

症例報告

健常小児に発症した Panton-Valentine leucocidin 陽性 メチシリン感受性黄色ブドウ球菌による 下降性壊死性縦隔炎の 1 例

竹下 健^{1,2)} 星野 直¹⁾ 深沢 千絵¹⁾ 下条 直樹²⁾

要旨 下降性壊死性縦隔炎 (descending necrotizing mediastinitis ; DNM) は健常小児には稀な疾患であるが、今回、外傷・手術歴のない健常小児に発症した黄色ブドウ球菌による DNM 11 か月女児例を経験した。発熱 5 日目、意識障害で当院に入院となり、造影 CT で咽頭後間隙から上縦隔・後縦隔、左胸腔に低吸収域を認めた。計 5 回の開胸デブリードマンと約 1 か月の抗菌薬投与によって後遺症なく軽快した。前医の咽頭培養、血液培養、当院入院時の左胸腔穿刺液培養、手術時の組織培養からメチシリン感受性黄色ブドウ球菌が検出され、Panton-Valentine leucocidin 遺伝子が陽性だった。患児の基礎免疫は正常範囲内であり、原発性免疫不全症は否定的だった。重症感染症罹患時は、患者側の因子と菌側の因子双方から原因を精査することが大切である。

はじめに

下降性壊死性縦隔炎 (descending necrotizing mediastinitis ; DNM) は菌性感染症や咽頭・扁桃炎など口腔・咽喉頭領域の感染巣が深頸部を経て縦隔内に波及した病態であり、健常小児には稀な疾患である。今回、外傷・手術歴のない健常小児に発症した黄色ブドウ球菌による DNM の 1 例を経験したので報告する。

1. 症 例

症例：11 か月、女児

主訴：発熱

既往歴：在胎 39 週 2 日、3,576g で出生。周産期異常なし。新生児マスキリング検査異常な

し。臍帯脱落は生後 2 週間。重症感染症や反復性感染症の既往なし。

家族歴：父は日本人、母はフィリピン人。同胞なし。家族内有症者なし。母方叔母が 2 歳時に死亡 (原因不明)。母方祖父が肺結核で自宅療養中であり (詳細不明)、兄は病前 5～1 か月にフィリピンに帰省していた。

予防接種歴：13 価結合型肺炎球菌ワクチン 3 回、インフルエンザ菌 b 型ワクチン 3 回、四種混合ワクチン 3 回、BCG ワクチン済。

現病歴：転院 4 日前に発熱、軽度の鼻汁が出現し、夜間急病診療所を受診し、内服加療していた。転院 2 日前、発熱かわらず呼びかけに応じなくなったため、前医救急外来を受診した。来院時、発熱 39.0℃で痛み刺激に反応なく、往復性喘鳴、

Key words：下降性壊死性縦隔炎，黄色ブドウ球菌，PVL，健常児

1) 千葉県こども病院感染症科 2) 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

連絡先：竹下健 〒260-8670 千葉市中央区玄鼻 1-8-1 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

表1 入院時血液検査所見

血算		生化学			
WBC	10,300/μL	TP	5.9 g/dL	Na	139 mEq/L
Neu	67.9%	Alb	2 g/dL	K	2.5 mEq/L
Hb	8.7 g/dL	AST	34 IU/L	Cl	106 mEq/L
Plt	28.4×10 ⁴ /μL	ALT	21 IU/L	CRP	28.8 mg/dL
凝固		LDH	308 IU/L	SAA	1,752 μg/mL
PT-INR	1.12	T-bil	0.2 mg/dL		
APTT	29.8 sec.	BUN	8.4 mg/dL		
Fib	760 mg/dL	Cr	0.17 mg/dL		
FDP	43.1 μg/mL	CK	86 IU/L		

