

原著

当院における小児のカンピロバクター腸炎
およびサルモネラ腸炎の検討*

齊藤明子¹⁾ 西村直子¹⁾ 安在根¹⁾
渡邊直子¹⁾ 武藤太一朗¹⁾ 小山慎郎¹⁾
矢崎雄彦¹⁾ 尾崎隆男¹⁾

要旨 2004年6月～2005年5月の1年間に、便から *Campylobacter* または *Salmonella* が分離された胃腸炎患者84例(0～15歳)について臨床的に検討すると共に、その分離株の薬剤感受性を調査した。カンピロバクター腸炎は通年性に全年齢層で発生したのに対し、サルモネラ腸炎は夏季に多く低年齢での発生が多かった。また、サルモネラ腸炎はカンピロバクター腸炎より概して重症であった。*Campylobacter* はFOMに24%、NFLXとCPFXにそれぞれ38%が耐性株であり、*Salmonella* はMINOにのみ12%が耐性株であった。

はじめに

Campylobacter と *Salmonella* は小児細菌性腸炎の2大起因菌として重要である。小児の散発下痢症の起因菌として、*Campylobacter* は最多の15～20%を占め、その割合は近年さらに増加傾向にある¹⁾。カンピロバクター腸炎は、特に小児においては受診当初感冒と診断されることが多く、実際の患者数はかなりの数に上ると考えられる。一方、サルモネラ腸炎(非チフス性サルモネラによる)は、細菌性食中毒の事例数、患者数で共に3割程度を占めている²⁾。菌血症等を合併して重症化することがあり、注意が必要である。

今回、当院で1年間に経験したカンピロバクター腸炎およびサルモネラ腸炎について、臨床的および細菌学的検討を行ったので報告する。

I. 対象

2004年6月～2005年5月の1年間に、下痢または腹痛を主訴として当院小児科を受診した胃腸炎患者のうち、便(直腸スワブにて採取)から *Campylobacter* あるいは *Salmonella* が分離された84例、および83分離菌株を対象とした。*Campylobacter* の1株は継代不能であった。

II. 方法

1. 臨床的検討

対象症例の臨床所見につき、医療記録をもとに後方視的に検討した。結果は平均±標準偏差で表した。

* A clinical and bacteriological study on *Campylobacter* and *Salmonella* enteritis in a regional hospital

Key words : カンピロバクター, サルモネラ, E test, 薬剤感受性

1) 愛知県厚生連昭和病院小児科 Akiko Saito, Naoko Nishimura, Chegun An, Naoko Watanabe, Taichiro Muto, Norio Koyama, Takehiko Yazaki, Takao Ozaki
(〒483-8703 江南市野白町野白46)

2. 細菌学的検討

1) 分離同定法

Campylobacter の分離はスキロー変法培地 (栄研化学) にて行った。42°C48 時間好気培養後コロニーを釣菌し、5% ヒツジ血液加トリプチオース培地 (BD) にて純培養した。その後オキシダーゼ試験陽性およびグラム陰性桿菌と確認できたものを *Campylobacter* とした。さらに、分離された *Campylobacter* について、アピヘリコ (ピオメリユー) を用いて菌種を同定した。

Salmonella の分離は DHL 寒天培地 (栄研化学) を用いて行った。37°C24 時間好気培養し、分離された *Salmonella* についてサルモネラ免疫血清 1 号 (デンカ生検) により O 抗原の血清型を判定した。

2) 薬剤感受性試験

Campylobacter について、E test (AB BIODISK) を用いて 6 種抗菌薬の MIC (最小発育阻止濃度) を求めた。検討薬剤は、erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM), fosfomicin (FOM), norfloxacin (NFLX), ciprofloxacin (CPFX) である。

Salmonella については、ドライプレート (栄研化学) を用い、日本化学療法学会標準法 (微量液体希釈法) に準じて 7 種抗菌薬の MIC を求めた。

検討薬剤は、ampicillin (ABPC), cefmetazole (CMZ), cefozopran (CZOP), ceftriaxone (CTRX), FOM, minocycline (MINO), NFLX である。

