

症例報告

古典的三主徴を認めず血液培養が診断に有用だった 腸チフスの再発例

相原陽香¹⁾ 大熊喜彰¹⁾ 山元佳²⁾ 吉本民樹¹⁾
 吉本優里^{1,3)} 兼重昌夫¹⁾ 田中瑞恵¹⁾ 瓜生英子¹⁾
 山中純子^{1,3)} 水上愛弓¹⁾ 五石圭司¹⁾ 佐藤典子¹⁾
 七野浩之¹⁾

要旨 腸チフスは東アジアに多い疾患であるが、本邦における小児例の報告は少ない。腸チフスの再発率は5～10%と比較的多く、治療終了後3～4週での再発が多いとされる。我々は、パキスタンから帰国2日後から発熱、水様便が出現し、セフトリアキソンで治療したが、治療終了24日後に再発した7歳女児の症例を経験した。小児例は症状が出現しにくく、さらに再発時は症状が軽微であることも多い。本症例では初発時、再発時ともに古典的三主徴である比較的徐脈、バラ疹、脾腫は認めず、初発時には血液培養のみ、再発時には血液培養と便培養が陽性となり、血液培養が診断根拠となった。腸チフスは発熱と非特異的な症状で発症することが多く、その診断においては適切な量の血液培養を採取することが極めて重要である。

はじめに

腸チフスは *Salmonella* Typhi が起因菌である。南アジアや東南アジアに多く、世界的には年間2600万人が罹患し、うち20万人が死亡しているとされている。日本国内でも年間50～60例の報告があり、うち小児例は5名前後で稀である¹⁾。適切な治療を行っても治療終了3～4週間後に5～10%が再発する²⁾。古典的三主徴である比較的徐脈、バラ疹、脾腫が揃うことは少なく、再発例では症状がより軽微な傾向があるため、臨床所見から診断することは難しい。診断のための適切な血液培養採取の重要性を含め、本疾患の特徴を考察する。

I. 症 例

症例：7歳、女児
主訴：発熱、水様便
既往歴：なし
家族歴：両親ともにパキスタン人、同胞2人。家族に同様の症状は認めなかった。
現病歴：パキスタンのカラチにある両親の実家で夏休みの1か月半を過ごした。飲用水は、現地ではボトルウォーターを摂取し、歯磨きもボトルウォーターを使用した。主に祖父母宅で手料理を摂取していた。日本へ帰国2日後から発熱と水様便が出現した。近医を受診し、第3病日（発熱3日目）からセフカペンピボキシルの内服を開始したが症状は改善しなかった。7日間続く発熱と水

Key words：腸チフス、古典的三主徴、血液培養、再発

1) 国立国際医療研究センター小児科 2) 同 国際感染症センター 3) 順天堂大学大学院医学研究科
 連絡先：相原陽香 〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1 国立国際医療研究センター小児科

表 1 初発時検査所見

【血算】		【生化学】		【血液ガス(静脈血, 室内気)】		血液培養 (<i>Salmonella</i> Typhi)		MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)
WBC	5950 / μL	Alb	2.9 g/dL	pH	7.564	ABPC	R	≥ 32
Neutro	74 %	T-Bil	0.5 mg/dL	PCO ₂	26.9 mmHg	ABPC/PIPC	R	≥ 32
Lymph	23 %	AST	81 U/L	HCO ₃ ⁻	24.3 mmol/L	TAZ/PIPC	S	≤ 8
Eosino	0 %	ALT	37 U/L	BE	2.2 mmol/L	CTRFX	S	≤ 1
Hb	10.1 g/dL	LDH	775 U/L			CFPM	S	≤ 2
PLT	15.5 $\times 10^4$ / μL	γ GTP	18 U/L			AZT	S	≤ 2
【凝固】		CRE	0.55 mg/dL			MEPM	S	≤ 1
PT INR	1.26	BUN	9.9 mg/dL	【免疫】		AZM	S	4
APTT	38 sec	Na	129 mEq/L	CRP	14.7 mg/dL	LVFX	S	≤ 1
Fib	370 mg/dL	K	3.6 mEq/L			NA	I	≥ 64
FDP	46.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$	AMY	57 mg/dL			LVFX (e-test)	I	0.5
D-dimer	19.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$					CPFN (e-test)	I	0.5

