

症例報告

T細胞型悪性リンパ腫を併発した神経ボレリア症の1例

永田 龍世¹⁾ 稲森 由恵¹⁾ 高田 良治¹⁾
池田 賢一^{1)*} 渡邊 修¹⁾ 高嶋 博¹⁾

要旨：症例は80歳男性である。両側性末梢性顔面神経麻痺、四肢筋力低下、四肢末梢・会陰部の感覚障害、尿閉、便秘、四肢腱反射消失をみとめた。バゾプレシン分泌過剰症（syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SIADH）、脳脊髄液細胞増多・蛋白上昇をみとめ、セフトリアキソンおよびステロイドパルス治療にて神経症状はすみやかに改善した。脳脊髄液CXCL-13上昇、血清抗ボレリアIgM抗体陽性より神経ボレリア症と診断した。経過中、SIADHの再燃と全身状態の悪化をみとめ、骨髄検査でT細胞型悪性リンパ腫が判明した。近年、ボレリア感染とリンパ腫の関連が報告されており、本例においてもボレリア感染がリンパ腫の発症機序に関連した可能性が考えられた。

（臨床神経 2014;54:146-150）

Key words：神経ボレリア症、両側末梢性顔面神経麻痺、脳脊髄液CXCL-13、T細胞型悪性リンパ腫

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。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¹⁾²⁾。欧米では神経ボレリア症患者は高頻度にみられる。一方、本邦において報告は少ないが、1980年代後半より北海道および長野県を中心とする本州中部以北から報告されている³⁾。神経症状は多彩で、ダニ咬傷の既往がはっきりせず、診断に苦慮することもある。また、近年、ボレリア感染とリンパ腫の関連が示唆されている^{4)~11)}。

われわれは、両側顔面神経麻痺の原因として神経ボレリア症と診断後、経過中、T細胞型悪性リンパ腫が顕在化した症例を経験した。神経ボレリア症とリンパ腫の関連を考える上で貴重な症例であると考え、報告する。

症 例

症例：80歳、男性

主訴：四肢の脱力、両側末梢性顔面神経麻痺

既往歴：74歳、胆管癌にて手術（術後、再発や転移はみとめない）、前立腺肥大にて手術。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：南九州在住。家庭菜園をおこなうが野山に入ることはない。最近の海外渡航なし。

現病歴：2012年3月上旬に高熱をみとめた。同月下旬より

左手先の異常感覚が出現し、全身へ拡大した。同年4月初めに右末梢性顔面神経麻痺、さらに会陰部の感覚低下、排尿障害、歩行時のふらつきが出現し、数日後には歩行困難となった。近医神経内科に救急搬送され、両側性末梢性顔面神経麻痺、四肢筋力低下、低Na血症を指摘され、当科紹介入院となった。

現症：身長164cm、体重57.4kg。一般身体所見に異常はなく、リンパ節腫脹や肝脾腫はみとめず、ダニ咬傷や皮膚の異常所見はみとめなかった。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にみとめた。運動系では、左右差のある下肢優位の四肢の筋力低下を、徒手筋力テストでは上肢は4レベル、下肢近位筋は2~3レベル、下肢遠位筋は4レベルであった。握力は右9kg、左15kgであった。感覚系では四肢末梢の異常感覚と会陰部の温痛覚・触覚の低下をみとめた。腱反射は全身で消失し、病的反射はみとめなかった。歩行は不可能であった。尿閉および頑固な便秘をみとめた。

検査所見：血算・一般生化学では、血清ナトリウム122mEq/l、血漿浸透圧262mOsm/l、尿浸透圧563mOsm/lであり、バゾプレシン分泌過剰症（syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SIADH）が示唆された。可溶性IL-2レセプター（sIL-2R）1,733U/mlと高値を示し、血清抗HTLV-1抗体は陽性であったが、HTLV-1プロウイルスDNAクロナリティ検査では、モノクローナルな組み込みパターンはみとめられなかった。血清アンギオテンシンI転換酵素、リゾチームは正常、抗核抗体や抗ガングリオシド抗体（GM1、GM2、GM3、GD1a、GD1b、GD3、GT1b、GQ1b、Gal-C、GalNAc-GD1a）は陰性であった。血清prostate specific antigenやα-フェ

*Corresponding author: 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学〔〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8丁目35-1〕

¹⁾ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学

（受付日：2013年5月14日）

Table 1 Results of the nerve conduction study.

