

[症例報告]

Globicatella sanguinis による尿路感染症の1例

黒木秀作¹⁾・平松和史²⁾・井上早紀¹⁾・三浦慎和¹⁾

上野民生¹⁾・札幌博貴³⁾・高橋尚彦⁴⁾

¹⁾ 大分大学医学部附属病院医療技術部臨床検査部門

²⁾ 大分大学医学部附属病院感染制御部

³⁾ 大分大学医学部脳神経外科

⁴⁾ 大分大学医学部循環器内科・臨床検査診断学講座

(平成 28 年 1 月 8 日受付, 平成 28 年 5 月 13 日受理)

Globicatella sanguinis はカタラーゼ陰性グラム陽性球菌であり, *Streptococcus* 属に類似した性質を有する。我々は, 本邦では報告の少ない *G. sanguinis* による尿路感染症を経験した。症例は 80 歳代女性で, 直腸癌の治療目的で当院紹介となった。直腸癌手術後に突然脳出血を起こし, 加療中に発熱と混濁尿が認められたため尿培養検査が提出された。尿の色調は緑褐色で混濁しており, 塗抹検査にて多数のグラム陽性球菌が観察された。分離された集落はヒツジ血液寒天培地に α 溶血を示した。Rapid ID 32 Strep では, *Aerococcus viridans* と同定され, VITEK2 では, *G. sanguinis* (89%) と同定された。16S rRNA 遺伝子解析では, 99% の相同性で *G. sanguinis* と一致し, 最終的に *G. sanguinis* と同定した。薬剤感受性試験結果より ampicillin が投与され, 軽快した。*G. sanguinis* は敗血症, 髄膜炎, 尿路感染症の原因菌としていくつかが報告されているが, 日常検査において菌種レベルまで同定することは困難なため, その臨床的意義はあまりよく知られていない。本菌種の詳細な疫学解析のためには更なる症例の集積が重要である。

Key words: *Globicatella sanguinis*, カタラーゼ陰性グラム陽性球菌, 尿路感染症

序 文

Globicatella sanguinis はカタラーゼ陰性グラム陽性球菌であり, *Streptococcus* 属に類似した性質を有する。*G. sanguinis* による感染症は, これまでに, 敗血症や髄膜炎, 尿路感染症などで数例の報告^{1)~5)}があるが, 本邦での報告は少ない。その理由として, 同定が困難なため誤った菌種に同定されている可能性やグラム陽性球菌 (同定不能) あるいは *Streptococcus* 属などと詳しく同定されていない可能性が考えられる⁶⁾⁷⁾。

今回我々は, カテーテル尿より *G. sanguinis* を分離し, 16S rRNA 遺伝子解析をもとに同定し得た症例を経験したので, 文献的考察を交えて報告する。

症 例

80 歳代女性で, 高血圧症及び認知症があり, 通院加療を受けていた。20XX 年 11 月に転倒し近医に入院した。少量下血があることを指摘され, 精査にて直腸癌と診断されたため, 直腸癌の治療目的で当院紹介となった。直腸癌に対して手術療法が行われ, 術後経過は良好で, 術後 3 週目よりリハビリテーションを開始した。術後 1 ヶ月半経過後に突然痙攣を起こし, 頭部 CT にて脳出血の所見を認めた。年齢, 出血部位, 画像所見より脳アミロイド血管症の可能性が高く, 保存的加療が第 1 選択となった。その後, 尿道留置カテーテルが抜去されたが, 自尿がないため間欠導尿を施行していた。脳出血 6 日目頃より白血球数 9.37×10^3 /

