

原著

可逆性脳梁膨大部病変を伴った
toxic shock syndrome の 1 例堀川 慎二郎¹⁾ 野村 恵子¹⁾ 金兼 弘和¹⁾ 宮脇 利男¹⁾

要旨 症例は 9 歳女児。発熱・全身の発疹・意識障害にて救急搬送され、脳 MRI 拡散強調画像にて脳梁膨大部に異常高信号域を認めた。右腋窩部膿疹から TSST-1 産生黄色ブドウ球菌が検出され toxic shock syndrome (TSS) と診断。入院 9 日目の脳 MRI では脳梁膨大部の異常高信号域は消失しており、可逆性脳梁膨大部病変と考えられた。TSS に起因する可逆性脳梁膨大部病変の報告はみられず、考察を加えて報告する。

はじめに

可逆性脳梁膨大部病変とは、MRI で脳梁膨大部に楕円形～円形の異常高信号域を呈する病変であり¹⁾、インフルエンザウイルス、ロタウイルスなどのウイルス感染、腸管出血性大腸菌 O157 による溶血性尿毒症症候群、抗けいれん薬服用などにみられることが報告されている²⁾。通常、病変は一過性で多くは 1 週間～1 カ月以内に改善し、予後良好とされている。今回われわれは、発熱、全身の発疹、意識障害を呈し、MRI にて可逆性脳梁膨大部病変を呈した toxic shock syndrome (TSS) の 1 例を経験した。その臨床経過を文献的考察も加えて報告する。

I. 症 例

症例：9 歳、女児。

主訴：発熱、下痢、嘔吐、意識障害。

出生歴・既往歴：特記事項なし。

家族歴：父が患児発病 1 週間ほど前から下痢

便あり。

現病歴：2009 年 2 月 20 日頃から右腋窩背側に掻痒感を伴う発赤があり、徐々に腫脹・痂皮も伴い増悪した。2 月 24 日朝より悪寒、38.5°C の発熱、嘔吐を認めたため近医を受診。採血上 WBC 1 万/ μ l 前後と軽度の上昇を認め点滴補液を受けた。インフルエンザ迅速診断にて陰性であったが、学校でインフルエンザが流行しておりオセルタミビル処方を受け帰宅。夕方には 40°C 台に上昇し、2 月 25 日昼から水様下痢便を発症、意識が朦朧としてほとんど臥位で過ごすようになった。20 時頃に再び嘔吐を認め、トイレに行った際、トイレトペーパーを巻き取る動作が空回りしており、その後呼びかけに反応が乏しくなったため、22 時に救急車要請し当院に搬送された。

入院時現症：身長 135 cm (+0.4 S. D.)、体重 38 kg (+1.6 S. D.)、意識 JCS-10 程度、体温 39.6°C、心拍数 155 bpm と頻拍を認めるも血圧は 106/71 mmHg と維持されていた。努力様呼吸はみられず呼吸数 18 回/min と軽度の頻呼吸を認めるのみ

Key words：脳梁膨大部、可逆性病変、MRI、拡散強調画像、toxic shock syndrome

1) 富山大学医学部小児科

〔〒930-0194 富山市杉谷 2630〕



図 1 入院時に認められた皮疹

顔面紅斑 (a), 体幹部発疹 (b), 右腋窩背側の膿痂疹 (c) を示す。

で SpO_2 は 100% と維持されていた。両頬部を中心とした顔面紅斑, 眼脂を伴う結膜充血, 咽頭発赤, イチゴ舌, 体幹部に融合傾向を伴う点状発赤, 手掌紅斑, 右腋窩背側に発赤を伴う膿痂疹 (図 1) を認めた。

入院時検査所見 (表 1) : 白血球数, CRP の上昇がみられ, プロカルシトニン半定量は強陽性を示した。血清 Ca 値の低値も認め, 現症と併せ敗血症が考えられた。また, 軽度の膿尿が認められた。迅速診断ではインフルエンザ A 型および B 型ともに陰性, 咽頭拭い液の溶連菌検査も陰性であった。髄液検査では軽度の細胞数上昇を認めたが蛋白の上昇はみられず, グラム染色でも細菌像を認めなかったため細菌性髄膜炎は否定的であった。

入院時画像所見 : 頭部 CT では明らかな出血や占拠性病変は認めなかった。入院翌日に施行した脳 MRI では, 脳梁膨大部から膝部にかけて拡散強調画像にて高信号を示す病変を認め (図 2 a), 同病変は T2 強調画像で軽度の高信号 (図 2 b), T1 強調画像ではほぼ等信号 (図 2 c) を示した。

