

[症 例]

Haemophilus influenzae による小児化膿性髄膜炎の 3 症例栗田 泉¹⁾・西谷香子¹⁾・土田由美¹⁾・武藤庫参²⁾¹⁾ 市立島田市民病院臨床検査室²⁾ 市立島田市民病院小児科

(平成 18 年 11 月 16 日受付, 平成 19 年 5 月 16 日受理)

2004 年 7 月から 2005 年 7 月の 13 カ月間に, 薬剤耐性 b 型 *Haemophilus influenzae* (Hib) による小児化膿性髄膜炎 3 症例を経験した。各症例からの検出分離株を, 遺伝子解析した結果, 症例 1 および症例 2 は, β -lactamase producing amoxicillin clavulanate resistant *H. influenzae* (BLPACR-II) 株と確認され, 症例 3 では, β -lactamase nonproducing ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR) 株と確認された。今回, 3 症例とも薬剤耐性 Hib による化膿性髄膜炎を経験したことから, 初期治療には, 薬剤耐性菌を念頭においた抗菌薬の選択が重要と思われた。各症例とも, 担当医師と髄液沈渣塗抹鏡検検査および髄液中細菌抗原検査を実施し, 30 分程度と迅速に起炎菌を確認し, dexamethasone sodium phosphate, meropenem, cefpirome による治療が開始できたことは, 後遺症もなく治癒退院しえた一つの要因と思われる。

Key words: 髄膜炎, *Haemophilus influenzae*, BLNAR, BLPACR

序 文

Haemophilus influenzae は, 化膿性髄膜炎, 肺炎, 気管支炎, 中耳炎, 副鼻腔炎などさまざまな小児感染症の主要な起炎菌として分離頻度の高い細菌である。*H. influenzae* は, 従来から TEM-1 型 β -lactamase 産生による ampicillin (ABPC) 耐性菌が存在していたが, 近年, penicillin binding protein (PBP) の変異に起因する β -lactamase nonproducing ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR) 株による ABPC 耐性菌が著しく増加している^{1~4)}。BLNAR 株は, ABPC だけでなくセフェム系抗菌薬に対しても低感受性を示すことから⁵⁾, 治療に際し有効性の高い抗菌薬を選択することが必要である。特に早期診断, 早期治療が予後に影響を及ぼす化膿性髄膜炎においても, 1997 年から 2000 年までは感受性菌が約 70% であったが 2001 年にはほぼ同数となり, 2002 年には耐性菌の占める割合のほうが多くなった⁶⁾。このことから, 起炎菌が薬剤耐性菌である可能性は否定できない現状と思われる。治療に際し抗菌活性および髄液移行性に優れた抗

菌薬の選択が重要である。

このように, 薬剤耐性菌が増加している現状のなか, 2004 年 7 月から 2005 年 7 月の 13 カ月間に薬剤耐性 *H. influenzae* による小児化膿性髄膜炎 3 症例を経験し, とともに治癒退院しえたので報告する。

症 例 1

患 者: 1 歳 2 カ月, 女児。体重 9 kg。

主 訴: 発熱, 嘔吐。

既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 2004 年 7 月 24 日夜までは元気であったが, 7 月 25 日 1 時 30 分頃に嘔吐, 40°C の発熱を認めた。水分を飲ませるとしばらくして吐いてしまう状態があり, 当院救急外来に受診し制吐剤, 解熱剤を処方された。翌日も同様の症状が続き, 髄膜炎を疑い入院した。

入院時所見: 体温 37.8°C, 大泉門やや膨隆, 咽頭発赤, Kernig 徴候, 項部硬直を認めた。

入院時検査所見: 血液検査では白血球 28,600/ μ l, CRP 26.22 mg/dl, 髄液検査では蛋白 157 mg/dl, 糖 8 mg/dl, 多核球 2,864/ μ l, 単核球 245/ μ l, 髄液中 *H. influenzae* type b (Hib) 抗原検出, 髄液沈渣塗抹鏡検ではグラム陰性桿菌を認めた。

経 過: Hib による化膿性髄膜炎と診断し, dexa-

著者連絡先: (〒427-8502) 静岡県島田市野田 1200-5
市立島田市民病院臨床検査室細菌検査
栗田 泉
TEL: 0547-35-2111 内線 2162
FAX: 0547-35-6072

