

症例 2

アンピシリンの持続静注により治癒した *Enterococcus faecalis* による 感染性心内膜炎および化膿性脊椎炎の一例

¹⁾奈良県立医科大学感染症センター, ²⁾薬剤部, ³⁾中央臨床検査部

小川 拓¹⁾ 笠原 敬¹⁾ 米川 真輔¹⁾ 前田 光一¹⁾
重田 純一²⁾ 小泉 章³⁾ 三笠 桂一¹⁾

症例：70歳代男性

主訴：発熱

現病歴：平成 x 年 10 月に転倒し、左大腿骨転子下外側骨折のため他院整形外科に入院中であった。入院後から 38℃ 台の発熱を間欠的に認めていた。翌年 1 月 4 日に採取した血液培養から *Enterococcus faecalis* を検出した。同菌が感受性を示したピペラシリン（1 回 2g, 1 日 2 回, 32 日間）が投与されたが発熱が持続し、ついでバンコマイシン（1 回 0.5g, 1 日 2 回, 15 日間）、さらにアンピシリン・スルバクタム（1 回 3g, 1 日 2 回, 50 日間）が投与されたが発熱が持続するため、精査および加療を目的に当院に転院となった。発熱時には倦怠感を自覚するだけで、呼吸器症状や消化器症状、尿路症状などの自覚症状はなかった。

既往歴：57 歳時に左脳梗塞による右片麻痺、67 歳時に転倒による左大腿骨頸部骨折のため人工関節置換術、両側感音性難聴（発症時期不明）

嗜好歴：飲酒：なし 喫煙：なし

家族歴：特記すべき事なし

入院時身体所見：

身長 154cm, 体重 40kg, BMI 16.9, 意識清明, 脈拍 92/分不整（心房細動）, 血圧 104/56mmHg, 呼吸数 16/分, SpO₂ 97%（室内気）, 体温 38.0℃. 結膜に黄疸や貧血を認めず, 頸部リンパ節触知せず, 心音は正常 I 音, II 音で過剰心音や心雑音を聴取せず. 呼吸音は清で, 副雑音を聴取せず. 腹部は平坦軟, 自発痛圧痛なく, 肝脾腎を触知しなかった. 背部叩打痛も認めず. 皮膚粘膜に感染性心内膜炎を示唆する病変は認めない.

入院時諸検査：

血液検査：

WBC 5400/μL (Neut 80%, Baso 1%, Mono 7%, Eos 3%, Lym 9%), RBC 327 万/μL, Hb 10.9g/dL, Hct 32.1%, PLT 15.4 万/μL, TP 6.4g/dL, Alb 2.7 g/dL, AST 21U/L, ALT 14U/L, γ-GTP 196U/L, BUN 13.0mg/dL, Cr 0.35mg/dL, Glu 120mg/dL, CRP 4.3mg/dL, Na 129mEq/L, K 3.9mEq/L, Cl 94mEq/L, 血沈 45mm/h, RF 33IU/L.

尿検査：比重 1.020, pH 6.5, 蛋白 (1+), 潜血 (-), 亜硝酸塩 (-), 白血球反応 (1+)

微生物学的検査：入院時の血液培養 3 セット全てから *Enterococcus faecalis* を検出した。感受性試験結果を Table 1 に示す。ただし、CLSI Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (M100-S21) において、血液培養で腸球菌が検出された場合にルーチンで検査することを推奨しない薬剤感受性も含まれている（具体的には CCL, IPM/CS, EM, CLDM, MINO, LVFX)¹⁾。

入院後経過：

血液培養検査が判明した第 2 病日より、*E. faecalis* による菌血症と考え、バンコマイシン（1 回 1g, 24 時間毎）とゲンタマイシン（1 回 50mg, 8 時間毎）を開始した。感染性心内膜炎を疑い入院第 3 病日に経胸壁心臓超音波検査を行ったところ、中等度の僧帽弁閉鎖不全を指摘されたのみで、明らかな疣贅は指摘されなかった。しかし第 7 病日に経食道心臓超音波検査を行ったところ僧帽弁後尖に長径 11mm の可動性を伴う疣贅を確認した (Fig. 1)。この段階で心不全の徴候はなく、弁置換術の適応があるとは判断されず、内科的治療を行うこととなった。また、修正 Duke の感染性心内膜炎診断基準のうち、

