

## 症例報告

## 視神経乳頭炎を呈した神経ボレリア症の1例

高下 純平<sup>1)</sup> 林田翔太郎<sup>1)</sup> 今木 裕幸<sup>2)</sup> 光尾 邦彦<sup>1)\*</sup>

要旨：症例は53歳女性。2013年8月下旬にマダニ咬傷を受傷。同年10月中旬から40°C台の発熱が出現し、下旬より、左眼中心視野障害、左末梢性顔面神経麻痺をみとめ、当科入院。入院時神経学的所見で、左末梢性顔面神経麻痺、左眼中心暗点、左上下肢失調、体幹失調をみとめた。血液検査で炎症反応と髄液検査で軽度の細胞数増多をみとめた。頭部MRIは異常なく、眼底所見にて左視神経乳頭炎が示唆された。抗菌薬、ステロイドパルス療法で加療し、後日血清抗ボレリアIgG抗体陽性が判明し、神経ボレリア症と診断した。原因不明の視神経乳頭炎において、顔面神経麻痺などの神経合併症を有するばあいには、神経ボレリア症を考慮する必要がある。

(臨床神経 2015;55:248-253)

Key words：神経ボレリア症、視神経乳頭炎、ライム病、顔面神経麻痺、抗ボレリア抗体

## はじめに

ライム病はスピロヘータの1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<sup>1)</sup>。このうち、神経障害を呈するものは神経ボレリア症といわれ、髄膜炎、脳神経炎、根神経炎などの多彩な神経症状を呈しうる<sup>1)</sup>。ライム病に関連した眼科的合併症については、結膜炎、虹彩毛様体炎、滲出性網膜剥離など様々な報告が散見されるが<sup>2)</sup>、視神経乳頭炎を呈した症例はまれである。われわれは、発熱、リンパ節腫脹などの全身症状に加え、末梢性顔面神経麻痺、視神経乳頭炎、四肢失調、体幹失調を呈した神経ボレリア症の1例を経験した。視神経乳頭炎を呈する症例において、ダニ咬傷などの病歴が存在するばあいには、神経ボレリア症のような特殊な感染症も考慮すべきと考えた。

## 症 例

症例：53歳女性

主訴：発熱、左眼の見えにくさ

職業：主婦。

生活歴：喫煙歴なし、飲酒歴なし。山間部に居住している(標高210m)。自宅内で猫7匹、犬2匹を飼育している。高地への登山歴はなし。海外渡航歴なし。

既往歴：うつ病。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2013年8月下旬に自宅付近の山間部の草を刈った。

その後左背部に紅斑が出現し、ダニ咬傷をみとめた。近医を受診し、咬まれたダニをみせたところ、マダニ咬傷と診断されたが、その後は明らかな自覚症状の出現はなく、様子を見ていた。10月中旬から40°C台の発熱が出現するようになったが、明らかな感冒症状はなかった。近医を受診したが、発熱の原因は不明であり、経過を観察されていた。10月24日起床時から左眼の眼痛および、中心部の見えにくさが出現するようになった。また歩行時にふらつきが出現するようになった。10月25日より左耳介後部のびりびりした異常感覚、左側顔面神経麻痺が出現するようになったため、同日精査目的に当科入院となった。

入院時現症：身長165cm、体重67kg。一般身体所見では、体温37.1°C、両側鼠径部にリンパ節腫脹をみとめた。また両下腿に赤色かつ多発性の皮疹をみとめた。神経学的所見では、意識は清明、脳神経系では瞳孔は右3.0mm、左3.5mmで対光反射は左が鈍であった。眼球運動に明らかな異常はみとめなかった。左眼痛および左眼中心暗点をみとめた。左末梢性顔面神経麻痺、左三叉神経第3枝領域の異常感覚および表在覚低下をみとめた。運動系では、四肢に明らかな筋力低下はなく、左上下肢の失調をみとめた。腱反射は四肢で軽度亢進していたが、病的反射はみとめなかった。項部硬直はみとめなかった。歩行は不安定で、継ぎ足歩行が不可能であった。

検査所見：血算では、白血球が9,860/ $\mu$ lと高値であった。一般生化学では、CRP 8.94 mg/dl、血沈が1時間値71 mmと炎症反応をみとめた。血清プロカルシトニン値は基準値(0.5 ng/ml)以下であった。抗サイログロブリン抗体、抗TPO

