

市中感染型 MRSA (CA-MRSA) による感染性心内膜炎の 1 症例

¹⁾ 埼玉医科大学国際医療センター中央検査部, ²⁾ 同 心臓血管外科, ³⁾ 同 感染症科・感染制御科

渡辺 典之¹⁾ 小山 幸枝¹⁾ 松野 順平¹⁾ 田平 真由¹⁾
 橋北 義一¹⁾ 田地 功忠¹⁾ 小林 清子¹⁾ 中嶋 博之²⁾
 光武耕太郎³⁾ 海老原康博¹⁾

(平成 30 年 1 月 9 日受付)

(平成 30 年 5 月 1 日受理)

Key words: community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, infective endocarditis, SCCmec

序 文

感染性心内膜炎は弁膜や心内膜に菌塊を含む疣腫を形成するとともに、塞栓症をきたすことで多彩な症状を来す重篤な疾患である。本邦における感染性心内膜炎 (infective endocarditis: IE) の起炎菌は、viridans streptococci (33.3%), *Staphylococcus aureus* (21.0%) の順となっており、その中でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) は 7.5% を占めていた¹⁾。MRSA には院内感染で問題となる院内感染型 (hospital-acquired: HA-) MRSA の他に、市中感染型 (community acquired: CA-) MRSA がある。近年、CA-MRSA が起炎菌である IE が報告されている²⁾³⁾が、日本では CA-MRSA による IE の報告はほとんどない。

今回我々は、稀な CA-MRSA による IE を来した症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 40 代女性。

主訴: 発熱。

既往歴: 卵巣膿瘍 (28 歳で手術), 未治療の糖尿病。

現病歴: 201X 年 12 月に 39°C の発熱, 意識障害と全身性の膿痂疹を認めた。精査の結果, 心臓エコー検査で僧帽弁に 18mm 大の疣腫を認めたため, IE 疑いで当院転院となった。

初診時現症: 身長 154cm, 体重 60kg。右眼瞼結膜出血あり, 貧血なし。頸部リンパ節・甲状腺腫大なし。呼吸音・心音清, 心雑音なし。腹部所見なし。四肢浮腫なし。全身に散在する 1mm 大の膿疱あり, 手掌に Janeway 病変あり。特記すべき神経症状は認めなかつ

た。

入院時検査所見: 入院時検査所見を Table 1 に示す。白血球数の軽度増加と血小板減少を認め, 低タンパク・アルブミン血症, CRP とトロポニン I の上昇を認め, DIC 傾向を呈していた。

胸部 X 線検査では CTR 55% と心拡大傾向を認めるが, 肺鬱血なし。

入院後の経過: 入院後, 当院で施行した経食道心エコーでは, 僧帽弁前尖に可動性の強い vegetation 様エコー像を認めた (Fig. 1)。入院時に施行した血液培養は翌日に陽性となり, ブドウ球菌様のグラム陽性球菌が検出された。サブカルチャー後, 発育したコロニーからマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析法 (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry: MALDI-TOF MS) で *Staphylococcus aureus* と同定し, 後日, 薬剤感受性検査結果から MRSA と同定した (Table 2)。入院後経験的治療として開始していた panipenem/betamipron (2g/日) に加えて, 入院 2 日目には daptomycin (8mg/kg/日) を併用した。頭部 CT・MRI にて多発性微小脳梗塞像が認められたが, 脳膿瘍の可能性も否定できないこと, 血液培養が陰性化しないことから入院 13 日に抗菌薬を linezolid (LZD; 1,200mg/日) に変更した。その後も血液培養は陰性化せず, 入院 24 日に ST 合剤 (バクトラミン; 10mg/日) 併用を開始するが, 引き続き血液培養から MRSA が検出されることから, 手術適応と判断され, 疣腫摘除・僧帽弁形成術が施行された。摘出された僧帽弁の塗抹検査と培養検査はともに陰性であった。未治療の糖尿病に対しては, インスリン投与を開始し, コントロールを図った。また, 全身検索にて, 腰椎 L4-5 の化膿性脊椎炎, 左腸腰筋膿瘍や左中臀筋膿瘍の合

