

[症 例]

Campylobacter fetus subsp. *fetus* による慢性髄膜炎の一例戸田宏文¹⁾・佐藤かおり¹⁾・古田 格²⁾¹⁾ 近畿大学医学部附属病院中央臨床検査部²⁾ 近畿大学医学部臨床検査医学

(平成 18 年 6 月 7 日受付, 平成 18 年 9 月 13 日受理)

今回, *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* による慢性髄膜炎を経験した。本症例の髄液所見は単核細胞優位であり, 無菌性髄膜炎として治療が開始された。髄液培養 6 日目にグラム陰性らせん菌を検出したが, らせん状が不明瞭であり同定に苦慮した。最終的な同定は遺伝子学的手法にて実施した。菌検出後は cefotaxime, 次いで piperacillin が投与されたが有効でなく, meropenem に変更後, 菌は陰性化した。*C. fetus* subsp. *fetus* による髄膜炎は一般に単核細胞優位であり, 無菌性髄膜炎との鑑別のためにも迅速に分離・同定する必要があると思われた。

Key words: *Campylobacter fetus* subsp. *fetus*, chronic meningitis

序 文

Campylobacter fetus は, 本来家畜に流産などを起こす病原菌である。しかしヒトに対しても病原性を示し, 敗血症^{1), 2)}, 髄膜炎^{3)~7)} および心内膜炎^{8), 9)}などを起こすことが知られている。

今回著者らは, *C. fetus* subsp. *fetus* による慢性髄膜炎症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 43 歳, 男性

主訴: 頭痛, 発熱

既往歴: 特記事項なし

生活歴: ベットなし, 鳥類との接触歴なし

現病歴: 平成 15 年 12 月 14 日より感冒様症状, 頭痛および 39°C の発熱が出現した。12 月 16 日には吐き気が強くなったために近医を受診し, 即日入院となった。入院時, 髄膜刺激症状が著明であり, 髄液検査において細胞数 2,896/3/mm³ (単核細胞 44%, 多核細胞 56%) と細胞数の増多を認めた。細菌培養は, 一般細菌, 抗酸菌ともに陰性であった。piperacillin (PIPC), cefotiam (CTM) (用法・用量は不明) が 5 日間投与され, 1 週間で症状が改善した。以後発熱・頭

痛も自制内となり, 12 月 30 日退院となった。退院後 3 カ月にわたって髄液所見の経過観察を行ったが細胞数の低下を認めず, 発熱はないものの軽度の頭痛が持続したため, 精査・加療目的で当院神経内科に紹介となった。

臨床経過 (Fig. 1): 平成 16 年 3 月 22 日に当院神経内科外来を受診した。血液検査において白血球数 9,500/μl と軽度の増加を認めたが, CRP は陰性であった。3 月 31 日入院時, 髄膜刺激症状は認められなかったが, 髄液検査において, 細胞数 343/3/mm³ (単核細胞 94.8%, 多核細胞 5.2%) (Table 1) と単核細胞の増多を認めた。発症時より解熱鎮痛消炎剤を内服していたために, 薬剤誘発性の無菌性髄膜炎と考えられた。解熱鎮痛消炎剤の内服が中止され, 4 月 4 日には頭痛は消失した。入院時に採取された髄液の細菌培養から, 4 月 6 日にグラム陰性らせん菌 (主治医には, らせん状が明瞭でなかったためグラム陰性桿菌と報告) が検出されたが, 解熱鎮痛消炎剤中止による臨床症状の改善が認められたため, 分離菌はコンタミネーションと判断された。4 月 9 日に 2 回目の髄液検査が行われたが, 若干の髄液所見の改善が認められ, 臨床症状も改善していたために, 4 月 11 日に退院となった。2 回目に採取された髄液の細菌培養から, 4 月 12 日にグラム陰性らせん菌が検出された。

退院後, 再度頭痛が出現し, 4 月 24 日に再入院となった。再入院後は, 2 回にわたる菌分離の報告を受けて, cefotaxime (CTX) 4 g/day を 2 週間, PIPC 2

