



Streptococcus

pneumoniae血清型15B/Cによる原発性腹膜炎をきたしたネフローゼ症候群例

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部 公開日: 2025-03-15 キーワード (Ja): 特発性ネフローゼ症候群, 肺炎球菌, 肺炎球菌ワクチン, 沈降20価肺炎球菌結合型ワクチン キーワード (En): 作成者: 河西, 彩菜, 北形, 綾一, 内田, 博之, 宮入, 烈 メールアドレス: 所属: 浜松医科大学
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000359

症例報告

*Streptococcus pneumoniae*血清型15B/Cによる原発性腹膜炎
をきたしたネフローゼ症候群例

A Case of Nephrotic Syndrome with Primary Peritonitis Caused by
Streptococcus pneumoniae Serotype 15B/C

浜松医科大学小児科学教室

河西 彩菜, 北形 綾一, 内田 博之, 宮入 烈

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

Ayana KAWANISHI, Ryoichi KITAGATA, Hiroshi UCHIDA, Isao MIYAIRI

〈概要〉

基礎疾患のある小児に対して 23 価莢膜多糖体肺炎球菌ワクチン (PPSV23) の追加接種が推奨されてきたが, 2024 年 8 月から沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV20) の追加接種が本邦で可能となった。ワクチンの選択についてはガイドラインでの推奨がなく, 現場の裁量に委ねられているのが現状である。症例はネフローゼ症候群初発の 2 歳男児。ステロイド治療開始から 4 日目に発熱, 腹痛, 嘔吐を呈し, 血液培養から *Streptococcus pneumoniae* が検出された。同菌による原発性腹膜炎と診断し, 計 2 週間の抗菌薬治療を行った。本児は沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) を 4 回接種済であったが, 今回検出された *S.pneumoniae* の莢膜血清型は「15B/C」であり, PCV13 非含有血清型, PCV20 及び PPSV23 含有血清型であった。小児に対する PPSV23 接種の免疫原性が限定的であるため, 本児には PCV20 を接種する方針とした。今後は症例を集積し, 接種推奨について検討する必要がある。

キーワード: 特発性ネフローゼ症候群, 肺炎球菌, 腹膜炎, 肺炎球菌ワクチン,
沈降20価肺炎球菌結合型ワクチン

〈緒言〉

「免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン 2024」では, 基礎疾患のある 2 歳以上の小児に対して 23 価莢膜多糖体肺炎球菌ワクチン (PPSV23) の追加接種が推奨されている¹⁾。本邦では, 2024 年 8 月から沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV20) を追加接種に用いることが可能となった²⁾。現状ではいずれのワクチンを選択するかについてガイドラインの推奨はないため, 個々の患者の病態やワクチンの特性を加味しながら医師の裁量で検討する必要がある。今回, 沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) の定期接種を済ませていたが, ワクチン非含有血清型の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) を発症したネフローゼ症候群症例を経

験した。ワクチン非含有血清型の IPD は増加しており, 本児のようなネフローゼ症候群を含む免疫不全状態の児に対する肺炎球菌ワクチンの追加接種を検討する必要がある。ネフローゼ症候群の特性, 患者の年齢, 検出菌の血清型, PPSV23, PCV20 の違いを加味した検討を行ったので報告する。

〈症例〉

2 歳男児

既往歴: 気管支喘息, 中耳炎

家族歴: 特記事項なし

予防接種歴:

Hib ワクチン 4 回, 13 価肺炎球菌結合型ワクチン 4 回, B 型肝炎ワクチン 3 回, 4 種混合ワクチン 4 回, BCG ワクチン, ロタウイルスワクチン 2 回, 麻しん風しん混合ワクチン 2 回, 水痘ワクチン 1 回, 日本脳炎ワクチン 2 回, おたふくかぜワクチン 1 回
現病歴:

入院 2 か月前の体重は 14.1 kg であった。

2024 年 11 月 30 日 受付, 2025 年 1 月 22 日 受理
Corresponding Author: 河西 彩菜
〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1
TEL & FAX: 053-435-2312・053-435-2311
E-mail: ayana626u@gmail.com

表1 入院時検査結果

【血算】				【凝固】	
WBC	11270 / μ L	AST	26 U/L	PT	11.6 sec
RBC	536 \times 10 ⁴ / μ L	ALT	7 U/L	APTT	32.9 sec
Hb	14.0 g/dL	LDH	252 U/L	Fib	767 mg/dL
Plt	47.5 \times 10 ⁴ / μ L	Ch-E	648 U/L	D-dimer	2.4 μ g/mL
		TG	173 mg/dL	【尿検査】	
		T-cho	447 mg/dL	比重	1.020
【生化】		CRP	0.08 mg/dL	pH	7.5
Na	136 mEq/L	C3	136 mg/dL	蛋白	4+
K	4.6 mEq/L	C4	20 mg/dL	潜血	±
Cl	107 mEq/L	CH50	45 U/mL	RBC	<1 /HPF
Ca	8.0 mg/dL	IgG	319 mg/dL	WBC	1-4 /HPF
TP	3.5 g/dL	IgA	79 mg/dL	Pro/Cre	27.6 g/gCre
Alb	1.0 g/dL	IgM	98 mg/dL	β 2MG/Cre	0.43 μ g/mgCre
BUN	16 mg/dL	ANA	<40 倍	Na	13 mEq/L
UA	3.9 mg/dL	Anti-dsDNA Ab	<10 U/L	K	260 mEq/L
Cre	0.21 mg/dL	PR3-ANCA Ab	<1.0 U/mL	UN	179.4 mg/dL
Cys-C	0.72 mg/L	MPO-ANCA Ab	<1.0 U/mL	Cre	111.8 mg/dL
β 2MG	1.6 μ g/mL				

入院8日前、母親が児の浮腫に気づいた。入院2日前、食欲が低下し、保育園で顔色不良を指摘された。入院1日前の朝に嘔吐が1回あった。翌日も顔色不良が続くために前医を受診し、ネフローゼ症候群を疑われ当科に紹介された。

身体所見：

身長 88.6 cm (+0.5 SD), 体重 15.9 kg (+3.3 SD), 体表面積 0.57 m², 血圧 90/70 mmHg, 脈拍 119/min, 体温 37.1°C. 眼瞼や下腿を中心とした圧痕性浮腫を認めた。咽頭発赤なし, 扁桃腫大なし, 副鼻腔の圧痛なし, 呼吸音は清で心雑音なし, 腹部はやや膨満であったが, 軟らかく, 圧痛や自発痛はなかった。検査所見 (表1)：

血液検査では, 低アルブミン血症, 高コレステロール血症を認め, 腎機能は正常であった。尿検査では蛋白 (4+), 潜血 (-), Pro/Cre 27.6 g/gCre, RBC <1/HPF と高度蛋白尿を認め, 腎炎を疑う所見はなかった。胸部 X 線写真では胸水は認めず, 腹部超音波検査では脾周囲, 膀胱周囲に腹水を認めた。

治療経過 (図1)：

初発の特発性ネフローゼ症候群と診断し, 国際法に準じてプレドニゾロン (PSL) 30 mg/day (2 mg/kg/day) 静注, ジピリダモール 75 mg/day (5 mg/kg/day) 内服による治療を開始した。入院4日目に 38.6°Cの発熱, 腹痛の訴えがあった。理学所見として反跳痛や筋性防御は認めなかったが, 血液検査で WBC 27940/ μ L, CRP 6.55 mg/dL と炎症反応の上昇を認めた。活気不良で, 嘔吐も1回あった。腹部超音波検査で両側腎臓の実質輝度上昇と, 少量の腹水が観察された。腹痛の原因として腸管浮腫も考