\*Corresponding author: 国立病院機構別府医療センター神経内科 [〒874-0011 大分県別府市大字内竈1473番地]

<sup>1)</sup> 国立病院機構別府医療センター神経内科

<sup>2)</sup> 国立病院機構別府医療センター眼科

(受付日：2014年6月11日)

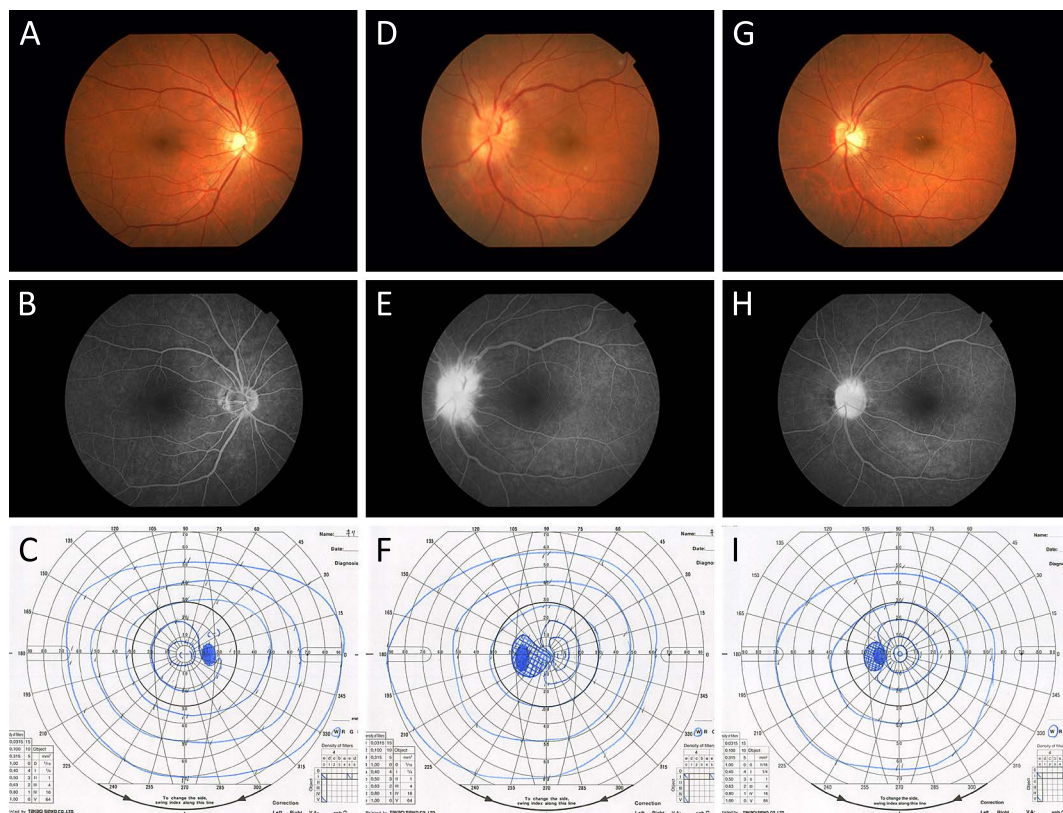


Fig. 1 The ophthalmological findings.

The appearance of the bilateral optic discs appearance at presentation before treatment (A, D) revealed a finding of a left optic disc swelling. Bilateral fluorescein fundus angiography at presentation demonstrated extravasation of the left optic disc in the late phase (B, E). The Goldmann perimeter revealed a central scotoma and dilated Mariotte blind spot in the left eye (C, F). Fundoscopy demonstrated the improvement of the left optic disc swelling after treatment (G). Extravasation of the left optic disc disappeared in the fluorescein fundus angiography evaluation after treatment (H). The visual field defect gradually resolved, as indicated by the Goldmann perimeter (I).

