

## 原著

# *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

新妻 隆 広<sup>1)</sup> 大日方 薫<sup>1,2)</sup> 松永 展 明<sup>1)</sup>  
鎌田 彩 子<sup>1)</sup> 木下 恵 司<sup>1)</sup>

**要旨** *Y. pseudotuberculosis* (*Y. pstb*) は胃腸炎のみならず急性間質性腎炎、川崎病症状など、多彩な臨床症状を呈する。今回 *Y. pstb* 感染によって異なる臨床像を呈した姉弟例を経験した。5歳の弟は発熱・腹痛・水様下痢に加え、軽度意識障害がみられ入院。急性脳症および非乏尿性腎不全の合併を認めた。7歳の姉は川崎病主要5症状を認めしたが、ガンマグロブリン投与は行わず抗菌薬のみで軽快した。腹部超音波検査では姉の回腸末端部にリンパ節腫脹像が描出された。姉弟とも便中より *Y. pstb* が分離培養され、*Y. pstb* 血清抗体の有意な上昇を認めた。

## はじめに

*Yersinia pseudotuberculosis* (*Y. pstb*) は腸内細菌科のグラム陰性菌である。*Y. pstb* 感染症の臨床像から①胃腸炎型、②回盲部病変型(終末回腸炎・腸間膜リンパ節炎・虫垂炎型)、③結節性紅斑型、④関節炎型、⑤敗血症型の5病型に分類される<sup>1,2)</sup>。日本での *Y. pstb* 感染症は大半が胃腸炎型であり、関節炎型はまれである。発症年齢は平均5.7歳、1~2歳にピークを認める<sup>2)</sup>。*Y. pstb* は経口的に腸管内に侵入し、腸間膜リンパ節で増殖した菌体から、スーパー抗原活性をもつ外毒素である *Yersinia* 関連マイトジェン (YPM) が産生される。YPM は T 細胞を過剰に活性化して、炎症性サイトカイン産生を亢進させ、川崎病症状、急性間質性腎炎をきたす。今回、同時期に *Y. pstb* に感染し、弟が急性脳症・腎不全、姉が川崎病と、それぞれ

異なる病像を呈した姉弟を経験した。

## I. 症例提示

### 1. 症例1(弟)：5歳・男児

主訴は発熱、せん妄。既往歴に熱性けいれんがあり、腎疾患はなかった。5~6年前より湧水を飲料水として使用していた。1カ月前に左上腕骨外顆骨折をきたし、Kirshner wire が挿入された。家族歴は姉(7歳；症例2)と二人姉弟。両親は無症状だった。現病歴は平成19年3月28日(第1病日)より39℃の発熱と腹痛が出現。4月1日に水様下痢が頻回となり、翌2日にはせん妄状態となったため入院となった。第6病日の入院時現症は体温40.4℃、意識状態はJCS 10-Rで、無欲様顔貌だった。眼球結膜充血はなかったが、莓舌、咽頭発赤を認めた。腹部では腸雑音が低下し、全体に圧痛があったが、腫瘍は触知しなかった。血

**Key words** : *Y. pseudotuberculosis*, 急性腎不全, 川崎病急性脳症, 抗 YPM 抗体

1) 越谷市立病院小児科

〔〒343-8577 越谷市東越谷10-47-1〕

2) 順天堂大学医学部附属浦安病院小児科

液検査では、CRP 13.99 mg/dl と強い炎症所見を認め、血清中 BUN 16.7 mg/dl, Crn 0.7 mg/dl (表 1)、髄液細胞数は 14/3  $\mu$ l であった。腹部超音波検査では、回盲部病変は認めなかった。細菌性腸炎、菌血症を考え、ceftriaxone 投与を開始した(図 1)。しかし、第 8 病日に血清 BUN 51.4 mg/dl, クレアチニン 2.7 mg/dl, シスタチン C 3.23 mg/dl (基準値上限 1.18 mg/l) と明らかな上昇を認めた。血清 Na 131 mEq/l, K 3.4 mEq/l であり、尿検査では、比重 1.019, pH 5.5, 蛋白 2+, 尿沈渣は、

