

活気低下で受診した乳児ボツリヌス症の1例

¹⁾ 東邦大学医療センター大森病院小児科, ²⁾ 同 臨床検査部澤 友歌¹⁾ 藤巻 有希¹⁾ 植田有紀子¹⁾佐々木雅一²⁾ 館田 一博²⁾ 小原 明¹⁾

(平成 29 年 4 月 24 日受付)

(平成 29 年 9 月 29 日受理)

Key words: infant botulism, *Clostridium botulinum*, infant

序 文

乳児ボツリヌス症は、経口摂取されたボツリヌス菌が腸内で産生する毒素により発症する神経・筋接合部の麻痺性疾患である。*Clostridium botulinum* の他、*Clostridium butyricum*, *Clostridium baratii* にもボツリヌス毒素を産生する菌株が認められる。ボツリヌス毒素は抗原性の違いにより A 型から G 型までの 7 型が知られているが、乳児ボツリヌス症は主に *C. botulinum* が産生する A および B 型毒素によって引き起こされる¹⁾。筋緊張低下を主体とした症状が認められ、意識障害などの中枢神経症状は認めない。米国では 1976 年に初めて報告されて以降、年間 80~100 例の入院症例が報告されているが、本邦では 1986 年以降の 30 年間で 32 例のみが報告されている²⁾。2017 年 3 月に本邦で初めての死亡例の報告があった(事務連絡平成 29 年 4 月 7 日 厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全監視安全課)が、稀な疾患であるため、実際に診療する機会は少なく、診断に至らずに見逃されている症例も存在すると考えられる。今回、初診時に意識障害が疑われた乳児ボツリヌス症の 1 例を経験したため報告する。

症 例

患者：生後 10 カ月，女児。

出生歴：在胎 38 週 5 日，生下時体重 2,956g，経膈分娩。

運動発達：定頸 4 カ月，寝返り 5 カ月，座位 7 カ月，つかまり立ち 9 カ月。

既往歴：特記すべきことなし。

完全母乳栄養児で，離乳食を発症の約 1 カ月前（生後 9 カ月頃）から開始していた。蜂蜜の摂取歴なし。

主訴：ぐったりしている。

現病歴：某年 4 月，来院 2 日前の夕方から座位で頭がうなだれるようになり，吸啜が弱くなった。来院前日，うつ伏せから起き上がれず，座位がとれない，哺乳時に飲み込みが悪く，口でうがいをするような様子が認められた。近医を受診したところ，感冒に伴う倦怠感と診断された。来院当日の朝，起き上がらず，笑わず，呼びかけや刺激に対する反応が乏しいため，当院救急外来を受診した。発熱はなく，咳嗽・鼻汁等の呼吸器症状，嘔吐・便秘等の消化器症状は認めなかった。

来院時現症：身長 70.2cm (+0.07SD)，体重 8,300g (+0.19SD)，体温 37.2℃，呼吸数 40 回/分，脈拍数 144 回/分，血圧 108/58mmHg。一見したところぐったりとし，多呼吸と頻脈があった。

意識レベル GCS (Glasgow Coma Scale)-E4V2M1，JCS (Japan Coma Scale)-3。自発的に開眼するがすぐに閉眼する。大泉門は閉鎖，瞳孔 3/3mm 正円，対光反射は両側とも迅速だが，視線はあわず，追視なし。胸腹部に異常所見なし。皮膚色は良好。神経学的所見は，四肢の筋緊張低下 (floppy infant)，引き起こし反応で頭がついてこない (head lag)，座位保持不能を認めたが，腱反射は正常で，病的反射を認めなかった。

来院時検査所見：血液検査では，静脈血液ガスで代謝性アシドーシスを認めた他，明らかな異常所見を認めなかった (Table 1)。髄液検査は髄圧が 31cmH₂O と上昇していた。

