

血液培養で複数菌が陽性となった妊娠 20 週の 30 歳代女性

愛知医科大学病院感染制御部

山岸 由佳 三鴨 廣繁

症例：35 歳，女性（妊娠 20 週 0 日）。

主訴：頭痛，意識レベル低下。

現病歴：X 年 Y 月上旬，夕方から突然の頭痛，気分不快を生じ，意識レベル低下を認めたため，救急車で来院となった。

既往歴：X-21 年：総胆管合流異常症，胆管炎に対し手術施行（術式不明であるが画像上，胆管空腸吻合術が施行されたと推測される）。

X-3 年：第 1 子を妊娠中に，胆管炎で septic shock あり，B 病院で管理（補液，セフトリアキソン（CTRX）1 回 1g，1 日 2 回で 3 日目に解熱，以後経過良好）。

X-2 年 1 月発熱認め，B 病院受診，肝逸脱酵素上昇し，胆管炎の診断で CTRX 1 回 1g，1 日 2 回投与で翌日解熱，3 日目に退院。以後，経過観察目的で B 病院に 3 回受診していたが，X-2 年 11 月以降受診歴なし。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：主婦。飲酒なし。喫煙なし。アレルギーなし。ペット飼育なし。最近の動物との接触歴なし。

身体所見：身長 163cm，体重 45kg（非妊時 42 kg）。意識レベル Japan Coma Scale 2，体温（腋窩）37.4℃，心拍数 94 回/分（整），血圧（左）75/31mmHg，呼吸回数 16 回/分，SpO₂ 100%（酸素 6L，リザーバーマスク）。チアノーゼなし，冷汗なし，嘔気・嘔吐なし，下痢なし，皮疹なし。瞳孔：左右差なし，対光反射あり。眼球結膜：黄染なし。胸部は聴診上，心音整，呼吸音清。腹部は軽度膨隆し，自発痛なし，圧痛なし。下腿は浮腫を認めず。神経学的所見に異常認めず。

一般検査所見：血液検査，尿検査所見を Table 1 に示す。WBC 2,100/μL と低値であった。また，RBC 3.11×10⁶/μL，Hb 9.9g/dL であったが，妊娠経過中に大きな変動はなかった。CRP はほぼ正常範囲内（0.77mg/dL）であった。アミラーゼの軽度上昇（194U/L）を認めたが，分画は未検査であった。尿定性検査では異常を認めなかった。胸部 X 線上，肺野に肺炎を疑う所見を認めなかった。頭部コンピューター断層撮影（computed tomography；CT）では，特記すべき異常は認めなかった。腹部 CT では，左肝内胆管にわずかな気腫を認め，右肝管には数 mm の石灰化を複数認めた。肝実質，膵，腎に腫瘤などは認めなかった。腹部・骨盤の核磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging；MRI）

