

原著

血液培養陽性となった黄色ブドウ球菌感染症の臨床像

越智史博^{1,2)} 水野由美¹⁾ 青木知信¹⁾

要旨 【背景】 小児の黄色ブドウ球菌血流感染症は死亡率が高く、早期に MSSA と MRSA を見分け適切な抗菌薬治療を開始することが重要である。

【対象と方法】 福岡市立こども病院で、2004年1月～2015年12月までに血液培養から黄色ブドウ球菌を検出した症例を対象とした。対象症例を MSSA 群と MRSA 群に分類し、患者背景について後方視的に検討した。

【結果】 98例(94名)で血液培養から黄色ブドウ球菌を検出し、MSSAが48例(47名)、MRSAが50例(47名)であった。発症年齢の中央値はMSSA群が4.2歳(日齢8～20歳)、MRSA群が1.0歳(日齢10日～26歳)であった($p=0.193$)。MRSA群では、基礎疾患、手術歴、入院歴を有する症例、院内発症例が多かった($p<0.001$)。感染巣はMSSA群では急性骨髄炎(12例)、MRSA群では縦隔洞炎(14例)が多かった。全死亡数はMSSA群4例、MRSA群5例で($p=0.803$)、全死亡症例の89%で基礎疾患を有した。

【結論】 基礎疾患、手術歴、入院歴を有する症例、院内発症例において血液培養でブドウ状グラム陽性球菌が検出された際には、初期治療抗菌薬として抗MRSA薬を選択すべきである。

はじめに

Hib ワクチン、肺炎球菌ワクチンの定期接種化に伴い、重症細菌感染症において黄色ブドウ球菌の重要性が増してきている。小児における黄色ブドウ球菌血流感染症の死亡率は1～17%と報告され^{1,2)}、特に1,500g未満の極低出生体重児や超低出生体重児の死亡率は、Shaneらによると、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)が26%(23/88)、

メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*: MSSA)が24%(55/228)と、両者とも非常に高い³⁾。しかしながら、MRSA血流感染症の乳児でも早期に適切な抗菌薬治療を開始すれば、30日死亡率が低下するとの報告もある¹⁾。

実臨床では、黄色ブドウ球菌の感染が疑われる場合、あるいは血液培養からブドウ状グラム陽性球菌が分離された場合には、感受性成績が判明するまでMRSA血流感染症を疑いバンコマイシン

Key words : *Staphylococcus aureus*, MSSA, MRSA, 菌血症, 血流感染症

1) 福岡市立こども病院小児感染症科

2) 愛媛大学大学院医学系研究科小児科学

〔〒791-0295 東温市志津川〕

(VCM)で治療を開始することが多い。MRSA 感染症の治療ガイドラインにおいても MRSA 血流感染症は予後不良であり、感受性成績が判明するまで MRSA 血流感染症として治療することが推奨されている⁴⁾。その一方、MSSA 血流感染症における VCM の治療成績は β -ラクタム系抗菌薬より劣り、殺菌作用も弱いと報告されている^{4,5)}。その結果から、黄色ブドウ球菌血流感染症では、MSSA と MRSA の両者を早期に見分けることが適切な抗菌薬使用と治療成績改善につながると考え⁶⁾、MSSA 血流感染症と MRSA 血流感染症の臨床像の違いに注目し検討した。

I. 対象と方法

福岡市立こども病院で、2004年1月～2015年12月までに血液培養から黄色ブドウ球菌を検出した症例を後方視的に診療録から抽出した。

検体採取時の汚染例を除く全症例を MSSA 群と MRSA 群に分類し、患者背景について後方視的に検討した。患者背景として、年齢、性別、院内発症/院外発症、基礎疾患の有無、出生時からの入院歴の有無、手術歴の有無、初期治療開始時の抗 MRSA 薬選択の有無、感染巣、死亡症例について検討した。抗 MRSA 薬は VCM、テイコプラニン (TEIC)、リネゾリド (LZD)、ダプトマイシン (DAP)、アルベカシン (ABK) とした。

