

[症例報告]

莢膜型 23B の肺炎球菌による化膿性髄膜炎の 1 例

藤原里紗¹⁾・芝 直哉¹⁾・青山早苗¹⁾²⁾

¹⁾ 京都鞍馬口医療センター検査科

²⁾ 元 京都鞍馬口医療センター内科

(平成 28 年 8 月 5 日受付, 平成 28 年 9 月 20 日受理)

近年, 肺炎球菌結合型ワクチンの小児への接種効果により, ワクチンに含まれる莢膜型株による侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: IPD) は著しく減少している。他方, ワクチンに含まれない莢膜型株による IPD が増加傾向にある。今回我々は, 莢膜型 23B の肺炎球菌による化膿性髄膜炎の 1 症例を経験した。この莢膜型株は欧州や北米等で検出され既に報告されているが, 本邦では今までに報告されていない。このような新たなワクチン非含有莢膜型 (non vaccine type: NVT) 株が, 今後本邦でも増加してくる可能性があり, 動向に注目する必要があると結論された。

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, 莢膜型 23B, 化膿性髄膜炎

序 文

肺炎球菌は健常者の口腔や上気道に少数常在し, ウイルス感染後の続発感染菌として肺炎, 髄膜炎, あるいは中耳炎等の原因菌となることが知られている。特に 2 歳未満の小児や 65 歳以上の高齢者にこの傾向が強い¹⁾。肺炎球菌は莢膜を保持していることが特徴で, この莢膜の存在によりヒト好中球による貪食を逃れている。莢膜は現在 97 種が知られているが, 13 価結合型ワクチン (13-valent pneumococcal conjugate vaccine, 以下 PCV13) はそのうち 13 種の莢膜型株に対応する結合型ワクチンであり, 23 価多糖体ワクチン (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, 以下 PPCV23) は 23 種に対応するポリサッカライドワクチンである。我が国では小児への PCV7 導入に続き, PCV13 の定期接種化に伴い, 侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: 以下 IPD) は著しく減少した²⁾。また, その影響で成人 IPD 由来肺

炎球菌の莢膜型も変化してきている³⁾。それに伴い, ワクチンに含まれない莢膜型 (non vaccine type: NVT) 株による IPD が次第に増加傾向にある²⁾³⁾。

今回我々は, 本邦では今までに報告されていない莢膜型 23B 肺炎球菌による髄膜炎の 1 例を経験し, 分離菌の Multilocus Sequence Typing (MLST) の解析も行ったので, 症例の臨床経過と併せて報告する。

症 例

患者: 71 歳, 男性。

主訴: 発熱, 意識障害。

既往歴: 狭心症 (post percutaneous coronary intervention), 糖尿病, 脂質異常症, 高血圧症, 高尿酸血症。

生活歴: (職業) 西陣織家内工業。

常用薬: アスピリン (100 mg) 1 錠/1×朝, 硝酸イソソルビド (40 mg) 1 枚/1×, リナグリプチン (5 mg) 1 錠/1×朝, ロスバスタチン (2.5 mg) 1 錠/1×夕, イルベサルタン (100 mg) 1 錠/1×朝, アロプリノール (100 mg) 1 錠/1×朝。

現病歴: 2015 年某月某日 37.6°C の微熱, 翌日には頸部痛を自覚したため, 当院の内科を受診。項部硬直や kernig 徴候は認められなかったため経過観察, その後一旦軽快した。6 日後に再発熱と意識レベルの低下が出現, 当センターに救急搬送された。脊椎 MRI

著者連絡先: (〒603-8151) 京都府京都市北区小山下総町 27

番地

京都鞍馬口医療センター検査科

藤原里紗

TEL: 075-441-6101 (内線 2307)

