

## 症例報告

# 消化器症状が乏しく *Salmonella* Schwarzengrund による ESBL 産生非チフス性サルモネラ菌血症となった 1 例

葛西 健人<sup>1)</sup> 矢内 貴憲<sup>1)</sup> 西澤 崇<sup>1)</sup>

**要旨** 非チフス性サルモネラ菌 (non-typhoidal salmonella; NTS) は細菌性腸炎の起因菌として重要である。NTS 感染症の約 1～5% で菌血症を呈し、抗菌薬治療においては主に第 3 世代セファロスポリンが使用される。

今回、消化器症状に乏しく、第 3 世代セファロスポリンでの治療が困難な基質拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase; ESBL) 産生 NTS 菌血症例を経験した。症例は生来健康な 12 歳男児で、持続する発熱を主訴に当科受診した。血液培養結果からグラム陰性桿菌による菌血症が確定し、セフトキシムによる抗菌薬治療を開始したが症状は改善せず、ESBL 産生 *Salmonella* Schwarzengrund 菌血症と判明した。2 週間のメロペネム投与で治癒し、合併症や症状の再燃は認めなかった。ESBL 産生 NTS について、日本国内の NTS による細菌性腸炎症例で ESBL 産生菌を便中から検出した報告はあるが、菌血症症例は本邦初例と思われる。

### はじめに

非チフス性サルモネラ菌 (non-typhoidal salmonella; NTS) は細菌性腸炎の起因菌として重要である。NTS 感染症の臨床病型として、一般的な腸炎型の他に、菌血症型、腸管外病変型があり、菌血症型については、NTS 感染症の約 1～5% で一過性菌血症を呈するとされる<sup>1,2)</sup>。また近年、NTS では薬剤耐性化が指摘されている。これまでに日本国内の NTS による細菌性腸炎症例において ESBL (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, 基質拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ) 産生菌を便中から検出した報告<sup>3-5)</sup>はあるが、菌血症症例は見当たらない。今回、消化器症状に乏しく ESBL 産生 NTS による菌血症を呈した症例を経験したので報告する。

### I. 症 例

**症例**：12 歳，男児

**主訴**：発熱，咽頭痛，前頭部痛

**既往歴**：特記事項なし。

**生活歴**：中学校 1 年生，海外渡航歴なし，動物との接触なし。

**家族歴**：両親，兄，弟 (6 歳) の 4 人家族。入院 4～5 日前に弟に発熱，咳嗽症状あり。

**喫食歴**：入院 7 日前に地域の夏祭りに参加し，露店で販売していた生焼けのたこ焼きを食べた。腹痛や嘔気なし。一緒に摂取した家族に消化器症状なし。他に加熱不十分な食品の摂取歴なし。

**現病歴**：入院 11 日前に発熱，頭痛あり。近医を受診し，細菌性扁桃炎の診断でアモキシシリン 40 mg/kg/day 10 日間の内服を開始した。入院 10

**Key words**：非チフス性サルモネラ，ESBL，菌血症，*Salmonella* Schwarzengrund

1) 横浜南共済病院小児科

連絡先：葛西健人 〒250-8558 小田原市久野 46 番地 小田原市立病院小児科

表 1 初診時検査所見

[血算]		[生化学]		[生化学 (続き)]	
WBC	3,500 / $\mu$ L	CRP	3.6 mg/dL	IgG	716 mg/dL
Stab	11 %	Alb	3.3 g/dL	IgA	190 mg/dL
Seg	63 %	AST	93 IU/L	IgM	299 mg/dL
Lymph	21 %	ALT	71 IU/L	フェリチン	589 ng/mL
Mono	4 %	LDH	580 IU/L		
RBC	440 $\times 10^4$ / $\mu$ L	CK	39 IU/L	[感染]	
Hb	11.8 g/dL	BUN	8.1 mg/dL	アデノウイルス	(-)
MCV	82.9 fl	Cre	0.53 mg/dL	(イムノクロマト法)	
MCHC	32.3 %	Na	133.5 mEq/L	HIV-1/2 (CLIA)	(-)
Plt	7.6 $\times 10^4$ / $\mu$ L	K	4 mEq/L	肺炎マイコプラズマ抗体 (PA)	80 倍
Ret	0.6 %	Cl	99.5 mEq/L		
		BS	97 mg/dL	[培養]	
				血液・便共に	
				<i>Salmonella</i> sp. sero-group O4	
				便で <i>Campylobacter jejuni/coli</i>	