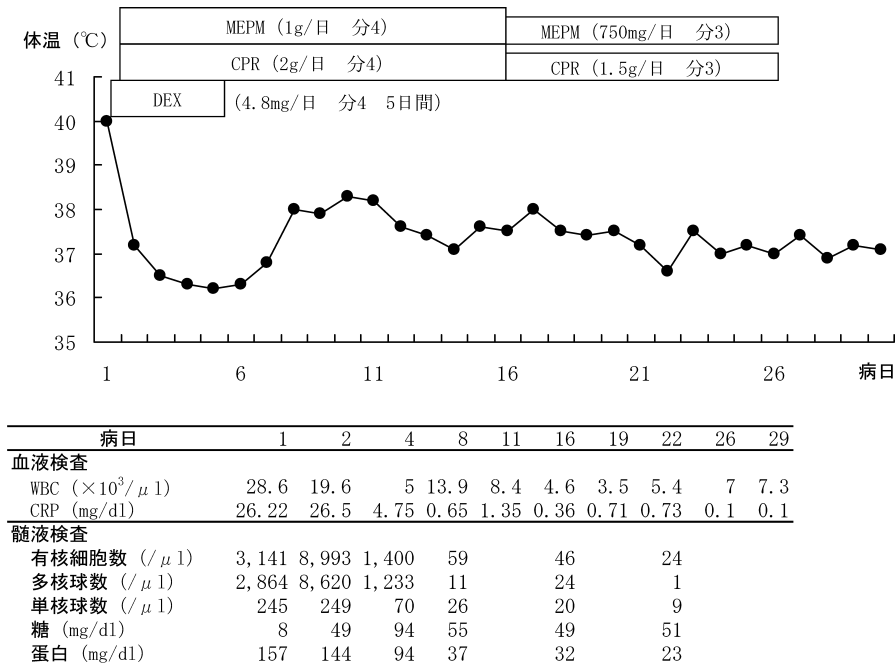


図1 臨床経過表(症例1)

DEX: dexamethasone sodium phosphate, MEPM: meropenem, CPR: cefpirome

methasone sodium phosphate (DEX) 0.15 mg/kg 1日4回5日間, meropenem (MEPM) 30 mg/kg 1日4回, cefpirome (CPR) 50 mg/kg 1日4回の用法用量で治療を開始した。体温, 白血球, CRP値, 髄液検査の経過を図1に示した。5病日, 項部硬直を認め, 輸液量制限の影響からか血清 Na 134 mEq/Lと低下しており, 大泉門が平坦から若干陥没を認めていた。さらに, DEX終了によるリバウンドと思われる38°Cの発熱を認めた。8病日, 項部硬直はあるものの30~40度の屈曲が可能となり, 血液検査および髄液検査結果からも改善傾向が認められた。10病日, 本人の機嫌が良くなってきた。その後良好な経過で硬膜下水腫の合併もなく, 26病日, 聴性脳幹反応 (ABR) 検査では, 両側ともV波出現閾値の上昇は認めず, I~V各波の潜時も正常で難聴ではないことが確認され, 30病日に治癒退院した。

症例2

患者: 5カ月, 女児。体重7,383g。

主訴: 発熱。

既往歴: 生後1カ月RSウイルス感染症。

現病歴: 2005年5月2日より鼻水, 5月4日, 23

時頃38°Cの発熱が認められていたが, 哺乳力は普通であった。5月5日に40.3°Cの発熱を認め当院救急外来に受診, 軽度の咽頭発赤が認められ感冒薬が処方された。5月6日, 発熱が持続するため当院小児科に受診後髄膜炎を疑い入院した。

入院時所見: 40.3°Cの発熱, 大泉門膨隆, 咽頭発赤, Kernig徴候, 項部硬直を認めた。

入院時検査所見: 血液検査では白血球14,300/ μl , CRP 27.1 mg/dl, 髄液検査では蛋白96 mg/dl, 糖6 mg/dl, 多核球1,060/ μl , 単核球130/ μl , 髄液中Hib抗原検出, 髄液沈渣塗抹鏡検ではグラム陰性桿菌を認めた。

経過: Hibによる化膿性髄膜炎と診断し, DEX 0.15 mg/kg 1日4回3日間, MEPM 35 mg/kg 1日4回, CPR 50 mg/kg 1日4回の用法用量で治療を開始した。体温, 白血球, CRP値, 髄液検査の経過を図2に示した。3病日, DEX終了によるリバウンドと思われる38°Cの発熱を認めた。5病日, Kernig徴候は消失したが大泉門膨隆, 項部硬直を認めた。6病日, 本人の機嫌が良く笑顔が認められた。11病日, 項部硬直が消失し首を左右に振るようになった。13病日, 髄液検査結果から改善傾向を認め, 16病日には,