	DL (ms)	MCV (m/s)	dCMAP (mV)	pCMAP (mV)	dDur (ms)	F-latency (m/s)	F-frequency (%)	SCV (m/s)	SNAP (μ V)	Dur (ms)
R Median	4.1	48.4	6.7	6.3	6	33.2	87.5	46.6	10.6	1.6
R Ulnar	3.3	46.6	8.2	6.9	7.1	34.2	81.3	45.1	6	1.9
R Tibial	4.7	33.8	7.1	4.2	5.5	57.7	100			
R Peroneal	4.4	37.5	6.1	5.1	5.5	61.8	100			
R Sural								45.1	8.2	1.8

Results of the anterograde sensory nerve conduction study. DL, distal latency; MCV, motor conduction velocity; dCMAP, amplitude of the distal compound muscle action potential; pCMAP, amplitude of the proximal compound muscle action potential; R, right; dDur, distal duration; SCV, sensory conduction velocity; SNAP, sensory nerve action potential amplitude; Dur, duration.

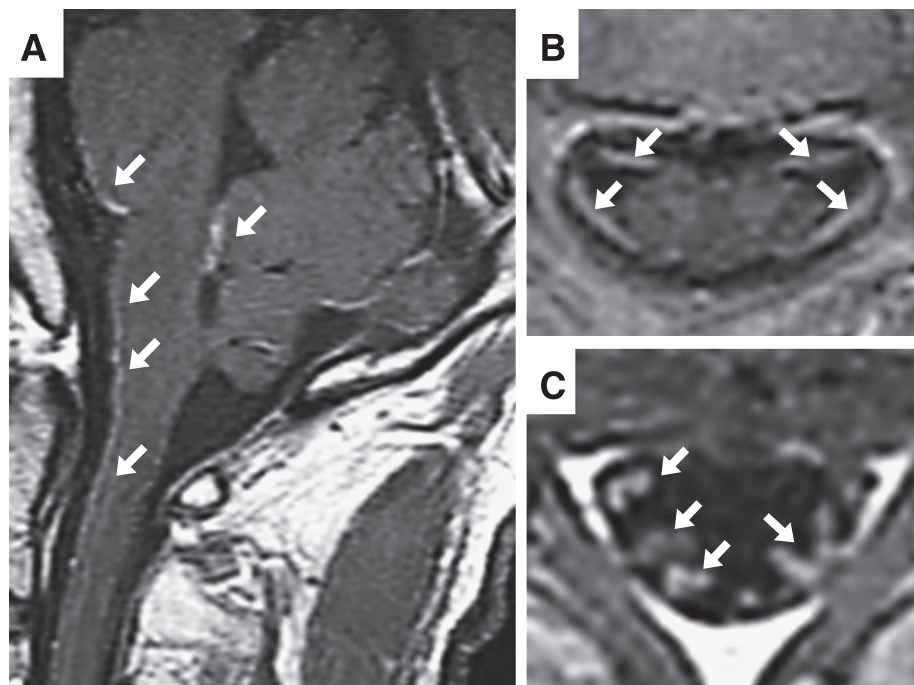


Fig. 1 Spinal MRI.

(A) Gadolinium-enhanced T₁-weighted image of the brainstem and cervical spinal cord (Sagittal, 1.5 T, TR 500 ms, TE 13 ms) showed abnormal enhancement (arrow) of the surface of the pons, medulla, and cervical spinal cord. (B) Gadolinium-enhanced T₁-weighted image of the cervical spinal cord (Axial, 1.5 T, TR 550 ms, TE 10 ms), and (C) Gadolinium-enhanced T₁-weighted image of lumbar spinal cord (Axial, 1.5 T, TR 600 ms, TE 10 ms) showed swelling and abnormal enhancement (arrow) of the lumbar nerve roots and cauda equina.

