── 症例報告 ──

頭蓋咽頭腫に対する経鼻内視鏡手術の2年4か月後に 髄膜炎を発症した女児例

理以沙 亮 庄 司 梶 野 真莉子 角 \mathbf{H} 仁 伊 藤 貴伸. 髙 橋 俊 成. 島 彦 谷 充 司. \mathbb{H} 恩. 北 太 郎 守 新 村 あゆみ*. 刈 博*. 藤 成 濹 部 原 終 磨

要旨: 細菌性髄膜炎は、患者の生命および神経予後を左右する重篤な中枢神経系の感染症である. ワクチン定期接種化で小児での発症数は大きく減少する一方で、頭部外傷後や脳外科的手術後など細菌性髄膜炎の発症リスクが高い症例が存在する. 今回, 我々は頭蓋咽頭腫術 2 年 4 か月後に、髄膜炎を発症した症例を経験した. 画像検査から手術侵襲による硬膜破綻が感染の契機であることが考えられ、抗菌薬による内科的治療後に外科的再処置が施された. 脳外科的手術から 1 年以上の期間が経ってからも髄膜炎を発症することがあり、術後に発熱や意識障害を呈した症例では積極的に中枢性感染症を鑑別に挙げて診察に臨むことが重要と考える.

はじめに

細菌性髄膜炎は、患者の生命および神経予後を左右する重篤な中枢神経系の感染症である。 Hib および肺炎球菌ワクチンの定期接種化に伴い特に小児での発症数は大きく減少したが、迅速な診断と治療が重要であることに変わりはない、特に頭部外傷後や脳外科的手術後は細菌性髄膜炎のリスクが高く、致死率も高いため早急な診断と抗菌薬による治療が望まれる。今回、我々は頭蓋咽頭腫に対する経鼻内視鏡手術の2年4か月後に髄膜炎をきたし、髄液漏を伴っていた症例を経験したので報告する。

症 例

症例:8歳女児

主訴:発熱,頭痛,意識レベルの低下

出生歴:特記事項なし 家族歴:両親ともに片頭痛

仙台市立病院小児科 *同 脳神経外科 アレルギー歴: 花粉症

予防接種歴: Hib 3 回, 肺炎球菌 (13 価) 4 回, ロタ 3 回, 4 種混合 4 回, 麻疹風疹 2 回, 水痘 2 回, ムンプス 1 回, 日本脳炎 3 回, BCG 1 回

常用薬: レボチロキシン, ヒドロコルチゾン内服. 成長ホルモン連日皮下注

現病歴:5歳11か月時に頭痛を主訴に当院受診,頭部MRI検査にて頭蓋咽頭腫および閉塞性水頭症と診断,脳室ドレナージ術後,頭蓋咽頭腫に対する手術目的に同市内A病院へ転院搬送となった.同院にて経鼻内視鏡手術が施行され腫瘍は全摘,病理組織学的にも頭蓋咽頭腫との診断が得られた.術後,下垂体機能低下症に対し副腎皮質ホルモン投与され,6歳8か月時レボチロキシン内服開始,7歳9か月時には成長ホルモン投与が開始.一般状態は良好であり,時々頭痛を認めたものの頭部MRI検査でも再発の所見は認められていなかった.8歳4か月時(術後2年4か月後)に発熱と強い頭痛症状を主訴に,当院救急外来を受診した.

初診時現症: 身長 121 cm,体重 25 kg,BMI

17.0

体温 40.0°C,脈拍 158 回/ 分,血圧 90/56 mmHg, SpO2 100%(室内気)

JCS I-1, GCS 15 (E4V5M6), 項部硬直なし, 瞳孔不同なし

心音整. 肺音清

腹部平坦・軟、腹痛なし

四肢の動きに左右差なし

経過:受診時は見当識が十分に保たれており 意識清明であったが、その後1時間程度で不穏状 態となり、意思疎通が困難となった。ICS II-10 程度まで意識レベルの変容があったことに加え. 多量の嘔吐も認められたことから、頭部 CT 検査 を行ったが、明らかな占拠性病変は認めなかった。 臨床症状から急性脳炎・脳症および髄膜炎の可能 性も考え、簡易脳波検査と頭部 MRI、 髄液検査 を追加施行したところ、MRI 検査 FLAIR 像にて 脳溝に沿った高信号と拡散強調像での右頭頂部の 高信号を認め (図 2a, b), 腰椎穿刺では白濁した 髄液が採取され、有意な細胞数増多と糖低下を認 めた (表1). 脳波モニター上は. 脳症を示唆す るような高振幅徐波は認められなかった. Bacterial Meningitis Score (表 2) などのスコアリ ングを用いた結果、細菌性髄膜炎の疑いが高いと

