

## 症 例

## 莢膜血清型 7C による侵襲性肺炎球菌感染症を発症した 1 例

<sup>1)</sup> 埼玉医科大学国際医療センター中央検査部, <sup>2)</sup> 埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科,

<sup>3)</sup> 埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科, <sup>4)</sup> 同 感染症科・感染制御科

小山 幸枝<sup>1)</sup> 渡辺 典之<sup>1)</sup> 松野 順平<sup>1)</sup> 田平 真由<sup>1)</sup>  
 橋北 義一<sup>1)</sup> 田地 功忠<sup>1)</sup> 小林 清子<sup>1)</sup> 酒井 純<sup>2)</sup>  
 樽本 憲人<sup>2)</sup> 栗田 浩樹<sup>3)</sup> 光武耕太郎<sup>4)</sup> 海老原康博<sup>1)</sup>

(平成 30 年 10 月 24 日受付)

(令和元年 7 月 22 日受理)

Key words: invasive pneumococcal disease, non-vaccine serotype, serotype replacement

## 序 文

肺炎球菌はグラム陽性球菌の一つであり、髄膜炎、菌血症を来した肺炎などの無菌的部位から肺炎球菌が検出された感染症は侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: IPD) と定義される。IPD は重篤な後遺症を残し、致命的となる場合もあり<sup>1)</sup>、肺炎球菌感染症を予防目的で、ワクチン開発が進められている。現在我が国では、13 価肺炎球菌蛋白結合型ワクチン (13-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV13) と 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: PPSV23) の 2 種類が使用可能である。PCV13 は 2013 年 11 月から小児の定期接種ワクチン、PPSV23 は 2014 年 10 月から 65 歳以上を対象とした定期接種ワクチンとして使用されている。これらのワクチンの普及により、IPD 罹患率は減少しているが、ワクチンに含まれない莢膜多糖体抗原血清型 (non-vaccine serotype: nVT) の肺炎球菌検出率が増加傾向を示しているとの報告もある<sup>2)</sup>。

今回、我々は、PPSV23 を接種後に nVT である血清 7C 型による稀な IPD を経験したので報告する。

## 症 例

症例: 75 歳, 男性

主訴: 発熱, 意識障害

既往歴: 脳挫傷・陥没骨折 (27 歳で手術), 高血圧症

肺炎球菌ワクチン接種歴: PPSV23 (このエピソードの 1 年前に 1 回)

別刷請求先: (〒350-1298) 埼玉県日高市山根 1397-1

埼玉医科大学国際医療センター中央検査部

海老原康博

令和元年11月20日

同居者: 配偶者と娘家族, 小児の同居者なし。

現病歴: 201X 年 4 月中旬に 37.8°C の発熱, 咳嗽で近医を受診し鎮咳剤を処方されたが, 9 日後 40.2°C の発熱と意識障害を認め当院救急搬送となった。

初診時現症: 意識レベル JCSI-3, Glasgow coma scale (GCS) E4 V1 M5, 体温 39.6°C, 血圧 169/86 mmHg, 脈拍 103 回/分, 呼吸数 15 回/分, 項部硬直・Kernig 徴候あり, 心音清・心雑音なし, 呼吸音清・左右差なし, 腹部平坦・圧痛なし, 下肢浮腫なし, 皮膚異常なし。

入院時検査所見: 入院時意識障害と項部硬直が認められたため, 施行した単純頭部 CT 検査では左前頭葉底部に実質の欠損による低吸収域を認め, その後施行した頭部 MRI 検査では左前頭葉底部に被膜形成を伴った嚢胞性腫瘤を認め, 内部に液面レベルの形成を確認した (Fig. 1a) ことから, 髄膜炎のみならず, 脳膿瘍も合併していると診断した。胸部 X 線検査では肺炎像を認めなかった。その他の入院時検査所見を Table 1 に示す。白血球数と CRP の高値を認め, 髄液検査では脳圧の軽度亢進と細胞数 (多核球) の著しい増加を認めた。また, HbA1c 高値を伴った高血糖を認めた。

