

—— 症例報告 ——

## 身体所見，血液検査のみでは診断困難であった 非チフス性サルモネラ菌血症の1例

楠本耕平, 相原 悠, 大浦敏博

### はじめに

非チフス性サルモネラ感染症は細菌性腸炎や食中毒の起因菌として本邦でもしばしば経験される。胃腸炎症状がある患者の1%程度が菌血症を発症するとされており<sup>1)</sup>、頻度としては少ないものの、近年、耐性化が進んだ非チフス性サルモネラ菌血症により先進国でも死亡例が報告されている<sup>2)</sup>。今回我々は5歳の非チフス性サルモネラ菌血症の症例を経験した。来院時の身体所見では全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome, 以下 SIRS) の診断基準を満たさず、炎症反応の有意な上昇も認めていなかった。病歴から非チフス性サルモネラ感染症が鑑別に挙がり、来院時にぐったりとした表情がみられたことから、血液培養を採取したため診断に至ることができた。非チフス性サルモネラは当科のこれまでの血液培養では検出されておらず<sup>3)</sup>、見逃されていた可能性もありうる。非チフス性サルモネラ菌血症の特徴について概説し、今後当科に必要なとされる感染症診療について考察する。

### 症 例

患者：5歳8カ月 男児

主訴：血便

出生歴：40週3,036g, 自然分娩

既往歴：生後6カ月で気管支炎で入院歴あり。

ワクチン歴：BCG, 3種混合3回及び追加, ポリオ生ワクチン2回, MR1回を接種されていた。

Sick contact・生活歴：家族内に同症状のものなし。周囲での流行なし。賞味期限内の生卵を来

院の5日前（腹痛出現の1日前）に摂取した。ザリガニを自宅で飼育していたが、世話は主に父が行っており、患児は特に触れていなかった。海外渡航歴なし。

現病歴：H26年の9月某日、来院の4日前より腹痛を自覚していた。来院2日前より下痢がみられたが、活気は保たれていた。来院前日の夜に嘔吐を1回認めた。来院当日、腹痛と下痢が持続しており近医開業医を受診し、止痢剤と整腸剤の処方を受けた。同日夜に2回の粘血便と発熱を認め救急要請し、当院へ搬送された。

入院時身体所見：体重18kg, 体温36.8°C, 心拍数114bpm, 血圧135/67, 呼吸数24回/分, SpO<sub>2</sub>99%, Glasgow coma scaleでE4V5M6と意識障害は認めないが表情はぐったりとしていた。呼吸音は清で、心雑音を認めず呼吸窮迫症状を認めなかった。顔色は正常で、眼球陥凹や皮膚turgorの低下などの脱水を示す身体所見を認めなかった。末梢冷感はなくcapillary refilling timeは2秒未満で明らかな循環障害を認めなかった。腹部全体は平坦で軟であったが、全体に圧痛を認めた。反跳痛などの腹膜刺激症状を認めず、肝脾腫を認めなかった。腹部に腫瘤を触れず、右下腹部の空虚感を認めなかった。皮疹や紫斑を認めなかった。

入院時検査所見 (表1)：検血一般では白血球数やCRPといった炎症反応の変化は軽度であり、その他の項目も大きく正常範囲を逸脱しておらず診断には寄与しなかった。来院時に採取した血液培養からは培養開始から36時間の時点で、グラム陰性桿菌が陽性であるとの報告があった。後日の抗原検査の結果から *Salmonella. enterica* の中でも *Salmonella. Saintpaul* である可能性が最も高いと考えられた。血液培養と同時に採取した便培養

表 1. 来院時検査所見

WBC	8,300 / $\mu$ l	BUN	6 mg/dl
Hb	12.7 g/dl	Cr	0.32 mg/dl
Plt	24.4 万/ $\mu$ l	Na	136 mEq/l
		K	4.3 mEq/l
PT-INR	1.04	Cl	101 mEq/l
APTT	37.2 秒	AMY	48 IU/l
D-dimer	1.71 $\mu$ g/ml		
CRP	3.00 mg/dl	血液培養	<i>Salmonella</i> serotype O4He.h ( <i>Salmonella</i> Saintpaul 疑)
AST	34 IU/l	便培養	<i>Salmonella</i> serotype O4He.h
ALT	17 IU/l		
LDH	262 IU/l		
T-Bil	0.3 mg/dl		
Alb	3.7 g/dl		