えられたが, 発熱と活気不良を伴っていたため細菌性腹膜炎の可能性が高いと考えた。腹水が少量であったため腹腔穿刺を断念し, 血液培養検体を採取後にセフトキシムの投与を開始, 高濃度アルブミン製剤とフロセミドの単回投与も行った。速やかに解熱したが, 血液培養が 11.6 時間で陽性となり Gram 染色検査で Gram 陽性球菌が検出されたため, バンコマイシンを追加した。その後, *Streptococcus pneumoniae* と同定され, 薬剤感受性検査結果を参照してアンピシリン 3 g/day (200 mg/kg/day) に de-escalation し, 計 2 週間の経静脈投与により治療を完遂した。

PSL 投与により尿蛋白は減少し, 入院 13 日目にネフローゼ症候群は完全寛解した。浮腫の改善を確認後に PSL を内服に切り替え, 抗菌薬治療が終了した入院 18 日目に退院とし, 外来治療に移行した。治療開始後 29 日目から PSL 20 mg (1.3 mg/kg/day) 隔日投与に減量し, 治療開始後 56 日目に PSL 投与を終了とした。後日, IPD の報告先である保健環境研究所より, 検出された *S.pneumoniae* の荚膜血清型は「15B/C」であったと報告された。

〈考察〉

本症例に対する, 肺炎球菌ワクチンの追加接種の適応を決定する上で, 肺炎球菌感染症のリスクと各ワクチンの有効性と安全性を評価した。

ネフローゼ症候群に原発性腹膜炎を合併する頻度は 2-17% とされる³⁾⁻⁶⁾。腹膜炎は重篤な合併症であるが, ネフローゼ症候群に伴う腹痛や嘔吐は腸管浮腫による症状の可能性もあり, 特に本例のような

