

Ms.Caren T.Harris(小児外科医)：9歳の女兒が意識消失と痙攣により、当院に入院した。

この患者は、この初秋の入院日の朝までは、ここ最近鼠径部の疼痛と腫大があったが、それ以外はいたって健康だった。入院日の朝は、家の階段から1段落ちて頭を打った。血腫が前頭部の右側から発生したが、意識消失やその他外相は無かった。その後すぐ、彼女は朝食を食べ、前もって予約をしていた当院外科を外来受診していた。およそ3週間前の間続いた左鼠径部の痛みと腫大、そしてその9か月前に行われたヘルニア縫合術の近傍部であった。を検査するため。診察において、左鼠径部のしわの下部に圧痛のあるリンパ節腫大があり、リンパ節のうち1つは、表面に2mmの斑点状の病変があった。蜂窩織炎を示唆する所見はなかった。翌日は超音波検査が予定されていた。

病院を受診したすぐその後、階段から転落してからおよそ2時間後に、ショッピングモールで彼女は立位から地面に倒れ、2回目となる頭部打撲を負った。患者の母は、我が子がうめき声をあげ、泡を吹きながら地面に倒れていたと述べており、そして患者は強直間代性の動作(両腕を屈曲させ、両足を伸展)をしていた。また、患者は失禁と嘔吐を1回していた。動作は30~60秒以内に消失していた。救急医療サービスに電話した。診察時、患者は仰臥位で、泣いており、意識を失っては戻るという変動がみられた。心拍数は120回/分、呼吸回数は22回/分だった。対光反射は鈍い。患者は突然四肢を動かし、両腕を胸部まで収縮させ両脚を内反させる姿勢をとった。酸素投与が非再呼吸式マスクを用いて15L/分で投与され、頸椎カラーが装着され、背板副子の上に載せられ、救急搬送された。搬送中、嘔吐を1回した。末梢血のグルコース値は108mg/dLで、心電図モニターは洞性頻脈だった。患者は二度目の転倒から40分後に救急部に到着した。

病歴は患者の母親から聴取した。患者は正期産で、正常の成長・発達経過をたどり、右利きだった。彼女は9か月前、両側の鼠径ヘルニア縫合術を受けた。今回の入院の3週間前、2か月のプエルトリコ滞在からの帰国後に患者は左鼠径部の不快感と腫大を訴えた。小児科医は、アモキシシリンの治療を1コース行い、2日後アモキシシリン・クラブラン酸合剤に変更し、その2日後改善傾向なく、顔面がかなり腫脹したため、母親が中止させた。患者は小児期にルーチンで受けるワクチンを全て接種し、その他の薬物治療も受けておらず、知る限りでアレルギーは何も無かった。患者はプエルトリコで生まれ、4歳の時にアメリカ合衆国へ移住した。患者は都会で母・継父・兄弟姉妹と一緒に住み、学校に通っていた。患者は父に会うために、夏にプエルトリコに戻っていた。一番最近プエルトリコに行ったときは、患者は蚊・野良の子猫・ペットの犬と接触歴があった。患者の父親には高血圧があり、ほかの親戚は喘息を患っていた。てんかんや他の神経疾患の家族歴は無かった。

診察中、患者は理解不能な発語があり、間欠的にうめき声をあげ、命令に従わなかった。意識レベルはGCSで10点。体温36.4℃、血圧は71/51mmHg、心拍数95回/分、呼吸回数24回/分で、SpO<sub>2</sub>はroom airで97-100%だった。前頭部に血腫(2.5cm×2.5cm)があり、顔面の右側には擦り傷もあった。瞳孔は丸く、左右差なく、光に対して鈍いが反応し、直径4mmから3mmに縮腫した。患者は開眼しており、突発的に腕や脚を動かし、間欠的に姿勢を変えていた。他動的所見としては、左よりも右で筋硬直が強かった。左の鼠径部には、職位可能なリンパ節が2つ(直径5mm)あり、うち1つのリンパ節は表面に2mmのくぼみがあり、熱感・紅斑・波動はなかった。残りの所見は正常だった。WBCは14000個/ $\mu$ L(基準値4500-13500)、血中のK値は3.2mmol/L(基準値3.4-4.8)、P値は3.5mg/dL(基準値4.5-5.5)、血糖値は134mg/dL(基準値70-110)。Ht、Hb、WBC分画、Plt、アニオンギャップ、その他の電解質、Ca、Mg、AMY、リパーゼ、腎機能、肝機能は正常だった。血中の毒物のスクリーニングは陰性だった。心電図は洞性頻脈で心拍数は134回/分だった。ジアゼパムが投与され、姿勢を変える動きは一時的に消失した。そして血圧も125/84mmHgと上昇した。頸椎・頭部CTが施行された。

