

●症 例

健常成人に生じた Panton-Valentine leukocidin 産生市中感染型 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* による重症肺炎の1例

三上 智 牧野 靖 速井 俊策 笠原 高翔

要旨：症例は56歳男性。発熱，咳嗽を主訴に来院し，胸部単純X線検査，CTで右上葉に肺炎を認め入院した。入院後数日で急速に呼吸状態悪化と肺の構造破壊を伴う陰影増悪を認め，ICUに転棟し挿管，人工呼吸管理となった。喀痰培養からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：MRSA）が検出され，後に白血球破壊毒素である Panton-Valentine leukocidin (PVL) 遺伝子陽性と判明した。抗MRSA薬投与と集学的治療により生存退院となった。PVL産生市中感染型MRSA肺炎と診断した。わが国においては稀な1例と考えられるため報告する。

キーワード：市中感染型MRSA，Panton-Valentine leukocidin (PVL)，重症肺炎

Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA),
Severe pneumonia

緒 言

近年市中におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：CA-MRSA）感染症が増加している。欧米におけるCA-MRSAは外毒素であるPanton-Valentine leukocidin (PVL)を産生することが多く，PVLの産生が重症化に関与する因子の一つであると報告されている¹⁾が，わが国ではPVL陰性株が多く，欧米とは遺伝子学的に異なるとされてきた²⁾。

今回我々は健常な日本人男性に生じたPVL産生CA-MRSA肺炎を経験した。近年国内においてもPVL産生CA-MRSAの増加を認めており，肺炎を生じることは稀だが，ひとたび発症すると経過は急激で死亡率も高い疾患であるため，貴重な症例と考え報告する。

症 例

患者：56歳，男性。
主訴：発熱，咳嗽。
既往歴：特記事項なし。
家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：29～40本/日（16歳～現在）。

職業：塾講師。

生活歴：海外渡航歴なし。最近の温泉利用なし。

現病歴：生来健康。20XX年1月12日頃から発熱，咳嗽を自覚。1月19日に近医を受診し，胸部単純X線検査で右肺炎を指摘され，同日当科紹介受診となった。

来院時身体所見：意識清明，体温38.1℃，血圧130/82mmHg，脈拍116回/分，呼吸回数22回/分，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）96%（室内気）。心音整，雑音なし。肺音は右呼吸音の減弱を認めた。皮膚に明らかな病変を認めず。その他身体所見上，特記すべき異常は認めなかった。

来院時検査所見：血液検査所見では，白血球数，CRPおよびプロカルシトニンの上昇を認めた。尿中肺炎球菌抗原や尿中レジオネラ抗原は陰性。インフルエンザウイルス抗原検査も陰性であった（表1）。

来院時画像検査所見：胸部単純X線写真では右中肺野縦隔側に浸潤影を認め（図1A-1），胸部CTでは背景肺の気腫性変化とともに，右上葉S³領域の気道周囲を中心とした浸潤影を認めた（図1A-2）。

入院後の臨床経過：来院時呼吸不全は認めなかったが，高熱と強い倦怠感を認めていたため市中肺炎として入院加療とし，アンピシリン/スルバクタム（ampicillin/sulbactam：ABPC/SBT）12g/日による治療を開始した。しかし入院後も状態は改善せず，第3病日に強い呼吸困難，喘鳴をきたし，酸素化も大きく悪化したため（酸素マスク5L/分にてSpO₂90%），ICUに転棟し，挿管，人

連絡先：三上 智

〒436-8555 静岡県掛川市菖蒲ヶ池1-1

中東遠総合医療センター呼吸器内科

(E-mail: boa_sorte3104@yahoo.co.jp)

(Received 16 Jul 2019/Accepted 26 Sep 2019)

