

Corynebacterium striatum による感染性心内膜炎

健和会大手町病院 総合診療科・感染症科

大城 雄亮 山口 征啓

症例：長期入院中の 56 歳男性

主訴（コンサルト理由）：コンサルト前日からの呼吸不全，ショック

現病歴：もともと全身倦怠感の精査目的に入院となっていた方。入院後はうつ病を指摘され，社会的な背景もあり約 1 年 6 ヶ月間の長期入院となっていた。

入院中にも関わらず十分食事がとれない状態が続き，コンサルトの約 10 ヶ月前から次第に低栄養となり，検索が行われたが明らかな原因を認めなかった。

コンサルト約 2 ヶ月前からほとんど食事がとれなくなり，末梢静脈からの補液が開始された。

コンサルト約 1 ヶ月前にも発熱が出現したが，安静のみで数日で改善した。

コンサルト 4 日前から末梢静脈路も確保できなくなったため，右内頸静脈から中心静脈カテーテルを挿入し補液を継続した。

コンサルト前日に突然呼吸状態の悪化と発熱，血圧の低下が出現したため，中心静脈カテーテルを入れ替えて，昇圧剤投与と人工呼吸管理を行い ICU に入室。重症感染症を疑われ，ピペラシリン/タゾバクタムとバンコマイシンが開始された。

翌日原因検索のため，当科紹介となった。

既往歴：甲状腺機能低下症（甲状腺切除後），高血圧，2 型糖尿病，右放線冠脳梗塞

胃潰瘍（胃幽門側切除後），うつ病

常用薬：レボチロキシナ Na，スピロノラクトン，フロセミド，パロキセチン，ニトラゼパム，ゾルピデム，パンクレアチン，テプレノン，アルプラゾラム

身体所見：身長 172cm，体重 50kg，BMI 15.8，体温 36.8℃，脈拍 106 回/分・整，血圧：110/70mmHg（ノルアドレナリン 0.1 γ 投与下），呼吸数：16 回/分（呼吸器管理下：自発呼吸），SpO₂：100%（FiO₂ 0.6，PEEP 5mmHg，PS 7mmHg）

意識：GCS E4VTM4

両眼瞼結膜に多数の出血斑あり，口腔内う歯多数

右頸部：元 CV カテーテル挿入部に皮下出血斑

心音：逆流性雑音聴取なし，呼吸音：両全肺野にて湿性ラ音聴取，呼吸音減弱

右前腕：前回末梢静脈カテーテル留置部に発赤/腫脹なし

四肢浮腫あり，皮膚や関節の腫脹/熱感なし，手足指先/爪下の出血斑なし

検査所見：

血算：WBC 25,600/ μ L，RBC 217 万/ μ ，Hb 6.8g/dL，Ht 19.5%，PLT 3.0 万/ μ L

生化学：TP 3.8g/dL，Alb 1.8g/dL，AST 106U/L，ALT 36U/L，LDH 588U/L，ChE 49U/L，BUN 22mg/dL，Cre 0.66mg/dL，Na 128mEq/L，K

3.5mEq/L，Cl 99mEq/L，CRP 13.7mg/dL，Glu 97mg/dL

胸部 X 線：両側肺野全体に浸潤影が散在

喀痰グラム染色：多数の好中球を認めるが，菌を認めない

尿グラム染色：グラム陰性桿菌 4+，好中球 4+

コンサルト時には前日とともに鼠径部から血液培養からグラム陽性桿菌が 2 セット，好気・嫌気ボトルともに陽性となっていた（Fig. 1）。

本症例では 2 セット陽性であり，カテーテル感染が鑑別にあがること，重症例であることから，検出されたグラム陽性桿菌を真の起因菌と判断。好気・嫌気ボトルともに陽性であること，グラム染色での形状から，*Corynebacterium* 属を念頭に治療を考えた。

