

## 症例報告

# リツキシマブによる重度低 IgG 血症を背景とした 眼窩周囲蜂窩織炎

小野 沙也佳<sup>1)</sup> 中谷 諒<sup>1)</sup> 藤井 隆大<sup>1)</sup> 加藤 彩<sup>1)</sup>  
白井 陽子<sup>1)</sup> 石塚 喜世伸<sup>1)</sup> 三浦 健一郎<sup>1)</sup>

**要旨** リツキシマブ (RTX) は副作用として遅発性に低 IgG 血症を発症することが知られている。今回、複数回の RTX 投与後に重度低 IgG 血症を呈し、眼窩周囲蜂窩織炎を発症した学童の 1 例を経験したため報告する。症例は 11 歳女児で、頻回再発型ネフローゼ症候群に対して 11 回の RTX 投与歴があり、本入院以前には易感染性を示唆するエピソードは認めなかったが、およそ 2 年前から血清 IgG は 200 mg/dL 未満で推移していた。RTX の最終投与は入院 20 日前であった。入院前日から左上眼瞼の腫脹および疼痛を認め、造影 CT で左眼窩周囲蜂窩織炎の診断となり入院した。入院時の血清 IgG は 77 mg/dL であり、抗菌薬に加えて免疫グロブリン静注 (IVIG) を行い、速やかに局所所見は改善した。本症例は RTX による遷延性の重度低 IgG 血症を呈していたために非典型的な年齢での眼窩周囲蜂窩織炎を発症したと考えられ、重度低 IgG 血症に対して IVIG を施行した。RTX 投与歴があり遷延する重度低 IgG 血症を認める患者では、非典型的な感染症の発症に留意し、発熱時には速やかな受診を指示するとともに、必要に応じて IVIG も考慮される。

## 緒言

リツキシマブ (rituximab: RTX) は抗 CD20 モノクローナル抗体製剤であり、多発血管炎性肉芽腫症、CD20 陽性の非ホジキンリンパ腫など、さまざまな自己免疫疾患や血液腫瘍性疾患の治療に使用されている。腎臓領域では難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の寛解維持、難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の

寛解導入などに用いられる。RTX の血液学的な副作用として、好中球減少のほかに遅発性の低 IgG 血症が報告されている<sup>1)</sup>。RTX は CD20 陽性である B 細胞が減少させ、B 細胞から分化する形質細胞も減少させることで、低 IgG 血症が生じると考えられている<sup>2)</sup>。一般に、低 IgG 血症は血清 IgG が 600 mg/dL 未満であり、さらに重度低 IgG 血症は血清 IgG が 200 mg/dL 未満であることと定義される<sup>3)</sup>。今回、RTX による重度

