

症 例

血液培養陰性化を抗菌薬投与期間決定の指標とした 血液透析患者における *Helicobacter cinaedi* による菌血症の 1 例

¹⁾ 加賀市医療センター総合診療科, ²⁾ 同 内科, ³⁾ 同 皮膚科, ⁴⁾ 同 細菌検査室

岡田 和弘¹⁾ 水富 一秋²⁾ 木村 浩³⁾
中野 晃子⁴⁾ 由本 彩乃⁴⁾ 近澤 博夫¹⁾

(平成 31 年 1 月 21 日受付)

(令和元年 5 月 31 日受理)

Key words: *Helicobacter cinaedi*, bacteremia, antibiotics treatment duration

序 文

Helicobacter cinaedi はグラム陰性らせん状桿菌である。血液悪性腫瘍に対する化学療法中あるいは血液透析患者などの易感染状態の患者での菌血症や蜂窩織炎での報告が多い。抗菌薬投与にて速やかに解熱するが、再燃が多い感染症であり、抗菌薬投与期間を慎重に決定する必要がある。今回我々は、*H. cinaedi* による菌血症を発症した血液透析を含め複数の免疫不全に関わる疾患を有した患者で、血液培養陰性化を指標に抗菌薬投与期間を決定し、菌血症の再燃なく経過した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：74 歳，男性。

主訴：悪寒。

既往歴：17 年前に C 型慢性肝炎に対しインターフェロン治療にてウイルス学的著効。1 年前に肝細胞癌に対し腹腔鏡下左肝切除術。手術標本の背景肝組織は非活動性慢性肝炎。肝細胞癌の術前に膵頭部腫瘍が認められたが 2 回の超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS-FNA）で悪性所見は認められず経過観察。

家族歴：特記すべき事項なし。

生活歴：喫煙歴 20 本×55 年，飲酒歴なし。ペットや動物との接触歴なし。汚水や土壌などの環境曝露歴なし。

現病歴：慢性腎不全に対し 8 年前より血液透析を施行され，2 型糖尿病に対しては食事療法のみでグリコアルブミン 20% 前後を推移していた。2010 年 4 月上旬の定期透析日に悪寒および 39℃ 台の発熱が認められた。透析主治医により血液培養施行後にセフカペ

ン・ピボキシル（CFPN-PI）300mg/日が処方され外来経過観察となった。翌日には解熱したが血液培養 3 日目にグラム陰性らせん状桿菌陽性が確認され同日に入院となった。

入院時現症：意識清明。身長 155cm，体重 39.3kg。体温 36.6℃。脈拍 66 回/分，整。血圧 169/59mmHg。眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に黄染なし。口腔内に異常所見なし。呼吸音は清，心雑音なし。腹部平坦・軟で圧痛なし。肋骨脊椎角に叩打痛なし。下腿に発赤や浮腫，静脈の怒張なし。全身の皮膚に紅斑や腫脹等の所見なし。来院時血液検査（Table 1）：白血球 11,010/μL（好中球 93%），CRP 9.01mg/dL と炎症反応の上昇を認めた。HIV 抗体は陰性であった。

臨床経過（Fig. 1）

血液培養のグラム染色ではやや長めのグラム陰性らせん状桿菌であり（Fig. 2），*H. cinaedi* などの腸管 *Helicobacter* 属が疑われたが *H. cinaedi* に合併することが多い蜂窩織炎の所見は認められなかった。発症前に加熱不十分な鶏肉の摂取歴があり，下痢などの症状は認められなかったが同様のらせん状のグラム陰性桿菌である *Campylobacter fetus* 等の *Campylobacter* 属による菌血症も否定できず抗菌薬をメロペネム（MEPM）0.5 g/日へ変更した。栄研 M70 ヒツジ血液寒天培地/極東チョコレート寒天培地ではコロニーに発育がみられず，起因菌を確定することができず，他院に依頼した。入院後発熱は認められず，第 13 病日に白血球 10,150/μL と高値が持続していたが，CRP は 2.6mg/dL と低下した。第 14 病日より腸管 *Helicobacter* 属，*Campylobacter* 属ともに良好な感受性が期待できるアモキシシリン（AMPC）500mg/日内服に変更し第 15 病日に退院となった。他院での日水羊血液寒天培地/チョコ

