

[症例報告]

本邦初となる *Christensenella hongkongensis* 菌血症の1例

横尾晴花¹⁾・小倉直也¹⁾・中村文子¹⁾・杉原匡美¹⁾

後藤研人²⁾・笹原詩織³⁾・杉本大介³⁾・吉井秀徳³⁾

¹⁾ 順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター臨床検査科

²⁾ 順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター高齢者総合診療科

³⁾ 順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター糖尿病・内分泌内科

(令和5年3月22日受付, 令和5年6月2日受理)

Christensenella hongkongensis による菌血症の1例を経験した。患者は70代男性で、2型糖尿病による血糖高値のため教育入院中であった。入院12日目に37℃台の発熱を認め、14日目にはCRPの上昇と軽度肺炎を認めた。ampicillin/sulbactamの投与により29日目に軽快退院した。発熱時に採取された血液培養のうち嫌気用ボトルが77時間で陽性となり、グラム陽性小短桿菌が認められた。嫌気培養により微小集落が発育したが、生化学的性状による同定は不能であった。本菌は16S rRNAの塩基配列解析により *C. hongkongensis* と同定された。

本症例は当初、形態や薬剤感受性検査の結果より *Eggerthella* 属の可能性を報告した。しかし発育の遅さなどから別の菌種を疑い精査を行った。*C. hongkongensis* と *Eggerthella* 属など類縁菌との明確な区別は困難であり、菌種の確定には16S rRNA解析が必須である。*C. hongkongensis* は腸管に常在することから消化器病変は本菌を疑う上で重要な所見であると考えられる。この症例は論文報告された *C. hongkongensis* による菌血症例として本邦初である。

Key words: *Christensenella hongkongensis*, Anaerobe, gram positive rod, bacteremia, diabetes mellitus

序 文

Christensenella hongkongensis は、2021年に *Catabacter hongkongensis* から再分類された偏性嫌気性無芽胞グラム陽性桿菌である¹⁾。ヒトの腸管に常在するが、その病原性は明らかでなく、むしろ宿主の健康維持への関与が示唆されている²⁾。

C. hongkongensis による血流感染は2007年に初めて報告され³⁾、イタリア、北欧、韓国、米国など各国の事例^{4)~7)}が続いているが本邦では2016年に会議録が1例あるのみである(2023年4月24日現在: pub-medおよび医中誌にて検索)。今回我々が経験した *C. hongkongensis* 菌血症は極めて稀な症例であり、検査や診断・治療の面から有益な情報となりえると考え、文献的解析を加えて報告する。なお、本症例報告は順天堂大学医学部医学系研究等倫理委員会にて承認されている(承認番号2022-003)。

症 例

患者: 70代, 男性

既往歴: 虫垂炎(10代)

現病歴: 2型糖尿病, 脂質異常症

入院時身体所見: 身長154.5 cm, 体重45 kg, BMI 18.85, 体温36.6℃, SpO₂ 98%, 血圧110/66 mmHg, 脈拍80回/分, 呼吸数19回/分であった。

臨床経過 (Figure 1): 患者は15年前に健康診断で血糖高値を指摘され、2型糖尿病加療のため当センターに通院中である。X年、外来受診で血糖値上昇を認め、教育入院となった。入院12日目に発熱と悪寒戦慄を認め、血液検査と血液培養検査が実施された。体温は同日中に39.0℃まで上昇し、喀痰と尿の培養検査、胸部CTが追加で実施された。発熱以外に腹部症状や特記すべき所見はなく、明らかな肺炎像も認めなかった。入院14日目、解熱剤を服用するも37℃以上が続き、炎症反応の上昇と胸部CTにて軽度肺炎を疑う所見を認めたため ampicillin/sulbactam (ABPC/STB) 3 g×4/dayの投与を開始した。入院15日目には解熱し、経過良好であったため28日目にABPC/STBの投与を終了、29日目に軽快退院となった。