FAX: 075-432-0825

E-mail: fujiwara-risa@kyoto.jcho.go.jp

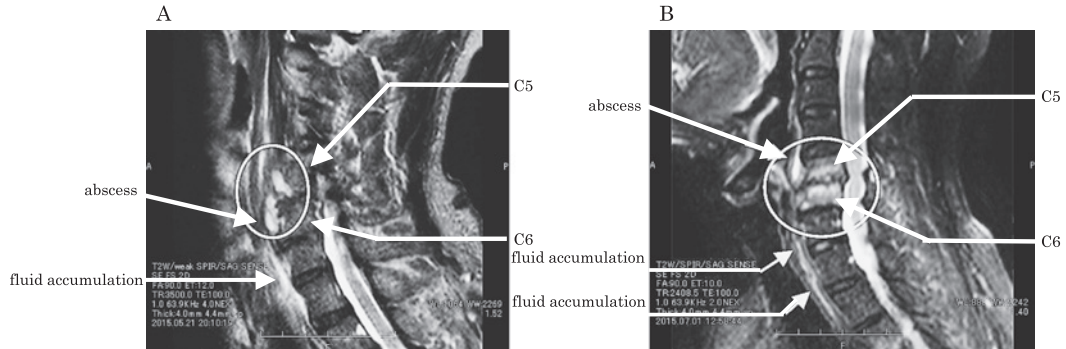


Fig. 1. Spine MRI findings on admission (A) and 42 days after admission (B) (high density of T2 weighted images with fat-suppression)

Table 1. Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	<u>129.8 × 10² /μL</u>	HbA1c (NGSP)	<u>6.4 %</u>	CRP	<u>16.52 mg/dL</u>
Seg	<u>34.6 %</u>	Glu	<u>269 mg/dL</u>	Cerebrospinal fluid	
Stab	<u>60.1 %</u>	T-cho	<u>87 mg/dL</u>	TP	<u>608 mg/dL</u>
Mono	<u>1.0 %</u>	TG	<u>156 mg/dL</u>	Glu	<u>60 mg/dL</u>
Lympho	<u>1.4 %</u>	AST	<u>102 U/L</u>	Cell population	<u>1,069 /μL</u>
RBC	<u>359 × 10⁴ /μL</u>	ALT	<u>80 U/L</u>	Poly	<u>32.7 %</u>
Hb	<u>11.3 g/dL</u>	LD	<u>279 U/L</u>	Mono	<u>67.3 %</u>
Ht	<u>31.4 %</u>	ALP	<u>1425 U/L</u>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<u>(+)</u>
Plt	<u>6.4 × 10⁴ /μL</u>	CK	<u>24 U/L</u>	antigen	
PT	<u>12.9 sec</u>	γGTP	<u>468 U/L</u>		
activity value	<u>73 %</u>	CE	<u>119 U/L</u>		
INR	<u>1.09</u>	TP	<u>5.8 g/dL</u>		
APTT	<u>45.2 sec</u>	Alb	<u>2.7 g/dL</u>		
APTT-C	<u>26.7 sec</u>	Na	<u>131 mEq/L</u>		
Fibrinogen	<u>628 mg/dL</u>	K	<u>3.9 mEq/L</u>		
FDP	<u>19.5 μg/mL</u>	Cl	<u>98 mEq/L</u>		
		BUN	<u>39.8 mg/dL</u>		
		Cre	<u>1.14 mg/dL</u>		

で頸椎前軟部影の広範な腫大を認め (Fig. 1A), 椎間板炎疑いで当センター整形外科へ緊急入院した。

入院時現症：体温 36.8°C, 体重 38.0 kg, 意識レベル JCS 20, 血圧 140/70 mmHg, 脈拍 78/min, SpO₂ 98% (room air), 項部硬直あり。

入院時検査所見 (Table 1)：炎症反応を認め, 基礎疾患あり, 肝障害あり, 血小板数および FDP 値から播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation, 以下 DIC) も追加診断された。

入院時脊椎 MRI 所見 (Fig. 1A)：第 5, 第 6 頸椎間には高信号を呈し, その部位を中心とした傍椎体の軟部影の腫大が目立ち, 一部は膿瘍様の液貯留を認めるた

