

症例報告

サルモネラ腸炎を契機に可逆性脳梁膨大部病変を伴う軽症脳炎・脳症 (MERS), 横紋筋融解症を発症した男児の1例

加藤 雅弘¹⁾ 鹿野 博明¹⁾

要旨 非チフス性サルモネラ腸炎は重症脳症・髄膜炎などの腸管外合併症を伴うことが知られている。非チフス性サルモネラ腸炎を契機に可逆性の脳梁膨大部病変を伴う軽症脳炎・脳症 (MERS), 横紋筋融解症を発症した症例を経験した。症例は9歳男児。発熱, 嘔吐, 下痢, 意識障害を主訴に受診した。CK 4,549IU/L, ミオグロビン 1,908ng/mL から横紋筋融解症と診断した。便培養で *Salmonella* O40 が検出された。急速輸液, 抗菌薬治療を行い全身状態は安定したが, 意識障害が遷延した。頭部 MRI 拡散強調画像で脳梁膨大部に高信号域を認め, MERS と診断した。支持療法に加えステロイドパルス療法, γ -グロブリン大量療法を施行した。翌日から徐々に意識レベルが改善し, 入院3日目には意識清明となった。現在, 神経学的後遺症は認めず, 外来経過観察中である。MERS の発症機序とサイトカインの関連が示唆されており, 本症例でも IL-6, IL-10, IFN- γ が高値であった。横紋筋融解症はサルモネラ脳症で高率に生じる。非チフス性サルモネラ感染症では, 脳症, 横紋筋融解症を考慮に入れサイトカイン, CK の値に注意していく必要がある。

はじめに

非チフス性サルモネラ感染症は, 胃腸炎症状を主とし基本的には自然軽快する予後良好な感染症である。しかし, 急性脳症や横紋筋融解症, 急性腎障害, 敗血症といった腸管外合併症を起こすことがある。脳症罹患例では, 神経学的後遺症を生じた例や死亡例の報告があり, 重篤な転帰をたどりうる。可逆性脳梁膨大部病変を伴う急性脳症 (clinically mild encephalitis/ encephalopathy with reversible splenial lesion: MERS) は, わが国の小児急性脳症で2番目に多い脳症¹⁾ であるが, 原因

はウイルス感染がほとんどで, 非チフス性サルモネラ感染症に伴う報告は少ない。われわれは非チフス性サルモネラ感染症を契機に MERS と横紋筋融解症を発症した1例を経験したため報告する。

I. 症 例

症例: 9歳, 男児

主訴: 発熱, 嘔吐, 下痢, 意識障害

既往歴: 熱性痙攣 (10か月時)

家族歴: 父も患児とほぼ同時期から嘔吐, 水様便症状があった。

食事歴: 入院2日前に馬肉の燻製を食べた。

Key words: サルモネラ腸炎, MERS, 横紋筋融解症, 急性腎障害, 高サイトカイン血症

1) 大垣市民病院小児科

連絡先: 加藤雅弘 〒503-8502 大垣市南頰町4-86 大垣市民病院小児科

表 入院時検査所見

WBC	14,930/ μ L	LDH	514 IU/L	【尿検査】	
好中球	77.0%	CK	4,549 IU/L	蛋白	2+
リンパ球	18.2%	BB	0%	潜血	3+
単球	3.5%	MB	2%		
好酸球	1.2%	MM	98%		
好塩基球	0.1%	ミオグロビン	1,908 ng/mL		
Hb	15.9 g/dL	BUN	32.4 mg/dL	【髄液検査】	
Plt	21.2×10^4 / μ L	Cre	3.79 mg/dL	細胞数	20/3 μ L
PT 秒	20.7 秒	TP	8.4 g/dL	蛋白	20 mg/dL
PT-INR	1.73	ALB	4.6 g/dL	糖定量	64 mg/dL
APTT 秒	65.6 秒	AMY	274 IU/L		
FDP	20.7 μ g/mL	Na	129 mEq/L	【培養検査】	
D-Dimer	7.6 μ g/mL	K	4.1 mEq/L	便	<i>Salmonella</i> O40 3+
AT3	65%	Cl	90 mEq/L	血液	陰性
AST	111 IU/L	Ca	9.0 mg/dL	髄液	陰性
ALT	41 IU/L	血糖	43 mg/dL		
T-Bil	1.3 mg/dL	CRP	21.8 mg/dL		