血液検査所見: 入院時のグルコースは257 mg/dL, HbA1c (NGSP) は9.0%であった。白血球数は入院時5,100/μL, 発熱時4,700/μLであったが、好中球の割合は67%から77%に上昇、発熱の2日後にCRPが4.52 mg/dLに上昇した。そのほか、肝機能、腎機能等に特記すべき所見は認められなかった。

著者連絡先: (〒136-0075) 東京都江東区新砂3-3-20
順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター臨床検査科
横尾晴花
TEL: 03-5632-3111
E-mail: h-yoko@juntendo.ac.jp

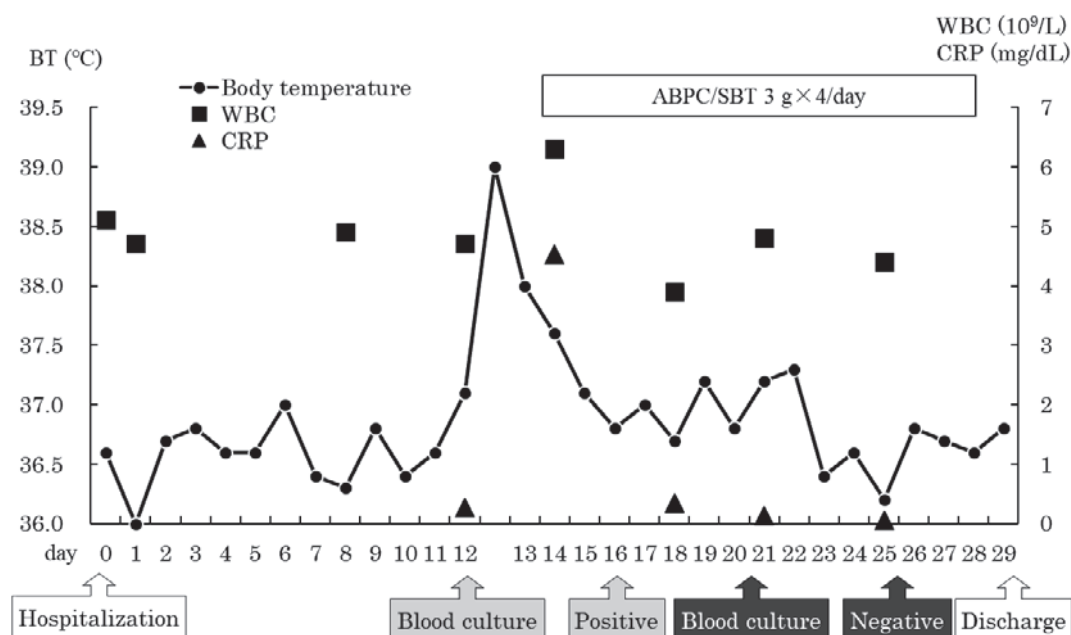


Figure 1. Clinical course of a case *C. hongkongensis* detected
ABPC/STB: Ampicillin/Sulbactam

細菌学的所見

1. 血液培養検査

発熱時に提出された血液培養ボトルは、BD バクテック 23F 好気用レズンボトルと BD バクテック 22F 嫌気用レズンボトル（日本ベクトン・ディッキンソン；日本 BD）の 2 本を 1 セットとし、正中と鼠経部から採血された計 2 セットが提出された。上記ボトルを自動血液培養装置 BD バクテック FX システム（日本 BD）に装填し 35℃ で培養を行った。培養 4 日目、嫌気用ボトル 2 セットが陽性となった（77 時間・83 時間）。好気用ボトルは 120 時間培養を行ったが陰性であった。なお、同日に提出された喀痰と尿から有意な菌は検出されなかった。

