

## 原著

肺炎球菌血清型 15A による重症感染症を  
2 回発症した 14 歳重症心身障害女児例成相昭吉<sup>1)</sup> 金高太一<sup>1)</sup>

**要旨** 2カ月の間に肺炎球菌による敗血症と肺炎を繰り返した14歳重症心身障害女児を経験した。スライド凝集法にて検出株の血清型はいずれも15と判明し、血清型15Bを含む23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(PPSV23)を接種した。しかし、のちに血清型は莢膜膨化法によりいずれも15Aと特定された。

7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)とPPSV23の2つの肺炎球菌ワクチンの接種が可能となり、肺炎球菌感染症の疫学を知るためには莢膜膨化法による血清型の特定が必要と考えられた。

また、重症心身障害児の侵襲性感染症や肺炎の原因菌として肺炎球菌は重要と考えられ、重症心身障害児を肺炎球菌感染症から守るためのPCV7とPPSV23によるワクチン接種指針が作成されることが望まれる。

## はじめに

肺炎球菌の血清型は、現在93種類が確認されている(表1)<sup>1)</sup>。これらのうちの7つの血清型による細菌性髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)の発症を抑止するために、7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)(表2)が2010年2月に導入された。導入後には肺炎球菌臨床分離株の血清型に変化が生ずると予測されたため、当科では2010年1月から血清型をスライド凝集法により調べることにした。

調査を開始して間もなく、2カ月の間に肺炎球菌による敗血症と肺炎を繰り返した14歳重症心身障害女児を経験した。スライド凝集法にて検出株の血清型はいずれも15と判明し、血清型15B

を含む23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(PPSV23)(表2)を接種した。しかし、のちに莢膜膨化法により、いずれも血清型は15Aと特定された。

重症心身障害児における肺炎球菌感染症の重要性、莢膜膨化法による血清型特定の必要性、繰り返した背景、ワクチンによる予防の必要性について考察したので報告する。

## I. 症 例

**既往歴**：36週、2,700g、アプガースコアが1分2点、5分4点にて出生。重症仮死・低酸素性脳症のため、以降、意思の疎通はできず、痙直型四肢麻痺を呈し重症心身障害児と認定された。寝たきりで脊柱の彎曲と胸郭の変形を生じ、栄養は

**Key words**：重症心身障害児，肺炎球菌，血清型，肺炎球菌ワクチン

1) 横浜南共済病院小児科

〔〒236-0037 横浜市金沢区六浦東1-21-1〕

表 1 肺炎球菌の 93 種類の血清型と PCV7・PPSV23 カバー株

Type	Group	Type	Group	Type	Group	Type	Group	Type	Group
<u>1</u>			11 F <u>AB</u> CD	21		31			41 : FA
<u>2</u>			12 : F <u>AB</u>		22 : FA		32 : FA	42	
<u>3</u>		13			23 : F <u>AB</u>		33 F <u>AB</u> CD	43	
<u>4</u>		<u>14</u>			24 : F <u>AB</u>	34		44	
<u>5</u>			15 F <u>AB</u> C		25 : FA		35 F <u>AB</u> C	45	
	6 : A <u>BC</u>		16 : FA			36		46	
	7 F <u>AB</u> C		17 : F <u>AB</u>	27		37			47 : FA
<u>8</u>			18 F <u>AB</u> C		28 : FA	38		48	
	9 AL <u>NV</u>		19 F <u>AB</u> C	29		39			untypeable
	10 F <u>AB</u> C	<u>20</u>				40			

斜体が PCV7 血清型, 下線が PPSV23 血清型

表 2 国内で使用可能な肺炎球菌ワクチン

ワクチンの種類	肺炎球菌血清型の種類
肺炎球菌結合型ワクチン PCV7 プレベナー® (7 価)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン PPSV23 ニューモバックス® (23 価)	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F

