

症例報告

マイコプラズマ感染との関連が疑われ白質脳症様の画像所見を呈した clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) type II の 1 例

永田 倫之^{1)*} 小俣 響子¹⁾ 細山 幸子¹⁾²⁾ 志田 憲彦¹⁾³⁾ 大堀 展平¹⁾

要旨：症例は 16 歳男性，2016 年 9 月 X 日（第 1 病日）から熱発し，X + 3 日（第 4 病日）に発熱，意識障害，言語障害（無言）のため入院した。血清マイコプラズマニューモニエ抗体（PA 法）は 640 倍であったが，その他血液・尿・脳脊髄液検査で特記すべき異常はなかった。頭部 magnetic resonance imaging（MRI）で（脳梁も含む）大脳白質に左右対称性で広範な病変を認めた。対症療法のみで神経症候と MRI 上の病変は速やかに改善した。一見すると白質脳炎 / 脳症に見えたが，病歴，経過，検査所見などから可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎 / 脳症（clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion; MERS）type II と診断した。

（臨床神経 2020;60:328-333）

Key words：可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎 / 脳症，マイコプラズマニューモニエ，magnetic resonance imaging（MRI），白質脳症，白質脳炎

はじめに

可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎 / 脳症（clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion; MERS）は発熱後 1 週間以内に異常言動や意識障害，けいれんなどを生じ，多くは神経症状発症後 10 日以内に後遺症なく回復する。Magnetic resonance imaging（MRI）では急性期に脳梁膨大部に拡散強調画像（diffusion weighted imaging; DWI）にて可逆性の高信号域を呈するが，多くは 1 週間以内に消失する予後良好の疾患である¹⁾。今回われわれは，広範な白質病変を伴い一見白質脳症様の画像所見を呈したが，速やかに回復し MERS と診断した若年男性の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：16 歳男性

主訴：発熱，意識障害

既往歴：川崎病（生後 3 ヶ月）。熱性けいれん（1，2 回）。
当院小児科は 15 歳で終診となった。

アレルギー歴：なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：高校生。特記事項なし。

海外渡航歴：2016 年 4 月ハワイ旅行。

現病歴：2016 年 9 月 X 日（第 1 病日）から熱発し，X + 2 日（第 3 病日）起床時にしゃべりにくいことを自覚して A 病院を受診した。しゃべりにくさは一過性であったため帰宅となったが，その日の夜突然しゃべらなくなり，X + 3 日（第 4 病日）に A 病院を再診して，従命困難もみられたため当院へ転院となった。

来院時一般身体所見：体温 37.6°C，血圧 138/72 mmHg，脈拍 67/分・整，呼吸回数 15～16/分，SpO₂ 98%。その他，一般内科学的には心音，呼吸音に明らかな異常を認めず，特記すべき所見はなかった。

神経学的所見：意識レベル JCS（Japan Coma Scale）3，GCS（Glasgow Coma Scale）11。開眼覚醒しており，聴理解はある程度保たれていたが無言であった。項部硬直など明らかな髄膜刺激症候はなかった。脳神経系，四肢運動系，反射系，感覚系，自律神経系に明らかな異常はなかった。

検査所見：尿検査で特記すべき異常はなかった。血液検査でマイコプラズマニューモニエ抗体（PA 法）は 640 倍であったが，その他特記すべき異常はなかった。脳脊髄液検査は，

*Corresponding author: 総合病院山口赤十字病院脳神経内科〔〒 753-8519 山口県山口市八幡馬場 53-1〕

¹⁾ 総合病院山口赤十字病院脳神経内科

²⁾ 名古屋掖済会病院脳神経内科

³⁾ 大分県済生会日田病院脳神経内科

（Received August 16, 2019; Accepted January 11, 2020; Published online in J-STAGE on April 18, 2020）

