

原著

同一血清型の肺炎球菌性髄膜炎を反復した 1 例

福岡 将治¹⁾ 星野 直¹⁾ 深沢 千絵¹⁾
 蓮見 純平¹⁾ 永井 文栄²⁾ 阿部 克昭²⁾
 本田 喜子³⁾ 田中 純子³⁾ 菱木 はるか³⁾
 石和田 稔彦³⁾ 河野 陽一³⁾

要旨 生後 11 カ月時と 1 歳 2 カ月時に血清型 6B の肺炎球菌性髄膜炎を反復した女児。分離菌の multilocus sequence typing 解析より、同一株による再発と判明した。初発、再発後に 7 価肺炎球菌結合型ワクチンを接種したが、6B に対する抗体価が上昇しなかった。一部の血清型の肺炎球菌上咽頭常在例や、侵襲性肺炎球菌感染症罹患後には、ワクチン接種後の抗体価上昇が不良な場合があるとされており、注意を要する。このような例を防ぐためにも、早急な PCV7 の定期接種化が望まれる。

はじめに

細菌性髄膜炎の再発はまれで約 5~6%とされ、小児に関しては 1%程度と報告される¹⁾。今回われわれは、血清型 6B 同一株による肺炎球菌性髄膜炎反復例を経験した。経過中に 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (7-valent pneumococcal conjugate vaccine : PCV7) の接種を行うとともに、PCV7 含有血清型別特異抗体価を測定したので、その結果と併せ報告する。

1. 症 例

症例：当院初診時 1 歳 2 カ月の女児。

家族歴、既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：生後 11 カ月時発症の肺炎球菌性髄膜炎に対し、panipenem/betamipron (PAPM/BP)、

ampicillin (ABPC) による治療を 12 日間行い、後遺症なく治癒し、退院 1 週間後に PCV7 初回接種を行った。退院から 6 週間後 (PCV7 接種から 5 週間後) に 40°C 台の発熱を認め、近医で clarithromycin の処方を受けた。第 2 病日に全身性強直性けいれんを発症し、前医へ緊急入院となった。入院時、髄膜刺激徴候はみられなかったが、血液検査で WBC 21,100/ μ l、CRP 15.2 mg/dl と炎症反応は上昇していた。また、髄液検査で細胞数 76/3、蛋白 25 mg/dl、糖 70 mg/dl と細胞数が軽度増加しており、塗抹検査でグラム陽性球菌を認め、ラテックス凝集法による肺炎球菌抗原が陽性であった。以上より肺炎球菌性髄膜炎と診断され、PAPM/BP 160 mg/kg/day、cefotaxime 300 mg/kg/day、dexamethasone 0.15 mg/kg \times 4/day が開始となった。入院時の頭部 CT 検査で右前頭部に硬膜下血

Key words：肺炎球菌性髄膜炎、7 価肺炎球菌結合型ワクチン、血清型特異抗体価

- 1) 千葉県こども病院感染症科
〔〒266-0007 千葉市緑区辺田町 579-1〕
- 2) 千葉市立海浜病院小児科
- 3) 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

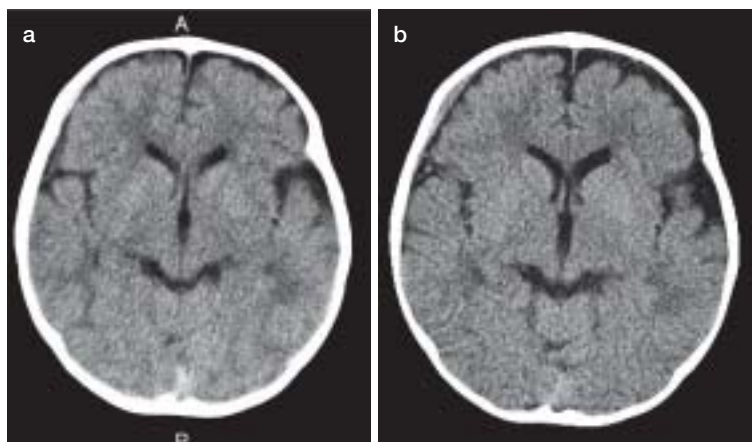


図 1 頭部 CT

a : 第 2 病日

b : 第 5 病日

右前頭部に少量の硬膜下血腫を認めた。

腫が認められ (図 1 a), 脳外科的処置の要否の判断のために第 3 病日に当院へ転院となった。

転院時現症: 体温 37.0°C, 血圧 90/45 mmHg, 心拍数 120/min, 呼吸数 30/min, 咽頭発赤なし. 意識は清明で, 髄膜刺激徴候はみられなかったが, 膝蓋腱反射は両側で軽度亢進していた. 鼓膜所見は正常であった。

