

## [原 著]

血液培養検査で繰り返し *Rhodococcus equi* を分離した 1 症例太田博美<sup>1)</sup>・藤原弘光<sup>1)</sup>・田仲祐子<sup>1)</sup>・谷本綾子<sup>1)</sup>堀井俊伸<sup>2)</sup>・上山潤一<sup>3)</sup>・岡崎俊朗<sup>1)</sup><sup>1)</sup> 鳥取大学医学部附属病院検査部<sup>2)</sup> 鳥取大学医学部附属病院感染制御部<sup>3)</sup> 鳥取大学医学部附属病院小児科

(平成 21 年 1 月 19 日受付, 平成 21 年 12 月 16 日受理)

血液培養検査より繰り返し *Rhodococcus equi* を分離した 1 症例を経験した。症例は 7 歳男児, 2006 年 4 月腹部腫瘤精査目的で当院に入院となり, 病理学的検査で Wilms 腫瘍と診断された。同時に肺などに転移が認められ, 化学療法が施行された。2007 年 3 月血液培養検査によりグラム陽性菌が検出された。血液培養ボトルからのグラム染色像は桿菌であったが, 分離培養後の羊血液寒天培地上のコロニーでは球菌様の形態を示した。グラム染色像の形態に多様性が見られ, 同定に苦慮したため外部機関に検査を依頼し *R. equi* と同定された。本菌はペネム系抗菌薬療法開始後も発熱時などに実施された血液培養検査から 2008 年 1 月まで繰り返し分離された。その後ペネム系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬との併用療法で血液培養から本菌は分離されなかった。抗菌薬療法を的確に進めるためには, 特に自施設で検査が困難な場合は, 積極的に外部機関に依頼することで, 確実に菌の同定を行う必要があると考える。また, 本症例は起炎菌同定に基づいた抗菌薬療法構築の重要性を再認識させるものであった。

**Key words:** *Rhodococcus equi*, 血液培養検査, 血流感染症

## 序 文

*Rhodococcus equi* は豚や馬などの家畜の飼育環境土壌に生息している細菌で, 1~3 ヶ月齢の仔馬においては致死率の高い化膿性肺疾患の原因菌である<sup>1)</sup>。近年ヒトにおいても本菌による感染症が報告されており, その病態は膿瘍や腔形成を伴う肺炎などの呼吸器疾患, 特に免疫抑制患者においては菌血症のほか頸部リンパ節炎, 腹膜炎, 心内膜炎などである<sup>2,3)</sup>。今回, われわれは血液培養検査で繰り返し *R. equi* を分離した症例を経験したので報告する。

## I. 症 例

症例: 7 歳, 男児

主訴: 嘔吐, 発熱

既往歴・家族歴: 特記事項なし

現病歴: 2006 年 4 月, 嘔吐, 発熱で近医を受診し, 腹部腫瘤が指摘されたため, 当院小児科に精査目的で入院となった。入院後腫瘍内出血を認め, 腹部腫瘤および左腎摘出術を施行した。摘出組織の病理学的検査で Wilms 腫瘍 (nephroblastic type, Stage IV) と診断された。同時に肺ならびに肝転移が認められたため, Wilms 腫瘍の治療プロトコルを変更して根治を目的に 2006 年 12 月までに 5 コールの化学療法, 2007 年 1 月には放射線照射治療を施行していた。2007 年 3 月 2 日に一時退院したものの, 発熱のため 5 日に再入院となった。7 日朝から 39℃台の発熱を認め, 静脈血培養検査を 1 セット実施した。翌日血液培養が陽性になり, グラム陽性菌が検出された。

3 月 7 日の血液生化学検査所見 (表 1) では, WBC  $0.8 \times 10^3/\mu\text{l}$ , RBC  $2.56 \times 10^6/\mu\text{l}$ , PLT  $21 \times 10^3/\mu\text{l}$  と低値, CRP 0.63 mg/dl とやや高値を示した。

抗菌薬療法としては, 3 月 7 日より piperacillin (PIPC, 1 g を 1 日 2 回) を投与していたが, グラム染色の結果から肺炎球菌の可能性も考えられるとの翌日

