

ANTI-*B. BURGDORFERI* ANTIBODIES IN SERA OF PATIENTS WITH FACIAL PARALYSIS

Minoru Ikeda, Masato Kawabata*, Nobuo Kukimoto, Hideo Ohmori, Hidehisa Nakazato, Mutsumi Kuga, Hiroshi Tomita

Departments of Otolarygology and *Clinical Pathology, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi Itabashi-ku Tokyo 173

Cranial nerve neuropathies are reported to be common neurologic abnormalities of Lyme disease. Antibodies against *Borrelia burgdoeferi*, the etiologic agent of Lyme disease, are frequently detected in the serum of patients with Bell's palsy in Europe. In attempt to know the facial nerve disorder and Lyme disease in Japan, we measured anti-*B. burgdorferi* antibodies in patients with facial paralysis living in the suburbs of Tokyo.

Anti-*B. burgdorferi* antibodies were measured by ELISA using two types of antigen, namely the sonic extract and flagellum protein of *B. burgdorferi*. Antibodies to flagellum antigens were measured by commercially available kit (DACOPATTS Co).

The table 1 shows the positive rates of anti-*B. burgdorferi* antibodies in 98 cases with facial paralysis. IgG or IgM antibodies were detected in 22 (32.4%) of 68 patients with Bell's palsy, and in 2 (10.0%) of 20 patients with Hunt syndrome by the sonic extract ELISA, and statistically significant difference ($p < 0.05$) were observed in these two groups.

The table 2 shows that the positive rates of anti-*B. burgdorferi* are significantly ($p < 0.05$) increased in the patients with hyper-globulinemia. None of the patients

with serologically positive reaction against for *B. burgdorferi* antigens had a history of tick bite or erythema migrans, or showed a clinical course suggestive of Lyme disease except for facial paralysis. Therefore, a non-specific reaction to this microorganism could be considered and this non-specific reaction was more frequently observed by the sonic extract ELISA than by the flagellum one.

The 68 patients with Bell's palsy were classified into two groups according to the month of the onset of the disease (from April to September, and from October to March). The detection rates of anti-*B. burgdorferi* antibodies in these two groups are shown in the table 3. The IgM antibodies, but for IgG were significantly ($p < 0.05$) more frequently observed in the group who developed the Bell's palsy between October to March. It is notable that undefined factors linked with a false-positive reaction against *B. burgdorferi* found in Bell's palsy are possibly present during the autumn and winter.

Further studies are needed including those on unidentified pathogens which cause facial paralysis, and also false positive reactions against *B. burgdorferi* with seasonal variation.

急性末梢性顔面神経麻痺の血清ボレリア抗体の検討

池田 稔 久木元 延生 大森 英生
中里 秀史 久我 むつみ 富田 寛

日本大学医学部耳鼻咽喉科

川 端 眞 人

日本大学医学部臨床病理

はじめに

Borrelia burgdorferi は1982年に発見されたマダニにより媒介されるライム病スピロヘータである。¹⁾

ライム病は1970年代後半に米国コネチカット州のライム地方で多くの症例が見いだされ、かつ最初に報告された全身感染症である。²⁾ その臨床症状は多彩で、ステージ1, 2, 3, の三期に分けて理解される。³⁾

まずマダニによる刺傷部の小さな皮疹から数日後に慢性遊走性紅斑として知られる皮膚症状を示す、これをステージ1とし、さらにその1から4カ月後に、髄膜炎や脳神経炎、さらに両側性あるいは一側性の顔面神経麻痺などの神経症状や循環器障害を呈するステージ2が続く。4カ月以降には慢性関節炎や脱髄性脳症などの慢性神経疾患の出現するステージ3となる。

このライム病の病原スピロヘータである *B. burgdorferi* が Bell 麻痺の原因として関与しているとする報告が特にヨーロッパにおいてみられる。^{4, 5, 6)} 日本でもマダニ咬傷後に遊走性紅斑が出現し血清学的にライム病の診断を受けた症例がすでに報告され、ライム病の存在は確認されている。⁷⁾ 従って本邦における Bell 麻痺と *B. burgdorferi* の関連性は興味深い問題である。

今回、われわれは東京近郊に在住し顔面神経麻痺を主訴に受診した症例を対象に *B. burgdorferi* 抗体を測定し、ライム病の代表的神経症状である顔面神経麻痺とライム病との関連を検討したので報告する。

