

●症 例

急激な経過を呈したPVL産生MSSAによる重症市中肺炎の1例

佐藤 陽子 林 涼子 岩渕 悠介
島岡 洋介 松本 強

要旨：Panton-Valentine leukocidin (PVL) 産生メチシリン感性黄色ブドウ球菌 (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* : MSSA) による重症市中肺炎を経験した。症例は55歳男性，受診前日からの呼吸困難を主訴に救急外来を受診，直ちに挿管管理となった。胸部X線写真にて左肺野全体に透過性低下，血性喀痰のグラム染色でクラスターを形成したグラム陽性球菌を多数認め，ブドウ球菌による市中肺炎と診断した。速やかに抗菌薬投与を開始したが，来院から約8時間で永眠された。後日血液・喀痰培養からMSSAが検出され，PVL産生CA-MSSAと判明した。

キーワード：市中感染型MSSA，重症肺炎，PVL

Community-acquired methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*,
Severe pneumonia, Panton-Valentine leukocidin

緒 言

1981年に米国において市中肺炎をきたしたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : CA-MRSA) 症例の報告後¹⁾，CA-MRSAの症例報告が各国で散見されるようになった。欧米から報告のあるCA-MRSAはPanton-Valentine leukocidin (PVL) という外毒素を産生することが多いとされているが，国内では2002年に初めて分離されたものの，肺炎の原因菌としての報告はきわめて少ない²⁾。今回我々はPVL陽性のメチシリン感性黄色ブドウ球菌 (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* : MSSA) による劇症型の重症市中肺炎症例を経験したので報告する。

症 例

患者：55歳，男性。

主訴：呼吸困難および血痰。

既往歴：高血圧。

喫煙歴：10本/日×35年間，受診2週間前から禁煙。

飲酒：ビール350mL 1～2本/週×1回程度。

生活歴：海外渡航，ペット飼育，大衆浴場の使用，温泉利用すべてなし。

現病歴：生来健康。受診4日前から咳嗽出現，2日前から40℃の発熱が出現したため近医受診，インフルエンザ検査陰性で感冒と診断された。その後血痰が出現，徐々に息苦しさも出現したため，20XX年Y月Z日朝，職場の同僚にかかえられ救急外来受診となった。

来院時身体所見：血圧92/64mmHg，脈拍103回/分，呼吸数34回/分，体温35.1℃，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 93% (室内気)。全身状態不良，意識レベルJapan coma scale (JCS) I-1，冷汗著明，起坐呼吸あり。眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染あり。聴診にて左肺野全体にcoarse crackle聴取，心音聴取困難。四肢浮腫なし，明らかな麻痺なし。

入院時検査所見 (表1)：肝機能障害および腎機能の低下を認めた。C反応性蛋白 (CRP) は著明高値であったが，白血球 $1.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，血小板数 $3.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ と著しい血球減少を認めた。またHBs抗原，HCV抗体陽性であった。動脈血液ガス分析所見では著明な代謝性アシドーシスを認めた。

胸部X線写真所見 (図1)：左肺野は上下肺野の一部に含気部分を残し，全体に透過性の低下を認める。

胸部CT所見 (図2)：両上葉胸膜側に嚢胞性陰影を認め，左肺野は下葉の一部を除いて全体肺野に濃度の高い浸潤陰影が広がり一部エアーブロンコグラムを伴っている。肝の腫大や萎縮，肝表面の凹凸不整等の所見を認めず，脾腫なし。

連絡先：佐藤 陽子

〒901-0243 沖縄県豊見城市字上田25番地

社会医療法人友愛会豊見城中央病院呼吸器内科

(E-mail: ysato@yuuai.or.jp)

(Received 16 Oct 2017/Accepted 13 Apr 2018)

