

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

小児感染免疫 (2000.10) 12巻3号:191~194.

パラチフスの1幼児例
—エンドトキシンおよび炎症性サイトカイン(IL1 β , IL6, TNF α)の推移—

大島美保、境野環樹、瀧本昌俊

原著

パラチフスの1幼児例 —エンドトキシンおよび炎症性サイトカイン (IL1 β , IL6, TNF α)の推移—*

大島美保¹⁾ 境野環樹 瀧本昌俊

はじめに

チフス性疾患(腸チフス, パラチフス)は *Salmonella* (S.) 属のうち主に, *S. typhi*, *S. paratyphi* A, B, C により引き起こされる発熱を主徴とする全身性疾患である。これらは enteric fever とも呼ばれ, 一般に食中毒や急性腸炎の病型をとる他のサルモネラ感染症と区別される。脾腫, 比較的徐脈, バラ疹が三主徴とされ, 発熱は長期にわたり, 腸穿孔の合併が予後を左右する。本疾患の臨床像は他のグラム陰性桿菌の敗血症とは異なり, 流血中のエンドトキシンの病態生理への関与はいまだ明確ではない¹⁾。

日本でのチフス性疾患発症例は1960年以降激減し, 現在ではマラリアや赤痢などとともに輸入伝染病に位置づけられ, 小児例は特にまれである²⁾。私たちは, 散発したパラチフスの幼児例を経験し³⁾, 血清のエンドトキシンおよび炎症性サイトカインを測定し, 長期にわたる発熱との関連を考察した。

I. 症 例

〔患者〕 4歳男児

主訴: 腹痛, 発熱。

現病歴: 平成10年9月, 腹痛と倦怠感を訴え, 翌日に39.8°Cの発熱と嘔吐があった。その後も腹

痛, 発熱が持続したため第4病日に当院小児科に入院した。咳嗽はごく軽度で下痢はなく, 魚介類の生食や生水の摂取歴はなかった。患児および家族に海外渡航歴はなかった。

入院時現症: 体温38.1°C, 心拍数150回/分, 顔色不良。腸雑音は減弱し, 右下腹部に圧痛を認めた。筋性防御はなかった。肝脾腫, 発疹はなかった。

検査成績(表): 入院時CRPの高値を認めた。白血球数の増加はなく, 浣腸で得た便の潜血反応は陽性であった。この時点で血液から *S. paratyphi* B が検出されていたことが後日判明した。同菌は, 退院時(第25病日)には便から検出された。

臨床経過(図1): 細菌性腸炎を疑い, 絶飲食, 補液, cefotaximの静脈内投与および fosfomycin の内服投与を開始したが, 発熱, 腹痛は持続した。第6病日, CRPは上昇し, 腹部CTで鏡面像を伴う腸管拡張, 回盲部を中心とした腸管壁の肥厚が明らかとなった。CT画像上, 長径約10cmの腫大した脾が認められた。回盲部の筋性防御が出現したため開腹手術を行い, 著明な回盲部腸管壁の浮腫, 回結腸動静脈周囲リンパ節の腫脹から腸間膜リンパ節炎と診断した(図2)。術後は広域スペクトルの panipenem/betamipron の静脈内投与に変更したが, 最高40°Cに達する発熱が持続した。39°C台の発熱時も脈拍数80~90回/分で経過することがあった。白血球数, 血小板数は減少し, 肝

* A case report of Paratyphoid fever; patterns of endotoxin and proinflammatory cytokines

