

表-2. *S. equisimilis*感染症例の入院時血液検査値と予後との関係 (n=231)

WBC (/μl)	後遺症	
	あり	なし
<5,000	5	10
5,000-10,000	4	31
10,001-20,000	7	53
>20,000	5	13
計	21	107

$\chi^2=6.4461, N=3, P=0.0918$

WBCが低値である場合の後遺症発生率

WBC (/μl)	後遺症		計	ありの比率	Odds比 CI95
	あり	なし			
<5,000	5	10	15	33.3%	3.0313
≥5,000	16	97	113	14.2%	0.9049~10.1546
計	21	107	128		

PLT (×10 ⁴ /μl)	後遺症	
	あり	なし
<13	13	31
13-37	7	63
>37	0	6
計	20	100

$\chi^2=8.6945, N=2, P=0.0129(*)$

PLTが低値である場合の後遺症発生率

PLT (×10 ⁴ /μl)	後遺症		計	ありの比率	Odds比 CI95
	あり	なし			
<13	13	31	44	29.5%	4.1336
≥13	7	69	76	9.2%	1.4873~11.4887
計	20	100	120		

CRP (mg/dl)	後遺症	
	あり	なし
<1	1	18
1-10	3	41
>10	17	44
計	21	103

$\chi^2=10.2253, N=2, P=0.0060(**)$

CRPの値が1mg/dl未満である場合の後遺症発生率

CRP (mg/dl)	後遺症		計	ありの比率	Odds比 CI95
	あり	なし			
<1	1	18	19	5.3%	0.2361
≥1	20	85	105	19.0%	0.0291~1.9145
計	21	103	124		

図-8. *S. agalactiae*による疾患名と症例の年齢分布, およびその予後 (n=151)

