

非小細胞肺癌治療中に発症した non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* 菌血症の 1 例

東京都立墨東病院呼吸器内科

遠藤 駿 北野 正剛 丸田 竜介 雨宮 光男
松本 崇平 西山 直樹 小林 正芳

(令和 2 年 10 月 26 日受付)

(令和 3 年 1 月 18 日受理)

Key words: non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae*, bacteremia, lung cancer

序 文

Non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* は、食中毒原因菌として主に腸管感染症を起こす。魚介の生食に関連するものが多く、本邦でも夏期にたびたび下痢症例からの検出がある¹⁾²⁾。一方で、肝硬変や血液悪性腫瘍などの immunocompromised host では稀に胆道感染や菌血症などの腸管外感染を引き起こし、その死亡率は高い³⁾⁴⁾。今回我々は、再発肺腺癌の治療中に発症した non-O1, non-O139 *V. cholerae* 菌血症の 1 例を経験し、薬剤感受性を踏まえた抗菌化学療法で良好な治療反応を得た。固形悪性腫瘍患者の同菌の菌血症は極めて稀であるが、複数の条件が重なることで、肺癌のような担癌患者にも発症しうることを知る貴重な症例と考える。本邦での症例報告のまとめを含め、文献的考察を交えて報告する。

症 例

症例：81 歳，男性。

主訴：発熱。

既往歴：72 歳 肺腺癌 pT2aN1M0 StageIIA (胸腔鏡下右上葉切除術施行, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性), 74 歳 肺腺癌の多発肺転移による再発, 胆嚢結石症, 慢性胆嚢炎 (開腹胆嚢摘出術総胆管空腸吻合施行), 79 歳 急性胆管炎, 2 型糖尿病, 高血圧症

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。飲酒歴：なし。

職業歴：屋形船経営。海外渡航・動物接触歴：なし。

食事摂取歴：近隣のスーパーで購入した刺身を頻回

に摂取。

内服薬：ゲフィチニブ 250mg, 沈降炭酸カルシウム 1,525mg・コレカルシフェロール 0.01mg・炭酸マグネシウム 118.4mg 配合, 酪酸菌 3g, ベニジピン塩酸塩 8mg, アテノロール 100mg, アロプリノール 100mg, ウルソデオキシコール酸 300mg, ロペラミド塩酸塩 2mg 頓用

現病歴：X-7 年に再発した EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌のため、X-6 年からゲフィチニブによる治療を開始した。複数の化学療法を行ったのち、X-1 年からはゲフィチニブを再投与し stable disease を維持していた。ゲフィチニブによる Grade1-2 の慢性的な下痢があったが、止痢薬でコントロールしていた。X 年 6 月初旬から、以前より自覚していた下痢より強い、ブリストルスケール 6 相当の下痢が出現した。止痢薬を内服してもなお下痢が持続し、第 7 病日に発熱し、全身倦怠感が増悪したため、同日精査加療目的に入院した。

入院時現症：Performance Status 1, 身長 163cm, 体重 59.0kg, 意識清明, 体温 38.4°C, 血圧 96/47mmHg (普段の血圧は 110/70mmHg 程度), 脈拍 76 回/分, 呼吸数 20 回/分, SpO₂ 95% (室内気)。胸部聴診上は呼吸音清, 心雑音なし。腹部平坦, 軟, 圧痛なし。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数 9,400/μL, CRP 17.1mg/dL と炎症所見を示し, AST, ALP, 及び γ-GTP の上昇を認めた。

