

症 例

第 90 回日本感染症学会総会学術講演会座長推薦論文

Gemella haemolysans による感染性心内膜炎の 1 例¹⁾ 伊勢赤十字病院感染症内科, ²⁾ 三重大学医学部附属病院感染制御部豊嶋 弘一¹⁾ 久田 拓央¹⁾ 坂部 茂俊¹⁾中村 明子²⁾ 田辺 正樹²⁾

(平成 29 年 3 月 13 日受付)

(平成 29 年 10 月 25 日受理)

Key words: *Gemella haemolysans*, infective endocarditis,

Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)

序 文

Gemella 属は上気道, 消化管, 泌尿生殖器に常在する微生物で, family streptococcaceae に属する。現在 *Gemella* 属は, *G. morbillorum*, *G. haemolysans*, *G. sanguinis*, *G. bergeri*, *G. asaccharolytica*, *G. parahaemolysans*, *G. taiwanensis*, *G. palaticanus*, *G. cunicula* の 9 つの種に分かれる。後 2 種はそれぞれイヌ, ウサギに感染症をおこし, ヒトに感染するのは前 7 種とされている¹⁾。*G. haemolysans* はもともと 1938 年に Thjötta らによって “*Neisseria haemolysans*” として慢性気管支炎患者から分離され²⁾, 1960 年に *Gemella* 属として独立³⁾した。1982 年に Chatelain らによって初めて感染性心内膜炎の症例報告がされている⁴⁾。その後 *G. haemolysans* による感染性心内膜炎はヨーロッパ, アジア, ニュージーランド, アメリカなどから症例報告され, 我が国においても症例報告が存在する⁵⁾。*G. haemolysans* は Gram 染色において多形性を示し, 発育が遅く, 同定も時に困難であり, 診断・治療に難渋することがある。今回それらの特性から, 逆に *G. haemolysans* を疑い, MALDI-TOF MS にて迅速に病原微生物を同定し, 有効に治療し得た 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者: 70 歳, 女性。

主訴: 発熱, 呼吸困難感, 左下腹部痛。

既往歴: 僧房弁狭窄症で mitral valve replacement (MVR) 後 (生体弁, 8 年前), 慢性心房細動, 左膝

外傷 (入院 2 週間前), 歯科治療 (入院 2 カ月前)。

現病歴: 当院入院 1 週間前より 39°C 台の発熱, 呼吸困難感, 頭痛, 左下腹部痛, 食事摂取不良のため近医受診し, 胸部 X 線にて肺炎が疑われ, 当院紹介受診となった。救急外来では熱源はつきりせず, 熱源精査目的に内科入院となった。入院時施行した血液培養が 20 時間後陽性化し, 経胸壁心エコーを施行したところ, 生体弁に疣贅を認め, 感染性心内膜炎の疑いにて当科コンサルトとなった。

入院時現症: 身長 140cm, 体重 53kg, 体温: 37.1°C, 血圧: 97/58mmHg, 心拍数: 130 回/分, SpO₂: 97% (安静時室内気), 意識清明, 呼吸回数 30 回/分以上で頻呼吸。眼瞼結膜貧血なし, 点状出血なし, 項部硬直なし。呼吸音は正常肺胞音でラ音聴取せず, 心音は不整, 心雑音は聴取せず。腹部は平坦, 軟, 左下腹部に圧痛あり。腹膜刺激徴候なし。表在性リンパ節腫脹なし, 四肢に Janeway 斑点なし, Osler 結節なし, 下肢浮腫なし, 左膝の創は癒着化。

入院時検査所見 (Table 1): 血液検査で好中球優位の白血球上昇, CRP 高値, 軽度の血小板減少, 軽度の肝・腎障害を認めた。RF 陰性で補体価低下は認めなかった。

画像所見 (Fig. 1A): 胸部 X 線では肺うっ血を認めた。

入院後経過 (Fig. 2): 入院時の血液培養 3 セット中 3 セットにて 19~20 時間で好気ボトルのみ陽性化し, Gram 染色でブドウ球菌様のグラム陽性球菌 (Fig. 3A) を認めた。入院 3 日目に感染性心内膜炎を疑って, 経胸壁心エコー (Fig. 1B) を施行したところ, 生体弁の中央付近, 左房側に約 17mm×13mm 大の疣贅

