

症例報告

細菌性髄膜炎を発症した先天性内耳奇形の1例

大 吉 由希美¹⁾ 大 森 多 恵¹⁾ 春 日 悠 岐¹⁾
玉 木 久 光¹⁾ 伊 藤 昌 弘¹⁾ 三 澤 正 弘¹⁾

要旨 症例は11歳女児。先天性内耳奇形に伴う高度難聴があり、過去に2回無菌性髄膜炎での入院歴がある。入院前日に左耳の違和感があり、中耳炎と診断され鼓膜切開術を受けた。その後頭痛、嘔吐、発熱があり、当院救急外来を受診した。血液検査で炎症反応の上昇と髄液検査で細胞数と蛋白上昇、糖の低下を認め、細菌性髄膜炎の診断で抗菌薬治療を行った。血液培養検査と髄液培養検査から肺炎球菌が検出され、血清型は15Cと判明した。14日間の抗菌薬治療ののち、入院17日目に退院した。

先天性内耳奇形が基礎疾患にあり、反復性に細菌性髄膜炎を発症した症例は過去に多数報告されている。髄液漏の合併が原因といわれており、再発予防のため内耳充填術が行われる。内耳奇形における難聴の程度は軽度から重度のものまでであるため、臨床的に難聴が指摘されていなくとも、細菌性髄膜炎をみた際は、積極的に内耳奇形の有無を検索すべきである。

また、本症例では肺炎球菌ワクチンは未接種であった。内耳奇形に伴う細菌性髄膜炎の発症リスクは高く、内耳奇形が指摘されている例では、肺炎球菌ワクチンの接種を推奨していくことが重要だと考えられる。

はじめに

細菌性髄膜炎は、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型ワクチン導入により減少傾向であるが、現在でも予後不良な疾患である。先天性内耳奇形では、細菌性髄膜炎を発症することが知られているが^{1,2)}、細菌性髄膜炎を発症したワクチン未接種の先天性内耳奇形の1例を経験したため報告する。

1. 症 例

症例：11歳女児

37.7°Cの発熱を認め、翌日から上腕、下肢に点状紫斑が出現した。3病日に近医を受診し、白血球・血小板減少を認めたため当院に紹介された。

主訴：頭痛、嘔吐、発熱

現病歴：入院前日に左耳の違和感があり、近医耳鼻咽喉科で中耳炎と診断され鼓膜切開を施行された。入院当日の夜に頭痛と嘔吐、発熱があり、救急外来を受診した。当院受診時は、全身状態が不良で項部硬直がみられた。血液検査で炎症反応の上昇と髄液検査で細胞数と蛋白上昇、糖の低下を認め、細菌性髄膜炎の疑いで加療目的に入院となった。

Key words：細菌性髄膜炎、肺炎球菌、先天性内耳奇形、Mondini 奇形、髄液漏

1) 東京都立墨東病院小児科

〔〒130-8575 東京都墨田区江東橋 4-23-15〕

表 1 入院時検査所見 (1)

【血算】		【生化学】		【静脈血液ガス分析】	
WBC	20,100 / μ L	TP	7.6 g/dL	pH	7.470
Neut	82.5 %	Alb	4.3 g/dL	pCO ₂	31.7 mmHg
Lymp	12.5 %	UN	12 mg/dL	HCO ₃	22.8 mmol/L
Hb	13.8 g/dL	Cre	0.5 mg/dL	BE	-0.4 mmol/L
PLT	35.7 \times 10 ⁴ / μ L	T.Bil	1.3 mg/dL	Lac	2.4 mmol/L
		AST	16 U/L	AG	12.6 mmol/L
		ALT	10 U/L	Glu	97 mg/dL
		LDH	214 U/L		
		γ -GT	11 U/L		
		Amy	45 U/L		
		Na	137 mEq/L		
		K	4.3 mEq/L		
		Cl	101 mEq/L		
		Ca	10.2 mg/dL		
		CRP	10 mg/dL		
【凝固】					
PT-INR	1.27				
APTT	39.6 sec				
	対照:31.5sec				
Fib	597 mg/dL				
D-dimer	2.8 μ g/mL				
FDP	6.9 μ g/mL				
AT-III	>130 %				

