

## 原著

無莢膜型インフルエンザ菌により重症肺炎を  
起こした生後1カ月の女児例宇野浩史<sup>1)</sup> 大熊智帆<sup>1)</sup> 藤原倫昌<sup>1)</sup> 喜多村哲朗<sup>1)</sup>

**要旨** 症例は1カ月の女児。受診の前日より活気不良を呈しており、本院受診時にはすでに呼吸不全の状態であった。経口挿管したところ、気管チューブから膿性分泌物が多量に吸引され、培養などにより無莢膜型インフルエンザ菌 (nontypable *Haemophilus influenzae* : NTHi) と同定した。Cephotaxime および meropenem の投与で速やかに症状は改善し、入院10日で退院となった。種々のワクチンが導入されているなか、有効なワクチンをもたない NTHi 感染症の動向には今後注意する必要がある。

## はじめに

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は莢膜の有無により、髄膜炎や菌血症といった全身性の侵襲性感染を引き起こす莢膜型 (a~f 型) と中耳炎や気管支炎、肺炎といった局所感染に関与する無莢膜型に分類される。インフルエンザ菌は市中肺炎の主要な原因菌として知られているが、その90%以上を NTHi が占めるといわれる<sup>1)</sup>。

2008年にわが国でインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンが導入されて以降、年々接種率は向上している<sup>2)</sup>。その効果もあって、昨今では Hib による侵襲性インフルエンザ菌感染症は減少しているとの報告がみられるようになった<sup>2)</sup>。しかし、Hib による全身感染症が減少している一方で、NTHi に対して Hib ワクチンは予防効果をもたない。

また、昨今はβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (β-lactamase producing ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* :

BLNAR) に代表される耐性菌が増加しており、治療に難渋することも多い<sup>3)</sup>。

今回われわれは、生後5週という早期に発症し、人工呼吸器を必要とした BLNAR の NTHi 性肺炎を経験したので報告する。

## I. 症 例

**症例**：生後37日目の女児。

**主訴**：活気低下、顔色不良。

**家族歴**：母および姉 (7歳) が1週間前から感冒症状あり (Hib ワクチン未接種)。

**周産期歴**：帝王切開にて37週5日で仮死なく出生。1カ月健診でも異常は指摘されていなかった。

**現病歴**：本院受診の前日から鼻汁・咳嗽が出現し、哺乳量も低下していたが、発熱もなく自宅で経過をみていた。翌日になっても症状が改善しないことから近医を受診し、2013年5月某日に活気不良とのことで本院紹介となった。

**Key words**：無莢膜型インフルエンザ菌, BLNAR, 肺炎

1) 日本鋼管福山病院小児科

〔〒721-0927 福山市大門町津之下 1844〕

表 1 入院時検査所見

血液一般		凝固	
WBC	6,150/ $\mu$ l	APTT	37 秒
Hb	11.1 g/dl	PT-INR	1.1
Ht	31.8%	fibrinogen	340 mg/dl
PLTs	29.6 $\times$ 104/ $\mu$ l	FDP	7.1 $\mu$ g/ml
血液生化学		D-dimmer	2.7 $\mu$ g/ml
CRP	6.43 mg/dl	AT3	60%
AST	27 U/l	髄液検査 (第 6 病日)	
ALT	16 U/l	細胞数	10/ $\mu$ l
BUN	15 mg/dl	糖	64 mg/dl
Cre	0.17 mg/dl	迅速検査	
Na	135.2 mEq/l	RS ウイルス	(-)
K	5.59 mEq/l	インフルエンザ	(-)
Cl	101 mEq/l	hMPV	(-)
Ca	9.3 mg/ml	頭部 CT	
Glu	86 mg/dl	出血なし	
PCT	68.9 ng/ml	血液培養	
IgG	483 mg/dl	有意菌は検出されず	
IgA	8 mg/dl	気管内喀痰塗抹染色	
IgM	30 mg/dl	多量のグラム陰性桿菌を認める	
静脈血ガス		気管内喀痰培養	
pH	7.212	インフルエンザ桿菌の発育を認める	
PCO <sub>2</sub>	75 mmHg		
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	29.5 mmol/l		
BE	-0.6 mmol/l		

入院時現症：BT 37.0°C, HR 177 回/分, SpO<sub>2</sub> 75~80% (室内気). 呼吸は不規則で, ときおり無呼吸を起こしていた. 肺音は全体に粗雑だが換気は保たれていた. 肝脾腫は認めなかった. 毛細血管再充満時間は 3 秒と遅延していた.

