

〈脳神経外科速報 vol.34 no.3 e20243403c, 2024〉

マイクロバブルテストが原因検索に有用であった心房中隔欠損症による脳膿瘍の1例

金永珠¹⁾, 池内佑介¹⁾, 長嶋宏明¹⁾, 前山昌博¹⁾, 堀達雄²⁾, 田中一寛¹⁾, 田中秀和³⁾, 本岡康彦⁴⁾, 篠山隆司¹⁾

1) 神戸大学医学部附属病院脳神経外科 〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1

2) 淀川キリスト教病院脳神経外科

3) 神戸大学医学部附属病院循環器内科

4) 甲南会甲南医療センター脳神経外科

Key Slide

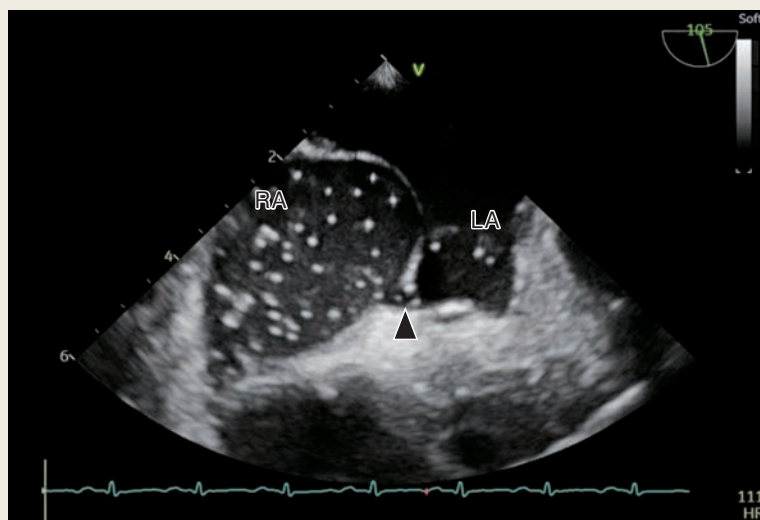


Fig. 3

The microbubble test conducted through transesophageal echocardiography exhibited a right-to-left shunt attributed to an atrial septal defect, indicated by the presence of the arrow head.

Abbreviations : RA - right atrium, LA - left atrium.

The role of microbubble test for etiological screening: a case report of brain abscess secondary to atrial septal defect

Young Ju KIM¹⁾, Yusuke IKEUCHI¹⁾, Hiroaki NAGASHIMA¹⁾, Masahiro MAEYAMA¹⁾, Tatsuo HORI²⁾, Kazuhiro TANAKA¹⁾, Hidekazu TANAKA³⁾, Yasuhiko MOTOOKA⁴⁾, Takashi SASAYAMA¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Kobe University Hospital

2) Department of Neurosurgery, Yodogawa Christian Hospital

3) Department of Cardiology, Kobe University Hospital

4) Department of Neurosurgery, Konan Medical Center

Background

A brain abscess is a rare, potentially fatal condition. Its etiologies include oral and bloodborne infections and otolaryngological diseases; additionally, bacterial infections can also lead to brain abscesses through right-to-left shunting. Here, we present a case of brain abscess secondary to an arterial septal defect.

Case description

A 77-year-old woman with a brain abscess was transferred to our hospital and developed pulmonary embolism and paradoxical embolism during treatment. A microbubble test was conducted to investigate the cause, and an atrial septal defect was suspected as the cause of brain abscess. The patient presented with left hemiplegia and was found to have significant oral contamination upon admission. Ring-enhancement was observed in the right frontal lobe on contrast-enhanced MRI. A drainage procedure was performed, and *Streptococcus intermedius* was detected in the intraoperative

specimen, suggesting a potential oral source of infection. We hypothesized that septic emboli from the venous circulation were the cause of the brain abscess and had entered the arterial circulation through a right-to-left shunt.

