

症 例

頭痛・嘔気で発症し、髄液細胞数増多を伴った 左側小脳半球の限局性梗塞の1例

京都第二赤十字病院 小児科

田川 晃司 長村 敏生 河辺 泰宏
平尾多恵子 長谷川雅文 東道 公人
古谷 明代 小林 奈歩 久保 樹里
大前 禎毅 清沢 伸幸

社会保険京都病院 小児科

山本 徹

要旨：症例は13歳女児。1年前より部活動などで激しく動いた日の夜などに頭痛を訴えることはあったが、1日で改善していた。2011年9月これまでとは異なる強い頭痛が1週間持続し、入院前日には嘔吐が1回出現し、その後も嘔気が続いて前院を受診、頭部MRIで左小脳半球にT₁強調像で等信号、T₂強調像、FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery)、拡散強調像で高信号、ADC (apparent diffusion coefficient) mapで低信号の限局性梗塞を認め、同日当院へ転院となった。入院時に一過性の微熱がみられたが、小脳・脳幹症状を認めず、MR血管撮影 (MR angiography: MRA) に異常はなかった。入院時検査では髄液細胞数100/μl、蛋白46 mg/dlと上昇を認めたが、血液、凝固検査に異常はなかった。保存的に経過をみたところ、嘔気と微熱は翌日に、頭痛は3日後に消失した。MRI病変と髄液細胞数は経過とともに改善し、6週間には髄液細胞数は正常化し、3か月後には梗塞巣もほぼ消失した。遷延する頭痛では小脳梗塞の可能性も念頭に置く必要があると思われた。

Key words：遷延性頭痛、小児、小脳梗塞、中枢神経系限局性血管炎、中枢神経系良性血管症

緒 言 症 例

小児の小脳梗塞は極めて稀¹⁻³⁾とされており、長村ら¹⁾は小児の限局性小脳梗塞報告例12例に自験例を加えた13例を検討した結果、梗塞の原因は原因不明7例(53.8%)、外傷2例(15.4%)、血管炎2例(15.4%)、脳底型片頭痛1例(7.7%)、線維筋性形成異常症1例(7.7%)で、小児の小脳梗塞では半数強が原因不明であったと述べている。

今回、我々は入院1週間前から持続する頭痛と前日からの嘔吐、嘔気で発症し、髄液細胞数増多を伴った左側小脳半球の限局性梗塞の1例を経験し、梗塞の機序に関して若干の文献的考察を行ったので報告する。

患児：13歳、女児。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：これまでの発育、発達は正常で、先行感染や外傷の既往はなかった。また、1年前より部活動などで激しく動いた日の夜などに頭痛を訴えることはあったが、部位は不定で前兆、嘔気、視覚症状を伴わず、1日で自然に改善する程度のものであった。

現病歴：2011年9月某日、入院の1週間前から右後頭部にこれまでとは異なる強い頭痛が出現した。頭痛は入院当日まで持続し、鎮痛薬の効果も一時的で、入院前日には嘔吐が1回出現し、その後も嘔気が持続するため受診した前院での頭部MRIで左小脳半球にT₁強調像で等信号、T₂強調

像, FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery), 拡散強調像で高信号, ADC (apparent diffusion coefficient) map で低信号を呈する病変を認め, 同日当院へ転院となった。

入院時現症: 身長 159.6 cm, 体重 43.9 kg, 体温 37.4°C, 脈拍 80 回/分, 血圧 96/62 mmHg. 意識清明, 髄膜刺激症状陰性で, 他に神経学的異常所見は認められなかった. 咽頭発赤はみられず, 胸腹部の理学所見も正常であった。

入院時検査所見 (表 1): 血液検査では白血球数 9,700/ μ l, 血色素量 11.3 g/dl, 血小板数 13.9 万/ μ l と血液一般に異常なく, CRP は 0.02 mg/dl と陰性で, 肝・腎機能, 電解質をはじめとする生化学検査は正常であった. さらに, 各種自己抗体は陰性で, 凝固系検査に異常はなく, 入院時に提出して後日結果が判明した各種ウイルス抗体価にも明らかな上昇は認められなかった. なお, 乳酸 (23.0 mg/dl), ビルビン酸 (1.23 mg/dl) は軽度上昇していたが, 9 日後の再検値は乳酸 (11.2 mg/dl), ビルビン酸 (0.90 mg/dl) とともに正常範囲内であったため有意な変化ではないと考えた。

