

●症 例

PVL陽性市中感染型MRSA肺炎に対しVV-ECMOを含めた集学的治療を要した1例

池田 督司^{a,b} 市場 晋吾^a 根井 貴仁^c

要旨：生来健康な66歳女性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA）による重症肺炎のためveno-venous extracorporeal membrane oxygenation（VV-ECMO）を導入した1例を経験した。適切な抗菌薬の投与と全身管理を継続したが、壊死性肺炎とそれによる肺膿瘍をきたし永眠された。分離されたMRSAは遺伝子解析により市中感染型MRSAと判明、さらにPanton-Valentine leukocidin（PVL）遺伝子も検出された。市中感染型MRSAかつPVL産生性の株はわが国では少ないが、今後散発されると考えられるため報告する。

キーワード：市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, Panton-Valentine leukocidin（PVL）, Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation（VV-ECMO）, Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（CA-MRSA）

緒 言

市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : CA-MRSA）は1981年に米国で初めて報告され¹⁾、従来の院内感染型MRSA（hospital acquired MRSA : HA-MRSA）とは、遺伝子やその特徴から区別される。CA-MRSAは特に既往のない若年者から分離されることが多く、比較的予後良好とされるがPVL産生株による感染症は稀に急激な経過をたどり、壊死性肺炎を呈した場合の致死率は70%を超える²⁾。今回我々は生来健康な66歳女性のPVL産生性のCA-MRSAによる重症壊死性肺炎を経験した。わが国におけるPVL産生性CA-MRSA株による重症感染症は欧米に比べると多くはないが、実際の感染症への対応は今後わが国でも散発、報告されることが予想されるため報告する。

症 例

患者：66歳，女性，生来健康。

既往歴：なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：入院6日前より胸痛と息切れを自覚したが様子をみていた。入院当日の朝、息切れが悪化し目が覚め、救急要請。前医の救命センターに搬送された。気管挿管、人工呼吸管理となったが、P/F比=58と低酸素血症が続いた。胸部単純X線写真で広範囲に浸潤影を認め、前医の迅速喀痰グラム染色でブドウ球菌を疑うグラム陽性球菌を認めた。重症肺炎による呼吸不全と考えられ、veno-venous extracorporeal membrane oxygenation（VV-ECMO）による治療目的で当科に紹介となった。

紹介時現症：紹介時の身体所見は、努力様呼吸あり、心雑音聴取せず、腹部平坦で圧痛なし、四肢冷汗、チアノーゼあり。体表に明らかな表皮剥離なしであった。

呼吸状態は人工呼吸器モードAPRV（airway pressure release ventilation）、FiO₂ 1.0、P_{high} 30cmH₂Oの設定で、動脈血液ガス分析pH 7.147、PaO₂ 58 Torr、PaCO₂ 52.5 Torr、HCO₃⁻ 15.3mmol/Lであり、循環動態はノルアドレナリン（noradrenaline : NAD）0.35μg/kg/min、バンプレッシン（arginine vasopressin : AVP）1.5U/h使用下で、血圧79/54mmHg、脈拍139回/minであった。RESP score³⁾ -6点で、VV-ECMO導入による予測救命率は10~30%を示した。呼吸不全だけでなく循環不全も切迫した状態であったが、VV-ECMO導入により酸素化が改善されて人工呼吸器の設定を下げることであれば循環動態も安定すると判断した。紹介元施設でVV-ECMOを導入し（右内頸静脈経由右房脱血、右大腿静脈送血）、状態を安定させようとで当院に搬送した。

入院後臨床経過（Fig. 1）：紹介時、急激な経過から、

連絡先：池田 督司

〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5

^a 日本医科大学付属病院外科系集中治療科

^b 山梨県立中央病院高度救命救急センター

^c 日本医科大学付属病院医療安全管理部感染制御室
(E-mail: tokuji31@yahoo.co.jp)

(Received 26 Aug 2020/Accepted 25 Nov 2020)