Conclusion

The findings in this case show that congenital heart diseases such as atrial septal defects or patent foramen ovale can result in a brain abscess, a critical condition. To prevent brain abscess and paradoxical embolism, we emphasize the importance of conducting a microbubble test as a screening tool for identifying cardiac shunt diseases.

Key Words : brain abscess, microbubble test, right-to-left shunt, arterial septal defect

(Received July 21, 2023; Accepted August 17, 2023)

Correspondence to Young Ju KIM, M.D.,

Department of Neurosurgery, Kobe University Hospital, 7-5-1

Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo, 650-0017, Japan

E-mail:yjkim [at] med.kobe-u.ac.jp

I. はじめに

脳膿瘍は比較的稀な疾患であるが、致命的な経過を辿り得る。脳膿瘍の原因として、主に口腔内感染症や耳鼻咽喉科疾患、血行感染がある。我々は脳膿瘍加療中に奇異性脳塞栓症、肺動脈塞栓症を来し、原因検索のために施行したマイクロバブルテストにより心房中隔欠損症を認め、脳膿瘍の原因と診断された1例を経験したため、若干の考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者：77歳，女性。

既往歴：高血圧，脳梗塞（後遺症なし）。

病 歴：数日前からの左上下肢不全麻痺を主訴に前医を受診した。頭部造影Magnetic Resonance Imaging (MRI) で右前頭葉補足運動野に22 mm大の境界明瞭なリング状造影効果を認め、同部は拡散強調画像で高信号 (Fig. 1A, B)，apparent diffusion coefficient 値は低下していた。MRI でリング状増強を認め、脳腫瘍が疑われた。DWI 所見から脳膿瘍も否定できなかったが、発熱を認めており、抗菌薬投与を開始され、脳腫瘍の精査加療目的で転院された。

転院時、発熱はなくその他の vital sign にも異常は認めなかった。左半側空間無視と左上下肢に上肢優位の不全麻痺（左上肢 Manual Muscle Test 1/5，左下肢 2/5）を認めた。血液検査にて白血球数 13,200/ μ L，CRP 17.58 mg/dL と炎症反応

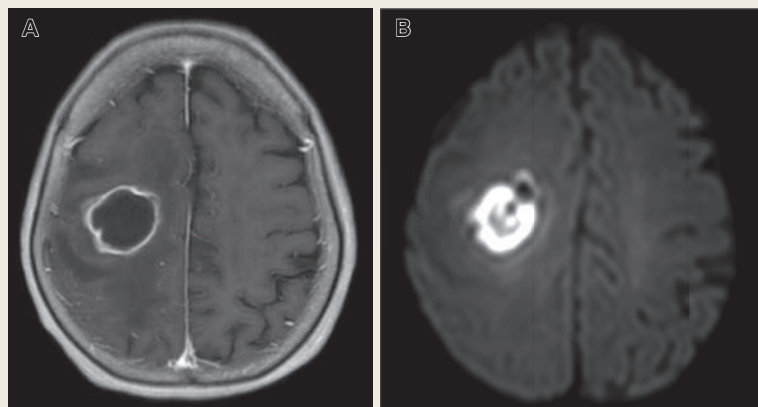


Fig. 1 Head MRI upon admission

A : Contrast-enhanced head MRI shows a well-defined, ring-enhancing effect, measuring 22 mm in the right precentral gyrus.

B : The DWI indicates high signal intensity throughout the internal region.