表1 入院時検査所見

血清		凝固	
TP	7 g/dL	PT	16.9秒
Alb	3.3 g/dL	PT-INR	1.4
AST	44 U/L	感染症	
ALT	55 U/L	HBs抗原	陽性
LDH	333 U/L	HCV抗体	陽性
ALP	151 U/L	梅毒定性	TPLA定性 (-) RPR定性 (-)
γ -GTP	59 U/L	動脈血液ガス分析 (FiO ₂ 100%) 挿管直後	
CPK	214 U/L	pH	7.177
T-bil	1.8 mg/dL	PaCO ₂	47.6 Torr
D-bil	1.4 mg/dL	PaO ₂	134.8 Torr
T-Cho	94 mg/dL	SaO ₂	98.2 %
TG	259 mg/dL	HCO ₃ ⁻	17.3 mmol/L
BUN	54 mg/dL	BE	-11.1 mmol/L
Cr	2.23 mg/dL	Lac	7.8 mmol/L
eGFR	25.5 mL/min/1.73 m ²	細菌検査	
UA	8.8 mg/dL	喀痰・血液培養	
Na	131 mmol/L	薬剤感性	<i>Staphylococcus aureus</i>
K	3.5 mmol/L		喀痰 血液
Cl	93 mmol/L	MPIPC	0.5 (S) 0.5 (S)
Glu	159 mg/dL	PCG	≥0.5 (R) ≥0.5 (R)
CRP	26.87 mg/dL	CEZ	≤4 (S) ≤4 (S)
血算		CMZ	≤4 (S) ≤4 (S)
WBC	1.6 × 10 ³ / μ L	IPM	≤1 (S) ≤1 (S)
N.stab	17.5 %	AMK	≤2 (S) ≤2 (S)
N.Seg	51 %	GM	≤0.5 (S) ≤0.5 (S)
Eos	0 %	ABK	≤1 (S) ≤1 (S)
Bas	0 %	LVFX	0.25 (S) 0.25 (S)
Mon	9 %	EM	≥8 (R) ≥8 (R)
Lym	14.5 %	CLDM	≥8 (R) ≥8 (R)
MYEL	1.5 %	LZD	≤1 (S) ≤1 (S)
META	6.5 %	DAP	0.25 (S) 0.25 (S)
RBC	4.64 × 10 ⁶ / μ L	TEIC	≤0.5 (S) ≤0.5 (S)
Hb	16.4 g/dL	VCM	≤0.5 (S) ≤0.5 (S)
Ht	45.8 %	MINO	≤0.5 (S) ≤0.5 (S)
Plt	3.7 × 10 ⁴ / μ L		

MPIPC : oxacillin, PCG : benzylpenicillin, CEZ : cefazolin, CMZ : cefmetazole, IPM : imipenem, AMK : amikacin, GM : gentamicin, ABK : arbekacin, LVFX : levofloxacin, EM : erythromycin, CLDM : clindamycin, LZD : linezolid, DAP : daptomycin, TEIC : teicoplanin, VCM : vancomycin, MINO : minocycline. S : sensitive, R : resistant.

喀痰グラム染色：クラスターを形成したグラム陽性球菌を多数認めたが、好中球は少なく貪食像なし。

入院経過：Z日午前8時13分に当院救急外来を受診した。来院時より頻呼吸、低体温、低血圧を認めるが、意識は清明であった。しかし救急外来待機中に呼吸状態の悪化を認め、午前9時30分に呼吸器内科コンサルトとなった。診察時には冷汗著明で呼吸数60回/分、非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation : NPPV) 装着を試みられていたが不穏となったため直ちに挿管、人工呼吸管理とした。挿管時に大量の血性痰喀

出があり、喀痰グラム染色にてクラスターを形成したグラム陽性球菌を多数認め、貪食像はなかったがその他有意菌を認めなかったため、ブドウ球菌による重症市中肺炎 (A-DROPスコア3点) および敗血症 (SOFAスコア13点) と診断した。午前10時過ぎにバンコマイシン (vancomycin : VCM) 1gの投与を開始した。その後ICU入室し呼吸数、血圧、脈拍は安定していたが、代謝性アシドーシスの進行を認めたため、午後12時より重症感染症としてリネゾリド (linezolid : LZD) 600mg、セフェピム (cefepime : CFPM) 2g、 γ グロブリン製剤5gの投与

