

小児消化管感染症 診療ガイドライン 2024(案)

監修：日本小児感染症学会／日本小児消化管感染症・免疫アレルギー研究会

序 文

小児において消化管感染症は呼吸器感染症と並んで罹患率の高い疾患であり、世界的には 2003 年の米国疾病予防管理センター（CDC：2003 年），英国国立医療技術評価機構（NICE：2009 年），世界消化器病学会（WGO：2012 年），欧州小児栄養消化器肝臓学会（ESPGHAN：2014 年）よりガイドラインが発行されてきた。国内では 2015 年に成人領域を中心とした「JAID/JSC 感染症治療ガイドライン-腸管感染症-」が日本化学療法学会・日本感染症学会より，2017 年に「小児急性胃腸炎診療ガイドライン」が日本小児救急医学会より発行された。

世界に先駆けて 2004 年に日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会による「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004」が発行されてから改訂を繰り返し，2022 年 10 月に「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2022」が発行され，抗菌薬の適正使用の実践を含めて小児科診療の現場で広く活用されている。そのような状況下，2017 年に日本小児感染症学会が尾内一信理事長，日本小児消化管感染症研究会が清水俊明代表世話人の新体制となったことを契機に，より包括的で小児科診療の現場に直結する「小児消化管感染症診療ガイドライン」作成の機運が高まった。

本ガイドラインでは「日本の子どもの消化管感染症」に対する，1) 治療法（非抗菌薬，抗菌薬）の推奨度，2) 疫学，診断，治療，予後，特殊な状況，予防・法律の解説を行う。1) は Minds 2020 診療ガイドラインに準拠したクリニカルクエスチョン（CQ）の作成とシステマティックレビュー（SR）を行い，推奨文を作成した。2) は 35 の項目に関する専門家の解説・エキスパートオピニオンを作成した。また，小児を対象とした臨床試験が実施されていない薬剤もあるが，JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023 や米国感染症学会ガイドライン（IDSA：2017），Red Bookなどを参考に小児用量の記載を可能な限り行い，実際の臨床現場で役立つように心がけた。

本ガイドラインが，小児科診療の現場において広く活用されることを目指すとともに，日本発のエビデンス蓄積の一助となることを期待する。

2024 年■月

小児消化管感染症診療ガイドライン作成委員会
委員長 津川 毅
副委員長 奥田真珠美

目次

序文	2
◆本ガイドラインの特徴	5
◆ガイドラインの作成過程	9
◆資料	10
◆作成組織	13
◆推奨の強さとエビデンスの強さについて	23
◆Clinical Question (CQ)と推奨文、推奨とエビデンスの強さ	24
◆第1章 Clinical Question (CQ)編	26
非抗菌薬	
CQ1-1 小児の感染性胃腸炎による脱水症の治療に経口補水療法は初期治療として推奨されるか？	27
CQ1-2 小児の感染性胃腸炎による脱水症に対して、推奨される是正輸液療法の輸液組成は何か？	30
CQ1-3 小児の感染性胃腸炎に対して整腸薬投与は推奨されるか？	35
CQ1-4 小児の感染性胃腸炎に対して制吐薬投与は推奨されるか？	40
抗菌薬	
CQ2-1 小児のカンピロバクター腸炎に抗菌薬は推奨されるか？	46
CQ2-2 小児の非チフス性サルモネラ属感染症の重症化予防および罹病期間短縮・神経学的合併症の予防を目的とした抗菌薬投与は推奨されるか？	50
CQ2-3 小児のエルシニア感染症に抗菌薬は推奨されるか？	55
CQ2-4 2歳以上の小児において、初発 <i>Clostridioides difficile</i> 感染症患者を治療する場合の治療薬としてバンコマイシンは推奨されるか？	59
CQ2-5 小児の腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症に抗菌薬は推奨されるか？	65
◆第2章 解説編	72
1 小児消化管感染症の診断	73
1. 消化管感染症の定義と鑑別すべき疾患	73
2. 症状の特徴と便の性状	75
3. 便培養と Gram 染色	81
4. ウイルス性胃腸炎における便の迅速抗原検査	86
5. 腹部超音波	89
6. 内視鏡－炎症性腸疾患 (IBD) との鑑別	95
7. 脱水症の重症度判定	101

2	小児消化管感染症の治療	104
1.	経口補水療法, 経静脈輸液療法	104
2.	整腸薬	110
3.	制吐薬・止痢薬	115
4.	抗菌薬	118
3	ウイルス性胃腸炎	122
1.	ロタウイルス	122
2.	ノロウイルス	126
3.	アデノウイルス	130
4.	その他のウイルス性胃腸炎	133
4	細菌性胃腸炎	137
1.	カンピロバクター	137
2.	サルモネラ	142
3.	下痢原性大腸菌	148
4.	エルシニア	156
5.	ヘリコバクター・ピロリ	161
6.	腸チフス・パラチフス	168
7.	コレラ・赤痢	172
8.	<i>Clostridioides difficile</i> 感染症	177
9.	腸結核	183
10.	その他の細菌性胃腸炎(ビブリオ腸炎, プレジオモナス腸炎, エロモナス腸炎)	186
5	寄生虫	191
6	特殊な状況での消化管感染症	196
1.	免疫不全症における消化管感染症	196
2.	小児外科疾患における消化管感染症	201
3.	NICU における消化管感染症	210
4.	海外渡航関連の消化管感染症	217
5.	消化管常在細菌叢の薬剤耐性化	221
7	予防と届出・登園許可	225
1.	ロタウイルスワクチン	225
2.	院内感染対策	229
3.	サーベイランス・行政への届出	232
4.	登園・登校許可	237
付録: 略語一覧		
	主な抗菌薬略語一覧	239
	その他の薬略語一覧	240

本ガイドラインの特徴

1. 本ガイドラインの対象と目的

小児の消化管感染症の治療により、死亡・入院・入院期間延長・治癒遅延・後遺症・高い医療費・薬剤耐性病原体の増加のリスクを下げることを目的とする。

【対象】小児（18歳未満）

【期待される利益】死亡・入院・入院期間延長・治癒遅延・後遺症・薬剤耐性病原体の減少と、高い費用対効果

【健康に関連する項目】診断，治療（一部，予防）

【参考】（☞資料「スコープ」p.10参照）

2. 本ガイドラインが取り扱う臨床上的問題

小児の消化管感染症の各疾患を，病原体（ウイルス，細菌，寄生虫等），患者背景（年齢や基礎疾患等）の各視点から，治療に関するCQ（☞p.26参照）と解説についてまとめた。

CQについては，重要臨床課題（☞資料「スコープ」p.10参照）を設定し作成した。その際，特にどのような対象集団に対して，どのような方法（介入か非介入か等）でアウトカムを調査したものを，一般診療にかかわる医師にわかりやすいように作成した。

3. 対象患者・対象集団

以下の通りである。

- ・小児（18歳未満，性は問わず）：原則成人（18歳以上）は含まないが，エビデンスが小児と成人両方を含む集団由来である場合はその旨を記載した。
- ・消化管感染症全般
- ・軽症～重症
- ・併存疾患として，基礎疾患や宿主因子（免疫不全，小児外科疾患，新生児，海外渡航関連等）も含む

4. ガイドライン「作成」に関わる者

ガイドライン作成には，関係する多様な領域の専門家が参加している。具体的には，小児感染症の専門家，小児消化管の専門家，感染症の専門家，小児外科の専門家，消化管内視鏡の専門家，腹部超音波の専門家である。ほとんどのメンバーは，日本小児感染症学会の会員，もしくは日本小児消化管感染症・免疫アレルギー研究会の会員あるいはその両方を兼ねた者である。また，ガイドライン作成および方法論の専門家として，国立成育医療研究センター臨床研究センター研究推進部門の佐古まゆみ先生，京都大学 社会健康医学系専攻 健康情報学分野教授の中山健夫先生（Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会委員），にも加わっていただいている。

参考）「作成組織」（☞p.13参照）

5. ガイドライン「利用」に関わる者

ガイドラインの利用者として，小児の消化管感染症を診療する一般医師（一般小児科医，開業医や家庭医等）の他，感染症を専門としない専門性の高い医師（免疫不全担当医，新生児医）や対象疾患に対して専門性の高い医師（小児感染症科医，小児消化管医，小児集中治療医）を対象としている。

また，患者・家族が本ガイドラインを直接閲覧したり，現場の医療者が本ガイドラインの文面や図表

などを患者・家族に説明したりすることもできると考えている。

本ガイドラインの CQ（治療）は上記の一般医師を対象としており、解説については上記のすべての医師が対象になると考えている。

なお、臨床判断については主に症状・疫学や診察所見・検査から行うことができ、いずれの治療についても標準的治療となっており、国内で実施困難な特殊な治療は推奨に含まれていない（☞「13. ガイドライン適用に伴う、促進要因と阻害要因」「15. 推奨適用に伴う、潜在的な資源」参照）。

6. エビデンスの検索～系統的な検索

情報源〔Cochrane Library, MEDLINE(PubMed), 医学中央雑誌〕, 検索対象期間, 使用した検索語を含め, すべての CQ について詳細な検索式とその検索文献数を検索式(SR-1)に記載した。なお, 文献検索の方法については, 事前に作成メンバー全員が, 伊藤勝氏(株式会社ナレッジワイヤ)による本ガイドライン向けのセミナーを受講し参考にした。

7. エビデンスの選択基準

6 で特定した文献のタイトルと抄録をダウンロードし, EndNote を用いて重複削除した。その後, 独立した 2 名以上のレビュアーにより Rayyan を用いて文献タイトルと抄録から明らかに PICO の対象とならない論文を除外した(一次スクリーニング)。残った文献の全文を入手し, 2 名以上のレビュアーが全文を読んだうえで PICO に合致する論文を選択した。レビュアーの意見が一致しない場合には, さらにもう 1 名のレビュアーが確認し, 話し合いのうえで決定した(二次スクリーニング)。選択基準, 除外基準は各 CQ 内に, 文献検索から対象論文決定までは文献検索フロー(SR-2)に, 二次スクリーニング対象論文の詳細は二次スクリーニング一覧(SR-3)および引用文献リスト(SR-4)に記載した。

8. エビデンス総体

採用された論文は, CQ ごとに必要に応じてメタ解析を行った。エビデンスの要約として望ましい効果, 望ましくない効果, 益と害のバランスを CQ 本文に記載した。エビデンスの確実性は GRADE システムを用いて, 研究デザイン・バイアスリスク・非一貫性・不精確性・非直接性などを評価した。

なお, エビデンスの強さは, A (強) : 効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある, B (中) : 効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある, C (弱) : 効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である, D (非常に弱い) : 効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない, の 4 段階とした。

9. 推奨度

CQ 推奨文はガイドライン委員会メンバーによる査読および Web 会議の後, ガイドライン委員 20 名での投票により決定した。意見の一致がみられない場合, 表現が誤解を与えかねない場合は必要に応じて Web 会議を再度開催した。80%以上の投票で投票成立, 投票者の 80%以上の賛成で推奨度を決定した。投票の結果は各 CQ 内に記載した。

各 CQ 内に望ましい効果, 望ましくない効果, 益と害のバランスを記載した。さらに価値観や容認性, 実行可能性も検討し, 総合的に判断して推奨度を決定した。CQ ごとに判断の要約を記載し, 必要に応じてシステマティックレビューレポートの表を作成した。

推奨度は, 「行うこと/行わないことを推奨する」「行うこと/行わないことを提案する」「推奨なし」の 3 段階とした。

10. 外部評価

日本小児感染症学会，日本小児消化管感染症・免疫アレルギー研究会から外部評価委員の推薦を受け，ガイドラインの作成過程，質を中心に全般にわたる評価を受けた．パブリックコメントは，日本小児感染症学会の Web サイトなどに草案を一定期間公開して，医師・その他の医療関係者・患者・市民へ幅広く求める方法に加え，日本小児消化管感染症・免疫アレルギー研究会の会員に対して募集した．評価の結果を委員で検討し，解決できる項目については最終ガイドラインに反映させた．

(外部評価に対する対応:☞資料「外部評価の結果」参照)

11. ガイドラインの改訂

本ガイドラインは今回が初版である．今後の改訂手続きとしては，小児消化管感染症診療ガイドライン作成委員会が中心となって，今後も新規エビデンスの収集を継続しつつ，必要に応じて改訂を行う見込みである．

12. 推奨文，CQ の明確化

推奨文は簡潔に，かつ，重症度なども踏まえたどのような対象集団にへの対応であることを明確に作成した．特に本ガイドラインは日本の小児を対象としており，日本で現実的に行える対応を中心に記載した．一方で，特殊な状況では推奨が異なるような場合に誤解を生じないように，例外的な状況も明記した．

推奨文ならびにその強さおよびエビデンスの強さについては，CQ ごとだけではなく，一覧表を作成した(☞p.24「Clinical Question (CQ) と推奨文，推奨とエビデンスの強さ」参照)．

13. ガイドライン適用に伴う，促進要因と阻害要因

今回のガイドラインでは，小児の感染性胃腸炎の治療，特に抗菌薬の扱いに関して CQ2 で取り上げており，抗菌薬の適正使用の観点も反映させて作成している．今回のガイドラインを適用することによって，新たな資金を投じる必要性のある新薬での治療や，市中で専門家がいなければできない治療は推奨していない(☞「5.ガイドライン「利用」に関わる者」，「15.推奨適用に伴う，潜在的な資源」参照)．適用に関して市中の小児科医にとって現実的なガイドラインと考えられる．

14. ガイドラインの導入とそのツール

本ガイドラインは紙媒体での出版物を基本としつつも，Supplemental material は Web 上で確認できるようにし，出版物での利用のしやすさを重視した．また，世界に向けて英文機関誌に掲載予定である．紙媒体と同時に電子書籍の発行も行う．

15. 推奨適用に伴う，潜在的な資源

本ガイドラインでは，どの項においても，新たな専門家スタッフの導入，新しい設備の投資，そして高価な薬物治療は推奨していない(☞「5.ガイドライン「利用」に関わる者」，「13. ガイドライン適用に伴う，促進要因と阻害要因」参照)．

16. モニタリング・監査のための基準

プロセスの尺度，行動の尺度，臨床や健康上のアウトカムを測る基準として，対象が小児であることからエビデンスが少ないものの，各推奨は簡潔かつ具体的に記載した(☞各 CQ 参照，☞「12.推奨文，CQ の明確化」参照)．今後，これらがどの程度順守され，アウトカムがどうであることを調査することも検討する．

17. ガイドライン作成に関わる資金源

本ガイドラインは、一般社団法人日本小児感染症学会、および日本小児消化管感染症・免疫アレルギー研究会が作成した。当学会・研究会を含めた各学会、政府、非営利団体、製薬会社による寄付金援助はない。

文献収集費用、講師費用は一般社団法人日本小児感染症学会が負担した。

株式会社 診断と治療社は、ガイドラインの編集や印刷を行い、治療薬や治療方針を有する企業ではないため、ガイドラインの内容に影響は与えていない。各委員への本ガイドライン作成にかかわる報酬は、印税の中から捻出される執筆者の原稿料が支払われるのみである。

18. 各委員の利益相反(経済的 COI, アカデミック COI)

一般社団法人日本小児感染症学会、における利益相反に関する指針あるいは規則、にしたがって申告書を記載し、委員会で管理した。

1. 医学研究に関連する企業・法人組織や営利を目的とした団体(以下、企業・組織や団体という)の役員、顧問職については、1つの企業・組織や団体からの報酬額が年間100万円以上とする。
2. 株式の保有については、1つの企業についての1年間の株式による利益(配当、売却益の総和)が100万円以上の場合、あるいは当該全株式の5%以上を所有する場合とする。
3. 企業・組織や団体からの特許権使用料については、1つの権利使用料が年間100万円以上とする。
4. 企業・組織や団体から、会議の出席(発表)に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当(講演料など)については、1つの企業・団体からの年間の講演料が合計50万円以上とする。
5. 企業・組織や団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料については、1つの企業・組織や団体からの年間の原稿料が合計50万円以上とする。
6. 企業・組織や団体が提供する研究費については、1つの企業・団体から医学研究(受託研究費、共同研究費など)に対して支払われた総額が年間100万円以上とする。
7. 企業・組織や団体が提供する奨学(奨励)寄付金については、1つの企業・組織や団体から、申告者個人または申告者が所属する部局(講座・分野)あるいは研究室の代表者に支払われた総額が年間100万円以上の場合とする。
8. 寄付講座については、企業・組織や団体が提供する寄付講座に申告者らが所属している場合とする。
9. その他、研究とは直接無関係な旅行、贈答品などの提供については、1つの企業・組織や団体から受けた総額が年間5万円以上とする。

潜在的な利益相反にも対応するため、本ガイドラインで対象とする抗微生物薬を製造販売していない製薬企業があった場合も含め、全製薬企業・全臨床検査会社に対するCOIについても申告の対象とした(☞ p.15 ■各委員の利益相反 COI(2024年4月現在)参照)。

上記の経済的COIの他、学会での役職を含めたアカデミックCOIについても申告した。

本ガイドラインはあくまでエビデンスを元に作成されており、その検索方法についても順当であると考えていること、利益相反のない委員の確認も経ていることから、掲載された利益相反は、ガイドライン作成過程や推奨作成に影響を与えていないことを確認した。

ガイドラインの作成過程

【小児消化管感染症診療ガイドライン 2024】編集委員会 開催日（対面〈オンライン含む〉による会合）

- ・ 第 1 回 2019/4/21（日）
- ・ 第 2 回 2022/4/18（月）
- ・ 第 3 回 2023/11/26（日）

作成過程

- ・ 作成組織の編成 2018/2/3（土）～
- ・ 委員会の設置，委員長の決定 2018/10/1（月）～
- ・ 作成手順およびスケジュールの初回決定 2019/4/21（日）
- ・ CQ 案作成 2019/12/1（日）
- ・ COI の管理方針の決定（当初より各学会の規定・内規等に従う）
- ・ 作成手順およびスケジュールについて検討 2022/3/16（水）～3/22（火）
- ・ CQ 分担案，スコープ原案について意見聴取 2022/3/31（木）～4/8（金）
- ・ 勉強会の開催①：Minds ガイドラインの説明
Web レクチャー 2022/4/6（水）18：00～19：30
講師：中山健夫先生（京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 健康情報学分野教授）
（Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会委員）
- ・ CQ 担当，SR 担当についてコアメンバーによる会議 2022/4/11（水）
- ・ 作成手順および再スケジュールの決定 2022/4/18（月）
- ・ 解説編の作成依頼開始 2022/5/9（月）
- ・ 勉強会の開催②：文献検索の方法
Web レクチャー 2022/6/21（火）18：00～20：00
講師：伊藤勝氏（株式会社ナレッジワイヤ）」
- ・ 解説編の回収と委員からの意見聴取・修正 2022/8/22（月）～2023/5/19（金）
- ・ SR 作業方針の確認 2022/10/31（月）
- ・ CQ 編の作成依頼開始 2023/5/23（火）
- ・ CQ の回収と修正 2023/12/20（水）～2024/4/9（火）
- ・ CQ 推奨文のプレゼン 2023/12/20（水），2023/12/21（木），2024/3/6（水），2024/4/10（水）
- ・ CQ 投票（Form による） 1 回目：2024/2/1（木）～2/12（月），2 回目：2024/4/22（月）～4/29（月），3 回目：2024/5/14（火）～5/19（日）
推奨の強さ，エビデンスの確実性が決定した
- ・ 最終調整 2024/5/20（月）～6/21（金）
- ・ パブリックコメントの対象，外部評価者の決定 2024/6/21（金）
- ・ 電子書籍版販売の最終決定 2024/10/1（火）〈予定〉
- ・ 発行 2024/10/31（木）〈見込み〉

資料

■スコープ（「1. 本ガイドラインの対象と目的」「2. 本ガイドラインが取り扱う臨床上的の問題」ガイドラインの作成過程）

【SC-3 スコープ】

バージョン：	2.2		
作成日：	2022年9月28日作成		
作成者：	小児消化管感染症診療ガイドライン作成委員会 (津川毅, 奥田真珠美, 伊藤健太, 富樫篤生)		
1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項			
(1)	タイトル	小児消化管感染症診療ガイドライン (簡略タイトル 小児消化管感染症)	
(2)	目的	#成人と異なる小児科領域の消化管感染症の診断と治療 #細菌性腸炎における抗菌薬の適正使用 #VRE, CRE, CD等の医療関連感染における耐性菌対策 #ウイルス性胃腸炎における診断と治療 #経口補液・輸液 #海外渡航する小児対策	
(3)	トピック	小児における消化管感染症の診断と治療	
(4)	診療ガイドラインがカバーする視点	本診療ガイドラインは、individual perspective（個人視点）で作成する。	
(5)	想定される利用者、利用施設	適応が推定される臨床現場 #一次医療（プライマリケア、夜間救急を含む） #二次医療（救急を含む） #地域保健機関 #海外渡航者の診療を行う施設 #学校保健	
(6)	既存の診療ガイドラインとの関係	小児消化管感染症領域においては、2015年に成人領域を中心とした「JAID/JSC 感染症治療ガイドライン-腸管感染症-」が日本化学療法学会・日本感染症学会より、2017年に「小児急性胃腸炎診療ガイドライン」が日本小児救急医学会より、厚生労働省より「薬剤耐性（AMR）アクションプラン」及び「抗微生物薬適正使用の手引き」が公開されている。 複数のガイドラインで表現や異なる治療方針も認められ、小児消化管感染症の診断／治療のエキスパートの集団である日本小児感染症学会・日本小児消化管感染症研究会による小児消化管感染症に対する診断・治療のガイドラインの必要性が求められている。これらのガイドラインを評価・改良し、小児に特化したダブルスタンダードにならない整合性のある新しい「小児消化管感染症診療ガイドライン」を作成する。	
(7)	診療ガイドラインがカバーする範囲	本ガイドラインがカバーする範囲 #小児消化管感染症罹患者とその周辺（保護者、学校など） #新生児を含む健康小児 #医療関連感染症 #海外渡航小児	
(8)	重要臨床課題	重要臨床課題 1：	「成人とは異なる小児の治療」 消化管感染症に罹患した小児は成人とは異なる症状や合併症、経過を呈するため、小児に対する治療方針を明らかにする。
		重要臨床課題 2：	「抗菌薬適正使用」 プライマリケア領域において、厚生労働省より提示された「薬剤耐性（AMR）アクションプラン」及び「抗微生物薬適正使用の手引き」に従った小児に対する抗菌薬投与の治療指針を明らかにする。
(9)	クリニカルクエスション（CQ）リスト	CQ1：	#重要臨床課題1のCQ CQ1-1：小児の感染性胃腸炎による脱水症に対して推奨される治療法は？ CQ1-2：小児の体液量減少に対する是正輸液療法として推奨される輸液組成は何か？ CQ1-3：小児の感染性胃腸炎に対して整腸薬投与は推奨されるか？C

		Q1-4：小児の感染性胃腸炎に対して制吐薬投与は推奨されるか？
	CQ2：	#重要臨床課題2のCQ CQ2-1：小児のカンピロバクター腸炎に抗菌薬は推奨されるか？ CQ2-2：小児の非チフス性サルモネラ属感染症に抗菌薬は推奨されるか？ CQ2-3：小児のエルシニア感染症に抗菌薬は推奨されるか？ CQ2-4：小児の <i>Clostridioides difficile</i> 感染症に抗菌薬は推奨されるか？ CQ2-5：小児の腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症に抗菌薬は推奨されるか？
2. システマティックレビューに関する事項		
(1)	実施スケジュール	#文献検索に1ヶ月 #文献選出に2ヶ月 #エビデンス総体の評価と統合に2ヶ月
(2)	エビデンスの検索	1)エビデンスタイプ #既存の診療ガイドライン、SR/MA論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見出された場合は、そこで検索終了としてエビデンスの評価と統合に進む。 #個別研究論文としては、ランダム化比較試験 (RCT)、非ランダム化比較試験 (non-RCT)、観察研究を検索の対象とする。 2)データベース MEDLINE、医中誌 Web、CENTRAL 3)検索の基本方針： 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。PとIの組み合わせが基本で、ときにCも特定する。Oについては特定しない。 4)検索対象期間： すべてのデータベースについて、〇〇年〇月末まで
(3)	文献の選択基準、除外基準	#採用条件を満たす診療ガイドライン (CPG)、システマティックレビュー (SR) 論文が存在する場合は、それを第一優先とする。検索日が1年以上経過している CPG や SR 論文は、新しい RCT が出ていないか確認する。 #採用条件を満たす CPG/SR 論文がない場合は、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。または検索されていない年数だけ検索する。 #de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。 #採用条件を満たす RCT がいない場合には、non-RCT (介入研究)、または観察研究 (対称群があるもの) を対象とする。 #採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。
(4)	エビデンスの評価と統合の方法	#個々の研究のバイアスリスク評価には Cochrane の評価ツールを利用し、エビデンス総体の評価には GRADE アプローチの方法に基づく。 #効果指標の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
3. 推奨作成から公開に向けた最終調整、公開までにに関する事項		
(1)	推奨作成の基本方針	#推奨はエビデンスの評価と統合で作成された資料を参考に、「アウトカム全体にわたる総括的なエビデンスの確実性」、「望ましい効果と望ましくない効果のバランス」、「患者・市民の価値観と希望」、「資源の利用 (コスト)」などを考慮して行う。具体的には、SR によって作成された評価シートや SoF 表 (summary of findings table) などを参考に、EtD フレームワークを用いて、推奨とその強さを決定する。 #推奨は診療ガイドライン作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票をおこなって決定する。
(2)	最終調整	#追加すべき事項 (活用方法、評価方法など) を記載し、草案を作成する。 #草案に対して、外部評価、およびパブリックコメントを募集する。 #上記評価を参考にして、診療ガイドラインを最終調整する。
(3)	外部評価の具体的方法	#外部評価委員が個別にコメントを提出する。 #診療ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインの内容を変更する必要性を討議して、対応を決定する。 #パブリックコメントに対しても同様に、診療ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインの内容を変更する必要性を討議して、対応を決定する。
(4)	公開の予定	#外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、診療ガイドライン総括委員会 (日本小児感染症学会理事会・日本小児消化管感染症研究会世話人会) が公開の最終決定をする。 #公開の方法は、診療ガイドライン作成グループと診療ガイドライン総括委員会が協議の上決定する。

■外部評価の結果（☞「10. 外部評価」）

東京大学
蔵書
禁

作成組織

◆監修

日本小児感染症学会／日本小児消化管感染症・免疫アレルギー研究会

◆小児消化管感染症診療ガイドライン作成委員会

委員長

津川 毅 札幌医科大学医学部小児科

副委員長

奥田真珠美 兵庫医科大学小児科

監修

田尻 仁 和歌山県立医科大学小児科

委員

石毛 崇 群馬大学小児科

伊藤健太 あいち小児保健医療総合センター総合診療科

今里明美 大阪急性期・総合医療センター臨床検査科

大石智洋 川崎医科大学臨床感染症学

大川清孝 大阪市立十三市民病院 消化器内科／淀川キリスト教病院 消化器内科

笠井正志 兵庫こども病院感染症内科

上村克徳 兵庫県立尼崎総合医療センター小児総合診療科

十河 剛 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科

高梨さやか 国立感染症研究所感染症疫学センター

高野智子 たかのこどもクリニック

田口智章 福岡医療短期大学

田中孝明 川崎医科大学小児科学

富樫篤生 札幌医科大学医学部小児科

中村(内山)ふくみ 東京都立墨東病院感染症科

新妻隆広 越谷市立病院小児科

西 順一郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科微生物学分野

久田 研 順天堂大学小児科

古市宗弘 慶應義塾大学医学部小児科

山岸由佳 高知大学医学部臨床感染症学講座

顧問

牛島廣治 日本大学医学部病態病理学系微生物学分野

尾内一信 川崎医療福祉大学 子ども医療福祉学科

川村尚久 大阪ろうさい病院感染症科

清水俊明 順天堂大学小児科

特別協力者

佐古まゆみ 国立成育医療研究センター臨床研究センター研究推進部門
中山健夫 京都大学社会健康医学系専攻 健康情報学分野

システマティックレビューチーム

足立周平 砂川市立病院小児科
飯塚裕典 製鉄記念室蘭病院小児科
石井 玲 札幌医科大学医学部小児科
岩脇史郎 群馬大学小児科
宇都宮 剛 京都第一赤十字病院新生児科
奥村俊彦 あいち小児保健医療総合センター総合診療科
親谷佳佑 福岡市立こども病院循環器科
笠井悠里葉 順天堂大学浦安病院小児科
加藤 敦 川崎医科大学小児科学
加藤秀雄 三重大学医学部附属病院薬剤部
小松充孝 賛育会病院小児科
柴村美帆 国立感染症研究所感染症疫学センター
寺田光次郎 苫小牧市立病院小児科
遠山雄大 順天堂大学小児科
長岡由修 札幌医科大学医学部小児科
西澤拓哉 群馬大学小児科
野上和剛 札幌医科大学医学部小児科
樋口 徹 あいち小児保健医療総合センター総合診療科
平川賢史 札幌医科大学医学部小児科
福田裕也 北里大学大村智記念研究所ウイルス感染制御学研究室
福村 忍 札幌医科大学医学部小児科
前田直則 国立病院機構 東京医療センター小児科
松元一明 慶應義塾大学薬学部薬効解析学
山本晃代 札幌医科大学医学部小児科
和田 励 札幌医科大学医学部小児科

◆外部評価

●●●●

●●●●●●●●●● (日本小児感染症学会)

●●●●

●●●●●●●●●● (日本小児消化管感染症・免疫アレルギー研究会)

■各委員の利益相反 COI (2024 年 4 月現在)

(☞「10. 外部評価」 「18.各委員の利益相反(経済的 COI, アカデミック COI) 」

	所属都市	専門分野	経済的 COI*	アカデミック COI		
				学術団体職員	他のガイドライン	自己論文の引用
津川 毅 (委員長)	札幌市	ウイルス性胃腸炎	7. 2019 年・塩野義製薬株式会社・①	2024 年・日本小児科学会 (理事), 2022~2024 年・日本小児保健協会 (理事), 2021~2024 年・日本小児感染症学会 (理事)	-	doi: 10.1016/j.jiac.2021.04.002
奥田真珠美 (副委員長)	西宮市	カンピロバクター, ヘリコバクター	-	2019~2024 年・日本ヘリコバクター学会 (理事), 日本小児栄養消化器肝臓学会 (理事)	H. pylori 感染の診断と治療のガイドライン 2024 改訂版	-
田尻 仁 (監修)	大阪市	腸管出血性大腸菌	-	2022~2024 年・日本小児消化管感染症・免疫アレルギー研究会 (監事)	C 型肝炎母子感染小児の診療ガイドライン	-
石毛 崇 (委員)	前橋市	免疫不全に伴う消化管感染症, サルモネラ	4. 2022 年・Abbvie 合同会社・①	2022~2024 年・日本小児栄養消化器肝臓学会 (理事)	胆道閉鎖症診療ガイドライン改訂第 2 版, 小児 IgA 血管炎診療ガイドライン 2023, 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	-
伊藤健太 (委員)	大府市	臨床感染症 (検査, 抗菌薬, 投薬など)	-	-	日本版敗血症診療ガイドライン 2020, エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023 (外部委員として)	doi: 10.1016/j.jiac.2023.11.005.
今里明美 (委員)	大阪市	超音波検査	-	-	-	大阪急性期・総合医療セ医誌 2011; 34: 29-33

大石智洋 (委員)	倉敷市	ロタウイルス 感染症	7. 2023年・富士フイルム株式会社・①	2019～2024年・日本小児感 染症学会(理事), 2019～2024 年・日本マイコプラズマ学会 (副理事長)	小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2020	-
大川清孝 (委員)	大阪市	内視鏡診断	-	-	-	Gastroenterol Endosc 2018; 60: 981-990
笠井正志 (委員)	神戸市	抗菌薬	-	2020～2024年・日本小児感 染症学会(理事)	-	-
上村 克徳 (委員)	神戸市	輸液療法	-	-	小児急性胃腸炎診療ガイドライン 2017	-
十河 剛 (委員)	横浜市	経口補水療 法, 急性胃腸 炎	4. 2019年・EA ファーマ株式会社・①, 2022 年/2023年・株式会社大塚製薬工場・①, 9. 2019年/2020年・パシフィック・コミュニ ケーションズ株式会社・②, 2020年/2021 年/2022年・株式会社オーエスエル・②	2019～2021年・日本小児放射 線学会(理事)	小児慢性機能性便秘症診療ガイドライ ン, 自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイド ライン 2016, 小児急性胃腸炎診療ガイ ドライン 2017, 小児消化器内視鏡診療 ガイドライン 2017, 幼児・成人好酸球性 消化管疾患診療ガイドライン, 自己免疫 性肝炎(AIH)診療ガイドライン 2021	-
高梨さやか (委員)	東京都 新宿区	ロタウイルス 感染症, ノロ ウイルス感 染症	-	-	-	-
高野智子 (委員)	神戸市	カンピロバク ター腸炎, ウ イルス性腸炎	-	-	-	-
田口智章 (委員)	福岡市	小児外科	-	-	-	-

田中孝明 (委員)	岡山市	ロタウイルス 感染症	-	2019～2024年・日本国際小児 保健学会(副代表)	小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2022, 海外渡航者のためのワクチンガイ ドライン 2010, 海外渡航者のためのワ クチンガイドライン/ガイダンス 2019, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023	-
富樫篤生 (委員)	札幌市	小児感染症, 細菌感染症, 黄色ブドウ球 菌感染症,	-	-	-	-
中村(内山) ふくみ (委員)	東京都 墨田区	寄生虫感染症	-	2019～2023年・日本臨床寄生 虫学会(監事), 2023年～・日 本臨床寄生虫学会(理事), 2021年～・日本熱帯医学会日本 熱帯医学会(理事)	JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023	doi : 10.34426/kk.00 00000120,
新妻隆広 (委員)	越谷市	エルシニア感 染, ウイルス 性胃腸炎	-	2021～2023年・日本小児感染 症学会(理事)	-	小児感染免疫 2010; 22: 211- 216
西 順一郎 (委員)	鹿児島 市	下痢原性大腸 菌	4. 2022年・サノフィ株式会社・①, 2023 年・塩野義製薬株式会社・②, ファイザー株 式会社・①, MSD 株式会社・①, 6. 2024 年・株式会社サナス・産学共同研究・①	2021～2022年・日本感染症学 会(理事), 2021～2022年・ 日本化学療法学会(理事)	小児呼吸器感染症診療ガイドライン	doi: 10.1016/j.ijanti micag.2015.08. 006.
久田 研 (委員)	東京都 文京区	急性胃腸炎, NICUにおける 消化管感染症	-	-	-	-
古市宗弘 (委員)	東京都 新宿区	整腸剤	-	-	小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2022, 先天梅毒診療の手引き 2023	doi: 10.1016/j.jiac.2 023.11.005.

山岸由佳 (委員)	2019年 1月～ 2021年 6月・長 久手 市, 2021年 7月～南 国市	<i>Clostridioides difficile</i>	4. 2019年・アステラス製薬株式会社・①, ミヤリサン製薬株式会社・①, 2022年・ミ ヤリサン製薬株式会社・②, テルモ株式会 社・①, MSD株式会社・①, 2023年・ミ ヤリサン製薬株式会社・②, 住友ファーマ株 式会社①, 旭化成ファーマ株式会社・①, 7. 2021年・フコク株式会社・①, 2022年・ フコク株式会社・①,	2022.6～公益財団法人日本化学 療法学会(理事), 2022.10～一 般社団法人日本医真菌学会(理 事), 2021.12～一般社団法人日 本外科感染症学会(理事), 2022.12～一般社団法人日本性感 染症学会(理事)、2023.9～日 本臨床腸内微生物学会	JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019, クリ プトコックス症の診断・治療ガイドライ ン 2019, MRSA 感染症の治療ガイドラ イン 2019年改訂版, 多剤耐性グラム陽 性菌感染制御のためのポジションペー パー 第1版, 侵襲性カンジダ症に対す るマネジメントのための臨床実践ガイ ドライン (2021 発刊), <i>Clostridioides difficile</i> 感染症診療ガイドライン 2022, <i>Clostridioides difficile</i> 感染対策ガイ ド, 医療関係者のためのワクチンガイ ドライン 第2版, 医療関係者のためのワ クチンガイドライン 第2版追補版「髄 膜炎菌ワクチン」「破傷風ワクチン」, 医 療関係者のためのワクチンガイドラ イン 第3版, 医療関係者のためのワクチ ンガイドライン 第3版追補版「新型コ ロナワクチン」, JAID/JSC 感染症治療 ガイド 2023, 先天梅毒診断の手引き 2023 (第1版), MRSA 感染症の診療治 療ガイドライン 2024	doi: 10.1007/s00431 -023-04944-y. doi: 10.1016/j.jiac.2 021.12.011.
牛島廣治 (顧問)	小平市	ウイルス性胃 腸炎	-	2022～2024年・日本小児消化 管感染症・免疫アレルギー研究 会(監事)	-	-
尾内一信 (顧問)	倉敷市	, エルシニア 感染症	-	2019～2021年・日本小児感染 症学会(理事長), 2021～ 2024年・日本小児感染症学会 (監事), 2020～2022年・ 日本小児科学会(理事), 2022 ～2024年・日本小児科学会(監 事)	小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2022, 小児の咳嗽診療ガイドライン 2020	-

川村尚久 (顧問)	堺市	ロタウイルス 感染症, 腸管 出血性大腸菌 感染症	4. 2023年・塩野義製薬・①, 7. 2021~2024 年・塩野義製薬・①	2019~2020年・日本小児感染 症学会(理事), 2019~2020 年・日本小児消化管感染症研究 会(理事)	溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイド ライン 2014	-
清水俊明 (顧問)	東京都 文京区	消化管感染症 全般	6. 2019年~・糧食研究会・産学共同研究・ ①, 7. 2019~2021年/2023年・JCRファ ーマ株式会社・①, 8. 2020年~2022年・ 大幸薬品株式会社・集団感染予防学講座	2019~2024年・日本小児栄養 消化器肝臓学会(理事), 2019 ~・2024年・日本母乳哺育学会 (理事), 2019~2024年・日 本脂質栄養学会(理事), 2019 ~2023年・日本ヘリコバクテ ル学会(理事), 2023~2024 年・糧食研究会(理事)	-	-
佐古まゆみ (特別協力 者)	東京都 世田谷 区	-	-	2022~2024年・日本小児腎臓 病学会(理事)	小児特発性ネフローゼ診療症候群ガイ ドライン 2020	-
足立周平 (SR担当)	札幌市	ロタウイルス 感染症	-	-	-	-
飯塚裕典 (SR担当)	室蘭市	-	-	-	-	-
石井 玲 (SR担当)	札幌市	-	-	-	-	-
岩脇史郎 (SR担当)	前橋市	-	-	-	-	-
宇都宮 剛 (SR担当)	京都市	ヘリコバクテ ル・ピロリ	-	-	日本ヘリコバクテ ル学会診療ガイド ライン	-
奥村俊彦 (SR担当)	大府市	ウイルス感染 症全般	-	-	-	-

親谷佳佑 (SR 担当)	福岡市	-	-	-	-	-
笠井悠里葉 (SR 担当)	東京都 文京区	カンピロバク ター腸炎	8. 2020~2022 年・大幸薬品株式会社・集 団感染予防学講座	-	-	-
加藤 敦 (SR 担当)	倉敷市	エルシニア感 染症	-	-	-	-
加藤秀雄 (SR 担当)	津市	抗菌薬	-	-	JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023, MRSA 感染症の診療治療ガイドライン 2024	-
小松充孝 (SR 担当)	東京都 墨田区	急性胃腸炎 脱水症 経口 補水療法	-	-	-	-
柴村美帆 (SR 担当)	東京都 新宿区	-	-	-	-	-
寺田光次郎 (SR 担当)	苫小牧 市	-	-	-	-	-
遠山雄大 (SR 担当)	東京都 文京区	細菌性腸炎	-	-	-	-
長岡由修 (SR 担当)	札幌市	-	-	-	-	-
西澤拓哉 (SR 担当)	前橋市	-	-	-	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, 小児慢性機能 性便秘症ガイドライン	-
野上和剛 (SR 担当)	札幌市	エルシニア	-	-	-	-
樋口 徹 (SR 担当)	2019~ 2024 年 3 月・大 府市, 2024 年	小児感染症, 細菌感染症	-	-	-	-

	4月～・ 札幌市					
平川賢史 (SR担当)	札幌市	-	-	-	-	-
福田裕也 (SR担当)	東京都 港区	ロタウイルス 感染症, サポ ウイルス感染 症	-	-	-	-
福村 忍 (SR担当)	札幌市	-	-	-	-	-
前田直則 (SR担当)	東京都 目黒区	腸内細菌, 整 腸剤	-	-	-	-
松元一明 (SR担当)	東京都 港区	CDI	4. 2021年/2022年/2023年・Meiji Seika ファルマ・①, 6. 2023年/2024年・杏林製 薬・受託研究・①, 2021年/2022年/2023 年・住友ファーマ・受託研究・①, 2019年 /2020年/2021年/2022年/2023年・Meiji Seika ファルマ・受託研究・①, 7. 2022年・ 塩野義製薬・①	2019～2023年・日本環境感染 学会(理事), 2022～2024 年・日本化学療法学会(理事)	MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂 版2019, <i>Clostridioides difficile</i> 感染症 治療ガイドライン2022, <i>Clostridioides difficile</i> 感染対策ガイド, 侵襲性カンジ ダ症に対するマネジメントのための臨 床実践ガイドライン, COVID-19 に対す る薬物治療の考え方, 抗菌薬 TDM 臨床 実践ガイドライン2022	doi: 10.1007/s00431 -023-04944-y. doi: 10.1016/j.jiac.2 021.12.011.
山本晃代 (SR担当)	札幌市	-	-	-	-	-
和田 励 (SR担当)	札幌市	-	-	-	-	-

* 経済的 COI

1. 医学研究に関連する企業・法人組織や営利を目的とした団体（以下、企業・組織や団体という）の役員、顧問職については、1つの企業・組織や団体からの報酬額が年間100万円以上（①100万～、②500万～）。
2. 株式の保有については、1つの企業についての1年間の株式による利益（配当、売却益の総和）が100万円以上の場合、あるいは当該全株式の5%以上を所有する（①100万～、②500万～）。

3. 企業・組織や団体からの特許権使用料については、1つの権利使用料が年間100万円以上（①100万～、②500万～）。
4. 企業・組織や団体から、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当（講演料など）については、一つの企業・団体からの年間の講演料が合計50万円以上（①50万～、②200万～）。
5. 企業・組織や団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料については、1つの企業・組織や団体からの年間の原稿料が合計50万円以上（①50万～、②200万～）。
6. 企業・組織や団体が提供する研究費については、1つの企業・団体から医学研究（受託研究費、共同研究費など）に対して支払われた総額が年間100万円以上（①100万～、②1,000万～）。
7. 企業・組織や団体が提供する奨学（奨励）寄付金については、1つの企業・組織や団体から、申告者個人または申告者が所属する部局（講座・分野）あるいは研究室の代表者に支払われた総額が年間100万円以上（①100万～、②1,000万～）。
8. 寄付講座については、企業・組織や団体が提供する寄付講座に申告者らが所属している。
9. その他、研究とは直接無関係な旅行、贈答品などの提供については、1つの企業・組織や団体から受けた総額が年間5万円以上（①5万～、②20万～）。

推奨の強さとエビデンスの強さについて

本ガイドラインでは、下記の基準に基づく推奨の強さとエビデンスの強さを設定した。

■推奨の強さ

1	(行うこと/行わないことを) 強く推奨する→推奨する
2	(行うこと/行わないことを) 弱く推奨する→提案する
3	推奨なし

■エビデンスの強さ

A(強)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B(中)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある
C(弱)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D(非常に弱い)	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

なお、推奨の強さとエビデンスの強さの組み合わせに関する一般的な規定は特になく、たとえエビデンスの強さが同じであっても、領域により推奨の強さが異なる場合もある。本ガイドラインでは、それぞれの推奨に対して作成委員が投票する形式とした。推奨レベルに関して作成委員の意見が割れているのか否かについて、専門家の意見の幅を治療の参考にしていただければありがたい。

〈表示例〉

推奨の強さ	エビデンスの強さ	推奨レベルに対する作成委員の最終投票結果
2	D	2D: 95%(19/20), 推奨なし: 5%(1/20)

* 作成委員会 (委員・監修 20 名による投票結果)

Clinical Question (CQ) と推奨文, 推奨とエビデンスの強さ

CQ と推奨文			推奨の強さ	エビデンスの強さ
非抗菌薬				
CQ 1-1	小児の感染性胃腸炎による脱水症の治療に経口補水療法は初期治療として推奨されるか？	小児の感染性胃腸炎による中等症以下の脱水症に対して, 初期治療として経口補水療法を行うことを推奨する.	1	A
CQ 1-2	小児の感染性胃腸炎による脱水症に対して, 推奨される是正輸液療法の輸液組成は何か？	日本における小児の感染性胃腸炎患者による脱水症に対する是正輸液療法の輸液組成は, 等張電解質液 (Na 130~154 mEq/L, リンゲル液や生理食塩水) を用いることを推奨する.	1	D
CQ 1-3	小児の感染性胃腸炎に対して整腸薬投与は推奨されるか？	日本における小児の感染性胃腸炎患者に下痢の期間を短縮させることを目的として整腸薬を投与することを提案する.	2	D
CQ 1-4	小児の感染性胃腸炎に対して制吐薬投与は推奨されるか？	小児感染性胃腸炎患者に対して, 日本国内で承認されている制吐薬を投与しないことを提案する.	2	D
抗菌薬				
CQ 2-1	小児のカンピロバクター腸炎に抗菌薬は推奨されるか？	生来健康な軽症のカンピロバクター腸炎に抗菌薬投与をしないことを推奨する.	2	D
CQ 2-2	小児の非チフス性サルモネラ属感染症の重症化予防および罹病期間短縮・神経学的合併症の予防を目的とした抗菌薬投与は推奨されるか？	生来健康な小児の非チフス性サルモネラ属感染症患者の重症化予防および罹病期間短縮・神経学的合併症の予防を目的として, 抗菌薬を投与しないことを提案する.	2	D
CQ 2-3	小児のエルシニア感染症に抗菌薬は推奨されるか？	生来健康な小児のエルシニア胃腸炎患者には, 臨床症状の改善を目的とした抗菌薬投与は行わないことを提案する. ただし, 新生児や免疫不全患者, 敗血症や腸管外感染症を疑うなど重症の患者においては, その投与を個別に検討すべきである.	2	D
CQ 2-4	2歳以上の小児において, 初発 <i>Clostridioides difficile</i> 感染症患者を治療する場合の治療薬としてバンコマイシンは推奨されるか？	2歳以上の小児の <i>Clostridioides difficile</i> 感染症治療において, 有効性 (治癒率, 再発率) の観点から, 初期治療薬にはメトロニダゾール (経点滴静脈投与・経口投与) よりバンコマイシン (経口投与) の使用を提案する.	2	D

CQ 2-5	小児の腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症に抗菌薬は推奨されるか？	<p>(1) 小児の腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症に対して、治療目的で抗菌薬を投与しないことを提案する。ただし、免疫不全宿主や症状が重篤であるなど臨床的に抗菌薬の投与が有益であると判断した場合には、経口ホスホマイシン（FOM）の投与を提案する</p>	2	D
		<p>(2) FOM は溶血性尿毒症症候群（HUS）発症リスクを低下させる可能性があるため、予防目的で抗菌薬を使用すると判断した場合は、経口FOMの投与を提案する。</p>	2	D

◆第 1 章 Clinical Question(CQ)編

CQ1-1：小児の感染性胃腸炎による脱水症の治療に経口補水療法は初期治療として推奨されるか？

推奨

小児の感染性胃腸炎による中等症以下の脱水症に対して、初期治療として経口補水療法を行うことを推奨する。

推奨の強さ	エビデンスの強さ	推奨レベルに対する作成委員の最終投票結果
1	A	1A : 100% (20/20)

要約

Hartlingらが、18歳未満の急性胃腸炎の治療として経口補水療法(ORT)と経静脈輸液療法(IVT)をランダム化比較検討した17の研究(対象1,811名)に関するメタ解析を行ったCochrane Systematic Review 2006¹⁾を参照した。

脱水の改善は、ORTはIVTと同等の効果があることが示されており、害のアウトカムも両群間で差はない。簡易で自宅でも開始および継続できる治療法であり、限りある医療資源を有効活用するという視点からもORTを行うことは強く推奨される。

1. 背景

経口補水療法(ORT)は21世紀では急性胃腸炎の標準的初期治療であるが、その歴史はコレラの治療の歴史でもある。1940年代に入り、カリウムの補正がコレラによる死亡率の低下に効果があることが認められた。1950年代、コレラに対し、経静脈輸液療法(IVT)が奏効することが確認され、1968年、排便量が多い患者も含めたコレラ患者に対して、経口補水液(ORS)の有効性が明らかになった。1971年、バングラディッシュからの難民に対して、経口電解質液を用いた大規模な治験が行われ、1975年には世界保健機構(WHO)がORTの最初のガイドラインを発表したが、推奨されるORS組成はNa濃度90 mEq/L、浸透圧311 mOsm/Lであった。1992年には米国疾病予防管理センター(CDC)が小児急性下痢症の最初のガイドラインを作成し、1996年、米国小児科学会(AAP)による急性胃腸炎に対する推奨が発表された²⁾。それまでの研究で、コレラ感染以外の原因による急性胃腸炎では、Na濃度を低くし、浸透圧を減少させた低浸透圧ORSのほうが、当初のORSと比較して、嘔吐、便排泄量および経静脈輸液施行が少ないことが判明し、AAPの推奨ORSのNa濃度は40~60 mEq/Lとなっている。21世紀に入り、2002年にはWHOがORTのガイドラインを改訂し、推奨ORS組成をNa濃度75 mEq/L、浸透圧245 mOsm/Lとし、以降に発表されるガイドラインではNa濃度を下げたORSを用いたORTが推奨されるようになった。ORTは現在、急性胃腸炎の初期治療として世界標準治療となっているが、わが国では医療従事者の間でも、その理解が乏しい。2017年に小児急性胃腸炎診療ガイドラインが発表され³⁾、ORTはその中核といっても過言ではない。

ORSとは、ある特定の組成の電解質、および糖質で構成された溶液で、急性胃腸炎により喪失された水分および電解質を補充するためのものである。コレラによる下痢症では便中Na濃度は約90 mEq/L、先進国で問題となる下痢原性大腸菌やロタウイルスによる下痢症では便中Na濃度は約40~50 mEq/Lであり、便中から喪失されるNaを補充する必要がある。

また、ORS は、Na-グルコース共輸送により、腸管から血管内への電解質および水分吸収を促進する。急性胃腸炎により傷害された小腸粘膜においても、この機序は最後まで温存されており、機能する。また、この機序を活用するためには、ORS の組成は Na とグルコースが 1 : 1~2 のモル比である必要がある。したがって、世界中で発表されているガイドラインでは、40~75 mEq/L の Na 濃度の ORS が推奨されているが、わが国で“経口補水液”として発売されている飲料の中には、この基準を満たさないものも多く含まれている。

2. PICO

P (患者) : 18 歳未満の感染性胃腸炎による脱水症患者 (重症以外)

I (介入) : 経口補水療法

C (対照) : 経静脈輸液療法

O (アウトカム) : 脱水の予防, 脱水改善, 救急受診回数の減少, 嘔吐症状の増悪, 下痢症状の増悪, 胃腸炎関連合併症の頻度増加

3. エビデンスの要約

Cochrane Systematic Review 2006 でシステマティックレビューが行われており¹⁾, このレビューをベースにして検討した。このレビューで採用されていない論文については、2006 年以降も検索したが採用された文献はなかった。脱水予防のアウトカムに関しては 2006 年以前も検索したが文献はなかった。

1) 望ましい効果

「脱水改善」に関しては、ORT 群が 4.9%, IVT 群が 1.3%と ORT 群で有意に高かった(RD 4%, 95% CI: 1~7)。しかし、ORS を古典的な高浸透圧 (299~331 mOsm/L) と、低浸透圧 (208~270 mOsm/L) に分けて検討すると、低浸透圧 ORS では ORS 群と IVT 群に有意差はない (RD 1%, 95% CI: -1~2)。また、RCT ごとに「脱水改善の失敗」の定義が異なるため、持続する嘔吐、脱水の持続、ショック、けいれんを「脱水改善の失敗」と定義すると、固定効果モデルでは有意に IVT 群が有効であったが (RD 2%, 95% CI: +0~4), ランダム効果モデルでは有意差はなかった (RD 2%, 95% CI: -0~4)。

「救急受診回数の減少」に関してはエビデンスがみつからなかった。

2) 望ましくない効果

下痢の持続期間の延長(WMD -5.90 h, 95% CI: -12.7~0.89)や合併症増加 [麻痺性イレウス (RD 2%, 95% CI: 0~5), 眼瞼浮腫(RD 0%, 95% CI: -2~2), 腹部膨満 (RD 2%, 95% CI: 0~4), けいれん(RD -1%, 95% CI: -3~1)] には両群間で有意差はない。

3) 益と害のバランス

脱水の改善は、わが国でも入手可能な低浸透圧 (208~270 mOsm/L) の ORS では、経静脈輸液と同等の治療効果があり、かつ、合併症発生率にも経静脈輸液との間に有意差はない。

4. エビデンスの確実性

今回の評価可能なアウトカムのうち、脱水改善のエビデンスの確実性は「強い (A)」であったが、それ以外は「弱い (C)」もしくは「非常に弱い (D)」であった。

5. 価値観

患者および家族の価値観に関するデータはないが、医療アクセスが良好かつ小児医療助成などで医療費の負担の低いわが国においては、自宅で治療するより医療機関で治療したほうがよいという価値観が強いかもしれない。

6. 容認性

ORS の味、価格などから、ORT に対する容認性は低いかもしれない。

7. 実行可能性

すでに広く行われている治療法であり、医療機関を受診しなくても家庭で開始可能な治療法である。

8. 他学会の推奨

日本小児救急医学会が 2017 年に発表した小児急性胃腸炎診療ガイドライン、欧州小児栄養消化器肝臓学会 (ESPGHAN) / 欧州小児感染症学会 (ESPID) 合同ガイドライン⁴⁾、CDC²⁾、英国国立医療技術評価機構 (NICE)⁵⁾、世界消化器病学会⁶⁾はいずれも 0~18 歳の重症脱水を除く急性胃腸炎 (ウイルス・細菌等の病原体問わず) に対して初期治療として ORT を推奨している。

脱水予防に関しては明確なエビデンスはないが、欧州小児栄養消化器肝臓学会 / 欧州小児感染症学会合同ガイドライン⁴⁾では、下痢や嘔吐が始まったら速やかに自宅で開始することが推奨されており、日本小児救急医学会が 2017 年に発表した小児急性胃腸炎診療ガイドラインにおいても、同様の推奨をしている³⁾。

文献

- 1) Hartling L, Bellemare S, Wiebe N, et al.: Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2006: CD004390.
- 2) King CK, Glass R, Bresee JS, et al.: Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52 (RR-16): 1-16.
- 3) 日本小児救急医学会診療ガイドライン作成委員会 (編) : 小児急性胃腸炎診療ガイドライン. エビデンスに基づいた子どもの腹部救急診療ガイドライン 2017. 日本小児救急医学会, 2017: 1-40.
- 4) Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Pediatric Infectious Diseases. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 132-152.
- 5) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis, diagnosis assessment and management in children younger than 5 years. 2009 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/nicecg84/pdf/> [閲覧日 2024 年 6 月 10 日]
- 6) Farthing M, Salam MA, Lindberg G, et al.: Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 12-20.

CQ1-2 : 小児の感染性胃腸炎による脱水症に対して、推奨される是正輸液療法の輸液組成は何か？

推奨

日本における小児の感染性胃腸炎患者による脱水症に対する是正輸液療法の輸液組成は、等張電解質液(Na 130~154 mEq/L, リンゲル液や生理食塩水)を用いることを推奨する。

推奨の強さ	エビデンスの強さ	推奨レベルに対する作成委員の最終投票結果
1	D	1D : 100% (20/20)

要約

日本における小児の感染性胃腸炎患者による脱水症に対する是正輸液療法の輸液組成について、低張電解質液の維持輸液での医原性低 Na 血症による死亡例の報告や^{1~3)}、低張電解質液の是正輸液に対するRCTでの医原性低 Na 血症の危険性が報告されている(表 1,)⁴⁾。現在の世界各国のガイドラインにおいても、等張電解質液(Na130~154 mEq/L, リンゲル液や生理食塩水)を用いることを推奨していることもあり^{5~8)}、本ガイドラインでは「強い推奨」とした。

また、等張電解質液(Na 130~154 mEq/L)は、リンゲル液と生理食塩水が汎用されているが、小児の是正輸液において益と害について検討した研究はなかった。ただし、生理食塩水の大量投与で高 Cl 性代謝性アシドーシスや腎機能障害を誘発されることが報告されているため^{9, 10)}、両製剤を利用可能な場合には、リンゲル液を選択する傾向にある。

さらに、等張電解質液への糖負荷については、日本においては血糖測定が容易に可能な状況であることより、是正輸液時に低血糖を認めた場合は糖負荷を考慮すべきである。

1. 背景

小児の急性胃腸炎では、下痢・嘔吐による体液喪失と経口摂取低下により脱水症をきたしやすく、程度に応じて経口補水療法(ORT)あるいは経静脈輸液療法(IVT)が選択される。小児のIVTについて、低張電解質液の維持輸液における医原性低 Na 血症の報告(1992年より)^{11~13)}、死亡例の報告(2003年より)があった^{1~3)}。その後、低張電解質液の輸液(是正・維持)に対するRCT、メタ解析、システマティックレビューにて、医原性低 Na 血症の危険性が報告(2006年より)された^{4, 14~17)}。

日本では、中等度以上の脱水症に対してIVTが考慮されているが、是正輸液療法の輸液組成についてガイドラインは存在せず、等張電解質液だけでなく低張電解質液も使用されている。小児においてどの輸液組成が推奨されるか明確になれば、臨床の一助となることが期待される。

2. PICO

P (患者) : 低および低中所得国を除いた 18 歳未満の感染性胃腸炎による脱水症患者

I (介入) : 等張電解質液 (Na 130~154 mEq/L) 投与

C (対照) : 低張電解質液 (Na <130 mEq/L) 投与

O (アウトカム) : 死亡の予防効果, 入院の予防効果, 再診の予防効果, 副作用 (血清 Na 低下)

3. エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICOに合致したRCTは1件のみであり⁴⁾、観察研究は0件であった。

1) 望ましい効果

解析したRCT・観察研究の中には、是正輸液療法の輸液組成の違いにより、死亡・入院・再診の予防効果に違いを認めた研究はなかった。

2) 望ましくない効果(表1)

副作用(血清Na低下)に関するRCTが1件あり、是正輸液療法後の2 mEq/L以上の血清Na低下(n=102)が、等張電解質液(Na 130~154 mEq/L)群で有意に少なかった(RR 0.20, 95%CI 0.07-0.54)(図1)。

3) 益と害のバランス

是正輸液療法における等張電解質液(Na 130~154 mEq/L)と低張電解質液(Na <130 mEq/L)の投与において、益(臨床経過の改善)の違いは認めなかったが、等張電解質液の投与では害(血清Na低下)が明らかに少なかった。

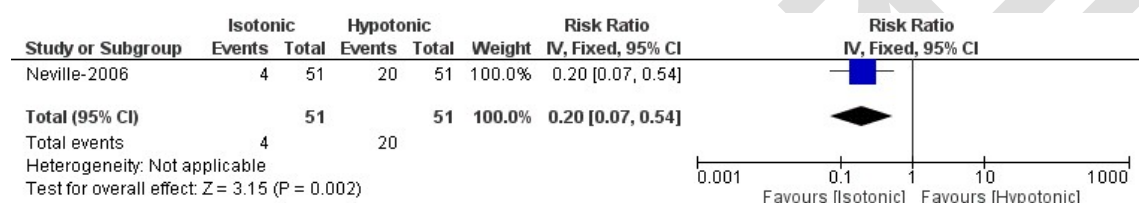


図1 小児の感染性胃腸炎の脱水症に対する是正輸液療法の輸液組成(アウトカム:副作用, 2 mEq/L以上の血清Na低下)

4. エビデンスの確実性

今回の主要アウトカムのうち、評価が可能であったアウトカムは1つであった。その対象研究も1つのRCTのみであり⁴⁾、症例数やバイアスリスクも高いため、エビデンスの確実性は「非常に弱い」とした。

5. 価値観

患者および家族の価値観に関するデータはなく、基本的には予後は良好で自然に軽快し、是正輸液療法後の維持輸液療法にも影響を受けるため、臨床症状の改善(死亡・入院・再診の予防効果)というアウトカムに対する価値観はばらつく可能性がある。

6. 容認性

すでに広く行われている一般的なプラクティスであり、安価でかつ安全に使用できるため容認性は妥当と考える。

7. 実行可能性

すでに広く行われているプラクティスであるため、多くの施設で容易に実行可能である。

8. 他学会の推奨

小児の感染性胃腸炎患者による脱水症に対する是正輸液療法の輸液組成について、米国疾病予防管

理センター（CDC；2003年），世界保健機構（WHO；2013年），欧州小児栄養消化器肝臓学会（ESPGHAN；2014年），英国国立医療技術評価機構（NICE；2015年）のすべてのガイドラインにおいて，等張電解質液（リンゲル液，生理食塩水）の使用を推奨している^{5~8}。

文献

- 1) Playfor S: Fatal iatrogenic hyponatraemia. *Arch Dis Child* 2003; 88: 646-647.
- 2) Jenkins J, Taylor B: Prevention of hyponatraemia. *Arch Dis Child* 2004; 89: 93.
- 3) Hoorn EJ, Geary D, Robb M, et al.: Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. *Pediatrics* 2004; 113: 1279-1284.
- 4) Neville KA, Verge CF, Rosenberg AR, et al.: Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomised study. *Arch Dis Child* 2006; 91: 226-232.
- 5) King CK, Glass R, Bresee JS, et al.: Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52(RR-16): 1-16.
- 6) WHO (World Health Organization) : Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses. 2nd ed, Published: 1 January 2013.
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/81170/9789241548373_eng.pdf?sequence=1 [閲覧日 2024年6月10日]
- 7) Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 132-152.
- 8) NICE (National Institute for Health and Care Excellence): guideline [NG29]. Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital. Published: 9 December 2015, Last updated: 11 June 2020
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng29/resources/intravenous-fluid-therapy-in-children-and-young-people-in-hospital-pdf-1837340295109> [閲覧日 2024年6月10日]
- 9) Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, et al.: A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012; 256: 18-24.
- 10) Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al.: Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018; 378: 829-839.
- 11) Arief AI, Ayus JC, Fraser CL: Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992; 304:1218-1222.
- 12) McRae RG, Weissburg AJ, Chang KW: Iatrogenic hyponatremia: a cause of death following pediatric tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 30: 227-232.
- 13) Hughes PD, McNicol D, Mutton PM, et al.: Postoperative hyponatraemic encephalopathy: water intoxication. *Aust N Z J Surg* 1998; 68: 165-168.
- 14) Choong K, Kho ME, Menon K, et al.: Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children: a systematic review. *Arch Dis Child* 2006; 91: 828-835.
- 15) McNab S, Ware RS, Neville KA, et al.: Isotonic versus hypotonic solutions for maintenance intravenous fluid administration in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD009457.
- 16) Wang J, Xu E, Xiao Y: Isotonic versus hypotonic maintenance IV fluids in hospitalized children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014; 133: 105-113.

- 17) McNab S, Duke T, South M, et al.: 140 mmol/L of sodium versus 77 mmol/L of sodium in maintenance intravenous fluid therapy for children in hospital (PIMS): a randomised controlled double-blind trial. *Lancet* 2015; 385: 1190-1197.

醫學博士

アウトカム	研究デザイン	研究デザインの 評価					絶対指標(95% CI)		相対指標 (95% CI)	患者数	確実性 (GRADE)
		バイアスの リスク	非一貫性	不精確性	非直接性	その他の検討	低張電解質液群	等張電解質液群			
血清 Na 低下 (≥ 2 mEq/L)	RCT 1	非常に深刻	深刻でない	非常に深刻	深刻でない	非常に深刻	1,000 人あたり 392 人	1,000 人あたり 78 人	RR 0.20 (0.07 to 0.54)	102	非常に弱い

表 1 システマティックレビューにおける判断の要約

CQ1-3：小児の感染性胃腸炎に対して整腸薬投与は推奨されるか？

推奨

日本における小児の感染性胃腸炎患者に下痢の期間を短縮させることを目的として整腸薬を投与することを提案する。

推奨の強さ	エビデンスの強さ	推奨レベルに対する作成委員の最終投票結果
2	D	2D：95%（19/20），推奨なし：5%（1/20）

要約

小児の急性胃腸炎に対する整腸薬の効果に関して、多数の研究が報告されているが、日本で利用可能な製剤とは菌の種類や菌量が異なるものや、胃腸炎の背景が異なる可能性がある低所得国での研究などが多く、日本の現状に当てはめるには注意が必要である。小児の感染性胃腸炎に対する効果を評価した論文で、日本で利用可能な菌を含み、低および低中所得国を除いたものを対象にシステマティックレビューおよびメタ解析を行った。

14件のRCTをメタ解析したところ、48時間以上持続する下痢（7 RCT； n= 878）は整腸薬群で有意に少なく（RR 0.70 95%CI 0.59-0.83）（図1）、下痢の持続期間（14 RCT； n= 1,761）は、整腸薬群で23.45時間（95%CI 18.22-26.69）短かった（図2）¹⁾。エビデンスの確実性は非常に弱いものの（表1）、安価で害が少ないことから小児の感染性胃腸炎に対して整腸薬を投与することを提案するとした。

1. 背景

小児の急性胃腸炎はわが国では死亡率は低く、原則として自然に軽快する予後良好な疾患である。一方で流行期における罹患率は高く、小児の罹患による保育施設や学校の欠席および、それに伴う保護者の休職など社会における疾病負荷は小さくない。

小児の感染性胃腸炎では整腸薬が投与されることが多い。整腸薬の効果を検証したRCTは数多く存在し、それらを統合したメタ解析も複数解析されている。特に2018年にNew England Journal of Medicine（NEJM）に報告された質の高い2本のRCT^{2,3)}では小児の胃腸炎に対する効果は認められず、この2本のRCTを含むそれ以降に発表された研究に関してメタ解析されたCochrane Systematic Reviewでも48時間以上持続する下痢患者の人数を減らさないと結論づけている⁴⁾。

しかし、日本で採用されている整腸薬に含まれる菌は *Bifidobacterium* spp. や *Streptococcus faecalis*（実際は *Enterococcus faecium*、**2-2 整腸薬**、**ミニコラム**、p.112 参照）、*Clostridium butyricum*、*Lactobacillus acidophilus* などであり、海外で多くの大規模研究で使用されている *Lactobacillus rhamnosus* GG や *Saccharomyces boulardii* などの菌は日本では使用できない。また、日本で利用可能な整腸薬は海外の製剤と比較して1/10～1/1,000程度の少ない菌量であったり、詳細不明であったりするため、報告されているRCTやメタ解析の結果を直接日本に当てはめることは難しい。さらに低所得国などでの研究の場合には胃腸炎自体の背景が同じとは考えられない状況も多く、日本の状況に合わせた解析が必要であり、低および低中所得国を除いた感染性胃腸炎の小児患者に対する整腸薬の効果についてシステマティックレビューを行った。

2. PICO

- P (患者) : 低および低中所得国を除いた感染性胃腸炎の 18 歳未満の小児患者
 I (介入) : 日本で利用可能な菌種 (☞2-2 整腸薬, p. 110 参照) を含む整腸薬投与
 C (対照) : プラセボ投与または整腸薬非投与
 O (アウトカム) : 下痢の持続時間, 入院予防効果, 入院期間, 有害事象

3. エビデンスの要約

システマティックレビューの結果, PICO に合致した RCT は 14 件あり, これらを用いてメタ解析を行った¹⁾.

1) 望ましい効果 (表 1)

48 時間以上持続する下痢(7 RCT; n= 878)は整腸薬群で有意に少なく(RR 0.70 95%CI 0.59-0.83)(図 1), 下痢の持続期間(14 RCT; n= 1,761)は, 整腸薬群で 23.45 時間(95%CI 18.22-26.69)短かった(図 2). 入院予防効果(1 RCT; n= 183)は両群で有意差を認めなかったが(RR 1.01 95%CI 0.26-3.92)(図 3), 入院期間(6 RCT; n= 971)は整腸薬群で 17.73 時間(95%CI 6.9-28.56)短かった(図 4)¹⁾.

2) 望ましくない効果

解析した RCT の中には, 重篤な有害事象を報告した研究はなかった. 整腸薬は基本的には非常に安価であり, 価格面でのデメリットも少ない.

解析対象の RCT では示されていないが, 主に早産児や免疫不全患者などでは, 整腸薬の菌株による菌血症をはじめとした感染症の症例報告があり⁵⁾, リスクのある患者に使用する際には特にその利益と害を十分に考慮して使用する必要がある.

3) 益と害のバランス

安価で害はほとんどなく, デメリットがほとんどない中で, 下痢を 1 日程度早く改善させる効果が期待できる.

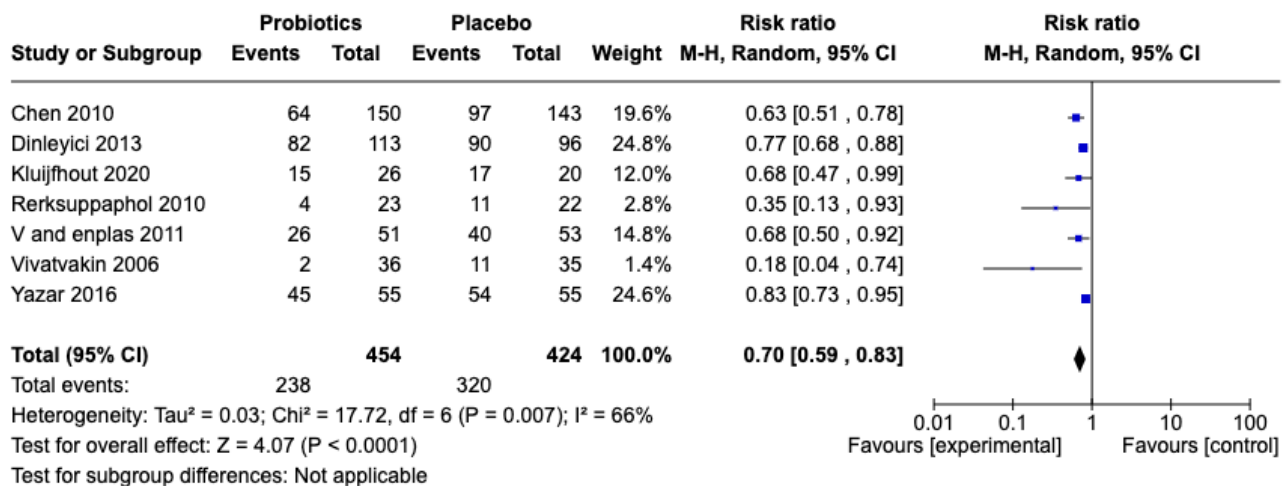


図 1 小児の感染性胃腸炎に対する整腸薬の効果(アウトカム: 48 時間以上持続する下痢)

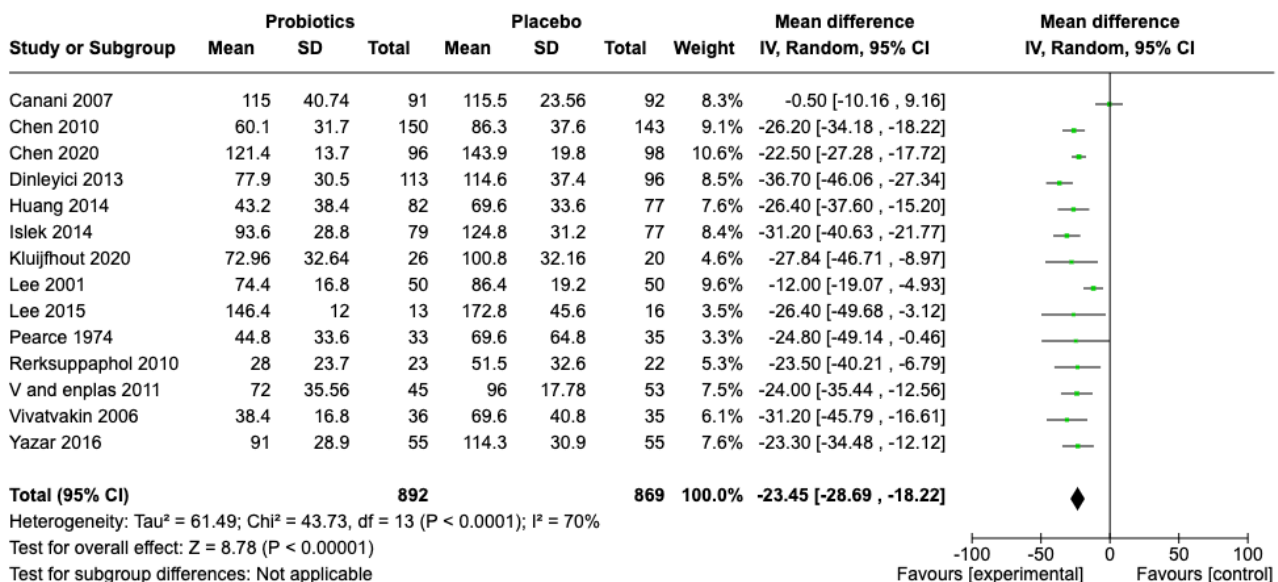


図2 小児の感染性胃腸炎に対する整腸薬の効果（アウトカム：下痢の持続時間）

（文献1より）

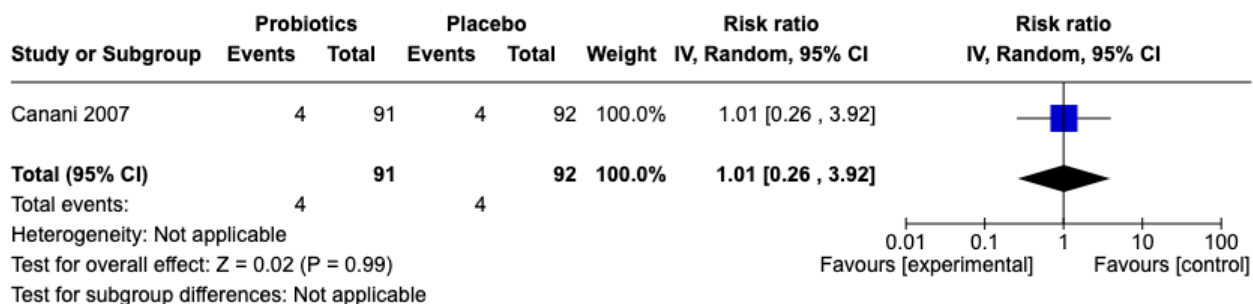


図3 小児の感染性胃腸炎に対する整腸薬の効果（アウトカム：入院）

（文献1より）

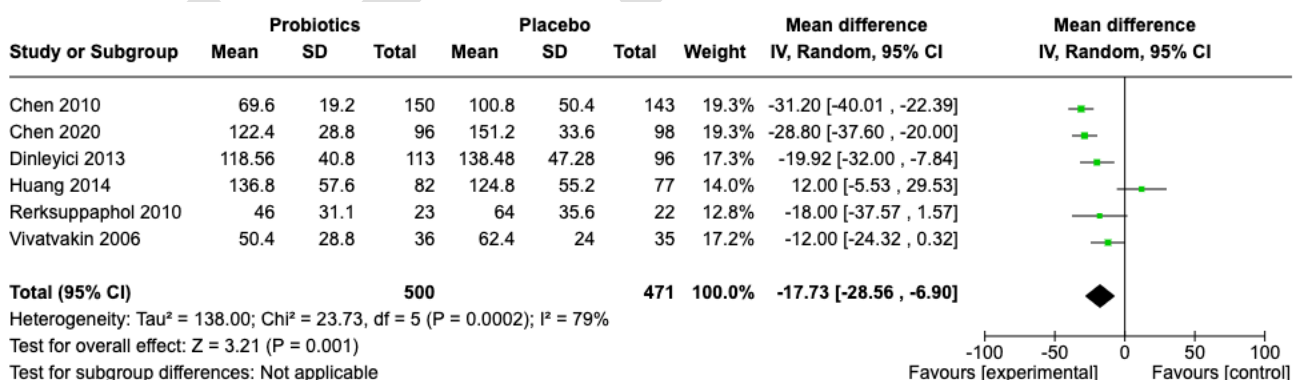


図4 小児の感染性胃腸炎に対する整腸薬の効果（アウトカム：入院期間）

（文献1より）

4. エビデンスの確実性

今回の主要アウトカムの評価には多数のRCTを組み入れたが、バイアスリスクの高いRCTが多く、結果の一貫性も低いため、エビデンスの確実性は「非常に弱い」とした。

5. 価値観

患者および家族の価値観に関するデータはなく、基本的には予後は良好で自然に軽快するため、下痢の持続時間というアウトカムに対する価値観はばらつく可能性がある。

6. 容認性

すでに広く行われている一般的なプラクティスであり、安価でかつ安全に使用できるため容認性は妥当と考える。

7. 実行可能性

すでに広く行われているプラクティスであるため、多くの施設で容易に実行可能である。

8. 他学会の推奨

2015年に作成された欧州のガイドライン⁶⁾では使用する菌種を *L. rhamnosus* GG と *S. boulardii* に指定して推奨している。2017年には日本小児救急医学会から整腸薬は下痢の期間を短縮するものの、わが国での販売されるものとは菌種や菌量が異なることが明記されている⁷⁾。質の高い2本のRCT^{2,3)}が2018年にNEJMに報告された後に作成されたガイドライン〔カナダ小児科学会 2022 および米国消化器学会 (AGA ; 2020)〕^{8,9)}では小児の急性感染性胃腸炎に対して整腸薬を使用しないように推奨している。

文献

- 1) Higuchi T, Furuichi M, Maeda N, et al.: Effects of probiotics in children with acute gastroenteritis: A systematic review and meta-analysis focusing on probiotics utilized in Japan. *J Infect Chemother* 2024; 30: 337-342.
- 2) Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, et al.: Multicenter Trial of a Combination Probiotic for Children with Gastroenteritis. *N Engl J Med* 2018; 379: 2015-2026.
- 3) Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, et al.: Lactobacillus rhamnosus GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children. *N Engl J Med* 2018; 379: 2002-2014.
- 4) Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, et al.: Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12: CD003048.
- 5) Katkowska M, Garbacz K, Kusiak A: Probiotics: Should All Patients Take Them? *Microorganisms* 2021; 9: 2620.
- 6) Whyte LA, Al-Araji RA, McLoughlin LM: Guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100: 308-312.
- 7) 日本小児救急医学会診療ガイドライン作成委員会 (編) : CQ 15-1 急性胃腸炎の小児に対して整腸薬プロバイオティクスは有効か? エビデンスに基づいた子どもの腹部救急診療ガイドライン 2017. 日本小児救急医学会, 2017: 30-31.
- 8) Schneider R, Sant'Anna A: Using probiotics in paediatric populations. *Paediatr Child Health* 2022; 27: 482-491.
- 9) Su GL, Ko CW, Bercik P, et al.: AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2020; 159: 697-705.

アウトカム	研究デザイン	確実性の評価					絶対指標 (95% CI)		相対指標 (95% CI)	患者数	確実性 (GRADE)
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	コントロール群	整腸薬群			
48 時間以上持続する下痢	RCT 7	深刻	深刻	深刻	深刻でない	非常に深刻	1,000 人あたり 755 人	1,000 人あたり 528 人 (445 から 626)	RR 0.70 (0.59 to 0.83)	878	非常に弱い
下痢の平均持続期間 (時間)	RCT 14	非常に深刻	深刻	深刻	深刻でない	深刻でない	-	MD 23.45 時間短い (28.69 時間短い から 18.22 時間短い)	-	1,761	非常に弱い
入院	RCT 1	非常に深刻	深刻でない	深刻でない	深刻	深刻でない	1,000 人あたり 43 人	1,000 人あたり 44 人 (11 から 170)	RR 1.01 (0.26 to 3.92)	183	非常に弱い
入院期間 (時間)	RCT 6	非常に深刻	深刻	深刻	深刻でない	深刻でない	-	MD 17.73 時間短い (28.56 時間短い から 6.9 時間短い)	-	971	非常に弱い

表 1 システマティックレビューにおける判断の要約

CQ1-4：小児の感染性胃腸炎に対して制吐薬投与は推奨されるか？

推奨

小児感染性胃腸炎患者に対して，日本国内で承認されている制吐薬を投与しないことを提案する．

推奨の強さ	エビデンスの強さ	推奨レベルに対する作成委員の最終投票結果
2	D	2D：95%（19/20），推奨なし：5%（1/20）

要約

国内では，小児の感染性胃腸炎による嘔吐に対して制吐薬が投与される機会が多いが，そのエビデンスは限られており，世界的にはオンダンセトロンのみが効果を認められている．

今回，国内で使用できるメトクロプラミド，ドンペリドン，漢方（五苓散，生姜）について検討した．メトクロプラミドのみが嘔吐の持続する患者の割合を減少させることが示唆されたが，投与量や投与方法の違いまでは検討できず，また，効果判定の時間が研究により異なるなどの要因があり，エビデンスの確実性が非常に低く真の効果といえるか判断ができなかった．また，経静脈輸液療法を要する患者の減少や入院予防効果は認めなかった．対象となった RCT ではメトクロプラミドの副作用は多くはなかったものの，錐体外路症状などを認めており，かつ既出のメタ解析ではメトクロプラミドで副作用の出現頻度が比較的高かった．また，ドンペリドン，漢方に関しては効果が認められなかった．以上より，益と害のバランスを考慮して，制吐薬を投与しないことを提案した．

1. 背景

小児の急性胃腸炎はわが国では死亡率は低く，原則として自然に軽快する予後良好な疾患である．一方で流行期における罹患率は高く，小児の罹患による保育施設や学校の欠席および，それに伴う保護者の休職など社会における疾病負荷は小さくない．

小児の感染性胃腸炎では嘔吐の頻度が高く，制吐薬が投与されることが多い．制吐薬の効果を検証した RCT は複数存在し，それらを統合したメタ解析も複数解析されている．特に 2011 年の Cochrane Systematic Review¹⁾や，2020 年に Pediatrics に報告されたネットワークメタ解析²⁾では，日本では使用できないオンダンセトロンのみが小児の急性胃腸炎の嘔吐に対する効果が認められたという結果で，わが国で使用できる薬剤は効果が認められないと結論づけられている．

副作用に関して，小児に対するメトクロプラミドの副作用を調べたメタ解析³⁾では，錐体外路症状（9%；95%CI 5-17），下痢（6%；95%CI 4-9），および過鎮静（6%；95%CI 3-12）などの頻度が高いことが報告されている．ドンペリドンの副作用については，下痢や腹部痙攣が一般的だが，重大な副作用として QT 延長がある⁴⁾．小児における心毒性の研究は，乳児を対象としたものでは重大な心毒性は報告されていないが，1 歳以上では検討されていない⁴⁾．

その様な中であっても，制吐薬は日常的に使用されているのが現状である．今回，わが国で使用されている制吐薬について，システマティックレビューを行って再評価を行うこととした．

2. PICO

P（患者）：感染性胃腸炎の 18 歳未満の小児患者

I（介入）：日本で利用可能な制吐薬（メトクロプラミド，ドンペリドン，漢方薬）の投与

C (対照) : プラセボ投与

O (アウトカム) : 嘔吐の停止, 経静脈輸液を要する患者, 入院予防効果, 副作用

3. エビデンスの要約

システマティックレビューの結果, PICOに合致したRCTは9件あり, これらを用いてメタ解析を行った.