入院後経過 (図 3) : 重症細菌感染症として抗菌

薬セフトリアキソン (CTRX) + ゲンタマイシン (GM) の静脈注射を行った。入院翌日には発熱・意識障害は軽快傾向を示し, 入院 3 日目には改善し全身の発疹も消退した。入院 1~2 日目にかけて CPK が上昇したが, 2 日目をピークとしてその後改善した。

入院翌日の皮膚科受診にて, 右腋窩背側の痂皮は黒色化がみられ, 全身の皮疹, 意識障害などの病歴からツツガムシ病が考えられるとされ, ミノサイクリン (MINO) の静脈注射を追加開始のうえ遺伝子検査提出目的に痂皮を剥離採取した。その際, 痂皮下より約 5 ml の黄褐色膿 (創底部は筋膜面に及ぶ) が排出された。膿グラム染色でグラム陽性球菌のクラスター形成を認め, ブドウ球菌感染と考えられた。この時点で, TSS の診断基準 (表 2) のうち I. 発熱, II. 発疹, IV. 複数の機能障害および VI. 他疾患の除外の 4/6 を満たす可能性があったため, 同疾患を疑い TCRV β レポートア解析を行ったところ V β 2 陽性細胞の選択的増加を認めた (図 4)。後日判明した膿培養にてメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) を検出し, TSST-1 産生株と判明した。血液, 髄液, 尿,

表 1 入院時検査所見

【生化学】		【血算・凝固】		【尿検査】
TP	5.8 g/dl	WBC	16,800/ μ l	定性 pH 6.5
Alb	3.3 g/dl	入院 6 時間後	14,500/ μ l	蛋白 (++)
CPK	245 U/l	(seg : 35% band : 56% lympho : 4%)		潜血 (++)
GOT	35 U/l	RBC	511 \times 10 ⁶ / μ l	ビリルビン (-)
GPT	19 U/l	Hb	13.5 g/dl	沈渣 RBC<1/HF
LDH	329 U/l	Hct	39.3%	WBC 5~9/HF
ALP	354 U/l	PLT	12.4 \times 10 ⁴ / μ l	細菌 (-)
γ -GTP	15 U/l	PT-秒	18.4 秒	【迅速診断】
T-Bil	0.7 mg/dl	PT-%	55%	インフルエンザ : A (-) B (-)
BUN	29 mg/dl	INR	1.61	溶連菌 (-)
Cre	1.0 mg/dl	APTT	43.5 秒	【髄液検査】
UA	7.9 mg/dl	D-dimer	12.9 μ g/ml	細胞数 31/3 mm ³
CRP	21.3 mg/dl			(poly 4, mono 27)
血糖	188 mg/dl	【動脈血液ガス】		蛋白 15.4 mg/dl
乳酸	3.2 mM	pH	7.496	Cl 123 mEq/l
Na	138 mEq/l	pO ₂	78.6 mmHg	パンディ (-)
K	3.1 mEq/l	pCO ₂	21.9 mmHg	グラム染色 細菌認めず
Cl	100 mEq/l	HCO ₃	16.8 mM	【培養検査】
Ca	7.6 mg/dl	BE	-4.3 mM	血液・髄液・尿・咽頭のすべて
プロカルシトニン				陰性
半定量	(+++)			

