

症例報告

PVL 産生 MRSA による
難治性臀部皮下膿瘍を反復した女児例

山下 哲 矢¹⁾ 多々良 一 彰¹⁾ 島 さ ほ¹⁾ 三 宅 淳^{1,2)}
屋 宮 清 仁¹⁾ 寺 町 麻 利 子¹⁾ 田 中 悠 平¹⁾ 後 藤 憲 志^{1,2)}

要旨 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) は近年、主に健常小児や若年者の皮膚軟部組織感染症の起因菌として報告されるようになった。従来の院内感染型 MRSA (hospital-acquired MRSA; HA-MRSA) とは異なり、特に Panton-Valentine leukocidin (PVL) 産生型の CA-MRSA は病原性が強い。CA-MRSA による皮下膿瘍を繰り返し、治療に難渋した症例を経験したので報告する。2歳の女児が4か月ほど治癒と再発を繰り返す臀部膿瘍のため当院紹介となり、排出された膿から MRSA が検出された。以後も膿瘍形成を繰り返し、兄や母も皮下膿瘍を発症。ST 合剤とリファンピシンの2剤を併用し、家族への治療と感染対策を行うことでようやく改善を認めた。免疫学的な精査では問題なく、検出された MRSA の遺伝子解析を行ったところ、PVL 産生遺伝子陽性、SCC*mec* type は IVa, multilocus sequence typing (MLST) による sequence type は ST 8 であり、USA300 クローンである可能性も示唆された。

はじめに

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) は元来おもに院内感染の原因菌として同定されてきた細菌である。しかし近年、米国を中心に市中で皮膚軟部組織感染症を起こす MRSA の報告が相次ぎ、市中感染型の MRSA (community-acquired MRSA; CA-MRSA) として、院内感染型の MRSA (hospital-acquired MRSA; HA-MRSA) とは別の細菌学的特徴をもつものとして扱われるようになって¹⁾、とくに好中球の融解やアポトーシスを引

き起こす外毒素である Panton-Valentine leukocidin (PVL) 産生型の MRSA は病原性が強く、基礎疾患を持たない小児や若年者においても皮膚軟部組織感染症や、ときに菌血症、骨・関節感染症、壊死性肺炎などの重症感染症を引き起こす²⁾。また、皮膚軟部組織感染症の場合、本人だけでなく他の家族に伝播する例があり、家族間でのピンポン感染を起こすことで発症を繰り返し、治療に難渋することがある³⁾。PVL 産生 MRSA にはさまざまな遺伝子的背景をもったクローンが存在し、なかでも米国で流行している USA300 は病原性が強い。国内でも米国ほどではないが、USA300 を含

Key words : 皮下膿瘍, 黄色ブドウ球菌, PVL, MLST, SCC*mec* typing

1) 久留米大学医学部小児科学講座 2) 同 感染制御学講座

連絡先: 多々良一彰 〒 830-0011 久留米市旭町 67 久留米大学医学部小児科学講座

む PVL 産生型 MRSA が検出されるようになりつつある⁴⁾。今回われわれは、生来健康な女児で PVL 産生 MRSA 臀部膿瘍を繰り返して治療に難渋し、検出された菌株が USA300 の可能性があることが示唆された症例を経験したため報告する。

I. 症 例

症例：2 歳，女児

主訴：臀部の腫脹・排膿

既往歴：分娩周産期に特記事項なし，1 歳時に急性中耳炎 2 回

家族歴：早逝者なし，原発性免疫不全症候群・原発性免疫異常症なし

海外渡航歴：なし

生活歴：父・母・兄（4 歳）と 4 人暮らし，集団保育あり

予防接種歴：13 価結合型肺炎球菌ワクチン 4 回，インフルエンザ菌 b 型ワクチン 4 回，B 型肝炎ワクチン 3 回，4 種混合ワクチン 4 回，BCG，水痘ワクチン 2 回，MR 1 期接種済み

現病歴：1 歳 10 か月時より肛門周囲・臀部に発赤・腫脹が出現するようになり，かかりつけ小児科を受診し，肛門周囲膿瘍と診断され，その都度抗菌薬（セフジニル，セフジトレニピボキシル，ファロペナム）内服で治療されていた。しかし，その後も 1 週間に 1 回程度と頻回に再発し，2 歳時から繰り返す肛門周囲膿瘍への効果を期待し，十全大補湯を開始された。その後，再発の頻度は 2 週間に 1 回程度に減少したものの，依然として再発を繰り返していたため，原発性免疫不全症候群の可能性も否定できないと判断されて 2 歳 2 か月時に精査・加療目的で当院へ紹介となった。

