

原著

無莢膜型インフルエンザ菌による髄膜炎の4歳健常児例

武内 俊¹⁾ 西村 直子¹⁾ 日尾野 宏美¹⁾ 川口 将宏¹⁾
服部 文彦¹⁾ 堀場 千尋¹⁾ 後藤 研誠¹⁾ 細野 治樹¹⁾
竹本 康二¹⁾ 尾崎 隆男¹⁾

要旨 今回われわれは、無莢膜型インフルエンザ菌 (non-typable *Haemophilus influenzae*: NTHi) による髄膜炎の健常児例を経験したので報告する。症例は4歳男児、これまでに免疫不全を示唆する既往歴はない。1歳4カ月時に、インフルエンザ菌b型 (Hib) ワクチンを1回接種されている。発熱と頭痛が4日間続き、当院に入院となった。項部硬直があり、白血球増多、CRP 高値および多核球優位の髄液細胞増多の検査成績から細菌性髄膜炎と診断した。入院翌日に、咽頭拭い液、血液および髄液培養から *H. influenzae* が分離された。分離株の薬剤感受性はβラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性であり、セフトリアキソンの12日間経静脈投与で後遺症なく治癒した。分離株の莢膜血清型は抗血清を用いた検査でNTと判定されたが、わずかに存在する莢膜の脱落したHibを否定できない。われわれはさらにPCR法による遺伝子検査を施行し、NTHiであることを確認した。

NTHiの病原性は低く、健常小児において髄膜炎を引き起こすことはまれと考えられている。しかし、Hibワクチンの普及に伴ってNTHiによる侵襲性感染症の増加が示されており、今後の動向に注意が必要である。

はじめに

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は a~f の莢膜型と無莢膜型 (non-typable: NT) に分類され、侵襲性感染症の原因となるのは主としてb型 (*H. influenzae* type b: Hib) である¹⁾。NT *H. influenzae* (NTHi) の病原性は低く、健常小児において髄膜炎を引き起こすことはまれと考えられている²⁾。1980年代後半にHibワクチンが導入された米国では、侵襲性 *H. influenzae* 感染症の罹患率は1989~2008年の間に92%減少したが、

非Hib型やNTHiによる侵襲性感染症の増加が指摘されている³⁾。わが国では、Hibワクチンの任意接種が2008年12月から開始され、2013年4月から定期予防接種となった。Hibワクチンの普及に伴って侵襲性感染症から分離される *H. influenzae* 株の莢膜血清型の変化が注目されている。今回、遺伝子検査で確認されたNTHiによる髄膜炎の健常児例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例: 4歳0カ月、男児。

Key words: インフルエンザ菌, 無莢膜型, 細菌性髄膜炎, Hib ワクチン

1) 江南厚生病院こども医療センター

〔〒483-8704 江南市高屋町大松原137〕

表 1 入院時検査所見

<末梢血一般>		<生化学>		<髄液>	
WBC ($\times 10^2/\mu\text{l}$)	162	CRP (mg/dl)	17.16	細胞数 ($/\mu\text{l}$)	3,141
好中球 (%)	76	T-Bil (mg/dl)	1.0	単核 ($/\mu\text{l}$)	964
リンパ球 (%)	16	Alb (g/dl)	4.1	多核 ($/\mu\text{l}$)	2,177
単球 (%)	9	AST (IU/l)	17	蛋白 (mg/dl)	108.6
好酸球 (%)	0	ALT (IU/l)	9	糖 (mg/dl)	30
好塩基球 (%)	0	LDH (IU/l)	205	<髄液ラテックス凝集反応>	
RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	409	BUN (mg/dl)	9.2	Hib	陰性
Hb (g/dl)	10.7	Cre (mg/dl)	0.33	肺炎球菌	陰性
Hct (%)	32.1	BS (mg/dl)	114	A 群髄膜炎菌	陰性
Plt ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	28.4	Na (mmol/l)	138	B 群髄膜炎菌	陰性
<血沈>		K (mmol/l)	4.4	C 群髄膜炎菌	陰性
1時間値 (mm)	112	Cl (mmol/l)	101	Y/W135 群髄膜炎菌	陰性
<迅速抗原検査>		Ca (mg/dl)	9.9	B 群連鎖球菌	陰性
咽頭アデノウイルス	陰性	CK (IU/l)	35	<培養検査>	
インフルエンザウイルス	陰性	AMY (IU/l)	28	髄液	<i>H. influenzae</i>
		ASLO (IU/ml)	<52	血液	<i>H. influenzae</i>
		PCT (ng/ml)	≥ 10.0	咽頭拭い液	<i>H. influenzae</i>