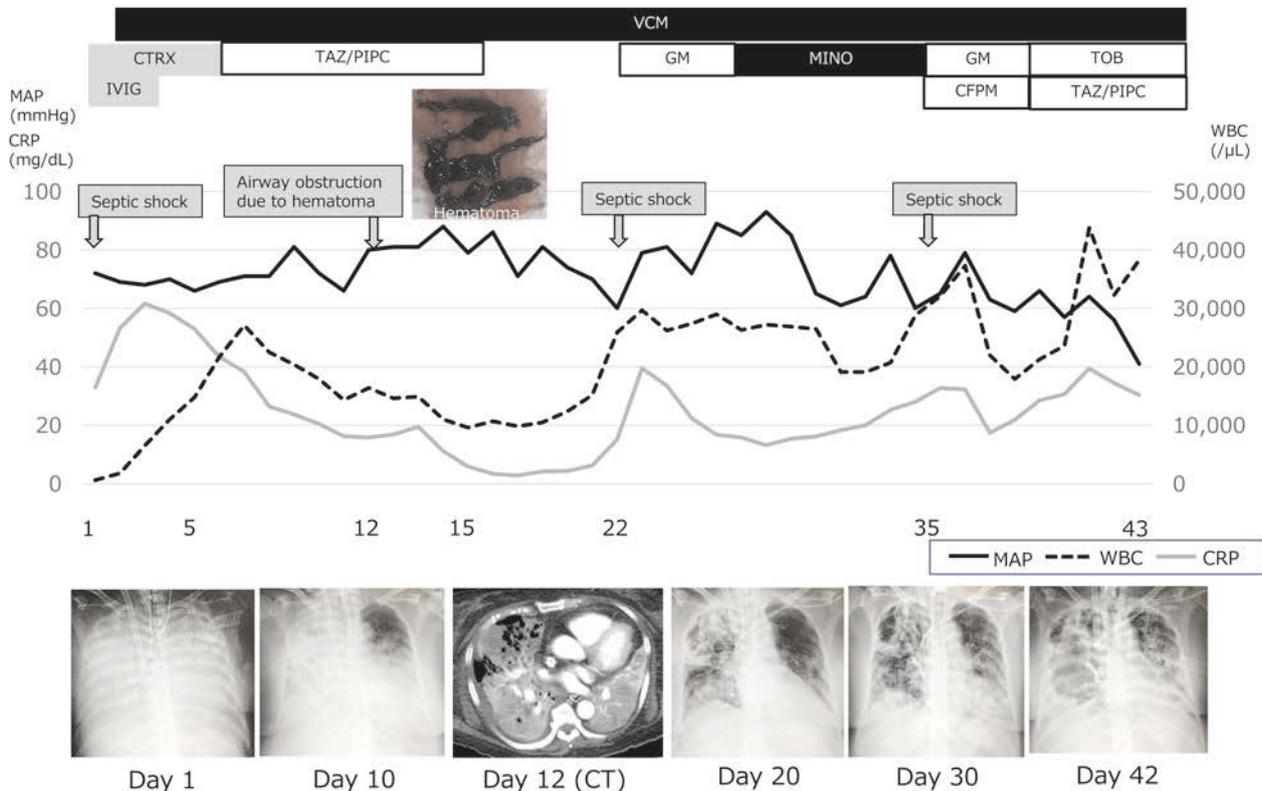


Fig. 1 Clinical course in the ICU. MAP: mean arterial pressure, CRP: C-reactive protein, WBC: white blood cell, VCM: vancomycin, CTRX: ceftriaxone, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, GM: gentamicin, MINO: minocycline, TOB: tobramycin, CFPM: cefepime. IVIG: intravenous immunoglobulin.