トプロテイン, carcinoembryonic antigen は正常範囲内であった。脳脊髄液では、細胞数は $38/\text{mm}^3$ (単核球 98%, 多核球 2%) と軽度増加し、蛋白は 258 mg/dl と上昇、糖は 57 mg/dl で、IgG index は $0.71 (\leq 0.73)$ と正常であった。抗 HTLV-1 抗体は陽性、細胞診はクラス I であった。一般細菌・真菌および抗酸菌培養は陰性で、結核菌 DNA および単純ヘルペスウイルス DNA も陰性であった。血清 CXCL-13 43.3 pg/ml (基準値 81.9 ± 87) と正常であったが、脳脊髄液 CXCL-13 は 530.6 pg/ml (基準値 7.8 未満) と著明に上昇していた。

神経伝導検査では、上下肢ともに軽度の運動神経伝導速度の遅延および F 波最短潜時の延長をみとめたが、時間的分散や伝導ブロックはみとめなかった (Table 1)。Blink reflex は両側導出不能であった。脊髄造影 MRI では、橋、延髄、頸髄表面に造影効果をもとめ、頸髄神経根・馬尾の腫大および造影効果をもとめた (Fig. 1A~C)。胸腹部造影 CT、Ga シンチグラフィでは悪性疾患を示唆する所見はみとめなかった。

入院後経過 (Fig. 2) : 入院時、亜急性に増悪する両側性末梢性顔面神経麻痺と多発神経根炎をみとめ、脳脊髄液細胞増

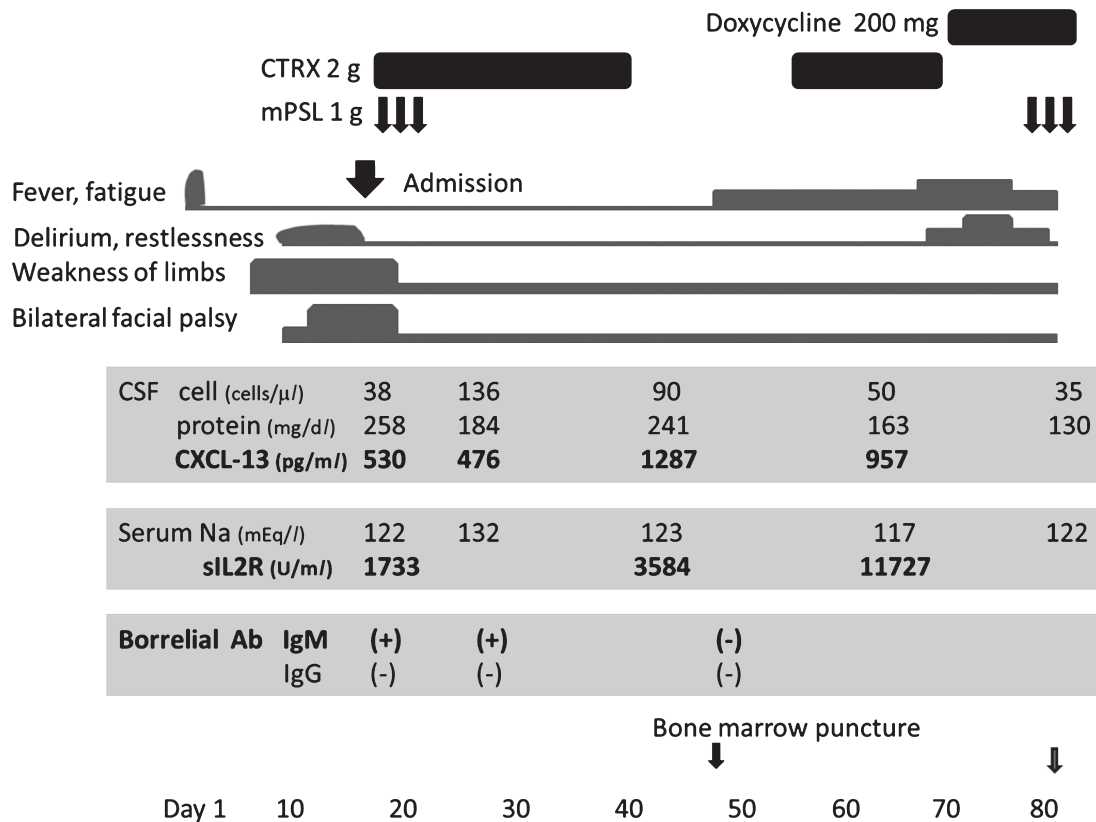


Fig. 2 Clinical course after diagnosing Lyme neuroborreliosis.

After combined administration of antibiotics and steroids, his neurological symptoms and SIADH improved rapidly. CSF showed highly elevated levels of the chemokine CXCL-13, although serum IgM against *B. afzelii* changed from positive to negative. He developed an exacerbation of SIADH and generalized fatigue despite further administration of antibiotics and steroids. He showed marked elevation in levels of the chemokine CXCL-13 in CSF and the soluble interleukin-2 receptor in serum. The second bone marrow aspiration revealed the presence of T-cell lymphoma. Borrelial Ab, Borrelial antibody; CTRX, ceftriaxone; CSF, cerebrospinal fluid; mPSL, methylprednisolone.