1) 望ましい効果 (表 1)

嘔吐が持続(9 RCT; n= 1,439)する患者の割合は制吐薬の投与で減少した(RR 0.67; 95%CI 0.49-0.90)(図 1). それぞれの薬剤についてみると, メトクロプラミドの投与 (3 RCT; n=244, 2件で経静脈投与, 1件で経直腸投与)により, 嘔吐の持続する患者の割合は減少した (RR 0.54; 95%CI 0.39-0.74) (図 2). ただし, 嘔吐の持続時間に関する定義は研究によりばらつきがあった. ドンペリドンの投与 (4 RCT; n=625, RR 0.80; 95%CI 0.53-1.20) (図 3) では嘔吐が持続する患者の割合は減少しなかった. 漢方薬には, 五苓散と生姜が含まれていたが, これらの投与 (3 RCT; n=590, RR 0.60; 95%CI 0.34-1.07) (図 4) でも嘔吐が持続する患者の割合は減少しなかった.

経静脈輸液を要する患者 (3 RCT; n=411) は, 制吐薬の投与により減少せず (RR 0.89; 95%CI 0.59-1.36) (図 5), 入院予防効果 (3 RCT; n=567) も認めなかった (RR 0.81; 95%CI 0.48-1.37) (図 6).

2) 望ましくない効果

副作用について (7 RCT; n=992) は, 制吐薬の投与により増加は認めなかった (RR 1.04; 95%CI 0.46-2.34) (図 7). 今回解析した RCT では, メトクロプラミド投与により, 眠気と振戦⁵⁾, 錐体外路症状⁶⁾, ドンペリドンの投与により眠気, 無力感, 過敏性の増大⁷⁾を認めていた.

3) 益と害のバランス

メトクロプラミドの投与は, 嘔吐の持続する患者の割合を 21%程度減少させる可能性があるが, 経静脈輸液を要する患者の減少や入院予防効果は認めなかった. さらには副作用について検討したメタ解析³⁾の結果も鑑みると錐体外路症状などの副作用のリスクは無視できない. ドンペリドンと漢方に関しては, 今回の検討では効果が期待できない結果となった. 以上から, 効果が不確実な薬剤を投与することと副作用のバランスを考える必要がある. また, 制吐薬を求めて受診することも考えられるが, 制吐薬の効果が不確実であるため, その受診行動自体に医療経済的なデメリットがある可能性がある.

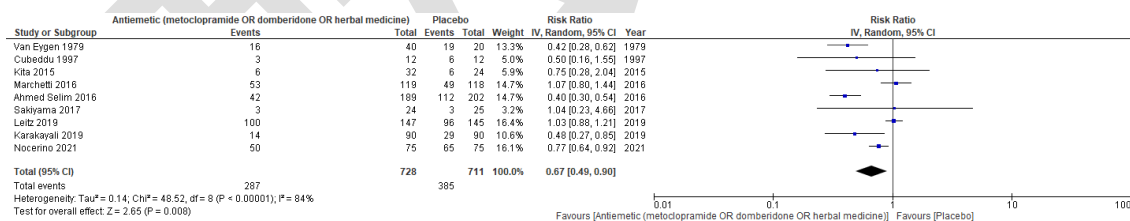


図 1 小児の感染性胃腸炎に対する制吐薬の効果 (アウトカム: 嘔吐の持続)

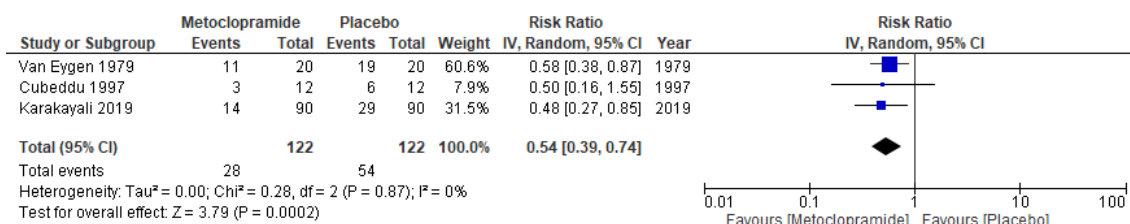


図 2 小児の感染性胃腸炎に対するメトクロプラミドの効果 (アウトカム: 嘔吐の持続)

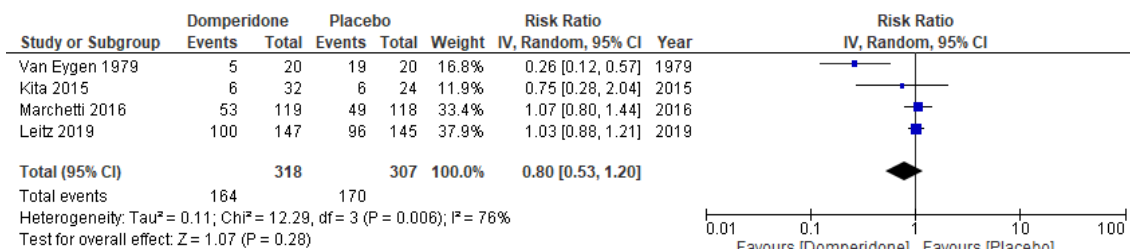


図3 小児の感染性胃腸炎に対するドンペリドンの効果（アウトカム：嘔吐の持続）

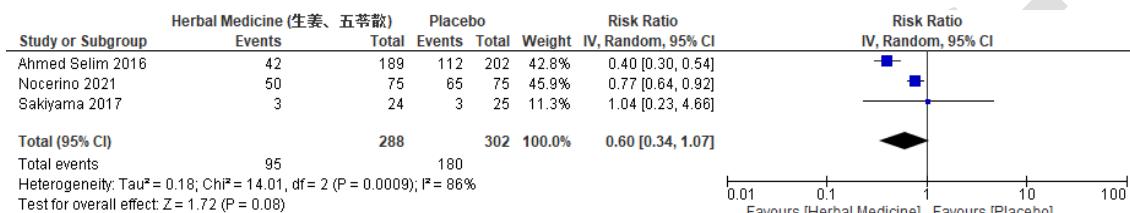


図4 小児の感染性胃腸炎に対する漢方薬の効果（アウトカム：嘔吐の持続）

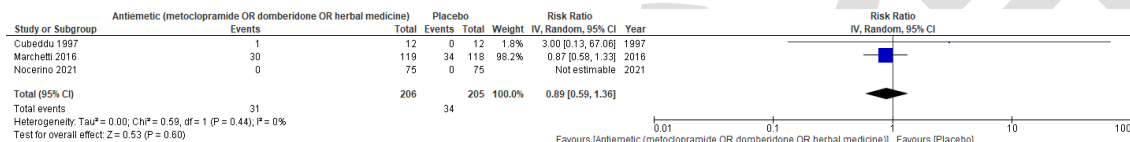


図5 小児の感染性胃腸炎に対する制吐薬の効果（アウトカム：経静脈輸液を要する患者）

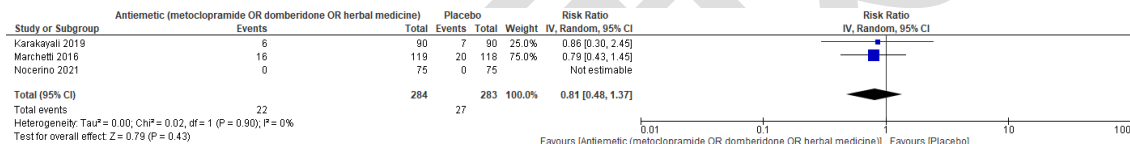


図6 小児の感染性胃腸炎に対する制吐薬の効果（アウトカム：入院予防効果）

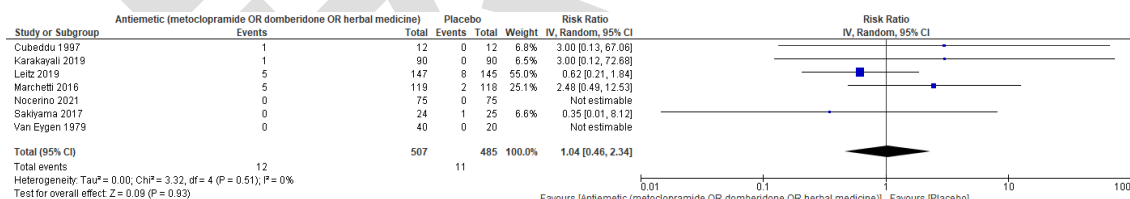


図7 小児の感染性胃腸炎に対する制吐薬の副作用

4. エビデンスの確実性

全体に、サンプルサイズが小さく不精確性がある、非直接性に問題のある研究が多いなど、いずれもエビデンスの確実性は低い。また、投与量や投与方法によっても効果が異なると考えられるが、対象となる研究の数が少なく、それらの点についての検討はできなかった。効果の判定についても、各研究間で一致しておらず、正確に有効性を判定できていない可能性がある。

5. 価値観

患者および家族の価値観に関するデータはない。基本的には予後は良好で自然に軽快するが、嘔吐で辛そうな子どもをケアする上で、少しでも嘔吐の持続時間が短縮するなら使用したいという気持ちと、制吐薬の効果の不確実性や副作用の懸念がある中で、制吐薬の使用に対する価値観はばらつく可能性がある。

6. 容認性

すでに広く普及している薬剤で、安価であることは使用に対する容認性があるように思われるが、効果が不確実である点や、重大な副作用に関する懸念や副作用に関するデータが乏しい点については容認できない可能性がある。

7. 実行可能性

制吐薬を投与しないという方針は、丁寧な説明を行うことにより実行可能である。

8. 他学会の推奨

米国疾病予防管理センター（CDC）⁸⁾はオンダンセトロンが嘔吐を減少させ、入院を制限するのに有効であるとしながら、通常の管理において投与は不要であるとしている。2015年に作成された欧州のガイドライン（ESPGHAN/ESPID）⁹⁾ではオンダンセトロンのみが推奨されている。2017年に作成された米国感染症学会（IDSA）の感染性下痢症マネジメントのガイドライン¹⁰⁾では4歳以上の小児にオンダンセトロンなどの制吐薬を投与することがあると弱く推奨している。

文献

- 1) Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B: Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2011: CD005506.
- 2) Niño-Serna LF, Acosta-Reyes J, Veroniki AA, et al.: Antiemetics in Children With Acute Gastroenteritis: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2020; 145: e20193260.
- 3) Lau Moon Lin M, Robinson PD, Flank J, et al.: The Safety of Metoclopramide in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2016; 39: 675-687.
- 4) Puoti MG, Assa A, Benninga M, et al.: Drugs in Focus: Domperidone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 77: e13-e22.
- 5) Cubeddu LX, Trujillo LM, Talmaciu I, et al.: Antiemetic activity of ondansetron in acute gastroenteritis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 185-191.
- 6) Karakayali O, Yilmaz S, Divrikltoglu YS, et al.: Antiemetics to control vomiting in children: A double-blind placebo-controlled trial. *HK J Paediatr (new series)* 2019; 24: 25-32.
- 7) Marchetti F, Bonati M, Maestro A, et al.: Oral Ondansetron versus Domperidone for Acute Gastroenteritis in Pediatric Emergency Departments: Multicenter Double Blind Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE* 2016; 11: e0165441.
- 8) King CK, Glass R, Bresee JS, et al.: Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52 (RR-16): 1-16.
- 9) Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al.: Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59:132-152.

10) Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al.: 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis 2017; 65: e45-e80.

醫學博士

アウトカム	研究デザイン	確実性の評価					絶対指標 (95% CI)		相対指標	患者数	確実性 (GRADE)
	研究数	バイアスのリスク	非一貫性	不精確性	非直接性	その他の検討	コントロール群	制吐薬群	(95% CI)		
嘔吐の持続	RCT 9	深刻でない	非常に深刻	深刻でない	非常に深刻	深刻でない	1,000 人あたり 541 人	1,000 人あたり 394 人 (125 から 680)	RR 0.67 (0.49 to 0.90)	1,439	非常に弱い
嘔吐の持続 メトクロプラミド	RCT 3	深刻でない	深刻でない	深刻	深刻	深刻	1,000 人あたり 443 人	1,000 人あたり 230 人 (156 から 550)	RR 0.54 (0.39 to 0.74)	244	非常に弱い
嘔吐の持続 ドンペリドン	RCT 4	深刻でない	非常に深刻	深刻	深刻	深刻	1,000 人あたり 554 人	1,000 人あたり 516 人 (188 から 680)	RR 0.80 (0.53 to 1.20)	625	非常に弱い
嘔吐の持続 漢方	RCT 3	深刻でない	非常に深刻	深刻	非常に深刻	非常に深刻	1,000 人あたり 594 人	1,000 人あたり 330 人 (1215 から 667)	RR 0.60 (0.34 to 1.07)	590	非常に弱い
経静脈輸液を要する患者	RCT 3	深刻でない	深刻でない	非常に深刻	非常に深刻	深刻	1,000 人あたり 166 人	1,000 人あたり 150 人 (0 から 25.2)	RR 0.89 (0.59 to 1.36)	411	非常に弱い
入院予防効果	RCT 7	深刻でない	深刻でない	非常に深刻	非常に深刻	深刻	1,000 人あたり 95 人	1,000 人あたり 77 人 (0 から 134)	RR 0.81 (0.48 to 1.37)	567	非常に弱い

表1 システマティックレビューにおける判断の要約

CQ2-1：小児のカンピロバクター腸炎に抗菌薬は推奨されるか？

推奨

生来健康な軽症のカンピロバクター腸炎に抗菌薬投与をしないことを推奨する。

推奨の強さ	エビデンスの強さ	推奨レベルに対する作成委員の最終投票結果
2	D	2D : 100% (20/20)

要約

生来健康な小児ではカンピロバクター腸炎は自然治癒する疾患であり、抗菌薬投与の必要性については議論の大きいところである。また抗菌薬投与による合併症予防効果については未知である。致死合併症、Guillain-Barré 症候群発症の予防、罹病期間短縮、感染対策（排菌期間短縮）、耐性菌出現について検討する目的でシステマティックレビューを行った。致死合併症、Guillain-Barré 症候群発症の予防、耐性菌出現についてアウトカムとしてこれらを対象とした研究は見出せなかった。罹病期間短縮と感染対策（排菌期間短縮）に関していずれも重症を除いた細菌性腸炎の検討で、罹病期間（下痢の持続期間）は抗菌薬投与群で 2.43 日の短縮を認め、治療開始 7 日目の菌検出率が低下し、培養陰性となる日数が短縮された。カンピロバクター腸炎は自然治癒が期待され、生来健康な日常生活に支障のない軽症のカンピロバクター腸炎に抗菌薬投与をしないことを推奨する。

1. 背景

わが国においてカンピロバクターは小児の細菌性腸炎の主な原因菌である。潜伏期間は通常 2～5 日で、下痢（水様性、血性）、腹痛が主な症状である。生来健康な小児のカンピロバクター腸炎は通常自然治癒する疾患であり、抗菌薬投与の是非については議論の大きなところである。抗菌薬投与による致死合併症や Guillain-Barré 症候群の予防、罹病期間短縮、排菌期間短縮、耐性菌出現について検討することを目的にシステマティックレビューを行った。

2. PICO

P（患者）：18 歳未満のカンピロバクター腸炎患者

I（介入）：抗菌薬投与

C（対照）：抗菌薬投与

O（アウトカム）：致死合併症の予防、Guillain-Barré 症候群合併の予防、罹病期間短縮、感染対策（排菌期間短縮）、耐性菌出現

3. エビデンスの要約

致死合併症の予防、Guillain-Barré 症候群の予防、耐性菌出現については、アウトカムとしてこれらを対象とした研究は見出せなかった。小児においてはカンピロバクター腸炎による死亡や Guillain-Barré 症候群の発症頻度が低いことから検証は困難と考えられた。7 件の研究（RCT4 件、観察研究 3 件）を用いて罹病期間短縮、感染対策（排菌期間短縮）耐性菌出現について検討した。研究は 1980 年代のもの、海外のものが多く、わが国小児での検討は少なかった。

1) 望ましい効果

罹病期間の短縮に関して、わが国の小児を対象としたものでシステマティックレビューに適する論文は検索できなかったため、海外の2件のRCTを用いた。いずれの報告も対象は重症例を除いた小児の細菌性腸炎であった。罹病期間（下痢の持続期間）に関して2件^{1,2)}で51名を対象とすると抗菌薬投与群で2.43日の罹病期間が短くなる傾向を認めた(95%CI -6.94,2.07) (図1)。非投与群において、症状が悪化するものはなかった。観察開始6日後の臨床症状について、抗菌薬投与群のほうがリスク比0.69(95%CI0.43,1.09)と治癒率が高い傾向が認められた³⁾。

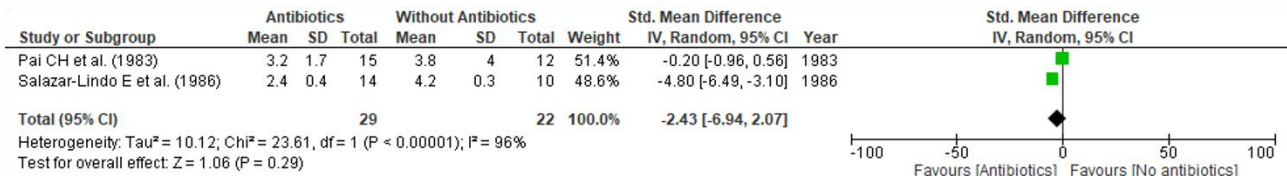


図1 抗菌薬投与の有無における下痢持続期間

排菌期間短縮（感染対策）について、わが国の小児を対象とした論文は3件、海外の論文が3件（RCT3件^{1,2,4)}、観察研究3件^{5~7)}）あった。抗菌薬投与の有無による治療開始7日目の菌の検出率および便培養陰性にかかった日数について検討した。治療開始7日目の便培養を用いたカンピロバクター検出について4件（RCT1件、観察研究3件）（計138例）^{4~7)}あり、使用抗菌薬はホスホマイシン（FOM）が2件（RCT1件、観察研究1件）、エリスロマイシン（EM）（観察研究）とクリンダマイシン（CLDM）（観察研究）がそれぞれ1件ずつであった。抗菌薬投与によって、治療開始7日目の菌検出率は低下した(OR 0.14, 95%CI 0.07-0.31)。わが国の研究では便培養陰性にかかった日数に関して検討したものはなく、連日便培養を実施した海外の2件（RCT）を用いた（計51例）^{1,2)}。EM投与群と非投与群の比較では投与群で培養陰性となる日数が2.62（95%CI 0.72,4.52）日短かった。抗菌薬投与により便培養陰性となる日数が短くなり、排菌期間が短縮される可能性がある。

2) 望ましくない効果

アウトカムとして耐性菌出現を対象としたものではないが、孤児院で行われた乳幼児細菌性腸炎RCT研究でEM 40 mg/kg/日 5日間内服と非投与群のカンピロバクター属の耐性率を検討した⁴⁾。非投与群で一部ST合剤の使用が含まれており、解析は限定的であったが、治療前のEM耐性率は抗菌薬投与群で65%（15/23）、非投与群では54%（7/13）であったが、治療開始後にEM投与群から得られた分離株のうち96%が耐性であり、抗菌薬使用による耐性菌の出現の可能性も示唆された。ただし、乳幼児が多く過ごす孤児院という特殊な環境下での検討であり、解析不可とした。

3) 益と害のバランス

下痢期間が約2日短縮され、排菌期間の短縮も期待できるが、耐性菌出現の可能性は否定できず、AMRの観点からは抗菌薬使用のメリットは少ない。一方、保育施設などにおいては排菌期間の短縮は感染対策の可能性はある。

4. エビデンスの確実性

わが国におけるRCTやシステマティックレビューはなく、海外のもの、観察研究を用いた。ランダム化試験は割り付けのコンシールメントがない、盲検化されていないものなどであり（研究の限界）、対象はわが国ではなく海外であり、検討時期も1980年代のものが多く（エビデンスの非直接性）、対象数が少ない（データの不精確さ）などからエビデンスの確実性は「非常に弱い」とした。

5. 価値観

患者および家族の視点における価値観の調査はない。軽症のカンピロバクター腸炎は自然治癒が期待され、抗菌薬の副作用や耐性菌出現の可能性を考慮すると罹病期間（下痢）短縮のために抗菌薬を使用しないという価値観を持つと考える。一方、早期に保育園や学校など集団生活に戻ることを希望するケースでは抗菌薬を使用するという価値観を持つことも想定できる。

6. 容認性

わが国でも抗菌薬適性使用が提唱されており、グローバルな耐性菌出現を考慮すると、投与を推奨しないことへの容認性が大きいと考える。

7. 実行可能性

本ガイドラインの周知により、実行可能性は高いと考える。

8. 他学会の推奨

日本感染症学会・日本化学療法学会 JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023⁸⁾では「自然治癒が望めるため抗菌薬は必須ではない。症状が重篤な場合に投与する」と記載されている。2017 IDSA (Infectious Diseases Society of America) guideline⁹⁾では、「カンピロバクター感染症の抗菌薬治療のベネフィットは少ない」と記載されている。ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition)ガイドライン¹⁰⁾では「カンピロバクター腸炎の抗菌薬治療は主に重症型（赤痢型）とデイケアセンターや施設での伝播を減らすために推奨される」と記載されている。

文献

- 1) Pai CH, Gillis F, Tuomanen E, et al.: Erythromycin in treatment of Campylobacter enteritis in children. *Am J Dis Child* 1983; 137: 286-288.
- 2) Salazar-Lindo E, Sack RB, Chea-Woo E, et al.: Early treatment with erythromycin of Campylobacter jejuni-associated dysentery in children. *J Pediatr* 1986; 109: 355-360.
- 3) Vukelic D, Trkulja V, Salkovic-Petrisic M: Single oral dose of azithromycin versus 5 days of oral erythromycin or no antibiotic in treatment of campylobacter enterocolitis in children: a prospective randomized assessor-blind study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 404-410.
- 4) Taylor DN, Blaser MJ, Echeverria P, et al.: Erythromycin-resistant Campylobacter infections in Thailand. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 438-442.
- 5) 野川孝之, 武内可尚, 渡辺 淳, 他: カンピロバクター腸炎に対する Fosmycin の治療成績. *Jpn J Antibiot* 1984; 37: 1620-1624.
- 6) 床枝康伸, 斉藤文代: 2001-2002 年における細菌性胃腸炎症例の臨床的検討. *小児臨* 2003; 56: 1799-1805.
- 7) 鈴木カツ子, 水野純子, 菊地一正, 他: Campylobacter 腸炎に対する整腸剤使用群と Clindamycin 使用群との比較 臨床効果と除菌効果の検討. *小児診療* 1982; 45: 1711-1715.
- 8) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 (編): JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023. 日本感染症学会・日本化学療法学会, 2023.
- 9) Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al.: 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis* 2017; 65: e45-e80.
- 10) Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 132-152.

アウトカム	研究デザイン	研究デザインの 確実性の評価					絶対指標 (95% CI)		相対指標 (95% CI)	患者数	確実性 (GRADE)
		研究数	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	コントロール 群			
48 時間以上持続 する下痢	RCT 2	非常に深刻	深刻でない	深刻	非常に深刻	深刻でない	3.98 日 (2.69 to 5.27)	2.81 日 (2.32 to 3.31)	MD 2.43 日短い (6.94 日短いから 2.07 日長い)	51	非常に弱い
治療後 144 時間 経過時の臨床的 治癒率	RCT 1	深刻でない	深刻でない	深刻	深刻	深刻でない	30 人あたり 15 人	90 人あたり 31 人	RR 0.69 (0.43 to 1.0885)	120	弱い
治療開始 7 日目 の便培養陽性率	RCT 1 症例対 照研究 3	非常に深刻	深刻でない	深刻	非常に深刻	深刻でない	63 人あたり 49 人	75 人あたり 20 人	RR 1.01 OR 0.14 (0.07 to 0.31)	183	弱い

表 1 システマティックレビューにおける判断の要約

CQ2-2：小児の非チフス性サルモネラ属感染症の重症化予防および罹病期間短縮・神経学的合併症の予防を目的とした抗菌薬投与は推奨されるか？

推奨

生来健康な小児の非チフス性サルモネラ属感染症患者の重症化予防および罹病期間短縮・神経学的合併症の予防を目的として、抗菌薬を投与しないことを提案する。

推奨の強さ	エビデンスの強さ	推奨レベルに対する作成委員の最終投票結果
2	D	2D : 100% (20/20)

要約

小児の非チフス性サルモネラ胃腸炎に対する抗菌薬投与について、主要なエビデンスとして Cochrane Systematic Review を参照した¹⁾。予後不良例は過去の報告いずれにおいても十分な情報がなく、過去の研究を元にした結論を見いだせなかった。罹病期間の短縮については抗菌薬によるあきらかな有益性を見いだすことができず、生来健康な一般小児に対する抗菌薬の投与については、副作用の可能性を考慮し推奨しないこととした。ただし、システマティックレビュー論文が採用したいずれのアウトカムもエビデンスの確実性が低い、もしくは非常に弱いとされており、エビデンスの確実性は弱いと判断した。なお、新生児・乳児期早期や慢性消化管疾患患者・免疫異常症患者など、免疫学的に重症化リスクがあると思われる小児に対しては、エビデンスは十分ではないものの他学会からのガイドライン等でも抗菌薬を投与することが勧められており、個別に抗菌薬の投与を検討すべきである。

1. 背景

小児の非チフス性サルモネラ胃腸炎では一般的には下痢・腹痛などの症状を呈する。症状は一般的には感染後 6～72 時間後より起こり、その持続期間は 5～7 日程度とされる¹⁾。多くの場合は一過性の経過を取るとされるが、菌血症をきたすこともまれではなく、腸管外感染症の併発もしばしば経験される。侵襲性感染症をきたす症例では有意に予後が不良とされ、特に免疫抑制状態の患者においては注意が必要である。髄膜炎・敗血症など侵襲性感染症の徴候を有する患者、あるいはこれらの侵襲性感染症の発生が懸念される患者においてはその投与を個別に検討すべきである。本 CQ では、小児の非チフス性サルモネラ胃腸炎感染症に対する抗菌薬投与が、死亡や神経学的合併症などの予後改善、罹病期間短縮などに寄与するかどうかについて検討した。

2. PICO

P (患者) : 18 歳未満の非チフス性サルモネラ胃腸炎患者

I (介入) : 抗菌薬 (種類は問わない) 投与

C (対照) : 抗菌薬非投与

O (アウトカム) : 死亡の予防, 入院の予防・罹病期間短縮・耐性菌保菌・抗菌薬合併症

3. エビデンスの要約

文献検索では、本 CQ に合致する RCT に関するシステマティックレビューが 1 件存在した¹⁾。シス

テマティックレビューは小児のみを対象としたものではないが、12件のうち5件は小児のみを対象とした文献が抽出されていたほか、他の文献でも12歳以上の学童症例が含まれていた。本システムティックレビューでは抗菌薬の種類は問わず、下痢の持続を主要アウトカムとして検討されていた。今回のシステムティックレビューでは同論文以降に有効な論文を見つけることができず、同レビューにおけるアウトカムを主要なエビデンスとして採用し、その他、参考として国内文献を含めた5件の観察研究を検討した。

1) 望ましい効果 (表1)

死亡の予防については、RCTもしくは観察研究においてその比率を比較されたものはなかった。先に述べたシステムティックレビューでは死亡例の報告は存在するものの、先行研究は重症な転機をたどった症例を除外している傾向にあり、エビデンスに足る情報はなかったと述べている¹⁾。またその他の観察研究では死亡例が存在しないか言及がなく、死亡の予防について十分な情報がなく、抗菌薬による予防効果は明らかではなかった。

罹病期間については、システムティックレビューにおいて、抗菌薬投与の有無による差はなく(コントロール群3日から19日、抗菌薬投与群との差-0.68から+0.68日)、そのほか発熱期間・下痢持続期間・治療の失敗についても有意差を認めなかったとされる¹⁾。また、観察研究においては、台湾の報告では抗菌薬投与群は非投与群と比較して発熱期間が長かった(中央値コントロール群3.0日、抗菌薬投与群5.0日)ものの、その要因として重症例に抗菌薬が投与されている影響があると考えられた^{2,3)}。国内の報告では、抗菌薬投与群33例と非投与群6例の比較において、発熱は抗菌薬投与群でやや長い傾向を認め、腹痛期間はやや短い傾向であったが、いずれも統計学的有意差はなかった⁴⁾。

なお、入院期間の短縮をアウトカムとして設定したものの、同様のアウトカムが設定された論文は検索範囲内に存在しなかった。

2) 望ましくない効果

抗菌薬投与による耐性菌保菌のアウトカムについて、先述のシステムティックレビューでは、キノロン系がプラセボまたは治療なしと比較して有意に抗菌薬投与による不応例が少なかった(リスク比0.33, 95%信頼区間0.2~0.56)¹⁾。そのほかの研究では有意なエビデンスは認めなかった。以上よりキノロン系抗菌薬は現在のところサルモネラ胃腸炎の感染症患者においては抗菌薬投与の不応例が有意に少ないことが示唆された。また、わが国におけるサルモネラ集団食中毒における再排菌の検討では、抗菌薬を投与された33例ではうち55%が1週間以内に便培養陰性となったものの、その後再度陽性となった頻度が68%と高かった⁴⁾。

抗菌薬投与による合併症について、システムティックレビューではすべての研究で副作用が報告されているわけではなく、また研究によって使用している抗菌薬、投与経路、投与期間が異なるので、メタ解析を行うことができなかった¹⁾。Sanchezらは、抗菌薬投与を中断しなければならない副作用として、シプロフロキサシン(CPFX)ではトランスアミナーゼの軽度上昇を11例で認め、白血球減少を1例で認めたものの、非投与群と比較して有意差はなかったとしている^{1,5)}。またプラセボ群では8例中1例で下痢が認められたのに対し、CPFX投与群では8例中5例で下痢の増加、嘔吐が1例、嘔気が2例を認めたが、いずれも治療を中止するほどではなかった⁵⁾。ノルフロキサシン(NFLX)投与群では治療開始6日目に治療中断に至る嘔気を1例で認めた^{1,6)}。また、頭痛やそのほかの中枢神経症状もよくみられた症状で、CPFX投与群で10例、プラセボ群で8例みられ、うち3例は重度の頭痛を認めた^{1,7)}。このうち1例はCPFX投与群で2例はプラセボ群だった。プラセボ群で1例治療中止に至る重度の胃の痛みを訴えた。これらの副作用により治療は中断した。そのほかの抗菌薬ではST合剤を投与された患者で嘔吐と紅斑を認めた^{1,8)}。またアンピシリン(ABPC)やアモキシシリン(AMPC)で治療を受けていた児に皮膚の発赤、軽度のトランスアミナーゼ上昇や尿素窒素の上昇を認めた^{1,9)}。そのほか、台湾の小児の非チフス性サルモネラ胃腸炎患者を対象とした後ろ向きコホート研究では抗

菌薬投与群で非投与群と比較して菌血症，中毒性巨大結腸症，消化管穿孔，急性虫垂炎などの合併が有意に上昇した報告もみられたが，前述の通り，その要因として重症例に抗菌薬が投与されている影響があると考えられた^{2,3)}。

3) 益と害のバランス

小児非チフス性サルモネラ胃腸炎患者に対し，死亡・罹病期間短縮・合併症予防を目的とした抗菌薬投与については，その有益性を示すエビデンスは存在せず，抗菌薬投与による副作用の存在を考慮すると，一般的な症例では有益性に比べ有害性が上回る可能性がある。

4. エビデンスの確実性

本 CQ においてエビデンスとして採用したシステマティックレビューにおいて，下痢の持続期間について確実性は「弱」，それ以外のアウトカムに対してはエビデンスの確実性は「非常に弱い」とされている。

5. 価値観

患者・家族の価値観に関するデータはない。基本的には予後良好な疾患ではあるものの，非チフス性サルモネラ感染症では敗血症や髄膜炎などの侵襲性感染症を合併することは少なくないため，重症化への懸念が価値観に影響する可能性がある。

6. 容認性

現時点で国内において行われている治療からの逸脱はなく，容認性は妥当と考える。

7. 実行可能性

現時点で国内において行われている治療からの逸脱はなく，実効性は高いと考える。

8. 他学会の推奨

欧州小児栄養消化器肝臓学会（ESPGHAN）のガイドラインでは，健康な小児のサルモネラ腸炎患者に対する抗菌薬投与は症状の改善に有効ではなく，合併症を予防できないとしている。一方，3か月未満の新生児・乳児および免疫抑制状態にある患者に対しては抗菌薬投与が推奨されている¹⁰⁾。Red Book2021-2024¹¹⁾，日本感染症学会 JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023¹²⁾においても，年少児（特に生後 3 か月以下），免疫抑制状態にある場合，炎症性腸疾患，重症の場合，合併症のある場合では抗菌薬を投与すると記載されている。

文献

- 1) Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC: Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal Salmonella infection. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11: CD001167.
- 2) Tsai MH, Huang YC, Lin TY, et al.: Reappraisal of parenteral antimicrobial therapy for nontyphoidal Salmonella enteric infection in children. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 300-305.
- 3) Lin TY, Chiu CH, Lin PY, et al.: Short-term ceftriaxone therapy for treatment of severe non-typhoidal Salmonella enterocolitis. Acta Paediatrica 2003; 92: 537-540.
- 4) 山中康成，宮崎 文，平松英文,他: 1996 年和歌山市内幼稚園児を中心に発生したサルモネラ集団食中毒の臨床的検討. 小児感染免疫 1999; 11: 358-362.

- 5) Sánchez C, García-Restoy E, Garau J, et al.: Ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo in acute uncomplicated Salmonella enteritis: a double blind trial. *J Infect Dis* 1993; 168: 1304-1307.
- 6) Pitkajarvi T, Kujanen E, Sillantaka I, et al.: Norfloxacin and Salmonella excretion in acute gastroenteritis - a 6 month follow-up study. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 177-180.
- 7) Wiström J, Jertborn M, Ekwall E, et al.: Empiric treatment of acute diarrheal disease with norfloxacin. A randomized, placebo-controlled study. Swedish Study Group. *Ann Intern Med* 1992; 117: 202-208.
- 8) Kazemi M, Gumpert TG, Marks MI: A controlled trial comparing sulfamethoxazole-trimethoprim, ampicillin, and no therapy in the treatment of salmonella gastroenteritis in children. *J Pediatr* 1973; 83: 646-650.
- 9) Nelson JD, Kusmiesz H, Jackson LH, et al.: Treatment of Salmonella gastroenteritis with ampicillin, amoxicillin or placebo. *Pediatrics* 1980; 65: 1125-1130.
- 10) Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:132-152.
- 11) American Academy of Pediatrics: Salmonella infections. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, et al.(eds), *Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 32nd ed, Itasca, IL : American Academy of Pediatrics, 655-663, 2021.
- 12) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会（編）：小児の腸管感染症. *JAID/JSC 感染症治療ガイド* 2023. 日本感染症学会・日本化学療法学会, 2023: 380-386.

予後	リスク (95%信頼区間)		相対リスク	参加者数	エビデンスの質
	想定リスク 対照群	対応リスク 抗菌薬投与群対照群			
下痢の持続期間 (日)	3 から 13 日	0 日長い (-0.54 日から+0.54 日)		202(4 篇)	低い
発熱の持続期間 (日)	1 から 2 日	0.27 日長い (-0.11 日から+0.65 日)		107 (2 篇)	非常に低い
罹病期間 (日)	3 から 19 日	0 日長い (-0.68 日から+0.68 日)		116 (2 篇)	非常に低い
治療失敗 (治療終了時の症状の 残存・悪化)	1,000 件あたり 230 例	1,000 件あたり 202 例	0.88 (0.62 から 1.25)	440 (7 篇)	非常に低い
2 から 4 病日における下痢	1,000 件あたり 77 例	1,000 件あたり 135 例	1.75 (0.42 から 7.21)	46 (1 篇)	非常に低い
5 から 7 病日における下痢	1,000 件あたり 456 例	1,000 件あたり 378 例	0.83 (0.62 から 1.12)	192 (1 篇)	非常に低い

表1 システマティックレビュー(文献1)において用いられている判断の要約

CQ2-3：小児のエルシニア感染症に抗菌薬は推奨されるか？

推奨

生来健康な小児のエルシニア胃腸炎患者には、臨床症状の改善を目的とした抗菌薬投与は行わないことを提案する。ただし、新生児や免疫不全患者、敗血症や腸管外感染症を疑うなど重症の患者においては、その投与を個別に検討すべきである。

推奨の強さ	エビデンスの強さ	推奨レベルに対する作成委員の最終投票結果
2	D	2D : 100% (20/20)

要約

3件の観察研究の検討から抗菌薬投与により臨床症状の改善が得られる可能性が、2件のRCTの検討から細菌学的効果が得られる可能性が示唆された。しかし「臨床症状の改善」ならびに「細菌学的効果」は異なる指標であったため、今回の検討では、抗菌薬投与の有益性を示す明らかなエビデンスは得られなかった。最新のガイドラインにおいても、自然治癒することが多いので重症例（菌血症、合併症を含む）に抗菌薬投与を行うと記載されている。こうしたことから、生来健康な小児のエルシニア胃腸炎患者への抗菌薬投与は行わないことを提案する。

ただし、新生児や免疫不全患者、敗血症や腸管外感染症を疑うなど重症の患者においては、抗菌薬の投与を個別に検討することを妨げないものである。

1. 背景

エルシニア感染症は腸内細菌科に属する *Yersinia* 属菌を原因菌とする感染症の総称である。*Yersinia* 属に属する *Yersinia pestis* (*Y. pestis*) による全身性の侵襲性感染症である「ペスト」は通常含まない。ヒトに対して病原性を示すのは、*Y. enterocolitica* と *Y. pseudotuberculosis* であり^{1,2)}、特に、小児における胃腸炎の重要な原因菌である。エルシニア感染症の症状は、一般的に軽度だが、下痢が数週間続いたり、まれに腸炎症状だけではなく敗血症などの重篤な全身症状を呈したりすることもある³⁾。*Y. pseudotuberculosis* はスーパー抗原活性を有する YPM (*Yersinia pseudotuberculosis* derived mitogen) 産生を介して、川崎病様症状を呈することも知られている¹⁾。

Y. enterocolitica は多くのβラクタム薬に耐性であるが、*Y. pseudotuberculosis* は、マクロライド系薬を除く多くの抗菌薬に対して高い感受性を示すため、抗菌薬治療を実施することが多い。しかしながら、抗菌薬治療を実施しなくても予後が良好であることが報告されている⁴⁾。そこで、18歳未満の *Y. enterocolitica* と *Y. pseudotuberculosis* 感染症の小児患者に対する抗菌薬投与の有益性について、システマティックレビューを実施した。

2. PICO

P (患者) : 18歳未満の *Yersinia enterocolitica* と *Yersinia pseudotuberculosis* 感染症患者

I (介入) : 抗菌薬投与

C (対照) : 抗菌薬非投与

O (アウトカム) : 臨床効果, 細菌学的効果

3. エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICOに合致したRCTが2件^{5,6)}、後方視的研究が3件^{7~9)}抽出され、これらの結果を詳細に解析した。

1) 望ましい効果

臨床効果に関しては、後方視的研究として①日本からの2002年の論文で、抗菌薬投与群〔ホスホマイシン, n=9; セフトキシム (CTX), n=5; セフトレンピボキシル (CDX), n=2); ノルフロキサシン (NFLX), n=1〕15例中13例、非投与群5例中2例で主要症状の改善が見られたとするもの⁷⁾、②米国からの2002年の論文で、抗菌薬投与群〔スルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST), n=23〕で17例、非投与群(n=17)で8例に下痢の改善が見られたとするもの⁸⁾、③スウェーデンからの1974年の論文で、抗菌薬投与群〔テトラサイクリン (TC), n=5; スルホンアミド, n=4〕と非投与群(n=22)のすべての症例において *uneventful recovery* が見られたとするもの⁹⁾があった。また、前述の米国における検討において、3か月以下の7例に敗血症合併があったが、CTX投与後に回復したとの記載があった。

細菌学的効果に関しては、RCTとして①日本からの1988年の論文で、抗菌薬投与群〔アンピシリン (ABPC), n=19〕で19例、非投与群(n=21)で2例に介入5日目の便培養の陰性化が見られたとするもの⁵⁾、②カナダからの1984年の論文で、抗菌薬投与群 (ST, n=18) で16例、非投与群(n=16)で3例に「治療終了時の便培養の陰性化または、再燃(便培養陰性2回以上確認後の再陽性)がない」とするもの⁶⁾があった。

当初、アウトカムとして「発熱期間の短縮」や「腹痛持続時間の短縮」等の具体的な指標をあげていたが、これらのデータを含む論文はRCT1件⁵⁾のみであり、本システマティックレビューにおいてはメタ解析はできなかった。*Y. pseudotuberculosis*のみを解析の対象とした同RCTの結果によると、抗菌薬投与により発熱期間の平均値は短縮されたが、有意な差は認められず(抗菌薬投与 vs 抗菌薬非投与, 3.2日〈範囲0~19日〉vs 5.0日〈範囲0~12日〉, P=0.100), 腹痛持続時間も同様であった(抗菌薬投与 vs 抗菌薬非投与, 3.2日〈範囲0~6日〉vs 4.1日〈範囲0~7日〉, P=0.108)。

2) 望ましくない効果

解析対象のRCT1件⁵⁾で、紅斑の出現頻度が報告されており、抗菌薬投与による紅斑の出現頻度は、抗菌薬非投与に比して低い割合を示したが、有意な差は認められなかった(抗菌薬投与 vs 抗菌薬非投与, 11% vs 19%, P=0.310)。解析対象のRCT2件、後方視的検討3件において、薬剤耐性の報告はなかった。

3) 益と害のバランス

抗菌薬投与の有益性を示す明らかなエビデンスはない。一方で有害性を示す明らかなエビデンスもない。

4. エビデンスの確実性

今回の主要アウトカムの評価には2件のRCTと3件の後方視的研究を組み入れたが、2002年以前と古い研究が含まれ、各研究の症例数も限定的であるため精確性バイアスが存在し、また各アウトカムの定義一貫性も低いため、エビデンスの確実性は「非常に弱い」とした。

5. 価値観

患者および家族の価値観に関するデータはなく、基本的には予後は良好で自然に軽快するため、臨床効果(臨床症状の有意な改善)、細菌学的効果(治療終了時の便培養の陰性化または再燃がないこと)というアウトカムに対する価値観はばらつく可能性がある。

6. 容認性

内服/静注投与ともに、すでに広く行われている一般的なプラクティスであり、安価でかつ安全に使用できるため容認性は妥当と考える。

7. 実行可能性

内服/静注投与ともに、すでに広く行われているプラクティスであるため、多くの施設で容易に実行可能である。

8. 他学会の推奨

2018年に米国小児科学会（AAP）が発行した第31版のRed Bookでは、新生児や免疫不全患者および、敗血症や腸管外感染が考慮される者に対して、第三世代セファロスポリンの非経口の投与が推奨されている¹⁰⁾。2023年に日本感染症学会と日本化学療法学会との共同編集で発刊されJAID/JSC感染症治療ガイド2023においても、自然治癒することが多いので重症例（菌血症、合併症を含む）に抗菌薬投与を行うと記載されている¹¹⁾。2023年に日本小児感染症学会が発行した日常診療に役立つ小児感染症マニュアル2023においては同様の特徴のあるエルシニア感染症患者に対し、抗菌薬治療が検討されるとの記載がある¹²⁾。一般的な胃腸炎症状のみを呈するエルシニア感染症患者に対しては、抗菌薬投与は有益とは限らないが、上記の特徴を有する患者においてはその投与を個別に検討すべきであり、将来的なRCT実施が望まれる。

今回、日本における診療ガイドライン作成にあたり、エルシニア感染症と川崎病症状を合併した症例に対する抗菌薬投与の有益性にも注目して、システマティックレビューの1次スクリーニング時にhand searchにて32論文を追加検討した。その結果、症例報告内で抗菌薬投与後の改善等について言及されている論文のみで、後方視的検討を含めて、抗菌薬非投与群との比較をしているものは認めなかった。今後の方向性として、川崎病合併例ではより抗菌薬投与が考慮されうるかの解析など、川崎病罹患率が諸外国より高い日本の独自性を打ち出した検討も期待される。

文献

- 1) Sato K, Ouchi K, Taki M: *Yersinia pseudotuberculosis* infection in children, resembling Izumi fever and Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis* 1983; 2:123-126.
- 2) Zen-Yoji H, Maruyama T: The first successful isolations and identification of *Yersinia enterocolitica* from human cases in Japan. *Jpn J Microbiol* 1972; 16: 493-500.
- 3) Sakata H, Nagaya N, Ikegami K, et al.: Intussusception associated with *Yersinia enterocolitica* O:3 infection: two case reports. *J Infect Chemother* 1998; 4: 219-221.
- 4) Cover TL, Aber RC: *Yersinia enterocolitica*. *N Engl J Med* 1989; 321: 16-24.
- 5) Sato K, Ouchi K, Komazawa M: Ampicillin vs. placebo for *Yersinia pseudotuberculosis* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 686-689.
- 6) Pai CH, Gillis F, Tuomanen E, et al.: Placebo-controlled double-blind evaluation of trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of *Yersinia enterocolitica* gastroenteritis. *J Pediatr* 1984; 104: 308-311.
- 7) 坂田 宏: 小児における *Yersinia enterocolitica* 感染症の臨床的・細菌学的検討. *日化療会誌* 2002; 50: 805-808.
- 8) Abdel-Haq NM, Asmar BI, Abuhammour WM, et al.: *Yersinia enterocolitica* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 954-958.
- 9) Bergstrand CG, Winblad S: Clinical manifestations of infection with *Yersinia enterocolitica* in children. *Acta Paediatr Scand* 1974; 63: 875-877.

- 10) 米国内科小児科学会（編），岡部信彦（監）：エンテロコリチカ菌と偽結核菌感染（腸炎およびその他の疾患）．最新感染症ガイド R-Book 2018-2021．日本小児医事出版社，2019： 891-894．
- 11) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会（編）：小児の腸管感染症．小児の細菌性腸炎．JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023．日本感染症学会・日本化学療法学会，2023： 380-386．
- 12) 大西卓麿：エルシニア属菌．日本小児感染症学会（編），日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2023．東京医学社，2023： 152-156．

禁止複製

CQ2-4 : 2 歳以上の小児において、初発 *Clostridioides difficile* 感染症患者を治療する場合の治療薬としてバンコマイシンは推奨されるか？

推奨

2 歳以上の小児の *Clostridioides difficile* 感染症治療において、有効性（治癒率，再発率）の観点から，初期治療薬にはメトロニダゾール（経点滴静脈投与・経口投与）よりバンコマイシン（経口投与）の使用を提案する。

推奨の強さ	エビデンスの強さ	推奨レベルに対する作成委員の最終投票結果
2	D	2D : 100% (20/20)

要約

2 歳未満は保菌率が高いため本項では 2 歳以上を対象としている。日本で本症に適応を有する治療薬〔バンコマイシン（VCM），メトロニダゾール（MNZ），フィダキソマイシン（FDX）〕のうち小児に適用を有する治療薬は VCM，MNZ である。MNZ と VCM の有効性の検討では有効性（治癒率，再発率）の観点から VCM が推奨される。ただし本検討では定まった重症度別評価が加味されていないことに留意する。

1. 背景

一般的に 24 か月未満の乳児は腸管内に *C. difficile* の保菌率が高い。その多くはトキシン非産生株で，腸管への定着は一時的であり年齢があがるにつれて保菌率は減少する。すなわち 2 歳までは保菌率が高く，他の感染性もしくは非感染性の下痢症の原因が除外されない限り 2 歳未満での CDI 発症は否定的となる。そのため本 CQ では 2 歳以上の小児を対象とした。

日本における成人の *Clostridioides difficile* 感染症（CDI）診療ガイドライン 2022 では，システマティックレビュー，メタ解析の結果に基づき，非重症例に MNZ，重症例に VCM または FDX，再発例や難治例に FDX が第一選択薬として推奨されている¹⁾。しかし，小児の CDI 患者に対する抗菌薬選択の指針となる強固なデータはない。また，CDI の病理学のおよび臨床的所見は小児と成人では異なるため²⁾，成人の臨床結果を小児に外挿することには議論の余地がある。したがって，今回，小児 CDI に対する MNZ と VCM の有効性を比較評価するためにシステマティックレビュー，メタ解析を実施した³⁾。

2. PICO

P（患者）：18 歳未満の *Clostridioides difficile* 感染症患者

I（介入）：MNZ 投与

C（対称）：VCM 投与

O（アウトカム）：有効性（治癒率，再発率），安全性

3. エビデンスの要約

本 CQ で設定した PICO に該当した論文は観察研究 7 件であった^{4~10)}（[図 1](#)）³⁾。6 件は米国 4 件と欧州（フランス，イタリア）2 件^{4~9)}，アジア（中国）1 件で¹⁰⁾，治癒率の評価には 5 件，再発率

の評価には 4 件を用いてメタ解析を実施した。なお、安全性を評価した報告はなくメタ解析を実施できなかった。

1) 望ましい効果 (表 1)

小児の CDI 治療において、VCM に対する MNZ の治癒率は、OR 0.63, 95% CI 0.36-1.10 と有意差はないものの低かった (図 1)。サブグループ解析において、地域ごとにメタ解析を行った結果、米国および欧州では、VCM と比べ MNZ において治癒率が有意に低かった (OR 0.42, 95% CI 0.19-0.93)

(図 1)。アジアからの報告は現時点で 1 件 (中国) しかなく、メタ解析ができなかったが、その 1 件における OR は 0.92, 95% CI は 0.42-1.99 であった (図 1) 再発率は VCM と比べ MNZ において高かったが (OR 1.48, 95% CI 0.62-3.53), 両群間に有意差はなかった (図 2)。結論として、VCM は MNZ より有効性の観点で上回る可能性が示唆された。

2) 望ましくない効果

今回のメタ解析に用いられた報告のうち、重症例の割合が示された報告は 3 件あり^{5,8,9)}, 0~13.6% であったが、非重症例と重症例に分けてメタ解析を実施することはできなかった。また、図 2 に示した再発率の解析には、米国と欧州のデータしか利用できなかった。米国や欧州では BI/NAP1/027 株が検出され、重症化リスクが高いが¹¹⁾, BI/NAP1/027 株の割合は、すべての報告で示されていなかった。サブグループ解析においてアジアからの報告は現時点で 1 件 (中国) しかなく、メタ解析ができなかったが、Li らはサンプルサイズが小さいため、MNZ と VCM 間において有意差の検出は不可能であると考察していた¹⁰⁾。今後、アジアでの臨床データの蓄積が必要である。

小児 CDI 患者において MNZ と VCM の安全性を比較検討した報告はなかった。

価格面において日本では MNZ 錠の方が VCM 散より安価である。一方、MNZ 点滴静注は VCM 散より高価である。

小児 CDI に対する FDX の有効性に関する研究を調査した結果、FDX と VCM の有効性と安全性を比較した RCT, FDX と MNZ の再発率を比較した観察研究の 2 件が見つかった。RCT では、FDX と VCM の治癒率および再発率において有意差はなく、治癒維持率において FDX のほうが VCM より有意に高いことが示され、安全性においては、両者ともに同等の副作用発現率であった¹²⁾。Parmar らの観察研究において、再発症例数はそれぞれ FDX で 2 例中 1 例、VCM で 43 例中 5 例、MNZ で 326 例中 31 例であった¹³⁾。以上、FDX は論文数が少なくメタ解析を実施することができず、推奨に関して言及できなかった。今後の検討が待たれる。

3) 益と外のバランス

有効性 (治癒率, 再発率) の観点から VCM の益が害を上回る。

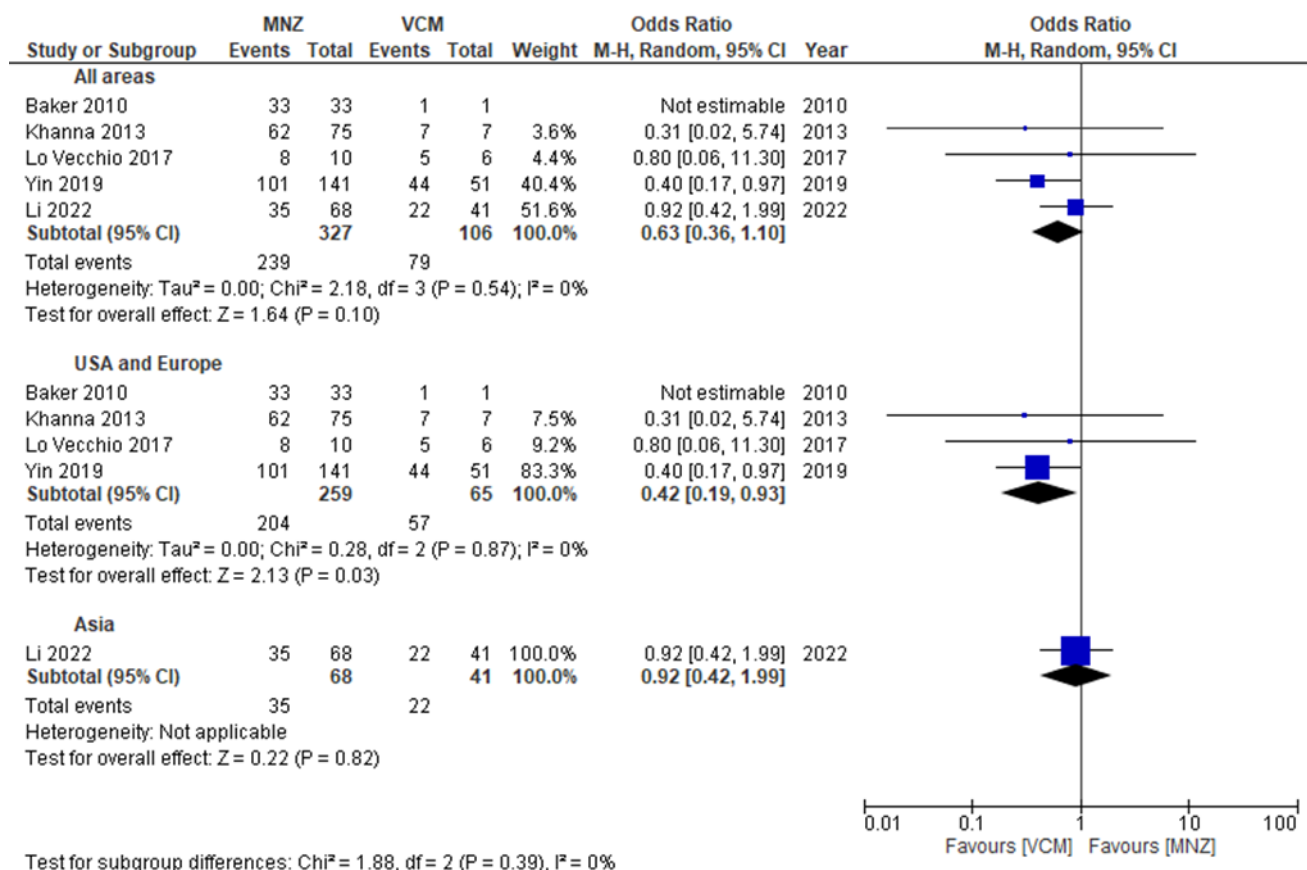


図 1 小児 CDI 患者における MNZ と VCM の治癒率比較

(文献 3 より)

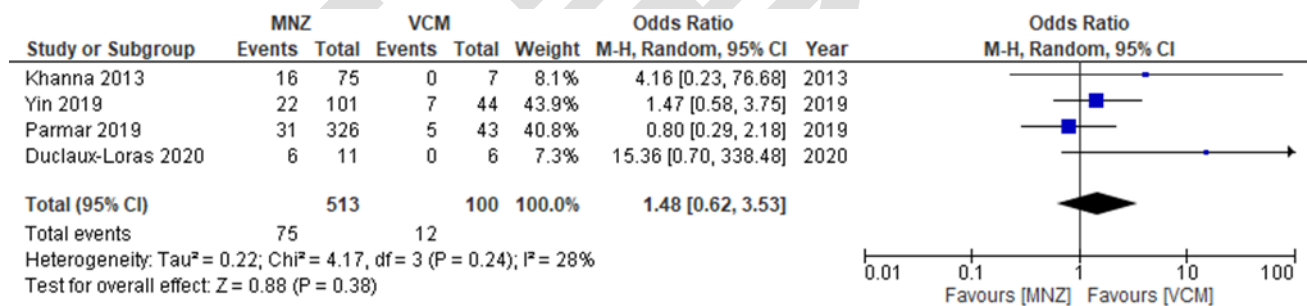


図 2 小児 CDI 患者における MNZ と VCM の再発率比較

(文献 3 より)

4. エビデンスの確実性

今回のメタ解析に用いた報告はすべて後方視的研究であり，バイアスリスクが高いため，エビデンスの確実性は「非常に弱い」とした。

5. 価値観

患者および家族の価値観に関するデータはないが，患者，家族，医療者で価値観は異ならないと考えられる。

6. 容認性

すでに広く行われている一般的なプラクティスであり、有効性も期待でき、容認性は妥当と考えられる。

7. 実行可能性

すでに広く行われているプラクティスであるため、多くの施設で容易に実行可能である。

8. 他学会の推奨

米国感染症学会 (IDSA) /米国医療疫学学会 (SHEA) から出された成人と小児の *C. difficile* 感染症ガイドライン 2017¹⁴⁾ に、非重症例には VCM と MNZ、重症例には VCM が推奨されている。

文献

- 1) 日本化学療法学会・日本感染症学会 CDI 診療ガイドライン作成委員会 : *Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドライン 2022. 日化療会誌 2023; 71: 1-90.
- 2) Krutova M, de Meij TGJ, Fitzpatrick F, et al.: How to: *Clostridioides difficile* infection in children. Clin Microbiol Infect 2022; 28: 1085–1090.
- 3) Tashiro S, Mihara T, Okawa R, et al.: Optimal therapeutic recommendation for *Clostridioides difficile* infection in pediatric and adolescent populations: a systematic review and meta-analysis. Eur J Pediatr 2023; 182: 2673-2681.
- 4) Baker SS, Faden H, Sayej W, et al.: Increasing incidence of community-associated atypical *Clostridium difficile* disease in children. Clin Pediatr (Phila) 2010; 49: 644–647.
- 5) Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, et al.: The epidemiology of *Clostridium difficile* infection in children: A population-based study. Clin Infect Dis 2013; 56: 1401–1406.
- 6) Lo Vecchio A, Lancella L, Tagliabue C, et al.: *Clostridium difficile* infection in children: Epidemiology and risk of recurrence in a low-prevalence country. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36: 177–185.
- 7) Parmar D, Dang R, Miranda-Katz M, et al.: Risk factors for recurrent community-associated *Clostridioides difficile* infection in children. Pediatr Infect Dis J 2019; 38: 1073–1078.
- 8) Yin J, Kociolek LK, Same RG, et al.: Oral vancomycin may be associated with earlier symptom resolution than metronidazole for hospitalized children with nonsevere *Clostridioides difficile* infections. Open Forum Infect Dis 2019; 6: ofz492.
- 9) Duclaux-Loras R, Berthiller J, Ferroni A, et al.: *Clostridium difficile*: A frequent infection in children after intestinal transplantation. Transplantation 2020; 104: 197–200.
- 10) Li X, Xiao F, Li Y, et al.: Characteristics and management of children with *Clostridioides difficile* infection at a tertiary pediatric hospital in China. Braz J Infect Dis 2022; 26: 102380.
- 11) Kunishima H, Ohge H, Suzuki H, et al.: Japanese Clinical practice guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection. J Infect Chemother 2022; 28: 1045–1083.
- 12) Wolf J, Kalocsai K, Fortuny C, et al.: Safety and efficacy of fidaxomicin and vancomycin in children and adolescents with *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection: A phase 3, multicenter, randomized, single-blind clinical trial (SUNSHINE). Clin Infect Dis 2020; 71: 2581–2588.
- 13) Parmar D, Dang R, Miranda-Katz M, et al.: [Risk factors for recurrent community-associated *Clostridioides difficile* infection in children.](#) Pediatr Infect Dis J 2019; 38: 1073-1078.

- 14) McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al.: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018; 66: e1-e48.

醫學博士
林宗榮

アウトカム	研究 デザイン 研究数	確実性の評価					絶対指標* (95% CI)		相対指標 (95% CI)	患者数	確実性 (GRADE)
		バイアスの リスク	非一貫性	不精確性	非直接性	その他の 検討	VCM 群	MNZ 群			
臨床治癒	後ろ向き 観察研究 5	非常に 深刻	深刻 でない	深刻	深刻	深刻 でない	1,000 人あたり 745 人	1,000 人あたり 731 人	OR 0.63 (0.36 to 1.10)	433	非常に弱い
再発	後ろ向き 観察研究 4	非常に 深刻	深刻	深刻	深刻	深刻 でない	1,000 人あたり 120 人	1,000 人あたり 146 人	OR 1.48 (0.62 to 3.53)	613	非常に弱い

表1 システマティックレビューにおける判断の要約

CQ2-5：小児の腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症に抗菌薬は推奨されるか？

推奨

(1) 小児の腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症に対して、治療目的で抗菌薬を投与しないことを提案する。ただし、免疫不全宿主や症状が重篤であるなど臨床的に抗菌薬の投与が有益であると判断した場合には、経口ホスホマイシン（FOM）の投与を提案する。

推奨の強さ	エビデンスの強さ	推奨レベルに対する作成委員の最終投票結果
2	D	2D：95%（19/20），推奨なし：5%（1/20）

(2) FOM は溶血性尿毒症症候群（HUS）発症リスクを低下させる可能性があるため、予防目的で抗菌薬を使用すると判断した場合は^{*}、経口 FOM の投与を提案する。

^{*}HUS 発症リスク因子については「[8. 他学会の推奨](#) 1)国内」， p. 69 を参照

推奨の強さ	エビデンスの強さ	推奨レベルに対する作成委員の最終投票結果
2	D	2D：90%（18/20），推奨なし：10%（2/20）

要約

小児の EHEC 感染症に対して、HUS 発症リスク低下、下痢/血便の期間短縮、入院期間の短縮、便からの排菌期間の短縮、副作用、耐性菌出現に関してシステマティックレビューを行った。HUS 発症リスクを評価した RCT が 1 件、観察研究が 9 件抽出され、抗菌薬の種類別にメタ解析を行ったところ、メトロニダゾールでは HUS 発症リスクが上昇し、ST 合剤、βラクタム系薬、マクロライド系薬では見かけ上リスクの上昇がみられたが有意差を認めなかった。一方、主にわが国で使用されるホスホマイシン（FOM）では、有意差を持って HUS 発症リスクの低下を認めたため、予防目的での経口 FOM 投与を提案するとした。ただし、エビデンスの確実性は弱い（C）ため、将来的にわが国で適切にデザインされた RCT の実施が望まれる、。

また、抗菌薬投与は下痢/血便の期間を短縮させず、入院期間の短縮、便からの排菌期間の短縮、副作用、耐性菌出現は確認できなかった。したがって、小児の EHEC 感染症に対して、治療目的で抗菌薬を投与しないことを提案するが、免疫不全宿主や症状が重篤であるなど臨床的に抗菌薬の投与が有益であると判断した場合には、経口 FOM の投与を提案する（[詳細は 4-3 下痢原性大腸菌 p. 148](#) を参照）。

ただし、経験的治療（empiric therapy）による経口 FOM 投与は、EHEC 感染症を強く疑う場合に考慮する（[詳細は 2-4 抗菌薬 p. 118](#) を参照）。

1. 背景

腸管出血性大腸菌（EHEC）は下痢や出血性腸炎を起こすだけでなく、重症な合併症である溶血性尿毒症症候群（HUS）を下痢発症から 7～14 日後に生じることがある。志賀毒素産生性大腸菌（STEC）O157: H7 に感染した患者の約 6%が HUS を発症したが、5 歳未満の小児では約 15%であった¹⁾。

諸外国では、エビデンスの確実性が非常に弱い（D）観察研究・RCT と、それを用いたメタ解析研究からの評価ではあるが、EHEC 感染症患者に対する抗菌薬投与と HUS 発症リスク上昇の関連が示唆さ

れており、また臨床症状への有効性も明らかでないことから、EHEC 感染症に対する抗菌薬投与の是非は議論の余地があるとしながらも投与は推奨されていない^{1~3)}。

一方、わが国では EHEC 感染症の国内集団発生の際に経口 FOM カルシウムが使用され、HUS 発症率を減少させたとの報告により、経口 FOM が第一選択にあげられているが（静注用 FOM ナトリウムには消化管感染症に対する保険適用はない）⁴⁾、諸外国では経口 FOM トロメタミンは消化管感染症には使用されていない⁵⁾。国内外で EHEC 感染症治療の環境が異なるため、経口 FOM の評価は十分には行われていない。

2. PICO

P（患者）：腸管出血性大腸菌（EHEC）/志賀毒素産生性大腸菌（STEC）感染症に罹患した 18 歳以下の健常小児

I（介入）：抗菌薬投与

C（対照）：抗菌薬非投与

O（アウトカム）：HUS の発症リスク低下、下痢/血便の期間短縮、入院期間の短縮、便からの排菌期間の短縮、副作用、耐性菌出現

3. エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致した RCT が 1 件、観察研究が 10 件抽出され、これらを用いてメタ解析を行った。

1) 望ましい効果（表 1）

a. HUS 発症リスク低下

EHEC 感染症に罹患したわが国の小児患者において、FOM と HUS 発症リスク低下の関連性を検討した 1 件の後方視的症例対照研究⁶⁾と 1 件の後方視的コホート研究⁷⁾では、メタ解析の結果、FOM 投与群は HUS 発症を低下させた（OR 0.30 95%CI 0.18-0.49）（[図 1](#)）。

一方で、諸外国の小児患者のうち、メトロニダゾール（MNZ）と HUS 発症リスク低下の関連性を検討した 2 件の観察研究^{8,9)}では、投与群が HUS 発症を上昇させた（OR 9.17 95%CI 2.35-35.88）（[図 2](#)）。また、国内外の小児患者のうち、抗菌薬全体、ST 合剤、βラクタム系薬（β-lactams：BLs）、マクロライド系薬（macrolides：MLs）における観察研究（抗菌薬全体^{6~14)}：9 件、ST 合剤^{8~10)}：3 件、BLs^{6,8,9)}：3 件、MLs^{6,8,9)}：3 件）および RCT 1 件の RCT（ST 合剤¹⁵⁾：1 件）では、各投与群と HUS 発症に有意差を認めなかった（抗菌薬全体：OR 0.98 95%CI 0.49-1.95、ST 合剤：OR 1.41 95%CI 0.54-3.68、BLs：OR 2.62 95%CI 0.88-7.82、MLs：OR 1.04 95%CI 0.41-2.61）（[図 3~6](#)）。

b. 下痢/血便の期間短縮

成人を含んだ（高いバイアスリスク）、米国の研究（低い直接性）ではあるが、EHEC 感染症に罹患した患者（年齢中央値：14 歳、最頻値：5 歳未満、11 か月~78 歳）のうち、抗菌薬（区別なし）投与と臨床症状の期間短縮の関連性を検討した 1 件の前方視的コホート研究¹⁶⁾において、抗菌薬投与は臨床症状（下痢/血便を含む）の期間を短縮しなかった（[図 7, 8](#)）。

c. 入院期間の短縮、便からの排菌期間の短縮

PICO に合致した研究は抽出されなかった。

2) 望ましくない効果

a. 副作用、耐性菌出現

PICO に合致した研究は抽出されなかった。

3) 益と害のバランス

EHEC 感染症に罹患した小児患者に対する抗菌薬投与と HUS 発症リスクの関連性に関するメタ解

析では、FOM 投与群が HUS 発症リスクを低下させたが、他の抗菌薬ではリスクは上昇、または不明であった。また、抗菌薬投与で下痢/血便の期間短縮（益）はみられず、入院期間の短縮、便からの排菌期間の短縮、副作用、耐性菌出現は確認できなかった。ただし、HUS は重篤な疾患であり、発症リスクは他のアウトカムと比べて重要視され得る。

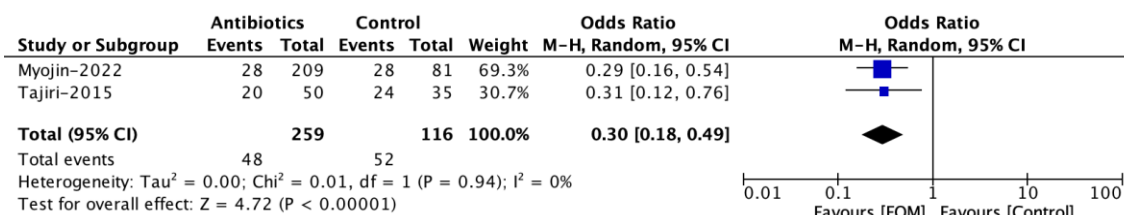


図 1. EHEC 感染症に罹患したわが国の小児患者における FOM 薬と HUS の発症リスクの関連性

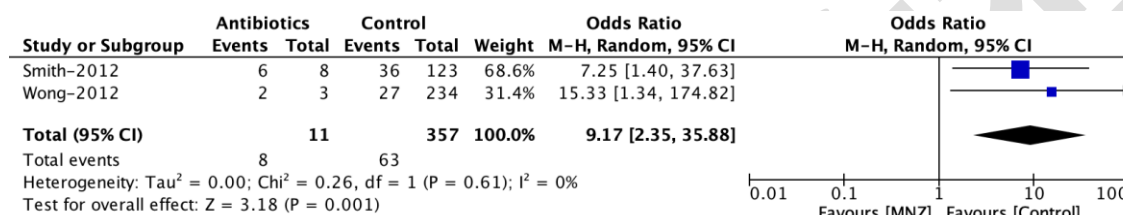


図 2. EHEC 感染症に罹患した国内外の小児患者における MNZ と HUS 発症リスクの関連性

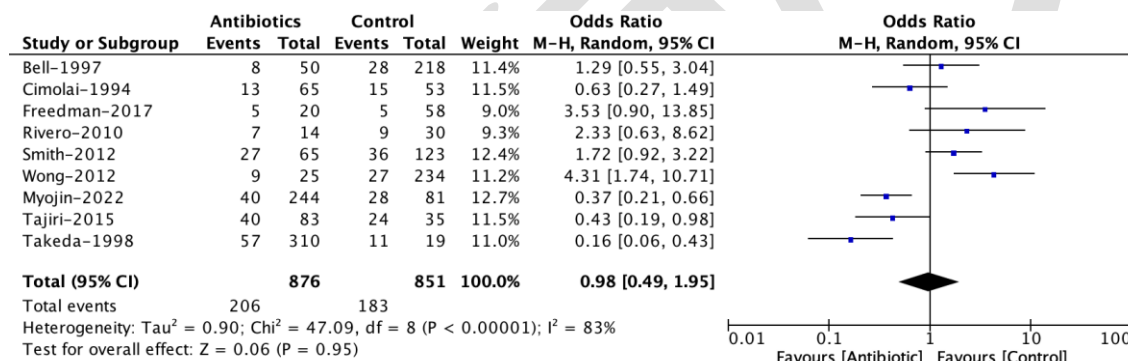


図 3. EHEC 感染症に罹患した国内外の小児患者における抗菌薬全体と HUS 発症リスクの関連性

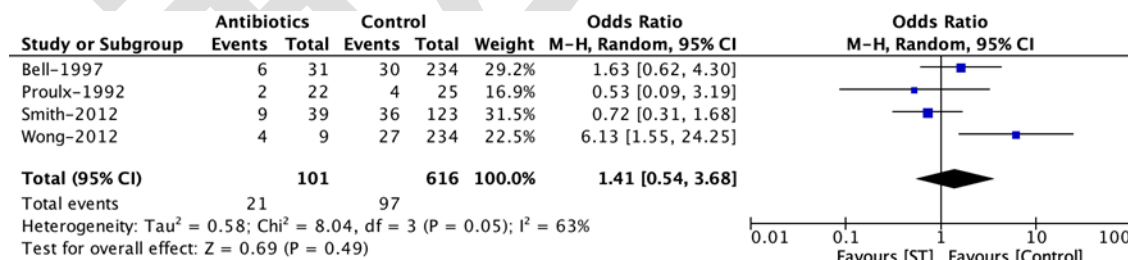


図 4. EHEC 感染症に罹患した国内外の小児患者における ST 合剤と HUS 発症リスクの関連性

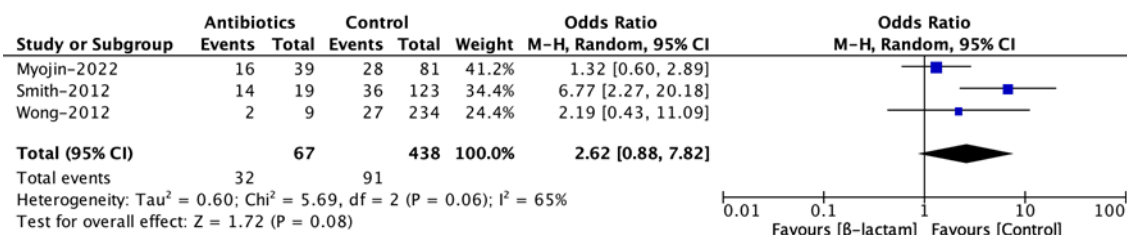


図 5. EHEC 感染症に罹患した国内外の小児患者における BLs と HUS 発症リスクの関連性

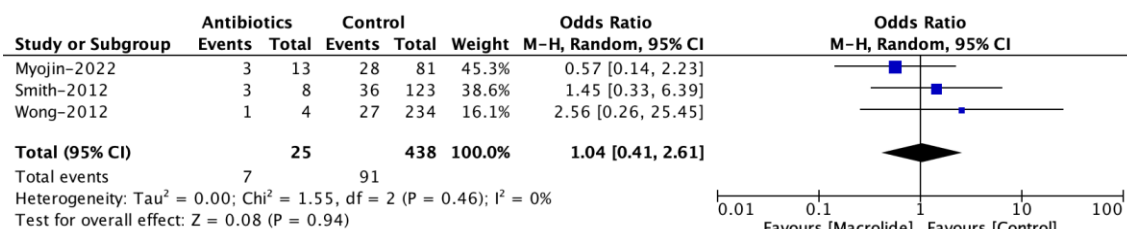


図 6. EHEC 感染症に罹患した国内外の小児患者における MLs と HUS 発症リスクの関連性

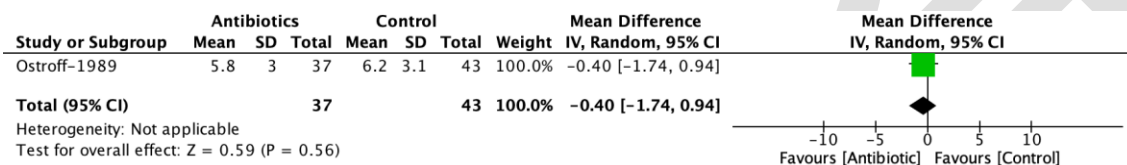


図 7. EHEC 感染症に罹患した国外の患者（小児・成人）における抗菌薬と下痢の持続期間の関連性

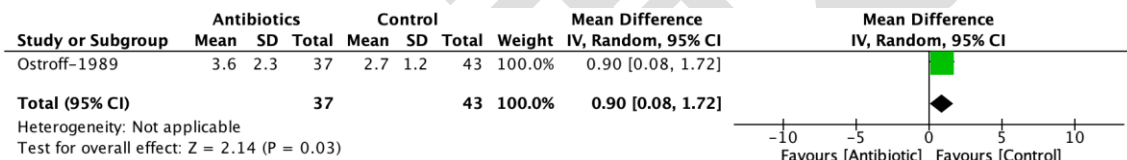


図 8. EHEC 感染症に罹患した国外の患者（小児・成人）における抗菌薬と血便の持続期間の関連性

4. エビデンスの確実性

今回の主要アウトカムの評価には 1 件の RCT と 10 件の観察研究を用いたが、バイアスリスクの高い研究が多く、諸外国の研究では FOM 使用の有無において非直接性も高いため、エビデンスの確実性は「非常に弱い (D)」とした。

5. 価値観

患者および家族の価値観に関するデータはなく、臨床効果（臨床症状の有意な改善）、細菌学的効果（治療終了時の菌陰性化または再燃がないこと）というアウトカムに対する価値観はばらつく可能性がある。

6. 容認性

抗菌薬投与は通常診療で行われているため、容認性は保たれると考える。

7. 実行可能性

抗菌薬投与は通常診療で行われているため、多くの施設で容易に実行可能である。

8. 他学会の推奨

1) 国内

a. 日本感染症学会・日本化学療法学会の JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023

1996年のEHEC感染症の国内集団発生の際に、主に経口FOMが使用され、早期投与（発症3日以内）によりHUS発症率が低かったことが報告された。1997～2013年に実施された研究でも経口FOM投与に肯定的な結論（発症5日以内）であったことから⁷⁾、抗菌薬を投与する場合は経口FOMを選択することが記されている⁴⁾。

一方、2017～2018年に実施された研究ではFOM早期投与（発症5日以内）のHUS発症リスク低下は明らかではなかった⁶⁾。また、同研究において、HUS発症リスク因子として、嘔吐・発熱・重度の血便が報告され、HUS群では非HUS群と比較して、末梢血白血球数や血清CRPなどが高い傾向であった。

b. 国内合同学会の溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン

EHEC感染症に対する抗菌薬の使用とHUSの発症に関しては一定の結論はないとしている¹⁷⁾。

2) 海外

a. 米国小児科学会（AAP）の Red Book（第32版）

STEC感染症患者への抗菌薬投与の是非は議論の余地があるとしている。メタ解析ではSTEC感染症患者に対する抗菌薬投与がHUS発症リスクを上昇させる結果は得られなかったが、抗菌薬による有効性が示されておらず、一部の抗菌薬とHUS発症との関連が示されたことから、米国の専門家の多くは抗菌薬投与を行わないことを推奨している¹⁾。

b. 米国感染症学会（IDSA）の感染性下痢の診断と管理に関する診療ガイドライン

有益性のエビデンスが不十分であり、一部の抗菌薬にHUS発症リスクを上昇させる可能性があるため、STEC感染症患者に対する抗菌薬投与は推奨しないとしている²⁾。

c. 欧州小児栄養消化器肝臓学会（ESPGHAN）/欧州小児感染症学会（ESPID）の小児急性胃腸炎ガイドライン

STEC感染症患者への抗菌薬投与は、臨床症状や排菌期間の有効性は確認されておらず、HUS発症リスクは相反する研究結果が得られているため、抗菌薬投与を行わないことを推奨している³⁾。

なお、諸外国における推奨は、経口FOMを使用しない治療環境かつエビデンスの確実性が非常に弱い（D）観察研究・RCTと、それらを用いたメタ解析研究から評価された内容であることに留意する必要がある。

文献

- 1) American Academy of Pediatrics: Escherichia coli Diarrhea (Including Hemolytic-Uremic Syndrome). In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, et al.(eds), Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd ed, American Academy of Pediatrics, 322-327, 2021.
- 2) Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al.: 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis 2017; 65: e45-e80.
- 3) Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 59: 132-152.

