

## Missing the Target 的を外す

Clinical Problem-Solving では、患者の情報が順次、専門医に提示される（太字）。専門医はその情報をもとにして読者と臨床推論を進める（細字）。最後に著者が解説を述べる。

5 **ボストン地域に住んでいる58歳の男性が、2週間続く左下腹部痛と、その後の腹部、腰、鼠径部の激痛のために、8月に救急外来を受診した。臍の近くから発生したしびれがあり、大腿部に広がった。発症の前に外傷や肉体的疲労はなかった。尿や便の失禁、排尿障害、下痢、発熱、頭痛、羞明、体重減少、発疹、血尿はなかったが、3日間の便秘があった。**

10 患者は複数のデルマトームに広がった感覚異常と、非定型的な疼痛を認めている。痛みの原因は色々な可能性があるが（たとえば消化管の閉塞や腎結石症）、感覚異常があるので神経根障害などの神経学的な病態が考えられる。脊髄圧迫、馬尾症候群、硬膜外膿瘍などの緊急性のある疾患を除外する必要がある。横断性骨髄炎などの炎症性疾患も考える必要がある。鑑別診断には、追加の病歴が必要である。

15 **患者にはマントル細胞リンパ腫、高脂血症、胃食道逆流症の既往があった。内服薬はシンバスタチンとオメプラゾールで、数年間服用していた。**

20 リンパ腫の病歴があるので、その再発による脊椎圧迫の可能性が疑われる。マントル細胞リンパ腫は消化管に発生して腹腔内に病変が形成されることがあるが、しびれは説明できない。リンパ腫再発の可能性を評価するには、リンパ腫の追加の情報が必要である。

25 **患者は5年前に脾腫とびまん性リンパ節腫脹でリンパ腫を発症した。（11;14）（q13;q32）転座とKi-67増殖指数10%（基準値、<100%、高い程細胞分裂が多く予後が悪い）の古典的なマントル細胞亜種であった。LDH 366 U/L（参照範囲、135~225）であった。リツキシマブとベンダムスチンの投与を3サイクル施行し、続いてリツキシマブとシタラビンが投与された。その後に自家造血幹細胞移植を受け、それ以来、完全寛解を維持している。家族歴は、兄弟にパーキンソン病、叔父にホジキンリンパ腫がある。喫煙歴、飲酒歴、違法薬物の静注使用はなかった。今回の受診の8ヶ月前にジャマイカに旅行し、2週間前に（今回の発症後）ニューヨーク州北部の家族を訪問した。彼は池の鯉の飼育と、妻の園芸を手伝っている。最近、蚊やダニに刺された記憶はない。**

30 リンパ腫の診断時、LDH と Ki-67 増殖指数はかなり低かった。さらに、古典的なマントル細胞リンパ腫は、芽球様の組織像を示す類型より悪性度が低い、非 aggressive なリンパ腫と考えられるが、再発はあり得る。

35 **体温 36.8°C、心拍数 63/分、血圧 157/89 mm Hg、呼吸数 18/分、SPO<sub>2</sub> 99%（室内気）であった。患者は体調不良であつが、緊急性はなさそうに見えた。結膜に黄疸なし、口腔・咽頭に異常なし、粘膜は湿潤であった。項部硬直はなく、全域に可動性があり、明らかなリンパ節腫脹はなかった。両肺とも聴診で清であり、心血管系にも異常はなかった。腹部はやや膨張していたが軟らかく、圧痛や肝脾腫は認めなかった。腸蠕動音は聴取されなかった。背中診察では、紅斑や熱感、傍脊柱部の圧痛、椎骨の変形は認めなかった。末梢の浮腫はなく、腕と脚の血流は良好。発疹や皮膚病変は認めなかった。意識は清**

40

明で応答も正常，自己・時間・場所に対する見当識も正常．第Ⅱ～第Ⅻ脳神経に異常所見なし．筋肉量と筋緊張は正常であった．下肢を含む全身の筋力も正常．腹筋の収縮は左右対称であった．左膝蓋腱反射がわずかに低下していたが，その他の反射は左右対称であった．両足の足底反射は底屈(正常)．右側の臍部のすぐ下から右大腿の前外側まで(右側の頭側 T11 から L2 までの皮膚節に対応)ピンプリック感覚が消失していた．サドル麻痺はなかった．歩行は正常であった．

