

症例報告

多嚢胞性脳軟化をきたした 遅発型 B 群レンサ球菌髄膜炎の一例

外山久実佳¹⁾ 丸山朋子¹⁾ 小川加奈¹⁾ 桂木慎一¹⁾
里村宜紀¹⁾ 根来彩子¹⁾ 西浦博史¹⁾ 小垣滋豊¹⁾

要旨 B群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus*: GBS) 髄膜炎は、治療介入の遅れが生命予後や後遺症に関わる侵襲性感染症である。今回、発症早期から抗菌薬投与を開始したが重篤な多嚢胞性脳軟化をきたした遅発型 GBS 髄膜炎症例を経験した。症例は日齢 25 の女児。来院 5 時間前から顔色不良、来院 2 時間前から発熱・哺乳不良のため近医を受診し、当院へ救急搬送された。発熱、頻脈、末梢循環不全、意識障害を認めため、敗血症スクリーニングとして血液・尿・髄液検査を実施し、速やかに抗菌薬を投与した。髄液糖低下、髄液培養から GBS が分離され GBS 髄膜炎と診断し、呼吸・循環管理を行い抗菌薬を継続した。第 17 病日の頭部造影 MRI で多嚢胞性脳軟化と硬膜下膿瘍を認め、抗菌薬 (アンピシリン) は計 8 週間投与した。新生児の発熱や哺乳不良では髄膜炎などの重症感染症を念頭におき、速やかな診断・抗菌薬治療が求められる。本症例では、発症後早期に適切な抗菌薬投与を開始し集中治療を行うも重度後遺症を生じており、今後はワクチンなどの予防法の確立が望まれる。

はじめに

髄膜炎を含む侵襲性 B 群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus*: GBS) 感染症は、治療介入の遅れが生命予後や後遺症に関わる重症感染症である。細菌性髄膜炎のなかでも *Haemophilus influenzae* b 型 (Hib) や *Streptococcus pneumoniae* による髄膜炎はワクチン接種の普及によって発症率は減少傾向にあるが、ワクチンの存在しない GBS による髄膜炎は減少することなく一定数存在している¹⁾。また、侵襲性 GBS 感染症のなかでも生後 1 週間～3 か月以内に発症する遅発型は、産道感染に加え

て、水平感染や母乳感染もあると言われており、その予防法は確立されていない²⁾。今回われわれは、発症後早期に適切な抗菌薬を投与し、救命し得たものの、多嚢胞性脳軟化をきたした遅発型 GBS 髄膜炎の症例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

1. 症 例

症例: 日齢 25, 女児

主訴: 発熱, 哺乳不良, 活気不良

現病歴: 来院当日の午前 4 時頃は普段通りに哺乳し、入眠した。午前 6 時頃より顔色不良と末梢

Key words: 侵襲性 GBS 感染症, GBS 髄膜炎, 遅発型, 新生児, 嚢胞性脳軟化

1) 大阪急性期・総合医療センター小児科・新生児科

連絡先: 丸山朋子 〒558-8558 大阪市住吉区万代東 3-1-56 大阪急性期・総合医療センター小児科・新生児科

表 来院時の各種検査所見

血算		凝固・免疫		尿検査		
WBC	2,300/ μ L	PT	87.2 %	色調	淡黄色	
Band	3.5 %	APTT	48 sec	混濁	-	
Seg	12.5 %	FDP	7.6 μ g/mL	蛋白	-	
Lymph	75.5 %	D-dimer	3.4 μ g/mL	糖	-	
Mono	4.0 %	IgG	582 mg/dL	ケトン	-	
RBC	4.31 $\times 10^4$ / μ L	IgM	20 mg/dL	潜血	-	
Hb	14.1 g/dL	静脈血液ガス		亜硝酸塩	-	
PLT	25.3 $\times 10^4$ / μ L	pH	7.288	白血球	-	
生化学		pCO ₂	43.9 mmHg	細菌	-	
Alb	3.8 g/dL	HCO ₃	21 mmol/L	髄液迅速抗原検査		
T-Bil	12.6 mg/dL	Glu	79 mg/dL	<i>S. agalactiae</i>	+	
D-Bil	0.2 mg/dL	Lac	1.25 mmol/L	<i>H. influenzae</i> type b	-	
AST	29 U/L	BE	-6.0 mmol/L	<i>S. pneumoniae</i>	-	
ALT	18 U/L	髄液検査		<i>E. coli</i>	-	
LDH	304 U/L	色調	黄白色	血液、髄液および尿培養		
ALP	269 U/L	透明度	混濁	<i>S. agalactiae</i>		
BUN	12 mg/dL	細胞数	145/ μ L	薬剤	MIC (μ g/mL)	判定
Cre	0.21 mg/dL	単核球	24/ μ L	ABPC	≤ 0.25	susceptible
Na	139 mmol/L	多核球	121/ μ L	CTX	≤ 0.25	susceptible
K	4.3 mmol/L	蛋白	650 mg/dL			
Cl	107 mmol/L	糖	<1 mg/dL			
Ca	9.8 mg/dL					
CRP	0.55 mg/dL					

