

## 原著

小児の *Staphylococcus lugdunensis* による市中感染症  
と院内感染症の臨床像と細菌学的検討桜井博毅<sup>1)</sup> 堀越裕歩<sup>1,2)</sup>

**要旨** *Staphylococcus lugdunensis* は、病原性が低いコアグララーゼ陰性ブドウ球菌の一種であるが<sup>3)</sup>、病原性の高い *Staphylococcus aureus* に近いとされる。*S. lugdunensis* は、市中および院内感染の起原菌となるが小児における報告は限られている。*S. lugdunensis* の小児における臨床像と細菌学的特徴の検討を行った。2011年11月から2016年5月に当院で提出された臨床検体で *S. lugdunensis* が分離された菌株および電子診療録を用いて後方視的に症例の検討を行った。解析対象となった158検体のうち感染症例は14例、保菌例は144例であった。感染症例のうち6例が市中感染症、8例が院内感染症であった。市中感染症では皮膚軟部組織感染、院内感染では縦隔炎が多かった。全体の菌株の55%でメチシリン耐性であった。市中感染症例でメチシリン耐性を認めなかったが、院内感染例では62% (5/8) でメチシリン耐性であった。小児でも *S. lugdunensis* は起原菌として重要であり、院内感染症例ではメチシリン耐性株がみられた。

## はじめに

*Staphylococcus lugdunensis* はコアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (coagulase negative staphylococci: CNS) に分類されるグラム陽性球菌である。一般的な検査室で行われているラテックス凝集法のコアグララーゼ試験ではクラumpingファクターにより凝集して *Staphylococcus aureus* と混同されることがある<sup>1)</sup>。1988年に報告され、最初の菌株を分離した France National Reference Center for Staphylococci のあるフランスのリヨンのラテン名である「Lugdunum」にちなんで命名された<sup>2)</sup>。*S. lugdunensis* は他のコアグララーゼ陰性ブドウ球菌と同様に皮膚に常在する<sup>3)</sup>。*S. lugdunensis* による感染症は、*S. aureus* や *S. epidermidis* 感染症と比べると発生率が低いとされ

ていた<sup>4)</sup>。しかし近年、*S. lugdunensis* による侵襲性感染症が多数報告されており、その病原性は高いことがわかってきた<sup>1)</sup>。そのため現在では *S. lugdunensis* による感染症は他のコアグララーゼ陰性ブドウ球菌とは区別され、臨床的には *S. aureus* と同等に扱われている<sup>5)</sup>。*S. lugdunensis* の病原性の von Willebrand factor-binding protein や fibrinogen-binding protein が粘着蛋白として報告されている<sup>6)</sup>。また *S. lugdunensis* は他の CNS と同様にバイオフィルムを形成し体内デバイスへの付着や菌への抗菌活性の低下に関与しているとされている。*S. lugdunensis* の産生するバイオフィルムは他の CNS の産生するバイオフィルムと構成成分が異なるという報告があり、病原性の高さとの関連が示唆されている<sup>7)</sup>。成人における *S. lugdunensis* 感染症では感

**Key words** : *Staphylococcus lugdunensis*, 小児, 市中感染症, 院内感染症

1) 東京都立小児総合医療センター感染症科 2) 同 免疫科

連絡先: 桜井博毅 〒989-3126 仙台市青葉区落合 4-3-17 宮城県立こども病院リウマチ・感染症科

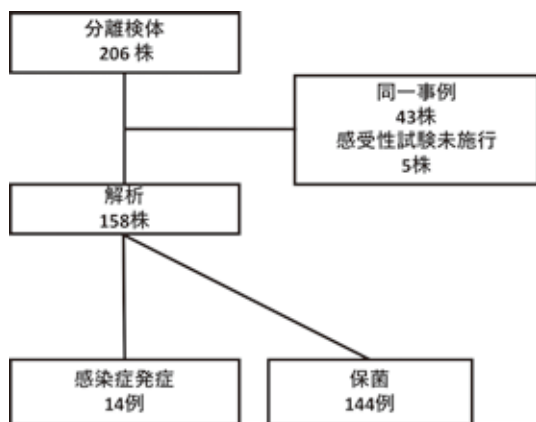


図 菌株のフロー

染性心内膜炎，骨軟部組織感染症，皮膚感染症，尿路感染症，結膜炎などの院内発症や市中発症の感染症としても報告されている<sup>1,5)</sup>。一方で小児においては *S. lugdunensis* 感染症のまとまった報告は少なく，尿路感染症や菌血症の報告が散見される<sup>8,9)</sup>。今回，当院で小児患者より分離された *S. lugdunensis* の細菌学的な検討を行い，小児における *S. lugdunensis* 感染症の臨床像を市中感染症，院内感染症の検討を行った。

