

## 査読論文

超早産児で出生し低ガンマグロブリン血症が遷延した  
生後5か月の乳児に発症した尺骨骨髓炎の一例

堀江 潤<sup>1)</sup>、佐々木直哉<sup>2)</sup>、塩野 愛<sup>1)</sup>  
 櫻井 直人<sup>1)</sup>、小川 昌宏<sup>1)</sup>、井戸 正流<sup>1)</sup>  
 田中 滋己<sup>1)</sup>

1) 国立病院機構三重中央医療センター小児科

2) 国立病院機構三重中央医療センター新生児科

キーワード：低ガンマグロブリン血症，超早産児，骨髓炎

## &lt;要旨&gt;

生後5か月で尺骨骨髓炎に罹患した男児の症例を経験した。症例は在胎27週4日の超早産児で出生し、生後4か月まで当院NICUに入院していた。NICU退院22日後に左上肢を動かさないことに母親が気づいたため入院となった。その他の症状は認めなかった。血液検査でCRPの上昇と赤沈亢進を認めたが、白血球数は正常範囲であった。MRI T2脂肪抑制画像で左尺骨骨髓の高信号を認めたため、左尺骨骨髓炎と診断した。抗菌薬経静脈投与を4週間行いCRPと赤沈は正常化し、MRI所見も改善傾向を認めた。その後抗菌薬を内服に変更し2週間継続後、治療を終了した。その後再発を認めていない。血液培養は陰性であり起菌菌は同定できなかった。入院時に血清IgGは低値のまま遷延していたが、リンパ球表面マーカー検査で原発性免疫不全を示唆する所見は認めなかった。超早産児は正期産児と比較して低ガンマグロブリン血症が遷延しやすいため、NICU退院後も慎重な経過観察が必要である。

## &lt;はじめに&gt;

小児の骨髓炎は、診断が遅れたり治療期間が不十分であったりすると、骨の成長障害、病的

骨折などの合併症をきたしうる。また、5%以下の症例では慢性骨髓炎へ移行し、壊死組織のデブリードマンや6か月を超える長期の抗菌薬治療が必要になる<sup>1)</sup>。起菌菌としては黄色ブドウ球菌が最多で、新生児ではB群溶血性連鎖球菌、日本での報告は少ないが、乳幼児では*Kingella kingae*も原因として知られている<sup>2)</sup>。稀に真菌やBCG接種後の骨髓炎も存在する。

骨髓炎の発症リスクとして、免疫不全、鎌状赤血球症、外傷、動脈ラインなどの異物の留置といった因子が挙げられている<sup>3)</sup>。超早産児は正期産児と比較して生後早期の血清ガンマグロブリンが低値のため、より強い生理的免疫不全の状態と考えられる。今回我々は、NICU退院後も低ガンマグロブリン血症が遷延し、生後5か月で左尺骨骨髓炎を発症した一例を経験したので、文献的考察を踏まえ報告する。

## &lt;症例&gt;

【症例】5か月男児

【主訴】左腕を動かさない

【周産期歴】胎児発育不全のため入院で母体妊娠管理されていたが、臍帯動脈血流の逆流を認めたため、在胎27週4日に緊急帝王切開で出生した。出生体重723g (-2.4SD)、身長31.5cm

(-2.0SD)、頭囲24.1cm (-0.5SD) とsmall for gestational ageであった。日齢0から13まで気管挿管下に人工呼吸器管理がおこなわれたがその後経過は順調で、生後4か月(修正46週6日)に体重3,732gでNICUを退院した。

【家族歴】特記事項なし

【予防接種歴】Hib 3回、13価肺炎球菌3回、B型肝炎2回、4種混合2回、1価ロタウイルス2回、パリビズマブ1回

【現病歴】生後5か月時(修正50週0日：NICU退院後22日)に兄が左腕を動かさないことに母が気づいた。機嫌は悪くなく哺乳も普段通りであったが、母には兄の左前腕がわずかに発赤しているように見えたため2日後に近医を受診し、精査加療目的で当院小児科に紹介入院となった。