doi: 10.5692/clinicalneurology-001356

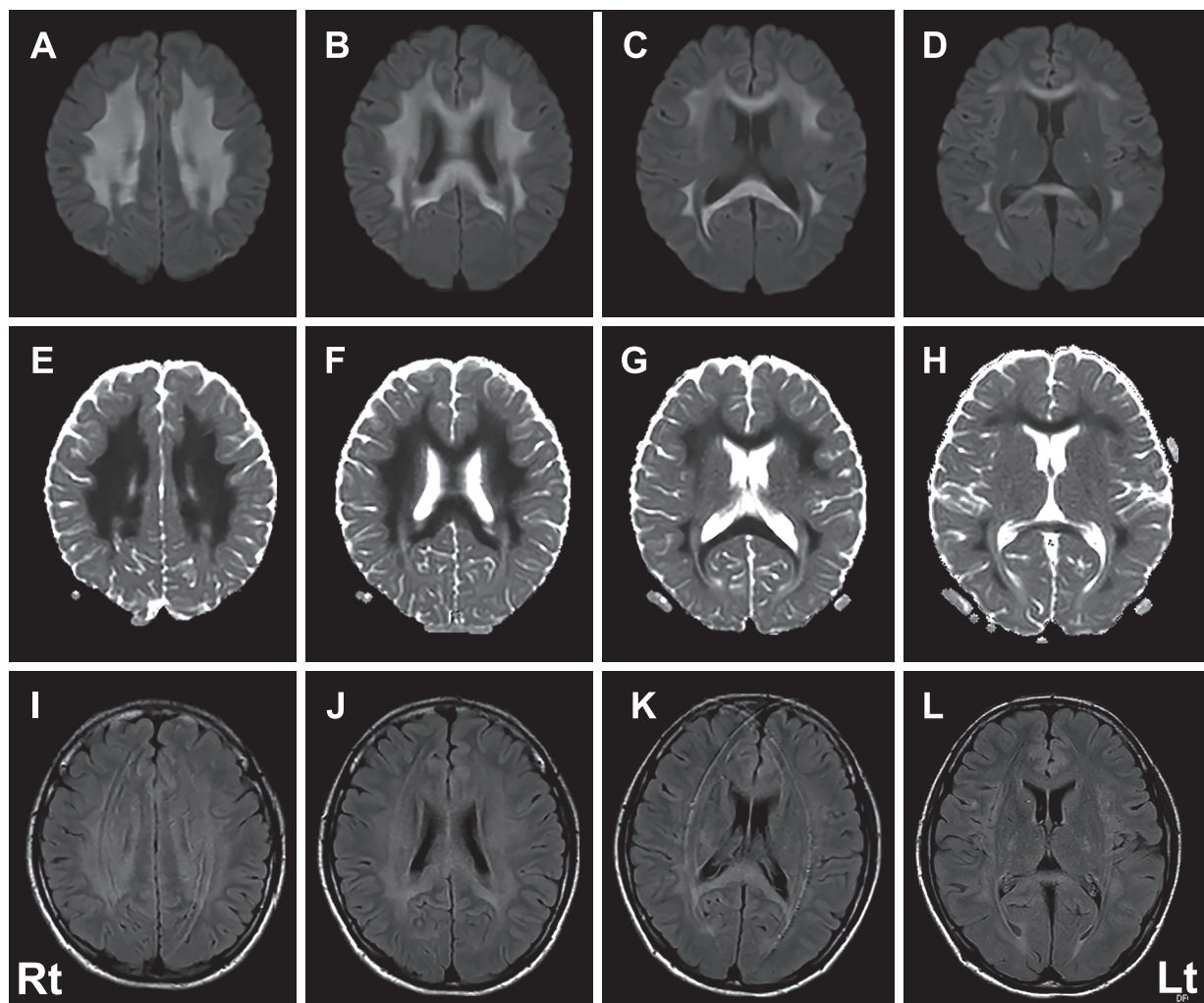


Fig. 1 Brain MRI on day 4 after the onset of fever.

A–D: Axial DWIs (1.5 T; TR, 4,000 ms; TE, 90 ms; b value, 1,000 s/mm²). E–H: Axial ADC maps (1.5 T; TR, 4,000 ms; TE, 90 ms; b value, 1,000 s/mm²). I–L: FLAIR images (1.5 T; TR, 9,000 ms; TE, 106 ms). The corpus callosum and cerebral white matter are high intense on DWI, hypo intense on ADC maps, and slightly high to iso intense on FLAIR images and T₂WI. [Abbreviations] ADC, apparent diffusion coefficient; DWI, diffusion-weighted images; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; MRI, magnetic resonance imaging; Rt, right; Lt, left; TR, repetition time; TE, echo time; T₂WI, T₂-weighted images.