表 2 入院時検査所見 (2)

【髄液検査】		【培養検査】	
細胞数	11,120 /3 μ L	血液培養	
単核細胞	4,310 /3 μ L	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP)	
多核細胞	6,810 /3 μ L	髄液培養	
糖	3 mg/dL	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP)	
蛋白	151 mg/dL		
		➔ 血清型: 15C	
【頭部 CT 検査】		【免疫学的検査】	
明らかな脳浮腫所見なし		IgG	1,012 mg/dL C3 131 mg/dL
頭蓋内占拠性病変なし		IgA	72 mg/dL C4 33 mg/dL
		IgM	119 mg/dL CH50 >60 U/mL
		IgG2	420 mg/dL 好中球貪食能 32.9 %
		IgG4	19 mg/dL 好中球殺菌能 98.4 %

既往歴: Mondini 型先天性内耳奇形に伴う難聴があり、補聴器を使用している。入院の3カ月前と4カ月前に、それぞれ無菌性髄膜炎で入院歴がある。

予防接種歴: BCG, ジフテリア・百日咳・破傷風3種混合 (DPT) 4回, 生ポリオ2回, 麻疹1回, 風疹1回, 麻疹・風疹 (MR) 1回, おたふくかぜ1回, ヒブ (Hib), 肺炎球菌 (PCV7, 13) は未接種であった。

家族歴: 難聴なし。

入院時現症: 意識レベルは GCS E4V5M6, 体温 38.6°C, 脈拍 118 回/分, 血圧 114/71mmHg, 呼吸数 26 回/分, 酸素飽和度 98% (室内気)。顔色不

良で興奮気味であり項部硬直を認めた。胸腹部に異常所見なし。

入院時検査所見 (表 1, 表 2): 血液検査では、白血球 20,100/ μ L (好中球 82.5%, リンパ球 12.5%), CRP 12 mg/dL と炎症反応の上昇がみられた。髄液所見は、外観は白濁し、細胞数 11,120/3 μ L, 蛋白 151 mg/dL で上昇を認め、糖は 3 mg/dL と低下がみられた。後日、静脈血培養検査、髄液培養検査から肺炎球菌が検出され、血清型が 15C と判明した (血清型については、慶應義塾大学医学部感染症学教室に菌株を提出し、Stetens Serum Institute の抗血清を用いる荚膜型別で検査を施行した)。免疫学的検索では、免疫能スク

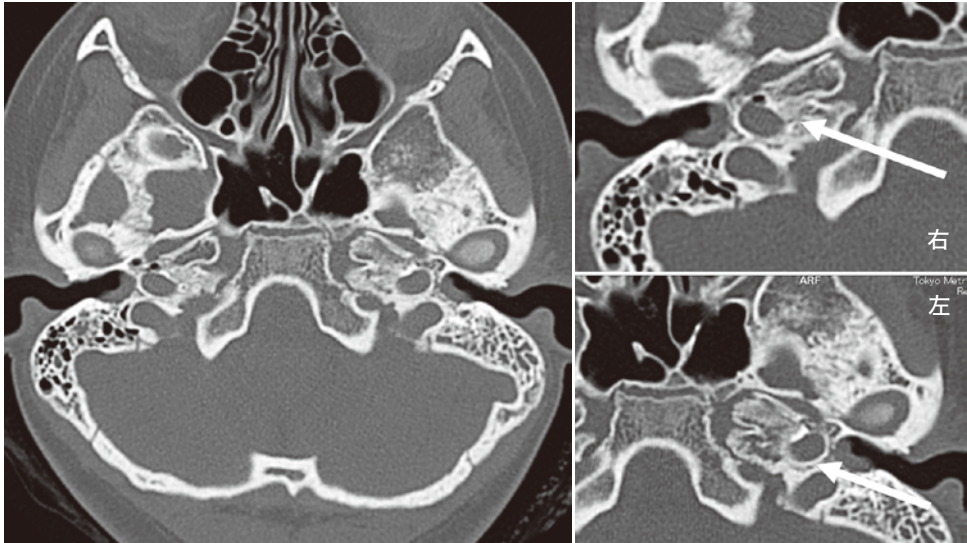


図 1 頭部高分解能 CT (入院病日 6 施行)