斜体が PCV7 血清型

経管注入にて摂取してきた (14 歳時はエンシュアリキッド® 160 ml を 1 日 5 回注入)。誤嚥性肺炎などのために過去 50 回を超える入院歴があり、吸引痰の好気培養にてしばしば MRSA あるいは緑膿菌を検出したが、肺炎球菌が分離検出されたことはなかった。

**1 回目入院 (図 1) :** 2010 年 1 月 5 日に 39°C の発熱を認めた。翌日以降は 35°C 前後の低体温となり、経管にて栄養注入が不可能になったため救急外来を受診、全身状態不良のため入院となった。

体重は 14 kg, 体温 35.3°C, 顔色不良で四肢末梢は冷たく、呼吸数は 38 回/分であった。検査所見では CRP が 26.3 mg/dl と著明に上昇しており、白血球数は 6,600/ $\mu$ l と正常域も MM 1%, Stab 33%, Seg 38% と核の左方偏位を認めた。胸部 X 線写真に肺炎像を認めず (図 1), 病巣不明の重症細菌感染症として血液・尿・吸引痰培養を施行したのち硫酸セフピロム (CPR) の投与を開始した。翌日から体温の正常化をみたが、血液培養にて肺炎球菌が分離検出された。検出株のベンジルペニシリン (PCG) の MIC は 0.12~1  $\mu$ g/ml で、米国臨床検査標準化委員会 (CLSI) の PCG 経口薬基準により<sup>2)</sup>中間耐性 (PISP) と判明した。

低体温を呈していたこと、CRP 高値に比べ白血球数は幼弱白血球が 34% と 10% を超え、左方偏位著明ながら正常域にあったこと、多呼吸を認めていたこと、高サイトカイン血症の傍証となる AST 優位の AST・ALT 高値や LDH 高値を認めたこと<sup>3)</sup>などから、臨床的には全身性炎症反応性症候群 (SIRS) と考えられ<sup>4)</sup>、感染症による SIRS である敗血症と診断した。

&lt;1 回目入院時胸部 X 線写真&gt;



<血液学的検査>	<生化学的検査>
WBC : 6,600/ $\mu$ l	TP : 7.0 g/dl
MM : 1%	ALB : 3.7 g/dl
Stab : 33%	AST : 456 IU/l
Seg : 38%	ALT : 331 IU/l
Lym : 21%	LDH : 480 IU/l
Mono : 7%	CPK : 1416 IU/l
RBC : 448	Cr : 0.38 mg/dl
Hb : 13.5	BUN : 18.1 mg/dl
Ht : 39.2%	UA : 8.4 mg/dl
PLT : 7.9	Na : 135 mEq/l
<免疫・血清学的検査>	K : 4.0 mEq/l
CRP : 26.3 mg/dl	Cl : 96.8 mEq/dl
IgG : 1,468 mg/dl	Ca : 9.5 mg/dl
IgA : 32 mg/dl	P : 4.0 mg/dl
IgM : 82 mg/dl	
C3 : 89 mg/dl	
C4 : 34 mg/dl	

図 1 1 回目入院時の検査所見

&lt;2 回目入院時胸部 X 線写真&gt;



<血液学的検査>	<生化学的検査>
WBC : 4,000/ $\mu$ l	TP : 5.2 g/dl
MM : 3%	ALB : 2.6 g/dl
Stab : 35%	AST : 36 IU/l
Seg : 25%	ALT : 15 IU/l
Lym : 35%	LDH : 324 IU/l
Mono : 2%	CPK : 28 IU/l
RBC : 374 万/ $\mu$ l	Cr : 0.28 mg/dl
Hb : 11.0 g/dl	BUN : 9.3 mg/dl
Ht : 32.4%	UA : 5.7 mg/dl
PLT : 4.8 万/ $\mu$ l	Na : 133 mEq/l
<免疫・血清学的検査>	K : 3.4 mEq/l
CRP : 15.6 mg/dl	Cl : 85 mEq/l
IgG : 1,254 mg/dl	Ca : 8.2 mg/dl
IgA : 22 mg/dl	P : 5.4 mg/dl
IgM : 73 mg/dl	
C3 : 94 mg/dl	
C4 : 33 mg/dl	

