原　著

肺炎球菌結合型ワクチン普及下における重症肺炎球菌感染症に対するリスク管理

富山県立中央病院　小児科
五十嵐淳平，西山　真未，作村　直人，上野　和之，
宮下　健悟，藤田　修平，五十嵐　登，畑崎　喜芳

要　旨

小児の肺炎球菌感染症は，髄膜炎や菌血症といった致死的な疾患の原因となる．かつては生後３～36ヶ月の発熱児で白血球数15000/㎣以上の場合は血液培養を採取し，培養結果が出るまで抗生剤で治療する必要がある，という基準があった．しかし，13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）導入によって，重症肺炎球菌感染症の数は激減した．一方で，非PCV13血清型肺炎球菌による髄膜炎や菌血症の割合は近年増えている．当院小児科の血液培養で肺炎球菌陽性例を振り返り，PCV13普及前後の臨床像の変化を分析した．ワクチン普及下においても，軽微な症状で肺炎球菌菌血症に罹患している患児は稀に存在する．その患児らの血液検査結果では，全例で白血球数・好中球数増多やCRP上昇を認めた．血液検査結果を参考に血液培養を採取することが重症例の見逃しを防ぐことができる可能性があることが示唆された．

key words：肺炎球菌，肺炎球菌結合型ワクチン，血液培養

富山県立中央病院医学雑誌 2023；46（1・2）16－21

はじめに

小児の肺炎球菌感染症は，髄膜炎や菌血症といった致死的な疾患の主要な原因となる[1]．肺炎球菌ワクチンの普及は，世界中で小児の重症肺炎球菌感染症の数を減少させた．日本では，2013年４月に沈降７価肺炎球菌結合型ワクチン（7-valent pneumococcal conjugate vaccine：PCV7）が定期予防接種となった．同年６月に沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（13-valent pneumococcal conjugate vaccine：PCV13）が製造販売承認取得され，11月からは定期予防接種となった．一方で，非PCV13血清型肺炎球菌による髄膜炎や菌血症の割合は近年増えている[2]．当院小児科の血液培養で肺炎球菌陽性例を振り返り，肺炎球菌ワクチン普及前後での臨床像の変化を分析した．肺炎球菌菌血症は治療せず放置した場合は，髄膜炎や敗血症など重症感染症に進展することがある．肺炎球菌ワクチン普及下において，どのような臨床像が重症肺炎球菌感染症を来すかを分析し，どのような診療すれば見逃す可能性を低くなるかについて考察をした．

対象および方法

対象は，2007年４月から2022年９月に富山県立中央病院を受診し，血液培養検査で肺炎球菌が検出された15歳以下の小児とした．当院の小児科を受診した15歳以下の小児で血液培養を施行された小児の中で肺炎球菌が陽性になった症例を，電子診療録を参照し，患者像（年齢，症状，最終診断名，基礎疾患の有無など），受診までの経緯，採血検査結果を後方視的に分析した．PCV13普及前を2013年３月以前とし，PCV13普及後を2013年４月以降とした．重症肺炎球菌感染症は，敗血症と細菌性髄膜炎にした．

結　果

当院の小児科を受診した15歳以下の小児で血液培養を施行された患児は，2007年４月から2013年３月まで1672人で，その中で培養が陽性であった数は184人（全体の5.0％）であり，更に肺炎球菌が陽性であった数は18人（全体の1.0％）であった．2013年４月から2022年９月までは，血液培養総件数は2051人で，そ

の中で陽性であった数は138名（全体の5.8％）であり，更に肺炎球菌が陽性であった数は8人（全体の0.34％）であった．肺炎球菌が陽性になった例は合計26例であった．年齢に関しては，生後3ヶ月から5歳までであった．生後3ヶ月以下は1名，生後4ヶ月から1歳未満は5例，1歳から3歳までは18名，4歳以降は2名であった．性別に関しては，男児10名，女児16名であった．PCV13普及前は18名，PCV13普及後は8名だった．肺炎球菌の血液培養陽性数の推移を図1に示す．

