

# Nutritionally variant streptococci による感染性

## 心内膜炎の細菌学のおよび臨床的検討

東京女子医科大学内科 (\*現 社団法人北里研究所)

菊池 賢 戸塚 恭一 清水喜八郎\*

東京女子医科大学病院臨床中央検査部

江成 唯子 柴田 雄介 長谷川裕美

(平成6年3月2日受付)

(平成6年3月28日受理)

---

Key words: nutritionally variant streptococci, DNA-DNA hybridization, infective endocarditis, penicillin-tolerance, penicillin-resistance

---

### 要 旨

我々は1981年より1991年までに発症した nutritionally variant streptococci (NVS) による感染性心内膜炎の4例を報告する。この女性3例と男性1例はいずれも基礎に心疾患を有していた。検出された菌はブドウ球菌に衛星現象を示し、DNA-DNA hybridization によりこのうち2株が *S. adjacens*, 残りの2株が *S. defectivus* と同定された。全ては benzylpenicillin tolerant 株であり、1株は penicillin 耐性 (MIC: 4 $\mu$ g/ml) を示した。この penicillin 耐性株は gentamicin にも tolerance を示した。また、この株に対しては *in vitro* 殺菌曲線による benzylpenicillin と gentamicin の相乗作用もみられなかった。この株による感染性心内膜炎の11歳女性例は大血管転位症を有し、Rastelli 手術による心外導管に大きな疣贅を持っていた。この症例には多くの抗菌剤治療が不成功で、心外導管交換と三尖弁形成術を余儀なくされた。NVS による感染性心内膜炎は決してわが国でも稀な疾患ではないため、NVS は培養陰性心内膜炎の起原菌として考慮すべきである。

### 序 文

Nutritionally variant streptococci (NVS) は感染性心内膜炎の起原菌として知られているが<sup>1)</sup>, 培養に pyridoxal や thiol 化合物などを要求するため通常の血液寒天培地に発育せず、いわゆる culture negative endocarditis の一因とされる<sup>1)</sup>。NVS は DNA homology 解析により *Streptococcus adjacens* と *Streptococcus defectivus* の2種に分類されている<sup>2)</sup>。しかし我が国での NVS

による感染性心内膜炎は未だに1例の報告があるのみで<sup>3)</sup>, 同菌の生化学的、遺伝的な性状については検討されていない。

我々は過去11年間に当院にて感染性心内膜炎患者より分離された viridans streptococci のうち、ブドウ球菌に衛星現象を示す株の同定を行ったところ4株に NVS を認めた。これらの菌の細菌学的性状および同菌による感染性心内膜炎の臨床像につき報告する。

### 材料と方法

#### 1. 対象症例

我々が1981年より1991年までの11年間に東京女子医科大学病院で経験した感染性心内膜炎のうち、起原菌が NVS と同定された4例を対象とし

---

別刷請求先: Ken Kikuchi M.D. & Ph. D.

Infectious Disease Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, New York 10021, USA

た。

## 2. 菌株

1981年より1991年までに東京女子医科大学病院臨床中央検査部にて感染性心内膜炎患者より分離された viridans streptococci のうち、当院検査室で日常業務に用いている羊血液寒天培地 EX 上の発育が不良でかつ *S. aureus* ATCC 25923, *S. epidermidis* ATCC 14990 を近傍に画線することにより増殖が改善される (衛生現象<sup>1)</sup>) 株につき NVS を疑い検査した。標準株は American Type Culture Collection (ATCC; Rockville, MD, USA) より入手した。菌株は10%skim milk (Difco Laboratories, Detroit, MA, USA) 中で-85°C に保存した。

## 3. 培養

培地には pyridoxal HCl (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) を終濃度10 $\mu$ g/ml となるよう添加し、前培養、継代培養、感受性測定には Todd-Hewitt broth (Oxoid, Basingstoke, UK) (THBP)、5%馬脱繊維血液加 Columbia agar (Oxoid) (血液寒天) を、糖分解試験には Purple broth base 24g/l (Difco) と Thioglycolate medium without carbohydrates or indicator (Difco) 12g/l に最終濃度0.5%となるように各糖を加えた培地を用いた。

