

症例報告

血清型 34 肺炎球菌による髄膜炎の 1 歳男児例

石丸翔一¹⁾ 栗原恵理佳¹⁾ 深野優帆¹⁾ 吉田未識¹⁾
竹内典子²⁾ 大楠美佐子²⁾ 杉田恵美¹⁾ 石和田稔彦²⁾
金澤正樹¹⁾ 寺井勝¹⁾

要旨 日本において肺炎球菌結合型ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine ; PCV) の定期接種が開始されて以降, 小児肺炎球菌性髄膜炎の症例数は著明に減少した. その一方で, ワクチン非含有血清型 (non-vaccine serotypes ; NVTs) による髄膜炎の報告は続いている. 今回, NVTs の肺炎球菌による細菌性髄膜炎の 1 歳男児例を経験した. 特記すべき既往はなく, PCV13 は 4 回接種済みであった. 嘔吐と意識障害を主訴に搬送された. 髄膜刺激徴候を認め, 髄膜炎を疑い速やかに抗菌薬治療を開始した. 後に血液・髄液から肺炎球菌が検出された. 薬剤感受性結果はペニシリン感受性であり, 臨床経過は良好で後遺症なく治癒した. 血清型は 34 と同定された. 血清型 34 肺炎球菌による髄膜炎の報告は少ないものの, 本症例を含めてペニシリン感受性が良好であるものが多いとされてきた. 一方, 鼻咽腔保菌率は高いという報告もあり, PCV 導入以降の侵襲性肺炎球菌感染症の原因血清型として今後注意が必要と考えられる.

はじめに

日本における肺炎球菌性髄膜炎の報告数は, 肺炎球菌結合型ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine ; PCV) の定期接種が開始されて以降 70% 程度減少した. 一方で, ワクチン非含有血清型 (non-vaccine serotype ; NVTs) 肺炎球菌による細菌性髄膜炎の報告数が全体の 90% 近くを占めるようになり症例数も増加傾向にある¹⁾. これは血清型置換による影響と考えられており, 今後も増加していく可能性が危惧されている. 血清型 34 肺炎球菌もワクチン非含有血清型の 1 つであり, 侵襲性感染症の症例数は少なく, その文献的報告もまれである. 今回, 血清型 34 肺炎球菌によ

る髄膜炎の 1 歳男児例を経験したため, 臨床経過, 細菌学的解析結果について考察を交えて報告する.

1. 症 例

症例 : 1 歳 4 か月, 男児

主訴 : 発熱, 活気低下

周産期歴 : 早産低出生体重児 (在胎 34 週 5 日, 1,780g で出生)

既往歴 : 特記すべき既往なし

家族歴 : 免疫不全の家族歴なし

生活歴 : 保育園で感染性胃腸炎の流行あり, 同胞と父に下痢症状あり. 海外渡航歴なし. 動物や虫との接触なし.

予防接種歴 : 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (13

Key words : 肺炎球菌, 髄膜炎, 血清型 34, ワクチン非含有血清型

1) 千葉県立海浜病院小児科 2) 千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野
連絡先: 石丸翔一 〒261-0012 千葉県美浜区磯辺 3-31-1 千葉県立海浜病院小児科

表 1 入院時検査所見

血算		生化学		髄液検査	
WBC	20,800/ μ L	BUN	5 mg/dL	外観	淡黄色混濁
Neutro (%)	88.2	Cre	0.15 mg/dL	細胞数	3,138/ μ L
Hb	11 g/dL	AST	26 U/L	単核比率	15.9%
PLT	23.4 万/ μ L	ALT	17 U/L	多核比率	84.1%
		LD	284 U/L	総蛋白量	267 mg/dL
		γ -GTP	9 U/L	糖定量	0 mg/dL
		T-Bil	0.7 mg/dL	クロール	109 mg/dL
		D-Bil	0.3 mg/dL	脳脊髄膜炎起因菌	<i>S. pneumoniae</i> (+)
		TP	5.9 g/dL	莢膜多糖抗原キット	
		ALB	3.4 g/dL		
		CRP	23.66 mg/dL		
		Na	130 mEq/L	血液 (3/6 本)	<i>S. pneumoniae</i>
		K	4.1 mEq/L	髄液	<i>S. pneumoniae</i>
		Cl	96 mEq/L	尿	陰性
		Glu	214 mg/dL		
		IgG	435 mg/dL		
		IgA	53 mg/dL	迅速抗原検査	
		IgM	119 mg/dL	インフルエンザ	陰性
				RS ウイルス	陰性

valent-pneumococcal conjugate vaccine ; PCV13) は生後 2, 3, 4 か月, 1 歳に計 4 回接種済み。インフルエンザ菌 b 型ワクチン (4 回), B 型肝炎ワクチン (3 回), 4 種混合ワクチン (3 回), 麻しん風しんワクチン (1 回), 水痘ワクチン (1 回), 日本脳炎ワクチン (2 回), ロタウイルスワクチン (2 回), おたふくかぜワクチン (1 回), BCG と年齢相当に接種済み。

