

## [症 例 報 告]

### *Corynebacterium belfantii* (formerly *Corynebacterium diphtheriae* biovar belfanti) の関与が疑われた誤嚥性肺炎の1症例

下村武志<sup>1)</sup>・松永朋子<sup>1)</sup>・上村雄一郎<sup>1)</sup>・内田 楓<sup>1)</sup>・岩崎教子<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 済生会福岡総合病院検査部

<sup>2)</sup> 済生会福岡総合病院内科

(令和3年10月16日受付, 令和4年7月26日受理)

我々は誤嚥性肺炎の治療中に喀痰から毒素非産生 *C. diphtheriae* の関与が疑われた1例を経験した。喀痰培養検査で *Corynebacterium* 属の菌は検出されても口腔内常在菌として扱われるが今回 *C. diphtheriae* が他の口腔内常在菌よりも優位に検出された。喀痰や咽頭粘液の塗抹鏡検で白血球に貪食された coryneform のグラム陽性桿菌が優位に認められ、特徴のあるコロニーが培養で検出された場合は *C. diphtheriae* の可能性も考え同定検査を行うことも必要と思われた。硝酸塩還元能で *C. diphtheriae* の mitis 型と belfanti 型は鑑別が可能で、硝酸塩還元試験は陰性であったことから *C. diphtheriae* belfanti 型である可能性が高いと考えられた。また、*C. diphtheriae* belfanti 型は2018年に独立した種であると提案され正式な学名となって受け入れられているので今回検出された菌は *C. diphtheriae* belfanti 型ではなく *C. belfantii* と表現すべきであった。

**Key words:** *Corynebacterium diphtheriae*, 異染小体, 2類感染症, *Corynebacterium belfantii*

## 序 文

ジフテリアは *Corynebacterium diphtheriae* (以下 *C. diphtheriae*) の感染によって生じる急性感染症であるが、眼や耳、皮膚などが侵されることもある。感染した菌から産生された毒素により全身症状が起こり偽膜により気道が閉塞すると約10%は死亡すると報告されている<sup>1)</sup>。現在はジフテリアアトキソイド含有ワクチンの普及に伴い世界的に患者数は激減している。今回我々は *C. belfantii* (formerly *Corynebacterium diphtheriae* biovar belfanti) の関与が疑われた誤嚥性肺炎の1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者: 80歳代 女性

主訴: 発熱, 呼吸不全

既往歴: 2型糖尿病 (糖尿病性網膜症, 神経障害, 腎症), 高血圧, 尿路感染症, 虚血性心疾患, 左肺癌術後, 関節リウマチ, C型肝炎ウイルス感染

その他: セフェム系抗菌薬アレルギー歴あり, ジフテリアアトキソイド接種歴あり, 海外渡航歴なし

現病歴: 前療養施設にてZ-3日より発熱と血液検査でCRP上昇を認め、誤嚥性肺炎として絶食管理の上 Fosfomycin 4 g/day で治療開始され解熱傾向を示していた。しかし

再度CRPが上昇し、精査加療の必要があると判断され当院呼吸器内科に紹介入院となり入院当日に血液培養2セットと喀痰, 中間尿の各種培養検査が提出された。

入院時身体所見: 体温 37.1℃, 血圧 121/57 mmHg, 心拍数 101 回/min, 呼吸数 16 回/min, 経皮的動脈血酸素飽和度 92% (Room Air), 心雑音なし。右前胸部に coarse crackles 聴取。

入院時検査所見: 血液検査では貧血と腎機能低下, CRP 上昇を認めた (Table 1)。画像検査は胸部単純X線で左下肺野及び右中下肺野に浸潤影を認めた。また胸部単純CTでは併せて左優位の両側胸水貯留を認めた (Figure 1)。

