

—症例報告—

反復する細菌性髄膜炎の管理に難渋した Mondini 奇形

小林 光一¹ 早川 潤¹ 佐野 透美¹ 楊井 瑛美¹ 竹下 輝¹
橋本 康司¹ 田嶋 華子¹ 五十嵐 徹¹ 川上 康彦² 右田 真¹

¹日本医科大学武蔵小杉病院周産期・小児医療センター小児科

²日本医科大学多摩永山病院小児科

A Case of Recurrent Bacterial Meningitis in a Girl with Mondini Deformity

Koichi Kobayashi¹, Jun Hayakawa¹, Tomi Sano¹, Emi Yanai¹,
Hikaru Takeshita¹, Kouji Hashimoto¹, Hanako Tajima¹, Toru Igarashi¹,
Yasuhiko Kawakami² and Makoto Migita¹

¹Department of Pediatrics, Medical Center for Maternal and Child Health, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

²Department of Pediatrics, Nippon Medical School Tama Nagayama Hospital

Abstract

Delayed diagnosis of bacterial meningitis has a significant impact on prognosis and should not be overlooked. Cases of recurrent bacterial meningitis in infancy may be associated with underlying diseases such as immunodeficiencies and congenital deformities, including those of the inner ear. *Streptococcus pneumoniae* is a highly invasive causative agent, but the number of patients with meningitis has decreased dramatically in recent years due to the widespread use of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. However, cases of vaccinated patients having invasive pneumococcal infection have been reported due to serotypes changing. We report a case of recurrent bacterial meningitis in an infant. The second occurrence was associated with Mondini deformity, for which surgical treatment was planned. The third was observed while the patient was awaiting surgery, and the fourth postoperatively. This study presents the clinical course of the Mondini deformity in this patient, which was difficult to manage due to the recurrent bacterial meningitis, and draws on epidemiological data concerning invasive pneumococcal infections occurring between April 2013 and March 2021 in Kawasaki City, Kanagawa Prefecture, Japan.

(日本医科大学医学会雑誌 2022; 18: 299–303)

Key words: Mondini deformity, recurrent bacterial meningitis, invasive pneumococcal disease, 24F

緒言

細菌性髄膜炎は、生命予後や神経学的後遺症に大きな影響を与える緊急疾患の一つである¹。反復する原因としては抗体産生異常、補体欠損症、自然免疫系異常などの免疫異常や髄液漏、そして髄膜周辺化膿巣からの波及などの重症感染症があげられる²³。Klineらは反復性髄膜炎の基礎疾患を調査しており、47例のうち、26例が先天性髄液漏、10例が免疫異常で、さらに18歳未満の33例のうち23例が先天性髄液漏でいずれでも最多であったと報告している⁴。今回、反復性髄膜炎をきたし経過中にMondini奇形に起因する髄液漏と診断され管理に難渋した症例を経験したので報告する。

症例

症例：2歳5カ月 女児（臨床経過、入院時血液検査、髄液検査は図1に示す）

家族歴：特記事項なし

既往歴：内耳奇形（6カ月頃、蝸牛・前庭低形成と診断）、反復性中耳炎（1歳頃から）、熱性けいれん（2歳2カ月）

出生歴：38週2,184gで出生、母体合併症なし、AABR右Refer、左PASS

発達歴：定頸4カ月、座位7カ月、始歩1歳2カ月（受診時の歩行は正常）

予防接種：ヒブ④、肺炎球菌④、4種混合④、麻疹風疹①、水痘②、おたふく①、ロタ②、BCG済

[1回目]

現病歴：2歳5カ月時に発熱と嘔吐、不機嫌を認めため他院を受診し、血液検査で炎症反応マーカー上昇が認められ、外来で抗菌薬経静脈投与され帰宅となっていた。その後も嘔吐が持続するため当院外来を受診し、髄膜刺激徴候と血液検査で炎症反応マーカーの上昇とが認められ、緊急入院した。