変法卵黄加マンニット食塩寒天培地 EX (日水製薬、東京) に検査材料を接種し、35°C インキュベーターで一晩培養した。発育してきたコロニーで、マンニット分解陽性、卵黄反応陽性、コアグララーゼ反応陽性、カタラーゼ反応陽性を示す黄色コロニーを黄色ブドウ球菌とした。非典型的な性状を示す株については、自動細菌同定検査装置 Vitek2 compact (シスメックス・バイオメリュー、東京) GP 同定カードを用いて同定を行った。薬剤感受性検査はフローズプレート (栄研化学、東京) を使用し、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準拠した微量液体希釈法にて実施した。好気性 35°C、16～18 時間培養後のセフォキシチンの MIC が 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上、または 24 時間培養後のオキサシリンの MIC が 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であった株を MRSA とした。オキサシリン

の MIC が 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下かつセフォキシチン 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下を MSSA とした。

MSSA 群、MRSA 群間の変数分布に関して、Mann-Whitney U test および χ^2 検定を行い、比較した。われわれはすべての統計処理に Statcel3 を用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意と判断した。

II. 結 果

1. 年次推移

血液培養から黄色ブドウ球菌を検出した症例数の年次推移を示す (図 1)。2011 年より、黄色ブドウ球菌血流感染症症例数、血液培養陽性検体における黄色ブドウ球菌検出率はともに漸増した。

2. 患者背景

全血液培養提出 9,808 例中 624 例 (6.4%) が血液培養陽性であり、そのうち 99 例から黄色ブドウ球菌を検出した。99 例のうち 1 例は検索した感染巣が不明であったこと、再検した複数セットの血液培養がすべて陰性であったこと、無治療で速やかに解熱したことを考慮し、汚染例と判断し解析対象から除外した。真の血液培養陽性 98 例のうち、MSSA が 48 例 (48/98, 49%)、MRSA が 50 例 (50/98, 51%) であった。患者背景について表 1 に示す。MSSA 群、MRSA 群で年齢 (中央値 4.2 歳; 8 日～20 歳 vs 中央値 1.0 歳; 10 日～26 歳)、性比に統計学的有意差は認めなかった。MSSA 群では院外発症、MRSA 群では院内発症が多かった ($p < 0.001$)。また、MRSA 群では、入院歴、手術歴、基礎疾患を有する例が有意に多かった ($p < 0.001$)。MSSA 群で基礎疾患を有した症例数は 20 例 (20/48, 42%) で、先天性心疾患 19 例、整形外科疾患 1 例であった。一方、MRSA 群で基礎疾患を有した症例数は 43 例 (43/50, 86%) で、先天性心疾患 39 例、小児外科疾患 2 例、整形外科疾患 2 例であった。両群とも、基礎疾患として先天性心疾患が最も多かった。血液培養陽性時の経験的抗菌薬治療に抗 MRSA 薬が用いられていた症例数は MSSA 群が 12 例 (12/48, 25%)、MRSA 群が 33 例 (33/50, 66%) であった ($p < 0.001$)。

