

症例報告

肺炎球菌ワクチン接種後に非ワクチン関連 血清型株による肺炎球菌菌血症を 4回繰り返した小児例

加藤 健太郎¹⁾ 羽田 敦子¹⁾ 吉岡 孝和¹⁾ 秦 大資¹⁾

要旨 肺炎球菌ワクチンの導入、定期接種化により、侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease ; IPD) は大きく減少した。一方で、ワクチンに含まれない血清型による IPD が問題となっている。明らかな免疫学的異常や解剖学的異常を合併しておらず、肺炎球菌予防接種を規定通り施行していたにもかかわらず、肺炎球菌菌血症を 4 回繰り返した 1 例を経験した。本症例では迅速に菌血症と診断し、抗菌薬治療を開始したことでいずれも軽快したが、治療の遅れは、敗血症ショックや髄膜炎などを併発し、死亡及び重篤な神経学的後遺症を残すリスクを伴う。現行のワクチンでは予防できない IPD があることから、肺炎球菌予防接種に含まれる血清型の検討、新規ワクチンの開発、あるいは IPD ハイリスク児に対する 23 価肺炎球菌荚膜多糖体ワクチン (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine ; PPSV23) 接種の積極的な推奨が望まれる。

はじめに

肺炎球菌は中耳炎・副鼻腔炎・肺炎などの起因菌となるが、髄膜炎、菌血症、血行性に起こる肺炎、蜂巣炎など無菌的部位から肺炎球菌が検出される侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease ; IPD) を引き起こすことでも知られる。IPD は全年齢層で見られるが、罹患率は 2 歳未満の乳幼児と高齢者で最も高い。2010 年 2 月から 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F の血清型を含む 7 価結合型肺炎球菌ワクチン (7-valent pneumococcal conjugate vaccine ; PCV7, プレベナー[®]) がわが国で販売され、2011 年に入り多くの自治体では公費助成

で接種可能になった。PCV7 は 2013 年 4 月より定期接種となり、その後、PCV7 に含まれない血清型の肺炎球菌による IPD の増加を受けて、2013 年 11 月に 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A 血清型を追加した 13 価結合型肺炎球菌ワクチン (13-valent pneumococcal conjugate vaccine ; PCV13, プレベナー 13[®]) が PCV7 に替わって定期接種となった。その後、小児のワクチン含有株 (PCV13-vaccine serotype ; PCV13-VT) による IPD は全国的に減少した。その一方で、非ワクチン含有株 (PCV13-non-vaccine serotype ; PCV13-nVT) による IPD が増加している。今回我々は、PCV13 を 3 回接種した後に、4 回の PCV13-nVT 菌血症を来した 1 例を経験したの

Key words : 肺炎球菌, 13 価結合型ワクチン, 荚膜血清型, Nontypable, 侵襲性肺炎球菌菌血症

1) 田附興風会医学研究所北野病院小児科

連絡先: 羽田敦子 〒530-8480 大阪府北区扇町 2-4-20 田附興風会医学研究所北野病院小児科

表1 免疫学的精査の結果 (免疫グロブリン, 補体, IgG サブクラスは初回入院時:1歳2か月, 抗体価, リンパ球サブセット, 好中球機能は2回目入院時:1歳4か月)

| 免疫グロブリン値 | | 抗体価 | | リンパ球サブセット | |
|----------|------------------------|--------------|--------------------------|-----------|-----------------|
| IgG | 626mg/dL (470 ~ 1,210) | 百日咳 | 上昇あり | CD3+ | 78.8% (54 ~ 76) |
| IgM | 30mg/dL (81 ~ 314) | ポリオ | 上昇あり | CD4+ | 58.1% (31 ~ 54) |
| IgA | 139mg/dL (14 ~ 98) | 肺炎球菌 (PCV13) | 上昇あり | CD8+ | 24.3% (12 ~ 28) |
| IgE | 112U/mL (\leq 30) | IgG サブクラス濃度 | | CD56+ | 10.7% (3 ~ 17) |
| 補体 | | IgG1 | 429mg/dL (291.8 ~ 820.7) | CD20+ | 12.2% (15 ~ 39) |
| C3 | 66mg/dL (84 ~ 151) | IgG2 | 108mg/dL (62.2 ~ 275.1) | 好中球機能 | |
| C4 | 37mg/dL (17 ~ 40) | IgG3 | 452mg/dL (15.4 ~ 106.8) | 殺菌能 | 97% (60 ~ 100) |
| CH50 | 43U/mL (25 ~ 48) | IgG4 | <3.0mg/dL (0.2 ~ 76.2) | 貪食能 | 91% (70 ~ 95) |

括弧内は1歳女児の基準値

で, 文献的考察を加えて報告する.

