

ツツガムシ病の感染後に発症した Guillain-Barré 症候群の 2 例

酒井 克也¹⁾ 石井 信之^{1)*} 海老原由佳¹⁾
望月 仁志¹⁾ 塩見 一剛¹⁾ 中里 雅光¹⁾

要旨：症例 1：66 歳男性，紅斑が出現した数日後に歩行困難となった。Guillain-Barré 症候群（GBS）と診断，大量免疫グロブリン療法（IVIg）を施行し，約 2 週間で自力歩行可能となった。症例 2：58 歳女性，紅斑が出現した 1 週間後に歩行困難と呼吸不全を呈した。GBS と診断し IVIg を行った。人工呼吸器管理となったが約 1 か月で離脱した。両症例とも血清学検査でツツガムシ病と診断した。ツツガムシ病では末梢神経障害の合併があるが，症例 2 のように重症化する GBS を生じることもある。GBS の原因の一つにツツガムシ病があることを念頭に置く必要がある。

（臨床神経 2016;56:577-579）

Key words：ツツガムシ病，Guillain-Barré 症候群，*Orientia tsutsugamushi*，リケッチア

はじめに

ツツガムシ病は，*Orientia tsutsugamushi* を起因菌とするリケッチア感染症であり，ツツガムシにより媒介される¹⁾。刺咬部の黒色壊死性痲痲が特徴的で¹⁾，神経合併症は約 12% に認められ，髄膜脳炎が最も多い²⁾。ツツガムシ病感染による Guillain-Barré 症候群（GBS）の報告は稀で，今回経験した 2 症例を過去の報告と合わせて検討する。

症 例

症例 1：66 歳，男性

主訴：四肢脱力

既往歴・家族歴：特記事項なし。

職業：林業。

現病歴：生来健康。2012 年 1 月に頸部に虫に刺され，7 日目に腰痛と両下肢脱力が出現した。11 日目より歩行困難となり，両上肢脱力と四肢体幹に散在性皮疹が出現したため，翌日当科入院となった。

入院時現症：身長 170 cm，体重 60 kg，体温 37.9°C，血圧 120/80 mmHg，脈拍 80 回/分・整，呼吸数 30 回/分，SpO₂ 94%（室内気）。頸部に黒色痲痲化した刺し口があり，四肢体幹には浸潤を触れる紅斑が散在していた。表在リンパ節及び肝脾は触知しなかった。神経学的には嚥下障害，左右差のない下肢遠位優位の四肢筋力低下，四肢腱反射減弱，両下肢の表在覚鈍麻があった。

検査所見：血液検査では炎症反応の上昇と軽度の肝機能障害があった。ツツガムシ Gilliam 株血清抗体価が 320 倍に上昇し，ツツガムシ病と診断。脳脊髄液検査は，細胞数 10/mm³（単核球 100%），蛋白 94 mg/dl だった。

入院後経過：入院時の神経伝導検査では上下肢の運動神経に時間的分散を認め，遠位潜時は著しく延長，下肢感覚神経は導出不能だった。脱髄型 GBS と診断し，入院後より 5 日間の大量免疫グロブリン療法（IVIg，400 mg/kg/日）を施行した。抗ガングリオシド抗体は検出されたが，いずれも GD1a（++），GT1b（+++），GalNAc-GD1a（++）に対する IgM 抗体であった（括弧内は ELISA での反応の強さ。－，＋，＋＋，＋＋＋，＋＋＋＋の 5 段階で表示）。症状は改善し，第 21 入院病日に自宅退院となった。回復後の抗ガングリオシド抗体は未測定。

症例 2：58 歳，女性

主訴：歩行困難

既往歴・家族歴：特記事項なし。

職業：主婦。

現病歴：2013 年 11 月に微熱が出現，微熱出現から 5 日目に 39°C 台に上昇した。8 日目には両側腹部と右肘部屈側に紅斑が出現した。ツツガムシ Kuroki 株血清抗体価が 2,560 倍に上昇し，ツツガムシ病と診断。テトラサイクリン系抗菌薬で解熱し，紅斑も消退した。しかし，15 日目に下肢脱力が出現，17 日目には歩行困難となり，当科入院となった。

入院時現症：身長 152 cm，体重 56 kg，体温 36.1°C，血圧

*Corresponding author: 宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野〔〒 889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200〕

¹⁾ 宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野

（Received January 4, 2016; Accepted June 7, 2016; Published online in J-STAGE on July 29, 2016）

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000864

119/40 mmHg, 脈拍 67 回/分・整, 呼吸数 15 回/分, SpO₂ 97% (室内気). 刺し口や皮疹やリンパ節腫大, 肝脾腫はなかった. 神経学的には, 両側末梢性顔面神経麻痺, 左右差のない下肢遠位優位の筋力低下, 下肢腱反射減弱, 下肢遠位優位の全感覚鈍麻があった.