DWI : diffusion-weighted image

高値を認め、d-dimer $5.2 \mu\text{g/mL}$ であった。その他、免疫低下を示唆する所見は認めなかった。前医でのMRIと比較して病変は増大傾向であった。

感染源検索のため施行した血液培養は陰性で、経胸壁心臓超音波検査では心腔内に明らかな疣贅は描出されず、シャント血流も認めなかった。胸腹部 Computed Tomography (CT) で肝臓や肺に動静脈瘻は認めなかった。口腔内汚染が著明であったが、歯科診察にて齲歯は認めなかった。

手術：全身麻酔下に穿頭膿瘍ドレナージ術を行った。病理診断は脳膿瘍で、採取検体からは *Streptococcus intermedius* が同定された。セフトリアキソン 2 g 1日2回、メトロニダゾール 500 mg 1日3回の静脈内投与を開始した。

手術後経過：術後経過は良好で膿瘍のサイズも縮小を認めていたが、術後第16病日に撮影した頭部MRIで右尾状核に拡散強調画像で5 mm大の高信号域を認めた (Fig. 2A)。第21病日に呼吸苦症状が出現し、胸腹部造影CTにて肺動脈血栓症を認め、下肢静脈エコーでヒラメ静脈に深部静脈血栓症を認めた。循環動態は保たれていたため、アピキサバン 1日20 mgの内服投与を開始し、1週間後に10 mgに減量した。第23病日に頭部MRIにて右後頭葉に拡散強調画像にて5 mm大の高信号域を認めた (Fig. 2B)。頭部 Magnetic Resonance Angiography (MRA) では主幹動脈に明らかな狭窄を認めず、頸動脈エコーでも明らかな狭窄や不安定プラークを認めなかった。肺動脈血栓症と併発する塞栓源不明の微小梗塞を認めたため、奇異性脳塞栓症が疑われた。右左シャントの精査のため、経胸壁心臓超音波検査および経食道心臓超音波検査にてマイクロバブルテストを施行したところ、右心房より

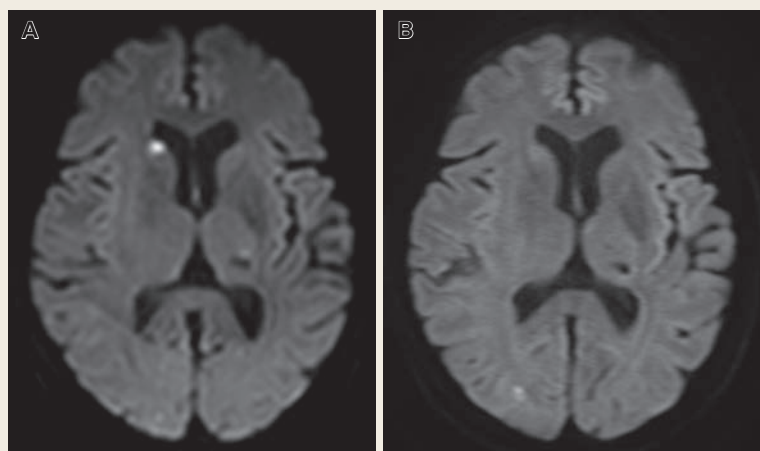


Fig. 2

A, B : Diffusion-weighted imaging (DWI) illustrating a 5 mm hyperintense lesion in the right caudate nucleus on postoperative day 16, and in the right occipital lobe on postoperative day 23.

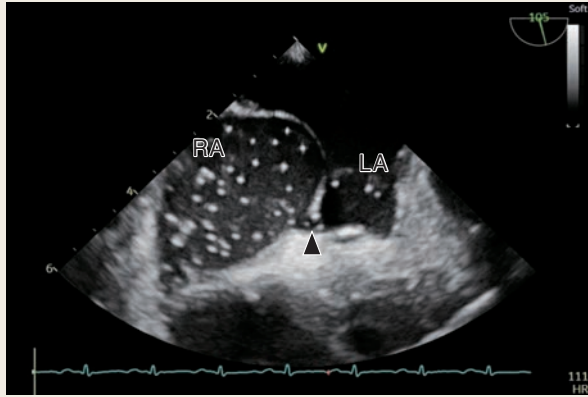


Fig. 3

The microbubble test conducted through transesophageal echocardiography exhibited a right-to-left shunt attributed to an atrial septal defect, indicated by the presence of the arrow head.

Abbreviations : RA - right atrium, LA - left atrium.