PCV13普及後の8名中7名は，PCV7またはPCV13のいずれかを3回以上接種していた．1例は，電子診療録にワクチン接種の有無の記載が未記載であった．基礎疾患を有していた症例は2名であった．1名は先天性心疾患と無脾症を有していた．もう1名は，早産児・極低出生体重児・出血性水頭症に対して脳室-腹腔シャント術後・脳性麻痺を有していた．血液培養で検出された肺炎球菌の中で，PSSP（Penicillin Susceptible Streptococcus Pneumoniae：ペニシリン感受性肺炎球菌）は11例，PISP（Penicillin Intermediate Streptococcus Pneumoniae：ペニシリン低感受性肺炎球菌）は13例，PRSP(Penicillin Resistant Streptococcus Pneumoniae：ペニシリン耐性肺炎球菌)は2例だった．その中で肺炎球菌の血清型が判明していたものは2例であり，19A（PCV13血清型）と15A（非PCV13血清型）であった．19Aは2012年（PCV13普及前），15Aは2022年（PCV13普及後）に認めた．細菌性髄膜炎を呈した例は，15Aであった．

PCV13普及前後における年齢層の分布の推移を図2に示す．

PCV13普及前では，生後3ヶ月以下は1名，生後4ヶ月から1歳未満は4例，1歳から3歳までは13名，4歳以降は0名であった．PCV13普及後では，生後3ヶ月以

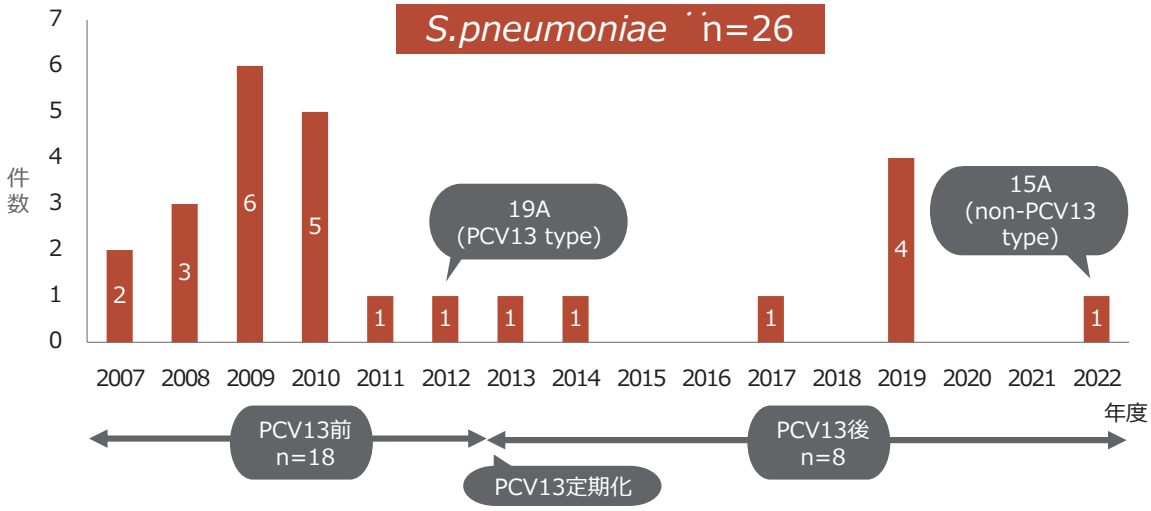

図1　肺炎球菌の血液培養陽性数の推移（2007年4月～2022年9月）

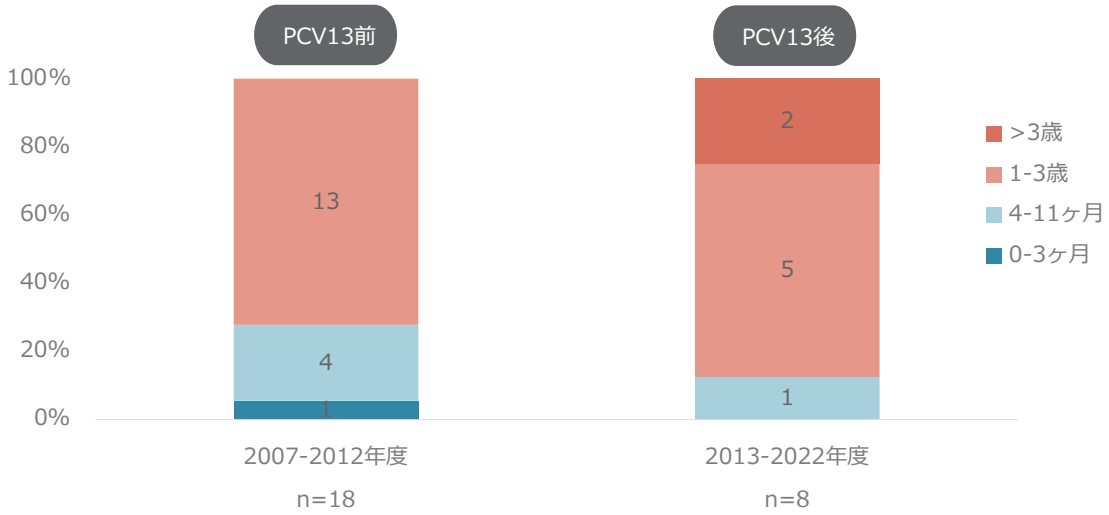

図2　PCV13普及前後の肺炎球菌菌血症を罹患した年齢層の分布の推移（グラフ内の数字は患者数）