## 4. 生化学的検査

chromophore test<sup>4)</sup>、糖分解試験<sup>5)</sup>、5% sucrose 添加 heart infusion agar (Difco) 上での glucan 産生能<sup>6)</sup>、API 20 STREP system (bioMerieux, Marcy l' Etoile, France)、rapid ID 32 Strep system (bioMerieux) による生化学的性状を調べた。

## 5. DNA 相同性

江崎らの microplate 法<sup>7)</sup>の検出系を蛍光法から peroxidase-conjugated streptavidin と発色基質として tetramethylbenzidine を使用する発色法に変えた DNA-DNA hybridization system<sup>8)</sup>により調べた。hybridization は45°C で2時間行い、標準株 DNA との相同性が70%以上を示した場合に同種であると判断した<sup>7)</sup>。

## 6. 感受性測定

broth microdilution 法<sup>9)</sup>により ampicillin, gentamicin, benzylpenicillin の MIC および MBC を測定した。MIC は24時間後に発育を認めない最小濃度とし、MBC は摂取菌量の99.9%以上が殺菌された最小濃度とした。MBC/MIC が32以上を示す株を tolerance と判定した<sup>9)</sup>。

## 7. 殺菌曲線

症例4から分離された TW-691株につき、*in vitro* での benzylpenicillin と gentamicin の併用効果を殺菌曲線から解析した。株は THBP 中で一夜37°C で培養後、新しい THBP で10,000倍希釈し更に温浴中で6時間培養し各薬剤を加えた。薬剤添加2時間前、添加直後、添加2, 4, 8, 24時間後にサンプルを採取し、各サンプルの10倍希釈系列を滅菌生理食塩水で作成した。各希釈系列の10~100 $\mu$ l は血液寒天上に接種して48時間嫌気培養 (Anaero Pack<sup>®</sup>, 三菱ガス化学, 東京) し、生じたコロニー数から生菌数を算出した。併用効果は24時間後の生菌数変化で判定し、おのおの単独療法でより優れた効果を示した薬剤の生菌数変化に比べ併用療法が100倍 (2 log<sub>10</sub>cfu/ml) 以上の治療効果を示した場合を相乗作用、10倍未満の効果しか表さない場合を不関、10倍以上100倍未満の効果を相加作用、逆に100倍以上減少した場合を拮抗作用とした<sup>10)</sup>。

## 成 績

### 1. 症例の概要

4症例の臨床経過を概要を Table 1 に示す。4名はいずれも基礎に心疾患を有し、初発症状に発熱、悪寒戦慄を認めた。これらの症例の血液培養は当院で使用している tryptic soy broth, thioglycolate broth, brain heart infusion broth (BCB system: Hoffman-La Roche, Grenzach-Wyhlen, Switzerland) に発育したものの、日常業務に用いている羊血液寒天培地 EX (日水製薬, 東京) 上の分離が遅くかつ不良であった。

症例1は生後3カ月後に心房中隔欠損、13歳の時に心内膜床欠損の診断を受けた患者である。5カ月間続く咳、38°C以上の発熱から急性気管支炎の診断にて cephalexin, talampicillin の経口投与を受けていたが軽快せず、当院を受診し入院と

Table 1 Clinical characteristics of infective endocarditis patients due to nutritionally variant streptococci

Patient no.	Age/sex/year	Site of infection	Underlying heart disease	Predisposing events	Complications	Antimicrobial treatment (duration: days)	Surgical treatment	Duration in the hospital (duration: days)	Out-come
1	21/F/1981	Mitral valve	Endocardium cushion defect (complete type)	Acute bronchitis	Hepatosplenomegaly	Ampicillin (57)	None <sup>b</sup>	123	Cured
2	55/M/1987	Mitral valve	Mitral regurgitation	Acute bronchitis	None	Amoxicillin (51)	None	None (Outpatient-care)	Cured
3	56/F/1988	Unknown <sup>a</sup>	Aortic regurgitation Sick sinus syndrome	Unknown	Pulmonary embolus	Benzylpenicillin (57)	None	79	Cured
4	11/F/1990	External conduits Tricuspid valve	Transposition of great arteries (Type III) Post-Rastelli's operation	Dental extraction	Cerebral hemorrhage Hepatomegaly Congestive heart failure	Cefotiam, Cefmetazole + Dibekacin, Piperacillin + Aztreonam, Benzylpenicillin, Benzylpenicillin + Gentamicin (276)	Yes	326	Cured

