

原著

Panton-Valentine leukocidin 産生黄色ブドウ球菌による小児の感染症

廣 瀧 慎太郎^{1,2)} 堀 越 裕 歩¹⁾

要旨 2010年3月～2013年4月の期間で、当院の臨床検体から分離された黄色ブドウ球菌のPVL産生性を検討した。検討した黄色ブドウ球菌は91株で、8株(8.8%)でPVLを産生していた。8株のうち7株は皮膚・軟部組織感染症の症例で、そのすべてがMRSAであった。4症例でドレナージが必要であった。PVL産生性の黄色ブドウ球菌は皮膚・軟部組織感染症で多くみられ、ほとんどがMRSAであった。

はじめに

黄色ブドウ球菌は20～30%のヒトが保菌している微生物であるが、病原性が高く、さまざまな臓器に感染症を引き起こす病原体でもある。Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は、メチシリンに代表されるβラクタム系抗菌薬に耐性を獲得した黄色ブドウ球菌である。米国のCLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute: 臨床・検査標準協会) の基準では、オキサシリンの minimum inhibitory concentration (MIC) $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ のものと定義されている。MRSAは1961年に英国で報告されて以降、世界各国で問題となっており、院内感染および市中感染の原因微生物として非常に重要である。黄色ブドウ球菌はさまざまな毒素を産生し、病原性との関連が報告されている。Panton-Valentine leukocidin (PVL) は黄色ブドウ球菌が産生する毒素の一つで、米国で流行しているMRSA

(USA300)のほとんどがPVLを産生している。

この研究の目的は、国内の小児の臨床検体から分離された黄色ブドウ球菌のPVL産生性を検討し、PVLを産生する黄色ブドウ球菌の臨床的特徴を明らかにすることである。

1. 対象と方法

2010年3月～2013年4月までの期間で、東京都立小児総合医療センターの臨床検体から分離された黄色ブドウ球菌で、菌株が保存されていたものを対象とした。黄色ブドウ球菌の薬剤感受性は、マイクロスキャン WalkAway 96 Plus (SIEMENS) を使って微量液体希釈法により判定した。オキサシリンのMIC $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ 、またはセフォキシチンのMIC $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ のものをMRSAと判定した。PVLの検出は、逆受身ラテックス凝集反応による毒素検出キットPVL-RPLA「生研」(デンカ生研)を使用して行った。また黄色ブドウ球菌が検出された症例の臨床情報を診療記録から収集

Key words : Panton-Valentine leukocidin, PVL, MRSA, 黄色ブドウ球菌, 皮膚軟部組織感染症, ドレナージ

1) 東京都立小児総合医療センター感染症科

2) 羽生総合病院小児科

〔〒348-8505 羽生市上岩瀬551〕

し、後方視的に検討した。市中感染と院内感染の区別は、市中獲得型 MRSA (community-acquired MRSA : CA-MRSA) と院内感染型 MRSA (health care-associated MRSA : HA-MRSA) の定義に関して、Naimi ら¹⁾が報告した論文に準じて行った。

① 入院後 48 時間以降に黄色ブドウ球菌が分離される、② 黄色ブドウ球菌が検出された 1 年以内に入院、手術、透析、長期療養施設の滞在がある、③ 黄色ブドウ球菌の検出時にカテーテルなどの医療機器が体内に留置されている。以上の項目に一つでもあてはまる場合は院内感染とし、一つもあてはまらない場合は市中感染とした。PVL 陽性株の一部で sequence type (ST) の決定、staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) の分類、pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) を行った。ST は 7 つのハウスキーピング遺伝子の塩基配列を基に決定される遺伝子型で、メチシリン耐性遺伝子 *mecA* を運ぶ染色体上のカセット SCC*mec* と合わせて、MRSA の遺伝子型が決定される^{2,3)}。また、入院時に保護者に対して包括的な同意を得た。

II. 結 果

1. 黄色ブドウ球菌の感染臓器 (表 1)

対象となった黄色ブドウ球菌は 91 株であった。その臨床診断は、皮膚・軟部組織感染症が 32 株 (35%)、血流感染症が 22 株 (24%)、骨髄炎・関節炎が 17 株 (19%) で、全体の 78% を占めていた。

2. 黄色ブドウ球菌の薬剤耐性 (表 1)

検討した黄色ブドウ球菌 91 株のうち MRSA は 40 株 (44%)、MSSA (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*) は 51 株 (56%) であった。皮膚・軟部組織感染症では 32 株のうち 23 株 (72%) が MRSA と高率であった。

3. 市中感染と院内感染

市中感染は 48 株、院内感染は 43 株であった。市中感染のうち MRSA は 19 株 (40%) で、院内感染のうち MRSA は 21 株 (49%) であった。

