

## 肺炎球菌ワクチン(PCV)および Hib ワクチン接種開始後の 小児骨関節感染症の起因菌推移

川口 健悟<sup>1)</sup>・中村 幸之<sup>1)</sup>・和田 晃房<sup>2)</sup>  
高村 和幸<sup>1)</sup>・柳田 晴久<sup>1)</sup>・山口 徹<sup>1)</sup>  
李 容承<sup>1)</sup>・高橋 宗志<sup>1)</sup>・石川 千夏<sup>1)</sup>

1)福岡市立こども病院 整形・脊椎外科

2)佐賀整肢学園こども発達医療センター 整形外科

**要旨** 【目的】小児期の骨関節感染症の起因菌は多岐にわたるが、本邦では2013年4月にインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンと小児用肺炎球菌ワクチン(PCV)が定期接種となり、以降はインフルエンザ菌と肺炎球菌による骨関節感染症以外の感染症は減少していることが報告されている。本研究の目的は、小児の骨関節感染症における起因菌の特徴、その全体像の概括とワクチン接種の影響について検討することである。【対象・方法】急性期に当院で治療した急性骨髄炎および化膿性関節炎(1999年1月～2018年12月:174例178骨および関節)のカルテレビューを行った。【結果】骨髄炎の23例(38.3%)、化膿性関節炎の54例(47.4%)で起因菌が判明した。両ワクチン定期接種開始後は、ワクチン接種対象の5歳未満での発症はなかった。【結論】小児の骨関節感染症に対しても、両ワクチンがその効果を発揮している可能性が示唆された。

### 序文

小児期は関節近傍に成長軟骨板が存在し、何らかの原因で損傷すると骨成長は障害され骨関節変形が生じる。骨関節感染症(急性骨髄炎および化膿性関節炎)は、特に乳幼児で診断が困難で、適切な治療が行われない場合は成長軟骨板を破壊する一因となり、永続する機能障害を来し得る<sup>9)</sup>。

今回の研究では、小児の骨関節感染症における起因菌の特徴の検討およびその全体像の概括を目的とした。小児の細菌感染症における起因菌は多岐にわたるが、その中でもインフルエンザ桿菌と肺炎球菌に対するワクチンの定期接種が開始され、細菌性髄膜炎の発症は減少していることが報告されている<sup>1)</sup>。ワクチン接種の開始時期に注目

し、骨関節感染症の起因菌への影響についても検討した。

### 対象・方法

対象は、1999年1月から2018年12月に初期治療(前医における外来での経口抗菌薬投与は除く)を行った15歳以下の骨関節感染症で、診療録から情報を得た。国際疾病分類ICD-10による病名に基づいて急性骨髄炎と化膿性関節炎の患者を抽出し、診療録に記載された身体所見と画像検査所見、検体検査所見より対象を決定した。なお、起因菌が抗酸菌であった症例は、治療方針が異なることから、対象からは除外した。

発症年齢は平均5.7歳(4日～15歳)で、男児121例、女児53例、疾患別では、急性骨髄炎60

**Key words** : acute osteomyelitis(急性骨髄炎), septic arthritis(化膿性関節炎), vaccine(ワクチン), Streptococcus pneumoniae(肺炎球菌), Haemophilus influenzae(インフルエンザ桿菌)

連絡先 : 〒813-0017 福岡市東区香椎照葉5-1-1 福岡市立こども病院 整形・脊椎外科 川口健悟 電話(092)682-7000  
受付日 : 2020年3月29日

例 60 骨, 化膿性関節炎 114 例 118 関節(合計 174 例 178 骨および関節)であった。これらの対象に対して, フリー統計ソフト EZR(Easy R) version 1.35 を用いて統計学的解析を行った。解析手法は, Fisher の正確検定と t 検定を用いた。

