

症例報告

タンパク漏出性胃腸症を合併した *Yersinia enterocolitica* 腸炎の1歳男児

城戸内 健介¹⁾ 伊川 泰広¹⁾ 井上 なつみ¹⁾
加藤 明子¹⁾ 谷内江 昭宏¹⁾

要旨 乳幼児期発症の *Y. enterocolitica* (*Y. ent*) 腸炎は下痢や嘔吐など胃腸炎症状を呈する軽症例が大部分を占める。一方で、重症の脱水症や敗血症など重篤な症状を認める症例もあり注意が必要である。今回、繰り返す嘔吐と水様性下痢便を主訴に受診し、血液検査で著明な低タンパク血症を認めた1歳男児を経験した。入院時から著明な低タンパク血症と低ガンマグロブリン血症を伴っていたことから急性胃腸炎以外の背景疾患が疑われた。便から *Y. ent* (O:8) が検出され、血清エルシニア抗体価の上昇も確認されたことから *Y. ent* 腸炎と診断した。便中免疫グロブリン値を定量したところ、著明なタンパク漏出が確認され *Y. ent* 腸炎に伴う二次性タンパク漏出性胃腸症と診断した。臨床経過の改善とともに便中免疫グロブリン値は低下し、血清総タンパク値は正常化した。*Y. ent* 腸炎に二次性タンパク漏出性胃腸症の併発は稀ではあるが、本症例は病態を考える上で重要な症例と考えられた。また、低タンパク血症の鑑別や病勢把握を行う上で、継時的な便中免疫グロブリン値測定が有用であった。

はじめに

Yersinia enterocolitica 腸炎 (*Y. ent* 腸炎) は細菌性腸炎の約3%を占め、カンピロバクター、サルモネラに次いで多い原因菌である¹⁾。臨床症状は多岐にわたり、大部分の症例は下痢や嘔吐などの胃腸炎症状を呈するだけの軽症例が多い。しかし、激しい胃腸炎症状からショック状態に陥る症例や敗血症を発症し種々の臓器に膿瘍形成を認める症例もあり注意が必要である²⁾。今回、著明な低タンパク血症を認め、便中免疫グロブリン値を測定することで二次性のタンパク漏出性胃腸症 (protein-losing enteropathy: PLE) と診断した *Y. ent* 腸炎の1例を経験した。感染性胃腸炎による

PLE 発症の報告は非常に少なく、*Y. ent* 腸炎により PLE を発症した報告は稀である³⁾。

I. 症 例

症例：1歳、男児

主訴：発熱、下痢、嘔吐

既往歴：特記事項なし

ワクチン歴：ロタウイルスワクチン未接種

摂食・飲水歴：近隣の山から引いてきた水を共用のタンクに溜め、生活水として料理や洗い物に使用していた。患児の哺乳瓶の洗浄にも使用していたが人工ミルクには使用していなかった。

家族歴：他の家族に消化器症状なし

現病歴：前医入院の7日前から38.6℃の発熱、

Key words : *Yersinia enterocolitica*, タンパク漏出性胃腸症, 低タンパク血症, 便中免疫グロブリン値測定

1) 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科

連絡先：伊川泰広 〒920-8641 金沢市宝町13-1

金沢大学医薬保健研究域医学系小児科

表 入院時検査所見

WBC	12,530 / μ L	TP	4.0 g/dL	T-cho	110 mg/dL
Neutro	39.4 %	Alb	2.0 g/dL	TG	177 mg/dL
Eosino	0.9 %	AST	17 IU/L	血糖	93 mg/dL
Baso	1.0 %	ALT	11 IU/L	CRP	11.3 mg/dL
Lympho	46.3 %	LDH	273 IU/L	IgG	339 mg/dL
Mono	12.4 %	ChE	74 IU/L	IgA	67 mg/dL
RBC	415 \times 10 ⁴ / μ L	Amy	17 IU/L	IgM	24 mg/dL
Hb	10.8 g/dL	ALP	207 IU/L	プレアルブミン	4 mg/dL
Ht	31.9 %	γ -GTP	14 IU/L	NH ₃	58 μ g/dL
Plt	52.9 \times 10 ⁴ / μ L	T-Bil	0.3 mg/dL	エンドトキシン	3.5 未満
		CPK	45 IU/L	便中ウイルス抗原	
PT-INR	1.09	UA	2.1 mg/dL	ロタウイルス	(-)
APTT	29 秒	BUN	1.0 mg/dL	アデノウイルス	(-)
Fbg	283 mg/dL	Cre	0.15 mg/dL	ノロウイルス	(-)
FDP	8.8 μ g/mL	Na	137 mEq/L		
D-dimer	3.3 μ g/mL	K	3.4 mEq/L		
		Cl	103 mEq/L		