4. PVL の検討 (表 1, 表 2)

黄色ブドウ球菌 91 株のうち 8 株 (8.8%) が PVL を産生していた。8 株のうち 7 株は皮膚・軟部組

表 1 黄色ブドウ球菌の感染臓器

感染部位	分離数 (%)	MRSA	PVL
皮膚・軟部組織感染症	32 (35%)	23	7
血流感染症	22 (24%)	6	0
骨・関節感染症	17 (19%)	3	0
リンパ節炎	7 (8%)	1	1
下気道感染症	4 (4%)	1	0
感染性心内膜炎	2 (2%)	1	0
脳室腹腔シャント感染症	1 (1%)	0	0
保菌	6 (7%)	5	0
総数	91 (100%)	40	8

織感染症で、皮膚・軟部組織感染症 32 株のうち 7 株 (22%) で PVL が陽性であった (表 1)。

PVL 陽性 8 症例の結果を表 2 に示す。7 症例が MRSA による感染であった。臨床診断は、癰 3 例、皮下膿瘍 3 例、皮膚潰瘍 1 例、頸部リンパ節膿瘍 1 例で、ドレナージは 4 症例で必要であった。MRSA の治療薬としてクリンダマイシンを 5 症例で、ST 合剤を 3 症例で使用した。

5. 遺伝子型の検討 (表 2, 図)

症例 1・2 は同じ家族の症例で、どちらも ST30, SCC*mec* type IVd であり、PFGE も同一のパターンであった。症例 3 は ST8, SCC*mec* type IVd であった。症例 4・5 は同じ家族の症例で、どちらも ST8, SCC*mec* type IVa であり、PFGE も同一のパターンであった。症例 1・2 と症例 4・5 は家族内感染の症例と考えられた。PFGE を行った 5 株で USA300 と同一の株はなかった。

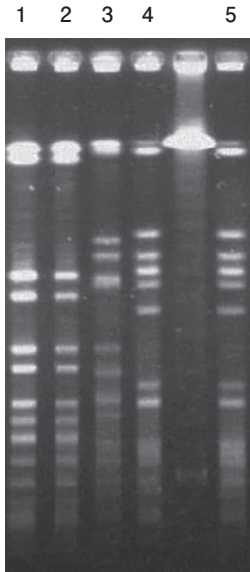
III. 考 察

MRSA は 1961 年に英国で報告されて以来、病院内の感染症として問題となってきた。しかし、1981 年に初めて米国で CA-MRSA が報告され、同じく米国で 1997~1999 年に敗血症や壊死性肺炎により 4 人の小児の死亡例が CDC⁴⁾から報告され重大な問題となり、HA-MRSA と区別されるようになった。現在、米国で流行している CA-MRSA の多くは USA300 と呼ばれ、そのほとんどが PVL を産生している⁵⁾。USA300 は PFGE で分類される遺伝子型で、ST8, SCC*mec* type IV という別の遺伝子型の特徴をもつ黄色ブドウ球菌のク

表 2 PVL 陽性症例の臨床的特徴

症例	年齢	診断	メチシリン耐性	家族内感染	ドレナージ	抗菌薬	遺伝子型
1	5歳	癰	MRSA	あり	なし	CLDM	ST30 SCCmec IVd
2	8歳	皮下膿瘍	MRSA	あり	あり	VCM→CLDM	ST30 SCCmec IVd
3	14歳	皮膚潰瘍	MRSA	なし	なし	ST→CLDM	ST8 SCCmec IVd
4	2歳	癰	MRSA	あり	なし	ST	ST8 SCCmec IVa
5	4歳	癰	MRSA	あり	なし	ST	ST8 SCCmec IVa
6	9歳	皮下膿瘍	MRSA	なし	あり	CLDM	
7	10歳	皮下膿瘍	MRSA	なし	あり	CLDM	
8	6カ月	頸部膿瘍	MSSA	なし	あり	CEZ	

CLDM : clindamycin, VCM : vancomycin, ST : sulfamethoxazole-trimethoprim, CEZ : cefazolin



図

ローンである。

PVLは黄色ブドウ球菌が産生する毒素で、白血球を破壊し組織壊死を引き起こす。主に皮膚・軟部組織感染症と関連しており、その他の疾患として壊死性肺炎、骨・関節感染症、菌血症の症例からも検出されている⁶⁾。PVL産生株は皮膚・軟部組織感染症のなかでも癰や皮下膿瘍と関連し、PVL陽性症例ではドレナージを必要とすることが多く、PVL陽性株はMRSAであることが多いと報告されている^{6,7)}。今回の検討でも8症例中7症例が皮膚・軟部組織感染症で、癰が3症例、皮下膿瘍が3症例であった。ドレナージは8症例中4症例で行った。また8症例のうち7症例が

