

[症例報告]

血液培養から non typeable *Haemophilus influenzae* が分離された小児細菌性副鼻腔炎

日馬由貴¹⁾・相良長俊¹⁾・宇野匡裕²⁾・渡辺真理子³⁾・武政洋一¹⁾・角皆季樹¹⁾
久保田淳¹⁾・山田浩介¹⁾・秋山直枝¹⁾・後藤隆廣³⁾・渡辺 修³⁾・齋藤義弘⁴⁾

¹⁾ 富士市立中央病院小児科

²⁾ 富士市立中央病院耳鼻咽喉科

³⁾ 富士市立中央病院検査部

⁴⁾ 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター小児科

(平成 27 年 7 月 17 日受付, 平成 27 年 8 月 6 日受理)

血液培養から non typeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) が分離された小児細菌性副鼻腔炎の 1 症例を経験した。症例は生来健康な 10 歳女児, 2 日前からの頭痛, 右頬部痛, 羞明を主訴に当院を受診した。血液検査で炎症反応高値, 頭部単純 CT で片側性副鼻腔炎を認め, 細菌性副鼻腔炎と診断し, 入院抗菌薬治療を開始した。入院 2 日目に頬部痛の増悪を認めたため内視鏡的副鼻腔手術を施行したところ, 入院 3 日目より解熱, 頬部痛は軽快傾向となり, 入院 13 日目に退院した。血液培養より *H. influenzae* が検出され, 莢膜型検査を行ったところ NTHi と判定された。近年, NTHi の侵襲性感染症の増加が世界的にみられているが, 本邦での認知度は低い。今後, NTHi による侵襲性感染症の動向を正確に把握するため, サーベイランスの徹底と莢膜型検査の普及が必要不可欠である。

Key words: non typeable *Haemophilus influenzae*, 小児, 細菌性副鼻腔炎, 侵襲性インフルエンザ菌感染症

序 文

Haemophilus influenzae は小型のグラム陰性桿菌であり, 菌を覆う莢膜多糖体の違いにより a-f の莢膜型と無莢膜型 (non typeable) に型別される。*H. influenzae* b 型 (Hib) は小児における侵襲性感染症の重要な原因菌であり, 髄膜炎や喉頭蓋炎などの致死性の病気を発症させるが, non typeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) は小児における中耳炎や副鼻腔炎の原因として一般的であるものの, 侵襲性感染症の報告は少ない。しかし, Hib に対するワクチンが普及した近年, NTHi による侵襲性感染症報告の増加がみられて

いる。今回, 菌血症を合併した NTHi による細菌性副鼻腔炎の症例を経験したので, 莢膜型判定を行う重要性を含め報告する。

1. 症例

症例: 10 歳, 女児

主訴: 発熱, 右頬部痛, 羞明

既往歴・家族歴: 特記事項なし, Hib ワクチン未接種

現病歴: 当院受診 2 日前から頭痛, 右頬部痛を認め, 徐々に痛みが増悪した。受診前日に高熱を認め, 羞明も訴えるようになったため当院耳鼻科受診し, 精査加療のため当院入院となった。

入院時現症: 体温 39.0 度, 脈拍 106/分, 血圧 115/89 mmHg, 意識清明, 右頬部, 眼周囲に腫脹, 発赤あり, 右頬部の叩打痛あり, 眼球突出なし, 眼球運動障害なし, 複視なし, 膿性鼻汁なし, その他, 胸腹部, 四肢に異常所見を認めない。

検査所見: 入院時の血液検査所見を表 1, 頭部単純

著者連絡先: (〒417-8567) 静岡県富士市高島町 50

富士市立中央病院小児科

日馬由貴

TEL: 0545-52-1131

FAX: 0545-51-7077

E-mail: unexpected_players2000@yahoo.co.jp

jp

表 1. 入院時血液検査所見

Peripheral blood		Biochemistry		Erythrocyte sedimentation rate	
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	14.5	AST (IU/L)	25	ESR (mm/Hr)	62
Neutro (%)	90.8	ALT (IU/L)	9		
Lympho (%)	3.8	TP (g/dl)	8.0		
Mono (%)	5.3	Alb (g/dl)	4.6		
Eosino (%)	0.0	Na (mEq/L)	136		
RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	5.01	K (mEq/L)	4.3		
Hb (g/dl)	14.8	Cl (mEq/L)	100		
Plt ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	195	UN (mg/dl)	11		
		Cr (mg/dl)	0.43		
		CRP (mg/dl)	7.68		