著者連絡先: (〒683-8504) 鳥取県米子市西町 36-1  
鳥取大学医学部附属病院検査部  
太田博美  
TEL: 0859-38-6825  
FAX: 0859-38-6820  
E-mail: ohtah-ttr@umin.ac.jp

の検査室からのコメントにより、meropenem (MEPM, 0.5 g を 1 日 4 回) に変更した。抗菌薬感受性検査の結果から MEPM に感性を示していたため、投与を継続した。抗菌薬療法により解熱を認めたことから、3 月 15 日で抗菌薬の投与を終了した。

経過: 3 月 18 日に 40°C 台の発熱, CRP の上昇を認めたため, MEPM の投与を開始した。このときに実施された血液培養検査で前回と同様の菌が検出された。

表 1. 3 月 7 日再入院後発熱時, 生化学・血液一般検査結果

生化学		血液一般	
項目	結果	項目	結果
Na	135 mEq/L	WBC	0.8×10 <sup>3</sup> /μl
K	3.8 mEq/L	RBC	2.56×10 <sup>6</sup> /μl
Cl	103 mEq/L	Hgb	8.5 g/dl
BUN	10 mg/dl	PLT	21×10 <sup>3</sup> /μl
Crea	0.49 mg/dl	Segment	65%
AST	28 IU/L	Band	1%
ALT	27 IU/L	Lymph	21%
LDH	234 IU/L	Mono	11%
CRP	0.63 mg/dl	Eosino	2%
		Baso	0%

抗菌薬投与により菌は消失し, 症状の改善を認めた。3 月末の胸部 CT 検査で, 腫瘍の胸膜への多発播種, 左肺に肺炎を疑う無気肺の所見が認められた。転移に対する放射線照射治療への抵抗性, 骨髄抑制, 肝・腎障害などがあり手術適応とはならなかった。6 月 12 日から biapenem (BIPM, 200 mg を 1 日 3 回) と erithromycin (EM, 200 mg を 1 日 3 回) との併用に変更した。初回の 2007 年 3 月 7 日から 2008 年 1 月 5 日までの間に血液培養検査を 49 回実施し, *R. equi* が計 19 回分離された。1 月 5 日に提出された血液培養検査が陽性になったのを最後に本菌は検出されていない。患者は胸膜多発播種, 肺転移の再発を認め, 化学療法が再開されたが 2008 年 8 月永眠された。

## II. 細菌学的検査

血液培養検査は Bact/alert 3D 微生物培養検査システム (シスメックス株式会社) を使用し, 専用培養ボトルの小児用 PF ボトルで行った。3 月 8 日に陽性となった培養液のグラム染色 (B&M 法) ではグラム陽性桿菌を認めた (図 1)。分離用培地は 5% 羊血液寒天培地 (日水製薬) を使用し, 5% 炭酸ガス環境下で培養した。18 時間培養では 1~2 mm の透明なムコイド状