なお, 急性骨髄炎と化膿性仙腸関節炎に対しては, 全例に抗菌薬の経静脈的投与を行い, 仙腸関節炎を除く化膿性関節炎(103 例 107 関節)のうち 101 例 105 関節に対しては, 抗菌薬の経静脈的投与と手術による切開排膿・デブリードマンと術後 10 日間を目標に持続灌流を行った。また, 抗菌薬の使用法には de-escalation 療法を行い, カルバペネム系抗菌薬の経静脈的初期投与の後, 起因菌判明後には狭域抗菌薬に変更している。感染の沈静化は血液検査によって判断し, CRP と血沈値が正常化した後に抗菌薬の経口投与に切り替えた。起因菌は局所から採取した検体を塗抹検査と培養検査によって同定し, 血液培養の結果も参照した。

## 結果

**急性骨髄炎:** 発生した 60 例 60 骨中, 大腿骨(17 骨, 28.3%)が最も多かった。下肢骨全体では 46 骨(76.7%)に及び, そのほとんどが下肢骨と骨盤に発生(54 骨, 90.0%)していた(表 1)。発症年齢は平均 7.8 歳(生後 2 か月~15 歳)で, 1 歳ごろと 10 歳ごろをピークとする 2 峰性を示していた(図 1)。性別では, 男児 42 例(70.0%), 女児 18 例(30.0%)で男児に多く発生していた( $p < 0.01$ )。

**化膿性関節炎:** 114 例 118 関節で, 3 例が複数の関節を同時に罹患していた(両股関節 2 例, 右股関節と両膝関節 1 例)。部位別では, 股関節が 53 股(44.9%), 次いで膝関節が 27 膝(22.9%), 足関節 12 足(10.2%)であり, 急性骨髄炎と同様に下肢に好発しており, その数は 92 関節(80.0%)に及んだ(表 2)。発症年齢は平均 4.6 歳(生後 0 か月~15 歳)で, 5 歳以下の発症は全体の 68.4%であった(図 2)。性別は, 男児 79 例(69.3%), 女児 35 例(30.7%)で, 急性骨髄炎と同様に男児に多く発生していた( $p < 0.01$ )。また, 罹患側は, 右 69 関

表 1. 急性骨髄炎の好発部位

	N	%
大腿骨	17	28.3%
足構成骨	16	26.7%
脛骨	11	18.3%
恥坐骨	6	10.0%
腓骨	2	3.3%
上腕骨	2	3.3%
手指骨	2	3.3%
仙骨	1	1.7%
腸骨	1	1.7%
鎖骨	1	1.7%
橈骨	1	1.7%
合計	60	100.0%

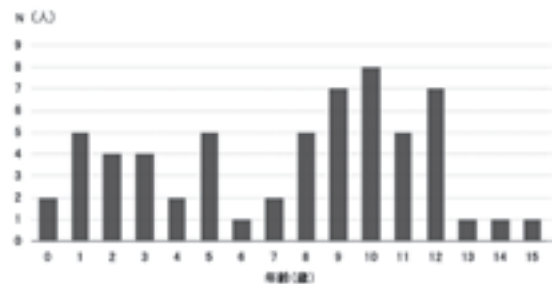


図 1. 急性骨髄炎の年齢別発生数

表 2. 化膿性関節炎の好発部位

	N	%
股関節	53	44.9%
膝関節	27	22.9%
足関節	12	10.2%
仙腸関節	11	9.3%
肩関節	8	6.8%
肘関節	6	5.1%
手関節	1	0.8%
合計	118	100.0%

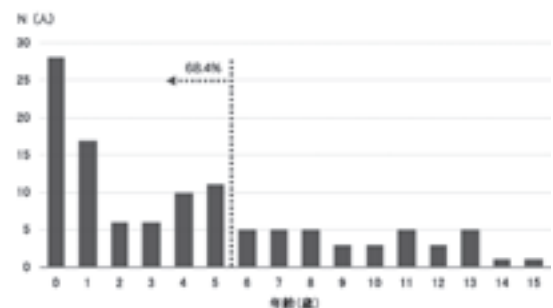


図 2. 化膿性関節炎の年齢別発生数

節(58.5%), 左 49 関節(41.5%)で右側に多い傾向があった( $p=0.08$ ).