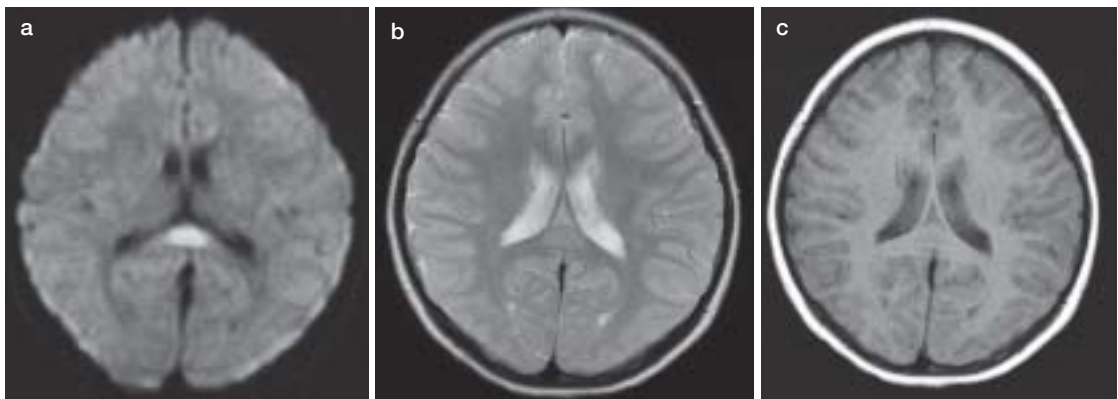


図 2 入院翌日に撮影した脳 MRI 画像

脳梁膨大部～膝部に拡散強調画像で高信号 (a), T2 強調画像で軽度の高信号 (b), T1 強調画像ではほぼ等信号 (c) を示す。

咽頭の各種培養は陰性であり、ツツガムシリケッチア遺伝子検査 (PCR) も陰性であった。以上より、自験例は MSSA 感染による TSS と診断された。抗菌薬投与を感受性のあるセファゾリン (CEZ) 単剤静脈注射にデ・エスカレーションし治療を継続。入院 9 日目の頭部 MRI 拡散強調画像では、入院時にみられた脳梁膨大部の高信号は消

失しており、以上の経過からこの異常信号は可逆性脳梁膨大部病変と診断された。神経学的後遺症なく、入院 10 日目に退院。第 15 病日の退院後再診では手指末端部に落屑を認め、TSS に矛盾しない経過であった。

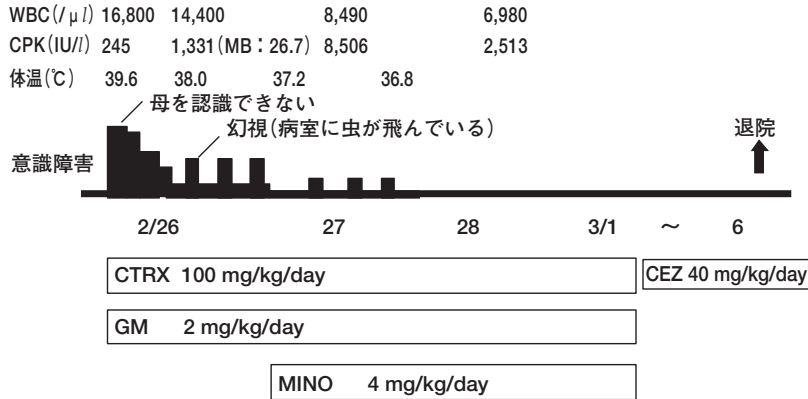


図 3 入院後経過

CTRX:セフトリアキソン, GM:ゲンタマイシン, MINO:ミノサイクリン
CEZ:セファゾリン

表 2 TSS の診断基準

- I. 発熱: 体温 $> 38.9^{\circ}\text{C}$
- II. 発疹: びまん性斑状紅皮症
- III. 血圧低下: 収縮期血圧 $<$ 年齢の 5 パーセンタイル値
- IV. 複数の機能障害: 最低 3 つ
 - A. 胃腸: 発病初期に嘔吐 or 下痢
 - B. 筋肉: 激しい筋痛 or 血清 CPK $>$ 正常値上限の 2 倍
 - C. 粘膜: 腔, 口腔咽頭または結膜の充血
 - D. 腎臓: BUN or Cre $>$ 正常値上限 2 倍, 尿路感染症がない場合の膿尿 ($>$ 白血球 5/HF)
 - E. 肝臓: T-bil or transaminase $>$ 正常値上限の 2 倍
 - F. 血液: 血小板 $<$ 10 万/ μ l
 - G. 中枢神経系: 見当識障害 or 意識の変調, 巣症状なし.
- V. 落屑: 発症後 1~2 週間に発生 (通常手の平や足の裏)
- VI. 他疾患の除外: 各種培養 (negative cultures) など

疑診例: 上記基準のうち 5/6 を満たす

確診例: 上記 6 基準のすべてを満たす

II. 考 察

脳梁には多くの後天性病変が生じることが知られており, 脳梗塞や出血などの血管性疾患, 多発性硬化症や急性散在性脳脊髄炎などの脱髄疾患, 神経膠芽腫や大脳膠芽腫症などの腫瘍性疾患など

がある。脳梁は左右の大脳半球を結ぶ大きな白質線維路であり多くの神経線維が通過することから, 脳梁病変を有する患者は通常重篤な症状を呈することが多く, MRI による画像診断は重要である¹⁾。特に脳梁膨大部には視覚, 聴覚の認知や記憶機構に関連する交連線維のほとんどが含まれ, 脳梁離断症候群では視覚異常や認知障害が発症することが知られている。