**Key words** : 眼窩周囲蜂窩織炎, リツキシマブ, 低 IgG 血症

1) 東京女子医科大学腎臓小児科

連絡先: 中谷 諒 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学腎臓小児科

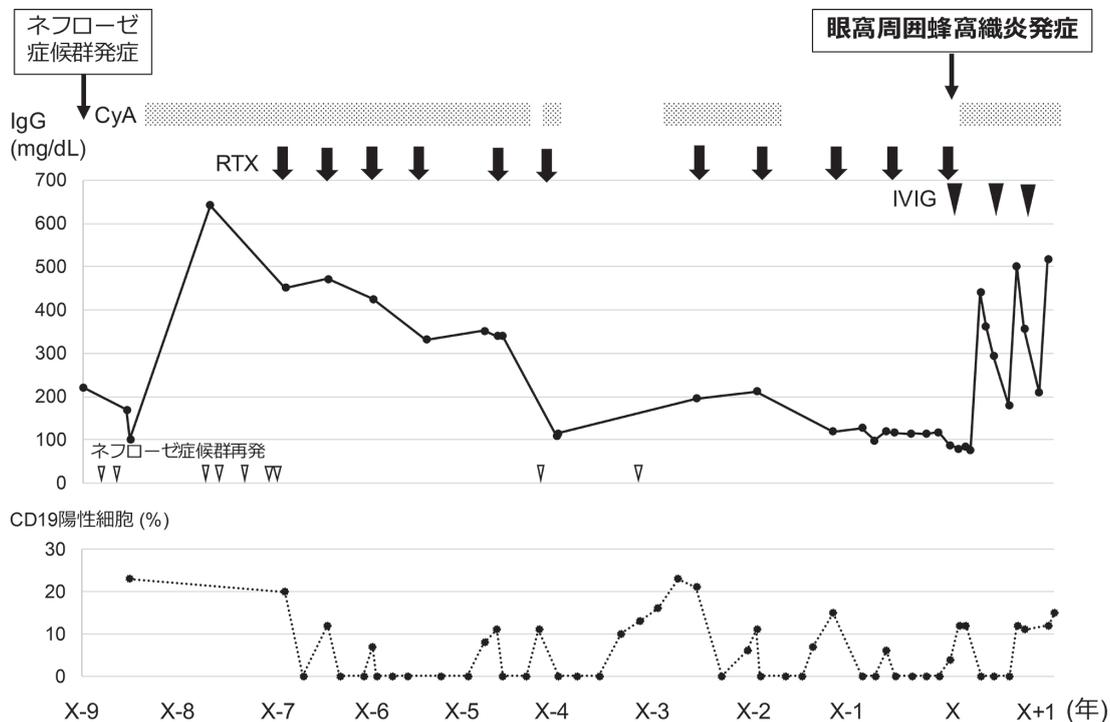


図1 ネフローゼ症候群発症後の血清 IgG (実線) および CD19 陽性細胞 (点線) の推移

ネフローゼ症候群発症後、計9回のネフローゼ症候群再発 (白矢頭) を認めた。眼窩周囲蜂窩織炎発症までの間に、計11回 RTX (矢印) 投与を行った。また、計3回の IVIG (黒矢頭) を施行した。

CyA : cyclosporine, IgG : immunoglobulin G, IVIG : intravenous immunoglobulin, RTX : rituximab

低 IgG 血症を背景とした眼窩周囲蜂窩織炎の症例を経験したため報告する。

## I. 症 例

**症例** : 11 歳, 女児

**主訴** : 左上眼瞼腫脹および疼痛

**現病歴** : X-9 年 (1 歳 10 か月時), ネフローゼ症候群を発症した。この際、低補体血症は認めなかった。ステロイド抵抗性のため、同年に腎生検を施行し、微小変化型ネフローゼ症候群の診断となり、シクロスポリン (cyclosporine : CyA) を導入して寛解に至った。X-7 年からステロイド依存性となり、同年に初回の RTX 投与 (375 mg/m<sup>2</sup> 単回投与) を施行した。X-4 年から CyA 内服を自己中断するようになった。頻回再発型ネフローゼ症候群となったため、RTX の定期投与を

行う方針となり、6 か月に 1 回の頻度で RTX を投与していた。RTX 導入後にネフローゼ症候群を 2 回再発したが、X-3 年以降は再発することなく経過した。X-2 年ごろから血清 IgG は 200 mg/dL 未満で推移するようになり (図 1), 血清 IgA は 10 mg/dL 未満, 血清 IgM は 20 mg/dL 前後で推移していたが、易感染性を示唆するエピソードは認めなかった。

入院 20 日前, CD19 陽性細胞が 12% (299/μL) となり 11 回目の RTX を投与した。入院前日から左上眼瞼の腫脹および疼痛が出現した。入院当日に近医眼科を受診したが眼科的疾患は否定的であり、同日に当科を受診し、精査加療目的に入院となった。