Key word: パラチフス, *Salmonella paratyphi* B, 発熱, 炎症性サイトカイン, エンドトキシン

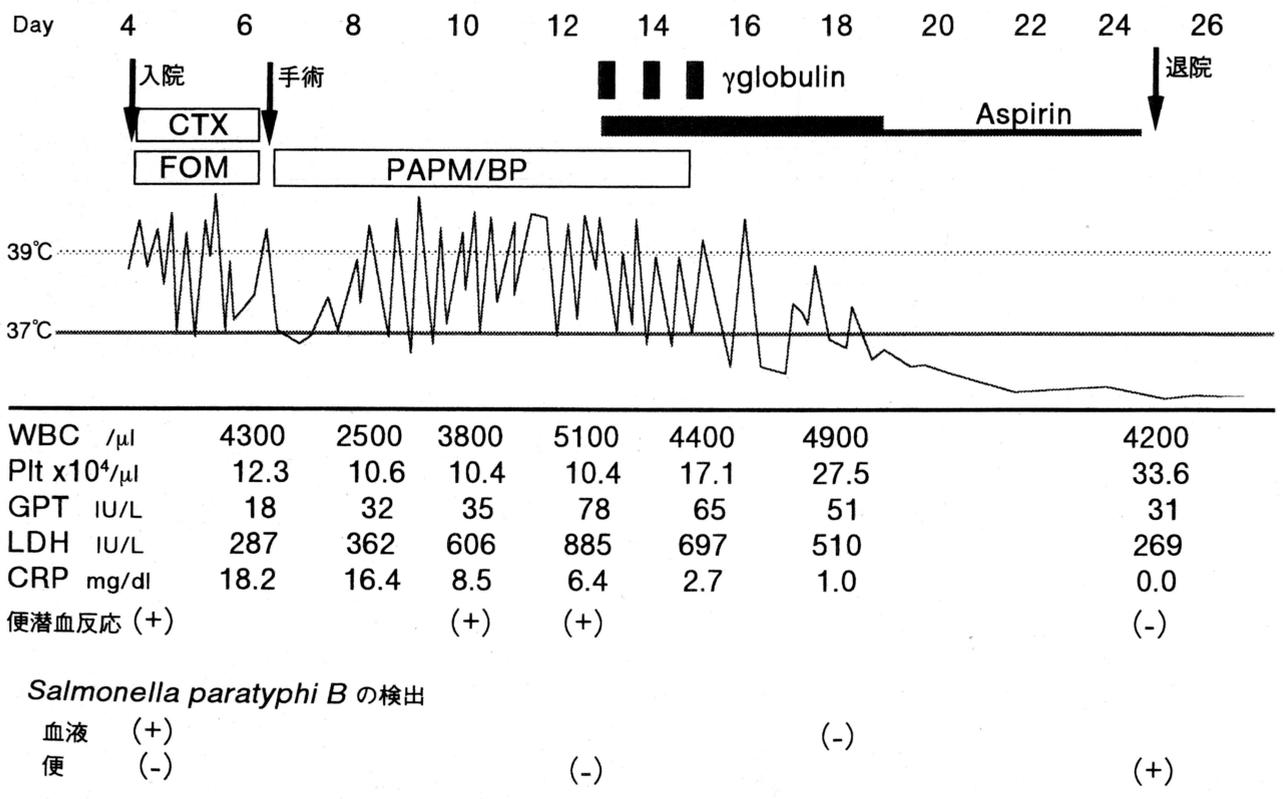
1) 名寄市立総合病院小児科 Miho Oshima, Tamaki Sakaino, Masatoshi Takimoto
〔〒096-8511 名寄市西7条南8丁目〕

表 1 入院時検査成績

【血液検査】		【検尿】	
WBC	8,100/ μ l	pH	6.0
neut	77.4%	潜血	(-)
lym	14.6%	蛋白	(+/-)
mono	7.4%	ケトン体	(3+)
Eos	0.4%		
Baso	0.2%	【便検査】	
RBC	526 \times 10 ⁴ / μ l	潜血	(+)
Hb	12.7 g/dl	ロタ抗原	(-)
Ht	38.7%	アデノ抗原	(-)
Plt	21.2 \times 10 ⁴ / μ l	【培養検査】	
GOT	26 IU/l	血液	<i>Salmonella paratyphi B</i> (+)
GPT	10 IU/l	便	
LDH	246 IU/l	<i>E. coli</i>	(2+)
AMY	58 IU/l	<i>Ent. faecalis</i>	(2+)
BUN	10.0 mg/dl	<i>Cit. freundii</i>	(2+)
CRE	0.36 mg/dl	<i>B. subtilis</i>	(2+)
TP	6.9 g/dl		
Na	136 mEq/l	<備考>	
K	4.0 mEq/l	第25病日の便	<i>Salmonella paratyphi B</i> (+)
Cl	98 mEq/l		
CRP	8.3 mg/dl		

機能障害を認めた。エルシニア感染症による川崎病様疾患も考慮し、 γ グロブリンおよびアスピリン投与を併用した。第19病日解熱し、第25病日、血液から検出された菌が *S. paratyphi B* と同定された。同菌は退院時(第25病日)の便から検出されたが、その10日後には陰性化したため、家庭内・幼稚園では手洗いの指導のみを行った。以後、3カ月にわたり2回の便培養陰性を確認した。退院後、患児の弟、両親、および祖父母の便培養検査を行ったが、病原菌は検出されなかった。