入院後の経過: 臨床症状や検査所見から脳膿瘍を伴った髄膜炎と診断し, まず meropenem (MEPM) 1,000mg を 1 回投与した。その後, 髄液のグラム染色で菌は確認できなかったが, PASTOREX メニンジャイティス (バイオ・ラッドラボラトリーズ) で肺炎球菌抗原陽性となった。このため, 細菌性髄膜炎診療ガイドライン<sup>3)</sup> に準じて, 肺炎球菌を含む連鎖球菌感染を考えて, MEPM 投与から数時間後に ceftriaxone (CTRX) 4,000mg/day と vancomycin (VCM) 1,000

Fig. 1 MRI images show an abscess in the left frontal lobe of the brain.  
 a) Diffusion-weighted images (DWIs,  $b = 1,000 \text{ sec/mm}^2$ ) reveal a hyperintensive lesion with fluid-fluid level in the left frontal lobe at admission. b) At day 15 after admission. Left: The abscess with fluid-fluid level shows no remarkable change on DWIs ( $b = 1,000 \text{ sec/mm}^2$ ). Right: T1-weighted images exhibit the ring enhancement.

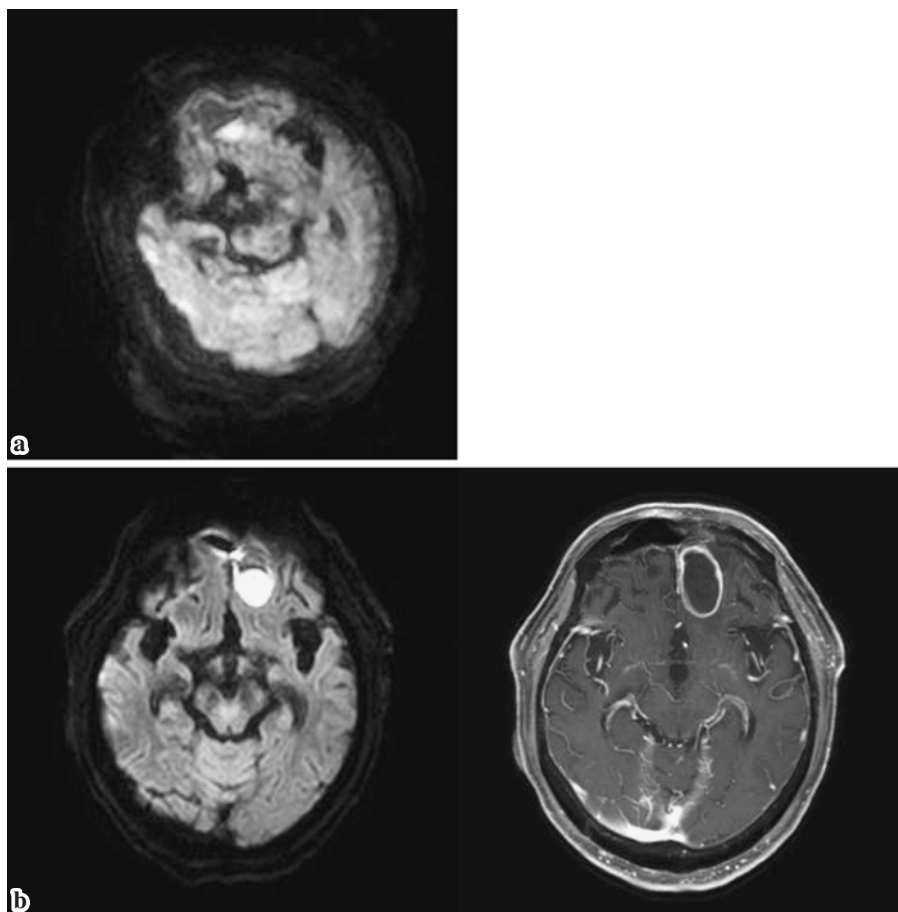


Table 1 Laboratory findings on admission

<b>【Biochemistry】</b>		<b>【CBC】</b>		<b>【Coagulation】</b>	
TP	7.8 g/dL	WBC	$26.4 \times 10^9 /L$	APTT	30.7 sec
ALB	3.6 g/dL	Neutrophil	91.9 %	PT	12.9 sec
AST	25 U/L	Lymphocyte	4.7 %	PT%	88 %
ALT	31 U/L	Monocyte	3.3 %	PT-INR	1.07
LDH	274 U/L	Eosinophil	0.0 %	FDP	10.3 $\mu\text{g/mL}$
Cr	1.12 mg/dL	Basophil	0.1 %	D-D	4.89 $\mu\text{g/mL}$
UA	5.0 mg/dL	RBC	$4.38 \times 10^{12} /L$	<b>【Cerebrospinal fluid】</b>	
BUN	21.0 mg/dL	Hb	13.7 g/dL	cell count	6,080 $/\mu\text{L}$
