

原著

小児カンピロバクター腸炎および
サルモネラ腸炎の検討

服部文彦¹⁾ 西村直子¹⁾ 武内俊¹⁾ 堀場千尋¹⁾
伊佐治麻衣¹⁾ 岡井佑¹⁾ 大島康徳¹⁾ 後藤研誠¹⁾
細野治樹¹⁾ 竹本康二¹⁾ 尾崎隆男¹⁾

要旨 2010年6月～2011年5月の1年間に、当院小児科においてカンピロバクター腸炎48例とサルモネラ腸炎23例を診療した。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。サルモネラ腸炎のほうが嘔吐や血便、脱水の頻度が高く、入院率も高かった。分離されたカンピロバクターはFOMに17%、NFLXとLVFXにそれぞれ35%が耐性であり、サルモネラはABPC/SBTに4%、ABPCとMINOにそれぞれ9%が耐性であった。

はじめに

カンピロバクターとサルモネラ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、カンピロバクターは最多の15～25%を占める。わが国におけるカンピロバクターの検出報告数は2003年以降増加しており、病因物質別食中毒件数においても、近年はサルモネラを抜いて食中毒の原因菌の第1位となっている¹⁾。一方、サルモネラ腸炎（非チフス性サルモネラによる）は近年減少したものの、細菌性食中毒の事件数、患者数とともに2～3割程度を占めている。一過性の菌血症を呈し、局在化膿性感染巣を起こすことがある。重症例や死亡例の報告もあり、注意が必要である²⁾。また、近年、両腸炎において薬剤耐性菌の増加が指摘され問題となっている。

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

2010年6月～2011年5月の1年間に当院小児科を受診した小児の胃腸炎患者のうち、便（直腸スワブにて採取）からカンピロバクターあるいはサルモネラが分離された71例、および71分離菌株を対象とした。

II. 方法

1. 臨床的検討

対象症例の臨床所見につき、医療記録を基に後方視的に検討した。検討項目は性別、年齢、発症時期、症状、検査所見、原因食物、治療薬剤、経過である。なお、症状のうち、皮膚ツルゴールの低下などの脱水所見ありと記載されているものを脱水とした。結果に示した数値のA±Bは、平均値±標準偏差である。

Key words : カンピロバクター, サルモネラ, 薬剤感受性, マクロライド系抗菌薬, 細菌性腸炎

1) 江南厚生病院こども医療センター

〔〒483-8704 江南市高屋町大松原137〕

2. 細菌学的検討

1) 分離同定法

カンピロバクターの分離は mCCDA 培地 (栄研化学) にて行った。42°C48 時間微好気培養後にコロニーを釣菌し、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、カンピロバクターとした。さらに、分離されたカンピロバクターについてアピヘリコ (ピオリュー) を用いて菌種を同定した。分離された *Campylobacter jejuni* についてカンピロバクター免疫血清 (デンカ生検) により血清型を判定した。

サルモネラの分離は、DHL 寒天培地 (栄研化学) および SS 寒天培地 (栄研化学) を用いて行った。37°C24 時間好気培養し、分離されたサルモネラ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

カンピロバクターについて、E test (AB BIO-DISK) 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), levofloxacin (LVFX), norfloxacin (NFLX), fosfomycin (FOM) である。

サルモネラについては、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 12 種抗菌薬の MIC を求めた。検討薬剤は、ampicillin (ABPC), ampicillin-sulbactam (SBT/ABPC), piperacillin-tazobactam (TAZ/PIPC), ceftriaxone (CTRX), ceftazidime (CAZ), ceftazopran (CZOP), meropenem (MEPM), FOM, NFLX, tosufloxacin (TFLX), minocycline (MINO), AZM である。なお、調査期間により検討薬剤が異なり、CZOP, MEPM, NFLX は 2010 年 8 月までに分離された 10 株、TAZ/PIPC, CAZ, TFLX, AZM は 2010 年 9 月以降に分離された 13 株について MIC を測定した。その他の薬剤は全調査期間を通じて検討した。

薬剤感受性の判定は、臨床・検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI) のカテゴリーに準じて行い、intermediate (I) と resistant (R) のものを耐性株とした。カン