一方, 髄液検査は細胞数 100/ μ l, リンパ球 98% とリンパ球優位の細胞数増多を認め, 蛋白も 46 mg/dl と軽度増加していたが, 糖は 59 mg/dl と正常だった. また, 頸椎 X 線, 心エコー, 心電図, 脳波検査でも明らかな異常はみられなかった。

頭部 MRI (図 1) では左小脳半球に T₁ 強調像で等信号, T₂ 強調像, FLAIR 像, 拡散強調像で高信号, ADC map で低信号の病変を認めた. 特に, 拡散強調像で高信号を呈したため, 急性期の浮腫の所見と考えた. なお, ウィリス輪を中心に撮影した MR 血管撮影 (MR angiography: MRA) では明らかな狭窄所見を認めず, ^{99m}Tc-ECD による脳血流 SPECT (Single photon emission computed tomography) でも明らかな血流低下はみられなかった。

入院後の経過: 臨床経過を図 2 に, 頭部 MRIT₂ 強調像の経過を図 3 に示した. 入院後は安静の上, 持続輸液とグリセオール (10 ml/kg/日) の点滴静注により経過観察とした. 体温は翌朝には 36.8°C に解熱し, 以後発熱は認めなかった. 嘔気は翌日に消失し, 頭痛も 3 日後には改善し, 14 日目に消失した. また, 入院中に随時血圧を測定していたが, 収縮期血圧は最高で 116 mmHg と高血圧は認めなかった. 入院 4 日目に再検した頭部 MRIT₂ 強調像, FLAIR 像では左小脳半球の病変は高信号を示すとともにやや拡大していたが, 拡散強調像では消失していたため, グリセオールは 5 日目に中止した. 入院 2 週後 (21 病日) には頭部 MRIT₂ 強調像, FLAIR 像における左小脳半球の高信号病変は明らかに縮小し, 髄液細胞数は 52/ μ l まで低下し, 蛋白は 42 mg/dl とほぼ正常

表 1 入院時検査結果

| | | | | | |
|---------------|---|--------------|------------|--------------|-----------------|
| 血液一般 | | | | 凝固系検査 | |
| 白血球数 | 97 × 10 ³ / μ l | Cl | 99 mEq/L | PT | 12.5 秒 |
| 赤血球数 | 49.8 × 10 ³ / μ l | Ca | 9.7 mg/dl | PT-INR | 1.15 |
| 血色素量 | 11.3 g/dl | 乳酸 | 23 mg/dl | APTT | 11.3 秒 |
| ヘマトクリット | 39.8% | ビルビン酸 | 1.23 mg/dl | Fibrinogen | 13.9 mg/dl |
| 血小板数 | 13.9 × 10 ³ / μ l | 2-5 A 合成酵素活性 | 26 pmol/dl | D dimer | 0.39 μ g/ml |
| 生化学・血清学的検査 | | 抗核抗体 | < ×40 | Protein C 活性 | 96% |
| CRP | 0.02 mg/dl | 抗カルジオリピン抗体 | 8 U/ml | Protein S 抗原 | 61% |
| AST | 21 U/L | MPO-ANCA | <10 EU | 髄液検査 | |
| ALT | 14 U/L | PR3-ANCA | <10 EU | 性状 | 無色透明 |
| LDH | 179 U/L | 各種抗体価 | | 細胞数 | 100/ μ l |
| Glu | 98 mg/dl | 単純ヘルペス IgM | 0.67 | リンパ球 | 98% |
| Bun | 7.9 mg/dl | ムンプスウイルス IgM | 0.17 | 好中球 | 1% |
| Cre | 0.44 mg/dl | エンテロウイルス 70 | <4 | 蛋白 | 46 mg/dl |
| Na | 138 mEq/L | エンテロウイルス 71 | 4 | 糖 | 59 mg/dl |
| K | 4 mEq/L | マイコプラズマ PA | ×160 | 細菌培養 | 陰性 |
| 頸椎 6 方向単純 X 線 | | 異常なし | | 脳波検査 | 異常なし |
| 心電図 | HR 61 bpm, noraml sinus rhythm, ST-T change (-) | | | 心エコー | 異常なし |

