

症例報告

抗菌薬と副腎皮質ステロイド薬の併用が有効であった 神経ボレリア症の1例

高堂 裕平¹⁾ 下畑 享良^{1)*} 河内 泉¹⁾ 田中 恵子¹⁾²⁾ 西澤 正豊¹⁾

要旨：症例は両側顔面筋麻痺，四肢感覚障害と筋力低下で発症し体幹の感覚障害，膀胱直腸障害が加わり緩徐進行性に増悪した66歳女性である。免疫グロブリン療法は無効，副腎皮質ステロイド薬で症状進行は停止したが診断に苦慮した。髄液インターフェロン γ 増加から感染症にともなうポリニューロパチー・脊髄炎をうたがい，*B. garinii* と *B. afzelii* に対する血清ボレリア抗体 IgG, IgM 陽性から神経ボレリア症と診断。抗菌薬と副腎皮質ステロイド薬併用で症状は徐々に改善。サイトカイン・ケモカインの増加のみられたばあいには神経ボレリア症も考慮する必要があること，本症に抗菌薬と副腎皮質ステロイド薬併用が有効なばあいがあることが示唆された。

(臨床神経 2012;52:411-415)

Key words：神経ボレリア症，末梢神経障害，顔面神経麻痺，抗菌薬，副腎皮質ステロイド薬

はじめに

ボレリア症は，スピロヘータの一種である *borrelia* がマダニを媒介として感染する細菌感染症である¹⁾。このうち，神経障害を呈するものは神経ボレリア症と呼ばれる。欧米では神経ボレリア症患者数が多いが¹⁾，1980年代後半より本邦においても散見されている^{2)~6)}。多彩な中枢および末梢神経障害を呈し，その病態にインターフェロン γ (IFN γ) をはじめとする炎症性サイトカインが重要であると考えられている⁷⁾。

われわれは，両側顔面筋麻痺，および四肢の感覚障害と筋力低下をみとめ，ポリニューロパチーを呈した症例を経験し，髄液中の IFN γ が高値であったことから神経ボレリア症をうたがい，診断を確定した。神経ボレリア症の診断や治療を考える上で貴重な症例であると考え，考察を加え報告する。

症 例

症例：66歳，女性

主訴：両側顔面筋麻痺，四肢の感覚障害，筋力低下

既往歴：2000年，卵巣癌に対して子宮卵巣付属器摘出術（術後に化学療法をおこない，寛解を維持し，再発や転移はみとめない）。

家族歴：特記事項なし。

職業：農業。

現病歴：2006年5月中旬から軽度の両側顔面筋麻痺が出

現した。数日後，両側顔面筋麻痺は増悪し，さらに両下肢の感覚障害，筋力低下が出現した。このため6月上旬に前医に入院した。入院後まもなく四肢の筋力低下が進行し，歩行不能となった。6月中旬より上肢にも感覚障害と筋力低下が出現し，尿閉も出現した。6月下旬，精査加療目的に当科に転院した。

現症：身長157cm，体重60kg，一般身体所見に異常はなく，ダニ咬傷や皮膚の異常所見はみとめなかった。関節炎の所見もみとめなかった。神経学的所見では，意識は清明，知能正常，脳神経領域では高度の末梢性顔面神経麻痺を両側性にみとめた。左側の聴力低下と両側の耳鳴をみとめた。運動系では，下肢優位の四肢の筋力低下を，遠位筋優位にみとめた。左右差をみとめ，徒手筋力テストで前脛骨筋および腓腹筋は右2レベル，左1レベル，大腿四頭筋は右4レベル，左3レベルであった。握力は右18kg，左15kgであった。腱反射は両側の上腕二頭筋反射が減弱し，その他は消失していた。病的反射はみとめなかった。感覚系では，四肢遠位部優位の異常感覚と温痛覚・触覚の低下，両下肢の振動覚・位置覚の低下をみとめた。両側でラゼーグ徴候が陽性であった。尿閉をみとめた。

