

脳出血を契機に診断され、ANCA 関連血管炎と鑑別を要した *Aggregatibacter segnis* による感染性心内膜炎の 1 例

蛭薙 智紀^{1)*} 河西 宏²⁾ 満間 典雅¹⁾
後藤 洋二¹⁾ 真野 和夫¹⁾

要旨：症例は 56 歳男性。1 年前に抜歯歴あり。右上肢脱力を主訴に来院し、左前頭葉皮質下出血をみとめ入院した。入院時 37.5°C の発熱があり、貧血および高 CRP 血症をみとめ、PR3-ANCA が陽性であった。血液培養より *Aggregatibacter segnis* が検出され、僧帽弁前尖に疣贅をみとめたことから、感染性心内膜炎と診断した。セフトリアキソンの投与で臨床症状は軽快した。本例の脳出血の原因は感染性心内膜炎であり、PR3-ANCA は偽陽性であったと考えた。感染性心内膜炎では ANCA 関連血管炎類似の臨床所見を呈することがあり、ANCA 関連血管炎にともなう脳卒中をうたがったばあい、感染性心内膜炎を除外すべきである。

(臨床神経 2015;55:589-592)

Key words : *Aggregatibacter segnis*, HACEK 群, 感染性心内膜炎, 脳出血, PR3-ANCA

はじめに

Aggregatibacter segnis (*A. segnis*) は HACEK 群に属するグラム陰性桿菌であり、上気道・口腔内に常在する¹⁾。HACEK 群とは *Haemophilus* 属, *Aggregatibacter* 属, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella* 属の総称であり²⁾、本邦における感染性心内膜炎の起因菌の約 1% を占めているが、発育が遅く、菌血症があっても血液培養が陰性となることもある³⁾。また感染性心内膜炎では ANCA が陽性となる症例や、脳卒中、紫斑および糸球体腎炎など ANCA 関連血管炎に類似した臨床症状を呈する症例があることが報告されている⁴⁾⁵⁾。今回、われわれは脳出血を契機に診断され、ANCA 関連血管炎との鑑別を要した *A. segnis* による感染性心内膜炎の 1 例を経験した。

症 例

症例：56 歳、男性

主訴：右上肢脱力

既往歴：小学生時に心雑音より僧帽弁閉鎖不全を指摘された。

薬剤歴：なし。

現病歴：2013 年 5 月に抜歯をおこない、8 月はじめより全身倦怠感が出現し他院を受診した。血液検査でヘモグロビン 10.5 g/dl (MCV 93.6), CRP 5.57 mg/dl と貧血および炎症所見をみとめ、また腹部超音波検査で脾腫を指摘されたため、同年 10 月中旬に当院血液内科を紹介受診した。骨髓検査では血

液疾患は否定的であり、以後貧血の経過観察目的に通院していた。2014 年 6 月上旬勤務中に突然右上肢の脱力が生じたため当院救急外来を受診した。

入院時現症：体温 37.5°C、血圧 135/83 mmHg、脈拍 113/分(整)、SpO₂ 99% であり、全収縮期雑音をみとめ、その他一般身体所見に異常をみとめなかった。神経学的所見では、脳神経に異常なく、右上肢に MMT 4/5 の筋力低下、右手指巧緻運動障害をみとめ、右上肢全体に感覚鈍麻がみられた。深部腱反射は左右差なく正常であり、病的反射をみとめなかった。

検査所見：血液検査では赤沈が 102 mm/1 時間と亢進し、白血球 9,000/μl (好中球 81%), CRP 6.9 mg/dl と上昇していた。またヘモグロビン 8.6 g/dl (MCV 88.6) と正球性貧血をみとめ、フェリチン 445.8 ng/ml と上昇し、炎症性貧血の所見であった。電解質、肝機能、腎機能に異常はなく、血糖値、コレステロール値は正常であり、BNP 70 pg/ml と軽度の上昇をみとめた。凝固・線溶系検査では、PT-INR 1.12, APTT 29.3 秒、フィブリノゲン 448 mg/dl、D-dimer 1.42 μg/dl と凝固系が軽度亢進していた。免疫学的には IgG 2,255 mg/dl、RF 25.5 IU/ml と軽度上昇し、PR3-ANCA 25.6 U/ml と陽性であった。抗核抗体、MPO-ANCA、抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントは陰性であった。髄液検査は細胞数 3/μl (単核球 66%, 多形核球 33%), 蛋白 39 mg/dl、糖 61 mg/dl と正常であった。また髄液中のミエリンベースック蛋白は 256 pg/ml と上昇しており、ADA の上昇はみられず、オリゴクローナルバンドは陰性であった。頭部 CT、MRI では左前頭葉の皮質下