冷感を認めた。午前10時頃に覚醒した際に38.2℃の発熱と哺乳不良を認めたため、近医を受診した。活気不良と著明な末梢循環不全を認め、午前11時50分に当院へ救急搬送となった。

周産期歴：在胎38週3日、体重3,010g、経膈分娩で出生。仮死なし。母体の膈GBS培養陰性。出生後経過は順調で、日齢4に母児ともに退院し、以降、完全母乳栄養であった。拡大新生児マススクリーニング（重症複合免疫不全症、脊髄性筋萎縮症を含む）は正常であった。

家族歴：両親と4歳の同胞は無症状。母の乳腺炎の既往なし。

来院時現症：身長52cm、体重3,650g（出生時からの体重増加+25g/日）、Glasgow Coma Scale E2-V1M1、体温38.1℃、血圧95/72mmHg、心拍205/分、呼吸数40~60/分、経皮酸素飽和度（室内気）97%。活気不良、顔色不良、呻吟あり。瞳孔2/2mm、対光反射±/±、大泉門平坦軟。呼吸音正常、左右差なし。副雑音なし。心音整、心

雑音なし。腹部平坦軟、腸蠕動音減弱。末梢冷感あり。網状チアノーゼあり。毛細血管充満時間3秒

来院時検査所見（表）：白血球2,300/ μ L（桿状核球3.5%、分葉核球12.5%、リンパ球75.5%）、CRP 0.55 mg/dL、髄液細胞数145/ μ L、髄液糖<1 mg/dL、髄液蛋白650 mg/dL、髄液鏡検でGram陽性球菌を認めた。

来院後経過：来院後代償性ショック状態と判断し、酸素投与、輸液を開始し、直ちに敗血症スクリーニングを実施した。黄白色混濁の髄液を認めたため、速やかに抗菌薬（アンピシリン（ABPC）340 mg+セフトキシム（CTX）340 mg）を静注した。

入院後経過（図1）：頻回の無呼吸を認めたため、気管挿管のうえ人工呼吸管理を開始した。呼吸・循環管理とともに、抗菌薬はABPC 75 mg/kg \times 4/日静注とCTX 75 mg/kg \times 4/日静注を継続した。血液・髄液培養結果からGBS髄膜炎と診