## 微生物学的検査

入院日Z日に提出された喀痰は Miller&Jones 分類 P2 (Figure 2), Geckler 分類 4群と良質で塗抹上好中球に貪食された coryneform のグラム陽性多形性桿菌を多数認めた (Figure 3)。翌日の培地上のコロニーは弱いβ溶血を示す小さなコロニーで菌量は (3+) と非常に多く存在したがコロニー径が小さい為培養をさらに1日延長した。培養48時間後β溶血はさらに明瞭化し、釣菌するとやや粘稠性がありカタラーゼ試験は陽性であった (Figure 4)。当院では通常 *Corynebacterium* 属の菌種は同定検査を実施せず *Corynebacterium* spp.として結果を返すが、今回塗抹検査で多数の貪食像を認め特徴のあるコロニー所見であったため呼吸器検体からしばしば検出される *Corynebacterium* 属の菌種とは異なるのではないかと判断し Api Coryne (バイオメリュー・ジャパン株式会社, 東京) で, ApiWeb1.2.1 を用いて簡易同定検査を実施した。24時間後の同定結果は *C. diphtheriae* mitis/belfanti 型となった (Figure 5)。追加検査として

著者連絡先: (〒810-0001) 福岡県福岡市中央区天神 1-3-46  
済生会福岡総合病院検査部  
下村武志  
TEL: 092-771-8151(内線 5423)  
FAX: 092-734-3040  
E-mail: kensa@saiseikai-hp.chuo.fukuoka.jp

Table 1. Clinical laboratory data on admission

| 【Peripheral blood】 |                              | 【Biochemistry】 |             | 【Urine qualitative】     |              |
|--------------------|------------------------------|----------------|-------------|-------------------------|--------------|
| WBC                | 7500 / $\mu$ L               | TP             | 6.9 g/dL    | specific gravity        | 1.010        |
| RBC                | $3.04 \times 10^6$ / $\mu$ L | ALB            | 2.5 g/dL    | pH                      | 6.5          |
| Hgb                | 8.9 g/dL                     | A/G            | 0.6         | Protein                 | 2+           |
| Hct                | 26.7 %                       | BUN            | 62.8 mg/dL  | Glucose                 | 2+           |
| MCV                | 87.8 fL                      | CRE            | 3.28 mg/dL  | Occult blood            | +/-          |
| MCH                | 29.3 pg                      | UA             | 4.4 mg/dL   | WBC                     | 3+           |
| MCHC               | 33.30 %                      | Na             | 138 mEq/L   | Urobilinogen            | +/-          |
| PLT                | $26.7 \times 10^4$ / $\mu$ L | Cl             | 95 mEq/L    | Ketone bodies           | +/-          |
| Neut               | 83.9 %                       | K              | 4.4 mEq/L   | Bilirubin               | -            |
| Lymph              | 13.4 %                       | Ca             | 7.4 mg/dL   | Nitrite                 | -            |
| Mono               | 2.3 %                        | IP             | 4.0 mg/dL   | Color                   | yellow       |
| Eosin              | 0.3 %                        | Glu            | 318 mg/dL   | Turbidity               | 1+           |
| Baso               | 0.1 %                        | T-BIL          | 0.3 mg/dL   | 【Urine sediment】        |              |
| 【Coagulation】      |                              | AST            | 11 U/L      | RBC                     | 1-4 /HF      |
| PT                 | 12.2 秒                       | ALT            | 5 U/L       | WBC                     | 50-99 /HF    |
| PT%                | 89 %                         | LDH            | 179 U/L     | Squamous epithelium     | <1 /HF       |
| PT INR             | 1.04                         | ALP            | 238 U/L     | Transitional epithelium | not detected |
| APTT               | 24.8 sec                     | $\gamma$ -GT   | 22 U/L      | hyaline cast            | <1 /LF       |
|                    |                              | AMY            | 91 U/L      | mucous thread           | 1+           |
|                    |                              | CPK            | 26 U/L      | Fungus                  | 2+           |
|                    |                              | CRP            | 20.77 mg/dL | Bacteria                | 1+           |

