

[原 著]

*Peptoniphilus harei* 菌血症 7 例の臨床的特徴

清水彰彦<sup>1)</sup>・鈴木大介<sup>1)</sup>・橋本幸平<sup>2)</sup>・山田 智<sup>2)</sup>

戸口明宏<sup>2)</sup>・大塚喜人<sup>2)</sup>・細川直登<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 亀田総合病院感染症科

<sup>2)</sup> 亀田総合病院臨床検査部

(平成 29 年 11 月 17 日受付, 平成 30 年 6 月 20 日受理)

*Peptoniphilus harei* は、ヒトの皮膚・膣・腸管に常在する偏性嫌気性グラム陽性球菌である。ヒトへの感染の症例のまとまった報告は少ない。当院で経験した *P. harei* 菌血症の臨床的特徴を検討した。2005 年 6 月から 2016 年 5 月に血液培養から *P. harei* が検出された症例を対象とした。患者背景, 推定される感染巣, 治療内容・期間, 30 日死亡等を後方視的に検討した。対象症例は 7 例 (女性 6 例), 年齢中央値は 71 歳 (30-92 歳) であった。併存疾患は, 婦人科疾患 (前期破水・子宮筋腫・子宮体癌・卵巣癌) 4 例, 腎泌尿器疾患 (尿管結石・前立腺癌) 3 例であった。推定される感染巣は, 子宮内膜炎 3 例, 腎盂腎炎 3 例, 腫瘍関連腹腔内感染 1 例であった。治療期間の中央値は 14 日間 (7-23 日間) で, 30 日死亡は無かった。*P. harei* 菌血症は, 女性に多く, 全症例に泌尿生殖器の併存疾患があった。推定される感染巣は, 併存疾患に関連した泌尿生殖器であった。解剖学的異常により生じた嫌気的な閉鎖環境で, 病原性を示すと示唆された。*P. harei* は, 培養・同定が難しく, 16S ribosomal RNA 塩基配列による同定には時間を要していたが, 質量分析器により迅速に同定できるようになった。これまで, 本菌による感染の頻度は過小評価されてきた可能性がある。質量分析器の普及により, 今後報告が増える可能性がある。

**Key words:** *Peptoniphilus harei*, 嫌気性菌, 菌血症, 血液培養, MALDI-TOF MS

序 文

*Peptoniphilus harei* は, 1997 年に *Peptostreptococcus harei* として Murdoch らが報告<sup>1)</sup>した偏性嫌気性グラム陽性球菌であり, 2001 年に, 16S rRNA 遺伝子配列に基づく遺伝学的分類法により, *Peptostreptococcus* 属から *Peptoniphilus* 属に変更された<sup>2)</sup>。ヒトの皮膚・膣・腸管の常在菌として検出される。まとまった症例数の報告が少ないが, *Peptoniphilus* 属は, 褥瘡感染症などの皮膚軟部組織感染<sup>2)</sup>, 腹腔内感染,

泌尿生殖器感染<sup>3)</sup>などの原因菌になるとされている。しかし, 菌血症を伴う *Peptoniphilus* 感染症の報告<sup>4)</sup>は少なく, *Peptoniphilus* に分類される以前の 1997 年から 2001 年の期間の症例報告も稀である。

今回, 我々の施設で経験した *P. harei* 菌血症の臨床的特徴について報告する。

材料と方法

対象は, 当院において, 2005 年 6 月から 2016 年 5 月の間に, 血液培養から *P. harei* が検出された全ての患者である。当院の臨床検査部感染症・遺伝子検査室の血液培養データベースから対象症例を抽出した。臨床的特徴を電子診療録から収集し, 後方視的に検討を行った。当院の臨床研究審査委員会の承認を得た (承認番号 17-113)。

対象症例の性別, 年齢, 併存疾患, 3 ヶ月以内の抗菌薬投与の有無を調査した。真の菌血症か汚染菌かの

著者連絡先: (〒377-8577) 群馬県渋川市北橘町下箱田 779  
群馬県立小児医療センターアレルギー・感染免疫・呼吸器科  
清水彰彦  
TEL: 0279-52-3551  
FAX: 0279-52-2045  
E-mail: shimizu.akihiko@gcmc.pref.gunma.jp