一方, てんかん, 低血糖, 高/低 Na 血症, 感染症など多くの疾患で同部位に MRI で孤発性の異常所見が一過性に認められることがあり, 特に自験例のように脳梁膨大部正中に楕円形の可逆性病変を認めるものでは, 感染症と抗けいれん剤によるものの報告が多い。

大坪ら³⁾, Tada ら²⁾, Tani ら⁴⁾は感染症に関連した脳梁膨大部の孤発性病変例の報告をまとめ検討しているが, 原因疾患のほとんどがウイルス性で, 細菌感染症によるものはサルモネラ腸炎 1 例, 腸管出血性大腸菌 O157 感染による溶血性尿毒症症候群 1 例のみであり, TSS に伴った報告はない。症状としては意識障害やけいれんを呈したものが多く, 1 割ほどに視覚異常を認めている。画像所見は短期間 (3 日~2 カ月以内) で病変が消失しており, 臨床症状も一過性で, 無治療で完全回復することが多い。

自験例では抗菌薬による治療を開始後に意識障害は速やかに改善し, 退院前 (入院 9 日目) の

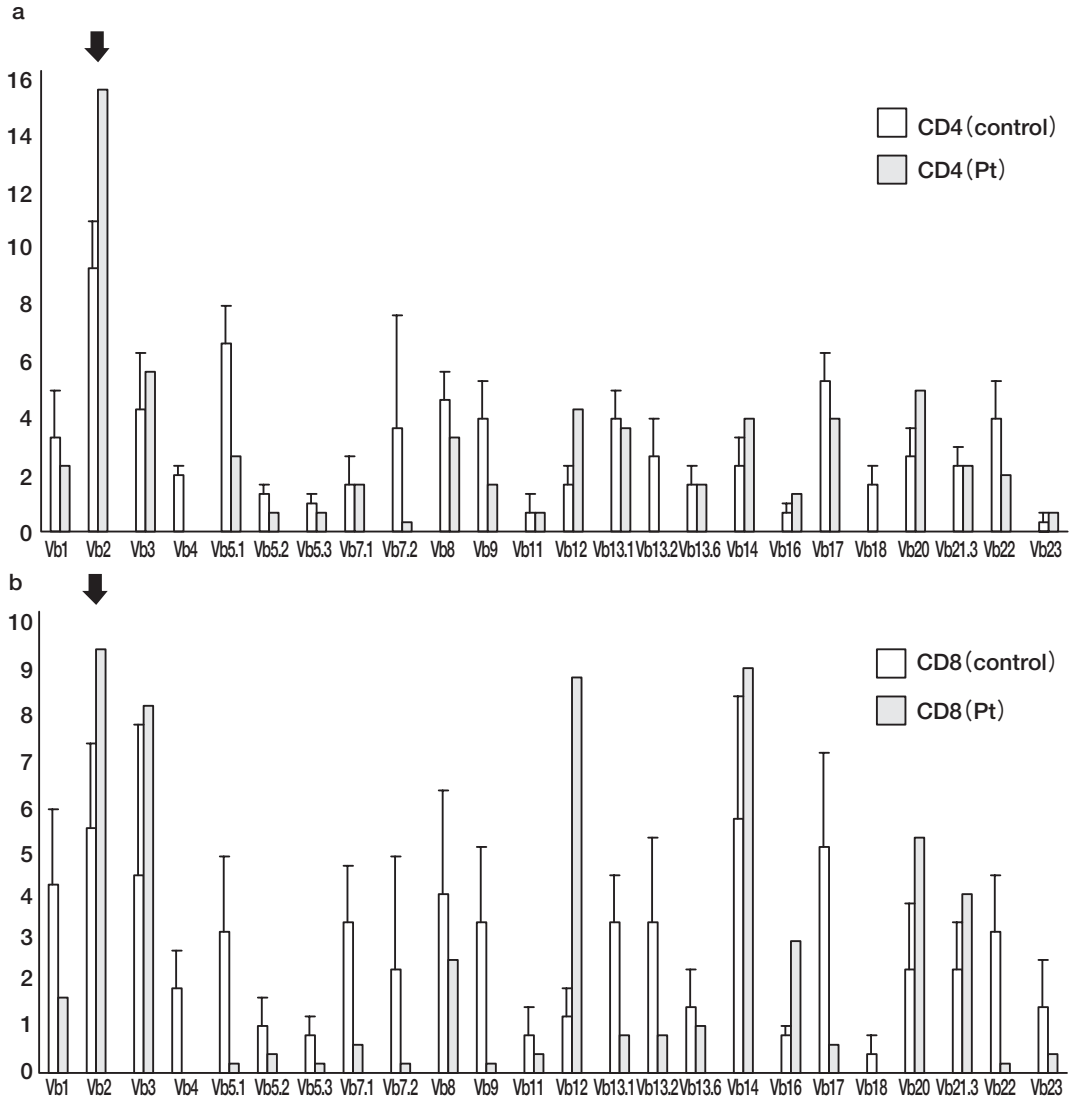


図 4 TCR Vβ レパートア解析
 a : CD4(+) T cell Vβ repertoire b : CD8(+) T cell Vβ repertoire
 Vβ2 陽性 T 細胞の選択的増加を認める (矢印で示す).

MRI にて脳梁膨大部の病変は消失していたことから、本病変は可逆性脳梁膨大部病変であったと考えられた。

TSS とは、細菌性スーパー抗原による代表的な疾患である。スーパー抗原とは、多様な T 細胞クローンのなかからある特定の Vβ レセプターをもつ T 細胞に結合し異常活性化する能力をもつ細菌性外毒素であり、通常の免疫抗原の少なくとも 10 万倍以上の T 細胞を刺激する能力をもってい

ると想定されている。このスーパー抗原による宿主 T 細胞の異常活性化が過量のサイトカイン産生を引き起こし、TSS を発症するといわれている⁵⁾。TSS は高熱、表皮剥離を伴う発疹、低血圧その他、多臓器不全をきたすなど重篤な疾患であり、通常は臨床診断基準により診断されるが、その基準は厳しく、特異性はよいと思われるが感度が低い可能性がある⁶⁾。近年、スーパー抗原による特異的 T 細胞刺激という発症機序から、T 細胞

をフローサイトメトリーで解析することで毒素の影響を直接同定できるようになり⁷⁾, より早期に正確な診断を得ることができるようになった. 自験例でも, 救急搬送時に低血圧を伴わず診断に難渋したが, 右腋窩の膿よりブドウ球菌感染を認めたことから TSS を疑い, 早期に TCRV β レパートア解析を実施したことが診断に有益であった. なお, 父親の下痢症状が患児の発症に先行していたが, 父親の便培養などの精査は実施しておらず, 患児の下痢との関連については不明であった.

