

— 原 著 —

侵襲性肺炎球菌感染症の5例の検討

三浦 佐和子, 高柳 勝, 大山 秀晃
 瀧澤 沙矢香, 加藤 歩, 澁谷 悠馬
 深野 賢太郎, 相原 悠, 宮副 貴光
 宮林 拓矢, 守谷 充司, 川合 英一郎
 鈴木 力生, 北村 太郎, 西尾 利之
 村田 祐二, 大浦 敏博, 八田 益充*

はじめに

肺炎球菌は、健常3歳児の約80%が保菌する常在菌で、飛沫感染により伝播する小児の細菌感染症の主要な原因菌である¹⁾。中耳炎、副鼻腔炎を含む呼吸器感染症の主要な起因菌であり、また、乳児期以降においては、敗血症、化膿性髄膜炎、菌血症を伴う重症肺炎といった侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease; 以下 IPD) の起因菌として重要である。日本においては2010年より7価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) が、そして2013年より13価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) が導入され、IPD罹患率は有意に減少したとされるが、現在はワクチン型以外の血清型を起因とするIPDが増加していることが問題となっている^{2,3)}。2015年1月から2015年12月までに当院にて入院加療された患児のうち5名の血液培養より肺炎球菌が検出された。そのうち細菌性髄膜炎にて治療した1例を提示し、残りのIPD症例とともに文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

対象は2015年1月から12月の間に仙台市立病院小児科でIPDと診断した5例である。年齢と性別、肺炎球菌莢膜血清型を比較検討した。IPDの診断は、血液、髄液その他無菌検体の培養から

の肺炎球菌の検出を以て診断した。肺炎球菌の莢膜血清型の解析は、症例1は東北大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野に依頼した⁴⁾。症例2~5はニューモキャッチ研究 (主任研究者国立病院機構三重病院臨床研究部 藤澤隆夫 <http://pneumocatch.jp/>) に登録し、検体を提出した⁵⁾。いずれも肺炎球菌の血清型判定は Statens Serum Institut 製血清を用い、膨化法によって判定した。

結 果

5例のまとめを表1に示した。IPDと診断された患者は男児2例、女児3例であり、年齢は0歳1か月から2歳であった。発症月は2015年10月から12月に集中していた。5例全例で血液培養より肺炎球菌が検出され、髄液培養を提出した4例のうち1例より肺炎球菌が検出された。感受性試験の結果、髄膜炎と診断された症例1を含む4例の起因菌が^s penicillin susceptible streptococcus pneumoniae (PSSP)、もう1例が^s penicillin intermediate streptococcus pneumoniae (PISP) と判明した。5例のうち、髄膜炎を呈した症例1は月齢のため肺炎球菌ワクチン未接種であったが、その他の4例ではスケジュール通りに接種されていた。検出された肺炎球菌の莢膜血清型は、ワクチン未接種の症例1を除く4例で非ワクチン株であった。症例1の血清型は、PCV13に含まれるワクチン株であった。以下に、肺炎球菌髄膜炎を呈した症例1を提示する。

仙台市立病院小児科
 *同 感染症内科

表 1. 2015 年に当科で経験した IPD の比較

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
年齢 (y, m)	0y1m	1y4m	1y3m	1y4m	2y10m
性別	男	男	女	女	女
S. pneumoniae 血液 髄液	PSSP PSSP	PISP 陰性	PSSP 陰性	PSSP 陰性	PSSP 未検
MIC (PCG, µg/ml)	≤ 0.063	4	≤ 0.063	2	≤ 0.063
莢膜血清型	7F*	15A	15B/C	35B	24F
ワクチン接種歴	未接種	PCV13×4	PCV13×4	PCV13×4	PCV7×3 PCV13×1
診断	髄膜炎	菌血症	菌血症	菌血症	菌血症

* PCV13 株

表 2. 入院時検査所見 (症例 1)

血液			静脈血ガス分析		
WBC	25,200	/µl	pH	7.422	
RBC	341 × 10 ⁴	/µl	pCO ₂	30.7	mmHg
Hb	10.0	g/dl	HCO ₃ ⁻	20.2	mmol/l
Ht	30.3	%	BE	4.5	mmol/l
Plt	57.2 × 10 ⁴	/µl	Lac	1.6	mmol/l
Na	133	mEq/l			
K	4.7	mEq/l	髄液検査		
Cl	102	mEq/l	細胞報告数	5	/µl
Ca	10.1	mg/dl	細胞比 (単:多)	1:04	
IP	5.5	mg/dl	糖	61	mg/dl
AST	26	U/l	蛋白	49	mg/dl
ALT	28	U/l			
LDH	212	U/l	血液培養	S. pneumoniae (PSSP)	
γ-GTP	145	U/l	髄液培養	S. pneumoniae (PSSP)	
CRP	2.08	mg/dl			
PT-INR	1.06				
APTT	52.9	sec			
Fbg	441	mg/dl			
D-dimer	0.80	µg/dl			