## I. 対象と方法

2011年11月から2016年5月に東京都立小児総合医療センターで15歳未満の小児患者の臨床検体から分離された *S. lugdunensis* を対象とした。同一症例から30日以内に提出された検体は，重複株として除外した。また，感受性検査が施行されていない株も除外した。電子診療録より年齢，性別，臨床検体の種類，基礎疾患の有無，臨床診断，分離された *S. lugdunensis* の薬剤感受性，バンコマイシンのMIC値を集計した。当院の細菌検査室に提出された検体のうち，グラム陽性球菌で且つ，血液寒天培地で小型の黄色味が強いコロニー性状より *S. lugdunensis* が疑われた株，もしくは ODC (ornithine decarboxylase activity) 試験が陽性であった株を MicroScan Walkaway 96 Plus (Siemens, ドイツ) により同定，感受性検査を施行した。薬剤感受性試験の判定は米国の臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards

表1 患者背景

男児	56%
年齢中央値 (四分範囲)	0 (0 ~ 5) 歳
PICU 分離株	7% (12/158)
NICU 分離株	67% (106/158)
外来	8% (13/158)

PICU: pediatric intensive care unit

NICU: neonatal intensive care unit

Institute : CLSI) の M100-S25 の標準測定法に従って微量液体希釈法を用いた。同定検体で主治医が感染症を引き起こしていないと判断し治療対象としなかったものは保菌とした。感染症と判断された児で，過去1か月以内に他院を含め入院歴のない場合は市中感染症と定義し，入院後72時間以降の発症は院内感染症とした。本研究の実施にあたっては，東京都立小児総合医療センター倫理委員会の承認を受けた (倫理委員会番号 H28b-12)。

## II. 結果

### 1. 対象検体

対象期間中に *S. lugdunensis* が分離された検体は206検体であった。そのうち同一事例として扱った検体を除外し，最終的に対象となったのは158検体であった。このうち感染症を発症していたのが14検体 (8.9%)，残り144検体 (91.1%) は保菌であった (図)。

### 2. 患者背景

対象となった158検体のうち，患者の年齢の中央値は0歳 (0~5歳) であった。そのうち男児が56%を占めた。また，NICUからの分離検体が最も多くみられたが1例以外は保菌であった (表1)。

### 3. 臨床背景

感染症を発症した14例のうち，市中感染症が6例，院内感染症が8例であった。市中感染症のうち，3例が皮下膿瘍，2例が尿路感染症，1例が後頭蓋瘻に続発した髄膜炎であった (表2)。一方で院内感染症のうち，縦隔炎が4例，カテーテル関連血流感染症が2例，創部感染症が1例，人工呼吸器関連肺炎が1例であった (表3)。感染性心内

表2 市中感染症症例の臨床的特徴

症例	性別	年齢	基礎疾患	診断	抗菌薬	MR
1	女	12歳	先天性耳瘻孔	皮下膿瘍	amoxicillin	-
2	女	3歳	先天性耳瘻孔	皮下膿瘍	cephalexin	-
3	女	8歳	無し	皮下膿瘍	cephalexin	-
4	女	日齢20	無し	尿路感染症	cefazolin	-
5	男	2か月	膀胱尿管逆流症	尿路感染症	ampicillin	-
6	男	2歳	後頭部頭蓋瘻 Dermatoid cyst	嚢胞感染 髄膜炎	vancomycin	-

