

中野泰, <u>藤島清太郎</u> , 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		P140-145	2007
池田雄一郎, <u>藤島清太郎</u> .	重症呼吸器疾患の救急管理	ARDS呼吸		P43-48	2008
<u>Fujishima, S</u> , 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	2008
Chen M, Hisatomi Y, Furumoto A, Kawakami K, Masaki H, Nagatake T, Sueyoshi Y, Iwanaga T, Aizawa M, <u>Oishi K</u> .	Comparative immune response of patients with chronic pulmonary diseases during the 2-year period after pneumococcal vaccination.	Clin. Vac. Immunol.	14	P139-145	2007
Koyama J, Ahmed K, Zhao J, Saito M, Onizuka S, Oma K, Watanabe K, Watanabe H, <u>Oishi K</u> .	Strain-specific pulmonary defense achieved after repeated airway immunizations with non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> in a mouse model.	Tohoku J Exp Med.	211	P63-79	2007
Anh DD, Huong PLT, Watanabe K, Nguyet NT, Anh NTH, Thi NT, Dung NT, Phuong DM, Tanimura S, Ohkusa Y, Nagatake T, Watanabe H, <u>Oishi K</u> .	Increased rates of intense nasopharyngeal bacterial colonization of Vietnamese Children with radiological pneumonia.	Tohoku J Exp Med	213	P167-172	2007
Watanabe H, Batuwanthudawe R, Thevanesam V, Kaji C, Qin L, Nishikiori N, Saito W, Saito M, Watanabe K, <u>Oishi K</u> , Abeysinghe N, Kunii O.	Possible prevalence and transmission of acute respiratory tract infections caused by <i>Streptococcus pneumoniae</i> and <i>Haemophilus influenzae</i> among the internally displaced persons in tsunami disaster evacuation camps of Sri Lanka.	Intern med.	46	P1395-1402	2007
Dimaano E, Saito M, Honda S, Miranda EA, Alonzo MT, Valerio MD, Mapua CD, Inoue S, Kumatori A, Matias R, Natividad FF, <u>Oishi K</u> .	Lack of efficacy of high dose intravenous immunoglobulin treatment of severe thrombocytopenia in patients with secondary dengue virus infection.	Am J Trop Med Hyg	77	P1135-1138	2007
Yoshii H, Kamiyama H, Amanuma H, <u>Oishi K</u> , Yamamoto N.	Mechanisms underlying glycosylation-mediated loss of ectopic receptor function in murine MDTF cells, and its implication for receptor evolution.	J Gen Virol	89	P297-305	2008

Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, Arai T, Takada T, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ichiwata T, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Oishi K , Tsuchihashi Y, Kaneko C, Nukiwa T, Sakatani M, Krischer JP, Nakata K.	Characteristics of a large cohort of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients in Japan.	Am J Respir Crit Care Med.		in press	2008
Watanabe K, Anh DD, Huong PH, Nguyet NT, Anh NTH, Thi NT, Dung NT, Phong DM, Rusizoka OS, Nagatake T, Watanabe H, Oishi K	Drug-resistant pneumococci in children with acute lower respiratory infections in Vietnam.	Pediatrics International		(in press)	2008
Ikebe T, Hirasawa K, Suzuki R, Ohya H., Isobe J, Tanaka D, Katsukawa C, Kawahara R, Tomita M, Ogata K, Endoh M, Okuno R, Tada Y, Okabe N, Watanabe H and the Working Group for Beta-hemolytic Streptococci in Japan.	Distribution of <i>emm</i> genotypes among group A streptococcus isolates from patients with severe invasive streptococcal infections in Japan.	Epidemiol. Infect.	135	P1227-1229	2007
池辺忠義, 渡辺治雄 .	劇症型溶血性レンサ球菌感染症. 新感染症学(下) -新時代の基礎・臨床研究-	日本臨床増刊号	65	P255-258	2007
Saarinen S., Kato H., Uchiyama T., Miyoshi-Akiyama T. , Apageorgiou A C.	Crystal structure of <i>Streptococcus dysgalactiae</i> -derived mitogen reveals a zinc-binding site and alterations in TcR binding.	J. Mol. Biol.	373(5)	P1089	2007
Zhao J, Hayashi T, Saarinen S, Papageorgiou AC, Kato H, Imanishi K, Kirikae T, Abe R, Uchiyama T, Miyoshi-Akiyama T.	Cloning, expression, and characterization of the superantigen streptococcal pyrogenic exotoxin G from <i>Streptococcus dysgalactiae</i> .	Infect Immun.	75(4)	P1721-1729	2007
Miyoshi-Akiyama T. , Zhao J., Uchiyama T., Yagi J., Kirikae T.	Positive correlation of low adhesion ability of group A streptococcus to mammalian cells with virulence in a mouse model.	Submitted.			2008

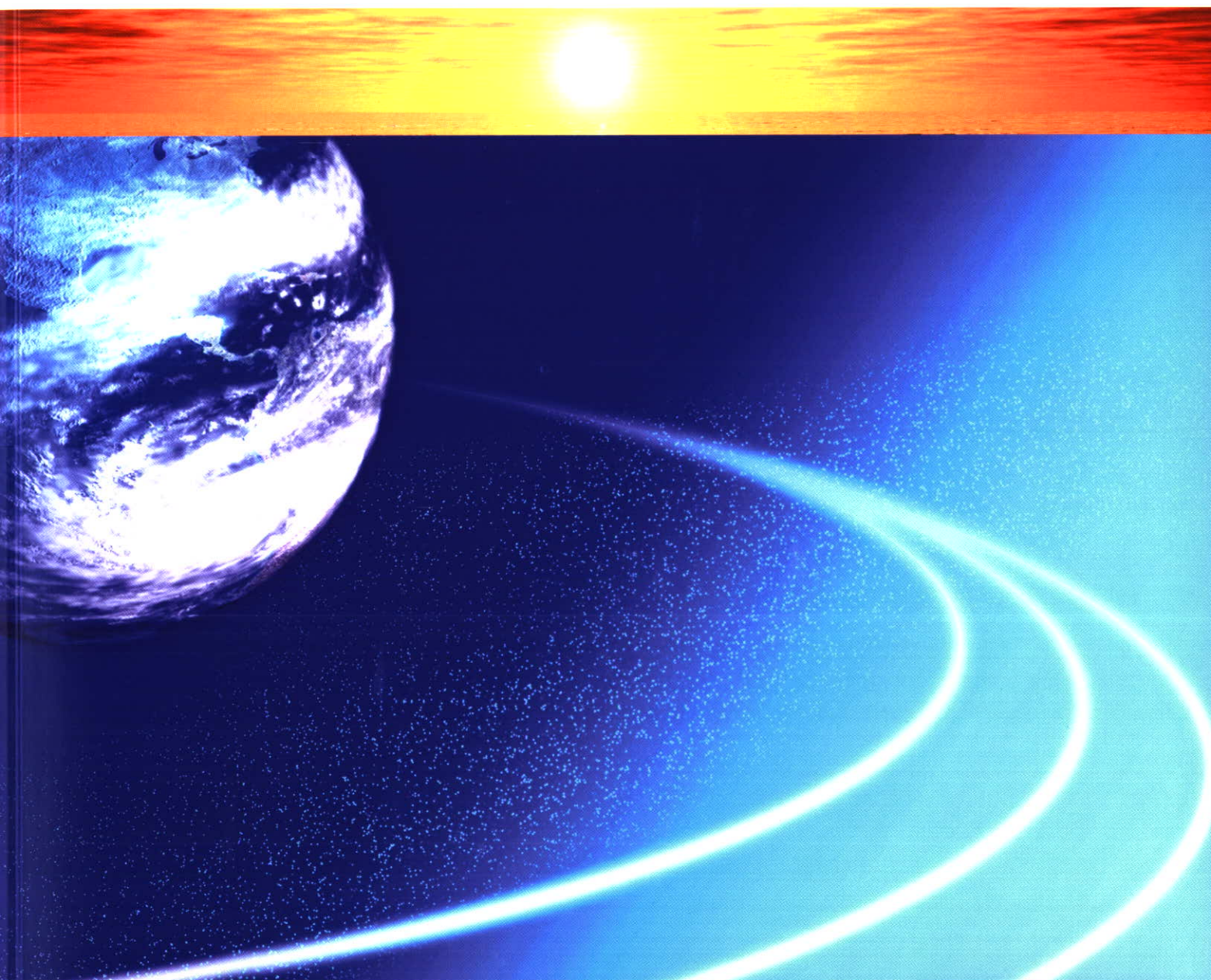
<p>下村有美, <u>三好(秋山) 徹.</u></p>	<p>劇症型感染症を引き起こすレンサ球菌 の新たな病原因子 -ストレプトリジン Oの宿主細胞への作用に関する新知見-</p>	<p>感染・炎 症・免疫</p>		<p>in press</p>	<p>2008</p>
<p>下村有美, <u>三好(秋山) 徹.</u></p>	<p>A群レンサ球菌の病原性機構における宿 主細胞付着性の意義.</p>	<p>化学療法 の領域</p>		<p>in press</p>	<p>2008</p>

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

平成19年度 全国疫学研究のまとめ

主任研究者 砂川 慶介

平成20年 [2008] 2月



冊子作成の経緯

近年、肺炎球菌、あるいはレンサ球菌等による市中感染症において、急速な転帰を辿る例が増加しつつあるように見受けられ、その背景には急速に変貌する我が国特有の社会的要因があるように思います。

しかし、それらに焦点をあてた大規模研究は、我が国においては今までになされていないように思われ、そのようなことから「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」を企画し、平成19年度厚生労働科学研究に申請いたしました。幸いにも、新規研究事業テーマとして、「新興・再興感染症研究事業(H19-新興-一般-002)」に採択されるに至りました。

