

症例報告

脳症を呈した猫ひっかき病の34歳女性例

山下 裕之^{1)*} 宇羽野 恵²⁾ 上坂 義和³⁾ 國本 雅也⁴⁾

要旨：脳症を呈した猫ひっかき病（CSD）の一例を経験した。症例は34歳女性，約1カ月前より微熱および鼠径部リンパ節腫脹を自覚していた。発熱および嘔気・嘔吐をともなう頭痛出現後，意識障害が出現し，受診した。髄液検査で大きな異常なく，頭部MRI正常であったが，骨盤造影CTにて壊死性リンパ節炎の所見をみとめ，外科的リンパ節生検にて肉芽腫様変化をみとめた。猫を飼っているという生活歴を考慮し，生検組織をもちいてCSDの病原体である *Bartonella Henselae* のPCR検査施行し，陽性であることが判明しCSD脳症と診断した。本邦ではCSD脳症の報告が非常に少なく，見逃されている可能性があるため注意が必要である。

（臨床神経 2012;52:576-580）

Key words：猫ひっかき病，脳症，壊死性リンパ節炎，*Bartonella Henselae*，PCR

はじめに

近年，人畜共通感染症として猫ひっかき病(cat scratch disease, 以下CSD)が注目されている。CSDはネコなどによるひっかき傷や咬傷から *Bartonella henselae* が感染することによって発症する。CSDの診断方法として培養などの従来の古典的診断法に加え，血清学的診断方法やPCR法をもちいた *B. henselae* 感染の証明がおこなわれている。通常は発熱やリンパ節腫大などを呈し，とくに治療を必要とせずに自然軽快するが，頻度は少ないものの，パリノー眼腺症候群，血小板減少性紫斑病，視神経網膜炎，心内膜炎，中枢神経系障害，結節性紅斑，肝・脾肉芽腫などの多彩な合併症がみられることがある。とくにCSD症例における中枢神経系の合併症は全体の1~7%の頻度といわれる¹⁾²⁾。一般的には突然の痙攣発作で発症した後，後遺症も残さずに元の状態まで回復することが多いが，一部の症例では遷延化したり，重篤化する例もある。

われわれは，今回，発熱，意識障害で緊急受診し，鼠径部リンパ節生検の組織の Polymerase chain reaction (PCR) により *B. henselae* の感染を証明し，一元的にCSD脳症による症状と考えられた1例を経験した。我が国では，CSD脳症例の報告が海外と比較して非常に少なく，見逃されている可能性がある。注意が必要である。一方，リンパ節生検組織をもちいたPCR法でCSD脳症と診断した報告例はまれであり，貴重な1例として若干の考察を加え報告する。

症 例

患者：34歳女性

主訴：発熱，意識障害

既往歴：慢性副鼻腔炎（開放術後）。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙：なし，飲酒：なし，ペット：猫3匹（非常に愛玩し，ひっかき傷あり）。

現病歴：2006年2月下旬より微熱および左鼠径部のリンパ節腫脹を自覚し始め，約1カ月後の3月某日より38度以上の発熱および翌日朝より嘔気・嘔吐をともなう頭痛が出現した。当初，ぼーっとしている反面，家族の言葉に敏感に反応したが，同日，夕方には声かけに反応せず，不穏なため，当院受診した。

入院時現症：身長160cm，体重47kg，体温37.4℃，脈拍104/分・整，血圧99/33mmHg，眼球結膜 貧血・黄疸なく，心音および呼吸音正常，腹部もとくに異常なく，浮腫もみとめなかった。ただし，左鼠径部に弾性硬で圧痛をともなわない1~3cm大のリンパ節を3カ所触知した。神経学的所見では，意識レベルは，JCS I-3 および GCS13 (E4V3M6) で見当識障害をみとめた。また，開眼しているが呼びかけに反応せず，不穏で四肢を動かしていた。脳神経所見は異常をみとめず，髄膜刺激症状もなかった。腱反射は正常で，病的反射もみとめなかった。

入院時検査所見：血液検査所見を Table 1 に示す。血液・

*Corresponding author: 国立国際医療研究センター膠原病科 [〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1]

¹⁾国立国際医療研究センター膠原病科

²⁾東京女子医科大学神経内科

³⁾虎の門病院神経内科

⁴⁾済生会神奈川県病院神経内科

(受付日：2012年2月24日)

Table 1 Laboratory findings.

