

Panton-Valentine leukocidin (PVL)

山崎 修

岡山大学医学部・歯学部附属病院 皮膚科

Panton-Valentine leukocidin (PVL) とは

黄色ブドウ球菌の産生する外毒素は水疱性膿痂疹，トキシックショック症候群などさまざまな皮膚感染症とかかわりがある。血球崩壊毒素として赤血球崩壊（溶血性）毒素であるヘモリジンと白血球崩壊毒素であるロイコシジン（Luk）がある。Lukは白血球崩壊活性とともに弱い赤血球崩壊活性も有しているが，Panton-Valentine leukocidin (PVL) は白血球に対する特異性が極めて高い毒素である¹⁾。

LukはLukSとLukF成分を要求する2成分性毒素で，LukSとLukFの遺伝子はオペロンを形成し，Hlg2（ γ -ヘモリジン）の遺伝子とクラスターを形成している（図1）²⁾。PVL産生株ではPVLの遺伝子はファージのゲノム上にコードされていて，Hlg/Lukのクラスターとは全く離れた位置に溶原化している。

ウサギの皮膚にPVLを接種すると，好中球が浸潤し，好中球の核破壊，血管壁の壊死，膠原線維の壊死がおきる（図2 a）³⁾。普通のロイコシジンと比較すると明らかに発赤が強い（図2 b）。

歴史的には1884年，van de Veldeにより白血球の溶解作用があること

が発見され⁴⁾，重症の膿瘍との関係は1932年にPantonとValentineにより初めて報告され^{5,6)}古くより知られていた。その後数10年間注目されていなかったが，immunoassayやPCR法の確立によりその毒素の偏在性が脚光を浴びるようになった⁷⁾。

PVLと疾患とのかかわり

PVL遺伝子をもつ黄色ブドウ球菌はフランスでの全臨床分離株2%にすぎないが，せつ腫症，蜂巣炎，皮下膿瘍，一般感染症では市中壊死性肺炎で高率に検出され，壊死を伴う皮膚深在性感染症と肺炎に偏っていた⁷⁾。さらに，PVL陽性とPVL陰性の市中肺炎の臨床的特徴を比較し，PVL陽性の場合，より重篤で致死的な肺炎が多いことが報告された⁸⁾。その特徴は基礎疾患のない若年者に多く，インフルエンザ様症状から発症し，電撃的に出血性，壊死性の重症肺炎に進展する。8例中2例にせつ腫症を合併しており，せつ

続発性に重篤な肺炎がおこる可能性も示唆している。われわれの検討でも，PVL遺伝子陽性株はせつ40%，癰28%と深在性の膿皮症に偏在していた（表1）⁹⁾。またPVL遺伝子陽性黄色ブドウ球菌によるせつの臨床的特徴としては，比較的若年者で基礎疾患をもたない症例に多く，局所症状として多発し，発赤が強いことが明らかになった（表2，図3）⁹⁾。ただ単に壊死を起こすような疾患に偏っているだけでなく，その疾患の重症度とも関連していることが示された¹⁰⁾。

市中感染型 MRSA (CA-MRSA) と PVL

近年，従来の院内感染型のMRSA（HospitalあるいはHealth-care associated MRSA；HA-MRSA）とは異なる市中感染型MRSA（Community-acquired MRSA；CA-MRSA）が話題になっている。CA-MRSAの特徴は小児に多く，皮膚軟部組織感染症から多く分離され，

表1 皮膚細菌感染症 PVL産生黄色ブドウ球菌の検出率

疾患	菌株数	PVL遺伝子陽性株数 (%)
毛包炎	20	1 (5%)
せつ	40	16 (40%)
癰	7	2 (28%)
膿瘍	7	1 (14%)
爪囲炎	9	0 (0%)
丹毒	11	0 (0%)
水疱性膿痂疹	20	0 (0%)
慢性膿皮症	7	0 (0%)
浅在性皮膚二次感染	20	0 (0%)
深在性皮膚二次感染	20	0 (0%)

平成19年2月受理
〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
電話：086-235-7282
FAX：086-235-7283
E-mail：kota616@cc.okayama-u.ac.jp

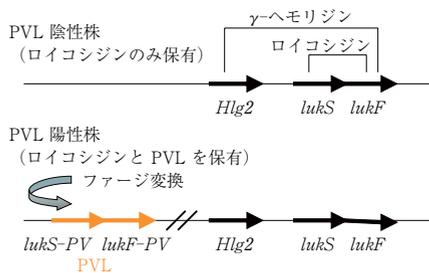


図1 Panton-Valentine leukocidin (PVL)