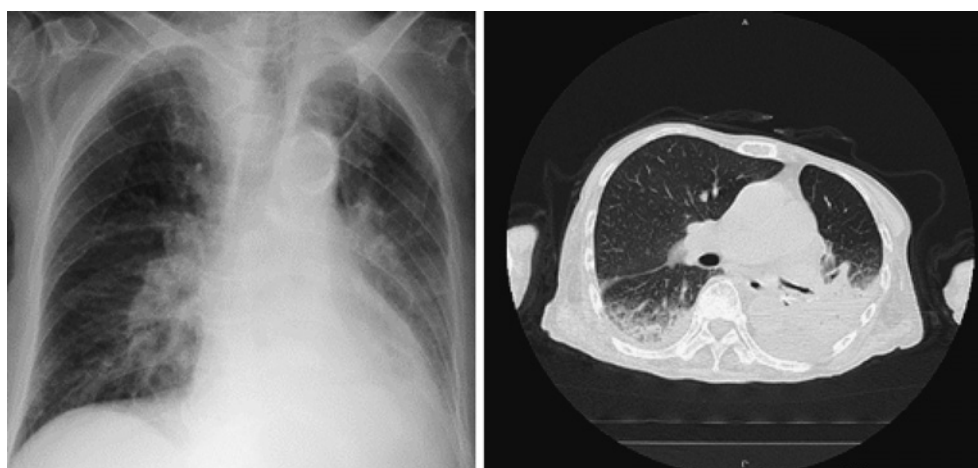


Figure 1. Chest X-ray and Chest CT image on admission

*C. diphtheriae* の特徴である異染小体を確認する目的でナイセル染色を実施すると一部オレンジ色の菌体内に黒く染まった異染小体を確認できた (Figure 6)。

当院の同定結果は *C. diphtheriae* となったが過去に一度も経験したことがなく、毒素産生菌であれば感染症法により届出の必要な菌種のため別施設での同定も実施すべきと考え、九州大学病院検査部に相談し、質量分析による同定を依頼した。装置は VITEK MS (バイオメリュー・ジャパン株式会社、東京) で、V3.0 ナレッジベースに基づき同定され、*C. diphtheriae* 99.9% の同定確率で当院の同定結果と一致した。*C. diphtheriae* は 2 類感染症に該当する菌種で直ちに保健所へ届出の必要な菌種である。そのため主治医に *C. diphtheriae* の検出状況の中間報告を直に行い主治医より保健所

に届出をし菌株の提出も行った。また、院内感染対策として ICT と協議の上患者本人を個室隔離し、家庭内感染も考え同居家族の咽頭培養も併せて実施した。同居家族の咽頭培養から *C. diphtheriae* の検出は認めなかった。また後日保健所より PCR 検査での毒素陰性の報告を受け、それに伴い患者の個室隔離措置を解除した。薬剤感受性試験は当院では *Corynebacterium* 属の MIC を測定しておらず九州大学病院検査部に依頼した。薬剤感受性試験はドライプレート '栄研' DP32 (栄研化学株式会社、栃木) を用い、CLSI M45-A2 に準拠した方法で実施し Gentamicin, Erythromycin, Clindamycin, Vancomycin, Linezolid の各薬剤の MIC を測定したが良好な感受性結果であった<sup>2)</sup> (Table 2)。培地上には *C. diphtheriae*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), Coagulase-



Figure 2. Appearance of the sputum

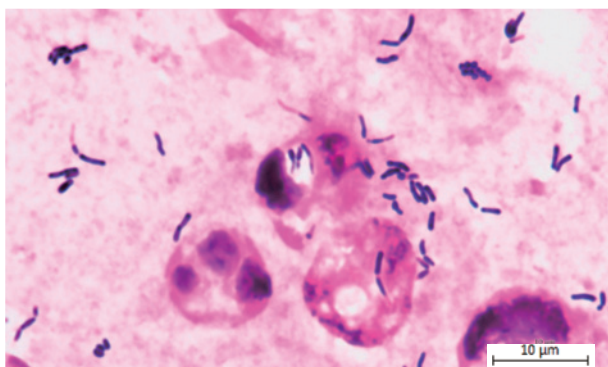


Figure 3. Gram stain of the sputum

negative staphylococci の 3 菌種が発育したが、Coagulase-negative staphylococci は口腔内常在菌と判断し菌名は毒素非産生 *C. diphtheriae* (3+), MRSA (極少数) とし、コメントにグラム陽性桿菌の貪食像ありと追記し最終報告した。

