

図-19. 肺炎球菌の各種抗菌薬感受性とPBP遺伝子変異との関係 (2)

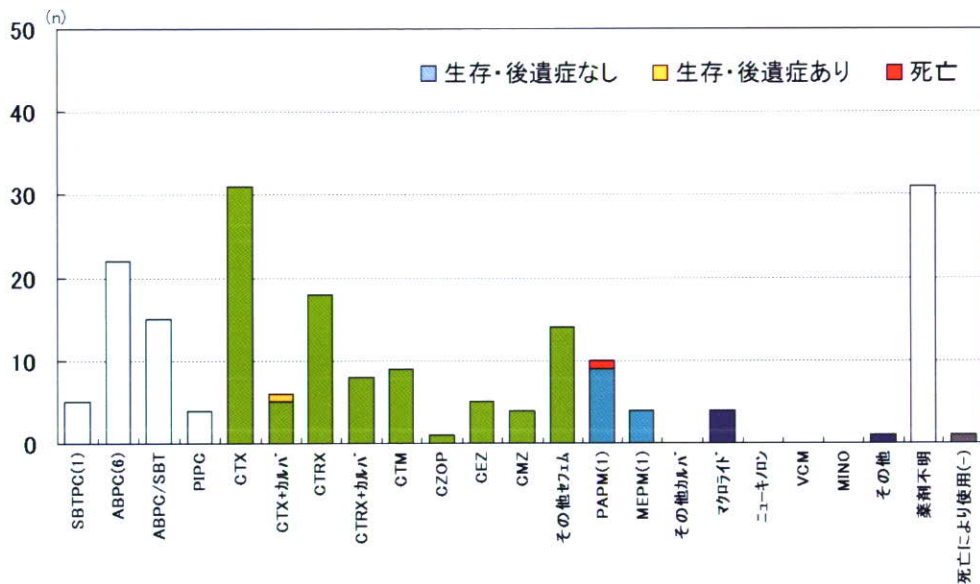


図-20. 小児に対する初期治療として使用された抗菌薬

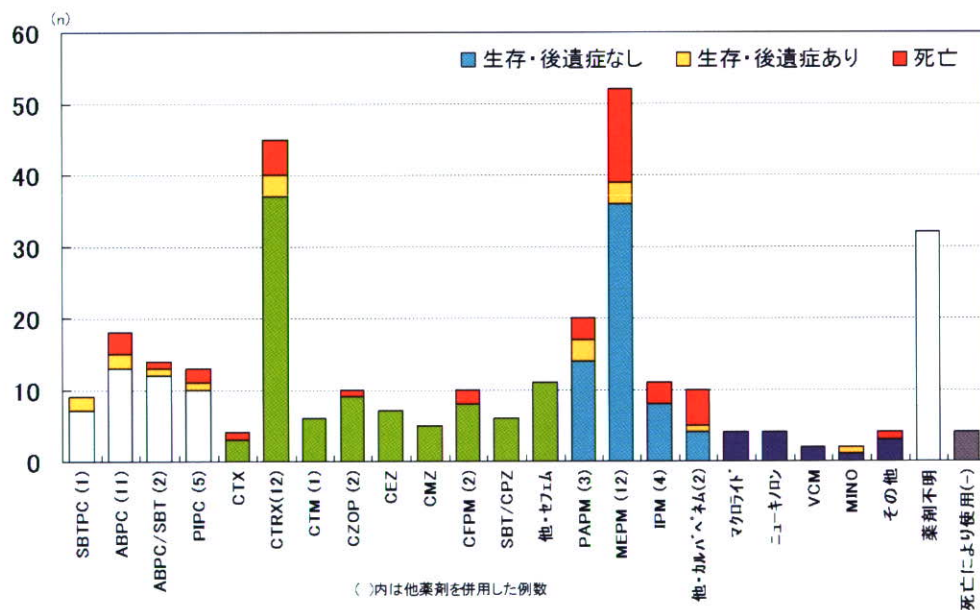


図-21. 成人に対する初期治療として使用された抗菌薬

5-3. 検査結果の報告状況

図-17には、菌送付時に回答いただいた「検査開始から中間報告までの時間」と、「最終報告までの時間」を示します。ほとんどの症例において中間報告が行われています。中でも、髄液や関節液のような材料に対してはただちにグラム染色が施行され報告されているようですが、血液培養では平均24時間以内の中間報告となっています。