入院時検査所見 (表 1)：静脈血ガスで二酸化炭素の貯留を認めた. CRP は 6.4 mg/dl, プロカルシトニンも 68.9 ng/ml と著明な上昇を認めた. また, インフルエンザ, RS ウイルス, ヒトメタニューモウイルスの迅速検査はすべて陰性であった.

入院後経過 (図 1)：本院受診時にはすでに呼吸不全であったため, 速やかに気管内挿管を行った. 気管内チューブからは黄色粘性の膿性痰が多量に吸引された. 気管内吸引痰をグラム染色したところ, 単一のグラム陰性桿菌が多数認められ (図 2 a), 好中球による貪食像も伴っていた (図 2 b). 胸部 CT では両側に肺炎像を認め (図 3) たことから, 耐性菌も考慮して MEPM 120 mg/kg/day お

よび CTX 150 mg/kg/day 併用で治療を開始した. また重症感染症と考え,  $\gamma$ -グロブリン 150 mg/kg も 3 日間併用した. 治療開始後, 速やかに呼吸状態は改善し, 入院 5 日目に抜管した. 喀痰培養で検出菌が,  $\beta$ ラクタマーゼの産生はなく (マイクロスキャン HNID パネル: SIEMENS), ABPC の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) 4 $\mu$ g/ml 以上の BLNAR のインフルエンザ菌であると確定したため, 感受性結果に応じて入院 6 日からは CTX のみの投与とし, 入院 10 日目まで継続した. なお, 血液培養および髄液培養からは有意菌は検出されなかった. 検出されたインフルエンザ菌は, インフルエンザ菌莢膜型別免疫活性試験「生研」(デンカ生研)にて a~f の莢膜型で反応せず, NHTi と考えられた. 家族の保菌を調べたところ, 母, 姉の上咽頭培養からも BLNAR の NHTi が検出された (表 2).

また, 北里大学北里生命科学研究所にて同菌の遺伝子分析を依頼したところ, 患児・母・姉のいずれの株とも pbp3 をコードする ftsI 遺伝子に変異をもつ BLNAR の NHTi であることが判明した.

## II. 考 察

インフルエンザ菌は莢膜を有する a~f 型と莢膜をもたない NHTi に分類され, 呼吸器感染症の原因となるのはほとんどが NHTi である<sup>1)</sup>. 乳児肺炎の原因菌としては最も頻度が高く, すでに上咽頭に定着した菌体がウイルス感染などを契機として気管支肺感染症を引き起こすとされる<sup>1)</sup>. また既報では, 重症 NHTi 感染症の報告の多くは生後 24 時間以内の新生児での発症であり, それらは経産道感染によるものであった<sup>4)</sup>. 本症例は生後約 5 週であり, 母, 姉からも同一耐性遺伝子をもつ NHTi が検出されたことから, 家族内で伝播したものと考えられた.

新生児から 3 カ月未満における肺炎の原因は RS ウイルスや肺炎球菌, B 群レンサ球菌などであり, インフルエンザ菌によるものは多くない<sup>5)</sup>. しかし成相<sup>6)</sup>は, 自院で出産した児の 1 カ月月齢時における上咽頭へのインフルエンザ菌の定着率を調査したところ, 検体 158 名に対して 4 名