著者連絡先: (〒879-5593) 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-

1
大分大学医学部附属病院医療技術部臨床検査部門

黒木秀作

TEL: 097-586-6050

E-mail: syusaku@oita-u.ac.jp

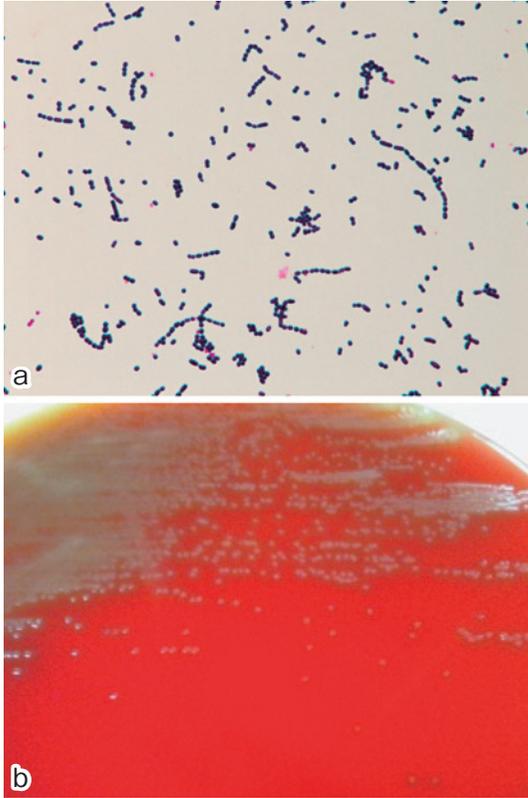


Figure 1. Microscopic appearance and morphology of colonies on sheep blood agar. Gram-positive coccus with short chains or pairs (magnification, $\times 1000$, Fig. 1a) and α -hemolysis on sheep blood agar (Fig. 1b) were observed.

μL , CRP 1.27 mg/dL の軽度上昇と混濁尿がみられ、さらに 9 日目頃より 38°C 台の発熱と血尿も認め、尿路感染症と診断された。発熱時に尿培養検査が提出され、*Streptococcus* 属様の多数のグラム陽性球菌が検出されたが、菌種の同定に時間を要したため、薬剤感受性試験の結果を先に報告し、主治医の判断で ampicillin の経口投与が 4 日間行われ、軽快した。

細菌学的検査

1. グラム染色および分離培養

提出された尿の性状は緑褐色で混濁しており、グラム染色にて多数のグラム陽性連鎖球菌が観察された (Fig. 1a)。分離された集落はグラム陽性球菌で *Streptococcus* 属の集落に類似しており、5% ヒツジ血液寒天培地 (日水製薬) を用いて 5% CO_2 環境下で 35°C 、20 時間培養後に α 溶血を示した (Fig. 1b)。大気環境

下での 35°C 、20 時間培養においては、5% ヒツジ血液寒天培地では微小な集落が認められたが、ミュラー・ヒントン寒天培地 (ベクトン・ディッキンソン) では発育を認めなかった。培地に発育した α 溶血の集落は単一の形態を示し、菌量は 1×10^5 CFU/mL 以上であった。

2. 同定試験

生化学的性状試験では、カタラーゼ試験陰性、オプトヒン感受性試験陰性、VP 反応陰性、硫化水素非産生、馬尿酸加水分解試験陽性、ピロリドニルアリアルアミダーゼ試験陽性、胆汁加エスクリン培地での発育陰性、6.5% NaCl 加培地での発育陰性であった (Table 1)。自動機器を用いた同定には、現在当院で使用している Rapid ID 32 Strep (シスメックス・ビオメリユー) と VITEK2 GP 同定カード (シスメックス・ビオメリユー) を用いて行った。Rapid ID 32 Strep では *Aerococcus viridans* と同定されたが、データベースとの生化学性状の一致率が低く信頼性の低い結果であった。VITEK2 GP 同定カードでは、*G. sanguinis* と同定されたが、同定確率が 89% と低かった。そこで、さらに詳しく同定するために 16S rRNA 遺伝子解析を追加で実施した。16S rRNA 遺伝子解析では、最も一致していた菌種は *G. sanguinis* (NBRC 15551) であり、相同性が 99% であった。しかし、同属の *Globicatella sulfidifaciens* も相同性が 99% であったため、16S rRNA 遺伝子解析のみでは両者を鑑別するまでには至らなかった。両者の鑑別性状としては、馬尿酸加水分解試験やピロリドニルアリアルアミダーゼ試験などが有用であり、今回分離された株の性状を検討すると、多くの生化学的性状試験結果が *G. sanguinis* の性状と一致しており、これらの結果を総合的に判断し、最終的に *G. sanguinis* と同定した。

3. 薬剤感受性試験

薬剤感受性試験は、ドライプレート '栄研' を用いた微量液体希釈法により、Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) の手順に従い実施した。測定機器には、IA40MIC-i (栄研化学) を使用した。また、添加栄養成分としてストレプト・ヘモサプリメント '栄研' を用いた。高い MIC 値を示した薬剤は、cefazolin や cefaclor などのセフェム系薬や, clarithromycin, levofloxacin などであった。また, benzylpenicillin でもやや高い MIC 値を示した。一方, 低い MIC 値を示した薬剤は, ampicillin, panipenem, minocycline, vancomycin などであった (Table 2)。

Table 1. Phenotypic characteristics of *G. sanguinis* isolates compared to those described previously

