

耳性髄液漏を疑わせた乳児反復性髄膜炎の 1 症例 —— 乳児 IgG3 欠損症の 1 症例 ——

中 島 庸 也 小 島 純 也 浅 香 大 也 葉 山 貴 也

東京歯科大学市川総合病院耳鼻咽喉科

杉 田 記 代 子

東京歯科大学市川総合病院小児科

A Patient with Recurrent Infantile Meningitis in Whom Cerebrospinal Fluid Otorrhea was Suggested : A Patient with Infantile IgG3 Deficiency

Tsuneya NAKAJIMA, Junya KOJIMA, Daiya ASAKA, Takashi HAYAMA

Department of Otorhinolaryngology, Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College

Kiyoko SUGITA

Department of Pediatrics, Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College

In infants and children, purulent meningitis is still a serious infantile infection. When meningitis recurs, cerebrospinal fluid (CSF) otorrhea should be considered; however, it is sometimes difficult to definitively diagnose this disorder. We encountered an 11-month-old girl in whom clinical features suggested recurrent meningitis after the onset of *Haemophilus influenzae*-related purulent meningitis. Otitis media also developed, suggesting CSF otorrhea, but severe hearing disorder was not observed. Diagnostic imaging suggested otitis media alone. There were no anomalies in the middle or internal ears, and CSF leakage was ruled out by the absence of β_2 -transferrin from middle ear fluid. Immunological investigation (subclass of IgG) suggested IgG3 deficiency.

In the present infant, purulent meningitis may have caused consumption-type IgG3 deficiency, and aseptic meningitis and otitis media may have repeatedly developed in an immunologic deficient state. To treat recurrent otitis media, a middle ear ventilation tube was inserted, and improvement was achieved. The level of IgG3 returned to the normal range on discharge. No recurrent meningitis or otitis media has been observed for 6 months of follow-up after discharge.

はじめに

乳幼児において化膿性髄膜炎は、いまだ小児感染症の中でも重篤な部類にはいる。この化膿性髄膜炎が反復する場合は必ず耳性髄液漏を念頭に置かなければならないが、その確定診断は意外と困難なことがある¹⁻³⁾。今回経験したのは11ヶ月の女児で、インフルエンザ菌による化膿性髄膜炎を発症した後、臨床的に髄膜炎が反復した症例であった。局所的には中耳炎も併発しており耳性髄液漏を疑い、全身的には免疫機能の低下が疑われた。聴力において高度難聴は認めず、画像診断では中耳炎の所見のみであり、中耳・内耳の奇形は認めなかった。さらに中耳貯留液の検索(β2-Tf: タウトランスフェリン^{4,5)}の有無)も考慮して髄液漏は否定的と判断したが、最終的に免疫学的検索(IgG サブクラス)でIgG3欠損症であることが判明した。症例報告を主体に診療上の問題点について再検討する。

症 例

症例は11ヶ月女児、平成14年11月下旬より発熱、12月2日から40度以上の発熱、食欲低下、嘔吐を認め、翌3日に入院加療となる。入院時検査所見は体温38.8度、WBC 13,100/μl、CRP 29.1/dl、髄液細胞数18,500/m³、細菌培養は静脈血、髄液共に*H. influenzae type b*が検出されて細菌性髄膜炎と診断された。

起始および経過 (Fig. 1): CTX, PAMP/

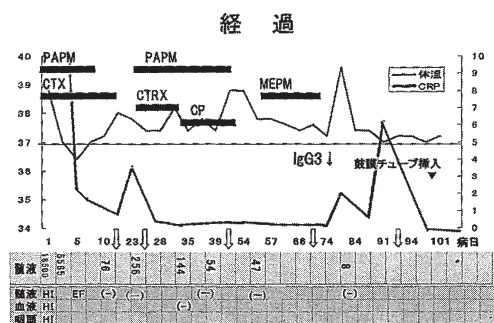


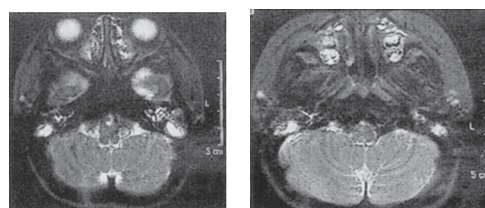
Fig. 1 Clinical course of 11-month-old female

Table 1 Bacteria isolated from each site of the patient

病日	1	3	10	25	54	56	74	80	94
月日	12/3	12/5	12/12	12/27	1/25	1/27	2/14	2/20	3/6
髄液	<i>H. influenzae</i>	<i>E. faecalis</i>	(-)	(-)	(-)				
血液	<i>H. influenzae</i>								
咽頭	<i>H. influenzae</i>								
上咽頭			(-)	(-)			<i>M. catarrhalis</i>		
耳					(-)		(-)	(-)	(-)