<u>Hematology</u>		K	4.4 mEq/l	<u>Infection</u>	
WBC	5,030 / μ l	Cl	106 mEq/l	HBs antigen	negative
RBC	322 万 / μ l	Ca	9.4 mg/dl	HCV antibody	negative
Hb	12.5 g/dl	IP	2.3 mg/dl	RPR qualitative	negative
Ht	38.9 %	CRP	0.21 mg/dl	TPHA qualitative	negative
PLT	32.0 \times 10 ⁴ / μ l	血糖	100 mg/dl	Influenza viruses A · B	negative
ESR	46 mm/H	<u>Serum Antibody Test</u>		<u>Spinal Fluid Test</u>	
<u>Coagulation</u>		Japanese B encephalitis	Less than 10 times	Appearance	Transplant and colorless
PT 活性	72.8 %	Herpes simplex (HSV)	16 times	Initial pressure	15cmH ₂ O
APTT	31.1 秒	Varicella-zoster virus (EIA)		Cell number (mononuclear cell : multinuclear cell)	1.9 (1.6 : 0.3) / μ l
<u>Biochemistry</u>		IgG	5.9 (positive)	Sugar	68 mg/dl
Alb	4.4 g/dl	IgM	0.31 (negative)	Protein	54 mg/dl
AST	24 U/ml	Echovirus Type 1		Smear and cultivation of common bacteria	negative
ALT	11 U/ml	Less than 4 times		Smear and cultivation of acid-fast bacteria	negative
LDH	402 U/ml	Cxsakievirus	8 times	Tuberculosis PCR	negative
CPK	56 mU/ml	Antinuclear antibody (ANA)	160 times (nucleolar type)	HSV-PCR	negative
BUN	7.9 mg/ml	Anti-dsDNA antibody	3.8 IU/ml (negative)	<u>Blood culture</u>	
Cr	0.77 mg/dl	Anti-SS-A antibody	negative	negative	
Na	139 mEq/l	Anti-SS-B antibody	negative		

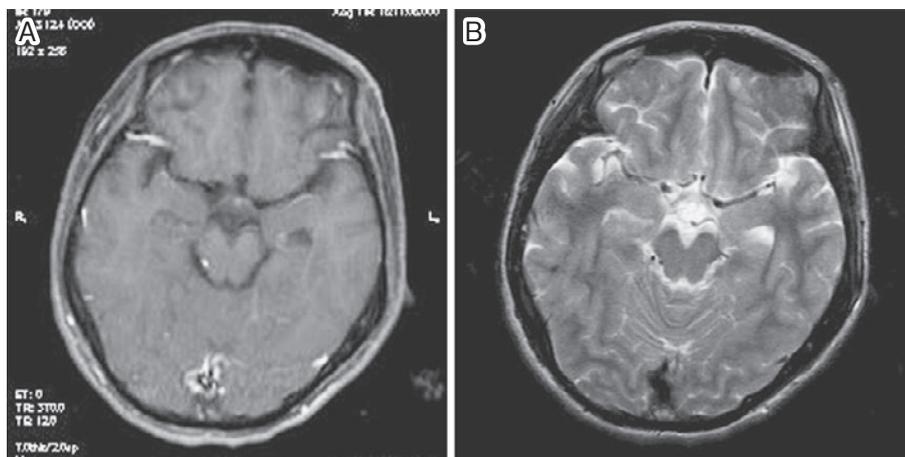


Fig. 1 Brain magnetic resonance images. Cranial T1 contrast image (A) and T₂ weighted image (B) show no abnormalities.

