

研 究

大腸菌による散発性下痢症が疑われた乳児の検討

飯塚 忠史¹⁾, 杉本 卓也¹⁾

〔論文要旨〕

日常診療で遭遇する乳児の血便を伴う下痢症において、下痢原性大腸菌が原因である可能性を検討した。

肉眼的血便を発症して外来受診した生後4か月以下の乳児11例と、コントロールの乳児22例で糞便培養と病原大腸菌免疫血清キットでO抗原血清型の同定を行った。

対象乳児11例中10例が母乳栄養、9例で1か月以上血便が持続または再発を繰り返した。初診時便培養で大腸菌が検出された6例全例でO抗原血清型が同定され(O-1, 25, 124, 125)、すべてペロ毒素陰性であった。コントロール22例中、大腸菌検出は18例で、そのうちO抗原血清キット陽性は5例であった(O-1, 18, 125)。

今回の結果から日本の乳児でも遷延する血便を伴う下痢では、下痢原性大腸菌を原因として考慮する必要がある。

Key words : 乳児下痢症, 病原性大腸菌, 母乳栄養児, 血便

I. はじめに

1996年大阪府堺市での腸管出血性大腸菌感染症の大流行で病原性大腸菌は再び日本でも注目された。病原性大腸菌にはペロ毒素を産生する腸管出血性大腸菌と産生しない下痢原性大腸菌があり、後者は腸管病原性大腸菌、腸管毒素性大腸菌、凝集粘性性大腸菌、腸管侵襲性大腸菌の4種に分類される¹⁾。

1930年代に下痢の原因として下痢原性大腸菌が報告され²⁾、古くは先進国でも大腸菌による下痢の流行が認められた³⁾。最近でも発展途上国においては腸管出血性大腸菌による乳児死亡の大きな原因である¹⁾⁴⁾。母乳中には抗菌作用を持つ生物学的活性物質が含まれ、細菌性腸炎の発症を抑制することから、途上国の腸炎による乳児死亡を減らすため、母乳哺育が薦められている^{5)~7)}。

時代が進んで衛生環境が改善されると日本を含めた先進国における大腸菌による下痢症の重要性は軽視されていると言われ⁸⁾、血便の原因としてアレルギー性腸炎やリンパ濾胞増殖症などが考えられている⁹⁾¹⁰⁾。我々は日常診療で、離乳食開始前乳児の下痢に血液の混入を認め、糞便培養検査で大腸菌以外原因菌を認めず困惑することがある。最近、先進国のドイツ、オーストラリアの都市部で健康乳児の糞便中に腸管病原性大腸菌や出血性大腸菌が検出されたことが報告されている¹¹⁾。そこで細菌性下痢の疑われた乳児の実態を明らかにし、下痢原性大腸菌が原因である可能性を検討するため、この研究を行った。

II. 対象と方法

1. 対象

対象は生後4か月以下の離乳開始前の乳児で、

Sporadic Infantile Diarrhea and its association with Escherichia Coli

Tadashi IIZUKA, Takuya SUGIMOTO

1) 和歌山県立医大紀北分院小児科 (医師)

別刷請求先: 飯塚忠史 和歌山県立医科大学紀北分院小児科 〒649-7113 和歌山県伊都郡かつらぎ町妙寺219

Tel : 0736-22-0066 Fax : 0736-22-2579

[1545]

受付 03. 7.22

採用 04. 6.20

肉眼的血便を主訴に当科を初診した11例である。便培養検査は平成10年12月から12年3月の1年3か月間に行った。また対象と比較するため平成13年9月から15年3月までの1年6か月間に消化管感染症以外で当科を受診した生後4か月以下の乳児22例を選び、親の許可を得て糞便培養検査を行った。対象とコントロール児で血液検査を行ったものはない。

2. 方法

1) 臨床症状

診療日誌から対象の性, 便培養検査時の月齢, 栄養法, 発症した月, 初診時発熱・嘔吐の有無, 受診時糞便の性状, 大腸菌O血清型, 同一菌検出持続期間, 大腸菌以外に便から検出された菌および治療を調査した。また対象乳児中3例(症例1, 5, 6)で感染源調査のため, 家族の便培養検査を行った。

2) 糞便検査

輸送用培地に採取した検体をDHL寒天培地に塗抹し, 37℃一晩または24時間培養する。形状より判定した大腸菌様コロニーから普通寒天培地に釣菌し, さらに37℃一晩または24時間培

