Ⓒ日本臨床微生物学会 2016

[症 例 報 告]

Raoultella ornithinolytica による菌血症を伴った憩室炎を発症した1症例

宇野俊介[1)]・馳　亮太[1)]・橋本幸平[2)]・戸口明宏[2)]・大塚喜人[2)]・細川直登[1)]
[1)] 亀田総合病院感染症科
[2)] 亀田総合病院臨床検査部

（平成27年8月7日受付，平成27年11月27日受理）

Raoultella ornithinolytica は，ヒスタミンを産生しScombroid中毒（サバ中毒）を起こす菌として知られるが，ヒトでの菌血症の報告は少ない。今回我々は憩室炎に伴う *R. ornithinolytica* 菌血症の症例を経験した。本態性血小板血症を基礎疾患に持つ88才の男性が倦怠感および血便を主訴に受診した。CTの所見から憩室炎の診断で入院し，ampicillin/sulbactamで14日間の治療を行い治癒した。入院時に採取した血液培養が陽性となり，生化学的性状では *Klebsiella ornithinolytica* と同定された。16S rRNAシークエンス解析では *R. ornithinolytica* と *Enterobacter aerogenes* のどちらにも99%の相同性があり，遺伝子検査のみでは同定が困難であった。*R. ornithinolytica* 菌血症はこれまでに報告例が少なく，憩室炎の原因菌としての報告はない。また非担癌患者における発症の背景，予後などは分かっておらず，今後の症例の蓄積が望まれる。

Key words: *Raoultella ornithinolytica*，*Klebsiella ornithinolytica*，16S rRNA，MALDI-TOF

序　　文

Raoultella ornithinolytica は，以前は *Klebsiella oxytoca* の類縁菌と考えられていたが，生化学的性状から ornithine-positive *K. oxytoca* として1989年に *Klebsiella ornithinolytica* に分類された[1)]。さらに遺伝子学的な相違から2001年に *R. ornithinolytica* に再分類された[2)]。

R. ornithinolytica は以前からヒスタミンを産生しscombroid中毒（サバ中毒）を引き起こす細菌として知られており[3)]，ヒトにおける *R. ornithinolytica* 菌血症が証明された報告例は少ない。その報告例の多くは担癌患者であり，感染巣は胆道系が多いと報告されているが[4)5)]，非担癌患者にどのような感染症を引き起こし得るのかについてはわかっていない。

著者連絡先：（〒296-8602）千葉県鴨川市東町929番
亀田総合病院感染症科
宇野俊介
TEL: 04-7092-2211
FAX: 04-7099-1285
E-mail: uno.shunsuke@kameda.jp

今回我々は非担癌患者において憩室炎に伴う *R. ornithinolytica* 菌血症を発症し，生化学的性状および16S rRNAシークエンス解析で同定した1例を経験したので報告する。

症　　例

患者：88歳男性

現病歴：基礎疾患に本態性血小板血症，高血圧症がありハイドロキシウレア500 mg/日，アスピリン100 mg/日，アムロジピン2.5 mg/日を内服していた。入院3日前からの倦怠感および入院日より生じた血便を主訴に当院を受診した。身体所見では右下腹部に圧痛を認め，腹部CTで上行結腸に複数の憩室と壁肥厚，周囲脂肪織濃度上昇を認めた。憩室炎とそれに伴う憩室出血の診断で入院した。

既往歴：虫垂炎（30歳代：手術），鼠径ヘルニア（50歳代），憩室炎（81，82歳）

家族歴：特記事項無し

生活歴：飲酒なし，喫煙15本/日×40年，入院前の魚の生食歴なし

入院時の内服薬：ハイドロキシウレア500 mg，アスピリン100 mg，アムロジピン2.5 mg

Fig 1.　Abdominal contrast-enhanced CT, revealing diverticulitis on the ascending colon (arrow head)

現症：意識清明，血圧 110/72 mmHg，脈拍 98/分，呼吸数 26/分，SpO2 95％（室内気），体温 37.9℃，皮疹なし，眼球結膜貧血なし，黄染なし，頸部リンパ節触知せず，呼吸音：清，心音：整，第 3 肋間胸骨左縁に収縮期雑音（Levine III/VI），腹部：平坦軟，蠕動音減弱，右下腹部に圧痛あり，腫瘤触知せず，Murphy 徴候なし，肋骨脊柱角叩打痛なし，四肢浮腫なし，前立腺圧痛なし，肛門周囲圧痛なし，直腸診で赤～黒色便あり