MR: methicillin resistance

表3 院内感染症症例の臨床的特徴

症例	性別	年齢	基礎疾患	診断	抗菌薬	MR
1	男	2か月	気管狭窄症	VAP	ABPC/SBT	-
2	女	1か月	先天性食道閉鎖症	SSI	vancomycin	+
3	女	2か月	FHL	CRBSI	vancomycin	+
4	女	3か月	左心低形成症候群	縦隔炎	vancomycin	+
5	女	2か月	総肺静脈還流異常症	縦隔炎	vancomycin	-
6	男	1歳	左心低形成症候群	縦隔炎	vancomycin	-
7	男	5か月	総肺静脈還流異常症	CRBSI	vancomycin	+
8	女	10か月	左心低形成症候群	縦隔炎	vancomycin	+

VAP: ventilator associated pneumonia, CRBSI: catheter related blood stream infection,

SSI: surgical site infection, ABPC/SBT: ampicillin/sulbactam

FHL: familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, MR: methicillin resistance

表4 分離株の薬剤感受性

penicillin	cefazolin	erythromycin	clindamycin	vancomycin
16%	45%	86%	86%	100%

表5 分離株の vancomycin の MIC 値の分布

<0.5 µg/mL	1 µg/mL	2 µg/mL	4 µg/mL
28	122	7	1

MIC: minimum inhibitory concentration

膜炎の合併症例は認めなかった。市中感染症，院内感染症ともに全例で抗菌薬が投与され後遺症なく改善した。

#### 4. 薬剤感受性

対象となった158株で感受性試験が行われた。メチシリン感受性株のうちペニシリンの感受性は16%であった。メチシリン耐性株は55%であった。市中感染例でメチシリン耐性を認めなかったが，院内感染例では62% (5/8) でメチシリン耐性で

あった。バンコマイシンは全ての株で感受性であったが，MICが4µg/mLと高値の株も存在した(表4, 表5)。

### III. 考 察

本研究は日本における小児の *S. lugdunensis* 感染症の臨床像を市中感染症および院内感染症の両方を検討した初めての報告である。

*S. lugdunensis* は皮膚の常在菌であり，肛門周囲や会陰部の保菌が多く鼻腔から培養される頻度は少ないとされている<sup>10)</sup>。臨床検体から分離された CNS のうち *S. lugdunensis* の割合は報告により様々であり3~10%を占める<sup>1)</sup>。*Staphylococcus epidermidis* などの CNS は血液培養などの臨床検体から分離された場合もコンタミネーションや保

菌であることも多いが、病原性の高い *S. lugdunensis* は真の起因菌と判断されることが多い<sup>11)</sup>。小児領域の報告では、臨床検体から分離された 347 株のコアグラウゼ陰性ブドウ球菌のうち *S. lugdunensis* は 7 株 (2.0%) であり、このうち感染症として治療したのは 1 例のみであった<sup>4)</sup>。当院も含め、一般的な検査室では全てのコアグラウゼ陰性ブドウ球菌を菌種まで同定しているわけではなく、*S. lugdunensis* 感染症の頻度は実際より低く見積もられている可能性がある。

今回のわれわれの報告では解析の対象となった検体 158 株のうち、8.8% (14 例) が感染症を発症していた。保菌が多くみられたがこれは NICU のスクリーニング培養から検出された株が多かったためと推測される。感染症発症例のうち市中感染症症例が 6 例であった。このうち皮下膿瘍が 3 例、尿路感染症が 2 例、後頭部の頭蓋瘻の嚢胞感染から髄膜炎を起こしたと考えられた症例が 1 例認められた。台湾からの報告では *S. lugdunensis* の市中感染症 49 例のうち皮下膿瘍が 44 例 (90%) と大多数を占めていた。尿路感染症で真の起因菌であるかは判断が難しいが、一般に血行性からの感染以外ではブドウ球菌は保菌とされることが多い。今回、主治医判断で感染と判断されて治療された症例を抽出したため、尿路感染症を含めた。本症例は日齢 18 の新生児であり、発熱のみの症状で当院の救急外来を受診した。血液、髄液培養が陰性であり、尿中白血球 20~29/HPF を認め、尿培養より *S. lugdunensis* が  $5 \times 10^4$  CFU/mL と優位な菌量が同定されたため、同菌の尿路感染症と判断された。また、6 例のうち 4 例に基礎疾患を認めたが、小児において *S. lugdunensis* による市中感染症の患者背景を考察した報告はなく、今後さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。一方で院内感染症は 8 例に認められたが既出の報告で多い感染性心内膜炎は認めなかった。