**既往歴** : 特記事項なし

**家族歴** : 特記事項なし

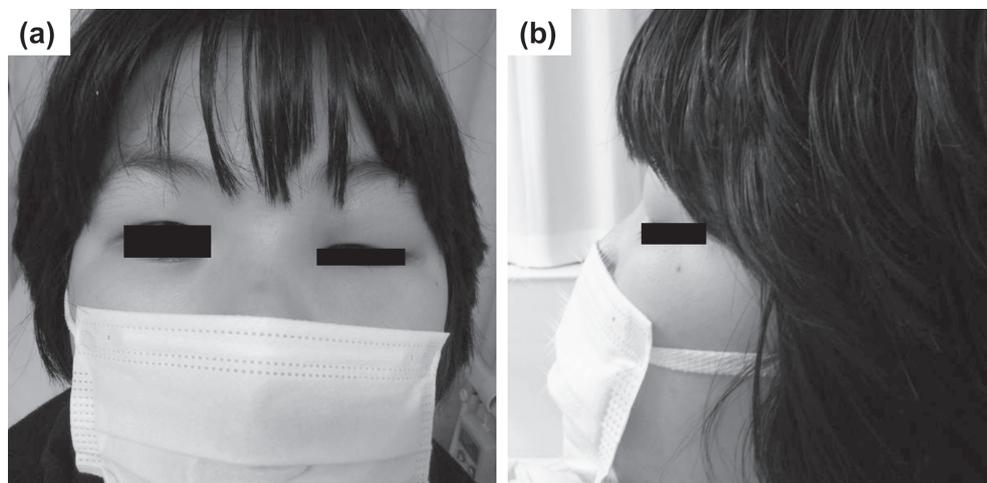


図2 入院時頭部所見

左上眼瞼の腫脹および左眼周囲に発赤を認めたが (a), 眼球突出は認めなかった (b).

表 入院時検査所見

【血算】		【生化学】			【尿検査】		
WBC	21,510/ $\mu$ L	TP	6.5 g/dL	Na	140 mEq/L	比重	1.004
好中球	82.8%	ALB	4.6 g/dL	K	3.8 mEq/L	蛋白	—
リンパ球	10.6%	AST	16 IU/L	Cl	103 mEq/L	潜血	—
CD4 陽性細胞	54%	ALT	14 IU/L	CRP	11.8 mg/dL	赤血球	<5/HF
CD8 陽性細胞	21%	LD	172 U/L	IgG	77 mg/dL		
CD19 陽性細胞	0%	BUN	9.3 mg/dL	IgA	<10 mg/dL		
Hb	12.2 g/dL	Cr	0.41 mg/dL	IgM	38 mg/dL		
Ht	37.5%						
PLT	30.9 万/ $\mu$ L						

**入院時現症：**身長：152.3 cm (+0.5SD), 体重：49.2 kg (+0.9SD). 体温 37.2°C, 血圧 108/61 mmHg, 脈拍 102/分, 呼吸数 12/分, SpO<sub>2</sub> 98% (室内気). 眼球結膜充血なし, 左上眼瞼の腫脹および左眼周囲の発赤・疼痛あり (図 2a), 眼球突出なし (図 2b), 視野異常なし, 眼球運動障害なし. 咽頭後壁発赤なし, 頸部リンパ節腫脹なし, 呼吸音清, 心雑音なし, 末梢冷感なし, 下腿浮腫なし

**入院時検査所見：**血液検査および尿検査の所見を表に示す. 血液検査では炎症反応上昇を認め, IgG 77 mg/dL と低値であった. 低アルブミン血症は認めず, 尿蛋白は陰性であった. 頭頸部造影 CT では, 左篩骨洞および両側上顎洞に液体貯留

を認め, 左鼻涙管周囲から眼瞼に腫脹を伴う脂肪織混濁を認めたが, 眼窩内には脂肪織混濁を認めなかった (図 3).