#### 臨床経過

バイタルサインの変化及び呼吸器症状、身体診察所見や画像所見より肺炎が疑われ、言語聴覚療法士による嚥下障害スクリーニング検査では軽度嚥下障害と評価されたことから誤嚥性肺炎と診断した。抗菌薬は当院入院後 Levofloxacin と Clindamycin の 2 剤に変更された (Figure 7)。今回検出された *C. diphtheriae* は誤嚥性肺炎の原因菌として非典型的だが、塗抹検査で認めた多数の白血球貪食像と臨床経過を鑑み当初の治療を継続した。また *C. diphtheriae* 検出後に主治医が速やかに咽頭部の観察を実施したが腫脹や発赤、偽膜の形成などの所見は認めなかった。その後状態が安定したので前施設に転院となった。

今回検出された菌について文献検索など検討を行い、硝酸

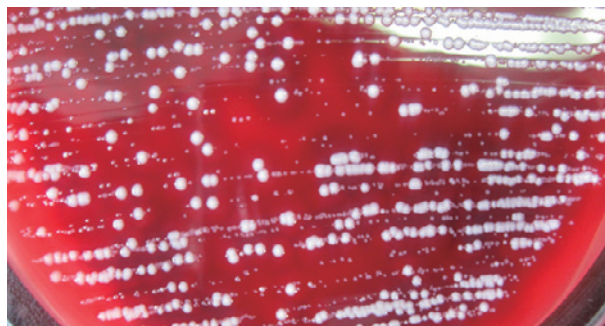


Figure 4. Colonies of isolated strain after two days of culture on 5% sheep blood agar at 35°C under 5%CO<sub>2</sub> (large colony: Coagulase-negative staphylococci, small colony: *Corynebacterium diphtheriae*)

塩還元能で *C. diphtheriae* の mitis 型と belfanti 型は鑑別が可能であることが分かった<sup>3)4)</sup>。本症例では硝酸塩還元試験は陰性であったことから *C. diphtheriae* belfanti 型である可能性が高いと考えられた。

なお、*C. diphtheriae* belfanti 型は 2018 年に独立した種であると提案され、*C. belfantii* が正式な学名と認められており<sup>1)</sup>、今回検出された菌は *C. belfantii* と表現するべきであった。

#### 考察

今回、*C. belfantii* の関与が疑われた誤嚥性肺炎の 1 例を経験した。当院の喀痰培養検査で *C. belfantii* を有意に検出したが、前施設から抗菌治療が継続された状態で当院に入院されたことで真の原因菌を検出できていない可能性がある。また、治療経過中に喀痰検査は実施されず継続的に菌量や白血球貪食像の変化を確認できなかったため、*C. belfantii* が保菌か原因菌かを判断することは困難であった。

*Corynebacterium* 属には *C. diphtheriae* や *C. striatum* など 121 の菌種が含まれる<sup>5)</sup>。従来、*C. diphtheriae* と *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis* の 3 菌種がジフテリア毒素を産生しうる菌種として知られてきた<sup>6)</sup>。また近年、*C. belfantii* が独立種とされたのに加え、*Corynebacterium rouxii*<sup>7)</sup> や *Corynebacterium silvaticum*<sup>8)</sup> という新規に報告された *C. diphtheriae* 類縁菌種もジフテリア毒素遺伝子を保有する可能性が報告されている<sup>5)</sup>。*C. belfantii* は毒素をほとんど保有しないと Dazas M らが報告しているが<sup>4)</sup>、仮に毒素産生株であった場合に臨床や社会に与える影響は非常に大きく、毒素検査まで実施すべきと考える。

*C. diphtheriae* はワクチンの普及もあり検出頻度はかなり少なくなっているが今回のように喀痰や咽頭粘液などの検体から偶然検出される例は少なくないと考えられる。世界的に 1990 年代では東ヨーロッパ、さらに 2010 年以降では、ナイジェリア、インド、インドネシア、ハイチ、ベネズエラ、イエメン、バングラデシュ (ロヒンギャ難民) などの国でジフテリア発生の報告がある<sup>1)</sup>。毒素非産生 *C. diphtheriae* の outbreak 例はイギリスやヨーロッパなどで散発的に発生している<sup>9)~11)</sup>。国内では 1999 年を最後に毒素を産生する *C. diphtheriae* の報告はない<sup>1)</sup>。*C. diphtheriae* が検出され毒素