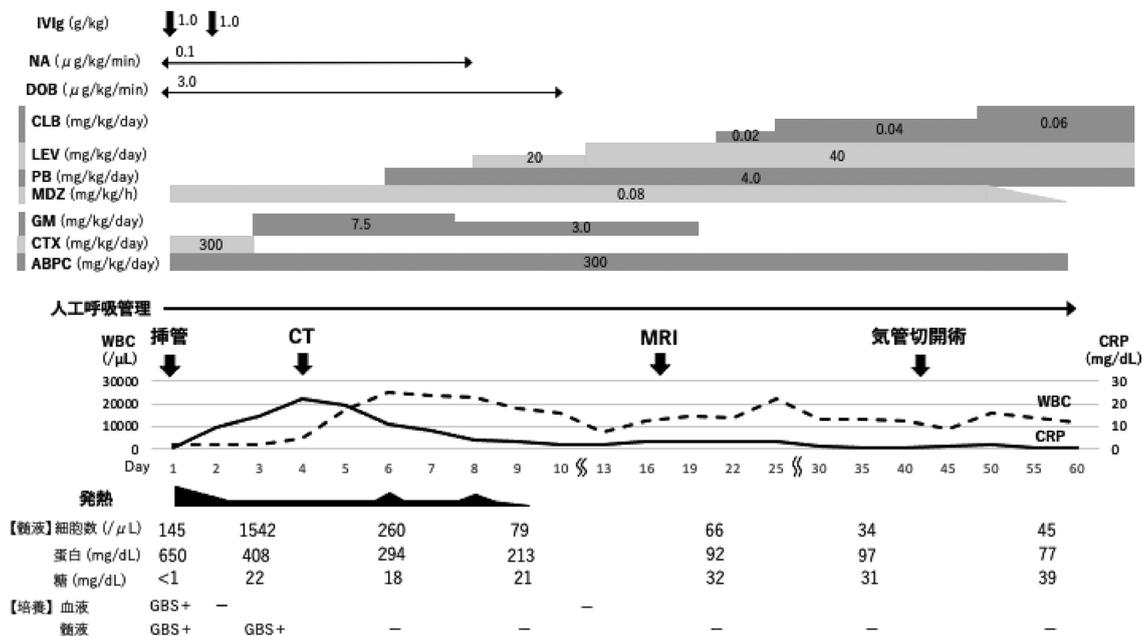


図1 入院後の経過

IVIg：ガンマグロブリン点滴静注，NA：ノルアドレナリン，DOB：ドブタミン，CLB：クロバザム，LEV：レベチラセタム，PB：フェノバルビタール，MDZ：ミダゾラム，GM：ゲンタマイシン，CTX：セフォタキシム，ABPC：アンピシリン

断し、抗菌薬感受性から第3病日にCTXは終了した。第3病日の髄液の鏡検でGram陽性球菌が確認され、髄液細胞数増多(1,542/μL)、CRP上昇もあり、感染コントロール不良と考え、同日よりゲンタマイシン(GM) 2.5 mg/kg×3/日静注を併用した。第3病日の頭部CT(図2A)では、大脳実質の広範囲に淡い低吸収域を認めた。また、第6病日から全身性けいれんと脳波異常(全般性低振幅、棘波散発)が認められ、鎮静薬として使用していたミダゾラム(MDZ)の持続投与に加え、フェノバルビタール(PB)を開始した。第17病日の頭部造影MRI(図2B, C)では、脳室拡大と大脳実質全体に嚢胞性脳軟化を認めたが、基底核や脳幹、小脳は正常範囲であった。GMは副作用も懸念し18日間で終了したが、硬膜下膿瘍(図2D)を合併しており、ABPCは8週間投与した。硬膜下膿瘍は薄く、外科的介入の適応はないと考えられた。

発症1か月後には脳室拡大の進行や脳実質の低エコー領域の拡大(図2E, F)が明瞭化した。聴

性脳幹反射は正常であった。中枢性呼吸障害が遷延していたため、第42病日に気管切開術を施行し、てんかんに対する薬剤(レベチラセタム、クロバザム, PB)の調整を行い、在宅移行期間を経て、生後5か月に自宅退院となった。なお、のちに児から分離されたGBSの莢膜型はⅢ型と判明した。

退院後経過：1歳7か月現在も固視・追視はできず未定額であるが、音刺激への反応を認める。また、在宅人工呼吸管理、経管栄養を継続し、けいれんの発作型、脳波所見に応じて、抗てんかん薬を調整中である。

II. 考 察

細菌性髄膜炎では、いかに早期に抗菌薬投与を開始するかが生命予後や後遺症の有無を左右する。細菌性髄膜炎の神経学的合併症・後遺症としては、けいれん発作や硬膜下水腫、水頭症および、または脳室拡大、硬膜下膿瘍、脳室炎、脳室周囲白質軟化症、脳軟化症などがあげられる³⁾。本症

