

## 症例報告

# βラクタマーゼ陰性 ampicillin 耐性インフルエンザ桿菌による細菌性髄膜炎の1乳児例

浜松赤十字病院 小児科  
角野敏恵, 川田康介, 福田邦夫

### 要旨

症例は6ヶ月男児。7日前から持続する発熱、活気低下を主訴に来院した。髄液からインフルエンザ桿菌が検出され細菌性髄膜炎と診断し、CTRX+PAPM/BPで治療を開始した。経過中 low-BLNAR (βラクタマーゼ陰性 ampicillin 耐性インフルエンザ桿菌) と判明後 MEPM を使用し、再燃は認めなかった。退院後1ヶ月で水頭症を認め現在外来で経過観察中である。

### Key words

細菌性髄膜炎, 乳児, βラクタマーゼ陰性 ampicillin 耐性インフルエンザ桿菌

## I. はじめに

小児期の細菌性感染症は抗生物質の進歩に伴い予後の改善を認めているが、細菌性髄膜炎はなお死亡例、神経学的後遺症を残す例もあり依然として重篤な疾患である。今回我々はβラクタマーゼ陰性 ampicillin 耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) による細菌性髄膜炎の1乳児例を経験したので報告する。

## II. 症例呈示

### 症例

6ヶ月男児

### 主訴

発熱、不機嫌、活気低下

### 現病歴

平成15年10月10日より発熱、不機嫌が出現したが、哺乳力は良好だったため様子を見ていた。10月14日一旦解熱したものの10月15日再び発熱したため近医を受診し当科を紹介された。哺乳力は良好であり、また大人しく寝ていたため自宅で一晚様子を見ていた。翌16日当科を受診し入院した。

### 家族歴

患児の父、兄が1週間前に下痢をしていた。

### 出生、既往歴

38週出生体重3058g 正常分娩で出生。発育、発達に特記すべき事なし。

### 入院時現症

体重8200g, 体温37.2℃, 脈拍132/分, 顔色不良, 活気なし, 項部硬直を認め易刺激性, 傾眠傾向を認めた。意識レベルはJCSⅢ-200であった。

### 入院時検査所見 (表1)

WBC 12240/μl, CRP 10.6 mg/dl, 髄液の外観は混濁し有核細胞数 8144/3 μl, 血液培養で *Salmonella* 0-9 群, 髄液培養では *H. influenzae* (low BLNAR) が検出された。

### 入院後経過 (図1)

髄液塗抹検査によりグラム陰性桿菌が検出され、起炎菌としてインフルエンザ桿菌が疑われた。細菌性髄膜炎と診断しセフトリアキソン (CTRX) 100mg/kg/day, パニペネム/ベタミプロン (PAPM/BP) 120mg/kg/day, 同時にγグロブリン200mg/kg/day, デキサメタゾン (0.2mg/kg/回, 1日3回), グリセオールの投与を行った。血小板の減少, PT活性の低下より pre DIC と考えメシル酸ガベキサート (FOY), ATⅢを投与した。

入院3日目 (10月18日) に左上肢から始まる強直性痙攣がみられた。脳波上明らかな異常は認めなかった。同日の頭部CTでは入院時 (図2左)

表1 入院時検査所見

末梢血		免疫学的検査	
WBC	12240/ $\mu$ l	CRP	10.6 mg/dl
(stab 40%, seg 32%, lymph 23%, mono 4%)		IgG	814 mg/dl
RBC	$3.79 \times 10^6$ / $\mu$ l	IgA	61 mg/dl
Hb	9.8g/dl	IgM	80 mg/dl
Ht	29.90%	凝固	
Plt	$7.6 \times 10^4$ / $\mu$ l	PT時間	14.3秒
生化学的検査		PT活性	49%
T-Bil	3.1mg/dl	APTT	29.1秒
AST	44 IU/l	Fib	411 mg/dl
ALT	36 IU/l	FDP	4.8 $\mu$ g/ml
LDH	376 IU/l	髄液検査	
CK	26 IU/l	細胞数	8144/3 $\mu$ l
BUN	11.5mg/dl	poly	96%
Cr	0.16mg/dl	Pro	83 mg/dl
Na	131 mEq/l	Glu	1mg/dl
K	4.1 mEq/l	細菌培養検査	
Cl	98 mEq/l	Blood	<i>Salmonella O-9</i>
Ca	8.2 mg/dl	Liquior	<i>H.influenzae</i> (low BLNAR)
Glu	137 mg/dl		

