

## [症 例]

*Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* による  
新生児細菌性髄膜炎の 1 例戸田宏文<sup>1)</sup>・大楠清文<sup>3)</sup>・古垣内美智子<sup>1)</sup>・宇都宮孝治<sup>1)</sup>・山口逸弘<sup>1)</sup>・内藤昭智<sup>1)</sup>・上裕俊法<sup>1),2)</sup><sup>1)</sup> 近畿大学医学部附属病院中央臨床検査部<sup>2)</sup> 近畿大学医学部臨床検査医学<sup>3)</sup> 岐阜大学大学院医学系研究科病原体制御学分野

(平成 23 年 4 月 6 日受付, 平成 23 年 8 月 24 日受理)

われわれは、13 日齢の女兒に発症した *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* による新生児髄膜炎を経験した。分離菌は集落所見, 生化学的性状, ランスフィールド分類 D 群を有する Streptococci であり, *Enterococcus* spp. と思われたが, VITEK2 ならびに 16S rRNA 遺伝子解析の結果, *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* と同定した。本菌種による新生児髄膜炎はまれであるが, 菌種同定の際には *Enterococcus* spp. との鑑別が重要である。

**Key words:** *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*, 新生児髄膜炎, 16S rRNA 塩基配列解析

## 序 文

新生児における細菌性髄膜炎は, 垂直感染により生後 1 週間以内に発症する早発型と院内感染や市中感染などの水平感染による遅発型に分けられ<sup>1)</sup>, 起炎菌としては *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, および *Listeria monocytogenes* で約 75% を占めると言われている。発生頻度は, 正期産児の 2/10,000 出生, 低出生体重児の 2/1,000 出生の割合で生じ一般に男児が多いと言われている。敗血症の併発は約 25% で認められるが, ときに髄膜炎単独で発症することもある<sup>2)</sup>。

*Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* は, 2003 年に Schlegel らにより *Streptococcus bovis* bio-type II-2 から種名変更された菌種である<sup>3)</sup>。本菌による感染症は, 旧菌名の *S. bovis* として感染性心内膜炎<sup>4)</sup>, 髄膜炎<sup>5)</sup>などの報告はあるが, *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* の菌名での報告はまれである。今回, 新生児に発症した細菌性髄膜炎の髄液ならびに血液から *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* を分離

した症例を経験したので報告する。

## I. 症 例

患 児: 日齢 13 日, 女兒

現病歴: 34 週 5 日, 体重 1,876 g, 身長 41.8 cm, 双子の第 2 子として帝王切開にて出生した。出生時, 羊水は緑色であったが, 羊水培養は陰性であった。日齢 9 日に体重 1,900 g で退院となった。日齢 13 日の夜間に活気不良, 哺乳力低下を認め, 翌朝においても改善が認められず, 顔色も悪かったために産科を受診した。受診時, 体温 37.2°C, 呼吸は浅く, やや早く, 時折無呼吸が認められたため, 当院小児科に紹介となった。

現症: 体温 36.5°C, 心拍数 178 回/分, 呼吸数 40 回/分, 意識レベルは傾眠傾向, 開眼時に左眼球偏位が認められた。心音異常なし。呼吸音に異常はなかったが, 呼吸は浅であった。腹部所見は軟でやや膨隆し, 腸蠕動音はやや低下していた。大泉門膨隆やチアノーゼは認められなかった。

以上の所見から敗血症, 細菌性髄膜炎が強く疑われ, 精査・加療目的で同日入院となった。

入院後経過: 入院時, 無呼吸が頻発し, 全身状態不良のため人工呼吸器管理が行われた。血液検査では, 白血球数は 1,400/μl と低値であったが, CRP 8.6 mg/dl と炎症所見が認められた。総ビリルビン 7.5

著者連絡先: (〒589-8511) 大阪狭山市大野東 377-2  
近畿大学医学部附属病院中央臨床検査部  
戸田宏文  
TEL: 072-366-0221 (内線 2193)  
FAX: 072-366-0206  
E-mail: h-toda@kensa.med.kindai.ac.jp