初期の中耳と乳突蜂巣のMRI所見

(T2強調画像)



02.12.13

02.12.27

Fig. 2 T2 weighted MR image showing high intensity mass in the both sides of tympanic cavity and antrum in the first stage

BP およびステロイドとフサンが併用され軽快するも、抗生剤を中止すると再度発熱、CRP 上昇、髄液細胞数は256/m³と上昇し髄膜炎の再燃が疑われた。この時点(12月27日)で中耳炎等の検索を含め耳鼻科に依頼となった。患児の両側鼓膜は混濁、軽度膨大、発赤しており、鼓膜切開を施行するも混濁持続し、難治性中耳炎の状況であった。

その後抗生剤投与を中止する度に発熱、CRP 上昇、髄液中の細胞増加を認め、初回以降は菌が検出されないが反復性髄膜炎と判断し、耳鼻科的には耳性髄液漏を、全身的には免疫不全を疑い検索を行った。

検出菌 (Table 1): 初回の髄膜炎発症時は*H. influenzae type b*が髄液、血液から、*H. influenzae* (型別不明) が咽頭から検出された。2回目*E. faecalis*が検出されたが、その後は髄液よりの菌検出はなかった。

2か月後の中耳と乳突蜂巣のCT所見

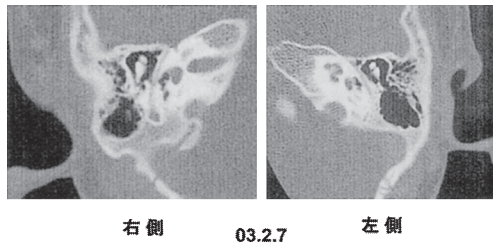


Fig. 3 CT scan demonstrated favorable pneumatization in bilateral middle ear after chemotherapy

3か月後の中耳、乳突蜂巣の所見

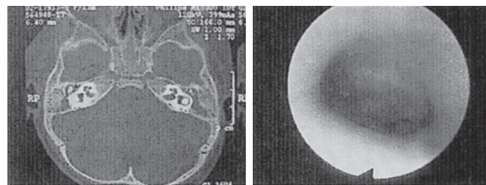


Fig. 4 CT scan showing low density lesion in bilateral middle ear and finding of left side tympanic membrane before ventilation tube insertion

タウランスフェリンによる髄液漏の検査

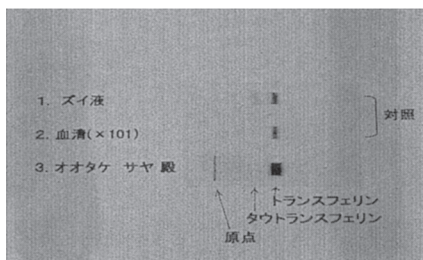


Fig. 5 B2-Transferrin analysis of the patient's cerebrospinal fluid

画像所見：初期のMRI (Fig. 2) では、脳軟膜や硬膜での造影効果はもちろん膿瘍形成もなかったが、両側鼓室と乳突洞に T2 強調像で高信号を示し、炎症所見と思われた。3クール

Table 2 IgG subclass concentration of the patient and characteristics of IgG subclasses

IgGサブクラス

	IgG1	IgG 2	IgG 3	IgG 4
患児1歳濃度 (mg/dl)	650	110	1.1	0.5
1歳児平均濃度 (mg/dl)	194~842	22.5~300	18.6~85.3	0.5~78.4
成人平均濃度 (mg/dl)	720	560	45	27
半減期(日)	25	23	9	25
IgGに占める割合(%)	60~70	20~25	5~10	3~6
補体活性化	◎	△	◎	×

目の抗生剤投与が終了した時点である2月7日のCT所見 (Fig. 3) では、12月に認められた鼓室から乳突洞に存在した陰影は消失していた。しかし、2月下旬に発熱、鼻漏が再燃し、CRPの上昇を呈し、3月5日のCT所見 (Fig. 4) では、再び鼓室から乳突洞まで充塞する陰影が認められた。

尚、画像上中耳、内耳の奇形は認められなかった。

耳性髄液漏の検索：2月24日の中耳貯留液でβ2-Tf (Fig. 5) の検出、さらに3月6日は糖分の検出を行ったが共に陰性であった。

聴力の評価：ABRによる聴力の評価は1月28日右50dB、左70dBであったが、2月6日はそれぞれ30dB、50dBとV波の発現閾値により改善を認めた。

免疫不全の検索：2月17日にIgGサブクラスの検索を行い、IgG3は1.1mg/dlと低値を示し、IgG3欠損症であることが判明した (Table 2)。しかし3月17日の再検にては18mg/dlと改善を認めた。

