

小児科診療 UP-to-DATE

2017年11月29日放送

細菌性腸炎に抗菌薬は必要か

川崎医科大学 小児科学
講師 田中孝明

1. 症例提示

症例は、生来健康な5歳男児。ある夏の日、2日間の高熱、間欠的腹痛、1日10回以上の血性水様便、経口摂取不良を伴い、来院しました。発症4日前に居酒屋で家族と焼き鳥を食べていましたが、その他の食中毒に関連した食事歴、海外渡航歴、動物接触歴、薬剤内服歴、消化器症状の家族内発症はありませんでした。意識は清明、5%の脱水所見があり、下腹部の強い圧痛を認めましたが、腹膜刺激徴候はありません。血液検査では白血球増多と強い炎症反応所見、便検査では膿球（白血球）を認めました。細菌性腸炎を疑い、加療目的で入院となりました。

さてみなさん、抗菌薬を使用しますか？ しませんか？ するならどの薬剤を選択しますか？

日常診療ではこのような症例にしばしば遭遇します。本日は、典型的な小児の細菌性腸炎に対してどのようにアプローチし、抗菌薬の必要性を検討するか、先ほどの症例をもとに解説いたします。

症例：5歳 男児

【主訴】 発熱，間欠的腹痛，血性水様便
【現病歴】 受診前日から40℃台の**高熱**，**間欠的腹痛**，1日10回以上の**血性水様便**を認め、当院を受診。
【既往歴】 特記事項なし
【生活歴】 **焼き鳥**摂取(発症**4日前**)
【身体所見】
体温40.3℃，心拍数110回/分，呼吸数24回/分，
血圧110/50mmHg，5%体重減少，意識清明，
ツルゴール低下，下腹部圧痛，腹膜刺激徴候なし
【検査所見】
・血液検査：
WBC12,600/μL(Neutro90%)，BUN14mg/dL，
Cr0.2mg/dL，Na138mEq/L，**CRP6.2mg/dL**
・便検査：潜血(3+)，**膿球(+)**

2. 鑑別診断

まず、細菌性腸炎とウイルス性胃腸炎を区別することから始めます。日本小児救急医学会の小児急性胃腸炎診療ガイドライン 2017 年度版によると、「40℃以上の高熱や明らかな血便、強い腹痛、意識障害などの症状、血清 CRP 上昇は細菌性腸炎を示唆し、急性の下痢や嘔吐に加え、呼吸器症状の存在はウイルス性胃腸炎を示唆する」とされています。また、便潜血や便の白血球の細菌性腸炎に関する感度・特異度は 70～80% ですので、診断の参考にもなります。しかし、細菌性腸炎の中には、ウイルス性胃腸炎のような臨床経過をたどる病原体があることを知っておく必要があります。たとえば、黄色ブドウ球菌やセレウス菌のように産生された毒素が経口感染したもの、そしてウェルシュ菌、コレラ菌、下痢原性大腸菌の中の腸管毒素原性大腸菌などのように腸管内で毒素を産生するタイプは、主に小腸を病変とし、短時間の潜伏期を経て、嘔吐や水様便が主な症状となることに注意します。

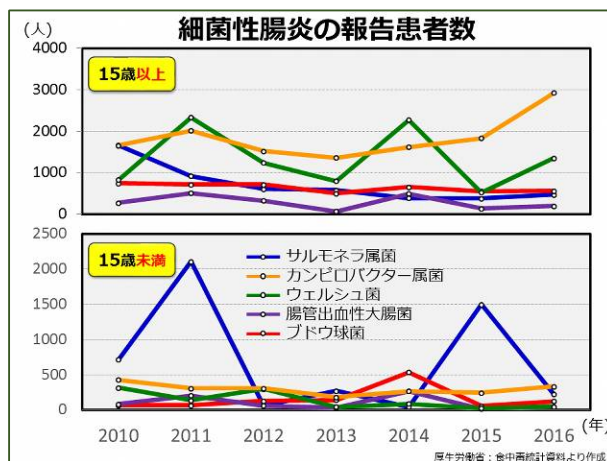
機序	非炎症性 (毒素, 粘膜付着)	炎症性 (浸潤, 細胞毒素)	組織侵人性
部位	近位小腸	結腸	遠位小腸
症状	水様便・嘔吐	血便	Enteric fever
便白血球	(-)	(+)	(+)
病原体	細菌: ブドウ球菌 セレウス菌 ウェルシュ菌 コレラ 腸管毒素原性大腸菌 ウイルス: ノロウイルス ロタウイルス	細菌: 赤痢 腸管出血性大腸菌 腸管侵人性大腸菌 非チフス性サルモネラ 腸炎ビブリオ カンピロバクター属	細菌: 腸チフス パラチフス エルシニア属