その後、嘔吐や水様性下痢便を認め徐々に回数が増加した。便中アデノウイルス、ロタウイルス、ノロウイルスの迅速検査は陰性であった。血液検査上、CRP 20 mg/dL と高値を認めたため前医に入院となった。入院後、細菌性腸炎を考え、fosfomycin (FOM) 内服と cefotaxime (CTX) 点滴静注が開始された。加療開始後、速やかに解熱が得られたが血清総タンパク値 4.0 g/dL、アルブミン値 1.7 g/dL、尿素窒素値 1.2 mg/dL と異常低値を認めた。低タンパク血症および低尿素窒素のため当院紹介入院となった。

入院時現症：体重 10.2 kg、体温 37.6°C、SpO₂ 98%、脈拍 130 回/分、血圧 98/46 mmHg。眼球結膜に充血なし。口唇発赤とイチゴ舌を認めたが、咽頭の発赤や口腔粘膜の乾燥はなかった。頸部リンパ節腫大なく、呼吸音正常で心雑音は聴取されなかった。腹部は軽度膨隆があったが腫瘍は触知しなかった。皮疹や四肢の浮腫所見はなかった。皮膚 turgor 低下はなく、毛細血管充填時間は 1 秒未満であった。

入院時検査所見 (表)：白血球 12,530 / μ L (Neut 39.4%, Lymph 46.3%), CRP 11.3 mg/dL、血清総

タンパク値 4.0 g/dL、アルブミン値 2.0 g/dL、IgG 339 mg/dL と低タンパク血症、低 IgG 血症を認め、尿素窒素値 (BUN) は 1.0 mg/dL と低値であった。さらに、AST、ALT は正常であったが、コリンエステラーゼ値 (ChE) 74 IU/L、プレアルブミン値 4 mg/dL といずれも低値であった。尿タンパクは陰性であった。便の鏡検で多数の好中球が観察され細菌性腸炎が示唆された。当院で施行した抗菌薬投与後の血液培養は陰性であった。

画像検査所見 (図 1)：腹部単純 X 線写真では、腸管ガスが目立ちニボアの形成が認められた。腹部造影 CT 検査では腸管ガスの著明な増加と腸管全体での壁肥厚所見があったが、腸間膜リンパ節の腫大は認められなかった。

入院後経過 (図 2)：血液検査上、炎症反応の上昇を認め、原因菌として、家庭内での山水の使用、口唇の発赤、イチゴ舌など川崎病様症状を伴ったことから、*Yersinia* 属による細菌性腸炎が疑われた。前医で効果が認められた CTX を継続したところ炎症反応は速やかに低下した。便の性状は有形となり全身状態が改善したため CTX を 1 週間継続し中止とした。便低温培養から *Y. ent* が検出

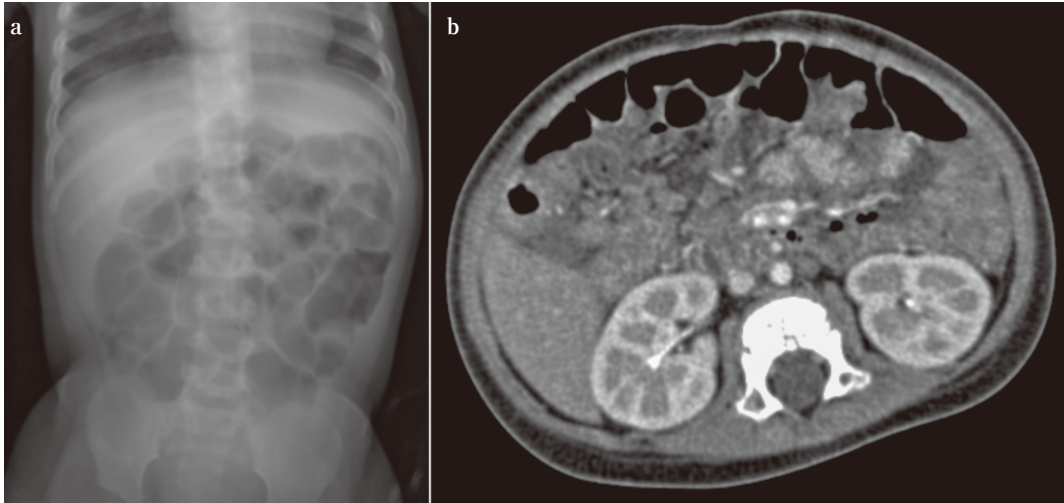


図1 画像所見

- a. 臥位 X 線写真 (第 7 病日): 腸管ガスが目立つ。
- b. 腹部造影 CT (第 9 病日): 腸管全体の壁肥厚を認める。腸間膜リンパ節の腫大なし

