

症例報告

再発性細菌性髄膜炎の原因として 鼻汁を契機に鼻性髄液漏の診断に至った1例

鷹尾 直誠^{1)*} 櫻井 謙三¹⁾ 日野 栄絵¹⁾ 山野 嘉久¹⁾

要旨：症例は47歳男性。細菌性髄膜炎で3回の入院加療歴あり。X年5月某日に頭痛・後頸部痛が出現。3時間後には発熱が出現したため救急搬送となった。診察時、意識清明で発熱、頭痛に加え髄膜刺激徴候を呈した。髄液検査にて多核球優位の細胞数増加と糖低下を認め細菌性髄膜炎の診断となった。治療はステロイドと抗生剤を開始した。鼻汁が多量に出ており、鼻性髄液漏を疑い鼻汁の糖の測定と脳槽シンチグラフィ検査を施行した所、鼻性髄液漏の存在が確認された。髄液漏部位は副鼻腔単純CTにて右篩状板付近と判明した。原因は特発性であり、治療は内視鏡下で修復術を行った。再発性細菌性髄膜炎の原因として特発性鼻性髄液漏の重要性が示唆された。

(臨床神経 2021;61:177-181)

Key words：髄膜刺激徴候、細菌性髄膜炎、鼻性髄液漏、脳槽シンチグラフィ

はじめに

細菌性髄膜炎は成人死亡率が20～25%¹⁾とわけて致死性の高い疾患である。また約5～6%で再発する²⁾と報告されているが、見逃されていることも多い。再発性細菌性髄膜炎の原因には、免疫異常や解剖学的異常があり、原疾患治療がなされなければ幾度も致命的な細菌性髄膜炎を繰り返すため、再発時は必ず原因検索が必要となる。また脳神経内科医は細菌性髄膜炎の診断だけでなく原因検索、特に解剖学的異常の検索においては、耳鼻科や脳神経外科など他領域の専門家との連携が必要である。

今回我々は、細菌性髄膜炎を4回繰り返し、その原因を特発性鼻性髄液漏と特定し手術にて再発を予防し得た症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：47歳、男性

主訴：発熱、頭痛、頸部痛

既往歴：細菌性髄膜炎

家族歴：なし

内服歴：なし、鎮痛薬使用歴もなし

個人歴：アレルギーなし、喫煙歴なし、飲酒歴なし

現病歴：X-8年に頭痛・後頸部痛から細菌性髄膜炎の診断

を受け抗生剤で加療され軽快した。その後、X-5年、X-3年にも同様の経過で細菌性髄膜炎の診断を受けている。3回再発したため精査するも原因不明であった。今回X年5月某日深夜、頭痛・後頸部痛が出現した。3時間後に発熱が出現したため救急搬送となった。

入院時現症：体温38.5℃、血圧113/60 mmHg、心拍数75/分。一般内科学的所見に異常はない。神経学的所見は、意識E4V5M6、高次脳機能障害はない。脳神経系は特に異常なく、運動系、感覚系も明らかな異常なし。反射は正常で、病的反射も認めない。頂部硬直があり全く前屈できず、Kerning徴候陽性、jolt accentuation陽性と髄膜刺激徴候があった。

入院時検査所見：血算は白血球数13,100/ μ lと高値。凝固系に異常はない。生化学はCRP 0.75 mg/dlと微増している以外に異常はない。免疫・血清学的異常に関する精査では抗核抗体、抗ミトコンドリアM2、抗ss-DNA-IgG、MPO-ANCA、PR3-ANCA、IgGサブクラスIgG4、遊離サイロキシン、ACE、FT3、TSH、抗サイログロブリン抗体、抗TPO抗体、抗TSHレセプター抗体を調べ、すべて陰性であった。補体関連では、血清補体価46.7 CH50/ml、C3 107 mg/dl、C4 27 mg/dlと正常であった。T-SPOTを提出し結核は陰性で、HIVも陰性であった。血液培養は細菌・真菌・抗酸菌いずれも陰性。脳脊髄液は混濁し、初圧は17 mmHg、細胞数12,670/ μ l(分葉核球12,460)、蛋白数481.5 mg/dl、糖14 mg/dlであった。3回目に再発した際に施行した髄液検査では、Mollaret細胞は見られなかった。