I. 症 例

症例:1歳2か月(初診時), 女児, 保育園通園児(1歳0か月より就園)

既往歴:カンピロバクター腸炎(1歳1か月)

アレルギー:卵, 乳製品完全除去中.

家族歴:同胞(姉:15歳), 特記事項なし.

予防接種歴:PCV13 3回, インフルエンザ菌b型ワクチン 3回, 4種混合ワクチン 3回

現病歴:

初回入院(1歳2か月)

主訴:発熱, 嘔吐

受診の数日前から鼻汁を認めていた. 2015年1月, 未明に39.0°Cの発熱があり, その後嘔吐を数回認めたため来院した. 心拍数220回/分と頰脈を認めたが, その他はバイタルサインに特記所見を認めなかった. 血液検査はCRP <0.02 mg/dL, 白血球 24,900/ μ L(好中球 49%), 急性胃腸炎の診断で整腸剤を処方され帰宅した. その後も高熱が続くため同日再診し, 全身状態は保たれていたものの, CRP 6.35 mg/dL, 白血球 41,800/ μ L(好中球 82%)と上昇を認め入院加療となった. 右鼓膜発赤, 膨隆あり右中耳炎として, 耳鼻科に依頼し鼓膜切開術を施行した. 血液培養を実施し, ペニシリン耐性肺炎球菌(Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*; PRSP)や β ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性(β -lactamase producing ampicillin resistant; BLPAR)または β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性(β -lactamase non-producing

ampicillin resistant; BLNAR)インフルエンザ菌を考慮してセフトキシム(Cefotaxime; CTX) 150mg/kg/day 静注で加療開始した. 入院後は速やかに解熱した. ペニシリン感性肺炎球菌(Penicillin susceptible *Streptococcus pneumoniae*; PSSP)による菌血症と判明後, アンピシリン(Ampicillin; ABPC) 150 mg/kg/day 静注を9日, その後アモキシシリン(Amoxicillin; AMPC) 70 mg/kg/day 内服に変更し, 計2週間の抗菌薬療法で軽快した. 免疫能スクリーニングとして, 各種免疫グロブリン, 補体, IgG サブクラスは異常を認めなかった(表1). 退院後, PCV13の追加接種を行った.

2回目入院(1歳4か月)

主訴:発熱

受診の前日から鼻汁を認めていた. 2015年3月, 38.9°Cの発熱を認め来院した. 血液検査では, CRP 0.94mg/dL, 白血球 16,100/mcl(好中球 45%)と炎症反応は軽度で全身状態は保たれていた. 菌血症の既往があるため, 血液培養採取の上, ペニシリン耐性菌(PRSP), BLPAR, BLNAR インフルエンザ菌等を考慮し, セフトレンピボキシル(Cefditoren pivoxil; CDTR-PI) 10mg/kg/day 内服で帰宅, 経過観察となった. その後は速やかに解熱していた. 受診の翌日に血液培養でグラム陽性球菌が検出され, PSSPと判明した. 同日から入院し, アンピシリン/スルバクタム(Ampicillin/Sulbactam; ABPC/SBT) 180mg/kg/day 静注で加療開始した. 同日の血液検査では, CRP 1.62 mg/dL, 白血球 13,300/mcl(好中球 25%)と上昇が

表2 発症時診断と起因菌の特徴

| | 年齢 | 診断 | 培養部位 | 血清型 | ST | PCG MIC 値 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | PCG MIC に よる分類 |
|------|------|-----------|------|-----|------|--|-------------------|
| 1 回目 | 1y2m | 中耳炎, 菌血症 | 血液 | 24F | 2572 | ≤ 0.06 | PSSP |
| 2 回目 | 1y4m | 気管支炎, 菌血症 | 血液 | 33F | 717 | ≤ 0.06 | PSSP |
| 3 回目 | 2y2m | 中耳炎, 菌血症 | 血液 | 24F | 2572 | ≤ 0.06 | PSSP |
| 4 回目 | 4y0m | 急性上気道炎 | 血液 | 12F | 提出未 | ≤ 0.06 | PSSP |