来院時画像所見：胸部 X 線写真，頭部単純 CT 写真で異常所見を認めなかった。

入院後経過：呼びかけや刺激に対する反応の低下と髄圧上昇を認めたことから，脳症を疑って入院とし，脳圧降下薬の投与を開始した。入院後から流涎が多く

別刷請求先：(〒143-8541) 大田区大森西 6-11-1

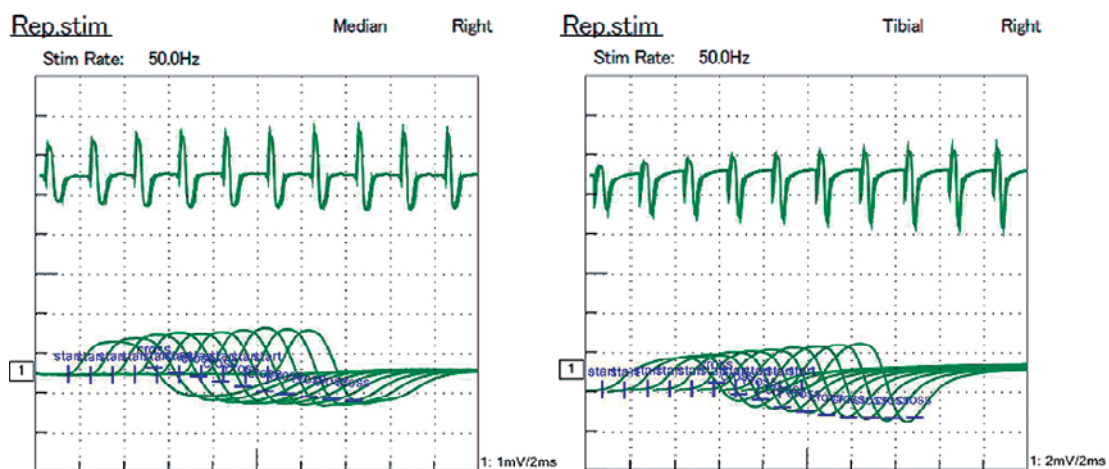
東邦大学医療センター大森病院小児科

澤 友歌

Table 1 Laboratory findings at admission.

Blood cell counts		Biochemistry		Cerebrospinal fluid	
RBC	475 × 10 ⁴ /μL	TP	7.4 g/dL	Pressure	31 cmH ₂ O
Hb	12.5 g/dL	Alb	5.0 g/dL	Appearance	Clear
Plt	58.7 × 10 ⁴ /μL	AST	41 IU/L	Cell count	1 /μL
WBC	17,100 /μL	ALT	14 IU/L	Mononuclear count	0 /μL
		LDH	421 U/L	Protein	22 mg/dL
Intravenous blood gass		UN	10 mg/dL	Suger	55 mg/dL
pH	7.310	Cre	0.20 mg/dL	Herpes simplex virus-DNA	negative
pCO ₂	35.3 mmHg	Na	135 mEq/L		
pO ₂	70.9 mmHg	K	4.7 mEq/L		
HCO ₃ ⁻	17.2 mmol/L	Cl	101 mEq/L		
BE	-7.8 mmol/L	CRP	0.0 mg/dL		
		BS	74 mg/dL		

Fig. 1 The nerve conduction test showed incremental response on repetitive stimulation at 50 Hz.



なり，入院10時間後にSpO₂が80%に低下した。胸部単純CT検査で誤嚥によると推定される。右上葉の無気肺を認めた。入院12時間後に突然の呼吸停止を来し，人工呼吸管理を開始した。入院翌日に施行した頭部MRI検査で明らかな異常所見はなく，脳波で徐波は認めなかった。

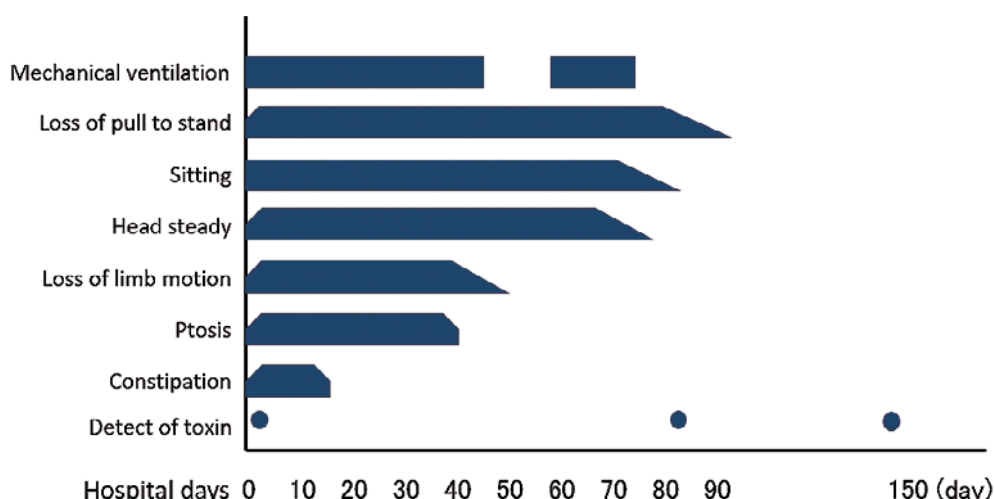
呼吸筋麻痺，嚥下障害，筋緊張低下があり，症状の主体は弛緩性麻痺であると考えられた。血液検査，脳波で明らかな異常所見を認めないことから，乳児ボツリヌス症を疑い，入院3日目に，便と血清を，管轄保健所を通じて東京都健康安全研究センターに提出した。

