

原著

同時期に *Haemophilus influenzae* type b 髄膜炎を
発症した一卵性双生児の兄弟例森 俊彦¹⁾ 白石 真大¹⁾ 星野 恵美子¹⁾ 黒岩 由紀¹⁾

要旨 同時期に *Haemophilus influenzae* type b (Hib) 髄膜炎を発症した一卵性双生児の1歳兄弟例を経験した。兄は発熱、嘔吐、けいれんで発症し、弟は兄発症後、Hib ワクチンや抗菌薬の予防投与を受けておらず、8日後に髄膜炎を発症した。In vitro では ceftriaxone (CTRX) に感受性であったが、臨床効果は不十分で meropenem (MEPM) を併用し2人とも後遺症なく回復した。Hib 髄膜炎は今後、ワクチン効果により激減することが予想されるが、診断・治療が遅れば重篤な後遺症を残す疾患であり、乳児期早期からの Hib ワクチン接種の徹底は重要である。

はじめに

Haemophilus influenzae type b (Hib) は小児細菌性髄膜炎の起炎菌のなかでは最も頻度が高く、Hib 髄膜炎は5歳以下に好発し死亡率も高く、てんかん、発達遅滞、聴覚障害、水頭症などの神経学的後遺症を残す危険性も高い疾患である。2011年より Hib ワクチンが公費負担となり、今後はワクチンの効果によりほとんどみることがなくなる重症疾患であると考えられる。今回、Hib ワクチンの公費負担が開始された直後の2011年3月に、8日間の間隔で Hib 髄膜炎を発症した一卵性双生児の兄弟例を経験したので報告する。

I. 症 例

1. 症例 1: 1歳, 男児

主訴: 発熱, けいれん, 意識障害.

現病歴: 2011年3月6日の午前3時頃に嘔吐

あり, その後 39°C 台の発熱を認めたため近医を受診した。血液検査で白血球 10,200/ μ l, CRP 7.3 mg/dl と炎症反応の高値を認め、補液で加療されていたが、午後4時頃に同院で2分程度の間代性けいれんが出現したため、当院に救急搬送となった。

出生歴: 在胎36週0日, 生下時体重 3,230 g で一卵性双生児の第1子として出生。

既往歴: 特記事項なし。Hib ワクチンは未接種。

家族歴: 特記事項なし。

現症: 体温 41°C, 心拍数 160/分, 呼吸数 58/分, 意識レベルは JCS200。心肺, 腹部に異常所見なし。項部硬直あり, 大泉門は膨隆していた。

入院時検査所見 (表 1): 前医で 10,200/ μ l だった白血球は 3,700/ μ l と低下しており, CRP 9.13 mg/dl と高値で, 入院時 210,000/ μ l だった血小板は 2 時間後には 96,000/ μ l と低下し, PT-INR 1.41, FDP 43 μ g/ml と凝固能の異常 (DIC スコア

Key words: *Haemophilus influenzae* type b, 髄膜炎, 一卵性双生児, Hib ワクチン

1) NTT 東日本札幌病院小児科

〔〒060-0061 札幌市中央区南1条西15丁目〕

表 1 症例 1 の入院時検査所見

WBC	3,700/ μ l	止血機能検査	
Seg	33.0%	PT-INR	1.41
Lym	58.0%	Fbg	504 mg/dl
Mo	3.0%	ATIII	74%
Hb	11.6 g/dl	FDP	43.0 μ g/ml
Plt	9.6×10^4 / μ l	髄液検査	
AST	37 IU/l	単核球数	73/ μ l
ALT	15 IU/l	多核球数	439/ μ l
LDH	355 IU/l	蛋白定量	205 mg/dl
ALP	721 IU/l	糖定量	55 mg/dl
BUN	14 mg/dl	培養検査	
Cr	0.23 mg/dl	血液 <i>Heamophilus influenza</i> type b (Hib)	
Na	136 mEq/l	髄液 <i>Heamophilus influenza</i> type b (Hib)	
K	4.0 mEq/l	アンピシリン軽度耐性菌	
Cl	100 mEq/l	(gLow-BLNAR: PBP3 変異)	
CRP	9.13 mg/dl		
ESR	68/128 mm		