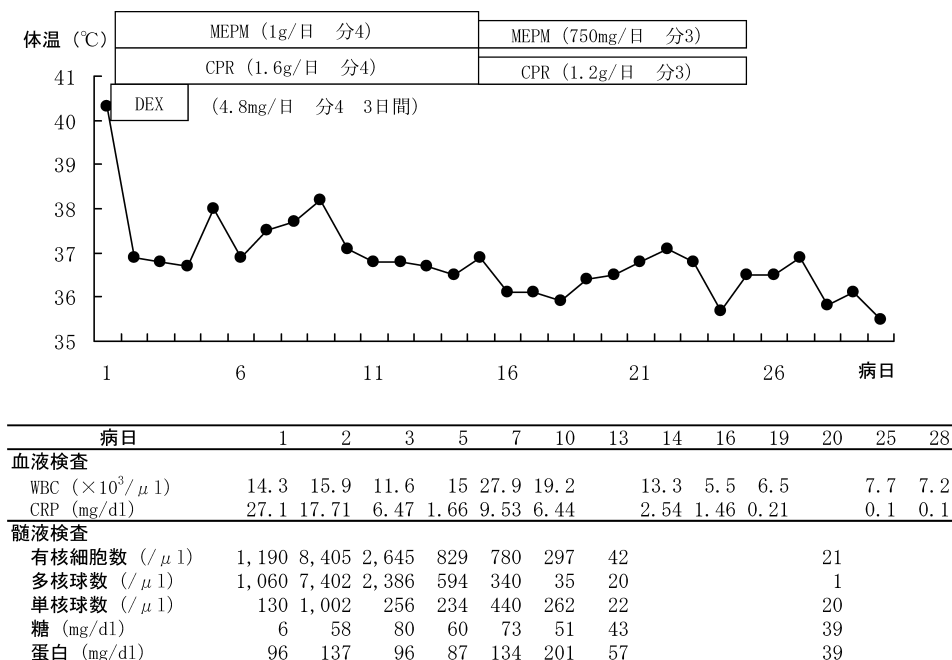


図2 臨床経過表 (症例2)

DEX: dexamethasone sodium phosphate, MEPM: meropenem, CPR: cefpirome

血液検査結果からも改善傾向を認めた。その後、硬膜下水腫の合併もなく、26病日、ABR検査では、両側ともV波出現閾値の上昇は認めず、I~V各波の潜時も正常で難聴ではないことが確認され、30病日に治癒退院した。

症例3

患者: 2歳5カ月, 男児。体重13kg。

主訴: 発熱, 嘔吐, 咳, 鼻水。

既往歴: 生後3カ月ロタウイルス胃腸炎。

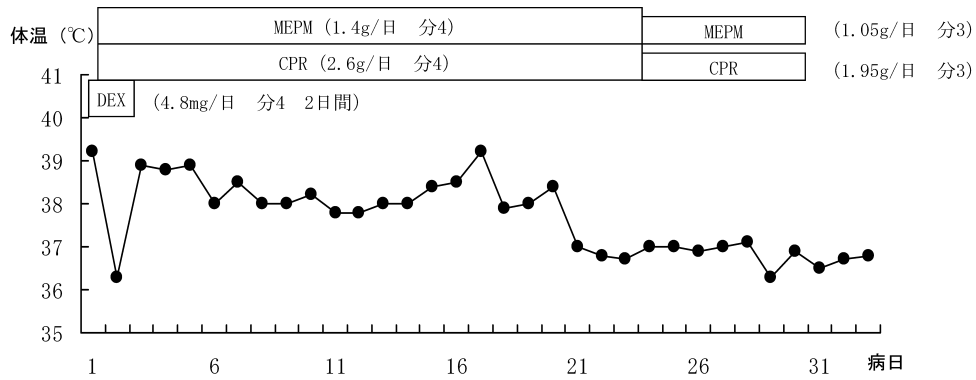
現病歴: 2005年7月23日より39.2°Cの発熱, 嘔吐, 咳, 鼻水が認められ, 近医に受診して抗菌薬および解熱剤を処方された。解熱剤使用後解熱したが発熱を繰り返し, 7月24日からはぐったりし起き上がらなくなってきた。食欲はなく水分は多少取れているがぐったりしている状態が続くため7月25日夜, 近隣救急センターに受診し, 脱水症状を疑われて当院救急外来に受診後髄膜炎を疑い入院した。

入院時所見: 37.7°Cの発熱, 大泉門やや膨隆, 咽頭発赤, Kernig徴候, 項部硬直を認め, 後頭部痛を訴えていた。

入院時検査所見: 頭部単純CT画像ではやや浮腫状態の所見が認められた。血液検査では白血球23,700/ μl , CRP 23.03 mg/dl, 髄液検査では蛋白171 mg/dl,

糖0 mg/dl, 多核球2,032/ μl , 単核球0/ μl , 髄液中Hib抗原検出, 髄液沈渣塗抹鏡検ではグラム陰性桿菌を認めた。

経過: Hibによる化膿性髄膜炎と診断し, DEX 0.15 mg/kg 1日4回2日間, MEPM 30 mg/kg 1日4回, CPR 50 mg/kg 1日4回の用法用量で治療を開始した。体温, 白血球, CRP値, 髄液検査の経過を図3に示した。1病日, 初回髄液検査から約12時間後2回目の髄液検査では多核球27,300/ μl , 単核球3,093/ μl と髄液細胞数の著増を認めた。しかし, 本人の発言が増え改善傾向が伺えた。3病日, DEX終了によるリバウンドと思われる38.9°Cの発熱を認めた。12病日, 項部硬直が消失し, 血液検査および髄液検査結果から改善傾向が認められたが, 依然として発熱は続いていた。22病日に解熱し, その後良好な経過で35病日治癒退院した。退院後の60病日, ABR検査では, 両側ともV波出現閾値の上昇は認めず, I~V各波の潜時も正常で難聴ではないことが確認された。頭部単純CT画像所見を図4に示した。1病日, やや浮腫状態を認め, 6病日, 左硬膜下水腫を認めた。15病日には, 左硬膜下水腫の改善が認められた。