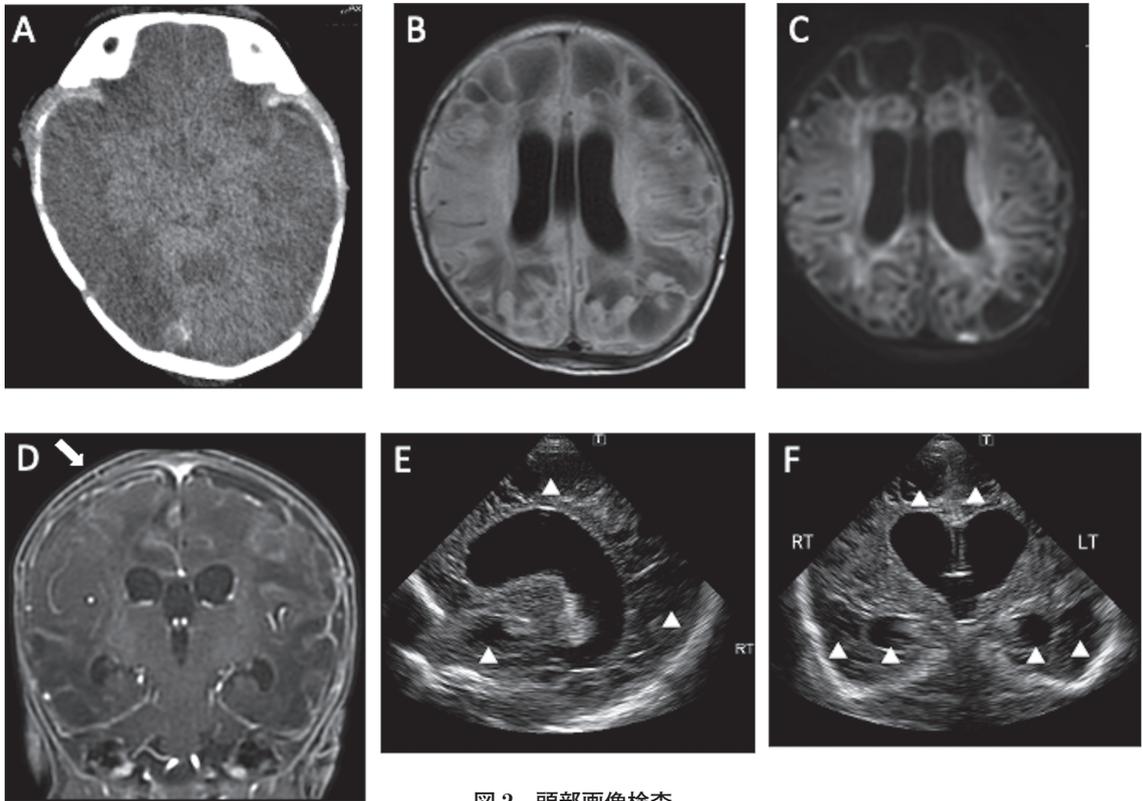


図2 頭部画像検査

- A. 第3病日の頭部CT；大脳実質の広範囲に淡い低吸収域を認める。
 B, C. 第17病日の頭部造影MRI（B：FLAIR, C：拡散強調）；脳室拡大と大脳実質全体に嚢胞性脳軟化を認める。
 D. 第17病日の頭部造影MRI（FLAIR 冠状断）；硬膜下膿瘍（白矢印）を認める。
 E, F. 第32病日の頭部超音波検査；脳室拡大と脳実質の低エコー領域（△で示す）を認める。

例では、発症から5時間半で抗菌薬投与を開始し、救命し得たものの、多嚢胞性脳軟化をきたした。以下に、このような病態をきたした原因と今後の予防法について考察する。

多嚢胞性脳軟化は、脳内多発性巣状壊死および嚢胞状変化を示す、主に新生児にみられる稀な病態である。原因として、周産期脳血管障害が最も一般的であるが、頭部外傷や感染症に続発した例も少数例ながら報告されている^{4,5)}。画像の特徴として、病変は通常、前大脳動脈と中大脳動脈の血管領域に認められ、側頭葉や基底核、視床、小脳の構造は保たれることが多いと言われている。本症例では、脳実質病変の分布は大脳左右広範囲に及び、基底核などの深部灰白質に異常所見はなく、特定の脳血管支配域に合致する病変ではな

かった。来院時は代償性ショック状態であり、低酸素や低血圧を生じるほどの呼吸・循環不全はなく、全身の低酸素や低血圧に伴う脳虚血があったとは考えにくい。本症例における脳実質病変の成因を考えるうえで、GBS菌体のもつ特性が影響した可能性が考えられる。GBSは菌体表層の莢膜型によって10タイプがあり、GBS髄膜炎の原因の過半数を占めると言われている莢膜型III型²⁾は、強い病原性をもつ膜蛋白を有している⁶⁾。III型GBSが髄膜炎や敗血症などの重症感染症を引き起こしやすい理由として、粘膜の保護機能を阻害するノイラミニダーゼの産生能力が高いこと⁷⁾、上皮細胞への接着と浸潤に関与する表面タンパク質（Spbl）やフィブリノーゲン受容体（FbsA）が存在すること^{8,9)}、脳微小血管内皮細胞への浸潤