- 4) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会（編）：腸管感染症. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023. 日本感染症学会・日本化学療法学会, 2023: 366-386.
- 5) 日本小児感染症学会(編): 消化管感染症.小児感染免疫学. 朝倉書店, 2020:273-290.
- 6) Myojin S, Pak K, Sako M, et al.: Interventions for Shiga toxin-producing *Escherichia coli* gastroenteritis and risk of hemolytic uremic syndrome: A population-based matched case control study. *PLoS One* 2022; 17: e0263349.
- 7) Tajiri H, Nishi J, Ushijima K, et al.: A role for fosfomycin treatment in children for prevention of haemolytic-uraemic syndrome accompanying Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 586-589.
- 8) Smith KE, Wilker PR, Reiter PL, et al.: Antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157 infection and the risk of hemolytic uremic syndrome, Minnesota. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 37-41.
- 9) Wong CS, Mooney JC, Brandt JR, et al.: Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with *Escherichia coli* O157:H7: a multivariable analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 33-41.
- 10) Bell BP, Griffin PM, Lozano P, et al.: Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *Pediatrics* 1997; 100: E12.
- 11) Cimolai N, Basalyga S, Mah DG, et al.: A continuing assessment of risk factors for the development of *Escherichia coli* O157:H7-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1994; 42: 85-89.
- 12) Freedman SB, Eltorki M, Chui L, et al.: Province-Wide Review of Pediatric Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Case Management. *J Pediatr* 2017; 180: 184-190.e1.
- 13) Rivero MA, Passucci JA, Rodriguez EM, et al.: Role and clinical course of verotoxigenic *Escherichia coli* infections in childhood acute diarrhoea in Argentina. *J Med Microbiol* 2010; 59(Pt 3): 345-352.
- 14) Takeda T: Strategy to prevent the progression of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 infection to hemolytic uremic syndrome. *Jpn J Med Sci Biol* 1998; 51 (Suppl) : S124-128.
- 15) Proulx F, Turgeon JP, Delage G, et al.: Randomized, controlled trial of antibiotic therapy for *Escherichia coli* O157:H7 enteritis. *J Pediatr* 1992; 121: 299-303.
- 16) Ostroff SM, Kobayashi JM, Lewis JH: Infections with *Escherichia coli* O157:H7 in Washington State. The first year of statewide disease surveillance. *JAMA* 1989; 262: 355-359.
- 17) 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班（編）：EHEC 感染症の治療. 五十嵐 隆(統括責任者), 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン. 東京医学社, 2014: 7-10.

アウトカム	研究デザイン		確実性の評価				絶対指標* (95% CI)		相対指標 (95% CI)	患者 数	確実性 (GRADE)	
	研究数	バイアスの リスク	非一貫性	不精確性	非直接性	その他の検 討	抗菌薬非投与群	抗菌薬投与群				
H U S 発 症 リ ス ク 低 下	抗菌薬全体	観察研究							OR 0.98 (0.49 to 1.95)	1,727	非常に弱い	
		9	非常に深刻	深刻でない	深刻	非常に深刻	深刻でない	1,000 人あたり 215 人	1,000 人あたり 235 人			
	ST	RCT/観察研究								OR 1.41 (0.54 to 3.68)	717	非常に弱い
		1/3	非常に深刻	深刻でない	深刻	非常に深刻	深刻でない	1,000 人あたり 157 人	1,000 人あたり 208 人			
	βラクタム	観察研究								OR 2.62 (0.88 to 7.82)	505	非常に弱い
		3	非常に深刻	深刻でない	深刻	非常に深刻	深刻でない	1,000 人あたり 208 人	1,000 人あたり 478 人			
	MNZ	観察研究								OR 9.17 (2.35 to 35.88)	368	非常に弱い
2		非常に深刻	深刻でない	深刻	非常に深刻	深刻でない	1,000 人あたり 176 人	1,000 人あたり 727 人				
Macrolide	観察研究								OR 1.04 (0.41 to 2.61)	463	非常に弱い	
	3	非常に深刻	深刻でない	深刻	非常に深刻	深刻でない	1,000 人あたり 208 人	1,000 人あたり 280 人				
FOM	観察研究								OR 0.30 (0.18 to 0.49)	375	弱	
	2	深刻	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	1,000 人あたり 448 人	1,000 人あたり 185 人				
持 続 期 間	下痢 血便	観察研究							MD 0.4 日短い (1.74 日短い から 0.94 日長い)	-	80	非常に弱い
		1	非常に深刻	深刻でない	深刻	非常に深刻	深刻でない	-				
持 続 期 間	血便	観察研究							MD 0.9 日長い (0.08 日長い から 1.72 日長い)	-	80	非常に弱い
		1	非常に深刻	深刻でない	深刻	非常に深刻	深刻でない	-				

表1 システマティックレビューにおける判断の要約

◆第2章 解説編

森下義典

1. 消化管感染症の定義と鑑別すべき疾患

Summary

- ▶先進国では病原微生物の多くがウイルスである。
- ▶消化管以外の感染症や外科系疾患との鑑別が重要である。
- ▶鑑別には流行歴や食事歴など詳細な問診が必要である。

1. 消化管感染症の定義

細菌やウイルス・寄生虫などの様々な病原体が消化管内で増殖し、主に下痢に加えて嘔吐・腹痛・発熱などの症状を呈する¹⁾。下痢とは世界保健機関（WHO）によると「1日3回以上、もしくは通常時より頻回の軟便または水様便の排泄があること」と定義されている²⁾。下痢による死亡は先進国の小児ではまれだが、全世界では5歳未満小児における死因の第3位である³⁾。

感染経路にはヒト-ヒト間の糞口感染と汚染された食物や水による経口感染の2種類がある⁴⁾。食中毒には汚染された食物や水の経口感染に加えて自然毒や化学物質の経口摂取による疾患も含まれ、消化管感染症より広い疾患概念である¹⁾。

病原微生物としてはウイルス性の割合が高く、過去の研究では生後2か月から2歳までの小児急性胃腸炎のうち全体の60%でウイルスが検出されたという報告がある⁵⁾。

消化管感染症を疑う際には臨床症状に加えて周囲の流行歴や海外渡航歴、食事歴、動物との接触歴（特に爬虫類）、内服薬、予防接種歴について詳細な問診をする必要がある^{6,7)}。食事歴の問診では具体的に1週間以内に生肉や生焼けの肉、生魚、貝類、生卵、井戸水などを摂取したかを確認する⁷⁾。

2. 鑑別すべき疾患^{7,8)}

下痢や嘔吐・腹痛を呈する疾患は多岐にわたり、症状を詳細に訴えることができない小児では消化器症状を呈する場合、常に外科系疾患や炎症性腸疾患など他の疾患を念頭に診療を行う必要がある。腸管外の感染症に加えて年代ごとに好発する非感染性疾患は以下である。

1) 急性虫垂炎

急性虫垂炎は救急外来を受診する小児の腹痛の原因として頻度が高く⁹⁾、腹痛、嘔吐、発熱を三主徴とする。乳幼児では30~40%、3~12歳の小児では16%が下痢症状を呈するため胃腸炎と診断された誤診が少なくない^{10,11)}。

2) 消化管以外の感染症

サルモネラ属菌血症や黄色ブドウ球菌による毒素性ショック症候群はしばしば発熱とともに下痢症状を呈する。骨盤内炎症性疾患は強い腹痛とともに嘔吐・下痢を呈する。また、尿路感染症や中耳炎でも発熱以外に下痢症状を呈することもある。

3) 非感染性疾患

a. 炎症性腸疾患

比較的年長児に発症する。血便や腹痛、発熱など多彩な症状を呈する。

b. 腸重積症

主に生後3か月から2歳の小児に発症する。間欠的な腹部の仙痛とともに血便・水様便を呈し、嘔吐を伴うことから発症初期には感染性胃腸炎と誤診されることがある。また、消化管感染症に伴う回

腸リンパ濾胞（Peyer 板）の肥厚や腸間膜リンパ節腫脹によって腸重積症を発症することもある。

c. 薬剤性下痢症

抗菌薬曝露により抗菌薬関連下痢症を発生する可能性がある。不必要な抗菌薬投与は避けるべきである。発症した場合は抗菌薬中止を検討する。CDI については **4-8 Clostridioides difficile 感染症, p. 177** 参照。

d. 外科的疾患

Hirschsprung 病、腸閉塞、盲端症候群、腸リンパ管拡張症、肥厚性幽門狭窄症など解剖学的異常により嘔吐や下痢症状を認めることがある。

上記の他にも、食物アレルギー、悪性疾患、免疫不全症、慢性的な下痢症の場合は嚢胞性線維症やセリアック病、乳糖不耐症、代謝疾患（二糖類分解酵素欠損症）も考慮する。

文献

- 1) Ochoa TJ, Chea-Woo E: Approach to Patients with Gastrointestinal Tract Infections and Food Poisoning. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al.(eds), Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Disease. 8th ed, Elsevier, 2019: 440-464.
- 2) King CK, Glass R, Bresee JS, et al.: Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. MMWR Recomm Rep 2003; 52(RR-16): 1-16.
- 3) Liu L, Oza S, Hogan D, et al.: Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: and updated systematic analysis. Lancet 2015; 385: 430-440.
- 4) Yi J, Shane AL: Approach to the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Tract Infections. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, et al.(eds), Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed, Elsevier, 2018 : 376-383.
- 5) Pang XL, Honma S, Nakata S, et al.: Human caliciviruses in acute gastroenteritis of young children in the community. J Infect Dis 2000; 181 (Suppl 2) : S288-294.
- 6) Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al.: 2017 Infectious Disease Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis 2017; 65: e45-80.
- 7) 田中孝明：細菌性腸炎。日本小児感染症学会（編），小児感染免疫学。朝倉書店，2020: 273-279.
- 8) Kotloff KL: Acute Gastroenteritis in Children. In: Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ, et al.(eds), Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed, Elsevier, 2020: 2012-2032.
- 9) Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, et al.: Does this child have appendicitis? JAMA 2007; 298: 438-451.
- 10) 齋藤昭彦（編）：腹部感染症。レジデントのための小児感染症診療マニュアル。医学書院，2022: 221-238.
- 11) Colvin JM, Bachur R, Kharbanda A: The presentation of appendicitis in preadolescent children. Pediatr Emerg Care 2007; 23: 849-855.

2. 症状の特徴と便の性状

Summary

- ▶急性胃腸炎の最も一般的な症状は下痢と嘔吐である。逆にそれらがそろわないときに急性胃腸炎の診断を安易につけるべきではない。
- ▶その他、発熱、腹部膨満、腹痛、しびり腹、血便などの症状も伴うことがある。

1. 症状の特徴・便の性状と病原微生物の関係

急性胃腸炎の発症機序は様々であり、それぞれに病変の解剖学的部位、症状、病原微生物などが分けられる（表 1）¹⁾。また、症状の種類、性状、程度、期間などから病原微生物の鑑別も可能である（表 2）²⁾。

また、症状だけでなく曝露歴などの疫学情報も病原微生物の想定に役に立つため重要である（表 3）²⁾。

2. 腸外症状と急性胃腸炎の病原微生物

急性胃腸炎を起こす病原微生物の中には腸外症状・合併症をきたすものがある（表 4）³⁾。

文献

- 1) LaRocque RC, Harris JB: Syndromes of Enteric Infection. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ(eds), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th ed, Elsevier, 1330-1339.e2, 2020
- 2) Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al.: 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis 2017; 65: e45-80.
- 3) Kotloff KL: Acute Gastroenteritis in Children. In: Kliegman RM, St.Geme III JW(eds), Nelson Textbook of Pediatrics. 21th ed, Elsevier, 2012-2033.e2, 2020,

表 1 一般的な発症メカニズムの比較

発症メカニズム	症状および徴候	臨床病態	病原微生物の例
腸管の局所感染	軟便でしばしば粘液性。血性ではない。よく嘔吐や食思不振、嘔気、微熱を伴う	急性水様性下痢症	ノロウイルス、 腸管型アデノウイルス 40, 41 型 ロタウイルス、 ETEC, EPEC, <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Bacillus cereus</i>
腸管の局所侵襲	軟便で肉眼的血便や粘液便を伴う発熱や痙攣、しばしばしづり腹を呈する。臨床的にもトキシックとなる	赤痢（急性血性下痢症）※	<i>Shigella</i> spp., EIEC, <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , 非チフス性 <i>Salmonella</i> spp., <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Aeromonas</i> spp., <i>Plesiomonas</i> spp., <i>Clostridioides difficile</i>
毒素関連性	米のとぎ汁様の大量の水様便、微熱およびかなり強い脱水を呈する	大量の下痢症	<i>Vibrio cholerae</i> O1 および O139, ETEC
宿主の免疫不全に腸管の局所感染	急性下痢症と症状は同様だが 2 種間以上持続する	慢性下痢症	<i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium hominis/parvum</i> , <i>Cystoisospora belli</i> , <i>Cyclospora cayetanensis</i> , EPEC, EAEC
腸管の局所感染もしくは中毒	突然発症の嘔気嘔吐。下痢はないか軽症	急性嘔吐症	ノロウイルス, <i>Staphylococcus aureus</i> や <i>Bacillus cereus</i> の食中毒
腸管の局所浸潤に全身播種を伴う	発熱, リンパ節腫脹	Enteric fever	チフス, パラチフス

※急性血性下痢症をきたす病原体は急性水様性下痢症もきたしうる

(文献 1 より)

表 2 症状の特徴と病原微生物

症状の特徴	可能性のある病原微生物
持続/慢性下痢症	<i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cyclospora cayetanensis</i> , <i>Cystoisospora belli</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>
肉眼的血便	EHEC, <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Entamoeba histolytica</i> , 非コレラ性 <i>Vibrio</i> spp., <i>Yersinia</i> spp., <i>Balantidium coli</i> , <i>Plesiomonas</i> spp.
発熱	鑑別には有用ではない—ウイルス性, 細菌性, 寄生虫性すべてにおいて発熱はきたしうる. 一般的に高熱をきたしやすいのは細菌性と <i>E. histolytica</i> である. EHEC 感染症の患者の多くは来院時には解熱していることが多い
腹痛	EHEC, <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Yersinia</i> spp., 非コレラ性 <i>Vibrio</i> spp., <i>Clostridium difficile</i>
強い腹痛にしばしば肉眼的血便を伴う(時に非血便性). 熱はないかあっても微熱	EHEC, <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Yersinia enterocolitica</i>
持続的腹痛および発熱	<i>Y. enterocolitica</i> <i>Y. pseudotuberculosis</i> ; 急性虫垂炎と鑑別を要する
嘔気嘔吐が 24 時間以内に改善する	<i>Staphylococcus aureus</i> のエンテロトキシンや <i>Bacillus cereus</i> (short-incubation emetic syndrome)
下痢や痙痛が 1~2 日間持続する	<i>Clostridium perfringens</i> や <i>B. cereus</i> (long-incubation emetic syndrome)
嘔吐や非血便性下痢が 2~3 日(もしくはそれ以下)持続する	ノロウイルス(40%の症例で微熱が最初の 24 時間認められる)
慢性水様性下痢がしばしば 1 年以上持続する	ブレナード下痢症 (病原微生物不明); 感染後過敏性腸症候群

(文献 2 より)

表 3 曝露歴と病原微生物

曝露歴	病原微生物
食中毒	
ホテル、クルーズ船、リゾート、レストラン、ケータリングにおける食中毒の発生	ノロウイルス、非チフス性 <i>Salmonella</i> spp., <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Campylobacter</i> spp., ETEC, EHEC, <i>Listeria</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Cyclospora cayetanensis</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp.
低温殺菌されていない牛乳や乳製品の摂取	<i>Salmonella</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>S. aureus</i> toxin, <i>Cryptosporidium</i> spp., や EHEC. <i>Listeria</i> spp.では下痢は伴いにくい, <i>Brucella</i> spp. (ヤギのミルク・チーズ), <i>Mycobacterium bovis</i> , <i>Coxiella burnetii</i>
生または加熱不十分な肉または家禽の摂取	EHEC(牛), <i>C. perfringens</i> (牛, 鶏), <i>Salmonella</i> spp.(鶏), <i>Campylobacter</i> spp.(鶏), <i>Yersinia</i> spp.(豚肉, 鳥獣肉の臓物), <i>S. aureus</i> (鶏), <i>Trichinella</i> spp.(豚肉, ジビエ)
果物または未加工のフルーツジュース, 野菜, 葉物野菜, 芽キャベツの摂取	EHEC, 非チフス性 <i>Salmonella</i> spp., <i>Cyclospora</i> spp., <i>Cryptosporidium</i> spp., ノロウイルス, A型肝炎ウイルス, <i>Listeria monocytogenes</i>
未調理の卵摂取	<i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.(卵)
生貝の摂取	<i>Vibrio</i> spp., ノロウイルス, A型肝炎ウイルス, <i>Plesiomonas</i> spp.
曝露・接触歴	
未処理の淡水を飲んだり中を泳いだりする	<i>Campylobacter</i> spp., <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Giardia</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> , spp. EHEC, <i>Plesiomonas shigelloides</i>
処理水を使用した遊泳用施設での水泳	<i>Cryptosporidium</i>
医療・長期介護施設・刑務所などでの曝露	ノロウイルス, <i>Clostridioides difficile</i> , <i>Shigella</i> spp., <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Giardia</i> spp., EHEC ロタウイルス
託児所の使用または就労	ロタウイルス, <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Giardia</i> spp., <i>Shigella</i> spp., EHEC
細菌の抗菌薬曝露	<i>C. difficile</i> , 多剤耐性 <i>Salmonella</i> spp.
流行地域への旅行	ETEC, EAEC, EIEC, <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Giardia</i> spp., <i>Blastocystis</i> spp., <i>Cyclospora</i> spp., <i>Cystoisospora</i> spp., <i>Cryptosporidium</i> spp.
下痢症状のあるペットとの接触	<i>Campylobacter</i> spp., <i>Yersinia</i> spp.
流行地域での豚の糞との接触	<i>Balantidium coli</i>
幼い家禽類や爬虫類との接触	非チフス性 <i>Salmonella</i> spp.
牧場やふれあい動物園の見学	EHEC, <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp.

状況	
年齢	感染リスク: ロタウイルス(6~18 か月), <i>Shigella</i> spp.(1~7歳), <i>Campylobacter</i> spp.(若年成人) 重症化リスク: 非チフス性 <i>Salmonella</i> spp.(3 か月までの乳児, アテローム性動脈硬化のある50歳以上)
免疫不全状態	非チフス性 <i>Salmonella</i> spp., <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Yersinia</i> spp.
ヘモクロマトーシスまたはヘモグロビン異常症	<i>Y. enterocolitica</i> , <i>Salmonella</i> spp.
AIDS, 免疫抑制薬使用	<i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Cyclospora</i> spp., <i>Cystoisospora</i> spp., <i>Microsporidia</i> spp., <i>Mycobacterium avium-intercellulare</i> complex, サイトメガロウイルス
肛門-性器, 口腔-肛門, または指-肛門の接触	<i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>E. histolytica</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> spp. その他性感染症の病原微生物

(文献 2 より)

表 4 腸外症状・合併症

脱水, 代謝性疾患, 栄養失調, 微量元素欠損症	すべての病原微生物
感染性心内膜炎, 骨髄炎, 髄膜炎, 肺炎, 肝炎, 腹膜炎, 皮膚軟部組織感染症, 血栓性静脈炎など菌血症に伴う全身性播種に伴う合併症	非チフス性 <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Yersinia</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp.
局所感染(例: 膣炎や尿路感染症)	<i>Shigella</i> spp.
偽虫垂炎	<i>Yersinia</i> spp., (時に) <i>Campylobacter</i> spp.
滲出性咽頭炎, 頸部リンパ節腫脹	<i>Yersinia</i> spp.
横紋筋融解症と肝壊死	<i>Bacillus cereus</i> emetic toxin
感染後合併症	
反応性関節炎	<i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Yersinia</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Cryptosporidium</i> spp., <i>Clostridioides difficile</i>
Guillain-Barré 症候群	<i>Campylobacter</i> spp.
溶血性尿毒症症候群	EHEC, <i>Shigella dysenteriae</i> 1
間質性腎炎, 心筋炎, 心外膜炎	<i>Shigella</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Yersinia</i> spp.
IgA 腎症	<i>Campylobacter</i> spp.
結節性紅斑	<i>Yersinia</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Salmonella</i> spp.
溶血性貧血	<i>Campylobacter</i> spp., <i>Yersinia</i> spp.
腸管穿孔	<i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Yersinia</i> spp., <i>Entamoeba histolytica</i>
骨髄炎, 髄膜炎, 感染性動脈炎	<i>Salmonella</i> spp., <i>Yersinia</i> spp., <i>Listeria</i> spp.

(文献 3 より)

3. 便培養と Gram 染色

Summary

- ▶ 便培養検査は細菌性腸炎の診断のゴールドスタンダードである。
- ▶ 便の Gram 染色で Gram 陰性らせん菌が認められた時には *Campylobacter jejuni* 感染症を考慮する。
- ▶ 便培養提出時には曝露歴などから目的菌を細菌検査室に伝えること。

1. 消化管感染症の病原体検出目的の便培養検査

□ 嘔吐や下痢などの症状や曝露歴などから市中感染を疑った場合、まずは *Campylobacter jejuni* や *Salmonella* spp. などの細菌やノロウイルスなどのウイルスを疑う。細菌検査では便を用いた培養検査が診断のゴールドスタンダードである¹⁾が、*Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) を疑う場合は、選択培地のコストや培養法が煩雑でかつ判定に日数を要することから一般的に第一選択は培養検査ではなく酵素免疫測定法 (EIA) や核酸増幅検査 (NAAT) が用いられている。

便培養は便の提出、Gram 染色、培地接種、コロニー形成、釣菌、菌名・感受性検査というステップを踏むが、最終確定まで少なくとも 2~4 日間必要である (図 1)。

2. 便の提出

便培養には基本的に急性期の軟便~下痢便 (Bristol Stool Scale: BSS 5~7) を使用すべきである。水様便であればおよそ 5mL、軟便であれば 0.5-2g 程度が適量である¹⁾。採取容器には清潔・乾燥し、蓋がしっかり閉まる容器を使用する。特に *C. difficile* を疑う場合は可能な限り酸素曝露を避ける。検体採取から検査室への搬送は可能な限り 2 時間以内に行うべきであり、仮にそれが難しい場合、4℃に冷蔵保存すべきである¹⁾。

直腸スワブは便による培養に比べて検出感度は低く、感度・特異度はそれぞれ 86.6%, 96.3%と報告されている²⁾が直腸スワブ採取により検査までの時間が短縮されるため、排便が得られない症例では直腸スワブ培養も考慮する。なお、おむつから採取した検体は培養検査に適さない。

3. 市中・院内発症の原因細菌からみた便培養

一般的に外来および入院後 48 時間以内に採取された検体は市中発症、入院後 48 時間以上経過して採取された検体は院内発症としてカウントする。ただし *C. difficile* では医療施設発症 CDI、市中発症医療施設関連 CDI、市中関連 CDI の 3 つのカテゴリーに分けられる。食中毒を引き起こす感染症 (*Salmonella* 属, *Campylobacter* 属など) は一般的に市中発症と考えられるため、入院後 48 時間以降に消化器症状を来した場合はこれらの細菌は検査対象にしない。実際に入院 3 日以上経過した小児例における検出感度は 0.2%であったという報告がある³⁾。ただし、施設内アウトブレイクを疑った場合や免疫不全者ではその限りではない¹⁾。

4. 便の Gram 染色

便中には様々な細菌が存在し原因細菌の同定に便の Gram 染色は一般的に診断価値は高くないとされる。しかし、形態学的に鑑別がしやすい細菌 (*Campylobacter* spp. など) であれば有用性が高くなる。例えば *Campylobacter* spp. による感染症では便の Gram 染色で seagull-shaped Gram 陰性桿菌 (図 2) が認められれば、高い特異度 (98%以上) で *Campylobacter* spp. による腸炎の可能性が高くなる^{4~6)}。

5. 便培養用の培地の選択

多くの菌種が存在する便中から目的とした細菌を分離培養するためには、標的とする細菌の選択培地を用い、至適温度・酸素濃度などの培養条件を整える必要がある。細菌検査室ごとにルーチンで使用する培地の種類や数は異なるため、医師は検査提出時に目的菌を細菌検査室に伝えることが望ましい。選択培地を使用すべき対象菌種として、*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., EHEC (Shiga toxin-producing *E. coli*)、*C. difficile* がなどある¹⁾。これらを選択的に培養可能な培地を選択すべきである (表 1)。なお *C. difficile* は最初に EIA 法により GDH (glutamate dehydrogenase) およびトキシン検査を行う。GDH 陽性、トキシン陰性の場合に NAAT が実施できない場合は、選択培地は CCMA や CCFA を用いた培養 (表 1) を行い、そのコロニーから再度 EIA 法を行う。

文献

- 1) Humphries RM, Linscott AJ: Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Diagnosis of Bacterial Gastroenteritis. Clin Microbiol Rev 2015; 28: 3-31.
- 2) Jean S, Yarbrough ML, Anderson NW, et al.: Culture of Rectal Swab Specimens for Enteric Bacterial Pathogens Decreases Time to Test Result While Preserving Assay Sensitivity Compared to Bulk Fecal Specimens. J Clin Microbiol 2019; 57: e02077-18.6
- 3) Seyler L, Lalvani A, Collins L, et al.: Safety and cost savings of an improved three-day rule for stool culture in hospitalised children and adults. J Hosp Infect 2007; 67: 121-126.
- 4) Wang H, Murdoch DR: Detection of *Campylobacter* species in faecal samples by direct Gram stain microscopy. Pathology 2004; 36: 343-344.
- 5) Porte L, Varela C, Haecker T, et al.: Impact of changing from staining to culture techniques on detection rates of *Campylobacter* spp. in routine stool samples in Chile. BMC Infect Dis 2016; 16: 196.
- 6) Mushi MF, Paterno L, Tappe D, et al.: Evaluation of detection methods for *Campylobacter* infections among under-fives in Mwanza City, Tanzania. Pan Afr Med J 2014; 19: 392.

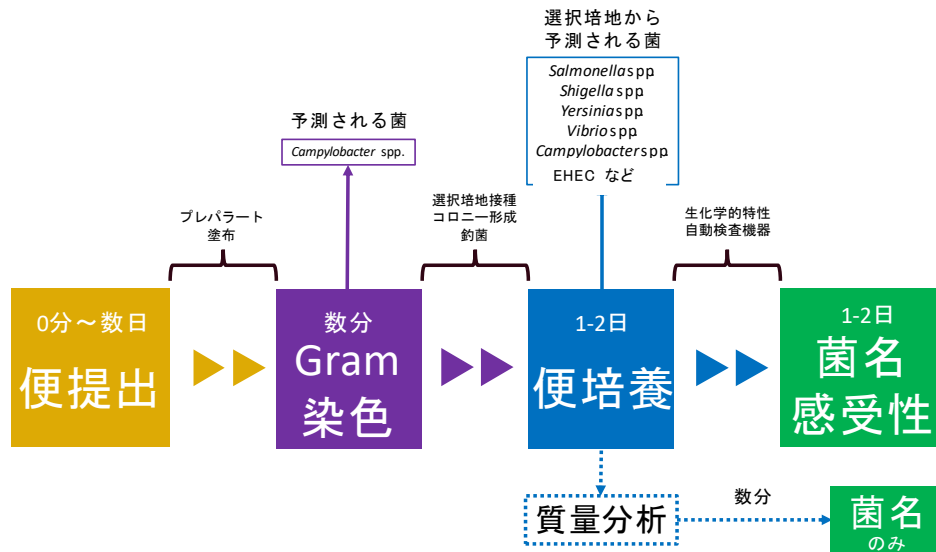


図1 便培養*のタイムライン

*Clostridioides difficile は除く

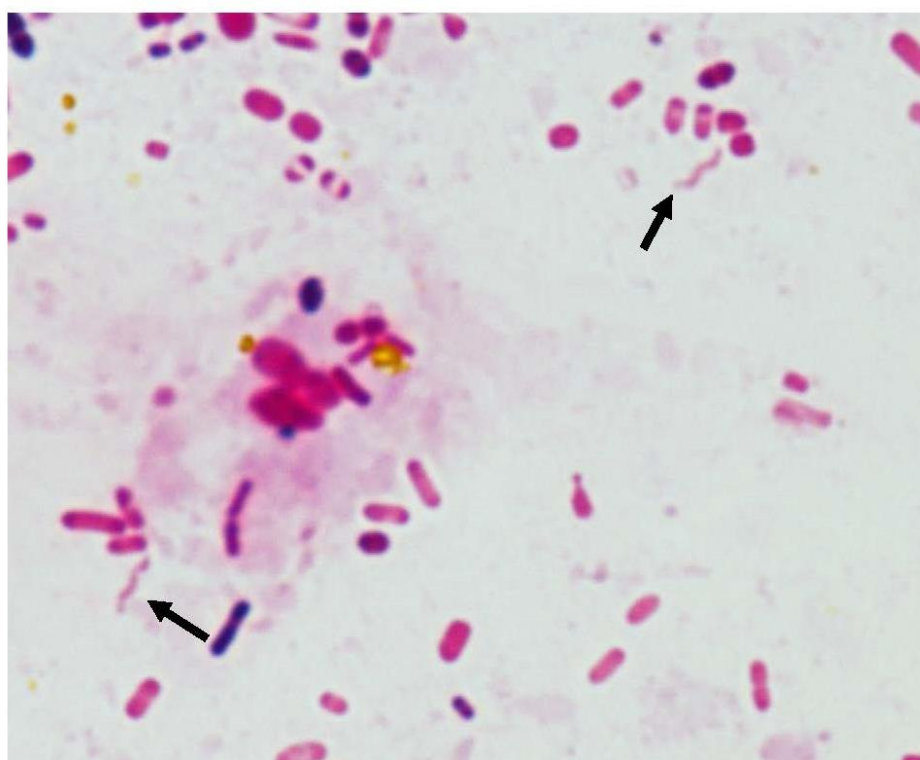
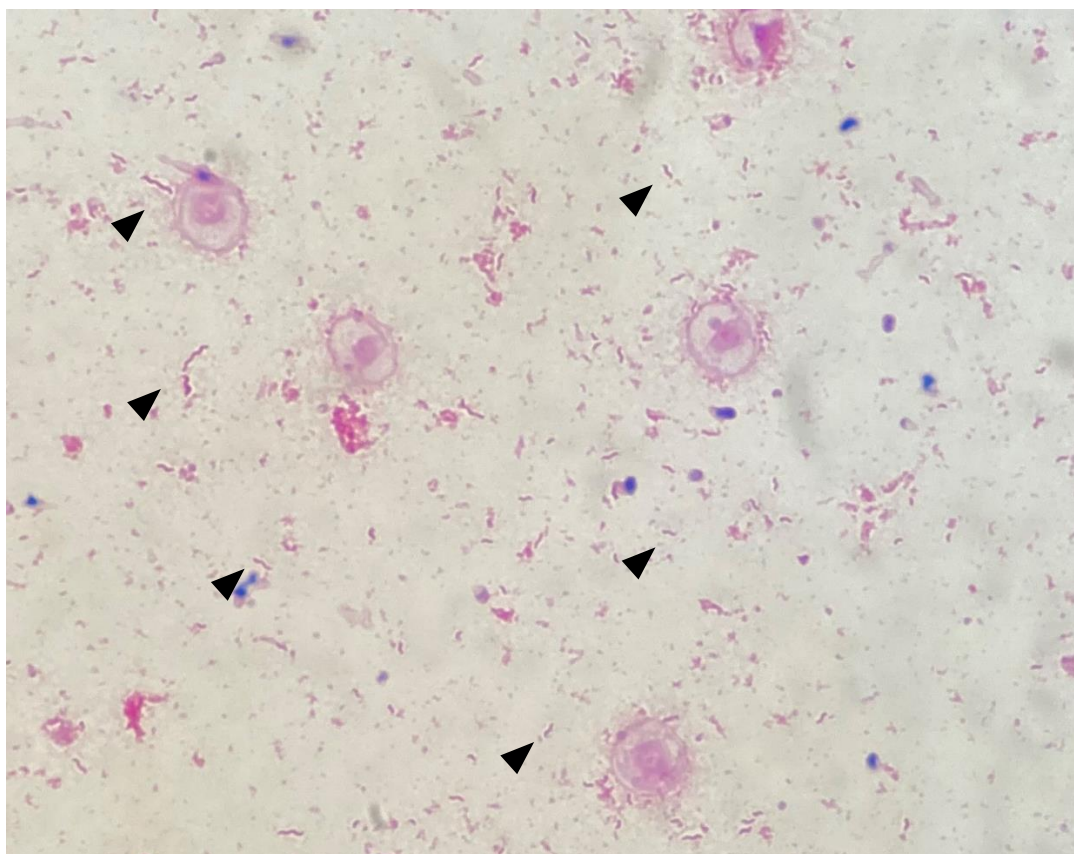


図 2: 便培養から *Campylobacter jejuni* が培養された便 Gram 染色

Gram 陰性に染色される seagull-shaped ならせん菌を認める(▲, →)

(写真提供/a: あいち小児保健医療総合センター総合診療科 樋口徹医師, b: 兵庫医科大学ささやま医療センター 山本智子臨床検査技師)

表 1 便培養に通常用いられる選択培地

培地	目的菌・注意事項(カッコ内はコロニー上の発育色)
万能培地	
ヘクトンエンテリック培地(HE)	Gram 陰性桿菌選択培地, 乳糖発酵菌(黄橙色)と非発酵菌(青または緑)を区別, H ₂ S 産生も検出可能(黒色沈殿物として)
マッコンキー培地(MAC)	Gram 陰性桿菌用選択培地, 乳糖発酵菌(ピンク)と非発酵菌(無色)の区別が可能
サルモネラシゲラ培地(SS)	Gram 陰性桿菌選択培地, 乳糖発酵菌(ピンク/赤)と非発酵菌(無色)を区別, H ₂ S 産生も検出可能(黒色沈殿物として)
キシロース-リジン-デオキシコール酸培地(XLD)	Gram 陰性桿菌選択培地, 乳糖発酵菌(黄色)と非発酵菌(赤色)を区別, H ₂ S 産生も検出可能(黒色沈殿物として)
高選択性/高分離性培地	
亜硫酸ビスマス培地	<i>Salmonella</i> Typhi を含む <i>Salmonella</i> spp. の分離(黒色)
ブリリアントグリーン培地	<i>Salmonella</i> spp. の分離(赤, ピンク, または白に赤ハロー), <i>Salmonella</i> Typhi と <i>Salmonella</i> Paratyphi は分離不可
アンピシリン添加血液寒天培地	<i>Aeromonas</i> spp. の分離(依頼があれば, ルーチンには不要)
キャンピロセル培地®	<i>Campylobacter</i> spp. 分離
セフスロジン-イルガサン-ノボビオシン(CIN)	<i>Yersinia enterocolitica</i> や <i>Aeromonas</i> spp. の分離(中心が深い赤で, 周囲が透明(bull's eye 様))(ルーチンには不要)
チャコール選択培地	<i>Campylobacter</i> spp. 分離
チャコール-セフォペラゾン-デオキシコール酸選択培地	<i>Campylobacter</i> spp. 分離
サルモネラ分離培地(クロモアガー サルモネラなど)	<i>Salmonella</i> spp. 分離(バラ色-藤色)
腸管出血性大腸菌分離培地(クロモアガー O157 など)	O157 EHEC 分離(藤色)
EHEC 分離培地(クロモアガー EHEC など)	EHEC の主要血清 6 型分離(藤色)
サイクロセリン-セフォキシチン-卵のう/サイクロセリン-セフォキシチン-フルクトース	<i>Clostridioides difficile</i> 分離
イノシトール-ブリリアントグリーン-胆汁酸塩	<i>Plesiomonas shigelloides</i> (白からピンク)(依頼があれば, ルーチンには不要)
ソルビトール添加マッコンキー培地(SMAC) や セフィキシム-テルライト SMAC 培地(CT-SMAC)	<i>E. coli</i> O157 分離(無色)
チオ硫酸-クエン酸塩-胆汁酸塩-スクロース培地(TCBS)	<i>Vibrio</i> spp. 分離(依頼があれば, ルーチンには不要), <i>V. cholerae</i> は黄色, <i>V. parahaemolyticus</i> は緑

(文献 1 を一部改訂)

4. ウイルス性胃腸炎における 便の迅速抗原検査

Summary

- ▶胃腸炎ウイルス感染症の診断方法には、ウイルス分離、電子顕微鏡、核酸増幅検査法、抗原検査法があり、抗原検査法には ELISA 法、イムノクロマトグラフ(IC)法がある。
- ▶IC 法は感度において遺伝子増幅法に劣るが、特異度は比較的高く、簡便でペットサイドで検査可能であり、15 分程度で結果が判定できるため、病院・クリニックを含めた多くの医療機関で実施されている。
- ▶IC 法は特異度が 100%ではないため、検査前確率を十分考慮して検査を施行すべきである。

1. 胃腸炎ウイルス；病因と検査法

毎年、流行する感染性胃腸炎はウイルス感染が主体であり、ノロウイルス、ロタウイルス、アデノウイルス、サポウイルス、アストロウイルスで占められている。国立感染症研究所 感染症疫学センター病原微生物検出情報 (IASR) の調査によれば、2023 年 (1~12 月) 1 年間で検出された胃腸炎ウイルスは 1,465 件で、検出割合はノロウイルスが 83.2%と大半を占め、サポウイルスが 14.4%、ロタウイルスが 2.4%であった¹⁾。

微生物感染症診断のゴールドスタンダードは微生物の分離同定である。胃腸炎ウイルスの場合はウイルス分離培養となるが、研究室レベルの検査であるので、実施は限られる。電子顕微鏡によるウイルス粒子の観察は、上記の胃腸炎ウイルスではやはり実験室レベルの検査となり、一般には検査困難である。上記の胃腸炎ウイルスに核酸増幅検査法 (nucleic acid amplification test : NAAT) を施行する場合、PCR 法、real time PCR 法、LAMP 法などによりウイルスゲノムを増幅して診断する。近年では multiplex PCR 検査法として BioFire® Filmarray® Gastrointestinal panel が医療機関でも使用され、胃腸炎の病原体を同時に多項目検査可能となった。NAAT では専用機器をそろえた検査室を要するため、POCT (Point of Care Testing) として、イムノクロマトグラフ (IC) 法がある。感度が比較的高く、特異度も相当にある IC 法であれば、多くの病院・クリニックにおいて検査可能であるため現在、迅速検査法の主流である。

胃腸炎ウイルスにおける迅速抗原検査法の歴史は 1989 年にロタウイルス抗原検査キットが販売された²⁾。その後、アデノウイルス、ノロウイルスの便中抗原 IC 検査法が製品化されている。

2. 測定原理

現在わが国にて日常診療で用いられているキットの基本的検査法は、ペーパークロマトグラフィーと抗原抗体反応、各種抗体標識を組み合わせた IC 法である。具体的には糞便を検体抽出液に懸濁し、フィルターを通して検体滴下部に添加する。検体は毛細管現象により移動する。測定部には標的とするウイルス抗原に対する特異的抗体がライン上に塗布されている。ウイルス抗原を含んだ検体が判定部の特異的抗体と結合すると、試薬の発色成分により、青や赤紫色として視認される。

3. 胃腸炎ウイルスの臨床的特徴

ノロウイルスは乳幼児から高齢者に至るまで広範な年齢層に感染し、急性胃腸炎を引き起こす。遺伝子グループは10種類（GI～GX）があり、GI, GIIを含む少なくとも5種類の遺伝子群の感染が報告されている³⁾。ノロウイルスは感染力が非常に強く、10～100個のウイルス粒子があればヒトに感染が成立する。ノロウイルスを含めた胃腸炎ウイルスを早期診断することにより、診断後速やかに隔離措置をとるなど、感染制御対策となる。また、細菌感染症と鑑別することで、不要な抗菌薬投与を避けることにも役立ち、AMR対策として重要である⁴⁾。ノロウイルス抗原検査法は体外診断用医薬品として使用可能となり、診療報酬上、以下に該当する当該ウイルス感染が疑われる場合に算定される。

- (ア) 3歳未満の患者
- (イ) 65歳以上の患者
- (ウ) 悪性腫瘍の診断が確定している患者
- (エ) 臓器移植後の患者
- (オ) 抗悪性腫瘍剤、免疫抑制剤、または免疫抑制効果のある薬剤を投与中の患者

ノロウイルス抗原IC検査法おける感度・特異度を比較した報告がいくつかある。各キットの添付文書では、RT-PCR法と比較した場合、陽性一致率（感度）は80.3～100%、陰性一致率（特異度）96.5～99.3%と記載されていた⁵⁾。

また抗原検査キットは同じキットを用いても、胃腸炎ウイルスの流行期か非流行期かにより、検査前確率あるいは有病率が下がれば、偽陽性が増える場合もあり、臨床症状など他の状況と合わせ、必要に応じてNAAT検査の追加も必要となることがある。

ロタウイルスはかつて冬季乳幼児下痢症といわれ、例年猛威を振るっていた。ロタウイルスはVP6（内殻蛋白質）の血清型に基づきA～J群（Eを除く）の9群に分類される⁶⁾。ヒトに感染性を示すのはA, B, C群の3種類であるが、最も大きな流行を起こすのがA群RoV（RoVA）である⁷⁾。

2011年11月に1価ワクチン（ロタリックス®）、2012年7月に5価ワクチン（ロタテック®）が販売され、2020年10月からロタウイルスワクチンいずれもが定期接種化され、接種率が向上した。

ロタウイルス胃腸炎は2019年30週以降、感染者が激減し、散発的に少数しか報告されず、IASRの報告では、2023年の1年間で35件が検出されたに留まった¹⁾。従来冬から春にかけての流行も消失している状況である。

市販されているIC検査キットはA群のみ検出可能であり、野生株のみならずワクチン株も陽性となるので注意が必要である⁷⁾。検査時間は5～15分と手短かに検査できるキットである。RT-PCRとの比較した2製品とも感度100%、特異度99.3～99.7%といずれも高感度・特異度を示した⁶⁾。

その他に腸管アデノウイルスもIC法で検査可能であり、ロタウイルスと同時に検査できるキットが複数販売されている（表1）⁷⁾。

表1 糞便を用いたウイルス性胃腸炎の迅速診断キット（IC法）一覧

ウイルス	製品名	製造販売	検査時間	直腸便の使用
ノロ	イムノキャッチ [®] ーノロ Plus	栄研化学	15分	可能
	クイック チェイサー [®] Noro	ミズホメディー	5～10分	可能
	クイックナビ [™] ーノロ 3	デンカ	15分	可能
	GE テスト イムノクロマトーノロ「ニッスイ」	日本製薬	15分	記載無し
	ラピッドテスタ [®] ノロ	積水メディカル	15分	可能
ロタ	ディップスティック栄研ロタ	栄研化学	15分	記載無し
ノロ・ロタ	IP ライン [®] デュオ「ノロ・ロタ」	イムノ・プローブ	15分	可能
ロタ・アデノ	クイックチェイサー [®] Rota/Adeno	ミズホメディー	5分	可能
	BD Rota/Adeno エグザマン [™] スティック	日本ベクトンディッキンソン	5～10分	可能
	ラピッドテスタ [®] ロターアデノ II	積水メディカル	10分	可能
アデノ	ディップスティック栄研アデノ	栄研化学	15分	記載無し

(文献7より改編)

文献

- 1) 国立感染症研究所：病原微生物検出情報． <https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/510-graphs/1532-iasrgv.html> [閲覧日 2024年6月10日]
- 2) 田中敏博：抗原検出（迅速抗原キット）．日本臨床ウイルス学会（編），ウイルス検査法 臨床と検査室のための手引き．春恒社，2018：20-25.
- 3) Chhabra P, de Graaf M, Parra G et al. Update classification of norovirus genogroups and genotypes. J Gen Virol 2019; 100: 1393-1406.
- 4) 厚生労働省健康局結核感染症課：抗微生物薬適正使用の手引き第2版． <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf> [閲覧日 2024年6月10日]
- 5) 三好龍也，内野清子，田中智之：ノロウイルス抗原検出 IC キットの現状と今後の課題．臨とウイルス 2017；45：114-118.
- 6) 津川 毅：ウイルス性胃腸炎．臨検 2016；60：1106-1111.
- 7) 堤 裕幸，要藤裕孝，津川 毅：ロタウイルス胃腸炎の IC 法による抗原診断．臨とウイルス 2017；45：110-113.

5. 腹部超音波

Summary

- ▶超音波検査は感染性腸炎における原因の推定や腸重積症，虫垂炎，炎症性腸疾患 等の鑑別に有用である。
- ▶細菌性腸炎では大腸壁の肥厚を伴うことが多い。
- ▶小腸の拡張像はウイルス性腸炎や他の原因疾患との鑑別が必要。

1. 超音波の有用性¹⁾

感染性腸炎は小児の日常診療で多く遭遇する。腹痛，嘔吐，下痢，発熱を主訴に来院することが多く，強い腹痛や血便を伴うこともある。臨床症状から感染性腸炎が疑われ便抗原検査や便培養検査による原因診断が行われる。超音波検査では，痛みの部位を聞き取りながらリアルタイムに観察でき，腸重積症や虫垂炎等との鑑別が可能である。細菌性腸炎とウイルス性腸炎の所見は異なり，初期診断スクリーニングとして超音波検査を用いることで感染性腸炎の原因を推定する補助に用いることが可能である。

2. 走査法と正常像

コンベックスプローブで消化管の走行や壁肥厚の範囲，腹水やリンパ節腫大，炎症による脂肪組織の集積がないかなど広い範囲で情報を集める。次に大腸・小腸をリニアプローブで上行結腸⇒回盲部⇒虫垂⇒横行結腸⇒下行結腸⇒S状結腸⇒直腸⇒小腸と系統立てて観察をする。

1) 上行結腸・回盲部

右側腹部よりプローブをあて右腎下極腹側に上行結腸の消化管ガス像が描出される。足側へ消化管ガス像を追いつながりながらプローブを走査するとガス像が追えなくなる。ここが回盲部である。頭側へガス像を追っていくと肝彎曲へと連続する。長軸像，短軸像にて観察する。

2) 虫垂

上行結腸の消化管ガス像を足側へ追っていくと Bauhin 弁，回腸末端を確認することができる。回盲部より連続する虫垂は，盲端があり短軸像は円形で蠕動がない。このことから回腸末端との鑑別は可能である。虫垂の走行は様々であり，多くは正中側へ走行するが，時には上行結腸の背側に走行することもある。

3) 横行結腸

上腹部正中にプローブをあて，胃のガス像足側に描出される次の消化管ガス像が横行結腸である。横行結腸は後腹膜に固定されていないため，走行は様々である。肝彎曲から脾彎曲へ横走査，縦走査にて消化管ガス像を追いつながりながら観察する。

4) 下行結腸

左側腹部，最外側・最背側に描出される消化管ガス像である。後腹膜に固定され比較的描出しやすい。

5) S状結腸・直腸

左腸腰筋腹側沿いの消化管ガスは S状結腸と下行結腸との移行部である。肛門側へ走行を追って観

察する。S 状結腸は他の消化管ガスの影響を受けやすいことや走行が複雑で全体を観察することは困難である。直腸は膀胱・子宮や前立腺背側に描出される。コンベックスプローブで拡大描出し観察する。

6) 小腸

胃・十二指腸を観察後，左上腹部空腸から右下腹部終末回腸まで腹部全体を高周波リニアプローブで走査する。小腸には蠕動があるので大腸との鑑別は可能である。

7) その他

リンパ節腫大，腹水，脂肪組織の集積，小腸の蠕動を観察する。

3. 腸管の正常像

腸管は管腔と粘膜の境界部（高エコー），粘膜（低エコー），粘膜下層（高エコー），固有筋層（低エコー），漿膜との境界（高エコー）の5層構造で描出される。

4. 細菌性腸炎とウイルス性腸炎

腸重積症や虫垂炎などの他疾患と感染性腸炎との鑑別が重要である。強い痛みや血便を伴う場合や，超音波所見で脂肪組織の集積が強い場合などは特に注意し他疾患を除外しながら観察をすすめる。

1) 細菌性腸炎

大腸に変化を伴うことが多く，粘膜～粘膜下層を主とする腸管壁肥厚を認める（**図1**，**図2**）。肥厚している腸管の層構造・腸管壁肥厚範囲を観察する。菌の種類により壁肥厚範囲に特徴を示すことがある²⁾。炎症の波及による（急性虫垂炎等）壁肥厚や，Crohn病や潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患との鑑別が必要である。

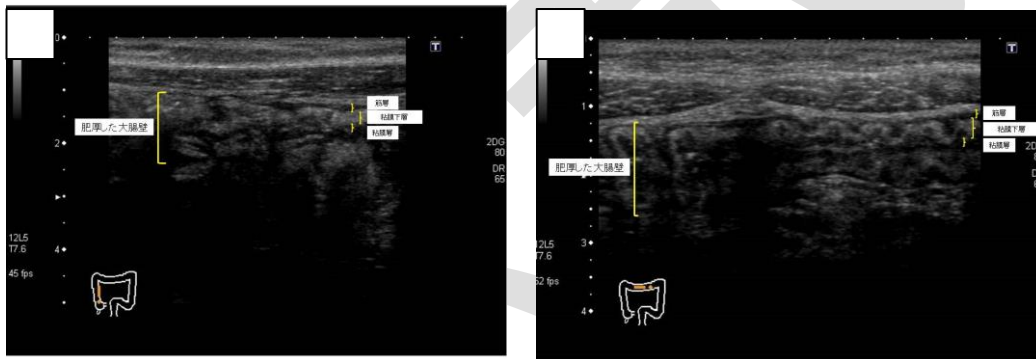


図1 8歳女児 カンピロバクター腸炎

a：上行結腸。粘膜～粘膜下層の肥厚を認めた，b：横行結腸へも連続し壁肥厚を認めた



図2 15歳女児 0-157 生レバーを摂取

上行結腸に粘膜，粘膜下層の強い肥厚を認め，腸管壁肥厚の範囲は全結腸に及んでいた

2) ウイルス性腸炎

ウイルス性腸炎では小腸を主とする拡張像をとることが多い（図 3-a）。超音波検査では、小腸の蠕動亢進や減弱がリアルタイムに観察できる。また、回盲部・回腸末端周囲や臍部周囲位置の腸間膜に腫大したリンパ節を認めることが多い（図 3-b）。

小腸の一部が拡張する場合は、腸閉塞（図 4）との鑑別が必要となる。ウイルス性腸炎では蠕動が亢進していることが多く、腸閉塞では低下がみられる。肛門側の小腸閉塞起点の有無を確認する。

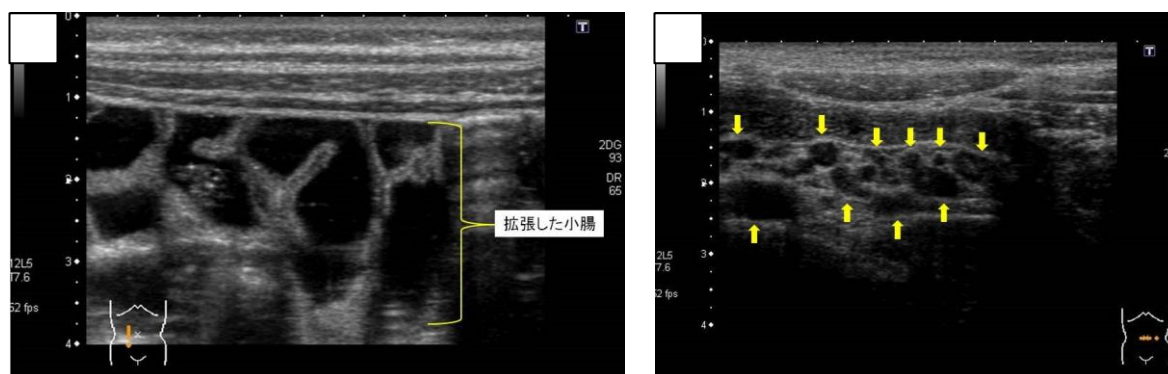


図 3 1 歳男児 ロタ腸炎

a：小腸に拡張像を認めた，b：臍部周囲位置の腸間膜に集簇する腫大したリンパ節を認めた



図 4 9 歳男児 腸閉塞

小腸は拡張し腸管内容物は to and fro movement を認めた。小腸周囲には腹水を認めた

5. 鑑別疾患

1) 虫垂炎

直径 6 mm 以上を腫大とする^{2,3)}。

回腸末端を必ず同定し、虫垂を描出する。虫垂の位置は様々であり、体位変換やプローブでの圧迫を行い、消化管ガス像を移動させることで虫垂は描出しやすくなる。

腫大した虫垂が描出されたら、圧迫し痛みが一致しているか、虫垂周囲に脂肪組織が集積していないか、壁構造が保たれているか、糞石の有無、虫垂周囲の液体貯留の有無を観察する。

虫垂壁が穿孔し周囲に不整形な低エコーがみられ膿瘍形成していることもある（図 5）。穿孔した虫垂は必ずしも腫大しているとは限らないため注意が必要である。

2) Crohn 病

Crohn 病に特徴的な非連続性の病変 (skip lesion) が消化管全域で起こる炎症性疾患である。特に

回腸，回腸～結腸に炎症が波及することが多い。

炎症による壁肥厚は全層におよぶ．超音波像は炎症の程度や病期により腸管壁の肥厚や層構造不明瞭化の程度が変化する（図6）．肥厚した腸管壁周囲には脂肪組織の集積や複数個の腸間膜リンパ節の腫大を伴うこともある．

3) 潰瘍性大腸炎

粘膜中心の炎症が特徴であり，粘膜～粘膜下層の肥厚を認める．炎症が強い場合は粘膜と粘膜下層との境界が不明瞭で低エコー化する（図7）．また，内腔に深い潰瘍を伴う場合は粘膜層に点状または線状高エコー像を認める．超音波で壁肥厚している腸管の範囲，程度を観察する．直腸に病変がある場合はコンベックスプローブで画像を拡大し観察する．膀胱に尿を充満させることにより直腸壁の描出が可能な場合がある．

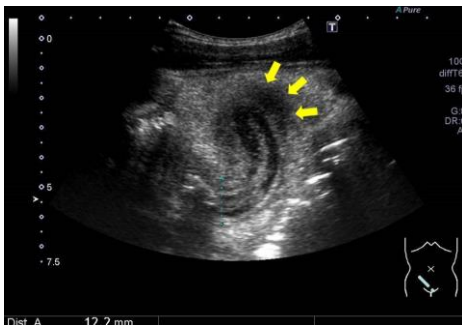


図5 13歳男児 急性虫垂炎
腫大した虫垂と虫垂盲端部周囲に不整形な低エコーを認め膿瘍形成を伴った

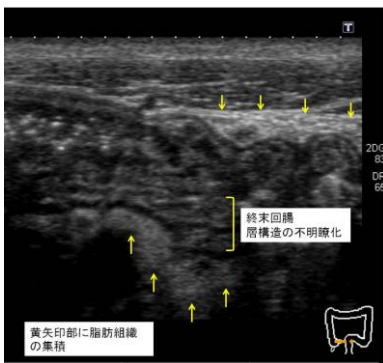


図6 11歳男児 Crohn病
回腸末端に壁肥厚と腸管壁層構造の不明瞭化を認めた

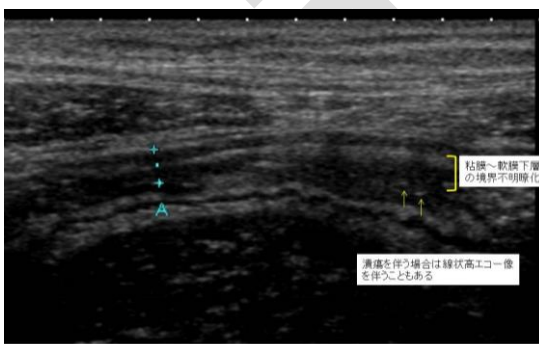


図7 17歳男児 潰瘍性大腸炎再燃
下行結腸～S状結腸移行部 粘膜～粘膜下層の低エコー化を認め，腸管壁層構造の不明瞭化を伴った

4) IgA 血管炎 (Henoch-Schönlein 紫斑病)

14 歳以下の小児に好発し腹痛は断続的で一定せず、消化器症状が先行する紫斑出現前の診断は難しい。十二指腸や上部小腸に粘膜下層の肥厚を認めることが多い。

病変部での蠕動は低下し、粘膜～粘膜下層の層構造は不明瞭で短軸像はドーナツ状に壁肥厚を示す(図 8)。腹水や腸間膜リンパ節腫大を伴うことも少なくはない。

5) 腸重積症

Target sign を呈する。中心円に腸管膜を含む高エコー域を伴う腸管構造を 1~2 重の輪環状に認める。腫大リンパ節を引き込むこともある(図 9-a, b)。回腸-結腸に重積することが多いが、乳幼児は肝彎曲部や横行結腸に認めることも少なくはない。

6) その他

血便を伴うものに若年性ポリープがある。腸重積症の原因ともなる。

腸管内壁に連続する結節であり、内部に腺管を表す嚢胞様構造を伴うことが多い(図 10)。

ドプラにて実質に血流シグナルを認める。腸管の拡張時や内視鏡前処置での条件下で描出されることがある。

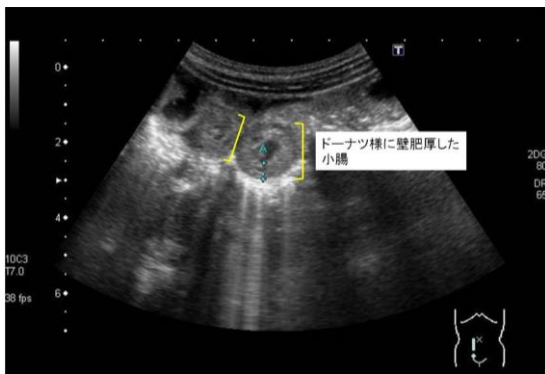


図 8 4 歳男児 IgA 血管炎

下部小腸に粘膜下層を主体とするびまん性壁肥厚を認めた

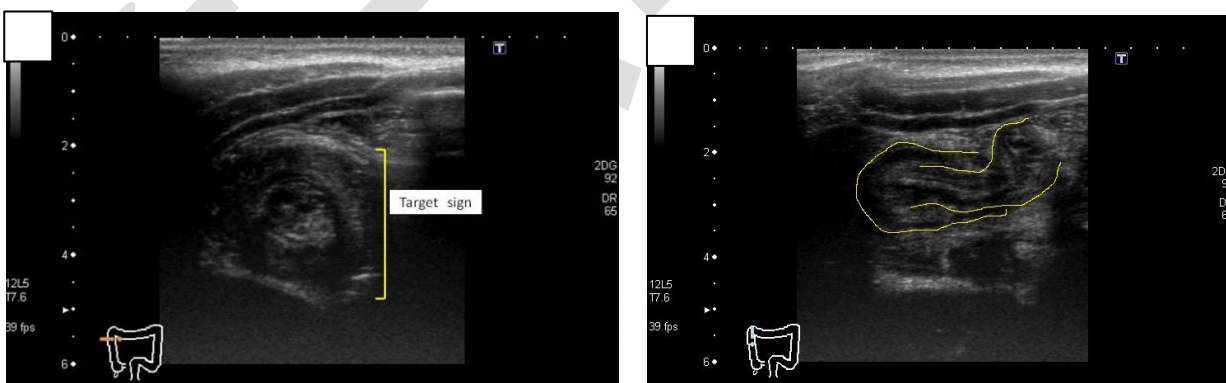


図 9 2 歳女児 腸重積

a: 短軸像. 上行結腸肝彎曲部に target sign を認め内部には引き込まれた腸管と腸間膜とリンパ節を確認できた

b: 長軸像. 肛門側腸管に口側腸管が引き込まれる pseudokidney sign を認めた

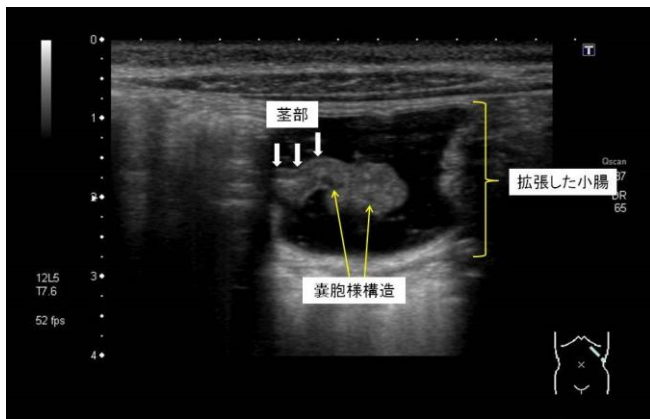


図 10 4 歳女児 若年性ポリープ

横行結腸脾彎曲部にポリープを認めポリープ内部には嚢胞様構造（腺管）を伴っていた

6. 超音波検査での注意点

検査室の環境を整える。部屋は適温を保ち暗くしすぎない。

家族や同行者の協力を得ることや、おもちゃやアニメ等に集中させ、不安を取り除く努力は必要である。

使用する検査用ゼリーは 37 度前後に温めておく。

検査時間は可能な限り短く、検査中の体位変換や息止めは可能な範囲内で行う。

消化管を観察する際、観察部位の深度やフォーカスを適宜調整する。

消化管超音波は術者の熟達度により差がでる可能性がある。

文献

- 1) 今里明美, 前川弘子, 長濱泰子, 他: 小児の感染性腸炎の診断における消化管エコーの有用性. 大阪急性期・総合医療セ誌 2011; 34: 29-33
- 2) 小野友輔, 市川光太郎, 内田正志, 他: 11 消化管 十二指腸, 小腸 炎症. 金川公夫, 河野達夫(編), 小児超音波診断のすべて. メジカルビュー社, 2015: 434-435
- 3) 桜井正児: 虫垂炎. 小児アトラス. ベクトル・コア, 2003; 202-220

参考文献

- 柳瀬賢次, 湯浅 肇, 斉藤 博, 他: 細菌性腸炎のエコー像—リンパ節腫脹を中心として—. 日本超音波医学会講演論文集, 1987-vol.14; 481-482.
- 杉本美重, 余田 篤, 玉井 浩: 自分でやってみたくなる超音波検査〈便秘・下痢をきたす疾患の超音波所見〉ウイルス性腸炎, 細菌性腸炎. 小児内科 2006; 38: 1761-1763.
- 田尻 仁, 高野智子: サルモネラ・チフス. 小児科学レクチャー 2011; 1: 434-437.

6. 内視鏡—炎症性腸疾患(IBD)との鑑別

Summary

- ▶潰瘍性大腸炎と内視鏡的に鑑別が必要な感染性腸炎としてカンピロバクター腸炎とサルモネラ腸炎，Crohn 病と鑑別が必要な感染性腸炎としてエルシニア腸炎と腸結核がある。
- ▶カンピロバクター腸炎とサルモネラ腸炎の基本的な内視鏡像は粘膜内出血と浮腫であり，潰瘍性大腸炎ではびらんである。両感染性腸炎では原則病変は非連続性であり，潰瘍性大腸炎では連続性病変を示す。
- ▶エルシニア腸炎では Peyer 板の腫大をきたし，Crohn 病の敷石像に類似することがある。その鑑別点としては，エルシニア腸炎では，隆起間に潰瘍がないこと，Peyer 板上にびらんや小潰瘍がみられることである。
- ▶腸結核に特徴的な輪状潰瘍や輪状配列する潰瘍がみられず，縦走潰瘍や不整形潰瘍や円・卵円形潰瘍を示す場合に Crohn 病と鑑別が難しいことがある。
- ▶急性血性下痢をきたした患者で，どのような場合に潰瘍性大腸炎を疑って下部消化管内視鏡検査(CS)を行うかについて述べた。

1. はじめに

小児においては，侵襲的検査である下部消化管内視鏡検査（colonoscopy：CS）はできるだけ行いたくない。しかし，潰瘍性大腸炎や Crohn 病と確定診断するためには，CS は必須である。感染性腸炎でも血性下痢を示す場合には，潰瘍性大腸炎を疑い CS がされることがあり得る。カンピロバクター腸炎やサルモネラ腸炎は血便をきたすことがあり，罹患部位や内視鏡像も潰瘍性大腸炎と類似しているため，潰瘍性大腸炎との鑑別が必要である。一方，下痢や腹痛のため腹部超音波や腹部 CT を行い，回盲部や右側結腸に壁肥厚などの異常を認めた場合に，Crohn 病を疑われて CS が行われることがある。Crohn 病と鑑別が必要な感染性腸炎は，罹患部位が類似しているエルシニア腸炎と腸結核であり，Crohn 病と類似した内視鏡像を示すことがある。以上より，潰瘍性大腸炎と鑑別が必要な疾患としてカンピロバクター腸炎とサルモネラ腸炎，Crohn 病と鑑別が必要な疾患としてエルシニア腸炎と腸結核の内視鏡診断について述べる。



本項の内容に関しては，すべて成人の患者の経験により記載していることをお断りしておく。

2. カンピロバクター腸炎とサルモネラ腸炎

1) 罹患部位

カンピロバクター腸炎は，大腸の各部位で 80～90% に病変がみられる。一方，サルモネラ腸炎は右側結腸に高頻度でみられ，下行結腸と S 状結腸は 57%，直腸は 29% とカンピロバクター腸炎に比べて有意に少ない¹⁾。直腸病変については，カンピロバクター腸炎は 84%，サルモネラ腸炎は 29% にみられ，終末回腸病変については，カンピロバクター腸炎は 31%，サルモネラ腸炎は 71% にみられる。

2) 内視鏡所見

両感染性腸炎の基本的な内視鏡所見は，粘膜内出血と浮腫である。両感染性腸炎の粘膜内出血は，斑状あるいはびまん性の発赤としてみられ（ 1ab），近接すると赤みの中に正常ピットがあり，発赤により小区を区分する無名溝が白くみえるのが特徴である（ 1c）。潰瘍性大腸炎様のびらんがみられ

ることがあるが、多くは限局した範囲に留まっており、他部位の大部分の所見は粘膜内出血と浮腫であることから、潰瘍性大腸炎と鑑別可能である。回盲弁上の5 mm以上の潰瘍はカンピロバクター腸炎に特徴的な所見であり、約45%にみられる。一方、サルモネラ腸炎では、回盲弁のびらんや発赤や浮腫はみられるが、5 mm以上の潰瘍はほぼみられない。また、大腸の潰瘍は、サルモネラ腸炎では約30%にみられるが、カンピロバクター腸炎ではほぼみられない。

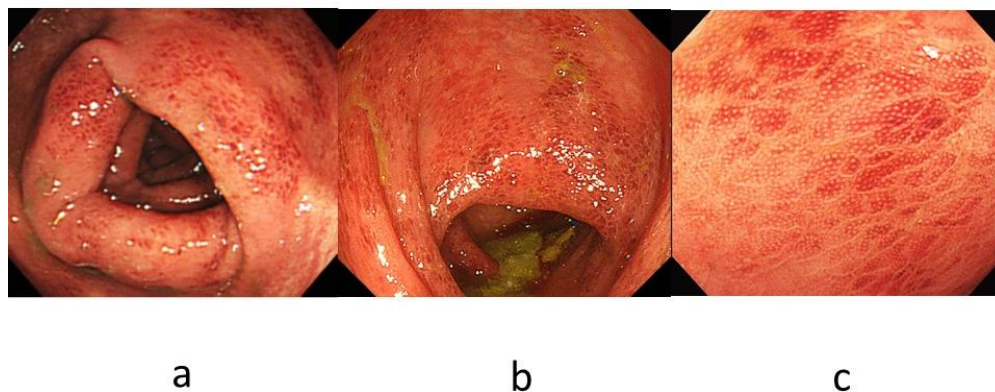


図1：粘膜内出血の内視鏡所見

a：カンピロバクター腸炎でみられた粘膜内出血

b：サルモネラ腸炎でみられた粘膜内出血

c：粘膜内出血の拡大観察では、白い無名溝で区分された大腸小区内の赤色の中に正常ピットがみられる

3) 潰瘍性大腸炎との鑑別の要点

カンピロバクター腸炎とサルモネラ腸炎の血便を起す頻度は22~23%である¹⁾。しかし、両感染性腸炎で、潰瘍性大腸炎様の血性下痢を示す割合は約20%である。血便の約80%は、下痢が何日かあった後に血便が出現する、あるいは下痢が主で血便はごく少量のみである。潰瘍性大腸炎患者に両感染性腸炎が起こる場合もある。寛解期の潰瘍性大腸炎患者に、血便や下痢が起こった場合に、すべて潰瘍性大腸炎の再燃と思いきまないことが重要である。血便の性状に加えて、生もの摂取の有無、家族に同様の症状を示すものがないか、などの詳細な問診を行うことが重要である。

潰瘍性大腸炎患者では連続性病変を示すのに対して、両感染性腸炎は原則非連続性病変を呈する。しかし、ほぼ連続性にみえる病変を示す場合があり、潰瘍性大腸炎と誤診される可能性がある。特に下部直腸から連続性に病変がみられる場合や(図2)、一部に潰瘍性大腸炎様のびらんがみられる場合に間違いやすい。また、潰瘍性大腸炎ではびらんを示すことが主であるのに対して、両感染性腸炎では粘膜内出血が主であることが大きな違いである。このことを意識していれば両者の内視鏡的鑑別はそれほど困難ではない。しかし、内視鏡的に潰瘍性大腸炎と両感染性腸炎の鑑別が困難と思われる症例が少数であるが存在する。そのため、潰瘍性大腸炎と内視鏡診断しても、内視鏡下に便汁培養を行っておく慎重さが必要である。

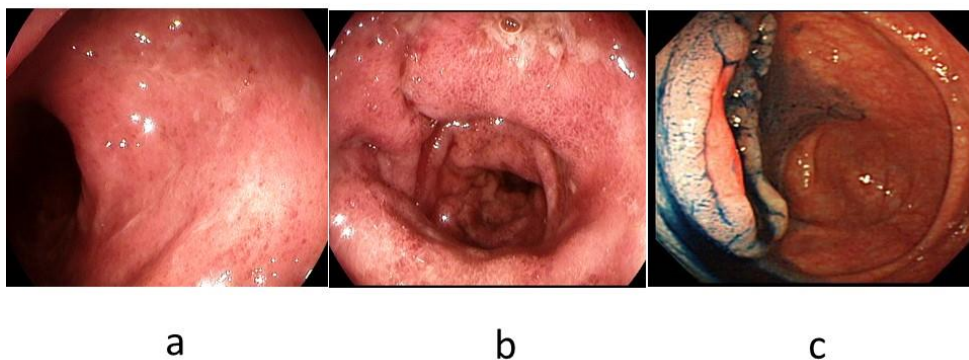


図2 潰瘍性大腸炎と誤診されたカンピロバクター腸炎（13歳，女児）

下部直腸（a）から連続性に浮腫と粘膜内出血がみられる。下行結腸（b）では，びまん性に粘膜内出血がみられる。11日後のCSでは，大腸病変は消失し回盲弁上（c）に大きな潰瘍がみられる。当初は潰瘍性大腸炎として治療していたが，便培養でカンピロバクターが検出された

3. エルシニア腸炎

1) 罹患部位

罹患部位は，ほぼ回盲部である。腹部CTや腹部超音波では，著明な回盲部リンパ節腫大と終末回腸の壁肥厚という極めて特徴的な像を呈する。

2) 内視鏡所見

①終末回腸に，びらんを伴った Peyer 板の腫大とアフタ，②びらんを伴った回盲弁の腫大，③盲腸～上行結腸のアフタ，などが特徴的所見である。Peyer 板の多くは円形や長円形であるが，半周性や3/4周性の広い形態のものもみられる。大きさや腫大の程度も様々であり，これらを Peyer 板の腫大と読影できるかが診断の鍵である

3) Crohn 病との鑑別の要点

Peyer 板の腫大が敷石像に類似する場合に，Crohn 病と誤診されることがある（図3）。その鑑別点としては，エルシニア腸炎では，隆起間に潰瘍がないこと，Peyer 板上にびらんがみられることである（図4）。エルシニア腸炎で，Peyer 板に一致して縦走潰瘍がみられる場合や，アフタが上行結腸に局限せず左側結腸までみられる場合がまれにあり，Crohn 病と誤診される可能性がある。

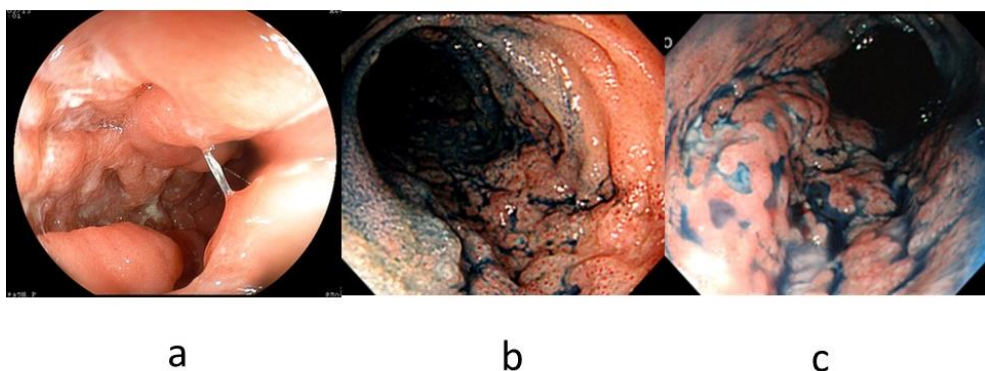


図3 エルシニア腸炎でみられる敷石像様所見

敷石像様の所見は，Peyer 板が凹凸不整に腫大することに起因する。隆起間に潰瘍はなく，隆起上にびらんがみられる。aとbは，他院で Crohn 病を疑われて紹介された症例の内視鏡像である

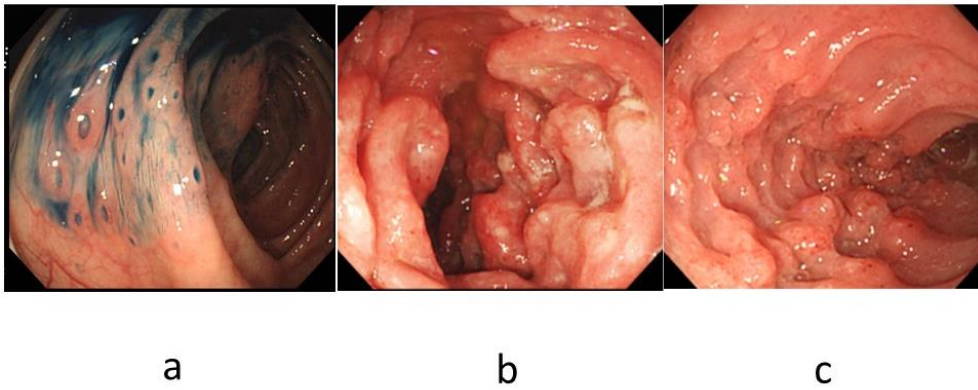


図4 Crohn病との鑑別が問題になったエルシニア腸炎症例（15歳，男児）

上行結腸にはアフタが散在性にみられる（a）．終末回腸には，敷石像に類似した3/4周性のPeyer板の著明な肥厚と（b），縦走潰瘍に類似したPeyer板の肥厚がみられる（c）．bとcのいずれも隆起間には潰瘍はなく，隆起上全体に小びらんがみられる

4. 腸結核

1) 罹患部位

好発部位は回盲部～上行結腸である．Crohn病の好発部位と一致している．

2) 内視鏡所見

腸結核に特徴的な内視鏡像は，①多発潰瘍瘢痕，萎縮瘢痕帯，回盲弁開大，などの特有の治癒瘢痕像，②発赤を伴う輪状潰瘍（図5a）または輪状配列する潰瘍，③活動期と治癒期の所見の混在（図5b），④発赤を伴う辺縁が樹枝状の不整形潰瘍，などである．

3) Crohn病との鑑別の要点

頻度は低い敷石像様の所見を示すことがある．ポリープの集簇がみられ，一見Crohn病の敷石像にみえる（図5c）．しかし，隆起間に潰瘍はみられない，隆起の外側部に発赤を伴うびらんがみられることが多い，ポリープは小さい，などがCrohn病との鑑別点である．輪状潰瘍や輪状配列する潰瘍がみられず，縦走潰瘍や不整形潰瘍や円・卵円形潰瘍などがみられる場合に，Crohn病と鑑別が難しい場合がある（図6）．腸結核の潰瘍では，辺縁が不整で発赤が強いことや，別の部位に潰瘍瘢痕像がみられることが鑑別に役立つ．

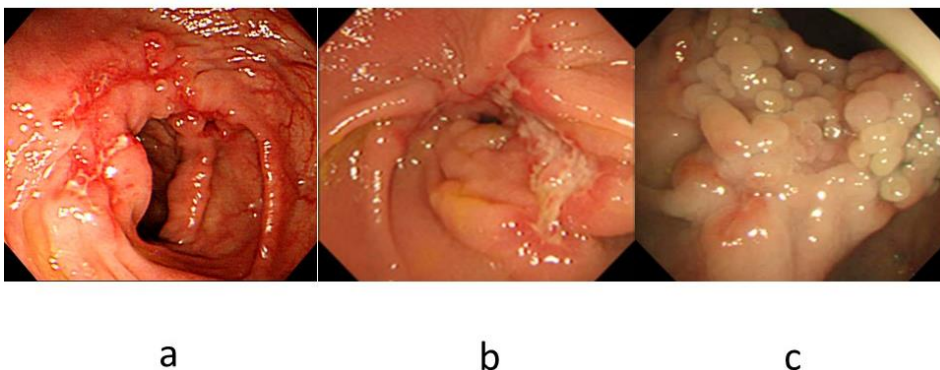


図5 腸結核の内視鏡所見（上行結腸）

a：屈曲し不整で強い発赤を伴う輪状潰瘍がみられる

b：高度輪状狭窄を伴う縦走潰瘍に見えるが，潰瘍はつながっており，実際は輪状潰瘍である．対側に潰瘍瘢痕がみられる

c：敷石像様の所見はCrohn病と異なり，隆起は小さく，外側に発赤を伴うびらんがみられる

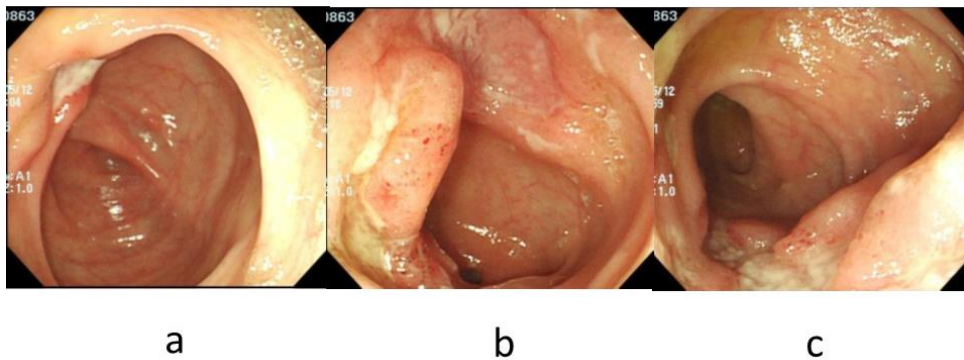


図 6 Crohn 病と誤診されていた腸結核症例（20 歳台後半，男性）

回盲弁上に不整形潰瘍を認め（a），終末回腸に輪状潰瘍や円形潰瘍などがみられる（b）．その口測には，辺縁不整な縦走潰瘍がみられ（c），これを根拠に Crohn 病と診断された．約 1.5 年後に腹痛と下痢にて受診し，肺結核と診断され腸病変も結核によるものと診断された

5. 急性血性下痢をきたした患者で，どのような場合に潰瘍性大腸炎を疑って CS を行うか

腸管出血性大腸菌腸炎とアメーバ性大腸炎では約 70% で血便をきたし，カンピロバクター腸炎とサルモネラ腸炎では約 20% で血便をきたす．小児では海外渡航歴がなければアメーバ性大腸炎はまれであり，血性下痢があった場合に鑑別すべき主な感染性腸炎は，カンピロバクター腸炎とサルモネラ腸炎と腸管出血性大腸菌腸炎であり，この順に頻度が高い．頻度は低いが，エロモナス腸炎，腸炎ビブリオ腸炎，偽膜性腸炎，腸チフス，細菌性赤痢でも血便をきたすことはある．CS の適応を考えるときには病歴，血液検査所見，腹部 CT（腹部超音波）などを参考にして判断する．

1) 病歴

7 日以内の食物摂取歴を聞く必要があるが，特に生肉摂取歴が重要である．鶏肉ならカンピロバクターやサルモネラが，牛肉であれば腸管出血性大腸菌やカンピロバクターやサルモネラの可能性がある．また，同様の症状を示す家族がいれば感染性腸炎の可能性が高まる．

血便の性状や発症の仕方も重要であり，詳細な問診が必要である．カンピロバクター腸炎やサルモネラ腸炎では，まず下痢があつて，1～2 日後に血便になることが多い．

2) 血液検査

カンピロバクター腸炎とサルモネラ腸炎では受診時の採血で 95% 程度に CRP の異常を認める．一方，潰瘍性大腸炎軽症例では CRP が正常のことも多く，CRP が正常なら潰瘍性大腸炎の可能性が高い．しかし，腸管出血性大腸菌腸炎では，症状が強くても CRP が正常のことがある．

3) 腹部 CT 検査

カンピロバクター腸炎，サルモネラ腸炎，腸管出血性大腸菌腸炎などの大腸型の細菌性腸炎では右側結腸の著明な肥厚がみられることが多い．特に腸管出血性大腸菌腸炎では高度な壁肥厚を呈することが多い．全結腸の壁肥厚がみられる場合は，カンピロバクター腸炎が多く，サルモネラ腸炎や腸管出血性大腸菌腸炎では少ない．これらの細菌性腸炎では粘膜下層の一様なある程度の長さをもつ浮腫が特徴であり，粘膜下層が low な 3 層構造を呈する．潰瘍性大腸炎では，壁肥厚が軽度なことが多く，罹患部位も異なるため，腹部 CT での鑑別はある程度可能である．また，細菌性腸炎では回盲部のリンパ腫大がみられることが多い．腹部超音波でも腹部 CT と同様の所見がみられる．

4) どのような場合に CS を行うべきか

成人では便培養の結果がわかる前に CS を行う場合があるが，小児ではまず便培養の結果をみてから CS の適応を考えるのが望ましい．ただし，細菌性腸炎であっても便培養は 100% 陽性にはならない．細菌性腸炎と潰瘍性大腸炎の内視鏡的な鑑別は，多くの場合は容易であるが，カンピロバクター腸

炎の一部では潰瘍性大腸炎と酷似した内視鏡像を呈することがあり、CSをしても誤診することがあり得ることは知っておく必要がある。便培養の結果は通常3日程度かかるため、もしこれら3つの細菌性腸炎であれば、発熱があっても多くは自然に解熱し症状も軽快することが多く、その場合は培養検査が陰性であってもCSは必要ない。3日経過しても、症状が軽快せず便培養が陰性の場合、CSは必要と考えられる。また、重症の潰瘍性大腸炎の可能性が高く早急な診断と治療が必要と考える場合は、3日以内でもCSを行うべきである。便培養の結果がわかるまでに、抗菌薬を投与するかしないかは患者の状況をみて主治医が判断する。

文献

- 1) 大川清孝, 上田 渉, 青木哲哉, 他: カンピロバクター腸炎とサルモネラ腸炎の臨床像と内視鏡像の検討. *Gastroenterol Endosc* 2018 ; 60 : 981-990.