咽頭発赤を認めていた。項部硬直も認めていたため、髄膜炎を疑い、髄液検査を施行したが、細胞数増多は認めなかった。敗血症を疑い、血液培養2セット採取し、入院の上 cefotaxime (CTX) 200mg/kg/day で治療を開始した。転院1日前、入院時の咽頭培養と血液培養2セットから黄色ブドウ球菌が発育したため、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) を考慮して抗菌薬はCTXに加え、vancomycin (VCM) 60mg/kg/day を追加し、ガンマグロブリン投与も行った。後日培養結果はメチシリン感性黄色ブドウ球菌 (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; MSSA) と判明した。その後の症状の改善は乏しく、発熱、意識障害、喘鳴を呈していたため、ICUで経鼻的持続陽圧呼吸

管理となった。転院日中に感染巣検索目的の造影CT検査で咽後～縦隔に異常影を認め、咽後膿瘍・縦隔炎が疑われたため、夕方当院に救急搬送となった。

入院時現症：身長72cm、体重8.3kg、体温38.6℃。心拍156/分、血圧117/63mmHg、呼吸数36/分、SpO₂97%(酸素5L投与下)。視線は合わず、刺激で逃避、発声を認める程度だった。咽頭は軽度発赤を認めたが、軟口蓋の下垂はなく、口蓋垂偏位もなかった。頸部触診で小豆大のリンパ節が数個触知されたが、腫脹は目立たず、握雪感も認めなかった。前医で認めていた喘鳴は当院転院時には認めず、聴診上も呼吸音は異常なかったが、末梢循環は不良だった。

入院時検査所見：血液検査(表1)：CRP 28.8 mg/dL、血清アミロイドA蛋白1,752 μg/mLと炎症反応上昇を認めた。また、FDP 43.1 μg/mLと凝固異常を認めており、急性期DICスコアは4点だった。喉頭鏡検査：軟口蓋・扁桃腫脹なく、白苔なし。喉頭蓋腫脹なし。声帯浮腫なく麻痺なし。胸部エックス線検査：CTR 48%。上縦隔浸潤影の拡大あり。左肺外側に胸水貯留と考えられる陰影あり。

入院後経過：入院後経過を図1に示す。当院転院後はICUで全身管理を行った。咽後膿瘍悪化による上気道狭窄のリスクがあったため、鎮静下に

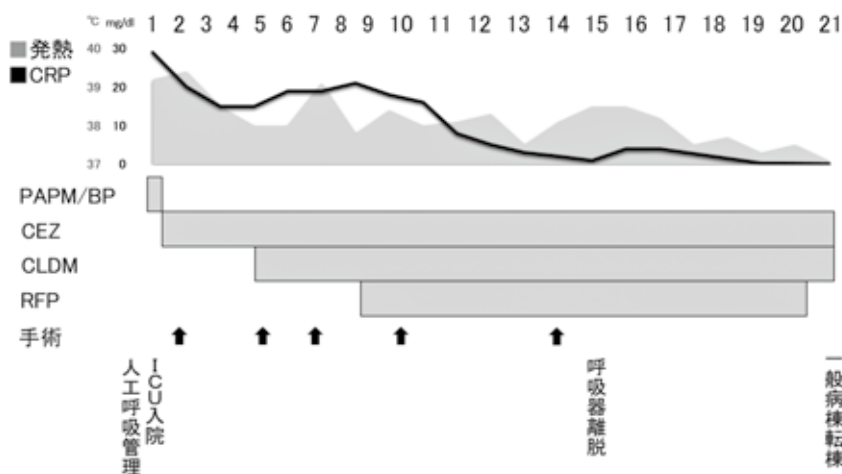


図1 臨床経過

PAPM/BP : panipenem/betamipron, CEZ : cefazolin, CLDM : clindamycin, RFP : rifampicin