検査所見：血算・一般生化学では，赤沈が1時間値70mmと亢進していた。血清アンギオテンシンI転換酵素は正常，抗核抗体やガングリオシド抗体 (GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1b, GQ1b, Gal-C) は陰性であった。腫瘍マーカーも検索したかぎり正常であった。抗神経抗体では，Yo抗体，Hu抗体，Ri抗体，CV2抗体，Tr抗体，Ma-2抗体，amphiphysin抗体はいずれも陰性であった。脳脊髄液 (CSF) では，細胞数は $21/\text{mm}^3$ (単核球98%，多核球2%) と軽度増

*Corresponding author: 新潟大学脳研究所神経内科 [〒951-8585 新潟市中央区旭町通1番町757番地]

¹⁾新潟大学脳研究所神経内科

²⁾金沢医科大学神経内科

(受付日：2011年11月15日)

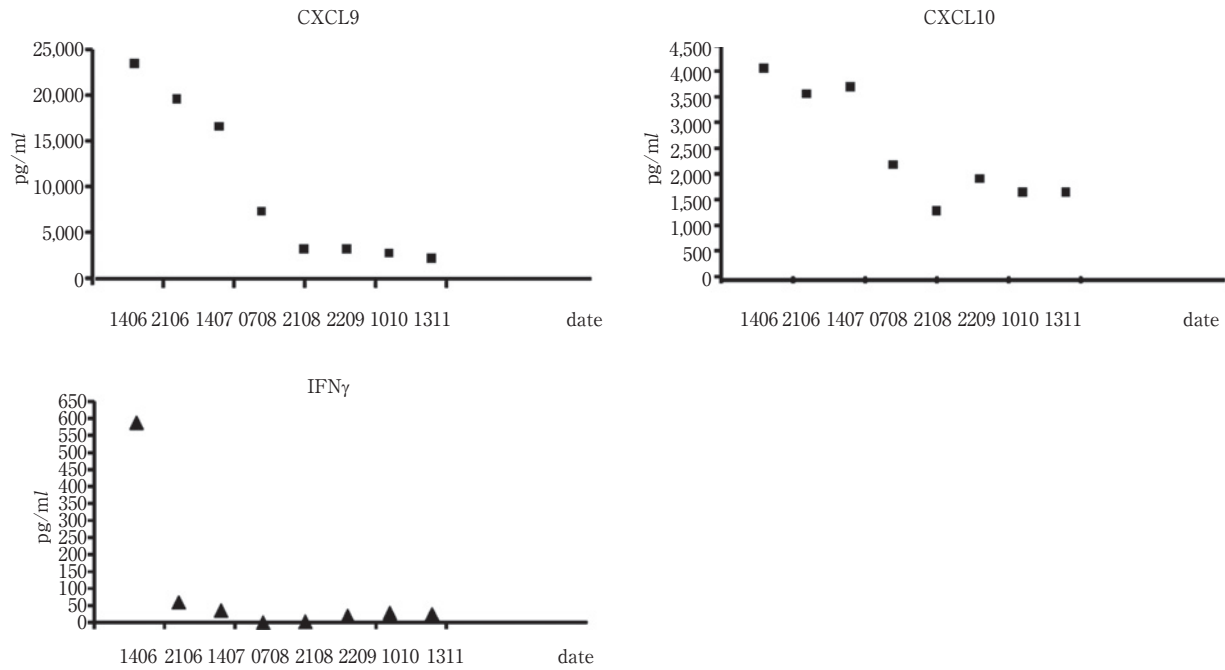


Fig. 1 Time courses of cerebrospinal fluid CXCL9, CXCL10 and interferon-gamma.
IFN γ : interferon-gamma

加し、蛋白は176mg/dlと上昇、糖は62mg/dlと正常範囲であり(血糖93mg/dl)、IgG indexは0.94と上昇していた。神経伝導検査では、運動神経伝導速度および複合筋活動電位は、右正中神経で40m/s、6.6mV、右尺骨神経で51m/s、0.45mV、右脛骨神経で35m/s、5.4mVであり、下肢優位に脱髄と軸索障害が混在するパターンを呈していた。感覚神経活動電位は、いずれの神経においても導出されなかった。