からも同じ感受性を示す菌が同定された。感受性試験の結果を表 2 に示す。腹部単純 X 線では小腸ガスをわずかに認めた。腹部超音波検査では腸重積症を疑うような target sign や pseudo kidney sign を認めなかった。

**入院後経過：**入院時の身体所見、検査所見からは腸重積症やアレルギー性紫斑病は否定的と考えられた。感染性胃腸炎の可能性が高いと判断し抗菌薬の投与は行わず、点滴からの補液をしつつ経過観察とした。生卵の摂取歴から非チフス性サルモネラ感染症を鑑別に挙げ、血液培養と便培養を採取した。血液培養は BIOMERIEW 社の小児好

気性菌用ボトルと成人嫌気性菌用ボトルのそれぞれに 1 ml ずつ注入し提出した。入院 5 時間後に再び粘血便がみられ、腹痛が間欠的ではないが持続していた。腸重積症の否定目的に注腸造影を行い、カニ爪像を認めず回腸までスムーズに造影された。入院から 36 時間の時点で血液培養の好気性菌用ボトルからグラム陰性桿菌が陽性との報告があり、検鏡で両端が丸く濃く染まる中型のグラム陰性桿菌を認めた (図 1)。腸内細菌で食中毒の起原菌のうち血流感染を起こしやすい菌として、非チフス性サルモネラやカンピロバクターを標的に、ceftriaxone 0.5 g 1 日 2 回の静注を開始した。入院 4 日目に非チフス性の *Salmonella* 属と判定され感受性が判明し ampicillin の最小発育濃度 (minimum inhibitory concentration, 以下 MIC) が 2  $\mu$ g/ml 以下と sensitive であったため ampicillin 1 g 1 日 4 回の静注に de-escalation し、抗菌薬を合計 14 日間投与した。後日、便培養からも同じ血清型の *Salmonella* 属が検出され、非チフス性サルモネラによる細菌性腸炎から菌血症をきたしたと診断した。来院直前までは発熱を認めていたとのことだが、来院後は一度も発熱を認めなかった。抗菌薬開始翌日より腹痛は徐々に改善した。入院 9 日目に血液培養を再検し、陰性を確認した。入院 14 日目に心臓超音波検査を行い、感染性心内膜炎を疑う所見を認めず、身体所見上も感染性心内膜炎は否定的と判断した。抗菌薬中止

表 2. *Salmonella* O4He.h 感受性試験

薬剤名	MIC ( $\mu$ g/ml)	判定	薬剤名	MIC ( $\mu$ g/ml)	判定
ampicillin	$\leq 2$	S	imipenem	$\leq 0.25$	S
piperacillin	$\leq 4$	S	cefotaxime	$\leq 1$	S
cefazolin	$\leq 4$	R	ST*	$\leq 20$	S
cefotiam	$\leq 8$	R	ceftazidime	$\leq 1$	S
cefmetazole	$\leq 1$	R	levofloxacin	$\leq 0.12$	S
gentamicin	$\leq 1$	R	meropenem	$\leq 0.25$	S
amikacin	$\leq 2$	R	cefpodoxime	$\leq 0.25$	S
fosfomycin	$\leq 16$	S	CVA/AMPC**	$\leq 2$	S
minocycline	4	S	cefepime	$\leq 1$	S
ciprofloxacin	$\leq 0.25$	S			

