

原 著

当センターにおける 小児侵襲性B群溶血性連鎖球菌感染症の検討

小児科・新生児科

宮崎 真 高野 智子 五島 嶺 後藤 公寿
山上 真由子 根来 彩子 辻 真之介 丸山 朋子
小川 加奈 西浦 博史 小垣 滋豊

Study of Group B Streptococcal infection in infant in our center

Makoto Miyazaki, Tomoko Takano, Ryo Goshima, Kimitoshi Goto, Mayuko Yamaue, Ayako Negoro,
Shinnosuke Tsuji, Tomoko Maruyama, Kana Ogawa, Hiroshi Nishiura, Shigetoyo Kogaki

Abstract

Group B *Streptococcus* (GBS) causes severe invasive infection such as meningitis in neonates and infants. According to a nationwide survey, the incidence of GBS infection is estimated 1 per 10,000 livebirths and there are many cases with poor prognosis, for example death or neurologic sequelae symptoms. We investigated 14 pediatric invasive GBS infection patients in our center from July 2007 to January 2018 retrospectively. Before 2015, there were 0 or 1 cases per year, but 2 cases in 2016 and 7 cases in 2017. The prevalence rate, calculated from the birth population in our area, was 11.7 per 10,000 livebirths in 2017. Their symptoms at onset were respiratory distress such as grunting or not doing well at early onset (age of 0-6 day) and were fever, except for one case, at late onset (age of 7-89 day). There was no very late onset case (age over 90 day). There were 6 cases with both bacteremia and meningitis, 8 cases with only bacteremia. As a prognosis, there was one dead case, one intractable case that neurological sequelae remained after treatment, and a case that neurological sequelae symptoms suspected during the course of follow-up. In other cases, we continued to follow-up the course after treatment, there were no neurologic sequelae symptoms. Although it is an examination of cases in a single institution and the number of cases is small, the result suggests the possibility of an increasing trend in the number of occurrences in recent years.

Key words : Group B *Streptococcus*, Bacteremia, Meningitis, Vertical infection

要 旨

Group B *Streptococcus* (GBS) は乳幼児において1万出生に1人と頻度は高くないが、髄膜炎など重症感染症の原因となる。死亡例や神経学的後遺症といった予後不良な例も多いため注意すべき感染症である。当センターでは2007年6月から2018年1月に14例の小児侵襲性GBS感染症を経験した。2015年以前には年間0～1例であったが、2016年に2例、2017年には7例であった。この地域の出生人口から算定すると2017年では1万出生あたり11.7人の罹患率であった。発症時の症状は早発型（日齢0-6）では活気不良や呻吟などの呼吸器症状、遅発型（日齢7-89）では1例を除いて発熱で発症していた。超遅発型（日齢90以降）の症例はなかった。髄膜炎合併症例が6例、菌血症のみの症例が8例であった。予後としては死亡例が1例、難治例で神経学的後遺症が残存したのが1例、治療後に当センターで継続的に経過をフォローしている6例のうちで発達に伴って神経学的後遺症が明らかになったのが1例であった。その他の症例については退院時に神経学的後遺症を示す明らかな症状はみられなかった。今回の調査では単施設での症例の比較であり症例数は少ないが、近年の当地域での発症件数増加の可能性を示唆する傾向が見られたため報告する。

は じ め に

B群溶血性連鎖球菌（Group B *Streptococcus*, GBS）はヒトの咽頭、腸管、下部尿路や陰内に常在菌として存在する好気性グラム陽性連鎖球菌であり、新生児や乳児に感染した場合は敗血症、髄膜炎といった重症感染症を起こす主要な原因

である。GBS敗血症、髄膜炎などの侵襲性GBS感染症はその発症時期から日齢0-6に発症する早発型と日齢7-89に発症する遅発型、日齢90以降発症の超遅発型に分類される。小児侵襲性GBS感染症の日本における発生率は、全国調査¹⁾から早発型、遅発型ともに1万出生あたり1人とされる。比較的稀な疾患ではあるものの髄膜炎を40%に合併し、髄膜炎合併例では約30%に神経学的後遺症を残し、1歳以下における死亡率が4%と予後不良な転機となることも多いため注意すべき感染症である。当地域（阪南6区：阿倍野区、住之江区、住吉区、西成区、東住吉区、平野区）は年間出生数約6000人であるが、2017年には年間7例の侵襲性GBS感染症を認めた。地域的なアウトブレイクの可能性もあり報告する。