検査所見: 血液検査では軽度の肝機能障害のみを呈していた. 脳脊髄液検査では, 細胞数 4/mm³, 蛋白 119 mg/dl と蛋白細胞解離を認めた.

入院後経過: 入院時の神経伝導検査では運動神経は正常範囲内, 上肢の感覚神経は導出不能だった. 3 週間後の再検査では上下肢運動神経の遠位潜時は延長し, 複合筋活動電位は著しく低下していたが, 伝導速度は正常範囲内であった. 感覚神経は上下肢ともに導出不能だった. これら所見から軸索型 GBS と診断. 抗ガングリオシド抗体は陰性だった. 入院時から 5 日間の IVIg (400 mg/kg/日) を施行したが, 呼吸筋障害のため第 3 入院病日に人工呼吸器管理とした. その後は症状改善し, 第 26 入院病日には人工呼吸器から離脱, 第 116 入院病日に自宅退院となった.

考 察

ツツガムシ病は, 潜伏期に *O. tsutsugamushi* が小血管腔の内皮細胞へ感染することで多臓器に血管炎を惹起し, 発熱, 倦怠感, 紅斑を引き起こす疾患で, 治療はテトラサイクリン系の抗菌薬が用いられる¹⁾. 稀ではあるが血管炎を病態とする末梢神経障害の合併³⁾の報告もあり, 適切な抗菌薬投与で治癒される.

ツツガムシ病感染による GBS は, 自験例 2 例を含めた 9 例の報告がある (Table 1)^{2) 4) 6)}. 全例で左右対称性の筋力低下と腱反射減弱があった. 神経伝導検査では脱髄型が多く (7/8

例), 脳神経障害合併は 7 例, 呼吸障害を 4 例で認めた. 人工呼吸器管理を要するなど重症化するの脱髄型に多い⁷⁾との報告もあり, ツツガムシ病を先行感染とする GBS は重症化しやすいのかもしれない. 抗ガングリオシド抗体は IgM 型が 2 例で陽性だったが, IgM 型は GBS の診断を示唆する所見とは言えないとされ⁸⁾, 診断的有用性は確立されていない. また, 6 例でツツガムシ病の経過中, 特に発病 7 日以降に GBS が出現した. ツツガムシ病の発症には 7~10 日の潜伏期があるため¹⁾, これが GBS としての先行感染期間にもなり, ツツガムシ病経過中の発症が多かったと推測される. *O. tsutsugamushi* による GBS 発症は, 感染後の免疫介在性の病態が想定されているが, その機序は解明されていない. ロッキー山紅斑熱⁹⁾など他のリケッチア感染症でも GBS 発症の報告があり, 細菌やウイルスと同様にリケッチア感染後にも GBS が生じると考えられた.

ツツガムシ病の末梢神経障害とツツガムシ病感染後の GBS では治療も予後も異なるため, その鑑別は重要である. 診断には出現した末梢神経障害の発症時期と臨床経過, 多発神経障害かどうか鑑別の参考になる. ツツガムシ病治癒後だけでなく, 経過中, 特に発病 7 日目以降に急速進行性の多発神経障害が生じた際には GBS を疑い, 積極的に電気生理学的検査を施行すべきである. 本症例 2 のように数週間の間隔をあけて再検査をすることも診断に有用である¹⁰⁾. GBS の原因の一つにツツガムシ病があることを念頭に置き, ツツガムシ病の治療中もその神経症状の出現・変化を注意深く観察する必要があると考えられた.

謝辞: 抗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学楠進先生に深謝いたします.

※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.

Table 1 Cases of Guillan-Barré syndrome (GBS) following scrub typhus.