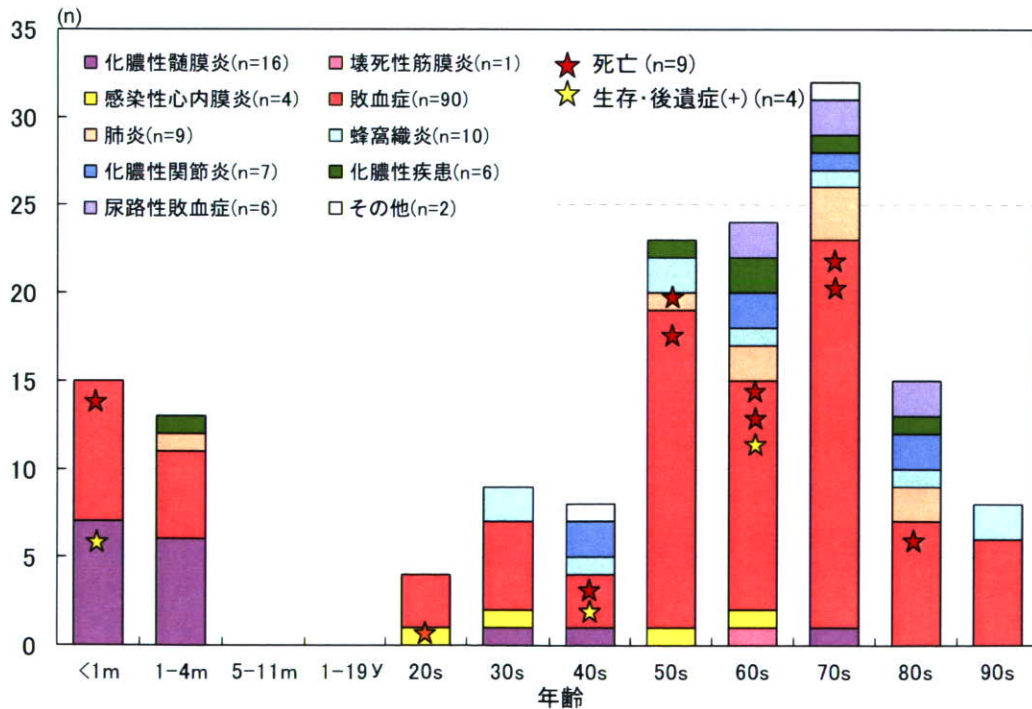


図-9. 菌種別にみた死亡に至るまでの経過日数

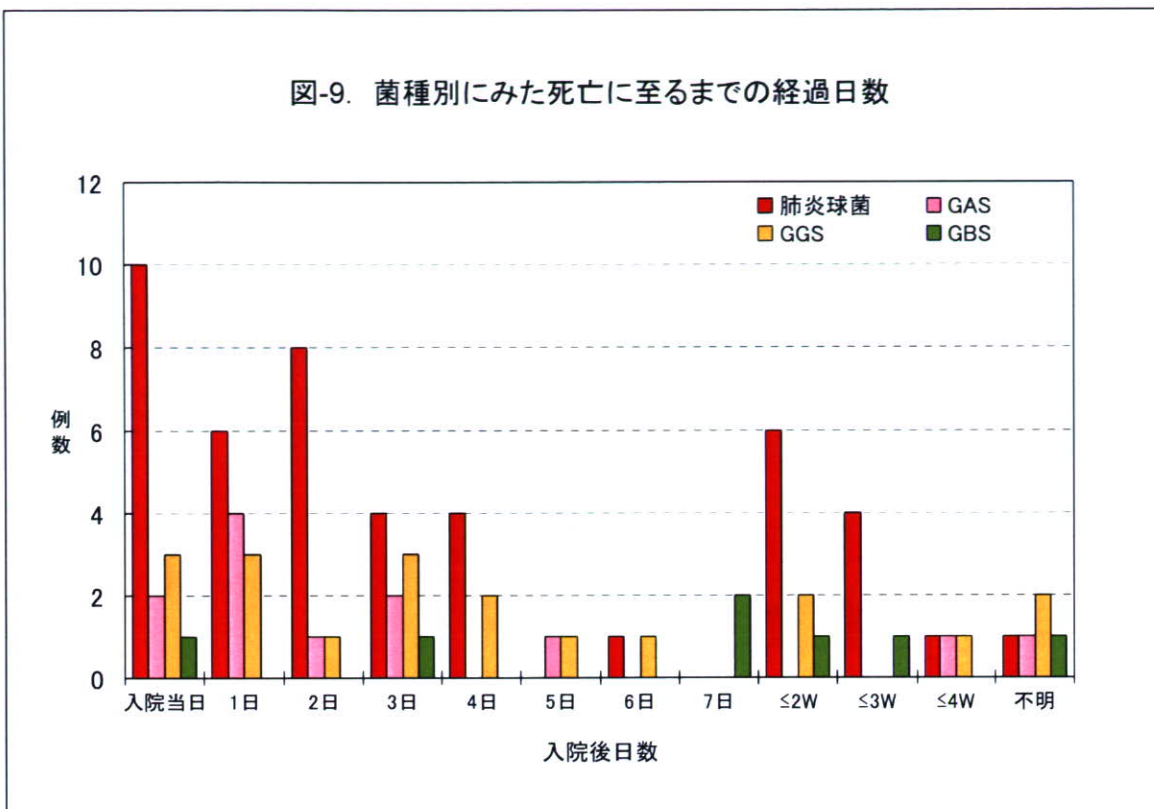


図-10. 感染症診断名と予後

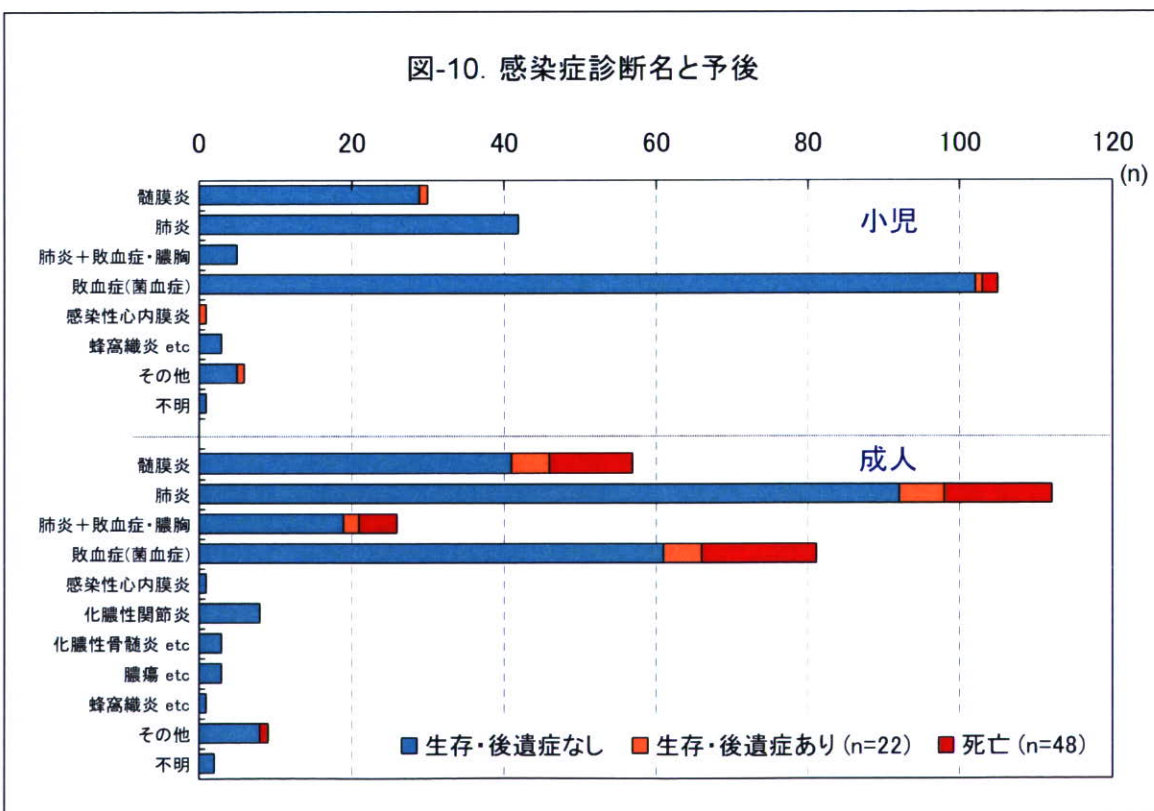


図-11. 基礎疾患の有無と予後

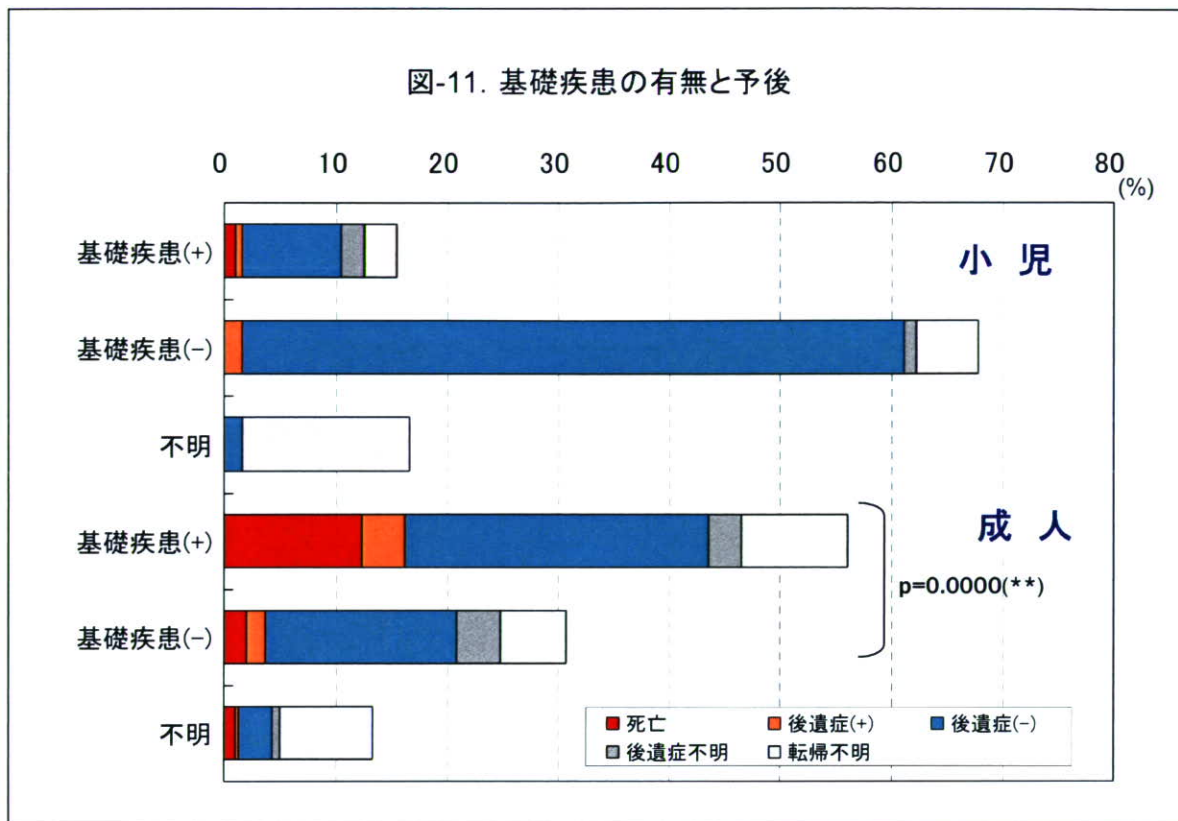


表-3. 成人例:初診時における血液検査値と予後との関係

WBC	WBC (/ μ l)		後遺症		WBCが低値である場合の後遺症発生率					
	<5,000	5,000-10,000	あり	なし	WBC (/ μ l)	あり	なし	計	ありの比率	Odds比 CI95
	10,001-20,000	>20,000	計		<5,000	22	14	36	61.1%	5.7143
	計		55	134	$\geq 5,000$	33	120	153	21.6%	2.6380~12.3779
					計	55	134	189		
										$\chi^2=27.1336, N=3, P=0.0000(**)$

