

症 例

Helicobacter cinaedi による菌血症後、腸炎発症時の腸管粘膜から 病理学的・細菌学的に同菌を検出した びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 症例

¹⁾ 滋賀県立総合病院臨床検査部, ²⁾ 同 血液・腫瘍内科

西尾 久明¹⁾ 浅越 康助²⁾

(平成 29 年 5 月 25 日受付)

(平成 29 年 11 月 7 日受理)

Key words: *Helicobacter cinaedi*, bacteremia, malignant lymphoma

序 文

Helicobacter cinaedi は enterohepatic *Helicobacter* 群に属するグラム陰性のらせん状桿菌である。近年、白血病などの血液疾患、HIV 感染者などの免疫不全患者、時には免疫状態が正常な患者に対して菌血症、蜂窩織炎、感染性心内膜炎、胃腸炎などの下部消化器感染症を起こすことが知られている¹⁾。今回われわれは、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL) 患者の *H. cinaedi* 菌血症後、*Clostridium difficile* による感染性腸炎の合併時に、腸管粘膜から *H. cinaedi* を培養検査と病理組織学的検査で確認した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：79 歳，女性。

主訴：全身倦怠感。

既往歴：甲状腺機能低下症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2013 年 10 月，当院耳鼻咽喉科にて DLBCL Stage III と診断され，同年 11 月から血液・腫瘍内科で R-THPCOP (rituximab, pirarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone) 療法を開始し寛解を得た。2015 年 5 月に舌根腫瘤を伴った再発を来とし R-DeVIC (rituximab, dexamethasone, etoposide, ifosfamide, carboplatin) 療法を導入。2 コース終了時点で蜂窩織炎を合併し，継続が困難となったため，同年 7 月に内服化学療法 (etoposide) への切り替え目的で入院。

入院時現症：身長 148.0cm，体重 52.7kg，体温 36.2℃，脈拍 95/分・整，血圧 99/55mmHg。

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査では，正球性正色素性貧血と好中球分画の増加を認めた。凝固線溶系検査は D-dimer が増加。生化学と免疫血清学的検査は低アルブミン血症，軽度の炎症反応，腎機能障害および糖尿病を認めた。

臨床経過 (Fig. 1)：第 2 病日より etoposide 25mg 内服を開始。経過を観察していた。第 22 病日には 38.6℃ の発熱を認め，ceftriaxone (CTRX) 2g/day の投与を開始した。同日に施行した血液培養 2 セット中 1 セットの好気ボトル 1 本のみから培養 5 日目に，らせん状のグラム陰性桿菌を検出した。サブカルチャーでは微好気培養環境下で特徴的なフィルム状のコロニーを認め，PCR 法による遺伝子検査で *H. cinaedi* の特異遺伝子 (*grB*) を確認した²⁾ (Fig. 2)。

第 28 病日には解熱と CRP の低下を認めたため，CTRX の投与を終了した。第 35 病日に 37.5℃ の発熱および CRP の急上昇を認めたため，CTRX 2g/day 投与の再開と血液培養を施行したが培養は陰性であった。解熱と CRP の低下に伴い，第 43 病日には CTRX から cefpodoxime Proxetil 200mg 分 2/day に変更した。

第 48 病日に血便が出現し，大腸内視鏡検査により盲腸，上行結腸，下行結腸，直腸および肛門縁に白色調の平盤状隆起性病変を散在性に認めた (Fig. 3)。C. *difficile* による偽膜性腸炎を疑い metronidazole (MNZ) の内服を開始した。内視鏡検査時の糞便培養からは C. *difficile* を検出，CD 抗原・トキシン迅速検査はいずれも陽性であった。一方，盲腸粘膜組織の培

