

[症例報告]

PenicillinG に高度耐性かつ多剤耐性を示した *Granulicatella adiacens* が分離された
複数菌敗血症性ショックの一例

古垣内美智子¹⁾・江成 博³⁾・吉田 敦⁴⁾⁵⁾・奥住捷子⁴⁾・戸田宏文¹⁾
宇都宮孝治¹⁾・松浦宏美¹⁾・山口逸弘¹⁾・上裕俊法²⁾

¹⁾ 近畿大学医学部附属病院中央臨床検査部

²⁾ 近畿大学医学部附属病院臨床検査医学

³⁾ 極東製薬工業研究開発部顧問

⁴⁾ 獨協医科大学病院感染制御センター

⁵⁾ 獨協医科大学感染制御・臨床検査医学講座

(平成 25 年 11 月 29 日受付, 平成 26 年 2 月 16 日受理)

敗血症性ショックを起こした患者の血液培養から *Pseudomonas aeruginosa* と同時に nutritionally variant streptococci (NVS) を分離した。患者は 46 歳男性, ベーチェット病, 慢性腎不全を有し, Bentall 手術により大動脈弁置換, 胸部大動脈人工血管置換後であり, 入院前の 3 カ月間, 不明熱で繰り返し様々な抗菌薬を投与されていた。NVS は VITEK2 では *Granulicatella elegans*, ラビッド ID32 ストレプトアピでは *G. adiacens* と同定された。追加の馬尿酸・アルギニン加水分解試験は陰性であった。16S rRNA 遺伝子解析では *G. adiacens* との相同性が 100% であり *G. adiacens* と最終同定した。

薬剤感受性検査は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M45-A2 に準拠し行った。その結果, *G. adiacens* の penicillinG (PCG) の MIC は 16 µg/ml, MBC は >512 µg/ml, MBC/MIC は >32 であり, PCG に高度耐性かつ tolerance 株であった。さらにセフェム系, カルバペネム系, マクロライド系等に多剤耐性を示した。現在, このような PCG に高度耐性かつ多剤耐性株の報告はない。NVS には本症例のような多剤耐性株も存在するため, 迅速かつ正確な同定・薬剤感受性検査が必要である。

Key words: nutritionally variant streptococci, penicillin tolerance, penicillin resistance, *Granulicatella adiacens*, 多剤耐性

序 文

Nutritionally variant streptococci (NVS) と総称される *Granulicatella* 属, *Abiotrophia* 属は口腔内, 泌尿生殖器, 腸管内の常在菌であり, 感染性心内膜炎の起炎菌として重要である¹⁾²⁾。NVS の発育には pyri-

doxal hydrochloride や L-cysteine が必要であり, 血液寒天培地の種類によっては発育しないか, 発育が遅く分離が困難である¹⁾。同定は自動分析機や同定キットで可能であるが, 追加検査として satellitism test の確認が重要である。Satellitism test に使用する培地の選択には注意が必要であり, これを誤ると viridans streptococci と誤同定される可能性がある。

一般的に血液培養から検出されたグラム陽性連鎖球菌の治療には penicillinG (PCG) と gentamicin が使われる³⁾。しかし NVS においては PCG 耐性株や, MIC が低値であっても MBC/MIC が >32 の PCG tolerance 株が存在する⁴⁾⁵⁾ため, NVS が起因となる感染性心内膜炎は *Enterococcus* 属や viridans streptococci

著者連絡先: (〒589-8511) 大阪府大阪狭山市大野東 377-2
近畿大学医学部附属病院中央臨床検査部細菌検査室
古垣内美智子
TEL: 072-366-0221 (内線 2193)
FAX: 072-366-0206
E-mail: michiko.furugaito@sayama.med.kindai.ac.jp

よりも重篤で治療の失敗、再発率や死亡率が多いとされている¹⁾²⁾⁶⁾。そのため NVS の薬剤感受性試験は迅速かつ正確に行う必要がある。しかし、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) のドキュメント M45-A2⁷⁾に準拠すると 0.001% pyridoxal hydrochloride の添加が必要である。