3. 感染巣

判明した感染巣は、MSSA 群では急性骨髄炎が最も多かった (25%, 12/48) (図 2 a)。カテーテ

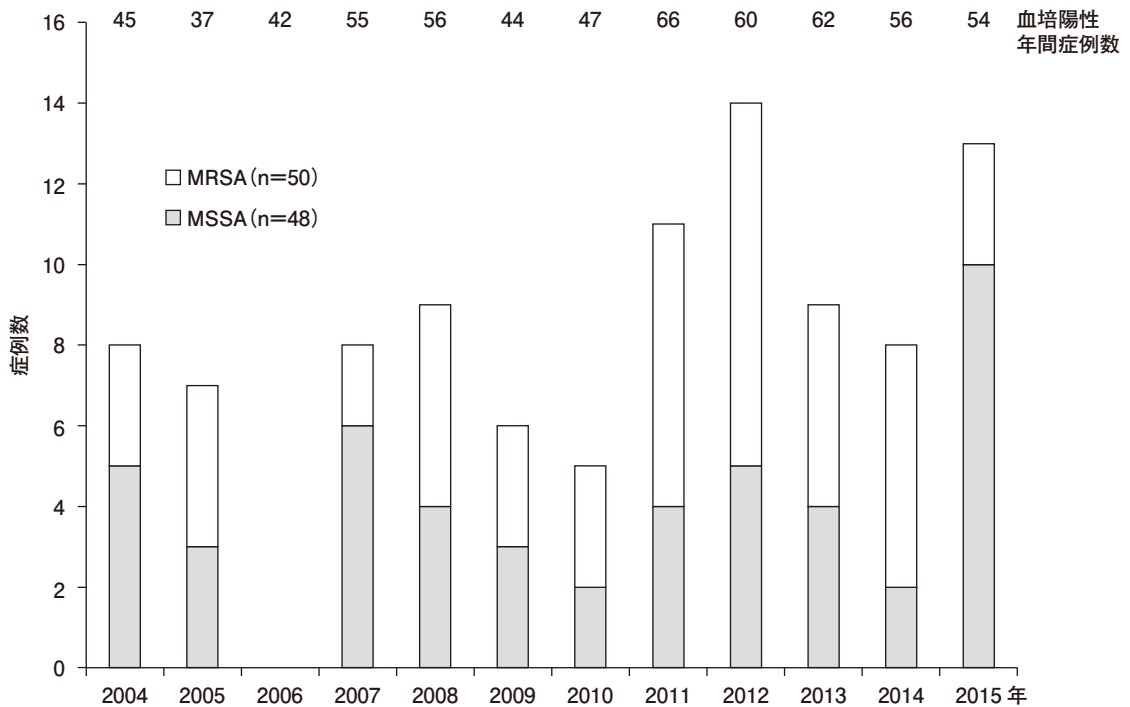


図 1 黄色ブドウ球菌血流感染症症例数の年次推移

黄色ブドウ球菌血流感染症症例数は2006年を除き例年一定の症例数が存在し、2011年以降増加している。

表 1 患者背景

	MSSA	MRSA	p-value
症例数 (機会/人数)	48 (48/47)	50 (50/47)	
年齢中央値 (範囲)	4.2 歳 (8 日~20 歳)	1.0 歳 (10 日~26 歳)	0.193
男性	35 (72.9%)	30 (60.0%)	0.176
院内発症	14 (29.2%)	41 (82.0%)	<0.001
手術歴あり	19 (39.6%)	44 (88.0%)	<0.001
入院歴あり	20 (41.7%)	42 (84.0%)	<0.001
基礎疾患あり	20 (41.7%)	43 (86.0%)	<0.001
・先天性心疾患*	19	39	
・小児外科疾患**	0	2	
・整形外科疾患***	1	2	
抗 MRSA 薬****	12 (25.0%)	33 (66.0%)	<0.001
死亡例	4 (8.3%)	5 (10.0%)	0.803

Mann-Whitney's U test, χ^2 検定

*原発性肺高血圧症, 心室中隔欠損症, 両大血管右室起始症, 左心低形成症候群, ファロー四徴症, 完全大血管転位症, 心内膜床欠損症, 肺動脈閉鎖症, 三尖弁閉鎖症, 総動脈管症, 総肺静脈還流異常症, Ebstein 奇形, 単心房単心室