病日	1 ¹⁾	1 ²⁾	2	3	4	5	7	8	10	12	16	19	20	24	29
血液検査															
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	23.7		15	8.4	11.8	16.3		14.7	13.2	8.5	6.1	3.7	2.5	2.5	4.3
CRP (mg/dl)	23.3		23.94	8.37	2.47	2.48		7.8	7.37	3.74	1.1	0.87	0.88	0.15	0.1
髄液検査															
有核細胞数 ($/\mu\text{l}$)	2,032	30,400	15,573		1,186		79			35		16			
多核球数 ($/\mu\text{l}$)	2,032	27,306	14,080		333		7			3		0			
単核球数 ($/\mu\text{l}$)	0	3,093	1,493		853		72			32		16			
糖 (mg/dl)	0	0	52		32		56			50		58			
蛋白 (mg/dl)	171	121	57		50		46			51		18			

図3 臨床経過表 (症例3)

DEX: dexamethasone sodium phosphate, MEPM: meropenem, CPR: cefpirome

1) 1病日 2:30, 2) 1病日 15:00

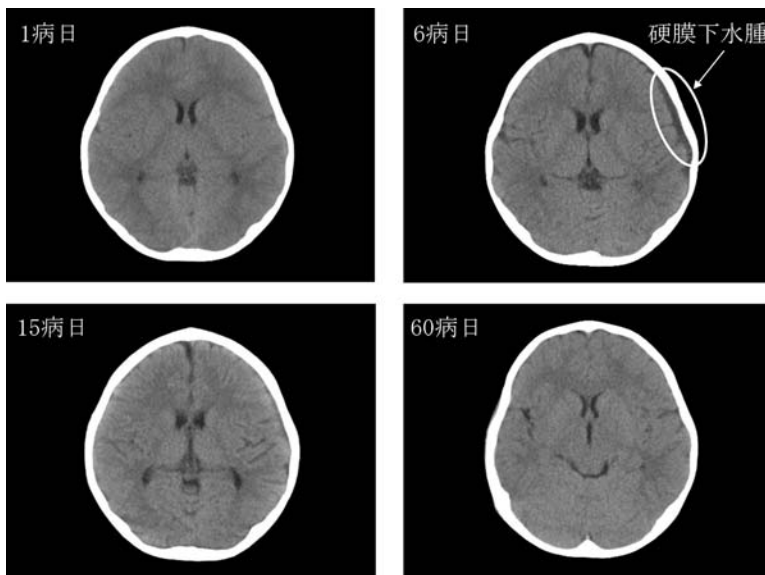


図4 単純頭部CT画像 (症例3)

細菌学的所見

各症例とも、髄液沈渣塗抹鏡検より多量の多核白血球およびグラム陰性桿菌を認めた。さらに、髄液中に放出された多糖体抗原をスライデックス メニンギー

キット-5 (日本バイオメリュー) を用いて確認し、Hib 感作ラテックスに凝集反応を認め、Hib を起炎菌とする化膿性髄膜炎と判断した。入院時に髄液、静脈血、鼻咽頭から培養を実施し、それぞれ *H. influenzae*

表1 薬剤感受性成績

抗 菌 薬	症例 1 BLPACR-II (g)	症例 2 BLPACR-II (g)	症例 3 BLNAR (g)
Ampicillin	>32	>32	4
Sulbactam/ampicillin	8	8	4
Piperacillin	4	4	≤0.12
Tazobactam/piperacillin	≤0.12	≤0.12	≤0.12
Clavulaic acid/amoxicillin	8	8	4
Cefditoren	0.12	0.25	0.12
Cefotaxime	0.5	0.5	0.5
Ceftriaxone	0.25	0.25	0.25
Cefpirome	0.5	0.5	0.5
Meropenem	0.5	0.5	0.5
Levofloxacin	≤0.06	≤0.06	≤0.06
Chloramphenicol	>4	>4	≤0.5

(μg/ml)

BLPACR-II (g): β-lactamase producing amoxicillin clavulanate resistant *H. influenzae*BLNAR (g): β-lactamase nonproducing ampicillin resistant *H. influenzae*