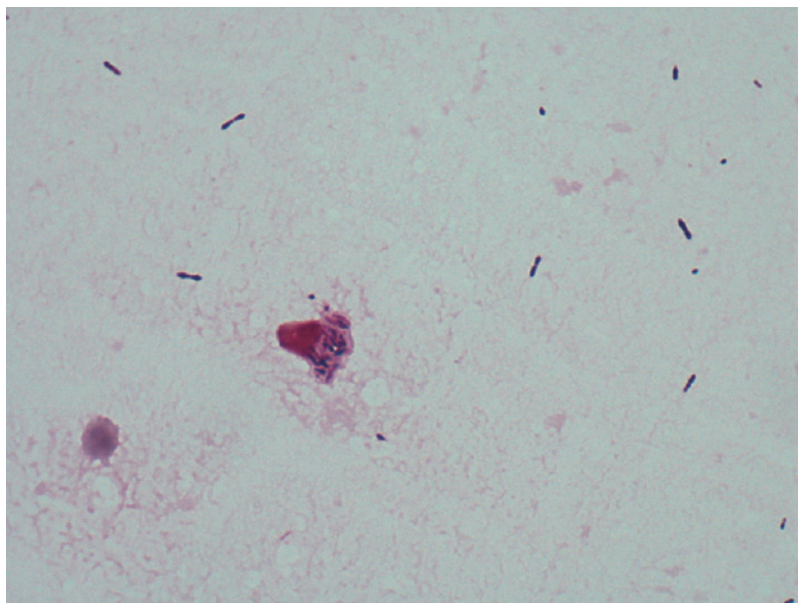


図1. 脳脊髄液塗抹所見（グラム染色×1000）

グラム陽性の伸長した連鎖球菌が確認できた。また、一部マクロファージに貪食された像が認められた。

mg/dl, 直接ビリルビン 0.7 mg/dl 以外, 特記すべき検査異常は認めなかった。髄液一般検査は, 細胞数  $85/\mu\text{l}$  (多核細胞 67.2%, 単核細胞 33.8%), 糖 17 mg/dl, タンパク質 215 mg/dl と細菌性髄膜炎を示唆する所見であった。以上から敗血症, 細菌性髄膜炎の診断のもと, 抗菌薬として ampicillin (ABPC), ならびに cefotaxime (CTX) が選択され, 副腎皮質ステロイド薬,  $\gamma$ グロブリン製剤の投与も開始された。細菌検査としては, 髄液培養と血液培養が行われ, 髄液のグラム染色にてグラム陽性連鎖球菌が確認され, 血液培養においても後日同様の菌が検出された。CRP は第2病日に 20.5 mg/dl, 白血球数は第3病日に  $11,200/\mu\text{l}$  まで上昇したが, その後は順調に低下し, 髄液一般検査所見は, 第2病日に細胞数  $13,147/\mu\text{l}$  に著増したがその後は順調に低下した。第2病日以降の髄液培養検査はすべて陰性であった。抗菌薬は, 第15病日に CTX を終了し, ABPC も第28病日で終了となった。第29病日に胸腹部造影 CT 検査, 第61病日に頭部・脊椎 MRI が施行されたが, 胸腹腔ならびに髄腔との交通は認められなかった。全身状態, 哺乳力, および体重増加は良好で, 髄膜炎の再燃は認めなかったため, 第91病日に退院となった。

