

原著

遺伝子解析によって診断された *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* による髄膜炎・脳膿瘍の 1 新生児例

中村幸嗣¹⁾ 宮地悠輔¹⁾ 鶴岡純一郎¹⁾ 勝田友博^{1,2)}
立山悟志¹⁾ 徳竹忠臣¹⁾ 中島夏樹¹⁾ 五島敏郎¹⁾
大楠清文³⁾ 加藤達夫^{1,2)}

要旨 症例は日齢 12 の男児。発熱、哺乳力低下を主訴に前医を受診し、細菌性髄膜炎と診断され抗菌薬 (ABPC・CTX・MEPM)、免疫グロブリン製剤などによる治療を開始されたが経過中に脳膿瘍、水頭症を併発した。培養検査で起因为菌同定ができなかったが、遺伝子解析により髄液・膿瘍から *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* が同定された。新生児症例は生レバーを摂取した母体からの感染例が多いとされており、同様の症例を防ぐためにも妊娠中からの啓発活動が重要と考える。近年、感染症診断における遺伝子解析技術が注目されている。本症例のように培養検査で起因为菌同定ができない場合には、積極的に遺伝子解析を導入するべきと考える。

はじめに

Campylobacter fetus (*C. fetus*) は微好気性グラム陰性らせん桿菌であり、家畜の腸管や生殖器に感染し流早産の原因となる病原菌である¹⁾。ヒトでは主に妊婦で流早産や、免疫不全患者で敗血症、髄膜炎などを引き起こすことが知られている。新生児においては母体からの経胎盤・経産道感染の可能性が指摘されており、わが国でも髄膜炎・敗血症の報告が散見される。

また近年、培養法で起因为菌を検出できない場合の遺伝子解析技術の有用性が注目されている²⁾。本症例も培養法では起因为菌同定ができなかったが、遺伝子解析技術により起因为菌同定をなし得た。起因为菌、診断法ともに貴重な症例と考え報告する。

I. 症 例

症例：日齢 12、男児

主訴：発熱、哺乳力低下。

妊娠分娩歴：妊娠分娩経過に特記すべき異常なし。在胎 36 週 5 日、出生体重 2,315 g、経腔分娩にて出生。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：産院退院後の日齢 12、39°C 台の発熱、哺乳力低下が出現したため前医を紹介受診。採血検査 (WBC 31,300/ μ l, CRP 4.74 mg/ml)、髄液検査 (細胞数 18,816/ μ l, 多核球 77%, 単核球 23%, 蛋白数 685 mg/dl, 糖 3 mg/dl) の結果より、細菌性髄膜炎と診断され前医入院となった。入院後よりアンピシリン、セフォタキシム、デキサメタゾ

Key words : *Campylobacter*, 髄膜炎, 脳膿瘍, 新生児, broad-range PCR

- 1) 聖マリアンナ医科大学小児科
〔〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1〕
- 2) 国立成育医療研究センター
- 3) 岐阜大学大学院医学系研究科感染制御分野

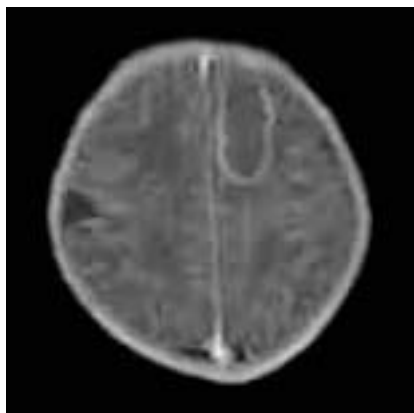


図 1 日齢 23 頭部 MRI (T1 強調画像, ガドリニウム造影)

ン, 免疫グロブリン製剤などによる治療を開始された。抗菌薬投与前の髄液ではあったが, グラム染色で多数の白血球を認めるも細菌は同定されず, その後の培養検査も陰性との結果であった。日齢 13 より前日のラテックス凝集反応による迅速検査で, 肺炎球菌に若干の凝集を認めたためメロペネム投与を追加された。治療への反応は一見良好で, 治療開始翌日より解熱傾向を認め哺乳力も改善した。しかし髄液糖は低値が遷延し, 日齢 17 に施行された頭部 MRI で左前頭葉に膿瘍形成が認められた。その後も内科的治療を継続されたが膿瘍の拡大傾向を認めたため (図 1), 日齢 24 に外科的治療も含めた加療目的で当院へ転院となった。

当院入院時現症: 体温 36.6°C, 心拍数 130 回/分, 呼吸数 40 回/分, 血圧 78/46 mmHg. 意識は清明で活気良好ではあったがやや過敏な印象であった。大泉門は平坦, 瞳孔に左右差なく対光反射は迅速であった。胸腹部に異常所見は認めず, 筋緊張は良好で左右差なく両側四肢腱反射も正常であった。採血検査では炎症反応は陰性であったが貧血を認めた (表)。