一方、感受性測定まで施行した後の最終報告は、約50%が48時間以内となっていました。28%は72時間、16%は4日以上を要していました。発育してくるコロニー数が少ないとどうしても時間がかかりますので、そのような検体こそ中間報告は欠かせないと思います。

6. 各種抗菌薬感受性と遺伝子変異の関連

図-18と図-19には本邦で比較的多く使われている経

口、注射用β-ラクタム系薬、カルバペネム系薬、そしてマクロライド系薬の中からCAM、ニューキノロン系薬の中からLVFX、そしてVCMのMICと耐性遺伝子との関係を示します。*pbp2x* 変異株、あるいは*pbp2b* 変異株に対する各種薬剤のMICの挙動が微妙に異なることが示されています。つまり、CFDN、CDTR、CTX、CTR_Xは*pbp2x*の変異の影響を強く受け、次いでABPCやAMPCが試験管で2本程度受け、その他の薬剤はあまり影響を受けないということがわかります。CEZ、CTX、CTR_X、そしてカルバペネム系薬は*pbp2b*変異の影響を受けています。そして、これらに*pbp1a*変異が加わりますと、さらに感受性が低下します。いずれにしても、各施設で感受性測定の対象としている抗菌薬のこのような特性は、検査上知っておくことが重要です。

7. 治療抗菌薬の現状

肺炎球菌性侵襲性感染症に対し、臨床ではどのような抗菌薬が初期治療として選択されていたのか、小児と成人とに分けて図-20と図-21に示します。

血液や周辺組織への薬剤移行が問題となる肺炎や敗血症と、髄液への移行と殺菌性が問題となる化膿性髄膜炎では選択される抗菌薬は異なってよいと思われませんが、成人では肺炎や敗血症例にも殺菌性に優れるカルバペネム系薬が比較的多く使用され、さらにCTR_Xなどと併用されています。しかし、結果としてはペニシリン系薬やセフェム系注射薬に比して、「カルバペネム系薬使用例で予後不良例が明らかに少ない」という成績にはなっていないことが問題であります。この点が成人と小児における臨床上的の違いであり、特に、基礎疾患を有する成

人が病原性の高い莢膜型の肺炎球菌によって全身性感染症を惹起し、病院受診のタイミングを失っている場合には、抗菌薬療法のみでは限界のあることが示されています。

【附】

β-ラクタム系薬耐性化に関わる遺伝子

肺炎球菌に見いだされる6種のPBPのうち、耐性化に影響するのは長軸方向への細胞壁合成を行うPBP1A、隔壁合成酵素のPBP2X、そして溶菌・殺菌と密接に関連するPBP2Bです。そのほかにPBP2Aがまれに関連している場合もあります。耐性菌ではこれらの酵素をコードしている遺伝子がかなり複雑に変化しています。それは、耐性肺炎球菌にみいだされる遺伝子は、口腔内レンサ球菌のPBP遺伝子と組み換えを起して生じたハイブリッド遺伝子であるからです。正しくは“組み替え型耐性遺伝子”ですが、一般的には便宜上“変異”と表現しています。

耐性化に関わる遺伝子上の変異は、たとえば*pbp2x*では何カ所か存在しています。そのため遺伝子検査で検索している以外の変異カ所がある場合にはみつからない場合がまれにあります。CTXの成績中(図-18参照)でgPSSPと判定されている少数株が、*pbp2x*変異株と同じ0.125~0.25μg/mlのMICを示しているのはこのような株です。また、耐性化に影響する変異が遺伝子内に1カ所ではなく2カ所存在する株でも、その相乗効果でMICがやや高めになります。CTX中の4~16μg/mlのMICを示しているgPISP(*pbp1a + pbp2x*)やgPRSP(*pbp1a + pbp2x + pbp2b*)株では、*pbp2x*遺伝子がそれに該当し、2カ所変異しています。