研究初年度の事業としては、先ずその実態を明らかにしたいと考え、市中で発生する侵襲性感染症由来の肺炎球菌(肺炎レンサ球菌)と β 溶血性レンサ球菌等を収集・解析し、さらに発症時における症例の背景因子について明らかにすることを目標としました。本研究事業へのご協力は、細菌検査室を有する全国の医療機関へお願いしましたが、幸いにも表-1に示す186医療機関(検査センター含む)に所属する主に細菌検査技師の方々にご協力を得ることができました。多忙な検査業務の中、1年間にわたり熱心にご協力いただきました方々に心より御礼申し上げます。また、当該事業で得られた成績は、先の第19回日本臨床微生物学会総会(平成20年1月26日、27日)のアナライザーワークショップにて提示され、活発な討論が行なわれました。

この冊子中に収載された多くの知見は、我が国における最新疫学情報であり、今まで容易にコントロールできると考えられていた市中感染症が急速に変貌しつつあることを示唆しています。各医療分野の先生方が本冊子にお目通しくださり、ご活用いただければ幸いです。

主任研究者 砂川 慶介(北里大学北里生命科学研究所, 感染症学)

分担研究者

- ・秋山 徹 (国立国際医療センター研究所, 感染症制御研究部)
- ・岩田 敏 ((独)国立病院機構東京医療センター, 小児科)
- ・生方 公子(北里大学北里生命科学研究所, 病原微生物分子疫学研究室)
- ・大石 和徳(大阪大学微生物病研究所, 感染症国際研究センター)
- ・坂田 宏 (JA北海道厚生連旭川厚生病院, 小児科)
- ・藤島 清太郎(慶應義塾大学医学部救急医学)
- ・松井 英則(北里大学北里生命科学研究所, 免疫機能制御学研究室)
- ・吉田 敦(獨協医科大学, 臨床検査医学講座)
- ・渡邊 治雄(国立感染症研究所, 細菌一部)

平成20年2月20日

砂川 慶介

表-1. 参加施設一覧

通しNo.	都道府県	所属機関名	通しNo.	都道府県	所属機関名
1	北海道	市立室蘭総合病院	47	埼玉県	(独)国立病院機構 埼玉病院
2	北海道	旭川厚生病院	48	埼玉県	越谷市立病院
3	北海道	市立札幌病院	49	埼玉県	梅原病院
4	北海道	北海道立小児総合保健センター	50	埼玉県	埼玉医療生活(協) 羽生総合病院
5	北海道	滝川市立病院	51	埼玉県	川口市立医療センター
6	北海道	旭川医科大学医学部附属病院	52	千葉県	千葉市立海浜病院
7	北海道	KKR 札幌医療センター	53	千葉県	東葛クリニック病院
8	北海道	北見赤十字病院	54	千葉県	浦安市川市民病院
9	青森県	青森県立中央病院	55	千葉県	国保君津中央病院
10	秋田県	由利組合総合病院	56	千葉県	千葉県こども病院
11	秋田県	大館市立総合病院	57	千葉県	成田赤十字病院
12	岩手県	岩手県立中央病院	58	千葉県	順天堂大学浦安病院
13	岩手県	岩手医科大学附属病院	59	千葉県	東京慈恵会医科大学附属柏病院
14	宮城県	(独)国立病院機構 仙台医療センター	60	千葉県	船橋市立医療センター
15	宮城県	労働福祉事業団 東北労災病院	61	東京都	(独)国立病院機構 東京医療センター
16	宮城県	登米市立佐沼病院	62	東京都	三井記念病院
17	宮城県	仙台市立病院	63	東京都	国立がんセンター中央病院
18	宮城県	(財)広南会 広南病院	64	東京都	東京大学医学部附属病院
19	宮城県	NTT 東日本 東北病院	65	東京都	NTT 東日本関東病院
20	山形県	山形県立中央病院	66	東京都	昭和大学病院
21	山形県	山形市立病院 済生館	67	東京都	慶應義塾大学附属病院
22	福島県	福島赤十字病院	68	東京都	東京厚生年金病院
23	茨城県	(株)江東微生物研究所	69	東京都	東京保健会病体生理研究所
24	茨城県	筑波大学附属病院	70	東京都	日本大学医学部付属板橋病院
25	茨城県	日立製作所日立総合病院	71	東京都	日本大学医学部付属練馬光が丘病院
26	茨城県	茨城県立こども病院	72	東京都	順天堂大学医学部附属順天堂医院
27	栃木県	獨協医科大学病院	73	東京都	駿河台日本大学病院
28	栃木県	栃木県済生会宇都宮病院	74	東京都	公立学校共済 関東中央病院
29	栃木県	佐野厚生総合病院	75	東京都	東京女子医科大学東医療センター
30	栃木県	大田原赤十字病院	76	東京都	(独)東京労災病院
31	群馬県	群馬大学医学部附属病院	77	東京都	東京警察病院
32	群馬県	社会保険群馬中央総合病院	78	神奈川県	聖マリアンナ医科大学病院
33	群馬県	伊勢崎市民病院	79	神奈川県	横浜市立市民病院
34	群馬県	館林厚生病院	80	神奈川県	昭和大学横浜市北部病院
35	群馬県	富士重工業(健) 総合太田病院	81	神奈川県	茅ヶ崎徳洲会総合病院
36	群馬県	(独)国立病院機構 高崎病院	82	神奈川県	関東労災病院
37	群馬県	桐生厚生総合病院	83	神奈川県	厚生連 伊勢原協同病院
38	群馬県	前橋赤十字病院	84	神奈川県	昭和大学藤が丘病院
39	埼玉県	自治医科大学附属大宮医療センター	85	静岡県	袋井市立袋井市民病院
40	埼玉県	済生会川口総合病院	86	静岡県	磐田市立総合病院
41	埼玉県	埼玉社会保険病院	87	静岡県	静岡県立総合病院
42	埼玉県	上尾中央臨床検査研究所	88	静岡県	市立島田市民病院
43	埼玉県	獨協医科大学越谷病院	89	静岡県	静岡県立こども病院
44	埼玉県	埼玉県済生会栗橋病院	90	静岡県	焼津市立総合病院
45	埼玉県	さいたま市立病院	91	静岡県	共立湊病院
46	埼玉県	防衛医科大学校病院	92	長野県	信州大学医学部附属病院

通しNo.	都道府県	所属機関名	通しNo.	都道府県	所属機関名
93	長野県	長野県立こども病院	140	大阪府	大阪労災病院
94	長野県	JA長野厚生連 北信総合病院	141	大阪府	岸和田徳州会病院
95	長野県	JA長野厚生連 佐久総合病院	142	大阪府	宝生会PL病院
96	長野県	松本市医師会臨床検査センター	143	大阪府	和泉市立病院
97	岐阜県	岐阜県立多治見病院	144	兵庫県	医療法人社団神鋼会 神鋼病院
98	岐阜県	岐阜大学医学部附属病院	145	兵庫県	西神戸医療センター
99	愛知県	豊橋市民病院	146	兵庫県	(独)国立病院機構 神戸医療センター
100	愛知県	岡崎市民病院	147	兵庫県	関西労災病院
101	愛知県	愛知県厚生連 安城更正病院	148	兵庫県	公立八鹿病院
102	愛知県	国家公務員共済組合 名城病院	149	兵庫県	明石市立市民病院
103	愛知県	常滑市民病院	150	岡山県	岡山済生会総合病院
104	愛知県	一宮市立市民病院	151	岡山県	(財)倉敷中央病院
105	愛知県	名古屋市立大学附属病院	152	広島県	厚生連 広島総合病院
106	愛知県	名古屋第二赤十字病院	153	広島県	広島市立広島市民病院
107	愛知県	名鉄病院	154	広島県	県立広島病院
108	愛知県	市立半田病院	155	広島県	JA厚生連 吉田総合病院
109	愛知県	刈谷豊田総合病院	156	広島県	広島市立安佐市民病院
110	愛知県	蒲郡市民病院	157	鳥取県	鳥取大学医学部附属病院
111	愛知県	藤田保健衛生大学病院	158	鳥取県	鳥取市立病院
112	愛知県	JA愛知厚生連 海南病院	159	鳥取県	鳥取県立中央病院
113	愛知県	豊川市民病院	160	島根県	松江赤十字病院
114	新潟県	新潟大学医学部附属病院	161	島根県	島根大学医学部附属病院
115	新潟県	新潟厚生連 長岡中央総合病院	162	山口県	(独)国立病院機構 関門医療センター
116	新潟県	燕労災病院	163	山口県	(独)国立病院機構 岩国医療センター
117	新潟県	立川総合病院	164	香川県	香川大学医学部附属病院
118	新潟県	新潟市民病院	165	香川県	厚生連 滝宮総合病院
119	新潟県	長岡赤十字病院	166	香川県	高松赤十字病院
120	富山県	厚生連高岡病院	167	香川県	香川県立中央病院
121	富山県	市立砺波総合病院	168	香川県	(独)国立病院機構 香川小児病院
122	石川県	金沢大学医学部附属病院	169	徳島県	徳島大学医学部附属病院
123	石川県	公立能登総合病院	170	愛媛県	愛媛大学医学部附属病院
124	石川県	公立松任石川中央病院	171	高知県	三菱化学 BCL 高知医療センター
125	三重県	(独)国立病院機構三重中央医療センター	172	福岡県	九州厚生年金病院
126	三重県	市立伊勢総合病院	173	福岡県	福岡大学医学部附属病院
127	三重県	三重大学医学部附属病院	174	福岡県	北九州市立医療センター
128	三重県	山田赤十字病院	175	福岡県	雪の聖母会 聖マリア病院
129	奈良県	天理よろづ相談所病院	176	福岡県	福岡徳洲会病院
130	奈良県	奈良県立医科大学附属病院	177	福岡県	(独)国立病院機構 九州医療センター
131	福井県	市立敦賀病院	178	福岡県	九州大学医学部附属病院
132	福井県	公立丹南病院	179	福岡県	医療法人天神会 新古賀病院
133	京都府	京都大学医学部附属病院	180	長崎県	北松中央病院
134	京都府	京都府立医科大学附属病院	181	長崎県	佐世保中央病院
135	京都府	京都第二赤十字病院	182	熊本県	NTT 西日本九州病院
136	京都府	京都市立病院	183	宮崎県	宮崎市郡医師会臨床検査センター
137	京都府	京都府立与謝の海病院	184	宮崎県	(国)都城病院
138	大阪府	市立枚方市民病院	185	鹿児島県	鹿児島大学医学部附属病院
139	大阪府	大阪市立総合医療センター	186	鹿児島県	鹿児島市医師会臨床検査センター