対象と方法

対象症例は1990年7月から1991年6月までの1年間に当科を受診した98例の末梢性顔面神経麻痺症例で、そのうちわけは特発性麻痺である Bell 麻痺68例、Hunt 症候群および zoster sine herpette 20例、再発性および交代性麻痺8例、両側性麻痺2例である。また男性は62例、女性は36例であった。全症例においてライム病の臨床像に明らかに合致する他臓器の異常所見は認められなかった。また梅毒など他のスピロヘータ感染症を有する症例も含まれていない。

検体は初診時の患者血清を用いた。血清中の抗 *B. burgdorferi* 抗体をみるために2種類の抗原を使用した。ひとつは *B. burgdorferi* 虫体全体からの抽出物より作製した抗原（以下Wh抗原とする）であり、もう一つは、DA KOPATTS より市販されているライムボレリオーション ELISA キットの、虫体より得た41 kDa の Flagellum 蛋白抗原（以下F抗原）を用いた。

以上2種類の抗原に対する血清中の IgG お

よびIgM抗体をEIA法で測定した。陽性判定はWh抗原に対しては、正常者の95%点を陽性限界とし、OD値でIgGは0.216、IgMは0.140以上を陽性とした。F抗原での判定はキットの判定基準に従い、IgGは0.260、IgMは0.550以上を陽性とした。

血清IgG、IgM、IgAの正常上限は、それぞれ1224、296、153mg/dlとした。

結 果

Wh抗原およびF抗原によるIgGおよびIgM抗体の陽性率をTable 1に示した。

Wh抗原によりBell麻痺68例のうち22例32.4%がIgGあるいはIgM抗体で陽性を示した。帯状疱疹ウイルス感染症であるHunt症候群あるいはzoster sine herpete症例では、20例中2例10.0%の陽性率であった。再発性あるいは両側性の例では合わせて10例中1例の

み陽性であった。全98例中陽性例は25例25.5%であった。Bell麻痺と帯状疱疹ウイルスによる群との比較では、IgG抗体でみた場合を除き、有意(p<0.05)にBell麻痺において抗体陽性例が多く認められた。

一方F抗原による検討ではIgGあるいはIgM抗体陽性例はBell麻痺では3例4.4%、帯状疱疹ウイルスによる例では1例5.0%で陽性であった。再発性あるいは両側性の例においては陽性症例はみられなかった。全98例中陽性例は4例4.1%であった。F抗原での陽性例は全てWh抗原でも陽性であった。

Wh抗原での高い陽性率について検討するために、血清免疫グロブリン値と陽性率の関係を比較した。(Table 2)血清IgGの上昇した40例において、抗IgG抗体陽性例が11例27.5%と有意(p<0.05)に上昇していた。ま

	Number of Cases	<u>Wh-Borrelia antigen</u>			<u>F-Borrelia antigen</u>		
		(sonicated whole <i>spirochetes</i>)			(flagellin fraction)		
		IgG Ab	IgM Ab	IgG or IgM Ab	IgG Ab	IgM Ab	IgG or IgM Ab
Bell's Palsy	68	13 (19.1%)	13+ (19.1%)	22++ (32.4%)	2 (2.9%)	1 (1.5%)	3 (4.4%)
Hunt Syndrome or z. s. h.	20	2 (10.0%)	0+	2++ (10.0%)	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
Recurrent or Bilateral	10	0	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0	0
Total	98	15 (15.3%)	14 (14.3%)	25 (25.5%)	3 (3.1%)	1 (1.0%)	4 (4.1%)

(+, ++ : p<0.05)

Table 1. The detection rates of anti-*Borrelia burgdorferi* antibodies in patients with facial paralysis. (z.s.h : zoster sine herpete)

Detection Rates of Anti-*Borrelia* Antibodies

	IgG Antibody	IgM Antibody
Serum IgG : Elevated 40cases	11 (27.5%) +	10 (25.0%)
Normal 24cases	1 (4.2%) +	3 (12.5%)
Serum IgM : Elevated 22cases	3 (13.6%)	9 (40.9%) ++
Normal 40cases	8 (20.0%)	4 (10.0%) ++
Serum IgA : Elevated 26cases	4 (15.4%)	4 (15.4%)
Normal 38cases	7 (18.4%)	9 (23.7%)

(+, ++ : $p < 0.05$)

Table 2. The relationships between hyper-globulinemias and the detection rates of anti-*Borrelia burgdorferi* antibodies in patients with Bell's palsy.

