

## [症例報告]

### ウシからの由来が推定される黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎の1例

佐藤多嘉之<sup>1)</sup>・高橋一人<sup>1)</sup>・酒井好幸<sup>2)</sup>・メイジソウアウン<sup>3)</sup>・小林宣道<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 市立函館病院中央検査部

<sup>2)</sup> 市立函館病院小児科

<sup>3)</sup> 札幌医科大学医学部衛生学講座

(平成 29 年 4 月 5 日受付, 平成 29 年 8 月 15 日受理)

我々はウシからの検出頻度が高く、ヒトへの感染報告が非常に少ない sequence type20 (ST20) コアグラマーゼ遺伝子 VIII 型の methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) による感染性心内膜炎 (IE) を経験した。患者は生来健康な 19 歳男性で発熱と倦怠感により他院に入院中、全身に発疹が出現し、肝障害も認めため、2016 年 9 月に当院転院搬送となった。入院時に施行した造影 CT では腎梗塞、脾梗塞を認め、心エコー検査では僧帽弁に疣贅が見られたため、IE を疑い血液培養 4 セットを採取した。血液培養は翌日に陽転化し、MSSA が分離され IE と診断した。今回、ウシ由来と推定された菌株による患者への感染経路は明確にできなかったが、遺伝子解析による菌株の詳細な型別は、今後、動物由来の MSSA 株によるヒトへの感染症の疫学および解明に寄与するものと考えられる。

**Key words:** ST20, 黄色ブドウ球菌, 感染性心内膜炎

#### 序 文

感染性心内膜炎 (IE) とは、心臓の内側の膜または弁膜に贅腫といわれる感染巣をもつ敗血症の一種である。黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) や連鎖球菌が起原因菌として最も多く、腸球菌やグラム陰性桿菌、真菌も起原因菌となりうる場合がある。中でも *S. aureus* は無治療で経過した場合、数日から数週間で死に至ることが知られている。また近年、感染制御における one health approach の取り組みが重要視されており、ペットや家畜由来の感染症も注目されている。2008 年には韓国で食中毒患者から ST20 の *S. aureus* が検出された報告がある<sup>1)</sup>。今回我々は、ウシ由来の *S. aureus* が原因と考えられた IE を経験したので報告する。

#### 症 例

##### 1. 患者

19 歳 男性

##### 2. 主訴

発熱、皮疹、肝機能障害

##### 3. 既往歴

しらかばアレルギー、過去に心室性期外収縮 (PVC) を指摘されていた。う菌なし。

##### 4. 現病歴

2016 年 8 月に 39°C の発熱と倦怠感、関節痛、嘔吐を認めていた。自宅で経過観察していたが、日内変動のない 39°C 台の発熱が連日続いたため、発病 7 日目に市内の病院を受診した。急性上気道炎の診断で感冒薬を処方されたが軽快せず、発病 11 日目に他院を受診し入院となった。入院後、抗菌薬 sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) を 3g/day で投与されたが解熱せず、全身に発疹が出現し肝障害も認めため、発病 17 日目に精査加療目的で当院へ転院搬送となった。

##### 5. 入院時身体所見

JCS1, 血圧 114/58 mmHg, 脈拍 73/min, 体温 38.6°C, 経皮的動脈血酸素飽和度 100%, その他に身体全体に発疹を認めた。また両手指先に有痛性潰瘍や

著者連絡先: (〒041-8680) 北海道函館市港町 1 丁目 10 番 1 号  
市立函館病院中央検査部  
佐藤多嘉之  
TEL: 0138-43-2000  
FAX: 0138-43-6185

表 1. 入院時身体所見

部位	所見
頭部	硬直 (-), 顔面全体に 1 mm 程度の発疹 (+)
胸部	心尖部に収縮期心雑音 (+), 肺音 clear, 胸部全体に発疹 (+)
腹部	右上腹部に圧痛 (+), 反跳痛 (-), 肝腫大軽度 (+)
鼠径部	鼠径部から大腿にかけて発疹 (+)
四肢	両手指先に有痛性の紫色結節・潰瘍 (+), 足先に有痛性の紫色結節 (+)
背部	背部前面に発疹 (+)