左右の前庭の嚢状拡張 (右上矢印), 三半規管の低形成 (右下矢印) がみられる。

リーニングとして, IgG, IgM, IgA, IgG2, IgG4, 補体, 好中球貪食能および殺菌能に関して検査を行い正常範囲であった。腹部超音波検査では, 無脾症や脾低形成はなかった。頭部 CT 検査では, 明らかな脳浮腫所見や頭蓋内占拠性病変は認めなかった。頭部 (側頭骨) 高分解能 CT 検査で, 両側内耳に, Mondini 内耳奇形にみられる前庭の嚢状拡張と三半規管の低形成を認めた (図 1)。

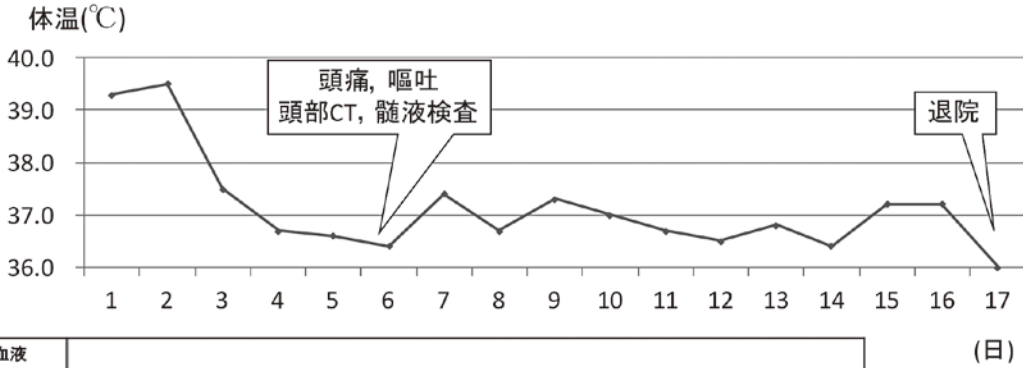
入院後経過 (図 2) :

起因菌不明の細菌性髄膜炎の診断で, セフトキシム (CTX) 200 mg/kg/日, バンコマイシン (VCM) 60 mg/kg/日, デキサメタゾン (DEX) 0.6mg/kg/日の投与を開始した。脳浮腫に対してグリセオール 40mL/kg/日, ヘルペス脳炎を考慮して血液検査で陰性を確認するまでアシクロビル (ACV) 60 mg/kg/日の投与を行った。入院初日の髄液のグラム染色所見は *Streptococcus pneumoniae* 疑いのグラム陽性球菌が 3+ であった。入院翌日に髄液の肺炎球菌抗原検査で陽性と判明したため治療を続行した。入院 3 日目に解熱し, 髄液検査で髄液所見の改善を認めた。同日に血液培養検査から, 入院 4 日目に髄液検査から, ペニシリン感受性肺炎球菌 (Penicillin susceptible *Streptococcus pneumoniae* : PSSP) が検出された。入院

5 日目に VCM の投与を終了し, グリセオールの漸減を開始した。入院 6 日目に頭痛の増悪と嘔吐を認め, 髄液検査, 頭部 CT 検査を含め各種検査を再検したが, いずれも改善傾向であり, CT 上膿瘍形成もみられなかったためグリセオールを増量して経過をみた。その後, 頭痛や嘔吐は改善したため, 入院 8 日目に薬剤感受性結果にならない抗菌薬をアンピシリン (ABPC) (300mg/kg/日) に変更した。抗菌薬治療は合計 14 日間で終了した。治療終了後も神経学的後遺症はなく経過は良好であり, 入院 17 日目に退院となった。

II. 考 案

内耳奇形は, 胎生期の発生異常と言われており, 内耳奇形の分類の一つである Ormerod による分類の中に, Mondini 奇形がある。これは内耳奇形の中で最も頻度が高く, CT で診断でき, 難聴の程度は軽症から聾まで様々である。アブミ骨底板の欠損や前庭周囲の形成異常を伴い, これによりクモ膜下腔と中耳腔の間に異常交通が形成され, 髄液漏の原因となる³⁾ (図 3)。頭部打撲やくしゃみ, 咳嗽などを契機として瘻孔を生じ, 上気道炎などの感染に際し, 中耳から逆行性に髄膜炎を併発しやすい¹⁾。実際, 小児の反復性髄膜炎の