みられた。身体所見上、鼓膜の発赤は認めず、胸部エックス線写真では、気管支影の増強を認め、気管支炎と診断した。抗菌薬療法は計1週間で終了し、軽快退院した。免疫能スクリーニングとして、各種免疫グロブリン、補体、IgG サブクラスを再検し、予防接種を施行されている百日咳・ポリオ抗体価、好中球機能と自然免疫系の精査 (IRAK4, MyD88 について、単核球の LPS 刺激での TNF- α 産生によるスクリーニングと遺伝子検査) を加えて行ったが、異常は認めなかった (表1)。腹部超音波を施行し、脾臓の存在を確認し、また多脾は認めなかった。

3 回目入院 (2 歳 2 か月)

主訴：発熱

受診の2週間前から鼻汁、咳嗽を認めていた。2016年1月、発熱を認め来院、身体所見上は特記所見認めなかった。血液検査で、CRP 0.02 mg/dL と炎症反応上昇なかったが、白血球 17,100/ μL (好中球 58%) と白血球高値であったため、血液培養を実施し、1回目、2回目のエピソードから PSSP と反復する中耳炎の既往のため嫌気性菌を考慮し、フロモキシセフ (Flomoxef; FMOX) 120mg/kg/day 静注で入院加療開始した。両側鼓膜に発赤認め、耳鼻科に依頼し鼓膜切開術を施行した。貯留液の培養からは有意菌の検出はみられなかった。血液培養でグラム陽性球菌を検出し、PSSP と判明した。4日目より抗菌薬を ABPC 180mg/kg/day 静注に変更し、計10日間で軽快退院した。

4 回目入院 (4 歳 0 か月)

主訴：発熱

2017年12月、受診当日から 40.0°C の発熱と咳嗽、嘔気を認め来院、身体所見上は特記所見認めなかった。血液検査で、CRP 0.54mg/dL と炎症反

応上昇は軽度であったが、白血球 20,100/ μL (好中球 86%) と高値であったため、血液培養を行い、 β -ラクタマーゼ産生菌等を考慮して ABPC/SBT 160mg/kg/day 静注で入院加療開始した。その後は速やかに解熱した。入院3日目に血液培養でグラム陽性球菌を検出し、PSSP と判明した。計10日間の抗菌薬療法で軽快退院した。2018年8月(4歳8か月)に23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; PPSV23) の接種を行った。

血液培養で検出された菌株を、国内の小児における肺炎球菌莢膜血清型の疫学的検討 (ニューモキャッチ) に提出したところ、1, 3 回目が 24F, 2 回目が 33F, 4 回目が 12F と PCV13-nVT であった。また、国立感染症研究所に依頼し、multilocus sequence typing (MLST) 解析での Sequence Typing (ST 型) は、1 回目と 3 回目が ST 2572, 2 回目が ST 717 と判明した (表2)。

II. 考 察

IPD は、2013年4月より全数把握疾患となり、2015年末までに、5,229例が報告されている。IPD を繰り返した症例は、本邦では福岡ら¹⁾、成相ら²⁾ の報告など極めて限られている。我々が検索した範囲内では、内耳異常などの明らかな基礎疾患のない症例に、IPD を4回繰り返した報告はなかった。

肺炎球菌菌血症を反復した原因については、免疫不全症や解剖学的異常を考慮し、精査を行った³⁾。末梢白血球分画、リンパ球サブセット、免疫グロブリン、IgG サブクラス分画、血清補体価、好中球殺菌能、貪食能はいずれも正常であった (表1)。国立感染症研究所に依頼し、PCV13 含有血清

表3 PCV13 血清型特異抗体価とオプソニン活性 (2 回目入院時:1 歳 4 か月)

| 血清型 | 4 | 6B | 9V | 14 | 18C | 19F | 23F | 1 | 3 | 5 | 6A | 7F | 19A |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|
| IgG (mg/mL) | 0.7 | 4.1 | 4.5 | 1.1 | 0.8 | 6.9 | 4.7 | 2.1 | 0.5 | 1.6 | 5.2 | 2.1 | 3.7 |
| OPA (titer) | | 36 | | <8 | | 58 | | | | 432 | 1,130 | 623 | 632 |

