

●症 例

市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による壊死性肺炎の1例

小高 倫生 新妻久美子 山岸 亨
黒瀬 嘉幸 中野 千裕 松瀬 厚人

要旨：症例は78歳の男性。発熱と全身倦怠感を主訴に来院し、入院時の胸部X線写真、胸部CTで空洞を伴う浸潤影を認め、喀痰培養検査、血液培養検査からMRSAが検出された。本症例は従来認められていたMRSA感染症の危険因子を認めず、CA-MRSAによる壊死性肺炎と診断した。本症例は欧米諸国におけるCA-MRSAと異なり、白血球破壊毒素の一種であるPVLは検出されず、治療により炎症反応は改善傾向を認めしたが、肺障害の進行を認め死亡した。

キーワード：市中感染型MRSA、壊死性肺炎、PVL

Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Necrotizing pneumonia, Pantan-Valentine leukocidin

緒 言

1961年にイギリスでmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)が報告されて以来、MRSAは院内感染の原因菌として知られてきた¹⁾。しかし1981年に米国において、市中感染を起こす市中感染型MRSA (community-acquired MRSA: CA-MRSA)が報告され、従来の院内感染型MRSA (hospital-acquired MRSA: HA-MRSA)と区別されるようになった。その後欧米諸国やオーストラリア、我が国でも重篤なCA-MRSA肺炎が報告された²⁾³⁾。

各国にてCA-MRSAの特徴が異なるが、欧米諸国でのCA-MRSAの特徴は、Panton-Valentine leukocidin (PVL)を産生することであり、PVL遺伝子陽性であることが重症化に関わるとの報告がある⁴⁾。また、IV型メチシリン耐性領域カセット (staphylococcal cassette chromosome *mec*: SCC*mec*)を持つことが多いとされる。これに対し日本のCA-MRSAはPVL陰性株が多く、遺伝子学的にも異なるとされている³⁾⁵⁾。

我が国のCA-MRSAの病原因子解明が必要であるが、現時点ではPVL陰性であるにもかかわらず重症化する原因として断定できるものはない。今回我々は、急速な

空洞性病変の悪化を認めたPVL陰性株のCA-MRSAの症例を経験した。我が国のCA-MRSA肺炎の報告は非常に少なく、貴重な症例と考えたため考察を加え報告をする。

症 例

患者：78歳、男性。

主訴：発熱、全身倦怠感。

既往歴：高血圧、2型糖尿病にて当院通院中で、内服加療にて安定している。20XX～2004年皮膚科で毛囊炎の加療歴がある。

生活歴：喫煙歴なし、飲酒歴：日本酒1合/日。

現病歴：20YY年1月20日頃より37℃台の発熱と全身倦怠感を認め、感冒と思い自宅にて経過をみていたが、下肢の力の入りにくさを自覚し、翌日になっても改善が乏しいため、当院救急外来を受診した。

入院時現症：身長156 cm、体重49.5 kg、BMI 20.3 kg/m²、体温37.0℃、血圧112/52 mmHg、脈拍86回/min・整、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 85% (フェイスマスク10 L/min)。両側中下肺野で吸気終末にcoarse cracklesを聴取した。

意識状態はJapan Coma Scale I-1で、下肢筋力は左右ともに徒手筋力テスト (manual muscle testing: MMT) 4/5と低下を認めた。腹部・四肢・皮膚所見に異常は認めなかった。

入院時検査所見 (表1)：白血球数とCRPは高値であり、炎症反応の上昇を認めた。また肝機能と腎機能、LDH、CKが著明に上昇していた。動脈血ガス分析では

連絡先：小高 倫生

〒153-8515 東京都目黒区大橋2-17-6

東邦大学医療センター大橋病院呼吸器内科

(E-mail: norio.kodaka@med.toho-u.ac.jp)

(Received 24 Aug 2016/Accepted 28 Dec 2016)