対 象 と 方 法

血液培養もしくは髄液培養でGBSが検出された症例を小児侵襲性GBS感染症と定義し、鼻腔や咽頭、便のみから検出されたものは除外した。2007年6月から2018年1月に当センターで小児侵襲性GBS感染症と診断された症例について、患者背景、発症日齢、症状、転機について電子カルテより後方視的に検討した。

結 果

当センターにおける過去11年間の小児侵襲性GBS感染症は14例みられた。図1に示すように2015年までは0-1例であったが、2016年に2例、2017年に7例と発症件数が増加していた。

表1 当院での小児侵襲性GBS感染症について

	全体 (n=14)	早発型 (n=3)	遅発型 (n=11)
発症日齢	15.5 (0-59)	0 (0-4)	16 (8-59)
男女比 (男:女)	5:9	1:2	4:7
在胎週数	37 (33-41)	39 (38-40)	36 (33-41)
出生体重 (g)	2583 (1640-3580)	2608 (2606-2940)	2442 (1650-3580)
分娩様式			
経膈分娩	7	2	5
帝王切開	6	1	5
出生場所			
院内出生	6	3	3
院外出生	8	0	8
母体膈GBS (陽性/陰性/不明)	3/7/4	1/2/0	2/5/4
髄膜炎合併	6	0	6
肺炎合併	1	1	0
ショック	2	0	2
神経学的後遺症	0	0	2
再発	0	1	0
死亡	0	0	1

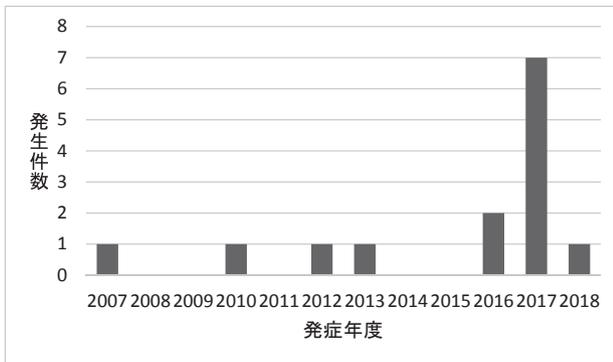


図1 年別発症数

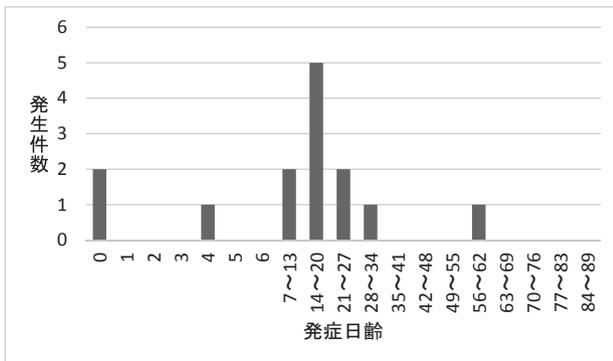


図2 GBS感染症の発症日齢

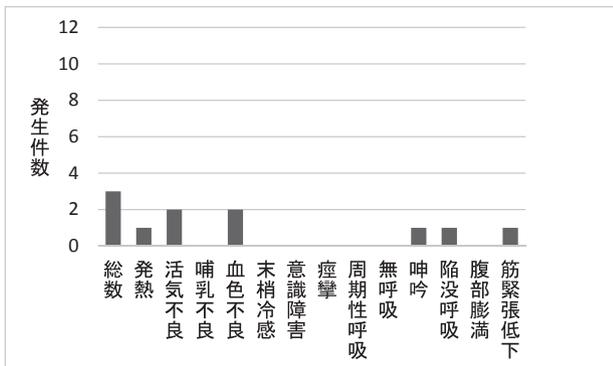


図3 早発型における入院時の症状

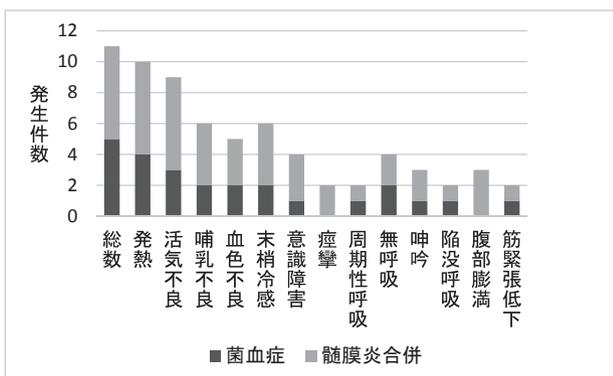


図4 遅発型における入院時の症状

症例は髄膜炎合併症例が6例、菌血症のみの症例は8例であった(表1)。発症年齢は日齢0-56(中央値15.5)、早発型が3例、遅発型が11例と遅発型が多くみられた。早発型では3例中2例が日齢0で発症し、遅発型では日齢14-20に5例、次いで日齢7-13、日齢21-27にそれぞれ2例が発症しており、日齢0と生後1-3週にそれぞれの時期での発症のピークがみられた(図2)。出生場所でみると、早発型は3例中3例全てが院内出生であり、遅発型は院内出生が3例、院外出生が8例であった。また、母体GBSスクリーニング結果は陽性が3例、陰性が7例と陰性の症例の方がむしろ多い結果であった。