5 発熱，限局性の圧痛，紅斑が見られないので，硬膜外膿瘍は考えにくい．サドル麻痺，足底反射の異常，運動失調，膀胱・直腸機能異常がないので，脊髄圧迫症状である可能性は低い．検査結果は多発性神経根障害に最も合っているように見える．多発性神経根障害では，複数の神経根が障害されて，複数のデルマトームに及ぶ痛覚と感覚が喪失する．脊柱管狭窄症(症状は両側性)，糖尿病，椎間板ヘルニア，感染症，腫瘍，炎症性疾患が原因になる．隣接する複数の脊髄神経が障害される場合，感染または局所進行性の腫瘍の可能性が高くなる．骨髄移植を受けた患者では，感染を確実に除外する必要がある．具体的には，デルマトームに沿ったしびれや痛みは，水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)感染の可能性を示唆する．皮膚に異常所見は認めなかったが，痛みが2～3日，水疱の出現に先行することはよくある．まれに発疹が見られないこともある．検体検査に加えて，腹部と脊椎の画像診断が必要である．

10 血小板数11万/ $\mu\text{L}$ (参照範囲，15～45)で，以前の8万～12万から大きな変化はない．白血球数，好中球数，ヘマトクリットは正常であった．電解質，腎機能，肝機能は正常であった．LDHは238 U/Lであった．尿検査と尿沈渣に異常はなかった．

20 腹部と骨盤のCTに異常所見はなかった．脊椎のMRIでは，胸髄全体の軟髄膜の著明な濃染，馬尾の神経根の著明な肥厚と濃染を認めた(図1)．

25 LDHの軽度上昇は非特異的な所見であるが，リンパ腫(の再発)に矛盾しない．MRIで認めた軟髄膜の濃染は，自己免疫性，感染性，腫瘍性の疾患である可能性がある．感染症で考えられるのは，梅毒，結核，ライム病，ウイルス感染である．白血病，リンパ腫，悪性黒色腫，乳癌，肺癌では軟髄膜病変が認められることがあるが，マンツル細胞リンパ腫では軟髄膜病変はほとんど認めない．発熱，頭痛，光線過敏症，項部硬直がないので，髄膜炎は考えにくい．広範囲の感染症検査と，腰椎穿刺による脳脊髄液(CSF)の検査が，次の診断手順であろう．

30 患者は中枢神経系(CNS)リンパ腫の診断のために，腫瘍内科に入院した．腰椎穿刺で初圧は正常，CSFのグルコースは67 mg/dL(参照範囲，40～70 mg/dL)，タンパク質165.9 mg/dL(参照値， $\leq 44$ )であった．白血球数は190/ $\mu\text{L}$ (リンパ球77%)であった．赤血球数はチューブ1で30,000/ $\mu\text{L}$ ，チューブ4で530/ $\mu\text{L}$ であった．細胞診で悪性細胞は認められず，フローサイトメトリーでB細胞性またはT細胞性のリンパ増殖性疾患の所見はなかった．リンパ球には形質細胞様リンパ球や免疫芽球など，多種類の細胞が認められた．血清とCSFのサンプルで，梅毒，結核，ライム病，VZV，HSV，HHV-6，および西ナイウイルスなど，広範囲の感染症の検査が施行された．

40 CSFのタンパク濃度増加とリンパ球を主体とする多種類の細胞増加は，髄膜転移に典型的なCSF所見である．しかし，穿刺の初圧は上昇しグルコース濃度は低下することが多いが，この患者では観察されなかった．この患者のCSFの所見は，ウイルス性髄膜炎，神経梅毒，神経ボレリア症に最も合致してい

る。細胞診とフローサイトメトリーの結果からは、腫瘍性病変の可能性は低くなるが、除外はできない。フローサイトメトリーの形態的特徴からは、リンパ増殖性疾患よりも反応性変化の方が考えやすい。

5 脳のMRIでは、橋前槽内の三叉神経が両側とも濃染していた（図2）。散瞳後の眼の検査では、硝子体細胞や網膜に異常は見られなかった。頭蓋底から大腿中部までのFDG-PETが撮影された。首と腋窩の数カ所のリンパ節にFDGの取り込みが観察された。下部胸髄にもFDGの軽度の取り込みがあった。

