

症例報告

片側顔面神経麻痺で発症し抗菌薬を投与したが
髄膜炎を再発したライム病の1例

清水 久央^{1)*} 原谷 浩司²⁾ 宮崎 将行¹⁾ 掛樋 善明¹⁾
長見 周平¹⁾ 片浪 雄一³⁾ 川端 寛樹⁴⁾ 高橋 信行¹⁾

要旨：症例は38歳男性。ダニ刺咬後2ヶ月経過してから片側顔面神経麻痺を呈した。ベル麻痺としてステロイド、アシクロビルを投与し2週間で症状は消失。ライム病の可能性も考慮しドキシサイクリンなどの内服を2週間行った。2ヶ月後に頭痛、発熱などの髄膜炎症状が出現。髄液検査では単核球優位の細胞数上昇を示した。アシクロビルの投与で症状は軽快したが血清ボレリア抗体が陽性でありライム病による髄膜炎と考えた。セフトリアキソンを点滴静注し以後再発はない。抗菌薬を投与したにもかかわらず髄膜炎に進展する症例はまれである。ライム病は本邦では症例が少なく診断が難しい疾患であるが、治療効果の判断にも注意が必要であると思われ報告した。
(臨床神経 2016;56:495-498)

Key words：ライム病，顔面神経麻痺，髄膜炎，ドキシサイクリン，抗菌薬

はじめに

ライム病はスピロヘータの一種である *Borrelia* がマダニを介して感染する細菌感染症である。1999年に感染症発生動向調査の届け出対象疾患（4類）となっている。我が国では年間5～20例の報告がある程度でまれな疾患である¹⁾。病原体ボレリアはマダニ刺咬により経皮的に侵入後、感染局所で増殖し、早くて3日、通常は数週間の後に血行性に拡散する。移行しやすい組織は皮膚、関節、心臓、神経などである。神経症状として髄膜炎、脳神経炎、根神経炎がよく知られている。片側の顔面神経麻痺や無菌性髄膜炎はいずれも一般臨床ではよく経験する所見である。ライム病は無治療で軽快する場合もあるが、関節炎、脳炎などの晩期症状に移行していくこともあるので適切に治療を行う必要がある。抗菌薬はほとんどの症例で効果的と考えられているが、われわれはマダニ刺咬後に片側の顔面神経麻痺を呈し、抗菌薬を投与したにもかかわらず無菌性髄膜炎に進展したライム病症例を経験したので報告する。

症 例

患者：38歳 男性
主訴：頭痛，発熱
既往歴：36歳時サイトメガロウイルス肝炎。
職業：会社役員。
生活歴：ペット飼育歴なし。動物接触歴なし。山間部ではない住宅地に居住。喫煙歴，飲酒歴なし。
現病歴：2013年6月末に北海道道東に仕事で滞在した。自宅のある近畿地方に帰ってきてから、首の後ろにいぼができていたことに気づいた。ある日の起床時にまくらもとにマダニが落ちていた。いぼとおもっていたものはマダニであった。近医皮膚科を受診しライム病のリスクを説明され経過観察の方針となった。
2013年7月中旬から咳嗽が持続したため当院を受診した。胸部レントゲンでは異常なく対症療法を行った。咳嗽は改善したが、同時期から頭部のぴりぴりした感じが持続した。頭皮に触れるとぴりぴりした感じが増強するとのことであった。マダニにかまれた部分は発赤していた。大後頭神経痛の診断でカルバマゼピン 200 mg を投与された。皮膚のぴりぴりとした感覚は数日で消失した。

*Corresponding author: 市立奈良病院神経内科 [〒630-8305 奈良県奈良市東紀寺町1丁目50番1号]

¹⁾ 市立奈良病院神経内科

²⁾ 近畿大学医学部腫瘍内科

³⁾ 国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

⁴⁾ 国立感染研究所細菌第一部・第4室

(Received February 23, 2016; Accepted May 27, 2016; Published online in J-STAGE on June 30, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.000880