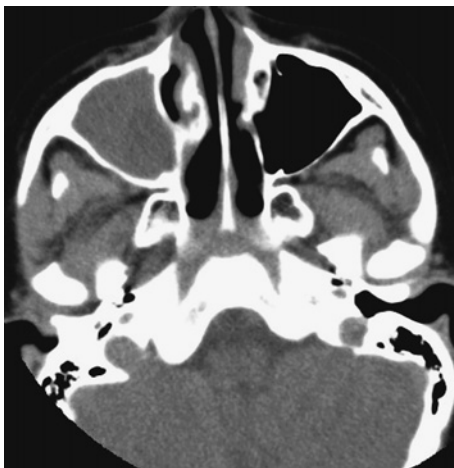


図 1. 入院時頭部単純 CT 所見
右上顎洞に片側性の軟部陰影を認める

CT 所見を図 1 に示す。血液検査では好中球優位の白血球増加、血清 C-reactive protein (CRP) 値の上昇、赤血球沈降速度の亢進を認めた。また、頭部単純 CT では右片側性に、上顎洞、篩骨洞に軟部陰影を認めた。眼窩内に明らかな液体貯留影はなく、眼球の圧迫や偏位は認めなかった。

入院後経過：入院後経過を図 2 に示す。細菌性副鼻腔炎と診断し、sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) 167 mg/kg/日の静脈内投与を行った。入院 2 日目に発熱が 40 度に上昇し、右頬部痛も増悪傾向であった。血清 CRP 値も入院時の 7.7 mg/dl から 12.6 mg/dl まで上昇したため、同日、内視鏡下副鼻腔手術を施行した。術後、抗菌薬療法を継続したところ、入院 3 日目より解熱傾向となり、右頬部痛も改善傾向となった。血清 CRP 値は入院 4 日目の 14.0 mg/dl をピークに改善傾

向となった。SBT/ABPC は 11 日間で投与を終了したが、以降、症状の増悪はなく、入院 13 日目に軽快退院した。

微生物学的検査：血液培養検査は Bact/alert 3D 微生物培養検査システム (シスメックス) を使用し、専用ボトルの小児用 PF ボトルで行った。入院 2 日目に陽性となった培養液のグラム染色ではグラム陰性桿菌を認めた。分離用培地にチョコレート寒天培地 (極東製薬工業) を使用し、5% 炭酸ガス環境下で培養したところ、0.5-1 mm のムコイド状のコロニーの発育を認めた。XV マルチディスク (栄研化学) を用いた X 因子、V 因子が陽性であり、*H. influenzae* と判定した。Microfast (ベックマン・コールター) を用いた液体微量希釈法による薬剤感受性試験の結果を表 2 に示す。セファクロル、セフォチアムを除き、アンピシリンやクラリスロマイシンなど、ほとんどの薬剤感受性は良好であった。培養された *H. influenzae* の荚膜型判定は静岡県環境衛生科学研究所にて行った。インフルエンザ菌荚膜型別用免疫血清「生研」(デンカ生研) を用いたスライドガラス凝集法¹⁾と PCR 法¹⁾のいずれの方法でも無荚膜型 (NT) と判定された (図 3)。スワブを用いた鼻腔培養、術中に副鼻腔より採取された膿の培養からは有意な菌は検出されなかった。

II. 考察

細菌性副鼻腔炎は小児ではウイルス性感冒と区別がつきにくく、欧州には 5 日以上症状の増悪傾向や、10 日以上症状が持続する場合に細菌性副鼻腔炎を疑うとするガイドライン²⁾も存在する。しかし、本症例は数日の経過で進行し、高度の疼痛や羞明を伴い、ウイルス性感冒とは異なる重症な臨床経過をたどっていた。入院後経過から抗菌薬投与のみでは治療困難な症例であり、血液培養が陽性となったことから、副鼻腔