10 脳神経の異常は軟髄膜播種に合っている。鑑別診断は広く、感染症、癌（リンパ腫など）、炎症性疾患（サルコイドーシスや血管炎など）が該当する。細胞診とフローサイトメトリーの結果が否定的であっても、複数のリンパ節のFDGの取り込みは、リンパ増殖性疾患を示唆する。

15 CSFのリンパ球を主体とする多種類の細胞増加の評価について、感染症内科に紹介された。身体診察で、左鼠径部と大腿前部に、中心部が退色した境界明瞭な環状紅斑が認められた（図3）。鱗屑、苔癬、潰瘍はなく、右鼠径部や他の場所に発疹は認めなかった。患者は皮疹に気づいていなかった。

20 中心が退色した環状の皮疹は遊走性紅斑に特徴的であり、鼠径部にはこの発疹をよく認める。乾癬、白癬、扁平苔癬、環状肉芽腫、亜急性皮膚ループスの患者にも、環状の発疹が見られることがあるが、これらの疾患では、病変は隆起する傾向にある。皮膚梅毒やサルコイドーシスの患者にも、中心部が退色した紅斑が観察されることがあるが、典型的ではない。神経学的所見が随伴したことを考えると、臨床像の全体を統一して説明できる疾患として、ライム病の可能性が最も高いと思われる。

25 ライム病による神経ボレリア症と臨床診断され、セフトリアキソンの4週間点滴治療が開始された。心電図には伝導ブロックの所見はなかった。ライム病の血清検査が行われ、ELISAは陽性であった。ウエスタンブロット検査は陰性で、酵素免疫測定法でIgMやIgGバンドは検出されなかった。CSFにおけるHHV-6とHSVのPCR検査、梅毒抗体、VZVと西ナイルウイルスに対するIgG・IgM抗体検査、結核菌の塗抹検査と培養検査は、陰性であった。

30 神経ボレリア症は、患者の臨床像や症状の多くを説明できる。ライム病による神経ボレリア症はBannwarth症候群と呼ばれることが多く、痛みを伴う骨髄神経根炎、リンパ球性髄膜炎、脳神経麻痺が3主徴である。この患者には3主徴の全てが、程度の差はあっても観察された。このような典型的な発症と、遊走性紅斑を併せると、ライム神経ボレリア症が強く示唆される。

35 退院1週後の診察で、皮膚病変は消失しており、神経根性疼痛は残っているものの、大幅に軽減していた。便秘も積極的な処方に反応して軽快した。退院1か月後には神経根性疼痛は消失し、便秘の治療も必要なくなった。繰り返し施行したライム病に対する抗体のウエスタンブロット検査は、陰性であったが、新たにIgGバンドが4本出現し（陽性判定にはバンドが5本以上必要）、IgMバンドが1本出現した（陽性判定にはバンドが2本以上必要）。前回の検査ではバンドは見られなかった。血清ライムC6抗体の結果が陽性であった。保存CSF中の赤血球が溶血したため、*Borrelia burgdorferi*抗体・抗体価を追加検査  
40 することはできなかった。臨床診断とセフトリアキソンに対する反応を考えて、腰椎穿刺は繰り返し行

