

## 無莢膜型インフルエンザ菌による 重症肺炎・呼吸不全・敗血症を来した3か月乳児例

高橋 雄一<sup>1</sup>・大塚 岳人<sup>2</sup>・藤井小弥太<sup>1</sup>・古川 絵美<sup>1</sup>・村山ゆり恵<sup>1</sup>・森川 静<sup>1</sup>  
熊倉 俊一<sup>1</sup>・佐藤 英利<sup>1</sup>・榊原 清一<sup>1</sup>・長谷川 聡<sup>1</sup>・塚野 喜恵<sup>1</sup>・松永 雅道<sup>1</sup>

<sup>1</sup>新潟県立新発田病院 小児科

<sup>2</sup>新潟大学医歯学総合病院 小児科

### Nontypeable *Haemophilus influenzae*-induced Severe Pneumonia, Respiratory Failure, and Sepsis in a 3 Month-old Infant

Yuichi TAKAHASHI<sup>1</sup>, Taketo OTSUKA<sup>2</sup>, Koyata FUJII<sup>1</sup>, Emi FURUKAWA<sup>1</sup>, Yurie MURAYAMA<sup>1</sup>,  
Shizuka MORIKAWA<sup>1</sup>, Shunichi KUMAKURA<sup>1</sup>, Hidetoshi SATO<sup>1</sup>, Seiichi SAKAKIBARA<sup>1</sup>,  
Satoshi HASEGAWA<sup>1</sup>, Yoshie TSUKANO<sup>1</sup> and Masamichi MATSUNAGA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Niigata Prefectural Shibata Hospital

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

#### 要 旨

【背景】インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン導入後、Hibによる侵襲性感染症例が減少する一方で、ワクチンで予防し得ない無莢膜型インフルエンザ菌(NTHi)による侵襲性感染症例の報告が増えている。

【症例】3か月、男児。Hibワクチンは2回接種済みであった。母、2人の兄に感冒症状を認めていた。入院2日前から発熱、咳嗽あり、RSウイルス感染症と診断された。咳嗽の悪化、哺乳量の低下を認め、紹介入院した。呼吸数72/分と多呼吸を認め、SpO<sub>2</sub> 89%と低酸素血症を伴った。両肺に水泡音と呼気性の高音性連続性ラ音を聴取した。CRP 3.9 mg/dlと炎症反応の軽度上昇を認めた。入院当日の夕方から呼吸状態が悪化したため、Nasal High Flow、Ceftriaxone 静注を開始したが改善せず、入院3日目に肺炎、無気肺、呼吸不全を呈し、人工呼吸器管理を開始したところ、徐々に状態は軽快した。入院7日目に血液培養、気管吸引痰培養からともにインフルエンザ菌が分離され、同菌による侵襲性感染症の合併と診断した。後日、抗血清による凝集反応ならびにPCR法でNTHiと判明した。薬剤感受性を踏まえAmpicillinに狭域化した。入院8日目に抜管し、Amoxicillin内服に切り替え、入院15日目に軽快退院した。

【考察】低年齢児の重症感染症では環境要因やRSウイルス合併感染に留意し、NTHiを念頭に置いて診療する必要がある。NTHiなどのワクチン該当外の血清型による侵襲性感染症は増加しており、今後も継続的な疫学データ収集が不可欠である。

キーワード：無莢膜型インフルエンザ菌(NTHi)、重症肺炎、呼吸不全、敗血症、乳児

Reprint requests to: Yuichi TAKAHASHI  
Department of Pediatrics,  
Niigata Prefectural Shibata Hospital,  
1-2-8 Honcho, Shibata-shi,  
Niigata 957-8588, Japan.

別刷請求先：〒957-8588 新潟県新発田市本町1-2-8  
新潟県立新発田病院 小児科

高橋 雄一

## 緒 言

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は、グラム陰性の小型の球桿菌または桿菌で、莢膜多糖体の構造により a～f の血清型と無莢膜型 (Nontypeable *Haemophilus influenzae*; NTHi) に型別される。敗血症や細菌性髄膜炎など侵襲性インフルエンザ菌感染症の多くは、最も病原性の強い b 型 (*Haemophilus influenzae* type b; Hib) により引き起こされ、翻って、肺炎、急性中耳炎などの局所性感染症は NTHi が起炎菌となることが一般的であると考えられてきた。2008年にわが国でも Hib ワクチンが導入され、Hib による侵襲性感染症例が激減した<sup>1)</sup>。一方で NTHi による侵襲性感染症の割合が経時的に増加し、注目を集めている<sup>1)</sup>。これまでに侵襲性 NTHi 感染症をきたした高齢者<sup>2)</sup> および乳幼児<sup>3)4)</sup> 症例が報告されているが、乳児期早期<sup>5)</sup> の報告は少ない。