主訴：発熱，頭痛。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。兄（12歳）と2人兄弟。保育園に通園中。

予防接種歴：1歳4カ月時にHibワクチンを1回接種，1歳4カ月時と2歳0カ月時に7価肺炎球菌結合型ワクチンを2回接種。

現病歴：平成25年X月Y日（第1病日）に鼻汁および発熱を主訴に近医を受診し，上気道炎の診断でセフカペン（CFPN）が処方された。その後も発熱（最高体温40.6°C）が続き，頭痛も出現したため第4病日に当院入院となった。

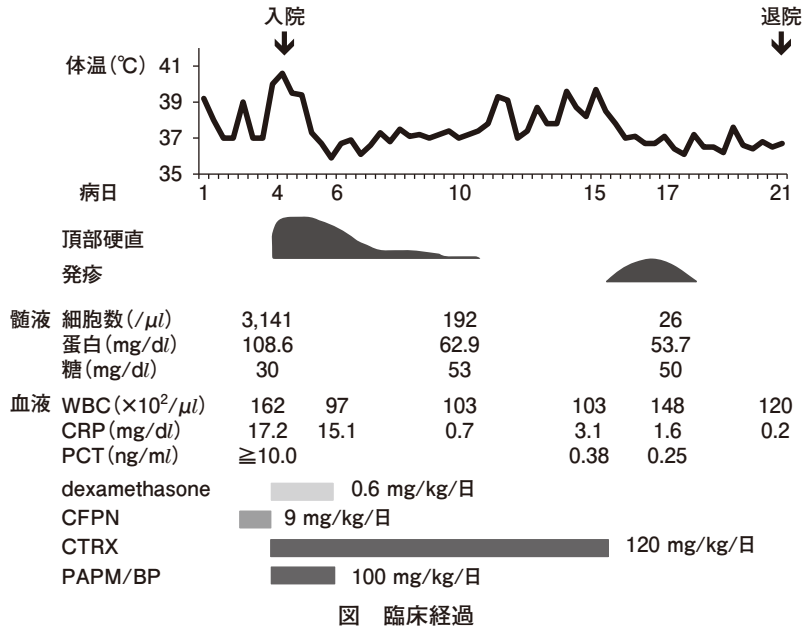
入院時現症：体温39.4°C，呼吸回数30回/分，脈拍138回/分，意識レベルはGCSでE4V5M6，項部硬直を認めた。

入院時検査所見（表1）：末梢血白血球数16,200/ μl （好中球76%），CRP17.16mg/dl，プロカルシトニン（PCT） ≥ 10 ng/ml，髄液検査所見は，細胞数3,141/ μl （単核球：多核球=31：69），蛋白108.6mg/dl，糖30mg/dl。髄液のグラム染色塗抹検査およびラテックス凝集反応は陰性であった。

入院後経過（図）：臨床症状および検査所見より細菌性髄膜炎と診断した。セフトリアキソン（CTRX）（120mg/kg/日）とパニペナム/バタミプロン（PAPM/BP）（100mg/kg/日）の静注，およびデキサメタゾン（0.6mg/kg/日）静注にて