判定は、以下の通りに行った。同時に採取された2セット以上の血液培養から *P. harei* が検出された場合には真の菌血症と判断した。1セットのみから検出された場合には、病歴、身体所見、検査所見などを評価し、当科に所属している複数の感染症専門医（2017年時点で3名）が、臨床経過や他の培養検査結果に基づき、手術操作に伴う菌血症を来した症例など明確な根拠がある場合に、真の菌血症と判定した。推定される感染巣は、血液培養と同時期に採取された他の培養検体から同じ菌種が検出された場合にはその検体採取部位から判断し、それ以外は、身体所見、検査所見、手術操作などの病歴・臨床経過から上記の複数の感染症専門医が判断した。同時に採取された血液培養から異なる菌種が検出された場合を複数菌血症と定義した。検出された菌の薬剤感受性、治療に使用した抗菌薬の種類と投与期間、感染巣に対してドレナージなどの外科的処置がなされたか、*P. harei* が検出された血液培養採取日から30日以内の全死亡を解析した。

血液培養は、血液培養レズンボトル(92F, 93F) (日本ベクトン・ディッキンソン) に血液を採取し、2009年9月までは BACTEC 9240 (日本ベクトン・ディッキンソン) を、2009年9月以降は BACTEC FX システム (日本ベクトン・ディッキンソン) を用いて 35°C で最大7日間培養した。同定には、2014年12月までは、ラピッド ID32A アビ (シスメックス・ビオメリユー) を、2015年1月以降は、MALDI バイオタイパー (ブルカー・ダルトニクス) を用いた Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) による同定を行った。微生物同定用ライブラリーは、Ver. 4.0.0.0 を使用した。上記の同定検査で詳細同定に至らなかった株は、16S ribosomal RNA (rRNA) 遺伝子のほぼ全長を決定し、基準株との同一性を確認した。

## 結 果

11年間の研究期間中に血液培養から *P. harei* が検出された症例は7例であった。全てが真の菌血症と判断された。患者背景を表1に示す。年齢の中央値は71歳 (30-92歳) であった。性別は、女性6例、男性1例であった。併存疾患は、婦人科疾患 (前期破水・子宮筋腫・子宮体癌・卵巣癌) を有している症例が4例、腎泌尿器疾患 (尿管結石・前立腺癌) を有している症例が3例であった。3ヶ月以内に抗菌薬投与を受けていた症例は無かった。推定される感染巣は、子宮内膜炎が3例 (症例3, 4, 6)、癌性腹膜炎・消化管浸潤を伴う卵巣癌の腫瘍関連腹腔内感染 (症例2) が

1例、腎盂腎炎が3例 (症例1, 5, 7) であった。子宮内膜炎を発症した3例のうち、1例は前期破水後であり、1例は子宮頸癌の生検後、1例は分娩後弛緩出血に対して止血処置をされた後であった。いずれも手術操作など体外と子宮内が交通する病態があった。腎盂腎炎を発症した3例は、全例腎泌尿器疾患を有していた。3例の内訳は、尿管結石に対して経尿道的結石破碎術 (TUL) を施行した1例と、水腎症 (尿管結石と前立腺癌) の2例であり、外科的手術操作や尿路閉塞の病態があった。血液培養は、全例2セット採取され、5例が2セット陽性のため真の菌血症と判定した。2例 (症例1, 4) は、1セットのみが陽性であった。症例1は TUL 後、症例2は子宮頸癌の生検後に敗血症の症状が出現したため真の菌血症と診断した。本研究の期間中に、*P. harei* が血液培養から検出され、汚染菌と判断した症例はなかった。3例が 16S rRNA 遺伝子解析、4例が MALDI-TOF MS で同定された。複数菌血症は3例であった。同時に検出された菌種は、*Escherichia coli* と *Aerococcus urinae* (症例1)、*Dialister microaerophilus* (症例3)、*Bacteroides fragilis* (症例5) であった。他の培養検体からも *P. harei* が検出されたのは、症例5 (尿培養) のみであった。7症例より検出された *P. harei* の薬剤感受性を暫定的にディスク法で確認した。7症例とも、ペニシリン G、スルバクタム/アンピシリン、セフメタゾール、クリンダマイシンに感受性であった。菌名同定後は、全例がペニシリン系またはβラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系抗菌薬で治療された。7例とも治療開始後の臨床経過は良好であり、使用した抗菌薬は臨床的に有効と判断した。ドレナージなどの外科的処置を要したのは症例5のみで、閉塞性腎盂腎炎に対して尿管ステントが留置された。治療期間の中央値は14日間 (7-23日間) であり、30日死亡はなかった。

