

●症 例

髄膜炎菌性肺炎に起因した侵襲性髄膜炎菌感染症の1例

下村 泰史^{a,b} 砂田啓英也^{b,c} 福井 崇大^b
 谷 哲夫^b 船津 洋平^b 黄 英文^b

要旨：症例は70歳，男性．発熱，咽頭痛，湿性咳嗽を訴え受診し，市中肺炎として入院した．血液培養が陽性となり，質量分析の結果，髄膜炎菌が同定され，髄膜炎菌性肺炎と診断された．スルバクタム/アンピシリン（sulbactam/ampicillin：SBT/ABPC）を14日間投与し臨床症状，画像所見の改善を認めた．髄膜炎菌はグラム陰性双球菌であり，喀痰培養では口腔内常在菌との分別が困難である．上気道症状を有する肺炎合併患者に対して抗菌薬投与前に血液培養を採取することが，稀な起因菌の同定につながり適切な診断および治療を行う一助となりうる．

キーワード：肺炎，髄膜炎菌，侵襲性髄膜炎菌感染症

Pneumonia, *Neisseria meningitidis*, Invasive meningococcal disease

緒 言

侵襲性髄膜炎菌感染症は髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）による感染症のうち，本菌が血液または髄液から検出された感染症であるが，原疾患が同菌による市中肺炎の報告は稀である．一般的に侵襲性髄膜炎菌感染症は急激に増悪する経過をたどる致死率の高い疾患であるが，血液培養検査にて同定に至り，加療にて治癒した症例を経験した．髄膜炎菌感染症における実臨床上の診断および治療に関する考察を加えて報告する．

症 例

患者：70歳，男性．

主訴：発熱．

既往歴：大動脈弁閉鎖不全症，僧帽弁閉鎖不全症（大動脈弁置換術，僧帽弁形成術後）．

内服薬：カルベジロール（carvedilol）2.5mg/日，アトルバスタチン（atorvastatin）5mg/日．

家族歴：特記事項なし．

生活社会歴：機会飲酒あり，喫煙歴はなし．

現病歴：入院1ヶ月前，10日間続く咽頭痛，顔面浮腫を主訴に当院を受診し，急性咽頭炎と診断され自然軽快した．入院前日の夕方より39℃の発熱，咽頭痛および湿性咳嗽が出現し，翌朝に当院を再診した．血液検査で炎症反応の上昇ならびに画像検査で右中葉に浸潤影を認め市中肺炎と診断された．A-DROP 2点であり，同日緊急入院した．なお経過中頭痛は認めなかった．

入院時身体所見：身長165cm，体重63.4kg，体温37.7℃，脈拍95回/分，血圧90/81mmHg，呼吸数14/分，SpO₂ 94%（室内気），意識清明，項部硬直なし．眼瞼結膜の蒼白，眼球結膜黄染および充血，顔面浮腫，甲状腺腫大は認めない．呼吸音清，心音純，心雑音は聴取せず．紫斑や皮疹は認めない．

入院時検査所見：血液検査はWBC 25,190/μL（好中球89%，リンパ球6.7%，単球4.1%），Hb 13.5g/dL，Plt 19.4×10⁴/μL，AST 23U/L，ALT 25U/L，LDH 247U/L，γ-GTP 81U/L，CK 54U/L，BUN 20.7mg/dL，Cre 0.97mg/dL，Na 133mmol/L，K 4.1mmol/L，Cl 96mmol/L，CRP 12.8mg/dLであり，凝固系に異常を認めなかった．肺炎球菌およびレジオネラ尿中抗原は陰性であり，鼻咽頭ぬぐい液検査ではマイコプラズマおよびインフルエンザ抗原は陰性であった．

入院時画像所見（Fig. 1）：胸部単純X線写真では右第2弓にシルエットサイン陽性の浸潤影を認めた．胸部CTでは右中葉S⁵に気管支透亮像を伴う浸潤影を認めた．

細菌検査：喀痰のグラム染色による塗抹結果はグラム陰性双球菌を含むpolymicrobial patternを呈したが，培養では「有意菌は検出されず」との報告であった．血液

連絡先：砂田 啓英也

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35^c

^a愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院腎臓内科

^b国家公務員共済組合連合会立川病院呼吸器内科

^c慶應義塾大学医学部呼吸器内科

(E-mail: challenger2626@hotmail.co.jp)

(Received 12 Jul 2020/Accepted 29 Oct 2020)



Fig. 1 Chest radiograph and chest computed tomography (CT) on admission. Infiltrates were detected in the right lower lung field. An infiltrative shadow associated with an air bronchogram was observed in the right middle lobe (S⁵).