足先に有痛性の紫色結節が見られた (表 1)。

#### 6. 脳神経学的所見

下肢 Mingazzini 徴候や握力左右差が認められたが, その他, 異常は認められなかった。

#### 7. 心機能検査および画像所見

心エコー検査では, 僧帽弁に 20 mm の贅腫が認められた (図 1)。造影 CT では, 両腎梗塞や脾梗塞 (図 2), 多発脳梗塞像が認められ, 頭部 MRI では, 右前頭葉に梗塞後出血が認められた (図 3)。なお, 心電図にて PVC を疑う所見は, 得られなかった。

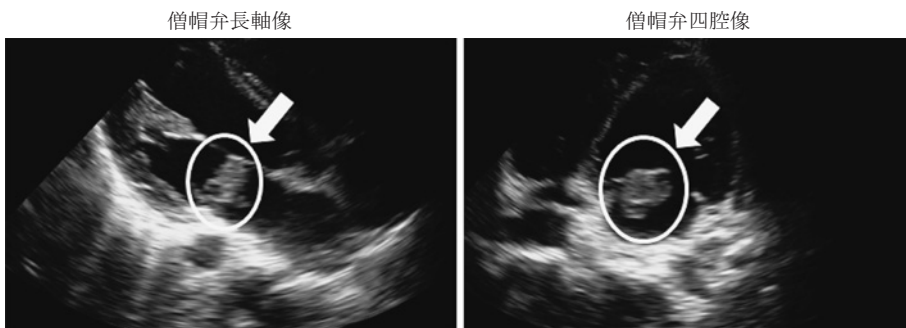


図 1. 入院 3 日目, 心エコー画像  
僧帽弁に 20 mm の疣贅を認めた。

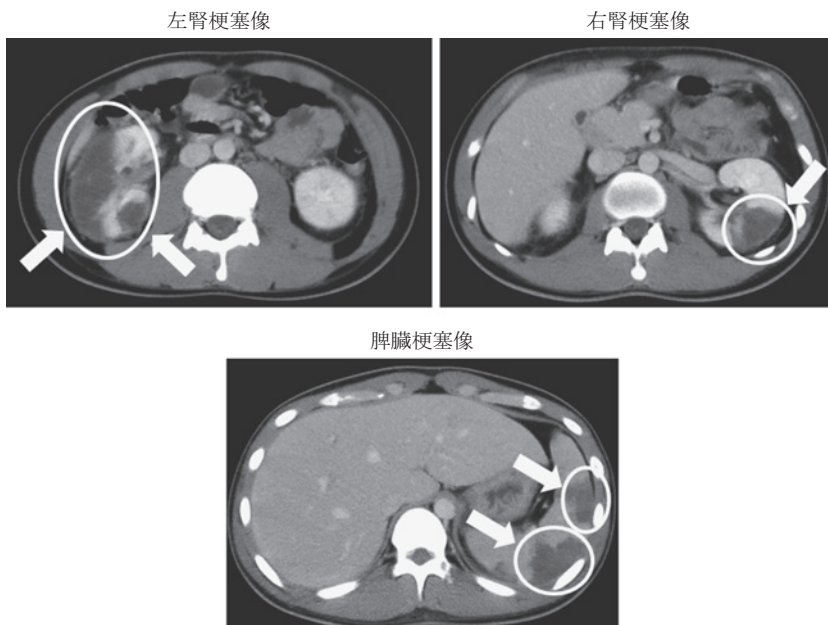


図 2. 入院 1 日目, 腹部造影 CT 画像  
両腎梗塞・脾臓梗塞像を認めた。

### 8. 検査所見

血液検査では、白血球数の増加を認めた。また、血小板の減少およびD-dimerの上昇を認めたが、凝固系の検査結果には異常が認められなかった。生化学検査では肝臓系検査結果に異常が認められた。また、C-reactive proteinとprocalcitoninの結果が高値であった(表2)。