発症時の症状は、早発型(図3)の全3例は菌血症のみで髄膜炎や肺炎の合併はみられなかった。早発型のうちで発熱を伴ったものは1例のみ、他は、活気不良等の not doing well の状態や呻吟等の呼吸器症状で発症していた。遅発型(図4)では発熱を伴わない症例も2例みられたが、そのうち1例は加療開始直後に発熱が出現した。これらの発熱を伴わなかった症例での症状は活気不良や哺乳不良であった。遅発型の9例中5例が髄膜炎を合併しており、痙攣のような神経症状を生じる症例が2例あった。髄膜炎の合併例では特に全身状態不良であり、無呼吸や呻吟を伴う症例が多かった。発症時にショック症状をきたした例が1例あった(死亡例)。

治療は全例 ABPC+CTX の投与で開始された。その後、血液培養、髄液培養で GBS が検出され感受性が判明した後に抗生剤は ABPC か PCG の単剤へ deescalation するか ABPC+CTX を継続して加療した。合計投与期間は 11-34 日(中央値 14 日)、入院期間は 16-38 日(中央値 18 日)であった。1 例、入院時の血液培養は陰性で髄液培養のみ GBS が検出された症例は難治例で、ABPC+CTX のみでは症状の改善に乏しく、経過途中で PAMP/BP+GM を用いて合計投与期間として 34 日間を要した。

予後については、髄膜炎を合併していない症例では再発が 1 例にみられた。再発例は 2013 年の症例で、日齢 4 で発症し、6 日間は ABPC+CTX、その後 ABPC 単剤で 8 日間の計 14 日間の抗生剤投与で加療をしたものの日齢 22 に発熱で再発し、ABPC を 21 日間投与した。その他は髄膜炎合併例で経過中にショック症状をきたした症例のうち 1 例が死亡した。神経学的後遺症を来した症例は抗生剤の変更を要した難治例で片麻痺が残存した 1 例、退院後フォロー中に左足の動作が少なく稚拙運動を認めた 1 例があった。

考 察

小児における髄膜炎や敗血症などの侵襲性感染症の主な病原体は、インフルエンザ菌 b 型(Hib)と肺炎球菌、GBS、E.coli、黄色ブドウ球菌である。中でも Hib と肺炎球菌についてはワクチンにより罹患率が著明に減少しているため、GBS 感染症が相対的に新生児期、乳児期において重要

性が増してきている。

小児侵襲性 GBS 感染症の発生率は、日本では全国調査から 1 万出生あたり 1 人とされる¹⁾。近年の傾向として 2015 年までの全国調査では発生率は増減なく、2016 年までの名古屋でのアンケート調査では名古屋で局所的にはやや減少傾向と報告されている^{1,2)}が、2017 年以降の他施設でのデータはまだ報告がされていない。今回の調査では 2016 年、2017 年と当センター周辺の地域における小児侵襲性 GBS 感染症症例が急増していることから GBS 感染症の増加傾向を示唆する可能性が考えられた。2016 年 2 例中 2 例、2017 年 7 例中 6 例と特に遅発型における増加傾向がみられた。遅発型には院外出生の児が含まれており、当センター内だけでなく地域的な増加の可能性が推測される。今回の結果からは我々の施設周辺の地域における局所的なアウトブレイクであった可能性が考慮された。

GBS は妊婦の約 10-30% が保菌しており³⁾、GBS 陽性妊婦からの出生では約 1-2% が小児侵襲性 GBS 感染症を発症するとされているが、母体の GBS 陰性例での発症も多い。当センターでの今回の症例においては、母体 GBS スクリーニング陽性例は 3 例で、7 例が陰性例であった。感染経路としては経産道感染が一番に考えられているが、他の感染経路として母乳も報告されている^{1,4)}。今回の症例では母乳培養を行っていないため直接の証明はできていないが、母体の GBS スクリーニングの結果に関わらず母乳培養から児と同じ型の GBS が検出されたという報告^{1,4)}はされており、経膣分娩による曝露だけではなく、経母乳感染による発症であった可能性も考えられる。

