

●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2例

富田 雄介¹⁾ 河野 修¹⁾ 一安 秀範¹⁾³⁾ 福島 敬和²⁾
 福田浩一郎²⁾ 杉本 峯晴¹⁾ 興梠 博次³⁾

要旨：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を2例経験した。症例1は89歳男性で、症例2は15歳の男性であった。胸部X線写真、胸部CTで多発性の空洞を伴う浸潤影を認め、入院時喀痰培養検査からMethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)が検出された。これらの症例はいずれも従来から指摘されてきたMRSA感染症のリスク因子を認めず、Centers for Disease Control and Prevention (CDC)が示す市中感染型MRSA (community-acquired MRSA; 以下CA-MRSA)感染症の定義を満たしており、CA-MRSAによる壊死性肺炎と診断した。症例1は、抗MRSA薬を含む抗菌薬による治療にもかかわらず死亡した。本症例では、欧米諸国におけるCA-MRSAと異なりPanton-Valentine leukocidin (PVL)遺伝子は検出されず、本邦におけるCA-MRSA感染症は、PVL以外の何らかの病原因子が壊死性肺炎の重症化に関与している可能性が示唆される。我々の検索し得た限り、今回の症例は、CA-MRSAによる壊死性肺炎として本邦において最初の報告である。

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, Panton-Valentine leukocidin

緒 言

黄色ブドウ球菌は皮膚・軟部組織感染症の代表的原因菌で、1960年代からは院内感染症としてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; 以下HA-MRSA)が注目されてきた¹⁾。その後、1981年に米国において市中感染を起こすMRSA (Community-acquired MRSA; 以下CA-MRSA)が報告された²⁾。更に1997年から1999年にかけて同じく米国で、基礎疾患のない小児においてCA-MRSAによる肺炎・敗血症での4例の死亡が報告³⁾されて以降、世界各国でCA-MRSAが分離・報告されるようになった⁴⁾⁵⁾。欧米諸国でのCA-MRSAは、従来のHA-MRSAとは遺伝的に由来の異なるMRSAで、Panton-Valentine leukocidin (PVL)とよばれる白血球破壊毒素を産生するとされている⁴⁾。これに対し、わが国でのCA-MRSAはPVL陰性株が圧倒的に多く遺伝学的に異なる⁶⁾。また、CA-MRSAは、家庭や学校、職場など通常医療現場と接点のない市中で分離され、従来か

ら指摘されてきたMRSA感染リスク因子が存在しない患者から分離される⁷⁾⁸⁾という特徴があり、抗菌薬感受性パターンもHA-MRSAとは異なることが知られている²⁾⁴⁾。さらに米国、フランス、オーストラリアでは深刻な壊死性肺炎による死亡例が報告されている³⁾⁵⁾⁹⁾。本邦では我々の知る限り、現在までに市中感染型MRSAによる壊死性肺炎、およびその他の重症感染症による死亡例の報告はない。今回我々は、急速な空洞性病変の増大を伴った市中感染型MRSAの2症例を経験した。2例ともPVL遺伝子は陰性であり、貴重な症例と考えられたため報告する。

症 例

症例1：89歳、男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：85歳時に胃癌・幽門側胃切除 (リンパ節転移なく完全切除、根治度A.)。その後の定期外来通院では癌の再発は指摘されていない。87歳時にイレウス・肺炎、その肺炎はampicillin sodium/sulbactam sodiumにて速やかに改善している。

喫煙歴：1日数本×30年、飲酒歴：なし。

現病歴：2007年2月27日より食欲不振認めた。3月14日に呼吸困難があり精査加療目的で入院となった。

入院時現症：体温34.6℃。室内気下の酸素飽和度 (以

〒861-1196 熊本県合志市須屋 2659

¹⁾独立行政法人国立病院機構熊本再春荘病院呼吸器科

²⁾熊本市立熊本市市民病院呼吸器科

³⁾熊本大学大学院医学薬学研究部呼吸器病態学分野

(受付日平成19年9月12日)

Table 1 Laboratory findings on admission in case 1

Hematology		Biochemistry		Sputum culture	
WBC	9,300/ μ l	TP	6.4 g/dl	MRSA	3 +
Neut	84.0%	Alb	3.1 g/dl	<i>Enterobacter aerogenes</i>	3 +
Lym	12.5%	Na	141 mEq/l	PVL genes in MRSA (PCR)	Negative
Mo	2.0%	K	6.4 mEq/l	Antimicrobial susceptibility of MRSA	
Baso	0%	Cl	102 mEq/l	PC-G	R
Eos	0%	BUN	112 mg/dl	ABPC/SBT	R
RBC	423×10^4 / μ l	Cr	2.63 mg/dl	MPIPC	R
Hb	13.8 g/dl	T-Bil	0.7 mg/dl	CEZ	R
Hct	41.0%	AST	33 IU/l	IPM	R
Plt	14.1×10^4 / μ l	ALT	17 IU/l	FOM	S
Coagulation		LDH	203 IU/l	GM	S
PT%	66%	ALP	191 IU/l	ABK	S
PT-INR	1.25	Glu	150 mg/dl	LVFX	R
APTT%	107%	Arterial blood gas analysis		ST	S
FDP	6.0 μ g/ml	(Room air)		KM	R
D-dimer	3.3 μ g/ml	pH	7.412	MINO	S
Serology		PaCO ₂	32.0 Torr	EM	R
CRP	11.52 mg/dl	PaO ₂	71.0 Torr	CLDM	R
IgG	1404 mg/dl	HCO ₃ ⁻	20.0 mmol/L	TEIC	S
IgA	521 mg/dl	BE	- 3.3 mmol/L	VCM	S
IgM	102 mg/dl				