表 1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Sputum culture/Blood culture	
WBC	13500	TP	6.4 g/dl	Geckler 4 群	
Seg	90.90%	Alb	2.7 g/dl	MRSA 3+ (貪食あり)	
Lym	4.80%	T-Bil	0.6 mg/dl	Antimicrobial susceptibility of MRSA	
Mon	3.90%	AST	143 IU/L	ABPC	R>16
Eos	0.10%	ALT	43 IU/L	MPIPC	R>4
Bas	0.30%	LDH	1,494 IU/L	CEZ	R≤4
RBC	392 × 10 ⁴ /μl	ALP	282 IU/L	IPM/CS	R≤1
Hb	12.6 g/dl	CK	2,185 IU/L	ABK	S≤1
Ht	35.50%	BUN	64 mg/dl	GM	S≤1
Plt	16.6 × 10 ⁴ /μl	Cr	3.56 mg/dl	EM	R>4
Coagulation		Na	127 mEq/L	MINO	S≤1
PT%	66%	K	6.5 mEq/L	CLDM	R≤0.5
PT-INR	1.24	Cl	93 mEq/L	LVFX	S≤0.5
APTT	35.6 s	Glu	107 mg/dl	LZD	S≤2
FDP	36.6 μg/dl	HbA1c	6.30%	RFP	S≤1
D-dimer	14.5 μg/dl	Arterial blood gas analysis (O ₂ mask 10 L)		ST	S≤0.5
Serology		pH	7.379	TEIC	S≤2
CRP	36.05 mg/dl	PaCO ₂	36.4	VCM	S≤1
IgG	952 mg/dl	PaO ₂	48.8	DAP	S≤0.5
IgA	205 mg/dl	HCO ₃ ⁻	21.4	Genetic analysis	
IgM	53 mg/dl	BE	-3.4	MLST: ST630 (CC5)	
				SCC <i>mec</i>	type V
				PVL	(-)
				TSST-1	(-)
				Hemolysin (α, β, γ, δ)	(+)
				ACME	(-)
				SasX	(-)

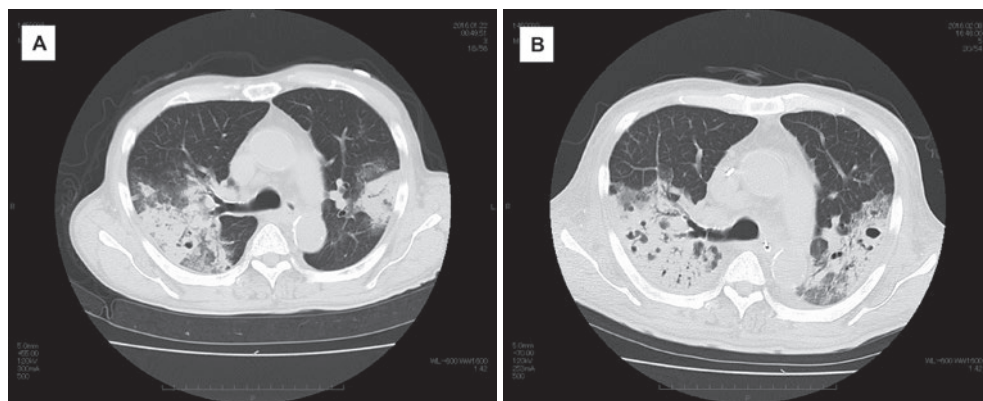


図 1 胸部 CT 所見。(A) 入院時、両側上下葉に気管支透亮像と空洞影を伴った浸潤影を認めた。(B) 第 18 病日、両上下葉の浸潤影の増悪があり、浸潤影内部の空洞性病変も増加を認めた。

10 L/min マスク下にて PaO₂ 48.8 Torr, PaCO₂ 40.2 Torr と I 型呼吸不全を認めた。

入院時の喀痰検査では Geckler 4 群であり、グラム陽性球菌の好中球貪食像を認め、培養にて MRSA が検出された。血液培養検査でも 2 セットともに MRSA が検出

された。

入院時胸部 CT：両側上下葉に気管支透亮像と空洞影を伴った浸潤影を認めた (図 1A)。

入院後経過：初診時に呼吸不全と循環不全を併発しており、市中肺炎 A-Drop 3 点で重症肺炎と判断し、同日

より人工呼吸器管理となった。画像所見から肺炎を疑い、タゾバクタム/ピペラシリン (tazobactam/piperacillin : TAZ/PIPC) 13.5 g/日の投与を開始し、静注用免疫グロブリン 5 g/日を併用開始した。腎前性腎障害を疑う所見であったが、敗血症によるプレ播種性血管内凝固症候群 (preDIC) の状態と判断し、抗菌薬は減量せず投与継続とした。入院時に認めた下肢脱力、高CK血症、腎機能障害に関しては、治療開始後、急速に改善を認めたために、敗血症や血管内脱水による一時的なものと思われた。

