

## 症例報告

複数の耐性遺伝子を有する莢膜型 23A の  
ペニシリン耐性肺炎球菌による髄膜炎の一例

平 嶋 秀 伍<sup>1)</sup> 小 松 洋 介<sup>1)</sup> 清 水 博 之<sup>2)</sup>  
小 笹 浩 二<sup>1)</sup> 咲 間 裕 之<sup>1)</sup> 菊 池 信 行<sup>1)</sup>

**要旨** ワクチン非含有型 (non-vaccine type : NVT) の莢膜型 23A の肺炎球菌による細菌性髄膜炎の 3 歳女児例を経験した。発熱と頭痛を主訴に受診し、髄膜刺激徴候を認め、速やかに抗菌薬投与を開始した。後日、血液と髄液から *Streptococcus pneumoniae* が検出された。薬剤感受性試験結果で感性和報告を受けたセフトキシムとメロペネムでは改善を認めず、バンコマイシンを併用した後に改善を示した。β-ラクタム系薬の耐性に関わるペニシリン結合タンパクの遺伝子解析では、3 種の PBP 遺伝子に変異を有する penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* [genotype (g) PRSP] と判定された。肺炎球菌結合型ワクチンの導入によって、肺炎球菌性髄膜炎は減少したが、近年再び NVT 肺炎球菌による髄膜炎は増加している。また、NVT の肺炎球菌の中に gPRSP が出現しつつあり、薬剤感受性試験結果と遺伝子学的薬剤耐性に乖離を認める株が存在することから、髄膜炎治療時の抗菌薬選択には慎重な判断が求められると結論された。

## はじめに

肺炎球菌は時に肺炎や髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal diseases : IPD) を惹起し、小児においては最も重視すべき細菌の一つである。肺炎球菌感染症の制御を目的に、予防としての肺炎球菌結合型ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine : PCV) の開発と普及が進められ、IPD は激減した<sup>1)</sup>。一方で、それらに含まれない莢膜型 (non-vaccine type : NVT)

が次第に増加している<sup>2)</sup>。加えて、NVT 株中にペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* : PRSP) が出現しつつあることが治療上の問題として注目されている<sup>3)</sup>。特に髄膜炎においては、起炎菌が NVT でかつ PRSP である場合、髄液への移行性が良好で、殺菌性に優れた抗菌薬を時期を逸せずを選択、投与することがその感染制御に重要となる。

今回われわれは、NVT でかつ遺伝子型が PRSP であった肺炎球菌 (genotype PRSP : gPRSP) に

**Key words** : 肺炎球菌性髄膜炎, ワクチン非含有血清型, 肺炎球菌結合型ワクチン, ペニシリン耐性肺炎球菌, 薬剤感受性試験

1) 横浜労災病院小児科 2) 藤沢市民病院臨床検査科

連絡先 : 小笹浩二 〒222-0036 横浜市港北区小机町3211 独立行政法人労働者健康安全機構 横浜労災病院小児科

表 1 入院時検査所見

| 血算         |                          | 生化学       |             | 髄液検査        |                      |
|------------|--------------------------|-----------|-------------|-------------|----------------------|
| 白血球        | 25.6×10 <sup>3</sup> /μL | BUN       | 9.7 mg/dL   | 外観          | 混濁                   |
| 好中球        | 87.00%                   | Cre       | 0.3 mg/dL   | 細胞数         | 555/μL               |
| リンパ球       | 10.00%                   | CRP       | 18.13 mg/dL | 単核          | 43%                  |
| 赤血球        | 4.96×10 <sup>6</sup> /μL | TP        | 6.7 g/dL    | 多核          | 57%                  |
| 血色素        | 13.4 g/dL                | Alb       | 2.8 g/dL    | 蛋白定量        | 149 mg/dL            |
| 血小板        | 34.4×10 <sup>4</sup> /μL | T-Bil     | 0.5 mg/dL   | 糖定量         | 1 mg/dL              |
| 凝固         |                          | AST       | 16 U/L      | Cl          | 111 mg/dL            |
|            |                          | ALT       | 7 U/L       | 培養結果        |                      |
|            | PT-INR                   | 1.1       | LDH         |             | 305 U/L              |
|            | APTT                     | 36.2 秒    | CK          |             | 30 U/L               |
|            | D-dimer                  | 8.8 μg/mL | Na          |             | 130 mEq/L            |
| Fibrinogen | 792 mg/dL                | K         | 3.7 mEq/L   | 血液          | <i>S. pneumoniae</i> |
| 尿検査        |                          | Cl        | 96 mEq/L    | 髄液          | <i>S. pneumoniae</i> |
|            |                          | Glu       | 215 mg/dL   | 尿           | (-)                  |
|            | 白血球                      | (-)       | PCT         | 19.88 ng/mL |                      |
|            | 亜硝酸                      | (-)       |             |             |                      |