今回我々は、家庭内濃厚接触で伝播したと考えられた、生後3か月で NTHi による重症肺炎、呼吸不全、敗血症を発症した乳児期早期症例を経験したので報告する。

## 症 例

症 例：0歳3か月，男児。

主 訴：咳嗽，発熱。

現病歴：入院2日前から咳嗽を認めた。入院前日から38度台の発熱を認め、前医を受診したところ、迅速抗原検査でRSウイルス感染症と診断された。入院当日に咳嗽が悪化、哺乳不良となり、当院に紹介入院した。

周産期：在胎38週6日，体重3,460g，正常経膈分娩で出生した。他に特記事項なし。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：両親，8歳兄，6歳兄，2歳兄の6人家族。患児の集団保育なし。

流行状況：2歳の兄の通う園でRSウイルス感染症が流行していた。また、母，2人の兄（6歳，2歳）に感冒症状を認めていた。

予防接種：Hibを2回，肺炎球菌を2回，四種混合を1回，B型肝炎を2回接種していた。

身体所見：身長65cm，体重8,635g，体温37.2度，脈拍171回/分，呼吸72回/分，SpO<sub>2</sub>89～92%（室内気）。両肺に水泡音と呼気性の高音性

表1 入院時検査所見

<末梢血一般>		<生化学>		<尿>	
WBC	5800 / $\mu$ l	Na	137 mEq/l	比重	1.022
Neut	37.2 %	K	4.8 mEq/l	蛋白	( $\pm$ )
RBC	366 万/ $\mu$ l	Cl	103 mEq/l	糖	(-)
Hb	10.1 g/dl	BUN	7.7 mg/dl	ケトン	(-)
Ht	31.1 %	Cr	0.20 mg/dl	潜血	(-)
Plt	35.4 万/ $\mu$ l	UA	5.1 mg/dl	亜硝酸塩	(-)
		AST	18 IU/l	白血球	(-)
		ALT	15 IU/l		
		$\gamma$ GTP	16 IU/l		
		ALP	895 IU/l		
		LDH	219 IU/l		
		T-Bil	0.21 mg/dl		
		D-Bil	0.07 mg/dl		
		TP	5.9 g/dl		
		CK	48 IU/l		
		TC	135 mg/dl		
		Alb	3.6 g/dl		
		CRP	3.9 mg/dl		

