

原著

無莢膜型インフルエンザ菌による
硬膜下膿瘍合併細菌性髄膜炎の1例大西 智子¹⁾ 西屋 克己¹⁾ 嶋 緑 倫¹⁾

要旨 基礎疾患のない5カ月の男児。発熱を主訴に来院し、細菌性髄膜炎と診断した。血液・髄液からは無莢膜型インフルエンザ菌 (nontypeable *H. influenzae*: NTHi) が分離された。経過中硬膜下膿瘍を合併し、抗菌薬は合計6週間投与した。検索した限り、免疫不全や頭頸部奇形は認められなかった。NTHiによる侵襲性感染症はまれであると考えられてきたが、近年その報告例が散見されている。Hib ワクチンの導入により今後 NTHi 感染症が顕在化する可能性があり、NTHi に対するさらなる認識と感染予防対策を検討する必要がある。

はじめに

H. influenzae による侵襲性感染症は、莢膜を有する株、特に b 型株 (Hib) によって引き起こされ、無莢膜型インフルエンザ菌 (nontypeable *H. influenzae*: NTHi) は主に局所感染症の原因菌と考えられてきた。しかしながら近年、NTHi による侵襲性感染症の報告例が散見されている。われわれは、NTHi による硬膜下膿瘍合併細菌性髄膜炎の症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例: 生後5カ月, 男児。

主訴: 発熱, 哺乳不良。

出生歴: 在胎39週1日, 出生体重2,775 g, 自然経膈分娩, 母体感染なし, 周産期に異常なし。

発達・既往歴: 特記事項なし, 集団保育なし。

予防接種歴: Hib ワクチンを含め, すべてのワ

クチンの接種歴なし。

現病歴: 4日間持続する発熱と哺乳不良を主訴に前医を受診した。全身状態が不良であったため精査が行われ、髄液検査で細胞数の上昇と髄液糖の低下を認め、細菌性髄膜炎と診断された。セフトリアキソン (CTRX) (120 mg/kg/日) とメロペネム (MEPM) (120 mg/kg/日) の投与で治療が開始され、またデキサメサゾン (0.6 mg/kg/日) (2日間) とγグロブリン (3日間) の投与が併用された。治療開始後第3病日に解熱し、第4病日の頭部造影 CT (図1 a) でも異常は認めなかったが、第5病日にけいれん重積をきたし精査加療目的で当センターへ転院した。

入院時現症: 身長65 cm, 体重6.7 kg, 体温38.5°C, 心拍数118回/分, 血圧108/60 mmHg, 呼吸数32回/分, 意識状態GCS 4-4-5, 大泉門は膨隆しており項部硬直あり。咽頭発赤なし。胸腹部異常なし。頭頸部奇形なし。

Key words: インフルエンザ菌, 無莢膜型, NTHi, 細菌性髄膜炎, 硬膜下膿瘍

1) 奈良県立医科大学小児科

[〒634-8522 橿原市四条町840]