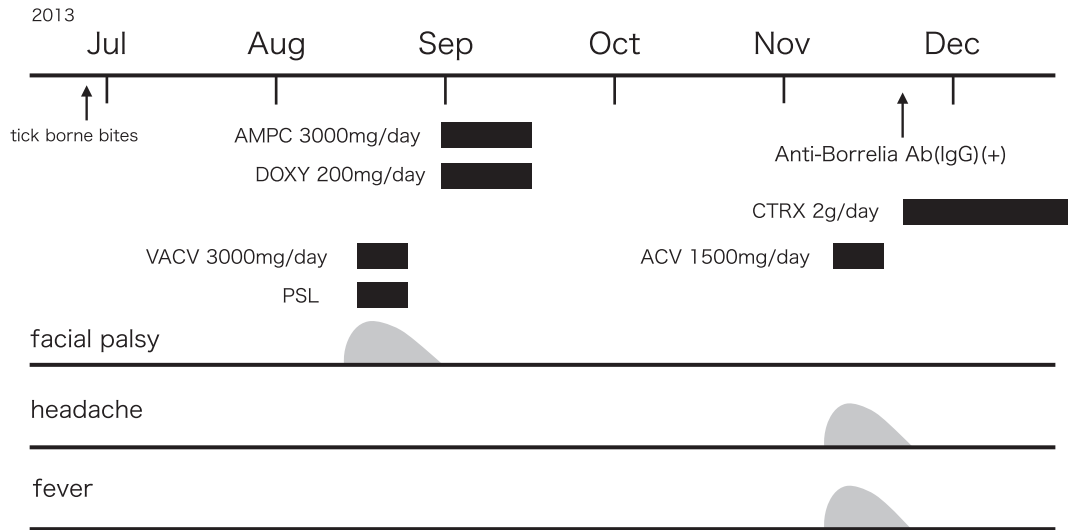


Fig. 1 The clinical course of our patient.

He developed hemifacial palsy 2 months after being bit by a tick. We diagnosed idiopathic peripheral facial palsy and gave the patient oral prednisolone and valacyclovir. Although the symptoms completely resolved in about 2 weeks, there was a risk of Lyme neuroborreliosis. The patient therefore received doxycycline and amoxicillin for 14 days. Two months later, he had symptoms of meningitis such as headache and fever. Viral meningitis was diagnosed and treated with parenteral acyclovir. The symptoms of meningitis improved. Tests for serum IgG antibodies against borrelia were positive. The patient received intravenous ceftriaxone and had no relapse. AMPC: Amoxicillin, DOXY: doxycycline, CTRX: ceftriaxone, VACV: valacyclovir, ACV: acyclovir, PSL: prednisolone.

8月中旬から左片側の顔面麻痺が出現したため当科を受診した。閉眼は可能であり軽度の顔面麻痺であった。味覚や聴覚の異常はなく、耳介水泡もなし。末梢性顔面神経麻痺と診断した。軽症であり初日のみメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 125 mg を点滴したが、以後はメコバラミン 1,500 µg/日、バラシクロビル塩酸塩 3,000 mg/日を処方した。2週間程度で顔面麻痺は治癒した。顔面麻痺は軽快したが、マダニ刺咬歴がありライム病の可能性を考慮しドキシサイクリン 200 mg/日、アモキシシリン 3,000 mg/日を計 14 日間処方した。3ヶ月後の 11 月初旬から 39°C 台の発熱と頭痛が出現した。1週間持続するため当科受診となった (Fig. 1)。

入院時内科学的所見：身長 174 cm, 体重 95 kg, 血圧 139/76 mmHg (rt.arm.sup), 脈拍 86 回/分, SpO₂ 97%, 体温 37.3°C。顔色良く皮膚は浸潤, 体格良好。頭頸部, 胸部, 腹部診察上異常なし。リンパ節腫脹なし。関節所見なし。

入院時神経学的所見：意識は清明, jolt accentuation は陽性, 項部硬直は認めず。瞳孔は左右同大, 顔面の麻痺はなく, 感覚も正常。構音障害, 嚥下障害なし。筋力は四肢で正常。腱反射は左右差なく, Babinski 反射は両側ともに陰性。感覚は表在覚, 深部覚ともに正常範囲であった。膀胱直腸障害は認めず。

入院時検査所見：全血算では WBC 7,670/µl (白血球分画 atypical lymphocytes 1%, Neutrophils 65%, Eosinophils 1%, lymphocytes 31%, Monocytes 2%) Hb 15.5 g/dl, Plt. 21.5 × 10⁴/µl, GOT 37 IU/l, GPT 77 IU/l, γGTP 160 IU/l, T-BIL 0.74 mg/dl, BUN 12.6 mg/dl, Cr 1.07 mg/dl, GLU 104 mg/dl, Na 136 mEq/l, K 4.1 mEq/l, Cl 97 mEq/l, CRP 0.13 mg/dl, インフルエンザの迅速検査は陰性。