Table 1 *E. faecalis* の感受性試験結果

抗菌薬	MIC (μg/mL)	感受性
PCG	2	S
ABPC	4	S
CCL	≥32	R
IPM/CS	4	S
EM	0.5	S
CLDM	4	R
MINO	≥16	R
LVFX	≥8	R
VCM	≤1	S
TEIC	≤0.5	S

Fig. 1 経食道心臓超音波検査所見

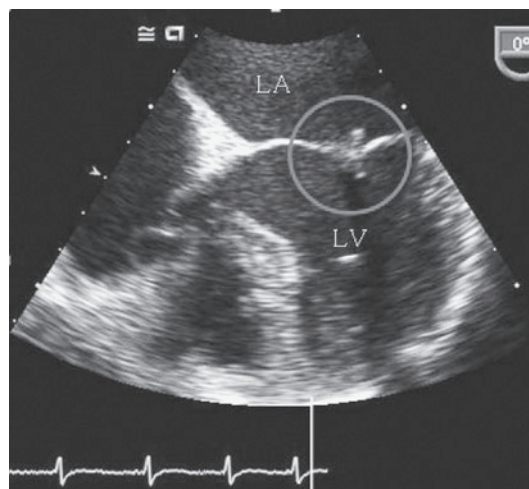


Table 2 ペニシリン, ゲンタマイシン, バンコマイシン感受性腸球菌による心内膜炎の治療

レジメ	抗菌薬	用法・用量	投与期間	推奨度
その1	アンピシリンナトリウム または 水溶性ペニシリンGナトリウム	12g/24h, 6分割	4~6週間	IA
	かつ 硫酸ゲンタマイシン	3mg/kg/24h, 3分割	4~6週間	IA
	かつ 塩酸バンコマイシン	30mg/kg/24h, 2分割	6週間	IB
その2	かつ 硫酸ゲンタマイシン	3mg/kg/24h, 3分割	6週間	

大基準2つと小基準2つを満たしたため、*E. faecalis* による感染性心内膜炎と確定診断した。

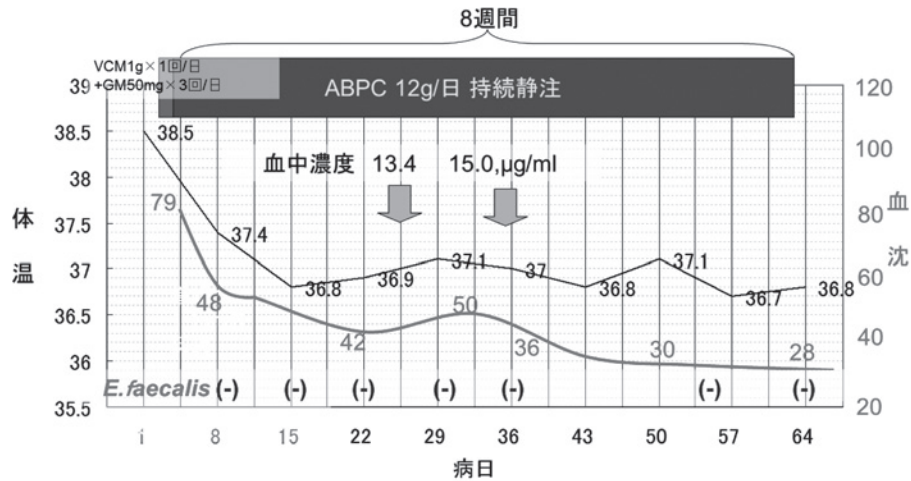
第4病日に感受性試験結果 (Table 1) が判明したため、American Heart Association (AHA) が2005年に発表した感染性心内膜炎ガイドラインを参照し、治療を開始した (Table 2)²。ディスク拡散法によるアミノグリコシド系薬高度耐性の有無を検査したところ、ゲンタマイシンに対しては高度耐性を示し、ストレプトマイシンには高度耐性を示さなかった。AHA ガイドラインではペニシリン感受性でゲンタマイシンに高度耐性を示し、ストレプトマイシンに高度耐性のない *E. faecalis* による感染性心内膜炎の治療は正常腎機能患者ではペニシリンG (1日2400万単位) 又はアンピシリン (1回2g, 4時間毎) とストレプトマイシン (1回7.5mg/kg, 12時間毎) の併用投与が推奨されている。しかし、ストレプトマイシンのトラフ値は適切にコントロールしなければ腎障害などの副作用が有意に増加するとされているが、日本ではストレプトマイシンの血中濃度を商業ベースで測定できないことや、患者がす