### 9. 微生物学的検査

担当医が各種検査からIEを疑い、血液培養4セット(動脈血・静脈血)を提出した。提出した血液培養4セットは培養翌日に陽転化し、微生物分類同定分析

装置(シスメックス社:VITEK-MS)によって*S. aureus*と同定され、微生物感受性分析装置(栄研化学社:DPS192iX)の結果と併せてmethicillin sensitive *S. aureus* (MSSA)と報告した(表3)。患者の臨床背景を考慮し、細菌の詳細な分析が必要と考え、札幌医科大学衛生学講座にPCRおよびシーケンスによる解析を依頼した。その結果、当院と同様にMSSA



図3. 入院1日目、頭部MRI画像  
右前頭葉に梗塞後出血を認めた。

表2. 入院時検査所見

血液検査		生化学検査	
WBC	26.8×10 <sup>3</sup> /μl	TP	5.1 g/dl
RBC	4.68×10 <sup>6</sup> /μl	Alb	2.1 g/dl
Hb	13.7 g/dl	T-Bil	1.8 mg/dl
Hct	39.7 %	D-Bil	1.1 mg/dl
MCV	84.8 fl	I-Bil	0.7 mg/dl
MCH	29.3 pg	ALP	598 U/L
MCHC	34.5 %	AST	221 U/L
PLT	62×10 <sup>3</sup> /μl	ALT	227 U/L
RDW	12.5 %	γ-GT	268 U/L
MPV	12.3 fl	AMY	32 U/L
凝固検査		LD	967 U/L
PT (Sec)	12.9 秒	CK	366 U/L
PT (%)	83.4 %	BUN	15.1 mg/dl
PT (INR)	1.08	Cre	0.83 mg/dl
APTT	21.6 秒	Ca	7.5 mg/dl
Fib	367 mg/dl	IP	2.1 mg/dl
D-D	6.3 μg/ml	UA	4.5 mg/dl
ATIII	74 %	Na	132 mEq/L
血液ガス (動脈血)		K	3.1 mEq/L
pH (T)	7.529	Cl	98 mEq/L
pCO <sub>2</sub> (T)	32.7 mmHg	CRP	21.48 mg/dl
pO <sub>2</sub> (T)	91.1 mmHg	PCT	11.51 ng/ml

表3. 薬剤感受性検査 (動脈血)

薬剤	MIC (μg/ml)	判定	薬剤	MIC (μg/ml)	判定
penicillin G	< = 0.06	S	amikacin	< = 1	S
oxacillin	< = 0.25	S	gentamicin	< = 0.5	S
ampicillin	< = 0.25	S	arbekacin	< = 0.25	S
tazobactam/piperacillin	0.5	S	erythromycin	< = 0.5	S
imipenem/cilastatin	< = 0.25	S	clindamycin	0.12	S
meropenem	< = 0.25	S	vancomycin	< = 0.5	S
cefazolin	< = 0.5	S	teicoplanin	< = 0.5	S
cefmetazole	< = 1	S	daptomycin	0.25	S
cefoxitin	< = 4	S	levofloxacin	4	R
ceftriaxone	4	S	fosfomycin	< = 4	S
ceftazidime	8	S	linezolid	1	S
cefepime	< = 4	S	sulfamethoxazole-trimethoprim	< = 2.5	S

表4. PCR およびシーケンスによる解析結果 (動脈血)