初診時現症：身長 84.5 cm，体重 12.6 kg，体温 36.4℃。全身状態は良好であり，咽頭・胸腹部所見に異常なし。前医での外来治療中，自宅で左右臀部に最大 3 cm 大の発赤・腫脹部位を認め，中心部から排膿あり（図）。当院初診時は自壊後で右臀部に 5 mm 大の紅色丘疹が残存していた。

初診時検査所見：血液検査（表 1）では白血球数や CRP の上昇，赤沈の亢進は認めなかった。免疫能の評価では IgE が年齢の正常範囲と比較して若干高値であったが，白血球数や分画，免疫グ



図 自宅で撮影された臀部皮膚所見

ロブリン値，補体価に異常はみられなかった。胸部エックス線検査では，肺野に浸潤影や間質影はなく，胸腺影を確認した。

初診後経過：初診時，膿瘍は自壊後であり，まずはかかりつけ医と併診しながら再燃の頻度を観察しつつ，原因検索を進めていくこととした。当院受診後も 2 週間に 1 回程度，臀部や肛門周囲に膿痂疹形成を繰り返す，かかりつけ医で抗菌薬内服を開始され自壊して治癒するというのを繰り返した。同月に行ったリンパ球サブセット解析やリンパ球幼若化試験は正常であった。また，好中球の活性酸素産生能に関しても低下は認めず，麻疹・風疹ワクチン接種後の抗体産生も良好であった（表 1）。2 歳 3 か月時の当科受診日に右臀部皮膚に 2.5 cm 大の皮下膿瘍を疑う発赤・腫脹を認め，切開排膿を行った。26 G 針で穿刺して用手圧迫すると中等量の排膿を認めた。皮膚疾患の可能性も考慮し，同日当院皮膚科コンサルトも行ったが，とくに器質的な疾患を疑う所見はみつからず，ナジフロキサシン軟膏の塗布とセフジトレニピボキシルの内服を行い膿瘍の消失を認めた。複数回の中耳炎の既往もあったため IgG2 の測定を行ったが正常範囲内であった。

表1 血液検査所見

血算		γ -GT	8U/dL	(T cell・B cell 百分率)	
WBC	10,900/ μ L	CK	123U/dL	T	87%
Neut	33%	AMY	76U/dL	B	8%
Lym	56.5%	BUN	8mg/dL		
Eosino	4.5%	Cr	0.2mg/dL	(リンパ球サブセット)	
Hb	12.8g/dL	Na	141mEq/L	CD3	71.9%
Ht	38.3%	K	4.4mEq/L	CD4	47.9%
Plt	34.5 \times 10 ⁴ / μ L	Cl	106mEq/L	CD8	28.2%
ESR 30min	1mm	Ca	10.4mEq/L	CD4/CD8 比	1.7
ESR 1h	6mm				
ESR 2h	14mm	免疫学的検査		(リンパ球幼若化試験)	
		CRP	<0.04mg/dL	PHA+	53,000cpm
生化学		IgA	33mg/dL	CONTROL	151cpm
TP	7.0g/dL	IgM	65mg/dL		
ALB	4.8g/dL	IgG	861mg/dL	風疹ウイルス IgG (EIA)	115
T-bil	0.3mg/dL	IgG2	137mg/dL	麻疹ウイルス IgG (EIA)	30.9
AST	36U/dL	IgE	162mg/dL	好中球活性酸素産生能	97%
ALT	24U/dL	C3	96mg/dL	(DHR123 を用いたフロー	
LDH	269U/dL	C4	10mg/dL	サイトメトリー法)	
ALP	278U/dL				

表2 検出された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性と遺伝子解析結果

Antimicrobial susceptibility (μ g/mL)						遺伝子解析
PCG	>8	IMP	<1	VCM	1	SCCmec typing IVa
MPIPC	>2	MEPM	4	DAP	0.5	
SBT/ABPC	16	GM	<1	ST	<1	PVL (+)
CEZ	8	EM	>4	FOM	<4	
CTRX	16	CLDM	0.5	RFP	<0.5	MLST ST8
CFPM	>16	MINO	<2	LZD	2	
		LVFX	>4			