R = resistant; S = sensitive

下 SpO₂) は 95%, 意識状態は JCS II-10, 呼吸数 22 回/分, 血圧 100/60mmHg, 脈拍数 86/分, 整. 項部硬直なし, 貧血・黄疸なし, 表在リンパ節触知せず, 心雑音なし, 呼吸音異常なし. 腹部平坦で圧痛なし. 下肢浮腫なし. 神経学的所見異常なし.

入院時検査所見 (Table 1): 白血球数は 9,300/ μ l で, 好中球が 84% と増加し, CRP も 11.52mg/dl と上昇を認めた. また, BUN 112mg/dl, Cr 2.63mg/dl, K 6.4mEq/L と腎機能障害, 高カリウム血症を伴っていた. 入院時の喀痰検査では, Miller-Jones の分類: P3 であり, グラム染色にてグラム陽性球菌, およびグラム陰性桿菌を認めたが, いずれも食象像は認めず. 培養にて MRSA 3+ ($\geq 10^5 \sim 10^7$ CFU/ml), *Enterobacter aerogenes* (*E. aerogenes*) 3+ が検出された. PT 66%, INR 1.25, FDP 6 μ g/ml, FDP-DD 3.3 μ g/ml と凝固能異常を認め, 室内気下で PaO₂ 71Torr と軽度の低酸素血症を認めた. 血液培養検査は陰性であった.

入院時胸部 X 線写真および CT 所見 (Fig. 1): 入院時胸部 X 線写真では, 右肋骨横隔膜角の鈍化を認めた. 胸部 CT では右上・中・下葉に小葉中心性粒状影を認め, 少量の右胸水貯留を認めた.

入院後経過: 胸部 X 線写真および CT 所見より細気管支炎が示唆され, さらに気道感染に高度脱水を合併したものと考え, 直ちに panipenem/betamipron (PAPM/BP) 0.25g \times 2 回/日の投与を開始した. 第 2 病日に施行

した胃内視鏡では胃癌再発の所見は認めなかった. 第 4 病日には血痰出現, 第 6 病日には血小板の急激な低下と凝固能異常をきたし播種性血管内凝固症候群 (DIC) の合併が認められた (Fig. 2). 一方, CRP は低下傾向にあり腎機能は改善傾向にあったため, 第 6 病日より PAPM/BP 0.5g \times 2 回/日へ増量, 合わせて血小板輸血, gabexate mesilate 1,500mg/日による DIC の治療を行った. しかし, 第 7 病日には胸部 X 線写真にて浸潤影の広がり多発性空洞形成を認めた (Fig. 1). この為, MRSA による壊死性肺炎を疑い teicoplanin (TEIC: 投与初日 400mg \times 2 回/日, 投与 2 日目 400mg \times 1 回/日, 以後 400mg \times 1 回/日隔日投与.) の併用を開始した. しかし, 第 9 病日には CRP が上昇に転じ, PAPM/BP 無効と考えられたため中止し, clindamycin (CLDM) 0.6 g \times 2 回/日, pazufloxacin mesilate (PZFX) 0.5g \times 2 回/日を開始. 抗 MRSA 薬も含む抗菌薬 3 剤 (Fig. 2) にて治療を行った. しかし, 第 10 病日に施行した胸部 CT では右上・中葉に多発性の空洞病変を新たに認め, 両側胸水も観察され, 上記治療にもかかわらず多臓器不全が進行し第 15 病日に死亡した.

症例 2: 15 歳, 男性.

主訴: 血痰, 発熱, 呼吸困難.

既往歴: 右鎖骨骨折 (2 歳), 側腹部・前額部に Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) による皮下膿瘍 (7 歳時), 左梨状筋周囲炎 (11 歳).