日前に解熱し、以降は軟便が続いた。入院6日前から38℃の発熱、頭痛、咳嗽が出現した。入院5日前に近医を受診し、アセトアミノフェンを処方され内服したが、その後も38～39℃の発熱が続いた。入院2日前に上記主訴で当科救急外来を受診し、採血検査、発熱遷延時ルーチンでの血液培養検査を施行し、咽頭炎の診断で帰宅となった。入院1日前に、前日採取した血液培養でグラム陰性桿菌が検出され、翌日の再診時に症状改善がないため、菌血症の診断で入院加療の方針とした。

**入院時現症:** 体重41kg, 意識清明, 体温39.2℃, 脈拍98回/分, 血圧106/48 mmHg, 呼吸数28回/分, SpO<sub>2</sub> 96% (室内気)。頭頸部では咽頭発赤あり, 軟口蓋にアフタを認めたがその他異常所見なし。胸部聴診で異常所見なし。腹部は腸蠕動音の亢進・低下なく, 平坦, 軟, 圧痛なし, 肝脾腫なし。

**検査所見:** 採血結果(表1)では, 3系統の血球減少, 血清CRP値の上昇と逸脱酵素の上昇を認めた。尿検査は異常所見なし。画像検査では入院3日目に施行した腹部造影CT(図1)で回盲部のリンパ節腫大を認めたが, 腸管やその他腹部臓器に異常を認めなかった。

培養検査は, 入院2日前に提出した血液培養, 入院時に提出した血液培養, 入院後に提出した便



図1 腹部造影CT (入院3日目)

培養すべてで *Salmonella* sp. sero-group O4 が検出された。また, 便培養からは少数の *Campylobacter jejuni/coli* も検出された。抗菌薬感受性の判定は, 米国臨床検査標準化委員会 (Clinical Laboratory Standards Institute ; CLSI) 2012 年の基準に準じて行った。感受性結果(表2)から CTRX が耐性と判明し ESBL 産生菌が想定されたため, 追加検査として関東化学株式会社の AmpC/ESBL 鑑別ディスク<sup>®</sup> を使用し, ESBL 産生菌と判定した。その後, 横浜市衛生研究所に菌株の解析を依頼し, 抗原検出で *Salmonella* Schwarzengrund と判明した。また, 肺炎マイコプラズマ抗体 (PA 法) は入院時に 80 倍であったものが7日後に

表2 *Salmonella* Schwarzengrund 感受性結果

	MIC (μg/mL)	判定		MIC (μg/mL)	判定
ABPC	>16	R	IPM	<1	S
ABPC/SBT	16	I	MEPM	<1	S
PIPC	>64	R	PIPC/TAZ	<16	S
CTX	>2	R	CPZ/SBT	<16	S
CTRX	>2	R	MINO	4	S
CAZ	>8	R	ST	<2	S
CFPM	>16	R	LVFX	<0.5	S
FMOX	<8	S	FOM	<4	S
AZT	>8	R			

320 倍に上昇を認め、肺炎マイコプラズマ感染症も合併しているものと判断した。

入院後経過 (図 2) :

入院時は発熱と乾性咳嗽を認めた。消化器症状は1日2回程度の軟便のみであった。入院時、血液培養2セットを追加提出の上、グラム陰性桿菌による菌血症として、セフトキシム 100 mg/kg/day の投与を開始した。また、乾性咳嗽を伴っていたことから、マイコプラズマ感染症の可能性も考えた。入院時に高サイトカイン血症を疑うLDH 上昇や血球減少を認めており、マクロライド耐性マイコプラズマ感染まで考慮した早急な対

応が必要と考え、ミノサイクリン 5mg/kg/day の内服を開始した。入院3日目に、入院時提出の血液培養2セット共にグラム陰性桿菌陽性と判明したため、熱源検索目的に施行した胸腹部造影CT検査結果より消化管感染症を考え、同日便培養を提出した。入院4日目まで発熱が遷延し、セフトキシムは臨床的に無効のため、ESBL等の耐性菌カバーが必要と考え、抗菌薬をメロペネム 60 mg/kg/day に変更した。入院5日目には、入院前に提出した血液培養で上記の結果が判明したため、ESBL産生NTSによる菌血症と判断して治療を継続したところ、入院5日目以降は解熱して経過したため、メロペネムを合計2週間投与としたのち退院とした。ミノサイクリンについては、本症例のNTSに対して検査上は感受性があったが、内服での投与かつ静菌的な抗菌薬であるため、菌血症に対しては無効であったと考えられた。退院8日後の外来受診時に発熱等の症状再燃がないことを確認し、終診とした。

II. 考 察

NTS は小児の細菌性腸炎の起病菌として重要であるが、国内の報告数は減少傾向にあり、近年は年間300~600例程度である<sup>6)</sup>。NTS感染症の約