著者連絡先: (〒589-8511) 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

近畿大学医学部附属病院中央臨床検査部

戸田宏文

TEL: 072-366-0221 (内線 2193)

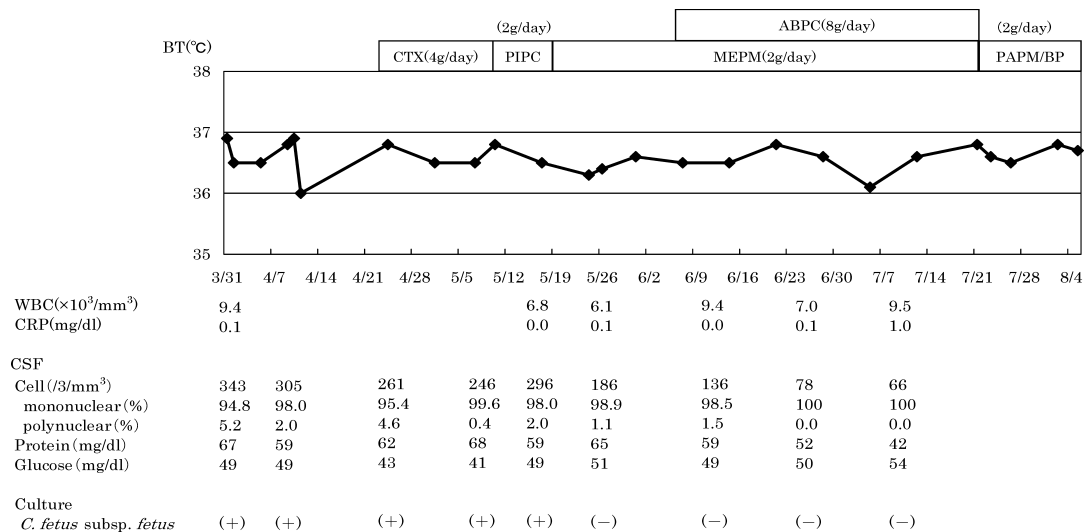


Fig. 1. Clinical course.

CTX, cefotaxime; PIPC, piperacillin; MEPM, meropenem; ABPC, ampicillin; PAMP/BP, panipenem/betamipron

Table 1. Laboratory examination

Biochemical test			Cerebrospinal fluid		
Na	140	mEq/l	Cell count	343	$/3/\text{mm}^3$
K	4.3	mEq/l	Mononuclear	5.2	%
Cl	101	mEq/l	Polynuclear	94.8	%
Ca	9.7	mg/dl	Glu	49	mg/dl
Cre	0.7	mg/dl	TP	67	mg/dl
Glu	82	mg/dl	Cl	122.0	mEq/l
TP	7.3	g/dl			
Alb	4.4	g/dl			
ALP	290	IU/l	Complete blood count		
GOT	21	IU/l	WBC	9.4	$\times 10^3/\mu\text{l}$
GPT	24	IU/l	RBC	4.59	$\times 10^6/\mu\text{l}$
LDH	130	IU/l	HGB	14.3	g/dl
CK	41	IU/l	HCT	43.4	%
CRP	0.1	mg/dl	PLT	29.9	$\times 10^4/\mu\text{l}$

g/day を1週間投与されたが、その後髄液から3回にわたってグラム陰性らせん菌が分離された。その後抗菌薬が meropenem (MEPM) 2g/day に変更され、変更後7日目の髄液培養で菌の陰性化を認めた。以後、髄液細胞数の低下を確認し、平成16年8月5日に退院となった。

細菌学的検査

入院時の髄液のグラム染色では、単核細胞を多く認めたが菌は確認できなかった。培養6日目に GAM 半

流動培地（日水製薬）の上層部に菌の発育を認め、グラム染色にて細長く一部がらせん状に湾曲したグラム陰性桿菌を確認した (Fig. 2)。羊血液寒天培地（日水製薬）、チョコレート寒天培地（日本ピオメリュー）に行ったサブカルチャーでは、炭酸ガス培養で3~4日目に直径1.0~1.5mm大の黄白色S型コロニーを形成した (Fig. 3)。分離菌はグラム陰性らせん菌でオキシダーゼ産生、カタラーゼ産生であり、*Campylobacter* spp. を疑って同定を行った。生化学的性状 (Table 2) では、*C. fetus* subsp. *fetus* と思われたが、確認のた