髄液検査：初圧 230 mm H₂O, 蛋白 53.0 mg/dl, 糖定量 78 mg/dl (同時血糖 104 mg/dl), 細胞数 286/µl (単核球：多核球 240 : 46) と単核球優位の細胞増多を認めた。髄液中の単純ヘルペス, 水痘帯状疱疹ウイルスの PCR は陰性。ADA 2.0 未満。

頭部 MRI は異常を認めず, 胸部レントゲンは正常範囲, 心電図では伝導ブロックを認めなかった。

入院後経過：症候からは無菌性髄膜炎と考えた。単純ヘルペスもしくは水痘帯状疱疹ウイルスによる髄膜炎の可能性を考慮してアシクロビル 1,500 mg/日の点滴を開始した。ライム病による髄膜炎の可能性も考慮したが顔面神経麻痺の発症から約 3 ヶ月が経過し抗菌薬による治療後もあったため抗菌薬は使用せずに経過をみた。入院後は解熱傾向であり, 第 7 病日には発熱は見られなくなった。第 9 病日には頭痛も消失した。アシクロビルは 7 日間投与し, 髄液中のヘルペス抗体が陰性であることを確認し終了した。症状が改善するのと同時期に国立感染症研究所細菌第一部に依頼したボレリア抗体の結果が判明した。血清 IgM 陰性, IgG 陽性, 髄液 IgM 陰性, IgG 陰性, ボレリア DNA 血清は陰性, 髄液も陰性であった。ボレリア分離培養 (髄液) は陰性であった。神経ライム症の場合, 抗生剤による治療後も長期間にわたって抗ボレリア抗体が持続する例が報告されている²⁾, 既感染であった可能性は否定できないが, 状況からはライム病に関連している可能性が高いと考えた³⁾。米国感染症学会のガイドラインにのっとりセフトリアキソン 2 g/日を計 28 日間投与した⁴⁾。

以後 2 年間経過をフォローしているが, 再発はない。物忘れや体表痛のを訴えがあり Post-lyme disease syndrome などの可能性も考慮したがすぐに軽快した。

考 察

本症例はマダニ接触歴、血清抗体陽性かつ早期局所症状（第7脳神経麻痺と髄膜炎）があるが遊走性紅斑を認めていないためアメリカ疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention; CDC）が推奨する、この前述の米国感染症学会のガイドラインによる診断基準によればライム病の診断は妥当のカテゴリーとなる⁴⁾。

米国感染症学会のガイドラインによればライム病による第7脳神経麻痺はアモキシシリン（500 mg 1日3回2週間）もしくはドキシサイクリン（100 mg 1日2回2週間）の内服が薦められている⁴⁾。ただ第7脳神経麻痺は抗菌薬で治療しなくても2~3週間で軽快することが多いとされている⁵⁾。抗菌薬とコルチコステロイドの使用を比較した報告でも予後は同程度であった⁶⁾。しかし抗菌薬を投与しない患者では関節炎などの晩期症状に移行するリスクが高いとされている。つまりライム病による顔面神経麻痺に対して抗菌薬を投与するのは顔面神経麻痺の改善を促進するためではなく、のちの合併症を予防する意味が大きい⁷⁾。

ライム病髄膜炎の治療は髄液移行性の観点から経口の抗菌薬ではなくセフトリアキソン（2 g/日10~28日間）の点滴静注がすすめられている。よって顔面神経麻痺と髄膜炎では治療薬の選択が異なることになる。しかしこの場合に問題になるのはライム病に関連した脳神経麻痺では髄膜炎症状の有無にかかわらず、しばしば髄液中のリンパ球が上昇している点である。第7脳神経麻痺のみを呈する患者に髄液検査を行うべきかどうか問題となる。米国感染症学会のガイドラインでは髄液検査はすすめられていない。なぜなら仮に髄液細胞の上昇があったとしても髄膜炎が再発するという証拠に乏しく内服の抗菌薬で良好な予後が期待できるからである⁴⁾。