Figure 5. Identification test performed from purely cultured colonies  
Profile No.0010324 *Corynebacterium diphtheriae* mitis/belfanti 99.9%

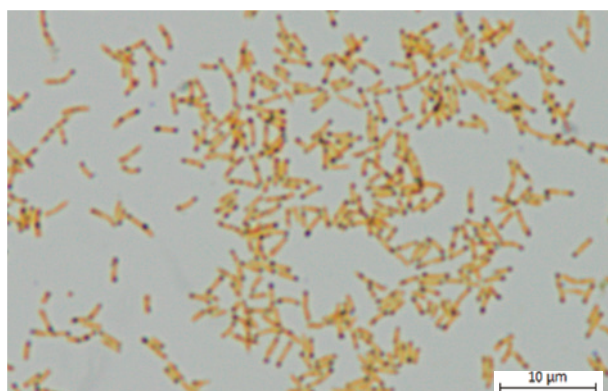


Figure 6. Metachromatic granule stain of the cultured colony

Table 2. Results of drug susceptibility test

| Antimicrobial agents | MIC (μg/mL) |
|----------------------|-------------|
| GM                   | ≤0.25       |
| EM                   | ≤0.12       |
| CLDM                 | 0.12        |
| VCM                  | ≤0.5        |
| LZD                  | ≤0.25       |

|              |                   |                               |
|--------------|-------------------|-------------------------------|
|              | LVFX<br>500mg/day | LVFX<br>250mg/every other day |
|              | CLDM<br>600mg/day | CLDM<br>1200mg/day            |
| FOM (4g/day) |                   |                               |

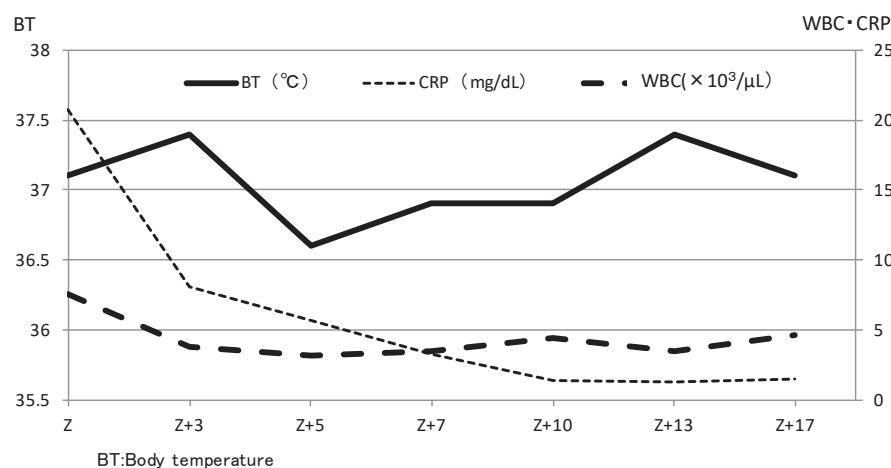


Figure 7. Clinical course

産生確認試験を実施した報告は数例認めるが<sup>12)13)</sup>、国内での *C. diphtheriae* 検出数や毒素産生確認試験実施数についての報告はないため毒素非産生 *C. diphtheriae* や *C. belfantii* の正確な疫学は不明である。

今回の症例のような誤嚥性肺炎における原因菌は口腔内定着菌である緑色レンサ球菌や口腔内嫌気性菌などがある。*Corynebacterium* 属は森永らの *C. pseudodiphtheriticum* による呼吸器感染症の報告<sup>14)</sup>もあるがほとんどが感染菌ではなく保菌であることが多い。そのために培地上で *Corynebacte-*

*rium* 属の菌種が存在しても他の口腔内常在菌と混ざって検出されれば当然口腔内常在菌として結果判定される。

今回の症例ではグラム染色で coryneform の菌が優位に存在し、貪食された像を認めたこと、喀痰培養で培地上のコロニーに弱い β 溶血を示し粘稠性を認めたことで通常の *Corynebacterium* 属の菌種ではないのではないかと考えた。*Corynebacterium* 属の菌のうち羊血液寒天培地上で *C. diphtheriae*<sup>15)</sup>だけでなく *C. belfantii*<sup>3)4)</sup>、*C. ulcerans*<sup>6)</sup>、*C. rouxii*<sup>7)</sup>及び *C. silvaticum*<sup>8)</sup>も β 溶血を示す。併せて Coryneform を