## II. 細菌学的検査

血液培養 (Bact/alert 3D: シスメックス・ビオメ

リユー) の陽性培養液および髄液のグラム染色を行い, グラム陽性連鎖球菌を認めた (図1)。スライデックス メニンギートキット 5 (日本ビオメリユー) は, すべて陰性であった。培養検査は 5% ヒツジ血液寒天培地 (日水製薬), チョコレート寒天培地 EX (日水製薬) に接種し, 5% 炭酸ガス環境下で培養した。なお, 直接法による薬剤感受性検査は実施していない。血液寒天培地の集落所見は, 24 時間培養で  $\gamma$  溶血を示す乳白色の集落であった (図2)。同定検査はオキシダーゼ試験陰性, カタラーゼ試験陰性であることから *Enterococcus* spp. もしくは *Streptococcus* spp. と考え, 同定を以下の手順で行った。当院の *Enterococcus* spp. と *Streptococcus* spp. の鑑別は, ①kanamycin-esculin azide 寒天培地 (KEA 培地: MERCK) によるエスクリン加水分解性, ②EF 寒天培地「ニッスイ」 (日水製薬) による *Enterococcus faecalis* と *Enterococcus faecium* の鑑別, ③6.5% NaCl 加 Brain Heart Infusion Broth (6.5% NaCl 加 BHI プロス: 日水製薬) による耐塩性, および④SIM 寒天培地 (日水製薬) による運動性の確認である。KEA 培地ではエスクリン加水分解を示す黒色集落, EF 寒天培地では赤褐色集落を形成した (図3)。6.5% NaCl 加 BHI プロスには管底にわずかに発育を認め, SIM 寒天培地による運動性は陰性であった。ラテックス凝集反応 (ストレプトテックス: 三菱化学メディエンス) によるランス

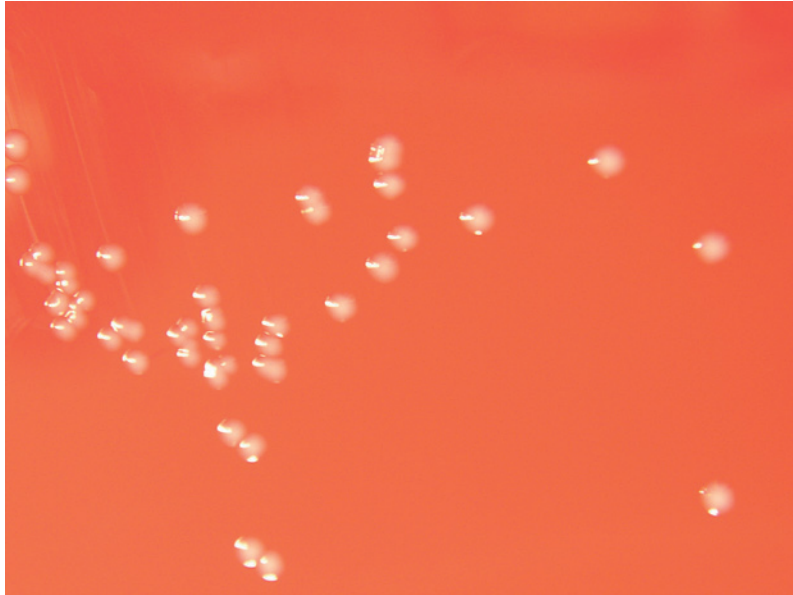


図2. 血液寒天培地での集落所見 (5% 炭酸ガス 35°C 18時間培養)  
乳白色の $\gamma$ 溶血を示す *Enterococcus* spp. 様の集落が認められた.