Na	137 mEq/L	Ht	40.5 %	poly	5,973 $/\mu\text{L}$
Cl	100 mEq/L	PLT	$363 \times 10^9 /L$	mono	107 $/\mu\text{L}$
K	4.4 mEq/L			protein	290 mg/dL
T-Bil	0.8 mg/dL			glucose	70 mg/dL
CRP	2.38 mg/dL			pressure	20 $\text{cmH}_2\text{O}$
Glu	204 mg/dL			<i>S. pneumoniae</i> urinary antigen detection kit	Positive
HbA1c	6.6 %			Gram stain	Negative

Fig. 2 Characteristics of the organism detected in blood culture

a) Gram-stain positive diplococci can be seen. b) The optochin susceptibility test shows that the alpha-hemolytic colony has produced a zone of inhibition around the disk.

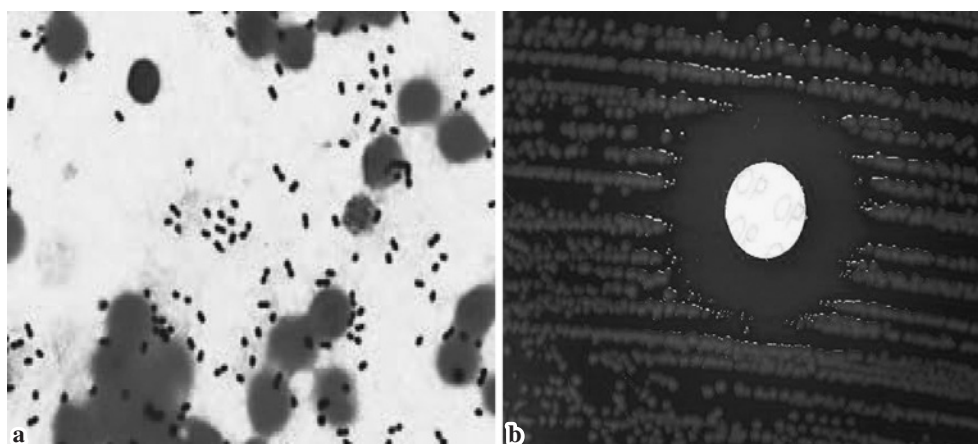


Table 2 Antimicrobial susceptibility test

drug	MIC (μg/mL)	susceptibility
penicillin G	≤0.03	S
ampicillin	≤0.06	S
cefotiam	≤0.5	S
cefotaxime	≤0.12	S
ceftriaxone	≤0.12	S
levofloxacin	1	S
meropenem	≤0.12	S
erythromycin	>2	R
clindamycin	0.5	I
vancomycin	0.5	S

Microscan WalkAway 96 plus System (BECKMAN COULTER)

mg/day へ抗菌薬を変更した。同日、デキサメタゾン 0.15mg/kg の投与を 1 日 4 回で開始し、4 日間投与した。血液培養検査は 2 セット採取し、BD バクテック FX (日本 BD) で培養した。血液培養開始 8~10 時間後に 4 本すべてが陽転し、グラム染色を実施したところ、グラム陽性双球菌を認めた (Fig. 2a)。翌日には血液培養、髄液培養ともに α 溶血を伴ったコロニーが発育し、オプトヒン試験感性的の結果から *Streptococcus pneumoniae* と同定した (Fig. 2b)。以上から、IPD と確定診断した。