PLT	PLT ($\times 10^4$ / μ l)		後遺症		PLTが低値である場合の後遺症発生率					
	<13	13-37	あり	なし	PLT ($\times 10^4$ / μ l)	あり	なし	計	ありの比率	Odds比 CI95
	>37	計	29	29	<13	29	29	58	50.0%	3.9231
	計	55	131		≥ 13	26	102	128	20.3%	2.0053~7.6749
					計	55	131	186		
										$\chi^2=17.1655, N=2, P=0.0002(**)$

CRP	CRP (mg/dl)		後遺症		CRPの値が1mg/dl以下である場合の後遺症発生率					
	<1	1-10	あり	なし	CRP (mg/dl)	あり	なし	計	ありの比率	Odds比 CI95
	>10	計	0	3	<1	0	3	3	0.0%	0.3262
	計	55	130		≥ 1	55	127	182	30.2%	0.0167~6.4610
					計	55	130	185		
										$\chi^2=2.5972, N=2, P=0.2729$

(有意の場合95%信頼区間の上限と下限の間に1を含まない)

図-12. 症例の年齢分布と分離株の耐性遺伝子型

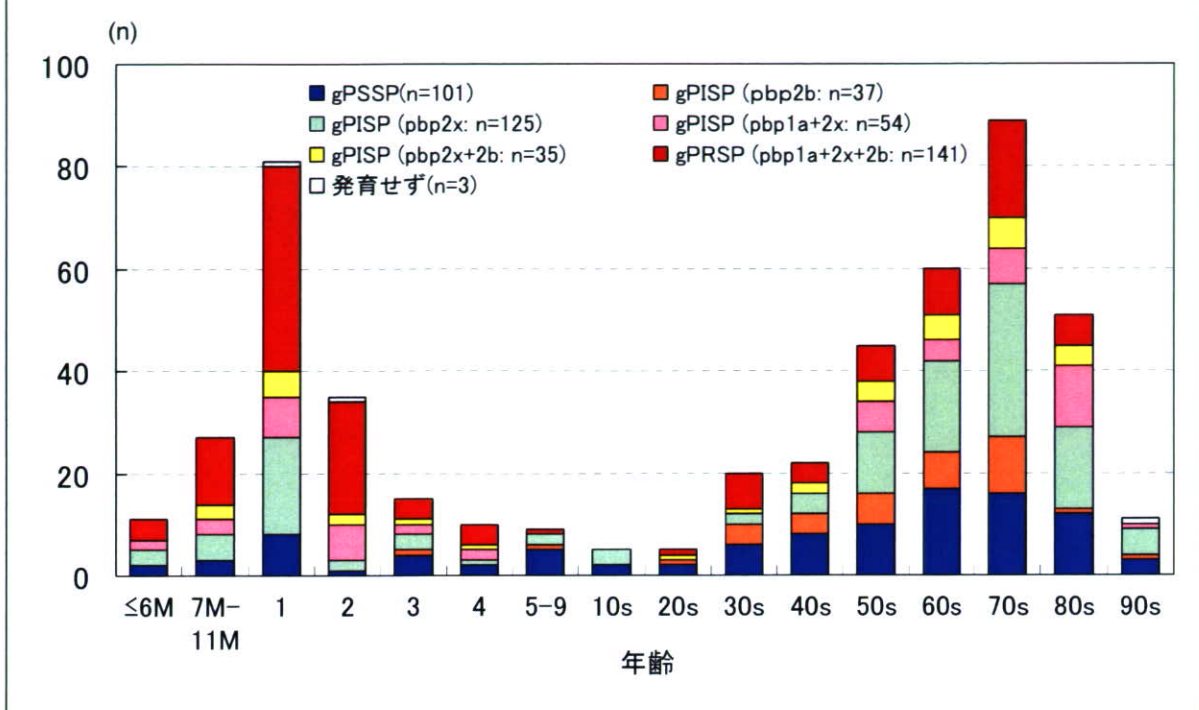


図-13. 小児感染症由来株の莢膜型

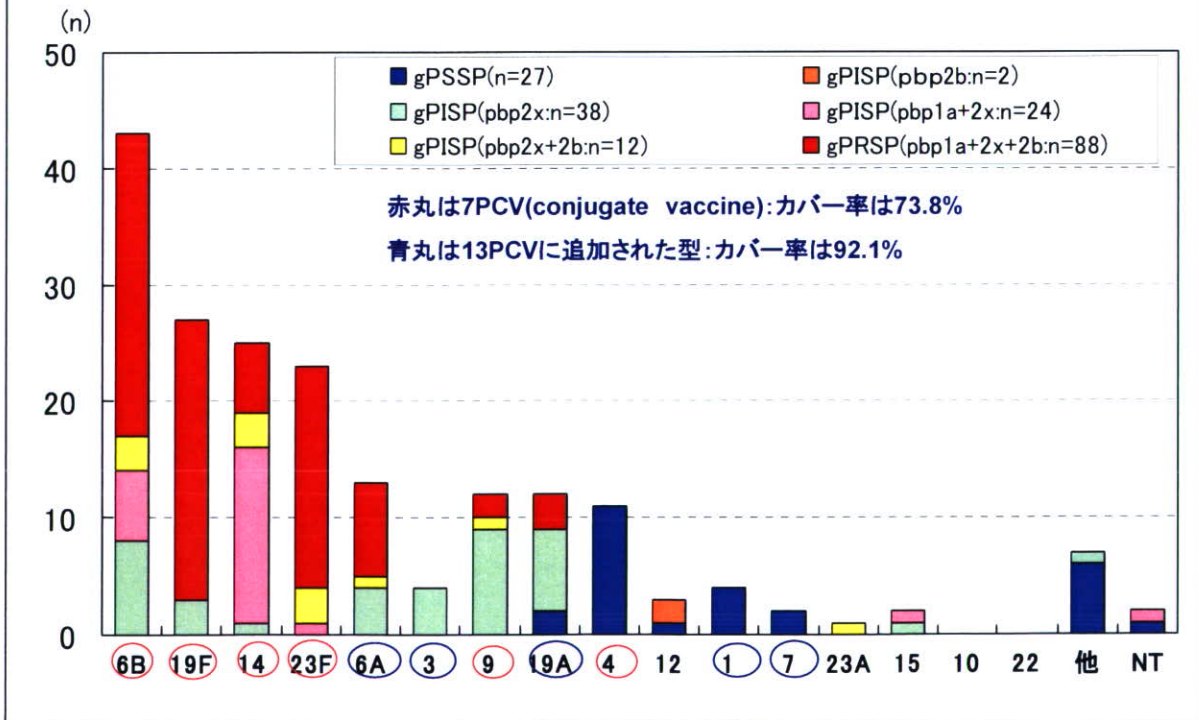
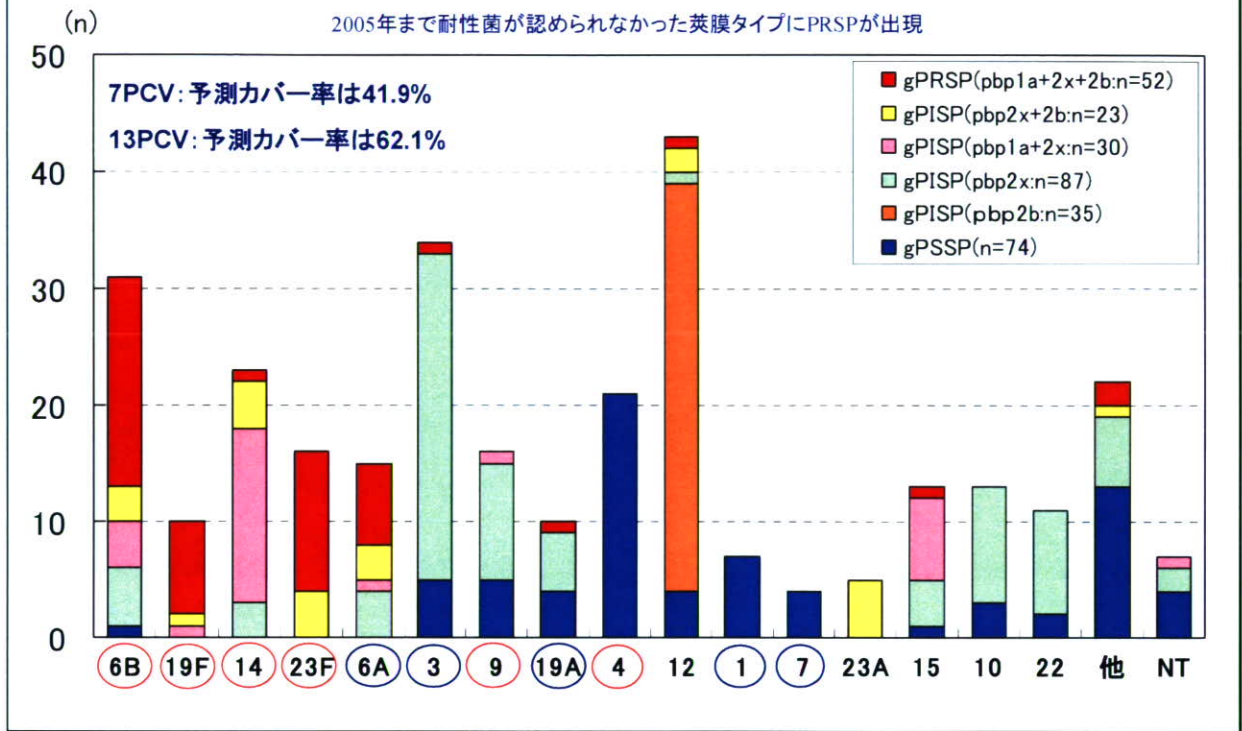


図-14. 成人感染症由来株の莢膜型



厚生労働科学研究費補助金（新興再興感染症事業）
分担研究報告書

新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症の臨床的・細菌学的解析と
診断・治療法に関する研究

キノロン耐性を含む肺炎球菌の薬剤耐性の変化に関する臨床的・分子疫学的検討

分担研究者 岩田 敏 独立行政法人国立病院機構東京医療センター 統括診療部長

研究要旨 2003-2004年及び2006-2007年に独立行政法人国立病院機構東京医療センターで分離された肺炎球菌の薬剤感受性を、ペニシリン G, エリスロマイシン, トスフロキサシンについて検討し, 比較検討したところ, 小児, 成人共に, ペニシリン耐性株の割合は, 2006-2007年分離株で減少していた。また 2006-2007年分離の成人由来株の中にトスフロキサシン耐性株が認められたが, これらのうち一部の菌株は同一病棟の入院患者由来で PFGE パターンが一致しており, 院内における水平感染により伝播したものと考えられた。