血液	
WBC(/ μ L)	20,100 18,200 13,600 7,200 7,500 7,300 5,900
CRP(mg/dL)	10 10 4 1 0.3 0.2 0.03
髄液	
細胞数(/ 3μ L)	11,120 6,560 184
蛋白(mg/dL)	151.1 77.8 32.2
糖(mg/dL)	3 91 57



VCM: vancomycin
 CTX: cefotaxime
 ABPC: ampicillin
 ACV: aciclovir

図 2 入院後経過

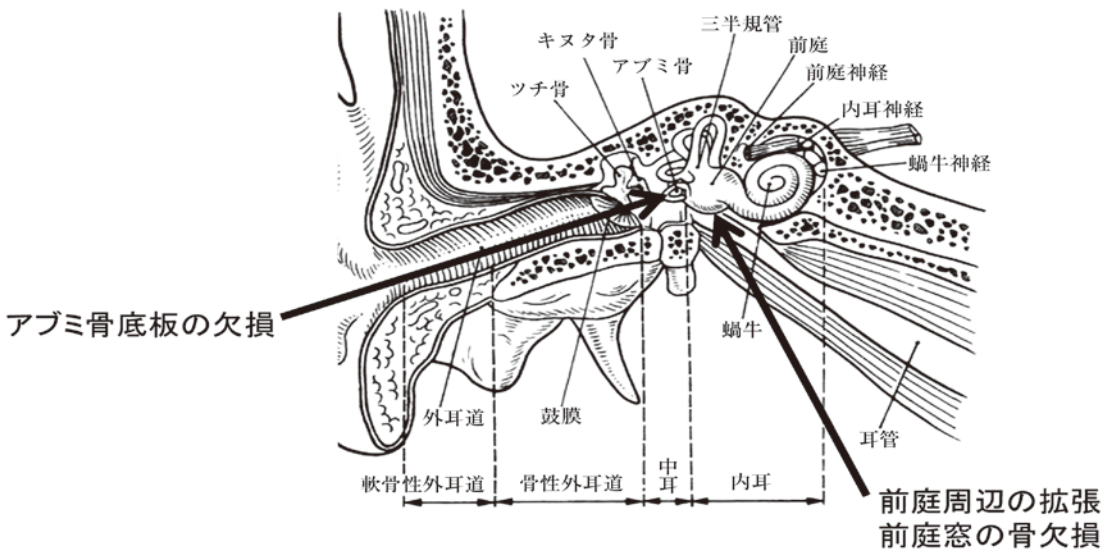


図 3 内耳・中耳の正常構造 (文献 14 より引用)

原因としては髄液漏によるものが最多²⁾であり、Mondini 奇形では髄液漏の合併頻度は高く、細菌性髄膜炎のリスクが高いと言われている。

本症例では、頭部の高分解能 CT からは、髄液漏をきたすような骨欠損像は認めなかった。髄液漏は、過去の報告では、鼻漏や鼓膜切開時に髄液の漏出を認めることで発見されることもあるが、その数は多くない。外科的に内耳を開放して、そこでようやく瘻孔が発見されることもある⁴⁾。

Mondini 奇形に髄液漏を合併し、細菌性髄膜炎を発症した場合の臨床的特徴を以下に示す。10 歳以下で発症し、髄膜炎の発症前に難聴を指摘されていることが多く、起病菌は肺炎球菌が多い。また、反復して罹患することが多いのも特徴である^{5,6)}。Mondini 奇形を有する者のうち、60%が4歳までに髄膜炎に罹患し、その92%以上で2回以上の髄膜炎がみられている⁷⁾。一方で、Mondini 奇形の難聴の程度は軽症から聾まで様々であるため、難聴を指摘されていないこともあり、細菌性髄膜炎の年長者や反復例において、難聴を伴わない内耳奇形合併症例が多数報告されている^{7,8)}。