*S. lugdunensis* は他の CNS と比べて一般的に薬剤感受性は良好とされている<sup>12,13)</sup>。1990 年代までの報告ではペニシリンの感受性も良好であったが最近の報告ではペニシラーゼ産生によるペニシリン耐性は増加傾向である<sup>14,15)</sup>。2010 年の米国からの報告では *S. lugdunensis* 42 株のうちペニシリ

ン耐性が 45% と高度であり多くが従来健康な外来患者であった<sup>16)</sup>。当院の検討ではペニシリン耐性は 84% と既出の報告と比較するとペニシリン耐性が高度に進んでいた。

*S. lugdunensis* のメチシリン耐性は *mec A* 遺伝子の獲得による PBP (penicillin binding protein) の変異による。米国の CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) が定めるメチシリン耐性 *S. lugdunensis* の微量希釈法による minimum inhibitory concentration (MIC, 最小発育阻止濃度) 値の基準は 2005 年の改訂 (M100-S 15) で MIC  $\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$  が感受性、MIC  $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$  が耐性と定義された。メチシリン耐性 *S. lugdunensis* 感染症の報告は症例報告が散見される程度であり、まれであると考えられていた。しかし、今回のわれわれの報告ではメチシリン耐性株が 55% とこれまでの報告と比し耐性率が明らかに高い結果であった。また、感染症を発症した症例を検討すると、市中感染症例ではメチシリン耐性は認められず、院内感染症では 8 例中 5 例 (62%) がメチシリン耐性であり院内感染症例では耐性が多い傾向がみられた。また、バンコマイシンの MIC 値と minimum bactericidal concentration (MBC, 最小殺菌濃度) 値が MBC/MIC 比が 32 以上と解離するトレランス現象が *S. lugdunensis* で報告されている<sup>17)</sup>。臨床的な意義は今のところ不明ではあるが血流感染症、特に感染性心内膜炎などでは治療失敗の可能性に注意が必要かもしれない。

本研究ではいくつかの制約事項がある。第一に単施設での後方視的研究であり、日本の小児における *S. lugdunensis* 感染症の臨床像を普遍的に反映していない。第二に *mec A* 遺伝子の同定や Multilocus sequence typing による分子疫学的な検討ができていない。第三に全てのコアグラウゼ陰性ブドウ球菌を菌種まで同定しているわけではなく *S. lugdunensis* 感染症の頻度を低く見積もっている可能性がある。

本研究は、国内の小児領域で *S. lugdunensis* 感染症の臨床像を市中感染症、院内感染症の両側面から検討した初めての報告である。小児領域でも *S. lugdunensis* 感染症はまれではなく、市中感染症、院内感染症として様々な感染症の原因となること



が示唆された。また、本研究では、既存報告よりも *S. lugdunensis* のメチシリン耐性の割合が高く、院内感染を起こしている症例でメチシリン耐性株がみられた。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