左心房に流入する右左シャントと心房中隔欠損症を認め、心房中隔欠損症による奇異性脳塞栓症と診断した (Fig. 3).

入院中、左半側空間無視は回復したが、左上下肢麻痺は上肢 MMT 1/5、下肢 MMT 2/5 で横ばいであった。術後第 42 病日に抗菌薬をレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回とフラジール 250 mg 1 日 3 回の内服に変更し、回復期病院に転院した。その後 2 週間内服を継続した。今後、心房中隔欠損症に対して経皮的心房中隔欠損閉鎖術を施行予定である。

III. 考 察

脳膿瘍は致命的な経過となり得る疾患であり、口腔内感染症や耳鼻咽喉科感染症、髄膜炎などの中枢神経感染症、感染性心内膜炎をはじめとする菌血症などが原因疾患として多く報告されるが、感染源不明なものも 4.6 ~ 43.4% とされる¹⁾。脳膿瘍の原因として右左シャントを介した感染例や先天性心疾患を有するものもしばしば報告されている。今回我々は奇異性脳塞栓症と肺塞栓症を併発した脳膿瘍患者において心房中隔欠損症が脳膿瘍の原因と考えられ、その診断に経胸壁心臓超音波検査によるマイクロバブルテストが有用であった症例を経験した。

マイクロバブルテストは潜性脳梗塞患者に対し卵円孔開存の検出を行う場合の評価に用いられる。生理食塩水を攪拌したマイクロバブルを用いた心臓超音波検査であり、静脈に投与したマイクロバブルが右心房から左心房に通過することが確認できれば右左シャントの診断となる。検査の安全性は高く、合併症として症候性空気塞栓を来す例は極めて稀である。特に奇異性脳塞栓症や全身塞栓症を合併する患者においては、脳膿瘍の感染原因として右左シャント疾患が想定され、その検索にはマイクロバブルテストが有効と考えられる。

成人におけるシャント疾患として頻度が高いものに、心房中隔欠損症と卵円孔開存症がある。通常、心房中隔欠損症や卵円孔開存症では左右シャントを呈するが、肺高血圧症により右左シャントを呈することがある。マイクロバブルテストでは、バルサルバ手技を併用することで、右左シャントの検出率が上昇することが知られ

ており、肺高血圧を合併していない症例であっても、咳嗽などで心房中隔に一過性に圧較差が生じることにより右左シャントを呈することがある。本症例においても、経胸壁心臓超音波検査では明らかな肺高血圧症を認めなかったが、咳嗽を繰り返していたことから、咳嗽時に一過性に肺高血圧を来し、右左シャントが誘発された可能性が考えられた。「成人先天性心疾患診療ガイドライン（2017年改訂版）」では、心房中隔欠損症および卵円孔開存症に奇異性塞栓症を合併した場合は治療適応とされている。従来は開胸手術による閉鎖術が一般的であったが、近年は低侵襲な経皮的手術が注目されている。経皮的手術の技術的成功率は高く、手技やデバイスによる重篤な有害事象の報告は少ない。

感染源に関して、本症例では、口腔内に著明な汚染を認めており、術中検体から口腔内常在菌である *Streptococcus intermedius* が検出されたことから口腔内汚染が疑われた。そして、経過中に奇異性塞栓症をくり返したためにマイクロバブルテストが施行され、心房中隔欠損症の診断に至り、口腔内汚染からの右左シャントを介した血行性感染が感染源として推定された。血行性感染においては中大脳動脈領域への膿瘍形成が多い一方で、口腔内感染からの直接波及では、側頭葉が硬膜下に膿瘍を形成し、画像上、膿瘍に近接した頭蓋底付近の炎症性所見を認めることが多いことから、自験例は血行性感染として矛盾しないと考えられた。

