

感染症内科外来で診断に1年以上を要したライム病の1例

¹⁾ 神戸大学医学部附属病院感染症内科, ²⁾ 国立感染症研究所感染症情報センター第2室, ³⁾ 同 細菌第一部

岩田健太郎¹⁾ 島田 智恵²⁾ 川端 寛樹³⁾

(平成24年8月1日受付)

(平成24年10月19日受理)

Key words: fever of unknown origin, Lyme disease

序 文

不明熱 (fever of unknown origin, FUO) 患者はしばしば感染症内科外来を訪れる。医師が、診断できなかった発熱を指し、その診断には難渋することが多い。今回、数年にわたる長期の発熱を訴え、ライム病の診断に至った症例を報告する。

症 例

患者: 42歳, 女性。

主訴: 発熱。

既往歴: 妊娠に伴う静脈血栓症2回, 自然流産1回。

手術歴: 虫垂切除。

家族歴: 特に有意なものなし。

服薬: サプリメント, 漢方薬含めなし。

喫煙歴, 飲酒歴: ともになし。

職業歴: ファミリーレストラン勤務。

活動歴: 周辺の山間部散歩あり。海, 河川での行動特になし。

海外渡航歴および北海道, 長野県へ旅行歴: なし。

動物接触歴, ペット: なし。

住宅環境: 周囲を山に囲まれた兵庫県六甲山麓内住宅地の一軒家に在住。

現病歴: 受診2~3年前より毎日のように38℃を超える弛張熱があった。1日2回程度の水様下痢便, 間欠的な右側腹部, 右手, 右下腿の痛みを伴っていた。複数の医療機関を受診, 投薬がなされるも(詳細不明)発熱を認めないため, 2010年8月に神戸大学医学部附属病院感染症内科受診となった。

初診時現症: 身長162cm, 体重64kg。顔色良く皮膚も湿潤, 体格良好。血圧135/95mmHg, 脈拍数100/分・整, 呼吸数16/分, 体温36.9℃(腋窩)。頭頸部, 胸部, 腹部診察上異常なし。リンパ節腫脹なし。皮疹

なし。関節所見なし。

神経学的所見: 歩行正常, 脳神経 (cranial nerves) に異常所見を認めず。筋力, 感覚, 腱反射に異常を認めない。筋萎縮認めず。直腸診, 内診は行わなかった。

初診時検査 (Table 1): 白血球数3,000/ μ L, CRP<0.1mg/dL, 赤沈60分11mmと明らかな炎症所見を認めなかった。胸部単純レントゲン写真は正常であった。腹部超音波検査では臍脂肪沈着と子宮内腫瘍を認めるのみであった。胸部・腹部・骨盤部造影CT検査では, 血栓, 膿瘍, リンパ節腫脹, 胸腹水, その他の異常を認めなかった。

初診後経過: 病歴より過凝固症候群・血栓形成を懸念したが, 診察・検査にてこれらを認めなかった。また, 慢性の発熱という経過にもかかわらず血液検査において炎症所見や臓器障害, 低栄養を示唆する所見も認められず, 画像検査においても発熱の原因を認めなかったため, 慢性炎症性疾患 (感染症・非感染症含む), 悪性疾患の可能性も低いと考えた。仕事を休むなどの疾病利得もないため詐病の可能性も低いと判断した。慢性疲労症候群や心因性の発熱の可能性を考え, 解熱鎮痛薬, 黄連解毒湯などの漢方薬, セロトニン再摂取阻害剤 (SSRI) などを用いて加療した。一時的に解熱したが, その後発熱が再発した。受診後数回に渡り血液検査を行ったが, 異常を認めなかった。また, 手のしびれ, 頭痛など非特異的な症状の出現・消失を繰り返した。初診2カ月後, 複数回の受診の後, 触診にて繊維筋痛症のトリガーポイント複数に圧痛を認めた。それ以前には線維筋痛症に特異的な診察をしておらず, 発症日時は不明であった。慢性疲労症候群に合併する線維筋痛症と判断し, ガバペンチン, アミトリプチリンを用いて治療し, 疼痛は若干の改善を認めた。

初診14カ月後 (2011年10月), 左眼瞼下垂と左眼角下垂が出現した (Fig. 1)。顔面神経麻痺精査の目的で行ったMRI (非造影) では異常を認めなかった。