細胞数 1 以下 /μl (単核球 100%), 蛋白 34 mg/dl, 糖 60 mg/dl (血糖 100 mg/dl), ミエリン塩基性蛋白 40.0 以下 pg/ml, オリゴクローナルバンド陰性, IgG index 0.49 で, 明らかな異常はなかった。脳波検査は, 優位リズムが 9 Hz 前後の α 波で, 3 Hz の全般性高振幅徐波が散発した。胸部 X 線で明らかな異常はなかった。頭部 MRI (Fig. 1) では大脳白質 (脳梁も含む) に左右対称性の広範な病変を認めたが, 造影剤による増強効果はなかった。X + 6 日 (第 7 病日) の脳血流 single photon emission computed tomography (SPECT) (Fig. 2) では大脳半球高位に中等度の血流低下 (右 > 左), 前頭葉 (両側) に軽度の血流低下が疑われた。

入院後経過: 画像上は白質脳症を呈していたが, 全身状態は安定していたため解熱鎮痛薬などの対症療法のみで経過観

察した。X + 8 日 (第 9 病日) 頃までに神経症状は消失し, X + 12 日に退院となった。画像所見 (Fig. 3) も経時的に改善し, X + 14 日 (第 15 病日) の MRI (Fig. 3) では病変は消失し, 同日に行った脳波も正常化していた。

考 察

本例は広範な白質病変を伴い一見すると白質脳症 / 脳炎に見えた。しかし, 可逆性の脳梁膨大部病変が急性期にみられたことや, 発熱後 1 週間以内に神経症状を発症し, 約 2 週間後で後遺症なく回復したことなどから, MERS と診断した。