## 考 察

当院で経験した *P. harei* 菌血症7例の臨床的な特徴について検討を行った。*P. harei* 菌血症は、女性に多くみられた。全7症例が泌尿生殖器に併存疾患を持ち、推定される感染巣は泌尿生殖器であった。

*Peptoniphilus* 菌血症に関連する報告は少なく、旧名である *Peptostreptococcus harei* を含め検索した範囲では、Brown らの報告<sup>9)</sup> が唯一の症例シリーズである。15症例のうち14例が *P. harei* であった。この14例の年齢中央値は72歳 (20-96歳) で、女性が8例 (57%) を占めていた。併存疾患は、8例中、腎泌尿器疾患が4例と多く、婦人科疾患は1例であった。女

表1. Clinical characteristics of cases with *Peptoniphilus harei* bacteremia

Case	Age	Sex	Underlying conditions	Discharge diagnosis	No. of culture set		Other bacteria from blood culture	Identification method	Treatment	Days of treatment
					Positive	Performed				
1	81	F	Ureteral lithiasis TUL	Pyelonephritis	1	2	<i>Escherichia coli</i> , <i>Aerococcus</i> <i>urinae</i>	16S rRNA	CTM → MEPM → ABPC	7
2	71	F	Ovarian cancer Carcinomatous peritonitis	Intraabdominal infection	2	2		16S rRNA	SBT/ABPC	14
3	30	F	APS	PROM, endometritis	2	2	<i>Dialister</i> <i>micraerophilus</i>	16S rRNA	SBT/ABPC → CVA/AMPC	14
4	62	F	Cervical cancer Biopsy	Endometritis	1	2		MALDI-TOF MS	SBT/ABPC → CVA/AMPC	23
5	92	M	Prostate cancer Hydronephrosis	Pyelonephritis	2	2	<i>Bacteroides</i> <i>fragilis</i>	MALDI-TOF MS	TAZ/PIPC	14
6	38	F	Uterine myoma Atonic hemorrhage	Endometritis	2	2		MALDI-TOF MS	SBT/ABPC → CVA/AMPC	16
7	87	F	Ureteral lithiasis Hydronephrosis	Pyelonephritis	2	2		MALDI-TOF MS	CTRX + VCM → ABPC	14

TUL: transurethral lithotripsy, APS: antiphospholipid antibody syndrome, PROM: premature rupture of membrane, MALDI-TOF MS: Matrix Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry, CTM: cefotiam, MEPM: meropenem, ABPC: ampicillin, SBT: sulbactam, CVA: clavulanic acid, AMPC: amoxicillin, TAZ: tazobactam, PIPC: piperacillin, CTRX: ceftriaxone, VCM: vancomycin

表 2. Comparison with previous report

	This study	Brown et al.
Date of publication		2014
Country	Japan	Canada
Number of patients	7	14
Female (%)	6 (86)	8 (57)
Median age (range)	71 (30-92)	72 (20-96)
Underlying conditions		
Urologic disease	3	4
Gynecologic disease	3	1
APS	1	
DM		2
COPD		2
Neurological disease		2
Colon cancer		1
Type of infection		
Urinary tract infection	3	4
Gynecological infection	3	3
Intraabdominal infection	1	2
Respiratory infection		3
Skin and soft tissue infection		1
Deep vein thrombosis		1
Polymicrobial bacteremia (%)	3 (43)	7 (50)
30-day mortality (%)	0	3 (21)