画像所見：腹部造影 CT で、肝内胆管や総胆管は軽度には拡張しており、胆道気腫を認めた。胆管結石の所見は認めなかった (Fig. 1)。

以上の結果と、慢性胆嚢炎術後に胆管炎を繰り返していた既往から、急性胆管炎と診断した。

責任著者：(〒130-8575) 東京都墨田区江東橋 4-23-15

東京都立墨東病院呼吸器内科 小林 正芳

E-mail: masayoshi_kobayashi@tmbp.jp

Table 1 Laboratory data on admission

Complete blood counts		Biochemistry			
WBC	9,400 / μ L	TP	6.4 g/dL	CRP	17.1 mg/dL
Neu	74.5 %	Alb	2.9 g/dL	Glu	127 mg/dL
Lym	10.7 %	T-Bil	1.37 mg/dL	HbA1c	6.0 %
Mono	14.3 %	AST	44 U/L		
Eo	0.2 %	ALT	30 U/L		
Baso	0.3 %	ALP	629 U/L		
RBC	481 / μ L	Amy	49 U/L		
Hb	15.2 g/dL	γ -GTP	146 U/L		
Plt	23.8 / μ L	LDH	328 U/L		
		BUN	11.4 mg/dL		
		Cr	1.01 mg/dL		
Coagulopathy		Na	133 mmol/L		
PT	102.4 %	K	5.0 mmol/L		
APTT	32.2 s	Cl	94 mmol/L		
Fib	865 mg/dL				

Fig. 1 Axial contrast-enhanced computed-tomographic image of the patient's abdomen showing pneumobilia (white arrows).

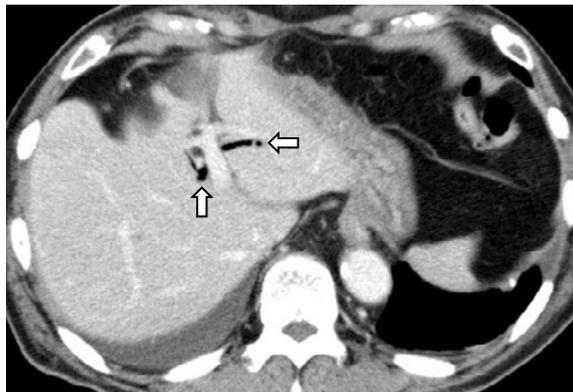
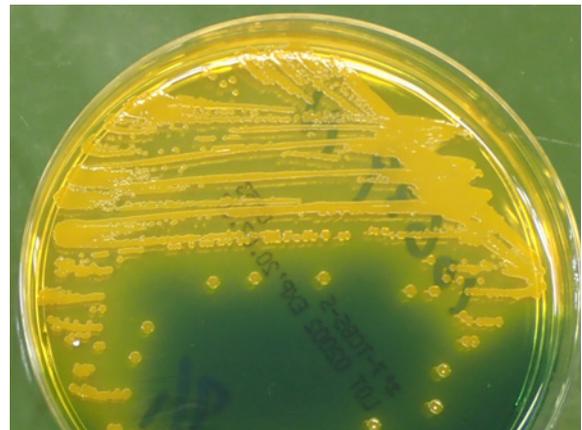


Fig. 2 Blood culture on thiosulfate-citrate-bile salt-sucrose agar revealed large yellow colonies after 24 hours of incubation.



臨床経過：禁食とした上で、スルバクタム・セフォペラゾン (sulbactam/cefoperazone；SBT/CPZ) による抗菌化学療法を開始した。入院時の静脈血の血液培養嫌気ボトルよりグラム陰性桿菌が検出され、のちに non-O1, non-O139 *V. cholerae* と判明した。便培養からは同菌は検出されなかった。入院3日目に下痢と発熱は改善し、入院5日目から *V. cholerae* に対して高い感受性を示したアジスロマイシン (azithromycin；AZM) を併用した。入院7日目に肝胆道系酵素はピークアウトし、血液培養陰性化から14日間の抗菌化学療法を行い、治療を終了した。

細菌学的所見：静脈血培養で分離された菌は、MicroScanWalkAwayPlus (BECMAN COULTER) で *V. cholerae* と同定され、抗コレラ血清に非凝集であったため non-O1, non-O139 *V. cholerae* が疑われた。チオ硫酸クエン酸胆汁酸シヨ糖 (thiosulfate citrate bile salts sucrose；TCBS) 培地で黄色コロニーを形成し (Fig. 2)、コンマ状のグラム陰性桿菌に染色された。