赤血球 1~4/HPF, 白血球 50~99/HPF, 硝子・顆粒円柱を認めた。また尿中 Na 101 mEq/l, クレアチニン 102.1 mEq/l, 尿浸透圧 525mOsm/l であり, FENa 2%, renal failure index 2.7, 尿中  $\alpha$ 1-ミクログロブリン 192.1 mg/l (基準値 5~30 mg/l), NAG 36.8 U/l (基準値 7 U/l 以下) と上昇していた。尿量は 1,000 ml/日程度あったため、尿管障害による非乏尿性急性腎不全と考えられた。腎不全経過中の血圧は収縮期圧 100~110 mmHg であり、腎機能障害は体液管理により次第に改善した。第 10 病日には意識清明となったが、脳波上、4~7 Hz の  $\theta$  波をびまん性に認め、後頭葉には 2~3 Hz の  $\delta$  波が混入し、徐波主体の基礎波であった。第 42 病日に脳波は正常化した。頭部 MRI 検査は Kirshner wire が残存していたため、施行できなかった。便培養より *Y. pstb* が分離同定され、*Y. pstb* 血清凝集素価 (Yp 5a) は第 10 病日に 1:320 倍に上昇していたが、第 36 病日には 1:160 倍となった。抗 YPM 抗体価 (ELISA 法) は第 11 病日に 0.326, 第 36 病日には 1.782 と有意に上昇した。第 11 病日における血清サイトカインは IL-6 23.6 pg/ml (基準値 <9.7 pg/ml), IFN- $\gamma$  0.00 IU/ml (基準値 <0.8 IU/ml), TNF- $\alpha$  13.6 pg/ml (基準値 8.1 pg/ml) であり、IL-6, TNF- $\alpha$  が軽度上

表 1 入院時検査所見

	5 歳 弟	7 歳 姉
WBC (/ $\mu$ l)	10,000	12,400
Hb (g/dl)	12.2	12.4
Plt (/ $\mu$ l)	18.5 $\times$ 10 <sup>4</sup>	26.1 $\times$ 10 <sup>4</sup>
Na (mEq/l)	130	136
K (mEq/l)	4.0	4.2
Cl (mEq/l)	95	101
CRP (mg/dl)	13.99	3.16
BUN (mg/dl)	16.7	9.1
Crn (mg/dl)	0.7	0.3
血液培養	陰性	陰性
便培養	<i>Y. pstb</i>	<i>Y. pstb</i>