血清エンドトキシンおよび炎症性サイトカインの測定(図3): 保存血清を用いて、血清エンドトキシンおよび炎症性サイトカイン; interleukin (IL) 1 β , IL6, tumor necrosis factor (TNF) α を経時的に測定した(第4, 6, 8, 13, 18, 25病日)。エンドトキシンは(株)エスアールエルに依頼し、発色合成基質法で測定した(検出限界 5.1 pg/ml)。IL1 β , IL6, TNF α は R&D system 社の測定キットを用い、ELISA 法で測定した(検出限界; それぞれ 1.0 pg/ml, 0.7 pg/ml, 4.4 pg/ml)。



CTX: Cefotaxime FOM: Fosfomycin PAPM/BP: Panipenem/Betamipron

図 1 臨床経過図



図2 開腹所見

回盲部腸管壁の浮腫は著明で、回結腸動静脈周囲リンパ節が母子頭大に腫脹している(矢印)。

エンドトキシンおよび $\text{TNF}\alpha$ は全経過を通じて測定感度以下で検出されなかった。IL1 β は第4病日には測定感度以下であったが、第6病日の 2.72 pg/ml を頂値に第13病日には感度以下となった。IL6 は第4病日 83.2 pg/ml, 第6病日 408.4 pg/ml, 第8病日 46.6 pg/ml と急激に変化し、第18病日まで 15 pg/ml 以上で検出された。

II. 考 案

日本でのチフス性疾患は、昭和初期では年間5万人以上の発生がみられる代表的な法定伝染病で

あったが、現在では激減し年間100人前後が報告されている。そのうちパラチフスは30人前後をしめるが、1985年にパラチフスB, Cが法定伝染病からはずれて以来、把握できるのはパラチフスAに限られている。

本症例は、病初期の血液および回復期の便から *S. paratyphi B* が検出されたことに加え、長期にわたる発熱、経過中の白血球および血小板減少、肝機能障害などからパラチフスと診断した。チフス性疾患の三主徴はそろわないことも多く、本例ではバラ疹を認めなかった。しかし、後の検討で、(1)回復後の心拍数と比較し急性期は徐脈傾向にあった、(2)急性期の腹部CT上、脾の腫大があった、と判断し特徴的な二主徴があったと考えた。*S. paratyphi B* による感染の多くは下痢を主徴とし、enteric feverの像を呈する例は比較的まれで、*S. typhi*, *S. paratyphi A* に比べ軽症例が多いとされる⁴⁾。本症例でも腸壊死や腸穿孔の合併はなく、術後全身状態は良好に経過したが、抗生物質投与を継続した後も発熱は長期にわたった。

元来、チフス性疾患の持続する発熱や種々の中毒症状は、グラム陰性桿菌の細胞膜構成成分であり強力な外因性発熱物質である lipopolysaccharide: LPS (エンドトキシン) によると考えられていた。しかし、エンドトキシンを繰り返し静脈内

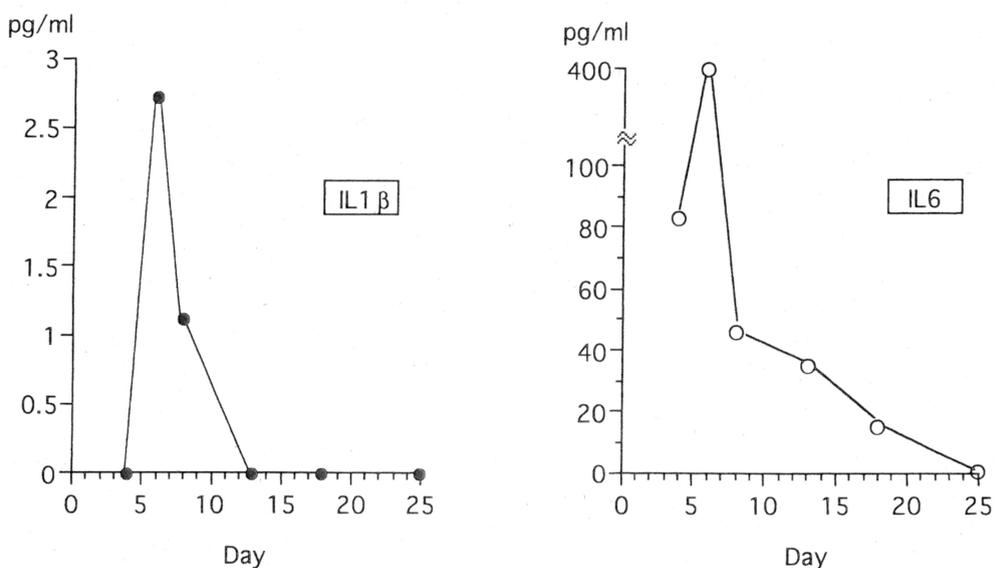


図3 血清IL1 β , IL6の推移

IL1 β , IL6ともに症状極期に頂値となった。IL6は入院時から高値で有熱期間中15 pg/ml以上だった。血清エンドトキシン、 $\text{TNF}\alpha$ は全経過を通じて検出されなかった。