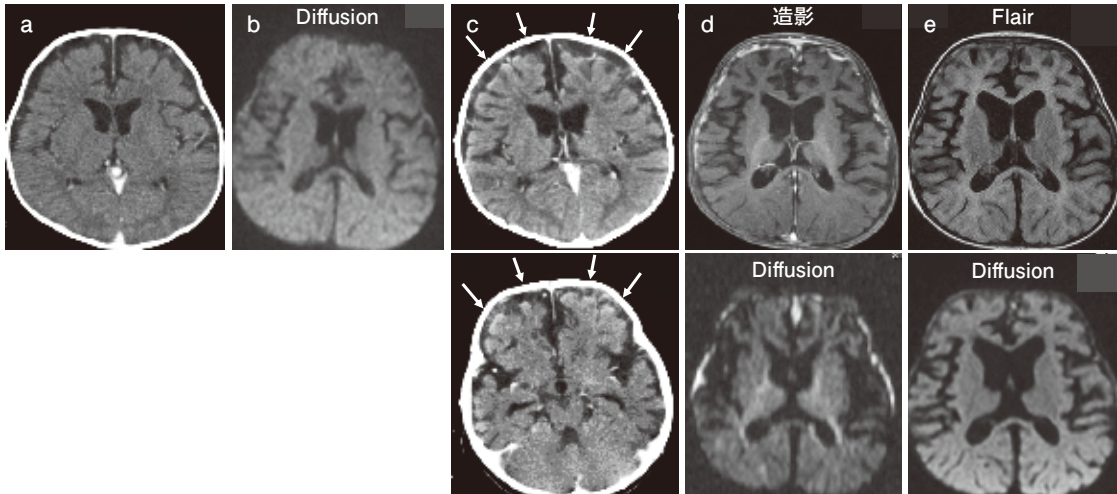


図 1 頭部 CT と MRI の経過

a : 第 4 病日 CT (造影) b : 第 5 病日 MRI c : 第 8 病日 CT (造影) d : 第 23 病日 MRI e : 第 42 病日 MRI
図中の矢印は、硬膜下膿瘍部を示す。

表 1 入院時検査所見

全血球算定		生化学		細菌学的検査 (前医)	
WBC	29,200/ μ l	Alb	2.6 mg/dl	グラム染色	陰性
Neut	63.0%	AST	26 IU/l	髄液培養	<i>H. influenzae</i>
Lym	26.0%	ALT	37 IU/l	血液培養	<i>H. influenzae</i>
RBC	422×10^4 / μ l	BUN	3.0 mg/dl	莢膜血清型	無莢膜型 (NT)*
Hb	10.8 g/dl	Cre	0.17 mg/dl	免疫検査	
PLT	52.7×10^4 / μ l	S-GLU	112 mg/dl	CD3 ⁺ CD4 ⁺ 絶対値	1,752
止血凝固		Na	131 mEq/l	CD3 ⁺ CD8 ⁺ 絶対値	569
PT	12.2 sec	K	4.4 mEq/l	CD4/8 比	3.07
APTT	26.6 sec	CRP	5.3 mg/dl	IgG	689.7 mg/dl
FDP	5.4 μ g/ml	髄液検査 (前医)		IgM	93.1 mg/dl
D-dimer	2.1 μ g/ml	細胞数	7,184/3 μ l	IgA	58.5 mg/dl
尿検査		多核球	6,720/3 μ l	C3	200.3 mg/dl
WBC 反応	(-)	単核球	464/3 μ l	C4	37.3 mg/dl
亜硝酸塩	(-)	蛋白	69.0 mg/dl	CH50	53 U/ml
		糖	18 mg/dl		

* 莢膜血清型の判定は、北里大学北里生命科学研究所にて実施

入院時検査所見 (表 1) : 血液検査上、白血球数および CRP 値の上昇を認めた。

前医での初回の髄液培養では、細胞数 7,184/3 μ l (多核球 93%), 蛋白 69.0 mg/dl と上昇しており、髄液糖 18 mg/dl (血清糖 112 mg/dl) と低下していた。

血液培養と髄液培養から *H. influenzae* が検出され、 β ラクタマーゼ陰性、Ampicillin 感受性イ

ンフルエンザ菌 (BLNAS : β -lactamase-negative ampicillin-susceptible) であった (表 2)。また後日の莢膜型診断から、本菌は NTHi と判明した。

入院経過 (図 2) : 転院当日 (第 5 病日) の頭部 MRI では、膿瘍形成や硬膜下水腫は認めなかった (図 1 b)。起因为菌が BLNAS であったことから、MEPM を中止しセフトキシム (CTX) 300 mg/kg/日を投与した。また、けいれん予防にホス

フェニトインを開始した。第6病日にいったん解熱傾向となったが、第7病日に再び40°Cの発熱と活気不良を認めた。再発熱の精査を行ったところ、血液検査でWBC 41,200/ μ l, CRP 11.8 mg/dlと炎症所見が認められ、頭部造影CTで、両側前頭部に硬膜下膿瘍を認めた(図1c 矢印)。膿瘍被膜形成はなく、中枢神経症状を認めていなかったため内科的治療を継続した。抗菌薬は、髄液への