入院後経過：入院時、亜急性の経過で増悪するポリニューロパチーを主徴としたことから、ギラン・バレー症候群(Guillain-Barré syndrome; GBS)の可能性を考慮したが、GBSとしては、両側顔面筋麻痺が高度であること、CSF細胞数の増加をみとめたことが非典型であった。診断的治療として免疫グロブリン大量療法を2006年6月中旬から5日間、7月上旬から5日間施行した。しかしながら症状の改善はなく、発症4週以降も筋力低下は進行性に増悪し、両下肢は遠位筋・近位筋ともに徒手筋力テスト1未満となり、握力も右5kg、左8kgまで低下した。感覚障害も増悪し、7月中旬からは、両側体幹のTh8レベル付近に締め付けるような感覚障害がみられ、便失禁も出現した。脊髄の髄節レベルに一致した感覚障害が出現したこと、筋力低下に明らかな左右差をみとめたこと、高度の膀胱直腸障害をみとめたことが非典型的ではあったものの、発症4週以降も増悪する経過より、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP)の可能性も考慮し、7月下旬にステロイドパルス療法を施行し、ひき続きプレドニゾロン(prednisolone; PSL)60mg/日の内服を開始した。8月中旬に2回目のステロイドパルス療法を施行したところ、症状の進行は停止し、下肢筋力に若干の改善傾向をみとめた。体幹のレ

ベルをとまなう感覚障害、高度の膀胱直腸障害、CSF細胞数の増加から脊髄炎もうたがわれたが、7月下旬に実施した造影をふくむ脊髄MRIでは明らかな異常を指摘できなかった。GBSまたはCIDPとしても経過が非典型的であることよりCytometric Bead Arrayシステム(日本BD)をもちいて、入院時に凍結保存したCSFのサイトカイン・ケモカイン測定したところ、IFN- γ が685.2pg/mlと上昇し、Th1関連ケモカインであるCXCL9が 2.2×10^4 pg/ml、CXCL10が 3.7×10^3 pg/mlと、既報⁸⁾における頭痛患者10名の各平均値105pg/ml、16pg/mlに比し顕著に増加していた(Fig.1)。IFN- γ の増加から、感染症にとまなうポリニューロパチーとして、神経ボレリア症をうたがった。*B. garinii*と*B. afzelii*に対する血清診断⁹⁾で、IgG抗体、IgM抗体とも陽性反応を示し、神経ボレリア症と診断した。8月下旬からセフトリアキソンナトリウム(ceftriaxone; CTRX)2g/日の点滴静注を28日間おこない、9月上旬から塩酸ドキシサイクリン100mg/日内服に切りかえた(内服開始3週後より200mg/日に増量した)。9月下旬の血清では、ボレリアIgG抗体、IgM抗体ともに測定感度以下となり、CXCL9、CXCL10も低下した(Fig.1)。さらに10月上旬、11月中旬にもステロイドパルス療法をおこなった。以後、徐々に症状は改善を示し、2007年1月中旬の退院時には、徒手筋力テストで大腿四頭筋の右が4レベル、左が3レベルにまで回復し、経過中消失した口輪筋の収縮も回復した(Fig.2)。2007年1月にリハビリテーション病院に転院した。

