

原著

Haemophilus influenzae type b 髄膜炎後に Hib ワクチンを接種した乳児例*

小澤 淳^{1,2)} 大石 智洋³⁾ 白井 崇準²⁾

要旨 症例は9カ月の女児。発熱、嘔吐、傾眠傾向で受診し、*Haemophilus influenzae* b型による化膿性髄膜炎と診断され、CTRX+MEPNなどによる治療を行った。治療後の抗莢膜多糖体抗体価が感染防御レベル以下であったためアクトヒブ®を接種した。接種後4週間で長期感染防御レベル以上への上昇を認めた。Hib 播種性感染症に罹患した低年齢の児では、再感染の予防のため Hib ワクチンの接種を行う必要性が示された。

はじめに

インフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b : Hib) は、わが国における化膿性髄膜炎の原因菌の第1位であり¹⁾、5歳未満10万人当たり年間11.7と推測されている²⁾。Hib 髄膜炎による死亡率は1.5%であり¹⁾、また、近年はBLNARなどの薬剤耐性菌の増加が指摘されている^{1,3)}。

諸外国では、Hib ワクチンがすでに定期接種化され、Hib 感染症が激減している^{4,5)}。一方、わが国でも2008年12月から、Hib ワクチンの一つであるアクトヒブ®の任意接種が可能となった。今回、われわれは Hib 髄膜炎罹患後にアクトヒブ®の接種を行い、その接種前後で抗 PRP 抗体価の測定を行った症例を経験し、Hib 髄膜炎罹患後にアクトヒブ®を接種する有効性が確認されたので報告する。

1. 症例報告

症例：9カ月，女児。

主訴：発熱，嘔吐，傾眠傾向。

家族歴・既往歴：特記すべきことはない。

現病歴：1カ月前から鼻汁が出現していた。発熱、嘔吐が出現したため、1病日に近医を受診し、CDTR-PI を処方された。しかしその後も改善がなく、さらに傾眠傾向が出現したため、3病日に当科を受診し、細菌性髄膜炎と診断され治療のため入院した。

入院時現症：体重 10 kg，JCS II-10，体温 37.5℃，心拍数 150/分，血圧 97/46 mmHg，頭頸部大尖門膨隆，項部硬直あり，Bruzdinski 徴候陽性，咽頭・鼓膜 特記すべき所見なし，リンパ節腫大なし，胸腹部 特記すべき所見なし。

入院時検査所見 (表 1)：CRP および髄液細胞

* An infant case who successfully got Hib vaccination after *Haemophilus influenzae* type b meningitis

Key words : Hib, 抗 PRP 抗体, Hib ワクチン, 髄膜炎

- 1) 新潟県立妙高病院小児科 Junichi Ozawa
〔〒949-2106 妙高市大字田口 147-1〕
- 2) 新潟県立六日町病院小児科 Takatoshi Shirai
- 3) 新潟県立新発田病院小児科 Tomohiro Ohishi

表 1 入院時検査所見

〈血液〉		〈髄液〉	
WBC	7,800/ μ l	cell	4,053/ μ l
RBC	343 \times 10 ⁴ / μ l	poly.	3,136/ μ l
Hb	8.6 g/dl	mono.	917/ μ l
Ht	25.2%	pro.	129 mg/dl
Plt	12.4 \times 10 ⁴ / μ l	Cl	111 mEq/l
AST	19 IU/l	sug.	13 mg/dl
ALT	13 IU/l		
LDH	228 IU/l	〈培養〉	
T-Bil	0.48 mg/dl	血液	<i>H. influenzae</i>
BUN	9.7 mg/dl	髄液	<i>H. influenzae</i>
Cre	0.23 mg/dl		
Na	131 mEq/l	(24 病日)	
K	3.7 mEq/l	IgG	619 mg/dl
Cl	96 mEq/l	IgG1	521 mg/dl
CK	10 IU/l	IgG2	64 mg/dl
BS	162 mg/dl	IgG3	29 mg/dl
CRP	36.95 mg/dl	IgG4	5 mg/dl
		IgA	51 mg/dl
		IgM	64 mg/dl