本例では, 入院後まず脳梁膨大部以外の白質病変が消え, 最後に脳梁膨大部病変が消えたことから, 脳梁膨大部病変が

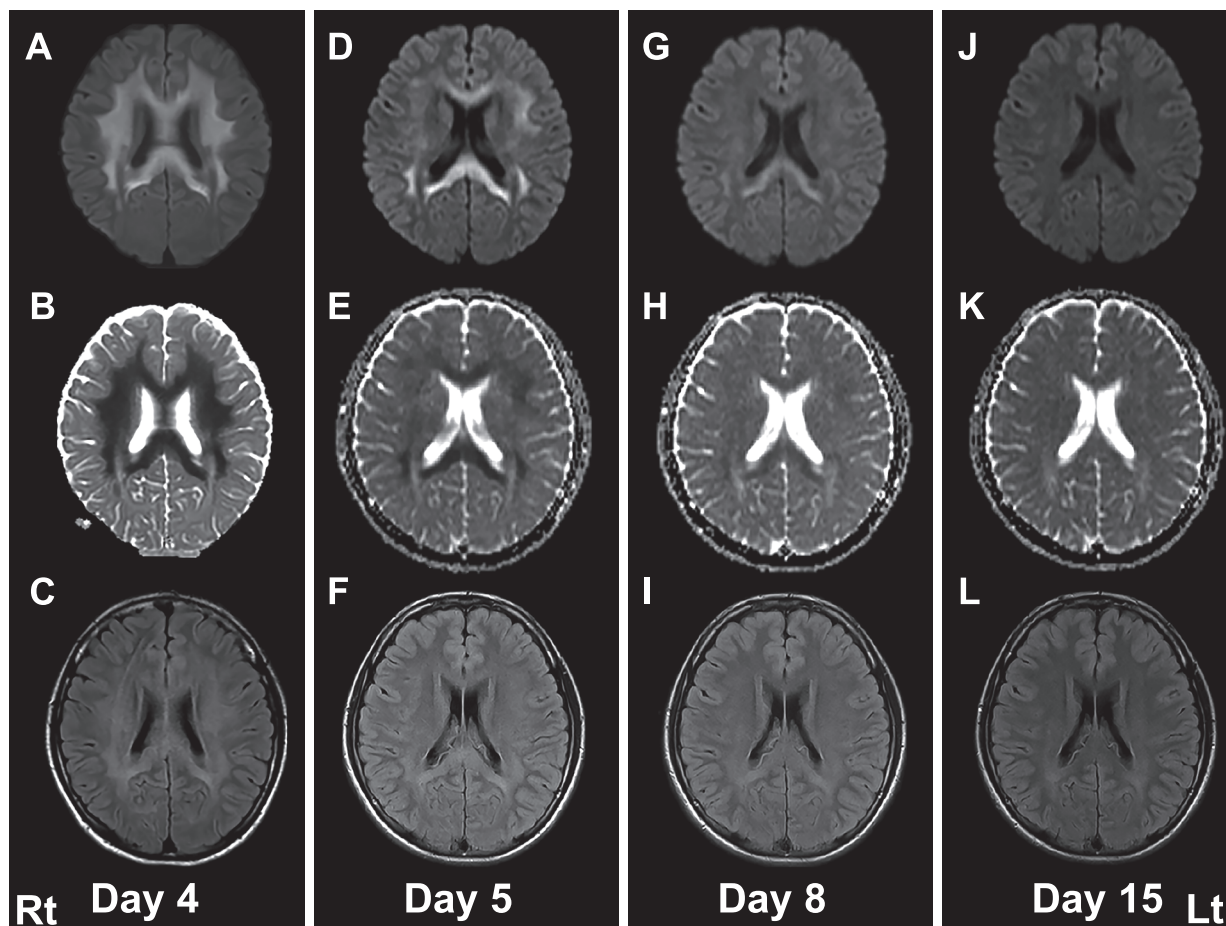


Fig. 2 Clinical course of Brain MRI.

A–C: on day 4 after the onset of fever. D–F: on day 5. G–I: on day 8. J–L: on day 15. A, D, G, J: Axial DWI (A, C, E, G; 1.5 T; TR, 4,000 ms; TE, 90 ms; b value, 1,000 s/mm²). B, E, H, K: Axial ADC maps (B, D, F, H; 1.5 T; TR, 4,000 ms; TE, 90 ms; b value, 1,000 s/mm²). C, F, I, L: FLAIR images (X, Y, Z; 1.5 T; TR, 9,000 ms; TE, 106 ms). Lesions of the corpus callosum and brain white matter on MRI gradually improved and disappeared on day 15. [Abbreviations] ADC, apparent diffusion coefficient; DWI, diffusion-weighted images; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; Lt, left; MRI, magnetic resonance imaging; Rt, right; TR, repetition time; TE, echo time.

病変の主座と推測された。MERSは脳梁膨大部以外の病変を伴っている症例の報告もあり、それらはMERS type IIに分類され²⁾。本例もそれに該当すると考えられる。しかし本例のように広範な白質病変を伴った症例の報告は少ない。マイコプラズマ感染に関連するMERSを文献的に検索したが、21例中3例のみがMERS type IIに相当し、本例のように広範な白質病変を呈した症例の報告はなかった^{3)~5)}。マイコプラズマ感染に由来するものではないが広範な白質病変を呈した類似症例の報告が最近あり、その発症機序としてbacterial translocationが推論されていた⁶⁾。Bacterial translocationとは、腸管内に存在する細菌が、何らかの原因で腸管壁を通して腸管以外の臓器や組織に移行する現象である⁷⁾。生菌のみでなくエンドトキシンやその他の炎症惹起物質を含めて腸管臓器以外に移行する現象をmicrobial translocationと称している⁸⁾。現在ではmicrobial translocationも含めてbacterial translocationと呼ばれることが多いとされる⁹⁾。

元々、白質と脳梁で根本的な組織の違いはない。しかし脳梁は髄鞘化が最も遅れ思春期に完成することが知られており¹⁰⁾、MERSが小児に発症がしやすいことや主に脳梁に病変がみられることに関係しているかもしれない。また、通常の典型的なMERSでも、MRIなどで確認できない潜在性の白質病変が存在する可能性や、脳梁以外の白質病変は早期に改善するためMRIでとらえられない可能性が考えられる。