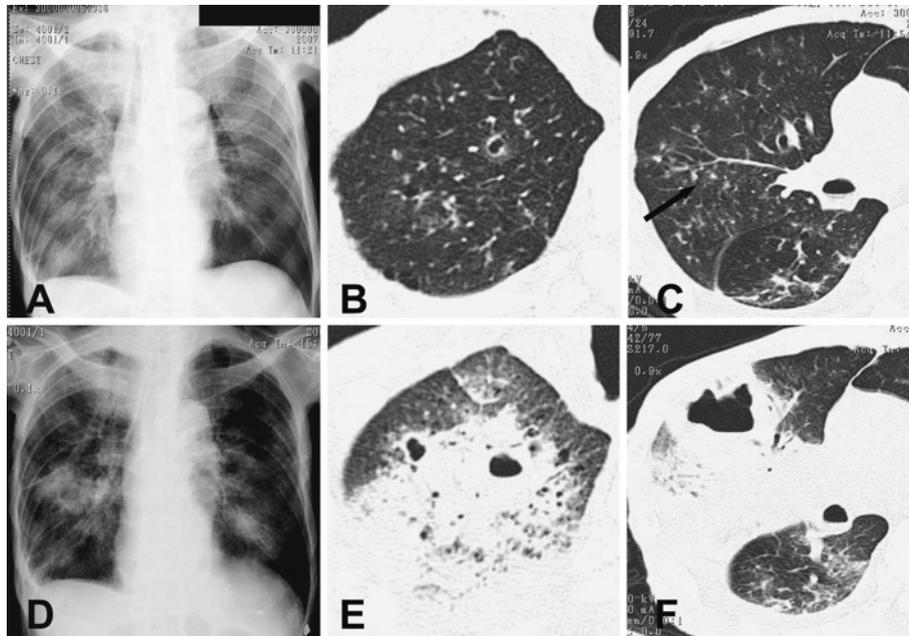


Fig. 1 A: Chest X-ray of Case 1 on admission showed dullness of right costophrenic angle, and no remarkable findings in the lungs. B, C: Chest CT of Case 1 on admission showed centrilobular nodules in the right lung (arrow). D: Chest X-ray on hospital day 7 showed infiltration and cavitary lesion on the right middle lung. E, F: Chest CT on hospital day 10 showed the multiple cavitary lesions within the consolidation.

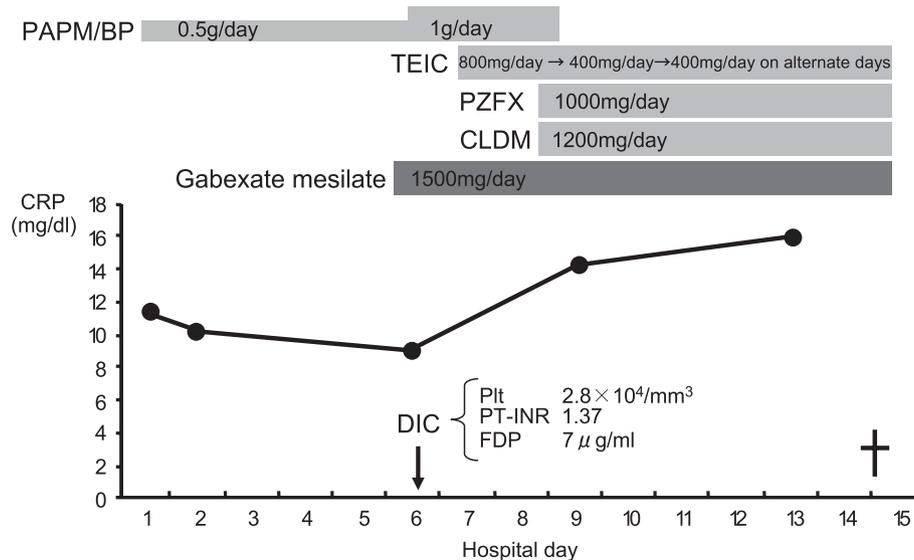


Fig. 2 Clinical course of case 1.

喫煙歴：なし，飲酒歴：なし。

現病歴：2007年3月14日にB型インフルエンザウイルス感染症に罹患したが，1週間程で解熱した。しかし，全身倦怠感が持続し4月初旬から右側胸部痛を認めた。4月18日，38℃の発熱，血痰，呼吸困難が出現し，翌日には呼吸困難が悪化したため当院外来受診。胸部X線写真にて右中肺野に多発性の空洞を伴う浸潤影を認め緊急入院となった。

入院時現症：身長170cm，体重50kg，体温38.5℃，意識清明，呼吸数40回/分と頻呼吸を認めた。血圧94/62mmHg，脈拍数131/分，整。項部硬直なし，貧血・黄疸なし，表在リンパ節触知せず，心雑音なし，右側胸部から背部にかけて呼吸音減弱を認めた。腹部は平坦で圧痛なし。下肢浮腫なし。四肢末梢に冷感，チアノーゼを認めた。神経学的所見に異常なし。