入院時血液検査所見：WBC 12,700/μL（好中球 90.4%，リンパ球 5.4%），Hb 11.2 g/dL，MCV 106.7 fL，plt 482,000 /μL，TP 6.4 g/dL，Alb 3.4 g/dL，AST 17 IU/L，ALT 10 IU/L，LD 15 IU/L，ALP 228 IU/L，γGTP 31 IU/L，T-Bil 0.7 mg/dL，CK 26 IU/L

入院時尿検査所見：pH 5.0，WBC＜1/HPF

胸部 X 線写真：特記所見なし。

臨床経過：入院時の腹部・骨盤部造影 CT（Fig. 1）は憩室炎に合致する所見で，下血の症状があることから憩室出血を伴っていると考えられた。撮像範囲内に明らかな腫瘍性病変やリンパ節腫脹は指摘できなかった。禁食とし，ampicillin/sulbactam（SBT/ABPC）3 g 8 時間毎で治療を開始し，発熱と血便は徐々に改善した。入院 2 日目になって，入院日に採取した血液培養 2 セット中 1 セットが陽性となり，グラム陰性桿菌が検出された。

MicroScan WalkAway 96 SI（ベックマン・コールター）での自動分析では，99.37％ の確率で *K. ornithinolytica* と同定された（バイオタイプ：77755370）。得られた生化学的性状の結果を Table 1 に示す。同定結果の確認のため，得られたコロニーを用いて 16S rRNA のシークエンス 解析を行った。約 1500 塩基を対象として解析し，シークエンス結果を BLAST データベース（National Center for Biotechnology Information 提供）と照合したところ，99.60-99.73% で *R. ornithinolytica* と，99.33% で *Enterobacter aerogenes* と一致した。EzTaxon server2.1[6]（EzBioCloud 提供）と照合したところ, 100% で *R. ornithinolytica* と, 99.33% で *E. aerogenes* と一致した。オルニチン，インドール陽性であり，生化学的性状と合わせて，*R. ornithinolytica* と同定した。また，本症例において検出された株を後日 MALDI-TOF MS（matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry）（MALDI Biotyper,ブルカー・ダルトニクス）を使用して同定を試みたところ，同定スコア 2.485 で *R. ornithinolytica* という結果であった。

ドライプレート‘栄研’（栄研化学）を用いた感受性検査では SBT/ABPC に感受性であり，SBT/ABPC で計 14 日間治療した。薬剤感受性試験の結果を Table 2 に示す。MIC カテゴリーは CLSI（Clinical and Laboratory Standards Institute）M100-S25 を用いて判定した。

入院 15 日目に大腸内視鏡検査を行い，多数の大腸憩室を認めたが，腫瘍性病変や出血は明らかではなかった。第 18 病日に退院し，その後 1 年の観察期間中に再発の徴候を認めなかった。

考　察

R. ornithinolytica はヒスタミンを産生し scombroid 中毒（サバ中毒）を起こす菌として知られている[3]。また魚の腸管やダニ, 河川の水からも検出されるが[7]，ヒトでの感染例は少数しか報告されていない。今回我々は，基礎疾患として本態性血小板血症のある患者において，憩室炎に伴う菌血症の症例を経験した。また 16S rRNA 解析では *R. ornithinolytica* および *E. aerogenes* と相同性が高く，遺伝子検査のみでは細菌の同定ができなかった。そのため，生化学的性状の結果と合わせて *R. ornithinolytica* と同定した。

Pubmed を用いて検索を行ったところ，*R. ornithinolytica* による菌血症はこれまでに 27 例が報告されている。Haruki らの報告では 11 例中 5 例[4)8)]，Chun らの報告では 16 例中 15 例が担癌患者[5]であった。また感染巣は胆道系が多いと報告されている[4)5)8)]が，他には急性腸炎[7]や尿路感染症[4)5)]，カテーテル関連血流感染症[5]，腹膜炎[5]の報告がある。しかしこれまでに憩室炎の報告はなく，本症例が初めての報告である。

R. ornithinolytica 菌血症患者の予後については，Haruki らは感受性のある薬剤を使用した場合に良好であると報告している[4]が，Chun らは薬剤感受性が

Table 1. Biochemical characteristics (compared with previous reports on *R. ornithinolytica*[1], *K. oxytoca* and *E. aerogenes*[11])