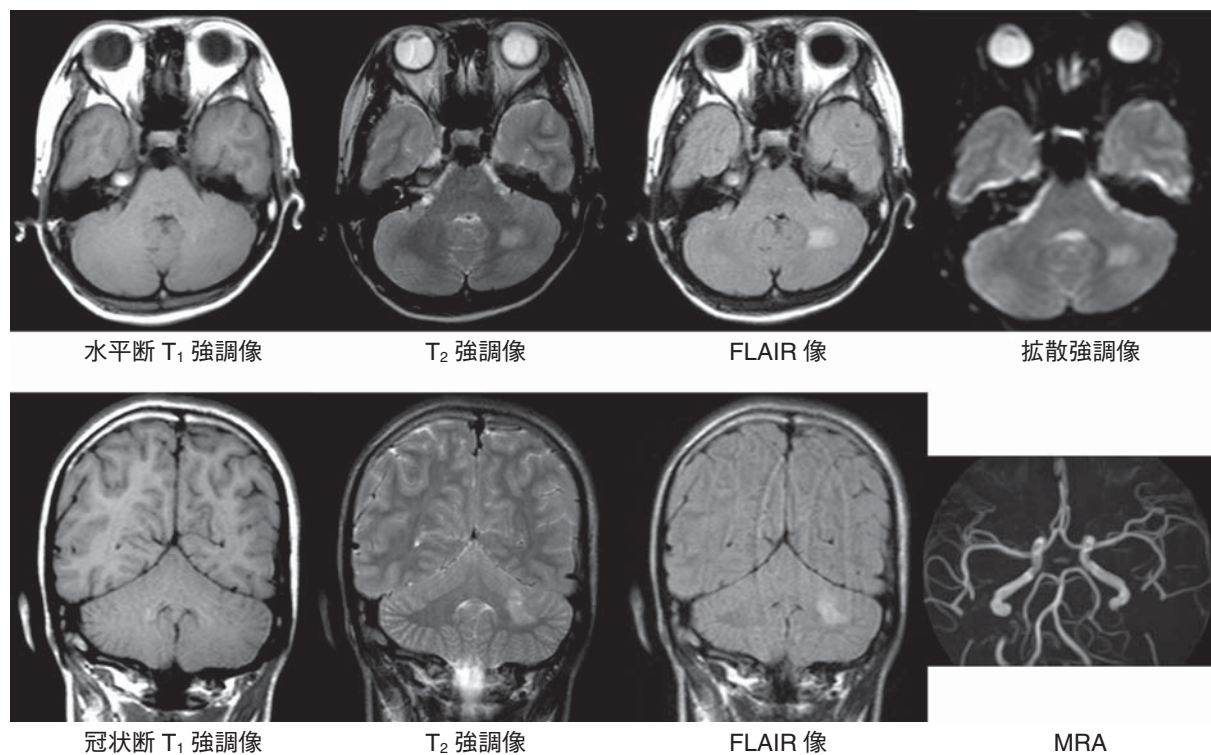


図1 入院時の頭部MRI・MRA所見

左小脳半球にT₁強調像で等信号、T₂強調像、FLAIR像、拡散強調像で高信号の病変を認めたが、MRAには異常を認めなかった。

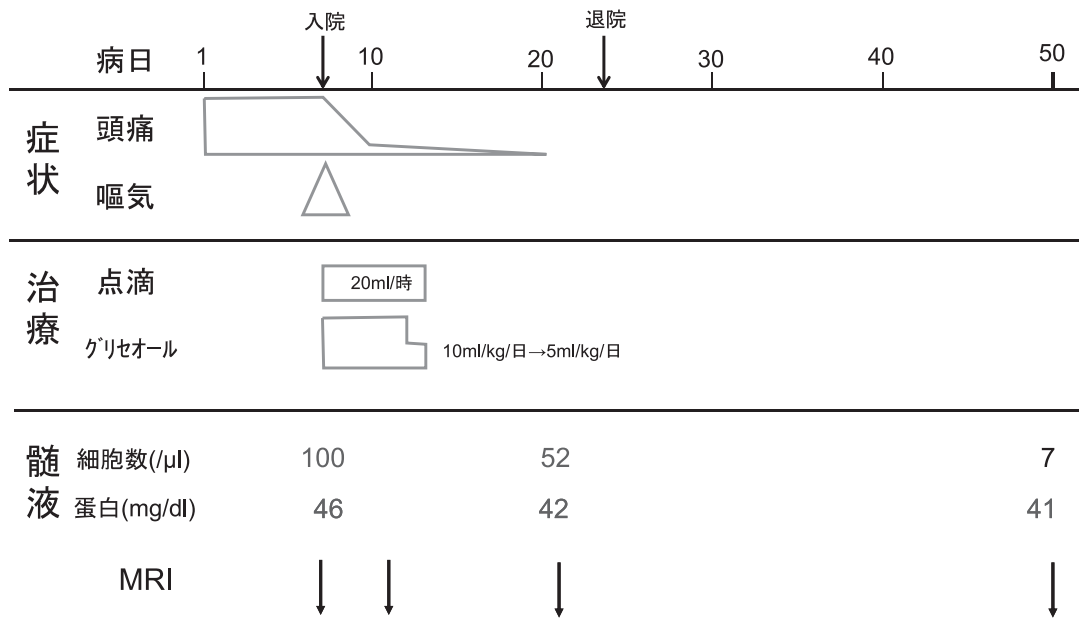


図2 臨床経過

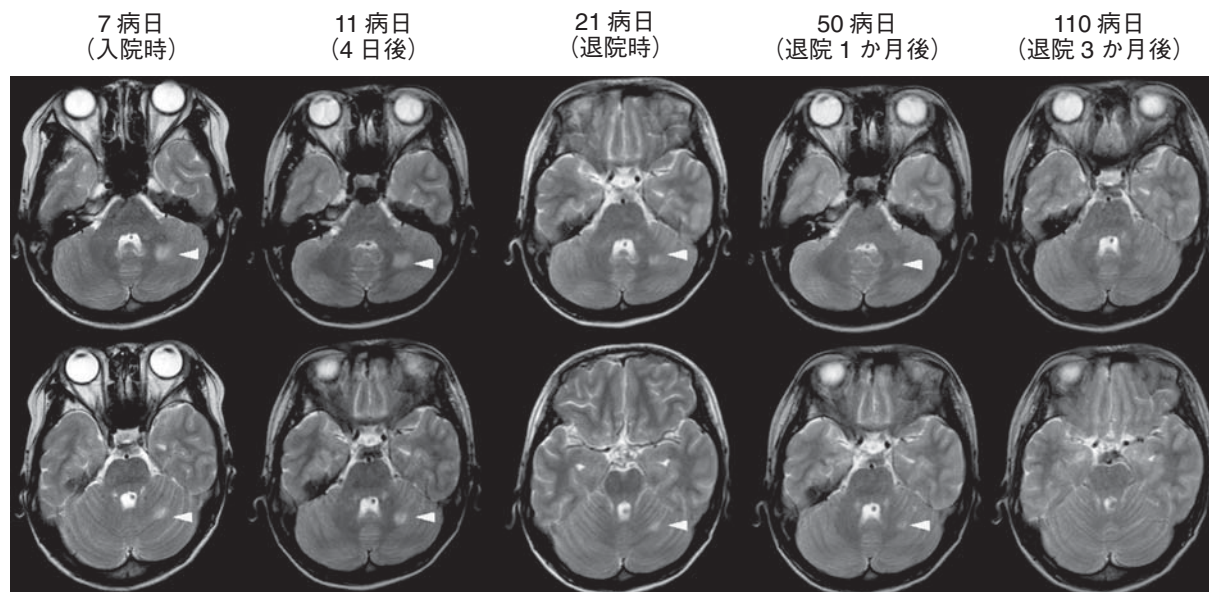


図3 頭部 MRI T₂強調像の推移

左小脳半球の高信号病変（図中矢頭）は時間経過とともに縮小し，50病日（退院3か月後）にはほぼ消失した。

化した。17日目に退院となり，退院1か月後（50病日）に実施した頭部 MRI の T₂強調像，FLAIR 像では高信号病変はさらに縮小し，同日の髄液細胞数は $7/\mu\text{l}$ とほぼ正常化した。111病日（退院3か月後）には頭部 MRIT₂強調像，FLAIR 像の高信号病変はほぼ消失した。退院後12か月を経過した現在も外来で経過観察中であるが，全経過を通じて小脳・脳幹症状は認めていない。なお，本症例では良好な経過をとったため，脳血管撮影，血管生検は実施していない。

考 察

小児における脳梗塞の発症は成人と比較すると稀で，欧米では小児人口10万人当たり0.63~2.4人⁴⁻⁷⁾とされている。これに対して，我が国における小児脳梗塞の発症頻度に関する唯一の疫学調