別刷請求先：（〒922-8522）石川県加賀市作見町 36 番地
加賀市医療センター総合診療科 岡田 和弘

令和元年 9 月 20 日

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry			
WBC	11,010 / μ L	TP	7.3 g/dL	BUN	14.2 mg/dL
Stab	1.0 %	Alb	3.8 g/dL	Cr	3.36 mg/dL
Seg	92.0 %	T-Bil	0.27 mg/dL	CRP	9.01 mg/dL
Mono	2.0 %	AST	18 IU/L	FBS	199 mg/dL
Lympho	2.5 %	ALT	11 IU/L	GA	21.0 %
RBC	370×10^4 / μ L	LDH	150 IU/L	HIV-Ab	(-)
Hb	11.5 g/dL	ALP	330 IU/L		
Ht	34.1 %	γ -GTP	62 IU/L		
Plt	11.2×10^4 / μ L	ChE	188 IU/L		

Fig. 1 Clinical course

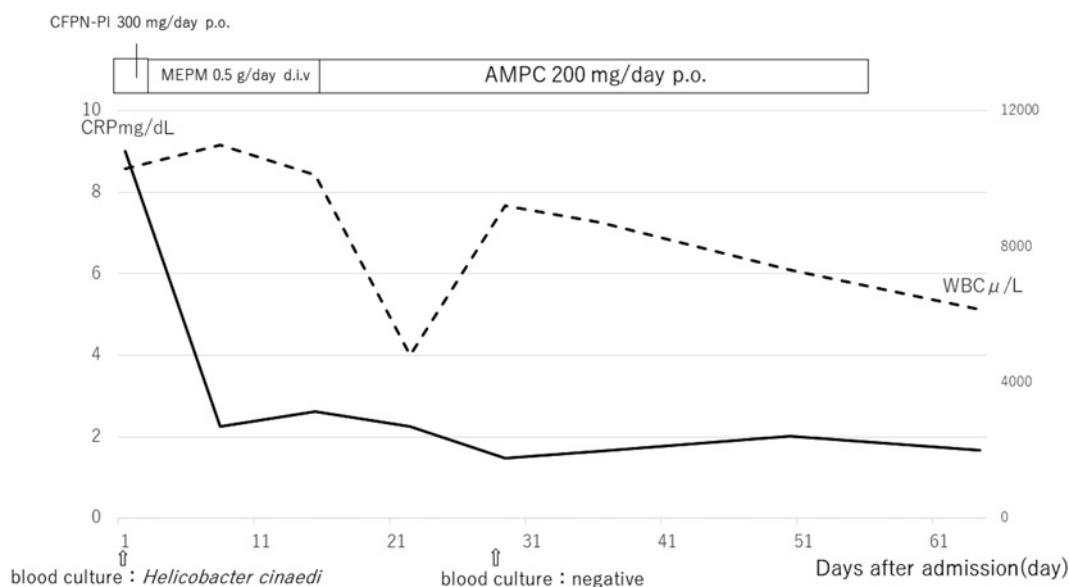
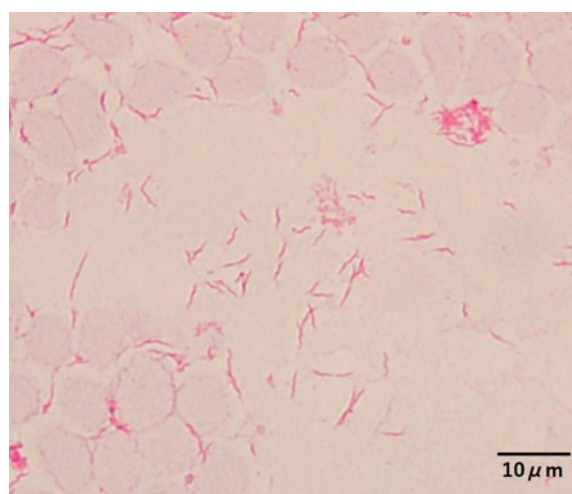


Fig. 2 Gram staining of the blood cultures revealed the presence of the long spiral-shape gram negative rods



