

[短 報]

当院の尿検体から肺炎球菌が検出された症例の検討

武井 悠¹⁾²⁾・荘司貴代¹⁾・中本貴人¹⁾・小野田薫³⁾
大竹麻衣子³⁾・大楠美佐子⁴⁾・竹内典子⁴⁾・石和田稔彦⁴⁾

¹⁾ 静岡県立こども病院総合診療科・小児感染症科

²⁾ 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

³⁾ 静岡県立こども病院臨床検査科細菌検査室

⁴⁾ 千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野

(平成 30 年 5 月 28 日受付, 平成 30 年 10 月 23 日受理)

当院の尿検体からの肺炎球菌検出率は過去 7 年 6 か月間で 4/5,390 件 (0.07%) であった。尿路感染症例は 1 例のみで他は汚染菌であった。尿路感染症と診断された症例は、基礎疾患に総排泄腔遺残および両側水腎症があり、左尿管ステント留置中の 2 歳女児であった。造影 CT で左腎造影遅延部位を認め、膿尿と尿検体よりグラム陽性連鎖球菌を認め、尿培養から *Streptococcus pneumoniae* が分離された。血清型は 34 で PCV 13 非含有株であった。MLST 解析では ST 7388 で特別な由来を示唆するものではなかった。過去の肺炎球菌による尿路感染症の報告では複雑な尿路奇形との関連が示唆されている。現時点で尿路感染に特異的な血清型は指摘できない。尿から肺炎球菌が検出された場合は汚染菌との鑑別が必要であるが、尿路奇形が存在する場合は感染の原因菌である可能性を検討する必要がある。

Key words: 肺炎球菌, 血清型, 尿路感染症, 尿路奇形, MLST 解析

序 文

肺炎球菌は呼吸器や血液・髄液等無菌部位からの検出が多く、尿からの検出は一般的ではない¹⁾。今回、肺炎球菌による尿路感染症の 2 歳女児例の経験を契機に、当院での過去の尿検体から同菌を検出した症例を抽出し考察した。尿路感染症例については菌の血清型解析と Multilocus sequence typing (MLST) 解析を施行しており、文献的考察を加えて報告する。

材料と方法

1. 尿培養から肺炎球菌が検出された当院の症例の抽出

当院に記録が残っている、2010 年 4 月から 2017 年 9 月までの過去 7 年 6 か月間の尿培養結果から、肺炎球菌が検出された症例を後方視的に抽出し、電子診療録より該当患者の年齢、基礎疾患、同時検出菌名、肺炎球菌の解釈、予防接種歴を検討した。

2. 細菌学的検査

尿検体をポアメディアヒツジ血液寒天培地 M58 (栄研化学, 東京)、チョコレート II 寒天培地 (日本 BD, 東京)、BTB 乳糖加寒天培地 (日本 BD, 東京) に接種し、血液寒天培地およびチョコレート寒天培地は 35°C 5% 炭酸ガス条件下で、

BTB 乳糖加寒天培地は 35°C 好気環境下で培養した。18-24 時間後発育した α 溶血性で陥凹があり、オプトヒン感受性試験が陽性のグラム陽性双球菌を、Microscan Walkaway-96 (BECKMAN COULTER, 東京) でマイクロスキャン Pos シリーズ ID type3 (BECKMAN COULTER, 東京) を用い *Streptococcus pneumoniae* と同定した。薬剤感受性は、感受性測定用パネルとして MICRO FAST 7J (BECKMAN COULTER, 東京) を使用した。指定されたミューラーヒントプロスをを用いて 35°C で 20 時間好気培養後に MIC を測定した。*S. pneumoniae* の血清型別の判定をスライド凝集法 (肺炎球菌莢膜型別用免疫血清「生研」・デンカ生研株式会社, 東京) および莢膜膨化試験 (Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark) で行った。MLST 解析は、7 種の house-keeping 遺伝子 (*aroE*, *gdh*, *gki*, *recP*, *spi*, *xpt*, *ddl*) について PCR とシーケンシングにより塩基配列を決定し、インターネット上のデータベースと照合することで、菌株の遺伝子型である sequence type (ST) を決定した²⁾。

