

【原著・臨床】

小児における *Yersinia enterocolitica* 感染症の臨床的・細菌学的検討

坂 田 宏

旭川厚生病院小児科*

(平成 14 年 7 月 22 日受付・平成 14 年 8 月 22 日受理)

1998 年 9 月から 2001 年 12 月までに当院で診療した生後 7 か月から 9 歳までの *Yersinia enterocolitica* 感染症 22 名について臨床症状や治療方法を後方的に検討した。臨床症状として 3 歳未満の 13 名では発熱 92%, 下痢が 69%, 3 歳以上の 9 名では腹痛が 89%, 下痢が 78% に認められた。抗菌薬治療は 9 名に fosfomycin 内服, 5 名に cefotaxime 静注, 2 名に cefditoren-pivoxil 内服, 1 名に norfloxacin 内服を行った。fosfomycin を投与した 2 名を除いて投与後 3 日以内に主要症状の改善が認められた。抗菌薬を投与しなかった 5 名のうち, 2 歳未満の 3 名は改善までに 14 から 20 日間を要した。患者から分離された 22 株について ampicillin, cefditoren, fosfomycin, clarithromycin, norfloxacin, piperacillin, gentamicin, ceftazidime, imipenem, sulbactam/cefoperazone における薬剤感受性を検討した。経口薬では norfloxacin がすべての株の MIC が $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下, 注射薬では imipenem はすべての株の MIC が $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で優れた抗菌力を有していた。

Key words: *Yersinia enterocolitica*, susceptibility, gastroenterocolitis, children

Yersinia enterocolitica は頻度では病原性大腸菌, *Salmonella* spp. や *Campylobacter* spp. にはおよばない¹⁾が, 細菌性胃腸炎の重要な原因菌である²⁾。まれではあるが腸炎症状だけではなく重篤な全身症状を呈したり, 腸重積のような特殊な合併症を呈したという報告も認められる³⁻⁴⁾。一般的には self-limited な疾患と考えられているが, 治療に抗菌薬を使用するかどうか, あるいは使用するならどのような抗菌薬を投与するかの指標となる感受性試験の報告は本邦ではみられない。今回, 当院における小児の *Y. enterocolitica* の臨床像をまとめ, 同菌の主要な抗菌薬に対する薬剤感受性を検討したので報告する。

I. 対象と方法

対象は 1998 年 9 月から 2001 年 12 月までに当院で診療した生後 7 か月から 9 歳までの *Y. enterocolitica* 感染症 22 名である。これらの児の臨床症状, 検査所見, 治療方法を後方的に検討した。

Y. enterocolitica の血清型はエルシニア・エンテロコリチカ O 群別用免疫血清「生研」(デンカ生研株式会社)で判別した。 β -lactamase 産生能は nitrocefin を基質とした chromogenic disc method (セフィナーゼ, Becton Dickinson Microbiology Systems) を用いて測定した。

抗菌薬感受性試験は経口薬の ampicillin (ABPC), cefditoren (CDTR), fosfomycin (FOM), clarithromycin (CAM), norfloxacin (NFLX) は日本化学療法学会標準法に定められた寒天平板希釈法⁵⁾, 注射薬の piperacillin (PIPC), gentamicin (GM), ceftazidime

(CAZ), imipenem (IPM), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) は日本化学療法学会標準法に定められた微量液体希釈法⁶⁾で測定した。

統計学的検討は χ^2 検定を用いて, $p < 0.05$ を有意差ありとした。

II. 成績

22 名から分離された菌の血清型は O-3 が 21 株, O-8 が 1 株であった。全株とも β -lactamase は陽性であった。

Y. enterocolitica 感染症の 22 名の年齢分布を Fig. 1 に示した。1 歳がもっとも多かったが, 8~9 歳にも患者が多く 2 峰性を示した。当院を受診したのは初発症状から 3 日以内が 7 名, 4~7 日が 9 名, 8~14 日が 5 名, 17 日が最長であった。

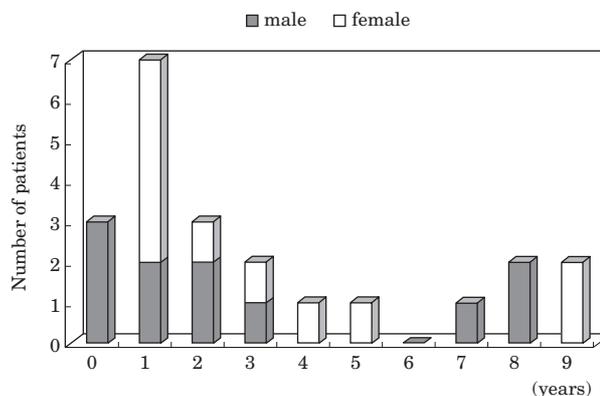


Fig. 1. Patient age distribution.