また、Api20E (バイオメリュージャパン) で生化学性状検査を施行し、*V. cholerae* の特徴に一致した (Table 2)。その後東京都健康安全研究センターでコレラ毒素検査を施行し、non-O1, non-O139 *V. cholerae* コレラ毒素陰性と同定された。質量分析装置では同定不能であった。微量液体希釈法による薬剤感受性試験では、AZM=0.25 μ g/mL、アンピシリン (ampicillin；ABPC) <8 μ g/mL、スルファメトキサゾールトリメトプリム (sulfamethoxazole-trimethoprim；ST) <2 μ g/mL、コリスチン (colistin；CL)=1 μ g/mL であり、すべての薬剤に感受性を示した。

考 察

V. cholerae はビブリオ科ビブリオ属のグラム陰性桿菌で、沿岸海域や河口付近の海水および沈殿物、魚介類などに広く分布している⁵⁾。そのうち、「O1」か「O139」のいずれかの血清型を示し、さらにコレラ毒素を産生する菌がコレラと診断される。一方、non-O1,

Table 2 Biochemical tests of the isolates

Oxidase	+
TSI	A/A
Gas	-
Lysine	+
Indole	+
Voges-Proskauer	+
O129 (150µg) sensitivity	S
	0% +
Growth in NaCl	3% +
	7% -
	10% -

non-O139 *V. cholerae* は毒素非産生であるが、食中毒原因菌として知られる。本邦では海外旅行者下痢症例から高頻度に分離されているが、国内発症の下痢症例からの分離報告は少ない¹⁶⁾。2010年以降に食中毒の報告があったのは2013年のみで⁷⁾、地方衛生研究所で行われている下痢原性病原菌の病原体調査では、1~5件/年の検出頻度である²⁾。感染は夏期に多く、原因食品として魚介の生食に関連するものが多く挙げられている。本症例でも近隣で購入した生の魚介類を多く摂取しており、そこからの感染が疑われたが、感染経路の最終的な特定には至らなかった。

Non-O1, non-O139 *V. cholerae* は胃腸炎に加えて、免疫不全患者や肝疾患を有する患者では、稀に重篤な腸管外感染を引き起こす⁴⁾。Chenらの台湾での報告⁸⁾では、non-O1, non-O139 *V. cholerae* 感染者83人の内訳は、胃腸炎54.2%、胆道感染症14.5%、菌血症13.2%であった。とくに菌血症は重篤となることが多く、non-O1, non-O139 *V. cholerae* 菌血症患者に関するZhangら³⁾(2015年~2019年)とDeshayesら⁴⁾(1974年~2014年)の2つのreviewでは、それぞれ39.1%(9/23例)、33.2%(77/232例)が死亡しており、予後不良である。また、non-O1, non-O139 *V. cholerae* 菌血症患者の基礎疾患は、肝硬変、悪性腫瘍、糖尿病、その他の肝疾患の順に多いとされ、健常者での発症の報告は極めて稀である⁴⁾。Berghmansらの、悪性腫瘍の基礎疾患をもつnon-O1, non-O139 *V. cholerae* 菌血症患者をまとめた報告⁹⁾では、悪性腫瘍の多くは肝硬変を背景とした肝細胞癌あるいは血液悪性腫瘍であった。

本症例では、ゲフィチニブによる下痢の有害事象が慢性的にあったため、初発の症状が気づかれにくかった。ただ、普段よりも強い下痢症状があったことから、先行した胃腸炎があり、その後胆管炎、菌血症を併発したと考えられる。いずれもnon-O1, non-O139 *V. cholerae* による感染部位として知られており、同菌の感染