【入院時現症】体重4,085g、体温37.5°C、心拍数145回/分、呼吸数30回/分、血圧91/62mmHg、SpO<sub>2</sub> 99% (室内気)、大泉門膨隆なし、眼球結膜充血なし、咽頭発赤なし、呼吸音は清、心音は整で雑音なし、腹部は軟で肝脾腫なし、頸部・腋窩・鼠径部リンパ節腫脹なし、四肢の皮膚に発赤なし、左前腕と左手関節に軽度の腫脹と熱感を認

めた。左前腕を触ると嫌がる様子があった。左上肢の自発運動の低下を認めたが、右上肢と両下肢の動きには異常を認めなかった。

【入院時検査所見】

血液検査所見(表1)：CRP上昇と赤沈亢進を認めたが、白血球数は正常範囲であった。血清IgGは64mg/dLと出生時(239mg/dL)よりさらに低値であった。

左上肢X線写真(図1a)：明らかな骨折線を認めなかった。骨膜反応や骨融解像を認めなかった。



図1) 左前腕レントゲン a) 入院時 b) 入院15日目  
入院時のレントゲンは異常を認めなかった。入院15日目のレントゲンでは尺骨遠位側に軽度の骨膜反応を認めた(矢頭)。

表1 血液検査所見

<血算>			<生化学>		
WBC	9,670	/ $\mu$ L	TP	5.5	g/dL
Neu	52.0	%	Alb	3.8	g/dL
Lym	37.0	%	AST	27	U/L
Mon	6.5	%	ALT	29	U/L
Eos	0.8	%	LDH	262	U/L
Bas	0.1	%	ALP	724	U/L
RBC	$387 \times 10^4$	/ $\mu$ L	T-Bil	0.8	mg/dL
Hb	10.3	g/dL	Na	135	mmol/L
Plt	$31.5 \times 10^4$	/ $\mu$ L	K	4.9	mmol/L
<止血・凝固>			Cl	102	mmol/L
PT-INR	0.96		Glu	109	mg/dL
APTT	31.7	秒	IgG	64	mg/dL
Fibrinogen	321	mg/dL	IgM	33	mg/dL
D-Dimer	1.6	$\mu$ g/mL	IgA	11	mg/dL
			IgE	7	IU/mL
			CRP	6.36	mg/dL
			赤沈(1時間値)	47	mm

【入院後経過 (図2)】

身体診察で左腕の自発運動低下以外に神経学的異常所見は認めず、中枢神経疾患や腕神経叢麻痺などは否定的であった。左前腕と左手関節に軽度の腫脹と熱感があること、血液検査で炎症反応上昇を認めることから、骨髓炎や関節炎、軟部組織感染症の可能性が高いと判断し、血液培養1セット採取後に、セファゾリン (CEZ) 100mg/kg/dayの投与を開始した。入院翌日から左腕を動かすようになり、入院3日目には腕を持ち上げたり肘を曲げたりするようになった。同日に初回の左前腕部MRIを撮像したところ、T2脂肪抑制像で遠位側の尺骨骨髓と周囲軟部組織および橈骨周囲軟部組織に高信号域を認めたため (図3 a, b, c)、左尺骨骨髓炎と診断した。入院4日目の血液検査でCRPと赤沈の改善傾向を認め、入院10日目にはともに正常化した。入院時の血液培養で菌は検出されなかった。入院15日目のX線写真 (図1 b) では尺骨の骨膜反応がみられた。入院26日目のMRI (図4 a, b, c) ではT2脂肪抑制像における尺骨遠位骨髓のわずかな高信号は残存していたが、尺骨周囲から橈骨周囲軟部組織の高信号は消失して改善傾向であった。入院時の血清IgGが64 mg/dLと低値のため易感染性があると考え、CEZ静注は4週間継続した。免疫機能の評価として入院23日目

