

症例報告

消化器症状に乏しく，高熱が遷延した 非チフス性サルモネラ菌血症の2例

中永(王林)思蘭¹⁾，渡邊季彦¹⁾，金井良浩¹⁾，
清水博之²⁾，船曳哲典¹⁾，伊藤秀一³⁾

¹⁾ 藤沢市民病院 こども診療センター

²⁾ 藤沢市民病院 臨床検査科

³⁾ 横浜市立大学大学院医学研究科 発生成育小児医療学

要旨：非チフス性サルモネラ属菌 (non-typhoidal *Salmonella*; NTS) 感染症は無症状の保菌者から，嘔吐，下痢，血便などの急性胃腸炎症状を呈する患者，さらには菌血症，骨髓炎，膿瘍，髄膜炎，脳症などの重篤な腸管外合併症を呈する患者まで，その臨床像は多岐にわたる．今回，我々は発熱の遷延にも関わらず，消化器症状や炎症反応の上昇が軽微なNTS菌血症の2小児例を経験した．血液培養により診断が確定したが，後方視的には過去の報告同様に，末梢血好酸球数の著明な低値や腸間膜リンパ節腫大を認めた．NTS菌血症の小児例の文献検索においても，高熱にも関わらず炎症反応が比較的軽微な患者や消化器症状に乏しい患者も少なからず存在し，非典型的な経過をとる場合があることを念頭におき，疑われる際は血液培養を欠かさず採取すべきである．

Key words: サルモネラ感染症 (Salmonella infection)，菌血症 (bacteremia)，好酸球減少 (eosinophilia)

はじめに

サルモネラは腸内細菌科に属する通性嫌気性グラム陰性桿菌である．非チフス性サルモネラ属菌 (non-typhoidal *Salmonella*; NTS) は食中毒を引き起こすのみならず，哺乳類，爬虫類，両生類，鳥類などに広く分布し，人獣共通感染症の主要な原因菌でもある¹⁾．

NTS感染症は発熱に加え，主に嘔吐，下痢，血便といった急性胃腸炎症状を主体とするが，その1～5%は菌血症を発症し，肺炎や尿路感染症，関節炎，さらには骨髓炎，膿瘍，髄膜炎，脳症などの多彩な腸管外合併症を引き起こすことがある²⁾．NTS菌血症は乳児，高齢者，免疫不全者 (ステロイド内服中，原発性免疫不全症候群，HIV感染，化学療法中など)，鎌状赤血球症などの溶血性貧血患者で高リスクとされているが，健常者における報告も散見される^{3~6)}．

今回我々は，消化器症状に乏しく，感染臓器の特定が

困難であり，血液培養により診断し得たNTS菌血症を2例経験したため，報告する．

症 例

症例1：11ヶ月男児

主訴：発熱

既往歴：早産・低出生体重児 (在胎33週4日，1838g)

食物摂取歴：非加熱食品の摂取なし

動物接触歴：なし

シックコンタクト：保育園でヘルパンギーナが流行

家族歴：両親・同胞に同様の症状なし

現病歴：X日より発熱し，当院救急外来を受診した．

咽頭痛および水疱を認め，ヘルパンギーナの診断で帰宅となった．X+1日も解熱せず，下痢および経口摂取不良を認め，救急外来を受診した．

入院時身体所見：体温39.0度，心拍数147回/分，血圧

表1 検査所見（症例1）

【血算】		【生化学】		【迅速】	
WBC	12,700 / μ L	CRP	3.51 mg/dL	ロタウイルス（便）	（-）
好中球	73.4 %	AST	40 U/L	アデノウイルス（便）	（-）
リンパ球	21.1 %	ALT	20 U/L		
単球	5.1 %	LDH	330 U/L	【培養】	
好酸球	0.0 %	T-Bil	0.7 mg/dL	血液（X+1日）	（-）
好塩基球	0.4 %	Alb	4.4 g/dL	血液（X+7日）	<i>Salmonella</i> sp. (O9)
RBC	483×10^4 / μ L	BUN	11 mg/dL	便（X+1日）	<i>Salmonella</i> sp. (O9)
Hb	12.1 g/dL	Cr	0.26 mg/dL		
Ht	41.2 %	Na	131 mEq/L		
Plt	30.2×10^4 / μ L	K	4.1 mEq/L		
		Cl	101 mEq/L		