MERSの病態には、細胞毒性浮腫(cytotoxic edema)の関与の指摘もあるが、本例は約2週間で完全に回復し、MRI病変部も短期間で可逆性であり、細胞毒性浮腫より髄鞘浮腫(intramyelin edema)が想定される¹¹⁾。脳梁膨大部は神経線維が密であり、間質性浮腫であってもMRI拡散能低下を呈し、軸索浮腫が生じた可能性を考えた¹¹⁾。一方、脳梁はグルタミン酸受容体の発現も高度で、グルタミン酸上昇に伴う興奮毒性(excitotoxic)浮腫がMERS発現に関与している可能性も考慮された¹¹⁾¹²⁾。なお、電解質/水バランス異常や炎症もMERS

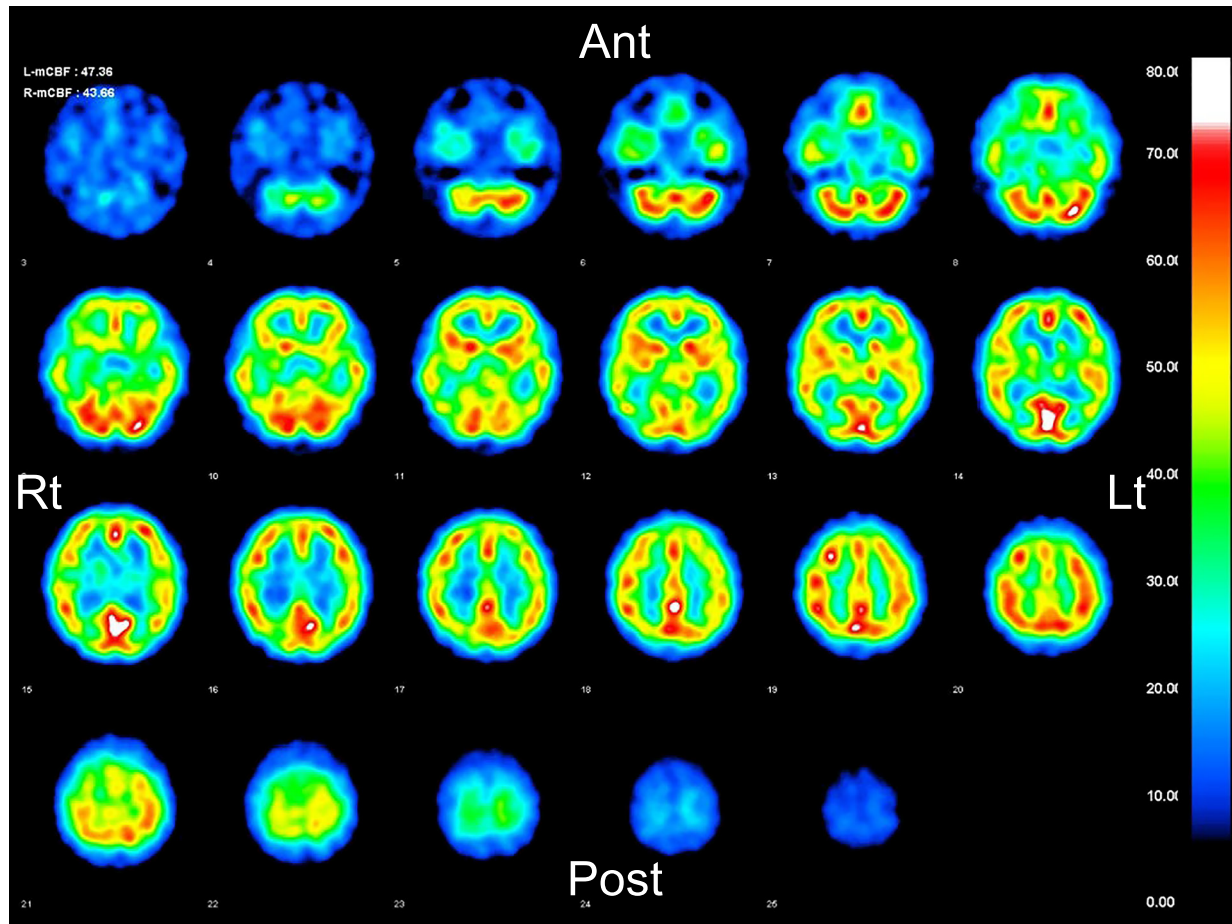


Fig. 3 Brain SPECT (99mTc-ethyl cysteinyl dimer) on day 7 after onset of fever.

