

原著

基質特異性拡張型ベータラクタマーゼ産生 *Salmonella* Heidelberg の国内初報告例

上野正浩¹⁾

要旨 *Salmonella enterica* serovar Heidelberg は、北米ではサルモネラ菌属のなかでは食中毒の原因菌として重要視されている。一方、国内での検出数は、近年は年間1~3件で推移している。さらに *S. Heidelberg* の ESBL (Extended-spectrum β -lactamase) 産生菌感染症の臨床報告例は、国内では報告されていない。今回、国内で最初の臨床報告例となる CTX-M-2 型 ESBL 産生の多剤耐性 *S. Heidelberg* を起因菌とした小児の急性胃腸炎症例を経験したので報告する。サルモネラ属菌の病原性は一般的に高く、本症例のように多剤耐性株であれば、ときには治療に難渋することも考えられるため、選択する抗菌薬により配慮する必要があると考える。また今後、サルモネラ属菌の多剤耐性化にもさらに注意していく必要があると思われた。

はじめに

Salmonella enterica serovar Heidelberg は、北米ではサルモネラ菌属のなかでは食中毒の原因菌として重要視されている一方、国内での検出数は近年は年間1~3件で推移している。さらに *S. Heidelberg* の ESBL (Extended-spectrum β -lactamase) 産生菌感染症の臨床報告例は、国内では報告されていない。今回、国内で最初となる CTX-M-2 型 ESBL 産生の多剤耐性 *S. Heidelberg* を起因菌とした小児の急性胃腸炎症例を経験したので報告する。

1. 症 例

症例：3歳，男児。

主訴：発熱，腹痛，血便，下痢。

既往歴：生来健康で，基礎疾患なし。

喫食歴：7月20日夜に近隣の食料品量販店 A で購入したイクラなどの手巻き寿司を家族全員で食した。7月21日夜には近隣の食料品量販店 B で購入したタコの和え物などを家族全員で食した。また，量販店 A で購入した鶏卵を炒り，ハム，きゅうりに春雨を加えた春雨サラダを調理して家族全員で食した。7月22日（発症前日）夜には，前夜の炒り卵入り春雨サラダおよび，鶏ササミ肉（食料品量販店 A で購入した国産鶏のササミ肉を加熱して使用）入りのカレーライスを家族全員で食した。

家族歴：父母，姉，兄の5人家族。姉（7歳）は，7月23日~7月24日まで腹痛および下痢あり。7月29日に便培養施行し陰性であった。兄（5歳）は，7月23日~8月初旬まで腹痛および

Key words : *Salmonella* Heidelberg, 多剤耐性, ESBL, CTX-M-型酵素, サルモネラ腸炎

1) 蓮田一心会病院小児科

〔〒349-0123 蓮田市本町 3-17〕

表 1 初診時検査所見

●血液検査所見		●尿検査 (第5病日)	
血算		定性	
白血球	10,800/mm ³	蛋白	1+
桿状核球	4%	潜血	(-)
分葉核球	82%	ケトン体	3+
リンパ球	11%	沈渣	
単核球	3%	赤血球	1~4/HPF
赤血球	433×10 ⁴ /mm ³	白血球	5~9/HPF
血小板	19.7×10 ⁴ /mm ³	●便培養	
生化学		<i>Salmonella</i> serogroup O4	
CRP	6.83 mg/dl	(CTX-M-2 型 ESBL 産生 <i>Salmonella</i> Heidelberg)	
BUN	9.4 mg/dl		
Cr	0.36 mg/dl		
Na	135 mEq/l		
K	3.8 mEq/l		
Cl	99 mEq/l		



図 1 初診時腹部 X 線 (臥位) (第4病日)