下は１名，生後４ヶ月から１歳未満は１例，１歳から３歳までは５名，４歳以降は２名であった．全体を通して，１歳から３歳の割合が大きかった．PCV13 普及前と比較して，PCV13 普及後は年齢層が高くなった．

症状に関しては，全例で発熱を認めた．PCV13 普及前後で比較した発熱以外の症状の分布の推移を図３に示す．発熱以外に複数の症状があった場合は，診療録上最も症状の程度が大きいと思われたものを採用した．

PCV13 普及前は，咳・鼻水が９名，嘔吐が２名，痙攣が４名，眼瞼浮腫が１名，点状出血が１名，不明熱が１名であった．PCV13 普及後は，咳鼻水が３名，嘔吐が２名，痙攣が１名，眼瞼浮腫が１名，関節痛が１名であった．全体を通して，咳・鼻水の割合が大きかった．また，PCV13 普及前後で症状の分布には大きな違いはなかった．

PCV13 普及前後における最終診断名の分布の推移を図４に示す．

PCV13 普及前では，肺炎・気管支炎・中耳炎が７名，眼窩周囲蜂窩織炎が１名，扁桃炎が１名，occult bacteremia（発熱以外に軽度の上気道症状しか認めず，全身状態は良いが菌血症である病態）が９名であった．PCV13 普及後では，髄膜炎が１名，敗血症が１名，肺炎・気管支炎・中耳炎が５名，眼窩周囲蜂窩織炎が１名であった．全体を通して，肺炎・気管支炎・中耳炎の割合が大きかった．PCV13 普及前は，occult bacteremia の割合が最も多かった．PCV13 普及後は，occult bacteremia と診断された症例は認めなかった．PCV13 普及後で，敗血症や細菌性髄膜炎といった重症細菌感染症は２名認めた．敗血症を呈した症例は，先天性心疾患・無脾症の基礎疾患を有していた．

PCV13 普及前後における入院時の血液検査における白血球数，好中球数，CRP 値の分布を図５に示す．PCV13 普及前の 18 例中３名は，血液像の記録が電子診療録に

