

原著

Salmonella enteritidis による急性脳症の1女児例*石川 順^{1,2)} 山室 美穂¹⁾ 外川 正生¹⁾ 塩見 正司¹⁾

要旨 *Salmonella enteritidis* による脳症は日本からの報告が多く、多くは生卵を介した食中毒が原因である。同菌による急性脳症の症例を報告する。症例は9歳女児。生卵をかけたご飯を食べた翌朝から発熱、腹痛、下痢、夜に意識障害をきたし入院。入院時 WBC 13,760/ μ l, CRP 15.5 mg/dl, 血清 IL-6 1,355 pg/ml, 髄液 IL-6 455 pg/ml, フェリチン 4,658 ng/ml。便培養にて *S. enteritidis* を検出したが、血液・髄液培養陰性だった。抗菌薬、ステロイドパルス療法を開始したが、翌朝全身けいれん後、昏睡となり、人工呼吸、脳圧モニター、脳低温療法など行った。脳浮腫は進行性に悪化し、急性腎不全、横紋筋融解症も合併し、約2週間後に臨床的脳死となり、3カ月後に死亡した。サルモネラ感染では、予後不良な急性脳症をきたすことがあるため、小児に対する生卵摂食の危険性を再認識する必要がある。

はじめに

サルモネラは日本では腸炎ビブリオやカンピロバクターと並んで食中毒の原因菌となりやすい。多くは加熱不十分な卵などの食品の摂食、もしくは爬虫類との接触から6~48時間後に発熱、嘔吐、下痢を主訴に発症する。ほとんどが自然軽快し、脱水の管理のみ行われることの多い疾患であるが、まれに中枢神経合併症をきたすことが報告され、特に卵に由来する *Salmonella enteritidis* が原因菌として報告が多い。今回、*S. enteritidis* による急性脳症の死亡例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例：9歳、女児。

主訴：意識障害。

家族歴：患児と同じ食器で後日食事をした妹も患児の発症2日後に同一ファージタイプのサルモネラ腸炎を発症した。

既往歴：肥満を認めるも、易感染性なし、アレルギー歴なし。

現病歴：生卵の卵かけご飯を発症前日の夜に摂食。翌朝より5~6回の嘔吐と水様性下痢、腹痛が出現した。20時には立位可能ながら便失禁、意識障害を認めたため近医を受診。顔色不良で、開眼するが焦点が合わず、著明な脱水と CRP 14 mg/

* Acute encephalopathy caused by *Salmonella enteritidis* in a 9-year-old girl

Key words：急性脳症，サルモネラ腸炎，サイトカイン

1) 大阪市立総合医療センター小児救急科 Junichi Ishikawa, Miho Yamamuro, Masao Togawa, Masashi Shiomi

2) 現 神奈川県立こども医療センター感染免疫科

〔〒 232-8555 横浜市南区六ッ川 2-138-4〕

表 入院時検査結果

TP	7.5 g/dl	WBC	13,760/ μ l	髄液	
Alb	4.4 g/dl	Neut	88.6%	細胞	1/ μ l
BUN	31.6 mg/dl	Lymph	6.8%	単核%	100%
Cre	0.89 mg/dl	Mono	4.4%	多核%	0%
UA	8.1 mg/dl	Eos	0.1%	蛋白	22 mg/dl
T-Bil	0.6 mg/dl	Baso	0.1%	糖	72 mg/dl
AST	26 IU/l	RBC	525 万/ μ l	IL-6	455.7 pg/ml
ALT	21 IU/l	Hgb	15.1 g/dl	動脈血 (room air)	
ALP	737 IU/l	Hct	44.3%	pH	7.446
LDH	251 IU/l	Plt	31.2 万/ μ l	pCO ₂	25.6 mmHg
LAP	79 IU/l	Na	132 mEq/l	pO ₂	75.4 mmHg
Ch-E	407 IU/l	K	3.7 mEq/l	HCO ₃ ⁻	17.3 mmol/l
γ -GTP	23 IU/l	Cl	97 mEq/l	BE	-4.6 mmol/l
CK	59 IU/l	Ca	8.9 mg/dl		
Amy	44 IU/l	血糖	101 mg/dl		
NH ₃	26 μ g/dl	Fbg	491 mg/dl		
CRP	15.52 mg/dl	FDP	21.2 μ g/ml		
浸透圧	272 mOs/l	乳酸	15 mg/dl		
血中ケトン	115 mmol/l				
IL-6	1,355 pg/ml				