*Corresponding author: 名古屋第一赤十字病院神経内科 [〒 453-8511 名古屋市中村区道下町 3 丁目 35 番地]

¹⁾ 名古屋第一赤十字病院神経内科

²⁾ 名古屋第一赤十字病院循環器内科

(Received December 1, 2014; Accepted March 17, 2015; Published online in J-STAGE on June 4, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000689

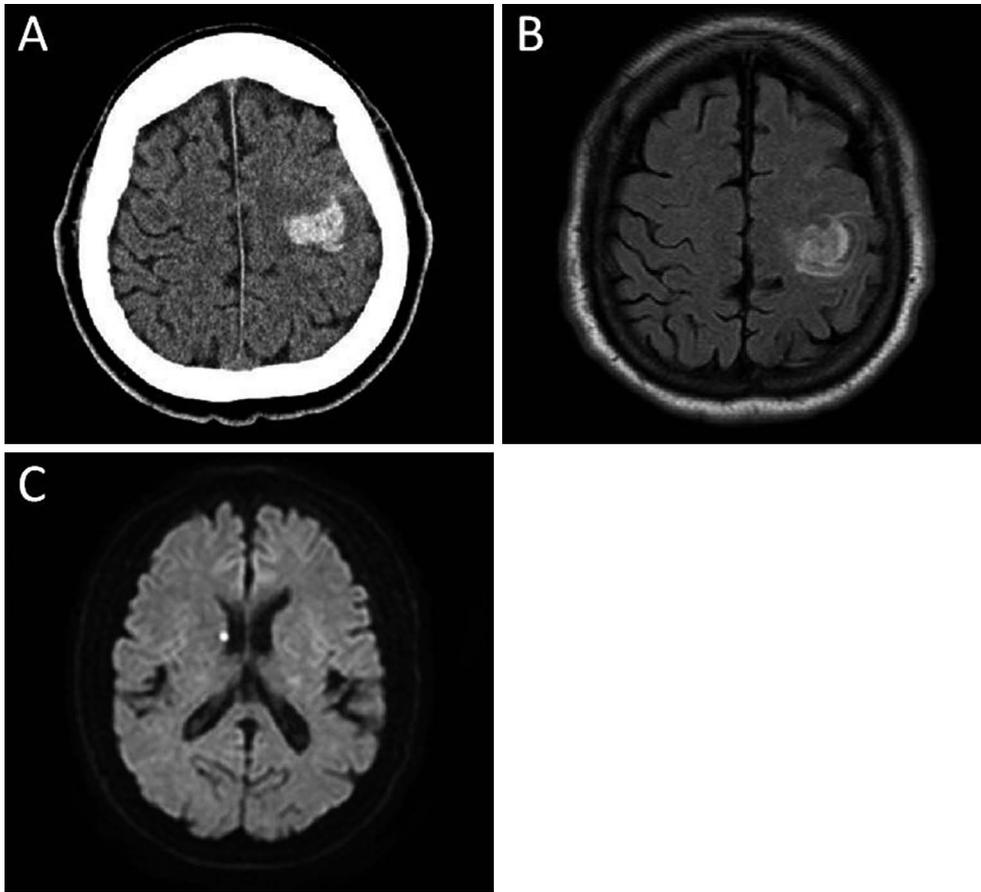


Fig. 1 Brain CT and MRI scans on admission (A, B) and on day 9 (C).