*北海道旭川市 1 条通 24 丁目

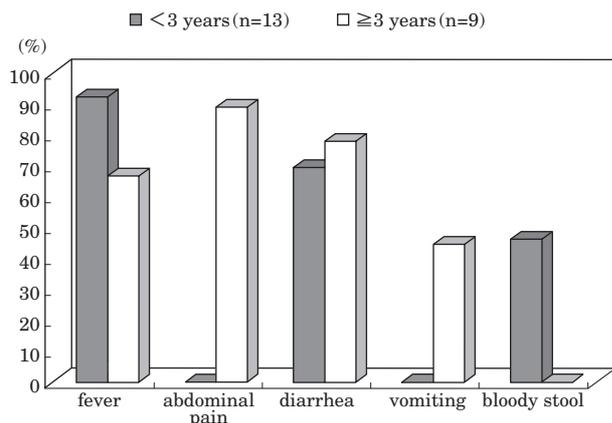


Fig. 2. Main clinical symptoms in children with yersinia infection.

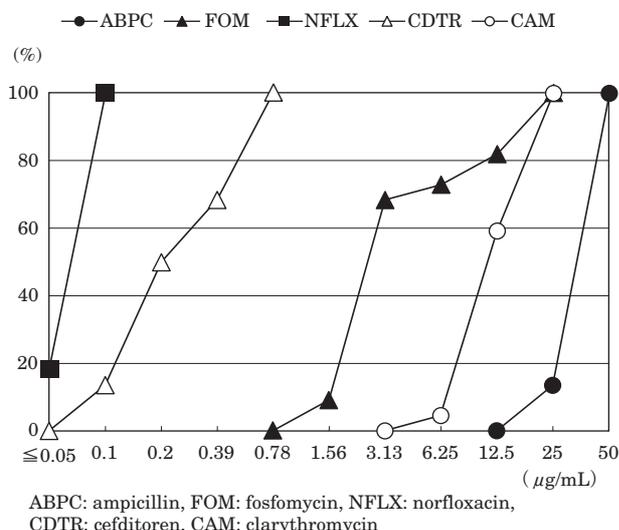


Fig. 3. Susceptibility of oral antibiotics.

臨床症状を一般にみずからが腹痛を訴えられるかどうかを考えて、3歳未満の児と3歳以上の児に分けて比較した。臨床症状として3歳未満の13名では38℃以上の発熱92%、下痢が69%、3歳以上の9名では腹痛が89%、下痢が78%に認められた。有意差はみられなかったが、血便が認められたのは3歳未満のみであり、反対に嘔吐が認められたのは3歳以上のみであった。13名で一般末梢血検査とCRP値を測定したが、15,000/ μ L以上の白血球増多は3名であった。CRP値は全員0.5 mg/dL以上の陽性を示し、7名が3 mg/dL未満であったが、最高値は8.6 mg/dLであった。

抗菌薬治療は17名で行われた。内容はFOM内服が9名、CTX静注が5名、CDTR-PI内服が2名、NFLX内服が1名であった。投与後3日以内に主要症状の改善が認められなかったのはFOMの2名であり、この2名はCTX静注投与に変更して改善された。抗菌薬を投与しなかったのは5名であり、3歳と9歳の腹痛を主訴とした2名は5日間で改善されたが、1歳以下の下痢と

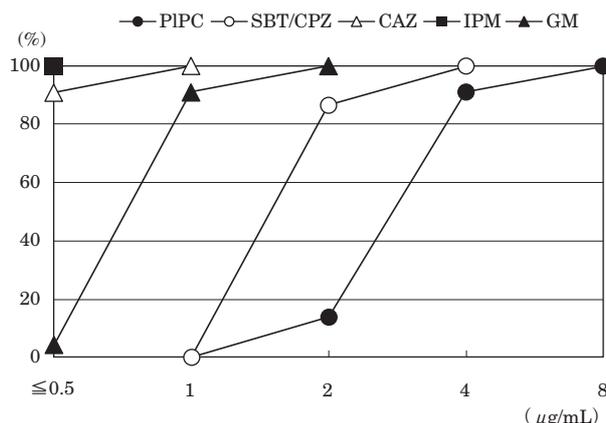


Fig. 4. Susceptibility of nonoral antibiotics.

