

内陸地津山で発症した季節外れの *Vibrio vulnificus* 感染症

萩谷 英大^{a*}, 塩田 澄子^b, 三好 伸一^c, 黒江 泰利^a,
野島 宏悦^a, 大谷 晋吉^a, 杉山 淳一^a, 内藤 宏道^a,
川西 進^a, 萩岡 信吾^a, 森本 直樹^a

^a津山中央病院 救命救急センター, ^b就実大学薬学部 病原微生物学, ^c岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 衛生微生物化学

An epidemiologically rare case of *Vibrio vulnificus* infection that occurred in October in an inland city of Japan

Hideharu Hagiya^{a*}, Sumiko Shiota^b, Shin-ichi Miyoshi^c, Yasutoshi Kuroe^a,
Hiroyoshi Nojima^a, Shinkichi Otani^a, Junichi Sugiyama^a, Hiromichi Naito^a,
Susumu Kawanishi^a, Shingo Hagioka^a, Naoki Morimoto^a

^aEmergency Unit and Critical Care Center, Tsuyama Central Hospital, Okayama 708-0841, Japan,

^bDepartment of Pathogenic Microbiology, School of Pharmacy, Shujitsu University, Okayama 703-8516, Japan,

^cDepartment of Environmental and Applied Microbiology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama 700-8530, Japan

A 68-year-old man with alcohol addiction, who lived in the suburbs of Tsuyama, an inland city located in northeast Okayama prefecture, was transported to the emergency unit of the Tsuyama Central Hospital in a state of cardiopulmonary arrest (CPA). Despite rigorous systemic investigation and treatment, the patient died 2 hours after arrival. After his death, *Vibrio vulnificus* was isolated from his blood culture.

Vibrio vulnificus causes fatal infection in humans, usually only in areas located close to the sea where appropriate temperature and suitable salt concentration for its growth are available. Therefore, its occurrence is epidemiologically restricted; in Japan, the western coastal areas, especially in summers, are reported to be the high-risk regions. This is a rare case because it occurred in a city approximately 50 kilometers from both the Sea of Japan and the Pacific coast of Okayama, and at the end of October in 2011. Economic development and distribution systems have made it possible to transport various food products from coastal areas or abroad to any place in a short time, such that these infections can potentially develop in areas other than expected. We should be aware of the increasing risk of *Vibrio vulnificus* infection during any season and at any place, especially in patients with abnormal liver function.

キーワード: *Vibrio vulnificus*

緒 言

Vibrio vulnificus (*V. vulnificus*) は好塩性の通性嫌気性グラム陰性桿菌であり, 世界中の海水中に普遍的に存在する。ヒトには汚染魚介類の生食や創傷への海水の直接暴露により感染する。この細菌はいわゆる“ヒト喰いバクテリア”と呼ばれ, 死亡率がおおよそ70%と極めて高い重症感染症の起炎菌であり^{1,2)}, 臨床診療上注意が必要である。

一方で, 自然環境で増殖するためには適度な温度と塩分濃度が必要とされており³⁾, 疫学的に本菌による感染症の報告には大きな偏りが存在する。本邦では河野らにより長

崎県からの初発例が報告されて以来⁴⁾, 西日本での発症例が多く, 中でも有明海沿岸からの報告が全体の約40%を占める^{1,5)}。また海水温度が20℃を超える夏期が好発時期とされている^{1,6)}。

このように本疾患の発症には疫学的な特徴が強く関与するため, 内陸地である津山での発症は稀と考えられ, 実際に我々の知る限り, 岡山県北地域からの *V. vulnificus* 感染症の報告はこれまでのところない。

今回10月下旬という非好発時期に, 岡山県北の内陸地津山で発症した *V. vulnificus* 感染症の死亡例を経験したため, 起炎微生物の抗菌薬感受性, 生物型, 病原因子遺伝子, さらに疫学的な考察を含めて報告する。