現病歴：入院 3 日前に 37.5°C の発熱, 鼻汁, 咳嗽が出現し, 前医を受診しセファレキシンの内服が開始となった。入院 2 日前, 39.1°C と発熱が持続しており, 前医で血液検査と補液が行われた。入院前日, 前日施行した血液検査の結果が判明し, CRP 12.31 mg/dL, WBC 19,800/ μ L であったため, アジスロマイシンの内服が追加された。入院当日, 傾眠傾向となり経口摂取も困難となったため救急要請され当院へ搬送された。

入院時現症：身長 74.5 cm, 体重 8.5 kg, 体温 38.9°C, 脈拍 105/分, 呼吸数 36/分, SpO₂ 97% (室内気), 血圧 116/71 mmHg。顔色不良で, 傾眠傾向がみられ GCS E4V4M4 であった。瞳孔は右

3.5 mm, 左 3.5 mm で対光反射もみられた。

著明な項部硬直を認めた。鼻汁や咽頭発赤はなく, 呼吸音は正常であった。毛細血管再充満時間の延長や末梢冷感も認めなかった。身体所見から髄膜炎による意識障害の可能性が高いと判断した。呼吸, 循環は保たれていたため髄液検査前の評価として頭部 CT, 同時に感染源の評価のため胸腹部の造影 CT の撮像を行った。

末梢静脈ライン確保時とその後に計 2 回の血液培養の採取を行い, 尿培養採取のちセフトリアキソン (CTRX) 60 mg/kg を投与した。その後, 意識レベル以外のバイタルサインが安定しており, 頭部 CT でも脳圧亢進をきたす明らかな病変がないことを確認し髄液検査を施行した。髄液検査施行後に再度血液培養を採取した。

入院時検査所見 (表 1)：血液検査で白血球 20,800/ μ L (好中球 88.2%), CRP 23.66 mg/dL と炎症反応の上昇を認めた。肝逸脱酵素の上昇や BUN, クレアチニンの上昇は認めなかった。また, 播種性血管内凝固症候群を疑う血小板低下や凝固能の異常は認めなかった。頭部 CT 検査では脳浮

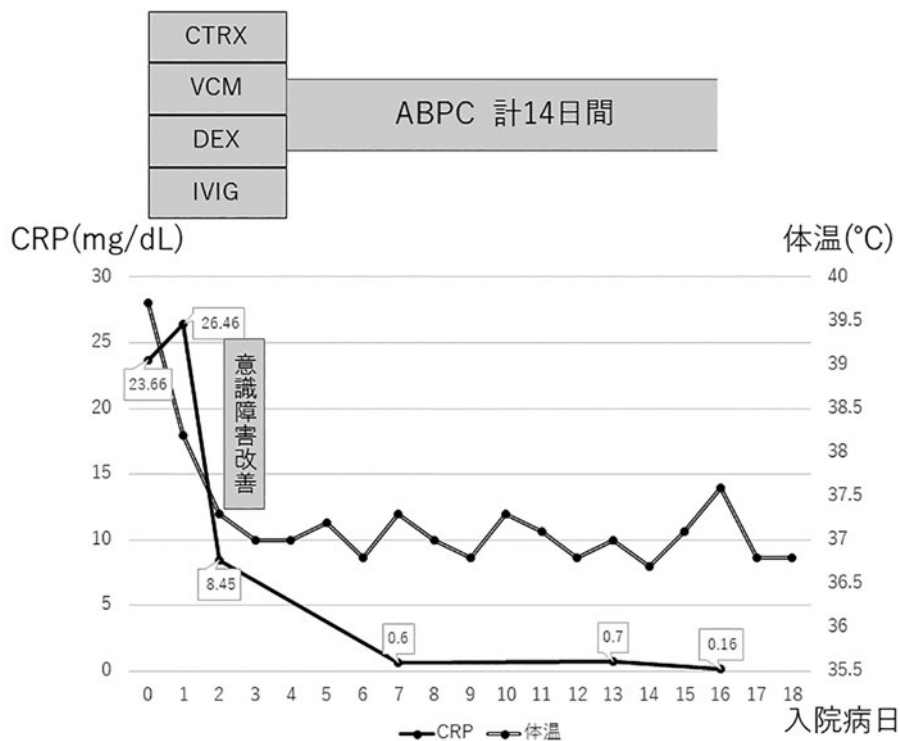


図 入院後経過

CTRX : ceftriaxone, VCM : vancomycin, ABPC : ampicillin, DEX : dexamethasone, IVIG : intravenous immunoglobulin

