

高度腎機能低下患者に発生した *Corynebacterium striatum* 血流感染の1例

綾部 ゆか¹⁾・田中 和行²⁾・加藤 暖子³⁾・田上 芳子³⁾
政本 伸二⁴⁾・金廣 哲也⁵⁾・松原 啓太⁶⁾

¹⁾ 広島市立病院機構舟入市民病院薬剤科*

²⁾ 広島市立病院機構広島市民病院薬剤部

³⁾ 広島市立病院機構舟入市民病院検査科

⁴⁾ 同 看護科

⁵⁾ 同 外科

⁶⁾ 同 感染症科

受付日：2020年6月24日 受理日：2020年10月12日

グラム陽性桿菌である *Corynebacterium* 属は、皮膚や上気道の常在菌であるが、日和見感染症、感染性心内膜炎などの原因菌としても知られている。そのため、血液培養から検出された場合は、患者の状態を見ながら、感染源がコンタミネーションかの判断を慎重に行う必要がある。今回、血液培養2セットから *Corynebacterium striatum* が検出され、患者状態から血流感染と判断した症例を経験した。一般に感染源として外科手術や医療デバイス留置が知られているが、本症例では繰り返し行っていた静脈穿刺による感染が疑われた。また、薬剤感受性試験より多剤耐性であり、さらに患者が高度腎機能低下のため抗菌薬の選択肢が限られていた。抗菌薬適正使用支援チームの介入により、スムーズに適正な抗菌薬の投与を開始することができたが、残念ながら救命にはいたらなかった。免疫低下時や腎機能低下時には、繰り返す静脈穿刺により表皮常在菌の血流感染を起こし、治療に難渋するリスクがあることを認識し、日々の医療行為における感染予防対策を行う必要があると考える。

Key words: *Corynebacterium* spp., bloodstream infection, teicoplanin, multidrug resistance

はじめに

Corynebacterium 属はグラム陽性桿菌で、主にヒトの皮膚や上気道に常在している。血液培養から同定された場合は、コンタミネーションと解釈されることが多い¹⁾。しかし近年、*Corynebacterium* 属による日和見感染や院内感染が増えている²⁾。今回、感染源となりうる医療デバイス留置や侵襲的治療がなく、繰り返す静脈穿刺による感染が疑われた、高度腎機能低下患者の *Corynebacterium striatum* 血流感染に対して、多角的に介入する経験を得たため報告する。

1. 症例

患者：86歳、男性。

主訴：心窩部痛。

既往歴：慢性心不全、慢性腎不全、心房細動、聴覚障害。

家族歴：特記事項なし。

嗜好歴：喫煙あり（6本/日、60年）。

アレルギー歴：特記事項なし。

現病歴：20XX年11月上旬に心不全急性増悪のため、前医に入院していたが、前医入院3日目に肺炎として ceftriaxone が開始された。前医入院4日目、腹部CTにて急性胆嚢炎を指摘され、tazobac-

*広島県広島市中区舟入幸町14番11号

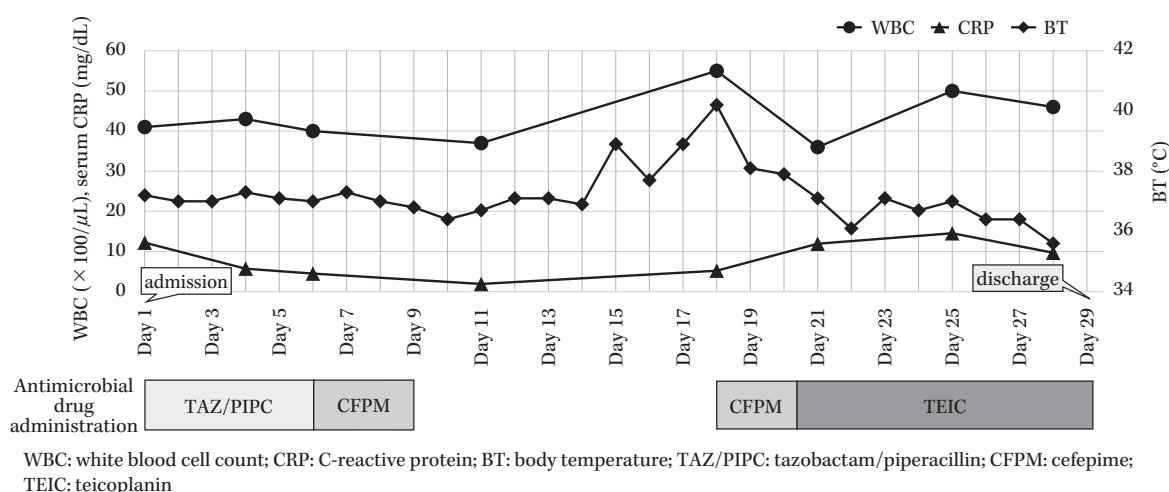


Fig. 1. Clinical course after hospitalization.