\*ST: sulfamethoxazole/trimethoprim

\*\*CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin

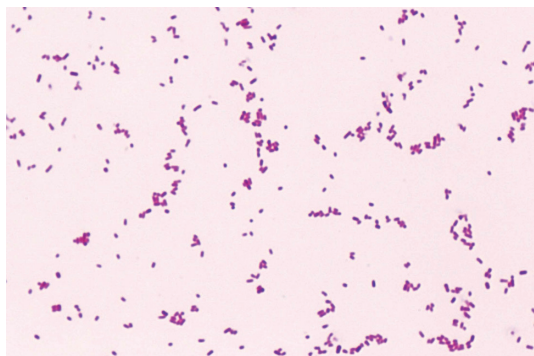


図1. 血液培養のグラム染色像

後も特に症状の再発を認めず、入院16日目に退院とした。

## 考 察

非チフス性サルモネラとは、グラム陰性通性嫌気性桿菌の腸内細菌科のサルモネラ属に属する細菌のうち、主に食中毒の原因となるものを指す。三類感染症である腸チフス (*S. Typhi*) やパラチフス (*S. Paratyphi A*) の原因菌はチフス性サルモネラとして区別される。非チフス性サルモネラによる食中毒の原因菌のうち *S. Typhimurium* や *S. Enteritidis* は検出頻度が高い一方、菌血症を起こしやすいものとして *S. Choleraesuis*, *S. Heidelberg*, *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*, *S. Saintpaul* などがあげられる<sup>4)</sup>。日本における非チフス性サルモネラによる食中毒は国立感染症研究所の統計で2000年を境に年々減少傾向にあるものの、年間1,000~2,000人近くが罹患し、食中毒全体の3~5割を占める<sup>5)</sup>。鶏卵や鶏肉を介した食中毒の報告が多い。また、しばしばペット用爬虫類、及び汚染された水を介して集団発生することでも有名だが、小児では爬虫類以外にも鳥類をはじめとした他の生物全般にリスクがあるという報告も存在する<sup>6)</sup>。よって非チフス性サルモネラ感染症を疑う場合は食品摂取歴だけでなく、動物との接触歴の間診が重要となる。

小児における非チフス性サルモネラ感染症の主要な症状は嘔吐、下痢、粘血便といった消化器症状に加え、発熱、頭痛、倦怠感といった非特異的

症状である。消化器症状の潜伏期間は汚染された食物を摂取して6~72時間(平均24時間)とされる<sup>4)</sup>。発展途上国では不十分な衛生環境、低栄養、HIVの蔓延など重症化のリスクが高く、死亡率は12~30%と言われている。一方先進国においては、基礎疾患のない患者が感染することが多く、重症化リスク、死亡率ともに低い<sup>7)</sup>。米国の報告では乳児の非チフス性サルモネラ感染症の74%は無症状だった<sup>8)</sup>というものもあり、軽症から重症まで幅広い症状を呈する。*Salmonella*属は比較的血流感染を起こしやすい菌であり、特に乳児では骨髄炎や髄膜炎を合併することがあり、1歳未満のサルモネラ髄膜炎は非常に予後が悪い。

非チフス性サルモネラは細胞内寄生菌としての特性を有している。接触感染により腸管内に到達し、大腸上皮細胞に付着した後、上皮細胞内にエフェクター分子と呼ばれる蛋白を注入し、細胞骨格を構成するアクチンを再構成して上皮細胞の形態を変化させエンドサイトーシスを促すことで細胞内に侵入する。侵入された上皮細胞はサイトカインを放出し好中球を誘導するため胃腸炎を発症する。この際に bacterial translocation を起こすことで菌血症を発症すると考えられている<sup>4)</sup>。

菌血症のリスク因子としては前述の *Salmonella* の serotype, 居住地域(熱帯地域ではマラリアとの混合感染で腸管浮腫を起こし bacterial translocation のリスクが高まる<sup>1)</sup>), 季節, 宿主の免疫不全, 抗菌薬の前投与<sup>9)</sup> があげられる。日本では例年夏季に流行がみられる<sup>5)</sup>。衛生環境が整った医療資源が豊富な地域では、菌血症は特に基礎疾患のない小児にも多く発症することが報告されており、発症したとしても特に大きな合併症もなく治療への反応は良好とされる<sup>10)</sup>。日本においても2000年以降死亡例は非常に少ない<sup>5)</sup>。