APS: antiphospholipid antibody syndrome, DM: diabetes mellitus, COPD: chronic obstructive pulmonary disease

性が多く、腎泌尿器疾患に併存疾患を有する患者背景は、我々の検討と共通していた（表2）。一方、感染巣は、腎尿路疾患（4例）と婦人科疾患（3例）が多いものの、気道感染症（3例）や皮膚軟部組織感染症（1例）などが見られた。我々の検討と感染巣が異なった原因として、2つの可能性を考えた。一つは、本邦との医療体制の違いである。本邦では、医療アクセスが良いため、気道感染症や皮膚軟部組織感染症が生じた場合に、菌血症など重症になる前に比較的早期に医療機関を受診している可能性がある。早期に抗菌薬が投与されることで、菌血症になりにくいため、気道感染症・皮膚軟部組織感染症の症例が我々の研究では見られなかった可能性がある。一方、尿管結石など閉塞起点がある腎尿路感染症は、菌血症に至る可能性が高く<sup>5)</sup>、泌尿生殖器が感染巣と推定される菌血症が多かったと考えられる。二つ目は、血液培養を採取する対象症例の違いである。一般的には、肺炎や皮膚軟部組織感染症で血液培養が陽性になる割合は少ないことから、血液培養が採取されないことも多い。Brownらが検討を行った医療施設では、より多くの気道感染・

皮膚軟部組織感染症の症例に対して血液培養を施行している可能性が考えられた。

Shilnikovaらの報告<sup>3)</sup>によると、23例の*P. harei*が検出された症例の培養検体の内訳は、腹部6例、泌尿生殖器5例、肺4例、皮膚軟部組織4例、頭頸部2例、骨関節2例であった。この報告には菌血症の有無が記載されていないが、我々やBrownらの菌血症症例と比較して、気道感染・皮膚軟部組織感染の割合が多い傾向がある。菌血症には至らないが、*P. harei*は、気道感染・皮膚軟部組織感染の原因菌となりうる事を示唆している。しかし、検出された菌が感染の原因菌となっているか保菌状態であるかについて検討されていないため、解釈には注意が必要と考えられる。他には、骨関節感染<sup>6)</sup>、褥瘡などの皮膚軟部組織感染<sup>7)~9)</sup>、手術部位感染<sup>10)</sup>、絨毛膜炎<sup>11)</sup>などで*P. harei*が検出されたとする症例報告がある。一方、日本国内からの症例報告は極めて少なく、PubMed、医中誌で検索した範囲では、閉塞性腎盂腎炎の症例の学会抄録<sup>12)</sup>のみであった。

*P. harei* 菌血症では、複数菌菌血症が約半数の症例



でみられた。*P. harei* は、腸管や膣の常在菌でもある。したがって、尿路生殖器の解剖学的異常によって生じた嫌気的な閉鎖環境で、複数菌感染の一菌種として病原性を示す特徴があると考えられる。患者背景として、担癌患者が4例であったが、いずれの症例も、化学療法は受けておらず、高度の免疫抑制状態になるような病態は無かった。他の症例も、免疫抑制剤の使用や糖尿病などの免疫抑制状態となりうる病態は無かった。一方で、手術など外科的処置後に菌血症を発症した症例(症例1, 4, 6)、尿路閉塞・腫瘍浸潤などの解剖学的異常のある症例(症例2, 5, 7)が多く、免疫状態よりも手術操作や解剖学的異常が菌血症を発症する病態に関連していると推測された。

当院で実施した感受性検査は、ディスク法で行っており、Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) の推奨に準拠していない点で解釈には注意が必要であるが、全例ペニシリン系抗菌薬およびクリンダマイシンに感受性であった。臨床的にもペニシリン系抗菌薬が有効であった。既報<sup>4)</sup>でも、全例ペニシリン系抗菌薬に感受性で、クリンダマイシンもほぼ全ての症例で感受性と報告されている。今回検討した7例の内、最終的にアンピシリンで加療したのは2例で、いずれも尿路閉塞が解除されてから変更した。他の5例は、複数菌種が関与すると考えられたため、βラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬で治療を継続した。

