

症例報告

敗血症性ショックとなった Panton-Valentine leukocidin 陽性 市中感染型 MRSA による壊死性肺炎の一例

大島 菜那子¹⁾ 島 さほ¹⁾ 三宅 淳¹⁾
田中 悠平¹⁾ 後藤 憲志¹⁾

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) は主に健常小児や若年者に皮膚・軟部組織感染症を起こすが、まれに致死的な壊死性肺炎を起こすことがあり、その重症化に Panton-Valentine leukocidin (PVL) が関連しているとされる。今回、基礎疾患のない児で CA-MRSA による壊死性肺炎の症例を経験したので報告する。症例は2歳8か月女児。発熱、咳嗽、意識障害出現後の約24時間後にショックバイタルとなり当院へ搬送された。胸部エコーで右胸水貯留、胸部CTで右肺野に壊死性肺炎の所見を認め、TAZ/PIPCとTEICで加療開始した。胸水からMRSAが検出され、治療途中TEICの血中濃度調整が困難であったためVCMに変更し計4週間静注治療後、ST合剤内服を2週間行い治療終了とした。菌株解析ではSCCmec IV a型、ST8、PVL陽性、 γ -hemolysin陽性でCA-MRSAと判定し、TSST-1も陽性であった。近年、本邦においてPVL陽性CA-MRSA感染症の報告が増加傾向にあり、本症例も病原体の強い毒性のため重症化したと考えられた。重症度の高い症例では起炎菌としてCA-MRSAを考え早期に抗MRSA薬追加を検討する必要がある。

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、健常な小児や若年者から高頻度で検出され、皮膚・軟部組織の感染症を起こしやすいことが知られている¹⁾。しかし、まれに致死的な壊死性肺炎を起こすことがあり、特にその重症化に白血球破壊毒素である Panton-Valentine leukocidin (PVL) の関連が報告さ

れている²⁾。これまで本邦ではPVL産生株は少ないとされていたが、2014年頃からPVL陽性CA-MRSA感染症の報告が増加している^{3,4)}。今回、健常2歳女児に生じたPVL陽性CA-MRSAが原因として考えられる壊死性肺炎を経験したので報告する。

I. 症例

症例：2歳8か月、女児

主訴：発熱、咳嗽、意識障害

Key words：壊死性肺炎、敗血症性ショック、PVL、市中感染型MRSA

1) 久留米大学小児科学講座

連絡先：島 さほ 〒830-0011 久留米市旭町67番地 久留米大学小児科学講座

表1 入院時検査所見

【血液検査 (動脈血, FiO ₂ 0.6)】					
WBC	4,200/ μ L	T.Bil	0.4 mg/dL	pH	7.239
Neut	84.1%	BUN	14 mg/dL	PaO ₂	83.5 mmHg
Eosi	0.2%	Cr	0.36 mg/dL	PaCO ₂	40.6 mmHg
Baso	0.0%	Na	137 mmol/L	HCO ₃	16.8 mmol/L
Lymp	13.1%	K	4.0 mmol/L	BE	-9.6 mmol/L
Mono	2.6%	Cl	99 mmol/L	Lac	1.9 mmol/L
RBC	3.43 \times 10 ⁶ / μ L	CRP	6.37 mg/dL	IgA	64 mg/dL
Hb	9.1 g/dL	CK	1,117 U/L	IgM	113 mg/dL
Hct	28.7%	CK-MB	16 U/L	IgG	1,614 mg/dL
Plt	13.5 \times 10 ³ / μ L	PCT	209.6 ng/mL	IgE	154 mg/dL
AST	81 U/L	PT-INR	2.35	CD3	54.2%
ALT	34 U/L	APTT	72.7 Sec	CD4	30.3%
LDH	442 U/L	Fibrinogen	272 mg/dL	CD8	25.2%
ALP	78 U/L	FDP	33.1 μ g/mL	CD4/CD8 比	1.2
TP	2.9 g/dL	PCT	209.6 ng/mL	好中球殺菌能 (DHR123)	
Alb	1.8 g/dL				99.98%