菌血症の治療は細胞内寄生菌という特徴から、成人領域ではニューキノロン系の抗菌薬が第一選択とされるが、小児では ciprofloxacin の他に ceftriaxone や cefotaxime といった静注第3世代セフェム系抗菌薬を選択するケースが多い。臨床的に効果が確認されている抗菌薬としてこの他に sulfamethoxazole/trimethoprim 合剤や ampicillin が

挙げられ、感受性が確認できれば de-escalation 可能である。骨髄炎や髄膜炎といった合併症がなければ 14 日間の治療が標準的である。なお細菌検査室によっては第 1, 2 世代セフェムやアミノグリコシド系の感受性を報告に入れることがあるかもしれないが、感受性の結果に関わらず臨床的には無効であるため報告しない検査室も存在し、抗菌薬適正使用の観点からはその方が望ましい。なお、胃腸炎症状のみであれば経過観察のみで自然治癒する症例が大半であり、抗菌薬投与により保菌期間の延長を認めることから、抗菌薬の投与は推奨されない。ただし前述の通り、乳児で血流感染を起こし髄膜炎などの合併症をきたした場合は治療困難となるリスクが高いため 6 カ月未満の乳児や免疫不全などの基礎疾患を持つ小児では抗菌薬投与が推奨される<sup>4)</sup>。

現在の非チフス性サルモネラ感染症の問題点として薬剤耐性化が指摘されている。南アジア、東南アジアなどには抗菌薬を処方箋なしで購入可能な地域があり、抗菌薬の乱用に伴い耐性化が急速に進んでいる<sup>1)</sup>。このような地域への渡航歴は治療方針に影響する。ニューキノロンや第 3 世代セフェムといった第一選択の抗菌薬の他にも、ampicillin, chloramphenicol, sulfamethoxazole/trimethoprim 合剤, minocycline といった臨床的に有効な抗菌薬への耐性が進んでおり、耐性を誘導するプラスミド遺伝子も同定されている<sup>1,11,12)</sup>。これまで重症化のリスクが低いと考えられてきた先進国でも、多剤耐性非チフス性サルモネラのアウトブレイクにより、25 名の食中毒患者のうち 11 名が入院し、2 名が死亡したという報告が既に出ている<sup>2)</sup>。国内でも金子らは 22 年間にわたる調査で経時的に nalidixic acid 耐性率が増加していることを報告しており<sup>13)</sup>、藤田らは国内の *Salmonella* 属から第 3 世代セフェム系抗菌薬に耐性を示す基質拡張型  $\beta$ -lactamase (以下 ESBL) や AmpC type  $\beta$ -lactamase (以下 AmpC) を産生する株を分離している<sup>14)</sup>。上野は小児での ESBL 産生 *Salmonella* Heiderberg による感染症を報告しており<sup>15)</sup>、今後小児科領域でも大きな問題となっていくことが予想される。ESBL や AmpC 産生株によ

る感染症の場合、感受性がわかればカルバペネム系抗菌薬を使用することで治療できる可能性があるが、カルバペネム系に耐性を示すメタロ  $\beta$ -lactamase の一つである NDM-1 産生 *E. coli* が国内ですでに分離されており<sup>16)</sup>、NDM-1 産生株による *Salmonella* 感染症が発生すれば国内で承認されている抗菌薬では治療は非常に困難となる。