*S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae*

よる小児の髄膜炎例を経験し、治療抗菌薬に対する反応が鈍く遷延化した例を経験した。今後、gPRSP による髄膜炎の初期治療抗菌薬の選択において、耐性を考慮した慎重な判断が求められることが示唆されたので報告する。

## I. 症 例

**症例：**3 歳 10 か月，女児

**主訴：**発熱，頭痛，歩行困難

**既往歴：**特記すべき既往なし

**周産期歴：**41 週 3 日，3,472 g で出生，特記所見なし

**家族歴：**免疫不全の家族歴なし

**生活歴：**父に感冒症状あり

**予防接種歴：**13 価 PCV (PCV13) は生後 2, 3, 4 か月，1 歳に接種済み，その他についても年齢相応に接種済み

**現病歴：**入院 4 日前に発熱し，翌日には耳痛も出現したため近医を受診した。中耳炎と診断されたが，その後も発熱が持続し，歩行困難と頭痛が出現したため当院へ紹介受診した。

**入院時現症：**身長 105 cm，体重 14.6 kg，体温 40.1℃，脈拍 107/分，呼吸数 32/分，SpO<sub>2</sub> 97%

(室内気)，血圧 116/84 mmHg。顔色不良で悪寒戦慄があり，GCS E4V4M6 であった。瞳孔は右 3.0 mm，左 3.0 mm で対光反射を認めた。項部硬直と咽頭発赤，右鼓膜の発赤を認め，呼吸音や心音，腹部所見，皮膚所見に異常は認めなかった。

**入院時検査所見 (表 1)：**血液検査で白血球数 25,600/μL (好中球 87.0%，リンパ球 10.0%)，CRP 18.13 mg/dL，プロカルシトニン 19.88 ng/mL と上昇を認めた。肝障害や腎障害などの臓器障害所見は認めなかった。また，播種性血管内凝固症候群を疑う血小板低下や凝固能の異常は認めなかった。尿沈渣に異常は認めなかった。胸部 X 線写真では肺炎像を認めなかった。頭部 CT 検査で頭蓋内圧亢進を疑う脳浮腫や占拠性病変は認めなかった。髄液は外観が混濁しており，細胞数 555/μL (多核球 56.7%) と多核球優位の細胞増多と，髄液糖 1 mg/dL の糖低下を認めた。髄液の塗抹グラム染色像ではグラム陽性レンサ球菌を認めた。以上から，細菌性髄膜炎と診断し，入院加療の方針とした。

