

## 麻疹罹患後メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による重症肺炎を合併した1例

河野 祥二, 横林 文子, 寺田 喜平\*

症例は9カ月の男児で, 麻疹罹患後に胸水貯留と右肺全体のconsolidationを来す重症肺炎を合併した。起炎菌はMRSAが検出され, 感受性を示したフロモキシセフとアミカシンの併用で治療したが, 効果は得られず, イミペネムとホスホマイシンの併用が有効であり, 感受性のin vivoとin vitroの差を思わせた。

近年MRSA感染症の増加が問題となっており, 特に乳幼児では重篤になる例も多い。本症例では麻疹感染による免疫機能の低下が, 重症化した大きな要因と考えられた。乳幼児の麻疹においては, MRSAによる二次感染の可能性も考え, 慎重に対処することが望まれる。

(平成2年9月12日採用)

### A Case of Severe Pneumonia due to Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) after Measles

Shoji Kawano, Ayako Yokobayashi and Kihei Terada\*

A 9-month-old male baby developed severe pneumonia with consolidation of the right lung due to methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) after an infection of measles. Flomoxef, amikacin, imipenem and fosfomycin were sensitive to the MRSA in vitro, but the combination of flomoxef and amikacin was ineffective in vivo. The combination of imipenem and fosfomycin, however, was clinically efficacious against the pneumonia.

MRSA infections have recently been increasing and many cases have become critical in infants or young children. In our case, immunosuppression due to his measles infection could be associated with severe pneumonia. We should watch carefully for secondary infections due to MRSA when we examine infants or young children with measles. (Accepted on September 12, 1990) *Kawasaki Igakkaiishi* 16 (3・4) : 303-309, 1990

**Key Words** ① Methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA)

② Pneumonia ③ Measles

#### はじめに

近年, 抗生物質の進歩とともに肺炎, 特に重

症肺炎をみる機会が以前に比べ随分減少している。しかし麻疹感染においては, 一過性に免疫機能が低下するため肺炎などの二次的な細菌感

井原市民病院 小児科  
〒715 井原市井原町1186  
\* 川崎医科大学 小児科

Department of Pediatrics, Ibara Municipal Hospital:  
1186 Ibara, Okayama, 715 Japan  
Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School

染を合併しやすいとされている。

一方、最近ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant staphylococcus aureus, 以下 MRSA) の分離頻度が増加し、難治感染症の起炎菌として問題になっている。小児科領域でも新生児・未熟児などでの報告例が散見されるが、強毒菌で多剤耐性の MRSA による感染症は、特に小児においては重篤になることが少なくない。

今回著者らは、麻疹罹患後に MRSA による右肺全体の consolidation を起こした重症肺炎を合併し、回復後 pneumatocele を認めた乳児例を経験したので、その臨床経過を呈示し、若干の文献的考察と併せて報告する。

### 症 例

患 児：9カ月、男児  
主 訴：発熱、呼吸困難  
既往歴：ミルクアレルギー  
家族歴：特記すべきことなし  
現病歴：平成元年7月25日より麻疹に罹患したが、通常の経過で31日にはほぼ治癒した。ところが、8月1日より再び39°Cの発熱が出現し、咳嗽と呼吸困難も徐々に増強したため翌日に入院となった。

入院時現症：脈拍136/分 整、呼吸数48/分、体温37°C。顔面蒼白で、肩呼吸がみられた。胸部では心雑音なく、呼吸音の左右差も認めなかったが、右側全体において湿性ラ音が聴取された。腹部は平坦で、肝脾腫はなかった。四肢末端に冷感があり、皮膚には麻疹後の色素沈着が認められた。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数は  $5,000/\text{mm}^3$  と減少気味で、分葉好中球は1%と著減した。CRPは18.1 mg/dl、血沈は26 mm/hr で強い炎症反応を示した。入院前日と入院時の胸部レントゲン写真 (Fig. 1 A, B) を比較すると、わずか1日で右中下肺野に濃厚な浸潤陰影の出現を認めた。なお、入院前日の検査では、白血球数  $15,000/\text{mm}^3$ 、CRP 0 mg/dlであった。

入院後経過 (Fig. 2)：年齢および症状の進行の速さから黄色ブドウ球菌による肺炎が疑われたため、MRSA にも抗菌力を有するフロモキシセフとアミカシンの併用で治療を開始した。また、酸素テントへの収容とジギタリゼーションも行った。しかし、多呼吸、鼻翼呼吸、陥没呼吸などの呼吸困難症状は進行し、湿性ラ音も増強、4病日には右側呼吸音が減弱し、このときの胸部レントゲン写真で右中下肺野の浸潤陰影の増