検査結果判明までの間は，脳炎・脳症，Bickerstaff型脳幹脳炎，ギランバレー症候群，重症筋無力症，等を鑑別疾患に挙げた。脳症の治療としてグリセオール，デキサメタゾン，血清抗ガングリオシド抗体価を提出したうえで免疫グロブリン，ヘルペス脳炎が否定できるまでアシクロビル，誤嚥性肺炎に対してSBT/ABPCを5日間投与した。しかし，筋緊張低下は増悪し，散瞳や腱反射低下が出現した。

入院5日目に施行した末梢神経伝導速度検査では，50Hzの反復刺激筋電図検査で，複合筋活動電位（M波）の振幅面積が，右正中神経で70.7%，右脛骨神経で75.9%の漸増現象を認めた（Fig. 1）。神経筋接合部において，シナプス前からのアセチルコリン放出障害が示唆され，ボツリヌス症またはLambert-Eaton症候群が考えられた。

入院10日目，東京都健康安全研究センターにより施行されたマウス試験で，入院当日に採取した便検体中からA型ボツリヌス毒素が検出され，乳児ボツリヌス症と確定診断した。血清からはボツリヌス毒素は検出されなかった。行政検査と併行して，当院で行った便培養検査で*C. botulinum*が分離同定された。便検体から抽出したDNAを用いて毒素遺伝子検査を行ったところ，ボツリヌス毒素A，B型を産生する遺伝子が確認された。入院中の感染対策は，標準予防策とした上で，排泄物の処理を行う際は接触予防策を行った。入院143日目の便検体からボツリヌス菌が分離され，毒素を検出したが，入院197日目（退院49日後）の検査でどちらも陰性であった。

Fig. 2 Clinical course of the patient's muscle palsy after admission.



当該（管轄）保健所と東京都健康安全研究センターで、自宅と自宅周囲の環境調査が行われたが、自宅に保管されていた蜂蜜、ウォーターサーバーの水、野菜くずからボツリヌス菌は検出されず、原因特定には至らなかった。

診断確定時（入院10日目）、患児は人工呼吸管理の継続が必要で、鎮静薬や筋弛緩薬を投与されていないにもかかわらず、閉眼し、体動なく、筋緊張低下、散瞳（4.5/4.5mm）、対光反射緩慢、腱反射低下を認めた。髄圧は入院4日目に30cmH₂O、入院6日目に26cmH₂Oと高値が持続していたが、入院11日目には16cmH₂Oと低下した。入院45日目に自発呼吸が回復し抜管するも、誤嚥性肺炎を発症し、再挿管となった。入院73日目に再び抜管、筋力は遠位部から改善し、入院82日目（生後12カ月）に定額、入院90日目につかまり立ち、入院114日目につたい歩きが可能となり、入院148日目（生後1歳3カ月）に退院となった（Fig. 2）。

考 察

乳児ボツリヌス症は、生後1週から1歳までの乳児に認められる疾患で、95%は生後6カ月未満で発症する³⁾。2016年4月時点で本邦で報告されている32症例の発症月齢の中央値は5カ月（1～11カ月）であった（Table 2）²⁾。乳児ボツリヌス症は、腸内細菌叢が確立されていない離乳完了前の乳児で発症すると考えられている³⁴⁾。本症例は平均よりも遅い生後10カ月で発症したが、離乳食開始が遅れていたことも要因であると考えられた。

ボツリヌス毒素が神経筋接合部からのアセチルコリン放出を抑制するため、ボツリヌス症における症状の主体は筋弛緩である⁵⁾。近年、ボツリヌス毒素は中枢神経終末部においてもノルアドレナリンやセロトニン