可逆性脳梁膨大部病変の発症機序であるが, いまだ不明な点が多い. 脳炎/脳症の剖検例にみられる, 血液脳関門の破綻に伴う細胞障害性浮腫が可逆性を示すとは考えにくく⁸⁾, Oster ら⁹⁾は, 可逆性病変部位に一致した髄鞘内で一過性のエネルギー代謝およびイオン交換障害が起こり, 髄鞘の空胞化や髄鞘内浮腫をきたしていると仮説している. しかし, 脳梁膨大部における神経線維の構成要素, 形態に他の白質部位と大きな差異は指摘されず¹⁰⁾, なぜ病変が脳梁膨大部に限局して起きるのか, 今後さらなる検討が必要である. 自験例ではサイトカインプロファイルの解析を行っておらず詳細は不明であるが, TSS における一連のサイトカインカスケードが本病変の発症に関与していることが想像される. TSS の全例に本病変を伴うわけではなく, 自験例のように顕著な意識障害を呈する症例では TSS の診断が得られる前に頭部 MRI での評価が実施されることが多いと考えられる. よって, TSS 症例における本病変の併発に関連するサイトカインプロファイルの比較解析

が, 本病変の病態解明に役立つ可能性があると思われる.

文 献

- 1) Uchino A, et al : Acquired lesions of the corpus callosum : MR imaging. *Eur Radiol* 16 : 905-914, 2006
- 2) Tada H, et al : Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion. *Neurology* 63 : 1854-1858, 2004
- 3) 大坪 麻, 他 : 視覚異常を訴え MRI で脳梁膨大部に可逆性病変を認めたインフルエンザ感染症の幼児例. *小児科臨床* 60 : 1167-1171, 2007
- 4) Tani M, et al : Isolated reversible splenic lesion in adult meningitis : A case report and review of the literature. *Intern Med* 46 : 1593-1596, 2007
- 5) 内山武彦 : スーパー抗原性細菌毒素の研究. *日本細菌学雑誌* 57-4 : 563-579, 2002
- 6) 高橋尚人 : T 細胞レセプター解析による感染症の診断法. *小児科診療* 71 : 43-48, 2008
- 7) Wenisch C, et al : Diagnostic value of V β 2-positive T-cell expansion in toxic shock syndrome. *Int J Dermatol* 46 : 578-582, 2007
- 8) Bulakbasi N, et al : Transient splenic lesion of the corpus callosum in clinically mild influenza-associated encephalitis/encephalopathy. *AJNR* 27 : 1983-1986, 2006
- 9) Oster J, et al : Diffusion-weighted imaging abnormalities in the splenium after seizures. *Epilepsia* 44 : 852-854, 2003
- 10) Aboitiz F, et al : Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res* 598 : 143-153, 1992