で症状は一元的に説明できる。

固形悪性腫瘍の治療中の患者がnon-O1, non-O139 *V. cholerae* 菌血症を発症した例は極めて稀である。本症例が菌血症にまで至った理由として、①高齢かつ再発肺がんの治療中であったことに加え、②内服加療は必要ない程度であったものの糖尿病の既往があり、①②を合わせて易感染性があったと考えられること、③7年前の胆嚢摘出後より胆道気腫が認められており、腸管から逆行性に胆管感染をきたしやすい状態であったこと、④ゲフィチニブの有害事象による下痢に対して、日常的に止痢薬を使用しており、胃腸炎症状での患者の受診が遅れたこと、が挙げられる。上記のような複合的な要因が本症例の病態を作り出したと考える。

一方、本症例では菌血症を発症しながらも、経過が良好であった。その理由としては、感受性を考慮した抗菌薬治療が功を奏したことに加え、肝硬変や血液悪性腫瘍ほどのimmunocompromised hostではなかったことが考えられた。

本邦でのnon-O1, non-O139 *V. cholerae* 菌血症の症例報告^{10)~14)}をまとめた(Table 3)。PubMedと医学中央雑誌で検索した限り、論文化されていないものも含めるとこれまで20例の報告があった。発症は48~91歳(平均68.7歳)で、性別は男性18例、女性2例と男性に多かった。既往歴に肝硬変あるいは慢性肝炎を持つ患者が10例(50%)であり、海外の既報での割合とほぼ同様であった。担癌患者は自験例以外に4例いたが、肝臓癌2例、肝門部胆管癌1例、直腸癌肝転移による肝不全1例であった。その他、胃癌全摘後2例、糖尿病2例、免疫抑制薬の使用1例であった。一方、リスクファクターとなりうる既往症を持たない症例も3例含まれていた。抗菌薬加療が奏功した症例が多いが、死亡あるいは敗血症性ショックなどの転帰を辿った症例もあり、本邦においても重篤化する感染症として対応が必要である。一方、本邦での報告は2011年以降に相次いでおり、リスクファクターの少ない例も散見されることから、肝硬変患者など以外の感染にも今後留意していく必要性が示唆される。

現在、non-O1, non-O139 *V. cholerae* 菌血症の標準治療とされているものはなく、症例毎に異なった治療がなされている。一般的にβラクタム系薬、テトラサイクリン系薬、キノロン系薬およびSTに感受性があることが示されている⁴⁾。敗血症や敗血症性ショックの治療にあたっては、第3世代のセファロスポリン系薬にテトラサイクリン系薬あるいはキノロン系薬を併用することを推奨している報告がある¹⁵⁾。一方、最近の研究では、魚や水鳥など、環境中のnon-O1, non-O139 *V. cholerae* の薬剤耐性が増加しているという指摘¹⁶⁾もあるので、今後も感受性検査に基づいた抗菌薬

Table 3 Review of non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* bacteremia reports in Japan

