

[症例報告]

診断に分離菌の遺伝子解析が有用であった *Helicobacter cinaedi* 菌血症の3例

笹原 陽介^{1*}, 野口 真吾¹, 渡橋 剛^{1,2}, 島袋 活子¹, 生越 貴明^{1,2}, 矢寺 和博², 吉井 千春¹, 迎 寛²

¹産業医科大学若松病院 呼吸器内科

²産業医科大学 医学部 呼吸器内科学

要 旨 : *Helicobacter cinaedi* 感染症は免疫不全患者に起こりやすく, 近年, 本菌による感染症の報告が散見されるが, 血液培養結果に占める本菌の分離頻度は低い. われわれは, 1年10ヶ月間に3例の *Helicobacter cinaedi*: 菌血症患者を経験した. 症例1は77歳女性, 間質性肺炎でステロイド・免疫抑制剤使用中, 症例2・3はともに71歳男性, 肺癌で抗癌剤加療中であった. 3症例とも培養では菌の同定に至らなかったが, 症例1は16S rRNA 遺伝子の塩基配列をもとにした解析, 症例2・3はnested polymerase chain reaction法で同定した. *Helicobacter cinaedi* 菌血症は再発率が高く, また, 抗菌薬の長期投与が必要であるが, 本菌の同定には遺伝子解析による評価が有用であると考えられた.

キーワード : *Helicobacter cinaedi*, 菌血症, 遺伝子解析.

(2015年7月16日 受付, 2015年11月4日 受理)

はじめに

Helicobacter cinaedi は1984年に直腸炎・大腸炎の症状を有したホモセクシャル男性の直腸から初めて検出された菌種であり[1], 国内では2003年, 腎移植後の患者に初めて報告された[2]. 現在では, ヒトを含む様々な動物の腸管(糞便)から検出されることが報告されており[1, 3], 近年, 本菌による感染症の報告が散見されるが[2, 4], 培養には特殊な環境を要するため, 細菌培養検査の段階で過小評価されている可能性があり, 本菌の診断には遺伝子検査などを有効に利用する必要がある.

われわれは, 1年10ヶ月の間に, 遺伝子検査にて診断しえた *H. cinaedi* による菌血症患者3名を経験したため, 文献的考察を含め報告する.

症 例

症例1 : 77歳, 女性

主 訴 : 悪寒戦慄

生活歴 : 特記事項なし

既往歴 : 30歳 虫垂炎, 53歳 胆石症

家族歴 : 特記事項なし

発症までの経過 : 69歳時より特発性肺線維症に対してプレドニゾロン 15 mg/日・シクロスポリン 150 mg/日の内服にて通院加療中であった. 2013年5月21日に突然の呼吸困難を自覚し, 左下葉肺炎, および右気胸の診断にて入院した. 入院後, セフトリアキソン (ceftriaxone : CTRX) の投与を開始し, また, 胸腔ドレーン留置にて肺炎・気胸の改善を認めたが, 入院9日目より悪寒戦慄を伴う発熱が出現した.

身体所見 : 身長 155 cm, 体重 55 kg, 体温 38.9°C, 血圧 120/61 mmHg, 脈拍 115 /分・整, 酸素飽和度 96% (経鼻酸素 2 l/min 投与下). 両肺野に fine crackles を聴取. その他身体所見に特記すべき異常なし.

検査所見 : 血算にて白血球 (WBC) 25,000 / μ l, また, 血清学的検査にて C-reactive protein (CRP) 2.1 mg/dl と軽度上昇を認めた. また生化学検査にて軽度の肝・腎機

*対応著者 : 笹原 陽介 産業医科大学若松病院 呼吸器内科, 〒808-0024 北九州市若松区浜町1丁目17番1号, Tel: 093-761-0090, Fax: 093-588-3904, E-mail: sa_sa_green@yahoo.co.jp

能障害を認めたが、尿検査や尿・便の培養では異常を認めなかった。

胸部X線写真および全身CT：新たな陰影の出現はなかった。

臨床経過：感染源は不明であったが、易感染状態であったことからメロペネム(meropenem：MEPM) 1.5 g/日の投与を開始し、速やかに解熱した(Fig. 1)。発症後5日目に血液培養からグラム陰性らせん状菌が検出された(Fig. 2)。菌の形態から*H.cinaedi*による菌血症の

可能性が示唆され、MEPMを2週間投与後、スルバクタム・アンピシリン(sulbactam/ampicillin：SBT/ABPC) 6.0 g/日の点滴を行い、引き続き、スルタミシリン(sultamicillin：SBTPC)の内服に変更し計6週間投与した。投与終了後、菌血症は再発せず経過した。その後、培養された菌株から16S ribosomal RNA(rRNA)遺伝子の塩基配列をもとにした菌種同定(1500 bp)を行い、得られた塩基配列と外部データベースとの相同性検索の結果、*H.cinaedi*による菌血症と診断した[5]。