我々が渉猟した限りでは心房中隔欠損症または卵円孔開存症に脳膿瘍を合併した成人症例は21例で、その中で本症例と同じく口腔内汚染からの心臓右左シャントを介した血行性感染が感染源として推定されたものは本症例を除いて15例であった (Table 1)^{2,12)}。好発年齢は50代 (5/15例, 33%) から60代 (5/15例, 33%) で、男性が8例 (53%) であった。検出された原因菌のうちグラム陽性球菌が7例 (47%)、グラム陰性桿菌が7例 (47%)、グラム陽性桿菌が1例 (7%) であった。通常の脳膿瘍では血液培養の検出率は28%との報告がある¹³⁾。しかし、注目すべき結果として、今回、血液培養が陽性であったのは、Stathopoulos らの報告の1例のみであり、本症例においても血液培養は陰性であった。血液培養が陰性であったとしても、右左シャントを介して血行性に脳膿瘍を来すことがあり注意が必要である。特に、*Streptococcus* spp. では抗菌薬が先行された場合に血液培養の検出率が低下するとの報告があり¹⁴⁾、本症例においても前医にて抗菌薬投与が開始されていたことから、血液培養が陰性となった可能性があると考えた。また、経胸壁心臓超音波検査によるマイクロバブルテストにて心臓右左シャントの診断に至ったのは、15例中Walsh らの1例のみであり、心房中隔欠損症または卵円孔開存症に脳膿瘍を合併した成人症例21例の中でも計2例のみであった。脳膿瘍患者では、しばしば意

Table 1 Cases of adult brain abscess with Patent Foramen Ovale or Atrial Septal Defect suspected to be caused by oral infection

Authors, year	Age/ sex	Blood culture	Lesion (s)	Pathogenic bacteria	TTE Microbubble test	TEE Microbubble test	PFO closure
Kawamata T, 2001	63 / M	Negative	Left thalamus	NA	NA	NA	
	36 / M	Negative	Left occipital lobe	NA	NA	Done	
Friedlander RM, 2003	58 / F	Negative	Right frontal lobe	Streptococcus milleri (GPC), Haemophilus aphrophilus (GMR)	NA	NA	
Khouzam RN, 2006	43 / M	Negative	Left parieto- occipital lobe	GMR, coagulase-negative Staphylococci (GPC), Streptococcus viridans (GPC)	NA	Done	
LaBarbera, 2006	63 / F	Negative	Cerebellar vermis	Streptococcus intermedius (GPC)	NA	NA	Done
Stathopoulos GT, 2007	53 / M	Positive	Left occipital lobe	Staphylococcus haemolyticus (GPC)	NA	Done	
Ariyaratnam S, 2010	53 / M	Negative	Multiple lesions	Aggregatibacter paraphrophilus (GMR)	NA	Done	
Milli B, 2010	65 / M	Negative	Right occipital lobe	NA	NA	NA	
Walsh K, 2011	53 / F	Negative	Left frontoparietal lobe	Streptococcus constellatus (GPC)	Done	NA	
Horiuchi Y, 2012	55 / F	Negative	Left frontal lobe	Prevotella intermedia (GMR), Bacteroides fragilis (GMR), Peptostreptococcus micros (GPC)	NA	NA	
	76 / F	NA	Right occipital lobe	NA	NA	Done	
	62 / F	NA	Left frontal lobe	Eikenella corrodens (GMR)	NA	Done	
	80 / F	NA	Right occipital lobe	NA	NA	Done	
Sadahiro H, 2014	61 / M	NA	Left orbita	Fusobacterium nucleatum (GMR), Actinomyces meyeri (GPR)	NA	Done	
	77 / M	NA	Right cerebellum	NA	NA	NA	Future planned
Alhamshari YS, 2015	77 / M	NA	Right cerebellum	NA	NA	NA	Future planned
present	77 / F	Negative	Right frontal lobe	Streptococcus intermedius (GPC)	Done	Done	Future planned

※ GPC : gram positive cocci, GMR : gram negative rods, GPR : gram positive rods, NA : not assessed, TTE : transthoracic echocardiogram, TEE : transesophageal echocardiogram, PFO : patent foramen ovale.