No.	Sero-group	Age	Sex	Risk factors	Mode of transmission	Overseas Travel	Clinical Presentation	Treatment	Outcomes	Ref. (no.)	Author (year)
1	Non-O1	83	M	Liver cancer	-	China	Fever, abdominal pain	LMOX, OFLX	Recovered		Saito (1988)
2	Non-O1	53	M	Liver cirrhosis	-	-	Consciousness disorder, fever	CZX	Recovered		Mizushima (1990)
3	Non-O1	58	M	Liver cirrhosis, liver cancer	Seafood	-	Fever, abdominal pain	-	Recovered		Hirayama (1992)
4	Non-O1	48	M	Liver cirrhosis	Seafood (raw lobster)	No	Fever, abdominal pain, septic shock	CZX, AMK, OFLX	Recovered	10	Sakaguchi (1992)
5	Non-O1	64	M	Liver cirrhosis	-	-	Fever, abdominal pain	-	-		Kobyashi (2008)
6	Non-O1, Non-O139	80	M	Chronic hepatitis C	Not certain	No	Fever	-	-		Komura (2008)
7	Non-O1, Non-O139	85	M	Post-gastrectomy	Seafood	No	Consciousness disorder, fever	SBT/CPZ	Recovered	11	Nakamura (2009)
8	Non-O1	77	M	Diabetes mellitus	-	-	Abdominal pain, septic shock	-	Death		Uchida (2011)
9	Non-O1, Non-O139	56	M	Liver cirrhosis	Seafood (sea eel)	No	Fever, diarrhea, septic shock	CTRX, AMK, DRPM, PZFX	Recovered	12	Inoue (2012)
10	Non-O1, Non-O139	70	M	Cholangiocarcinoma (percutaneous transhepatic biliary drainage)	Seafood	No	Fever	SBT/CPZ	Recovered		Shimaoka (2012)
11	Non-O1, Non-O139	80	M	Liver cirrhosis	-	-	Diarrhea, hypotension	CTRX	Recovered		Tsuchiya (2013)
12	Non-O1, Non-O139	91	F	Interstitial pneumonia (on immunosuppressant drug therapy)	Not certain	-	Vomiting, abdominal pain	-	-		Nagamine (2013)
13	Non-O1, Non-O139	50	M	Chronic alcoholic hepatitis	Seafood (raw turban shell)	No	Diarrhea, consciousness disorder, severe meningitis	MEPM, CPFX, CTRX, PZFX	Recovered	13	Sawada (2013)
14	Non-O1, Non-O139	74	M	Liver failure associated with rectal cancer and liver metastasis	Not certain	No	Fever	SBT/CPZ	Death		Tarukawa (2016)
15	Non-O1, Non-O139	70s	M	None	Not certain	No	Fever, walking difficulty	-	-		Yamamoto (2018)
16	Non-O1, Non-O139	60s	M	Liver cirrhosis, diabetes mellitus	Not certain	-	Fever, diarrhea	-	Recovered		Kaneshiro (2019)
17	Non-O1, Non-O139	83	M	Post-gastrectomy	Seafood	-	Fever	TAZ/PIPC, AZM	Recovered		Okazaki (2019)
18	Non-O1, Non-O139	59	M	None	Beverage with ice	Thai	Fever, diarrhea	CTRX, CPFX, SBT/ABPC	Recovered	14	Imai (2020)
19	Non-O1, Non-O139	52	F	None	Seafood (raw whitebait)	No	Fever, fatigue	TAZ/PIPC	Recovered	14	Imai (2020)
20	Non-O1, Non-O139	81	M	Lung cancer, diabetes mellitus	Not certain	No	Fever, diarrhea	SBT/CPZ, AZM	Recovered		Present case

-: Not stated; LMOX: latamoxef; OFLX: ofloxacin; CZX: ceftizoxime; AMK: amikacin; SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone; CTRX: ceftriaxone; MEPM: meropenem; CPFX: ciprofloxacin; TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin; AZM: azithromycin; SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin

治療を行う必要があると考える。

再発肺病患者の治療中に発症した non-O1, non-O139 *V. cholerae* 菌血症を経験した。固形悪性腫瘍に罹患した患者での報告は極めて稀であるが、複数の要因が重なることで、肺癌のような固形腫瘍の治療中でも発症し得ることが示唆された。また、進行がんなどの免疫機能が低下した患者が胃腸炎症状で受診した際には、起病菌の鑑別と早急な対応が求められると考えられた。

謝辞：本菌の同定に御協力頂いた当院細菌検査部根岸久美子氏に深謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) 松下 秀, 野口やよい, 柳川義勢, 五十嵐英夫,

森田耕司, 和田博志, 他 : *Vibrio cholerae* non-O1 による散発下痢症例と分離株の諸性状. 感染症誌 1997 ; 71 : 1204-9.