様発育コロニーを認め、チョコレート寒天培地 (BD) 発育 (+), 羊血液寒天培地 (BD) 発育 (-), ウサギ血液寒天培地 (日本生物材料センター) 溶血性 (-), 4~5% 炭酸ガス要求性 (-), XV マルチディスク (栄研) による X 因子要求性 (+) および V 因子要求性 (+), カタラーゼ試験 (+), オキシダーゼテスト (和光純薬) によるオキシダーゼ試験 (+) の性状から *H. influenzae* と同定し, Rap ID NH (アムコ) を用いて確認同定した。なお, 静脈血培養には 92F 好気用レズンボトル (BD) および 93F 嫌気用レズンボトル (BD) を使用し, BACTEC9120 (BD) 全自動血液培養検査装置にて培養検出した。

静脈血由来株および鼻咽頭由来株を, 滅菌蒸留水 3 ml を用いて McFarland 標準濁度 0.5 相当に調整したものを仮想髄液検体とし, スライドックス メニングト キット-5 を用いて感作ラテックスへの凝集反応を確認したところ, Hib 感作ラテックスにのみ凝集を認め, 髄液分離株同様これらの分離株も血清型は b 型であると考えられた。

β-ラクタマーゼ試験は, ニトロセフィン法によるセフィナーゼディスク (BD) を使用し, 薬剤感受性試験は, 日本化学療法学会標準法⁷⁾に準拠した微量液体希釈法により, ストレプト・ヘモサプリメント (栄研) 1 ml を添加したミューラーヒントンプイオン (栄研) に, ヘモフィルス用菌濁度液 H (栄研) を用いて調整した菌液 0.025 ml を加え接種用菌液とし, ドライブプレート (栄研) 各ウエルに 0.1 ml ずつ分注し, 35°C, 21 時間好気培養後 MIC を測定した。

各症例で分離された菌株の薬剤感受性成績を表 1 に示した。症例 1 および症例 2 の分離株は, β-ラクタマーゼ産生, ABPC >32 μg/ml, sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) 8 μg/ml, clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) 8 μg/ml などの成績から β-lactamase producing amoxicillin clavulanate resistant *H. influenzae* (BLPACR) 株が疑われた。症例 3 は, β-ラクタマーゼ非産生, ABPC 4 μg/ml, SBT/ABPC 4 μg/ml, CVA/AMPC 4 μg/ml などの成績から BLNAR 株が疑われた。

なお, 各症例の分離株はいずれも検出材料間で薬剤感受性成績に差を認めなかった。

分離株の遺伝子解析

各症例の入院時に採取検出された髄液, 静脈血, 鼻咽頭由来分離株を, インフルエンザ菌遺伝子検出試薬 (湧永製薬株式会社) を使用し, *H. influenzae* に特異的な表層蛋白遺伝子 (P6) の確認, β-ラクタマーゼの産生にかかわる TEM 型遺伝子の有無, ペニシリン耐性にかかわる遺伝子 (*ftsI*) 変異の有無を PCR による遺伝子増幅を行い, 3% アガロースゲルを用いて電気泳動し確認した。

以下の文中では, 遺伝子解析により耐性判定した株に (g) を略称の後ろに記した。

図 5 に示すように, すべての株において P6 遺伝子を検出し *H. influenzae* であることが確認された。さらに, 症例 1 および症例 2 からの分離株は, TEM 型遺伝子検出および *ftsI* 遺伝子変異により, penicillin-

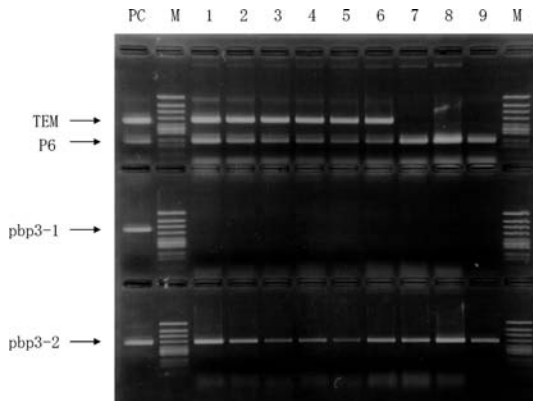


図5 検出株遺伝子解析

PC: 陽性コントロール, M: マーカー

1: 症例1 (髄液由来株), 2: 症例1 (静脈血由来株), 3: 症例1 (鼻咽頭由来株), 4: 症例2 (髄液由来株), 5: 症例2 (静脈血由来株), 6: 症例2 (鼻咽頭由来株), 7: 症例3 (髄液由来株), 8: 症例3 (静脈血由来株), 9: 症例3 (鼻咽頭由来株)