今回、われわれは敗血症性ショックを起こした患者の血液培養から *Pseudomonas aeruginosa* と同時検出され、PCG をはじめとする多剤耐性を示した *G. adiacens* について報告する。

症 例

患者：46 歳，男性。

現病歴：1990 年にぶどう膜炎を発症し、1993 年にベーチェット病と診断された。1995 年にぶどう膜炎の再発と急性間質性腎炎を発症し、prednisolone (PSL) 25 mg/日の治療が行われたが、2000 年 1 月に慢性腎不全により維持透析導入となった。2002 年左頸部腫瘍（生検にて巨細胞性肉芽腫，ANCA 陰性）を発症した。2009 年 1 月に大動脈弁閉鎖不全症・胸部動脈瘤に対し Bentall 手術により大動脈弁置換および胸部大動脈人工血管置換が行われた。2011 年 7 月から CRP の持続上昇を伴う不明熱のため（血液培養陰性，疣贅なし，感染性心内膜炎は否定的），3 か月間抗菌薬（clarithromycin (CAM)，minocycline，levofloxacin (LVFX)，moxifloxacin，meropenem (MEPM)，sulfamethoxazole-trimethoprim (ST)) を使用するも効果はなかった。2011 年 11 月から PSL 増量（最大 40 mg/日）するも効果は乏しく，ベーチェット病の増悪は否定的であった。その後 PSL 15 mg/日にて維持されていた。2012 年 3 月 1 日腹痛と下肢痛を発症した。閉塞性動脈硬化症に伴う下肢の壊死があり，2012 年 4 月 6 日循環器内科に入院となった。入院時より 37 度台の発熱，CRP 持続陽性であったが感染巣は不明であった。4 月 7 日（第 1 病日）の血液検査は白血球数 10,400/ μl ，血小板数 24.0×10^4 / μl ，CRP 5.386 mg/dl であった。4 月 13 日（第 7 病日目）より全身性炎症反応症候群の状態となり，血液検査は白血球数 7,000/ μl ，血小板数 13.1×10^4 / μl ，CRP 7.954 mg/dl であった。4 月 15 日（第 9 病日目）には全身疼痛出現，ショック状態となった。血液検査は白血球数 200/ μl ，血小板数 3.5×10^4 / μl ，CRP 34.535 mg/dl と顕著な血球減少，炎症反応，凝固機能障害の悪化が認められ，血液培養が 2 セット提出された。胸部 CT では両側胸水，両側広範な浸潤影があり大葉性肺炎と診断されたが，喀痰培養は提出されなかった。以上から肺炎による敗

血症性ショック，DIC と診断された。4 月 16 日（第 10 病日目）には原因不明の出血により Hb が 6.3 g/dl に低下した。汎血球減少，敗血症性ショック，DIC，多臓器不全を合併した状態となり，MEPM 0.5 g を 1 回投与されたが数時間後に永眠された（Fig. 1）。

細菌学的検査

1. 塗抹検査

2 セット採取された血液培養ボトル（シスメックス・ビオメリュー）のうち好気ボトル 2 本が培養 1 日目で陽性となった。陽性となった血液培養ボトルおよび培養後のコロニーをグラム染色した。陽性の好気ボトル 1 本からグラム陽性連鎖球菌とグラム陰性桿菌，もう 1 本からはグラム陰性桿菌のみ認めた（Fig. 2-1）。染色所見上グラム陽性連鎖球菌は長い連鎖を形成し，グラム陰性桿菌は染色性が淡く細いことから，それぞれ口腔内常在菌の連鎖球菌とブドウ糖非発酵菌群を疑った。