考 察

神経ボレリア症では、患者が感染したと考えられる地域に

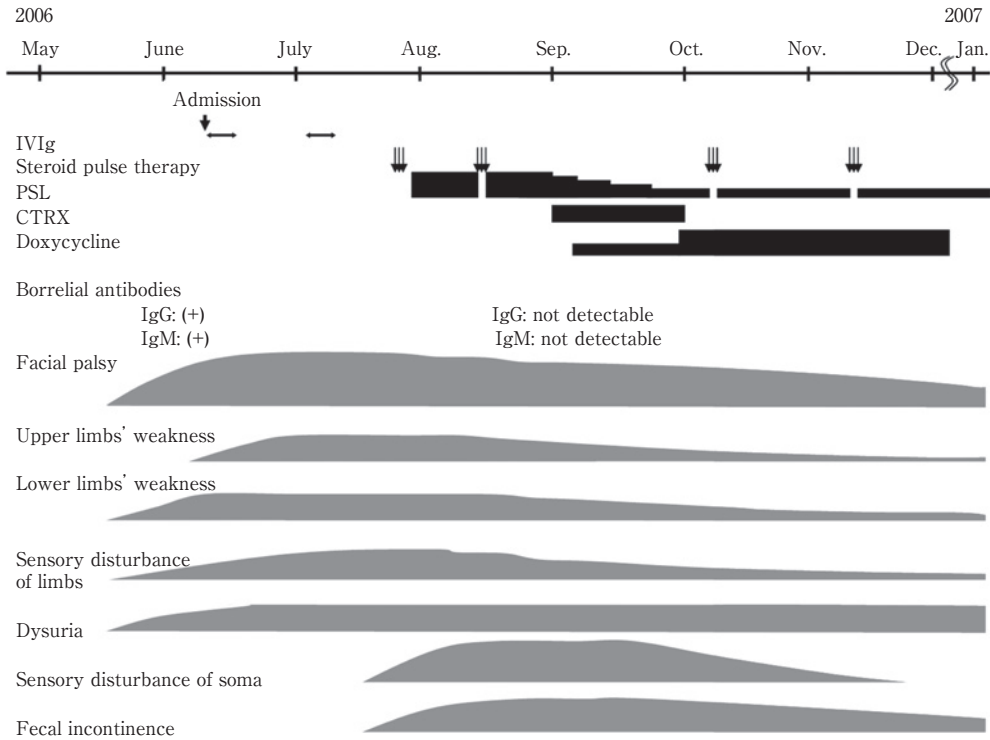


Fig. 2 Clinical course.

IVIg: Intravenous immunoglobulin, PSL: prednisolone, CTRX: ceftriaxone

よって、どの種類の borrelia に対する抗体を測定すべきか注意を要する。国内で感染したばあい、*B. garinii* もしくは *B. afzelii* をうたがうが³⁹⁾、海外のばあい、欧州では *B. garinii* と *B. afzelii* が主体、北米では *B. burgdorferi* が主体と地域特性が存在する¹⁾。本例は海外渡航歴がないため *B. garinii* もしくは *B. afzelii* が原因菌と推定され、実際に両者に対する抗体が血清学的に証明された。以上のように、海外渡航歴がなく、日本国内での感染と考えられれば *B. garinii* と *B. afzelii* に対する抗体価を測定し、逆に北米渡航中の感染がうたがわれるばあいには、*B. burgdorferi* に対する抗体価を測定する必要がある。また、神経ボレリア症は原因菌により主症状がことなるため、症状から原因菌を推定することも可能である。具体的には、*B. burgdorferi* は関節炎、*B. garinii* は関節炎と神経障害、*B. afzelii* は皮膚症状と関連していることが多いとされる¹⁰⁾。本例のように、関節炎や皮膚症状が明らかでなく神経障害が主体の神経ボレリア症は *B. garinii* によるものが推定されるが、このようにボレリア症として特徴的な所見を欠くばあい、診断に苦慮する可能性がある。

神経ボレリア症は、欧米での報告が多いが1980年代後半より本邦においても散見される^{2)~6)}。本邦における報告例の原因菌として *B. burgdorferi*、*B. garinii*、*B. afzelii* が記載されているが^{2)~6)}、宮崎らは *B. burgdorferi* が原因菌とされる報告例の中にも *B. garinii*、*B. afzelii* が原因菌の例がある可能性を指摘している³⁾。神経ボレリア症にともなう症状としては両側性の顔面神経麻痺が多く³⁾、そのほか脳幹脳炎による嚥下障害⁴⁾や

爪根部の発赤腫脹をともなった例⁵⁾など多彩な症状が報告されている。多彩な症状を呈しうること、およびボレリア感染の原因とされるダニ咬傷の既往が明らかでないばあいがあること³⁾⁴⁾、これらがときに神経ボレリア症の診断を困難にする一因と推測される。本例でもダニ咬傷の既往は明らかでなく、診断に苦慮した。