**細菌学的解析:** 血液培養は 146 例(83.9%)に施行されており, 41 例(陽性率 28.1%)で起病因菌が特定された. 関節液培養は 104 関節(仙腸関節を除いた化膿性関節炎の 97.2%)に対して行われ, 50 関節で起病因菌を特定した(陽性率 48.1%). また, 塗抹グラム染色が施行された 100 関節中 32 関節(32.0%)で菌体を確認した. 最終的に起病因菌を特定できたのは, 急性骨髄炎で 23 例(38.3%), 化膿性関節炎で 54 例(47.4%)であり, 両者を合わせて 77 例(44.3%)であった.

174 例中 80 例(46.0%)が当院の受診前に抗菌薬が投与されていた. 先行した抗菌薬投与がなかった 94 例中 51 例(54.3%)で起病因菌が特定できたのに対し, 抗菌薬投与があった 80 例では 26 例(32.5%)にとどまった( $p<0.01$ ).

特定された起病因菌の内訳を図 3 に示す. 黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* が最多の 52 例(67.5%)で, そのうち methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)は 14 例(黄色ブドウ球菌の 26.9%)であった. ブドウ球菌 *Staphylococcus* と連鎖球菌 *Streptococcus* を合わせたグラム陽性球菌は全体の 90.9% (77 例中 70 例)で大多数を占めていた.

肺炎球菌 *Streptococcus pneumoniae* は 4 例で, インフルエンザ桿菌 *Haemophilus influenzae* は 6 例であった. 肺炎球菌とインフルエンザ桿菌を合わせると全体の 13.0% (77 例中 10 例)であった. これは 5 歳以上では 2.7% (37 例中 1 例)である一方で, 5 歳未満では 22.5% (40 例中 9 例)であった( $p<0.01$ ). また, 同様に 2 歳未満での発生頻度も有意に大きかった(27.6%,  $p<0.01$ ). 各年ごとの起病因菌を図 4 に示す. 肺炎球菌は 2016 年以降, インフルエンザ桿菌は 2011 年以降, 起病因菌として検出されていない. これを 5 歳未満に限ると, 2011 年以降は両菌とも検出されなかった(図 5). ワクチン接種対象年齢の 5 歳未満において, 発症時の PCV 接種率は 69 例(82.1%)で確認でき, 18 例(26.1%)が接種済み, 51 例(73.9%)

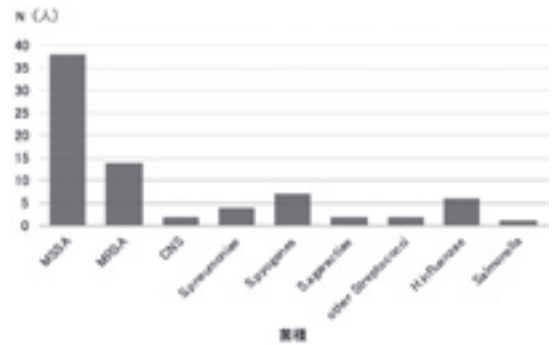


図 3. 骨関節感染症の起病因菌

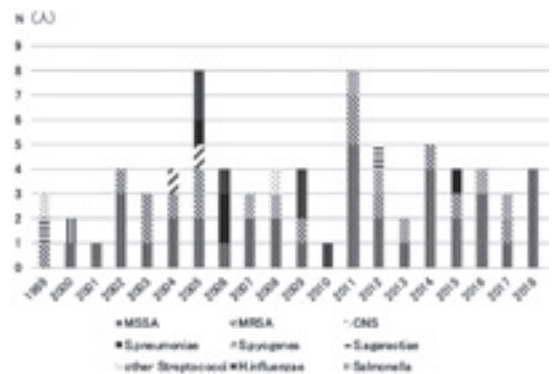


図 4. 年別の起病因菌推移(全年齢)

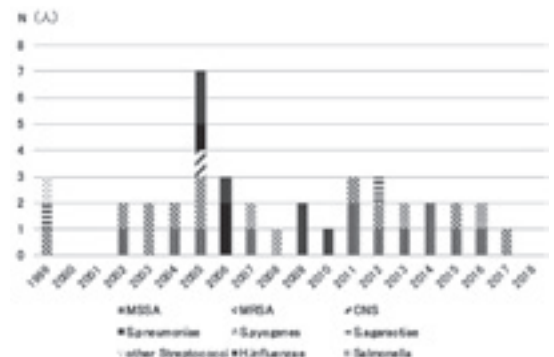


図 5. 年別の起病因菌推移(5歳未満)