で難聴であったことなどから、ストレプトマイシンは使用できなかった。さらに、患者側から1日6回もの点滴を行う事に対する苦痛の訴えがあった。そのため、我々は血中濃度を測定してモニタリングしていくことを前提に、アンピシリンを持続静注投与することとした。

第4病日からアンピシリン (1日12g) の持続静脈注射による治療を開始した。具体的には3号液500mLを24時間持続点滴しておき、その側管から生理食塩液18mLにアンピシリン6gを溶解したものを12時間かけて精密持続静注する方法を採用した。血液培養は毎週採取したが、治療開始後は全て陰性であった。治療開始後速やかに解熱が得られ、第7病日には36℃台を推移するようになった。軽度の貧血が残存したため血沈は正常化しなかったが、30mm/h程度で一定となった。

感染性心内膜炎以外の菌血症に伴う合併症を検索するため、胸腹部CTを施行したが、明らかな異常は認められなかった。一方、胸椎MRIを施行したところ、Th8/9レベルの椎間板に異常信号を呈す

Fig. 2 臨床経過



る領域が発見された。前医に確認したところ、この病変については既に発見されており、椎体生検まで行われていた。しかし組織学的には強い炎症を示す所見のみであり、培養検査でも菌の発育を認めなかったとのことであった。我々は化膿性椎体炎の合併症があったものとして治療期間を設定することとした。

アンピシリン投与開始後 25 日目と 32 日目の朝に採血を行い、アンピシリンの血中濃度を測定した。その結果それぞれ 13.4µg/mL、15.0µg/mL という結果であった。アンピシリンの蛋白結合率は約 30% であるが、それを考慮しても MIC (4µg/mL) を十分超える濃度が維持されていることが確認されたため治療を続行した。

化膿性椎体炎の治療期間は血沈を指標に行う事が多いが、本症例では軽度の貧血が残存したため、血沈が正常にならなかった。しかし約 30mm/h では

ほぼ横ばいになったため、第 59 病日にアンピシリンの投与を終了した。その 3 日後に血液培養を再検査しているが、陰性であった。経過表を Fig. 2 に示す。

その後リハビリテーションを行い、ADL が改善したところで、他院に転院となった。その後 2 年以上経過しているが、再燃は認めていない。

まとめ：

E. faecalis による感染性心内膜炎と化膿性椎体炎の症例を経験した。ゲンタマイシンに高度耐性を認め、アンピシリン ABPC 単剤治療を選択したほか、患者の希望もあり、1 日投与量を 6 分割するのではなく持続投与するという特殊な治療となった。しかし、実際に血中濃度を測定し、MIC を超える血中濃度が確保されている事を確認することで治療の妥当性を確保し治癒せしめた。

“本症例の疑問点”から“研究的考察”へ

1. 腸球菌の「アミノグリコシド高度耐性」の定義は何か？

腸球菌属 *Enterococcus* spp.は、主に消化管に常在するグラム陽性球菌である。1980年代まではランスフィールド分類D群の連鎖球菌属として分類されていたが、様々な条件での増殖性や抗菌薬の感受性などの違いから、いわゆる連鎖球菌属とは異なる性質を示す。

腸球菌はアミノグリコシド系薬の細胞壁透過性が低いことから内因性に低レベルの耐性を示し、またペニシリン系薬やセファロスポリン系薬には penicillin-binding protein (PBP) の親和性の低下のために比較的高いMICを示す。