結 果

1. 当院の尿検体から肺炎球菌が検出された症例

当院の尿検体から肺炎球菌が検出された症例を Table 1 に示す。4 検体 3 症例が該当した。尿路感染症と診断された症例は 1 例のみで、他は汚染菌とみなされた。汚染菌とみなされた 3 検体の 2 症例は、いずれも尿路奇形を伴っていなかった。尿検体から肺炎球菌が検出された場合、菌量が 10³ CFU/mL 以下と少なく、複数菌での検出が見られやすい点の特徴であった。Pt 1 は肺炎球菌ワクチン未接種で、Pt 2、Pt 3 は接種歴があった。

著者連絡先: (〒260-8677) 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1
千葉大学大学院医学研究院小児病態学
武井 悠
TEL: 043-227-4477
FAX: 043-226-2293
E-mail: harukakagawa52@gmail.com

Table 1. 過去の尿検体から肺炎球菌が検出された当院の症例

Pt	年齢	基礎疾患	診断	尿培養 (CFU/ml)	尿 WBC (/HPF)	<i>S. pneumoniae</i> の解釈	肺炎球菌 ワクチン接種歴	その他
1	3y	蘇生後脳症, 胃瘻栄養	URI, 両側大腿骨折	<i>S. pneumoniae</i> 10 ³ <i>E. coli</i> 数コロニー	0	保菌	未接種	
1	4y	蘇生後脳症, 胃瘻栄養	左大腿骨折	<i>S. pneumoniae</i> 数コロニー	0	保菌	未接種	鼻腔保菌
2	4y	早期ミオクロニー脳症, 気管切開	UTI	<i>S. pneumoniae</i> 10 ³ <i>E. coli</i> 10 ⁵	14	保菌	PCV7 3回, PCV13 1回	<i>E. coli</i> のUTI の診断
3	2y	総排泄腔遺残, 両側水腎症, 左尿管ステント留置	UTI	<i>S. pneumoniae</i> 10 ³ <i>S. pyogenes</i> , <i>P.</i> <i>aeruginosa</i> 10 ³ 未満	40	原因菌	PCV13 1回	

URI : upper respiratory infection, UTI : urinary tract infection, *E. coli* : *Escherichia coli*, *S. pyogenes* : *Streptococcus pyogenes*, *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*

Table 2. 肺炎球菌による尿路感染症の小児例

Case	年齢	<i>S. pneumoniae</i> (CFU/mL)	同時 検出菌	腎尿路系 基礎疾患	発熱	CT	症状他	尿WBC (/HPF)	診断	治療	血清 型	肺炎球菌 ワクチン 接種歴	免疫抑制	Refer- ence
1	28m	>10 ⁵	-	両側 VUR (4度), 高位鎖肛, 直腸肛門瘻	あり	-	頻尿 血尿	>10	UTI	CTX7 日間→ cefpodoxime 内服 2 日間	6B	N/A	なし	3)
2	9y	>10 ⁵	-	両側異形成腎, 腎移植後	あり	-	なし	0~2	UTI	cefdinir 内服 14 日間	11A	N/A	低 glb, 腎移植後 MMF, CyA 内服中	3)
3	23m	10 ⁵	-	先天性尿道弁術後, 嚢胞性異形成腎, 腹膜透析	あり	-	菌血症	>500	UTI	あり 詳細不明	15B	PCV7	なし	4)
4	18m	10 ⁵	-	水腎症, 後部尿道弁, 膀胱瘻, 末期腎不全	あり	-	なし	25~30	UTI	CTX → cephalexin 計 2 週間	N/A	N/A	なし	5)
5	28m	10 ³	<i>P. aerugi- nosa</i> <i>S. pyogenes</i> 10 ³ 未満	総排泄腔遺残, 両側水腎症, 左尿管ステント 留置	あり	あり	嘔吐	40	UTI	ABPC+ GM → AMPC 計 12 日間	34	PCV13	なし	本症例

N/A : data not available, VUR : vesicoureteral reflux, UTI : urinary tract infection, Sp : *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* : *Streptococcus pyogenes*, *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*, glb : globulin, MMF : mycophenolate mofetil, CyA : cyclosporine A, CTX : cefotaxim, CEX : ceflex, ABPC : ampicillin, GM : gentamicin, PCV : Pneumococcal conjugate vaccine

2. 尿路感染症症例のまとめ

今回、当院において肺炎球菌による尿路感染症と診断された症例(本症例)について、過去の症例報告との比較を Table 2. に示す³⁾⁻⁵⁾。全例で複雑な腎尿路疾患を有していた。免疫抑制状態が示唆されたのは腎移植後の1例であった(Table 2. Case 2)³⁾。全例でβラクタム系抗菌薬 7-14 日間の投与で軽快し、外科的介入を要するなどの治療に難渋した例はなかった。Table 2. の他の症例と異なり、本症例では複数菌が同時検出されており、菌量も最も少なく汚染菌との鑑別がより重要であった。