	Isolated strain	*R. ornithinolytica*	*K. oxytoca*	*E. aerogenes*
Indole production	+	+	+	−
Voges-Proskauer	+	+	+	+
Urea hydrolysis	+	+	+	−
Lysine decarboxylase	+	+	+	+
Arginine dihydrolase	−	−	−	−
Ornithine decarboxylase	+	+	−	+
Malonate utilization	+	+	+	+
Esculin hydrolysis	+	+	+	+
Acid-production from				
Glucose	+	+	+	+
Inositol	+	+	+	+
Sucrose	+	+	+	+
L-arabinose	+	+	+	+
Solbitol	+	+	+	+
L-rhamnose	+	+	+	+

Table 2. Antimicrobial-susceptibility of the isolated strain

Antibiotics	MIC (μg/mL)	MIC categories
ampicillin	>16	R
piperacillin	≦2	S
cefazolin	≦1	S
ceftriaxone	≦1	S
cefepime	≦1	S
imipenem	≦0.5	S
piperacillin/tazobactam	≦2	S
amikacin	≦1	S
ciprofloxacin	≦0.12	S

R: Resistant, S: Susceptible

良好であったにもかかわらず16例中septic shockを伴った7例が死亡したと報告している[5]。本症例ではSBT/ABPCに感受性があり，14日間の治療を行い治癒し，その後1年の観察期間中に再発の徴候を認めなかった。

*R. ornithinolytica*の同定は難しく，Parkらは，VITEK 2を用いた場合には正確に同定されるが，MicroScan Neg Combo 32 panel（Dade Behring）もしくはAPI 20Eキット（bioMérieux）を用いた場合では誤って*K. oxytoca*と同定される可能性があると報告している[9]。VITEK 2で検査されているL-Arabitol，β-N-Acetylglucosaminidase，D-Tagatose，β-N-Acetylgalactosaminidase，ornithine decarboxylaseの5項目が*R. ornithinolytica*と*K. oxytoca*の同定に有用である。しかし，MicroScan Neg Combo 32 panelもしくはAPI 20Eキットでは両者を鑑別できる検査がornithineの1項目しかなく，ここで偽陰性となってしまうと*R. ornithinolytica*を*K. oxytoca*と誤同定する原因となる。我々は今回得られたコロニーから16S rRNAシークエンス解析を行ったが，*R. ornithinolytica*とともに*E. aerogenes*とも相同性が高く，遺伝子検査のみでは*R. ornithinolytica*と確定することができなかった。また，本症例において検出された株をMALDI-TOF MSを使用して同定を試みたところ，同定スコア2.485で*R. ornithinolytica*という結果であった。MALDI-TOF MSを用いて*R. ornithinolytica*と同定した8例を16S rRNAシークエンス解析で検証した研究[10]では，3例が*K. oxytoca*と，2例が*Raoultella planticola*と同定され，*R. ornithinolytica*と一致したのは3例のみと報告されていた。当時のMALDI-TOF MSのライブラリでは*R. ornithinolytica*を正確に同定することは難しかった可能性がある。

今回の結果を踏まえると，*R. ornithinolytica*の同定は，生化学的性状を利用して行うのが現時点で最も信頼性の高い方法であると考えられる。VITEK2が利用可能な施設では，VITEK2を用いて同定を行うことができる。しかしMicroScanやAPI 20Eキットなどを使用する場合には，*K. oxytoca*と誤同定される可能性がある。そのため，それらを使用して*K. oxytoca*

と同定した場合で，16S rRNS シークエンス解析やMALDI-TOF MS を使用できないときには，確認培地を使用して ornithine 脱炭酸反応を再確認することで誤同定を回避できる可能性がある。

今回我々は，憩室炎による *R. ornithinolytica* 菌血症の症例を経験し，生化学的性状と 16S rRNA シークエンス解析の結果を合わせて同定を行った。*R. ornithinolytica* は同定が困難であり，誤同定もしくは過少報告されている可能性がある。さらに非担癌患者における患者背景や予後など明らかにされていない部分も多い。今後は *R. ornithinolytica* が *K. oxytoca* と誤って報告されている可能性を認識し，正確に同定された症例の臨床情報を蓄積していくことで，*R. ornithinolytica* の微生物学的・臨床的特徴を明らかにしていく必要がある。

利益相反：申告すべき利益相反なし

文　献

1）Sakazaki, R., Y. Kosako, E. Yoshizaki. 1989. *Klebsiella ornithinolytica* sp. nov., formerly known as ornithine-positive *Klebsiella oxytoca*. Current Microbiology 18 (4): 201-206.