移行性¹⁾と脳膿瘍の治療効果²⁾を期待してMEPM(120 mg/kg/日)を追加し、遺伝子解析による正確な抗菌薬感受性測定を目的に、菌株を北里大学北里生命科学研究所へ提出した。第12病日に解熱し、全身状態は徐々に改善した。第23病日の頭部MRIで硬膜下膿瘍の縮小を認めた(図1d)。遺伝子解析による感受性検査では、*ftsI* 遺伝子変異は認めず gBLNASと判明したため(表2)、MEPMを中止しCTXを継続した。また、同研究所にて血清型特異的プライマーを用いたPCR法を実施したところ増幅産物が得られず、起因菌はNTHiと判明した。第42病日、頭部MRI(Diffusion)で異常信号が消失していることを確認し(図1e)、抗菌薬の投与は終了したが(抗菌薬は合計6週間投与)、その後も発熱は認めなかった。聴力障害を含めた神経学的所見に異常はなく、第44病日に退院した。また入院中の胸部X線ではCOPDや間質性肺炎などの慢性呼吸器疾患はみられず、頭頸部CTでも髄膜炎を生じ得る内耳奇形は認めなかった。また血清免疫グロブリンおよび補体価に異常なく、CD4/CD8比からは細胞性免疫も異常

表 2 分離された *H. influenzae* の抗菌薬感受性結果

薬剤名	MIC ^{*1} (μ g/ml)	遺伝子解析 ^{*2} による MIC
ABPC	<=0.12	0.25
CTM	<=0.5	1.0
CTX	<=0.12	0.016
CTRX	<=0.12	0.004
MEPM	<=0.12	0.063
CPFX	<=0.12	
CP	<=0.5	

*¹MIC: minimum inhibitory concentration

*²遺伝子変異から推定

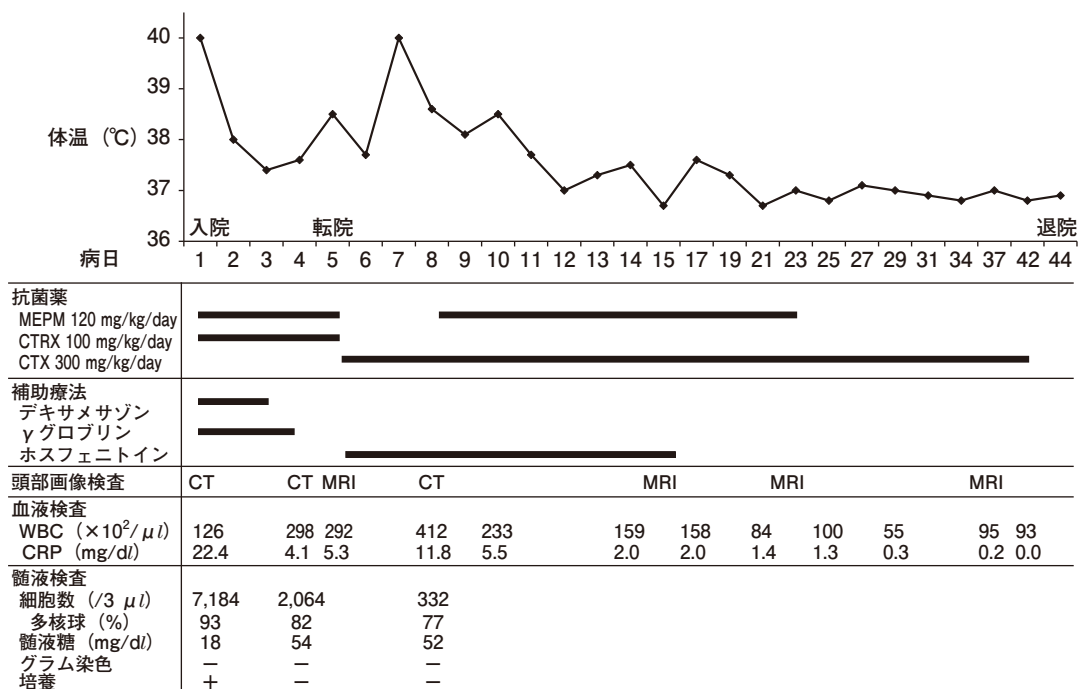


図 2 入院経過

はないと考えた(表1).