抗体陽性以外には検索した範囲で各種自己抗体は陰性であった。抗AQP4抗体は陰性であった。EBV, CMV, HTLV-1, HSV, VZVをふくむ各種の抗ウイルス抗体は陰性であった。血清アンジオテンシンI変換酵素(ACE)、可溶性IL-2受容体は正常であった。血清梅毒反応はrapid plasma regain test (RPR), treponema pallidum latex immune-assayは陰性であった。トキソプラズマ抗体、ツツガムシ抗体は陰性であった。髄液検査では初圧120 mmH<sub>2</sub>O、終圧60 mmH<sub>2</sub>O、色調は無色透明であった。細胞数は7/μl(単核球96%、多核球4%)と軽度増加し、蛋白は29.5 mg/dl(基準値10~40 mg/dl)で正常、糖は54 mg/dlで正常範囲であった(血糖118 mg/dl)。髄液中ACEは陰性、オリゴクローナルバンドは陰性であった。髄液中のアデノシンデアミナーゼ(ADA)は3.2 IU/lであり、IL-6は38.5 pg/dlと高値であった。頭部MRI、眼窩MRI、頸椎MRI、脳血流シンチは正常で、聴性脳幹誘発電位の潜時に異常はなく、脳幹、小脳の異常を示唆する所見はなかった。入院第3日目の視力は、右0.06/左0.04であった。眼底検査にて左視神経乳頭の発赤腫脹をみとめ(Fig. 1D)、蛍光造影眼底検査では、後期相で視神経乳頭部の造影剤の漏出がみとめられた

(Fig. 1E)。Goldmann視野検査では、左眼に中心暗点およびマリオット盲点の拡大をみとめた(Fig. 1F)。角膜、前房、虹彩、右視野に異常所見はみとめなかった。入院第1日目の血清において、抗ボレリアIgG抗体陽性(western blot法)が判明したため、神経ボレリア症と診断した。血清の抗ボレリアIgM抗体、髄液の抗ボレリアIgM抗体、抗ボレリアIgG抗体は陰性であった。

入院後経過(Fig. 2)：入院時神経学的所見および髄液検査所見より脳神経炎が示唆された。ダニ咬傷の病歴や、高度の左側末梢性顔面神経麻痺などの特徴的な所見から、神経ボレリア症の可能性を考慮した。入院第2日目より、セフトリアキソンナトリウム(ceftriaxone; CTRX)2g/日の点滴静注、塩酸ドキシサイクリン200mg/日内服、ステロイドパルス療法(methylprednisolone 1g日×3日間)を開始した。その後、プレドニゾロン(prednisolone)60mg/日内服を開始し、漸減した。治療開始後、発熱、左上肢失調、体幹失調はすみやかに改善し、炎症反応も改善した。11月上旬(入院第11日目)髄液検査にて細胞数は正常範囲となり、髄液中のIL-6は2.2 pg/dlへ減少した。左眼視野障害、左末梢性顔面神経麻痺

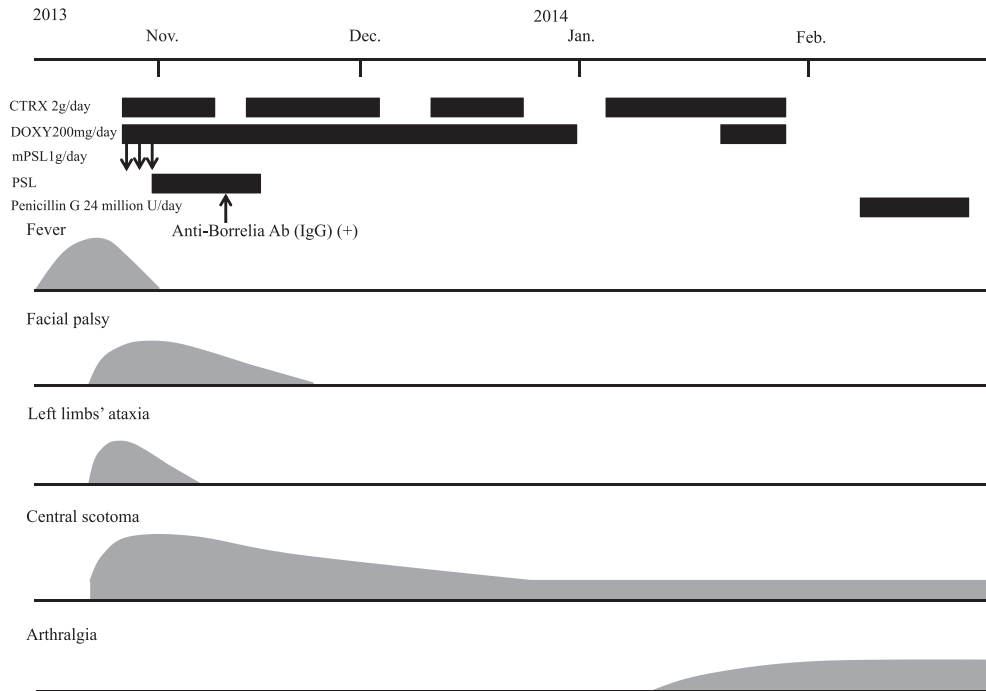


Fig. 2 The clinical course.