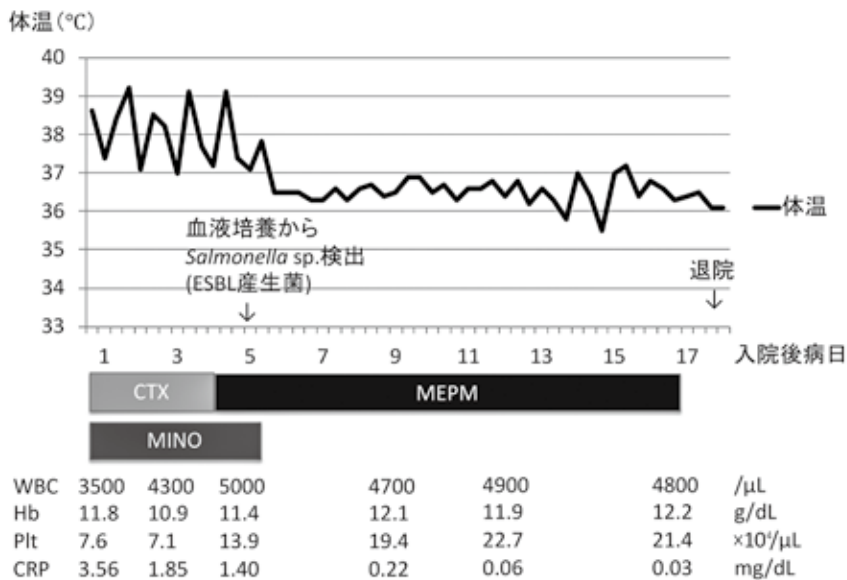


図2 入院後経過

1~5%で一過性菌血症を呈することが知られ<sup>1,2)</sup>、菌血症のリスクとしては、*Salmonella*の血清型、地域、季節、宿主因子(免疫不全等の基礎疾患の有無)、抗菌薬の先行投与があげられる<sup>3,7)</sup>。

本症例では、腹痛・下痢・嘔吐などの症状出現はなく、入院時の消化器症状は抗菌薬内服開始後1日2回程度の軟便のみであり抗菌薬の副作用との鑑別が困難であった。加えて、抗菌薬先行投与での腸内細菌叢の変化により bacterial translocationのリスクが上がり、NTS菌血症を発症した可能性が考えられた。また、本症例の感染源については、便培養でNTSに加えて*Campylobacter*も検出されており、喫食歴から露店で販売されたたこ焼きで使用された鶏卵が原因である可能性が考えられた。しかし、同食品の取扱はできず、また同時に摂取した家族は無症状であり、原因特定は困難であった。

本症例はESBL産生NTSによる菌血症であった。日本国内のヒト検体でのESBL産生NTS検出率は、2007年の藤田らの報告(京都府)で604例中3例(0.5%)<sup>8)</sup>、2009~2012年の大澤らの報告(兵庫県)で195例中2例(1.0%)<sup>9)</sup>と極めて少ない。また、細菌性腸炎での報告が主であり<sup>3-5)</sup>、菌血症症例は見当たらない。

NTS細菌性腸炎例における抗菌薬治療は、保菌期間延長のリスクのため通常は勧められておらず<sup>10)</sup>、その薬剤耐性が問題となることは少ない。一方、NTSによる菌血症では、抗菌薬投与が望ましいため<sup>10)</sup>、薬剤耐性が問題となる。NTS菌血症において、成人の場合は第3世代セファロスポリンやフルオロキノロン系が使用されることが多い<sup>11)</sup>が、小児の場合は軟骨障害の副作用のためフルオロキノロン系を選択しにくく、第3世代セファロスポリンが重要な選択薬となる<sup>1,10)</sup>。しかし、ESBL産生菌であれば第3世代セファロスポリンでは対応が困難である。

米国では、耐性菌としてESBL産生菌よりもAmpC産生菌の割合が多いため単純比較は難しいが、NTS血液培養陽性症例での第3世代セファロスポリン耐性率が、2.5%(1996~2007年)から5%(2003~2013年)と上昇した<sup>2)</sup>。今後、日本国内でも耐性率が増加する可能性はあるため、そ

の動向に注意する必要がある。

本症例では、*S. Schwarzengrund*が原因菌と判明した。*S. Schwarzengrund*は、国内報告数で2013年以降に年間14~33例程度<sup>6)</sup>であり、*Salmonella*属菌の中では頻度の高い菌株ではない。一方で国内報告数は少ないものの、*S. Schwarzengrund*はESBL産生菌の割合が高く<sup>9,12)</sup>、血液培養陽性率が高い菌との指摘もあり<sup>2)</sup>、ESBL産生NTS菌血症においては本菌種について留意しておく必要がある。

本症例のような原因不明の発熱において、消化器症状が乏しい場合でもNTS菌血症の可能性がある。従来、国内NTS菌血症症例においてはESBL産生菌による第3世代セファロスポリン耐性を考慮する必要は乏しかったが、治療抗菌薬選択の際に今後の耐性率の動向を注視する必要がある。