示す *Arcanobacterium*, *Brevibacterium*, *Erysipelothrix*, *Rothia*, *Dermabacter*, *Arthrobacter* などジフテロイドと言われていたグラム陽性桿菌<sup>6)</sup>との鑑別の必要もあると考え、追加検査として異染小体染色であるナイセル染色の実施、同定キットでの菌種同定を行い *C. diphtheriae* mitis/belfanti 型と同定できた。よって塗抹鏡検で優位に多形性グラム陽性桿菌を認めた場合や培養で弱いβ溶血のあるコロニーを認め、コロニーのグラム染色でグラム陽性桿菌であった場合は *C. diphtheriae* や *C. belfantii*, *C. ulcerans*, *C. rouxii*, *C. silvaticum*, *Arcanobacterium haemolyticum*<sup>16)</sup>などの菌の可能性を考え同定検査を実施する必要がある。当院は質量分析装置を設置していないため培養コロニーから容易に菌種同定ができず、同定キットを使用して菌種同定を行うために同定結果を得るまでに時間を要する<sup>17)</sup>。質量分析装置がない当院でも今回のような特殊な菌が検出されることがあると考えられるため、培養判定時に純培養を追加するなどの工夫が必要と考えた。*C. diphtheriae* が検査材料から検出された場合毒素産生の有無で2類感染症として対応をとる必要があるが、菌種同定を行って *C. diphtheriae* となった場合は速やかに管轄保健所に報告し毒素産生の有無を依頼することが重要である。その際は患者の偽膜の有無などジフテリアに特徴的な所見の聴取も併せて実施する必要がある。さらに、病棟内での隔離対策など感染症予防対策が必要で、結核の対応は経験したことはあるが *C. diphtheriae* 感染症の経験がなかったため、主治医やICTへの報告、保健所への連絡や菌株の提供など対応すべきことが多く混乱した。しかし、今回の症例を経験して危機管理の観点からどのように対処すればよいのかを学ぶこともできた。

*C. belfantii* は上気道に常在するため今後喀痰から再度検出する可能性がある。グラム染色所見や培養コロニーの形態などを注意して必要あれば追加検査を行うことなど今後の業務にあたっていきたい。