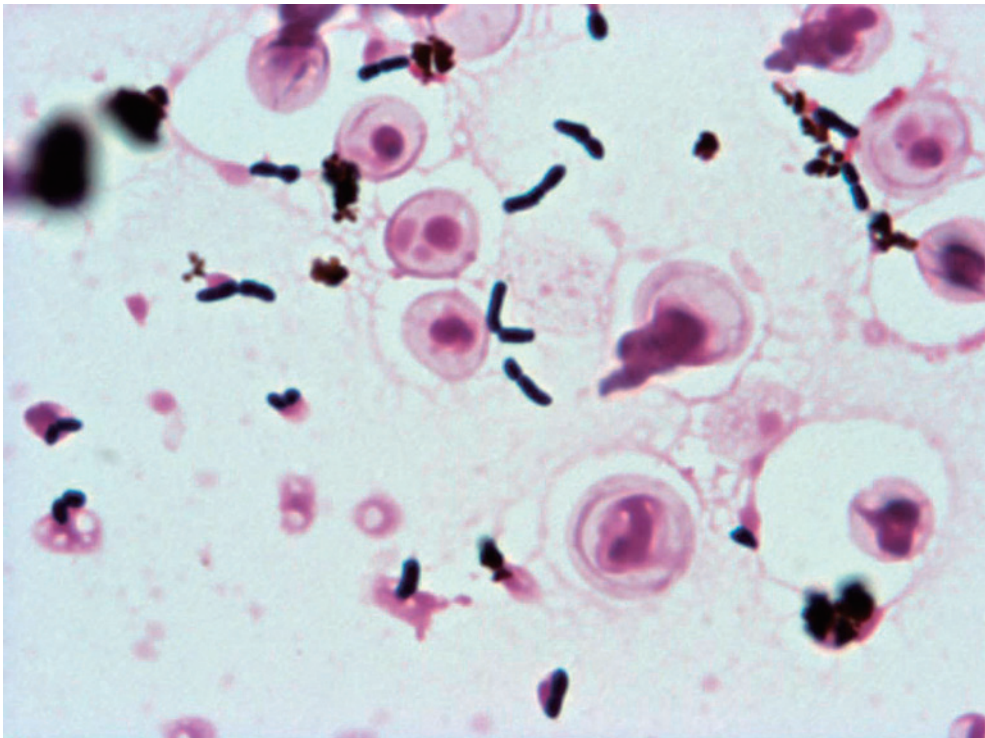


図 1. 血液培養ボトルのグラム染色像 (B&M 法 1,000 倍)

コロニーの発育を認め、48時間培養では2~4mmのピンク色に着色したコロニーを認めた(図2)。コロニーは無臭で、溶血は認められなかった。発育したコロニーのグラム染色像はグラム陽性球菌様の形態を示

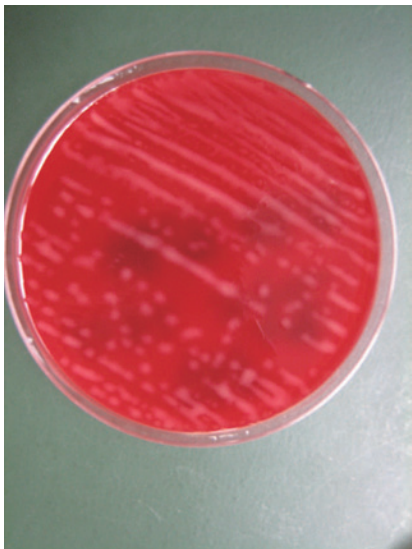


図2. 48時間培養後の羊血液寒天培地上のコロニー

し(図3)、オキシダーゼ試験は陰性、カタラーゼ試験は陽性であった。菌種の同定および抗菌薬感受性検査をミロクメディカルラボラトリーに委託し、16S rRNA 遺伝子解析から *R. equi* との相同性が有意に高く、BBL Crystal GP (日本ベクトンディッキンソン株式会社) においても confidence value: 99.3% で *R. equi* と同定された。最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration; MIC) の測定は Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 勧告法に準拠し、微量液体希釈法で行った。栄研ドライプレートによる薬剤感受性検査の結果はセフェム系薬には耐性を示したが、カルバペネム系薬、マクロライド系薬には感性であった(表2)。われわれも抗菌薬感受性検査を微量液体希釈法 (MF3J: シーメンスメディカルヘルスケア・ダイアグノスティックス社) で行ったが、同様の結果を得た。

### III. 考 察

*R. equi* は仔馬の呼吸器感染症の起原因菌として1923年スウェーデンの Magnusson により旧学名 *Corynebacterium equi* として初めて記載された<sup>4)</sup>。本菌は好気性の細胞内寄生菌で顕微鏡所見ではコリネバクテリ