表 2 CTX-M-2 型 ESBL 産生 *Salmonella* Heidelberg

	MIC	判定		MIC	判定
ABPC	>16	R	GM	8	I
PIPC	>64	R	AMK	≤16	S
CEZ	>16	R	MINO	≤4	S
CCL	>16	R	LVFX	≤2	S
CFPN-PI	>2	R	IPM/CS	≤4	S
CTM	>16	R	MEPM	≤4	S
CTX	>16	R	FOM	≤64	S
CPR	>16	R	ST	≤20	S
CAZ	16	I	AZT	>16	R
CPDX	>16	R	SBT/ABPC	>16	R
CTRX	>32	R	SBT/CPZ	32	I
CMZ	≤16	S	CVA/AMPC	≤8	S
FMOX	≤8	S	TAZ/PIPC	≤16	S

下痢あり。7月29日に便培養施行し陰性であった。父も同時期に腹痛があった。

現病歴：平成22年7月23日(第1病日)より下痢、翌日夜より39°C台の発熱を認めた。さらに25日より血便、26日より激しい腹痛が出現したため同日(第4病日)当院に来院した。

初診時現症：体重14.7kg(-0.16SD)、体温39.5°Cで、意識は清明であった。頭頸部および胸部に異常所見を認めなかった。腹部は平坦および軟で、腸グル音亢進、腹部全体に著明な圧痛を認めた。

初診時検査所見：末梢白血球数は軽度上昇および血清CRP値の上昇を認めた。また初診翌日(7月27日)の尿所見では軽度蛋白尿およびケトン尿を認めた(表1)。腹部X線は、ほとんどgaslessであった(図1)。

初診時に採取した便培養から *Salmonella* serogroup O4 が検出された。感受性判定は、栄研化学社製のイノキュレーターΣ192 および DPS MIC192 を使用して行われた(表2)。

菌株は埼玉県衛生研究所にて詳細な解析が行われた。その結果、血清型はO4:r:1,2 *S. Heidelberg* であり、CTX-M-2型ESBL産生の多剤耐性株であることが判明した。なお、CTX-M-2の型別はシーケンスレベルで解析が行われた。

経過 (図2)：当初は高熱、頻回の水様便、血便、激しい腹痛を呈する出血性大腸炎の症状によりO157を含めた腸管出血性大腸菌感染症の可能性をまず念頭に入れ、補液を施行し、FOM (Fosfomycin calcium) 80mg/kg/日の経口投与および整腸薬の内服にて治療を開始した。翌7月27日(第5病日)には速やかに解熱を認め、7月28日(第6病日)には血便も消失し、血液検査でも白血球およびCRPの低下を認めた。徐々に水様便も改善したため、FOMの内服は計10日間で終了とした。8月5日に便培養で排菌の陰性化を確認した。腹痛はその後1カ月余りで消失した。