米国 Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) は、ディスク拡散法、微量液体希釈法、寒天平板希釈法の3方法でゲンタマイシン、ストレプトマイシンそれぞれの高度耐性の検査法と基準を規定している。例えば微量液体希釈法でゲンタマイシンなら $>500\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ストレプトマイシンなら $>1000\mu\text{g}/\text{mL}$ で高度耐性と報告される。一方、ヨーロッパの European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) では、ゲンタマイシンのMICが $>128\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ストレプトマイシンのMICが $>512\mu\text{g}/\text{mL}$ を高度耐性と規定しており、CLSIとEUCASTの定義は異なっている。

2. 腸球菌による感染性心内膜炎にアミノグリコシド併用を推奨するエビデンスは何か？またその用法・用量・期間にエビデンスはあるのか？

AHAの感染性心内膜炎ガイドラインでは、ペニシリン感受性腸球菌による感染性心内膜炎の場合、ゲンタマイシンの高度耐性がなければゲンタマイシンの併用を推奨している²⁾。またゲンタマイシン高度耐性の場合にはストレプトマイシン高度耐性の有無を調べ、高度耐性でなければストレプトマイシンを併用することを推奨している。これらの勧告の推奨度はIAとなっているが、実はこれらの勧告の根拠となる質の高い臨床研究は存在しない³⁾。

ペニシリンGやアンピシリンは腸球菌に静菌的に働き、殺菌作用を示さない。そこで、ストレプトマイシンやゲンタマイシンなどのアミノグリコシド系薬を併用した方が有効性が高いことが1970年代～1980年代に主に動物モデルで示された⁴⁾⁵⁾。その後、アミノグリコシド系薬に高度耐性を示す腸球

菌が発見され、それらの腸球菌に対してはペニシリン系薬とアミノグリコシド系薬の相乗効果が見られないことが分かった⁶⁾。上記ガイドラインの推奨は、臨床研究によるエビデンスというよりも、主にこれらの動物実験に基づいて実際に現在まで行われてきたという「実際のプラクティス」に基づくものであり、2012年に出された英国化学療法学会の感染性心内膜炎のガイドラインでもそう明記されている⁷⁾。

一方で、同じ英国のガイドラインでは「ゲンタマイシンであれば $1\text{mg}/\text{kg}$ を(1日3回でなく)1日2回で多くの症例で十分な濃度を達成できる」、「ゲンタマイシンの開始が遅れると予後が悪くなる」といったデータがないので、高度耐性の有無の結果が出てから開始するかどうか決めれば良い」と記載されている。

Olaisonらはスウェーデンでの93例の腸球菌性感染性心内膜炎症例の前向き検討で、81%で臨床的治癒が得られたが、それらの症例に対して併用投与されたアミノグリコシド系薬の平均投与期間が15日間であったことから、アミノグリコシド系薬の併用は、従来ガイドラインで推奨されているような「全治療期間」の併用ではなく、2～3週間に短縮しても問題ないとしている⁸⁾。

また、併用する場合のアミノグリコシド系薬の用法や用量についても、多くのガイドラインでは8時間毎の分割投与が推奨されているが、これについてもエビデンスがあるわけではない。Beraudらは、腸球菌性心内膜炎に対し、フランスでは分割投与する医師と1日1回で投与する医師はほぼ同数であるというアンケート結果を報告している⁹⁾。8時間毎の分割投与の方が1日1回投与よりも有効である、というデータはなく、むしろ1日1回投与の有用性が指摘されていなかった頃の用法・用量が引き続き使用されているのが現状である。

3. 腸球菌の「アミノグリコシド高度耐性」の定義と耐性遺伝子の関係はあるのか？

腸球菌の薬剤耐性遺伝子解析が進み、ゲンタマイシンの高度耐性には様々な原因遺伝子が関わっていることが明らかになってきた。最も頻度の高い原因遺伝子である *aac(6)-Ie-aph(2)-Ia* を保有する株はゲンタマイシン、トブラマイシン、カナマイシン、アマカシンなどに耐性を示す一方、ストレプトマイシ