I. 収集菌株の内訳

今回、市中感染症の中から、臨床的に侵襲性感染症と診断された疾患由来の菌として、(i) β 溶血性レンサ球菌、(ii)肺炎球菌、そして(iii)インフルエンザ菌を採り上げました。その理由は、ありふれた菌でありながら、時に致命的な疾患となり、たとえ救命し得ても重篤な後遺症を残すことがあるからです。加えて、これらの菌は急速に薬剤耐性化してきており、日常検査業務においてそれらを正確に識別することが求められていると考えました。

菌株収集期間は2006年8月から2007年7月までの1年間としましたが、先の表-1に示した参加施設から侵襲性感染症由来株として送付いただいた施設は142施設(76.3%)でした。それらの株はすべて平素無菌的な検査材料、すなわち髄液、血液、胸水、関節液、閉鎖性膿汁などから分離されたものです。

図-1に示しましたように、総計1,178株が期間中に収集されました。その内訳は、*Streptococcus pyogenes* が97株(8.2%)、*Streptococcus agalactiae* が151株(12.8%)、*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* が231株(19.6%)、その他の*Streptococcus anginosus* groupに分類されたレンサ球菌が12株(1.0%)、*Streptococcus*

pneumoniae (肺炎球菌)が496株(42.1%)、そして*Haemophilus influenzae* (インフルエンザ菌)が191株(16.2%)でした。これらの割合はまさにその臨床的重要度を反映しているように思います。

また、図-2Aには、それぞれの菌が分離された症例の年齢分布を示してあります。 β 溶血性レンサ球菌はそのほとんどが成人由来株であったのに対し、肺炎球菌は小児と成人由来とがほぼ半数ずつ、そしてインフルエンザ菌の大半は小児由来株でした。このこともまた、これらの菌による疾患の特異性を示しているものと思いません。

図-2Bには、それらの菌株がどのような医療機関から送られてきたのかを示してあります。菌株を多数お送りいただいたのは、参加施設数の多かった厚生連、労災、あるいは社団(財団)法人系の医療機関で、いずれの菌種においても全体の30~35%を占めていました。次いで参加施設数の多かった市立(市民)病院クラス(n=43)からで、やはり3菌種とも全体の23~28%を占めていました。私立大学附属病院(n=18)は10~15%、その他の医療機関は参加数が少なかったこともあり、すべて集計しても15%程度でした。その他に検査センターが8施

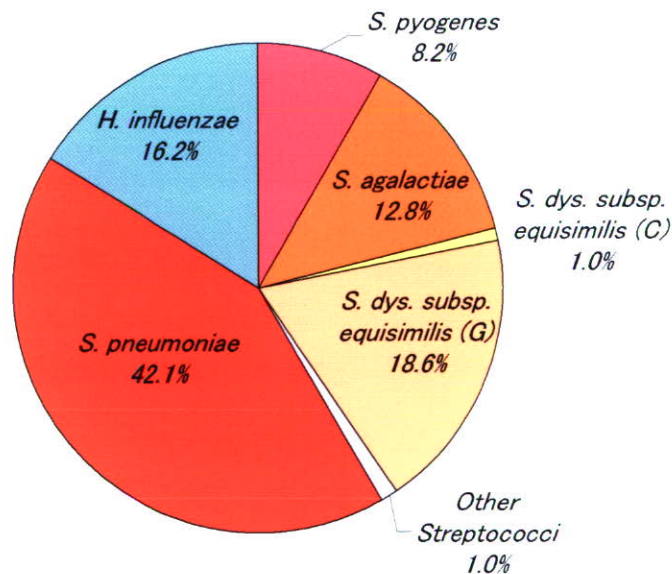


図-1. 1年間に収集された侵襲性感染症由来株の内訳

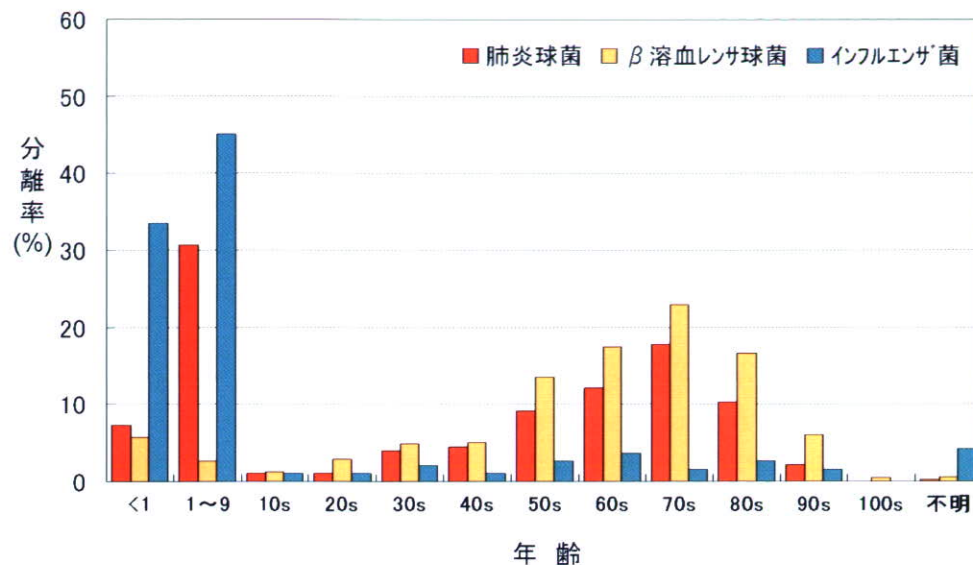


図-2 A. 対象とした細菌が分離された症例の年齢分布

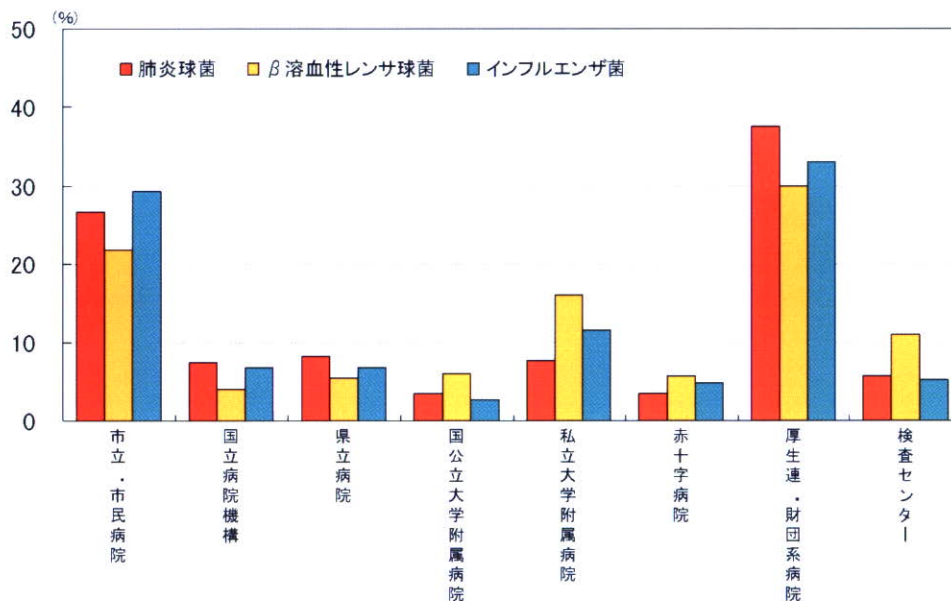


図-2 B. 収集菌株の送付を受けた医療機関

設参加していただきましたが、意外にもβ溶血性レンサ球菌の11%がセンター由来株であったことが注目されました。

このような成績をみますと、市中で発生している侵襲性重症感染症の多くの症例は、地域医療の中核を担う中規模病院が対応しなければならない状況が浮かび上がってきます。そして、そのことは、診断上重要な役割を果たしている細菌検査が、少人数で対応しなければならない検査技師の皆さんによって現実には行われているということでもあります。

一方、このような症例の予後ですが、成人の肺炎球菌例では19.9%、*S. pyogenes* 例では14.0%、*S. agalactiae*

例では9.7%、*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* 例では12.2%、インフルエンザ菌では12.5%が不幸な転帰をとられ、その多くが入院後4日以内となっています。それに対し、小児の肺炎球菌性侵襲性感染症例の死亡率は1%、インフルエンザ菌では化膿性髄膜炎例が多かったためか、死亡率は5.2%でした。

このような解析を通じて見えてきたことは、“一見豊かに見えるわが国の社会基盤は急速に変化しつつあり、その結果、市中において発生する感染症も大きく変貌しつつある”という現実です。

この冊子では、これらの菌について菌種毎にその成績をまとめてあります。

II. 肺炎球菌

1. 感染症例の入院時背景

1-1. 被験菌が分離された検査材料と症例の疾患名

図-3には、収集された肺炎球菌がどのような検査材料から分離されたのか、その成績を小児(n=193)と20歳以上の成人(n=303)とに分けて示します。最も多かったのは両者とも血液でしたが、小児ではそれらが85.0%、成人では74.3%を占めていました。次いで髄液で

した。その他に、成人では胸水や関節液、閉鎖性膿汁から分離されている例もみられました。

これら感染症例の疾患名は、アンケートに記載されたデータを詳細に検討した後、小児と成人とに分けて集計し、図-4に示します。小児では敗血症と記載された例が54.4%と最も多く、次いで肺炎が21.8%と化膿性髄膜炎が15.5%となっており、それら3疾患で91.7%を占めていました。その他には症例数は少ないのですが、

