

●症 例

市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による肺化膿症の1例

齋藤 雅俊 及川 卓 中川 研
水野 史朗 長内 和弘 梅 博久

要旨：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA）による急激な経過をたどった肺化膿症の1例を経験した。本例は Center for Disease Control and Prevention (CDC) が示す市中感染型 MRSA（community-acquired MRSA : CA-MRSA）の定義を満たし、CA-MRSA 肺化膿症と診断した。我が国の CA-MRSA は皮膚・軟部組織感染症が多いが、肺炎の報告は4例で、まれな症例と考え文献的考察を加え報告した。

キーワード：市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, 肺化膿症, Panton-Valentine leukocidine (PVL), メチシリン耐性領域カセット (SCCmec), Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA), Lung abscess, Panton-Valentine leukocidin (PVL), Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCCmec)

緒 言

1981年に米国で、市中感染を起こすメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA）が報告され、以来、市中感染型 MRSA（community-acquired MRSA : CA-MRSA）と呼ばれ¹⁾、従来の院内感染型 MRSA（hospital-acquired MRSA : HA-MRSA）とは区別されてきた。1997年から1999年にかけて米国で²⁾、その後はフランス、オーストラリアでも重篤な CA-MRSA 肺炎の報告があり^{3,4)}、我が国では富田らの報告⁵⁾を含め4例の CA-MRSA 肺炎の報告がある。

欧米での CA-MRSA の特徴は、白血球破壊毒素の一種である Panton-Valentine leukocidine (PVL) を産生する PVL 遺伝子が陽性で、IV 型メチシリン耐性領域カセット (staphylococcal cassette chromosome *mec* : SCCmec) をもつことが多い。PVL と重症化の関係が報告され⁶⁾、PVL が病勢に強い影響を及ぼすと考えられている。一方、我が国で分離される CA-MRSA は PVL 遺伝子陰性のものが多く、欧米とは異なる^{7,8)}。

本例は、MRSA 感染のリスク因子を認めず、Center for Disease Control and Prevention (CDC)⁹⁾ や Naimi ら¹⁰⁾ が示す定義から CA-MRSA 肺化膿症と診断した。治療に難渋したが、抗 MRSA 薬 [バンコマイシン (vancomycin : VCM), テイコプラニン (teicoplanin : TEIC)] を含む抗菌薬治療を行い、救命しえた。我が国の CA-MRSA による肺炎の報告は少なく、本例は貴重な症例と考える。

症 例

患者：54歳、女性。主婦。

主訴：呼吸困難。

家族歴：特記なし。

既往歴：24歳 第1子出産時に血小板減少性紫斑病を指摘されるも放置。第2子出産時には指摘されず。

生活歴：喫煙歴なし。飲酒歴なし。

現病歴：2011年1月3日から咳嗽を自覚し、翌4日から40℃台の発熱が出現。市販薬の内服で改善なく8日頃から息切れと動悸を自覚し徐々に増悪するため11日に金沢医科大学病院救急外来を受診した。

入院時現症：身長145cm。体重39kg。BMI 18.5 kg/m²。体温38.7℃。血圧60 mmHg。SpO₂ 98% (リザーバマスク 15 L/min)。左肺野に吸気終末 crackles を聴取した。腹部・四肢・神経学的・皮膚所見に異常はなかった。

入院時検査 (Table 1) では、炎症反応の著明な上昇と、BUN, Cr の開大を認め LDH, AST, ALT, CK が上昇

連絡先：齋藤 雅俊

〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1

金沢医科大学呼吸器内科学

(E-mail: m-saitoh@kanazawa-med.ac.jp)