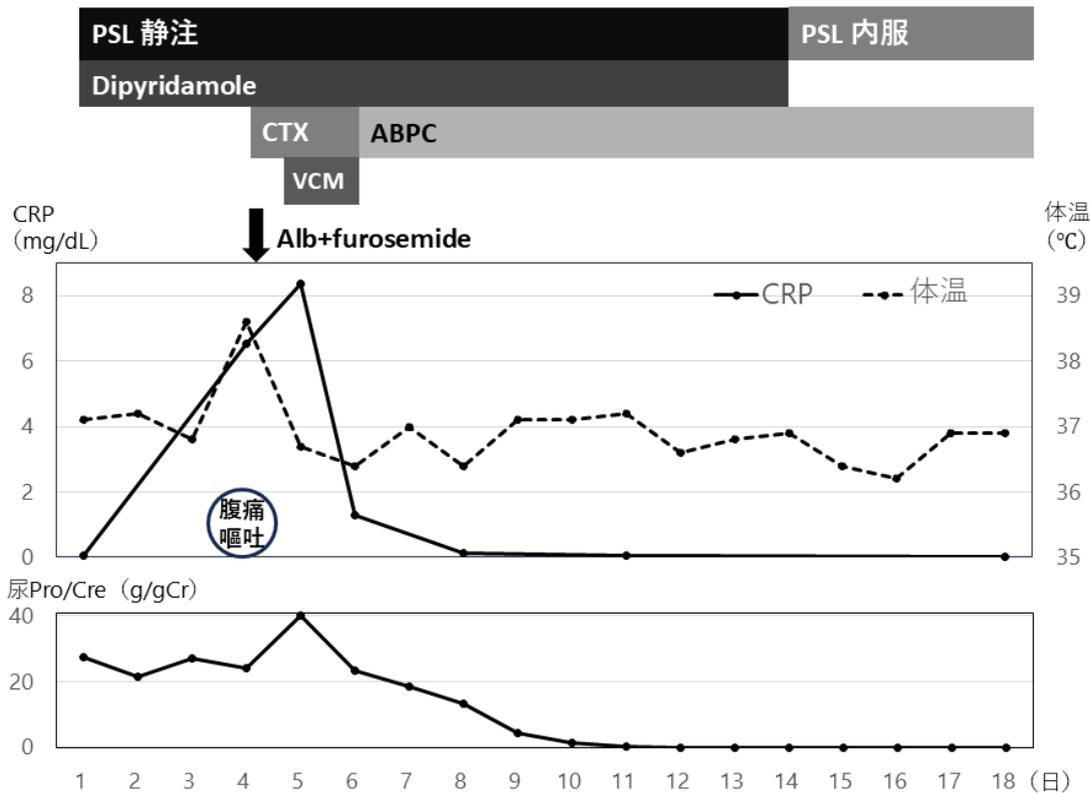


図 1 治療経過

PSL : prednisolone, CTX : cefotaxime sodium, ABPC : ampicillin sodium, VCM : vancomycin hydrochloride

幼少児では鑑別が困難である。また、原発性腹膜炎の診断には穿刺した腹水培養検査が必要であるが、本症例では症状出現時の腹水量が少なく、安全に穿刺を行うことが困難と判断し実施を断念した。しかし、発熱、腹痛、嘔吐の症状、ネフローゼ症候群による腹水貯留状態を踏まえて腹膜炎を想定し、小児用ボトルに上限量である 3 mL の血液を採取して血液培養検査を施行した。結果的に血液培養検査より肺炎球菌が検出され、起因菌を特定することができた。このように小児のネフローゼ症候群患者では理学所見や腹水検体を用いた確定診断が困難であり、腹痛や発熱を呈する場合には腹膜炎の可能性を考慮して血液培養検査を必ず施行し、その際には十分な検体量を採取する必要がある。更に理想的には予防が望ましい。

ネフローゼ症候群に合併する腹膜炎は、肺炎球菌によるものが多い。腹膜炎の起因菌は、肺炎球菌、ブドウ球菌、大腸菌、インフルエンザ菌などが挙げられ、中でも肺炎球菌によるものが 37-50%以上を占めると報告されている³⁾⁴⁾⁶⁾。ネフローゼ症候群の患児は、ステロイドや免疫抑制剤の導入以前から全身性浮腫や低蛋白血症、低ガンマグロブリン血症などに起因する易感染状態にあり、特に肺炎球菌やインフルエンザ菌など莢膜を有する細菌に罹患し

やすいことが知られている⁷⁾⁸⁾。ネフローゼ症候群の寛解後には上記の易感染状態から脱するが、小児のネフローゼ症候群患者は再発率が高く、免疫抑制剤の導入に至る症例も多い。そのため、肺炎球菌ワクチンについては、定期接種に加えて追加接種による予防が推奨されている。IPD の罹患歴がある症例や再発リスクが高い症例に対しては、追加の肺炎球菌ワクチンを推奨すべきと考える。

肺炎球菌感染症のハイリスクとなる疾患を基礎疾患にもつ児においては、結合型肺炎球菌ワクチンに加えて、2 歳以降で 23 価莢膜多糖体肺炎球菌ワクチン (PPSV23) の接種を積極的に検討すべきと提唱されている⁹⁾。「免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン 2024」でも、特発性ネフローゼ症候群患者をはじめとするハイリスク患者に対しては PPSV23 の任意接種が推奨されている¹⁾。また、米国など海外では CKD、ネフローゼ症候群を含む免疫不全患者に対して PCV13 または PCV15 接種から 1 年後の PPSV23 の連続接種が推奨されている¹⁾。2024 年 8 月 30 日から本邦では、高齢者および基礎疾患のある患者に対する沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV20) の追加接種が承認されているが、PPSV23 と PCV20 の優先順位や併用については明確な推奨がなされていない。いずれのワク