A. 研究目的

肺炎球菌は, 中耳炎, 肺炎, 敗血症, 髄膜炎等の原因となる病原性の強い菌種で, 時として劇症型の経過をとることが知られているが, 1990年代からペニシリン結合蛋白が変異しβ-ラクタム系薬に耐性を示すペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) が増加し問題となっている。薬剤感受性検査で判定した場合, ペニシリン耐性肺炎球菌の分離頻度は, ペニシリン低感受性株 (PISP) も含めると 70%前後と報告されてきたが, 最近耐性菌の分離頻度が減少傾向にあるとの報告がある。また一方では, キノロン系薬に対して耐性を示す菌株が認められはじめ, 今後臨床現場で問題となる可能性が指摘されている。そこで, 臨床分離の肺炎球菌に

ついて, ペニシリン系, マクロライド系, キノロン系に対する薬剤感受性を測定し, 経年的な感受性の変化について調査した。また, 分離されたキノロン系薬耐性株については, 臨床・細菌学的検討を行った。

B. 研究方法

2003-2004年及び2006-2007年に独立行政法人国立病院機構東京医療センターで分離された肺炎球菌の薬剤感受性を, ペニシリン G (PCG), エリスロマイシン (EM), トスフロキサシン (TFLX) について検討し, 小児 (0~15歳), 成人 (16歳以上) に分けて比較した。薬剤感受性検査は液体培地希釈法により測定し, PCG については最小発育阻止濃度 (MIC) が $0.06 \mu\text{g/ml}$

以下を感性(S), 0.12~1 µg/ml を低感受性 (I), 2 µg/ml 以上を耐性(R), EM については 0.25 µg/ml 以下を感性, 0.5 µg/ml を低感受性, 1 µg/ml 以上を耐性, TFLX については 0.5 µg/ml 以下を感性, 1 µg/ml を低感受性, 2 µg/ml 以上を耐性と, それぞれ判定した。

TFLX に耐性を示した菌株のうち, 2006 年 10 月から 2007 年 7 月にかけて同一病棟の異なる入院患者から分離された 10 株について, 他のキノロン系薬を含む各種薬剤の MIC を液体培地希釈法により測定すると共に, パルスフィールドゲル電気泳動法 (PFGE), 血清型別の測定, 及びペニシリン結合蛋白 (PBP) の遺伝子解析を実施して, 菌株の相同性について検討した。

(倫理面への配慮)

今回の研究は, 臨床分離株の解析が中心であり, 個々の患者に関する直接の解析は実施しないので, 患者に不利益を与えたり, 患者個人の情報が公開されることはなく, 倫理上の問題はないものと判断している。

