

[症 例]

血液培養から検出された Vancomycin 低感受性 *Staphylococcus capitis* subsp. *ureolyticus* の一症例

岩本孝子^{1,2)}・角 由佳理¹⁾・新内美加^{1,2)}・松尾和裕²⁾・神崎多紀子²⁾・尼崎正路²⁾
 國近尚美²⁾・大淵典子²⁾・門屋 亮²⁾・寺山幸恵³⁾・敷地恭子⁴⁾・水野秀一⁴⁾
 甲斐久美子⁵⁾・山根一和⁵⁾・荒川宜親⁵⁾

¹⁾総合病院山口赤十字病院検査部

²⁾総合病院山口赤十字病院感染対策チーム

³⁾小郡第一総合病院研究検査科

⁴⁾山口大学医学部附属病院検査部

⁵⁾国立感染症研究所細菌第二部

(平成22年11月1日受付, 平成23年12月5日受理)

中心静脈カテーテル (CVC) 留置患者において, 血液培養およびCVC先端培養から *Staphylococcus capitis* subsp. *ureolyticus* (*S. capitis-ureo*) が検出され, VCMのMIC値が $8 \mu\text{g/ml}$ で低感受性と判定された一症例を経験した。症例は71歳男性。慢性腎不全の基礎疾患があり, 入院中にS状結腸穿孔と診断され, 人工肛門造設手術が施行された。以前から喀痰よりMRSA, extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生 *Escherichia coli* の検出履歴があり, 誤嚥性肺炎を繰り返しTEICとDRPMによる治療が行われていた。術後40日目に発熱を認めたためCVCを抜去後, 解熱, そのときの血液培養とCVC先端培養から本菌が検出された。血液培養分離株に対する各種検査方法を用いたVCMのMIC値は, $4\sim 16 \mu\text{g/ml}$ の範囲であり, VCM低感受性であることを確認した。PCR法によるグリコペプチド耐性遺伝子 (*vanA*, *vanB*, *vanC1*, *vanC2/C3*) は陰性であった。本症例は, CVC抜去のみで良好な治療が行えたものの, 血液培養からの *S. capitis-ureo* におけるVCM低感受性株の検出および薬剤感受性の動向に留意する必要があると考えられた。

Key words: vancomycin 低感受性, *Staphylococcus capitis* subsp. *ureolyticus*, グリコペプチド系抗菌薬, teicoplanin, 治療薬物モニタリング (TDM)

序 文

*Staphylococcus capitis*をはじめとするコアグラエゼ陰性 *Staphylococcus* 属 (CNS) は, ヒトの皮膚・粘膜に常在する菌である。一般に, CNSの病原性は黄色ブドウ球菌と比較すると低く, 健康人で感染症の原因となることはほとんどないが, 血管留置カテーテル関連感染症においては主要な起因菌であり, 時に心内膜炎や髄膜炎に進展することがある¹⁾。そのなかで, 本菌を含むブドウ球菌による感染症治療において用いられ

る抗菌薬の一つとしてグリコペプチド系抗菌薬が挙げられるが, 近年, vancomycin (VCM) およびteicoplanin (TEIC) に対して低感受性を示すブドウ球菌が検出されており, その耐性動向が注目されている^{2)~5)}。

今回, 筆者らは, 中心静脈カテーテル (CVC) 留置患者において, 血液培養およびCVC先端培養より *Staphylococcus capitis* subsp. *ureolyticus* (*S. capitis-ureo*) が検出され, 血液培養分離株に対する薬剤感受性検査においてVCMに低感受性を示した菌株が検出された症例を経験したので報告する。

I. 症例

患者: 71歳, 男性

著者連絡先: (〒753-8519) 山口県山口市八幡馬場53-1
 総合病院山口赤十字病院検査部
 岩本孝子
 TEL: 083-923-0111
 FAX: 083-925-1474