ピロバクターについて、CAM, AZM のブレイクポイントには EM に準じて判定した。サルモネラについては腸内細菌のカテゴリーに準じて判定した。

3. 統計

2 群の平均値の差の検定には t 検定を、2 群の比率の差の検定には χ^2 検定および Fisher の直接確立計算法を用いた。

III. 結果

1. 臨床的検討

1) 性別、年齢別、月別患者数

カンピロバクター腸炎 48 例 (男児 28 例, 女児 20 例), サルモネラ腸炎 23 例 (男児 13 例, 女児 10 例) であり、両腸炎の罹患に性差を認めなかった。

年齢別患者数を図 1 に示す。カンピロバクター腸炎は各年齢層に偏りなく発生したが、サルモネラ腸炎はより若年層に発生していた ($p < 0.05$)。患児の年齢中央値は、カンピロバクター腸炎 8 歳 5 カ月 (9 カ月~15 歳 3 カ月), サルモネラ腸炎 5 歳 3 カ月 (9 カ月~13 歳 1 カ月) であった。

月別の患者数 (図 2) では、カンピロバクター腸炎は通年性に発生していたが、サルモネラ腸炎は 8 月が 9 例 (39.1%) と最も多く、11~5 月の冬~春季の発生は 3 例のみであった。

2) 症状

主な臨床症状の発現頻度を図 3 に示す。下痢、発熱 ($\geq 37.5^\circ\text{C}$) とともに両腸炎で高頻度に認められた。腹痛の出現率はカンピロバクター腸炎で高く、嘔吐、血便および脱水の出現率はサルモネラ腸炎で高かった。腹痛のあった 38 例中 9 例 (23.7%) が右下腹部痛を訴え、虫垂炎との鑑別を要した。カンピロバクター腸炎とサルモネラ腸炎それぞれの最多下痢回数は 9.1 ± 5.7 回, 8.1 ± 4.1 回、有熱期間は 2.5 ± 1.3 日, 2.9 ± 1.5 日、最高体温は $38.8 \pm 0.6^\circ\text{C}$, $39.0 \pm 0.7^\circ\text{C}$ であり、両腸炎で違いはなかった。

カンピロバクター腸炎 14 例 (29.2%), サルモネラ腸炎 16 例 (69.6%) が入院治療を要し、入院率はサルモネラ腸炎で高かった ($p < 0.01$)。カンピロバクター腸炎では 1 例が Guillain-Barré 症候群を合併し、1 例で無熱性けいれんを認めた。サ

