

## 話題の感染症

***Helicobacter cinaedi* 感染症*****Helicobacter cinaedi* infections**

あら おか ひで き  
 荒 岡 秀 樹  
 Hideki ARAOKA

## I. 症例提示

50 歳代の男性。基礎疾患に 2 型糖尿病があり、他院で糖尿病性腎症のため外来血液透析を受けていた。入院 5 日前から最高 38 度台の発熱があり、経口セフェム薬（セフカペン）の投与で改善しないため、精査目的に当院へ紹介入院となった。血液培養 2 セット採取後、セフトリアキソンの投与が開始され、速やかに解熱した。血液培養は陰性であった。身体所見上は両側の大腿内側に淡い紅斑があったが、これも治療開始後速やかに改善した。その後の経過も良好であったため、抗菌薬投与は 1 週間で終了した。しかし、投与終了 3 日後に 38 度台の発熱と、身体所見上両側の大腿内側に淡い紅斑を認めた。血液培養を 2 セット採取したところ、5 日後に 2 セットからグラム陰性らせん状桿菌が検出された。検出されたグラム陰性らせん状桿菌は、後日 PCR で *Helicobacter cinaedi* と同定された。最終診断は、*H. cinaedi* による菌血症と蜂窩織炎であった。

II. *Helicobacter cinaedi* とは

本菌は 1984 年に米国において homosexual な男性の直腸から分離されたグラム陰性らせん状桿菌である<sup>1)</sup>。‘cinaedi’はラテン語で homosexual を意味する。当初は *Campylobacter* 属に、その後 *Helicobacter* 属に分類された。現在 *Helicobacter* 属は 37 菌種とされるが、新菌種が発見され増加している。*Helicobacter* 属の代表として有名な *Helicobacter pylori*

は胃在位菌種の 1 つであり、*H. cinaedi* は腸肝在位菌種の 1 つである。*H. cinaedi* 以外の腸肝在位菌種では、*Helicobacter fennelliae*、*Helicobacter hepaticus*、*Helicobacter bilis*、*Helicobacter canis* がヒトに感染を起こす菌種として知られているが、症例報告数としては *H. cinaedi* が最多である。

## III. 症例から得られる疑問点

提示した *H. cinaedi* 感染症の症例は、臨床現場でしばしば経験する特徴的な経過である。基礎疾患のある患者が蜂窩織炎を伴った *H. cinaedi* 菌血症を発症し、治療後再発する。症例から得られる疑問点として、*H. cinaedi* 感染症の疫学、患者の臨床像、患者の基礎疾患、感染経路、最適な抗菌薬選択や治療期間、再発とその危険因子・その対策を抽出し、本稿ではこれに沿って知見をまとめてみたい。

IV. *Helicobacter cinaedi* 感染症の疫学

臨床現場では、血液培養からグラム陰性らせん状桿菌が検出されることによって、本菌による感染症が認知される。しかし、グラム陰性らせん状桿菌が検出されたからといって *H. cinaedi* と断定はできない。*Campylobacter* 属菌や他の *Helicobacter* 属菌との鑑別が必要である。特に他の *Helicobacter* 属菌 (*Helicobacter fennelliae*、*Helicobacter canis* など) との鑑別は通常の生化学的性状のみでは困難であり、これらの菌もヒトに感染を起こした症例が報告されていることから、正確な菌種の同定には遺伝子検査

虎の門病院 臨床感染症科 医長\*  
 東京大学医学部附属病院 検査部\*\*  
 東京大学医学部附属病院 感染制御部\*\*  
 \*☎105-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2  
 \*\*☎113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Department of Infectious Diseases, Toranomon Hospital  
 Department of Clinical Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine,  
 The University of Tokyo  
 Department of Infection Control and Prevention, The University of Tokyo  
 (\*2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo)  
 (\*\*7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo)

が必要になる。また、質量分析法 (Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry; MALDI-TOF MS) での同定も良好なようである。