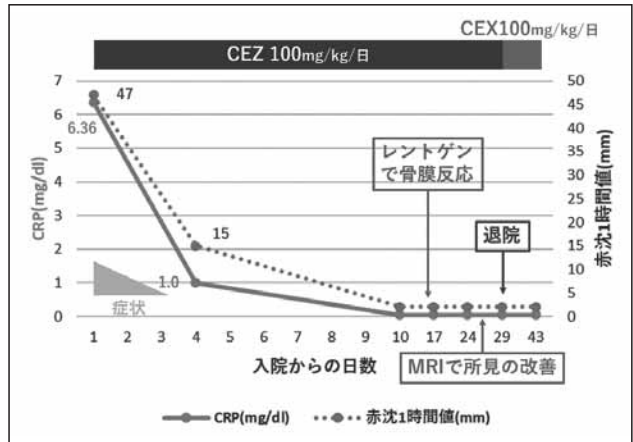


図2) CRP、赤沈の推移、抗生剤投与期間

CRP、赤沈はともに入院4日目に改善しており、入院10日目には正常化した。

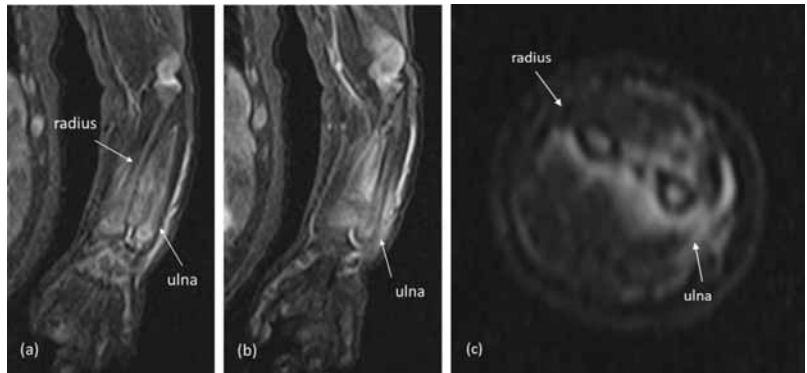


図3) 左前腕MRI T2脂肪抑制 (入院3日目)

a) 橈骨尺骨冠状断 b) 尺骨冠状断 c) 橈骨尺骨水平断

遠位側の尺骨骨髓と周囲軟部組織および橈骨周囲軟部組織に高信号域を認めた。

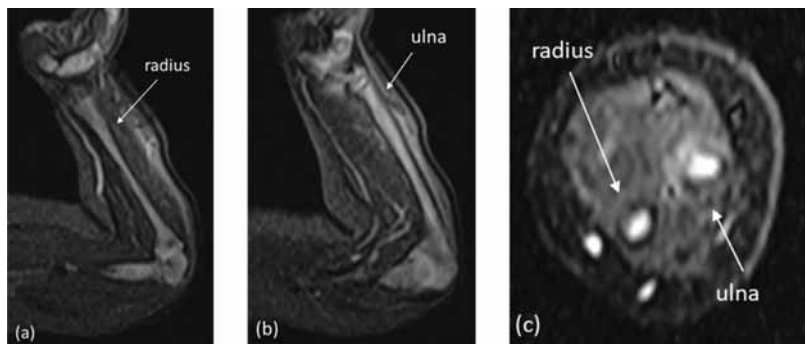


図4) 左前腕MRI T2脂肪抑制 (入院26日目)

a) 橈骨冠状断 b) 尺骨冠状断 c) 橈骨尺骨水平断

橈骨周囲軟部組織の高信号域はみられなくなっていた。尺骨骨髓の高信号域は軽度残存するものの改善傾向がみられ、周囲軟部組織の高信号も改善していた。

に末梢血リンパ球サブセットと血清補体価の検査を行ったが(表2)、CD4/8比は正常で末梢血B細胞数の低下を認めず、血清補体価の低下も認められなかった。入院29日目にセファレキシン(CEX)100mg/kg/dayの内服に変更し、退院した。CEX内服は2週間継続し、治療を終了した。その後1年間のフォローアップ期間中、骨髄炎の再発はない。