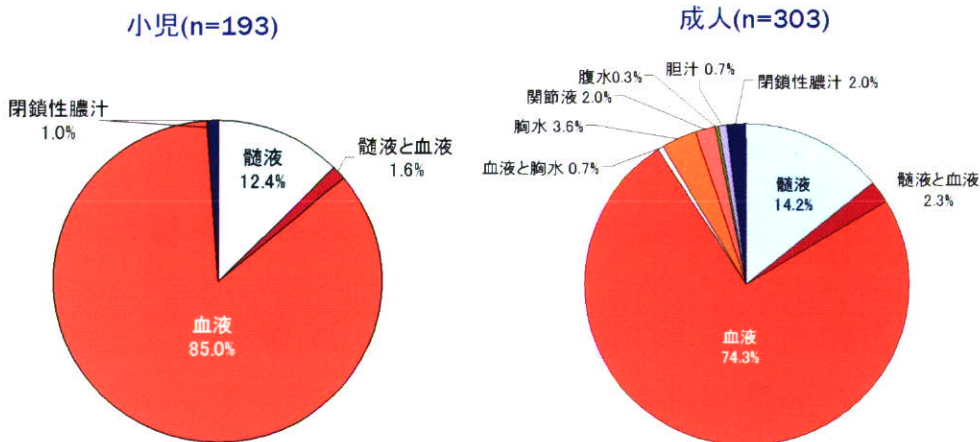


図-3. 肺炎球菌が分離された検査材料名とその割合

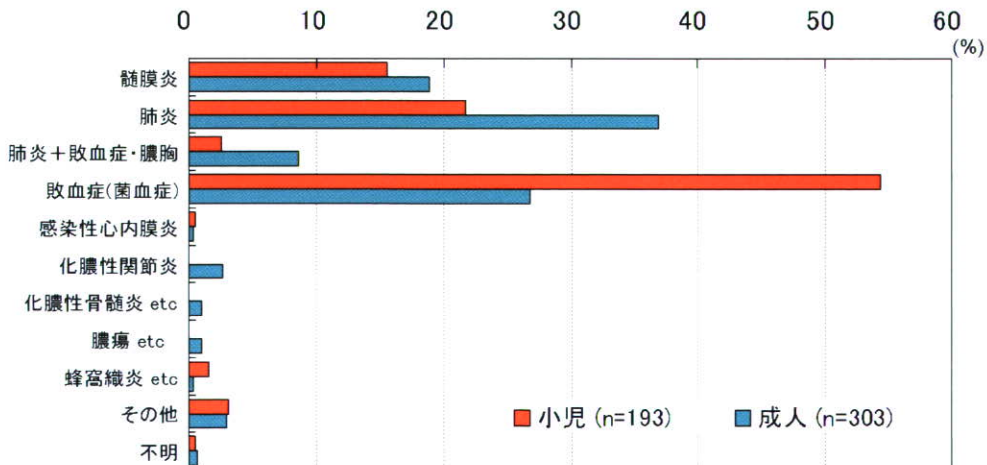


図-4. 肺炎球菌による侵襲性感染症の疾患名

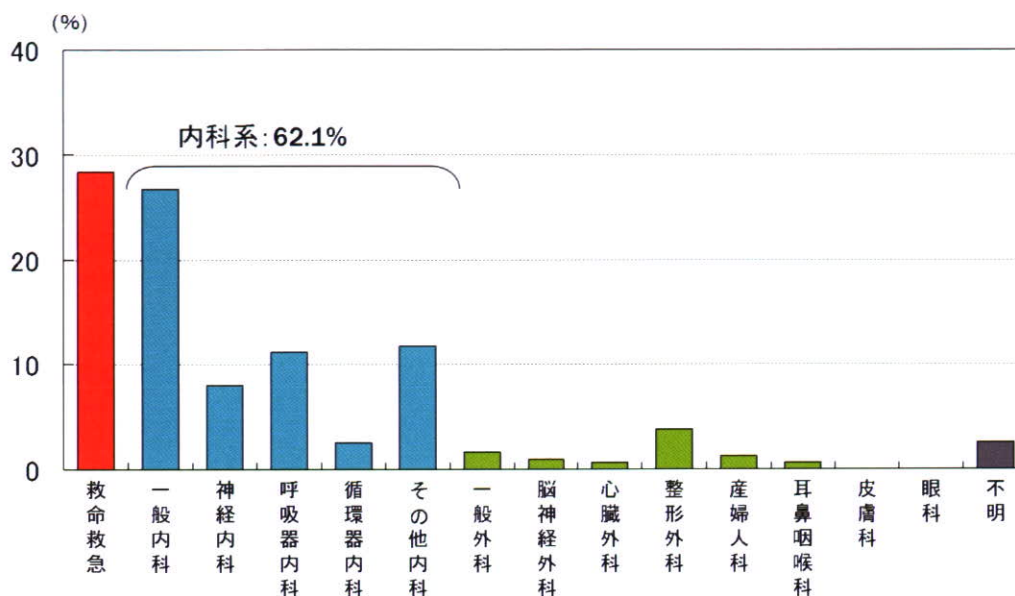


図-5. 成人の侵襲性感染症例における発症時の受診科

膿胸、感染性心内膜炎(IE)、蜂窩織炎等もみられています。

一方、成人では症例中の37.0%が肺炎例でした。つまり、肺炎例に施行された血液培養から菌が分離されていたこととなります。次いで、26.7%が敗血症(菌血症)、18.8%が化膿性髄膜炎、8.6%が肺炎と敗血症の合併、あるいは膿胸でした。その他に、小児ではみられなかった疾患として、化膿性関節炎、化膿性骨髄炎等が散見されています。

1-2. 発症直後の受診科

図-5には、小児を除く成人例が発症直後に受診した診療科をまとめてあります。肺炎例が多かったことから内科受診例の多いことは容易に想像できますが、その専門領域をみますと呼吸器系内科の受診例は意外と少なく、一般内科やその他の内科が多くなっています。注目されるのは救命救急を含む救急外来受診例が28%を占めていたことで、肺炎球菌感染症は極めて進行の早い急性感染症であることをうかがい知ることができます。

一方、外科系受診例は少ないものの、化膿性関節炎を診察することの多い整形外科では、肺炎球菌も起炎菌のひとつとして留意しておく必要があるように思われました。

なお、今回の対象期間中に該当例はありませんでしたが、まれに上気道感染から血液を介して重篤な眼感染症を惹起する場合があります。

1-3. 発症例の予後

発症例の予後を図-6に示します。検査室で調べられる範囲としたため、残念ながら小児、成人ともに約24%、つまり、約4名に1名の割合でその転帰は不明でした。同図で明らかのように、成人例で予後不良例が多くなり、死亡例が15.2%(n=46)、後遺症残存例が5.9%(n=18)となっています。それに比して、小児では死亡例が1.0%(n=2)、後遺症残存例は2.1%(n=4)でした。

図には示してありませんが、成人における60代までの予後不良例が26例認められ、しかも化膿性髄膜炎例が11例含まれていました。その多くが発症3日以内に不幸な転帰をとっています。ちなみに、70代以上の38例の予後不良例では、大半が敗血症や肺炎例で、化膿性髄膜炎例は4例のみでした。

ここにはその成績は示しませんが、2000年から実施している「化膿性髄膜炎全国サーベイランス研究」班の髄膜炎例に限った予後に関する成績では、成人の半数が死亡あるいは後遺症残存例、小児では20%が予後不良となっています。

1-4. 基礎疾患と予後

図-7には、発症例の基礎疾患の有無と予後との関係について示します。小児193例中30例(15.5%)が基礎疾患を有していましたが、最も多かったのは先天的な疾患でした。予後不良例は「基礎疾患あり群」と「基礎疾患なし群」とでそれぞれ3名ずつ認められています。