養する。得られた菌を生理食塩液に浮遊させ, 121℃15分で不活化した後, 病原大腸菌免疫血清キット(デンカ生研株式会社:東京都)を使用して添付の文書に従い血清型を同定した。今回はO抗原のみを同定し, HおよびK抗原の同定は行っていない。またベロ毒素は全例, VTEC-RPLA「生研」(デンカ生研株式会社)を使用して判定した。

Ⅲ. 結果

1. 対象乳児(下痢症乳児:表)

1) 臨床症状

対象乳児11例は男児5例, 女児6例, 低出生体重児はなく, 生後18日から4か月20日であった。栄養法は10例が母乳のみ(91%)で, 1例が混合栄養(ほとんど人工)であった。発症に季節的偏りはなかった。発熱または嘔吐を有したものは各1例で, 肛門部に異常を認めたものはいなかった。キットでO抗原血清型が証明された6例中5例(症例1, 2, 4, 5, 6), 大腸菌非検出5例中4例(①~④)が1か月以上血便が持続または再発を繰り返した。

治療は11例中7例(症例2, 4, 6, ①, ②,

表 症例のまとめ(初診時肉眼的血便を認めた11例)

性	月齢	栄養法	発症月	発熱	嘔吐	初診時の便性状	大腸菌O血清型	他の検出菌	経過
1 女	2月	母乳	3月	(-)	(-)	黄色水様一部粘血	O125	MSSA	4か月間血便散見
2 男	0月	母乳	5月	(-)	(-)	黄緑色顆粒便	O124	ES. CNS	1か月間血便散見
3 女	3月	母乳	8月	(-)	(-)	黄色水様一部粘液	O1	CNS	すぐ略治
4 男	0月	混合	11月	(-)	(-)	黄緑色泥状便粘血	O25	ES.	菌持続1か月以上
5 男	4月	母乳	12月	(-)	(-)	黄色母乳便	O1	MSSA. ES	菌持続1か月半以上
6 女	1月	母乳	12月	(-)	(-)	緑色泥状便粘血	O1	ES.	菌持続4か月
① 女	4月	母乳	4月	(-)	(+)	黄色水様粘液便点状出血	(-)	ES.	4か月間血便散見
							O6 (2か月後)		
② 女	4月	母乳	4月	(+)	(-)	黄色粘液便	O-	MSSA. ES.	2か月半以上血便
							O1 (2か月後)		
③ 男	3月	母乳	12月	(-)	(-)	黄色水様便	O-	MSSA, MRSA (2か月後)	3か月間血便
							O1 (3か月後)		
④ 女	3月	母乳	2月	(-)	(-)	淡黄色水様粘液便	(-)	MSSA.	1か月間血便
⑤ 男	2月	母乳	11月	(-)	(-)	緑色粘血便	(-)	ES. KS. CNS	すぐ略治

1~6: 初診時の便培養で大腸菌検出例
①~⑤: 大腸菌非検出例

MSSA: Methicillin Sensitive Staphylococcus Aureus
MRSA: Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus
ES: Enterococcus Species
KS: Klebsiella Species
O-: 病原大腸菌免疫血清キット(デンカ生研)陰性大腸菌
CNS: coagulation Negative Staphylococcus
(-): 大腸菌検出されず

④, ⑤) でホスホマイシン40mg~100mg/kg, 3日~10日間投与を行った。しかしホスホマイシン投与による菌消失の促進は明らかでなかった。

2) 培養検査結果

初診時の便培養検査で大腸菌が検出されたのは11例中6例(症例1~6)で, その全例でO抗原血清型が同定され, 内訳はO-1が3例の他, O-25, O-124, O-125が各1例であった。経過を追って培養検査を行い, 全例(症例1~6)で9日から4か月間排菌が持続した。また初診時便培養検査で有意な菌が検出されなかった5例(症例①~⑤)で, その後も血便が持続または再発したものは4例(①~④)であった。そのうち再検査によって大腸菌血清型が同定された乳児が3例(①~③)あり, 2か月後(②)と3か月後(③)に同定された2例はO-1で, 他の1例(①)は2か月後にO-6が同定された。症例③は2か月後からメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)も検出された。大腸菌血清型が同定されなかったのは2例(④, ⑤)だけで1例は肺炎桿菌, 腸球菌とコアグラゼ陰性球菌で, 他の1例はブドウ球菌(MSSA)であった。