**先天性食道閉鎖症, ヒルシュスプルング病

***特発性側彎症

****経験的抗菌薬治療として抗 MRSA 薬を使用した症例数を示す。

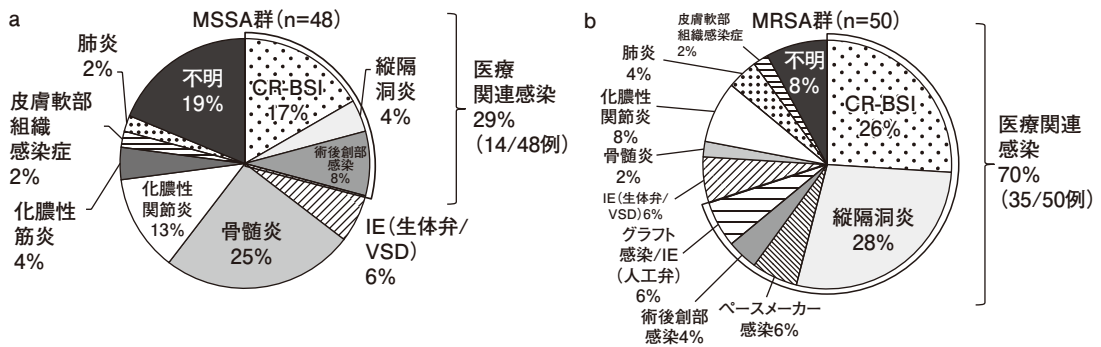


図 2

- a : MSSA 血流感染症の感染巣. MSSA 群では急性骨髄炎が 25% (12/48 例) と最多であり, 医療関連感染が 29% (14/48 例) を占めた.
 CR-BSI : カテーテル関連血流感染症, IE : 感染性心内膜炎, VSD : 心室中隔欠損症
- b : MRSA 血流感染症の感染巣. MRSA 群では縦隔洞炎が 28% (14/50 例) と最多であり, 医療関連感染が 70% (35/50 例) を占めた.
 CR-BSI : カテーテル関連血流感染症, IE : 感染性心内膜炎, VSD : 心室中隔欠損症

ル関連血流感染症 (CR-BSI), 縦隔洞炎, 術後創部感染といった医療関連感染は 29% (14/48) を占めた.

一方, MRSA 群の感染巣は, 縦隔洞炎 (28%, 14/50), CR-BSI (26%, 13/50) が多く, 医療関連感染は 70% (35/50) を占めていた. そのうち, 人工弁に関連する感染性心内膜炎 (IE) が 2 例, グラフト感染が 1 例あった. 急性骨髄炎は 1 例のみ (2%, 1/50) であった (図 2 b).

基礎疾患, 入院歴, 手術歴をすべて有さない症例数は合計 27 例あり, MSSA 群が 22 例 (46%, 22/48), MRSA 群が 5 例 (10%, 5/50) であった. これらの症例の感染巣は, MSSA 群が急性骨髄炎 11 例, 化膿性関節炎 2 例, 化膿性筋炎 1 例, 肺炎 1 例, 感染巣不明 7 例であり, MRSA 群が化膿性関節炎 3 例, 急性骨髄炎 1 例, 肺炎 1 例であった.

4. 予後

死亡症例について表 2 に示す. 対象とした症例での死亡症例は合計 9 例 (9/98, 9.2%) あり, MSSA 群が 4 例 (4/48, 8.3%), MRSA 群が 5 例 (5/50, 10%) であった ($p=0.803$). 血液培養陽性から 7 日以内の死亡は MSSA 群で 1 例, MRSA 群で 2 例あった. 30 日以内の死亡は MSSA 群で 2 例, MRSA 群で 3 例であった. 死亡症例の 89%

(8/9) が複雑心奇形あるいは, 心不全と伴う重症の先天性心疾患を有していた.

MSSA 群の死亡例の中に抗 MRSA 薬単剤で初期治療を行った症例はなかった. 症例 1 は初期治療から CTX と VCM を併用していたが, 基礎疾患の悪化のため救命できなかった. 症例 4 は初期治療で適切な抗菌薬投与が行われておらず, 急激な全身状態悪化のため救命できなかった. また, MRSA 群の症例 5, 6, 8 はすべて VCM 単剤で初期治療が開始されていたが, 救命できなかった.