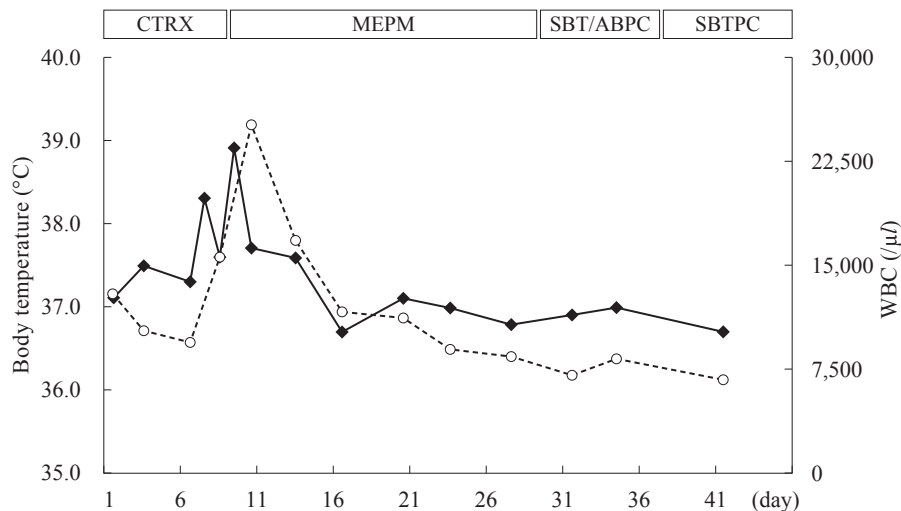


Fig. 1. Clinical course (Case1). Case 1 patient received antimicrobial therapy for 6 weeks. There was norecurrence of *H.cinaedi* bacteremia. WBC: white blood cell, CTRX: ceftriaxone, MEPM: meropenem, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, SBTPC: sultamicillin. ◆: body temperature, ○: WBC.

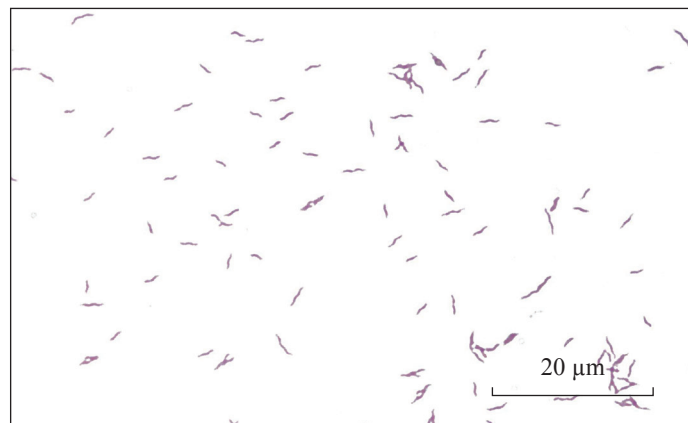


Fig. 2. Gram staining of clinically isolated *H.cinaedi* strain. Long spiral gram-negative microorganisms were found in the specimen from the blood culture bottle.

症例 2 : 71 歳, 男性

主 訴 : 発熱, 湿性咳嗽

生活歴 : 喫煙歴 30 本/日 (25-70 歳), その他特記事項なし

既往歴 : 65 歳 鼠径ヘルニア

家族歴 : 特記事項なし

発症までの経過 : 2013 年 4 月に肺小細胞癌と診断され, シスプラチン (cisplatin : CDDP) + イリノテカンによる治療を 4 コース行われた。2014 年 3 月に再発を認め, 2nd line アムルピシン (amrubicin : AMR) による加療が開始され, 6 月 18 日に 3 コース目の AMR 投与目的に入院した。抗癌剤投与 10 日目より 37°C の発熱, 湿性咳嗽の出現を認めた。

身体所見 : 身長 155 cm, 体重 60 kg, 体温 37.0°C, 血圧 101/62 mmHg, 脈拍 98 /分・整, 酸素飽和度 94% (室内気)。身体所見に特記すべき異常なし。

検査所見 : 血算では WBC 8,700 / μ l と正常範囲内であったが, 血清学的検査にて CRP 11.1 mg/dl と上昇を認めた。生化学・尿検査では明らかな異常を認めなかった。喀痰・便の細菌培養では異常を認めなかったが, 血液培養 (2 セット中 1 セット) からグラム陰性らせん状菌が検出された。

