

頭頸部領域に病変を呈した 原発性免疫不全症症例の検討

有本友季子¹⁾ 仲野敦子¹⁾

船越うらら¹⁾ 星野直²⁾ 工藤典代³⁾

1) 千葉県こども病院 耳鼻咽喉科

2) 千葉県こども病院 感染科

3) 千葉県立保健医療大学 栄養学科

Clinical Analysis of Congenital Immunodeficiency Syndrome with Head and Neck lesion

Yukiko ARIMOTO¹⁾, Astuko NAKANO¹⁾,

Urara FUNAKOSHI¹⁾, Tadashi HOSHINO²⁾, Fumiyo KUDO³⁾

1) Division of ENT, Chiba Children's Hospital, Chiba, Japan

2) Division of Infection, Chiba Children's Hospital, Chiba, Japan

3) Division of Nutrition, Chiba

Congenital immunodeficiency syndrome causes various infections. We reported four cases of congenital immunodeficiency with lesion in head and neck treated in our hospital since 2002. Three cases of them were Kostmann disease, which is severe congenital neutropenia. One case of them was congenital granulomatous disease, which is disability of neutrophils and monocytes. Characteristic clinical manifestation of those cases is recurrent infection since early infant. In the area of head and neck, severe oral infection, neck purulent lymphadenitis, subcutaneous abscess, acute tonsillitis, and edema of larynx were presented in those cases. The case of Kostmann disease with edema of larynx followed specific clinical course, which presented fever, but no subjective symptom such as pain, respiratory problem, or eating disorder. Congenital immunodeficiency is rare, however should be paid attention for ENT doctors.

はじめに

原発性免疫不全症とは、先天的な感染免疫担当因子の欠損または機能不全により引き起こされる易感染性を主徴とする疾患をさし、病態により様々な疾患に分類されている¹⁾。原発性免疫不全症の児では、免疫に異常のない宿主には通常は病原性がない

と思われる正常な皮膚細菌叢や口腔咽頭部や消化管の共生細菌、環境中の真菌、市中に存在する病原性の低いウイルスによる感染や致死的疾患を生じることがある¹⁾。稀な疾患ではあるが、2002年10月以降、当院に通院中の原発性免疫不全症症例の中で、頭頸部領域に病変を認めた4症例について報告する。

Table 1 Clinical features of the four cases

	初発時	初発症状	特徴的検査所見	経過概要	診断	治療
1	生後1ヶ月	発熱	好中球減少	頭頸部皮下膿瘍反復 口内炎、歯肉炎反復 肝膿瘍、喉頭浮腫	Kostmann 症候群	G-CSF 投与 抗菌薬の使用
2	生後10日	発熱	好中球減少	頭頸部皮下膿瘍反復 口内炎、歯肉炎反復	Kostmann 症候群	G-CSF 投与 抗菌薬の使用
3	生後6ヶ月	皮下膿瘍	好中球減少	頭頸部皮下膿瘍反復 眼窩蜂窩膿炎 扁桃炎、頸部リンパ節炎 口内炎、歯肉炎反復	Kostmann 症候群	γ-globin 投与 G-CSF 投与 抗菌薬の使用
4	生後4ヶ月	肺炎 頸部リンパ節炎	好中球殺菌能低下	頸部リンパ節炎反復 皮下膿瘍、肺炎反復	慢性肉芽腫症	抗菌薬の使用

対 象

対象は、2002年10月以降、当院に通院中の原発性免疫不全症症例の内、頭頸部に病変を呈した4症例である。

結 果

4例の内訳で主なものをTable 1に示した。原発性免疫不全症の詳細は、4例中3例(症例1, 2, 3)は先天性好中球減少症(Kostmann 症候群)で、1例(症例4)は慢性肉芽腫症であった。性別は全例女児であった。症例1,2は双子児の姉妹である。初診時年齢はKostmann 症候群の症例1,2は0歳7ヶ月、Kostmann 症候群の症例3は0歳2ヶ月、慢性肉芽腫症の症例4は1歳7ヶ月であった。初発時年齢は、症例1は生後1ヶ月、症例2は生後10日、症例3は生後24日、症例4は生後4ヶ月と乳児期早期であった。初発時年齢と初診時年齢に乖離がみられるが、当院が紹介制であることが影響したと考えられた。

初発症状および初発時の臨床所見は、症例1は発熱、尿路感染症、症例2は発熱、症例3は皮下膿瘍、症例4は肺炎、頸部リンパ節炎であった。いずれも、感染症や炎症性疾患であった。

特徴的検査所見は、先天性好中球減少症(Kostmann 症候群)の症例1,2,3ではいずれも血液検査で好中球減少(分画 $0\sim 7\%$)があり、慢性肉芽腫症の症例4では好中球数には異常を認めないものの、好中球殺菌能(DHR-123法)0%