現病歴：入院1日前の明け方から水様便を生じ、朝より発熱したため、近医を受診した。急性胃腸炎と診断され、整腸剤を処方された。入院当日の明け方から嘔吐が出現し、呼びかけに対する反応が乏しくなったため受診した。

入院時現症：体重 33kg、身長 131cm、体温 40.4℃、心拍数 180 回/分、血圧 111/67mmHg、呼吸数 55 回/分、呼びかけると開眼 (JCS II-10, GCS11 E-3 V-3 M-5)。皮膚は蒼白、末梢冷感あり、腹部は平坦軟、腸蠕動音亢進、項部硬直および Kernig 徴候なし

入院時検査所見(表)：【血液検査】白血球 14,930/ μ L、CRP 21.8mg/dL、Na 129mEq/L、CK 4,549IU/L (CK-MM 98%、CK-MB 2%)、ミオグロビン 1,908ng/mL、BUN 32.4mg/dL、Cre 3.79mg/dL、【尿検査】尿蛋白 2+、尿潜血 3+、【髄液検査】細胞数 20/3 μ L、蛋白定量 20mg/dL、糖定量 64mg/dL

血清 IL-6 255.2pg/mL (<9.5pg/mL)、IL-10 57.4 pg/mL (<6.8pg/mL)、IFN- γ 153.0pg/mL (<21.1pg/mL)、髄液 IL-6 180.4pg/mL (<6.2pg/mL)、IL-10 4.8pg/mL (<2.8pg/mL)

炎症反応の上昇、低ナトリウム血症、高CK血症、腎機能障害、血清、髄液のサイトカインの上

昇を認めた。

入院後経過 (図 1)：急性胃腸炎に伴う敗血症と考へ、ceftriaxone (CTRX) 120mg/kg を開始した。呼びかけに開眼せず、痛み刺激でも反応乏しく意識障害の増悪を認めた。76/44mmHg と血圧低下を認め、敗血症性ショックによる意識障害の増悪と考へ、25%アルブミン 25.0g/300mL 投与と晶質液 1,000mL の急速負荷を行った。尿量は 2.0mL/kg/h、収縮期血圧は 111/67mmHg まで上昇したが、意識障害は改善しなかった。入院 4 時間後の血液検査では、CRP 19.8mg/dL、Na 137 mEq/L、CK 8,064IU/L、BUN 33.6mg/dL、Cre 1.5mg/dL、CK の上昇と腎機能障害の改善を認めた。循環動態の安定化にもかかわらず、意識状態は改善せず、頭蓋内病変の可能性を考へ、頭部 MRI 検査を施行した。拡散強調画像 (DWI) で脳梁膨大部に高信号域を認め (図 2)、MERS と診断し、ステロイドパルス療法 (mPSL 30mg/kg 3day)、 γ -グロブリン大量療法 (1g/kg) を開始した。

