

## 原著

## 血清型 11A/E による新生児肺炎球菌感染症の 1 例

成 相 昭 吉<sup>1)</sup> 内 村 暢<sup>1)</sup> 金 高 太 一<sup>1)</sup>

**要旨** 前期破水ののち経膈分娩にて出生し、新生児仮死・呼吸障害を認めたため入院となった男児に培養検査施行し、アンピシリン投与を開始した。翌日日齢 1 に、上咽頭・皮膚・便から肺炎球菌が検出されたため髄液検査を施行したところ、細胞数正常、グラム染色陰性、スライド凝集法による肺炎球菌莢膜多糖抗原検索は陰性であったが、BinaxNOW<sup>®</sup>肺炎球菌が陽性と判明し、肺炎球菌性髄膜炎と診断した。経過は良好で、後日 PCR 法にて髄液の *lytA* 遺伝子検索を行ったところ陰性であった。母親から肺炎球菌は検出されなかったが、尿 BinaxNOW<sup>®</sup> は陽性であった。また、本症例と 2 歳兄の上咽頭から検出された肺炎球菌はともにペニシリン高感受性、血清型 11A/E、遺伝子型 99 で同一であった。

## はじめに

新生児細菌感染症の原因菌としては B 群レンサ球菌 (GBS) や大腸菌が重要で<sup>1)</sup>、肺炎球菌感染症についてはほとんど注意を払われていないのが通常と思われる。しかし、まれではあるが新生児肺炎球菌感染症は敗血症や髄膜炎にて発症し、しばしば重篤であることが報告されている。Gomez ら<sup>2)</sup>がまとめた既報例 114 例と彼らの経験した 5 例、計 119 例の新生児肺炎球菌感染症例の調査によると、24 時間以上の前期破水後に出生した症例が 60%、経膈分娩は 86%で、80%に敗血症を認め、69%が生後 48 時間以内に発症し、51%が死亡していた<sup>2)</sup>。

今回、前期破水 15 時間後に新生児仮死にて出生した新生児肺炎球菌感染症の 1 例を経験した。

敗血症や髄膜炎ではなかったが、本来無菌の子宮内における感染であったため、侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease : IPD) と考えられた。

詳細を提示するとともに、髄液を用いた脳脊髄膜炎起炎菌莢膜多糖抗原キット、BinaxNOW<sup>®</sup>肺炎球菌 (旧 肺炎球菌尿中抗原迅速診断キット、アリア メディカル) の陽性判定が必ずしも肺炎球菌性髄膜炎の傍証にはならないこと、血清型および遺伝子型 (sequence type) の検討により本症例は兄から母へ水平伝播した肺炎球菌が経産道的に垂直感染して発症したと推測されることについて考察を加え報告する。

## I. 症 例

**症例** : 日齢 0, 男児。

**Key words** : 新生児肺炎球菌感染症, グラム染色, 莢膜多糖抗原キット, 血清型, 遺伝子型

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]

**主訴**：新生児仮死，呼吸障害。

**家族歴**：第3子で，6歳と2歳の兄は生来健康。いずれも7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)の接種歴はなかった。

**妊娠分娩例**：2011年3月某日，母親は妊娠38週2日に破水したため当院産婦人科に入院，セファクロール(CCL)が投与されていた。破水後に胎児徐脈が出現，15時間経過した38週3日に経膈分娩にて出生した。羊水混濁を認め啼泣はなく，バッグ・マスク換気による蘇生術を施行した。アプガースコアは1分1点，5分7点であった。多呼吸，呻吟および陥没呼吸が持続するため，当

科新生児室に入院となった。

体重2,850g，入院時心拍数180/分，呼吸数80/分，呻吟および陥没呼吸を認めたが，胸部X線写真では浸潤像や透過性の低下など異常所見を認めなかった。

髄液採取は行わず，上咽頭・耳介後部皮膚・胃液・便・血液培養施行後に，GBSと大腸菌の関与を想定しアンピシリン(ABPC)を100mg/kg/日，分2，静注にて投与開始した。血液検査では，末梢血白血球数は軽度減少し，CRPは軽度上昇していた(表1)。

翌，日齢1には一過性に38°Cの発熱を認めたが，呻吟・陥没呼吸は消失した。しかし，末梢血白血球数15,800/ $\mu$ l，CRP11.1/mg/dlと上昇を認めた。同日細菌検査室より，入院時の上咽頭・皮膚・便培養において $\alpha$ 溶血を伴う集落が出現し，鏡検の結果，グラム陽性双球菌であったと報告が入った。そこで，われわれも改めて上咽頭拭い液と便を採取しグラム染色を行ったところ，グラム陽性双球菌を確認したため(図)，肺炎球菌感染症と診断した。