本症例では菌血症であり重症細菌感染症 (severe bacterial infection, 以下 SBI) に分類される。来院時の身体所見では腹部の圧痛と粘血便といった消化器症状を認めるのみで、消化管感染症を鑑別に挙げることは容易と思われるが、SBI を直接疑うような意識障害や、呼吸・循環不全を示唆する所見に乏しかった。Pediatric Advanced Life Support で示されている年齢ごとの vital sign の基準値<sup>17)</sup> や、外来患者データをもとにした Fleming らの報告<sup>18)</sup> と照らし合わせてみても SIRS を疑うような vital sign の異常を認めなかった。白血球数や CRP といった炎症マーカーを SBI の予測因子として推奨する過去の報告 (WBC > 14,300/ $\mu$ l, CRP > 7.0 mg/dl を有意な SBI の予測因子としている)<sup>19,20)</sup> は存在するが、本症例のデータはそのいづれでも予測することは不可能であった。当科の検討<sup>3)</sup> でも炎症マーカーのみで菌血症を予測することは不可能と結論付けており、近年の報告<sup>21,22)</sup> でも同様に炎症マーカーによる SBI の予測は困難とされている。今回血液培養を提出しようと判断した要因は次の二点である。一点は腹部症状の発症 1 日前に生卵を摂取して粘血便を生じており、血流感染をしばしば起こす *Salmonella* 属感染症が病歴から疑われたことである。もう一点は、ぐったりとした表情が来院時にみられたため、帰宅可能な状態まで少なくとも経過観察が必要という印象を持ったことである。Van den Bruel らは医師の直感「gut feeling」が SBI の予測因子となることを指摘している<sup>23)</sup>。詳細な問診と身体診察、観察があつて初めて診断が可能になる SBI が存在することを改めて気付かされた。当科の報告<sup>3)</sup> でも、同時期の国内の報告で 11 年間に 61 例の菌血症のうち非チフス性サルモネラによる菌血症を 8 例認めるのに対し、当科では 4 年間に 59 例の

菌血症を診断したが *Salmonella* 属の症例が皆無であったことを指摘している。非チフス性サルモネラ菌血症は必ずしも重症化するわけではなく見逃し例があった可能性も否定できず、当科の感染症診療に何らかの改善点が残されていることが示唆される。

本症例で検出された菌は pansusceptible な菌であったため、de-escalation を行うことが可能であった。しかし日本においても耐性菌の増加がみられるのは事実であり、今後治療困難例の出現が予測される。治療失敗例を最小限にするには、菌血症であることを早期診断するとともに、感受性を把握することが必要である。しかし培養検体を適切に採取する前に抗菌薬が投与されてしまうと培養検査の感度が低下し、発熱の focus がわからないまま盲目的な治療をすることになり、適切な抗菌薬の選択と治療期間の設定が不可能になってしまう。感染症診療の原則である、感染臓器の推定、起因菌の推定、抗菌薬の選択という3点を意識しながら問診と身体診察を行い、適切な培養検体を採取してから治療に移ることが重要であると考える。そして、炎症マーカーの評価はあくまで診断の補助に留めるべきであり、血液検査の結果のみで診断・治療をすることがないようにしなければならない。また当科は仙台地域で最大規模の市中病院小児科であることから、当地域での抗菌薬適正使用を推進し、地域全体での耐性菌発生率を抑えていく義務があると考え、そのためにも当地域の開業小児科の諸先生方や、小児を診療する他科の先生方とも交流し、抗菌薬適正使用に関する情報を発信し、地域全体で進めていく Antimicrobial Stewardship Program を当科が率先して構築していくことが重要と考える。

## 結 語

- 1) 身体所見、血液検査のみでは診断が困難であった非チフス性サルモネラ菌血症の1例を経験した。
- 2) 診断に有効であったのは詳細な問診と、「gut feeling」と表現される診察した医師の印象と考えられた。

3) 当科の今後の感染症診療を考える上で、感染症診療の原則の再確認と Antimicrobial Stewardship Program の推進が重要である。

尚、本論文の要旨は第39回 IDATEN インタラクティブケースカンファレンス（2014年12月6日、東京都）において発表した。

稿を終えるにあたり IDATEN インタラクティブケースカンファレンスでの発表につきご助言いただきました。東京都立小児総合医療センター感染症科の堀越裕歩先生と桜井博毅先生、および菌血症の評価に関して情報を発信されている日本小児血液培養研究会の皆さまに深謝いたします。