表1 検査所見

血算		凝固		
WBC	16,900/μL	PT%	70.8%	
Neut	75%	PT-INR	1.19	
Lymp	18%	APTT	37.2秒	
Mono	6%	感染		
Eos	0%	尿中肺炎球菌抗原	陰性	
Baso	0%	尿中レジオネラ抗原	陰性	
RBC	511×10 ⁴ /μL	インフルエンザウイルス抗原	陰性	
Hb	16.0g/dL	細菌検査		
Ht	47.4%	喀痰培養	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	
Plt	22.6×10 ⁴ /μL	気管支鏡吸引痰培養	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	
血清		血液培養	陰性	
TP	7.3g/dL	薬剤		
Alb	3.8g/dL	感受性	MIC値 (μg/mL)	
AST	21U/L	MEPM	R	0.5
ALT	17U/L	TEIC	S	0.5
LDH	281U/L	VCM	S	0.5
ALP	185U/L	ABPC	R	>8
γ-GTP	20U/L	CEZ	R	2
CPK	63U/L	ABPC/SBT	R	4
BUN	13.2mg/dL	GM	S	0.25
Cre	1.03mg/dL	ABK	S	0.25
Na	136mmol/L	EM	I	
K	4.4mmol/L	CAM	R	>4
Cl	99mmol/L	CLDM	R	>2
Ca	9.2mg/dL	MINO	S	≤0.25
CRP	15.3mg/dL	LZD	S	1
Procalcitonin	0.69ng/mL	LVFX	S	0.5
		ST	S	≤20
		DAP	S	0.5

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. MIC : minimum inhibitory concentration. MEPM : meropenem, TEIC : teicoplanin, VCM : vancomycin, ABPC : ampicillin, CEZ : cefazolin, ABPC/SBT : ampicillin/sulbactam, GM : gentamicin, ABK : arbekacin, EM : erythromycin, CAM : clarithromycin, CLDM : clindamycin, MINO : minocycline, LZD : linezolid, LVFX : levofloxacin, ST : sulfamethoxazole/trimethoprim, DAP : daptomycin. R : resistant, S : sensitive, I : intermediate.

工呼吸管理を行い集学的治療を開始した。胸部単純X線写真では当初の浸潤影の拡大を認めていた(図1B)。ICUに転棟後、重症肺炎として同日よりメロペネム(meropenem : MEPM) 3g/日と起病菌としてレジオネラも考慮しレボフロキサシン(levofloxacin : LVFX) 500mg/日の投与を開始した。また当初起病菌として黄色ブドウ球菌の関与は低いと考えていたが、入院時に提出した喀痰グラム染色において、多数の白血球とともにブドウ球菌を推定しうる陽性球菌とその貪食像が確認されていたことから、MRSAを含めた黄色ブドウ球菌の関与も考慮し、バンコマイシン(vancomycin : VCM) 1.5g/日の投与も開始した。VCMの投与量は治療薬濃度モニタリング(therapeutic drug monitoring : TDM)を参考にしながら増量した。加えてCOPD増悪を考慮して、短期間ステ

ロイド[メチルプレドニゾロン(methylprednisolone) 40mg/日, 5日間]も併用した。後日喀痰および気管支鏡吸引痰培養からMRSAが同定され、その他の菌の検出は認めなかった。血液培養からも菌の検出は認めなかった。その後、呼吸状態や酸素化の改善、白血球数やCRPの低下を認め、第11病日に抜管した。抜管翌日に施行した胸部単純X線検査(図1C-1)、造影CT(図1C-2)では、当初の陰影は右上葉全体に拡大し、空洞影を伴う構造破壊を認めた。第14病日頃から皮疹と腎機能障害を認め、さらに同時期のVCMのTDMではトラフ値47.7μg/mLと高値を認めたためVCMによる有害事象と判断し、一時的に休薬したのちリネゾリド(linezolid : LZD) 1,200mg/日に変更した。LZDに変更後は目立った有害事象は認めず、全身状態は改善傾向となった。陰影に関しても、容