薬剤感受性の判定は、米国臨床検査標準委員会 (National Committee for Clinical Laboratory Standards: NCCLS) のカテゴリーに準じて行った。すなわち、マクロライド系抗菌薬についてはブドウ球菌のカテゴリーに、その他の抗菌薬は腸内細菌のカテゴリーに準じて判定し、R のものを耐性株とした。

3. 統計

2 群の平均値差の検定には t 検定を、2 群の比率の差の検定には Fisher の直接確率計算法を用いた。

III. 結果

1. 臨床的検討

カンピロバクター腸炎 (C 腸炎) 67 例 (男児 40 例, 女児 27 例), サルモネラ腸炎 (S 腸炎) 17 例 (男児 6 例, 女児 11 例) であり、両腸炎の罹患に性差を認めなかった。また、*Campylobacter* と *Salmonella* の重複感染 1 例を認めた。

1) 年齢別, 月別患者数

C 腸炎は各年齢層に偏りなく発生したが、S 腸

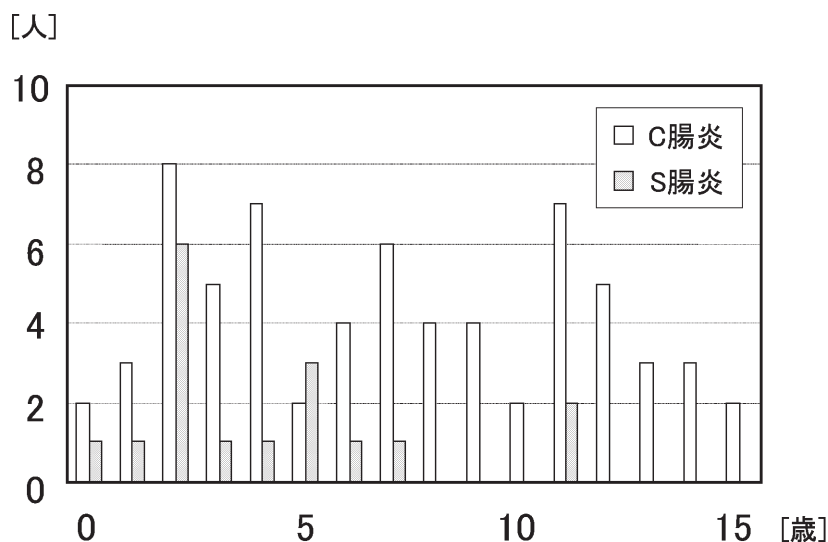


図 1 年齢別患者数

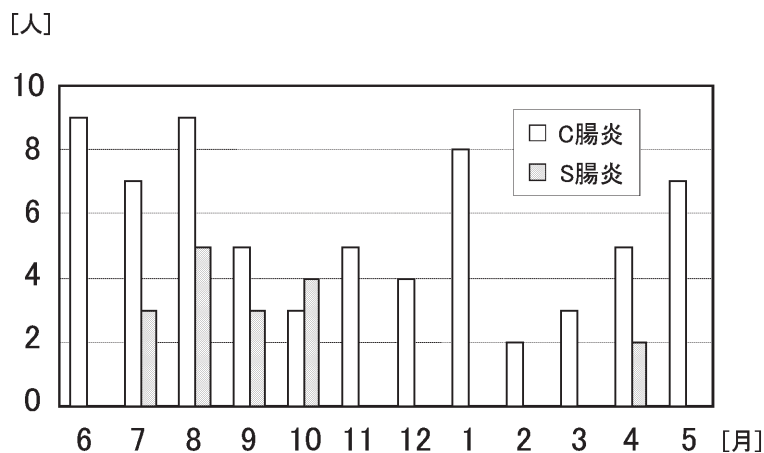
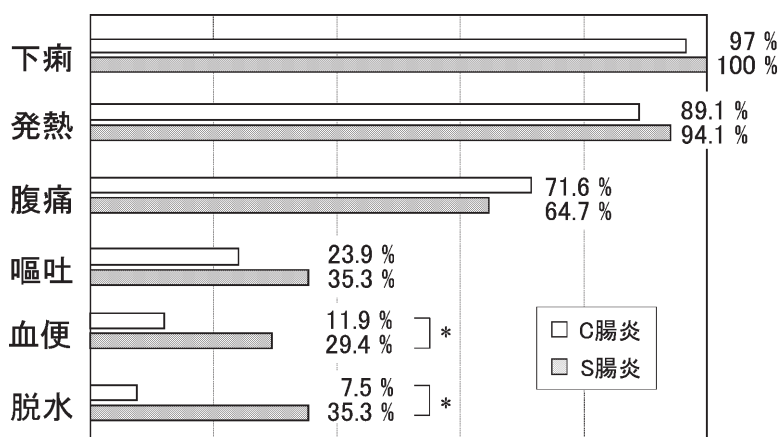