7. 脱水症の重症度判定

Summary

- ▶脱水症の重症度判定は、体重減少率(%)よりもバイタルサイン・身体所見を含めた総合評価を用いることが推奨されている。
- ▶重度脱水症を示唆する徴候は他疾患でも認められる非特異的徴候なので、常に他疾患を除外する視点を忘れない。

1. 身体所見の総合評価による脱水症重症度判定

脱水症の重症度判定は、体重減少率(%)よりもバイタルサイン・身体所見を含めた総合評価を用いることが推奨されている。

胃腸炎の重症度評価において、表1の警告徴候をまず念頭に置く。

表1 急性胃腸炎の重症度評価における警告徴候

- ①異常な外観：見た目に調子が悪そう、軽い刺激への過敏な反応(irritability)、反応性の減弱(lethargy)、あやしても泣き止まない(inconsolable crying)
- ②バイタルサインの逸脱：多呼吸、頻脈、低血圧
- ③末梢循環不全徴候：末梢冷感、四肢の網状チアノーゼ、毛細血管再充満時間(capillary refill time: CRT)の遅延(>2秒)
- ④眼窩の落ちくぼみ、流涙の減少あるいは欠如、口腔粘膜の粘稠度上昇あるいは乾燥、皮膚緊張(ツルゴール)の低下
- ⑤8~12時間以内に改善傾向とならない嘔吐、1日10回以上の排便
- ⑥生後2か月未満の児、先天代謝異常症・先天性免疫異常症、糖尿病、腎不全などの基礎疾患
- ⑦生後3か月未満の児の38℃以上の発熱
- ⑧胆汁性嘔吐(黄色・緑色)、血性嘔吐、血便、黒色便
- ⑨著しく強い腹痛(体をくの字に折り曲げる・泣き叫ぶ・歩行困難など)、間欠的腹痛

(文献7から引用し、筆者が改変)

表1の①~④は重度脱水症を示唆する症候、⑤は今後脱水症が進行する可能性を考慮すべき症候、⑥は配慮すべき患者背景、⑦~⑨は胃腸炎以外の疾患(尿路感染症、外科的腹部疾患など)を示唆する症候¹⁾である。ただし、①~③は高度のアシデミアや心原性ショックなど重症脱水症以外でも認められることがある非特異的な所見である。脱水症の重症度判定と並行して、他疾患の除外、合併頻度が高い代謝異常(代謝性アシドーシス・低血糖²⁾・低ナトリウム血症)、臓器障害(血球減少・逸脱酵素上昇・腎機能異常など)の検索を進めることが重要である。

脱水症の評価が胃腸炎の重症度判定で最も重要である。体重減少率は重要な指標の1つであるものの、保護者が申告する病前体重は不正確なことも多く、バイタルサイン・身体所見を含めた総合評価を

重症度判定に用いることが推奨されている¹⁾。体液量減少（脱水症）評価ツールを表 2^{2,3)}、表 3^{4~7)}に示す。Gorelick らの研究³⁾によると、体液量減少を示唆する 10 項目の徴候〔皮膚ツルゴールの低下、CRT>2 秒、患者の外観が悪い、流涙の欠如、呼吸様式の異常、口腔粘膜の乾燥、眼窩の落ちくぼみ、末梢動脈の脈拍触知異常、頻脈 (>150/分)、尿量減少〕に対して、少なくとも 3 項目が存在すると中等度脱水症に対して陽性尤度比（positive likelihood ratio : LR+）4.9（95%CI3.3-7.2）、少なくとも 7 項目が存在すると重度脱水症に対して LR+ 8.4（95%CI 5.0-14）であった。また、同じ研究で行われたロジスティック回帰分析では、CRT>2 秒、患者の外観が悪い、口腔粘膜の乾燥、流涙の欠如、の 4 項目に重症度予測力のほとんどが含まれることが示され、これら 4 項目のうち 2 項目が存在すれば中等度脱水症に対して LR+ 6.1（95%CI 3.8-9.8）であった。表 3 に示した小児臨床体液量減少スケールも注目すべき 4 徴候をスコア化して重症度を評価する方法である。ここで注意すべき点は、体重減少率の意味が年齢（体格）によって異なるということである（表 2）。これは年齢・体格（体脂肪率など）によって体重に占める細胞外液量の割合が異なることに起因する。このことから体重だけではなくバイタルサイン・身体所見を含めた総合評価を重視すべきだといえる。

表 2 体液量減少評価ツール

【10 項目】体液量減少評価ツール				【4 項目】体液量減少評価ツール			
全身状態不良（強いぐったり感、反応不良）				全身状態不良（強いぐったり感、反応不良）			
頻脈（>150/分）				口腔粘膜が乾燥している			
呼吸パターンの異常				泣いても涙が出ない			
眼球が落ち窪んでいる				毛細血管再充満時間>2 秒			
泣いても涙が出ない							
口腔粘膜が乾燥している							
橈骨動脈が触知しづらい							
毛細血管再充満時間>2 秒							
皮膚ツルゴールの低下							
尿量減少							
10 項目スコア				4 項目スコア			
項目数	体液量減少の重症度	乳児 欠乏量 (mL/kg)	学童・思春期 欠乏量 (mL/kg)	項目数	体液量減少の重症度	乳児 欠乏量(mL/kg)	学童・思春期 欠乏量 (mL/kg)
1~2	軽度	5%(50)	3%(30)	1	軽度	5%(50)	3%(30)
3~6	中等度	10%(100)	5~6%(50~60)	2	中等度	10%(100)	5~6%(50~60)
7~10	重度	15%(150)	7~9%(70~90)	3~4	重度	15%(150)	7~9%(70~90)

（文献 2, 3 から引用し、筆者が作成）

表 3 小児臨床体液量減少スケール

症状	0	1	2
外観	正常	疲労，落ち着きのなさ，易刺激性	無欲状，嗜眠傾向（意識レベル低下）
眼	正常	軽度の落ちくぼみ	著明な落ちくぼみ
口腔粘膜（舌）	湿潤	ねばねばしている	乾燥している
涙	あり	減少	出ない

スコアの合計	体液量減少の重症度
0	体液量減少なし
1～4	軽度の体液量減少
5～8	中等度～高度の体液量減少

（文献 4～7 から引用し，筆者が作成）

文献

- 1) 日本小児救急医学会診療ガイドライン作成委員会（編）：小児急性胃腸炎診療ガイドライン．エビデンスに基づいた子どもの腹部救急診療ガイドライン 2017. 2017：1-40.
- 2) Meskill SD, Morrow ATV: Dehydration. In: Shawn KN, Bachur RG, eds. Fleisher & Ludwig's Textbook of Pediatric Emergency Medicine. 8th ed, Wolters Kluwer, 2021: 146-151.
- 3) Gorelick MH, Shaw KN, Murphy KO: Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. Pediatrics 1997; 99: E6
- 4) Friedman JN, Goldman RD, Srivastava R, et al.: Development of a clinical dehydration scale for use in children between 1 and 36 months of age. J Pediatr 2004; 145: 201-207.
- 5) Parkin PC, Macarthur C, Khambalia A, et al.: Clinical and laboratory assessment of dehydration severity in children with acute gastroenteritis. Clin Pediatr (Phila) 2010; 49: 235-239.
- 6) Bailey B, Gravel J, Goldman RD, et al.: External validation of the clinical dehydration scale for children with acute gastroenteritis. Acad Emerg Med 2010; 17: 538-588.
- 7) Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 59: 132-152.

1. 経口補水療法、経静脈輸液療法

Summary

- ▶急性胃腸炎に伴う軽度～中等度脱水症治療では経口補水療法が第一選択である
- ▶適切な経口補水液の3条件は、①適切なNa濃度(40～75 mEq/L)、②Na・ブドウ糖モル比1:1～2、③低浸透圧(<280 mOsm/L)、である。
- ▶経静脈的等張輸液には等張液を用い、重症度に応じて投与量・投与速度を決定する
- ▶経静脈的維持輸液には原則として等張液を用い、医原性低Na血症に留意した投与量設定と電解質モニタリングを行う。

1. 経口補水療法 (ORT)

脱水症の重症度評価で脱水所見がない、もしくは軽度～中等度と判断した場合の初期治療は「適切な経口補水液 (ORS) を用いた ORT」が第一選択であり^{1,2)}、経静脈輸液療法 (IVF) と同等の効果を有するとされている。「適切な ORS」とは、①適切な Na 濃度 (40～75 mEq/L)¹⁾、②Na: グルコースのモル比が 1:2 を越えない^{1,4)}、③低浸透圧 (<285 mOsm/L)³⁾ の条件を満たす溶液である。適切な ORS を使用することで嘔吐回数や下痢の量がそれぞれ 20～30%減少することが示されており³⁾、症状出現後迅速に開始 (嘔吐または下痢出現後 3～4 時間以内) することで脱水症の重症化防止や経静脈輸液実施頻度の減少につなげることができる。表 1 に各ガイドライン等で推奨されている ORS とわが国で入手可能な主な ORS (病者用食品、医薬品) を示す。

軽度～中等度脱水所見を呈している児に対する ORT 初期治療プロトコルとして、欠乏している水分 (乳幼児であれば 5～10%脱水, 50～100 mL/kg) を 3～4 時間かけて補充することが推奨されている⁵⁾。投与法は少量・頻回投与 (ティースプーン, スポイト, 注射器などを用いて 1 回 5～10mL を 3～5 分ごとに飲ませる) を原則とし、嘔吐しなければ徐々に増量 (投与間隔を短くする, 1 回投与量を増量する) する。ORT による初期治療中も母乳栄養児は母乳を中断せず継続して与えてよい⁵⁾。通常濃度 (13%) の人工乳や年齢相応の通常の食事は脱水是正後可及的速やかに再開することが推奨されている⁵⁾。

表 1 各ガイドライン等で推奨されている ORS とわが国で入手可能な主な ORS (病者用食品および医薬品)

	Na (mEq /L)	Cl (mEq /L)	K (mEq /L)	グルコース (%)	クエン酸 (mmol/L)	浸透圧 (mOsm/L)
WHO(2002)	75	65	20	1.35	10	245
ESPGHAN(1992)	60	>50	20	1.3～2.0	10	200～250
AAP(1985)	40～60	–	20	2.0～2.5	*	–
OS-1 [®] **	50	50	20	1.8	15	260
アクアライト [®] ORS **	35	30	20	1.8	データなし	200
ソリタ [®] -T 配合顆粒 2 号***	60	50	20	3.2	34	249

WHO: 世界保健機構, ESPGHAN: 欧州小児栄養消化器肝臓学会, AAP: 米国小児科学会

* 塩基(酢酸, 乳酸, クエン酸, 重炭酸)としての陰イオンを添加し, Na: グルコースのモル比は 1:2 を越えない

** 個別評価型病者用食品

*** 医薬品

(文献 4 から引用し, 筆者が一部改変)

2. 経静脈輸液療法 (IVF)

脱水症の重症度評価で重度あるいは循環血液量減少性ショックと判断した場合に ORT の適応はない⁵⁾。中等度以上の脱水症では約 1/3 に低血糖 (<60 mg/dL) を認める⁶⁾ので、IVF の適応がある場合は是正輸液開始時の迅速血糖測定による評価を忘れない。本項では輸液療法の原則 (輸液製剤の選択, 輸液量と輸液速度, 治療期間と中止基準) に沿って解説する。

1) 是正輸液に用いる輸液製剤の選択

すべての輸液製剤の組成は等張電解質輸液製剤 (以下, 等張液; 生理食塩液) と自由水 (5% グルコース液) を異なる比率で混ぜ合わせた混合溶液が基本となっている。例えば, 1 号液 (Na 90 mEq/L) 1L は生理食塩液 600 mL と 5% グルコース液 400 mL の混合溶液 (3/5 等張液), 3 号液 (Na 35mEq/L) 1L は生理食塩液 230mL と 5% グルコース液 770mL の混合溶液 (1/4 等張液) である。重度の脱水症あるいは循環血液量減少性ショックでは「循環血液量減少による循環動態の破綻を是正する」ことが目的なので, 細胞外区画・細胞内区画に均等に分布する自由水を用いるのではなく, 投与量すべてが細胞外区画に分布する等張液, を選択する。かつて 1 号液は「細胞外液型輸液製剤」とよばれていたが, 実際にはその組成に自由水を 40% 含む低張液であるため, 細胞外液量是正を目的とする是正輸液療法における使用意義はない。初期治療は「糖非含有の等張液 (Na 130~154 mEq/L) を用いた是正輸液」を実施する。

リンゲル液はバランス液 (balanced solution) ともよばれる。等張液製剤を選択するにあたり生理食塩液ではなくリンゲル液を推奨するガイドライン⁷⁾が増えているものの, そのエビデンスレベルは低い。最近の比較研究においても, 生理食塩液投与群で有意な Cl 上昇 (高 Cl 性代謝性アシドーシス) を認め, 高 Cl 血症に伴う急性腎傷害の懸念があるものの院内死亡率や急性腎傷害発症頻度などの予後に有意差は示されていない⁸⁾。また, リンゲル液に含有される緩衝剤 (乳酸, 酢酸, 重炭酸など) の種類においても有意差は示されていない。

是正輸液に用いる等張液は糖非含有製剤とし, 迅速血糖測定で低血糖を認めた場合は側管からのグルコース補充で対応する。低血糖をきたしやすい乳児の是正輸液では 5% グルコース濃度等張液を用いてもよいが, ボーラス投与は行わない (高血糖/浸透圧利尿をきたすため) ことや, 10 mL/kg/時以上の投与速度だと高血糖になりやすいことに留意する。

2) 是正輸液の投与量と投与速度

是正輸液の目的は, 救命あるいは臓器灌流の安定化のための「循環血液量 (血管内容量) の最適化」である。輸液を計画する場合は 4 つのフェーズ (rescue: 蘇生, optimization: 適正化, stabilization: 安定化, de-escalation: 減量中止) を意識し⁹⁾, 是正輸液においては蘇生フェーズか適正化フェーズかの判断が重要である (図 1)。

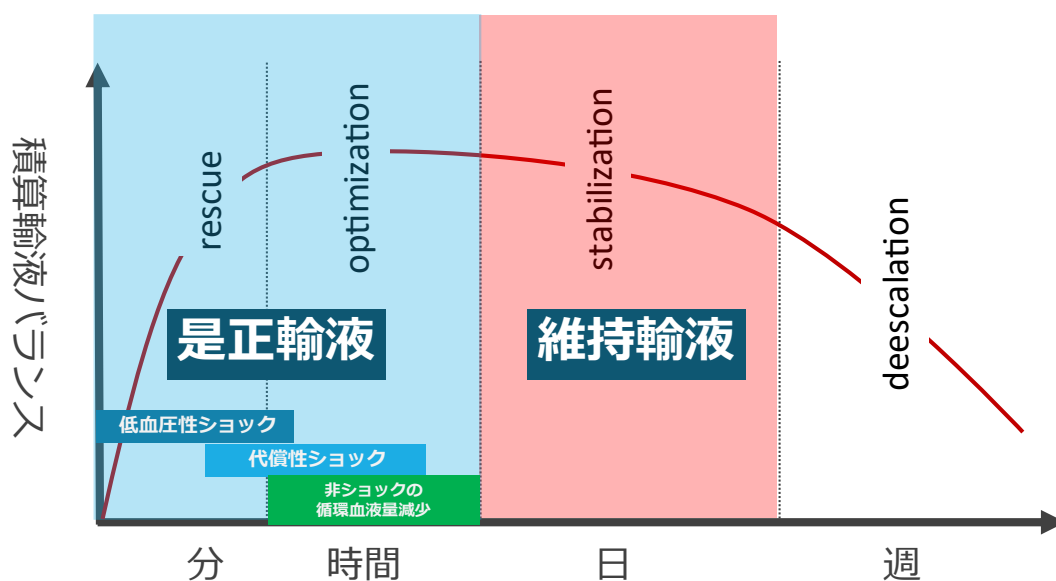


図1 フェーズを意識した輸液戦略

(文献9から引用し、筆者が作成)

- ①蘇生フェーズは「ショック」に対して「救命」を目的に「分単位（ボラス投与）」で輸液を行うフェーズである。特に重度（低血圧性）循環血液量減少性ショックに対しては等張液 20 mL/kg を 5～10 分かけて反復〔最初の 1 時間で、末梢循環や血圧が改善するまで 2～3 回（40～60 mL/kg）反復〕投与する。
- ②適正化フェーズは「非ショックの循環血液量減少」に対して「臓器・組織灌流の適正化」を目的に「時間単位（2～4 時間）」で輸液を行うフェーズである。非ショックの循環血液量減少に対する等張液投与量・投与速度に決まったものはない。一般的に 20～40mL/kg を 2～4 時間程度かけて投与することが多い。
- ③過剰輸液は浮腫・肺うっ血などから予後を悪化させる可能性が指摘されている。特に「ショックに陥っていない重症熱性疾患の小児」に対してはボラス投与を行わないことが推奨されている。蘇生フェーズの児に対するボラス投与（40～60mL/kg）で臨床的改善が得られない場合（敗血症性ショックなど）は、漫然と等張液を反復投与することは避け、早期の血管収縮薬投与を検討する。

3) 脱水症の各病態（非ショックの循環血液量減少）における初期治療の考え方

体内での細胞外液量調節系（体内総 Na 量調節系）と血漿有効浸透圧調節系（Na 濃度調節系）はほぼ独立している。「脱水症」の所見がある場合は必ず体内総 Na 量欠乏（細胞外液量減少）が存在する。そこに Na 濃度異常（血漿有効浸透圧異常）が加わるか加わらないかによって、細胞外液量減少＋低 Na 血症（低張性脱水症），細胞外液量減少＋正常 Na 濃度（等張性脱水症），細胞外液量減少＋高 Na 血症（高張性脱水症）という 3 通りの組み合わせが成立することになる。

a. 低張性脱水症

細胞外液量減少かつ低 Na 血症となる原因は、嘔吐・下痢などによる細胞外液量減少が飲水（低張液の経口摂取）で修飾されることや、非浸透圧性の抗利尿ホルモン（anti-diuretic hormone : ADH）分泌刺激である細胞外液量減少が ADH の絶対的あるいは相対的過剰分泌をもたらした結果、低 Na 血症であるにもかかわらず水貯留（腎集合管における水再吸収）が起こるためである〔この病態を Syndrome of Inappropriate Anti-Diuresis : SIAD（不適切抗利尿症候群）という〕。SIAD の状態下では等張液投与ですら高張尿排泄によって低 Na 血症が悪化する（脱塩現象 desalination）可能性があることか

ら、低張液（1号液など）投与は避けるべきである。等張液投与で循環血液量が是正されれば ADH 分泌も抑制されるので、適切な是正輸液が過剰な自由水の排泄を促進し、循環血液量と低 Na 血症の改善が同時に得られる。

b. 等張性脱水

細胞外液のみ失われ Na 濃度が変化しなければ（血漿有効浸透圧は変化しなければ）細胞膜を介した細胞内外の水の移動は生じず、細胞内液量は不変である。したがって、初期治療には失われた等張液のみを投与すればよいので、細胞内外に均等に分布する自由水を含有した低張液（1号液など）は適応にならない。

c. 高張性脱水

細胞外液量欠乏と自由水の双方が欠乏するので、初期治療に等張液と自由水（5%グルコース液）を投与する。等張液と自由水の双方が必要な場合、まず等張液による循環動態是正（臓器・組織灌流の適正化）を優先し、循環動態が安定してから 5%グルコース液による高 Na 血症の是正を開始する。初期治療の段階で 1号液などの低張液を投与すると、過度の Na 濃度低下から脳浮腫、けいれんなどの重篤な中枢神経合併症をきたす懸念がある。

4) 是正輸液の減量・中止時期

いずれのフェーズでもバイタルサイン（心拍数低下など）・身体所見（顔色・末梢冷感・CRT の改善など）のこまめな再評価を行い、是正輸液の有効性と中止のタイミングを評価する。

5) 維持輸液に用いる製剤の選択

安定化フェーズにおける維持輸液の目的は「正常な電解質バランスの範囲内で細胞外液量を維持し、電解質・酸塩基平衡異常をきたさずに良好な組織灌流を維持する」ことである¹⁰⁾。急性胃腸炎の症候（発熱、腹痛、嘔吐、体液量減少など）は SIAD による低 Na 血症のリスクを内包していると考えべきである。このような状況下での低張液（3号液など）による維持輸液は医原性低 Na 血症発症の懸念が大きい。英国では腎・肝・心の専用ユニットや集中治療室など整った環境・専門医の監督下で投与を開始・継続する場合を除き一般小児診療で 4%グルコース濃度 0.18%NaCl 液（わが国の 3号液に相当）の使用が禁止されており¹¹⁾、諸外国のガイドラインでも特殊な病態を除く小児急性疾患の維持輸液では「適切なグルコースと K を含んだ等張液」の使用が推奨されている^{12~14)}。

6) 維持輸液の投与量と投与速度

Holliday と Segar の輸液計算式（**図 2**）^{10, 15)} はほぼ健康な小児を基準にして作成されたものである。正常な活動性を有する小児と基礎代謝量から入院時エネルギー必要量を「推定」して計算式を作成（必要エネルギー量＝必要水分量となる）しているが、この考え方は多様な内因系・外因系病態、緊急度・重症度、侵襲的治療を扱う現代の臨床内容にそぐわなくなっている。

特に体重<10~20 kg の乳幼児・小児において、急性疾患罹患時の活動性低下（エネルギー必要量の低下）が考慮されていないこと、また乳幼児のコンスタントな成長（体重増加）に必要なエネルギー量を含んでいる点は、急性疾患治療中の体液・電解質恒常性維持の観点からは不適切といえる。また、SIAD による自由水排泄障害の結果、予測尿量は半分以下の 25 mL/100 kcal まで減少する可能性があり、この状況下で計算式通りに投与すると過剰輸液となる可能性がある。以上の理由から、英国のガイドライン¹³⁾では、SIAD に伴う自由水貯留・低 Na 血症のリスクがある場合は輸液量を標準投与量の 50~80%に減量することが推奨されている。

7) 維持輸液の減量・中止時期

循環動態が安定し経口摂取が回復すれば維持輸液は可及的速やかに減量・中止する。

体重 (kg)	水分 (mL/日) および エネルギー必要量 (kcal/日)	Na 必要量	K 必要量
		mEq/100 kcal/日	
0~10	$100 \times \text{体重} < \text{kg} >$	3	2
10~20	$1,000 + 50 \times (\text{体重} < \text{kg} > - 10)$	3	2
>20	$1,500 + 20 \times (\text{体重} < \text{kg} > - 20)$	3	2

✓健康な乳児・小児を対象に，安静時・活動時のエネルギー必要量を算出

✓1 kcal を消費するために 1 mL の水分が必要と仮定

* 不感蒸泄 50mL/100kcal/日，腎排泄 66.7 mL/100 kcal/日，代謝による水の供給 16.7 mL/100 kcal/日

✓尿中に排泄される電解質(Na 3 mEq/100 kcal/日, K 2 mEq/100 kcal/日)を補充

図 2 Holliday-Segar 輸液量計算式

(文献 10, 15, から引用し，筆者が作成)

文献

- 1) Santosham M, Daum RS, Dillman L, et al.: Oral rehydration therapy of infantile diarrhea : a controlled study of well-nourished children hospitalized in the United States and Panama. N Eng J Med 1982; 306: 1070-1076.
- 2) Fonseca BK, Holdgate A, Craig JC: Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 483-490.
- 3) Hahn S, Kim Y, Garner P: Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. BMJ 2001; 323: 81-85.
- 4) Sladen GE, Dawson AM: Interrelationships between the absorptions of glucose, sodium and water by the normal human jejunum. Clin Sci 1969; 36: 119-132.
- 5) 日本小児救急医学会診療ガイドライン作成委員会（編）：小児急性胃腸炎診療ガイドライン.エビデンスに基づいた子どもの腹部救急診療ガイドライン 2017. 2017; 1-40.
- 6) Meskill SD, Morrow ATV: Dehydration. In: Shawn KN, Bachur RG, eds. Fleisher & Ludwig's Textbook of Pediatric Emergency Medicine. 8th ed. Wolters Kluwer; 2021: 146-151.
- 7) Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J, et al.: European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support. Resuscitation 2021; 161:327-387.
- 8) Raman S, Gibbons KS, Mattke A, et al.: Effect of Saline vs Gluconate/Acetate-Buffered Solution vs Lactate-Buffered Solution on Serum Chloride Among Children in the Pediatric Intensive Care Unit: The SPLYT-P Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr 2023; 177:122-131.
- 9) Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, et al.: Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. Br J Anaesth 2014; 113: 740-747.
- 10) Moritz ML, Ayus JC: Maintenance intravenous fluids in acutely ill patients. N Engl J Med 2015; 373: 1350-1360.
- 11) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (UK). Intravenous 0.18% saline/4% glucose solution ('hypotonic saline') in children: reports of fatal hyponatraemia. Published 11 December 2014

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON199559> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]

- 12) Feld LG, Neuspiel DR, Foster BA, et al.: Clinical Practice Guideline : Maintenance Intravenous Fluids in Children. Pediatrics 2018; 142: e20183083.
- 13) National Clinical Guideline Centre (UK): IV Fluids in Children : Intravenous Fluid Therapy in Children and Young People in Hospital.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26741016>. [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 14) Canadian Paediatric Society: Risk of acute hyponatremia in hospitalized children and youth receiving maintenance intravenous fluids. Posted: Dec 18, 2018
<http://www.cps.ca/documents/position/acute-hyponatremia-in-hospitalized-children-and-youth> [閲覧日 2024 年 6 月 10 日]
- 15) Holliday MA, Segar WE: The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. Pediatrics 1957; 19 :823-832.

2. 整腸薬

Summary

- ▶整腸薬は、十分量投与されれば、ヒトに有益な作用をもたらす生きた微生物のことである。
- ▶国際的に広く使用され、大規模研究が行われている整腸薬に含まれる菌種の多くは、日本で使用されているものと異なる。日本で使用されている整腸薬に対する大規模比較試験は実施されていないため、日本における小児の消化管感染症に対する整腸薬の効果は不明である。

1. 定義

整腸薬“プロバイオティクス”は、1989年英国の微生物学者 Fuller により「腸内細菌叢のバランスを改善することにより、ヒトへ有益な作用をもたらす生きた微生物」と説明され、2001年に国際連合食糧農業機関 (FAO) /世界保健機構 (WHO) より「十分量投与されれば、ヒトに有益な作用をもたらす生きた微生物」と定義された¹⁾。2013年に国際プロバイオティクス・プレバイオティクス学術機関 International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) の専門家により定義の見直しが行なわれたが、文言の微修正のみで同じ内容が採用され²⁾、現在広く使用されている定義となっている。整腸薬は、適切に行われた臨床研究でその効果が認められたものを指し、生菌を含む伝統的な発酵食品などはこの範疇には入らない。また、近年注目を集めている糞便移植は、糞便中に含まれる菌がコントロールされていないため整腸薬とは一線を画す。一方で糞便移植が最も研究されている *Clostridioides difficile* 感染症では、糞便から単離された共生細菌を混ぜ合わせて投与することで、糞便移植と同等の効果を示すことが期待されており^{3~6)}、十分な効果と安全性が示されれば次世代の整腸薬として有望視されている。

整腸薬に類似した用語としてプレバイオティクスがあるが、これは「ヒトの腸内細菌によって選択的に利用されることで、ヒトに有益な作用をもたらす物質」を指す。現在プレバイオティクスとして主に利用されているものはオリゴ糖などの炭水化物であるが、その他、ポリフェノールやポリ不飽和脂肪酸などもその候補である⁷⁾。さらには、プロバイオティクスとプレバイオティクスを混ぜ合わせたシンバイオティクス⁸⁾、腸内細菌が産生する有益な代謝産物そのものはポストバイオティクスとよばれている⁹⁾。

2. 腸内細菌の役割

ヒトの腸管内には約 1000 種類もの細菌が存在している。その総数は 100 兆とも見積もられており、ヒトの細胞の 3 倍近い菌が腸管内にいることになる¹⁰⁾。さらにその遺伝子の総数はヒトの遺伝子の 100 倍以上となり¹¹⁾、ヒトにはできない様々な機能を腸内細菌が担っている。例えば、未消化食事成分の代謝、短鎖脂肪酸やビタミン、二次胆汁酸の合成、有害代謝産物の解毒、病原体に対する防御機構、免疫細胞の誘導などである。また、種レベルでの菌の組成は個人間で大きく異なっているものの、その遺伝子セットのもつ機能は極めて類似しており¹²⁾、健常者の腸内細菌叢は菌の組成によらず同様の機能を有している。したがって、その菌叢のバランスが崩れること (dysbiosis) により、多くの遺伝子の機能が失われた状態となり、その結果様々な疾患の原因となっていると考えられている^{13,14)}。

3. 胃腸炎における整腸薬の役割

胃腸炎時において整腸薬に期待されている効果は、症状の早期改善や入院期間の減少である。これらの臨床的なアウトカムは、投与された菌株自体による作用だけでなく、腸内細菌叢のバランスを整えることによりもともと存在していた腸内共生細菌による作用を復活させるという点も重要と考えられている。そのメカニズムの1つは、一部の共生細菌のもつ **colonization resistance** とよばれている作用で、病原微生物の腸管内への定着を阻害していることが知られている^{15~17)}。抗菌物質の産生¹⁸⁾、二次胆汁酸や短鎖脂肪酸といった代謝産物による病原微生物の発育阻害^{19~21)}、栄養の競合^{22,23)}など様々な機序を介して病原微生物の定着を阻害していると想定されている。さらには病原微生物による毒素の分解や²⁴⁾、宿主の免疫応答の活性化、腸管バリア機能の増強など、宿主へ働きかけることでの作用^{19,25)}も期待されている。使用される菌の種類やもともとの腸管内に存在する菌叢にも依存するが、整腸薬による効果は複数のメカニズムが関与している。

小児の急性感染性胃腸炎に対する整腸薬の効果を検証した研究は多数行われており、システマティックレビューやメタ解析も複数まとめられている^{26~28)}。詳細および推奨はCQ1-3 (p.35 参照)にゆずるが、数多くの臨床研究が行われているものの、2020年のCochrane Systematic Reviewでは、効果が認められた結果のほうが報告されやすい出版バイアスがかかっていることが示されており、下痢の改善に対する有効性は認められていない²⁶⁾。また、世界で広く使用され大規模調査が行われているのは、*Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53013 (LGG)、*L. reuteri* DSM 17938 や *Saccharomyces boulardii* などの菌種であり、日本で使用されている整腸薬には含まれていないこと、日本で使用されている整腸薬は菌量が少ない製剤が多いことにも注意が必要である。日本で使用されている整腸薬を表1にまとめたが、これらの菌種の効果を検証した前向きRCTは少ない。CQ1-3では日本で利用可能な菌種を含む研究のみでメタ解析を行ったところ、エビデンスの確実性は「非常に弱い」ものの、整腸薬を使用することで下痢の持続期間を約1日短縮させる効果が認められた。

整腸薬の安全性に関しては、重篤な副作用はまれであり安全に使用可能である²⁶⁾。主に早産児や免疫不全患者などでは、整腸薬の菌株による菌血症をはじめとした感染症が報告されており²⁹⁾、リスクのある患者に使用する際には特にその利益と害を十分に考慮して使用する必要がある。

表1 日本で使用可能な整腸薬

一般名	販売名	用法・用量 *1	乳酸菌			酪酸菌	糖化菌
			<i>Streptococcus faecalis</i>	<i>Bifidobacterium</i> spp.	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>Clostridium</i> <i>butyricum</i>	<i>Bacillus</i> spp.
ラクトミン	ピオラクト原末	経口:3~9 g/日 分3	<i>Streptococcus faecalis</i>				
ラクトミン	ラクトミン末「マルイシ」	経口:3~9 g/日 分3	<i>Streptococcus faecalis</i>		<i>Lactobacillus acidophilus</i>		
ラクトミン	ピオチアスミンF-2散	経口:3~9 g/日 分3	<i>Streptococcus faecalis</i>				
ラクトミン	ラクトミン散「イセイ」	経口:3~9 g/日 分3	<i>Streptococcus faecalis</i>				
ラクトミン	ピオフェルミン®配合散	経口:3~9 g/日 分3	<i>Streptococcus faecalis</i>				<i>Bacillus subtilis</i>
ラクトミン	アタバニン®散	経口:3~9 g/日 分3	<i>Streptococcus faecalis</i>		<i>Lactobacillus acidophilus</i>		
耐性乳酸菌製剤	ピオフェルミンR®散/ピオフェルミンR®	経口:3g または3錠/日 分3	<i>Streptococcus faecalis</i>				
耐性乳酸菌製剤	ラックビー®R散	経口:3g/日 分3		<i>Bifidobacterium longum</i>			
耐性乳酸菌製剤	レベニン®散/レベニン®錠	経口:3g または3錠/日 分3	<i>Streptococcus faecalis</i>	<i>Bifidobacterium infantis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>		

ビフィズス菌配合剤	レベニン®S 配合散／レベニン®S 配合錠	経口 :3~6g または 3~6錠/日 分3	<i>Streptococcus faecalis</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>		
ビフィズス菌配合剤	ビオスミン®配合散	経口 :3~6g/日 分3	<i>Streptococcus faecalis</i>	<i>Bifidobacterium bifidum</i>			
ビフィズス菌製剤	ビフィズゲン®散	経口 :3~6g/日 分3		<i>Bifidobacterium spp.</i>			
ビフィズス菌製剤	ビオフェルミン®散剤／ビオフェルミン®錠剤	3~6g /3~6錠		<i>Bifidobacterium bifidum</i>			
ビフィズス菌製剤	ラックビー®微粒N／ラックビー®錠	経口 :3~6g または 3~6錠/日 分3		<i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium infantis</i>			
酪酸菌配合剤	ピオスリー®配合散／ピオスリー®配合錠／ピオスリー配合 OD 錠	経口:1.5~3g または 3~6錠 /日 分3	<i>Streptococcus faecalis</i>			<i>Clostridium butyricum</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
酪酸菌製剤	ミヤ BM®細粒／ミヤ BM®錠	経口:1.5~3g または 3~6錠 /日 分3				<i>Clostridium butyricum</i>	

*1 通常の成人量を記載，全ての整腸薬で添付文書に小児量の記載はないが，年齢・症状により適宜増減が可能

ミニコラム

日本の整腸薬には *Streptococcus faecalis* が含まれることが多い。この菌を含む整腸薬の多くが承認されたのは *S. faecalis* の学術名が変更された 1984 年以前であるため，古い菌名のまま改定されずに使用されている。なお，この株は実は *Enterococcus faecalis* ではなく *E. faecium* であり³⁰⁾，酪酸菌配合錠のみが 2019 年に添付文書の記載を *E. faecium* に改定している。

文献

- 1) FAO: Health and Nutrition Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. 2001. <https://www.iqb.es/digestivo/pdfs/probioticos.pdf> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 2) Hill C, Guarner F, Reid G, et al.: Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014; 11: 506-514.
- 3) Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, et al.: Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. Microbiome 2013; 1:3.
- 4) Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, et al.: SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent. N Engl J Med 2022; 386: 220-229.
- 5) Orenstein R, Dubberke ER, Khanna S, et al.: Durable reduction of *Clostridioides difficile* infection recurrence and microbiome restoration after treatment with RBX2660: results from an open-label phase 2 clinical trial. BMC Infect Dis 2022; 22: 245. d
- 6) Khanna S, Pardi DS, Jones C, et al.: RBX7455, a Non-frozen, Orally Administered Investigational Live Biotherapeutic, Is Safe, Effective, and Shifts Patients' Microbiomes in a Phase 1 Study for Recurrent *Clostridioides difficile* Infections. Clin Infect Dis 2021; 73:e1613-e1620.
- 7) Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al.: Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017; 14: 491-502.

- 8) Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, et al.: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 687-701. doi:10.1038/s41575-020-0344-2
- 9) Salminen S, Collado MC, Endo A, et al.: The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 649-667.
- 10) Berg RD: The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol* 1996; 4: 430-435.
- 11) Qin J, Li R, Raes J, et al.: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464:59-65.
- 12) Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al.: A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480-484.
- 13) Lee JY, Tsohis RM, Bäumlér AJ: The microbiome and gut homeostasis. *Science* 2022; 377: eabp9960.
- 14) Honda K, Littman DR: The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 759-795. doi:10.1146/annurev-immunol-020711-074937
- 15) Pamer EG: Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science* 2016; 352: 535-538.
- 16) Libertucci J, Young VB: The role of the microbiota in infectious diseases. *Nat Microbiol* 2019; 4: 35-45.
- 17) McKenney PT, Pamer EG: From Hype to Hope: The Gut Microbiota in Enteric Infectious Disease. *Cell* 2015; 163: 1326-1332.
- 18) Kim SG, Becattini S, Moody TU, et al.: Microbiota-derived lantibiotic restores resistance against vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Nature* 2019; 572: 665-669.
- 19) Fukuda S, Toh H, Hase K, et al.: Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011; 469: 543-547.
- 20) Buffie CG, Bucci V, Stein RR, et al.: Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature* 2015; 517: 205-208.
- 21) Sato Y, Atarashi K, Plichta DR, et al.: Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians. *Nature* 2021; 599: 458-464.
- 22) Crook N, Ferreira A, Gasparrini AJ, et al.: Adaptive Strategies of the Candidate Probiotic *E. coli* Nissle in the Mammalian Gut. *Cell Host Microbe* 2019; 25: 499-512.e8.
- 23) Eberl C, Weiss AS, Jochum LM, et al.: *E. coli* enhance colonization resistance against *Salmonella* Typhimurium by competing for galactitol, a context-dependent limiting carbon source. *Cell Host Microbe* 2021; 29: 1680-1692.e7.
- 24) Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, et al.: *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun* 1999; 67: 302-307.
- 25) Ariyoshi T, Hagihara M, Takahashi M, et al.: Effect of *Clostridium butyricum* on Gastrointestinal Infections. *Biomedicine* 2022; 10: 483.
- 26) Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, et al.: Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12:CD003048.
- 27) Wu HL, Zhan X: Systematic review with meta-analysis: Probiotics for treating acute diarrhoea in children with dehydration. *J Paediatr Child Health* 2021; 57:431-439.
- 28) Vassilopoulou L, Spyromitrou-Xioufi P, Ladomenou F: Effectiveness of probiotics and synbiotics in reducing duration of acute infectious diarrhea in pediatric patients in developed countries: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2021; 180: 2907-2920.

- 29) Katkowska M, Garbacz K, Kusiak A: Probiotics: Should All Patients Take Them? *Microorganisms* 2021; 9: 2620.
- 30) 吉田宣政, 河原菜摘, 入村健児, 他 : 整腸剤に含まれる腸球菌は *Enterococcus faecalis* ではなく *Enterococcus faecium* である. *医療薬* 2021; 47: 38-42.

森永製菓

3. 制吐薬・止痢薬

Summary

- ▶胃腸炎による嘔吐は、腸の炎症が迷走神経などを介して嘔吐中枢を刺激して起こる。
- ▶制吐薬は、体内の化学受容体、化学受容器引金帯、嘔吐中枢に作用して効果を示す。
- ▶止痢薬は、日本において小児の感染性胃腸炎への使用は推奨されない。

1. 制吐薬

1) 嘔吐の病態生理 (図 1)

嘔吐は嘔吐中枢に影響を及ぼす病態に反応して起こる¹⁾。上部消化管に優位に存在する 5-hydroxytryptamine-3 (5-HT₃) 受容体と、第 4 脳室の化学受容器引金帯 (chemoreceptor trigger zone: CTZ) に存在する NK₁ 受容体、ドパミン D₂ 受容体が複合的に刺激され、延髄の嘔吐中枢が興奮することで嘔気を感じ、さらに遠心性に唾液分泌中枢、呼吸中枢、咽頭・胃・腸の筋や腹筋を刺激することで嘔吐に至る^{1,2)}。CTZ は、細菌毒素や尿毒症に伴う代謝異常から刺激を受けるが、独立して嘔吐を起こすことはできず、嘔吐中枢を経由して嘔吐に至る²⁾。

嘔吐中枢への入力経路としては、大脳皮質 (頭蓋内圧亢進、腫瘍、血管病変、精神・感情など)、CTZ (代謝物、ホルモン、薬物、毒素など)、前庭器 (姿勢、回転運動、前庭病変など)、末梢 (咽頭～消化管・心臓・腹部臓器などの機械受容体、消化管など化学受容体など) がある¹⁾。胃腸炎による嘔吐は、腸の炎症が主な刺激となり、消化管の化学受容体が刺激され、迷走神経と交感神経を介して嘔吐中枢が刺激されることで起こる^{2,3)}。腸管の麻痺による腹部の膨張でさらに誘発される²⁾。

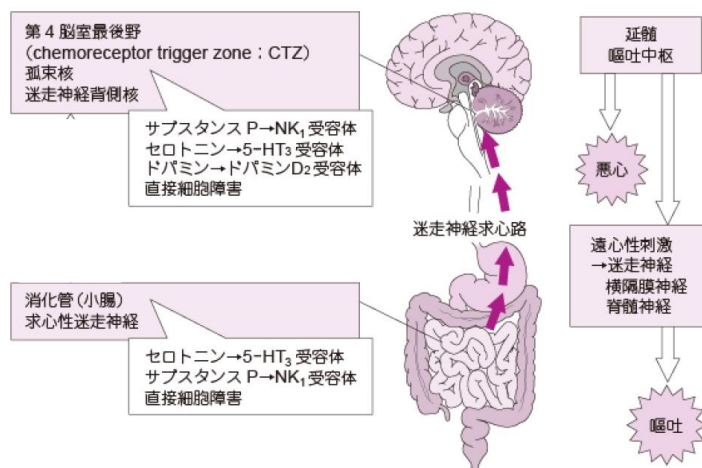


図 1 嘔吐のメカニズム

(文献 1 を参考に作図)

2) 制吐薬の種類と作用機序

制吐薬は、体内の化学受容体や CTZ の抑制、または脳の嘔吐中枢に直接作用することにより、嘔吐を緩和する²⁾。

- ・ドパミン D₂ 受容体拮抗薬であるメトクロプラミド，ドンペリドン
- ・5-HT₃ 拮抗薬であるオンダンセトロン，グラニセトロン
- ・コルチコステロイドであるデキサメタゾン
- ・抗ヒスタミン薬であるジメンヒドリナート

などが制吐薬として使用される^{2,4)}。

日本では他に，漢方薬が用いられることがあり，主に五苓散の使用報告が多い⁴⁾。日本では使用されないが，他の制吐薬としてトリメトベンズアミド，ピリラミン-ペントバルビタール，抗コリン薬，ベンゾジアゼピン，カンナビノイドなどもある^{2,4)}。日本で主に使用される制吐薬の用法・用量を表1に示す。

ドパミン D₂ 受容体拮抗薬であるメトクロプラミド，ドンペリドンは消化管運動改善薬に分類され，上部消化管のドパミン D₂ 受容体に作用してアセチルコリンの遊離を促進し，その結果，胃，十二指腸の運動を亢進する³⁾。メトクロプラミドは延髄に存在する CTZ のドパミン D₂ 受容体にも作用して制吐作用を示す³⁾。ドンペリドンは血液脳関門を通過しにくく末梢作用が主体である³⁾。メトクロプラミドは錐体外路症状，ドンペリドンは心疾患のある患者，CYP3A4 阻害薬を使用中の患者で QT 延長を引き起こす可能性があるため注意する³⁾。

セロトニンの受容体である 5-HT₃ 受容体を拮抗する薬剤としてオンダンセトロン，グラニセトロンなどがあり，がん患者の化学療法に伴う嘔吐に適応があるが，日本では胃腸炎への適応はない。腸粘膜のクロム親和性細胞から放出されるセロトニンに反応する，迷走神経末端にあるセロトニン 5-HT₃ 受容体，嘔吐中枢と CTZ のセロトニン 5-HT₃ 受容体に作用して制吐作用を示す³⁾。

コルチコステロイドは延髄における γ-アミノ酪酸 (γ-aminobutyric acid : GABA) の枯渇，血液脳関門の透過性の減少，脳幹におけるエンケファリンの放出抑制，中枢性プロスタグランジンの産生抑制，セロトニンの産生放出抑制が推察されているが詳細は不明である³⁾。

ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬は，内耳の前庭と嘔吐中枢のヒスタミン H₁ 受容体に作用して制吐作用を示す³⁾。

表1 日本で主に使用される制吐薬

一般名(略語)	販売名	用法・用量
メトクロプラミド*1	プリンペラン®	内服: 0.5~0.7 mg/kg/日分 2~3 成人: 1日 10~30 mg 分 2~3 静注: 1回 0.2~0.3 mg/kg 成人: 1回 10 mg
ドンペリドン	ナウゼリン®	内服: 1~2 mg/kg/日分 3 (6歳以上は 1 mg/kg/日まで, 1日 30 mg まで) 坐剤: 3歳未満 1回 10 mg, 3歳以上 1回 30 mg 1日 2~3回
五苓散	ツムラ顆粒 17(五苓散)	内服: 0.1~0.2 g/kg/日 分 2~3(成人量 7.5g/日を超えない)

*1: 錐体外路症状が発現しやすいため注意する。

2. 止痢薬 (表2)

止痢薬は，制瀉薬，止瀉薬ともよばれ，腸粘膜の刺激緩和，抗炎症作用，腸運動抑制作用などにより下痢を抑える薬剤である⁵⁾。

日本で使用される止痢薬には，腸運動抑制薬のロペラミド(ロペミン®)，収斂薬の次硝酸ビスマス，タンニン酸アルブミン(タンナルビン®)，吸着薬の天然ケイ酸アルミニウム(アドソルビン®)，殺菌薬のベルベリン塩化物水和物(フェロベリン®)がある。なお，収斂薬とは粘膜表面で蛋白質と結合し，沈殿を形成し不溶性の皮膜を作り腸粘膜の保護ならびに抗炎症作用を示す薬剤で，吸着薬は表面活性の強い多孔性物質で下痢を起こす有害物質を吸着する薬剤である⁵⁾。

ロペラミドは、オピオイド受容体作動薬で腸管運動を抑制するが⁶⁾、利点より副作用が大きく使うべきではない⁴⁾。イレウスや死亡などの副作用が報告されており、6か月未満は禁忌、2歳未満は原則禁忌である⁴⁾。

次硝酸ビスマスなどのビスマス塩製剤は、腸管分泌の減少と抗菌活性があると考えられているが正確な機序は不明である⁶⁾。下痢や他の消化管症状に対して用いられるが、小児胃腸炎への使用を支持する研究は限られており⁶⁾、使用は推奨されない⁷⁾。

タンニン酸アルブミン、天然ケイ酸アルミニウム、ベルベリン塩化物水和物に関しては推奨する根拠となるエビデンスレベルの高い文献がない。

タンニン酸アルブミンは、カゼインを含んでおり牛乳アレルギーのある児への使用でアナフィラキシーの報告もあり⁸⁾、牛乳アレルギーでは禁忌である。

分泌抑制薬である Raccadotril は、末梢性に作用するエンケファリナーゼ阻害薬で、腸管運動を変化させずに腸内の水分および電解質の過分泌を抑制することができる⁶⁾。経口補水療法の補助療法として使用することで、便の量や下痢の期間を短縮することが示されているため使用が検討される薬剤とされているが^{6,7)}、日本では使用できない。

以下に止痢薬の用法・用量の例を示すが、基本的に小児感染性胃腸炎への使用は推奨しない

表 2 日本で胃腸炎に使用されることがある止痢薬（基本的に使用を推奨しない）

一般名(略語)	販売名	用法・用量
ロペラミド塩酸塩	ロペミン®	内服: 0.02~0.04 mg/kg/日 分 2~3
タンニン酸アルブミン	タンナルピン	内服: 0.05~0.1 g/kg/日 分 3~4
天然ケイ酸アルミニウム	アドソルビン®	内服: 0.05~0.1 g/kg/日 分 3~4
ベルベリン塩化物水和物	フェロベリン®	通常成人には1回2錠を1日3回経口投与する 成人量を基準として体重換算で投与量を調整する

文献

- 1) 日本癌治療学会（編）：制吐薬適正使用ガイドライン 2023年10月改訂。第3版，金原出版，2023
- 2) Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B: Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2011; 2011: CD005506.
- 3) 日本緩和医療学会ガイドライン統括委員会（編）：がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン 2017年版。第2版，金原出版，2017。
- 4) 日本小児救急医学会診療ガイドライン作成委員会（編）：エビデンスに基づいた子どもの腹部救急診療ガイドライン 2017。2017
- 5) 日本薬学会：薬学用語解説 制瀉薬。 <https://www.pharm.or.jp/words/word00840.html> [閲覧日；2024年6月10日]。
- 6) Ochoa TJ, Chea-Woo E: Approach to Patients With Gastrointestinal Tract Infections and Food Poisoning. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al.(eds), Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th ed, Elsevier, 2019: 440-464.
- 7) Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 59: 132-152.
- 8) 前田昇三, 加藤政彦, 森川昭広, 他: タンナルピンによるアナフィラキシーの3例. 小児臨 1994; 47: 1525-1529.

4. 抗菌薬

Summary

- ▶ウイルス性胃腸炎・軽症の細菌性腸炎に対して抗菌薬治療は不要である。
- ▶治療の主体は脱水などに対する対症療法である。
- ▶重症患者、ハイリスク患者では抗菌薬投与を検討する。

1. 抗菌薬治療の必要性

小児の消化管感染症のほとんどがウイルス性であり抗菌薬治療は必要ない。不必要な抗菌薬の投与は医療資源の消費だけでなく薬剤耐性菌の増大につながる。

小児の外来診療で細菌性腸炎が疑われる場合であっても抗菌薬投与は有症状期間を短縮しない。しかし一方で、免疫不全者や低出生体重児／早産児、栄養失調患者などの背景がある場合や一部の病原微生物に対しては抗菌薬投与が考慮される^{1,2)}。

欧米や国内のガイドラインではしばしばセフトリアキソン(CTRX)や経口アモキシシリン(AMPC)、アジスロマイシン(AZM)が第一選択薬となっているが、国内での感染性腸炎に対する保険適用はない。わが国では経口クラリスロマイシン(CAM)、エリスロマイシン(EM)、ホスホマイシン(FOM)などが感染性腸炎に対して保険適用となっている。

2. 細菌性腸炎の抗菌薬治療

1) Empiric therapy

免疫不全患者および3か月未満の乳児、血便など細菌性腸炎を疑う所見を認める場合、患者に直近の海外渡航歴があり発熱および敗血症を疑う場合には経験的治療を開始することが推奨されている³⁾。

上記以外では原則的に抗菌薬使用することは推奨されないが、現実的には個々の症例において、細菌性腸炎による強い症状があり、下痢などの細菌性腸炎症状の改善や罹病期間短縮を目的に、抗菌薬治療を必要と判断することもある。その場合は、下記の国内疫学⁴⁾よりカンピロバクター属をターゲットに経口CAM投与を検討する。国内8入院施設における小児便培養の疫学研究⁴⁾(2014～2019年)での陽性率は11.2%(502/4,475)であった。原因菌はカンピロバクター属67.3%(338例)、サルモネラ属16.9%(85例)、エルシニア属9.0%(45例)、EHEC O157が4.6%(23例)の頻度で検出された。

、 、 。

いずれの状況であっても、抗菌薬投与開始前には必ず便培養を採取する。止痢薬は使用しない²⁾。

2) カンピロバクター腸炎

小児の細菌性腸炎はほとんどがカンピロバクター属により引き起こされる。軽症例では輸液などの対症療法のみで抗菌薬は不要とされるが(JAID/JCSガイド)、抗菌薬投与の有効性に関するメタ解析では抗菌薬投与により下痢症状が中央値で1.3日間短縮した⁵⁾。

欧米のガイドラインでは重症・ハイリスク患者のカンピロバクター腸炎に対してAZMの経口投与が推奨されているが^{3,6)}、国内では腸管感染症に対する保険適用がなく、国内のガイドラインでは経口CAMを発症後早期(3日以内)に投与開始することを推奨している²⁾。

3) 非チフス性サルモネラ腸炎

抗菌薬投与は消化管症状を改善せず、むしろ便中に菌を排泄する期間を延長し、再発リスクを高めるため基本的には行わない⁷⁾。

抗菌薬治療はハイリスク患者に限り、菌血症や腸管外感染症など合併症のリスク軽減目的に考慮される。この場合ハイリスク患者には生後3か月未満の乳児、慢性的な消化管疾患患者、免疫不全患者が含まれる⁷⁾。また、重度の下痢や高熱が持続する場合にも抗菌薬投与を検討する。

欧米のガイドラインでは静注 CTRX が重症例に対して推奨されているが^{3,6)}、わが国では感染性胃腸炎に対する保険適用はない。薬剤感受性が判明したらアンピシリン (ABPC) もしくはトリメトプリムスルファメトキサゾール (TMP/SMX) に変更する。

菌血症や髄膜炎・骨髄炎・心内膜炎など腸管外感染症を発症した場合は血液培養の陰性化もしくは局所の感染が治癒するまで静注 CTRX を継続し、経口 AZM や経口フルオロキノロン系薬に切り替える⁸⁾。

4) 腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症

EHEC 感染症に対する抗菌薬投与と溶血性尿毒症症候群 (HUS) の発症に関してはコンセンサスが得られていない。米国の研究では特にβ-ラクタム系抗菌薬投与により HUS の発症率が有意に上昇したという報告がある⁹⁾。一方で国内の報告では小児の EHEC による腸炎患者では抗菌薬 (特に FOM) を投与した場合 HUS の発症率が低下したことが示されている¹⁰⁾。

5) エルシニア腸炎

通常は自然治癒することが多いため抗菌薬投与は不要である。新生児や敗血症・腸管外病変がある場合には抗菌薬治療を開始する。*Yersinia enterocolitica* はペニシリン系や第1世代セファロスポリン系に対して薬剤耐性を獲得している場合が多いが、第3世代セファロスポリン系には感受性がよい¹¹⁾。抗菌薬投与により腸炎や腸管膜リンパ節炎が改善するというエビデンスはないものの、便中の排菌期間を短縮するため検討される場合がある¹¹⁾。

6) 腸チフス・パラチフス

第一選択薬は CTRX である。しかしながらかつて治療に使われてきたクロラムフェニコール (CP)、ABPC、第3世代セファロスポリン、フルオロキノロンへの耐性化が進んでおり¹²⁾、特に南アジアへの渡航歴がある患者ではフルオロキノロン耐性株である可能性に注意する⁸⁾。薬剤感受性判明後は AMPC や TMP/SMX の経口投与への変更が可能である (ともに適応外使用)。

7) コレラ

脱水の程度が強い、もしくは進行している症例では抗菌薬投与を考慮する。第一選択薬はドキシサイクリン (DOXY)、8歳未満の小児における代替薬は AZM である¹³⁾。

8) 細菌性赤痢

抗菌薬治療により発熱、下痢症状、便中排菌期間が短縮することがわかっており、経口 AZM は通常第一選択薬となる。

免疫不全患者や経口摂取困難な患者の場合は CTRX の静注を行う⁶⁾。赤痢菌は世界的に薬剤耐性が問題となっており、米国の報告では 67% に TMP/SMX 耐性があり、34% は ABPC 耐性である一方で、CTRX やシプロフロキサシン (CPF) に対する感受性は良好である¹⁴⁾。

9) *Clostridioides difficile* 腸炎

重症抗菌薬関連下痢症の原因として最多である。中等症以上もしくは抗菌薬が中止できない症例では抗菌薬の投与を行う。メトロニダゾール (MNZ) かバンコマイシン (VCM) 内服を行うが、VCM 耐性腸球菌を誘導する懸念がないため MNZ が第一選択となる^{6,15)}。MNZ・VCM とともに小児患者の感染性腸炎には保険適用ではない。

10) 腸管結核

肺結核に準じて経口でリファンピシン（RFP）＋イソニアジド（INH）＋ピラジナミド（PZA）の3剤併用療法を6か月行う¹⁶⁾。

11) その他の細菌性腸炎

腸炎ビブリオ、ウェルシュ菌、ボツリヌス菌、黄色ブドウ球菌、リステリアなどが細菌性腸炎の原因となるが、通常は自然治癒する。

3. 寄生虫によるもの^{2,6,17)}

1) 赤痢アメーバ

感染を認めた場合早期に MNZ の投与を開始する。

2) ジアルジア

MNZ を投与する。

3) クリプトスポリジウム

多くは自然治癒するが、免疫不全患者では nitazoxanide（国内未承認）やチニダゾール（TNZ）（小児は保険適用がない）を投与する場合がある。

4) サイクロスポラ

TMP/SMX を投与する

文献

- 1) King CK, Glass R, Bresee JS, et al.: Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52: 1-16.
- 2) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会（編）, : 腸管感染. *JAID/JSC 感染症治療ガイドライン* 2023: 366-386.
- 3) Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al.: 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis* 2017; 65: e45-e80.
- 4) Kasai Y, Komatsu M, Toyama Y, et al.: Characteristics and antimicrobial choice of pediatric bacterial enteritis in the Kanto region of Japan: A multicenter retrospective observational study. *J Infect Chemother* 2022; 28: 723-728.
- 5) Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, et al.: A meta-analysis on the effect of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with *Campylobacter* species. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 696-700.
- 6) Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 132-152.
- 7) Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC: Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal *Salmonella* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD001167.
- 8) American Academy of Pediatrics: *Salmonella* infections. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, et al.(eds), *Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 32nd ed, Itasca, IL : American Academy of Pediatrics, 2021: 655-663.
- 9) Smith KE, Wilker PR, Reiter PL, et al.: Antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157 infection and the risk of hemolytic uremic syndrome, minnesota. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 37-41.
- 10) Myojin S, Pak K, Sako M, et al.: Interventions for Shiga toxin-producing *Escherichia coli* gastroenteritis and risk of hemolytic uremic syndrome: A population-based matched case control study. *PLoS One* 2022; 17: e0263349.

- 11) Abdel-Haq NM, Papadopol R, Asmar BI, et al.: Antibiotic susceptibilities of *Yersinia enterocolitica* recovered from children over a 12-year period. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 449-452.
- 12) Wain J, Hendriksen RS, Mikoleit ML, et al.: Typhoid fever. *Lancet* 2015; 385: 1136-1145.
- 13) Routh JA, Matanock A, Mintz ED: *Vibrio cholerae* (Cholera). In: Long SS, Prober CG, Fischer M, et al.(eds), *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 5th ed, Elsevier, 2018: 874-878.
- 14) Ashkenazi S: *Shigella* Species. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, et al.(eds), *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 5th ed, Elsevier, 2018; 842-845.
- 15) 齋藤昭彦 (編) : 腹部感染症. 齋藤昭彦 (編) , レジデントのための小児感染症診療マニュアル. 医学書院, 2022: 221-238.
- 16) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 (編) , : 呼吸器感染症. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2023: 104-219.
- 17) 田中孝明 : 寄生虫症. 日本小児感染症学会 (編) , 小児感染免疫学. 朝倉書店, 2020: 283-290.

1. ロタウイルス

Summary

- ▶通常は1週間程度で自然軽快する。
- ▶他のウイルス性胃腸炎(ノロウイルス, アデノウイルス, サポウイルス)よりも重症度が高い。
- ▶胃腸炎関連けいれん, 熱性けいれん, 脳症などの合併症も知られている。
- ▶迅速診断キット(イムノクロマトグラフ(IC)法)ではワクチン株も陽性となる。

1. 症状¹⁾

1～2日の潜伏期の後, 下痢, 嘔吐, 発熱, 腹痛などの症状が数日間続き, 3～7日間程度で自然軽快することが多い。重症度は他のウイルス性胃腸炎(ノロウイルス, アデノウイルス, サポウイルスなど)よりも高いとされているが²⁾, 下痢, 嘔吐など, 症状から原因ウイルスを鑑別することは非常に困難である。また, 白色便はロタウイルス胃腸炎に特異的とはいえない所見であることも注意が必要である。

ロタウイルスの初感染では終生免疫を得ることができず, 再感染はどの年齢でも起こるが, 次第に軽症化することが知られている。初回の自然感染後, 約4割がその後の感染を, 約8割が下痢を, 約9割が重症化をそれぞれ起こさなかったとの報告がある³⁾。また, 重症複合免疫不全症(SCID)や骨髄・腎移植患者などで免疫が低下している場合は, ロタウイルス感染の重症化や遷延化が知られている。

1) 合併症⁴⁾

脱水症以外にも, 様々な疾患との関連が示唆されている(表1)⁵⁾。中でも, 頻度の高い合併症である胃腸炎関連けいれん, 熱性けいれん, 重篤な疾患である脳症や菌血症が特に重要である。その他の合併症として, 腸重積症, 急性腎不全, 尿管結石も重要である。

表1 ロタウイルス胃腸炎との関連が示唆される合併症

中枢神経系	胃腸炎関連けいれん, 熱性けいれん, 髄膜炎, 脳炎・脳症 Guillain-Barré症候群, Reye症候群 出血性ショック脳症症候群(HSES)
消化器系	腸重積症, 胆道閉鎖症, 壊死性腸炎, 肝障害, 消化管出血・潰瘍 急性膵炎, 蛋白漏出性胃腸症
腎・尿路系	急性腎不全, 高尿酸血症, 尿管結石, 溶血性尿毒症症候群(HUS) ネフローゼ症候群
呼吸器系	間質性肺炎
血液系	菌血症, 血球貪食症候群, 播種性血管内凝固(DIC)
筋系	横紋筋融解症, 筋炎
その他	低Ca血症, 1型糖尿病, 乳児突然死症候群

(文献5より)

a. 胃腸炎関連けいれん

1～2歳代での発症が多く、下痢、嘔吐などの胃腸炎症状は比較的軽度で、けいれんは症状出現から数日後に起こることが多い。けいれんの特徴として、1回の発作持続時間は短く数分以内である一方で、群発を認めることも多い。ジアゼパム（セルシン[®]、ホリゾン[®]、ダイアップ[®]など）の投与は無効であることが多く、カルバマゼピン（テグレトール[®]など）の1日1回5 mg/kg内服が有効とされる。また、発作間欠期の意識状態はほぼ正常であり、電解質異常や低血糖は通常認めず、後遺症を残さず予後良好とされている。

b. 脳症⁶⁾

わが国の急性脳炎・脳症1,020例の解析によると、インフルエンザウイルスが最も多く25%、次いでヒトヘルペスウイルス6、7型が11%を占め、ロタウイルスは4%と3番目に多く年間20例程度と推定された。ロタウイルス脳症は38%に後遺症を残し、インフルエンザ脳症の後遺症率25%と比較して予後不良であった⁶⁾。発症機序は不明であるが、単純ヘルペス脳炎でみられるウイルスの中樞神経系への直接浸潤ではなく、サイトカインなどの免疫学的機序を介した二次性のものである可能性が高いと推測されている⁶⁾。

c. 菌血症⁷⁾

ロタウイルス胃腸炎に続発した菌血症29例（国内4例）の報告をまとめた結果では、年齢は9.5か月（中央値）で、1歳未満が70%程度であった。菌血症の発症日は胃腸炎発症から5.0±3.2日であり、全例回復期に突然の発熱で発症していた。発症機序は不明であるが、ロタウイルスにより腸管バリア機能や局所免疫能が低下し、腸内細菌叢が血中にtranslocationする可能性が推測されている。ロタウイルス胃腸炎回復期に発熱を認めた場合はGram陰性桿菌（大腸菌など）による続発性菌血症の可能性もあるため、血液培養を採取し、経静脈的抗菌薬の投与を考慮する必要がある。

2. 病因¹⁾

ロタウイルスはレオウイルス科に属する11分節型の二本鎖RNAウイルスで、コア蛋白・内殻蛋白・外殻蛋白の3層で構成され、6つの構造蛋白（VP1～4, VP6, VP7）と6つの非構造蛋白（NSP1～NSP6）をコードしている（[図1](#)）。ヒト以外の哺乳類（ウシ、ブタ、ウマ、サル、イヌ、ネコ、ネズミなど）や鳥類に広く感染する。また、ロタウイルスはA～J群（Eを除く）の9群に分けられ、ヒトに感染するのはA～C群であるが大部分はA群であり、通常ロタウイルスとはA群を指す。B群は中国などで検出されているが日本での報告はなく、C群は主に3歳以上の年長児や成人に認められるが報告数は少ない。

A群ロタウイルスの分類は、外殻蛋白の中和抗原であるVP7（G遺伝子型）とVP4（P遺伝子型）の組み合わせにより規定され、ヒトおよび動物ロタウイルスのG遺伝子型は42種類、P遺伝子型は58種類の報告がある（[図1](#)）。ロタウイルスワクチン導入前における、わが国での主流行株はG1P[8]、G2P[4]、G3P[8]、G4P[8]、G9P[8]の5種類の組み合わせで95%以上を占めていたが、ワクチン導入後には、DS-1様G1P[8]、ウマ様G3P[8]、G8P[8]など新規流行株が検出されている⁸⁾。

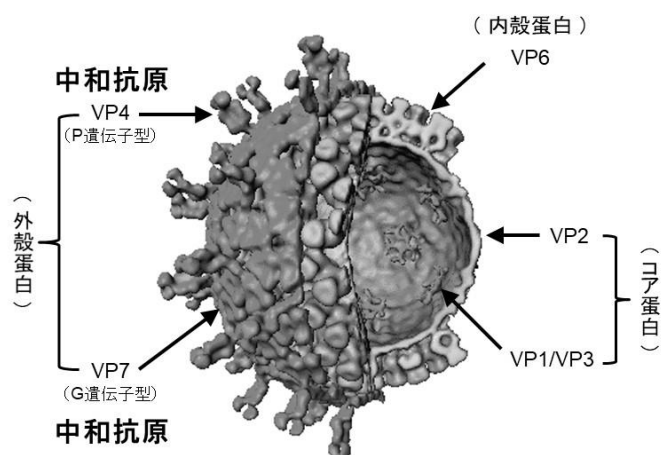


図1 クライオ電子顕微鏡法による電子密度データをコンピューター解析して得られたロタウイルス粒子
[Baylor College of Medicine, Dr. Prasad 提供]

3. 疫学¹⁾

わが国でのロタウイルス胃腸炎は3～5月に流行し、5歳までにほぼすべての小児が感染する。母体由来の移行免疫が消失する生後6か月～2歳までの発症が多いが、実際には成人から高齢者まで幅広い年齢層で見られる。

4. 診断と検査⁹⁾

診断法は、①細胞培養（分離・同定）、②電子顕微鏡（粒子の観察）、③イムノクロマトグラフ（IC）法、ELISA法（抗原の検出）、④RT-PCR法、real time RT-PCR法、次世代シーケンサー（遺伝子の検出）などに分類される。ゴールドスタンダードは④遺伝子の検出であるが、臨床現場では10～15分程度で特別な機械を必要とせずに迅速かつ簡便に判定できるイムノクロマトグラフ（IC）法による迅速診断キットが主流である。ロタウイルスは便中の抗原量も多く、抗原の変異も少ないためIC法による迅速診断での感度・特異度とも良好であるが、ワクチン株（ロタリックス、ロタテック[®]）でも陽性となる点には注意が必要である。また、迅速診断キットではA群ロタウイルスのみ検出可能であり、B・C群の検出はできない（詳細は『1-4 ウイルス性胃腸炎における便の迅速抗原検査, p. 86』を参照）。

5. 治療、予防、予後¹⁾

1) 治療

抗ウイルス薬などの特異的な治療法はなく、下痢、嘔吐、脱水、発熱に対する対症療法を行う。治療法としては経静脈輸液、経口補水液、整腸薬の投与がある。また合併症があるときには合併症に応じた治療を行う。なお、脱水の程度や治療の詳細については、他項目を参照（『1-7 脱水症の重症度判定, p. 101, 『2 小児消化管感染症の治療, p. 104～121』）。

2) 予防

2011年にロタリックス（1価）、2012年にロタテック[®]（5価）が導入され2020年10月に定期接種化された。ワクチン導入前は、乳幼児期では約40人に1人の割合で重症化し、5歳未満の急性胃腸炎による入院の半数程度の原因がロタウイルスとされていたが重症胃腸炎（入院）の予防効果は90%

程度である（詳細は☞7-1 **ロタウイルスワクチン**, p. 225 を参照）。ワクチンのキャッチアップ接種は認められておらず、また曝露時の発症予防にも無効である。

．ロタウイルスの感染経路はヒト-ヒト間での糞口感染であり、ウイルス粒子 10~100 個で感染が成立するとされる。便 1g あたり 10^{12} 個と多量のウイルスを含み、また環境中でも安定しているため極めて感染力が強い。感染拡大防止のための基本戦略は、手洗いの徹底、オムツや吐物の適切な処理、次亜塩素酸による消毒（アルコール消毒の効果は否定的）などがあげられる（→消毒の詳細は☞7-2. **院内感染対策**, p. 229 を参照）¹⁰⁾。

3) 予後

合併症がなければ、3~7 日間程度で自然軽快することが多い。

文献

- 1) 津川 毅：ロタウイルス．日本小児感染症学会（編），日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2017．東京医学社，2017：382-388.
- 3) Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al.: Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335: 1022-1028.
- 4) 津川 毅：ロタウイルスの病原性と合併症．最新医 2015；70（11月増刊）：2266-2271.
- 5) 津川 毅：ロタウイルス胃腸炎の症状，治療法，合併症．臨床と微生物 2020；47：127-130.
- 6) 森島恒雄：小児の急性脳炎・脳症の現状．ウイルス 2009；59：59-66.
- 7) 笠木実央子，高寺 侑，西村竜哉，他：ロタウイルス胃腸炎経過中グラム陰性桿菌による菌血症を発症した2例．日小児会誌 2015；119：702-709.
- 8) Tsugawa T, Akane Y, Honjo S, et al.: Rotavirus vaccination in Japan: Efficacy and safety of vaccines, changes in genotype, and surveillance efforts. *J Infect Chemother* 2021; 27: 940-948.
- 9) 津川 毅．ウイルス性胃腸炎．臨床 2016；60：1106-1111.
- 10) Cortese MM, Parashar UD: Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2009; 58: 1-25.

2. ノロウイルス

Summary

- ▶症状は1～2日程度で軽減することが多いが、脳症などの合併症も報告がある。
- ▶感染経路はヒト-ヒト感染と食物を介した感染がある。
- ▶迅速診断キット(イムノクロマト法)では偽陰性に特に注意が必要である。
- ▶現在使用可能なワクチン、特異的抗ウイルス薬はなく、対症療法がメインである。感染対策はウイルス拡散防止に努め、環境は次亜塩素酸ナトリウム、手指は流水と石けんを用いる。

1. 症状

ノロウイルスの潜伏期間は12時間から2日、症状の持続期間は1～2日程度が多い。米国疾病予防管理センター（CDC）によりノロウイルス発見初期（1968年～1980年）に調査された食品媒介とヒト-ヒト感染を含む38件のアウトブレイクを検討した報告によると、（ ）内で示す割合で以下の症状が認められた：嘔気（79%）、嘔吐（69%）、下痢（66%）、腹痛（30%）、頭痛（22%）、発熱（主観的なもの:37%）、悪寒（32%）、筋肉痛（26%）、咽頭痛（18%）¹⁾。不顕性感染の報告もあり、多くは自然回復するが、5歳未満の小児²⁾、65歳以上の高齢者³⁾では脱水症状をきたして重症化しやすいとの報告がある。症状消失後も便中のノロウイルス排泄がみられ、多くの場合は約4週間持続すると報告されている。5

胃腸炎関連けいれんがみられることもあり、全身性の左右対称性けいれんで、持続時間は短く、群発することが特徴である。重症のノロウイルス脳症の症例報告も散見され、わが国で3年間にわたる約1,000件の脳症例において病原微生物の検討を行った調査では、0.5%にノロウイルスの検出がみられていた⁴⁾。胃腸炎関連けいれんに対してはジアゼパムが無効とする報告が多く、カルバマゼピン（テグレート[®]など）の1日1回5mg/kg内服をけいれん予防として考慮する。

2. 病因

1) 病原微生物の基礎

1968年にオハイオ州ノーウォーク市の小学校で発生した集団食中毒のウイルスを1972年にKapikianらが電子顕微鏡で見出した頃より「小型球形ウイルス」と呼称されるようになった。ウイルス粒子は直径約30～38nmと小さく正20面体を取る。表面には32個の窪みがあるが、ラテン語で“cup”を意味する“calix”を由来としてカリシウイルス科の名称がつけられた。2002年に国際ウイルス分類委員会により、ノーウォークウイルス（カリシウイルス科・ノロウイルス属・ノロウイルス種）と命名された。ノロウイルス属には種としてノーウォークウイルスのみ発見されているため、ノロウイルスとノーウォークウイルスを同義のウイルスとしてノロウイルスをウイルス名として使用している⁵⁾。

ノロウイルスはエンベロープをもたない一本鎖RNAウイルスである。ゲノムは3つのopen reading frames（ORFs）から成り、polymerase等のnon-structural proteinをコードするORF1, structural

proteins のうち viral protein 1 (VP1)をコードする ORF2, minor protein をコードする ORF3 がある。ORF2 の塩基配列の相同性から genogroup (G) I から X まで分類されるが、ヒトへの感染が報告されているのは GI, GII, GIV, GVIII, GIX であり、中でも GII がメインである。GI は 9 種類、GII は少なくとも 27 種類の genotypes に細分され、抗原性は多様である。また、ORF1 と ORF2 間での遺伝子組み換えが多くみられることから、polymerase region の塩基配列の相同性による P genotype も付する dual typing の表記もなされてきている⁵⁾。

2) 病態とリスク因子

ORF2 を昆虫細胞とバキュロウイルスを利用した蛋白質発現系を用いて大量に発現させると、VP1 蛋白質が自己集合し、ウイルス様中空粒子 (virus-like particles: VLPs) を作製できる⁶⁾。図 1 は X 線構造解析により解読された VLPs の立体構造であるが、protruding domain (P domain) の先端で点線の四角で囲った付近に、組織血液型抗原 (histo-blood group antigen: HBGA) の結合部位が存在する。HBGA は赤血球のみならず気道や腸管粘膜上皮に発現している個人に特有の抗原であり、ヒトのノロウイルスは HBGA に結合して腸管粘膜層にトラップされ、さらに腸管上皮細胞に発現している未知のヒトノロウイルス受容体分子に結合して腸管細胞に感染すると考えられている。近年、human enteroids を用いてノロウイルスの増殖が可能になった⁷⁾ため、感染防御機構のさらなる解明、新規検査法、予防法の開発が期待されている。ノーウォーク市で最初に発見され、後に GI.1 と分類されたノーウォークウイルスの感染実験の結果などから、少なくともこのノロウイルス株では分泌型で血液型が A または O 型のヒトしか感染しないことが示された。しかし、前述のようにノロウイルスは非常に多様性に富み、多数の株の VLPs を用いた実験結果からは、遺伝的にどのノロウイルスにも感染しない抵抗性を有するヒトは存在しないと推測されている^{8,9)}

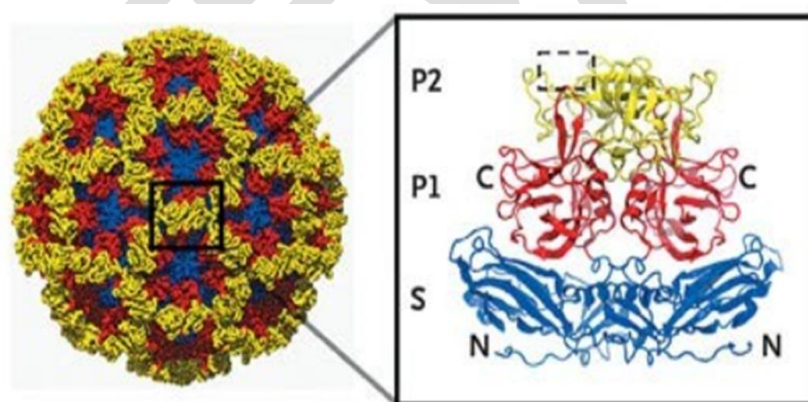


図2 ノロウイルスのウイルス様中空粒子(VLP)の構造。S: shell domain、P: protruding domain。点線四角: 組織血液型抗原(HBGA)の結合部位。(文献6から一部改変)

3. 疫学

ノロウイルス胃腸炎の個別のサーベイランスは行われていないため正確な発生数は不明である。5 類届出疾患としての感染性胃腸炎は、2020 年からの新型コロナウイルス感染症の流行に対する感染予防策の徹底、ロタウイルスワクチンの定期接種化等により、報告全般が少ない傾向がみられていたが、2023 年には 2019 年以前と同等レベルに報告数が戻ってきており、継続的なモニタリングが必要である(図 2)¹⁰⁾。以前は、典型的にはロタウイルスによる 3~5 月のピークに先んじるように、11 月から 1 月頃を中心にノロウイルスの流行を認めていた。ノロウイルス感染症の感染経路としては、便や吐物に接触した手を介する感染(接触感染)や吐物を直接吸入する感染(飛沫核感染)等のヒト-ヒト感染のみでなく、ノロウイルスに汚染された食品媒介感染症が知られている¹¹⁾。2015/16 シーズンに

ノロウイルスが検出された集団発生事例は 425 事例で、そのうち食品媒介が疑われたものは 108 事例 (25%)、ヒト→ヒト伝播が疑われたものは 242 事例 (57%) であった。推定感染場所では保育所、飲食店、小学校、高齢者施設の順であった¹²⁾。

GII.4 の周期的流行が確認され、主な流行株として認識されてきた。しかし 2015/16 シーズンは GII.17 新変異株が、2016/17 シーズンは GII.2 新変異株が流行するなど、流行株の genotype も多様化している。

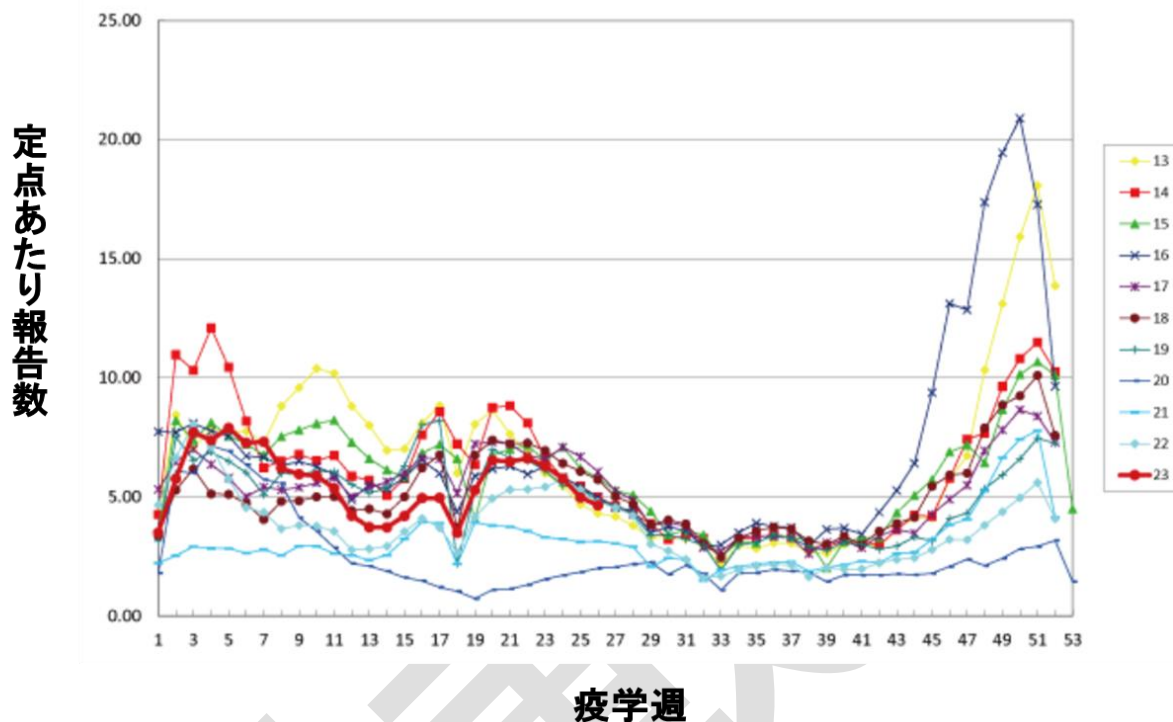


図2. 感染症発生動向調査による感染性胃腸炎の定点あたり報告数(2023年7月21日現在)

(文献 10 より)

4. 診断と検査

体外診断薬として、VLPs に対する抗体を使用した免疫学的アッセイ (ELISA 法, IC 法) が用いられている。IC 法の一部が 3 歳未満, 65 歳以上, その他ハイリスク患者での使用が保険収載されたことにより, 迅速な対応が求められる院内感染対策や外来診療などにも有効活用が期待される。しかし, 改良されたキットにおいても RT-PCR 法をゴールドスタンダードとした感度・特異度が 95% 前後であり, 新生児便から偽陽性が, 前述の GII.17 や GII.2 等の新規遺伝子型には偽陰性が多いとの報告もある¹³⁾ ため, より慎重を期する必要がある臨床的背景の症例については, 遺伝子診断等, 複数の検査で最終的な診断を行うことが期待される。

遺伝子診断は RT-PCR 法, リアルタイム RT-PCR 法, RT-LAMP 法などがある。

5. 治療, 予防, 予後

1) 治療

脱水の評価項目, それに応じた経静脈輸液, 経口補水液の選択, 整腸剤等については, 他項目 (☞1-7 脱水症の重症度判定, p. 101, ☞2. 小児消化管感染症の治療, p. 104~121) を参照願いたい。現時点

(2024年4月)で特異的抗ウイルス薬はない。

2) 予防

ノロウイルスは非常に微量(10~100個)のウイルス粒子でも感染力があること、エンベロープを有しないため通常の70%エタノール消毒や乾燥に強い⁹⁾ことを念頭に置いた対策が重要である。感染者のオムツ交換時、嘔吐物処理時には使い捨て手袋とマスク、ガウンを着用し、汚染した表面に対しては1,000ppm以上の濃度の次亜塩素酸ナトリウム液に浸したタオルなどで静かにふき取る。手袋を外した後は、石けんと流水で十分手洗いをを行う。食品に対しては、中心温度85~90℃で90秒間以上の加熱を行い、生で喫食する食品は、流水で十分に表面を洗う必要がある。

3) 予後

症状の持続期間および電解質異常等の検査所見正常化に要する期間は1~2日程度が多く、**1. 症状**のような合併症がなければ1基本的な予後は良好である(☞7-4 登園・登校許可, p. 237 参照)。

文献

- 1) Kaplan JE, Gary GW, Baron RC, et al.: Epidemiology of Norwalk gastroenteritis and the role of Norwalk virus in outbreaks of acute nonbacterial gastroenteritis. *Ann Intern Med* 1982; 96: 756-761.
- 2) Phillips G, Tam CC, Conti S, et al.: Community incidence of norovirus-associated infectious intestinal disease in England: improved estimates using viral load for norovirus diagnosis. *Am J Epidemiol*. 2010;171:1014-1022.
- 3) Lindsay L, Wolter J, De Coster I, et al.: A decade of norovirus disease risk among older adults in upper-middle and high income countries: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2015;15:425
- 4) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al.: Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 2012; 34: 337-343.
- 5) Wobus CE, Green KY: Caliciviridae: The Viruses and Their Replication. In: Howley PM, Knipe DM (eds), *Fields Virology*. 7th ed, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2021: 129-169.
- 6) Glass RI, Parashar UD, Estes MK: Norovirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1776-1785.
- 7) Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K, et al.: Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. *Science*. 2016;23:353:1387-1393.
- 8) Shirato H, Ogawa S, Ito H, et al.: Noroviruses distinguish between type 1 and type 2 histo-blood group antigens for binding. *J Virol* 2008; 82: 10756-10767.
- 9) Takanashi S, Wang Q, Chen N, et al.: Characterization of emerging GII.g/GII.12 noroviruses from a gastroenteritis outbreak in the United States in 2010. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 3234-3244.
- 10) 国立感染症研究所: 感染性胃腸炎. 感染症発生動向調査 週報 (IDWR) .<https://www.niid.go.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/1647-04gastro.html> [閲覧日; 2024年6月10日]
- 11) de Graaf M, Villabruna N, Koopmans MP: Capturing norovirus transmission. *Curr Opin Virol* 2017; 22: 64-70.
- 12) 国立感染症研究所: 病原微生物検出情報 Infectious Agents Surveillance Report (IASR) Vol.38 No. 1 (No.443) 2017年1月号
- 13) Khamrin P, Thongprachum A, Takanashi S, et al.: Evaluation of immunochromatography tests for detection of novel GII.17 norovirus in stool samples. *Euro Surveill* 2015; 20: 21185

3. アデノウイルス

Summary

- ▶通常は 7 日以内に自然軽快するが、下痢が遷延することもある。
- ▶特定の流行時期はなく、通年性に発生する。
- ▶迅速診断キット(イムクロマト法)では胃腸炎(F 種:40, 41 型, A 種:31 型)以外の型も陽性となる。

1. 症状^{1,2)}

3～10 日の潜伏期の後、下痢、嘔吐、発熱、腹痛などの症状がみられるが、一般的に軽症で主要症状は下痢である。発熱がある場合も 2 日間程度で、39°C 以下であることがほとんどとされ、扁桃炎を引き起こすアデノウイルス感染症とは大きく異なる。下痢の期間は比較的長い傾向にあり、40 型で平均 9 日、41 型で平均 12 日、14 日以上続くこともまれではないという報告がある³⁾。急性期の最初の数日間が最も感染性が高いものの、持続的間欠的なウイルス排泄は数か月間みられることもある。

2. 病因^{1,4)}

アデノウイルスはアデノウイルス科、マストアデノウイルス属のエンベロープをもたない二本鎖 DNA ウイルスである。外殻蛋白は、大部分を占めるヘキソン (240 個)、各頂点のペントンベース (12 個)、そこから突き出ているファイバーからなる。現在、7 つの種 (A～G) と 90 の型に分類されている。また、51 型までは血清型で分類されていたが、52 型以降は遺伝子型による分類に変更となった。

アデノウイルスは表 1 に示すように、呼吸器・眼・腸管領域の感染症の病原体である。胃腸炎を起こすのは、F 種 (腸管型: 40, 41 型)、G 種 (52 型) と A 種 (31 型) が知られているが、G 種はわが国での報告が 2022 年まで一度もない。感染症発生動向調査 (2001～2011 年) の病原体情報におけるアデノウイルス型別の胃腸炎症状は、F 種で 97.5%、A 種で 83.3%、呼吸器感染症を起こす B・C・E 種でも 10～20%程度にみられた (図 1)⁵⁾。

ただし、C 種 (1, 2, 5, 6 型) は扁桃に持続感染し小児の糞便中に間欠的に排泄されることが知られているが、胃腸炎との因果関係は明確ではない。

表 1 アデノウイルスによる主な疾患と検出される型

種	主な疾患	主な型	まれな型
A	感染性胃腸炎	12, 31	61
B	急性呼吸器疾患, 咽頭結膜熱 流行性角結膜炎, 出血性膀胱炎	3, 7, 11, 34, 35	14, 16, 55, 66, 68, 79
C	急性呼吸器疾患, 咽頭結膜熱	1, 2, 5, 6	57
D	流行性角結膜炎, 尿道炎	8, 64(19a)*, 37, 53, 54, 56, 85	81
E	急性呼吸器疾患, 流行性角結膜炎 咽頭結膜熱	4	-
F	感染性胃腸炎	40, 41	-
G	感染性胃腸炎	52	-

*: 19a が 64 と再定義された

(文献 4 より作成)

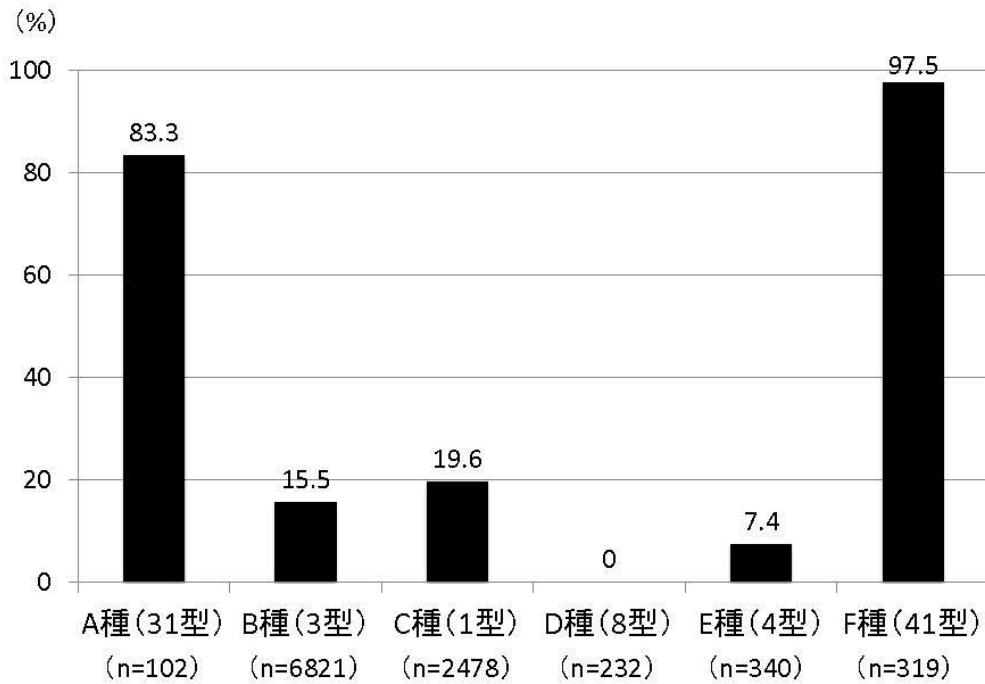


図1 アデノウイルス A～F 種における胃腸炎症状の割合（感染症発生動向調査 2001～2011 年の病原体情報）

縦軸：胃腸炎症状の割合（%），横軸：種（型）と検体数
（文献 5 より作成）

3. 疫学^{2, 4)}

わが国でのアデノウイルス胃腸炎は、特定の流行時期はなく年間を通して発生し、好発年齢は 4 歳未満である。また、アデノウイルス胃腸炎は 5 類感染症で定点報告対象である「感染性胃腸炎」に含まれるが、個別のサーベイランスは行われていないため正確な発生数は不明である。わが国の小児外来患者におけるアデノウイルス胃腸炎の PCR 法による検出頻度は 3.2～8.0%と地域やシーズンごとに差を認めた⁶⁾。

4. 診断と検査⁷⁾

アデノウイルスの診断は、①細胞培養（分離・同定）、②電子顕微鏡（粒子の観察）、③抗原検査（IC 法、ELISA 法）、④遺伝子検査（PCR 法、real time PCR 法）がある。細胞培養によるウイルス分離は、F 種（40, 41 型）では困難である。

ゴールドスタンダードは④遺伝子の検出であるが、臨床現場では迅速（5～15 分）かつ簡便に判定できる IC 法による迅速検査が主流である。IC 法では共通抗原を検出するため、F 種（40, 41 型）や A 種（31 型）だけでなく、便中に長期間排泄されることが知られている呼吸器感染症の原因となる C 種（1, 2, 5, 6 型）などとの区別がつかない。便中ウイルス量は多いため迅速診断の感度は高いが、上記の理由により特異度はやや低い。また、アデノクロン（ELISA キット）は、F 種（40, 41 型）を特異的に検出できるが、ある程度の実験設備が必要であること、測定時間が 1 時間以上かかること、胃

腸炎を起こす A 種 (31 型) の検出はできないなどの問題がある (詳細は [☞1-4 ウイルス性胃腸炎における便の迅速抗原検査](#), p. 86 を参照) .