入院 2 日目には解熱し、呼びかけに開眼するようになり意識状態は改善した。

血液検査で CRP 20.2mg/dL、Na 137mEq/L、CK 6,105IU/L、BUN 16.8mg/dL、Cre 0.7mg/dL

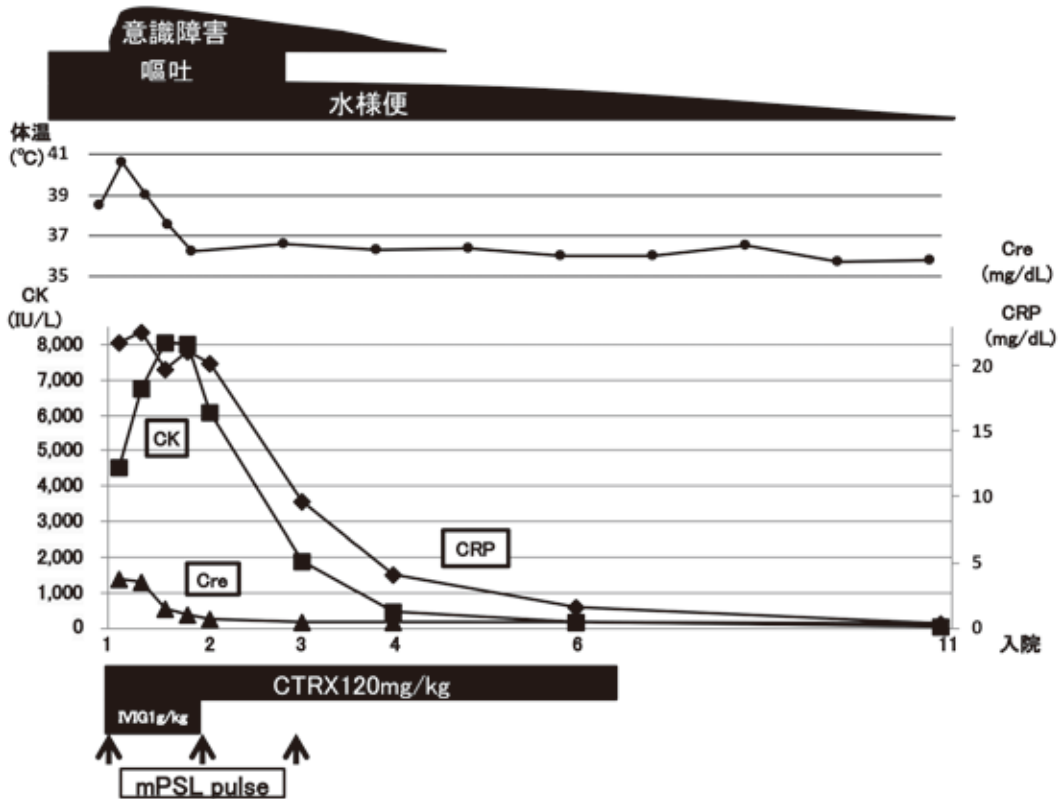


図1 入院後経過

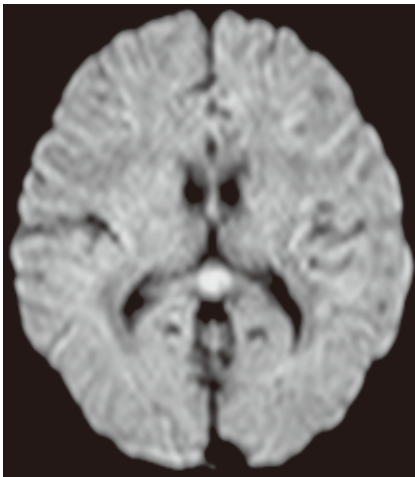


図2 頭部MRI-DWI (入院1日目)

でありCKは低下傾向となった。入院3日目には自発的に開眼し、家族を認識できたが、夜間是不穏状態であった。脳波検査を行い、全般性高振幅

徐波を認めた(図3)。頭部MRI検査を行い、DWIで脳梁膨大部での高信号域の消失を確認した(図4)。入院3日目には、意思疎通、座位保持が可能となり、入院4日目には歩行が可能となった。入院6日目には、血液検査ではCRP 1.61mg/dL, Na 137mEq/L, CK 178IU/L, BUN 11.9mg/dL, Cre 0.45mg/dLとCKが正常範囲内となった。便培養から *Salmonella* O40 が検出され、サルモネラ感染症と確定診断した。