本症例ではアモキシシリンとドキシサイクリンの2剤で治療したにもかかわらず髄膜炎を発症している。内服の抗菌薬の有効性にはついてはいくつかの報告があるがHalperinらは過去の八つのclinical studyを解析し300症例でドキシサイクリンとセフトリアキソンの効果を検討している。ドキシサイクリンで症状の改善が不十分で治療が追加された例は5%程度であり、その後に症状の再発がみられた例はなかったとされている。内服のドキシサイクリンは髄液移行性も高くセフトリアキソンと有効性に遜色がなかったとしている（98.6%のresponse rate, 95%信頼区間94.8~102.5%）⁸⁾。ドキシサイクリンの有効性の高さにもかかわらず本症例では再発がみられた。アモキシシリンについては遊走性紅斑にたい

してアモキシシリンで治療した場合に約4%が治癒しなかったという報告がある⁹⁾。

片側の顔面神経麻痺も無菌性髄膜炎もよく見られる疾患であり、ライム病の存在を想定していないと診断と治療を誤ってしまう可能性がある。また数カ月の期間を経て再発しており連続した症状であることに気づかない可能性もあるので注意が必要と思われ本症例を報告した。顔面神経麻痺を呈した時点で髄液検査を行い髄膜炎の有無を評価するのは一つの方法であったかもしれない。

※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) 国立感染症研究所感染症情報センター. 年別報告数一覧(その1:全数把握) 四類感染症. 東京:国立感染症研究所;2015 Oct 25 [cited 2016 Feb 20]. Available from: <http://www.nih.go.jp/niid/ja/idwr.html>. Japanese
- 2) Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM, et al. Borrelia burgdorferi-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study. *Neurology* 1993;43:169-175.
- 3) 川端真人. 海外で問題となっている感染症への対応. *Lyme病. 診断と治療* 2010;98:1325-1329.
- 4) Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1089-1134.
- 5) Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:569-574.
- 6) Clark JR, Carlson RD, Sasaki CT, et al. Facial paralysis in Lyme disease. *Laryngoscope* 1985;95:1341-1345.
- 7) Kalish RA, Kaplan RF, Taylor E, et al. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. *J Infect Dis* 2001;183:453-460.
- 8) Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;69:91-102.
- 9) Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:785-791.

Abstract**A case of hemifacial paresis in a patient with Lyme neuroborreliosis treated with antibiotics in whom *Borrelia meningitis* developed**

Hisao Shimizu, M.D.¹⁾, Koji Haratani, M.D.²⁾, Masayuki Miyazaki, M.D.¹⁾, Yoshiaki Kakehi, M.D.¹⁾, Shuhei Nagami, M.D.¹⁾, Yuichi Katanami, M.D.³⁾, Hiroki Kawabata, Ph.D.⁴⁾ and Nobuyuki Takahashi, Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Nara City Hospital

²⁾Department of Medical Oncology, Kinki University Faculty of Medicine

³⁾Disease Control and Prevention Center (DCC), National Center for Global Health and Medicine

⁴⁾Department of Bacteriology 1, National Institute of Infectious Disease

A 38-year-old man visited our hospital because of hemifacial paresis that developed 2 months after being bit by a tick. We diagnosed idiopathic peripheral facial palsy and gave the patient oral prednisolone and valacyclovir. Although the symptoms completely resolved in about 2 weeks, there was a risk of Lyme neuroborreliosis. The patient therefore received doxycycline (100 mg twice daily) and amoxicillin (1,000 mg 3 times daily) for 14 days. Two months later, he had symptoms of meningitis such as headache and fever accompanied by lymphocytic cerebrospinal fluid pleocytosis. Viral meningitis was diagnosed and treated with parenteral acyclovir. The symptoms of meningitis improved. Tests for serum IgG antibodies against borrelia were positive. We gave the patient a diagnosis of Lyme neuroborreliosis. The patient received intravenous ceftriaxone and had no relapse. It is a rare for meningitis to develop in a patient with cranial neuropathy who received doxycycline. Lyme neuroborreliosis is a rare disease in Japan. Care should therefore be exercised in the diagnosis of Lyme neuroborreliosis and evaluation of the response to treatment.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:495-498)

Key words: Lyme neuroborreliosis, hemifacial paresis, meningitis, doxycycline, antibiotics