を行った。しかし治療の反応を待つことなく4時よりSpO₂低下、血圧低下し、16時に永眠された。Z+1日、血液培養よりグラム陽性球菌検出の報告があり、後日喀痰および血液培養にて*Staphylococcus aureus* (MSSA) が同定された。薬剤感性は表1に示すとおりであった。経過が急激であったことからブドウ球菌の毒素検査を琉球大学医学部附属病院検査・輸血部に依頼したところ、PVL陽性でエンテロトキシンA, C, EおよびB, Dや表皮剥奪毒素A, toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) は陰性のMSSA (表2) であることが判明した。以上の経過より本症例はPVL産生CA-MSSAによる重症肺炎および敗血症の診断に至った。

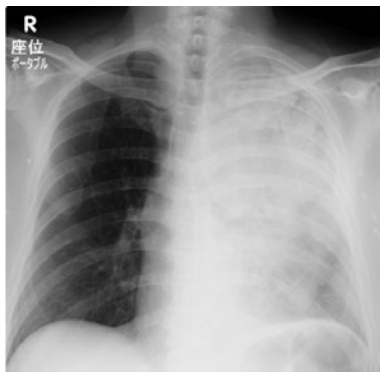


図1 入院時胸部X線画像。左肺野は上下肺野の一部に含気を認めるが、全体に透過性の低下を認める。

考 察

我々は劇症の経過をたどったPVL産生CA-MSSAによる重症肺炎症例を経験した。PVLは黄色ブドウ球菌の産生する外毒素で、白血球崩壊毒素(ロイコシジン)に分類される²⁾³⁾。PVLは白血球に対する特異性がきわめて高い毒素とされ、組織壊死をきたすのは直接作用ではなく、好中球の細胞溶解と好中球より放出される炎症性メディエーターや活性酸素などによると言われている⁴⁾。近年CA-MRSA感染症においてPVL産生菌が注目されるようになったが、多くは皮膚軟部組織感染の原因菌であった²⁾³⁾。沖縄県においては宮城らが、2005年1月から2010年2月までの期間に大学および市中病院で分離された黄色ブドウ球菌750株を用いてPCR法でPVL遺伝子を確認している⁵⁾。その結果2008年3月になり初めてPVL陽性株を確認、2010年2月までに18株の陽性を確認した。すべてMRSAでMSSAはなく、検体のほとんどが皮膚膿などの膿汁であり、PVL陽性MRSAは健常者にも強い病原性を示したと報告している。PVL産生菌による肺炎は2013年にIwanagaらがCA-MRSA肺炎の1例を報告しており、日本においてもPVL産生CA-MRSAが市中肺炎の原因微生物になりうることを指摘している⁶⁾。

Gilletらは16例のPVL陽性とPVL陰性の黄色ブドウ球菌性肺炎症例を比較しPVL陽性の黄色ブドウ球菌性肺炎例は、主に健常小児および若年者に発症しており、急速進行で、気道出血や壊死性肺炎が多く、死亡率も高いと