#### <考察>

小児の骨髄炎の罹患部位は大腿骨(23-29%)、脛骨(19-26%)、上腕骨(5-13%)などの長管骨が多いが、長管骨の中でも尺骨と橈骨はそれぞれ1-2%、1-4%と比較的頻度は低い<sup>1)</sup>。骨髄炎の発症機序は、菌の血行性感染、関節炎からの波及、外傷等があり、ほとんどが血行性感染であると推定されているが、血液培養で菌が検出されるのは40%にとどまる<sup>2)</sup>。早産児で出生した乳児の発症例では医療関連感染との関連も報告されている<sup>3)</sup>。本症例においては日齢0から6まで右橈骨動脈に末梢動脈ルートが、骨髄炎発症の3か月前まで左下肢に中心静脈カテーテルが留置されており、6週間前には末梢静脈ルートの留置、3週間前には静脈穿刺採血が行われていたが、穿刺部位の記録はなく今回の骨髄炎発症との関連は不明であった。

新生児・乳児の骨髄炎は、患児自身が症状を訴えられないことや、軟部組織が厚いため局所所見がわかりにくいこと、さらに新生児・3か月以内の乳児の骨髄炎は3分の2が発熱を示さないと報告されている<sup>4)</sup>ことから、発症早期に診断するためにはわずかな局所所見を見逃さない丁寧な診察や、親からの詳細な病歴聴取が必要と考えられる。Rasool Mらは、10歳以下の小児の前腕骨骨髄炎12例のうち、2例は乳児期に初感染し治療されたが、それぞれ1、6歳時に慢性骨髄炎を発症し、骨変形や短縮・成長障害等の後遺症が残ったと述べている<sup>5)</sup>。本症例

表2 免疫能評価に関する追加検査(入院23日目)

<リンパ球サブセット>		
CD19+ B lymphocytes	44.1	%
CD3+ T lymphocytes	46.1	%
CD4+ T lymphocytes	28.6	%
CD8+ T lymphocytes	24.0	%
CD4/CD8 ratio per CD3+	1.19	
CD3+ /HLA-DR+ T lymphocytes	1.8	%
CD3-/CD16+ 56+ NK cells	8.3	%
<血清補体価>		
CH50	29.1	U/mL
C3	77	mg/mL
C4	9	mg/dL

は症状を認めてから3日目と比較的早期に抗菌薬投与が開始され、現時点では後遺症を認めていない。しかし乳児期発症例でもあり、今後の前腕骨の発育については慎重な経過観察が必要である。

骨髄炎が疑われた場合、適正な抗菌薬の選択、治療期間の決定のために確実に起因菌を同定することが重要である。そのため、罹患部位から直接採取した検体で微生物学的検査を行うことが望ましいとされる<sup>6)</sup>。本症例においては、骨髄穿刺による検体採取は、罹患部位が乳児の前腕であることから困難と考え行わなかった。そして血液培養を採取後に、黄色ブドウ球菌を想定してCEZによる治療を開始し、慎重に症状観察と血液検査のフォローを行った。身体所見の改善とCRP、赤沈の推移からCEZは奏功したと考えられたが、血液培養で菌は検出されず起因菌は不明であった。

一般に、早産児は正期産児と比較して免疫機能が未熟であることが知られている。免疫グロブリンは感染防御においてオプソニン効果、補体活性化、細菌毒素やウイルスの中和作用などの重要な役割を果たしている<sup>7)</sup>。母体から胎児へのIgG移行は妊娠17週頃から始まり、児の血清IgG値は33週でようやく母体と同程度になると報告されている<sup>8,9)</sup>。以上より在胎週数の少ない早産児ほど、出生後に低ガンマグロブリン血

表3 正期産児と早産児（在胎25～28週）の血清IgG値の推移と本症例との比較

	正期産児 <sup>10)</sup>	早産児 (在胎25～28週) <sup>11)</sup>	本症例
月齢	IgG (mg/dl)		
臍帯血	1126 (504-2513)*		237**
0.25	676 (412-1109)***	251 (114-552)*	
0.5		202 (91-446)	
1		158 (57-437)	
1.5		134 (59-307)	
2		89 (58-136)	
3		60 (23-156)	
4	511 (236-1104)****	82 (32-210)	
5			64
6		159 (56-455)	53