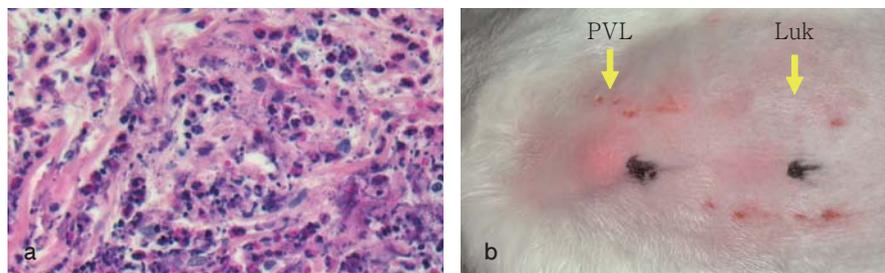
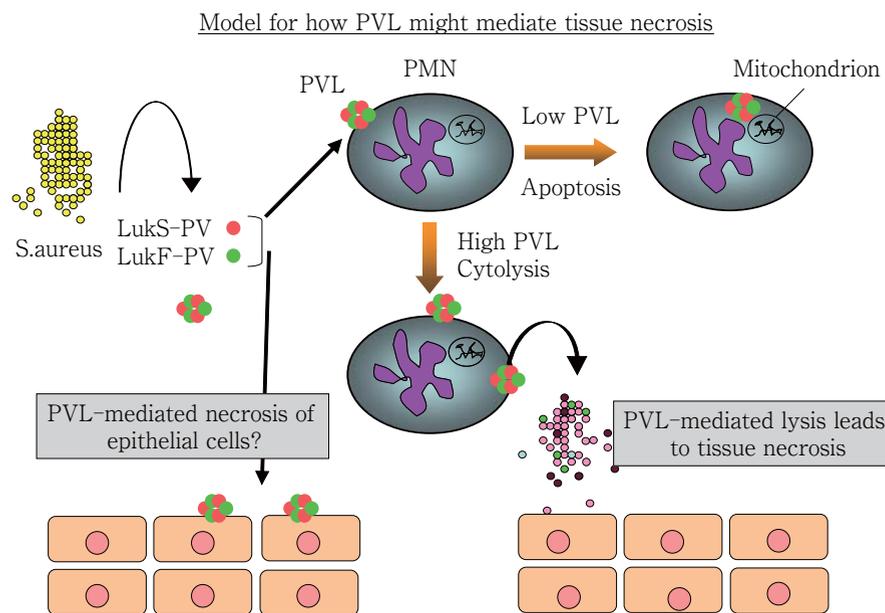


図2 PVL 接種による皮膚の変化 (ウサギ皮膚)



図3 PVL 陽性せつと PVL 陰性せつ



Boyle-Vavra S et al, Lab Invest 2007 ; 87 : 3 - 9 より改変

図4 PVL による組織壊死

表2 せつの臨床的特徴

	PVL 陽性例 (n=16)	PVL 陰性例 (n=24)
平均年齢 (範囲)	20.8 (1-61)*	48.0 (12-62)
基礎疾患		
全身性疾患	0 (0%)*	7 (27%)
皮膚疾患	4 (28.6%)	4 (15.4%)
病変の個数		
単発	6 (37.5%)*	22 (84.6%)
多発	10 (62.5%)*	4 (15.4%)
全身症状	1 (7.1%)	1 (3.8%)
局所症状スコア (平均±標準偏差)		
紅斑	2.66±0.70*	1.33±0.48
腫脹	2.26±0.48	1.68±0.67
疼痛	1.46±0.51	1.44±0.51

局所症状評価; 発赤; 1:軽度 (直径: 0-3 cm), 2:中等度 (直径: 3-7 cm), 3:高度 (直径: > 7 cm). 腫脹; 1:軽度 (直径: 0-3 cm), 2:中等度 (直径: 3-7 cm), 3:高度 (直径: > 7 cm). 疼痛; 1:弱い, 2:強い. *P<0.01

多くはIV型のメチシリン耐性遺伝子領域 (SCC *mec* type IV) に属する. HA-MRSA のように高度耐性株ではなくβラクタム薬以外には感受性を残すことが多い. PVL はこれらの中で世界中に蔓延する市中感染型 MRSA のマーカーとして注目されている¹¹⁾. しかしながら, PVL 陽性株がすべて MRSA というわけではない. 本邦での市中感染型 MRSA は欧米の流行例とは異なり, PVL 陰性株が圧倒的に多く, 遺伝学的にも多様である¹²⁾. また, 1985, 6年に本邦で PVL 産生 SCC *mec* type IV の MRSA が多く分離されていたことがわかった. PVL や CA-MRSA の