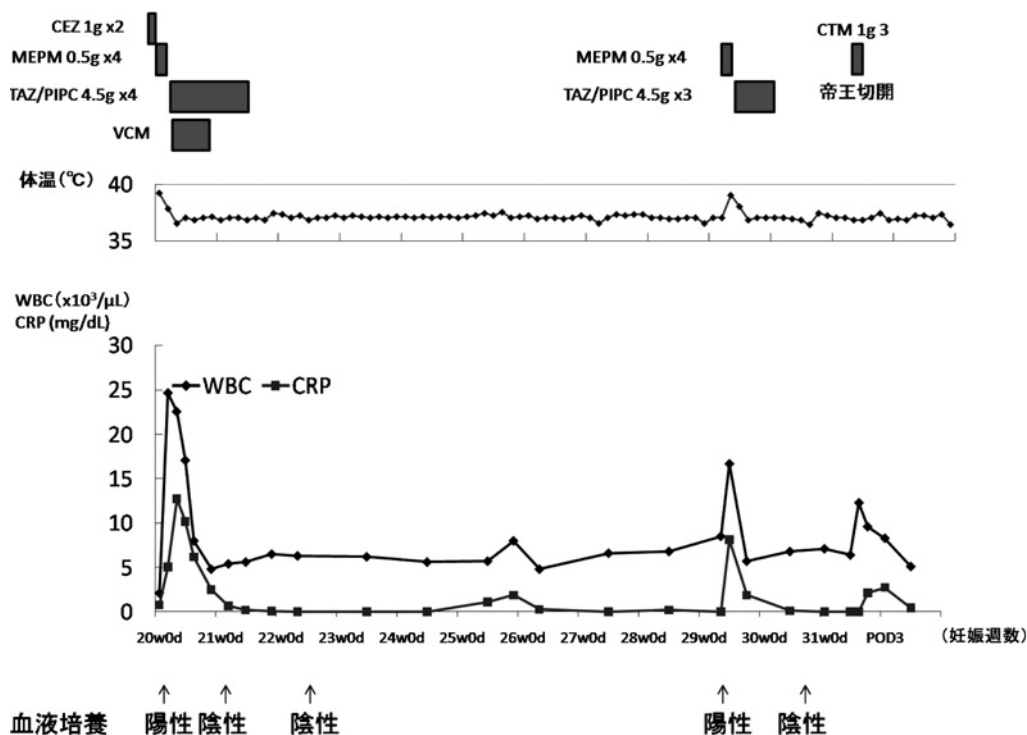
では，子宮・付属器に特記所見認めなかった。

入院後の経過：経過を Fig. 1 に示す。入院後体温は 39.2℃ に上昇した。これまで複数回の胆管炎の既往があることから，胆管炎の再発をまず第一に考え，血液培養 2 セット採取後，経験的にセファゾリン（CEZ）1 回 1g，1 日 2 回を開始した。来院時の意識レベル低下，頭痛は，全身感染症に随伴する症状と考えた。入院 2 日目体温は 37.8℃，白血球 24,000/μL と著明に増加し，CRP は 5.06mg/dL まで増加した。DIC スコアは 6 点（SIRS=1，血小板=1，PT-INR=1，FDP-Ddimer=3），産科的 DIC スコアは 7 点で，この時点で，高熱，白血球低下後の上昇，CRP 高値から双胎妊娠 20 週の母体重症感染症と判断し，CEZ を中止しメロペネム（MEPM）1 回 0.5g，1 日 4 回に変更した。入院 3 日目に入院 1 日目の血液培養 2 セット中 2 セットがグラム陰性桿菌，グラム陽性球菌が陽性と判明した。この時点で体温は 36.5℃，白血球 22,600/μL，CRP 12.73mg/dL で，血小板は 12.4 万と低下傾向にあり，エンドトキシン値は 29.5pg/mL と陽性を示した。既往歴，血液培養から考えると，肝胆道系からのバクテリアル・トランスロケーションが最も強く疑われた。血液培養ボトルから得られたコロニーを抽出し，質量分析解析を実施したところ，*Edwardsiella tarda* と判

Table 1 入院時検査所見

血液			
WBC	2100 / μ L	TP	5.6 mg/dL
RBC	3.11 万 / μ L	ALB	2.8 mg/dL
Hb	9.9 g/dL	BUN	8.5 mg/dL
Plt	21.8 万 / μ L	Cre	0.64 mg/dL
PT (INR)	1.12	CK	88 U/L
APTT	23.5 s	Na	139 mmol/L
Fib	321 mg/dL	K	3.0 mmol/L
FDP-DD	114.80 μ g/mL	CL	108 mmol/L
AST	23 IU/L	Ca	7.9 mg/dL
ALT	22 IU/L	NH ₃	31 μ g/dL
LDH	155 IU/L	CRP	0.77 mg/dL
ALP	255 U/L	BS	108 mg/dL
T-Bil	0.65 mg/dL		
AMY	194 U/L		
尿			
糖	(-)		
蛋白	(-)		
ケトン体	(-)		

Fig. 1 臨床経過



明した。しかし複数菌感染に対して質量分析は1菌種のみしか同定し得ないことも多いため、腸球菌、ブドウ球菌、嫌気性菌を含めてカバー可能なレジメンを選択すべくタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) 1回 4.5g, 1日3回, バンコマイシン (VCM)

1回 1g, 1日2回に変更した。アミラーゼが694U/Lと増加傾向にあったことから、妊娠性急性脂肪肝や妊娠性急性膵炎も考慮したが、否定的であった。自動同定機器により入院1日目の血液培養2セットは、*E. tarda*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aerug-*