ンには感受性である¹⁰⁾。一方 30S リボソームサブユニットの変異や streptomycin adenylyltransferase を有する株はストレプトマイシンの高度耐性を示す。その他、アミノグリコシド修飾酵素の一つである *aph(2'')-Ic* を持つ腸球菌はゲンタマイシンの MIC は 256~384 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であるが、ゲンタマイシン併用による相乗効果は期待できない¹¹⁾。さらに稀ではあるがゲンタマイシンの MIC が 8~16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ にも関わらずゲンタマイシン併用の相乗効果が期待できない株なども報告されている¹²⁾。このような腸球菌のアミノグリコシド系薬の耐性機序の多様化に伴い、現在の高度耐性の有無のスクリーニング方法の見直しが必要になる可能性もある。今後も引き続き検討が必要である。

4. 抗菌薬の持続投与のエビデンスはあるのか？

AHA 感染性心内膜炎ガイドラインでは、ペニシリン感受性および中等度耐性の viridans group streptococci や腸球菌に対する水溶性ペニシリン G の持続投与を選択肢の一つとして推奨している。しかし「何の菌に対して」「何の抗菌薬が」「何の感染症で」持続投与が有効なのか、エビデンスはあるのだろうか。

ペニシリンの持続投与の有効性は 1950 年代に Eagle らが行った動物実験に基づくところが大きく、臨床的にその有効性を確認した研究は乏しい¹³⁾¹⁴⁾。血中濃度を実測した研究はいくつかあり、例えば 1 日 2400 万単位の持続投与例で 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、あるいは 1920 万単位の持続投与例で 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ などの報告がある¹⁵⁾¹⁶⁾。腸球菌による心内膜炎に対するアンピシリンの持続投与については、動物実験での報告がある。Thauvin らはラットを用いた腸球菌性心内膜炎モデルで、1 日 450mg/kg のアンピシリン持続投与した群と 3 分割投与した群を比較し、持続投与群で有意に血中および疣贅の菌消失率が高かったことを示した¹⁷⁾。このほか、ペニシリン系薬としてはオキサシリンやフルクロキサシリン、ピペラシリンやピペラシリン・タゾバクタムなどを用いた持続静注の有用性の報告が散見される^{18)~22)}。

抗菌薬の持続静注の目的は、2つに大別される。1つはすでに述べたように、「頻回投与（4時間~6時間毎）が推奨されている感染症に対する持続静注」である。この主たる目的は、後述する頻回投与のデメリット軽減にある。主な対象は感染性心内膜炎や髄膜炎、神経梅毒に対するペニシリン系薬などである。もう一つは、「重症・耐性菌感染症」に対する持続静注である。Roberts らは 2009 年に β ラクタ

ム系薬の持続静注の臨床的有効性に関してシステマティックレビューを行った²³⁾。最終的に検討された 14 の研究はタイやアメリカ、日本など 9 カ国から 10 種類の抗菌薬に関するもので、「データは限られているが、持続投与は、より高用量の分割投与と同等の臨床的有効性を有する」という結論が導かれた。

一方、頻回投与のデメリットもいくつか指摘されている。例えば患者および医療従事者の負担があげられる。特に患者にとっては夜間に 4 時間または 6 時間毎に処置を受けることは睡眠を妨げられる可能性がある。また頻回の薬剤静注投与はそれに伴うコストや調剤ミスなどの発生リスクを上昇させる。さらに医師の処方忘れや処方遅延、患者不在や血管確保困難による投与遅延のリスクもある²⁴⁾²⁵⁾。

以上のような背景から、抗菌薬の持続投与には期待が寄せられている。しかし、現時点でエビデンスは十分とはいえず、今後も検討が必要である。

5. 現場で実施できる臨床研究は？

- 日本における腸球菌のアミノグリコシド高度耐性の頻度と耐性遺伝子に関する検討。
- 腸球菌による感染性心内膜炎に対するアミノグリコシド系薬の有用性とその投与方法に関する検討。
- 頻回投与（4時間~6時間毎）が推奨されている感染症に対する持続静注の有用性に関する検討。血中濃度の測定や臨床効果の判定が必要。
- 重症・耐性菌感染症に対する持続静注の有用性に関する検討。血中濃度の測定や臨床効果の判定が必要。