症 例

元来大量のアルコール摂取歴のある ADL (activity of

平成24年 8月14日受理

*〒708-0841 岡山県津山市川崎1756

電話: 0868-21-8111 FAX: 0868-21-8201

E-mail: e_dai_for_all@hotmail.com

daily living) 不良の68歳男性。病院受診歴に乏しく、詳細な既往疾患は不明であった。最近は特に旅行歴などなく自宅で過ごしていた。10月下旬、搬送数日前に出席した葬式にて仕出し料理が賄われた。搬送当日朝より腹痛、下痢、下肢の疼痛が出現、しばらく自宅にて様子を見ていたが改善せず全身状態不良となったため救急要請となった。救急隊が現場到着した際には心肺停止状態であったが、搬送途中の心肺蘇生により自己心拍再開した状態で津山中央病院救命救急センターに搬送された。

既往歴：特記事項なし（ただし定期検診など全く受けておらず詳細不明）。

内服薬：なし。

生活歴：飲酒：ビール350mL 6～7本/日、喫煙：20本/日。

旅行歴：特記事項無し。

身体所見：意識；Glasgow coma scale 7 (E2V1M4)。血圧163/61mmHg、脈拍97/分、体温37.7℃。全身のるい瘦が著明で明らかに低栄養。四肢；両側下腿に赤色紅斑を認める。

搬送後経過：搬入直後の血液ガスにて著明な乳酸アシドーシス、呼吸性アシドーシスを認めたため即座に気管挿管・人工呼吸管理とした（表1）。また血糖値39mg/dlと低血糖も認めたためブドウ糖投与による補正をおこなった。精査のための胸部レントゲン、全身CTでは明らかな異常所見を認めず、心肺停止の原因は不明であった。全身精査中も徐々に乳酸アシドーシス・高カリウム血症が進行し、救急外来にて再び心肺停止状態に陥った。アドレナリン合計3

mgを投与し心肺蘇生を試みるも、甲斐なく搬送より約2時間で永眠した。

その後、血液培養2セットよりコンマ状のグラム陰性桿菌が検出され（図1）、Oxydase 試験陽性の *V. vulnificus* と同定された（Microscan WalkAway Neg Combo 6.11J panel, SIEMENS）。

本症例より検出された *V. vulnificus* について、抗菌薬感受性、生物型、病原因子遺伝子について検討した結果を以下に示す。

抗菌薬感受性：本症例から分離された菌株は、アンピシリ

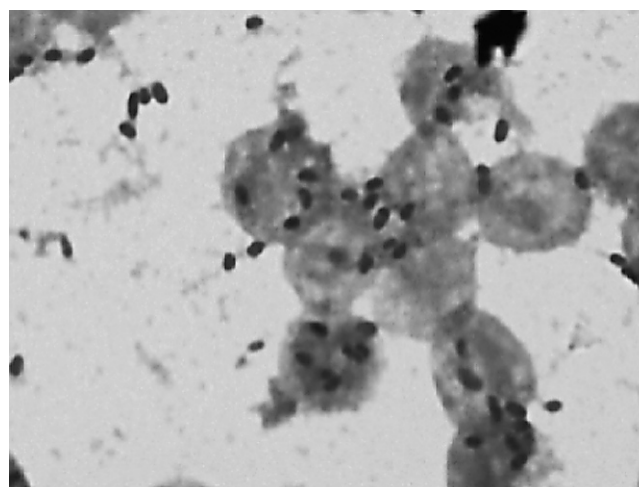


図1 Comma-shaped gram negative rod organism was isolated from 2 sets of blood culture.

表1 Laboratory data on arrival

<u>CBC</u>		<u>Chemistry</u>		<u>Arterial Blood Gas</u>	
WBC	2,500 /mm ³	LDH	580 IU/L	pH	6.902
Nt	76.7 %	AST	241 IU/L	PaCO ₂	79.2 mmHg
Lym	16.5 %	ALT	89 IU/L	PaO ₂	309 mmHg
Mono	6.2 %	ALP	106 IU/L	Hb	12.6 g/dL
Eo	0.4 %	γGTP	569 IU/L	Na	131 mmmol/L
Baso	0.2 %	AMY	111 IU/L	K	5.9 mmol/L
Hb	12 g/dL	CK	5,567 IU/L	Ca	1.14 mmol/L
Plt	15.7 ×10 ⁴ /mm ³	T-bil	1.2 mg/dL	Glu	37 mg/dL
		D-bil	0.8 mg/dL	Lac	9.6 mmol/L
		BUN	19.1 mg/dL	HCO ₃	10.3 mmol/L
		Cre	1.76 mg/dL	Base excess	-16.1 mmol/L
<u>Coagulopathy</u>		eGFR	31.1 mL/min/1.73m ²		
PT-INR	1.18	TP	5.8 g/dL		
APTT	44.7 sec	Alb	2.5 g/dL		
Fibrinogen	334 mg/dL	CRP	13.9 mg/dL	HBs-Ag	(-)
FDP	17.4 μg/mL	Na	133 mEq/L	HCV-Ab	(-)
D-dimer	3.8 μg/mL	K	6.0 mEq/L		
		Cl	95 mEq/L		
		NH ₃	127 μmol/L		