判断し、セフトリアキソン 1,500 mg (60 mg/kg/day) を救急外来にて投与後、全身管理目的にICU 入院とした。

ICU 入室後に、脳外科的手術既往があることから抗菌薬はメロペネムとバンコマイシンの2 剤併用へと変更し、またヘルペス脳炎の可能性も否定できないとして、アシクロビル投与を開始した(図1). 急性脳症の可能性も考慮して、当院における脳症治療プロトコルに準じて、脳平温療法およびビタミン補充療法、デキサメタゾン 0.6 mg/kg/day 投与、痙攣発作の予防としてレベチラセタム500 mg/day の投与を行った. ホルモン補充療法は、レボチロキシンは継続としたが、デキサメタゾン投与量がストレス対応に十分と考え、さらなる副腎皮質ホルモンの追加投与は行わなかった.

第2病日に自然覚醒が得られたが、強いシバリングを生じたため、脳平温療法は中止、覚醒時に右眼瞼下垂や瞳孔左右差(右5、左4[mm])、右外斜位と左方視の際の内転制限が認められ、右動眼神経麻痺による症状と考えられた。

入院時の画像検査上で蝶形骨洞内の液貯留を認めており(図 2c)、また第 4 病日に施行した頭部MRI 検査(CISS 法)にて、視神経周囲に沿った信号強度増強(図 2d)を認めたことから、頭蓋

						7 (1) d. 7 (1) (±±//1) d				
		<血液>	•			< #	随液>		<抗原検査>	>
WBC	9,200	/μ1	AST	30	U/1	糖	<10	mg/dl	インフルエンザA	(-)
RBC	473×10^4	/μ1	ALT	12	U/1	蛋白	305	mg/dl	インフルエンザ B	(-)
Hb	13.5	g/dl	ALP	324	U/1	細胞数	4645	$/\mu l$	アデノウイルス	(-)
Plt	19.9×10^4	/μ1	LDH	360	U/1	細胞比率 (単核:多核球)	0%: 100%	,	A 群溶連菌	(-)
PT-INR	1.16		γ-GTP	12	U/1					
APTT	30.7	秒	CK	134	U/1	<尿>	>		<細菌培養>	>
Fibrinogen	286	mg/dl	T-Bil	0.5	mg/dl	pН	5.5		血液	陰性
D-dimer	1.27	μg/ml	NH3	53	μg/dl	比重	1.015		尿	陰性
Na	138	mmol/l	TP	6.4	g/dl	糖	(-)		髄液	陰性
K	3.3	mmol/l	Alb	4.1	g/dl	蛋白	(-)			
C1	101	mmol/l	BUN	10	mg/dl	ケトン体	(-)			
Ca	9.2	mg/dl	Cre	0.44	mg/dl	潜血反応	(-)			
P	4.1	mg/dl	UA	5.5	mg/dl	亜硝酸塩反応	(-)			
CRP	1.30	mg/dl	血糖	93	mg/dl	白血球反応	(-)			

表 1. 入院時検査所見

表 2. 細菌性髄膜炎 予測スコアリング

(1) Bacterial Meningitis Score (BMS)

(2)	Meningitie	Score for	· Emergencie	e (MSF)

	点数	本症例
髄液グラム染色陽性	2	×
髄液の好中球≥ 1,000/μL	1	0
髄液の蛋白≧ 80 mg/dL	1	\circ
痙攣の合併	1	\circ
血液の好中球数≧ 10,000/μL	1	0

	点数	本症例
プロカルシトニン>1.2 ng/ml	3	未測定
$\mathrm{CRP} > 4.0~\mathrm{mg/dL}$	1	第1病日× 第2病日○
髄液の好中球数> 1,000/μL	1	\circ
髄液の蛋白> 80 mg/dL	2	0