(Received 4 Sep 2012/ Accepted 27 Dec 2012)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Sputum culture/BALF culture	
RBC	4.21 × 10 ⁶ /μl	Na	134 mEq/L	MRSA	2-3+ U/L
Hb	13.7 g/dl	Cl	99 mEq/L	PVL genes in MRSA	(-)
Ht	39.9%	K	3.9 mEq/L	Toxin	
WBC	4.720/μl	BUN	46 mg/dl	ACME	(+)
Neut	81.9%	Cr	1.41 mg/dl	α-Hemolysin	(+)
Lym	10.9%	TP	5.8 g/dl	β-Hemolysin	(+)
Eos	0.1%	Alb	2.5 g/dl	γ-Hemolysin	(+)
Plt	107 × 10 ³ /μl	T-Bil	0.7 mg/dl	MLST	ST8 (+)
		LDH	1,177 U/L	SCC <i>mec</i>	IV
Inflammation		AST	693 U/L		
CRP	49.55 mg/dl	ALT	185 U/L	Antimicrobial susceptibility of MRSA	
PCT	78.5 ng/ml	CK	24,500 U/L	MPIPC	R
		CK-MB	101 U/L	PCG	R
Coagulation		Glu	189 mg/dl	CEZ	R
PT	60.7%			CMZ	R
PT-INR	1.3	Serology		IPM/CS	R
APTT	44.7	KL-6	299 U/L	GM	R
FDP	9.5 μg/ml	ANA	(-)	AMK	S
ATIII	52.1%	C-ANCA	<10 EU	ABK	S
D-dimer	5.78 μg/ml	P-ANCA	<10 EU	EM	R
		β-D-Glucan	<6 pg/ml	CLDM	R
Blood gas analysis (room air)		Endotoxin	<3.5 pg/ml	MINO	S
pH	7.364	IgG	597 mg/dl	LVFX	S
PaCO ₂	20.2 Torr	IgA	127 mg/dl	ST	S
PaO ₂	49.4 Torr	IgM	69 mg/dl	VCM	S
HCO ₃ ⁻	11.2 mEq/L			TEIC	S
				LZD	S

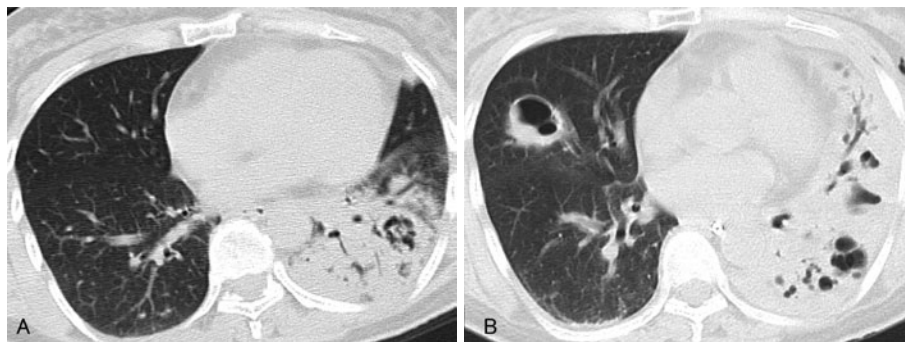


Fig. 1 (A) Chest CT on admission showed a consolidation with a cavity in the left lower lobe. (B) Chest CT 14 days after admission showed consolidation with multiple cavitary lesions in the middle and lower lobes.

していた。動脈血ガス分析は室内気で PaO₂ 49.4 Torr と呼吸不全であった。胸部 X 線写真では左中下肺野に浸潤影を認めた。胸部 CT では左下葉に air bronchogram を伴う浸潤影と一部空洞病変を認めた (Fig. 1A)。人工呼吸器管理下で気管支鏡検査を行い左下葉 B9 より気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) を施行した。気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) は、血性で総細胞数 1.44 × 10⁵/ml、マクロファージ

16.0%、リンパ球 7.0%、好中球 77.0%であった。BALF より MRSA が培養され、救急外来と入院直後の吸引痰培養でも MRSA が培養された。他に有意な一般細菌は培養されず、血液培養も陰性であった。真菌感染や非定型肺炎、免疫不全をきたす基礎疾患など感染症関連検査は陰性であった。