**入院後経過 (図)：**血液培養，尿培養，髄液培養を提出し，速やかにセフトキシム (CTX) 300 mg/kg/日，メロペネム (MEPM) 120 mg/kg/日，デキサメタゾン (DEX) 0.5 mg/kg/日の投

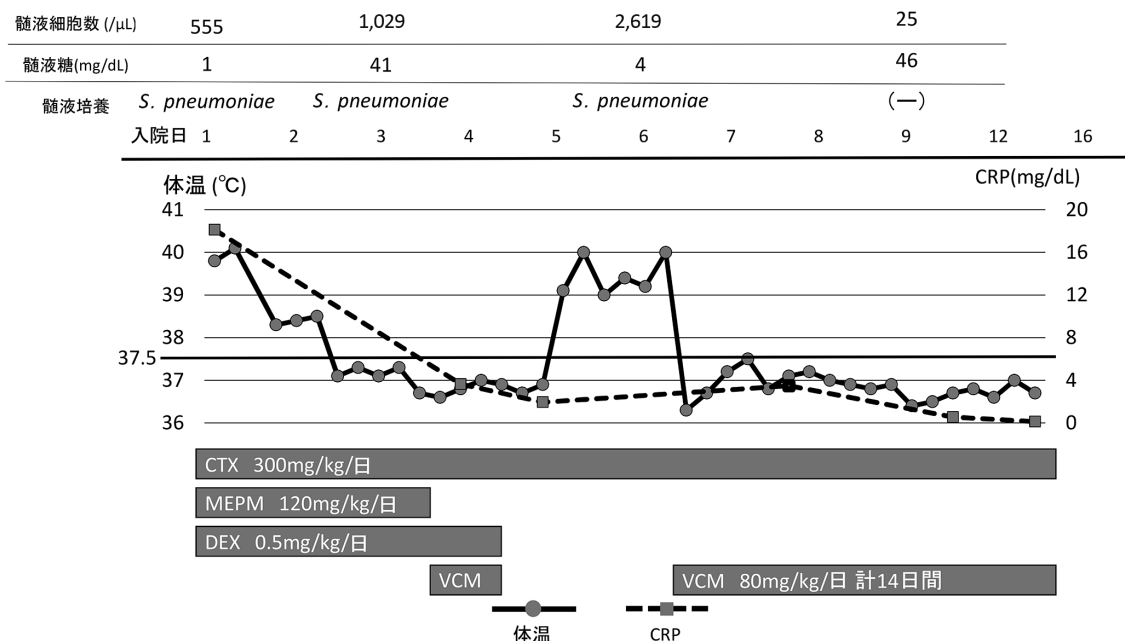


図 経過表

*S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae*, CTX : cefotaxime, MEPM : meropenem, DEX : dexamethasone, VCM : vancomycin

与を開始した<sup>4)</sup>。入院翌日には解熱が得られ、入院3日目の髄液検査では髄液糖は改善したが、細胞数は上昇しており、塗抹グラム染色像でグラム陽性レンサ球菌を認めた。また、入院時に採取した髄液培養および血液培養から *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) が検出され、CTX 耐性の PRSP を考慮して MEPM をバンコマイシン (VCM) 60 mg/kg/日に変更した。入院4日目には検出された肺炎球菌の感受性が判明し (表2)、ペニシリン G (PCG) に対する MIC は 1.0  $\mu$ g/mL で PRSP, CTX の MIC は 0.25  $\mu$ g/mL で感性, MEPM の MIC は 0.12  $\mu$ g/mL で感性, VCM の MIC は  $\leq 1.0$   $\mu$ g/mL で感性和判定された。菌種および感受性の結果から、DEX, VCM を中止して CTX 単剤での抗菌薬投与を継続した。しかし、入院5日目には再度の発熱と意識レベルの低下をきたした。DEX 終了後の一過性発熱と考えられたが、入院6日目の髄液検査では細胞数のさらなる増加と髄液糖の再低下を認め、同日に採取した血液培養および髄液培養から塗抹グラム染色像でグラム陽性球菌が再検出された。臨床経過から

表 2 肺炎球菌の薬剤感受性結果

| 薬剤名                           | MIC<br>( $\mu$ g/mL) | 判定* |
|-------------------------------|----------------------|-----|
| Benzylpenicillin              | **                   | R   |
| Amoxicillin                   | 4                    | —   |
| Cefotaxime                    | 0.25                 | S   |
| Ceftriaxone                   | 0.25                 | S   |
| Imipenem                      | $\leq 0.03$          | S   |
| Clarithromycin                | 0.5                  | I   |
| Teicoplanin                   | 4                    | —   |
| Chloramphenicol               | $\leq 2$             | S   |
| Vancomycin                    | $\leq 1$             | S   |
| Sulfamethoxazole trimethoprim | 20                   | I   |
| Ofloxacin                     | $\leq 1$             | S   |
| Levofloxacin                  | $\leq 0.5$           | S   |
| Meropenem                     | 0.12                 | S   |
| Rifampicin                    | $\leq 0.25$          | S   |