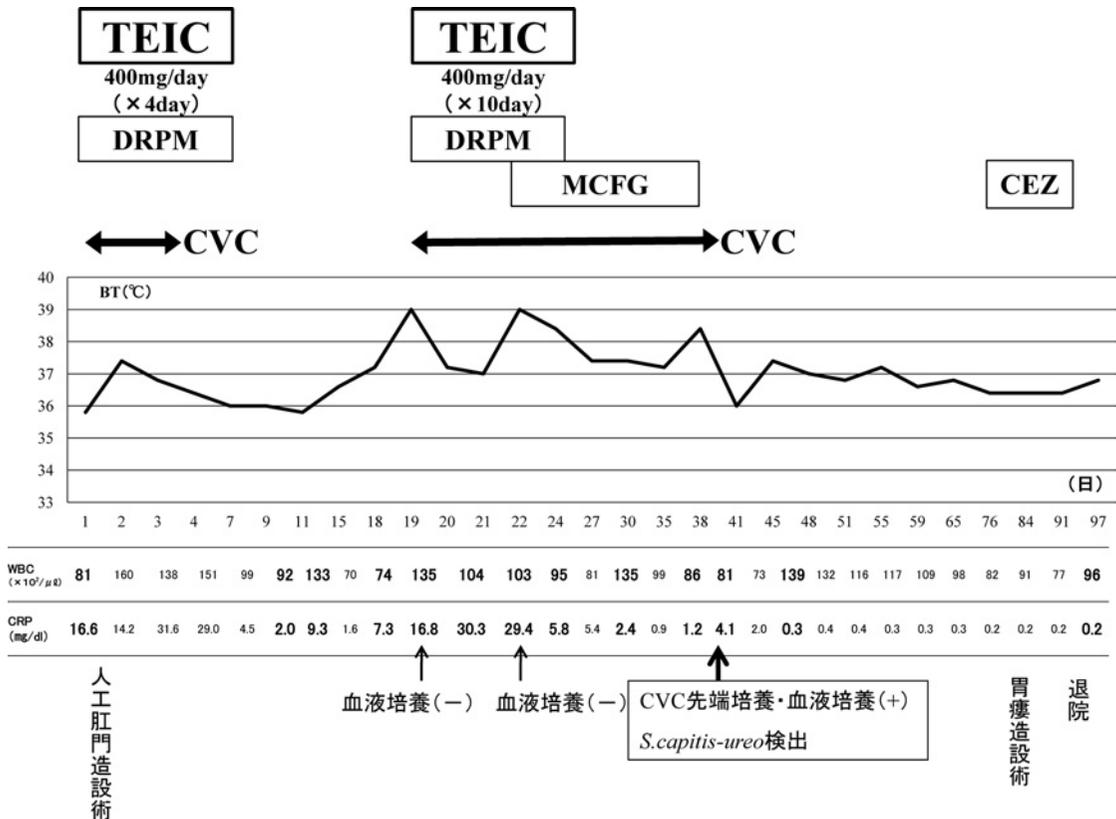


図1. 外科転科後の臨床経過

既往歴：2005年副鼻腔炎手術。2005年よりANCA関連腎炎，慢性腎不全。

臨床経過：2007年4月化膿性椎間板炎にて整形外科入院となった。同年，6月腎障害が増悪したため内科へ転科し血液透析を開始したが，ヘパリン誘発性血小板減少症によるものと思われる両大腿深部静脈血栓症が出現した。その後，prednisolone (PSL) 10 mg/日と免疫抑制剤にて治療中であった。2008年10月20日の定期採血検査にて，CRP 24.47 mg/dlと高値を示し，これ以前から喀痰よりmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) およびextended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生 *Escherichia coli* の検出履歴があり，誤嚥性肺炎を繰り返していることから，今回もこれらの耐性菌による肺炎と考え，teicoplanin (TEIC) およびdoripenem (DRPM) が投与された。同日の胸部レントゲンにてfree airを多量に認め，腹部CTを施行したところ，S状結腸穿孔が疑われたため，手術目的で同日外科に転科し，人工肛門造

設手術が施行された。外科転科後の臨床経過を図1に示す。術後19日目に39度の発熱，呼吸状態が悪化し喀痰培養よりMRSAおよびESBL産生 *E. coli* が検出され，嚥下性肺炎と診断され再度TEICとDRPMによる治療が行われた。その後，肺炎症状は治まっていたが，術後40日目に再び38度の発熱を認めたため，CVC関連血流感染が疑われた。術後19日目に挿入したCVCを抜去し，血液培養およびCVC先端培養を実施したところ，両検体から *S. capitis-ureo* が検出された。CVC抜去後に速やかに解熱したことから，分離された *S. capitis-ureo* によるCVC関連血流感染による可能性が示唆された。血液培養分離株に対する薬剤感受性はVCMのMIC値が8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と低感受性であった。本患者はTEIC 400 mg/日が術後19日目から10日間投与されていたが，トラフ値が55.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高値を示したため投与が中止されていた。また，カテーテルの管理上，特に問題とされるような点は見られなかった。CVC抜去後は