(A, B) A brain CT scan and a fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) image (axial, 1.5 T, TR 6,000 ms, TE 120 ms) showed subcortical and subarachnoid hemorrhage in the left frontal lobe. (C) A diffusion weighted image (DWI) (axial, 1.5 T, TR 2,847 ms, TE 82 ms, b value = 1,000) showed micro infarction in the right caudate nucleus.

およびくも膜下出血をみとめ (Fig. 1A, B), MRA では明らかな動脈瘤や血管奇形はみられなかった。

入院後経過：第4病日に右上肢の痙攣が生じ、ジアゼパム、ホスフェニトインの投与で改善した。第8病日の経胸壁心臓超音波検査では僧帽弁前尖の逸脱による逆流像をみとめた (Fig. 2A, B)。第9病日に頭部MRIを再検したところ、右尾状核に微小な梗塞が生じていた (Fig. 1C)。第11病日右下肢に紫斑が生じ、ANCA関連血管炎をうたがい生検をおこなったが非特異的な炎症所見をみとめるのみであった。第14病日の経食道心臓超音波検査では僧帽弁前尖に疣贅をうたがう異常構造物、中等度の僧房弁逆流像をみとめた (Fig. 2C, D)。血液培養では3セット6検体中4検体より *A. segnis* が検出され、Duke 臨床的診断基準¹⁾の大基準二つを満たしたため感染性心内膜炎と診断した。セフトリアキソン 2g/日を6週間投与し、右上肢麻痺、感覚鈍麻は徐々に軽快した。また貧血は改善し、CRPは陰性化した。第28病日、第49病日のPR3-ANCAの値はそれぞれ 16.7 U/ml, 12 U/ml と低下していた。第54病日 modified Rankin Scale 1 の状態で自宅退院し、その後発熱や脳卒中の再発をみとめていない。

考 察

A. segnis は1976年に *Haemophilus segnis* として菌垢より分離された、HACEK群に属する通性嫌気性グラム陰性桿菌であり¹⁾⁶⁾、まれに歯根膜炎、胆嚢炎、虫垂炎、膵膿瘍など口腔内・消化器系の感染症や、一次性敗血症の起原菌となることが報告されている⁷⁾⁸⁾。2006年の *Aggregatibacter* 属の新設にともない、現在の名称に菌名変更された⁹⁾。

A. segnis による感染性心内膜炎の報告は少なく、検索しえたかぎり本例以外に2例のみである⁶⁾⁷⁾。いずれも起原菌の同定が困難であったことが特徴的であり、1例は免疫電気泳動をもちいて⁶⁾、もう1例はPCRをもちいて⁷⁾ *A. segnis* を同定している。*A. segnis* は従来の検査法では *Haemophilus parainfluenza* など他の HACEK 群と誤って報告されることが指摘されており⁷⁾、*A. segnis* による感染症の数は実際より少なく見積もられている可能性がある。当院では従来の方法より精度の高い、質量分析計をもちいた血液培養陽性検体からの直接同定¹⁰⁾をおこなっており、*A. segnis* の同定が可能であったと考える。