\*Mean value(±2 s. d. range)

\*\*日齢0で本症例から採血した。

\*\*\*月齢0～3か月 \*\*\*\*月齢4～6か月

症になりやすく、感染症罹患のリスクが高くなると考えられる。

正期産児と在胎25-28週の早産児における血清IgG値の推移<sup>10,11)</sup>と本症例との比較を示す(表3)。本症例の血清IgG値は骨髄炎で入院した生後5か月時において、早産児で報告された平均値より低値であり、治療終了時の生後6か月時では-2SDを下まわっていた。

新生児・乳児で低ガンマグロブリン血症を認めた場合、原発性免疫不全症候群を鑑別することも重要である。本児において、IgA、IgMは早産児で報告された基準値<sup>11)</sup>の範囲内であった。また、末梢血T細胞とB細胞は十分数存在し、低補体血症も認めないことを確認した。血清IgGは母体由来IgGの減少により生後3～4か月まで一過性に低下した後、生後6か月以降に上昇するが、上昇が認められない場合、乳児一過性低ガンマグロブリン血症(Transient hypogammaglobulinemia of infancy: THI)である可能性が示唆される。THIは生後6か月以降に診断され、1)年齢別基準値の-2SD未満の低IgG血症が遷延する。2)低ガンマグロブリン血症以外の免疫異常を認めない。3)生後2～4歳で低IgG血症が改善するなどの特徴が認められ

る<sup>12)</sup>。一般にTHIでは呼吸器感染(上気道感染、中耳炎)を反復することが多く、重症感染の罹患はまれとされているが、感染症罹患の既往があったTHI患者64人のうち2人が骨髄炎であったとの報告<sup>13)</sup>や、THI患者66人中4人に急性骨髄炎の既往があったとの報告<sup>14)</sup>も認められる。

本症例は骨髄炎発症時は生後5か月でありTHIの診断基準は満たさなかったが、生後6か月でも低IgG血症が遷延し、他の明らかな免疫異常を認めず、THIの特徴を有していた。1歳5か月時点で低IgG血症の改善は確認されていないため、血清IgG値のフォローアップが必要である。

早産児の免疫機能の未熟性は多岐にわたる。例えば細菌感染防御の主役となる好中球の活性酸素産生能は在胎週数や出生体重に応じて増加するため<sup>15)</sup>、早産児では殺菌能も低下していると考えられる。本症例では発症時に好中球殺菌能や貪食能が直接検査できていないが、今後細菌感染症を繰り返すなどの経過をとった場合には、確認が必要である。

早産児または低出生体重児に経静脈的免疫グロブリンを投与して新生児期の感染症を予防できるかを検討したシステマティックレビューによると、新生児期の免疫グロブリン予防投与は敗

血症や重症感染症のリスクを下げる可能性があるが、死亡率や入院期間は変わらなかったと報告されている<sup>16)</sup>。本症例ではNICU入院中に免疫グロブリン予防投与は行っていない。また、初期治療の抗菌薬のみによる入院後経過が良好であったため免疫グロブリン補充療法は行わなかった。NICU入院中に免疫グロブリン予防投与を行っていれば本症例の骨髓炎発症を予防できたかは不明であるが、今後、低ガンマグロブリン血症の改善が認められず、骨髓炎の再燃を含めて重症感染症に繰り返し罹患した場合には、経静脈的免疫グロブリンの投与も考慮する必要があると考える。

#### < 結語 >

超早産児で出生し、NICU退院後早期に左尺骨骨髓炎を発症した生後5か月の乳児を経験した。小児における前腕部の骨髓炎は、発見・治療が遅れた場合、骨変形や短縮・成長障害等の後遺症を発症する可能性があり、注意深い観察と迅速な治療介入、さらには治療後に慎重なフォローアップを行うことが重要である。また、早産児は低ガンマグロブリン血症の遷延をはじめとする免疫反応の未熟性のため、NICU入院中だけでなく退院後も感染症発症や重症化のリスクが高い時期があることを、NICUを退院した早産児に関わる医療者は、十分に念頭に置いて診療にあたる必要がある。