She developed a fever, left facial paresis, left limb's ataxia and central scotoma. After the combined administration of antibiotics and steroids, her symptoms gradually improved, but not all of her eye manifestations resolved and arthralgia exhibited. We diagnosed her to have neuroborreliosis 26 days after admission because her serum IgG antibodies against *Borrelia* was positive. CTRX: ceftriaxone, DOXY: doxycycline, mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone.

ともに徐々に改善した。11月下旬(入院第26日目)抗ボレリア IgG 抗体 (western blot 法) 陽性が判明し、ライム病の診断とした。11月上旬(入院第14日目)、CTRX 投与を終了したところ、四肢に皮下出血が多発し、血液検査にて炎症反応が出現したため、11月中旬(入院第20日目)より投与再開した。その後も皮下出血、四肢の疼痛、関節痛などの症状が持続したが、これらはライム病に関連した症状と考え、抗菌薬を断続的に長期間継続した。12月下旬より、皮下出血は消失した。その後、両肩や両膝の関節痛は持続していた。その後、1月中旬(入院第80日目)左視神経乳頭の腫脹は改善傾向で (Fig. 1G)、蛍光眼底造影検査にて左眼の後期相における造影剤の漏出は消失した (Fig. 1H)。また1月下旬(入院第87日目)視野検査にてマリOTT盲点の拡大は改善し、右眼中心暗点の縮小をみとめた (Fig. 1I)。しかし、歪曲視の自覚があり、左眼視力は0.015まで低下した。1月下旬(入院第94日目)入院中偶発的にみとめた、右乳腺腫瘍に対して生検目的に右乳腺腫瘍摘出術を施行した。術後も関節痛の持続があり、血液検査にて軽度の炎症反応がみとめられたため、2月上旬(入院第101日目)よりペニシリン G カリウム 2,400 万単位/日静注を14日間施行したが、症状の改善はえられなかった。その後、うつ病の加療をひき続きおこなう方針となり、2月中旬(入院第117日目)当院精神科へ転科となった。

## 考 察

本例は、マダニ咬傷から約2ヵ月後に、髄膜炎、左末梢性顔面神経麻痺、左視神経乳頭炎を呈し、血清学的検査により神経ボレリア症と診断した症例である。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<sup>3)-5)</sup>。ライム病ボレリアには少なくとも12種類の菌種が存在し<sup>6)</sup>、日本国内で報告されている菌種はほとんどが *B. garinii* であるとされ、神経障害ともっとも関連する菌種のため、国内でのライム病は神経症状が主体であり、髄膜炎、顔面神経麻痺などが出現する。

ライム病による眼疾患では、結膜炎、角膜炎、硝子体炎、ブドウ膜炎、視神経炎、全眼球炎などの多彩な報告がみとめられる。視神経障害については、Krimら、Blancらによる球後視神経炎<sup>7)8)</sup>、McVeighら、Sibonyらによる視神経乳頭炎<sup>9)10)</sup>、Burkhardらによる虚血性視神経症などの報告がみとめられるが<sup>11)</sup>、比較的まれであり、本邦では報告例はない。視神経障害を呈した440例におけるライム病の血清学的診断を後方視的に検討したSibonyらの報告では、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法にて28例(6.4%)の抗ボレリア抗体陽性例がみとめられたものの、ライム病の好発地域では無症候性の抗ボレリア抗体陽性例が指摘されており、視神経障害に強い関連性がみとめられた症例は視神経乳頭炎の1例のみで

Table 1 The reported cases of neuroborreliosis presenting with optic neuritis.

