

## 症例報告

# 血清型 15A 肺炎球菌による髄膜炎の 1 例

鈴木純平<sup>1)</sup> 渡邊季彦<sup>1)</sup> 清水博之<sup>2)</sup> 船曳哲典<sup>1)</sup>

**要旨** ワクチン非含有血清型 (non-vaccine serotypes: NVTs) である血清型 15A による肺炎球菌性髄膜炎を発症した 10 か月男児例を経験した。中耳炎を疑い抗菌薬で治療中に血液からレンサ状のグラム陽性球菌 (gram positive cocci: GPC) が検出され、追加で採取した髄液検査からも同様の GPC を認めた。肺炎球菌性髄膜炎を疑いセフトリアキソン、バンコマイシンで治療を開始した。後に血液、髄液から肺炎球菌が検出された。また感受性試験結果からペニシリン耐性、メロペネム耐性の肺炎球菌と判明した。

結合型肺炎球菌ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine: PCV) の普及に伴い肺炎球菌性髄膜炎は減少してきたが、NVTs による肺炎球菌性髄膜炎は増加傾向にあり、依然として重症感染症である髄膜炎を見逃してはならない。また、本症例のようにペニシリン耐性率の高い血清型 15A の検出動向に注視する必要がある。

### はじめに

肺炎球菌性髄膜炎は、結合型肺炎球菌ワクチンの導入に伴い減少傾向にある<sup>1)</sup>。しかし、ワクチン非含有血清型 (non-vaccine serotypes: NVTs) 肺炎球菌による侵襲性肺炎球菌感染症の報告が増加した<sup>2)</sup>。肺炎球菌性髄膜炎について改めて考察するとともに、適切な抗菌薬治療の必要性が示唆されたため報告する。

### I. 症 例

**症例**：10 か月、男児

**主訴**：発熱、嘔吐

**既往歴**：早産児 (32 週 0 日)、極低出生体重児 (1,224g)、新生児仮死なし、両側鼠径ヘルニア

**家族構成**：父、母、同胞なし

**周囲感染**：入院 1 か月前より保育園に通園、上

気道炎が流行

**予防接種歴**：PCV13 (生後 2 か月、3 か月、4 か月)、Hib ワクチン、4 種混合ワクチンは各々 3 回接種済み。B 型肝炎ワクチン、ロタウイルスワクチン、BCG は完了

**現病歴**：入院数日前より鼻汁、咳嗽、耳漏を認めた。入院 3 日前に発熱、不機嫌を認めたため当院救急外来を受診した。中耳炎の診断でアモキシシリンを処方し経過観察とした。その後、解熱し哺乳も良好であった。入院前日に不機嫌、38℃台の発熱、嘔吐を認めたため再受診した。血液検査、尿検査で明らかな異常は認めず、全身状態も良好であり中耳炎の診断でセフトロピドピボキシルに変更し経過観察とした。帰宅後、解熱は得られなかったが機嫌もよく哺乳良好であった。しかし、入院数時間前から笑顔を認めるものの、視線が合わなくなり、不機嫌、嘔吐が出現した。入院前日

**Key words**：肺炎球菌性髄膜炎、血清型 15A、ペニシリン耐性肺炎球菌、メロペネム耐性肺炎球菌

1) 藤沢市民病院こども診療センター小児科 2) 横浜市立大学附属市民総合医療センター感染制御部  
連絡先：鈴木純平 〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9 横浜市立大学附属病院小児科