本来無菌の子宮内における肺炎球菌感染症でIPDと考えられたため，髄膜炎も疑い髄液検査を施行した。細胞数11/ $\mu$ l，糖57mg/dl(血糖比0.83)，蛋白99mg/dl，ラテックス凝集法による抗原検査である脳脊髄膜炎起炎菌荚膜多糖抗原キッ

表1 入院時(日齢0)検査所見

静脈血ガス分析		血液生化学	
pH	7.129	AST	31 IU/l
PCO <sub>2</sub>	67 mmHg	ALT	7 IU/l
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	21.2 mmol/l	LDH	347 IU/l
BE	-9.4 mmol/l	CK	189 IU/l
末梢血液		TP	5.1 g/dl
WBC	4,900/ $\mu$ l	ALB	3.1 g/dl
RBC	432 万/ $\mu$ l	Cr	0.5 mg/dl
Hb	14.9 g/dl	BUN	8.6 mg/dl
Ht	43.9%	UA	4.3 mg/dl
PLT	24.8 万/ $\mu$ l	Na	137 mEq/l
免疫血清		K	3.9 mEq/l
CRP	2.6 mg/dl	Cl	104 mEq/l
IgM	9 mg/dl	BS	30 mg/dl

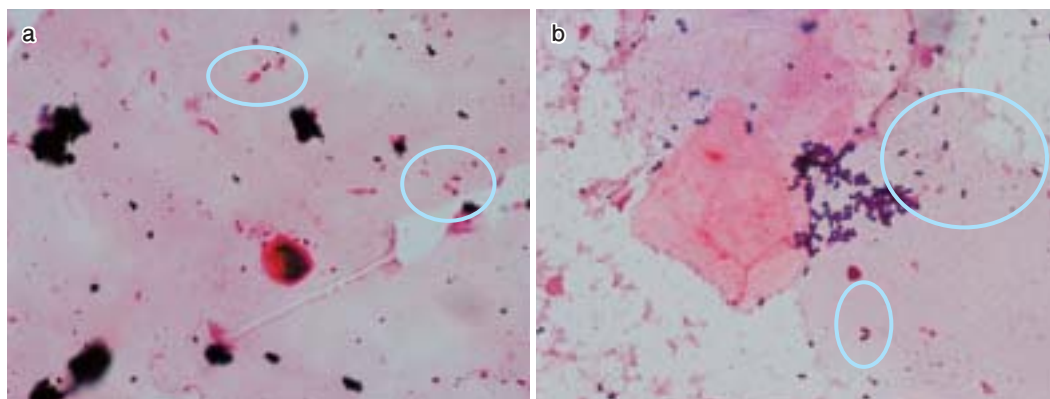


図 日齢1に採取した上咽頭拭い液・便のグラム染色

a：上咽頭 b：便

ABPC投与翌日，日齢1の上咽頭拭い液および便を検体にしたグラム染色。○で囲んだなかに，グラム陽性双球菌を認めた。

表 2 経過および髄液・血清における BinaxNOW®肺炎球菌の反応の変化

日齢		0	1	3	7	12	17
管理		保育器収容			コット		MRI 異常なし 聴性脳幹反応 (ABR) 陽性 退院
		酸素投与					
治療	γ グロブリン		200 mg/kg				
	抗菌薬	ABPC 100 mg/kg	ABPC 200 mg/kg/日				
WBC (/μl)		4,900	15,800	13,000	22,200	16,400	
CRP (mg/dl)		2.6	11.1	4.8	0.4	0.06	
BinaxNOW® 肺炎球菌	血清 髄液	施行せず 採取せず	+	施行せず 採取せず	+	+	-

日齢 7 および日齢 12 に採取した髄液および血清についても BinaxNOW®肺炎球菌を施行した。血清は日齢 7 および日齢 12 いずれも陽性であったが、髄液は日齢 7 には弱陽性、日齢 12 には陰性となった。