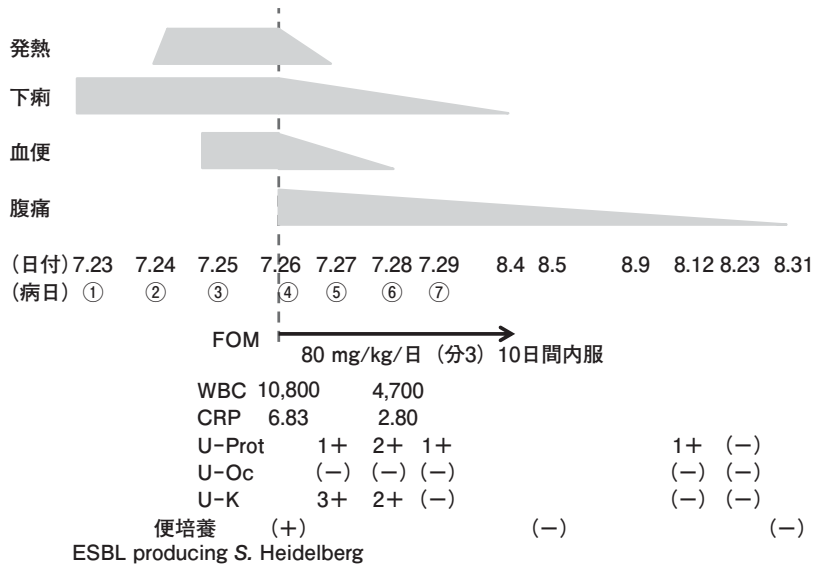


図 2 経過

II. 考 察

北米では *S. Heidelberg* は、サルモネラ菌属のなかでは食中毒の原因菌として、重要視されている^{1,2)}。本菌感染症の原因として、鶏卵や鶏肉の摂取^{3,4)}があげられる。一方国内ではサルモネラ属菌の検出総数はこの10年余りで徐々に減少しているが、*S. Heidelberg* を含む、*Salmonella* serogroup O4 については、年間200~400件の検出数で推移している⁵⁾。*Salmonella* serogroup O4 の血清型の検出割合としては、*S. Typhimurium* と *S. Saintpaul* の2菌種で半分以上を占めている。*S. Heidelberg* の検出数は、2000年を除けば年間1~3件で推移している⁵⁾。しかし、2002年に *S. Heidelberg* が原因菌となった札幌市内の保育園での集団発生事例の報告⁶⁾では、有症者は111名を数えた。なお、この事例の推定原因食材は、昼食に出た炒め納豆のなかの炒り卵であった。

北米における多剤耐性サルモネラ菌属は CMY 型 AmpC 産生菌が報告されているが、ESBL 産生菌はまれである⁷⁾。一方、国内での多剤耐性サルモネラ属菌感染症の臨床報告例としては、現在まで *S. Enteritidis*⁸⁾、*S. Newport*⁹⁾ などがある。しかし *S. Heidelberg* の ESBL 産生菌については、国内では報告されておらず、本症例が最初の臨床報告

例となる。

サルモネラ菌感染症に対する抗菌薬治療については、保菌期間の延長のリスクを考慮し通常勧められてはいない¹⁰⁾。しかし *S. Heidelberg* については、患者の1/3に血性下痢症状を認めたとの報告¹¹⁾や、菌血症^{2,12)}、心筋炎¹³⁾など重篤かつ侵襲的な腸管外感染を引き起こす傾向がある^{14,15)}ため、患者の臨床症状や状態に応じては抗菌薬を用いて積極的に治療を行うべき場合もあると考えられる。本症例では、患児は FOM 投与後に速やかに解熱し、血便も消失した。ESBL 産生性の多剤耐性サルモネラ属菌の性質上ペニシリンやセフェム系薬ではなく、腸管出血性大腸菌を考慮して FOM を選択した^{16,17)}ことが、結果的に臨床効果が早く表われ、治療に難渋せずに奏効したと考えている。

本症例では、炒り卵入りの春雨サラダやトリササミ肉入りのカレーライスなどの、患児や家族が摂取した食材を取去していないため、原因食材は不明であるが、喫食歴から鶏卵や鶏肉の摂取が関連していることが推測された。サルモネラ属菌の病原性は一般的に高く、本症例のように多剤耐性株であれば、ときには治療に難渋することも考えられるため、選択する抗菌薬により配慮する必要があると考える。また今後、サルモネラ属菌の多