査⁸⁾によると，東北地方の24施設で1974年1月から1989年7月までに頭部 CT で確認された16歳未満の ischemic stroke（もやもや病は除く）の頻度は小児人口10万人当たり0.2人で，欧米と比較してさらに稀であった。さらに，小脳を灌流する血管（椎骨動脈，上小脳動脈，前下小脳動脈，後下小脳動脈）は分岐や走行が変化に富み，豊富な側副循環を有する⁹⁾ため，小脳に限局した梗塞が発症することは少ない。以上より，緒言でも述べたように小児の小脳梗塞の頻度は極めて稀であり，これまで症例報告¹⁻³⁾がわずかに散見されるにすぎず，体系的な報告は見当たらない。

これまでに報告された小児の小脳梗塞の原因を表2に示した。心疾患・血液凝固異常では塞栓による梗塞が起こりやすいが，本症例は心エコー・心電図に異常がなかったことより先天性心疾患は

表2 小脳梗塞の原因疾患

| | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 原因不明（約半数） 2. 先天性心疾患 3. 血液凝固異常 4. 鈍的外傷 5. 頸椎奇形 6. 線維筋性形成異常症 （Fibromuscular dysplasia） 7. 脳底型片頭痛 | <ol style="list-style-type: none"> 8. 血管炎 <ul style="list-style-type: none"> （感染性血管炎（ウイルス，マイコプラズマなど） 自己免疫疾患（SLE, MCTD, PN, Beçhet 病など） 川崎病 血管性紫斑病 原因不明の限局性血管炎 <ul style="list-style-type: none"> 中枢神経系限局性血管炎：PACNS （Primary angiiitis of the central nervous system） 中枢神経系良性血管症：BACNS （Benign angiopathy of the central nervous system） |
|---|---|

考えにくく、血液一般・凝固系検査に異常がなかったことから血液凝固異常も否定的であった。また、外傷の既往はなく、頸椎 X 線が正常であったことより鈍的外傷・頸椎奇形も否定された。線維筋性形成異常症は動脈壁の非炎症性・非動脈硬化性異常のため血管腔の狭窄・拡張・解離・瘤形成をきたす疾患で、腎動脈狭窄による高血圧や頸動脈病変による脳梗塞を惹起し、血管撮影や MRA で念珠様 (string of beads) の血管を認めるとされている¹⁰⁾。本例では血管撮影が未施行であるものの MRA は正常で、高血圧は認めなかった。また、前兆を伴わない初回の頭痛発作で発症した本例は国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-II) の中の脳底型片頭痛の診断基準¹¹⁾には合致しなかった。