多および蛋白上昇をみとめた。ダニ咬傷や皮疹はみとめず、最近の海外渡航や好発地域への来訪はなかったが、臨床症状および脳脊髄液 CXCL-13 の上昇から神経ボレリア症をうたがひ、セフトリアキソンナトリウム (ceftriaxone; CTRX) 2 g/日の点滴静注×21日間およびステロイドパルス療法 (methylprednisolone; mPSL 1 g/日3日間) をおこなった。神経症状はすみやかに改善したものの、脳脊髄液細胞増多・蛋白上昇は遷延し、脳脊髄液 CXCL-13 は 1,287 pg/ml まで上昇した。Western blot にて血清中の *B. afzelii* に対する抗ボレリア IgM 抗体陽性が判明し、神経ボレリア症と診断した。脳脊髄液ボレリア DNA は陰性であった。経過中、発熱、倦怠感が出現し、SIADH の再燃をみとめたため、悪性リンパ腫などの可能性を考慮し、骨髄検査や胸腹部造影 CT の再検、FDG-PET を施行したが、該当する病変はみとめず、くりかえし施行した脳脊髄液細胞診もすべて陰性であった。CTRX の治療期間が不十分であった可能性やヒト顆粒球アナプラズマ症の共感染の可能性を考慮し、再度 CTRX 2 g×14日間投与し、後療法としてドキシサイクリン 200 mg 内服投与をお

こなった。脳脊髄液細胞数増多や蛋白上昇は改善傾向を示したが、発熱や全身倦怠感、SIADH はさらに悪化し、sIL-2R は 11,727 U/ml と著明に上昇した。2回目の骨髄検査をおこなった後、ステロイドパルス療法をおこない、全身状態は一時的に軽度の改善をみとめたが、再度増悪した。再検した骨髄病理所見で CD8 陽性 CD45 陰性の異常リンパ球をみとめ、T細胞型悪性リンパ腫と診断した (Fig. 3)。血液内科に転科後、化学療法 (THP-COP 療法) をおこない、一時全身状態および SIADH の改善を認めたが、高齢であり、化学療法にともなう骨髄抑制が遷延し、全身状態がさらに悪化したため、緩和医療となった。なお、入院時に陽性であった血清抗ボレリア IgM 抗体は、初回の CTRX 投与後に陰性化した。

考 察

神経ボレリア症の診断は、流行地での媒介マダニとの接触機会の既往などの疫学的背景、遊走性紅斑や関節炎などのボレリア症に相応する臨床症状および血清学的診断によって

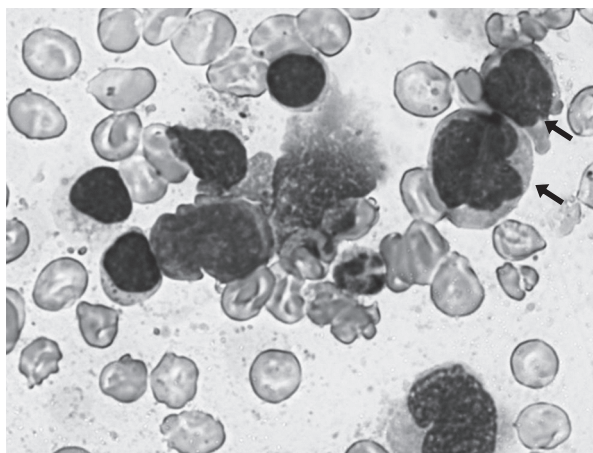


Fig. 3 Bone marrow aspiration revealed medium- to large-sized atypical lymphoma cells (arrow).
(May-Giemsa staining, magnification $\times 1000$).

