

# 原著

## 当科5年間における小児重症インフルエンザ菌感染症とワクチン早期導入の必要性

Invasive childhood *Haemophilus influenzae* type b diseases in Nayoro

熊谷 百祐  
Moyu Kumagai

太田 圭  
Kei Ohta

佐藤 敬  
Takashi Sato

室野 晃一  
Koichi Murono

Key Words : *Haemophilus influenzae* type b, invasive disease, conjugate vaccine

### はじめに

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae* 以下HI) は小児において中耳炎, 副鼻腔炎, 肺炎などの起炎菌であるほか髄膜炎, 敗血症, 喉頭蓋炎, 蜂窩織炎などの重症感染症を起こす<sup>1)</sup>. HIは莢膜の有無により莢膜型・無莢膜型があり, 莢膜型は更にa~fの6種類の血清型に分類される. 中耳炎, 副鼻腔炎などの局所感染症の起炎菌が無莢膜型であるのに対し, 髄膜炎, 喉頭蓋炎, 蜂窩織炎などの菌血症に伴う全身感染症の起炎菌は主に莢膜型であり, そのほとんどがb型 (*Haemophilus influenzae* type b; Hib) である<sup>1)</sup>.

欧米では15年以上前からこのHibに対するワクチンが導入され, その劇的な効果によりこの菌による髄膜炎などの重症感染症は1991年以降ほとんどみられない状況にある<sup>2),3)</sup>. さらに2005年10月現在このワクチンの採用国は世界で100カ国以上に及んでいる<sup>4)</sup>. しかしわが国ではいまだにこのワクチンが導入されておらず髄膜炎など重症Hib感染症があとを断たない<sup>5)</sup>.

当院小児科において2001年から2005年の間に重症インフルエンザ菌全身感染症10例を経験した. 本稿ではこれらの症例を検討するとともにわが国におけるHibワクチン早期導入の必要性を強調したい.

### 対象・方法

2001~2005年において当科で血液培養または髄液培養からHIが分離された10症例を対象とした. 診療録を基に後方視的臨床検討を行った.

分離されたHIの血清型および遺伝子解析によるβラクタマーゼ産生については北里大学北里生命研究所感染情報学研究室に依頼して行った<sup>6)</sup>.

### 結果

表1に10例の重症HI感染症の年齢・性, 診断名および分離株の血清型, βラクタマーゼ産生, アンピシリン (ABPC) の最小発育阻止濃度 (MIC) を示す. 年齢は3ヶ月から5歳5ヶ月までで, 男子8例, 女子2例であった. 診断は髄膜炎6例, 敗血症2例, 蜂窩織炎1例, 急性喉頭蓋炎1例であった. これらの症例の血液培養または髄液培養より分離されたHIについて, 血清型を調べた7株中すべてがb型と判明した. また分離株のABPC感受性については, 症例8の株が0.5 μg/mlであった以外は0.25以下であった. 調べた7株の中にβラクタマーゼ産生株はなかった.

表2に10症例の治療および合併症・後遺症についてまとめた. 抗生剤はcefotaxime (CTX), ceftriaxone (CTRX), panipenem (PAPM) が中心であった. 髄膜炎症例ではデキサメサゾン, ガンマグロブリンを併用した. 入院期間は8~47日間であった. 合併症については症例3では基礎疾患として心室中隔欠損症があり, 感染性心内膜炎を併発した. また症例9では硬膜下膿瘍を合併し, 脳外科的処置が施行され, その後も抗けいれん薬の内服を継続している.

これら10症例のうち最重症例と考えた症例9 (髄膜炎) および症例10 (急性喉頭蓋炎) の2症例を提示する.

症例9: 1才5か月, 女兒. 髄膜炎.

主訴: 発熱

家族歴: 特記事項なし.