*Corresponding author: 聖マリアンナ医科大学脳神経内科 [〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2丁目16-1]

¹⁾ 聖マリアンナ医科大学脳神経内科

(Received June 29, 2020; Accepted October 1, 2020; Published online in J-STAGE on February 23, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001505

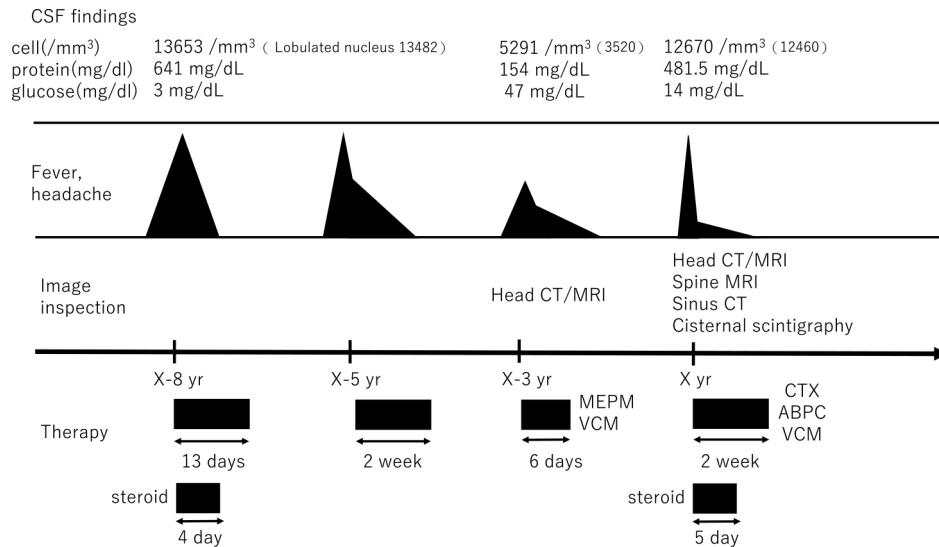


Fig. 1 The clinical course of recurrent bacterial meningitis in our patient.

The patient had a fever and headache 8 years ago, which was diagnosed as bacterial meningitis and treated with antibiotics for 2 weeks. Three years later, the patient again experienced a fever and headache, which was again diagnosed as bacterial meningitis, and antibiotic treatment was administered. When the third bout of bacterial meningitis occurred, the cause was investigated but was found to be idiopathic. At the fourth recurrence, the treatment was the same as before. However, a large amount of nasal discharge was noticed during the investigation, and an examination was performed. The presence of cerebrospinal fluid was detected in the nasal discharge, and the patient underwent surgical repair. The first and second visits were to another hospital; therefore, detailed information could not be obtained due to the passage of time. Instead, we relied on the information verbally provided by the patient.