The figure shows the changes in the white blood cell count, serum C-reactive protein, body temperature, and antibiotic administration history during the course of hospitalization. After admission, the patient was administered tazobactam/piperacillin for 5 days (days 1-5) and cefepime (CFPM) for 3 days (days 6-8), after which antibiotics administration was discontinued. The white blood cell count and serum C-reactive protein improved, and the patient remained afebrile. However, on day 18, he developed fever and the white blood cell count increased again; CFPM administration was resumed (days 18-20), and teicoplanin administration was started on day 20, after *Corynebacterium striatum* was isolated on blood culture on day 18. However, the patient died on day 29.

tam/piperacillin (TAZ/PIPC) へ変更された。前医入院7日目、急性胆嚢炎に対し手術を含めた加療目的で舟入市民病院（以下、当院）に転院となった。

初診時現症：身長170.0 cm，体重56.6 kg，体温36.9℃，血圧160/92 mmHg，脈拍70回/分・不整，SpO₂ 100%（O₂ナール2 L/min）。

入院時画像所見：胸部X線にて，心胸郭比は65.1%であった。腹部X線にて，小腸にガスを少量認めた。心電図所見では心房細動を認めた。

入院時血液検査所見：白血球数4,100/μL，好中球数74.3%，AST 29 U/L，ALT 23 U/L，血清クレアチニン値2.61 mg/dL，eGFR 18.9 mL/min/1.73 m²，CRP値12.20 mg/dL。

入院後経過：入院後の経過は，Fig. 1に示した。急性胆嚢炎に関しては，発症から約1週間経過しており，高齢で腎機能低下もみられ，さらに心不全，心房細動のため抗血栓薬内服中で，PT-INR値が2.66と延長しており，外科的治療に対してハイリスクな症例であった。そのため，抗菌薬投与による保存的加療を行う方針として，TAZ/PIPC 4.5 g×3回/日の投与を開始した。入院6日目に抗菌薬をcefepime (CFPM) 1 g×3回/日に変更し，37.5℃以上の発熱はなく，腹部痛の訴えもなく経過したため，

入院8日目で投与終了した。抗菌薬投与終了後は，ブドウ糖加アセテート維持液500 mL×2回/日とグリチルリチン・グリシン・システイン配合剤注射液の静脈内注射を連日行っていた。入院11日目の血液検査では，白血球数3,700/μL，好中球数60.3%，血清クレアチニン値3.14 mg/dL，eGFR 15.5 mL/min/1.73 m²，CRP値1.91 mg/dLと炎症反応は改善し，その後も発熱や腹部痛の訴えなく経過した。しかし，入院18日目に40.2℃の発熱を認め，血液検査で白血球数5,500/μL，好中球数86.5%，血清クレアチニン値3.47 mg/dL，eGFR 13.9 mL/min/1.73 m²，CRP値5.21 mg/dLと炎症反応の上昇を認めた。急性胆嚢炎の再燃とし，血液培養2セット採取後，CFPM 1 g×3回/日の投与を開始した。入院20日目に *Corynebacterium* 属が血液培養から検出されたため，抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team：AST）が介入した。2セットの血液培養の好気ボトル・嫌気ボトルいずれからも *Corynebacterium* 属が検出されたことと臨床症状より，抗菌薬治療を開始することを主治医に提案した。検出された *Corynebacterium* 属は多剤耐性であったが，薬剤感受性試験結果（Table 1）より，arbakacin, gentamicin, minocycline, vancomycin

Table 1. Results of antimicrobial susceptibility testing for *Corynebacterium striatum* isolated on blood culture in this case