Table 1. Laboratory data on admission

CBC		血液生化学	
RBC	$443 \times 10^4/\text{mm}^3$	GOT	29 Kau.
Hb	11.5 g/dl	GPT	46 Kau.
Ht	33.0 %	Na	133 mEq/l
Plt	$40.4 \times 10^4/\text{mm}^3$	K	5.5 mEq/l
WBC	$5000/\text{mm}^3$	検尿	
N. Meta.	18 %	比重	1.020
N. Band	0 %	蛋白	(±)
N. Seg.	1 %	糖	(-)
Mono	1 %	潜血	(-)
Lymph.	78 %	sediment	
Atypical lymph.	2 %	WBC	3-4 /HPF
CRP	18.1 mg/dl	顆粒円柱	(+)
ESR	26 mm/hr		

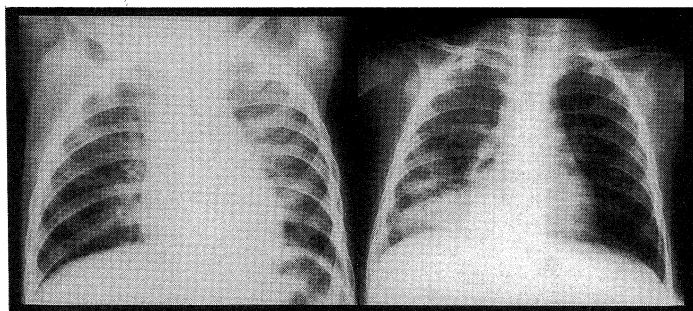


Fig. 1A. Chest X-ray film on one day before admission  
 B. Chest X-ray film on admission

難は進行し、酸素テント内のO<sub>2</sub>濃度30%でもチアノーゼを認めるようになり、8病日の胸部レントゲン写真 (Fig. 3) では右側全肺野で透過性がほとんどない状態となった。胸腔穿刺で胸水を吸引しにくくなったことや呼吸困難が改善しないことから胸部CTを撮ったところ、胸水貯留ではなく、右側肺全体は含気量のほとんどないconsolidationであった (Fig. 4)。そこで

強と多量の胸水貯留が認められた。繰り返した胸腔穿刺により胸水を吸引したが、発熱と呼吸困難は続き、5病日には白血球数21,100/mm<sup>3</sup>, CRP18.5 mg/dlと悪化したため、ガンマグロブリン静注と、DICの合併を予想してgabexateも開始した。この時点で入院時施行した咽頭培養と胸水培養からMRSAが検出されたが、フロモキシセフ、アミカシンに感受性があったため、抗生剤はそのまま続行した。しかし発熱と呼吸困

咳痰排出の目的で、体位変換、去痰剤の吸入、タッピングをさらに頻回行い、また挿管して気管内の喀痰も吸引した。その気管内喀痰の培養でもMRSAが検出され、また発熱も続き、検査所見も改善しないため、抗生剤をイミペネムとホスホマイシンの併用に変更した。今回分離されたMRSAは、アンピシリン (ABPC) とメチシリン (DMPPC) には耐性であったが、使用したフロモキシセフ (FMOX)、アミカシン (AMK)、