別刷請求先: (〒516-8512) 三重県伊勢市船江一丁目 471 番 2

伊勢赤十字病院感染症内科 豊嶋 弘一

を認め、modified Duke's criteriaの大項目2つを満たし、definite infective endocarditis (IE)と判断した。黄色ブドウ球菌をtargetに vancomycin (Trough 10~15 μ g/mL 目標)+ceftriaxone1gq12hに変更したが、血液培養ボトルからサブカルチャーした血液寒天培地のコロニーが α 溶血の小コロニーで、黄色ブドウ球菌のコロニーとは明らかに異なっていた。Vitek2 (シスメックス・ビオメリュー)で同定できず、三重大学附属病院にMALDI-TOF MSを依頼し、入院5

日目に *G. haemolysans* と同定された。感受性試験は Viridans streptococci に準じて E-test (Fig. 3B) で判定した。Penicillin (PCG) の最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration ; MIC)=0.012 と判断し、PCG 感受性と判断した。同日頭部 MRI (diffusion) にて急性期脳梗塞が判明し、ceftriaxone2gq12h+gentamicin1mg/kgq8hに変更した。さらに入院6日目で採取した血液培養で陰性化を確認したうえで、利尿薬、 β ブロッカーなど心不全治療とともに抗菌薬治療を継続した。途中、頻脈性心房細動で呼吸状態が悪化した。が、徐々に軽快し、胸部 X 線上の肺うっ血像も改善した。入院5日目から入院42日目まで ceftriaxone2gq12h+gentamicin (入院12日目に腎機能障害がみられたため、1mg/kgq8h から1mg/kgq12h に減量した。Trough<1 μ g/mL, Peak 3~5 μ g/mL 目標) で加療した。入院17日目の経胸壁心エコーでは疣贅は9mm \times 8mm 大に縮小し、入院26日目に施行した経食道心エコーでは疣贅は消失しており、Mitral regurgitation (MR) の所見も認めなかったことから外科的治療は不要と判断した。入院41日目の体幹部造影CTで腎梗塞、脾梗塞など感染性梗塞の所見は認めず、入院42日目の頭部MRIでも新たな脳梗塞は認めなかったため、同日で抗菌薬治療を終了とした。その後外来フォローとなり、発症から1年以上経過しているが、感染性心内膜炎の再燃は認めていない。

考 察

G. haemolysans は Gram 染色でブドウ状にみえたりレンサ状にみえたりするため、Gram 染色の時点ではブドウ球菌や Viridans streptococci などと見間違えることがあり注意が必要である。ただし、サブカルチャーした血液寒天培地上、黄色ブドウ球菌でよく観察される β 溶血を示さず、むしろ Viridans streptococci 様

Table 1 Laboratory findings on admission.

Hematology		Serology	
WBC	24,800 / μ L	rF	1.6 IU/mL
Neut	93.5 %	C3	120.5 mg/dL
Lym	3.6 %	C4	28.6 mg/dL
Mo	2.8 %	CH50	50.7 U/mL
Baso	0.1 %		
RBC	482 \times 10 ⁴ / μ L	Blood gas analysis (on room air)	
Hb	13.4 g/dL	PH	7.497
Ht	39.40 %	PaCO ₂	30.4 mmHg
Plt	13.7 \times 10 ⁴ / μ L	PaO ₂	85.7 mmHg
		HCO ₃	23.0 mmol/L
		BE	0.7 mmol/L
Biochemistry		SaO ₂	96.7 %
TP	6.7 g/dL	Lactate	16.6 mg/dL
Alb	3.2 g/dL		
T-Bil	1.1 mg/dL	Urinalysis	
AST	45 U/L	Prot	(1+)
ALT	31 U/L	OB	(-)
LDH	313 U/L	KB	(1+)
ALP	433 U/L	RBC	5-9/HPF
γ GTP	98 U/L	WBC	1-4/HPF
Na	135 mEq/L	cast	(-)
K	4.0 mEq/L		
Cl	98 mEq/L		
BUN	24 mg/dL		
Cr	1.01 mg/dL		
Glu	111 mg/dL		
CRP	14.81 mg/dL		

Fig. 1 (A) Chest X-ray on admission. (B) Transthoracic echocardiography on day 3 after admission.