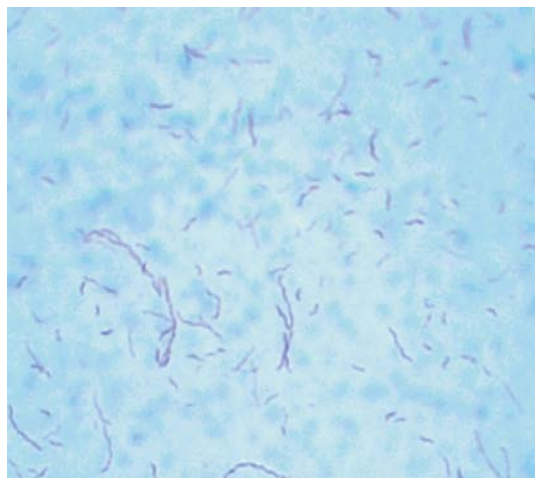


Fig. 2. Gram-negative spiral rods were isolated from GAM semisolid medium.

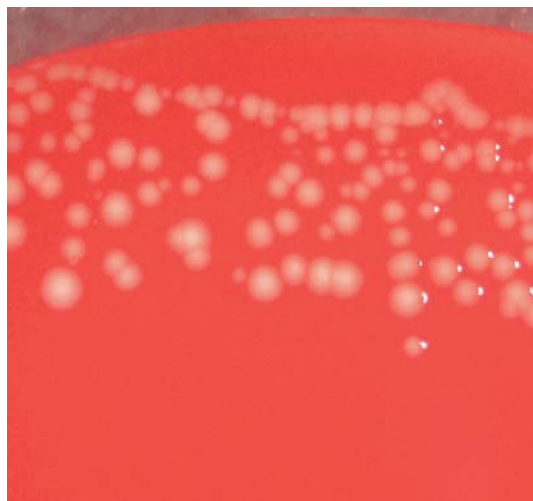


Fig. 3. Colonies of *C. fetus* subsp. *fetus* on 5% sheep blood agar (cultured for 3 days).

Table 2. Biochemical characteristic of isolated strain

Oxidase	+	Growth at:	
Catalase	+	25°C	+
Hippurate hydrolysis	—	37°C	+
Urease	—	42°C	+
Nitrate reduction	+		
H ₂ S, lead acetate strip method	+	Inhibited by:	
Growth in presence of:		Nalidixic acid (30 µg/disk)	+
1% Glycine	+	Cephalothin (30 µg/disk)	—
3.5% NaCl	—		

めに遺伝子学的同定を試みた。16S rDNA 塩基配列では *C. fetus* となり、さらに PCR 法による亜種同定により *C. fetus* subsp. *fetus* と同定された。薬剤感受性試験は、ディスク拡散法で実施し、後日 Etest (アスカ純薬) を用いて minimum inhibitory concentration (MIC) 値を測定した。両法ともに 5% 羊脱繊維素血加 Mueller-Hinton 寒天培地 (日本ベクトン・ディッキンソン) を使用し、35°C、微好気条件下で 48 時間培養後に結果を判定した。薬剤感受性試験の結果は (Table 3) に示した。

考 察

Campylobacter spp. は微好気性のグラム陰性らせん菌である。本属はウシ、ヒツジ、ブタ、ニワトリなどの家畜の腸管内に保菌されていることがあり、汚染された食肉や飲料水などを介して経口感染する人畜共

通感染症である¹⁰⁾。ヒトにおける腸管感染症の原因菌としては *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* および *Campylobacter lari* などが知られ、腸管外感染症としては *C. fetus* が知られている。