症例数が少なくO抗原血清型と臨床症状の特徴の関係は不明であるが, O-1型では5例中発熱を伴ったのは1例のみで, 嘔吐を発症した例はなかった。

検出された大腸菌9例全例でベロ毒素1型, 2型とも陰性であり, 経過中体重増加に問題はなく, 溶血性尿毒症症候群(HUS)を発症したものはなかった。

両親と兄の糞便培養を行った症例5では両親ふたりが兄と同じO抗原血清型(O-1)を, 兄はO抗原血清キット陰性の大腸菌を排菌しており, 両親の培養を行った症例6では父親のみが同一血清型(O-1)を排菌していた。母だけの糞便培養を行った症例1では同一血清型菌は検出されなかった。

2. コントロール(非下痢症乳児)

対照の22例は男児7例, 女児14例, 月齢は1か月以内3例, 1か月10例, 2か月1例, 3か月4例, 4か月3例, 栄養法は完全母乳14例, 混合7例であった。

糞便中に大腸菌が検出されたのは18例で, O抗原血清キット陰性が13例(母乳栄養9, 混合栄養4), O-1(母乳2)とO-18(母乳1, 混合1)が各2例, O-125(母乳1)が1例であった。いずれも血便, 粘液便を示す者はいなかった。

IV. 考 察

今回報告した血便を伴った下痢乳児11例中6例(55%)で病原大腸菌免疫血清キット陽性菌が初診時および経過中複数回検出されたのに対して, 下痢のないコントロール22例中で陽性菌が証明されたのは5例(23%)と検出率が低い傾向があった。これらは下痢症乳児に証明された大腸菌O-1, 25, 124, 125が下痢の発症に関与した可能性を示す。

先進国都市部であるベルリン(ドイツ)とメルボルン(オーストラリア)の1歳以下450例の健常乳児由来大腸菌の血清型の調査で, 多かったO血清型はO-1, 2, 4, 6, 15, 18, 25, 75等で, そのうち下痢原性大腸菌が疑われたものが計15例で検出されたと報告されている¹¹⁾。糞便由来大腸菌O抗原血清型を調査した日本の報告では健常成人ではO-1, 26, 111, 128等が多く, 散発性下痢症の成人ではO-1, 6, 8, 18, 25, 26, 55, 86a, 111, 125, 126, 127a, 128, 146, 148, 157, 166が多いと報告されている¹²⁾。今回乳児から証明されたO-1, 18, 25, 125の大腸菌は成人下痢症患者にも保菌者が多い。症例5と6では両親共または父が同じO血清型の大腸菌を保菌する健康者であり, 親から乳児への感染が強く疑われる。下痢原性大腸菌の発症に必要な経口感染菌数は 10^8 個以上で食事経由と考えられているが¹⁾, 家族感染も報告されている¹³⁾。腸内細菌叢の確立していない乳児では成人よりも少数の菌数で発症または常在菌化する可能性が考えられる¹⁴⁾。以上から先進国にも下痢原性大腸菌健康保菌者が多く, 成人保菌者から乳児に感染して, その一部が発症して血便を伴う下痢症となることが疑われる。

下痢原性大腸菌が下痢便や血便から検出されても, それだけで病原と決めることは出来ない。散発性下痢症例では, 次のような条件が満たされなければならないとされている¹⁵⁾。

- i. 既知病原が検出されない。
- ii. 非選択培地で、同一抗原の集落が少なくとも過半数にみられる。
- iii. 検出された大腸菌が特定の抗原型である。
- iv. 症状と排菌が平行している。
- v. 家族内の有症者から同一菌型の大腸菌が証明される。
- vi. 血清抗体価の上昇

我々の報告したO血清型の判明した6例(症例1~6)は、条件i~ivを満たしていた。また検査した3例中2例で同一菌型の大腸菌が家族内に証明された。

血便で発症した乳児の11例中9例は1か月以上の長期間血便が続いたが、遷延する血便の原因としては従来、アレルギー性腸炎やリンパ濾胞増殖症が指摘されている⁹⁾¹⁰⁾。今回の症例では、血液検査や腸管内視鏡検査、エンテロトキシン産生の確認などを行っておらず、大腸菌性下痢以外の原因であることを否定できない。しかし母の食事療法を行わず全例治癒していることや、特徴的な便状ではないことから⁹⁾アレルギー性腸炎は考えにくい。またリンパ濾胞増殖症も原因が不明であり、大腸菌性下痢症における乳児の生体反応であることも否定できない。