dl と炎症所見高値が認められ、深夜に当院救急搬送となった。

入院時現症：身長 138 cm，体重不明（普段は約 55 kg），体温 38.2°C，意識 GCS 4-2-5，瞳孔 3.5 mm/3.5 mm，対光反射正常，呼吸数 30 回/分，呼吸音清，SpO₂ 96% (room air)，血圧 96/50 mmHg，脈拍 153 回/分，Capillary Refilling Time 2 秒，項部硬直なし，舌は乾燥，著しい脱水が認められた。

入院時検査結果：好中球優位の白血球数の軽度上昇と CRP 値の上昇を認めた。尿素窒素と血清クレアチニンの上昇を認め，脱水と軽度の腎機能障害が疑われた。Na 132 mEq/l と軽度低下していた（表）。その他の生化学検査に異常値は認めなかった。後日測定した血清中と髄液中の interleukin 6 値 (IL-6) の著明な上昇を認めた。エンドトキシンおよび他の炎症性サイトカインは測定していない。尿培養と便培養から *S. enteritidis* (ファージ 1) を検出したが，血液培養と髄液培養は陰性であった。尿の有機酸分析では先天性代謝異常症を示唆する所見はなかった。

入院後経過：入院時の頭部 CT では明らかな異常を認めなかった（図 1）が，意識障害が強いため，感染性腸炎に敗血症性ショックを合併してい

ると考え，全身管理目的で集中治療室入室のうえ，高張性輸液を 100 ml/h で補液しながら，抗菌薬投与（セフトリアキソン 4 g/日，ホスホマイシン 4 g/日）とステロイドパルス療法を開始した。入院 8 時間後，全身間代性けいれんが出現したが，ミダゾラムにより鎮座した。頭部 CT では軽度脳浮腫を認め，意識障害の遷延から急性脳症と診断し，気管内挿管，人工呼吸管理下にペントバルビタールによるバルビタール療法を開始した。頭蓋内圧 (ICP) モニター下に低体温療法 (34.5°C)，浸透圧利尿剤を用い，ICP の管理に努めた。第 2 病日の夕方頃には DIC (血小板 2.2 万/ μ l，FDP 57.6 μ g/ml，PT% 33.8%)，急性腎不全 (最大 BUN 57.8 mg/dl，血清クレアチニン 3.92 mg/dl：第 5 病日)，尿細管障害 (尿 β 2 ミクログロブリン 22.46 mg/l，尿 NAG 45.7 IU/l)，肝機能障害 (最大 AST 1,556 IU/l，ALT 1,137 IU/l：第 5 病日)，横紋筋融解症 (最大 CK 61,980 IU/l：第 5 病日，尿中ミオグロビン 290,000 ng/ml) など多臓器不全の状態に陥った。血球貪食症候群の合併が疑われる貧血 (9.4 g/dl)，血小板減少 (5.4 万/ μ l)，フェリチン上昇 (4,658 ng/ml：第 3 病日)，可溶性 IL-2 レセプターの上昇 (3,470 U/ml：第 3 病日) なども認められた。DIC