*Y. pstb* : *Yersinia pseudotuberculosis* 血清型 5a

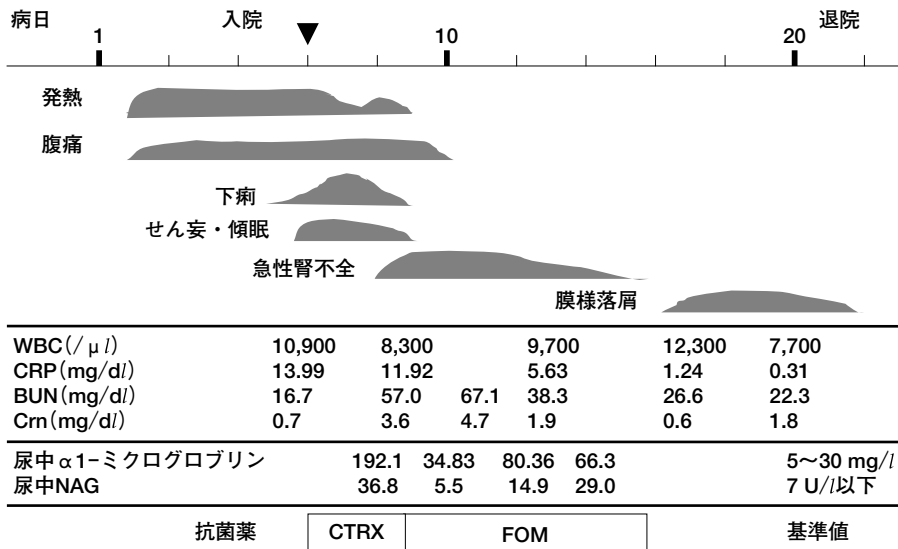


図 1 症例 1 の経過

CTR: ceftriaxone, FOM: fosfomycin

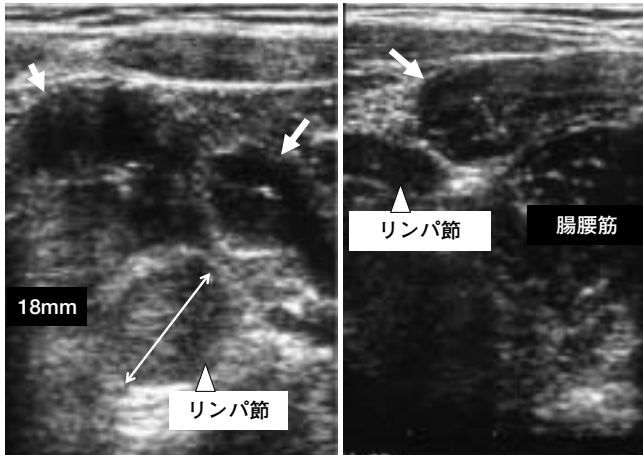


図 2 症例 2 の腹部超音波像 (第 5 病日)  
 ↑: 壁が肥厚し内腔の狭小化した回腸末端。  
 △: 回盲部リンパ節腫大あり。

昇していた。血清 IL-6, IFN- $\gamma$  は EASIA kit (バイオソース社), TNF- $\alpha$  は RIA kit (バイオソース社) を用いて測定した。第 16 病日には両手指先端から膜様落屑が出現した。第 10 病日の心臓超音波検査では、冠動脈病変は認めず、以後 4 回の心臓超音波検査でも異常はなかった。神経学的後遺症は認めなかった。

## 2. 症例 2 (姉): 7 歳・女児

主訴は発熱, 発疹, 苺舌, 眼球結膜充血, 家族歴は弟が急性腎不全で入院中だった。

既往歴では弟と同様に 5~6 年前より湧水を日常飲料水としていた。現病歴は, 弟の発症 3 日後の 3 月 31 日 (第 1 病日) より 39°C の発熱, 下肢に不定形発疹が出現し, 腹痛と 1 日数回の軟便を認めた。4 月 2 日に苺舌, 4 日には眼球結膜充血を認め, 川崎病疑いにて入院となった。第 5 病日の入院時現症では, 体温 37.9°C, 意識清明, 眼球結膜充血, 苺舌を認めたが, 頸部リンパ節腫大はなかった。腹部所見では腸雑音亢進し, 下腹部に圧痛があったが, 腫瘤は触知されなかった。下肢の発疹を認めたが, 硬性浮腫, 手掌・足底紅斑はなかった。入院時検査所見では, 白血球数 12,400/ $\mu$ l, CRP 3.16 mg/dl と炎症反応の亢進を認めた (表 1)。咽頭の A 群溶連菌抗原は陰性であったが, 便培養から *Y. pstb* を分離同定した。第 5 病日の腹部超音波検査では, 腸管壁が肥厚し, 内腔が狭小化した回腸末端および回盲部リンパ節腫大を描出した (図 2)。入院時の体温は 37.8°C であった

ため, ガンマグロブリン投与は行わず, 第 6 病日から fosfomycin を投与したところ, 腹部症状は軽快した (図 3)。第 9 病日より膜様落屑が出現したが, 心臓超音波検査では急性期・回復期を通じて冠動脈病変は認めなかった。*Y. pstb* 血清凝集素価 (Yp 5a) は第 6 病日 1:40, 第 78 病日 1:160 と 4 倍の上昇があり, 抗 YPM 抗体価は第 8 病日 0.036 から第 84 病日 0.550 へと有意に上昇していた。第 7 病日の血清サイトカイン値は IL-6 22.8 pg/ml, TNF- $\alpha$  13.2 pg/ml と軽度上昇していたが, IFN- $\gamma$  は 0.06 IU/ml であり, 上昇はなかった。

2 例の感染源として疑われた湧水の培養検査では, *Y. pstb* は分離されなかった。

## II. 考 察

日本に存在する *Y. pstb* の多くは, スーパー抗原活性をもつ外毒素 YPM を産生する *ypm* 遺伝子を有する。YPM は MHC クラス II 分子を発現する抗原提示細胞の存在下に V $\beta$ 3, 9, 13.1, 13.2 を発現する T 細胞を選択的に活性化させる<sup>3,4)</sup>。さらに *Y. pstb* 感染症では, 急性期血清中の IL-12, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 など炎症性サイトカインも有意に上昇する。*Y. pstb* 感染症患者では, 胃腸炎症状のみを示す患者に比較して, 腎機能障害などの腸管外合併症をもつ患者では抗 YPM 抗体価が高値であると報告されている<sup>5)</sup>。