肺炎球菌肺炎を考え、セフトリアキソン（ceftriaxon：CTRX）を投与した。紹介時の血液検査をTable 1に示す。第2病日に当院の喀痰と血液培養より感受性がほとんど一致したMRSAが分離された。臨床的にCA-MRSA肺炎および敗血症性ショックと考え、可及的速やかにバンコマイシン（vancomycin：VCM）を追加投与した。第4病日に循環動態は改善傾向を示し、NADとAVPは終了できた。しかし第9病日に胸部単純X線写真で右肺野の浸潤影が悪化した。気管支鏡では右気管支より多量の粘稠痰が吸引された。連日気管支鏡を施行したが、第12病日に突然SpO₂が72%まで低下した。咳嗽とともに多量の血性痰が噴き上げてくる状態であり、気管分岐部直上に巨大血腫があり気道閉塞をきたしていた。気管支鏡による吸引と鉗子で可及的に血腫を除去した。気管支粘膜は脆く易出血性であり、強い炎症が示唆された。CT（Fig. 1）ではびまん性に肺が虚脱し、肺膿瘍と多数の空洞形成を認め、MRSAによる壊死性肺炎と考えた。その後も残存する血腫を除くため気管支鏡を繰り返し、胸部単純X線写真で含気を認めるようになった。第15病日に炎症反応も低下傾向となり、第17病日に右上葉の出血はおさまってきたが、左気管支には膿性痰を多量に認めた。第20病日に気管切開術を施行し、第26病日には自発呼

吸を認め循環動態も安定してきた。しかし、第34病日より血圧が83/49mmHgと低下した。同日の血液培養からMRSAは分離されなかったが、二剤耐性の緑膿菌が分離され、同菌による敗血症性ショックと考えた。循環維持のため昇圧剤を増量し抗菌薬はVCMを残したままセフェピム（cefepime：CFPM）とゲンタマイシン（gentamicin：GM）を併用した。しかし同時に右共同偏倚、強直性痙攣あり中枢神経障害が疑われた。敗血症性ショックと気管から多量の粘液が吸引される状況が続いた。循環動態の維持が困難となり第43病日に永眠された。臨床経過をFig. 1に示す。

分離菌株解析：当院入院時の各種培養検査から分離されたMRSAの遺伝子タイピングを実施した。Multi locus sequence typing (MLST) 解析ではST5, *spa* typeはt002型, staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*)はIVc型であった。また分離株から毒素性ショック症候群毒素 (toxic shock syndrome toxin-1：TSST-1) の他、PVLの遺伝子を認めた。PVLの発現量をCA-MRSAの代表的な菌株とされるUSA300やUSA400と比較したところ、25～50%であった。ST5のMRSA株はHA-MRSAとして代表的なクローンであるが、保持しているSCC*mec*がIV型という非常に奇異な菌株であった。菌株の解析結

Table 1 Laboratory data on admission

Blood cell count		Others	
White blood cell count	600/μL	Urinary <i>Legionella</i> antigen test	(-)
Neutrophils	45.5%	Rapid detection of influenza virus antigen	(-)
Lymphocytes	40.4%	The characteristics and antibiotic susceptibilities of the <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant) isolates	
Eosinophils	0%	Characteristics	
Red blood cells	413 × 10 ⁴ /μL	ST type	ST5
Hemoglobin	12.2 g/dL	<i>spa</i> typing	t002
Platelets	7.6 × 10 ⁴ /μL	SCC <i>mec</i> typing	IVc
Biochemical parameters		Toxin	
Aspartate aminotransferase	55 U/L	TSST-1	positive
Alanine aminotransferase	21 U/L	PVL	positive
Lactose dehydrogenase	389 U/L	Susceptibilities to antibiotics	
γ-glutamyl transferase	23 U/L		MIC (μg/mL)
Sodium	148 mmol/L	ABPC	16
Potassium	3.2 mmol/L	MPIPC	>4
Chloride	105 mmol/L	GM	<1
Blood urea nitrogen	27.8 mg/dL	EM	>4
Creatinine	2.44 mg/dL	CLDM	>4*
Total protein	3.9 g/dL	MINO	<1
Albumin	2.2 g/dL	LVFX	<0.5
Plasma glucose	88 mg/dL	ST	<0.5
Hemoglobin A1c	6.6%	VCM	<1
Serum inflammatory marker		RFP	<1
C-reactive protein	32.95 mg/dL	LZD	<2**
		DPT	<0.5

TSST-1: toxic shock syndrome toxin-1, PVL: Pantone-Valentine leukocidin. ABPC: ampicillin, MPIPC: oxacillin, GM: gentamicin, EM: erythromycin, CLDM: clindamycin, MINO: minocycline, LVFX: levofloxacin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, VCM: vancomycin, RFP: rifampicin, LZD: linezolid, DPT: daptomycin. MIC: minimal inhibitory concentration.