ン，シプロフロキサシン，クラリスロマイシン，ゲンタマイシン，ドキシサイクリン，テトラサイクリンに対し良好な感受性を示した．比較に用いた L180（ヒトに病原性を示す株）および PD8（ウナギに病原性を示す株）と同等であった（表 2）．

生物型による分類：*V. vulnificus* は生化学的性状から生物型 1～3 の 3 つの型に分類されている．ヒトにのみ病原性を示す菌は生物型 1 または 3 に分類され，ウナギに（一部はヒトにも）病原性を示す菌は生物型 2 に分類される^{7,8)}．本症例から分離された菌株は足首由来，血液由来とも生物型 1 とほぼ同様の生化学的性状を示しており，生物型 1 に分類された（表 3）．

病原因子遺伝子に基づく分類：*V. vulnificus* が産生する病

原因子である金属プロテアーゼ（VVP：*V. vulnificus* protease）と，溶血毒素（VVH：*V. vulnificus* hemolysin）のそれぞれの遺伝子の型別を調べた．本症例から分離された菌株は足首由来，血液由来のいずれも type A *vvp* および type 1 *vvh* の遺伝子を保有していた（図 2）．これはヒトのみに病原性を示す菌株（生物型 1 または 3）が持つ型と同じであった（表 4）^{9,10)}．

表 2 Antimicrobial susceptibility of clinical isolates

Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	Clinical isolates		Human type	Eel type
	ankle	blood	L180	PD8
Ampicillin	1	1	1	1
Ciprofloxacin	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
Clarithromycin	2	2	2	2
Gentamicin	4	4	4	2
Doxycycline	0.125	0.125	0.25	0.25
Tetracycline	0.25	0.25	0.25	0.25

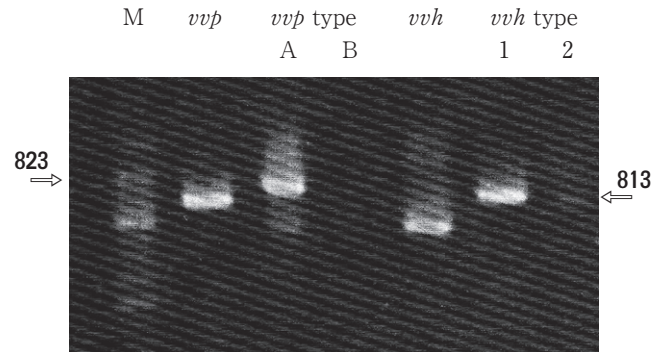


図 2 PCR amplification of the *vvp* and *vvh* genes of the clinical isolate from blood. To amplify each type of virulence genes, the PCR were carried out according to reference 9 and 10. Lane M is the size markers. The type A *vvp* was detected as 823 bp size band and the type 1 *vvh* was detected as 813 bp size band. The isolate from ankle and human type strain L180 showed the same results (data not shown) .