III. 考 察

2008 年 12 月より Hib ワクチン, 2010 年 2 月より結合型 7 価肺炎球菌ワクチン (PCV7) の任意接種が可能となり, 2011 年より公費助成, 2013 年より定期接種となった. そのなかで興味深いことに, 血液培養陽性数における黄色ブドウ球菌検出率は, 2009 年が 13.6% (6/44), 2010 年が 10.6% (5/47) と低かったのに対し, 2015 年は 24.1% (13/54) と増加してきている. この結果から, 現在, 黄色ブドウ球菌の重要性が増加してきていることが示唆される.

黄色ブドウ球菌血流感染症の危険因子として, 血管内留置カテーテル, 移植グラフト, 鼻腔内の常在, 早期産などがあげられている^{2,7-9)}. これら

表 2 死亡症例 (n=9)

No.	年齢	性別	起炎菌	感染巣	基礎疾患	初期抗菌薬	入院期間	血培陽性後死亡までの期間
1	2m	F	MSSA	敗血症	多脾症, TOF, ASD, IVC 欠損, PLSVC	CTX+VCM	19 日	12 日
2	1y	M	MSSA	CR-BSI	TGA, CoA, VSD	PAMP/BP	124 日	49 日
3	7m	F	MSSA	CR-BSI	単心室, DORV, AS	PAMP/BP	251 日	35 日
4	11m	M	MSSA	敗血症	なし (脳炎/脳症)	なし	1 日	1 日
5	7m	F	MRSA	縦隔洞炎	DORV, ASD, CoA	VCM	230 日	28 日
6	3m	F	MRSA	肺炎	無脾症, 単心房単心室, PA, TAPVR	VCM	80 日	1 日
7	2y	M	MRSA	敗血症	Ebstein 奇形, PDA, ASD	VCM+PAMP/BP	953 日	114 日
8	3m	F	MRSA	敗血症	HLHS	VCM	95 日	3 日
9	6m	F	MRSA	縦隔洞炎	HLHS	VCM	255 日	55 日

全死亡数は MSSA 4 例, MRSA 5 例で統計学的有意差は認めなかった ($p=0.803$). 死亡症例の 89% (8/9) で基礎疾患 (先天性心疾患) を有した.

m: 月, y: 年, M: 男, F: 女, TOF: ファロー四徴症, ASD: 心房中隔欠損症, IVC: 下大静脈, PLSVC: 左上大静脈遺残, TGA: 完全大血管転位症, CoA: 大動脈縮窄症, VSD: 心室中隔欠損症, DORV: 両大血管右室起始症, PA: 肺動脈閉鎖症, TAPVR: 総肺静脈還流異常症, PDA: 動脈管開存症, HLHS: 左心低形成症候群, CTX: セフトキシム, VCM: バンコマイシン, PAMP/BP: パニペナム/ベタミプロン

の危険因子は院内発症例の患者背景に多くみられ, 医療関連感染の原因とも共通する. また院外発症の黄色ブドウ球菌血流感染症では, 59% が骨・関節が感染巣であったと報告されており²⁾, 院内発症症例とは感染巣が異なる様相を呈している. Thaden らは, MRSA が高頻度で分離される NICU では, 敗血症児における経験的抗菌薬治療として抗 MRSA 薬を考慮すべきと述べており¹⁾, 発症場所によっても想定すべき菌が異なる.

その一方, 本検討でも院外発症の黄色ブドウ球菌血流感染症 43 例中 9 例 (20.9%) が MRSA 血流感染症であったことから, 院外発症例でも MRSA はまれではない. このなかには近年増加が問題となっている市中感染型 MRSA (CA-MRSA) が含まれていると考えられ, MRSA 検出率が高い地域では初期治療から抗 MRSA 薬の使用が必要となる.