様便のため前医を再受診し、血液検査で炎症反応が高値だったため、精査加療目的に当院を紹介され受診した。

初回入院時現症：体温 39.2℃、心拍数 120 回/分、血圧 98/42 mmHg。意識低下はないがぐったりしており、無欲様顔貌であった。項部硬直等の髄膜刺激症状はなかった。咽頭や胸部に異常を認めず、口唇と口腔内の乾燥のみ認めた。腹部は平坦、軟で圧痛はなく、肝脾腫を認めなかった。四肢に冷感があり、毛細血管再充満時間は 5 秒に延長していた。皮疹は認めなかった。

初回入院時検査：白血球数は正常値だったが、好中球比率は増加し、好酸球は低下していた。Na は低下し、AST や LDH 等の肝逸脱酵素は上昇していた。CRP は高値だった。また、凝固検査では凝固系の延長、線溶系の亢進を認めた(表 1)。入院時に採取した血液培養(1 セット、各 5 mL) から *S. Typhi* (感受性：セフトリアキソン：S、アジスロマイシン：S、レボフロキサシン：I (e-test: MIC=0.5)) が検出された。前医での便培養や入院中の便培養は全て陰性であった。胸部単純エックス線写真で明らかな異常はなく、腹部 CT 画像では回盲部の腸管浮腫と、周囲の腸間膜リンパ節腫大を認めた。

初回入院後経過：第 7 病日に入院し、セフトリアキソン 100 mg/kg/dose 1 日 2 回の点滴静注を開始した。また、DIC (急性期 DIC スコア 4 点)

に対しては、ノボヘパリンやトロンボモジュリンの点滴静注を 5 日間行った。入院 2 日目(第 8 病日)に血液培養から *S. Typhi* が検出された。入院 4 日目(第 10 病日)に右下腹部から側腹部痛が出現し、Murphy's sign が陽性だったため腹部超音波検査を行ったが、胆泥や胆石を認めず、Douglas 窩に少量の腹水を認めるのみだった。入院 5 日目(第 11 病日)に血液培養陰性を確認した。入院 6 日目(第 12 病日)に腹痛は軽快し、解熱した。セフトリアキソンを計 11 日間投与し、入院 12 日目(第 18 病日)に退院した(図 1)。

再発時経過：初回治療終了 19 日後(第 37 病日)に発熱し、第 38 病日に腹痛が出現したため当科を再受診した。CRP が高値であり、腸チフス再発の可能性を考慮して入院した。体温 39.8℃、心拍数 125 回/分、血圧 94/58 mmHg。入院時、無欲様顔貌であり、右季肋部に圧痛を認めた。血液検査では初発時と同様に肝逸脱酵素の AST、ALT、LDH が高値で、Na が低値であった(表 2)。入院時よりセフトリアキソン 100 mg/kg/dose 1 日 2 回の投与を開始した。入院時の血液培養(2 セット、各 5 mL) から *S. Typhi* が検出され、便培養からも検出された。第 42 病日(入院 5 日目)の血液培養(1 セット、各 5 mL)の陰性を確認し、セフトリアキソンを計 14 日間投与し、第 52 病日(入院 15 日目)に退院した。入院経過中、尿路結石や胆石に伴う再発の確認のため尿培養や腹部超音波検