転院時検査所見: 血液検査で WBC 16,600/ μ l (Stab 1.0%, Seg 82.0%), CRP 19.5 mg/dl と炎症反応は高値であったが, 電解質, 生化学所見に異常はみられなかった。

転院後経過: 前医で施行された血液, 髄液培養で肺炎球菌が分離されたため, PAPM/BP 160 mg/kg/day 単剤とし治療を継続した. 抗菌薬感受性検査の結果, 原因菌は penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* (PSSP) と判明し, 第 5 病日に抗菌薬を ABPC 300 mg/kg/day に変更した. また, 同日施行した髄液検査で細菌は検出されなかった. 転院後は発熱を認めず, 血清 CRP 値も順調に低下し, 第 17 病日に 0.73 mg/dl となり抗菌薬を中止した. また, 第 5 病日に頭部 CT 検査を行ったが, 右前頭部の硬膜下血腫は増大しておらず (図 1 b), 第 12 病日の頭部 MRI 検査で血腫は消失していたため, 脳外科的処置は要さなかった. 第 25 病日に合併症なく退院となり, 第 29 病日に PCV7 追加接種を行った。

各種検査: 国立感染症研究所に依頼し, 初発時の髄液, 血液, 再発時の髄液, 血液, 喀痰より分離された肺炎球菌に対し, 微量液体希釈法による

抗菌薬感受性試験, 膨潤法による莢膜血清型判定試験, multilocus sequence typing (MLST) 法による遺伝子解析²⁾を行った結果, 分離された菌すべてが血清型 6B の PSSP で, シークエンスタイプも同一であることが判明した (表 1)。

肺炎球菌性髄膜炎を反復した原因については, 免疫不全症や解剖学的異常を考慮し, 精査を行った. 免疫グロブリン, IgG サブクラス分画, 血清補体価, 好中球殺菌能, 貪食能はいずれも正常であった (表 2). また, 肺炎球菌, 黄色ブドウ球菌などの細菌感染症を繰り返す免疫不全症として知られている interleukin-1 receptor associated kinase 4 (IRAK4) 欠損症³⁾の検索を九州大学で行ったが, 否定的であった. 解剖学的異常に関しては, 頭部 CT, MRI 検査を施行したが, 骨折や頭蓋骨の奇形, Mondini 奇形などの内耳異常はみられなかった⁴⁾。

さらに, 大阪大学に依頼し, 再発 60 日前 (初発時), 49 日前 (初回治療後), 第 1 病日, 第 18 病日, 第 39 病日の患児の凍結保存血清を用いて, PCV7 含有血清型別特異 IgG 抗体価を測定した. なお, PCV7 は再発から 39 日前に初回接種を, 第 24 病日に 2 回目接種を行った. PCV7 初回接種後に 6B 以外の血清型に対する抗体価は明らかに上昇したが, 6B に対する抗体価のみほとんど上昇を認めなかった (図 2)。

II. 考 察

髄膜炎再発の厳密な定義はないが, 一般的には

表 1 分離された肺炎球菌の抗菌薬感受性試験，莢膜血清型判定試験，multilocus sequence typing 法による遺伝子シークエンスタイピング (ST)

		MIC ($\mu\text{g/ml}$)				血清型	ST
		PCG	ABPC	CTX	PAPM/BP		
初発時	髄液	0.03	<0.03	0.25	<0.008	6B	2983
	血液	0.06	<0.03	0.5	<0.008	6B	2983
再発時	髄液	0.03	<0.03	0.25	<0.008	6B	2983
	血液	0.06	0.06	0.25	<0.008	6B	2983
	喀痰	0.06	0.06	0.25	<0.008	6B	2983