5点)も認めた。髄液検査では多核球優位の細胞数増加を認めた。第2病日に判明した髄液グラム染色塗抹検査ではグラム陰性短桿菌を多数認め、第3病日に判明した培養検査では血液・髄液から Hib が検出され、後日行った遺伝子検査では¹⁾ ampicillin 軽度耐性菌であった。

経過:入院後、午後7時30分頃に上肢を拳上させ、眼球を上転させるけいれんを5分間認めた。diazepam 静注にて消失し、その後けいれんはなかった。化膿性髄膜炎と診断して、起炎菌として頻度の高いインフルエンザ菌と肺炎球菌を考慮に入れて、両菌に有効と考えられる CTRX (120 mg/kg/day 分2) と panipenem/betamipron (PAPM/BP) (120 mg/kg/day 分3) を empiric therapy としてともに投与し、dexamethasone と glyceol も併用し治療を開始した。また、凝固能の異常も認めため、低分子ヘパリンと ATIII による加療も併用した。入院第2病日の脳波検査では、全般性高振幅徐波がみられ、phenobarbital 内服を開始した。第3病日に判明した髄液培養の感受性試験の結果では(表2)、CTRX, PAPM/BP および ampicillin (ABPC) の MIC がそれぞれ $\leq 0.12 \mu\text{g/ml}$, $1 \mu\text{g/ml}$, $1 \mu\text{g/ml}$ と感受性菌 (β -lactamase non-producing ampicillin susceptible: BLNAS) と判定されたが、第3病日でも発熱が持

表 2 薬剤感受性検査結果

抗菌薬	症例 1	症例 2
	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
Benzylpenicillin	1	0.5
Ampicillin	1	1
Amoxicillin/Clavulanic acid	2	2
Cefotaxime	≤ 0.12	≤ 0.12
Ceftriaxone	≤ 0.12	≤ 0.12
Cefcapene pivoxil	≤ 0.25	≤ 0.25
Cefditoren pivoxil	≤ 0.25	≤ 0.25
Meropenem	0.25	0.12
Panipenem/Betamipron	1	0.5
Clarithromycin	8	8
Minocycline	≤ 0.25	≤ 0.25
Levofloxacin	≤ 0.25	≤ 0.25

続し、髄液の細胞数も $4,610/\mu\text{l}$ (多核球 90%) と増加し意識障害も持続していたため、実際には β -lactamase non-producing ampicillin resistance (BLNAR) である可能性を考えて、CTRX 単独投与では完治は困難であると判断して、抗菌薬を PAPM/BP から MEPM (120 mg/kg/day 分3) に変更して治療を継続した。第5病日には意識は清明となり、第9病日に解熱した。治療経過は良好で、CRP は第2病日を頂値として以後低下していった。入院時の頭部 MRI では脳浮腫により側脳室および脳溝の狭小化を認めていたが、第9病日には側脳室、脳溝ともに改善を認めた。また、第12病日の脳波検査では徐波は改善し、明らかでないかん波はみられなかった。抗菌薬は2週間で中止し、明らか後遺症もなく退院した。退院後のフォローでも精神運動発達は正常で、脳波検査でも異常は認めていない。

2. 症例 2: 1 歳, 男児

主訴: 発熱, けいれん, 意識障害。

現病歴: 兄が Hib 髄膜炎の診断となった翌日に保菌の検査(咽頭培養)を施行していたが、同日より(入院の5日前)ロタウイルス胃腸炎に罹患していたため、抗菌薬は投与せず外来で経過観察していた。3月14日(兄入院の8日後)に咽頭培養の結果 Hib 陽性と判明し、下痢も軽快していたので抗菌薬の投与を予定していたが、同日の午後5時頃に嘔吐あり、その後活気不良とな