OPA: オプソニン活性 (opsonic activity)

型別特異 IgG 抗体価及びオプソニン活性 (opsonic activity; OPA) を測定し、血清型 14 の OPA を除き、全ての血清型について正常範囲内であり、ワクチン株に対する免疫反応は正常と考えられた (表 3)。感染がみられた血清型 24F, 33F に対する抗体価は、測定可能な機関がなく検討できなかった。また、肺炎球菌などの細菌感染症を繰り返す免疫不全症として知られている IRAK4 欠損症及び MyD88 欠損症の検索を京都大学小児科に依頼して行ったが、否定的であった。解剖学的異常に関しては耳小骨 CT と腹部超音波を施行したが、Mondini 変形等の内耳異常や無脾症、多脾症はみられなかった。

本症例では、1 回目と 3 回目のエピソードで検出された肺炎球菌は、抗菌薬の感受性、血清型、MLST 解析での ST 型が一致し、同一株と判断した。また、1 回目のエピソード後の鼻腔培養で検出された肺炎球菌が血清型 24F で ST2572 と判明した。本株に対する抗体価は測定できていないが、小児では保菌株に対して免疫学的に無応答になることが報告されており⁴⁾、本症例でも抗体産生が十分でなかった可能性がある。また、肺炎球菌に対し、特異的に易感染性を示す未知の免疫異常の精査として、京都大学小児科に依頼し、エクソーム解析を提出中である。

肺炎球菌表層の莢膜多糖体は、血清型を決定する抗原でかつ最も重要な病原因子であり、現行の肺炎球菌ワクチンの標的である。庵原ら⁵⁾は、5 歳未満の人口 10 万人当たりの IPD 罹患率について、PCV7 公費助成前 3 年間 (2008~2010 年) で髄膜炎 2.8、非髄膜炎 22.2 であったが、2012 年にはそれぞれ 0.8、10.6 にまで減少したと報告している。しかし、PCV13 公費助成後 (2014 年 1 月以降)、PCV13 カバー率は減少し、2014 年 10 月現

在、小児 IPD の起因菌は、PCV13 ワクチンに含まれない血清型が 47.9 % に増加した。その主因は、肺炎球菌ワクチン普及に伴い、PCV13-nVT が選択され増加する現象、いわゆる serotype replacement と考えられているが、一部では、capsular switching の関与も推察されている。これは肺炎球菌が他の肺炎球菌株や他菌種から DNA を取り込み、形質転換 (transformation) を起こす性質を持ち、染色体上に新たな莢膜多糖体遺伝子を取り入れることで莢膜血清型を変化させる現象である⁶⁾。本児で検出された莢膜血清型 24F は、小児 IPD の原因として 19A について 2 番目に多く、10 % 前後を占める。MLST 解析では、一つの ST 型に対して 2 種類の莢膜型が報告されており、capsular switching の存在が示唆されている株の一つである⁷⁾。capsular switching は、ワクチン選択圧からの菌のエスケープ機構であると思われ、今後も持続して生じうる現象であり、ワクチンに含まれる血清型の検討が必要である。

2017 年 1 月に本児が感冒時に受診した際に採取した鼻腔培養で検出された肺炎球菌は、multiplex PCR 法により、nontypable な肺炎球菌と判定された。鼻咽腔に常在する肺炎球菌が粘膜バリアを超えて血液中に侵入し、血行性に臓器に移行し増殖すると IPD を発症することになる。Nontypable な肺炎球菌による感染症を予防するには、莢膜血清型に頼らないワクチンの開発が望まれる。具体的には、全ての肺炎球菌株に共通な表面蛋白抗原を対象として研究が進んでおり、一部では臨床試験も開始されていることから、遠くない将来の実用化が期待される⁸⁾。

また、無脾症や髄液漏、原発性免疫不全症などで肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い患者には、2 歳以上 6 歳未満で、PCV13 に加えて、