ト、PASTOREX®メニンジャイティス (バイオ・ラッド ラボラトリーズ株式会社) は肺炎球菌を含めすべて陰性であった。しかし、ABPC 投与開始後であったため、肺炎球菌莢膜多糖抗原の検出に関しては PASTOREX®メニンジャイティスよりも低い検出限界を示す<sup>3)</sup>イムノクロマト法による BinaxNOW®肺炎球菌にて抗原検査を行ったところ、陽性と判明した (表 2)。この結果から肺炎球菌性髄膜炎は否定できないと考え、ABPC を 200 mg/kg/日、分 4 に変更し、γ グロブリンも 200 mg/kg、単回投与した。なお、本症例から同日採取した尿・血清・胃液を用いて施行した BinaxNOW®肺炎球菌は、すべて陽性であった。

培養検査により、上咽頭・皮膚・便からはベンジルペニシリン (PCG) の最小発育阻止濃度 (MIC) が 0.06 μg/ml 以下のペニシリン感受性肺炎球菌 (PSSP)<sup>4)</sup>が検出された。血液・髄液から肺炎球菌は分離されなかった。ABPC を 14 日間投与したのち、頭部 MRI および聴性脳幹反応 (ABR) に異常のないことを確認、日齢 17 に軽快退院となった (表 2)。

この間、日齢 7 および日齢 12 に採取した髄液および血清についても BinaxNOW®肺炎球菌を施行した。血清は日齢 7 および日齢 12 いずれも陽性であったが、髄液は日齢 7 には弱陽性、日齢 12 には陰性となった (表 2)。しかし後日、髄液中に肺炎球菌の侵襲が実際にあったかどうかを明らかにするため、北里大学生命科学研究所にて髄液に

おける肺炎球菌特異的遺伝子である自己融解酵素遺伝子 (*lytA* 遺伝子) の有無について PCR 法を用いて確認したところ、*lytA* 遺伝子は検出されなかった。この結果から、本症例では肺炎球菌の髄液中への侵襲はなく、髄膜炎はなかったと判断した。

また、本症例の上咽頭・皮膚・便から分離検出された PSSP 株は、いずれも院内細菌検査室で行ったスライド凝集法 (肺炎球菌莢膜血清型別用免疫血清「生研」, デンカ生研) による血清型は 11 と判明していたが、後日、国立感染症研究所細菌第一部にて Pneumococcal antisera (Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark) を用いた莢膜膨化法により、11A/E と同定された (血清型 11 のサブタイプ E は、A から区分されたサブタイプであるが、A と E を判別する抗血清がないため A/E と表記した)。さらに、同施設にて PCG の MIC は 0.03 μg/ml 以下でペニシリン高感受性であったことも判明した。

家族の同意を得て、本症例入院中に 2 人の兄に経鼻腔上咽頭培養を施行した。このうち 2 歳の兄の上咽頭からは肺炎球菌が分離検出され、PCG 感受性は PSSP、血清型は 11A/E であった。

また、肺炎球菌はさまざまな遺伝子をもっているが、これらのうち生存の根幹にかかわる house-keeping 遺伝子の 7 つの塩基配列を multilocus sequence typing (MLST) 法により解析することで遺伝子型が特定され、菌株の異同が識別可能と

なる<sup>5)</sup>。この2歳兄の上咽頭から検出された肺炎球菌株と本症例の上咽頭・皮膚・便から検出された肺炎球菌株の遺伝子型は、国立感染症研究所細菌第一部にてMLST法により解析した結果、いずれも同一の99であった。

母親は破水後にCCLを服用していたが、本症例分娩前後で発熱や気道症状は認めていなかった。本症例娩出後に施行された母親の腔培養からは肺炎球菌は分離検出されなかったが、母親の尿はBinaxNOW<sup>®</sup>肺炎球菌陽性であった。なお、母親について、腔培養以外の培養検査は施行されていなかった。

## II. 考 察

本症例の原因菌を、培地集落の釣菌グラム染色鏡検により肺炎球菌と特定したのは入院翌日であった。当初、GBSや大腸菌の感染を念頭に置き培養検査のみ提出したが、他の細菌感染症と同様、新生児肺炎球菌感染症には特異的症候のないことが報告されており<sup>2)</sup>、経産道垂直感染の危険性のある前期破水後に出生した新生児においては、原因菌を早い段階で絞り込むために、可能な限り採取検体についてグラム染色を行うことが大切と考えられた。

幸い、本症例は予後良好であった。検出された肺炎球菌のPCGのMICが0.03 µg/ml以下のペニシリン高感受性であったこと、また、髄膜炎ではなかったことが理由と考えられた。