また，ショック，呼吸不全を伴うグラム陽性桿菌血症の鑑別診断として

- カテーテル関連血流感染症
- 感染性心内膜炎
- 化膿性血栓性静脈炎

Fig. 1 血液培養のグラム染色像：柵状，ハの字型の配列を示すグラム陽性桿菌を認めた

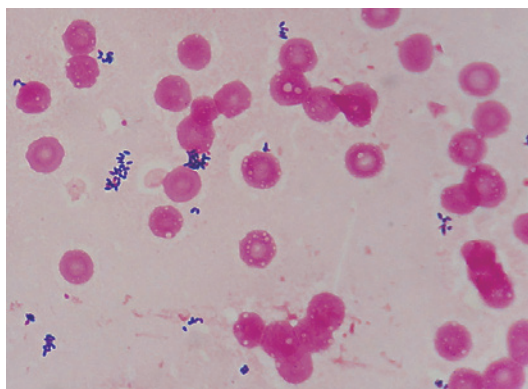
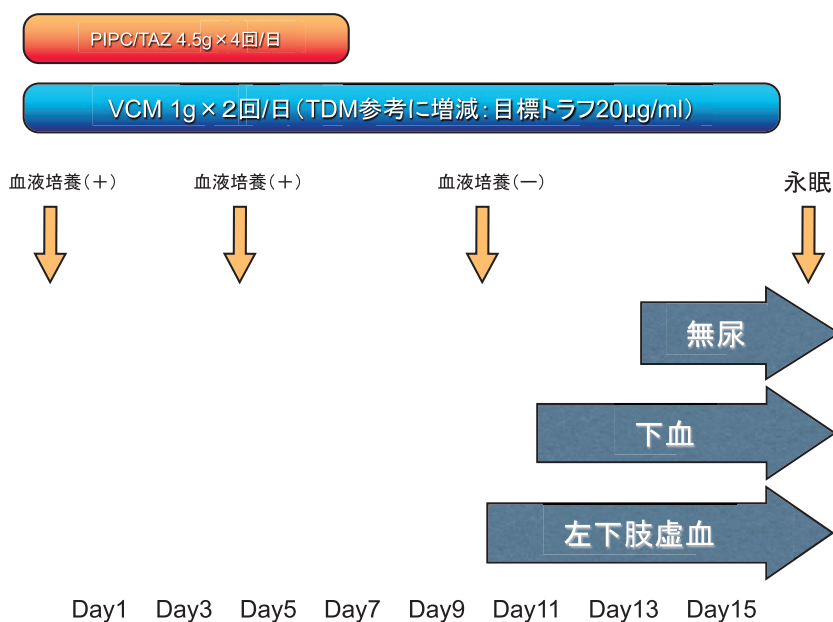


Fig. 2 臨床経過



- 感染性動脈瘤
- その他 (腎盂腎炎, 胆管炎など)

を考え, カテーテル先端培養, 経胸壁または経食道心臓エコー, 血管エコー, 胸腹部造影 CT を推奨した。

その後の経過

介入当日に行った心臓超音波検査にて, 以前には認めなかった僧帽弁逆流症と前尖, 後尖部に疣腫を認めた。血液培養検査も持続的に陽性となったため, 改変された Duke の診断基準と当てはめて感染性心内膜炎と診断。バンコマイシンとピペラシリン・タゾバクタムを継続した。

全身状態も悪かった事から, 手術適応についても検討したが, 転院には耐えられないと判断し, その

まま抗菌薬での治療を継続する事とした。

治療7日目には血液培養の結果が *Corynebacterium striatum* と判明。同時に, カテーテル先端からも同感受性の *Corynebacterium striatum* が検出された。抗菌薬をバンコマイシン単剤へ変更して治療を継続したところ, 一旦は全身状態も改善傾向となり治療10日目には血液培養も陰性化した。

しかし, 同入院10日目から左下肢の急性虚血症状が出現。11日目には下血が出現し, 急性の腸管虚血が疑われた。同時に急性腎障害を合併し無尿となり, 全身状態が急激に悪化。治療16日目に永眠された。

最終診断

#1 *Corynebacterium striatum* によるカテーテル関連血流感染症 (末梢ラインまたは CV カテー

テル由来, 感染性心内膜炎を合併

#2 感染性動脈塞栓症による急性下肢虚血, 腸管
虚血

#3 上記に伴う ARDS, DIC, 多臓器不全

“本症例の疑問点”から“研究的考察へ”