り、38°C台の発熱を認めたため救急外来受診した。血液検査の結果を待っている間に2分程度の強直性けいれんを認めたため入院となる。

出生歴：在胎35週0日、生下時体重3,022gで一卵性双生児の第2子として出生。

既往歴：特記事項なし。Hib ワクチンは未接種。

家族歴：一卵性双生児の兄がHib 髄膜炎で8日前より入院中。

現症：体温38.4°C、心拍数134/分、呼吸数49/分、意識レベルはJCS30。心肺、腹部に異常所見なし。項部硬直なし、大泉門は平坦。

入院時検査所見 (表3)：血液検査では白血球7,400/ μ l、CRP 1.37 mg/dl と炎症反応は軽度高値。髄液検査で細胞数の上昇を認め、髄液のグラム染色塗抹検査ではグラム陰性短桿菌が陽性で、培養検査では鼻汁・血液・髄液から兄と同じ遺伝子型のHib が検出された。頭部MRI では脳浮腫の所見はみられなかった。

経過：兄の培養検査の感受性試験の結果(表2)からはCTR X単剤でも有効と考えられたが、兄はCTR XとPAPM/BPの併用でも十分な効果が得られず、兄の感受性試験でのABPCのMICは1 μ g/mlで感受性菌(BLNAR)と判定されていたが、実際にはBLNARであった可能性も考慮して、弟は当初よりCTR X(120 mg/kg/day分2)とMEPM(120 mg/kg/day分3)との併用で治療を開始した。入院後けいれんはなかったが、phenobarbitalの内服を開始した。第3病日の脳波検査では全般性高振幅徐波を認めたが、治療経過は良好で、第4病日に解熱し、第6病日には意識は清明となった。CRPは第3病日を頂値として、以後低下した。第12病日の脳波検査では徐波は改善し、明らかなたんかん波は認めなかった。抗菌薬は2週間で中止し、後遺症なく退院した。退院後も精神運動発達は正常で、脳波検査でも異常は認めていない。

家族の検査と除菌：幼稚園に通っている5歳の姉と母親がHibを保菌していたが、父親と同居している祖母は陰性であった。姉は抗菌力の強いrifampicin(RFP)の使用も考慮したが適応外であり、耐性菌の出現や肝障害などの副作用も考えて、薬剤感受性の結果よりcefditoren pivoxil(CDTR-

表3 症例2の入院時検査所見

WBC	7,400/ μ l	止血機能検査	
Seg	52.5%	PT-INR	1.08
Lym	44.0%	Fbg	318 mg/dl
Mo	5.0%	ATIII	95%
Hb	11.6 g/dl	FDP	2.6 μ g/ml
Plt	22.0 \times 10 ⁴ / μ l	髄液検査	
AST	39 IU/l	単核球数	2,107/ μ l
ALT	16 IU/l	多核球数	557/ μ l
LDH	336 IU/l	蛋白定量	432 mg/dl
ALP	718 IU/l	糖定量	133 mg/dl
BUN	13 mg/dl	培養検査	
Cr	0.17 mg/dl	血液 <i>Heamophilus influenzae</i> type b (Hib)	
Na	137 mEq/l	髄液 <i>Heamophilus influenzae</i> type b (Hib)	
K	3.8 mEq/l	アンピシリン軽度耐性菌	
Cl	103 mEq/l	(gLow-BLNAR: PBP3変異)	
CRP	1.37 mg/dl		
ESR	16/54 mm		

PI)(9 mg/kg/day、分3、5日間)で除菌を行った。母親は耐性菌の出現や肝障害などの副作用の説明をし、同意を得てRFP(450 mg/day、分1、4日間)の内服で除菌を行い、父親と祖母も母親と同様にRFPの予防内服を行った。

II. 考 察

Hibは細菌性髄膜炎の起炎菌として最多で、健常児にも約1.7%の鼻咽頭保菌が認められ²⁾、ときに集団保育施設において高い保菌率(10~35%)^{2,3)}と髄膜炎を中心とした全身性感染症の発症が問題となり、近年はBLNARなどの薬剤耐性菌の増加が指摘されている。Hib髄膜炎は5歳以下に好発し死亡率も高く、てんかん、発達遅滞、聴覚障害、水頭症などの神経学的後遺症を残す危険性も高い疾患である。