2. 分離培養

好気ボトルからのサブカルチャーは，羊血液寒天培地（日水製薬），チョコレート寒天培地 EXII（日水製薬），5% 羊血液加 BBL™ Columbia CNA Agar（以下 CNA 寒天培地）（日本バクトン・ディッキンソン）にて炭酸ガス培養と，BTB 寒天培地（コージンバイオ）にて好気培養を行った。24 時間培養後の CNA 寒天培地には菌の発育を認めず，一方，CNA 寒天培地以外の各培地上では *P. aeruginosa* が発育旺盛でグラム陽性連鎖球菌のコロニーを確認できなかった。このため嫌気性の連鎖球菌を疑い，5% ウサギ血液を添加した変法 GAM 寒天培地「ニッスイ」（以下変法 GAM 寒天培地）（日水製薬）で嫌気培養を行った。変法 GAM 寒天培地には *P. aeruginosa* とグラム陽性連鎖球菌を鑑別するためアルベカシンディスク（KB ディスク‘栄研’）を置いた。24 時間後の変法 GAM 寒天培地上には 2 種類の小さなコロニーの発育が認められたが，阻止円を形成しているコロニーを *P. aeruginosa* とし，阻止円内のコロニーをグラム陽性連鎖球菌として検査を進めた。阻止円内のコロニーの染色所見は多染・多形成を示し（Fig. 2-2），また耐気性試験から嫌気性菌であることは否定された。

3. 同定検査

嫌気培養下で変法 GAM 寒天培地上に発育したグラム陽性連鎖球菌は，VITEK2（シスメックス・ビオメリュー）では同定確率 93% で *G. elegans*，ラピッド ID32 ストレップアピ（シスメックス・ビオメリュー）では同定確率 97.7% で *G. adiacens* と同定された。追

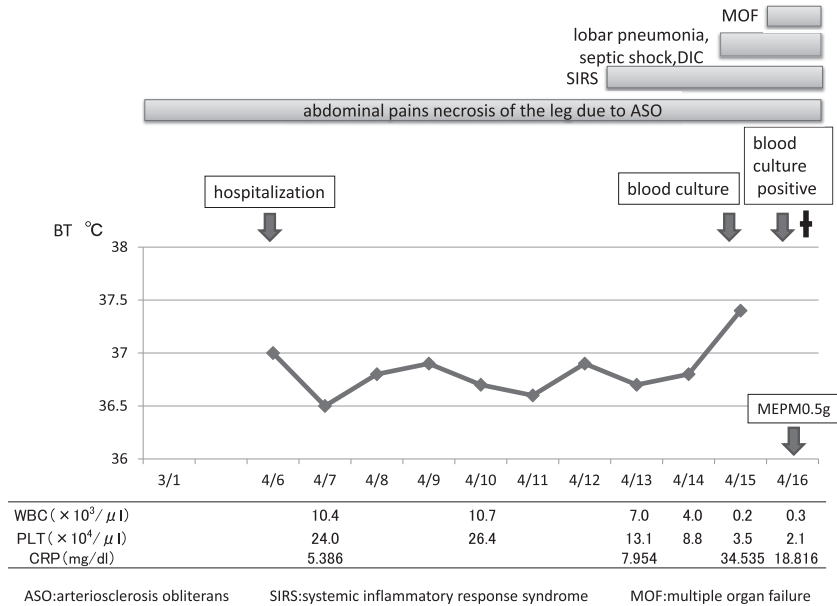


Fig. 1. Clinical course

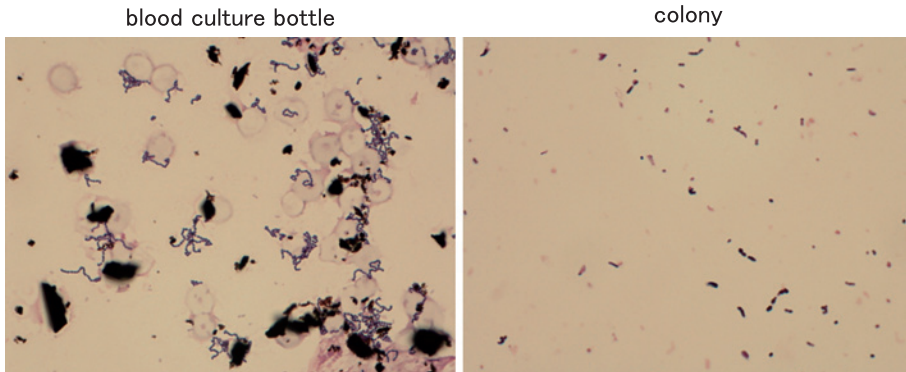


Fig. 2. Gram staining ($\times 1,000$)