に関与する線毛が存在すること¹⁰⁾、ケモカインを不活性化するセリンプロテアーゼ様表面 (CspA) が膜表面にあり抗貪食作用が存在すること¹¹⁾ が考えられている。本症例から分離されたGBSもIII型と判明しており、前述した特徴をもつ高病原性のGBSが脳微小血管障害から髄膜炎、脳炎や脳室炎を引き起こし、未熟な脳が急激かつ広範囲に障害を受け、巣状壊死・嚢胞状変化をきたした可能性が考えられる。

なお、このような重篤な合併症をきたした要因として、宿主側の免疫不全状態は現在までのところ明らかなものは認めていない。また、本症例において使用した抗菌薬の種類や量、抗菌薬投与のタイミング、呼吸循環管理などの治療・経過のなかで、重症化に影響した要因はなかったと考えている。本症例のGBSの感染経路については検索ができていない。調べ得た限りでは、感染経路とGBS感染症の重症度や合併症との関連を示唆する報告はないが、家族を含めた感染経路の検索は今後の検討課題である。

細菌性髄膜炎の原因菌は、3か月未満の乳児ではGBSや*Escherichia coli*が多数を占め、3か月以降の乳幼児では*H. influenzae*や*S. pneumoniae*が多数を占めている¹²⁾。小児において、2008年にHibワクチン、2010年に肺炎球菌ワクチンの国内接種（任意接種）が始まり、2010年11月からこれらのワクチン公費助成が開始され、Hibや肺炎球菌による髄膜炎は減少した。2013年には、Hib、肺炎球菌ワクチンは定期接種となり、肺炎球菌ワクチンは7価から13価になり、さらに肺炎球菌による髄膜炎は減少した。その一方でワクチンのないGBSによる髄膜炎は減少せず、相対的にその割合は増加している¹⁾。

GBS感染症は発症年齢によって早発型（生後1週間以内）、遅発型（生後1週間～3か月）、超遅発型（生後3か月以降）の3つの型に分類され²⁾、本症例は遅発型にあたる。本邦では、新生児のGBS感染予防戦略として、妊娠35～38週に実施した母体腔または肛門培養でGBS陽性の場合、経膈分娩中あるいは前期破水後に母体への抗菌薬投与が推奨されている¹³⁾。これによって産道感染を1/5程度に減らすことができ、早発型のGBS感染症は

減少している。しかし、この予防戦略では、水平感染もあると言われている遅発型や超遅発型のGBS感染症は予防できない。現時点では遅発型や超遅発型のGBS感染症の予防法は確立されておらず、発症頻度は遅発型が最も高くなっている²⁾。

この現状をふまえ、現在GBSワクチンの開発が進行中であり、複数のGBSワクチンの臨床試験が行われている。高病原性をもつIa, Ib, III型の3価GBSワクチンを母体接種したところ、安全かつ効果的に、胎盤を介した抗体移行が認められ、乳児において最低3か月抗体価が持続したという臨床試験結果も報告されており¹⁴⁾、世界保健機構のDefeating Meningitis by 2030（2030年までに髄膜炎を撲滅する）では、ワクチン認可の目標を2026年としている¹⁵⁾。本症例のような重篤な神経学的後遺症をきたす感染症を生じないためにも、早発型GBS感染症予防としての妊婦スクリーニングと分娩時抗菌薬投与の徹底とともに、遅発型GBS感染症予防としての早期の母体免疫ワクチン開発と臨床現場での実用化が望まれる。

結 語

GBS髄膜炎には速やかな診断・抗菌薬投与が求められる。本症例のように重度後遺症を生じることがあり、現行の医療のみでは限界があるため、今後はワクチンによる予防法の確立が望まれる。

症例報告に際し、保護者の文書同意を得た。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

本論文はその一部を第36回近畿小児科学会にて発表した。

文 献

- 1) 岡田賢司, 菅 秀, 庵原俊昭, 他: 小児の細菌性髄膜炎に対するワクチンの効果. 日本化学療法学会雑誌 64: 652-655, 2016
- 2) Shibata M, Matsubara K, Matsunami K, et al: Epidemiology of group B streptococcal disease in infants younger than 1 year in Japan: a