と好中球機能の著明な低下を呈していた。

臨床経過では、先天性好中球減少症(Kostmann 症候群)の症例1,2,3では、いずれも重症の口内炎、歯肉炎を反復していた。他に炎症巣なく、口内炎、歯肉炎の所見のみでも38~39度台の発熱や、CRPの著明な上昇(5.4~13)がみられ、炎症所見は顕著であり、摂食困難となって入院治療を要すこともあった。症例1,2,3は日常からST合剤等の抗菌薬予防的投与が行われ、また歯科医による口腔内ケアの指導も受けているにもかかわらず、健常児ではみられない重篤な口内炎、歯肉炎を反復しており、特異的な経過であった。また症例1,2,3では主に耳介や後頭部等の頭頸部に膿瘍疹や皮下膿瘍を反復していた。膿瘍切開が行われた際の細菌培養の結果では、MSSAのみ検出を認めた。他に症例1では喉頭蓋浮腫をきたし、通常の急性喉頭蓋炎とは異なる臨床経過をとったので後述する。症例3では、1歳6ヶ月、1歳7ヶ月時に眼窩周囲蜂窩膿炎に罹患し、2歳1ヶ月から両頸部リンパ節炎、急性扁桃炎、口内炎を反復していた。症例4では、0歳4ヶ月、0歳7ヶ月時に肺炎に罹患し、0歳6ヶ月から頸部リンパ節炎、頬部等の皮下膿瘍を反復していた。1歳7ヶ月で右頸部リンパ節炎に罹患し、入院の上SBT/ABPCを7日間投与され、一旦軽快したものの、退院後2日で再度発熱がみられ、左耳下腺内リンパ節炎を認めた。検査所見では、白血球数8400、好中球36%、CRP 2.1、好中球殺菌能(DHR-123法)0%で好中球機能の

著明な低下を認め、ST合剤予防的内服開始となった。1歳10ヶ月の時にgp91-phonx蛋白の発現が確認され、慢性肉芽腫症の診断となった。2歳8ヶ月の時に肺真菌症に罹患し、ITCZ、ST合剤の予防的内服が開始された。その後も、皮下蜂窩織炎を反復している。

治療については、Kostmann症候群の3例(症例1, 2, 3)には、いずれもST合剤を中心とした抗菌薬の予防的投与とG-CSFの投与が行われている。慢性肉芽腫症(症例4)には、ST合剤や抗真菌薬の予防的投与や、インターフェロンの投与が行われていた。

症 例

経過中に喉頭浮腫を呈した症例1について詳細を呈示する。

症例1 Kostmann症候群 7歳女児

(既往歴) 39週1日、体重2692g、帝王切開で出生。症例2と双生児である。

(家族歴) 血球減少症と診断されていた母系祖母の叔母あり。(81歳で逝去。)

(現病歴) 生後10日で双生児の姉が発熱し、血液検査で分画 7% と好中球減少が認められた。0歳1ヶ月で発熱あり、*E. coli*による尿路感染症の診断であった。0歳2ヶ月時に血液検査で好中球減少(分画 0%)を指摘された。0歳4ヶ月時に耳介や後頭部の膿痂疹や蜂窩織炎に罹患し、骨髄穿

刺が施行され、 $NCC138000/\mu l$ 、成熟停止の所見あり、先天性好中球減少症(Kostmann症候群)の診断となった。0歳5ヶ月時にST合剤の予防的内服が開始された。2歳0ヶ月時にG-CSF開始された。その後も発熱反復し、炎症巣検索の結果、2歳10ヶ月の時に肝膿瘍が疑われた。その後も、画像検査や血液検査で経過観察が行われ、肝臓内部にCTにてlow density areaが持続してみられ、肝肉芽腫の診断となった。3歳5ヶ月時にG-CSF投与中止となっている。

6歳2ヶ月で、喉頭浮腫を呈した。その際の経過を詳細に呈示する。

平成21年1月6日鼻汁が出現し、上気道炎と診断された。TFLX、CLDM内服中であったが、CRPは 8.49mg/dl と上昇しており、CTR $X1000\text{mg}$ を外来にて点滴投与し帰宅した。同月10日 38°C の発熱と嘔声が発現し、13日には右顎下部の腫脹も出現したため再診した。血液検査では $WBC1700/\mu l$ 、好中球分画 0% 、CRPは 23.5mg/dl と更に高値を示していた。同日入院となったが、咽頭痛やいびき、呼吸障害や摂食障害は認めなかった。入院時の喉頭内視鏡所見をFig. 1aに示す。喉頭は特に右外側と喉頭蓋に浮腫状の腫脹を認め、右声帯は確認困難であった。CT(Fig. 1b)では、喉頭右側にlow density areaを認めた。入院後の治療経過をFig. 2に示す。入院後、MEPM 90mg/kg/day 、デキサメタゾン 6mg/day 、GCS-F $80\mu\text{g/day}$ 、アンホ