入院後経過：cefotaxime (CTX) 300 mg/kg/日、meropenem (MEPM) 120 mg/kg/日で加療を開始し、入院2日目に髄液中細胞数の減少傾向を確認した。入院9日目でCRP値の陰性化を認めCTX単剤に変更した。以後、再発熱、けいれん、意識状態の変化なく経過し、髄液数正常化が認められた入院14日目まで抗菌薬投与を行い退院した。耳鼻科的評価については前医を受診する方針とした。各種培養検査は陰性であった。

[2回目]

現病歴：2歳9カ月時に発熱と嘔吐、活気不良で救急外来を受診した。髄膜刺激徴候を認め、血液検査で炎症反応マーカー高値を認め、緊急入院した。

入院後経過：ceftriaxone (CTRX) 120 mg/kg/日、MEPM 120 mg/kg/日で加療を開始し、dexamethasone (DEX) 0.60 mg/kg/日（3日間）投与と重症感染症に対する免疫グロブリン製剤単回投与を併用した。翌日に髄液中細胞数の減少傾向を確認し、入院5日目の血液検査で改善傾向あり、血液培養・髄液培養からCTRX[S]の*H. influenzae*と判明しCTRX単剤とした。その後症状増悪認めず、CRP値陰性化後1週間程度の入院19日目まで経静脈的抗菌薬投与を行い翌日退院した。なお、入院中に実施したCT検査よりMondini奇形を伴う細菌性髄膜炎と診断した（図2）。反復性髄膜炎の原因と推定され、根治術のため前医へ紹介した。なお、菌株は検体不十分で検出できなかった。

[3回目]

現病歴：2歳10カ月時に発熱と頻回の嘔吐、不機嫌を認め、救急外来を受診した。髄膜刺激徴候と、血液検査で炎症反応の上昇を認め緊急入院した。

入院後経過：CTRX 120 mg/kg/日で加療を開始し、DEX 0.60 mg/kg/日（3日間）投与を併用とした。夜間からのCTRXのみの投与で速やかに解熱が得られ、単剤加療とした。入院3日目に実施した髄液検査でも細胞数の減少が認められた。以後、神経学的異常所見なども認めなかった。髄液所見正常化、CRP値陰性化1週以上経過、そして手術予定病院への受診計画が整った入院18日目に退院した。2回目の加療・退院後にMondini奇形の根治術を予定していたが再燃したため、退院後に即日紹介先へ受診し瘻孔閉鎖術が施行された。各種培養検査は陰性だった。

[4回目]

現病歴：根治術後3カ月経過した3歳1カ月時に、再度活気不良・発熱・反復性嘔吐を認めたため受診し、髄膜刺激徴候、血液検査で炎症反応マーカーの上昇を認め、緊急入院した。

入院後経過：入院後よりCTRX 120 mg/kg/日、MEPM 120 mg/kg/日で加療を開始し、DEX 0.60 mg/kg/日（3日間）投与と重症感染症に対する免疫グロブリン製剤単回投与を併用とした。入院2日目には解熱が得られ、髄液の細胞数減少傾向が確認されていたが、血液培養でグラム陽性双球菌が確認されたが、他のグラム陽性球菌による感染の可能性を考慮しvancomycin (VCM) 80 mg/kg/日を追加投与とした。

