

無莢膜型インフルエンザ菌による細菌性髄膜炎の12歳男児例

高橋 貴 恵, 藤 田 仁 美, 大 森 智 子
大 竹 正 俊

はじめに

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は莢膜の有無により、髄膜炎や菌血症といった全身性の侵襲性感染症を引き起こす莢膜株 (a~f) と下気道感染症、中耳炎および副鼻腔炎といった局所感染に関与する無莢膜株 (nontypeable *H. influenzae*: NTHi) に分類される。一般に莢膜株のほうが無莢膜株に比べ病原性が強く、その中でも特にb型 (*H. influenzae* type b: Hib) 株は最も病原性が強いとされる¹⁾。

米国では1990年にHibに対するワクチン(以下Hibワクチン)の導入後、Hibによる侵襲性感染症は激減し、一方、Hib以外の株は増加傾向がみられ、特にNTHiは常に1位を占めていると報告されている²⁾。わが国においては2013年4月からHibワクチンが定期接種に導入され³⁾、侵襲性Hib感染症が激減した一方で、NTHiによる侵襲性感染症の報告がみられるようになっていく⁴⁻⁶⁾。

今回、我々は健常小児におけるNTHiによる細菌性髄膜炎を経験したので報告する。

症 例

患児：12歳，男児

主訴：発熱，意識障害，嘔吐

既往歴：小児喘息（予防薬は自己中断）

家族歴：特記事項なし

現病歴：入院3日前より歯痛，翌日より頭痛および39.3°Cの発熱が出現した。入院前日に休日診療所を受診し、弟がインフルエンザAに罹患

していたためザナピビルおよび解熱剤の投与を受け帰宅した。翌日夜より意識障害，嘔吐が出現したため，救急を要請し当院に搬送された。

入院時身体所見：体温39.9°C，脈拍数86/分，呼吸数18/分，血圧152/101 mmHg，SpO₂98%（酸素投与下），意識レベルはJapan Coma Scale (JCS)でIII-30であった。体重は測定できず約100 kgと申告された。項部硬直はなく，上方向の眼振が認められた。瞳孔不同はなく，径3 mmで対光反射は迅速であった。胸部にラ音，心雑音は聴取されず，腹部は平坦軟であったが詳細な評価は困難であった。診察中にけいれんの群発があり，ミダゾラム静注にてけいれんは頓挫した。

入院時検査所見(表1)：白血球数は16,700/μl，CRPは12.01 mg/dlと炎症反応高値が認められ，血液凝固検査ではフィブリノゲン値およびD-dimer値の上昇が認められた。血液生化学検査ではAST，ALTおよび血糖値の上昇が認められた。免疫グロブリン値は年齢相応の値であり，インフルエンザウイルス抗原迅速検査は陰性であった。髄液細胞数は3,713/μlと増加し，細胞分類では単核球が5%，多形核球が95%であった。髄液蛋白は400 mg/dl以上，髄液糖は34 mg/dlと細菌性髄膜炎を示唆する所見が認められた。

静脈血培養ではBACTEC FX(BD)にて2セット4本のうち好気ボトル2本が約22時間後(入院3日目，第6病日)に陽性を示し，グラム染色にてグラム陰性小桿菌が認められた。羊血液寒天培地およびチョコレートII寒天培地(BD)でサブカルチャーを実施し，18時間35°C炭酸ガス培養を行い，チョコレートII寒天培地にのみコロニーの発育を認め，IDテスト・HN-20(日水製薬)により入院5日目(第8病日)に*H. influenzae*と