以上のことから、先天性内耳奇形を有する患者では、髄液漏を合併して細菌性髄膜炎を発症するリスクが高いため、ワクチン接種が重要となってくる。

肺炎球菌ワクチンは、2009年10月に国内で承認され、小児に対して、2010年2月に7価肺炎球菌ワクチン（以下PCV7）が任意接種として導入された。さらに、2013年4月からPCV7は定期接種となり、同年11月から13価肺炎球菌ワクチン（以下PCV13）に置き換えられた。PCV13は、2014年6月に高齢者に対しても接種適用が拡大され、2014年10月から高齢者への23価肺炎球菌ワクチン（以下PPSV23）の定期接種化が開始された。肺炎球菌ワクチンが導入されてから、侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease: 以下IPD）発症者は導入前と比べて減少した。IPD発症者のリスク因子として、髄液漏、脾機能低下、免疫異常、先天性心疾患などが言われており、基礎疾患を有する者に対してのワクチン接種が望まれる⁹⁾。

米国の予防接種諮問委員会（ACIP）は、IPD 発

症リスク保因者への肺炎球菌ワクチン接種スケジュールを提示している^{9,10)}。2歳未満では免疫系が未成熟であり、莢膜多糖体を主成分としているPPSV23を接種しても抗体が誘導されないことから接種対象とならず、PCV13のみの接種となっている。2歳以上ではPCV13に加えてPPSV23の接種が推奨されている。具体的な接種推奨方法についてはRed book 2015¹⁰⁾に疾患別、年齢別、既接種ワクチン毎に記載されているが、ワクチン未接種の6歳以上18歳まで高リスク者に対してはPCV13接種ののち最低2カ月以上の間隔をあけてPPSV23、5年後のPPSV23の追加接種を推奨している。

本患児は、肺炎球菌ワクチン定期接種導入前の出生であったこともあり、肺炎球菌ワクチンが未接種であった。このため今後高リスク者として、PCV13、半年後にPPSV23、5年後にPPSV23を接種する予定としている。PPSV23は免疫能が正常の場合、再接種は不要との見解があるが¹⁰⁾、本症例では免疫能スクリーニングとして、IgG、IgM、IgA、IgG2、IgG4、補体、好中球貪食能および殺菌能に関して検査を行い正常範囲であったものの、肺炎球菌に対する抗体価の検査は行っておらず、5年後に再接種する方針とした。

厚生労働科学研究（庵原・神谷班）の報告¹¹⁾によると、小児IPDは、肺炎球菌ワクチンが導入、定期化される前は、ワクチンに含まれる7種（4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F）の血清型に起因するものは全体の76.6%であり、これに6種（1, 3, 5, 6A, 7F, 19A）を加えた13種の血清型でみると90.2%となっていた。その後肺炎球菌ワクチンが導入、定期化され、7種の血清型に起因するものは全体の4%と激減していたのに対して、7種の血清型に含まれない19Aが占める割合が44.7%と最も多くなっていることが報告された¹²⁾。また、2013年には、19A, 24F, 15A, 15Cの順に多く、海外で報告されているようなserotype replacement（血清型置換）が起こっていることが報告された¹³⁾。2013年以降、小児で定期接種化されているPCV13には、19Aが含まれており、今後の小児IPDの血清型の動向が注目されるが、今回検出された肺炎球菌の血清型は15Cであり、

13 価にも 23 価にも含まれていないため、今後血清型によらない肺炎球菌ワクチンの開発が望まれる。

また、本症例では、細菌性髄膜炎に罹患する前に 2 回無菌性髄膜炎の既往があった。過去の報告例では、無菌性髄膜炎反復の記載はないものの、Mondini 奇形と髄膜炎発症の機序を考えると、無菌性髄膜炎の反復も髄液漏が関与していた可能性が考えられる。中耳炎の起因菌としてはウイルス性のものも多く、髄液漏からウイルスが髄腔に侵入し、無菌性髄膜炎を発症する原因となったことは否定できない。