心電図は明らかな異常なく、胸部単純レントゲンは肺に明らかな活動性病変なし。頭部 CT では、頭蓋内病変は指摘できなかった。

入院後経過：発熱、頭痛、後頭部痛で発症し、髄膜刺激徴候陽性で血液中の白血球数高値に加えて髄液中の多核球優位の細胞数高値・蛋白数高値・グルコース低値から細菌性髄膜炎の診断となった。治療は CTRX (4 g/day), ABPC (12 g/day), VCM (3 g/day) を行うとともにデキサメサゾンの点滴静注 (1,000 mg/day, 5 day) の点滴静注を開始した。第 3 病日から頭痛は改善し、自立歩行可能となった。血液培養は陰性。第 15 病日に髄液検査を再度施行したところ、性状は無色で、初圧は 12 mmH₂O, 細胞数 7/μl (分葉核球), 蛋白数 49 mg/dl, 糖 46 mg/dl と改善傾向であった。抗生剤治療は合計 14 日間施行した (Fig. 1)。治療と並行して再発の原因検索を施行。第 4 病日に右鼻より鼻汁が多量に出ていることに気が付き、第 8 病日に副鼻腔単純 CT を施行したが、鼻性髄液漏の部位は同定できなかった (Fig. 2)。さらに頭部・脊椎 MRI, 各種抗体検査と原因検索を行ったが、明らかな異常はなかった。しかし、鼻汁の性状が漿液性であったため鼻性髄液漏を疑い鼻汁の糖を測定したところ 40 mg/dl と検出された。当初の副鼻腔単純 CT では判明しなかったが、鼻性髄液漏を疑い第 15 病日に脳槽シンチグラフィーを施行した。2, 7, 24 時間後のラジオアイソトープの集積を確認すると、嗅裂周囲に徐々にラジオアイソトープが漏出している所見 (Fig. 3 ➡) を認めたことや後鼻漏化した髄液を飲み込んだ影響で消化管にもラジオアイソトープが検出された (Fig. 3 ○) ことから髄液漏



Fig. 2 Sinus CT image (8 days).

The figure is a coronal section of the CT. The CT shows a partial loss of the right lamina cribrosa (○). A proof of the defect is liquid retention just below (➡). Taken together with the cisternal scintigraphy results, the cerebrospinal fluid leakage appeared to be located near the right lamina cribrosa.

の存在が証明された。また部位に関しては嗅裂に挿入したガーゼに右嗅裂でラジオアイソトープが検出されたことから右嗅裂由来であることを疑い、第 8 病日に施行していた副鼻腔単純 CT を再度詳細に確認したところ、右篩板の一部欠損 (Fig. 2 ○) が疑われるほか、その直下に液体貯留 (Fig. 2 ➡) を認

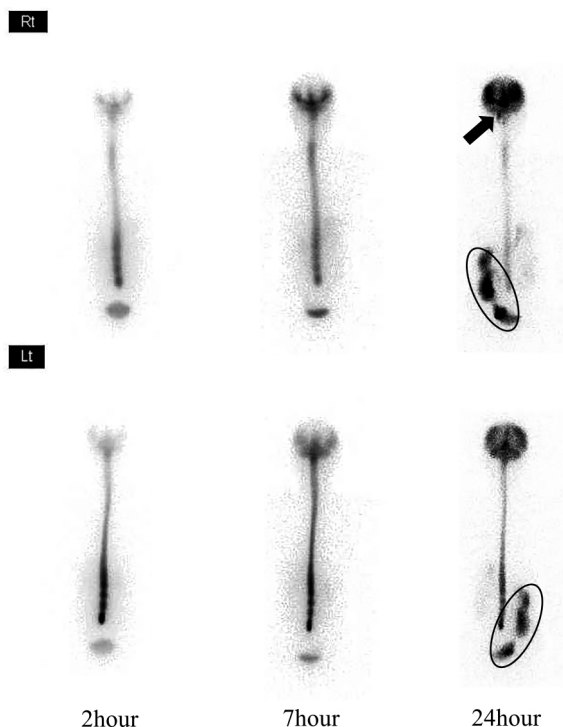


Fig. 3 Cisternography (15 days).

Cerebral scintigraphy was performed with an injection of indium DTPA (^{111}Tn) (99 mCi, 54.3 MBq). Over time, the nuclide gradually leaked from the nasal cavity. When comparing the left and right sides, the leakage was strongly suggested to have originated from the right olfactory cleft (➡). Nuclides were also distributed in the digestive tract due to the swallowing of the cerebrospinal fluid (○).