健和会大手町病院 総合診療科・感染症内科

大城 雄亮 山口 征啓

疑問点

- 血液培養から検出されるグラム陽性桿菌にはどのようなものがあるか
- 血液培養から検出されるグラム陽性桿菌のうち真の起因菌の割合
- *Corynebacterium striatum*による感染性心内膜炎の特徴（症状、リスク、予後など）
- *Corynebacterium striatum*による感染性心内膜炎の治療（2剤併用等でより改善が期待できるか、手術の必要性）
- 鼠径部からの検出菌
- 鼠径部から採取した際のコンタミネーション率
- 血液培養から検出されるグラム陽性桿菌にはどのようなものがあるか
- 血液培養から検出されるグラム陽性桿菌のうち真の起因菌の割合

グラム陽性桿菌が血液培養から検出される割合は、Weinsteinらの報告によると陽性になった血液培養のうち約9%を占める¹⁾。日本では、2012年に報告された多施設で行われた血液培養の調査研究に

おいて約5%である²⁾。我々の施設においても、血液培養からのグラム陽性桿菌は約5%検出されており、そもそも血液培養から検出される割合は少ない。

次に、血液培養から検出されたグラム陽性桿菌のうち真の起因菌の割合についてであるが、特に*Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium spp*においては、検出された菌のうちかなりの割合をコンタミネーションが占めるとの報告がある (Fig. 1)¹⁾。同様に、CDCが示している成人入院患者における抗菌薬耐性菌防止のための12のステップの中でも、真の菌血症をおこしにくい菌として、*Corynebacterium spp.*, Non-anthraxis *Bacillus spp.*, *Propionibacterium acnes*があげられており、これらはいずれもグラム陽性桿菌である³⁾。

以上の報告から、血液培養から検出されたグラム陽性桿菌は、検出された菌のうち1割弱を占めるのみで、検出された際にもコンタミネーションがかなりの割合を占めているといえるだろう。そして、検出された菌が真の起因菌である可能性をより高めるためには、コンタミネーションをおこさない血液培

Fig. 1 血液培養から検出されたグラム陽性桿菌におけるコンタミネーションの割合 (文献¹⁾を参考に作成)

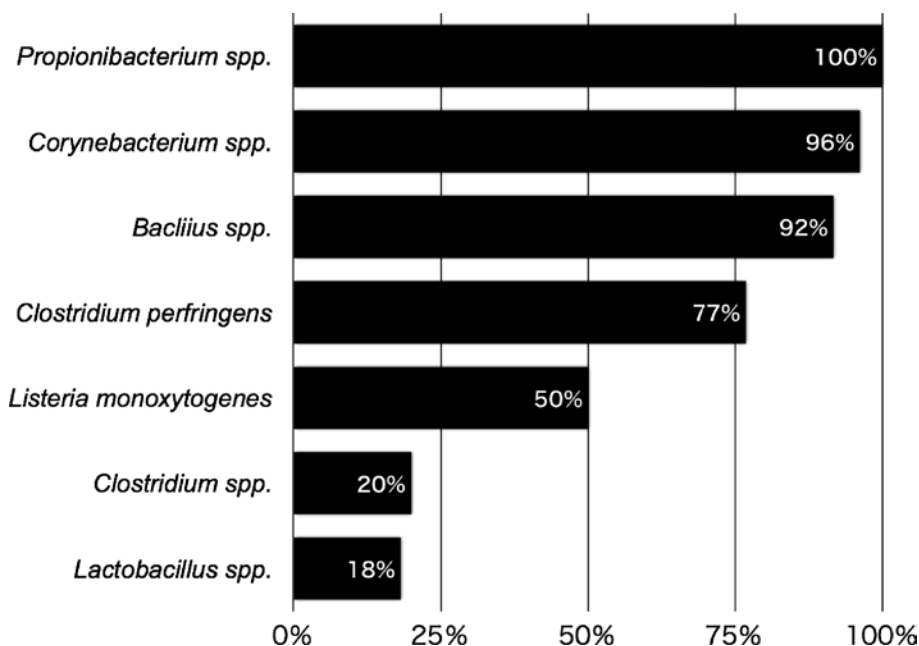


Table 1 *Corynebacterium striatum* による感染性心内膜炎の特徴 (全 26 例)
(文献¹¹⁾~³⁴⁾を参考に作成)