PCG:ベンジルペニシリン, MPIPC:オキサシリン, SBT/ABPC:スルバクタム/アンピシリン, CEZ:セファゾリン, CTRX:セフトリアキソン, CFPM:セフェピム, IMP:イミペネム, MEPM:メロペネム, GM:ゲンタマイシン, EM:エリスロマイシン, CLDM:クリンダマイシン, MINO:ミノサイクリン, LVFX:レボフロキサシン, VCM:バンコマイシン, DAP:ダプトマイシン, ST:スルファメトキサゾール/トリメトプリム, FOM:ホスホマイシン, RFP:リファンピシン, LZD:リネゾリド, PVL:Panton-Valentine leukocidin, MLST:multilocus sequence typing

2歳4か月時に母の鼠径部や兄の側胸部にも小膿瘍の形成があり、母は近医皮膚科で切開排膿して治癒、兄は自壊し自然治癒した。同時期から本人の臀部膿瘍形成は1か月に1回程度になったものの、繰り返し再発していた。穿刺排膿時の膿培

養でMRSA(表2)が検出されており、2歳5か月時からST合剤の内服を開始。同時に他の家族が本人の膿瘍部に触れないように注意し、手洗いの励行や、タオルなどのリネン類の共用を避けるように指導した。ST合剤は14日間内服としたが、

その後も同じ頻度で再発するため2歳6か月時にクリンダマイシン (CLDM, カプセル剤を脱カプセル) 内服へ変更し, さらにクロルヘキシジン浴の開始を試みた。

家族内への伝播を示唆するエピソードや, 本人に行った免疫学的な精査では異常を認めなかったものの, 切開排膿や抗菌薬投与による治療を繰り返しても頻回に再発することから, 繰り返す原因として起因菌側の病原性が関与している可能性を考え, 同月, 膿瘍部から検出されていた MRSA 菌株を用いて遺伝子解析を行った。解析の結果, PVL産生遺伝子が陽性であり, SCC*mec* typingの結果からも, PVL産生型の CA-MRSA である可能性が高いと判断した (表2)。

再発を繰り返す原因として菌側の病原性が高いことが要因の一つと考えられ, 確実な除菌が必要と考えられたが, クロルヘキシジン浴開始翌日から臀部全体の発赤が出現し, 接触性皮膚炎が疑われたためクロルヘキシジン浴は中止した。CLDM に関しても苦みのため3日ほどしか内服できず, 2歳7か月時から ST 合剤内服へ再度変更した。外用薬としてバシトラシン・フラジオマイシン硫酸塩軟膏を併用したが, 臀部皮膚の湿疹の出現があり, 保湿剤のみの外用へ変更となった。以後, ST 合剤の内服と保湿剤の塗布を続け, 2か月ほど臀部膿瘍の再発なく経過していたが, 2歳8か月時に再度左臀部に膿瘍形成し, 母の膝にも膿瘍形成を認めた。外来で本人の臀部膿瘍の用手排膿を行い, 抗菌薬は ST 合剤+リファンピシン (カプセル剤を脱カプセル) の2剤併用へ変更して長期内服を行うこととした。皮下膿瘍を繰り返すため, 同月に高 IgE 症候群関連の遺伝子検索をかずさ研究所へ依頼したが, とくに病的な遺伝子変異は認めなかった。母には再び近医皮膚科で治療を行ってもらい, 改めて他の家族の膿瘍部への接触を避けること・手洗い励行・リネン管理を行うよう指導した。その後, 9か月が経過したが, 大きな膿瘍形成は認めず経過している。

検出された CA-MRSA 菌株の multilocus sequence typing (MLST) 解析を行ったところ, ST8 であることが判明し, USA300 である可能性が示唆された。なお, MLST は Enright らの方法に基づ

いて行い⁵⁾, PCR 法を用いた PVL 産生遺伝子 (*lukS-PV*, *lukF-PV*) の検出や SCC*mec* typing に関しては既報をもとに行った^{6,7)}。