*Y. pstb* 感染症は小児の間質性腎炎による急性腎

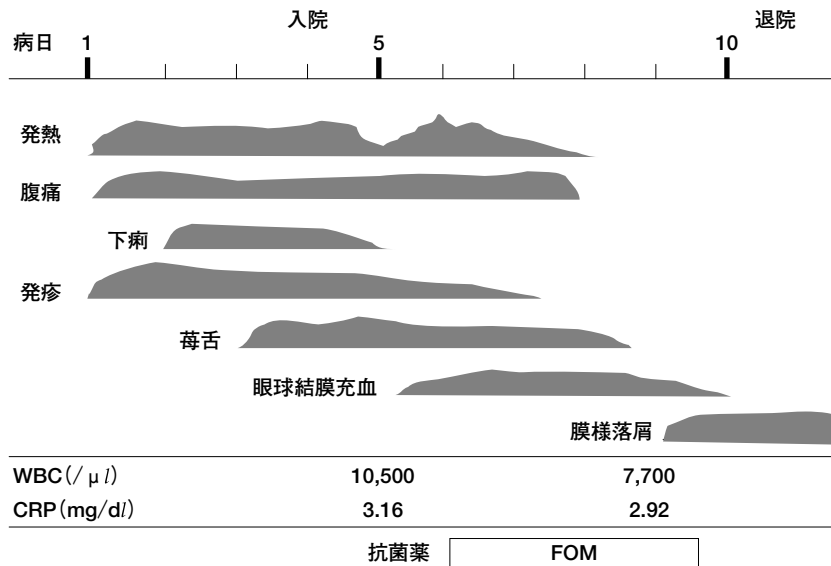


図 3 症例 2 の経過

FOM : fosfomycin

表 2 姉弟例の比較

症例	1 (5歳・弟)	2 (7歳・姉)
臨床症状	発熱・下痢・せん妄 莓舌・膜様落屑	発熱・下痢・発疹 莓舌・膜様落屑 眼球結膜充血
抗 YPM 抗体	0.326 (11 病日) 1.782 (36 病日)	0.036 (8 病日) 0.550 (84 病日)
IL-6	23.6 ↑ (11 病日)	22.8 ↑ (7 病日)
回盲部病変	なし	リンパ節腫大あり
臨床像	急性腎不全, 脳症	川崎病症状

YPM : *Yersinia pseudotuberculosis* mytogen

IL-6 : Interleukin 6

不全の主要病因であり, *Y. pstb* 感染症では急性腎不全が 11~12% に合併する<sup>6)</sup>. 症例 1 (弟) では貧血, 血尿, 血小板減少は認めず, 溶血性尿毒症症候群 (HUS) の合併はなかった. しかし *Y. pstb* 感染症の合併症としてはまれな急性脳症<sup>7)</sup> を発症した. 急性腎不全をきたした *Y. pstb* 感染症では, 腎不全を合併しなかった群に比較し, 意識障害を合併することもあり, 腎機能障害による一過性の中樞神経症状の可能性も考えられる<sup>6)</sup>. 欧米に比

較し, 日本や韓国での *Y. pstb* 感染症による急性腎不全の報告が多い理由は, YPM 産生株が, 日本をはじめ東南アジア, ロシア極東地方に多く分布しているためと考えられている<sup>8)</sup>. YPM はごく微量の蛋白が存在すれば, 十分に T 細胞を活性化できるため, 抗体価の上昇は産生された YPM 量に比例しない. 自験例では姉弟ともに抗 YPM 抗体はペア血清で有意な上昇を認めたことから, YPM 産生によって, 多彩な病像を呈したものと考えられた (表 2).

*Y. pstb* の家族内感染例は従来から報告されているが, 同胞で異なる臓器症状を呈することは少ない. 自験例の姉弟では急性脳症, 腎不全, 川崎病といった胃腸炎以外の合併症を認めたが, 炎症性サイトカインの上昇は軽度であった. 自験 2 例では, 急性期の one point のみの測定であったため, 経過中の変動は不明であり, 病初期の血清サイトカイン値が高値であった可能性は否定できない.