C. 研究の結果

1.肺炎球菌の薬剤感受性

分離された肺炎球菌の PCG, EM, TFLX に対する薬剤感受性検査の結果を表 1,2,3 示した。PCG に対する成績では, 耐性菌の

割合は成人よりも小児の方がやや高かったが, 小児, 成人共に, 耐性株の割合は 2003-2004 年分離株と比較し 2006-2007 年分離株で減少していた。EM では, 若干小児の方が耐性菌の割合が高いものの, 小児と成人及び年次別の解析いずれにおいても大きな差は認められなかった。TFLX においては, 耐性株はほとんど成人のみで認められ, 分離頻度は 2003-2004 年よりも 2006-2007 年で増加していた。

表1 肺炎球菌のPCGに対する感受性

		S	I	R
小児 (n=491)	2003- 2004	24	62.9	13
	2006- 2007	53	46.4	0.6
成人 (n=232)	2003- 2004	30.6	61.2	8.2
	2006- 2007	52	48	0

表2 肺炎球菌のEMに対する感受性

		S	I	R
小児 (n=491)	2003- 2004	13	1	86.6
	2006- 2007	11.6	0.4	88
成人 (n=232)	2003- 2004	21.1	3	75.9
	2006- 2007	16.4	0	83.6

表3 肺炎球菌のTFLXに対する感受性

		S	I	R
小児 (n=491)	2003-2004	99.4	0	0.6
(n=702)	2006-2007	100	0	0
成人 (n=232)	2003-2004	96.2	0	3.8
(n=481)	2006-2007	92.1	0.2	7.7

2. TFLX 耐性株の分析

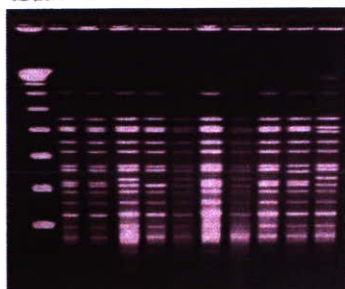
2006-2007年に分離されたTFLX耐性株31株中10株が脳神経外科の病棟に入院中の患者から分離され、病棟集積性が認められた。この10株について、PFGEによる解析結果は図に示したとおりで、いずれの菌株も同一のPFGEパターンを示しており、核酸の相同性が認められた。また血清型は判定不能の2株を除き、いずれも23F型と一致していた。

図 分離菌の相同性解析

① PFGE結果

② 荚膜膨化試験結果

(患者) A B C D E F G H I J



患者A~患者H	患者I, 患者J
23F型	不明

またこの10株に対する各種薬剤のMICは表4に示したとおりである。PCGのMIC

は0.25~1 μg/mlを示していたが、PBPの遺伝子解析の結果では、いずれの菌株も *pbp1a*, *pbp2x*, *pbp2b* 遺伝子の3遺伝子に変異のある耐性株 (gPRSP) であった。またマクロライド系薬に対しては高度耐性を示していた。キノロン系薬に関しては、レボフロキサシン (LVFX), シプロフロキサシン (CPFX) にはTFLXと同様に耐性を示したが、ガレノキサシン (GRNX) のMICは0.5-1 μg/mlと低かった。

表4 TFLX耐性肺炎球菌10株の薬剤感受性成績

	PCG	CTX	CTR	CDTR	IPM	PAPM	CLDM	CAM	EM	VCM	TFLX	LVFX	CPFX	GRNX
A	0.25	0.5	0.5	0.25	0.06	0.125	≥8	≥8	≥8	0.5	≥16	8	16	1
B	0.5	0.5	0.5	0.25	0.12	≤0.06	≥8	≥8	≥8	0.25	≥16	8	16	1
C	0.25	0.25	0.5	0.12	0.12	≤0.06	≥8	≥8	≥8	0.25	16	8	32	1
D	0.5	0.5	0.5	0.25	0.12	≤0.06	≥8	≥8	≥8	0.25	≥16	8	16	1
E	0.5	0.25	0.25	0.25	≤0.06	≤0.06	≥8	≥8	≥8	0.25	≥16	8	16	1
F	1	1	1	0.5	0.12	≤0.06	≥8	≥8	≥8	0.5	16	8	16	1
G	1	0.5	1	0.5	0.12	≤0.06	≥8	≥8	≥8	0.5	≥16	8	32	1
H	0.5	1	1	0.25	0.12	≤0.06	≥8	≥8	≥8	0.25	16	8	16	1
I	0.5	0.5	0.5	0.25	0.06	≤0.06	≥8	≥8	≥8	0.25	16	16	32	1
J	0.5	1	1	0.5	0.12	≤0.06	≥8	≥8	≥8	0.25	≥16	8	16	0.5

MIC (μg/ml)

D. 考察

肺炎球菌の薬剤耐性化は1990年代以降急速に進んでいたが、今回の検討でPRSPの分離頻度が小児・成人共に最近では減少傾向にあることが分かった。この背景には、各種ガイドラインの普及等により、特に呼吸器感染症に対してペニシリン系薬の使用される頻度が増加したこと、抗菌薬適正使用の概念が普及し、より適切に抗菌薬が使用されるようになったこと、などがあると

考えられる。逆にキノロン系薬に対する耐性菌は増加する傾向にあったが、その背景としてはキノロン系薬使用量の増加が考えられる。より一層の抗菌薬適正使用の推進と、肺炎球菌にかんする薬剤感受性サーベイランスの継続が重要である。

一方、肺炎球菌は、従来から院内感染症の原因菌としてはあまり注目されていなかったが、今回の事例のように、医療従事者や患者自身を通じて、院内でも水平伝搬することがあること、院内分離菌の場合耐性菌である可能性が高いこと、などから、今後も注意深く観察し、標準予防策、接触感染予防策などを徹底することが重要である。

E. 結論

- 1) 肺炎球菌のペニシリン耐性は最近減少する傾向にあるが、キノロン耐性は増加傾向にある。
- 2) 肺炎球菌は院内感染の原因菌としても重要である。

F. 研究発表

1. 学会発表

莊司 路, 青木 泰子, 千葉 菜穂子, 松原 啓太, 関 竜二, 渡邊 勝美, 山本 優美子, 海老原 卓志, 生方 公子, 岩田 敏: 特定病棟で検出されたフルオロキノロン耐性肺炎球菌の臨床的・分子疫学的解析.