症例 1: 1 か月 27 日男児

主訴: 発熱

家族歴: 特記事項なし

出生歴: 在胎 41 週 0 日, 自然分娩にて 3,252 g で出生, ほぼ人工乳で栄養

予防接種歴: PCV13 を含めすべて未接種

sick contact: 姉が保育所に通所

現病歴: 当院来院の約 4 時間半前より 38.4°C の発熱を認めた。哺乳のペースが若干落ちたが全

量摂取し, 機嫌も悪くはなかった。発熱のため休日診療所を受診した際も体温 40.1°C あり, 生後 2 か月未満の発熱のため精査加療目的にて当院を紹介受診した。

来院時現症: 体温 38.9°C, 脈拍数 184 回/分, 呼吸数 80 回/分, SpO₂ 100%, 覚醒し啼泣あり, 大泉門軽度緊満, 心音整, 肺音清, 腹部平坦軟, 肝脾腫なし, 毛細血管再充満時間迅速。

入院時検査所見 (表 2): 髄液細胞数は 5/µl と

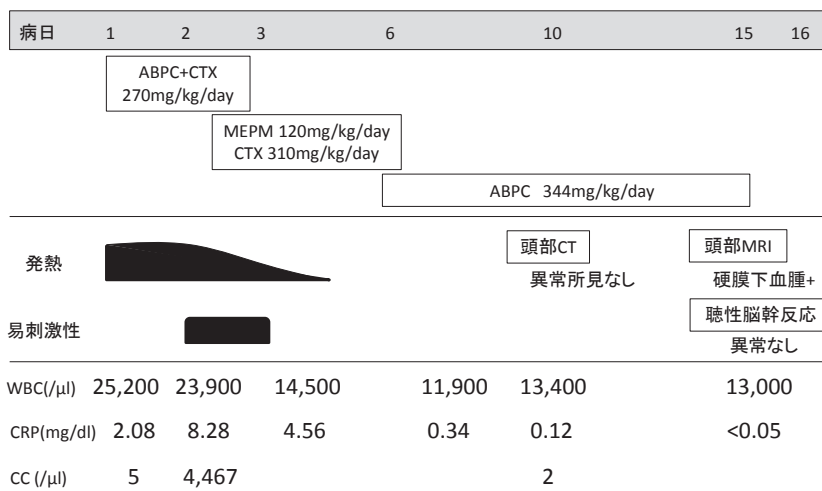


図 1. 臨床経過

ABPC : ampicillin, CTX : cefotaxime, MEPM : meropenem

CC : 髄液細胞数

増加は認めなかった。髄液迅速抗原検査（ラテックス凝集法）も陰性であった。

入院後経過（図 1）：発熱から 5 時間後の髄液検査では細胞数の上昇を認めないものの、熱源不明であり菌血症を考慮してアンピシリン（ABPC）、セフトキシム（CTX）をそれぞれ 270 mg/kg/日 で加療を開始した。入院翌朝、発熱から 15 時間後の血液検査で WBC 23,900/ μ l、CRP 8.28 mg/dl と炎症反応の上昇傾向あり、発熱も改善せず易刺激性を認めたため髄液検査 2 回目を施行した。髄液細胞数 4,467/ μ l（単核球 13%：多核球 87%）と多核球優位の著明な細胞数上昇を認め、細菌性髄膜炎の診断で細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014⁶⁾ に則り抗菌薬をメロペネム（MEPM）120 mg/kg/日、CTX 310 mg/kg/日に変更した。髄液抗原検査は再度陰性であった。第 3 病日、入院時の血液培養及び髄液培養より *S. pneumoniae* が検出された。第 6 病日に薬剤感受性の結果を受け、抗菌薬を ABPC 344 mg/kg/日へと de-escalation した。第 8 病日の頭部造影 CT では膿瘍形成は明らかでなく、髄液検査 3 回目では髄液細胞数 2/ μ l（単核球 2：多核球 0）と改善を認めたため、第 15 病日に抗菌薬を中止とした。第 16 病日の聴性脳幹反応検査では異常を認めず、頭部 MRI（図 2）