一方、本症例において入院時に髄液細胞数の上昇と蛋白の軽度増加が認められたことは血管炎の可能性を支持する結果と考えられた。血管炎の原因は大別すると感染性血管炎 (ウイルス、マイコプラズマなど)、自己免疫疾患 (SLE, MCTD, 結節性動脈周囲炎, Beçhet 病など)、川崎病、血管性紫斑病、原因不明の限局性血管炎の 5 つに分類される^{12, 13)}。本症例では先行感染のエピソードはなく、血清学的検査でも CRP や 2-5 A 合成酵素活性の上昇がみられず、各種ウイルス抗体価の上昇も認めなかったことから感染性血管炎を示唆する根拠に乏しく、各種自己抗体が陰性であったことより自己免疫疾患による血管炎も否定的であった。心エコーで冠動脈病変を認めなかった上に症

状としても川崎病の診断基準は全て満たさず、血管性紫斑病も臨床症状 (紫斑, 出血斑, 関節痛, 腹痛など) を認めなかったことから否定された。以上より、本例における小脳梗塞の発症に際しては原因不明の限局性血管炎が関与した可能性が示唆された。

原因不明の限局性血管炎には進行性で予後不良な中枢神経系限局性血管炎 (Primary Angiitis of the Central Nervous System: PACNS) と可逆性かつ良性の臨床経過をとる中枢神経系良性血管症 (Benign Angiopathy of the Central Nervous System: BACNS) の 2 つが知られており、両者の比較を表 3 に示した。PACNS は Cravito と Feigin により初めて報告¹⁴⁾された疾患で、平均発症年齢は 45 歳 (3~96 歳)¹⁵⁾、男女比は 4:3¹⁵⁾で、臨床症状として頭痛や神経局所症状 (麻痺, 痙攣, 失調など) を認めるが、精神機能低下を伴うびまん性脳症, 頭蓋内圧亢進症状を呈する例も存在することが知られている^{15, 16)}。血液・生化学検査に特異的な所見はないが、髄液検査では細胞数増多 (リンパ球あるいは多核白血球), 蛋白増加, 糖値減少を認める^{15, 16)}。また、頭部 MRI では異常所見がほぼ必発で, T₁ 強調像で低信号, T₂ 強調像, FLAIR 像, 拡散強調像で高信号の病変を示す¹⁶⁾。PACNS の診断には血管撮影と血管生検が重要であり, 血管撮影では血管の多発性, 分節性の狭窄と拡張が指摘¹⁵⁾されており, 血管生検の病理所見としては髄膜・脳実質内の中小血管の血管内膜や中膜に炎症細胞の浸潤^{15, 16)}を認める。治療としては副腎皮

表 3 原因不明の限局性血管炎の比較

| | 中枢神経系限局性血管炎: PACNS (Primary Angiitis of the Central Nervous System) | 中枢神経系良性血管症: BACNS (Benign Angiopathy of the Central Nervous System) |
|---------|--|--|
| 報告者 | Cravito, Feigin (1959) | Calabrese (1993) |
| 性差 | なし (男:女=4:3) | 女性優位 (男:女=3:13) |
| 臨床症状 | 急性頭痛 and/or 重篤な神経症状 | 急性発症の頭痛を主症状とする |
| 髄液所見 | 高度な異常を伴う | 正常から軽度異常 |
| MRI/MRA | T ₁ 低信号, T ₂ ・FLAIR・拡散高信号 | T ₁ 低信号, T ₂ ・FLAIR・拡散高信号 |
| 血管撮影 | 血管の多発性狭窄と拡張 (40% 未満) | 小血管の平滑な狭小化と狭窄後拡張 |
| 血管生検 | 血管内膜や中膜の炎症細胞の浸潤 | 生検がなされないことが多い (可逆性の血管収縮の関与) |
| 予後 | 無治療では 10 年生存率 60% 程度で予後不良 | 2~3 か月以内に症状, 画像所見が改善 |