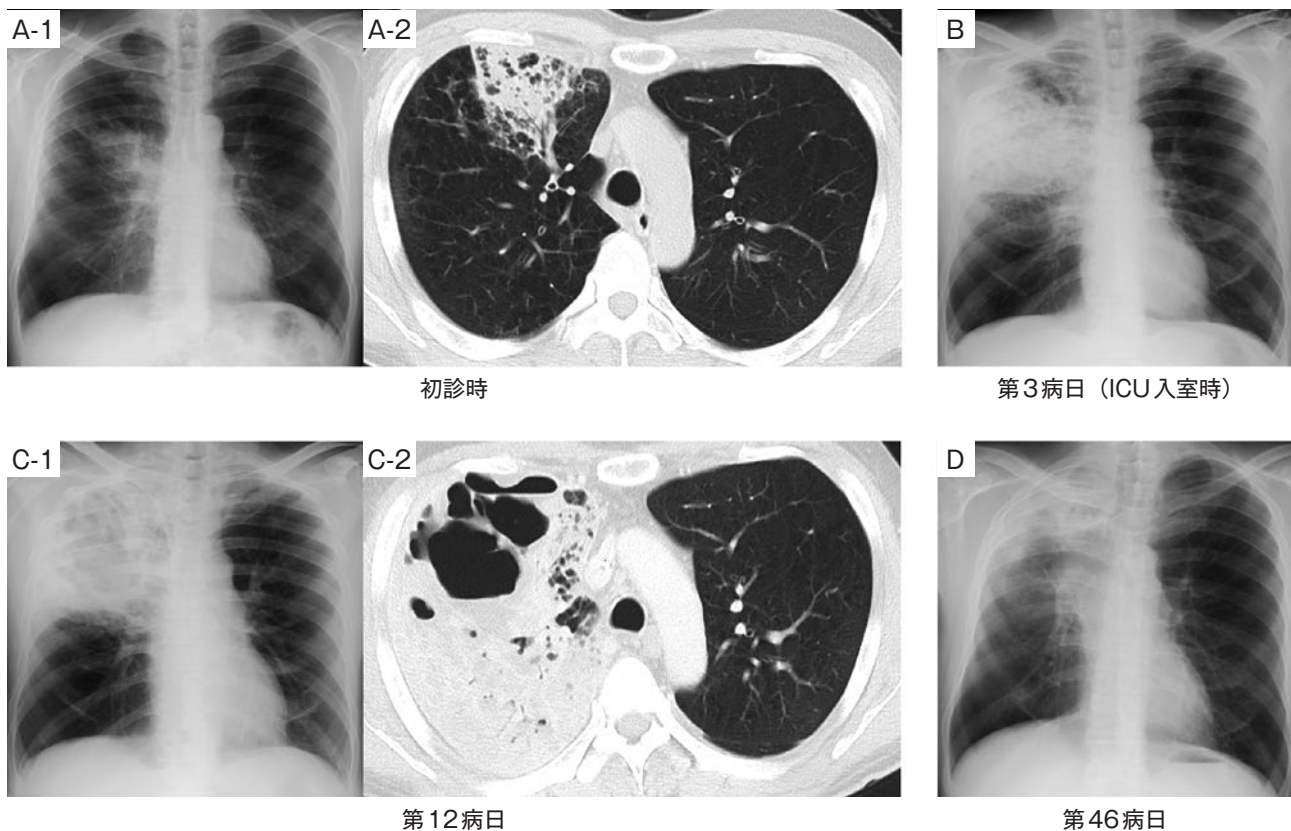


図1 画像所見. (A-1) 初診時胸部単純X線写真. 右中肺野縦隔側に浸潤影を認める. (A-2) 初診時胸部CT. 背景肺の気腫性変化とともに, 右上葉S³領域の気道周囲を中心とした浸潤影を認める. (B) 第3病日 (ICU入室時) 胸部単純X線写真. 右上肺野を中心に当初の浸潤影の拡大を認める. (C-1, 2) 第12病日胸部単純X線写真, 造影CT. 陰影は右上葉全体に拡大し, 空洞影を伴う構造破壊を認める. (D) 第46病日胸部単純X線写真. 容積減少を認めるものの広範な浸潤影は改善を認めた.

積減少を認めるものの改善した (図1D). 空洞影と構造破壊を伴う肺炎であり, 肺化膿症と同等に考えVCMの投与期間と合わせて計6週間の投薬を行い, 第51病日に自宅退院となった.

本患者は過去1年以内に医療機関への受診歴のない健康成人男性であり, Naimiらの示したCA-MRSAの定義³⁾に従い, CA-MRSAによる肺炎と判断した. CA-MRSA肺炎の重症化因子としてブドウ球菌毒素であるPVLの関与の報告があったため, 後日喀痰培養で同定されたMRSAに対して東邦大学医学部微生物・感染症学講座に遺伝子学的検査を依頼したところ, V型メチシリン耐性領域カセット (staphylococcal cassette chromosome *mec*: SCC*mec*) を持つPVL産生株であることが判明し, PVL産生MRSAによる肺炎と診断した.

考 察

PVL産生CA-MRSAによる肺炎はわが国では報告が少なく稀と考えられるが, 今回我々は健康成人に生じたPVL産生CA-MRSAによる重症肺炎を経験した. CA-

MRSAの特徴として, 多くの場合健康な小児や若年者に好発し, 皮膚軟部組織感染症を生じるが, 稀に致死的な骨髓炎, 敗血症, 壊死性肺炎などを惹起することがある.