治療により髄液所見は改善したが、入院 15 日後の頭部 MRI 検査では被膜形成を伴った膿瘍が明瞭化し (Fig. 1b)、脳膿瘍に関しては、抗菌薬投与に対する反応も悪いと考えられたため、翌日に左前頭葉底部膿瘍摘出術を施行した。摘出した膿瘍ではグラム陽性双球菌は認められず、細菌培養でも菌の発育は見られなかったが、16S rRNA 遺伝子解析では *S. pneumoniae* が検出された。

また、入院時に HbA1c 高値を伴った高血糖を認め

たため、未治療の糖尿病を合併していると考え、インスリン投与を開始し、血糖のコントロールを図った。

入院後、IPD に対して、VCM は 8 日間、CTRX は 31 日間投与し、経過とともに、臨床所見や髄液を含む検査所見の改善を確認し、入院 65 日目に退院となった。

#### 薬剤感受性検査

薬剤感受性検査は、WalkAway 96 Plus (BECKMAN COULTER) により MICroFAST 7J パネル (BECKMAN COULTER)、LHB プロス (BECKMAN COULTER) を用いて行い、CLSI M100-S22 で判定した。penicillin G の MIC が ≤0.03 μg/mL であったため penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* (PSSP) と判定した (Table 2)。

#### 莢膜血清型同定検査

*S. pneumoniae* の血清型については、既報<sup>4)5)</sup>の通り、PCR-サンガー法にて確認した。その結果、7C 型、7B 型、40 型に対する primer にて PCR 反応がみられた。さらに、増幅産物を用いたシーケンスを行ったところ、7C 型の type strain (NCBI accession No CR931642.1) と配列が 100% 一致し、莢膜血清型 7C であると考えられた。

#### 考 察

2017 年 3 月までに登録された成人 IPD 897 例の解析では、65 歳以上が 69% を占め、そのうち 75% が悪性腫瘍や糖尿病、免疫不全などの基礎疾患を有していた<sup>6)</sup>。2011 年から 2013 年までの間では IPD 症例の肺炎球菌莢膜血清型は 3, 22F, 19A, 6C の順であったが、2014 年から 2016 年の間では 3, 19A, 12F, 22F, 35B 型の順で分離されていた<sup>7)</sup>。また、IPD では莢膜血清型のうち 3, 14, 19A 型は肺炎で多く認められ、10A, 15A, 23A, 23F は髄膜炎で多く、莢膜血清型で

罹患臓器に偏りが認められた<sup>8)</sup>。2010年から2017年の国内2,856例のIPD症例の検討では、2010年ではPCV13に含まれる莢膜血清型は74.1%であったが2016年には36.2%に減少している。nVTによるIPDは2010年では13.5%であったが、2016年には30.9%と増加傾向であり、莢膜血清型23A, 35B, 15Aの増加が目立っていた<sup>7)</sup>。このようにIPDにおける分離菌の変化は、PCV13の小児定期接種による間接効果により、成人IPDでも血清型置換が起こっていると考えられる。

本症例において、肺炎球菌感染症のリスク因子<sup>9)</sup>としては未治療の糖尿病を基礎疾患として持っていたが、莢膜血清7C型肺炎球菌の感染経路は不明である。莢膜血清型7CはPPSV23だけではなくPCV13にも含まれていない血清型である。このような莢膜血清型7CによるIPDを発症することは稀であると考えられる。国内では、2010年から2017年の間に莢膜血清型7CによるIPDは8例報告されており、nVTによるIPDに占める割合は1.7% (8/482)であった<sup>7)</sup>。2016年から英国では今回の症例と同じ莢膜血清型7CによるIPDが急増し、2018年の7月までに71例の発症が認められた<sup>10)</sup>。2000年から2016年までに認められた80例の7CによるIPDのうち、致命率は25% (20/80)であり、高齢になるほど致命率も上昇していた。Multilocus sequence typing (MLST) 解析では、ほとんどがST177型を有しており、ST177は莢膜血清型19Fで認められることが多く、多剤耐性化株で認められることも指摘されているが、7C-ST177肺炎球菌は耐性菌とはなっていない。このため、英国での7C-ST177によるIPDの急増は、血清型置換による非ワクチン含有株である7C-ST177型のクローン性増殖と考えられた<sup>10)</sup>。Ubukataらの検討では、成人莢膜血清型7CによるIPD 8例すべてST2758型を有しており、ST177型を有するIPD症例は認められなかった<sup>7)</sup>。なお、本症例でのMLST解析は施行していないため、sequence typeは不明である。