また, Das らは感染巣として MSSA 血流感染症は皮膚軟部組織 (25%), MRSA 血流感染症は血管内デバイス (33%) が最多であったと報告しており, MSSA か MRSA かによって感染巣に違いがみられる⁶⁾. われわれの検討では, MSSA 血流感染症の感染巣は骨髓炎が最も多かったが (25%,

12/48), MRSA 血流感染症では骨髓炎が感染巣となった症例は 1 例のみであった (2%, 1/50). この結果から, 地域の MRSA 検出率にもよるが, 感染巣が骨髓炎で基礎疾患がなければ, 経験的抗菌薬治療として MSSA を標的とした抗菌薬を選択できる. 一方, MRSA 菌血症の感染巣は CR-BSI や縦隔洞炎などの医療関連感染が最も多く占めた. その結果から, 黄色ブドウ球菌菌血症の感染巣として, 臨床的背景から CR-BSI や縦隔洞炎といった医療関連感染が疑われる場合には抗 MRSA 薬を選択する必要がある, 症例によっては β -ラクタム系抗菌薬の併用を考慮すべきである. ただし, β -ラクタム系抗菌薬と VCM を併用すると MRSA の VCM 耐性が誘導され, β -lactam antibiotic induced vancomycin-resistant MRSA (BIVR) が出現することがあるため, 併用時には注意が必要である¹⁰⁾.

英国における成人の MSSA 血流感染症 60 例, MRSA 血流感染症 87 例の前向き研究では, 両群間で死亡率 ($p=0.35$) と粗死亡率 ($p=0.39$) に統計学的有意差はなかった⁶⁾.

われわれの検討でも, 各群間で死亡率に統計学的有意差は認めず, 両者とも高い死亡率を有していたことから, 黄色ブドウ球菌血流感染症治療の

重要性が示唆された。

その一方で、院内感染による成人の黄色ブドウ球菌血流感染症患者の危険因子および死亡率を検討した論文によると、MRSA 血流感染症の死亡率は 49.8%，MSSA 血流感染症の死亡率は 27.6% ($p < 0.001$) と報告されており⁹⁾、MRSA 血流感染症で死亡率が高い。さらに、NICU の乳児における MRSA 血流感染症における検討では、不適切な抗菌薬治療が施行された場合、30 日死亡率が上昇すると報告されている¹⁾。これらの報告から、院内発症例については MRSA を想定し、抗 MRSA 薬を投与することが重要と考えられる。

本検討において、死亡症例 9 例のうち 8 例 (89%) が複雑心奇形あるいは、心不全を伴う重症の先天性心疾患を有していた。これらの症例では複数回の手術を要し、術後管理に多数の医療デバイスを長期間使用せざるを得ず、医療関連感染のリスクは非常に高い状態であった。これらの症例が黄色ブドウ球菌菌血症に罹患すると、全身管理に難渋することが多く、より早期の感染デバイスの抜去、ドレナージ、適切な抗菌薬開始が予後に影響すると考えられる。死亡症例のなかには心不全による死亡も含まれており、黄色ブドウ球菌感染症が直接の死因であるか否かに関しては判断が困難であった。

MSSA 群では 48 例中 12 例 (25%) に初期治療として抗 MRSA 薬が投与されていたが、11 例は β -ラクタム系抗菌薬との併用であった。1 例のみ抗 MRSA 薬単剤投与であり、術後創部感染から縦隔洞炎に至った。

本研究の限界としては、単一施設での後方視的研究である点、当院は血液腫瘍患者の入院が少なく重症の先天性心疾患の入院が多いという患者背景に偏りがある点があげられる。

ま と め

各地域、各病院のアンチバイオグラムにもよるが、基礎疾患を有する症例、手術歴や入院歴のある症例、院内発症例において血液培養からブドウ状グラム陽性球菌が検出された際には MRSA のことが多く、初期治療抗菌薬として抗 MRSA 薬を選択することが望ましい。