Authors	Age/sex	Eye manifestation	Fundus	Other symptom	Treatment	Outcome
Rotherme, et al (2001) <sup>16)</sup>	8/M	bilateral central scotoma	bilateral papillitis	headache	steroid pulse CTRX	optic atrophy
Rothermel, et al (2001) <sup>16)</sup>	16/F	left central scotoma	left papillitis	arthralgia	CTRX doxycycline tetracycline	normalized
Blanc, et al (2010) <sup>8)</sup>	63/F	right loss of visual acuity	—	headache, arthralgia	steroid pulse CTRX	partially improved
Blanc, et al (2010) <sup>8)</sup>	48/F	left loss of visual acuity	bilateral papillitis	arthralgia	steroid pulse CTRX	normalized
Burkhard, et al (2001) <sup>11)</sup>	58/F	right central scotoma, left visual field defect	bilateral papillitis	facial paresis	oral steroid CTRX	partially improved
Santino, et al (2010) <sup>17)</sup>	33/M	right central scotoma	bilateral papillitis	nothing	steroid pulse CTRX	normalized
Krim, et al (2007) <sup>7)</sup>	67/M	eye pain, blurred vision, diminished colour perceptions	uveitis, retrobulbar optic neuritis	myalgia, facial paresis, ptosis, diplopia, erythema migrans	CTRX	normalized
McVeigh, et al (2012) <sup>9)</sup>	48/M	bilateral loss of visual acuity, painful ocular movements, photophobia, visual distortion	bilateral papillitis	ataxia, headache	steroid pulse Oral steroid CTRX doxycycline amoxicillin	normalized (mild pallor of the left disc)
McVeigh, et al (2012) <sup>9)</sup>	79/M	left blurred vision	left papillitis	headache, dizziness	CTRX	normalized
Sibony, et al (2005) <sup>10)</sup>	76/M	rapid vision loss	bilateral papillitis	headache, confusion, (erythema migrans)	CTRX doxycycline	improved
Our case	53/F	Left central scotoma	Left papillitis	facial paresis, dizziness, arthralgia	CTRX doxycycline steroid pulse oral steroid penicillin G	partially improved

CTRX; ceftriaxone.

あった<sup>10)</sup>。この報告では、ライム病と視神経障害の関連性をうたがう根拠として、流行地域であること、梅毒の血清学的検査 (venereal disease research laboratory slide test あるいは、RPR) が陰性であること、多発性硬化症が否定的であること、血清にて抗ボレリア抗体 (ELISA 法) が陽性であることに加え、①髄液細胞数上昇をともなう脳炎、髄膜炎を呈しているおり、*B. burgdorferi* DNA の polymerase chain reaction が陽性であるか、あるいは髄液中の抗ボレリア抗体が western blot 法にて確認されること、②近い時期に顔面神経麻痺、関節炎、神経根炎などの症状をともない、western blot 法で血清の抗ボレリア抗体が確認されていること、③医師の診断した遊走性紅斑をともなうこと、のうち少なくとも一つ以上を満たすことが必要であるとしている。既報告において、これらの基準を満たし、ライム病と視神経障害に強い関連性がみとめられた症例はまれである<sup>12)</sup> (Table 1)。これらの報告のうち、眼底所見が入手可能であった、9 例中 8 例が乳頭浮腫を呈しており、神経ボレリア症と視神経乳頭炎の関連が示唆される。

九州地方におけるライム病の報告はきわめて少なく、流行地域とはいいがたい。そのため、本例の感染源は不明であるが、自宅内での猫、犬の飼育歴や、山間部に居住していることがライム病発症の危険因子であった可能性があると考えた。本例では、病歴や画像所見から多発性硬化症を示唆する所見はなく、血清梅毒反応は陰性であった。また顔面神経麻痺の合併と western blot 法で血清抗ボレリア IgG 抗体が証明されたことから、本例における視神経乳頭炎もライム病に関連したものの可能性が高いと考えた。

神経ボレリア症の病態としては、ボレリアによる直接障害の可能性<sup>13)</sup>、感染後の免疫応答による二次的な神経障害の可能性が指摘されている<sup>14)</sup>。神経ボレリア症による視神経障害については、巨細胞性動脈炎による前部虚血性眼症と鑑別が困難であった報告例が存在し、血管障害の関与もうたがわれているが<sup>15)</sup>、現時点では不明である。

ライム病に関連した視神経障害の治療については、その他の神経ボレリア症の症例と同様、ステロイド投与による免疫療法、CTR X や doxycycline などの抗菌薬投与が施行されており、すべての症例において視神経障害の改善がみとめられたが、視力の正常化した症例は 6 例のみであった (Table 1)。ライム病に関連した視神経障害では、多発性硬化症、視神経脊髄炎などの視神経炎をきたすその他の代表的な疾患とことなり、抗菌薬投与による治療が主体となるため、原因不明の視神経乳頭炎において、ダニ咬傷の病歴を有し、顔面神経麻痺などの随伴神経症状をともなうばあいには、神経ボレリア症の可能性を考慮する必要がある。