別刷請求先：(〒524-8524) 滋賀県守山市守山 5 丁目 4 番 30 号

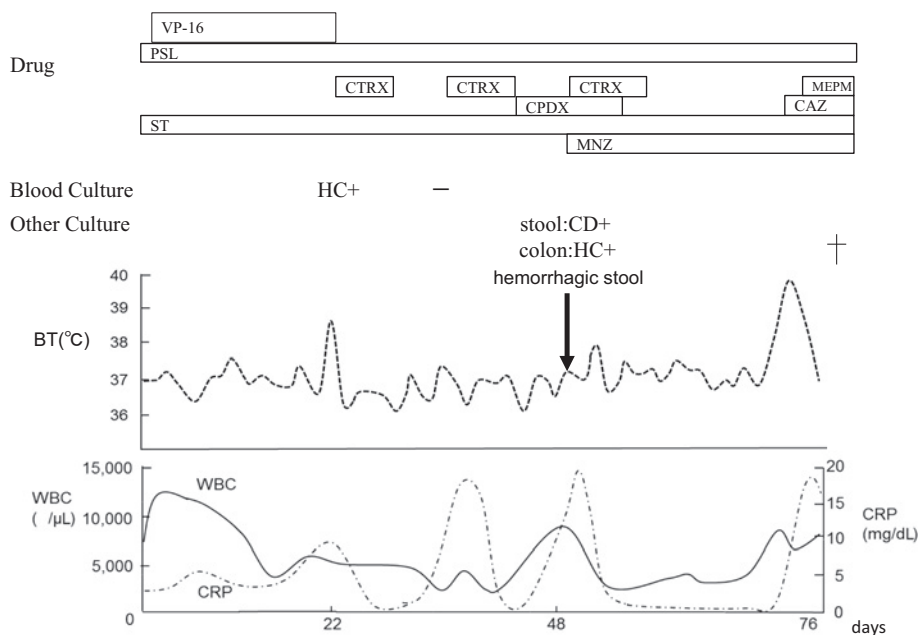
滋賀県立総合病院臨床検査部 西尾 久明

Table 1 Laboratory Findings on Admission

Haematology		Blood chemistry		Immunology	
WBC	6,900 / μ L	TP	5.8 g/dL	CRP	0.68 mg/dL
Band	2.0 %	ALB	2.7 g/dL		
Seg	81.5 %	GOT	19 IU/L	IgG	625 mg/dL
Lymph	9.0 %	GPT	16 IU/L	IgA	142 mg/dL
Mono	6.0 %	LDH	232 IU/L	IgM	48 mg/dL
Baso	0 %	ALP	274 IU/L		
Myelocyte	1.5 %	γ -GTP	22 IU/L	Hbs-Ag	(-)
RBC	333×10^4 / μ L	T-Bil	0.71 mg/dL	HCV-Ab	(-)
Hb	8.8 g/dL	UA	7.1 mg/dL	TP-Ab	(-)
Ht	28.9 %	BUN	22.9 mg/dL	RPR	(-)
PLT	38.5×10^4 / μ L	Cr	0.83 mg/dL		
Coagulation		Na	141 mEq/L	Urine analysis	
PT	0.92 (INR)	K	4.5 mEq/L	pH	6.5
APTT	21.9 sec	Cl	105 mEq/L	Protein	(-)
Fib	405 mg/dL	FBS	125 mg/dL	Glucose	(1+)
D-dimer	10.8 μ g/mL	HbAlc	7.3 %	Occult blood	(-)

Fig. 1 Clinical course

VP-16; etoposide, PSL; prednisolone, CTRX; ceftriaxone, ST; sulfamethoxazole-trimethoprim, CPDX; cefpodoxime-proxetil, MEPM; meropenem, CAZ; ceftazidime, MNZ; metronidazole, HC; *Helicobacter cinaedi*, CD; *Clostridium difficile*,



養では *H. cinaedi* を検出した。同時に施行した病理組織学的検査のギムザ染色では、表層の間質および上皮内に好中球と核破砕物が確認でき、focal active colitis の像を呈した。グラム染色では、前述のらせん状グラム陰性桿菌を粘膜上皮および内腔に認め、ワルチンスターリー染色を用いると、さらに明瞭に観察された。一方、*C. difficile* を示唆するグラム陽性桿菌は確認できなかった (Fig. 4)。MNZ 開始後、血便症状は消失した。