本項の要旨は第30回日本臨床微生物学会総会・学術集会(2019年2月1日～3日 東京都)にて発表した。

**謝辞:** 本症例の同定検査、薬剤感受性試験を実施して頂いた九州大学病院検査部細菌検査室の皆様深く感謝申し上げます。

**利益相反:** 申告すべき利益相反なし

## 文 献

- 国立感染症研究所 細菌第二部. ジフテリアとは. 国立感染症研究所.  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/411-diphtheria-intro.html> 2021年9月25日現在.
- 大塚喜人, 戸口明宏, 北園英隆, 他. 2012. *Corynebacterium* 属菌と *Erysipelothrix rhusiopathiae* の抗菌薬感受性検査法. 日臨微誌 22: 120-125.
- 川口信行. 1969. ジフテリア菌に関する研究 第1報 *Corynebacterium belfanti* と *Corynebacterium diphtheriae* の細菌学的性状の比較研究. 日本傳染病學會雑誌 43: 80-85.
- Dazas, M, E Badell, A Carmi-Leroy, et al. 2018. Taxonomic status of *Corynebacterium diphtheriae* biovar belfanti and proposal of *Corynebacterium belfantii* sp. nov. Int J Syst Evol Microbiol 68: 3826-3831.
- Bernard, K.A., T Burdz, A.L. Pacheco, et al. 2021. *Corynebacterium hindlerae* sp. nov., derived from a human granuloma, which forms black colonies and black halos on modified Tinsdale medium but is not closely related to *Corynebacterium diphtheriae* and related taxa. Int J Syst Evol Microbiol 71: doi: 10.1099/ijsem.0.004919.
- 大塚喜人. 2012. 医学細菌学上重要 *Corynebacterium* 属菌の検査法. 日臨微誌 22: 207-213.
- Badell, E, M Hennart, C Rodrigues, et al. 2020. *Corynebacterium rouxii* sp. nov., a novel member of the *diphtheriae* species complex. Research in Microbiology 171: 122-127.
- Dangel, A, A Berger, J Rau, et al. 2020. *Corynebacterium silvaticum* sp. nov., a unique group of NTTB corynebacteria in wild boar and roe deer. Int J Syst Evol Microbiol 70: 3614-3624.
- Dangel, A, A Berger, R Konrad, et al. 2018. Geographically Diverse Clusters of Nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* infection, Germany, 2016-2017. Emerg Infect Dis 24: 1239-1245.
- Funke, G, M Altwegg, L Frommelt, et al. 1999. Emergence of Related Nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* Biotype mitis Strains in Western Europe. Emerg Infect Dis 5: 477-480.
- Reacher, M, M Ramsay, J White, et al. 2000. Nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*: An Emerging Pathogen in England and Wales? Emerg Infect Dis 6: 640-645.
- 久保田寛顕, 奥野ルミ, 内谷友美, 他. ジフテリア毒素非産生 *Corynebacterium diphtheriae* の解析事例. 東京都健康安全研究センター.  
<https://idsc.tmph.metro.tokyo.lg.jp/epid/y2016/tbkj3708/> 2022年2月1日現在.
- 中嶋 洋, 狩屋英明, 大畠律子, 他. 2007. 患者血液から毒素非産生性 *C. diphtheriae* が分離された1症例について. IASR 28: 201-202.
- 森永芳智, 柳原克紀, 山田康一, 他. 2010. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* による呼吸器感染症の2例. 感染症学雑誌 84: 65-68.
- 那須 勝. 1987. グラム陽性桿菌群 (好気性・通性嫌気性) コリネバクテリウム属. p. 178-180, 新臨床検査技師講座 11 微生物学・臨床微生物学 (山中 學, 福岡良男 監修, 上田 智, 吉野二男, 清水加代子 編集, 第2版), 医学書院, 東京.
- 宮本仁志, 西宮達也. 2014. 皮膚軟部組織感染症患者より分離された *Arcanobacterium haemolyticum* の細菌学的検討. 感染症学雑誌 88: 131-135.
- 小松 方. 2016. MALDI-TOF MS を用いた臨床微生物学的検査の新しい潮流原理から応用まで. 日臨微誌 26: 79-89.

A case of aspiration pneumonia suspected of involvement of *Corynebacterium belfantii*  
(formerly *Corynebacterium diphtheriae* biovar belfanti)

Takeshi Shimomura<sup>1)</sup>, Tomoko Matsunaga<sup>1)</sup>, Yuichiro Uemura<sup>1)</sup>, Kaede Uchida<sup>1)</sup>, Noriko Iwasaki<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Laboratory, Saiseikai Fukuoka General Hospital

<sup>2)</sup>Department of Internal Medicine, Saiseikai Fukuoka General Hospital

We experienced a case of suspected involvement of nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* from sputum during treatment for aspiration pneumonia.

Even if a bacterium belonging to the genus *Corynebacterium* is detected in the sputum culture, it is treated as an indigenous bacterium in the oral cavity. But this time *C. diphtheriae* was detected significantly more than other indigenous bacteria in the oral cavity. If gram-positive rods of coryneform phagocytosed by leukocytes are significantly observed by smear microscopic examination of sputum and pharyngeal mucus, and characteristic colonies are detected in culture, the possibility of *C. diphtheriae* should be considered and an identification test should be performed.

The nitrate reduction ability was able to distinguish between biovar mitis and belfanti of *C. diphtheriae*, and the nitrate reduction test was negative, suggesting that it is highly possible that the *C. diphtheriae* biovar belfanti. In addition, since the *C. diphtheriae* biovar belfanti was proposed to be an independent species in 2018 and accepted as the official scientific name, the bacteria detected this time should have been expressed as *C. belfantii* instead of the *C. diphtheriae* biovar belfanti.