*: positive result for D-test, **: re-examination.

果を Table 1 に示す。

考 察

CA-MRSA は、1981年に米国で初めて報告され¹⁾、以後世界各国で報告がなされるようになった⁴⁾。従来の HA-MRSA とは異なり、基礎疾患のない若年者に発症するのが特徴とされる⁵⁾。CA-MRSA は密集した空間や汚染された皮膚同士が頻繁に直接接触することがリスク因子とされる⁴⁾。Naimi らは、CA-MRSA 肺炎は、①入院48時間以内に MRSA に感染していること、②過去1年以内の入院、手術、透析、長期療養施設への入所歴がないこと、④気管切開チューブ、胃瘻、尿道カテーテルなど医療器具の留置を行っていないこと、④過去に MRSA の培養の既往がないこと、と定義づけた⁶⁾。

わが国での市中肺炎のうち、黄色ブドウ球菌による肺炎は3番目に多く4.2%とされ、そのうち MRSA による肺炎 (CA-MRSA 肺炎) は28.4%と報告されている⁷⁾。

一方で MRSA の疫学的分類は多岐にわたる。まず *S.*

aureus という菌種において分子疫学的解析手法である MLST 法や、黄色ブドウ球菌プロテイン A (*S. aureus* protein A) をコードする多型リピート X 領域の配列分析である *spa* typing などがある⁸⁾⁹⁾。また MRSA の染色体 DNA には SCC*mec* という外来性の DNA 断片が MSSA に挿入されており、I~V 型まで5種類存在する。わが国での CA-MRSA 菌株の SCC*mec* 型は type IV または V、MLST 解析では ST30 が多い¹⁰⁾。一方、HA-MRSA は type I または II、MLST 解析では ST5 が多い¹¹⁾。本症例の菌株は SCC*mec* 解析では type IVc と CA-MRSA としては一般的なタイプだが MLST 解析では ST5、*spa* typing で t002 と HA-MRSA のプロパティももちあわせていた。近年は病院と市中の間で患者が移動することによる水平伝播の可能性も指摘されている⁵⁾¹¹⁾。MRSA 株同士で fusion を起こした可能性もあり、今後わが国でも MRSA 株による重篤な感染症を惹起する機会が増えるのではと危惧される。

PVL は、白血球破壊毒素の一種であり、病勢に強い影響を及ぼすと考えられる。欧米での CA-MRSA 株の大部

分がPVL陽性である一方、わが国での陽性率は13.4%¹²⁾と低く、壊死性肺炎や咯血をきたすほど重症なPVL陽性例は症例報告レベルにとどまる¹⁰⁾。海外では、Gilletら¹³⁾は、PVL陽性CA-MRSA肺炎の予後は75%に対し陰性例では47%と報告している。また入院時の臨床所見は、PVL陽性例は陰性例と比較して咯血や膿性痰が多く、140回/minを超える頻脈や39°Cを超える発熱が多いとしている。検査所見は白血球減少が特徴で、画像所見は、陽性例は急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) と一致するびまん性の肺胞浸潤が急速に進行すると報告している¹³⁾。

また、本症例はTSST-1も陽性であった。PVLだけでなくTSST-1も壊死性肺炎や肺膿瘍の発生に関与した可能性も否定はできないが、それを示唆する皮膚所見などは認めなかった。