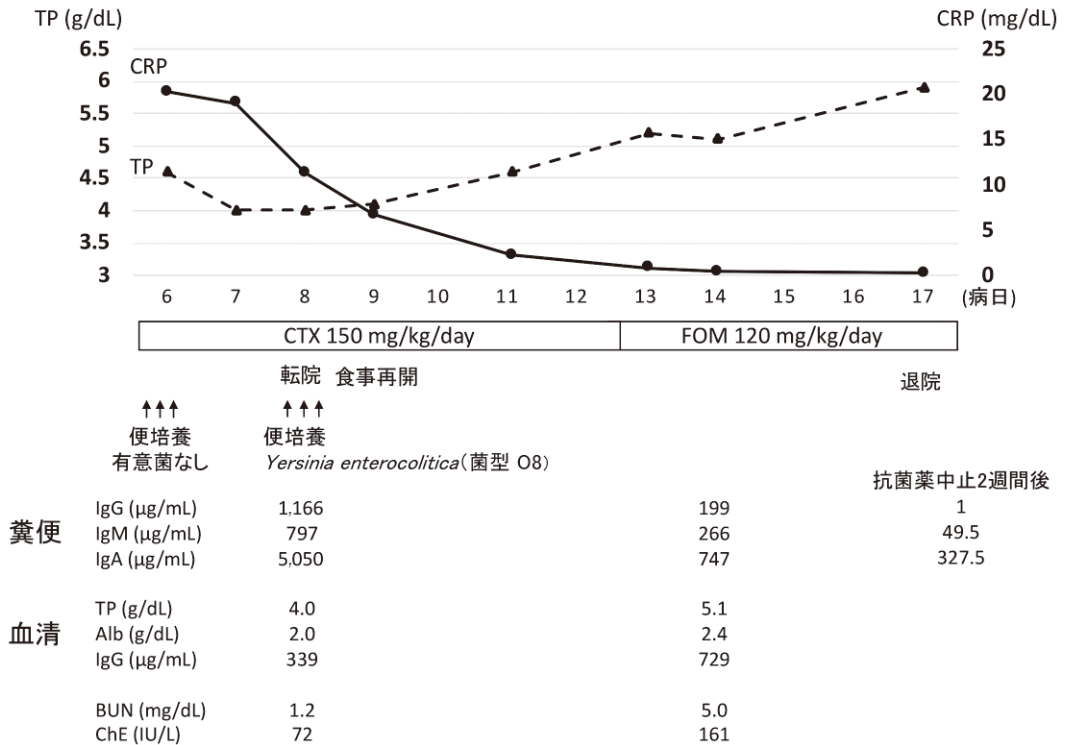


図2 入院後経過

され、血清中の抗 YPM 抗体は陰性であったが、*Y. ent* (O8 群) に対する抗体価が 3 週間後に 160 倍から 640 倍まで上昇を認めたことから、*Y. ent* 腸炎 (O8 群) と診断した。低タンパク血症の原因として PLE が疑われ便中免疫グロブリン値を測定した。方法はオムツ内で採便し 2 倍量のリン酸緩衝生理食塩水で攪拌後、遠心分離した上清を ELISA 法で定量した。便中 IgG 1,166 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (正常基準値: <100 $\mu\text{g}/\text{mL}$), IgM 797 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (正常基準値: <100 $\mu\text{g}/\text{mL}$), IgA 5,050 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (正常基準値: <1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) といずれも著明高値を示しており消化管へのタンパク漏出が確認できた。抗菌薬治療開始 6 日後、便中免疫グロブリン値は IgG 199 $\mu\text{g}/\text{mL}$, IgM 266 $\mu\text{g}/\text{mL}$, IgA 747 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に低下した (図 2)。同時期の血液検査所見上も総タンパク値 5.1 g/dL, 血清 IgG 値 729 mg/dL, BUN 5 mg/dL, ChE 161 IU/L と改善がみられた。抗菌薬中止 2 週間後に再検した便中免疫グロブリン値は IgG 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, IgM 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, IgA 328 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と基準値以下となっており、抗菌薬中止後もタンパク漏出の再燃は認めていない。