Dr.Sandra.P.Rincon : 頸椎カラーを巻いたまま、頸椎 CT が施行され、通常前弯している頸椎がまっすぐになっている事と、頸椎損傷は無い事がわかった。頭部 CT では、右前頭骨に近接する小さい帽状腱膜下血腫の存在を明らかにした。背景に骨折はなかった。頭蓋内出血の所見も無かった。右の中頭蓋窩に小さいくも膜嚢胞があった。

Ms.Harris : 搬送されてからおよそ 40 分後、患者の意識レベルが低下し、姿勢を変える動きも出ていた。血圧は 119/88mmHg で、呼吸回数は 16 回/分、SpO2 は room air で 84%まで低下した。頸椎カラーを外して診察をして、項部硬直が無い事を確認した。吐物はエアウェイから吸引し、高流量の酸素が投与された。エトミデート(静脈麻酔薬)・ロクロニウム臭化物が静注され、気管挿管が行われた。

患者は小児の ICU に入室した。救急部への搬送から 3 時間後、頭部 MRI が施行された。

Dr.Rincon : 頭部MRIが施行され、右島部、右視床と同様に、右側頭葉、右後頭葉、右上・下頭頂葉、右帯状回の制限拡散(restricted diffusion)が見られた(Fig.1A and 1B)。FLAIR画像では、脳回の腫脹に関して高信号の部分と、中程度の圧迫所見が見られた。この患者の痙攣の活動性を考えると、これらの所見は興奮毒性に矛盾しない。活動的な痙攣の患者においては、MRIで脳血液関門の破綻による信号異常・造影効果(濃染)を確認することができ、そして典型的には一過性の所見である。本症例では、造影剤投与後に撮影したT1強調画像では、異常な造影効果を確認できなかった。3D-MRAでは、右中大脳動脈・右後大脳動脈・それらの枝において、てんかん焦点付近の著しいうっ血のため発生する流入効果(※flow-related enhancement : 比較的遅い流速の血流において、周辺組織が低信号・血流が高信号になる現象)が見られた。うっ血に関する所見は、灌流撮像法(※MRIで組織内血流量を計測する手法)でも同様に確認できる。MRIでの痙攣の所見は通常一過性であるため、フォローアップの画像検査によって、痙攣による異常か、それ以外の原因による異常かを鑑別する補助ができる。

MRIの所見は、この患者のけいれん発作の活動性によって説明できるが、これらの所見に対する鑑別診断として、MELAS(細胞内エネルギー産生の遺伝的異常により、けいれんや血管支配領域を超える脳卒中様の皮質病変をきたす疾患)が挙げられる。画像の所見では感染性疾患が原因であることは否定的であったが、感染性疾患によるものも同様に考えられる。

Ms.Harris : レベチラセタム(※抗てんかん薬)が投与された。24時間脳波モニタリングでは、 $\delta$ 領域と $\theta$ 領域において、全般性に背景脳波が徐波(generalized background slowing?)が持続的に出ている、(以下、脳波の所見がうまく訳せませんでした。申し訳ありません。)

患者の搬送から7時間後、腰椎穿刺が施行された。CSFは無色透明で、糖は92mg/dL(基準値は50-75)、総蛋白は33mg/dL(基準値は5-55)、赤血球は5個/ $\mu$ L、白血球は0個で、他の有核細胞は無く、キサントクロミーはなかった。グラム染色では、ほとんど好中球と単核球はみられず、細菌も無かった。血培・尿培・髄液培養を提出した。治療方針の決定と、診断に必要な追加の検査が行われた。