入院後経過: 日齢 24, 当院へ転院後に全身麻酔下にて脳膿瘍穿刺排膿術を施行された。穿刺液は黄白色で膿瘍と推定されたが, グラム染色では白血球を認めるのみで培養検査も陰性であった。術後, けいれん・無呼吸が出現したため, 人工呼吸器管理下に抗けいれん薬投与を要した。起因菌は

不明であったが術後経過も良好であったため抗菌薬のスペクトラムを考慮し日齢 30 にセフトキシム投与を終了した。起因菌同定のため broad-range PCR 法を岐阜大学大学院医学研究科感染制御分野へ依頼した結果, 前医初診時の髄液と膿瘍穿刺液から *C. fetus* が同定され, さらに亜種同定のための PCR 検査を行い *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* と判定された。その後は脳膿瘍の再燃なく経過したため, 日齢 51 にメロペネム投与を計 6 週間で終了した。日齢 60 に水頭症を発症したため神経内視鏡手術およびシャント手術を施行され, 日齢 85 に退院となった (図 2)。

II. 考 察

C. fetus はウシ, ヒツジなどの家畜類の消化器や生殖器に存在し, 消化器感染症や流早産の原因となることが知られており古くは獣医学領域で研究されていた。生化学的的正常などにより亜種 *fetus* と亜種 *venerealis* に分けられ, そのうち *fetus* がヒトへの病原性を示す¹⁾。ヒトでは, *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* は本菌に汚染された水や食品などを経口摂取することで, 主に高齢者, 低栄養状態, 糖尿病, 悪性腫瘍などの免疫抑制状態患者や心臓・大血管疾患を有する患者に敗血症, 髄膜炎, 心内膜炎, 膿瘍, 軟部組織感染症などを発症させる^{3~5)}。また, 妊婦に流早産を引き起こしたり, 新生児では母体からの経胎盤感染や経産道感染により敗血症, 髄膜炎を引き起こすことが知られている。わが国では以前より, 母体が妊娠中に生レバー摂取歴を有する *C. fetus* による新生児の敗血症, 髄膜炎症例の報告が散見される^{6,7)}。本症例も母が妊娠後期に生レバー摂取歴を有していた。近年も新生児症例の報告は続いており, 同様の症例を防ぐためにも妊娠中は特に, 生肉, 生レバー摂取を避けるよう広く啓発活動を行う必要がある。

C. fetus は, 25°C の状況下で最もよく増殖し微好気環境でしか発育しないことが知られており, この菌の特性が培養検査の結果に影響を与え, 起因菌同定を困難にする可能性が指摘されている¹⁾。過去にもグラム染色で細菌の確認ができず, さらに培養検査にも時間を要し診断に苦慮した報告がある⁸⁾。まれではあるが, 母体の食事摂取歴など

表 当院入院時検査所見（前医入院時結果含む）

血液				免疫（前医入院時）	
WBC	8,300/ μ l	PT	119%	IgG	829 mg/dl
Neutro	50.5%	PT-INR	0.9	IgA	<6 mg/dl
Lympho	30.0%	APTT	29.5 sec	IgM	60 mg/dl
Mono	12.5%	Fib	594 mg/dl		
Eosino	7.0%	D-dimer	1.6/ μ l	細菌学的検査（前医入院時）	
RBC	280×10^4 / μ l			髄液培養	陰性
Hb	8.5 g/dl			血液培養	陰性
Ht	25%			尿培養	<i>Corynebacterium</i> sp. 10 ³
Plt	65.3×10^4 / μ l			咽頭培養	陰性
生化学				画像検査	
TP	4.7 g/dl	BUN	2.4 mg/dl	胸部部 XP	特記すべき異常なし
T-Bil	1.0 mg/dl	Cr	0.18 mg/dl	心臓超音波	先天性心疾患・弁膜症なし，疣贅なし
AST	17 IU/l	UA	1.5 mg/dl	頭部 CT	左前頭葉内側に楕円形腫瘍像あり
ALT	11 IU/l	Na	139 mEq/l	頭部 MRI（日齢 23）	左前頭葉内側に被膜の造影効果を伴う腫瘍像あり
ALP	453 IU/l	K	4.7 mEq/l		
LDH	259 IU/l	Cl	109 mEq/l		
γ GTP	171 IU/l	Ca	8.6 mg/dl		
CPK	56 IU/l	CRP	0.23 mg/dl		