**入院後経過：**頭頸部造影 CT から左眼窩周囲蜂窩織炎および左篩骨洞炎・両側上顎洞炎と診断した. アンピシリン・スルバクタム 180 mg/kg/日およびセフトキシム 60 mg/kg/日の投与を開始した. 入院 2 日目に免疫グロブリン静注 (intravenous immunoglobulin : IVIG) 0.5 g/kg を施行し, IgG は 1,046 mg/dL に上昇した. 同日の眼科診察では眼窩周囲蜂窩織炎で矛盾はなく, 入院 3 日目の耳鼻科診察では, 副鼻腔炎が眼窩周囲に波及した可能性を指摘された. 鼻腔ぬぐい液を採取したが, 明らかな起因菌は検出されな

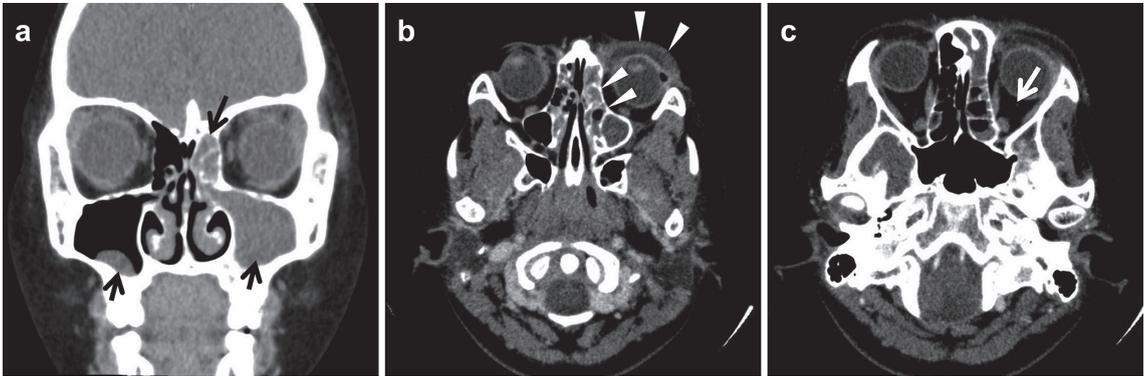


図3 入院時頭頸部造影CT

- a. 左篩骨洞および両側上顎洞に液体貯留を認める (矢印).  
 b, c. 左鼻涙管周囲から眼瞼に腫脹を伴う脂肪織混濁を認めるが (b 矢頭), 眼窩内には脂肪織混濁を認めない (c 矢印).

かった。入院4日目、左上眼瞼の腫脹および左眼周囲の発赤・疼痛は改善した。入院9日目にCRP 0.32 mg/dLまで改善し、症状が再燃することなく経過した。アモキシシリン・クラブリ酸の内服に変更し、抗菌薬の総投与期間を21日間とする方針で入院10日目に退院とした。抗菌薬投与終了後も症状が再燃することはなかった。

ネフローゼ症候群の治療方針として、低IgG血症が遷延することが予想されたため、RTXの投与を中止し、CyAを再開した。退院後5か月および9か月で血清IgGが200 mg/dL前後まで低下したことから、IVIg 0.5 g/kgを施行した(図1)。眼窩周囲蜂窩織炎発症以降は、入院を要する感染症を発症することなく経過している。

## II. 考 察

本症例は、頻回再発型ネフローゼ症候群に対して複数回のRTX投与歴があり、重度低IgG血症を呈していた小児に発症した眼窩周囲蜂窩織炎の1例である。遷延する重度低IgG血症に対してIVIgの施行を行い、以降は入院を要する感染症の発症を認めていない。

RTXによる低IgG血症を呈する小児では、重篤な感染症の発症リスクが高くなることが報告されている<sup>4)</sup>。RTXの反復投与は、約50%の症例において低IgG血症を発症したと報告されており<sup>5)</sup>、RTXの最終投与から少なくとも2年が経過

した小児特発性ネフローゼ症候群患者では、15%に重度低IgG血症が認められたことが報告されている<sup>6)</sup>。さらに、欧州からの多施設共同研究は、RTX投与後9か月を超える低IgG血症が重症感染症の発生リスクとなりうると報告している<sup>7)</sup>。