本症例では、髄液細胞数や糖・蛋白濃度は正常域で、肺炎球菌莢膜多糖抗原の検索もPASTOREX<sup>®</sup>メニンジャイティスは陰性であったが、BinaxNOW<sup>®</sup>肺炎球菌は陽性となったため肺炎球菌性髄膜炎と診断した。このBinaxNOW<sup>®</sup>肺炎球菌は、肺炎球菌性髄膜炎の原因菌診断に有用であることが報告されており<sup>6)</sup>、現在保険収載もされている。しかし後日、PCR法にて試みた髄液*lytA*遺伝子の検出は陰性であった。

乳児肺炎球菌性髄膜炎症例では、肺炎球菌莢膜多糖抗原が血液中を長く循環し尿中抗原が2年以上陽性であった症例や<sup>7)</sup>、発症後90日を経過しても髄液BinaxNOW<sup>®</sup>肺炎球菌が陽性であった症例が報告されている<sup>8)</sup>。しかし、本症例では日齢

7および日齢12に採取した血清と髄液におけるBinaxNOW<sup>®</sup>肺炎球菌の判定結果は、血清はいずれも陽性であったが、髄液は日齢7では発色が弱くなり、日齢12では陰性となった。

おそらく本症例では、発症当初にはPASTOREX<sup>®</sup>メニンジャイティスでは検出できないものの、その約1/1,000の莢膜多糖抗原量でも検出が可能<sup>5)</sup>BinaxNOW<sup>®</sup>肺炎球菌では検出されるほどの少量の莢膜多糖抗原が血液脳関門を通過し循環していたが、その量が少なかったため短期間で消失したものと推測された。

しかし、これまで肺炎球菌性髄膜炎ではない肺炎球菌感染症例の髄液について、BinaxNOW<sup>®</sup>肺炎球菌の検討結果の報告はなされておらず、血液中を流れる肺炎球菌莢膜多糖抗原がどのように血液脳関門を通過するのかわからない。今後、この点について検証されることが望まれるが、少なくとも本症例は、髄液中への肺炎球菌の直接的な侵襲がない場合でも、肺炎球菌莢膜多糖抗原量の多いIPD発症当初には肺炎球菌莢膜多糖抗原が血液脳関門を通過することを示唆していると考えられた。

このように、BinaxNOW<sup>®</sup>肺炎球菌の陽性判定は、必ずしも肺炎球菌性髄膜炎の傍証にはならないことを留意しておく必要がある。髄液所見は正常で、培養検査でも肺炎球菌が検出されなかったものの、髄液BinaxNOW<sup>®</sup>肺炎球菌が陽性であった場合には、最終的に肺炎球菌の関与を特定するためにはPCR法により髄液の*lytA*遺伝子検索を行う必要があると考えられた。

ところで、本症例の母親に分娩後施行された腔培養では肺炎球菌は検出されなかったが、尿を用いたBinaxNOW<sup>®</sup>肺炎球菌は陽性であった。また、本症例の上咽頭・皮膚・便から分離検出された肺炎球菌は、いずれもPSSP、血清型は11A/E、遺伝子型は99で、後日施行した本症例の2歳の兄の上咽頭から検出された肺炎球菌株のPCG感受性・血清型・遺伝子型と同一であった。

2歳以下の健常乳幼児の上咽頭における肺炎球菌の保菌率調査では、2歳で最も高くなり約40%であったことが報告されている<sup>9)</sup>。一方、分娩前の妊娠34~36週の1,000名の妊婦（平均年齢



30.6歳)の腔培養成績では、肺炎球菌の検出率は0.2%であったことが報告されている<sup>10)</sup>。新生児肺炎球菌感染症例の多くは、前期破水後に経膈分娩で出生していることが報告されていることから<sup>2)</sup>、本症例は2歳兄の上咽頭に定着していた血清型11A/E、遺伝子型99のPSSPが母親腔に水平伝播し、前期破水を契機に上行して経産道的に垂直感染して発症したものと推測された。

また、本症例は2011年3月に経験した。2人の兄はいずれもPCV7を接種していなかったが、血清型11A/EはPCV7にも、今後導入が予定されている13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)にも含まれていない。われわれが2010年より行ってきた乳幼児下気道感染症例の上咽頭から検出された肺炎球菌株における血清型の調査では、2010年にはPCV7血清型が132株中61.4%を占め血清型11A/Eは検出されなかった<sup>11)</sup>。しかし、2011年の11A/E検出率は135株中5番目に多い10株、8.1%であった(未発表)。カナダにおけるPCV7導入前後での健常乳幼児の上咽頭から検出された肺炎球菌株における疫学調査でも、PCV7導入後に11A/Eの検出率が増加したことが報告されている<sup>12)</sup>。PCV7接種が普及していくなかで、今後血清型11A/Eによる肺炎球菌感染症の動向にも注意を払う必要があると考えられた。