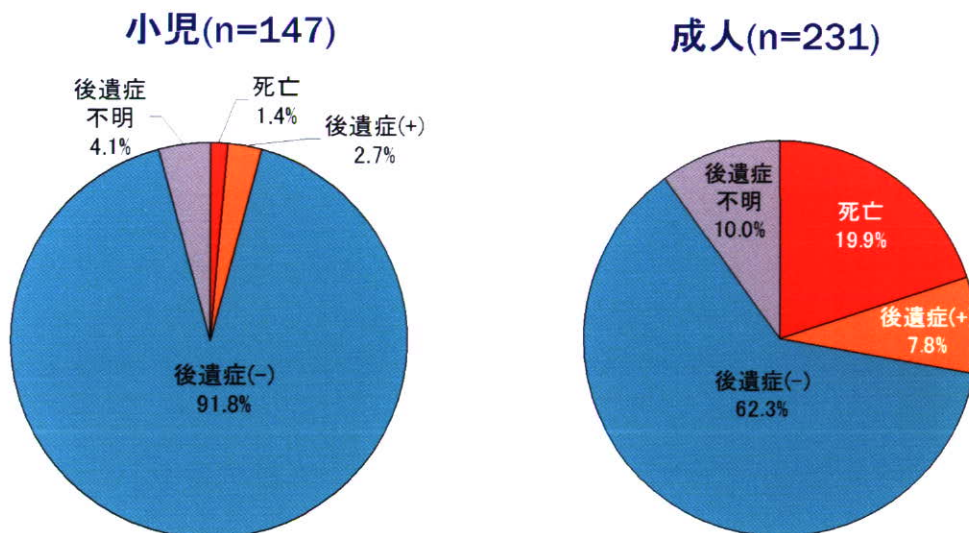


図-6. 肺炎球菌による侵襲性感染症の予後

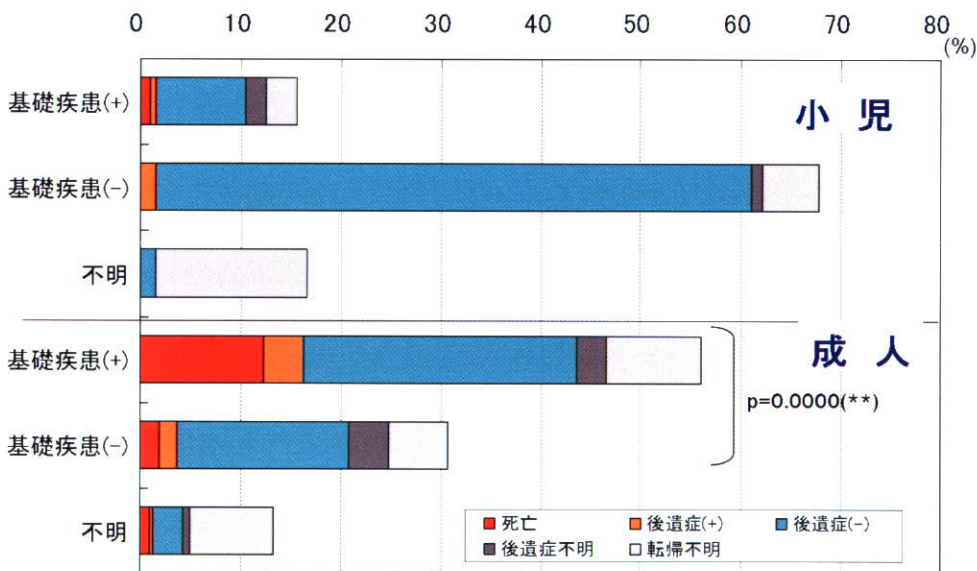


図-7. 基礎疾患の有無と予後

一方、303例の成人症例中、「基礎疾患あり」が170例(56.1%)に認められ、「基礎疾患なし」は30.7%でした。死亡と後遺症を残した例とを予後不良例として、「基礎疾患あり群」と「基礎疾患なし群」との比較を行いますと、「基礎疾患あり群」で有意に予後不良例の多いことが示されています($\chi^2=25.1959$, $p=0.0000$ (**))。

図-8には成人における基礎疾患の内訳を示しました。消化器を始めとするさまざまな部位の腫瘍手術後が最も多く、次いで糖尿病、心疾患、肝胆膵疾患、脳疾患、

そして腎疾患など多岐にわたっていました。

1-5. 診断名と予後

図-9には、各症例の初期診断名と予後との関係について小児と成人とに分けて示します。小児死亡例の2例はいずれも敗血症例でしたが、成人では化膿性髄膜炎、肺炎、膿胸、敗血症などさまざまな疾患にみられました。これらの成績をみますと、その予後を左右するのは、菌側の因子とともに、先に示した基礎疾患などであることが推察できます。

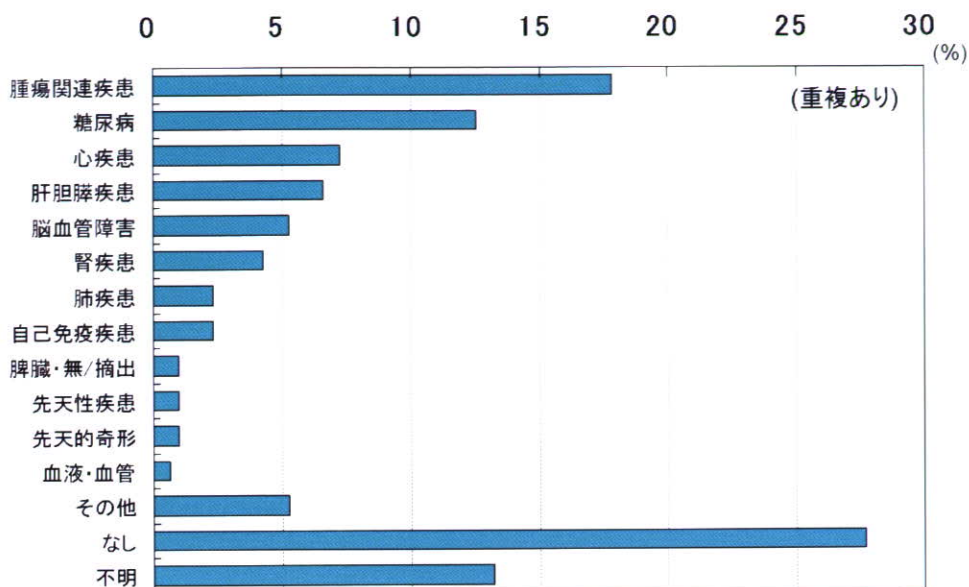


図-8. 成人例における基礎疾患

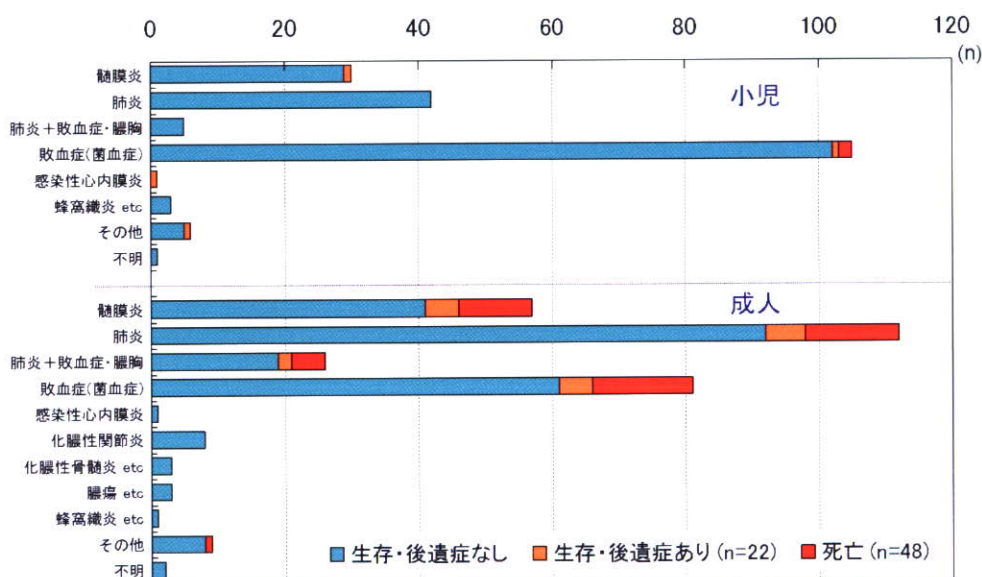


図-9. 感染症診断名と予後

2. 入院時血液検査所見と予後との関係

表-2には、成人例において入院時に測定されたWBC、CRP、およびPLTの検査値と、予後との関係について示します。成績は「予後不良群(死亡+後遺症あり)」と「予後良好群(後遺症なし)」とに層別しました。

両群における各検査値の分布は正規分布をしていないので、成人における各々の正常値を目安に検査値を層別しました。層別した各検査値について χ^2 検定を行うと、WBCとPLTにおいて明らかな有意差が認められまし

た。この成績からWBCが低値である際の予後不良例の発生率を計算すると、 $<5,000/\mu\text{l}$ の場合には61.1%、 $\geq 5,000/\mu\text{l}$ では21.6%となり、そのOdds比は5.7143で有意となっています。つまり、WBCが $<5,000/\mu\text{l}$ の例ではそれ以上の例に較べて後遺症発生率が約6倍高いということになります。

また、PLTでも $<13 \times 10^3/\mu\text{l}$ とそれ以上とに層別して予後不良例の発生率を計算すると、 $<13 \times 10^3/\mu\text{l}$ の場合には50.0%、それ以上では20.3%となり、その場合のOdds比は3.9231で有意差が認められています。 <13

表-2. 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					
		あり	なし	WBC(/ μ l)	後遺症あり	なし	計	ありの比率	Odds比 CI95
	<5,000	22	14	<5,000	22	14	36	61.1%	5.7143 2.6380~12.3779
	5,000-10,000	15	29	\geq 5,000	33	120	153	21.6%	
	10,001-20,000	14	63	計	55	134	189		
	>20,000	4	28						
	計	55	134						

$\chi^2=27.1336, N=3, P=0.0000(***)$

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					
		あり	なし	PLT($\times 10^4$ / μ l)	後遺症あり	なし	計	ありの比率	Odds比 CI95
	<13	29	29	<13	29	29	58	50.0%	3.9231 2.0053~7.6749
	13-37	24	90	\geq 13	26	102	128	20.3%	
	>37	2	12	計	55	131	186		
	計	55	131						

$\chi^2=17.1655, N=2, P=0.0002(***)$

CRP	CRP(mg/dl)	後遺症		CRPの値が1 mg/dl以下である場合の後遺症発生率					
		あり	なし	CRP(mg/dl)	後遺症あり	なし	計	ありの比率	Odds比 CI95
	<1	0	3	<1	0	3	3	0.0%	3.3262 0.0167~6.4610
	1-10	10	33	\geq 1	55	127	182	30.2%	
	>10	45	94	計	55	130	185		
	計	55	130						

$\chi^2=2.5972, N=2, P=0.2729$

(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)