家族歴：特記事項なし。免疫不全の家族歴なし。

既往歴：発達発育歴に異常なし。感染を繰り返すなどの免疫不全を疑うエピソードなし。乳児血管腫に対し β 受容体遮断薬で加療歴あり、海外渡航歴なし。

予防接種歴：インフルエンザ菌b型4回、肺炎球菌4回、B型肝炎3回、四種混合4回、BCG1回、ロタウイルス1価2回、水痘2回、MR1回

現病歴：転院前日（第1病日）、保育園から帰宅後に発熱、顔色不良が出現し、数回嘔吐した。その後、反応に乏しくなり意味不明な言動を認めため、前医へ救急搬送された。来院時、酸素化不良および呼吸性喘鳴を認めたため気管支喘息として加療した。同日夜間に4分間の間代性けいれんがみられジアゼパム投与で鎮座した。第2病日の朝から顔面紅潮、口唇紅潮、手掌紅斑が出現した。正午頃に突然、血圧40/24 mmHg、心拍数180/分とショックバイタルになったため気管挿管され、重症感染症を考慮しメロペネム（meropenem；MEPM）を投与された。MEPM投与後に再度血圧低下とSpO₂低下、前頸部から胸部に一樣に広がる紅斑を認め、MEPMに対するアナフィラキシー症状または毒素性ショック症候群

（toxic shock syndrome；TSS）の可能性が考えられた。精査加療目的に当院へ救急搬送された。

現症：身長77.6 cm、体重13.0 kg。意識JCS III-300（フェンタニル1 μ g/kg/h）、体温39.0 $^{\circ}$ C。血圧115/65 mmHg（ドパミン15 γ 、アドレナリン0.1 γ 、ノルアドレナリン0.12 γ ）、心拍数176/分、SpO₂98%（人工呼吸管理：Assist/Control、換気回数15回/分、PEEP6.5 cm₂O、PIP22 cm₂O、FiO₂0.6）。眼球結膜充血、口唇紅潮、顔面紅潮を認め、胸部聴診で両側rhonchiを聴取した。肝脾腫は認めず、手掌紅斑あり、硬性浮腫を認めた。

入院時検査所見：血液検査所見を表1に示す。入院時は白血球数4,200/ μ L、CRP6.37 mg/dL、プロカルシトニン209.6 ng/mLであった。心エコーでは心嚢液貯留や冠動脈病変はなく、胸部単純エックス線写真（図1）で右上葉・両肺門部・左肺野は全体的に透過性が低下し横隔膜の輪郭不明瞭で、左上葉浸潤影を認め、胸部エコーで左胸水貯留を認めた。

入院後経過：入院後経過を図2に示す。転院時（第2病日）、川崎病症状5/6項目（頸部リンパ節腫脹以外）を認めており、川崎病ショック症候群の可能性も考慮し免疫グロブリン（IVIg 2 g/kg）

投与を行った。併せて、人工呼吸管と昇圧薬（アドレナリン 0.1 γ ，ノルアドレナリン 0.08 γ ）による全身管理を行った。また、MEPM 投与後に血圧低下・SpO₂ 低下・紅斑が出現したことから MEPM に対するアナフィラキシー症状を疑い、抗菌薬はタゾバクタム / ピペラシリン（tazobactam/piperacillin；TAZ/PIPC，112.5 mg/kg 3 回 / day）とテイコプラニン（teicoplanin；TEIC，10 mg/kg/day）に変更した。第 3 病日、全身状態が安定化後に行った胸腔穿刺で胸水細胞数 2,219/ μ L（多核球 62%）と上昇を認め、造影 CT（図 3）で左胸水貯留と空洞を伴う浸潤影があり、壊死性肺炎と診断した。治療開始後に臨床症状は改善し、第 5 病日に昇圧薬を中止し、第 6 病日に人工呼吸器を離脱した。残存胸水に対し第 8 病日から第 11 病日に持続胸腔ドレナージを行った。第 3 病日に採取した胸水の塗抹 Gram 染色は陰性だったが、抗菌薬の前投与による影響を考慮し増菌培養を行ったところ、第 10 病日に MRSA が分離され、MRSA による壊死性肺炎と診断した。MRSA の薬剤感受性検査（表 2）では、CLDM の MIC は $\leq 0.25 \mu\text{g}/$