生化学などの検査所見では、軽度の血沈亢進とLDHの上昇をみとめた以外、とくに異常をみとめなかった。髄液検査にて蛋白の軽度上昇をみとめたが、そのほか、異常みとめず、とくに病原ウイルスなども検出しなかった。抗核抗体が160倍と軽度上昇していたが、とくに全身性エリテマトーデスなど膠原病を示唆する特異抗体はすべて陰性であった。脳波検査では、前頭部優位に徐波をみとめた。頭部MRI検査(Fig.1)では異常をみとめなかった。腹部骨盤CT(Fig.2)を施行したところ、造影にて辺縁が増強され、内部が低吸収域を呈している、壊死性リンパ節炎の所見と考えられた。第9病日に左鼠径部リンパ節の外科的生検を施行したところ、リンパ節腫大に

みえた部分はすべて壊死性空洞に置き換わっており、それ以外のリンパ節は正常大であった。病理所見にてリンパ球や形質細胞のび慢性浸潤(Fig.3左)および肉芽腫様変化(Fig.3右)をみとめた。また、一般細菌および抗酸菌培養は陰性であったが、リンパ節組織標本から*B. henselae*のPCR検査を提出したところ、陽性であることが判明した。

経過：入院後、単純ヘルペス脳炎などのウイルス性脳炎の可能性なども否定できず、acyclovirの投与をおこない経過観察とした。その後、徐々に意識レベル改善および解熱傾向を示し、入院後3日目には意識清明となった。経過中、その他には明らかな神経所見の異常をみとめず、第13病日に軽快退院と

なった。ペットとして猫を3匹飼育しており、CSDの病原体である *B. henselae* がリンパ節腫大部位の生検PCRにて陽性であることが判明したため、意識障害と一元的に考えて、猫ひっかき病にともなう脳症と診断した。

考 察

CSDは、人畜共通感染症で、1990年代になって、病原菌が *B. henselae* であると判明した。血清学的診断法がもちいられるようになってから、その報告例は徐々に増えつつある。症状としては、初期に皮膚病変として受傷部位に丘疹や水疱などを形成し、その後、圧痛をともなうリンパ節腫脹が出現する。発熱以外に合併症として、血小板減少性紫斑病、パリノー眼腺症候群、心内膜炎、髄膜炎、脳炎、肝脾腫、眼病変などがある^{3)~5)}。リンパ節腫脹は数週間から数カ月にわたり持続し、受



Fig. 2 Enlarged inguinal lymph nodes in Abdominopelvic CT findings.

Abdominopelvic CT shows enhancement of the left inguinal region edges and enlarged lymph nodes seen as low-density areas. These were considered findings of necrotizing lymphadenitis.

傷からリンパ節腫脹までの潜伏期間は5~10日が多い。また、所属リンパ節が腫脹するので多くは一側性で腋窩、鼠径部、頸部、肘窩などにみとめられることが多い⁶⁾。

従来、CSDは、①原因不明の局所リンパ節腫大、②ネコとの接触またはネコによる受傷の確認、③リンパ節組織所見、④皮内テスト陽性、の4項目のうち3項目を満たしたばあいに臨床的に診断していた。しかし、リンパ球と多核巨細胞をともなう壊死性肉芽腫といったリンパ節の病理所見は本症に特異的なものではなく⁷⁾、穿刺リンパ液をもちいた皮内テスト液の作成困難なため、実際にこの4項目を満たすのはまれで、血清学的診断法が導入される以前には、CSDうたがいとて扱われた例も多数あったものと推察される。

現在、CSDの診断方法には、リンパ節組織や膿からの細菌培養、PCR (Polymerase chain reaction) 法による *B. henselae* のDNAの検出、*B. henselae* の分離培養などがある。しかし、細菌培養は特異的ではなく、菌発育までに2~6週間を要し、血液・患部組織などの臨床材料から本菌を分離培養する事は容易ではなく、成功例はほとんど免疫不全患者の血液からのものである。PCR法はそれをもちいて末梢血液、リンパ節生検組織、パラフィン包埋組織標本、排膿液、穿刺液などから直接 *B. henselae* の特異的DNAを検出することで診断が可能であるが感度が20%以下と低い^{8)~11)}。さらに、分離培養やPCR法はコストがかかるという欠点があり、むしろ、現在、もっとも多くもちいられているのは、1992年 Regeryにより開発された間接蛍光抗体法や酵素抗体法である。