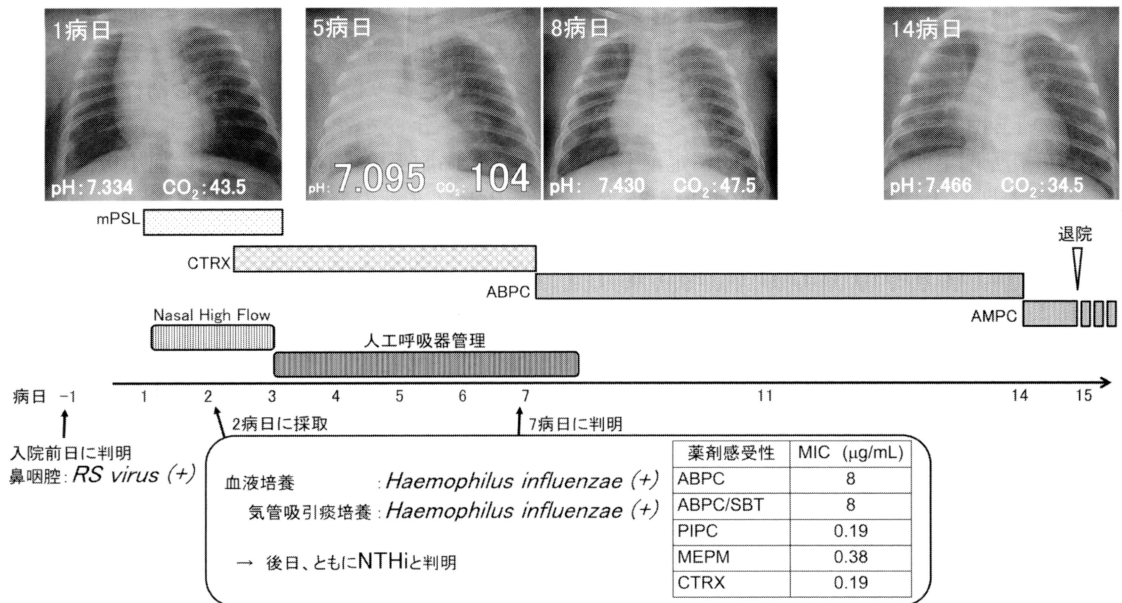


図1 入院後経過

連続性ラ音を聴取した。陥没呼吸なし。心雑音なし。腹部は平坦、軟で、蠕動音の亢進および減弱なし。頸部リンパ節に腫大なし。咽頭に軽度発赤あり。皮膚に発疹なし。

検査所見：表1参照。

画像所見：図1参照。

入院後経過：RSウイルスによる急性細気管支炎と診断し、去痰剤内服、気管支拡張剤吸入、輸液で治療を開始した。入院当日の夕方から肩呼吸、陥没呼吸を伴う喘鳴を認め、SpO<sub>2</sub>が低下したため、Nasal High Flowを開始の上、ステロイド静注を併用した。入院2日目も発熱、呼吸苦は持続し、痰量が増加したため、血液培養ならびに気管吸引痰培養を提出後にCeftriaxone静注を開始した。入院3日目、動脈血液ガス分析で二酸化炭素が貯留傾向となったことから、人工呼吸器管理を開始し、感染悪化を助長した可能性を踏まえ、ステロイドを中止した。入院5日目には動脈血液ガス分析で著明な呼吸性アシドーシスを認め、胸部レントゲン検査で右肺の無気肺を認めたため、頻回の体位交換などで排痰を促したところ、入院6日目から徐々に血中二酸化炭素濃度は低下し、

SpO<sub>2</sub>は安定した。入院7日目に血液培養、気管吸引痰培養からともにインフルエンザ菌が分離され、同菌による重症肺炎、呼吸不全、敗血症の合併と診断した。薬剤感受性試験でAmpicillinに感受性があることを確認し、同薬剤の静注に狭域化した。入院8日目に抜管し、入院14日目にAmoxicillin内服に切り替え、入院15日目に退院した。後日、抗血清による凝集反応ならびにPCR法でNTHiと判明した。

## 考 察

NTHiは鼻炎、中耳炎、副鼻腔炎、気管支炎など軽症の局所性感染症の原因菌として認知されてきたが、近年NTHiによる侵襲性感染症の増加が世界的にも注目されている<sup>6)7)</sup>。本邦における侵襲性インフルエンザ菌感染症分離株は、Hibワクチンの全国的公的補助以前では97%以上をHibが占めていたが、2011年1月の全補助開始後に83%に減少、2014年以降はほぼ0%に激減した<sup>1)</sup>。一方でNTHiによる侵襲性感染症の割合が増加傾向を示し<sup>1)</sup>、その小児例が相次いで報告されてい

る<sup>3)-5)</sup>。新たな小児侵襲性感染症の原因菌としてNTHiの重要性を認識することが求められる。

侵襲性病態へ進展する前段階としてインフルエンザ菌の上咽頭定着(保菌)が認められるが、その定着は乳児期早期から生じ、経時的に定着率は上昇する<sup>9)10)</sup>。大塚らは、4, 7, 10, 18, 36か月齢健常児におけるインフルエンザ菌の分離率はそれぞれ7.9%, 12%, 17.1%, 27.1%, 28.3%で、3歳頃に定常に達し、そのほとんどがNTHiであったと述べている<sup>9)10)</sup>。本邦の小児呼吸器感染症診療ガイドラインでは、乳児期早期の肺炎の原因としてRSウイルスや肺炎球菌、B群レンサ球菌などを、4か月～4歳の肺炎の原因としてインフルエンザ菌を紹介しているが、インフルエンザ菌、特にNTHiは家庭や集団保育などの濃厚接触で容易に伝播しやすく、乳児期早期から定着していると考えられる。低年齢児においては環境要因に留意し、NTHiを念頭に置いて診療する必要がある。

本症例のように乳児期早期の発症で治療に難渋した侵襲性NTHi感染症例も存在する<sup>5)8)</sup>ことから、近年NTHi予防策について、研究が進み、議論されている。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価結合型ワクチンがある。肺炎球菌10価結合型ワクチンは、本邦では導入されていないワクチンで、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、肺炎球菌の莢膜多糖体に対するキャリア蛋白としてインフルエンザ菌の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ある<sup>11)</sup>。また、産婦人科診療ガイドラインではGBS陽性妊婦に対するペニシリン系薬剤の予防投与が推奨されているが、インフルエンザ菌を保菌している場合の取り扱いに関する記述はない<sup>12)</sup>。インフルエンザ菌は鼻咽腔だけでなく、女性生殖器にも存在する<sup>13)</sup>。妊婦の膣培養でインフルエンザ菌を保菌しているのは1%未満と稀であるが、その多くはNTHiである<sup>13)</sup>。妊娠中にインフルエンザ菌を保菌している場合は、母体、胎児ともに侵襲型感染症に注意する必要がある。