<sup>a</sup>Not detected any vegetation by 2-D echocardiography <sup>b</sup>Not performed during the admission

なった。入院第2肋間胸骨左縁にIV/VI度の収縮期駆出性雑音と心尖部の全収縮期雑音を聴取し、肝脾腫を触知した。心エコー上僧帽弁前尖、腱索、弁輪部に疣贅を認め、計4回の血液培養よりグラム陽性レンサ球菌が検出されたことから感染性心内膜炎と診断し、ampicillinの単独投与を行い軽快退院した。退院7カ月後に僧帽弁置換術を行い、僧帽弁に癒痕化した疣贅を認めた。

症例2は来院1年半前に健康診断で僧帽弁閉鎖不全を発見された患者である。3カ月間続く発熱、悪寒から近医で急性気管支炎の診断を受け amoxicillin を投与されたが軽快せず、当院を紹介された。来院時、心尖部にIII/VI度の全収縮期雑音を聴取し、心エコーにて僧帽弁後尖に疣贅を認め、血液培養よりグラム陽性レンサ球菌が検出されたことから感染性心内膜炎と診断した。本人の入院拒否のため止むなく amoxicillin 2gの経口投与による外来治療を試みたところ2カ月後には心エコー上疣贅も消失し、治癒した。

症例3は13年前より非リユマチ性大動脈弁閉鎖不全の診断をされた患者で、入院2カ月前より39°C台の弛張熱、悪寒が続いていた。入院時第3肋間胸骨左縁にIII/VI度のブランコ様雑音を聴取し、計3回の血液培養よりグラム陽性レンサ球菌が検出されたことから感染性心内膜炎と診断した。piperacillin, benzylpenicillinの単独療法により軽快した。

症例4は最も治療に苦慮した症例である。患者は大血管転位症(Ⅲ型)に多脾症、内臓逆位を合併しており、生後4カ月でシャント術、8歳でRastelli手術を行っている。入院8カ月前に抜歯し、6カ月間歯科処置を行っていたが、2週間前より39°C以上の発熱、呼吸困難、浮腫を呈し入院となった。入院時第2肋間胸骨左縁にIII/VI度の全収縮期雑音と第4肋間胸骨左縁にIII/VI度のブランコ様雑音を聴取し、肝腫を触知した。心エコー上Rastelli手術で挿入された心外導管の狭窄、重症の三尖弁閉鎖不全を認め、その後連続4回の血液培養よりグラム陽性レンサ球菌が検出されたことから感染性心内膜炎と診断した。benzylpenicillin単独治療、gentamicinとの併用療法

Table 2 Characteristics of four blood culture isolates from infective endocarditis patients and two type strains of nutritionally variant streptococci

Test	Strains					
	Case 1 TW-673	Case 2 TW-690	Case 3 TW-670	Case 4 TW-691	<i>S. adjacens</i> ATCC 49175 <sup>T</sup>	<i>S. defectivus</i> ATCC 49176 <sup>T</sup>
Enzyme production <sup>a</sup>						
Pyrrolidonylarylamidase	+	+	+	+	+	+
$\alpha$ -Galactosidase	-	+	-	+	-	+
$\beta$ -Galactosidase	-	+	-	+	-	+
$\beta$ -Glucuronidase	+	-	+	-	+	-
Fermentation of:						
D-arabinose	-	+	-	+	-	+
Inulin	-	-	-	-	+	-
Lactose	-	+	-	+	-	+
Melibiose	-	+	-	-	-	-
Raffinose	-	+	-	-	-	+
Soluble starch	-	+	-	+	-	+
Trehalose	-	+	-	+	-	+

<sup>a</sup>Determined by the API 20 STREP system and the rapid ID 32 Strep system.

