

## *Haemophilus influenzae* type b pyogenic arthritis : A review of five cases

Hiroya KAKURA<sup>1), 2)</sup>, Eiji OHTA<sup>1), 2)</sup>, Mariko MORI<sup>1), 2)</sup>,  
Tatsuki MIYAMOTO<sup>1), 2)</sup>, Shinichi HIROSE<sup>1), 2)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Neonatology, Center for Maternal, Fetal and Neonatal Medicine, Fukuoka University Hospital

<sup>2)</sup> Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University

### Abstract

*Haemophilus influenzae* type b (Hib) pyogenic arthritis accounts for 7.6% of all cases of Hib systemic disease in children. Before Hib vaccination, Hib was the most common pathogen in pyogenic arthritis among patients less than 2 years of age.

We reviewed five patients with Hib pyogenic arthritis who were admitted to our hospital from January 2000 to December 2016. All patients were found to have been infected between 2000 and 2007. The patient age ranged from 6 to 22 months. All patients had only a single affected joint, and the location was restricted to the lower extremities (3 hips, 2 knees). Three of the five patients had positive joint culture findings, and three of four (one was not tested) had positive blood culture findings. Of the Hib cases in our study, 60% were resistant to ampicillin. One of the five also had Hib meningitis, but neither concurrent osteomyelitis nor otitis media were found in any of the patients.

Most Hib cases were drug-resistant in our study. However, an Hib vaccine has been approved since 2008, and we found no Hib pyogenic arthritis cases from 2008 to 2016, which may reflect the effect of the Hib vaccine. We therefore believe a key to prevention is the use of Hib vaccination.

**Key words:** ActHIB®, routine immunization, bacterial meningitis, sequela

## 当院における *Haemophilus influenzae* type b による 化膿性関節炎の検討

加倉 寛也<sup>1), 2)</sup> 太田 栄治<sup>1), 2)</sup> 森井真理子<sup>1), 2)</sup>  
宮本 辰樹<sup>1), 2)</sup> 廣瀬 伸一<sup>1), 2)</sup>

<sup>1)</sup> 福岡大学病院総合周産期母子医療センター 新生児部門

<sup>2)</sup> 福岡大学医学部 小児科

**要旨:** *Haemophilus influenzae* type b (Hib) 化膿性関節炎は、侵襲性 Hib 感染症の 7.6% を占める疾患である。Hib vaccine 普及以前は Hib が 2 歳未満の化膿性関節炎の主要な起炎菌であった。

今回、2000 年 1 月から 2016 年 12 月までに当院で経験した化膿性関節炎のうち、Hib による 5 症例について後方視的な検討を行った。結果、5 症例すべてが 2007 年までの発症であった。発症年齢は生後 6 か月から 1 歳 10 か月で全例が 2 歳未満であり、罹患関節は股関節が 3 例、膝関節が 2 例であった。関節液培養陽性例は 5 例中 3 例 (60%) で、血液培養陽性例が 4 例中 3 例 (75%) であり、ペニシリン耐性株が 60% を占めた。また、中耳炎や骨髄炎の併発はなく、髄膜炎は 1 例 (20%) で併発していた。

当院の検討では、薬剤耐性の Hib が過半数を占めていたが、Hib vaccine が接種可能となった 2008 年以降に Hib 化膿性関節炎はみられなかった。この結果は、vaccine の効果を反映している可能性がある。

キーワード：アクトヒブ<sup>®</sup>、定期予防接種、細菌性髄膜炎、後遺症

## 結 果

### はじめに

小児の化膿性関節炎は比較的な稀であるが、早期の診断と緊急手術を要する急性疾患である。欧米では、*Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine の導入前には 2 歳未満の化膿性関節炎の起炎菌として Hib が最も多かった<sup>1,2)</sup>。しかし、vaccine 導入後は侵襲性 Hib 感染症の激減に伴って *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) が最も多い起炎菌となっている<sup>3,4)</sup>。本邦においても 2008 年に Hib vaccine (アクトヒブ<sup>®</sup>) が承認され、近年、侵襲性 Hib 感染症が激減していることが報告されている<sup>5)</sup>。