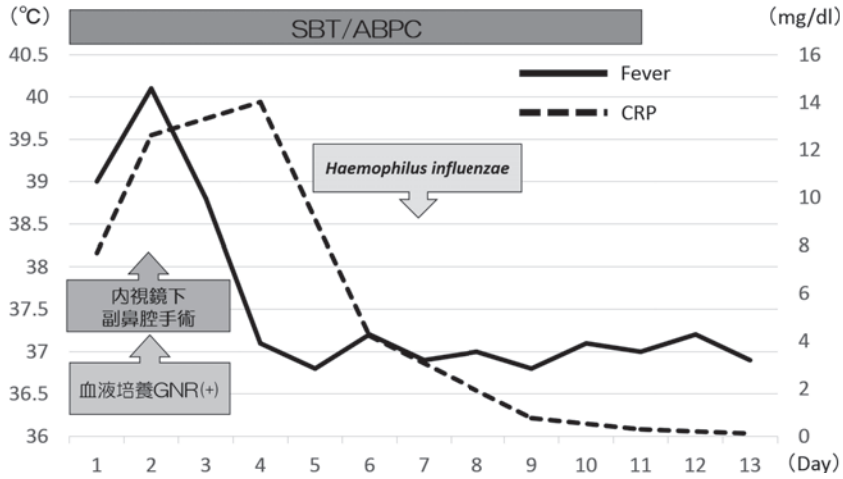


図2. 入院後経過

SBT/ABPC : sulbactam/ampicillin, GNR : gram negative rod, CRP : C-reactive protein

表2. 薬剤感受性試験結果

	MIC (µg/ml)	susceptibility		MIC (µg/ml)	susceptibility
ampicillin	1	S	Levofloxacin	<0.12	S
sulbactam/ampicillin	1	S	Ciprofloxacin	<0.12	S
cefaclor	32	R	Cloramfenicol	<0.5	S
cefotiam	>8	R	Ceftriaxone	<0.12	S
cefotaxime	1	S	Rifampicin	<0.5	S
clarithromycin	4	S	Cefditoren	0.5	S
sulfamethoxazole-trimethoprim	<0.25	S	Meropenem	<0.12	S

炎から血流感染を起こしていたと推測された。血流感染を起こすことで有名な *H. influenzae* は Hib であるが³⁾、Hib は髄膜炎、菌血症を発症するものの気道感染症の原因菌となることは稀である⁴⁾。本症例のように副鼻腔炎からの血流感染が想定される場合、小児副鼻腔炎の主要な原因菌である NTHi による可能性も考慮される。精査したところ、本症例の原因菌は NTHi であった。

Hib ワクチン普及以前、NTHi の健常小児への定着率が 40-80% であるのに比べ、Hib の定着率はわずか 3-5% 程度であった³⁾。それにも関わらず、当時は *H. influenzae* による侵襲性感染症のほとんどの原因菌は Hib であり、これは、Hib のもつ莢膜多糖体が気道上皮細胞から血流への侵入に関与するためとされている⁴⁾。このような背景から、NTHi は鼻炎、中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎など、軽症感染症における原因菌として認知され、侵襲性感染症を生じることは稀であ

ると考えられてきた⁵⁾。しかし、近年 Hib ワクチンが普及したことにより Hib による侵襲性感染症が劇的に減少した一方で、NTHi による侵襲性感染症が増加していることが世界的に注目されている¹⁾。1989-2008 年に米国で行われた小児、成人を含めたサーベイランスによると、1989 年から 2008 年にかけて *H. influenzae* の発症率は 10 万人あたり 4.39 から 1.55 まで減少したが、*H. influenzae* による侵襲性感染症における NTHi の割合は 16.8% から 68.4% まで増加したことが報告されている⁶⁾。また、2003 年から 2012 年の間にイスラエルで行われた全国的な観察研究によれば、*H. influenzae* による小児の侵襲性感染症は 10 万人あたり 1.4-2.5 で推移していたが、その半数以上が NTHi によるものであった⁷⁾。Hib ワクチンの導入が遅れた本邦においても既に NTHi による侵襲性感染症の割合は増加していると報告されている⁸⁾。NTHi による侵襲性感染症が増加している要因は解明されていない