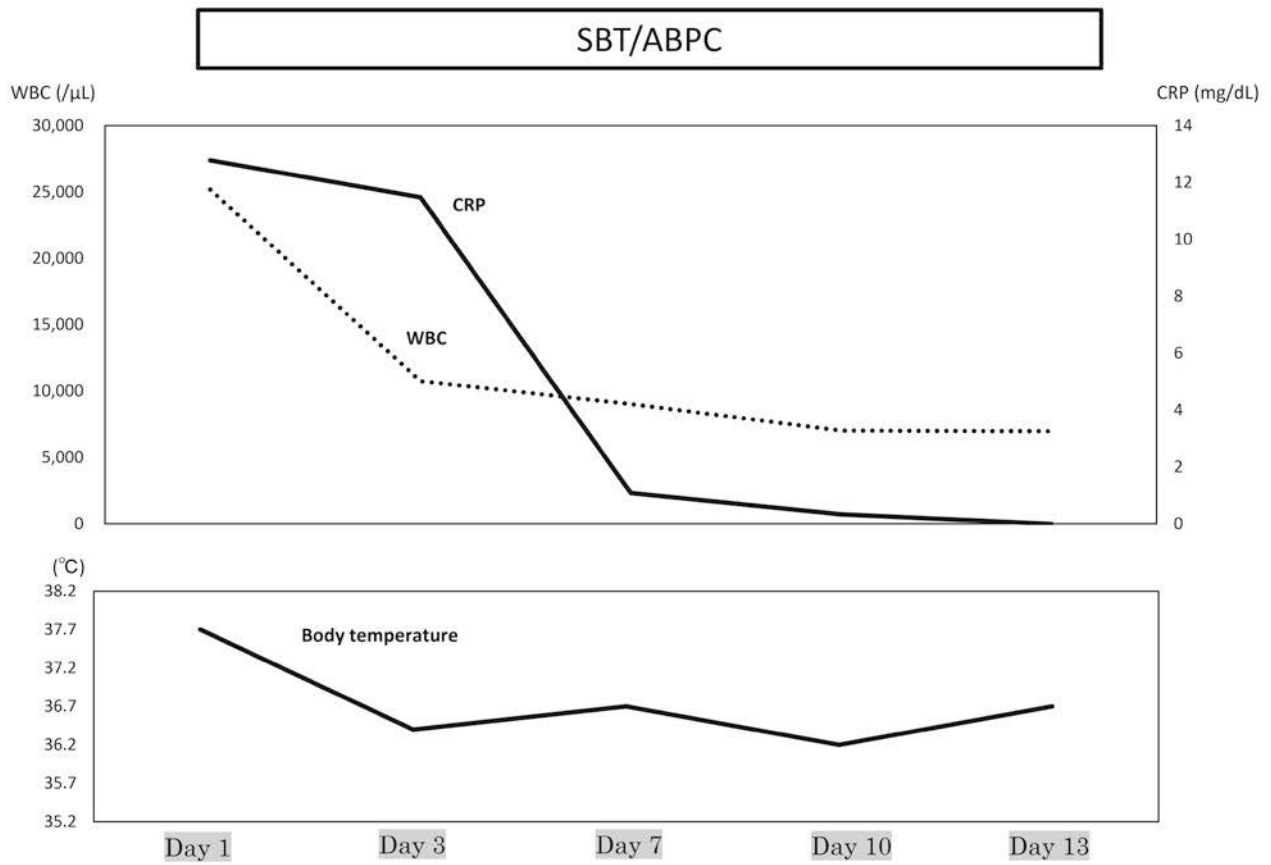


Fig. 2 Clinical course of hospitalization. Antimicrobial therapy with SBT/ABPC was started immediately upon hospitalization. This resulted in rapid resolution of the high fever. Leukocyte counts and serum CRP levels improved over time. SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, CRP: C-reactive protein.