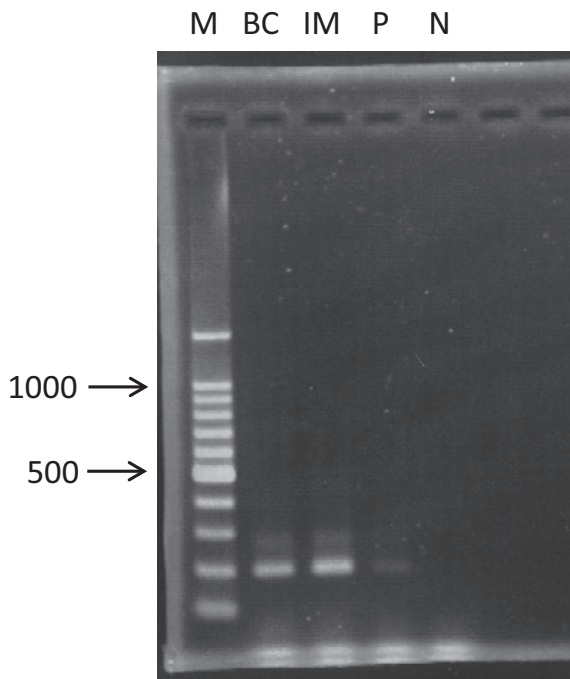
第72病日にはCTにて肺動脈などの感染性血栓症

を疑い、ceftazidime (3g/day) を投与もCRPがさらに上昇したため、meropenem (3g/day) の追加投与施行も、全身状態が悪化し、第78病日に永眠された。

薬剤感受性成績：*H. cinaedi* に対する薬剤感受性検査の標準法はないため、Clinical and Laboratory Standards Institute M100-S26 の *Streptococcus pneumoniae* の方法に準じて微量液体希釈法によりMICを測定した。使用培地は栄研ドライプレートDP34 (栄研化学) を用い、培養を35°C、4日間、水素ガス存在下で微好気培養を行い、その結果をTable 2に示す。

Fig. 2 PCR detection of a *Helicobacter cinaedi* specific gene, *grB*

Lane: M, DNA marker; BC, *H. cinaedi* isolated from blood culture; IM, *H. cinaedi* isolated from intestinal mucosa; P, positive control; N, negative control.



考 察

H. cinaedi 菌血症後に *C. difficile* による感染性腸炎を認め、その際の大腸内視鏡検査の腸管粘膜より *H. cinaedi* を培養検査と病理組織学検査で確認した DLBCL の 1 症例を経験した。*H. cinaedi* は 1984 年に同性間性的接触歴のある患者の直腸から分離されたのが最初³⁾で、わが国では 2003 年に第 1 例目の症例報告がある⁴⁾。以後、徐々に血液培養検出例を中心に報告例は増加し、当院においても散発的に検出してきた。東京都内の多施設共同研究の報告⁵⁾では、血液培養における本菌の検出率は 0.06%、培養陽性検体に限ると 0.22% である。一方、本菌の検出には 4~9 日を要するとの報告⁶⁾があるため、実際の検出率はさらに高いことが予想される。本菌の検出漏れを防ぐには、10 日程度の長期培養が必要であると考えられる。

H. cinaedi 感染症の主症状としては、発熱、蜂窩織炎、下痢などの消化器症状が多いとされている。Araoka ら⁷⁾は血液培養陽性 63 例中、発熱のみが最も多く 27 例 (42.9%)、次いで蜂窩織炎の 24 例 (38.1%)、腸炎は 7 例 (11.1%) であり、同時期に行った便培養からは 43 例中 24 例 (56%) から *H. cinaedi* を検出したと報告している。*H. cinaedi* は棲息域である腸管から血管へ translocation し、菌血症あるいは敗血症へと進展するとされている⁸⁾。本症例は、*H. cinaedi* を腸

Fig. 3 Colonoscopy (caecum)



管粘膜組織から病理学的かつ細菌学的に確認でき、侵入門戸を推定する上で重要な手がかりになることが示唆される。しかしながら、本症例における腸管粘膜組織中の *H. cinaedi* の存在は、*H. cinaedi* 菌血症後に続発したものか、もともと保菌して菌血症の侵入門戸となったものなのかを鑑別するのは困難であると考えられる。

また、本症例は同時に培養および迅速検査で *C. difficile* を検出したが、病理組織上は確認できなかった。しかし、*C. difficile* は、同菌の産生するトキシンが腸管上皮細胞に障害を起こすことがわかっている⁹⁾。本症例の血便は *C. difficile* による感染性腸炎であると考えられる。一方、*H. cinaedi* の血便への関与は今回得られた成績のみで判断することは難しいと考える。