入院時検査所見 (Table 2)：白血球 15,000/ μ l と増加，

Table 2 Laboratory findings on admission in case 2

Hematology		Biochemistry		Sputum culture	
WBC	15,000/ μ l	TP	8.0 g/dl	MRSA	10^5 CFU/ml
Neut	59.5%	Alb	4.2 g/dl	Staphylococcal	
Lym	23.5%	Na	139 mEq/l	enterotoxin C	Positive
Mo	4.0%	K	4.4 mEq/l	PVL genesin MRSA (PCR)	Negative
Baso	0.5%	Cl	99 mEq/l	Antimicrobial susceptibility of MRSA	
Eos	12.0%	BUN	6.9 mg/dl	ABPC	R
RBC	440×10^4 / μ l	Cr	0.66 mg/dl	MIPIC	R
Hb	13.0 g/dl	T-Bil	0.8 mg/dl	CEZ	R
Hct	38.8%	AST	23 IU/l	IPM	R
Plt	31.2×10^4 / μ l	ALT	10 IU/l	GM	R
Coagulation		LDH	332 IU/l	ABK	I
PT%	84.9%	CPK	144 IU/l	LVFX	S
PT-INR	1.05	Glu	127 mg/dl	ST	S
APTT%	91.2%	Arterial blood gas analysis		MINO	S
FDP	2.6 μ g/ml	(Room air)		EM	S
Serology		pH	7.437	CLDM	S
CRP	5.18 mg/dl	PaCO ₂	39.0 Torr	RFP	S
IgG	1,574 mg/dl	PaO ₂	71.0 Torr	CP	S
IgA	111 mg/dl	HCO ₃ ⁻	26.0 mmol/L	TEIC	S
IgM	111 mg/dl	BE	2.5 mmol/L	VCM	S
IgE	36,200 IU/ml				

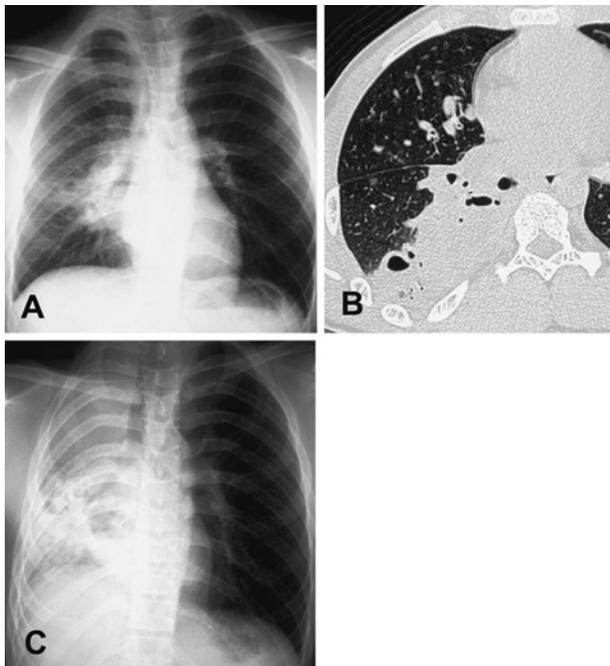


Fig. 3 A, B: Chest X-ray and CT on admission showed consolidation with multiple cavitory lesions in the right lower lobe. C: Chest X-ray 42 hours after admission showed spreading of the infiltration and rapid progression of the cavitory lesions in the right lung.

類：P3であり，グラム陽性球菌の好中球貪食像も認め，培養にてMRSA 10^5 CFU/mlが検出された．室内気下でPaO₂ 71Torrと低酸素血症を認めた．血液培養検査は陰性であった．

入院時胸部X線写真およびCT所見 (Fig. 3)：右中肺野に多発性の空洞を伴う浸潤影を認めた．胸部CTでは，右S⁶とS¹⁰を中心に多発性の空洞を伴う浸潤影と少量の胸水を認めた．

入院後経過 (Fig. 4)：入院時の胸部X線写真にて多発性の空洞を伴う肺炎像を認めており，入院時の血痰より *Staphylococcus aureus* が検出されていることから，*Staphylococcus aureus* による壊死性肺炎と診断しPAPM/BP 0.5g×3回/日の投与を開始した．また，7歳時の皮下膿瘍，11歳時の左梨状筋周囲炎の既往より基礎に原発性免疫不全が存在する可能性も疑われたため，ポリエチレングリコール処理ヒト免疫グロブリン 5g/日を3日間併用した．しかし，治療開始後も室内気下でPaO₂ 64Torrと酸素化能の悪化を認めたため，真菌感染による肺膿瘍も考慮し，第2病日からは micafungin sodium (MCFG) 150mg/日を併用した．上記治療にも関わらず，胸部X線写真で右肺は，全肺野でX線透過性低下し，入院時に認めた多発性の空洞病変は急速に拡大傾向を示した．第5病日に，入院時血痰から検出された *Staphylococcus aureus* がMRSAと判明した．血清クレアチニンが1.44mg/dlと上昇し，腎機能障害が出現していたことからTEIC (投与初日 400mg×2回/日，投与2