欧米におけるCA-MRSAの特徴としては, 白血球破壊毒素であるPVL産生株が多いとされており, PVL産生株は蜂巣炎, 皮下膿瘍や壊死性肺炎などで検出され, 壊死を伴う皮膚深在性感染症や肺炎の病因となっていることが示唆されている⁴⁾. Gilletらの報告¹⁾では, PVL遺伝子陽性例での市中肺炎の致死率は75%に達するとされ, 重篤な肺炎となりやすい. 組織の壊死はPVLによる好中球の細胞溶解とそれに伴い放出される炎症性メディエーターなどにより生じる機序が推定されている⁴⁾.

一方, 国内においてPVL産生株は非常に少ないとされているが, 近年米国において多く検出されるPVL産生株であるUSA300株の国内での分離報告が増えている. Takadamaらは, 2011年から2015年にかけて国内9施設の病院で検出されたMRSAを分析し, PVL産生株の割合は2011年には0.6%であったが2015年には3.1%と上昇しており, PVL産生株のうち65.6%がUSA300株であった

と報告している⁵⁾。またNakaminamiらは国内の大学病院で検出されたPVL陽性のCA-MRSAについて解析し、USA300株以外にも多様なPVL産生CA-MRSAが市中に存在している可能性を指摘している⁶⁾。遺伝子型であるSCC*mec*解析では本症例はV型であり、従来CA-MRSAはSCC*mec* IV型が多いとされているが、Funakiらは院内で確認されたPVL産生CA-MRSAのSCC*mec*型にも多様性がみられると報告しており⁷⁾、さまざまな経路で感染が拡大している可能性が示唆される。このように、国内においてもPVL産生CA-MRSAは増加しており、院内アウトブレイクも危惧されている。しかし皮膚軟部組織感染症においては認知が進んでいるが、肺炎に関しては報告が少ないこともあり認知が進んでいるとはいえない。

CA-MRSAによる肺炎は1997年に米国で小児の死亡例が報告されて以降世界各地で認められており、その重篤度や致死率の高さから大きな懸念となっている。わが国においては富田らが2008年に初めて死亡例を報告しており⁸⁾、以降死亡例も含め数例のCA-MRSA肺炎の報告を認める。市中肺炎における起因菌として黄色ブドウ球菌の占める割合は4.2%、黄色ブドウ球菌のなかでMRSAは28.4%とされており⁹⁾、頻度としては比較的稀と考えられるが、報告例では多くが肺組織の構造破壊を伴う重篤な肺炎である。また検索しうる過去の国内報告例において、PVL産生CA-MRSAによる肺炎は伊藤らの報告¹⁰⁾をはじめとして4例を認め、うち3例は小児¹⁰⁾ および外国籍^{11) 12)}の患者であり、健常な日本人の成人で認めたものは1例のみ¹³⁾であった。疫学的な調査に基づくものではないが、現時点ではわが国におけるPVL産生CA-MRSAによる肺炎は非常に稀と考えられる。しかし、国内においてもPVL産生株の検出は増加していることから、今後PVL産生CA-MRSAによる肺炎も増加する可能性がある。

本症例ではVCMを約14日間投与し、腎機能障害などの有害事象を認めたためLZDに変更し、計約6週間の治療を行い改善を認めた。過去の報告ではわが国におけるCA-MRSAはβ-ラクタム系以外の薬剤耐性は少ないとされ²⁾、本症例においてもβ-ラクタム系に対しては耐性を示したものの、VCMやLZDといった抗MRSA薬やLVFXなどに対しては感受性を示した(表1)。毒素産生を抑制するといわれるクリンダマイシン(cлиндamycin: CLDM)には耐性を示しており、注意が必要である。従来の抗MRSA薬に対しては過去の報告と同様感受性を示しており有効性が期待できるため、CA-MRSA肺炎の診断に際してのグラム染色と、それによりMRSAを含めた黄色ブドウ球菌の関与を疑った際の早期の抗MRSA薬による治療開始が重要であると考えられる。また本症例ではCOPD増悪の病態も考慮し、methylprednisolone 40mg/日を5日間投与したが、重症市中肺炎におけるステロイドの有