2. 塗抹所見および分離培養検査

陽性ボトルの内容液を採取しパーミー M 染色セット（武藤化学）により Gram 染色を行った結果、小型で真直のグラム陽性桿菌が認められた（Figure 2）。分離培地は羊血液寒天/チョコレート EXII（日水製薬）を炭酸ガス培養、ドリガルスキー改良寒天培地（日水製薬）を好気培養、ブルセラ HK 寒天培地 RS（RS 培地；極東製薬）を嫌気条件下で、いずれも 35℃ で培養した。培養 2 日目、RS 培地に灰白色の微小集落（直径 1 mm 未満）の発育を認めた（Figure 3）。炭酸ガスおよび好気培養した培地にはどちらも発育を認めなかった。

3. 同定検査

検出菌の同定検査は、次のとおり実施した。

生化学的検査：カタラーゼ試験（3% H₂O₂ 水溶液）は陽性であった。生化学的性状の確認に Rap ID ANAII（アムコ）を使用した。全項目で反応を認めず同定不能であった。なお、この時点で臨床へは *Eggerthella* 属またはその類縁菌の可能性ありと報告した。

遺伝子解析：16S rRNA 遺伝子塩基配列の系統解析を行った⁸⁾。得られた塩基配列を BLAST search で検索した結果、

Christensenella hongkongensis strain HKU 16（JCM 17853[†]；Accession No. NR115269.1）に 99.90%（1,046 bp/1,047 bp）と高い相同性を示した。以上より、検出菌を *C. hongkongensis* と確定した。

4. 薬剤感受性検査

薬剤感受性の測定は、RS 培地に 2 日間継代培養した菌株を用いて行った。全自動迅速同定感受性測定システム ライサス S4（日水製薬）とライサス S4 嫌気性菌感受性プレート（日水製薬）を使用し、5 日間嫌気培養したが菌の発育を認めず判定不能であった。そこで、Etest（バイオメリュージャパン）による薬剤感受性検査を行った。継代培養した菌株を McFarland No. 1 の濃度に調整し、RS 培地に接種後、Etest ストリップを配置し 35℃ で嫌気培養を行った。培養 3 日目に阻止円を明瞭に確認できたため MIC 値を判定した。その結果、cefotaxime (CTX) は 8 μg/mL と高く、ABPC/STB：0.25 μg/mL、meropenem (MEPM)：≤0.002 μg/mL、clindamycin (CLDM)：0.016 μg/mL、metronidazole (MNZ)：≤0.0016 μg/mL であった。なお、ディスク拡散法による薬剤感受性検査も同様に行った結果、cefpirome (CPR)、flomoxef (FMOX)、imipenem (IPM)、minocycline (MINO)、levofloxacin (LVFX) の阻止円直径はいずれも 25 mm 以上であった。

5. *C. hongkongensis* 血流感染 18 例の解析

血液から *C. hongkongensis* が検出された既報告 18 例（本例含む）について、30 日以内に死亡した 7 例^{3)10)~13)}と回復した 11 例^{3)~7)11)14)}に分け、患者背景を比較した（Table 1）。両群間の有意性を Fisher 両側確率によるオッズ比で示し、統計学的有意水準は 5%（ $p < 0.05$ ）とした。統計解析は StatFlex ver.6.0（アーテック）を用いた。