Hibはわが国では、2009~2010年の全国調査でも細菌性髄膜炎の原因菌の53.2%を占め、年齢は1カ月~5歳までに分布しており、Hib髄膜炎患者は全例Hibワクチン未接種者であったと報告されている⁴⁾。一方、20年以上前にHibワクチンが導入された米国では、Hibによる髄膜炎は1/100まで激減した⁵⁾。わが国でも遅ればせながら2008年よりHibワクチンが導入されたが、任意接種であったことと、ワクチンの供給量の問題で2010

年までは接種率は10%に満たなかった⁶⁾。2011年以降は公費負担となり接種率が上がってきており、厚生労働省研究班による調査では、2008～2010年の3年間に、5歳未満のHib感染による髄膜炎の患者発生率は10万人当たり7.1～8.3人(平均7.7人)だったが、2011年は3.3人と約57%減少したと報告されている⁷⁾。Ubukataらの2000～2011年までの*H. influenzae*の菌株を収集した調査でも、Hibワクチンが公費負担となった2010年以降のHib髄膜炎の減少、特に生後7カ月～2歳までの年齢の小児での減少が著明であると報告している⁸⁾。2011年以降のHibワクチン接種率に関する正確な情報は得られなかったが、札幌市保健所によると、札幌市の2012年3～8月のHibワクチン1回目の請求件数と、同年4～9月までのDTPワクチン1回目の請求件数はほぼ同数となっており、接種はかなり進んでいると考えられる。また、初回接種年齢1歳未満のものうち、80%強が2カ月になっており早期接種も進んでいる。

今回の症例に対する抗菌薬の使用に関しては、兄の症例では髄液培養の薬剤感受性試験はCTRX, PAMP/BP, ABPCのMICはそれぞれ $\leq 0.12 \mu\text{g/ml}$, $1 \mu\text{g/ml}$, $1 \mu\text{g/ml}$ と感受性菌(BLNAS)と判定されたが、発熱が持続し、髄液細胞数も増加し、意識障害も持続していたため、実際にはBRNARである可能性も否定できず、CTRX単独投与では不十分と考えて、MEPMを併用して良好な結果が得られ、後日行った遺伝子検査でlow-BRNARと判明した。*In vitro*の結果が感受性と判定されても、ABPCのMICが比較的高値の場合は耐性菌の可能性を考慮して抗菌薬を選択しなければならないと考えられた。また、CTRXのMICが $\leq 0.12 \mu\text{g/ml}$ と低値であったにもかかわらず治療効果が不十分でMEPMの併用が有効であったのは、本症例では髄液中の抗菌薬濃度は測定していないが、CTRXの蛋白結合率が85～95%と高く、髄液中での実際の抗菌活性を有する濃度が十分に上がっていなかった可能性が考えられた。インフルエンザ菌はもともと薬剤を作用させても容易に溶菌せず、薬剤消失とともに再増殖してくる菌である。カルバペネム系抗菌薬以外の

β -ラクタム系抗菌薬は、アミノグリコシド、あるいはマクロライド系抗菌薬などの蛋白合成阻害薬と異なり、MIC以下に薬剤濃度が低下した場合、特にグラム陰性桿菌に対して抗菌活性を失い細菌の再増殖を招く。一方、カルバペネム系抗菌薬は、MIC以下の濃度でもグラム陰性桿菌を含め細菌の再増殖を抑制し、他の β -ラクタム系抗菌薬に比べ、より長時間抗菌作用を維持するpost antibiotic effect (PAE効果)があることも、本症例でMEPMの併用が有効であった理由の一つと考えられた。また、日本神経治療学会の細菌性髄膜炎の診療ガイドライン⁹⁾にも「*In vitro*において、CTRXはMEPMに比較してMICは低値を示すことが多いが、CTRXは蛋白結合率が高いことなどから治療に難渋する症例もあるため、そのような症例ではMEPMの早期導入が必要となる」と記載されており、CTRXのMICがたとえ低値でも臨床所見の改善がみられなければ作用機序の異なる(PAE効果がある)MEPMの併用は必要と考えられる。わが国で検出されるインフルエンザ菌の多くが、欧米と異なりBLNARであることを考えると、米国で推奨しているCTXやCTRXの単独投与でBLNARに対して十分な効果が得られるかは結論がでておらず、わが国のBLNARが含まれるインフルエンザ菌性髄膜炎に対するMEPMの併用は、患児の後遺症なき治療を第一に考えるならば考慮すべき治療と考えられる。