2003年に都内の13施設で前向きに6か月間調査した研究では、血液培養陽性検体の0.2%を *H. cinaedi* が占めていた<sup>2)</sup>。分離頻度は施設間によってばらつきがあり、全く分離されなかった施設や分離頻度のある程度高い施設もあることが報告されている。当院においては、2009年から2013年の4年間で血液培養陽性検体の2.2%を *H. cinaedi* が占めていた<sup>3)</sup>。

検出頻度に差がある理由は明確ではないが、いくつかの可能性が考えられる。

- ①自動血液培養システムでの検出能：本菌は現在のところ、ほとんどが BACTEC システム (Becton, Dickinson and Company) の好気ボトルからの検出報告である。その他のシステムからの報告はごく少数であり、自動血液培養システムでの検出能に差があることが考えられる。Miyakeらは、院内の血液培養システムが BacT/Alert システム (bioMérieux, Inc.) から BACTEC システムへ変わってから、他の細菌の検出頻度は大きく変化していないにもかかわらず、*H. cinaedi* の検出頻度が増加したことを報告している<sup>4)</sup>。
- ②血液培養の観察期間：当院でのデータでは、血液培養陽性までの日数は5日以内が69検体(55%)、6日以上が57検体(45%)であった(表1)<sup>3)</sup>。血液培養の観察期間はガイドラインでは5日(日本では7日間観察の施設も多いようであるが)とされており、5日で観察期間を終了すると、本菌による感染症を半数程度見逃している可能性もある<sup>3)</sup>。

表1 *Helicobacter cinaedi* が血液培養陽性になるまでに要した日数 (N=126)

血液培養陽性になるまでに要した日数(日)	Total sets N=126
2	4
3	11
4	23
5	31
6	22
7	19
8	9
9	3
10	1
11	2
12	1

- ③サブカルチャーなど検出感度を上昇させる工夫：血液培養ボトルの培養液を遠心し集菌することでグラム染色とサブカルチャーの感度を向上することが可能となる。当院では、血液培養陽性時のグラム染色で菌が確認できない場合でも、微好気培養でサブカルチャーすることで、菌の発育を確認し得た経験をしている<sup>5)</sup>。

#### ④院内感染、水平伝播の可能性

これまでも複数の院内感染、水平伝播を示唆する報告がなされている<sup>6~8)</sup>。しかしながら、市中発症の *H. cinaedi* 菌血症の報告があること<sup>9)</sup>や、同一施設内の菌株を対象に行ったパルスフィールド・ゲル電気泳動 (PFGE) 法で、複数の遺伝子型の菌が感染を起こしていることが確認できている<sup>10)</sup>ことから、全てを院内感染、水平伝播で説明することは困難と考えられる。

#### ⑤その他の要因

各病院での基礎疾患の分布などの要因も考えられる。

### V. *Helicobacter cinaedi* 感染症の臨床像

当院でのデータでは、63症例の *H. cinaedi* 菌血症症例中24症例で蜂窩織炎を認めた<sup>3)</sup>。蜂窩織炎は、境界不明瞭な淡い紅斑を示すことが多い印象を受ける。図1に画像を提示するが、別文献の画像も参照いただきたい<sup>11)</sup>。経験では大腿内側や下腿といった下肢に多いが、上肢に認めた症例もあった。蜂窩織炎以外では7症例で腸炎症状を呈していたが、27症例では発熱のみ(うち、好中球減少時の発熱が7症例)であった<sup>3)</sup>。