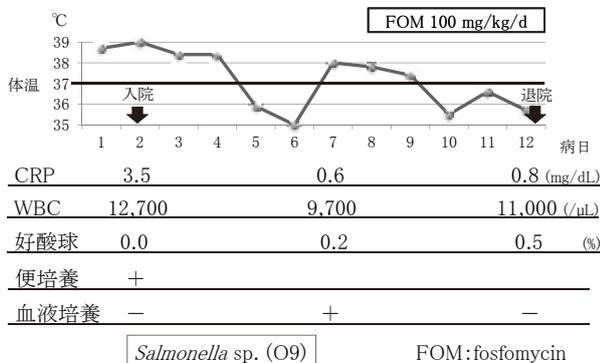


図1 臨床経過（症例1）

112/72 mmHg, SpO₂ 98%（室内気），末梢冷感は認めなかった。咽頭発赤と水疱を認めた。胸部は呼吸音清明で、心雑音は聴取しなかった。腹部は平坦かつ軟で腸蠕動音の減弱を認めた。皮疹は認めなかった。便性状はやや軟便で、血便は認めなかった。

入院時検査所見（表1）：血液検査では白血球 12,700/ μ L（好中球 70.5%，リンパ球 26.5%，好酸球 0.0%，異型リンパ球 0.5%），CRP 3.51 mg/dLと軽度の炎症反応上昇と好酸球の低下を認めた。また便のロタウイルスおよびアデノウイルス迅速抗原検査はいずれも陰性であった。（迅速抗原検査はクイックチェイサー[®]Rota/Adenoを用いた。）

入院後経過（図1）：ヘルパンギーナおよびウイルス性胃腸炎の疑いで、X+1日に入院とした。治療は補液のみを行った。入院後の便性状は水様便ではなく、1日に1回軟便を認める程度であった。経過中に嘔吐等のその他の消化器症状は認めなかった。入院2日目（X+3日）に血便を1回認めた。入院4日目（X+5日）に解熱を得られたが、入院6日目（X+7日）に再び発熱を認めた。全身状態は良好で、呼吸器症状や消化器症状は認めず感染

臓器の特定に難渋した。しかし、入院時の便培養より *Salmonella* sp. (O9) が検出され、入院時の血液培養は陰性であったが、X+7日の血液培養からは同様に *Salmonella* sp. (O9) が検出された。抗菌薬感受性試験結果を表3に示す。サルモネラ属菌による侵襲性感染症と診断した。すでに水分摂取は十分にできており、また体動により静脈ライン留置の継続が困難であったことから、入院7日目（X+8日）より fosfomycin (FOM) 100 mg/kg/日の内服で治療を開始し注意深く経過観察とした。治療開始後は速やかに解熱が得られ、嘔吐や下痢等の消化器症状なく経過した。FOMは計7日間投与とし、入院11日目（X+12日）に退院とした。

症例2：3歳男児

主訴：遷延する発熱

既往歴：特記事項なし

食物摂取歴：非加熱食品の摂取なし

動物接触歴：X-1日にミドリガメと接触

シックコンタクト：幼稚園でノロウイルスが流行

家族歴：同胞はなく両親に同様の症状なし

現病歴：X日より発熱および水様便が出現し、A病院を受診した。急性胃腸炎の診断で帰宅となった。X+3日に水様便は消失したが、X+5日に発熱が持続するため、当院を受診した。血液検査では白血球 7,800/ μ L（好中球 56.0%，リンパ球 32.0%，好酸球 0.0%，異型リンパ球 8.0%），CRP 2.26 mg/dLと軽度の炎症反応上昇と好酸球の低下を認めたが、全身状態は良好であったため、川崎病もしくはウイルス感染症の疑いとして2日後に再診とした。X+7日も発熱は遷延し、咽頭痛も出現した。その後X+5日の血液培養から *Salmonella* sp. (O4) が検出された。