め, 第 5, 第 6 頸椎の化膿性椎間板炎および咽後膿瘍が疑われた。明らかな硬膜外膿瘍は認めなかった。

経過 (Fig. 2)：入院後, 化膿性椎間板炎疑いに対し, イミペネム/シラスタチン (IPM/CS) 1 g/day で治療を開始した。しかし, 入院当夜, 意識障害 (JCS 100) と項部硬直が進行し嘔吐も認めため, 髄膜炎を疑われ抗菌薬をメロペネム (MEPM) 6 g/day とバンコマイシン (VCM) 1.5 g/day に変更した。第 2 病日髄液穿刺を施行し, 髄液は肺炎球菌抗原が陽性であった。髄液の培養から菌は検出されなかったが, 前日採取した血液培養から肺炎球菌様のグラム陽性球菌が検出されたため, 肺炎球菌による敗血症, 髄膜炎および脊椎

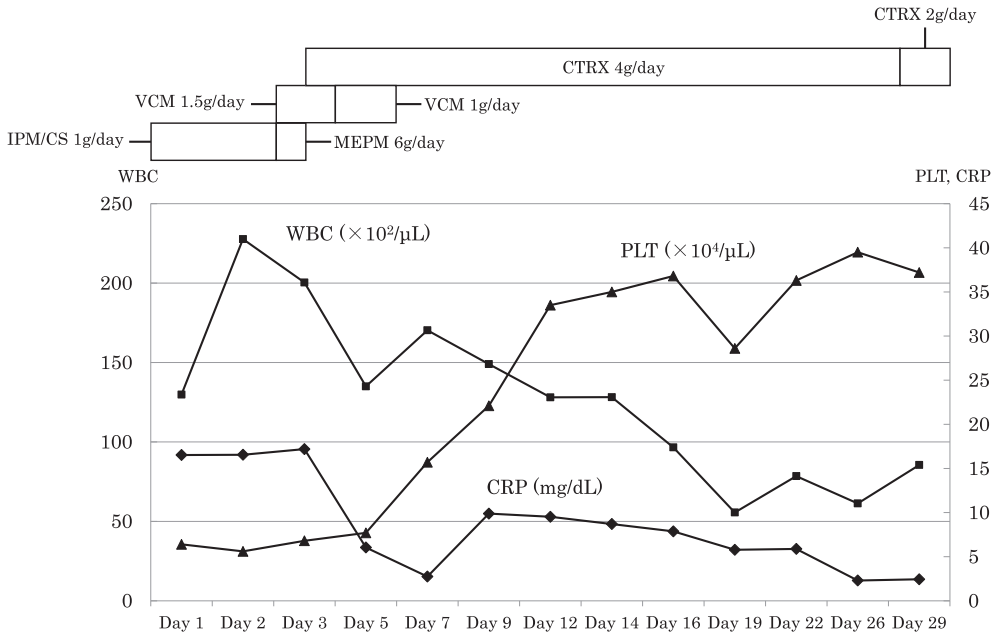


Fig. 2. Clinical course

Table 2. MICs and susceptibility of antibiotics against *Streptococcus pneumoniae* isolated from blood culture of the patient with meningitis

Antimicrobial agents	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Interpretive criteria	Antimicrobial agents	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Interpretive criteria
penicillin G	0.12	R	erythromycin	≤ 0.12	S
amoxicillin/clavulanic acid	≤ 0.25	S	clindamycin	≤ 0.12	S
cefotaxime	≤ 0.12	S	levofloxacin	1	S
ceftriaxone	≤ 0.12	S	vancomycin	0.5	S
cefepime	≤ 0.5	S	sulfamethoxazole-trimethoprim	20	I
meropenem	≤ 0.12	S	chloramphenicol	≤ 4	S
aztreonam	≤ 0.25	S	rifampicin	≤ 1	S