P6: *Haemophilus influenzae* に特異的な表面蛋白の構造遺伝子

TEM: TEM型β-ラクタマーゼの構造遺伝子
pbp3-1: 細胞隔壁合成に必要な酵素の遺伝子 (*ftsI* 遺伝子) 変異により PBP3 はアスパラギン₅₂₆がリジンへ変化している

pbp3-2: 細胞隔壁合成に必要な酵素の遺伝子 (*ftsI* 遺伝子) 変異により PBP3 はセリン₃₈₅がスレオニンへ, アスパラギン₅₂₆がリジンへと2カ所変化している

binding protein 3 (PBP3) は, セリン₃₈₅がスレオニンへ, アスパラギン₅₂₆がリジンへと2カ所の変化を生じた pbp3-2 であった。症例3からの分離株では, *ftsI* 遺伝子変異 pbp3-2 が認められた。これら遺伝子変異検出の結果から, 症例1および症例2の分離株は BLPACR-II (g) 株, 症例3の分離株は BLNAR (g) 株と判定された。

当院における *H. influenzae* の薬剤感受性

現在, *H. influenzae* はβ-ラクタマーゼ産生, PBP変異の2種類の耐性機構が知られている。したがってβ-lactamase nonproducing ampicillin susceptible *H. influenzae* (BLNAS), β-lactamase producing ampicillin resistant *H. influenzae* (BLPAR), BLNAR, BLPACR の4種類の感受性パターンがある。これらをすべて含めた MIC₉₀ が ≤0.5 μg/ml の薬剤は ceftriaxone (CTRX), cefotaxime (CTX),

表2 当院における *H. influenzae* 臨床分離株 (BLNAR 株, BLPACR-II (g)) の MIC₉₀

抗 菌 薬	BLNAR 株 n=154	BLPACR-II (g) 株 n=32
Ampicillin	8	>32
Sulbactam/ampicillin	4	>4
Piperacillin	≤0.12	8
Tazobactam/piperacillin	≤0.12	≤0.12
Clavulanic acid/amoxicillin	8	>8
Cefditoren	0.25	0.25
Cefotaxime	1	1
Ceftriaxone	0.25	0.25
Cefpirome	1	1
Meropenem	0.5	0.5
Levofloxacin	≤0.06	≤0.06
Chloramphenicol	≤0.5	>4

(μg/ml)

BLNAR: β-lactamase nonproducing ampicillin resistant *H. influenzae* (β-ラクタマーゼ非産生, ABPC ≥4 μg/ml を対象)

BLPACR-II (g): β-lactamase producing amoxicillin clavulanate resistant *H. influenzae*

MEPM である⁸⁾。そこで, 当院の感受性パターンを確認するため2004年1月から2006年6月の期間に, 当院の臨床材料から分離した *H. influenzae* のスキムミルク (DIFCO) を用いた -80°C 保存菌株のうち, β-ラクタマーゼ非産生, ABPC ≥4 μg/ml の条件から抽出した BLNAR 株 (n=158), および遺伝子解析により BLPACR-II (g) と確認された株 (n=32) すなわち PBP 変異による耐性機構をもつ2種類の感受性パターンをもつ株を対象に, 今回3症例から分離された菌株と同じ方法で薬剤感受性検査を実施し, ABPC, SBT/ABPC, piperacillin (PIPC), tazobactam/piperacillin (TAZ / PIPC), CVA / AMPC, cefditoren (CDTR), CTX, CTRX, CPR, MEPM, levofloxacin (LVFX), chloramphenicol (CP) の MIC₉₀ を求め表2に示した。BLNAR 株および BLPACR-II (g) 株の両者に対して, CDTR の MIC₉₀ は 0.25 μg/ml, LVFX の MIC₉₀ は ≤0.06 μg/ml, TAZ/PIPC の MIC₉₀ は ≤0.12 μg/ml, CTRX の MIC₉₀ は 0.25 μg/ml, MEPM の MIC₉₀ は 0.5 μg/ml と優れた抗菌活性を示していた。

考 察

最近1年間に経験した小児化膿性髄膜炎3症例はいずれも, *H. influenzae* を起炎菌とするものであり,

長谷川ら⁸⁾が *H. influenzae* による小児化膿性髄膜炎 535 株のうち 531 株 (99.3%) が血清型は b 型と報告しているが、今回の検出株もやはり血清型は b 型であった。

砂川ら^{9, 10)}が実施した小児化膿性髄膜炎の全国調査では、*H. influenzae* が起炎菌として最も多く、1997 年 7 月以降 3 年間 (60%)、2000 年 7 月から 2002 年 12 月 (54%) と全体の約 60% を占め、発症年齢は 4 か月から 5 歳に分布し、特に 2 歳未満に多いと報告している。さらに、2000 年に耐性割合が 29.5% であったが、2001 年 (52.2%)、2002 年 (53.7%) と半数以上が耐性株であると報告している。これらは、今回経験した 3 症例の年齢分布と一致し、検出された分離株も、BLPACR-II (g) 株によるものが 2 症例、BLNAR (g) 株によるものが 1 症例といずれも薬剤耐性菌であり、耐性割合の増加を認識させるものであった。このことから、薬剤耐性 *H. influenzae* による小児化膿性髄膜炎は今後さらに増加してくることが懸念される。