気道内の細菌とウイルス感染との相互作用が示

唆され、インフルエンザ菌とRSウイルスの混合感染が重症化に關与する可能性が挙げられている<sup>14)</sup>。インフルエンザ菌は宿主の血小板活性化因子リセプターを介して宿主細胞に定着するが、RSウイルスは肺胞上皮細胞株A549上の血小板活性化因子リセプターの発現を亢進させる<sup>14)</sup>。加えて、RSウイルスの先行感染により、インフルエンザ菌の鼻咽腔定着率が上昇する<sup>14)</sup>。今回、母と2人の兄に感冒症状を認めており、家庭内濃厚接触でNTHiとRSウイルスがほぼ同時に伝播することで重症化した、あるいはRSウイルスの先行感染によりNTHiの鼻咽腔定着が促進され重症化したと考えられる。RSウイルス罹患児の状態が急激に悪化した場合には、NTHiによる混合感染を考慮した治療が必要である。

## 結 語

家庭内濃厚接触で伝播したと考えられた、生後3か月のNTHiによる重症肺炎、呼吸不全、敗血症の乳児例を経験した。本邦でも世界各国でもワクチン導入で原因微生物の変化が報告されており、今後NTHiなどのワクチン該当外の血清型による侵襲性感染症症例の更なる増加が予想される。新たな抗菌薬やワクチンの開発、導入と並行して、インフルエンザ菌の継続的な疫学データ収集が不可欠である。

## 文 献

- 1) 庵原俊昭, 柴山恵吾, 中野貴司, 谷口孝喜, 大石和徳, 小西 宏, 中山哲夫, 岡田賢司, 池田俊也: Hib, 肺炎球菌, HPV及びロタウイルスワクチン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. 平成26年度総括・分担研究報告書・平成27年度総括研究報告書.
- 2) Dworkin MS, Park L and Borchardt SM: The changing epidemiology of invasive Haemophilus influenzae disease, especially in persons > or = 65 years old. Clin Infect Dis. 44: 810-816, 2007.
- 3) 大西智子, 西屋克己, 嶋 緑倫: 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, 2015.
- 4) 武内 俊, 西村直子, 日尾野宏美, 川口将宏, 服部文彦, 堀場千尋, 後藤研誠, 細野治樹, 竹本康二, 尾崎隆男: 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, 2015.
- 5) 宇野浩史, 大熊智帆, 藤原倫昌, 喜多村哲朗: 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カ月の女児例. 小児感染免疫. 26: 207-211, 2014.
- 6) Van Eldere J, Slack MP, Ladhani S and Cripps AW: Nontypeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen. *Lancet Infect Dis*. 14: 1281-1292, 2014.
- 7) MacNeil JR, Cohn AC, Farley M, Mair R, Baumbach J, Bennett N, Gershman K, Harrison LH, Lynfield R, Petit S, Reingold A, Schaffner W, Thomas A, Coronado F, Zell ER, Mayer LW, Clark TA and Messonnier NE: Current epidemiology and trends in invasive *Haemophilus influenzae* disease-United States, 1989-2008. *Clin Infect Dis*. 53: 1230-1236, 2011.
- 8) 田村 誠, 木原美奈子, 砂田真理子, 林 藍, 古川奈央子, 木下大介, 小谷 牧, 山村玲理, 短田浩一, 西村 陽, 辻井 久: 無莢膜型インフルエンザ菌による新生児早発型敗血症をきたした極低出生体重児の1例. 日本新生児成育医学会雑誌. 27: 90-94, 2015.
- 9) Otsuka T, Chang B, Shirai T, Iwaya A, Wada A, Yamanaka N, Okazaki M; SADO-study Working Group. Individual risk factors associated with nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*: a Japanese birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 32: 709-714, 2013.
- 10) 大塚岳人, 岡崎 実: インフルエンザ菌b型(Hib) 保菌が意味すること 時間軸・空間軸・塩基配列型でみたHib 伝播. 感染症誌. 86: 103-108, 2012.
- 11) Forsgren A, Riesbeck K and Janson H: Protein D of *Haemophilus influenzae*: a protective nontypeable *H. influenzae* antigen and a carrier for pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis*. 46: 726-731, 2008.
- 12) 日本産科婦人科学会: 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014. : 295-297, 2014.
- 13) 寺本瑞絵, 西川 鑑, 塚田訓子, 馬場 剛, 山中郁仁, 岩崎雅宏, 遠藤俊明, 工藤隆一: 腔内微生物と早産・前期破水との関連について 1,000例の腔内細菌の解析. 産婦人科の実際 50: 1243-1248, 2001.
- 14) 横田伸一, 岡林環樹, 要藤裕孝, 堤 裕幸, 藤井暢弘: 耐性菌, 難治性感染症とバイオフィルムRSウイルス感染による肺炎球菌の細胞接着増強に対するホスホマイシンの抑制効果. BACTERIAL ADHERENCE & BIOFILM. 23: 59-63, 2010.

(平成30年5月17日受付)