図 2 2 回目入院時の検査所見

CPR 3 日間投与後の血液検査で CRP は 7.3 mg/dl と前値の 1/3 未満となり生化学検査所見も改善し, CPR を全 7 日間投与した後に退院となった。その後, 肺炎球菌検出株の血清型は, スライド凝集法により 15 と判明した。

2 回目入院 (図 2, 3) : 退院後の外来で, 今後の肺炎球菌感染症発症予防を目的に, 血清型 15B

を含む PPSV23 の接種を 3 月 12 日に行う予定を立てた。

しかし, その 3 日前の 3 月 9 日に 39°C の発熱を認めて以降 35°C 前後の低体温が持続し, PPSV23 接種予定日に外来を受診。体温 35.3°C, 顔色不良, 四肢末梢の冷感, 湿性咳嗽を認め, 呼吸数は 43 回/分, 胸部 X 線写真にて両肺野に肺炎



図 3 2 回目入院時，吸引痰グラム染色  
【吸引痰細菌学的検査】  
グラム染色：グラム陽性双球菌貪食像（白枠）  
培養：PISP 分離  
血清型：15（15A）

像を認めたため入院となった（図 2）。検査所見では CRP が 15.9 mg/dl と上昇し，白血球数は 4,000/ $\mu$ l ながら MM 3%，Stab 38%，Seg 25%と核の左方偏位を認め，吸引痰のグラム染色にてグラム陽性双球菌とその貪食像を確認した（図 3）。肺炎球菌性肺炎を想定し，パニペナム・ベタミプロン（PAPM/BP）を開始したところ，翌日より体温は正常化し全身状態の改善傾向を認めた。血液培養は陰性であったが吸引痰からは肺炎球菌が分離検出された。検出株の PCG 感受性は PISP で，血清型はスライド凝集法にて 15 と判明した。

PAPM/BP 3 日間投与後に CRP が 7.4 mg/dl へと改善したことを確認し，PAPM/BP 投与により継続注入していたバルプロ酸の血中濃度の低下が懸念されたため抗菌薬をタゾバクタム・ピペラシリン（TAZ/PIPC）に変更し，あわせて 7 日間投与して終了とした。退院後，4 月の定期外来にて PPSV23 を接種した。

しかし後日，2 回の入院で検出された肺炎球菌株の血清型は，国立感染症研究所細菌第一部にて施行した荚膜膨化法により，いずれも 15A と特定された。なお，遺伝子型はいずれも 63 と確認され同一であった。

## II. 考 察

重度の肢体不自由と知的障害を伴う重症心身障害児は，①嚥下や口腔内機能障害による誤嚥，②胃食道逆流，③筋緊張低下・筋拘縮による胸郭コンプライアンスの低下，④脊柱変形による換気障害，⑤寝たきりで体動が制限されることによる喀痰排泄不良，⑥低栄養などを背景に，誤嚥性肺炎を中心に肺炎を発症しやすく<sup>5)</sup>，反復して生ずることから易感染性宿主に該当する<sup>6)</sup>。実際，重症心身障害児の死因の第 1 位は肺炎となっており，10 歳までの死因の約 6 割，20 歳までの死因の約 3 割を肺炎が占めている<sup>5)</sup>。したがって，肺炎を予防することは，重症心身障害児にとって重要な課題である。

本症例は，IgG2 をはじめとする IgG サブクラスについて検索はしていないが IgG 値は正常域であったことから液性免疫不全はないと考えられ（図 1，図 2，免疫・血清学的検査），寝たきりで脊柱彎曲・胸郭変形を認め（図 1，図 2，胸部 X 線写真），咽頭喉頭分離手術を施行せず経管栄養を継続してきたことから，上記の①～⑤を背景に誤嚥性肺炎を繰り返してきたと考えられた。