めたことから右嗅裂が原因であると判断した。過去の経過を確認したところ、細菌性髄膜炎入院前には毎回鼻汁が出たことが判明した。治療は耳鼻科に依頼して第24病日に内視鏡下鼻内整復術（endo-scopic endonasal repair, 以下EERと略記）を行った。内視鏡にて蝶篩陥凹より上方の篩板に髄膜瘤を疑わせる隆起を認めた。同部位から漿液性の液体を確認し、再建。再建は欠損部に側頭筋2層と鼻粘膜の合計3層を用いて被覆した。手術は漏れがないことを確認したのち終了とした。その後のフォローを外来にて施行し、術後1か月経過しても鼻汁の流出がなく再発を認めていない。

考 察

再発性細菌性髄膜炎の定義は、異なる細菌によって引き起こされる2回以上の髄膜炎である。同じ細菌によって引き起こされる場合は、初回の治療完了後から3週間を超えた場合に再発と定義される^{1)~4)}。原因疾患は①感染症、②悪性腫瘍、③良性腫瘍、④薬剤性、⑤自己免疫疾患の大きく五つのカテゴリーに分類される。実臨床では初期診療時から五つのカテゴリーに分類することは難しく、まずは経過・既往歴から先天的・後天的、髄液検査から細菌性・無菌性に分けて原

因を探索していく必要がある。過去の報告では、59%に解剖学的異常、36%に免疫不全症、5%に副鼻腔炎、中耳炎、乳腺炎などの髄膜周囲の感染症があったとされ¹⁾、原因検索する上での手掛かりとなる。また解剖学的異常は93%で頭蓋または頸部にあり、腰仙骨に欠陥があるのは7%のみであった¹⁾。本症例では、小児期から成人に至るまで既往歴がないことから免疫不全症である可能性は低いであろうと考えられた。腫瘍検索や薬剤性、自己免疫疾患などを念頭に原因検索を行ったが、原因同定には至れず、経過の中で鼻汁量が多いことに気付いたことが、鼻性髄液漏の診断の一助となった。外傷歴がないことから解剖学的異常の可能性は低いと考えていたが、過去の報告では、外傷歴のない鼻性髄液漏は3~5%と報告されており⁵⁾⁶⁾、また頭部外傷を受けてから34年後に鼻漏を発症した例など受傷から数年の遅延が報告されており⁷⁾、外傷の既往のみで解剖学的異常を否定することは難しく、原因不明の再発性髄膜炎では、特発性の鼻性髄液漏を含めた耳鼻科的検査をする必要があるといえる⁸⁾。

本症例の原因となった鼻性髄液漏は、通常は外傷（医原性または非医原性）や腫瘍の結果生じることが多いが、特発性に発症することもある⁵⁾。危険因子として中年、肥満、高血圧などが報告されている⁶⁾。本例では施行しなかったが、髄液漏を疑った場合のスクリーニングや存在診断として鼻汁中の水様性β2トランスフェリンの検出が有用である^{5)9)~11)}。解剖学的な鼻性髄液漏部位の特定にはCT・MRIが有用であるが、髄液漏部位を検出するCTの感度は、50%から100%と報告されており¹¹⁾¹²⁾、本症例のように特定が難しい場合もある。脳槽シンチグラフィーは、ラジオアイソトープをくも膜下腔に注入することで、髄液漏を検出することができるが⁶⁾、解剖学的位置を正確に特定できないという欠点がある¹³⁾¹⁴⁾。しかし本症例はガーゼを活用することで、流出したラジオアイソトープの偏りから漏後部が嗅裂の右側付近にあると判明した。このようにガーゼを入れた位置から逆算し、CT読影の補助的役割を担うことができる可能性を今回新たに示すことができた。