Table 2 血液培養から検出されたグラム陰性桿菌の薬剤感受性試験結果

抗菌薬	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Edwardsiella tarda</i>		<i>Morganella morganii</i>	
	感受性	MIC (μg/mL)	感受性	MIC (μg/mL)	感受性	MIC (μg/mL)
ABPC	S	≦8	S	≦8	R	>16
PIPC	S	≦16	S	≦16	S	≦16
PIPC/TAZ	S	≦16/4	S	≦16/4	S	≦16/4
CEZ	S	≦1	S	≦1	R	>16
CTM	S	≦1	S	≦1	S	>16
SBT/CPZ	S	≦1/1	S	≦1/1	S	≦1/1
CAZ	S	≦1	S	≦1	S	≦1
CTRX	S	≦1	S	≦1	S	≦1
CZOP	S	≦8	S	≦8	S	≦8
IPM	S	≦1	S	≦1	S	2
MEPM	S	≦1	S	≦1	S	≦1
AZT	R	>16	S	≦1	S	≦1
AMK	S	≦16	S	≦16	S	≦16
CPFX	S	≦1	S	≦1	S	≦1
LVFX	S	≦2	S	≦2	S	≦2
MINO	R	>8	S	≦4	S	≦4
FOM	S	≦64	S	≦64	S	≦64
ST	R	>4/76	S	≦2/38	S	≦2/38

Table 3 血液培養から検出されたグラム陽性球菌の薬剤感受性試験結果

抗菌薬	<i>Streptococcus intermedius</i>		<i>Streptococcus anginosus</i>	
	感受性	MIC (μg/mL)	感受性	MIC (μg/mL)
PCG	S	≦0.063	S	≦0.063
ABPC	S	≦0.25	S	≦0.25
IPM	S	≦0.125	S	≦0.125
CTRX	S	≦0.5	S	≦0.5
CTX	S	≦0.5	S	≦0.5
CFPM	S	≦0.5	S	≦0.5
AMPC/CVA	S	≦1/0.5	S	≦1/0.5
EM	S	≦0.125	S	≦0.125
MINO	S	≦2	S	≦2
ST	S	≦0.25/4.75	S	≦0.25/4.75
LVFX	S	≦1	S	≦1

inosa, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus anginosus* が検出された。検出された5菌種の薬剤感受性を Table 2, 3 に示す。TAZ/PIPC, VCM 投与で体温は平熱で安定し、血液検査上の炎症反応も改善し、入院6日目の血液培養は陰性であった。入院7日目に VCM は中止、入院11日目に TAZ/PIPC も中止した。以後抗菌薬は投与せず経過観察となった。以後経過良好であったが、便秘傾向で下剤（ピコスルファートナトリウム水和物、パントシン散・酸化マグネシウム）を毎日投与していた。入院66日目（29週2日）に再び39.0℃発熱を認めた。腹

痛あり、性器出血認めず、ノンストレステスト（NST）は問題なかった。各種培養採取後 MEPM 1回0.5g、1日4回で開始したが、高熱続き、前回の検出菌を参考にして、TAZ/PIPC 1回4.5g、1日3回に変更した。血液培養2セットからは *E. tarda*, *Escherichia coli*, *Aeromonas hydrophila* が検出された。TAZ/PIPC 投与4日後の血液培養の陰性化を確認し、計10日間で抗菌薬は中止した。頻回の母体菌血症が胎児に及ぼす影響も考慮し、妊娠31週4日に帝王切開が施行され、無事双胎を出産した。

まとめ：双胎妊娠中に発症した胆管炎と複数菌による菌血症の症例であった。前回妊娠中も同様のエピソードがあったが、今回は双胎を妊娠中であったことから胆管炎がより再燃しやすい状態であったことと推測される。経過中2回の菌血症はいずれも *E. tarda* が検出されており本症例において、本菌が大きく関与していたことは否めない。妊婦への抗菌薬

選択に制限がある中での治療であったこと、および便秘傾向であったことが再燃のリスクであったと考えられる症例であった。また質量分析は迅速診断のツールとして有用であるが、本症例のように複数菌感染症例の場合には、結果を慎重に判断することも重要である。

“本症例の疑問点”から“研究的考察へ”