なされる。ボレリア症をひきおこす病原体は、北米では主に *B. burgdorferi*、欧州では *B. burgdorferi* に加えて、*B. garinii*、*B. afzelii* が主とされる。一方、本邦では、*B. garinii*、*B. afzelii* が主とされており、地域特性が存在する¹⁾²⁾¹²⁾。抗体検査では *B. garinii* と *B. afzelii* は交差反応性があるが、これらと *B. burgdorferi* の間には交差反応性はない。よって、感染地域を考慮した上で適切な抗体検査を選択する必要がある。本例では、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 Western blot にて *B. afzelii* に対する抗ボレリア IgM 抗体が検出され、CTRX 投与にて陰性化したことから、神経ボレリア症と診断された。一般に本邦では本州中部以北が好発地域とされているが³⁾¹²⁾、本例は南九州在住であり、海外をふくめて好発地域の来訪はみとめなかった。また、ボレリア症は原因菌により主症状がことなり、国内感染の原因菌となる *B. garinii*、*B. afzelii* では特徴的な皮膚症状や関節症状を欠くことが多い¹³⁾。本例のように、明らかな好発地域の来訪歴がなく、ボレリア症として特徴的な全身症状を欠くばあいでも、神経症状から神経ボレリア症を考慮することが大切である。

神経ボレリア症の病態において、インターフェロン γ をはじめとする炎症性サイトカインの重要性が指摘されている¹⁴⁾。近年、神経ボレリア症の病初期より脳脊髄液 CXCL-13 の上昇をみとめ、神経ボレリア症の診断において高い感度と特異度を有し、抗菌薬治療に反応しすみやかに低下することが報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。また、中枢神経系原発リンパ腫でも未治療の神経ボレリア症と同等の脳脊髄液 CXCL-13 の上昇をみとめることが報告されている¹⁵⁾。本例では、入院時高度の両側顔面神経麻痺を呈し、脳脊髄液細胞増多をみとめたことから、神経ボレリア症をうたがひ、脳脊髄液 CXCL-13 を測定したところ、脳脊髄液 CXCL-13 の上昇をみとめ、神経ボレリア症と診断し、すみやかに CTRX および免疫学的機序を想定しステロイドパルス療法を施行した。初期治療により

神経症状はすみやかに改善し、脳脊髄液細胞増多や蛋白上昇も改善傾向にあったが、経過中、SIADH の再燃や全身状態の悪化をきたし、それにともない脳脊髄液 CXCL-13 のさらなる上昇をみとめた。本例では後に T 細胞型悪性リンパ腫が判明し、脳脊髄液 CXCL-13 の上昇は神経ボレリア症および悪性リンパ腫の両者を反映したものと考えられたが、神経ボレリア症の診断においても有用であったと考えられる。また、初期治療が有効であった点に関しては神経ボレリア症に対し使用したステロイドパルスがリンパ腫に対して有効であった可能性も考えられるが、初期治療にて抗ボレリア IgM 抗体が陰性化したこと、全経過を通しくりかえし施行した脳脊髄液細胞診はすべて陰性であったこと、経過中、SIADH の再燃や全身状態の悪化をみとめた時点でも抗菌薬投与にて脳脊髄液細胞増多や蛋白上昇は改善傾向を示したことから、神経ボレリア症の経過中にリンパ腫が顕在化したものと考えた。

近年、ボレリア感染とリンパ腫の関連が報告されている。血清学的に primary cutaneous B-cell lymphoma (PCBCL) とボレリア感染の関連が示唆されていたが⁴⁾、PCBCL 20 例の検討で、7 例 (35%) の生検皮膚から *B. burgdorferi* DNA が検出された⁵⁾。ボレリア慢性感染による局所での持続的な抗原刺激が、PCBCL の発症に関連したと考えられ、ヘリコバクター・ピロリ菌の慢性感染による mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma の発症と同様の機序が想定されている⁶⁾。生検皮膚にて *B. burgdorferi* DNA を検出した PCBCL に抗菌薬投与をおこない、PCBCL の完全寛解がえられた症例も報告されている⁷⁾⁸⁾。Cutaneous T-cell lymphoma でも 83 例中 15 例 (18.1%) の生検皮膚で *B. burgdorferi* DNA を検出し、関連が示唆されている⁹⁾。皮膚のみでなく、nodal B-cell lymphoma 2 例のリンパ節生検にて *B. burgdorferi* DNA が検出された報告もみとめる¹⁰⁾。また、*B. garinii* によるボレリア症発症 6 ヶ月後に angioimmunoblastic T-cell lymphoma を発症した報告もみとめる¹¹⁾。本例においても、ボレリア感染が T 細胞型悪性リンパ腫の発症機序に関与した可能性が考えられた。

本報告の要旨は、第 199 回日本神経学会九州地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：ボレリア抗体および脳脊髄液ボレリア DNA を測定していただいた国立感染症研究所 細菌第一部 川端寛樹先生、鹿児島県環境保健センター 御供田睦代先生、抗ガングリオシド抗体を測定していただいた近畿大学医学部神経内科 楠進先生、診断・治療について御助言いただいた当院血液膠原病内科 鈴木紳介先生、吉満誠先生に深謝申し上げます。

本報告は、厚生労働科研難治性疾患等研究事業 (H23-017 および 24133701) の助成の下におこなった。

※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

- 1) Pachner AR, Steiner I. Lyme neuroborreliosis: infection, immunity, and inflammation. *Lancet Neurol* 2007;6:544-552.