本論文投稿に関して、保護者に書面で同意を得ています。本論文は症例報告のため、当院倫理委員会の判断で倫理委員会の審査を必要としないと判断されました。

この症例報告の要旨は第285回日本小児科学会東海地方会（2022年7月：名古屋市）で発表しました。

三重県小児科医会会報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) Peltola H, Pääkkönen M. Acute osteomyelitis in children. *N Engl J Med* 2014; 370: 352-360.
- 2) McNeil JC. Acute Hematogenous Osteomyelitis in Children: Clinical Presentation and Management. *Infect Drug Resist* 2020; 13: 4459-4473.
- 3) Branco J, Duarte M, Norte S, et al. Osteoarticular infections in infants under 3 months of age. *Pediatr Int* 2022; 64: e15212.
- 4) Wong M, Isaacs D, Howman-Giles R, et al. Clinical and diagnostic features of osteomyelitis occurring in the first three months of life. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1047-1053.
- 5) Rasool M. Pyogenic osteomyelitis of the forearm bones in children. *SA Orthopaedic Journal* 2011; 10: 18-24.
- 6) Woods CR, Bradley JS, Chatterjee A, et al. Clinical Practice Guideline by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America: 2021 Guideline on Diagnosis and Management of Acute Hematogenous Osteomyelitis in Pediatrics. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; 10: 801-844.
- 7) Lewis DB, Gern JE, Hill HR, et al. Newborn immunology: relevance to the clinician. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006; 36: 189-204.
- 8) 橋本 真, 大野真由美, 五十嵐リサ, 他. 早産児の血清IgG値に影響を与える因子－出生時と退院時における血清IgG値の後方視的検討－. *小児感染免疫* 2016; 28: 185-190.
- 9) 高橋尚人. 免疫系と感染の基礎と臨床. 仁志田博司編. *新生児学入門*. 東京: 医学書院, 2018: 323-349.

- 10) 鳥羽 剛, 西牟田 敏, 斎藤 裕, 他. 健康小児の血清免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM) 年令別正常値および正常範囲に関する一考察. アレルギー 1972; 21: 608-613, 633.
- 11) Ballou M, Cates KL, Rowe JC, et al. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatr Res* 1986; 20: 899-904.
- 12) Kiliç SS, Tezcan I, Sanal O, et al. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr Int* 2000; 42: 647-650.
- 13) Moschese V, Graziani S, Avanzini MA, et al. A prospective study on children with initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy: results from the Italian Primary Immunodeficiency Network. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008; 21: 343-352.
- 14) Memmedova L, Azarsiz E, Edeer Karaca N, et al. Does intravenous immunoglobulin therapy prolong immunodeficiency in transient hypogammaglobulinemia of infancy? *Pediatr Rep* 2013; 5: e14.
- 15) Wu YC, Huang YF, Lin CH, et al. Detection of defective granulocyte function with flow cytometry in newborn infants. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38:17-24.
- 16) Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1: Cd001239.

## 査読者一覧

2017年7月から2022年6月の5年間に論文査読をお願いした先生は下記のとおりです。  
ご協力に深謝いたします。ありがとうございました。

熱田 純、天野敬史郎、池山夕起子、一見 良司 (2回)  
 稲持 英樹、岩本彰太郎 (2回)、梅本 正和、大久保俊樹  
 太田 穂高 (2回)、大橋 啓之 (2回)、小川 昌宏 (2回)  
 駒田 幹彦、酒徳 浩之、澤田 博文、篠木 敏彦 (2回)  
 下野 吉樹 (2回)、杉山 謙二 (2回)、田中 滋己、谷口 清州  
 豊田 秀実 (2回)、鳥越 貞義、花木 良、早川 豪俊  
 東川 正宗 (2回)、平山 淳也、西森 久史、馬路 智昭  
 松田 正 (2回)、水谷 健一、宮原 雅澄 (2回)  
 村田 博昭 (2回)、安田 尚樹、米川 貴博 (2回)、渡辺 正博

(50音順、敬称略)