+, positive reaction; -, negative reaction

Table 3 Percent DNA-DNA homology among nutritionally variant streptococci

Source of plate-bound DNA	% hybridization to biotin-labeled DNA from	
	<i>S. adjacens</i> ATCC 49175 <sup>T</sup>	<i>S. defectivus</i> ATCC 49176 <sup>T</sup>
<i>S. adjacens</i> ATCC 49175 <sup>T</sup>	100	5
<i>S. adjacens</i> TW-670	87	6
<i>S. adjacens</i> TW-673	82	5
<i>S. defectivus</i> ATCC 49176 <sup>T</sup>	4	100
<i>S. defectivus</i> TW-690	5	92
<i>S. defectivus</i> TW-691	5	86

などを行ったが軽快せず、抗生物質投与を中止すると再燃するため心外導管交換、三尖弁形成術を施行した。心外導管内には巨大な疣贅形成を認めた。手術後に脳出血を合併したものの、benzylpenicillin と gentamicin の併用療法を続けることで治癒した。

## 2. 生化学的性状

臨床分離4株および標準株2株の NVS の性状を Table 2 に示す。表には示さないが6株はすべて chromophore test 陽性で、salicin, sorbitol, L-arabinose, mannitol を発酵せず、dextran/levan を産生しなかった。臨床分離4株のうち、症例1由来 TW-673株、症例3由来 TW-670株の inulin 発酵性以外の性状は *S. adjacens* の標準株と一致していた。症例2由来 TW-690株、症例4由

来 TW-691株は raffinose, melibiose 発酵性以外の性状で *S. defectivus* の標準株の性状と一致していた。

## 3. DNA 相同性

NVS の各標準株と臨床分離4株の DNA 相同性を Table 3 に示す。TW-670株、TW-673株は *S. adjacens* の標準株と、TW-690株、TW-691株は *S. defectivus* の標準株とそれぞれ高い DNA 相同性を示した。

## 4. 感受性試験

NVS 6株に対する各種抗菌剤の MIC/MBC を Table 4 に示す。いずれの株も benzylpenicillin, ampicillin に対して tolerance を示しており、臨床経過が最も重篤で各種化学療法に抵抗を示した症例4より分離された TW-691株は penicillin 耐

Table 4 Antimicrobial susceptibility of four clinical isolates and two type strains of nutritionally variant streptococci

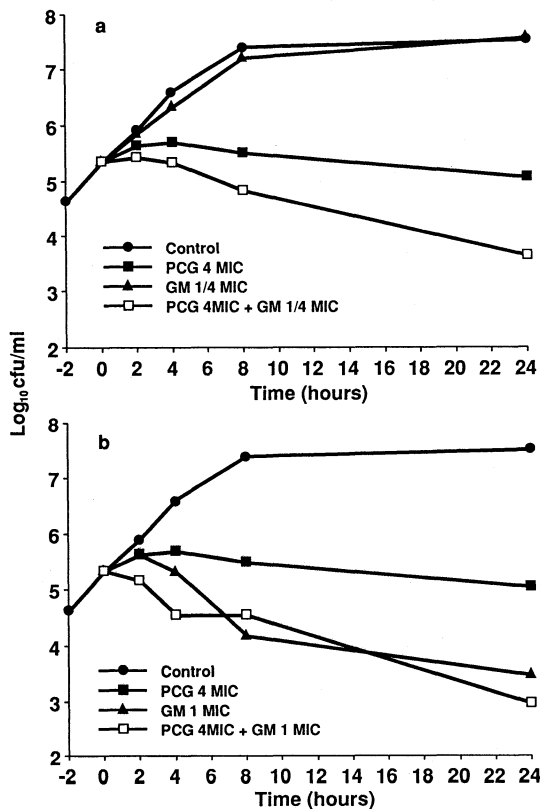
Strains		Antimicrobial agents					
		Benzylpenicillin		Ampicillin		Gentamicin	
		MIC <sup>a</sup>	MBC <sup>b</sup>	MIC	MBC	MIC	MBC
<i>S. adjacens</i>	ATCC 49175 <sup>T</sup>	0.03	128 <	0.03	128 <	4	4
<i>S. adjacens</i>	TW-670	0.12	128 <	0.12	128 <	4	8
<i>S. adjacens</i>	TW-673	0.12	128 <	0.12	128 <	4	8
<i>S. defectivus</i>	ATCC 49176 <sup>T</sup>	0.03	128 <	0.03	128 <	8	8
<i>S. defectivus</i>	TW-690	0.06	128 <	0.06	128 <	16	32
<i>S. defectivus</i>	TW-691	4	128 <	2	128 <	8	128 <