気管挿管, 人工呼吸管理とした. 画像検査で左膿胸が疑われたため, エコーガイド下に左胸腔穿刺を行い, 排出された膿汁を培養に提出, ドレナージを行った. 抗菌薬選択は, 前医での血液培養から原因菌として MSSA が推定されたが, 局所培養が確認できるまではグラム陰性桿菌や嫌気性菌のカバーも考慮して panipenem/betamipron (PAPM/BP) 100mg/kg/day で治療を開始した. 入院 2 日目, 当院採取の血液培養は発育しなかったが, 左胸腔穿刺膿汁培養で前医血液培養と同じ MSSA が発育したため (表 2), 抗菌薬は cefazolin (CEZ) 200mg/kg/day に変更した. 抗酸菌培養検査や結核菌群 PCR 検査はいずれも陰性だった. 胸部造影

表 2 原因菌の抗菌薬感受性と遺伝子検査結果

Antimicrobial susceptibility (MIC $\mu\text{g/mL}$)	Resistant gene	Toxin gene
MPIPC 0.5	<i>mecA</i>	(-) <i>eta</i> (-)
CEZ ≤ 2	MLST	<i>etb</i> (-)
EM ≤ 0.5	ST	15 <i>sea</i> (+)
CLDM 0.5	Agr genotype	<i>tst</i> (-)
VCM 1	II	<i>pvl</i> (+)
RFP ≤ 0.01		