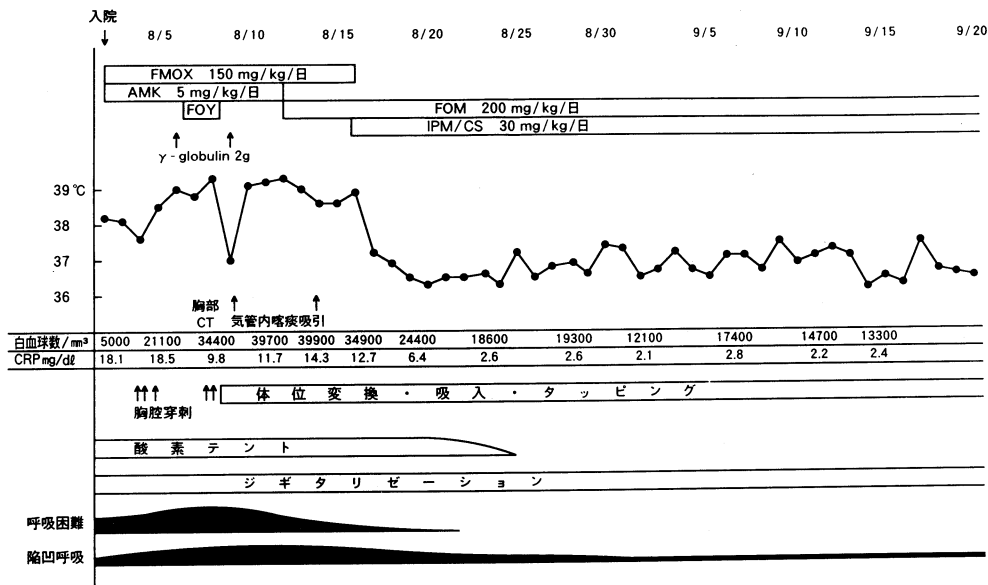


Fig. 2. A clinical course of the patient

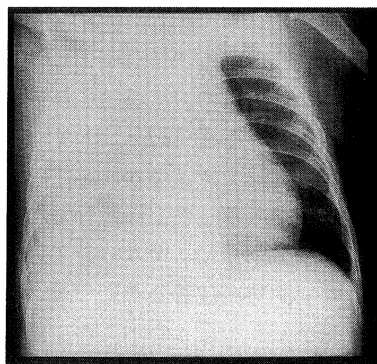


Fig. 3. Chest X-ray film on the 8th day of the ill

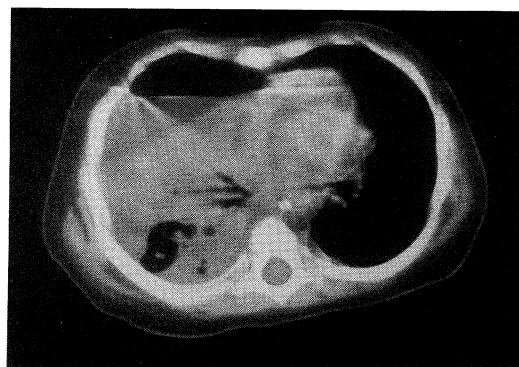


Fig. 4. Chest CT film on the 8th day of the ill

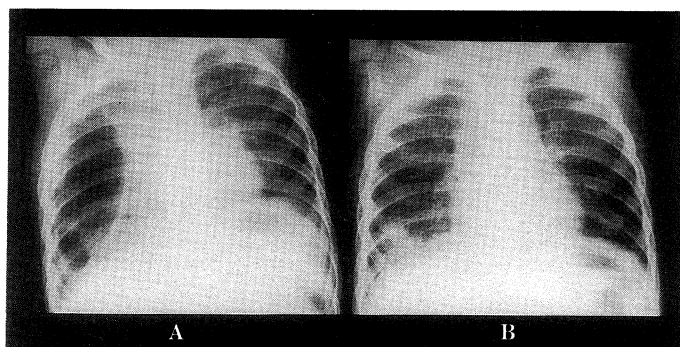


Fig. 5A. Chest X-ray film on the 60th day of the ill

B. Chest X-ray film on the 108th day of the ill

Table 2. Sensitivity of some antibiotics against the MRSA from the patient

月 日	8月2日	8月5日	8月9日	8月14日
培養検体	咽頭	胸水	喀痰	喀痰
ABPC	(-)	(-)	(-)	(-)
DMPPC	(-)	(-)	(-)	(-)
CMZ	(+)	(#)	(+)	(#)
FMOX	(#)	(+)	(#)	(#)
AMK	(+)	(+)	(+)	(#)
FOM	(+)	(+)	(+)	(+)
IPM/CS			(#)	(#)
MINO			(+)	(+)

ホスホマイシン(FOM), イミペネム(IPM/CS)などにはすべて感受性があった (Table 2)。

これらの治療により, 呼吸困難は改善傾向となり, 入院後続いていた発熱も17病日以降は $38^{\circ}\text{C}$ 以下になった。そして白血球数とCRPも徐々に改善し, 25病日には酸素 Tent から出すことができた。ところが16病日頃より出現した右肺の pneumatocele が徐々に増大し, 60病日には大きな pneumatocele となった (Fig. 5 A)。この吸収と検査所見の回復が長引いたため, 退院までに約3カ月を要した。退院後の経過は良好で, 退院後1カ月の胸部レントゲン写真では pneumatocele も消失した (Fig. 5 B)。現在1歳8カ月であるが, 精神運動発達の遅れはなく, 胸郭の変形もみられていない。