別刷請求先: (〒350-1298) 埼玉県日高市山根 1397-1

埼玉医科大学国際医療センター中央検査部

海老原康博

Table 1 laboratory findings

Biochemistry		CBC		Coagulation	
TP	4.9 g/dL	WBC	$10.57 \times 10^9 /L$	APTT	45.3 sec
ALB	1.3 g/dL	Neutrophil	89.3 %	PT	12.3 sec
AST	53 U/L	Lymphocyte	8.6 %	PT%	88 %
ALT	40 U/L	Monocyte	1.5 %	PT 比	1.05
CK	49 U/L	Eosinophil	0.2 %	PT-INR	1.06
CK-MB	1.5 ng/mL	Basophil	0.4 %	FIB	633 mg/dL
LDH	409 U/L	HGB	12.8 g/dL	FDP	21.1 μ g/mL
Cr	0.86 mg/dL	HCT	36.8 %	D-D	8.29 μ g/mL
UA	8.2 mg/dL	MCV	85.8 fl	ATIII	70 %
BUN	35 mg/dL	MCH	29.8 pg		
Na	134 mEq/L	MCHC	34.8 g/dL		
CL	101 mEq/L	PLT	$67 \times 10^9 /L$		
K	3.4 mEq/L				
T-Bil	0.4 mg/dL				
CRP	24.85 mg/dL				
Troponin I	352.3 pg/mL				

Fig. 1 Transesophageal echocardiography at admission

Mobile vegetation was detected at the anterior leaflet of the mitral valve (arrow).



併がみられたため、術後も LZD と ST 合剤が 3 週間投与され、その後 teicoplanin に切り替えて計 15 週間の投与を行い、症状改善し退院となった。

今回血液培養から検出された MRSA のメチシリン耐性領域カセット (staphylococcal cassette chromosome *mec*: SCC*mec*) 解析⁴⁾は IV 型であり、Panton-Valentine leukocidin (PVL) は陰性であった。以上の所見より、今回のエピソードは CA-MRSA による微小脳梗塞と化膿性脊椎炎、骨盤周囲の筋肉内膿瘍を伴った感染性心内膜炎と診断した。

考 察

CA-MRSA 感染症は 1981 年の Centers for Disease Control and Prevention (CDC) の報告³⁾以来、世界中から報告されている。CA-MRSA は遺伝子学的解析から、HA-MRSA とは異なった遺伝子的背景を持つ

ていると考えられており、HA-MRSA とは異なった伝達経路でペプチドグリカン合成酵素 (PBP2') をコードする *mecA* 耐性遺伝子を獲得したことで耐性がもたらされたと考えられている。また、MRSA の遺伝子分類方法の一つである SCC*mec* は HA-MRSA では主に II 型 (I-III 型を含む) であるのに対し、CA-MRSA では IV・V 型を有することが多いとされている⁵⁾。CA-MRSA では PVL 遺伝子座を有して、白血球破壊毒素を産生することが報告され、健康人においても重篤な感染症を引き起こすことが知られている。CA-MRSA の約 70% が PVL 産生株との報告⁶⁾もあるが、日本の CA-MRSA 株では、PVL 遺伝子を持つ CA-MRSA は稀であると報告⁷⁾されている。今回の症例では、SCC*mec* は IV 型であり、PVL 非産生株であった。日本と欧米において CA-MRSA の遺伝学的背景が異なることから、CA-MRSA は地理的要因による多様性を有している可能性が考えられる。

MRSA はメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*: MSSA) と比較して、敗血症や心内膜炎のリスクが高いことが報告されている⁸⁾。HA-MRSA は入院後 48 時間以後に分離される MRSA を指し、感染のリスクファクターには、1) 入院、あるいは手術、2) 長期療養施設への長期の入所、3) 透析、4) カテーテル等の留置等がある。一方臨床的観点から、CA-MRSA は上記 MRSA のリスクファクターを有しない患者から分離された MRSA と定義され、過去 1 年以内に入院歴がない外来患者や入院後 48 時間以内に分離された MRSA が対象となる⁹⁾。本症例は、上記の CA-MRSA の基準を満たすとともに、遺伝子学的解析から、SCC*mec* IV 型を有し、PVL 非産生株であるが本症例の MRSA は CA-MRSA と判断した。血液培養から