II. 考 察

H. influenzae は、菌体の表面に莢膜をもつ莢膜株(a~f型)と莢膜をもたない無莢膜株(NTHi)に大別され、小児の侵襲性感染症から分離される菌型はほとんどがb型(Hib)である。一方NTHiは一般的に鼻咽腔に常在しており、局所感染症の原因菌と考えられてきたが、近年侵襲性感染症の増加が報告されている^{3~5}。Centers for Disease Control and Prevention (CDC)のActive Bacterial Core surveillanceによると、1990年にHibワクチンが導入された米国では、5歳未満の侵襲性*H. influenzae*感染症におけるNTHiの検出頻度は1997年以降、常に1位を占めており、成人においても増加傾向にある(Active Bacterial Core surveillance: ABCs)⁶。

病原性が低いと考えられてきたNTHiによる侵襲性感染症に罹患する要因として、まず宿主側の問題が考えられる。NTHiの侵襲性感染症のリスクとなるのは、新生児や高齢者、補体欠損症や低γグロブリン血症などの免疫不全症、慢性肺疾患(COPD)、外傷後や顔面奇形など侵入門戸の破綻など基礎疾患を有するものと考えられてきた。近年、高齢者における免疫を低下させる疾患(糖尿病、COPDなど)の罹患率が増加し、NTHiによる侵襲性感染症の増加の一因となっている。しかし本症例のように、健康小児における侵襲性感染症も近年増加しており³、宿主側以外の要因も考える必要がある。

菌体側の要因としては、過去の報告によると、NTHiのなかにはもともと病原性の強い莢膜型由来の菌株が含まれるといわれている。これらの株は、相同遺伝子組換えを通して莢膜を脱失することで生じると推察されており、Cerquettiら⁷は、侵襲性感染症を起こした33株のNTHiのうち4株が、Fallaら⁸は、健康小児に侵襲性感染症を起こした24株のNTHiのうち3株が、莢膜型由来のものとは遺伝的に異なるNTHiの侵襲性感染症もみられており^{4,9}、NTHiそのものの病原性を考慮する必要がある。NTHiの病原性については、

NTHiが保持している特定の血液凝集線毛(hemagglutinating fimbriae)が病原性を有する可能性や⁷、特定の付着因子(adhesin)が病原性を有する可能性¹⁰が報告されている。しかし、局所感染症を引き起こすNTHiと侵襲性感染症を引き起こすNTHiでは、遺伝的背景に違いはなかったという報告もあり⁴、菌体側の要因については今後検討していく必要がある。

最後に、Hibワクチン導入によるpathogen shiftが推察される。1980年代に欧米諸国でHibワクチンが導入されて以降、ワクチン接種群だけでなく非ワクチン接種群においてもHibによる侵襲性感染症が激減し、ワクチンによる集団免疫の効果は明らかであった。しかし、生態的地位を競合し合っていたHibの存在が減弱することで菌の均衡が崩れ、NTHi感染症の発生に影響する可能性が考えられる。実際に欧米諸国では、Hibワクチン導入後、NTHiによる侵襲性感染症の増加が報告されている^{3~5}。わが国では、2012年にHibワクチンが定期接種化されたばかりであるが、今後NTHiによる侵襲性感染症が顕在化してくる可能性が十分にある。

NTHi感染症への今後の対策としては、NTHiに対する予防が重要である。現在世界各国で使用されている10価の肺炎球菌結合型ワクチンは、インフルエンザ菌のD蛋白をキャリアとしており、肺炎球菌感染予防に加えてNTHi感染症の予防も期待された。しかし、ワクチン接種によりNTHiの保菌率は低下しなかったと結論づけられており、NTHi感染予防効果は期待できない結果であった¹¹。その他、経鼻免疫による局所免疫誘導を行う方法も開発されており、マウスにおいて鼻咽腔のNTHiの排除に効果がみられたと報告されている¹²。鼻腔での保菌率の低下が期待できる結果であり、今後ヒトに応用できればNTHi感染が予防できる可能性がある。