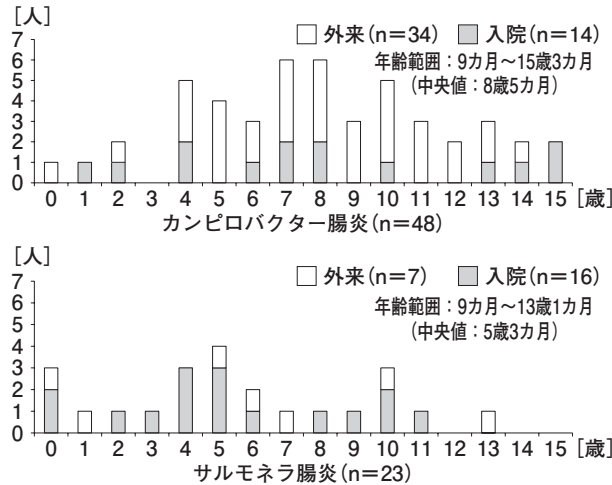


図 1 年齢別患者数

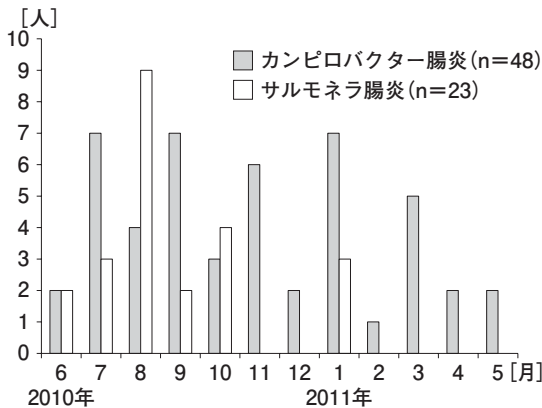


図 2 月別患者数

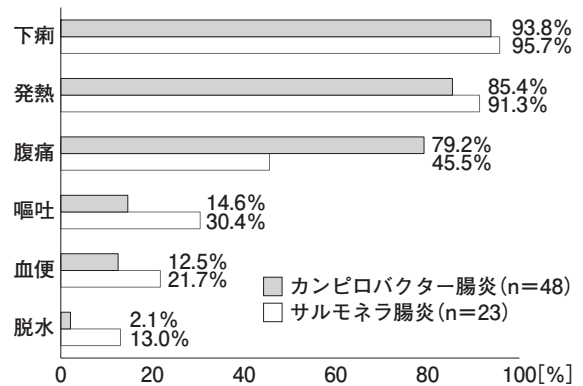


図 3 臨床症状の発現頻度

ルモネラ腸炎では 2 例が熱性けいれん、1 例が無熱性けいれんを認めた。

3) 急性期血液検査所見

急性期に血液検査を施行した 40 例 (カンピロバクテリア腸炎 21 例, サルモネラ腸炎 19 例) の白血球数 (カンピロバクテリア腸炎 $9,595 \pm 3,015/\mu\text{l}$, サルモネラ腸炎 $10,632 \pm 4,680/\mu\text{l}$) および CRP 値 (カンピロバクテリア腸炎 $2.9 \pm 2.1 \text{ mg/dl}$, サルモネラ腸炎 $5.7 \pm 6.4 \text{ mg/dl}$) に有意差は認めなかった。サルモネラ腸炎において肝機能障害 (AST 148 IU/ml , ALT 148 IU/ml) を 1 例に認めたが、退院後 1 カ月以内に改善した。カンピロバクテリア腸炎では血液培養を施行した 14 例すべてで陰性であったが、サルモネラ腸炎では、血液培養を施行した

15 例のうち 1 例 (6.7%) で血液培養陽性であった。

4) 原因食品

カンピロバクテリア腸炎の原因として推定された食品 (重複あり) は、加熱不十分または非加熱の肉類 20 例 (鶏肉 11 例, レバー 3 例, 牛肉 1 例, 豚肉 1 例, 不明 4 例), 生卵 8 例, 不明 22 例であった。

サルモネラ腸炎の原因として推定された食品 (重複あり) は、生卵 6 例, 加熱不十分または非加熱の肉類 1 例, 生クリーム 1 例, 不明 15 例であった。

5) 治療と転帰

初期治療として使用した抗菌薬は、カンピロバ

表 1 カンピロバクターの MIC 分布と薬剤耐性率

		MIC ($\mu\text{g/ml}$)												耐性率 (%)			
		≤ 0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128		256	>256	
EM	<i>C. jejuni</i>			2	28	11	4										0
	<i>C. coli</i>					1	2										
CAM	<i>C. jejuni</i>					2	25	14	4								0
	<i>C. coli</i>						1	2									
AZM	<i>C. jejuni</i>	17	25	3													0
	<i>C. coli</i>		1	2													
LVFX*	<i>C. jejuni</i>	18	12					3	8	1			3				35.4
	<i>C. coli</i>	1											2				
NFLX	<i>C. jejuni</i>		2	19	8	1									15		35.4
	<i>C. coli</i>				1										2		
FOM	<i>C. jejuni</i>							6	3	9	15	4	6	2			16.6
	<i>C. coli</i>								1	2							

■ 耐性

*LVFX は、MIC 測定範囲が $32\mu\text{g/ml}$ まで

CLSI : M45-A を参照 (FOM については CLSI : M100-S17 の腸内細菌を参照)

クター腸炎では、FOM 26 例、ペニシリン系またはセフェム系 13 例、EM 5 例、無投薬 4 例であった。サルモネラ腸炎では、FOM 12 例、セフェム系 11 例であった。カンピロバクター腸炎の 22 例では、便培養にて菌判明後 EM 内服に変更した。治療開始後 48 時間以上経過してから便培養の再検を行った 52 例 (カンピロバクター腸炎 31 例、サルモネラ腸炎 21 例) 全例で、便培養の陰性化を確認できた。また、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) カンピロバクターの菌種および薬剤感受性

カンピロバクター 48 株の菌種は、*Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) 45 株 (93.7%)、*Campylobacter coli* (*C. coli*) 3 株 (6.3%) 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 は全株が $8\mu\text{g/ml}$ 以下であるのに対し、FOM の MIC は $4\sim 256\mu\text{g/ml}$ に分布した。また、LVFX と NFLX の MIC は二峰性の分布を示した。EM、CAM、AZM については耐性株を認めなかったが、LVFX、NFLX にはそれぞれ 35.4%、FOM には 16.6% が耐性株であった。