加試験として、臨床分離株の coagulase negative staphylococcus を用いた satellitism test を行い、24 時間後に判定した。以下、血液寒天培地の基礎培地 Trypticase soy agar に代表される Soybean casein digest agar について TSA と記載する。培地は①日水製薬の羊血液寒天培地（基礎培地：TSA）、②極東製薬の羊血液寒天培地（基礎培地：TSA）、③パールコアトリプトソイ寒天培地 ‘栄研’（栄研化学）(以下 TSA 寒天培地) を用いた。その結果、②、③では陽性を確認できたが、①ではグラム陽性連鎖球菌が全面に発育し確認できなかった。生化学性状は、カタラー

ゼ試験：陰性、6.5%NaCl 加 Brain Heart Infusion Broth（日水製薬）(以下 6.5%NaCl)：非発育であった。馬尿酸加水分解試験（ディスク法）は培地からの偽陽性を鑑別するためにブランクディスクを対照に実施したが陰性であった。アルギニン加水分解試験はメラの培地に pyridoxal hydrochloride を 10 mg/l および L-cysteine を 100 mg/l の割合で添加したものを、24 時間毎に最終 96 時間まで確認したが陰性であった (Table 1)。続いて、16S rRNA 遺伝子の解析を行った。PCR での増幅範囲は中間部分の 525 bp (525-1050) であり、シーケンス反応により塩基配列

Table 1. Differential characteristics of clinical isolate, *Granulicatella* spp. and *Abiotrophia defectiva*

Phenotypic characteristic	Clinical isolate	<i>G. adiacens</i>	<i>G. elegans</i>	<i>G. balaenopterae</i>	<i>A. defectiva</i>
Production of					
Catalase	-	-	-	-	-
Pyrrolidonyl-arylamidase*	+	+	+	+	+
Satellitism test	+	+	+	+	+
Tolerance to					
Bile esculin	-	-	-	-	-
6.5%NaCl	-	-	-	-	-
Production of ^{a, *}					
α-Galactosidase	-	- (53/55)	- (3/3)	-	+
β-Galactosidase	-	+	- (3/3)	-	+
β-Glucuronidase	-	+	- (3/3)	-	-
Hydrolysis of ^a					
Arginine*	-	- (55/55)	+	+	-
Arginine**	-	-	-	-	-
Hippurate***	-	- (55/55)	+	-	-
Acid production from ^a					
Sucrose*	+	+	+	-	+
Trehalose*	-	- (55/55)	- (3/3)	+	+
Pullulan*	-	- (55/55)	- (3/3)	+	+
Tagatose***	+	+	- (3/3)	-	- ^b (43/43)

^a+, positive; -, negative ^b, Either negative or late positive References, ^a Christensen, J., J., et al 2001: reference cited (6) *, tested by the VITEK2 system **, tested by manual method ***, tested by the Rapid ID32 STREP kit

を決定した。Blast および Ez Taxon を用いた相同性解析にて *G. adiacens* ATCC49175 (=CCUG 60768, accession No.ACKZ01000002) と 100% 一致したため、上記の結果を総合的に考慮し *G. adiacens* と最終同定した。

4. 薬剤感受性試験および PCG の MIC, MBC 測定

G. adiacens の薬剤感受性試験は CLSI M45-A2⁷⁾ に従い、感受性パネルは MICroFAST Panel Type 5J (SIEMENS)、培地は MH BROTH with 3% LHB (SIEMENS) に 0.001% pyridoxal hydrochloride を添加して用い、35°C の好気条件で 22 時間培養後、MIC 値を判定した。その結果、PCG, ampicillin, ceftriaxone, cefotaxime, cefepime, MEPM, erythromycin, clindamycin に耐性を示した。カテゴリーは無いが、CAM, ampicillin/sulbactam, tetracycline, ST の MIC は高値を示した (Table 2)。