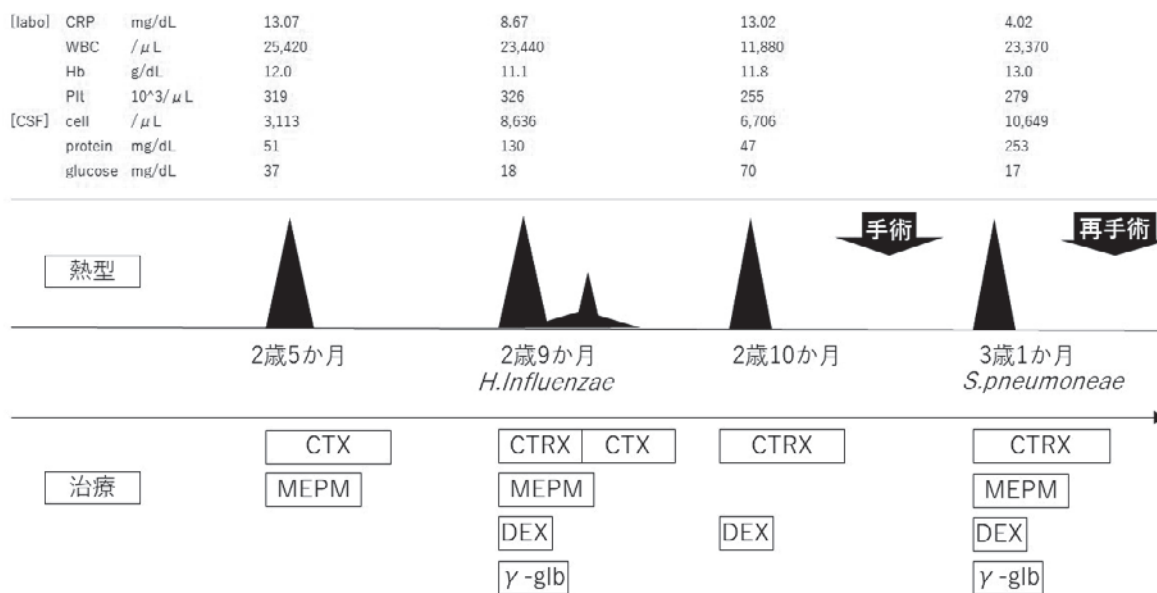


図1 反復性髄膜炎の臨床経過と治療内容

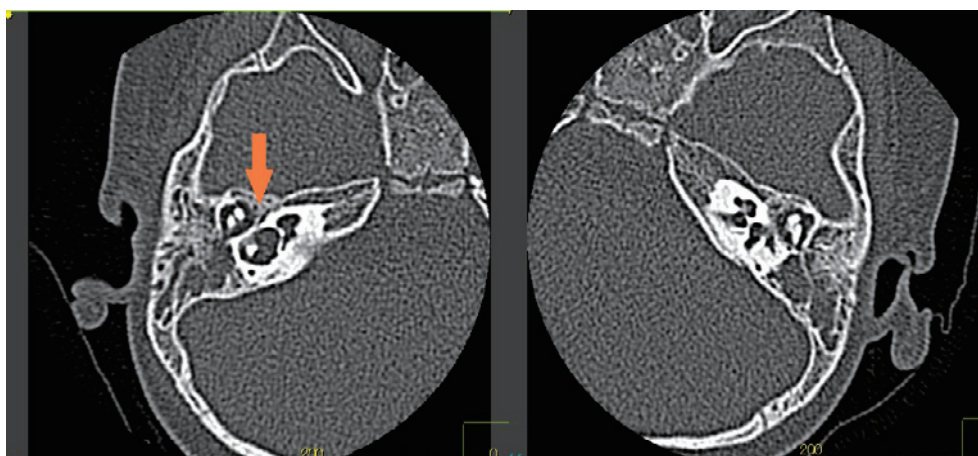


図2 細菌性髄膜炎（2回目発症時）の側頭骨CT所見
右蝸牛の低形成を認める

入院5日目にCRP値陰性化が確認されたが、肝機能障害の出現のためCTRXからCTXへ変更した。血液・髄液培養より*S. pneumoniae*が同定され、PSSP (ABPC[S], CTX[S])であるためMEPMとVCMを終了した。菌種は精査の結果、血清型が24Fと同定された。その後、症状再燃なく経過し、経静脈的抗菌薬投与を入院14日目まで実施し、退院した。なお、3回目罹患後は聴力維持を狙い補聴器植え込みを併用した根治術であったが、4回目を発症したため内耳充填による再手術がなされ、その後2年間が推移するがさらなる髄膜炎の発症は認めていない。

考 察

内耳奇形は胎児期の発生異常とされ、Sennaroglu and Saatciの分類の一つにMondini奇形がある⁵。本症例は内耳奇形を出生時より有しており、2歳5カ月以後で短期間に4回の細菌性髄膜炎を繰り返した。反復性髄膜炎を起こすMondini奇形では多くにアブミ骨底板の欠損や形成不全、前庭周囲の形成異常を伴い、これによりクモ膜下腔と内耳腔および中耳腔間に交通異常を形成して髄液耳漏が生じるとされている^{6,7}。また、奇形からの瘻孔の形成機序については、発生上の先天性な奇形だけでなく、内耳腔側からの圧