\*各判定は CLSI の髄膜炎のブレイクポイントから判定。

\*\*最初の検出時は菌の発育不良のためドライプレート法で R 判定、その後2度目の検出で MIC 1.0 が判明した。

CTX の有効性が低い PRSP を考慮し VCM を再投与した。また、同日に撮像した頭部および脊椎の MRI では、解剖学的な異常や中耳の明らかな

骨融解像、膿瘍形成は認められなかったが、鼓膜発赤が残存しており、髄腔への交通の可能性も考慮し鼓膜切開を施行して少量の排膿を得た。入院7日目には解熱が得られ、児の意識レベルも改善した。入院9日目の髄液検査では、細胞数の低下、髄液糖の上昇を認め、グラム染色で細菌を認めず、血液培養および髄液培養の陰性化を確認した。VCMを再開後、14日間の抗菌薬投与を完遂した。

血液および髄液から分離された肺炎球菌については後日、東京医科大学微生物分野へ依頼し、莢膜膨化法による血清型別で23Aと判定された。同時に実施されたreal-time PCR法によるペニシリン結合タンパク（penicillin-binding protein：PBP）の遺伝子解析では、各PBPをコードする*pbp1a*、*pbp2x*、および*pbp2b*遺伝子のすべてに耐性化に関与するアミノ酸置換を認め、gPRSPであると確定された。

なお、発症から7か月経過した時点で、感音性難聴やてんかん発作、知的発達症などの後遺症や、免疫不全を疑う感染症の反復などは認めていない。

## II. 考 察

肺炎球菌性髄膜炎は小児における重症感染症の一つであり、早期診断と早期治療が必須となる疾患である。肺炎球菌感染症の予防として、本邦においては2010年2月から小児へのPCV7の接種が開始され、定期接種化を経て2013年11月にPCV13へと変更され、既に12年が経過した。2023年6月にはPCV15が小児へ拡大され、2024年10月にはPCV13がPCV20へと切り替えられている。

PCV導入前の2010年における小児IPDの起炎菌は、PCV13に含まれる株が全体の89%を占めていたが、PCV13導入後の2014年から2016年では17.2%と著明に減少している<sup>2)</sup>。その反面、NVTは8.0%から49.0%まで増加しており、NVT肺炎球菌による髄膜炎の増加傾向が注目されている<sup>2)</sup>。この現象は、PCVの普及に伴って100種類も存在する莢膜型の中のPCVタイプが激減し、それに替わってNVTタイプが次第に増加するこ

と、すなわち血清型置換（serotype replacement）が生じていることによるとされる<sup>5)</sup>。

また、PCV導入前後での肺炎球菌の薬剤耐性に関する検討では、分離株全体として耐性菌が減少している<sup>2)</sup>。その理由は、gPRSPやgPISP（*pbp1a+2x*）（遺伝子型ペニシリン中間耐性肺炎球菌（genotype penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae*）の薬剤耐性株が多くを占める6Bや19F、23FによるIPDが減少したことによるとされている<sup>1,3)</sup>。一方で、NVTである15Aや35BにgPRSPが出現し始めているが、Multilocus Sequence Typing (MLST) 解析や、ゲノム上の耐性遺伝子と莢膜遺伝子群領域の解析では、これら双方の遺伝子を含む20 kb前後の長いDNA鎖が遺伝子組換えを生じること、すなわち莢膜型置換（capsular switching）が生じることが明らかにされている<sup>3)</sup>。

本症例で分離された肺炎球菌は、血清型別および遺伝子解析によってNVTである莢膜型23AのgPRSPと判定され、MLST解析ではSequence Typing (ST) は166であった。本邦における23AのMLST解析に関する報告では、その多くは*pbp2b*、*pbp2x*に変異を認めるST338、5242、438であり<sup>3)</sup>、gPRSPは338の近縁である9619の1例のみが報告されている<sup>2)</sup>。今回分離されたST166はスペインから報告された血清型9VにみられるST156の近縁とされ<sup>2)</sup>、これまでの分離株とはその遺伝子背景が異なり、新たな遺伝子組換えによる莢膜型置換を生じた肺炎球菌である可能性が示唆された。