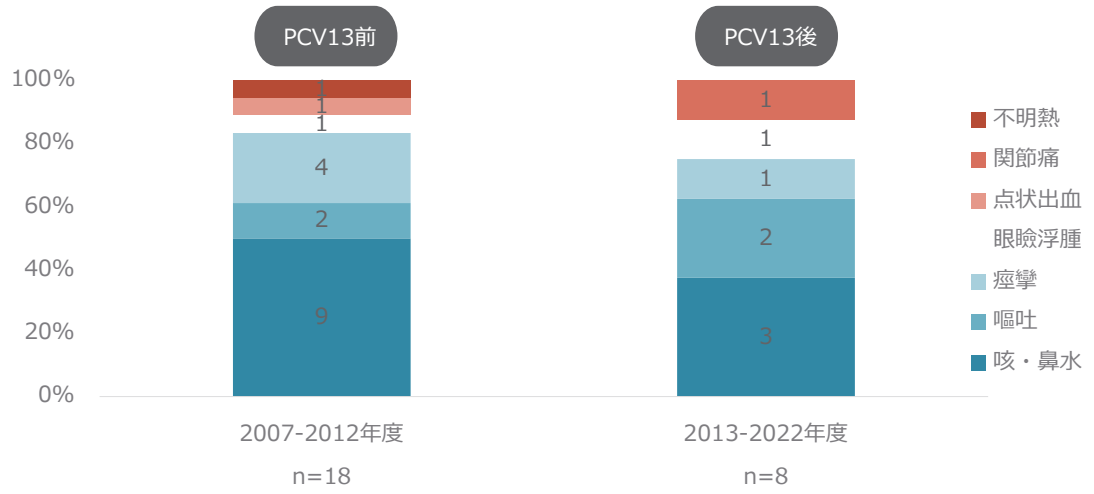

図３　PCV13 普及前後の発熱以外の症状の分布の推移（グラフ内の数字は患者数．発熱以外に複数の症状があった場合は，診療録上最も症状の程度が大きいと思われたものを採用した．）

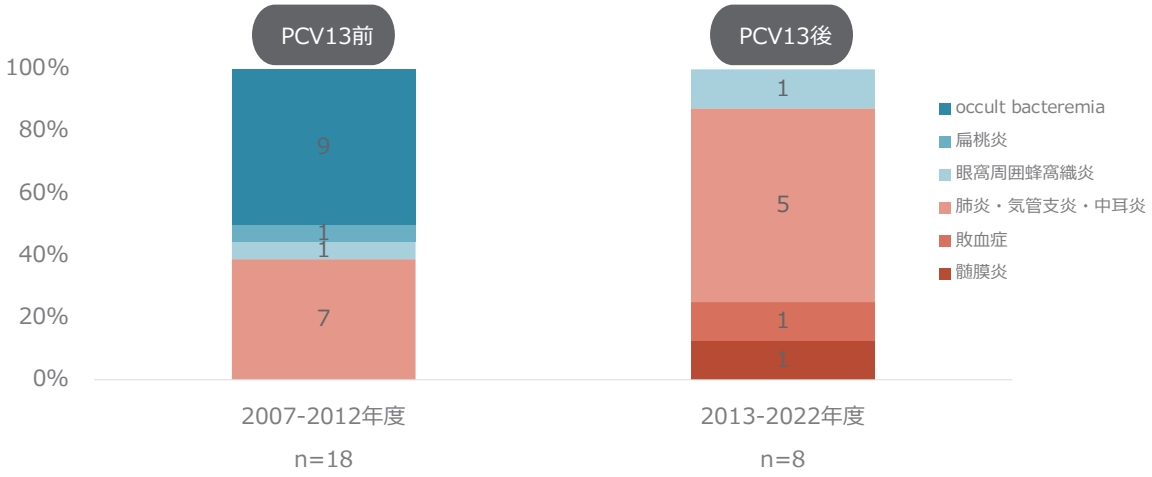

図４　PCV13 普及前後の最終診断名の分布の推移（グラフ内の数字は患者数を示す，occult bacteremia：発熱以外に軽度の上気道症状しか認めず，全身状態は良いが菌血症である病態）