血便を主訴とした3名は14から20日間回復までに要した。

抗菌薬感受性試験の成績をFigs. 3, 4に示した。経口抗菌薬ではNFLXがもっとも優れていた。次いでCDTR, FOM, CAM, ABPCの順であった。FOMの効果が認められなかった2名でのFOMのMICは12.5 μ g/mLと25 μ g/mLであった。注射薬ではIPMがもっとも優れ、CAZ, GM, SBT/CPZ, PIPCの順でMICが低かった。

III. 考 案

丸山は*Y. enterocolitica* 腸炎の頻度について、1973年から1986年の全国の6病棟の30,277名の腸炎患者の157名(0.87%)から検出されたとしている²⁾。病原微生物検出情報によると2000年11月から2002年4月までに51例の報告がある¹⁾。

Y. enterocolitica 感染症の臨床像として、①胃腸炎・腸間膜リンパ節炎型、②敗血症型、③結節性紅斑・発疹型、④その他の4型に分けられる^{2,3)}。著者の成績はすべて胃腸炎型に属している。しかし、乳幼児では血便を伴う頻度が高く、年長児では腹痛・嘔吐の頻度が高く、年齢によって差が認められた。このことはEharaらの年少者では長期の下痢を呈し、年長児では虫垂炎様の症状が多いという成績⁷⁾とほぼ一致している。貝森らは実際に虫垂炎との鑑別が困難で開腹した例も報告⁸⁾している。また、*Y. enterocolitica* 感染症の合併症として腸重積であり³⁾、今回の成績には含まれていないが、著者の施設でも過去に2名を診療している⁴⁾。

今回の検討で抗菌薬を投与しなかった5名と抗菌力が低かったFOMを投与した2名のうち5名は2週間以上症状が継続された。一方、有効な抗菌薬を投与した児では3日以内に症状は消失した。一般には、self-limitedな疾患と考えられ積極的な抗菌薬投与の必要はないとされている。しかし、上記のような長期間継続す

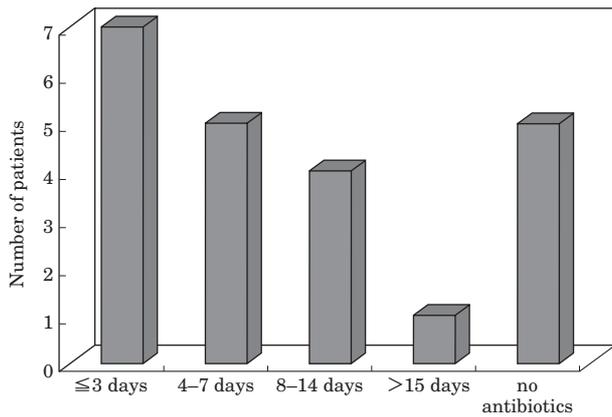


Fig. 5. Duration between first symptom and antibiotic use.

る例や前述の重篤な症状を呈する例では抗菌薬治療は必要と考える。

近年、本邦においてまとまった数の *Y. enterocolitica* の薬剤感受性に関する報告はないが、欧米では、本菌の感受性に関していくつかの報告⁹⁻¹¹⁾が認められる。そのなかで Stock ら⁹⁾は *Y. enterocolitica* 151 株を用いて 71 種類の抗菌薬の感受性を検討している。主な成績をあげると、注射薬では meropenem と cefepime が全株で 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。次いで抗菌力が優れたいたのは biapenem, ceftriaxone, CAZ で、全株 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。さらに GM, tobramycin, IPM が全株 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。経口薬では ciprofloxacin, sparfloxacin がもっとも優れた抗菌力を示し、全株が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。本邦で唯一小児に使用が認められている quinolone 薬である NFLX も 98% の株は 0.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下と強い抗菌力を示した。経口の cephem 薬は一般に MIC 値が 0.03~8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ かなりばらつきが多く、検討した cefixime, cefdinir, cefpodoxime は 10 から 23% が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を越える株であった。著者の報告とほぼ同様の成績と考えられた。他の報告^{10,11)}でも、有効性が高いのは注射薬では carbapenem 薬、第三世代 cephem 薬, aminoglycoside 薬, 経口薬では quinolone 薬でほぼ一致している。FOM はあまりよい成績は得られていない。本邦での小児適応がある薬剤から、