CT を撮影したところ, 前医撮影時と比べて咽頭後間隙~縦隔, 左胸腔の低吸収域が改善していなかったため (図 2), 咽後膿瘍に対しては咽頭後壁

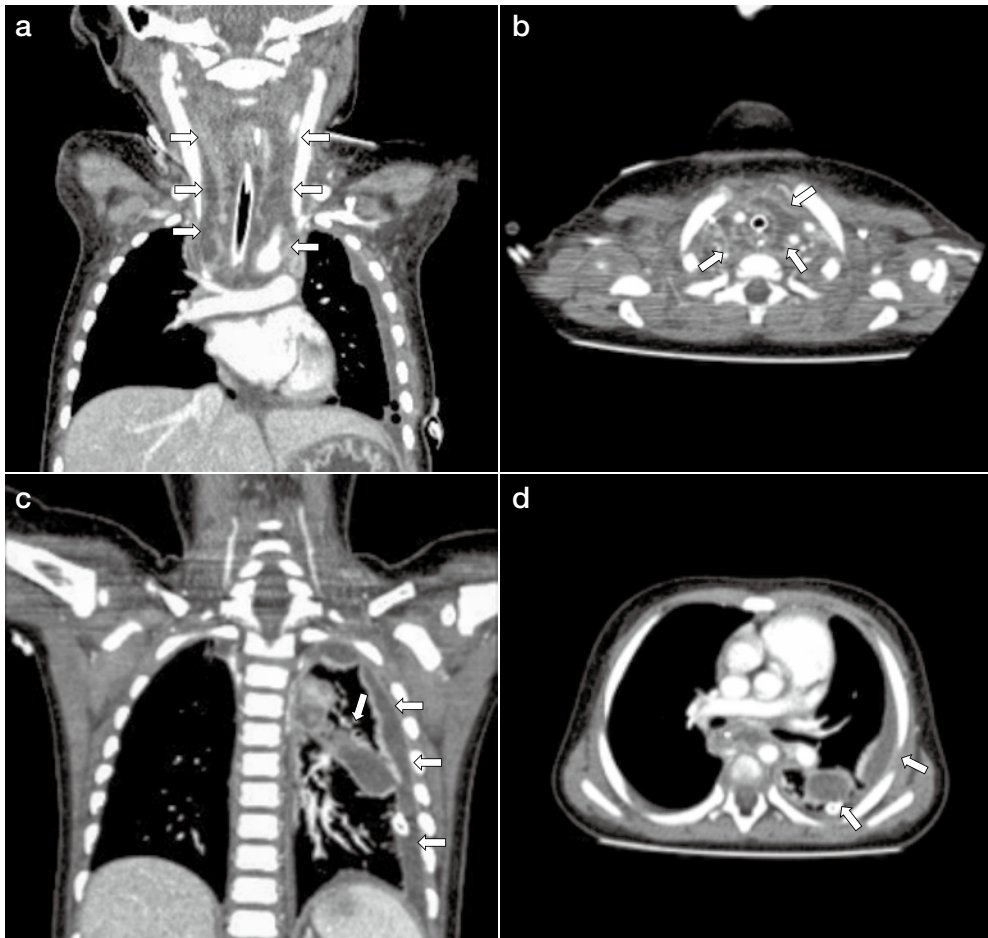


図 2 胸部造影 CT 検査

a, b: 咽頭後間隙~縦隔に膿瘍を疑う低吸収域あり (矢印), c, d: 左肺内と胸腔にも同様の低吸収域あり (矢印)

切開・排膿術を施行，縦隔膿瘍に対しては開胸の上，前縦隔から上縦隔に付着する白苔を可及的に搔把し，洗浄の後，閉胸せずに閉鎖式陰圧持続吸引システムを装着し，持続ドレナージを行った。咽頭後壁，上縦隔の局所培養検査ではいずれも MSSA が発育した。CEZ 投与を継続し，入院 5 日目に胸部 CT 検査を再検したが，所見の改善は得られなかったため，同日再手術を施行した。入院 7 日目に再検した胸部 CT では，縦隔低吸収域は改善していたが，胸部低吸収域の改善が乏しく，前胸部からの搔把に併せて，左側胸部から開胸し，胸腔鏡補助下に白苔を搔把した。その後，入院 9 日目，14 日目に胸部 CT を再検し，残存病変に対するデブリードマンを追加し，計 5 回の外科的治療を経て閉胸した。最終の手術時に採取した各局所検体培養はいずれも陰性だった。入院 18 日目に解熱を認め，20 日目に CRP は陰性化，同日の胸部 CT では外科的アプローチできる残存病変はなくなっていた。抗菌薬治療は入院 5 日目に clindamycin (CLDM) 40mg/kg/day を追加し，9 日目に rifampicin (RFP) 20mg/kg/day を追加した。20 日目の血液検査，CT 検査結果の改善を確認し，RFP は中止，CEZ+CLDM で 30 日目まで継続した。全身状態も感染コントロールとともに改善を認め，入院 15 日目に抜管，鎮静薬を中止後，意識回復は良好であり，21 日目に ICU から一般病棟に転棟し，33 日目に軽快退院となった。退院後，社会的理由で転居するまで 6 か月間外来経過観察を行ったが，再発を認めなかった。

回復期に患児の免疫学的精査を行ったが (表 3)，明らかな異常を認めなかった。原因菌である MSSA に関しては，胸腔穿刺液培養からの分離菌の遺伝子解析を行ったところ，表 2 に示す通り，*mecA* 遺伝子陰性，Panton-Valentine leucocidin (PVL) 遺伝子陽性であり ST 型は 15 型であった。

II. 考 察

今回我々は，基礎疾患のない健常小児の DNM を経験した。成人での DNM の文献報告はいくつかみられるが^{1,2)}，多くは糖尿病など基礎疾患がある例が多い。小児 DNM はまとまった報告はなく症例報告が散見される程度だが，基礎疾患や外傷

表 3 免疫学的検査

IgG	852 mg/dL	リンパ球サブセット	
IgG 分画		B/Tcell	28.4/42.1 %
IgG1	72.9 %	NKcell	21.7 %
IgG2	16.5 %	CD4/8	63.7/15.4 %
IgG3	9.5 %	好中球機能	
IgG4	1.12 %	食食能	71 %
IgA	48 mg/dL	殺菌能	94 %
IgM	74 mg/dL	活性酸素産生能	95 %
C3	125.4 mg/dL	Gp91 ^{phox} 変異	(-)
C4	33.1 mg/dL	IFN γ 産生能	異常なし
CH50	81.1 U/mL	IL-17 産生能	異常なし