Steiner TS et al: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th ed, 2009より引用改定

3. 疫学

では、わが国ではどの病原体が多いのでしょうか。実は、正確な疫学データはございません。感染症法に基づく届け出では、3 類感染症のコレラ、細菌性赤痢、腸管出血性大腸菌（下痢原性大腸菌の一つ）、腸チフス、パラチフスは、飲食業や輸入感染症の観点から全数をただちに報告する義務がありますが、小児ではまれです。また、その他の腸管感染症は、5 類感染症の感染性胃腸炎として、サーベイランスの観点から一部の決められた小児科医療機関が週単位で報告しています。

一方で、食品衛生法に基づく届け出では、食中毒が疑われた場合、直ちに保健所に報告することになっていますが、医師の届出に対する認識は決して高くありませんし、食中毒ではない細菌性腸炎は含まれていません。とは言え、臨床現場では厚生労働省の食中毒統計が参考になりますのでご紹介いたします。まず、全体の 5～6 割は成人・小児ともにノロウイルスが最も多く、細菌性腸炎の中では、カンピロバクターが多くを占めています。しかし、15 歳未満の小児では、非チフス性サルモネラ（以下、サルモネラ）の流行によって、カンピロバクターを大きく上回る年もあります。したがって、食中毒の診療で大切な病原体は、頻度の高いノロウイルス、カンピロバクター、サルモネラ、頻度は



低いですが重篤な合併症を伴う腸管出血性大腸菌や赤痢菌などと考えています。もちろん、報告数の少ないエルシニアや腸チフス、コレラなども頭の片隅においておくことが大切です。

4. 診断へのアプローチ

次に、問診や身体所見、検査から原因微生物を推定することが大切です。問診では、食事歴や海外渡航歴、爬虫類などの動物接触歴、薬剤内服歴、周囲の流行、ロタウイルスワクチンの接種歴などを聴取します。食事歴では「生ものを食べましたか」と単純に聞くのではなく、「発症までの1週間以内に生焼けの肉、寿司・刺し身などの生魚、生卵、井戸水を摂取しましたか」のように具体的に尋ねるとよいでしょう。たとえば、加熱不十分な肉類ではサルモネラやカンピロバクター、腸管出血性大腸菌など、生卵ではサルモネラ、のように原因食物と病原体を把握します。また、食品摂取から発症までの時間と各病原体の潜伏期間を照らし合わせます。さらに、主な細菌性腸炎の臨床所見の頻度、たとえば、「サルモネラは発熱、腹痛、嘔吐を伴うが、肉眼的血便の頻度はやや低い」、「カンピロバクターは嘔吐の頻度が低い」、「腸管出血性大腸菌では腹痛、血便の頻度が高いが、発熱の頻度は低い」、などの特徴を把握しておくことが大切です。

そうすると、冒頭で紹介しました5歳男児の症例は、鶏肉の摂取、4日間の潜伏期間、発熱や腹痛、肉眼的血便などから、カンピロバクターが疑われることとなります。

5. 便培養の重要性

さて、実際の臨床現場では、複数の病原体が考えられる場合や、疑わしい食事歴がない細菌性腸炎にもしばしば遭遇します。そこで、便培養を上手に利用することが大切です。外部の検査施設に依頼する場合は、結果到着まで数日以上かかりますが、院内に微生物検査室がある場合には、実は毎日情報を得ることが可能です。

まず検体提出初日、便のグラム染色でらせん状のグラム陰性桿菌が見つかれば、カンピロバクター属と推定されます。小児639例における便グラム染色の検討では、感度92.4%、特異度99.7%と報告されています。また、腸管出血性大腸菌を疑った場合、イムノクロマト法を利用した大腸

原因微生物	国内で報告されている主な原因食品	潜伏期間
毒素性		
セレウス菌 <i>Bacillus cereus</i>	穀類及びその加工品(焼飯類、米飯類、種類等)、複合調理食品(弁当類、調理パン)など	1~2時間
黄色ブドウ球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	にぎりめし、寿司、肉・卵・乳などの調理加工品及び菓子類など	2~6時間
ボツリヌス菌 <i>Clostridium botulinum</i>	缶詰、瓶詰、真空パック食品、レトルト類似品、いずしなど	18~36時間
毒素原性大腸菌 <i>Enterotoxigenic E. coli</i>	特定の食品なし(途上国への旅行者に見られる旅行者下痢症の主要な原因菌)	12~72時間
非毒素性		
ノロウイルス <i>Norovirus</i>	牡蠣などの二枚貝	12~48時間
腸炎ビブリオ <i>Vibrio parahaemolyticus</i>	魚介類(刺身、寿司、魚介加工品)	2~48時間
エルシニア <i>Yersinia enterocolitica</i>	加工乳、汚染された水、生の豚肉から二次的に汚染された食品	2~144時間
ウエルシュ菌 <i>Clostridium perfringens</i>	カレー、シチュー及びパーティ・旅館での複合調理食品	8~22時間
サルモネラ属菌 <i>Salmonella spp.</i>	卵、食肉(牛レバー刺し、鶏肉)、うなぎ、すっぽんなど	12~48時間
腸管出血性大腸菌 <i>Enterohemorrhagic E. coli</i>	生や加熱不十分な牛肉	1~7日間
カンピロバクター <i>Campylobacter jejuni</i>	生や加熱不十分な鶏肉、バーベキュー・焼き肉、牛レバー刺し	2~7日間