治療には、3 症例とも抗菌薬投与前に DEX を投与していた。DEX の投与日数は 5 日、3 日、2 日と各症例異なっていた。それぞれ、投与終了後にはリバウンドと思われる発熱を認めた。しかしながら、DEX 投与日数による明らかな違いは認められなかった。

BLNAS を起炎菌とする髄膜炎であれば、ABPC の MIC は $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ であり髄液移行性および抗菌活性から ABPC による治療効果が期待できると思われる¹¹⁾。しかし、今回検出された BLPACR-II (g) 株に対する ABPC の MIC は $> 32 \mu\text{g/ml}$ 、BLNAR (g) 株では $4 \mu\text{g/ml}$ であり治療効果は期待できない。したがって、薬剤耐性株を起炎菌とする化膿性髄膜炎が出現している現状では、薬剤耐性菌を標的とした初期治療が重要と思われ、従来初期治療として用いられていた ABPC は適切ではないと思われる¹¹⁾。また、セフェム系抗菌薬など他の抗菌薬に対しても低感受性を示すものが多く^{5, 12)}治療には抗菌活性および髄液移行性の優れた抗菌薬の選択が重要である。

今回治療に用いた抗菌薬 MEPM および CPR の MIC はいずれも $0.5 \mu\text{g/ml}$ であった。しかし、当院の臨床材料分離株には、両者とも $1 \mu\text{g/ml}$ を示す株も検出されている。CPR の BLPACR (g) 株 ($n=32$) および BLNAR 株 ($n=158$) に対する MIC₉₀ は $1 \mu\text{g/ml}$ を示しており今後の動向に注意が必要である。

当院の臨床材料から分離した BLNAR 株に対して PIPC の MIC₉₀ は $\leq 0.12 \mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌活性を示していた。しかし、BLPACR-II (g) 株に対して

PIPC の MIC₉₀ は $8 \mu\text{g/ml}$ と高く、さらに、 β -ラクタマーゼ阻害剤配合の CVA/AMPC および SBT/ABPC も同様高値を示した。

BLPACR-II (g) 株に対する PIPC の高い MIC は、 β -ラクタマーゼ産生の影響によるものであり、CVA/AMPC および SBT/ABPC が高い MIC を示すのは、PBP3 変異の影響が強いものと思われた。また、PIPC は PBP3 変異株に対して強い抗菌活性を示すと考えられる¹³⁾。

一方、TAZ/PIPC の MIC は、全株に対して $\leq 0.12 \mu\text{g/ml}$ を示しており、BLNAR 株、BLPACR-II (g) 株に対して優れた抗菌活性を示した。須藤らは、BLNAR 株を中心とした *H. influenzae* 性気管支肺感染症の治療において、TAZ/PIPC は選択薬剤の一つになることを示唆している¹⁴⁾。当院の臨床分離株における薬剤感受性結果からも選択薬剤の一つになることが推察された。

各症例とも入院時に髄液培養、静脈血培養および鼻咽頭培養を同時に実施し、いずれも Hib を検出同定し、薬剤感受性成績も各症例で検体間の差を認めなかった。このことから、各症例とも髄液、静脈血および鼻咽頭から検出された株は同一のものであることが考えられ、鼻咽頭周辺に存在した本菌が血行性に全身に流出し、何らかの原因により髄液に進入し髄膜炎を発症させたのではないかと示唆された。このことから、化膿性髄膜炎を疑う際に髄液培養のみならず、静脈血培養および鼻咽頭などの上気道培養を実施することは起炎菌検出の目的だけでなく、髄膜炎に至るまでの経緯を推測するに非常に有用な検査である。

化膿性髄膜炎は、早期診断、早期治療が極めて重要であり、予後に大きな影響を与える。今回経験した 3 症例はいずれも、担当医師と共に実施した髄液沈渣塗抹鏡検でグラム陰性桿菌を認め、さらに、スライデックス メニングイト キット-5 で Hib 感作ラテックスに凝集を認め、Hib を起炎菌とする化膿性髄膜炎と診断した。この診断までの経緯は、髄液提出後 30 分程度と迅速であった。起炎菌が確認され早期に DEX 投与、MEPM および CPR 投与による治療を開始できたことは、後遺症もなく治癒退院しえた一つの要因と思われる。

米国では、Hib ワクチンに導入により、Hib による化膿性髄膜炎が激減したと報告されている^{15~17)}。髄液沈渣塗抹鏡検、髄液中 Hib 抗原の検出により、迅速に Hib による化膿性髄膜炎の診断が可能であるが、Hib の出現率および薬剤耐性 Hib の増加^{9, 10)}している現状では、難治するケースの増加が懸念される。し