Drugs	Minimal Inhibitory Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Interpretative Category
penicillin G	≥ 0.5	R
sulbactam/ampicillin	16	R
cefazolin	≥ 64	R
cefmetazole	≥ 64	R
imipenem	≥ 16	R
meropenem	≥ 16	R
arbekacin	≤ 1	S
gentamicin	≤ 0.5	S
erythromycin	≥ 8	R
clindamycin	≥ 8	R
minocycline	≤ 0.5	S
vancomycin	≤ 0.5	S
teicoplanin	≤ 0.5	S
linezolid	≤ 0.5	S
levofloxacin	≥ 8	R
fosfomicin	≥ 128	R

R: resistance; S: sensitivity

cin (VCM), teicoplanin (TEIC), linezolid が感受性良好であった。その中から、腎機能（血清クレアチニン値 4.44 mg/dL , eGFR $10.6 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）を考慮して TEIC を選択した。TEIC は 600 mg/回 を 12 時間ごとに 3 回投与し（入院 20~21 日目）、入院 22 日目より 400 mg/回 を 48 時間ごとで投与した。また、血液培養から検出された *Corynebacterium* 属の菌種同定を行うため、純培養後、BD BBLCRYSTAL GP 同定検査試薬（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）により、入院 22 日目に *C. striatum* と同定された。TEIC 投与開始後、入院 21 日目より解熱し、TDM を行ったところ TEIC のトラフ濃度は、入院 22 日目に $20.0 \mu\text{g/mL}$ であったため、加療を継続した。入院 28 日目のトラフ濃度も $19.6 \mu\text{g/mL}$ と良好に推移していたが、入院 29 日目に多臓器障害にて永眠された。この患者において、感染源となる医療デバイスの留置等はなく、経胸壁心臓超音波検査も感染性心内膜炎を示唆する所見はなかった。

II. 考察

Corynebacterium 属は、通常無菌である検体から同定された場合でも、コンタミネーションと解釈されることが多く^{1,3)}、血液培養から同定された 46% が、誤ってコンタミネーションと判断されたとの報告もある⁴⁾。しかし近年、*Corynebacterium* 属は、

日和見感染⁵⁾や院内感染に加えて、呼吸器感染症、心内膜炎、尿路感染症、骨髄炎、医療デバイス関連感染症、敗血症性関節炎、腹膜炎、脳膿瘍、菌血症、髄膜炎、創傷感染の起原菌となることが増えている²⁾。*Corynebacterium* 属による感染性心内膜炎は、小児より成人で院内発生率が高かったと報告されており、これは医療デバイスの留置、侵襲的治療、血管内アクセスを行っている可能性が成人のほうが多いためと推測された⁶⁾。*C. striatum* についても、院内感染はまれとされており、同定されてもコンタミネーションもしくは定着菌と考えられることが多かった⁷⁾。しかし、*C. striatum* に起因する心内膜炎、ペースメーカーに関連した心内膜炎、菌血症も報告されており^{7,8)}、敗血症を来した症例⁹⁾、血流感染やカテーテル関連感染に関与した報告もある¹⁰⁾。また、慢性閉塞性気道疾患や致命的な肺感染症の患者からも分離されている⁷⁾。このように、*Corynebacterium* 属は感染の起原菌となることも十分にあるため、血液培養陽性時にはコンタミネーションか起原菌かの精査が重要であり、分子生物学的手法による菌種同定が抗菌薬治療方針決定において必要な要素となってくる。当院では、血液培養は可能な限り 2 セット提出することを推奨し、コンタミネーションを引き起こさない血液採取方法の啓発活動を日常的に行ってきた。本症例も 2 セット提出された血液培養の好気・嫌気ボトル 4 本中 4 本すべてが陽性であったことと患者の臨床症状から、検出された *Corynebacterium* 属がコンタミネーションではなく起原菌である可能性が高いと判断した。当院には分子生物学的手法を行える分析機器がないため、純培養による菌種同定を進めながら、薬剤感受性試験結果より TEIC を選択し治療を開始した。抗菌薬適正使用において、菌種同定による標準療法を行うことが重要であるため、短時間で菌種同定ができるように機器を導入する必要性を痛感した。

本症例では、医療デバイスの留置や外科手術などの侵襲的な治療は行っておらず、経胸壁心臓超音波検査でも感染性心内膜炎を示唆する所見はなかったため、繰り返し行った静脈穿刺による血管内アクセスが感染の原因と考えられた。入院時より、急性胆嚢炎加療のため絶食しており、入院 7 日目から流動食を開始し、その後徐々に経腸栄養を増やしつつ、静脈栄養を漸減していた際に血流感染が起こった。