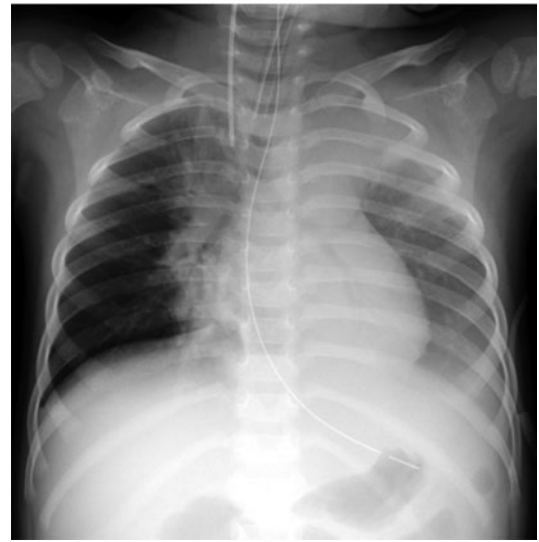


図 1 入院時の胸部エックス線写真（臥位）

CTR 50.6%。右上葉と両肺門部透過性低下し、左肺野は全体的に透過性低下し横隔膜の輪郭不明瞭。左上葉浸潤影あり

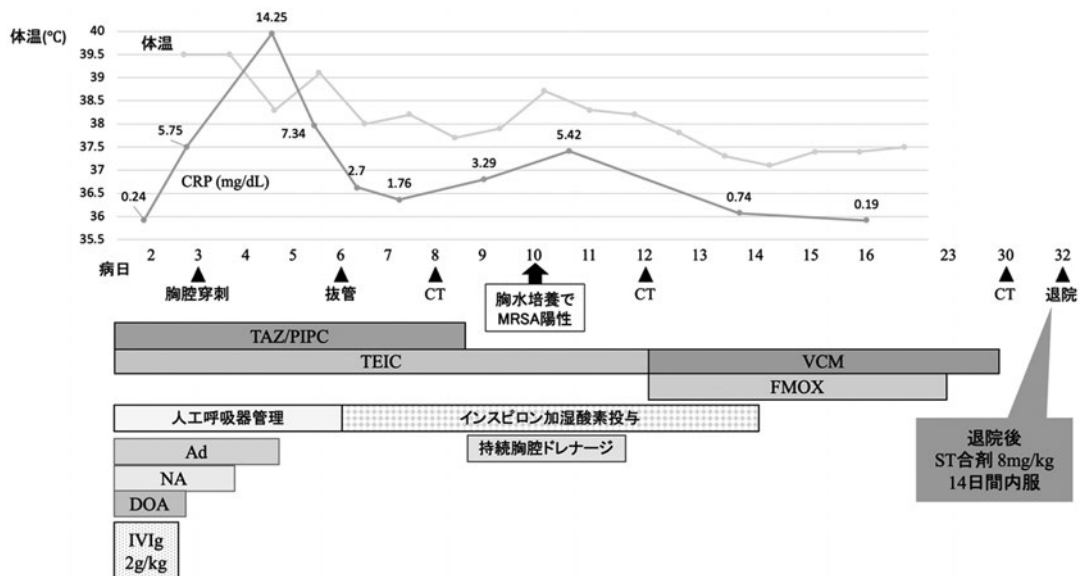


図 2 経過表

CT：computed tomography, MRSA：methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, TAZ/PIPC：tazobactam/piperacillin, TEIC：teicoplanin, VCM：vancomycin, FMOX：flomoxef, ST 合剤：sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤, Ad：adrenaline, NA：noradrenaline, IVIg：intravenous immunoglobulin