1点以上で感度 97% 特異度 51%

1点以上で感度 100% 特異度 83%

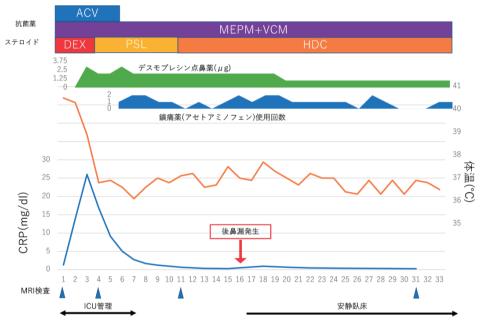


図1. 入院経過

ACV: アシクロビル, MEPM: メロペネム, VCM: バンコマイシン, DEX: デキサメタゾン, PSL: プレドニゾロン, HDC: ヒドロコルチゾン

内圧亢進による脳神経障害が疑われた. 第5病日に行った眼科診察では,うっ血乳頭所見は認めなかった. 腫瘍摘出術を施行したA病院の担当医と相談し,全身状態が安定するまでは抗菌薬加療を優先する方針となった.

入院後多尿(7 ml/kg/ 時間)を認めたため、デスモプレシン点鼻薬を開始、第 5 病日には HSV-DNA 陰性を確認し、アシクロビルは投与終了とし、第 7 病日には一般病棟へ転棟し、第 8 病日からは成長ホルモンの皮下注射も再開した。

一般病棟へ転棟した後も頭痛症状は遷延していたが、発熱はなく、一旦著増していた CRP も低下 (図1)、活気は少しずつ改善傾向にあり、食事も摂取できるようになっていた。第12 病日には視力の左右差(右0.6、左1.2)、右眼瞼下垂と右外斜位を認めたが、眼圧の左右差は認めなかった(右14、左13[mmHg]).

第16病日に頭痛症状の増悪傾向と、鼻汁および後鼻漏の訴えあり、鼻汁検体に対して尿検査用試験紙を用いたところ糖が検出されたことから髄

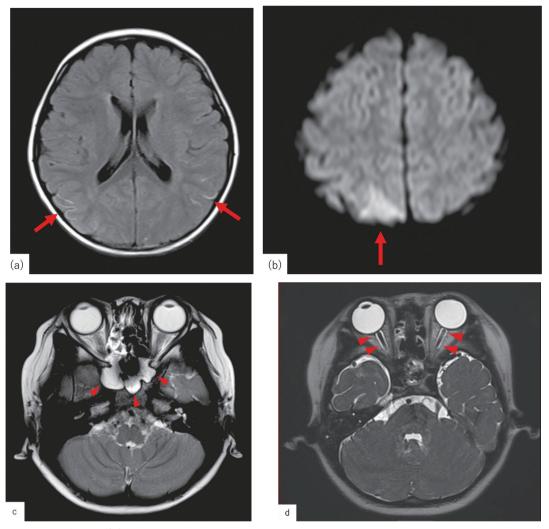


図2. 頭部 MRI 検査

- (a) FLAIR 像 (入院時): 脳溝に沿った高信号の散在を認める (矢印)
- (b) 拡散強調像 (入院時): 右頭頂部に高信号病変を認める (矢印)
- (c) T2 強調像 (入院時): 蝶形骨洞内の軟部組織濃度の上昇あり (矢頭)
- (d) CISS 法 (第4病日): 両視神経に沿った平行な高信号 (tram-track sign, 矢頭) を認める

液が漏出している状態と判断,常時安静臥床とした. 抗菌薬投与期間が4週を過ぎ,第31病日に施行した頭部 MRI 検査では,右頭頂部の拡散強調像での高信号域は縮小傾向にあり,CISS 法による視神経周囲の高信号もほとんど認めない状態に改善していた.

第33 病日 A 病院へ転院し,7日後,経鼻的に 頭蓋底を大腿四頭筋で被覆する手術が施行され た. 術後経過は良好で, 転院 19 日目 (第52 病日) に A 病院を退院した.