## 考 察

1980年代に入って本邦でも MRSA 感染症は増加しており, 松本らの全国集計<sup>1)</sup>によると, 臨床分離された黄色ブドウ球菌のうち MRSA は1982年には34%であったが, 4年後には43%に増加したという。欧米ではすでに1970年代後半から MRSA 感染症の増加が問題となっており, 1981年までにアメリカの全小児病院の約6割において MRSA の分離が報告されている。<sup>2)</sup> 本邦の小児科領域での1988

年の報告では、MRSAの臨床分離率は8～9%でほぼ一定である<sup>3)</sup>が、今後の増加が懸念されている。

Storchら<sup>4)</sup>は小児のMRSA敗血症16例において、多くが6カ月以下の乳児に発症し、死亡率も50%と高かったと報告している。また藤田ら<sup>5)</sup>は小児のMRSA膿胸20例について、15例が1歳以下の乳児で、死亡率は35%と述べている。このように小児、特に免疫能の未熟な乳幼児のMRSA感染症は重篤となる例が少なくない。本症例も9カ月の乳児であり、しかも麻疹感染後であった。麻疹感染は免疫機能に様々な影響を及ぼすことがわかっており、<sup>6)</sup> 遅延型皮膚反応の抑制、<sup>7), 8)</sup> リンパ球幼若化反応の低下、<sup>9)</sup> Tリンパ球の減少やマクロファージの機能低下、<sup>10)</sup> 免疫グロブリン分泌の低下<sup>11), 12)</sup> などが報告されている。またNiwaら<sup>13)</sup>は、麻疹罹患後二次的に細菌感染を起こした症例では、好中球の活性酸素産生能が有意に減少していたとし、これも二次感染を起こす原因であろうと述べている。本症例での免疫学的な検討はできていないが、麻疹感染後、免疫抑制状態にあった可能性は強く、このことがMRSAによる肺炎を重症化させた大きな要因と思われる。

さて、MRSAではpenicillin-binding protein 2' (PBP2')の新生があり、これに対する $\beta$ -ラクタム剤の結合親和性の低さがMRSAの耐性機構であるとされている。<sup>14)</sup> 横田<sup>15)</sup>は、PBP2'にも結合親和性のあるセフメタゾール (CMZ) やセフゾナム (CZON) のほか、FMOX、IPM/CSなどを小児のMRSA感染症治療薬として勧めており、効果がない場合にはFOMとの併用で強い相乗効果が得られるとしている。バンコマイシン (VCM)、ミノサイクリン (MINO)、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST)、オフロキサシン (OFLX) などがMRSAに良い抗菌力を示すとする報告<sup>1)</sup>もあるが、いずれも小児には使いにくい薬である。しかし吉岡<sup>16)</sup>は、VCM

が欧米においてMRSAに対する第一選択剤であり、世界的にも耐性株のないこと<sup>17), 18)</sup>から、これの使用を主張している。ただ現在のところ本邦ではVCMの保険適応にMRSAが含まれていないため、使用が限られているが、近い将来適応になる予定という。また最近では、IPM/CSとセファゾリン (CEZ)あるいはセフォチアム (CTM)の併用がin vitroでは最も優れているという報告<sup>19)</sup>もある。一方、Klineら<sup>20)</sup>は、セフェム剤はMRSA感染症に用いるべきではないと述べ、その理由としてディスク法で感受性であっても希釈法では耐性の場合が多いことを挙げている。本症例においてディスク法で感受性のあったFMOXとAMKの併用で臨床的效果が得られなかったのも、Klineらのいうところやin vivoとin vitroでの違いに理由があるのかもしれない。本症例ではIPM/CSとFOMの併用が有効であった。

MRSAは院内感染の原因菌として注目されてきたが、最近、MRSAの一般社会感染例の報告<sup>21), 22)</sup>が相次いでおり、市中にも相当広まっていることが示唆される。一方、麻疹の予防接種率が70%程度であるため、依然として麻疹の流行はみられている。このような状況を考えると、本症例のように麻疹罹患後MRSAに感染する例も決して少なくないと思われる。特に乳幼児の麻疹においては、MRSAによる二次感染の可能性も考えつつ慎重に対処し、必要ならば早期に適切な抗生剤の使用に踏み切ることが重要と考えられた。