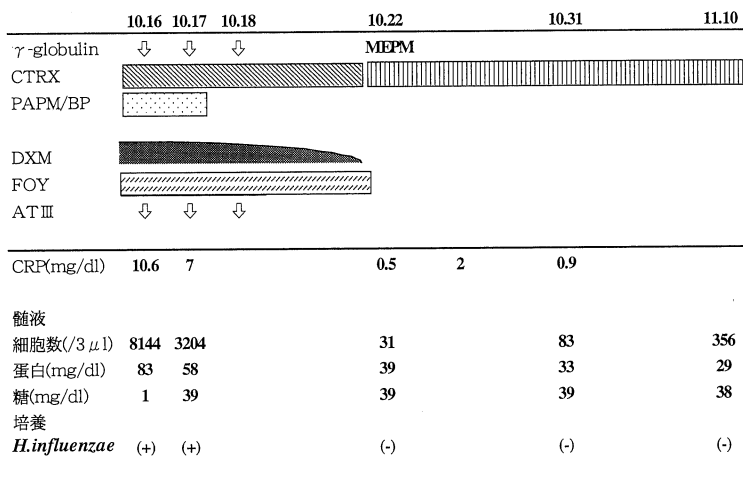


図1 入院後経過

より見られる左前頭部の硬膜下水腫以外は新たな所見は見られなかった。その後、痙攣は認めなかった。

10月22日に起炎菌が $\beta$ ラクタマーゼ陰性 ampicillin 耐性インフルエンザ菌 (low BLNAR) と判明, CTRX よりメロペネム (MEPM) へ変更した。意識レベルは入院時 JCS III-200であったが、

徐々に改善し入院翌日にはII-20, 入院5日目にはII-10入院後1週間より経口哺乳が可能となり手遊びをするようになった。

デキサメタゾン終了後CRP, 髄液細胞数の再上昇が見られたが全身状態は良好であり再燃とは考えにくく経過観察とした。11月17日に退院した。退院前の聴性脳幹反応は正常であったが、頭部



図2 頭部CT  
左：入院時，右：退院1ヶ月後

CTでは硬膜下水腫は縮小したものの脳室拡大を認めた。

現在患児は生後8ヶ月であるが4ヶ月時には可能であった定額が不能になり，筋緊張の低下が見られている。退院1ヶ月後の頭部CT(図2右)では脳室拡大が進行しており水頭症と診断し，現在外来で経過観察中である。

### Ⅲ. 考 察

近年の小児の細菌性髄膜炎の原因菌としてはインフルエンザ菌が最も多くさらに増加の傾向を示していると言われている。小児細菌性髄膜炎の全国調査によると1997年7月以降3年間で細菌性髄膜炎428例中インフルエンザ桿菌によるものは204例(47.7%)，肺炎球菌は87例(20.3%)と起炎菌としてインフルエンザ桿菌が最も多かった<sup>1)</sup>。BLNARはすでに1980年代に報告されているが，ペニシリン系薬が優位に使用されている欧米では現在でもまれな耐性菌であるのに対し，本邦においては軽度耐性のBLNAR(low-BLNAR)が25%，BLNARは15%前後の分離率とこの3年間で急速に増加してきており，小児科領域では難治性中耳炎，細菌性髄膜炎などで問題となっている<sup>2)</sup>。このようにインフルエンザ菌の薬剤耐性も進行しているため，細菌性髄膜炎に対しての従来のempiric therapyであるABPC+CTX or CTRXでは治療に失敗する例も増加しており，これに代わっ