今回我々は、過去 17 年間に当院で経験した化膿性関節炎のうち Hib による 5 例について検討した。

### 対象および方法

2000 年 1 月から 2016 年 12 月までの 17 年間に当院を受診し、化膿性関節炎と確定診断された症例は 20 例であった。このうち、起炎菌が Hib と判明した 5 症例を対象として後方視的な検討を行った。尚、関節穿刺は全例、整形外科医が施行した。

Hib 化膿性関節炎 5 例は、全例が 2000 年から 2007 年までの発症であった (表 1)。発症年齢は生後 6 か月から 1 歳 10 か月で全例が 2 歳未満であり、性別は男児 2 例、女児 3 例であった。5 例中 4 例 (80%) が冬季の 10 月と 1 月に入院となっており、基礎疾患を有するものはなかった。罹患関節は股関節が 3 例、膝関節が 2 例であった。初発症状は発熱が 3 例 (60%) と最も多く、オムツ交換時の啼泣 (疼痛) 1 例、不機嫌 1 例であった。入院前に発熱がみられた 3 例における関節症状の出現時期は 1 ~ 11 日であり、このうち 1 例 (症例 2) は Hib 髄膜炎に対する抗菌薬投与開始後 7 日目に関節症状が出現した。抗菌薬の先行投薬を受けていたのは 5 例中 2 例 (40%) であった。また、5 例中 2 例 (40%) は関節症状が発熱に先行していた。

血液検査 (表 2) では、末梢血白血球数が 7,300 ~ 31,900 / $\mu$ l、CRP 値が 4.4 ~ 25.2 mg/dl と幅があったが、全例、末梢血白血球 10,000 / $\mu$ l 以上または CRP 10mg/dl 以上のいずれかに該当した。関節液培養の陽性例は 5 例中 3 例 (60%) で、血液培養の陽性例が 4 例中 3 例 (75%) であった。また、中耳炎や骨髄炎を併発した症例はなく、髄膜炎を併発したのは 1 例 (20%) のみであった (表 3)。

表 1 症例の特徴

症例	発症	月齢	性別	罹患 関節	先駆症状	関節症状 出現時期 (日)	抗菌薬 先行投与
1	2000 年 6 月	16	女	股 (左)	発熱	1	無
2	2002 年 1 月	22	男	膝 (左)	発熱	11	有
3	2003 年 10 月	9	男	股 (左)	疼痛	1	有
4	2006 年 10 月	7	女	股 (右)	発熱	6	無
5	2007 年 1 月	6	女	膝 (左)	不機嫌	2	無

表 2 入院時検査所見

症例	白血球 (/ $\mu$ L)	好中球 (%)	CRP (mg/dL)	培養検査		
				関節液	血液	髄液
1	8,200	47	12.9	Hib	N.D.*	N.D.
2	7,300	81	25.2	陰性	Hib	Hib
3	2,0700	75	4.4	Hib	陰性	陰性
4	11,700	81	12.1	Hib	Hib	陰性
5	31,900	71	7.4	陰性	Hib	陰性

\* N.D.: not done

表 3 合併症

	患者数 (n = 5)	頻度
中耳炎	0	0%
肺炎	0	0%
骨髓炎	0	0%
髄膜炎	1	20%

薬剤感受性 (表 4) に関しては, BLNAS (beta-lactamase-nonproducing ampicillin-sensitive *H. influenzae*) 2 例, BLNAR (beta-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *H. influenzae*) 2 例, BLPACR (beta-lactamase-producing amoxicillin-clavulanate-resistant *H. influenzae*) 1 例であり, ABPC (ampicillin) 耐性株が 5 例中 3 例 (60%) を占めた。

抗菌薬の投与期間は 10 ~ 35 日間 (平均 18 日間) であり, グラム染色塗抹標本で *H. influenzae* が疑われた時点で CTRX (ceftriaxone) や MEPM (meropenem) が選択されていた (表 5)。抗菌薬終了の指標は CRP 陰性化であり, 全例に経静脈的投与のみが実施され, 内服への変更はなかった。また, 5 例中 4 例 (80%) で局所症状の出現から 24 時間以内に外科手術が施行されていた。後遺症は 5 例中 1 例 (20%) にみられた (症例 4)。本例は, 発症翌日に MEPM 投与と外科的手術を施行されており, 薬剤感受性検査では BLNAS であったが, 大腿骨頭の遺