	症例数 (%)
年齢	24-83 歳 (中央値 69 歳)
性別	
・男性	14 例 (53.8%)
院内発症	18 例 (69.2%)
症状	
・発熱	22 例 (84.6%)
・塞栓症状 (脳梗塞, 下肢急性動脈閉塞)	9 例 (34.6%)
基礎疾患	
・弁膜症の既往またはペースメーカーの使用	8 例 (30.8%)
罹患弁	
左心系合計	22 例 (84.6%)
・僧帽弁	14 例 (53.8%)
・大動脈弁	7 例 (26.9%)
・僧帽弁 + 大動脈弁	1 例 (3.8%)
右心系合計	4 例 (15.4%)
・三尖弁	3 例 (11.5%)
・肺動脈弁	1 例 (3.8%)
治療までの経緯	
・発症～治療まで 1 週間以上	18 例 (69.2%)
・初回の血液培養をコンタミネーションと判断	5 例 (19.2%)
外科治療	
・弁置換術	9 例 (34.6%)
予後	
・死亡	6 例 (23.1%)

養採取が求められる。

• *Corynebacterium striatum* による感染性心内膜炎の特徴 (症状, リスク, 予後など)

Corynebacterium striatum は通性嫌気性菌のグラム陽性桿菌であり, 特に入院中の人の皮膚定着菌とされている。起因菌としての報告はまれであるが, デバイス感染または免疫抑制状態での感染報告が多く見られる。ペニシリン耐性が多いが他のβラクタム系抗菌薬, バンコマイシンには感受性である事が多い⁴⁾。

Corynebacterium striatum による心内膜炎については, 1990年に初めての症例が報告されている¹¹⁾。2012年10月現在の時点でPubmedを用いて*Corynebacterium striatum*, Endocarditisの用語を用いて検索できた英語の文献は21本, 22症例であり, そのほとんどが1例報告であった。そのそれぞれについて参考文献を検索したところ, さらに1例の報告が見つかった。また, 医中誌を用いて日本における報告を検索したところ, 今までで本症例と学会抄録を含めて4例の報告がなされており, 前述の英語の文献と

合わせた26例についてレビューを行った(Table 1)。

今回のレビューからは, *Corynebacterium striatum* の感染性心内膜炎の特徴として, もともと心疾患の既往が無い人でも発症すること, 症状が出てから治療が開始されるまでに時間がかかることが多いこと, 院内での発症が多いことがあげられる。また, 他の*Corynebacterium spp.*に比べて手術を要する事が多いが(34.6% vs 28%), 死亡率は低い(23.1% vs 43.5%)⁵⁾。その他の大きな特徴の一つとして, 脳梗塞や急性動脈閉塞等の塞栓症状を起こす率が34.6%と高く, これは黄色ブドウ球菌と同様である⁶⁾。

• *Corynebacterium striatum* による感染性心内膜炎の治療 (2剤併用等でより改善が期待できるか, 手術の必要性)

前述の26例において, 治療についてもレビューを行った。

まず抗菌薬治療期間については, 記載の無かった1例, 経過中に死亡した6例を除いた19例において, 4週間~12週間治療が行われていた(Fig. 2)。治療中の再燃については, 4週間治療で再燃が無い