## ●鑑別診断

Dr. Elaine Wyllie : 生来健康な9歳女兒の重症急性脳症は3時間20分にわたるけいれんによって起こった。けいれんが起こった時間を0とすると、神経学的変化は1度目の転倒（意識消失なし）や右前頭部の血腫増大時、つまりは-2時間に始まった。この患者を評価する際、最初の転倒の原因が何か決める必要がある。本当に短時間のてんかん発作だったのか？最初の転倒による頭部外傷が、神経学的問題を引き起こしたのではないか？不安定性や潜在的な神経学的問題による他の運動障害のせいで転倒したのか？患者の病歴に基づくと、3つ目の意見として、わずかな足の脆弱性が神経学的問題の進行する中で転倒したことが疑われる。

### ・てんかん

2度目の転倒と30-60秒続く全般性強直間代発作が特徴。この患者がけいれん発作を呈している時、その進行は皮質下領域よりも大脳皮質が影響を及ぼすと推察できる。全般性強直間代発作はどちらの経過でも起こりうるため、てんかんの症候学では神経学的経過が部分性か全般性かどうかは分からない。しかしながら、その後の運動検査では右で筋強剛の増強、左で弱くなっており、これは右大脳半球での局所的な神経学的変化を示している。弱さは発作後のトッド麻痺よりも右大脳半球の運動路がある部位によるとされる。

### ・脳波とMRI

けいれん発作の後、患者の病状は進行性の脳症が特徴的となった。24時間持続脳波モニタリングの結果、脳症の原因としててんかん重積発作の状態（持続する発作）は除外された。発作間欠期の脳波はそのエリアでの局所的な棘徐波を伴うてんかん原性や右前頭側頭野の皮質機能障害とされる。MRIでは右頭頂、側頭、島、後頭、視床に中心溝の上方拡張の異常を認め、左片麻痺は説明できる。

脳での局在に加えてMRIは診断に重要な手掛かりとなった。DWIでの拡散制限は典型的には脳梗塞でみられるが、関連部位が血管支配を超えていることや異常がほとんど皮質であり、白質は比較的スベアされているので動脈性の脳卒中はこのケースでは考えにくい。さらに、虚血はMRAでみられた中・後大脳動脈のうっ血により除外できる。MRIおよびMRAの所見をまとめると、炎症性が考えられる。比較的白質がスベアされていることから、炎症後の急性散在性脳脊髄炎（ADEM）や静脈性の脳卒中（静脈洞血栓症）は考えにくい。頭蓋内出血や血腫がないことから外傷は除外、2度の転倒は頭皮内血腫だけであった。膿瘍や軟膜の増強がないことは多くの感染状態は考えにくい。

猫ひっかき病の例外（*Bartonella henselae*関連脳症）。このケースでのMRI所見は島や視床の関連がありこの診断に特徴的である。

### ・局所的なリンパ節腫大と急性脳症

局所的なリンパ節腫大と急性脳症を呈する小児では鑑別診断は多岐にわたる。（Table1）

この患者では最近のプエルトリコへの渡航歴があり、蚊、ペットの犬、野良の子猫と接触があり、いくつかの他の診断が挙げられた。細菌性髄膜炎、寄生虫感染（神経囊虫症、好酸球性髄膜炎、アメーバ性髄膜炎）、ウイルス感染症（ヘルペス脳炎、ウエストナイル脳炎、水痘帯状疱疹ウイルス感染症、デング熱、狂犬病）など考えられたが、このケースでは否定的であったが、髄液細胞増加がなくてもこれらがはっきりと否定されるまでは細菌性髄膜炎やHSVへのエンピリック療法が続けられるべきであった。