侵襲性 GBS 感染症は予後不良な転機をとることも少なくないことから発症予防の必要性が指摘されてきている。現在は母体の GBS スクリーニングと陽性例における分娩時の母体への抗生剤投与が産婦人科診療ガイドラインにも記載されている予防策として行われている。また、まだ実用化には至っていないが、GBS ワクチンの開発の研究も行われている。分娩時の母体への抗生剤予防投与の対象は、日本の産婦人科診療ガイドライン 2014 以前では正期産新生児の早発型 GBS 感染症の予防のために全妊婦に妊娠 33-37 週の期間に、2017 以降は 35-37 週の期間に膣、肛門の GBS 培養を行い、① GBS が同定された、② 前児が GBS 感染症の既往がある、③ 今回妊娠中に尿培養で GBS が検出されている（尿培養で陽性の場合には膣、肛門での保菌量が多いと推測されているため⁵⁾）、④ GBS 保菌状態が不明で、破水後 18 時間以上経過、もしくは 38.0℃ 以上の発熱がある、これらのいずれかの条件に当てはまる場合には経膣分娩中もしくは前期破水後に予防的に抗菌薬を投与することが推奨されている⁶⁾。今回の症例では、分娩時の予防的抗生剤投与は当院で出生した 6 例に関しては母体 GBS スクリーニング陽性であった 1 例と当院緊急搬送時に母体 GBS 状態が不明であった 2 例の分娩時

に行われていた。院外出生 8 例の母体 GBS スクリーニング陽性 2 例も予防的抗生剤投与が行われていた。残りの 6 例においてはカルテ記載上、抗菌薬予防投与が行われているかどうかは不明であった（1 例は母体 GBS 陰性であったが、残り 5 例は母体 GBS 状態不明）。本検討での症例のように母体 GBS 陽性例や GBS 状態不明例に対する予防的抗生剤投与はガイドラインに沿って行われていても GBS 感染症が発症している点については、母体の GBS スクリーニングにおける膣と肛門の培養の一致率は 75-80% 程度で決して高くなく、偽陰性率が高いこと、また、現状のスクリーニングによる対策では遅発型の発症抑制には無効である点などの現状の感染予防策の課題点が原因として挙げられる。そのため検出率を向上させるために real-time PCR の併用などの方法が検討されている⁷⁾が、GBS 感染症減少のためには今後の更なる研究が必要である。

この研究の limitation として、単施設の症例のみであり、症例数が少ないため、偶然の偏りをみている可能性は否定できない。疾患構造の変化が生じているかどうかは、他の施設においても同様の傾向がみられているかどうかといった今後の更なる調査が必要である。

結 語

今回、当センターにおける小児侵襲性 GBS 感染症についての傾向を調査した。小児侵襲性 GBS 感染症は母体 GBS スクリーニングの結果に関わらず発症し、当院周辺の地域において発症件数が増加してきている可能性がある。母体 GBS スクリーニングの結果に関わらず発症する可能性はあることから、新生児や 3 ヶ月までの乳児の発熱や not doing well をみた場合には必ず侵襲性 GBS 感染症を考慮に入れる必要がある。

文 献

- 1) Matsubara K, Hoshina K, Kondo M, et al: Group B streptococcal disease in infants in the first year of life: a nationwide surveillance study in Japan, 2011-2015. *Infection*. 45(4) : 449-458, 2017
- 2) 脇本寛子ら: 早発型・遅発型 B 群レンサ球菌感染症の発症状況—多施設共同研究 2007 年～2016 年—, *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 54(1) : 118-124, 2018
- 3) Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, et al: A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med*. 347(4) : 233-239, 2002
- 4) Nahoko Katayama Ueda, Kiwamu Nakamura, Hayato Go, et al: Neonatal meningitis and recurrent bacteremia with group B Streptococcus transmitted by own mother's milk: A case report and review of

previous cases. *Int J Infect Dis.* 74 : 13-15, 2018

- 5) Verani JR, et al : Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease—Revised Guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 59(RR-10) : 1-36, 2010
- 6) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 : 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2017. 341-344 頁, 日本産科婦人科学会, 2017
- 7) 五十嵐優子, 三橋直樹 : 妊娠後期例を対象とした real-time PCR 法による B 群溶血性レンサ球菌の検出と莢膜型別判定 : 周産期感染症予防を目的として, *順天堂医学*, 58 : 218-223, 2012