また、夜間せん妄によるルート自己抜去も1回確認しており、静脈穿刺部位からの感染リスクが高かったと考えられる。さらに、腎障害患者における *C. striatum* の血流感染も報告されており¹⁾、本症例における *C. striatum* の血流感染も、高度腎機能低下が影響したと考えられる。

C. striatum は、大部分の臨床分離株が、penicillin, cefotaxime, clindamycin, erythromycin, levofloxacin に耐性である¹¹⁾など、多剤耐性である¹²⁻¹⁶⁾ことが多く報告されている。これは、抗菌薬曝露により耐性が獲得されたためと推測されており、多くの症例で *C. striatum* が分離される前に多数の抗菌薬への曝露が報告されている¹¹⁾。本症例でも、入院時より急性胆嚢炎に対してTAZ/PIPC, CFPMを投与しており、ASTにて把握していたが、侵襲的な処置のリスクが高く、手術やドレナージ術を行えなかったため、起病菌の同定とそれに基づくde-escalationができなかった。このことが後に、抗菌薬選択性による多剤耐性 *C. striatum* 血流感染に繋がったことは否定できない。本症例のように、原疾患や高齢、全身状態のために起病菌同定へのアプローチに限られてしまうこともあるが、できる限り起病菌同定をすることの重要性を再認識した。一般的に *C. striatum* はVCMに感受性を示した症例が多く報告されているが¹³⁻²⁰⁾、近年はdaptomycin耐性も確認されており¹⁸⁻²⁰⁾、耐性抗菌薬の増加も懸念され、薬剤感受性試験結果に基づく適切な抗菌薬選択が必要であると考えられる。本症例ではVCM, TEIC共に感受性良好であったが、高度腎機能低下のため、報告の多いVCM投与が難しく、TEICを選択せざるを得ない状況であった。しかし、血液培養陽性時にASTが中心となり、主治医への抗菌薬提案、TDMによる投与設計を行った。そのため、TEICによる治療を速やかに開始し、早期に有効血中濃度を維持できたが、残念ながら救命にはいたらなかった。

本症例における感染経路は、明確には特定できなかった。しかし、今までの報告や患者の治療経歴などから、繰り返し行った血管内アクセスである静脈穿刺が感染経路である可能性が示唆された。特に免疫低下時や腎機能低下時には、繰り返す静脈穿刺により表皮常在菌の血流感染を起こしうることを認識し、可能な症例であれば静脈注射の頻度を減らすために経腸栄養を積極的に導入するなど、静脈穿刺を

回避する、もしくは頻度を減らせるように工夫することが、日々の医療行為における感染予防につながると考える。また、広域抗菌薬曝露が多剤耐性菌感染のリスクであることを再度認識し、病原性が弱い菌であったとしても治療に難渋するリスクがあることを念頭におき、日々のAST活動に力を入れていきたいと考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Masuda H, Masai T, Takatani M, Kato H: A life-threatening infection due to *Corynebacterium striatum*: a lesson learned. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018; 4: 709-10
- 2) Zasada A A, Mosiej E: Contemporary microbiology and identification of *Corynebacteria* spp. causing infection in human. *Lett Appl Microbiol* 2018; 66: 472-83
- 3) Weinstein M P, Towns M L, Quartey S M, Mirrett S, Reimer L G, Parmigiani G, et al: The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584-602
- 4) Ishiwada N, Watanabe M, Murata S, Takeuchi N, Taniguchi T, Igari H: Clinical and bacteriological analyses of bacteremia due to *Corynebacterium striatum*. *J Infect Chemother* 2016; 22: 790-3
- 5) 大塚喜人：グラム陽性桿菌「*Corynebacterium*」最近注目される微生物—その臨床的意義と検査法—。 *臨と微生物* 2009; 36: 109-12
- 6) Belmares J, Detterline S, Pak J B, Parada J P: *Corynebacterium* endocarditis species-specific risk factors and outcomes. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 4
- 7) Funke G, von Graevenitz A, Clarridge J E 3rd, Bernard K A: Clinical microbiology of coryneform bacteria. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 125-59
- 8) Markowitz S M, Coudron P E: Native valve endocarditis caused by an organism resembling *Corynebacterium striatum*. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 8-10
- 9) 岡野 弘, 大和田玄, 木村康宏, 吉田 輔, 七尾大観, 藤本潤一, 他: *Corynebacterium striatum* による敗血症をきたした2例。 *日集中医誌* 2019; 26: 401-4
- 10) Ramos J N, Souza C, Faria Y V, da Silva E C, Veras J F C, Baio P V P, et al: Bloodstream and catheter-related infections due to different clones of multidrug-resistant and biofilm producer *Corynebacterium striatum*. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 672
- 11) Kang S J, Choi S M, Choi J A, Choi J U, Oh T H, Kim S E, et al: Factors affecting the clinical relevance of *Corynebacterium striatum* iso-