3. 当院で経験した尿路感染症症例の臨床経過

症例 (Table 1. Pt 3) は、2歳4か月女児で発熱と嘔吐を主訴に来院した。来院時の身長は75 cm、体重は7.5 kgであった。基礎疾患に肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損 (Rastelli 術後)、総排泄腔遺残、鎖肛、両側水腎症、胃食道逆流と周期性嘔吐症があり、乳児期は繰り返す手術で長期入院を要した。ストマ造設により消化管と泌尿器は分離され、尿管、膀胱、外尿道口は正常で陸閉鎖による腔膿瘍があるため経腹壁の腔ドレナージを行っていた。水腎症の腎エコー所見は、形態学

的な所見と臨床症状との相関から標準指標として用いられる Society for Fetal Urology (SFU) 分類で、出生時は左3度、右1-2度であったが、9か月時での左尿管ステント留置後は左1度と改善がみられていた⁶⁾。尿路感染症の既往は11か月、1歳1か月、1歳3か月時に3回あったが腎癒痕化や腎障害はなかった。原因菌は *Escherichia coli* が2回、*Enterobacter aerogenes* が1回で、繰り返す抗菌薬暴露によると思われる耐性化がみられたため尿路感染症に対する予防内服は中止していた。ワクチン接種は遅れ、1歳時に13価肺炎球菌ワクチン (PCV13) を1回のみ接種していた。体重増加不良と軽度発達遅滞があったが、自宅退院後の体重は増加傾向で、同胞からの刺激もあり、順調にキャッチアップして独歩可能となり、言語理解は良好であった。発症日の日中は全身麻酔下に定期的左尿管ステント入れ替えを実施し、同日に退院した。周術期抗菌薬は使用していなかった。帰宅後、深夜から発熱と嘔吐を認め、救急外来を受診した。身体所見から発熱のフォーカスは不明であった。入院時検査所見を Table 3. に示す。導尿で採取した尿で膿尿があり、尿グラム染色で周囲に halo を伴うグラム陽性球菌を1視野あたり 2-10 個程度

Table 3. 尿路感染症症例の入院時検査所見

血算		生化学		尿検査	
WBC	29200 / μ L	AST	27 U/L	尿定性	
Stab	6 %	ALT	13 U/L	Ket	-
Seg	90 %	LDH	267 U/L	OB	-
RBC	413×10^4 / μ L	Alb	4.6 g/dL	pH	7
Ht	33.3 %	Na	138 mmol/L	WBC	3+
Hb	11.4 g/dL	K	3.4 mmol/L	亜硝酸塩	-
PLT	60.2×10^4 / μ L	CL	102 mmol/L		
		BUN	8 mg/dL	尿沈渣	
		Cre	0.17 mg/dL	細菌	1+
		CRP	15.8 mg/dL	RBC	- /HPF
		BS	156 mg/dL	WBC	40 /HPF

Table 4. 抗菌薬感受性試験結果

抗菌薬	MIC (μ g/ml)	判定 (CLSI)
Penicillin	<0.03	S
Ampicillin	<0.06	S
Cefotaxim	<0.12	S
Meropenem	<0.12	S
Vancomycin	0.5	S

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) M100-S22 のブレイクポイントに基づき判定した S : Susceptible

認め、尿培養よりペニシリン感性の *Streptococcus pneumoniae* が 10^3 CFU/mL 分離された (ペニシリン G の MIC \leq 0.03 μ g/ml, CLSI M100-S22 のブレイクポイントに基づき判定) (Table 4)。同時に *Streptococcus pyogenes* (Group A) と *Pseudomonas aeruginosa* が 10^3 CFU/mL 未満分離された。血液培養は陰性であった。入院時の腹部造影 CT で左腎臓に楔状の造影遅延部位を認めた (Figure 1)。左急性腎盂腎炎の診断で、アンピシリン 200 mg/kg とゲンタマイシン 7.5 mg/kg/day の静脈内投与開始後、第 2 病日に解熱し、全身状態も改善した。第 6 病日アモキシシリン内服に変更し計 12 日間の治療とし、退院した。後日行った血清型解析では血清型 34 で PCV13 非含有株であり、MLST 解析では ST 7388 であった。

