

[症例報告]

国内初の遺伝子型：ST-184 と解析された *Neisseria meningitidis* による敗血症の一症例

中井依砂子¹⁾²⁾・幸福知己¹⁾²⁾・黒田亜里沙¹⁾・森崎隆裕¹⁾

¹⁾ 一般財団法人住友病院診療技術部臨床検査技術科

²⁾ 一般財団法人住友病院感染制御部

(平成 27 年 12 月 18 日受付, 平成 28 年 3 月 10 日受理)

我々は、日本国内で初の検出となる遺伝子型を有する *Neisseria meningitidis* による敗血症の症例を経験したので報告する。症例は 73 歳男性。15 年前に膀胱癌の手術歴があり、糖尿病、高血圧にて他院で内服加療中であった。受診当日早朝に、悪寒、発熱を認めたため当院の救急外来を受診し、不明熱の精査目的で入院となった。翌朝、救急外来受診時に採取された血液培養から *N. meningitidis* が検出された。後日、国立感染症研究所にて精査したところ、日本では珍しいとされる莢膜多糖体血清群 W-135 で日本国内では初の検出となる遺伝子型 ST-184 と解析された。

Key words: *Neisseria meningitidis*, 莢膜多糖体抗原血清型, 遺伝子型

序 文

Neisseria meningitidis による髄膜炎は、世界では年間 50 万人を超える患者と 5 万人もの死者を出している一方で、日本国内では 20 例にも満たない稀な感染症であると認識されている。しかし海外との往来が頻繁になった今日、輸入感染によって国内で流行する可能性もあり得ると考えられる¹⁾。

N. meningitidis はグラム陰性の双球菌で、ヒトが唯一の宿主であり、気道粘膜に定着し血中に侵入することにより敗血症を引き起こし、さらに脳脊髄液にまで到達すると髄膜炎を発症させる。この菌は、莢膜多糖体の糖鎖の構造により、少なくとも 13 種類 (A, B, C, D, X, Y, Z, E, W-135, H, I, K, L) の血清群に分類され、この中で髄膜炎菌性感染症を起こすのは、A, B, C, Y 及び W-135 の 5 種類がほとんどである。日本においては原因菌として分離される約半数は B 群、約 1/4 は Y 群と言われている²⁾。

今回我々は、日本では珍しいとされる莢膜多糖体血清群：W-135 に属し日本国内で初の遺伝子型 (MLST)：ST-184 を有する *N. meningitidis* を検出したので報告する。

症 例

患者：73 歳、男性。

主訴：発熱。

既往歴：膀胱癌 (15 年前に手術)、糖尿病、高血圧。
家族歴：特記事項なし。

現病歴：20XX 年 11 月 4 日の受診日当日早朝に、悪寒、発熱、呼吸苦を認め当院救急外来に搬送された。

入院時所見として、BT：39.5°C、BP：123/73 mmHg、HR：133/min、RR：28/min、SpO₂：92% (r.a) であり、意識は清明で、頭痛、眼瞼結膜の貧血、頸部リンパ節腫大、圧痛は見られず、項部硬直、jolt accentuation、Kernig 徴候のいずれも認めなかった。腹部及び心エコー、胸部 CT を行ったが、感染源の特定はできなかった。救急外来にて血圧が 90 mmHg 台にまで低下したために、血液培養、尿培養を採取後に Ceftriaxone 1g が投与され、敗血症疑いとして入院となった。尚、患者本人に海外渡航歴はなかった。

臨床経過：入院時の血液検査においては白血球 4,100/μL、CRP 0.55 mg/dL と炎症反応の上昇は軽度であったが (表 1)、翌日には白血球 21,400/μL、CRP

著者連絡先：(〒530-0005) 大阪市北区中之島 5-3-20
一般財団法人住友病院診療技術部臨床検査技術科
中井依砂子
TEL: 06-6443-1261 (内線 6040)
FAX: 06-6447-3025
E-mail: nakai-isako@sumitomo-hp.or.jp

表1. 入院時検査所見

血液検査		血液ガス検査		生化学検査	
WBC	$4.1 \times 10^3 /\mu\text{l}$	B.T	39.5 °C	CRP	0.55H mg/dL
RBC	$4.84 \times 10^6 /\mu\text{l}$	PH	7.440	ALB	3.6L g/dL
Hgb	15.3 g/dl	pCO2	36.6 mm/Hg	LDH	201 U/L
Hct	44.6 %	pO2	105.0 mm/Hg	AST	18 U/L
PLT	$160 \times 10^3 /\mu\text{l}$	O2SAT	97.6 %	ALT	10 U/L
				ALP	191 U/L
				γ -GTP	74H U/L
				UN	17 mg/dL
				CRN	0.87 mg/dL
				Na	141 mEq/L
				K	3.3 mEq/L
				Cl	106 mEq/L
				T-Bil	0.8 mg/dL