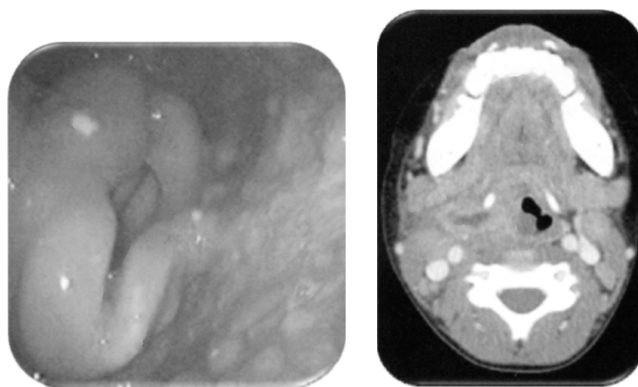


Fig. 1 a) Laryngeal endoscopic view at the first day of admission
b) CT imaging of larynx at the first day of admission

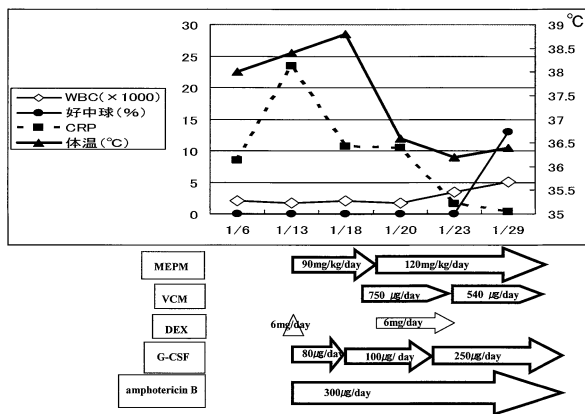


Fig. 2 Clinical course and treatment

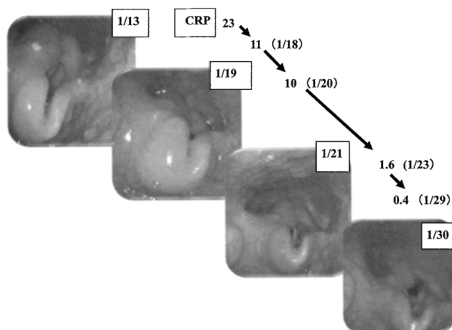


Fig. 3 Laryngeal endoscopic findings and CRP

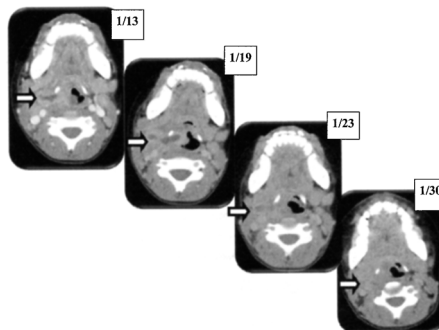


Fig. 4 CT imaging of larynx

テリシン B 300 μg/day が投与されたが、19日に再度 38.8 度の発熱を認め、再度喉頭内視鏡検査を施行した。CRP は 11mg/dl と既に下降してきていたが、内視鏡所見では、特に喉頭蓋の浮腫状の腫脹が著明に増悪しており両声帯の観察は不可であった。にもかかわらず、咽頭痛や嚥下時痛等の症状は全くなく、摂食も良好で、いびき等の呼吸障害も認めず、嗄声を若干認める程度であった。本人の自覚症状に乏しかったため、引き続き抗菌薬やステロイド等の投薬を中心とした保存的治療で経過観察を行った。高熱の出現や内視鏡所見の増悪に伴い、G-CSF の増量や小児科のマニュアル¹⁾に基づき、耐性菌を考慮して VCM の投与の追加が行われた。その結果、21 日の内視鏡所見では、喉頭蓋や喉頭右側壁の浮腫の著明な改善を認めた。(内視鏡所見の推移を Fig. 3 に、頸部 CT 所見の推移を Fig. 4 に示した。)

考 察

今回検討した原発性免疫不全症の 4 症例では、いずれも乳児期早期に発症していた。乳児期早期から感染症の反復がみられる場合には、免疫不全の可能性も念頭において小児科医と連携して診療にあたるべきと思われた。

Kostmann 症候群は、1956 年に Kostmann が常染色体劣性遺伝形式を呈する無顆粒球症として最初に報告された¹⁾が、その後常染色体優性遺伝例や散発例も報告されている⁴⁾。発生頻度は 1 ~ 2/100 万人と推定されている⁴⁾。乳児期早期より好中球減少(多くが 200/μl 未満)がみられ、重症感染症を反復し、骨髄像での骨髄顆粒球細胞の低形成、前骨髄球での成熟障害が特徴である³⁾。Kostmann 症候群では血液検査で好中球の減少が著明であるため、いずれの症例も比較的早期に診