<sup>a</sup>Minimum inhibitory concentration (MIC) expressed in  $\mu\text{g/ml}$ .

<sup>b</sup>Minimum bactericidal concentration (MBC) expressed in  $\mu\text{g/ml}$ .

Fig. 1 Effect of benzylpenicillin (4MIC) and gentamicin (1/4MIC: a, 1MIC: b) alone and in combination against *S. defectivus* TW-691.

Abbreviations: GM=gentamicin, PCG=benzylpenicillin.



性であった。また TW-691株は gentamicin に対しても tolerance を示した。

##### 5. 殺菌効果

TW-691株に対する benzylpenicillin と gentamicin の単独及び併用時の生菌数変化を Fig. 1 に示す。benzylpenicillin 4MIC 単独ではほとんど生菌数変化は認められず、gentamicin 1/4 MIC ではほぼ対照と同じ増殖曲線を示しているが、両者の併用では  $1.7 \log_{10} \text{cfu/ml}$  の生菌数減少が得られ、相加作用を示した。しかし、gentamicin 1MIC と benzylpenicillin 4MIC の組合せの生菌数変化はほとんど gentamicin 単独と変わりなく、不関と判定された。

##### 考 察

今回我々が経験した感染性心内膜炎 4 症例からの分離菌の生化学的性状は Bouvet らの記載によく一致し<sup>2)6)</sup>、DNA 相同性からも NVS と同定された。NVS は Frenkel らにより感染性心内膜炎患者の血液培養から発見されて以来<sup>11)</sup>、感染性心内膜炎、敗血症、結膜炎、中耳炎、腭膿瘍、創感染など多くの感染症より分離されている<sup>11)12)</sup>。このうち最も報告の多い感染性心内膜炎では viridans streptococci による感染性心内膜炎の 5~6% を占めるとされている<sup>12)</sup>。一方、今までにわが国で報告された NVS による感染性心内膜炎は藤田らの 1 例のみ<sup>3)</sup>であり、稀な疾患であった。しかし、今回報告した 4 例のうち 1987 年より 1991 年までの過去 5 年間に経験した 3 例はこの間にみられた viridans streptococci 感染性心内膜炎 45 例の 6.7% と従来の欧米の報告とほぼ同等であり、実際の頻度は決して少なくないと考えられた。

NVS に対する抗菌剤の感受性は多くの報告が

ある<sup>1)13)~16)</sup>。Bosley ら<sup>13)</sup>は43株の NVS について National Committee for Clinical Laboratory Standards の基準<sup>17)</sup>で penicillin に中等度感受性である株が65%にみられ、このうち4株に penicillin の MIC が $4\mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌を認めたとしている。Cooksey らも NVS 24株のうち penicillin の MIC が $0.12\mu\text{g/ml}$  以下の感受性菌は67%で $0.5\sim 1.0\mu\text{g/ml}$  の株が8株認められ、耐性菌は稀でないことを示している<sup>14)</sup>。我々の結果では3株は penicillin 感受性であったが、TW-691株は benzylpenicillin に対する MIC が $4\mu\text{g/ml}$  と耐性を示していた。しかも4株は全て penicillin tolerance であった。penicillin tolerance の NVS における頻度は検出方法により相当の差がでることが報告されている<sup>16)</sup>。Holloway ら<sup>16)</sup>によると11株の NVS の100%が penicillin tolerance であるとしており、今回の成績を裏付けた。