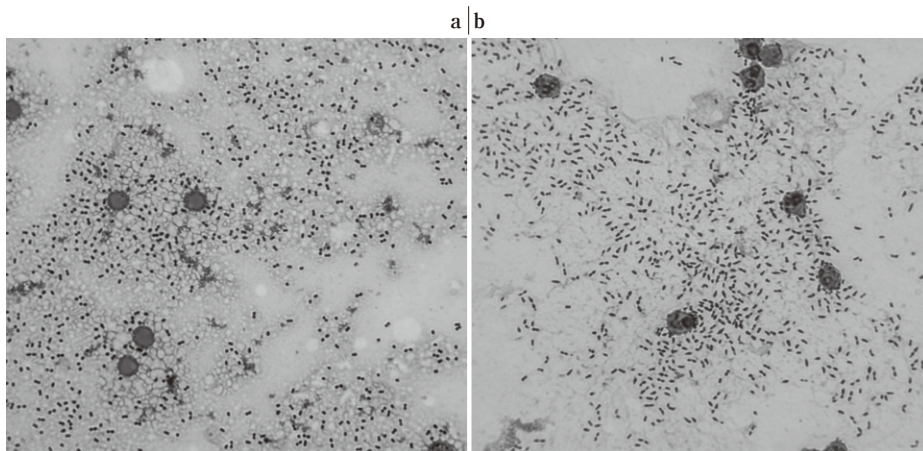


図1 血液、髄液培養のグラム染色

a. 血液培養 b. 髄液培養

それぞれ、レンサ状のグラム陽性球菌を認めた。Halo（莢膜）を伴わない菌体、双球菌ではない菌体、桿状菌体も一部認め、グラム陽性双球菌と断定はされなかった。

に採取した血液培養からレンサ状のグラム陽性球菌（図1）が検出されたため、受診を指示し入院加療とした。

**入院時現症：**身長 69.0 cm，体重 7.2 kg，体温 39.4℃，脈拍数 176 回/分，呼吸数 32 回/分，SpO<sub>2</sub> 98%（室内気），血圧 113/39 mmHg，視線は合うが不機嫌であり GCS E4V4M6 であった。大泉門膨隆は認めず，項部硬直を認めた。咽頭発赤があり，鼓膜は耳漏のため評価困難であった。鼻汁，咳嗽は認めたが呼吸音に異常は認めなかった。心音，腹部，皮膚所見に異常は認めなかった。

呼吸，循環は保たれていたが，血液培養陽性であることから敗血症への進行を考慮し血液培養，尿培養，上咽頭培養提出後，速やかにセフトリアキソン 60 mg/kg を投与した。その後バイタルサインが安定していることを確認し髄液検査を施行した。

**入院時検査所見（表1）：**血液検査で白血球 17,600 / $\mu$ L（Neu. 77.5%，Lym. 19.3%），CRP 13.2 mg/dL と炎症反応高値を認めた。免疫グロブリンは IgG 313 mg/dL，IgG2 88 mg/dL で正常範囲内であった。頭部 CT 検査で脳浮腫，占拠性病変は認めなかった。髄液検査は細胞数 927 / $\mu$ L，多核球 87% で細胞数増多を認め，髄液のグラム染色でレンサ状のグラム陽性球菌を認めた（図1）。

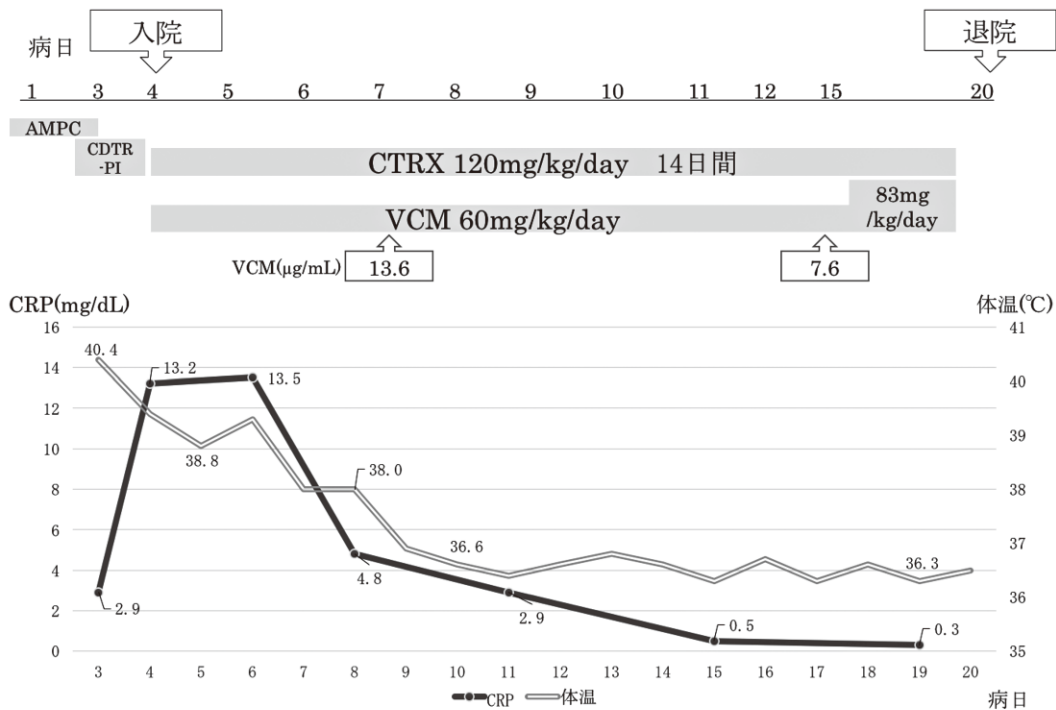
莢膜多糖抗原キット（PASTOREX<sup>®</sup> メニンジャイティス：バイオラッド社製）で肺炎球菌に凝集を認めた。