論文投稿にあたり保護者の同意を得た。

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。

#### 謝辞

サルモネラ菌の検出にあたりご協力頂いた当院細菌検査室の西田祐子先生、横浜市衛生研究所微生物検査研究課の太田嘉先生に深く感謝申し上げます。また論文執筆に際して、島根県立中央病院小児科成相昭吉先生より貴重なご意見ご指導賜りましたこと深く感謝申し上げます。

なお、本論文の要旨は第344回日本小児科学会神奈川県地方会(横浜市)で発表した。

#### 文 献

- 1) Zulfiqar AB: Nontyphoidal Salmonellosis. Nelson Textbook of Pediatrics, 20<sup>th</sup> edition, Kliegman RM, et al, eds, Elsevier, Philadelphia, 2015, 1382-1388
- 2) Angelo KM, et al: Antimicrobial Resistance Among Nontyphoidal *Salmonella* Isolated From Blood in the United States, 2003-2013. J Infect

- Dis 214 : 1565-1570, 2016
- 3) 石畝 史, 他 : 多剤耐性 *Salmonella Newport* の国内初報告例. 感染症学雑誌 78 : 989-990, 2004
  - 4) Izumiya H, et al : Identification of CTX-M-14  $\beta$ -lactamase in a *Salmonella enterica* serovar enteritidis isolate from Japan. Antimicrob Agents Chemother 49 : 2568-2570, 2005
  - 5) 上野正浩 : 基質特異性拡張型ベータラクタマーゼ産生 *Salmonella Heidelberg* 国内初報告例. 小児感染免疫 25 : 23-27, 2013
  - 6) “病原微生物検出情報”. 国立感染症研究所, <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr/511-surveillance/iasr/tables/1525-iasrb.html>, (参照 : 2017/3/10).
  - 7) Grisaru-Soen G, et al : Risk factors for development of nontyphoid *Salmonella bacteremia*. Clin Pediatr (Phila) 43 : 825-829, 2004
  - 8) 藤田拓司, 他 : ナリジクス酸耐性および基質拡張型  $\beta$ -lactamase 産生 *Salmonella* の分離状況に関する調査成績. 感染症学雑誌 85 : 355-359, 2011
  - 9) Osawa K, et al : Antimicrobial resistance in *Salmonella* strains clinically isolated in Hyogo, Japan (2009-2012). Jpn J Infect Dis 67 : 54-57, 2014
  - 10) Megan ER : *Salmonella* Species. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases 4<sup>th</sup> edition, Sarah SL, et al, eds, Elsevier, Philadelphia, 2012, 814-819
  - 11) David AP, et al : *Salmonella* Species. Principles and Practice of Infectious Diseases 8<sup>th</sup> edition, Mandell GL, et al, eds, Elsevier, Philadelphia, 2015, 2559-2668
  - 12) “東京都において分離されたサルモネラの血清型および薬剤感受性について (2010年, 2011年, 2012年, 2013年, 2014-2015年)”. 東京都微生物検査情報 (月報), <http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/epid/>, (参照 : 2017/3/10).

---

**A case of non-typhoidal *Salmonella* bacteremia caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Salmonella* Schwarzengrund with minimal gastrointestinal symptoms.**

Taketo KASAI<sup>1)</sup>, Takanori YANAI<sup>1)</sup>, Takashi NISHIZAWA<sup>1)</sup>

1) *Department of Pediatrics, Yokohama Minami-kyosai Hospital*

Non-typhoidal *Salmonella* (NTS) is an important causative agent of bacterial enteritis. Bacteremia occurs in about 1% to 5% of NTS infections, for which antibacterial treatment involves primary use of third-generation cephalosporins.

This paper reports a case of NTS bacteremia producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL), which involved minimal gastrointestinal symptoms that were difficult to treat with third-generation cephalosporins. A 12-year-old boy with an otherwise healthy constitution was admitted to this department with the chief complaint of persistent fever. While blood culture results indicated bacteremia caused by Gram-negative bacillus, the patient's symptoms did not improve with antimicrobial therapy, which included cefotaxime, whereupon ESBL-producing *Salmonella* Schwarzengrund was seen to cause the bacteremia. The infection was cured with a two-week administration of meropenem, after which no complications or recurrence of symptoms were observed. With regard to ESBL-producing NTS; although the detection of ESBL-producing bacteria in stool has been reported in cases of NTS causing bacterial enteritis, this appears to be the first such case involving bacteremia in Japan.

**Key words:** non-typhoidal *Salmonella* (NTS), extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL), bacteremia, *Salmonella* Schwarzengrund

(受付 : 2018年7月9日, 受理 : 2018年12月28日)