図 2 月別患者数



* p < 0.05

図 3 臨床症状の発現頻度

炎はより若年層に発生しており、両腸炎で患者の年齢分布は異なっていた ($p < 0.01$) (図 1)。患児の平均年齢は、C 腸炎 7.8 ± 4.7 歳、S 腸炎 4.6 ± 3.2 歳であった ($p = 0.013$)。

月別の患者数 (図 2) では、C 腸炎は通年性に発生していたが、夏季に多い傾向を認めた。S 腸炎は 11~3 月の冬季に発生を認めず、両腸炎で発生月の分布は異なっていた ($p = 0.040$)。

2) 症 状

下痢、発熱ともに両腸炎で高頻度に認めた。血便 (C 腸炎 11.9%、S 腸炎 29.4%) および脱水 (C 腸炎 7.5%、S 腸炎 35.3%) の出現率は S 腸炎で高く (各々 $p = 0.023$, 0.027) (図 3)、1 日の最多

下痢回数 (C 腸炎 5.4 ± 3.5 回/日、S 腸炎 8.5 ± 4.4 回/日)、発熱持続日数 (C 腸炎 1.7 ± 1.2 日、S 腸炎 3.1 ± 1.6 日) はいずれも S 腸炎で有意に多かった ($p < 0.01$)。平均最高体温は、C 腸炎 $38.5 \pm 0.8^\circ\text{C}$ 、S 腸炎 $38.9 \pm 0.8^\circ\text{C}$ であった。

C 腸炎 16 例 (23.9%)、S 腸炎 12 例 (70.6%) が入院治療を要した。入院率は S 腸炎で有意に高く ($p < 0.01$)、入院日数も C 腸炎 (7.4 ± 1.5 日) より S 腸炎 (9.0 ± 1.7 日) で有意に長かった ($p = 0.023$)。

3) 急性期血液検査所見

血液検査を施行した 33 例 (C 腸炎 20 例、S 腸炎 13 例) の急性期の白血球数 (C 腸炎 $11,010 \pm$

表 1 *Campylobacter* の MIC 分布 (n=66)

抗菌薬	MIC [$\mu\text{g/ml}$]															
	≤ 0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1,024	>1,024
EM			1	19	23	16	6	1								
CAM				3	20	25	11	5	2							
AZM	3	22	29	7	5											
FOM								1	5	19	17	8	4	1		11
NFLX	2	14	14	9	2						4	1		20		
CPFX	23	11	6	1							25					

太字は耐性株

表 2 *Campylobacter* の薬剤耐性率

抗菌薬	Break point	耐性率 [%]		
		<i>C. jejuni</i> (n=57)	<i>C. coli</i> (n=9)	all
EM	≥ 8	1.8	0	1.5
CAM	≥ 8	5.3	44.4	10.6
AZM	≥ 8	0	0	0
FOM	≥ 256	26.3	11.1	24.2
NFLX	≥ 16	40.3	22.2	37.9
CPFX	≥ 4	40.3	22.2	37.9