数の多核球優位の著明な上昇を認め、さらに髄液の検鏡でグラム陰性桿菌(後日, *Haemophilus influenzae* type b (*H. influenzae* type b) と判明) を認めた。

入院後経過: グラム陰性桿菌による細菌性髄膜炎と診断し、3 病日から DEX 0.15 mg/kg 点滴静注後に、CTRX 100 mg/kg/day+MEPN 112 mg/kg/day、マンニトール 0.25 ml/kg \times 4/day で治療を開始した。4 病日に解熱した。5 病日、抗菌薬投与後 40 時間で髄液の再評価を施行し、菌の消失を確認した。3 病日の髄液から *H. influenzae* が検出され、軽度肝機能障害を認めていたこともあり、感受性を検討のうえ(表 2)、5 病日から MEPN を中止し CTRX 単独とした。DEX は 0.15 mg/kg \times 4/day を 4 日間投与した。

また、CT で副鼻腔に鼻汁の貯留をわずかに認めていたが、後鼻腔培養では同様の菌は検出されなかった。明らかに原因となり得る基礎疾患は認められなかった。

8 病日から、再発熱を認めた。患児の全身状態は比較的良好ではあったが、10 病日に再燃や合併症の有無について評価した。WBC 16,600、CRP 20.12 と再上昇を認めていたが、髄液細胞数は

表 2

菌種	<i>Haemophilus influenzae</i>	
gBLNAR : PBP3 変異		
生物型 (ID テスト・HN-20 ラピッド、ニッスイ)	2	
莢膜血清型 (抗血清による凝集反応)		b
β ラクターマーゼ産生		陰性
薬剤感受性 (Etest, 5% CO, 37°C)		
MIC (μ g/ml)	ABPC	1.0
	ABPC/SBT	1.0
	PIPC	0.094
	MEPM	0.094
	CTX	0.75
	CTRX	0.25

386 であり、検鏡で髄液中に菌は確認できず(後日培養で陰性を確認)、再燃は強くは疑われなかった。また、頭部 MRI を施行したが、膿瘍、硬膜下水腫などは認められなかった。DEX 中止後の発熱あるいは薬剤熱と考えて経過を観察した。その後、19 病日に解熱し、血液検査でも改善を認め、抗菌薬による治療を終了した。

21 病日に聴性脳幹反応 (auditory brain stem response : ABR) を施行し、異常のないことを確認した。24 病日、血液検査で CRP の陰性化を確認し、髄液検査でも改善傾向を認めた。また、CT で明らかな合併症は認められなかった。入院前に可能であったつかまり立ちが可能になり、10 カ月時の津守式発達検査で DQ 110 であった。25 病日に退院した(図)。

52 病日、千葉大学に依頼し抗 PRP 抗体価を測定した。測定法は、BINDAZIME Human anti *Haemophilus influenzae* enzyme immunoassay kit (The Binding Site Ltd., Birmingham, UK) を用いて、ELISA 法にて行った。その結果、抗 PRP 抗体価 <0.1 μ g/ml と感染防御レベルに達していなかったため、アクトヒブ® の接種を行った。接種は薬剤添付文書に従い、76 病日から 2 回、4 週間隔で皮下注射した。2 回目接種後約 4 週間の 124 病日で、再び抗 PRP 抗体価を測定したところ、8.48 μ g/ml と長期感染防御レベル以上の上昇を認めていた。また、24 病日の検査で IgG2 64 mg/dl と低値であり(表 1)、今後再検査する必要があると考えられた。本患児には再燃や合併症などは認め