てβラクタム+カルバペネムの組み合わせで開始する施設が増加している<sup>3), 4)</sup>。今回も塗抹検査の結果がグラム陰性桿菌であったことより起炎菌はインフルエンザ桿菌を第一に考え，また耐性菌の可能性も否定出来ないためCTRX+PAPM/BPを選択した。入院翌日にインフルエンザ桿菌と判明しCTRX単剤にしたが，経過中PCRによりlow-BLNARと判明後MEPMに変更し良好な経過を得た。ディスク法による感受性検査だけでは最近のABPC，CTXなどの低感受性が正しく読み取れないので特にBLNAR株の検索にはPCRなど遺伝子レベルの検索が望ましい。

今回の症例は血液培養からはサルモネラ菌が検出されインフルエンザ桿菌は検出されなかった。推測の域をでないが患児の家族が下痢を起こしていた事よりサルモネラ菌の敗血症にインフルエンザ菌髄膜炎を合併したのではないかと考えられる。また今回の症例は発熱7日目に初めて小児科を受診している。当初より細菌性髄膜炎であったとすれば緩徐な経過をたどった訳であるが，一般的に細菌性髄膜炎は急激な経過をたどる事が多い。この事からも，前述の推測のように経過の途中から髄膜炎を併発したのではないかと考えられる。

2種類の細菌感染を来たしpre-DICになったにもかかわらず救命しえたが，残念ながら発育の遅延，水頭症を後遺症として認めた。

今回の症例で認められた水頭症は，細菌性髄膜炎の合併症として外科治療の適応となる重要な病態の一つである。脳室内やくも膜下腔の炎症性変化により，髄液の通過障害あるいは吸収障害が生じ，脳室拡大を示す。病変の進行により急速型と緩徐型があり，頭蓋内圧亢進症状や痙攣発作を示すとともに，知能精神発達の原因ともなる。発生頻度は決して低いものではなく，20~35%に見られる事が報告されている<sup>5)</sup>。今回の症例も定期的に頭部CTを含めた経過観察を行い必要であれば外科的治療を検討している。

全身感染症をおこすインフルエンザ桿菌のほとんどが莢膜型(主にb型)である。海外では100カ国以上でHibワクチンが導入され，全身性感染症，特に髄膜炎の著しい減少を認め，ワクチンを使用しない場合の抗菌薬療法などの諸費用に比べ

Hib ワクチンで予防した方が経済的であるといった効果も含め大きな成果を上げている。

我が国では現在臨床試験がほぼ終了した段階でワクチンの認可はまだであり諸外国との実情とは懸け離れている。抗菌薬多剤耐性菌時代において早急な Hib ワクチン導入が望まれる<sup>1), 2)</sup>。

稿を終えるにあたりインフルエンザ菌の薬剤耐性を調べていただきました北里大学生命科学研究所生方公子先生に深謝致します。

## 文 献

- 1) 黒崎知道. インフルエンザ菌感染症. 日本臨床 2003 ; 61 : 418-422.
- 2) 生方公子. 薬剤耐性菌 BLNAR. 日本臨床 2003 ; 61 : 176-181.
- 3) 石川智明, 櫻井嘉彦, 石原卓ほか. デキサメタゾン療法を併用した  $\beta$  ラクタマーゼ陰性 ampicilin 耐性インフルエンザ桿菌による細菌性髄膜炎の 1 例. 小児科臨床 2003 ; 56 : 2025-2029.
- 4) 砂川慶介, 野々山勝人. 多剤耐性化と抗菌薬治療の変化. 小児科臨床 2003 ; 56 : 1955-1962.
- 5) 遠藤俊郎, 高久晃. 細菌性髄膜炎の合併症 : 外科的立場から. 小児内科 1996 ; 28 : 910-913.

1) 黒崎知道. インフルエンザ菌感染症. 日本臨