これまでにも保育園を介したHib髄膜炎の同時期発生や連続発生の報告は散見され、集団保育児における化膿性髄膜炎発症の危険性は指摘されている^{10～12)}。一方、家族内感染の報告は少ないが、保育園よりも濃厚な接触があるため化膿性髄膜炎発症の危険は大きいと考えられる。Hibによる侵襲性感染の家族内での2次発生は1カ月までに0.3%と報告され、これは一般の600倍のリスクである。また、2次発生は2歳未満が3.7%、2～3歳が1.5%、4～5歳が0.1%で、6歳を超えると0%と低年齢ほどリスクが大きい。発症時期は64%は1週間以内に、20%は2週目に、16%は3～4週目に発症すると報告されている¹³⁾。このように、Hib髄膜炎を発症した児の家族内に5歳未満の小児がいる場合には同胞のHib全身感染症

の発症リスクが高くなるので、同居している家族全員に抗菌薬の予防投与を行うと同時に、Hib ワクチン未接種の 5 歳未満児にはワクチンを早期に接種することが推奨されている¹⁴⁾。また予防投与に関しては、疾患が少ない地域では効果が期待されるが、疾患が蔓延していると、予防投与を継続しなければならない可能性がある。予防的に投与する抗菌薬としては、RFP の殺菌力が強く最も除菌効果に優れているとされている。今回、5 歳児の姉は CDTR-PI で除菌を行ったが、予防投薬は RFP で行うべきであると考えられる。今後は Hib ワクチンの施行に伴い Hib 髄膜炎は激減してくるはずであるが、一方で、Hib ワクチンが当初に施行された国々でも、例えば米国のインディアン居住区や北極圏居住地域、豪州のアボリジニ居留区、あるいはブラジルなどの人口密集地域において 2 歳未満の乳幼児を中心に Hib 髄膜炎が依然として発生しており、ワクチン未接種、ワクチン不完全接種、ワクチン不全の乳幼児に対する対応が今後は重要になっていくと考えられる¹⁵⁾。

札幌市では 2010 年 4 月から Hib ワクチンは公費助成 (3,500 円) を開始し、2011 年 1 月からは国の基金により全額公費助成となっていたが、本症例の両親は Hib ワクチン接種を予定していたが、ワクチン同時接種後の死亡例が報告され、厚生労働省が 2011 年 3 月 4 日に小児用肺炎球菌ワクチンと Hib ワクチンの接種を一時的に見合わせるよう通達したが、その 2 日後に兄は Hib 髄膜炎を発症し、弟には Hib ワクチン接種ができず、またロタウイルス胃腸炎を発症していたため抗菌薬の予防投薬も見合わせていた。2010～2011 年の調査でも、Hib 髄膜炎の後遺症・死亡の割合は 18.0%であったと報告されており、自験例は幸い後遺症なく回復できたが、診断・治療が遅ればば重篤な後遺症を残す可能性のある疾患であり、乳児期早期からのワクチンの接種の徹底と 2 次発症予防には同胞への抗菌薬投与が必要である。

結 語

同時期に Hib 髄膜炎を発症した一卵性双生児の兄弟例を経験した。Hib ワクチンの重要性と、同胞への抗菌薬予防投与の必要性を痛感した。

なお、本稿の要旨は日本小児科学会北海道地方会第 281 回例会 (2011 年 6 月, 札幌) と第 43 回日本小児感染症学会 (2011 年 10 月, 岡山) で発表した。