ST	spa	Exfoliative toxins	
20	t3929	<i>eta</i>	-
		<i>etb</i>	-
		<i>etd</i>	-
VIIIa	I	Other toxins	
Leukocidins		<i>tst-1</i>	-
<i>luk-PV</i>	-	<i>edn-A</i>	-
<i>lukM</i>	-	<i>edn-B</i>	-
<i>lukDE</i>	+	Enterotoxins	
Haemolysins		<i>sea</i>	-
<i>hla</i>	+	<i>seb</i>	-
<i>hllb</i>	+	<i>sec</i>	-
<i>hld</i>	+	<i>sed</i>	-
<i>hlg</i>	-	<i>see</i>	-
<i>hlg2</i>	-	<i>seg</i>	+
Adhesins		<i>seh</i>	-
<i>icaA</i>	+	<i>sei</i>	+
<i>icaD</i>	+	<i>sej</i>	-
<i>cna</i>	-	<i>sek</i>	-
<i>eno</i>	+	<i>sel</i>	-
<i>fnbA</i>	+	<i>sem</i>	+
<i>fnbB</i>	+	<i>sen</i>	+
<i>ebpS</i>	+	<i>seo</i>	+
<i>clfA</i>	+	<i>sep</i>	-
<i>clfB</i>	+	<i>seq</i>	-
<i>fib</i>	+	<i>ser</i>	-
<i>sdrC</i>	+	<i>ses</i>	-
<i>sdrD</i>	+	<i>set</i>	-
<i>sdrE</i>	+	<i>seu</i>	+
<i>bbp</i>	-	<i>selx</i>	+
<i>bap</i>	-	<i>sely</i>	+
<i>chp</i>	+	<i>selw</i>	+
<i>sak</i>	+		

が同定された。Panton Valentine leukocidin (PVL), toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1), 表皮剥離毒素, 薬剤耐性遺伝子はいずれも陰性であり,  $\alpha$ ヘモリジン遺伝子, ロイコトキシン ED 遺伝子, エンテロトキシンの *g·i·m·n·o·u* 遺伝子は陽性であった。コアグララーゼ遺伝子型は VIII 型, *spa* typing は t3929 に分類され, Multi-locus sequence typing 法 (MLST 法) による遺伝子解析では sequence type 20 (ST20) であった (表4)。静脈血から分離された株は, 動脈血と同様の薬剤感受性結果, PCR およびシーケンス解析結果を示した。なお, 僧帽弁置換術および僧帽弁形成術時に提出された僧帽弁は微生物学的検査が行

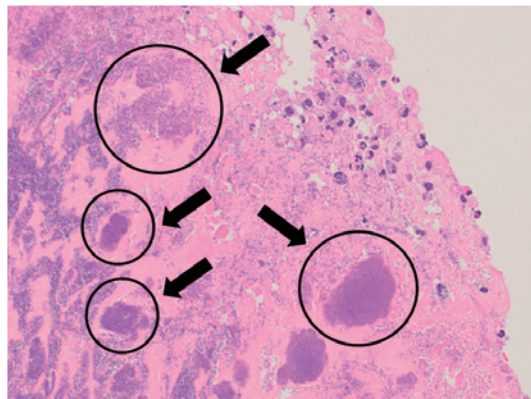


図4. HE 染色 (×400)

硝子化した結合組織内に, 好塩基性の球菌が増殖している。

われなかった。

## 10. 病理組織学的検査

### 1) 材料

僧帽弁置換術および僧帽弁形成術時に提出された僧帽弁。

### 2) 所見

球菌塊を伴う弁組織炎症所見が著明であり, IE と診断された。また, 筋組織の融解がみられたため急性心筋炎も認められた (図4)。

## 11. 入院後経過

入院当日から SBT/ABPC + ceftriaxone + gentamicin (GM) が投与された。緊急手術の適応があったが, 出血性脳梗塞, 多発脳梗塞をみとめ, 手術によるさらなる脳出血のリスクの増大を考慮して, 保存的治療を開始した。入院4病日目採取の血液培養2セット (動脈血・静脈血) の陰性化を確認後, 抗菌薬は SBT/ABPC + GM に変更となった。当院入院15日目に新規の脳出血, 脳梗塞がないことを確認して僧帽弁置換術を施行した。経過は良好であったが, 術後13日目に頭痛, 痙攣, 意識障害を認め, 画像で新たな脳出血が確認された。血腫除去術目的で他院へ転院となり, 7日後に当院へ再入院し, 治療を継続した。状態が安定したため, 当院入院後107日目に頭骸骨復元術とリハビリ目的で転院となった。その後, 残存していた軽度の麻痺は改善し, 全検査 IQ (WAIS-III) が102から115と改善した。約1ヶ月のリハビリで自宅退院となり, 現在当院外来で経過観察中である。