岐阜大学大学院医学系研究科

大楠 清文

1. *Edwardsiella tarda* の細菌学的な特徴は？

最初に *Edwardsiella tarda* の歴史を簡単に紹介したい。1965年に米国CDCのEwingら¹⁾が、細菌学者Edwards博士の功績を称えて新属・新種として提唱した細菌である。実は、わが国でこれより遡ること3年前の1962年に坂崎ら²⁾が同じ細菌を *Paracolonibacterium anguillimortiferum* (通称 Asakusa Group) と命名していた。また、1964年にはKingら³⁾が Bartholomew Group として報告した細菌も同じ菌種であった。すなわち、同じような時期に3グループの細菌学者が別々に発見・報告していたのが *E. tarda* である。

さて、*E. tarda* は腸内細菌科に属するグラム陰性桿菌である。本菌種の生化学的な反応の特徴は、乳糖非発酵、硫化水素産生、リジン脱炭酸酵素とオルニチン脱炭酸酵素が陽性である。これらの性状は *Salmonella* 属菌と類似している。さらにSS寒天培地でも *E. tarda* は *Salmonella* 属菌と同じような集落を呈するため、同定検査において注意を要する菌種である。両者の鑑別ポイントは、*E. tarda* がインドール陽性であるのに対して、*Salmonella* 属菌はインドール陰性である。また、*E. tarda* はコリスチン耐性、*Salmonella* 属菌は感受性である。なお、市販の同定キットや自動同定機器によって同定可能な菌種である。

E. tarda は淡水や海水などの環境や、魚類、両生類、爬虫類、鳥類、そしてヒトを含む哺乳類など広範な宿主に生息する細菌である。とりわけ、魚類に対して強い病原性を示し、ヒラメのエドワードジェラ症、ウナギのパラコロ病の原因菌である。ヒトへの感染源はナマズ、鑑賞魚、ペットのカメ、ヘビなどが知られている。

2. *Edwardsiella tarda* による感染症

E. tarda によるヒトへの感染症は2つに大別される。一つは下痢症、胃腸炎などの腸管感染症であり、経口感染が主体である。もう一つは、魚の棘やヒレ、ナマズの歯による創傷感染や敗血症などの腸管外感染症である。後者では、わが国においても、敗血症⁴⁾、壊死性筋膜炎⁵⁾、髄膜炎⁶⁾、脊椎炎⁷⁾、子宮内膿瘍⁸⁾、腸腰筋膿瘍⁹⁾、肝膿瘍¹⁰⁾などの症例報告が散見され

る。

本菌による敗血症は稀ではあるが致死率は約40%にもものぼる。患者の大半は、肝硬変、慢性肝炎、アルコール性肝障害などの肝疾患、白血病、全身性エリテマトーデス、免疫不全などの基礎疾患を有していた。これらの報告から、敗血症を惹起する誘因として、胆管炎や胆嚢炎などの胆道感染症、悪性腫瘍に対する抗癌剤の投与、ステロイドの投与や糖尿病などの感染抵抗性の減弱などがあげられる。

3. なぜ血液培養から複数菌が検出されたのか？侵入門戸はどこか？

血液培養検査で複数菌が検出された際に考えられる患者背景は、①腸管内常在菌のバクテリアロケーション、②事件性のある血液への細菌混入である。後者は非常に稀ではあるが、2008年に京都大学病院に入院した1歳女児の点滴に母親が腐敗水(ペットボトル)を混入させた事件は記憶に新しいところである。

今回の症例では前者の「バクテリアロケーション」が複数による敗血症の誘因となったことが推測される。バクテリアロケーションとは腸管内細菌が粘膜バリアーを通過して、体内に移行する状態である。その患者背景には、消化管疾患などによる全身性・局所性の免疫能低下、肝臓網内系の機能低下、腸粘の膜萎縮、全身的な栄養不全、種々のストレスなどがあげられる。さらに、腸管の閉塞、妊娠などによる腸管内圧の亢進も重要なリスクファクターである。すなわち、腸管の閉塞がおきるとそれより口側の腸管は通過障害のため拡張して腸液やガスが充満する。腸内容物の貯留によって腸内圧が亢進、ひいては腸管壁の血管が圧迫されて血行障害を起こして腸液やガスなどの吸収が障害される。その結果、腸管内常在菌の増殖が促進され、血中への細菌移行の機会が増加したと考えられる。