表 1. 入院時検査所見

WBC	16,700/μl	AST	66 IU/l	Flu-A 抗原迅速検査	(-)
RBC	466 × 10 ⁴ /μl	ALT	68 IU/l	Flu-B 抗原迅速検査	(-)
Hb	13.3 g/dl	BUN	11 mg/dl		
Ht	40.2%	Cre	0.52 mg/dl	CSF	
Plt	18.9 × 10 ⁴ /μl	Na	134 mEq/l	Cell	3,713/μl
		K	3.8 mEq/l	単核：多形核=5%：95%	
CRP	12.01 mg/dl	Cl	96 mEq/l	Prot	> 400 mg/dl
		Ca	9.4 mg/dl	Glu	34 mg/dl
PT%	62.2%	Glu	177 mg/dl	グラム染色	(-)
PT-INR	1.26	IgG	1,188 mg/dl	髄液抗原迅速検査	(-)
APTT	40.3 sec	IgA	149 mg/dl	Culture	
Fibg	880 mg/dl	IgM	69 mg/dl	<i>Haemophilus influenzae</i>	(+)
D-dimer	9.65 μg/ml	C3*	120.2 mg/dl		
		C4*	15.5 mg/dl	Blood culture	
		CH50*	48.5 U/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	(+)

*退院時検査

表 2. 薬剤感受性試験

抗菌薬	MIC (μg/ml)	感受性	抗菌薬	MIC (μg/ml)	感受性
ABPC	8	R	CPDX	4	NS
ABPC/S	8	R	CCL	> 16	R
PIPC	≤0.5	R	MEPM	1	NS
CTM	32	/	CAM	8	S
CTX	1	S	MINO	1	/
CTRX	≤0.25	S	LVFX	≤0.5	S
CZOP	16	/	CP	0.5	S
CDTR	≤0.25	/	ST	≤10	S

βラクタマーゼ (ニトロセフィン法)：陰性

同定された。薬剤感受性試験では ampicillin (ABPC) の MIC 値が 8 μg/ml であり、β-ラクタマーゼ陰性より β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌 (β-lactamase non-producing ampicillin resistant: BLNAR) と判定された。なお、cefotaxime (CTX) および ceftriaxone (CTRX) の感受性判定は S (感性) であったが、meropenem (MEPM) は NS (不感性) と高度耐性を示した (表 2)。

入院時採取髄液ではグラム染色にて菌体は確認できず、ラテックス凝集髄液抗原迅速検査は陰性であった。HK 半流動生培地 (極東製薬) による増菌培養で 8 日後 (第 12 病日) に濁りを認めた。分離培養を行い、チョコレート II 寒天培地にて

みコロニーの発育を認め *H. influenzae* と同定された。入院時の髄液抗原迅速検査が陰性であったため免疫血清凝集反応による莢膜型別検査を外委委託し、NTHi と報告された。その後 PCR 法において NTHi と確認された。

入院後経過 (図 1)：細菌性髄膜炎ないしウイルス性脳炎と診断し、CTRX, acyclovir (ACV) および遺伝子組み換え型トロンボモデュリン製剤 (rTM) による治療を開始した。さらに翌日よりグラム陽性球菌による細菌性髄膜炎の可能性もあり、vancomycin (VCM) の投与を追加した。翌日には意識状態は改善し、会話が可能となった。第 6 病日 (入院 3 日目) に血液培養が陽性となり、