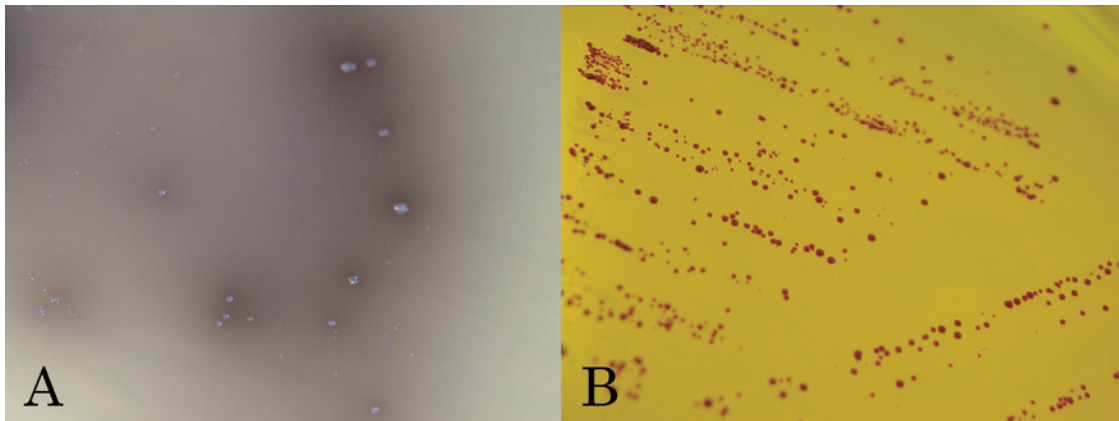


図3. 同定・鑑別培地での集落所見 (大気中 35°C 24時間培養)  
A: KEA 培地では集落周囲が黒変し, エスクリン加水分解を示した.  
B: EF 寒天培地では赤褐色をした *E. faecalis* 様の集落を形成した.

フィールド分類はD群に凝集が認められた。以上の成績から *E. faecalis* と推定したが、無菌材料からの検出であったために確認検査として VITEK2 による GP 同定カード (シスメックス・ピオメリュー) ならびに薬剤感受性検査 AST-P596 (シスメックス・ピオメリュー) を実施した。同定は同定確率 99.0% で *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* と同定され、薬剤感受性試験ではセフェム系抗菌薬に感受性の成績であっ

た。簡易同定と自動分析機の成績が乖離したために、16S rRNA 遺伝子の塩基配列を解析したところ、*S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* との一致率が 99.9% であり、本菌種と最終同定した。薬剤感受性試験 (表1) は、MICroFAST<sup>®</sup> Panel type 3J (SIEMENS) を用いて微量液体希釈法にて MIC を測定し、表1に示した。

表1 薬剤感受性成績

抗 菌 薬	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	抗 菌 薬	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )
Benzylpenicillin	$\leq 0.03$	Meropenem	$\leq 0.12$
Ampicillin	$\leq 0.06$	Erythromycin	$\leq 0.12$
Ampicillin/sulbactam	$\leq 0.25/0.12$	Clarithromycin	$\leq 0.12$
Amoxicillin/clavulanic	$\leq 1/0.5$	Clindamycin	$\leq 0.12$
Cefotiam	=1	Tetracycline	>4
Cefixime	>1	Levofloxacin	=2
Cefotaxime	$\leq 0.06$	Vancomycin	=0.5
Cefditoren	$\leq 0.06$	Sulfamethoxazole-trimethoprim	>4/76
Cefozopran	$\leq 0.06$	Chloramphenicol	$\leq 4$
Cefepime	$\leq 0.5$	Rifampicin	$\leq 1$

### III. 考 察

今回、*S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* による新生児髄膜炎例を報告した。本患児においては双子として出生し、出生時の体重が1,876 gと低体重であったことから、新生児髄膜炎発症の危険因子を有していたものと考えられた。本邦における *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* 髄膜炎は *S. bovis* から種名変更された2003年以降、1例の新生児例が報告<sup>6)</sup> されているが、本菌は髄膜炎の起原因菌としてはまれであり、さらなる症例の蓄積が必要であると考えられる。本菌の菌種同定についてはコロニー所見、生化学的性状による簡易同定所見、ランスフィールド分類D群を有することなど *Enterococcus* spp. との鑑別は困難であった。本菌と *Enterococcus* spp. の鑑別点の一つとして、薬剤感受性の違いによる鑑別は有用であり、本症例においてもCFIX以外のセフェム系抗菌薬ならびにclindamycinのMICが低いことにより、*Enterococcus* spp. を否定することが可能であった。この鑑別については、髄液からの直接法による薬剤感受性検査を実施することにより、培養翌日に鑑別が可能であったと考えられた。自動分析機による同定では、VITEK2による同定が16S rRNA 遺伝子解析と一致したことから、本菌の同定には有用であった。HaanperäによるVITEK2と16S rRNA 遺伝子解析による $\alpha$ 溶血性連鎖球菌の同定比較では、リファレンス株 *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* CCUG 46150<sup>T</sup> についてはVITEK2のデータベースに含まれる菌名である *Streptococcus pasteurianus* と信頼水準Excellentで同定されている<sup>7)</sup>。また、血液培養からの臨床分離株についても1株の解析ではあるが、リファレンス株と同様の成績であった<sup>7)</sup>。*S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* は2003年に種名変更された比較的新しい菌種であることから、基本的な生化学的性状の確認方