文献

- 1) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. In. Philadelphia; 2001.
- 2) Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Bolger AF, Levison ME: Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005; 111: e394-434.
- 3) Falagas ME, Matthaiou DK, Bliziotis IA: The role of aminoglycosides in combination with a

- beta-lactam for the treatment of bacterial endocarditis : a meta-analysis of comparative trials. *J Antimicrob Chemother.* 2006 ; 57 : 639—47.
- 4) Harwick HJ, Kalmanson GM, Guze LB : In vitro activity of ampicillin or vancomycin combined with gentamicin or streptomycin against enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1973 ; 4 : 383—7.
 - 5) Weinstein AJ, Moellering RC, Jr : Penicillin and gentamicin therapy for enterococcal infections. *JAMA.* 1973 ; 223 : 1030—2.
 - 6) Moellering RC, Jr., Korzeniowski OM, Sande MA, Wennersten CB : Species-specific resistance to antimicrobial synergism in *Streptococcus faecium* and *Streptococcus faecalis*. *J Infect Dis.* 1979 ; 140 : 203—8.
 - 7) Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD : Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults : a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012 ; 67 : 269—89.
 - 8) Olaison L, Schadewitz K : Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999 : can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis.* 2002 ; 34 : 159—66.
 - 9) Beraud G, Le Moal G, Elsendoorn A, Tattevin P, Godet C, Alfandari S : A survey on the use of gentamicin in infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011.
 - 10) Chow JW : Aminoglycoside resistance in enterococci. *Clin Infect Dis.* 2000 ; 31 : 586—9.
 - 11) Chow JW, Zervos MJ, Lerner SA, Thal LA, Donabedian SM, Jaworski DD : A novel gentamicin resistance gene in *Enterococcus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 ; 41 : 511—4.
 - 12) Hayden MK, Koenig GI, Trenholme GM : Bactericidal activities of antibiotics against vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* blood isolates and synergistic activities of combinations. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994 ; 38 : 1225—9.
 - 13) Eagle H, Fleischman R, Musselman AD : Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin : importance of the aggregate time penicillin remains at effectively bactericidal levels. *Am J Med.* 1950 ; 9 : 280—99.
 - 14) Eagle H, Fleischman R, Levy M : “Continuous” vs. “discontinuous” therapy with penicillin ; the effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. *N Engl J Med.* 1953 ; 248 : 481—8.
 - 15) Tuano SB, Johnson LD, Brodie JL, Kirby WM : Comparative blood levels of hetacillin, ampicillin and penicillin G. *N Engl J Med.* 1966 ; 275 : 635—9.
 - 16) Bryan CS, Stone WJ : “Comparably massive” penicillin G therapy in renal failure. *Ann Intern Med.* 1975 ; 82 : 189—95.
 - 17) Thauvin C, Eliopoulos GM, Willey S, Wennersten C, Moellering RC, Jr : Continuous-infusion ampicillin therapy of enterococcal endocarditis in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987 ; 31 : 139—43.
 - 18) Schuster KM, Wilson D, Schulman CI, Pizano LR, Ward CG, Namias N : Continuous-infusion oxacillin for the treatment of burn wound cellulitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2009 ; 10 : 41—5.
 - 19) Leder K, Turnidge JD, Korman TM, Grayson ML : The clinical efficacy of continuous-infusion flucloxacillin in serious staphylococcal sepsis. *J Antimicrob Chemother.* 1999 ; 43 : 113—8.
 - 20) Howden BP, Richards MJ : The efficacy of continuous infusion flucloxacillin in home therapy for serious staphylococcal infections and cellulitis. *J Antimicrob Chemother.* 2001 ; 48 : 311—4.
 - 21) Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J : Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis—bolus versus continuous administration? *Crit Care Med.* 2009 ; 37 : 926—33.
 - 22) Kim A, Sutherland CA, Kuti JL, Nicolau DP : Optimal dosing of piperacillin-tazobactam for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections : prolonged or continuous infusion? *Pharmacotherapy.* 2007 ; 27 : 1490—7.
 - 23) Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J : A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med.* 2009 ; 37 : 2071—8.
 - 24) Hartley GM, Dhillon S : An observational study of prescribing and administration of intravenous drugs in a general hospital. *Int J Pharm Pract.* 1998 ; 6 : 38—45.
 - 25) Hughes DW, Frei CR, Maxwell PR, Green K, Patterson JE, Crawford GE : Continuous versus intermittent infusion of oxacillin for treatment of infective endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 ; 53 : 2014—9.