第3病日に喀痰検査、血液培養ともにMRSA検出の報告があり、リネゾリド (linezolid : LZD) 1,200 mg/日を併用した。MRSAの感受性に関しては、ペニシリン系、セフェム系で耐性を示し、アミノグリコシド系や抗MRSA薬またミノサイクリン (minocycline : MINO)、レボフロキサシン (levofloxacin : LVFX)、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (sulfamethoxazole-trimethoprim : ST) 合剤に感受性を示した (表1)。

LZD投与後、炎症所見は徐々に改善を認めたが、呼吸不全と画像所見の改善が乏しかった。心臓超音波検査では器質的心疾患は認めず、心機能低下も認めなかった。

第6病日より血液検査所見で血小板低下を認めるとともに体幹を中心に皮疹が出現したため、薬剤の副作用の可能性を考慮し、LZDはテイコプラニン (teicoplanin : TEIC) 400 mg/日に変更した。また黄色ブドウ球菌が産生する毒素の合成抑制効果があるとされるクリンダマイシン (clindamycin : CLDM) 1,200 mg/日を併用した⁶⁾⁷⁾。

薬剤変更加療後も皮疹の改善が乏しかったため、当院皮膚科にて皮膚生検を施行し、好酸球浸潤もある緊満性水疱であり、臨床的には水疱性類天疱瘡が疑われた。

炎症反応は改善傾向であるものの、胸部X線写真では陰影の改善が乏しく、第18病日の胸部CT所見は、両上下葉の浸潤影の増悪、一部硬化性変化を呈しており、浸潤影内部の空洞性病変も増加し、炎症所見と解離を認めていた (図1B)。

水疱性類天疱瘡型皮疹の出現と、炎症反応の改善があるにもかかわらず肺炎像の改善が乏しいことから、器質化肺炎の可能性も考慮して第18病日よりプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 25 mg/日 (0.5 mg/kg) を開始した。PSL治療開始後は、皮疹に関しては徐々に改善傾向であったが、呼吸状態の改善は乏しく、多臓器不全を併発し第35病日に死亡した。

重症化因子解明のために、CA-MRSA感染症の重症化に関与するといわれているPVL遺伝子、SasXなどの遺伝子解析を東邦大学医学部微生物・感染症学講座に依頼した (表1)。

考 察

今回我々は、重症型CA-MRSA感染症である壊死性肺炎症例を経験した。CA-MRSAは、従来から指摘されてきたMRSA感染のリスクのない患者に発症するMRSA感染症であり、①外来または入院48時間以内に感染徴候を伴った患者から得られた検体でMRSAが検出されること、②過去にMRSAの臨床培養の既往がないこと、③過去1年以内に入院歴、長期療養施設への入所、外科手術、透析の既往がないこと、④カテーテルなどの医療器具の留置を行っていないことと定義されている。本症例はCA-MRSAの定義をすべて満たしており、CA-MRSA肺炎と診断した⁷⁾。

今回検出されたCA-MRSAの感受性に関しては、βラクタム系抗菌薬で耐性を示し、アミノグリコシド系や抗MRSA薬またMINO、レボフロキサシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤に感受性を示し、HA-MRSAと異なる感受性を示した (表1)。

我が国のCA-MRSAはペニシリン系・セフェム系耐性以外の薬剤耐性は少ないといわれており、薬剤感受性の点からは我が国で多くみられるCA-MRSAに類似している⁸⁾。本症例では、入院早期より抗MRSA薬のなかで、肺胞上皮での濃度が血中濃度より高いといわれているLZDが十分量投与されており、また抗菌薬との相乗効果を期待して⁹⁾免疫グロブリン製剤も併用され、炎症反応は改善傾向であったが、空洞を含めた肺炎像と呼吸状態の改善が乏しかった。本症例で救命できなかった要因としては、高齢であることもあるが、CA-MRSAの組織破壊性の進行の速さが問題であったと考えられる。元来HA-MRSA肺炎は非典型的な胸部画像所見を呈し、空洞や膿瘍を形成する例は少ないとされているが¹⁰⁾、CA-MRSA (特にPVL陽性) は急速に組織破壊と空洞化をきたしやすく、壊死性肺炎に至るものが多いと報告されている¹¹⁾。今回検出されたCA-MRSAは、喀痰培養検査、血液培養検査ともにPVL陰性であり、SCCmec解析はV型であった。我が国のCA-MRSAはほとんどがSCCmec IV陽性であるが本症例はV型であり、多様な遺伝子型を持つ一般人の常在メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) がtype IV, VなどのSCCmecにより広範にMRSAに転換されるとの可能性も考えられている¹²⁾。実際本症例は必須遺伝子群塩基配列解析 (multilocus restriction fragment typing : MLST) ではST630 (CC5) 型であり、この遺伝子型はZhengら¹³⁾のCA-MRSA心膜炎の報告がある以外、我々がPubMedや医学中央雑誌で検索しえたかぎり、CA-MRSA肺炎では報告がない。