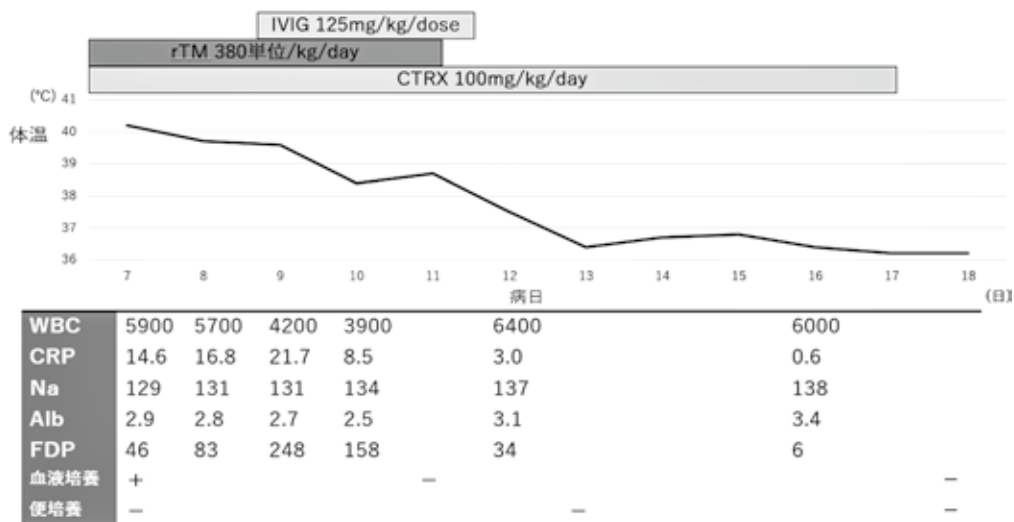


図1 初発時経過

第7病日に入院し、CTRX100mg/kg/dayを開始した。第12病日に解熱し、CTRXを11日間投与した。第18病日に退院した。

IVIG：intravenous immunoglobulin（免疫グロブリン大量静注療法）

rTM：recombinant thrombomodulin（遺伝子組み換えヒトトロンボモジュリン製剤）

表2 再発時血液検査所見

【血算】		【生化学】		【血液ガス（静脈血、室内気）】		血液培養 (<i>Salmonella Typhi</i>)		MIC(μg/mL)
WBC	5350 /μL	Alb	3.3 g/dL	pH	7.407	ABPC	R	≥32
Neutro	72 %	T-Bil	0.5 mg/dL	PCO ₂	42.7 mmHg	ABPC/PIPC	R	≥32
Lymph	28 %	AST	133 U/L	HCO ₃ ⁻	26.9 mmol/L	TAZ/PIPC	S	≤8
Eosino	0 %	ALT	48 U/L	BE	2.5 mmol/L	CTRX	S	≤1
Hb	11.2 g/dL	LDH	981 U/L			CFPM	S	≤2
PLT	15.1 ×10 ⁴ /μL	γGTP	37 U/L			AZT	S	≤2
【凝固】		CRE	0.48 mg/dL			MEPM	S	≤1
PT INR	1.26	BUN	9.4 mg/dL	【免疫】		AZM	S	4
APTT	35 sec	Na	129 mEq/L	CRP	14.7 mg/dL	LVFX	S	≤1
Fib	309 mg/dL	K	3.5 mEq/L	HIV	(-)	NA	I	≥64
FDP	178.2 μg/mL	AMY	71 mg/dL			LVFX (e-test)	I	0.5
D-dimer	64.6 μg/mL					CPFN (e-test)	I	0.5

査を、感染性心内膜炎の確認のために心臓超音波検査を行ったが感染巣はなかった。以降、外来での再々発は認めていない（図2）。

II. 考 察

腸チフスは適切な治療を行っても治療終了3～4週間後に5～10%が再発する²⁾。古典的三主徴が揃うことは少なく、臨床所見から診断すること

は難しい。初期には便培養は陽性となりにくいいため、本疾患を疑う場合は血液培養が必須である。

腸チフスは南アジアや東南アジアに多く、渡航者下痢症の一つであり、渡航地域から推測が可能である。日本国内でも年間50～60例の報告があり、うち小児例は5名前後で稀である¹⁾。本症例は渡航先が両親の出身地であることから、家族や友人を訪ねて母国へ渡航する visiting friends and