残変形 (巨大骨頭) とそれに伴う下肢短縮による跛行が残った。

## 考 察

小児化膿性関節炎の起炎菌は, 生後 30 日までは *S. aureus* 優位であるが, 生後 6 か月以降は *H. influenzae* の頻度が高くなり, さらに年長になると再度 *S. aureus* 優位になると報告されている<sup>1,6)</sup>。しかし, Hib vaccine 導入後の欧米では, Hib 感染症の激減により全年齢を通して *S. aureus* が最も多い起炎菌となっている<sup>3,4)</sup>。わが国では 2008 年 12 月から Hib vaccine が導入され, 2013 年 4 月より定期接種化された。vaccine 導入後, 欧米同様に侵襲性 Hib 感染症は激減しており, その減少率は髄膜炎が 92%, 菌血症を伴う非髄膜炎が 82% と報告されている<sup>5)</sup>。今回の検討においても, Hib 化膿性関節炎の全例が 2007 年までの症例であり, 2008 年以降の症例はなかった。過去の報告と同様の結果であり, Hib vaccine の効果を反映しているものと考えられる。

Hib 化膿性関節炎は, Hib 全身感染症全体の 7.6% という稀な疾患である<sup>2)</sup>。過去の報告では, 男女比が約 2:1 であり, 発症時期は 10 月から 12 月の冬季に集中するとされる。罹患関節は, 股関節や膝関節, 足関節などの下肢に好発し, 一般に発熱などの感冒症状や中耳炎が先

表 4 Hib の薬剤感受性

症例	MIC (μg/ml)					薬剤感受性
	ABPC	CTX	CTRX	MEPM	CP	
1	S	S	S	—	—	BLNAS
2	4	1	0.25	0.25	0.5	BLNAR
3	16	0.06	0.03	0.03	—	BLPACR
4	1	0.5	—	0.13	—	BLNAS
5	8	0.5	—	0.06	—	BLNAR

ABPC; ampicillin, CTX; cefotaxime, CTRX; ceftriaxone, MEPM; meropenem, CP; chloramphenicol

Case No.1; disc diffusion method, S; susceptible

BLNAS; β-lactamase-nonproducing ampicillin-sensitive *H. influenzae*

BLNAR; β-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *H. influenzae*

BLPACR; β-lactamase-producing amoxicillin-clavulanate-resistant *H. influenzae*

表 5 治療と後障害の有無

症例	抗菌薬 (投与期間)	手術待機期間 (日)	外科的手術	後障害
1	CEZ (1 日間) → CTEX (9 日間)	0	Open drainage	無
2	CTEX (6 日間) → CP (29 日間)	7	Arthroscopic drainage	無
3	FMOX (2 日間) → CTRX (13 日間)	1	Open drainage	無
4	PAPM/BP (1 日間) → MEPM (18 日間)	1	Open drainage	有
5	MEPM (14 日間)	1	Open drainage	無

CEZ; cefazolin, CTRX; ceftriaxone, CP; chloramphenicol, FMOX; flomoxef,

PAPM/BP; panipenem/betamipron, MEPM; meropenem,

行する症例が多い<sup>1,7)</sup>。このために抗菌薬の先行投与を受けやすく、その後に関節症状が出現する場合が多い<sup>8)</sup>。また、機能的な予後に関しては、*S. aureus*と比較して良好であることも特徴とされる<sup>7,9)</sup>。今回の検討では、全例が2歳未満で発症していたが、男女差はなかった。発症時期は10月と1月に4例が集中しており、罹患関節は股関節3例、膝関節2例で下肢のみであった。初発症状としては発熱が3例と最も多く、発熱が関節症状に先行していた。症例数は少なかったものの、過去の報告とほぼ同様の臨床像であった。入院時の血液検査では、全例が末梢白血球10,000/μl以上またはCRP10mg/dl以上のいずれかであり、強い炎症反応が特徴であった。培養検査では、関節液の陽性率は60%であり、陰性であった2例では血液からHibを同定した。