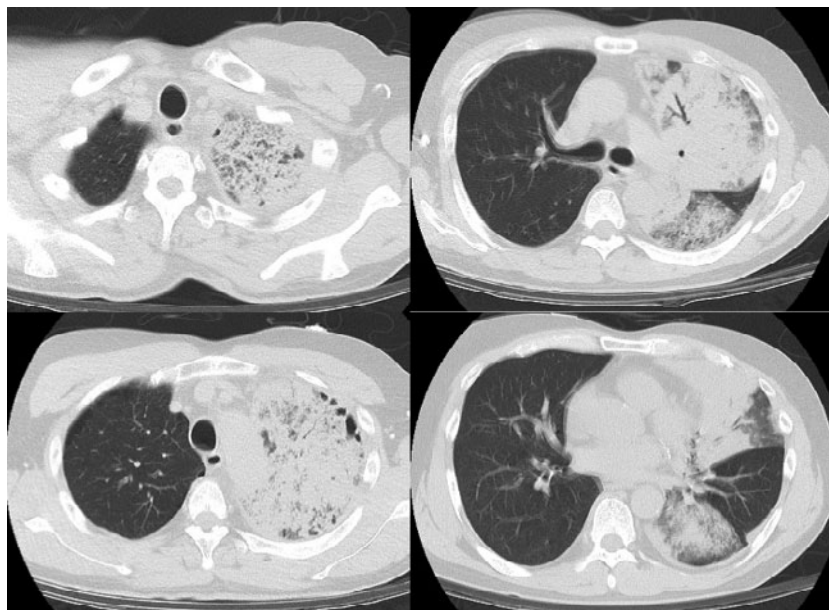


図2 入院時胸部CT画像。左肺野は下葉の一部を除いて全肺野に濃度の高い浸潤陰影を認め、一部エアブロンコグラムを伴っている。両上葉胸膜側に嚢胞性陰影を認める。撮影範囲内の肝臓には萎縮や腫大はなく、肝表面の凹凸不整など肝硬変を示唆する所見を認めず。

表2 Multiplex PCRを用いた外毒素検査

	喀痰培養	血液培養1	血液培養2
エンテロトキシンA, C, E	陰性	陰性	陰性
エンテロトキシンB, D	陰性	陰性	陰性
表皮剥奪毒素A	陰性	陰性	陰性
TSST-1*	陰性	陰性	陰性
PVL毒素	陽性	陽性	施行せず

*TSST-1: toxic shock syndrome toxin-1.

報告している⁷⁾.

VardakasらはPVL産生のMRSAおよびMSSA肺炎の報告例71件をレビューし、MSSA76例とMRSA31例による市中肺炎症例の比較を報告している⁸⁾。両者には病歴、年齢、性別に違いはないが、臨床症状ではMRSA肺炎群で消化器症状が多く、MSSA群で気道出血が多かった。MRSA群とMSSA群の死亡率に差はみられなかったが、MSSA群はMRSA群より入院期間が短く急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) になりやすい傾向にあり、MSSA肺炎症例で進行が非常に速いことが示唆されると述べている。

一方で、SicotらはPVL陽性の黄色ブドウ球菌による市中肺炎症例133例 (MSSA 104例, MRSA 29例) を前向きに検討し、気道出血がMSSA群に多い傾向があったが両群で予後に差はなく、PVL陽性の黄色ブドウ球菌性肺炎においては、メチシリンの感性/耐性は重症化予測因子にならないと結論づけている⁹⁾。

また、KreienbuehlらはPVL産生のMSSAによる市中壊死性肺炎死亡例13例と生存例19例を比較検討し、死亡群は健康成人、インフルエンザ様症状、白血球減少、早期からの敗血症ショック、呼吸不全、多葉性の壊死と血痰を特徴とし、死亡率は41%であったと報告している¹⁰⁾。本症例もインフルエンザ様症状、白血球減少、ショック、多葉性の肺炎像を呈し、報告に合致した所見を認めたと、HCV抗体陽性、HBs抗原陽性例であり、画像上肝硬変の所見はなかったものの健常者とは言えず、検索できていないHIV感染の可能性も否定できず、急速な経過に宿主側の要因が関与していた可能性は否定できない。

重症感染症をきたす黄色ブドウ球菌の外毒素としてはPVL以外にTSST-1やエンテロトキシン、表皮剥奪毒素などがあるが、過去の報告ではPVL陽性のCA-MRSAとTSST-1やエンテロトキシンなどのスーパー抗原毒素パターンに強い関連性は認められておらず、TSST-1はいずれのPVL陽性クローンでも陰性であったとされている³⁾。本症例の喀痰および血液検体において、エンテロトキシンA, C, EおよびB, D、表皮剥奪毒素A、toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1)、PVL毒素検査を施行しており、PVL毒素のみに陽性バンド (433bp) を認め、PVL