鼠径部の柔らかい腫脹（おそらくリンパ節）は再発性や感染性の鼠径ヘルニアの可能性はないだろうか？創部感染が非合併性ヘルニア手術の9か月後で起こることはほぼない。再発性ヘルニアの可能性はあるが身体診察、超音波検査で簡単に除外できる。鼠径ヘルニアは女兒にはまれだが、エーラース・ダンロス症候群のような結合組織障害のある両親がいればみられることもある。エーラース・ダンロス症候群は出血性脳卒中や動脈解離による虚血性脳卒中の傾向を呈し、神経学的症状を引き起こすが、このケースではMRI所見からこれは考えにくい。

他の非感染性疾患の可能性も考えねばならない。薬剤や毒物の毒性は中毒学的血液スクリーニングの所見がないことや関連する暴露歴がないことより考えにくい。亜急性、慢性の特徴がないことから腫瘍随伴性脳炎、自己免疫性脳炎はまれだが、よりコモンな疾患が除外された場合は考えなければならない。ビタミン欠乏症は脳症を引き起こし、ビタミンB1（チアミン）、ビタミンB3（ナイアシン）、ビオチン、ビタミンB12（コバラミン）、葉酸の測定をすべき。

この子に見られたようなMRI所見はMELASのような代謝障害やDNAポリメラーゼ $\gamma$ やtwinkle遺伝子の変異に関連するてんかん重積発作を呈する患者でも見られる。しかしながら、これらの障害がある患者はなんらかの全身性、神経学的問題があると思われる。

#### ・猫ひっかき病

猫ひっかき病はけいれんやてんかん重積発作に関する急性脳症の原因として何例も報告されている。この患者では多くの猫ひっかき病の典型的臨床的特徴があった。(Table2)

さらに頭部MRIの所見は猫ひっかき病に矛盾せず、前駆症状、全身疾患、発熱、髄液細胞増加はなく、猫ひっかき病が最も考えやすい。猫ひっかき病の診断は典型的な臨床所見があること、ネコやノミへの暴露歴があることとされる。

*B.henselae*に対する抗菌薬を試してみることは診断確定にしばしば役立つ。IgG抗体力価が1:256より大きい場合は診断の一助となるが、IgM抗体力価の上昇は一時的で脳神経学的症状が現れる前には消えていることが多い。PCR法により*B.henselae*のDNAを同定することは診断に役立つが、偽陰性であることも起こりうる。このケースでは血清学的検査は(+/-)、(-)であり、血液のPCRは陰性、リンパ節生検では化膿性肉芽腫性炎症、PCR法、組織のWarthin-Starry染色は役立つ。培養はたいてい陰性、グラム陰性細菌は偏好性で育つのが遅く分離が難しい。診断的検査は*B.henselae*に対する抗菌薬、血液での*B.henselae*のPCR法だと思われるが、これらの検査がいまいちだった場合は次にリンパ節生検を行うのがよい。

Dr. Virginia M. Pierce : Dr. Chu、この患者を診察した時の印象はどうでしたか？

Dr. Catherine J. Chu (Neurology) : HSV、アルボウイルス(節足動物媒介ウイルス)、マイコプラズマのような感染性脳炎を考えたが、前駆症状のない脳神経障害の突然発症はこれらでは非典型的。その上、発熱もなく髄液細胞増加もなかった。自己免疫性脳炎も鑑別診断の一つであった。MRI所見は細菌のてんかん発作によるものと思われ、1回目の発作は他にいくつか可能性のある原因(最初の転倒による外傷、構造的、代謝性、特発性)が考えられた。しかし、患者の子猫への暴露歴、鼠径部のリンパ節腫脹、進行性の脳症、MRIでの視床の高信号より、最も考えられるのは*B.henselae*関連脳症となった。

(Figure.1)

入院時にMRI施行。アキシシャルのDWI (A) とADCマップ (B) で軽度の腫脹を伴う右島(細矢印)、右視床(矢印頭)、右側頭葉の皮質(太矢印)、右後頭葉の拡散低下が見られる。アキシシャルのT1強調画像 (C) は入院後に造影剤を用いて撮影し、異常所見はなし。転倒に関連すると考えられる右前頭部の軟部組織の軽度腫脹あり。MIP (D) は頭蓋内循環のMRAの3Dから得られた。対側に比べ右中大脳動脈(矢印)、右後大脳動脈(矢印頭)とその分枝のenhancementの増強が見られた。発作のある患者では、これらうっ血からできる所見である。