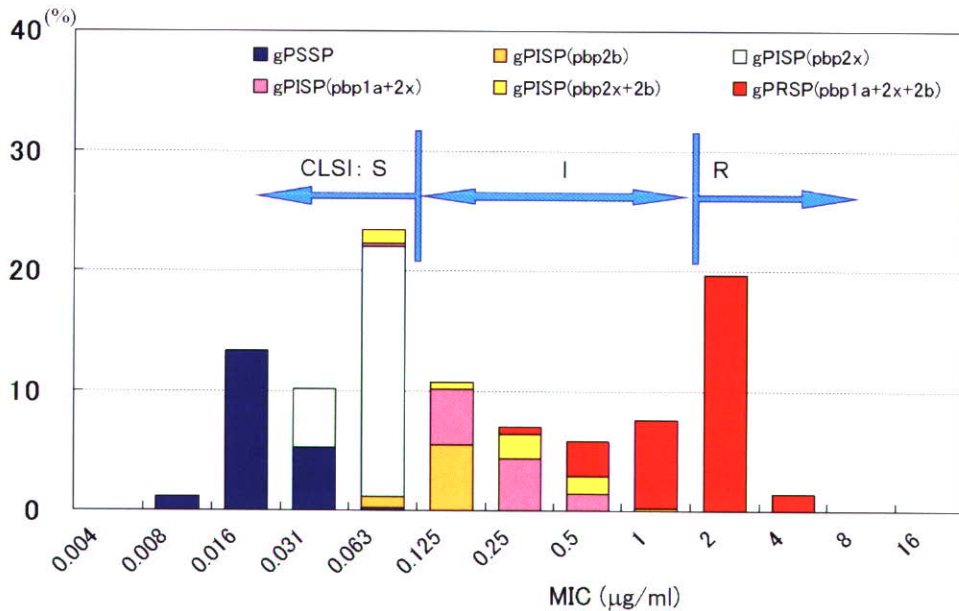


図-10. 肺炎球菌の penicillin G に対する感受性分布 (n = 496)

$\times 10^3/\mu$ l 値を示す例の後遺症発生率は、それ以上の例に較べて約4倍高い計算となりました。

CRP 値では3群に層別しましたが両群の間に有意差は認められませんでした。

3. 分離菌の PBP 遺伝子変異と PCG 感受性、症例の年齢との関係

3-1. 分離菌の PBP 遺伝子変異と PCG 感受性

図-10には、肺炎球菌全菌株 (n = 496) の PBP 遺伝子

変異と基準薬の PCG 感受性との関係を示します。

肺炎球菌の β -ラクタム系薬耐性化に関わる遺伝子は、主に細胞壁合成酵素である PBP1A, PBP2X, そして PBP2B をそれぞれコードする *pbp1a*, *pbp2x*, および *pbp2b* 遺伝子の変異によることがすでに詳細に解析されています。現在、これらの遺伝子変異は、マクロライド系薬耐性遺伝子検索と併せて PCR 法にて1.5時間程度で検索できます。

上記3遺伝子において、感受性低下に関わるアミノ酸

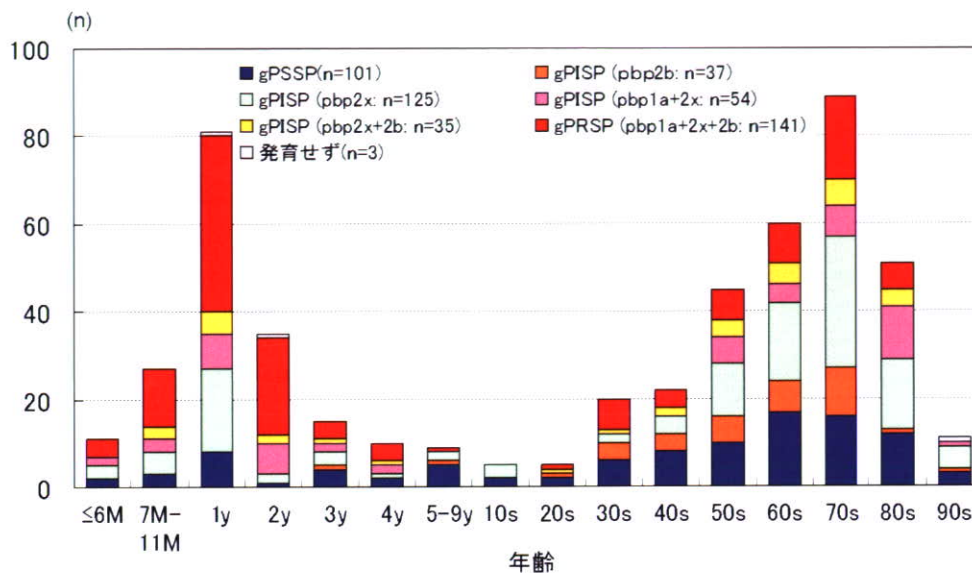


図-11. 症例の年齢分布と肺炎球菌の耐性遺伝子型

置換が認められない場合は、遺伝子学的レベルの感性菌として genotype を表わす g を付けて gPSSP と判定します。わが国で多く検出される *pbp2x* 変異株は gPISP (*pbp2x*) と表記されます。同様に *pbp2b* 変異株は gPISP (*pbp2b*)、*pbp1a* と *pbp2x* の変異株は gPISP (*pbp1a + pbp2x*)、*pbp2x* と *pbp2b* の変異株は gPISP (*pbp2x + pbp2b*)、そして、PBP 遺伝子が3つとも変異している場合が gPRSP (*pbp1a + pbp2x + pbp2b*) となります。

図中には、検査室でブレイクポイント (BP) として用いられている Clinical and Laboratory Standard Institute : CLSI の基準を併記してあります。遺伝子変異を有しない肺炎球菌の PCG 感受性は $0.016 \mu\text{g/ml}$ にピークがありますが、CLSI の BP ではセフェム系薬に軽度耐性化している gPISP (*pbp2x*) 株がすべて「S」と判定されてしまうことに留意する必要があります(図-18, 図-19 参照)。「I」の領域、すなわち $0.125 \sim 1 \mu\text{g/ml}$ に分布する菌には gPISP (*pbp2b*)、gPISP (*pbp1a + pbp2x*)、gPISP (*pbp2x + pbp2b*) が含まれますが、これらの変異株は図-18 に示すように、薬剤によっては gPRSP とほとんど同じ MIC を示す場合があります。

一方、gPRSP は $0.5 \sim 4 \mu\text{g/ml}$ に分布していますが、 $2 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり、80% の株は $1 \sim 2 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示しています。CLSI の「R」基準は欧米での投与量に基づく薬物の体内動態から算出されており、日本の投与量は約半量であることに注意が必要です。日本では CLSI の基準よりも感性側に試験管 1 本ずらした BP が妥当かと思われます。

3-2. 分離菌の遺伝子学的成績と発症例の年齢

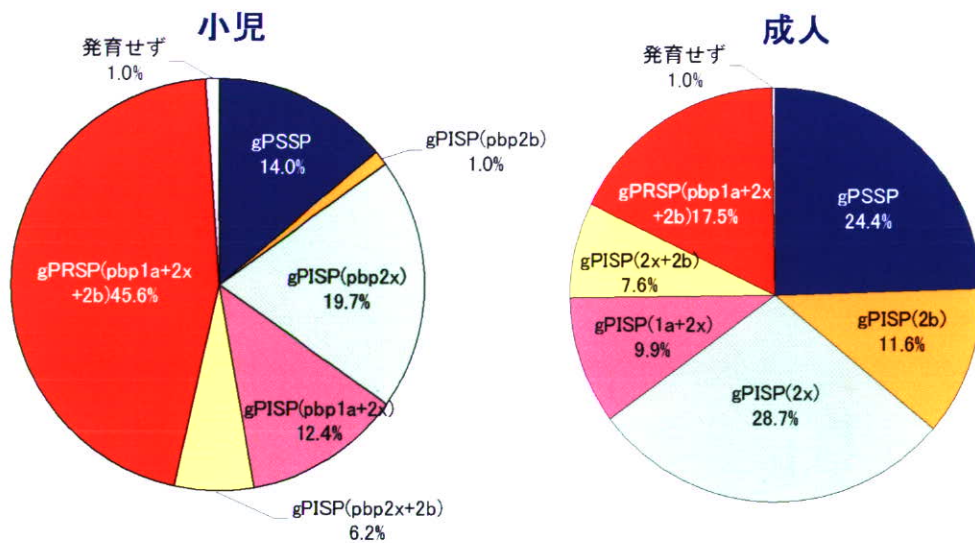
図-11 には、収集菌株 ($n=496$) の PBP 遺伝子変異と症例の年齢との関係を示します。小児 (≤ 19 歳) では 1 歳児が 41% を占め、次いで 1 歳未満と 2 歳児ですが、症例は 4 歳児までに集中しています。それに対し、成人 (≥ 20 歳) では 30 歳から加齢とともに症例数が増加し、70 歳にピークがみられています。

分離菌の耐性型の内訳は小児と成人とを比較しながら図-12 に示しておきましたが、両者での耐性菌の割合は有意に異なっています ($\chi^2=61.4465$, $p=0.0000$ (**))。小児では gPRSP が 45.6%、gPISP (*pbp2x*) が 19.7%、gPISP (*pbp1a + pbp2x*) が 12.4% と多く、gPSSP は 14.0% に過ぎませんでした。成人で最も分離頻度の高かったのは gPISP (*pbp2x*) の 28.7%、次いで gPSSP の 24.4%、gPRSP は 17.5% でした。この成績は後述する菌の莢膜型と密接に関連していますが、小児由来株では少ない gPISP (*pbp2b*) が 11.6% も分離されている点の特徴です。

4. 分離された肺炎球菌の莢膜型

4-1. 莢膜型別

肺炎球菌が有する多糖体からなる莢膜はその病原性と深く関わっていることが知られていますが、表-3 に示すように、莢膜型は 21 のグループに属する 65 型と、25 の型の計 90 型のいずれかに分類されます。莢膜を失った株もまれにはみられますが、それらは病原性も同時に失っています。莢膜型別は Statens Serum Institut (デンマーク) より抗血清を購入し、菌と抗血清とを反応させ



注: 小児で有意にPRSPが多い($\chi^2=61.4465$, $p=0.0000$)