Fig. 2 *Corynebacterium striatum* による感染性心内膜炎に対する治療期間（治療期間不明な1例，治療中に死亡した6例を除く）

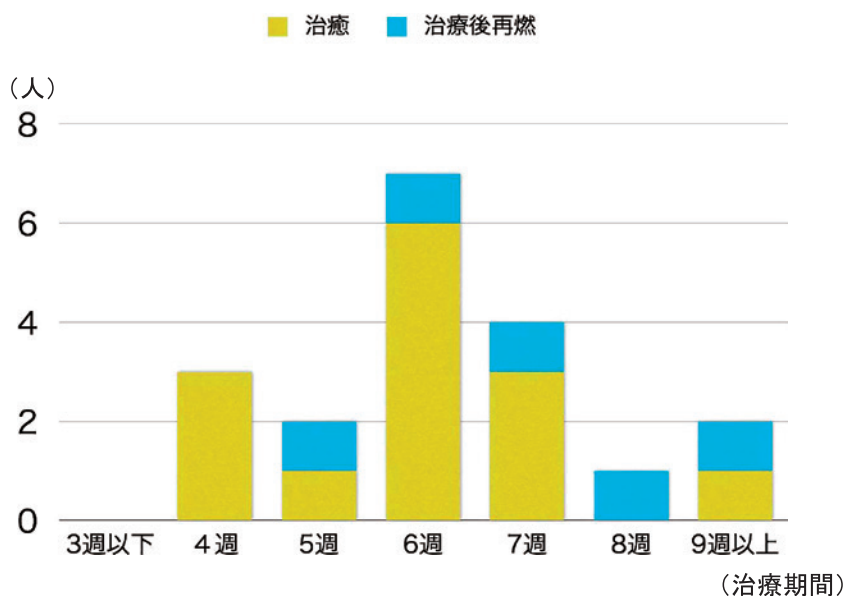
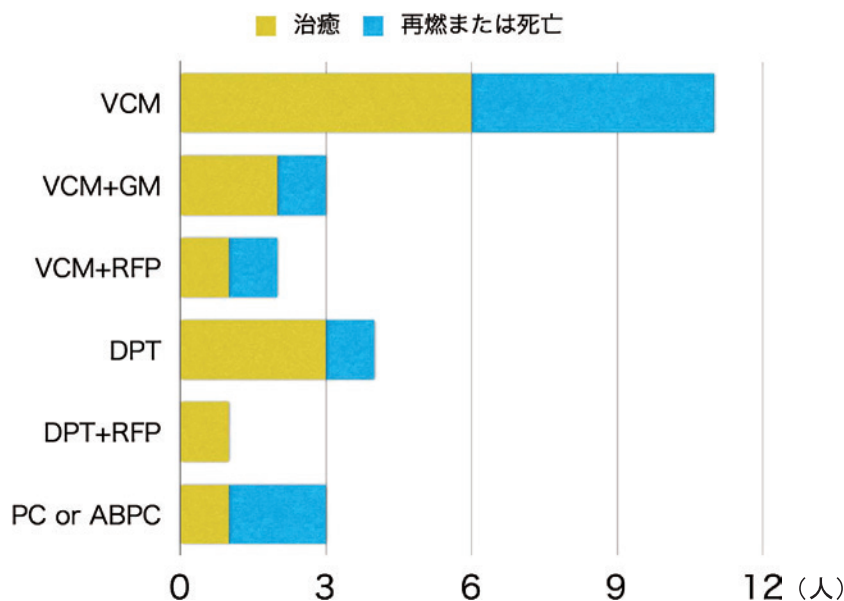


Fig. 3 *Corynebacterium striatum* による感染性心内膜炎に対する主に使用された抗菌薬別における治療効果（即日死亡1例，治療内容不明1例を除く）