自験 2 例における病像の違いは主に, YPM 自体あるいは YPM によって活性化された T 細胞活性化の程度の差によるものと考えられた. さらに *Y. pstb* 感染による二次的な免疫学的反応があった可能性, 免疫機能成熟度の年齢差による相違が考

えられる<sup>9)</sup>。スーパー抗原に対する CD4・8 陽性 T 細胞は、臍帯血では細胞増殖活性とサイトカイン産生能が未熟であり、年齢により T 細胞機能が発達することが知られている<sup>10)</sup>。

症例 1 では、10 病日の血清凝集素価は 320 倍に上昇していたが、回復期の 36 病日には 160 倍に低下していた。これは抗 YPM 抗体の変動と関連しなかったが、抗 YPM 抗体は ELISA 法で IgG を測定しているのに対して、血清凝集素価は全血清中の抗体を測定しており、IgG や IgM も含まれているためと考えられた。

*Y. pstb* は他の腸内細菌に比較して世代時間が長く、コロニー形成に時間がかかるため培養検査が困難である<sup>11)</sup>。マッコンキー寒天培地による直接平板塗抹培養では 27% の検出率とされ、低温増菌培養を行わないと検出できない場合も多く<sup>12)</sup>、検査には熟練を要する。感染源として疑われた湧水から *Y. pstb* が検出されなかった理由として技術的な問題に加え、姉弟が感染前に飲水した水と、検体となった湧水の採取時期が異なるためと考えられた。

*Yersinia* 感染症の診断には、回盲部病変の存在が重要である。姉は腹部超音波検査にて典型的な回盲部病変を示したため、*Y. pstb* 感染症診断の手がかりになった。姉の *Y. pstb* は検出まで 2 週間以上要し、診断は容易ではなかった。*Y. pstb* が便中から分離培養されなかった場合には、血清 *Yersinia* 凝集素価および抗 YPM 抗体価の測定に

よる診断も考慮される。

謝辞：岡山環境保健センター細菌科 中嶋洋先生 (*Y. pstb* 血清凝集素価測定)、埼玉県立小児医療センター感染・免疫科 大石勉先生 (血清サイトカイン測定)、国立成育医療センター研究所免疫アレルギー研究部免疫療法研究室 阿部淳先生 (抗 YPM 抗体測定) に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 佐藤幸一郎：新小児医学体系年刊版 '91A. 中山書店、東京、1991、143-145
- 2) 武田修明：小児内科 29：1250-1254、1997
- 3) Abe J, et al：J Immunol 151：4183-4188、1993
- 4) Uchiyama T, et al：J Immunol 151：4407-4113、1993
- 5) Abe J, et al：J Clin Invest 99：1828-1830、1997
- 6) 武田修明、他：小児診療 58：197-201、1995
- 7) 関根裕司、他：日本腎不全学会雑誌 24：91-93、2004
- 8) Yoshino K, et al：J Clin Microbiol 33：3356-3358、1995
- 9) 吉光千記、他：小児臨 39：123-126、1986
- 10) Minh DH, et al：東女医大誌 77：716-725、2007
- 11) 丸山 務：メデイヤ・サークル 28：481-493、1983
- 12) Pai CH, et al：J Clin Microbiol 9：712-715、1979

### Sibling cases of the *Yersinia pseudotuberculosis* infection : The younger brother developed acute encephalopathy, renal failure and the older sister presented Kawasaki disease like symptoms

Takahiro NIIZUMA<sup>1)</sup>, Kaoru OBINATA<sup>1,2)</sup>, Nobuaki MATSUNAGA<sup>1)</sup>,  
Ayako KAMATA<sup>1)</sup>, Keiji KINOSHITA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, Koshigaya Municipal Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pediatrics, Juntendo University Urayasu Hospital

*Yersinia Pseudotuberculosis* (*Y. pstb*) causes gastroenteritis and shows various clinical manifestations with acute interstitial nephritis or Kawasaki disease symptoms. We reported the sibling cases who presented different clinical symptoms with *Y. pstb* infection in the same period.

The 5-year-old younger brother was hospitalized because of somnolence as well as fever, abdominal pain and watery diarrhea. After the admission, he was developed acute encephalopathy and non-oliguric renal failure. The 7-year-old older sister showed major 5 symptoms of Kawasaki disease. She was treated with only an antimicrobial agent without gamma globulin administration. The ileal end lymphadenopathy was depicted by abdominal ultrasonography in the older sister. *Y. psstb* was cultured from the feces, and significant elevation of the *Y. psstb* serum antibody was recognized in the sibling.

(受付：2009年10月9日，受理：2010年4月12日)

\* \* \*