以上より，肺炎球菌性髄膜炎を疑いセフトリアキソン 120 mg/kg/day，バンコマイシン 60 mg/kg/day で治療を開始した。

**入院後経過（図2）：**入院後より，舌を出すなど不随意運動を疑う所見を認め，GCS E3V4M6 と判断した。入院5日目に解熱を得られた。項部硬直は入院10日目まで認めていたが，経過中に麻痺や痙攣などの神経症状は認めなかった。入院5日目に，入院時に採取した血液培養，髄液培養から肺炎球菌が検出された。治療から5日経過していること，全身状態改善傾向でありステロイド投与はせずに抗菌薬投与を継続した。検出された肺炎球菌の感受性試験結果を下記に示す（表2）。ペニシリン G に対する最小阻止発育濃度（minimum inhibitory concentration: MIC）は 2.0  $\mu$ g/mL でペニシリン耐性肺炎球菌（penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP）であった。メロペネムの MIC は 1.0  $\mu$ g/mL で耐性，バンコマイシンの MIC は 0.5  $\mu$ g/mL で感性，セフトリアキソンの MIC は 0.5  $\mu$ g/mL で感性であったためセフトリアキソン，バンコマイシンでの抗菌薬投与を継続し，14日間完遂した。

表 1 入院時検査所見

血算		生化学検査		髄液検査	
白血球	17.6×10 <sup>3</sup> /μL	BUN	6 mg/dL	外観	無色軽濁
好中球	77.5 %	Cre	0.19 mg/dL	細胞数	927 /μL
リンパ球	19.3 %	CRP	13.2 mg/dL	単核	13 %
赤血球	449×10 <sup>4</sup> /μL	TP	6.2 g/dL	多核	87 %
血小板	59.2×10 <sup>4</sup> /μL	Alb	3.5 g/dL	蛋白定量	65 mg/dL
Hb	11.3 g/dL	T-Bil	0.5 mg/dL	糖定量	64 mg/dL
		AST	18 IU/L	Cl	118 mEq/L
		ALT	12 IU/L	髄液 PASTREX® (肺炎球菌) (+)	
		LDH	276 IU/L		
		CK	71 IU/L	<b>迅速検査</b>	
<b>凝固検査</b>		Na	132 mEq/L	インフルエンザ A/B	(-)
PT-INR	1.29	K	3.3 mEq/L	RS ウイルス	(-)
APTT	42.7 秒	Cl	101 mEq/L	アデノウイルス	(-)
D-Dimer	3.70 μg/mL	Glu	168 mg/dL	尿中肺炎球菌抗原	(+)
Fibrinogen	502 mg/dL				
AT-III	97 %				
				<b>培養結果</b>	
<b>尿検査</b>				血液	<i>S. pneumoniae</i>
尿白血球反応	(-)			髄液	<i>S. pneumoniae</i>
亜硝酸塩	(-)			尿	陰性
				上咽頭	<i>Moraxella Catarrhalis</i>



CDTR-PI : cefditoren pivoxil AMPC : amoxicillin CTRX : ceftriaxone VCM : vancomycin

図 2 入院後経過

表2 薬剤感受性試験結果

本症例 PRSP の感受性							MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	
	PCG	EM	AZM	CLDM	MINO	CP	VCM	REP
MIC	2	>2	>4	>1	>4	$\leq 4$	0.5	$\leq 1$
判定	R	R	R	R	R	S	S	S
	LVFX	ST	CTM	CTX	CTRX	CFPM	MEPM	
MIC	0.5	$\leq 0.5$	>4	0.5	0.5	1	1	
判定	S	S	R	S	S	S	R	

PCG: benzylpenicillin, EM: erythromycin, AZM: azithromycin, CLDM: clinda-mycin, MINO: minocycline, CP: chloramphenicol, VCM: vanomycin, RFP: rifampicin, LVFX: levofloxacin, ST: sulfamethoxazole trimethoprim, CTM: cefotiam, CTX: cefotaxime, CTRX: ceftriaxone, CFPM: cefepime, MEPM: meropenem, PRSP: penicilline-resistant *Streptococcus pneumoniae*, MIC: minimum inhibitory concentration