未治療の髄液漏出は感染症リスクが高く、未治療の瘻孔の9~41%に髄膜炎を引き起こすとされている⁵⁾¹⁵⁾。そのため整復術が髄膜炎を防ぐために推奨されている。整復術にはEERと頭部冠状切開などで皮弁を縫合する外科的閉鎖術がある。最近ではEERが外科的閉鎖術と比較して合併症の罹患率が低く、成功率も90%以上であることから選択されてきた⁵⁾⁶⁾。髄液漏修復のためのEERによる主要な合併症には、髄膜炎、硬膜下血腫、頭蓋内膿瘍および気頭症があるが¹⁷⁾、そのリスクは1%未満と報告されている¹⁶⁾。しかしながら手術自体にも髄膜炎誘発のリスクがあり、脳神経内科は鼻性髄液漏の診断で終わりではなく、術後も耳鼻科と協力し診療・治療にあたる必要があると考える。さらに特発性鼻性髄液漏における手術後の再発率は、他の原因による髄液漏出術後の再発率（10%）と比較してきわめて高い（25~87%）と報告されており^{18)~20)}、退院後も高い再発リスクを念頭に外来フォローをすることで、再発防止や早期治療介入に大きく貢献する可

能性がある。

細菌性髄膜炎の成人死亡率は 20～25%と報告されているが²⁾²¹⁾、発症から治療までの期間が3日を越えるとそれ以前に治療開始した例に比べて優位に予後不良となることが多い²²⁾。また約5～6%で再発すると報告されているが²⁾³⁾、その際の成人死亡率は6%であるとされ2回目以降は優位に低下している²⁾²¹⁾。これは、再発時に患者自身の経験から早期受診により早期治療介入が可能となることが多く、それが転帰を良好にしていると指摘されている¹⁾。このように再発時の死亡リスクは減少するものの依然として6%と高く、患者の生命予後改善には、再発の原因特定に基づいた根本的な治療が大切であり、1回目の細菌性髄膜炎時に、再発リスク要因に関する評価を行うべきと提案したい。

なお、細菌性髄膜炎の原因の特定が困難な場合の再発予防は大きな課題である。再発リスクに対する予防的抗生剤使用については、先天性・後天性免疫不全症では推奨されているが、それ以外の患者における有用性のデータはない¹⁾²⁾。原因が同定できない場合、現時点では患者教育が重要と考えられ、本症例のように早期受診と治療により転機が改善されうる。今後、再発性細菌性髄膜炎のデータ蓄積を行い、さらなる対策を考えていく必要がある。