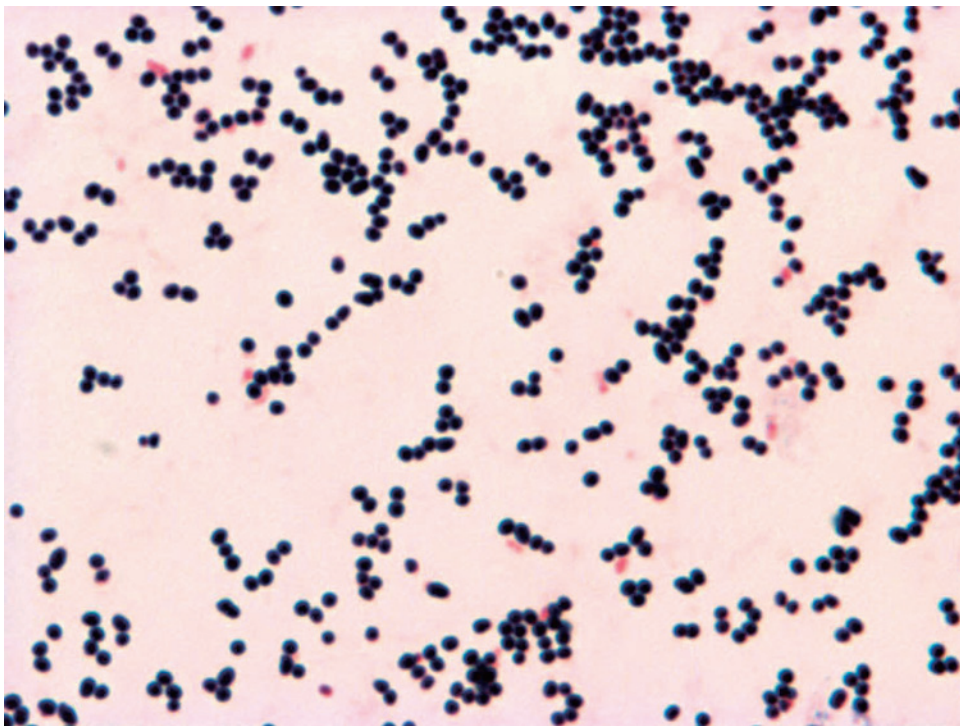


図3. 48時間培養後の羊血液寒天培地に発育した菌のグラム染色像 (B&M法 1,000倍)

表 2. 薬剤感受性検査結果（微量液体希釈法：栄研ドライプレート）

抗菌薬	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	抗菌薬	MI ( $\mu\text{g/ml}$ )
Penicillin	4	Clavulanic acid/amoxicillin	4/2
Ampicillin	$\geq 8$	Cefozopran	$\geq 2$
Cefaclor	$\geq 4$	Sulbactam/cefoperazone	$\geq 2/2$
Cefazolin	$\geq 4$	Imipenem/cilastatin	$\leq 0.12$
Cefotiam	$\geq 4$	Panipenem	$\leq 0.12$
Cefmetazole	$\geq 4$	Meropenem	$\leq 0.12$
Flomoxef	$\geq 4$	Levofloxacin	$\leq 2$
Cefdinir	$\leq 0.25$	Sulfamethoxazole/trimethoprim	$\geq 76/4$
Cefditoren	$\geq 2$	Erythromycin	0.5
Cefotaxime	$\geq 2$	Clarithromycin	$\leq 0.25$
Ceftriaxon	$\geq 2$	Clindamycin	$\geq 1$
Cefepime	$\geq 2$	Minocycline	$\leq 2$
Fosfomycin	$\geq 32$	Vancomycin	$\leq 0.5$

ウム属との区別が困難であるが、生化学的に硝酸塩、アルカリフォスファターゼ、 $\alpha$ -グルコシダーゼが陽性という点で本菌の同定が可能となる<sup>5)</sup>。通常健康人からは分離されることはなく、免疫抑制状態の患者における日和見感染症として本菌による感染症の報告がある<sup>2)</sup>。近年では HIV 感染症の増加に伴い、AIDS 患者における新たな日和見感染症として報告され、日本においては 2003 年に HIV 感染者の *R. equi* による肺化膿症の報告がある<sup>3)</sup>。臨床症状は発熱、咳嗽、喀痰、全身倦怠感などが見られ、胸部 X 線像ではしばしば空洞性病変を呈し、肺結核等との鑑別が重要になる。予後は不良で HIV 非感染患者では死亡率 20%、HIV 感染患者で 54.5%との報告もある<sup>6)</sup>。厚生労働省エイズ動向委員会の平成 19 年（2007 年）エイズ発生動向によると、2007 年度の HIV 感染者の報告数は 1,082 人、AIDS 患者は 418 件と年々増加傾向にある<sup>7)</sup>。よって今後、本邦においても日和見感染症としての *R. equi* 感染症例が増加してくるものと推測する。