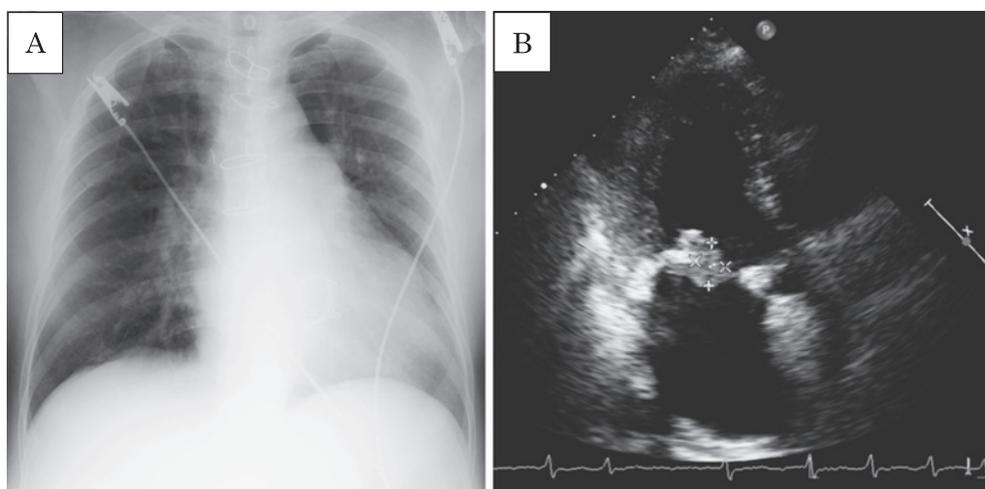


Fig. 2 Clinical course of the patient.

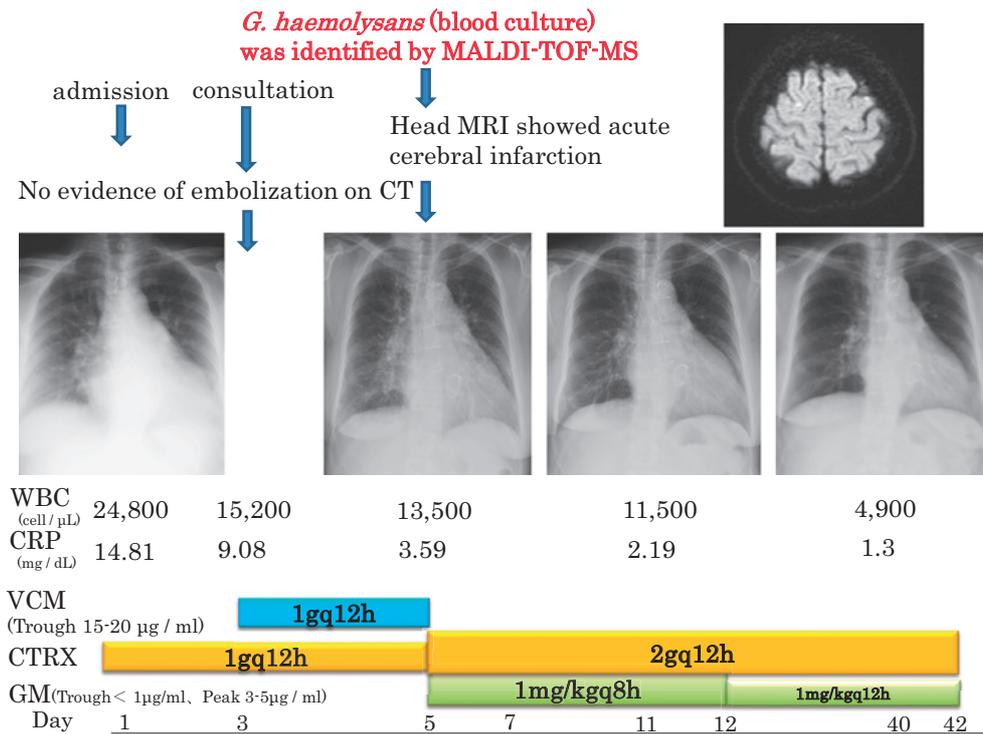
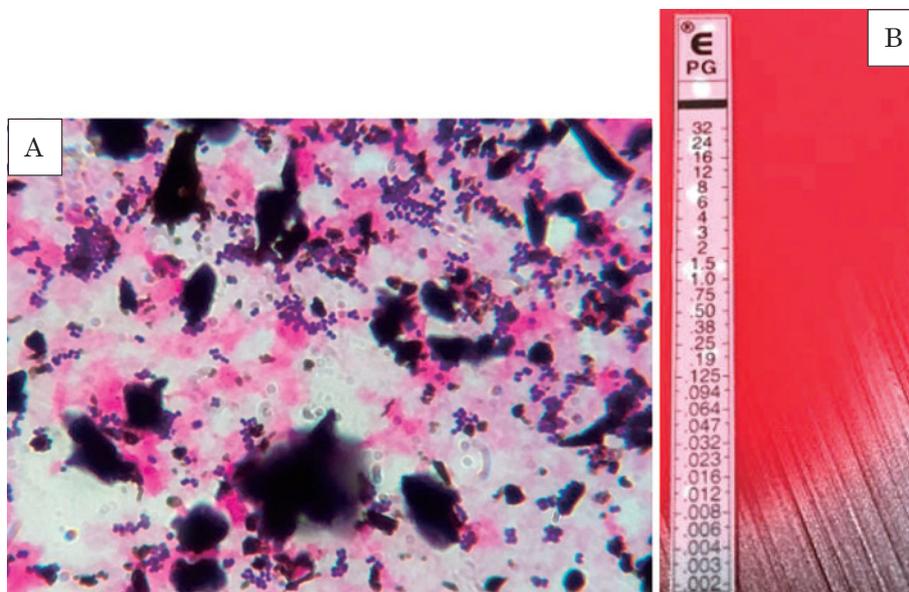