別刷請求先: (〒650-0017) 神戸市中央区楠町7-5-2

神戸大学医学部附属病院感染症内科

岩田健太郎

Table 1 First-visit laboratory data

Blood cell count		Blood chemistry		Other tests (normal range)	
WBC	3,000 / μ L	TP	7.5 g/dL	Protein S free	72 % (60 ~ 150)
Neutrophils	58.5 %	Alb	4.5 g/dL	Protein S total	80 % (65 ~ 135)
Monocytes	10.3 %	T. Bil	0.8 mg/dL	Protein C activity	97 % (64 ~ 146)
Lymphocytes	29.9 %	AST	16 IU/L	PT%	>100 %
Eosinophils	1.0 %	ALT	20 IU/L	PT INR	0.91
Basophils	0.3 %	LDH	167 IU/L	APTT	30.1 %
Hb	14.4 g/dL	ALP	140 IU/L	HBcAb	negative
Hct	43.2%	γ GTP	14 IU/L	HBsAb	negative
Plt	18.9×10^4 / μ L	CK	74 IU/L	HBsAg	negative
Urinalysis		BUN	12 mg/dL	HCVAb	negative
Specific gravity	1.022	Cr	0.68 mg/dL	HIV (EIA)	negative
Protein	(-)	Na	139 mEq/L	RPR	negative
Occult blood	(1+)	K	3.9 mEq/L	TPHA	negative
Glucose	(-)	Cl	105 mEq/L	TSH	1.740 μ IU/mL
WBC	(1+)	Ca	9.0 mEq/L	Free T3	2.5 pg/mL
Urine sediment		CRP	<0.1 mg/dL	Free T4	1.03 ng/mL
RBC	10-19 /HPF	ESR 1hour	11 mm	ACTH	14.3 pg/mL
WBC	5-9 /HPF	Ferritin	46 ng/mL	Cortisol	14.6 μ g/dL
Hyaline cast	5-9 /HPF	CH50	55.0 U/mL	Stool culture, ova and parasites	negative
Bacteria	2+ /HPF	C3	125 mg/dL		
		C4	16.7 mg/dL		
		RF	<12 U/mL		
		ANA (EIA)	21.7		
		ASO	365		

Fig. 1 Left facial palsy



長期発熱を伴う顔面神経麻痺の鑑別診断としてライム病を疑った。同日提出したライム病血清検査が陽性 (Table 2, recomBlot BorreliaNB, IgM, IgG, MIKRO-GEN, IgM ボーダーライン, IgG 陽性) であり, 慢性ライム病と診断した。再度, 皮疹について問診を繰り返すと, 自宅で出現・消失する数 cm 大の輪状の皮疹が以前からあったとのことであった (Fig. 2. 下腿伸側。この写真は患者が2011年1月に撮影)。

ドキシサイクリン錠 100mg 1日2回内服するも消化器症状のために2日で中断したため, 翌週よりアモキシシリン内服 (500mg 1日3回) を処方した。ア

モキシシリン内服2日後, 悪寒と両下腿の皮疹が出現した。Jarisch-Herxheimer 反応と判断し, アセトアミノフェンによる対症療法を行った。1~2日で症状は改善した。アモキシシリンは4週間継続した。顔面神経麻痺は2週間程度で改善し, 同時期に解熱も認められた。

考 察

古典的な不明熱 (fever of unknown origin, FUO) は, 華氏 101 度 (摂氏 38.3°C) 以上の熱が3週間以上続き, 入院1週間のワークアップで原因の分からないものを指したが, 3回の外来受診で診断できないものも含む¹⁾。Aduanらによると6カ月以上続くFUOの場合原因不明なものが最も多い²⁾。慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome) や心因性の発熱も原因となる^{3,4)}。

本症例患者は数年にわたる発熱を主訴としており, 感染症内科初診から1年以上かけてようやく診断に至った症例であった。ライム病はスピロヘータである *Borrelia* を原因とする感染症であり, 野山に生息するダニ (マダニ, *Ixodes*) が媒介する人獣共通感染症である⁵⁾。1976年にコネチカット州ライムに多発した若年性関節リウマチ様の疾患として報告された^{6,7)}。北米, 欧州では年間1万例前後の発生があるが, 日本では1999年に感染症発生動向調査の届出対象疾患 (四類) となって以来, 年間5~15例程度しか報告がない⁸⁾。特

Table 2 Lyme serology result.