**既往歴：**周産期異常なし。精神運動発達歴異常なし。1才1ヶ月時に熱性痙攣、1才3ヶ月時に敗血症（HIによる）及び2回目の熱性痙攣にて当科に入院している。脳波検査上は異常所見を認めず、以降は発熱時にジアゼパム坐薬の予防投与を行っていた。

**経過（図1）：**第1病日発熱した際は自宅でジアゼパム坐薬を使用し様子を見ていた。第2病日発熱が持続するため、当院救急外来を受診したが、抗生剤投与はされていなかった。第3病日に当科外来を受診し、血液検査上CRP著明高値、凝固系検査値異常など重症細菌感染症およびDIC併発が疑われ入院管理となった。外来では意識清明で全身状態は特変無かったが、入床時にはぐったりしており、入院処置の際けいれん発作を起こした。ジアゼパム、ミダゾラムの静注、フェニトイン点滴静注を施行し、約40分の後けいれん発作は止まった。臨床症状や血液検査結果より、細菌性髄膜炎などの重症感染症及びこれに伴うDICと考え、同日より抗生剤をCTRX, PAMPとし、グリセオール、デキサメタゾン、ウリナスタチン、フサン、

AT-Ⅲ、ビタミンK投与による治療を開始した。γグロブリン製剤も併用した。DIC及び頭蓋内圧亢進を考慮し入院当日には髄液検査は行わなかった。翌日血液培養にてインフルエンザ桿菌陽性である結果を受け、CTRX単剤とした。またこの日行った髄液検査では好中球優位の著明な細胞増多を認め髄膜炎の診断を得た。

発熱は持続し、入院6日目（第8病日）に再びけいれん発作が起これり、硬膜下水腫・膿瘍の出現を疑い頭部CTを施行した。入院翌日の頭部CTと比較し、境界が造影される硬膜下腔の拡大を認め（図2A）、血液検査結果も併せ硬膜下膿瘍と診断し再度PAMPを加えた。発熱が続きけいれん発作がその後も頻発し始め、入院8日目（第10病日）の造影CTでは硬膜下腔が更に拡大したため（図2B・C）、旭川医科大学病院へ転院し、脳外科的処置を行った。その後再び当科に入院後は順調に経過して退院となった。現在1歳11ヶ月であり、精神運動発達に問題はないものの、抗痙攣薬内服を継続している。

表1 重症インフルエンザ菌感染症10症例と分離株の性状

症例	発症年齢・性	診断名	分離されたインフルエンザ菌の性状		
			血清型	βラクタマーゼ産生	ABPCのMIC
1	4歳8ヶ月・男	髄膜炎	b	BLNAS	0.25
2	1歳7ヶ月・男	髄膜炎	b	BLNAS	0.25
3	8ヶ月・女	髄膜炎	b	BLNAS	0.25
4	3ヶ月・男	敗血症	ND	ND	ND
5	5歳5ヶ月・男	敗血症	ND	ND	ND
6	1歳3ヶ月・男	髄膜炎	b	BLNAS	0.12
7	2歳3ヶ月・男	髄膜炎	b	BLNAS	0.12
8	8ヶ月・男	頬部蜂窩織炎	b	BLNAR	0.5
9	1歳5ヶ月・女	髄膜炎	b	BLNAS	0.12
10	3歳11ヶ月・男	急性喉頭蓋炎	ND	ND	ND

BLNAS: β-lactamase non productive ampicillin sensitive. BLNAR: β-lactamase non productive ampicillin resistant. ND:未実施 ABPC:ampicillin MIC:minimal inhibitory concentration(μg/ml)