などの神経伝達物質の放出を抑制することが明らかになっている⁶⁾⁷⁾が、大脳への直接作用はなく意識障害はきたさない。本症例では、運動反応の低下によりGCS、JCSの評価が下がったため、入院時に意識障害が疑われた。しかし、脳波で徐波はなかった。振り返ってみると、入院時に得られた所見は麻痺症状であり、意識障害ではなかったが、その判断は困難であった。また、過去に髄圧変化に言及した報告はなく、本症例に特徴的であった髄圧上昇の機序は不明であった。

本症例は、予期せぬ突然の呼吸停止を来したが、入院中であったため直ぐに発見され人工呼吸が開始された。しかし、児が自宅にいれば対応が遅れた可能性があった。乳児ボツリヌス症は乳幼児突然死症候群（Sudden infant death syndrome：SIDS）との関連も指摘されている⁸⁾⁹⁾。本邦のSIDS診断のための問診・チェックリストは、本症を想定した項目がなく、診断に至らず見逃されている症例もあると考えられる。

毒素型を含めたボツリヌス症の確定診断は、検体（血清・糞便）をマウスに投与し、ボツリヌス毒素を検出、あるいはボツリヌス毒素産生菌の培養により行う⁴⁾。ボツリヌス菌の分離同定だけでは毒素の検出ができないため、確定診断とはならない。PCR法でボツリヌス毒素遺伝子の検出も行われるが、実際には毒素の遺伝子が転写されないサイレント遺伝子の存在が知られている。本症例は、便検体からA型ボツリヌス毒素が検出されたが、遺伝子検査ではAとB型の両毒素遺伝子が確認された。したがって、B型毒素の遺伝子は保有するが、転写されないボツリヌス菌であった。本症を疑う場合はマウス法による臨床検体中の毒素検出あるいは分離菌株の毒素産生性の検討が不可欠であり、速やかに行政に検査を依頼する必要がある。

本症例は抜管までに73日、退院までに148日を要

Table 2 Summary of reported cases of infant botulism in Japan. The table is a modified version of Table 3 of reference 2 seen in the table above as number 33.

*Type E was produced by *C. butyricum*.

No.	Year	Age (month)	Sex	Toxin type	Respirator (day)	Hospitalization (day)	Reference (No)
1	1986	2.5	M	A	3	89	8
2	1987	1	F	A	102	—	9
3	1987	1.5	F	ND	—	—	
4	1987	2	F	A	240	—	10
5	1987	1	M	A	—	—	
6	1987	3	M	ND	—	—	
7	1987	5	M	ND	—	—	
8	1987	4.5	M	A	Unnecessary	60	11
9	1987	4.5	M	A	Unnecessary	63	12
10	1987	3	M	A	28	35	13
11	1989	4	M	A	85	—	14
12	1989	1.5	M	A	—	—	
13	1990	5.5	F	C	—	—	
14	1992	2	F	A	11	20	15
15	1995	6	F	B	—	—	
16	1996	3	F	A	Unnecessary	96	16
17	1999	7	M	A	Unnecessary	180	17
18	2004	9.5	M	E*	—	42	18
19	2005	9	F	A	28	—	19
20	2005	3	F	B	17	43	20
21	2006	5	F	B	Unnecessary	32	21
22	2006	1.5	M	A	—	—	
23	2007	10	M	A	73	89	22
24	2007	6	F	A	—	—	
25	2008	8	M	A	46	—	22
26	2010	9	F	A	25	82	23
27	2011	10	F	B	0	60	24
28	2011	11	M	B	41	50	25
29	2011	10	F	A	Unnecessary	30	26
30	2011	7	M	A	—	—	
31	2011	6	M	A	39	82	27
32	2015	8	F	E*	6	13	28
33	2016	10	F	A	73	148	
		5.0 (median)	M:F 17:16		33.5 (median)	60.0 (median)	

M; man, F; female, —; no data

した。本邦の過去の報告では、呼吸管理が23人中16人に施行され、呼吸管理期間の中央値は33.5日（6から240日）、入院期間の中央値は60日（13から180日）である^{2)10)~30)} (Table 2)。米国ではAおよびB型乳児ボツリヌス症に対し、抗ボツリヌスヒト免疫グロブリン製剤（Baby Big）が使用されており、入院3日以内の使用で入院期間が5.7から2.6週に短縮される⁴⁾⁷⁾。乳児ボツリヌス症は、呼吸不全や嚥下困難に対して、人工呼吸管理や経管栄養等の適切な治療を行うことができれば、後遺症を残さずに治癒する疾患である。しかし、本症例のように長期にわたり症状が持続する症例もあるため、本邦でも使用できる薬剤の導入が望まれる。