II. 考 察

Yersinia 感染症は胃腸炎が主体の *Y. ent* と腹部症状を伴う発熱性、発疹性疾患である *Y. pseudotuberculosis* (*Y. pstb*) に分類され、年少児では *Y. ent* 感染症が *Y. pstb* 感染症と比較して圧倒的に頻度が多い^{1,4,5)}。*Y. ent* 腸炎症例の大部分は軽症例であり、積極的な抗菌薬治療は必ずしも必要とはせず経過観察のみで治癒する。しかし、血清型 O8 を有する *Y. ent* 感染症症例では、敗血症や膿瘍形成など重篤化することが報告されている²⁾。そのため、全身症状を伴う細菌性腸炎の症例では速やかな抗菌薬投与が必要となる。*Y. ent* 腸炎 (O8 群) は代表的な American strains として知られており、1980 年代までは北米のみで検出されていた強毒菌である⁶⁾。わが国でも 1980 年代までは European strains と呼ばれる O3 群および O9 群といった弱毒菌が検出されていた。しかし、1990 年代に入りわが国で初めて *Y. ent* 腸炎 (O8 群) 感染患者が確認され、以後、日本各地で複数の報告がされるようになった⁴⁻⁶⁾。1997 年以前に発症し

た集団感染事例のほとんどが弱毒菌である *Y. ent* (O3 群) によるものであるのに対し、2003 年以降に発症した集団発生 6 事例全てが強毒菌である *Y. ent* (O8 群) であった⁶⁾。また、ヨーロッパでも近年 *Y. ent* (O8 群) 感染患者が報告されている⁶⁾。強毒菌である *Y. ent* (O8 群) が多数報告されていることから、*Y. ent* 感染症が疑われる症例では重篤化することを考慮する必要がある。

本症例に特徴的な合併症として PLE がある。発症原因として便中へのタンパク漏出およびタンパク吸収障害に伴う肝臓でのタンパク合成障害が考えられた。本症例に低タンパク血症を呈するまでの PLE を認めた原因の一つとして著明な菌量が考えられる。本症例では持続する発熱や炎症反応高値と全身感染症を示唆する所見を認めたが、抗菌薬治療が開始されるまでに発症から 7 日間かかっていた。また、*Y. ent* に感受性がある抗菌薬を使用して 3 日目の便を用いた培養検査においても *Y. ent* を検出したことから消化管内で菌量が著明に増加していたことが推測される。*Y. ent* の侵入門戸は回盲部に多く存在するパイエル板内の M 細胞である。M 細胞表面に発現している $\beta 1$ インテグリンが *Y. ent* を補足する足場となって働き *Y. ent* を体内に侵入させる。M 細胞から取り込まれた *Y. ent* はマクロファージ内で増殖した後に回盲部リンパ節や腸間膜リンパ組織に感染し、また腸管上皮へ炎症が波及することで回腸末端炎や回盲部リンパ節炎、急性腸炎を発症する⁷⁾。*Y. ent* が回盲部リンパ節に侵入し炎症を引き起こすと、パイエル板に多数存在するリンパ管や粘膜上皮の微絨毛が障害されタンパク吸収の阻害や漏出を引き起こす。本症例では *Y. ent* の菌量が非常に多く回盲部のみならず広範囲の消化管粘膜を障害したことで著明な蛋白漏出やタンパク吸収障害を認め低タンパク血症を呈したと推測される。また、経口摂取が低下したこと、消化管から体内に吸収されるタンパク量が減少したため、肝臓で十分なタンパク合成を行うことができず尿素窒素値やコリンエステラーゼ値が低下したと考えられた。