Brain SPECT on day 7 shows hypoperfusion (with right dominance) of bilateral upper parietal regions. [Abbreviations] SPECT, single photon emission computed tomography.

発現に関与するとの指摘もあるが¹³⁾、本例では、電解質/水バランス異常や髄液所見で炎症性変化もなく考えにくい。

本例は、血清のマイコプラズマ抗体が640倍と高値を呈した。マイコプラズマ感染の有無に関してはベア血清による診断が望ましいが、一回でも抗体価が320倍以上なら診断できるとする基準もある¹⁴⁾。本例において脳脊髄液異常は確認できず、マイコプラズマの菌体の直接浸潤の証拠はなかった。しかし、マイコプラズマ感染が原因と推測される症例でも菌体の直接浸潤を証明できないことが多い。

小児の急性脳炎159例中11名でマイコプラズマ感染を認めたとする報告や¹⁵⁾、原因不明の脳炎患者1,998例中111例にマイコプラズマ感染が強く疑われたとする報告があり¹⁶⁾、脳炎・脳症の原因としてマイコプラズマ感染の有無を検索することが推奨されている。マイコプラズマ感染による脳炎・脳症に呼吸器症状を伴った頻度は報告により20~75%と幅があるが¹⁷⁾、呼吸器症状がない場合にはマイコプラズマ感染の検索をしないことも考慮され、報告された頻度の差の要因のひとつになると考えた。

マイコプラズマ感染による神経合併症は、その経過によっ

て早期発症型と遅発症型に分類される¹⁸⁾¹⁹⁾。早期発症型(発熱、咳嗽などの前駆症状発症から7日以内に発症)は、菌体の直接浸潤が関与し、肺胞上皮での免疫応答は弱く、軽度障害された上皮細胞の間隙からマイコプラズマが血流中に移行し中枢神経へ直接浸潤し、その細胞膜に含まれるリポ蛋白が局所で炎症サイトカインを誘導して炎症を惹起することが想定されている。ただし菌体の直接浸潤を証明できないことが多い。遅発症型(発熱、咳嗽などの前駆症状発症から7日以降に発症)は、二次性の自己免疫応答が関与し、中枢神経に菌体自体は存在せず、菌体中に存在する糖蛋白や糖脂質などの抗原性物質が自己免疫学的な機序により炎症を惹起すると想定されている^{17)~20)}。

本例においてマイコプラズマ感染(マイコプラズマ抗体価上昇)と神経症状(MERS)の関連性を直接証明することは難しいが、関連があるとすれば脳脊髄液に異常がなかったことから遅発症型に近い病態と考えられる。しかし発熱から神経症候発現までの期間が短いところがやや矛盾している。しかしマイコプラズマ感染自体は不顕性で、遅発症の症状のみを呈した可能性はある。MERSにおいては、敗血症や

IL6, IL10 などの炎症性サイトカインの影響も指摘されており²¹⁾, マイコプラズマ感染による神経合併症における早期発症型に類似した病態と考えられる。しかし, 本例では敗血症や炎症性サイトカインを誘導する強い炎症を示唆するような所見は見られなかった。これらの所見からも本例における神経合併症の病態は早期発症型より遅発発症型の病態が主体だったと推論される。しかしながら, MERS の発症機序, マイコプラズマ感染による神経合併症の発症機序については不明な点も多く, 今後の解明がのぞまれる。