第19回日本臨床微生物学会総会, タワーホール船堀, 東京, 2008年1月26・27日

分担研究報告書

新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症の臨床的・細菌学的解析と
診断・治療法に関する研究

救命救急，外科領域における劇症型重症レンサ球菌感染症例の病態解析と
その治療法に関する研究

分担研究者 藤島清太郎 慶應義塾大学医学部救急医学・講師

研究要旨

レンサ球菌，肺炎球菌による劇症型感染症の病態を明らかにするため，初年度は当大学症例を後ろ向きに調査し，DIC と病態重症化との関連性を示唆する知見を得た。

A. 研究目的

重感染症で来院する救急患者の病態を，臨床的及び基礎的に解明すること。

B. 研究方法

(1)平成 18～19 年に当院で血液よりレンサ球菌，肺炎球菌が検出された患者の検査所見，転帰，(2)以前当大学救急部を受診したレンサ球菌，肺炎球菌患者の病態，を後ろ向き調査し，病態増悪規定因子を検討した。

C. 研究結果

(1) レンサ球菌を検出した 10 人（A 群 4 株，B 群 5 株，G 群 1 株）のうち，A 群と G 群レンサ球菌を検出した 1 人が死亡，血小板

< 10 万/ μ l の症例は認めなかった。一方肺炎球菌は 3 人で検出し，全例が生存退院，血小板 < 10 万/ μ l を 2/3 人で認めた。

(2) 喀痰より肺炎球菌を検出した 1 人で急速に DIC が進行し，入院翌日に死亡した。その他，G 群レンサ球菌性壊死性筋膜炎，A 群レンサ球菌性多発関節炎・腸腰筋膿瘍の症例がいたが，DIC の合併なしに軽度で，長期抗菌薬治療により軽快退院していた。

D. 考察

症例数は少ないものの，肺炎球菌で血小板減少を認めるものが多く，特に同菌による感染症劇症化への DIC の関与が疑われた。今後全国で症例を蓄積し，検討予定である。

G. 知的所有権の取得状況

該当なし

E. 結論

調査対象感染症患者において、DICと病態重症化との関連性を示唆する知見を得た。

F. 研究発表

1. 研究発表

- (1) 宮木大, 藤島清太郎, 他. 当院救急部における人工呼吸器関連肺炎の発生状況分析と今後の対策 第35回日本救急医学会総会 2007.10.16-8 大阪
- (2) 上野浩一, 藤島清太郎, 他. A群連鎖球菌による感染性多発関節炎の治療中に著明な血小板減少をきたしがノマグロブリン大量療法が有効であった一例 第58回日本救急医学会関東地方会 2008.2.9 浦和

2. 論文発表

- (1) Fujishima S, Morisaki H, et al. Neutrophil elastase and systemic inflammatory response syndrome in the initiation and development of acute lung injury among critically ill patients. Biomed Pharmacother (in press)
- (2) 中野泰, 藤島清太郎, 他. Bio-plex を用いた ALI/ARDS 患者における BAL 液各種サイトカインの測定 人工呼吸 2007;24:140-5
- (3) 藤島清太郎. レジオネラ感染症 救急医学 2007;31:1187-92
- (4) 池田雄一郎, 藤島清太郎. 重症呼吸器疾患の救急管理 : ARDS 呼吸 2008;27:43-8

症例1: 56歳の女性 Septic Shock, DIC
血液培養: 肺炎球菌



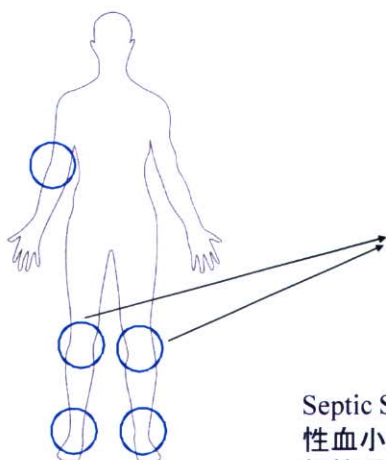
ICUで様々な治療を行うも、DICによる出血傾向著明で、入院翌日に死亡。

症例2: 76歳の男性 壊死性筋膜炎
血液培養: G群レンサ球菌



DIC合併(血小板2万/ μ l)
軽快退院

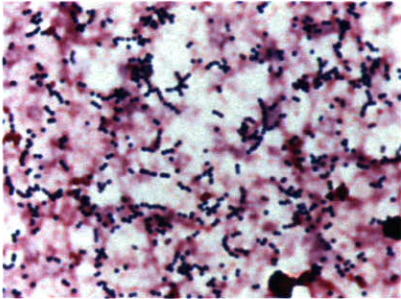
症例3: 52歳の女性 多発関節炎
血液培養、関節液培養: A群レンサ球菌



Septic Shock、急性腎不全、特発性血小板減少症を合併するも、軽快退院

症例4: 44歳の男性 腸腰筋膿瘍、椎間板炎
血液培養: A群レンサ球菌

血液培養の塗沫染色



腰椎MRI



軽快退院

当院受診患者の病態解析

レンサ球菌 10例 (A群4(株)、B群5株、G群1株)

死亡1例: A群とG群レンサ球菌を血液培養で検

血小板 13.2万/ μ l、PT-INR 3.7、D dimer 4.9

血小板 < 10万/ μ lの症例を認めず。

肺炎球菌 3例 全例生存

血小板 < 10万/ μ lを2/3例で認めた

(9.2万/ μ l、8.0万/ μ l)。

新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症の臨床的・細菌学的解析と診断・治療に関する研究

B 群レンサ球菌感染症の症例解析と分離菌株の血清型と薬剤感受性

分担研究者 坂田 宏 旭川厚生病院小児科主任部長

研究要旨

1998年から2007年までに当院で診療した新生児・乳児のB群レンサ球菌(GBS)感染症は12名で、4名が髄膜炎、他は敗血症であった。3名が早発型、9名が遅発型であった。3名で神経学的後遺症を認めた。血清型はIII型が多く、次いでIaとIbであった。抗菌薬感受性ではpanipenemがすべての株が0.015 μ g/mlで最も優れていた。

A. 研究目的

新生児・乳児のB群レンサ球菌(GBS)感染症は予後不良な場合も少ないことから、垂直感染防止のために母体への抗菌薬の予防投与が推奨されている。当院におけるGBS感染症の症例を調査し、母体への抗菌薬投与の有効性を検証するとともに、菌株の血清型と薬剤感受性を測定し、治療に有効性が高い抗菌薬を検討した。

B. 研究方法

1998年から2007年までに当院で診療した12名のGBS感染症の児のカルテから解析した。児の血液または髄液から分離されたGBS株について、微量液体希釈法で最小発育阻止濃度を、GBS型別用免疫血清（デンカ生研）で血清型を測定した。

（倫理面への配慮）

既に退院しているため、個々に承諾をえることはしなかったが、個人情報漏出には充分注意した。菌の取り扱いには日本細菌学会が定めたバイオセーフティレベル2の規定に沿った。

C. 研究結果

12名は全例生後4か月未満の児であった。3名で神経学的後遺症を認めた。診断は髄膜炎が4名、敗血症が8名であり、早発型は3名と少なかった。母体の保菌状況は11名で調べられており、7名は陰性、3名は陽性であったので分娩直前に抗菌薬投与、1名は陽性であったが抗菌薬投与を受けず分娩した。血清型は検討した11名中IIIが6名で最も多く、ついでIaとIbが2名ずつ、IIが1名であった。薬剤感受性ではMIC90の値でみると、panipenemが0.0015 μ g/ml、meropenemが0.03 μ g/ml、cefotaximeとceftriaxoneはともに0.06 μ g/ml、ampicillinが0.12 μ g/mlであった。