入院後経過 (Fig. 2) : 初診時ショック状態であり、最重症と判断し呼吸器集中治療室へ入室した。重症肺炎で

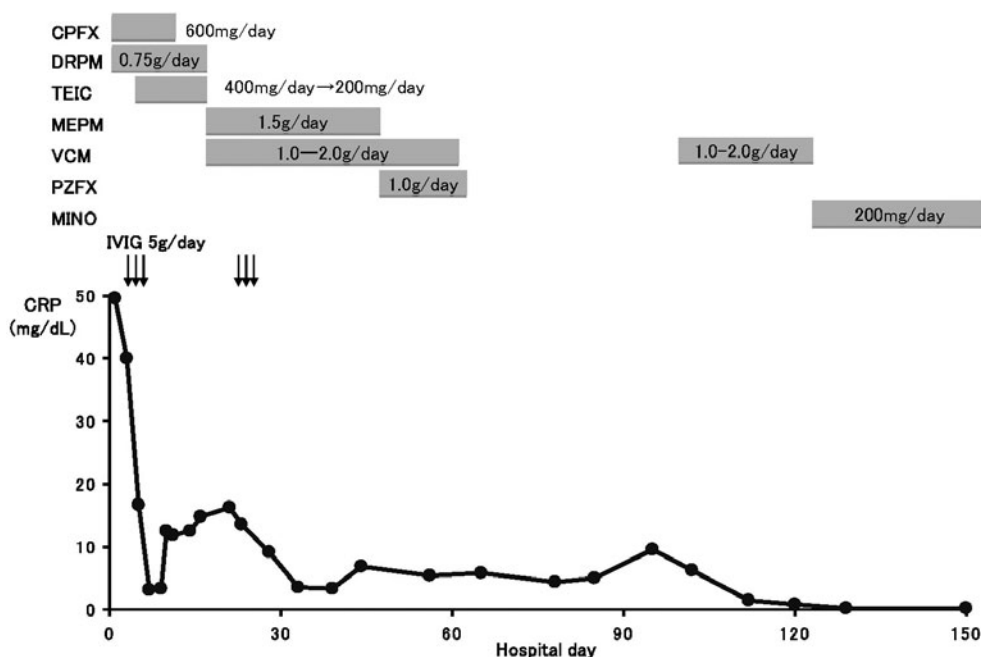


Fig. 2 Critical course. IVIG, intravenous immunoglobulin.

あり細菌性肺炎のほかレジオネラ肺炎も考慮しドリペネム水和物 (doripenem hydrate : DRPM) 0.25 g×3 回/日とシプロフロキサシン (ciprofloxacin : CPFX) 300 mg×2 回/日で治療を開始した。BALF が血性で、肺胞出血をきたす ANCA 関連疾患なども考慮しステロイド治療を行ったがすぐに中止し、敗血症性ショックの状態では、静注用免疫グロブリン (intravenous immunoglobulin : IVIG) 5 g/日を併用した。

BALF と喀痰培養の結果より MRSA 肺炎と診断し、腎機能障害も考慮したうえ第 5 病日から感受性のある TEIC を開始した。その後、胸部 X 線写真で左肺の浸潤影は急速に増悪し空洞病変を伴い、第 9 病日には左気胸を発症し胸腔ドレナージを行った。左肺が拡張した第 14 病日の胸部 CT (Fig. 1B) では、左舌区と下葉に広範な空洞形成と consolidation を認め、右中下葉にも空洞性病変がみられ、急激な肺組織の破壊を示す所見であった。非定型肺炎やレジオネラ肺炎の可能性は低く、第 9 病日に CPFX は中止した。その後、体幹を中心に皮疹が出現し抗菌薬による薬疹が疑われ、DRPM はメロペネム (meropenem : MEPM) 1.5 g/日に、TEIC は VCM 1~2 g/日に変更した。カルバペネム系抗菌薬の長期使用となり *Stenotrophomonas maltophilia* 感染の合併を考慮し MEPM はパズフロキサシン (pazufloxacin : PZFX) 1.0 g/日に変更した。第 38 病日以降は吸引痰から MRSA は検出されず、第 58 病日で VCM は中止し、CRP の再上昇もなく画像も改善傾向となった。

しかし、第 80 病日頃から連日 38℃ 台の発熱と、腰痛

の訴えがあり、Ga シンチグラフィーを施行したところ、腰椎への強い集積を認めた。腰椎 MRI では腰椎 4/5 に T1 で低信号、T2 で高信号を認め MRSA に伴う感染性脊椎炎と考え整形外科に転科となった。血液培養や腰椎穿刺では MRSA は検出されなかったが、経過から MRSA によるものと考え、VCM の再開と、感受性のあったミノサイクリン (minocycline : MINO) との併用治療により、16 週間ほどで感染性脊椎炎は改善し CRP も陰性化した。胸部 CT では、空洞病変は消失し構造破壊が強い左肺は容量減少を認めたが、炎症癥痕のみとなった。