Y. enterocolitica 腸炎に対する抗菌薬を選択すると、注射薬では IPM/CS, GM, 第三世代 cephem 薬, 経口薬では学童期なら NFLX, 乳幼児であれば CDTR などの経口 cephem 薬と考えられる。

本論文の要旨は、第 50 回日本化学療法学会総会 (2002 年 5 月, 神戸) にて発表した。経口抗菌薬の感受性試験を行っていただいた、株式会社三菱化学ビーシーエル化学療法研究室小林寅詰先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 予防医学推進センター: 病原細菌検出状況。病原微生物検出情報 23: 153, 2002
- 2) 丸山 務: 最近注目される細菌性腸炎 (3) *Yersinia* 腸炎。臨床消化器内科 9: 1445~1452, 1994
- 3) 武田修明, 吉村真一郎, 木元康生, 他: エルシニア感染症における回盲部病変と腸重積症。小児科 42: 1779~1783, 2001
- 4) Sakata H, Nagaya K, Ikegami K, et al.: Intussusception associated with *Yersinia enterocolitica* O: 3 infection: Two case reports. J Infect Chemother 4: 219~221, 1998
- 5) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 6) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会: 微量液体希釈による MIC 測定法 (微量液体希釈法) — 日本化学療法学会標準法 —。Chemotherapy 38: 102~105, 1990
- 7) Ehara A, Egawa K, Kuroki F, et al.: Age-dependent expression of abdominal symptoms in patients with *Yersinia enterocolitica* infection. Pediatr Int 42: 364~366, 2000
- 8) 貝森光大, 中村敏彦, 川村千鶴子, 他: *Yersinia enterocolitica* O: 8 の 5 症例。小児科 38: 375~379, 1997
- 9) Stock I, Heisig P, Wiedemann B: Beta-lactamase expression in *Yersinia enterocolitica* biovars 1 A, 1 B, and 3. J Med Microbiol 49: 403~408, 2000
- 10) Pham J N, Bell S M, Martin L, et al.: The beta-lactamases and beta-lactam antibiotic susceptibility of *Yersinia enterocolitica*. J Antimicrob Chemother 46: 951~957, 2000
- 11) Rastawicki W, Gierczynski R, Jagielski M, et al.: Susceptibility of Polish clinical strains of *Yersinia enterocolitica* serotype O3 to antibiotics. Int J Antimicrob Agents 13: 297~300, 2000

Clinical and bacteriological study in children with *Yersinia enterocolitica* infection

Hiroshi Sakata

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24 Asahikawa, Hokkaido 078-8211, Japan

Between September 1998 and December 2001, we retrospectively studied clinical manifestation and treatment in 22 children, aged from 7 months to 9 years, with *Yersinia enterocolitica* infection. The most common symptoms in patients less than 3 years old were fever (92%) and diarrhea (69%), and those in patients 3 or more years old were abdominal pain (89%) and diarrhea (78%). Seventeen patients were treated with antibiotics: oral fosfomycin in 9, intravenous cefotaxime in 5, oral cefditoren-pivoxile in 2, and oral norfloxacin in 1. Clinical symptoms improved within 3 days in 15 patients except for 2 treated with fosfomycin. It took 14 days to 20 days for clinical symptoms to improve in 3 patients less than 2 years old, who were not treated with antibiotics. Antimicrobial susceptibility was determined with ampicillin, cefditoren, fosfomycin, clarithromycin, norfloxacin, piperacillin, gentamicin, ceftazidime, imipenem, and sulbactam/cefoperazone in 22 strains isolated from the stool of patients. Norfloxacin showed the highest antibacterial activity with MIC₉₀ of 0.1 µg/mL in oral antibiotics, and imipenem showed the highest with MIC₉₀ of 0.5 µg/mL or less in nonoral antibiotics.