その結果、死亡例は有意に平均年齢が高く、男性に少なかった。*C. hongkongensis* の検出は消化器病変や腹膜炎を有す

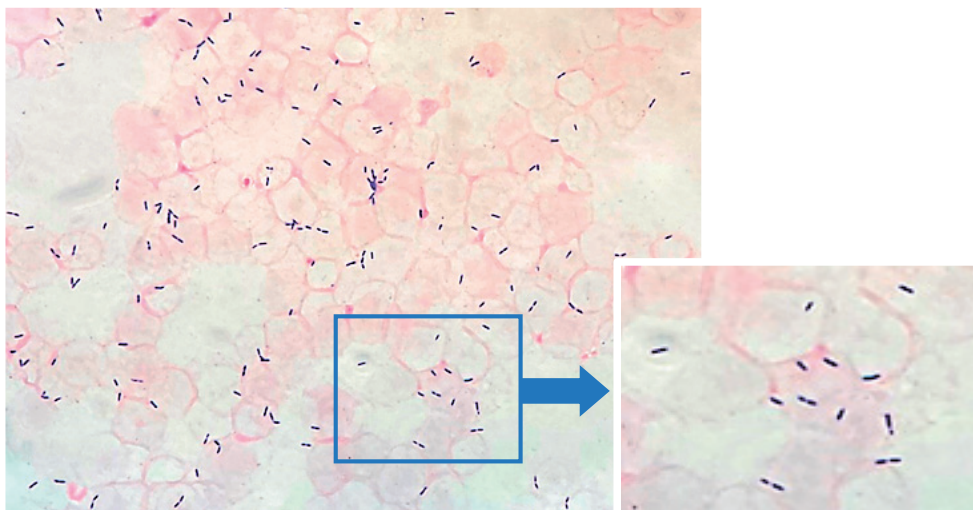


Figure 2. Gram-staining findings of blood culture (×1,000)
right: extended figure

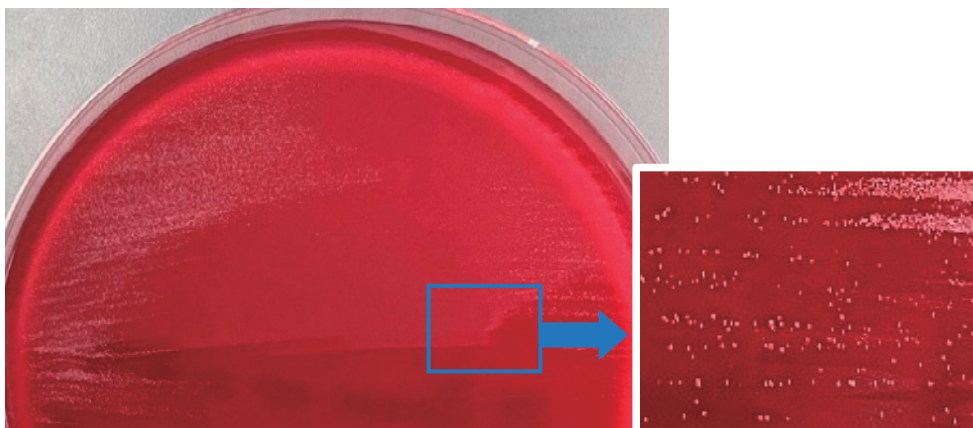


Figure 3. Colony morphology of *C. hongkongensis* on BHK agar
left: 2days incubate right: extended figure of 4days incubate

る患者に多く認められたが、死亡と回復に有意差はなかった。「悪性腫瘍」は死亡例で有意に多かった（86%）。一方、抗菌薬治療では「MNZ 使用」が回復例で有意に多かった（64%）。

考 察

近年、偏性嫌気性無芽胞グラム陽性桿菌の再編がすすみ、1999 年以降 *Slackia* 属や *Eggerthella* 属、*Solobacterium* 属など新菌属が承認されている⁹⁾¹⁵⁾。*C. hongkongensis* もそのひとつで、2007 年に *Catabacter* 属³⁾、2021 年に *Christensenella* 属に再編され¹⁾、*Eubacterium* 類縁菌に位置づけられている³⁾。

一般に、*Eubacterium*/*Eggerthella* 属はグラム陽性短桿菌で、2 日以内に直径 1 mm 程度の集落を形成、ceftriaxone などの第 3 世代セファロスポリン系薬に耐性である¹⁶⁾。本事例において、血液培養ボトル液のグラム染色所見で揃った長方形の短桿菌であったこと、ディスク拡散法で実施した薬剤感受性検査で CTX の阻止円直径が小さかったことから、