この重症心身障害児における誤嚥性肺炎の原因は多彩で，口腔内に常在する嫌気性菌や，鼻腔・経管栄養チューブなどに定着する MRSA や緑膿菌の頻度が高いことが報告されている<sup>5)</sup>。本症例においても，過去に肺炎で入院した際の吸引痰からは MRSA または緑膿菌がしばしば検出されたが，肺炎球菌が分離検出されたことはなかった。

しかし今回，本症例は肺炎球菌により，2010 年 1 月に敗血症を，その 2 カ月後の 3 月に急性肺炎を発症した。IPD を 2 回以上発症した小児の約 8 割に神経疾患を含む何らかの基礎疾患があったことが報告されており<sup>7)</sup>，重症心身障害児の肺炎をはじめとする重症細菌感染症の原因菌として，肺炎球菌は重要と考えられた。

当科では，PCV7 導入に伴い 2010 年 1 月からスライド凝集法による血清型の調査を開始した。本症例から分離された肺炎球菌株の血清型は 2 回とも 15 であったため，その後も起こり得る血清型 15 による肺炎球菌感染症を予防することを目



的に、血清型 15B を含む PPSV23 の接種を行った。しかし後日、莢膜膨化法により、いずれの肺炎球菌株も血清型は 15A と特定され、PPSV23 株ではなかったことが判明した。やはり、PCV7 と PPSV23 の 2 つの肺炎球菌ワクチンが接種可能になった今、肺炎球菌感染症の疫学を調べ、その予防戦略を立てるためには、肺炎球菌臨床分離株の血清型は莢膜膨化法により特定する必要があると考えられた。

この莢膜膨化法による血清型特定により、本症例は 2 カ月の間において 15A による肺炎球菌感染症を 2 回発症したことが明らかになった。2010 年度の当科肺炎球菌臨床分離株の血清型を調べたところ、3 月には本症例以外に 2 名の 1 歳下気道感染入院症例の上咽頭から 15A が分離検出されていたが、15A は他の月には検出されていなかった（未発表）。このことから、2010 年 1～3 月にかけて当院周辺では肺炎球菌血清型 15A が潜在し、本症例が養護学校に通い多くの人々の介護を受けていたことから、その際に偶然 15A が繰り返し水平伝播し発症したと推測された。なお、1～3 月に検出された血清型 15A 4 株の遺伝子型は、いずれも 63 で同一であった。

また、IPD 小児では、IPD 発症後に原因血清型に対する抗体価が上昇しない免疫学的無反応（immunological paralysis または immunological unresponsiveness）をきたすことも報告されている<sup>8)</sup>。肺炎球菌の莢膜多糖体は T 細胞非依存性抗原で、B 細胞を直接刺激して抗体を産生させる。しかし、IPD 発症後には長期に血液中に莢膜多糖体の一部が流れ続け、これが B 細胞に「寛容原」として作用し“pure B cell tolerance”をきたすため免疫学的無反応を生ずると考えられている<sup>8)</sup>。15A の莢膜多糖体に対する抗体価を実測はしていないが、本症例においても 1 回目の敗血症発症後、15A に免疫学的無反応を生じ、15A に対する感染防御レベルの抗体価が得られなかったため、繰り返し 15A による肺炎球菌感染症を発症した可能性も考えられた。

本症例のように、重症心身障害児は年齢を重ねても重症肺炎球菌感染症を繰り返し発症する危険性がある。予防策としては、肺炎球菌ワクチンの

接種の効果が期待される。米国では 2000 年の PCV7 導入以降、米国小児科学会（AAP）から 5 歳未満の健常児と基礎疾患のある小児に分けて、肺炎球菌ワクチン接種指針が作成・公表されていた<sup>9)</sup>。そこでは、24 カ月齢以降の小児における PCV7 または PPSV23 の 1 回接種の有用性については報告がないことを前提に、基礎疾患のある小児に対しては、2 歳までに一度も PCV7 を接種していない場合には、まず PCV7 を 2 回接種したのちに、少なくとも 8 週間あけて PPSV23 を 1 回接種し、さらにその 3～5 年後に再度 PPSV23 を接種するよう推奨していた<sup>9)</sup>。その結果、2001 年以降、繰り返し IPD を発症する症例が著しく減少したことも明らかにされている<sup>7)</sup>。