表1 2013年4月～2021年3月の期間に報告された侵襲性肺炎球菌感染症の菌種データ一覧（感染症発生動向調査委員会において川崎市健康安全研究所より提供された候補データに基づいて著者作成）. PCV13血清型の患者については網掛けで表記

血清型	年齢	性別	分離検体	血清型	年齢	性別	分離検体	血清型	年齢	性別	分離検体
1	11	女	血液由来菌株	19A	2	男	血液由来菌株	24F	11カ月	男	血液由来菌株
11A/E	10カ月	男	血液由来菌株	19A	11カ月	男	血液由来菌株	24F	3	女	血液由来菌株
12F	3	女	血液由来菌株	19A	1	男	血液由来菌株	24F	10カ月	女	血液由来菌株
12F	11カ月	女	血液由来菌株	19A	1歳8カ月	男	血液由来菌株	24F	10カ月	女	血液由来菌株
12F	10歳9カ月	男	血液由来菌株	19A	2カ月	男	血液由来菌株	24F	9カ月	男	血液由来菌株
12F	1歳4カ月	男	血液由来菌株	20	13	女	髄液由来菌株	24F	10カ月	女	血液由来菌株
12F	2	男	血液由来菌株	22F	3	女	血液由来菌株	24F	3	女	髄液由来菌株
12F	2	男	血液由来菌株	22F	7カ月	女	血液由来菌株	33F	10カ月	女	血液由来菌株
12F	1	女	血液由来菌株	22F	2	女	血液由来菌株	33F	3	男	血液由来菌株
12F	10カ月	男	血液由来菌株	24B	1	男	血液由来菌株	33F	1	女	血液由来菌株
15A	2	男	血液由来菌株	24B	1	女	血液由来菌株	34	10	女	髄液由来菌株
15A	4	女	血液由来菌株	24B	11カ月	女	血液由来菌株	35B	7	女	血液由来菌株
15A	10カ月	男	血液由来菌株	24B	1	男	血液由来菌株	35B	4	男	髄液由来菌株
15B	2	女	血液由来菌株	24B	2	男	血液由来菌株	35F	10	女	髄液由来菌株
15C	2	男	血液由来菌株	24B	1	女	血液由来菌株	38	1	女	血液由来菌株
15C	1	男	血液由来菌株	24F	1歳10カ月	男	血液由来菌株				
15C	4カ月	男	血液由来菌株	24F	3	女	血液由来菌株				

亢進や炎症による後天的な侵食が考察されており⁸, 頭部打撲, くしゃみなどを契機に瘻孔形成し, 上気道炎等の感染症に際して中耳より逆行性に髄膜炎を発症しやすいと考えられている⁹. Mondini 奇形と髄膜炎の合併については, 60%が4歳以下での発症で, 90%で2回以上の髄膜炎罹患が認められたという報告がある¹⁰. 本症例では, 2歳5カ月までは髄膜炎の発症はなく, 初回髄膜炎発症時頃に Mondini 奇形による髄液耳漏が形成されたと推定される.

奇形を有する例では容易に反復する可能性があり, 確実な予防接種の実施が重要である¹¹とされている. 乳児期の細菌性髄膜炎ではインフルエンザ菌b型(Hib)と肺炎球菌が主な起炎菌とされてきた. Hibワクチンは2013年から定期接種化された. また, 沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)が2011年2月から公費助成が開始となり, 2013年4月からPCV13に切り替えられて定期接種化された. その後, ワクチン導入に伴い細菌性髄膜炎の発症率は減少した¹. 一方で, 近年, 肺炎球菌の血清型が多様になり, 侵襲性肺炎球菌感染症(Invasive pneumococcal disease: IPD)を起こす血清型が変化してきていることも指摘されている¹². 東京都感染症情報センターによると, 小児でのPCV13のワクチンカバー率(IPDにおけるPCV13血清型の割合)は2013年で50%だったが, 2019年は3.4%であり, ワクチン導入を機にこの10年でワクチン型から非ワクチン型への血清型置換が起こっていることが報告されている¹³. また検出頻度は