2）Drancourt, M, C Bollet, A Carta, et al. 2001. Phylogenetic analyses of *Klebsiella* species delineate *Klebsiella* and *Raoultella* gen. nov., with description of *Raoultella ornithinolytica* comb. nov., *Raoultella terrigena* comb. nov. and *Raoultella planticola* comb. nov. Int J Syst Evol Microbiol 51 (Pt 3): 925-932.

3）Kanki, M, T Yoda, T Tsukamoto, et al. 2002. *Klebsiella pneumoniae* produces no histamine: *Raoultella planticola* and *Raoultella ornithinolytica* strains are histamine producers. Appl Environ Microbiol 68 (7): 3462-3466.

4）Haruki, Y, H Hagiya, A Sakuma, et al. 2014. Clinical characteristics of *Raoultella ornithinolytica* bacteremia: a case series and literature review. J Infect Chemother 20 (9): 589-591.

5）Chun, S, JW Yun, HJ Huh, et al. 2015. Clinical characteristics of *Raoultella ornithinolytica* bacteremia. Infection 43 (1): 59-64.

6）Kim, OS, YJ Cho, K Lee, et al. 2012. Introducing EzTaxon-e: a prokaryotic 16S rRNA gene sequence database with phylotypes that represent uncultured species. Int J Syst Evol Microbiol 62 (Pt 3): 716-721.

7）Morais, VP, MT Daporta, AF Bao, et al. 2009. Enteric fever-like syndrome caused by *Raoultella ornithinolytica* (*Klebsiella ornithinolytica*). J Clin Microbiol 47 (3): 868-869.

8）Hadano, Y, M Tsukahara, K Ito, et al. 2012. *Raoultella ornithinolytica* bacteremia in cancer patients: report of three cases. Intern Med 51 (22): 3193-3195.

9）Park, JS, KH Hong, HJ Lee, et al. 2011. Evaluation of three phenotypic identification systems for clinical isolates of *Raoultella ornithinolytica*. J Med Microbiol 60 (Pt 4): 492-499.

10）de Jong, E, AS de Jong, N Smidts-van den Berg, et al. 2013. Differentiation of *Raoultella ornithinolytica/planticola* and *Klebsiella oxytoca* clinical isolates by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. Diagn Microbiol Infect Dis 75 (4): 431-433.

11）Farmer, JJ 3rd, BR Davis, FW Hickman-Brenner, et al. 1985. Biochemical identification of new species and biogroups of Enterobacteriaceae isolated from clinical specimens. J Clin Microbiol 21 (1): 46-76.

A case of diverticulitis with bacteremia caused by *Raoultella ornithinolytica*

Shunsuke Uno[1], Ryota Hase[1], Kohei Hashimoto[2], Akihiro Toguchi[2],
Yoshihito Otsuka[2], Naoto Hosokawa[1]
[1] Department of Infectious Diseases, Kameda Medical Center
[2] Department of Laboratry Medicine, Kameda Medical Center

Raoultella ornithinolytica formerly known as *Klebsiella ornithinolytica* has been isolated from the guts of fish or ticks and from estuarine water, and has been shown to produce histamine that contributes to fish poisoning. However, human infections caused by *R. ornithinolytica* have not been reported frequently. Here we report the first case of diverticulitis with bacteremia caused by *R. ornithinolytica*. An 88-year-old male presented to the emergency department with general malaise and hematochezia. He was diagnosed with diverticulitis using abdominal computed tomography. Gram-negative rods were isolated from the blood culture and confirmed as *R. ornithinolytica* using MicroScan WalkAway 96 SI (Beckman Coulter) and 16S rRNA gene sequence analysis. According to previous reports, conventional phenotypic identification systems may misidentify this organism. In addition, both 16S rRNA gene sequence analysis and matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) do not always provide an accurate confirmation of this organism. Therefore, *R. ornithinolytica* cases may have been underreported. We conclude that it is important to identify *R. ornithinolytica* accurately and accumulate more cases to elucidate its clinical characteristics.