胸部 X 線写真および全身 CT : 新たな陰影の出現はなかった。

経過 : 気管支炎と判断し, SBTPC 1,125 mg/日 内服による加療を開始した。発症後 5 日目に血液培養よりグラム陰性らせん状菌が検出されたため, SBTPC の内服を継続し, 臨床症状の軽快を認めた。6 週間の投与にて中止とし, 以降再発はなかった。その後, nested polymerase chain reaction (PCR) 法にて *H.cinaedi* 菌血症と診断したが, 抗菌薬投与終了から 24 週後に再発したため, 再度 SBTPC 内服による加療を 8 週間行った。

症例 3 : 71 歳 男性

主 訴 : 発熱・悪寒戦慄

生活歴 : 喫煙歴 20 本/日 (20-70 歳), その他特記事項なし

既往歴 : 特記事項なし

家族歴 : 特記事項なし

発症までの経過 : 2013 年 11 月に左肺腺癌と診断され, 2013 年 12 月から 1st line CDDP+ペメトレキセート, 2nd line ドセタキセル, 3rd line エルロチニブを投与された。しかし, 肺癌の再増悪を認めたため, 2014 年 10 月から 4th line カルボプラチン+パクリタキセルの投与を開始され, 2015 年 1 月 7 日に 4 コース目投与目的で入院した。抗癌剤投与直後より軽度の下痢があり, 投与 6 日目より 37°C の発熱, 悪寒の出現を認めた。

身体所見 : 身長 152 cm, 体重 49 kg, 体温 37.0°C, 血圧

84/48 mmHg, 脈拍 107 /分・不整 (心房細動), 酸素飽和度 97% (室内気)。その他特記すべき異常なし。

検査所見 : 血算では WBC 8,100 / μ l と正常範囲内であったが, 血清学的検査にて CRP 10.8 mg/dl と上昇を認めた。生化学・尿検査では明らかな異常を認めなかった。発症後 5 日目に血液培養 (2 セット) からグラム陰性らせん状菌が検出された。

胸部 X 線写真および全身 CT : 新たな陰影の出現はなかった。

発症後の経過 : 細菌性腸炎を疑い, レボフロキサシン 500 mg/日 の内服を開始した。しかし, 発症後 5 日目に血液培養にてグラム陰性らせん状菌が検出されたため, *H.cinaedi* による菌血症を疑い, SBTPC 内服による加療に変更し 8 週間の治療にて終了した。投与終了後, 菌血症は再発せず経過した。その後, nested PCR 法にて *H.cinaedi* 菌血症と診断した。

考 察

H.cinaedi 感染症は免疫抑制剤の使用, 癌患者などの免疫不全患者に起こりやすい [6]。本菌による感染の好発部位として, 皮下, 関節, 髄膜などがあげられるが, その多くは菌血症として発症することが報告されており [6, 7, 10], 化学療法やステロイドの投与で粘膜が障害されることで血流へ侵入することが要因とされる [7]。症例 1 はステロイドの長期投与, 症例 2・3 は担癌患者であり, 今回経験した 3 症例では化学療法やステロイドの投与が, 本菌による菌血症発症の要因の 1 つとして考えられた。また, 本菌による感染症の発生率に関して, 川上らは 25 例 (46 株) の *H.cinaedi* による菌血症患者の検討にて, 抗癌剤加療歴・ステロイド治療歴には有意差がなかったと報告している [8]。本菌は腸管生息菌であるが, 本症例同様, 腸炎を疑う症状に乏しく菌血症のみで発症する報告はしばしばみられており [8], 易感染状態の患者において感染巣が不明な場合, 本菌による感染症の可能性も考慮する必要がある [9]。

本菌の血液培養全体, および, 培養陽性例に占める分離頻度はそれぞれ 0.036%, 0.2% 程度とされ, 血液培養全体に占める検出頻度は比較的低いものである [4]。しかし, いっぽうで, 近年, *H.cinaedi* による感染症はしばしば報告されている。その理由として, ① *H.cinaedi* は下記に述べる培養条件での検査が必要であり, PCR 普及まで過小評価されていた, ② 適切な治療が行われていない場合, 院内感染の悪化をきたし, 保菌率の上昇をきたした, また, ③ 高齢化に伴い基礎疾患を持つ患者が増えた [4], ④ 本菌を保有するペット飼育の頻度が増加し

た[8], ⑤ *H.cinaedi* 分離例の認知度が高くなり, 健康成人の発症の報告も出てきたことなどが[12], 全国的に報告数が増加した要因として考えられた。