チンも莢膜多糖体を抗原としており、血清型特異的抗体の産生を免疫の指標としている。PPSV23の多糖体ワクチンは血清型を規定する莢膜多糖体そのものが抗原で、これはT細胞非依存でB細胞のみを刺激するため、当該血清型の莢膜多糖体に特異的なメモリーB細胞が誘導されない。その結果、B細胞機能が未熟な2歳未満の小児では、有効な抗体産生がみられないことが問題であった。それに対して、莢膜多糖体にキャリア蛋白を結合させ、T細胞依存性抗原とした莢膜多糖体蛋白結合型ワクチンがPCVである。この抗原はヘルパーT細胞に提示され、B細胞による抗体産生が多糖体単独よりも高まり、特異的メモリーB細胞を形成させることが可能となった¹⁰⁾。過去の報告では、PPSV23接種後もネフローゼ症候群患者において肺炎球菌感染症を繰り返し発症し¹¹⁾、抗体が急速に減衰すること¹²⁾、PCV13接種後の抗体が比較的良く維持されること¹³⁾が確認されている。現状ではネフローゼ症候群患者において両ワクチンを直接比較した報告はないものの、安全性については特段の懸念はないとされ、PCV13/15に加えてPPSV23の接種が推奨されてきた⁸⁾。米国CDCでは、免疫不全者にPPSV23を追加接種した場合、5年後にPPSV23またはPCV20の接種を推奨している。一方、PCV20を追加接種として使用した場合は、その後の追加接種は不要とされている¹⁴⁾。そのため、今後の接種においてはPCV20が優先されると解釈される。

肺炎球菌ワクチンの普及に伴い、ワクチン非含有血清型のIPDが増加している。本邦では、2010年に沈降7価肺炎球菌結合型ワクチンが小児用として導入され、2013年に定期接種化された。同年11月にPCV13が定期接種化されると、小児のIPDは大きく減少した。また、小児・成人ともにIPD・呼吸器感染症に占めるPCV13含有血清型の割合も減少し、PCV13非含有血清型の割合が増加している¹⁵⁾。2021年の小児IPDサーベイランスで報告された原因菌の血清型は、15A (17%)、24F (17%)、24B (13%)、15C (9%)と全てワクチン非含有血清型であった¹⁵⁾。本症例はPCV13を4回接種済みであり、血液培養から検出した肺炎球菌の血清型は15B/CとPCV13非含有血清型であった。保健環境研究所での精査では、血清型が15Bと15Cのいずれかの分別はできていないが、双方とも近年検出頻度が増えている血清型である。PCV20は、従来のPCV13に7種類の血清型(8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F)を追加したものである。本症例で検出された血清型15B/Cのうち、15BはPCV20・PPSV23の双方に含まれている。血清型15Bに対する結合型ワクチンの接種によって15Cに対する交差免疫が得られることが確認されている¹⁶⁾。

以上のことを踏まえて、本症例にはまず、PCV20

の追加接種を提案する予定である。PCV20接種後のPPSV23の連続接種は、重複した血清型が多いことから必要性に議論の余地があり、今後の知見の集積が必要である。また、PCV20の普及によって今後はPCV20非含有血清型のIPDが増えてくることが懸念されるため、より幅広い血清型の肺炎球菌に有効な新規ワクチン開発も課題である。

〈結論〉

肺炎球菌ワクチンの定期接種化以降、ワクチン非含有血清型のIPDが増えている。ネフローゼ症候群を含む免疫不全状態の児に対しては、多価の肺炎球菌ワクチンの追加接種を検討すべきである。PCV20の接種が可能となったことから、今後は症例を集積し、ネフローゼ症候群患者への適切な接種推奨について検討する必要がある。

〈利益相反〉

宮入烈は、ファイザー製薬による13価肺炎球菌結合ワクチンの治験担当医師を務めた。

〈著者役割〉

河西彩菜は、症例の診察、論文の執筆を行った。北形綾一、内田博之は、症例の診療、論文の指導を行った。宮入烈は、論文の指導を行った。全ての著者が出版原稿の最終承認を行った。