A surveillance of high-level gentamicin-resistant enterococcal bacteremia

Hideki Araoka · Muneyoshi Kimura ·
Akiko Yoneyama

Received: 3 August 2010 / Accepted: 13 October 2010 / Published online: 2 November 2010
© Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases 2010

Abstract Enterococci have recently been recognized as a causative organism of intractable infections, including severe sepsis and infective endocarditis, in immunocompromised patients. This study investigated the epidemiological, microbiological, and prognostic characteristics of high-level gentamicin-resistant (HLGR) enterococcal bacteremia, including severe cases of infective endocarditis, in Japan. A total of 155 enterococcal bacteremia episodes were identified between July 2007 and December 2009. HLGR strains accounted for 28% of all enterococcal strains: HLGR *Enterococcus faecalis*/*Enterococcus faecium* strains accounted for 32%/24%. The 30-day mortality rate was 31%. There was no significant difference in the 30-day mortality rates between HLGR and non-HLGR enterococcal bacteremia. There were two cases of HLGR enterococcal endocarditis, which were successfully treated with ampicillin plus ceftriaxone. We consider it important to examine the presence or absence of HLGR strains in all cases of intractable enterococcal infection, especially infective endocarditis.

Keywords Gentamicin resistance · Enterococci · Bacteremia · Endocarditis

Enterococci have been regarded as indigenous intestinal bacteria of low pathogenicity. However, enterococci have recently been recognized as a causative organism of

intractable infections, including severe sepsis and infective endocarditis, in immunocompromised patients. In addition, enterococci play an important role as a causative organism of nosocomial infection, acquiring increasing resistance to antimicrobial agents, including vancomycin, and often worsen the prognosis [1, 2].

For severe cases of enterococcal infections such as infective endocarditis, which require antibacterial treatment, the combined use of aminoglycoside antibiotics in addition to inhibitors of cell wall synthesis (ampicillin, penicillin, and vancomycin) is considered indispensable [3, 4]. However, there are no such combined effects on bacteria with a high level of gentamicin resistance (HLGR) [minimum inhibitory concentration (MIC) value >500 µg/ml] [3, 5].

Only a few studies have been conducted on the epidemiology and prognosis of HLGR enterococci [6–8], especially in Japan. We conducted a surveillance study on HLGR enterococci (MIC value >500 µg/ml) bacteremia in our hospital and reviewed infective endocarditis caused by HLGR enterococci retrospectively. We used 155 enterococcal strains isolated from blood cultures in Toranomon Hospital, Tokyo (890 beds) over 2 years and 6 months between July 2007 and December 2009. For cases of enterococci isolated several times from the same patient, only the first isolates were used.

The BACTEC 9240 system (Becton–Dickinson Microbiology Systems, Sparks, MD, USA) was used for blood culture. All positive samples were Gram stained and subcultured on blood and bromothymol blue (BTB) agars. MicroScan WalkAway 96 SI (Dade Behring, USA) was used as an automatic identification device. For unidentifiable strains, VITEK 2 (bioMérieux, USA) was used. To determine the drug susceptibility of the strains, E test GM300 (SYSMEX; bioMérieux) was used to determine MIC values for gentamicin (GM).