塚原は、彼が本邦におけるCSDの最初の報告した1953年から2002年4月までの間のCSD症例計619例の分析をおこなった¹²⁾。これによると約60%が臨床診断、約40%が血清学的検査に基づきCSDと診断されていた。中枢神経合併症として視神経網膜炎を32例に、脳炎・脳症を7例にみとめている。一方、Lewisらの報告によれば、CSDにおける中枢神経系の合併症は全体の1~7%で、その90%程度が脳症を呈す

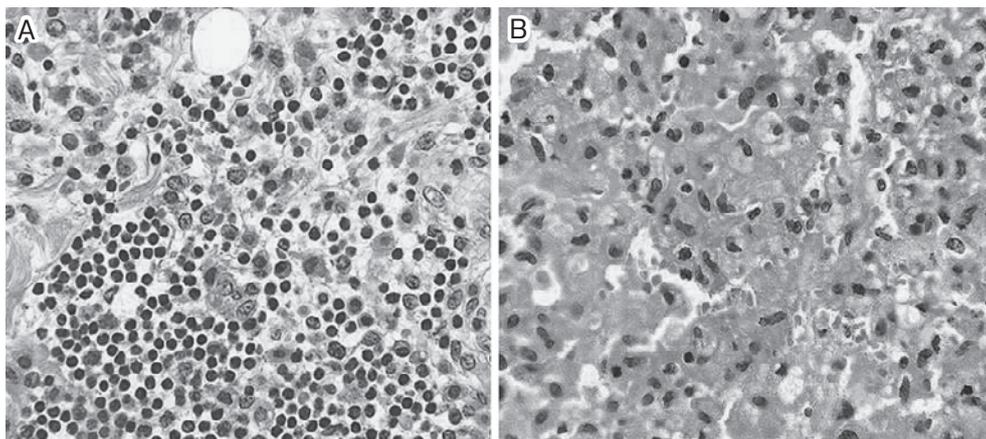


Fig. 3 Pathological findings in biopsied specimen of inguinal lymph node.

Pathologically, a surgical biopsy of a left inguinal lymph node (Hematoxylin-eosin (H-E) stain) revealed (A) chronic lymphocyte and plasma cell invasion (magnification $\times 400$) and (B) granulomatous changes (magnification $\times 400$).

るといわれる¹³⁾。このことから、おそらく、わが国ではCSDの未診断例が数多く存在し、原因不明の脳炎・脳症として扱われているCSD関連脳炎・脳症患者も多数存在するものと考えられる。それゆえ、リンパ節腫脹にともなう原因不明の脳症・脳炎の鑑別としてCSDを考慮する必要がある¹⁴⁾。

CSD脳症例の報告のまとめによると、症状はリンパ節腫脹が出現してから1~6週間後(平均2週間)以内に、多くは突然の痙攣で始まり、その後、昏睡や精神錯乱など精神障害が生じる。その他、急性期には項部硬直、腱反射の亢進や減弱、筋力低下がみとめられる¹³⁾¹⁵⁾。一般的にはCSD関連脳炎・脳症は2~10日以内、遅くても発症して1カ月以内に後遺症残すことなく治癒する予後良好な疾患とされている^{2)14)16)~23)}。

また、CSDに中枢神経系の合併症をおこした患者の髄液検査では、通常異常所見はないことが多く、まれに軽度の単核球増加や蛋白軽度上昇がみとめられるとされている¹³⁾。さらに、CTやMRIをもちいた画像検査でも、通常は意識障害の有無にかかわらず異常所見はみとめられない¹³⁾。まれに一過性に局所の異常像をみとめるばあいがあるが、そのような症例では神経症状の遷延化がみられると報告されており、注意深い観察が必要である³⁾²³⁾。本症例では、発症直後の髄液検査では、細胞数の軽度増加や軽度の蛋白上昇がみられていたものの、その後、異常所見はみとめられず、頭部の画像所見でも異常や神経症状の遷延化もなかった。脳波検査上は非特異的でび慢性の徐波が典型的の所見で、症状の改善とともに正常脳波に回復するとされ¹⁹⁾、本症例もその経過に一致した。

CSD脳症の発生機序については明らかではないが、細菌感染による神経系のアレルギー反応もしくは自己免疫性機序のほか細菌そのものの神経系直接侵襲、神経毒などが考えられているが現在の所、明らかな原因は不明である^{1)13)14)16)~22)24)}。