謝辞：肺炎球菌の血清型・遺伝子型の特定を行っていただいた国立感染症研究所細菌第一部の常彬先生、PCR法による髄液の*lytA*遺伝子検索を行っていただいた北里大学生命科学研究所の千葉菜穂子先生に深謝申し上げます。

本論文の要旨は、第43回日本小児感染症学会総会・学術集会(岡山)において口演発表した。

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。

## 文 献

- 1) Bauserman MS, et al : Group B *Streptococcus* and *Escherichia coli* infections in the intensive care nursery in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 32 : 208-212, 2013
- 2) Gomez M, et al : Neonatal *Streptococcus pneumoniae* infection : case reports and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 18 : 1014-1018, 1999
- 3) 稲見由紀子, 他 : 髄液検体に対する肺炎球菌尿中抗原迅速検出キットの使用が診断上有用であった肺炎球菌性髄膜炎の1例. *小児感染免疫* 18 : 405-409, 2006
- 4) Clinical and Laboratory Standards Institute : Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing ; Eighteenth Informational Supplement, vol 28, Wayne, Pennsylvania, 2008, M100-S18
- 5) Multi locus sequence typing ; spneumoniae. mlst. net (<http://spneumoniae.mlst.net/>)
- 6) Marcos MA, et al : New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. *Lancet* 357 : 1499-1500, 2001
- 7) Pichichero ME : Immunological paralysis to pneumococcal polysaccharide in man. *Lancet* 2 : 5305-5309, 1985
- 8) Angoulvant F, et al : Report of two cases of aseptic meningitis with presence of pneumococcal cell wall components in cerebrospinal fluid after pneumococcal meningitis. *J Clin Microbiol* 44 : 4285-4287, 2006
- 9) Leino T, et al : Pneumococcal carriage in children during their first two years : important role of family exposure. *Pediatr Infect Dis J* 20 : 1022-1027, 2001
- 10) 寺本瑞絵, 他 : 腔内微生物と早産・前期破水との関連について—1,000例の腔内細菌の解析—。産婦の実際 50 : 1243-1248, 2001
- 11) 成相昭吉, 他 : 7価肺炎球菌結合型ワクチンが導入された2010年における乳幼児下気道感染症例の上咽頭から検出された肺炎球菌株における疫学. *日児誌* (投稿中)
- 12) Kellner JD, et al : Effects of routine infants vaccination with the 7-Valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* in children in Calgary, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 27 : 526-532, 2008

---

### A case of neonatal *Streptococcus pneumoniae* serotype 11A/E infection

Akiyoshi NARIAI, Toru UCHIMURA, Taichi KANETAKA

*Department of Pediatrics, Yokohama Minami Kyosai Hospital*

This study reports a boy presenting intrauterine *Streptococcus pneumoniae* infection with neonatal asphyxia followed by dyspnea. He was born transvaginally 15 hours after membrane rupture at 38 weeks' gestation. Colonies of  $\alpha$  hemolysis were found to grow on the sheep-blood agar plates of the nasopharynx, skin and stool, one day after the initiation of ampicillin (ABPC). As Gram staining of the colonies revealed gram-positive diplococci, a diagnosis of neonatal *S. pneumoniae* infection was made. Then, a cerebrospinal fluid (CSF) was obtained, which revealed normal cell counts, a negative Gram staining and a negative latex agglutination test result, but a positive BinaxNOW<sup>®</sup> *S. pneumoniae* antigen test result. ABPC was withdrawn after two weeks with a good outcome. However, *S. pneumoniae* PCR, based on amplification of the *lytA* gene on the CSF sample, gave a negative result. Therefore, pneumococcal meningitis was ruled out.

An *S. pneumoniae* isolate was obtained from the nasopharynx of the patient's two-year old brother. The vaginal culture from his mother was negative, but the BinaxNOW<sup>®</sup> *S. pneumoniae* antigen test for maternal urine samples gave a positive result. The *S. pneumoniae* isolates obtained from the boy and his brother revealed the same serotype, 11A/E, and sequence type, 99, susceptible to penicillin G.

(受付：2013年4月4日，受理：2013年6月6日)

\* \* \*