残っていなかったため，好中球数が不明であった．

白血球数が10000/μL以下，10001～15000/μL，15001～20000/μL，20001～25000/μL，25000/μLを超える症例は，PCV13普及前はそれぞれ，0名，2名，4名，2名，10名，PCV13普及後はそれぞれ，0名，2名，1名，1名，4名であった．好中球数が10000/μL以下，10001～15000/μL，15001～20000/μL，20001～25000/μL，25000/μLを超える症例は，PCV13普及前はそれぞれ，2名，5名，2名，2名，4名，PCV13普及後はそれぞれ，1名，2名，1名，1名，3名であった．CRPが3.0 mg/dL以下，3.1～5.0 mg/dL，5.1～10.0 mg/dL，10.1～15.0 mg/dL，15.0 mg/dLを超える症例は，PCV13普及前はそれぞれ，5名，1名，6名，3名，3名，PCV13普及後はそれぞれ，1名，0名，3名，2名，2名であった．このうち，白血球数が15000/μL以下，好中球数が10000/μL以下，CRP値が3.0 mg/dL以下の症例を初期に細菌感染症と疑いにくい症例として，表1にまとめた．

10名が該当した．どの症例も白血球数や好中球数，CRP値の中で1つの項目のみに注目すると初期に細菌感染症を疑いにくい症例であったが，他の項目では，白血球数が15001/μL以上，好中球数が10001/μL以上，CRP値が3.1 mg/dL以上のいずれかが該当していた．病初期に白血球数および好中球数が増多するか，病日を経て，CRP値が上昇していた．また，初期にCRP値が上昇していない症例においても，翌日のCRP値は大幅に上昇していた．