本症例では、日本神経学会から刊行されている細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014を参考に、CTXとMEPMで加療を開始した。その後にMICによる薬剤耐性試験の結果から、CTX単剤に変更した。しかし、菌の消失には至らず、最終的にはCTXとVCMの併用で培養の陰性化を確認した。当院での薬剤耐性判定は、米国臨床検査標準委員会の髄膜炎に対するブレイクポイントを参考に、PCGでMIC $\leq$ 0.063  $\mu$ g/mL、CTXでMIC $\leq$ 0.5  $\mu$ g/mL、MEPMでMIC $\leq$ 0.25  $\mu$ g/mLとしている。一方で、Ubukataら<sup>6)</sup>の報告では、gPRSPのMIC分布はPCGで0.25～4  $\mu$ g/mL、

CTX で 0.25~16  $\mu\text{g/mL}$ , MEPM で 0.125~16  $\mu\text{g/mL}$  に分布し, PCG に対してはすべてが耐性と判定されるが, CTX や MEPM に対しては薬剤感受性試験では感性和判定される株が混在し, それらの株に対しては殺菌効果が低下していることが示されている。さらに, 肺炎球菌は環境変化で溶菌しやすいことを特徴とし<sup>7)</sup>, 菌の培養時間や被験菌の菌数, 測定培地などによって, コロニー形成への影響から感受性成績にばらつきが生じることに留意が必要である。

肺炎球菌の $\beta$ -ラクタム系薬剤に対する耐性化は, これらの標的タンパクである細胞壁合成酵素, すなわち PBP の機能的変化によって獲得され, PBP1A と 2B にはペニシリン系とカルバペネム系が, PBP2X にはセフェム系が高い親和性を示すとされている<sup>8)</sup>。今回分離された肺炎球菌は gPRSP であり, 親和性の高い PBP の変異によって CTX や MEPM の感受性および殺菌性が低下していたため, VCM を併用するまで菌の消失が得られなかったと考えられる。本症例では一度追加した VCM を薬剤耐性試験の結果を根拠に中止しているが, 臨床経過などとの総合的な判断が必要であったと考えられた。ただし, 本症例では過去の既往を鑑みて免疫不全の評価を十分に検討しておらず, 治療に難渋した要因として患者側の要因がある可能性については否定できていない。

また, PRSP による髄膜炎に対する VCM 単剤投与については, VCM の髄液移行性が安定しないこと<sup>9)</sup>や, CTX と VCM を併用することで相加作用が得られること<sup>10)</sup>, VCM 単剤での治療失敗例の報告<sup>11)</sup>などから一般的に推奨されていない。

以上を勘案すると, 通常, 莢膜型や genotype が明らかになるには時間を要するため, MIC による phenotype で PRSP と判定された場合には, gPRSP を考慮して CTX と VCM の併用が治療選択肢の一つとなりうる可能性が示唆された。事実, The Infectious Diseases Society of America が刊行している Practice guidelines for the management of bacterial meningitis<sup>12)</sup>では, PCG に対する MIC の値によって VCM 併用の推奨が定められている。

莢膜型 23A の肺炎球菌による髄膜炎の報告数

は少ないが, gPRSP が新たに検出されたことから今後の動向に注視する必要がある。また, 臨床検査における薬剤耐性試験の成績と耐性遺伝子学的解析結果に乖離を認める例が存在するため, 抗菌薬の選択にはより慎重であることが求められる。