当初は *Eubacterium*/*Eggerthella* 属の可能性ありと報告した。しかし、発育速度や集落性状が異なる点や Rap ID ANA で生化学的反応がない点で *Eubacterium*/*Eggerthella* 属以外の可能性を疑い、精査に至った。16S rRNA 解析での判定塩基数が 1,300 bp に満たないものの一致率は高く、*C. hongkongensis* の確定に 16S rRNA 相同性解析が有用であった。また、血液から *C. hongkongensis* を検出した 17 例の報告をみると全例が 16S rRNA などの遺伝子解析で菌種を確定しており、質量分析で同定し得ていない。我々も後日 MALDI バイオタイパー ver.3.2（ブルカー・ジャパン）で測定したが、「No Organism Identification Possible」であり、質量分析計のデータベースにない菌種であることを確認した。

多項目の酵素活性が検査できる同定キット Rap ID ANA が 2020 年に発売中止となった現在、*Bacteroides* 属、*Clostridium* 属以外の嫌気性菌を高精度に菌種同定することは困難である。日常検査で生化学的性状を検査する方法がない状況で *C. hongkongensis* を疑うポイントは、①偏性嫌気性グラ

Table 1. Comparison of dead and recovering cases of *C. hongkongensis* bacteremia

characteristics	death ^{*a} n = 7 (%)	recovery ^{*b} n = 11 (%)	odds ratio	p-value
Age (average)	73.3	59.5		0.049
Gender (male)	2 (29)	10 (91)	0.04	0.006
Symptomatic				
Fever	6 (86)	9 (82)	1.33	0.829
Diarrhea	2 (29)	1 (9)	2.50	0.476
Abdominal pain	1 (14)	4 (36)	0.29	0.308
Underlying health status				
Intestinal lesions	5 (71)	8 (73)	0.94	0.952
Malignant tumor	6 (86)	1 (9)	60.00	0.001
Appendicitis	0 (0)	3 (27)	0.00	0.130
Peritonitis	4 (57)	4 (36)	2.33	0.387
Pneumonia	0 (0)	1 (9)	0.00	0.412
Diabetes mellitus	0 (0)	2 (18)	0.00	0.232
Antibiotic treatment				
amoxicillin/clavulanic acid	3 (43)	2 (18)	3.38	0.255
piperacillin/tazobactam	2 (29)	0 (0)	—	0.060
metronidazole	1 (14)	7 (64)	0.10	0.040
vancomycin	1 (14)	2 (18)	0.75	0.829
ciprofloxacin	1 (14)	1 (9)	1.67	0.732

*a: reference No. 3, 10, 11, 12, 13

*b: reference No. 3, 4, 5, 6, 7, 11, 14, include this case

ム陽性の小短桿菌、②発育は遅く4日培養後も集落直径1 mm未満⁶⁾、③CTXのMIC値が8 µg/mL以上⁶⁾¹²⁾の3点と考えるが、それでも *Eubacterium* 類縁菌との明確な区別は困難である。Lauらはカタラーゼ陽性で運動性を有することが *C. hongkongensis* の特徴としているが³⁾、本例では発育不良のため十分な菌量が得られず、当初はカタラーゼ陰性と判定した。しかし4日以上純培養した菌苔で再検したところ陽性であり、カタラーゼ試験による両者の鑑別は慎重に行うべきであると思われた。また、運動性も非活発であり、ブラウン運動との区別が困難であった。以上から、現在のところ菌種の確定には16S rRNA解析が必須である⁷⁾¹²⁾。

Eggerthella lenta について、Gardinerらは33例の血流感染を解析している¹⁶⁾。その結果、患者の平均年齢62歳、培養陽性所要時間(平均)72時間、発熱(82%)、腹部病変(75%)であり、この点は *C. hongkongensis* 菌血症の背景ときわめて近似する。また、amoxicillin/clavulanic acid, MEPM, MNZに感性、第3世代セファロスポリン系薬に高いMIC値を示す点も、両菌種の近似性を示している。さらに、Leeらは *Eubacterium*, *Eggerthella*, *Paraeggerthella* による菌血症例において、臨床的・細菌学的に特徴がなく、従来法で種レベルの識別は不可としている¹⁷⁾。患者背景の点からも *C. hongkongensis* の推測は困難であり、上述した①～③の性状を確認のうえ、16S rRNA解析を実施すべきであろう。