質ホルモンや免疫抑制剤が投与されるが、本症の予後は一般的に不良で、無治療では10年生存率60%程度¹⁷⁾とされている。

これに対して、BACNSはCalabreseら¹⁸⁾により初めて報告された疾患で、男女比は3:13と女性優位¹⁹⁾で、平均発症年齢は40歳(10~66歳)とPACNSよりやや若年¹⁹⁾であるが、成人の発症が多く、小児報告例の大半は10歳以上¹⁸⁾で、年少児の報告は極めて稀である。急性発症の頭痛を主症状とし¹⁶⁾、血液・生化学検査に特異的な所見はなく、髄液検査では正常の場合から細胞数や蛋白の軽度増加を認める場合もあるとされている¹⁶⁾。頭部MRIではPACNSと同様にT₁強調像で低信号、T₂強調像、FLAIR像、拡散強調像で高信号の病変を認める¹⁶⁾。血管撮影では小血管の平滑な狭小化と狭窄後拡張といったPACNSと類似した所見を認める症例も存在することが報告されている^{16, 19)}。良性に経過するBACNSでは血管生検が実施される症例は少なく、例外的に生検が実施された報告では異常を認めなかったと記載されていた¹⁹⁾。治療としては副腎皮質ホルモン投与が実施されることが多いが、無治療で改善する例も報告されている^{16, 17)}。予後は良好で、2~3か月以内に症状、画像所見が改善するとされている¹⁶⁾。なお、良性の臨床経過と血管撮影、血管生検の所見よりBACNSの病態としては可逆性の血管収縮の関与が推測されている¹⁶⁾。

自験例では突然の頭痛で発症していること、若年女性(13歳)であること、安静と維持輸液・グリセオールの投与のみで臨床症状は速やかに改善していること、髄液の細胞数・蛋白の軽度増加を認め、蛋白は2週間、細胞数は1か月半ではほぼ正常化したことより、血管撮影は未施行であったものの、BACNSに類似した病態を背景に限局性小脳梗塞を発症した可能性が推測された。年長児の遷延する頭痛をみた場合には本症の可能性も念頭に置いて頭部MRIと髄液検査を積極的に施行する必要があると考えられた。

結 語

頭痛・嘔気が発症し、髄液細胞数増多(100/ μ l)を伴った左側小脳半球の限局性梗塞(頭部MRI: T₁像等信号, T₂・FLAIR・拡散像高信号,

ADC map 低信号)の13歳女児例を報告した。保存的に経過をみたところ、嘔気は翌日、頭痛は3日後に消失し、6週間には髄液細胞数が正常化し、3か月後には頭部MRI上の梗塞巣もほぼ消失した。年長児の遷延性頭痛に際しては小脳梗塞の可能性も念頭に置く必要がある。

本論文の要旨は第25回近畿小児科学会(2012年3月, 京都)において発表した。

参 考 文 献

- 1) 長村敏生, 木村豊彦, 船木秀則, 他. 同側の片麻痺と中枢性顔面神経麻痺を伴った片側性限局性小脳梗塞の1例. 日児科 1992; **96**: 1093-1100
- 2) 幡野雅彦, 柿沼宏明, 杉田克生. 小児小脳梗塞の1例. 小児臨床 1984; **37**: 380-384
- 3) 吉川秀人, 渡辺 徹, 阿部時也, 他. 感染に伴い無症候性小脳梗塞を呈した乳児例. 小児診療 1999; **7**: 1105-1108
- 4) Schoenberg BS, Mellinger JF, Scoenberg DG. Cerebrovascular disease in infants and children: a study of incidence, clinical features, and survival. Neurology 1978; **28**: 763-768
- 5) Broderick J, Talbot GT, Prenger E, et al. Stroke in children within a major metropolitan area: the surprising importance of intracerebral hemorrhage. J Child Neurol. 1993; **8**: 250-255
- 6) Fullerton HJ, Wu YW, Zhao S, et al. Risk of stroke in children: ethnic and gender disparities. Neurology 2003; **61**: 189-194
- 7) Agrawal N, Johnston SC, Wu YW, et al. Imaging Data Reveal a Higher Pediatric Stroke Incidence Than Prior US Estimates. Stroke 2009; **40**: 3415-3421
- 8) Satoh S, Shirane R, Yoshimoto T. Clinical survey of ischemic cerebrovascular disease in children in a district of Japan. Stroke 1991; **22**: 586-589
- 9) 近藤富雄, 丹羽利廣, 可知章三, 他. 急性小脳梗塞の1, 小児例. 小児臨 1985; **38**: 350-354
- 10) 林 靖生. 末梢動脈・静脈疾患 線維筋性形成異常症. 日臨 2008; 別冊循環器症候群Ⅲ: 512-515
- 11) 国際頭痛学会・頭痛分類委員会. 脳底型片頭痛: 国際頭痛分類 第2版日本語訳 (ICHD-II). 日頭痛会誌 2004; **31**: 49-50
- 12) 糸見世子. 脳梗塞・静脈同血栓症. 小児内科 2009; **41**: 669-673
- 13) 越智博文, 由村健夫, 原 英夫, 他. 頭蓋内大径動脈を病変の主座とし、動脈解離を伴った脳血管