4. なぜ再発したのか？

本患者が *E. tarda* による敗血症を繰り返した要因を宿主側と細菌の病原性の双方から考察してみた。まず、患者背景として前述の「妊娠」による腸管内圧の亢進のみならず、「胆管炎」および「胆管

表 1 *E. tarda* の病原因子

上皮細胞への接着と侵入
ヘモリジン, コンドロイチナーゼの産生
プロテアーゼ, コラゲナーゼの産生
耐熱性のエンテロトキシン産生
カタラーゼ産生
鉄の輸送
2成分制御系 (Two-component system)
III型分泌装置
VI型分泌装置
Quorum sensing

空腸吻合術の既往」が敗血症を誘発したものと考えられた。胆管炎の発症の成因には、①胆管内の細菌増殖、②胆管内圧の上昇の2因子が不可欠とされる。胆道系は解剖学的に胆道内圧上昇による影響を受けやすい特徴がある。胆道内圧の上昇が細胆管の破壊、類洞への胆汁内容物の流入、そして血中への細菌移行を誘発して敗血症を惹起したのであろう。すなわち、今回の症例では妊娠による腹腔内圧の上昇が胆道内圧の上昇へと進展したことによって、バクテリアロケーションで体内に移行してきた *E. tarda* ほか複数菌が胆管内で増殖した後、血中へ侵入して敗血症を惹起したと推察される。

次に *E. tarda* の病原性から再発した誘因を探ってみよう。本菌の病原因子を表1にまとめた。*E. tarda* は鞭毛によって運動しながら腸管の上皮細胞に接近して粘着・侵入した後、種々の毒素や酵素を分泌して、感染を広げていく。また、2成分制御系¹¹⁾と呼ばれる遺伝子発現の制御を保有する。すなわち、温度、浸透圧、リン酸イオン、FeやMgイオン濃度など種々の宿主内環境をモニターするセンサーとそのシグナルを受容する転写アクチベーターのタンパク質を駆使して環境の変化に適応している。さらに、III型分泌装置やVI型分泌装置によって病原因子(エフェクターと呼ぶ)を宿主細胞に注入して宿主細胞を攪乱させて、食細胞から逃れことによって自分の生存を有利にさせる¹¹⁾。また、これらの装置はマクロファージに貪食されても細胞内で増殖できるように働く。つまり、*E. tarda* は *Salmonella* 属菌や赤痢菌、リステリア菌と同じように細胞内で増殖できるのである。したがって、細胞内移行性の悪い抗菌薬の投与では *E. tarda* が細胞内に残存して再発・再燃する可能性がある。

5. 質量分析法による菌種の同定とその有用性は？

近年、新たな細菌同定法が注目されている。細菌

のタンパク質成分を質量分析計によって解析して、その分子量情報(マススペクトル)のパターンから、わずか5分足らずで分離菌株の同定をできるようになった。細菌の同定に使用される装置は、マトリックスという試薬と試料を混合して「レーザー」を照射することによってイオン化するタイプと真空中のある一定の距離をイオンがどのくらいの時間で飛んでいくかを計測して質量を割り出すタイプとの組み合わせである。このタイプの質量分析装置は、MALDI-TOF MS (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight Mass Spectrometer) ; 「マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計」と呼ばれる。質量分析法の原理や詳細に関しては、既出の総説¹²⁾があるので参照されたい。

MALDI-TOF MSの活用として最も臨床的に有用性が高いのが血液培養陽性時の培養液から直接の菌種同定である。既に多くの施設で検討されており、約70~80%の同定精度との報告¹³⁾¹⁴⁾が多い。なお、血液培養液には血球ほかヒトのタンパクを多く含むため、培養液を直接、MALDI-TOF MSに塗布して解析することはできない。血液培養液の前処理用の試薬キット (MALDI SepsityperTM) がブルカー・ダルトニクス社から販売されている。所要時間は約5分で操作も簡便である。1検体あたり800円のコストがかかるため、今後、さまざまな前処理法の検討・評価が行われることに期待したい。