図1 *Helicobacter cinaedi* 蜂窩織炎、菌血症に罹患した患者の下肢病変下腿に淡い境界不明瞭の紅斑が認められた。

その他の文献報告では、稀なものとして髄膜炎、関節炎、膿胸、心内膜炎、感染性動脈瘤、嚢胞感染、羊水からの検出などの症例があり、多彩な臨床像をとりうると推定される。

以上より、発熱時の血液培養で偶発的に診断されることも多いが、特に蜂窩織炎+発熱を認める症例においては積極的な血液培養の採取を推奨したい。

当院でのデータでは、*H. cinaedi* 菌血症の30日後死亡率は6.3%と低かった。

### VI. *Helicobacter cinaedi* 感染症の基礎疾患

文献報告されている症例は何らかの免疫不全を有している患者に多い。以前はHIV陽性患者の報告が多かったが、近年はHIV陰性患者での報告も多くなされている。当院における63症例の*H. cinaedi* 菌血症症例の基礎疾患は、慢性腎臓病が21症例（うち12症例が血液透析）、固形腫瘍が19症例、血液悪性疾患が13症例、糖尿病が8症例、慢性肝炎患者が6症例、整形外科術後が3症例となっていた。基礎疾患が明らかでなかった症例はわずか1症例であった。63症例中、検査が施行された48症例全例においてHIV陰性が確認された<sup>3)</sup>。

一方、Uwaminoらは研究期間中に発症した28例の*H. cinaedi* 菌血症を後方視的に解析し、うち12例が市中発症の感染症であったと報告している<sup>9)</sup>。うち、基礎疾患の明らかでない患者が相当数含まれていることを読み取ることができ、市中へ本菌が広がっている可能性を示唆している。

### VII. 感染経路

*H. cinaedi* は糞口感染し、腸管からのbacterial translocationによって血管内に侵入し菌血症に至ると想定されていたが、これまで証明はされてこなかった。これらを示唆する報告としては、腸管に問題を有する複数の患者で*H. cinaedi* 菌血症を起こしたとするもの<sup>12)</sup>や、63例の菌血症症例で41例の便培養が採取され、うち24例において便培養陽性が確認されたとするもの<sup>3)</sup>があった。今回、私たちの研究グループは、血液培養と便培養の双方から*H. cinaedi* を検出することができた21患者について、

パルスフィールド・ゲル電気泳動(PFGE)法を用いて菌株の相同性を検討した。その結果、評価可能であった9患者18菌株の解析において、全ての患者で血液由来の*H. cinaedi* と便由来の*H. cinaedi* のPFGE型が一致していた<sup>10)</sup>。上記より、腸管からのbacterial translocationが*H. cinaedi* 菌血症の主要な感染経路であることを証明することができた。

### VIII. 最適な抗菌薬選択や治療期間

*H. cinaedi* 感染症に対する適切な治療薬と治療期間はまだ確立されていない。多くの抗菌薬に低いMIC値を示す一方、*in vitro*ではエリスロマイシンやキノロン系抗菌薬には高いMIC値を示す傾向にある<sup>13)</sup>。再発例が多いため、治療期間は2~6週間と長期を推奨しているものもあるが、これもエビデンスレベルが高いものではない。私たちは、ペニシリン系抗菌薬やカルバペネム系抗菌薬などのβラクタム系薬を治療薬として選択し、治療期間は2~4週程度としていることが多い。

### IX. 再発とその危険因子・その対策<sup>14)</sup>

私たちの研究グループは、*H. cinaedi* 菌血症168患者のデータを後方視的に解析した<sup>14)</sup>。34患者で菌血症が再発しており、100日の累積発症率は18.7%であった。

菌血症の再発の危険因子を特定するため、解析を行った。単変量解析では直近3か月以内の抗癌薬投与(hazard ratio [HR], 3.75; 95% confidence interval [CI], 1.86-7.58; P<.001)、直近1か月以内のステロイド投与(HR, 3.79; 95% CI, 1.70-8.45; P=.0011)、血液悪性腫瘍(HR, 3.18; 95% CI, 1.64-6.19; P<.001)が危険因子として抽出された。多変量解析では、抗癌薬投与(HR, 2.47; 95% CI, 1.19-5.12; P=.015)とステロイド投与(HR, 2.40; 95% CI, 1.03-5.61; P=.044)が独立した危険因子と特定された。

菌血症の発症メカニズムとして腸管からのbacterial translocationが証明されたことから選択的腸管除菌(Selective Digestive Decontamination; SDD)が菌血症再発を予防する可能性があるのではないかと考えた。168患者中、47患者がSDDを受けていた。SDDはカナマイシンを用いて行った。SDDを受けた