一般的に腸管感染症は母乳栄養児には少ないと報告されている¹⁶⁾。今回の大腸菌性下痢が疑われた児の83% (6例中5例)が母乳栄養であったが、当科外来での生後1か月乳児の母乳栄養率が54%であることから¹⁷⁾、大腸菌による下痢症が母乳栄養児にむしろ多い傾向があった。母乳中には分泌型IgAを中心とした生物学的活性物質が含まれ、病原性大腸菌による乳児腸炎を防ぐと報告されている⁵⁾⁶⁾。母乳の病原性大腸菌感染阻止効果が主に分泌型IgAによるものならば、衛生状態の良い先進国の母親はそれらの大腸菌に未感染のため、乳腺での抗体産生能が低いのかもしない⁵⁾。また菌の排出や血便が持続する理由としては、乳児の腸管免疫の未熟などが考えられる¹⁴⁾。

今回の結果から乳児の遷延する下痢(血便)では衛生環境の良い日本の乳児でも、下痢原性大腸菌を原因として考慮する必要があると考えられる。

文 献

- 1) 山本達男, 小塩精一, 種池郁恵, 他: 腸管出血性大腸菌・その他の大腸菌感染症. 小児科診療 2001; 64: 1005-1011.
- 2) Dulaney AD, Michelson ID. A study of *E. coli* mutable from an outbreak of diarrhea In the new-born. *Am J Public Health* 1935; 25: 1241.
- 3) Bray J. Isolation of antigenically homogenous strains of *Bact. Coli neopolitanum* from summer diarrhea of infants. *J Pathol Bacteriol* 1945; 57: 239.
- 4) Grrrant RL, Hughes JM, Lima NL, et al. Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special settings, and etiologies. *Rev Infect Dis* 1990; 12 Suppl 1: S41-50.
- 5) Lodinova R, Jouja V. Antibody production by the mammary gland in mothers after artificial oral colonization of their infants with a non-pathogenic strain *E. coli* O83. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66: 705-708.
- 6) Wold AE, Adlerberth I. Breast feeding and the intestinal microflora of the infant - implications for protection against infectious disease. *Adv Exp Biol* 2000; 478: 77-93.
- 7) Yoshioka H, Iseki K, Fujita K. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. *Pediatrics* 1983; 72: 317-321
- 8) al-Ali FM, Hossain MM, Pugh Rn. The associations between feeding modes and diarrhoea among urban children in a newly developed country. *Public Health* 1997; 111: 239-243.
- 9) Machida HM, Catto Smith AG, Gall DG, et al. Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 22-6
- 10) Kaplan B, Benson J, Rothstein F, et al. Lymphonodular hyperplasia of the colon as a pathologic finding in children with lower gastrointestinal bleeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 704-708
- 11) Bettelheim KA, Beutin L, Gleier K, et al. Serotypes of *Escherichia coli* Isolated from healthy Infants In Berlin, Germany and Melbourne, Australia.

- lia. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2003 ; 26 : 55-63.
- 12) 木村晋亮, 小崎明子, 佐々木富子, 他: 散発下痢症患者および健常者から分離された糞便由来大腸菌O抗原血清型の比較と地域差. *感染症誌* 1999 ; 73 : 53-61.
 - 13) Boris M, Thomason BM, Hines VD, et al. A community epidemic of enteropathogenic *Escherichia coli* O126 ; B16 : NM gastroenteritis associated with asymptomatic respiratory Infection. *Pediatrics* 1964 ; 33 : 18.
 - 14) 大石 興, 佐々木美津代, 飯塚忠史, 他: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌保菌新生児の自然経過について. *小児科臨床* 2000 ; 53 : 1349-1352.
 - 15) 斎藤誠: 病原性大腸菌下痢症. 腸炎. p365 東京, 納谷書店1966.
 - 16) Meeuwisse GW. Immunological considerations on breast vs. formula feeding. *Klin Padiatr* 1985 ; 197 : 322-325.
 - 17) 飯塚忠史, 佐々木美津代, 大石興: 舌小帯と母乳哺育. *小児保健研究* 1999 ; 58 : 665-671.