Brown らの報告<sup>4)</sup>では、2007年から2012年の6年間に検出された症例を対象としており、全例で16S rRNA 遺伝子解析を用いて菌名が同定された。MALDI-TOF MS (Vitek MS; bioMérieux) も併用されていたが、*Peptoniphilus* 属までは同定できたものの、菌種の同定には至っていない。我々の検討では、2015年以降の4例がMALDI-TOF MSで同定された。データベースの蓄積とともに、同定が可能になったと推定されるが、使用された機器の違いが同定の精度に影響を与えた可能性もある。*P. harei* は、偏性嫌気性菌のため培養することが難しく、また、一般的に市販されているキットでは同定が困難である。また、本研究では、血液以外の培養検体から*P. harei* が検出されたのは1例のみであった。その理由としては、尿を全例嫌気培養するのは一般的では無いこと、検体が検査室に搬送されるまでに時間がかかったり、嫌気環境が維持されない検体容器が使用され、偏性嫌気性菌である*P. harei* を検出する感度が低くなったと考えられる。そのため、本菌による菌血症の頻度は、これまで過小報告されてきた可能性がある。本菌による感染

症が疑われるような泌尿生殖器に解剖学的異常を有する症例、泌尿生殖器の手術操作後の症例では、積極的に血液培養を採取するとともに、尿などの検体を提出する際に、迅速に検査室に搬送し、嫌気性菌感染を疑っていることを検査室に伝達することが重要であると考えられる。本研究では、MALDI-TOF MS の導入後に、16S rRNA 遺伝子により*P. harei* と同定した症例はなく、MALDI-TOF MS は*P. harei* の同定に有用と考えられた。今後、MALDI-TOF MS が普及するとともに、報告が増加する可能性があると考えられる。

本研究の制限は、単施設の後方視的研究であり、対象症例は当院を受診する患者背景に影響を受けている可能性がある。また、単施設での検討であるため、*P. harei* 菌血症の全体像を示すためには症例数が十分とは言えない。感受性検査については、微量液体希釈法ではなく、ディスク法で行っており、CLSI の推奨に準拠していない点も本研究の制限であるが、臨床的にはペニシリン系抗菌薬が有効であった。

本研究で我々は、日本からの報告が極めて少ない*P. harei* 感染症の臨床像を詳細に記載し、MALDI-TOF MS が同定に有用であることを示した。当院における*P. harei* 菌血症の症例は、全例が泌尿生殖器に基礎疾患を持ち、半数に複数菌菌血症を認めた。全例が泌尿生殖器に感染を起こしており、手術操作や閉塞などの解剖学的異常が病態に関与していることが推測され、*P. harei* の検出には血液培養を積極的に採取することが重要である。本研究では、既報に見られるような皮膚軟部組織感染や気道感染は認めなかった。これまで技術的に同定困難であったが、MALDI-TOF MS により、16S rRNA 遺伝子の塩基配列解析を行わなくても同定可能であった。今後、MALDI-TOF MS の普及により、報告が増える可能性があると考えられた。

利益相反：申告すべき利益相反なし

## 文 献

- 1) Murdoch, DA, MD Collins, A Willems, et al. 1997. Description of three new species of the genus *Peptostreptococcus* from human clinical specimens: *Peptostreptococcus harei* sp. nov., *Peptostreptococcus ivorii* sp. nov., and *Peptostreptococcus octavius* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 47: 781-787.
- 2) Ezaki, T, Y Kawamura, N Li, et al. 2001. Proposal of the genera *Anaerococcus* gen. nov., *Peptoniphilus* gen. nov. and *Gallicola* gen. nov. for members of the genus *Peptostreptococcus*. *Int J Syst Evol Microbiol*