結 語

細菌性髄膜炎を4回再発し、その原因として特発性鼻性髄液漏を特定し得た症例を経験した。また鼻性髄液漏の検索において、漿液性鼻汁の確認や脳槽シンチグラフィが診断の一助となる可能性が示された。再発性細菌性髄膜炎は致命的な状態になりうるリスクを繰り返すため、初回発症時に再発リスク要因の有無を検索し、原因に基づく根本的な治療の実施がさらなる予後改善に結びつくと考えた。今後、さらなるエビデンスの蓄積に基づく診療アルゴリズムの確立が求められる。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:519-537.
- 2) Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993;328:21-28.
- 3) Adriani KS, van de Beek D, Brouwer MC, et al. Community-acquired recurrent bacterial meningitis in adults. *Clin Infect Dis* 2007;45:e46-e51.
- 4) Drummond DS, de Jong AL, Giannoni C, et al. Recurrent meningitis in the pediatric patient—the otolaryngologist's role. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;48:199-208.
- 5) Shah N, Deopujari CE, Chhapola Shukla S. Spontaneous recurrent CSF rhinorrhoea: a rare case and review of literature. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;69:420-424.
- 6) Wise SK, Schlosser RJ. Evaluation of spontaneous nasal cerebrospinal fluid leaks. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:28-34.
- 7) Russell T, Cummins BH. Cerebrospinal fluid rhinorrhea 34 years after trauma: a case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1984;15:705-706.
- 8) Mostafa BE, Elfiky LM. In patients with unexplained non-epidemic recurrent meningitis a direct communication between the subarachnoid space and the outside must be sought. *J Int Adv Otol* 2019;15:313-316.
- 9) Nandapalan V, Watson ID, Swift AC. Beta-2-transferrin and cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1996;21:259-264.
- 10) Skedros DG, Cass SP, Hirsch BE, et al. Beta-2 transferrin assay in clinical management of cerebral spinal fluid and perilymphatic fluid leaks. *J Otolaryngol* 1993;22:341-344.
- 11) Warnecke A, Averbek T, Wurster U, et al. Diagnostic relevance of beta2-transferrin for the detection of cerebrospinal fluid fistulas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:1178-1184.
- 12) Dietrich U, Feldges A, Sievers K, et al. Localization of frontobasal traumatic cerebrospinal fluid fistulas. Comparison of radiologic and surgical findings. *Zentralbl Neurochir* 1993;54:24-31.
- 13) Flynn BM, Butler SP, Quinn RJ, et al. Radionuclide cisternography in the diagnosis and management of cerebrospinal fluid leaks: the test of choice. *Med J Aust* 1987;146:82-84.
- 14) Levy LM, Gulya AJ, Davis SW, et al. Flow-sensitive magnetic resonance imaging in the evaluation of cerebrospinal fluid leaks. *Am J Otol* 1995;16:591-596.
- 15) Eljamel MS, Foy PM. Acute traumatic CSF fistula: the risk of intracranial infection. *Br J Neurosurg* 1990;4:381-385.
- 16) Wormald PJ, McDonogh M. Bath-plug technique for the endoscopic management of cerebrospinal fluid leaks. *J Laryngol Otol* 1997;3:1042-1046.
- 17) Hegazy HM, Carrau RL, Snyderman CH, et al. Transnasal endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhoea: a meta analysis. *Laryngoscope* 2000;110:1166-1172.
- 18) Hubbard JL, McDonald TJ, Pearson BW, et al. Spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea: evolving concepts in diagnosis and surgical management based on the Mayo Clinic experience from 1970 through 1981. *Neurosurgery* 1985;16:314-321.
- 19) Ommaya AK, Di Chiro G, Baldwin M, et al. Nontraumatic cerebrospinal fluid rhinorrhea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968;31:214-215.
- 20) Schick B, Ibing R, Brors D, et al. Long-term study of endonasal duraplasty and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:142-147.
- 21) Sigurdardóttir B, Björnsson OM, Jónsdóttir KE, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. *Arch Intern Med* 1997;157:425-430.
- 22) Hiroshi S, Keisuke S, Masato N. Prognosis and antibiotic treatment of bacterial meningitis in adults. *Japanese Journal of Chemother* 2011;59:158-162.

Abstract

A case of nasal discharge resulting in recurrent bacterial meningitis

Naoki Takao, M.D.¹⁾, Kenzo Sakurai, M.D., Ph.D.¹⁾, Sakae Hino, M.D.¹⁾ and Yoshihisa Yamano, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Division of Neurology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine

A 47-year-old man who was previously hospitalized three times due to bacterial meningitis experienced a headache and posterior neck pain in May. He was admitted to our hospital because of a fever 3 h later. He was fully conscious and febrile, with a headache and signs of meningeal irritation. A cerebrospinal fluid examination showed an increased number of cells with polynuclear cell predominance and decreased glucose levels, leading to the diagnosis of bacterial meningitis. Steroid and antibiotic treatment was initiated, at which time, large amounts of nasal discharge were observed. Cisternal scintigraphy was performed, and cerebrospinal fluid was detected in the nasal discharge. The cause was idiopathic, and endoscopic repair was performed. The nasal fluid leakage was suggested to be the cause of the recurrent bacterial meningitis in this case.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:177-181)

Key words: meningeal irritation, bacterial meningitis, cerebrospinal rhinorrhea, cisternal scintigraphy