た血清IgMの上昇した24例において、抗IgM抗体陽性例が9例40.9%と有意 ($p < 0.05$) に上昇していた。血清IgAと*B. burgdorferi*抗体の陽性率との間には有意の相関性は存在しなかった。

Bell麻痺における高*B. burgdorferi*抗体(Wh抗原による)陽性例の月別発症率を検討した。四月から九月までの発症率は36例中7例19.4%であり、十月から三月までの発症率は33例中15例45.5%であった。これらをIgG抗体およびIgM抗体の陽性例別にみるとTable3のごとくであり、IgM抗体陽性例の発症が十月から三月にかけて有意に上昇していた。

居住地別に、Bell麻痺例のWh抗原に対する陽性率を検討した。千葉県および横浜市からの受診例でそれぞれ3例中2例66.7%と高い陽性率が認められた。東京23区内の症例は45例中15例33.3%、埼玉県の症例は14例中2例14.3%、それ以外の地域(千葉県3例、横浜市3例、群馬県2例、取手市1例)の症例は9例中5例55.6%の陽性率であった。

	April to September n=35	October to March n=33
IgG Antibody	6 (17.1%)	7 (21.2%)
IgM Antibody	3 (8.6%) +	10 (30.3%) +
IgG and/or IgM Antibodies	7 (20.0%) ++	15 (45.5%) ++

(+, ++ : $p < 0.05$)

Table 3. The detection rates of anti-*Borrelia burgdorferi* antibodies in patients with Bell's palsy in relation to the onset season.

抗*B. burgdorferi*抗体陽性例の顔面神経麻痺に関する臨床的検討を行った。Wh抗原による検討で男性の陽性率が43例中10例(23.3%)、女性が25例中12例(48.0%)と女性に有意 ($p < 0.05$) に高い陽性率が認められた。その他は、年齢、完全麻痺の率、nerve excitability test (NET)の結果、顔面神経障害部位、完全治癒率等を検討したが、抗体陽性例と陰性例の間に有意の差を認めなかった。

考 察

本邦における末梢性顔面神経麻痺と *B. burgdorferi* 感染との関連性についての検討は、1989年頃から主に症例報告として行われてきている。⁸⁻¹⁰⁾多数症例を対象とした検索としては、1990年に報告された愛媛県の Bell 麻痺症例における小澤ら¹¹⁾の検討がある。その報告で使用された抗原は、今回われわれの使用した抗原のうち Wh 抗原に相当するものであるが、Bell 麻痺における陽性率は IgG で 3.1%、IgM で 2.1% と低いもので、Bell 麻痺に対する *B. burgdorferi* の関与について否定的な結果であった。今回のわれわれの検討でみられた陽性率との大きな違いについては、検索地域の地理的条件、すなわち、本邦における *Borrelia* の媒介動物とさるシュルツエマダニの分布状況による影響が推察される。シュルツエマダニは主に北海道から本州北部に生息しているといわれ、本邦の慢性遊走性紅斑症例も、北海道、秋田県、千葉県、長野県、島根県など、それらの地域と比較的よく一致して報告されている。³⁾

今回の検討で、Wh 抗原と F 抗原とでその陽性率に大きな差が認められた。Wh 抗原での陽性率は、特に血清免疫グロブリンの高値例で有意の上昇傾向が認められた。

Wh 抗原は *Borrelia* の全虫体抗原であり、一方 F 抗原は 41 kDa の蛋白を抗原とするもので、両者においてその特異性は異なるものと推察される。¹²⁾従って Wh 抗原での高い陽性率に関し、2つの推察が可能と思われる。一つは Wh 抗原での反応が特異的反応である場合であり、この場合特異抗体の上昇により血清免疫グロブリンが上昇した結果と推察できる。

もう一つは Wh 抗原の高い陽性率はその非特異反応、すなわち false positive によるためと考える場合である。この場合 Bell 麻痺において免疫グロブリンを上昇される何らかの

背景因子があり、それにより、Wh 抗原が非特異反応を示したものと推察され、この場合、単純な非特異的反応である可能性も否定できないし、あるいはまた *B. burgdorferi* 以外のスピロヘータ感染がそれらの症例に関与しており、その菌体成分に対する抗体が Wh 抗原と交叉反応を示した可能性も推察できよう。ただし今回陽性症例に梅毒反応陽性例は含まれていない。