今回の症例では Wilms 腫瘍の治療のために化学療法および放射線療法を施行中であり、易感染性状態であったため血流感染症を発症したものと考えられる。この患者の居住地、現病歴などからも仔馬等の家畜との接触はなかった。胸部 CT 検査などから腫瘍の肺への転移が確認されていた。*R. equi* 感染による肺膿瘍の併発の可能性も疑われたが、患者は原疾患の終末期の状態であったことから手術による生検などの侵襲性

の高い検査は行わなかった。また、血液培養検査で繰り返し *R. equi* が検出されていた間も中心静脈カテーテルを留置していたが必要時にはカテーテル交換をしていた。本菌による感染巣の有無や侵入経路等については患者の死亡後の剖検を行っていないので不明である。

*R. equi* 感染症の治療では、カルバペネム系薬、アミノグリコシド系薬、キノロン系薬、EM、rifampicin (RFP) などが選択薬となり、易感染性者では併用療法が勧められている<sup>8)</sup>。*R. equi* 30 株のうち RFP に軽度ないし高度耐性株が 4 株存在したとの報告<sup>9)</sup>があるように、抗菌薬耐性株が存在するため、抗菌薬感受性を確認して治療を進める必要がある。今回の症例では MEPM に感性があったため、MEPM による抗菌薬療法を開始した。

血液培養検査で同じ菌が連続して検出された際には感染巣の把握が重要である。通常は同じ時期に感染が疑われる部位の培養検査が検査室に提出され、同様の菌が検出されればその部位が感染源と特定される。しかし、臨床所見や画像検査所見などから感染が疑われるにもかかわらず、血液培養検査以外の検査が実施されなかった場合、検査室から積極的に担当医に喀痰や尿、糞便、膿・創部浸出液などの感染兆候が見られる部位に関する検体の培養検査の実施を依頼すべきであると考ええる。当院では、感染制御部で血液培養検査陽性患者に対する診断・治療についても定期的にカンファレンスを開催して、選択抗菌薬・抗真菌薬、投与量、必要な追加検査などの検討を行っている。その際の検出患者や検出菌などの情報は検査室から提供しているが、情報提供以外の面においても協力していくことが必要であると考えている。

今回の症例では、当初われわれは、培養液のグラム染色所見がグラム陽性桿菌であり、推測していた肺炎球菌ではなかったため汚染菌ではないかと考えていた。しかし、頻回に実施した血液培養検査で同様の菌が繰り返し検出されたため、汚染菌ではなく起因菌であると判断した。菌の同定にあたっては培養液と培地に発育した菌のグラム染色での形態に違いがあったこと、コロニーが発育の遅いピンク色のムコイドコロニーであったこと、今までにこのような菌に遭遇したことがなかったため同定キットを用いての同定結果に不安があったこと、適切な抗菌薬療法を進めるうえで菌種の同定が必要であることなどから、感染制御部医師に相談し、本菌の同定を進めるうえで遺伝子学的解析も実施することにした。16S rRNA 遺伝子解析の結果と生化学的性状の特徴から総合的に判断して *R.*

*equi* と同定した。血液培養から本菌が分離されるたびに感染制御部カンファレンスで抗菌薬の選択、抗菌薬投与のタイミング等について討議され、BIPM と EM の併用療法に変更した結果、菌の消失を認めた。

臨床材料から分離される大半の菌は自施設で同定することができるが、まれに同定困難な菌に遭遇することがある。このような場合、同定方法の一つである 16S rRNA 遺伝子の解析は有用な検査方法である。しかし、自施設で実施できる施設は限られるため、必要に応じて実施可能な外部機関に依頼するとともに、このような菌を分離した際に確実に同定検査を行い、検査室のデータベースとして残しておくことが重要であると考えられる。