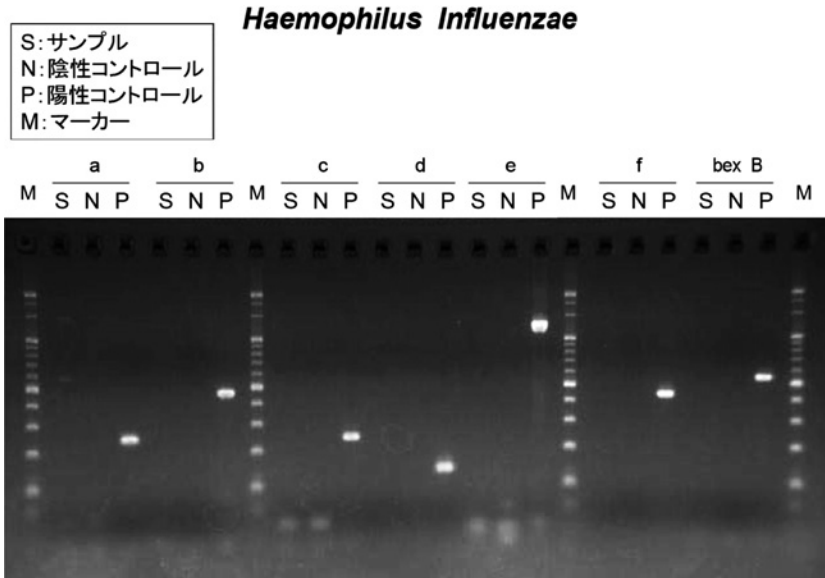


図3. 莢膜型 PCR 判定結果

a-fの莢膜，莢膜をコードする遺伝子 bex B について PCR を行い，増幅産物に対しアガロースゲルにて電気泳動を行った。結果はいずれも陰性であった。

が，NTHi による侵襲性感染症の増加が世界的な潮流である現在，本症例のように本来無菌的な部位から *H. influenzae* が検出された場合に莢膜型の同定を行うことは，疫学上非常に重要であるといえる。最近になり，国内でも NTHi による侵襲性感染症の小児例が相次いで報告されている^{9)~11)}が，いまだ認識が定着しているとはいえず，新たな小児侵襲性感染症の原因菌として NTHi の重要性を周知することが大切である。また，*H. influenzae* の莢膜型は市販されている血清型キットを用いてある程度推測可能であるが，無莢膜型の判定に関しては莢膜脱落株の存在が否定できないことから，PCR 法を用いた検索が推奨されている⁵⁾。しかし，国内では迅速に莢膜型を判定する環境が整っていないのが現状であり，莢膜型を判定するための PCR 法の全国的な普及が今後重要になると考えられる。

本症例は副鼻腔炎から波及した菌血症であったため，副鼻腔炎に対する治療を行うことで早期に児を治癒させることが可能であったが，最近，NTHi による細菌性髄膜炎の報告が散見される¹⁰⁾¹¹⁾。いずれの症例も神経学的後遺症なく軽快しているが，治療が遅れば神経学的後遺症を残したり，死亡したりする可能性も考えられ，今後は Hib 同様に，NTHi に対する予防も重要になると予想される。現存するワクチンで

NTHi に対する予防効果が期待されるワクチンとして，肺炎球菌 10 価結合型ワクチン（シンフロリック[®]）がある。肺炎球菌 10 価結合型ワクチンは，EU をはじめ 90 か国以上で販売承認をうけているが，本邦でも 2015 年 3 月 26 日に製造販売承認を取得し，現在 13 価結合型ワクチンとの phase III 比較試験が進行中である。このワクチンは本来，侵襲性肺炎球菌感染症を防ぐ目的で使用されているワクチンだが，*S. pneumoniae* の莢膜多糖体に対するキャリア蛋白として *H. influenzae* の protein D が使用されており，protein D に対する抗体を誘導することで NTHi 感染症に対しても有効である可能性が示唆され¹²⁾，中耳炎への予防効果があることが二重盲検化比較試験で報告されている¹³⁾。しかし，侵襲性感染症に対するこのワクチンの効果を検討した論文はわれわれが検索した限りなく，今後のさらなる研究が期待される。

III. 結語

血液培養で NTHi が分離された小児細菌性副鼻腔炎の症例を経験した。今後，侵襲性 NTHi 感染症に対するサーベイランスの徹底や，莢膜型検査の普及が重要である。