Table 2 Antimicrobial susceptibility test for MRSA

Drug	MIC (μg/mL)	Susceptibility	Drug	MIC (μg/mL)	Susceptibility
penicillin G	>8	R	gentamicin	≤1	S
ampicillin	>8	R	arbakacin	≤1	S
Oxacillin	>2	R	erythromycin	0.5	S
cefazolin	16	R	clindamycin	≤0.5	S
cefotiam	8	R	minocycline	≤1	S
imipenem/cilastatin	2	R	levofloxacin	≤0.5	S
sulbactam/ampicillin	16	R	vancomycin	2	S
teicoplanin	≤2	S	linezolid	4	S
ST*	≤10.0	S	daptomycin	1.0	S

*: sulfamethoxazole-trimethoprim

Microscan WalkAway plus System (Beckman Coulter)

MRSAを検出し、僧帽弁に疣腫形成などの心エコー所見から、CA-MRSAによる感染性心内膜炎と診断した。また、糖尿病は感染性心内膜炎のリスクファクターであるとの報告¹⁰⁾もあるため、今回の症例が未治療の糖尿病を有していたことから、結果的にCA-MRSAによる感染性心内膜炎の発症や臨床経過に関与した可能性がある。

CA-MRSAはHA-MRSAと薬剤感受性パターンが異なり、比較的多くの抗菌薬に感受性があると言われている⁹⁾。今回の症例では、erythromycin, clindamycin, levofloxacinに対して感受性があり、imipenem/cilastatinやcefazolinは耐性であるが、MIC値は低値を示した(Table 2)。本症例は抗MRSA薬投与によっても持続性の菌血症を認めたこと、径18mmと15mmを超える疣腫の存在や塞栓症があるため、コントロール困難な感染症との判断から、疣贅摘除・僧帽弁形成術が施行された。

今回の症例では、入院時にトロポニンIの上昇が認められた。トロポニンIは心筋特異性が強く、心筋障害時の有用なマーカーと考えられている。我々の症例では明らかな冠動脈症候群を示す所見は認められなかったが、心筋局所における酸素供給不足や炎症自体の心筋への直接作用や微小塞栓に起因した心筋障害があるのかもしれない¹¹⁾。

CA-MRSA感染症は近年注目され、国内でもその分離頻度が高くなっている。皮膚や軟部組織の感染が多いと言われているが、本症例のように感染性心内膜炎を来す症例もある。

CA-MRSAによる心内膜炎の死亡率は13%と、HA-MRSAと比較して低いとする報告もある²⁾が、感染性塞栓を合併しやすく、手術の必要性も高いとする報告もある¹²⁾。CA-MRSA感染はHA-MRSA感染に比べて、抗菌薬の感受性が比較的良好だからといって臨床経過が良好とは限らない。迅速な感染臓器の検索を行い、HA-MRSAによる感染性心内膜炎と同様、早期

に外科的治療も検討しておくことが重要と思われる。

謝辞：本稿執筆にあたり、遺伝子検査に尽力いただきました埼玉医科大学病院の池淵研二教授および河村亨技師に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第64回日本感染症学会東日本地方会学術集会(2016年10月28日、新潟)で発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Nakatani S, Mitsutake K, Ohara T, Kokubo Y, Yamamoto H, Hanai S, *et al.*: Recent Picture of Infective Endocarditis in Japan-Lessons From Cardiac Disease Registration (CADRE-IE). *Circ J* 2013; 77: 1558–64.
- 2) Millar BC, Prendergast BD, Moore JE: Community-associated MRSA (CA-MRSA): an emerging pathogen in infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 1–7.
- 3) Lee CY, Chang TM, Lin CJ, Huang YC: Infective endocarditis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a previously healthy preschool child. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; 47: 257–60.
- 4) Ghaznavi-Rad E, Nor Shamsudin M, Sekawi Z, vanBelkum A, Neela V: A simplified multiplex PCR assay for fast and easy discrimination of globally distributed staphylococcal cassette chromosome mec types in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med. Microbiol.* 2010; 59: 1135–9.
- 5) Said-Salim B, Mathema B, Kreiswirth BN: Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging pathogen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 451–5.
- 6) Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, *et al.*: Community-Acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Carrying Panton-Valentine Leukocidin Genes: Worldwide Emergence. *Emerg infect Dis* 2003; 9: 978–84.