## 考 察

*S. aureus* は, 病原因子と考えられる多種類の菌体

外タンパク質を産生する。その中には、TSST-1・白血球や赤血球の崩壊毒素などがあり、感染した場合は病原因子の存在により多様な症状がみられる。本症例の病原因子の場合は、PVL・TSST-1・表皮剥離毒素・薬剤耐性遺伝子が陰性、 $\alpha$ ヘモリジン遺伝子・ロイコトキシン ED 遺伝子・エンテロトキシンの  $g \cdot i \cdot m \cdot n \cdot o \cdot u$  が陽性であった。MSSA が産生したロイコトキシンや  $\alpha$ ヘモリジンが免疫細胞の破壊、溶血を誘発し、身体の防御機能を低下させたことで感染状態が持続したと考えられた。エンテロトキシンの  $g \cdot i \cdot m \cdot n \cdot o \cdot u$  は、enterotoxin gene cluster (egc) と呼ばれ、*S. aureus* ではしばしば認められる<sup>23)</sup>。本症例では、嘔吐の症状が認められているため egc の関連が示唆された。スタフィロキナーゼが陽性であったことから、脳梗塞や梗塞後出血との関連性を否定できず、また PVL と表皮剥離毒素は陰性であったため、局所的な感染や膿瘍が認められなかったと思われた。ウシ由来の *S. aureus* のコアグラゼ遺伝子 VIII 型の分離頻度は、畑らによって 2 つの報告があり、一方は 38 例中 7 例 (18.4%)<sup>2)</sup>、もう一方は 116 例中 14 例 (12.1%)<sup>3)</sup> が分離されている。また長瀬ら<sup>4)</sup> の報告では 38 例中 3 例 (7.9%) が分離されている。spa typing t3929 は、兵庫県の牛乳からも検出され、コアグラゼ遺伝子も本症例同様の VIII 型であった<sup>3)</sup>。遺伝子型の ST20 は、MLST サイトによると日本の他にイギリス・カナダ・アメリカ・オーストリア・ブルガリア・中国・マレーシアと世界各地で検出されていた。日本では、動物 (ウシ・ネコ) から検出されており、北海道を含め全国で分離されている<sup>2)~5)</sup>。ウシから検出された菌株は、乳房炎を発症した牛乳から検出されており、ポーランドでも牛乳から検出されている報告があった<sup>6)</sup>。ネコから検出された菌株は、検出部位は不明だが、ネコの栄養源の一つに牛乳や生乳といったウシ由来の飲食品が挙げられることから、ネコから検出された菌株も、ウシ由来の飲食品との関与が示唆された。spa typing が t3929 であることも含めると本症例の ST20-コアグラゼ遺伝子 VIII 型の MSSA は、ウシ由来と推定されたが、患者本人を含めた家族には、ネコの飼育歴はなく、またウシとの接触歴も認められなかった。しかし、日常生活の中でネコと接する機会は、決して珍しくないことから、ST20 の *S. aureus* が患者へ伝播することも十分に考えられた。または、嘔吐の症状を合併していたことを考えると、IE を発症する前に *S. aureus* による食中毒になっていた可能性が考えられ、ウシの未殺菌乳等の飲食品を直接的もしくは間接的に体内へ取り込んだ可能性が推測され

た。

ST20 の *S. aureus* がヒトから検出された例は、韓国で 2008 年に食中毒患者から分離された 1 例<sup>1)</sup>、マレーシアで 2003 年に骨から分離された 1 例<sup>7)</sup> の 2 例のみの報告であり本症例は数少ない貴重な症例と考えられた。

人の愛玩動物であるイヌやネコから検出される *S. aureus* は、ST20 の他に、ヒトから検出される ST5・8・15・30・188 等も検出されている<sup>8)</sup>。その中には、本症例では検出されなかった TSST-1 が検出されている例もみられた。飼い主と愛玩動物から同じクローンを有する *S. aureus* が検出された報告もあり<sup>9)</sup>、人間と動物が相互に *S. aureus* を伝播し、時には本症例のように感染が引き起こされることを考慮しなければならないと考えられた。