考 察

過去の報告では、小児の尿からの肺炎球菌の検出率は 0.08% と報告されている⁷⁾。尿路奇形が 10% と高く、80% は複数菌での検出で、多くが会陰周囲からの汚染菌であった⁷⁾。当院の尿由来の肺炎球菌の検出率も 0.07% (4/5,390 件) であり、検出率や複数菌の同時検出が多かった点は過去の報告と同様であった⁷⁾。Table 1. Pt 1 は鼻咽腔に肺炎球菌を保菌しており、上気道から手指を介して会陰部・尿を汚染し、細菌尿を来したと推測した。Pt 1, Pt 2 は尿路奇形がなく、汚染菌として治療はしなかった。いずれも免疫不全を示唆する既往はなかった。

本症例は、複雑な尿路奇形がある児では肺炎球菌が尿路感染症の稀な原因菌となりうることを示唆していた。本症例の上気道における保菌状況は不明であるが、家族内で肺炎球菌



Figure 1. 造影平衡相で左腎の一部に楔状の造影遅延部位を認める

を獲得し会陰部を汚染し、尿管ステント入れ替えを契機に尿路感染症を発症した可能性が考えられた。造影 CT 所見は巣状細菌性腎炎との鑑別が問題となるが、腎の造影欠損部位は急性腎盂腎炎でも見られる所見であり⁸⁾⁹⁾、腎腫大は無く、治療経過が良好で抗菌薬の静脈内投与は 5 日間、全体でも 12 日間の治療で再燃していない点からも、最終的に急性腎盂腎炎と判断した。また尿路奇形のある児は無症候性細菌尿を来しやすいため、肺炎球菌が尿より検出された場合、汚染菌との鑑別が重要である。今回は Table 2. の過去の尿路感染症症例と比較しても培養された肺炎球菌の菌量が少なく複数菌の検出であったため、汚染菌との鑑別が問題となった。検出された菌量は尿路感染症の診断基準を満たしていなかったが、発熱、膿尿に加え、尿路奇形の存在、造影 CT で左腎に造影遅延部位を認めた点、グラム染色でグラム陽性連鎖球菌を 1 視野に 2-10 個認めた点、*S. pneumoniae* の菌量が最も多かった点、抗菌薬投与後に速やかに解熱した点、他に感染のフォーカスが不明であった点より、臨床的な観点から総合的に、肺炎球菌が尿路感染発症に関与したと考えた。グラム染色の所見と、培養された菌量との乖離が見られたことの一因として肺炎球菌は自己融解しやすいため培養後の菌量が少なかった可能性が考えられた。

過去の肺炎球菌による尿路感染症では様々な血清型が報告

されており、今回が血清型 34 の肺炎球菌による尿路感染症として我々が pubmed や医中誌で検索した限り最初の報告である (Table 2)。一方、小児において血清型 34 の肺炎球菌による感染症自体が、中耳炎や気道感染での報告はあるが稀である¹⁰⁾¹¹⁾。肺炎球菌ワクチンの普及により今後肺炎球菌による尿路感染症はさらに減少すると考えられるが、血清型置換が起こり非ワクチン株によるものは相対的に増える可能性がある。一般的に MLST 解析では、登録されている過去の MLST からその菌株の由来を推定することができる²⁾。国内の血清型 34 の ST としては、ST 3116, ST 7388 とその類縁 (7 つの allele のうち 6 つが同一) の ST 10012 が登録されている。今回の ST 7388 は、血清型 34 の ST としては日本からの登録が 2 株で、他国からの登録はなく特別な由来を示唆するものではなかった²⁾。

当院の尿検体からの肺炎球菌検出率は過去 7 年 6 か月間で 4/5,390 件 (0.07%) であった。尿路感染症症例は 1 例のみで他は汚染菌であった。尿路感染症症例は過去の症例報告同様に複雑な尿路奇形を有していた。検出された肺炎球菌の血清型は 34 で PCV13 非含有株であった。ST 7388 は特別な由来を示唆するものではなかったため、平時より上気道に存在していた肺炎球菌が会陰部を汚染しステント留置を契機に尿路感染症発症に関与したと考えられた。尿から肺炎球菌が検出された場合は汚染菌との鑑別が必要であるが、複雑な尿路奇形が存在する場合は感染の原因菌である可能性がある。

謝辞: 本報告に関し御助言いただいた静岡県立こども病院泌尿器科の濱野敦先生、小児外科の山田豊先生に深謝いたします。

利益相反: 申告すべき利益相反なし

文 献

1) Pelton, SI, MR Jacobs. 2013. Pneumococcal Infections. p. 1198-1246. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th ed. (C James, DH Gail, K Sheldon, et

al. ed.), Saunders, USA.