D. 考察

GBS感染症の多くは遅発型であり、水平感染を疑わせる例が少なくなかった。従って、母体に対する抗菌薬の予防投与を完全に実施できたとしても、GBS感染症をなくすことはできないと推測される。GBS感染症の治療に用いられる抗菌薬は、現在主にampicillinまたはcephem系薬が使用される

が、carbapenem 系薬剤の有用性が示唆された。

E. 結論

新生児・乳児の GBS 感染症は、予後不良例が少なくなかった。母体への抗菌薬予防投与では防止できない遅発型が多かった。治療に用いられる抗菌薬としては carbapenem 系薬の抗菌力が優れていた。

F. 研究発表（学会発表）

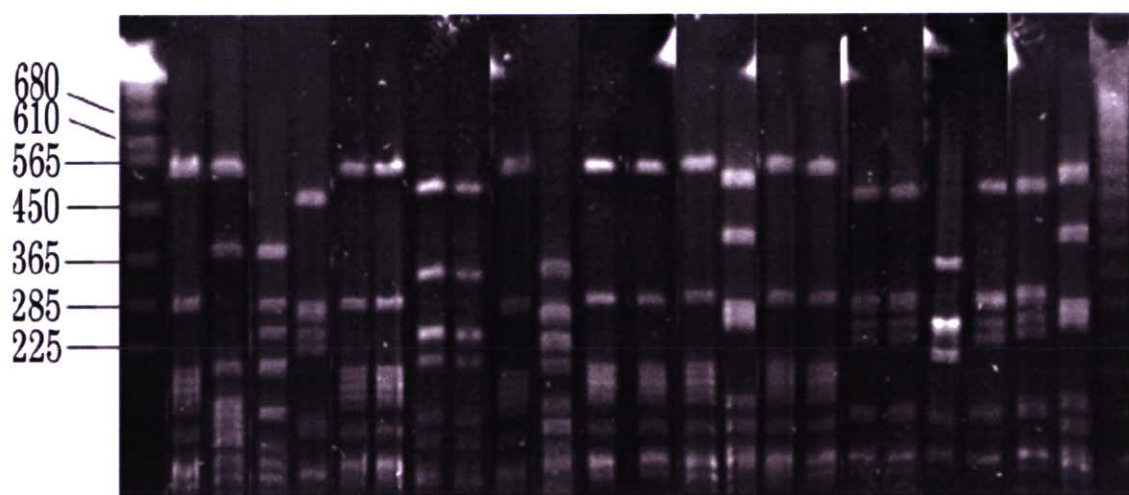
山本志保, 坂田 宏 他.1997 年からの 10 年間に当院で経験した B 群溶連菌感染症の検討. 第 39 回日本小児感染症学会学術集会
横浜 2007 年

再発した11例の概要

性別	年齢	再発の間隔 (日)	初回時 emm	再発時 emm
女	8才	185	12	6
男	6才	221	4	1
女	6才	58	12	12
男	6才	29	28	28
男	4才	212	12	89
男	7才	31	12	12
男	11才	79	12	28
男	9才	41	12	12
男	6才	47	1	1
男	7才	19	102	1
男	6才	32	1	28

初回と再発時の株の PFGEパターン

Y 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 L



B群溶連菌感染症患者の概要

診断	発症年	日(月)齢	母体GBS	合併症	後遺症
敗血症	2004	0 day	+		
敗血症	2006	0 day	+(除菌)	皮質下出血	
髄膜炎	2005	6 days	—		
敗血症	2007	7 days	—	ショック, DIC	治療中
敗血症	2002	16 days	—		
髄膜炎	1998	16 days	不明	硬膜下膿瘍・水頭症	脳性まひ
敗血症	2007	17 days	—		
髄膜炎	2003	37 days	—		
敗血症	2007	42 days	+(除菌)	転院	
敗血症	2007	49 days	—		
敗血症	2007	3 months	—		
髄膜炎	2002	4 months	—		

B群溶連菌感染症患者の概要

診断	発症年	日(月)齢	初発症状	白血球数(/ μ l)		CRP(mg/dl)	
				発症時	最高値	発症時	最高値
敗血症	2004	0 day	低血糖	11800	11800	0	2.7
敗血症	2006	0 day	呼吸障害	8100	22300	0.4	5.4
髄膜炎	2005	6 days	発熱	13300	20500	3.8	13.5
敗血症	2007	7 days	ショック	2700	30500	2.38	22.54
敗血症	2002	16 days	発熱	4700	18600	2.6	9.9
髄膜炎	1998	16 days	発熱	5400	24700	11.4	45.3
敗血症	2007	17 days	発熱	14600	15500	6.72	8.64
髄膜炎	2003	37 days	無呼吸	10300	18000	0.5	13.9
敗血症	2007	42 days	発熱	5000	21900	0.32	12.91
敗血症	2007	49 days	不機嫌	6100	転院	0.06	転院
敗血症	2007	3 months	発熱	13000	23500	0.51	7.58
髄膜炎	2002	4 months	発熱	4400	15000	1.2	26.5

厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症の臨床的・細菌学的解析と
診断・治療法に関する研究

B 群レンサ球菌感染症の臨床的・疫学的解析と抗菌薬の耐性機序に関する研究

分担研究者 吉田 敦 獨協医科大学病院感染総合対策部
臨床検査医学講座 講師

研究要旨 B 群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus*; GBS) は妊婦・新生児・高齢者に敗血症・髄膜炎などの侵襲性感染症を生じる。獨協医科大学病院において臨床検体から GBS が分離された症例において、その臨床像や菌の血清型を調査し、疫学的特徴を把握した。1999 年から 2007 年までに臨床検体から 4,339 株が分離されたが、その内敗血症を生じたのは新生児 4 名、成人 14 名の計 18 名であった。2005 年以降収集された 109 株についてその血清型をみると、Ib 型が 27%、VI 型が 19%、V 型が 14% を占め、以前の施設での報告に比べ、血清型 Ib 型が著増していることが判明した。またこのうち 22 株 (%) がフルオロキノロン耐性であり、耐性株の 96% は血清型 Ib に属していた。これら Ib 型の耐性株は同一の耐性遺伝子変異を有するとともに、遺伝子的にきわめて近縁なグループに属していた。99 年以降、フルオロキノロン耐性株は 3 倍に増加しており、侵襲性感染症を生じる病原性の高い新たなクローンが、市中で急速に広まっている可能性が示唆された。全国的なサーベイランスシステムとともに、ワクチン開発が必要であると結論づけられた。