5. 治療, 予防, 予後 ^{1, 3)}

1) 治療

アデノウイルス胃腸炎に抗ウイルス薬などの特異的な治療法はなく, 下痢, 嘔吐, 脱水, 発熱に対する対症療法を行う. 治療法としては経静脈輸液, 経口補水液, 整腸薬の投与がある. なお, 脱水の程度や治療の詳細については, 他項目を参照 ([☞1-7 脱水症の重症度判定](#), p. 101, [☞2. 小児消化管感染症の治療](#), p. 104~121)

2) 予防

感染様式は糞口感染であり接触・飛沫感染するため, 手袋・マスク着用と手洗いが重要である. また, アデノウイルスはエンベロープをもたないため, アルコール性消毒薬や界面活性剤への抵抗が強く, 消毒には次亜塩素酸ナトリウムを用いる (→消毒の詳細は [☞7-2. 院内感染対策](#), p. 229 を参照) .

3) 予後

一般的に予後良好な疾患であり, 通常は 7 日以内に自然軽快することが多いが, 下痢が 14 日以上遷延することもある.

文献

- 1) 中田修二: 腸管アデノウイルス, サポウイルス感染症. 小児内科 2014 ; 46 : 97-101.
- 2) 米国小児科学会 (編), 岡部信彦 (監): アデノウイルス感染症. 最新感染症ガイド R-Book 日本版 Red Book 感染症の実践的なバイブル 2018-2021. 日本小児医事出版社, 2019 : 206-208.
- 3) Uhnnoo I, Wadell G, Svensson L, et al.: Importance of enteric adenovirus 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children. J Clin Microbiol 1984; 20: 365-372.
- 4) 藤本嗣人 花岡 希 野尻直未, 他: アデノウイルスによる感染性胃腸炎. 病原微生物検出情報 (IASR) 2021; 42 : 67-79.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2538-related-articles/related-articles-494/10295-494r05.html> [閲覧日: 2024 年 6 月 10 日]
- 5) 藤本嗣人, 井手 忍, 柴原乃奈, 他: アデノウイルス胃腸炎. 臨と微生物 2013; 40 : 161-164.
- 6) Thongprachum A, Khamrin P, Maneekarn N, et al.: Epidemiology of gastroenteritis viruses in Japan: Prevalence, seasonality and outbreak. J Med Virol 2016; 88: 551-570.
- 7) 津川 毅. ウイルス性胃腸炎. 臨検 2016; 60 : 1106 - 1111.

4. その他のウイルス性胃腸炎

Summary

- ▶サポウイルス、アストロウイルス胃腸炎は軽症なことが多いが、後者は免疫不全児の脳炎等の関連が示唆されている。
- ▶ともに臨床で使用可能な検査方法はなく、ウイルス検出には RT-PCR 法が用いられることが多い。
- ▶ともにワクチン、特異的抗ウイルス薬はなく、治療は対症療法がメインである。

1 サポウイルス胃腸炎

1. 症状

サポウイルスは主に乳幼児の嘔吐、下痢、発熱を引き起こし、臨床スペクトラムは不顕性感染から典型的な胃腸炎症状をきたすものまで多彩である¹⁾。通常 2~3 日で軽快する。

2. 病因

1) 病原微生物の基礎

1982 年、札幌医科大学の研究グループが、乳児院での胃腸炎の集団発生について電子顕微鏡による観察を行った結果、ヒトカリシウイルスの形態をもったウイルスに起因することが示された。その後の臨床的、血清疫学的、遺伝子学的解析により、ノーウォークウイルスとは異なるものであることが明らかになり、2002 年に国際ウイルス分類委員会により、カリシウイルス科・サポウイルス属と名付けられた。サポウイルス属を代表するウイルス種はサッポロウイルスであり、ウイルスの呼称はウイルス種名を使うのが一般的であるが、ノロウイルスとサポウイルスは、属名で呼称する国際的なコンセンサスが得られているため、本項でもサポウイルスとして記載する。サポウイルスは正 20 面体、直径 30 nm 前後の小型ウイルスでエンベロープはない。ゲノムは一本鎖 RNA であり、同じカリシウイルス科に属するノロウイルスと同様、3つの open reading frames (ORFs) から成るが、サポウイルスでは ORF1 と ORF2 が結合して大きな ORF を形成している。遺伝的に異なる 15 の遺伝子群 (GI~XV) の報告があり、ヒトへ感染するのは GI, II, IV, V である²⁾。小児の散発性胃腸炎から GI の中の genotype 1 すなわちプロトタイプの GI.1 の検出が最も多いが、その他 GII.1 や GIV.1 など、多様な遺伝子型の報告がある³⁾。

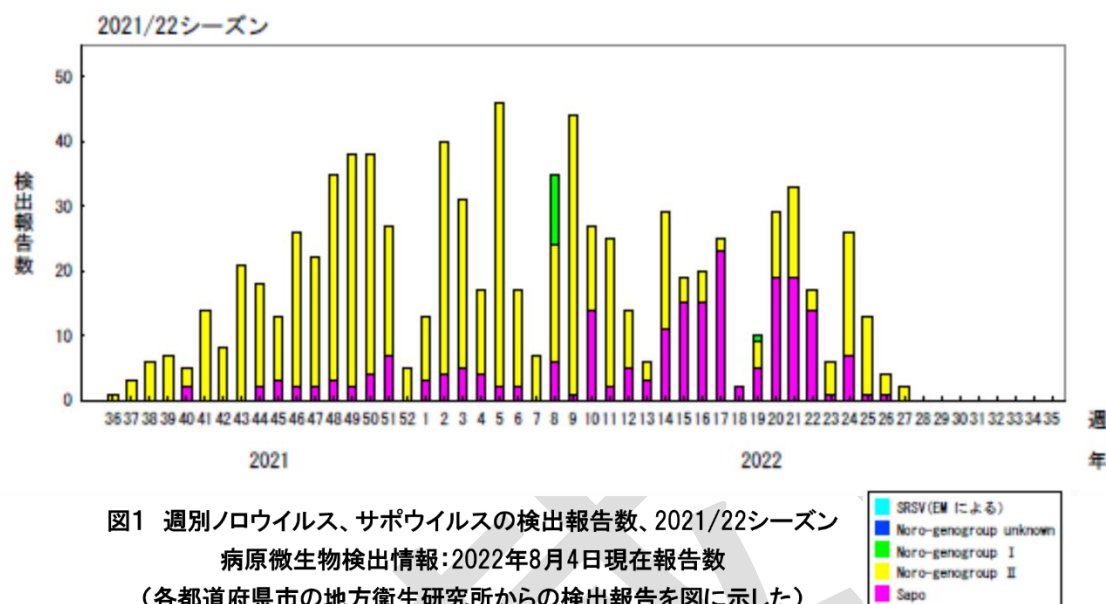
2) 病態とリスク因子

サポウイルスは散発性胃腸炎あるいは急性胃腸炎の集団発生の両方の原因となるウイルスである。ロタウイルス胃腸炎やノロウイルス胃腸炎より重症度は低く、入院を要することは少ないと考えられている⁴⁾。

3. 疫学

2009~2013 年に小児科の外来を受診した散発性胃腸炎の下痢原性ウイルスの網羅的解析によると、サポウイルスはノロウイルス、ロタウイルス、ヒトパレコウイルス、エンテロウイルス、アデノウイルスに次ぐ頻度で陽性となり、検出率は約 5%と報告された⁵⁾。さらに、ロタウイルスワクチンが任意接種として導入される前 (2009~2011 シーズン) と導入後 (2012~2019 シーズン) のサポウイルスの

検出率の比較では、4.3%から6.1%と有意差をもって増加したと報告された⁶⁾。サポウイルスは冬季に若干増加することから、臨床の現場でノロウイルスとの鑑別は困難と考えられてきたが、2021～2022シーズンの全国地方衛生研究所からのデータ取りまとめでは、冬期以外の時期に検出のピークが認められた(図1)⁷⁾。ロタウイルスワクチン導入や新興感染症出現後の疫学の変化を注視していく必要がある。



(文献7より)

4. 診断と検査

2020年に国立感染症研究所の研究グループにより、精巢細胞および十二指腸細胞を用いたサポウイルスの分離法が報告され⁸⁾、研究の発展が期待されるが、診断への応用は今後の課題である。糞便中のウイルス抗原またはウイルスRNAを検出する必要があるが、サポウイルスのウイルス様中空粒子は十分な発現量が得られないことが多く、抗原に多様性があると考えられるため、ELISA法やIC法などの免疫学的方法で幅広く検出するのは困難である。こうしたことから、現在、広く行われている検出方法は、RT-PCR法やreal time RT-PCR法で、サポウイルス遺伝子の一部を増幅し、増幅産物の塩基配列解析で遺伝子群、型を決定するものだが、いずれも臨床現場で迅速に実施できないのが課題である。

5. 治療、予防、予後

1) 治療と予後

抗ウイルス薬などの特異的な治療法はなく、下痢、嘔吐、脱水、発熱に対する対症療法として経静脈輸液、経口補液、整腸薬の投与を行う。脱水の程度や治療の詳細については、他項目を参照(☞1-7 脱水症の重症度判定, p. 101, ☞2 小児消化管感染症の治療, p. 104~121)。一般的に予後良好な疾患であり、通常は7日以内に自然軽快する事が多いが、下痢が14日以上遷延することもある。

2) 感染対策

感染は糞便を介した接触感染によるので、十分な手洗いとマスク着用を行う。環境の消毒方法などはノロウイルスに準じる。

3) 予防

現在利用可能なワクチンはない。

II アストロウイルス胃腸炎

1. 症状

アストロウイルスは2～3日程度の下痢，嘔吐，発熱，腹痛を引き起こす。不顕性感染も多い。ロタウイルス胃腸炎やノロウイルス胃腸炎より軽症とされるが，近年，特に免疫不全患者の脳炎，髄膜炎との関連が報告されている^{9, 10)}。

2. 病因^{11, 12)}

1975年に小児の胃腸炎患者分便検体から，電子顕微鏡による観察で直径30 nm前後の粒子として発見され，他のウイルスとともに小型球形ウイルスと呼称されていた。1995年に，国際ウイルス分類委員会により，アストロウイルス科が確立され，現在，哺乳類に感染するマムastroウイルス属と鳥類に感染するアバastroウイルス属に分類されている。ウイルスは正20面体でエンベロープはない。ゲノムは一本鎖RNAであり，ORF1a，ORF1b，ORF2の3つのORFから構成されている。ORF1aとORF1b上にはウイルスの複製に関与する非構造蛋白質をコードする領域が，ORF2上には構造蛋白質をコードする領域がある。ヒトに感染する8つの血清型は古典的ヒトアストロウイルスと呼ばれるのに対して，2008年にオーストラリアとインドの小児から新たに発見されたアストロウイルスはMelbourne (MLB)，さらに2009年に米国，インド，ネパールの小児患者の便から発見されたアストロウイルスはVirginia (VA)と呼称され，世界各国から新しいアストロウイルスの報告が認められている。

3. 疫学

主に乳幼児における散発性の急性胃腸炎を引き起こすことが知られているが，老人施設等でのアウトブレイクの報告もある。小児科の外来を受診した胃腸炎症例における検出率は5%前後とされ⁵⁾，わが国における乳幼児での古典的ヒトアストロウイルスまたはMLBは春季にピークを認めることが多い。

4. 診断と検査

ヒトアストロウイルスは株化細胞での大量培養が可能であり，得られたウイルス抗原を用いて抗体が作製され，ELISA法やIC法なども市販されるようになっている。ただし，MLBやVAは検出できない。また，これらは，研究用試薬としての扱いであり，一般臨床では使用できない。遺伝子型のtypingのためには，RT-PCR法と塩基配列が用いられる。Real-time RT-PCR法による定量も行われている。

5. 治療，予防，予後

1) 治療と予後

ヒトアストロウイルス特異的な抗ウイルス薬は無い。基本的には予後良好であり，ほとんどが数日の経過で自然軽快する。免疫の正常な者における重症度は高くない。

2) 感染対策

感染は糞便を介した接触感染によるので，十分な手洗いとマスク着用を行う。

3) 予防

現在利用可能なワクチンはない。

文献

- 1) 中田修二: ノロ (ノーウォーク) ウイルス, サポ (サッポロ) ウイルス, アストロウイルス. 日本小児感染症学会 (編), 日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2023. 東京医学社, 2023: 425-434.
- 2) Okitsu S, Khamrin P, Thongprachum A, et al.: Diversity of human sapovirus genotypes detected in Japanese pediatric patients with acute gastroenteritis, 2014-2017. *J Med Virol* 2021; 93: 4865-4874.
- 3) Sakai Y, Nakata S, Honma S, et al.: Clinical severity of Norwalk virus and Sapporo virus gastroenteritis in children in Hokkaido, Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 849-853.
- 4) Oka T, Wang Q, Katayama K, et al.: Comprehensive review of human sapoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28: 32-53.
- 5) Thongprachum A, Takanashi S, Kalesaran AF, et al.: Four-year study of viruses that cause diarrhea in Japanese pediatric outpatients. *J Med Virol* 2015; 87: 1141-1148.
- 6) Hoque SA, Nishimura K, Thongprachum A, et al.: An increasing trend of human sapovirus infection in Japan, 2009 to 2019: An emerging public health concern. *J Infect Public Health* 2022; 15: 315-320.
- 7) 国立感染症研究所. 週別 SRSV(ノロウイルス, サポウイルス)の内訳. 感染症発生動向調査 週報 (IDWR) .<https://nesid4g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data11j.pdf> [閲覧日 2024年6月10日]
- 8) Takagi H, Oka T, Shimoike T, et al.: Human sapovirus propagation in human cell lines supplemented with bile acids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 32078-32085.
- 9) 米国小児科学会 (編) 岡部信彦 (監): アストロウイルス感染症. 最新感染症ガイド R-Book 感染症の実践的なバイブル 2018-2021. 2019: 234-235.
- 10) Bami S, Hidingier J, Madni A, et al.: Human Astrovirus VA1 Encephalitis in Pediatric Patients With Cancer: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2022; 11: 408-412.
- 11) Bosch A, Pintó RM, Guix S: Human astroviruses. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 1048-1074.
- 12) 沖津祥子: ヒトアストロウイルス・ヒトアデノウイルス. 最新医 2015: 70 (11月増刊); 2329-2334.

1. カンピロバクター

Summary

- ▶ *Campylobacter jejuni (coli)* は細菌性腸炎の主な原因となる。
- ▶ 高熱や倦怠感、頭痛などが先行し、インフルエンザが疑われたり、強い右下腹部痛で発症して急性虫垂炎と鑑別が必要など多彩な臨床症状を呈する。
- ▶ 診断には抗菌薬投与前の便培養が必須であるが迅速検査として便の直接塗抹 Gram 染色でらせん菌を検出する方法がある。
- ▶ 予後は良好であるが、Guillain-Barré 症候群やまれな合併症として心筋炎や肝炎、膵炎もある。

1. 症状

潜伏期間は通常 2～5 日（1～10 日）で、下痢（水様性、血性）、腹痛が主である。軽い下痢のみで経過するケースが多いが、発熱、倦怠感、筋肉痛、頭痛が先行し、インフルエンザと鑑別が必要となる場合や、強い右下腹部痛で発症し、虫垂炎が疑われる場合があるなど、症状の程度が様々であり、臨床像も多彩である。下痢を伴わず高熱で発症する場合は初期の診断に苦慮することがある。原因菌は *Campylobacter jejuni* と *Campylobacter coli* で、大部分が *C. jejuni* 感染症である。両者の臨床症状は類似している。

2. 合併症

腸管外感染症では菌血症（0.3%程度）の報告が多い。まれな合併症として胆嚢炎¹⁾、肝炎²⁾、膵炎²⁾、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症（clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion : MERS）³⁾、Fisher 症候群⁴⁾、反応性関節炎²⁾、心筋炎⁵⁾ などがある。*C. jejuni* 感染後の Guillain-Barré 症候群について、2009～2010 年に米国で実施された Guillain-Barré 症候群に関するサーベイランスでは 8～12% が *C. jejuni* 感染に関連したものであり、感染 10 万人あたり 49 人が Guillain-Barré 症候群を発症すると推計されている⁶⁾。

腸炎後に過敏性腸症候群（post-infectious irritable bowel syndrome: PI-IBS）を生じることが報告されている⁷⁾。成人の検討であるが過敏性腸症候群既往のないカンピロバクター腸炎患者の約 20% で PI-IBS を発症した⁸⁾。

3. 病因

1) 病原微生物の基礎

細菌性腸炎の原因菌として主流なのは *C. jejuni* と *C. coli* で、日本では *C. jejuni* が 8 割以上を占める。*C. jejuni*、*C. coli* は長さ 0.5～5 μm、幅 0.2～0.4 μm の Gram 陰性らせん状桿菌である。両極にそれぞれ 1 本の鞭毛を有しコルクスクリュー様の活発な運動をする。発育には微好気条件（酸素濃度 5～10%）が必須で、発育温度は 34～43℃である⁹⁾。

Campylobacter 属は多くの家畜（ウシ、ブタ）・ニワトリなどの腸管に生息しており、食用動物の解体加工処理の際に食肉が汚染される。保菌動物の排泄物も感染源となりうる。主に汚染された食品

を摂取することにより発症する。発症に必要な菌数は 500 以下とされている⁹⁾。

2) 病態^{9~12)}

*C. jejuni*による培養上皮細胞への接合には、3つのプロセス、①細胞への接着、②腸上皮細胞への侵入、③細胞内で空胞を形成し棲息 (Campylobacter-containing vacuole : CCV)¹⁰⁾する。病原性は細胞致死膨化毒素 (cytotoxic distending toxin : CDT) の産生、宿主免疫からの回避機構や炎症性サイトカイン産生などによるものが想定されている。

4. 疫学 (表 1)

*C. jejuni*は *C. coli*とともに食中毒原因菌に指定されている。厚生労働省食中毒資料¹³⁾によれば、1985年の細菌性食中毒の発生件数として最多は腸炎ビブリオ(519件)で次いでブドウ球菌(163件)、サルモネラ属(82件)、カンピロバクター(50件)とカンピロバクターは第4位であった。その後、ブドウ球菌の件数は減少し、1999年はサルモネラ属が腸炎ビブリオをおさえて第1位となった。次第にサルモネラ属の件数が減少し、2003年以降はカンピロバクターが発生件数1位となった。ピークは2005年の645件である。食中毒予防「お肉はよく焼いて食べよう」などの啓発から、カンピロバクターの発生件数は、2019年286件(1,037名)、2020年182件(901名)、2021年154件(764名)、2022年185件(822名)、2023年211件(2,089名)と2021年までは減少していたが2022年、2023年は増加している。現在も細菌性食中毒病因の件数はトップである。

表 1. 細菌性食中毒病因物質と事件数の推移

件数 順位	1985年		1990年		2000年		2005年		2010年		2015年		2020年	
	病因	件数	病因	件数	病因	件数	病因	件数	病因	件数	病因	件数	病因	件数
1位	腸炎ビブリオ	519	腸炎ビブリオ	358	サルモネラ属	518	カンピロバクター*	645	カンピロバクター*	361	カンピロバクター*	318	カンピロバクター*	182
2位	ブドウ球菌	163	サルモネラ属	129	カンピロバクター*	469	サルモネラ属	144	サルモネラ属	73	ブドウ球菌	33	サルモネラ属	33
3位	サルモネラ属	82	ブドウ球菌	110	腸炎ビブリオ	422	腸炎ビブリオ	133	腸炎ビブリオ	36	サルモネラ属	24	ウエルシュ菌	23
4位	カンピロバクター*	50	カンピロバクター*	19	病原大腸菌	219	ブドウ球菌	63	病原大腸菌	35	病原大腸菌	23	ブドウ球菌	21

*カンピロバクター：カンピロバクター・ジェジュニ/コリ

(厚生労働省 食中毒統計資料より抜粋 病因は資料の記載通り)

5. 診断と検査

問診が診断のきっかけになることが多い。特に鶏肉の食歴が重要で、鳥刺しや表面を炙っただけの鶏のたたき、バーベキュー、焼き鳥などである。家族で同じ食事をとっても、小児だけ発症することは日常診療でよく経験する。血液や便の培養から菌を検出することが必須である。必ず抗菌薬投与前に検体を採取する。高熱、倦怠感、腹痛で受診し、下痢をしていない便検体でも菌の検出ができることがある。迅速検査として便の直接塗抹の Gram 染色でらせん菌を検出する方法が有用であり、感度 89%、特異度 99.7%であったとの報告もある¹⁴⁾ (図 1)。便培養は通常はカンピロバクター用の選択培地 (スキロー培地、CCDA 培地) を使用し、37℃の微好気環境でほとんどの *Campylobacter* 属が発育可能だが、42℃で培養することで他の常在菌の発育を抑制できることから、日常検査においては 42℃の微好気培養が推奨される¹⁵⁾。超音波では回腸末端から右側結腸または全結腸に層構造明瞭な浮腫性肥厚にリンパ節腫大を伴う。下部消化管内視鏡検査 (図 1-6 内視鏡—炎症性腸疾患 (IBD) との鑑別 図 2, p. 97 参照) では直腸から大腸全域、回腸末端に病変がおよび、粘膜の発赤、出血、びらんなどを呈する。最も典型的な所見は Bauhin 弁上の潰瘍で特異度も高いが回腸末端の潰瘍も認める¹⁶⁾。

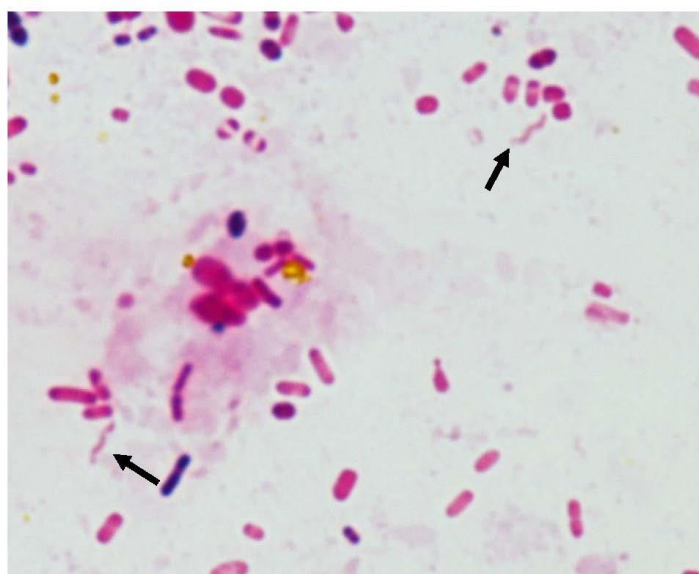
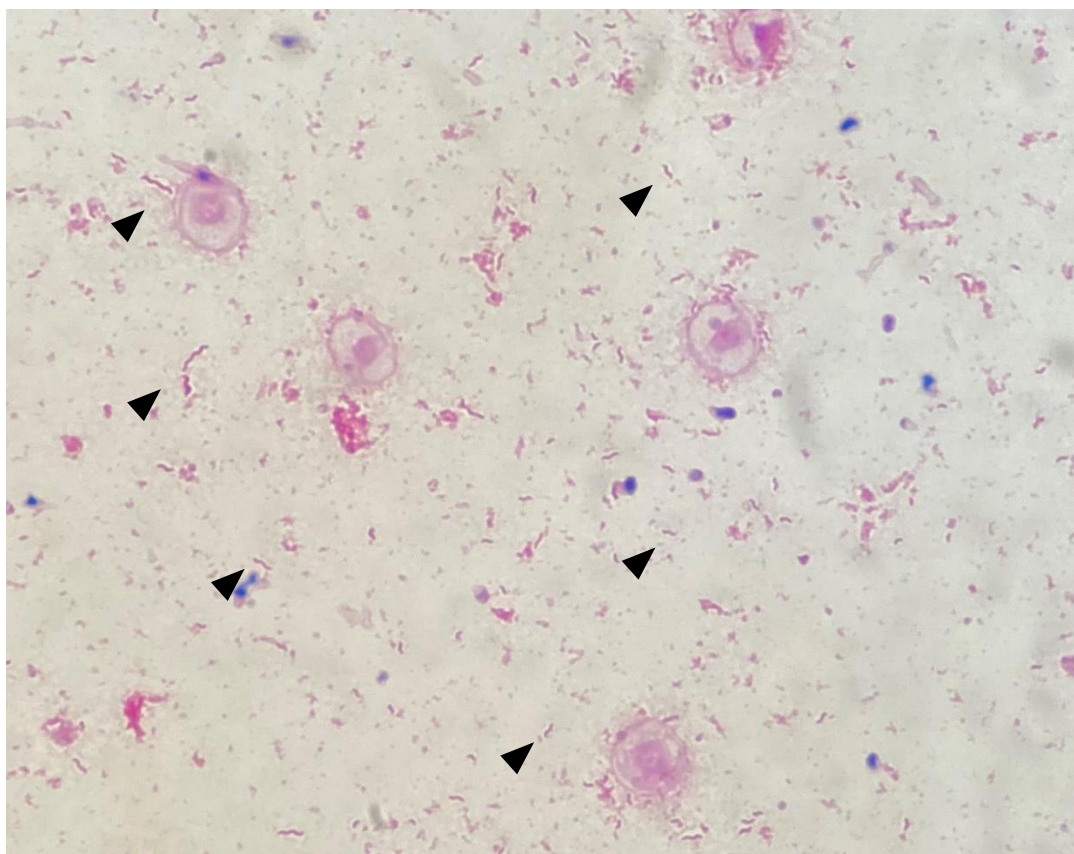


図 1: 便培養から *Campylobacter jejuni* が培養された便 Gram 染色

Gram 陰性に染色される seagull-shaped ならせん菌を認める▲, ➡

(写真提供/a: あいち小児保健医療総合センター総合診療科 樋口徹医師, b: 兵庫医科大学ささやま医療センター 山本智子臨床検査技師)

6. 治療, 予防, 予後

1) 治療

自然治癒するため経口補液, 対症療法が基本となる. 高熱, 強い腹痛や血便など重症例や免疫不全状態にあるものに対して抗菌薬投与を考慮する.

抗菌薬を投与する場合, 第一選択としてマクロライド系経口抗菌薬を選択する (表 2).

表 2 *C. jejuni*, *C. coli* への抗菌薬治療

一般名(略語)	販売名	用法・用量
クラリスロマイシン(CAM)	クラリス®, クラリシッド®	経口 1 回 5~7.5 mg/kg, 1 日 2~3 回(10~15 mg/kg/日, 最大 400 mg/日), 5 日間
ホスホマイシン(FOM) ^(注 1)	ホスミン®	1 回 10~40 mg/kg, 1 日 3~4 回(40~120 mg/kg/日, 最大 3000 mg/日), 5 日間

注 1: マクロライド系薬が投与できない場合

2) 予防

市販鶏肉の約 50¹⁷⁾~80%¹⁸⁾で *C. jejuni* が検出される. 加熱不十分な肉, 食肉製品を食べることで感染する. 予防として, 加熱不十分または未加熱の鶏肉などを食べない, 食肉を十分に加熱する(中心部を 75°C 以上で 1 分間以上加熱¹⁹⁾), 調理した包丁やまな板からの二次感染を予防するために, 鶏肉の調理に使用した包丁やまな板は, 生で食べる食材には使用しないこと, 冷蔵庫内においても, 生食食材と接触しないように保管することが重要である.

3) 予後

通常予後は良好で免疫不全症患者, Guillain-Barré 症候群や心筋炎などを合併した症例では死亡例の報告もある. デンマークの調査²⁰⁾では心筋炎の発生率は, *C. jejuni* 集団では 10 万人年あたり 16.1 人 (95%CI: 2.3~114.4) だったのに対し, 対照コホートでは 10 万人年あたり 1.6 人 (95%CI: 0.2~11.4) であった.

文献

- 1) 西野将司, 入江 工, 加藤俊介, 他: *Campylobacter jejuni* による胆嚢炎の 1 例. 日臨外会誌 2020; 81: 2117-2122.
- 2) WHO: *Campylobacter*. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/campylobacter> [閲覧日 2024 年 6 月 10 日]
- 3) 北見欣一, 森 貴幸, 伊藤麻美, 他: 可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症(MERS)を合併した *Campylobacter jejuni* 腸炎の 1 例. 小児診療 2017; 80: 1127-1130.
- 4) Oyazato Y, Shiihara T, Kusunoki S, et al.: A case of anti-GA1 antibody-positive Fisher syndrome with elevated tau protein in cerebrospinal fluid. Brain Dev 2012; 34: 329-332.
- 5) 塩見 梢, 川島幸子, 杉山由加里, 他: *Campylobacter jejuni* 感染を契機に発症した急性心筋炎の 1 例. 小児内科 2008; 40: 507-510.
- 6) Halpin AL, Gu W, Wise ME, et al.: Post-Campylobacter Guillain Barré Syndrome in the USA: secondary analysis of surveillance data collected during the 2009-2010 novel Influenza A (H1N1) vaccination campaign. Epidemiol Infect 2018; 146: 1740-1745.
- 7) Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2017;152:1042-1054.e1.

- 8) Berumen A, Lennon R, Breen-Lyles M, et al. Characteristics and Risk Factors of Post-Infection Irritable Bowel Syndrome After Campylobacter Enteritis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1855-1863.e1.
- 9) 山崎伸二: 細菌性腸管感染症 カンピロバクター腸炎. 臨と微生物 2013; 40: 135-140
- 10) Backert S, Hofreuter D: Molecular methods to investigate adhesion, transmigration, invasion and intracellular survival of the foodborne pathogen Campylobacter jejuni. J Microbiol Methods 2013; 95: 8-23.
- 11) Young KT, Davis LM, Dirita VJ: Campylobacter jejuni: molecular biology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol 2007; 5: 665-679.
- 12) 新井喜康, 工藤孝広: カンピロバクター腸炎. 小児内科 2020; 52 (増刊); 910-913.
- 13) 厚生労働省: 食中毒統計資料 年次別食中毒発生状況.
(ア) https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/04.html [閲覧日 2024年6月10日]
- 14) Wang H, Murdoch DR: Detection of Campylobacter species in faecal samples by direct Gram stain microscopy. Pathology 2004; 36: 343-344.
- 15) 原 祐樹: その他のグラム陰性桿菌. Medical Technology 2022; 50: 837-842.
- 16) 山本章二郎, 芦塚伸也, 河上 洋: 炎症性腸疾患診療にあたって注意すべき腸管感染症の内視鏡像. Gastroenterol Endosc 2021; 63: 18-30.
- 17) 西野由香里, 下島優香子, 福井理恵, 他: 東京都で流通する食肉における *Campylobacter jejuni/coli* の分離状況と薬剤感受性およびマクロライド耐性株の解析 (2010~2019). 食衛誌 2023; 64: 185-190.
- 18) 佐々木貴正, 米満研三, 百瀬愛佳, 他: 成鶏肉のカンピロバクターおよびサルモネラ汚染状況と株性状. 食衛誌 2023; 64: 117-122.
- 19) 厚生労働省 カンピロバクター食中毒予防について (Q&A).
(ア) https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/campylobacterqa.html [閲覧日 2024年6月10日]
- 20) Becker S, Ejlertsen T, Kristensen B, et al.: Is the incidence of perimyocarditis increased following Campylobacter jejuni infection? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 92792-9.

2. サルモネラ

Summary

- ▶非チフス性サルモネラ腸炎は非チフス性サルモネラ感染症の最も一般的な臨床像であり、嘔気、嘔吐、腹痛、水様性下痢または血便、発熱などの症状を認める。
- ▶潜伏期間は6～74時間(平均24時間)である。
- ▶非チフス性サルモネラ感染症は、菌血症、髄膜炎、関節炎・骨髄炎・筋炎、皮下膿瘍、心内膜炎、感染性動脈瘤、肺炎、膿胸、尿路感染症、眼内炎、リンパ節炎など多彩な臨床像をとる。
- ▶非チフス性サルモネラ腸炎は自然軽快する予後良好な疾患である。抗菌薬治療は有病期間を短縮させることではなく、*Salmonella* spp.の排菌期間が延長するため原則として行うべきではない。

1. 症状

Salmonella 属による感染症は、チフス性および非チフス性に大別されるが、本項でのサルモネラ腸炎は非チフス性 *Salmonella* 属による腸炎について解説する。サルモネラ感染症の症状は、宿主因子と血清型によって異なり、無症候性のものから腸炎、菌血症など幅広い臨床像をとる。腸炎が非チフス性サルモネラ感染症の最も一般的な臨床像で、突然の嘔気、嘔吐、腹痛で始まり、水様性下痢または血便を呈する。また、70%が発熱し、頭痛や倦怠感、筋肉痛といった非特異的な所見も認める。潜伏期間は6～74時間(平均24時間)であるがそれ以上のこともある¹⁾³⁾。

症状は無治療でも約1週間で自然に軽快するが、基礎疾患に免疫不全などのリスク因子がある場合や年少児では遷延する。サルモネラ腸炎での菌血症の合併は、地域、年齢、基礎疾患、血清型などにより差はあるものの、約1～7%と報告されている^{2,4,5)}。一方で、*Salmonella* 属による菌血症は腸炎を含めた局所感染を認めない Occult bacteremia としても発症する^{6,7)}。その他、サルモネラ感染症は髄膜炎、関節炎・骨髄炎・筋炎、皮下膿瘍、心内膜炎、感染性動脈瘤、肺炎、膿胸、尿路感染症、眼内炎、リンパ節炎など多彩な臨床像を呈する。

便からの *Salmonella* 属の排菌期間の中央値は症状軽快後7週である。5歳以下の小児ではさらに長く、40%が罹患後20週たっても排菌が続く。一方で成人や年長児では8週間以上排菌が続くことは少ないが、抗菌薬の使用があると排菌は持続する。

2. 病因

1) 病原微生物の基礎

Salmonella 属は腸内細菌科細菌に属する Gram 陰性桿菌で、*Salmonella enterica* と *S. bongori* の2種に分類される。ヒトへの病原性をもつのは主に *S. enterica* であり、*S. enterica* はさらに6つの亜種に分類される。また、古典的には *Salmonella* 属は血清型に基づいて分類され、菌体の表面にある O 抗原と鞭毛にある H 抗原の組み合わせで2,500以上の血清型が存在するがヒトへの感染と関連する血清型は100以下である。なお、菌名の表記は亜種まではイタリックで表記するが、血清型はイタリック体にせず、先頭文字を大文字で記載する。例えば、*Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Enteritidis となる。*Salmonella* Enteritidis や *Salmonella* ser. Enteritidis と表記してもよいことになっている¹⁾²⁾。

2) 病態とリスク因子

非チフス性 *Salmonella* 属は、様々な動物に感染し、ニワトリなどの鳥類やカメやヘビなどの爬虫類、その他家畜の腸管などにも保菌されている。ハエやダニなどの節足動物からも検出されており、自然界での伝播に参与している⁸⁾。保菌したペットやヒトとの接触は感染の原因となるが、中でもペットのカメはよくみられる感染源である。ペットを含めた動物との接触があった場合には、その後の手洗いが重要である。また、汚染された肉や加工食品を加熱が不十分な状態で摂取することでも感染する。加熱不十分な肉や卵などだけでなく、様々な食品がサルモネラ腸炎のアウトブレイクの原因になっている。

摂取する *Salmonella* 属の菌量により、潜伏期間、症状、重症度が異なる。非チフス性 *Salmonella* 属が健常成人に感染するには 10^{6-8} 個の菌の摂取が必要だが、乳幼児は脂肪の多い食品（チーズ、チョコレート、ピーナッツバターなど）と一緒に摂取するとさらに少ない菌量でも感染する⁹⁾。

宿主の防御機能が破綻することでも *Salmonella* 属に感染しやすくなる。例えば、胃酸（胃切除、胃腸吻合術後、迷走神経切断術後）、腸管粘液〔炎症性腸疾患（IBD）〕、腸内細菌叢（先行する抗菌薬投与）、オプソニン（鎌状赤血球症）、好中球（慢性肉芽腫症）、細胞性免疫〔臓器移植、後天性免疫不全症候群（acquired immunodeficiency syndrome : AIDS）、低栄養、ステロイド治療、IL-12 や IFN- γ のシグナル伝達異常〕、細網内皮系（溶血性貧血などによるヘモグロビンや鉄過剰状態や血液腫瘍による機能障害）は重要な防御因子およびその破綻によるサルモネラ感染のリスク因子である。その他、住血吸虫症、固形腫瘍、胆嚢疾患などもリスク因子として知られている²⁾。

3. 疫学

日本におけるサーベイランスは 5 類感染症定点把握対象疾患として「感染性胃腸炎」の対象疾患に含まれている。また食品衛生安全法に基づく食中毒統計調査が行われており病因物質別データで本菌による食中毒発生数が把握可能である¹⁰⁾。本調査によると、*Salmonella* 属による食中毒発生件数は、1990 年代から急増し、1999 年には 800 件以上のピークがあり、腸炎ビブリオと並んで日本の食中毒の主な原因となっていた（図 1）¹⁰⁾。

これに対し、1998 年に鶏サルモネラ症に対する不活化ワクチンが承認され、また同年に食品衛生法が改定された。これにより鶏卵の規格基準や表示基準（消費期限または品質保持期限や生食用の表示など）が定められ、温度管理や衛生管理も徹底されるようになった。合わせて卵選別包装施設（GP センター）での保管や洗卵なども含めた衛生管理要領（厚生省通知。卵選別包装施設の衛生管理要領。平成 10 年 11 月 25 日第 2674 号）や HACCP の考え方を取り入れた衛生管理（HACCP 導入の手引き書）¹¹⁾ や家庭における卵の衛生的な取り扱いに関する注意事項も公開された。これらの対策により、卵の *Salmonella* 属汚染は、対策前の 0.03% 程度¹²⁾ から、対策後の 0.003%¹³⁾ へと減少し、*Salmonella* 属による食中毒の件数は減少に転じた。その後、2005 年頃からはノロウイルスと *Campylobacter* 属が主な食中毒の原因となり、ここ約 10 年間は *Salmonella* 属による食中毒は年間約 30 件前後で横ばいである¹⁰⁾。

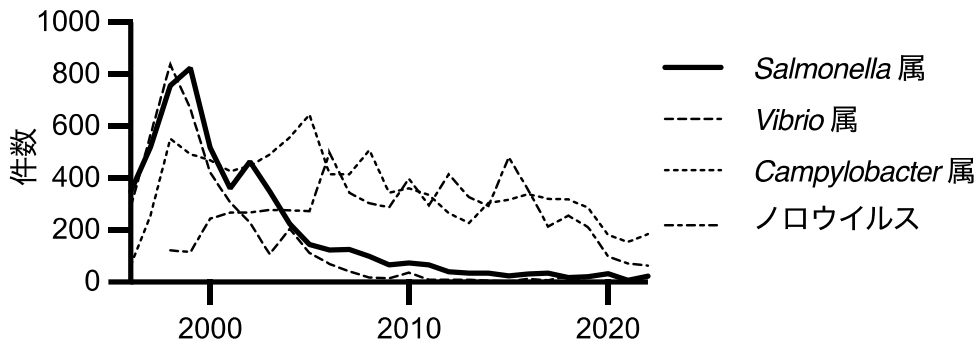


図1 主な病原微生物による食中毒発生件数の年次推移
(文献10より)

4. 診断と検査

臨床症状からサルモネラ腸炎を他の血便を伴う細菌性腸炎と鑑別することは困難であるが、詳細な病歴聴取（食歴、動物接触歴、海外渡航歴、周囲の流行状況など）から *Salmonella* 属を推測することは可能である。サルモネラ腸炎の診断のためには便培養が最も有用であり、正常の腸内細菌を抑制するために適切な選択培地の使用が必要となる。そのため、細菌検査室で適切な細菌検査が行われるように、便培養を提出する際には目的菌を明記することが重要である。また、非特異的な所見ではあるが、36～82%の症例で便中に好中球を認める¹⁴⁾。他の胃腸炎の原因となる微生物とともに *Salmonella* 属の検出が可能 multiplex PCR 検査も保険適用外であるが利用可能である。

5. 治療と予後

1) 治療

サルモネラ腸炎は、自然軽快する予後良好の疾患であるため、その治療は輸液、電解質補正が基本となる。原則として抗菌薬治療を行うべきではなく、それは有症状期間を短縮させることはなく、*Salmonella* 属の排菌期間が延長するためである^{15~18)}。

しかし、サルモネラによる合併症のハイリスク児、例えば表1に記したような基礎疾患がある場合や免疫抑制薬を使用中の場合、また、症状が強い場合や遷延するような場合も、有効性は示されていないものの抗菌薬での治療を考慮する。菌血症や腸管外感染を認める場合は抗菌薬治療の適応となる。菌血症を認めた場合には、心内膜炎、髄膜炎、骨髄炎などの他の播種性病変を検索すべきである。また、血液培養が陽性になった場合には、治療開始後も血液培養を繰り返し採取し、陰性を確認する³⁾。

サルモネラ感染症で使用できる第一選択薬となる抗菌薬には、アンピシリン (ABPC)、第三世代セファロスポリン、ST 合剤、フルオロキノロンがある (表2)。日本でも第三世代セファロスポリン耐性株やキノロン耐性株も報告されており^{19~21)}、感受性試験結果を確認する。なお、第一、第二世代セファロスポリンやセファマイシン系、アミノグリコシド系は *in vitro* で感受性があると報告されることがあるが、臨床的に効果が乏しいため使用は避ける¹⁾。CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) の抗菌薬感受性試験のための標準検査法にもこれらの薬剤に感受性があると表示すべきでないことと明記されている²²⁾。フルオロキノロンは小児では他の選択肢がない場合を除いて避けるべきである。アジスロマイシン (AZM) は第2選択薬である^{23~25)}。

表 1 非チフス性サルモネラ腸炎で抗菌薬治療を考慮するハイリスク小児

6か月以下
 AIDS
 悪性腫瘍
 脾摘患者
 原発性免疫不全
 慢性肝疾患
 溶血性貧血(特に鎌状赤血球症)
 低栄養
 免疫抑制薬使用者

(文献 1 より)

表 2 サルモネラ感染症に使用可能な抗菌薬 (原則としてサルモネラ腸炎に対しては使用しない)

一般名(略語)	販売名	用法・用量
アンピシリン(ABPC)	ビクシリン®	静注: 200~400 mg/kg/日 (最大量: 12 g/日) 分 4 3~14 日間
セフトリアキソン (CTRX)	ロセフィン®	静注: 75~100 mg/kg/日 (最大量: 4g/日) 分 1~2 3~14 日間*1
セフォタキシム(CTX)	クラフォラン®	静注: 100~300 mg/kg/日 (最大量: 12 g/日) 分 3~4 3~14 日間*2
シプロフロキサシン (CTFX)	シプロキサシ®	経口: 20~40 mg/kg/日 (最大量 1.5 g/日) 分 2 3~14 日間*3 静注: 20~30 mg/kg/日 (最大 0.8~1.2 g/ 日) 分 2~3 3~14 日間*3
ST 合剤	バクタ® バクトラミン®	経口: トリメトプリムとして 10 mg/kg/日 (最大量 160 mg/日) 分 2 3~14 日間
アジスロマイシン(AZM)	ジスロマック®	静注または経口: 10 mg/kg/日 (最大量 500 mg/日) 分 1 3 日間*4

*1 添付文書では 20~60 mg/kg/日 最大 120 mg/kg/日

*2 添付文書では小児最大量 150 mg/kg/日, 髄膜炎では 300 mg/kg/日

*3 小児は禁忌(炭疽, 複雑性尿路感染症を除く)

*4 小児は適応なし

2) 予防

非チフス性サルモネラ感染の予防のためには, ヒトに使用可能な非チフス性 *Salmonella* 属のワクチンはなく, 日常的な食中毒予防が重要となる. 肉などの *Salmonella* 属で汚染されている可能性のある食材を調理する際は, 適切な温度で管理し, 十分に加熱する. *Salmonella* 属は 54.4℃で 1 時間, 60℃で 15 分または 75℃で 1 分の加熱で死滅する^{1,2)}. 汚染された食材そのものだけでなく, 調理に使用した器具などの洗浄や手洗いが重要である. また, カメなどの保菌動物との接触後には流水と石けんあるいは擦式性アルコール製剤による手指衛生も大切である.

3) 予後

非チフス性サルモネラ腸炎は、通常は自然軽快する予後良好な疾患であるが、まれに慢性の下痢に移行する場合がある。ハイリスク患者では腸管外感染症への進展に注意が必要である。

ミニコラム

卵は *Salmonella* 属の原因として有名であるが、卵が *Salmonella* 属で汚染されるのは、ニワトリの糞便と一緒に卵殻に付着し表面から侵入する場合 (on egg) と、ニワトリの卵巣や卵管にすでに *Salmonella* 属を保菌しており、卵の形成過程で卵殻の内部に感染する場合 (in egg) がある。日本で流通している卵は、生食を前提にされているため、in egg 予防として生産の段階から衛生管理が行われており、鶏舎内で飼育されているニワトリの *Salmonella* 属保菌率は低い。さらに on egg 予防として流通前の卵殻の洗浄、殺菌も徹底されているため、鶏卵の *Salmonella* 属汚染は 0.003%程度と見積もられている¹³⁾。日本で安心して生卵を食べることができるのは、生産者や流通者のこうした努力のおかげである。

文献

- 1) Theresa J. Ochoa, Javier Santisteban-Ponce: Salmonella. In: Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, et al.: (eds) , Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8th ed, 2019:1066-1081.
- 2) Reller ME: *Salmonella* Species, In: Long SS, Prober CG, Fischer M, et al.(eds) , Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 6th et, 2022: 837-842.
- 3) American Academy of Pediatrics: Salmonella infections. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, et al.(eds), Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd ed, Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2021: 655-663.
- 4) Tamber S, Dougherty B, Nguy K: *Salmonella enterica* serovars associated with bacteremia in Canada, 2006-2019. Can Commun Dis Rep 2021; 47 : 259-268.
- 5) Tseng CF, Chiu NC, Huang CY, et al.: The epidemiology of non-typhoidal Salmonella gastroenteritis and Campylobacter gastroenteritis in pediatric inpatients in northern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2019; 52:449-455.
- 6) Akintemi OB, Roberts KB: Evaluation and management of the febrile child in the conjugated vaccine era. Adv Pediatr 2006; 53: 255-278.
- 7) Klein JO: Management of the febrile child without a focus of infection in the era of universal pneumococcal immunization. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 584-588.
- 8) Wales AD, Carrique-Mas JJ, Rankin M, et al.: Review of the carriage of zoonotic bacteria by arthropods, with special reference to Salmonella in mites, flies and litter beetles. Zoonoses Public Health 2010; 57: 299-314.
- 9) Blaser MJ, Newman LS. A review of human salmonellosis: I. Infective dose. Rev Infect Dis. 1982 Nov-Dec 1982;4(6):1096-106. doi:10.1093/clinids/4.6.1096
- 10) 厚生労働省:食中毒統計資料.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/04.html [閲覧日 ; 2024年6月10日]
- 11) HACCP 手引書作成委員会 : HACCP 導入の手引書 (HACCP の考え方を取り入れた衛生管理) . 第4版, 2020
<https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/000647023.pdf> [閲覧日 2024年6月10日]
- 12) 仲西寿男: サルモネラ,特に *Salmonella* Enteritidis 感染症の現状とその対策. 食衛誌 1993; 34: 318-322.

- 13) Esaki H, Shimura K, Yamazaki Y, et al.: National surveillance of *Salmonella* Enteritidis in commercial eggs in Japan. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 941-943.
- 14) Harris JC, Dupont HL, Hornick RB: Fecal leukocytes in diarrheal illness. *Ann Intern Med* 1972; 76: 697-703.
- 15) Aserkoff B, Bennett JV: Effect of antibiotic therapy in acute salmonellosis on the fecal excretion of salmonellae. *N Engl J Med* 1969; 281: 636-640.
- 16) Effect of neomycin in non-invasive salmonella infections of the gastrointestinal tract. Joint Project by Members of the Association for the Study of Infectious Disease. *Lancet* 1970; 2: 1159-1161.
- 17) Chiu CH, Lin TY, Ou JT: A clinical trial comparing oral azithromycin, cefixime and no antibiotics in the treatment of acute uncomplicated *Salmonella* enteritis in children. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 372-374.
- 18) Kazemi M, Gumpert TG, Marks MI: A controlled trial comparing sulfametboxazole-trimethoprim, ampicillin, and no therapy in the treatment of salmonella gastroenteritis in children. *J Pediatr* 1973; 83: 646-650.
- 19) Sasaki Y, Kakizawa H, Baba Y, et al.: Antimicrobial Resistance in *Salmonella* Isolated from Food Workers and Chicken Products in Japan. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10: 1541.
- 20) Ahmed AM, Ishida Y, Shimamoto T: Molecular characterization of antimicrobial resistance in *Salmonella* isolated from animals in Japan. *J Appl Microbiol* 2009; 106: 402-409.
- 21) Matayoshi M, Kitano T, Sasaki T, et al.: Resistance phenotypes and genotypes among multiple-antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar *Choleraesuis* strains isolated between 2008 and 2012 from slaughter pigs in Okinawa Prefecture, Japan. *J Vet Med Sci* 2015; 77: 705-710.
- 22) CLSI: M100: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing 33rd ed: 28, 2023.
- 23) Frenck Jr RW, Mansour A, Nakhla I, et al.: Short-course azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adolescents. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 951-957.
- 24) Chinh NT, Parry CM, Ly NT, et al.: A randomized controlled comparison of azithromycin and ofloxacin for treatment of multidrug-resistant or nalidixic acid-resistant enteric fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1855-1859.
- 25) Parry CM, Ho VA, Phuong LT, et al.: Randomized controlled comparison of ofloxacin, azithromycin, and an ofloxacin-azithromycin combination for treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:819-825.

3. 下痢原性大腸菌

Summary

- ▶腸管出血性大腸菌(EHEC)は志賀毒素を産生し、強い腹痛と血便を特徴とする腸炎と溶血性尿毒症症候群(HUS)を起こす。
- ▶EHEC の O 血清群は数多く存在するため、診断には志賀毒素の確認が必要である。
- ▶腸管病原性大腸菌(EPEC)や腸管凝集性大腸菌(EAEC)など多様な下痢原性大腸菌がみられ、同定には病原因子の検出が必要である。
- ▶大腸菌近縁菌種(*Escherichia albertii*)が新興下痢症原因菌として出現している。

大腸菌 (*Escherichia coli*) は遺伝的多様性が著明であり、腸管内に常在する非病原性の大腸菌、尿路感染症や菌血症・髄膜炎の原因となる腸管外病原性大腸菌、下痢症の原因となる下痢原性大腸菌 (diarrheagenic *E. coli*: DEC) に分けられる。表 1 に DEC の分類と主な病原因子を示す。腸管外病原性大腸菌は腸管内に保菌する株による内因性感染が多いが、下痢原性大腸菌は食材やヒト-ヒト感染による外因性感染が多い。

表 1 下痢原性大腸菌(DEC)と大腸菌近縁菌種 *Escherichia albertii* の主な病原因子

病原型 (pathotype)	おもな病原因子	
パソタイプ(病原型)として確立している DEC		
腸管病原性大腸菌	enteropathogenic <i>E. coli</i> (EPEC)	付着因子 Intimin (<i>eae</i>), LEE (locus of enterocyte effacement) ^a , 集束形成線毛 BFP (bundle-forming pilus) ^b
腸管毒素原性大腸菌	enterotoxigenic <i>E. coli</i> (ETEC)	LT (heat-labile enterotoxin) または ST (heat-stable enterotoxin), 付着因子は colonization factors (CFs) など多様
腸管侵入性大腸菌	enteroinvasive <i>E. coli</i> (EIEC)	IpaH (invasion plasmid antigen) または InvE (細胞侵入性遺伝子群の転写調節因子)
腸管出血性大腸菌	enterohemorrhagic <i>E. coli</i> (EHEC)	志賀毒素 (Stx1 または Stx2), LEE ^c
腸管凝集性大腸菌	enteroaggregative <i>E. coli</i> (EAEC)	転写調節因子 AggR ^d , 凝集付着線毛 AAF (aggregative adherence fimbriae), 毒素 Pic ^e
その他の DEC		
びまん性付着大腸菌	Diffuse adherence <i>E. coli</i> (DAEC)	afimbrial adhesion (Afa) や Dr などの付着因子
CDT 産生大腸菌	CDT-producing <i>E. coli</i> (CTEC)	細胞膨化致死毒素 CDT (cytolethal distending toxin)
CNF 産生大腸菌	Necrotoxigenic <i>E. coli</i> (NTEC)	細胞毒性壊死因子 CNF (cytotoxic necrotizing factor)
EAST-1 産生大腸菌	EAST-1-producing <i>E. coli</i>	耐熱性エンテロトキシン EAST-1 (enteroaggregative heat stable toxin 1) ^f
大腸菌近縁菌種		
	<i>Escherichia albertii</i>	付着因子 Intimin (<i>eae</i>), LEE (locus of enterocyte effacement), 細胞膨化致死毒素 CDT (cytolethal distending toxin), 志賀毒素 (Stx2f, Stx2a) ^g

^aⅢ型分泌系の遺伝子群。 ^bTypical EPEC のみが保有する。 ^cLEE をもたない株も存在する。 ^dAggR regulon をもたない atypical EAEC もみられる。

^e一部の株のみが産生する。 ^fEAEC の毒素として報告されたが EAEC 以外の株も保有している

I. 腸管出血性大腸菌 (EHEC)

1. 症状

潜伏期は2～9日の範囲で、3～5日が多い。頻回の水様性下痢と腹痛で発症し、下痢出現後1～2日で血便となり、新鮮血がみられることもある。強い腹痛としぼり腹が特徴的で、一部の患者では発熱や嘔吐を伴う¹⁾。まれに腸重積症や虫垂炎を合併し、消化管壊死・穿孔に至る場合もある。腸炎の症状は1～2週間で改善するが、6～15%に溶血性尿毒症症候群 (HUS) が出現する²⁾。

2. 病因

1) 病原微生物の基礎

EHEC の多くは大腸の粘膜細胞表層に微絨毛の消失と台座形成を特徴とする A/E (attaching and effacing) lesion を形成して強固に付着する。A/E lesion は、LEE (locus of enterocyte effacement) と呼ばれるゲノム領域にコードされるⅢ型分泌系 (Type Ⅲ secretion system, T3SS) の作用によって形成される。LEE にコードされる intimin が付着因子として重要であり、付着後に宿主細胞の細胞骨格が変化し台座構造の形成につながる。また、T3SS からはさまざまなエフェクター分子が宿主細胞内に放出され、アポトーシスの阻害あるいは誘導、上皮細胞間の細胞接着の破壊、細胞周期の阻害といった多様な現象が宿主組織に引き起こされる³⁾。

志賀毒素 (Shiga toxin : Stx, ベロ毒素) は最も重要な病原因子であり、染色体上のプロファージに存在する遺伝子 *stx* にコードされる。Stx は血清学的に異なる Stx1 と Stx2 に分けられ、Stx1 は赤痢菌 *Shigella dysenteriae* type 1 が産生する Stx と同一の抗原性をもつ。Stx2 は、Stx1 とアミノ酸レベルで 50～60%程度の相同性を示す。ヒト腎血管内皮細胞への細胞毒性は Stx2 の方が高く、Gb3 との親和性も強く、HUS を起こしやすい。Stx は N-グリコシダーゼ活性によってリボゾームの機能を阻害し、宿主細胞の細胞死を誘導する。

なお、LEE を保有しない EHEC も存在し、T3SS 以外の接着機構として O113 では STEC autoagglutinating adhesin (Saa)⁴⁾、O91 では immunoglobulin-binding protein G of *Escherichia coli* (EibG) が報告されている⁵⁾。

2) 病態とリスク因子

腸管内で産生された Stx は腸管粘膜細胞を傷害し出血性腸炎をもたらす。また A/E lesion 形成を介して起こる上皮細胞間の tight junction 破壊や腸管腔への好中球の浸潤に乗じた細胞間隙経路を通じて基底層に移行し、血流に到達する。その後、全身臓器に運ばれ、腎尿細管細胞、血管内皮細胞、神経細胞を傷害し、HUS や脳症を引き起こす。EHEC 感染症および HUS は幼児と高齢者に多く、重症化のリスク因子として年齢が重要である。

3. 疫学

EHEC 感染症は 3 類感染症として無症状病原体保有者も含めて全数把握されており、報告が開始された 1999 年以降は 2007 年が 4,617 人と最も多く、その後も 2019 年まで年間 3,500 人以上の報告がみられ減少傾向はみられなかった。2020 年は COVID-19 感染対策の影響もあり 3,094 人と減少したが、2021 年 3,243 人⁶⁾、2022 年 3,383 人⁷⁾、2023 年 3,811 人⁸⁾と再び増加傾向にある。届出数のうち約 1/3 が無症状病原体保有者である⁹⁾。2021 年の年齢階級別報告者数は、1～4 歳が最も多く、それに次いで 20～24 歳、さらに 70 歳以上が多くなっている¹⁰⁾。

集団食中毒の原因菌であり、1996 年堺市の学校給食による集団食中毒では、児童 7,889 人を含む 9,523 人が EHEC O157 に感染し、児童 3 人が死亡している¹¹⁾。2011 年には富山県で「ユッケ」を原因とする集団食中毒が起き、EHEC O111 が分離された 85 人中 5 人が死亡した¹²⁾。2019～2023 年の 5 年間の EHEC による食中毒は、年平均事件数 12 件、患者数 116 人で、それぞれ細菌性食中毒の 4.2%

と 2.1%を占めている¹³⁾。2014～2023 年の 10 年間の細菌性食中毒死亡例の 75.0% (12/16) が EHEC によるものである。

届出時点で HUS の記載のあった患者は、2018～2022 年の 5 年間で年平均 66 人であり、有症状者に占める割合は 2.9%であった⁹⁾。HUS 発症者数は 0～4 歳が最も多いが、発症率は 5～9 歳が最も高く、2022 年の年齢階級別発症率は 5～9 歳 5.2%、0～4 歳 5.0%、65 歳以上 2.6%、10～14 歳 2.4%の順であった⁹⁾。

わが国における 2019～2023 年 5 年間の EHEC 分離株の O 血清群の分布を図 1 に示す^{9, 14～17)}。O157 が 54.9%を占め最も多い。血清型は O157:H7 がほとんどで、Stx2 単独産生株と Stx1+Stx2 産生株が多い。次いで O26 が 15.3%で、O157 と対照的にほとんどが Stx1 単独産生株である。その他に O103, O111, O121, O91 O145 が比較的多く分離されるが、様々な O 血清群の株が検出されており、UT (untypable)の株も 4.7%みられている。

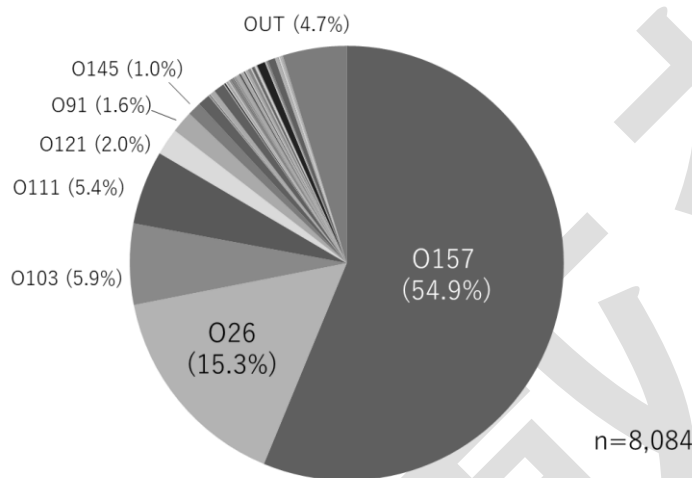


図 1 わが国の EHEC 分離株の O 血清群の分布 (2019～2023 年の 5 年間)

UT : untypable

(文献 9, 14～17 から著者作図)

4. 診断と検査

診断には便培養検査が必須であり、EHEC 感染症を疑う場合は Stx の検査を依頼する。検査室では、クロモアガー-STECC や CT-SMAC など EHEC 選択培地を用いて同定するが (保険適用あり)、選択培地に増殖しない EHEC も存在する。選択培地に増殖した大腸菌は、O 血清群を病原大腸菌免疫血清「生研」(デンカ株式会社)を用いて調べる (保険適用あり)。また、Stx 産生を IC 法、ラテックス凝集反応や ELISA 法で確認する (保険適用あり)。選択培地で検出されなくても、EHEC が強く疑われる場合は、一般的な大腸菌分離培地から多数のコロニーを釣菌または画線培養して、stx 遺伝子を PCR 法や LAMP 法で調べることが望ましい (保険未収載)¹⁸⁾。

検査室では EHEC に典型的な O 血清群でなくても Stx を産生する株が存在するため、O 血清群だけでは EHEC を否定できないことに注意が必要である。

迅速診断検査では、便から大腸菌 O157 抗原を検出する IC 法やラテックス凝集法、血清から大腸菌 O157 LPS 抗体を検出するラテックス凝集法などが利用できる (保険適用あり)。また、志賀毒素を便から直接検出する ELISA キットも発売されている (保険適用あり)。最近では、BD マックス™ PLUS

全自動核酸抽出増幅検査システムや FilmArray®などの全自動遺伝子検査機器を用いた、EHEC を含む腸管病原体の網羅的検出パネルが発売されており、今後普及が進むと考えられる（保険未収載）。

HUS 患者で EHEC が分離できなかった症例では、EHEC に多い O 血清群特異的抗体の上昇を確認すれば血清学的に EHEC 感染症を診断できる¹⁸⁾。国立感染症研究所細菌第一部で測定が可能である。

5. 治療, 予防, 予後

1) 治療

出血性腸炎に対しては、経口補水液を用いた脱水症予防が重要である。脱水の程度に応じて等張電解質輸液製剤を用いた経静脈輸液を積極的に行う（**2-1 経口補水療法, 経静脈輸液療法, p. 104** 参照）¹⁹⁾。適切な輸液療法によって HUS の出現頻度が減少することが報告されている^{20,21)}。止痢薬は EHEC の排出を阻害し、HUS 発症率を高めるため使用してはならない。わが国で行われた小児と成人を含む EHEC 感染症の集団ベースの症例対照研究では、OR 2.07 (95%CI 1.07-4.03) で止痢薬使用群のほうが HUS 発症が多くみられている²²⁾。整腸薬（乳酸菌・酪酸菌製剤）の有効性に関するエビデンスは少なく、前述の症例対照研究では HUS 発症の OR 0.86 (95%CI 0.46-1.61) と有意差はみられていないが、副作用が少ないため使用されることが多い。

抗菌薬療法については、海外ではアモキシシリン (AMPC)、ニューキノロン系薬、セファロスポリン系薬、ST 合剤などを用いた比較試験で、抗菌薬投与が HUS 発症率を上昇させることが報告されており、抗菌薬を使用しないことが推奨されている²³⁾。一方わが国では、下痢発症から早期 (1~3 日) の経口ホスホマイシン (FOM) 投与で小児の HUS 発症率が低下するという前方視的比較試験²⁴⁾や発症 5 日以内の FOM 投与で有意に HUS 発症率が低下するという症例対照多施設研究の報告²⁵⁾がある。一方、2017~2018 年にわが国で行われた前述の症例対象研究では、小児において、FOM 投与による HUS 発症リスク低下効果は有意ではなかった (OR 0.58, 95%CI 0.34-1.01)²²⁾。また、FOM 投与を発症 5 日以内に限定しても効果は明らかでなかった (OR 0.77, 95%CI 0.45-1.29)。しかし、HUS リスクの高い EHEC O157 による下痢症では OR 0.52 (95%CI 0.28-0.97) で有意な HUS 発症率の低下がみられている²²⁾。さらなる検討が必要であるが、小児では HUS 予防に FOM が有効である可能性がある (表 2)。

2) 予防

EHEC はウシが腸管に保菌しているため、牛肉の生食をしないこと、牛肉の加熱を十分に行うこと、未加熱の牛肉からの汚染を防ぐことが最も重要である。保育所では保菌者から接触感染で伝播するため、職員や児の手指衛生やトイレの清掃が必要となる。ビニールプールでの感染もみられるため、使用する水の塩素消毒を徹底する。

無症状病原体保菌者で除菌の必要がある場合は、感染拡大予防を目的に抗菌薬投与を考慮する¹⁹⁾。保菌していないことの確認方法を表 3²⁶⁾ に示す。登校 (園) は、有症状者の場合には、医師において感染のおそれがないと認められるまで出席停止とする。無症状病原体保有者の場合には、トイレでの排泄習慣が確立している 5 歳以上の小児は出席停止の必要はないが、5 歳未満の小児では 2 回以上連続で便培養が陰性になれば登校 (園) してよい^{27,28)}。

3) 予後

HUS は、①溶血性貧血 (破碎状赤血球を伴う貧血で Hb 10 g/dL 未満)、②血小板減少 (血小板数 15 万/ μ L 未満)、③急性腎傷害 (血清 Cr 値が年齢・性別基準の 1.5 倍以上) を三主徴とするが¹⁹⁾、HUS 発症初期には顔色不良や倦怠感がみられ、出血斑、紫斑、乏尿、無尿、浮腫が出現する。10~30% に頭痛、傾眠、幻視、意識障害、けいれんを症状とする脳症を合併し致命的となる。わが国で行われた後方視的コホート研究では、HUS 患者の 4.9% (30/615) が脳症を合併し、3.9% (24/615) が入院 3 か月以内に死亡している²⁹⁾。

HUS に対しては、適正な輸液、Ca 拮抗薬を中心とした降圧療法、透析療法が推奨されている¹⁹⁾。血漿交換療法や播種性血管内凝固 (DIC) を認めない場合の抗凝固療法の有効性は認められず勧められていない¹⁹⁾。脳症の治療は支持療法であり、全身管理下にけいれんに対する治療や頭蓋内圧降下療法を行う。HUS の腎後遺症として蛋白尿、腎機能低下、高血圧がみられ、約 20～40% が慢性腎臓病に移行するため、注意深い経過観察が必要である¹⁹⁾。

表 2 EHEC による下痢症で使用する際に推奨される抗菌薬

一般名(略語)	販売名	用法・用量
ホスホマイシンカルシウム水和物(FOM)	ホスミン®	40～120 mg /kg/日を 3～4 回に分け経口投与(最大 3,000 mg) 5 日間

表 3 EHEC を保菌していないことの確認方法

有症状者	抗菌薬投与あり	服薬中と服薬中止後 48 時間以上経過した時点での連続 2 回の検便で陰性
	抗菌薬投与なし	24 時間以上の間隔を置いた連続 2 回の検便で陰性
無症状病原体保有者		1 回の検便で陰性

(文献 26 より)

II. 腸管病原性大腸菌 (EPEC)

乳幼児の水様性下痢症の原因となる。血便はなく、発熱はまれにみられる。LEE を保有しており、intimin によって小腸粘膜細胞に付着し、HEp-2 細胞付着試験で局在性付着を呈する。プラスミド性の集束形成線毛 BFP (bundle-forming pilus) をもつ株を typical EPEC、もたない株を atypical EPEC とよび、typical EPEC のほうが強い症状を呈する。診断には便培養で分離した大腸菌の intimin 遺伝子 *eae* を PCR で検出する。わが国でも小児から比較的多く分離される。抗菌薬療法は推奨されていない。

III. 腸管毒素原性大腸菌 (ETEC)

小児・成人の水様性下痢症の原因となる。潜伏期は 1～3 日で、症状は 1～5 日続く。LT (heat-labile enterotoxin) または ST (heat-stable enterotoxin) を産生し、付着因子には多様性がある。LT はコレラ毒素に類似し、小腸粘膜細胞のアデニル酸シクラーゼを活性化し Cl⁻ の排泄を促し下痢を起こす。ST はグアニル酸シクラーゼを活性化して、同様の作用を起こす。旅行者下痢症の原因菌の中で最も検出頻度が高い。診断には便由来大腸菌の LT 遺伝子 *eltAB* または ST 遺伝子 *estA* を PCR で検出する。自然軽快するため抗菌薬は必須ではないが、成人の旅行者下痢症においてアジスロマイシン (AZM) とレボフロキサシン (LVFX) の有用性が報告されている³⁰⁾。

IV. 入性大腸菌 (EIEC)

粘血便を主体とする下痢症で発熱を伴う。赤痢菌と同様の機序で腸粘膜細胞に侵入し、炎症性腸炎を起こす。DEC の中では分離頻度は少ない。診断には便由来大腸菌の侵入因子 IpaH または InvE の遺伝子を PCR で検出する。抗菌薬治療については定まっていない。

V. 凝集性大腸菌 (EAEC)

水様性下痢を呈し、血便はみられない。発熱を伴うこともある。凝集付着線毛 AAF (aggregative adherence fimbriae) によって腸管粘膜細胞に付着し、バイオフィルムを形成する。HEp-2 細胞付着試験ではレンガ積み状の特徴的な凝集性付着を呈する。一部の株は Pic などの細胞毒素を産生する。病原因子の発現を制御する転写調節因子 AggR regulon をもつ株を typical EAEC, もたない株を atypical EAEC とよんでいるが、いずれも遺伝的多様性が顕著である。発展途上国の乳幼児の持続性下痢症の原因となるとともに、先進国でも小児・成人の下痢症の原因菌になっていることが前方視的研究で報告されている³¹⁾。わが国でも比較的多く分離され³²⁾、集団感染事例も報告されている。わが国では O126:H27, O111:H21, O86a:H27 などの古典的系統に加えて、尿路病原性大腸菌 O25:H4/ST131 が AggR や AAF の遺伝子を獲得して EAEC の新たな系統として出現したことが報告されている³³⁾。Typical EAEC の診断には便由来大腸菌の AggR 遺伝子を PCR で検出する。抗菌薬療法は推奨されていない。

VI. *Escherichia albertii*

E. albertii は大腸菌の近縁菌種として 2003 年に新たに命名された新興下痢症原因菌である。水様性下痢と腹痛を呈し、まれに血便や発熱を伴うことがある。LEE を保有しており intimin で腸管粘膜に付着し、細胞膨化致死毒素 (cytolethal distending toxin : CDT) を産生することで宿主に下痢を引き起こす可能性が示唆されている。Stx2f などの志賀毒素を産生する株が存在する³⁴⁾。わが国でも多数の食中毒や集団感染の原因菌として分離されている³⁵⁾。乳糖非分解であるが生化学的検査で大腸菌との鑑別が困難であり、確定診断には特異的プライマーを用いた multiplex PCR 法が利用されている。抗菌薬療法については定まっていない。

ミニコラム

2011 年にドイツを中心とした欧州で、感染者 3,793 人、死亡者 53 人のアウトブレイクを起こした EHEC O104 : H4 は、EAEC が *stx* を獲得したハイブリッド株であった³⁶⁾。このようなハイブリッド株は、過去にわが国でも O86:HNM として 3 歳の死亡例から検出されている³⁷⁾。さらにこの EHEC O104 : H4 は基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) CTX-M-15 を産生しており、下痢原性大腸菌の中で病原遺伝子や薬剤耐性遺伝子の水平伝播が活発に進んでいることが示唆される。

文献

- 1) 明神翔太: 大腸菌. 日本小児感染症学会(編), 日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2023. 東京医学社, 2023: 157-161.
- 2) Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL: Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1073-1086.
- 3) Stevens MP, Frankel GM: The Locus of Enterocyte Effacement and Associated Virulence Factors of Enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr* 2014; 2:EHEC-0007-2013.
- 4) Paton AW, Srimanote P, Woodrow MC, et al.: Characterization of Saa, a novel autoagglutinating adhesin produced by locus of enterocyte effacement-negative Shiga-toxigenic *Escherichia coli* strains that are virulent for humans. *Infect Immun* 2001; 69: 6999-7009.