国内では莢膜血清型7Cを持った肺炎球菌はすべてPSSPであり、ペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP) はなかった<sup>7)</sup>。本症例もnVTであり、他の莢膜血清型7Cを持った肺炎球菌と同様にpenicillinGのMICが $\leq 0.03\mu\text{g}/\text{mL}$ であったためPSSPと判定した (Table 2)。

本症例では、髄液のグラム染色では菌の確認はできなかったが、肺炎球菌抗原検査は陽性であった。血液培養が8~10時間後に陽性になり、翌日に*S. pneumoniae*と同一した経過を考えると、肺炎球菌抗原検査は早期起因菌同定と抗菌薬の選択に貢献すると考えられたため、肺炎球菌感染症のリスクが高い症例<sup>9)</sup>では、肺

炎球菌抗原検査は価値のある検査であると考えられた。実際、2013年から2015年のIPD調査では、肺炎球菌抗原検査陽性のみで診断している症例が含まれている<sup>11)</sup>。

この患者は今回のエピソードの1年前に1回PPSV23を接種した既往がある。IPD症例の5年以内のPPSV23接種率は11%との報告もある<sup>6)</sup>。また、PPSV23接種のIPDに対するワクチン効果 (vaccine effect: VE) は45%と推定されている<sup>12)</sup>。一方、2010年から2013年の間に成人IPDから集められた肺炎球菌 (n=715) の莢膜血清型分布は、PCV13のカバー率が73.8%から54.2%に低下していたが、逆にnVTは13.5%から24.2%に増加していた<sup>8)</sup>。2017年度の成人IPD症例の解析では、PCV13のカバー率は30.9%とさらに低下し、PPSV23のカバー率は64.1%であった<sup>6)</sup>。ワクチン接種は、成人のワクチン莢膜血清型によるIPDの発症減少に貢献しているが、一方でワクチンカバー率の減少からnVT肺炎球菌によるIPDが増加することが懸念される<sup>2)</sup>。

今回、我々は毒性の強い莢膜血清型7CによるIPDを経験した。このようなIPDの出現には肺炎球菌ワクチン (PCV13, PPSV23) の普及に伴う血清型置換現象が関係している可能性が考えられた。このため、今後nVT肺炎球菌が増加する可能性が考えられるため、注意深いモニタリングが必要であると考えられた。

謝辞：本症例の診断、治療にご尽力頂きました当センター脳卒中内科佐野博康先生に深謝致します。

なお、本論文の要旨は第54回関甲信支部・首都圏支部医学検査学会 (2017年10月28日、埼玉) で発表した。

利益相反自己申告

著者栗田浩樹は (株) HOYA Technosurgical より報酬を得ている。

#### 文 献

- 1) O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, *et al.*: Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374: 893-902.
- 2) 菅 秀, 富樫武弘, 細矢光亮, 石和田稔彦, 齋藤昭彦, 小田 慈, 他: 13価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) 導入後の小児侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の現状。病原微生物検出情報 (IASR) 2018; 39: 112-4.
- 3) 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会: 日本神経学会, 日本神経治療学会, 日本神経感染症学会編, 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014. 南江堂, 東京, 2014; p. 80-116.
- 4) Pai R, Gertz RE, Beall B: Sequential Multiplex PCR Approach for Determining Capsular Sero-