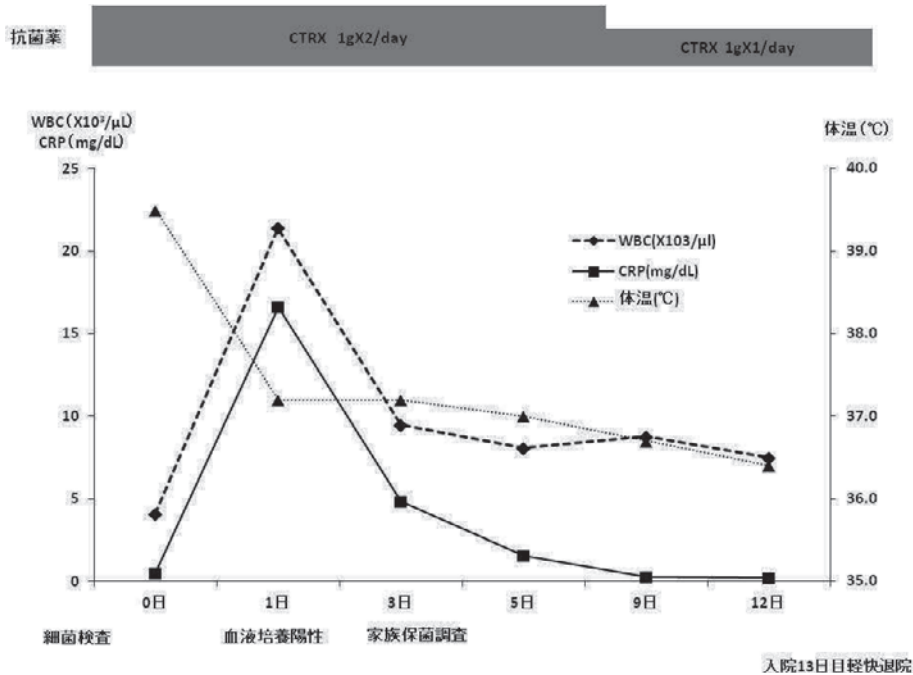


図1. 臨床経過

16.6 mg/dL と共に著明な上昇を認めた (図1)。

入院翌日、救急外来で採取された血液培養2セットからグラム陰性の双球菌が検出され、*N. meningitidis*の可能性が考えられた。入院時と同様に頭痛、意識障害、項部硬直、jolt accentuation、Kernig 徴候はいずれも認められず、紫斑等の皮膚症状も見られなかった。髄膜炎については髄液採取を依頼したが、症状を

嚴重に経過観察した上で検討するという主治医の判断となり、髄液採取は行われなかった。熱型から使用抗菌薬は有効と判断され、Ceftriaxone 1g×2回/日投与が続行された。また感染対策面では、*N. meningitidis*は飛沫感染を起こす病原菌であるために直ちに飛沫予防策を開始し、菌種確定後に患者家族および職員16名に対し、Ciprofloxacin 400mg 1回の予防内服を行

うこととした。第3病日、発育してきた菌の同定検査結果及び莢膜多糖体抗原検査結果から *N. meningitidis* と確定し報告した。臨床的には熱型、白血球、CRPともに改善傾向がみられたため(図1)、Ceftriaxoneによる治療が継続された。当時、*N. meningitidis* を検出した際の感染症法による患者の届け出基準は髄膜炎菌性髄膜炎(全数把握：五類感染症)のみであり本症例は敗血症のみで髄膜炎ではないため対象症例ではなかったが、保健所に届け出を行い、後日精査のため国立感染症研究所へ菌株を送付した。第4病日から炎症の peak out が確認され、第7病日から Ceftriaxone 1g×1回/日投与に減量された。その後順調に経過し、第14病日に抗菌薬投与を終了として軽快退院となった。また家族5名に対して行った保菌調査はすべて陰性であった。

微生物学的検査

1. 血液培養検査

レズン入り好気ボトル：BACTEC PLUS Aerobic/F
Fおよび嫌気ボトル：BACTEC Lytic/10 Anaerobic/F



図2. 血液培養のグラム染色像(×1000)