炎と診断された。肺炎球菌をターゲットに抗菌薬がMEPMからセフトリアキソン (CTRX) 4 g/dayに変更された。入院第3病日には意識レベルがJCS 20まで回復し、発語可能となった。さらに第4病日後には意識レベルはJCS1まで回復、項部硬直も消失した。しかし、髄膜炎の合併症と考えられる聴力障害が出現、第5病日後には腎機能悪化 (Cre 1.48 mg/dL, BUN 78.8 mg/dL, eGFR 37.1) を認めた。薬剤感受性測定結果でCTRXに感性であると判明 (Table 2) したことからVCMを中止、CTRX単剤投与とした。なお、左右失認等の大脳皮質障害の兆候が認められ、髄膜脳炎に及んでいる可能性が高く、神経内科にコンサルトを依頼した。

頭部単純MRIでは脳炎を疑うような脳実質の信号異常は認められなかったが (Fig. 3), CTRXは最低21日間継続するようにとの指示により、25日間継続投与された。第42病日後撮影した脊椎MRI (Fig. 1B) では、入院時に比べ脊椎炎の著明な改善を認め、全身状態も安定したことから第70病日に退院となった。

細菌学的検査

1) 同定検査

血液から分離された被験菌は、VITEK2コンパクト (シスメックス・バイオメリユー) にて *Streptococcus pneumoniae* と同定された。

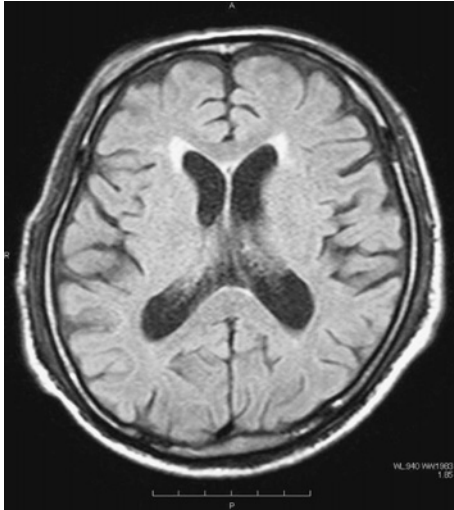


Fig. 3. Head MRI findings on 5 days after admission (fluid attenuation inversion recovery)

髄液における肺炎球菌抗原検査では、Binax NOW 肺炎球菌（アリアメディカル）にて陽性であった。

2) 感受性試験

感受性測定用パネルはMICroFAST 7J (BECKMAN COULTER) を使用し、培地は指定された MH ブロスを用いて、35℃ で 20 時間、好気培養後 MIC 値を判定した (Table 2)。遺伝子解析による薬剤耐性型は *pbp2x* と *pbp2b* の変異をもつ軽度耐性株、すなわち genotype (g) では gPISP であった。

3) 莢膜型

肺炎球菌の莢膜型別の判定は慶應義塾大学医学部感染症学研究室へ依頼し、莢膜型別が実施された。デンマークの Statens Serum Institute から購入した抗血清による莢膜膨化試験では、被験菌の莢膜型は 23B 型であった。7 種の housekeeping 遺伝子を解析する MLST 解析では ST1373 と判定された。

考 察

日本では 2011 年から公費助成による小児への PCV7 の接種が始まった。その後定期接種化され、2014 年にはさらに PCV13 へ切り替えられて今日に至っている。ワクチン効果により、小児用結合型ワクチンに含まれる莢膜型の肺炎球菌による IPD は著しく減少した²⁾。また、小児の結合型ワクチン株による IPD 減少に伴い、成人においても PCV13 に含まれる莢膜型株の IPD が減少しつつある³⁾。しかしその一方で、NVT による IPD が増加しつつある²³⁾。ワクチン接種が先

行している海外でも、PCV7、PCV13 の接種開始後、ワクチンタイプの莢膜型による IPD の減少と、それに付随して NVT による IPD の増加が報告されている⁴⁾。増加しつつある莢膜型はそれぞれの国によって異なることが特徴で、ここで述べた莢膜型 23B は欧米では増加していると報告されている^{4)~7)}。しかし、本邦の IPD 由来株の中に 23B 型株を認めたという報告は調べた限りみられない。