分離された菌すべての ST は 2983 (*aroE* 5, *gdh* 6, *gki* 1, *recP* 2, *spi* 6, *xpt* 1, *ddl* 271) で同一であった。

表 2 免疫機能検査所見

IgA	65 mg/dl	IgG1	381 mg/dl
IgM	87 mg/dl	IgG2	124 mg/dl
IgG	711 mg/dl	IgG3	27.2 mg/dl
C3	174.5 mg/dl	IgG4	5.0 mg/dl
C4	54.9 mg/dl	好中球貪食能	73%
CH50	83.6 U/ml	好中球殺菌能	95%

原因菌が異なる場合，もしくは前回感染の治療完了から 3 週間以上経過している場合とされる^{1,5)}。本症例では，初回の髄膜炎治療終了から再罹患するまで 6 週間が経過していたが，MLST 解析により同一株による髄膜炎反復と判明したことから，再罹患時に硬膜下血腫を認めたことから，局所の残存菌による再燃も考えられた。しかし，再発 53 日前の頭部 MRI では血腫や水腫は認めておらず，初発時と同様に再罹患時の血液培養からも肺炎球菌が検出されていた。これらを考慮すると，上咽頭に常在する同一菌株による再発であった可能性が高い。Tebruegge らによると，細菌性髄膜炎再発の原因は外傷や手術による頭蓋底の損傷，内耳奇形，骨欠損，髄膜瘤などの解剖学的異常が 59% で最も多く，免疫不全症候群が 36%，中耳炎，副鼻腔炎，髄膜炎などの慢性感染症が 5% であった⁶⁾。本症例においても，各種免疫不全，解剖学的異常に関する精査を行ったが，検索し得た限り異常は認められなかった。

患児は，6B の肺炎球菌による髄膜炎を反復し，さらに初回発症後と再発後に計 2 回の PCV7 の

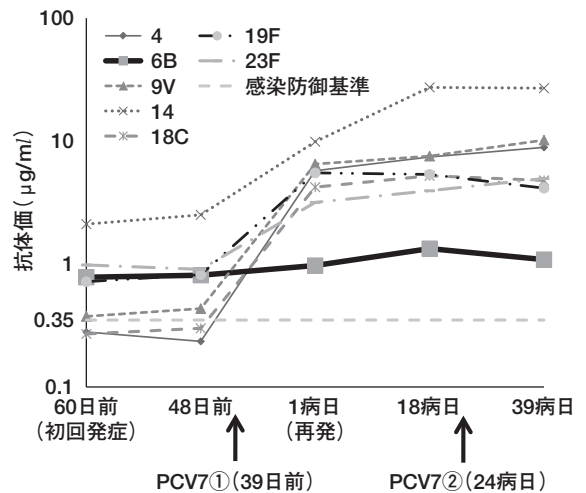


図 2 PCV7 含有血清型別 IgG 抗体価の推移

接種を行っていたが，6B に対する抗体価の上昇は認められなかった。Dagan らは，PCV7 接種以前に 6B, 19F, 23F いずれかの肺炎球菌が上咽頭に常在している場合，PCV7 を 2 回，ないし 3 回接種した後でも，常在する血清型の肺炎球菌に対する抗体価の上昇が得られなかったと報告している⁷⁾。本症例では，再発時の喀痰から 6B の肺炎球菌が分離されており，血清型を未確認ではあるものの初発時の喀痰からも肺炎球菌が検出されていた。したがって，髄膜炎発症以前から 6B の肺炎球菌が上咽頭に常在していた可能性があり，そのため 6B に対する抗体価だけが上昇しなかったとも推測される。また，侵襲性肺炎球菌感染症 (inva-

sive pneumococcal disease : IPD) 発症後にワクチンによる抗体産生が不応となることが報告されており⁸⁾, IPD に繰り返し罹患したことにより抗体価の上昇がみられなかった可能性も考えられる。

なお, 本症例では 6B に対する抗体価は 0.35 $\mu\text{g/ml}$ とされる感染予防基準値⁹⁾を超えていたにもかかわらず, 6B の肺炎球菌による髄膜炎を再発した。この点に関しては, オブソニン活性の測定を検討している。いずれにせよ, 髄膜炎再発の原因に関してはまだ不明な点も残っており, 今後も抗体価の測定や, ワクチンの追加接種を行うなど慎重な経過観察を要する。