II. 考 察

今回われわれは, とくに基礎疾患のない女兒に生じた PVL 産生市中感染型 MRSA による難治性臀部皮下膿瘍を経験した。

1981年に米国からこれまでとは感染様式や臨床症状の異なった市中における MRSA 感染症が報告され, 1990年代に入り, 敗血症や壊死性肺炎による小児の死亡例が相次いで報告され大きな問題となり⁸⁾, これまでの院内感染型 MRSA (HA-MRSA) とは区別され, 市中感染型 MRSA (CA-MRSA) として扱われるようになった。CA-MRSA は米国 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) の定義によると, ①基本的に外来患者に由来する MRSA で, 入院患者の場合には入院後48時間以内に検出されたもの, ②MRSA の感染歴あるいは保菌歴のないもの, ③過去に入院歴や療養歴, 透析歴, 手術歴のないもの, ④皮膚表面を穿刺するカテーテルなどの留置がないものと定義される⁹⁾。黄色ブドウ球菌の全ゲノムは2001年に初めて決定され¹⁰⁾, 疫学調査ではこの遺伝子情報を元にしてさまざまな解析が行われており, 他の細菌でも用いられる MLST や MRSA 特有の typing 法である SCC*mec* typing が代表的なものとしてあげられる。SCC*mec* は *mecA* を含む遺伝子群であり, 黄色ブドウ球菌は SCC*mec* を保持することで MRSA となる。SCC*mec* は type I~XI に分けられており, HA-MRSA は type I, II, III, CA-MRSA は type IV, V であることが多い。また, MLST では sequence type (ST) が異なっても系統が近いものは clonal complex (CC) としてグループ化されている。

CA-MRSA の一部は PVL と呼ばれる外毒素を産生する。PVL は白血球溶解外毒素であり, 強い炎症所見や再発を繰り返す病態に関与すると考えられている。PVL 産生型の MRSA には分子疫学的に分類されるさまざまなクローンがあり, 北米で流行している USA300 (CC8, ST8, SCC*mec* type IV, PVL+), USA400 (CC1, ST1, SCC*mec* type

IV, PVL+), ヨーロッパで流行している European clone (CC80, ST80, SCCmec type IV, PVL+), アジアで流行している Taiwan clone (CC59, ST59, SCCmec type V, PVL+), 日本を含む世界全般で検出される ST30 などがある¹¹⁾. なかでも USA300 は, 病原性や流行拡大の早さから米国で問題視されており, 米国の複数施設の救急外来で診断した MRSA 関連皮膚感染症の起因菌株のうち, 実に 97% が USA300 であったとする報告もある⁴⁾. 米国で検出されている主なクローンには上記のほかにも USA100~1200 があり, MLST や SCCmec typing だけでなく標準株とパルスフィールドゲル電気泳動パターンの比較を行うことで最終的に分類されている.

本症例は, 今までとくに既往のなかった女兒に生じた難治性の MRSA 皮下膿瘍である. 当院紹介後に行った免疫学的な精査ではとくに異常を認めなかったが, 頻回に膿瘍形成を繰り返し, また家族内感染を示唆するエピソードも認めたことから, 起因菌が病原性の強いクローンである可能性を考え遺伝子解析を行ったところ, PVL 産生型の CA-MRSA であることが判明した. 近医で投与された β -ラクタム系薬は無効であり, CLDM や ST 合剤を開始し, 母へ自宅での感染対策について指導したが, その後も頻回に再発した. 徹底した除菌を目指してクロルヘキシジン浴 (4% クロルヘキシジングルコン酸塩液剤による臀部の洗浄) や抗菌薬軟膏 (バシトラシン・フラジオマイシン硫酸塩軟膏) の塗布を試みたが, とともに皮膚の発赤や湿疹といった接触性皮膚炎を疑う症状が生じ, 中止せざるを得なかった. また, ムピロシン軟膏の臀部への塗布も検討したが, 鼻腔以外への塗布は保険適応外となるため, 本症例では行わなかった. 他の家族の膿瘍形成も複数回出現し, 本人へ抗菌薬 2 剤の長期投与を開始し, 家族への治療も同時に行い, 再度自宅での感染対策を指導したところようやく再発を認めなくなった. 初回の感染対策指導後も, 入浴時に本人を母の膝に乗せて体を洗うなど, 感染対策が不十分な点が見受けられており, おそらくは内服や外用が種々の理由で計画通りにできなかったことに加え, 自宅での感染対策を早期に徹底できなかったことで, 本人や家

族内における菌量を減らすことができず, 難治化の原因となったものと考えられた.

本症例から検出された MRSA は CC8, ST8, SCCmec type IV, PVL+ で, 薬剤感受性ではキノロン系薬に耐性があり, USA300 でのこれまでの報告と合致する¹²⁾. 当院には基準株の保有がなく, 確定には至らなかったが, 臨床所見, 細菌学的所見, 分子疫学的所見から USA300 である可能性が示唆された. USA300 は海外だけでなく, 国内でも局地的には療養施設内での集団感染例の報告¹³⁾ もあるため今後の流行状況を注視する必要がある. 皮膚軟部組織の繰り返す膿瘍形成や家族内感染例では, 日本においても USA300 をはじめとする PVL 産生 CA-MRSA が原因となっていることがあり, 菌株の分子疫学的な解析や, 治療に関しても抗菌薬投与や外用に加え, 家族内感染防止のための早期の生活指導の徹底, 家族の同時治療の考慮が必要である. それでも再発を繰り返す場合は, 自宅で感染対策を再度指導するなど, 治療法を見直す必要があると考える.