本例では神経ボレリア症をうたがうきっかけとして、CSF サイトカイン・ケモカイン値の測定が有用であった。本例では入院時の IFN- γ と、Th1 関連ケモカインである CXCL9 および CXCL10 が上昇し、とくに後者はボレリア IgG 抗体、IgM 抗体が陰性化した後も高値であった。神経ボレリア症の CSF において IFN γ の増加をみとめたことは報告されており⁷⁾、また CXCL9、CXCL10 は IFN γ によって誘導されることから¹¹⁾、これらのサイトカイン・ケモカインは神経ボレリア症の病態に関与している可能性がある。実際にボレリア感染がヒトの血管内皮細胞¹⁶⁾や関節¹⁷⁾において CXCL9 や CXCL10 を増加させることや、神経ボレリア症の患者 CSF 中の CXCL10、CXCL11 が血清中の CXCL10、CXCL11 に比し有意に高値であったことも報告されている¹²⁾。さらにごく最近、ドイツにおける神経ボレリア症患者を対象とした検討で、髄液 CXCL13 の上昇が診断において高い感度と特異度を有することが報告された¹³⁾。今後、髄液 CXCL9 や CXCL10 の上昇について多数例で検討すること、ならびに髄液 CXCL13 の上昇が本邦例でもみとめられるのかの検討が必要と考えられた。ただし、サイトカイン・ケモカインの測定のみではどの

種類の borrelia が原因となっているかの推測はできないため、神経ボレリア症の診断確定にはボレリア抗体測定が重要であることは忘れてはならない。

治療に関しては、本例では抗生剤治療に加えて、病初期から継続してもちいたステロイド治療が有効と考えられた。神経ボレリア症の病態としては、borrelia が感染後、末梢神経に移行し、直接、神経を傷害するステージ¹⁴⁾と、感染後に何らかの免疫反応が誘導され、二次的に神経障害をひきおこすステージ^{15)~17)}の両方が指摘されている。すなわち、神経ボレリア症で症状の遷延するような症例では、病初期からの十分な塩酸ドキシサイクリンの内服または CTRX の点滴静注といった抗生剤治療と¹⁸⁾、それにひき続く免疫抑制剤による治療が必要であると考えられる。既報でも抗菌療法に併用したステロイド療法の有効性を示した報告¹⁹⁾や、シクロフォスファミドの有効性を示した報告²⁰⁾が散見される。

以上より、サイトカイン・ケモカインを測定して増加がみられたばあいには神経ボレリア症も考慮する必要があること、ならびに十分な免疫抑制剤による治療が必要であることが示唆された。