- lated from blood cultures. PLoS ONE 2018; 13: e0199454
- 12) Campanile F, Carretto E, Barbarini D, Grigis A, Falcone M, Goglio A, et al: Clonal multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* strains, Italy. Emerg Infect Dis 2009; 15: 75-8
 - 13) Verroken A, Bauraing C, Deplano A, Bogaerts P, Huang D, Wauters G, et al: Epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* at one Belgian university hospital. Clin Microbiol Infect 2014; 20: 44-50
 - 14) Yoo G, Kim J, Uh Y, Lee H G, Hwang G Y, Yoon K J: Multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* bacteremia: first case in Korea. Ann Lab Med 2015; 35: 472-3
 - 15) Wang J, Wang Y, Du X, Cui J, Wang K, Zhang L, et al: Rapid transmission of multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* among susceptible patients in a tertiary hospital in China. J Infect Dev Ctries 2016; 10: 1299-305
 - 16) Asgin N, Otlu B: Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of *Corynebacterium striatum* isolated in a tertiary hospital in Turkey. Pathogens 2020; 9: 136
 - 17) Bernard K, Pacheco A L: *In vitro* activity of 22 antimicrobial agents against *Corynebacterium* and *Microbacterium* species referred to the canadian national microbiology laboratory. Clinical Microbiology Newsletter 2015; 37: 187-98
 - 18) Tran T T, Jaijakul S, Lewis C T, Diaz L, Panesso D, Kaplan H B, et al: Native valve endocarditis caused by *Corynebacterium striatum* with heterogeneous high-level daptomycin resistance: collateral damage from daptomycin therapy? Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 3461-4
 - 19) McElvania T E, Thomas B S, Ewald G A, Lawrence S J, Burnham C A D: Rapid emergence of daptomycin resistance in clinical isolates of *Corynebacterium striatum*... a cautionary tale. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; 33: 2199-205
 - 20) Werth B J, Hahn W O, Butler-Wu S M, Rakita R M: Emergence of high-level daptomycin resistance in *Corynebacterium striatum* in two patients with left ventricular assist device infections. Microb Drug Resist 2016; 22: 233-7

A case of *Corynebacterium striatum* bloodstream infection in a patient with severely impaired renal function

Yuka Ayabe¹⁾, Kazuyuki Tanaka²⁾, Haruko Kato³⁾, Yoshiko Tagami³⁾,
Shinji Masamoto⁴⁾, Tetsuya Kanehiro⁵⁾ and Keita Matsubara⁶⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Hiroshima City Funairi Citizens Hospital, 14-11 Funairisaiwai, Naka-ku, Hiroshima, Hiroshima, Japan

²⁾ Department of Pharmacy, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

³⁾ Department of Inspection, Hiroshima City Funairi Citizens Hospital

⁴⁾ Department of Nursing, Hiroshima City Funairi Citizens Hospital

⁵⁾ Department of Surgery, Hiroshima City Funairi Citizens Hospital

⁶⁾ Department of Infectious Disease, Hiroshima City Funairi Citizens Hospital

Bacteria of the genus *Corynebacterium*, are gram-positive rods, and are a component of the resident bacteria of the skin and upper respiratory tract; therefore, a positive blood culture for corynebacteria is often interpreted as contamination. However, immunocompromised patients often develop opportunistic infections and infective endocarditis, and surgical operations and implanted medical devices are known sources of infection. This was not applicable to our case, and the patient was suspected as having *Corynebacterium striatum* bloodstream infection due to repeated venipuncture. Drug susceptibility testing revealed resistance to multiple drugs, and the choice of antibacterial drugs was further limited by the presence of severe renal impairment in the patient. However, with the intervention of the antimicrobial stewardship team (AST), it was possible to smoothly start the patient on treatment with the appropriate antibacterial drugs, but unfortunately, he died. The risk of bloodstream infection by normal skin flora due to repeated venipuncture must be borne in mind in patients who are immunocompromised or have severe renal function impairment, and treatment of the surrounding environment on a daily basis and infection prevention measures in medical practice are necessary.