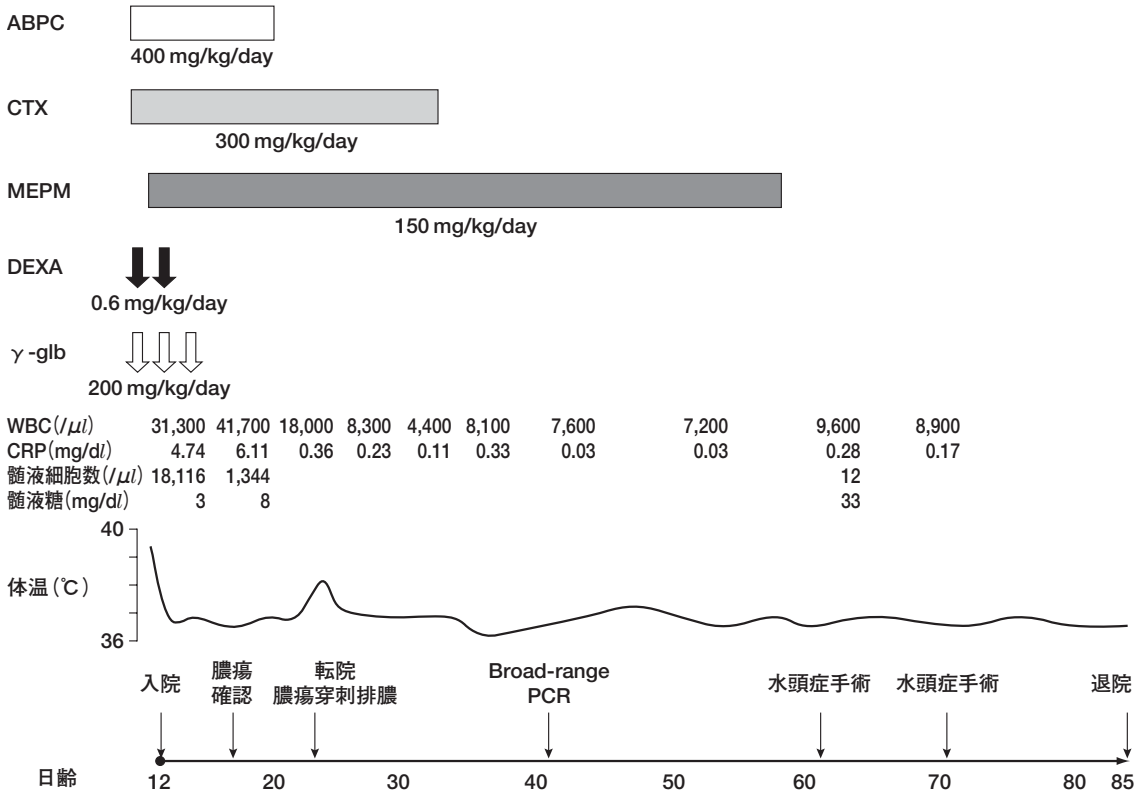


図 2 経過表

から *C. fetus* が起因菌として疑われる状況では検査室と綿密な連携をとり、微好気培養の実施と、通常より長めの観察が行われるように配慮する必要がある。

C. fetus の薬剤感受性検査は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) による基準が存在しない。過去の報告で Tremblay らは寒天平板希釈法を用いた場合、セフトキシムについて分離菌のうち 12% が中間、1% が耐性と報告している。アンピシリンについては 100% 感受性とされているが、細菌性髄膜炎の起因菌としては高い最小発育阻止濃度 (MIC₅₀ 2 µg/ml, MIC₉₀ 4 µg/ml) となっている。そのため臨床現場では実際の効果や最小発育阻止濃度を確認する必要があると考える。カルバペネム系抗菌薬については最も感受性が良好とされており⁹⁾、小児・成人ともに *C. fetus* 感染症の第一選択薬として推奨され治療成功例の報告もある^{4,9,10)}。しかし一般に *C. fetus* による新生児髄膜炎は予後不良とされており⁷⁾、本症例も早期より抗菌力が良好とされるメロペネムが投与されていたにもかかわらず重篤な合併症、後遺症を生じた。今後の症例の集積、解析、そして予防のための啓発活動がより重要と考える。

近年、遺伝子解析技術が感染症診断の現場で利用されるようになりその有用性が注目されている²⁾。通常の PCR 法が標的とする病原体特異的なプライマーを用いて各病原体特異的な塩基配列領域のみを増幅するのに対して、broad-range PCR 法ではすべての細菌が共通に保有する 16S rRNA 領域をユニバーサルプライマーを用いて増幅して、その PCR 産物のシーケンス解析を行いデータベースと比較・解析することで菌種の同定が可能となる。菌の特性や抗菌薬投与後などの要因で培養の困難な病原体の検出においても有用とされている。実例としては培養検査で起因菌同定ができなかった細菌性髄膜炎、感染性心内膜炎、膿瘍、化膿性リンパ節炎などの起因菌同定に用いられその効果を発揮している。本症例でも起因菌