分画では好酸球が12%と増加し，CRPが5.81mg/dlと上昇していた．入院時の喀痰検査ではMiller-Jonesの分

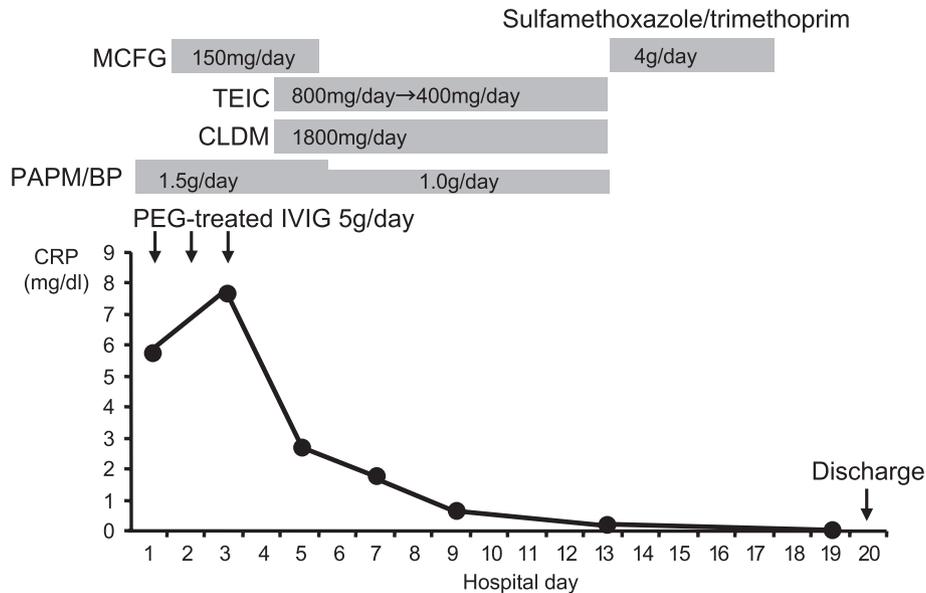


Fig. 4 Clinical course of case 2

PEG-treated IVIG: polyethylene-glycol treated intravenous immunoglobulin

日目以降 400mg×1 回/日) の併用を開始した。また、毒素産生抑制効果¹⁰⁾も期待し、CLDM 0.6g×3 回/日の併用も行った。その後、呼吸不全、胸部 X 線写真の改善も認め、第 20 病日に退院となった。胸部 CT 上は、右下葉に多発性の薄壁空洞性病変の残存を認めた。MCFG の投与は、カンジダ抗原、アスペルギルス抗原が陰性で、β-D グルカンも陰性であったことから第 5 病日までで中止とした。また、基礎疾患については、皮下膿瘍や左梨状筋周囲炎の既往歴があったが、細胞性免疫能・液性免疫能・補体機能・好中球貪食能・好中球殺菌能は正常であったこと、血清 IgE 値・好酸球の上昇を認めたこと、黄色ブドウ球菌特異 IgE 抗体陽性であったこと、さらに遺伝子解析の結果、高 IgE 症候群の責任遺伝子とされる signal transducer and activator of transcription 3 gene (STAT3) の変異¹¹⁾が同定されたことから原発性免疫不全症候群の一つであり比較的長期予後が良好とされている高 IgE 症候群と診断した。

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 2007 年 3 月から 4 月の約 2 カ月間という短期間に 2 例経験した。本邦では、高齢者の市中肺炎において MRSA の検出頻度の増加を認めているとの報告¹²⁾や、劇症型の MSSA 肺炎の報告¹³⁾はあるが、我々の知る限り、今回報告する CA-MRSA による壊死性肺炎発症例、壊死性肺炎による死亡例は本邦で最初の報告である。

CA-MRSA は、従来から指摘されてきた MRSA 感染

のリスク⁴⁾¹⁴⁾(入院、手術、長期療養施設への入所、透析、カテーテルなどの留置)をもたない患者に発症する MRSA 感染症である。CDC¹⁵⁾および、Naimi ら¹⁴⁾による CA-MRSA の定義は、①外来または入院 48 時間以内に感染兆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カテーテル等の医療器具の留置を行っていないことである。

症例 1, 2 において MRSA は喀痰でのみ検出されているが、検体は Miller-Jones の分類でいずれも P3 であった。症例 1 においては複数回の喀痰検査にて MRSA 3+ ($\geq 10^5 \sim 10^7$ CFU/ml) が検出されていること、症例 2 においては MRSA 10^6 CFU/ml のみ検出され貪食像も認めていたことから起炎菌と判定した。また、症例 1 にて MRSA と同時に検出された *E. aerogenes* は、最小発育阻止濃度 (MIC) が imipenem (IPM) ≤ 1 , levofloxacin (LVFX) ≤ 0.25 であり、使用した PAPM/BP, PZFX 投与で十分効果があると考えられた。しかし PAPM/BP 投与するも効果なく、約 1 週間という短期間で肺の組織破壊が生じ、多発性空洞病変を形成した。急速な経過をたどったことより CA-MRSA 壊死性肺炎が疑われた。また市中肺炎として発症し、壊死性肺炎を呈した症例が *E. aerogenes* においては過去に報告がなく、*E. aerogenes* による壊死性肺炎の可能性は低いと考えられた。一方 CA-MRSA 壊死性肺炎は近年、世界各国で報告があいついでいる強毒性の *Staphylococcus aureus* 感染であり、国内でも皮膚・軟部組織感染症の起炎菌として CA-MRSA