表2 治療・入院期間・合併症

症例	発症年齢・性	診断名	治療（入院期間）	合併症・後遺症
1	4歳8ヶ月・男	髄膜炎	抗生剤（ABPC+CTX）, DXM, $\gamma$ -gl, グリセオール（16日間）	なし
2	1歳7ヶ月・男	髄膜炎	抗生剤（ABPC+CTX）, DXM, $\gamma$ -gl, PB, グリセオール（26日間）	なし
3	8ヶ月・女	髄膜炎	抗生剤（CTX→PAPM-BP）, DXM, $\gamma$ -gl, PB, グリセオール（41日間）	感染性心内膜炎
4	3ヶ月・男	敗血症	抗生剤（FMOX→CTX）（8日間）	なし
5	5歳5ヶ月・男	敗血症	抗生剤（CTRX）（9日間）	なし
6	1歳3ヶ月・男	髄膜炎	抗生剤（CTX→PAPM-BP）, DXM, $\gamma$ -gl, DZP, グリセオール（17日間）	なし
7	2歳3ヶ月・男	髄膜炎	抗生剤（CTX→PAPM-BP）, DXM, $\gamma$ -gl, PB, グリセオール（41日間）	なし
8	8ヶ月・男	頬部蜂窩織炎	抗生剤（PAPM-BP）（9日間）	なし
9	1歳5ヶ月・女	髄膜炎	抗生剤（CTRX+PAPM-BP→MERP）, DXM, $\gamma$ -gl, DZP, MDZ, PHT, グリセオール, 抗凝固療法（当院と転院先での合計47日間）	DIC, 硬膜下膿瘍（PHT内服中）
10	3歳11ヶ月・男	急性喉頭蓋炎	抗生剤（CTX→CTRX）, DXM, $\gamma$ -gl, 人工呼吸管理（12日間）	なし

ABPC: ampicillin, CTX: cefotaxime, FMOX: flomoxef, PAPM: panipenem, CTRX: ceftriaxone, MERP: meropenem, DXM: dexamethazone,  $\gamma$ -gl.:  $\gamma$ -globulin, PB: phenobarbital, DZP: diazepam, PHT: phenytoin

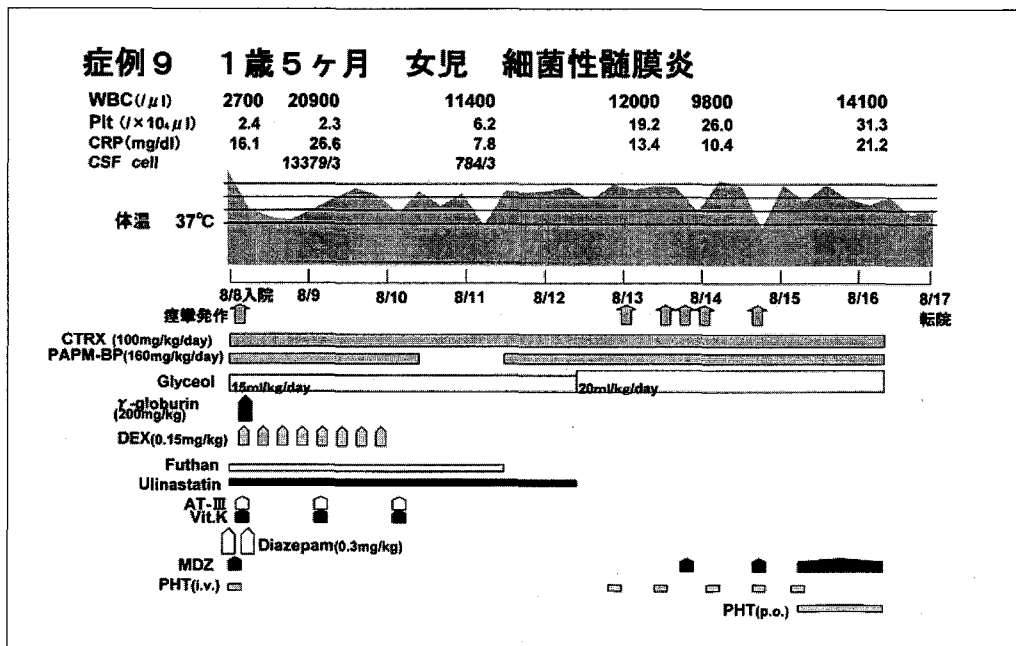
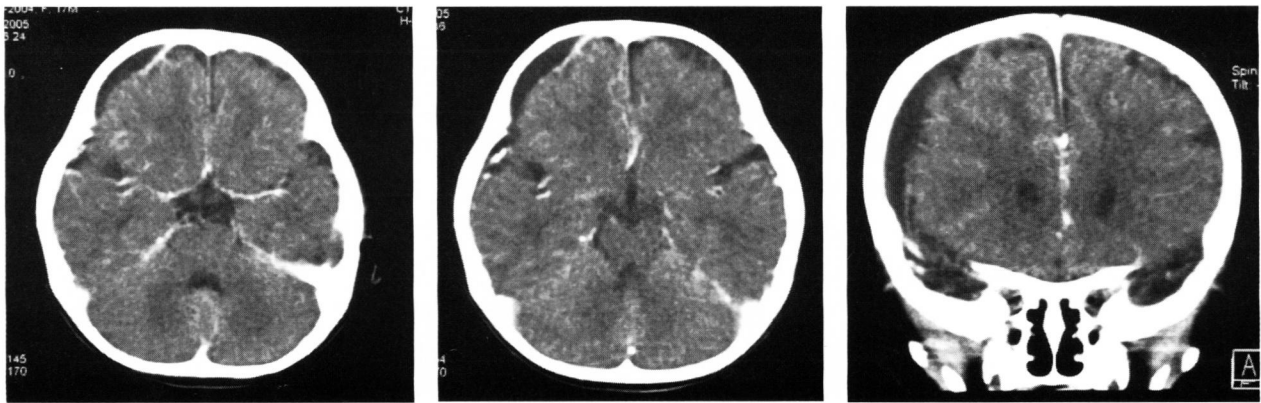