PCV7 が IPD の予防に有用であることは明らかであるが, 呈示したような例を防ぐためには, 肺炎球菌に曝露される機会が少ない時期, すなわち, 乳児期早期から PCV7 を接種開始する必要がある。また, PCV7 の接種率が高まれば, IPD が減少するとともに, 集団免疫効果による未接種者への予防効果も期待される^{10,11)}。早急な PCV7 の定期接種化が望まれる。

謝辞 : IRAK4 欠損症の検索を行っていただいた九州大学大学院医学研究院 高田英俊先生, 肺炎球菌血清型およびシーケンスタイピングを施行していただいた国立感染症研究所 和田昭仁先生, 常彬先生, 肺炎球菌血清型別抗体価を測定していただいた大阪大学微生物病研究所 大石和徳先生に深謝いたします。

なお, 本稿の内容は, 第 42 回日本小児感染症学会 (仙台) において発表した。

文 献

- 1) Drummond DS, et al : Recurrent meningitis in the pediatric patient—the Otolaryngologist's role. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 48 : 199–208, 1999
- 2) Multi locus sequence typing ; spneumoniae. mlst.net (<http://spneumoniae.mlst.net/>)
- 3) 吉川秀人, 他 : 本邦初の Interleukin-1 receptor associated kinase 4 欠損症兄弟例の臨床的特徴. *日児誌* 111 : 750–754, 2007
- 4) 工藤典代, 他 : 髄膜炎を反復した両側 Mondini 型内耳奇形の一症例. *Otol Jpn* 7 : 207–212, 1997
- 5) Durand ML, et al : Acute bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 328 : 21–28, 1993
- 6) Tebruegge M, et al : Epidemiology, Etiology, Pathogenesis, and Diagnosis of Recurrent Bacterial Meningitis. *Clin Microbiol Rev* 21 : 519–537, 2008
- 7) Dagan R, et al : Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus pneumonia Shortly before Vaccination with a Pneumococcal Conjugate Vaccine Causes Serotype-Specific Hyporesponsiveness in Early Infancy. *J Infect Dis* 201 : 1570–1579, 2010
- 8) Borrow R, et al : Serotype-Specific Immune Unresponsiveness to Pneumococcal Conjugate Vaccine following Invasive Pneumococcal Disease. *Infect Immun* 76 : 5305–5309, 2008
- 9) Jodar L, et al : Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine* 21 : 3265–3272, 2003
- 10) 石和田稔彦 : Hib ワクチンと肺炎球菌結合型ワクチン—期待される効果と今後の課題. *小児科臨床* 60 : 1795–1800, 2007
- 11) Poehling KA, et al : Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 295 : 1668–1674, 2006

1) Drummond DS, et al : Recurrent meningitis in the

A case of recurrent meningitis of *Streptococcus pneumoniae* serotype-6B

Shoji FUKUOKA¹⁾, Tadashi HOSHINO¹⁾, Chie FUKASAWA¹⁾, Jyunpei HASUMI¹⁾,
Fumie NAGAI²⁾, Katsuaki ABE²⁾, Yoshiko HONDA³⁾, Junko TANAKA³⁾,
Haruka HISHIKI³⁾, Naruhiko ISHIWADA³⁾, Yoichi KOHNO³⁾

- 1) *Division of Infectious Disease, Chiba Children's Hospital*
- 2) *Department of Pediatrics, Chiba Kaihin Municipal Hospital*
- 3) *Department of Pediatrics, Chiba University Graduate School of Medicine*

We reported on a case of a girl who had recurrent meningitis from *Streptococcus pneumoniae* serotype-6B at the age of 11 months and 14 months. Multilocus sequence typing analysis revealed the same strain caused each episode of meningitis. Seven-valent pneumococcal conjugate vaccines (PCV7) were administered after recovery from each episode of meningitis. Serotype-specific immunoglobulin G level to 6-B did not rise in spite of the vaccinations. It is suggested that the nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* or invasive pneumococcal disease (IPD) caused serotype-specific hyporesponsiveness to PCV7. Routine immunization of PCV7 should be estimated immediately.

(受付：2011年5月23日，受理：2011年7月6日)

* * *