Hib化膿性関節炎に対する抗菌薬投与期間に関して、Rotbertらは経静脈的に平均10日間、その後の内服を含めて計3～4週間を要したと報告している<sup>7)</sup>。今回の検討では経静脈的投与のみの平均18日間と短かった。また、Hib化膿性関節炎では、21～35%に中耳炎、25～30%に髄膜炎、22%に骨髄炎を併発するとされる<sup>6,7)</sup>。今回の検討では中耳炎や骨髄炎を合併した症例はなく、髄膜炎を合併したのは1例(20%)であった。

Welconら<sup>10)</sup>は化膿性関節炎後遺症の関連因子として、①生後6か月未満であること。②関節症状出現から治療(抗菌薬あるいは外科的処置)開始までに4日以上かかっていること。③起炎菌が*S. aureus*であること。④骨髄炎を併発した股関節あるいは肩関節の罹患の4点を挙げている。一方、RotbertらはHib化膿性関節炎の後遺症危険因子として、Hibの薬剤耐性に関連した再燃と再発を指摘している<sup>7)</sup>。今回の検討では、後遺症を残したのは症例4のみであった。本例は7か月女児であり、骨髄炎を併発しない股関節罹患であった。関節症状出現後の24時間以内に外科手術を施行し、19日間の抗菌薬投与で軽快退院した。しかし、抗菌薬中止7日目に再発のため再入院となった。本例は、Welconらの関連因子を1項目も満たしておらず、Hibの薬剤感受性検査はBLNASであった。つまり、後遺症関連因子や薬剤耐性と関係なく後遺症を残した。本例では炎症の再燃を防ぐことが重要であったと考えられ、抗菌薬投与期間の延長を考慮すべきであった。Rotbertらの報告<sup>7)</sup>のようにHib化膿性関節炎に対しては、内服を含めて3～4週間の抗菌薬投与期間が必要であることが示唆された。

## 結 語

当院における過去17年間のHib化膿性関節炎5症例

について検討した。今回の検討において、HibのABPC耐性株が60%を占めていたが、後遺症とは無関係であった。また、Hib vaccine導入後にHibによる関節炎の発症は一例もなく、予防を徹底することの重要性が再確認された。

尚、本論文の要旨は第82回日本感染症学会(平成20年4月、島根)において発表した。

## 引 用 文 献

- 1) Nelson JD: The bacterial etiology and antibiotic management of septic arthritis in infants and children. *Pediatrics* 50: 437-440, 1972.
- 2) Dajani AS, Asmar BI, Thirumoorthi MC: Systemic *Hemophilus influenzae* disease: an overview. *J Pediatr* 94: 355-364, 1979.
- 3) Luhmann JD, Luhmann SJ: Etiology of septic arthritis in children: an update for the 1990s. *Pediatr Emerg Care* 15: 40-42, 1999.
- 4) Shetty AK, Gedalia A: Management of septic arthritis. *Indian J Pediatr* 71: 819-824, 2004.
- 5) 菅 秀, 庵原 俊昭, 浅田 和豊・他: 10道県における小児侵襲性*Haemophilus influenzae* type 感染症発生状況の推移: Hibワクチン導入効果の評価. 病原微生物検出情報 (IASR) 34: 10-11, 2013.
- 6) Barton LL, Dunkle LM, Habib FH: Septic arthritis in childhood. A 13-year review. *Am J Dis Child* 141: 898-900, 1987.
- 7) Rotbert HA, Glode MP: *Haemophilus influenzae* type b septic arthritis in children: report of 23 cases. *Pediatrics* 75: 254-259, 1985.
- 8) Merritt K, Boyle WE Jr, Dye SK, Porter RE: Counter-immunoelectrophoresis in the diagnosis of septic arthritis caused by *Hemophilus influenzae*. Report of two cases. *J Bone Joint Surg* 58A: 414-415, 1976.
- 9) Wang CL, Wang SM, Yang YJ, Tsai CH, Liu CC: Septic arthritis in children. *J Microbiol Immunol Infect* 36: 41-46, 2003.
- 10) Welton CJ, Long SS, Fisher MC, Alburger PD: Pyogenic arthritis in infant and children: a review of 95 cases. *Pediatr Infect Dis* 5: 669-676, 1986.

(平成29. 2. 22受付, 平成29. 4. 1受理)

「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態: なし」