- 7) Takizawa Y, Taneike I, Nakagawa S, Oishi T, Nitahara Y, Iwakura N, *et al.* : A Panton-Valentine Leucocidin (PVL)-Positive Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Strain, Another Other More-Typical PVL-Negative MRSA Strains Found in Japan. *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 3356—63.
- 8) Joo EJ, Park DA, Kang CI, Chung DR, Song JH, Lee SM, *et al.* : Reevaluation of the impact of methicillin-resistance on outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Korean J Intern Med* <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.098>.
- 9) Naimi TS, LeDell KH, Sebeti KC, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, *et al.* : Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003 ; 290 : 2976—84.
- 10) Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM : Increased prevalence of infectious endocarditis in patients with type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2007 ; 21 : 403—6.
- 11) Blich M, Sebbag A, Attias J, Aronson D, Markiewicz W : Cardiac troponin I elevation in hospitalized patients without acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2008 ; 101 : 1384—8.
- 12) Townell NJ, Munckhof WJ, Nimmo G, Bannan A, Holley A, Daniel A, *et al.* : Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis 'down under' : case series and literature review. *Scand J Infect Dis* 2012 ; 44 : 536—40.

A Case of Infective Endocarditis Caused by Community Acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)

Noriyuki WATANABE¹⁾, Sachie KOYAMA¹⁾, Junpei MATSUNO¹⁾, Mayu TABIRA¹⁾, Giichi HASHIKITA¹⁾, Yoshitada TAJI¹⁾, Kiyoko KOBAYASHI¹⁾, Hiroyuki NAKAJIMA²⁾, Kotaro MITSUTAKE³⁾ & Yasuhiro EBIHARA¹⁾

¹⁾Clinical Laboratory, ²⁾Department of Cardiovascular Surgery and ³⁾Department of Infectious Diseases and Infection Control, Saitama Medical University International Medical Center

Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA), which is genetically different from hospital-acquired MRSA, has been recognized as a novel pathogen. CA-MRSA usually induced skin or soft tissue infection. The prognosis of CA-MRSA infections would appear to be better than that of hospital acquired (HA)-MRSA infections. Recently the infective endocarditis caused by CA-MRSA has been reported, but these cases were rare in Japan.

A woman in her 40s was admitted to another hospital because of fever and mild disturbance of consciousness. Cardiac echography was conducted to detect the focus of the fever, and vegetation was found at the mitral valve. She was transferred to our hospital to undergo further treatment including a surgical approach. Transesophageal echocardiography detected vegetation at the anterior leaflet of the mitral valve. Brain magnetic response imaging (MRI) showed multiple small infarctions. MRSA was detected several times from blood cultures. The staphylococcal cassette chromosome mec analysis of MRSA showed type IV, revealing that MRSA in this case was CA-MRSA. The patient was then diagnosed as having infective endocarditis (IE) with multiple cardioembolic cerebellar infarction caused by CA-MRSA. Further study found the disseminated lesions, such as pyogenic spondylitis, intramucular and skin abscesses. At the same time, untreated diabetes mellitus was found and insulin therapy was started immediately. She was treated successfully with the administration of several antibiotics, the surgical removal of the vegetation and a mitral valve plasty. CA-MRSA is an emerging pathogen and has the capability to be one of the causes of IE.

[*J.J.A. Inf. D.* 92 : 686~689, 2018]