C. fetus 感染症としては敗血症^{1), 2)}、髄膜炎^{3)~7)}、心内膜炎^{8), 9)}、膿瘍¹¹⁾ などの報告例があり、多彩な臨床症状を示すことが特徴的である。発症要因には糖尿病、アルコール中毒および悪性腫瘍などによる宿主免疫能の低下や生肉・生肝などの摂取が大きく関与することが報告されている¹⁰⁾。新生児例では母体による生肝の摂取が原因となり、髄膜炎を発症した症例も報告されている¹²⁾。

C. fetus は化膿性髄膜炎の起炎菌としてはまれであり、髄液検査所見は単核細胞優位の細胞増多を示し、髄液糖も低下しないことがあるなど一般的な化膿性髄膜炎と異なる所見を示すことが多い¹⁰⁾。本症例におい

Table 3. Susceptibility of *C. fetus* subsp. *fetus* against antibiotics

Antibiotics	Disk diffusion method	Etest
	Diameter (mm)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
Ampicillin	33	1.0
Piperacillin	13	>256
Cefotaxime	33	>32 [†]
		8.0 [‡]
Imipenem	58	0.032
Meropenem	55	0.016
Erythromycin	37	0.5

[†] CTX(32); range: 0.002–32 $\mu\text{g/ml}$

[‡] CTX(256); range: 0.016–256 $\mu\text{g/ml}$

ても単核細胞優位であり、髄液糖の低下も認められなかったため、薬剤誘発性の無菌性髄膜炎として治療が開始された。

C. fetus 髄膜炎の早期診断には、髄液のグラム染色でグラム陰性らせん菌の確認、あるいは分離培養による菌の検出が必要である。本症例では髄液の直接グラム染色で菌を確認することができず、培養 6 日目になって GAM 半流動培地の異常な濁りに気づき、グラム染色を実施して菌の存在を確認した。その際、菌体は伸長し典型的ならせん状を示さず、主治医にはグラム陰性桿菌である旨を報告したために、臨床症状の改善と相まってコンタミネーションと判断される結果となった。2 回目の検出時には、初回の菌発育を受け、注意深く観察を行ったために早期に菌を検出することが可能であった。*Campylobacter* spp. の GAM 半流動培地での発育は、液面下にわずかに濁る程度であり、注意深く観察するとともにサブカルチャーの際にはグラム染色も実施することが早期検出に重要であると思われた。同定検査の際には、発育温度試験において 42°C に発育を認め、一般的な *C. fetus* の性状と乖離が認められ、同定に苦慮した。最終的な同定は 16S rDNA 塩基配列および PCR 法による亜種同定法にて実施した。近年、42°C に発育可能な非典型的な *C. fetus* の報告^{13), 14)} が散見されているため、同定検査の際には他の性状を加味して総合的に菌種同定を行う必要があると思われた。

C. fetus の薬剤感受性検査は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) により規定されておらず、ブレイクポイントも設定されていない。一般の微生物検査室では、ディスク拡散法あるいは Etest

により薬剤感受性検査を実施し、CLSI により規定された Enterobacteriaceae などの判定基準を用いて S, I, R を決定し、参考値として報告しているのが現状と思われる。本症例では、当初当検査室で菌種ごとに設定している感受性検査用薬剤セットに含まれる ABPC, CTX, IPM および EM の測定を行った。今回、臨床側とのコミュニケーションが十分ではなく、PIPC, MEPM に関しては、投与薬変更の情報を得てから測定した。そのため耐性であった PIPC を 1 週間にわたり使用される結果となった。薬剤感受性成績において、CTX は Etest の MIC 値とディスク拡散法の阻止円径に乖離する成績が得られた。CTX の Etest は測定上限が 32 $\mu\text{g/ml}$ のストリップ（以下、CTX (32)）にて MIC 値を測定し、>32 $\mu\text{g/ml}$ と高い MIC 値を示した。そこで、Etest の測定上限が 256 $\mu\text{g/ml}$ のストリップ（以下、CTX(256)）にて再測定すると、8.0 $\mu\text{g/ml}$ となり、MIC 値と阻止円径の矛盾は解消したが、CTX(32) の MIC 値と少なくとも 3 管の差が生じた。Tremblay ら¹⁵⁾ は、*C. fetus* に関して、寒天平板希釈法、Etest およびディスク拡散法の 3 法の感受性成績を比較している。CTX の上記 3 法の感受性率は、それぞれ 90%、0% および 84% であり、Etest は、他の 2 法と明らかな乖離を認めたと報告している。Etest は、発育要求性の厳しい菌種に対して MIC 値測定を可能にした濃度勾配ストリップであるが、*Campylobacter* spp. に関しては、培地・培養条件などのさらなる検討が必要であると思われた。