が未接種であった. 肺炎球菌が起病因菌であった症例 3 例はすべて PCV 未接種であった. 同様に, Hib ワクチン接種歴は 65 例(77.4%)で確認でき, 18 例(27.7%)が接種済み, 47 例(72.3%)が未接種であった. 起病因菌がインフルエンザ桿菌であった 6 例のうち, 3 例が Hib ワクチン未接種, 3 例が接種歴不明であった.

## 考 察

小児の骨関節感染症(急性骨髄炎および化膿性関節炎)は、適切な治療が行われないと成長軟骨板や関節軟骨が破壊され、永続する変形や成長障害はその後の生活に大きな支障を来す<sup>9)</sup>。治療の目的は、骨関節破壊が生じないように速やかに感染を沈静化させることであり、早期診断と早期治療開始が何よりも大切である。今回の研究では、小児の骨関節感染症の症例を後方視的に検討し、その概要と起病因菌の検出状況を把握することを目的とした。

小児の骨関節感染症の発生部位は下肢の骨関節と骨盤に多く発生すると報告されており<sup>2)</sup>、本研究でも先行研究に矛盾しない結果であった。性別は男児に多いと報告されており<sup>2)</sup>、本研究も同様の結果であった。また、発症年齢は急性骨髄炎で1歳と10歳ごろにピークがある2峰性の分布を示したが、先行研究でも同様に2峰性を示すことが報告されている<sup>2)</sup>。化膿性関節炎は約40%が2歳未満に発症し、5歳ごろに軽度増加した後に6歳以降は減少傾向を示し、この年齢の分布も先行研究と一致していた<sup>2)</sup>。

起病因菌が同定される割合はさまざまで、急性骨髄炎・化膿性関節炎共に20~40%程度と報告されている<sup>2,4)</sup>。本研究では急性骨髄炎と化膿性関節炎のいずれも約40%の症例で起病因菌が特定されており、今回検討した症例における診断の妥当性があったと考えている。

症例の約40%に当院に受診する以前の抗菌薬投与歴があり、抗菌薬の先行投与がなかった症例の53%で起病因菌が同定されたのに対し、先行投与があった場合は34%に低下した。抗菌薬が先行投与されている症例では、起病因菌が同定されない可能性を念頭に治療を開始する必要がある。

諸家の報告で、起病因菌は黄色ブドウ球菌が最多であり<sup>2,3,4)</sup>、同様の結果であった。当院では、黄色ブドウ球菌の約1/4がMRSAであった。塗抹検査で黄色ブドウ球菌が同定された場合は、抗MRSA薬の併用を検討する必要があると考える。

これまでの報告では肺炎球菌による骨関節感染症の割合は0~10%とされてきた<sup>3,4)</sup>。本邦では、5歳までの小児を対象に、2010年2月より7価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7)が任意接種で導入され、2013年4月から定期接種となり、さらに同年11月からは13価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13)へと変更になった。日本国外においては、肺炎球菌ワクチン投与開始後に肺炎球菌による骨関節感染症が減少したという報告がある<sup>6)</sup>。本邦では、PCV7の導入後、侵襲性肺炎球菌感染症(IPD: Invasive Pneumococcal Disease)のうち、髄膜炎、菌血症を伴う肺炎および敗血症が減少したと報告された<sup>1)</sup>。本研究では、PCVの導入後、その接種対象である5歳未満の小児では肺炎球菌による骨感染症の発生はなく、ワクチンの効果と考えられた。しかしながら、IPDの全体数は2014年以降、下がり止まっており、PCV13でカバーできないnon-PCV13タイプの肺炎球菌が増加していることが原因と考えられている<sup>4,10)</sup>。したがって、骨関節感染症においても、ワクチンが効かない肺炎球菌が起病因菌となる可能性を念頭に置いて治療にあたる必要があると考える。