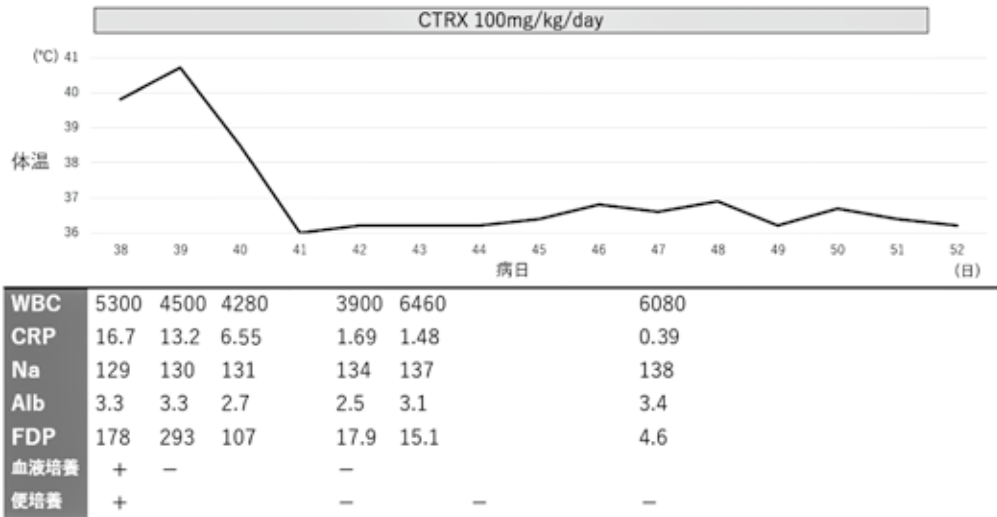


図2 再発時経過

第38病日に入院し、CTRX100mg/kg/dayを開始した。第41病日に解熱し、CTRXを14日間投与後、第52病日に退院した。

relatives (VFR) に合致し、主に現地の食事を摂取していた。S. Typhiは水や食物を介して経口感染で発症するため、本症例のように現地での飲食は観光目的での渡航よりも高リスクである。

臨床症状として10～14日の潜伏期間の後、第1病期には食欲不振、倦怠感、発熱を認める。古典的三主徴として、比較的徐脈、バラ疹、脾腫があげられるが、いずれの症状も32%、4%、39%と出現が少ないため、三主徴を伴わない例も約30%と多い³⁾。第2病期には稽留熱と下痢や便秘等の腹部症状を呈する。小児例の1/3で下痢が出現するとされるが、便秘を呈することもあるため、便性状から鑑別するのは困難である。第3病期には弛張熱となり、第4病期に解熱する^{3,4)}。本症例はパキスタンから帰国し、渡航地域や臨床症状から腸チフスの可能性が高いと判断した。受診時は第7病日だったが、発熱、下痢が見られたため、症状からは第2病期だった可能性が高い。既存のように三主徴を認める症例は少ないため、臨床所見から診断するのは難しい。本症例でも見られた無欲様顔貌は、周囲への関心に乏しく、表情に活気がなくなる顔貌で、腸チフスに特異的な所見ではないが、他症状と合わせると有用な所見である。本症例では初発時、再発時ともに無欲様顔貌が印

象的であった。合併症は2～3週目に多く、腸管出血や腸管穿孔、脳症が最も重要である。本症例では前述の合併症は見られなかった。

診断は、菌の検出によるが、第1～2病期では血液(陽性率40%)や骨髄(陽性率80～90%)が重要で、第3～4病期に便(陽性率35%)や尿(陽性率10%)が陽性化する²⁾。腸チフスは経口摂取後に胃酸の殺菌を受けにくのまま小腸末端のPeyer板から腸管壁に侵入する。腸管進入時には腸炎を起こす頻度は低く、マクロファージに貪食された後、細胞内寄生する。腸チフスで初期に腹部症状を呈さないのはこのためである。その後、肝臓や脾臓、骨髄で増殖し、血流を介して全身感染に至る。最後に胆汁を通して腸管への排菌が生じるため、血液中と便中の排菌期間が異なる^{2,5)}。本症例は第7病日に入院し、前医や当院入院時の便培養が陰性だったため、血液培養により診断確定した。骨髄は血液と比較し菌量が多いため、抗菌薬投与後も培養が陽性となることがあるので、血液培養で検出されない場合は骨髄採取も考慮する²⁾。