- 炎の1例. 神経内科 1996; **45**: 128-132
- 14) Cravito H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology* 1959; **9**: 599-609
- 15) 日下博文. 脳の血管炎その2~Primary angiitis of the central nervous system (PACNS)~. *Brain Med* 1998; **10**: 101-103
- 16) 澤井ちひろ, 西倉紀子, 神谷 博, 他. 髄液細胞数増多と小脳血流低下を伴い, 小脳血管炎と考えられた1例. *小児臨* 2006; **59**: 1967-1972
- 17) 田中 繁, 塩尻俊明, 瀬戸洋平, 他. MRAにて経時的に狭窄病変を評価しえた benign primary angiitis of the CNS の1例. *内科* 2009; **104**: 960-963
- 18) Calabrese LH, Gragg LA, Furlan AJ. Benign Angiopathy: A Distinct Subset of Angiographically Defined Primary Angiitis of the Central Nervous System. *J Rheumatol* 1993; **20**: 2046-2050
- 19) Hajj-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A, et al. Benign Angiopathy of the Central Nervous System: Cohort of 16 Patients With Clinical Course and Long-Term Followup. *Arthritis Rheum* 2002; **47**: 662-669

A case of localized infarction in the left cerebellar hemisphere complicated by pleocytosis manifested by headache and nausea

Department of Pediatrics, Kyoto Second Red Cross Hospital
Koji Tagawa, Toshio Osamura, Yasuhiro Kawabe, Taeko Hirao,
Masafumi Hasegawa, Kimito Todo, Akiyo Furutani, Naho Kobayashi,
Juri Kubo, Tadaki Omae, Nobuyuki Kiyosawa

Department of Pediatrics, Social Insurance Kyoto Hospital
Toru Yamamoto

Abstract

In September 2011, a 13-year-old female developed severe headache that persisted for 1 week. On the day before admission, she vomited once, and nausea persisted. The next day, she visited another hospital, and brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed a lesion in the left cerebellar hemisphere showing isointense signals on T₁-weighted images and hyperintense signals on T₂-weighted, fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), and diffusion-weighted images, and hypointense signals on ADC imaging. These findings were suspected acute cerebellar infarction. She was transferred to our hospital on the same day. On admission, a transient, mild fever was observed, but there were no cerebellar · brain stem symptoms. Magnetic resonance angiography (MRA) showed no abnormalities. Cerebrospinal fluid analysis revealed increases in the cell count (100/ μ l) and protein (46 mg/dl), but blood analysis and a blood coagulation test showed no abnormality. The course was conservatively observed. The nausea and mild fever were not seen on the next day, and the headache disappeared after 3 days. The MRI lesion and cerebrospinal fluid cell count improved with the course. The cerebrospinal fluid cell count was normalized after 6 weeks, and the infarction lesion had almost disappeared after 3 months. In patients with persistent headache, the possibility of cerebellar infarction should also be taken into consideration.

Key words : persistent headache, child, cerebellar infarction, primary angiitis of the central nervous system, benign angiopathy of the central nervous system