疫学的調査についての報告は膨大に増加してその脅威がクローズアップされる一方で、CA-MRSA の病原性が全て PVL によるものか疑問視する考えがある¹³⁾。

PVL の病原性について

PVL 産生株が重症感染症で検出されているが、PVL がその主要な病原因子である直接的な証拠は少ない。前述した実験的にウサギに壊死を起こすことより皮膚の壊死への関与は予測できるが、壊死性肺炎や敗血症における PVL の役割は不明である。

組織の壊死は PVL の直接作用ではなく、PVL による好中球の細胞溶解と好中球より放出される炎症性メディエーターや活性酸素などによりおこるとされている (図 4)¹⁴⁾。また、PVL が低濃度の場合、ミトコンドリアを介した経路で好中球をアポトーシスに導くことがわかってきたがその詳細は不明である¹⁵⁾。

PVL が重症感染症の病態への関与はまだ明らかではないが、本邦でも PVL 産生の黄色ブドウ球菌の敗血症から急速に肺塞栓、肺炎が進行した17歳男性例の報告¹⁶⁾があり、今後もその発症が危惧され、前述した臨床的特徴をもつ PVL 関連のせつについては注意を要する。

文 献

- 1) Prevost G, Cribier B, Couppie P, et al. : Pantone-Valentine leukocidin and gamma-hemolysin from *Staphylococcus aureus* ATCC 49775 are encoded by distinct genetic loci and have different biological activities. *Infect Immun* (1995) **63**, 4121-4129.
- 2) Kaneko J, Kamio Y : Bacterial two-component and hetero-heptameric pore-forming cytolytic toxins : structures, pore-forming mechanism, and organization of the genes. *Biosci Biotechnol Biochem* (2004) **68**, 981-1003.
- 3) Cribier G, Prevost G, Couppie P, Finck-Barbancon V, Grosshans E, Piemont Y : *Staphylococcus aureus* leukocidin : a new virulence factor in cutaneous infection? An epidemiological and experimental study. *Dermatology* (1992) **185**, 175-185.
- 4) van de Velde H : Etude sur le mécanisme de la virulence du *Staphylocoque pyogène*. *La Cellule* (1894) **10**, 401-460.
- 5) Pantone PN, Valentine FCO : *Staphylococcal toxin*. *Lancet* (1932) **i**, 506-508.
- 6) Valentine FCO : Further observations on the role of the toxin in staphylococcal infection. *Lancet* (1936) **i**, 526-531.
- 7) Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, et al. : Involvement of Pantone-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* (1999) **29**, 1128-1132.
- 8) Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al. : Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantone-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* (2002) **359**, 753-759.
- 9) Yamasaki O, Kaneko J, Morizane S, et al. : The association of *Staphylococcus aureus* strains carrying Pantone-Valentine leukocidin genes with the development of deep-seated follicular infections. *Clin Infect Dis* (2005) **40**, 381-385.
- 10) Etienne J : Pantone-Valentine leukocidin : A marker of severity for *Staphylococcus aureus* infection? *Clin Infect Dis* (2005) **41**, 591-593.
- 11) Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. : Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantone-Valentine leukocidin genes : worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* (2000) **9**, 978-984.
- 12) 山本達男, 他 : Pantone-Valentine ロイコシジン陽性の市中感染型メシチリン耐性黄色ブドウ球菌の出現—感染症の現況と細菌学的特徴—. *日治療* (2004) **52**, 635-653.
- 13) Voyich JM, Otto M, Mathema B, et al. : Is Pantone-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? *J Infect Dis* (2006) **194**, 1761-1770.
- 14) Boyle-Vavra, Daum RS : Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : the role of Pantone-Valentine leukocidin. *Lab Invest* (2007) **87**, 3-9.
- 15) Genestier AL, Michallet MC, Prevost G, et al. : *Staphylococcus aureus* Pantone-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *J Clin Invest* (2005) **115**, 3117-3127.
- 16) Miyashita T, Shimamoto Y, Nishiya H, et al. : Destructive pulmonary embolism in a patient with community-acquired staphylococcal bacteremia. *J Infect Chemother* (2002) **8**, 99-102.