2) サルモネラの菌種および薬剤感受性

サルモネラ 23 株の血清型は O9 群が 9 株と最も多く、O4 群 6 株、O8 群 5 株、O7 群 3 株の順であった。

12 種抗菌薬の MIC 分布 (表 2) では、SBT/ABPC には 4.3%、ABPC、MINO にはそれぞれ 8.7% 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。

IV. 考 察

わが国における小児細菌性腸炎の発生状況については、正確に把握されていない。細菌性腸炎の発生の実態は、地方の衛生研究所・保健所から報告された食品媒介が疑われる集団発生事例や、厚生労働省が全国の保健所を対象に調査した食中毒統計などを利用して推し量られているのが現状である。当院小児科において、今回の対象期間を含む 4 年 3 カ月間 (2008 年 5 月～2012 年 8 月) に分離された細菌性腸炎の起因菌は、カンピロバクター 244 例、サルモネラ 87 例、腸管出血性大腸菌 (VT 産生) 4 例、エルシニア 2 例であり、ここ数年、分離菌株数でカンピロバクターがサルモ

表 2 サルモネラの MIC 分布と薬剤耐性率

抗菌薬	(n)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						耐性率 (%)
		≤ 1	2	4	8	16	> 16	
ABPC	(23)	13	8				2	8.7
SBT/ABPC	(23)	6	15		1	1		4.3
TAZ/PIPC	(13)	1	10	2				0
CTRX	(23)	23						0
CAZ	(13)	13						0
CZOP	(10)	10						0
MEPM	(10)	10						0
FOM	(23)	22	1					0
NFLX	(10)	10						0
TFLX	(13)	13						0
MINO	(23)	1	17	3	1		1	8.7
AZM*	(13)	1	7	5				—

■ 耐性

CLSI: M100-S22 を参照 *AZM については判定基準なし

ネラを凌ぐ傾向が続いている。カンピロバクター腸炎およびサルモネラ腸炎患者の年齢分布や月別発生数は、従来の報告^{1~3)}と同様、カンピロバクター腸炎は冬季を含む年間を通じて発生しており、サルモネラ腸炎は夏季に多く、カンピロバクター腸炎よりも罹患年齢が低かった。

両腸炎の症状を比較すると、カンピロバクター腸炎よりもサルモネラ腸炎のほうが嘔吐や血便、脱水の頻度が高く、入院率も高かったことから、サルモネラ腸炎のほうが概して重症であった。血便の有無について入院例は直接観便を行ったが、外来例は問診によるものであり、年長児の多いカンピロバクター腸炎では十分に観便できていない可能性はある。腹痛の出現率はカンピロバクター腸炎のほうが高く、初発症状が腹痛のみのときは、急性腹症としての急性虫垂炎や腸重積と区別が付きにくい場合があり注意が必要である⁴⁾。比較的軽症と考えられた症例には血液検査を施行していないが、急性期の血清 CRP 値は、サルモネラ腸炎において高値であった。サルモネラ腸炎での約 1~5%に一過性の菌血症を呈し、菌血症の 2.5~10%に骨髄炎や関節炎などの局所感染を認めるとされており^{5,6)}、本調査においてもサルモネラ腸炎

の 1 例 (4.3%) に菌血症を認めた。臨床的検討について、6 年前に当院で行った調査⁷⁾と比較して、年齢分布や月別発生数に大きな変化はなく、症状や検査データについても両腸炎ともに大きな変化は認めなかった。

原因として推定された食品は、従来の報告通りカンピロバクターでは鶏肉が最も多く、サルモネラでは生卵が最も多かった。問診から得られた結果であるが、カンピロバクターにおいても、肉類の次に多いのは生卵であった。カンピロバクター腸炎の原因として生卵は必ずしも一般的ではないが、「卵およびその加工品」および「複合調理品」による *C. jejuni/C. coli* 食中毒も 1~2 件/年発生している⁸⁾。カンピロバクターは乾燥に弱く、好気条件下では徐々に死滅するものの、産卵後に 4°C で保存された場合、72 時間後までは卵殻の内面や卵殻膜からはカンピロバクターが分離されたとの報告もある⁹⁾。少ない菌量で感染が成立すること、食品の流通の進歩により消費者の手元に食品が短時間で届くようになったこと、日本の食文化として生卵を摂取する機会が多いことなどを考えると、カンピロバクター感染症の原因として生卵の関与を再度検討する必要があると思われる。