厚生労働省健康局結核感染症課：抗微生物薬適正使用の手引き 第一版、2017

	サルモネラ	カンピロバクター	腸管出血性大腸菌	エルシニア	赤痢
発熱	71~91	53~83	16~45	68	58~100
腹痛	55~74	48~100	84~92	65	75~100
テネズムス	—	—	まれ		55~96
嘔気・嘔吐	52~55	0~50	37~49	38.5	62.5~100
血便	5~34	<1~37	21~97	26	25~77
便潜血	7~100	38~83	83		34
便白血球	11~82	25~80	42~65	48	85~95

Guerrant RL: Practice guideline for the management of infectious diarrhea CID, 2001から引用改変

菌 O157 抗原検査も実施可能です。次に 2 日目、カンピロバクターは Skillow 培地や CCDA (charcoal cefoperazone deoxycholate agar) 培地で比較的早く分離されることがあります。また、DHL (deoxycholate-hydrogen sulfide-lactose agar) 培地や SS 培地 (SS とは Salmonella、Shigella を意味します)、中央が黒色の半透明集落を認めれば、サルモネラ属と推定します⁸⁾。このように、中間報告や検査技師さんとのコミュニケーションはきわめて重要であると言えます。

6. 抗菌薬の選択

それでは、抗菌薬の必要性について解説いたします。まず、原則として健康な小児で軽症の細菌性腸炎であれば、経口補液や輸液、整腸剤などの対症療法で自然軽快するため、抗菌薬は必要がないとされています。ただし、国内外の指針をまとめると、高熱・強い腹痛、血便、敗血症の兆候など重篤な症状がある場合、乳児（特に 3 か月未満の場合）、慢性消化器疾患や免疫不全など基礎疾患のある場合、海外渡航後の消化器症状、細菌性赤痢を疑う場合には経験的治療を考慮するとされています。諸外国ではカンピロバクター、サルモネラ、赤痢、コレラをカバーするアジスロマイシンなどが推奨されていますが、国内では感染性腸炎に対してアジスロマイシンは適用外使用であるため、頻度の高いカンピロバクターを考慮して「マクロライド」としています。実際には、クラリスロマイシン（適応菌種：カンピロバクター属など）と一部のエリスロマイシン（エリスロマイシン錠 200mg「サワイ」、適応菌種：赤痢菌、赤痢アメーバなど）に感染性腸炎の適応があります。

	経験的治療	サルモネラ	カンピロバクター	腸管出血性大腸菌O157
欧州 ¹⁾	重症例・ハイリスク例 地域で頻度の高い病原体に準ずる	重症例・ハイリスク例 ①CTRX ②AZM CPFX (17歳以上) TMP/SMX	血便例 ①AZM ②DOXY (8歳以上) CPFX (17歳以上)	推奨なし
米国 ²⁾	重症例・ハイリスク例 3世代セフェム系薬 AZM	重症例・ハイリスク例 CTRX CPFX TMP/SMX AMPC	①AZM ②CPFX	推奨なし
日本 ³⁾	重症例・ハイリスク例 CAM (カンピロバクター疑い) AMPC FOM NFLX CTRX (菌血症疑い)	重症例・ハイリスク例 AMPC FOM NFLX CTRX (重症例)	重症例 ①CAM ②FOM	抗菌薬投与の是非は結論が出ていない ※投与する場合 FOM

1) 欧州小児消化器肝臓栄養学会(ESPGHAN/NASPGHAN)ガイドライン2014
2) 米国感染症学会(IDSA)ガイドライン2017
3) 日本感染症学会・日本化学療法学会(JAID/JSC)感染症治療ガイドライン2015—腸管感染症—
CTRX:セフトリアキソン AZM:アジスロマイシン CPFX:シプロフロキサシン TMP/SMX:ST合剤 DOXY:ドキシサイクリン
AMPC:アモキシシリン CAM:クラリスロマイシン FOM:ホスホマイシン NFLX:フルロキサシン