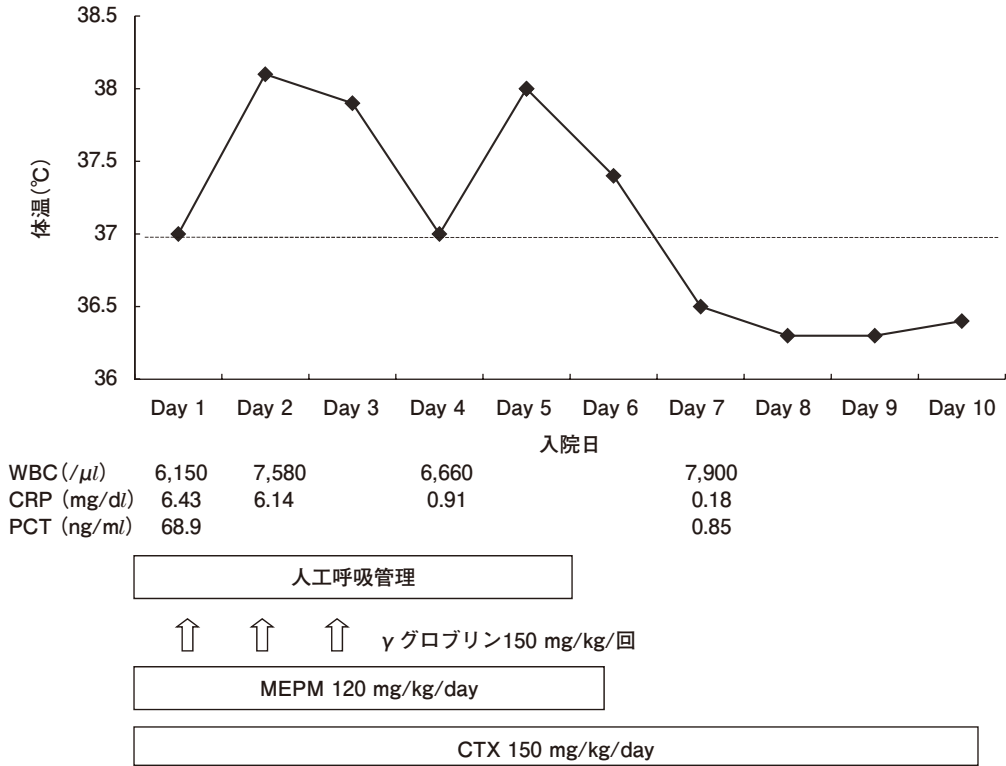


図 1 入院後経過

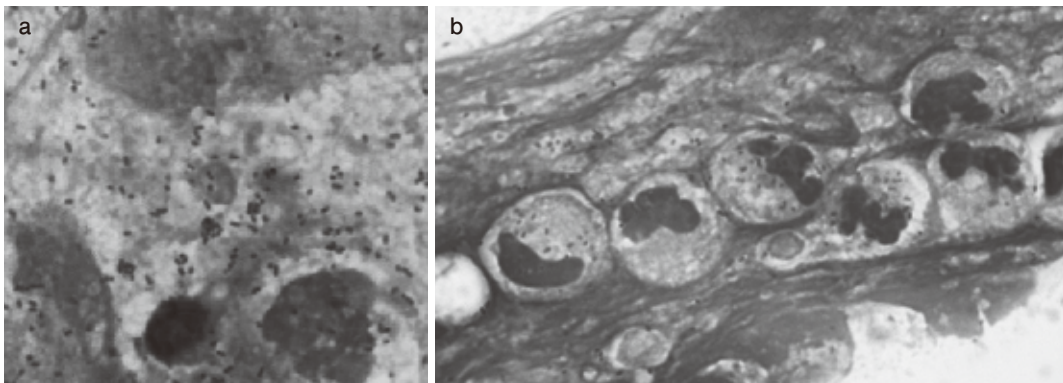


図 2 気管内吸引喀痰グラム染色像

インフルエンザ菌を疑わせるグラム陰性桿菌のほぼ単一菌種の増殖を認めた (a). 好中球による貪食像も多数認められた (b).

(2.5%) からインフルエンザ菌が検出され、検出された児はすべて同胞ありだったと報告している。また、大塚らが佐渡市で行った調査による<sup>7)</sup>と、インフルエンザ菌分離率は 4, 7, 10, 18, 36 カ月齢健常児で 7.9%, 12%, 17.1%, 27.1%, 28.3%

で 3 歳頃に定常に達し、そのほとんどが NTHi であったと報告している。これらのことから、NTHi は家庭や幼稚園や集団保育などの濃厚な接触が起り得る場所で容易に伝播すると思われる<sup>8)</sup>。

昨今、日本国内においては小児の気道由来のイ

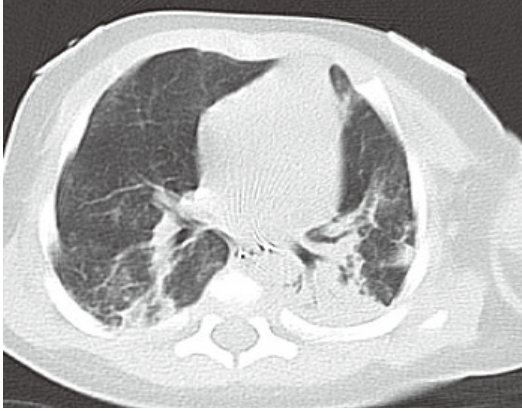


図 3 入院時胸部 CT

右肺に肺炎像, 左肺には肺炎および無気肺像を認めた。

ンフルエンザ菌の多剤耐性化が臨床上的の問題となっており, ABPC の最小発育阻止濃度が  $4\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の BLNAR の分離頻度は 60%に達するとの報告もある<sup>3)</sup>。幸い本症例は, 当初からこの耐性状況を念頭に置いて MEPM と CTX を併用して治療を開始し速やかに軽快した。細菌性肺炎が NTHi と判明した際には, その半数以上が BLNAR であることから, BLNAR を念頭に抗菌薬を選択することが重要と考えられた。