表 3 Biochemical properties in clinical isolates

	Clinical isolates				
	ankle	blood	biogroup 1*	biogroup 2*	biogroup 3*
Lysine	+	+	+	+	+
Ornithine	+	+	+	-	+
Indole	+	+	+	-	+
Sucrose	-	-	-	-	-
Mannitol	±	±	+	-	-
Sorbitol	-	-	-	+	-
Citrate	+	+	+	+	-
ONPG**	+	+	+	+	-

* determined according to reference 7 and 8

** *o*-nitrophenyl- β -D-galactopyranoside

表 4 Genetic grouping of virulence genes of *Vibrio vulnificus*

Virulence gene	Type	Clinical isolates		Human type	Eel type
		Ankle	Blood	L180	PD8
<i>vvp</i>	A	+	+	+	+
	B	-	-	-	+
<i>vvh</i>	1	+	+	+	+
	2	-	-	-	+

考 察

元来、感染症はその発生において時間的、空間的な差異、特異性が強くあらわれる疾患である。V. *vulnificus* は広く世界中の海水中に存在するが、増殖のためには適度な海水温、塩分濃度、地形などが必要とされている。そのため、本邦においては特に有明海沿岸などの西日本において、海水温度が上がる夏期の発症報告が目立つ¹⁾。

今回我々は、10月下旬という非好発時期に、岡山県北の内陸地である津山近郊在住のアルコール性肝機能障害が疑われる高齢男性に発症した V. *vulnificus* 感染症を経験した。地理的、季節的に発症の疫学的特徴を逸脱しており、注目に値する症例と考えられた。

患者は病院通院歴に乏しく、既往疾患としては認識されていなかったが、飲酒歴よりおそらくアルコール性肝硬変に罹患していたことが発症の最大の危険因子と考えられた。V. *vulnificus* 感染症は肝硬変などの肝疾患を有する者での発症が圧倒的に多く、患者の約9割で肝障害を有するとされている¹⁾。肝硬変を基礎疾患とする患者に多い理由としては、肝類洞に存在する Kupffer 細胞のクリアランス機能の低下や門脈—大循環シャントの形成のため bacterial translocation により消化管由来の細菌が直接全身循環に侵入すること、血清鉄濃度の上昇による細菌増殖の増加などが挙げられている¹¹⁾。特にアルコール性肝硬変では非アルコール性に比べて門脈圧の上昇や動静脈シャントの形成が多いため、bacterial translocation により敗血症を発症しやすいことが報告されている¹²⁾。

本症例はもともと ADL 不良であり、罹患前の生活状況の変化や旅行歴などは特になかったため、津山周辺で感染したと推測された。V. *vulnificus* の感染経路としては経口感染（約70%）、創傷からの経皮感染（約10%）、もしくは不明（約20%）とされているが、ヒト—ヒト感染はこれまでのところ証明されていない¹⁾。通常、経皮的感染は V. *vulnificus* が存在する海水への暴露が必要であるが、病歴より本症例では考えにくい。患者は自宅で食事をするが多かったが、発症数日前に、葬式で賄われた食事を摂取していた。その際の食事の中身の詳細は不明であるが、潜伏期間から考慮しても、この時の食事から経口感染した可能性が高いと推測された。

V. *vulnificus* 感染症は有明海沿岸や瀬戸内海北岸を中心とした西日本沿岸で多く発症報告がされてきた^{13,14)}。その理由は、本菌の増殖のための適切な水温、塩分濃度、地形的な特徴（遠浅、大型河川の流入）が揃っているためと考えられている。大石らが行った調査¹⁾によると、1975年から2005年までの30年間で国内において誌上発表された

V. *vulnificus* 感染症の総症例数は185例で、地域別発生状況としては、九州地方84件（45.4%）、中国・四国地方26件（14.1%）、関東地方25件（13.5%）、東海地方25件（13.5%）、関西地方17件（9.2%）、北陸・信越地方6件（3.2%）、東北地方2件（1.1%）であった。昨今は関東地方以北からの症例報告も増えてきており、地球温暖化に伴う夏期の海水温上昇との関連が指摘されている¹⁵⁾。これまで岡山県からの報告は8症例であったが¹⁾、岡山県北からの症例報告はなく我々の知る限り本症例が県北における初発例と考えられた。

また、一般的に V. *vulnificus* 感染症は海水温度が上昇し、梅雨や台風等の影響で海水塩分濃度が低下しやすい7～9月に約8割の症例が発生するとされ、10月に発症した V. *vulnificus* 感染症は全体の7.9%（13例/165例）のみであり、本症例は時期的にもまれな症例であったといえる¹⁾。