最終的に3月13日、難治性中耳炎および乳突洞炎との診断にて両側鼓膜換気チューブ挿入術を施行し、経過良好にて3月17日退院となった。その後、半年間は中耳炎、髄膜炎の再発は認めず、良好な状態であった。

考 察

本症例は髄膜炎が反復したことで、良聴耳であったが耳性髄液漏を疑われ、最終的に免疫不全としての IgG3 欠損症が明らかになった症例である。

反復性髄膜炎の診断

本症例は 11 ヶ月の乳児で、緒家の報告の通り起病菌は *H. influenzae type b* であった。2 回目の検出菌は *E. faecalis* であったが、臨床状況から採取時の汚染と判断された。それ以後、髄液より菌は検出されなかったが発熱、髄液中の細胞増多、CRP の上昇などを反復したため、臨床的に反復性髄膜炎と診断した。この診断により耳性髄液漏が疑われた。

耳性髄液漏の検索と対応

耳性髄液漏には外傷、手術、耳疾患などによる場合と、先天性（側頭骨）奇形による場合がある。先天性奇形では特に診断が難しく、特発性耳性髄液漏とよばれ、内耳奇形による高度難聴を呈する耳性髄液漏と内耳が正常で聴力も正常

な耳性髄液漏に分類される¹⁻³⁾。内耳奇形がない場合の髄液漏のルートは Gacek⁶⁾により報告されている。

髄液漏の有無を検索する場合、これまでは耳漏中の糖の検出や脳槽シンチグラフィーで耳への流出を検索していた (Fig. 6)。前者は血液や組織液の混入で不確定であり、後者は侵襲も大きく、しかも必ずしも陽性となるわけでないなどの問題点があった。今回利用した髄液中に含まれる β 2-Tf (Fig.7) の耳漏への漏出を検索する方法は、最近利用可能となった検出法で、これまでの検査法に比べ特異性が高く、簡便なため、血液等の混合や検査による侵襲性の問題が改善された^{4,5)}。

今回の症例には外傷の既往はなく、画像診断では細菌性髄膜炎発症時に、鼓室から乳突洞に炎症所見としての陰影は存在するが、髄膜自体の病変や骨欠損はなく、中耳・内耳の奇形も認めなかった (Fig. 2)。しかも、その後の抗菌剤投与終了時 (2月7日) の CT (Fig. 3) では鼓室と乳突洞の陰影は改善していた。

聴力の評価は ABR にて施行した。中耳炎によると思われる軽度から中等度の難聴を認めたが、症状軽快にて聴力の改善傾向が示された。また精神発達遅延を疑わせる徴候もなかった。

治療として髄膜炎が反復するため、鼓室試験開放や良聴耳であるが髄膜炎予防のために瘻孔閉鎖も考えたが、中耳貯留液よりの β 2-Tf 検索が陰性であったことと画像所見や聴力改善傾向を考え合わせ、耳性髄液漏の可能性は低いと推察し、髄液漏に対する手術的治療は選択しなかった。

IgG 3 欠損症

本症例は髄膜炎と中耳炎が反復したが、その他には易感染性病変は認めず、検査上も IgG3 以外の免疫異常は見つからなかった。

IgG は H 鎖ポリペプチド鎖の抗原性により IgG1 から IgG4 までの 4 タイプに分類され、IgG サブクラス欠損の診断は各年齢での平均

髄液瘻の診断

①髄液瘻の証明

- i) ブドウ糖の検出
- ii) タウトランスフェリン (β 2-Tf)

②髄液瘻の部位診断

- i) CT、MRI
- ii) 脳槽シンチグラフィ (InDTPA)
- iii) 蛍光色素の髄注

Fig. 6 Diagnosis of CSF leakage

β 2-Tf (タウトランスフェリン)

トランスフェリンには電気泳動的に

β 1-Tf (血清) とより陰極側に β 2-Tf (髄液) の二峰性に分けられる。

β 2-Tf は髄液と外リンパ液にのみ検出される。

血清、尿、唾液、鼻汁、涙や他の体液には検出されない⁷⁾とされている。

Fig. 7 Characteristics of β 2-Transferrin

値-2SD以下を示す場合とされている。IgGは生後6ヶ月までは母体からの移行抗体で、その後増加して1歳で成人の60%、10歳で成人レベルに達する。最低濃度に達するのはIgG3が生後1ヶ月で、他はのサブクラスは6ヶ月である。