PCG の MIC が >8 μg/ml を示したため、CLSI M45-A2⁷⁾ に準拠した培地で PCG 0.0625~1024 μg/ml の希釈系列を作成し、PCG の MIC および MBC を測定した。この際、PCG の MIC 以上のウェルから全量平板塗抹法で 10% sucrose およびウマ溶血液添加ブルセラ

HK 寒天培地 (極東製薬工業) に 100 μl 滴下、コンラージ棒で塗布し、35°C 48 時間嫌気培養後、培地上の生残菌数を算定した。なお、MBC は生残菌量が接種菌量の 0.1% 以下となる最小濃度とし、MBC/MIC > 32 を tolerance と判定した⁵⁾。1 ウェル当たりの接種菌量は、コントロールウェルに分注した菌液 100 μl を生理食塩水 9.9 ml で希釈後、100 μl をブルセラ HK-RS 寒天培地 (極東製薬工業) に滴下しコンラージ棒で均一に塗布し 35°C 48 時間嫌気培養後コロニー数をカウントして算出した。PCG の MIC は 16 μg/ml, MBC は >512 μg/ml, MIC/MBC は >32 であり PCG に高度耐性かつ tolerance 株であった (Table 3)。

また β-ラクタマーゼ産生性の確認は、セフィナーゼディスク (日本ベクトン・ディッキンソン) で 1 時間半まで観察したが陰性であった。

P. aeruginosa の薬剤感受性は、VITEK2 のグラム陰性菌感受性カード AST-N125 で測定した。その結果、piperacillin, ceftazidime, CFPM, GM, amikacin は感受性であったが、imipenem, MEPM, aztreonam には中等度耐性、ciprofloxacin, LVFX には耐性を示した (Table 4)。

Table 2. Antimicrobial susceptibilities of *Granulicatella adiacens*

antimicrobial agents	MIC (μg/ml)	interpretive criteria	antimicrobial agents	MIC (μg/ml)	interpretive criteria
PenicillinG	16*	R	Meropenem	2	R
Ampicillin	>8	R	Erythromycin	>1	R
Ampicillin/Sulbactam	>4/2		Clarithromycin	>1	
Amoxicillin/Clavulanic acid	4/2		Clindamycin	>1	R
Ceftriaxone	>8	R	Tetracycline	>4	
Cefotiam	>4		Levofloxacin	1	S
Cefixime	>1		Vancomycin	1	S
Cefotaxime	>4	R	Sulfamethoxazole-trimethoprim	>4/76	
Cefditoren	>1		Chloramphenicol	≤4	S
Cefepime	>2	R	Rifampicin	≤1	

S: susceptible, I: intermediate, R: resistant

*: PenicillinG MIC was obtained result from another dilution series (0.0625-1024 μg/ml) based on CLSI M45-A2.

Table 3. PenicillinG MBC

Concentration of PenicillinG (μg/ml)	16	32	64	128	256	512	1024
Recovered bacterial count (CFU/well)	1,000	1,000	1,000	300	250	140	0
Survival rate (%)	10	10	10	3.3	2.5	1.4	0

MBC, Survival rate ≤0.1%

Tolerance, MBC/MIC >32

Primary inoculum size, 10,000 CFU/well

Table 4. Antimicrobial susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa*

antimicrobial agents	MIC (μg/ml)	interpretive criteria	antimicrobial agents	MIC (μg/ml)	interpretive criteria
Ampicillin	≥32		Meropenem	8	I
Piperacillin	16	S	Aztreonam	16	I
Amoxicillin/Clavulanic acid	≥32		Fosfomicin	≤16	
Cephazolin	≥32		Gentamicin	≤1	S
Cefotaxime	≥64		Amikacin	≤2	S
Ceftazidime	4	S	Minocycline	≥16	
Cefpodoxime	≥8		Ciprofloxacin	≥4	R
Cefepime	8	S	Levofloxacin	≥8	R
Cefmetazole	≥64		Sulfamethoxazole-trimethoprim	≥320	
Imipenem	8	I			

S: susceptible, I: intermediate, R: resistant

考 察

NVS 感染症の報告例は感染性心内膜炎^{8)~11)}が多いが、本症例は *G. adiacens* と *P. aeruginosa* の複数菌感染によって敗血症性ショックを起こした症例であった。患者は長期にわたる PSL 内服による易感染状態