CA-MRSA感染症は、PVL遺伝子以外の病原因子が壊死性肺炎の発症や悪化に関与している可能性も考えられ

ている。PVL以外の毒性遺伝子としてMRSAの重症化に関与するとされるSasXやTSST-1, arginine catabolic mobile element (ACME)は陰性であったが, α , β , γ , δ ヘモリジンは陽性であった¹⁴⁾。

本症例はPVL遺伝子やSasXは陰性であり, CA-MRSAの壊死性肺炎の増悪の原因として断定できるものはないが, 本症例で特徴的なものは入院後約1週間で併発した水疱性類天疱瘡型の皮疹である。未知の毒性因子に対してアレルギーや自己抗体を産生するメカニズムが, CA-MRSAの肺障害の重症化因子となった可能性も考えられる。皮疹出現とCA-MRSAの重症化に対する関連性に関しては不明であるが, 皮疹が壊死性肺炎の危険因子になるとの報告もあり¹⁵⁾, さらなる症例の蓄積と, PVLやSasXのような悪化要因となりうる他のサイトカインや遺伝子の解明が必要と思われる。

謝辞: 本症例に対し, PVL遺伝子解析を行っていただきました東邦大学医学部微生物感染症学講座 青木弘太郎先生, 石井良和先生, 舘田一博先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Brumfitt W, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 1989; 320: 1188-96.
- 2) Peleg AY, et al. Fatal necrotizing pneumonia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Med J Aust 2004; 181: 228-9.
- 3) 富田雄介, 他. 市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による壊死性肺炎の2例. 日呼吸会誌 2008; 46: 395-403.
- 4) Gillet Y, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. Lancet 2002; 359: 753-9.
- 5) Takizawa Y, et al. A Panton-Valentine leukocidin (PVL) positive community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain, another such strain carrying a multiple-drug resistance plasmid, and other more typical PVL-negative MRSA strains found in Japan. J Clin Microbiol 2005; 43: 3356-63.
- 6) Schlievert PM, et al. Clindamycin-induced suppression of toxic-shock syndrome-associated exotoxin production. J Infect Dis 1984; 149: 471.
- 7) Naimi TS, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA 2003; 290: 2976-84.
- 8) Yamamoto T. Panton-Valentine leukocidin positive community-acquired MRSA infection in Japan. Euro Surveill Wkly 2004; 8 (27).
- 9) 正岡 徹, 他. 重症感染症に対する抗菌薬との併用療法における静注用ヒト免疫グロブリンの効果. 日化療会誌 2000; 48: 199-216.
- 10) 渡辺秀裕, 他. 黄色ブドウ球菌. 日胸臨 2004; 63 (増刊): 121-6.
- 11) Labandeira-Rey M, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. Science 2007; 315: 1130-3.
- 12) Hiramatsu K, et al. New trends in *Staphylococcus aureus* infections: glycopeptide resistance in hospital and methicillin resistance in the community. Curr Opin Infect Dis 2002; 15: 407-13.
- 13) Zheng B, et al. Severe infective endocarditis with systemic embolism due to community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST630. Braz J Infect Dis 2015; 19: 85-9.
- 14) Li M, et al. MRSA epidemic linked to a quickly spreading colonization and virulence determinant. Nat Med 2012; 18: 816-9.
- 15) Gerald L, et al. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2010.

Abstract**A case of necrotic pneumonia caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus***

Norio Kodaka, Kumiko Niitsuma, Tohru Yamagishi,
Yoshiyuki Kurose, Chihiro Nakano and Hiroto Matsuse

Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Toho University Ohashi Medical Center

A 78-year-old man visited our hospital because of fever and general fatigue. A chest X-ray and a CT revealed pulmonary infiltration with cavities. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was cultured from his sputum and blood. Since he had no known risk factors for MRSA, he was diagnosed as necrotic pneumonia caused by community-acquired MRSA (CA-MRSA). In contrast to previously reported cases in Western countries, Panton-Valentine leukocidin (PVL) could not be detected in this case. Although inflammatory responses subsequently subsided following antibiotic treatments, lung injury progressed and he died.