- 5) Lu Y, Iyoda S, Satou H, et al.: A new immunoglobulin-binding protein, EibG, is responsible for the chain-like adhesion phenotype of locus of enterocyte effacement-negative, shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Infect Immun* 2006; 74: 5747-5755.
- 6) 国立感染症研究所: 発生動向調査年別一覧 (全数把握) . <https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/11528-report-ja2021-10.html> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 7) 国立感染症研究所: IDWR 速報データ 2022 年第 52 週. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/data/11740-idwr-sokuho-data-j-2252.html> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 8) 国立感染症研究所: IDWR 速報データ 2023 年第 52 週. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/data/12442-idwr-sokuho-data-j-2352.html> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 9) 国立感染症研究所: 腸管出血性大腸菌感染症 2023 年 3 月現在. 病原微生物検出情報 (IASR) 2023; 44: 67-68.
- 10) 国立感染症研究所: 感染症発生動向調査事業年報 2021 年. Available at: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2270-idwr/nenpou/11638-syulist2021.html>. [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 11) 堺市 : 堺市学童集団下痢症報告書 . <https://www.city.sakai.lg.jp/kenko/shokuhineisei/shokuchudokuyobo/hokokusho/index.html> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 12) 国立感染症研究所: 腸管出血性大腸菌 O111 集団食中毒事例疫学調査の概要. 病原微生物検出情報 (IASR) 2012; 33: 118.
- 13) 厚生労働省 : 食中毒統計資料 . https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/04.html#j4-2. [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 14) 国立感染症研究所. 腸管出血性大腸菌感染症 2019 年 3 月現在. 病原微生物検出情報 (IASR) 2019; 40: 71-72.
- 15) 国立感染症研究所. 腸管出血性大腸菌感染症 2020 年 3 月現在. 病原微生物検出情報 (IASR) 2020; 41: 65-66.
- 16) 国立感染症研究所. 腸管出血性大腸菌感染症 2021 年 3 月現在. 病原微生物検出情報 (IASR) 2021; 42: 87-89.
- 17) 国立感染症研究所. 腸管出血性大腸菌感染症 2022 年 3 月現在. 病原微生物検出情報 (IASR) 2022; 43: 103-104.
- 18) 国立感染症研究所: 腸管出血性大腸菌 (EHEC) 検査・診断マニュアル. 2019 年 9 月改訂. <https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/EHEC20190920.pdf> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 19) 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン作成班 (編) : 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン. 五十嵐 隆 (統括責任者), 東京医学社, 2014.
- 20) Ake JA, Jelacic S, Ciol MA, et al.: Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion. *Pediatrics* 2005; 115: e673-680.
- 21) Hickey CA, Beattie TJ, Cowieson J, et al.: Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 884-889.
- 22) Myojin S, Pak K, Sako M, et al.: Interventions for Shiga toxin-producing *Escherichia coli* gastroenteritis and risk of hemolytic uremic syndrome: A population-based matched case control study. *PLoS One* 2022; 17: e0263349.
- 23) Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, et al.: Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infection, Antibiotics, and Risk of Developing Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 1251-1258.
- 24) Ikeda K, Ida O, Kimoto K, et al.: Effect of early fosfomycin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Clin Nephrol* 1999; 52: 357-362.
- 25) Tajiri H, Nishi J, Ushijima K, et al.: A role for fosfomycin treatment in children for prevention of haemolytic-uraemic syndrome accompanying Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 586-589.

- 26) 厚生労働省：感染症の病原体を保有していないことの確認方法について. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000117059.pdf> [閲覧日；2024年6月10日]
- 27) こども家庭庁：保育所における感染症対策ガイドライン（2018年改訂版）. 2023（令和5）年5月一部改訂 https://www.cfa.go.jp/assets/contents/node/basic_page/field_ref_resources/e4b817c9-5282-4ccc-b0d5-ce15d7b5018c/a4894eba/20230720_policies_hoiku_25.pdf [閲覧日；2024年6月10日]
- 28) 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会：学校，幼稚園，認定こども園，保育所において予防すべき感染症の解説. 2023年5月改訂版. https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/yobo_kansensho_20230531.pdf [閲覧日；2024年6月10日]
- 29) Myojin S, Michihata N, Shoji K, et al.: Prognostic factors among patients with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome: A retrospective cohort study using a nationwide inpatient database in Japan. *J Infect Chemother* 2023; 29: 610-614.
- 30) Sanders JW, Frenck RW, Putnam SD, et al.: Azithromycin and loperamide are comparable to levofloxacin and loperamide for the treatment of traveler's diarrhea in United States military personnel in Turkey. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 294-301.
- 31) Cohen MB, Nataro JP, Bernstein DI, Et al.: Prevalence of diarrheagenic *Escherichia coli* in acute childhood enteritis: a prospective controlled study. *J Pediatr* 2005; 146: 54-61.
- 32) Tokuda K, Nishi J, Imuta N, et al.: Characterization of typical and atypical enteroaggregative *Escherichia coli* in Kagoshima, Japan: biofilm formation and acid resistance. *Microbiol Immunol* 2010; 54: 320-329.
- 33) Imuta N, Ooka T, Seto K, et al.: Phylogenetic Analysis of Enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC) Isolates from Japan Reveals Emergence of CTX-M-14-Producing EAEC O25:H4 Clones Related to Sequence Type 131. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 2128-2134.
- 34) Ooka T, Seto K, Kawano K, et al.: Clinical significance of *Escherichia albertii*. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 488-492.
- 35) 大岡唯祐：新興下痢症原因菌 *Escherichia albertii*. *日食微生物会誌* 2017; 34:151-157.
- 36) Brzuszkiewicz E, Thürmer A, Schuldes J, et al.: Genome sequence analyses of two isolates from the recent *Escherichia coli* outbreak in Germany reveal the emergence of a new pathotype: Entero-Aggregative-Haemorrhagic *Escherichia coli* (EAHEC). *Arch Microbiol* 2011; 193:883-891.
- 37) Iyoda S, Tamura K, Itoh K, et al.: Inducible stx2 phages are lysogenized in the enteroaggregative and other phenotypic *Escherichia coli* O86:HNM isolated from patients. *FEMS Microbiol Lett* 2000; 191:7-10.

4. エルシニア

Summary

- ▶エルシニア腸炎の原因菌は *Yersinia enterocolitica*(腸炎エルシニア), *Yersinia pseudotuberculosis*(仮性結核菌)の2種類ある。
- ▶他の細菌性腸炎の原因菌と異なり, 低温で増殖するため, 冷蔵保存が発症のリスクとなりうる。
- ▶回腸末端炎をきたすため, 急性虫垂炎に間違われることがしばしばある。
- ▶腸炎症状に加え, 発疹を伴うこともあり, 川崎病の診断基準を満たす場合もある。
- ▶他の細菌性腸炎と同様に, 免疫正常者の腸炎に対しては抗菌薬を必要とせず, 対症療法で十分である。

1. 症状

Yersinia enterocolitica (腸炎エルシニア) の主症状は典型的には年少児における発熱と下痢である。年長児と成人では偽虫垂炎症候群 (発熱, 右下腹部に局限する圧痛, 白血球増多) がみられる。2004年に奈良県内の保育所で発生した *Y. enterocolitica* O8 群による集団感染事例では, 患児 40 名中 13 名が入院した¹⁾。発熱は 100% でみられ, そのうち 52% は 39°C 以上の高熱を認めた。56% で回腸末端付近の強い腹痛があり, 下痢 37%, 嘔吐 12% であった。乳児や免疫抑制薬, 慢性鉄過剰症のある小児ではしばしば菌血症が生じる。合併症として, 結節性紅斑, 多型紅斑, IgA 腎症・急速進行性糸球体腎炎, 反応性関節炎, 溶血性貧血, 血小板減少症などがある。反応性関節炎は免疫複合体が関与するので, 罹患部位には菌の増殖はみられない。IgA 腎症は病理組織所見により, ステロイドを含めたカクテル療法が選択される。

Yersinia pseudotuberculosis (偽結核菌) : *Y. pseudotuberculosis* 5a に集団感染した小中学 478 名の臨床症状は, 発熱 (86.4%), 発疹 (73.8%), 腹痛 (66.7%), 嘔気・嘔吐 (63.4%) であった²⁾。 *Y. pseudotuberculosis* の主要 3 徴候は, 腹痛・猩紅熱様発疹・腹部症状となる。回盲部腸間膜リンパ節炎や末端回腸炎による偽虫垂炎症候群も呈する。発熱は平均 8.3 日であり, 二峰性ないし三峰性の場合もある³⁾。発疹は四肢を中心に顔面・胸部などに小丘疹や斑状紅斑がみられ, 猩紅熱様, 麻疹・風疹様, 多形滲出性紅斑様など様々ある。急性期に眼球結膜充血, 莓舌, 頸部リンパ節腫脹, 回復期に四肢末端落屑といった川崎病症状を呈し, 冠動脈拡張をきたす症例もあり, 12.8% に認められた³⁾。川崎病の診断基準を満たせば, γ グロブリン大量療法とアスピリン投与を行う。

合併症として, 急性尿細管間質性腎炎による急性腎不全もあり, 11.0% の頻度であった。そのうちの約半数は非乏尿性腎不全であった。同じ病原体でありながら, 同胞で異なる病状を呈する報告もある⁴⁾。腹部超音波検査で腎腫大と腎実質が高輝度の増強, Ga シンチグラフィーで腎臓への集積が診断の補助となる。急性腎不全に対して水・電解質管理を十分行い, 症例によっては透析療法を要する。

2. 病因

1) 病原微生物の基礎

Yersinia 属は腸内細菌目の通性嫌気性 Gram 陰性桿菌であり, ヒトに病原性を有するのは, *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Yersinia pestis* (ペスト菌) の 3 種である。わが国における

ペストは、1926年に横浜での発生を最後に、1927年以降は国内発生がない。腸管感染症の原因となる *Y. enterocolitica* と *Y. pseudotuberculosis* の2種の *Yersinia* 菌が、エルシニア腸炎を引き起こす。

Y. enterocolitica は通常培地で十分に成長するが、生育至適温度は28～29℃と通常細菌よりやや低温であり、低温下（1～5℃）でも生育可能であるので、*Y. enterocolitica* に汚染された食品は冷蔵庫で菌が増殖することになる。O抗原の違いで60以上の血清型に分類されている。米国と同様にO3型の頻度が高いが、1980年代後半から、菌血症を起こしやすいO8型が増加している。

Y. pseudotuberculosis の生育至適温度も *Y. enterocolitica* と同様、28～29℃であり、低温下（1～5℃）でも生育可能である。*Y. pseudotuberculosis* もO抗原により1～15の血清群に分類され、血清群1～7群および10群が病原性を示す。欧州では1aおよび3群の分離頻度が大半であるのに対し、わが国では4b・5a・5b群が分離される。

2) 病態とリスク

Y. enterocolitica は主に汚染された豚肉などの食品の摂取による経口感染（食中毒）、*Y. pseudotuberculosis* は汚染された食用水による経口感染が主となる。いずれも小腸のM細胞を通過して粘膜固有層に侵入し、回腸に粘膜潰瘍を引き起こす。Peyer 版やリンパ濾胞で増殖して炎症を惹起し、腸間膜リンパ節に移行して増殖する。通常は胃腸炎や腸間膜リンパ節炎に留まるが、菌血症を起こして全身に播種することもあり、拡散した感染臓器に化膿性病変を認める場合もある⁵⁾。

Y. enterocolitica は耐熱性下痢原性毒素（*Yersinia* heat-stable toxin : Yst）を有しており、7～14日間持続する下痢をきたす⁵⁾。ときに右下腹部に限局する腹痛（偽虫垂炎症候群）を起こし、虫垂炎と誤診され切除術を施行されることもある。

Y. pseudotuberculosis はスーパー抗原活性を有する YPM（*Yersinia pseudotuberculosis* derived mitogen）といった毒素を産生し、抗原受容体をもつT細胞が活性化され、炎症性サイトカインの産生亢進を惹起する⁶⁾。

3. 疫学

Y. enterocolitica は1939年に小児腸炎患者から初めて分離培養された⁷⁾。わが国では1971年にヒトの下痢症患者から初めて分離培養されている⁸⁾。

エルシニア腸炎の発生頻度は、全数把握疾患でなく、明確なサーベイランスシステムがないため不明であるが、*Y. enterocolitica* は地方衛生研究所・保健所から年間20～40例の報告がある。発症年齢は幅広いが、3歳以下の乳幼児が多く、男児に罹患しやすい傾向がある。2005～2017年に都立病院で *Y. enterocolitica* が70例検出され、10歳以下が67.1%、11～15歳が15.7%であり、小児科領域で83%程度を占めていた⁹⁾。潜伏期間は典型的には4～6日であるが、1～14日と幅がある。症状消失後14～97日（平均42日）糞便中に排菌が持続するため、無症候性に保菌状態が遷延していることがある¹⁰⁾。

Y. pseudotuberculosis は1883年に結核性髄膜炎患者の膿を接種したモルモットの結核様病変から分離されたのが最初の報告である¹¹⁾。わが国では1913年に初めてヒトの敗血症患者から分離された。1981年岡山県で *Y. pseudotuberculosis* の集団感染が国内で初めて確認され、泉熱とよばれていた発熱・発疹症状を呈する原因として明らかになった。潜伏期間は2～20日（平均8日）、1～2か月排菌する場合があります、*Y. enterocolitica* と類似する。

Y. enterocolitica は哺乳類をはじめ、爬虫類・魚類、土壌・河川水などの環境中に広く分布する。特にブタ・イヌにはヒトに病原性を示す *Y. enterocolitica* を高率に保菌しており、汚染された豚肉の加熱調理不足は感染源として重要である

Y. pseudotuberculosis の野生株は偶蹄類（シカ・エルク・ヤギ・ヒツジ・ウシ）、げっ歯類（ネズミ・リス・ビーバー）、ウサギおよび鳥類から分離される。*Y. pseudotuberculosis* の感染源は、汚染

された湧き水・井戸水から経口感染であり，飲用水の主要な汚染源は野ネズミなどのげっ歯類や，これを捕食するタヌキが考えられている．乳幼児は少量の経口摂取でも発症する可能性がある．

4. 診断と検査

検査診断は，①一般培養細菌検査（糞便・血液・腸間膜リンパ節などの検体），また②血清凝集素価，③YPM抗体価，④核酸増幅検査（糞便・血液からの抽出検体；PCR法，LAMP法）を用いて診断する以下に詳細を記載する．

1) 培養検査による分離同定

Yersinia 属の至適発育温度は 28℃前後である．24 時間培養では集落が小さいため，48 時間培養が推奨されている．効率よく *Yersinia* 菌を分離するには，*Yersinia* 属選択培地である CIN (Cefsulodin-Irgasan-Novobiocin Agar) 寒天培地 (30℃，2 日間) とリン酸緩衝液を用いた 4℃での低温増菌法を併用する．便培養は発症して 2 週間くらいは検出可能であり，*Y. pseudotuberculosis* の分離同定には数週間の培養期間をしばしば要する¹²⁾．保険適用は培養検査のみなので，便培養が一般的である．問題は検査に時間がかかり，感度は 30～40%と高くないことである．便中 *Y. enterocolitica* PCR 検査を基準とした培養検査感度は 27.0%，特異度 99.1%との報告があった¹³⁾．

2) 血清凝集素価

菌体に存在するリポ多糖体である O 抗原に対する凝集素を測定する．発症後 1～4 週間で凝集素価の上昇を認め，40 日前後でピークとなる．ペア血清で 4 倍以上の上昇により診断する．単回血清でも 160 倍以上でエルシニア感染を疑う．*Y. enterocolitica* と *Y. pseudotuberculosis* は互いに交差反応したり，*Brucella* 属，*Vibrio* 属，*Salmonella* 属 *Escherichia coli* など他の細菌とも交差反応があるので，結果の解釈には注意が必要である⁵⁾．培養検査を基準とした *Y. pseudotuberculosis* 血清検査感度は 75%，特異度は 17%と報告されている¹²⁾．

3) 抗 YPM 抗体価 (*Y. pseudotuberculosis*)

精製したリコンビナント YPM 蛋白を抗原として，マイクロプレート上に固相し，ELISA 法にて吸光度測定し，血清 IgG 抗体価を検査する¹⁴⁾．陽性コントロールと陰性コントロールとして健常者の血清も同時に測定して判定する．急性期に比較して回復期に 4 倍以上の上昇を認めれば，検査陽性と判定する．

4) 核酸増幅検査法 (PCR 法，LAMP 法)

血液や糞便検体から DNA を抽出し，*Y. enterocolitica* に特異的な染色体上の *ail* 遺伝子，*yst* 遺伝子を，*Y. pseudotuberculosis* に特異的な染色体上の YPM 遺伝子を，*Yersinia* 属の染色体上にある *inv* 遺伝子などを PCR 法あるいは LAMP 法¹⁵⁾ により検出が可能である．16 名の *Y. pseudotuberculosis* 急性期患者の検討では，LAMP 法は培養・血清学的検査に比較して，早期に診断が可能であり，検査時間は PCR 法に比べても短時間で結果が判明する利点を示していた¹²⁾．培養検査を基準とした *Y. pseudotuberculosis* LAMP 検査感度は 100%，特異度は 67%と報告されている¹²⁾．

5. 治療，予防，予後

1) 治療^{16, 17)} (表 1)

Y. enterocolitica あるいは *Y. pseudotuberculosis* にしても，エルシニア腸炎の症状は発熱・腹痛・下痢といった腸炎症状であり，対症療法にて自然軽快することが多い．腸炎症状により，経口摂取できない場合は輸液を必要とする．乳幼児・高齢者での菌血症，腸管外感染をきたしたものの，基礎疾患に免疫不全がある者，重症例と判断した場合に抗菌薬療法を行う．抗菌薬投与前には便培養，必要に応じて血液培養を採取する．

Y. enterocolitica はβ-ラクタマーゼを産生するため、ペニシリンや第1世代セファロスポリンに対して感受性が低い。治療薬としてはST合剤、シプロフロキサシン（CPFX）を経口または点滴静注する。代替治療薬として、セフトリアキソン（CTRX）またはゲンタマイシン（GM）を投与する。8歳以上で効果なければ、ドキシサイクリン（DOXY）1日2回＋〔トブラマイシン（TOB）またはGM〕も選択肢である。

Y. pseudotuberculosis においてマクロライド系抗菌薬以外には高い感受性を示し、治療薬としてはペニシリンやセファロスポリンが推奨される。内服治療薬であればアモキシシリン（AMPC）あるいはノルフロキサシン（NFLX）が選択される。内服困難な場合にはCTRXまたはアンピシリン（ABPC）を点滴静注¹⁸⁾により投与する。

2) 予防

エルシニア感染症は経口感染であり、予防に重要なことは食品の安全な調理法と取り扱いを徹底することである。豚肉や腸は感染源となり、冷蔵庫で保存していても大腸菌と異なり死滅せず、むしろ低温増菌されやすい状況になっている。また汚染された水、未処理の井戸水、山水の摂取を避け、動物と接触した後や生肉を扱った後は石けんで十分に手洗いし、流水でしっかり洗い流すことが大切である。生肉を扱った台所の調理用具は洗剤や熱湯で殺菌処理し清潔に保つ⁵⁾

3) 予後

乳幼児症例、敗血症例、冠動脈瘤をきたした症例、免疫不全症例では注意を要する。基礎疾患のない症例では一般的に予後良好である。急性腎不全症例の約1割で透析を要するが、通常短期間で軽快している⁵⁾

表1 治療薬一覧

一般名(略語)	販売名	用法・用量
アモキシシリン(AMPC)	ワイドシリン [®] サワシリン [®]	経口: 20~50 mg/kg/日(最大量: 4 g/日)分 2~3
アンピシリン(ABPC)	ピクシリン [®]	点滴: 50~200 mg/kg/日(最大量: 8 g/日)分 3~4 5日間
セフトリアキソン(CTRX)	ロセフィン [®]	点滴: 50~100 mg/kg/日(最大量: 4 g/日)分 1~2
ドキシサイクリン(DOXY)	ビブラマイシン [®]	8歳以上, 経口・点滴: 2~4 mg/kg/日(最大量: 200 mg/日)分 2. 体重 45 kg 以上は成人量で投与
ゲンタマイシン(GM)	ゲンタシン [®]	点滴・筋注: 3~7.5 mg/kg/日, 分 3 または 5~7.5 mg/kg/日, 分 1 測定した血中濃度で次の投与量を決める
トブラマイシン(TOB)	トブラシン [®]	点滴・筋注: 6~7.5 mg/kg/日, 分 3~4 または 5~7.5 mg/kg/日, 分 1(最大量: 180 mg/日) 測定した血中濃度で次の投与量を決める
ノルフロキサシン(NFLX)	小児用バクシダール [®] 錠 50mg	経口: 6~12 mg/kg/日(最大量: 800 mg/日)分 3 ^{*1}
シプロフロキサシン (CPFX)	シプロキサ [®]	経口: 20~40mg/kg/日(最大量: 1.5 g/日)分 2 ^{*2} 点滴: 20~30 mg/kg/日(最大量: 1.2 g/日)分 2~3 ^{*2}
ST合剤(トリメトプリム/ス ルファメトキサゾール)	バクタ [®] バクトラミン [®]	経口;トリメトプリムとして 8~12 mg/kg/日 (最大量;トリメトプリムとして 300 mg/日)分 2

*1: 乳児には投与しない

*2: エルシニアには小児適応なし

文献

- 1) Sakai T, Nakayama A, Hashida M, et al.: Outbreak of food poisoning by *Yersinia enterocolitica* serotype O8 in Nara prefecture: the first case report in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 257-258.
- 2) 豊川安延, 大友良光, 秋山 有, 他: 青森県野辺地町における *Yersinia pseudotuberculosis* 血清型 5a 菌による集団感染症. *感染症誌* 1993; 67: 36-44.
- 3) 武田修明: エルシニア感染症. *小児診療* 2001; 64: 1030-1035.
- 4) 新妻隆広, 大日方 薫, 松永展明, 他: *Yersinia pseudotuberculosis* 感染症の同胞例: 急性脳症・腎不全をきたした弟および川崎病症状を呈した姉. *小児感染免疫* 2010; 22: 211-216.
- 5) 檜垣 (狩野) 博嗣: エルシニア感染症. *小児内科* 2020; 52 (増刊): 893-890.
- 6) 武田修明: エルシニア感染症の多彩な症状と合併症. *小児感染免疫* 2017; 29: 67-72.
- 7) Frederiksen W: A study of some *Yersinia pseudotuberculosis*-like bacteria ("Bacterium enterocolitica" and "PasteurellaX"). In: *Proceedings of the XIV Scandinavian Congress of Pathology and Microbiology*, Oslo University Press, 1964; 103-104.
- 8) Zen-Yoji H, Maruyama T: The first successful isolations and identification of *Yersinia enterocolitica* from human cases in Japan. *Jpn J Microbiol* 1972; 16: 493-500.
- 9) 甲斐明美, 小西典子: エルシニア腸炎. *感染症* 2017; 47: 205-212, 219-220.
- 10) Aber RC: Transfusion-associated *Yersinia enterocolitica*. *Transfusion* 1990; 30: 193-195.
- 11) Mallassez L and Vignal W: Tuberculose zoogélique (forme ou espèce de tuberculose sans bacilles) *Arch. Physiologie* 1883; 2: 369-412.
- 12) Kato A, Miyata I, Tanaka Y, et al.: LAMP-based assay can rectify the diagnosis of *Yersinia pseudotuberculosis* infections otherwise missed by serology. *J Med Microbiol* 2019; 68: 143-147.
- 13) Bhaduri S, Wesley I V, Bush EJ. Prevalence of pathogenic *Yersinia enterocolitica* strains in pigs in the United States. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 7117-7121.
- 14) Abe J, Onimaru M, Matsumoto S, et al.: Clinical role for a superantigen in *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *J Clin Invest* 1997; 99: 1823-1830.
- 15) Horisaka T, Fujita K, Iwata T, et al.: Sensitive and specific detection of *Yersinia pseudotuberculosis* by loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5340-5352.
- 16) American Academy of Pediatrics: *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* infections (enteritis and other illness). In Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA (eds): *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, 2015; 868-870.
- 17) American Academy of Pediatrics: Chapter 1. Antimicrobial therapy according to clinical syndromes. In John S. Bradley, John D. Nelson (eds): *Nelson's pediatric antimicrobial therapy*, 28th ed, American Academy of Pediatrics, Itasca, 2022: 50.
- 18) 武田修明: エルシニア感染症. *小児科診療* 2023; 86 (春増刊): 180-181.

5. ヘリコバクター・ピロリ

Summary

- ▶主として乳幼児期に感染し、持続感染するが小児期はほとんど無症状である。
- ▶小児の感染率は激減しているが、十二指腸潰瘍や鉄欠乏性貧血など *Helicobacter pylori* 関連疾患として発症することがあり、念頭におくことが重要である。
- ▶薬剤耐性菌，特にクラリスロマイシン(CAM)耐性が増加しており，除菌治療前には耐性の有無を調べて治療薬を選択する。

1. 症状，関連する疾患（表1）

主に乳幼児期に感染し、持続するが、小児期は無症状のことがほとんどである。学童・青年期に十二指腸潰瘍、胃潰瘍、機能性ディスぺプシア、鉄欠乏性貧血などとして発症することがある。感染者ではほぼ全員に好中球浸潤を主体とした慢性胃炎を惹起する。持続感染により、萎縮性胃炎へと進展し、分化型胃癌が発生する。*Helicobacter pylori* 感染者の生涯（85歳）胃癌罹患率は男性17%、女性7.7%と報告されている¹⁾。

表1 *H. pylori* が関連する疾患

- | |
|--------------|
| ・消化管疾患 |
| 急性胃炎・慢性胃炎 |
| 胃潰瘍・十二指腸潰瘍 |
| 胃 MALT リンパ腫 |
| 機能性ディスぺプシア |
| 胃癌 |
| ・消化管外疾患 |
| 鉄欠乏性貧血 |
| 免疫性血小板減少性紫斑病 |
| 慢性蕁麻疹 |

MALT: mucosa-associated lymphoid tissue

2. 病因

1) 病原微生物の基礎

H. pylori はヒトの胃粘膜に生息しているグラム陰性のらせん菌で長さ 2.5～5 μm で菌端にある数本の鞭毛を持ち鞭毛を使って粘液内を遊走する。菌が持つ強いウレアーゼ酵素で尿素をアンモニアと二酸化炭素に分解し、アンモニアで胃酸を中和するため強酸性（胃酸）環境で生息ができる。

2) 病態とリスク因子

H. pylori が引き起こす疾患の発症にはこの菌が産生する様々な病原因子が関与している。菌が胃上皮細胞表面に留まるための定着因子，尿素を分解してアンモニアを産生するウレアーゼ，LPS

(lipopolysaccharide), CagA (cytotoxin-associated gene A), VacA (vacuolating cytotoxin:空胞化毒素) などである。CagA は *H. pylori* ゲノム内に存在する *cagA* によりコードされ、注射針様の IV 型分泌機構を介して胃粘膜上皮細胞に注入され、胃上皮細胞内で機能異常を引き起こすがんタンパク質として発がん为中心的な役割を担うと考えられている²⁾。VacA は菌体内で産生され、その後 5 型分泌装置によって菌体外に分泌される外毒素である³⁾。

感染初期には幽門部胃炎が生じ、幽門部粘膜のガストリン産生細胞が刺激されて高ガストリン血症となり、胃酸分泌を亢進させる⁴⁾一方、セクレチンやコレシストキニンなど胃酸抑制因子の分泌を抑制するなど、十二指腸の酸分泌抑制機構を障害、酸分泌がさらに亢進し潰瘍が発症する。胃体部に *H. pylori* 感染が広がると感染胃粘膜は粘膜防御機構も障害され、胃酸分泌は低下するが粘膜傷害のある胃では弱い胃酸でも攻撃因子となり、胃潰瘍を発症することが想定されている。

3. 疫学

1990 年代に実施された *H. pylori* 抗体測定による疫学調査では日本人の感染率は、1950 年以前に出生した世代では 60% 以上と高率であるが 1950 年以降に出生した世代は 30~40% 以下と二相性での感染率が報告された⁵⁾。高い感染層は第二次世界大戦による衛生環境が悪かった時代に成立したものと推測されていた⁵⁾。衛生環境や衛生観念の向上により、若年者の感染率は低下し、2000 年以降に出生したものでは 10% 未満と推計されている⁶⁾。現在の中学生の感染率は 2~4% 以下⁷⁾である。

4. 診断と検査

1) *H. pylori* 感染胃炎の内視鏡診断 (表 2)

H. pylori 感染胃粘膜では、炎症細胞浸潤により特徴的な内視鏡像を呈する。青年期でよく認められるのは鳥肌 (結節性) 変化であり、これがあるとほぼ *H. pylori* 感染である。小児でも萎縮を認めることはまれでない^{8,9)}。感染期間が長い成人では様々な内視鏡所見を呈する。

表 2. *H. pylori* 感染を疑う胃内視鏡所見

鳥肌 (結節性) 変化
点状・びまん性発赤
RAC 消失
萎縮 (血管透見像・褐色調粘膜)
腺窩上皮過形成ポリープ
皺襞の異常 (腫大, 蛇行・消失)
粘稠な白濁粘液
腸上皮化生
黄色腫

RAC:regular arrangement of collecting venules

(文献 10 より)

2) *H. pylori* 感染診断法 (表 3)

「胃・十二指腸潰瘍 (癒痕期を含む)」「胃 MALT リンパ腫」「特発性血小板減少性紫斑病」「早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃」「ヘリコバクター・ピロリ胃炎」の診断に引き続いて *H. pylori* 検査を行うことで保険が適用される。保険適用については以下となる。

- ・ *H. pylori* 除菌前の感染診断：(1) 表 3 に示す 7 項目の検査法のうち、いずれかを実施した場合に 1 項目のみ算定できる。ただし、①～③、⑤～⑦の検査の結果、*H. pylori* 陰性となった患者に対して、異なる検査法により再度検査を実施した場合に限り、さらに 1 項目に限り算定できる。また、④の検査結果、*H. pylori* 陰性となった場合、胃粘膜に同感染症特有の所見がある場合に、異なる検査法により再度検査をした場合に限り、さらに 1 項目に限り算定できる。なお、この場合において、医療上の必要性について診療報酬明細書の適用欄に記載すること。(2) 表 3 の①、②の検査を同時に実施した場合、または⑤、⑦および⑥のうち、いずれか 2 つの検査を同時に実施した場合にあっては(1)の規定にかかわらずそれぞれの所定点数(①+②、⑤+⑥、⑤+⑦、⑥+⑦)を初回実施に限り算定することができる。

診断法には内視鏡による生検組織を必要とするものと必要でない検査法がある。検査法が複数であれば感染診断の精度はさらに高くなる。各々の検査法は特徴を理解したうえで選択する。菌が有するウレアーゼ活性を利用した診断法(迅速ウレアーゼ試験、尿素呼気試験)では、プロトンポンプ阻害薬(PPI)内服により、胃内 pH が上昇し、*H. pylori* がウレアーゼ活性を低下させるため、偽陰性となる可能性があり、PPI 中止後 2 週間以上経過した後に検査を実施する。抗菌薬内服と診断精度についての検討はなされていないが、抗菌薬中止後 4 週間以上経過した後に実施することを勧める記載が多い。

表 3 *H. pylori* 感染診断法

内視鏡必要	
生検組織で検査	
①迅速ウレアーゼ試験	迅速かつ簡便で精度は高いが PPI などの薬剤で偽陰性となる可能性ある 除菌判定には適さない
②鏡検法	<i>H. pylori</i> 感染以外の疾患の鑑別を同時に可能となる 判定困難な場合がある
③培養法	感度はやや劣るが薬剤感受性試験ができるため、推奨される 特異度が高く、陽性であれば感染が確定
胃液(廃液)を用いる	
④核酸増幅法	胃内視鏡時の廃液の一部を用いて全自動遺伝子解析装置で <i>H. pylori</i> 遺伝子の有無、陽性の場合、CAM 耐性遺伝子の有無も検出できる 測定開始から約 50 分で結果が得られる
内視鏡を必要としない	
⑤尿素呼気試験	高い精度が期待できる PPI、抗菌薬の影響を受ける(偽陰性となる可能性) 診断薬が口腔にとどまった場合は飲用後うがいを行う
⑥便中抗原測定	感染診断として推奨されるが他の検査との併用が望ましい 抗菌薬で偽陰性となる可能性がある
⑦抗体測定	偽陽性、偽陰性が少なくないため単一の検査で診断をしない 除菌判定には用いない

a. 内視鏡（生検組織）を必要とする診断法

①培養法

唯一の直接的証明法であり、薬剤感受性テストも可能である。特異性はすぐれているが感度が落ちる。専用培地が必要であり、胃組織を検査機関に送付する際には *H. pylori* 用の保存輸送用培地が必要である。

②迅速ウレアーゼ試験

迅速かつ簡便で精度は高い。胃生検組織中に含まれる菌のウレアーゼ活性を検出することにより間接的に *H. pylori* の存在を確認する。試薬は尿素と pH 指示薬を利用したものでアンモニアが生じることによって pH が上昇し、pH の変化に伴う指示薬の変化で診断する。

③検鏡法

胃生検組織標本上で菌による組織変化とあわせて形態学的にらせん状菌を検出し、同時に組織診断も可能である。HE 染色に Giemsa 染色等の特殊染色を併用することが望ましい。PPI 服用中では菌の形態が変化（球状体）することもあり、注意が必要である。

④内視鏡廃液を用いた核酸増幅法¹¹⁾

内視鏡廃液を用いて胃内の *H. pylori* を検出し、テストカートリッジに滴下し全自動遺伝子解析装置 (Smart Gene®) で *H. pylori* 遺伝子を検出する新しい検査 (2022 年 11 月保険適用) である。クラリスロマイシン (CAM) 耐性遺伝子の有無も判定できるため、除菌治療薬の選択に役立つ。測定開始から約 50 分と迅速に結果を知ることができる。

b. 生検組織（内視鏡）が必要でない診断法

①尿素呼気試験 (urea breath test : UBT)

最も感度・特異度が高い診断法である。*H. pylori* がもつ強いウレアーゼ活性を間接的に測定する方法である。しっかりと息とめをした後、呼気を採取し、¹³C 尿素製剤を服用し、胃内の *H. pylori* ウレアーゼ活性によって生じる ¹³CO₂ の呼気中の増加率によって診断する。表面がフィルムコーティングされた錠剤 (ユービット®錠) を速やかに内服した場合うがいの必要はない。錠剤が飲めない場合、水に溶解して内服するが、口腔内に残った ¹³C 尿素製剤が口腔内の常在菌によって分解されて偽陽性の原因となるため、しっかりと “うがい” を行う。投与量は 12 歳未満 75 mg、12 歳以上は 100 mg を大まかな目安としているが全年齢 100 mg としても構わない。ユービット®錠^注では服用 20 分後にしっかりと息とめをして呼気を採取する。カットオフ値を 2.5‰とするが、カットオフ値近傍では便中抗原など他の検査法を追加することが望ましい。抗菌薬は 4 週間の休薬ののちに、PPI は 2 週間休薬した後に検査する。

注：ユービット®錠の添付文書では「小児等を対象とした臨床試験は実施していない。」と記載されている。

②便中抗原測定法

便を採取するだけという極めて非侵襲的、簡便な方法である。小児においても成人と同じカットオフ値が用いられるが、抗菌薬の投与の影響については十分な検討はなく、UBT と同様の休薬期間の後に検査する事が望ましいが、UBT とは異なり、PPI の影響は受けにくいとの報告もある¹²⁾。

③抗 *H. pylori* 抗体測定

日本では血清や尿を用いて測定するものが発売されている。抗体測定は疫学研究やスクリーニングとして用いられることが多い。尿中抗体 ELISA 法 (ウリネリザ®) は中学生に対する検診に用いられることが多いが、感度は良いが特異度が低い¹³⁾。尿蛋白の影響を受けて偽陽性が多くなる¹³⁾ことに注意する。また、γグロブリン投与後や乳児では受動抗体により偽陽性となる、乳幼児では免疫応答の未熟性による偽陰性が問題となる。抗菌薬の影響は受けにくい偽陽性、偽陰性が少なくないため単一の検査で診断をしない

5. 除菌治療（表 4）・副作用と除菌判定

H. pylori 除菌治療の添付文書には「小児等を対象とした臨床試験は実施していない。」と記載されており、保険適用外である。小児の薬用量が設定されていないため、日本小児栄養消化器肝臓学会が作成した「小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断、治療、および管理指針¹⁴⁾」に基づいて実施されている。除菌治療薬は PPI と 2 種類の抗菌薬の 3 剤併用療法が推奨される。一次除菌としてアモキシシリン (AMPC) , クラリスロマイシン (CAM) , PPI (PAC 療法) が選択される。一次除菌が失敗した場合は二次除菌として AMPC とメトロニダゾール (MNZ) , PPI (PAM 療法) が推奨される。小児における CAM 耐性率は 43.4%¹⁵⁾ , 71.1%¹⁶⁾ などの報告があり、除菌治療前には可能な限り薬剤感受性検査を実施することが望ましい。CAM 耐性の場合には AMPC とメトロニダゾール (MNZ) , PPI (PAM 療法) が選択される。なお投与時にはすべての薬剤アレルギーに注意する。特にペニシリンアレルギーがある場合には AMPC を MNZ に変更するが保険適用外である。いずれの除菌薬も投与期間は 7 日間である¹⁴⁾。成人ではボノプラザン (VPZ) を用いたレジメンの除菌率が高いことが報告され¹⁷⁾ , VPZ, AMPC, CAM (VAC 療法) が推奨されている。小児は適用外であり、「小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断、治療、および管理指針¹⁴⁾」にも小児用量の記載はない。

全国調査において小児を対象とした除菌療法の副作用は¹³⁾は 13.8%に認め、軟便・軽度下痢 8.9%、発疹 2.5%であった。重篤なものは報告されなかった。

表 4^註. *H. pylori* 除菌治療レジメン

	用量 : mg/kg/回	成人最大用量 : mg/回
PPI*		
ランソプラゾール	0.75	30
オメプラゾール	0.5	20
ラベプラゾール	0.25	10
エソメプラゾール	4 歳以上・体重 30 kg 未満 mg/回	10
	体重 30 kg 以上 20 mg/回	20
抗菌薬**		
アモキシシリン (AMPC)	25	750
クラリスロマイシン (CAM)	7.5~10	400***
メトロニダゾール (MNZ)	5~10	250

*PPI はいずれか 1 剤を選択

**抗菌薬は 2 剤（一次除菌= AMPC と CAM, または二次除菌= AMPC と MNZ）を使用 ペニシリンアレルギーがある場合、AMPC は禁忌であり他の薬剤に変更

*** CAM 投与量は成人では 200 mg/回, 400 mg/回では大差なく, 最大 200 mg/回が選択されることが多い¹⁷⁾。

3 剤を朝夕 1 日 2 回 7 日間投与

腸内細菌叢攪乱防止目的で整腸薬の併用が推奨される

注：個々の薬剤で他の疾患で保険適用があるのは AMPC, CAM, エソメプラゾールのみである（文献 14 より）

除菌判定

除菌判定の時期は治療終了後 4 週以降であるが、除菌判定時期が遅いほど判定の精度が高い。生検組織を用いた診断法（培養法，迅速ウレアーゼ試験，検鏡法）は偽陰性を生じやすく，UBT を推奨する報告が多い¹⁸⁾。ただし，除菌後の UBT は偽陽性となることがまれではない。除菌治療によって *H. pylori* 以外のウレアーゼ活性をもつ細菌が胃内で増加することなどによると考えられ，低値陽性（5～6%以下など）の場合は除菌失敗と判断せずに，便中抗原など他の検査法を追加するか，追跡検査を行って判定する。

文献

- 1) Kawai S, Wang C, Lin Y, et al.: Lifetime incidence risk for gastric cancer in the *Helicobacter pylori*-infected and uninfected population in Japan: A Monte Carlo simulation study. *Int J Cancer* 2022; 150: 18-27.
- 2) 高橋昌文, 畠山昌則: ピロリ菌 CagA が主導する胃発がんスパイラルにおける Hippo 経路の役割. *実験医学* 2015; 33: 2940-2945.
- 3) 中野政之, 平山壽哉: *H. pylori* の病原因子. *臨床と微生物* 2015; 42:119-124.
- 4) Kato M, Asaka M: Recent knowledge of the relationship between *Helicobacter pylori* and gastric cancer and recent progress of gastroendoscopic diagnosis and treatment for gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 828-837.
- 5) Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al.: Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992; 102: 760-766.
- 6) Wang C, Nishiyama T, Kikuchi S, et al.: Changing trends in the prevalence of *H. pylori* infection in Japan (1908-2003): a systematic review and meta-regression analysis of 170,752 individuals. *Sci Rep* 2017; 14: 15491.
- 7) Kakiuchi T, Matsuo M, Endo H, et al.: A *Helicobacter pylori* screening and treatment program to eliminate gastric cancer among junior high school students in Saga Prefecture: a preliminary report. *J Gastroenterol.* 2019; 54: 699-707.
- 8) Kakiuchi T, Nakayama A, Shimoda R, et al.: Atrophic gastritis and chronic diarrhea due to *Helicobacter pylori* infection in early infancy: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98: e17986.
- 9) 藤野哲朗, 奥田真珠美, 富田寿彦, 他: 中学生ピロリ菌検診をきっかけに *Helicobacter pylori* 感染症と診断され，上部消化管内視鏡検査を実施した 7 例の検討. *小児臨* 2020;73:423-427.
- 10) 鎌田智有: 胃炎の内視鏡所見-総論. 胃炎の京都分類. 春間 賢 (監), 加藤元嗣, 他 (編), 日本メディカルセンター. 2018: 26-31.
- 11) Tsuda M, Watanabe Y, Oikawa R, et al.: Clinical evaluation of a novel molecular diagnosis kit for detecting *Helicobacter pylori* and clarithromycin-resistant using intragastric fluid. *Helicobacter* 2022; 27: e12933.
- 12) Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al.: Influence of proton pump inhibitor treatment on *Helicobacter pylori* stool antigen test. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 44-48.
- 13) Mabe K, Okuda M, Kikuchi S, et al.: Randomized controlled trial: PPI-based triple therapy containing metronidazole versus clarithromycin as first-line treatment for *Helicobacter pylori* in adolescents and young adults in Japan. *J Infect Chemother* 2018; 24: 538-543.
- 14) 日本小児栄養消化器肝臓学会: 小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診療と管理ガイドライン 2018 (改訂 2 版). http://www.jspghan.org/images/helicobacter_guideline2018.pdf [閲覧日; 2024 年 6 月 10 日]
- 15) Okuda M, Kikuchi S, Mabe K, et al.: Nationwide survey of *Helicobacter pylori* treatment for children and adolescents in Japan. *Pediatr Int* 2017; 59: 57-61.

- 16) Miyata E, Kudo T, Ikuse T, et al.: Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection based on the antimicrobial susceptibility test in children: A single-center study over 12 years. *Helicobacter* 2021; 26: e12764.
- 17) Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, et al.: Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016; 65: 1439-1446.
- 18) Kato M, Ota H, Okuda M, et al.: Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 Revised Edition. *Helicobacter* 2019; 24: e12597.

森下 義典
眞下 義典

6. 腸チフス・パラチフス

Summary

- ▶輸入感染症が中心のため最近 1 か月以内の海外渡航歴を確認する。
- ▶菌血症が主病態のため、抗菌薬投与が必要である。
- ▶薬剤耐性菌が増えているため、薬剤感受性試験結果に基づいて抗菌薬を選択する。
- ▶3 類感染症(全数報告対象)であり、診断した医師はただちに最寄りの保健所への届け出が必要である。

1. 症状

腸チフスとパラチフスの臨床症状や重症度はほぼ同じで、菌血症が主病態となる。通常、7～14 日〔米国疾病予防管理センター (CDC) の記載では 3～60 日¹⁾〕の潜伏期間を経て、発熱、頭痛、食欲不振、全身倦怠感などの症状で発症する。典型的な経過は、4 病期に分けられる²⁾。第 1 病期では体温が段階的に上昇し 39～40℃に達し、比較的徐脈、バラ疹、脾腫の三主徴が出現する。しかし、三主徴すべてが出現する率は低い（特にバラ疹は輸入事例の 4～6%程度にしかみられない）。第 2 病期は 40℃台の稽留熱となり、下痢または便秘を呈する。重症時には意識障害、難聴などがみられることもある。第 3 病期では弛張熱を経て、徐々に解熱する。この時期に腸穿孔を起こすこともある。第 4 病期には解熱し回復に向かう。また病初期に下痢が見られないことが、特徴の 1 つとされていたが、最近では半数程度にみられるとされている。

2. 病因

1) 病原微生物の基礎

腸チフス、パラチフスはそれぞれチフス菌 (*Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi)、パラチフス A (*Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi A) の感染によって起こる。*S. Typhi*、*S. Paratyphi A* は腸内細菌科 *Salmonella* 属に分類され、通性嫌気性、無芽胞性 Gram 陰性桿菌で集毛性鞭毛をもち、運動性がある。菌体由来の O 抗原、鞭毛由来の H 抗原をもち、*S. Typhi* は O9 群、*S. Paratyphi A* は O2 群に属する。また *S. Typhi* は Vi 抗原という莢膜抗原をもち、食細胞内や血清成分に抵抗性がある。*S. Paratyphi A* は Vi 抗原を保有していない²⁾。*S. Typhi*、*S. Paratyphi A* ともに宿主はヒトのみであり、ヒトの糞便で汚染された食物や水により感染する。

2) 病態とリスク因子

S. Typhi、*S. Paratyphi A* は消化管に侵入し、腸上皮を M 細胞経由で通過し、マクロファージに貪食されるが、マクロファージの殺菌機構を回避し増殖する。このマクロファージが腸間膜リンパ節からリンパ管経由で血流に入る。この一次菌血症は通常無症候性であり、血液培養は陰性を示すことが多い。肝臓・脾臓などの網内系で 1～2 週間かけて増殖し、肝脾腫をきたし、二次菌血症を起こして全身へ播種し、発熱などの全身症状をきたす。

3. 疫学

世界では腸チフスは年間 2,600 万人、パラチフスは 500 万人が罹患していると推定されており¹⁾、現在でも衛生水準の高くない開発途上国で蔓延している。世界では腸チフス、パラチフスで年間 21.5

万人が死亡している¹⁾。

日本国内での年間報告数は腸チフスが 30～60 例、パラチフスが 20～30 例程度であり、80～90% 程度は流行地からの輸入感染症である(表 1)^{3,4)}。しかし、2014 年には都内飲食店で生サラダを原因とする腸チフス食中毒の発生があるなど⁶⁾、海外渡航歴のない腸チフス患者の増加する年もある⁵⁾。小児例は少ないが、食中毒例、外国人の同行小児の日本発症例がある。

表 1 3 類感染症発生動向

	コレラ	細菌性赤痢	腸管出血性大腸菌 感染症	腸チフス	パラチフス
1999 年	39	620	3,117	72	30
2000 年	58	843	3,648	86	20
2001 年	50	844	4,435	65	22
2002 年	51	699	3,183	62	35
2003 年	24	473	2,999	63	44
2004 年	86	604	3,764	71	91
2005 年	56	553	3,589	50	20
2006 年	45	490	3,922	72	26
2007 年	13	452	4,617	47	22
2008 年	45	320	4,321	57	27
2009 年	16	181	3,889	29	27
2010 年	11	235	4,134	32	21
2011 年	12	300	3,940	21	23
2012 年	3	214	3,768	36	24
2013 年	4	143	4,044	65	50
2014 年	5	158	4,151	53	16
2015 年	7	156	3,573	37	32
2016 年	9	121	3,647	52	20
2017 年	7	141	3,904	37	14
2018 年	4	268	3,854	35	23
2019 年	5	140	3,744	37	21
2020 年	1	87	3,094	21	7
2021 年	0	7	3,243	4	0
2022 年	1	16	3,330	17	8
2023 年	2	46	3,787	37	9

(文献 3, 4 より)

4. 診断と検査

国内では輸入感染症が中心となるため最近 1 か月以内の海外渡航歴を確認することが大切である。腸チフスおよびパラチフスの確定診断には臨床検体からの *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* の分離が必要であり、発熱期では血液培養での検出率が高いが、便、胆汁、尿からも菌が分離される場合がある。一般的ではないが、骨髄からの検出率が最も高いといわれる。

腸チフス、パラチフスは 3 類感染症であり、患者、無症状病原体保有者（保菌者）、および死亡者（死亡疑い者を含む）を診断した医師は、ただちに最寄りの保健所を通じて都道府県知事への届出が義務付けられている⁷⁾。

5. 治療、予防、予後

1) 治療（表 2）

腸チフス、パラチフスには抗菌薬の投与による治療が行われる。JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023 では、第一選択薬としてセフトリアキソン、第二選択薬としてノルフロキサシン（感受性株に限る）、アジスロマイシン（国内ではチフス性疾患に対する保険適用はない）があげられている⁸⁾。

表 2 腸チフス、パラチフスの抗菌薬治療

	一般名(略語)	販売名	用法・用法
第一選択薬	セフトリアキソン (CTRX)	ロセフィン®	静注または点滴静注 1 回 30~60 mg/kg・1 日 1~2 回(60~120 mg/kg/日, 最大 4,000 mg/日)・14 日間
第二選択薬	ノルフロキサシン (NFLX)	パキシダール®	経口 1 回 5~6 mg/kg・1 日 3 回(15~18 mg/kg/日, 最大 1,200 mg/日)・14 日間(乳児には投与しない)
	アジスロマイシン (AZM)	ジスロマック®	経口 1 回 10 mg/kg・1 日 1 回(最大 500 mg/日)・7 日間

近年、キノロン非感受性菌が *S. Typhi* で約 60%、*S. Paratyphi A* で約 70%とともに高い頻度で分離されている。さらに、南アジア由来の *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* ではその割合は 95%を超えている²⁾。また、昨今、流行地では第三世代セファロスポリン系抗菌薬に耐性を示す *S. Typhi*, *S. Paratyphi A* も分離されていることから、抗菌薬開始前の血液培養採取、検出菌の感受性確認が必要である。

腸チフス・パラチフスにおける菌陰性の確認は、発症から 1 か月以上経過し、抗菌薬による治療終了後 48 時間以降に 24 時間以上の間隔で 2-3 回の糞便検査を行い 2 回連続で菌が検出されないこと、胆石、尿路結石のないことが条件になっている⁹⁾。

2) 予防

腸チフスに対して、世界的には弱毒生ワクチンと不活化ワクチンが実用化されている¹⁰⁾が、日本ではいずれのワクチンも認可されていない。一方、パラチフスに対するワクチンは現在のところ流通していない。

3) 予後

治療後の再燃や再排菌例があり、治療後も経過観察が必要である。

文献

1) Hughes M, Appiah G, Watkins LF: Typhoid & Paratyphoid Fever. In: Nemhauser J(ed), CDC Yellow Book 2024. Centers for Disease Control and Prevention.

- <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/typhoid-and-paratyphoid-fever> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 2) 国立感染症研究所 : 腸チフス・パラチフスとは(2018 年 02 月 19 日 改訂).
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/440-typhi-intro.html> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 3) 国立感染症研究所 : 発生動向調査年別報告数一覧(全数把握). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/11528-report-ja2021-10.html> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 4) IDWR 2017 年からの発生動向総覧. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/data.html> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 5) 齊藤剛仁, 島田智恵, 八幡裕一郎, 他 : 国立感染症研究所 : 腸チフス 2013 年—国外渡航歴のない感染者の増加.
IDWR 2013: 39 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/typhi-idwrc/4019-idwrc-1339.html> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 6) 市川健介, 西山裕之, 土屋昭彦, 他 : : 生サラダが原因と推定されたチフス菌による食中毒事例—東京都 IASR 2015; 36: 162-163. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/typhi-iasrd/5886-kj4261.html> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 7) 厚生労働省 : 感染症法に基づく医師の届出のお願い.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/kekkaku-kansenshou11/01.html [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 8) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会(編) : JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023. 日本感染症学会・日本化学療法学会, 2023
- 9) 厚生労働省 : 感染症の病原体を保有していないことの確認方法について.
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000117059.pdf> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 10) CDC: Vaccination. Typhoid Fever and Paratyphoid Fever.
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6411a4.htm> [閲覧日 ; 2024 年 9 月 23 日]

7. コレラ・赤痢

Summary

●コレラ

- ▶輸入感染症であるが国内での発生数は非常に少ない。
- ▶著しい水様下痢による脱水に対する水・電解質の管理を行う。
- ▶3類感染症であり、診断した医師はただちに最寄りの保健所への届出が必要である。

●細菌性赤痢

- ▶輸入感染症が多いが、食中毒としての国内発生例もある。
- ▶わが国では赤痢菌の中でもゾンネ菌が多く軽症例が多い。
- ▶抗菌薬治療を行う。
- ▶3類感染症であり、診断した医師はただちに最寄りの保健所への届出が必要である。

I コレラ

1. 症状

約 18 時間から 5 日の潜伏期の後に、感染者の 1～25%が下痢を主症状として発症し、このうち 10～20%が重症化する¹⁾。軽症の場合には軟便の場合が多く、下痢が起こっても回数が 1 日数回程度で、便の量も 1 日 1 L 以下である。重症の場合には、腹部の不快感と不安感に続いて、大量の水様性下痢と嘔吐が突如始まる。便の性状は多少の粘液が混じる白色ないし灰白色の水様便で、“米のとぎ汁様”と形容される。通常発熱と腹痛は伴わない。大量の水様性下痢の排泄に伴い高度の脱水状態となり、無気力、乏尿、血圧低下などの症状が現れ、皮膚の弾力は低下し、顔は眼が落ち込み頬がくぼむ“コレラ顔貌”を呈する。ショックや低 K 血症によるけいれんを認めることもある。

2. 病因

1) 病原微生物の基礎

原因菌はコレラ菌 (*Vibrio cholerae*) である。*V. cholerae* はビブリオ科ビブリオ属に属し、やや彎曲したグラム陰性無芽胞桿菌で、菌体の一端に一本の鞭毛を有して活発に運動する。*V. cholerae* はリポ多糖体 O 抗原の違いにより 200 以上の血清群に分類されるが、コレラ毒素 (cholera toxin : CT) 産生性の血清型 O1, O139 がコレラの原因菌と定義される¹⁾。

2) 病態とリスク因子

原因菌は *V. cholerae* のうち血清型 O1, O139 である。本菌が産生するコレラ毒素 (CT) 産生株で汚染された水や食物を摂取することによって感染する。摂取後、胃の酸性環境で残存した菌が、小腸下部に達し、定着・増殖し、感染局所で菌が産生した CT が細胞内に侵入して病態を引き起こす。小腸粘膜の上皮細胞に侵入した CT の A サブユニットが細胞膜の G 蛋白質に作用し、cAMP 依存性クロライドチャンネルを活性化することで、細胞から小腸内腔へのイオン (Cl^- , Na^+ , K^+ , HCO_3^-) と水の流出、 Na^+ が低下して、大量の水様性下痢を引き起こす^{1,2)}。

3. 疫学

WHOに報告されるコレラの患者数は、2018年には、34か国から合計49万9,447人の患者が報告され、そのうち2,990人が死亡している¹⁾。

国内での発生は2012～2023年では年間0～9人で国外感染例がほとんどである^{3,4)}。コレラは2007年に検疫法による検疫対象疾患から除外されたため、海外渡航者下痢症患者の検便の機会や医療機関への受診が減少している可能性がある。国内では発生数も少なく、死亡はほぼゼロである。

4. 診断と検査

検体は原則便である。便からO1またはO139血清型の*V. cholerae*を検出し、CTの産生、あるいはCT遺伝子の保有を確認する。菌の検出・同定は国立感染症研究所のコレラ菌検査・診断マニュアルが参考になる⁵⁾。

5. 治療、予防、予後

1) 治療 (表1)

コレラの重症化は著しい水様性下痢による脱水であるため、病状に応じた経口または経静脈的な補水液により水・電解質の管理を徹底する。

抗菌薬の投与により排菌期間の短縮が期待されるとされており、JAID/JSC感染症治療ガイド2023では、成人に関する記載のみであるが、第一選択薬はキノロン系薬、第二選択薬はアジスロマイシン(AZM)、ドキシサイクリン(DOXY)である⁶⁾。ネルソン小児感染症治療ガイドにおいて小児ではDOXYが推奨されている⁷⁾。

感染症法で3類感染症に規定されており、確実な除菌が求められる。

2) 予防

世界保健機構(WHO)の事前審査に合格した3種類の経口コレラ・ワクチン(DukoralR, ShancholR, EuvicholR)がある⁸⁾。現在、国内で認可されているワクチンはない。

3) 予後

国内では死亡例はほぼない。

表1 コレラの抗菌薬治療

	一般名(略語)	販売名	用法・用法
第一選択薬	ドキシサイクリン (DOXY)	ビブラマイシン®	経口 6 mg/kg/回 1回投与
第二選択薬	アジスロマイシン (AZM)	ジスロマック®	経口 1回 20mg/kg・1日1回・3日間投与

II 細菌性赤痢

1. 症状

通常、潜伏期1～3日で発症し、全身の倦怠感、悪寒を伴う急激な発熱、腹痛を生じ、その後10回/日以上の水様性下痢を呈する。発熱は1～2日続き、しぶり腹(テネスマス)、膿粘血便などの赤痢症状をみる。近年では重症例は少なく、数回の下痢や軽度の発熱で経過する事例が多い。

2. 病因

1) 病原微生物の基礎

細菌性赤痢の原因菌は赤痢菌 (*Shigella* 属) である。 *Shigella* 属には 4 菌種；志賀菌 (*Shigella dysenteriae*)，フレキシネル菌 (*Shigella flexneri*)，ボイド菌 (*Shigella boydii*)，ゾンネ菌 (*Shigella sonnei*) が含まれる。各菌種は血清型に細分される。短桿菌で、鞭毛はない⁹⁾。

2) 病態とリスク因子

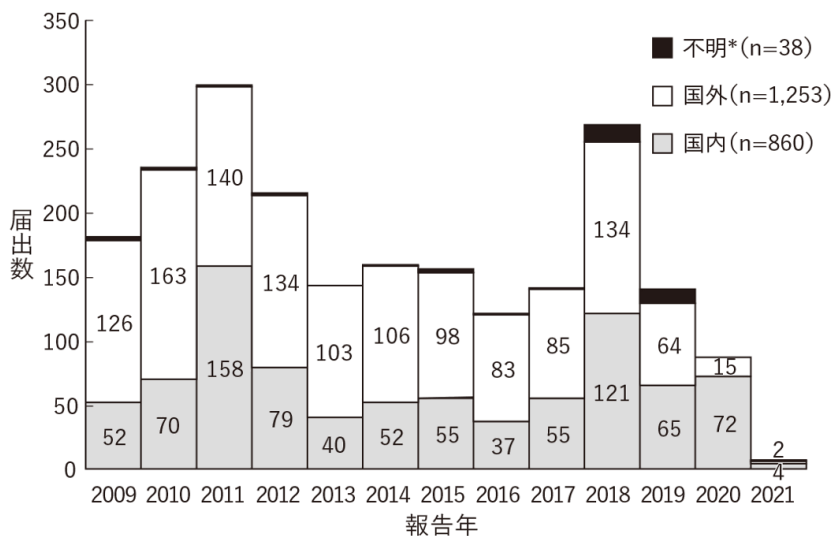
経口摂取された赤痢菌は大腸上皮細胞に侵入した後、隣接細胞へと再侵入を繰り返し、上皮細胞の壊死、脱落を起こし、血性下痢の症状をもたらす¹⁰⁾。赤痢菌は上皮細胞内にとどまって死滅し、一般には菌血症とはならない。

S. dysenteriae は外毒素 (Shigatoxin : Stx) を産生することによって他の菌種の場合よりも症状が強く、溶血性尿毒症症候群 (HUS) を起こすこともある。国内発生例は *S. sonnei* が 70~80% を占めており⁹⁾，その場合は軽度な下痢，あるいは無症状に経過することが多い。

3. 疫学

わが国の赤痢患者数は、戦後しばらくは 10 万人を超え、2 万人近くもの死者をみたが、1965 年半ば頃から激減し、1974 年には 2,000 人を割り、2002 年頃までは 1,000 人前後で推移していた⁹⁾。2009~2019 年は 150~300 例で推移し、COVID-19 流行後、激減した (図 1)¹¹⁾。

国外感染例が過半数を占めるが、国内での感染も一定数みられている。2014 年に幼稚園¹²⁾で、2015 年には小学校において *S. sonnei* の集団感染事例が発生している。集団感染例を除くと、国内感染例は疫学的関連の不明な散发例が多い。



* 「不明」には国内の発生であるか、国外の発生であるか判断が付かなかった症例を含む

(感染症発生動向調査：2022年1月4日現在届出数)

図. 届出年別、感染地域 (確定・推定) 別、細菌性赤痢届出数 (2009年1月1日~2021年12月31日診断分、n=2,151)

(文献 11 より)

4. 診断と検査

確定診断は糞便からの赤痢菌の検出による。糞便からは、DHL 寒天培地やマッコンキー寒天培地で分離する。*Shigella* はこれらの培地上で、37°C半日から1日程度培養後、直径約1~2mmの無色、半透明、湿潤な集落を形成する。

侵入性プラスミドをDNAプローブやPCRで検出する方法も報告されているが、日常の検査で病原因子の確認が必要とされることはなく、enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC) も同一の病原機序をもつことから、これらの方法では鑑別できない¹³⁾。

5. 治療, 予防, 予後

1) 治療 (表 2)

細菌性赤痢は少数の菌量でも感染が広がる危険性があるため、有症状の患者だけでなく保菌者に対しても治療が行われる。JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023⁵⁾ では治療の第一選択薬はキノロン系抗菌薬であるが、キノロン系薬耐性菌も報告されているため、薬剤感受性試験に基づいて薬剤を選択する。第二選択薬はホスホマイシン (FOM), AZM である。乳児では FOM, AZM を選択する。止痢薬は使用しない。

赤痢菌は感染力が強く、ヒト-ヒト感染をするため、患者では菌消失を目指す。除菌の判定は治療終了後48時間以降に、24時間以上の間隔で2~3回の糞便検査をし、2回連続で菌が検出されないとき除菌されたとみなす。

2) 予防

実用化されたワクチンはまだ流通していない。

3) 予後

HUS 合併例、高度脱水例で重症化することはあるが、国内での死亡率は低い。

表 2 細菌性赤痢の抗菌薬治療

	一般名(略語)	販売名	用法・用法
第一選択薬	ノルフロキサシン (NFLX)	バクシダール®	経口 1 回 2~4 mg/kg・1 日 3 回(6~12 mg/kg/日, 最大 600 mg/日)・5 日間(乳児には投与しない)
第二選択薬	ホスホマイシン (FOM) アジスロマイシン (AZM)	ホスミン® ジスロマック®	経口 1 回 10~40 mg/kg・1 日 3~4 回(40~120 mg/kg/日, 最大 3,000 mg/日)・5 日間 経口 1 回 10 mg/kg・1 日 1 回(最大 500 mg/日)・5 日間
重症または内服困難例	セフトリアキソン (CTRX)	ロセフィン®	静注または点滴静注 1 回 10~60 mg/kg・1 日 1~2 回(20~60 mg/kg/日, 最大 2,000 mg/日), 難治性または重症感染症には症状に応じて 1 回 60 mg/kg・1 日 2 回(120 mg/kg/日, 最大 4,000 mg/日)まで増量可・5 日間

文献

- 1) 齊藤剛仁: コレラ. 小児内科 2020: 52 (増刊): 914-918.
- 2) 国立感染症研究所: コレラとは. IDWR 2000 年第 1 号 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/402-cholera-intro.html> [閲覧日; 2024 年 6 月 10 日]
- 3) 国立感染症研究所: 発生動向調査年別報告数一覧(全数把握). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/10066-report-ja2020-10.html> [閲覧日; 2024 年 6 月 10 日]

- 4) IDWR 2017 年からの発生動向総覧. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/data.html> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 5) 国立感染症研究所のコレラ菌検査・診断マニュアル. 平成 27 年 9 月 1 日
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/VibrioCholerae20150901.pdf> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 6) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 (編) : JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023. 日本感染症学会・日本化学療法学会, 2023
- 7) Routh JA, Matanock A, Mintz ED: *Vibrio cholerae* (Cholera). In: Long SS, Prober CG, Fischer M, et al.(eds), *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 5th ed, Elsevier, 2018: 874-878
- 8) 厚生労働省検疫所 : コレラについて (ファクトシート) .
<https://www.forth.go.jp/moreinfo/topics/2018/01111338.html> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 9) 国立感染症研究所 : 細菌性赤痢とは. IDWR 2002 年第 8 号 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/406-dysentery-intro.html> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 10) 角田隆文 : 細菌性赤痢. *小児内科* 2020 ; 52 (増刊) : 883-886.
- 11) 国立感染症研究所 : 細菌性赤痢の輸入症例の発生状況, 2009~2021 年. *IASR* 2022; 43: 28-29.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2562-related-articles/related-articles-504/10976-504r01.html> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 12) 国立感染症研究所 : 幼稚園で発生した細菌性赤痢の集団感染事例—北九州市. *IASR* 2017; 38: 103-104.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/dysentery-m/dysentery-iasrd/7278-447d01.html> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 13) 国立感染症研究所 : 赤痢菌検査・診断マニュアル. 平成 24 年 6 月改訂
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/shigella.pdf> [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]

8. *Clostridioides difficile* 感染症

Summary

- ▶乳児は成人と比較し保菌が多い。
- ▶発症予防には、母乳のビフィズス菌が有する種々の効果、分泌型 IgA、菌の特性(毒素受容体の発現)、保菌における非毒素産生株の割合が多いことなどが関係している可能性がある。
- ▶2歳以下の下痢の鑑別において *Clostridioides difficile* に関する検査結果は慎重な判断が必要とされる。
- ▶小児で諸外国ではフィダキソマイシン(FDX)を治療の選択肢の1つとしているが日本ではメトロニダゾール(MNZ)、バンコマイシン(VCM)のみである。
- ▶整腸薬の有用性に関する報告がある。

1. 症状

主な症状は下痢または軟便である。便の形状を客観的に評価する Bristol Stool Scale があるがこの scale で 5~7 が該当する。この便の回数が 24 時間以内に 3 回以上または通常より多い場合 *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) を疑う。また大腸では多発する斑状の発赤やアフタ様病変といった軽症から、偽膜が認められ、介在粘膜は浮腫状な典型的な CDI、あるいは偽膜が融合し介在粘膜が消失した重症な CDI まで様々である。さらに劇症型では下痢便がほとんどみられないが腸管全体が巨大化する巨大結腸症という病態を呈する場合もある。なお CDI には腸管感染症と腸管外感染症があるが本項では前者について述べる。

2. 病因

1) 病原微生物の基礎

原因は *C. difficile* による感染症である。*C. difficile* は偏性嫌気性グラム陽性桿菌。本菌は栄養型、芽胞型の両方があり、腸管内では主に栄養型細胞で存在し腸管外ではおよそ 24 時間以内に死滅する。しかし、芽胞型の状態であれば腸管外で数か月生存する。

芽胞は多くの消毒薬に抵抗性を示す。本菌はヒトの腸管以外に環境にも広く存在しヒトが摂取する食肉や野菜の他、家畜やペット、砂場、芝生、排水処理施設、河川などからも検出されている¹⁾。本菌は病原性を示す毒素産生株と病原性を示さない非毒素産生株がある。毒素は毒素 A (エンテロトキシン) と毒素 B (サイトトキシン) があり、毒素 A+B+あるいは毒素 A-B+が発症に関連するとされる。またバイナリトキシン (*C. difficile* transferase : CDT) という第 3 の毒素を産生する株もあり²⁾この株の場合は重症化することが知られている³⁾。

2) 病態とリスク因子

本菌に感染した場合の主な病態は腸管感染症であるが、稀に腸管外感染症が見られる。本項では CDI を *C. difficile* 腸炎として記載する。何らかの理由でヒトの腸管内に保菌すると一過性あるいは長期的に保菌しそのまま定着する場合もある⁴⁾。その後種々の因子によって腸内細菌叢が攪乱されると消化器症状がみられる。

幼児・学童発症 CDI 症例について、2013~2019 年の間に米国 49 病院で診断された 17,142 例の後

方視的検討では 84%が何らかの基礎疾患を有しており，特に消化管疾患 40.5%，悪性腫瘍 35.6%，消化管デバイス留置例 24%，血液疾患・免疫不全症 23.9%，神経・筋疾患 17.2%，心血管系疾患 14.5%，腎泌尿器 12.6%など幅広い領域の疾患を有していることが報告されている⁵⁾．Johns Hopkins Children's Centerにおいて 2003 年 7 月から 2012 年 7 月までに入院した 1 歳以上の全入院患者のうち CDI と診断された症例を対象に行われた後方視的観察コホート研究では，医療感染型 CDI に比べ市中感染型 CDI では並存疾患を有する可能性が低く（OR, 0.14; 95%CI 0.03-0.65; P = 0.013），抗菌薬曝露歴（OR, 0.17; 95% CI, 0.07-0.44; P < 0.001）や過去の手術歴（OR, 0.03; 95% CI, 0.00-0.24; P = 0.001）が少なかったと報告している⁶⁾．市中関連 CDI（CA-CDI）のリスク因子に関する検討では抗菌薬曝露は高いオッズ比を示しており，4 週間以内の抗菌薬曝露が OR, 3.11; 95% CI, 2.1-4.4 と報告されている⁷⁾．この報告ではクリンダマイシン（CLDM）（OR, 14.6; 95% CI, 5.2-42.3），アモキシシリン/クラブラン酸（AMPC/CVA）（OR, 2.2; 95% CI, 1.2-3.9），第 1 世代セファロスポリン（OR, 2; 95% CI, 1.1-3.5），第 2・3 世代セファロスポリン（OR, 2; 95% CI, 1.1-3.6）などと報告されている⁷⁾．また，過去 6 か月以内の *C. difficile* 検査を受けた人はより高いリスクである（OR, 5.2; 95% CI, 2.2-12）と報告されている⁷⁾．移植患者は特に CDI 発症リスクを有するが，移植に際し投与されるプロトンポンプ阻害薬（PPI）や第 3・4 世代セファロスポリン⁸⁾，また非血縁ドナーからの移植，HLA のミスマッチ，移植片対宿主病（GVHD）の存在がリスクと報告されている⁹⁾．

乳児期は成人と比べ保菌率が高いとされるが，特に乳児期（特に 2 歳まで）は非毒素産生株が保菌され¹⁰⁾，その後次第に保菌率が下がりまた定着も毒素産生株の割合が増加する．

3. 疫学

日本の CDI 発生率をみた疫学データではがんを有する小児患者や基礎疾患を有する小児患者の発生率はそれぞれ 26.98%，23.10%と報告されている¹¹⁾．また保菌率については成人に比し小児に多い¹²⁾とされており，特に新生児期から離乳期になるにつれ保菌率が上がる¹³⁾．特に新生児期から乳児期早期では非毒素株も検出され，2 歳未満における毒素産生株・非毒素産生株あわせた検出率は 6～12 か月が多いことが報告されている¹⁴⁾．

4. 診断と検査

24 時間以内に Bristol Stool Scale で 5～7 の便が 3 回以上，または通常より多い場合に CDI を疑い，検査を行う．検査は *C. difficile* が特異的に産生する酵素であるグルタミン酸脱水素酵素（GDH）とトキシンを同時に検出するキットが利用されているが，毒素検査の感度は低いいため GDH 陽性・毒素陰性の結果の場合は Nucleic Acid Amplification Test（NAAT）で毒素産生の有無を確認することが可能である．なお，CDI が臨床的に疑われる 2 歳以下の小児では他の消化管感染症の病原微生物の臨床検査と組み合わせて行うことが推奨されている¹⁵⁾．

5. 治療，予防，予後

1) 治療（表 1）

現在日本では小児 CDI 治療に適応を有する抗菌薬はメトロニダゾール（MNZ），バンコマイシン（VCM）の 2 剤となっている．フィダキソマイシン（FDX）は殺芽胞を有薬剤で，有効性・安全性に関する臨床試験が公開されて以降，他国では小児においても FDX が使用されている．しかし日本では適応を有していないため上述の 2 剤のみとなる．小児 CDI 治療薬として MNZ または VCM のいずれかを選択した場合の臨床的治癒率を検討したメタ解析では，OR 0.92（95% CI 0.42, 1.99）で 2 剤に差はみられなかったが，欧州からのみ選択して解析を行うと VCM のほうが治癒率が高かった．また再発率の比較では，MNZ に比べ VCM のほうが再発リスクが低いことが明らかとなった¹⁶⁾．この解析結果

および国内では 2 剤のみの使い分けをせざるを得ない現状であること、また国内で先行して発刊されている 2 歳以上対象の CDI 診療に関するガイドラン¹⁷⁾の内容を鑑み、重症度、再発リスクの有無と再発例かどうか、難治例かどうかによって薬剤を選択することが提案される。具体的には非重症・初発例の第一選択薬は MNZ、重症例の第一選択薬は VCM、再発例や再発リスクを有する例は VCM、繰り返す再発は VCM 高用量または VCM パルス・漸減療法、難治例は VCM と MNZ の併用療法または VCM 高用量または VCM パルス・漸減療法が提案される。VCM と MNZ の併用療法については十分なエビデンスはない。VCM パルス・漸減療法は既報で 2 つパターンが提案されている^{18, 19)}が、比較試験および安全性のデータはない。また VCM の使用量増加に伴いバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の発現リスクが増加することが報告されている²⁰⁾ことから慎重に選択する。

表 1 治療例*

	一般名(略語)	商品名	投与経路	用法・用量	投与期間
初発, 非重症 例	メトロニダゾール (MNZ)	フラジール®	内服	(体重 50kg の場合) 1 回 500mg, 1 日 3 回 (体重 50kg 未満の場合) 1 回 7.5mg/kg, (最大 500mg), 1 日 3 回	10 日間
	バンコマイシン (VCM)	バンコマイシン散	内服	(体重 50kg の場合) 1 回 125mg, 1 日 4 回 (体重 50kg 未満の場合) 1 回 10mg/kg (最大 125mg), 1 日 4 回	10 日間
初発, 重症例	バンコマイシン (VCM)	バンコマイシン散	内服, 経腸	(体重 50kg の場合) 1 回 125mg, 1 日 4 回 (体重 50kg 未満の場合) 1 回 10mg/kg (最大 125mg), 1 日 4 回	10 日間
	バンコマイシン (VCM)	バンコマイシン散	内服, 経腸	(体重 50kg の場合) 1 回 125mg, 1 日 4 回 (体重 50kg 未満の場合) 1 回 10mg/kg (最大 125mg), 1 日 4 回	10 日間
	+ メトロニダゾール (MNZ)	+ アネメトロ®	+ 経静注	(体重 50kg の場合) 1 回 500mg, 1 日 3 回 (体重 50kg 未満の場合) 1 回 7.5mg/kg, (最大 500mg), 1 日 3 回	
再発例	バンコマイシン (VCM)	バンコマイシン散	内服, 経腸	(体重 50kg の場合) 1 回 125mg, 1 日 4 回 (体重 50kg 未満の場合) 1 回 10mg/kg (最大 125mg), 1 日 4 回	10 日間

難治例 (再発を繰り返す場合)	バンコマイシン (VCM)	バンコマイシン 散	内服	パルス・漸減療法 ① (体重 50kg の場合) 1回 125mg, 1日 4回, 10-14日間 →1回 125mg, 1日 2回, 1週間 →1回 125mg, 1日 1回, 1週間 →1回 125mg, 2~3日に1回, 2~8週間 (体重 50kg 未満の場合) 1回 10mg/kg (最大 125mg), 1日 4回, 10~14日間 →1回 10mg/kg (最大 125mg), 1日 2回, 1週間 →1回 10mg/kg (最大 125mg), 1日 1回, 1週間 →1回 10mg/kg (最大 125mg), 2~3日に1回, 2~8週間 ② (体重 50kg の場合) 1回 125mg, 1日 4回, 1週間 →1回 125mg, 1日 3回, 1週間 →1回 125mg, 1日 2回, 1週間 →1回 125mg, 1日 1回, 1週間 →1回 125mg, 2日に1回, 1週間 →1回 125mg, 3日に1回, 1週間 (体重 50kg 未満の場合) 1回 10mg/kg (最大 125mg), 1日 4回, 1週間 →1回 10mg/kg (最大 125mg), 1日 3回, 1週間 →1回 10mg/kg (最大 125mg), 1日 2回, 1週間 →1回 10mg/kg (最大 125mg), 1日 1回, 1週間 →1回 10mg/kg (最大 125mg), 2日に1回, 1週間 →1回 10mg/kg (最大 125mg), 3日に1回, 1週間
--------------------	---------------	-----------	----	--

*: アネメトロ®, フラジール®は小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

2) 予防

プロバイオティクス・プレバイオティクスによる発症予防や再発予防に関する報告がある²¹⁾。

また諸外国では再発予防に糞便移植療法が行われているが国内では現時点で成人対象例について研究機関での実施にとどまっている。

3) 予後

日本の小児 CDI の予後は不明である。米国のデータでは 2013 年～2019 年の期間における 49 医療機関対象の小児 CDI 入院症例における予後は、全死亡率 1.9%, 消化管穿孔 0.4%, 腸切除 0.3%, 巨大結腸症 0.1%と報告されている⁵⁾。

ミニコラム

CDIは薬剤耐性菌（AMR）の1つとして世界中で注目されている。米国CDCによる薬剤耐性菌の脅威（2019年）のリストではURGENT（切迫した）脅威レベルの病原体として本菌がノミネートされている²²⁾。そのような中、日本で、2018年に日本化学療法学会・日本感染症学会が「*Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドライン」を発刊した²³⁾。その後、検査や治療レジメンをアップデートした「*Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドライン 2022」を発刊した¹⁷⁾。また本菌によるアウトブレイク事例などが報告されていることから、日本環境感染学会が2022年に「*Clostridioides difficile* 感染対策ガイド」を発刊した²⁴⁾。

文献

- 1) Perumalsamy S, Putsathit P, Riley TV: High prevalence of *Clostridium difficile* in soil, mulch and lawn samples from the grounds of Western Australian hospitals. *Anaerobe* 2019; 60: 102065.
- 2) Burnham CA, Carroll KC: Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 604-603
- 3) McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al.: An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005; 353: 2433-2441.
- 4) Crobach MJT, Vernon JJ, Loo VG, et al.: Understanding *Clostridium difficile* Colonization. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31: e00021-17.
- 5) Edwards PT, Thurm CW, Hall M, et al.: *Clostridioides difficile* Infection in Hospitalized Pediatric Patients: Comparisons of Epidemiology, Testing, and Treatment from 2013 to 2019. *J Pediatr* 2023; 252: 111-116.
- 6) Tschudin-Sutter S, Tamma PD, Naegeli AN, et al.: Distinguishing community-associated from hospital-associated *Clostridium difficile* infections in children: implications for public health surveillance. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1665-1672.
- 7) Miranda-Katz M, Parmar D, Dang R, et al.: Epidemiology and Risk Factors for Community Associated *Clostridioides difficile* in Children. *J Pediatr* 2020; 221: 99-106.
- 8) Mayer EF, Maron G, Dallas RH, et al.: A multicenter study to define the epidemiology and outcomes of *Clostridioides difficile* infection in pediatric hematopoietic cell and solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2020; 20: 2133-2142.
- 9) Salamonowicz-Bodzioch M, Frączkiewicz J, Czyżewski K, et al.: Analysis of incidence and risk factors of the multidrug resistant gastrointestinal tract infection in children and adolescents undergoing allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation: a nationwide study. *Ann Hematol* 2022; 101: 191-201.
- 10) Jangi S, Lamont JT: Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 2-7.
- 11) Riley TV, Kimura T: The Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in Japan: A Systematic Review. *Infect Dis Ther* 2018; 7: 39-70.
- 12) Smith AB, Soto Ocana J, Zackular JP: From Nursery to Nursing Home: Emerging Concepts in *Clostridioides difficile* Pathogenesis. *Infect Immun* 2020; 88: e00934-19.
- 13) Tougas SR, Lodha N, Vandermeer B, et al.: Prevalence of Detection of *Clostridioides difficile* Among Asymptomatic Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2021; 175: e212328.
- 14) Mani J, Levy S, Angelova A, et al.: Epidemiological and microbiome associations of *Clostridioides difficile* carriage in infancy and early childhood. *Gut Microbes* 2023; 15: 2203969.

- 15) Krutova M, de Meij TGJ, Fitzpatrick F, et al. How to: *Clostridioides difficile* infection in children. Clin Microbiol Infect 2022; 28: 1085-1090.
- 16) Tashiro S, Mihara T, Okawa R, et al.: Optimal therapeutic recommendation for *Clostridioides difficile* infection in pediatric and adolescent populations: a systematic review and meta-analysis. Eur J Pediatr 2023; 182: 2673-2681.
- 17) 日本化学療法学会・日本感染症学会・CDI 診療ガイドライン作成委員会（編）：*Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドライン 2022. 日化療会誌 2023; 71: 1-90.
- 18) Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC: Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Am J Gastroenterol 1985; 80: 867-868.
- 19) McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM: Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1769-1775.
- 20) Tomas ME, Mana TSC, Wilson BM, et al.: Tapering courses of oral vancomycin induce persistent disruption of the microbiota that provide colonization resistance to *Clostridium difficile* and vancomycin-resistant Enterococci in mice. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62: e02237-17
- 21) Johnston BC, et al.: Microbial Preparations (Probiotics) for the Prevention of *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: An Individual Patient Data Meta-analysis of 6,851 Participants. Infect Control Hosp Epidemiol 2018; 39: 771-781.
- 22) CDC. Antibiotic resistance threats in the United States 2019.
<https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/threats/index.html> [閲覧日：2024年6月21日]
- 23) 日本化学療法学会・日本感染症学会・CDI 診療ガイドライン作成委員会（編）：*Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドライン. 日化療会誌 2018; 66: 645-690.
- 24) 日本環境感染症学会 CDI 対策ガイドライン策定委員会（編）：*Clostridioides difficile* 感染対策ガイド. 日本環境感染症会誌 2022; 37 (Supple II) .