であり、*P. aeruginosa* と常在菌である *G. adiacens* が血流感染したものと考えられた。*Granulicatella* spp. による菌血症は、主になん化学療法による粘膜炎や発熱性好中球減少症の免疫抑制患者で見られたとの報告がある¹²⁾。本症例も白血球数が 200/μl と著しく低下していた。侵入門戸は特定できていないが、入院時よ

り続く下痢、バーチエット病を考えると消化管の粘膜バリアの破綻が菌の translocation を促した可能性がある。一方、大動脈弁置換術および胸部大動脈人工血管置換術後であることから、これらの人工物に *G. adiacens* が感染するリスクは高いと想定され、診断のつかなかつた発熱の原因になっていたかもしれない。

血液培養が陽性になる前に永眠されたが、菌血症に加え、肺炎の存在も予後不良につながったであろう。治療としては MEPM が開始されたが、実際には *G. adiacens*, *P. aeruginosa* とともに非感受性であり、有効であった可能性は低いと推定する。一方で感受性結果が判明した後でも、使用できる抗菌薬は非常に限られる。

培地上では *P. aeruginosa* が旺盛に発育しており、炭酸ガス培養および好気培養で NVS の発育を確認できず、嫌気性菌を疑い同定を進めた。他の報告でも 24 時間で発育が悪く、嫌気性菌を疑ったケースもある¹⁰⁾¹³⁾。NVS のグラム染色所見は血液培養ボトルとコロニーでは異なった。これらの染色所見は NVS に特徴的であり、栄養が十分な状態であれば短い連鎖状の形態を示し、栄養状態が悪い場合は細長く膨らんだ形態を示すためと考えられている¹⁴⁾。

本菌は VITEK2 では *G. elegans* と同定されたが、Christensen ら⁶⁾の文献を引用した生化学性状表 (Table 1) と比較するとアルギニンおよび馬尿酸加水分解試験の結果が陰性であったことから、*G. elegans* は否定された。ラビッド ID32 ストレップアピ (Tagatose 陽性)、および追加の生化学性状試験から *G. adiacens* が妥当であると考えた。16S rRNA 遺伝子の結果でも *G. adiacens* と一致した。NVS の菌名が同定された場合は、追加試験としてブドウ球菌属を用いた satellitism test 陽性、アルギニン加水分解試験、馬尿酸加水分解試験、6.5%NaCl での非発育、pyrrolidonyl arylamidase (PYR) 試験陽性を確認することが重要である。特にアルギニン加水分解試験は NVS の中で検出頻度の高い *G. adiacens* と *G. elegans* の鑑別に重要であり、本症例でも有用であった。

Satellitism test は基礎培地が同じ日水製薬と極東製薬の羊血液寒天培地で結果が異なった。藤田ら¹¹⁾の報告では NVS は TSA や Heart infusion を基礎とした血液寒天培地には発育しない。このことから NVS の発育は、基礎培地の TSA 以外の添加物の影響が考えられた。血液寒天培地による発育能の差の 1 つとして江成ら¹⁵⁾は酵母エキスの添加を挙げている。しかし重要なことは各社の血液寒天培地の組成の差ではなく、自施設のどの培地で NVS の satellitism test が確認可能