群は受けていない群と比較して菌血症の再発率が低かった(HR, 0.36; 95% CI, 0.13-1.00; P=.050)。よって、カナマイシンによるSDDは菌血症の再発率を低下させる有望な治療法と考えられた。今後さらなる知見の蓄積が期待される。

## 謝 辞

私たちの一連の研究遂行に際しては、多くの先生方にご協力いただいた。虎の門病院臨床感染症科米山彰子先生、東京大学感染制御部森屋恭爾先生、東京大学検査部矢富裕先生、虎の門病院臨床感染症部技師(岡田千香子技師、馬場勝技師、他)、東京大学感染制御部技師(佐藤智明技師、他)、虎の門病院臨床感染症科医師(木村宗芳先生、阿部雅広先生、小倉翔先生)、東京大学臨床研究支援センター川原拓也先生、ほか協力いただいた全ての先生に感謝の意を表す。本研究の一部は、冲中記念成人病研究所の研究助成を受けたものである。

## 文 献

- 1) Fennell CL, Totten PA, Quinn TC, et al. Characterization of Campylobacter-like organisms isolated from homosexual men. *J Infect Dis.* 1984; **149**: 58-66.
- 2) Matsumoto T, Goto M, Murakami H, et al. Multicenter study to evaluate bloodstream infection by *Helicobacter cinaedi* in Japan. *J Clin Microbiol.* 2007; **45**: 2853-2857.
- 3) Araoka H, Baba M, Kimura M, et al. Clinical characteristics of bacteremia caused by *Helicobacter cinaedi* and time required for blood cultures to become positive. *J Clin Microbiol.* 2014; **52**: 1519-1522.
- 4) Miyake N, Chong Y, Nishida R, 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**: 232-233.
- 5) 馬場勝, 荒岡秀樹, 米山彰子. *Helicobacter cinaedi*. 臨床と微生物 2013; **40** 巻増刊: 568-574.
- 6) Kitamura T, Kawamura Y, Ohkusu K, et al. *Helicobacter cinaedi* cellulitis and bacteremia in immunocompetent hosts after orthopedic surgery. *J Clin Microbiol.* 2007; **45**: 31-38.
- 7) Minauchi K, Takahashi S, Sakai T, et al. The nosocomial transmission of *Helicobacter cinaedi* infections in immunocompromised patients. *Intern Med.* 2010; **49**: 1733-1739.
- 8) Rimbara E, Mori S, Kim H, et al. *Helicobacter cinaedi* and *Helicobacter fennelliae* transmission in a hospital from 2008 to 2012. *J Clin Microbiol.* 2013; **51**: 2439-2442.
- 9) Uwamino Y, Muranaka K, Hase R, et al. Clinical features of community-acquired *Helicobacter cinaedi* bacteremia. *Helicobacter.* 2016; **21**: 24-28.
- 10) Araoka H, Baba M, Okada C, et al. First evidence of bacterial translocation from the intestinal tract as a route of *Helicobacter cinaedi* bacteremia. *Helicobacter.* 2018; **23**. doi: 10.1111/hel.12458.
- 11) 荒岡秀樹, 馬場勝, 河村好章. *Helicobacter cinaedi*による蜂窩織炎、菌血症の1例. 感染症誌. 2012; **86** (5 付録): 9-18. [http://www.kansensho.or.jp/meeting/seminar/supplement/005\\_c02.pdf](http://www.kansensho.or.jp/meeting/seminar/supplement/005_c02.pdf)
- 12) Imafuku A, Araoka H, Tanaka K, et al. *Helicobacter cinaedi* bacteremia in four renal transplant patients: clinical features and an important suggestion regarding the route of infection. *Transpl Infect Dis.* 2016; **18**: 132-136.
- 13) Kawamura Y, Tomida J, Morita Y, et al. Clinical and bacteriological characteristics of *Helicobacter cinaedi* infection. *J Infect Chemother.* 2014; **20**: 517-526.
- 14) Araoka H, Baba M, Okada C, et al. Risk factors for recurrent *Helicobacter cinaedi* bacteremia and the efficacy of selective digestive decontamination with kanamycin to prevent recurrence. *Clin Infect Dis.* 2018; **67**: 573-578.