入院時身体所見：体温38.4度，心拍数105回/分，血圧116/84 mmHg, SpO₂ 97%（室内気），末梢冷感認めな

表3 血液培養から分離された *Salmonella* sp. の抗菌薬感受性試験結果

菌名	症例1		症例2	
	<i>Salmonella</i> sp. (O9)		<i>Salmonella</i> sp. (O4)	
抗菌薬	感受性	MIC (μg/mL)	感受性	MIC (μg/mL)
Ampicillin	S	<=8	S	<=8
Piperacillin	S	<=8	S	<=8
Ceftriaxone	S	<=1	S	<=1
Cefotaxime	S	<=1	S	<=1
Meropenem	S	<=1	S	<=1
Levofloxacin	S	<=0.5	S	<=0.5
Sulfamethoxazole-Trimethoprim	S	<=2	S	<=2
Fosfomycin	S	<=4	S	<=4

S: susceptible, MIC: minimum inhibitory concentration

表4 NTS菌血症のまとめ

症例	年齢	血清型	便培養	最高体温	腹痛	嘔吐	下痢	血便	WBC (/μL)	CRP (mg/dL)	AUS	出典
1	12歳	O4	-	39台	-	-	-	-	5030	2.2	LA	3
2	5歳	O4	+	NA	+	+	+	+	8300	3	NA	4
3	13歳	O9	NA	39台	-	-	-	-	14150	1.1	NA	5
4	6歳	O7	-	NA	NA	NA	+	NA	5300	3.2	NA	6
5	5歳	O9	+	39.3	+	+	+	-	6800	112	NA	7
6	1歳	O7	+	38.5	-	+	+	+	10100	2.1	Normal	7
7	9歳	O4	-	40.7	+	+	+	-	8200	15.3	LA, BWT	7
8	7歳	O7	-	39	-	-	-	-	4700	2.1	Normal	7
9	0.5ヶ月	O4	+	38	-	-	+	-	19000	1.1	NA	7
10	2ヶ月	O9	+	39.7	-	-	+	-	6500	4.3	Normal	7
11	4ヶ月	O9	+	38.3	-	-	+	+	22110	0.7	Normal	7
12	6歳	O9	+	40.1	+	+	+	-	9300	10.4	LA	7
13	11歳	O7	+	38.6	-	-	+	-	5800	5.5	Normal	7
14	14歳	O7	-	39.6	+	-	+	+	4300	2.1	LA	7
15	2歳	O7	-	39.7	+	-	+	+	7600	7	LA, BWT	7
16	5歳	O9	-	39	+	-	+	-	6000	0.8	LA, BWT	7
17	2歳	O4	+	39.1	+	-	+	-	34300	0.6	Normal	7
18	1歳	O4	+	39.1	+	-	+	+	9400	1.9	Normal	7
19	15歳	O4	+	38	+	+	-	-	8600	5.2	LA	7
20	14歳	O9	+	NA	+	NA	+	NA	4500	1.9	NA	8
21	14歳	O9	+	NA	+	NA	+	NA	7900	1.4	NA	8
22	11ヶ月	O9	+	39.6	-	-	-	+	12700	3.5	NA	自験例
23	3歳	O4	+	39.1	-	-	+	-	10600	1.7	LA	自験例

AUS: abdominal ultrasonography, NA: not available, LA: lymph adenopathy, BWT: bowel wall thickening
 自験例を含め1991年以降に報告されたNTS菌血症23例の臨床像を示す。

検索し、臨床症状や検査結果の記載があった21例と自験例2例を加えた合計23例の結果を表4に示す。この表からもわかるように、菌血症であるにもかかわらず白血球

数、CRPといった炎症反応が軽微な症例が多い。白血球数は23例中16例(69.6%)で10,000/μL未満(範囲:4,300-34,300, 中央値:8,200)であり、CRPは23例中13例

(56.5%)で3 mg/dL未満(範囲:0.6-15.31, 中央値:2.1)であった。白血球<10,000/ μ LかつCRP<3 mg/dLは23例中8例(34.8%)であった。炎症反応が軽微であってもNTS菌血症を否定することはできず、炎症反応から菌血症の有無を予測することはできない。