Fig. 3 (A) All blood cultures drawn at admission revealed Gram positive cocci in clusters within 20 hours. (B) E-test on 5% sheep blood agar medium showed PCG MIC = 0.012.



の α 溶血を呈すること, PYR (pyrrolidonylarylamidase) が陽性となること, また *G. haemolysans* は血液培養で好気ボトルのみ生育する傾向にある (対照的に *G. morbillosum* は嫌気ボトルで生育する) ことから, 本症例では早期に *G. haemolysans* を疑って MALDI-TOF MS を依頼し, 結果的に早期 (入院5日目) に

微生物学的診断を得ることができた. また 16S rRNA 遺伝子シーケンスでも *G. haemolysans* ATCC25563 基準株に対して 99% (1,508bp/1,515bp, gap1) の相同性を示し, total score 2769 と high score であり, MALDI-TOF MS の同定結果と一致した. さらに housekeeping 遺伝子である *groEL*, *rpoB*, *recA* につ

Table 2 Results of housekeeping gene analysis.

gene	Genbank Acc. No. of <i>G. haemolysans</i> ATCC10379	A rate of matching between test strain and <i>G. haemolysans</i> ATCC10379
<i>groEL</i>	FJ479605	99.10%
<i>rpoB</i>	AB775586	99.70%
<i>recA</i>	AB775578	98.10%
<i>gyrB</i>	AB775539	99.40%

いて、*G. haemolysans* ATCC10379 基準株と 98.1~99.7% と高い一致率を認めた (Table 2). 薬剤感受性試験に関しては、類縁の Viridans streptococci に準じて行うことが多く⁶⁾、本症例でもそれに従って PCG 感受性株 (E-test にて MIC=0.012) と判断した。*G. haemolysans* による感染性心内膜炎は大動脈弁でも僧房弁でも、さらには自然弁でも人工弁でも報告例があり、本症例のように抗菌薬治療のみで治癒するものから弁置換術を要するものまである⁷⁾。本症例のように、PCG 感受性と判断されるケースにおいて感染性脳梗塞を合併した場合の抗菌薬選択は難しい。感染性脳梗塞の合併のみであれば、理論上は髄液移行性を考慮しなくてもよいはずであるが、無菌性髄膜炎から化膿性髄膜炎と進展するケースもあり、本症例においては髄液移行性を考慮して、ceftriaxone + gentamicin で加療した。治療期間に関しても明確な基準はないが、類縁の Viridans streptococci に準じて 6 週間 (5 週間は gentamicin 併用) 行い、疣贅の消失を認め、新たな感染性梗塞や、MR を認めることなく治癒に至っている。また、*G. haemolysans* は菌性感染症や歯科治療だけでなく、大腸癌との関連性が指摘されており^{8,9)}、*Streptococcus bovis* (*gallolyticus*) と同様¹⁰⁾に *Gemella* 属が血液培養で生育したときは大腸精査を勧める報告もある⁸⁾。本症例においても入院当初、左下腹部痛を訴えており、治療経過で症状は改善したものの大腸精査をすべきと考え患者に説明したが、入院中は同意が得られず、退院後検診を受けることで同意された。

感染性心内膜炎では、従来の同定法のみでは同定不能であったり、誤同定されてしまう病原微生物もある。一方で感染性心内膜炎では治療方針を決定するにあたり病原微生物の同定は必要不可欠である。感染性心内膜炎を疑う症例において、血液培養からの Gram 染色で多形性のグラム染色像を認め、血液寒天培地で α 溶血を認めた場合は *Gemella* 属なども念頭におき、積極的に MALDI-TOF MS や 16S rRNA 遺伝子シーケンス、housekeeping 遺伝子シーケンスなどを行い、正確な病原微生物同定をすることが重要と考えられた。