刺激に対する反応低下から意識障害が疑われた乳児ボツリヌス症の1例を経験した。本邦では報告数が少

なく稀な疾患であるが、1歳未満の乳児で筋緊張低下を伴う意識障害を見た際には、便秘の存在や、意識障害の有無について注意深く観察し、乳児ボツリヌス症も念頭におき、積極的に検査を行う必要がある。

謝辞：ボツリヌス毒素の検出をしていただいた、東京都健康安全研究センター微生物部食品微生物研究科食中毒研究室 門間千枝先生、またボツリヌス毒素遺伝子検査をしていただいた、東邦大学微生物感染症学講座 石井良和先生、青木弘太郎先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第65回日本感染症学会東日本地方会学術集会（2016年、新潟）において発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1) Long SS: Botulism in infancy. *Pediatr Infect*

- Dis 1984 ; 3 (3) : 266—71.
- 2) 石村勝之, 岩城正昭, 小笠原準, 加藤はる, 河合高生, 見理 剛, 他: 病原体検査マニュアル ボツリヌス症. 国立感染症研究所 レファレンス委員会 地方衛生研究所全国協議会編 2012 ; <http://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/botulism121207.pdf>.
 - 3) Rosow LK, Strober JB : Infant botulism : review and clinical update. *Pediatr Neurol* 2015 ; 52 (5) : 487—92.
 - 4) Shirey TB, Dykes JK, Luquez C, Maslanka SE, Raphael BH : Characterizing the fecal microbiota of infants with botulism. *Microbiome* 2015 ; 3 : 54.
 - 5) Brook I : Infant botulism. *J Perinatol* 2007 ; 27 (3) : 175—80.
 - 6) Mazzocchio R, Caleo M : More than at the neuromuscular synapse : actions of botulinum neurotoxin A in the central nervous system. *Neuroscientist* 2015 ; 21 (1) : 44—61.
 - 7) Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway CL : Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med* 2006 ; 354 (5) : 462—71.
 - 8) Ortrud AR, Sonnabend, Wolfgang FF, Sonnabend, Ulrich Krech, Gisela Molz, Thomas Sigrist : Continuous microbiological and pathological study of 70 sudden and unexpected infant deaths : Toxigenic intestinal clostridium botulinum infection in 9 cases of sudden infant death syndrome. *Lancet* 1985 ; 1 : 237—41.
 - 9) 森川嘉郎 : 我が国の乳児ボツリヌス症の実状. *日小児会誌* 2015 ; 119 : 72.
 - 10) 野田弘昌, 杉田克生, 小池明美, 那須 武, 高橋元秀, 清水朋子, 他 : 本邦初の乳児ボツリヌス症の1例. *感染症誌* 1987 ; 61 : 1005.
 - 11) 中院秀和, 清水芳隆, 垣田静代, 生田治康, 能勢 修 : A型乳児ボツリヌス症の1例. *日小児会誌* 1988 ; 92 : 623.
 - 12) 笠原善仁, 西川 健, 舟橋 隆, 奥田則彦 : 再増悪がみられた乳児ボツリヌス症の1例. *小児診療* 1989 ; 52 : 516—21.
 - 13) 鍋屋孝司, 矢野玲子, 斎藤 健, 井上博雄, 篠原信之, 横山俊之, 他 : 愛媛県で確認された乳児ボツリヌス症. *感染症誌* 1988 ; 63 : 268—72.
 - 14) 菊池信行, 雨宮文明, 小林拓也, 徳弘悦郎, 満田年宏, 木村清次, 他 : 乳児ボツリヌス症の1例. *神医誌* 1988 ; 15 : 134.
 - 15) 渡辺宏雄, 北村政和, 久野保夫, 市橋 寛, 田中 浩, 渡部和則, 他 : 蜂蜜投与が原因と考えられる乳児ボツリヌス症の1例. *小児臨* 1988 ; 41 : 551—4.
 - 16) 豊口 晶, 継 仁, 成相昭吉, 鎗木陽一, 朝比奈美子, 安保和俊, 他 : 重篤な経過をたどった乳児ボツリヌス症の1例. *神医誌* 1990 ; 17 : 98.
 - 17) 森川嘉郎, 穴田紀夫, 豊島真里子, 吉岡靖史 : 蜂蜜摂取歴のない乳児ボツリヌス症の1例. *感染症誌* 1994 ; 68 : 259—62.
 - 18) 金原博子 : 自家製野菜スープが原因と考えられる乳児ボツリヌス症. *感染症誌* 1998 ; 28 : 72—6.