培養検査で好気ボトルが第1病日に2セット中2セット陽性となり、第2病日に二次培養として35 $^{\circ}$ C炭酸ガス培養を行ったところ24時間後に集落形成を認めた。チョコレート寒天培地で灰白色、半透明で光沢のある正円形のコロニーを形成し、追加で質量分析を行った結果、*N.*

meningitidis (血清群Y) と同定された。

入院後経過 (Fig. 2) : 第1病日より市中肺炎に対する経験的治療としてスルバクタム/アンピシリン (sulbactam/ampicillin : SBT/ABPC) 9g/日による抗菌薬加療を開始し、速やかに解熱および炎症反応の改善を得た。

血液培養検体の質量分析の結果、第6病日に *N. meningitidis* (血清群 Y) が同定された。薬剤感受性結果では耐性を認めず、SBT/ABPCを継続し計14日間の投与を行った。胸部単純X線写真では第13病日に浸潤影の消失を確認し (Fig. 3)、第16病日に退院とした。なお院内感染対策として *N. meningitidis* 菌血症の報告を受けた時点で飛沫感染対策を行い、同居の家族等濃厚接触者に対してレボフロキサシン (levofloxacin : LVFX) の予防内服による感染対策を行った。

考 察

N. meningitidis はグラム陰性双球菌であり、A, B, C, X, Y, W-135の血清群を認め、わが国での分離株はB群とY群が多い¹⁾²⁾。同菌を起因菌とする感染症の好発年齢として5歳未満、16~21歳、65歳以上の年代が報告されており³⁾、集団生活者、無脾症、補体欠損患者は罹患リスクが高いとされる⁴⁾。またインフルエンザウイルスや肺炎球菌による先行感染も罹患リスクとされる⁵⁾。本症例では社会背景、既往歴、迅速抗原検査等から罹患リスク因子は認めなかった。同菌はヒトのみを宿主とし、ヒトの鼻咽頭に定着し、全世界では0.5~30%の保菌者が存在すると報告されている⁶⁾が、わが国で行われた健常な大学生を中心とした保菌検査では0.4~0.8%程度と他国に比較して保菌率が低率であると報告されている⁷⁾。

N. meningitidis を起因菌とした肺炎の症状としては発熱、悪寒、胸膜由来の胸痛が多く、また特異的な画像所見も認めず、一般的な市中肺炎との区別は困難である⁵⁾。成人に発症する市中肺炎の起因菌として同定されるのは稀とされており⁸⁾、日本の総合病院20施設で3年間行った市中肺炎の前方向視的研究では1例も同菌を起因菌とする症例は認められなかった⁹⁾。この理由としては、市中肺炎の起因菌として頻度が多いモラクセラ属や口腔内常在菌であるナイセリア属もグラム陰性双球菌であり、*N. meningitidis* が鈎菌され単離培養されることなく、多くは「有意菌を認めず」と報告されることが影響していると推察されている¹⁰⁾。同菌の培地所見としては、灰白色、半透明、光沢のあるやや隆起した正円形で、粘調で柔らかいコロニーが確認される。*N. meningitidis* の培養自体は手技的に困難ではないものの、菌の自己融解作用により検体中での生存率が保存時間に反比例して悪くなるため、同菌の検出を実施する場合には、検体採取後に迅速に分離ならびに増菌培地へ塗布する必要がある¹⁰⁾。喀痰培養で有意菌が検出されなかったとしても、塗抹検査でグラム陰性球菌の報告を基に髄膜炎菌の検索を行う場合には、チョコレート寒天培地での二次培養や、菌株の保存および遺伝子学的検査の施行、そして質量分析での菌株の同定検査を追加することが必要である。本症例で菌



Fig. 3 Chest radiograph on the 13th hospital day. Infiltrates in the right lower lung field had disappeared.

種同定のために用いた質量分析法と、従来の培養法との検出力については、種レベルでは85~97%、属レベルでは96~99%と高い一致率であることが報告されている¹¹⁾。本症例ではコロニーの性状ならびに質量分析法の結果から *N. meningitidis* が起因菌であると判断した。