一方、NVS は他の viridans streptococci に比べ、streptomycin や gentamicin に感受性であるとされている<sup>13)14)</sup>。今回分離された4株の gentamicin の MIC も $4\sim 16\mu\text{g/ml}$  であり $32\mu\text{g/ml}$  を越えるものはみられなかった。しかし、TW-691株に対する MBC は $128\mu\text{g/ml}$  と tolerance を示した。このような penicillin 耐性で aminoglycoside に tolerance を示す NVS は Carey ら<sup>15)</sup> も報告している。

NVS による感染性心内膜炎は耐性、tolerance などの因子も影響し、他の viridans streptococci による感染性心内膜炎に比べ難治性で再発例、死亡例も多く、合併症の頻度も高い<sup>1)18)</sup>。治療には benzylpenicillin の4週間投与に加えて streptomycin か gentamicin の最低2週間投与の併用が薦められている<sup>19)</sup>。実際、*in vitro*、*in vivo* で両者の併用効果を認める報告<sup>1)12)15)18)</sup>も多いが、これには否定的な意見もみられる<sup>20)</sup>。我々の経験した症例4も Rastelli 手術後の大血管転位症という特殊な基礎疾患の心外導管に合併した感染性心内膜炎ではあるが、benzylpenicillin と gentamicin を含む各種の化学療法による内科的治療のみでは全く治癒しえず、感染導管の除去が必要であった。この理由として分離株が penicillin 耐性であり、

殺菌曲線による解析でも penicillin と gentamicin の組合せに相乗効果を示さなかったことも関与したものと思われる。

NVS は決して稀な菌ではなく、しかも難治性の重症感染症を起こしうるのは今回の成績からも明らかである。血液培養などでグラム陽性球菌が認められたにもかかわらず通常の血液寒天で分離培養が不可能な場合は NVS を疑い、pyridoxal 添加培地を用いるかブドウ球菌を画線しておくべきと考えられた。

謝辞 本稿を終えるにあたり、DNA-DNA hybridization をご指導いただいた岐阜大学医学部微生物学教室江崎孝行教授、橋本安弘先生、貴重な症例につきご教示いただいた東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所細田璣一教授に深謝致します。

## 文 献

- 1) Ruoff, K.L.: Nutritionally variant streptococci. Clin. Microbiol. Rev., 4: 184—190, 1991.
- 2) Bouvet, A., Grimont, F. & Grimont, P.A.D.: *Streptococcus defectivus* sp. nov. and *Streptococcus defectivus* sp. nov., nutritionally variant streptococci from human clinical specimens. Int. J. Syst. Bacteriol., 39: 290—294, 1989.
- 3) 藤田信一, 松原藤雄, 野田八嗣: Nutritionally variant streptococcus による感染症心内膜炎の1例. 感染症誌, 56: 705—709, 1982.
- 4) Stein, D.S. & Libertin, C.R.: A double-blinded comparative evaluation of three media for chromophore testing with viridans and nutritionally variant (deficient) streptococci. Am. J. Clin. Pathol., 91: 583—589, 1989.
- 5) Beighton, D., Hardie, J.M. & Whiley, R.A.: A scheme for the identification of viridans streptococci. J. Med. Microbiol., 35: 367—372, 1991.
- 6) Bouvet, A., Villeroy, F., Cheng, F., Lamesch, C., Williamson, R. & Gutmann, L.: Characterization of nutritionally variant streptococci by biochemical tests and penicillin-binding proteins. J. Clin. Microbiol., 22: 1030—1034, 1985.
- 7) Ezaki, T., Hashimoto, Y., Takeuchi, N., Yamamoto, H., Liu, H., Miura, H. & Yabuuchi, E.: Simple genetic method to identify viridans group streptococci by colorimetric dot hybridization and fluorometric hybridization in microdilution wells. J. Clin. Microbiol., 26: 1708—1713, 1988.
- 8) Kikuchi, K., Enari, T., Totsuka, K. & Shimizu, K.: Simple rapid genetic method to identify