- 2) 国立感染症研究所：最新の細菌検出状況・集計表. IASR [Internet]. [cited 2020 Dec 25]; Available from : <https://www.niid.go.jp/niid/ja/images/idsc/disease/rubella/2017poster/0204rubellap>
- 3) Zhang X, Lu Y, Qian H, Liu G, Mei Y, Jin F, *et al.* : Non-O1, Non-O139 *Vibrio cholerae* (NOVC) Bacteremia : Case report and literature review, 2015-2019. Infect Drug Resist. 2020 ; 13 : 1009-16.
- 4) Deshayes S, Daurel C, Cattoir V, Parienti JJ, Quilici ML, de La Blanchardière A : Non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* bacteraemia : case report and literature review. Springerplus. 2015 ;

- 4 : 575.
- 5) Thompson FL, Iida T, Swings J : Biodiversity of vibrios. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2004 ; 68 : 403-31.
 - 6) 松下 秀 : 旅行者下痢症. *総合臨* 1997 ; 46 : 1613-5.
 - 7) 厚生労働省 : 食中毒統計資料 [Internet]. [cited 2020 Dec 25]; Available from : <http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/04.html>
 - 8) Chen YT, Tang HJ, Chao CM, Lai CC : Clinical Manifestations of non-O1 *Vibrio cholerae* Infections. *PLoS One.* 2005 ; 10 (1) : e0116904.
 - 9) Berghmans T, Crockaert F, Sculier JP : *Vibrio cholerae* bacteremia in a neutropenic patient with non-small-cell lung carcinoma. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002 ; 21 : 676-8.
 - 10) 坂口美佳, 板垣信生, 船内正憲, 長谷川廣文, 入交清博, 堀内 篤, 他 : *Vibrio cholerae* non-O1 による敗血症を合併し救命し得た肝硬変症の1例. *感染症誌* 1992 ; 66 : 653-6.
 - 11) 中村剛史, 小田和弘, 青島直美, 石井幸光 : コレラ菌血症の1例. *地域医学* 2009 ; 23 : 444-6.
 - 12) Inoue T, Kitai S, Hayaishi S, Kudo M : Septicemia due to *Vibrio cholerae* serogroup non-O1/non-O139 strain in a cirrhotic patient. *Clin J Gastroenterol.* 2012 ; 5 : 383-7.
 - 13) 澤田有美, 畑 諒祐, 金子正彦, 遠山峰子, 市村佳彦, 高月要佑, 他 : *Vibrio cholerae* non-O1 による髄膜炎の1症例. *医学検査* 2013 ; 62 : 15-8.
 - 14) 今井智子, 清水博之 : 免疫正常者で *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 による菌血症を発症した2症例. *感染症誌* 2020 ; 94 : 844-9.
 - 15) Couzigou C, Lacombe K, Girard PM, Vittecoq D, Meynard JL : Non-O : 1 and non-O : 139 *Vibrio cholerae* septicemia and pyomyositis in an immunodeficient traveler returning from Tunisia. *Travel Med Infect Dis.* 2007 ; 5 : 44-6.
 - 16) Laviad-Shitrit S, Sharaby Y, Izhaki I, Peretz A, Halpern M : Antimicrobial susceptibility of environmental non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* isolates. *Front Microbiol.* 2018 ; 9 : 1726.

A Case of, non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* Bacteremia in a Non-small Cell Lung Cancer Patient

Shun ENDO, Masataka KITANO, Ryusuke MARUTA, Mitsuo AMEMIYA, Shuhei MATSUMOTO,
Naoki NISHIYAMA & Masayoshi KOBAYASHI
Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital

We report a case of non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* bacteremia that developed in an 81-year-old man with recurrent non-small cell lung cancer who was under treatment with gefitinib. He was admitted to our hospital with high-grade fever and diarrhea. Laboratory tests showed evidence of moderate inflammation and elevated serum levels of alkaline phosphatase and gamma-glutamyltransferase. He was diagnosed as having acute cholangitis and initiated on treatment with SBT/CPZ. Blood culture on admission showed growth of non-O1, non-O139 *V. cholerae*. The patient recovered with adequate antibiotic therapy, including AZM, to which the *V. cholerae* strain was found to be sensitive.

Few cases of non-O1, non-O139 *V. cholerae* bacteremia have been reported in Japan. In addition to immunocompromised patients with liver cirrhosis or hematological malignancies, patients with solid tumors, such as lung cancer, may also develop *V. cholerae* bacteremia.

[J.J.A. Inf. D. 95 : 314~318, 2021]