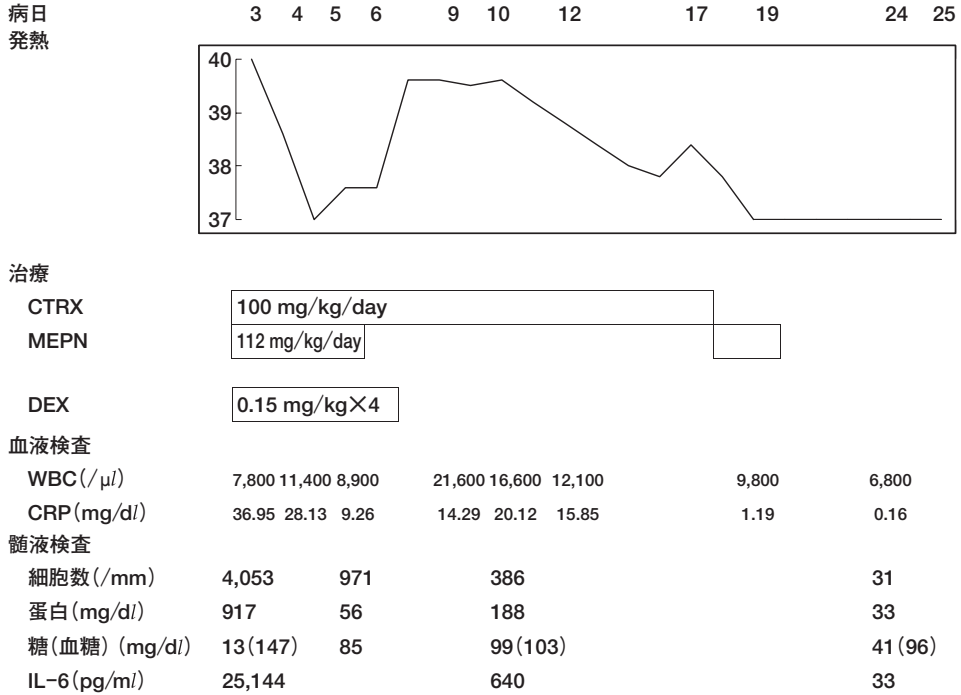


図 入院経過

ておらず、現在外来で経過観察中である。

II. 考 察

Hib は莢膜を有する細菌であるが、その莢膜多糖体である polyribosylribitol phosphate (PRP) に対する抗体が感染防御抗体であることが知られている。Hib は莢膜の働きにより好中球の貪食から免れているが、莢膜に抗 PRP 抗体が結合し、さらに補体が結合することにより好中球が活性化され(オプソニン化)、好中球はこの結合体を貪食する(opsonophagocytosis)。抗 PRP 抗体は T 細胞非依存性に産生され、IgG2 分画に属している^{6,7)}。なお Hib の感染予防に必要な抗体価(感染防御レベル)は 0.15 μg/ml、長期の感染予防に必要な抗体価(長期感染防御レベル)は 1 μg/ml とされている⁸⁾。

この抗体は、出生後、母からの移行抗体として存在するものの、これは生後 3 カ月頃に消失する。また、乳幼児では IgG2 分画に属する抗体の産生能が低いいため、抗 PRP 抗体の産生が十分ではない。わが国における Hib 全身感染症患児における抗 PRP 抗体価の検討でも、ほぼ全例で急性期か

ら回復期にかけて抗体価の上昇を認めるものの、免疫グロブリン製剤を投与された症例を除けば、2 歳未満の児では全例が長期感染防御レベル以上には抗体価は上昇していなかった^{9,10)}。また、抗 PRP 抗体価上昇に対するステロイド剤の影響に関して、それらを使用していない 2 歳未満の症例でも抗体価の上昇は不良であったことから、回復期の抗体価上昇が十分でない要因としてやはり低年齢であることが存在するものと考えられた¹⁰⁾。

4 歳未満児に PRP のみを接種しても、効果的な免疫を誘導することはできず、それには T 細胞を介する免疫記憶細胞および免疫実行細胞の誘導が必須であり、このためには PRP にキャリア蛋白を結合させた結合型 PRP (T 細胞依存性抗原)を接種する必要がある⁷⁾。わが国でも 2008 年 12 月からアクトヒブ®の任意接種が可能となった。このワクチンは、キャリア蛋白として破傷風トキソイドを用いたもの (PRP-T) であるが、わが国での治験においても追加接種 4 週間後の 1 μg/ml 以上の抗体保有率は 100%とその有効性が確認され、また副反応に関しては重篤なものではなく、