入院11日目には下痢症状も改善し、退院した。

退院時の脳波検査は徐波であったが、退院1か月後には正常化した。

退院後8か月経過しているが、学業成績は入院前と変わらず、日常生活を問題なく過ごしている。

II. 考 察

急性胃腸炎に意識障害、腎障害、横紋筋融解症を伴っており、重症感染症が疑われ、敗血症を考

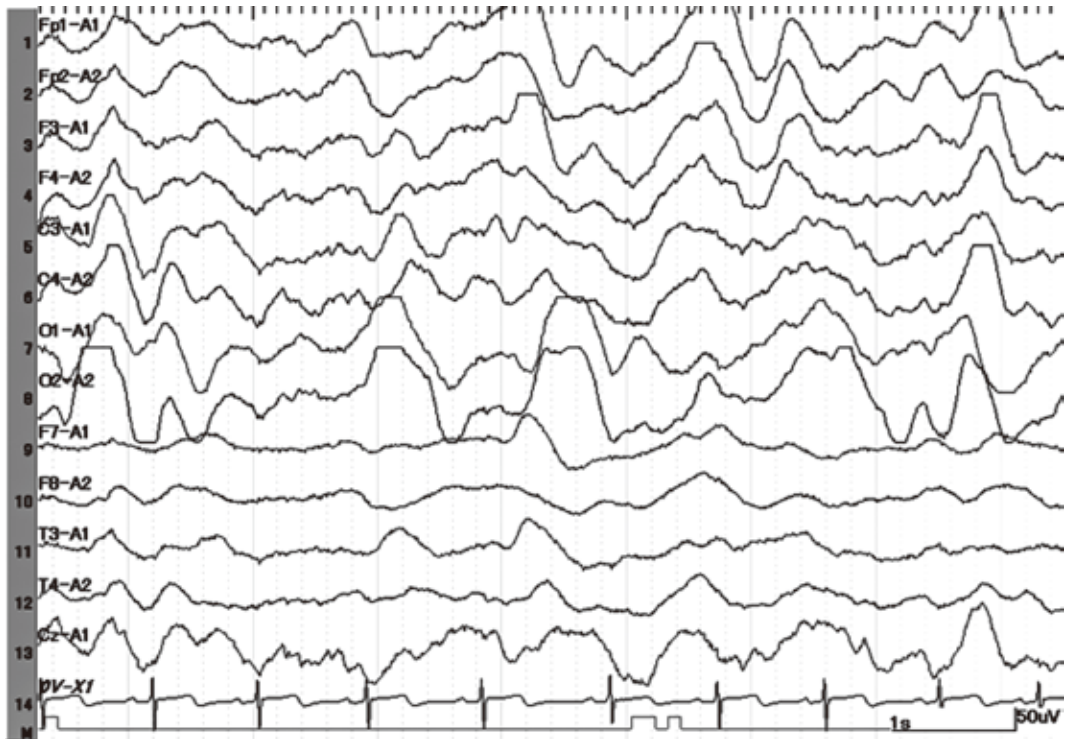


図3 脳波検査(入院3日目)

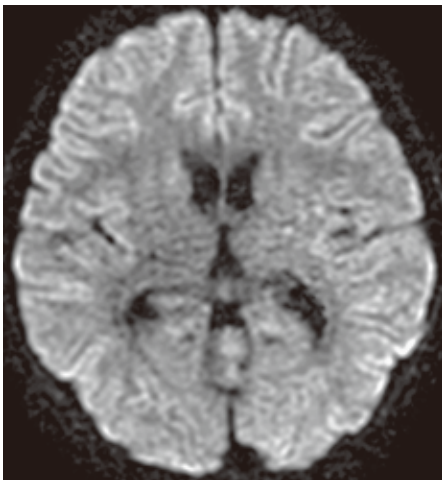


図4 頭部MRI-DWI(入院3日目)

えた。大量の水様便を伴う起炎菌としてサルモネラ、カンピロバクターを疑い、抗菌薬としてCTRXを選択した。晶質液の負荷により尿量の増加、Creの低下を認めたことから脱水に伴う腎機能障害と考えた。循環動態が安定したにもかかわらず、

意識状態の改善を認めなかったことから、敗血症とは別の原因があると考え頭部MRIを撮像しMERSと診断した。

非チフス性サルモネラ感染症により、MERSを発症し、横紋筋融解症を伴った1例を経験した。本症例は、興味深い点が2つある。非チフス性サルモネラ感染症を契機としてMERSを発症したものと横紋筋融解症を発症した2点である。

一般的にMERSは発熱後1週間以内に異常言動・行動、意識障害、痙攣で発症し、MRIで急性期に脳梁膨大部に一過性病変を認め、低Na血症を伴う。MERSの多くは10日以内に回復し、予後良好とされている。わが国において頻度の高い脳炎・脳症であるが、その発症要因は不明な点も多い。Hoshinoらはわが国におけるMERSの全国調査において、多くはウイルス感染(A型/B型インフルエンザウイルス、ムンプスウイルス、アデノウイルス、ロタウイルスなど)に伴う発症であり、細菌感染による発症は3%であったと報告している¹⁾。