侵襲性髄膜炎菌感染症は *N. meningitidis* による感染症のうち、同菌が血液または髄液から検出された感染症である。わが国では1999年に施行された感染症法によってそれまで流行性脳脊髄膜炎として届け出られていた疾患のうち、髄液から *N. meningitidis* が検出された場合には髄膜炎菌性髄膜炎として定義され報告が義務づけられたが、1999年から2012年の期間に年間20例程度報告されていた。その後、2013年の感染症法の改正に伴い、髄液のほか血液から *N. meningitidis* が検出された場合は侵襲性髄膜炎菌感染症として定義され、髄膜炎のみならず菌血症例も報告が義務づけられるようになり、年間40例程度報告されているが、諸外国と比較してわが国の罹患率は非常に低い。臨床像としては、無症候性の菌血症を呈するのみの症例から、典型的な出血斑を伴う症例、髄膜炎や敗血症性ショックを合併する症例まで重症度はさまざまである。髄膜炎菌性肺炎の血液培養陽性率は6~79.3%と、報告によって差があるため、他の細菌と血液培養陽性率を比較することは困難である⁵⁾が、菌血症例の58%で髄膜炎への進展がみられるとの報告があり、数時間の経過で重篤化する劇症例もあることに注意を要する¹²⁾。治療としては第3世代セフェムが第一選択となっているが、海外では耐性株の出現が報告されている一方で、国内では同系統の耐性株の報告がほとんどないことから、感受性結果によりペニシリン系抗抗菌薬も治療薬剤の選択肢となる¹³⁾。さらに感染制御の観点から、治療開始後24時間以内は個室で管理することが推奨されて

おり、発症前7日以内に患者の口腔内分泌物に接触した者に対しては抗菌薬の予防投与 [リファンピシン (rifampicin : RFP) やシプロフロキサシン (ciprofloxacin : CIPFX)] が推奨されている¹⁴⁾。

本症例は、血液培養により *N. meningitidis* が同定され、髄膜炎菌性肺炎から侵襲性髄膜炎菌感染症に至った1例である。抗菌薬投与前に血液培養を採取することが、稀な起因菌の同定につながり適切な診断および治療の一助となりうることが示唆された。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Roupheal NG, et al. *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol* 2012; 799: 1-20.
- 2) Hedari CP, et al. Meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine: a new conjugate vaccine against invasive meningococcal disease. *Infect Drug Resist* 2014; 7: 85-99.
- 3) Jafri RZ, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr* 2013; 11: 17.
- 4) Vossen M, et al. Meningococcal pneumonia. *Vaccine* 2016; 34: 4364-70.
- 5) Feldman C, et al. Meningococcal pneumonia: a review. *Pneumonia (Nathan)* 2019; 11: 3.
- 6) 田中 博, 他. わが国の健康者における髄膜炎菌の保菌状況. *感染症誌* 2005; 79: 527-33.
- 7) Takahashi H, et al. Characterization of *Neisseria meningitidis* isolates collected from 1974 to 2003 in Japan by multilocus sequence typing. *J Med Microbiol* 2004; 53: 657-62.
- 8) Cohn AC, et al. Changes in *Neisseria meningitidis* disease epidemiology in the United States, 1998-2007: implications for prevention of meningococcal disease. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 184-91.
- 9) Saito A, et al. Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemother* 2006; 12: 63-9.
- 10) Hirai J, et al. Meningococcal pneumonia in Japan: a case report and literature review. *J Infect Chemother* 2016; 22: 833-6.
- 11) Patel R. MALDI-TOF mass spectrometry: transformative proteomics for clinical microbiology. *Clin Chem* 2013; 59: 340-2.
- 12) 茶山公祐, 他. 侵襲性髄膜炎菌感染症の1例. *豊中病医誌* 2016; 16: 19-22.
- 13) 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会編. 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014. 2015; 80-97.
- 14) Heymann DL. Control of communicable diseases manual. 19th ed. Washington, DC: American Public Health Association. 2008; 415-21.

Abstract

A case of community-acquired pneumonia due to infection with *Neisseria meningitidis*

Taishi Shimomura^{a,b}, Keeya Sunata^{b,c}, Takahiro Fukui^b,
Tetsuo Tani^b, Yohei Funatsu^b and Hidefumi Koh^b

^aDepartment of Nephrology Medicine, Anjo Kosei Hospital

^bDivision of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Tachikawa Hospital

^cDivision of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Keio University School of Medicine

We report the case of a 70-year-old man presenting with a high fever, sore throat, and wet cough who was admitted to our hospital with a clinical diagnosis of community-acquired pneumonia. Chest radiograph and chest computed tomography on admission showed infiltrative shadow in the right middle lobe. Blood culture results were positive for *Neisseria meningitidis* as determined by culture growth on chocolate agar and confirmed by mass spectrometry. A 14-day course of sulbactam/ampicillin resulted in resolution of his clinical symptoms and imaging findings. *N. meningitidis* is a gram-negative diplococcus that is a resident bacterial species detected in sputum culture. However, as observed in this case, *N. meningitidis* can occasionally be identified as the etiologic agent of community-acquired pneumonia. As such, this pathogen should be considered as part of the differential diagnosis of this condition.