カンピロバクターについて世界的にマクロライド耐性菌が注目されているが、その耐性率は0~12%と高くなく^{10~12)}、今回の調査でマクロライド系抗菌薬に対する耐性株は認められなかった。また、菌種によりEM耐性率に差があり^{12~14)}、*C. coli*でEM耐性率が高いと報告されている。われわれの調査では、*C. coli*の分離数が少ないため、差はみられなかった。

カンピロバクターに対するニューキノロン系抗菌薬の耐性率増加も世界的に問題となっている。近年ではニューキノロン系抗菌薬への耐性率は、20~50%とさまざまな報告がある^{15~17)}。わが国でも1990年代初頭では15%程度であったが、2000年頃からは30~40%で推移している^{18,19)}。今回の調査でも、LVFX, NFLXのMIC分布は二峰性を示し、耐性率はそれぞれ35.4%であった。6年前の調査でNFLXの耐性率は38%であり⁷⁾、耐性率の上昇は認めなかった。ニューキノロン系抗菌薬の耐性率増加の要因として、成人の細菌性下痢症患者およびその疑い患者に対しニューキノロン系抗菌薬が高頻度に用いられることに加え、本菌の感染源の一つであるニワトリの飼料中にニューキノロン系抗菌薬が添加されていることなどがあげられる¹⁸⁾。さらに、カンピロバクターはDNA修復システムの一部を欠いているうえに²⁰⁾、ニューキノロン系抗菌薬の標的部位の一つであるDNAトポイソメラーゼIVを欠損しているため、1カ所の変異で容易に耐性化する可能性があると考えられている¹⁷⁾。小児では腸管感染症に対してニューキノロン系抗菌薬を使用することは少ないが、小児に頻用されるFOMにおいても耐性率は19%という報告²¹⁾がある。今回の調査でのFOMの耐性率は16.6%であり、6年前の調査⁷⁾での24%よりは低値であったが、MICは比較的高い値に分布していた。起因菌が判明次第、抗菌薬感受性を常に確認する必要がある。

サルモネラ腸炎の大半を占める*S. enteritidis*について近年、ABPCを含む多剤耐性株の増加が指摘されている⁶⁾。さらに、セフェム系抗菌薬に耐性のサルモネラの増加が海外で報告されており、わが国でも数%であるが、セフェム系抗菌薬耐性株の報告がある^{14,22)}。サルモネラにおける耐性菌

の選択にもカンピロバクターと同様、家畜の飼料に使用される抗菌薬が引き金となっている可能性が指摘されている。今回の調査では、SBT/ABPCには4.3%、ABPC、MINOにはそれぞれ8.7%が耐性株であったが、他の抗菌薬には全株が感受性であった。当院で行った12年前の調査²³⁾では、ABPC耐性株が3%、MINO耐性株が15%であり、6年前の調査⁷⁾ではMINOにのみ12%が耐性株であった。ここ十数年でのサルモネラの薬剤耐性率に大きな変化はなく、薬剤感受性は概して良好と考えられ、多剤耐性傾向も認められなかった。サルモネラは乳幼児では重症化しやすく、菌血症や局所感染をきたすような重症例では、第3世代セファロスポリン剤が使用されるため、今後の耐性率の動向に注意が必要である。

ま と め

小児カンピロバクター腸炎およびサルモネラ腸炎について検討した。6年前の調査成績⁷⁾と比較して臨床像に大きな変化はなく、分離株の薬剤耐性率の上昇も認めなかった。

謝辞：本研究に協力していただいた当院臨床検査技術科、舟橋恵二先生、中根一匡先生、岩田泰先生、野田由美子先生、河内誠先生に深謝いたします。

本文の要旨は第44回小児感染症学会総会・学術集会(2012年11月、北九州)において発表した。

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) 国立感染症研究所：カンピロバクター腸炎 2006~2009. 病原微生物検出情報 31: 1-3, 2010
- 2) 国立感染症研究所：サルモネラ症 2009年6月現在. 病原微生物検出情報 30: 203-204, 2009
- 3) 横山敬子：カンピロバクター食中毒の発生状況. 日本食品微生物学会雑誌 23: 109-113, 2006
- 4) 岩田 敏：カンピロバクター・ジェジュニ(コリ). 日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2012 (小児感染症学会編). 東京医学社, 東京, 2012, 156-162