治療を開始し，入院翌日（第5病日）には解熱した。血液，咽頭拭い液および髄液検体より*H. influenzae*が分離され，薬剤感受性成績は β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性（ β -lactamase nonproducing ampicillin-resistant：BLNAR）であった（表2）。CTRXに感受性であり，第6病日にPAPM/BPを中止してCTRX単剤投与に変更した。第10病日には項部硬直が消失し，髄液検査所見および血液検査所見の改善がみられた。第11病日から37.0～39.7°Cの間欠熱を認めたため，CTRXの投与を継続した。第14病日に施行した頭部MRI検査にて異常所見を認めなかった。第15病日に体幹を中心とした小紅斑の出現を認め，CTRXの投与を計12日間で終了した。以降は発熱なく，発疹は4日間の経過で消失した。第17病日に施行したCTRXの薬剤によるリンパ球刺激試験が陽性であり，発熱および発疹はCTRXに対するアレルギー反応と考えられた。ヒトヘルペスウイルス（HHV）6およびHHV-7抗体価はIgM陰性およびIgG陽性であり，両ウイルスの関与は否定的であった。

副鼻腔CTにて慢性上顎洞炎を認めたが，骨破壊像，内耳奇形などの異常所見はなく，発症の誘因とは考えられなかった。免疫学的検査（表3）に異常所見はなく，脳波，聴性脳幹反応にも異常を



認めなかった。第21病日に神経学的後遺症を残さず退院となった。

分離株の莢膜血清型解析：インフルエンザ菌莢膜型別用免疫血清「生研」(デンカ生研)を用いたスライドガラス凝集法にて、NTの判定であった。ただ、この方法ではわずかに存在する莢膜の脱落したHibを否定できないため、PCR法による莢膜血清型試験を愛知県衛生研究所に依頼した。PCR法による遺伝子検査においてもNTの判定であり、本症例はNTHiによる髄膜炎と確定した。

II. 考 察

われわれはNTHiによる髄膜炎の4歳健常児例を経験した。本来NTHiの病原性は低く、侵襲性感染症を引き起こすことはまれである²⁾。NTHiは健康小児の40~80%が鼻咽腔に保菌しており、鼻炎、中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎などの原因となる¹⁾。当センターの調査成績では、主に気道感染症小児から分離された*H. influenzae*の莢膜血清型はNTが60~75%と最も多く、2009年度はNTHiが91%(247/272)を占めていた⁴⁾。また、侵襲性感染症12例からの分離株はすべてHibであった⁵⁾。

NTHiによる侵襲性感染症では、免疫不全や頭

頸部の外傷および奇形などの基礎疾患を有することが多いとされるが、自験例ではこれらの基礎疾患を認めなかった。今回、分離部位の異なる菌株の遺伝子解析は行っていないが、髄液、血液、咽頭拭い液のいずれからもほとんど同じ感受性パターンをもつNTHi株であったことから、すべて同一株と推察された。自験例における感染経路は、咽頭粘膜に定着していたNTHiが血液に侵入し、その後血液脳関門を越えて髄膜炎を引き起こしたと考えられた。病原体側の因子として、NTHiの一部に潜在的に病原性が強い株が存在する可能性や²⁾、グラム陰性菌に存在し宿主細胞への接着にかかわる構造であるfimbriaeのうち、*H. influenzae*のもつ特定のfimbriaeが侵襲性感染症の発症に関与している可能性が指摘されている⁶⁾。しかし、現時点ではNTHiが侵襲性感染症を惹起する細菌学的な要因の解明はなされていない。

Hibワクチンの普及により、侵襲性Hib感染症が減少する一方、NTHiによる侵襲性感染症の増加が示されている⁷⁾。1980年代後半にHibワクチンが導入された米国では、侵襲性*H. influenzae*感染症の罹患率は、1989年の5歳未満人口10万人当たり37.18から2008年の3.09と92%減少した

表 2 分離された *H. influenzae* 株の薬剤感受性成績

薬剤名	髄液		血液		咽頭拭い液	
	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
PCG	>4		>4		>4	
ABPC	8	R	8	R	4	R
PIPC	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S
CTM	>4		>4		>4	
CDTR	0.25	S	0.25	S	0.25	S
CTRX	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S
CPR	1	S	1	S	1	S
CFPM	1	S	1	S	1	S
CZOP	>4		>4		>4	
PAPM	4	R	4		4	R
MEPM	0.5	S	0.5	S	0.5	S
CVA/AMPC	>8	R	8	R	>8	R
CAM	>8		>8		>8	
CLDM	>2		>2		>2	
TFLX	≤ 0.12	S	≤ 0.12	S	≤ 0.12	S
LVFX	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S
VCM	>2		>2		>2	