図1 症例9の臨床経過



A 入院6日目(第8病日)

B 入院8日目(第10病日)

C 入院8日目(冠状断)

図2 症例9の頭部造影CT所見

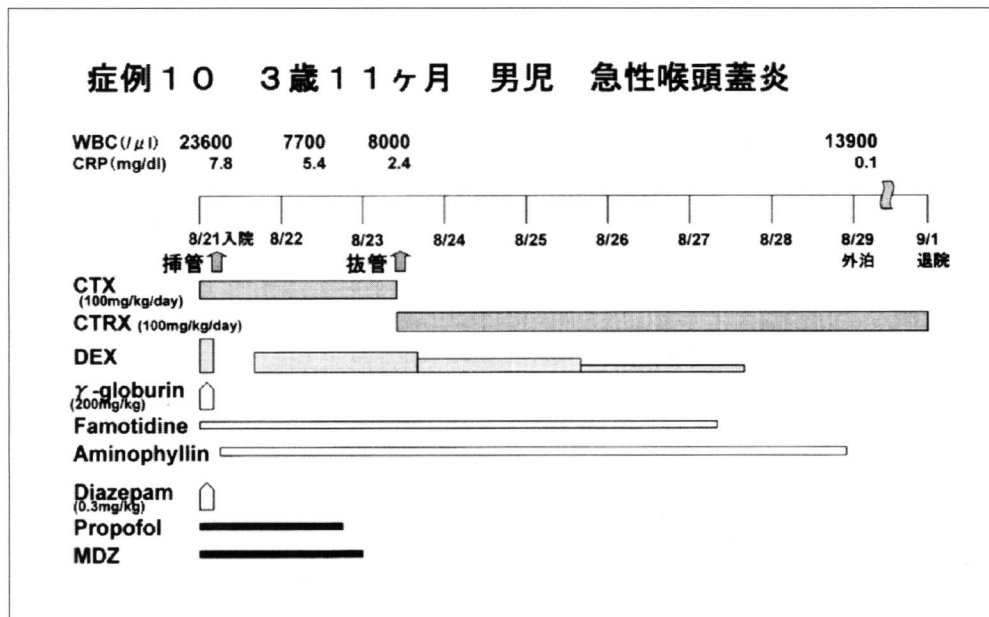


図3 症例10の臨床経過

**症例10:** 3才11か月, 男児. 急性喉頭蓋炎.

**主訴:** 発熱, 呼吸困難

**家族歴・既往歴:** 特記事項なし.

**経過 (図3):** 第1病日の夜間より発熱, 咳嗽が出現し, 次第に犬吠様となり呼吸苦が出現したため当院救急外来を受診した. 当直医師により吸入・アミノフィリン点滴静注施行された. しかし改善なく当科医師診察のもとエピネフリン, デキサメタゾン吸入を行い入院管理となった. 入院後, 急速に呼吸困難が進行し, 不穏・チアノーゼが出現