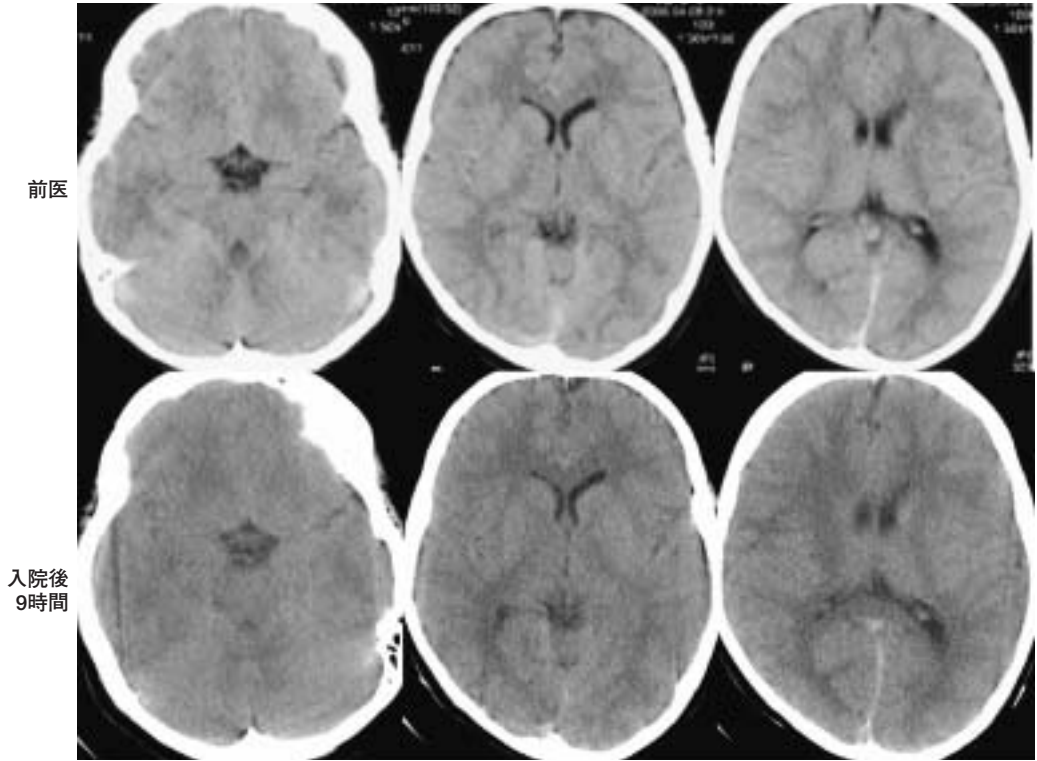


図 1 前医ならびに入院後頭部 CT

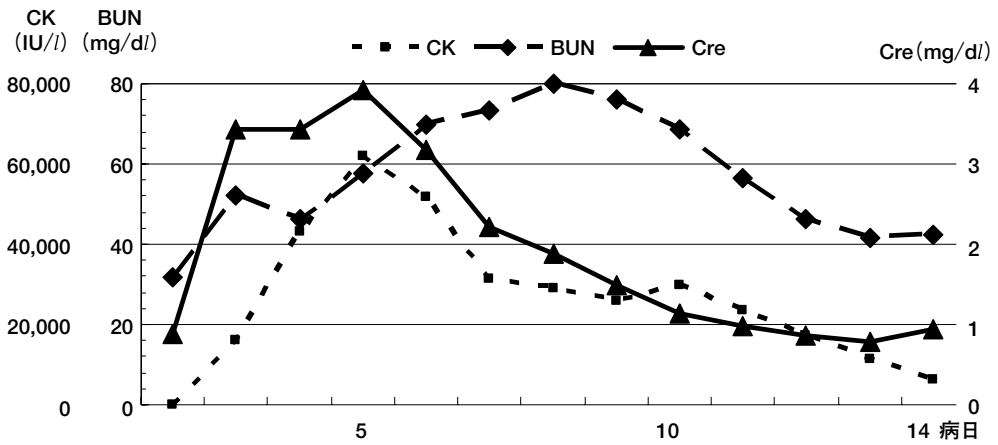


図 2 検査値の推移

に対して ATIII 製剤やメシル酸ガベキサートを併用した。腎不全に対して、血液透析は行っていない。多臓器不全の状態からは数日で脱することができたが (図 2)、ICP は徐々に上昇していき、第 8 病日以降、正常上限の 20 cmH₂O を超え、コントロー