の報告が増加している。臨床経過、画像所見が海外の CA-MRSA 壊死性肺炎に関する文献¹⁶⁾と一致することからも MRSA による感染であると判断した。しかし、症例 1 はグラム染色にて細菌の貪食像を認めなかったため、*E. aerogenes* との混合感染であった可能性も否定できない。また症例 1 は、89 歳と高齢であったが、CDC によると従来から指摘されてきた MRSA 感染リスクとは、1) 入院、2) 手術、3) 長期療養施設への入所、4) 透析、5) カテーテルなどの留置の 5 項目が上げられ、これを受け前述①～④のように CA-MRSA が定義されている。この定義からは、年齢は従来から指摘されている MRSA 感染リスクに該当しないと判断した。さらに、85 歳時の胃癌、87 歳時の肺炎の既往に関し、今回の壊死性肺炎の発症が過去の入院歴から 1 年以上経過していること、および過去に MRSA が検出されていないことから、CDC の指す CA-MRSA の定義を満たしたため症例 1 を CA-MRSA 壊死性肺炎と診断した。症例 2 は基礎に今回発見された高 IgE 症候群を認めた。しかし、本症は比較的長期予後の良い原発性免疫不全症とされており、しかも定期治療・通院の既往はなく、頻回の入院歴(7 歳・11 歳の過去 2 回のみ)もなかった。また、肺炎の既往もなく通常の学校生活を送っていた。今回の CA-MRSA 壊死性肺炎から退院後 7 カ月経過している現在、呼吸器感染症の再燃は認めていない。以上より、本症例はいずれも CDC の指す CA-MRSA の定義を満たしており CA-MRSA 感染症と診断した。

CA-MRSA は、1981 年に米国にて報告され、従来の院内感染型 MRSA とは区別して研究されるようになった¹⁷⁾。更に 1997 年から 1999 年にかけて、基礎疾患のない 4 人の小児に CA-MRSA による肺炎・敗血症死亡例が報告³⁾され、以後 CA-MRSA は重症の感染症を引き起こしうる細菌感染症として、世界各国で分離・報告⁴⁾⁵⁾されるようになった。海外で検出される CA-MRSA は、従来の HA-MRSA とは遺伝的に由来の異なる MRSA で、PVL を産生し、大陸特異性、地域特異性が顕著であり、それぞれの大陸で独自の異なった流行クローンが出現している⁶⁾。このタイプの CA-MRSA では、MRSA の産生する PVL が病原性の強さと関連し、基礎疾患のない若年者にも CA-MRSA 壊死性肺炎、敗血症を起こし致死的となる³⁾¹⁶⁾と考えられている。Gillet らの報告によると、*Staphylococcus aureus* による市中肺炎の予後は、PVL 陽性例では致死率は 75% であり、陰性例では 47% であった。また、48 時間後の生存率は PVL 陽性例では 62.5% であり陰性例では 94% であったとされ、病原性や病態の進行の速さとの関連が示唆されている¹⁸⁾。これに対し、わが国での CA-MRSA は欧米の流行型と異なり PVL 陰性株が圧倒的に多く、遺伝学的に多様である

とされる⁶⁾。山本らの報告では、新潟での伝染性膿痂疹患者 84 症例のうち 16 例(19%)が CA-MRSA であったが、このうち 2 例においてのみ PVL 陽性菌株が検出されている⁶⁾。我々の 2 例では PVL 遺伝子は陰性であったが、組織破壊性(空洞形成)が強く進行の早さが目立った。本邦における CA-MRSA 感染症は、PVL 以外の病原因子が壊死性肺炎の発症に関与している可能性も考えられ、PVL 遺伝子が陰性でも重症肺炎をきたし得る可能性を示している。