レート寒天培地にてごくわずかなコロニーが検出され、第26病日に質量分析器 (MALDI-TOF MS biotyper, Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany) により、また第35病日にPCR法にて *H. cinaedi* と同定された。本菌種による菌血症は再燃が多く、発症後約4週で血液培養陰性化を確認し、その後約4週間抗菌薬投与を継続し終了とした。退院約3カ月後に定期観察中の腭頭部腫瘍が原発と考えられる、多発肝・肺転移および腹膜播種の出現が確認された。遠隔転移を伴う腭頭部悪性腫瘍として、化学療法等の治療選択枝が提示されたが、支持療法を希望された。抗菌薬治療中止後約9か月で転移性腭腫瘍にて永眠されるまで菌血症の再燃なく経過した。

考 察

H. cinaedi による菌血症は免疫不全状態で発症することが多い。*H. cinaedi* による菌血症63例の背景疾患としてAraokaら¹⁾は、慢性腎臓病21例、固形腫瘍19例、血液悪性腫瘍13例、糖尿病8例、慢性肝臓病6例で、基礎疾患のない症例は1例のみであったと報告

している。本例は、維持透析中の末期腎不全に加え、糖尿病および慢性C型肝炎を背景とした肝細胞癌に対する術後状態という基礎疾患を有し、また経過にて診断された転移性脾性腫瘍が併存していたことなど、免疫不全に寄与する疾患を複数抱え発症した*H. cinaedi* 菌血症の症例であった。入院時リンパ球数が275/ μ Lと一時的に低値であったが、経過でリンパ球数は1,000/ μ L以上に回復した。血液培養のグラム染色の形態および病歴から、*H. cinaedi*あるいは*C. fetus*が疑われ、菌種が同定されるまでの間は、両者に抗菌活性を有すると予想されるカルバペネム系抗菌薬の静注およびペニシリン系抗菌薬の内服を選択し良好な経過が得られ、約1カ月後に他院での質量分析器およびPCRにて*H. cinaedi*と同定された。*H. cinaedi*による菌血症の再発率は18.7~56%と高率で²⁾³⁾、抗菌薬投与は2~6週間継続した方が再発しにくいと報告されている⁴⁾が、肺癌に対する化学療法中で6週間の抗菌薬投与で再燃した報告⁵⁾や、悪性リンパ腫に対する化学放射線療法施行中に9週間の抗菌薬投与で再燃した報告⁶⁾など6週以上の抗菌薬投与でも再燃例があり、未だ抗菌薬の至適投与期間は定められていない。感染源が不明で持続的菌血症の経過をたどった報告⁷⁾があり、体内のどこかに除菌治療に抵抗性の感染巣が隠れていると予想され⁸⁾ている。この再発率が高い菌血症における抗菌薬投与期間の決定に際し、抗菌薬の総投与期間のみでなく、他にも目安となる基準を設定することとし、カンジダ血症における抗菌薬投与期間を参考とした。カンジダ血症では合併症や再燃を減らすために、血液培養陰性化確認から2週間以上の抗菌薬投与を行い、また血液培養が持続陽性で播種性病変を合併していればより長期に抗菌薬を投与することが必要である⁹⁾。本症例では抗菌薬投与開始初期段階での血液培養の陰性化が確認できておらず、経過でCRPが陰性化しなかったこともあり、初期に持続的菌血症状態であった可能性を否定できず背景に複数の免疫不全を抱えていたことより、血液培養陰性化確認後の抗菌薬投与を4週間と長めに設定し、以後永眠されるまで9カ月間ではあったが再燃は認められなかった。*H. cinaedi* 菌血症の報告のうち血液培養陰性化確認後の抗菌薬投与期間が明確であったのは1例で、陰性化確認後5週間投与され再燃なく経過した¹⁰⁾。本例は陰性化確認後4週間、計8週間の抗菌薬投与で再燃なく経過したが、今後その期間設定を明らかにしていくことが重要であると考えられた。また*H. cinaedi*は、自動血液培養システムの違いにより検出率が大きく異なり¹¹⁾通常の培養条件では増殖しにくく、鏡検でも認識するのに熟練を要するとされ¹²⁾、また発育が緩徐なため7日以上培養期間を要するため、陰性化の判断