PVL陽性CA-MRSA肺炎に対するVV-ECMOの報告は近年散見されるようになった²⁾¹⁴⁾。HeらによるPVL陽性MRSA肺炎20例のレビューでは、70% (14/20) にVV-ECMOを導入し、生存率64% (9/14) と報告している²⁾。Noahらは、MRSA肺炎によるARDSと壊死性肺炎による気道粘膜の合併症を防ぐため、VV-ECMOによる“lung rest”と低圧管理が有効と述べている¹⁴⁾。本症例でもVV-ECMOによる肺保護と低圧管理を維持することで気道粘膜への障害を最小限にすることを心がけた。しかし、本症例では43日と長期にわたるVV-ECMO管理にもかかわらず救命には至らなかった。その原因は気道閉塞をきたすほどの出血や二剤耐性緑膿菌感染症など合併症のため、全身管理が困難を極めたことにある。高齢であること、出血や感染症など合併症をきたすことは、ECMO患者における予後不良因子と言われる¹⁵⁾。CA-MRSA肺炎に対するVV-ECMOに関しては、既往歴や入院歴がなく若年者が多いと考えられることや、抗MRSA薬が効けば改善する可能性があるため、導入の良い適応疾患と思われる、合併症を起こさずに管理することが重要であると考えられた。

謝辞：PVL遺伝子解析、分子疫学解析に関して、順天堂大学大学院医学研究科感染制御科学/総合診療科学講座 上原由紀先生にご教示いただき、深く感謝いたします。

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) Centers for Disease Control (CDC). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections—Michigan. MMWR Morb Mortal Wkly

Rep 1981; 30: 185–7.

2) He H, et al. Successful rescue combination of extracorporeal membrane oxygenation, high-frequency oscillatory ventilation and prone positioning for the management of severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia complicated by pneumothorax: a case report and literature review. BMC Pulm Med 2017; 17: 103.

3) Schmidt M, et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 1374–82.

4) DeLeo FR, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 2010; 375: 1557–68.

5) Karampela I, et al. Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: an update for the emergency and intensive care physician. Minerva Anestesiol 2012; 78: 930–40.

6) Naimi TS, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA 2003; 290: 2976–84.

7) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン2017作成委員会編. 成人肺炎診療ガイドライン2017. 2017; 9–11.

8) Shopsis B, et al. Evaluation of protein A gene polymorphic region DNA sequencing for typing of *Staphylococcus aureus* strains. J Clin Microbiol 1999; 37: 3556–63.

9) Deurenberg RH, et al. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2007; 13: 222–35.

10) 齋藤雅俊, 他. 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. 日呼吸会誌 2013; 2: 295–9.

11) 長尾美紀, 他. MLSTなどによるMRSAの分子疫学. 日臨微生物誌 2007; 17: 159–67.

12) Funaki T, et al. SCCmec typing of PVL-positive community-acquired *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) at a Japanese hospital. Heliyon 2019; 5: e01415.

13) 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.

14) Noah MA, et al. Pantone-Valentine leukocidin expressing *Staphylococcus aureus* pneumonia man-

aged with extracorporeal membrane oxygenation: experience and outcome. Crit Care Med 2010; 38: 2250-3.

generation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. Intensive Care Med 2009; 35: 2105-14.

15) Brogan TV, et al. Extracorporeal membrane oxy-

Abstract

A case of severe PVL-positive community-acquired MRSA pneumonia requiring multidisciplinary treatment with VV-ECMO

Tokuji Ikeda^{a,b}, Shingo Ichiba^a and Takahito Nei^c

^aDepartment of Surgical Intensive Care Medicine, Nippon Medical School Hospital

^bEmergency and Critical Care Medical Center, Yamanashi Prefectural Central Hospital

^cDepartment of Infection Control and Prevention, Nippon Medical School Hospital

We report a case of severe pneumonia secondary to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a 66-year-old healthy woman. She was unable to maintain adequate oxygenation even with mechanical ventilation owing to severe respiratory failure, necessitating veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO). We administered antibiotics, and the patient received appropriate systemic treatment; however, she died of necrotizing pneumonia that led to pulmonary suppuration. Genetic analysis confirmed that the isolated MRSA was community-acquired MRSA (CA-MRSA), and the Panton-Valentine leukocidin (PVL) gene was detected in this patient. Few CA-MRSA- and PVL-producing strains are observed in Japan; however, these strains may cause sporadic infections in future.