したため麻酔科, 耳鼻咽喉科医師の待機体制の下に気管内挿管し人工呼吸管理を行った. 挿管時, 喉頭展開の際に著明に腫脹・発赤した喉頭蓋を認め急性喉頭蓋炎と診断した. 抗生剤CTXを投与しアミノフィリン, デキサメタゾン, ガンマグロブリンも併用した. 第3病日に血液培養よりHIが分離され, 薬剤感受性を考慮しCTRXへ変更した. また同日には解熱し, 喉頭蓋所見も改善していたため抜管となった. その後症状の再燃無く, 第12病日退院となった. 現在後遺症は認めていない.

## 考 察

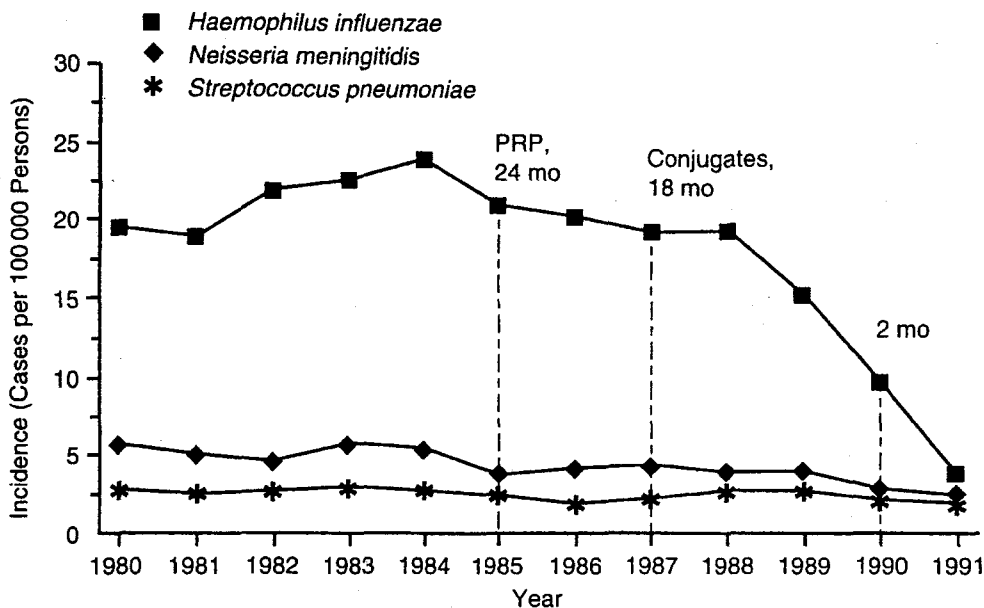
Hibは小児で最も重篤な感染症の一つである細菌性髄膜炎において最も分離頻度の高い原因菌であり、敗血症、急性喉頭蓋炎、蜂窩織炎など血行性重症感染症の起炎菌である<sup>1)</sup>。わが国におけるインフルエンザ菌全身感染症に関する全国68施設224例の集計では髄膜炎93.3%、喉頭蓋炎1.3%、関節炎2.7%、肺炎・膿胸3.1%、敗血症0.9%であった<sup>7)</sup>。また1994年および1996～1997年の細菌性髄膜炎の全国調査<sup>8), 9)</sup>ではHibが起炎菌として最も多くそれぞれ43%、54%を占めていた。その死亡率は1.4%および4.6%で、聴力障害、発育遅滞、てんかん、水頭症などの神経学的後遺症はそれぞれ15%、30%であった。この2つの報告から推定される本邦でのHib髄膜炎の罹患率は5歳未満の人口10万人当たり年間発症は4.0人および7.5人である。このようなHib髄膜炎の発生状況はごく最近の全国調査<sup>9)</sup>においても変わっていないのが現状である。