現時点では上記推察のいずれであるかは明らかでないが、しかし今回の臨床研究で十分認識する必要のある点は、全例マダニ咬傷や慢性遊走性紅斑の既往は無く、ライム病を肯定する臨床経過の無いことである。この点を考慮すると Wh 抗原での高い陽性率はいずれにしても *B. burgdorferi* に対する非特異的反応であった可能性が高いものと考えられる。

Bell 麻痺における Wh 抗原陽性例の季節別出現頻度を検討すると、10月から3月にかけて有意の上昇が認められ、非特異的反応を出現させる要因は秋から冬に存在すると推察された。

Bell 麻痺における Wh 抗原陽性例の居住地域別検討では千葉県、横浜市等で陽性例が多くみられたのに対し埼玉県は比較的少なく、地域的に異なる傾向が認められた。

ま と め

顔面神経麻痺98例でライム病の病原体である *B. burgdorferi* に対する抗体の検索を1年間にわたり施行し、*B. burgdorferi* の全虫体抗原に対する高い抗体陽性率を認めた。これらの症例の臨床経過を考慮し、それらの反応は非特異的反応であろうと推察した。

季節別検討で、陽性例は10月から3月に有意に増加し、その非特異的反応を引き起こす原因は秋から冬にかけて存在するものと思われる。その要因は今回明かでは無いが、今後は未確認の病原体も含め、検討する必要があるものと思われる。

参 考 文 献

- 1). Burgdorferi W, et al : Lyme disease ; a tick-borne spirochetosis ? Science 216, 1317, 1982.
- 2). Steere AC, et al : Lyme arthritis ; an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. Arch Rheum 20, 7, 1977.
- 3). 川端真人 : 新型スピロヘータ感染症 : ライム病. 日本臨床 46, 2762, 1988.
- 4). Jonnson L, et al : Tick-borne Borrelia infection in patients with Bell's palsy. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 113, 303, 1987.
- 5). Olsson I, et al : Tick-bone Borreliosis and facial palsy. Acta Otolaryngol (Stockh) 108, 424, 1987.
- 6). Bjerkhoel A, et al : Peripheral facial palsy caused by the Borrelia spirochete. Acta Otolaryngol (Stockh) 108, 424, 1987.
- 7). Kawabata M. et al : Lyme disease in Japan and its possible incriminated tick vector, Ixodes persulcatus. J Infect Dis 156, 854, 1987.
- 8). 納 光弘, 他 : 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. ニューロパチーの成因および治療に関する研究. 厚生省昭和63年度研究報告書. 109, 1989.
- 9). 長澤 新, 他 : Borrelia burgdorferi 抗体陽性を示した顔面神経完全対麻痺を主徴とした多発性運動性脳神経麻痺の1例. Facial N Res Jpn 9, 119, 1989.
- 10). 長谷川康博 : 顔面神経麻痺を主徴とした典型的早期神経ボレリア症. Facial N Res Jpn 10, 81, 1990.
- 11). 小澤哲夫, 他 : ベル麻痺におけるボレリア感染の関与に関するパイロットスタディ. Facial N Res Jpn 10, 141, 1990.
- 12). Grodzicki RL, et al : Comparison of immunoblotting and indirect enzymelinked immunosorbent assay using different antigen preparations for diagnosing early Lyme disease. J Inf Dis 157, 790, 1988.

質 疑 応 答

質問 小川浩司 (北里研究所病院)

- ① 関東地方にもライム病はあるのか.
- ② 突難との関係は調べていますか.

質問 馬場駿吉 (名市大)

ボレリアの血清抗体価陽性の顔面神経麻痺例にはボレリアに有効な化学療法を行うべきか?

質問 田村真司 (和歌山医大)

ボレリア感染は終生免疫であるのか. IgM抗体価の高い症例が多いようであったが感染のかなり初期に発症すると考えてよいのか.

応答 池田 稔 (日大)

- ① 北海道, 秋田, 島根などと並び, 千葉県でも慢性遊走性紅斑の報告があり, 関東地方でもボレリア感染はあり得ると考える.
- ② 突難に対する検索は行っていない.

応答 池田 稔 (日大)

テトラサイクリン, ペニシリンGが有効とされている. 今回報告の症例に対しては, 特にそれらの抗生剤の使用は行っていない.

応答 池田 稔 (日大)

抗ボレリア IgG 抗体が終生持続するものか否か存じ上げない. IgM 抗体が麻痺発症後, 6カ月以上経過した例でも認められた. 今回

検討の IgM 抗体（特に Wh 抗原での）の結果には、false positive 例が存在すると推察しており、IgM 抗体陽性例の明確な評価はできない。