F(日本ベクトンデッキンソン、以下日本B.D)2本が2セット提出され、自動血液培養装置 BACTEC FX(日本B.D)で測定した。培養開始1日目に、提出された血液培養2セットともに好気ボトルが陽性となり、グラム染色(バーミーM染色キット・武藤化学)を行ったところ、グラム陰性の双球菌が観察された(図2)。次に血液培養検体を遠心した際の上清を用いて抗原検査(PASTREX MENINGITIS:Bio-Rad)を実施したところ、抗 *Neisseria meningitidis* group Y/W135に凝集が見られ、検出菌は *N. meningitidis* の可能性が高いと考えられた。分離培養には羊血液寒天培地、チョコレート寒天培地、サイアーマーチン寒天培地(日本B.D)を用いて35℃で炭酸ガス培養を行い、24時間後に灰白色で光沢のあるムコイド状のコロニーの発育を認めた(図3)。

2. 同定検査

菌の性状は、オキシダーゼテスト陽性、カタラーゼテスト陽性で、IDテストHN-20ラピッド(日本製薬)を用いた生化学的検査では、同定コード1063000となり、11%の確率で *N. meningitidis* と同定された。*Neisseria subflava*(同定確立1%)とは黄色色素産生性が陰性の結果で鑑別した。

3. 薬剤感受性検査

Clinical and Laboratory Standard Institute M100-S12に準拠し、Etest(シスメックス・バイオメリュー)を用いて最少発育阻止濃度(MIC)を測定した。測定結果は使用抗菌薬 Ceftriaxone に感性であった(表2)。

4. 国立感染症研究所における遺伝子検査の結果

N. meningitidis 血清群：W-135 遺伝子型 MLST (Multilocus sequence type)：ST-184 と解析された。

考 察

N. meningitidis による髄膜炎は、前述の通り世界

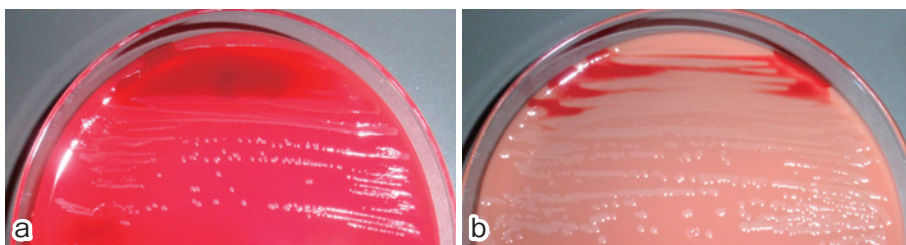


図3. *Neisseria meningitidis* のコロニー(24時間後)

- a) 羊血液寒天培地
- b) チョコレート寒天培地

表 2. 薬剤感受性試験

抗菌薬	MIC 値 (µg/ml)	判定
PCG	0.25	I
ABPC	0.25	I
CTX	≤0.002	S
CTR	≤0.002	S
CPFX	0.004	S
MEPM	0.032	S

では多数の感染者及び死亡者が WHO により報告されている。イギリスやアメリカといった髄膜炎菌ワクチンが適応されている先進国の現状においても、定点で年間 200 人前後の患者の報告があるとされている²⁾。しかし日本ではワクチン導入等の公衆衛生対策がなされていない状況にも関わらず、髄膜炎菌性髄膜炎の報告は年間 20 例程度である。これに関しては、2013 年 4 月から施行された感染症法の届け出基準変更時まで、髄膜炎菌性感染症に対して髄膜炎しか五類感染症(全数把握)の対象となっていなかったために、報告義務のない敗血症や尿道炎などの疾患の把握が不十分であった点が要因と考えられる³⁾。

今回我々が経験した症例も髄膜炎症状のない敗血症症例であったが、疫学上必要であると判断し保健所への届け出を行った。後日、国立感染症研究所にて遺伝子検査を実施した結果、*N. meningitidis* 血清群: W-135、遺伝子型: ST-184 と解析された。

N. meningitidis の血清群: W-135 は、2000~2001 年にかけてメッカで罹患したイスラム教巡礼者が帰国後各地に二次感染を起こし、WHO の報告では世界で患者数約 400 人、死亡者数約 80 人もの犠牲者を出したとされている⁴⁾。日本国内では、1974 年から 2003 年までの 30 年間に検出された臨床分離株 182 株の調査で W-135 は 1 株 (1%) しか分離されておらず、ST-184 は検出されていないとの報告がある⁵⁾。国立感染症研究所からの解析報告でも、約 400 株の臨床分離株中 ST-184 の検出は国内初めてである。

今回用いられた MLST 法とは、*N. meningitidis* の 7 つの必須遺伝子の塩基配列 (400~600 塩基) を解読しその同一性で分類する解析方法であり、世界各国の各々の分離株をデータベース上で照合することが可能である¹⁾。インターネットを利用した PubMLST での検索結果では、2016 年 2 月現在、血清群 W は世界で 2152 例登録されている。そのうち ST-184 は 58 例あり、ST-11 の 1167 例、ST-22 の 109 例に次いで 3 番目に多い。ST-184 の 58 例中 53 例がヨーロッパから