※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) Pacher AR, Steiner I. Lyme neuroborreliosis: infection, immunity, and inflammation. *Lancet Neurol* 2007;6:544-552.
- 2) Lesser RL. Ocular manifestations of Lyme disease. *Am J Med* 1995;98:60S-62S.
- 3) 河野祐治, 重藤寛史, 白石祥理ら. 高度の嚥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.
- 4) 村上郁子, 原 英夫, 重藤寛史ら. 爪根部の発赤腫脹をともない神経学的 3 主徴を呈したライム病の 1 例. *臨床神経* 1999;39:570-572.
- 5) 高堂裕平, 下畑亨良, 河内 泉ら. 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. *臨床神経* 2012;52:411-415.
- 6) 磯貝恵美子, 三好就英, 木村浩一. ライム病. *リウマチ科* 2013;50:189-196.
- 7) Krim E, Guehl D, Burbaud P, et al. Retrobulbar optic neuritis: a complication of Lyme disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1409-1410.
- 8) Blanc F, Ballonzoli L, Marcel C, et al. Lyme optic neuritis. *J Neurol Sci* 2010;295:117-119.
- 9) McVeigh K, Vakros G. Case report: papillitis as the sole ocular sign in Lyme disease. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1093-1097.
- 10) Sibony P, Halperin J, Coyle PK, et al. Reactive Lyme serology in optic neuritis. *J Neuroophthalmol* 2005;25:71-82.
- 11) Burkhard C, Gleichmann M, Wilhelm H. Optic nerve lesion following neuroborreliosis: a case report. *Eur J Ophthalmol* 2001;11:203-206.
- 12) Träisk F, Lindquist L. Optic nerve involvement in Lyme disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23:485-490.
- 13) 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.
- 14) Alaedini A, Latov N. Antibodies against OspA epitopes of *Borrelia burgdorferi* cross-react with neural tissue. *J Neuroimmunol* 2005;159:192-195.
- 15) Träisk F, Andersson M, Svenungsson E. Three cases of neuroborreliosis misdiagnosed as giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol* 2012;41:158-160.
- 16) Rothermel H, Hedges TR 3rd, Steere AC. Optic neuropathy in children with Lyme disease. *Pediatrics* 2001;108:477-481.
- 17) Santino I, Comite P, Gandolfo GM. *Borrelia burgdorferi*, a great chameleon: know it to recognize it! *Neurol Sci* 2010;31:193-196.

**Abstract****A Japanese case of neuroborreliosis with papillitis**

Junpei Kouge, M.D.<sup>1)</sup>, Shotaro Hayashida, M.D.<sup>1)</sup>, Hiroyuki Imaki, M.D.<sup>2)</sup> and Kunihiko Mitsuo, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Beppu Medical Center

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, National Hospital Organization Beppu Medical Center

A 53-year-old Japanese female developed a fever about two months after a tick bite. She also exhibited blurred vision, central scotoma in the left eye, left facial paresis and mild ataxia. A fundus examination revealed left disc swelling in the left eye. An ophthalmological examination showed decreased visual acuity with central scotoma in the left eye. We suspected neuroborreliosis because of the presence of pleocytosis and an elevated level of IL-6 in the cerebrospinal fluid (CSF), in addition to the characteristic neurological findings. She was positive for serum IgG antibodies against *Borrelia* by a Western blot of her serum. Therefore, we diagnosed her to have neuroborreliosis with papillitis. After the combined administration of antibiotics and steroids, her symptoms gradually improved, but not all of her eye manifestations resolved. Although ocular involvement is rare in neuroborreliosis, this case highlights the fact that neuroborreliosis should be considered as a differential diagnosis for patients presenting with papillitis. The diagnosis of neuroborreliosis is important since improvement of the visual acuity is possible with specific antibiotherapy. In cases with papillitis of unknown etiology, it might be better to consider the possibility of neuroborreliosis should be considered when there are signs of Lyme borreliosis, such as facial nerve palsy, arthritis or radiculoneuritis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:248-253)

**Key words:** neuroborreliosis, papillitis, Lyme disease, facial nerve palsy, anti-*Borrelia* antibody

---