剤耐性化にもさらに注意していく必要があると思われた。

謝辞：サルモネラ菌の検出にあたりご協力をいただいた株式会社アムル上尾中央臨床検査研究所微生物検査室 穴原美子先生および江端晃子先生，多剤耐性サルモネラ菌の同定を行っていただいた埼玉県衛生研究所の倉園貴至先生，多くの助言をいただき，またご校閲いただいた東邦大学医学部微生物・感染症学講座の石井良和先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第 43 回日本小児感染症学会（岡山市）で発表した。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Han J, et al : Comparison of *Salmonella enterica* serovar Heidelberg isolates from human patients with those from animal and food sources. J Clin Microbiol 49 : 1130-1133, 2011
- 2) The National Microbiology Laboratory (NML) and Centre for Food-borne, Environmental and Zoonotic Infectious Diseases (CFEZID), Public Health Agency of Canada and Provincial Public Health Microbiology Laboratories : National Enteric Surveillance Program (NESP) ANNUAL SUMMARY 2010 Including Serotype and Phage Type Tables for 2010, NESP and NML, 2012 (http://www.nml-lnm.gc.ca/NESP-PNSME/assets/pdf/NESP_2010_Annual_Report_ENG.pdf)
- 3) Hennessy TW, et al : Egg consumption is the principal risk factor for sporadic *Salmonella* serotype Heidelberg infections : a case-control study in FoodNet sites. Clin Infect Dis 38 (Suppl 3) : S237-243, 2004
- 4) Dutil L, et al : Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* Serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. Emerg Infect Dis 16 : 48-54, 2010
- 5) 国立感染症研究所：病原微生物検出情報 (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr/510-surveillance/iasr/graphs/2331-iasrgbak2.html>)
- 6) 廣地 敬：保育園における *Salmonella* Heidelberg による食中毒事例. 札幌市衛生研究所年報 29 : 133-135, 2002
- 7) Zhao S, et al : beta-Lactam resistance in *salmonella* strains isolated from retail meats in the United States by the National Antimicrobial Resistance Monitoring System between 2002 and 2006. Appl Environ Microbiol 75 : 7624-7630, 2009
- 8) Izumiya H, et al : Identification of CTX-M-14 β -Lactamase in a *Salmonella enterica* Serovar Enteritidis Isolate from Japan. Antimicrob Agents Chemother 49 : 2568-2570, 2005
- 9) 石畝 史, 他：多剤耐性 *Salmonella* Newport の国内初報告例. 感染症誌 78 : 989-990, 2004
- 10) 米国小児科学会編：最新感染症ガイド R-Book 2009. 日本小児医事出版社, 東京, 2011, 584-589
- 11) Currie A, et al : Frozen chicken nuggets and strips and eggs are leading risk factors for *Salmonella* Heidelberg infections in Canada. Epidemiol Infect 133 : 809-816, 2005
- 12) Crump JA, et al : Antimicrobial resistance among invasive nontyphoidal *Salmonella enterica* isolates in the United States : National Antimicrobial Resistance Monitoring System, 1996 to 2007. Antimicrob Agents Chemother 55 : 1148-1154, 2011
- 13) Burt CR, et al : Fatal myocarditis secondary to *Salmonella* septicemia in a young adult. J Emerg Med 8 : 295-297, 1990
- 14) Zhao S, et al : Antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg isolates from retail meats, including poultry, from 2002 to 2006. Appl Environ Microbiol 74 : 6656-6662, 2008
- 15) Arshad MM, et al : Epidemiologic attributes of invasive non-typhoidal *Salmonella* infections in Michigan, 1995-2001. Int J Infect Dis 12 : 176-182, 2008
- 16) Ichinohe N, et al : Effects of fosfomycin on Shiga toxin-producing *Escherichia coli* : quantification of copy numbers of Shiga toxin-encoding genes and their expression levels using real-time PCR. J Med Microbiol 58 : 971-973, 2009
- 17) 日本小児科学会編：日常診療に役立つ小児科診療マニュアル 2012. 東京医学社, 東京, 2012, 173-179

First report of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Salmonella enterica* serovar Heidelberg isolates in Japan

Masahiro UENO

Department of Pediatrics, Hasuda Isshinkai Hospital

Salmonella enterica serovar Heidelberg is among the most frequently isolated serovars both in clinical cases of salmonellosis and from retail meats and food animals in North America. Meanwhile, over recent years in Japan, *S. Heidelberg* has been isolated in only several cases per year. In addition, there have been no clinical reports so far of extended-spectrum- β -lactamase (ESBL)-producing *S. Heidelberg* isolates in Japan. This clinical case report presents a pediatric patient with acute gastroenteritis caused by CTX-M-2 ESBL-producing *S. Heidelberg* for the first time in Japan. Since the *Salmonella* species is generally of high pathogenicity, courses of treatment in some instances need to consider possible resistance of this strain to multiple antimicrobial agents. More attention should be paid to the selection of antimicrobial agents for treatment and to progress additional resistance for antimicrobial agents among *Salmonella* species.

(受付：2012年10月23日，受理：2013年1月29日)

* * *