症例 1 では薬剤感受性試験結果をもとに TEIC を選択したが、十分量使用したにもかかわらず死亡した。Scott らの報告では、CA-MRSA 壊死性肺炎患者から検出された 4 例の検体はすべて VCM に感受性を示したが、そのうち 3 例で VCM が奏功せず、linezolid (LZD) へ変更後に改善している。抗 MRSA 薬に感受性があるにも関わらず治療抵抗性であることの原因として、CA-MRSA の病原因子の発現を VCM、TEIC では抑制できない可能性が推測されている¹⁶⁾。症例 1 でも TEIC ではその病原因子の発現を抑制できなかったため効果を認めず死亡した可能性が推測される。今後の症例集積による病原因子の解明、CA-MRSA に対する対策法の構築が必要と考えられる。また、症例 1 の死亡した原因として高齢であったことも要因の一つと考えられる。症例 2 においてはスーパー抗原活性を示す腸管毒素(Staphylococcal enterotoxin C; SEC) が検出された (Table 2)。スーパー抗原性毒素は MHC class II 分子が提示しているペプチドの種類にかかわらず MHC class II 分子に結合し、T 細胞を活性化する¹⁹⁾。従って本症例においても T 細胞の活性化により TNF- β 、IL-2、IFN- γ などのリンフォカインが産生され、急速な病態の進行に関与した可能性は否定できない。いまだ国内における病原性の高い CA-MRSA の報告はないものの、このような CA-MRSA 感染が徐々に拡大している可能性があり、今後は本邦での PVL 陰性の市中感染型 MRSA に関し、重症例の疫学的調査や PVL 遺伝子以外の病原因子の解明が必要と思われる。

CA-MRSA 感染リスク因子としては、①大学、学校、託児所、②陸軍、海軍、③レスリングなどの競技チーム、④刑務所、⑤男性同性愛者、⑥地域住民、⑦感染者のいる家庭などが上げられるが³⁾⁷⁾⁸⁾、一方でこのような危険因子のない患者にも壊死性肺炎が生じたとの報告²⁰⁾や、病院との接触がある患者において高頻度に CA-MRSA を認めたとの報告²¹⁾もある。症例 1 においては今回の入院前の ADL は自立し、症例 2 はサッカー部に所属するなど通常の生活を送っていた。症例 2 におけるクラブ活動等の運動競技は前述した CA-MRSA のリスク因子にあたり、欧米諸国では運動競技者間での感染拡大が懸念されている。本邦においても欧米諸国と同様の機序で

CA-MRSA 感染症が広がる可能性を示唆する症例である。しかし、症例 1, 2 とも過去の医療機関への外来受診歴、入院歴があるため、医療機関との接触が CA-MRSA の獲得に関連した可能性もあり得る。今後の CA-MRSA の流行クローン解析が必要と考えられる。現在、症例 1, 症例 2 において検出された MRSA 菌株に関し、staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) 解析, コアグラマーゼ型別解析, パルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 解析, 外毒素パターン解析などを、東邦大学医学部附属病院 微生物学教室にて施行中である。

HA-MRSA と CA-MRSA の遺伝的な違いの一つに薬剤感受性が上げられる。症例 1 は複数の薬剤に耐性を示し、薬剤抵抗性パターンは通常分離される HA-MRSA (Homo-MRSA) に類似していた (Table 1)。一方、症例 2 は β -ラクタム系抗生剤, gentamicin にのみ耐性を示し、erythromycin (EM), CLDM, minocycline hydrochloride (MINO), levofloxacin (LVFX) などには感受性を示し (Table 2)、通常の HA-MRSA とは明らかに異なる薬剤耐性パターンであった。CA-MRSA 感染症に対する治療としては、VCM, rifampicin (RFP) sulfamethoxazole・trimethoprim (ST) 合剤, CLDM, LZD が有効であることが多いとされているが、VCM に感受性があるにもかかわらず治療抵抗性である CA-MRSA 壊死性肺炎の報告があり、VCM, TEIC に治療抵抗性である場合、毒素産生を抑制する CLDM, LZD の使用の検討が必要との意見もある¹⁰⁾¹⁶⁾。また、壊死性肺炎等の重症感染症に対しては PVL を想定し、抗 PVL 活性をもつ注射用免疫グロブリン (IVIg) や中和抗体の使用が検討されている²²⁾。

症例 1 は CA-MRSA との認識がなく、単なる定着 (保菌者) との考えから MRSA に対する治療開始 (第 7 病日) が遅れ予後に影響した可能性がある。症例 2 は入院時に CA-MRSA 肺炎との認識は無かったが、原発性免疫不全症が基礎疾患にある可能性を考慮し使用した γ -グロブリン製剤の持つ薬剤耐性菌に対するオプソニン効果や、CA-MRSA の産生する毒素に対する中和抗体が結果的に奏功し²²⁾、抗 MRSA 薬の使用開始 (第 5 病日) に至るまでの壊死性肺炎の進行をある程度抑制できた可能性がある。今回の我々の経験から、市中肺炎に致死的な MRSA 肺炎が存在するとの認識がない場合、治療が遅れ予後不良となる可能性があると言える。事実、オーストラリアでは市中感染の黄色ブドウ球菌性菌血症が疑われた患者への標準エンピリック治療に VCM を追加することを決定している²³⁾。市中肺炎においても喀痰塗抹検査でブドウ球菌が検出された場合、CA-MRSA の危険因子を有する肺炎、 β -ラクタム系抗生剤に治療抵抗性の市中肺炎、血痰を伴う肺炎、空洞形成を伴う肺炎に遭遇し