一方で高熱は特徴的であり、体温の記録されている症例では全例が38.0°C以上であった。体温の範囲は38.0-40.7°C, 中央値は39.1°Cであった。腹痛は22例中12例(54.5%), 水様便は23例中18例(78.3%)と比較的高頻度にみられるが、嘔吐は20例中6例(30.0%), 血便は20例中7例(35.0%)と頻度が低い。中には症例1,3,8のように全く消化器症状を認めずに、菌血症を呈した例もあった。しかし便培養の陽性率は22例中15例(68.2%)と比較的高率であった。症例16(自験例, 症例1)は一度血便を認めたのみであり、症例17(自験例, 症例2)は入院前に水様便を認めたが、入院時には消失していた。すなわちNTS感染症では、消化器症状に乏しいまま菌血症に進展する例があり、注意が必要である。なお症例16(自験例, 症例1)は入院時には血液培養は陰性であったが、再発熱時には陽性となっている。一方で消化器症状は軽微であったが、便培養は入院時から陽性であった。すなわち侵入経路は消化管であり、入院時から再発熱までの期間中に腸管粘膜から血液中に侵入したと考察される。

サルモネラの細胞侵入性を規定する遺伝子群には*Salmonella pathogenicity island* (SPI)があり、SPI-1~5が知られている。SPI-1,5は腸炎の発症に、SPI-2,3は全身感染を惹起するのに必要な蛋白をコードしている。SPI-2はファゴソーム-リソソーム融合の抑制、活性酸素による細胞内殺菌から免れる機能をコードしている。これによりサルモネラは、貪食されたマクロファージ内で宿主の殺菌機構を回避して生存、増殖することができる⁹⁾。したがって侵入後に容易にリンパ管、血中に入り、腸間膜リンパ節や肝脾に移行すると考えられる。消化器症状に乏しいNTS菌血症は感染臓器の特定に難渋し、また炎症反応からNTS菌血症を予測することは困難であるため、血液培養の採取が重要である。

症例16(自験例, 症例1)では腹部超音波検査を施行していないが、症例17(自験例, 症例2)では入院時に消化器症状は認めず、腹部超音波検査でNTS腸炎に典型的な上行結腸から回盲部の壁肥厚はみられなかったものの、腸液貯留と腸間膜リンパ節腫大を認めた。表3をみても、壁肥厚を伴わず、腸間膜リンパ節腫大のみを呈している症例も散見される。壁肥厚は超音波検査を施行した15例中3例(20.0%)にとどまるが、腸間膜リンパ節腫大は8例(53.3%)と比較的高率に認められる。サルモネラの細胞侵入性を考慮すると、壁肥厚を引き起こさない程度の軽度の粘膜障害であっても、容易にリンパ管に侵入し腸間膜リンパ節に移行すると推察される。この

ように消化器症状に乏しくとも、画像検査が感染臓器特定の一助となることがある。

チフス性サルモネラ症において、好酸球減少が見られやすいことは過去に多く報告されている¹⁰⁾。一方でNTS感染症においても好酸球減少を認めるという報告があり、サルモネラ腸炎患者において、好酸球数250/ μ L以上もしくは2.5%以上の患者は認められなかった¹¹⁾。自験例においても両症例とも急性期に好酸球0.0%と減少を認めた。また解熱とともに好酸球が出現した。サルモネラに感染したマクロファージは多くのサイトカインを産生する。水野ら⁹⁾はサルモネラ患者では、血清中のIFN- γ 、IL-12、IL-15、IL-18が増加し、IL-15、IL-18は胃腸炎型に比べ、全身感染型でより高値かつ長く持続していたと報告している。IL-12はTh1細胞の分化促進、Th1細胞からのIFN- γ 産生促進作用を有し、IL-15、18はマクロファージから産生されTh1細胞に作用しIFN- γ の誘導作用を有する。好酸球はTh2細胞により活性化されるが、Th1細胞とTh2細胞は相互抑制の関係にある。このためTh1細胞が活性化されるNTS感染症において好酸球の減少がみられること、菌血症ではサイトカインがより高値かつ長く持続するため好酸球減少が顕著にみられる可能性があることが推察される。