次にはおそらく臨床検体から直接に菌種の同定ができないかとの期待が大きく膨らむであろう。現在のシステムでは10⁵個くらいの菌量を必要とするため、敗血症の診断に血液から直接に菌種の同定を行うことは困難である。一方、感染時の菌量が多い尿や髄液では検体直接の同定が可能との報告¹⁵⁾¹⁶⁾がある。とりわけ、細菌性髄膜炎では迅速な起炎菌の診断が患者の予後に大きく影響するため、MALDI-TOF MSによる髄液から直接の菌種同定は臨床への貢献度がきわめて高い。尿や血液培養液に複数菌¹⁷⁾が存在する場合(混合感染)があるが、2菌種の比率が5:1くらいであれば、双方の菌種を同定できる。これ以上の比率になると多く存在する方の菌種のみが同定されて、少量の方の菌名は候補にあがらないようである。また、今回のケースのように3菌種以上が混在する場合にも同定が困難となる。したがって、複数菌が血液培養から検出されることもあるため、サブカルチャーによって平板状の集落を詳細に観察することの重要性はいささかも変わらない。

文献

- 1) Ewing WH: *Edwardsiella*, a new genus of *Enterobacteriaceae* based on a new species, *E. tarda*. Int. Bull. Bact. Nomen. Taxon. 1965 ; 15 : 33.
- 2) 坂崎利一: 腸内細菌の新しい起因群について. 日本細菌学会誌 1962 ; 17 : 616—7.
- 3) King BM: A previously undescribed group of *Enterobacteriaceae*. Am J Clin Pathol. 41 : 23—232, 164.
- 4) 森 清志, 山崎 昭, 岸川悦子, 杉崎 登, 久米 光: *Edwardsiella tarda*による敗血症. 感染症学誌 1983 ; 57 : 273—9.
- 5) 松島昭三, 矢島佐江子, 田口智也, 他: 壊死性筋膜炎を伴い, 急激な転帰を撮った *Edwardsiella tarda* 敗血症の1例. 感染症学誌 1996 ; 70 : 631—6.
- 6) 阪上由子, 柳 貴秀, 越田繁樹, 他: *Edwardsiella tarda*による新生児細菌性髄膜炎の1例. 小児科臨床 2005 ; 58 : 1711—4.
- 7) 原田 大, 吉田 博, 大曲和広, 他: 全眼球炎および化膿性脊椎炎を合併した *Edwardsiella tarda* による敗血症の1例. 感染症学誌 1990 ; 64 : 620—4.
- 8) Mikamo, H, Ninomiya, M, Sawamura H, Tamaya T: Puerperal intrauterine infection caused by *Edwardsiella tarda*. J Infect Chemother. 2003 ; 9 : 341—3.
- 9) 高田伸彦, 山内伸一, 高田幸美: 原発性多房性腸腰筋膿瘍の3例. 日本骨・関節感染症学会雑誌 2005 ; 19 : 33—6.
- 10) Ota T, Nakano, Y, Nishi M, *et al.*: A case of liver abscess caused by *Edwardsiella tarda*. Internal Medicine. 2011 ; 50 : 1439—42.
- 11) Leung KY, Siame, BA, Tenkink BJ, *et al.*: *Edwardsiella tarda*—Virulence mechanisms of an emerging gastroenteritis pathogen. Microbes and Infection. 2012 ; 14 : 26—34.
- 12) 大楠清文: 質量分析技術を離礁した細菌の新しい同定法. モダンメディア 2012 ; 58 : 113—22.
- 13) Kok J, Thomas L, Olma T, *et al.*: Identification of bacteria in blood culture broths using matrix-assisted laser desorption/ionization Sepsityper™ and time of flight mass spectrometry. PLoS One. 2011 ; 6 : e23285.
- 14) Schmidt V, Jarosch A, Marz P, *et al.*: Positive blood culture by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011 [Epub ahead of print].
- 15) Ferreira L, Sanchez-Juanes F, Gonzalez-Avila M, *et al.*: Direct Identification of Urinary Tract Pathogens from Urine Samples by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry. J Clin Microbiol. 2010 ; 48 : 2110—5.
- 16) Hyvang Hartmeyer G, Kvistholm Jensen A, Bøcher S, *et al.*: Mass spectrometry : pneumococcal meningitis verified and *Brucella* species identified in less than half an hour. Scand Infect Dis. 2010 ; 42 : 716—8.
- 17) Warscheid B, Fenselau C: A targeted proteomics approach to the rapid identification of bacterial cell mixtures by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. Proteomics. 2004 ; 4 : 2877—92.