治療は、フルオロキノロン系抗菌薬であるシプロフロキサシン(20～30mg/kg/day (max 800mg/day) iv 分2, 7～10日間)や第3世代セファロスポリン系抗菌薬であるセフトリアキソン(50～

100mg/kg/dose(max 2g/day) iv 1日1～2回、10～14日間)が第一選択である^{2,6)}。しかし、近年南アジアを中心にナリジクス酸 (NA) 耐性およびフルオロキノロン低感受性株が認められており、耐性株においては第3世代セファロスポリン系抗菌薬の投与が推奨される。また、本邦ではまだ保険適用外だが、アジスロマイシン (10～20mg/kg/day (max 1000mg/day) po 分1, 5～7日間)も海外では選択される²⁾。渡航地域であるパキスタンではNA耐性菌が多く、セフトリアキソンの耐性率は低いため⁷⁾、セフトリアキソンを選択した。ただし、extended spectrum β -lactamases (ESBL) 産生菌を含めた第3世代セファロスポリン系抗菌薬の耐性菌の報告もあるため注意が必要である^{2,8,9)}。

前述のような適切な抗菌薬で治療を行っても5～10%の患者が再発し、初発時と比較し症状は軽い傾向にある²⁾。S. Typhiは細胞内寄生菌であり、血液培養が陰性化しても細胞内にとどまっている菌を確認できないため、実際には体内に残っている可能性があり、再発率が高いと考えられる。そのため細胞移行性の良い薬剤は再発率が低い傾向にあると推測される。再発時の分離菌は初発時の分離菌と同じ薬剤感受性パターンを有し、再感染とは疫学的な流行状況と検出菌の分子タイピングによって区別される。本症例は再発時と同じ薬剤感受性パターンを示しており(表1, 2)、日本国内の腸チフス流行状況や、家族内に保菌者がいない点から再発と判断した。また、再発と治療開始までの日数の検討では、発症から治療開始までの日数が長いことや、解熱までの期間が7日以上であることが再発のリスクを上昇させると報告されている¹⁰⁾。本症例では標準期間で治療を行ったが、適切な治療開始までの日数が7日間と長く、解熱後の治療期間も4日間と短かったことが再発のリスクとなった可能性もある。また、再発時にはセフトリアキソンを同量で開始し、治療期間を初期治療より延長した。腸チフスの治療法において、再発時に治療変更を選択する明確な基準はない。再発例の治療に対してはアジスロマイシンの併用も考慮されるが、国内では保険適用外であることや、小児例も含め十分なエビデンスがまだないこ

とから、今後さらなる症例の集積による検討が期待される。

腸チフスの診断は容易ではないが、渡航地域を含めた詳細な問診や臨床症状から本疾患を疑う場合には、血液培養が重要である。初回はもちろん、臨床症状が軽微な再発例では適切な量の血液培養の採取がさらに重要である。25個のシステムティックレビューをまとめたメタ解析では腸チフス、パラチフスにおいて2mLと10mLの採血量で診断感度は51% (95% CI: 0.44～0.57)、65% (95% CI: 0.58～0.70)と有意差があった¹¹⁾。以上より腸チフスでも血液培養での診断が困難な症例の場合には、十分な採血量が必要と示唆される。そのため本疾患を疑う場合には連日血液培養を採取することや1日複数回の採取を考慮することも必要である⁸⁾。本症例では入院時に5mLの血液培養を採取し陽性となった。再発時には5mLを2セット採取し、両者とも陽性となった。再発時には初発時と比較し、症状が軽微であることも多いため、必ず血液培養を採取することがさらに重要である。

結 語

小児における腸チフスでは症状から判断することが難しいため、渡航地域の詳細な問診に加え、適切な量の血液培養を採取することが極めて肝要である。再発例では初発時と比較して症状が軽微となることも多く、血液培養がより重要だと言える。

本症例の発表に際し、保護者に同意を得ています。

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。

本論文の要旨は第643回日本小児科学会東京都地方会講演会(2018年2月, 東京)で発表しました。

文 献

- 1) “感染症発生動向調査事業年報2016年度, 腸チフス”. 国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/survei/2270-idwr/nenpou/7794-syulist2016>.