A. 研究目的

B 群レンサ球菌 (GBS) は妊婦・新生児・高齢者において敗血症・髄膜炎などの侵襲性感染症を生じる。その場合重度の後遺症を残し、予後不良となる例も多い。一方、GBS は尿路や性器などに広く常在し、血清型解析などを通して、その疫学的特徴と重症感染症との関連が調べられてきた。

本研究では最近の GBS の疫学的特徴、病原性、耐性のメカニズムを明らかにすることを目的とした。これらの情報は、妊婦・

新生児での GBS 予防対策を公衆衛生学的見地から向上させることに貢献するとともに、現在まで明らかではなかった高齢者での GBS 感染症対策にも役立つものである。

B. 研究方法

獨協医科大学病院で臨床検体から GBS が分離された例を対象とした。まず臨床情報を得、侵襲性感染症の頻度とその臨床像を明らかにした。さらに微量液体希釈法により、GBS の各抗菌薬に対する最小発育阻止濃度

(MIC)を測定し、薬剤感受性を判定した。

次に収集した菌株について、型別用抗血清(デンカ生検)を用いて血清型を決定した。また、抗菌薬に耐性であった場合には耐性遺伝子関連領域について、遺伝子の塩基配列を決定し、耐性機構の解析を行った。

そして血清型や薬剤耐性に偏りがある場合には、パルスフィールド電気泳動法(PFGE)を用いて、菌株間の遺伝子の相同性を調べた。

(倫理面への配慮)

臨床検体はあくまで日常診療において感染症診断のために採取されたものであり、各担当医から十分な説明の上、理解を得た上で実施している。結果についても当院での微生物検査結果として、患者家族に説明される。血清型や薬剤耐性遺伝子など菌株の解析に際しては、症例の個人情報に配慮し、番号のみとして個人が特定できないようにするとともに、データ保管には十分な配慮を払った。臨床情報についても、患者の特定を避けるように努めた。

C. 研究結果

1. 臨床情報および薬剤感受性

獨協医科大学病院において、1999年9月から2007年11月までに臨床検体から分離されたGBSは計4,339株であった。検体内訳をみると、膣分泌物などの産婦人科検体(2,960株)、尿(474株)が主であった。これらの多くは保菌(コロナイゼーション)であった。

一方で、血液20株(新生児4名、成人14名の合計18名)、髄液1株、腹水4株、膿89株、硝子体2株については、GBS感染症があったものと判断された。特に血液からGBSが分離された例では、敗血症に随伴して、髄膜

炎や化膿性関節炎、椎体炎、軟部組織感染、子宮内感染、敗血症性ショックを生じており、その侵襲性の高さが窺われた。

1999年以降の薬剤感受性をみると、特にフルオロキノロン(OFLXないしLVFX、以下キノロン)に対する耐性が目立ち、99年には6.7%であったものが、03年には17%を越え、05年には27.7%に達した。以後も約20%で推移していた(図1)。

2. 血清型、耐性遺伝子の解析

2005年以降収集されたうちの109株についてその血清型を決定したところ、Ib型が27%、VI型が19%、V型が14%を占めた(図2)。Ib型は膣分泌物や泌尿器系検体においても有意に多く、以前の報告に比べ、Ib型が著増していることが判明した。加えてIb型は血液や閉鎖性膿瘍といった侵襲性感染症例で原因菌となっていた(図3)。

キノロン耐性とIb型との関係性をみると、耐性株22株中21株(96%)が血清型Ibに属しており、キノロン耐性と血清型Ibの強い関連が明らかになった(図3)。

キノロン耐性に関連する遺伝子には *gyr A* 遺伝子と *par C* 遺伝子がある。このため、両遺伝子について塩基配列を決定したところ、*gyr A* 遺伝子は81番アミノ酸がTCA(Ser)からTTA(Leu)へ(n=36)、79番アミノ酸がTCC(Ser)からTTC(Phe)、81番アミノ酸がATC(Ile)からATT(Ile)へ変異しており(n=19)、本菌に特徴的な耐性遺伝子変異パターンが明らかになった。

3. 菌株間の遺伝子の相同性の解析

Ib型のうち、キノロン耐性株と感受性株について、PFGEでの制限酵素切断パター

ンを比較した。感受性株のバンドパターンが様々であったのに対し、耐性株ではパターンの多くが共通しており、非常に近縁な株であることが判明した。

以上より、キノロン耐性株の増加が、血清型 Ib 型の増加による可能性が高いこと、さらに、I b型のキノロン耐性株は高い病原性を有し、遺伝的に近縁なグループから成り立っていることが判明した。

D. 考察

GBS は泌尿生殖器に広く常在するとともに、新生児・高齢者を中心に侵襲性感染症を生じるが、本検討での疫学的な解析より、数年間でその動態は大きく変化していると予想される。

この要因として、□耐性株の出現と、抗菌薬による選択、淘汰の結果、耐性に関連する血清型が増加した、□GBS は便・尿・喀痰などに多く含まれるため、介護・医療現場で容易に伝播した、□性行為に関連して伝播した、などの可能性が考えられる。

現在医療機関においてはキノロン薬が多量に処方されており、耐性株が選択されやすい状況がある。今後 Ib 型や耐性株がどのように流行していくのか、外来・院内など医療機関内での伝播がどの程度あるのか、注目していく必要がある。

E. 結論

GBS の中で、病原性の高い新たなクローンが市中で広まっている可能性を明らかにした。今後も疫学的動向・耐性率の変化を追跡する必要がある。このためには全国的なサーベイランスシステムを構築すべきである。さらに、GBS

の動態を考えると、早急にワクチンを開発する必要があると考える。

F. 研究発表

1)論文発表

A. Yoshida, H Yoshida, K. Okuzumi, et al. Fluoroquinolone-resistant group B *Streptococcus* from neonates and their mothers. (投稿中)

2)学会発表

- 岡本友紀, 樽川友美, 吉田 敦, 他. キノロン耐性 G B S の疫学的解析ならびに耐性機序の解明. 第40回連鎖球菌感染症研究会, 東京, 2007年.
- 岡本友紀, 樽川友美, 吉田 敦, 他. キノロン耐性 B 群連鎖球菌の疫学的特徴: 近縁のクローンが広まったのか. 第56回日本感染症学会東日本地方会総会, 東京, 2007年.
- 鈴木國弘, 吉田 敦. キノロン耐性 B 群連鎖球菌 (*Streptococcus agalactiae*) による腸腰筋膿瘍の1例. 第56回日本感染症学会東日本地方会総会, 東京, 2007年.
- 吉田 敦, 坂田 宏, 西谷 肇, 他. 侵襲性感染症とその検査に関する精度の検証 III. β 溶血性レンサ球菌. 第19回日本臨床微生物学会, 東京, 2008年.
- 三澤慶樹, 岡本友紀, 吉田 敦, 他. B 群連鎖球菌における分子遺伝子的手法を用いた型別法と病原性の解析. 第19回日本臨床微生物学会総会, 東京, 2008年.