PCG : benzylpenicillin, ABPC : ampicillin, PIPC : piperacillin, CTM : cefotiam, CDTR : cefditoren, CTRX : ceftriaxone, CPR : cefpirome, CFPM : cefepime, CZOP : ceftazidime, PAPM : panipenem, MEPM : meropenem, CVA/AMPC : clavulanate/amoxicillin, CAM : clarithromycin, CLDM : clindamycin, TFLX : tosufloxacin, LVFX : levofloxacin, VCM : vancomycin
MIC : minimal inhibitory concentration
R : resistant, S : susceptible (CLSI M 100-S 22 に準じて判定)

表 3 免疫学的検査

<免疫グロブリン>	<リンパ球幼弱試験>
IgA (mg/dl) 42	PHA (CPM) 45,200
IgM (mg/dl) 80	ConA (CPM) 47,700
IgG (mg/dl) 751	<リンパ球表面マーカー>
<IgG 分画 (%)>	T 細胞百分率 (%) 85
IgG1 57.08	B 細胞百分率 (%) 6
IgG2 35.52	CD3 (%) 80.0
IgG3 6.92	CD4 (%) 42.3
IgG4 0.48	CD8 (%) 39.7
<補体>	CD4/8 1.07
C3 (mg/dl) 154	<好中球機能>
C4 (mg/dl) 21	貪食能 (%) 84.91
CH50 (IU/ml) 54.6	殺菌能 (%) 90.56

が³⁾, NTHi の割合は 62.5% と顕著に増加した³⁾. また, f 型を中心に, Hib 以外の莢膜血清型の割合の増加も報告されている³⁾. わが国においても Hib ワクチン導入により, *H. influenzae* による髄膜炎の報告数が年間 70 例前後から 14 例へと著しく減少した⁸⁾. 莢膜血清型の調査では, Hib ワクチン導入前は Hib 96%, NTHi 4% であったが, 2010 年末の全国公的補助開始後には Hib 83%, NTHi 17% と, 米国同様に NTHi の占める割合の増加が

報告されている⁷⁾. ただ, 病原性の低いとされる NTHi による侵襲性感染症が増加した理由は解明されていない.

Hib ワクチン接種後の侵襲性 *H. influenzae* 感染症において, ワクチン不全による Hib であるのか, 非 Hib であるのかを判別することが重要である. 今後も分離株の莢膜血清型解析を継続的に行っていく必要があると考える. また, 髄液ラテックス凝集反応は Hib 以外には凝集を認めないので, 診療上注意が必要である. 自験例において, 分離株の莢膜血清型は抗血清を用いた検査で NT であったが, さらに PCR 法による遺伝子検査を施行し NTHi と確定した. Hib では 0.1~0.3% に莢膜脱落株が存在し⁹⁾, 抗血清を用いたスライドガラス凝集法では, その可能性を否定できない. 正確な莢膜血清型の判定には, PCR 法による莢膜血清型遺伝子検査が必要である.

近年, わが国において *H. influenzae* の薬剤耐性菌が増加しており, 髄膜炎由来の *H. influenzae* 株の 60% 以上が遺伝子学的に BLNAR であるといわれている¹⁰⁾. 自験例からの分離株も BLNAR であったが, CTRX には良好な感受性を示した. 当センターの調査成績では, 小児から分離された *H.*

influenzae 全体の BLNAR 率は 13% から 46% に経時的に増加していた⁴⁾。阿部ら¹¹⁾は、治療に難渋した BLNAR の NTHi 株による髄膜炎例を報告している。現在のところでは、Hib ワクチン普及率と薬剤耐性菌の割合の関連性は特に指摘されていないが³⁾、薬剤感受性の今後の動向にも注意が必要である。