経過良好で加療目的で術後97日目に近隣の療養施設へ転院した。

II. 細菌学的検査結果

血液培養はSA (好気) およびSN (嫌気) ボトル (シスメックス・バイオメリュー) を使用し, BacT/ALERT (シスメックス・バイオメリュー) で培養した。末梢血管から採取された血液培養1セット2本が提出され両ボトルともに培養陽性となった。SNボトルが50.2時間で, その後SAボトルが90.5時間で陽性となった。いずれもグラム染色による塗抹でグラム陽性球菌を認め, 同定・薬剤感受性検査をPos Combo 6.1J パネル (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス) を使用し MicroScan WalkAway 96SI (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス) にて測定した。また, CVC先端をトリ・ソイ血液寒天培地 (極東製薬) へ直接塗抹分離培養した。血液培養およびCVC先端培養の同定結果はいずれも *S. capitis-ureo* (バイオタイプ: 306121) であった。薬剤感受性結果を表1に示す。血液培養分離株に対するVCMのMIC値が8 µg/mlで, 低感受性と判定されたことから他の検査方法および検査装置を用いてVCMおよびTEICに対する薬剤感受性検査を実施した。MICの測定には, E-test (シスメックス・バイオメリュー), WalkAway 96

SI (シーメンスHCD), VITEK2 (SYSMEX) およびドライプレート (栄研化学) を用い, ディスク法には, センシディスク (日本ベクトン・ディッキンソン) およびKBディスク (日水製薬) を用いて測定した (表2)。各抗菌薬に対する感受性のカテゴリー判定はCLSIの判定基準に準じて行った⁶⁾。VCMに対する薬剤感受性検査の測定結果は検査方法により若干の差異が見られたものの, MICは4~16 µg/mlであり, 低感受性が確認された。ディスク法では, 阻止円直径16~20 mmの範囲であった。またPCR法によるグリコペプチド耐性遺伝子 (*vanA*, *vanB*, *vanC1*, *vanC2/C3*) の検索⁷⁾ではいずれも陰性であった。

考 察

今回, 筆者らはCVC留置患者において, 血液培養とCVC先端培養から *S. capitis-ureo* を検出し血液培養分離株に対するVCMのMIC値が8 µg/mlで低感受性と判定された一症例を経験した。*S. capitis* による感染症は易感染患者における日和見感染症であり, そのなかで超低出生体重児において遅発性敗血症の兆候を引き起こす危険性のある病原菌として指摘されており, 新生児集中治療室 (NICU) からの症例報告が多い⁸⁾。また, 血液培養分離株を対象にE-test法を用いたVCMおよびTEICのMIC値の測定では, それぞれ

表1. *Staphylococcus capitis* subsp. *ureolyticus* の薬剤感受性結果

	血液培養分離株		CVC培養分離株	
	MIC (µg/ml)	判定	MIC (µg/ml)	判定
Penicillin	> 8	R	> 8	R
Ampicillin	> 8	R	> 8	R
Cefazolin	> 16	R	> 16	R
Cefotiam	> 16	R	> 16	R
Cefpirome	> 16	R	> 16	R
Cefdinir	> 2		> 2	
Flomoxef	> 16	R	> 16	R
Imipenem/cilastatin	> 8	R	> 8	R
Gentamicin	> 8	R	> 8	R
Arbekacin	2	S	< 1	S
Erythromycin	> 4	R	> 4	R
Clindamycin	> 2	R	> 2	R
Minocycline	8	I	8	I
Levofloxacin	> 4	R	> 4	R
Vancomycin	8	I	4	S
Teicoplanin	8	S	4	S
Sulfamethoxazole/trimethoprim	≤ 2	S	≤ 2	S
Fosfomycin	> 16	R	> 16	R
Linezolid	< 2	S	< 2	S

S: susceptible, I: intermediate, R: resistant

表2. 血液およびCVC培養分離菌株に対する各測定方法を用いたTEICおよびVCMの薬剤感受性

薬剤名	測定方法	血液培養分離株		CVC培養分離株	
		MIC ($\mu\text{g/ml}$)	判定	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	判定
Vancomycin	WalkAway 96SI	8	I	4	S
	ドライプレート	4	S	2	S
	VITEK2	8	I	4	S
	E-test	4	S	4	S
Teicoplanin	WalkAway 96SI	8	S	4	S
	ドライプレート	4	S	8	S
	VITEK2	16	I	16	I
	E-test	4	S	4	S
		阻止円 (mm)	判定	阻止円 (mm)	判定
Vancomycin	センシディスク	20	S	19	S
	KBディスク	16	S	19	S
Teicoplanin	センシディスク	17	S	15	S
	KBディスク	16	S	15	S