われわれは1年10ヶ月の間に本菌による菌血症患者を3例経験した。当院における血液培養における本菌の分離頻度は, 2013年4月からの1年10ヶ月間で1,577検体中8検体(0.5%), 培養陽性例に限ると117検体中8検体(6.8%)であり, 過去の報告[4]と比較し高い頻度であった。この理由に関しては, 当院ではnested PCR導入による菌種の同定が可能であったこと, また, 1例目の経験をもとに免疫不全患者や抗癌剤治療中の患者において, 発熱などの症状出現時に積極的に血液培養の採取を行ったことが検出率の向上に寄与したと考えられた。また, 血液培養自動分析装置としてBACTEC (Becton, Dickinson and Company, New Jersey, USA)を使用しているが, BACTECを用いた検査では *Helicobacter* 属の分離頻度が高いとする報告があり[11], こうした状況が当院での本菌検出の向上に寄与したと考えられた。

H.cinaedi は腸内細菌叢を形成する菌であり, 本菌が検出された場合は院内感染の有無が問題となる。実際, 3ヶ月間で15症例の *H.cinaedi* による菌血症を発症した院内感染も報告されている[13]。今回われわれが経験した3症例は, 3例とも入院中の病室, また, 発症時期が異なっていたことから院内感染の可能性は低いと考えられた。また, 今回の3症例は発症以前にも同室であった既往はなかったが, 菌血症は入院の後期合併症との報告もあり[4], 本菌が検出された場合には院内感染の可能性につき注意する必要がある。

H.cinaedi の同定に関して通常の微好気培養での増殖効率が悪く, 発育条件として, 5~10%の水素存在下での微好気培養が必要である。しかし, 現在のガスパックシステムで水素ガスが発生できるものは発売されていないため, 細菌培養検査の段階で見逃される可能性についても注意が必要であるが[6, 14], 2012年より *H.cinaedi* の同定法としてnested PCR法が用いられるようになり[15], 当院でも2014年より外注検査にて同PCR法による同定検査が可能となった。Nested PCRでは *H.cinaedi* の細胞致死性膨化毒素(cytolethal distending toxin: cdt)B遺伝子を標的としてPCRプライマーが設計されており, PCR設定は, 95°Cで最初の3分間変性させ, その後, 98°Cで10秒, 58°Cで30秒, 68°Cで35秒間増幅する工程を35サイクル繰り返す。まず1回目のPCRで659塩基のcdtB遺伝子配列を増幅し, さらに標的遺伝子の検出感度を高めるために, 1回目で得られたPCR産物をPCRテンプレートとして, 同設定にて2回

目のPCRを行い, 最終的に359塩基のPCR産物として *H.cinaedi* を検出する方法である[15]。

H.cinaedi の治療薬に関して, ペニシリン系・テトラサイクリン系・アミノグリコシド系薬はセフェム系・マクロライド系・フルオロキノロン系薬などと比較して治療効果があると考えられており[6], われわれもこれまでの報告に準じてペニシリン系薬にて治療を行った。投与期間に関して, 疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)のガイドラインでは2~6週間の抗菌薬の投与は10日以内の治療と比較して治療効果良好と報告されているが[6], 本菌による菌血症は容易に再発しやすく, 川上らは56.0%に再発を認めたと報告している[8]。今回われわれが経験した3症例では6~8週の抗菌薬投与を行ったが, 症例2では抗菌薬終了後24週で再発を認めた。また, 本邦において約81日間の抗菌薬投与で再発した症例も報告されており[16], 抗菌薬の投与期間に関わらず, 再発の可能性については十分に考慮する必要があると考えられた。

本症例は遺伝子解析によって *H.cinaedi* 菌血症と診断することが可能であったが, 本菌による感染症は, 再発率が高く, また, 通常より長い抗菌薬の投与が必要である。易感染状態の患者では, 本菌の可能性も考慮し, 積極的に培養・同定検査を行うことが重要である。

謝 辞

遺伝子解析をして頂いた株式会社キューリンの村谷哲郎先生に深謝いたします。

利 益 相 反

利益相反に相当する事項はない。

引 用 文 献

1. Matsumoto T, Goto M, Murakami H *et al* (2007): Multicenter study to evaluate bloodstream infection by *Helicobacter cinaedi* in Japan. *J Clin Microbiol* 45: 2853-2857
2. Fennell CL, Totten PA, Quinn TC, Patton DL, Holmes KK & Stamm WE (1984): Characterization of *Campylobacter*-like organisms isolated from homosexual men. *J Infect Dis* 149: 58-66
3. Murakami H, Goto M, Ono E, Sawabe E, Iwata M,