- 5) American Academy of Pediatrics : *Salmonella* Infection. Red Book : 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases (Pickering LK, eds). Elk Grove Village, 2012, 635-640
- 6) 南 弘一 : 非チフス性サルモネラ菌. 日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2012 (小児感染症学会編). 東京医学社, 東京, 2012, 132-137
- 7) 齊藤明子, 他 : 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. 小児感染免疫 18 : 115-121, 2006
- 8) 品川邦汎 : カンピロバクター食中毒の発生とその対応. 日本食品微生物学会雑誌 23 : 124-128, 2006
- 9) Doyle MP : Association of *Campylobacter jejuni* with laying hens and eggs. Appl Environ Microbiol 47 : 533-536, 1984
- 10) 渡邊治雄 : 食中毒—近年の動向. 総合臨床 58 : 1879-1884, 2009
- 11) 佐藤真帆, 他 : カンピロバクター分離株の血清型別と薬剤耐性状況 (2011 年). 広島市衛研年報 31 : 67-70, 2012
- 12) Gibreel A, et al : Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. J Antimicrob Chemother 58 : 243-255, 2006
- 13) 高山貞男, 他 : ヒトの下痢便から分離された *Campylobacter jejuni* と *Campylobacter coli* の抗菌薬感受性. 感染症誌 79 : 169-175, 2005
- 14) 渡邊治雄 : 薬剤耐性食中毒菌の現状と対策. 臨床病理レビュー特集第 136 号—食中毒と食品微生物 (臨床病理刊行会). 克誠堂出版, 東京, 2006, 19-26
- 15) American Academy of Pediatrics : *Campylobacter* Infections. Red Book : 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases (Pickering LK, eds). Elk Grove Village, 2012, 262-264
- 16) Rozynek E, et al : Trends in antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* isolates in Poland (2000-2007). Pol J Microbiol 58 : 111-115, 2009
- 17) 石井良和 : 自然界の薬剤耐性菌汚染 臨床疫学的視点から. 臨床と微生物 37 : 629-634, 2010
- 18) 国立感染症研究所 : 感染症の話—カンピロバクター感染症 (http://www.nih.go.jp/niid/ja/kansen_nohanashi/385-campylobacter-intro.html)
- 19) 柿本将平, 他 : ヒト下痢便および鶏肉, 鶏糞便から分離した *Campylobacter jejuni* 株の薬剤感受性試験およびキノロン耐性株に対する遺伝子変異に関する検討. 感染症誌 81 : 363-369, 2007
- 20) Ambur OH, et al : Genome dynamics in major bacterial pathogens. FEMS Microbiol Rev 33 : 453-470, 2009
- 21) 竹田義弘, 他 : 広島県内で分離された腸炎由来カンピロバクターの薬剤耐性. 広島県立総合技術研究所保健環境センター研究報告 16 : 5-9, 2008
- 22) 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
- 23) 秋元史帆, 他 : 最近のサルモネラ感染症と薬剤感受性. 小児科 41 : 2317-2322, 2000

Campylobacter and Salmonella enterocolitis in children

Fumihiko HATTORI, Naoko NISHIMURA, Suguru TAKEUCHI, Kazuhiro HORIBA,
Mai ISAJI, Yu OKAI, Yasunori OSHIMA, Kensei GOTO,
Haruki HOSONO, Koji TAKEMOTO, Takao OZAKI

Department of Pediatrics, Konan Kosei Hospital

During the 12 month period from June 2010 to May 2011, at our Pediatric Department we treated 48 children with *Campylobacter* enterocolitis and 23 with *Salmonella* enterocolitis. *Campylobacter* infections were seen throughout the year in all ages, whereas *Salmonella* infections were more common in summer and in younger age groups. Vomiting, bloody stools, dehydration, and admission to hospital were more common with *Salmonella* enterocolitis. Of the isolated *Campylobacter* species, 17% were resistant to fosfomycin, and 35% each to norfloxacin and levofloxacin. Of the isolated *Salmonella* species, 4% were resistant to ampicillin/sulbactam, and 9% each to ampicillin and minocycline.

(受付：2013年4月25日，受理：2013年6月28日)

* * *