MRSAによるものであり、過去の報告と同様の結果であった。

検索し得た範囲で、PVL産生株の分離頻度の報告は諸外国から多くあるが、国内からは小児だけのものはない。米国の大学関連11施設の救急外来を受診した成人の皮膚・軟部組織感染症320人のうち、MRSAは249人で78%を占めていた。さらにMRSA 218株を検討した結果、USA300が212株(97%)、PVL陽性が213株(98%)であった⁵⁾。フランスから⁸⁾は黄色ブドウ球菌172株のうちPVL陽性は64株(37%)、イギリスから⁹⁾は470株のうちPVL陽性は23株(4.9%)であったと報告されている。日本からYamasakiら¹⁰⁾は、皮膚・軟部組織感染症161人のうち20人(12%)がPVL産生株に感染し、Mineら⁷⁾は、皮膚・軟部組織感染症274人のうち17人(6.2%)がPVL産生株に感染していたと報告している。当院の検討では黄色ブドウ球菌91株のうち8株(8.8%)がPVLを産生し、このうち半数の4株が家族内伝播をきたしており、1家族を1症例として扱うと、PVLの頻度は6.6%(6/91)となる。当院の小児における検討でも、過去の国内の報告と同程度の頻度であった。

今回の検討では、2家族でそれぞれ同じクローンのMRSAの感染を起こしており、家族内感染と考えられた。過去に家族内感染¹¹⁾や院内感染¹²⁾が報告されており、水平感染を起こすことにも留意しておかなければならない。

皮膚・軟部組織感染症、特に癰や皮下膿瘍でMRSAによる感染症の場合、日本においてもPVL産生株の可能性があり、ドレナージなどの外

科的治療が必要となることが多い。家族内伝播が疑われる場合には、ピンポン感染を防ぐために、感受性のある薬剤による家族を含めた治療とリネンやタオルの共用を避けるなど、伝播の遮断のための生活指導が必要となる。

謝辞：分子生物学的検査を行っていただいた順天堂大学感染制御科学 上原由紀先生，黄色ブドウ球菌の同定，薬剤感受性試験，PVLの検査を行っていただいた東京都立小児総合医療センター細菌検査室の為智之先生に深謝いたします。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Naimi TS, et al : Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA 290 : 2976-2984, 2003
- 2) Enright MC, et al : Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 38 : 1008-1015, 2000
- 3) Kondo Y, et al : Combination of multiplex PCRs for staphylococcal cassette chromosome *mec* type assignment : rapid identification system for *mec*, *ccr*, and major differences in junkyard regions. Antimicrob Agents Chemother 51 : 264-274, 2007
- 4) CDC : Four Pediatric Deaths from Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*—Minnesota and North Dakota, 1997-1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 48 : 707-710, 1999
- 5) Moran GJ, et al : Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. N Engl J Med 355 : 666-674, 2006
- 6) Shallcross LJ, et al : The role of the Pantone-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease : a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 13 : 43-54, 2013
- 7) Mine Y, et al : Dissemination of Pantone-Valentine leucocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Okinawa, Japan. J Dermatol 40 : 34-38, 2013
- 8) Lina G, et al : Involvement of Pantone-Valentine leucocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis 29 : 1128-1132, 1999
- 9) Holmes A, et al : *Staphylococcus aureus* isolates carrying Pantone-Valentine leucocidin genes in England and Wales : frequency, characterization, and association with clinical disease. J Clin Microbiol 43 : 2384-2390, 2005
- 10) Yamasaki O, et al : The association between Pantone-Valentine leucocidin genes and the development of deep-seated follicular infection. Clin Infect Dis 40 : 381-385, 2005
- 11) Pérez-Roth E, et al : Familial furunculosis associated with community-acquired leucocidin-positive methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* ST152. J Clin Microbiol 48 : 329-332, 2010
- 12) Pinto AN, et al : Emergence and control of an outbreak of infections due to Pantone-Valentine leucocidin positive, ST22 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. Clin Microbiol Infect 19 : 620-627, 2013

**Infection from Panton-Valentine leukocidin-producing
Staphylococcus aureus in Japanese children**

Shintaro HIROTAKI^{1,2)}, Yuho HORIKOSHI¹⁾

- 1) *Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*
- 2) *Department of Pediatrics, Hanyu General Hospital*

This study collected *Staphylococcus aureus* strains isolated from children at Tokyo Metropolitan Children's Medical Center between March 2010 and April 2013. Ninety one strains were analyzed and 9 produced Pantone-Valentine leukocidin (PVL). Of the 9 strains, 8 were methicillin-resistant and isolated exclusively from skin and soft tissue infections. Percutaneous drainage was necessary in 4 patients. Approximately 10 percent of *S. aureus* strains in Japan produce PVL, which is associated frequently with skin and soft tissue infections.

(受付：2015年2月13日，受理：2015年11月18日)

* * *