24F, 24B, 15A, 12F, 15Cの順であり, いずれも非PCV13血清型であることも示されている¹³. 神奈川県川崎市において, PCV13が定期接種化された2013年4月から2021年3月の期間で提出されたIPD(血液・髄液検体)の届出例(表1)を参照したところ, 非PCV13のIPDは49例中43例であり, 血清型置換が生じていた. また, 本症例の4回目の発症においても, PCV13を4回接種行っており, 起炎菌がPCV13に含まれない血清型の24Fであったことから血清型置換の現状と矛盾せず, 将来的にはワクチンの血清型改良が必要であると考えられた.

結語

反復する細菌性髄膜炎では内耳奇形などの基礎疾患の有無を評価する必要がある. また, PCV13でカバーされない血清型による侵襲性肺炎球菌感染症の報告が散見され, 血清型置換を考慮した頻度の多い血清型に対応したワクチンへの改良が期待される.

謝辞: 本論文の作成にあたり, 川崎市健康安全研究所の微生物担当の皆様にご協力をいただきました. この場を借りて, 厚く御礼を申し上げます.

本症例の報告について, 保護者から書面による同意を得ています. また, 院内倫理委員会の規定に従い, 倫理委員会での審査を必要としませんでした.

利益相反に関する開示事項はありません.

文 献

1. 岡崎加奈, 宮入 烈: 小児疾患の診断治療基準 第5版. 小児内科増刊号 2018; 50: 728-729.
2. 塩島 健, 茂木洋一, 荒川浩一ほか: 反復性髄膜炎の原因となった内耳奇形の一例. 日本小児放射線学会雑誌 1998; 14: 120-124.
3. 神園敦司: 重篤な小児への初期対応—救急のピットフォールに陥らないために V. 日常診療における危急的症例 細菌性髄膜炎. 小児科診療 2010; 73: 981-988.
4. Kline MW: Review of recurrent bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 630-634.
5. Sennaroglu L, Saatci I: A new classification for cochleovestibular malformations. *Laryngoscope* 2002; 112: 2230-2241.
6. Ormerod FC: The pathology of congenital deafness. *J Laryngol Otol* 1960; 74: 919-950.
7. 渡部 達, 関 圭吾, 高橋寛吉ほか: Mondini 内耳奇形を伴い反復性細菌性髄膜炎を起こした幼児例の経過. 小児科臨床 2014; 67: 1564-1569.
8. 小田桐恭子, 濱田昌史, 飯田正弘ほか: 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. *Otol Jpn* 2012; 22: 148-152.
9. 梶本まどか, 市山高志, 松藤博紀ほか: Mondini dysplasia による細菌性髄膜炎の1例. 脳と発達 2006; 38: 449-452.
10. Ohlms LA, Edwards MS, Mason EO, et al: Recurrent meningitis and Mondini dysplasia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 608-612.
11. 大吉由希美, 大森多恵, 三澤正弘ほか: 細菌性髄膜炎を発症した先天性内耳奇形の1例. 小児感染免疫 2017; 29: 153-159.
12. 石和田稔彦: Hib ワクチン, 肺炎球菌結合型ワクチンの普及とその効果. 日小医会報 2015; 49: 11-16.
13. 東京都健康安全研究センター: 東京都微生物検査情報. 2020; 41: 1-7.

(受付: 2022年4月28日)

(受理: 2022年5月17日)

日本医科大学医学会雑誌は, 本論文に対して, クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した. ライセンス採用後も, すべての論文の著作権については, 日本医科大学医学会が保持するものとする. ライセンスが付与された論文については, 非営利目的の場合, 元の論文のクレジットを表示することを条件に, すべての者が, ダウンロード, 二次使用, 複製, 再印刷, 頒布を行うことが出来る.