- 2) Stanek G, Wormser GP, Gray J, et al. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012;379:461-473.
- 3) Hashimoto S, Kawado M, Murakami Y, et al. Epidemics of vector-borne diseases observed in infectious disease surveillance in Japan, 2000-2005. *J Epidemiol* 2007;17 Suppl:S48-55.
- 4) Jelic S, Filipovic-Ljeskovic I. Positive serology for Lyme disease borrelias in primary cutaneous B-cell lymphoma: a study in 22 patients; is it a fortuitous finding? *Hematol Oncol* 1999;17:107-116.
- 5) Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma and *Borrelia burgdorferi* infection in patients from the Highlands of Scotland. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1279-1285.
- 6) Suarez F, Lortholary O, Hermine O, et al. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood* 2006;107:3034-3044.
- 7) Kutting B, Bonsmann G, Metze D, et al. *Borrelia burgdorferi*-associated primary cutaneous B cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralesional injection of interferon alfa-2a. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:311-314.
- 8) Roggero E, Zucca E, Mainetti C, et al. Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. *Hum Pathol* 2000;31:263-268.
- 9) Tothova SM, Bonin S, Trevisan G, et al. Mycosis fungoides: is it a *Borrelia burgdorferi*-associated disease? *Br J Cancer* 2006; 94:879-883.
- 10) Munksgaard L, Obitz ER, Goodlad JR, et al. Demonstration of *B. burgdorferi*-DNA in two cases of nodal lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2004;45:1721-1723.
- 11) 畑中一映, 宮城島拓人, 鎌田崇宏ら. ライム病加療6ヵ月後に発症した angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *臨床血液* 2000;41:1273-1276.
- 12) Masuzawa T. Terrestrial distribution of the Lyme borreliosis agent *Borrelia burgdorferi sensu lato* in East Asia. *Jpn J Infect Dis* 2004;57:229-235.
- 13) 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.
- 14) Ekerfelt C, Ernerudh 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.
- 15) Schmidt C, Plate A, Angele B, et al. A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 2011;76: 1051-1058.
- 16) Senel M, Rupprecht TA, Tumani H, et al. The chemokine CXCL13 in acute neuroborreliosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:929-933.

Abstract

A case of Lyme neuroborreliosis coexistent with T-cell lymphoma

Ryusei Nagata, M.D.¹⁾, Yukie Inamori, M.D., Ph.D.¹⁾, Yoshiharu Takata, M.D.¹⁾,
Kenichi Ikeda, M.D.¹⁾, Osamu Watanabe, M.D., Ph.D.¹⁾ and Hiroshi Takashima, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Science

An 80-year-old Japanese man developed sensory disturbance of his extremities. One week after the onset of sensory disturbance, he also developed bilateral facial nerve palsy, weakness of the extremities, vesicorectal disturbance, general fatigue, and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). His symptoms worsened gradually. Despite the absence of apparent tick bite and characteristic skin lesions, we suspected Lyme neuroborreliosis (LNB) because of pleocytosis and elevated protein levels in the cerebrospinal fluid (CSF), in addition to the aforementioned symptoms. After combined administration of antibiotics and steroids, his symptoms improved rapidly. CSF showed highly elevated levels of the chemokine CXCL-13 and his serum was positive for IgM against *Borrelia afzelii*. Therefore, we diagnosed him as having LNB. He developed an exacerbation of SIADH and generalized fatigue during the course of LNB. His condition deteriorated despite further administration of antibiotics and steroids. Bone marrow aspiration revealed the presence of medium- to large-sized atypical lymphoma cells and lymphoma cells positive for CD8 but negative for CD45. Therefore, we diagnosed T-cell lymphoma. In recent years, an association between Borrelial infection and lymphoma development has been suspected. *Borrelia afzelii* infection may have been involved in the development of T-cell lymphoma in this case.

(Clin Neurol 2014;54:146-150)

Key words: bilateral facial nerve palsy, cerebrospinal fluid CXCL-13, neuroborreliosis, T-cell lymphoma