9. 腸結核

Summary

- ▶腸結核は体重減少、腹痛、発熱など非特異的で多様な症状を示し、他の疾患との鑑別が困難である。
- ▶血行性感染、リンパ行性感染、未殺菌牛乳の摂取など複数の経路により腸結核は発症する。
- ▶20～40代に多く発症し、小児の発症は全結核患者の約1～3%を占める。
- ▶診断は Paustian らの基準と内視鏡検査に基づき、治療は複数の抗結核薬による長期治療が一般的。

1. 症状

腸結核の症状および身体所見は体重減少、腹痛、発熱、下痢、便秘、腹部腫瘤、貧血の頻度が高く、炎症性腸疾患（IBD）と類似するところが多いが、非特異的である。したがって、腸結核は腹部症状のある患者に IBD を疑い精査をする過程で診断されることが多い。

腸結核の症状は非特異的であることに加え、しばしば潜行性に発症し、その症状は Crohn 病などの他の疾患に類似していることがある。したがって、腸結核の早期診断はいまだ消化器分野でも課題となっている。症状の発現は非常に多様であり、大半は慢性または急性期から慢性期への経過をたどる。しかし、中には急性腹症に類似した症状を訴える患児もいる。したがって、原因不明の腹部症状に加え、原因不明の発熱や体重減少などの身体症状を伴うすべての小児患者に対して、腸結核は常に念頭に置いて診療を行う必要がある。

2. 病因

1) 病原微生物の基礎

腸結核の原因となるのは、*Mycobacterium tuberculosis* と *Mycobacterium bovis* である。*M. bovis* による腸結核は、感染牛の殺処分や牛乳の低温殺菌などにより、先進国では現在ではほとんどみられなくなったが、一部の途上国では依然として問題となっており、アフリカにおける全結核疾患の約3%を占めると推定されている¹⁾。

2) 病態とリスク因子

結核菌による腹部結核は、いくつかのメカニズムで発生すると考えられている^{1,2)}。第一に、小児は肺実質に一次感染、すなわち病巣を形成し、それが血行性に広がって腸管に感染する可能性がある。第二に、リンパ行性に拡大する経路である。第三に、腸結核は、咳をして口に上がってきた菌が含まれる喀痰を飲み込んだり（空洞性肺病変の患児で起こりやすい）、*M. bovis* に汚染された未殺菌牛乳や乳製品を摂取したりすることで発症することがある。摂取された抗酸菌は、胃の酸性環境でも死滅せず腸管に到達し、粘膜を貫通して腸管関連リンパ組織のリンパ濾胞の抗原提示細胞によって貪食され、その結果、原発巣と乾酪性肉芽腫が形成される。2～4週間後には、結核結節の乾酪性壊死が、それを覆う粘膜の潰瘍化を引き起こし、深層部、隣接するリンパ節および腹膜に広がる。時に抗酸菌は門脈循環や肝動脈に侵入し、肝臓、膵臓、腹膜などの固形臓器を浸潤する。第四に、まれではあるが、リンパ節や結核性脊椎炎などの感染した隣接臓器から腹膜への連続した広がりにより、二次的に腸結核が発生することがある。これ以外に小児では母体経路での感染を考慮する必要がある。先天性感染では、子宮内で臍帯静脈を経由して血行性に胎盤経路で感染し、肝臓に原発巣を形成し、閉塞性黄疸を呈するこ

とがある。また、分娩時に感染した羊水を嚥下・吸入することで感染し、肺や腸管に原発巣ができることがある。さらに出生後は、結核未治療の母親から感染した母乳を摂取することで感染する可能性もある³⁾。

3. 疫学

消化管だけでなく、腹膜、腹腔内臓器およびリンパ系も含めた腹部結核の発症のピークは20～40代といわれており、小児に発症する腹部結核は10～20%に過ぎない¹⁾。腹部結核は、幼少児ではあまり診断されず、15歳未満の小児は全結核患者の約1～3%、肺外病変の約12%を占めるとされている¹⁾。腹部結核のうち、最も頻度が高いのがリンパ節の病巣であり、次に多いのが病巣となったリンパ節からリンパ行性に腹膜に感染するタイプである。消化管に感染する腸結核は比較的少ない¹⁾。ただし、小児では、内視鏡検査に際して、成人と比してハードルが高いため、腸結核が正確に診断されていない可能性もあるため正確な罹患率を知るのは困難である。

腸結核の罹患部位は回盲部が35～50%、大腸が20～40%と多く、次いで空腸が多い^{1,4)6)}。近年はダブルバルーン内視鏡などの小腸内視鏡検査が行われるようになったこともあり、小腸病変の割合が増加傾向にある。腸結核は下部消化管に多くみられるが、まれに食道や胃十二指腸にもみられるため、下部消化管の病変だけでなく上部消化管の炎症性肉芽腫性病変でも腸結核を鑑別にあげる必要がある。

4. 診断と検査

腸結核の診断には、古くから Paustian らの診断基準が用いられ⁷⁾、① 粘膜層以外の腸壁、または腸間膜やリンパ節組織の動物への接種か培養による結核菌の証明、② 病変部の病理組織学的検索による結核菌の証明、③ 病変部の病理組織学的検索による乾酪壊死を伴った肉芽腫の証明、④ 腸間膜リンパ節からの結核菌の証拠と手術所見で典型的肉眼所見が記載されていること、の4項目のうち少なくとも1項目を満たすことが必要とされている。しかし、病変部から病理組織的もしくは培養での結核菌もしくは乾酪性肉芽腫の検出率は低く、核酸増幅検査 (NAAT) を適切に組み合わせる必要がある⁵⁾。

結核感染の補助診断として、従来はツベルクリン反応検査 (tuberculin skin test : TST) が行われてきたが、近年はインターフェロン γ 遊離試験 (interferon-gammarelease assay ; IGRA) に置き換わりつつある。QuantiFERON®-TB ゴールド (QFT-3G) 、その次世代製品である QuantiFERON®-TB ゴールドプラス (QFT-Plus) や T-スポット®.TB などの IGRA は、結核の感染率が低い先進国では容易に入手可能である。IGRA は TST のように皮内注射と48時間後の判定の2回受診を必要とせずに血液採取時の1回の受診のみでよい、BCG 接種や非結核性抗酸菌による偽陽性がない、潜在性結核感染者の診断にも有用である、などの利点がある。まれではあるが、TST 陽性で IGRA 陰性の活動性腸結核も報告されており、IGRA 陰性でも画像上腸結核が疑われる際には、従来通り TST も行うべきである。これらの検査は健常者の結核感染診断には有効であるが、免疫介在性炎症性疾患患者では陰性または判定不能の結果が多発するため、その限界がある。

腸結核に特徴的な内視鏡像は、①多発潰瘍瘢痕、萎縮瘢痕帯、回盲弁開大、などの特有の治癒瘢痕像、②発赤を伴う輪状潰瘍または輪状配列する潰瘍、③活動期と治癒期の所見の混在、④発赤を伴う辺縁が樹枝状の不整形潰瘍、などである (☞1-6 内視鏡—炎症性腸疾患 (IBD) との鑑別, p.95 参照)。

5. 治療と予後

1) 治療 (表1)

合併症のない症例では、イソニアジド (INH) とリファンピン (RFP) の6か月投与に加えて、最初の2か月はピラジナミド (PZA) とエタンブトール (EB) を追加するのが、成人同様に小児でも適

切とされているが⁸⁾、より長い治療期間の報告もある¹⁾。小児においても薬剤耐性結核は世界的に増加しており、腸結核においても肺結核と同様に薬剤耐性を示す可能性が高い。したがって、培養検査は診断だけでなく、薬剤感受性を調べ、治療を適切することにも有用である。

2) 予防

通常の結核菌感染予防に加えて、前述の通り、*M.bovis*による腸結核予防のためには感染牛の殺処分と牛乳の低温殺菌が有効である。

3) 予後

腸結核は抗結核薬治療が奏効すると病変部の線維性狭窄が促進され通過障害、穿孔などを生じることがあり、治療後も含め狭窄や穿孔を生じやすいことを念頭においておく必要がある⁴⁾。ステロイドの併用は、炎症とその結果生じる線維化を抑制する可能性があるが、全例に使用することを支持する十分なエビデンスはない¹⁾。栄養障害のある症例では、栄養学的なサポートは必須である。吸収不良の症例では加水分解乳の投与、腸閉塞の症例では完全中心静脈栄養、二次性腸管リンパ管拡張症または腹水がある症例では脂肪を制限した中鎖脂肪酸ミルクを使用することを検討する。

表 1 小児に対する第一選択の抗結核薬の推奨 1 日用量

一般名(略語)	販売名	用法・用量
イソニアジド(INH)	イスコチン [®]	10 (7~15) mg/kg/日 (最大 300mg) 経口 6 か月間
リファンピシン(RFP)	リファジン [®]	15 (10~20) mg/kg/日 (最大 600mg) 経口 6 か月間
ピラジナミド(PZA)	ピラマイド [®]	30 (20~40) mg/kg/日 経口 2 か月間
エタンブール(EB)	エサンブール [®]	20 (15~25) mg/kg/日 経口 2 か月間

(文献 8, 9 より)

文献

- 1) Sartoris G, Seddon JA, Rabie H, et al.: Abdominal Tuberculosis in Children: Challenges, Uncertainty, and Confusion. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020; 9: 218-227.
- 2) 日比谷健司, 比嘉 太, 健山正男, 他: ヒト型結核菌による腸結核における感染と発病の機序. *結核* 2010; 85: 711-721.
- 3) Burkett EA, Bradshaw WT. Neonatal tuberculosis: neonatal intensive care unit considerations in the United States. *Adv Neonatal Care* 2011; 11:376-81.
- 4) 大場雄一郎: 結核(腸結核, 結核性腹膜炎を中心に). *臨消内科* 2021; 36: 321-325.
- 5) 小林広幸, 蔵原晃一: 腸管結核菌感染症の最前線. *Intestine* 2019; 23: 153-160.
- 6) 前島裕司, 江崎幹宏: 腸結核の現状. *日本大腸肛門病会誌* 2018; 71: 447-455.
- 7) Paustian FF, Bockus HL: So-called primary ulcerohypertrophic ileocecal tuberculosis. *Am J Med* 1959; 27: 509-518.
- 8) World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programme on the management of tuberculosis in children (second edition). 2014
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf?ua=1 [閲覧日: 2024年6月10日]
- 9) 平成 28 年度日本医療研究開発機構委託研究開発費 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「地域における結核対策に関する研究」の分担研究「低まん延下における小児結核診療/対策体制に関する検討」研究開発分担者: 小児結核診療のてびき (改訂版), 2020
https://jata.or.jp/dl/pdf/data/syouni_tebiki_202103.pdf [閲覧日: 2024年6月10日]

10. その他の細菌性胃腸炎(ビブリオ腸炎、プレジオモナス腸炎、エロモナス腸炎)

Summary

- ▶いずれも小児消化管感染症では頻度は低い。
- ▶いずれの菌も腸管感染症および腸管外感染症の原因となる。
- ▶いずれの菌も水系食中毒の原因菌である。
- ▶いずれの菌もオキシダーゼ産生試験陽性を示す。

1. ビブリオ腸炎

1. 症状

主な症状は腹痛，下痢，発熱，嘔吐である。

2. 病因

1) 病原微生物の基礎

原因はビブリオ科 *Vibrio parahaemolyticus* で通性嫌気性の Gram 陰性桿菌の環境細菌である。腸管感染症，腸管外感染症を引き起こす。好塩性で 3%食塩濃度で最もよく発育する。至適条件培養ではおよそ 10 分に 1 回の割合で分裂し増殖速度が速い。10℃以下および高温では発育しない。

2) 病態とリスク因子

汚染された魚介類や加工品の喫食により感染し潜伏期間は 8～20 時間（12 時間前後）である。組織侵入性はなく，腸管病変は小腸が主体で，小腸で定着・増殖し本菌がもつ耐熱性溶血毒（thermostable direct hemolysin：TDH）やそれに類似した構造を有する耐熱性毒素関連溶血毒（TDH-related hemolysin：TRH）が食中毒を発症しさらにこれらの毒素に加え 2 種類の 3 型分泌装置によって細胞が障害される。

3. 疫学

地球規模の温暖化による海水温の上昇などによって世界的には腸炎ビブリオ食中毒の発生は増加傾向にある。一方日本の発生状況は減少傾向¹⁾である。年間患者数については新型コロナウイルス感染症流行前は数百名で直近は 2018 年 222 名であったが，2019 年 0 例，2020 年 3 名，2021 年 0 例，2022 年 0 例で推移している。罹患年齢は全年齢層から報告されているが 15 歳未満の報告は 5%未満²⁾である。国内では夏季が多いが，旅行者下痢症では季節性はない。

4. 診断と検査

問診や消化器症状から疑われる場合は便検査を行う。分離培養では，TCBS (thiosulfate-citrate-bile salt-sucrose) 寒天培地やビブリオ寒天培地を用いる。TCBS 寒天培地上では本菌は青緑色コロニーを呈するが，*V. cholerae* は黄色コロニーを呈するため鑑別可能である。*Vibrio* 属のうち *V. cholerae*，*V. vulnificus*，*V. mimicus*，*V. parahaemolyticus* は白糖の分解性と好塩性を除く生化学的性状はほとんど同じである。同定検査は自動機器や同定キットを用いる。質量分析装置による同定では国内の機器（MALDI バイオタイパー，VITEK® MS）はいずれも良好な結果が得られている。FilmArray®消

化管パネルにより *Vibrio* 属 (*V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus*, *V. cholerae*) の検出が可能である³⁾。便から DNA を抽出し *tdh*, *trh* を標的として PCR を行うと迅速であるが死菌との鑑別はできない。

感染症法における取り扱いでは 5 類感染症として小児科定点指定機関は週単位で報告する必要がある。食中毒が疑われる場合は 24 時間以内に最寄りの保健所に届け出る。

5. 治療, 予防, 予後

1) 治療 (表 1)

抗菌薬投与せずとも症状は自然軽快し数日で回復する。脱水症状がひどい場合は補液など対症療法を行う。菌の定着予防目的に整腸薬を投与する。止痢薬は菌の体外排除を遅延させるため投与しない。重症例では抗菌薬の投与が検討され小児ではホスホマイシン (FOM), 成人ではキノロンを 3 日間投与する。

2) 予防

原因食品である魚介類の低温保存や調理時あるいは調理後の汚染防止が重要である。すなわち飲用可能な真水で洗浄し温度を 10°C 以下に保存 (コールドチェーン) で管理する。また十分な加熱により菌は死滅する。

3) 予後

多くは 2~5 日程度で回復する。非常にまれに循環器障害などの合併症を引き起こすことが報告されている。また諸外国では基礎疾患を有する症例に敗血症の報告がある。

表 1 治療例

一般名 (略語)	販売名	用法・用量
ホスホマイシン (FOM)	ホスミン®	経口: 1 回 10~40 mg/kg, 1 日 3~4 回 (40~120 mg/kg/日, 最大 3,000 mg/日), 3 日間

II. プレジオモナス腸炎

1. 症状

主な症状は下痢~軟便, 腹痛, 時に発熱, まれに脱水症状などもみられる。腸炎以外に菌血症や髄膜炎, 皮膚軟部組織感染症の報告がある。

2. 病因

1) 病原微生物の基礎

原因はビブリオ科 *Plesiomonas shigelloides* である。本菌は 1 属 1 菌種の通性嫌気性 Gram 陰性桿菌で, 乳糖非分解菌である。熱帯・亜熱帯地方の淡水あるいは汽水に主に生息しているが海水から分離されることもある。菌の増殖には 8°C 以上である必要がある。

2) 病態とリスク因子

本菌に汚染された水や魚介類 (カキ, 甲殻類など) の喫食により感染し, 潜伏期間は半日から 2 日程度とされるが 4 日という報告もある。病原因子としてコレラ様毒素や熱安定性エンテロトキシン, β -ヘモリジンなどが報告されている。腸管外感染症として菌血症や髄膜炎の報告がある。

3. 疫学

日本では下痢症患者から本菌が分離される例のほとんどは渡航者由来で, 渡航者下痢症の主要な原

因菌となっている。この場合他菌との同時分離例が多い⁴⁾。さらに国内での集団発生例のほとんどは魚介類や加工品による食中毒あるいは集団下痢症であるとされる⁴⁾。国内の食中毒統計による疫学は明らかとなっていない。

4. 診断と検査

問診や消化器症状から疑われる場合は便検査を行う。BTB や (Salmonella-Shigella) SS 寒天培地から乳糖非分解菌を確認培地 (TSI, SIM, VP, LYS) に接種し、これらの確認培地では本菌はインドール陽性、リジン陽性である。またオキシダーゼ試験陽性である。なお本菌は *Shigella* 属と共通の O 抗原を保有しているため赤痢菌診断用抗血清で偽陽性を示すことがあるので注意を要する。また FilmArray®消化管パネルで検出が可能である³⁾。食中毒が疑われる場合は 24 時間以内に最寄りの保健所に届け出る。

5. 治療, 予防, 予後

1) 治療 (表 2)

抗菌薬投与の有用性に関するエビデンスは不十分であるが新生児や基礎疾患のある患者、他の菌種との混合感染の患者は重症になることもあり、抗菌薬の投与が必要になる場合がある⁴⁾。抗菌薬を投与する場合、本菌は β-ラクタマーゼ産生性であることに留意し基本的に β-ラクタマーゼに安定性の抗菌薬を考慮する。小児においてはアジスロマイシン (AZM)、セフトリアキソン (CTRX) を選択⁵⁾、3～5 日間投与する。重症例では CTRX 静注または点滴静注 1 回 10～60 mg/kg、1 日 1～2 回 (20～60 mg/kg/日、最大 2,000 mg/日)、難治性または最重症では症状に応じて 1 回 60 mg/kg、1 日 2 回 (120 mg/kg/日、最大 4,000mg/日) まで増量可を使用する。

2) 予防

本菌の汚染が考えられる水あるいは魚介類からの調理食品の二次汚染を防止する。また、開発途上国への旅行者および滞在者は、生水を摂取しないように十分注意する⁴⁾。60℃、30 分間の低温殺菌で予防可能である。

3) 予後

軽症例では自然治癒するが新生児や基礎疾患を有する場合、他の菌種との混合感染例では重篤化する。

表 2 治療例

一般名(略語)	販売名	用法・用量
アジスロマイシン(AZM)	ジスロマック®	経口: 1 回 10mg/kg, 1 日 1 回(最大 500mg), 3～5 日間 (保険適用外)
セフトリアキソン(CTRX)	セフトリアキソンナトリウム	点滴静注: 1 回 10～60 mg/kg, 1 日 1～2 回(20～60 mg/kg/日, 最大 2,000 mg/日), 難治性または最重症では症状に応じて 1 回 60 mg/kg, 1 日 2 回(120 mg/kg/日, 最大 4,000mg/日)

III. エロモナス腸炎

1. 症状

主な症状は下痢や腹痛で、発熱はあっても軽度である⁶⁾。時に潰瘍性大腸炎に類似した症状や、重度の下痢、血便がみられる場合がある。

2. 病因

1) 病原微生物の基礎

原因は *Aeromonas* 属で、通性嫌気性 Gram 陰性桿菌、乳糖非分解菌である。以前はビブリオ科 (Family Vibrionaceae) に含まれていたがエロモナス科として分類されている。好塩性はない。ハイブリダイゼーション群が認められており現在 17 遺伝子種, 19 表現種が命名されている。 *A. hydrophila* complex (*A. hydrophila*, *A. bestiarum*, *A. salmonisida*) , *A. caviae* complex (*A. caviae*, *A. media*, *A. eucrenophila*) , *A. veronii* complex (*A. veronii* biovar *sobria*, *A. veronii* biovar *veronii*, *A. jandaei*, *A. shubertii*, *A. trota*) があるが、ヒトに病原性を示すのはこのうち *A. caviae*, *A. hydrophila*, *A. veronii* biovar *sobria* の 3 種とされていたが、生化学的性状により鑑別が困難なため分類は混沌としている。淡水あるいは汽水に主に生息する。至適温度は菌種によって異なる。

2) 病態とリスク因子

本菌に汚染された水や魚介類などの喫食により感染し、潜伏期間は平均 12 時間である。病原因子としてエロリジンというエンテロトキシンが報告されている。腸管外感染症として敗血症、皮膚軟部組織感染症の報告がある。免疫低下者では重篤となる場合がある。

3. 疫学

国内の食中毒統計による疫学は明らかとなっていない。

4. 診断と検査

問診や消化器症状から疑われる場合は便検査を行う。DHL (deoxycholate hydrogen sulfide lactose) 培地では赤色の大腸菌に類似した集落を呈する。SS (Salmonella-Shigella) 寒天培地には発育する株と発育しない株がある。各種検査で本菌はインドール陽性、リジン陰性、オキシダーゼ試験陽性であるが、*Aeromonas* の同定検査は非常に困難である。確認培地のみで決定せず、疑わしい場合は同定キットを用いて再確認する。なお TCBS 培地には発育しない。*Aeromonas* 属と、*Vibrio* 属の *V. fluvialis* と性状が類似しており同定キットで誤同定されることがある。*A. hydrophila* complex の一部は染色体上にメタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 遺伝子を保有しておりカルバペネム系薬に耐性を示す。治療においてカルバペネム系薬を使用する可能性のある重症例についてはカルバペネム系薬に対する感受性が感性と判断された場合でも MBL の確認試験の併用が推奨される。

食中毒が疑われる場合は 24 時間以内に最寄りの保健所に届け出る。

5. 治療, 予防, 予後

1) 治療 (表 3)

抗菌薬投与せずとも症状は自然軽快し数日で回復する。脱水症状がひどい場合は補液など対症療法と抗菌薬投与を行う。小児では FOM 経口 1 回 10~40 mg/kg, 1 日 3~4 回 (40~120 mg/kg/日, 最大 1,000 mg/日), NFLX 経口 1 回 2~4 mg/kg, 1 日 3 回 (6~12 mg/kg/日, 最大 600 mg/日) (乳児には投与しない), 3~5 日間投与する。止痢薬は菌の体外排除を遅延させるため投与しない。

2) 予防

本菌は冷蔵庫内などでの低温 (4~7°C) でも発育が可能であるため長期冷蔵保管せずすみやかに喫食する。また十分な加熱により菌は死滅する。開発途上国では生水を摂取しないようにする。

3) 予後

軽症例では自然治癒する。

表 3 治療例

一般名(略語)	販売名	用法・用量
ホスホマイシン(FOM)	ホスミン®	経口: 1回 10~40 mg/kg, 1日 3~4回(40~120 mg/kg/日, 最大 3,000 mg/日), 3~5日間
ノルフロキサシン(NFLX)	バクシダール®	経口: 1回 2~4 mg/kg, 1日 3回(6~12 mg/kg/日, 最大 600 mg/日), 3~5日間(乳児には投与しない)

文献

- 1) Yoshikura H: Declining *Vibrio parahaemolyticus* and *Salmonella*, Increasing *Campylobacter* and Persisting *Norovirus* Food Poisonings: Inference Derived from Food Poisoning Statistics of Japan. *Jpn J Infect Dis* 2020; 73: 102-110.
- 2) 厚生労働省: 食中毒統計調査. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/112-1.html> [閲覧日; 2024年6月10日]
- 3) 核酸同定・一般細菌キット 核酸同定・ウイルスキット 核酸同定・寄生虫キット FilmArray 消化管パネル. 2022年01月改訂(第2版) https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ivd/PDF/530633_30300EZX00032000_A_02_01.pdf [閲覧日; 2024年6月10日]
- 4) 山井志朗: プレジオモナス・シグロイデス感染症とは. 国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/512-p-shigelloides.html> [閲覧日; 2024年6月10日]
- 5) Janda JM, Abbott SL, McIver C: *Plesiomonas shigelloides* Revisited. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 349-374
- 6) 山井志朗: エロモナス・ハイドロフィラ/ソブリア感染症. 国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/363-aeromonas-intro.html> [閲覧日; 2024年6月10日]

寄生虫

Summary

- ▶ 日常診療で遭遇することは少ないが鑑別に考える習慣をつけ、参照する資料を知っておく。
- ▶ 患者背景に注目する(流行地出身歴、滞在歴、動物との接触歴、食歴)。
- ▶ 便検査を知り鑑別する寄生虫に適した方法を選ぶ。
- ▶ 虫体はホルマリンに浸漬しない、病理切片を作成しないほうがよいこともある。

日常診療で寄生虫症に遭遇することは少ないが、鑑別に考える習慣をつけ、参照する資料を知っておく。本項では腸管に寄生し下痢を起こすものと下痢以外の症状がみられるもの、かつ日本で小児の症例が報告されている寄生虫(原虫:赤痢アメーバ, ジアルジア, クリプトスポリジウム, 線虫:回虫, 鞭虫, 蟯虫, 条虫:日本海裂頭条虫, 無鉤条虫)について概説する。

1. 症状と病因

1) 下痢

主たる症状が下痢であるものは、多くは腸管原虫の感染による(表1)。

a. 赤痢アメーバ腸炎

赤痢アメーバ原虫(*Entamoeba histolytica*)の感染による。感染性をもつ嚢子(シスト)を経口摂取することで感染する。途上国の小児に多い感染症であるが、日本を含む先進国の患者の多くは男性同性愛者間での性行為感染である。

赤痢アメーバ腸炎の90%は無症状で症候性は10%である¹⁾。主な症状は下痢、血便、しぶり腹などである。腸管外の病変では、栄養体が腸管から血行性に肝・肺・脳などに移行し膿瘍を形成する。肝膿瘍が最も多く、発熱・右季肋部痛を訴える。

b. ジアルジア症²⁾

ランブル鞭毛虫(*Giardia intestinalis*)による感染症。ヒトへの感染は赤痢アメーバと同じく、水や食品を介する経路と性行為(oral-anal sex)によるシストの経口感染である。潜伏期は7~12日で下痢、嘔気、嘔吐、体重減少が主要症状である。発熱や血便は通常認められない。

c. クリプトスポリジウム症²⁾

Cryptosporidium 属原虫による感染症。*C. hominis*によるヒト-ヒト感染と*C. parvum*による人獣共通感染が95%以上を占める。オーシストで汚染された水や食品を介して、あるいはクリプトスポリジウムに感染している動物(主にウシ)との接触により手指を介して経口感染する。主要症状は水様性下痢で、発熱、腹痛、嘔気、嘔吐、関節痛を伴うこともある。健常者では2~3週以内に自然経過で治癒するが、免疫不全者、特に後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome: AIDS)患者では難治性の重症下痢による脱水で死に至ることもある。

2) 無症状または虫体数に依存した症状

a. 回虫症³⁾

回虫(*Ascaris lumbricoides*)の感染による。ヒトは虫卵(幼虫包蔵卵)で汚染された野菜や手指を介して経口感染する。体内に摂取された虫卵は小腸上部で孵化し、幼虫が小腸粘膜から血行性に肝臓・肺に到達する。肺でさらに成長した後、気管・食道を経て小腸へ到達し成虫となる。幼虫の肺移行によ

り一過性の咳，ぜんそく様発作を起こし，末梢血好酸球増多と胸部 X 線検査で肺野の透過性低下がみられる．成虫の小腸寄生ではほとんどが無症状であるが，腹痛，腹部膨満感，下痢などの軽度の腹部症状がみられることがある．まれな病態では小児で腸閉塞の報告があり，1 匹の虫体によること⁴⁾も多数寄生によること⁵⁾もある．

b. 鞭虫症⁶⁾

鞭虫 (*Trichuris trichiura*) の感染による．回虫と同じく虫卵で汚染された野菜や手指を介して経口感染する．摂取された虫卵は小腸上部で孵化し，肺へ移行することなく発育して回盲部へ移動し寄生する．少数寄生ではほとんど症状はないが，鞭虫の刺入部粘膜の炎症のため腹痛，下痢，栄養吸収不良の原因となる．慢性的に鞭虫による炎症が持続すると血便，腹痛，テネスマス，貧血など炎症性腸疾患 (IBD) に似た症状がみられる (Trichuris dysentery syndrome) ．

c. 蟯虫症³⁾

蟯虫 (*Enterobius vermicularis*) による感染症である．雌の成虫は回盲部に寄生し，夜間に大腸を下降して肛門から這い出し周囲の皮膚に産卵する．虫卵は 5～6 時間後に感染性を持ち，肛門を掻いたヒトの手指を介して，あるいは下着やタオルに付着した虫卵が散布され室内の粉塵とともに吸入して感染が成立する．少数寄生の場合は無症状のことが多いが，肛門掻痒感，腹痛などがみられる．幼児の場合にはかゆみのために不機嫌・夜泣き・不眠などの形で現れることがある．多数寄生すると下痢，強い腹痛を起こすことがある．

3) 虫体排出

a. 日本海裂頭条虫症⁷⁾

日本海裂頭条虫 (*Diphyllobothrium nihonkaiense*) による．サケ・マス類 (サクラマス，カラフトマスなど) に含まれる感染幼虫 (プレロセルコイド) を摂取することで感染する食品媒介性寄生虫症である．日本海裂頭条虫は擬葉目に属し，子宮孔から産卵するため成虫はできるだけ腸管内にとどまるように適応している．体節が切れないように連結しており，患者の主訴は虫体排泄で「排便時に虫体が肛門から懸垂していた，引っ張り出したら途中で切れた」と訴える．

b. 無鉤条虫症⁷⁾

無鉤条虫 (*Taenia saginata*) による．食品媒介性寄生虫症の 1 つで，ウシの筋肉内に存在する幼虫 (無鉤囊虫) を経口摂取して感染する．無鉤条虫は円葉目に属し，子宮孔がないために腸管内で産卵できない．このため片節を分断させて体外へ出し，片節が収縮伸長して虫卵を環境中に散布する．患者の多くは「肛門部に違和感を覚え，下着をみるとうどんのような虫が動いていた」という．

2. 疫学

赤痢アメーバ症，ランブル鞭毛虫症，クリプトスポリジウム症は，いずれも 5 類感染症で感染症発生動向調査により発生数が把握されている (表 1) ．クリプトスポリジウム症については宿泊施設でプール水や手洗い場を介した集団感染や小学校の移動教室で仔牛と触れ合っただけで発生した集団感染事例の報告がある⁸⁾．

蟯虫症は学校保健法により蟯虫検査が行われていたが，虫卵陽性率が非常に低いため (表 1) ，2016 年 4 月 1 日から蟯虫検査の義務化が廃止され，感染率の高い地域では自治体の判断によって継続することになった．正確な患者発生数は不明であるが，レセプトデータを用いた解析では年間 28,000 人と推計されている⁹⁾．小児例は難治症例，虫垂炎との合併例，腔迷入症例などが報告されている．他の蠕虫症 (回虫症，鞭虫症，日本海裂頭条虫症など) は国内発生数のデータがない．

いずれの寄生虫症も小児例は症例報告が散見される程度に止まるが，腸管原虫，線虫感染症と無鉤条虫症の患者背景に流行地出身や滞在歴をもつことが多い．日本海裂頭条虫症の小児例が増加してい

るという報告がある。コールドチェーンの整備によって小児が生サケを食べる地域と機会が拡大したためと推測されている¹⁰⁾。最年少の患児は2歳である¹⁰⁾。

表1 本項で取り上げた腸管寄生虫症の症状と疫学

症状	原因寄生虫	疫学（日本）
下痢	赤痢アメーバ原虫 <i>Entamoeba histolytica</i>	1000例超/年 ^a
	ランブル鞭毛虫 <i>Giardia intestinalis</i>	およそ80例/年 ^a
	クリプトスポリジウム <i>Cryptosporidium hominis</i> <i>C. parvum</i>	数例～20例/年 時折100例近い報告 ^a
無症状 腹痛、腹部膨満感、下痢など	線虫 回虫 <i>Ascaris lumbricoides</i>	データなし
無症状 腹痛、食欲不振、下痢 Trichuris dysentery syndrome (血便、腹痛、テネスマス、貧血など)	鞭虫 <i>Trichuris trichiura</i>	データなし
無症状 肛門癢痒感、不機嫌・夜泣き・不眠など 多数寄生で下痢、強い腹痛	蟯虫 <i>Enterobius vermicularis</i>	0.08%（2014年東京都内） 28,000人/年 ^b
虫体排出	日本海裂頭条虫 <i>Diphyllobothrium nihonkaiense</i>	データなし
	無鉤条虫 <i>Taenia saginata</i>	データなし

^a: 5類感染症に分類され、報告数は感染症発生動向調査による、^b: レセプトデータからの推計⁹⁾

3. 診断と検査（表2）

便検査で原因寄生虫が検出されれば確定診断となる。原因寄生虫種を具体的に列挙し、適した便検査法を複数組み合わせる検査を行う。また寄生虫種によって検出される発育段階が異なるので、大きさ、形態をイメージして観察することが重要である。

腸管原虫はPCR法による検出/同定が一部の施設で可能である。線虫類や条虫類の感染で虫体そのものが検体となることもある。病理切片を作成するより肉眼的な形態観察が役に立つことがある。遺伝子解析による種同定が利用できるため、ホルマリンではなく70%以上のエタノールに浸漬する。

表2 腸管寄生虫症の検査法

寄生虫症	検査	検体/検出されるもの
赤痢アメーバ症*	便検査（直接塗抹法） ^a 便検査（集シスト法） 抗原検査 ^b 抗体検査 ^c	便/栄養体 便/シスト 便/アメーバ抗原 血清/特異抗体
ランブル鞭毛虫症*	便検査（直接塗抹法、集シスト法） 抗原検査（便塗抹） ^d	便/栄養体、シスト 便/シスト
クリプトスポリジウム症*	便検査（ショ糖浮遊法） 抗原検査（便塗抹） ^d	便/オーシスト 便/オーシスト
回虫症**	便検査（直接塗抹法、集卵法）	便/虫卵
鞭虫症**	便検査（直接塗抹法、集卵法）	便/虫卵
蟯虫症**	セロファンテープ法	肛門圧着テープ/虫卵
日本海裂頭条虫症** 無鉤条虫症**	便検査（直接塗抹法、集卵法）	便/虫卵

*: 便を用いた PCR 法による検出/同定が一部の施設で可能である

** : 虫体や片節を 70%エタノールに浸漬しておくこと形態観察と遺伝子解析のいずれも可能である

a: 検体が採取できたら保温しながら速やかに検鏡する

b: IC 法による抗原定性検査試薬が 2020 年 8 月に保険収載された

c: 試薬の販売停止に伴い検査不可能. 感染症関連学会から ELISA 法による血清アメーバ抗体検査について, 早期薬事承認・保険薬価収載の要望が厚生労働省に提出されている

d: 蛍光抗体法の試薬が販売されている. 診断用には未認可

4. 治療と予後

クリプトスポリジウム症は免疫不全がなければ自然経過で治癒するため, 経静脈輸液, 経口補水液など対症療法が中心となる. その他の寄生虫の治療薬は表 3 に示した. いずれの寄生虫症も予後は良好である.

表 3 腸管寄生虫症の治療

寄生虫症	一般名(略語)	販売名	用法・用量
赤痢アメーバ症	メトロニダゾール(MNZ)	フラジール®	小児† 経口 30 mg/kg/日, 分 3, 7~10 日間 重症の腸炎または肝膿瘍 経口 30 mg/kg/日(重症なら 45 mg/kg/日), 分 3, 7~10 日間 静注 30 mg/kg/日(重症なら 45 mg/kg/日), 分 3, 7~10 日間 成人 経口 1,500mg/日, 分 3, 7~10 日間 重症腸炎または肝膿瘍 経口 1,500mg/日(重症なら 2250 mg), 分 3, 7~10 日間 静注 1,500mg/日, 分 3, 7~10 日間. 症状に応じて 2,000 mg, 分 4 まで増量できる
ランブル鞭毛虫症	メトロニダゾール(MNZ)	フラジール®	小児† 経口 15 mg/kg/日, 分 3, 7 日間 成人 経口 750mg/日, 分 3, 7 日間
回虫症	第一選択 ピランテルパモ酸塩	コンバントリン®	小児, 成人とも 経口 30 mg/kg, 単回投与
	第二選択 メベンダゾール†	メベンダゾール	小児, 成人とも 経口 200 mg/日, 分 2, 3 日間[体重 20 kg 以下の小児では 100 mg/日, 分 2, 3 日間]
	アルベンダゾール†	エスカゾール	小児*1, 成人とも 経口 400 mg/日, 単回投与
鞭虫症	メベンダゾール	メベンダゾール	小児, 成人とも 経口 200 mg/日, 分 2, 3 日間[体重 20 kg 以下の小児では 100 mg/日, 分 2, 3 日間]
日本海裂頭条虫症	プラジカンテル†	ビルトリシド®	小児, 成人とも 経口 10 mg/kg/日, 単回投与・早朝空腹時 [前日の夜に下剤を服用. 当日の朝は禁食とし, プラジカンテル服用 2 時間後にも下剤を服用]
無鉤条虫症			

†: 保険適用外

*1: 小児への安全性は確立されていない

文献

- 1) Gupta S, Smith L, Diakiw A: Amebiasis and Amebic Liver Abscess in Children. *Pediatr Clin North Am* 2022; 69: 79-97.
- 2) 中村（内山）ふくみ：下痢．感染と抗菌薬 2020; 23, 123-128.
- 3) 中村（内山）ふくみ：寄生虫症－マラリアを除いて．小児内科 2018 : 50（増刊） : 386-387.
- 4) Umetsu S, Sogo T, Iwasawa K, et al.: Intestinal ascariasis at pediatric emergency room in a developed country. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14058-14062.
- 5) Andrade AM, Perez Y, Lopez C, et al.: Intestinal Obstruction in a 3-Year-Old Girl by *Ascaris lumbricoides* Infestation: Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e655.
- 6) Veessenmeyer AF: Important Nematodes in Children. *Pediatr Clin North Am* 2022; 69: 129-139.
- 7) 中村（内山）ふくみ：条虫症．矢崎義雄（総編集），内科学朝倉書店，2017: 360-362.
- 8) 鈴木 淳，村田理恵，平井昭彦，他：都内で発生したクリプトスポリジウムによる集団感染事例． 2015; 26: 9-12.
- 9) 森嶋康之，杉山 広，山崎 浩：レセプトデータを用いた蟯虫症発生数の推定．*Clin Parasitol* 2015; 26: 43-45.
- 10) 井頭孝博，池田 優：日本海裂頭条虫症：小児症例・生活環・治療・鑑別・感染源．*近畿大医誌* 2017; 42: 115-124.

1. 免疫不全症における消化管感染症

Summary

- ▶免疫不全患者では、その種類に応じた日和見感染症に留意が必要である。
- ▶細菌感染症は多くの免疫不全症で重症化しやすいほか、*Clostridioides difficile* 感染症の難治化をきたしやすい。
- ▶抗酸菌感染症では炎症性腸疾患に類似した所見を呈することがあるため、抗酸菌培養なども積極的に行うべきである。
- ▶原因が明らかでない慢性の腸炎症例では、単一遺伝子異常により発症する腸炎(monogenic IBD)の可能性を考慮する。

1. 原発性免疫不全患者において留意すべき消化管感染症の概要

免疫不全患者が消化管感染症に罹患した場合には、免疫学的異常を有しない患者に比べて、臨床症状がより重篤になり、致命率が高まることが知られている。加えて、日和見感染症として、通常腸炎をきたさない病原体による感染性下痢症をきたすこともある。消化管感染症の原因となる主な日和見感染症を表1に、免疫異常症の種類とそれぞれ特に留意すべき消化管感染症の病原体を表2に示す¹⁾。

表1 免疫不全患者における下痢の主要病原微生物

細菌	非チフス性 <i>Salmonella</i> 属 赤痢菌 カンピロバクター属 <i>Clostridioides difficile</i> 病原性大腸菌
抗酸菌	結核菌 <i>Mycobacterium avium complex</i>
寄生虫	クリプトスポリジウム属 ランブル鞭毛虫 赤痢アメーバ <i>Blastocystis hominis</i> 糞線虫 トキソプラズマ
ウイルス	サイトメガロウイルス アデノウイルス ロタウイルス ノロウイルス 単純ヘルペス ヒト免疫不全ウイルス
真菌	小孢子嚢 ヒストプラズマ カンジダ

(文献1より改変)

表 2 免疫異常の種類と注意すべき主な感染症

抗体産生異常	CVID	サイトメガロウイルス, ノロウイルス, カンピロバクター, 非チフス性 <i>Salmonella</i> , カンジダ, 寄生虫(ランブル鞭毛虫など)
	XLA	ロタウイルス, カンピロバクター, 非チフス性 <i>Salmonella</i> , 寄生虫
	高 IgM 症候群	非チフス性 <i>Salmonella</i> , 寄生虫
	選択性 IgA 欠損症	寄生虫
2 複合型免疫不全	SCID	ロタウイルス, アデノウイルス, サイトメガロウイルス, 非チフス性 <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia coli</i> , カンジダ, 寄生虫
	DiGeorge 症候群	カンジダ
	MHC クラス II 欠損症	赤痢, <i>Campylobacter jejuni</i> , 非チフス性 <i>Salmonella</i> , ブドウ球菌, <i>E. coli</i>
免疫不全を伴う症候群	高 IgE 症候群	カンジダ
食細胞機能不全	慢性肉芽腫症	ブドウ球菌・緑膿菌・セラチア・抗酸菌・ <i>E.coli</i> , カンジダ, アスペルギルス
自然免疫異常	慢性皮膚粘膜カンジダ症	カンジダ
	NEMO 異常症	サイトメガロウイルス, 抗酸菌

CVID: 分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency)

XLA: X 連鎖無 γ グロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia)

SCID: 重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency)

2. 細菌感染症

一般的な細菌感染症の原因菌である非チフス性 *Salmonella* や *Campylobacter jejuni* 感染症などで、HIV 感染症患者や BTK 欠損症など免疫不全患者においてより重篤な症状を呈したことが報告されている²⁾。メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases: MSMD) 患者では、抗酸菌感染症のみならず非チフス性 *Salmonella* などの細胞内寄生菌に対して易感染性を示すことが知られている³⁾。

Campylobacter jejuni 感染症では、主に低 γ グロブリン血症を伴う原発性免疫不全患者・HIV 感染症患者や血液疾患治療中に敗血症もしくは菌血症をきたした症例が散見される⁴⁾。近年では、リツキシマブ投与後に菌血症や骨髄炎を発症した症例も報告されている^{5,6)}。

Salmonella 感染症の症例は多くが HIV 感染者もしくはアフリカなど発展途上国からのものであるが、腎移植後患者などでも報告があり、留意が必要である^{7~9)}。

Clostridioides difficile 感染症 (CDI) は多くの免疫不全患者や長期入院患者で問題となる感染症である。Walker らは、CDI の予後不良因子として白血球・好中球減少症をあげている¹⁰⁾。免疫抑制療法の種類と CDI 市中感染のリスクに関する後方視検討では、複数の免疫抑制療法を組み合わせている場合やカルシニューリン阻害薬を使用している場合にそのリスクが高まると報告されている¹¹⁾。小児の固形臓器移植後症例を対象とした CDI 感染リスクの検討では、全身性抗菌薬の使用に加えて、カルシニューリン阻害薬の使用があげられている¹²⁾。内視鏡所見としては大腸に偽膜を形成するとされているが、比較的重症例に限られるため、免疫抑制状態での遷延する下痢において、本症を疑って毒素の

抗原検査などを積極的に行うことが重要である。

抗酸菌感染症は Crohn 病に類似した所見を呈することがある。腸結核は健常者でもその感染リスクが少なくないが、慢性肉芽腫症や NEMO 異常症の患者などにおいては環境常在菌である非定型抗酸菌による慢性腸炎へ罹患するリスクが高まる一方、原疾患による非感染性慢性腸炎を発症することもあるため、その鑑別に留意が必要である。*Mycobacterium avium complex* による腸炎の罹患部位は十二指腸が多く、生検によるマクロファージ浸潤がその診断に有用とされる¹³⁾。

その他、小腸を主病変とする稀な感染症として、Gram 陰性桿菌である *Tropheryma whipplei* による日和見感染症である Whipple 病の症例も散見される。主に HIV 感染者などに認められ、慢性下痢・吸収不良症候群をきたす。十二指腸や回腸末端に白色絨毛を認め、生検では好酸球性マクロファージの浸潤が特徴であり、生検組織 PCR で確定診断される¹⁴⁾。

3. 寄生虫・原虫感染症

消化管寄生性原虫による感染症は、国内ではその報告が少ないものの、海外では先進国であってもその報告例は決して少なくない。トルコにおける移植後もしくは化学療法実施中の小児を対象とした便サンプルの検討では 30/62 例に腸管寄生虫を認め、健常者に比べクリプトスポリジウム・サイクロスポーラ・シストイソスポーラの保有率が有意に高かったと報告されている¹⁵⁾。

トキソプラズマは免疫不全患者・HIV 感染者などにおいて脳症をきたすことで知られている。造血細胞移植後のトキソプラズマ感染症の致命率は 6 割以上と報告されており、ST 合剤による予防が特に重要である。

Giardia lamblia 感染によるジアルジア症はランブル鞭毛虫症ともよばれる。健常者において旅行者下痢症の原因として知られるが、特に分泌型 IgA 低下症、低 γ グロブリン血症患者に発症した場合には臨床症状が強く、難治になりやすいとされる。内視鏡的にはびまん性結節性リンパ組織過形成を認める。

原虫感染症としては、クリプトスポリジウム感染症に注意が必要である。健常者では通常、数日から数週間程度の下痢・腹痛などを主症状とするが、X 連鎖性高 IgM 症候群・重症複合型免疫不全 (SCID) などの T 細胞機能障害患者では重度の下痢症状が遷延する他、胆嚢・気道感染など消化管外臓器への感染もみられる¹⁶⁾。診断には糞便からの虫体分離が有効だが検出率は高くなく、小腸・直腸生検・PCR、海外では ELISA 法による抗体検査などが組み合わせて実施される。

4. ウイルス感染症

免疫不全患者において遷延性下痢症をきたす。特によく知られているのがサイトメガロウイルス感染症・再活性化に伴う腸炎であり、原発性免疫不全症・移植後患者のみならず、ステロイド・免疫抑制療法患者にも認められる¹⁷⁾。消化管サイトメガロウイルス感染症は消化管のどの部位でも発生しうるが、特に大腸でその発生頻度が高く、潰瘍性大腸炎に類似した出血性腸炎を認めることもある。食道病変を有する場合は潰瘍・びらんを呈し、嚥下困難などの症状を呈する。炎症性腸疾患 (IBD) 患者では、時に疾患増悪と鑑別が困難なサイトメガロウイルス再活性化に伴う腸炎を認めることがある。診断には、粘膜生検によるウイルス封入体の検出が有効であるが、検出率は必ずしも高くない。

その他、ノロウイルス・ロタウイルスなどの胃腸炎をきたすウイルス感染症は、造血細胞移植後などに難治・重度の下痢・腹痛を呈することがあると報告される^{18,19)}。

5. 感染症と鑑別すべき腸炎：免疫異常に伴う腸炎 (monogenic IBD)

原発性免疫不全症の症例では、感染症がなくとも腸炎をきたすことがあり、その場合は感染症に対する治療は効果がないため、鑑別が重要である。慢性肉芽腫症では約 70%の症例で感染症と関連しない

肉芽腫・IBDなどの消化管病変を合併することが知られている。その他、外胚葉形成不全症（NEMO異常症など）・IPEX症候群など、腸炎をきたす原発性免疫不全症が数多く報告され、これらは単一遺伝子異常により発症する腸炎（monogenic IBD）とよばれる²⁰。難治の腸炎をきたした原発性免疫不全症において、感染症検索にて病原体が明らかにできない症例では、原疾患により腸炎を発症している可能性にも留意する必要がある。内視鏡所見・病理所見が診断の手がかりとなることも少なくなく、小児消化器内視鏡が実施可能な施設とも適切に連携することが望まれる。

文献

- 1) Krones E, Högenauer C: Diarrhea in the immunocompromised patient. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 677-701.
- 2) Feasey NA, Healey P, Gordon MA: Review article: the aetiology, investigation and management of diarrhoea in the HIV-positive patient. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 587-603.
- 3) 浅野孝基, 岡田 賢: メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD; Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease) - これまでの流れから最近の話題まで -. *日小児血がん会誌* 2019; 56: 379-387.
- 4) Najjar I, Paluca F, Loukidis K, et al.: Recurrent *Campylobacter* Enteritis in Patients with Hypogammaglobulinemia: Review of the Literature. *J Clin Med* 2020; 9: 553.
- 5) 松浦彰伸, 加藤早紀, 木村元宏, 他: 関節リウマチへの生物学的製剤投薬中に *Campylobacter jejuni* 菌血症を来した1例. *感染症学雑誌*. 2018; 92: 270.
- 6) Hartman J, Westerman M, Wagenaar JFP: Two-sided femoral *Campylobacter jejuni* osteomyelitis in a patient with acquired hypogammaglobulinemia: a case report. *BMC Infect Dis* 2020; 20: 199.
- 7) Wen SCH, Best E, Nourse C: Non-typhoidal *Salmonella* infections in children: Review of literature and recommendations for management. *J Paediatr Child Health* 2017; 53: 936-941.
- 8) Schulze T, Lüdtke A, Rahlff I, et al.: *Salmonella* osteomyelitis in an immunocompromized patient presenting as a primary lymphoma of the bone. *Int J Infect Dis* 2009; 13: e67-70.
- 9) Dhar JM, al-Khader AA, al-Sulaiman M, et al.: Non-typhoid *Salmonella* in renal transplant recipients: a report of twenty cases and review of the literature. *Q J Med* 1991; 78: 235-250.
- 10) Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, et al.: Relationship between bacterial strain type, host biomarkers, and mortality in *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1589-1600.
- 11) Varma S, Greendyke WG, Li J, et al.: Class-Specific Relationship Between Use of Immunosuppressants and Risk for Community-Acquired *Clostridioides difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2022; 74: 793-801.
- 12) Ochfeld E, Balmert LC, Patel SJ, et al.: Risk factors for *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection following solid organ transplantation in children. *Transpl Infect Dis* 2019; 21: e13149.
- 13) Kartalija M, Sande MA: Diarrhea and AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 701-5; quiz 706-7.
- 14) Tatsuki M, Ishige T, Igarashi Y, et al.: Whipple disease mimicking inflammatory bowel disease. *Intest Res* 2021; 19: 119-125.
- 15) Caner A, Zorbozan O, Tunali V, et al.: Intestinal Protozoan Parasitic Infections in Immunocompromised Child Patients with Diarrhea. *Jpn J Infect Dis* 2020; 73: 187-192.
- 16) Lanternier F, Amazzough K, Favennec L, et al.: *Cryptosporidium* spp. Infection in Solid Organ Transplantation: The Nationwide “TRANSCRYPTO” Study. *Transplantation* 2017; 101: 826-830.
- 17) Baroco AL, Oldfield EC: Gastrointestinal cytomegalovirus disease in the immunocompromised patient. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 409-16.

- 18) Roddie C, Paul JPV, Benjamin R, et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and norovirus gastroenteritis: a previously unrecognized cause of morbidity. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1061-1068.
- 19) Schwartz S, Vergoulidou M, Schreier E, et al.: Norovirus gastroenteritis causes severe and lethal complications after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117: 5850-5856.
- 20) 石毛 崇, 南部隆亮, 竹内一朗: 超早期発症型炎症性腸疾患と monogenic IBD. *日小児会誌* 2023; 12: 421-428.

森永製菓

2. 小児外科疾患における消化管感染症

Summary

- ▶小児外科が介入する消化管疾患は、その原因として細菌が関係するもの、外科的疾患の鑑別として必要なもの、病態の進行や合併症や重症化に腸内細菌が関係するもの、術前の準備として腸内細菌のコントロールが必要なもの、腸内細菌を治療に用いるものなどがある。
- ▶急性虫垂炎の発生原因としては、腸内感染説があり、増悪すると穿孔性腹膜炎を発症する。起炎菌として嫌気性菌の可能性が示唆されている。
- ▶短腸症ではカテーテル感染からの敗血症、小腸内の細菌繁殖に対する対応が問題となる。
- ▶新生児消化管穿孔では発症および増悪に細菌感染が関与している
- ▶Hirschsprung 病は腸管内容のうっ滞による enterocolitis を惹起するリスクがある。致死的な toxic megacolon では *Clostridioides difficile* が検出される。
- ▶大腸手術の際の腸管 mechanical preparation の有用性はメタ解析によりエビデンスが乏しい。
- ▶糞便移植は炎症性腸疾患 (IBD) の治療手段として期待がもたれる。

1. はじめに

小児外科疾患では、その原因として細菌が関係するものもあるが、外科的疾患の鑑別として必要なもの、病態の進行や合併症や重症化に腸内細菌が関係するもの、術前の準備として腸内細菌のコントロールが必要なもの、腸内細菌を治療に用いるもの、などがある。

2. 急性虫垂炎 (acute appendicitis)

小児の急性腹症で最も鑑別が必要な疾患である。穿孔すると腹膜炎に進行するため、緊急手術の適応であり、確定診断されれば、原則として腹腔鏡下虫垂切除が行われる。最近では超音波や CT などの画像診断が汎用されるようになり、正診率が飛躍的に向上している。ただし膿瘍や腫瘍形成の場合は、抗菌薬で炎症を抑え込んで、3 か月後くらいに **delayed primary appendectomy** を行うと合併症が少ない。その場合も、術式は腹腔鏡下の虫垂切除術が原則である。

急性虫垂炎の発生原因としては、腸内感染説、食餌性酵素説、アレルギー説、ウイルス説などがある。虫垂根部に何らかの原因で閉塞が起こり、粘液充満、壁内圧の上昇、粘膜の循環障害、細菌感染と進展する。虫垂根部に閉塞をきたす原因としては、糞石、異物、リンパ濾胞腫大、屈曲などがある¹⁾。まれにカルチノイドなど神経内分泌腫瘍があるので切除標本の病理検査は必須である²⁾。またウイルス感染などで虫垂粘膜・組織障害(潰瘍、循環障害、炎症)を起こし二次感染の原因となるものもある。

感染の本態は、好気性菌と嫌気性菌に起因する混合感染である。穿孔性虫垂炎の膿汁培養結果や感染虫垂の培養結果では、好気性菌では *Escherichia coli* が最も多く、次いで緑膿菌、溶血性連鎖球菌、*Klebsiella* がみられ、嫌気性菌は *Bacteroides spp.* と *Peptostreptococcus* が多い^{3,4)}。また *Fusobacterium spp.* の存在が重症度と相関するという報告もある³⁾。虫垂に炎症を波及させる可能性のある微生物があり、表 1 に示す⁵⁾。

虫垂切除後には免疫バランスが変化する可能性があり、潰瘍性大腸炎の発生が減少するという報告や⁶⁾、Crohn 病のリスクが少し上昇するという報告⁷⁾、さらに重症 *Clostridioides difficile* 感染症 (C.

difficile infection : CDI) で大腸切除のリスクが上昇するという報告⁸⁾もある。虫垂はリンパ装置であり、虫垂切除が腸内細菌や免疫系に変化をもたらす可能性はあるかもしれない。

表 1 虫垂に感染を起こす微生物

Viruses	Bacteria	Fungi	Parasites
Measles	<i>Salmonella</i> sp (both typhoid and nontyphoid)	Mucormycosis	<i>Enterobius vermicularis</i> (pinworm)
Adenovirus	<i>Shigella</i> sp	Histoplasmosis	Schistosomes
CMV	<i>Yersinia</i> (both <i>Y. enterocolitica</i> and <i>Y. pseudotuberculosis</i>)		<i>Entamoeba histolytica</i>
Epstein-Barr virus	<i>Actinomyces</i> sp		<i>Balantidium coli</i>
	<i>Campylobacter</i> sp		<i>Strongyloides stercoralis</i>
	<i>Clostridium</i> , including <i>Clostridium difficile</i>		<i>Toxoplasma</i>
	Mycobacteria (tuberculosis and atypical)		<i>Cryptosporidium</i>
	<i>Rickettsia rickettsii</i>		<i>Echinococcus</i>
			<i>Trichuris</i> sp (whipworms)
			<i>Ascaris</i> sp (roundworms)

(文献 5 より改変引用)

3. 短腸症 (short bowel syndrome)

短腸症 (短腸症候群) は小腸が先天的に短いものや小腸大量切除に伴い、小腸の長さが短くなり、吸収不良の状態と定義される。一般的に小腸の 70~80% が切除されると嚴重な栄養管理を要する。2015 年に小児慢性特定疾患に認定されており、その診断の手引きでは、小腸の残存腸管が 75 cm 未満であること、乳幼児期では小腸の残存腸管が 30 cm 未満であること、とされている⁹⁾。

原因疾患は腸回転異常、小腸閉鎖、壊死性腸炎、Hirschsprung 病、腹壁異常などの先天性の腸疾患や外傷の結果、小腸大量切除となったものである。また、残存小腸が 10% 未満または 10 cm 未満のものを超短腸症とよぶ場合がある¹⁰⁾。重症例は、静脈栄養を必要とすることにより、日常生活が著しく障害されており、かつ表 2 に示す 5 項目のうち、少なくとも 1 項目以上をみたすものを重症例とする⁹⁾。

長期にわたり静脈栄養を必要とするため、合併症として、肝障害 (intestinal failure associated liver disease: IFALD)¹¹⁾、カテーテル感染からの敗血症、小腸内の細菌繁殖、腎障害、骨代謝障害、などに注意が必要である。

この中で特に、小腸内の細菌繁殖について述べる。小腸内の細菌繁殖は小腸内に吸収されていない炭水化物が残存すること、腸管蠕動障害による内容物のうっ滞、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) の使用、回盲弁の欠如などが原因で起こる。症状は、腹部膨満、腹痛、鼓腸、嘔気、経口摂取不能、下痢、脱水、体重減少、代謝性アシドーシス、敗血症などである。診断は、内視鏡による腸液採取による培養で、10⁵ CFU/mL 以上の細菌が検出されるのがゴールドスタンダードであるが、上部消化管内視鏡による十二指腸の採取でも診断される。原因菌は *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus viridans*,

Enterococcus species などである¹²⁾。治療は食事中の炭水化物を制限し、抗菌薬として腸管非吸収性のメトロニダゾール (MNZ)、ゲンタマイシン (GM)、リファキシミン (RFX) などとともに整腸薬を使用し、アシドーシスの是正に酢酸 Na または K 製剤を使用する。

表 2 短腸症の重症例の診断基準

1. 静脈栄養への依存性が高く、あらゆる手段をもってしても離脱が期待できない
2. 中心静脈アクセスルートが減少している
3. 頻回なカテーテル関連血流感染症をきたす
4. 肝障害や腎障害などを合併している
5. 難治性の下痢など著しい QOL の低下

5 項目のうち少なくとも 1 項目以上みたすものを重症例とする
(文献 9)

4. 新生児消化管穿孔 (neonatal intestinal perforation)

新生児特に低出生体重児に消化管穿孔をきたす疾患として、新生児壊死性腸炎 (necrotizing enterocolitis : NEC) と限局性腸管穿孔 (focal intestinal perforation : FIP) がある¹³⁾。いずれも腹部膨満と腹腔内遊離ガスが特徴である。両者の鑑別は、術中所見で、消化管の壊死性変化や腸管壁内気腫を認めれば NEC、穿孔部以外に所見を認めなければ FIP である。日本小児外科学会の 2018 年の統計では、消化管穿孔の 15.8% を NEC が占め、36.7% を FIP が占めていた¹⁴⁾。死亡率は NEC 12.9%、FIP 9.7% と FIP の生存率がやや良好である¹⁵⁾。

NEC の場合は Bell の病期分類 (6-3 NICU における消化管感染症 表 5, p. 215 参照) がよく用いられている¹⁶⁾。穿孔をきたす病期 III までに腸閉塞症状や便潜血などの進行する臨床症状を伴う。NEC は消化管の未熟性に関連した多因子によって発症する疾患で、消化管の循環障害、細菌感染、経腸栄養 (母乳以外) の 3 つの因子が関連すると考えられてきたが、最大のリスクは未熟性である。循環障害では呼吸障害に伴う低酸素血症、動脈管開存症による左右シャント、先天性心疾患の存在、多血症による血液粘度の増加、臍動脈カテーテル留置による腹腔動脈・上腸間膜動脈の血流減少、インドメタシンなどの腸管血流を低下させる薬剤などが原因となり得る。細菌感染では *E. coli*, *Klebsiella*, *Clostridioides*, 表皮ブドウ球菌などが便の培養から検出されているが、NEC の原因菌として特定されることは稀である¹⁷⁾。また NEC は経腸栄養の開始後に発症することが多く、腸管内容の物理的刺激やうっ滞により発酵が進んで産生される酸や塩が粘膜の炎症を悪化させる可能性なども報告されている。特に人工乳のほうが発症する頻度が高いとされているため母乳投与が推奨される¹⁷⁾。また腸内細菌叢の異常による感染性腸炎ともいわれており、整腸薬の投与が NEC の発症率を減少させるという報告もある¹⁸⁾。

FIP は前駆症状に乏しく、突然の腸管穿孔で発症する。FIP の発症時期は NEC と比べてやや早く、生後 1 週間前後の超低出生体重児に多い。発症早期の血液検査では炎症所見を認めず、術中の肉眼所見および組織学的に穿孔部周辺に炎症細胞浸潤などの所見を認めない¹³⁾。穿孔部は遠位回腸にも最も多く、組織学的に腸管の筋層が途絶していることが多く、腸内細菌の関与はない。

5. Hirschsprung 病 (Hirschsprung disease)

先天的に腸管神経節細胞が欠如する疾患で、無神経節腸管が肛門から連続的に存在するため、その部分の蠕動が欠如し機能的腸閉塞症をきたす。そのため口側腸管が異常に拡張し巨大結腸となる。この拡張部の腸管に感染が起こり、これが Hirschsprung 病関連腸炎 (Hirschsprung associated enterocolitis : HAEC) とよばれる。

HAEC は Hirschsprung 病の術前、術後にかかわらず、高頻度で発生し、重症化すると敗血症から致命的になる場合がある。発生頻度は全体で 17~50%、最近のシステマティックレビューでは術前が 18.3%、術後が 18.2%とされている¹⁹⁾。また致死率は最近のシステマティックレビューでは術前は 2.31%、術後は 0.74%と報告されている²⁰⁾。HAEC 患者の腸液の培養結果からは *Proteobacteria*、特に *Escherichia* と *Enterobacteriaceae* が増加し、*Firmicutes* と *Bifidobacterium* が減少している²⁰⁾。重症例の Toxic megacolon では *C. difficile* が検出される。

原因は様々な報告がある。腸管の持続的な拡張による腸管の血流低下、上皮のバリア機能不全、bacterial translocation、腸の免疫能の低下、腸内細菌の異常などである。

メタ解析によると、無神経節領域が長いほど HAEC の発生率が高く、根治術の種類には関係ないという報告がある¹⁹⁾。無神経節領域が全結腸におよぶと、全結腸切除が必要で、結腸がなくなるため、腸内細菌叢が変化するのもその要因と考えられる。

治療は、絶飲食または clear water のみ経口許可し、補液と、経鼻胃管による消化管減圧を行う。経直腸的腸洗浄は有効で腸管内容物のうっ滞を解消する。MNZ を経口または経静脈投与し嫌気性菌をターゲットにした治療を行う。さらに広域抗菌薬として、アンピシリン (ABPC) と GM の組み合わせやタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) を用いる。まれであるが重症例で pneumoperitoneum (気腹像) が起こったときは緊急手術が必要である。

予防として、術後ルーチンに直腸洗浄を行う、長期にわたり経口で MNZ、整腸薬を投与する。4 週間の整腸薬治療が HAEC の頻度と重症度を減少させたという RCT の報告がある²¹⁾。

6. 大腸直腸手術における腸管の機械的腸管クリーニング

下部腸管 (大腸直腸) の手術では腸内細菌が多く、術中の便による汚染のため、上部消化管の手術にくらべ、腸内細菌の感染による合併症、創感染、腹壁膿瘍、敗血症、縫合不全、腸閉塞、などが多く起こる。これを防止するため 4 つの基本的な戦略がある。全身静注抗菌薬予防投与、経口抗菌薬投与、食事制限、機械的な腸管のクリーニング (これを mechanical bowel preparation : MBP とよぶ)。このうち全身静注抗菌薬予防投与に関しては有用であるというコンセンサスが得られているが、他の 3 つについてはまだ議論中である²²⁾。

MBP は 1930 年代から現代まで試みられており、2015 年の米国の小児外科医の全国調査では、大部分が MBP を行っている²³⁾。MBP は現在の主流は polyethylene glycol (PEG) をベースにした液体を使っているが、小児ではなかなか飲めないため、経鼻胃管を使ったり、余分な入院を必要としたり、患児の不快感が強かったり、余分なコストがかかったり、欠点が多い。近年、成人のメタ解析では、MBP の患者に対する優位性はなく²⁴⁾、小児の報告でも MBP と no MBP を比較して差がないという報告がある²⁵⁾。また小児のメタ解析 (2 つの RCT と 4 つの後方視的研究) でも MBP の有用性にはエビデンスが不十分²²⁾ (図 1) という結論になった。今後、MBP の役割については、経口抗菌薬の役割も加味した、大規模多施設 RCT が必要であるが、優位性のない不要な処置はやめるという方向性を感じる。

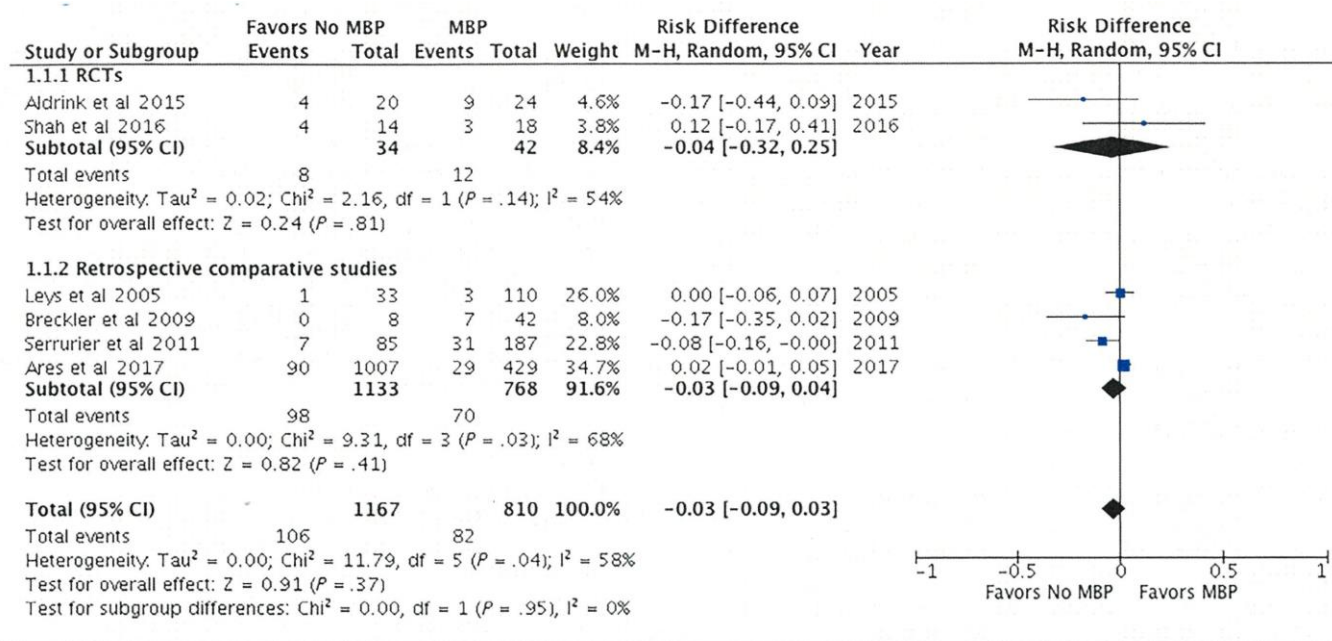


図1 小児の機械的な腸管のクリーニング (MBP) の有無による感染合併症に関するメタ解析

MBP: mechanical bowel preparation

(文献 22 より改変引用)

7. 糞便移植 (fecal microbiota transplantation : FMT)

FMTは、何らかの疾患を治療するために、健康なヒトの糞便懸濁液を患者の消化管内に注入するものである。注入方法は大腸ファイバーで盲腸から注入する方法、直腸から注入する方法、経鼻EDチューブで十二指腸から注入する方法、カプセルに入れて経口投与する方法など²⁶⁾がある。

食糞は、イヌ、ゾウ、パンダ、コアラ、ウサギなど動物界においては、しばしばみられる行為で、これにより好ましい腸内細菌が摂取され、栄養素の消化吸収に役立っていると考えられている。また、17世紀から、消化能の低下したウシに健康な個体の反芻物を摂取させると消化能が回復することが知られ、獣医らによって実践されていた²⁷⁾。

ヒトでは、4世紀の東晋時代に食中毒や下痢症に対して黄龍湯 (yellow soup) として健康なヒトの便を与える治療が行われていた報告がある²⁸⁾。

2013年1月のN Engl J Med誌に再発性CDIに対するFMTのRCT結果が報告された²⁹⁾。再発性CDI患者43例をFMT群とバンコマイシン (VCM) 群に分け、その治療効果を比較したところ、VCM群では2~3割の治癒率だったのに対し、FMT群は単回投与のみでも81%が治癒し、2回投与も入れると実に94%が治癒した。さらに治療後の再燃率も、VCM群が5割近くに及んだのに対して、FMT群は6%と劇的に低いことが示された。それ以来多くのFMTの有効例の報告が続き、成人の再発性・治療抵抗性CDIに対するFMTの有効性については、最近のシステマティックレビューでも確立されている³⁰⁾。

小児のCDIに対するFMTの適応に関しては、2019年に北米小児栄養消化器肝臓学会 (NASPGHAN) と欧州小児栄養消化器肝臓学会 (ESPGHAN) が合同でposition paperを発行した³¹⁾。この指針では小児にFMTを考慮する症例として、表3のような状態があげられている³¹⁾。

2017年に炎症性腸疾患 (IBD) 患者に対するFMTのメタ解析が報告された³²⁾。それによると、潰瘍性大腸炎が41件、Crohn病が11件であり、全体の臨床的寛解率は潰瘍性大腸炎 36% (201/555)、Crohn病 50.5% (42/83) であった。また、コホート研究に限定した場合の臨床的寛解率は、潰瘍性大腸炎は 33% (24/307, 95%CI23~43%)、Crohn病は52% (6/71, 95%CI31~72%) であった。IBDにおい

でもdysbiosis は報告されているが、遺伝的因子、免疫異常、食事、喫煙、衛生環境などが複雑に絡み合う多因子疾患であると考えられており、FMT によってdysbiosis を是正できたとしても、CDIほどの劇的な効果は得られていないのが現状である。また、小児におけるIBDのデータは限られており、治療法として推奨できる段階にはないと考えられている³¹⁾。わが国では吉年らによる4例の報告がある²⁸⁾。1例は24か月の臨床的寛解維持に成功し、2例は一時的な臨床的寛解を示している。今後の症例の蓄積が待たれる。

その他FMTの有効性は、自閉スペクトラム症、アレルギー性腸炎、肝性脳症、などで報告されている。Kangらは7～16歳の自閉スペクトラム症の患児18人に対して10日間のプロトコルでFMTを行い、腸内細菌のうち、*Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Desulfovibrio*が増加し、消化器症状の改善ならびに行動症状の有意な改善がみられ、その効果はFMT後8週間継続しており(図2)、長期にわたる効果が期待できる³³⁾。次のステップとしてRCTが待たれる。

FMTは一般小児診療にとって、ドナーの選択、手技の煩雑さ、有効性の判定などハードルの高さがあるものの、患児にとっての侵襲は少なく、有害事象もほとんどなく、手技的にも内視鏡やチューブ挿入など、小児外科医が介入する機会もあり、小児外科医としても大変興味深く、期待している治療法である。しかしエビデンスが少ないのでさらなる研究が必要である³⁴⁾。

表3 小児のCDIにFMTを考慮する症例

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. CDIの治療を行っても8週間以内に症状が再発する(以下のaまたはb)<ol style="list-style-type: none">a 少なくとも3回の軽症から中等症のCDIを繰り返し、6～8週のバンコマイシン単独または併用(リファキシミン、ニタゾキサニドなど)の治療を減量できない。b 少なくとも2回の重症のCDIのため入院が必要で重篤な合併症を伴う。2. 中等症のCDIで1週間以上のバンコマイシンを含む標準治療に反応しない。この場合は注意が必要で、CDIではなく他の炎症性腸疾患なども考慮して検査を繰り返すことを推奨する。3. 重症のCDIまたは劇症型CD大腸炎で48時間の標準治療に反応しない。 |
|---|

(文献31より引用改変)

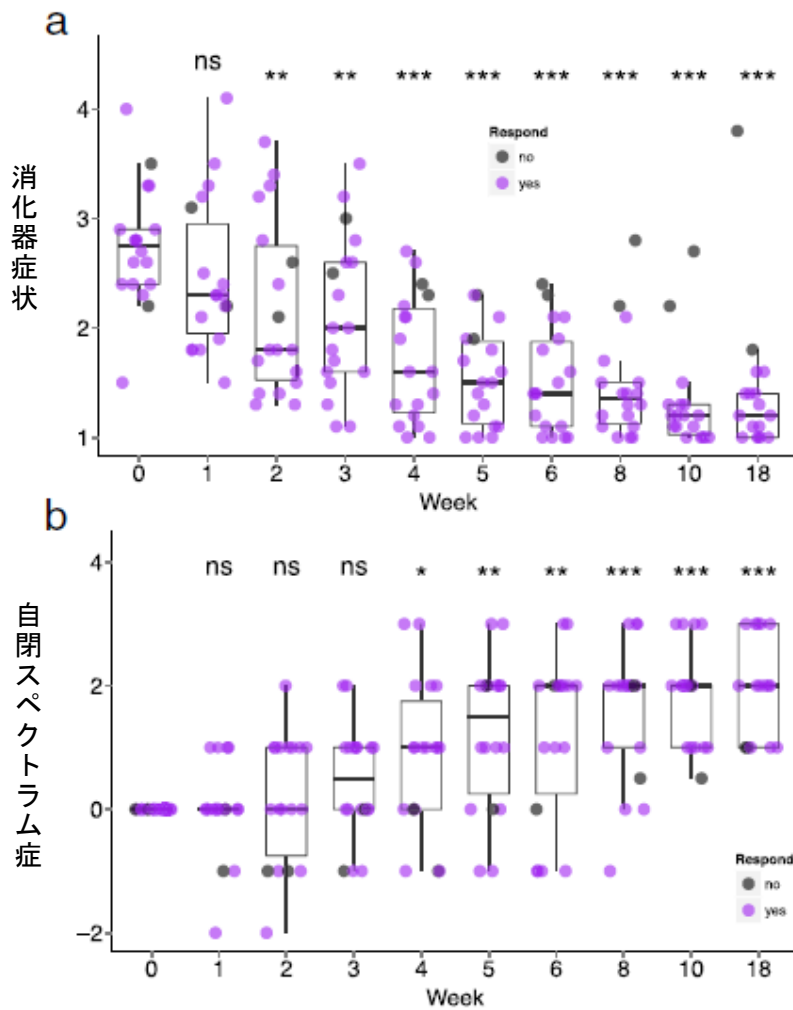


図 2 自閉スペクトラム症に対する糞便移植の効果

GIRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale)(a)(低いほうがよい)も PGI-III(The parent Global Impressions III (b)(高いほうがよい)も 10 週間の治療で有意に改善し、その効果は治療後 8 週間まで継続 (文献 33 より改変引用)

文献

- 1) Rentea RM, St. Peter SD, Snyder CL: Pediatric appendicitis: state of the art review. *Pediatr Surg Int* 2017; 33: 269-283.
- 2) Yalçın B, Karnak I, Orhan D, et al.: Paediatric appendiceal neuroendocrine tumors: a review of 33 cases from a single center. *ANZ J Surg* 2022; 92: 742-746.
- 3) Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, et al.: Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2015; 386: 1278-1287
- 4) 柳澤智彦, 前田貢作, 小野 滋, 他: 小児急性虫垂炎の治療成績と起因菌—当施設における 5 年間の検討—. *日小外会誌*; 2014 50: 873-878.
- 5) Lamps LW: Infectious causes of appendicitis. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 995-1018.
- 6) Frisch M, Pedersen BV, Andersson RE: Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. *BJM* 2009; 338: b716.

- 7) Kaplan GG, Pedersen BV, Andersson RE, et al.: The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a population-based cohort study in Sweden and Denmark. *Gut* 2007; 56: 1387-1392
- 8) Clanton J, Subichin M, Drolshagen K, et al.: Fulminant *Clostridium difficile* infection: An association with prior appendectomy? *World J Gastrointest Surg* 2013; 5: 233-238.
- 9) 小児慢性特定疾病情報センター. https://www.shouman.jp/disease/instructions/12_13_037/ [閲覧日: 2024年6月10日]
- 10) Batra A, Keys SC, Johnson MJ, et al.: Epidemiology, management and outcome of ultrashort bowel syndrome in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: F551-F556
- 11) Joachim A, Schwerd T, Hölz H, et al.: Fecal microbiota transfer (FMT) in children and adolescents – Review and statement by the GPGE microbiome working group. *Z Gastroenterol* 2022; 60: 963-969
- 12) Muto M, Kaji T, Onishi S, et al.: An overview of the current management of short-bowel syndrome in pediatric patients. *Surg Today* 2022; 52: 12-21.
- 13) 望月響子: 新生児壊死性腸炎, 限局性腸管穿孔. *周産期医学* 2021; 51 (増刊): 802-805.
- 14) 奥山宏臣 (研究代表者): 極低出生体重児の消化管機能障害診療ガイドライン. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究授業) 低出生体重児消化管機能障害の疾患概念確立にむけた疫学調査研究. 平成 27 年度 総括・分担研究報告, 2016 年 3 月
- 15) 日本小児外科学会学術・先進医療検討委員会: わが国の新生児外科の現状—2018年新生児外科全国集計—. *日小外会誌* 2020; 56: 1167-1182.
- 16) Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al.: Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1-7.
- 17) 土田晋也: 新生児壊死性腸炎. *周産期医学* 2014; 44 (増刊): 580-583.
- 18) 白石 淳: 新生児壊死性腸炎. *小児内科* 2018; 50 (増刊): 96-97.
- 19) Hagens J, Reinshagen K, Tomuschat C: Prevalence of Hirschsprung-associated enterocolitis in patients with Hirschsprung disease. *Pediatr Surg Int* 2022; 38: 3-24.
- 20) Chantakhov S, Khorana J, Tepmalai K, et al.: Alterations of gut bacteria in Hirschsprung disease and Hirschsprung-associated enterocolitis. *Microorganisms* 2021; 9: 2241.
- 21) Gosain A, Frykman PK, Cowles RA, et al.: Guidelines for diagnosis and management of Hirschsprung-associated enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 2017; 33: 517-521.
- 22) Zwart K, Van Ginkel DJ, Hulsker CCC, et al.: Does mechanical bowel preparation reduce the risk of developing infectious complications in pediatric colorectal surgery? *J Pediatr* 2018; 203: 288-293.
- 23) Feng C, Sidhwa F, Anandalwar S, et al.: Variation in bowel preparation among pediatric surgeons for elective colorectal surgery: A problem of equipoise or a knowledge gap of the available clinical evidence? *J Pediatr Surg* 2015; 50: 967-971.
- 24) Dahabreh IJ, Steele DW, Shah N, et al.: Oral mechanical bowel preparation for colorectal surgery: systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 698-707.
- 25) Shah M, Ellis CT, Phillips MR, et al.: Preoperative bowel preparation prior to elective bowel resection or ostomy closure in the pediatric patient population has no impact on outcomes. A prospective randomized study. *Am Surg* 2016; 82: 801-806.
- 26) Gurram B, Sue PK.: Fecal microbiota transplantation in children: current concepts. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31: 623-629.
- 27) 清水泰岳: 糞便移植の実際. *小児内科* 2020; 52: 1281-1284.
- 28) 吉年俊文, 岩間 達, 菊地 馨, 他: 小児難治性潰瘍性大腸炎に対する糞便移植の有効性と安全性. *日静脈経腸栄養会誌* 2018; 33: 881-887.

- 29) van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al.: Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415.
- 30) Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, et al.: Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 479-493.
- 31) Davidovics ZH, Michail S, Nicholson MR, et al.: Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection and other conditions in children: a joint position paper from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 68: 130-143.
- 32) Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, et al.: Faecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 1180-1199.
- 33) Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al.: Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017; 5: 10
- 34) Di Dato F, Iorio R, Spagnuolo MI: IFALD in children: What's new? A narrative review. *Front Nutr* 2022; 9: 928371.