しかし、国内ではこのような接種指針は作成されていない。米国では 2010 年に PCV7 から PCV13 へ切り替えたのを契機に、IPD を発症する危険性が高い基礎疾患をもつ 2～18 歳までの小児を対象とした PCV13 と PPSV23 による肺炎球菌ワクチン接種指針が公表された<sup>10)</sup>。重症心身障害児の命を脅かす肺炎を予防することは重要な課題であり、さまざまな微生物が原因となるなかで、肺炎球菌はワクチンにより予防戦略を立てることのできる数少ない対象である。今後、国内においても AAP 指針も参考にして、多くの血清型の肺炎球菌感染症から幅広い年齢層の重症心身障害児を守るために、肺炎球菌ワクチン接種指針が作成されることが望まれる。

謝辞：肺炎球菌株の血清型および遺伝子型を特定していただいた国立感染症研究所細菌第一部 和田昭仁先生、常彬先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 和田昭仁：肺炎球菌感染症。公衆衛生 74：24-27, 2010
- 2) Clinical and Laboratory Standards Institute：Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing；Eighteenth Informational Supplement, 28, Wayne, Pennsylvania, 2008, M100-S18
- 3) 横田俊平，他：マクロファージ活性化症候群。臨床リウマチ 12：3-14, 2000
- 4) Goldstein B：International pediatric sepsis consen-

- sus conference : definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6 : 2-8, 2005
- 5) 倉田清子 : 高齢期を迎える重症心身障害児の諸問題—加齢を重ねる重症児(者)の臨床的特徴 : 合併症と死亡原因の検討—. *脳と発達* 39 : 121-125, 2007
  - 6) 金兼弘和 : 易感染, 免疫不全. *小児科臨床ピクシス* 24 : 症状別検査の選び方・進め方 (五十嵐隆, 石井栄三郎編). 中山書店, 東京, 2011, 112-115
  - 7) Mason EO, et al : Recurrent systemic pneumococcal diseases in children. *Pediatr Infect Dis J* 26 : 480-484, 2007
  - 8) Pichichero ME : Immunological paralysis to pneumococcal polysaccharide in man. *Lancet* 2 : 5305-5309, 1985
  - 9) Red Book : 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th ed. *Pneumococcal Infections*. American Academy of Pediatrics, 2006, 532-537
  - 10) Committee on Infectious Diseases. Policy statement—Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children : Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics* 126 : 186-190, 2010

### Recurrent severe pneumococcal diseases due to serotype 15A in a 14-year-old girl with cerebral palsy

Akiyoshi NARIAI, Taichi KANETAKA

*Department of Pediatrics, Yokohama Minami Kyousai Hospital*

We present a case with cerebral palsy that suffered from recurrent severe *Streptococcus pneumoniae* infections due to the same serotype 15A.

This 14-year-old girl presented with hypothermia and was found to have invasive pneumococcal disease (IPD) due to serotype 15A grown by blood culture in January 2010 followed by pneumonia with hypothermia and wet cough due to serotype 15A grown by aspirated sputum culture in March 2010.

In Japan, heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) was introduced in February 2010. Just as for healthy children, even for ages over five years old, children with an underlying medical condition such as cerebral palsy with an increased risk of IPD should be recommended for the administration of PCV7 and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) that is recommended by American Academy of Pediatrics to prevent *Streptococcus pneumoniae* infections.

(受付 : 2011 年 9 月 15 日, 受理 : 2011 年 12 月 14 日)

\*            \*            \*