- types of *Streptococcus pneumoniae* Isolates. J Clin Microbiol 2006 ; 44 : 124—31.
- 5) 石原由華, 岡本 陽, 太田美智男: 改良 PCR 法を用いた健常成人の肺炎球菌保菌検出と莢膜型同定. 感染症誌 2015 ; 89 : 375—81.
  - 6) 福住宗久, 新橋令子, 松井珠乃, 砂川富正, 大石和徳, 常 彬, 他: 成人侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 症例の臨床像の特徴と原因菌の血清型分布の解析. 病原微生物検出情報 2018 ; 39 : 114—5.
  - 7) Ubukata K, Takata M, Morozumi M, Chiba N, Wajima T, Hanada S, et al. : Effects of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Genotypic Penicillin Resistance and Serotype Changes, Japan, 2010-2017. Emerg Infect Dis 2018 ; 24 : 2010—20.
  - 8) Ubukata K, Chiba N, Hanada S, Morozumi M, Wajima T, Shouji M, et al. : Serotype Changes and Drug Resistance in Invasive Pneumococcal Diseases in Adults after Vaccinations in Children, Japan, 2010-2013. Emerg Infect Dis 2015 ; 21 : 1956—65.
  - 9) 川上和義: 肺炎球菌感染症の発症病態とワクチンの免疫機序. 日本内科学会雑誌 2015 ; 104 : 2307—13.
  - 10) Makwana A, Ladhani SN, Kapatai G, Campion E, Fry NK, Sheppard C : Rapid Spread of Pneumococcal Nonvaccine Serotype 7C Previously Associated with Vaccine Serotype 19F, England and Wales. Emerg Infect Dis 2018 ; 24 : 1919—22.
  - 11) Fukusumi M, Chang B, Tanabe Y, Oshima K, Maruyama T, Watanabe H, et al. : Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015 : disease characteristics and serotype distribution. BMC Infect Dis 2017 ; 17 : 2.
  - 12) 新橋令子, 福住宗久, 島田智恵, 大石和徳, 常彬, 鈴木 基: 成人侵襲性肺炎球菌感染症に対する 23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンの有効性. 病原微生物検出情報 (IASR) 2018 ; 39 : 115—7.

A Case of Invasive Pneumococcal Disease Caused by Non-vaccine Serotype *Streptococcus pneumoniae*

Sachie KOYAMA<sup>1)</sup>, Noriyuki WATANABE<sup>1)</sup>, Junpei MATSUNO<sup>1)</sup>, Mayu TABIRA<sup>1)</sup>, Güichi HASHIKITA<sup>1)</sup>, Yoshitada TAJI<sup>1)</sup>, Kiyoko KOBAYASHI<sup>1)</sup>, Jun SAKAI<sup>2)</sup>, Norihito TARUMOTO<sup>2)</sup>, Hiroki KURITA<sup>3)</sup>, Kotaro MITSUTAKE<sup>4)</sup> & Yasuhiro EBIHARA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Clinical Laboratory, Saitama Medical University International Medical Center,

<sup>2)</sup>Department of Infectious Diseases and Infection Control, Saitama Medical University Hospital,

<sup>3)</sup>Department of Neurosurgery

and <sup>4)</sup>Department of Infectious Diseases and Infection Control, Saitama Medical University International Medical Center

Invasive pneumococcal disease (IPD), which is defined as an infectious disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in blood or cerebral spinal fluid, is the target of notifiable disease surveillance for Category V infectious disease in the Infectious Disease Control Law. Recently the incidence of IPD has decreased reciprocally since the vaccine for *S. pneumoniae* was developed. The infection by non-vaccine serotype (nVT) *S. pneumoniae* has, however become a new threat in Japan.

A-75-year-old male was admitted our hospital with a fever. Physical examination showed disturbance of consciousness and neck stiffness. A spinal tap showed an increase in the white blood cell count in his cerebrospinal fluid (CSF) and positivity for the *S. pneumoniae* antigen. *S. pneumoniae* was detected in both blood and CSF cultures. MRI findings showed an abscess in the left frontal lobe of the brain. Based on these findings, the diagnosis of IPD was made. Further studies revealed his serotype of *S. pneumoniae* was 7C. He had received 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) once before this episode. Serotype 7C was not included in PPSV23. At the same time, untreated diabetes mellitus was found and insulin therapy was started immediately. He was treated successfully with the administration of several antibiotics and the surgical resection of the brain abscess. The nVT *S. pneumoniae* is an emerging pathogen and has the capability to cause IPD.

[J.J.A. Inf. D. 93 : 763~767, 2019]