#### ●臨床診断

猫ひっかき病 (*Bartonella henselae*関連脳症)

#### ●Dr. Elaine Wyllieの診断

鼠径リンパ節腫脹を伴う猫ひっかき病および急性脳症 (*Bartonella henselae*関連脳症)

Dr.pierce:診断に役立つ検査結果は血清の *B. henselae* に対する IgG 抗体の上昇です。そしてそれは最新の研究室で行われた間接的な蛍光抗体法によって得られた。5-10%の血清で 1:128 の濃度で *B. henselae* に対する IgG 抗体が陽性だったが 1:256 の濃度もしくはそれよりも濃いものは感染が現在起こっているか最近感染が起こっていたということを強く示唆します。

時間を経ての IgG 抗体の上昇は最近の感染を証明するには説得力のあるものです。しかし猫ひっかき病の多くの患者にとって IgG 抗体の濃度はこの診断が考えられた時まで最も高くなります。これはこの患者の様に脳疾患のある患者さんに特に多い。なぜなら *B. henselae* 感染の神経学的症状は典型的には局所的なリンパ節腫脹の徴候の後 2, 3 週間まで始まらないからです。IgG 抗体量は感染後 1 か月以内に落ちていく。そして患者の四分の一が一年あとまで陽性が続いてしまう。

*B. henselae* の IgM 抗体はこの患者の血清からは検出されなかった。実際、このような抗体はまれに猫ひっかき病患者の血清で見つかることがあるだけである。IgM 抗体の量は IgG 抗体の量よりも低い傾向にある。そして IgM 抗体は急速に低くなり、IgM 抗体出現後 3 か月以内に検出不能になる。従って血清 IgM 抗体陰性は最近の感染を否定することはできない。

猫ひっかき病の診断で最も有用なのが感染されたリンパ節の病理学的検査と PCR により同定された *B. henselae* DNA の検出です。血清学的診断はこの患者では安定していて、リンパ節の化膿は見られなかったためリンパ節は治療対象にはならなかった。よってリンパ節生検は行われなかった。Dr.chu、この患者に何が起こっていたか教えてください

Dr.chu: 静脈内のアシクロビル、ドキシサイクリン、リファンピシンは入院初日から管理されていました。PCR で脳脊髄液内の HSV が陰性だったときアシクロビルは中止になりました。そして入院 2 日目には抜管されました。その時彼女は間欠的な混乱状態になりました。そして 2 日後に改善しました。他の発作は見られなかった。手の MRI 再検査は入院 5 日後にとられ、皮質の瘤、FLAIR の強度域の改善がみられました。患者はドキシサイクリンとリファンピシンの 14 日投与と規定された。同様にレベチラセタムも投与され家に帰りました。

我々は 2 ヶ月後神経内科でフォローアップしました。そしてその時、彼女は間欠性の頭痛があると訴えました。彼女の身体所見、神経学的所見、心理的状況はノーマルでした。レベチラセタムの持続管理が推奨された。患者はその後の予約はとらなかった。フォローアップの電話の時、彼女の母親が娘はもう病気の進行の可能性は低いと判断し、退院後 5 ヶ月で娘の薬をやめたと報告した。14 か月後も投薬中止のままだった。

Dr.peter:*B. henselae* 関連の脳症の子供はよくなるの？

Dr.wyllie:*B. henselae* 関連の脳症の子供の多くはとても良くなり寛解します。とても少量の子供では慢性のてんかんが進行する。移植後や癌の治療中など易感染性の患者だと感染は自然とよくなり、長い期間抗生剤が必要です。HIV 感染者はまた特別な処置が必要になります。

Dr.eric:この子供にはどのくらいの期間抗生物質をいくのですか？

Dr.wyllie:一回急性に発症した後に、病気は落ち着いていきます。3-6 か月くらいに薬を切るのが適切でしょう。特に EEG でてんかん様の波形がないなら尚更です。

final diagnosis

*B. henselae* 関連の猫ひっかき病