S: susceptible, I: intermediate, R: resistant

12 $\mu\text{g/ml}$ および 16 $\mu\text{g/ml}$ を示す菌株が報告され、ヘテロ耐性株であることが示唆されており⁹⁾、*S. capitis* による感染症およびそのグリコペプチド系抗菌薬に対する低感受性株の出現は、*S. capitis* を含む CNS に対するグリコペプチド系抗菌薬治療を行ううえで臨床的に注目されている。Biavasco ら¹⁰⁾ は、CNS の中で *Staphylococcus epidermidis* および *Staphylococcus haemolyticus* において、TEIC のほうが VCM よりも容易に耐性化を獲得しやすく、TEIC に対する耐性度が高いことを報告した。Elsaghier ら¹¹⁾ は、MRSA によるカテーテル関連血流感染症と診断された2症例においてTEICを用いた抗菌薬治療中に分離菌株におけるTEIC およびVCM に対する感受性の低下を認めたと報告している。このうち1症例では、抗MRSA薬として長期にわたりTEICのみ使用しておりVCMの投与履歴はなかったが、分離菌株におけるVCMおよびTEICのMIC値の上昇を認めた。このように、VCMによる治療歴もなくTEIC単独での治療は、検出された菌のTEICのみならずVCMのMIC値の上昇に関与する可能性を示唆した。今回の筆者らの患者はTEIC 400 mg/日が10日間投与されていたが、トラフ値が55.2 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示したため投与が中止されていた。以前にもTEIC投与の履歴があり、化膿性椎間板炎と診断された1年半前には、TEIC 400 mg/日が20日間投与されTEICのトラフ値が115.0 $\mu\text{g/ml}$ とかなり高値を示したため投与が中止されていた。このように本症例においても、長期にわたりTEICの曝露を受けていた投与履歴あり、

その抗菌薬治療の経過中にVCM低感受性菌株が出現した可能性も否定できない。これまでに*S. aureus*のグリコペプチド系抗菌薬の耐性化については、VCM耐性腸球菌の耐性化に関連する因子である*vanA*遺伝子の獲得が報告されている¹²⁾が、CNSにおいて報告はない。村田ら⁵⁾は、院内感染事例にて検出されたグリコペプチド低感受性MRSAにおいて、検出株の細胞壁を電子顕微鏡で比較したところ、MRSAの細胞壁の肥厚が観察されたと報告している。グリコペプチド系抗菌薬は他の抗菌薬に比べ分子量が大きいという特徴があり、CNSにおいてもその耐性機構の一つとして細胞壁にトラップされることが推測されるが、本症例では1度のCVC関連感染に由来する菌株のみの検出であったため、それを菌株間で比較することは不可能であった。

当院における2006年から2008年までの血液培養からの検出菌数の統計では、年間の培養陽性菌株数132から172株のうち*S. capitis*の検出数は2から5株で推移しており、検出順位は全体の12位から13位および陽性率0.2から0.5%であり、検出頻度は低い。また、今回の症例から検出されたVCM低感受性を示す菌株は認められなかった。本邦において*S. capitis*に対するTEICのMIC値が16 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す菌株の検出数は、畑中ら²⁾は血液培養由来2株、田中ら³⁾は4年間の調査でCNSの25株のうち8株および中村ら⁴⁾は10年間の血液培養由来のCNSの595株のうち1株を報告している。このように、臨床材料由来の*S. capitis*はグ

リコペプチド系抗菌薬のうちTEICに対して低感受性を示す報告はあるものの、本報告のようにVCMに低感受性を示す菌株の検出頻度は少ないと考えられる。しかしながら、今後のグリコペプチド系抗菌薬の使用状況により、本菌のVCMおよびTEICに対する低感受性株の検出頻度の増加が危惧されるなかで、細菌検査室は監視すべき対象菌としてグリコペプチド系抗菌薬に低感受性菌を追加する必要があること、また、infection control teamのメンバーと協力して適正な抗菌薬の使用に向けて抗菌薬の使用状況など患者情報の収集と分析が重要であると考えられた。

(本論文要旨は、第21回日本臨床微生物学会総会にて発表した。)