Author	Age/Sex	Country	Duration before onset of GBS (days)	Eschar	<i>O. tsutsugamushi</i> antibody titer	MMT (upper/lower)	Cranial nerves	Respiratory failure	Neuropathy pattern	Anti-ganglioside antibodies	Treatment
Ju IN*	60/M	South Korea	10 ‡	+	× 320	2/2	+	+	demyelinated	IgM-GD1b IgM-GM1	IVIg
Lee MS*	46/F	South Korea	7 ‡	+	× 320	3/3	-	+	unknown	not detected	unknown
	54/M	South Korea	17 ‡	+	× 580	1/2	+	-	demyelinated	unknown	IVIg PSL (po)
	74/M	South Korea	10 ‡	+	× 640	1/2	-	-	demyelinated	unknown	IVIg PSL (po)
Sawale VM ⁹⁾	41/M	India	14	+	positive but its titer was unknown	2/2	+	-	demyelinated	unknown	PLEX
Lee SH ⁵⁾	42/F	South Korea	14	+	× 5,120	unknown/3	+	-	demyelinated	not detected	IVIg
Kim JH ⁶⁾	64/M	South Korea	several days †	-	× 3,120	4/4	+	+	demyelinated	unknown	unknown
Our cases	66/M	Japan	7 ‡	+	× 320	3/1	+	-	demyelinated	IgM-GD1a IgM-GT1b, IgM-GalNAc-GD1a	IVIg
	58/F	Japan	15	-	× 2,560	2/1	+	+	axonal	not detected	IVIg

*These cases are referred to by the review²⁾. † GBS developed in the course of scrub typhus. IVIg, intravenous immunoglobulin; PSL, prednisolone; PLEX, plasma exchange.

文 献

- 1) 佐藤寛子. ピットフォール つつが虫病. 呼吸 2014;33:1249-1255.
- 2) Viswanathan S, Muthu V, Iqbal N, et al. Scrub typhus meningitis in South India—a retrospective study. PLoS One 2013;8:e66595.
- 3) Hayakawa K, Oki M, Moriya Y, et al. A case of scrub typhus with acalculous cholecystitis, aseptic meningitis and mononeuritis multiplex. J Med Microbiol 2012;61:291-294.
- 4) Sawale VM, Upreti S, Singh TS, et al. A rare case of Guillain-Barre syndrome following scrub typhus. Neurol India 2014;62:82-83.
- 5) Lee SH, Jung SI, Park KH, et al. Guillain-Barré syndrome associated with scrub typhus. Scand J Infect Dis 2007;39:826-828.
- 6) Kim JH, Lee SA, Ahn TB, et al. Polyneuropathy and cerebral infarction complicating scrub typhus. J Clin Neurol 2008;4:36-39.
- 7) Durand MC, Porcher R, Orlikowski D, et al. Clinical and electrophysiological predictors of respiratory failure in Guillain-Barre syndrome: a prospective study. Lancet Neurol 2006;5:1021-1028.
- 8) Koga M, Takahashi M, Yokoyama K, et al. Ambiguous value of anti-ganglioside IgM autoantibodies in Guillain-Barré syndrome and its variants. J Neurol 2015;262:1954-1960.
- 9) Toerner JG, Kumar PN, Garagusi VF. Guillain-Barré syndrome associated with Rocky Mountain spotted fever: case report and review. Clin Infect Dis 1996;22:1090-1091.
- 10) Uncini A, Kuwabara S. Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome: a critical revision and the need for an update. Clin Neurophysiol 2012;123:1487-1495.

Abstract

Guillain-Barré syndrome following scrub typhus: two case reports

Katsuya Sakai, M.D.¹⁾, Nobuyuki Ishii, M.D.¹⁾, Yuka Ebihara, M.D.¹⁾, Hitoshi Mochizuki, M.D., Ph.D.¹⁾,
Kazutaka Shiomi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Masamitsu Nakazato, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Respiriology, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, University of Miyazaki

Case 1: A 66-year-old man was admitted because of progressive gait disturbance and dysphagia after developing red rash. He was diagnosed as Guillain-Barré syndrome (GBS) and treated by intravenous immunoglobulin therapy (IVIg). Two weeks later, he could swallow and walk without any abnormalities. Case 2: A 58-year-old woman was admitted because of gait disturbance, bilateral peripheral facial nerve palsies, and respiratory failure one week after developing fever and rash. She was diagnosed as GBS and treated with IVIg. She underwent mechanical ventilation, while she could wean off it one month later and her limb strengths improved. We confirmed both patients had scrub typhus by serological studies. Peripheral neuropathy is one of the complications of scrub typhus. In addition, this disease sometimes leads to severe GBS. GBS should be included in differential diagnosis when peripheral neuropathies develop in the course of treating scrub typhus, and we should keep in mind that scrub typhus is one of the causes of GBS.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:577-579)

Key words: scrub typhus, Guillain-Barré syndrome, *Orientia tsutsugamushi*, Rickettsia