が同定できたことで、感染経路の推定や選択された抗菌薬の評価が可能となり、改めてその有用性を認識する結果となった。感染症診断における遺伝子解析技術のより一層の普及・発展が望まれる。

本論文の要旨は第 41 回日本小児感染症学会総会・学術集会 (2009 年 11 月: 福井市) において発表した。

文 献

- 1) 藤本秀士: *Campylobacter fetus* 感染症 病原因子 S-layer を中心に. 福岡医学雑誌 94: 225-234, 2003
- 2) 大楠清文, 他: 感染症診断における遺伝子解析技術の適応. 日本臨床微生物学雑誌 18: 163-176, 2008
- 3) 齋藤淑子, 他: 摂食障害による超低体重の女性に発症した *Campylobacter fetus* 敗血症の 1 例. 感染症学雑誌 78: 70-75, 2004
- 4) Herve J, et al: *Campylobacter fetus* meningitis in a diabetic adult cured by imipenem. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 23: 722-724, 2004
- 5) Gazagine L, et al: *Campylobacter fetus* bloodstream infection: risk factors and clinical features. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 27: 185-180, 2008
- 6) 吉村 健, 他: *Campylobacter* による新生児髄膜炎. 産婦の実際 46: 455-459, 1997
- 7) 辻 桂嗣, 他: *Campylobacter fetus* 敗血症・髄膜炎の 1 早産児例. 小児科臨床 56: 231-234, 2003
- 8) 戸田宏文, 他: *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* による慢性髄膜炎の一例. 日本臨床微生物学雑誌 16: 173-178, 2006
- 9) Tremblay C, et al: Epidemiology and antimicrobial susceptibilities of 111 *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* strains isolated in Québec, Canada, from 1983 to 2000. J Clin Microbiol 41: 463-466, 2003
- 10) Fujihara N, et al: A case of perinatal sepsis by *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* infection successfully treated with carbapenem—case report and literature review. J Infect 53: e199-202, 2006

A neonate with meningitis and brain abscess caused by *Campylobacter fetus* subsp. *fetus* : Diagnosis with broad-range PCR

Yukitsugu NAKAMURA¹⁾, Yusuke MIYAJI¹⁾, Junichiro TSURUOKA¹⁾, Tomohiro KATSUTA^{1,2)},
Satoshi TATEYAMA¹⁾, Tadaomi TOKUTAKE¹⁾, Natsuki NAKAJIMA¹⁾,
Toshiro GOSHIMA¹⁾, Kiyofumi OHKUSU³⁾, Tatsuo KATO^{1,2)}

¹⁾*Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine*

²⁾*National Center for Child Health and Development*

³⁾*Department of Microbiology, Regeneration and Advanced Medical Science, Gifu University Graduate School of Medicine*

Campylobacter fetus subsp. *fetus* (*C. fetus*) is a rare human pathogen that causes systemic infections such as bacteremia, meningitis, and vascular infection, mainly in patients with suppressed immune systems and in neonates. We report a case of a neonate with meningitis and brain abscess caused by *C. fetus*; broad-range PCR was used for the diagnosis. A 12-day-old boy who presented with fever and poor feeding was admitted to a hospital. He was diagnosed with meningitis on the basis of laboratory test results. Examination of the cerebrospinal fluid (CSF), which was obtained on admission, revealed pleocytosis, hypoglycorrhachia, and increased protein levels. Although treatment for bacterial meningitis was started immediately with ampicillin, cefotaxime, meropenem, intravenous immunoglobulin, and dexamethasone, he was complicated by brain abscess and hydrocephalus. Furthermore, the pathogenic bacteria that caused meningitis and brain abscess were not detected in the CSF or blood cultures, which were obtained before administration of the antibiotics. To detect the pathogenic bacteria, we performed a broad-range PCR by using CSF and brain abscess. The PCR analysis revealed the presence of *C. fetus* in both CSF and brain abscess. It has been reported that in Japan, most mothers of neonates infected with *C. fetus* consumed raw meat or liver during pregnancy; this neonate's mother had also consumed raw liver during late pregnancy. To prevent neonatal infection caused by *C. fetus*, it is necessary to educate women about diet during pregnancy. Broad-range PCR is a useful diagnostic tool for culture-negative meningitis.

(受付：2010年4月22日，受理：2010年8月23日)

* * *