#### IV. ま と め

われわれは血液培養検査で繰り返し *R. equi* を分離した症例を経験した。今後 HIV 感染者ならびに AIDS 患者の増加、悪性腫瘍の化学療法等による易感染性患者が増加し、これらの日和見感染症の一つとして *R. equi* 感染症の増加が危惧される。

**謝 辞** 今回、16S rRNA 遺伝子の解析等においてご協力いただきましたミロクメディカルラボラトリーの野竹重幸先生、古平善也先生に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) 高井伸二. 1996. *Rhodococcus equi* 研究の現状と

新展開. 日本細菌学雑誌 51(2): 485-496.

- 2) Prescott, J. F. 1991. *Rhodococcus equi*: An animal and human pathogen. Clin. Microbiol. 4: 20-34.
- 3) Y. Mizumo, F. Sato, M. Sakamoto, et al. 2005. VanB-positive *Rhodococcus equi* infection in an HIV-infected patient in Japan. J. Infect. Chemother. 11: 37-40.
- 4) Magnusson, H. 1923. Spezifische Infektioese Pneumonie beim Fohlen. Ein Neuer Eitererreger beim Pferd. Arch. Wiss. Prakt. Tierheilkd. 50: 22-37.
- 5) 麻生憲史. 2004. *Rhodococcus equi*, 検査と技術. 医学書院 6: 551-553.
- 6) Harvey, R. L., J. C. Sunstrum. 1991. *Rhodococcus equi* infection in patients with and without human immunodeficiency virus infection. Rev Infect Dis. 13: 139-145.
- 7) 厚生労働省エイズ動向委員会ホームページ [http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/mhw\\_survey.htm](http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/mhw_survey.htm)
- 8) Weinstok, D. M., A. E. Brown. 2002. *Rhodococcus equi*: An emerging pathogen. Clin. Infect. Dis. 34: 1379-1385.
- 9) Asoh, N., H. Wanatabe, M. Fines-Guyon, et al. 2003. Emergence of rifampin-resistant *Rhodococcus equi* with several types of mutations in the *rpoB* gene among AIDS patients in northern Thailand. J. Clin. Microbiol. 41: 2337-2340.

A Case of *Rhodococcus equi* Isolation Repetitively from the Blood Culture

Hiromi Ota,<sup>1)</sup> Hiromitsu Fujiwara,<sup>1)</sup> Yuko Tanaka,<sup>1)</sup> Ayako Tanimoto,<sup>1)</sup>  
Toshinobu Horii,<sup>2)</sup> Jyunichi Ueyama,<sup>3)</sup> Toshiro Okazaki<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Clinical Laboratory Medicine, Tottori University Hospital

<sup>2)</sup> Department of Infection Control and Prevention, Tottori University Hospital

<sup>3)</sup> Pediatrics, Tottori University Hospital

The case, 7 year-old children, was hospitalized for purposes of scrutinizing the abdominal mass in April 2006. Wilms'tumor was diagnosed by the pathological examination. The tumors were metastasized to some organs including the lungs, and the patient initiated chemotherapy. In March 2007, the blood culture test detected Gram-positive bacteria. The morphology of the bacteria with gram staining looked bacillar in the blood culture bottle, while the bacteria showed a coccoid form following the subculture with sheep blood agar media. Since these varieties of the bacterial morphology with the gram staining made the identification of bacteria difficult, we asked the external institution to identify the bacteria. Successfully the bacteria were identified as *R. equi* by the genetic testing. Although the bacteria were detected at the occasional fever of the patient after the initiation of antibiotic therapy, the bacteria were no longer detected after January 2008. Carbapenems and macrolides were administered to the patient, the bacteria were not detected at the blood culture. In case of the difficult identification of the bacteria by own institution, it is indispensable to request the identification of bacteria, to the external institutions, so that patients receive treatment with the appropriate antibiotics. Thus, this case makes us realize the significance of appropriate antibiotic therapy based on the identification of the pathogenic bacteria, again.