結 語

先天性内耳奇形では、難聴を伴わない例もあり、細菌性髄膜炎の反復例や年長者での発症例では、先天性内耳奇形の有無について検索を行うことが必要である。また、先天性内耳奇形では肺炎球菌ワクチン接種を推奨していくことが重要と考えられる。

本論文の要旨は、第 47 回日本小児感染症学会学術集会（2015 年 10 月福島市）で発表した。

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。

文 献

- 1) 梶本まどか, 他 : Mondini dysplasia による細菌性髄膜炎の 1 例. 脳と発達 38 : 449-452, 2006
- 2) Kline MW, et al : Review of recurrent bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 8 : 630-634, 1989
- 3) Ormerod FC, et al : The pathology of congenital deafness. *J Laryngol Otol* 7 : 919-650, 1960
- 4) 中川由香, 他 : 反復性髄膜炎をきたした内耳奇形例. 耳鼻咽喉科臨床 89(2) : 165-171, 1996
- 5) Park TS, et al : Spontaneous cerebrospinal fluid otorrhea in association with a congenital defect of the cochlear aqueduct and Mondini dysplasia. *Neurosurgery* 11 : 356-362, 1982
- 6) Ohlms LA, et al : Recurrent meningitis and Mondini dysplasia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116 : 608-612, 1990
- 7) 小田桐恭子, 他 : 成人後に発症した髄膜炎により発見された内耳奇形の 2 症例. *Otology Japan* 22(2) : 148-152, 2012
- 8) 井上美保子, 他 : Mondini 型内耳奇形に伴う反復性化膿性髄膜炎の 1 幼児例. *小児科臨床* 61(3) : 467-472, 2008
- 9) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62 : 521-524, 2013
- 10) Kimberlin, et al : Pneumococcal infections. *Red Book 2015 (Report of the Committee on Infectious Diseases)*, 2015, 626
- 11) 厚生労働科学研究（研究代表者；庵原俊昭（庵原・神谷班））7 価肺炎球菌結合型ワクチン導入前の調査結果（調査機関：平成 19 年 7 月～平成 22 年 1 月）
- 12) 厚生労働科学研究（研究代表者；庵原俊昭（庵原・神谷班））：（調査機関：平成 25 年 1 月～平成 25 年 12 月）
- 13) 国立感染症研究所：肺炎球菌感染症 2013 年 3 月現在. *IASR (病原微生物検出情報)* 34: 55-56, 2013
- 14) 福田 精, 他 : 平衡機能検査の手引き. 南山堂, 東京, 1976

A case of congenital inner ear anomaly with bacterial meningitis

Yukimi OYOSHI¹⁾, TAE OMORI¹⁾, Yuki KASUGA¹⁾, Hisamitsu TAMAKI¹⁾,
Masahiro ITO¹⁾, Masahiro MISAWA¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital*

This study reports the case of an 11-years-old girl with profound deafness, due to congenital inner ear anomaly. She had been admitted to hospital twice before because of aseptic meningitis. One day, she felt an uncomfortable feeling in her left ear and went to hospital. She received a diagnosis of acute otitis media and left myringotomy was performed. The next day, she presented headache, vomiting and fever to this emergency department. A blood test showed high inflammation level. The cerebrospinal fluid test showed increased number of cells and protein level. Also, the glucose level of cerebrospinal fluid decreased. Her illness was diagnosed as bacterial meningitis and antimicrobial therapy started. A blood and cerebrospinal fluid culture detected *Streptococcus pneumoniae* and the serum type was 15C. After a 14-day total term of antimicrobial therapy, the patient was discharged 17 days post hospital admission.

There have been many case reports of recurrent bacterial meningitis with congenital inner ear anomaly. It is said that cerebrospinal fluid otorrhea is the cause of recurrent bacterial meningitis. To prevent recurrent bacterial meningitis, surgical inner ear plom-bage is performed. The degree of deafness with congenital inner ear anomaly ranges from mild to severe. Therefore, inner ear anomaly should be searched for in bacterial meningitis patients even if they are not deaf.

This patient had not received pneumococcal vaccination, although she had the high risk for meningitis caused by congenital inner ear anomaly. Therefore, it is important to receive a vaccine.

(受付：2016年9月20日，受理：2017年4月21日)

* * *