図-12. 成人と小児由来株での遺伝子学的耐性菌の割合

表-3. 肺炎球菌の莢膜型

Type	Group	Type	Group
1		24 (24F, 24A, 24B)	
2		25 (25F, 25A)	
3		27	
4		28 (28F, 28A)	
5		29	
6 (6A, 6B)		31	
7 (7F, 7A, 7B, 7C)		32 (32F, 32A)	
8		33 (33F, 33A, 33B, 33C, 33D)	
9 (9A, 9L, 9N, 9V)		34	
10 (10F, 10A, 10B, 10C)		35 (35F, 35A, 35B, 35C)	
11 (11F, 11A, 11B, 11C, 11D)		36	
12 (12F, 12A, 12B)		37	
13		38	
14		39	
15 (15F, 15A, 15B, 15C)		40	
16 (16F, 16A)		41 (41F, 41A)	
17 (17F, 17A)		42	
18 (18F, 18A, 18B, 18C)		43	
19 (19F, 19A, 19B, 19C)		44	
20		45	
21		46	
22 (22F, 22A)		47 (47F, 47A)	
23 (23F, 23A, 23B)		48	

注: 赤字は7価コンジュゲートワクチン(7PCV)に含まれる型、青字はさらに13PCVに追加されている型を示す。

て顕微鏡下に観察して判定します。莢膜膨化反応がみられた抗血清型が被験菌株の莢膜型となります。

4-2. 小児由来株の莢膜型

図-13は、小児由来株で分離頻度の高い莢膜型から順に並べ、その中に占める gPSSP, gPISP, および gPRSP の区別も併せて示してあります。6B型が圧倒的に多

く、次いで 19F, 14, 23F型です。続いて 6A, 9, 19A, 4型もある一定の比率で分離されています。4型を除くほとんどの株は gPRSP や gPISP です。つまり、肺炎球菌による小児侵襲性感染症は、耐性菌によるものとみなして抗菌薬を選択した方がよいということになります。

ちなみに、欧米ですでに実施されている7価コンジュゲートワクチン(7PCV)のカバー率を算出しますと、約

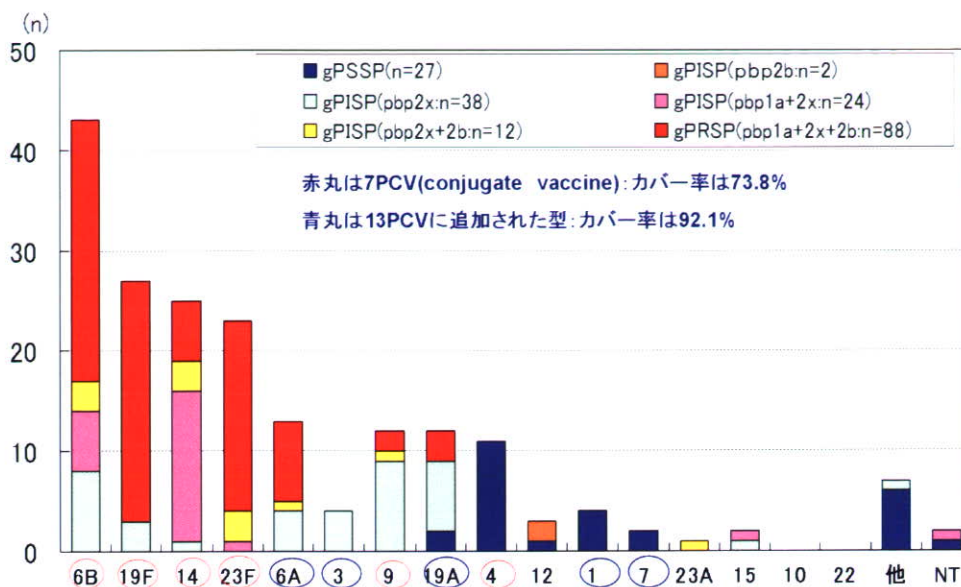


図-13. 小児感染症由来肺炎球菌の莢膜型

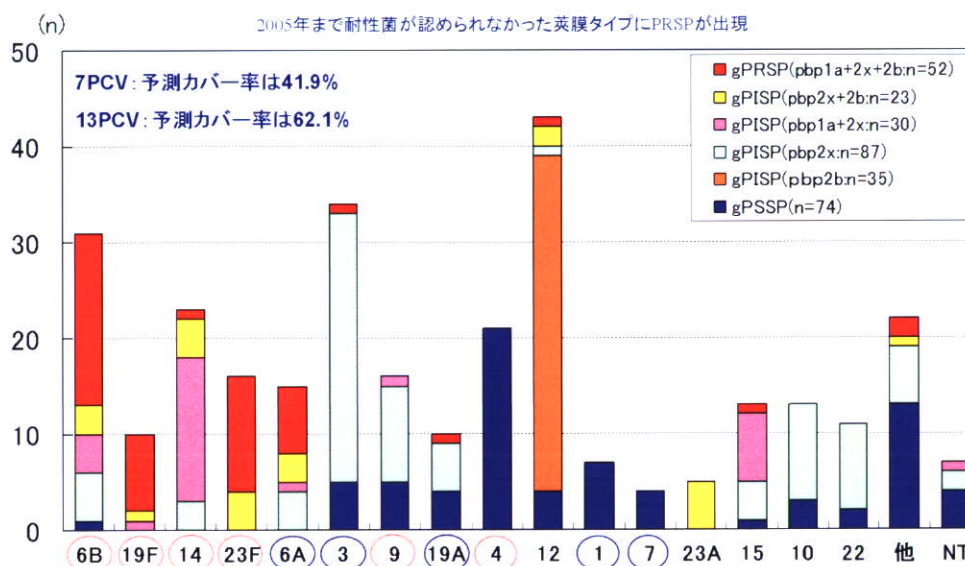


図-14. 成人感染症由来肺炎球菌の莢膜型

73.8%となります。gPRSPの割合が高い6B、19F、14、23Fをカバーしていることが注目されます。ただし、同一グループの6Aと19A、急性中耳炎で問題となるムコイド型の3型がカバーされていません。これらもカバーできる治験中の13PCVの導入の方が、できれば望ましいということになります。

4-3. 成人由来株の莢膜型

一方、成人由来株の莢膜型に関する成績は図-14に示

しました。記載順序は小児に合わせてあります。莢膜型が小児由来株とは著しく異なっていることが一目でわかります ($\chi^2=99.0099, p=0.0000(**)$)。最も多かったのは14.2%を占める12型で、その大半がgPISP(*pbp2b*)でした。次いでgPISP(*pbp2x*)でムコイド型の3型が11.2%、6B型の10.2%、そしてgPISP(*pbp1a+2x*)の多い14型が7.6%となっています。その他に10型、15型、22型などさまざまな型によって発症していることが特徴です。なお、ここにはデータは示しませんが、予

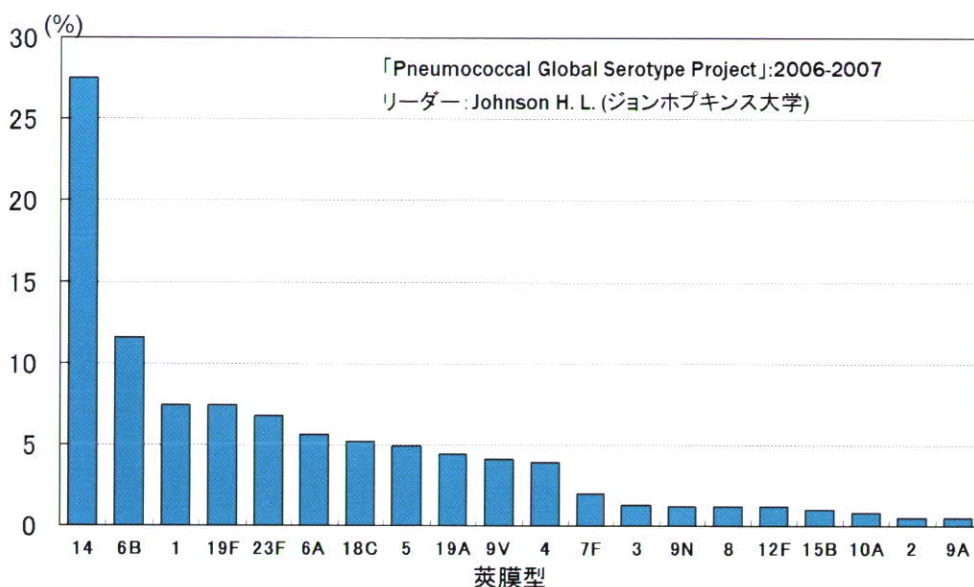


図-15. 世界各地から収集された小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の荚膜型 (n=40,000)

後不良例はさまざまな型に認められていました。なぜ、成人において12型による感染症が増加しているのか、その理由は現在のところ定かではありません。今後、免疫学的な視点からの解析が必要と考えています。

4-4. グローバルな侵襲性感染症由来株の荚膜型

比較のために、図-15には私どもが参加している「Pneumococcal Global Serotype Project: 代表 ジョンホプキンス大学 H. L. Johnson 先生」の成績を示しておきます。40,000株近い成績ですが、最も多いのは14型、次いで6B, 1, 19F, 23F型で、この5種で60%を占めています。

従来から、14型は肺炎例から多く分離されるとされてきました。この型の菌は他の型の肺炎球菌と比較すると、血液寒天培地上のコロニーはきわめて小さいといった特徴があります。血液培養から α 型の微小コロニーが検出された際には、その性状は詳しく調べられると思いますが、喀痰などの材料では48時間培養を行っても α レンサ球菌と識別しがたく、血液培養の機会が欧米に比して少ない本邦では、釣菌しがたいのかも知れません。

5. ルーチン業務の現状と感受性測定の精度

5-1. 使用培地と培養方法

「どのような分離培地を使用していますか？」との質問に対し、49.5%が血液寒天培地のみと記載しています。次いで、30.4%が血液寒天培地とチョコレート寒

天培地の併用となっていました。その他にはチョコレート寒天培地のみや、嫌気性菌用培地まで併用している施設もあり多様でした。

一方、培養方法は77.3%の施設が炭酸ガス培養のみ、あるいは炭酸ガス培養と好気培養の併用のいずれかを行っていると記載していました。残りの15%は好気培養のみ、あるいは未記載でした。