Reversible lesion in the splenium of corpus callosum associated with toxic shock syndrome : a case report

Shinjiro HORIKAWA, Hirokazu KANEGANE, Keiko NOMURA, Toshio MIYAWAKI

Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, University of Toyama

A 9-year-old girl presented with fever, skin eruption and disturbance of consciousness. Toxic shock syndrome (TSS) was suspected although she did not have hypotension, because purulent discharge from the impetigo on the back of the right axillar showed gram positive cocci indicating *staphylococci*. Subsequently, flow cytometry was performed to analyze T-cell receptor (TCR) repertoires of the peripheral blood T cells. The result revealed that TCR

Vβ2⁺ T cells had strongly increased (about 18% ; normal value : 10% or lower), and the patient was diagnosed with TSS. On the first day of admission, magnetic resonance images (MRI) of diffusion-weight disclosed hyperintensity in the splenium of the corpus callosum (SCC). The disturbance of consciousness disappeared within a few days with antimicrobial treatment, and the hyperintensity lesion of the SCC returned to normal in MRI images taken on the 9th day.

An MRI finding of a discrete focal nonhemorrhagic lesion in the central portion of the SCC is a rarely found in clinical practice. The reason for the transiently decreased diffusion in the lesions remains unclear, as almost all reported cases were described as having encephalopathy secondary to virus infections. This is the first reported case of TSS associated with reversible lesion in SCC.

(受付 : 2010 年 9 月 14 日, 受理 : 2011 年 1 月 20 日)

* * *

日本小児感染症学会賛助会員リスト

(2011 年 5 月現在)

- | | | |
|-------------------------|-----------|-----------------------------------|
| 1. バイエル薬品株式会社 | 〒530-0001 | 大阪府大阪市北区梅田 2-4-9
ブリーゼタワー 28 階 |
| 2. グラクソ・スミスクライン株式会社 | 〒151-8566 | 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
GSK ビル |
| 3. 塩野義製薬株式会社 | 〒541-0045 | 大阪府大阪市道修町 3-1-8 |
| 4. 大日本住友製薬株式会社 | 〒104-8356 | 東京都中央区京橋 1-12-2
住友生命八重洲東ビル |
| 5. アステラス製薬株式会社 | 〒103-8411 | 東京都中央区日本橋本町 2-3-11 |
| 6. サノフィ・アベンティス株式会社 | 〒163-1488 | 東京都新宿区西新宿 3-20-2
東京オペラシティタワー |
| 7. Meiji Seika ファルマ株式会社 | 〒104-8002 | 東京都中央区京橋 2-4-16 |
| 8. 武田薬品工業株式会社 | 〒540-8645 | 大阪府大阪市中央区道修町 4-1-1 |
| 9. デンカ生研株式会社 | 〒103-0025 | 東京都中央区日本橋茅場町 3-4-2 |
| 10. 株式会社エスアールエル | 〒190-8567 | 東京都立川市曙町 2-41-19 |
| 11. 第一三共株式会社 | 〒103-8426 | 東京都中央区日本橋本町 3-5-1 |
| 12. 富士レビオ株式会社 | 〒103-0007 | 東京都中央区日本橋浜町 2-62-5
FR ビル |
| 13. 旭化成ファーマ株式会社 | 〒101-8101 | 東京都千代田区神田神保町 1-105
神保町三井ビルディング |
| 14. 中外製薬株式会社 | 〒103-8324 | 東京都中央区日本橋室町 2-1-1 |
| 15. 一般財団法人化学及血清療法研究所 | 〒860-8568 | 熊本県熊本市大窪 1-6-1 |
| 16. 一般財団法人阪大微生物病研究会 | 〒565-0871 | 大阪府吹田市山田丘 3-1 |
| 17. 田辺三菱製薬株式会社 | 〒541-8505 | 大阪府大阪市中央区北浜 2-6-18 |