用性も示されており⁹⁾、重症かつ高度な炎症を惹起するCA-MRSA肺炎では使用を検討してもよいかもしれない。

本症例の臨床経過における特徴として、非常に急激な呼吸状態や画像所見の悪化が挙げられる。Defresらの示したCA-MRSA肺炎を疑う所見として、インフルエンザ様の前駆症状、重篤な呼吸器症状と急激な進行、39℃以上の高熱、咯血、空洞形成を伴う多葉の浸潤影などが挙げられており¹⁴⁾、本症例における高熱と強い倦怠感および入院後の急激な呼吸状態、空洞影を伴う画像所見の悪化は後方視的に考えると合致する。またインフルエンザウイルス感染症にCA-MRSA肺炎が合併しやすいとされており¹⁵⁾、本症例ではインフルエンザウイルス抗原検査は陰性であったが、1月の発症であり、やはり流行期に生じた空洞形成を伴うような重症肺炎ではMRSAの関与を疑う必要があった。しかし健常成人に発症した市中肺炎において、起因菌としてMRSAを想定することはいまだ一般的ではないと考えられる。わが国においてもPVL産生CA-MRSAは増加しており、その疫学的な動向に注意するとともに、急激な経過を呈することが多い同菌による重症肺炎症例を集積し、認識を共有していく必要があると考える。

謝辞：本症例におけるPVL遺伝子解析、SCC*mec*解析などを行っていただいた東邦大学医学部微生物・感染症学講座山口哲央先生に感謝いたします。

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

引用文献

- 1) Gillet Y, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantone-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359: 753-9.
- 2) Takizawa Y, et al. A Pantone-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.
- 3) Naimi TS, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290: 2976-84.
- 4) Boyle-Vavra S, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Pantone-Valentine leukocidin. *Lab Invest* 2007; 87: 3-9.
- 5) Takadama S, et al. Dissemination of Pantone-Valentine

- leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone in multiple hospitals in Tokyo, Japan. Clin Microbiol Infect 2018; 24: 1211.e1-7.
- 6) Nakaminami H, et al. Genetic diversity of *pvl*-positive community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated at a university hospital in Japan. J Infect Chemother 2017; 23: 856-8.
 - 7) Funaki T, et al. SCC*mec* typing of PVL-positive community-acquired *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) at a Japanese hospital. Heliyon 2019; 5: e01415.
 - 8) 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.
 - 9) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン2017作成委員会. 成人肺炎診療ガイドライン2017. 2017 ; 9-10, 90-4.
 - 10) 伊藤尚志, 他. PVL陽性CA-MRSA (小児重症肺炎) 日本での第1例. 感染制御 2009 ; 5 : 163-6.
 - 11) Kashiwada T, et al. Staphylococcal enterotoxin B toxic shock syndrome induced by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). Intern Med 2012; 51: 3085-8.
 - 12) Iwanaga N, et al. Necrotizing pneumonia due to femoral osteomyelitis caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Intern Med 2013; 52: 1531-6.
 - 13) Takigawa Y, et al. Rapidly progressive multiple cavity formation in necrotizing pneumonia caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* positive for the Pantone-Valentine leukocidin gene. Intern Med 2019; 58: 685-91.
 - 14) Defres S, et al. MRSA as a cause of lung infection including airway infection, community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia. Eur Respir J 2009; 34: 1470-6.
 - 15) Kallen AJ, et al. *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia during the 2006 to 2007 influenza season. Ann Emerg Med 2009; 53: 358-65.

Abstract

A case of severe pneumonia caused by Pantone-Valentine leukocidin-producing community-acquired MRSA in a healthy adult

Satoshi Mikami, Yasushi Makino, Syunsaku Hayai and Takaaki Kasahara
Department of Respiratory Medicine, Chutoen General Medical Center

A 56-year-old man presented to our hospital with complaints of a high fever and cough. Chest X-ray and computed tomography showed right upper lobe pneumonia, and the patient was admitted. Several days after admission, the patient's respiratory function deteriorated rapidly, with expansion of pulmonary consolidation and destruction of pulmonary structures. The patient was transferred to the intensive care unit for intubation and mechanical ventilation. A sputum culture on admission identified methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), which was positive for the gene encoding Pantone-Valentine leukocidin (PVL), a leukocytoclastic toxin. The patient survived and was discharged following administration of anti-MRSA agents and intensive care. He was diagnosed with PVL-producing community-acquired MRSA (CA-MRSA) pneumonia, which is considered rare in Japan.