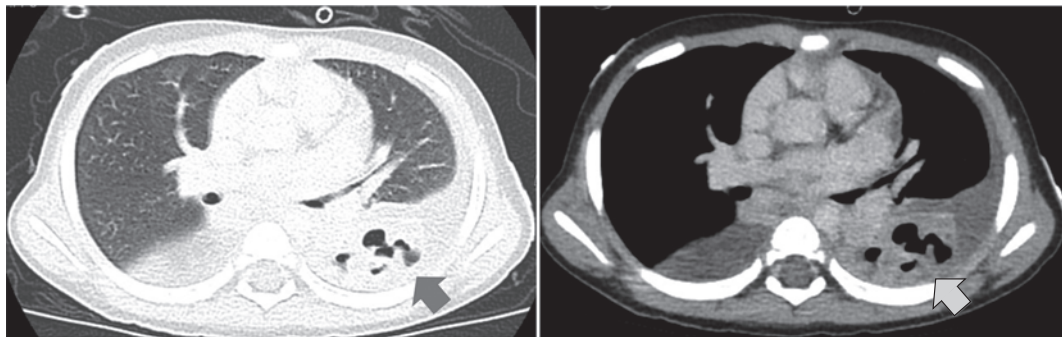


図3 胸部 CT 画像

胸部エックス線写真と一致した左上葉に空洞病変を伴う浸潤影あり，両側胸水貯留あり。

表2 薬剤感受性試験

	<i>S. aureus</i>	
	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
MPIPC	>2	R
SBT/ABPC	≤ 8	R
CEZ	8	R
GM	>8	R
EM	>4	R
CLDM	≤ 0.25	R
MINO	≤ 2	S
VCM	1	S
TEIC	≤ 1	S
DAP	≤ 0.25	S
ST	≤ 1	S
RFP	≤ 0.5	S
LZD	2	S

mL で感受性を有していたが，エリスロマイシン (EM) の MIC が $>4\mu\text{g}/\text{mL}$ で EM 耐性であった。さらに D-test を行ったところ，erythromycin ribosome methylase 遺伝子 (*erm*) によると推定される誘導耐性が検出された。抗菌薬を TEIC 単剤に変更し，投与量は目標トラフ値 $15\sim 20\mu\text{g}/\text{mL}$ として薬物治療モニタリング (therapeutic drug monitoring ; TDM) を行い調整した。しかし，TEIC を最大 $200\text{ mg}/\text{day}$ まで増量しても血中濃度が目標値まで上がらず発熱が遷延していたため，第 12 病日からバンコマイシン (vancomycin ; VCM) に変更し，膿瘍形成において嫌気性菌の関与も否定できなかったためフロモキシセフ (flo-

moxef ; FMOX) を併用した。VCM の投与量は TDM を行い，トラフ値 $10\sim 15\mu\text{g}/\text{mL}$ で調整した。その後，胸部単純エックス線写真で左肺野透過性の改善を認めたため，第 23 病日に FMOX を中止した。前頸部～胸部の紅斑は自然消退し，表皮剥脱は認めなかった。前医 (抗菌薬投与前) と当院 (抗菌薬初回投与後) で採取した血液培養はいずれも陰性であった。第 30 病日に胸部造影 CT で左肺病変の縮小を確認し，VCM 投与を終了した。翌日から ST (sulfamethoxazole-trimethoprim) 合剤内服に変更し，計 6 週間の抗菌薬治療とした (TEIC と VCM 合わせて静注治療 4 週間，ST 合剤内服 2 週間)。今回検出された MRSA の薬剤感受性試験結果 (表 2) においてクリンダマイシン (clindamycin ; CLDM) や ST 合剤に感受性を有していたことから CA-MRSA の可能性が高いと判断した。その判定のために SCCmec typing, multi locus sequence typing (MLST), PVL および γ -hemolysin の解析を行った。本症例の MRSA は SCCmec IV a, ST8, PVL 陽性， γ -hemolysin 陽性であり CA-MRSA と判断した。また，toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) も陽性であった。神経学的所見については，人工呼吸器離脱に伴い鎮静・鎮痛を漸減終了したところ意思疎通はとれるが表情乏しく，四肢 Manual Muscle Test 3 と弛緩麻痺を疑う所見を認めた。母児同室になってからは徐々に会話や運動もみられ，退院時には普段と同等の意識レベルまで改善し，頭部単純 MRI で頭蓋内変化がないことを確認した。全身状態良好

となり第32病日に自宅退院となった。

なお、退院前の胸部造影CT検査で左下葉気管支の分岐異常や大動脈から分岐する異常な肺血管は認めず、先天性肺気道奇形 (congenital pulmonary airway malformation ; CPAM) など器質的疾患がないことを確認した。

II. 考 察

CA-MRSA は多くの場合、健常な小児や若年者に好発し、皮膚・軟部組織感染症を生じるが、まれに致死的な壊死性肺炎の原因となることがある。特にPVLを産生するCA-MRSAによる壊死性肺炎は重症度が高く、致死率は75%に達する²⁾。国内においてPVL陽性株は非常に少ないとされてきたが、近年米国において多く検出されるPVL陽性株であるUSA300株の国内での分離報告が増加し、国内でもPVL陽性CA-MRSAのアウトブレイクが危惧されている⁵⁾。PVL陽性CA-MRSAによる壊死性肺炎を疑う所見として、インフルエンザ様の前駆症状、重篤な呼吸器症状と急激な進行、39℃以上の高熱、咯血、空洞形成を伴う多葉の浸潤影などがあげられる^{2,6)}。本邦では、受診後ただちに気管挿管、人工呼吸器管理となった症例⁴⁾や、意識障害を呈した症例⁶⁾が報告されている。本症例も、発症から24時間程度でショックバイタルとなる非常に急激な経過であった。