経過は良好で、頭部MRI検査で異常がないこと、心臓超音波検査で膿瘍や疣贅がないこと、ABR検査で聴力障害がないことを確認し入院17日目に退院とした。後日、莖膜膨化法を用いて肺炎球菌莖膜血清型15Aが同定された。また、肺炎球菌の遺伝子解析、すなわちMultilocus Sequence Typing (MLST)解析ではSequence Typing (ST)は、ST10256 (*aroE 236, gdh 5, gki 36, recP 12, spi 17, xpt 21, ddl 14*)と判明した。発症から1年が経過した2歳の時点で発達は正常で、硬膜下水腫や脳萎縮などの画像異常も認めていない。

## II. 考 察

PCV7は2010年2月から任意接種が開始され2013年11月からPCV7に含まれない血清型による侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: IPD) 増加の事態を受けて、PCV13に置き換えられた。

本邦ではPCV7接種が開始されてからIPDは減少し、その効果は明らかである<sup>1)</sup>。IPD発症数は2008～2010年の平均と比較し2012年は55.0%減少し、さらに、IPDの10分の1を占める髄膜炎も2012年には71.4%減少している<sup>3)</sup>。ところが近年、IPD症例数は減少から横ばいに転じており、2015年には微増している<sup>4)</sup>。その原因は肺炎球菌のserotype replacementと考えられている<sup>2)</sup>。Serotype replacementは肺炎球菌ワクチン普及に伴い、NVTsが選択され、増加する現象を指す。PCV7導入前の2007～2010年までのIPD発症の血清型はPCV13の血清型が90.4%を占めていた<sup>5)</sup>。しかし、2014年に5歳未満のIPD104例のうち、

血清型の判明した96例では、PCV7 serotypes 2.1%, PCV13 serotypes 36.5%で、NVTsが63.5%を占めており、NVTsの内訳は血清型15Aが16例、血清型24Fが10例、血清型15Bが8例、血清型10Aが7例であった<sup>3)</sup>。

また、上咽頭から検出される肺炎球菌の血清型分布が、IPDの血清型の変化をみる重要な情報とされる。成相ら<sup>6)</sup>の報告によると、PCV7導入後にPCV7血清型の上咽頭からの検出率は2010年61.0%から2014年には1.0%まで著減している。

一方、PCV13非含有血清型は2010年19.0%から2014年80.0%へと増加しており、顕著に増加した血清型は15A、35Bであった<sup>6)</sup>。上咽頭で増加している血清型とIPDで増加している血清型は必ずしも一致していないが、いずれもNVTsが増加していることは共通する。血清型による病原性の違いや、抗菌薬に対する感受性の違いなどがあり、今後さらなる検討が必要である。

一方、肺炎球菌の薬剤感受性については、分離株全体でPCGへの感受性が良好となってきた<sup>7)</sup>。ペニシリン耐性率の高かったPCV7、PCV13血清型が排除されてきたことによると考えられる。しかし、近年の報告から血清型15AはNVTsであるにもかかわらず、ペニシリン耐性を示す傾向がある<sup>8,9)</sup>。武内ら<sup>10)</sup>によると、保育園0歳児の上咽頭より分離された肺炎球菌387検体のうちMIC $\geq 2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ のPRSPが56検体を占め、その全てはNVTsであるとともに53検体(94.6%)を血清型15Aが占めていた。さらに、Nakanoら<sup>9)</sup>は、血清型15Aがペニシリン耐性に加えてカルバペネム系への耐性も認めることを報



告している。薬剤耐性が高度であることが肺炎球菌の侵襲性に関与しているわけではないが、同一血清型の侵襲性感染症の薬剤耐性の有無が、治療に難渋したり致死率に関与したりする可能性があることは自明である。本症例は PRSP であり、メロペネム耐性肺炎球菌でもあったが、初期治療にセフトリアキソンおよびバンコマイシンを選択していたため、適切な抗菌薬を早期から投与することができた。結果的にセフトリアキソン単剤治療に de-escalation できたと思われるが、速やかな解熱が得られていなかったこと、バンコマイシン投与の有害事象がなかったことから 2 剤での治療を継続した。

検出された肺炎球菌の MLST 解析は、ST10256 と判明した。国内で分離される血清型 15A は、スウェーデンで報告された ST で多剤耐性が問題となっている Sweden15A-ST63 である<sup>8)</sup>。本症例の血清型 15A-ST10256 は、ST63 の MLST 解析の *aroE* 2 が *aroE* 286 となる ST63 の近縁タイプと考えられた<sup>9)</sup>。