C. fetus 髄膜炎の治療は、近年強い抗菌力を有し、髄液移行性の優れたカルバペネム系抗菌薬を第一選択薬とする傾向がある¹⁰⁾。本症例では、再入院後 CTX、

次いで PIPC が投与されたが、細胞数の減少、菌陰性を認めず、有効ではなかったと思われた。MEPM に変更後、菌は陰性化した。細胞数の減少を認めず、ABPC が併用された。PIPC に関しては MIC 値から臨床効果は期待できないと思われたが、CTX に関しては上記に示したディスク拡散法および Etest CTX (256) の成績から本分離菌には有効と思われたが、臨床効果は得られなかった。そこで CTX と MEPM について第一相試験による健康人における抗菌剤単回投与時の用量別時間的血液中濃度推移成績と小松ら¹⁶⁾が算出した pharmacokinetics parameter を用いて Time above MIC (%) (以下、TAM) を求めた。CTX (4 g, 分 2, MIC 値 8.0 µg/ml) の TAM (%) は 20.1, MEPM (2 g, 分 4, MIC 値 0.016 µg/ml) の TAM (%) は 163.0 であった。一般に投与間隔の 40% 以上の TAM が得られた場合に有効性が保証されるとされている¹⁷⁾。本症例における CTX の用法用量では、TAM (%) ≥ 40 を大きく下回り、臨床効果が得られなかった一つの要因と思われた。また、添付文書によると CTX の難治性および重症感染症例の用法用量は、1日 4 g まで増量し、2~4 回に分割投与とされている。そこで CTX (4 g, 分 4, MIC 値 8.0 µg/ml) の TAM (%) を算出すると 35.3 であり、TAM (%) ≥ 40 を下回っていた。*C. fetus* 髄膜炎を CTX で治療する際に、添付文書どおりの用法用量では臨床効果が期待できない可能性が示唆された。

今回、筆者らは *C. fetus* subsp. *fetus* による慢性髄膜炎を経験した。本症例での分離菌は、42°C に発育可能であり、一般的な性状と乖離が認められた。本菌による髄膜炎の髄液所見は単核細胞優位のことが多く、無菌性髄膜炎との鑑別のためにも迅速に分離、同定する必要があったと思われた。