IgG1とIgG3はウイルスや蛋白抗原に反応する抗体で、幼児期の比較的早期に増加し、3、4歳で成人の2/3に達する。

IgG2は肺炎球菌やインフルエンザ桿菌などの多糖体に反応する抗体であり、IgG4はIgEとともに寄生虫、食物、吸入抗原に対する抗体であるが、IgG2、4は幼児期を通じて穏やかに増加し、IgG4は12歳以後に成人レベルに達する⁷⁾。

IgG2低下や欠損症は耳鼻咽喉科領域でも小児の肺炎球菌等による難治性中耳炎において周知となっているが、IgG3欠損症はまだ報告が少ない。

IgG3欠損症は一般には成人の反復性上下気道感染症(慢性副鼻腔炎を含む)に見られると報告され⁸⁾、一方、子供では低IgG2が最も一般的である。しかし、子供においても反復感染症(副鼻腔炎や中耳炎)や喘息に伴う気道感染症時⁹⁾および化膿性髄膜炎にも認められるとの報告^{10,11)}がある。IgG3は他のIgGサブクラスに比べ半減期が短く補体活性化もあることより、IgG3欠損症は感染症の原因ではなく、感染症による消費性低下の結果であると考えられる場合もある^{8,11)}。

今回の症例ではIgG3以外のサブクラスや他の免疫能の異常は認めず、また、1ヶ月後の再検査でIgG3の改善を認めた。

以上より、本症例は細菌性化膿性髄膜炎による消費性のIgG3欠損症(低下)が惹起され、それによる免疫機能低下状態となり髄膜炎や反復する中耳炎と乳突洞炎の併発がみられたと推察された。

今後の定期観察が必要であると思われた。

参 考 文 献

- 1) 小宗静男, 江夏国寿, 森満 保: アブミ骨奇形が感染症ルートとなった反復性髄膜炎症例. 耳喉 56: 905-910, 1984.
- 2) 川城信子, 古賀慶次郎, 荒木昭夫, 他: 内耳正常な先天性耳性髄液漏2症例. 耳喉 58: 1025-1032, 1986.
- 3) 小林俊光, 武山 実, 朴沢孝治, 他: 内耳奇形に合併した髄液漏—内耳道を交通路と確認した症例—. 耳鼻臨床 80: 1217-1223, 1987.
- 4) Jeffrey S. Zapalac, Bradley F. Marple, Nathan D. Schwade: Skull base cerebrospinal fluid fistulas: A comprehensive diagnostic algorithm. Otolaryngol Head Neck Surg, 126: 669-676, 2002.
- 5) 宇田川喜代, 浄土雅子, 堀内広美, 他: Immunofixation法を利用した浸出液中に混在する髄液の検出法. 医学検査 51: 240-244, 2002.
- 6) Gacek RR: Congenital cerebrospinal otorrhea. Ann Otol 88: 358-365, 1979.
- 7) 藪原明彦, 小宮山 淳: IgGサブクラス欠乏症. 医学のあゆみ 82: 798-802, 1997.
- 8) Melina Armenaka MD, et al. Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in adults with chronic sinusitis: evidence for decreased IgG3 levels. Ann Allergy 72: 507-514, 1994.
- 9) ÜÖneş, N Güler, et al. Low immunoglobulin G3 levels in wheezy children. Acta Paediatr 87: 368-370, 1998.
- 10) 山中 岳, 河島尚志, 星加明德, 他: IgG3サブクラス低下を認めた化膿性髄膜炎の2小児例. 小児科臨床 52: 997-1000, 1999.
- 11) 松永健司, 今津美由紀, 山内紘一: 感染症を反復する小児の血清IgGサブクラスの定量的解析. 小児科臨床 54: 111-114, 2001.

質 疑 応 答

質問 富山道夫（とみやま医院）

鼓膜炎再燃時に髄液細菌検査では菌陰性だが、CRPは上昇しており無菌性ではなく抗性剤使用により細菌が検出されにくい状況が想定されるがいかがか。

応答 中島庸也（東京歯大市川病院）

臨床的に菌陰性であれば、無菌性髄膜と判定した。

質問 西崎和則（岡山大）

- 1) IgG2も低いように思えるが、またIgG3は2回目では正常になっているが。
- 2) 耳性髄液漏の原因として、内耳奇形だけでなく顔面神経管からおきることがあるがCT上顔面神経管周囲に所見があったか。

応答 中島庸也（東京歯大市川病院）

- 1) IgG2については有意な低下とは考えず、その後の検索を行っていない。
- 2) 画像上の診断では特別な所見（奇形、瘻孔等）は認められなかった。

連絡先：中島 庸也

〒272-8513

千葉県市川市菅野 5-11-13

東京歯科大学市川総合病院耳鼻咽喉科

TEL 047-322-0151 FAX 047-325-4456

E-mail nakajima@tdc.ac.jp