一方で、本邦からはネフローゼ症候群患者において、RTX投与後の低IgG血症は重症感染症の発症率に関連しないと報告されている<sup>8)</sup>。そのため、RTXによる低IgG血症に対するIVIgに関してはコンセンサスが得られておらず、さらに重度低IgG血症においてもIVIgが重症感染症の発症予防効果を有するとは結論づけられていない。本症例は、約2年間に及び重度低IgG血症が遷延していたが、その間に明らかな易感染性を示唆する感染症の発症を認めなかったため、IVIgは行っていなかった。しかしながら、RTXによる遷延性の重度低IgG血症を背景として眼窩周囲蜂窩織炎を発症したと考えられたため、入院後にIVIgを施行した。その後も血清IgG低下に応じてIVIgを施行しており、入院を要する感染症の発症は認めていない。以上より、RTXによる低IgG血症に対するIVIgは、重症感染症の予防に有効である可能性が示唆された。

眼窩周囲蜂窩織炎は年少児に好発することが知られており、発症年齢は $3.0 \pm 2.4$ 歳と報告されている<sup>9)</sup>。臨床的には、適切な治療を行わないと失明の恐れがある眼窩蜂窩織炎と鑑別することが

重要である。眼窩蜂窩織炎では眼球突出や視野障害を認めることが多いとされるが、両者の鑑別には造影CTが有用であり<sup>10)</sup>、本症例においても造影CTで診断に至った。また、眼窩周囲蜂窩織炎、眼窩蜂窩織炎ともに副鼻腔炎の合併を認めることがあると報告されている<sup>11)</sup>。本症例においても副鼻腔炎の合併が認められたため、感染経路としては典型的であると考えられた。一方で、発症年齢が11歳であり、重度低IgG血症の影響によって比較的高年齢で眼窩周囲蜂窩織炎を発症したと考えられた。

眼窩周囲蜂窩織炎の起病菌は*Haemophilus influenzae* type b (Hib) ワクチン導入前は*Haemophilus influenzae*が最多であったと報告されている<sup>12)</sup>。Hib ワクチン導入後は、起病菌として*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*の順に多いとされている<sup>9)</sup>。本症例では、上顎洞炎の合併から口腔内常在菌を起病菌とした菌性感染症の可能性も考慮し、重度低IgG血症を呈していたことから、重症化するリスクも考えて、アンピシリン・スルバクタムおよびセフトキシムを選択した。抗菌薬投与後の鼻腔ぬぐい液の提出となり、起病菌の同定には至らなかったため、de-escalationすることなく10日間の静注のちにアモキシシリン・クラバン酸の内服を行うこととした。抗菌薬投与終了後に眼窩周囲蜂窩織炎が再発することがなく経過したため、抗菌薬選択や投与期間は妥当であったと考えられた。

今後のネフローゼ症候群の再発抑制の治療戦略として、入院を要する感染症を発症したためRTXによる低IgG血症は看過できないと考え、RTXの投与を中止しCyAを再開する方針とした。CyA再開後9か月経過しており再発は認めていない。しかしながら、小児ネフローゼ症候群患者では服薬ノンアドヒアランスがしばしば問題となることが知られており<sup>13)</sup>、本症例においてもCyAのノンアドヒアランスを認めた経緯がある。保護者にCyAを継続する重要性を再教育していく必要があると考えられた。また、将来的にCyA内服下でネフローゼ症候群を再発した場合には、IVIGを併用し、RTXを再開することも選

択肢となりうる。

## 結 語

RTXの投与歴があり遷延する重度低IgG血症を認める患者では、非典型的な感染症の発症に留意し、発熱時には速やかな受診を指示するとともに、必要に応じてIVIGも考慮される。