すでに述べたように、健康小児におけるNTHiの保菌率は高く、抗菌薬に曝露される機会が多い。そのため、抗菌薬に対する耐性化が問題になっており、小児の難治性中耳炎の原因菌として肺炎球菌やモラキセラ・カタラーリスよりNTHiが最も多いという報告や¹³、薬剤耐性のNTHiに

よる細菌性髄膜炎で治療に難渋した例も報告されている¹⁴⁾。今後さらに侵襲性感染症に対する治療の難治化が予想され、日常診療における抗菌薬の適正化がこれまで以上に求められる。

謝辞：微生物の遺伝子解析にご協力をいただいた、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) Jacobs RF, et al : Cerebrospinal fluid penetration of imipenem and cilastatin (primaxin) in children with central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother* 29 : 670-674, 1986
- 2) Martin-Canal G, et al : Meropenem monotherapy is as effective as and safer than imipenem to treat brain abscesses. *Int J Antimicrob Agents* 35 : 301-304, 2010
- 3) Resman F, et al : Invasive disease caused by *Haemophilus influenzae* in Sweden 1997-2009 ; evidence of increasing incidence and clinical burden of non-type b strains. *Clin Microbiol Infect* 17 : 1638-1645, 2011
- 4) Shuel M, et al : Characterization of nontypeable *Haemophilus influenzae* collected from respiratory infections and invasive disease cases in Manitoba, Canada. *FEMS Immunol Med Microbiol* 58 : 277-284, 2010
- 5) Adam HJ, et al : Changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* in Ontario, Canada : evidence for herd effects and strain replacement due to Hib vaccination. *Vaccine* 28 : 4073-4078, 2010
- 6) Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention : Active Bacterial Core surveillance (ABCs). (<http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surv-reports.html> ; 参照 2015.1.20)
- 7) Cerquetti M, et al : Characterization of non-type B *Haemophilus influenzae* strains isolated from patients with invasive disease. The HI Study Group. *J Clin Microbiol* 38 : 4649-4652, 2000
- 8) Falla TJ, et al : Population-based study of nontypable *Haemophilus influenzae* invasive disease in children and neonates. *Lancet* 341 : 851-854, 1993
- 9) Ishiwada N, et al : PCR-based capsular serotype determination of *Haemophilus influenzae* strains recovered from Japanese paediatric patients with invasive infection. *Clin Microbiol Infect* 10 : 895-898, 2004
- 10) Cardines R, et al : Nontypeable *Haemophilus influenzae* meningitis in children : phenotypic and genotypic characterization of isolates. *Pediatr Infect Dis J* 26 : 577-582, 2007
- 11) van den Bergh MR, et al : Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children : a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 56 : e30-39, 2013
- 12) Hotomi M, et al : Specific mucosal immunity and enhanced nasopharyngeal clearance of nontypeable *Haemophilus influenzae* after intranasal immunization with outer membrane protein P6 and cholera toxin. *Vaccine* 16 : 1950-1956, 1998
- 13) Aguilar L, et al : Microbiology of the middle ear fluid in Costa Rican children between 2002 and 2007. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 73 : 1407-1411, 2009
- 14) 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 : 291-296, 2014

**A case of meningitis with subdural abscess caused by
non-typeable *Haemophilus influenzae***

Tomoko ONISHI, Katsumi NISHIYA, Midori SHIMA

Department of Pediatrics, Nara Medical University

A 5-month old boy was admitted to hospital with prolonged fever and in poor general condition. Bacterial meningitis was diagnosed from non-typeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) being isolated from cerebrospinal fluid and by blood culture. A 6-week course of antibiotics was administered for the complication of subdural abscess. The patient was not immunocompromised and had no cervicofacial malformations. More than the expected cases of invasive systemic disease, due to NTHi, have been reported recently. The number of cases may increase after introducing a vaccine for *H. influenzae* type b. Therefore, this infection and the prevention of NTHi should be considered.

(受付：2014年10月27日，受理：2015年3月16日)

* * *