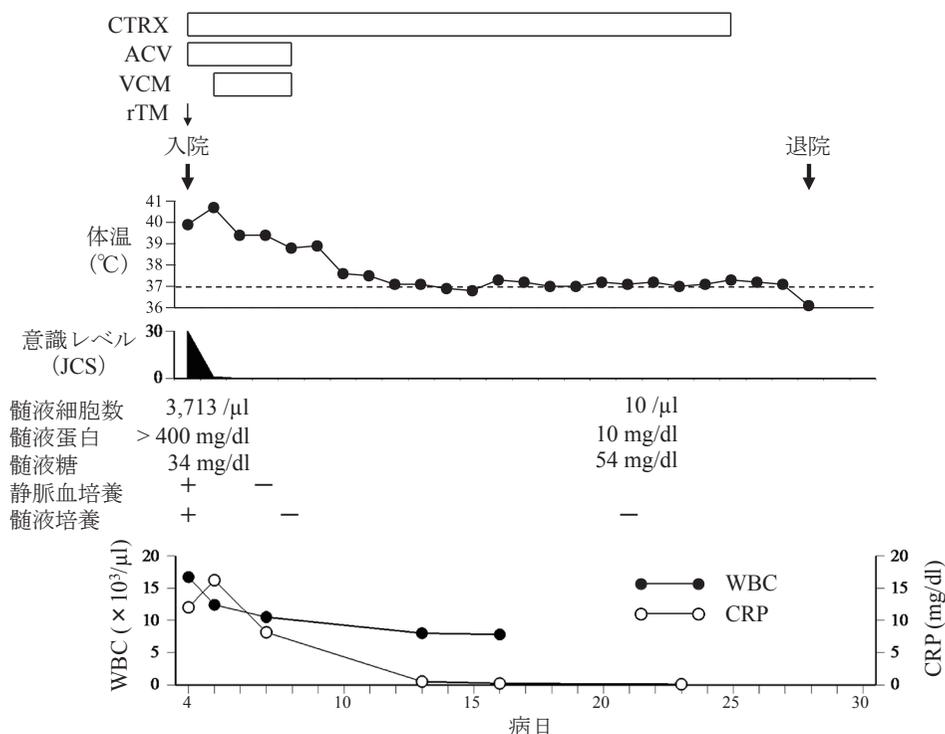


図 1. 入院後経過

CTRX: ceftriaxone, ACV: acyclovir, VCM: vancomycin, rTM: recombinant thrombomodulin

Haemophilus 属菌が疑われた。第 7 病日に髄液中単純ヘルペスウイルス DNA 陰性の報告があり、VCM および ACV の投与は中止とし、CTRX 単剤による治療とした。第 9 病日まで高熱が持続したが、以後解熱傾向となり、第 12 病日に解熱が得られた。解熱後の経過は順調であったが、抗菌薬投与後に解熱の得られるまで 8 日間を要したことから、高度耐性のインフルエンザ菌であったため、CTRX の投与期間は 21 日間とした。第 28 病日に退院し、外来で 6 か月間経過観察したが後遺症なく順調に経過した。

考 察

石和田ら⁷⁾は 1992 年から 2001 年の 10 年間に、小児のインフルエンザ菌全身感染症 95 例において血液培養から分離された菌株の血清型別を実施し、Hib によるものが 92 例 (96.8%)、NTHi によるものが 3 例 (3.2%) であったと報告した。こ

の 95 例中 63 例が髄膜炎であり全て Hib によるもので、NTHi が分離された 3 例の疾患名は敗血症が 1 名、急性肺炎が 2 名であった。Hib ワクチン接種開始前の本邦における 2003~2004 年全国多施設共同研究では 2 年間に 116 施設から 233 例の小児化膿性髄膜炎が報告され、起因菌としてはインフルエンザ菌が 139 例 (59.7%) と最多で、次いで肺炎球菌 38 例 (16.3%)、B 群溶血性連鎖球菌 13 例 (5.6%) であった⁸⁾。インフルエンザ菌の血清型の検討はされていないが、石和田ら⁷⁾の検討を参考にするとほとんどは Hib であったと考えられる。

わが国においては欧米諸国に遅れること 20 年、2008 年 12 月に Hib ワクチンの任意接種が開始され、2011 年 11 月の全国的公的補助開始を経て 2013 年 4 月から Hib ワクチンが定期接種に導入された³⁾。Hib ワクチンの普及とともに侵襲性 Hib 感染症は激減し、10 道県での調査の結果、