4,586/ μl , S 腸炎 10,600 \pm 4,133/ μl), および CRP (C 腸炎 3.2 \pm 2.6 mg/dl, S 腸炎 4.4 \pm 3.5 mg/dl) に差は認めなかった. S 腸炎において肝機能障害を 2 例に認めたが, 退院時には改善した. S 腸炎の 1 例は血液培養陽性であった.

4) 原因食品

C 腸炎の原因として推定された食品は, 加熱不十分または非加熱の鶏肉 9 例, 非加熱の魚介類 9 例, 非加熱の牛レバー 4 例, その他 17 例, 不明 28 例であった.

S 腸炎の原因として推定された食品は, 生卵 6 例, 加熱不十分な肉類 5 例, 不明 6 例であった.

5) 治療と転帰

C 腸炎の 57 例, S 腸炎の 15 例で FOM を第一選択薬として治療を行った. 外来治療例はすべて内服投与であったが, 入院例の急性期は全例経静脈的に投与した. C 腸炎の 11 例では, 菌判明後 EM 内服に変更した. 便培養の再検を行った 61 例 (C 腸炎 45 例, S 腸炎 16 例) 全例で, 除菌を確認できた. また, これら追跡可能であった症例はすべて後遺症なく治癒した.

2. 細菌学的検討

1) *Campylobacter* の菌種および薬剤感受性

Campylobacter 66 株の菌種は, *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) 57 株 (86%), *Campylobacter coli* (*C. coli*) 9 株であった.

6 種抗菌薬の MIC 分布 (表 1) では, マクロライド系抗菌薬の MIC は比較的低い値であるのに対し, FOM の MIC は高い傾向を示した. また, NFLX と CPFX の MIC は二峰性の分布を示した. AZM については耐性株を認めなかったが, FOM には 24.2%, NFLX, CPFX にはそれぞれ 37.9% が耐性株であった. 菌種別の耐性率 (表 2) は, EM では *C. jejuni* で 1.8%, *C. coli* で 0% であったが, CAM では *C. jejuni* で 5.3%, *C. coli* で 44.4% であった.

2) *Salmonella* の血清型および薬剤感受性

Salmonella 17 株の血清型は O4 群; 4 株, O7 群; 3 株, O9 群; 10 株であった.

7 種抗菌薬の MIC 分布 (表 3) では, MINO にのみ 2 株 (11.8%) が耐性株であったが, その他の抗菌薬には全株が感受性であった.

表 3 *Salmonella* の MIC (n=17)

抗菌薬	MIC [$\mu\text{g/ml}$]								
	≤ 0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	16<
ABPC			1	11	3		2		
CTRX			16	1					
CZOP			16	1					
CMZ			14	1	2				
FOM				15	1	1			
MINO				1	8	6			2
NFLX			16		1				

太字は耐性株

IV. 考 察

Campylobacter と *Salmonella* は、小児の細菌性腸炎の 2 大起因菌である。今回、当院で対象期間中に分離された細菌性腸炎の起因菌は、*Campylobacter* 67 例、*Salmonella* 17 例であり、Vero 毒素産生病原性大腸菌や腸炎ビブリオ等は分離されなかった。平成 11 年のイカ菓子による全国的なサルモネラ感染症の流行³⁾や、平成 17 年夏に江南市で発生したウナギによるサルモネラ集団食中毒などの事例を除くと、当院ではここ数年、分離菌株数で *Campylobacter* が *Salmonella* を凌ぐ傾向が続いている⁴⁾。

C 腸炎および S 腸炎患者の年齢分布や月別発生数は、C 腸炎は通年性に発生するのに対し、S 腸炎は夏季に多く、罹患年齢が低いという従来の報告^{5,6)}と同様であった。S 腸炎が乳幼児に好発する原因としては、乳幼児では防御因子としての胃酸の働きが弱いこと、細胞性免疫が未熟であることが考えられている。