これまでの報告では、インフルエンザ桿菌による骨関節感染症の割合は0~7%とされてきた<sup>3,5)</sup>。本邦では、インフルエンザ桿菌B型(Hib)ワクチンが2008年12月から任意接種、2013年4月から定期接種となった。日本国外では、Hibワクチン導入後にインフルエンザ桿菌による小児骨関節感染症が減少したことが報告されている<sup>2)</sup>。本邦では、インフルエンザ桿菌による髄膜炎は大幅に減少していることが報告されている<sup>1)</sup>。今回の検討では、5歳未満でインフルエンザ桿菌が特定された6例のうち、3例がワクチン未接種で、接種歴が不明であったほかの3例は任意接種が開始されて2年以内の発症例であり、未接種であった可能性が否定できない。Hibワクチンの定期接種が導入されてからインフルエンザ桿菌による骨関節感染症の発生はなく、PCVと同様にHibワクチンの効果であることが示唆された。

後遺症のリスクの一つとして、発症が低年齢で

あることが報告されている<sup>7)</sup>。今回の研究でも発症年齢がより低い例での後遺症発生の頻度が高かった。したがって、重大な機能障害の発生を防ぐためには、より低年齢での発症を少なくする必要がある。肺炎球菌とインフルエンザ桿菌による骨関節感染症は、ワクチン接種対象の5歳未満に好発しており、後遺症を防ぐためにもワクチン接種は有用である。

また、前述のとおり、小児骨関節感染症の起因菌では黄色ブドウ球菌が最多であり、これに対するワクチンの実用化は、肺炎球菌およびインフルエンザ桿菌ワクチン以上の効果があると考えられる。近年のゲノム解析技術の進歩により、新たなアプローチによるワクチン開発が進んでおり<sup>8)</sup>、今後の発展が期待される。

## 結 論

小児期の骨関節感染症における疫学調査を行った。発症部位や性別、起因菌の種類は諸家の報告と同様であった。また、2013年から肺炎球菌ワクチンと Hib ワクチンの定期接種が本邦でも導入されたことにより、肺炎球菌およびインフルエンザ桿菌による骨関節感染症は減少していた。ただ、既存のワクチンでカバーできないサブタイプが増加する可能性はあり、引き続き調査が必要である。

## 文献

1) Chiba N, Morozumi M, Shouji M et al : Rapid decrease of 7-valent conjugate vaccine coverage

for invasive pneumococcal diseases in pediatric patients in Japan. *Microb Drug Resist* **19** : 308-315, 2013.

- 2) Goergens ED, McEvoy A, Watson M et al : Acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Paediatr Child Health* **41** : 59-62, 2005.
- 3) Goldenberg DL : Septic arthritis. *Lancet* **351** : 197-202, 1998.
- 4) 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局結核感染症課 : 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. 病原微生物検出情報 **39-7**(461) : 112-114, 2018.
- 5) Moomile K, Merckx J, Glorion C et al : Bacterial aetiology of acute osteoarticular infections in children. *Acta Paediatr* **94** : 419-422, 2005.
- 6) Olarte L, Romero J, Barson W et al : Osteoarticular Infections Caused by *Streptococcus pneumoniae* in Children in the Post-Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Pediatr Infect Dis J* **36** : 1201-1204, 2017.
- 7) Peters W IJ, Letts M : Long-term effects of neonatal bone and joint infection on adjacent growth plates. *J Pediatr Orthop* **12** : 806-810, 1992.
- 8) Soltan MA, Magdy D, Solyman SM et al : Design of *Staphylococcus aureus* New Vaccine Candidates with B and T Cell Epitope Mapping, Reverse Vaccinology, and Immunoinformatics. *OMICS* **24-4** : 195-204, 2020.
- 9) Shaw BA KJ : Acute septic arthritis in infancy and childhood. *Clin Orthop* **257** : 212-225, 1990.
- 10) Singh A, Dutta AK : Pneumococcal Vaccines – How Many Serotypes are Enough? *Indian J Pediatr* **85** : 47-52, 2018.