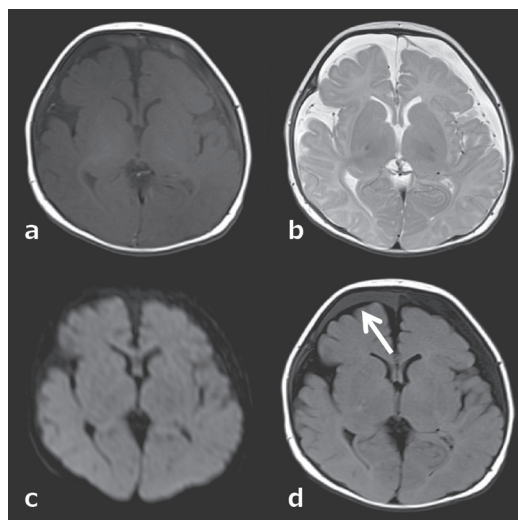


図 2. 頭部 MRI（第 10 病日）

a: T1 強調画像, b: T2 強調画像, c: 拡散強調画像, d: FLAIR 画像

FLAIR 画像にて、右頭蓋内板下に硬膜下血腫と思われる高信号域を認めた（←）。膿瘍形成は認めず、MR 血管撮影でも主幹動脈に異常を認めなかった。

で硬膜下血腫と考えられる右頭蓋内板下の FLAIR 高信号域を認めたが、保存的に観察した。明らかな後遺症なく第 17 病日退院した。後に、

今回血液及び髄液より検出された肺炎球菌の血清型は共に PCV13 血清型である 7F と判明した。

考 察

2010 年の肺炎球菌ワクチンの導入後、肺炎球菌性髄膜炎は約 70% 減少したと報告されている⁷⁾。

図 3 に、PCV7 導入前後での当科における小児細菌性髄膜炎の起因菌の変化を示した。従来、肺炎球菌とインフルエンザ菌が 2 大菌種で全体の 85% を占めていたが、ワクチン導入後は両菌が激減し、B 群連鎖球菌が主要菌種となった。しかし、肺炎球菌性髄膜炎は死亡と神経学的後遺症を合わせた予後不良率が 40% を超え、他の起因菌と比較して予後が悪いことが知られており⁸⁾、その神経学的予後をいかに改善するかが問題といえる。細菌性髄膜炎の年齢別起因菌の変化に応じ、「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン 2014」⁶⁾では月齢 1 か月以降の乳児に対する empirical な抗菌薬の選択指針が変更された。従来、新生児期から 4 か月未満で大腸菌と B 群連鎖球菌、リステリア菌を想定して ABPC+ 第三世代セフェムが推奨されていたが、1 か月以上では肺炎球菌やインフル

エンザ菌が起因菌になっている例もあるため、パニペナム/ベタミプロロン (PAPM/BP) または MEPM と CTX またはセフトリアキソン (CTRX) の併用が初期選択薬として推奨されるようになった。症例 1 (生後 1 か月) の起因菌が肺炎球菌であったことは、治療ガイドラインで推奨される治療の妥当性が示唆される。

今回の治療に寄与した点として、初回髄液検査にて細胞数の上昇を認めなかったものの、細菌性髄膜炎の可能性を否定せずに、可及的速やかに 2 回目の髄液検査を施行した点が挙げられる。過去にも無菌性髄膜炎、細菌性髄膜炎両者において初回髄液検査で細胞数の上昇を認めなかった報告があり^{9,10)}、この点も念頭に今後の診療にあたるべきであろう。

S. pneumoniae には 90 以上の莢膜血清型が存在するが、IPD で検出率の高い血清型をカバーすべくワクチンの変更が行われてきた。我が国においては 2010 年 11 月より血清型 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F を含む PCV7 が導入され、2013 年 4 月に PCV7 の定期接種となった。2013 年 11 月には PCV7 の血清型に新たに 6 種の血清型 (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) を加えた PCV13 が定期接種となっ