腫や皮髄境界の不明瞭所見，占拠性病変は認めなかった。両側副鼻腔に液体貯留と粘膜肥厚の所見がみられた。胸腹部造影 CT 検査では異常所見は認めなかった。髄液は著明に混濁しており，細胞数 $3,138/\mu\text{L}$ ，多核球 84.1% と多核球優位の細胞増多と著明な糖低下 (0 mg/dL) を認めた。髄液の塗抹グラム染色では連鎖状のグラム陽性球菌が観察された。脳脊髄膜炎起炎菌莢膜多糖抗原キットでは肺炎球菌抗原が陽性となった。

以上から，肺炎球菌性髄膜炎を疑い CTRX 120 mg/kg/day ，バンコマイシン (VCM) 80 mg/kg/day ，デキサメタゾン (DEX) 0.6 mg/kg/day の投与，重症感染症としてガンマグロブリン 150 mg/kg/day の投与を開始した。

血液培養は抗菌薬投与前に 2 回，抗菌薬投与直後に 1 回採取し，いずれも後日肺炎球菌の発育を認めた。髄液培養からも同様に肺炎球菌が検出さ

れた。

入院後経過：抗菌薬を開始し，入院 3 日目に解熱を得られ，意識障害は E4V5M6 に改善した。同日に実施した血液検査では炎症反応の改善を認めた (図)。入院時に採取した血液培養 6 本中 3 本から肺炎球菌が検出され，髄液培養からも同様の肺炎球菌が検出された。検出された肺炎球菌の感受性結果を表 2 に示す。各種抗菌薬の感性，中間，耐性の判定は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の基準に従った²⁾。ペニシリン G に対する最小阻止発育濃度は $0.03\mu\text{g/mL}$ 以下であり，髄膜炎基準でペニシリン感受性肺炎球菌 (penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*; PSSP) であった。また，入院 3 日目に再検した髄液検査では細胞数の低下を認め，血液・髄液培養ともに陰性化を確認した。入院 4 日目から抗菌薬はアンピシリン (ABPC) 380 mg/kg/day に変更

表2 薬剤感受性結果

薬剤名	MIC	判定
PCG	≦0.03	S
ABPC	≦0.06	
CTRX	0.25	S
MEPM	≦0.06	S
AZM	1	I
CLDM	0.06	S
VCM	≦0.5	S
LZD	0.5	S

CLSI 髄膜炎基準で判定 MIC (μg/mL)
 PCG : benzylpenicillin, ABPC : ampicillin, CTRX :
 ceftriaxone, MEPM : meropenem, AZM : azithromycin,
 CLDM : clindamycin, VCM : vancomycin, LZD : linezolid,
 MIC : minimum inhibitory concentration
 検出された肺炎球菌の薬剤感受性結果. 血液・髄液とも
 同じ感受性であった.

し計14日間投与した. 再発熱や炎症反応の再上昇なく経過した. 神経学的評価として, 脳波検査, 頭部MRI検査, 聴性脳幹反応検査にて異常がないことを確認し入院19日目に退院となった. また, 退院直前に行った遠城寺式発達検査では修正月齢相当の結果であった. なお, 免疫機能のスクリーニング検査として免疫グロブリン, 補体, Two-color CD4/CD8, T細胞・B細胞百分率, リンパ球幼若化試験, 好中球機能の測定を行ったが, 異常所見は認めなかった. 肺炎球菌については後日, 莢膜膨化法を用いて血清型34と同定された. また Multilocus Sequence Typing (MLST) 解析による遺伝子解析では ST3116 (*aroE* 10, *gdh* 6, *gki* 6, *recP* 1, *spi* 9, *xpt* 1, *ddl* 279) と判明した. 退院後は他の感染症を繰り返すことなく経過した. 遠城寺式発達検査では発症から1年3か月後に評価し年齢相当の発達が得られている. また, 2歳11か月時点での聴性脳幹反応検査でも異常なく経過している.