両腸炎の症状を比較すると、有熱期間、最多下痢回数、入院率および入院日数において有意差を認め、S 腸炎の方が概して重症であった。また、血便や脱水の合併も、S 腸炎において有意に多く認められた。急性期の血清 CRP 値は、S 腸炎は C 腸炎より高い傾向にあった。ただし、比較的軽症と考えられた症例は血液検査を行っておらず、この割合が C 腸炎患者に多かったことを考慮すると、全例で血液検査を施行していれば S 腸炎の方が有意に高い CRP 値であった可能性がある。S 腸炎での菌血症の合併は 1 例のみであったが、過去

の報告では 10~30% 程度の高い合併率が知られている^{3,5,7)}。ほかに、肝・腎障害、骨髄炎、関節炎など腸管外合併症に留意する必要がある。

Campylobacter の感受性試験に用いた E test は、従来のディスク拡散法と比較すると安定した濃度勾配を示すため、培養時間の長い菌や栄養要求の厳しい菌にも対応できる。本邦での普及率は高くないが、*Campylobacter* のように微好気条件下での長時間の培養を要する菌での正確な MIC 測定のためには、最適の方法と考えられる。NCCLS では腸内細菌に対するマクロライド系抗菌薬の判定基準 MIC (ブレイクポイント) を設定していないため、われわれは EM, CAM, AZM についてはブドウ球菌のカテゴリーを使用して耐性を判定した。報告によりブレイクポイントの設定はさまざまであり、判定基準の統一が望まれる。

Campylobacter の EM 耐性率は 2% であり、これまでの報告^{8,9)}での 2~6% という値と同程度であった。マクロライド系抗菌薬での耐性率はそれほど高くなく、現時点で耐性株の増加は認められていない。また、菌種により EM 耐性率に差があるとする報告もある。高山らの報告⁸⁾では *C. jejuni* 0%, *C. coli* 62.5%, Gupta らの報告¹⁰⁾では *C. jejuni* 2%, *C. coli* 8% と、いずれも *C. coli* で EM 耐性率が高い傾向を示している。今回の検討では *C. coli* の EM 耐性率は 0% であった。*C. coli* の分離菌株数が少ないため、今後さらに多くの菌株を用いての検討が必要と考えられる。

一方、*Campylobacter* に対するニューキノロン系抗菌薬の耐性率増加は、世界的に問題となっている。1980 年代には数%であったニューキノロン

系抗菌薬への耐性率は、近年では20～30%まで増加しており^{11,12)}、本邦でも1990年初頭には3%程度であった耐性率が、現在では約30%に至ると報告されている^{1,13)}。今回の検討でも、CPFX, NFLXのMIC分布は二峰性を示し、耐性率は38%に上った。ニューキノロン系抗菌薬の耐性率増加の要因として、以下の2点が考えられる。一つは、成人領域においてはニューキノロン系抗菌薬が細菌性腸炎の第一選択薬となることが多く、使用頻度が高いことが挙げられる。実際、ニューキノロン系抗菌薬を使用することにより、*Campylobacter*にone-point mutationが生じることが知られている^{14,15)}。また、*Campylobacter*が分布する家禽類の飼料にニューキノロン系抗菌薬が添加されている¹⁶⁾ことも寄与すると考えられる。小児においては、細菌性腸炎の第一選択薬としてFOMが広く使用されているが、今回の*Campylobacter*でのFOMのMICは比較的高く、その耐性率は24%であった。国内からの他の報告^{13,17)}においても、40%を超える耐性率を問題としているものが散見される。個々の症例を総合的に評価して抗菌薬を使用するとともに、耐性株の動向を監視していく必要がある。