遷延する高熱に加え、好酸球減少を認める場合は、鑑別としてNTS菌血症を念頭に置き、血液培養および便培養、腹部超音波検査を考慮する必要がある。

本症例の要旨は、第49回日本小児感染症学会学術集会で発表した。

文 献

- 1) 林谷秀樹, 岩田剛敏, 中臺 文: 爬虫類とサルモネラ. *モダンメディア*, **54**: 165-170, 2008.
- 2) Sarah S. Long, Larry K. Pickering, Charles G. Prober: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Fourth edition, Elsevier, 814-819, 2012.
- 3) 坂本正宗, 波多野道弘, 岩本眞理, 清水博之: 消化器症状に乏しく、発熱が遷延した*Salmonella* Chester菌血症の1例. *小児感染免疫*, **28**: 237-242, 2016.
- 4) 楠本耕平, 相原 悠, 大浦敏博: 身体所見、血液検査のみでは診断困難であった非チフス性サルモネラ菌血症の1例. *仙台市立病院医誌*, **35**: 42-47, 2015.
- 5) 木戸脇智志, 小田部 修, 勝見良樹, 伊藤陽里: サルモネラO-9菌血症に合併した腸腰筋膿瘍の一例. *小児内科*, **45**: 2200-2204, 2013.
- 6) 田中恭子, 木元美子, 牛嶋 正, 古瀬昭夫: 乾燥いか菓子摂取後の*Salmonella* Oranienburgによる重症感染症の3症例. *小児感染免疫*, **12**: 103-106, 2000.

- 7) Yoshihiro A, Katsuhiko K, Hironobu K, et al: Clinical features of children with nontyphoidal *Salmonella* bacteremia: A single institution survey in rural Japan. PLoS ONE, **12**: e0176990, 2017.
- 8) 吉河道人：年長児のサルモネラ菌血症の検討. 小児感染免疫, **17**: 197–201, 2005.
- 9) 水野由美：サルモネラ感染症に対する初期感染防御機構. Jpn J Clin Immunol, **27**: 367–372, 2004.
- 10) Waddington CS, Darton TC, Jones C, et al: An Outpatient, Ambulant-Design, Controlled Human Infection Model Using Escalating Doses of *Salmonella* Typhi Challenge Delivered in Sodium Bicarbonate Solution. Clin Infect Dis, **58**: 1230–1240, 2014.
- 11) Dimitrios F, Christos N, Nikolaos M, et al: Diagnostic value of eosinopenia in non-typhi *Salmonella* enteritis. Clin Infect Dis, **59**: 1197–1198, 2014.

Abstract

TWO CASES OF NON-TYPHOIDAL *SALMONELLA* BACTEREMIA WITH POOR GASTROINTESTINAL SYMPTOMS AND PROLONGED HIGH FEVER

Shiran NAKANAGA (OHbayashi)¹⁾, Toshihiko WATANABE¹⁾, Ryosuke KANAI¹⁾,
Hiroyuki SHIMIZU²⁾, Tetsunori FUNABIKI¹⁾, Shuichi ITO³⁾

¹⁾ Children's Medical Center, Fujisawa City Hospital

²⁾ Department of Clinical Laboratory Medicine, Fujisawa City Hospital

³⁾ Department of Pediatrics Graduate School of Medicine, Yokohama City University

Non-typhoidal *Salmonella* (NTS) infection is a symptomatic treatment for patients with acute gastroenteritis symptoms such as vomiting, diarrhea, bloody stools, etc., from asymptomatic carriers, as well as patients with bacteremia, osteomyelitis, abscess, meningitis, encephalopathy and other serious parenteral complications. The clinical picture of NTS is diverse. We encountered two children with NTS bacteremia with poor gastrointestinal symptoms and slightly elevated inflammatory response, despite prolonged fever. Diagnosis was confirmed by blood culture, but eosinopenia and mesenteric lymph node enlargement were identified retrospectively as in past reports. Even in a literature search of children with NTS bacteremia, not a few patients showed slightly elevated inflammatory response or poor gastrointestinal symptoms despite high fever. Blood cultures are should therefore be collected without fail when an atypical course is identified.