- 2) "Streptococcus pneumoniae locus/sequence definitions database". Streptococcus pneumoniae MLST Databases. https://pubmlst.org/bigdb?db=pubmlst_spneumoniae_seqdef 2018 年 2 月 2 日現在.
- 3) Choi, R, Y Ma, KS Park, et al. 2013. Streptococcus pneumoniae as a uropathogen in children with urinary tract abnormalities. Pediatr Infect Dis J 32 (12): 1386-1388.
- 4) Burckhardt, I, S Zimmermann. 2011. Streptococcus pneumoniae in urinary tracts of children with chronic kidney disease. Emerg Infect Dis 17 (1): 120-122.
- 5) Krishna, S, KV Sanjeevan, A Sudheer, et al. 2012. Pneumococcuria: From bench to bedside. Indian J Med Microbiol 30 (1): 96-98.
- 6) 河野美幸, 小川哲史, 小島祥敬, 他. 2016. 小児先天性水腎症診療手引き 2016. 日本小児泌尿器科学雑誌 25 (2): 1-122.
- 7) Miller, MA, BS Kaplan, S Sorger, et al. 1989. Pneumococcosuria in children. J Clin Microbiol 27 (1): 99-101.
- 8) Rollino, C, G Beltrame, M Ferro, et al. 2012. Acute pyelonephritis in adults: a case series of 223 patients. Nephrol Dial Transplant 27 (9): 3488-3493.
- 9) Ha, SK, JK Seo, SJ Kim, et al. 1997. Acute pyelonephritis focusing on perfusion defects on contrast enhanced computerized tomography (CT) scans and its clinical outcome. Korean J Intern Med 12 (2): 122-127.
- 10) Sakata, H, Y Sato, Y Toyonaga, et al. 2018. Serotype replacement of Streptococcus pneumoniae due to seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. Pediatr Int 60 (1): 52-56.
- 11) Hoshino, T, N Takeuchi, C Fukasawa, et al. 2017. Analysis of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae isolated from middle ear fluid before and after the introduction of government subsidies for pneumococcal and H. influenzae type b vaccines in Japan. J Infect Chemother 23 (2): 85-89.

Detection of *Streptococcus pneumoniae* in urine samples in our hospital

Haruka Takei^{1) 2)}, Takayo Shoji¹⁾, Takato Nakamoto¹⁾, Kaoru Onoda³⁾, Maiko Ohtake³⁾,
Misako Ohkusu⁴⁾, Noriko Takeuchi⁴⁾, Naruhiko Ishiwada⁴⁾

¹⁾Department of Emergency and General Paediatrics, Shizuoka Children's Hospital

²⁾Department of Pediatrics, Chiba University Graduate School of Medicine

³⁾Division of Clinical Laboratory, Shizuoka Children's Hospital

⁴⁾Department of Infectious Diseases, Medical Mycology Research Center, Chiba University

Previous reports have suggested that urinary tract infections caused by pneumococci are related to urinary tract malformations. The detection rate of pneumococci in urine samples in our hospital has been 4/5,390 (0.07%) over the past 7 years and 6 months. However, only one true urinary tract infection was diagnosed, and the others were determined to be contaminants. The true infection was diagnosed in a 2-year-old girl with a cloacal malformation, percutaneous vaginostomy, and bilateral hydronephrosis. She underwent a left ureteral stent exchange under general anesthesia. The following day, she was admitted to our hospital because of fever and was diagnosed with left pyelonephritis based on the results of enhanced abdominal computed tomography and evidence of pyuria. The urinary gram stain revealed gram positive cocci in chains, which were subsequently identified as *Streptococcus pneumoniae* serotype 34, a non-vaccine serotype, and ST 7388 by multi-locus sequence typing analysis. There were 10³ CFU/mL in the urine culture. However, we have not determined the serotypes specific to urinary tract infections in this study. When pneumococci are identified in urine specimens, it is necessary to distinguish contaminants from infectious bacteria. However, if urinary tract anomalies exist, it is possible that pneumococci are the causative bacteria of infection.