〈引用文献〉

- 1) 免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024作成委員会(編). 腎疾患患者への予防接種. 免疫不全状態にある患者に対する予防接種ガイドライン2024～がん患者、移植患者、原発性免疫不全症、小児期発症疾患に対する免疫抑制薬・生物学的製剤使用者、等～. 東京: 協和企画, 2024: 121–130.
- 2) 任意接種ワクチンの小児(15歳未満)への接種 https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20241029_ninni.pdf (最終参照2024.11.29)
- 3) Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE. Peritonitis in Childhood Nephrotic Syndrome: 1970–1980. *Am J Dis Child.* 1982; 136: 732–736.
- 4) Gulati S, Kher V, Gupta A, et al. Spectrum of infections in Indian children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1995; 9: 431–434.
- 5) Gorensek MJ, Lebel MH, Nelson JD. Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 1988; 81: 849–856.
- 6) Harken AH, Shochat SJ. Gram-Positive Peritonitis in Children. *Am J Surg.* 1973; 125: 769–772.
- 7) Alwadhhi RK, Mathew JL, Rath B. Clinical profile of children with nephrotic syndrome not on glucocorticoid therapy, but presenting with infection. *J Paediatr Child Health.* 2004; 40: 28–32.

- 8) Goonewardene ST, Tang C, Tan LT, et al. Safety and Efficacy of Pneumococcal Vaccination in Pediatric Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr.* 2019; 7: 339.
- 9) 上榎仁志, 堂本友恒, 佐伯有祐, 他. 当院における侵襲性肺炎球菌感染症に関する後方視的検討. *鳥取医誌.* 2016; 44: 16–18.
- 10) Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9: 213–220.
- 11) Primack WA, Rosel M, Thirumoorthi MC, et al. Failure of pneumococcal vaccine to prevent *Streptococcus pneumoniae* sepsis in nephrotic children. *Lancet.* 1979; 2: 1192.
- 12) Güven AG, Akman S, Bahat E, et al. Rapid decline of anti-pneumococcal antibody levels in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 61–65.
- 13) Pittet LF, Posfay-Barbe KM, Chehade H, et al. Optimizing seroprotection against pneumococcus in children with nephrotic syndrome using the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine.* 2016; 34: 4948–4954.
- 14) Summary of Risk-based Pneumococcal Vaccination Recommendations. <https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/vaccine-recommendations/risk-indications.html> (最終参照 2025.1.7).
- 15) 菅 秀, 石黒信久, 細矢光亮, 他. 小児侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の発生動向および起因菌血清型の変化の解析. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2606-related-articles/related-articles-515/11768-515r07.html> (最終参照 2024.10.12).
- 16) Hao L, Kuttel MM, Ravenscroft N, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 15B polysaccharide conjugate elicits a cross-functional immune response against serotype 15C but not 15A. *Vaccine.* 2022; 40: 4872–4880.

Case Report

A Case of Nephrotic Syndrome with Primary Peritonitis Caused by *Streptococcus pneumoniae* Serotype 15B/C

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine
Ayana KAWANISHI, Ryoichi KITAGATA, Hiroshi UCHIDA, Isao MIYAIRI

An additional dose of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) is recommended for children with underlying medical conditions. However, since August 2024, vaccination with the 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) has also become available for the same indication in Japan. Currently, there are no guideline recommendations regarding vaccine selection, and the choice of vaccine is left to the discretion of the physician. A 2-year-old boy was referred to our hospital with chief complaints of edema and lack of vitality. He was diagnosed with nephrotic syndrome and started on steroid therapy. On the fourth day of admission, he developed fever, abdominal pain, and vomiting. Blood culture revealed *Streptococcus pneumoniae*, leading to a diagnosis of primary peritonitis. The patient was treated with antimicrobial agents for a total of two weeks. The capsular serotype of *S. pneumoniae* identified in this case was “15B/C”, which is not included in PCV13 but is covered by both PCV20 and PPSV23. Due to the limited immunogenicity of PPSV23 in children, we decided to vaccinate him with PCV20. Accumulating further cases and fostering discussions on immunization recommendations will be critical moving forward.