II. 考 察

日本において, 小児の侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease ; IPD) の発症予防を目的に, 2010年2月から7価肺炎球菌結合型ワクチン (7 valent-pneumococcal conjugate vac-

cine ; PCV7) の任意接種が開始された. 2013年4月からPCV7は定期接種化され, 同年11月にPCV13に置き換えられた. 2023年6月には15価肺炎球菌結合型ワクチン (15 valent- pneumococcal conjugate vaccine ; PCV15) が小児に適用拡大された. 日本における小児肺炎球菌性髄膜炎の報告数はPCV7, PCV13導入以前と比較し70%程度減少し, その効果は明らかである. 一方, NVTsによる肺炎球菌性髄膜炎の割合は24.7%から84.6%に増加し, その症例数も約2.5倍に増加している¹⁾. これは, 肺炎球菌には100種類以上の血清型が存在するため, PCV13導入後, ワクチンに含まれない血清型による髄膜炎が増加していることによる.

本症例で経験した血清型34もNVTsの1つである. 2007年から開始されている10道県の小児IPDサーベイランス調査では, 血清型34による肺炎球菌性髄膜炎は2008~2019年までの10年間で1例のみであったと報告されている. しかしながら, 同サーベイランスにおける血清型34による小児IPDは2021年1月時点では5症例 (0.3%, 5/1,609例) であったものの, 2022年1~12月の1年間では3例の報告が認められている³⁾.

肺炎球菌は, まず小児の上咽頭に保菌された後, 感染症を惹起する⁴⁾. 和田らはPCV13導入以降, 日本の2地区の保育園にて上咽頭より分離された肺炎球菌株についての保菌調査を報告している. それによると, 2017年度, 2018年度, 2019年度ともに集められた検体の65%程度で肺炎球菌が検出された. そのうち, PCV13含有血清型の割合は2017年度は4%, 2018年度は0%, 2019年度は2%となっており, 大半をNVTsが占めていた. また, 血清型が同定された肺炎球菌のうち血清型34は2017~2019年を通じて, 毎年度上位3つの血清型に含まれており, 2019年には全体の27%を占める最も多い血清型であった⁵⁾.

肺炎球菌の鼻咽腔保菌は中耳炎や副鼻腔炎のリスク増多とも関連している. 急性中耳炎の原因となる肺炎球菌の血清型は国や地域によってさまざまである. 一方で鼻咽腔保菌同様, 原因となる血清型はPCV含有血清型が大きく減少しNVTsが増加しており, PCV13に含まれる血清型は10~

30%程度であるという報告もある⁶⁾。

また、血清型34はヒト鼻上皮細胞および気管支上皮細胞で生存しやすく、他の血清型と比較しても長期間にわたって鼻咽腔保菌が継続されていたという報告もある^{7,8)}。本症例では入院時の頭部CT検査にて副鼻腔の液体貯留所見があり、副鼻腔炎の合併が疑われた。本症例の治療前の上咽頭や後鼻漏の細菌培養検査は未施行であるため、鼻咽腔保菌については評価できていないが、上気道の血清型34肺炎球菌の保菌から副鼻腔炎や髄膜炎を生じた可能性は考えられる。

本症例は細菌性髄膜炎をきたしたが、治療反応は良好であり、後遺症も残さず治癒した。しかしながら、韓国からの報告によると、小児に対するPCV10/13導入後の2014～2019年にかけて集計された小児および成人のIPD症例において血清型が判明した893例のうち、血清型34はNVTsの中では3番目に多い58例(6.5%)で検出され、NVTsのうち9Nと34はPCV含有血清型と比較しても有意に致死率の高い血清型であったとされる⁹⁾。

本症例の血清型34肺炎球菌はMLSTによる遺伝子解析ではST3116と同定された。PubMLSTのデータベースによると、日本における成人例を含めた全38例の血清型34によるIPDの報告では、ST3116とST7388が大半を占め、この2つについてはペニシリン、セフォタキシムに対する薬剤耐性菌の報告は認めていない。血清型34については、ST9395がペニシリン、セフォタキシム耐性の髄膜炎症例として報告されているのみとなっているが¹⁰⁾、今後の動向に注視していく必要がある。

PCV導入によって、肺炎球菌の鼻咽腔保菌の血清型は変化し、急性中耳炎、髄膜炎の起炎菌はNVTsが多くを占めるようになった。日本における血清型34肺炎球菌はNVTsの中でも保菌が多く、IPDの報告も増加傾向にある。あらたに導入されたPCV15のほか、今後導入が期待される20価や21価などのPCVにも含有されておらず、さらなる増加の可能性もあり今後注意が必要と思われる¹¹⁾。PCV導入に伴い、IPDを引き起こす血清型は国や地域によりさまざまとなっており、本症例の血清型34のように増加傾向にある血清型のIPDの臨床経過と細菌学的結果を確認していく必