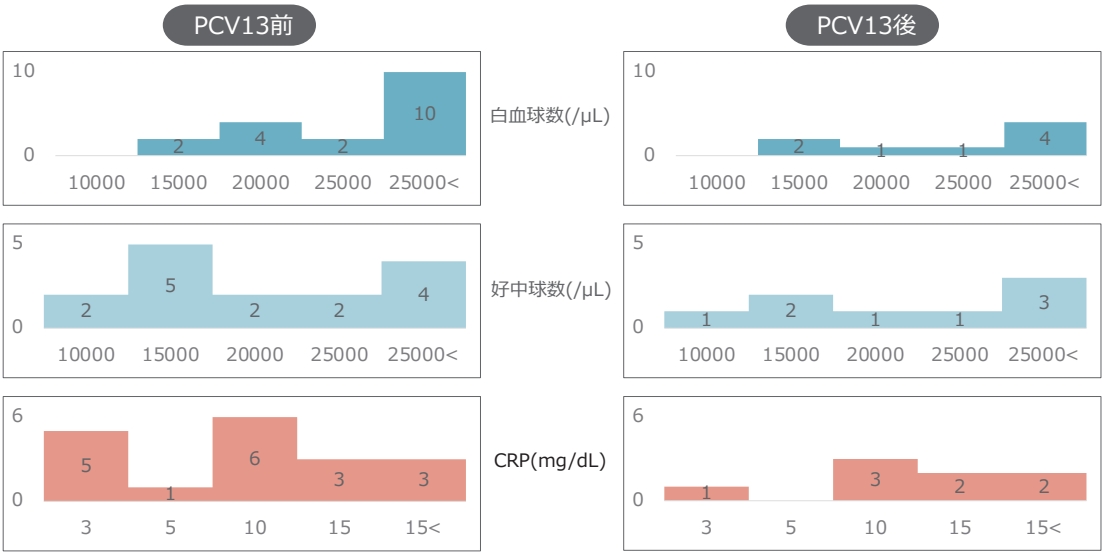

図5　PCV13普及前後の入院時採血結果（白血球数，好中球数，CRP値）
（グラフ内の数字は患者数を示す）

表1　白血球数が15000/μL以下，好中球数が10000/μL以下，CRP値が3.0 mg/dL以下の症例をまとめた表

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
受診年度	2022	2019	2017	2012	2011	2010	2010	2009	2009	2007
年齢	2歳	1歳	1歳	3ヶ月	3ヶ月	2歳	9ヶ月	1歳	1歳	1歳
初診日の病日	3	2	5	1	1	1	1	1	6	2
発熱以外の症状	嘔吐	痙攣	咳	痙攣	嘔吐	痙攣	鼻水	痙攣	咳	痙攣
基礎疾患	/	心疾患 無脾症	/	/	/	/	/	/	/	/
最終診断名	髄膜炎	敗血症 気管支炎	気管支炎	occult bacteremia	occult bacteremia	眼窩周囲蜂窩織炎	occlut bacteremia	occult bacteremia	occult bacteremia	occult bacteremia
菌株	PRSP(15A)	PSSP	PSSP	PSSP(19A)	PISP	PSSP	PRSP	PISP	PISP	PISP
白血球数(/μL)	24200	14900	13000	19200	30200	26800	34600	11900	15000	20000
好中球数(/μL)	22140	14010	8000	13100	26400	20600	23500	7100	12600	/
左方移動	−	+	−	−	+	−	+	+	−	−
CRP(mg/dL)	1.34	7.53	10.31	1.27	0.89	0.17	0.53	5.63	11.88	0.1
PCT(ng/dL)	/	/	/	0.86	0.98	/	/	/	/	/
CRP(翌日)	4.96	24.73	/	7.66	/	/	/	/	/	/
PCT(翌日)	12.88	29.06	/	/	/	/	/	/	/	/
経過	抗生剤加療	抗生剤加療	抗生剤加療	抗生剤加療	抗生剤加療	抗生剤加療	抗生剤加療	抗生剤加療	抗生剤加療	抗生剤加療

考　察

肺炎球菌は，敗血症や髄膜炎といった重症細菌感染症の起炎菌となり得る．有効な抗菌薬やワクチンがなかった時代においては，肺炎球菌感染症の予後は不良であった．特に免疫機能が未熟である乳幼児は重篤化しやすかった．肺炎球菌結合型ワクチン（pneumococcal conjugate vaccine：PCV）が開発され，小児の重症肺炎球菌感染症の数は大幅に減少した．小児を対象とした肺炎球菌ワクチンには，7価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）と13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）がある．PCV7に含まれる抗原の血清型は，4，6B，9V，14，18C，19F，23Fであり，PCV13ではPCV7の血清型に1，3，5，6A，7F，19Aが加わった．2013年4月にPCV7が，小児の定期予防接種となった．その後，PCV13が2013年6月に製造販売承認され，2013年11月に小児の定期予防接種に用いるワクチンがPCV7からPCV13に変更となった[4]．

日本において，PCV7導入前後で，PCV7血清型による侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease：IPD，肺炎球菌が本来無菌である髄液又は血液から検出された感染症）罹患率は減少したが，非PCV7血清型によるIPD罹患率は増加した．2013年11月のPCV13への切り替え後では，肺炎球菌髄膜炎の罹患率は減少したが，非PCV13血清型のIPDの数は増加しており，血清型置換が進行していることが明らかになった．PCV13は小児IPDの予防に極めて有効であるが，高い接種率で予防接種が実施された結果として，血清型置換が観察され，非PCV13血清型のIPDの罹患率増加をもたらしている[5]．当院の血液培養陽性者数の推移からも，肺炎球菌ワクチンの定期接種が開始された2013年頃より肺炎球菌の陽性者数は減少している．全国的な動向と同様に当院においても，PCV13普及後にIPDの数は減っているが，IPDに罹患する小児は稀に存在し，中には髄膜炎や敗血症を呈した患児が存在した．血清型について，全例は調べていないが，髄膜炎を呈した症例は15A（非PCV13血清型）であった．また，8名中7名が肺炎球菌ワクチンを3回以上接種していたがIPDに罹患していた．そのため，ワクチンスケジュールが良好であったり，年長児であったりしても，IPDに罹患する可能性はある．学童期以降の罹患者は認めなかった．