識障害を来しており，安静を保てないなどの理由から，経食道心臓超音波検査には鎮静を要する場合がある。その点，経胸壁心臓超音波検査によるマイクロバブルテストは簡便であり，本症例においては診断および病態の解明に有用であった。経胸壁心臓超音波によるマイクロバブルテストにおける心臓右左シャントの検出感度は88%，特異度は82%と報告されており¹⁵⁾，スクリーニングに有用である。ただし，形態学的評価には，経食道心臓超音波検査を追加することが望ましいとされる¹⁵⁾。

現時点における経皮的卵円孔および心房中隔欠損閉鎖術の適応は，卵円孔開存および心房中隔欠損症の関与があり得る潜在性脳梗塞を来している症例であり，脳梗塞の非合併例は治療適応外である。しかし，脳梗塞の非合併例であっても，診断および病態解明のために血行性感染が疑われる脳膿瘍例においてはマイクロバブルテストを用いて右左シャントの検索をすることが重要である。

IV. 結 語

脳膿瘍の原因として、稀ながら心房中隔欠損症などの右左シャント疾患が存在する。特に奇異性脳塞栓症を合併する患者においてはそのリスクは高い。右左シャントの診断にはマイクロバブルテストが有用であり、脳膿瘍の原因検索のスクリーニングとしてマイクロバブルテストを行うことが望ましいであろう。

本症例報告に際し、患者からの同意を取得済みである。

文献

- 1) Patel K, Clifford DB: Bacterial brain abscess. *Neurohospitalist* 4: 196-204, 2014
- 2) Kawamata T, et al: Patent foramen ovale as a possible risk factor for cryptogenic brain abscess: report of two cases. *Neurosurgery* 49: 204-6; discussion 206-7, 2001
- 3) Friedlander RM, et al: Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 16-2003. A 58-year-old woman with left-sided weakness and a right frontal brain mass. *N Engl J Med* 348: 2125-32, 2003
- 4) Khouzam RN, et al: Undiagnosed patent foramen ovale presenting as a cryptogenic brain abscess: case report and review of the literature. *Heart Lung* 35: 108-11, 2006
- 5) LaBarbera M, et al: Percutaneous PFO closure for the prevention of recurrent brain abscess. *Catheter Cardiovasc Interv* 68: 957-60, 2006
- 6) Stathopoulos GT, et al: Adult brain abscess associated with patent foramen ovale: a case report. *J Med Case Rep* 1: 68, 2007
- 7) Ariyaratnam S, et al: Liver and brain abscess caused by *Aggregatibacter paraphrophilus* in association with a large patent foramen ovale: a case report. *J Med Case Rep* 4: 69, 2010
- 8) Milli B, et al: Brain abscess of odontogenic origin in a man with interatrial defect. *Acta Biomed* 81: 225-9, 2010
- 9) Walsh K, et al: A neurosurgical presentation of patent foramen ovale with atrial septal aneurysm. *BMJ Case Rep: bcr0620114305*, 2011
- 10) Horiuchi Y, et al: Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic brain abscess: case report and review of the literature. *Intern Med* 51: 1111-4, 2012
- 11) Sadahiro H, et al: Brain abscess associated with patent foramen ovale. *Acta Neurochir (Wien)* 156: 1971-6; discussion 1976, 2014
- 12) Alhamshari YS, et al: Sinus venosus atrial septal defect presenting with brain abscesses in a 77-year-old immunocompetent patient. *BMJ Case Rep: bcr2015212165*, 2015
- 13) Brouwer MC, et al: Clinical characteristics and outcome of brain abscess: systematic review and meta-analysis. *Neurology* 82: 806-13, 2014
- 14) Li L, et al: Effect of prior receipt of antibiotics on the pathogen distribution: a retrospective observational cohort study on 27,792 patients. *BMC Infect Dis* 20: 8, 2020
- 15) Pristipino C, et al: European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J* 40: 3182-95, 2019