H. Araoka (✉) · M. Kimura · A. Yoneyama
Department of Infectious Diseases,
Toranomon Hospital,
2-2-2 Toranomon, Minato-ku,
Tokyo 105-8470, Japan
e-mail: h-araoka@toranomon.gr.jp

Table 1 Minimum inhibitory concentrations (MICs) of gentamicin against enterococci

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													High-level gentamicin resistance (%)
	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	>500	
<i>Enterococcus faecalis</i>						1	9	19	4	2	3	4	20	32% (20/62)
<i>E. faecium</i>	1				3	7	38	4				1	17	24% (17/71)
<i>E. avium</i>				1									2	67% (2/3)
<i>E. casseliflavus</i>						2	1							0% (0/3)
<i>E. gallinarum</i>					1	6								0% (0/7)
<i>Enterococcus</i> species					1	2	1						5	56% (5/9)
Total	1			1	5	18	49	23	4	2	3	5	44	28% (44/155)

HLGR strains accounted for 28% of all the enterococcal strains examined in this series (44 of 155 strains). HLGR *Enterococcus faecalis* strains accounted for 32% (20 of 62 strains), and HLGR *Enterococcus faecium* strains accounted for 24% (17 of 71 strains) (Table 1). The 30-day mortality rate from enterococcal bacteremia was 31% (48 of 155 cases). No significant difference was noted in the 30-day mortality rates between HLGR and non-HLGR enterococcal bacteremia (32% vs. 31%, respectively). During the observation period, two patients developed infective endocarditis from HLGR enterococci. Both patients improved with the combination therapy of ampicillin and ceftriaxone [9].

Previous studies reported that HLGR enterococci accounted for 26–43% in countries other than Japan [6–8]. The percentage we obtained was compatible with this. It has been controversial that HLGR enterococci were not prognostic factors in enterococcal bacteremia [6, 10]. In this study, HLGR enterococcal bacteremia did not have any significant effects on prognosis compared to that of non-HLGR enterococcal bacteremia. It is unclear that combination therapy with aminoglycosides and inhibitors of cell wall synthesis would routinely lead to a better prognosis for enterococcal bacteremia. However, about 30% of enterococci were HLGR strains in our study. Therefore, we considered it important to investigate the presence or absence of HLGR strains in all cases of intractable enterococcal infection, especially those demonstrating infective endocarditis.

Acknowledgments The authors thank medical technologists Hiroko Inagawa, Chikako Okada, Reiko Yabusaki, Mayumi Yamanaka, Masaru Baba, Emiko Miyajima, Noriko Watahiki, Hiromi Baba, Chiemi Takezawa, and Tomohiro Tsubaki for their invaluable assistance. Financial support was not received.

Conflict of interest There is no conflict to declare.

References

1. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:309–17.
2. Lodise TP, McKinnon PS, Tam VH, Rybak MJ. Clinical outcomes for patients with bacteremia caused by vancomycin-resistant enterococcus in a level 1 trauma center. *Clin Infect Dis*. 2002;34:922–9.
3. Arias CA, Contreras GA, Murray BE. Management of multidrug-resistant enterococcal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:555–62.
4. Murray BE. The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev*. 1990;3:46–65.
5. Chow JW. Aminoglycoside resistance in enterococci. *Clin Infect Dis*. 2000;31:586–9.
6. Shaked H, Carmeli Y, Schwartz D, Siegman-Igra Y. Enterococcal bacteraemia: epidemiological, microbiological, clinical and prognostic characteristics, and the impact of high level gentamicin resistance. *Scand J Infect Dis*. 2006;38:995–1000.
7. Caballero-Granado FJ, Cisneros JM, Luque R, Torres-Tortosa M, Gamboa F, Díez F, et al. Comparative study of bacteremias caused by *Enterococcus* spp. with and without high-level resistance to gentamicin. The Grupo Andaluz para el estudio de las Enfermedades Infecciosas. *J Clin Microbiol*. 1998;36:520–5.
8. Watanakunakorn C, Patel R. Comparison of patients with enterococcal bacteremia due to strains with and without high-level resistance to gentamicin. *Clin Infect Dis*. 1993;17:74–8.
9. Gavalda J, Len O, Miró JM, Muñoz P, Montejo M, Alarcón A, et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med*. 2007;146:574–9.
10. Jang HC, Lee S, Song KH, Jeon JH, Park WB, Park SW, et al. Clinical features, risk factors and outcomes of bacteremia due to enterococci with high-level gentamicin resistance: comparison with bacteremia due to enterococci without high-level gentamicin resistance. *J Korean Med Sci*. 2010;25:3–8.