CA-MRSAは、細菌学的にはSCC*mec* typingとMLSTの2つの分子学的解析により分類される。本症例も分子学的解析として、SCC*mec* typing, MLSTを行い、さらにPVLおよびγ-hemolysin産生の解析を行った。その結果、SCC*mec* IV a, ST8でUSA300株が疑われ、PVL陽性、γ-hemolysin陽性であることから、それぞれ白血球破壊毒素と赤血球崩壊毒素の二成分毒素を有していることが示された。本症例はこれまでに免疫不全を示唆する既往はなく、血液検査で免疫能(免疫グロブリン、CD3, CD4, CD8, CD4/8比, DHR123)に異常を認めず(表1)、腹部エコーで脾臓サイズ・形状は正常であった。退院後も定期外来で経過観察を行っているが退院後2年経過後も重症感染症は起こしていない。以上を考慮すると、本症例は病原体の強い毒性のため重症化したと考えられ

た。また、今回検出したMRSAはTSST-1陽性であり、発症初期に認めた紅斑については、多臓器不全や皮膚剥脱はなかったものの毒素性ショック症候群(toxic shock syndrome ; TSS)を併発していた可能性も考えられた。近年、本邦においてPVLおよびTSST-1陽性のCA-MRSAについてはSCC*mec* IV, ST22株の流行が報告されているが⁷⁾、今後さらなる疫学調査が必要と考える。

小児壊死性肺炎では、原因菌として肺炎球菌が8～50%と最も多く、次いで黄色ブドウ球菌が10～38%と多い^{8～10)}。抗菌薬は、グラム染色や培養検査で原因微生物が特定された場合は施設における抗菌薬の感受性を考慮に入れて選択するが、結果が判明する前や十分な検体が採取できなかった場合は好気性菌と嫌気性菌どちらも想定するのが望ましい。また、本症例のように重症度の高い症例では起炎菌としてCA-MRSAの可能性を考え、早期に抗MRSA薬追加を検討する必要がある。さらにPVL陽性MRSAは基礎疾患がなくても重篤な経過を辿ることがあり注意が必要である¹¹⁾。本症例では初期にMEPMに対するアナフィラキシー症状が疑われたためTAZ/PIPCを選択した。抗MRSA薬は、TAZ/PIPCとVCMの併用は急性腎障害のリスクが高いためTEICを選択した¹²⁾。また、TEICの血中濃度が目標値まで上がらずVCMに変更した後の嫌気性菌に対する抗菌薬は、VCMと併用することによって急性腎障害のリスクを上げる抗菌薬は避け、FMOXを選択した。

CA-MRSAはCLDM, ST合剤に感受性を有していることが多い¹³⁾。しかし、本症例で検出されたMRSAはCLDM感受性だがEM耐性であり、D-testで*erm*遺伝子によると推定される誘導耐性が検出された。*erm*遺伝子をもつCLDM感受性菌は、EMで誘導産生される*erm*遺伝子産物がリボソームをメチル化してmacrolide-lincosamide and type B streptogramin (MLS_B)誘導型のCLDM耐性を治療中に誘導する可能性がある。そのため、本症例では経口抗菌薬変更の際にCLDMは選択しなかった。また、JAID/JSC感染症治療ガイドライン-呼吸器感染症-では、*Staphylococcus aureus*による膿胸(胸腔内に膿が貯留した病態)

の治療期間について21日以上とあるが¹⁴⁾、本症例は臨床像と画像所見を合わせて評価し治療期間を決定したため治療期間が計6週間と長期間であった。そのため、診察・血液検査で副作用がないか確認しながら抗菌薬治療を継続した。

ま と め

敗血症性ショックとなったPVL陽性CA-MRSAによる壊死性肺炎の小児例を経験した。近年増加傾向のPVL陽性CA-MRSAは強い毒性を有しており、急激な経過を辿る場合は抗MRSA薬の使用を躊躇すべきではない。また、PVL陽性CA-MRSA感染症の臨床像を解明するため、今後更なる症例蓄積が望まれる。