謝辞：本症例のインフルエンザ菌の遺伝子検査をしていただきました北里大学・北里生命科学研究所 生方公子先生に深謝いたします。

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) Kishii K, et al : Direct detection by real-time PCR of *ftsI* gene mutations affecting MICs of β -lactam agents for *Haemophilus influenzae* isolates from meningitis. *J Infect Chemother* 17 : 671-677, 2011
- 2) 永見京子, 他 : 抗血清含有培地を用いた小児鼻咽腔 *H. influenzae* type b 保菌者の検討. *日小児会誌* 93 : 2234-2242, 1989
- 3) Saito M, et al : Clonal spread of invasive strain of *H. influenzae* type b among nursery contacts accompanied by high carriage rate of non-disease associated strains. *J Med Microbiol* 49 : 845-847, 2000
- 4) 新庄正宜, 他 : 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2009～2010). *感染症学雑誌* 86 : 582-591, 2012
- 5) Center of Disease Control and Prevention : Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children—United States. 1987-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 45 : 901-906, 1996
- 6) 鳥谷部真一, 他 : 新潟県における小児細菌性髄膜炎のプロスペクティブ調査. *新潟医学会雑誌* 125 : 553-556, 2011
- 7) 国立感染症研究所 : インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンおよび 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果について. *病原微生物検出情報 (IASR)* 33 : 71-72, 2012
- 8) Ubukata K, et al : Longitudinal surveillance of *Haemophilus influenzae* isolates from pediatric patients with meningitis throughout Japan, 2000-2011. *J Infect Chemother* 19 : 34-41, 2013

- 9) 日本神経治療学会治療指針作成委員会：細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 神経治療 24 : 3-64, 2007
- 10) 星野 直, 他：同一保育所で連続発症した, 異なる株による *Haemophilus influenzae* type b 髄膜炎の 2 例. 感染症学雑誌 77 : 631-634, 2003
- 11) 阿部克昭, 他：乳児保育施設で 3 カ月の期間をにおいて連続発症した同一株による *Haemophilus influenzae* type b 髄膜炎の 2 例. 感染症学雑誌 81 : 72-75, 2007
- 12) 木苗優子, 他：同時期に発症した化膿性髄膜炎の 2 例. 磐田市立総合病院誌 10 : 1-4, 2008
- 13) Centers for Disease Control and Prevention : Vaccines and Immunizations. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. *Haemophilus influenzae* type b. The Pink Book : Course Textbook 12th ed. 2012, 92 (<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hib.html#epi>)
- 14) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011. 協和企画, 東京, 2011, 88-90
- 15) 泉 信夫：インフルエンザ菌 b 型ワクチン先行国における 5 歳未満児の状況. 小児臨 65 : 280-285, 2012

***Haemophilus influenzae* type b meningitis synchronously developed in identical male twins**

Toshihiko MORI, Masahiro SHIRAIISHI, Emiko HOSHINO, Yuki KUROIWA

Department of Pediatrics, NTT East Sapporo Hospital

Haemophilus influenzae type b (Hib) is the leading cause of bacterial meningitis among children younger than 5 years of age. More than 110 countries that included Hib conjugate vaccines in their routine vaccination programs have seen a dramatic decrease in the incidence of Hib infections. This study reports on identical twins with meningitis due to Hib. A previously healthy 1-year-old boy accompanied by his younger brother, was admitted to the hospital presenting fever, vomiting and convulsions. Hib was isolated from his cerebrospinal fluid (CSF) and he was diagnosed as having purulent meningitis. The younger brother did not receive a preventative Hib vaccine or antimicrobial medication after the elder brother was diagnosed, and the younger child developed similar symptoms eight days later. Although the strain of Hib isolated from CSF of the elder brother was susceptible to ceftriaxone and panipenem/betamipron, the clinical efficacy was insufficient. Both children were treated with ceftriaxone and meropenem intravenously, and they both made an uneventful recovery. Although effective vaccination programs will reduce the cases of Hib meningitis : when the disease does occur, early diagnosis and treatment is necessary in preventing severe sequelae. All infants, including those born prematurely, should receive a primary series of Hib vaccine beginning at 2 months of age.

(受付：2013 年 3 月 18 日, 受理：2013 年 7 月 16 日)

* * *