の検出であったが保菌は 2 例のみで、その他は髄膜炎、敗血症などの侵襲性疾患であった。

ST 株の病原性については、MLST による疫学分類との相関性を解析した報告がある²⁾。ST-184 の病原性は日本国内ではデータベースがなく不明であるが、本症例の臨床経過と PubMLST での検出報告例から推測すると高い可能性も考えられる。

今回検出された *N. meningitidis* 血清群: W-135 遺伝子型: ST-184 の感染経路は、血清学的見地から輸入感染が疑われた。しかし、2013 年 4 月までは髄膜炎菌性髄膜炎のみが届出基準とされていたことから、日本国内での疫学が十分に解析されておらず、W-135 群の国内での拡がりか把握できていない可能性も考えられる。これまで W-135 群の *N. meningitidis* による敗血症は国内で 2 例報告されている。1 例目は本症例と同様に海外渡航歴もなく感染経路は不明であったが⁶⁾、2 例目はメッカでの集団発生株と同じ ST-11 であったため、海外から来日した慢性保菌者に由来すると報告されている⁷⁾。今回のケースでも患者本人には渡航歴がなかったが、追加の聞き取り調査で発症 1 カ月前に患者親族の結婚式があり相手方がアメリカ人であったことが判明した。そこでは多数の外国人との接触があり、その際に *N. meningitidis* の保菌者から二次感染をおこした可能性が考えられた。

今回我々はこの症例を経験し、日本国内の *N. meningitidis* の貴重な疫学情報を得られた。本人に海外渡航歴がなく髄膜炎症状のない症例でも今回のように敗血症症例として *N. meningitidis* が検出されるケースがあり、患者情報の十分な聞き取りや、*N. meningitidis* が疑われた場合の患者対応および感染対策への取り組みの重要性を認識した。

謝辞: 本症例報告に当たり、国立感染症研究所細菌第一部 高橋英之先生に深謝致します。

利益相反: 申告すべき利益相反なし。

文 献

- 1) 高橋英之, 渡辺治雄, 渡辺祐子, 他. 2005. 日本国内で分離された髄膜炎菌株の MLST 法を用いた分子疫学解析. *IASR* 26: 36-37.
- 2) 高橋英之. 2009. 髄膜炎菌 *Neisseria meningitidis* の病原性に関する研究. *日本細菌学雑誌* 64: 291-301.
- 3) 大楠清文. 2013. *Neisseria meningitidis* p. 39-46, 臨床微生物検査実践ガイド.
- 4) 高橋英之, 渡辺治雄. 2005. 髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) とは. *IASR* 26: 35-36.

- 5) Takahashi, H, T Kuroki, Y Watanabe, et al. 2004. Characterization of *Neisseria meningitidis* isolates collected from 1974 to 2003 in Japan by multilocus sequence typing. *Journal of Medical Microbiology* 53: 657-662.
- 6) 山元 佳, 竹下 望, 大曲貴夫, 他. 2012. 日本国内で生じた髄膜炎を伴わない W-135 型髄膜炎菌菌血症の 1 例. *感染症学雑誌* 86: 362.
- 7) Yamamoto, K, Y Kato, T Shindo, et al. 2013. Hajj-Associated Outbreak Strain (Serogroup W-135 ST-11) with Immunoreactive complications. *Japanese Journal of Infection Disease* 66: 443-445.

The first case of sepsis caused by *Neisseria meningitidis* genotype ST-184 serogroup W-135 in Japan

Isako Nakai^{1) 2)}, Tomomi Kohuku^{1) 2)}, Arisa Kuroda¹⁾, Takahiro Morisaki¹⁾

¹⁾Clinical Laboratory, Sumitomo Hospital

²⁾Infection Control Team, Sumitomo Hospital

We report a case of sepsis caused by *Neisseria meningitidis* involving an isolate belonging to the ST-184 genotype, which is uncommon in Japan. The patient was a 73-year-old male and had undergone surgery for bladder cancer 15 years ago. He was being treated with medications for diabetes and high blood pressure. He was brought to the emergency outpatient department with complaints of chills and fever, which had started in the early morning, and was hospitalized for a complete physical examination. The next day, *N. meningitidis* was detected in a blood culture. Furthermore, serological and genotypic analyses performed at the National Institute of Infectious Diseases identified the *N. meningitidis* isolate as belonging to serogroup W-135 and genotype ST-184. This is the first time this isolate has been detected in Japan.