このように V. *vulnificus* 感染症はその発症において地理的、季節的な特徴が強い疾患であるが、近年内陸部からの症例も報告されるなど^{2,13,16)}、疫学的分布を逸脱する症例の報告が増えている。その理由として、国内沿岸地域や中国・韓国など海外からのアサリ、ハマグリ、冷凍エビなどの市販魚介類中から本菌が検出されていることが挙げられている¹⁷⁾。同時に、輸送過程における低温環境でも V. *vulnificus* が長期生存可能であることが証明されており、経済・流通システムの発達した現代において、時期を問わず生鮮魚介類が遠隔地から内陸部にまで容易に輸送されるようになった事が、本症例の発生要因と推測される。すなわち、V. *vulnificus* 感染症は流通システムが貧弱であった頃は夏期の沿岸地域に限定される疾患であったが、現在はその疫学的特徴が曖昧になり国内のどこにいても遭遇する疾患になったと認識するべきである。

前述のごとく肝機能障害は本起炎による重症感染症の重大な危険因子であるため、肝硬変などを有する患者には、刺身や寿司といった形での生鮮魚介類の生食に気を付けるなどの生活指導を行い、発症を予防する努力が必要となってくる。

発症した場合、死亡率は約70%と高率であり、死亡例の半数以上は発症から3日以内に死亡するとされているため、迅速な対応が救命には不可欠である⁵⁾。本菌はセフトリアキソン/セフォタキシムなどの広域セファロsporin系抗菌薬に加えて、ミノサイクリン/ドキシサイクリンなどのテトラサイクリン系抗菌薬に感受性を認めることが多いため、これらの抗菌薬を臨床症状に応じて5～7日間投与することが推奨されている^{18,19)}。血管内播種性凝固異常症を併発している症例では予後不良とされているが²⁰⁾、本症例ではそのような傾向は認められなかった。また壊死性

筋膜炎を発症している患者においては筋膜切開術や四肢切断術など早期の外科的介入が必要である^{21,22)}。本症例は、搬送前に下肢の疼痛を訴えており、搬送時下肢の発赤を認めていたため壊死性筋膜炎の合併が考えられたが、心肺停止蘇生後の状態で搬送されており外科的介入に至ることはなかった。

本症例から分離された *V. vulnificus* は汎用される抗菌薬に高い感受性を示し、生物型や遺伝子型からヒトのみに病原性を持つ菌に分類された。

結 語

10月下旬という非好発時期に岡山県北の内陸地津山で発症した *V. vulnificus* 感染症を経験した。かつてはその発症に疫学的偏重が存在したが、昨今の経済、流通のめざましい発展により、本邦沿岸地域もしくは海外からの魚介類が短時間で容易に内陸地へ輸送されるようになっており、通常発生しえないと考えられていた地域においても *V. vulnificus* 感染症が発生する状況となってきた。肝硬変などの肝機能障害を有する患者は最も罹患しやすく、そういった患者においては地理的、季節的な区別なく発症しうる疾患として認識し、生鮮魚介類の生食に関する生活指導などを考慮する必要がある。

執筆者において開示すべき COI はない。

文 献

- 1) 大石浩隆, 浦由紀子, 三溝慎次, 中島幹夫: わが国における *Vibrio vulnificus* 感染症患者誌上調査. 感染症誌 (2006) 80, 680-689.
- 2) 篠田純男: ビブリオ・バルニフィカスについて. 日食微生物学会誌 (2000) 17, 1551-1561.
- 3) Kelly MT: Effect of temperature and salinity on *Vibrio (Benecke) vulnificus* occurrence in a Gulf Coast environment. Appl Environ Microbiol (1982) 44, 820-824.
- 4) 河野 茂, 松尾 武, 池田高良, 猿渡勝彦, ニノ宮日出世: 激烈な経過をとって死亡した好塩性ビブリオ敗血症の1剖検例～乳糖分解性ビブリオ敗血症本邦第1例～. 最新医学 (1978) 33, 1243-1248.
- 5) 古城八寿子, 城野昌義, 中川敬一, 小野友道: *Vibrio vulnificus* 感染症—診断と治療のフローチャートの試み—. 日皮会誌 (1999) 109, 875-884.
- 6) 黒木美鈴, 河野 茂: *Vibrio vulnificus* 感染症. 最新医学 (1999) 54, 586-593.
- 7) Tison DL, Nishibuchi M, Greenwood JD, Seidler RJ: *Vibrio vulnificus* biogroup 2: new biogroup pathogenic for eels. Appl Environ Microbiol (1982) 44, 640-646.
- 8) Bisharat N, Agmon V, Finkelstein R, Raz R, Ben-Dror G, Lerner L, Soboh S, Colodner R, Cameron DN, Wykstra DL, Swerdlow DL, Farmer JJ 3rd: Clinical, epidemiological, and