法や各種自動分析機での同定精度について再検討が必要であると考えられた。抗菌薬療法に関しては、髄液のグラム染色にてグラム陽性連鎖球菌が確認できていたが、脳脊髄膜炎起炎菌莢膜多糖抗原キットはすべて陰性であり、菌種推定には至らず、小児領域の細菌性髄膜炎の標準的治療法であるABPC、CTX<sup>9)</sup> が選択され、良好な経過であった。Beckらの報告<sup>9)</sup> では *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* に対する抗菌力は、benzylpenicillin (PCG) のMIC<sub>90</sub>は0.12  $\mu\text{g/ml}$ 、ceftriaxone (CTRX) のMIC<sub>90</sub>は0.25  $\mu\text{g/ml}$ とペニシリン系、第3世代セフェム系のいずれも良好であった。本分離菌においてもABPC $\leq 0.06$   $\mu\text{g/ml}$ 、CTX $\leq 0.06$   $\mu\text{g/ml}$ と低いMICであったことが、治療を成功させた要因と思われる。一方、旧菌名の *S. bovis* としての検討ではあるが、PCGやCTRX低感受性菌による髄膜炎の報告例がある<sup>10)</sup>。今後、*S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* としての薬剤感受性の検討が必要であると考えられる。幼児から成人の細菌性髄膜炎では、penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* や $\beta$ -lactamase non-producing ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* を考慮し、髄液移行性の優れたカルバペネム系抗菌薬を初期治療薬の選択肢の一つとする場合がある<sup>8)</sup>。本分離菌のmeropenemのMICは $\leq 0.12$   $\mu\text{g/ml}$ と低いことから臨床効果は期待できる可能性が示唆された。旧菌名の *S. bovis* による髄膜炎のリスク因子としては、呼吸障害や消化器疾患を有する新生児、頭部外傷、二分脊椎症などの報告がある<sup>5)</sup>が、本症例においては、発症前にこれらの兆候はなく、また発症後に行った胸部腹部造影CT検査、頭部・脊椎MRI検査においても異常所見を認めず、感染経路は不明であった。また血清IgG値332  $\mu\text{g/ml}$ と低値であったため、免疫システムの異常を考慮しサブクラスの精査や、白血球機能として食食能検査を行った

が明らかな異常所見は認められず、発症要因についても明らかにすることはできなかった。本症例では、細菌性髄膜炎による後遺症、特に難聴を軽減する目的で、副腎皮質ステロイド薬によるデキサメタゾン療法が行われた。*Haemophilus influenzae* 髄膜炎においては、難聴を減少させることが証明されている<sup>11)</sup>が、本菌による髄膜炎では十分な検討が行われていない。日本神経治療学会による細菌性髄膜炎の診療ガイドライン<sup>8)</sup>によると、新生児期の細菌性髄膜炎に対しては、積極的に推奨する根拠はないが、使用を考慮するとされている。諸外国においては、新生児髄膜炎での使用は推奨されていない<sup>12)</sup>。本症例においては、難聴を含め後遺症は認められていないが、さらなる症例の蓄積が重要と考える。

### 結 語

今回、*S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* による新生児髄膜炎を経験した。菌種同定の際には、本菌は生化学的性状が *Enterococcus* spp. と酷似し、さらにランスフィールド分類で D 群を有する *Streptococcus* spp. であることから誤同定される可能性があり注意が必要である。本菌による新生児髄膜炎は比較的新であり、症例の蓄積、菌種同定時の注意喚起を目的に報告した。