ル困難であった。脳灌流圧も ICP 上昇に伴い低下していったが、カテコラミンサポートなどにより 45 cmH₂O 以上を保つようにした。ICP モニターは第 17 病日に抜去した。

下痢症状については第 5 病日から便性の改善を

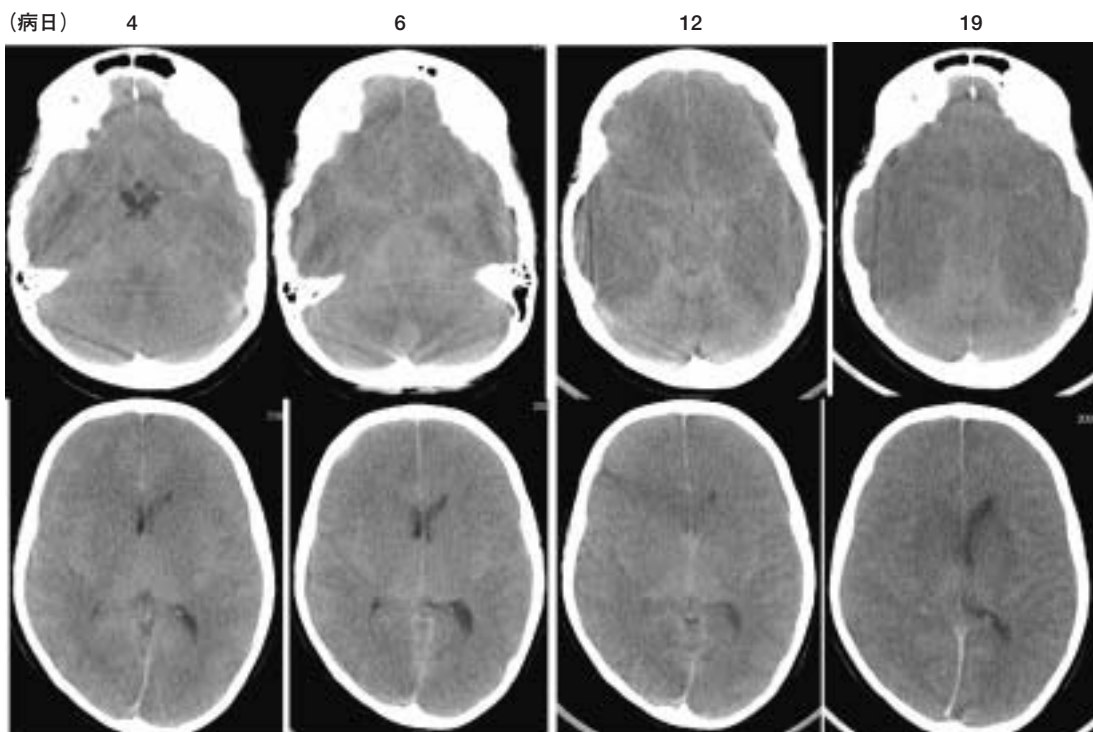


図 3 頭部 CT の推移

認めた。第 10 病日と第 12 病日の便培養はともに *S. enteritidis* は陰性であり、常在菌と MRSA を認めた。

第 17 病日から尿量の増加があり、ICP 増加に伴う中枢性尿崩症と判断され、バゾプレシン点鼻を適宜使用することで尿量の調節を行った。第 19 病日に血圧低下、瞳孔散大、対光反射の消失あり、頭部 CT で脳幹周囲槽の消失を認め、脳波の平坦化もあることから、臨床的に脳死状態であると判断された (図 3)。第 31 病日と第 42 病日にも頭部 CT を撮影したが、所見に大きな変化は認めなかった。自発呼吸はなく、長期人工呼吸管理が必要であることが予測されたために、気管切開を行ったうえで一般病棟に転棟し、人工呼吸管理下に緩和的に経過を観察した。無気肺の合併に対しては気管ファイバーを用いて吸痰しながら管理を行い、肺炎などの合併はなかった。無気肺は徐々に広がり、呼吸不全が進行し、約 3 カ月後に永眠された。