- microbiological features of *Vibrio vulnificus* biogroup 3 causing outbreaks of wound infection and bacteraemia in Israel. Lancet (1999) 357, 1421-1424.
- 9) Wang J, Sasaki T, Maehara Y, Nakao H, Tsuchiya T, Miyoshi S: Variation of extracellular proteases produced by *Vibrio vulnificus* clinical isolates: genetic diversity of the metalloprotease gene (*vvp*), and serine protease secretion by *vvp*-negative strains. Microb Pathog (2008) 44, 494-500.
- 10) Senoh M, Miyoshi S, Okamoto K, Fouz B, Amaro C, Shinoda S: The cytotoxin-hemolysin genes of human and eel pathogenic *Vibrio vulnificus* strains: comparison of nucleotide sequences and application to the genetic grouping. Microbiol Immunol (2005) 49, 513-519.
- 11) DeMeo AN, Andersen BR: Defective chemotaxis associated with a serum inhibitor in cirrhotic patients. N Engl J Med (1972) 286, 735-740.
- 12) 藤山重俊, 田中基彦: *Vibrio vulnificus* 感染症. 日内会誌 (1998) 87, 934-940.
- 13) 山本茂貴: ビブリオ・バルニフィカスによる重篤な経口感染症に関する研究. 平成15年度総括・分担研究報告書: 厚生労働省科学研究補助金新興再興感染症研究事業 (2004), pp5-22.
- 14) 山崎省吾, 右田雄二, 中村まき子, 浦伸 孝, 工藤由起子, 三津尚明, 岡本嘉六, 高瀬公三: 長崎県沿岸における *Vibrio vulnificus* の分布と環境因子. 日獣会誌 (2009) 62, 649-655.
- 15) 古城八寿子: *Vibrio vulnificus* 感染症の診断と治療. 皮膚臨床 (1999) 41, 977-984.
- 16) 大仲賢二, 古畑勝則, 井口光二, 原 元宣, 福山正文: *Vibrio vulnificus* 感染症に関する基礎的研究. 海水, 海泥およびカキからの本菌分離状況. 感染症誌 (2002) 76, 528-535.
- 17) 福島 博: 島根県沿岸における *Vibrio vulnificus* の分布および市販魚介類の *V. vulnificus* 汚染状況. 感染症誌 (2006) 80, 220-230.
- 18) Liu JW, Lee IK, Tang HJ, Ko WC, Lee HC, Liu YC, Hsueh PR, Chuang YC: Prognostic factors and antibiotics in *Vibrio vulnificus* septicemia. Arch Intern Med (2006) 166, 2117-2123.
- 19) Chuang YC, Ko WC, Wang ST, Liu JW, Kuo CF, Wu JJ, Huang KY: Minocycline and cefotaxime in the treatment of experimental murine *Vibrio vulnificus* infection. Antimicrob Agents Chemother (1998) 42, 1319-1322.
- 20) Matsumoto K, Ohshige K, Fujita N, Tomita Y, Mitsumizo S, Nakashima M, Oishi H: Clinical features of *Vibrio vulnificus* infections in the coastal areas of the Ariake Sea, Japan. J Infect Chemother (2010) 16, 272-279.
- 21) Kuo Chou TN, Chao WN, Yang C, Wong RH, Ueng KC, Chen SC: Predictors of mortality in skin and soft-tissue infections caused by *Vibrio vulnificus*. World J Surg (2010) 34, 1669-1675.
- 22) Chen SC, Chan KS, Chao WN, Wang PH, Lin DB, Ueng KC, Kuo SH, Chen CC, Lee MC: Clinical outcomes and prognostic factors for patients with *Vibrio vulnificus* infections requiring intensive care: A 10-yr retrospective study. Crit Care Med (2010) 38, 1984-1990.