略語 VCM：バンコマイシン，GM：ゲンタマイシン，RFP：リファンピシン，DPT：ダプトマイシン，PC or ABPC：ペニシリンまたはアンピシリン

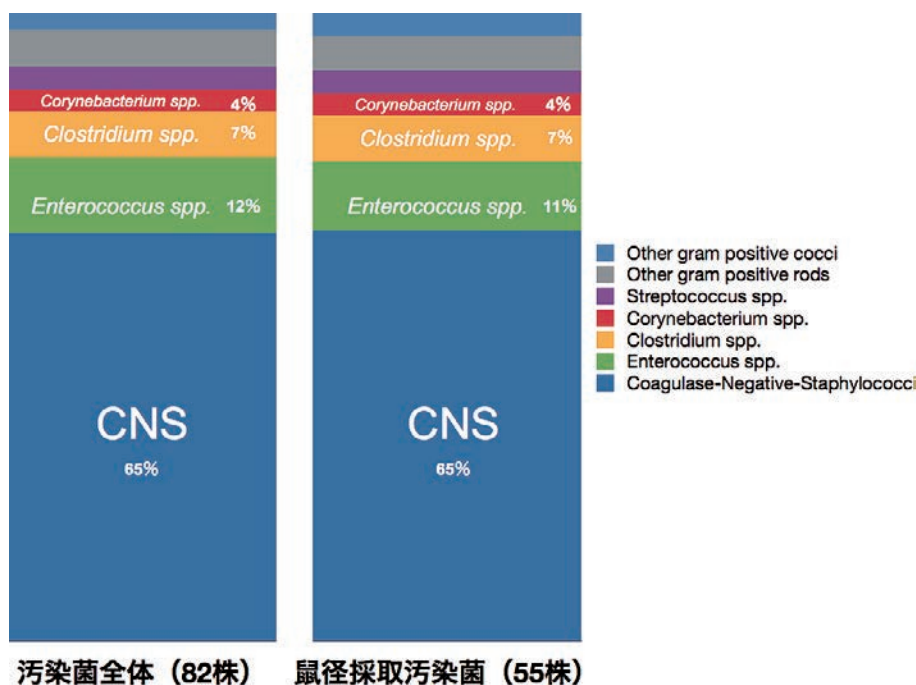
症例もあれば，9週間以上治療しても再燃した症例もみられた。

また，治療方法については，治療開始日に死亡した1例，治療内容が不明の1例を除いた24例において，治療に主に用いられた抗菌薬について検討したところ，バンコマイシンが使用された例が最も多かった (Fig. 3)。治療後の再燃や改善不良，死亡を治療失敗と定義したところ，バンコマイシンが主に

使用された11例中5例で治療失敗を認めた。他に，バンコマイシンにリファンピシンやゲンタマイシンを併用した例でもやはり治療失敗例を認めている。主にバンコマイシンでのアレルギー例などでダプトマイシンでの治療が行われているが，ダプトマイシンに対する耐性菌の出現による治療失敗例も報告されている。

以上から，現在までに最も選択された抗菌薬治療

Fig. 4 大手町病院における血液培養採取時のコンタミネーション原因菌（鼠径部とそれ以外の部位での違い）



は、バンコマイシンを用いて最短4週間行う方法であった。しかし再燃した症例（4例）では、その後にカテーテルの除去や、心臓手術を行う事でその後の治療が全例成功しており、抗菌薬の種類や投与期間よりも感染巣の除去、手術適応の判断がより重要であると考えられた。そのうえで、抗菌薬の選択については、まだ症例数も少なく最善と考えられる治療が定まっていない事をふまえて、治療反応に合わせて調整する必要があるだろう。

・鼠径部からの検出菌

ヒトの皮膚では、環境、部位によって常在菌が違ふとされる⁷⁾⁸⁾。例えば前腕部に多い常在菌はブドウ球菌であるが、鼠径部には *Corynebacterium* 属が多いなどである。そのため、鼠径部から採取した血液培養とその他の部位から採取した培養では、コンタミネーションの原因となる菌が異なると推測された。

しかし、採取部位別の汚染菌については、現在まで報告に乏しかった。当院の血液培養採取時におけるコンタミネーション原因菌のデータでは、鼠径部から採取した菌の割合は全体と比べてもほとんど差が見られず、特に腸球菌や *Corynebacterium* の割合も両者で差は認められなかった (Fig. 4)。

・鼠径部から採取した際のコンタミネーション率

鼠径部からの血液培養採取は、一般的には推奨されていない。しかし、それを裏付ける直接的なデータは見つからなかった。

血液培養採取時のコンタミネーションに関わる最も重要な因子として、採取部位の皮膚が関与しているとされているが、採取部位の皮膚の滅菌消毒を行っても、80%皮膚表面の菌にしか効果がなく、残り20%の皮膚深部にいる菌には効果がないとされている⁹⁾¹⁰⁾。

そのことが、元々菌量が多いような鼠径部を避けるようにいわれていた根拠だと思われる。

当院では、以前から医師が鼠径部から血液培養を採取する事が一般的に行われていたため、血液培養の鼠径部からの採取とその他の部位からの採取に対するコンタミネーション率の調査を行ったところ、鼠径部からの採取ではその他の部位からの採取に比べて著明に高いコンタミネーション率が認められた (18.8% vs 1.9%)。このことから、一般的にいわれている通りに鼠径部からの採取は避けるべきだろう。