- nutritionally variant streptococci by color-metric hybridization in microdilution wells. Submitted.
- 9) Holbrook, W.P., Olafsdottir, D., Magnusson, H. B. & Benediktsdottir, E.: Penicillin tolerance among oral streptococci. *J. Med. Microbiol.*, 27: 17—22, 1988.
  - 10) Eliopoulos, G.M. & Moelling, R.C. Jr.: Antimicrobial combinations. *In Antibiotics in Laboratory Medicine*. 3rd ed. (Lorian, V., ed.) p. 432—492, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, U.S.A., 1991.
  - 11) Frenkel, A. & Hirsh, W.: Spontaneous development of L-forms of streptococci requiring secretions of other bacteria or sulphhydryl compounds for normal growth. *Nature (London)*, 191: 728—730, 1961.
  - 12) Roberts, R.B., Krieger, A.G., Schiller, N.L. & Gross, K.C.: Viridans streptococcal endocarditis: The role of various species, including pyridoxal-dependent streptococci. *Rev. Infect. Dis.*, 1: 955—965, 1979.
  - 13) Bosley, G.S. & Facklam, R.R.: Biochemical and antimicrobial testing of "nutritionally variant streptococci". abstr. no. C-307, p. 395. Abstr. 90th Annu. Meet. Am. Soc. Microbiol. 1990. American Society for Microbiology, Washington, D.C., U.S.A.
  - 14) Cooksey, R.C. & Swenson, J.M.: *In vitro* antimicrobial inhibition patterns of nutritionally variant streptococci. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 16: 514—518, 1979.
  - 15) Carey, R.B., Brause, B.D. & Roberts, R.B.: Antimicrobial therapy of vitamin B<sub>6</sub>-dependent streptococcal endocarditis. *Ann. Intern. Med.*, 87: 150—154, 1977.
  - 16) Holloway, Y. & Dankert, J.: Penicillin tolerance in nutritionally variant streptococci. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 22: 1073—1075, 1982.
  - 17) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. M7-A2. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Villanova, PA, U.S.A.
  - 18) Stein, D.S. & Nelson, K.E.: Endocarditis due to nutritionally deficient streptococci: Therapeutic dilemma. *Rev. Infect. Dis.*, 9: 908—916, 1987.
  - 19) Bisno, A.L., Dismukes, W.E., Durack, D.T., Kaplan, E.L., Karchmer, A.W., Kaye, D., Rahimtoola, S.H., Sande, M.A., Sanford, J.P., Watanakunakorn, C. & Wilson, W.R.: Antimicrobial treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, and staphylococci. *J.A.M.A.*, 261: 1471—1477, 1989.
  - 20) Cayeux, P., Acar, J.F. & Chabert, Y.A.: Bacterial persistence in streptococcal endocarditis due to thiol-requiring mutants. *J. Infect. Dis.*, 124: 247—254, 1971.

### Microbiological and Clinical Studies of Infective Endocarditis due to Nutritionally Variant Streptococci

Ken KIKUCHI Kyoichi TOTSUKA & Kihachiro SHIMIZU\*

Department of Medicine, Tokyo Women's Medical College (\*The Kitasato Institute)

Tadako ENARI, Yuusuke SHIBATA & Hiromi HASEGAWA

Central Clinical Laboratory, Tokyo Women's Medical College Hospital

We report four cases of infective endocarditis due to nutritionally variant streptococci (NVS) that occurred between 1981 and 1991. Three female and one male patients had underlying heart diseases. Causative organisms showed satellitism to staphylococci. Two strains were identified as *S. adjacens* and the other two were identified as *S. defectivus* by DNA-DNA hybridization. All strains had tolerance and one strain had resistance to benzylpenicillin (MIC 4 µg/ml). This penicillin-resistant strain also had tolerance to gentamicin. There was no synergism of benzylpenicillin and gentamicin against this strain by a killing curve *in vitro*. A 11-year-old female patient with infective endocarditis due to this strain, who had a transposition of great arteries, had large vegetations in external conduits by the Rastelli's operation. Some intensive antimicrobial chemotherapies were unsuccessful and a surgical replacement of the conduits must be done in this case. Since infective endocarditis due to NVS is not rare in Japan, NVS should be considered for the causative organisms in culture negative endocarditis.