一方で，肺炎球菌の菌血症を治療せず放置した場合には自然回復することもある[1]．そのため，当院を受診し血液培養を施行しなかった発熱患児の中に，肺炎球菌菌血症であったが自然回復した症例も存在していた可能性はある．更に初期の症状は，咳や鼻水，嘔吐などの小児科外来でしばしば遭遇する軽微な症状が多い．そこで，何をもって重症化するリスクの管理を行うかが重要である．かつては，Baraffらの「生後3～36ヶ月の発熱児で白血球数15000/㎣以上の小児は血液培養を採取し，培養結果が出るまで抗生剤で治療する必要がある[6]．」という基準を元に，白血球数を参考に血液培養を採取のもと，抗生剤加療を行われることがあった．しかし，ワクチン普及後で重症細菌感染症に罹患している小児の割合は激減しており，この基準をそのまま採用すると，不必要な抗生剤使用の増加や薬剤耐性菌の増加につながる可能性がある．そのため，重篤感なく尿検査異常や基礎疾患がない場合では，「Hib/肺炎球菌ワクチンを受けた生後3～36ヶ月の熱源不明の児の治療は確立していないが，抗菌薬を使用せず注意深い経過観察が賢明である1）．」という意見も存在する．

当院のIPDに罹患した患児の血液検査結果を参照すると，図5や表1の通り，PCV13普及前でもPCV13普及後でも，全例で白血球数・好中球数・CRP値の3つのうち少なくとも1項目は細菌感染症を示唆する値に上昇を示していた．また全例の調査はできなかったが，CRP値に関しては，表1を参考にすると，入院日に採取した血液検査で，CRP低値の症例でも，翌日の再検査では大幅に上昇していた．そのため，白血球数・好中球数・CRP値の中で，1項目でも細菌感染症を示唆する値に上昇を示していた場合は血液培養を採取して，慎重な経過観察を行うことが重症肺炎球菌感染症を見逃さないためのリスク管理となることが示唆された．

今回の調査では，症例数が少なかったため，白血球数・好中球数・CRP値の重症肺炎球菌感染症を疑う値のカットオフ値の設定ができなかった．また，単施設の調査のため，対象の数は少ない．そのため，より多くの知見の集積が必要である．また，電子診療録を後方視的に検討したため，症例毎の重篤感は評価できなかった．また，発熱以外の症状に関しては複数の症状があった際に，どの症状を採用するかは，調査者のバイアスがかかっていた可能性がある．また，血液検査結果から，重症肺炎球菌感染症のリスクがある場合に，抗生剤を使用するべきかどうかに関しては検討していない．そのため，今回の検討は白血球数・好中球数・CRP値の中で，一項目でも細菌感染症を示唆する値に上昇を示していた場合に全例抗生剤を使用するように勧めるものではない．そのため，リスク管理は血液培養採取することまでに留めている．血液培養陽性であることが判明した場合は，速やかに抗生剤の使用するべきである．

おわりに

PCV13普及下で軽微な症状でも侵襲性肺炎球菌感染症に罹患している患児は稀に存在する．重篤感や基礎疾患のない年少児においては血液培養を採取することで，重症例

の見逃しを防げる可能性がある.

著者の利益相反（COI）開示：本論文の内容に関しては特に申告なし

文　献

1）Robert M. Kliegman, Bonita F. Stanton, Joseph W. St. Geme Ⅲ, et al：ネルソン小児科学 原著第19版, 衛藤義勝, 第1版, エルゼビア・ジャパン株式会社, 2015

2）Erika Kurihara, Kenichi Takeshita, Saori Tanaka, et al：Clinical and Bacteriological Analysis of Pediatric Pneumococcal Meningitis after 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction in Japan. Microbiol Spectr 2022；10（2）：e0182221

3）L.J.Baraff, J.W.Bass, G.R.Fleisher, et al：Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Pediatrics 1993；92：1-12

4）永井英明：肺炎球菌結合型ワクチン. 日本内科学会雑誌 2015；104：2324-2329

5）菅　秀, 富樫武弘, 細谷光亮, 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. IASR　2018；39：112-114

6）Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al. Practice guideline for the management of infants and children with fever without source 0-36 months of age. Pediatrics 1993；92：1-12