IE は多くの場合、何らかの基礎心疾患を有する症例に見られる。本症例のように基礎心疾患がなく健康な若年者が *S. aureus* による IE を発症する例は比較的珍しい。患者の臨床背景と検出菌の関連に疑問を生じた場合は、動物を介して起因菌を獲得する可能性も念頭におくことが重要であると考えられた。

## 結 語

今回、ウシからの由来と推定される *S. aureus* の IE を経験した。

利益相反：申告すべき利益相反なし

## 文 献

- 1) Shin, E., H. Hong, J. Park, et al. 2016. Characterization of *Staphylococcus aureus* faecal isolates associated with food-borne disease in Korea. *J. Appl. Microbiol.* 121: 277-286.
- 2) Hata, E, K Katsuda, H Kobayashi, et al. 2006. Characteristics and epidemiologic genotyping of *Staphylococcus aureus* isolates from bovine mastitic milk in Hokkaido, Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 68 (2): 165-170.
- 3) Hata, E, K Katsuda, H Kobayashi, et al. 2010. Genetic variation among *Staphylococcus aureus* strains from bovine milk and their relevance to methicillin-resistant isolates from humans. *J. Clin. Microbiol.* 2130-2139.
- 4) Nagase, N, A Shimizu, J Kawano, et al. 2002. Characterization of *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine mastitis in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 64 (12): 1169-1172.

- 5) Sasaki, T, S Tsubakishita, Y Tanaka, et al. 2012. Population genetic structures of *Staphylococcus aureus* isolates from cats and dogs in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 50 (6): 2152-2155.
- 6) Bystron, J, M Podkowik, K Korzekwa, et al. 2010. Characterization of borderline oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from food of animal origin. *J. Food. Prot.* 73: 1325-1327.
- 7) Lim, KT, YA Hanifah, MY Yusof, et al. 2012. Temporal changes in the genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from a tertiary Malaysian hospital based on MLST, spa, and mec-associated dru typing. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 74: 106-112.
- 8) 畠山 薫, 久保田寛顕, 奥野ルミ, 他. 2012. 動物から分離された *Staphylococcus aureus* の性状と遺伝学的型別法の検討. *Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. Pub. Health.* 63: 85-90.
- 9) Manian, FA. 2003. Asymptomatic nasal carriage of mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a pet dog associated with MRSA infection in household contacts. *Clin. Infect. Dis.* 36 (2).

## A case of infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* of putative bovine origin

Takayuki Satoh<sup>1)</sup>, Kazuto Takahashi<sup>1)</sup>, Yoshiyuki Sakai<sup>2)</sup>, Meiji Soe Aung<sup>3)</sup>, Nobumichi Kobayashi<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory, Hakodate Municipal Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pediatrics, Hakodate Municipal Hospital

<sup>3)</sup>Department of Hygiene, Sapporo Medical University

We experienced a case of infective endocarditis (IE) caused by methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) belonging to sequence type 20 (ST20)-coagulase gene type VIII of putative bovine origin. IE by bovine MSSA in a human is very rare. A patient was a 19-year old healthy man who was hospitalized in other hospital due to fever and malaise. A whole body rash and hepatic disorder appeared, so it was transferred to our hospital in September 2016. IE was doubted and 4 sets of hemoculture was picked because a wart admitted a thromboembolism of renal artery and a splenic infarction by the contrast radiography CT carried out in an on admission, and was judged by a mitral valve by an echocardiographic procedure. MSSA positive conversion-ized a hemoculture on the next day, and was separated and diagnosed IE. In this study, we were not able to prove that the MSSA strain of the bovine origin infected the patient. However, the detailed typing of the strain by the genetic analysis was thought to contribute to the elucidation of the human infection mechanism due to MSSA strain derived from the animal in future.