H. cinaedi 菌血症症例の多くは、適切な抗菌薬治療により軽快しても、再燃を繰り返すことで知られ、特にキノロン系抗菌薬投与歴の患者に多いとされている¹⁰⁾。本症例では、後に判明した CTRX の MIC は $> 2\mu\text{g}/\text{mL}$ であったことから、臨床的には無効であったと考えられる。Kawamura ら⁸⁾の報告でも、*H. cinaedi* の薬剤感受性はキノロン系およびマクロライド系抗菌薬に耐性、ペニシリン系、セファロsporin系抗菌薬の MIC はやや高いと報告しており、本症例においても速やかに感性のあるカルバペネム系抗菌薬への切り替えが必要であったと考える。また、適切な治療には抗菌薬を 2~6 週間継続することが必要との報告もある¹⁾。再燃を繰り返す要因は、不適切な抗菌薬の選択、さらに適切な抗菌薬を選択しても十分な期間の投与が行われないと、腸管内などに潜伏している組織に十分に抗菌薬が移行せず、効果が得られないと考える。今後、治療法および薬剤感受性検査標準法の確立が望まれる。

Fig. 4

A: Giemsa stain ($\times 400$) B: Gram stain ($\times 1,000$) C, D: Warthin-Starry stain ($\times 1,000$) Caecum mucosa biopsy.

Focal active colitis with granulocyte and nuclear fragment can be seen (A), A long spiral gram-negative microorganism (arrow) can be identified (B), many spiral microorganism (arrow) are present (C, D).

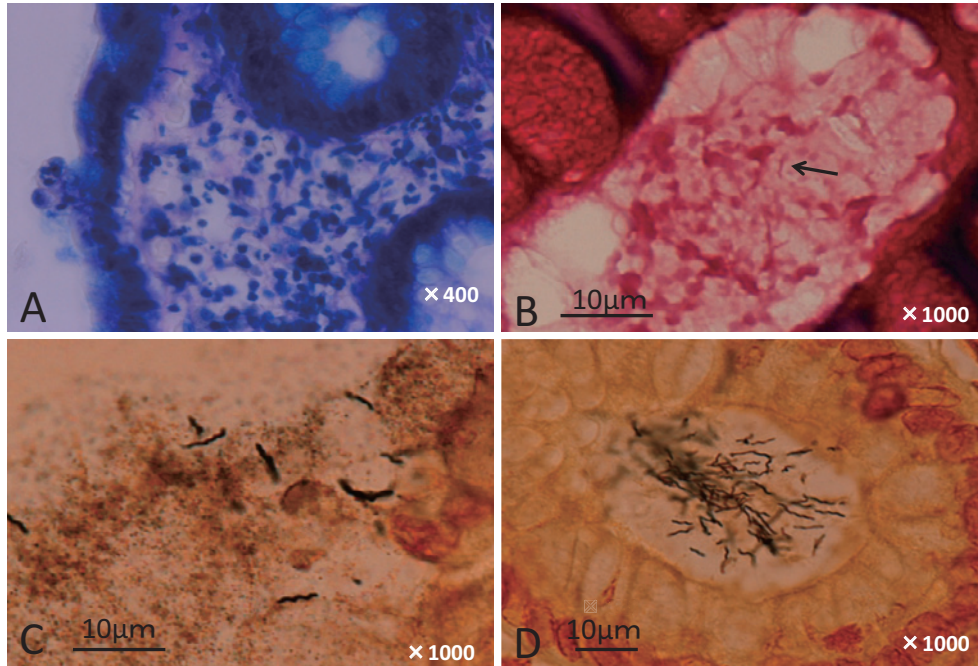


Table 2 Results of anti-microbial susceptibility

Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
PCG	>4
ABPC	2
CEZ	>2
CTR	>2
CFPM	>2
IPM	≤ 0.05
MEPM	0.25
MINO	≤ 0.12
CAM	8
AZM	>4
LVFX	4
ST	>2

PCG, penicillin G; ABPC, ampicillin; CEZ, cefazolin; CTR, ceftriaxone; CFPM, cefepime; IPM, imipenem; MEPM, meropenem; MINO, minocycline; CAM, clarithromycin; AZM, azithromycin; LVFX, levofloxacin; ST, sulfamethoxazole/ trimethoprim