Lauらは7例の *C. hongkongensis* 菌血症の経験から、消化管に悪性病変を有しかつ進行した病期の患者から本菌が検出された場合、死亡の転帰となることを報告している¹¹⁾。今回18症例を統計解析した結果、悪性腫瘍が死亡リスクであることが示されたが、大腸がん、肝臓がん、肺がんなど病変は複数にわたった。また、下痢や腹痛、消化管病変に有意差

はないことから、本菌のビルレンスではなく、病態の重症度が死亡率を高める要因と考えられた。本症例では消化器症状はなく、菌種判明後に歯科診察、心臓超音波検査、下部内視鏡検査が実施されたが、感染巣を疑う所見は認められず、侵入門戸の特定に至らなかった。

C. hongkongensis 菌血症18例の解析の結果、MNZ投与の有効性が示された。本症例ではABPC/SBT投与で治療でき、薬剤感受性結果と相違ない結果であった。カルバペネム系薬の薬剤感受性はおおむね良好であるが、MEPM耐性株(MIC: >32 µg/mL)の存在が報告されている⁷⁾。また、抗菌薬未投与で回復した例もあり⁵⁾、本菌感染症の治療についてはさらなるエビデンスの蓄積が必要である。

C. hongkongensis がどの程度腸管に保菌され、どういった役割を担っているかは未だ明らかでない。しかし、世界9ヶ国で検出されている事実は、本菌が地域差や人種差なく、すでに広範囲でヒトに定着していることを示唆すると考える。このような背景から、*Eubacterium* 属や *Eggerthella* 属と報告されたなかに *C. hongkongensis* が含まれている可能性は否定できない。同定困難な菌群であるがゆえに、簡易法のみ属レベルで完了していることがあるのではないだろうか。近年は遺伝子検査機器の普及により様々な施設において16S rRNA解析が可能となり、質量分析計を有さずとも精査できるようになった。同定不能株や同定結果に疑問が残る場合は、積極的に遺伝子検査を活用したい。

結 語

本邦初症例である *C. hongkongensis* 菌血症の1例を経験した。本菌は同定キットや質量分析計で菌種名が得られず、16S rRNA解析によって同定し得た。消化器病変を有する患