	Our strain*	Héry-Arnaud et al. ¹⁾	Seegmüller et al. ²⁾	Collins et al. ³⁾	Jain et al. ⁴⁾
Catalase	-	-	-	-	-
Optochin test	-	-	-	-	-
Voges-Proskauer	-	-	-	-	ND
Hippurate hydrolysis	+	+	+	+	ND
H ₂ S production	-	-	-	-	ND
Pyrrolidonyl-arylamidase	+	+	ND	+	+
Bile esculin	-	-	ND	ND	+
Growth in 6.5% NaCl	-	+	ND	+	+
Urease	-	-	-	-	ND
β-Glucuronidase	ND	-	+	-	ND
β-Galactosidase	+	+	+	+	ND
N-acetyl-β-glucosaminidase	-	-	+	+	ND
Inulin	ND	+	ND	-	ND
Ribose	+	+	+	+	ND
Mannitol	+	+	+	+	ND

*Results of our strain were determined by biochemical testing, rapid ID 32 strep testing and VITEK2 testing. ND, no data.

Table 2. Antibiotic susceptibilities of the clinical isolates of *G. sanguinis*

	Our strain (μg/mL)	Héry-Arnaud et al. ¹⁾ (μg/mL)	Seegmüller et al. ²⁾ (μg/mL)	Matsunami et al. ⁵⁾ (μg/mL)
benzylpenicillin	2	0.125	0.06	0.25
ampicillin	0.5	ND	ND	≤0.25
amoxicillin	ND	≤0.016	ND	ND
cefazolin	>32	ND	ND	>16
cefaclor	>16	ND	ND	ND
cefditoren	8	ND	ND	ND
cefotaxime	4	>32	0.5	ND
imipenem	ND	ND	0.25	ND
meropenem	ND	ND	ND	0.5
panipenem	0.5	ND	ND	ND
erythromycin	ND	32	2	≤0.25
clarithromycin	>16	ND	1	≤0.5
clindamycin	1	>256	≤0.12	0.5
minocycline	0.12	ND	ND	≤2
levofloxacin	>16	ND	<0.25	>4
vancomycin	0.25	≤0.016	0.125	≤0.5

ND, no data.

考 察

G. sanguinis は1992年に新しい属として分類され、その後、*G. sulfidifaciens* が発見され加わった¹⁾³⁾。ヒトの病原菌として分離された症例はいずれも *G. sanguinis* のみであり、それらの報告によると、敗血症、髄膜炎、尿路感染症などを引き起こすと考えられている^{1)~5)}。しかし、*G. sanguinis* による感染症の報

告は少なく、感染経路や臨床的意義はあまりよく知られていない。

今回我々は、*G. sanguinis* による尿路感染症を経験した。分離された集落やグラム染色所見は *Streptococcus* 属に類似しており、日常検査で行っている生化学的性状試験や自動同定機器のみでは誤った菌種に同定される場合や、同定確率が低い場合があり同定困難で

あった。Shewmakerらは、*Enterococcus*属との鑑別はロイシンアミノペプチダーゼ試験や10℃での発育性により鑑別可能であるが、*Aerococcus*属や*Streptococcus*属との鑑別は非常に困難であると述べた上で、グラム染色における形態やイヌリン分解試験が最も有用であると報告しており、これらが鑑別の一助となる可能性がある⁶⁾。詳細な同定には16S rRNA遺伝子解析が有用であったが、同属の*G. sulfidifaciens*との鑑別が困難な場合があり、生化学的性状を含めた総合的な判断が必要であると思われた。文献によると、*G. sanguinis*と*G. sulfidifaciens*の16S rRNAの塩基配列は99%以上類似しており、16S rRNA遺伝子解析だけでは両者の鑑別は難しいと報告されている¹⁾。また、本症例では実施できなかったが、Héry-Arnaudらは、superoxide dismutase A (*sodA*)遺伝子解析により両者をより正確に鑑別可能であると報告しており¹⁾、*sodA*遺伝子解析の必要性が感じられた。薬剤感受性試験では、今回分離された株の感受性試験結果と過去の報告を比較したが、報告によって使用している薬剤や感受性試験結果が異なっており、感受性パターンに一定の傾向は認められなかった¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾。そのため、薬剤感受性試験を行うことは重要であると思われる。また、*G. sanguinis*は第3世代セフェム系薬に対する感受性が不良であることが報告されており、今回分離された株もcefotaximeのMICが4μg/mLと不良であった¹⁾。このことは*G. sanguinis*を疑うためのポイントとして有用となる可能性がある。