謝辞：ボレリア抗体を測定いただいた東北大学大学院農学研究科動物微生物学分野 磯貝恵美子先生、ガングリオシド抗体を測定いただいた近畿大学医学部神経内科 楠 進先生に深謝申し上げます。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- Pachner AR, Steiner I. Lyme neuroborreliosis: infection, immunity, and inflammation. *Lancet Neurol* 2007;6:544-552.
- 菊地 統, 村井弘之, 池添浩二ら. Borrelia afzelii 感染にともなう好酸球性筋膜炎の1例. *臨床神経* 2004;44:299-302.
- 宮崎一秀, 飯嶋 睦, 竹内 恵ら. Radiculoneuropathy を呈し, *Borrelia garinii* および *Borrelia afzelii* に対する抗体が陽性であった神経ボレリア症. *臨床神経* 1996;36:1155-1160.
- 河野祐治, 重藤寛史, 白石祥理ら. 高度の嚙下障害を呈したボレリア脳幹脳炎の1例. *臨床神経* 2010;50:265-267.
- 村上郁子, 原 英夫, 重藤寛史ら. 爪根部の発赤腫脹をとめない神経学的3主徴高を呈したライム病の一例. *臨床神経* 1999;39:570-572.
- 徳永秀明, 大八木保政, 古谷博和ら. 両側顔面神経にガドリニウム造影 MRI 病巣をみとめた神経ボレリア症の1例. *臨床神経* 2001;41:632-634.
- Ekerfelt C, Emeruduh J, Bunikis J, et al. Compartmentalization of antigen specific cytokine responses to the central nervous system in CNS borreliosis: secretion of IFN-gamma predominates over IL-4 secretion in response to outer surface proteins of Lyme disease *Borrelia spirochetes*. *J Neuroimmunol* 1997;79:155-162.
- Mahad DJ, Howell SJ, Woodrooffe MN. Expression of chemokines in cerebrospinal fluid and serum of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:320-323.
- 磯貝恵美子, 磯貝 浩. 話題の感染症 ライム病. *モダンメディア* 2003;49:308-314.
- Balmelli T, Piffaretti JC. Association between different clinical manifestations of Lyme disease and different species of *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *Res Microbiol* 1995;146:329-340.
- Farber JM. Mig and IP-10: CXC chemokines that target lymphocytes. *J Leukoc Biol* 1997;61:246-257.
- Lepej SZ, Rode OD, Jeren T, et al. Increased expression of CXCR3 and CCR5 on memory CD4+ T-cells migrating into the cerebrospinal fluid of patients with neuroborreliosis: the role of CXCL10 and CXCL11. *J Neuroimmunol* 2005;163:128-134.
- Schmidt C, Plate A, Angele B, et al. A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 2011;76:1051-1058.
- Maimone D, Villanova M, Stanta G, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA and complement membrane attack complex deposits in the sural nerve of a patient with chronic polyneuropathy and tertiary Lyme disease. *Muscle Nerve* 1997;20:969-975.
- Latov N, Wu AT, Chin RL, et al. Neuropathy and cognitive impairment following vaccination with the OspA protein of *Borrelia burgdorferi*. *J Peripher Nerv Syst* 2004;9:165-167.
- Alaadini A, Latov N. Antibodies against OspA epitopes of *Borrelia burgdorferi* cross-react with neural tissue. *J Neuroimmunol* 2005;159:192-195.
- Shin JJ, Glickstein LJ, Steere AC. High levels of inflammatory chemokines and cytokines in joint fluid and synovial tissue throughout the course of antibiotic-refractory lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1325-1335.
- Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;31:1-14.
- Massengo SA, Bonnet F, Braun C, et al. Severe neuroborreliosis: The benefit of prolonged high-dose combination of antimicrobial agents with steroids—an illustrative case. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;51:127-130.
- Komdeur R, Zijlstra JG, van der Werf TS, et al. Immunosuppressive treatment for vasculitis associated with Lyme borreliosis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:721.

Abstract**Successful treatment of neuroborreliosis with combined administration of antibiotics and steroids: A case report**

Yuhei Takado, M.D.¹⁾, Takayoshi Shimohata, M.D., Ph.D.¹⁾, Izumi Kawachi, M.D., Ph.D.¹⁾,
Keiko Tanaka, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾ and Masatoyo Nishizawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

²⁾Department of Neurology, Kanazawa Medical University Hospital

A 66-year-old woman developed bilateral facial paralysis as well as sensory and motor disturbances of extremities. Two months after the onset of paralysis, she also developed sensory disturbance of her trunk and vesicorectal disturbance, and her symptoms worsened gradually. Because the interferon- γ level in the cerebrospinal fluid was elevated, we suspected that her symptoms were caused by polyneuropathy and myelitis associated with infection. Her serum IgM and IgG antibodies against *Borrelia garinii* and *B. afzelii* were positive. Therefore, we diagnosed her as having neuroborreliosis. Her symptoms gradually improved after the combined administration of antibiotics and steroids. The present case report showed that it might be better to consider the possibility of neuroborreliosis when there are increasing concentrations of cytokine and chemokine, and that combination treatment with antibiotics and steroids can be used for the treatment of this disease.

(Clin Neurol 2012;52:411-415)

Key words: neuroborreliosis, peripheral neuropathy, facial palsy, antibiotics, steroids