おわりに

H. cinaedi 菌血症後, *C. difficile* による感染性腸炎を来した患者の腸管粘膜から培養検査と病理組織学的検査により *H. cinaedi* を確認した症例を経験した。血液

培養から *H. cinaedi* が検出された場合には, 腸粘膜に潜伏している可能性があるため, 十分な抗菌化学療法に加えて, 腸炎症状を認めた際には内視鏡検査も考慮に入れる必要があると考える。

謝辞: 本症例の病理診断についてご協力いただきました滋賀県立総合病院病理部の山本喜啓先生, 寺島剛先生 (現国立京都医療センター) に深く深謝申し上げます。

(本論文の要旨は第90回日本感染症学会総会で発表した。)

利益相反自己申告: 申告すべきものなし。

文 献

- 1) Kiehbauch JA, Tauxe RV, Baker CN, Wachsmuth IK: *Helicobacter cinaedi*-associated bacteremia and cellulitis in immunocompromised patients. *Ann Intern Med* 1994; 121: 90-3.
- 2) 大楠清文: いま知りたい臨床微生物検査実践ガイド 珍しい細菌の同定・遺伝子検査・質量分析. *Medical Technology* 別冊. 医歯薬出版, 東京, 2013; p. 164.
- 3) Fennell CL, Totten PA, Quinn TC, Patton DL, Holmes KK, Stamm WE: Characterization of *Campylobacter*-like organisms isolated from homosexual men. *J Infect Dis* 1984; 149: 58-66.
- 4) Murakami H, Goto M, Ono E, Sawabe E, Iwata

- M, Okuzumi K, *et al.* : Isolation of *Helicobacter cinaedi* from blood of an immunocompromised patient in Japan. J Infect Chemother 2003 ; 9 : 344—7.
- 5) Matsumoto T, Goto M, Murakami H, Tanaka T, Nishiyama H, Ono E, *et al.* : Multicenter study to evaluate bloodstream infection by *Helicobacter cinaedi* in Japan. J Clin Microbiol 2007 ; 45 : 2853—7.
- 6) 田中孝志, 後藤美江子, 奥住捷子, 米山彰子, 松本哲哉, 山口恵三, 他 : 血液培養からの *Helicobacter cinaedi* 及びその類縁菌の分離培養と簡便同定法に関する検討. 感染症誌 2007 ; 81 : 700—6.
- 7) Araoka H, Baba M, Kimura M, Abe M, Inagawa H, Yoneyama A : Clinical Characteristics of Bacteremia Caused by *Helicobacter cinaedi* and Time Required for Blood Cultures To Become Positive. J Clin Microbiol 2014 ; 52 : 1519—22.
- 8) Kawamura Y, Tomida J, Morita Y, Fujii S, Okamoto T, Akaike T : Clinical and bacteriological characteristics of *Helicobacter cinaedi*. J Infect Chemother 2014 ; 20 : 516—26.
- 9) Hodes K, Gill R : Cellular and molecular mechanisms. Gut Microbes 2010 ; 1 : 4—21.
- 10) 川上洋子 : 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 2014 ; 88 : 417—22.

A Case of *Helicobacter cinaedi* Isolated from Inflammatory Intestinal Mucosa Following Bacteremia with Diffuse Large B-cell Lymphoma

Hisaaki NISHIO¹⁾ & Kohsuke ASAGOE²⁾

¹⁾Department of Clinical Laboratory
and ²⁾Department of Haematology and Oncology, Shiga General Hospital

A 79-year-old woman with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), who had undergone R-DeVIC therapy, was admitted to our hospital because of cellulitis. After the cellulitis was healed, she was treated with the oral administration of etoposide for DLBCL.

On day 22, she was administered ceftriaxone for bacteremia accompanied by high fever ; when blood culture was positive for *Helicobacter cinaedi*. On day 28, infectious enteritis due to *Clostridium difficile* with bloody stool appeared, and *H. cinaedi* was detected in the intestinal mucosa obtained by colonoscopy. Histopathological examination revealed gram-negative bacteria with a log spiral structure that is characteristic of *H. cinaedi*.

The presence of bowel lesions needs to be confirmed, when *H. cinaedi* bacteremia recurs.

[J.J.A. Inf. D. 92 : 133~137, 2018]