本論文の要旨は第 90 回日本感染症学会総会にて発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Hung WC, Chen HJ, Tsai JC, Tseng SP, Lee TF, Hsueh PR, et al. : *Gemella parahaemolysans* sp. nov. and *Gemella taiwanensis* sp. nov., isolated from human clinical specimens. Int J Syst Evol Microbiol 2014 ; 64 : 2060—5.
- 2) Thjötta Th, Böe J : A hemolytic species of *Neisseria* Trevisan. Acta Pathol Microbiol Scand Suppl 37 : 1938 : 527—31.
- 3) Berger U : A proposed new genus of Gram-negative cocci : *Gemella*. Int Bull of Bact Nomencl Taxon 1961 ; 11 : 17—9.
- 4) Chatelain R, Croize J, Rouge P, Massot C, Dabernat H, Auvergnat JC, et al. : Isolement de *Gemella haemolysans* dans trois cas d'endocardites bactériennes. Médecine et Maladies Infectieuses 1982 ; 12 : 25—30.
- 5) 青木良雄, 田沢節子, 中村良子, 松本博光, 太田 晃, 春見健一 : 心弁膜症に合併した敗血症患者からの *Gemella haemolysans* の分離と同定. 感染症誌 1982 ; 56 : 715—23.
- 6) Larry M Baddour, Walter R Wilson, Arnold S Bayer, Vance G Fowler Jr, Imad M Tleyjeh, Michael J Rybak, et al. : Infective endocarditis in adults : diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications a scientific statement for healthcare professionals from the american heart association endorsed by the IDSA. Circulation 2015 ; 132 : 1435—86.
- 7) Khan R, Urban C, Rubin D, Segal-Maurer S : Subacute endocarditis caused by *Gemella haemolysans* and a review of the literature. Scand J Infect Dis 2004 ; 36 : 885—8.
- 8) Helft G, Tabone X, Metzger JP, Vacheron A : *Gemella haemolysans* endocarditis with colonic carcinoma. Eur J Med 1993 ; 2 : 369—70.
- 9) FitzGerald SF, Moloney AC, Maurer BJ, Hall WW : *Gemella* endocarditis : consider the colon. J Heart Valve Dis 2006 ; 15 : 833—5.
- 10) Murray HW, Robert RB : *Streptococcus bovis* bacteremia and underlying gastrointestinal disease. Arch Intern Med 1978 ; 138 : 1097—9.

A Case of Infective Endocarditis Caused by *Gemella haemolysans*Hirokazu TOYOSHIMA¹⁾, Hirohisa HISADA¹⁾, Shigetoshi SAKABE¹⁾,
Akiko NAKAMURA²⁾ & Masaki TANABE²⁾¹⁾Department of Infectious Diseases, Ise Red Cross Hospital, ²⁾Department of Infection Control
and Prevention, Mie University Hospital

Gemella haemolysans are gram-variable cocci arranged in pairs, tetrads, clusters, or short chains. These bacteria are commensals of the upper respiratory, gastrointestinal and genitourinary tracts, but may also cause infections including endocarditis.

We here on report a 70-year-old female with a past history of mitral valve replacement for mitral valve stenosis who presented with several days of fever, dyspnea, left lower abdominal pain and anorexia. Chest X-ray showed congestion, and all blood cultures drawn at admission revealed gram positive cocci in clusters on day 3. Transthoracic echocardiography on day 3 revealed a mobile echogenic mass at the middle atrial site of the mitral bioprosthetic valve. As *Staphylococcus aureus* was initially suspected as a pathogen, vancomycin was administrated intravenously. However colony growth on blood agar medium revealed α -hemolysis and as such, the causative organism was “not identified” using conventional methods. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) and partial 16S rRNA gene sequencing identified the pathogen as *G. haemolysans* on day 5 after admission. We thus made the diagnosis of infective endocarditis caused by *G. haemolysans*. As head MRI (diffusion) revealed acute phase lacunar infarction, a combination of ceftriaxone and gentamicin was administrated for 5 weeks. Her symptoms improved gradually. Finally, the vegetation disappeared on transesophageal echocardiography on day 26 after admission. Enhanced computed tomography revealed no evidence of fresh organic infarction on day 42. There has not been any recurrence of infective endocarditis and no progression of mitral regurgitation for over a year.

[J.J.A. Inf. D. 92 : 71~75, 2018]