断に到っていた。本疾患の原因としてG-CSFに呈する反応性異常が想定されている。大多数の症例は好中球エラスターゼ遺伝子変異と関連があり、その結果骨髄中の骨髄細胞のアポトーシス亢進が起こると言われている^{2, 4)}。治療にG-CSFが用いられるようになってから長期生存が可能になり、本症例1～3においてもG-CSFの投与が行われているが、更に根治治療として骨髄移植もある^{3, 4)}。

慢性肉芽腫症は、殺菌機構の中心的役割である活性酸素の産生に欠陥を有し、そのため重篤な細菌や真菌感染を反復する先天性の食細胞機能異常症である⁵⁾。つまり、慢性肉芽腫症の場合は血算には異常なく、好中球機能の精査を行って初めて診断に到るため、注意が必要と思われた。慢性肉芽腫症でよくみられる感染症は、最多は肺炎で発生頻度は70～80%、次にリンパ節炎で60～80%、皮膚化膿症が60～70%と報告されている⁵⁾。本症例4でも、肺炎や頸部リンパ節炎の反復を認めた。主な起因菌はH₂O₂非産生・カタラーゼ陰性であるブドウ球菌や大腸菌、セラチア、緑膿菌、クレブシエラ、サルモネラなどのグラム陰性桿菌と真菌（主にカンジタやアスペルギルス）であり、連鎖球菌や肺炎球菌、インフルエンザ桿菌については、カタラーゼ陰性のため菌自身が産生するH₂O₂が細胞内で作用し、殺菌効果もたらされるため、健常児とほぼ同様の抵抗力をもち、稀である⁵⁾。ST合剤の予防的投与が1970年から行われ、有効性が確立している。重症感染症に罹患した際には、病原体にあった殺菌的抗菌薬を十分量、長期的に用いることが基本とされる。根治的治療として血液幹細胞の移植もある⁵⁾。

Kostmann症候群も慢性肉芽腫症も稀な疾患ではあるが、頭頸部領域に皮下膿瘍やリンパ節炎、重症口内炎等が出現した際には耳鼻咽喉科を受診する可能性はあり、留意すべき疾患と思われた。特に慢性肉芽腫症ではリンパ節の腫大と化膿は高頻度にみられ、反復例については注意が必要と思われた。

Kostmann症候群の症例1では喉頭浮腫を呈し

たが、特異的な臨床経過がみられた。血液学的検査所見において炎症反応の改善傾向を認めた後も、喉頭軟部組織の浮腫の増悪や残存がみられ、喉頭蓋や喉頭粘膜の著明な浮腫を伴うも、発熱以外には咽頭痛や嚥下時痛、呼吸障害、摂食障害等の自覚症状はみられなかった。背景として、Kostmann症候群では好中球蛋白融解酵素の欠如があり、破壊組織の融解ができないために創傷修復が遅延するという病態⁶⁾が影響していると推測された。

ま と め

頭頸部領域に病変のみられた原発性免疫不全症の4症例を報告した。原発性免疫不全症は稀な疾患であるが、乳児期から皮下膿瘍や頸部リンパ節炎、重症口内炎等の感染症を反復している児に遭遇した場合には、小児科医と連携して診療をすすめる、本症の鑑別が必要と思われた。Kostmann症候群の一例では、著明な喉頭浮腫を認めたが、検査所見に比し臨床症状に乏しく、保存的治療で良好な経過であった。

参 考 文 献

- 1) Carlsson G, et. al: Kostmann syndrome or infantile genetic agranulocytosis, part one: Celebrating 50 years of clinical and basis research on severe congenital neutropenia, *Acta Paediatrica*, 95: 1526-1532, 2006
- 2) Carlsson G, et. al: Kostmann syndrome or infantile genetic agranulocytosis, part two: understanding the underlying genetic defects in severe congenital neutropenia, *Acta Paediatrica*, 96: 813-819, 2007
- 3) 衛藤義勝 監修:ネルソン小児科学 第17版: 869-876, 2005
- 4) 中村和洋:好中球減少症, 小児科診療, 53巻: 1219-1224, 2005
- 5) 有賀 正:慢性肉芽腫症, 小児内科, 34巻増刊号: 1206-1210, 2002

- 6) 安井耕三：好中球減少症，小児内科，28巻
増刊号：1171-1176, 1996

連絡先：有本友季子

〒266-0007

千葉県千葉市緑区辺田町579-1

千葉県こども病院耳鼻咽喉科

TEL 043-292-2111 FAX 043-292-3815