## 文 献

- 1) Kristi L, et al : From clinical microbiology to infection pathogenesis : How daring to be different works for *Staphylococcus lugdunensis*. Clin Microbiol Rev 21 : 111-133, 2008
- 2) Freney J, et al : *Staphylococcus lugdunensis* sp nov and *Staphylococcus schleiferi* sp nov, two species from human clinical specimens. Int J Syst Bacteriol 38 : 436-439, 1988
- 3) Akiyama H, et al : Coagulase-negative staphylococci isolated from various skin lesions. J Dermatol 25 : 563-568, 1998
- 4) Gregory J, et al : *Staphylococcus lugdunensis* : low prevalence and clinical significance in a pediatric microbiology laboratory. Pediatr Infect Dis J 32 : 87-89, 2013
- 5) Mark ER, et al : *Staphylococcus epidermidis* and Other Coagulase-Negative Staphylococci. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed, Bennett JE, et al eds, Churchill Livingstone (Elsevier), Philadelphia, 2015, 2272-2282
- 6) Liesenborghs L, et al : Shear-Resistant Binding to von Willebrand Factor Allows *Staphylococcus lugdunensis* to Adhere to the Cardiac Valves and Initiate Endocarditis. J Infect Dis 213 : 1148-1156, 2016
- 7) Frank KL, et al : Poly-N-acetylglucosamine is not a major component of the extracellular matrix in biofilms formed by icaA/BC-positive *Staphylococcus lugdunensis* isolates. Infect Immun 75 : 4728-4742, 2007
- 8) Sato M, et al : Frequency, clinical manifestations, and outcomes of *Staphylococcus lugdunensis* Bacteremia in children. J Infect Chemother 22 : 298-302, 2016
- 9) Hayakawa I, et al : Neonatal *Staphylococcus lugdunensis* urinary tract infection. Pediatr Int 57 : 783-785, 2015
- 10) van der Mee-Marquet N, et al : *Staphylococcus lugdunensis* infections : high frequency of inguinal area carriage. J Clin Microbiol 41 : 1404-1409, 2003
- 11) Herchline TE, et al : Occurrence of *Staphylococcus lugdunensis* in consecutive clinical cultures and relationship of isolation to infection. J Clin Microbiol 29 : 419-421, 1991
- 12) Freurette J, et al : Clinical isolates of *Staphylococcus lugdunensis* and *S. schleiferi* : bacteriological characteristics and susceptibility to antimicrobial agents. Res Microbiol 140 : 107-118, 1989
- 13) Higaki S, et al : Distribution and antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci from skin lesions. J Int Med Res 27 : 191-195, 1992
- 14) Tan TY, et al : Microbiological characteristics, presumptive identification, and antibiotic susceptibilities of *Staphylococcus lugdunensis*. J Clin Microbiol 46 : 2393-2395, 2008
- 15) Hellbacher C, et al : *Staphylococcus lugdunensis* : clinical spectrum, antibiotic susceptibility, and phenotypic and genotypic patterns of 39 isolates. Clin Microbiol Infect 12 : 43-49, 2006
- 16) Kleiner E, et al : Clinical significance of *Staphylococcus lugdunensis* isolated routine cultures. Clin Infect Dis 51 : 801-803, 2010
- 17) Frank KL, et al : *In vitro* effects of antimicrobial agents on planktonic and biofilm forms of *Staphylococcus lugdunensis* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 51 : 888-895, 2007

---

Clinical and microbiological characteristics of community-acquired and hospital-acquired infections with *Staphylococcus lugdunensis* in children

Hiroki SAKURAI<sup>1)</sup>, Yuho HORIKOSHI<sup>1,2)</sup>

- 1) *Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*
- 2) *Division of Immunology, Department of Pediatrics Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*

*Staphylococcus lugdunensis* is a coagulase-negative staphylococci that mostly presents with low virulence in human diseases. However, it is exceptional in that its virulence resembles *Staphylococcus aureus*, which can cause invasive diseases. Reports on *S. lugdunensis* infections in children are still limited both in community-acquired and hospital-acquired infections. The aim of this study was to elucidate clinical and microbiological characteristics of *S. lugdunensis* in community-acquired and hospital-acquired infections. Cases with isolated *S. lugdunensis* were included in this study at the Tokyo Metropolitan Children's Medical Center from November 2011 to August 2014. A total of 158 strains were used for analysis. The number of cases with infection and colonization was 14 and 144, respectively. Among those with infection, 6 and 8 cases had community-acquired infection and hospital-acquired infection, respectively. Skin and soft-tissue infection and mediastinitis was common in community-acquired infection and hospital-acquired infection, respectively. Methicillin resistance was observed in 55% of all isolates. There were no methicillin resistant strains in the community-acquired infections, but 62% (5/8) of the strains were methicillin resistant in hospital-acquired infections. In conclusion, *S. lugdunensis* is an important pathogen that can cause infections in children. This study observed methicillin resistance in hospital-acquired infection.

**Key words:** *Staphylococcus lugdunensis*, pediatrics, children, community-acquired infection, hospital-acquired infection

(受付：2018年8月13日，受理：2018年11月2日)

\* \* \*