著者らの経験した莢膜型 23B の肺炎球菌の ST は ST1373 であったが、この ST は 2007 年に米国から解析サイト (<http://spneumoniae.mlst.net/>) へ報告されており、EU で報告されているタイプとは異なっていた。本患者は職業柄、あまり外出することはなく、外国人との接触歴もなかった。この 23B 型はヨーロッパで優位となり、その後米国へ持ち込まれて拡散し、さらに日本等へ拡散しつつあるのではないかと推測される。

観光都市である京都においては様々な地域や諸外国からの観光客が多く、人を介しながら知らない間に細菌が持ち込まれている。感染経路は不明であるが、本患者は恐らくそのようにして持ち込まれた肺炎球菌を保菌する機会があり、その菌によって発症した可能性が高いのではないかと推測した。

ワクチン接種の普及によって予防できる莢膜型株は減少しても、莢膜型は 97 種もあるためワクチンに含まれない NVT 株が増加してくることは防ぎえない。莢膜型の変化や耐性化の動向には今後とも留意が必要である。

本症例は第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会 (2016 年 1 月 29-31 日、仙台市) において発表した。

利益相反: 申告すべきものなし。

謝辞: 莢膜型および MLST 解析を実施していただきました慶應義塾大学医学部感染症学教室の高田 美佐子さん、生方 公子先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Robinson, K.A., W. Baughman, G. Rothrock, et al. 2001. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 285: 1729-1735.
- 2) Chiba, N., M. Morozumi, M. Shouji, et al. 2014. Changes in capsule and drug resistance of pneumococci after introduction of PCV7, Japan, 2010-2013. *Emerg. Infect. Dis.* 20: 1132-1139.

- 3) Ubukata, K., N. Chiba, S. Hanada, et al. 2015. Serotype Changes and Drug Resistance in Invasive Pneumococcal Diseases in Adults after Vaccinations in Children, Japan, 2010-2013. *Emerg. Infect. Dis.* 11: 1956-1965.
- 4) Pilishvili, T., C. Lexau, M.M. Farley, et al. 2010. Sustained Reductions in Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine. *J. Infect. Dis.* 201: 32-41.
- 5) van der Linden, M., S. Perniciaro, M. Imöhl. 2015. Increase of serotypes 15A and 23B in IPD in Germany in the PCV13 vaccination era. *BMC Infect. Dis.* 15: 207.
- 6) Wagenvoort, G.H., M.J. Knol, H.E. de Melker, et al. 2016. Risk and outcomes of invasive pneumococcal disease in adults with underlying conditions in the post-PCV7 era, The Netherlands. *Vaccine* 34: 334-340.
- 7) Steens, A., M.A. Bergsaker, I.S. Aaberge, et al. 2013. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine* 31: 6232-6238.

A case of purulent meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 23B

Risa Fujiwara¹⁾, Naoya Shiba¹⁾, Sanae Aoyama^{1) 2)}

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Kyoto Kuramaguchi Medical Center

²⁾Department of Internal Medicine, Kyoto Kuramaguchi Medical Center

Streptococcus pneumoniae frequently causes community-acquired pneumonia, meningitis, bacteremia, and otitis media. Due to the effect of the pneumococcal conjugate vaccine, there has been a clear decrease in cases of invasive pneumococcal disease (IPD) caused by serotypes contained in the vaccine. On the other hand, cases of IPD due to serotypes not included in the vaccine are increasing. This time we have experienced a case of purulent meningitis caused by *S. pneumoniae* serotype 23B. It has already been reported that cases of serotype 23B were detected in Europe and North America, etc., but we believe that no other cases have been reported in Japan before. Such new non-vaccine type (NVT) strains may increase in Japan in the future, and we should pay attention to these trends.