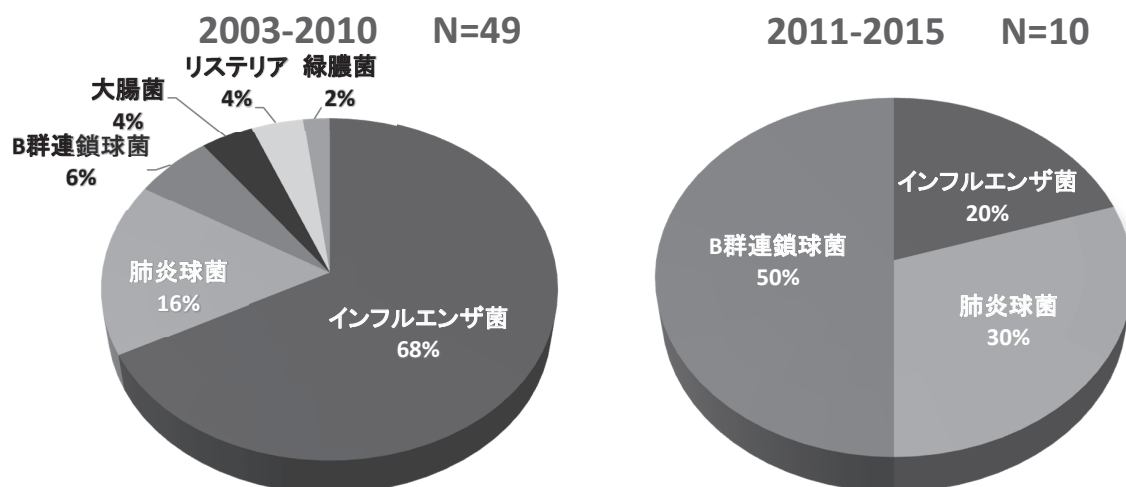


図 3. 肺炎球菌ワクチン導入前後での当科での細菌性髄膜炎の起因菌の変化
当科で経験した細菌性髄膜炎のうち、起因菌が同定されたものの内訳を示す。肺炎球菌ワクチンが導入された 2010 年以前は、インフルエンザ桿菌および肺炎球菌が約 80% であったのに対し、2011 年以降それらは 50% に減少し、B 群溶血性連鎖球菌が 50% を占めた。

た。2014年の全国調査では、5歳未満のIPDにおいて、血清型PCV7に含まれる血清型によるIPDは2.1%にまで減少し、PCV13に含まれる血清型によるものは36.5%であり63.5%はPCV13でもカバーできない血清型であった¹¹⁾。今回経験したIPD例(表1)のうちワクチン接種対象の4例全例で肺炎球菌ワクチンをスケジュール通りに接種しており、健常な幼児であった。この4症例において検出された肺炎球菌莢膜血清型のいずれもPCV13に含まれないものであった。我が国に先立って肺炎球菌ワクチンを導入した欧米諸国においても、ワクチン導入後速やかにワクチン株によるIPD罹患率は減少するものの、ワクチン株以外の罹患率が上昇することが報告されている¹²⁾。今回の結果も、この報告と矛盾しない。PCV13導入から2年を経た今、さらなる分離菌株の追跡を行うとともに今後の改定について検討を要すると考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、Pneumocatch対象児の判定をして頂いたPneumocatch研究関係者様、この対象とならなかった症例1に関して判定をして頂いた東北大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野の小澤大樹先生、ご協力頂いた仙台市立病院耳鼻咽喉科の角田梨紗子先生に深謝致します。

文 献

- 1) 大塚岳人：健常児小児における肺炎球菌保菌とその危険因子～佐渡島出生コホート研究(SADO-study)～. *IASR* **34**: 57-58, 2013年3月号
- 2) Ubukata K et al: Serotype change and drug resistance in invasive pneumococcal diseases in adults after vaccinations in children. *Emerg Infect Dis* **21**: 1956-1965, 2015
- 3) Nakano S et al: Serotype, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology of invasive and non-invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in paediatric patients after the introduction of 13-valent conjugate vaccine in a nationwide surveillance study conducted in Japan in 2012-2014. *Vaccine* **34**: 67-76, 2016
- 4) Ozawa D et al: Impact of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine on acute otitis media in Japanese children: Emergence of serotype 15A multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in middle ear fluid isolates. *Pediatr Infect Dis J* **34**: e217-e221, 2015
- 5) Pneumocatch ニューモキャッチ: 国内の小児における肺炎球菌莢膜血清型の疫学的検討. (<http://www.pneumocatch.jp/>) 平成28年3月参照
- 6) 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会: 7. 細菌性髄膜炎の治療. 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014(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), 南江堂, 東京, pp 98-102, 2015
- 7) 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会: 1. 細菌性髄膜炎の疫学的現況. 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014(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), 南江堂, 東京, pp 2-3, 2015
- 8) 高柳 勝 他: 18年間に経験した小児細菌性髄膜炎の臨床的検討. *日本小児科学会雑誌* **109**: 499-504, 2005
- 9) 中野有也 他: 初回髄液検査で髄液細胞増多を伴わなかった細菌性髄膜炎2例の検討. *小児感染免疫* **22**: 151-155, 2010
- 10) 石井亮太郎 他: 急性期初回髄液検査で細胞数が正常であった, HIV関連無菌性髄膜炎. *臨床神経* **49**: 100-103, 2009
- 11) 庵原俊昭: 小児細菌性髄膜炎および侵襲性感染症調査に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)「Hib, 肺炎球菌, HPV及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの有効性, 安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」研究代表者 庵原俊昭. 平成26年度 総括・分担研究報告書 7-13, 平成27(2015)年3月. (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201420046A>)
- 12) Feikin DR et al: Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: A pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLOS Med* **10**: e1001517, 2013