患児の妹は患児発症の 2 日後から嘔吐と緑色下痢を認めた。患児が卵かけご飯を食べた茶碗を使っ

て食事をしており、サルモネラ感染症が疑われ、近医にてホスホマイシン内服薬を処方され、2 日の経過で軽快した。便培養から *S. enteritidis* (ファージ 1) を検出した。意識障害などは出現しなかった。

II. 考 察

サルモネラ脳症の臨床的な特徴は南らが次の 4 点にまとめている¹⁾。① 消化器症状発現から短時間で中枢神経症状を呈する。② 入院時検査で CRP 上昇、プロトロンビン時間低下、BUN 上昇、低 Na 血症を認める。③ 尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン、NAG の高値があり、尿細管障害が合併する。④ 血清、髄液中で主に炎症性サイトカイン・ケモカインが上昇する。自験例では①の発症時間については第 1 病日の朝から嘔吐が始まり、夕方には意識障害が起こっていることから短時間で中枢神経症状を呈した。②の入院時検査値については CRP、プロトロンビン時間、BUN、Na はすべて合致した。③の尿細管障害も認めた。④の炎症性サイト

カインは IL-6 の異常高値を認めた。以上の点から自験例は南らの報告しているサルモネラ脳症の特徴をすべて認めた。南らの急性脳症 5 症例の報告では死亡 1 例、重度後遺症 1 例である。

自験例では脳症に加えて腎不全、肝機能障害、横紋筋融解症、DIC、血球貪食症候群（疑い）を合併した。腎不全や肝機能障害は報告例が散見され^{2~4)}、サルモネラ感染症に横紋筋融解症を合併した報告もある^{2,5)}。尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン上昇例の報告が多いことから、サルモネラによる急性脳症発症の際に血中サイトカインが上昇している可能性が高い。血中サイトカインが上昇することから DIC、血球貪食症候群は起こり得る合併症とであるが、検索した限りではサルモネラ感染症に血球貪食症候群合併の報告は 1 例のみであった⁶⁾。本症例では脳以外の多臓器不全は集中治療により改善を認め、ICP モニタリングを行いながら軽度脳低温療法などで脳浮腫の改善を目指したが、ICP のコントロールが困難であり、脳死状態となった。患児が重症化した要因として治療開始が初診から半日程度かかったことと、ICP が十分にコントロールできなかつたことが考えられる。

サルモネラ感染症、特に *S. enteritidis* に急性脳症を合併した症例は報告例が多い^{1,5,7~16)}。非チフス性サルモネラ感染症に急性脳症を合併する頻度は正確にはわかっていないが、Arii らは 0.13% と報告している¹⁷⁾。日本では諸外国に比べて普段の食生活で生卵を食べる機会が多い。鶏の汚染による卵由来の *S. enteritidis* 感染症は 1980 年代末から世界各国で死亡例を含めて著増しており、各国は対策を実施し日本も含め 2000 年以降は減少傾向にある。アメリカでは小児の生卵摂取を中止するように呼びかけ、レストラン、ホテルなどでは滅菌していない生卵の提供は禁止されている州もある。自験例でも原因食と思われる生卵を卵かけご飯として食べたことがわかつたのは第 3 病日であり、残った卵の培養検査は実施できなかった。詳細な問診の重要性を痛感したとともに、小児が生卵を食べることの危険性を再認識した。