既往等原因となるものがある例^{3,4)}から，今回のような基礎疾患のない健常小児に発症した例^{5,6)}まで報告は様々である。

DNM の縦隔への進展経路として，野中らは，下咽頭腔の背側に存在する後内臓隙 (posterior visceral space) のうち，深頸筋膜の椎前葉の前方，翼状葉の背側に存在する危険隙 (danger space) を通って縦隔内に進展する経路を指摘しており，この経路は頭蓋底から横隔膜まで開存しており，DNM の約 7 割の原因となっている⁷⁾。本症例もこの経路を通って急速に進展していった可能性が高い。患児は発症前に感冒症状があり，入院時咽頭発赤を認めており，咽頭培養で今回の原因菌と同じ MSSA が検出されていることから，感冒を契機に咽頭に保菌されていた MSSA が咽後膿瘍を発症し，DNM，ひいては左膿胸を発症したと考えられる。

本症例の治療は内科的抗菌薬治療に加え，外科的デブリードマンを繰り返し行った。抗菌薬に関しては，CEZ に加えて CLDM や RFP を併用した。CLDM は嫌気性菌の混合感染を考慮して併用した。RFP はブドウ球菌菌血症に対して以前より併用の有効性が言われているが⁸⁾，近年の報告では統計学的に有意な有効性はないという結果だった⁹⁾。しかしながら，考察では深部感染症での有効性が期待されており，本症例では治療抵抗性の深部感染症に対してエビデンスは乏しいが有効性を期待して併用した。ただ，今回の治療で重要だったのは，外科的デブリードマンを繰り返し

行ったことである。過去の文献でも定期的に画像の評価を行い、必要なら繰り返しデブリードマンを行うことが報告されており¹⁰⁾、本症例も早期より外科的治療を躊躇せず繰り返し行ったことが、予後につながったと考えられた。

本症例のように健常小児がDNMを発症するのは非常に稀であり、今回我々は、原因として患者側の因子、菌側の因子がないか双方から考察してみた。

患者側の因子として、まず患児は過去の手術歴や頭頸部の外傷歴もなく、解剖学的な発症のリスクは否定的だった。免疫学的な発症リスクとして、免疫不全による易感染性を考え精査を行った。原発性免疫不全症に関しては、臍帯脱落遅延や夭折の家歴があるものの、患児の易感染エピソードの既往はなかった。ブドウ球菌など化膿菌による易感染性は好中球機能が関与するが、好中球数や好中球機能検査、慢性肉芽腫症原因遺伝子であるgp91^{phox} 遺伝子にいずれも異常は認めず、そのほかの免疫不全のスクリーニング検査でも異常を認めなかった。正確な評価には長期的な経過観察が必要と考えるが、本症例では社会的理由で外来経過観察が十分にできなかった。後天的な免疫不全に関しては、母がフィリピン人であり、HIV感染の可能性を考え検査を行ったが、感染は否定的だった。

菌側の因子としては、遺伝子解析で原因菌にPVL毒素産生能があることがわかった。PVLは黄色ブドウ球菌の産生する外毒素の一種であり、白血球を破壊し組織壊死を引き起こす。我が国における小児PVL陽性黄色ブドウ球菌感染症の報告として、廣瀧らの臨床検体91株での検討では¹¹⁾、8株(8.8%)がPVL陽性株であり、うち半数の4株がドレナージを要していた。PVL陽性例は、膿瘍を形成しドレナージを要する重症例が多いとされており¹²⁾、本症例と同じST15型での反復性皮下膿瘍例、壊死性肺炎例の報告もある¹³⁾。DNMの報告は調べた限りではなかったが、本症例において、原因菌の毒性が重症化に関与した可能性が考えられた。

小児DNMにおいて患者側、菌側双方からの検索を行い、重症化の要因を推察した例は過去にな

く、今回の報告は貴重であると考えられる。DNMは稀ながら発症すると致死率は高く、リスク因子の解明と発症予防が今後の課題である。今後もこのような報告の集積が重要であると考えられる。