要がある。

論文投稿にあたり、保護者に書面で同意を得た。

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。

謝辞

本症例の菌株の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 彬先生に深謝いたします。

本文の主旨の一部は2022年11月、第54回日本小児感染症学会にて発表した。

文 献

- 1) Iwata S, Tanaka M, Morozumi M, et al : Drastic reduction in pneumococcal meningitis in children owing to the introduction of pneumococcal conjugate vaccines : Longitudinal analysis from 2002 to 2016 in Japan. *J Infect Chemother* 27 : 604-612, 2021
- 2) Wayne PA : Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th ed CLSI supplement M100 Clinical and Laboratory Standards Institute. 2020, 83-86
- 3) “小児・成人の侵襲性肺炎球菌感染症の疫学情報”. <https://ipd-information.com/child/>, (参照2023/10/16).
- 4) Gray BM, Converse GM III, Dillon HC Jr : Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants : acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 142 : 923-933, 1980
- 5) 和田紀之, 黒澤サト子, 泉田直己, 他 : 保育園児から分離された肺炎球菌の薬剤感受性, 血清型推移について. *日本小児医学会報* 62 : 235-240, 2021
- 6) Pichichero M, Malley R, Kaur R, et al : Acute otitis media pneumococcal disease burden and nasopharyngeal colonization in children due to serotypes included and not included in current and new pneumococcal conjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines* 22 : 118-138, 2023
- 7) Chun YY, Tan KS, Yu L, et al : Influence of glycan structure on the colonization of *Streptococcus pneumoniae* on human respiratory epithelial

- cells. Proc Natl Acad Sci USA 120 : e2213584120, 2023
- 8) Murad C, Dunne EM, Sudigdoadi S, et al : Pneumococcal carriage, density, and co-colonization dynamics : A longitudinal study in Indonesian infant. Int J Infect Dis 86 : 73-81, 2019
- 9) Jung YH, Choe YJ, Lee CY, et al : Impact of national pneumococcal vaccination program on invasive pneumococcal diseases in South Korea. Sci Rep 12 : 15833, 2022
- 10) “PubMLST” <http://pubmlst.org/organisms/streptococcuspneumoniae/>, (参照 2023/10/16).
- 11) 森野紗衣子, 神谷 元, 常 彬, 他 : 今後期待される新規肺炎球菌ワクチン. IASR 44 : 3-5, 2023

A case of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 34 in one-year-old boy

Shoichi ISHIMARU¹⁾, Erika KURIHARA¹⁾, Yuho FUKANO¹⁾, Misato YOSHIDA¹⁾,
Noriko TAKEUCHI²⁾, Misako OHKUSU²⁾, Emi SUGITA¹⁾, Naruhiko ISHIWADA²⁾,
Masaki KANAZAWA¹⁾, Masaru TERAI¹⁾

- 1) *Department of pediatrics, Chiba kaihin municipal hospital*
2) *Department of infectious diseases, Medical mycology research center, Chiba university*

Since the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine (PCV) as a routine immunization program in Japan, the incidence of pneumococcal meningitis in children has decreased significantly. However, cases of pneumococcal meningitis caused by non-vaccine serotypes (NVTs) have been reported. We experienced the case of a one-year-old boy with pneumococcal meningitis caused by NVTs. The patient had no underlying disease and had received PCV13 on four occasions. He was admitted to our hospital with vomiting and consciousness disorder. He exhibited signs of meningeal irritation, and treatment with ceftriaxone and vancomycin for suspected bacterial meningitis was initiated. Thereafter, *Streptococcus pneumoniae* was isolated in his blood and cerebrospinal fluid, and the susceptibility test revealed a receptiveness to penicillin. The clinical course was favorable, and he recovered without sequelae. Although there are few case reports of pneumococcal meningitis caused by serotype 34, most isolated strains are treatable with penicillin. On the other hand, there are reports that the nasopharyngeal carriage rate of serotype 34 is high. As a causative serotype of invasive pneumococcal diseases, evident after the introduction of PCV, it will need to be addressed with caution in the future.

Key words : *Streptococcus pneumoniae*, meningitis, serotype 34, non-vaccine serotypes

(受付 : 2023 年 12 月 16 日, 受理 : 2024 年 1 月 20 日, 受付 No. 1058)

* * *