MERS の発症機序は、未だ不明な点が多い。一つとして髄鞘、軸索の浮腫が考えられ²⁾、軸索が密な脳梁膨大部は間質性浮腫であっても拡散低下に働く可能性があり、同部位への炎症性細胞浸潤が想定される³⁾。2つ目にはサイトカインの関与が指摘されているが詳細な関係は明らかにされていない⁴⁾。本症例では血清の IL-6, IL-10, IFN- γ 、髄液の IL-6 の上昇が認められた。

IL-10 は抗炎症性サイトカインと言われ、単球、好中球での IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8 の産生を抑制する⁵⁾。血清の IL-6, IL-10 はともに上昇を認めていたが、髄液では IL-6 のみが上昇し、IL-10 が上昇していないことから病原体が中枢神経に直接浸潤していないことを示唆している⁶⁾。

IFN- γ の上昇はサルモネラ感染症に特徴的である⁷⁾。本症例ではサルモネラ感染症を契機とした高サイトカイン血症が MERS の発症に関連する可能性がある。

Takanashi の報告では MERS の治療としてステロイドパルス療法が 30% で選択されているが、支持療法のみで改善している症例も多い²⁾。本症例では、支持療法に加え、ステロイドパルス療法、 γ -グロブリン療法を行った。現在の脳症のガイドラインでは MERS の明確な治療指針は示されていないが、本症例では比較的短期間で後遺症なく退院可能であったため、ステロイドパルス療法、 γ -グロブリン大量療法が有効であった可能性がある。

2つ目の興味深い点として非チフス性サルモネラ感染症を契機として、横紋筋融解症を発症したことである。非チフス性サルモネラ感染症に伴って横紋筋融解症が起こった報告例は散見される。横紋筋融解症の具体的な発生機序は解明されていないが、サルモネラ菌による筋組織のエネルギー代謝障害⁸⁾ や endotoxin あるいは endotoxin 類似物質による筋の循環代謝障害⁹⁾ が考えられている。

一般的に、神経疾患に合併した横紋筋融解症は、非神経疾患の場合と比較すると予後不良とされているが、そのデータを示した報告は少ない^{10,11)}。

藤田らのサルモネラ脳症 27 例の報告では予後に関して、良好例 16 例 (59.3%)、神経学的後遺症

6 例 (22.2%)、死亡 5 例 (18.5%) と報告している。また合併症に関しては横紋筋融解症 4 例 (14.8%)、腎不全 8 例 (29.6%) であった¹²⁾。

松浦らのサルモネラ脳症 26 例の検討では、CK の測定を行われていた症例は 12 例 (46.2%)、このうち横紋筋融解症合併例は 7 例 (58.3%) であり、全体では 26 例中 7 例 (26.9%) であった¹³⁾。松浦らの検討では、CK が未測定 of 症例でも、重症例があり、非チフス性サルモネラ感染症が疑われる場合は横紋筋融解症を考慮に入れ、CK の値の推移に着目していく必要がある。

本症例は、非チフス性サルモネラ感染症を契機に、MERS、横紋筋融解症を発症した。MERS、横紋筋融解症の関係は、不明である。意識状態の改善とともに、CK の低下を認めたことから、MERS、横紋筋融解症が互いに全身状態を悪化させた原因だったかもしれない。

結 語

非チフス性サルモネラ感染症から、MERS、横紋筋融解症を発症した 1 例を経験した。MERS の発症機序はサイトカインとの関連が示唆されており、本症例でも IL-6, IL-10 の上昇を認めた。MERS は比較的予後良好な脳症であり、支持療法のみで軽快する報告例も存在し、明確な治療指針は定まっていない。サルモネラ脳症に横紋筋融解症は高率で合併し、CK 値の推移に着目していく必要がある。非チフス性サルモネラ感染症から MERS、横紋筋融解症を伴った症例は調べる限りでは報告例がない。非チフス性サルモネラ感染症では、脳症、横紋筋融解症を考慮に入れサイトカイン、CK 値に注意していくことが大切である。