本症例において、便中タンパク漏出の有無や病勢把握を速やかに行う上で便中免疫グロブリン値の測定が有用であった。PLE の診断は、 $\alpha 1$ アン

チトリプシンのクリアランスや、^{99m}Tc-DTPA-アルブミンを用いた蛋白漏出シンチグラフィで漏出の有無や部位を特定することが可能である^{3,8)}。しかし、これらの検査は結果を得るまでに時間がかかり、核医学検査は鋭敏に便中タンパクの漏出を検出することができない。また病勢を把握する上で繰り返し検査を行うことも難しく頻用できない。当科では主に食物蛋白誘発胃腸炎や炎症性腸疾患の診断、および病勢把握を速やかに行う目的に、便中 EDN (eosinophil derived neurotoxin) や免疫グロブリン、カルプロテクチンを継時的に測定している^{9,10)}。本症例では、病初期の便中免疫グロブリン値が著明な高値を認め、血清中の免疫グロブリン値が低下していたことから、多量のタンパクが便中に漏出していたことが推測された。便中免疫グロブリン値の測定は簡便であり、継時的にタンパク漏出状態を速やかに、そして繰り返し評価可能であることから有用と考えられた。ただし、本検査法の欠点として病初期は水様性下痢便を扱うことが多いため、採便する時点でタンパク成分がオムツにしみ込んでおり、正確な便中タンパクの量を測定できないことから半定量となることに留意する必要がある。

近年の強毒菌である O8 群が増加していることを考慮すると、PLE を認める症例が今後増加する可能性が考えられる。本検査法を感染性下痢症の症例に対して用いることで、PLE の正確な発症頻度や症例の特性を検討できると考えられた。

本論文の要旨は第 47 回日本小児感染症学会学術集会 (2015 年 10 月福島市) で発表した。発表に際し、家族から論文掲載についての承諾を得ています。

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) 檜垣 (狩野) 博嗣: エルシニア感染症. 小児内科 46 : 881-885, 2014
- 2) Ito T, et al: *Yersinia enterocolitica* bacteremia and enterocolitis in a previously healthy 20-month-old girl. J Infect Chemother 18 : 756-759, 2012
- 3) Umar SB, et al: Protein-losing enteropathy : case illustrations and clinical review. Am J Gastroenterol 105 : 43-49, 2010
- 4) 武田修明: エルシニア感染症. 小児科診療 64 : 1030-1035, 2001
- 5) 武田修明: エルシニア感染症の多彩な症状と合併症. 小児感染免疫 29 : 67-72, 2017
- 6) 林谷秀樹: *Yersinia* 感染症. 日本食品微生物学会雑誌 33 : 175-181, 2016
- 7) Sabina Y, et al: *Yersinia enterocolitica* : Mode of Transmission, Molecular Insights of Virulence, and Pathogenesis of Infection. J Pathog 2011 : 429069, 2011
- 8) Zellos A, et al: Malrotation of the Intestine and Chronic Volvulus as a Cause of Protein-Losing Enteropathy in infancy. Pediatrics 129 : 515-518, 2012
- 9) Wada H, et al: Sequential measurement of fecal parameters in a case of non-immunoglobulin E-mediated milk allergy. Pediatr Int 49 : 109-111, 2007
- 10) Wada T, et al: Elevation of fecal eosinophil-derived neurotoxin in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. Pediatr Allergy Immunol 25 : 617-619, 2014

**A one-year-old boy with protein-losing enteropathy caused by
Yersinia enterocolitica infection**

Kensuke KIDOUCHI¹⁾, Yasuhiro IKAWA¹⁾, Natsumi INOUE¹⁾, Akiko KATO¹⁾, Akihiro YACHIE¹⁾

1) *The Department of Pediatrics, Kanazawa University Hospital*

Most *Yersinia enterocolitica* (*Y. ent*) infection in childhood is mildly symptomatic, with diarrhea or vomiting, but severe dehydration or sepsis also can be associated. Therefore, symptoms require careful evaluation. This study described a one-year-old boy who was admitted to this hospital with repeated vomiting, watery diarrhea, severe dehydration, and hypoproteinemia. *Y. ent* serovar O8 antigen was detected in his feces, and significantly increased serum anti-*Yersinia* O8 antibody confirmed *Y. ent* (O8) enteritis. Fecal immunoglobulin values revealed marked protein loss into the intestine, indicating a diagnosis of protein-losing enteropathy secondary to *Y. ent* enteritis. Fecal immunoglobulin decreased and serum total protein increased as his general status improved. The condition of this patient provided an opportunity to elucidate the mechanisms of *Y. ent* enteritis, complicated by rare protein-losing enteropathy. Moreover, sequential analysis of fecal immunoglobulin enabled the cause of hypoproteinemia to be identified and helped in assessing disease activity.

Key words: *Yersinia enterocolitica*, protein-losing enteropathy (PLE), hypoproteinemia, fecal immunoglobulin values

(受付：2017年9月28日，受理：2018年4月12日)