PampeらはCSD脳症の診断基準として、1)ネコによる搔傷の既往もしくはネコとの接触歴の存在、2)所属リンパ節の腫脹、3)ネコひっかき抗原に対する皮膚反応陽性、4)リンパ節腫脹の出現6週間以内に生じた説明不能な脳症のいずれも満たすものとした²⁵⁾が、本例は「ネコひっかき抗原に対する皮膚反応」試験を施行していない点を除き、矛盾しない。代わりに、鼠径部リンパ節の生検組織のPCR法を施行し、*B. henselae*のDNAを検出するにいたり、意識障害の原因が一元的にCSDによるものと考えられた一例である。生検リンパ節の病理所見で肉芽腫様変化をみとめた点もCSDによるリンパ節炎に矛盾しない。リンパ節のPCRで*B. henselae*を同定することによりCSD脳症と診断した報告例は少なく、本症例はその点においても貴重な症例といえる。

治療に関しては、通常の定型的なCSDのばあいは、抗菌薬治療をおこなわなくても2~3週間以内に自然治癒することが多く、対症療法にて、リンパ節腫脹の程度には個人差があるが数週から数カ月で自然消退するといわれる。しかし、非定型的な症状としておこる他臓器症状を予防する意味で、*B. henselae*に感受性のあるマクロライド系、ニューキノロン系、Rifampin、Trimethoprim-sulfamethoxazole(ST合剤)などが有効であると考えられている²⁶⁾²⁷⁾。CSD脳症の治療も同様で、

痙攣に対して抗痙攣薬、脳浮腫に対して水分制限、高張液の投与といった治療で特別な治療法はない。

まとめ

壊死性リンパ節炎をみとめ、急性脳症を呈した34歳女性例を報告した。ネコの飼育歴があり、リンパ節生検材料からPCR法にて*Bartonella henselae*を同定し、CSD脳症と診断した。本邦ではCSD脳症合併例の報告が海外と比較して非常に少なく、見逃されている可能性があるため注意が必要である。

本報告の要旨は、第178回日本神経学会関東地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) Carithers HA, Margileth AM. Cat-scratch disease. Am J Dis Child 1991;145:98-101.
- 2) Carithers HA. Cat scratch disease: an overview based on a study of 1,200 patients. Am J Dis Child 1985;139:1124-1133.
- 3) Ridder GJ, Boedeker CC, Technau-Ihling K, et al. Cat-scratch disease: Otolaryngologic manifestations and management. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;132:353-358.
- 4) Lenoir AA, Storch GA, DeSchryver-Keckskemeti K, et al. Granulomatous hepatitis associated with cat scratch disease. Lancet 1988;1:1132-1136.
- 5) Marra CM. Neurologic complications of Bartonella henselae infection. Curr Opin Neurol 1995;8:164.
- 6) Moriarty RA, Margileth AM. Cat scratch disease. Infect Dis Clin North Am 1987;1:575-590.
- 7) NAJI AF, CARBONELL F, BARKER HJ. Cat scratch disease. A report of three new cases, review of the literature, and classification of the pathologic changes in the lymph nodes during various stages of the disease. Am J Clin Pathol 1962;38:513-521.
- 8) Vermeulen MJ, Diederer BM, Verbakel H, et al. Low sensitivity of Bartonella henselae PCR in serum samples of patients with cat-scratch disease lymphadenitis. J Med Microbiol 2008;57:1049-1050.
- 9) Relman DA, Loutit JS, Schmidt TM, et al. The agent of bacillary angiomatosis. An approach to the identification of uncultured pathogens. New Engl J Med 1990;323:1573-1580.
- 10) Tsukahara M, Tsuneoka H, Iino H, et al. Bartonella henselae infection from a dog. Lancet 1998;352:1682.
- 11) Anderson B, Sims K, Regnery R, et al. Detection of Rochalimaea henselae DNA in specimens from cat scratch disease patients by PCR. Clin Microbiol 1994;32:942-948.
- 12) Tsukahara M. Cat scratch disease in Japan. J Infect Che-