## 文 献

- 1) Hohmann EL: Microbiology and epidemiology of salmonellosis. Up to date updated, updated Sep 2014, [http://www.uptodate.com/contents/microbiology-and-epidemiology-of-salmonellosis?source=search\\_result&search=%E3%82%B5%E3%83%AB%E3%83%A2%E3%83%8D%E3%83%A9&selectedTitle=2%7E150](http://www.uptodate.com/contents/microbiology-and-epidemiology-of-salmonellosis?source=search_result&search=%E3%82%B5%E3%83%AB%E3%83%A2%E3%83%8D%E3%83%A9&selectedTitle=2%7E150)
- 2) Molbak K et al: An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104. *New England Journal of Medicine* **341**: 1420-1425, 1999
- 3) 大竹正俊 他: 過去4年間に入院治療を行った菌血症59例の臨床的検討。仙台市立病院雑誌 **31**: 3-10, 2011
- 4) Cherry JD et al: *Salmonella*. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Disease 7<sup>th</sup> edition, Elsevier Saunders, pp 1491-1508, 2014
- 5) 国立感染症研究所感染症情報センター: サルモネラ症 2009年6月更新, <http://idsc.nih.gov.jp/iasr/30/354/tpc354-j.html>
- 6) Wells EV et al: Reptile-associated salmonellosis in preschool-aged children in Michigan, January 2001-June 2003. *Clinical Infectious Disease* **39**: 687-691, 2004
- 7) Shimoni Z et al: Nontyphoid salmonella bacteremia: age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome. *Clinical Infectious Diseases* **28**: 822-827, 1999
- 8) Cravioto A et al: Risk of diarrhea during the first year of life associated with initial and subsequent colonization by specific enteropathogens. *American Journal*

- of Epidemiology **131** : 886-904, 1990
- 9) Grisaru-Soen G et al : Risk factors for development of nontyphoid salmonella bacteremia. *Clinical Pediatrics* **43** : 825-829, 2004
  - 10) Zaidi E et al : Non-typhi salmonella bacteremia in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* **18** : 1073-1077, 1999
  - 11) Glynn MK et al : Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104 infections in the United States. *New England Journal of Medicine* **338** : 1333-1338, 1998
  - 12) Krueger AL et al : Clinical outcomes of nalidixic acid, ceftriaxone, and multidrug-resistant nontyphoid salmonella infections compared with pansusceptible infection in FoodNet sites, 2006-2008. *Foodborne Pathogens and Disease* **11** : 335-341, 2014
  - 13) 金子通治 他 : 1985~2006年の22年間に山梨県で分離された散発下痢症患者由来サルモネラの血清型推移と疫学的特徴. *感染症学雑誌* **81** : 394-402, 2007
  - 14) 藤田拓司 他 : ナリジスク酸耐性および基質拡張型  $\beta$ -lactamase 産生 *Salmonella* の分離状況に関する調査成績. *感染症学雑誌* **85** : 355-359, 2011
  - 15) 上野正浩 : 基質特異性拡張ベータラクタマーゼ産生 *Salmonella* Heidelberg の国内初報告例. *小児感染免疫* **25** : 23-27, 2013
  - 16) Chihara S et al : Fiest case of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase 1-producing *Escherichia coli* infection in Japan. *Clinical Infectious Diseases* **52** : 153-154, 2011
  - 17) American Heart Association : PALS プロバイダーマニュアル, Dallas, pp 13-18, 2011
  - 18) Fleming S et al : Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years : a systematic review of observational studies. *Lancet* **377** : 1011-1018, 2011
  - 19) Isaacman DJ et al : Predictors of bacteremia in febrile children 3 to 36 months of age. *Pediatrics* **106** : 977-982, 2000
  - 20) Pulliam PN et al : C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* **108** : 1275-1279, 2001
  - 21) Gomez B et al : Blood culture and bacteremia predictors in infants less than three months of age with fever without sources. *Pediatric Infectious Disease Journal* **29** : 43-47, 2010
  - 22) 國吉保孝 他 : 市中病院小児科で実施した血液培養検査の臨床的検討. *日本小児救急医学会雑誌* **11** : 349-347, 2012
  - 23) Van den Bruel A et al : Clinicians' gut feeling about serious infections in children : observational study. *British Medical Journal* **345** : e6144, 2012