※著者全員に本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 2004;63:1854-1858.
- 2) Takanashi J, Imamura A, Hayakawa F, et al. Differences in the time course of splenial and white matter lesions in clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). *J Neurol Sci* 2010;292:24-27.
- 3) Ueda N, Minami S, Akimoto M. Mycoplasma pneumoniae-associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion: report of two pediatric cases and a comprehensive literature review. *BMC Infect Dis* 2016;16:671-681.
- 4) 金森 透, 水野朋子, 長澤正之ら. マイコプラズマ脳炎・脳症 8 例の臨床的検討. *脳と発達* 2018;50:50-54.
- 5) Dong X, Cong S. Reversible splenial lesion syndrome associated with acute Mycoplasma pneumoniae-associated encephalitis: A report of four cases and literature review. *Exp Ther Med* 2019;16:2152-2159.
- 6) Imataka G, Yamaguchi T, Ishii J, et al. MERS associated with bacterial translocation in a pediatric patient with congenital portal vein hypoplasia: A case report. *Exp Ther Med* 2018;16:2831-2834.
- 7) Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979;23:403-411.
- 8) Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990;212:496-510.
- 9) 橘 伸哉, 寺尾 元, 勝野雅弘ら. 頭頸部癌化学放射線療法中に発症した重篤な副作用 bacterial translocation と reversible posterior leukoencephalopathy. *耳鼻咽喉科臨床* 2007;100:687-693.
- 10) Luders E, Thompson PM, Toga AW. The development of the corpus callosum in the healthy human brain. *J Neurosci* 2010;30:10985-10990.
- 11) Gallucci M, Limbucci N, Paonessa A, et al. Reversible focal splenial lesions. *Neuroradiology* 2007;49:541-544.
- 12) Moritani T, Smoker WR, Sato Y, et al. Diffusion-weighted imaging of acute excitotoxic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:216-228.
- 13) Takanashi J, Tada H, Maeda M, et al. Encephalopathy with a reversible splenial lesion is associated with hyponatremia. *Brain Dev* 2009;31:217-220.
- 14) Yamazaki T, Narita M, Sasaki N, et al. Comparison of PCR for sputum samples obtained by induced cough and serological tests for diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection in children. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:708-710.
- 15) Bitnun A, Ford-Jones EL, Petric M, et al. Acute childhood encephalitis and Mycoplasma pneumoniae. *Clin Infect Dis* 2001;32:1674-1684.
- 16) Christie LJ, Honarmand S, Talkington DF, et al. Pediatric encephalitis: what is the role of Mycoplasma pneumoniae? *Pediatrics* 2007;120:305-313.
- 17) Tsiodras S, Kelesidis I, Kelesidis T, et al. Central nervous system manifestations of Mycoplasma pneumoniae infections. *J Infect* 2005;51:343-354.
- 18) Narita M, Itakura O, Matsuzono Y, et al. Analysis of mycoplasmal central nervous system involvement by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:236-237.
- 19) Narita M. Pathogenesis of neurologic manifestations of Mycoplasma pneumoniae infection. *Pediatr Neurol* 2009;41:159-166.
- 20) 成田光生. 肺炎マイコプラズマ感染による肺外発症 (総説). *臨床小児医学* 2010;58:3-8.
- 21) Miyata R, Tanuma N, Hayashi M, et al. Oxidative stress in patients with clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS). *Brain Dev* 2012;34:124-127.

Abstract

MERS type II mimicking leukoencephalopathy was suspected to be associated with mycoplasma pneumonia infection

Tomoyuki Nagata, M.D.¹⁾, Kyoko Odawara, M.D.¹⁾, Sachiko Hosoyama, M.D.^{1,2)},
Norihiko Shida, M.D.^{1,3)} and Nobuhira Ohori, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Japanese Red Cross Yamaguchi Hospital

²⁾Department of Neurology, Nagoya Ekisaikai Hospital

³⁾Department of Neurology, Saiseikai Hita Hospital

A 16-year-old male with language disorders, such as motor aphasia or mutism, was hospitalized on day 4 after the onset of fever. Magnetic resonance imaging (MRI) on admission revealed lesions of the corpus callosum and brain white matter. Brain single photon emission computed tomography (99mTc-ethyl cysteinate dimer) on day 7 shows hypoperfusion (with right dominance) of bilateral upper parietal region. His condition improved gradually with symptomatic treatments alone, and he was discharged on day 13. The lesions on the MRI disappeared by day 15. Although this case might have suffered from leukoencephalopathy, clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS) type II was suspected from the reversible splenial lesion. Except for the elevation (640 times) of mycoplasma pneumonia antibody titer (particle agglutination) in the serum, the blood tests and cerebrospinal fluid findings showed no significant abnormalities. We then considered this encephalopathy was related to mycoplasma pneumonia infection. Since no symptoms of mycoplasma infection except for neurologic symptoms were observed, indirect mechanism, such as immune-mediated reactions, is suggested to cause encephalopathy in this case.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:328-333)

Key words: clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS), mycoplasma pneumoniae, magnetic resonance imaging (MRI), leukoencephalopathy, leukoencephalitis