考察

トルコ鞍および鞍上部に好発する頭蓋咽頭腫は、小児の脳腫瘍のおよそ1割を占めてお 0^{1} 、6-10歳で好発する 2^{2} 、

組織学的には良性とされている一方で、重要な

血管や神経の近傍に発生するという解剖学的位置 から手術が困難な腫瘍とされていた。 従来は開頭 手術による完全摘除が第一選択であったが、周辺 組織を損傷するリスクが高く、術後に汎下垂体機 能不全や脳神経障害など重篤な後遺症をきたすこ とが多かった. 近年は、開頭術に代わって経鼻内 視鏡手術が選択されることが増加してきてい る1-3) 経鼻内視鏡手術の長所としては、より拡 大した視野が得られることや、直接病変にアプ ローチできることで安全かつ効果的な摘除が可能 となることが挙げられる. 開頭手術と比較すると. 腫瘍自体の再発率だけではなく. 脳血管障害や術 後肥満などの合併率も低いことが報告されてい る1,2) 一方で、経鼻内視鏡手術では、硬膜の欠損 による髄液漏が最も頻度の高い合併症として挙げ られる。報告によって差異はあるものの、経鼻内 視鏡による頭蓋咽頭腫摘除での髄液漏の発生率は およそ 5-20% との報告がある³⁾. 術後の髄液漏発 生には、術中の髄液漏の有無が大きく関与してい ると考えられている⁴⁾. 同じ経鼻内視鏡を用いた 手術でも、頭蓋咽頭腫は同部位に好発する他の下 垂体腺腫やラトケ嚢胞などの腫瘍と比較しても術 後髄液漏のリスクが高い傾向にあった4).

本症例でも術後に髄液漏をきたしたが、手術から1年以上経ったタイミングでの発症は比較的少ないと言える。しかし、頭部外傷による髄液漏の場合は、受傷から数か月もしくは数年経過してからも発症することが知られおり^{5,6)}、遠隔期に髄液漏が起こる要因として、脳浮腫の軽減や凝血の吸収、瘢痕拘縮、結合組織や骨組織の壊死などが考えられている⁶⁾、外部からの侵襲によって硬膜に欠損を生じるという点では、頭部外傷も脳外科的手術も同様であり、脳外科的手術後においても遠隔期の髄液漏は起こり得ると考える。

本症例では、細菌性髄膜炎の治療としての抗菌薬選択には様々な検討を要した。診断時は起因菌が判明していないことが多いため、empiric な抗菌薬の選択が求められる。脳外科的手術後の細菌性髄膜炎の起因菌としては、ブドウ球菌に加えて緑膿菌をふくむグラム陰性桿菌も原因となり得る78.また、昨今はコアグラーゼ陰性ブドウ球菌

(CNS) や基質特異性拡張型βラクタマーゼ (ESBL) 産生腸内細菌などの耐性菌も問題視されており、過去に手術歴がある症例に対しては、より広域なスペクトラムを有する抗菌薬が選択されることが望ましい。

本邦の細菌性髄膜炎診療ガイドラインにおいても、脳外科的処置や頭部外傷後の症例に対してはメロペネム(MEPM)またはパニペネム・ベタミプロンとバンコマイシン(VCM)の併用を推奨されている⁹⁾、本症例では初回抗生剤は第3世代セフェム系であるセフトリアキソンを選択していたが、手術の既往を考慮して、入院から数時間経過した段階でMEPM+VCMの投与へと切り替えた。

本症例においては、髄液培養および血液培養のいずれからも菌の検出が得られなかったため、無菌性髄膜炎との鑑別を要した。脳外科的手術後に起こる無菌性髄膜炎は、手術中の血管操作による侵襲性や、赤血球の炎症反応、腫瘍病変からの嚢胞液の流出などによる化学的刺激によって引き起こされると考えられている¹⁰⁾. Zarrouk V らの報告では、術後髄膜炎 75 症例のうち、細菌性髄膜炎が 21 例であったのに対して第 3 病日まで培養陰性であった無菌性髄膜炎は 54 症例と 7 割以上と高い割合であった¹¹⁾.

細菌性髄膜炎を無菌性髄膜炎と識別するためのスコアリングとして、Bacterial Meningitis Score (BMS) に加えて、新たに Meningitis Score for Emergencies (MSE) というスコアリング (表 2) が提唱されており、いずれも感度は 95-100% と高い^{12,13)}.