文献

- 1) Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. : The clinical significance of positive blood cultures in the

- 1990s : a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis.* 1997 Apr ; 24 (4) : 584—602.
- 2) 大曲貴夫, 高倉俊二, 松村康史, 杉山知代, 竹下望, 高橋真菜美, 他 : 日本の病院における血液培養採取状況および陽性率の実態調査 パイロットスタディ. *日本臨床微生物学雑誌* (0917-5059) 2012.03 ; 22 (1) : 13—9.
 - 3) Centers for Disease Control and Prevention ; <http://www.cdc.gov/>
 - 4) Mandell : Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Churchill Livingstone, 2009.
 - 5) Belmares J, Detterline S, Pak JB, Parada JP : *Corynebacterium* endocarditis species-specific risk factors and outcomes. *BMC Infect Dis.* 2007 Feb 6 ; 7 : 4.
 - 6) Hsu RB, Lin FY : Methicillin resistance and risk factors for embolism in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Jul ; 28 (7) : 860—6. Epub 2007 May 25.
 - 7) National Human Genome Research Institute ; <http://www.genome.gov/>
 - 8) McBride ME, Duncan WC, Knox JM : The environment and the microbial ecology of human skin. *Appl Environ Microbiol.* 1977 Mar ; 33 (3) : 603—8.
 - 9) Hall KK, Lyman JA : Updated review of blood culture contamination. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006 ; 19 : 788—802.
 - 10) Selwyn S, Ellis H : Skin bacteria and skin disinfection reconsidered. *Br. Med. J. i.* : 1972 ; 136—40.
 - 11) Markowitz SM, Coudron PE : Native valve endocarditis caused by an organism resembling *Corynebacterium striatum*. *J Clin Microbiol.* 1990 Jan ; 28 (1) : 8—10.
 - 12) Rufael DW, Cohn SE : Native valve endocarditis due to *Corynebacterium striatum* : case report and review. *Clin Infect Dis.* 1994 Dec ; 19 (6) : 1054—61.
 - 13) Tattevin P, Crémieux AC, Muller-Serieys C, Carbon C : Native valve endocarditis due to *Corynebacterium striatum* : first reported case of medical treatment alone. *Clin Infect Dis.* 1996 Dec ; 23 (6) : 1330—1.
 - 14) Melero-Bascones M, Muñoz P, Rodríguez-Créixems M, Bouza E : *Corynebacterium striatum* : an undescribed agent of pacemaker-related endocarditis. *Clin Infect Dis.* 1996 Mar ; 22 (3) : 576—7.
 - 15) Juurlink DN, Borczyk A, Simor AE : Native valve endocarditis due to *Corynebacterium striatum*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996 Dec ; 15 (12) : 963—5.
 - 16) de Arriba JJ, Blanch JJ, Mateos F, Martínez-Alfaro E, Solera J : *Corynebacterium striatum* first reported case of prosthetic valve endocarditis. *J Infect.* 2002 Apr ; 44 (3) : 193.
 - 17) Knox KL, Holmes AH : Nosocomial endocarditis caused by *Corynebacterium amycolatum* and other nondiphtheriae corynebacteria. *Emerg Infect Dis.* 2002 Jan ; 8 (1) : 97—9.
 - 18) Kocazeybek B, Ozder A, Kucukoglu S, Kucukates E, Yuksel H, Olga R : Report of a case with polymicrobial endocarditis related to multiresistant strains. *Chemotherapy.* 2002 ; 48 (6) : 316—9.
 - 19) Houghton T, Kaye GC, Meigh RE : An unusual case of infective endocarditis. *Postgrad Med J.* 2002 May ; 78 (919) : 290—1.
 - 20) Shah M, Murillo JL : Successful treatment of *Corynebacterium striatum* endocarditis with daptomycin plus rifampin. *Ann Pharmacother.* 2005 Oct ; 39 (10) : 1741—4. Epub 2005 Sep 6.
 - 21) Stoddart B, Sandoe JA, Denton M : *Corynebacterium striatum* endocarditis masquerading as connective tissue disorders. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Apr ; 44 (4) : 557—8. Epub 2004 Dec 14.
 - 22) Tibrewala AV, Woods CJ, Pyrgos VJ, Ruiz ME : Native valve endocarditis caused by *C. striatum*. *Scand J Infect Dis.* 2006 ; 38 (9) : 805—7.
 - 23) Mashavi M, Soifer E, Harpaz D, Beigel Y : First report of prosthetic mitral valve endocarditis due to *Corynebacterium striatum* : Successful medical treatment. Case report and literature review. *J Infect.* 2006 May ; 52 (5) : e139—41. Epub 2005 Oct 19.
 - 24) Elshibly S, Xu J, Millar BC, Armstrong C, Moore JE : Molecular diagnosis of native mitral valve endocarditis due to *Corynebacterium striatum*. *Br J Biomed Sci.* 2006 ; 63 (4) : 181—4.
 - 25) Belmares J, Detterline S, Pak JB, Parada JP : *Corynebacterium* endocarditis species-specific risk factors and outcomes. *BMC Infect Dis.* 2007 Feb 6 ; 7 : 4.
 - 26) Marull J, Casares PA : Nosocomial valve endocarditis due to *corynebacterium striatum* : a case report. *Cases J.* 2008 Dec 12 ; 1 (1) : 388. doi : 10.1186/1757-1626-1-388.
 - 27) Bhat Y, Bal AM, Rochow S, Gould IM : An unusual case of *Corynebacterium striatum* endocarditis and a review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2008 Nov ; 12 (6) : 672—4. doi : 10.1016/j.ijid.2007.12.010. Epub 2008 Mar 17.
 - 28) Boltin D, Katzir M, Bugoslavsky V, Yalashvili I, Brosh-Nissimov T, Fried M, *et al.* : *Corynebacterium striatum*—a classic pathogen eluding diagnosis. *Eur J Intern Med.* 2009 May ; 20 (3) :