14型のような微小コロニーの肺炎球菌を釣菌するには、炭酸ガス培養は必須のように思います。

5-2. 感受性測定の精度

ルーチンに実施されている感受性測定方法に関する質問に対しては、83.6%の施設が微量液体希釈法で実施していると回答しています。ディスク法は7.6%のみ、微量液体希釈法とディスク法を併用している施設も見受けられます。E-test実施施設は数施設のみでした。

図-16には、北里大学において耐性遺伝子の検査を行いつつ、寒天平板希釈法で接種菌量をコントロールしながら基準薬であるPCGのMICを測定した成績と、各施設においてCLSIの判定基準で報告された「S」、「I」、「R」の成績とを重ねあわせたものです。記載のなかった株は除外してあります。

MICが $0.125\sim 1\mu\text{g/ml}$ で「I」と判定すべき株、あるいは $2\mu\text{g/ml}$ 以上で「R」と判定すべき株が「S」または「I」と判定されていた株が全体の22.5%認められました。それとは逆に、「S」が「I」、または「I」が「R」と判定されていた株が5.5%ありました。ベリーエラー

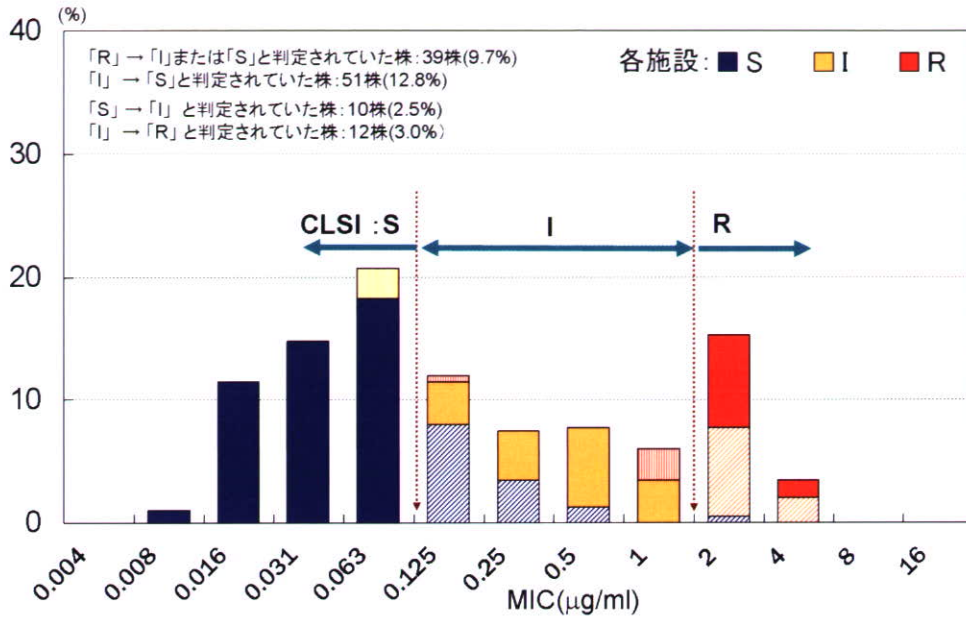


図-16. 各施設と集中解析された penicillin G 感受性に関する成績の相関(n = 400)

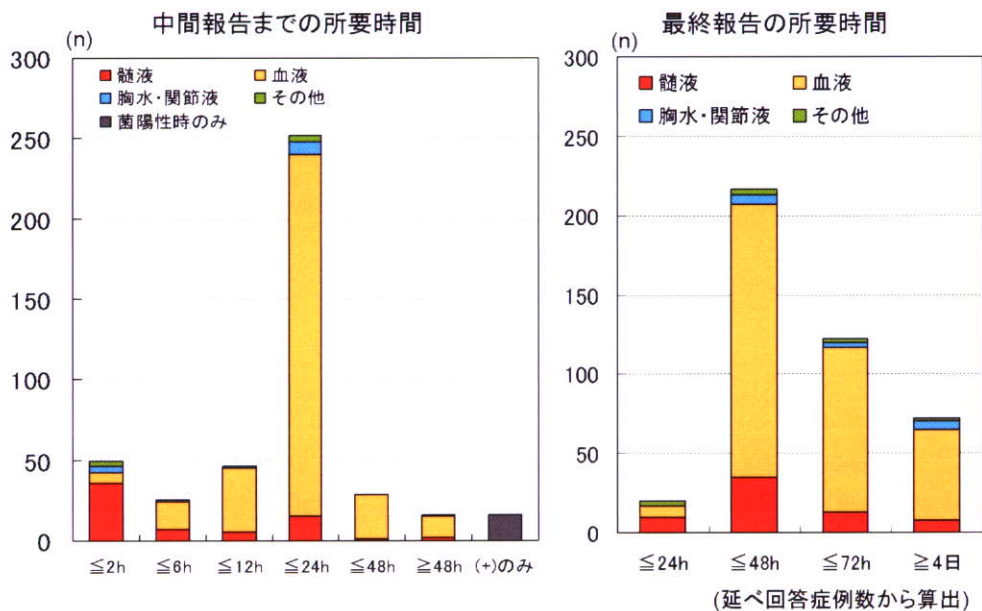


図-17. 検査結果報告までの所要時間

メジャー (very error of measurement) の株は少ないのですが、全体的に感性和判定される傾向にあるようです。

エラーを極力避けるためには、肺炎球菌が自己融解酵素を産生すること、環境変化に敏感な菌種で菌液作成と同時に溶菌が始まることをよく理解し、感受性測定に際しては、(i)前培養時間を18時間以内とすること、(ii)接種菌液の作成にはプロスを使用すること、(iii)菌液作

成後はただち(少なくとも15分以内)にプレートへ接種すること、の3点に気を配る必要があります。

なお、微量液体希釈法で測定されている薬剤の種類、薬剤希釈濃度は、集計することが不可能なほど多種多様でした。まずは肺炎球菌感染症に認められている薬剤群の中から基準となる薬剤と濃度を決め、それらについてはどの施設でも測定するというコンセンサス作りが施設間比較のために必要かと思えます。

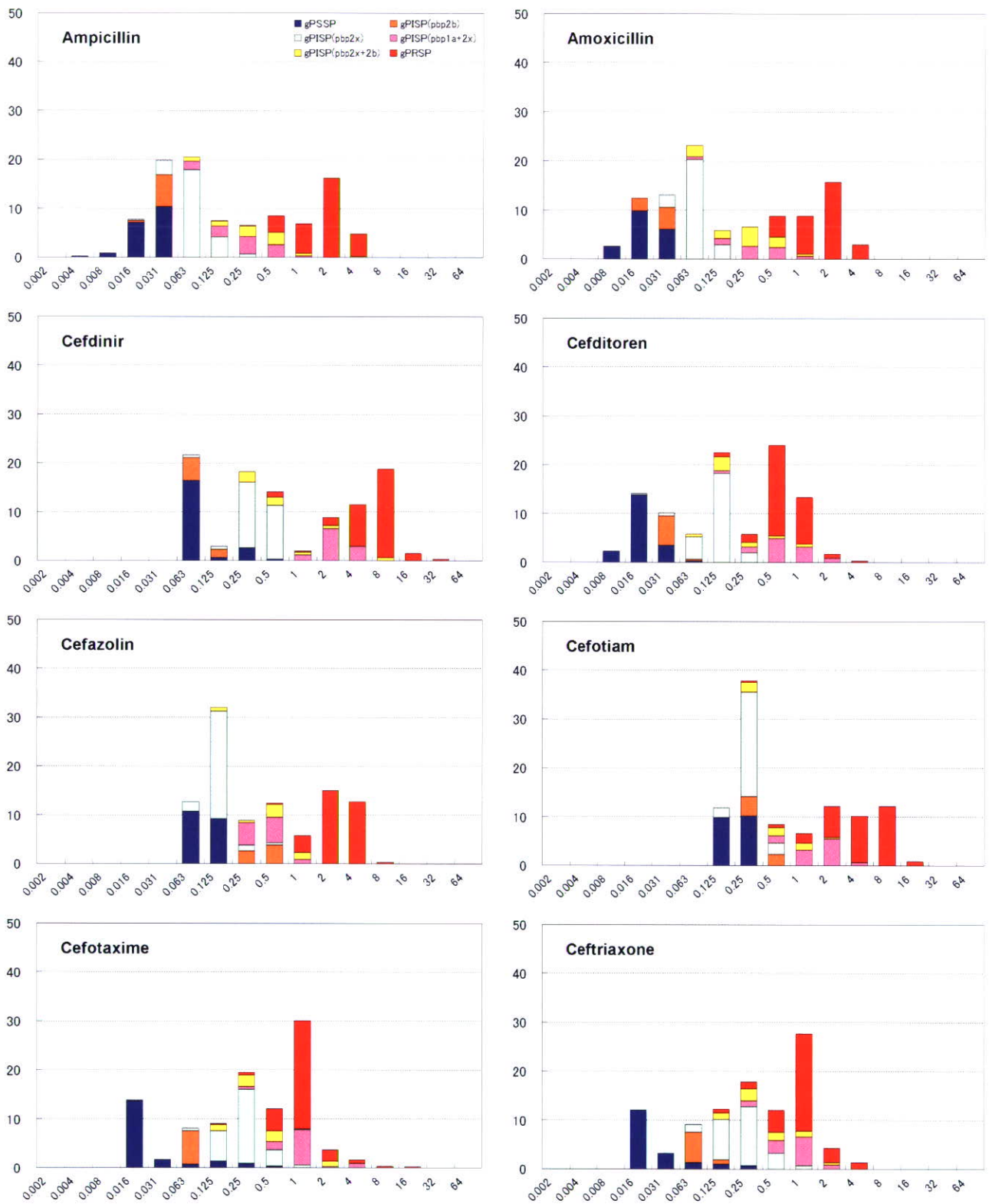


図-18. 肺炎球菌の各種抗菌薬感受性とPBP遺伝子変異との関係 (1)

MIC (µg/ml)