- Okuzumi K, Yamaguchi K & Takahashi T (2003): Isolation of *Helicobacter cinaedi* from blood of an immunocompromised patient in Japan. *J Infect Chemother* 9: 344-347
4. 下村裕史, 細田浩一, 林 俊治, 平井義一(2010): *Helicobacter cinaedi* の性状と病原性. *Helicobacter Research* 14: 110-114
 5. 迎 寛(2013): 網羅的細菌叢解析法による呼吸器感染症診断. *日本内科学会誌* 102: 2875-2881
 6. Kiehlbauch JA, Tauxe RV, Baker CN & Wachsmuth IK (1994): *Helicobacter cinaedi*-associated bacteremia and cellulitis in immunocompromised patients. *Ann Intern Med* 121: 90-93
 7. Fox JG (2002): The non-*H pylori* helicobacters: their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. *Gut* 50: 273-283
 8. 川上洋子(2014): 当院における *Helicobacter cinaedi* (*H.cinaedi*) 分離例の臨床的・細菌学的検討. *感染症誌* 88: 417-422
 9. 西根広樹, 笠井昭吾, 吉川充浩, 大塚喜人, 徳田 均(2007): 肺小細胞癌の化学療法中, 2度にわたり *Helicobacter cinaedi* 菌血症を来した1例. *日本呼吸器学会誌* 45: 26-30
 10. Sugiyama A, Mori M, Ishiwada N, Himuro K & Kuwabara S(2014): First adult case of *Helicobacter cinaedi* meningitis. *J Neurol Sci* 336: 263-264
 11. 鎌倉明美, 棚村一彦, 野村秀和, 森本 瞳, 伊藤愛美, 赤津義文, 大塚喜人(2014): 血液培養自動分析装置の違いによる検出菌比較. *医学検査* 63: 24-28
 12. 森口美琴, 川野陽子, 園田鮎美, 前田 卓(2010): 健康成人に発症した *Helicobacter cinaedi* 菌血症の1例. *医学検査* 59: 1046-1049
 13. Minauchi K, Takahashi S, Sakai T, Kondo M, Shibayama K, Arakawa Y & Mukai M (2010): The nosocomial transmission of *Helicobacter cinaedi* infections in immunocompromised patients. *Intern Med* 49: 1733-1739
 14. Vandamme P, Harrington CS, Jalava K & On SL (2000): Misidentifying helicobacters: the *Helicobacter cinaedi* example. *J Clin Microbiol* 38: 2261-2266
 15. Oyama K, Khan S, Okamoto T *et al* (2011): Identification of and screening for human *Helicobacter cinaedi* infections and carriers via nested PCR. *J Clin Microbiol* 50: 3893-900
 16. 林 郁伶, 若林正一郎, 中野倫代, 末廣敬祐, 神戸直智, 松江弘之, 若林華恵, 渡邊正治, 依田清江(2012): *Helicobacter cinaedi* による再発性蜂窩織炎の1例. *臨床皮* 66: 807-811
-

Three Cases of Bacteremia due to *Helicobacter cinaedi* Infection and the Usefulness of Gene Analysis of Isolated Bacteria

Yosuke SASAHARA¹, Shingo NOGUCHI¹, Takeshi ORIHASHI^{1,2}, Ikuko SHIMABUKURO¹, Takaaki OGOSHI^{1,2}, Kazuhiro YATERA², Chiharu YOSHII¹ and Hiroshi MUKAE².

¹ Department of Respiratory Medicine, Wakamatsu Hospital of the University of Occupational and Environmental Health, Japan. Wakamatsu-ku, Kitakyushu 808-0024, Japan

² Department of Respiratory Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan. Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

Abstract : *Helicobacter cinaedi* is typically isolated from immunocompromised patients. Some reports of infection caused by *H.cinaedi* have been found in recent years. We experienced three cases of *H.cinaedi* bacteremia in one year and ten months in our hospital, although the detection of *H.cinaedi* in blood cultures is extremely rare. In case 1, a 77-year-old female had been treated with a steroid and immunosuppressive agent for interstitial pneumonia. In cases 2 and 3, two 71-year-old men had been treated with chemotherapy for lung cancer. Although the identification of the bacteria could not be performed by the culture method in the three cases, *H.cinaedi* bacteremia was diagnosed by a 16S rRNA gene sequencing analysis in case 1, and by nested PCR in cases 2 and 3. *H.cinaedi* bacteremia often tends to recur and also requires prolonged antimicrobial therapy. We believe that gene analysis is useful in the identification of *H.cinaedi*.

Key words: *Helicobacter cinaedi*, bacteremia, gene analysis.