投与すると耐性が生じること、血液培養が陽性の血液でもエンドトキシンが検出されない例があることなどの事実から、長期にわたる発熱は流血中のエンドトキシンだけでは説明できず、免疫反応に伴う内因性発熱物質が関与すると考えられるようになった⁵⁾。Mahle⁶⁾らの報告では、本疾患は乳幼児では年長児や成人に比べ軽症例が多いとされる。彼らは腸パイエル板での局所反応の違いに着目し、軽症の理由として、乳幼児ではマクロファージを介したサイトカイン産生などの局所免疫反応が未熟であるためと考察している。

内因性発熱物質は、免疫担当細胞が産生するサイトカインのうち、IL1, TNF α , IL6, interferon (IFN)などが知られている。これらの作用は、発熱のほか免疫機能の活性化や急性期応答など多岐にわたる。近年、チフス性疾患の血清サイトカインに関する報告が散見されるようになった。Butler⁷⁾らは、IL6, IFN γ , TNF-receptor は正常コントロールに比べ高い傾向にあり、発熱が持続する例や再発例は、IL6, TNF-receptor が軽症例に比べ高い傾向があると報告した。Keuter⁸⁾らは、炎症性サイトカインのうちIL6だけが軽度上昇し、炎症に拮抗する抑制性サイトカインが早期から上昇していると述べている。本症例では、経過中の血清中にエンドトキシンは検出されず、外因性発熱物質と発熱の持続との関連はないと考えられた。一方、中毒症状の強い病初期に血清中のIL1 β , IL6がピーク値を示し検出されたことは、感染に伴う免疫反応が局所のみならず全身性に生じている結果と考えられる。特にIL6は発熱経過と関連して推移した。これらの結果は過去の報告^{7,8)}と同様であり、持続する発熱のメカニズムにはIL6を中心とした内因性発熱物質が関与している可能性が考えられた。しかし一方で、IL6はIL1 β やTNF α に比し発熱作用は弱いとされている⁹⁾。また、発熱にはサイトカインが関与する以外の経路の存在も推測されている¹⁰⁾ことなどから、チフス性疾患のIL6の推移は、単に免疫反応の結果を反映している可能性もあり、腸管型サルモネラ感染症におけるサイトカインの推移との比較検討も必

要であろう。発熱の遷延とサイトカインとの関連の検討には今後の症例の蓄積が必要である。

本文の要旨は、1999年10月29日、第31回小児感染症学会（福島）において発表した。

稿を終えるにあたり、御校閲をいただきました旭川医科大学小児科学教室 奥野晃正教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Ashkenazi S, et al : Nelson Textbook of Pediatrics 15th ed. (Behrman RE et al), Saunders, Philadelphia, 1996, 788-790
- 2) 佐々木孝治, 他 : 国民衛生の動向 (吉崎正義, 他), 厚生統計協会, 東京, 1998, 143
- 3) 大島美保, 他 : パラチフスの幼児例. 名寄市病誌 7 : 50-53, 1999
- 4) 松原義雄, 他 : 腸管感染症(齋藤 誠, 他), 医典社, 東京都, 1984, 73-88
- 5) Hornic RB, et al : On the pathogenesis of typhoid fever. Arch Intern Med 138 : 357-359, 1978
- 6) Mahle WT, et al : Salmonella typhi infection in children younger than five years of age. Pediatr Infect Dis J 12 : 627-631, 1993
- 7) Butler T, et al : Interleukin-6, gamma interferon, and tumor necrosis factor receptors in typhoid fever related to outcome of antimicrobial therapy. Antimicrob Agents and Chemother 37 : 2418-2421, 1993
- 8) Keuter M, et al : Patterns of proinflammatory cytokines and inhibitors during typhoid fever. J Infect Dis 169 : 1306-1311, 1994
- 9) Dinarello CA, et al : Interleukin-6 as an endogenous pyrogen ; Induction of prostaglandin E2 in brain but not in peripheral blood mononuclear cells. Brain Res 562 : 199-206, 1991
- 10) Netea MG, et al : Do only circulating pyrogenic cytokines act as mediators in the febrile response ? A hypothesis. Eur J Clin Invest 29 : 351-356, 1999