謝辞：血清、髄液中サイトカインを測定していただいた山口大学大学院医学系研究科小児科学分野の長谷川俊史 教授に心からお礼を申し上げます。

この内容は 2017 年に行われた第 49 回日本小児感染症学会総会・学術集会 (金沢) で発表した。

論文投稿に関して、ご家族の同意は得られています。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する

開示事項はありません。

文 献

- 1) Hoshino AI, et al : Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 34 : 337-343, 2012
- 2) Takanashi J : Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev* 31 : 521-528, 2009
- 3) 高梨潤一 : 小児急性脳症の臨床と画像. *脳と発達* 43:100-108, 2011
- 4) Arakawa C, et al : Detection of group a rotavirus RNA and antigens in serum and cerebrospinal fluid from two children with clinically mild encephalopathy with a reversible splenic lesion. *Jpn J Infect Dis* 64 : 204-207, 2011
- 5) Cassatella MA, et al : Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. *J Exp Med* 178 : 2207-2211, 1993
- 6) Hasegawa S, et al : Serum and cerebrospinal fluid cytokine profile of patients with 2009 pandemic H1N1 influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 54 : 167-172, 2011
- 7) Hoshina T, et al : NKR1A+ $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ T cells are preferentially induced in patients with Salmonella infection. *Hum Immunol* 73 : 623-628, 2012
- 8) Friman G, et al : Effects of *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella typhimurium* and *Francisella tularensis* infections on oxidative, glycolytic and lysosomal enzyme activity in red and white skeletal muscle in the rat. *Scand J Infect Dis* 16 : 111-119, 1984
- 9) Henrich WL, et al : Rhabdomyolysis associated with *Escherichia coli* septicemia. *South Med J* 73 : 936-937, 1980
- 10) 宿谷明紀, 他 : 横紋筋融解症 11 例の臨床的検討. *日本小児科学会雑誌* 98 : 1041-1047, 1994
- 11) 渡辺 徹, 他 : 小児期横紋筋融解症 8 症例の臨床的検討. *腎と透析* 34 : 627-630, 1993
- 12) 藤田百合, 他 : 非チフス性サルモネラ脳症の 1 小児例. *小児科臨床* 61 : 1035-1040, 2008
- 13) 松浦隆樹, 他 : サルモネラ腸炎でけいれん・高CK血症を呈した急性脳症の 2 例. *日本小児科学会雑誌* 116 : 705-709, 2012

Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS)
and rhabdomyolysis caused by non-typhoidal *Salmonella enterica*
in a 9-year-old boy

Masahiro KATO¹⁾, Hiroaki SHIKANO¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Ogaki Municipal Hospital*

Non-typhoidal *Salmonella enterica*, affects the intestinal tract, and is known to result in complications such as severe encephalitis. This study reported a case involving a 9-year-old boy demonstrating clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion (MERS) and rhabdomyolysis caused by non-typhoidal *Salmonella enterica*. He suffered from fever, vomiting, diarrhea, and disturbed consciousness. His illness was diagnosed as rhabdomyolysis based on a creatine phosphokinase value of 4,549 IU/L and myoglobin in the urine. *Salmonella* O40 was detected in the stool culture. His state became stable by rapid infusion and antimicrobial treatment; however, his consciousness did not improve. MERS was diagnosed based on brain magnetic resonance imaging showing high-intensity lesions in the splenium of the corpus callosum. He received steroid pulse and γ -globulin massive-dose therapy in addition to supportive therapy. His level of consciousness improved gradually during the next day and he became alert after three days of hospitalization. He did not experience any neurologic sequelae. The mechanism of MERS onset is considered to be cytokines such as interleukin-6, interleukin-10, and interferon- γ . Elevated cytokine levels were noted accordingly in this case. Rhabdomyolysis occurs at a high rate in cases of *Salmonella* encephalitis. Hence, encephalitis and rhabdomyolysis have to be taken into account in patients with non-typhoidal *Salmonella enterica*, and close attention should be paid to changes in creatine phosphokinase value.

Key words: non-typhoidal *Salmonella enterica*, MERS, rhabdomyolysis, AKI, hypercytokinemia

(受付：2018年2月22日，受理：2018年8月20日)

* * *