陽性と判定された (表2)。

また宮本らは表皮剥奪毒素を産生するようなMRSAおよびMSSAではPVLは陰性であったと報告している¹¹⁾。

BowlesらはPVL産生のMRSAおよびMSSAの治療として、クリンダマイシン (clindamycin: CLDM) に肺移行性が良好で外毒素の産生抑制効果が期待できるリネゾリドや細胞内の殺菌効果のあるリファンピシン (rifampicin: RFP) の併用を推奨している¹²⁾。本症例は喀痰のグラム染色を速やかに施行しており、ブドウ球菌による市中肺炎の診断は来院から2時間程度で確定し、速やかに抗菌薬投与を行ったにもかかわらず救命することができなかった。

敗血症を伴った重症市中肺炎の原因菌としてブドウ球菌が疑われた場合には、PVL産生菌も念頭に置き、速やかに抗MRSA薬を投与し、外毒素産生抑制療法を含め、ICU管理下での集学的治療が必須と考えられた。

謝辞: 本症例において検出菌のPVL遺伝子解析をはじめ多くのご教授をいただきました琉球大学医学部附属病院検査・輸血部の上地幸平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

- Centers for Disease Control and Prevention. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections—Michigan. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981; 30: 185-7.
- Isobe H, et al. Evolution and virulence of Pantone-Valentine leukocidin-positive ST30 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the past 30 years in Japan. Biomed Res 2012; 33: 97-109.
- 山本達男, 他. Pantone-Valentine ロイコシジン陽性の市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の出現—感染症の現状と細菌学的特徴—. 日化療会誌 2004; 52: 635-53.
- 山崎 修. Pantone-Valentine leukocidin (PVL). 岡山医学会誌 2007; 119: 87-9.

- 5) 宮城郁乃, 他. 沖縄県における Panton-Valentine Leukocidin 陽性 *Staphylococcus aureus* の探索型調査. 臨病理 2010 ; 58 : 869-77.
- 6) Iwanaga N, et al. Necrotizing pneumonia due to femoral osteomyelitis caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Intern Med 2013; 52: 1531-6.
- 7) 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.
- 8) Vardakas KZ, et al. Comparison of community-acquired pneumonia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* producing the Panton-Valentine leukocidin. Int J Tuberc Lung Dis 2009; 13: 1476-85.
- 9) Sicot N, et al. Methicillin resistance is not a predictor of severity in community-acquired *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia — results of a prospective observational study. Clin Microbiol Infect 2013; 19: E142-8.
- 10) Kreienbuehl L, et al. Community-acquired necrotizing pneumonia due to methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* secreting Panton-Valentine leukocidin: a review of case reports. Ann Intensive Care 2011; 1: 1-7.
- 11) 宮本仁志, 他. 当院で分離された exfoliative toxin 産生 *Staphylococcus aureus* の repetitive-sequence-based PCR を用いた 相同性解析. 感染症誌 2015 ; 89 : 369-74.
- 12) Bowles D, et al. A retrospective case series of 44 patients with community-acquired *Staphylococcus aureus* pneumonia. N Z Med J 2014; 127: 74-83.

Abstract

A case of severe fulminant pneumonia caused by Panton-Valentine leukocidin (PVL) positive community-acquired methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (CA-MSSA)

Yoko Sato, Ryoko Hayashi, Yusuke Iwabuchi,
Yosuke Shimaoka and Tsuyoshi Matsumoto

Department of Respiratory Medicine, Tomishiro Central Hospital

We report a 55 year old male patient with severe pneumonia caused by Panton-Valentine leukocidin (PVL)-positive community-acquired methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (CA-MSSA). He complained of dyspnea and respiratory distress requiring immediate mechanical ventilation. Chest X-ray demonstrated left lung consolidation. Gram stain of the bloody sputum revealed pneumonia due to *Staphylococcus* spp. He died 8 hours after arrival at ER despite intensive care that included anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) antibiotics. PVL-positive MSSA was identified in both sputum and blood culture.