本症例では細菌培養は陰性であったが、BMS および MSE がいずれも高値となることから細菌性髄膜炎を積極的に疑い、退院まで MEPM および VCM 投与を継続したところ、発熱や CRP 値の再上昇は認めなかった.

また、血液培養では起因菌によって陽性率は異なり、肺炎球菌では 90%、インフルエンザ菌では 86%、髄膜炎菌では 75%、リステリア菌では 50% 以下との報告がある9).

採取した検体量や起因菌によって培養陽性率が

変わることから、本症例でも細菌性髄膜炎であったのにも関わらず培養検査が陰性であった可能性は十分に考慮される.

髄膜炎による致死率や後遺症の発生率を考慮した場合,培養陰性であるからといって抗菌薬中止を早急に判断するのは危険と言えるだろう.

小児の細菌性髄膜炎は成人と比較して初発症状が非典型的であることが知られている⁹. 頭蓋内圧亢進による脳神経障害もその一つであり,脳神経のうち第 II, III, VI, VII, VIII の障害の頻度が高く,複数神経が障害されることもある^{9,14}. 本症例では,片側の動眼神経麻痺を認めたが,細菌性髄膜炎では,患者の身体症状や既往歴,検査所見を総合的に評価し,一刻も早い治療介入が望まれる.

結 語

頭蓋咽頭腫術後2年4か月後に髄膜炎を発症した症例を経験した. 脳外科的手術から長時間経過した症例でも髄液漏をきたすことがあり, 髄膜炎が疑われた場合には迅速な治療介入が求められる.

本論文の発表にあたり開示すべき COI (利益相反) はありません.

参考文献

- Madsen PJ et al.: Endoscopic endonasal resection versus open surgery for pediatric craniopharyngioma: comparison of outcomes and complications. J Neurosurg Pediatr 7: 1-10, 2019
- 2) Drapeau A et al.: Pediatric craniopharyngioma. Childs Nerv Syst **35**: 2133-2145, 2019
- Mazzatenta D et al.: Outcome of endoscopic endonasal surgery in pediatric craniopharyngiomas. World

- Neurosurg 134: 277-288, 2020
- 4) Hannan CJ et al.: Predicting post-operative cerebrospinal fluid (CSF) leak following endoscopic transnasal pituitary and anterior skull base surgery: a multivariate analysis. Acta Neurochir (Wien) 162: 1309-1315, 2020
- 5) 杉浦英恵 他: 頭蓋底骨折の1年半後に細菌性髄膜 炎を発症した一男児例. 小児感染免疫 29: 39-47, 2017
- Sharifi G et al.: Delay posttraumatic paradoxical cerebrospinal fluid leak with recurrent meningitis. Asian J Neurosurg 14: 964-966, 2019
- Shi Y-j et al.: Longitudinal analysis of risk factors for clinical outcomes of enterobacteriaceae meningitis/encephalitis in post-neurosurgical patients: A comparative cohort study during 2014-2019. Infect Drug Resist 13: 2161-2170, 2020
- 8) Kurtaran B et al.: The causes of postoperative meningitis: The comparison of gram-negative and gram-positive pathogens. Turk Neurosug 28: 589-596, 2018
- 9) 日本神経学会: 菌性髄膜炎の診療ガイドライン https://www.neurology-jp.org/guidelinem/zuimaku. html 令和 3 年 3 月 1 日参照
- Chen JX et al.: Aseptic meningitis with craniopharyngioma resection: consideration after endoscopic surgery. J Neurol Surg Rep 77: 151-155, 2016
- 11) Zarrouk V et al.: Evaluation of the management of postoperative aseptic meningitis. Clin Infect Dis 44: 1555-1559, 2007
- 12) Nigrovic LE et al.: Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenzae era. Pediatrics 110: 712-719, 2002
- 13) Mintegi S et al.: Clinical prediction rule for distinguishing bacterial from aseptic meningitis. Pediatrics 146: e20201126, 2020
- 14) Li X et al.: Clinical characteristics of tuberculous meningitis combined with cranial nerve palsy. Clin Neurol Neurosurg 184: 105443, 2019