*Salmonella*分離株の血清型は、O9群が10株(59%)と最多であり、世界的動向と一致した。今回の検討では、血清型による症状や薬剤感受性の大きな差は認めていない。MINOにのみ12%が耐性株であり、他の抗菌薬には全株が感受性であった。1999, 2000年の当院での成績では、ABPC耐性株(中間も含む)が3%、MINO耐性株(中間も含む)が15%⁴⁾であった。MICの分布や耐性率に大きな変化は認めておらず、*Salmonella*の薬剤感受性は概して良好といえる。しかし、*Salmonella*の大半を占める*S. Enteritidis*の一部に、ナリジクス酸耐性でニューキノロン系薬剤低感受性株が認められることが報告されている^{18,19)}。世界的には、多剤耐性*S. Typhimurium* DT 104の増加²⁰⁾が問題となっており、わが国においても1990年代以降は家畜からの分離が増加している。さらに、米国では*S. Newport*の一部にセフェム系抗菌薬に対する耐性株が出現しており、本邦でもその分離が報告された²¹⁾。これら耐性株の今後

の動向に注意する必要がある。

ま と め

カンピロバクター腸炎は通年性に全年齢層で発生したのに対し、サルモネラ腸炎は夏季に多く低年齢での発生が多かった。また、サルモネラ腸炎はカンピロバクター腸炎より概して重症であった。*Campylobacter*は、マクロライド系抗菌薬の感受性は良好であったが、FOMには24%、NFLX, CPFXにはそれぞれ38%が耐性株であった。*Salmonella*では、MINOにのみ12%が耐性株であった。両細菌における抗菌薬感受性の今後の動向に注意する必要がある。

謝辞：本研究に協力していただいた当院臨床検査科、舟橋恵二先生、中根一匡先生、柴田康孝先生に深謝致します。

本論分の要旨は、第37回日本小児感染症学会(2005年11月、津市)において発表した。

文 献

- 1) 甲斐明美, 他: 化学療法の領域 21: 529-536, 2005
- 2) 泉谷秀昌, 他: 化学療法の領域 21: 509-515, 2005
- 3) 秋元史帆, 他: 小児科 41: 2317-2322, 2000
- 4) 牛垣真由美, 他: 医学検査 50: 808-812, 2001
- 5) 松永健司, 他: 小児感染免疫 16: 275-280, 2004
- 6) 宮地辰雄, 他: 小児科臨床 41: 2357-2362, 1988
- 7) 吉川賢二, 他: 小児保健研究 57: 565-568, 1998
- 8) 高山貞男, 他: 感染症学雑誌 79: 169-175, 2005
- 9) Jain D, et al: Trans R Soc Trop Med Hyg 99: 207-214, 2005
- 10) Gupta A, et al: Emerg Infect Dis 10: 1102-1109, 2004
- 11) Gaudreau C, et al: Antimicrob Agents Chemother 47: 2027-2029, 2003
- 12) Krausse R, et al: Antimicrob Agents Chemother 47: 2946-2950, 2003
- 13) 小花光夫, 他: 感染症学雑誌 76: 355-368, 2002
- 14) Charvalos E, et al: J Clin Lab Anal 10: 129-133, 1996
- 15) Alonso R: Antimicrob Agents Chemother 48: 4886-4888, 2004

- 16) Aarestrup FM, et al : Antimicrob Agents Chemother 41 : 2244-2250, 1997
- 17) 中川友紀子, 他 : 小児感染免疫 16 : 97, 2004
- 18) Molbak K, et al : Emerg Infect Dis 8 : 514-515, 2002
- 19) Rodriguez-Avial I, et al : Diagn Microbiol Infect Dis 52 : 261-264, 2005
- 20) Helms M, et al : Emerg Infect Dis 11 : 859-867, 2005
- 21) 石畝 史, 他 : 感染症学雑誌 78 : 989-990, 2004

(受付 : 2005 年 12 月 26 日, 受理 : 2006 年 3 月 6 日)

* * *