者から、発育が遅く CTX 耐性の偏性嫌気性無芽胞グラム陽性小短桿菌が検出された場合は本菌種の可能性を疑って精査することが必要である。

利益相反：申告すべき利益相反なし。

文 献

- 1) Liu, X., J.L. Sutter, J. Cuesta-Zuluaga, et al. 2021. Reclassification of *Catabacter hongkongensis* as *Christensenella hongkongensis* comb. nov. based on whole genome analysis. *Int J Syst Evol Microbiol.* 71: 1-6.
- 2) Waters, J.L., R.E. Ley. 2019. The human gut bacteria Christensenellaceae are widespread, heritable, and associated with health. *BMC Biology.* 17: 1-11.
- 3) Lau, S.K., A. McNabb, G.K. Woo, et al. 2007. *Catabacter hongkongensis* gen. nov., sp. nov., isolated from blood cultures of patients from Hong Kong and Canada. *J Clin Microbiol.* 45: 395-401.
- 4) Torri, A., F. Delbianco, F.D. Baccarini, et al. 2016. First report of sepsis due to *Catabacter hongkongensis* in an Italian patient. *New Microbes New Infect.* 9: 54-55.
- 5) Kaden, R., M. Thelander, L. Engstrand, et al. 2017. First case of human bacteraemia by *Catabacter hongkongensis* in Scandinavia. *New Microbes New Infect.* 15: 6-8.
- 6) Choi, Y.J., E.J. Won, S.H. Kim, et al. 2017. First case report of bacteremia due to *Catabacter hongkongensis* in a Korean patient. *Ann Lab Med.* 37: 84-87.
- 7) Kamau, E., E. Maliksi, N. Kwan, et al. 2021. *Catabacter hongkongensis* bacteremia identified by direct metagenomic sequencing of positive blood culture fluid, first case report in the US. *Anaerobe.* 71: 1-4.
- 8) 松本竹久, 松田和之, 本田孝行. 2019. 16S rRNA 遺伝子配列を利用した菌種同定. *検査と技術* 38: 1053-1058.
- 9) 藤澤倫彦. 2016. ヒト腸内グラム陽性細菌の分類の現状—嫌気性 Phylum *Firmicutes* および Phylum *Actinobacteria* を中心に—. *腸内細菌学雑誌* 30: 177-190.
- 10) Elsendoorn, A., R. Robert, A. Culos, et al. 2011. *Catabacter hongkongensis* bacteremia with fatal septic shock. *Emerg Infect Dis.* 17: 1330-1331.
- 11) Lau, S.K., R.Y. Fan, H.W. Lo, et al. 2012. High mortality associated with *Catabacter hongkongensis* bacteremia. *J Clin Microbiol.* 50: 2239-2243.
- 12) Cabrol, M., B. Rammaert, C. Plouzeau, et al. 2021. Phylogeny of *Catabacter hongkongensis* strains responsible for bacteremia is not associated with clinical outcomes or therapeutic efficacy. *Diseases.* 9: 1-6.
- 13) Mandin, V., S. Corvec, A.L. Chene, et al. 2022. A fatal case associated with *Catabacter hongkongensis* bacteremia in lung cancer patient: A case report. *IDCases.* 29: 1-4.
- 14) Smith, K., S.K. Pandey, J.E. Usshera. 2012. Bacteraemia caused by *Catabacter hongkongensis*. *Anaerobe.* 18: 366-368.
- 15) 田中香お里. 2019. 臨床検査で遭遇しうる嫌気性菌の新菌種. *日臨微誌* 29: 1-6.
- 16) Gardiner, B.J., A.Y. Tai, D. Kotsanas, et al. 2015. Clinical and microbiological characteristics of *Eggerthella lenta* bacteremia. *J Clin Microbiol.* 53: 626-635.
- 17) Lee, M.R., Y.T. Huang, C.H. Liao, et al. 2012. Clinical and microbiological characteristics of bacteremia caused by *Eggerthella*, *Paraeggerthella*, and *Eubacterium* species at a university hospital in Taiwan from 2001 to 2010. *J Clin Microbiol.* 50: 2053-2055.

First case of *Christensenella hongkongensis* bacteremia in Japan

Haruka Yokoo¹⁾, Naoya Ogura¹⁾, Ayako Nakamura¹⁾, Masami Sugihara¹⁾, Kento Goto²⁾, Shiori Sasahara³⁾,
Daisuke Sugimoto³⁾, Hidenori Yoshii³⁾

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center

²⁾Department of General Medicine, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center

³⁾Department of Medicine, Diabetology and Endocrinology, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center

We experienced a case of bacteremia caused by *Christensenella hongkongensis*. The patient, a man in his 70s with type 2 diabetes admitted to our hospital for the purpose of education of diabetes. He developed a fever in the 37°C range on the 12th day, elevated C-reactive protein (CRP) levels and mild pneumonia were observed on the 14th day. He was discharged on the 29th day after administration on ampicillin/sulbactam. Blood culture was positive at 77 hours, and showed a gram-positive short bacilli. The isolate grew as micro colonies of anaerobic incubation at 35°C, and was not identified by phenotypic identification methods using the Rap ID ANA, and identified as *C. hongkongensis* by 16S rRNA sequencing. Initially we reported as a possible *Eggerthella* species based on morphology and the results of antimicrobial susceptibility testing. However, due to the slow growth, we suspected another species and scrutinized. It is difficult to distinguish clearly from *Eggerthella* and related species, and 16S rRNA sequencing is necessary to confirm *C. hongkongensis*. Gastrointestinal lesions are considered to be an important finding in presuming the presence of *C. hongkongensis* because this bacterium is endemic in the gastrointestinal tract. This case is the first published in a paper of *C. hongkongensis* bacteremia in Japan.