PPSV23の接種が推奨されている⁹⁾。一方で、本症例のように、基礎疾患が明らかでないが、IPDを繰り返す症例に対しては具体的な接種勧奨指針はない。本症例では、2回目のエピソード時点では1歳4か月とPPSV23接種基準を満たさず、3回目のエピソードではPPSV23に含まれない血清型24FによるIPDであったため、PPSV23接種は行っていなかった。結果的には、4回目のエピソードでPPSV23に含まれる血清型12FによるIPDを認め、PPSV23の接種を行ったが、より早期のPPSV23接種が有効であったかもしれない。4回目のエピソードから8か月が経過した時点で再発は認めていない。基礎疾患が明らかでなくても、IPDを繰り返す症例では、未知の免疫異常の可能性も残り、PPSV23の早期からの積極的な接種で、IPDを予防できる可能性がある。

結 語

PCV13-nVTの菌血症を4回認めたが、適切に血液培養を採取し、早期に抗菌薬療法を開始したことでも合併症なく軽快した。本症例では、肺炎球菌菌血症を繰り返す明らかな原因は指摘できなかったため、未知の免疫異常の可能性を考え、エクソーム解析を提出中である。今後も、血清型のサーベイランスを徹底し、ワクチンに含まれる血清型について検討を続けると共に、肺炎球菌共通抗原ワクチンなどの次世代ワクチンの実用化、IPDハイリスク児に対するPPSV23接種の積極的な推奨が望まれる。

本症例の論文発表に対して保護者の承諾を得ています。

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。

謝辞

MyD88, IRAK4の遺伝子解析、単核球のサイトカイン測定をして頂いた京都大学小児科 西小森隆

太先生、肺炎球菌抗体価の測定及び血清型、ST型を特定して頂いた国立感染症研究所細菌第一部 常彬先生、同 感染症疫学センター 大石和徳先生、北上悦子先生、森野紗衣子先生の御厚意に深謝致します。

本論文の要旨は、第48回日本小児感染症学会・学術集会(平成28年11月、岡山)で報告した。

文 献

- 1) 福岡将治, 他: 同一血清型の肺炎球菌性髄膜炎を反復した1例. 小児感染免疫 23: 389-393, 2012
- 2) 成相昭吉, 他: 肺炎球菌血清型15Aによる重症感染症を2回発症した14歳重症心身障害女児例. 小児感染免疫 24: 143-148, 2012
- 3) Ingels H, et al: Immunodeficiency among children with recurrent invasive pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 34: 644-651, 2015
- 4) Dagan R, et al: Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* shortly before vaccination with a pneumococcal conjugate vaccine causes serotype-specific hyporesponsiveness in early infancy. *J Infect Dis* 201: 1570-1579, 2010
- 5) 庵原俊昭, 他: 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. *IASR* 34: 62-63, 2013
- 6) 千葉菜穂子: IPDの実態とその予防としての肺炎球菌ワクチン. *日本化学療法学会雑誌* 59: 561-572, 2011
- 7) 森本佳子, 他: 13価肺炎球菌結合型ワクチン4回接種後に荚膜血清型24F(ST2572)肺炎球菌による菌血症を発症した1例. *小児科臨床* 69: 175-180, 2016
- 8) Feldman C, et al: Review: current and new generation pneumococcal vaccines. *J Infect* 69: 309-325, 2014
- 9) 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会: “任意接種ワクチンの小児(15歳未満)への接種”. 日本小児科学会. <http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20170924ninni.pdf>. (参照 2018/9/1).

A pediatric case of recurrent pneumococcal bacteremia by non-vaccine serotype after administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccines

Kentaro KATO¹⁾, Atsuko HATA¹⁾, Takakazu YOSHIOKA¹⁾, Daisuke HATA¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute*

Vaccinations with 13-valent pneumococcal conjugate vaccines (PCV13) have decreased the incidence of invasive pneumococcal disease (IPD), but increased that of non-vaccine serotype (NVST) disease. This report describes the case of a girl who had recurrent bacteremia from NVST-*Streptococcus pneumoniae* at the ages of 14, 16, 26, and 48 months after 3 doses of PCV13 administration. No anatomic abnormality was detected. Screening tests for primary immunodeficiency gave results within the normal range for her age. *S. pneumoniae* persists as a causal agent of severe bacterial infectious diseases. Treatment of IPD must be started as soon as possible for patients with various severities. Moreover, extremely effective tools are required, such as next-generation vaccines targeting pneumococcal common antigens.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13), capsular serotype, nontypable, invasive pneumococcal disease (IPD)

(受付：2018年9月20日，受理：2019年2月12日)

* * *