- mother 2002;8:321-325.
- 13) Lewis DW, Tucker SH. Central nervous system involvement in cat scratch disease. *Pediatrics* 1986;77:714-721.
 - 14) Hachimi-Idrissi S, Goossens A, Pierard D, et al. Severe encephalopathy in a child: an uncommon cause. *Eur J Emerg Med* 1998;5:461-463.
 - 15) 小倉一将, 原 慶和, 塚原宏一ら. 急性脳症を呈した猫ひっかき病の1小児例. *小児感染免疫* 2003;15:211-216.
 - 16) Hadley S, Albrecht MA, Tarsy D. Cat-scratch encephalopathy: a cause of status epilepticus and coma in a healthy young adult. *Neurology* 1995;45:196.
 - 17) Noah DL, Bresee JS, Gorenssek MJ, et al. Cluster of five children with acute encephalopathy associated with cat-scratch disease in south Florida. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:866-869.
 - 18) Whitman BW, Krafte-Jacobs B. Cat-scratch disease associated with pleural effusions and encephalopathy in a child. *Respiration* 1995;62:171-173.
 - 19) Wheeler SW, Wolf SM, Steinberg EA. Cat-scratch encephalopathy. *Neurology* 1997;49:876-878.
 - 20) Armengol CE, Hendley JO. Cat-scratch disease encephalopathy: a cause of status epilepticus in school-aged children. *J Pediatr* 1999;134:635-638.
 - 21) Weston KD, Tran T, Kimmel KN, et al. Possible role of high-dose corticosteroids in the treatment of cat-scratch disease encephalopathy. *J Child Neurol* 2001;16:762-763.
 - 22) 當山真人, 上江洲香織, 仲本 敦ら. 脳症を呈した猫ひっかき病の1例. *感染症学雑誌* 2002;76:113-117.
 - 23) TEVENS H. Cat-scratch fever encephalitis. *AMA Am J Dis Child* 1952;84:218-222.
 - 24) Vighetto A, Jouvet A, Aimard G, et al. Encephalitis in cat scratch disease with persistent dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:133-135.
 - 25) Pampe D, Holt RM. Cat scratch disease with reversible encephalopathy. *Tex Med* 1984;80:38-39.
 - 26) Koehler JE, Quinn FD, Berger TG, et al. Isolation of *Rochalimaea* species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis. *N Engl J Med* 1992;327:1625.
 - 27) Koehler JE, Duncan LM. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 30-2005. A 56-year-old man with fever and axillary lymphadenopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1387.

Abstract

A 34-year-old woman with cat scratch disease who developed encephalopathy

Hiroyuki Yamashita, M.D.¹⁾, Megumi Ubano, M.D.²⁾, Yoshikazu Uesaka, M.D.³⁾ and Masanari Kunimoto, M.D.⁴⁾

¹⁾Division of Rheumatic Diseases, National Center for Global Health and Medicine

²⁾Department of Neurology, Neurological institute, Tokyo Women's Medical College

³⁾Department of Neurology, Toranomon Hospital

⁴⁾Department of Neurology, Saiseikai Kanagawaken Hospital

We experienced a patient with cat-scratch disease (CSD) who developed encephalopathy. The subject was a 34-year-old female who had been aware of a low-grade fever and swollen inguinal lymph nodes for 1 month. The subject's consciousness became impaired after a headache developed, accompanied by fever, nausea, and vomiting, and she subsequently sought medical consultation. No major abnormalities were observed in the cerebrospinal fluid and cranial magnetic resonance imaging (MRI) was normal. However, necrotizing lymphadenitis was observed on contrast enhanced computed tomography (CT) of the pelvis and granulomatous changes were observed in a surgical lymph node biopsy. As the subject lived with a pet cat, PCR testing for *Bartonella henselae* (the CSD pathogen) was performed using a tissue biopsy. This was positive and the subject was diagnosed with CSD encephalopathy. There are very few domestic reports of CSD encephalopathy and care must be taken not to overlook this disease.

(Clin Neurol 2012;52:576-580)

Key words: cat-scratch disease (CSD), encephalopathy, necrotizing lymphadenitis, *Bartonella Henselae*, PCR