3. NICU における消化管感染症

Summary

- ▶NICU において消化管感染症はまれである。
- ▶消化管感染症との鑑別が困難な消化器疾患がある。
- ▶まれに壊死性腸炎など重篤な疾患が発生するため丁寧な診察が必要である。
- ▶適切な治療選択のためには血液培養の提出が重要である。
- ▶感染対策の徹底により病原微生物の水平伝播を抑制しておくことが求められる。

1. 概念

新生児の消化器症状は、下痢、嘔吐、哺乳力低下といった一般的な症状に加えて、腹部膨満、腹壁の色調変化、経管栄養の場合は胃残量の増加などをきたす。時に血流感染を併発するため、呼吸・循環を含む全身状態の観察、血液検査や血液ガス分析などの評価とともに、病原微生物特定のための血液培養が必要となる。腹部 X 線検査では、腸管拡張をきたす場合もあれば、腸管ガスが消失した画像（ガスレス）を呈することも多い。病態によっては、門脈内ガス像、壁内ガス像を呈するため、詳細な評価が必要である。

通常、下痢などの症状が 2 週間以内に改善するものを急性、2 週間以上続くものを慢性と定義する。新生児はもともと便性が緩いため、便の回数や硬さに基づいて下痢を判断することは困難だが、20 g/kg/日を超える便量、人工肛門の場合は 30 g/kg/日を超える排便は過剰とみなすこともある^{1,2)}。

2. 鑑別

新生児が消化器症状を呈した場合、消化管感染症だけにとらわれず、解剖学的異常、アレルギーや免疫学的機序に伴う疾患、壊死性腸炎 (necrotizing enterocolitis : NEC)、先天性下痢症・腸炎 (congenital diarrhea and enteropathies : CODEs) などとの鑑別を行う (表 1)¹⁾。多くの疾患は生後に症状を呈するが、まれな疾患である CODEs は胎児期に腸管拡張が指摘され、生直後から重度の下痢や電解質異常をきたす。経腸栄養の開始前に血便を来すこともあり、新生児一過性好酸球性腸炎 (neonatal transient eosinophilic colitis : NTEC) を疑うこともある。新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症炎の場合、嘔吐や腹部膨満、腸管拡張に加えて、下痢や血便、炎症反応の上昇をきたすため、消化管感染症との鑑別に苦慮することがある。

鑑別に際しては、全身所見、合併する形態異常の有無、家族歴が参考になることもある。一般的な X 線検査、腹部超音波検査、血液検査、血液ガス分析、血液培養、便培養に加えて、アレルギー特異的リンパ球刺激試験 (allergen-specific lymphocyte stimulation test : ALST) や便の電解質評価を追加したり、解剖学的異常を疑う場合には、透視検査や注腸造影検査、直腸生検なども考慮する。

表 1 新生児の消化器症状を呈する代表的疾患

疾患	臨床症状	検査・評価
免疫的機序		
新生児一過性好酸球性腸炎	経腸栄養開始前の血便	
新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症	嘔吐，下痢，血便，腸管拡張，炎症反応上昇 通常，牛乳蛋白が原因	牛乳不使用，ALST
感染症		
ロタウイルス，エンテロウイルスなど 腸管病原性細菌	曝露歴，水様便や血便	便培養，抗原検査，遺伝子検査
感染後下痢	急性下痢症後に続く下痢	乳糖除去ミルク
未熟性，循環不全		
NEC	消化不良，腹部膨満，血便，炎症反応上昇など 早産児または心疾患などの基礎疾患	腹部 X 線検査
解剖学的異常		
腸回転異常症	閉塞症状と嘔吐，時に血性下痢	腹部 X 線検査，透視
Hirschsprung 病	便秘と腸管拡張を示すが，時に下痢や体重増加不良， 敗血症様症状を呈することもあり	注腸，直腸生検
偽性腸閉塞症	解剖学的閉塞を伴わない腸管運動障害により，びまん性の腸管拡張，腹部膨満，しばしば嘔吐および便秘，時に下痢	透視
短腸症候群	広範囲の腸切除後，特定の吸収部位の切除（回腸末端切除後の胆汁酸吸収不良など） 吸収不良性下痢と腸管ループ拡張，時に胆汁性嘔吐や低栄養	既往歴（腸管切除），透視
CODEs		
上皮の栄養，電解質輸送，酵素，代謝，極性障害，細胞の発生障害，免疫制御の障害など	吸収不良などの腸の機能障害を引き起こすまれな遺伝性疾患（家族歴）	便電解質，遺伝子検査，超音波検査
	生直後からの下痢，電解質異常，腹部膨満，低栄養，多臓器症状（形態異常，他の先天異常，免疫不全）	

（文献 1 より改変）

3. 疫学

新生児集中治療室（NICU）は，生後間もない新生児が入院する病棟であり，市中感染症の持ち込みは少ない．このため，母親からの垂直感染，自身が保菌する内因性感染，そして，病院関連感染症が主たる感染経路である．一般的に，低出生体重児であるほど感染症の発症リスクが高く，1500g 以上の新生児に比べて，1,000g 未満の新生児は 10 倍以上の発症頻度となる（表 2）³⁾．NICU では敗血症の

頻度が高く、次いで肺炎が続く（表 3）。これらの多くは、カテーテル関連血流感染症（central-line associated blood stream infection：CLABSI），人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated pneumonia：VAP）である。腸炎の頻度は数%であり、NICUにおける消化管感染症の頻度は低い。また、一般的な市中の消化管感染症の原因菌である病原大腸菌，非チフス性サルモネラ属，カンピロバクター属などは非常にまれで便培養をルーチンで提出する必要性は乏しい。新生児の消化管感染症の多くは、通過障害を伴う外科疾患などに生じる bacterial translocation に由来する血流感染や NEC であり、血液培養での検出が有益である。

新生児の遅発型感染症の起因微生物（表 4）⁴⁾は、Gram 陽性球菌，中でも coagulase-negative staphylococci (CNS) の頻度が高い。ただし、CNS は CLABSI の原因であるとともに contamination の可能性も高く、実際の原因菌としての割合は低い。CNS を除外してみると、分離された微生物の半数近くは Gram 陰性菌となり、多くは、腸内細菌目細菌であることがわかる⁴⁾。すなわち、NICUにおける消化管感染症のターゲットはこれらである。

表 2. わが国の NICU における体重別感染症発症件数（2021 年）

体重	入院患児数	感染症発症患児数	感染症発生率
～999g	1,089	274	25.2%
1,000～1,499g	2,142	75	3.5%
1,500g～	27,060	399	1.5%
合計	30,291	748	2.5%

（集計対象医療機関数：108 施設）

（文献 3 より改変）

表 3. わが国の NICU における分類別感染症発症件数（2021 年）

	発症患児数	（割合）
敗血症	255	34.1%
髄膜炎	18	2.4%
肺炎	170	22.7%
腸炎	46	6.1%
皮膚炎	46	6.1%
その他	213	28.5%
合計	748	

（集計対象医療機関数：108 施設）

表 4. NICU における遅発型敗血症からの血液培養分離菌種（英国）

原因菌	分離数	%	
[Gram 陽性菌]	[2984]	[77%]	
coagulase-negative staphylococci	2233	75	
<i>Staphylococcus aureus</i>	233	8	
<i>Enterococcus</i> spp.	262	9	<i>E. faecalis</i> (184), <i>E. faecium</i> (7), other (71)
Group B streptococci	136	5	
<i>Streptococcus</i> (other)	57	2	Beta haemolytic (9), Alpha haemolytic (7), <i>S. pneumoniae</i> (3), other (38)
<i>Micrococcus</i> sp.	25	1	
<i>Bacillus</i> sp.	24	1	
1%未満: Diphtheroids (n=11), <i>Propionibacterium acnes</i> (2), <i>Listeria monocytogenes</i> (1)			
[Gram 陰性菌]	[748]	[19%]	
<i>Escherichia coli</i>	241	32	
<i>Klebsiella</i> spp.	160	21	<i>K. pneumoniae</i> (66), <i>K. oxytoca</i> (55), <i>K. aerogenes</i> (18), undefined (21)
<i>Enterobacter</i> spp.	136	18	<i>E. cloacae</i> (102), <i>E. aerogenes</i> (16), undefined (18)
<i>Pseudomonas</i> spp.	73	10	<i>P. aeruginosa</i> (66), <i>P. cepacia</i> (1), <i>P. stutzeri</i> (1), undefined (5)
<i>Serratia</i> spp.	43	6	<i>S. marcescens</i> (38), <i>S. liquefaciens</i> (1), undefined (4)
Coliform	26	3	
<i>Acinetobacter</i> spp.	25	3	<i>A. baumannii</i> (6), <i>A. anitratus</i> (1), <i>A. lwoffii</i> (1), undefined (17)
<i>Citrobacter</i> spp.	13	2	
<i>Burkholderia</i> sp (5), <i>Haemophilus</i> sp (5), <i>Morganella morganii</i> (5), <i>Moraxella catarrhalis</i> (4), <i>Proteus</i> sp (3), <i>Providencia stuartii</i> (3), <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (3), <i>Neisseria</i> sp (1), <i>Pantoea</i> (1), <i>Salmonella</i> sp (1)			
[真菌]	[158]	[4%]	
<i>Candida</i> spp.	151	96	<i>C. albicans</i> (100), <i>C. parapsilosis</i> (19), <i>C. tropicalis</i> (2), <i>C. glabrata</i> (2), <i>C. guilliermondii</i> (1), <i>C. dubliniensis</i> (1), <i>Candida</i> sp (undefined) (26)
Yeasts	7	3	<i>Aspergillus fumigatus</i> (1), <i>Malassezia furfur</i> (1), other (5)

2005～2014 年の NICU 30 施設 (neonIN network), 遅発型敗血症をきたした 1,922 名の新生児, 2,171 件の血液培養から分離同定された菌種

(文献 4 より改訂)

4. NICU における消化管感染症

1) 壊死性腸炎 (NEC)

NEC の発症には, 腸管虚血や免疫応答の未熟性, 近年では腸内細菌叢の dysbiosis が関与しているとされ, 早産児においては, 生命予後を左右する疾患である. 海外の報告に比べ, わが国は NEC の発症頻度が低い. しかし, 国内統計では, 32 週以下全体の発症頻度は 3.4% (95% CI 3.2～3.6%) だが, 在胎期間が小さいほど発症率が高くなることわかる (22～24 週: 9.4%, 25～27 週: 4.6%, 28～30

週：1.5%，31～32週：0.7%）⁵⁾。

NECの典型例は、生後1～2週間に、突然、腹部が膨満し、腹壁が暗赤色に変化し、血便を来す。腹部X線検査では、著明な腸管拡張が認められ、時に門脈内ガス像、壁内ガス像が散見される。血液検査では白血球と炎症反応上昇をきたし、代謝性アシドーシス、播種性血管内凝固(DIC)を併発する。時に消化管穿孔をきたし、敗血症性ショックに陥る。重症度にはBell分類(表5)⁶⁾が用いられ、抗菌薬加療とともに、外科的手術が必要となることも多い。

NECは予後不良疾患であり、発症リスクを軽減することも重要である。母体ステロイド投与、母乳栄養、整腸薬、抗菌薬適正使用(広域抗菌薬を避ける)は発症率を低下させることができる。

2) 細菌性消化管感染症²⁾

NICUにおいて、市中の一般的な消化管感染症が原因菌となることまれだが、一方で病原大腸菌や非チフス性サルモネラ属などによるNICUでのアウトブレイクも皆無ではない。多くは、環境汚染や医療従事者を介した伝播である。*Campylobacter jejuni*がまれに新生児の便培養から検出されることがあるが、多くは無症候性保菌者の母体による垂直伝播である。症状がなければ治療の対象にはならない。一方で、*C. fetus*は新生児敗血症や髄膜炎の原因菌となるため注意が必要である。*Enterobacter sakazakii*に汚染された粉ミルクによる血性下痢および敗血症のアウトブレイクは有名な話である⁷⁾。

先に述べた通りNICUにおける消化器感染症に関連する原因菌は腸内細菌目細菌であり、その血流感染である。

3) ウイルス性消化管感染症

NICUでのウイルス感染症の発生率は1～5%未満と報告されているが⁸⁾、ウイルス感染症のスクリーニング検査はルーチンでは行われていないため、実際には過小評価である。1992～2003年にかけてNICUに入院した約5,400人の新生児を対象とした研究では、院内でのウイルス感染症の全発生率は0.9%で、エンテロウイルスおよびパレコウイルス、RSウイルス、ロタウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルス、ライノウイルスなどが検出されている⁹⁾。特に、ロタウイルス、RSウイルス、エンテロウイルスはアウトブレイクを起こしやすいため注意が必要である。

ロタウイルスが検出された新生児の半数が無症状だったという報告がある¹⁰⁾。また、糞便中へのロタウイルスの排泄は、通常、3～4日目をピークに1週間程度で消失するが、新生児は8週間にわたって低濃度のウイルスが検出されるといわれている²⁾。このようにウイルス性消化管感染症のいくつかは無症候性感染者が長期間にわたりウイルスを排泄している場合があり、いったん施設に持ち込まれると徹底した感染対策を講じない限りその制御が困難となることがわかる。なお、これは上記の細菌にも当てはまる。

5. 消化管感染症を念頭に置いた抗菌薬の治療選択

NICUにおける消化管感染症の多くは腸内細菌目細菌を考慮した抗菌薬選択となる(NECは表5を参照)。新生児では偏性嫌気性菌の分離頻度は低く、通常、嫌気性菌をカバーする必要はないが、NECや消化管穿孔などの重症感染症では念頭に置く。

感染対策および抗菌薬適正使用の浸透したNICUでは、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症(MRSA)や緑膿菌、真菌の分離頻度が低くなっている。このため、初期の抗菌薬選択においてこれらをカバーする必要性は低い。一方で、これらの分離頻度の高い施設では抗MRSA活性、抗緑膿菌活性、抗真菌活性のある抗微生物薬が必要となる場合がある。

通常、MRSA、緑膿菌、真菌、耐性菌をコントロールできている施設であれば、消化管感染症を含む新生児の遅発型感染症にはアンピシリン(ABPC)+ゲンタマイシン(GM)で90%以上の有効性があると報告されている。したがって、通常の初期抗菌薬はABPC+GM、NECや消化管穿孔などの重症感染症には、ABPC+GM+メトロニダゾール(MNZ)やABPC/スルバクタム(SBT)+GMで治療開始が

可能である。その後は、血液培養の結果によって抗菌薬を調整すればよい。血液培養で Gram 陰性桿菌が陽性であれば血液培養の陰性化を確認するとともに、最低 14 日間は治療を継続することになる。

一方で、MRSA や緑膿菌、真菌の頻度が高い施設では、タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ /PIPC) or メロペネム (MEPM) or セフトジジム (CAZ) ± バンコマイシン (VCM) ± 抗真菌薬などと広域にせざるを得ない。抗菌薬を適切に使用するためにも院内の感染対策により特定の微生物や耐性菌をコントロールしておく必要性がある。

表 5 NEC の Bell 分類と治療

ステージ	全身症状	腹部症状	画像所見	治療	
I 度 (Suspected)					
A	体温変動, 無呼吸, 徐脈	胃残増加, 腹部膨満(軽度), 便潜血陽性	正常 or 腸管拡張 (軽度)	NPO + 抗菌薬 3 日間	
B		上記 + 肉眼的血便			
II 度 (Definite)					
A	軽症	体温変動, 無呼吸, 徐脈	上記 + 腸蠕動低下, 腹部圧痛	イレウス, 鼓腸	NPO + 抗菌薬 7-10 日間
B	中等症	上記 + 代謝性アシドーシス(軽度), 血小板減少(軽度)	上記 + 腹部蜂巣炎(暗褐色な腹壁)	上記 + 門脈内ガス ± 腹水	
III 度 (Advanced)					
A	重症	上記 + 低血圧, 徐脈, 呼吸性・代謝性アシドーシス, DIC, 好中球減少	上記 + 腹膜炎	上記 + 腹水	上記 + 呼吸循環管理 + 腹腔穿刺(ドレナージ)
B	重症(穿孔)			上記 + 気腹	上記 + 外科手術

NPO, Nil per os.

(文献 6 より改変)

文献

- 1) Thiagarajah JR, Martin MG. Approach to chronic diarrhea in neonates and young infants (<6 months). In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 30, 2022.)
- 2) Lucero YC, Velarde JJ, O'ryan ML: Microorganisms Responsible for Neonatal Diarrhea. In: Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, et al.(eds), Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 8th ed, Elsevier Inc.2016: 350-410.
- 3) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業： NICU 部門 JANIS (一般向け) 期報・年報..
<https://janis.mhlw.go.jp/report/nicu.html> [閲覧日; 2024 年 6 月 10 日]
- 4) Cailes B, Kortsalioudaki C, BATTERY J, et al.: Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2018; 103: F547-F553.

- 5) 中西秀彦: 分娩週数別にみた児の短期・長期予後. 周産期医学 2018; 48: 411-416.
- 6) Javid PJ, Riggle KM, Smith C: Necrotizing Enterocolitis and Short Bowel Syndrome. In: Gleason CA, Juul SE, Avery's Diseases of the Newborn. 10th ed, Elsevier Inc.2018; 1090-1097.
- 7) Simmons BP, Gelfand MS, Haas M, et al.: Enterobacter sakazakii infections in neonates associated with intrinsic contamination of a powdered infant formula. Infect Control Hosp Epidemiol 1989; 10: 398-401.
- 8) Weisman LE. Nosocomial viral infections in the neonatal intensive care unit. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on September 30, 2022.)
- 9) Verboon-Maciolek MA, Krediet TG, Gerards LJ, et al.: Clinical and epidemiologic characteristics of viral infections in a neonatal intensive care unit during a 12-year period. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 901-904.
- 10) Ramani S, Sowmyanarayanan TV, Gladstone BP, et al.: Rotavirus infection in the neonatal nurseries of a tertiary care hospital in India. Pediatr Infect Dis J 2008; 27: 719-723.

4. 海外渡航関連の消化管感染症

Summary

- ▶旅行者下痢症は、海外渡航後に 24 時間で3回以上の非有形便を認め、全身・消化器症状を伴う疾患概念である。
- ▶帰国後または訪日後 2 週間以内の消化器症状は、本疾患の可能性を考慮する。
- ▶病原微生物は enterotoxigenic *Escherichia coli*(ETEC)が最も多く、東南アジアでは *Campylobacter* 属が多い。
- ▶細菌やウイルスによる下痢症では潜伏期間や症状の持続期間が短く、寄生虫ではいずれも長い傾向がある。
- ▶海外渡航という特殊性から、治療や予防目的で止痢薬が使用される場合がある。

1. 背景

COVID-19 パンデミック前の 2019 年には、年間約 2,000 万人の日本人（そのうち 15 歳未満の小児は約 120 万人）が海外に渡航し、年間 3,000 万人以上の外国人（そのうち小児は約 270 万人）がわが国を訪問していた。パンデミック後にその数は約 99%減少したが、徐々に国内外の移動が増加傾向にある¹⁾。本項では、海外渡航中や帰国後・訪日後に発症する旅行者下痢症を中心に概説する。各疾患の概要は他項を参照されたい。

2. 定義・概念

旅行者下痢症は、主に開発途上国への渡航後に 24 時間で 3 回以上の非有形便を認め、発熱や嘔気・嘔吐、腹痛、テネスマス、便失禁、血便などの症状を伴う疾患と定義される^{2~4)}。

3. 症状

水様性下痢に加え、発熱（10~30%）や腹痛（60%）、嘔気（10~70%）・嘔吐（4~36%）、血便（5~15%）などを生じるが、症状は病原微生物により異なる³⁾。大量の水様性下痢は腸管毒素原性大腸菌（ETEC）感染症、コレラ、クリプトスポリジウム症、サイクロスポーラ症などに、血便は細菌性赤痢、腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症、カンピロバクター感染症、サルモネラ症、アメーバ赤痢などに、鼓腸はジアルジア症、クリプトスポリジウム症、サイクロスポーラ症などにそれぞれ特徴的な症状である^{2,3)}。

症状の持続期間は、細菌で 3~7 日間、ウイルスで 2~3 日間、寄生虫で数週間~数か月である^{2,3,5)}。一般的に小児では症状が重く、長引く傾向がある³⁾。

4. 病因

汚染された食物や水を介して、細菌やウイルス、寄生虫など様々な微生物によって引き起こされる（表 1）^{2~5)}。病原微生物は ETEC が最も多く（約 30%）、東南アジアでは ETEC（約 7%）より *Campylobacter* 属が多い（約 30%）。日本に帰国した 106 例の旅行者下痢症患者（34.6±12.8 歳）から得られた便検体を multiplex PCR 法および便培養で評価した研究によると、腸管凝集性大腸菌

(EAEC; 50.0%), ETEC (41.5%), 腸管病原性大腸菌 (EPEC; 33.0%), *Campylobacter* 属 (23.6%), EHEC (17.0%), *Plesiomonas shigelloides* (17.0%), *Shigella* 属/腸管侵入性大腸菌 (EIEC; 15.1%), ノロウイルス (8.5%) の順に多く検出された⁶⁾。小児と成人で旅行者下痢症の病原微生物に大きな相違はない^{2,3)}。

表 1. 旅行者下痢症の原因

分類	疾患	微生物
細菌	下痢原性大腸菌感染症	ETEC
		EAEC
		EPEC
		EHEC
	カンピロバクター感染症	<i>Campylobacter jejuni</i>
	サルモネラ症	<i>Salmonella species</i>
	細菌性赤痢	<i>Shigella species</i>
	<i>Clostridioides difficile</i> 感染症	<i>Clostridioides difficile</i>
	腸炎ビブリオ	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
	コレラ	<i>Vibrio cholerae</i>
	エロモナス・ハイドロフィラ感染症	<i>Aeromonas hydrophila</i>
	プレジオモナス感染症	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
エルシニア感染症	<i>Yersinia enterocolitica</i>	
ウイルス	ノロウイルス胃腸炎	ノロウイルス
	ロタウイルス胃腸炎	ロタウイルス
	アデノウイルス胃腸炎	腸管アデノウイルス
寄生虫	ジアルジア症	<i>Giardia lamblia</i>
	クリプトスポリジウム症	<i>Cryptosporidium parvum</i>
	サイクロスポーラ症	<i>Cyclospora cayetanensis</i>
	シストイソスポーラ症	<i>Cystoisospora belli</i>
	アメーバ赤痢	<i>Entamoeba histolytica</i>

※太字は主な原因
(文献 2~5 より作成)

5. 疫学

東南アジア, 南アジア, 中東, アフリカ, 中南米など開発途上国への渡航における旅行者下痢症の発症率は 10~70% であり, 半数以上が渡航して 2 週間以内に発症する。

潜伏期間は, 細菌やウイルスによる下痢症で 6~72 時間, 寄生虫による下痢症で 1~2 週間である。

下痢症の発症率は, 0~2 歳児が 40% で最も高く (ただし, 母乳栄養児は低い), 7 歳以上の小児や成人が 21.7~36.6%, 3~6 歳の幼児が 9% で最も低い³⁾。

6. 診断と検査

臨床症状, 渡航地域, 滞在期間 (微生物の潜伏期間), 食事や動物接触などの曝露歴, 抗菌薬内服歴,

周囲の流行・有症状者，予防接種歴（ロタウイルス，腸チフス，コレラワクチン）などから旅行者下痢症を想起する．特に渡航地域，潜伏期間，曝露歴の聴取は輸入感染症診療の基本事項となる^{2~4}）．

臨床症状や身体所見に応じて，血液検査，便検査（潜血，白血球），血液や便培養検査を考慮する．寄生虫症を疑った場合は，原虫類では便の嚢子・卵嚢子や栄養体，蠕虫類では虫卵や幼虫・成虫の検出・同定を行う^{2~4,7}）．なお，末梢血好酸球増多や血清 IgE 増加は蠕虫類特有の所見であり，細胞内に寄生する原虫類には通常みられない⁸）．

旅行者下痢症以外の全身感染症も下痢症状を伴うことがあるため，流行地に渡航した者が発熱を認めた場合は，マラリア，デング熱，腸チフス・パラチフスなどを鑑別疾患としてあげる必要がある．また，消化器症状が遷延する場合は，炎症性腸疾患（IBD）や感染性腸炎後過敏性腸症候群などの鑑別疾患も考慮する^{2,3,7}）．

7. 治療，予防，予後

1) 治療

必要に応じて補液（経口補水療法や経静脈輸液療法）を含む対症療法を行う．限られた旅程や長距離移動を伴う海外渡航という特殊性から，しばしばロペラミドなどの止痢薬が用いられるが，高熱や血便を伴う者，乳幼児には使用しない^{3,5,7,9}）．

抗菌薬は，消化器症状の軽減や期間短縮を目的に使用される場合が多いが，副作用や薬剤耐性菌増加の観点から議論の余地がある．したがって，高熱や強い腹痛，重度の下痢，血便など重篤な症状を伴う者，乳児，慢性消化器疾患や免疫不全など基礎疾患を有する者などに抗菌薬治療を考慮する．開発途上国（特に東南アジア）では，*Campylobacter* 属に対するフルオロキノロン系抗菌薬の耐性化が進んでいる現状から，諸外国では旅行者下痢症に対する経験的治療としてアジスロマイシン（AZM）が推奨されている^{3,5,7,9}）．しかし，わが国で感染性腸炎に保険適用があるマクロライド系抗菌薬は，経口クラリスロマイシン（CAM）および一部の経口エリスロマイシン（EM）のみである⁷）．

2) 予防

旅行者下痢症の予防は，衛生環境の整備，食品の十分な加熱調理，生水や生もの摂取の回避，手洗い，汚染されたオムツや衣類の適切な処理などが大切である．

諸外国では，次サリチル酸ビスマスなど止痢薬の予防内服が有効であるとされているが，わが国で使用可能な次没食子酸ビスマス，次硝酸ビスマスの予防効果は不明であり，出血性大腸炎，細菌性下痢患者には禁忌とされている．健康な海外渡航者において，抗菌薬の予防内服は推奨されない．

流行地域への渡航では，腸チフスやコレラワクチンの接種が検討されるが，わが国では未承認ワクチンであるため，海外渡航の専門施設で輸入ワクチンとして取り扱われている．経口不活化コレラワクチン（WC-rBS）は ETEC による下痢を予防する報告があるものの，旅行者下痢症に対する予防の有効性は乏しい^{3~7,9}）．

3) 予後

旅行者下痢症の予後は病原微生物により様々であるが，多くは自然軽快する^{2,3}）．

ミニコラム

輸入感染症の診療（世界の感染症情報）で有用なウェブサイト

1. 厚生労働省検疫所（FORTH）
<https://www.forth.go.jp/>
2. 国立感染症研究所感染症疫学センター
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-idsc.html>
3. 世界保健機構（WHO）：Travel and health
https://www.who.int/health-topics/travel-and-health#tab=tab_1
4. 米国疾病予防管理センター（CDC）：Travelers' Health
<https://wwwnc.cdc.gov/travel/>
5. CDC：CDC Yellow Book
<https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home>
6. Public Health Scotland：fitfortravel
<https://www.fitfortravel.nhs.uk/home>
7. International Society for Infectious Diseases：PromED
<https://promedmail.org/>

文献

- 1) 出入国在留管理庁：出入国管理統計統計表。
https://www.moj.go.jp/isa/policies/statistics/toukei_ichiran_nyukan.html [閲覧日；2024年6月10日]
- 2) LaRocque RC, Harris JB: Travelers' diarrhea: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis. In: UpToDate, Calderwood SB, Baron EL(Eds), Wolters Kluwer.
- 3) Sanders JW, Ericsson CD, Riddle MS, et al.: Travelers' Diarrhea. In: Keystone JS, Kozarsky PE, Connor BA, et al.(eds), Travel Medicine. 4th ed, Elsevier, 2018: 186-223.
- 4) Ross AG, Khanam F, Islam MT, et al.: Diagnosis and management of acute enteropathogens in returning travelers. *Int J Infect Dis* 2022; 123: 34-40.
- 5) Connor B: Travelers' Diarrhea. In: Halsey ES(ed), CDC Yellow Book 2024. Centers for Disease Control and Prevention.
<https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home> [閲覧日；2024年6月10日]
- 6) Kutsuna S, Hayakawa K, Mezaki K, et al.: Spectrum of enteropathogens in cases of traveler's diarrhea that were detected using the FilmArray GI panel: New epidemiology in Japan. *J Infect Chemother* 2021; 27: 49-54.
- 7) Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, et al.: Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *J Travel Med* 2017; 24 (suppl.1) : S57-S74.
- 8) 日本小児感染症学会(編): 消化管感染症. 小児感染免疫学. 朝倉書店, 2020: 273-290.
- 9) LaRocque RC, Harris JB: Travelers' diarrhea: Treatment and prevention. In: UpToDate, Calderwood SB, Baron EL(Eds), Wolters Kluwer.

5. 消化管常在細菌叢の薬剤耐性化

Summary

- ▶腸管における耐性菌として、近年問題になっているバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌(CRE)、基質拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生菌がある。
- ▶いずれの耐性菌も腸炎は起こさないが、近年その検出が増加している。
- ▶特に ESBL 産生菌は急増し、小児における尿路感染症の起因菌としても注意が必要である。

はじめに

抗菌薬に対する耐性菌(薬剤耐性菌)の脅威は世界的に問題になっている。英国政府の要請でまとめられた調査レポート(オニールレポート)によると、このまま何も対策をとらない場合、耐性率が現在のペースで増加したとして、2050年には薬剤耐性菌により世界で年間1,000万人の死亡が想定され、これは2013年のがんによる死亡者数を超えてしまうとされている¹⁾。実際の薬剤耐性菌による死亡者数は、2019年に世界で127万人との推計を、米ワシントン大などの国際グループが発表している²⁾。この数字は先に述べた予測(2050年に年間1,000万人)よりも速くその数字に近づいているとされている。

この年間の死亡者の数ではCOVID-19(188万人)や結核(150万人)に次ぐ多さであるが、後述するように、死亡率に関してはCOVID-19の比にならないほど高い。米国疾病予防管理センター(CDC)では、「抗菌薬耐性の脅威レポート(2019年)」にて、脅威とされている薬剤耐性細菌や真菌をあげているが³⁾、腸管内で増殖する細菌がほとんどを占めている。

これらの細菌のうち本項では、日本国内でも特に注意が必要であるバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌(CRE)、基質拡張型βラクタマーゼ(ESBL)について述べる。

1. バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)

1) 定義

バンコマイシン(VCM)の最小発育阻止濃度(MIC)が $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ ($\geq 16 \mu\text{g/mL}$ では耐性ではなく非感性)の腸球菌。

2) 薬剤耐性機序

細胞壁合成成分の変化(細胞壁前駆体のD-Ala⁴-D-Ala)を起こす遺伝子(Van型:VanA, VanBなど)の獲得。

3) 日本国内の疫学

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(Japan Nosocomial Infections Surveillance: JANIS)によると、日本国内で1年間にVREが分離された施設は全体の9.1%とそれほど多くはないが、検出患者数は少しずつ増加している(2017年:684人⇒2021年:1,490人)⁴⁾。

4) VRE感染症について

VREは通常、人体に対して無害であるが、血流感染や尿路感染の起因菌となることがある。

米国(2017年)のデータではVRE感染症の死亡率は9.9%であり、薬剤耐性菌の中でも高い。

治療はリネゾリド（LZD）など VCM 以外の抗 MRSA 薬を使用する（表 1）。

表 1 VRE に対する治療薬

一般名(略語)	販売名	用法・用量
リネゾリド (LZD)	ザイボックス®	成人および 12 歳以上の小児 1 回 600 mg、1 日 2 回(12 時間ごと)、経口。 12 歳未満の小児 1 回 10 mg/kg、1 日 3 回(8 時間ごと)、経口(1 回投与量として 600mg を超えないこと)

2. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE)

1) 定義

日本国内の定義は、メロペネム (MEPM) の MIC \geq 2 μ g/mL もしくはイミペネムの MIC \geq 2 μ g/mL かつセフメタゾール (CMZ) の MIC \geq 64 μ g/mL である腸内細菌目細菌 (大腸菌, *Klebsiella* 属, *Enterobacter* 属など) であるが、この基準を満たさない株でも CRE が存在しているため 2017 年 4 学会合同では MEPM 0.25 以上の株について検査することを提唱している⁵⁾。

なお、海外では後述するカルバペネマーゼを産生する腸内細菌目細菌のみを CRE とする国も多い。

2) 薬剤耐性機序

カルバペネマーゼ産生 [カルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (CPE) とよぶ]、または AmpC [β -ラクタマーゼの 1 種で Ambler の分類ではクラス C (セファロスポリナーゼで第 1~第 3 世代セフェム系に耐性) に属する] 産生菌とポーリン欠損 (細菌の外膜変化による抗菌薬透過性の低下)。

3) 日本国内の疫学

JANIS によると、日本国内で 1 年間に CRE が分離された施設は全体の 50.3% と約半数で、検出患者数は少しずつ増加している (2017 年: 7,572 人 \rightarrow 2021 年: 9,030 人)⁴⁾。

小児での疫学は不明である。

4) CRE 感染症について

CRE は尿路感染症、菌血症や敗血症、肺炎など様々な感染症の原因菌となる。水回りや内視鏡などを介した伝播も報告されており⁶⁾、院内感染に注意が必要である。

米国 (2017 年) のデータでは CRE 感染症 (日本の CPE) の死亡率 (小児および成人全体) は 8.4% と高い。

定まった治療法がなく、治療薬の選択に困難を極めるため、感染症専門家に相談する。

3. 基質拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌

1) 定義

第 3 世代セファロスポリン系薬に耐性を示し、かつクラブラン酸 (CVA) 入りディスクで第 3 世代セファロスポリン系薬の阻止円が 5 mm 以上拡大もしくは CVA 添加培地で第 3 世代セファロスポリン系薬の MIC 値が 8 倍以上低下する腸内細菌目細菌

2) 耐性機序

セファロスポリン系薬に対し広範囲に耐性を示す β -ラクタマーゼ (Ambler の分類のクラス A) 産生する腸内細菌目細菌 (大腸菌, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属など)

3) 日本国内の疫学

日本国内では、JANIS において第 3 世代セファロスポリン耐性大腸菌・肺炎桿菌の調査が行われて

いる。これには ESBL のみならず同じく第 3 世代セファロスポリン系に耐性を示す β -ラクタマーゼである AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生菌も少なからず含まれていると考えられるが、全体の傾向として、日本国内において 1 年間で分離された施設は第 3 世代セファロスポリン耐性大腸菌・肺炎桿菌はそれぞれ 96.1%, 79.2% と多くを占め、そして検出患者数はいずれも急激に増加している (2017 年: 66,097 人, 10,682 人→2021 年: 10,0397 人, 21,898 人) 4)。

小児のみのまとまったデータはないが、後述する尿路感染症において検出されることも少なくなく、小児での感染症の原因菌としても十分注意が必要である。

4) ESBL 感染症について

ESBL を産生する大腸菌や肺炎桿菌は、尿路感染症や腹腔内感染症の主要な原因菌であるが、特に近年、日本国内で小児の ESBL 産生菌による尿路感染症の報告が散見される^{7,8)}。

ESBL 感染症に対する治療薬としては、海外のガイドライン (米国感染症学会 (IDSA) ガイドライン) では尿路感染症以外ではカルバペネム系薬が推奨されている⁹⁾。尿路感染症では小児においても CMZ の有効性が報告されている^{10,11)}。

これまで述べてきた耐性腸内細菌感染症について表 2 に示す。

表 2 腸管における主な耐性菌

	VRE (バンコマイシン耐性腸球菌)	CRE (カルバペネム耐性腸内細菌目細菌)	ESBL (基質拡張型 β -ラクタマーゼ) 産生菌
定義	・感染症法の届出基準 VCM の MIC が $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$ の腸球菌 ・CLSI (M100-S22) の基準 VCM の MIC が $\geq 32 \mu\text{g}/\text{mL}$	・MEPM の MIC $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ もしくはイミペネム (IPM) の MIC $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ かつ CMZ の MIC $\geq 64 \mu\text{g}/\text{mL}$ である腸内細菌目細菌 (国内)	・第 3 世代セファロスポリン系薬に耐性を示し、かつ CVA 入りディスクで第 3 世代セファロスポリン系薬の阻止円が 5 mm 以上拡大もしくは CVA 添加培地で第 3 世代セファロスポリン系薬の MIC 値が 8 倍以上低下する腸内細菌目細菌
薬剤耐性機序	・細胞壁合成成分の変化を起こす遺伝子 (Van 型) の獲得	・カルバペネマーゼ産生または、AmpC 産生とポーリン欠損	・セファロスポリン系薬に対し広範囲に耐性を示す β -ラクタマーゼ (Ambler の分類のクラス A) を産生する腸内細菌目細菌
日本国内の疫学	・全体の 1 割弱の施設で分離 ・近年の検出患者は微増	・全体の約半数の施設で分離 ・近年の検出患者は微増	・近年の検出患者は急増 ・小児例も散見
感染症	・血流感染症や尿路感染症	・尿路感染症、菌血症や敗血症、肺炎など	・尿路感染症や腹腔内感染症
治療抗菌薬	・VCM, TEIC 以外の抗 MRSA 薬	・CPE に対しては、セフディコロール (CFDC) など	・カルバペネム系薬 ・尿路感染症では CMZ
予後	・死亡率は約 10% (米国)	・死亡率は 10% 弱 (米国)	

文献

- 1) O'Neill J: Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. Review on Antimicrobial Resistance. (May 2016) https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf [閲覧日: 2024 年 6 月 10 日]

- 2) Antimicrobial Resistance Collaborators : Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399: 629-655.
- 3) CDC: Antibiotic resistance threats in the United States 2019.
https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/media/pdfs/2019-ar-threats-report-508.pdf?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 4) JANIS: 公開情報 2021 年 1 月～12 月 年報 (全集計対象医療機関). 院内感染対策サーベイランス 検査部門【入院検体】https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2021/3/1/ken_Open_Report_202100.pdf [閲覧日 ; 2024 年 6 月 10 日]
- 5) 日本化学療法学会, 日本感染症学会, 日本環境感染学会, 他 : 四学会連携提案 「カルバペネムに耐性化傾向を示す腸内細菌科細菌の問題 (2017) —カルバペネマーゼ産生菌を対象とした感染対策の重要性—」. *日化療会誌* 2018; 66: 119-128.
- 6) O'Horo JC, Farrell A, Sohail MR, et al.: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and endoscopy: An evolving threat. *Am J Infect Control* 2016; 44: 1032-1036.
- 7) 坂田瑤子, 大石智洋, 宮田一平, 他 : ESBL 産生菌の増加を想定した小児上部尿路感染症における治療方針の検討. *小児感染免疫* 2021; 33: 333-342.
- 8) 矢内貴憲, 小林慈典, 鍋木陽一: 小児有熱性上部尿路感染症における ESBL 産生大腸菌と非産生大腸菌症例の臨床像の比較. *小児臨* 2019; 72: 995-998.
- 9) IDSA: DSA 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections Published by IDSA, [閲覧日 ; 2024 年 1 月 26 日]
- 10) 藤戸祥太, 伴 英樹, 永芳真理子, 他 : 初発の小児上部尿路感染症に対するセフメタゾールの使用経験. *日小児会誌* 2021; 125: 1674-1679.
- 11) 船木慎太郎, 松原啓太, 佐藤友紀, 他 : 小児市中尿路感染症に対するセフメタゾールの臨床的有効性に関する検討. *小児感染免疫* 2021; 33: 7-14.

1. ロタウイルスワクチン

Summary

- ▶約 90%の重症化予防効果(先進国)がある。
- ▶接種対象年齢は生後 6 週以上 24 週あるいは 32 週(標準として生後 2 か月で開始)の間である。
- ▶標準的な接種回数は 2 回(ロタリックス), 3 回(ロタテック®)である。
- ▶注意点 1:生後 2 か月 での初回接種を強く推奨する(初回接種は生後 14 週 6 日を超えない)
- ▶注意点 2:接種後の腸重積症に注意する(特に初回接種後 7 日以内)。

1. ワクチンの概要¹⁾

ロタウイルスは 1973 年に Bishop により発見され、1980 年代には乳幼児の急性胃腸炎の主要な原因ウイルスとして、衛生状態にかかわらず 5 歳までに感染することが明らかとなった。最初のロタウイルスワクチン(ロタシールド®)は 1998 年に米国で認可されたが、1999 年に腸重積症の副反応のため中止となった。2006 年に現行ロタウイルスワクチンの有効性と安全性が報告され^{2,3)}、2009 年には世界保健機関(WHO)がすべての国で乳児へのロタウイルスワクチン定期接種を勧奨し、現在、130 か国以上で認可され、100 か国で定期接種化されている。わが国では 2011 年にロタリックス®, 2012 年にロタテック®が発売され、2020 年 10 月に定期接種化された。

1) ロタリックス (1 価)

ヒトロタウイルスで最も検出されている G1P[8]遺伝子型の 89-12 株を親株とし、細胞培養による継代培養で弱毒化した生ワクチンであり、VP7, VP4 に対する中和抗体だけでなく、内部蛋白質などの共通部分(VP6 など)に対する免疫応答も期待している(☞ 3-1 ロタウイルス図 1, p. 124 を参照)。

2) ロタテック® (5 価)

ウシロタウイルス WC3 株(G6P[5])を親株とし、ヒトロタウイルスに多い G1~G4 遺伝子と P[8]遺伝子を組換えた 5 種類の遺伝子分節組換え体を成分とする変法ジェンナー方式による弱毒生ワクチンであり、主として VP7, VP4 に対する中和抗体の免疫応答を期待している。

2. 投与スケジュール⁴⁾

生後 6 週以降に 4 週間以上の間隔で、ロタリックスは 2 回、ロタテック®は 3 回経口接種するが、わが国では、生後 2 か月より 4 週間隔で、2~3 回の接種をしている施設が多い。添付文書には「初回接種は生後 14 週 6 日までに行うことが推奨」と記載があり、他のワクチンとの同時接種について制限はない^{6, 7)}。

3. 定期接種化の注意点

1) 互換性

添付文書には「互換性に関する安全性・有効性・免疫原性のデータはない」と記載されており“同一製剤で接種を完了”する^{5, 6)}。厚生労働省「定期接種実施要領」には、例外規定として、転居などで同一製剤での接種ができないと自治体が判断した場合、製剤を 1 回のみ変更可能⁷⁾とされているが、転居などで同一製剤での接種が難しい場合であっても、①同一製剤を取り寄せる、あるいは②他の自治

体を紹介するなどして「同一製剤での接種を最優先」する。

2) 再接種

定期接種では接種直後の再接種は認められていない。ロタリックスの添付文書⁵⁾には“接種直後にワクチンの大半を嘔吐した場合、本剤の再接種が可能”と記載されているが、その場合は任意接種（自費）での再接種となることに注意が必要である。

4. ワクチン接種の禁忌⁴⁾

①明らかな発熱，②重篤な急性疾患，③ワクチン成分による過敏症の既往，④腸重積症の既往，⑤未治療の先天性消化管障害，⑥重症複合免疫不全症（severe combined immunodeficiency：SCID）のある者が接種不相当者となっている。①～③については他のワクチンと同様であるが，上述した腸重積症との関連もあり④，⑤も重要である。さらに生ワクチンであるロタウイルスの接種時期が生後 2 か月であるため，この時期に⑥の診断がされていない可能性もあるため十分な注意が必要である。

5. ワクチンの有効性¹⁾

ワクチンの重症ロタウイルス胃腸炎の予防効果は 1 人当たりの国内総生産を基準にして，先進国では約 90%，中進国では約 70%，発展途上国では約 50%であった⁸⁾。また，ワクチン導入後におけるロタウイルス陽性患者の減少が，ワクチン接種率以上に，あるいはワクチン未接種の年齢層にも及んでいることがわかり，ワクチンの間接効果（集団免疫効果）も報告されている。

日本では 2011 年 11 月にワクチンが発売されたが，2014 年以降，ロタウイルス胃腸炎の入院数の大幅な減少を名古屋市，津市，京都府，鹿児島県で認めた（表 1）^{9～13)}。また，北海道の 15 施設におけるワクチン導入前後（2010～2019 年）のロタウイルス胃腸炎の入院数の全例調査では，2017 年以降は 1/3 程度に大きく減少し，2017 年の北海道のワクチン接種率は 60.6%と推定された⁹⁾。

表 1 国内のロタウイルス胃腸炎入院数とロタウイルスワクチン接種率の報告

	施設数		ワクチン前				ワクチン後					合計	文献
			2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016		
名古屋市	4	入院数	65	51	65	109	68	96	16	12	41	523	10
		接種率 (%)	-	-	-	-	34.9	60.4	67.2	74.7	78.9		
津市	2	入院数	68	53	37	46	38	39	8	7	-	296	11
		接種率 (%)	-	-	-	-	43.6	60.3	65.5	70.2	80		
京都府	23	入院数	-	-	372	428	313	345	215	-	-	1673	12
		接種率 (%)	-	-	-	-	26.1	44	49.9	58.4	63.1		
鹿児島県	20	入院数	-	226	172	330	237	328	69	-	-	1362	13
		接種率 (%)	-	-	-	-	20.7	35.1	37.9	50.4	58.5		

（文献 9 より）

6. ワクチンの安全性⁴⁾

最初のロタウイルスワクチン（ロタシールド[®]）は1998年に米国で認可されたが、1.1万人に1人の割合で発生する腸重積症の副反応のために、発売から1年足らずで市場より撤退した。その後の検討で腸重積症は初回接種3～14日後に集中（43/67例）し、発症者の8割は標準的な投与時期より遅れて生後13週以降に初回接種（キャッチアップ接種）を受けた児であることが明らかとなった。そこで、現行ワクチンの初回接種時期は厳格化されて開発が進められた（ロタリックス：生後14週6日まで、ロタテック[®]：生後12週6日まで）。2006年に報告された6万人規模の臨床試験では「ワクチン接種後の腸重積症の増加は認められない」との結果であった^{2,3)}。その後の市販後調査では、初回接種後7日以内の腸重積症はわずかに増加（10万接種あたり1～5人程度のリスク増加）することが明らかとなったが、WHOは「すべての乳児にロタウイルスワクチン接種を勧奨」の方針を変更していない。

わが国でのロタリックス第Ⅲ相試験（投与群508人）、ロタテック[®]第Ⅲ相試験（投与群380人）では腸重積症の発症は認めなかったが、症例数が少なく安全性についての結論を出すことはできなかった^{14,15)}。ワクチン初回接種の推奨時期を超えた生後15週以降の接種について安全性に関するデータはなく、米国、豪州、欧州各国においては認められていない。日本小児科学会の見解も同様であり「生後15週以降は、初回接種後7日以内の腸重積症の発症リスクが増大するので、原則として初回接種を推奨しない」としている¹⁶⁾。また、厚生労働省「ロタウイルスワクチンに関するQ&A」でも、生後15週以降の初回接種は安全性の観点から推奨していない¹⁷⁾。

ドイツでのワクチン初回接種後7日以内の腸重積症のリスク因子の検討において、生後2か月までの初回接種では検出できる発症リスク増加を認めなかったが、生後3～5か月での初回接種ではわずかな発症リスク増加を認めた¹⁸⁾。厚生労働科学研究班・AMED研究班による腸重積症の発生動向に関する分析では、ワクチン導入後に有意差は認めないものの生後3か月では1.8倍の発症増加を認めたこともあり⁹⁾、生後2か月までの初回接種が強く推奨される。

7. 胃腸炎サーベイランスの課題¹⁹⁾

1) 臨床疫学

2013年10月より重症例を把握するため、基幹定点でロタウイルス胃腸炎の報告が開始されたが、①評価施設としての妥当性は未検討であり、②入院・外来の区別はないため重症例の把握が困難であるなど課題がある。北海道では30保健所のうち、23保健所でロタウイルス胃腸炎の把握が行われ、1,880例（2014～2019年）の報告があり、全国の7.1%を占めていた。札幌市は北海道の5歳未満人口の38.7%（7.19万/18.6万）を占めているが、報告数は6.1%（114/1,880）と非常に低かった。また、旭川では17例、苫小牧・帯広・室蘭では0例と5歳未満人口の割合と報告数に大きな違いを認めた。一方、小児科定点（全国約3,000か所の小児科医療機関）での報告項目は「感染性胃腸炎」のため、「ロタウイルス胃腸炎」を独立して把握することは不可能であるなど、ワクチンの有効性を検討するデータベースとしては課題が多い。

2) ロタウイルス流行株（遺伝子型）

ロタウイルスワクチン（ロタリックス、ロタテック[®]）は生ワクチンであるため、ワクチン株の便中への排泄による周囲への感染、流行する野生株の遺伝子型の変化や、ワクチン株と野生株との遺伝子組換えなどの分子疫学的な変化についても継続的な監視が必要と考えられる。

わが国におけるロタウイルス遺伝子型の推移は病原微生物検出情報（IASR）より入手可能であるが、以下の問題点がある。①年間の遺伝子型の解析は300件程度に留まる。②遺伝子型の決定がG遺伝子型のみで塩基配列や他の10遺伝子の情報もないため、ワクチン株・遺伝子組換え株・新規流行株の検出ができない。

文献

- 1) 津川 毅：ロタウイルス．日本小児感染症学会（編），日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2017，東京医学社，2017：382-388.
- 2) Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al.: Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 11-22.
- 3) Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al.: Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 23-33.
- 4) 津川 毅：ロタウイルスワクチン．寺田喜平（編），よくわかる予防接種のキホン．第2版，中外医学社，2018：243-255.
- 5) ロタリックス添付文書 2023年1月改訂（第2版）
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/340278_631300AS1020_2_15 [閲覧日；2024年6月10日]
- 6) ロタテック添付文書 2022年2月改訂（第1版）
https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/170050_631301AS1024_1_10 [閲覧日；2024年6月10日]
- 7) 厚生労働省「定期接種実施要領」（2020年10月1日改訂） <https://www.mhlw.go.jp/content/000620096.pdf> [閲覧日；2024年6月10日]
- 8) 厚生労働省：ロタウイルスワクチン作業班中間報告書（2013年11月18日）． <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000030083.pdf> [閲覧日；2024年6月10日]
- 9) Tsugawa T, Akane Y, Honjo S, et al.: Rotavirus vaccination in Japan. Efficacy and safety of vaccines, changes in genotype, and surveillance efforts. *J Infect Chemother* 2021; 27: 940-948.
- 10) Yoshikawa T, Matsuki T, Sato K, et al.: Impact of rotavirus vaccination on the burden of acute gastroenteritis in Nagoya city, Japan. *Vaccine* 2018; 36: 527-534.
- 11) Asada K, Kamiya H, Suga S, et al.: Rotavirus vaccine and health-care utilization for rotavirus gastroenteritis in Tsu City, Japan. *Western Pac Surveill Response J* 2016; 7: 28-36.
- 12) 伊藤陽里，川勝秀一，吉岡 博，他：京都府におけるロタウイルスワクチン導入効果の検討．*京都医会誌* 2015; 62: 89-95.
- 13) 山元公恵，徳田浩一，河野嘉文，他：ロタウイルスワクチン導入前後6年間の鹿児島県ロタウイルス胃腸炎入院患者調査．*日小児感染症会抄集* 46th, 2014: 288
- 14) Kawamura N, Tokoeda Y, Oshima M, et al.: Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4414 in Japanese infants during the first two years of life. *Vaccine* 2011; 29: 6335-6341.
- 15) Iwata S, Nakata S, Ukae S, et al.: Efficacy and safety of pentavalent rotavirus vaccine in Japan: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9: 1626-1633.
- 16) 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会：ロタウイルスワクチンの初回接種時期について（第2版）（2019年12月） https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/rotavirus_vaccine.pdf [閲覧日；2024年6月10日]
- 17) 厚生労働省 ロタウイルスワクチンに関する Q&A
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/index_00001.html [閲覧日；2024年6月10日]
- 18) Oberle D, Jenke AC, von Kries R, et al.: Rotavirus vaccination: a risk factor for intussusception? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57: 234-241.
- 19) 津川 毅：ロタウイルス遺伝子型の変動と胃腸炎サーベイランスの課題．*臨とウイルス* 2019; 47: 283-290.

2. 院内感染対策

Summary

- ▶小児消化管感染症における感染予防は、接触予防策が基本である。
- ▶特に、間接接触感染すなわち微生物に汚染した物や人を介して伝播する場合の接触による感染経路を遮断することが重要である。
- ▶接触予防策として実際に施行される手指衛生、ガウンなどの個人防護具、環境整備などなぜそのような対策をとらなければならないかを考えながら行うことが大切である。

1. 小児消化管感染症における経路別予防策

小児消化管感染症ではその病原体が主に消化管に存在し、便や吐物として体外に排泄されるため、感染対策として、便や吐物からの感染を防止することが基本となる。

小児消化管感染症の病原体の中には環境中で長期間生存するものも多く、接触予防策を講じる必要がある。

2. 接触予防策の考え方

接触予防策は、文字通り接触感染を疑う場合に講じる感染予防策である。この予防策は、空気予防策や飛沫予防策とともに感染経路別予防策といわれるが、ここでまず留意すべきは、これらの感染経路別予防策は、標準予防策に加えて実施されるもの、すなわち標準予防策がきちんと行われているうえでそれに加えて行う予防策という概念である。

標準予防策は、すべての患者に対し、患者の血液、汗を除く体液、分泌物、排泄物、健常でない皮膚、粘膜に触れるまたは触れる可能性のある際に行う感染予防策である。具体的には手指衛生、個人防護具の使用、呼吸器衛生・咳エチケット、患者ケアに使用した器材・器具・機器の取り扱い、周辺環境整備およびリネンの取り扱い、患者配置、安全な注射手技、腰椎穿刺時の感染予防策、血液媒介病原体曝露防止などを指す（詳細は割愛する）。したがって、接触予防策としては、このような標準予防策に何を加えるのかが重要になる。

まず接触感染の定義は、直接接触感染すなわち感染者から微生物が直接伝播する場合と、間接接触感染すなわち微生物に汚染した物や人を介して伝播する場合の二形態の接触による感染経路を有することである。

接触予防策を講じる際に特に重要なのは間接接触感染を予防することである。

3. 接触予防策の実際

接触予防策のポイントとなる間接接触の原因として、適切に手指衛生を行わなかった手、患者ごとに交換されなかった手袋、微生物に汚染した医療器具や器材などがあげられる。

1) 手指衛生

手指衛生は標準予防策でも重要であるが、接触予防策では特に石けんと流水による手洗いが重要となる。現在、手指衛生としてアルコール含有速乾性手指衛生剤による手指消毒が汎用されているが、消化管感染症によるまたは疑われる場合の手指衛生において、アルコール含有速乾性手指衛生剤による

手指消毒ではなく石けんと流水による手洗いが推奨される理由は主に 2 つある。

1 つは、消化管感染症を起こす病原体は、アルコール消毒薬の効果が得られない、もしくは得にくいものが多いことである。胃腸炎ウイルスであるノロウイルスやロタウイルス、アデノウイルスはエンベロープをもたない構造であることに起因する。また、(小児では感染症を起こす頻度は低い) 腸炎を起こす *Clostridioides difficile* では芽胞をもっているためアルコールを含めた消毒薬全般に耐性を示す。したがって、流水と石けんの手洗いにより物理的に洗い流すことが重要である。

2 つ目は、糞便のような有機物の存在下ではアルコールの効果が減弱してしまうことである。特に手指はオムツや糞便処理等で汚染されている可能性が高いため、流水と石けんで有機物を除去することが重要である。

2) 手指衛生以外の個人防護

接触感染では、患者周囲の汚染による間接触による感染の可能性が高いため、接触予防策では、患者のみならず、患者周辺環境に触れるときにも必ず手袋を着用し、さらに衣服等が触れる可能性も考慮し、ガウンも着用する。

3) 環境整備

環境整備として、患者が触れる可能性の高いドアノブやスイッチ、ベッド柵などは、0.02%次亜塩素酸ナトリウムで 1 日 1 回清拭することが望ましい。

また、患者の糞便や吐物で環境が汚染された場合は、ゴム手袋、マスクをして、できればゴーグルを着用し、ペーパータオルや使い古した布で吐物を拭きとる。そして、拭きとったものはビニール袋に二重に入れて密封して、廃棄する。その後 0.1%次亜塩素酸ナトリウムで消毒する(消毒の際は清拭する。消毒剤の噴霧は効果が薄く、逆に病原体が舞い上がり、感染の機会を増やしてしまうため、行わない)。

乳幼児ではオムツ交換が必要になるが、交換後のオムツはビニール袋に密閉した後に蓋つき容器等に捨て、保管場所は適宜消毒する。そしてオムツ交換後の手洗い場は食事をする場所等と交差しない場所で実施するよう注意する¹⁾。

また、体温計、聴診器、血圧計など患者のケアに使用される医療器材は、患者専用にするのが望ましく、そして玩具も共有しない。患者使用後、玩具など病棟にて消毒する場合は、汚れを拭きとった後、洗えるものは 0.02%次亜塩素酸ナトリウムに浸した後水洗いし、洗えないものは 0.1%次亜塩素酸ナトリウムで拭きとり、陽に干す²⁾。

4. 隔離について (感染症に関する法規も含む)

隔離について、病院内では個室での収容が望ましい。ただし同じ病原体の保菌者および感染症患者は、集団隔離 (コホーティング) も可能とされている。

隔離期間については、学校保健安全法で定められている出席停止期間を参考にする。消化管感染症では第三種感染症としてコレラ、細菌性赤痢、腸管出血性大腸菌感染症、腸チフス、パラチフスなどの特殊な消化管感染症があるが、これらについては「病状により学校医その他の医師において感染のおそれがないと認めるまで」とされている。

第三種学校感染症のうち「その他の感染症」として「感染性胃腸炎」の記載があり、こちらの出席停止の基準である「下痢・嘔吐症状が軽快し、全身状態が改善されるまで」が一般的な隔離解除の目安と考えられる。

しかしながら、症状軽快後、便中の病原体の量は確かに減少するが、例えばノロウイルスやロタウイルスでは症状軽快後も 1 週間以上、便中にウイルスが排泄されることもある。特に免疫不全患者の収容病棟などでは、症状軽快後も罹患者から病原体が拡散しないよう、注意が必要である。

消化管感染症の中で、ロタウイルスはワクチンが存在する(詳細は他項に譲る)が、生ワクチンであるため、接種後 14 日程度では接種を受けた児の便中にウイルスが排泄される。ロタウイルス中のウイ

ルスは弱毒化されているため一般的には問題にならないが、例えば NICU など免疫の未熟な者が周囲にいる環境下では、ワクチン株ウイルスが排泄されるおそれが高い接種後 14 日間、児の唾液・吐物・排泄物に触れる際には手袋を着用し、手袋を外した後に流水による手洗いを行い、交差を防ぐために排泄物の廃棄を個別に対応することが望ましい³⁾。

これまで述べてきた消化管感染症に対する接触予防策につき、それぞれのポイントとその根拠を表 1 にまとめたので参照されたい。

表 1 消化管感染症に対する接触予防策とそのポイントとその根拠

接触予防策	ポイント	根拠
手指衛生	・石けんと流水による手洗いが重要	・消化管感染症を起こす病原体はアルコール消毒の効果が得られにくい ・糞便のような有機物の存在下ではアルコールの効果減弱
手指衛生以外の個人防護	・患者のみならず、患者周辺環境に触れるときにも必ず手袋やガウンを着用	・患者周囲の汚染による間접接触による感染の可能性が高いため
環境整備	・ドアノブやスイッチ、ベッド柵などは、0.02%次亜塩素酸ナトリウムで 1 日 1 回清拭	・患者が触れている可能性が高い ・アルコール無効の病原体付着の可能性
	・患者の糞便や吐物は、ゴム手袋、マスク(できればゴーグルも)着用し、ペーパータオルや使い古した布で吐物を拭きとり、0.1%次亜塩素酸ナトリウムで消毒	・間접接触による感染の可能性 ・汚染環境にアルコール無効の病原体付着の可能性
	・患者のケアに使用される医療器材は、患者専用	・間접接触による感染の可能性
患者隔離	・個室もしくは同じ病原体の保菌者および感染症患者は、集団隔離(病院内)	・間접接触による感染の可能性
	・隔離期間は「病状により学校医その他の医師において感染のおそれがないと認めるまで」(第三種学校感染症)もしくは「下痢・嘔吐症状が軽快し、全身状態が改善されるまで」(感染性胃腸炎)	・学校保健安全法の記載(第三種学校感染症) ・有症状時に感染力強い

文献

1) 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会：感染予防法. 学校，幼稚園，認定こども園，保育所において予防すべき感染症の解説. 2023 年 5 月改訂版, 2-3. https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/yobo_kansensho_20230531.pdf [閲覧日；2024 年 6 月 10 日]

2) 厚生労働省：

こども家庭庁:別添 2 保育所における消毒の種類と方法. 保育所における感染症対策ガイドライン(2018 年改訂版). 2023 (令和 5) 年 5 月一部改訂, 72.

https://www.cfa.go.jp/assets/contents/node/basic_page/field_ref_resources/e4b817c9-5282-4ccc-b0d5-ce15d7b5018c/c60bb9fc/20230720_policies_hoiku_25.pdf [閲覧日；2024 年 6 月 10 日]

3) 日本新生児成育医学会感染対策予防接種委員会：NICU・GCU におけるロタウイルスワクチンの定期接種化に伴う考え方.. <https://jsnhd.or.jp/doctor/pdf/Rotavirus20200625.pdf> [閲覧日；2024 年 6 月 10 日]

3. サーベイランス・行政への届出

Summary

- ▶わが国における消化管感染症のサーベイランスは、感染症発生動向調査および食中毒統計調査が行われている。
- ▶感染症発生動向調査では、3類感染症(全数把握)および5類感染症(全数把握, 定点把握)が届出の対象となる。
- ▶食中毒統計調査では、細菌やウイルス, 寄生虫などの病原体が届出の対象となる。
- ▶食中毒統計調査によると、小児の細菌性腸炎の中ではサルモネラ属菌の報告患者数が最も多い。
- ▶調査が分散されているため、消化管感染症患者数の全体像をとらえるのは困難である。

1. 消化管感染症のサーベイランス

わが国の消化管感染症に関するサーベイランスは、感染症法（厚生労働省）に基づく感染症発生動向調査^{1,2)}および食品衛生法（厚生労働省，消費者庁）に基づく食中毒統計調査^{3,4)}が行われている。

2. 感染症発生動向調査（表1）

特定の職業（飲食業）や集団発生の観点から、全数把握（すべての医師がただちに届出を行う）の3類感染症としてコレラ，細菌性赤痢，腸管出血性大腸菌感染症（ベロ毒素産生），腸チフス，パラチフスが届出の対象となる（無症状病原体保有者も含む）。また，サーベイランスの観点から，全数把握（すべての医師が7日以内に届出を行う）の5類感染症の一部としてアメーバ赤痢，クリプトスポリジウム症，ジアルジア症，カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）感染症，バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症が，また定点把握（指定された医療機関が週単位で届出を行う）の5類感染症として感染性胃腸炎（小児科定点医療機関，全国約3,000か所）およびロタウイルスによる感染性胃腸炎（基幹定点医療機関，全国約500か所の病床数300以上の医療機関）が届出の対象となる。なお，日常診療でしばしば遭遇するウイルス性胃腸炎（ノロウイルス，エンテロウイルス，アデノウイルスなど）や細菌性腸炎（カンピロバクター，サルモネラ，エルシニアなど）は，5類感染症（定点把握）の感染性胃腸炎に含まれる^{1,2)}。

3. 食中毒統計調査（表2）

食品衛生対策の目的で，細菌ではサルモネラ属菌，腸炎ビブリオ，腸管出血性大腸菌（ベロ毒素産生），エルシニア・エンテロコリチカ，カンピロバクター・ジェジュニ/コリ，コレラ菌，赤痢菌，チフス菌，パラチフスA菌など，ウイルスではノロウイルスなど，寄生虫ではクドア，サルコシステイス，アニサキスなどが届出の対象病原体となり，ただちに（24時間以内）保健所へ届出を行う^{3,4)}。た

だし、食品との関連が明確でない場合は報告されない。また化学物質や自然毒など消化管感染症以外の食中毒は、本項では扱わない。

表 1. 届出の対象となる消化管感染症（感染症発生動向調査）

類型	届出方法	届出時期	疾患名	分類
3 類感染症	全数把握	ただちに	コレラ	細菌
			細菌性赤痢	
			腸管出血性大腸菌感染症（ベロ毒素産生）	
			腸チフス	
			パラチフス	
5 類感染症	全数把握	7 日以内	アメーバ赤痢	寄生虫
			クリプトスポリジウム症	
			ジアルジア症	
			カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症	細菌
			バンコマイシン耐性腸球菌感染症	
	定点把握 (週単位)	次の月曜	感染性胃腸炎*	様々
			感染性胃腸炎（ロタウイルスに限る）**	ウイルス

*小児科定点：全国約 3,000 か所の小児科医療機関

**基幹定点：全国約 500 か所の病床数 300 以上の医療機関

(文献 1 を元に作成)

表 2. 届出の対象となる消化管感染症（食中毒統計調査）

分類	病原体名	
細菌	サルモネラ属菌	エルシニア・エンテロコリチカ
	ぶどう球菌	カンピロバクター・ジェジュニ/コリ
	ボツリヌス菌	ナグビブリオ
	腸炎ビブリオ	コレラ菌
	腸管出血性大腸菌（ベロ毒素産生）	赤痢菌
	その他の病原大腸菌	チフス菌
	ウエルシュ菌	パラチフス A 菌
	セレウス菌	その他の細菌*
ウイルス	ノロウイルス	その他のウイルス**
寄生虫	クドア	アニサキス
	サルコシスティス	その他の寄生虫***

*細菌：エロモナス・ヒドロフィラ，エロモナス・ソブリア，プレシオモナス・シゲロイデス，ビブリオ・フルビアリス，リステリア・モノサイトゲネス等

**ウイルス：サッポロウイルス（サポウイルス），ロタウイルス，A 型肝炎ウイルス，E 型肝炎ウイルス等

***寄生虫：クリプトスポリジウム，サイクロスポーラ，肺吸虫，旋尾虫，条虫等

(文献 3 を元に作成)

4. 消化管感染症の流行状況

感染症発生動向調査における3類感染症（全数把握）の報告患者数（1999～2022年）を図1に示す
2). 腸管出血性大腸菌感染症（ベロ毒素産生）の報告患者数は年間約3,100～4,600例（中央値3,900）であり、15歳未満の小児症例は約900～2,000例（中央値1,500）で推移している。

食中毒統計調査におけるノロウイルスおよび主な細菌による食中毒の報告患者数（1996～2022年）を図2に示す4). ノロウイルスによる食中毒の報告患者数は年間約2,200～27,600例（中央値8,700）、小児症例は約200～2,600例（中央値1,100）であり、食中毒の中で最も多い。一般的に細菌性腸炎ではカンピロバクター・ジェジュニ/コリが多いとされているが、小児ではサルモネラ属菌が最も多い。また、腸管出血性大腸菌（ベロ毒素産生）は年間約30～900例（中央値180）、小児症例は約6～270例（中央値60）であり、感染症発生動向調査の報告数と大きく乖離がみられる。

調査が分散されているため消化管感染症患者数の全体像をとらえるのは困難である。

文献

1) 厚生労働省：感染症法に基づく医師の届出のお願い。

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/kekkaku-kansenshou11/01.html [閲覧日; 2024年6月10日]

2) 国立感染症研究所：感染症発生動向調査週報（IDWR）。

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html> [閲覧日; 2024年6月10日]

3) 厚生労働省：食中毒統計作成要領の改正について。平成31年3月29日

<https://www.mhlw.go.jp/content/000496391.pdf> [閲覧日; 2024年6月10日]

4) 厚生労働省：食中毒統計調査。

<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/112-1.html> [閲覧日; 2024年6月10日]

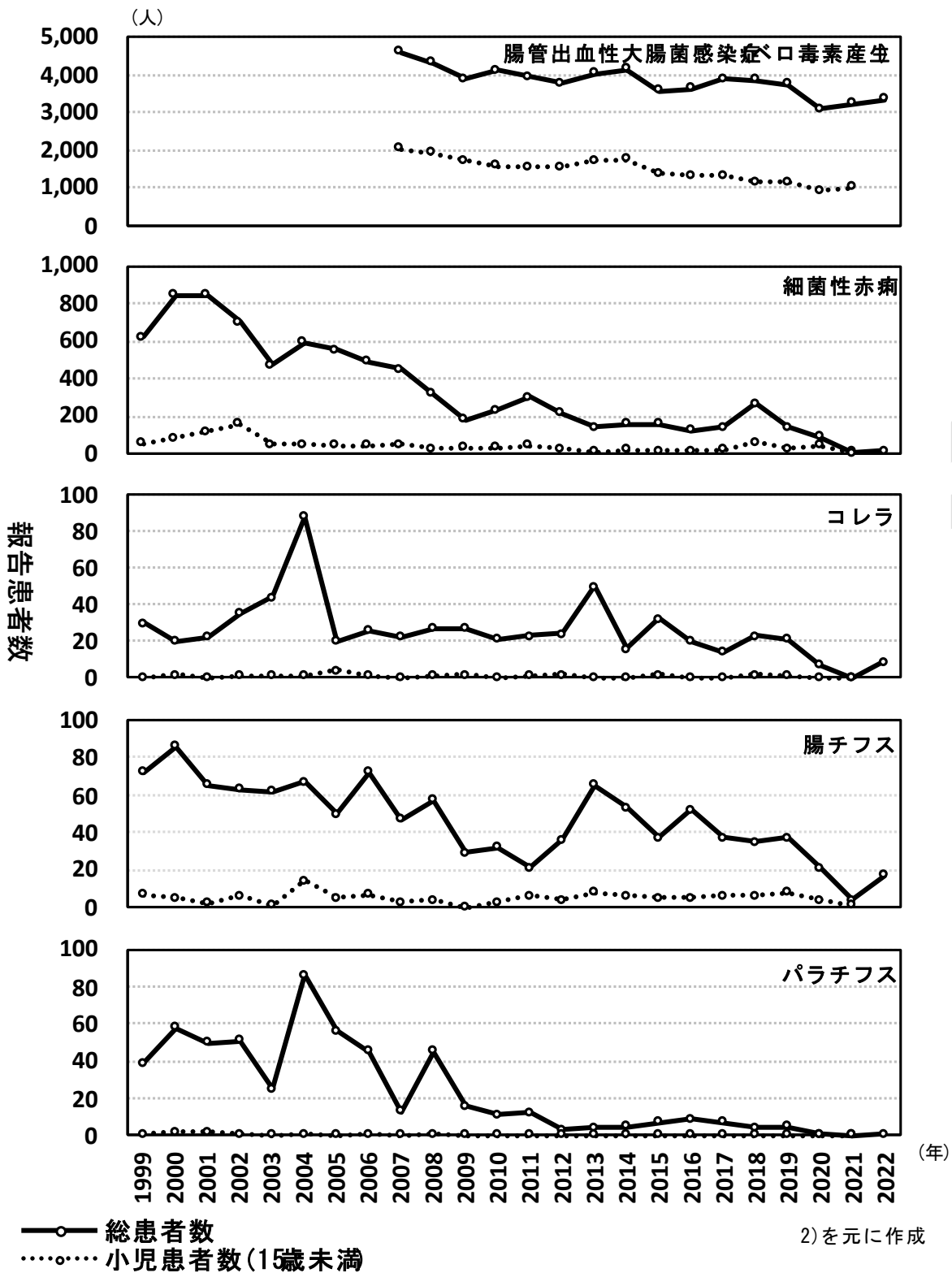


図1. 3類感染症の報告患者数（感染症発生動向調査）

（文献2を元に作成）

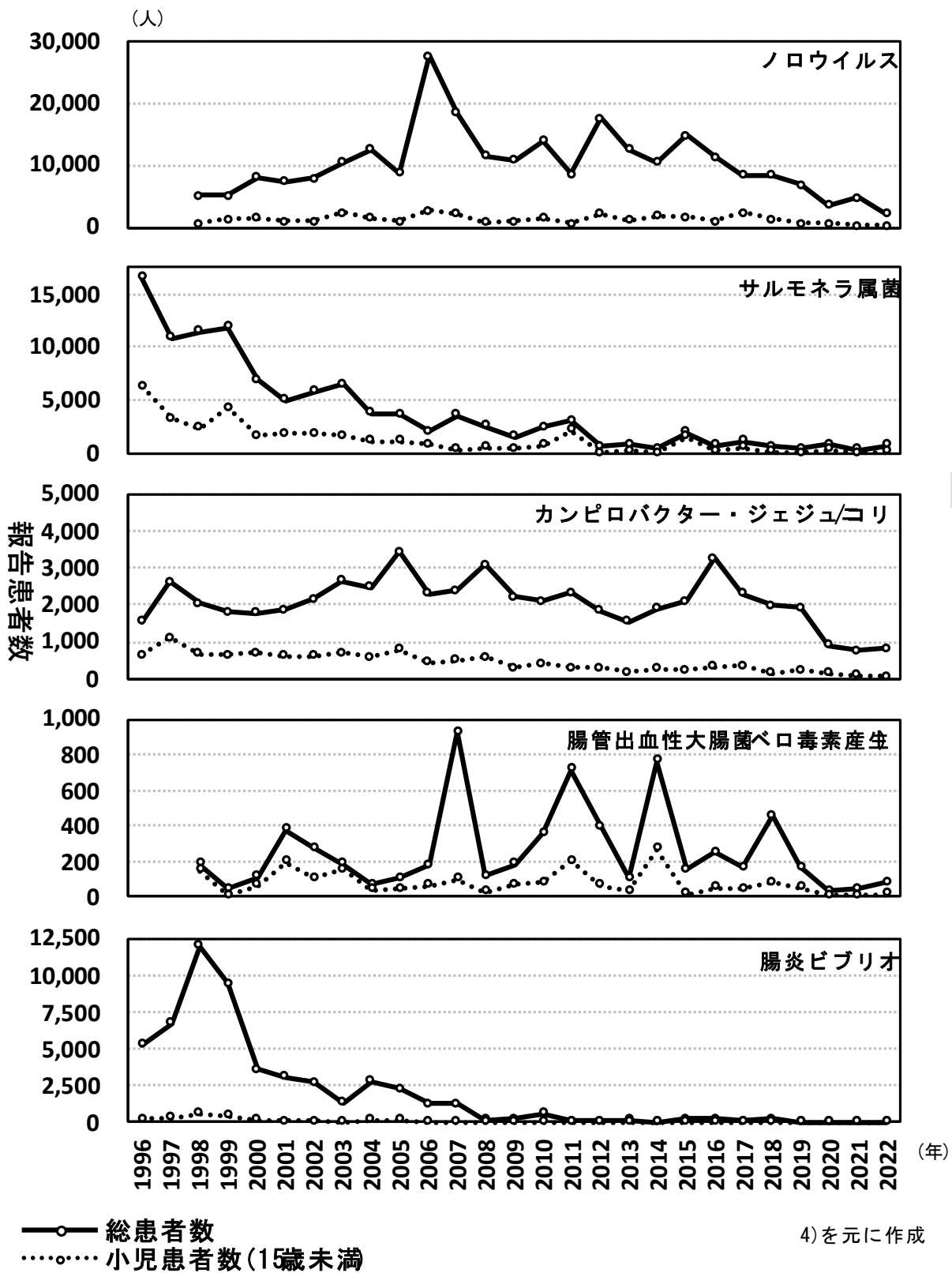


図 2. 食中毒の報告患者数 (食中毒統計調査)

(文献 4 を元に作成)

4. 登園・登校許可

Summary

- ▶学校保健安全法に則り、感染のおそれが無くなれば登園・登校は許可される。
- ▶具体的な基準は、「学校、幼稚園、認定こども園、保育所において予防すべき感染症の解説」が参考になる。
- ▶出席停止期間は、医学的な病原体の検出期間とは異なることに注意が必要である。

1. はじめに

消化器感染症は、学校保健安全法の第3種感染症に含まれており、「病状により学校医その他の医師において感染のおそれがないと認めるまで」の間、出席停止となる。感染のおそれが無くなれば登園・登校は許可されるが、学校保健安全法には感染のおそれが無くなると判断される具体的な状況や時期についての記載はない。登園・登校の再開にあたっては「学校、幼稚園、認定こども園、保育所において予防すべき感染症の解説」（日本小児科学会）¹⁾が参考になるため、この解説を元に記載する。

出席停止の考え方の基本は、患者本人が感染症から回復するまで治療し休養をとらせること、他の児に容易に感染させそうな間は集団生活に戻ることを遠慮してもらうことにある²⁾。したがって、出席停止期間は、医学的な病原体の検出期間ではなく、他の児に感染を広げる可能性の高い時期であることに留意する²⁾。なお、感染症法の3類感染症（コレラ、細菌性赤痢、腸管出血性大腸菌感染症、腸チフス、パラチフス）は、病原体保有期間中は飲食物にかかわる職業への就業が制限されるが、病原体保有がすなわち出席停止ではないことには注意が必要である。

2. ウイルス性胃腸炎（ロタウイルス感染症、ノロウイルス感染症など）

症状のある間が主なウイルスの排泄期間なので、下痢、嘔吐症状が消失した後、全身状態のよい者は登園・登校可能であるが、手洗いを励行する。

3. カンピロバクター感染症、サルモネラ感染症（腸チフス、パラチフスを除く）

下痢が治まれば登園・登校可能であるが、手洗いを励行する。

4. 腸管出血性大腸菌（EHEC）感染症（O-157, O-26, O-111 など）

有症状者の場合には、医師において感染のおそれがないと認められるまで出席停止とする。無症状病原体保有者の場合には、トイレでの排泄習慣が確立している5歳以上の小児は出席停止の必要はない。5歳未満の小児では2回以上連続で便培養が陰性になれば登園・登校してよい。手洗いなどの一般的な予防法の励行で二次感染は防止できる。

感染症法におけるEHECを保有していないことの確認方法は以下である³⁾。

- ・患者：24時間以上の間隔を置いた連続2回（抗菌薬を投与した場合は服薬中と服薬中止後48時間以上経過した時点での連続2回）の検便で陰性
- ・無症状病原体保有者：1回の検便で陰性（上記解説とは対応が異なることに注意する）。

5. 腸チフス，パラチフス

治癒するまで出席停止が望ましい。トイレでの排泄習慣が確立している 5 歳以上の小児は出席停止の必要はない。5 歳未満の小児では 3 回以上連続で便培養が陰性になれば登園・登校してよい。感染症法では、便の採取は 24 時間以上の間隔を置く³⁾。

6. コレラ

治癒するまで出席停止が望ましい。なお、水質管理や手洗いの励行などの日ごろの指導が重要である。

7. 細菌性赤痢

治癒するまで出席停止が望ましい。

小児感染症学の成書には、治療が開始され、下痢が治まり、地域の規制に応じて便培養で赤痢菌が陰性になるまで、集団保育から隔離すると記載がある⁴⁾。

参考までに感染症法における赤痢菌を保有していないことの確認方法を以下に示す³⁾。

- ・患者：抗菌薬の服薬中止後 48 時間以上経過した後に 24 時間以上の間隔を置いた連続 2 回の検便で陰性。
- ・無症状病原体保有者：無症状病原体保有確認後 48 時間以上を経過した後に 24 時間以上の間隔を置いた連続 2 回（抗菌薬を投与していた場合にあっては服薬中止後 48 時間以上を経過した後に 24 時間以上の間隔を置いた連続 2 回）の検便で陰性。

文献

- 1) 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会：学校，幼稚園，認定こども園，保育所において予防すべき感染症の解説。 http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/yobo_kansensho_20230531.pdf [閲覧日；2024 年 6 月 10 日]
- 2) 西 順一郎：感染症法，学校保健安全法。日本小児感染症学会（編），小児感染免疫学。朝倉書店，2020：68-76。
- 3) 厚生労働省：感染症の病原体を保有していないことの確認方法について。
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000117059.pdf> [閲覧日；2024 年 6 月 10 日]
- 4) Ashkenazi S: Shigella Species. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, et al. (eds), Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed, Elsevier, 2023: 860-864

付録：略語一覧

■主な抗菌薬略語一覧

略語	英語	日本語
ABPC	ampicillin	アンピシリン
AMPC	amoxicillin	アモキシシリン
AZM	azithromycin	アジスロマイシン
CAM	clarithromycin	クラリスロマイシン
CAZ	ceftazidime	セフトアジジム
CLDM	clindamycin	クリンダマイシン
CMZ	cefmetazole	セフメタゾール
CP	chloramphenicol	クロラムフェニコール
CPFX	ciprofloxacin	シプロフロキサシン
CTRX	ceftriaxone	セフトリアキソン
CVA	clavulanic acid	クラブラン酸
DOXY	doxycycline	ドキシサイクリン
EB	Ethambutol	エタンブトール
EM	erythromycin	エリスロマイシン
FDX	fidaxomicin	フィダキソマイシン
FOM	fosfomycin	ホスホマイシン
GM	gentamycin	ゲンタマイシン
INH	isoniazid	イソニアジド
IPM	imipenem	イミペネム
LVFX	levofloxacin	レボフロキサシン
LZD	linezolid	リネゾリド
MEPM	meropenem	メロペネム
MNZ	metronidazole	メトロニダゾール
NFLX	norfloxacin	ノルフロキサシン
PZA	pyrazinamide	ピラジナミド
RFP	rifampicin	リファンピシン
SBT	sulbactam	スルバクタム
ST 合剤	sulfamethoxazole-trimethoprim	スルファメトキサゾール／トリメトプリム
TAZ/PIPC	tazobactam/piperacillin	タゾバクタム／ピペラシリン
TC	tetracycline	テトラサイクリン
TOB	tobramycin	トブラマイシン
VCM	vancomycin	バンコマイシン

■その他の薬略語一覧

略語	英語	日本語
AAP	American Academy of Pediatrics	米國小児科学会
AGA	American Gastroenterological Association	米国消化器学会
AMR	antimicrobial resistance	薬剤耐性
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CDI	<i>Clostridioides difficile</i> infection	クロストリディオイデス ディフィシル感染症
CI	confidence interval	信頼区間
CRE	carbapenem-resistant Enterobacterales	カルバペネム耐性腸内細菌目細菌
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
EAEC	enteroaggregative <i>Escherichia coli</i>	腸管凝集性大腸菌
EHEC	enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i>	腸管出血性大腸菌
EIEC	enteroinvasive <i>Escherichia coli</i>	腸管侵入性大腸菌
ELISA 法	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
EPEC	enteropathogenic <i>Escherichia coli</i>	腸管病原性大腸菌
ESBL	extended-spectrum β -lactamase	基質拡張型 β -ラクタマーゼ
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition	欧州小児栄養消化器肝臓学会
ESPID	European Society For Paediatric Infectious Diseases	欧州小児感染症学会
ETEC	enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i>	腸管毒素原性大腸菌
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations	国際連合食糧農業機関
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HE 染色	Hematoxylin Eosin	
HUS	hemolytic uremic syndrome	溶血性尿毒症症候群
IASR	Infectious Agents Surveillance Report	病原微生物検出情報
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
IC	immunochromatography	イムノクロマトグラフ
IDSA	International Data Spaces Association	米国感染症学会
IVT	intravenous therapy	経静脈輸液療法
LAMP	loop mediated isothermal amplification	
MIC	minimal inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症
NASPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition	北米小児栄養消化器肝臓学会
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence	英国国立医療技術評価機構
OR	odds ratio	オッズ比
ORS	oral rehydration solution	経口補水液

ORT	oral rehydration therapy	経口補水療法
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RD	risk difference	リスク差
RR	risk ratio	リスク比
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	
SCID	severe combined immunodeficiency	重症複合免疫不全症
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America	米国医療疫学学会
STEC	Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i>	志賀毒素産生性大腸菌
VRE	vancomycin-resistant Enterococci	バンコマイシン耐性腸球菌
WHO	World Health Organization	世界保健機構
WMD	weighted mean difference	加重平均差