考 察

Naimi らによる CA-MRSA の定義は、①外来または入院 48 時間以内に感染徴候を伴った患者から得られた検体で MRSA を検出、②過去に MRSA の臨床培養の既往がない、③過去 1 年以内の入院歴、長期療養施設の入所、外科手術、透析の既往がない、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である¹⁰⁾。本例は、上記 4 項目を満たしており CA-MRSA と診断した。

培養結果で MRSA が判明し、腎機能障害を考慮しながら薬剤感受性のある TEIC (初回 400 mg×1 回/日、投与 2 日目以降 200 mg×1 回/日) を開始したが、胸部 X 線写真では日単位で両肺野の浸潤影と多発性空洞病変が増悪した。過去の報告でも CA-MRSA 肺炎は急激な多発性空洞病変を形成し、本例と類似する経過を示している⁵⁾¹¹⁾。Bartlett らは直径 2 cm 以下の小膿瘍が存在し、

解剖学的境界を超えて多葉性に拡大するものを壊死性肺炎¹²⁾と定義しており、本例は2 cm以下の小膿瘍のほか2 cm以上の膿瘍を認めCA-MRSA 肺化膿症と診断した。

今回検出されたCA-MRSAは、ペニシリン系やセフェム系に耐性を示し、抗MRSA薬や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、HA-MRSAとは異なる感受性を示した。イミペネム/シラスチン (imipenem/cilastatin: IPM/CS) は最小発育阻止速度 (MIC) <1 µg/mlであったが、臨床上効果を示さないことが多く耐性菌と判断した。CA-MRSAのエリスロマイシン (erythromycin: EM) 感受性に関しては、欧米では感受性が良く、アジアでは耐性の場合が多い¹³⁾。本例では、クリンダマイシン (clindamycin: CLDM) に関してはMIC<0.25 µg/mlであったが、EMのMIC>8 µg/mlであったことから誘導耐性を示すことが多く、耐性と判断した。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¹³⁾、薬剤感受性の点でも類似したパターンであった。

本例においては、経過より肺化膿症と感染性脊椎炎に対しても感受性のあるVCMが有効であったと考える。しかし、感受性がみられたVCMやTEICを用いても治療に奏効せず、治療抵抗性のCA-MRSAの場合は毒素産生を抑制するCLDMの併用やリネゾリド (linezolid: LZD) への変更で治療に奏効したという報告がある¹⁰⁾¹¹⁾。その理由として、CLDMの蛋白合成阻害作用を利用して直接黄色ブドウ球菌が産生する毒素の合成を抑制すること¹⁴⁾、VCMは組織浸透性が低く肺組織に十分に浸透しないこと、LZDは肺上皮での濃度は血中濃度よりも高いこと¹⁵⁾がいわれている。

本例は、免疫グロブリン製剤を投与し、投与中は炎症反応の低下がみられた。γグロブリン製剤の薬剤耐性菌に対するオプソニン効果が奏効するとの報告があり、今回も相乗的な効果をもたらした可能性がある¹⁶⁾。

欧米でのCA-MRSAは、PVL遺伝子が陽性のタイプが多いとされるが、我が国ではPVL遺伝子陰性株が多い⁷⁾。今回検出されたCA-MRSAもPVL遺伝子陰性で、SCCmec IVおよび、毒性遺伝子のarginine catabolic mobile element (ACME)、α、β、γヘモリジンが陽性であった。multilocus sequence typing (MLST) 法ではST8であり、遺伝学的にも従来報告されているCA-MRSAの特徴をもっていた。我が国でのCA-MRSAは、ほとんどST30、SCCmec IV陽性であり、本例は遺伝学的には、特に米国で猛威をふるっているUSA300に類似している。

近年、動物実験の結果から、PVL陽性MRSAとPVL

欠損MRSAの病原性に差を認めず、PVLの病原性に否定的な意見も出されている。本例と富田ら⁵⁾の報告でもPVL遺伝子陰性であり、PVL以外の病原因子の存在する可能性が示唆された。