たがって、わが国における Hib ワクチンの発売が早急に望まれ、Hib による化膿性髄膜炎の減少を期待したい。

なお、本論文の要旨は第 17 回日本臨床微生物学会総会（2006 年 1 月）において発表した。

謝 辞 本稿を終えるにあたり、ご指導いただきました当院小児科の八木英哉先生、黒川啓二先生、三木直樹先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) 生方公子, 高橋洋子, 紺野昌俊. 1978. 本邦で分離された ampicillin 耐性 *Haemophilus influenzae* の性状について. *Chemotherapy* 26: 491-498.
- 2) 小栗豊子, 三澤成毅, 中村文子, 他. 1998. インフルエンザ菌の薬剤感受性-年次推移を中心に. *化学療法の領域* 14: 1147-1156.
- 3) 生方公子, 千葉穂子, 小林玲子, 他. 2002. 本邦において 1998 年から 2000 年の間に分離された *Haemophilus influenzae* の分子疫学解析—肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ—. *日本化学療法学会雑誌* 50: 794-804.
- 4) 坂田 宏. 2002. 小児呼吸器感染症患者の上咽頭から分離された *Streptococcus pneumoniae* 及び *Haemophilus influenzae* の検討. *小児感染免疫* 14: 17-23.
- 5) 生方公子. 2001. インフルエンザ菌. *臨床と微生物* 28: 93-96.
- 6) 砂川慶介, 野々山勝人. 2003. 多剤耐性化と抗菌薬治療の変化—ペニシリン耐性肺炎球菌の増加に伴う化膿性髄膜炎の治療法の変化—. *小児科臨床* 56: 1955-1962.
- 7) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 (1992 年) (委員長: 斎藤 厚). 1993. 微量液体希釈法による MIC 測定法 (日本化学療法学会標準法) の一部修正. *Chemotherapy* 41: 184-189.
- 8) 長谷川恵子, 千葉穂子, 小林玲子, 他. 2004. 小児化膿性髄膜炎例から分離された *Haemophilus influenzae* の疫学的解析—1999 年から 2003 年の分離株について—. *感染症学雑誌* 78: 835-845.
- 9) 砂川慶介, 野々山勝人, 高山陽子, 他. 2001. 本邦における 1997 年 7 月以降 3 年間の小児化膿性髄膜炎の動向. *感染症学雑誌* 75: 931-939.
- 10) 砂川慶介, 野々山勝人, 大石智洋, 他. 2004. 本邦における小児化膿性髄膜炎の動向 (2000~2002). *感染症学雑誌* 78: 879-890.
- 11) 坂田 宏. 2004. 細菌性髄膜炎の小児から分離された *Streptococcus pneumoniae* と *Haemophilus influenzae* の抗菌薬感受性. *感染症学雑誌* 78: 40-45.
- 12) 生方公子. 2004. 耐性インフルエンザ菌. *医学のあゆみ* 209: 525-528.
- 13) K. Ubukata, Y. Shibasaki, K. Yamamoto, et al. 2001. Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with beta-lactam resistance in beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 1693-1699.
- 14) 須藤扶佐代, 石和田稔彦, 星野 直, 他. 2005. 小児 *Haemophilus influenzae* 気管支肺感染症に対する piperacillin, tazobactam/piperacillin の臨床効果に関する検討. *感染症学雑誌* 79: 637-643.
- 15) 上原すゞ子. 1996. 欧米におけるインフルエンザ菌 b 型 (Hib) 感染症の激減と Hib ワクチン. *日本小児科学会雑誌* 100: 1693-1696.
- 16) CDC. 1998. Progress toward eliminating *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children—United States, 1987-1997. *MMWR* 47: 993-998.
- 17) CDC. 2002. progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease among infants and children—United States, *MMWR* 51: 234-237.

Three Children with Bacterial Meningitis Due to Drug-Resistant Strains *Haemophilus influenzae* Type b

Izumi Kurita,¹⁾ Kyouko Nishitani,¹⁾ Yumi Tsuchida,¹⁾ Kozo Mutoh²⁾

¹⁾ Clinical Laboratory Medicine, Shimada Municipal Hospital

²⁾ Department of Pediatrics, Shimada Municipal Hospital

We here report on 3 children with bacterial meningitis due to drug-resistant strains of *Haemophilus influenzae* type b (Hib), who visited our hospital in a 13-month period stemming from July 2004 to July 2005. Gene analysis of isolated strains exhibited that Cases 1 and 2 had β -lactamase producing amoxicillin clavulanate resistant *H. influenzae* (BLPACR-II), and that Case 3 suffered from β -lactamase non-producing

ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR). Drug-resistance of Hib is increasing also in our area, so rapid identification of Hib in the CSF contributed greatly to selecting appropriate antibiotics (meropenem and cefpirome) in each case. They all responded excellently to the antibiotics and dexamethasone, and recovered without neurological sequelae.