Samples	Ig class	Strip number	Bands detected	
serum (2011.11.21)	IgM	BB 03	React-Ctl	■
			P100	□
			VlsE	□
			P41	■
			P39	□
			OspA	□
	OspC (B.garinii 1)	□	□*	
	OspC (B.sensu strict + B.afzelii)	□		
	OspC (B.garinii2)	□		
	P41/i (B.garinii)	■		
	P41/i (B.afzelii)	■		
	P18	□		
IgG	BB 06	React-Ctl	■	
		P100	■	
		VlsE	□	
		P41	■	
		P39	□	
		OspA	□	
OspC (B.garinii 1)	□	□*		
OspC (B.sensu strict + B.afzelii)	□			
OspC (B.garinii2)	□			
P41/i (B.garinii)	□			
P41/i (B.afzelii)	□			
P18	□			

□ negative, ■ positive *anti-OspC antibody interpreted as positive only when all three antigens showed positive results.

Blot antigens and their interpretation

Protein/Antigen Molecular Weight [kDa]	Function/Origin	Points IgM	Points IgG
100	P100 B. afzelii	4	8
66	VlsE Fusion protein	3	4
41	P41 B. burgdorferi	1	1
39	BmpA B. afzelii	3	8
31	OspA B. afzelii	4	4
22	OspC B. garinii X2, B. burgdorferi, B. afzelii	8	6
20	P41/i B. garinii	3	1
18.5	P41/i B. afzelii	1	1
18	P18 B. afzelii	4	8

White letters indicate positive results.

Diagnostic criteria

Sum of Points	Evaluation IgM	Evaluation IgG
<5	Negative	Negative
5 or 6	Borderline	Borderline
>6	Positive	Positive

Results

IgM Point=5, Interpretation, Borderline, IgG Point=9,
Results, Positive

に北海道からの報告が多く、本州では中部山岳地帯に多いとされる⁹⁾。しかし、実際には東北、関東、関西、中国、九州からも報告例はあり¹⁰⁾、本症例が発生した兵庫県でも過去に2例の報告があった(感染症発生動向調査より)。ライム病の血清検査は保険収載こそされているが保険承認されている検査が現在行なわれて

おらず⁹⁾、診断されていない場合も多いものと考えられる。

臨床像は第I期(局在期)、第II期(播種期)、そして第III期(晩期、持続感染)と進行していく⁵⁾⁶⁾。第I期に見られることが多い遊走性紅斑は長径20cm程度の楕円形を呈することが多く、中心部が正常皮膚、

Fig. 2 Lower limb erythema. The torso is to the right. Picture by subject, in January 2011.



周囲が紅斑になった矢的的のような形状が特徴的である。筆者(岩田)が2001年にニューヨークで経験したライム病の典型的な遊走性紅斑の写真を示す(Fig. 3)。本感染症で、発症6カ月を越えるときに「慢性ライム病」(chronic Lyme disease)、「ライム後症候群」(post-Lyme syndrome)と称されることもある。この場合、線維筋痛症と鑑別が困難な疼痛と全身倦怠感が特徴的な臨床症状であり、集中力の低下や不眠、感覚障害といった多彩な症状も呈する。また、顔面神経麻痺はライム病によく見られる所見であり、中枢神経に病変を伴うライム病の半数以上に認められる¹¹⁾¹²⁾。ライム病は不明熱の原因としても報告されている¹³⁾。

ライム病は通常は血清学的に診断が為されることが多い。本症例で抗体反応がみられた抗原の一つであるp100は*B. afzelii*由来であり、p41は*B. burgdorferi*由来であるが、交叉反応が起きることも知られている。本邦では北米に多い*B. burgdorferi*感染は稀であり、疫学的に考えた場合、また血清検査の結果からも*B. afzelii*感染によるライム病であった可能性が高い。抗体検査は過去の感染の既往でも陽性になる場合もあるが、疾患に合致する臨床症状、抗菌薬への反応を考え、診断価値は高いものと考えた。また、1年以上に及ぶ慢性の経過であるため、ペア血清による抗体価上昇の確認は行わなかった。