7. 病原体各論

次に注意が必要な病原体の各論をお話いたします。一つ目は、サルモネラについてです。抗菌薬投与の有効性に関する Cochrane のレビューによると、サルモネラ腸炎に罹患した 767 人の成人・小児患者を含む 12 の無作為対照試験で、抗菌薬投与により罹病期間、下痢・発熱期間の短縮は得られなかったことが確認されています。また、他の研究ではノルフロキサシンの投与により排菌期間が約 1 か月長くなったとも報告されています。しかし、時に菌血症を合併し、骨髄炎や関節炎、心外膜炎、腹膜炎などに進展することがあるため、必要に応じて血液培養を採取した上で、抗菌薬の投与を検討し

非チフス性サルモネラ
①サルモネラ腸炎に罹患した767人の小児・成人患者に対し、 抗菌薬投与群とプラセボ投与群・無治療群を比較し、 抗菌薬の有効性を検討した12のランダム化比較試験。 【結果】 罹病・下痢・発熱期間を短縮しなかった 保菌状態を長引かせた リスク比1.96 (95% CI 1.29-2.98)
抗菌薬：ノルフロキサシン・ST合剤・アンピシリン・アモキシシリン・シプロフロキサシン・ ネオマイシン・クロラムフェニコール・アジスロマイシン・セフェキシム・フレロキサシン Onwueze IA et al: Cochrane Database Syst Rev, 2012
②急性下痢症に罹患した511人の小児(12歳以上)・成人に対し、 ノルフロキサシン投与群とプラセボ投与群を比較し、 抗菌薬の有効性を検討したランダム化比較試験。 【結果】 サルモネラの排菌期間を延長させる 除菌率：18% vs 49% カンピロバクターの耐性を誘導する。
病原体：カンピロバクター属29%, サルモネラ属16%, 赤痢3.5%, その他2.6%. 不明49% Wiström J et al: Ann Intern Med, 1992

ます。

二つ目は、意見が最も分かれる腸管出血性大腸菌についてです。腸管出血性大腸菌、つまり志賀（ベロ）毒素産生性大腸菌は、発症数日後に溶血性貧血、血小板減少、急性腎障害を3徴とする溶血性尿毒症症候群（hemolytic-uremic syndrome, HUS）を合併することがあります。しかし、抗菌薬の投与によって菌体から毒素が放出されることから、「抗菌薬投与はHUS発症の危険因子である」と示唆されています。「10歳未満の腸管出血性大腸菌O157患者におけるβラクタム薬やキノロン系薬、ST合剤などの投与はHUS発症率を高める」というコホート研究の報告がある一方で、「抗菌薬投与の有無はHUSの発症に影響しない」というメタアナリシスの報告などもあり、未だ結論が出ておりません。したがって、諸外国の多くのガイドラインでは「抗菌薬投与を推奨しない」としています。わが国では、1996年、堺市において、6～11歳のO157患者292例で、ホスホマイシン投与群と非投与群を比較し、2日以内に投与した群のHUS発症率が低いという後方視的研究の結果から、「発症早期のホスホマイシン投与はHUSの進展予防効果がある可能性がある」、とされていますが、その効果を一般化するには更なる評価が必要と思われます。

大腸菌O157による溶血性尿毒症症候群(HUS)に対するホスホマイシン早期投与の有効性についての研究

1996年に大阪府堺市で発生した腸管出血性大腸菌感染症のアウトブレイク。本症に罹患した6～11歳の入院患者292人（HUS発症者36人，12.3%）の後方視的検討。

【結論】2日以内のホスホマイシン(FOM)投与はHUSの発症率が低かった。

病日	HUSを発症した入院患者の割合		調整オッズ比(95% CI)
	FOM投与群	FOM非投与群	
1	1/13 (7.7%)	13/117 (11.1%)	0.82 (0.08-8.25)
2	1/43 (2.3%)	12/74 (16.2%)	0.09 (0.01-0.79)
3	8/46 (17.4%)	4/28 (14.3%)	0.85 (0.17-4.20)
4	3/18 (16.7%)	1/10 (10.0%)	2.81 (0.10-80.52)
5	1/8 (12.5%)	0/2 (0.0%)	

Ikeda K et al: Clin Nephrol, 1999

8. おわりに

以上、小児の細菌性腸炎における抗菌薬の必要性について解説いたしました。細菌性腸炎のエビデンスは、しばしば成人と小児のデータが混同して用いられています。抗菌薬の必要性を一律に決めるのではなく、目の前の患者さんにそのエビデンスは本当に適用できるのか、そして医師の経験や理論、患者さんの希望、さらに薬剤耐性（antimicrobial resistance, AMR）対策という時代の流れを吟味して診療することが大切だと考えています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>