わなかった。

## 解説

- 2017年には、米国で合計29,513例のライム病の確定例が報告された。ただし、推定症例数は年間30万人近いといわれる。ライム病の患者の約10～15%に神経症状が見られ、広く「ライム神経ボレリア症」と呼ばれる。ライム病の神経症状は色々で幅が広いので、診断が遅れる原因になる。特徴的な皮疹がライム病に気付く手がかりとして重要であるが、皮膚の診察を慎重に行わないと、発見されない。今回の患者では皮疹は後に出現したと考えられたが、以前から存在していたのに、気付いていなかった可能性もある。
- 患者は、複数のデルマトームに及ぶしびれ、便秘、神経根性疼痛を訴えた。胸部脊髄、馬尾神経根、両側の三叉神経にMRIで濃染が観察された。リンパ腫の病歴を考えると、これらの所見は軟髄膜播種が最も危惧された。しかし、リンパ腫のKi-67増殖指数は診断時10%にすぎず、CNS再発を疑うKi-67指数(>30%)よりもはるかに低かった。それでも、ライム神経ボレリア症より、非典型的であるがリンパ腫の中枢神経再発の方が可能性が高いように見えた。
- この患者の臨床症状は、Bannwarth症候群として知られる、ボレリア髄膜神経炎に最も合致している。Bannwarth症候群はライム神経ボレリア症のまれな病態で、痛みを伴う骨髄神経根炎、リンパ球性髄膜炎、脳神経麻痺が3主徴である。CSF中のタンパク濃度は上昇するが、グルコース濃度は正常である。ボレリア髄膜神経根炎は、おそらく特定のボレリア種と関係があり、ヨーロッパのライムボレリア症の症例に多い。米国のライム病の原因は*Borrelia burgdorferi sensu stricto* (*B. burgdorferi*と略して呼ばれることが多い)がほとんどを占めるが、ヨーロッパでは*B. garinii*と*B. afzelii*が大半を占める。米国では、50州全てにおいてボレリア症が確認されているが、特に北東部と北部中央地域に蔓延しており、この患者が住んでいる地域の風土病である。ボレリア髄膜神経炎の診断を受けた患者は男性が多く、季節的な偏り(7月から9月)がある。ほとんどのライムボレリア症は夏に多い。ダニの活動は湿度と温度に関係する。気候変動のため21世紀半ばまでにボレリア感染症患者は20%以上増加し、分布範囲も広がると予想される。
- ボレリア髄膜神経根炎は亜急性の経過をとり、症状と徴候が数週間にわたって続く。神経根性疼痛と筋力低下のほかに、睡眠障害、遊走性紅斑、頭痛、倦怠感、感覚麻痺、顔面神経麻痺などの症状が多い。神経根性疼痛はほとんど全ての患者に現れ、発疹が存在する部位や存在した部位に認められ、通常は隣接する数個の神経根にも病変が広がる。上行性の筋力低下と弛緩性麻痺の症例も報告されている。脳神経の障害は顔面神経に最も多く、三叉神経の障害は少ない。経過中、約半数の患者に、遊走性紅斑が出現する。
- ライム病の流行地域を訪れた患者に特徴的な発疹が出現した場合に、臨床的に遊走性紅斑と診断される。確定診断の検査は、ELISAによるスクリーニングとウェスタンブロットによる確認であるが、この2段階診断法の感度と特異度は、発症後1ヶ月以内の患者では低い。このため、遊走性紅斑を認める患者では、血清学的検査を行わずに治療に進むことが推奨される。最近では、*B. burgdorferi* C6(細菌表面の可変抗原の組換えペプチド)に対する抗体の検出が取り組まれている。この検査は、病気の初期段階における感度がより高い。この患者では、リツキシマブとベンダムスチンの投与後に自己造血幹細胞移植を受けていたため、液性免疫応答が低下しており、ウェスタンブロット検査では診断確定に至らなかったが、*B. burgdorferi* C6抗体検査は陽性であった。ライム神経ボレリア症の診断ガイドラインはまだない

が、現在、血清とCSFの*B. burgdorferi*抗体を比較した指数による診断が推奨されている。

画像診断は、主に他の診断を除外するのに役立つ。ライム神経ボレリア症の所見は非特異的である。この症例のように、PETは代謝の亢進した病巣を描出できる。

- 5      ライム神経ボレリア症は治療に対する反応が非常に良好である。適切な抗菌薬を10～28日投与すると、約95%の患者は症状が改善する。神経ボレリア症に対する抗生物質療法の大規模な分析によると、非経口ペニシリン、セフトリアキソン、セフォタキシム、ドキシサイクリンが有効である。ライム神経ボレリア症の治療における静注ベータラクタムと経口ドキシサイクリンの有効性の比較試験は米国では実施されていないが、ヨーロッパで実施されたランダム化試験では、両者の有効性は同等であると示された。臨床的に神経ボレリア症の疑いが高い場合は、血清学的診断の結果が出る前に、治療を開始することが適切である。

10      ライム病が風土病として存在する地域に住んでいるか、または訪れた患者が、神経根症状を発症した場合には、ライム病を疑うことが重要であると、この症例は物語っている。この症例は、最初は見られなかった皮膚所見によって、診断にたどり着いた。身体診察の重要性が強調される。

- 15      ※タイトルのMissing the Targetは暗に、ライム病の皮膚所見である遊走性紅斑erythema migransの別名であるtarget signを刺している。