感染性心内膜炎では塞栓による脳梗塞だけでなく、本例の

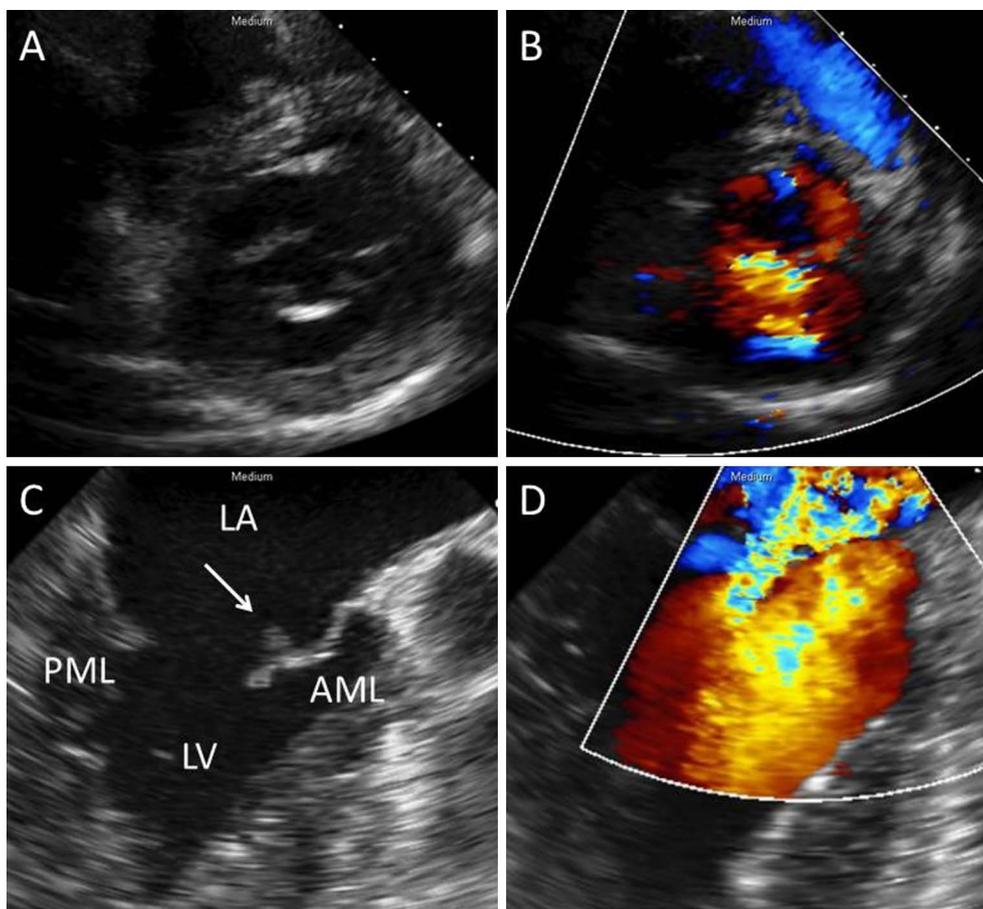


Fig. 2 Transthoracic echocardiograms on day 8 (A, B) and transesophageal echocardiograms on day 14 (C, D). (A, B) Transthoracic echocardiograms showed mitral valve regurgitation due to anterior leaflet prolapse. (C, D) Transesophageal echocardiograms revealed vegetation in the anterior mitral leaflet (arrow) and moderate mitral valve regurgitation. LA: left atrium, LV: left ventricle, AML: anterior mitral leaflet, PML: posterior mitral leaflet.

ように脳出血をとまうことがある。脳出血は、出血性梗塞、感染性動脈瘤の破裂、塞栓部位での血管炎の三つの機序により生じる³⁾。本例では発症直後に受診していることから出血性梗塞は否定的であり、動脈瘤をみとめなかったことから、塞栓部位での血管炎による脳血管の破綻が脳出血の原因と考えた。Chambers らの 77 例の HACEK 群による感染性心内膜炎の報告²⁾では、19 例に脳卒中、その中の 8 例に脳出血が生じており、これらは非 HACEK 群と比較し有意に頻度が高かった。脳卒中や脳出血の頻度が高い理由は明らかでないが、敗血症性塞栓などの血管現象や、糸球体腎炎やリウマチ因子などの免疫学的現象の頻度も高く²⁾、HACEK 群は塞栓部位において免疫応答を生じやすい性質を持つ可能性がある。

また本例では PR3-ANCA が陽性であったことから、ANCA 関連血管炎にとまう脳卒中との鑑別を要した。本例の脳卒中の原因は *A. segnis* による感染性心内膜炎であり、PR3-ANCA は偽陽性であったと考えた根拠は以下の 2 点である。一つは、臨床経過が感染性心内膜炎に矛盾しない点である。本例では免疫療法をおこなっておらず、抗生剤の投与により臨床所見が改善し、その後の再燃をみとめていない。また紫斑の生検