謝辞： *H. influenzae* の莢膜型検査をしていただき

ました静岡県環境衛生科学研究所微生物細菌班に深謝いたします。

利益相反：申告すべき利益相反なし

文 献

- 1) Van Eldere, J, MP Slack, S Ladhani, et al. 2014. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen. *Lancet Infect Dis* 14: 1281-1292.
- 2) Foden, N, C Burgess, K Shepherd, et al. 2013. A guide to the management of acute rhinosinusitis in primary care: management strategy based on best evidence and recent guidelines. *Br J Gen Pract* 63: 611-613.
- 3) St. Geme, JW. III. 2012. *Haemophilus influenzae*. p. 899-908, In: Principle and practice of pediatric infectious disease, 4th ed. (SS. Long, LK. Pickering, CG. Prober ed.), Elsevier, .
- 4) Musher, DM. 1996. *Haemophilus* species. Chapter 30, In: Medical Microbiology, 4th ed. (S Baron ed.), University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston (TX).
- 5) 西順一郎. 2013. 侵襲性 non-typeable *Haemophilus influenzae* 感染症. *IASR* 34: 188-189.
- 6) MacNeil, JR, AC Cohn, M Farley, et al. 2011. Current epidemiology and trends in invasive *Haemophilus influenzae* disease—United States, 1989-2008. *Clin Infect Dis* 53: 1230-1236.
- 7) Bamberger, EE, S Ben-Shimol, B Abu Raya, et al. 2014. Pediatric Invasive *Haemophilus influenzae* infections in Israel in the era of *Haemophilus influenzae* type b vaccine: a nationwide prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 33: 477-481.
- 8) 柴山恵吾, 他. 2013. 新しく開発した Hib, 肺炎球菌ワクチン, ロタウイルス, HPV 等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. p. 69-80, 平成 22 年度~24 年度 総合研究報告書.
- 9) 宇野浩史, 大熊智帆, 藤原倫昌, 他. 2014. 無莢膜型インフルエンザ菌により重症肺炎を起こした生後 1 ヶ月の女児例. *小児感染免疫* 26: 207-211.
- 10) 竹内 俊, 西村直子, 日尾野宏美, 他. 2015. 無莢膜型インフルエンザ菌による髄膜炎の 4 歳健常児例. *小児感染免疫* 27: 17-22.
- 11) 大西智子, 西屋克己, 嶋 緑倫. 2015. 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. *小児感染免疫* 27: 107-112.
- 12) Forsgren, A, K Riesbeck, H Janson. 2008. Protein D of *Haemophilus influenzae*: a protective nontypable *H. influenzae* antigen and a carrier for pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 46: 726-731.
- 13) Prymula, R, P Peeters, V Chrobok, et al. 2006. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 367: 740-748.

A case of non-typable *Haemophilus influenzae* presenting as pediatric bacterial sinusitis

Yoshiki Kusama¹⁾, Nagatoshi Sagara¹⁾, Keisuke Uno²⁾, Mariko Watanabe³⁾, Yoichi Takemasa¹⁾,
Toshiki Tsunogai¹⁾, Jun Kubota¹⁾, Kosuke Yamada¹⁾, Naoe Akiyama¹⁾,
Takahiro Goto³⁾, Osamu Watanabe³⁾, Yoshihiro Saito⁴⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Fuji City General Hospital

²⁾Department of Otorhinolaryngology, Fuji City General Hospital

³⁾Department of Clinical Laboratory, Fuji City General Hospital

⁴⁾Department of Pediatrics, The Jikei University Katsushika Medical Center

In this case report, we describe a patient presenting with pediatric bacterial sinusitis that was later diagnosed as infection with non-typable *Haemophilus influenzae* (NTHi). The patient was a 10-year-old, previously healthy female. Her chief complaints were headache, cheek pain, and photophobia that started two days prior to visiting us. A blood test and computed tomography scan indicated bacterial sinusitis and she was admitted to our hospital for antibiotic treatment. However, in spite of the treatment, her symptoms worsened and endoscopic sinus surgery was performed on the second day of hospitalization. After surgery, her symptoms improved and she was discharged on the thirteenth day of hospitalization. *H. influenzae* was detected by a blood culture and identified as NTHi (no capsules were detected). Recently, invasive infections caused by NTHi have been increasing worldwide. However, NTHi infections are not well recognized in Japan and accurate surveillance is not routinely conducted. Therefore, accurate nationwide surveillance and access to convenient identification tests are necessary to describe the NTHi infection trends in Japan.