論文投稿にあたり, 保護者に同意を得た。

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。

## 謝辞

莢膜血清型の同定, 遺伝子型解析を行っていた東京医科大学微生物学分野の高田美佐子先生と生方公子先生に深謝致します。

本文の主旨は 2025 年 4 月, 第 128 回日本小児科学会で発表した。

## 文 献

- 1) Iwata S, Takata M, Morozumi M, et al : Drastic reduction in pneumococcal meningitis in children owing to the introduction of pneumococcal conjugate vaccines : Longitudinal analysis from 2002 to 2016 in Japan. J Infect Chemother 27 : 604-612, 2021
- 2) Ubukata K, Takata M, Morozumi M, et al : Effects of pneumococcal conjugate vaccine on genotypic penicillin resistance and serotype changes, Japan, 2010-2017. Emer Infect Dis 24 : 2010-2020, 2018
- 3) Takata M, Ubukata K, Miyazaki H, et al : Diversity of amino acid substitutions of penicillin-binding proteins in penicillin-non-susceptible and non-vaccine type *Streptococcus pneumoniae*. J Infect Chemothe 28 : 1523-1530, 2022
- 4) 亀井 聡, 細矢光亮, 石川晴美, 他 : 細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014. 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会 (編), 南江堂, 東京, 1-123
- 5) Sakata H, Sato Y, Toyonaga Y, et al : Serotype replacement of *Streptococcus pneumoniae* due to seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. Pediatr Int 60 : 52-56, 2018
- 6) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, et al : Antibio-

- otic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. Antimicrob Agents Chemother 48 : 1488-1494, 2004
- 7) 小栗豊子：肺炎球菌の検査法 臨床材料からの検査法（分離・同定・薬剤感受性）. 臨床と微生物 51 : 415-422, 2024
  - 8) Ubukata K, Muraki T, Igarashi A, et al : Identification of penicillin and other beta-lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae* by polymerase chain reaction. J Infect Chemother 3 : 190-197, 1997
  - 9) Ahmed A, Jafri H, Lutsar I, et al : Pharmacodynamics of vancomycin for the treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother 43 : 876-881, 1999
  - 10) Ribes S, Taberner F, Domenech A, et al : Evaluation of ceftriaxone, vancomycin and rifampicin alone and combined in an experimental model of meningitis caused by highly cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* ATCC 51916. J Antimicrob Chemother 56 : 979-982, 2005
  - 11) Cabellos C, Guillem L, Pelegrin I, et al : Penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis: treatment in the real world and in guidelines. Antimicrob Agents Chemother 66 : e0082022, 2022
  - 12) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al : Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. Clin Infect Dis 39 : 1267-1284, 2004

---

#### A case of meningitis caused by capsular type 23A and genetically penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

Shugo HIRASHIMA<sup>1)</sup>, Yosuke KOMATSU<sup>1)</sup>, Hiroyuki SHIMIZU<sup>2)</sup>,  
Koji OZASA<sup>1)</sup>, Hiroyuki SAKUMA<sup>1)</sup>, Nobuyuki KIKUCHI<sup>1)</sup>

1) Department of Pediatrics, Yokohama Rosai Hospital

2) Department of Clinical Laboratory, Fujisawa City Hospital

We report a case of bacterial meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 23A (non-vaccine type [NVT]) in a 3-year-old girl. The patient presented with fever, headache, and meningeal irritation signs; antimicrobial therapy was promptly initiated, and *S. pneumoniae* was later detected in both the blood and cerebrospinal fluid. Although antimicrobial susceptibility testing results indicated susceptibility to both cefotaxime and meropenem, no improvement was observed, and vancomycin was therefore added to the treatment regimen. Genetic analysis of penicillin-binding proteins (PBPs) associated with  $\beta$ -lactam resistance revealed that the strain had mutations in three PBP genes, and it was eventually identified as a penicillin-resistant *S. pneumoniae* [genotype (g)] (gPRSP) strain.

The introduction of pneumococcal conjugate vaccines has reduced the incidence of pneumococcal meningitis; however, the number of cases of meningitis caused by NVT pneumococci has increased recently. Moreover, these include those caused by gPRSP strains, some of which also show discrepancies between antimicrobial susceptibility test results and genetic antimicrobial resistance. Therefore, it is recommended that careful judgment be exercised when selecting antibiotics for meningitis treatment.

**Key words :** pneumococcal meningitis, non-vaccine type, pneumococcal conjugate vaccines, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, antimicrobial susceptibility testing

(受付：2025 年 10 月 18 日，受理：2026 年 3 月 8 日，受付 No.1123)