であるかを知っておくことである。培地の選択を誤ると viridans streptococci と誤同定される可能性がある。

本菌は、PCG の MIC 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、MBC > 512 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高度耐性かつ tolerance 株であった。さらにペニシリン系以外にも様々な薬剤に耐性を示した。このように PCG に高度耐性かつ多剤耐性を示した株は調べた限り報告がない。過去の論文報告のレビュー²⁾では、NVS において PCG に感受性であったのは 78% であった。Liao ら¹⁶⁾の報告でも中等度耐性の株が 50% 存在したが、tolerance 株は存在しなかった。一方、Holloway⁴⁾や菊池ら⁵⁾は PCG に感受性の株で tolerance 株の存在を報告している。PCG 以外の薬剤ではセフェム系、マクロライド系に耐性例が多いとの報告¹⁶⁾¹⁷⁾がある。さらにマクロライド系の耐性機序として、*mef A* 遺伝子や *erm B* 遺伝子の保持が報告されている¹⁷⁾。PCG の耐性機序は現在のところ不明であるが、本菌はニトロセフィン法で β -ラクタマーゼが陰性であり、 β -ラクタム薬全般に耐性であることを考えると、PBP 変異が関与している可能性があるかもしれない。 β -ラクタム薬に耐性を獲得し、さらにマクロライド耐性を来とし、そして長期にわたる様々な抗菌薬の投与が行われたことで、本菌のような多剤耐性株が選択されたと推定する。

NVS は健常人の 98% の歯垢から検出された報告¹⁸⁾もあることから決して珍しい菌ではなく、どの施設でも NVS 感染症に遭遇する可能性がある。また、NVS による感染性心内膜炎は重篤で、治療の失敗が多く、再発率、死亡率も高い¹⁾²⁾⁶⁾。その理由として、PCG 耐性株や tolerance 株の存在以外に NVS の分離、同定および薬剤感受性試験の検査全般が遅延するために抗菌薬の治療開始が遅れることが言われている²⁾。pyridoxal hydrochloride が無く薬剤感受性検査が実施できない場合でも、臨床側には NVS に PCG 耐性株や tolerance 株が存在すること、第 2 選択薬として vancomycin があること³⁾を伝える必要がある。そして本症例のように多剤耐性の NVS も存在するため、時間を要しても CLSI M45A2²⁾に準拠した方法で薬剤感受性試験を行い、正確な結果を報告するべきである。それは薬剤感受性情報の蓄積のみならず、適切な抗菌薬治療と予後の向上につながる。このため、細菌検査に従事する臨床検査技師の果たすべき役割は大きいと考える。

謝辞：テクニカル・サポートを頂いた極東製薬工業の各位、ならびに遺伝子同定検査を行ってくださった

獨協医科大学感染制御・臨床検査医学の小池幸子先生、菱沼 昭先生に感謝いたします。

利益相反：なし

文 献

- 1) Ruoff, K.L. 1991. Nutritionally variant streptococci. J. Clin. Microbiol. 4: 184-190.
- 2) Giuliano, S., R. Caccese, P. Carfagna, et al. 2012. Endocarditis caused by nutritionally variant streptococci: a case report and literature review. Le Infezioni in Medicina 20 (2): 67-74.
- 3) Gilbert, D.N., R.C. Moellering Jr., G.M. Eliopoulos, et al. 2012. 日本語版サنفォード感染症治療ガイド 2012 (第 42 版), p. 48-53. ライフサイエンス出版, 東京.
- 4) Holloway, Y., J. Dankert. 1982. Penicillin tolerance in nutritionally variant streptococci. Antimicrob. Agents Chemother. 22: 1073-1075.
- 5) 菊池 賢, 戸塚恭一, 清水喜八郎, 他. 1994. Nutritionally variant streptococci による感染性心内膜炎の細菌学および臨床検討. 感染症学雑誌 68: 830-836.
- 6) Christensen, J.J., R.R. Facklam. 2001. *Granulicatella* and *Abiotrophia* Species from human clinical specimens. J. Clin. Microbiol. 39: 3520-3523.
- 7) Clinical and Laboratory Standards Institute. 2010. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria: Approved Guideline. CLSI document M45-A2, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa.
- 8) 曾木広信, 阿保一茂, 牧 俊一, 他. 2011. 血液培養から *Granulicatella adiacens* を検出した 1 例— Nutritionally Variant Streptococci 分離に関する 1 考察—. 日赤検査 44: 17-21.
- 9) 永松麻希, 高木妙子, 小林加奈, 他. 2006. *Abiotrophia defectiva* による感染性心内膜炎の一症例. 医学検査 55: 1319-1324.
- 10) 野々宮百合子, 三浦明子, 山田友紀, 他. 2006. 血液培養から *Granulicatella elegans* が分離された感染性心内膜炎の一例. 日臨微誌 16: 89-95.
- 11) 藤田信一, 松原藤雄, 野田八嗣. 1982. Nutritionally Variant Streptococci による感染性心内膜炎の 1 例. 感染症学雑誌 56: 705-709.
- 12) Laurence, S., J.M. Entenza, G. Greub, et al. 2006. Bloodstream and endovascular infections due to *Abiotrophia defectiva* and *Granulicatella* species. BMC Infectious Diseases 6: 9.
- 13) 佐藤智明, 藤田和美, 池田政勝, 他. 1996. 血液培養からの nutritionally variant streptococci の分離経験. 日本臨床微生物学雑誌 6: 51-55.
- 14) Roggenkamp, A., M. Abele-horn, K. Trebesius, et al. 1998. *Abiotrophia elegans* sp.nov., a possible pathogen in patients with culture-negative endocarditis. J. Clin. Microbiol. 36: 100-104.
- 15) 江成 博, 島田園子. 1995. 検査材料から *Streptococcus adjacens* を分離するための培地についての検討. 日臨微誌 5: 30-36.
- 16) Liao, C., L. Teng, P. Hsueh, et al. 2004. Nutritionally variant streptococcal infections at a University Hospital in Taiwan: disease emergence and high prevalence of β -lactam and macrolide resistance. Clinical Infectious Disease 38: 452-455.
- 17) Zheng, X., A.F. Freeman, J. Villafranca, et al. 2004. Antimicrobial susceptibilities of invasive pediatric *Abiotrophia* and *Granulicatella* isolates. J. Clin. Microbiol. 42: 4323-4326.
- 18) Ohara-Nemoto, Y., S. Tajika, M. Sasaki, et al. 1997. Identification of *Abiotrophia adiacens* and *Abiotrophia defectiva* by 16S rRNA gene PCR and restriction fragment length polymorphism analysis. J. Clin. Microbiol. 35: 2458-2463.