ほとんどの症状が一過性であり、それによる治験中止例は認められなかった⁷⁾。

今回、われわれが経験した症例では、感染後も抗 PRP 抗体価は感染防御レベル以下であったが、アクトヒブ[®]を接種することで、長期感染防御レベル以上の抗体価が得られた。回復期にも抗体価の上昇が得られなかったことについて、前述のように低年齢であったことがその要因としてあるものと思われた。さらに、抗体価の上昇を認めなかった症例で、免疫学的に明らかな異常がなかったにもかかわらず Hib に再感染した症例の報告もあり¹¹⁾、本症例については Hib ワクチンの接種が適切であると考えられた。米国においては 2 歳未満で Hib 播種性感染症に罹患した小児に対して、Hib ワクチン投与を開始することが推奨されている¹²⁾。わが国においても、2 歳未満で感染回復期に長期感染防御レベル以上の抗体価を自然に獲得した症例の報告はなく、米国での接種法を考慮すべきではあるが、わが国で検討された症例数は多くなく今後さらなる検討が必要であると思われる。しかし、アクトヒブ[®]に関してわが国での治験で重篤な副反応は認められておらず⁷⁾、わが国においても 2 歳未満の Hib 全身感染症患児では、PRP 抗体価の測定の有無にかかわらず罹患後に Hib ワクチンの接種を行うことがよいように思われる。

最後に、諸外国では Hib ワクチンは定期接種化され Hib 感染症が著明に減少している^{4,5)}。わが国でも任意接種は可能となったが、早期の定期接種化がやはり望ましいと考えられる。

謝辞：抗 PRP 抗体価の測定を行っていただきました、千葉大学大学院医学研究院小児病態学 石和田稔彦先生、インフルエンザ菌の検討を行っていただきました、北里大学生命科学研究所 生方公子先生、砂川慶介先生、ならびに国立感染症研究所細菌第二部 佐々木裕子先生、ご助言をいただきました長岡療育園 小澤寛二先生、新潟大学大学院医歯学

総合研究科生体機能調節医学専攻内部環境医学講座小児科学分野 内山聖先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 砂川慶介, 他: 本邦における小児化膿性髄膜炎の動向 (2005~2006). 感染症誌 82: 187-197, 2008
- 2) 石和田稔彦, 他: インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況. 日児誌 111: 1568-1572, 2007
- 3) 武藤太郎: 小児科患者から分離された *Haemophilus influenzae* type b の検討. 小児感染免疫 20: 28-32, 2008
- 4) Peltola H: Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: Global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev 13: 302-317, 2000
- 5) CDC: Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children—United States, 1987-1995. MMWR 45: 901-906, 1996
- 6) 庵原俊昭: インフルエンザ菌感染症とインフルエンザ菌 b 型ワクチン. モダンメディア 54: 331-335, 2008
- 7) 富樫武弘: Hib ワクチン. 臨床と微生物 32: 511-516, 2005
- 8) Kathy H, et al: The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. J infect Dis 147: 1100, 1983
- 9) 石和田稔彦, 他: *Haemophilus influenzae* type b 全身感染症患児における抗莢膜多糖体抗体価に関する検討. 感染症誌 78: 451-453, 2004
- 10) 坂田佳子, 他: インフルエンザ菌 b 型感染症の過去 10 年間における入院例の検討. 日児誌 113: 58-63, 2009
- 11) 成相昭吉, 他: インフルエンザ菌 b 型による全身感染症を 2 回発症した乳児例. 日児誌 109: 54-57, 2005
- 12) 米國小児科学会: 最新感染症ガイド RED BOOK 2006 第 27 版 日本版. 日本小児医事出版社, 東京, 2007, 310-318

(受付: 2009 年 8 月 17 日, 受理: 2009 年 9 月 30 日)