## 結 語

麻疹罹患後MRSAによる重症肺炎を合併した症例の臨床経過を呈示し、文献的考察を加えて報告した。

最後に、御指導、御校閲をいただいた川崎医科大学小児科学教室 守田哲朗教授に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 松本慶蔵, 高橋 淳, 宍戸春美, 渡部貴和雄, 力富直人, 鈴木 寛, 吉田俊昭: 本邦における病原性の明確な黄色ブドウ球菌—4年間の薬剤感受性と coagulase 型別の変化—. *Chemotherapy* 37 : 549—562, 1989
- 2) Jarvis, W. R., Thornsberry, C., Boyce, J. and Hughes, J. M.: Methicillin-resistant staphylococcus aureus at children's hospitals in the United States. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 4 : 651—655, 1985
- 3) 豊永義清: ブドウ球菌感染症—殊に MRSA への対処—. 「小児期最新抗菌剤療法」(藤井良知編), 小児科 Mook 53. 東京, 金原出版. 1988, pp. 80—89
- 4) Storch, G. A. and Rajagopalan, L.: Methicillin-resistant staphylococcus aureus bacteremia in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 5 : 59—67, 1986
- 5) 藤田晃三, 坂田 宏, 室野晃一, 梯 仁志, 埴山雅人, 吉岡 一: 小児患者におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌と膿胸. *日小児会誌* 93 : 2750—2755, 1989
- 6) McChesney, M. B. and Oldstone, M. B. A.: Virus-induced immunosuppression: Infections with measles virus and human immunodeficiency virus. *Adv. Immunol.* 45 : 335—380, 1989
- 7) Fireman, P., Friday, G. and Kumate, J.: Effect of measles vaccine on immunologic responsiveness. *Pediatrics.* 43 : 264—272, 1969
- 8) Wesley, A., Coovadia, H. M. and Henderson, L.: Immunological recovery after measles. *Clin. Exp. Immunol.* 32 : 540—544, 1978
- 9) Smithwick, E. M. and Berkovich, S.: The effect of measles virus on the in vitro lymphocyte response to tuberculin. *In Cellular recognition*, ed. by Smith, R. T. and Good, R. A. New York, Appleton. 1969, pp. 131—137
- 10) 矢田純一, 中川俊郎, 漆畑 修: ウイルス感染がヒト, リンパ球およびマクロファージに与える影響について. *臨免疫* 7 : 1043—1048, 1975
- 11) Joffe, M. I. and Rabson, A. R.: Defective helper factor (LMF) production in patients with acute measles infection. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 20 : 215—223, 1981
- 12) McChesney, M. B., Fujinami, R. S., Lerche, N. W., Marx, P. A. and Oldstone, M. B. A.: Virus-induced immunosuppression: Infection of peripheral blood mononuclear cells and suppression of immunoglobulin synthesis during natural measles virus infection of rhesus monkey. *J. Infect. Dis.* 159 : 757—760, 1989
- 13) Niwa, Y., Sakane, T., Somiya, K. and Miyachi, Y.: Decreased oxygen radical generation by neutrophils from patients with measles presumably owing to activation of suppressor T lymphocytes. *J. Clin. Microbiol.* 21 : 318—322, 1985
- 14) 横田 健: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA). *医のあゆみ* 131 : 951—956, 1984
- 15) 横田 健: Methicillin-resistant *S. aureus* に対する抗菌剤の選定法. *小児内科* 21 : 989—994, 1989
- 16) 吉岡 一: 小児のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症とその治療—みなしご薬 (therapeutic orphan) としてのバンコマイシン—. *日小児会誌* 93 : 2159—2161, 1989
- 17) Schaad, U. B., McCracken, G. H., Jr. and Nelson, J. D.: Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. *J. Pediatr.* 96 : 119—126, 1980
- 18) Maple, P. A. C., Hamilton-Miller, J. M. T. and Brumfitt, W.: World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Lancet* I : 537—540, 1989
- 19) 宍戸春美, 高橋 淳, 永武 毅, 松本慶蔵: MRSA の臨床. *化療の領域* 6 : 1177—1189, 1990
- 20) Kline, M. W. and Masson, E. D., Jr.: Methicillin-resistant staphylococcus aureus: Pediatric perspective. *Pediatr. Clin. North. Am.* 35 : 613—624, 1988

- 21) 家永信彦, 水越真理, 楠本幸子, 小池通夫: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による膿胸の1例. 小児臨 41 : 1534-1538, 1988
- 22) 桐野良二, 木藤洋一, 大島久明: 肺膿瘍を伴ったメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌による膿胸の1症例. 小児診療 52 : 2785-2789, 1989