本論文の要旨は第 46 回日本小児感染症学会(2014 年 10 月, 東京) で発表した。

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) 庵原俊昭：インフルエンザ菌感染症とインフルエンザ菌 b 型(Hib) ワクチン. *モダンメディア* 54 : 331-335, 2008
- 2) Nizet V, et al : A virulent nonencapsulated *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis* 173 : 180-186, 1996
- 3) MacNeil JR, et al : Current epidemiology and trends in invasive *Haemophilus influenzae* disease—United States, 1989-2008. *Clin Infect Dis* 53 : 1230-1236, 2011
- 4) 舟橋恵二, 他 : 当院小児科において分離された *Haemophilus influenzae* の莢膜血清型と抗菌薬感受性. *医学検査* 61 : 705-710, 2012
- 5) 大島康徳, 他 : 侵襲性 Hib 感染症の現状. *小児科* 52 : 1813-1817, 2011
- 6) Cerquetti M, et al : Characterization of non-type b *Haemophilus influenzae* strains isolated from patients with invasive disease. *J Clin Microbiol* 38 : 4649-4652, 2000
- 7) 柴山恵吾, 他 : 髄膜炎等の侵襲性細菌感染症患者由来の *Haemophilus influenzae* 臨床分離株の解析並びに細菌性髄膜炎疑い症例由来培養陰性髄液の細菌遺伝子解析. 厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「新しく開発された Hib, 肺炎球菌, ロタウイルス, HPV 等の各ワクチンの有効性, 安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」平成 22 年度~24 年度総合研究報告書. 2013, 69-80
- 8) 国立感染症研究所 : <特集> 侵襲性インフルエンザ菌感染症. *病原微生物検出情報* 34 : 185-201, 2013
- 9) Hoiseth SK, et al : Genetics of spontaneous, high-frequency loss of b capsule expression in *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun* 49 : 389-395, 1985
- 10) 生方公子 : わが国における侵襲性感染症由来インフルエンザ菌の薬剤耐性化動向. *病原微生物検出情報* 31 : 98-99, 2010
- 11) 阿部克昭, 他 : *Haemophilus influenzae* BLNAR 無莢膜株による細菌性髄膜炎を発症した 1 歳女児例. *感染症誌* 88 : 291-295, 2014

Meningitis caused by non-typable *Haemophilus influenzae* in an otherwise healthy 4-year-old boy : a case study

Suguru TAKEUCHI, Naoko NISHIMURA, Hiromi HIBINO, Masahiro KAWAGUCHI, Fumihiko HATTORI, Kazuhiro HORIBA, Kensei GOTOH, Haruki HOSONO, Koji TAKEMOTO, Takao OZAKI

Department of Pediatrics, Konan Kosei Hospital

This study presents a case report of bacterial meningitis caused by non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi) in a 4-year-old boy with no medical history suggesting immunodeficiency. He had received one *H. influenzae* type b (Hib) vaccination at the age of 1 year and 4 months, but recently, presented with four days of persistent fever and headache, and was admitted to Konan Kosei Hospital. Physical examination revealed nuchal rigidity, and with elevated CRP, and predominantly polymorphonuclear pleocytosis in cerebrospinal fluid, bacterial meningitis was diagnosed, based on detection of an

elevated leukocyte count. One day after admission, *H. influenzae* was isolated from cultures of a throat swab, blood and cerebrospinal fluid. Assessment of drug susceptibility showed that the isolated strain was beta-lactamase negative ampicillin-resistant. The patient recovered without sequelae after receiving intravenous ceftriaxone for 12 days. The isolated strain was judged to have an NT capsular serotype based on antiserum tests, but a small proportion of the bacteria being un-capsulated Hib could be a possibility. This research performed genetic testing by PCR and confirmed that the isolated strain was NTHi.

With low virulence, NTHi causing meningitis is considered rare in healthy children. However, there is suggestion that increased invasive infection from NTHi associates with adoption of the Hib vaccine, thus requiring caution with regard to future trends.

(受付：2014年11月21日，受理：2015年1月27日)

* * *