- html, (2019/1/25).
- 2) Ochoa TJ : Salmonella. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Elsevier, Philadelphia, 2009, 1567-1582
 - 3) 赤池洋人 : 海外からの帰国者における発熱性疾患診療 各論③腸チフス. 診断と治療 102 : 567-572, 2014
 - 4) 西 順一郎 : サルモネラ感染症. 小児内科 46 : 63-68, 2014
 - 5) クリストファー・パリ : 腸チフス・パラチフス. 最新医学 70 : 166-174, 2015
 - 6) Background and document : the diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. WHO. <http://www.glowm.com/pdf/WHO-diagnosis%20treatment%20prevention%20of%20typhoid%20fever-2003-CustomLicense.pdf>, (2019/3/5).
 - 7) Ochiai RL, et al : "A study of typhoid fever in five Asian countries : disease burden and implications for controls". WHO. <https://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/06-039818/en/>, (2019/1/25).
 - 8) 齋藤剛仁 : 腸チフスの発生動向と小児. 小児科 55 : 1037-1045, 2014
 - 9) Pfeifer Y : *Salmonella enterica* Serovar Typhi with CTX-M β -lactamase, Germany. Emerg Infect Dis 15 : 1533-1535, 2009
 - 10) Matono T : Case series of imported enteric fever at a referral center in Tokyo, Japan : Antibiotic susceptibility and risk factors for relapse. Am J Trop Med Hyg 95 : 19-25, 2016
 - 11) Antillon M : The relationship between blood sample volume and diagnosis sensitivity of blood culture for typhoid and paratyphoid fever : A systematic review and meta-analysis. J Infect Dis 218 (Suppl 4) : S255-S267, 2018

A relapse case of typhoid fever diagnosable by blood culture in the absence of the three main principal symptoms

Haruka AIHARA¹⁾, Yoshiaki OKUMA¹⁾, Kei YAMAMOTO²⁾, Minsoo LEE-YOSHIMOTO¹⁾,
Yuri YOSHIMOTO^{1,3)}, Masao KANESHIGE¹⁾, Mizue TANAKA¹⁾, Hideko URYU¹⁾,
Junko YAMANAKA^{1,3)}, Ayumi MIZUKAMI¹⁾, Keiji GOISHI¹⁾, Noriko SATO¹⁾,
Hiroyuki SHICHINO¹⁾

- 1) *The Department of Pediatrics, National Center for Global Health and Medicine*
- 2) *The Department of Infectious Disease, National Center for Global Health and Medicine*
- 3) *Juntendo University Graduate School of Medicine*

Typhoid fever is a common disease in East Asia, but there are few reports of pediatric cases in Japan. The relapse rate of typhoid fever is relatively high at 5-10% at 3-4 weeks after treatment. This study presented the case of a 7-year-old girl who developed fever and loose stools 2 days after returning from a trip to Pakistan. She was treated successfully with ceftriaxone, but relapsed 24 days after the end of treatment. The symptoms of typhoid fever in children are atypical and even more so in cases of relapse. Therefore, diagnosis is difficult, and starting appropriate treatment is delayed in some cases. The three main symptoms of relative bradycardia, rose spots, and splenomegaly were not observed at the time of the first episode or relapse. Only blood cultures were positive at the initial diagnosis; both blood and fecal cultures were positive at relapse. Therefore, only blood culture was the basis for the diagnosis.

Key words : typhoid fever, three main symptoms, blood culture, relapse

(受付 : 2019 年 5 月 9 日, 受理 : 2019 年 12 月 21 日)