ACMEはアルギニン代謝系遺伝子構造で、内部にアルギニン代謝系遺伝子 (アルギニンデアミナーゼ遺伝子: arcA) やクオラムセンシングに関係する遺伝子が存在しておりMRSAの皮膚への定着や侵入に関係するといわれ、今回の発症にも影響した可能性が考えられる¹⁸⁾。

CA-MRSA感染を疑う所見は、インフルエンザ様の前駆症状、急速なARDSへの臨床像、39°C以上の発熱、気管など呼吸器系からの出血、低血圧、WBC減少、胸部X線写真上空洞を伴う多発浸潤影の存在、北米や特定の地域でのCA-MRSAの接触、癬や癰の皮膚疾患の既往や家族歴が挙げられる¹⁷⁾。治療抵抗性の市中肺炎で黄色ブドウ球菌が検出された場合、CA-MRSAを鑑別に挙げ早期に抗MRSA薬の併用を考慮する必要があると考えられる。

謝辞: PVL遺伝子解析・SCCmec解析・毒性遺伝子解析に際しご教授いただきました東邦大学微生物・感染症学の石井良和先生に深謝申し上げます。

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) Centers for Disease Control (CDC). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections—Michigan. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981; 30: 185-7.
- 2) Centers for community acquired Disease Control and Prevention (CDC). Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*—Minnesota and North Dakota, 1997-1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999; 48: 707-10.
- 3) Dufour P, Gillet Y, Bes M, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in France: emergence of a single clone that produces Pantone-Valentine leukocidin. Clin Infect Dis 2002; 35: 819-24.
- 4) Peleg AY, Munchhof WJ. Fatal necrotizing pneumonia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Med J Aust 2004; 181: 228-9.
- 5) 富田雄介, 河野 修, 一安秀範, 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.
- 6) King MD, Humphrey BJ, Wang YF, et al. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann Intern Med* 2006; 144: 309-17.
 - 7) Takizawa Y, Taneike I, Nakagawa S, 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.
 - 8) Eady EA, Cove JH. Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*—an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 103-24.
 - 9) Centers for Disease Control and Prevention. Community-Associated MRSA. Information from the US Centers for Disease Control and Prevention. 2003. http://www.cdc.gov/ncidod/hip/ARESIST/mrsa_comm_faq.htm
 - 10) Naimi T S, LeDell K H, Como-Sabetti K, et al. Comparison of community-and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290: 2976-84.
 - 11) Scott T, Dunne M, Marin H. Pleuropulmonary complications of Pantone-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest* 2005; 128: 2732-8.
 - 12) Bertlett JG, Gorbach SL, Finegold SM. The bacteriology of aspiration pneumonia. *Am J Med* 1974; 56: 202-7.
 - 13) Yamamoto T. Pantone-Valentine leukocidin positive community-acquired MRSA infection in Japan. *Euro Surveill Wkly* 2004; 8 (27).
 - 14) Schlievert PM, Kelly JA. Clindamycin-induced suppression of toxic-shock syndrome-associated exotoxin production. *J Infect Dis* 1984; 149: 471.
 - 15) Conte JE, Golden JA, Kipps J, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1475-80.
 - 16) Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, et al. Neutralization of *Staphylococcus aureus* Pantone-Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vivo. *J Infect Dis* 2004; 189: 346-53.
 - 17) Defres S, Marwick C, Nathwani D. MRSA as a cause of lung infection including airway infection, community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 34: 1470-6.
 - 18) Voyich J M, Otto M, Mathema B. Is Pantone-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? *J Infect Dis* 2006; 194: 1761-70.

Abstract

A case of lung abscess caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Masatoshi Saito, Taku Oikawa, Ken Nakagawa, Shiro Mizuno, Kazuhiro Osanai and Hirohisa Toga

Department of Respiratory Medicine, Kanazawa Medical University

A 54-year-old woman visited our hospital complaining of dyspnea. She did not have risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection, such as a history of hospitalization, surgery, hemodialysis, a permanent in-dwelling catheter, or a percutaneous medical device. Her chest X-ray and CT scan showed severe lung abscess. Her clinical condition satisfied the criteria for community-acquired MRSA (CA-MRSA) by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lung abscess improved by anti-MRSA antibiotics. To date, only 4 cases of CA-MRSA-induced pneumonia have been reported.