が困難であることも考慮する必要がある。陰性化の確認は本症例では1回のみであったが、これらの条件も考慮すると複数回の培養で確認することが望ましいと考えられた。

謝辞：本症例の培養および遺伝子RNA検査にご協力頂いた石川県立中央病院医療技術部検査室新川晶子先生、東京医科大学微生物学大楠清文先生に深謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) 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.
- 2) Araoka H, Baba M, Okada C, Kimura M, Sato T, Yatomi Y, et al. : Risk factors for recurrent *Helicobacter cinaedi* bacteremia and the efficacy or selective digestive decontamination with kanamycin to prevent recurrence. Clin Infect Dis 2018 ; 67 : 573—8.
- 3) 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.
- 4) Kiehlbauch JA, Tauxe RV, Baker CN, Wachsmuth IK : *Helicobacter cinaedi*-associated bacteremia and cellulitis in immunocompromised patients. Ann Intern Med 1994 ; 121 : 90—3.
- 5) 笹原陽介, 野口真吾, 渡橋 剛, 島袋活子, 生越貴明, 矢寺和博, 他：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。産業医科大学雑誌 2015 ; 37 : 293—8.
- 6) Uckay I, Garbino J, Dietrich PY, Ninet B, Rohner P, Jacomo V : Recurrent bacteremia with *Helicobacter cinaedi*: case report and review of the literature. BMC infect dis 2006 ; 6 : 86.
- 7) Ishibashi R, Nakamura S, Takemoto M, Mukai C, Yokote K : *Helicobacter cinaedi* infection in patients with diabetes: a case report. Springerplus 2015 ; 4 : 72.
- 8) 林 俊治：血液培養における*Helicobacter* 属菌種の検出。日本ヘリコバクター学会誌 2016 ; 18 : 5—10.
- 9) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. : Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. Clin infect dis 2016 ; 62 : 1—50.
- 10) Fujita S, Hayashi H, Kodama S, Mukai T, Morita Y : Bacteremia possibly caused by *Helicobacter cinaedi* and associated with painful erythema in rheumatoid arthritis with malignant lymphoma. Intern med 2018 ; 57 : 3663—6.

- 11) Miyake N, Chong Y, Nishida R, Nagasaki Y, Kibe Y, Kiyosuke M, *et al.* : A dramatic increase in the positive blood culture rates of *Helicobacter cinaedi*: the evidence of differential detection abilities between the Bactec and BacT/ Alert systems. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015 ; 83 : 232—3.
- 12) 大楠清文 : *Helicobacter cinaedi*. *Medical Technology* 2011 ; 39 : 719—24.

A Case of *Helicobacter cinaedi* Bacteremia which Determined Antibiotics Treatment Duration
after Negative Surveillance Blood Culture in a Hemodialysis Patient

Kazuhiro OKADA¹⁾, Kazuaki MIZUTOMI²⁾, Hiroshi KIMURA³⁾, Akiko NAKANO⁴⁾,
Ayano YOSHIMOTO⁴⁾ & Hiroo CHIKAZAWA¹⁾

¹⁾Department of General Medicine, ²⁾Department of Internal Medicine, ³⁾Department of Dermatology
and ⁴⁾Department of Bacterial Laboratory, Kaga Medical Center

A 74-year-old man with chronic renal failure on hemodialysis for 8 years, was admitted to our hospital because of fever and chills. Cefcapene pivoxil 300mg/day was administrated after blood culture was performed, and the fever was relieved immediately. On the third day, gram negative spiral rods were detected in the blood cultures of the first day, so he was hospitalized. Gram staining of the blood cultures revealed the presence of spiral-shaped gram-negative rods. As that pathogen was initially suspected as being *Helicobacter cinaedi* (*H. cinaedi*) or *Campylobacter fetus* (*C. fetus*), the patient received empiric antibiotic therapy with intravenous meropenem 0.5g/day, followed by oral amoxicillin 500mg/day. As he remained afebrile and his CRP levels decreased after antibiotic therapy, he was discharged on the 15th day. MALDI-TOF and PCR identified this spiral-shaped bacteria as *H. cinaedi* 4 weeks after initiation of therapy, he had negative surveillance of blood cultures and documented clearance of bacteremia. He was treated with 28 days of antimicrobial therapy from clearance of the bacteremia. No recurrences were noted about 9 months until he died from metastatic pancreatic cancer.

〔J.J.A. Inf. D. 93 : 659~662, 2019〕