本報告は論文投稿について患者保護者へ説明を行い, 同意を得ており, 病院倫理委員会の承認を得ている (申請番号 2022-012).

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ありません.

文 献

- 1) David MZ, Daum RS : Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. Clin Microbiol Rev 23 : 616-687, 2010
- 2) Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, et al : The role of the Panton-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease : a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 13 : 43-54, 2013
- 3) Pérez-Roth E, Alcoba-Flórez J, López-Aguilar C, et al : Familial furunculosis associated with community-acquired leukocidin-positive methicil-

- lin-susceptible *Staphylococcus aureus* ST152. *J Clin Microbiol* 48 : 329-332, 2010
- 4) Takadama S, Nakaminami H, Sato A, et al : Dissemination of Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone in multiple hospitals in Tokyo, Japan. *Clin Microbiol Infect* 24 : 1211.e1-1211.e7, 2018
 - 5) Enright MC, Day NP, Davies CE, et al : Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 38 : 1008-1015, 2000
 - 6) Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, et al : Involvement of Panton-Valentine Leukocidin-Producing *Staphylococcus aureus* in Primary Skin Infections and Pneumonia. *Clin Infect Dis* 29 : 1128-1132, 1999
 - 7) Zhang K, McClure JA, Elsayed S, et al : Novel Multiplex PCR Assay for Characterization and Concomitant Subtyping of Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* Types I to V in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 43 : 5026-5033, 2005
 - 8) 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
 - 9) CDC : Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections-Michigan. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 30 : 185-187, 1981
 - 10) Kuroda M, Ohta T, Uchiyama I, et al : Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 357 : 1225-1240, 2001
 - 11) Stefani S, Chung DR, Lindsay JA, et al : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) : global epidemiology and harmonization of typing methods. *Int J Antimicrob Agents* 39 : 273-282, 2012
 - 12) Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL, et al : Activity of ceftaroline and epidemiologic trends in *Staphylococcus aureus* isolates collected from 43 medical centers in the United States in 2009. *Antimicrob Agents Chemother* 55 : 4154-4160, 2011
 - 13) Nagao M, Iinuma Y, Suzuki M, et al : First outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 harboring the Pantone-Valentine leukocidin genes among Japanese health care workers and hospitalized patients. *Am J Infect Control* 38 : e37-39, 2010

Recurrent subcutaneous abscess caused by Panton-Valentine leukocidin positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : a case report

Tetsuya YAMASHITA¹⁾, Kazuaki TATARA¹⁾, Saho SHIMA¹⁾, Atsushi MIYAKE^{1,2)}
Kiyohito OKUMIYA¹⁾, Mariko TERAMACHI¹⁾, Yuhei TANAKA¹⁾, Kenji GOTOH^{1,2)}

- 1) *The Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine*
- 2) *Department of Infection Control and Prevention, Kurume University School of Medicine*

Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) is an MRSA clone, which was reported recently as an organism causing skin and soft tissue infection in healthy children and young adults. It is different from hospital-acquired MRSA (HA-MRSA) and, in particular, Panton-Valentine leukocidin (PVL)-producing MRSA, which is highly pathogenic. A 2-years-old healthy girl visited this hospital because of repeated abscesses on her hips, and MRSA was detected in the abscess culture. Some abscesses occurred on her hips after her hospital visit. In addition, her brother and mother also developed a small skin abscess. Sulfamethoxazole/trimethoprim and rifampicin were used together for the patient, and her family members were treated similarly at the same time. They were all educated about the prevention of contact infection, and after that, all of the abscesses improved. No immune abnormality indicating susceptibility to staphylococci occurred. The MRSA detected in the patient's abscess culture was analyzed by molecular epidemiological methods. The SCC*mec* type was detected as IV a, and the PVL-producing gene was positive. Multilocus sequence typing (MLST) revealed a sequence type of ST8, indicating this strain as potentially a USA300 clone.

Key words : subcutaneous abscess, *Staphylococcus aureus*, PVL, MLST, SCC*mec* typing

(受付 : 2022 年 7 月 11 日, 受理 : 2023 年 2 月 22 日, 受付 No. 1011)

* * *