文 献

- 1) Bisno A. L. 1984. Cutaneous infections: Microbiologic and epidemiologic considerations. *Am. J. Med.* 76: 172-179.
- 2) 畑中公基, 佐々木次男, 荒川宜親. 1999. バンコマイシンやテイコプラニンに低感受性を示す *Staphylococcus capitis* が血液培養より分離された2例. *日臨微誌.* 9: 129.
- 3) 田中孝志, 川上小夜子, 近松絹代, 他. 2004. テイコプラニンに低感受性を示すコアグララーゼ陰性ブドウ球菌の検出状況. *日臨微誌* 14: 126.
- 4) 中村竜也, 高橋伯夫. 2004. 血液培養から分離されたコアグララーゼ陰性ブドウ球菌の薬剤感受性と teicoplanin 耐性について. *感染症誌.* 78: 46-53.
- 5) 村田敏夫, 大谷勝美. 2007. バンコマイシンとテイコプラニンに低感受性を示す多剤耐性黄色ブドウ球菌による院内感染 (山形県; 2004年5月~2005年6月). *感染症誌* 81: 183-188.
- 6) Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Eighteenth information supplement (M100-S18). Wayne, PA.
- 7) Dutka-Malen, S., S. Evers, P. Courvalin. 1995. Detection of glycopeptide resistance genotypes and identification to the species level of clinically relevant enterococci by PCR. *J. Clin. Microbiol.* 33: 24-27.
- 8) Van Der Zwet, W. C., Y. J. Debets-Ossenkopp, E. Reinders, et al. 2002. Nosocomial spread of a *Staphylococcus capitis* strain with heteroresistance to vancomycin in a neonatal intensive care unit. *J. Clin. Microbiol.* 40: 2520-2525.
- 9) D'mello, D., A. J. Daley, M. S. Rahman, et al. 2008. Vancomycin heteroresistance in bloodstream isolates of *Staphylococcus capitis*. *J. Clin. Microbiol.* 46: 3124-3126.
- 10) Biavasco, F., C. Vignaroli, P. E. Varaldo. 2000. Glycopeptide resistance in coagulase-negative staphylococci. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 19: 403-417.
- 11) Elsaghier, A. A., H. M. Aucken, J. M. Hamilton-Miller, et al. 2002. Resistance to teicoplanin developing during treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 49: 423-424.
- 12) Noble, W. C., Z. Virani, R. G. Cree, et al. 1992. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol. Lett.* 72: 195-198.

A Case of Vancomycin Low-Level Susceptibility *Staphylococcus capitis*
subsp. *ureolyticus* Isolated from Blood Culture

Takako Iwamoto,^{1,2)} Yukari Sumi,¹⁾ Mika Shinnai,^{1,2)} Kazuhiro Matuo,²⁾ Takiko Kanzaki,²⁾
Masamichi Amasaki,²⁾ Naomi Kunichika,²⁾ Noriko Ohbuchi,²⁾ Ryo Kadoya,²⁾
Yukie Terayama,³⁾ Kyoko Sikichi,⁴⁾ Hidekazu Mizuno,⁴⁾ Kumiko Kai,⁵⁾
Kunikazu Yamane,⁵⁾ Yoshichika Arakawa⁵⁾

¹⁾ Department of Clinical Laboratory, Yamaguchi Red Cross Hospital

²⁾ Infection Control Team, Yamaguchi Red Cross Hospital

³⁾ Department of Clinical Laboratory, Ogori Daiichi General Hospital

⁴⁾ Department of Clinical Laboratory, Yamaguchi University Hospital

⁵⁾ Department of Bacterial Pathogenic and Infection Control, National Institute of Infection Diseases

This report describes a case of isolated low-level resistance to vancomycin (VCM) with *Staphylococcus capitis* subsp. *ureolyticus* (*S. capitis-ureo*) confirmed by blood culture and central venous catheter (CVC) tip culture from the patient indwelling CVC. Antimicrobial susceptibility testing by different instrumental method gave the same results, the minimum inhibitory concentration (MIC) of VCM was 8–16 µg/ml, for the isolation by blood culture. PCR assay results for detection of *vanA*, *vanB*, *vanC1* and *vanC2/C3* gene were all negative. We assumed this case might have developed low-level resistance to glycopeptide during prolonged exposure to the agents. Although this case was cured by catheter removal, it is necessary to pay attention to the detection low-level resistance to vancomycin with *S. capitis-ureo* and researching for antimicrobial susceptibility test.