防疫センターも精度の劣るキットをチ

チェックする品質管理の重要性を指摘し、ライム病の血清診断の標準化を図るべきことを強調している。精度の高い血清診断法が確立されれば、抗生物質投与の是非も自ずと明確になろう。

b. 投与期間

米国では抗生物質の投与期間を通常より長くしたり、一定期間の抗生物質の投与に反応しない場合でも、さらに投与期間を延長する試みもある。例えば、米国では第3期患者に6ヶ月から18ヶ月抗生物質を静注した例が報告されている。

現在のところ、日本ではこのような長期投与例は報告されていない。しかし、患者数が増加すれば通常量の抗生物質では効かない症例が出てくるものと思われ、投与を長期間継続することの是非が問題となろう。副作用、菌交代現象、コストなどの観点から今後検討されるべき課題である。

c. 予防投与

マダニの流行地に足を踏み入れる際などの抗生物質の予防投与についても、同じく副作用、コストなどの観点から議論されている。現在、この問題についてもコンセンサスは得られていないが、積極的な投与を支持する見解は少ないようである。

ただし、ダニに刺咬された場合の投与は当然意味があり、流行地のダニ咬症患者のうち抗生物質を投与されたグループは、投与されなかったグループよりECMの出現頻度が低いことが報告されている。

d. 進行期の効果

ライム病に対する抗生物質の効果にはまだ未知の部分があり、少なくとも初期治療で第2期、第3期に出現する神経障害、循環器障害、関節障害をどの程度回避できるか明らかではない。くわえて、病期が進行す

るにつれ、抗生物質の効果が小さくなることも指摘されている。

日本では米国に比べて患者数が少なく、かつかなり病期の進行した症例がほとんど見られないことから、このような慢性に経過した患者への抗生物質の治療効果は不明である。

e. 他の治療法の併用

ライム病の治療には、房室ブロックに対するペースメーカーの導入など、個々の障害に対応した治療が当然存在する。このような個別的治療とは別に、これまで免疫学的知見に基づいてステロイド剤の投与が検討されてきている。

すなわち、本症の神経症状や循環器症状の発現に免疫学的機序が深く関与することが明らかになってきており、ステロイド剤による治療効果が期待されている。現在のところ、ECMなどの皮膚症状にはステロイド剤の適応はないが、顔面神経麻痺や心膜炎などには一部でステロイド剤が試みられており、これらの症状の改善をみた症例も報告されている。

おわりに

抗生物質によるライム病の治療法を概説した。本症の初期に投与された場合奏効することが多いが、抗生物質による治療は必ずしも万全ではないことに留意すべきである。

また、日本と米国のライム病の臨床像が若干異なっており、治療法にも多少の違いがでてくる可能性がある。今後、日本のライム病解明のための研究が発展することにより、本症のよりきめの細かい治療法も確立されよう。

(受付 1993年12月20日)