*G. sanguinis*による尿路感染症として報告されている患者背景には、高齢の女性であることや、アルツハイマー病などの中枢神経に関連する基礎疾患を有していることが多い。また、Héry-Arnaudらは、髄膜炎の原因菌として分離された株と同じ株を単径部から分離しており、尿路が侵入門戸の一つとなる可能性が示唆される¹⁾。これらの背景から、便や尿の処理が自分で行えないことが尿路感染を引き起こす原因となり、さらに敗血症などへ進展する可能性が推測される。本症例も高齢の女性であり、認知症や脳アミロイド血管症といった中枢神経に関連する疾患を有しているなど、これまでの報告と共通する部分が見られた。

本症例のように中枢神経系の障害を背景に有する患者に発症した尿路感染症や菌血症において、原因菌が*Streptococcus*属などと同定するにとどまり、第3世代セフェム系薬に低感受性を示した場合は、*G. sanguinis*を疑って、遺伝子解析や生化学的性状試験による菌種の同定を試みる必要がある。こうしたことにより、本菌による感染症症例の集積と詳細な疫学解析を進めていくことが重要と思われた。

本論文の要旨は、第58回日本臨床検査医学会九州地方会・第24回日本臨床化学会九州支部総会合同総会（沖縄）にて発表した。

利益相反：申告すべき利益相反なし

文 献

- 1) Héry-Arnaud, G., A. Doloy, S. Ansart, et al. 2010. *Globicatella sanguinis* meningitis associated with human carriage. J. Clin. Microbiol. 48: 1491-1493.
- 2) Seegmüller, I., M. van der Linden, C. Heeg, et al. 2007. *Globicatella sanguinis* is an etiological agent of ventriculoperitoneal shunt-associated meningitis. J. Clin. Microbiol. 45: 666-667.
- 3) Collins, M.D., M. Aguirre, R.R. Facklam, et al. 1992. *Globicatella sanguis* gen.nov., sp.nov., a new gram-positive catalase-negative bacterium from human sources. J. Appl. Bacteriol. 73: 433-437.
- 4) Jain, N., P. Mathur, M.C. Misra. 2012. *Globicatella sanguinis* meningitis in a post head trauma patient: first case report from asia. J. Infect. Dev. Ctries. 6: 592-594.
- 5) Matsunami, M., Y. Otsuka, K. Ohkusu, et al. 2012. Urosepsis caused by *Globicatella sanguinis* and *Corynebacterium riegellii* in an adult: case report and literature review. J. Infect. Chemother. 18: 552-554.
- 6) Shewmaker, P.L., A.G. Steigerwalt, L. Shealey, et al. 2001. DNA relatedness, phenotypic characteristic, and antimicrobial susceptibilities of *Globicatella sanguinis* strains. J. Clin. Microbiol. 39: 4052-4057.
- 7) Lau, S.K.P., P.C.Y. Woo, N.K.H. Li, et al. 2006. *Globicatella* bacteraemia identified by 16S ribosomal RNA gene sequencing. J. Clin. Pathol. 59: 303-307.

A case of urinary tract infection caused by *Globicatella sanguinis*

Shusaku Kurogi¹⁾, Kazufumi Hiramatsu²⁾, Saki Inoue¹⁾, Masakazu Miura¹⁾,
Tamio Ueno¹⁾, Hirotaka Fudaba³⁾, Naohiko Takahashi⁴⁾

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Oita University Hospital

²⁾Department of Infection Control, Oita University Hospital

³⁾Department of Neurosurgery, Oita University

⁴⁾Department of Cardiology and Clinical Examination, Oita University

Globicatella sanguinis is a catalase-negative, gram-positive cocci and a very rare isolate in clinical samples. We report a case of urinary tract infections caused by *G. sanguinis*. A 86-year-old female was admitted to our hospital for treatment of rectal cancer. After the surgical therapy, she suffered from a cerebral hemorrhage suddenly. She presented with cloudiness of urine and fever during the treatment of cerebral hemorrhage, therefore urine was submitted for microbiological test. A lot of gram positive cocci were observed in the urine and alpha-hemolytic colonies grew on sheep blood agar. Biochemical characteristics of the isolate determined by the rapid ID 32 Strep kit corresponded to *Aerococcus viridans*, whereas those determined by VITEK2 system identified as *G. sanguinis* (certainty of 89%). Sequencing analysis of the 16S rRNA gene showed 99% similarity to *G. sanguinis*. Ampicillin was administered according to antimicrobial susceptibilities and the patient improved. Because of few cases caused by *G. sanguinis*, clinical significance of this organism is unknown. It is important for the epidemiological analysis to collect cases of *G. sanguinis* infection.