謝辞：本論文の症例抽出および細菌学的データ解析をしていただきました福岡市立こども病院検査部 安部朋子先生に深謝いたします。

本論文の一部は、第 47 回小児感染症学会学術集会 (福島県) で発表した。

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) Thaden JT, et al : Survival benefit of empirical therapy for *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in infants. *Pediatr Infect Dis J* 34 : 1175-1179, 2015
- 2) Suryati BA, et al : *Staphylococcus aureus* bacteraemia in children : a 5-year retrospective review. *J Paediatr Child Health* 38 : 290-294, 2002
- 3) Shane AL, et al : Methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia and meningitis in preterm infants. *Pediatrics* 129 : e914-922, 2012
- 4) MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会編 : MRSA 感染症の治療ガイドライン—改訂版—2014. 日本化学療法学会・日本感染症学会, 2014, 24-28
- 5) Kim SH, et al : Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 52 : 192-197, 2008
- 6) Das I, et al : Epidemiology, clinical and laboratory characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a university hospital in UK. *J Hosp Infect* 65 : 117-123, 2007
- 7) Burke RE, et al : Pediatric and neonatal *Staphylococcus aureus* bacteremia : epidemiology, risk factors, and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30 : 636-644, 2009
- 8) Carrillo-Marquez MA, et al : Clinical and molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* catheter-related bacteremia in children. *Pediatr Infect Dis J* 29 : 410-414, 2010
- 9) Wang FD, et al : Risk factors and mortality in patients with nosocomial *Staphylococcus aureus*

bacteremia. Am J Infect Control 36 : 118-122, 2008

antibiotic-induced vancomycin-resistant MRSA (BIVR). J Infect Chemother 11 : 104-106, 2005

10) Hanaki H, et al : Investigation of beta-lactam

Clinical characteristics of *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in children

Fumihiro OCHI^{1,2)}, Yumi MIZUNO¹⁾, Tomonobu AOKI¹⁾

1) *Department of Pediatric Infectious Diseases, Fukuoka Children's Hospital*

2) *Department of Pediatrics, Ehime University Graduate School of Medicine*

Background : *Staphylococcus aureus* bloodstream infections (SABI) cause significant morbidity and mortality among children. It is important to perform appropriate early antimicrobial therapy.

The aim of this study was to assess differences in the clinical background of MSSA and MRSA bacteremia.

Methods : This retrospective study included SABI patients in Fukuoka Children's Hospital from January 2004 to December 2015. The background of MSSA/MRSA bacteremia patients was analyzed retrospectively.

Results : This retrospective study included 98 episodes of SABI in 94 patients. Forty-eight and 50 episodes were caused by MSSA and MRSA in 47 and 47 patients, respectively. The median age at initial positive blood culture was 4.2 years [interquartile range (IQR), 8 days-20 years] and 1.0 year (IQR, 10 days-26 years) in the MSSA and MRSA group, respectively. The proportion of patients with underlying medical conditions, surgical history, hospitalization history, or hospital-acquired in the MRSA group was significantly larger than that in the MSSA group ($p < 0.001$). Acute osteomyelitis (MSSA : 25%, MRSA : 2%) and mediastinitis (MSSA : 4%, MRSA : 28%) were the most common foci identified as bacteremia in the MSSA and MRSA group, respectively. Overall mortality was 9% (9/98), and this outcome was similar between patients in the MSSA and MRSA group ($p = 0.803$). Eighty nine percent of the children had underlying medical conditions.

Conclusions : These findings indicate that antimicrobials with anti-MRSA activity should be considered as empirical therapy for SABI patients with underlying medical conditions, surgical history, hospitalization history, or hospital-acquired.

(受付 : 2016 年 4 月 26 日, 受理 : 2016 年 8 月 29 日)

* * *