写真を含め、本論文の投稿について家族の承諾を得た。

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。

本論文の要旨は第125回日本小児科学会総会・学術集会(2022年4月, 福島)で発表した。

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) Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al : Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 359 : 753-759, 2002
- 3) 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 Microb Infect* 24 : 1211.e1-1211.e7, 2018
- 4) 池田督司, 市場晋吾, 根井貴仁 : 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. *日本呼吸器学会雑誌* 10 : 2, 2021
- 5) Osaka S, Okuzumi K, Koide S, et al : Genetic shifts in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic clones and toxin gene profiles in Japan : comparative analysis among pre-epidemic, epidemic and post-epidemic phases. *J Med Microbiol* 67 : 392-399, 2018
- 6) 佐藤陽子, 林 涼子, 岩淵悠介, 他 : 急激な経過を呈したPVL産生MSSAによる重症市中肺炎の1例. *日本呼吸器学会雑誌* 7 : 250-254, 2018
- 7) Yamaguchi T, Nakamura I, Sato T, et al : Changes in the Genotypic Characteristics of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Collected in 244 Medical Facilities in Japan between 2010 and 2018 : a Nationwide Surveillance. *Microbiol Spectr* 10 : e0227221, 2022
- 8) Wojsyk I, Krenke K, Jończyk K, et al : Long-term sequelae after lung abscess in children—Two tertiary centers' experience. *J Infect Chemother* 24 : 376-382, 2018
- 9) Madhani K, McGrath E, Guglani L : A 10-year retrospective review of pediatric lung abscesses from a single center. *Ann Thorac Med* 11 : 191-196, 2016
- 10) Choi M, Chun J, Lee K, et al : Clinical characteristics of lung abscess in children : 15-year experience at two university hospitals. *Korean J Pediatr* 58 : 478-483, 2015
- 11) 藤井喬之, 形見祐人, 田中 彩, 他 : 小児肺化膿症の治療. *小児外科* 52 : 926-929, 2020
- 12) Luther M, Timbrook T, Caffrey A, et al : Vancomycin plus Piperacillin-Tazobactam and acute kidney injury in adults : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 46 : 12-20, 2018
- 13) Hultén K, Kaplan S, Lamberth L, et al : Hospital-acquired *Staphylococcus aureus* infections at Texas Children's Hospital, 2001-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31 : 183-190, 2010
- 14) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 (編) : JAID/JSC 感染症治療ガイド2023. 日本感染症学会・日本化学療法学会, 東京, 2023

**Severe pulmonary pyogenesis caused by Panton-Valentine
leucocidin positive community-acquired methicillin-resistant
Staphylococcus aureus in a pediatric patient : A case report**

Nanako OSHIMA¹⁾, Saho SHIMA¹⁾, Atsushi MIYAKE¹⁾,
Yuhei TANAKA¹⁾, Kenji GOTOH¹⁾

1) *Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine*

Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) primarily causes skin and soft tissue infections in healthy pediatric individuals and young adults. Panton-Valentine leucocidin (PVL), a cytotoxin produced by some strains of CA-MRSA, is known to be associated with the severity of CA-MRSA infections. We present a severe case of pulmonary pyogenesis caused by CA-MRSA carrying the PVL gene. The patient, a previously healthy two-year-old girl, presented to the emergency department with fever, cough, and impaired consciousness. She developed shock after 24 hours and was admitted to our hospital. Her illness was diagnosed as pulmonary pyogenic disease with pleural effusion and associated septic shock. Teicoplanin treatment was initiated with tazobactam/piperacillin. MRSA was detected in the pleural fluid. After 4 weeks of anti-MRSA therapy, computed tomography showed almost complete resolution of the pyogenesis. Oral sulfamethoxazole-trimethoprim antibiotics were continued for a further two weeks. Strain analysis revealed SCC*mec* type IVa, ST8, PVL-positive, and γ -hemolysin-positive CA-MRSA, which was found to be associated with TSST-1. Recently, PVL-positive CA-MRSA infections has been increasing in Japan. This case was considered severe due to the high toxicity of the pathogen. Therefore, we highlight the need for high suspicion of CA-MRSA in severe cases, and early initiation of anti-MRSA therapy needs to be considered.

Key words : pulmonary pyogenesis, septic shock, PVL, CA-MRSA

(受付 : 2023 年 7 月 28 日, 受理 : 2024 年 3 月 9 日, 受付 No. 1044)

* * *