本論文の要旨は第 44 回近畿医学検査学会にて発表した。

謝辞 16S rDNA 塩基配列解析および PCR 法による亜種同定を実施していただいた国立感染症研究所細菌第一部の和田昭仁先生、また診療経過についてご教示していただいた近畿大学医学部の神経内科 高田和男先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 小崎真規子, 村瀬 忠, 朴 戴源, 青木 誠, 他. 1999. 原発性マクログロブリン血症に発症した *Campylobacter fetus* による菌血症の 1 例. 感染症誌 73: 86-89.
- 2) 齋藤淑子, 内藤俊夫, 久木野純子, 奥村 徹, 他. 2004. 摂食障害による超低体重の女性に発症した *Campylobacter fetus* 敗血症の 1 例. 感染症誌 78: 70-75.
- 3) 花井直子, 小田原弘明, 増田剛太, 矢野雄三, 他. 1984. *Campylobacter fetus* による髄膜炎の 1 例. 感染症誌 58: 441-446.
- 4) 飯田 夕, 須永匡彦, 前原敬悟, 岡本緩子, 他. 1986. *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* による髄膜炎の 2 例. 感染症誌 60: 271-276.
- 5) 佐藤由樹, 好永順二, 佐々木高伸, 中村 靖, 他. 1994. *Campylobacter fetus* 髄膜炎の 1 成人例. 広島医学 47: 1561-1564.
- 6) 大塚寛子, 阿南 太, 梅野美一, 織部元廣. 2002. *Campylobacter fetus* 髄膜炎の 1 成人例. 内科 90: 780-782.
- 7) 矢部博樹, 新里偉咲, 中治佳代子, 柳原千枝, 他. 2000. 免疫抑制療法中に *Campylobacter fetus* 髄膜炎を合併しガンマグロブリン大量療法が著効した特発性血小板減少性紫斑病の 1 例. 医学と薬学 44: 975-978.
- 8) 齋藤聖子, 神田順二, 橋本 享, 田中 計, 他. 1999. *Campylobacter fetus* による三尖弁感染性心内膜炎の 1 例. 心臓 31: 111-116.
- 9) 芥川 修, 田中健二郎, 阿部泰士, 宮島 誠, 他. 2001. *Campylobacter fetus* による大動脈弁感染性心内膜炎の 1 例. 日内誌 90: 136-138.
- 10) 好永順二. 1990. カンピロバクター. 日本臨牀別冊神経症候群 I: 588-590.
- 11) カレド・レシャード, 北野司久, 池 修, 相原政典. 1981. 胸郭成形術後 *Campylobacter fetus* により発生した胸壁膿瘍の 1 症例. 日胸臨 40: 944-949.
- 12) 中島やよひ, 岩間 直, 島 義雄, 与田仁志, 他. 1996. *Campylobacter fetus* subspecies *fetus* による新生児髄膜炎の 2 例. 日生児誌 32: 242-247.
- 13) G. M. Anstead, J. H. Jorgensen, F. E. Craig, M. J. Blaser, et al. 2001. Thermophilic multidrug-resistant *Campylobacter fetus* infection with hypersplenism and histiocytic phagocytosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Clin. Infect. Dis. 32: 295-296.
- 14) 櫻山誠也. 2002. *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* を検出した壊死性筋膜炎の 1 症例. 日本臨床微生物学雑誌 12: 28-32.
- 15) Tremblay, C., C. Gaudreau. 1998. Antimicrobial susceptibility testing of 59 strains of *Campylobacter fetus* subsp. *fetus*. Antimicrob. Agents Chemother. 42: 1847-1849.
- 16) 小松 方, 中村彰宏, 相原雅典, 島川宏一, 他. 2003. Pharmacokinetics/pharmacodynamics parameter 算出プログラムの開発と, MIC 値を活用した新しい感染症治療ガイドライン作成の試み—特に time above the MIC によって評価される抗菌薬を対象に一. Jpn. J. Antibiot. 56: 697-703.

- 17) Craig, W. A., 1998. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin. Infect. Dis. 26: 1-10.

A Case of the Chronic Meningitis Due to *Campylobacter fetus* subsp. *fetus*

Hirofumi Toda,¹⁾ Kaori Satoh,¹⁾ Itaru Furuta²⁾

¹⁾ Department of Clinical Laboratory, Kinki University Hospital

²⁾ Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Kinki University

We experienced the chronic meningitis caused by *Campylobacter fetus* subsp. *fetus*. The cerebrospinal fluid showed monocytic pleocytosis, and *C. fetus* subsp. *fetus* was detected by the culture. The isolated strain didn't show indistinct spiral, and was identified as *C. fetus* subsp. *fetus* by 16S rDNA sequencing. Treatment by cefotaxime and piperacillin was ineffective, but that by meropenem was effective. Our meningitis case caused by *C. fetus* subsp. *fetus* presented high level monocytic pleocytosis in cerebrospinal fluid. So it is necessary to detect and promptly identify the causative agent for discriminating between septic and aseptic meningitis.