た場合は、CA-MRSA 肺炎を鑑別に挙げ、感受性結果を待たず早期に抗 MRSA 薬を加えることを考慮する必要があると考えられる。

謝辞：本症例に対し PVL 遺伝子解析をはじめ、多くのご教示を頂きました東邦大学医学部附属病院 微生物学教室 石井良和先生に深謝致します。

文 献

- 1) Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 1989; 320:1188—1196.
- 2) Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA 2003; 290:2976—2984.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*—Minnesota and North Dakota, 1997–1999. Morb Mortal Wkly Rep 1999; 48:707—710.
- 4) Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin gene: worldwide emergence. Emerg Infect Dis 2003; 9:978—984.
- 5) Dufour P, Gillet Y, Bes M, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. Clin Infect Dis 2002; 35:819—824.
- 6) Takizawa Y, Taneike I, Nakagawa S, 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—3363.
- 7) Bukharie HA, Abdelhadi MS, et al. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community pathogen. Diagon Microbiol Infect Dis 2001; 40:1—4.
- 8) Centers for Disease Control and Prevention. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Pacific Islandes-Hawaii, 2001-2003. MMWR Morb Wkly Resp 2004; 53:767—770.
- 9) Peleg AY, Munckhof WJ. Fatal necrotising pneumonia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Med J Aust 2004; 181:228—229.
- 10) Ohlsen K, Ziebuhr W, Koller KP, et al. Effect of

- subinhibitory concentrations of antibiotics on α -toxin (hla) gene expression of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2817—2823.
- 11) Steven M, Frank R, Houda Z, et al. STAT3 Mutations in the Hyper-IgE Syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357: 1608—1619.
 - 12) 力丸 徹, 米光純子, 嶋田亜希子, 他. 施設内発症肺炎と市中にて発症した肺炎との比較—高齢者肺炎における検討—. *日呼吸会誌* 2007; 45: 306—313.
 - 13) Hoshino C, Satoh N, Sugawara S, et al. Community-acquired *Staphylococcus aureus* pneumonia accompanied by rapidly progressive glomerulonephritis and hemophagocytic syndrome. *Internal medicine* 2007; 46: 1047—1053.
 - 14) Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290: 2976—2984.
 - 15) Centers for Disease Control and Prevention. Community-associated MRSA. Information from the US Centers for Disease Control and Prevention. August 2003.
 - 16) Scott T, Dunne M, Marin H. Pleuropulmonary complications of Panton-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest* 2005; 128: 2732—2738.
 - 17) Centers for Disease Control and Prevention. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections-Michigan. *Morb Mortal Wkly Rep* 1981; 30: 185—187.
 - 18) Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359: 753—759.
 - 19) Marrack P, Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* 1990; 248: 705—711.
 - 20) Magira EE, Zervakis D, Routsis C, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: A lethal cause of pneumonia in an adult immunocompetent patient. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 466—469.
 - 21) Salgo CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 131—139.
 - 22) Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, et al. Neutralization of *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin *in vitro*. *J Infect Dis* 2004; 189: 346—353.
 - 23) Murray RJ, Lim TT, Pearson JC, et al. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in Northern Australia. *Int J Infect Dis* 2004; 8: 275—283.

Abstract

Two cases of severe necrotizing pneumonia caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Yusuke Tomita¹⁾, Osamu Kawano¹⁾, Hidenori Ichiyasu¹⁾³⁾, Takakazu Fukushima²⁾,
Kouichirou Fukuda²⁾, Mineharu Sugimoto¹⁾ and Hirotsugu Kohrogi³⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Kumamoto Saishunso National Hospital

²⁾Department of Respiratory Medicine, Kumamoto City Hospital

³⁾Department of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital,
Faculty of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

We present 2 cases with severe necrotizing pneumonia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) infection. The patients were a 89-year-old man and a male student of 15 years of age. Chest X-rays and CT scans demonstrated multiple consolidations with cavitary lesions showing necrotizing pneumonia. MRSA strains were isolated from the sputum cultures on admission in these patients who did not have any established risk factors for MRSA infections such as history of hospitalization, surgery, hemodialysis, the presence of a permanent indwelling catheter or percutaneous medical device, and residence in a long-term care facility. These patients thus satisfied the international criteria for CA-MRSA presented by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Unfortunately, the first case died of CA-MRSA pneumonia in spite of intensive treatments including anti-MRSA antibiotics. Unlike the severe CA-MRSA cases in western countries, Panton-Valentine leukocidin (PVL) genes were not detected in the present cases, suggesting that factors other than PVL had a significant effect on the severity of necrotizing pneumonia. To the best of our knowledge, this is the first report of severe necrotizing pneumonia caused by CA-MRSA in Japan.