本報告は個人情報に配慮し、投稿について患者保護者の同意を得ている。また、筆頭著者および共著者において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ない。

謝辞

本症例の免疫学的検査を行っていただいた国立研究開発法人国立成育医療研究センター生体防御系内科免疫科 河合利尚先生、成育遺伝研究部 渡辺信之先生、原因菌の遺伝子解析を行っていただいた千葉大学大学院医学研究院皮膚科学 松岡悠美先生、外科的治療にご協力いただいた千葉県こども病院 心臓血管外科 萩野生男先生、耳鼻咽喉科 仲野敦子先生、小児外科 光永哲也先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第49回日本小児感染症学会学術集会(2017年10月 金沢市)で発表した。

文 献

- 1) Chen KC, et al : Descending necrotizing mediastinitis: a 10-year surgical experience in a single institution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 136 : 191-198, 2008
- 2) Rocca F, et al : Ten years of descending necrotizing mediastinitis: management of 23 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 65 : 1716-1724, 2007
- 3) Dionisio MT, et al : Descending necrotizing mediastinitis presenting as cardiac tamponade. *Rev Port Cardiol* 30 : 243-248, 2011
- 4) Yamasaki Y, et al : Descending necrotizing mediastinitis secondary to retropharyngeal abscess in a child. *J Infect Chemother* 14 : 255-257, 2008
- 5) Chen IC, et al : Management of descending necrotizing mediastinitis complicated with empyema by video-assisted thoracoscopic surgery. *Pediatr Pulmonol* 51 : e17-20, 2016
- 6) Duenas J, et al : Descending necrotizing medias-

- tinitis in early childhood : favorable outcome after aggressive treatment. *Pediatr Crit Care Med* 4 : 476-479, 2003
- 7) 野中 誠, 他 : 降下性壊死性縦隔炎 : 早期発見と適正な治療のために. *日本集中治療医学会雑誌* 15 : 41-48, 2008
- 8) Perlroth J, et al : Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 168 : 805-819, 2008
- 9) Thwaites GE, et al : Adjunctive rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 391: 668-678, 2018
- 10) Freeman RK, et al : Descending necrotizing mediastinitis : An analysis of the effects of serial surgical debridement on patient mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119 : 260-267, 2000
- 11) 廣瀧慎太郎, 他 : Panton-Valentine leukocidin 産生黄色ブドウ球菌による小児の感染症. *小児感染症免疫* 27 : 305-309, 2015
- 12) Shallcross LJ, et al : The role of the Panton-Valentine leukocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 13 : 43-54, 2013
- 13) Eibach D, et al : Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* among Children in the Ashanti Region of Ghana. *PLoS One* 12 : e0170320, 2017

Descending necrotizing mediastinitis caused by Panton-Valentine leukocidin positive methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in an immunocompetent child

Kenichi TAKESHITA^{1,2)}, Tadashi HOSHINO¹⁾, Chie FUKASAWA¹⁾, Naoki SHIMOJO²⁾

1) *Division of Infectious Diseases, Chiba Children's Hospital*

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

Descending necrotizing mediastinitis (DNM) is a rare disease in immunocompetent children. An 11-month-old previously healthy female was treated with DNM. She was admitted to this hospital complaining of fever and impaired consciousness. A contrast CT scan revealed retropharyngeal and mediastinal abscesses, and left pleural empyema. In addition to optimal antibiotics, aggressive surgical debridement of necrotic mediastinal tissues was achieved, and she was treated successfully. Pantone-Valentine leukocidin gene positive methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* was isolated from a throat swab, blood, pleural fluid, and removed necrotizing tissue cultures. Laboratory tests for immunodeficiency screening were all normal. It is important to consider both host immune status and bacterial microbial toxicity in order to understand the cause of severe infection.

Key words: descending necrotizing mediastinitis, *Staphylococcus aureus*, PVL, immunocompetent child

(受付 : 2018 年 6 月 14 日, 受理 : 2019 年 1 月 6 日)

* * *