 - 19) 岡田 賢, 佐藤 貴, 藤田直人, 木谷和夫, 川口園江, 中島千恵子, 他 : 乳児ボツリヌス症の1例. *小児診療* 2001 ; 64 : 942—5.
 - 20) 門間千枝, 柴田幹良, 高橋正樹, 矢野一好, 諸角 聖, 阿部裕一 : *Clostridium butyricum* による本邦初の乳児ボツリヌス症. *IASR* 2006 ; 27 : 46—8.
 - 21) 鈴木基正, 中田智彦, 安井正宏, 後藤研誠, 中山 淳, 加藤 徹, 他 : 乳児ボツリヌス症の1例. *IASR* 2005 ; 26 : 246—7.
 - 22) 塩田光隆, 西田 仁, 中川権史, 南方俊祐, 小野麻由子, 森嶋達也, 他 : 短期間で便中から毒素及び菌が検出されなくなったB型ボツリヌス症の1乳児例. *日小児会誌* 2007 ; 111 : 682—7.
 - 23) 阿部信吾, 西野昌光, 三宅 理, 橋本直樹, 中川 卓, 佐竹恵理子, 他 : 乳児ボツリヌス症の1例. *IASR* 2006 ; 27 : 275—6.
 - 24) 赤坂真奈美, 亀井 淳, 曾我菜海, 佐々木慎, 浮津真弓, 白澤聡子, 他 : 乳児ボツリヌス症の2例. *日小児救急医学会誌* 2011 ; 10 : 71—5.
 - 25) 木部泰志, 諸熊由子, 清祐麻紀子, 實藤雅文, 持丸朋美, 栢森裕三, 他 : 同定に苦慮した *Clostridium botulinum* による乳児ボツリヌス症の1症例. *日臨微生物誌* 2012 ; 22 : 221—6.
 - 26) 中嶋 洋, 大島律子, 石井 学, 岸本壽男, 井上美佳, 西澤陽子, 他 : 岡山県で確認された乳児ボツリヌス症の1事例について. *IASR* 2011 ; 32 : 111—2.
 - 27) 東 良紘, 吉川知伸, 片岡京子, 小谷信行, 宮本 猛, 鳥谷竜哉, 他 : 愛媛県で発生した乳児ボツリヌス症例. *IASR* 2011 ; 32 : 270—1.
 - 28) 加藤 徹, 谷口顕信, 永井典子, 笹野正明, 土屋啓三, 片岡 泉, 他 : 愛知県で発生した乳児ボツリヌス症例. *IASR* 2011 ; 32 : 299.
 - 29) 吉川聡介, 宮崎敬士, 川村尚久, 玉井 浩 : 筋反復刺激試験が診断に有用であった乳児ボツリヌス症. *日小児会誌* 2015 ; 119 : 1239—43.
 - 30) 池田健太, 大林浩明, 山下由理子, 塩田 恵, 三好義隆, 三平 元, 他 : E型ボツリヌス毒素産生 *Clostridium butyricum* による乳児ボツリヌス症の1例. *IASR* 2016 ; 37 : 55—6.

Clinical Suspicion of Infant Botulism in a Patient Presenting with Generalized Weakness

Tomoka SAWA¹⁾, Yuki FUJIMAKI¹⁾, Yukiko UETA¹⁾, Masakazu SASAKI²⁾,
Kazuhiro TATEDA²⁾ & Akira OHARA¹⁾

¹⁾First Department of Pediatrics and ²⁾Department of Clinical Laboratory, Toho University Omori Medical Center

Infant botulism is characterized by flaccid paralysis caused by the neurotoxin produced by *Clostridium botulinum*.

We report herein on the case of a 10-month-old girl presenting with decreased activity. There was no history of perinatal or developmental problems. Disturbance of consciousness was suspected on admission. Her clinical manifestations of floppy infant syndrome, poor feeding, and weak cry had progressed over three days prior to admission. Although laboratory test results were normal, respiratory muscle palsy caused respiratory arrest 12 hours after admission. A definitive diagnosis of infant botulism was made when Type A botulinum toxin was detected in her feces.

Infant botulism presents as flaccid paralysis without impaired consciousness. However, it is difficult to exclude coma in patients with flaccid paralysis, particularly in infants.

[J.J.A. Inf. D. 92 : 65~70, 2018]