をおこなったが血管炎の所見はなく、脳卒中以外に ANCA 関連血管炎をうたがう臓器障害をみとめなかった。もう一つは、感染性心内膜炎において ANCA が陽性となった症例が多数報告されている⁴⁾⁵⁾点である。109 例の感染性心内膜炎の報告⁴⁾では、間接蛍光法で 20 例が c-ANCA または p-ANCA 陽性であり、ELISA 法で 4 例が PR3-ANCA 陽性、4 例が MPO-ANCA 陽性であった⁴⁾。ANCA が陽性となる機序は明らかとなっていないが、ANCA が陽性であった症例では陰性であった症例と比較し、リウマチ因子や IgG の上昇をみとめた頻度も高く⁴⁾、ANCA の上昇は感染に付随した非特異的な免疫応答であることが示唆される。感染性心内膜炎では脳卒中以外にも、紫斑や糸球体腎炎など ANCA 関連血管炎類似の臨床所見を呈することがあり⁴⁾⁵⁾、ANCA 関連血管炎をうたがったばあい、感染性心内膜炎を除外すべきである。

本報告の要旨は、第 140 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、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) 高木妙子. 栄養要求の厳しい菌 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Aggregatibacter aphrophilus*. 臨と微生物 2013;40: 548-551.
- 2) Chambers ST, Murdoch D, Morris A, et al. HACEK infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort. PLoS One 2013;8:e63181.
- 3) 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン(2008年改訂版) [Internet]. 2007年度合同研究班; 2008 Jul [cited 2014 Nov 18] Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_miyatake_h.pdf. Japanese.
- 4) Mahr A, Batteux F, Tubiana S, et al. Brief report: prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. Arthritis Rheumatol 2014;66:1672-1677.
- 5) Chirinos JA, Corrales-Medina VF, Garcia S, et al. Endocarditis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: a case report and review of the literature. Clin Rheumatol 2007;26: 590-595.
- 6) Bangsberg JM, Tvede M, Skinhøj P. Haemophilus segnis endocarditis. J Infect 1988;16:81-85.
- 7) Lau SK, Woo PC, Mok MY, et al. Characterization of Haemophilus segnis, an important cause of bacteremia, by 16S rRNA gene sequencing. J Clin Microbiol 2004;42:877-880.
- 8) Somers CJ, Millar BC, Xu J, et al. Haemophilus segnis: a rare cause of endocarditis. Clin Microbiol Infect 2003;9:1048-1050.
- 9) Nørskov-Lauritsen N, Kilian M. Reclassification of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Haemophilus aphrophilus, Haemophilus paraphrophilus and Haemophilus segnis as Aggregatibacter actinomycetemcomitans gen. nov., comb. nov., Aggregatibacter aphrophilus comb. nov. and Aggregatibacter segnis comb. nov., and emended description of Aggregatibacter aphrophilus to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. Int J Syst Evol Microbiol 2006;56:2135-2146.
- 10) 川上小夜子, 浅原美和, 石垣しのぶら. 新たな細菌検査技術—MALDI-TOF MSによる菌種の同定—. 機器・試薬 2012; 35:683-691.

Abstract

***Aggregatibacter segnis* endocarditis mimicking antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis presenting with cerebral hemorrhage: a case report**

Tomoki Hirunagi, M.D.¹⁾, Hiroshi Kawanishi, M.D.²⁾, Norimasa Mitsuma, M.D.¹⁾,
Yoji Goto, M.D.¹⁾ and Kazuo Mano, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

²⁾Department of Cardiology, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

A 56-year-old man who underwent a tooth extraction in the previous year presented with weakness of the right upper extremity. Brain CT and MRI scans showed subcortical hemorrhage in the left frontal lobe. His body temperature was 37.5°C. Blood examination revealed anemia, elevated levels of C-reactive protein, and a positive result for PR3-ANCA. *Aggregatibacter segnis* was identified in the incubated blood cultures, and transesophageal echocardiograms showed infectious growth in the anterior mitral leaflet. He was diagnosed with infectious endocarditis. After treatment with ceftriaxone, the clinical symptoms were improved. We concluded that infectious endocarditis caused cerebral hemorrhage and that the positive result for PR3-ANCA was a false positive. Infectious endocarditis can mimic ANCA-associated vasculitis. When ANCA-associated vasculitis is suspected, infectious endocarditis must be ruled out.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:589-592)

Key words: *Aggregatibacter segnis*, HACEK group, infectious endocarditis, cerebral hemorrhage, PR3-ANCA