- 51: 1521-1528.
- 3) Shilnikova, II, NV Dmitrieva. 2015. Evaluation of antibiotic susceptibility of Gram-positive anaerobic cocci isolated from cancer patients of the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center. *J Pathog* 648134.
  - 4) Brown, K, D Church, T Lynch, et al. 2014. Bloodstream infections due to *Peptoniphilus* spp.: report of 15 cases. *Clin Microbiol Infect* 20: 857-860.
  - 5) 押田裕喜, 平島 修, 田中孝正, 他. 2014. 尿路性敗血症を呈する尿路感染症の特徴. *感染症誌* 88: 678-684.
  - 6) Walter, G, M Vernier, PO Pinelli, et al. 2014. Bone and joint infections due to anaerobic bacteria: an analysis of 61 cases and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33: 1355-1364.
  - 7) Wolcott, RD, V Gontcharova, Y Sun, et al. 2009. Evaluation of the bacterial diversity among and within individual venous leg ulcers using bacterial tag-encoded FLX and titanium amplicon pyrosequencing and metagenomics approaches. *BMC Microbiol* 9: 226.
  - 8) Dowd, SE, RD Wolcott, Y Sun, et al. 2008. Polymicrobial nature of chronic diabetic foot ulcer biofilm infections determined using bacterial tag encoded FLX amplicon pyrosequencing (bTEFAP). *PLoS One* 3: e3326.
  - 9) Abdulrahman, GO Jr, CA Gateley. 2015. Primary actinomycosis of the breast caused by *Actinomyces turicensis* with associated *Peptoniphilus harei*. *Breast Dis* 35: 45-47.
  - 10) Seng, P, S Bayle, A Alliez, et al. 2015. The microbial epidemiology of breast implant infections in a regional referral centre for plastic and reconstructive surgery in the south of France. *Int J Infect Dis* 35: 62-66.
  - 11) Wang, X, CS Buhimschi, S Temoin, et al. 2013. Comparative microbial analysis of paired amniotic fluid and cord blood from pregnancies complicated by preterm birth and early-onset neonatal sepsis. *PLoS One* 8: e56131.
  - 12) 小泉祐介, 山岸由佳, 西山直哉, 他. 2016. *Clostridium ramosum*, *Peptoniphilus harei* による閉塞性腎盂腎炎の一例. *日臨微誌* 26 (Suppl): 260.

## Clinical Characteristics of *Peptoniphilus harei* Bloodstream Infections: Experience at a Tertiary Hospital in Japan

Akihiko Shimizu<sup>1)</sup>, Daisuke Suzuki<sup>1)</sup>, Kohei Hashimoto<sup>2)</sup>, Tomo Yamada<sup>2)</sup>, Akihiro Toguchi<sup>2)</sup>,  
Yoshihito Otsuka<sup>2)</sup>, Naoto Hosokawa<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Infectious Diseases, Kameda Medical Center

<sup>2)</sup>Department of Laboratory Medicine, Kameda Medical Center

*Peptoniphilus harei* is Gram-positive anaerobic coccus which is a commensal organism of the human skin, vagina, and digestive tract. There have been some case reports describing human infections caused by *P. harei*, however few case series have been published. The objective of this study was to retrospectively examine the clinical features of *P. harei* bacteremia in our hospital. We included all patients with *P. harei*-positive blood cultures who had been treated between June 2005 and May 2016 at Kameda Medical Center, a 900-bed tertiary care hospital in Japan. We collected demographic and clinical data. During the study period, we experienced 7 cases of *P. harei* bacteremia. Six cases were female. The median age was 71 years (range, 30-92 years). All cases had underlying disease in the genitourinary tract. The diagnosis was endometritis (n=3), pyelonephritis (n=3) and intraabdominal infection (n=1). Three isolates were identified using 16S ribosomal RNA sequencing, and four isolates were identified using Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS). Three had polymicrobial bacteremia. Median duration of antibiotics was 14 days (range, 7-23 days). 30-day mortality was 0%. In our hospital, *P. harei* bacteremia was observed mainly in female and patients with underlying diseases in the genitourinary tract, and originated mostly from endometritis and pyelonephritis. *P. harei* bacteremia may be underestimated because identification is difficult by conventional method and MALDI-TOF MS can be an efficient technology for the identification of *P. harei*. *P. harei* can be an important pathogen in anaerobic environment due to genitourinary abnormality.