- nationwide surveillance study 2016-2020. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 41 : 559-571, 2022
- 3) Hsu MH, Hsu JF, Kuo HC, et al : Neurological complications in young infants with acute bacterial meningitis. *Front Neurol* 9 : 903, 2018
 - 4) 田角 勝, 伊藤貞男, 大野博美 : 新生児ヘルペス脳炎による多嚢胞性脳軟化症の1例 臨床および頭部断層エコー所見. *脳と発達* 16 : 322-327, 1984
 - 5) Phadke RV, Agarwal V, Naik S : Multicystic encephalomalacia secondary to head trauma. *J Neurosci Rural Pract* 8 : 158-159, 2017
 - 6) Morozumi M, Wajima T, Kuwata Y, et al : Associations between capsular serotype, multilocus sequence type, and macrolide resistance in *Streptococcus agalactiae* isolates from Japanese infants with invasive infections. *Epidemiol Infect* 142 : 812-819, 2014
 - 7) Milligan TW, Baker CJ, Straus DC, et al : Association of elevated levels of extracellular neuraminidase with clinical isolates of type III group B streptococci. *Infect Immun* 21 : 738-746, 1978
 - 8) Adderson EE, Takahashi S, Wang Y, et al : Subtractive hybridization identifies a novel predicted protein mediating epithelial cell invasion by virulent serotype III group B *Streptococcus agalactiae*. *Infect Immun* 71 : 6857-6863, 2003
 - 9) Schubert A, Zakikhany K, Pietrocola G, et al : The fibrinogen receptor FbsA promotes adherence of *Streptococcus agalactiae* to human epithelial cells. *Infect Immun* 72 : 6197-6205, 2004
 - 10) Maisey HC, Hensler M, Nizet V, et al : Group B streptococcal pilus proteins contribute to adherence to and invasion of brain microvascular endothelial cells. *J Bacteriol* 189 : 1464-1467, 2007
 - 11) Bryan JD, Shelver DW : *Streptococcus agalactiae* CspA is a serine protease that inactivates chemokines. *J Bacteriol* 191 : 1847-1854, 2009
 - 12) 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会 : “細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014”. 日本神経学会. https://www.neurology-jp.org/guidelinem/zuimaku_2014.html (参照 2023/12/14).
 - 13) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 : “産婦人科診療ガイドライン-産科編 2020”. 日本産婦人科学会. https://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2020.pdf (参照 2023/12/14).
 - 14) Bjerkhaug AU, Ramalingham S, Mboizi R, et al : Corrigendum to “The immunogenicity and safety of Group B Streptococcal maternal vaccines: A systematic review”. *Vaccine* 42 : 84-98, 2024
 - 15) Trotter CL, Alderson M, Dangor Z, et al : Vaccine value profile for Group B streptococcus. *Vaccine* 41 (Suppl 2) : S41-S52, 2023

**A case of late-onset Group B *Streptococcus* meningitis complicated
by multicystic encephalomalacia**

Kumika TOYAMA¹⁾, Tomoko MARUYAMA¹⁾, Kana OGAWA¹⁾, Shinichi KATSURAGI¹⁾,
Yoshinori SATOMURA¹⁾, Ayako NEGORO¹⁾, Hiroshi NISHIURA¹⁾, Shigetoyo KOGAKI¹⁾

1) *Pediatrics & Neonatology, Osaka General Medical Center*

Group B *Streptococcus* (GBS) meningitis is an invasive infectious disease in which delayed therapeutic intervention is associated with poor prognosis and sequelae. This study encountered a case of late-onset GBS meningitis complicated by multicystic encephalomalacia despite early initiation of antimicrobial treatment. The patient was a 25-day-old female infant. She presented with poor feeding and fever for 2 h, and pale complexion for 5 h before visiting a local hospital. The patient was transferred to this hospital via ambulance. Fever, tachycardia, peripheral circulatory failure and impaired consciousness were observed; sepsis screening was immediately performed and antimicrobials were administered subsequently. Based on the low levels of CSF glucose and positive GBS culture, the patient was diagnosed with GBS meningitis. Intensive respiratory and circulatory management was performed using antimicrobials. However, head contrast-enhanced magnetic resonance imaging on day 17 showed multicystic encephalomalacia and a subdural abscess. Antimicrobials (ampicillin) were administered for eight weeks. Neonatal fever and poor feeding require prompt diagnosis and antimicrobial treatment for severe infections, such as meningitis. The establishment of preventive methods against GBS infections, such as vaccines, is desirable because severe sequelae can occur despite early appropriate antimicrobial treatment after disease onset.

Key words : invasive GBS infection, GBS meningitis, late-onset, neonatal, multicystic encephalomalacia

(受付 : 2024 年 11 月 23 日, 受理 : 2025 年 2 月 20 日, 受付 No. 1093)

* * *