本症例の肺炎球菌性髄膜炎発症の要因に、早期からの保育園通園と早産児・極低出生体重児の関与が示唆された。成相ら<sup>6)</sup>、武内ら<sup>10)</sup>の報告からも保育園での肺炎球菌の伝播は通園から速やかに生じ、上咽頭への定着により肺炎球菌感染症につながると思われる。しかし、早産児、極低出生体重児であることは関与している可能性があるが、本症例では IgG は正常範囲内であり、IgG 低値に伴う易感染性が発症の背景にあるのではないと考えられた。

PCV 導入以降、NVTs による侵襲性肺炎球菌感染症が増加しており、今後も IPD の血清型疫学には注意を要する。なかでも、本症例で確認されペニシリン耐性、メロペネム耐性であった血清型 15A の検出状況については、注視していく必要がある。

**謝辞：** 荚膜血清型の同定、遺伝子型解析を行っていただいた国立感染症研究所細菌第一部 常 彬先生に深謝致します。

本文の主旨は 2017 年 4 月、第 120 回日本小児科学会で発表した。

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。

症例報告にあたって、保護者の同意を得た。

#### 著者役割

鈴木純平は主治医として、また論文構想、デザイン、データ収集・分析および解釈において貢献した。

渡邊季彦、船曳哲典は論文作成または知的内容にかかわる批判的校閲に関与した。清水博之は治療方針にかかわるとともに、論文作成の批判的校閲に関与した。

#### 文 献

- 1) Shinjoh M, et al : Pediatric bacterial meningitis in Japan 2013-2015 - 3-5 years after the wide use of *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* conjugated vaccines. J Infect Chemother 23 : 427-438, 2017
- 2) Sakata H, et al : Serotype replacement of *Streptococcus pneumoniae* due to seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. Pediatric Int 2017: doi: 10.1111/ped.13386.
- 3) 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：Hib、肺炎球菌、HPV 及びロタウイルスワクチン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 26 年度研究報告書
- 4) 西 順一郎：侵襲性感染症。小児科診療 80 : 165-169, 2017
- 5) 常 彬, 他：小児侵襲性肺炎球菌感染症由来菌株の細菌学的解析結果。病原微生物情報 IASR 35 : 234-236, 2014
- 6) 成相昭吉, 他：PCV13以降前後における乳幼児上咽頭から検出された肺炎球菌の血清型疫学。日本小児科学会誌 120 : 744-751, 2016
- 7) 静野健一, 他：小児用肺炎球菌ワクチン普及後、千葉県内で分離された *Streptococcus pneumoniae* の薬剤感受性。日本感染症学会誌 89 : 437-443, 2015
- 8) Kawaguchiya M, et al : Multidrug Resistance in Non-PCV13 Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in Northern Japan, 2014. Microb Drug Resist 23 : 206-214, 2017
- 9) Nakano S, et al : Serotypes, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology of invasive

and non-invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in pediatric patients after the introduction of 13-valent conjugate vaccine in a nationwide surveillance study conducted in Japan in 2012-2014. *Vaccine* 34 : 67-76, 2016

10) 武内 一, 他 : 保育園0歳児クラス入園1年間に上咽頭培養で分離された肺炎球菌の変化—ワクチン接種との関連性—. *外来小児科* 19 : 157-165, 2016

---

### A case of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 15A

Jumpei SUZUKI<sup>1)</sup>, Toshihiko WATANABE<sup>1)</sup>, Hiroyuki SHIMIZU<sup>2)</sup>, Tetsunori FUNABIKI<sup>1)</sup>

1) *Department of Pediatrics, Fujisawa City Hospital*

2) *Department of Infection Prevention and Control, Yokohama City University Medical Center*

This study reports the case of a 10-month-old boy with pneumococcal meningitis caused by the non-vaccine serotype (NVT), 15A.

Gram-positive cocci (GPC) were detected from the blood and treated with antimicrobial drugs, while otitis media was suspected, and the same GPC was confirmed by adding the cerebrospinal fluid test. Treatment with ceftriaxone and vancomycin was started for suspected pneumococcal meningitis. Afterwards, pneumococci were detected from the blood and cerebrospinal fluid. In addition, the susceptibility test revealed that the pneumococci were resistant to penicillin and meropenem.

Although pneumococcal meningitis has decreased with the introduction of conjugated pneumococcal vaccine, pneumococcal meningitis caused by NVT tends to increase, and meningitis, which is still a severe infection, should not be overlooked. Furthermore, as in this case, attention needs to be paid to detecting the trend of a high resistance rate in serotype 15A to penicillin and meropenem.

**Key words:** invasive pneumococcal disease (IPD), penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), serotype replacement, serotype 15A, pneumococcal conjugate vaccine (PCV)

(受付 : 2017 年 10 月 5 日, 受理 : 2018 年 4 月 12 日)

\* \* \*