**謝 辞** 本論文の投稿にあたり、診療経過をご教示いただいた近畿大学医学部小児科の杉本圭相先生に深謝いたします。

### 文 献

- 1) 野々山勝人. 2009. 新生児期の髄膜炎. 小児科診療 9: 1601-1605.
- 2) 福島雅典 総監修. 2006. 小児科 新生児における感染症 新生児髄膜炎. p. 2475-2477, メルクマニュアル 第18版 日本語版, 日経BP社, 東京.
- 3) Schlegel, L., F. Grimont, E. Ageron, P. A.D. Grimont, *et al.* 2003. Reappraisal of the taxonomy of the *Streptococcus bovis*-*Streptococcus equinus* complex and related species: Description of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* subsp. nov., *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus* subsp. nov. and *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* subsp. nov. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 53: 631-645.
- 4) Haldane, E. V., J. H. Haldane, G. Digout, A. West, *et al.* 1974. *Streptococcus bovis* endocarditis. Can. Med. Assoc. J. 111: 678-679.
- 5) Grant R. J., T. R. Whitehead, J. E. Orr. 2000. *Streptococcus bovis* meningitis in an infant. J. Clin. Microbiol. 38: 462-463.
- 6) Onoyama, S., R. Ogata, A. Wada, M. Saito, *et al.* 2009. Neonatal bacterial meningitis caused by *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. J. Med. Microbiol. 58: 1252-1254.
- 7) Haanperä, M., J. Jalava, P. Huovinan, O. Meurman, *et al.* 2007. Identification of alpha-hemolytic streptococci by pyrosequencing the 16S rRNA gene and by use of VITEK2. J. Clin. Microbiol. 45: 762-769.
- 8) 細菌性髄膜炎の治療ガイドライン作成委員会編. 2007. 細菌性髄膜炎の治療ガイドライン. 神経治療 24: 45-53.
- 9) Beck, M., R. Frodl, G. Funke. 2008. Comprehensive study of strains previously designated *Streptococcus bovis* consecutively isolated from human blood cultures and emended description of *Streptococcus gallolyticus* and *Streptococcus infantatus* subsp. *coli*. J. Clin. Microbiol. 46: 2966-2972.
- 10) Gerber, J. S., M. Glas, F. Frank, S. S. Shah. 2006. *Streptococcus bovis* infection in young infants. Pediatr. Infect. Dis. J. 25: 1069-1073.
- 11) McIntyre, P. B., C. S. Berkey, S. M. King, *et al.* 1997. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. JAMA 278: 925-931.
- 12) Chaudhuri, A. 2004. Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. Lancet Neurol. 3: 54-62.

A Case of Neonatal Bacterial Meningitis Due to *Streptococcus gallolyticus*  
subsp. *pasteurianus*

Hirofumi Toda,<sup>1)</sup> Kiyofumi Ohkusu,<sup>3)</sup> Michiko Furugaito,<sup>1)</sup> Koji Utsunomiya,<sup>1)</sup>  
Toshihiro Yamaguchi,<sup>1)</sup> Shochi Naitoh,<sup>1)</sup> Toshinori Kamisako<sup>1), 2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Clinical Laboratory, Kinki University Hospital

<sup>2)</sup> Department of Clinical Laboratory Medicine, Kinki University School of Medicine

<sup>3)</sup> Department of Microbiology, Gifu University Graduate School of Medicine

We report a 13-day-old girl who was diagnosed as neonatal meningitis and bacteraemia caused by *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. According to the colony and Lancefield's D antigen, the isolated strain was similar to the enterococci. From the result of VITEK2 and 16S rRNA gene sequence, the isolate was identified with *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus*. Neonatal meningitis due to *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* is rarely. However, the identification must be careful of the misidentification of enterococci.