論文投稿に関して、保護者から書面による同意を得た。

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。

本論文の要旨は、第702回小児科学会東京都地方会で発表した。

## 文 献

- 1) Makatsori M, Kiani-Alikhan S, Manson AL, et al : Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment-incidence and outcomes. *QJM* 107 : 821-828, 2014
- 2) Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al : Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun* 57 : 60-65, 2015
- 3) Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, et al : Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open* 1 : e184169, 2018
- 4) Labrosse R, Barmettler S, Derfalvi B, et al : Rituximab-induced hypogammaglobulinemia and infection risk in pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol* 148 : 523-532, e8, 2021
- 5) Chan EYH, Yu ELM, Angeletti A, et al : Long-term efficacy and safety of repeated rituximab to maintain remission in idiopathic childhood nephrotic syndrome: An international study. *J Am Soc Nephrol* 33 : 1193-1207, 2022
- 6) Colucci M, Carsetti R, Serafinelli J, et al : Prolonged impairment of immunological memory after anti-CD20 treatment in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. *Front Immunol* 10 : 1653,

- 2019
- 7) Zurowska A, Drozynska-Duklas M, Topaloglu R, et al : Rituximab-associated hypogammaglobulinemia in children with idiopathic nephrotic syndrome: results of an ESPN survey. *Pediatr Nephrol* 38 : 3035-3042, 2023
  - 8) Inoki Y, Nishi K, Sato M, et al : The association between hypogammaglobulinemia severity and infection risk in rituximab-treated patients with childhood-onset idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 38 : 451-460, 2023
  - 9) Georgakopoulos CD, Eliopoulou MI, Stasinou S, et al : Periorbital and orbital cellulitis: a 10-year review of hospitalized children. *Eur J Ophthalmol* 20 : 1066-1072, 2010
  - 10) Anosike BI, Ganapathy V, Nakamura MM : Epidemiology and management of orbital cellulitis in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 11 : 214-220, 2022
  - 11) Williams KJ, Allen RC : Paediatric orbital and periorbital infections. *Curr Opin Ophthalmol* 30 : 349-355, 2019
  - 12) Givner LB, Mason Jr EO, Barson WJ, et al : Pneumococcal facial cellulitis in children. *Pediatrics* 106 : E61, 2000
  - 13) Wang CS, Troost JP, Wang Y, et al : Determinants of medication adherence in childhood nephrotic syndrome and associations of adherence with clinical outcomes. *Pediatr Nephrol* 37 : 1585-1595, 2022

---

**Periorbital cellulitis in the context of severe hypogammaglobulinemia  
induced by rituximab**

Sayaka ONO<sup>1)</sup>, Ryo NAKATANI<sup>1)</sup>, Takahiro FUJII<sup>1)</sup>, Aya KATO<sup>1)</sup>  
Yoko SHIRAI<sup>1)</sup>, Kiyonobu ISHIZUKA<sup>1)</sup>, Kenichiro MIURA<sup>1)</sup>

1) *Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University*

Rituximab (RTX) is known to cause hypogammaglobulinemia as a late side effect. This study reports the case of a school-aged child who developed periorbital cellulitis with severe hypogammaglobulinemia after multiple RTX administrations. The patient was an 11-year-old girl who had received RTX 11 times for frequently relapsing nephrotic syndrome. Although she had not experienced any episodes suggestive of increased susceptibility to infection, her immunoglobulin G (IgG) level had remained below 200 mg/dL for approximately two years prior to this admission. The last RTX administration was 20 days before admission. She presented with swelling and pain in the left upper eyelid, and contrast-enhanced computed tomography revealed left periorbital cellulitis. At the time of admission, her serum IgG was 77 mg/dL. Immunoglobulin was administered in addition to antibiotics, and the local findings improved. This case was thought to have developed periorbital cellulitis at an atypical age, due to persistent severe hypogammaglobulinemia induced by RTX. Immunoglobulin was administered to treat the severe hypogammaglobulinemia. In patients with persistent severe hypogammaglobulinemia after RTX administration, vigilance for atypical infections is warranted. Prompt medical consultation is advisable in the event of fever, and intravenous immunoglobulin therapy should be considered when necessary. (194/250words)

**Key words** : periorbital cellulitis, rituximab, hypogammaglobulinemia

(受付 : 2025 年 3 月 23 日, 受理 : 2025 年 5 月 20 日, 受付 No.1107)

\*            \*            \*