2013年における侵襲性 Hib 感染症罹患率はワクチン公費助成前3年間(2008~2010年)に比較し98%の減少率であった⁹⁾。わが国においても諸外国同様 Hib ワクチンの普及により、現行ワクチンで予防し得ない NTHi による侵襲性感染症の報告がみられるようになってきている^{4~6)}。このような NTHi による侵襲性感染症では免疫不全や頭頸部の奇形などの基礎疾患を有することが多いとされてきたが、基礎疾患のない小児においても NTHi による侵襲性感染症は起こりうると報告されている^{4~6,7)}。今回の症例においても髄膜炎発症前の入院歴はなく、検索した範囲で基礎疾患は確認されなかった。

最近の NTHi による小児細菌性髄膜炎の報告^{4~6)}ではいずれも基礎疾患を有さない乳幼児であり、3例中2例が治療難渋例であった^{4,6)}。本症例においても小児細菌性髄膜炎の初期選択薬として推奨される MEPM¹⁰⁾ に対して耐性を有する高度耐性菌であったが、幸い CTRX 投与により後遺症なく治癒した。NTHi は Hib に比べ BLNAR の頻度が高く、 β -ラクタム系薬全般に対し感受性が低い傾向があり、また MEPM の BLNAR への耐性化も報告されている¹¹⁾。NTHi は乳幼児の 20~50% が鼻咽腔に保菌し、小児の下気道感染症および中耳炎の主要な起因菌であり²⁾、抗菌薬に曝露される機会が多い。侵襲性 NTHi 感染症の難治化を防ぐ意味でも日常診療における抗菌薬のさらなる適正使用が必要である。

結 語

1) NTHi による細菌性髄膜炎の 12 歳男児例を報告した。抗菌薬投与により後遺症なく治癒したが、高度耐性の NTHi であった。

2) Hib ワクチンの普及により小児の Hib 髄膜炎は激減した一方、NTHi による髄膜炎の報告が散見される。侵襲性 NTHi 感染症の難治化を防ぐ

意味でも、日常診療における抗菌薬使用のさらなる適正化が求められる。

本論文の要旨は平成 27 年度日臨技北日本支部医学検査学会(2015 年 10 月、札幌市)において発表した。

文 献

- 1) 石和田稔彦: インフルエンザ菌. 日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2012 (日本小児感染症学会編集), 東京医学社, 東京, pp 59-70, 2012
- 2) 西順一郎: 侵襲性 non-typable *Haemophilus influenzae* 感染症. 病原微生物検出情報 **34**: 188-189, 2013
- 3) 田屋馨子: Hib ワクチン定期接種化に至るまでの経緯と小児ワクチン接種の現状. 病原微生物検出情報 **34**: 199-201, 2013
- 4) 阿部克昭 他: *Haemophilus influenzae* BLNAR 無莢膜株による細菌性髄膜炎を発症した 1 歳女児例. 感染症誌 **88**: 291-296, 2014
- 5) 武内 俊 他: 無莢膜型インフルエンザ菌による髄膜炎の 4 歳健常児例. 小児感染免疫 **27**: 17-22, 2015
- 6) 大西智子 他: 無莢膜型インフルエンザ菌による硬膜下膿瘍合併細菌性髄膜炎の 1 例. 小児感染免疫 **27**: 107-112, 2015
- 7) 石和田稔彦 他: 最近の本邦における小児 *Haemophilus influenzae* 無莢膜株全身感染症の頻度. 感染症誌 **77**: 1-4, 2003
- 8) 砂川慶介 他: 本邦における小児化膿性髄膜炎の動向 (2003~2004). 感染症誌 **80**: 27-38, 2006
- 9) 菅 秀 他: 小児における侵襲性インフルエンザ菌, 肺炎球菌感染症: 2013 年. 病原微生物検出情報 **35**: 233-234, 2014
- 10) 細菌性髄膜炎診療ガイドライン作成委員会編集, 日本神経学会, 日本神経治療学会, 日本神経感染症学会監修: 細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014. 南光堂, 東京, 2014
- 11) 澤田恭子 他: 2004 年から 2008 年の小児由来 *Haemophilus influenzae* の抗菌薬感受性に関する検討. 感染症誌 **84**: 441-448, 2010