サルモネラ脳症の発症機序に関してはサイトカインの関与や菌体内毒素の関与も推測されているが、正確なことはわかっていない。患児に易感染

性を疑わせるエピソードはなく、けいれんの既往もない。また、尿の有機酸スクリーニングでも異常なく、先天性代謝異常に伴う急性脳症である可能性は低い。一般に販売されている卵を生食したことが発症の原因であると考えられ、同一原因と思われる患児の妹の腸炎は意識障害を合併せずに軽快していることから、*S. enteritidis* そのものが急性脳症を引き起こす特殊な菌であった可能性は低い。ただし、最初に入った菌量は患児より妹が明らかに少なかったことは推測される。このことから血中サイトカインの上昇を引き起こす未知の菌体内毒素がサルモネラによる急性脳症に関与している可能性は否定できない。

III. 結 語

まれではあるが、サルモネラ感染に伴い、予後不良な急性脳症をきたすことがある。何らかの原因毒素が存在する可能性があり、今後の検索が必要である。小児に対する生卵摂取の危険性を改めて認識する必要がある。

文 献

- 1) 南 弘一, 他: 非チフス性サルモネラ腸炎に伴う急性脳症の検討. 小児感染免疫 13: 342-346, 2001
- 2) Nakahata T, et al: Acute renal failure with encephalopathy following *Salmonella enteritidis* infection. *Pediatr Nephrol* 21: 1209-1210, 2006
- 3) Pramoolsinsap C, et al: *Salmonella* hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 13: 745-750, 1998
- 4) 川勝秀一, 他: サルモネラ感染症に伴う急性腎不全. 小児内科 32: 884-886, 2000
- 5) 宮林 寛, 他: サルモネラ脳症に横紋筋融解症を併発した 1 例. 脳と発達 34: 517-522, 2002
- 6) Stephan JL, et al: Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 40: 1285-1292, 2001
- 7) Arii J, et al: Acute encephalopathy associated with nontyphoidal salmonellosis. *J Child Neurol* 16: 539-540, 2001
- 8) Daras M, et al: *Salmonella choleraesuis* encephalopathy. *N Y State J Med* 80: 1606-1607, 1980
- 9) Martin K, et al: Encephalopathy associated with *Salmonella enteritidis* infection. *Scand J Infect Dis*

- 26 : 486-488, 1994
- 10) 井手義顕, 他 : サルモネラ腸炎に急性脳症を合併した 2 幼児例. 神奈川医学会雑誌 30 : 7-11, 2003
 - 11) 高橋 健, 他 : 病原性大腸菌 ; 特に O157 を中心に 最近 2 年間に経験したサルモネラ及びキャンピロバクター感染症について. 小児科臨床 50 : 1883-1886, 1997
 - 12) 今村真理, 他 : 2003 年夏季に鹿児島市で散発したサルモネラ脳症の 3 幼児例. 小児科臨床 59 : 917-923, 2006
 - 13) 秋場伴晴, 他 : 急性脳症を呈した *Salmonella enteritidis* 感染症の 1 小児例. 小児科臨床 57 : 2127-2130, 2004
 - 14) 小林昌和, 他 : 小児の脳炎・脳症など重症急性神経系疾患の疫学調査 和歌山全県下病院小児科 16 施設の 4 年間の共同調査. 小児感染免疫 11 : 341-345, 1999
 - 15) 村木敬行, 他 : 神経症状・腎機能障害を伴った非チフス性サルモネラ腸炎. 岐阜市民病院年報 : 60-62, 2002
 - 16) 竹内直子, 他 : サルモネラ感染症. 小児科 43 : 305-312, 2002
 - 17) Arii J, et al : Clinical and pathologic characteristics of nontyphoidal salmonella encephalopathy. Neurology 58 : 1641-1645, 2002

(受付 : 2008 年 2 月 6 日, 受理 : 2009 年 5 月 19 日)

* * *