ライム病の治療にはテトラサイクリン系、ペニシリン系、セフェム系といった種々の抗菌薬が用いられる⁷⁾。神経症状を伴う場合北米では経静脈的抗菌薬を用いることが多いが、欧州では本症例のように経口ドキシサイクリンを用いることも可能とされる¹⁴⁾。慢性期に入ったライム病の症状については長期の抗菌療法はプラセボ以上の効果を認めなかったというスタディーもある¹⁵⁾¹⁶⁾。

本症例では臨床症状が多彩で不定愁訴という印象があったことから、早期に感染症の可能性を棄却してしまった。しかし、ライム病が慢性疲労症候群や繊維筋痛症に間違われやすいことを鑑みれば、典型的な顔面

Fig. 3 Typical erythema chronicum migrans seen in New York City, in 2001



神経麻痺が出現する前に本疾患を想起すべきであったと考える。今後の診療の質向上のため、学びの機会と捉えたい。

同意：本症例の発表、および写真の使用について患者の承諾を得た。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Gelfand JA, Gallahan MV : Fever of unknown origin. In : Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed. McGraw Hill, New York, 2012 ; p. 158—64.
- 2) Aduan RP, Fauci AS, Dale DC, Herzberg JH, Wolff SM : Factitious fever and self-induced infection : a report of 32 cases and review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 1979 ; 90 : 230—42.
- 3) Straus SE : The chronic mononucleosis syndrome. *J. Infect. Dis.* 1988 ; 157 : 405—12.
- 4) Kaneda Y, Tsuji S, Oka T : Age distribution and gender differences in psychogenic fever patients. *Biopsychosoc Med* 2009 ; 3 : 6.
- 5) 川端真人 : 【最近の感染症にどう挑むか】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—9.
- 6) Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, *et al.* : Lyme arthritis : an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977 ; 20 : 7—17.
- 7) Steere AC : *Borrelia burgdorferi* (Lyme Disease, Lyme Borreliosis). In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010 ; p. 3071—81.
- 8) 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. <http://idsc.nih.gov/idwr/ydata/report-Ja.html>.

- 9) 馬場俊一：感染症法と保険診療（Vol. 3）ライム病の臨床と保険診療の課題. 医学のあゆみ 2010 ; 232 : 141—3.
- 10) Hashimoto S, Kawado M, Murakami Y, Izumida M, Ohta A, Tada Y, *et al.* : Epidemics of vector-borne diseases observed in infectious disease surveillance in Japan, 2000-2005. J Epidemiol 2007 ; 17 Suppl : S48—55.
- 11) Ackermann R, Hörstrup P, Schmidt R : Tick-borne meningopolyneuritis (Garin-Bujadoux, Bannwarth). Yale J Biol Med 1984 ; 57 : 485—90.
- 12) Pachner AR, Steere AC : The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. Neurology 1985 ; 35 : 47—53.
- 13) Kazanjian PH : Fever of Unknown Origin: Review of 86 Patients Treated in Community Hospitals. Clin Infect Dis 1992 12 ; 15 : 968—73.
- 14) Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B : Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994 ; 44 : 1203—7.
- 15) Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, *et al.* : Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N. Engl. J. Med. 2001 ; 345 : 85—92.
- 16) Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, *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—134.

A Case of Lyme Disease Requiring Over 1 year to Diagnose at an Infectious-disease Clinic

Kentaro IWATA¹⁾, Tomoe SHIMADA²⁾ & Hiroki KAWABATA³⁾

¹⁾Division of Infectious Diseases, Kobe University Hospital, ²⁾Infectious Disease Surveillance Center and ³⁾Department of Bacteriology-1, National Institute of Infectious Diseases

A 42-year-old woman presenting with years of fever and vague symptoms could not be satisfactorily diagnosed in physical examination or conventional workups. She was presumptively diagnosed with chronic fatigue syndrome and treated symptomatically. Fourteen months after the initial visit, she developed left facial palsy. Lyme disease serology was positive. Four weeks of oral amoxicillin ameliorated symptoms. Only 5 to 15 cases of Lyme disease are reported annually in Japan, mostly from the northeastern-most island of Hokkaido. It may occur anywhere in Japan, however ; probably is underdiagnosed. Lyme disease may cause fevers of unknown origin. Astute clinical suspicion and appropriate workups are thus needed to diagnose this infection.

[J.J.A. Inf. D. 87 : 44~48, 2013]