今回我々は当科において最近5年間で10例の重症HI感染症を経験した。このうち髄膜炎症例は6例であり、居住地別にみると1例を除いて名寄市内および近隣の町であった。当科の診療圏である名寄市および近隣10町村の5歳未満の小児人口は約3000人で、これを基にHib髄膜炎の発症率

を算出すると5歳未満の人口10万当たり年間約30人となる。これは先ほどのわが国全体の発症率(4.0および7.5)に比べるとひじょうに高いと思われる。髄膜炎6例中幸い死亡例はなく、また神経学的後遺症も現在のところみられていないが、1例は詳述したように硬膜下膿瘍を合併し脳外科的処置を要した。また急性喉頭蓋炎の症例では急速に致死呼吸困難となり、緊急の挿管管理によって救命しえた。

米国では1985年にHibワクチンが認可され、その後carrier proteinによって免疫原性を高めたHib conjugate vaccineが普及するに及んでHib髄膜炎は激減した<sup>2)</sup>(図4)。現在では欧米のほか日本以外の多くのアジア諸国も含め世界100カ国以上で採用されている<sup>4)</sup>。本邦でも、Hibワクチンの臨床試験が2001年にすでに実施され、その有効性・安全性が報告<sup>10)</sup>されているにもかかわらずいまだ認可に至っていない。

今回我々の症例から分離されたHIでは明らかなABPC耐性株はみられなかったが、全国的に耐性化は進んでいる<sup>5)</sup>。また髄膜炎では早期の適切な抗生剤投与にもかかわらず死亡・後遺症を伴う症例が少なくない。今回我々が経験したHib症例もやはり重篤であった。わが国でのHibワクチン導入が急務である。



—Bacterial meningitis in children less than 5 years old according to the National Bacterial Meningitis Reporting System, 1980 through 1991 (20 continuously reporting states). Licensure dates of polyribosyl-ritol phosphate (PRP) and conjugate vaccines are indicated.

図4 ワクチンによる小児Hib髄膜炎の激減(文献2)より

## おわりに

2001～2005年に当科で経験した10例の重症インフルエンザ菌感染症を検討した。10例中6例が髄膜炎であり、そのうち1例は脳外科的処置を要した。急性喉頭蓋炎の1例では緊急の挿管管理によって救命しえた。調べた起炎菌7株すべてがtype bであった。わが国での早急なワクチン導入が必要である。

文 献
-----

- 1) Daum RS : *Haemophilus influenzae*. Ed.By Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Nelson Textbook of Pediatrics 17 th ed. Saunders. Philadelphia, p904-908, 2004
- 2) Adams WG, Deaver KA, Cochi SL et al : Decline of childhood. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. JAMA 269 : 221-226, 1993
- 3) Peltola H, Kilpi T, Anttila M : Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunization with conjugate vaccines. Lancet 340 : 592-594, 1992
- 4) 神谷 齋：これからの予防接種。小児感染免疫17：335-340, 2005
- 5) 砂川慶介, 野々山勝人, 大石智洋ほか：本邦における小児化膿性髄膜炎の動向 (2003～2004)。感染症誌80：27-38, 2006
- 6) 長谷川恵子, 千葉菜穂子, 小林玲子ほか：化膿性髄膜炎から分離された*Haemophilus influenzae*の疫学的解析—1999年から2003年の分離株について—。感染症誌78: 835-845, 2004
- 7) 上原すゞ子, 寺島周, 中村明。わが国の小児インフルエンザ菌感染症の実態。小児科24：1517-1526, 1983
- 8) 上原すゞ子, 神谷齋, 富樫武弘ほか：わが国の小児インフルエンザ菌髄膜炎の疫学調査成績 (1994年)—細菌性髄膜炎との対比ならびに罹患率—。日児誌102：656-665, 1998
- 9) 加藤達夫, 上原すゞ子, 神谷齋ほか：わが国におけるHib髄膜炎の発生状況—1996～1997年のプロスペクティブ調査結果—。小児感染免疫10：209-214, 1998
- 10) 富樫武弘：インフルエンザ菌b型ワクチン (HibワクチンDF-098) の第三相臨床成績—初回接種の成績—。小児感染免疫14：241-245, 2002