本症例のような BLNAR の NTHi による重症肺炎の発症を防ぐためには NTHi に対するワクチンの開発が期待される。現在, インフルエンザ菌由来の D 蛋白をキャリア蛋白として使用した 10 価の肺炎球菌ワクチンが世界 80 カ国以上で採用されているが, ワクチン導入後に NTHi に伴う中耳炎を 33.6%も減少させた<sup>9)</sup>との報告もある一方, NTHi の保菌状態には全く影響を与えなかったとの報告<sup>10)</sup>もあり, まだその効果は定まっていない。

したがって, 乳幼児市中肺炎における NTHi の原因菌としての位置づけは, 小児用肺炎球菌結合型ワクチンが 7 価から 13 価に移行された今, 今後ますます重要になると思われる。今後も, NTHi による肺炎を含む重症感染症の発症状況とともに, NTHi の薬剤感受性について注視していく必要がある。

謝辞: 遺伝子学細菌検査を行っていただきました

表 2 母・姉・患児より検出されたインフルエンザ菌の感受性

患児と同様の感受性をもつ NTHi が母と姉の鼻咽頭から検出された。

	母・姉	患児	MIC
ABPC	R	R	>4
CCL	R	R	4
CTX	S	S	1
CTR	S	S	0.25
CDTR-PI	S	S	0.25
AMPC/CVA	R	R	8
SBT/ABPC	R	R	4
CAM	S	S	8
MEPM	S	S	1
LVFX	S	S	<0.12
RFP	S	S	<0.5

た北里大学生命科学研究所 生方公子先生に感謝いたします。

本症例の要旨は第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会 (札幌) にて発表した。

日本小児感染症学会の定める利益相反事項に関する開示事項はありません。

## 文 献

- 1) 石和田稔彦: インフルエンザ菌感染症. 小児内科 40: 1008-1012, 2008
- 2) 西順一郎: Hib ワクチン導入後の状況と安全性. 小児科診療 126: 660-664, 2012
- 3) 矢野寿一: ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR). 小児科臨床 12: 2467-2471, 2011
- 4) American Academy of Pediatrics: Red Book 29th ed. 2012, 345-352
- 5) 津村直幹, 他: 主な疾患の診断と初期対応 気管支炎, 肺炎. 小児科臨床 111: 455-460, 2011
- 6) 成相昭吉: 乳幼児の上咽頭培養からみえてくるもの. 小児感染免疫 22: 399-402, 2010
- 7) 大塚岳人, 他: インフルエンザ菌 b 型 (Hib) 保菌が意味すること—時間軸・空間軸・塩基配列型でみた Hib 伝播—. 感染症誌 86: 103-108, 2012
- 8) 矢野寿一: ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR). 小児科臨床 12:

- 2467-2471, 2011
- 9) Prymula R, et al : Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae* : a randomised double-blind efficacy study. Lancet 367 : 740-748, 2006
- 10) Menno R, et al : Effect of the 10-valent pneumococcal nontypable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children : a randomized controlled trial. CID 56 : e30-e39, 2013
- 

**A case of a 5-week-old baby with severe pneumonia due to nontypable  
*Haemophilus influenzae***

Hiroshi UNO, Chiho OKUMA, Michimasa FUJIWARA, Tetsuro KITAMURA

*Department of Pediatrics, Nippon Kokan Fukuyama Hospital*

A 5-week-old baby experienced severe pneumonia due to nontypable *Haemophilus influenzae* (NTHi). *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease is decreasing gradually in Japan, since the Hib vaccine has been available. On the other hand, an effective vaccine for NTHi does not exist, therefore NTHi is still a common pathogen of community-acquired pneumonia. Considering the expansion of antibiotic-resistant bacteria, the proper use of antibiotics is needed.

(受付 : 2013 年 11 月 5 日, 受理 : 2014 年 2 月 12 日)

\* \* \*