- e49—52. doi : 10.1016/j.ejim.2008.08.009. Epub 2008 Oct 5.
- 29) Oliva A, Belvisi V, Iannetta M, Andreoni C, Mascellino MT, Lichtner M, *et al.* : Pacemaker lead endocarditis due to multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* detected with sonication of the device. *J Clin Microbiol.* 2010 Dec ; 48 (12) : 4669—71. doi : 10.1128/JCM.01532-10. Epub 2010 Oct 13.
- 30) Tran TT, Jaijakul S, Lewis CT, Diaz L, Panesso D, Kaplan HB, *et al.* : Native valve endocarditis caused by *Corynebacterium striatum* with heterogeneous high-level daptomycin resistance : collateral damage from daptomycin therapy? *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Jun ; 56 (6) : 3461—4. doi : 10.1128/AAC.00046-12. Epub 2012 Mar 26.
- 31) Fernández Guerrero ML, Molins A, Rey M, Romero J, Gadea I : Multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* endocarditis successfully treated with daptomycin. *Int J Antimicrob Agents.* 2012 Oct ; 40 (4) : 373—4. doi : 10.1016/j.ijantimicag.2012.06.001. Epub 2012 Jul 18.
- 32) 直本拓己, 吉田弘之, 木下承皓, 大楠清文, 熊谷俊一 : 腎摘出後に発症, 再発が認められた *Corynebacterium striatum* による心内膜炎の1例. *感染症学雑誌* (0387-5911) 2010.05 ; 84 (3) : 377
- 33) 中岡大士, 伊藤博之, 石田正之, 古本朗嗣, 森本浩之輔, 有吉紅也 : *Corynebacterium striatum* による重症感染性心内膜炎の1例 *感染症学雑誌* (0387-5911) 2011.05 ; 85 (3) : 323—4.
- 34) 宮里明子, 大楠清文, 江崎孝行, 光武耕太郎 : 完全房室ブロックを呈し診断に至った *Corynebacterium striatum* による感染性心内膜炎の1例. *感染症学雑誌* (0387-5911) 2012.03 ; 86 (臨増) : 308.