A Case of Polymicrobial Septic Shock Caused by PenicillinG Highly-Resistant and Multi-drug Resistant *Granulicatella adiacens* Isolated from Blood Culture

Michiko Furugaito¹⁾, Hiroshi Enari³⁾, Atsushi Yoshida⁴⁾⁵⁾, Katsuko Okuzumi⁴⁾, Hirofumi Toda¹⁾, Koji Utsunomiya¹⁾, Hiromi Matsuura¹⁾, Toshihiro Yamaguchi¹⁾, Toshinori Kamisako²⁾

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Kinki University Hospital

²⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, Kinki University School of Medicine

³⁾Research & Development Division, Kyokuto Pharmaceutical Industrial Co., Ltd.

⁴⁾Division of Infection Control, Dokkyo Medical University Hospital

⁵⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, Dokkyo Medical University Hospital

We report *Granulicatella adiacens* known as nutritionally variant streptococci (NVS) which showed penicillinG (PCG) highly-resistance and multi-drug resistance and isolated from blood culture of septic patient with *Pseudomonas aeruginosa*. The patient was a 46-year-old man who was diagnosed with Behcet's disease and chronic kidney failure, and underwent Bentall operation with aortic valve and thoracic aortic replacement. He was administered various antimicrobial agents to treat unidentified fever during three months before admission. The VITEK2 system identified NVS as *G. elegans*, but the Rapid ID32 STREP kit identified it as *G. adiacens*. Additional tests of hippurate and arginine hydrolysis were negative. Sequencing analysis of the 16S rRNA identified as *G. adiacens*.

Antimicrobial susceptibility test based on Clinical and Laboratory Standards Institute M45-A2 showed resistance to penicillin, cephalosporin, carbapenem, macrolide antibiotics. Minimum inhibitory concentration (MIC) of PCG, minimum bactericidal concentration (MBC) and MIC/MBC were 16 µg/ml, >512 µg/ml, >32, respectively. Antecedent medications were considered as a cause of multi-drug resistance. Now, there is no report such a PCG highly-resistant and multi-drug resistant NVS strain. Identification and antimicrobial susceptibility test of NVS must be rapid and accurate because multi-drug resistant NVS like our case could be exist.