III. β 溶血性レンサ球菌

侵襲性感染症由来株として収集された β 溶血性レンサ球菌の内訳は、*S. pyogenes* が 97 株、*S. agalactiae* が 151 株、*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (*S. equisimilis*) が 231 株、*S. anginosus* group が 12 株でした。

菌種によって臨床的な特徴や薬剤耐性化状況が異なっていますので、ここでは菌株数の多かった 3 菌種の成績を記しますが、その前にこれらの菌種の主な性状の違いと、それぞれの感染症例にみられる年齢分布、疾患名、受診科、予後の違いについて簡単に触れておきます。

1. 菌種の同定

ルーチン検査業務での β 溶血性レンサ球菌の同定は、通常抗血清を用いた Lancefield の凝集試験による群別が行われ、A 群 (GAS)、B 群 (GBS)、C 群 (GCS)、G 群 (GGS) 溶血性レンサ球菌と、いわゆる通称名で報告されてきました。そして、それらの中では GAS と GBS のみが臨床的に重要視され、その他の菌は無菌的な検査材料から分離されない限り、“病原性は乏しい”と見なされ、扱われてきたのが一般的かと思えます。

しかし、欧米における β 溶血性レンサ球菌に関するめざましい遺伝子学的解析の進歩は、病原性に関わるさま

ざまな遺伝子がレンサ球菌に共通していることを明らかにしつつあります。つまり、病原性に乏しいとされてきた GGS 等においても、GAS と同様の病原遺伝子の存在が明らかにされ、従来の扱い方では問題があるということになってきています。事実、本邦においても、GCS や GGS による重症感染症例の報告が散見され始めています。

表-4 には、ヒトに病原性を示すとされる β 溶血性レンサ球菌について、ルーチン検査の上で知っておくべき主な性状のみをまとめました。溶血性のやや弱い *S. agalactiae* は B 群以外には凝集しませんので誤って同定することはないと思われませんが、*S. pyogenes* と *S. equisimilis* は凝集法のみではまれに菌種判定を誤る場合があります。

送付いただいた菌株の中にも、A 群に凝集する *S. equisimilis* が 3 株認められました。図-22 に示すように、*S. equisimilis* は血液寒天培地上に比較的大きなコロニーを形成し、光にかざしてみた時にコロニー周囲の溶血斑が鮮明であることを特徴とし、また PYR 試験 (OXOID Ltd., O・B・I・S・PYR[®]) が陰性です。 β 溶血性レンサ球菌の同定には PYR 試験の実施をお勧めします。ま

表-4. ヒトに病原性を示す β 溶血性レンサ球菌の主な性状
Manual of Clinical Microbiology(8版)のレンサ球菌の項を要約

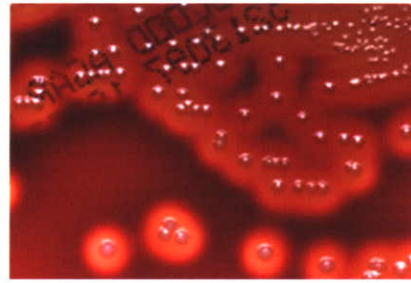
菌名	Lancefield	コロニー	宿主	PYR (PyrA)	VP	β -GUR	β -GAR
<i>S. pyogenes</i>	A	大	ヒト 動物	+	-	-	(+)
<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	A, C, G	大	ヒト 動物	-	-	+	-
<i>S. anginosus</i> group	A, C, G, F, Nontypable	小	ヒト 動物	-	+	-	-
<i>S. agalactiae</i>	B	大	ヒト 動物	-	+	(+)	-
<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>dysgalactiae</i>	C, L	?	動物	-	-	+	-

PYR: ピロリドニルアシルアミダーゼ(アミノヘプチダーゼ)
 β -GUR: β -D-グルクロニダーゼ
 β -GAR: β -ガラクトシダーゼ

+, - : 90%以上 (+): 50%前後

S. pyogenes

S. dysgalactiae subsp. *equisimilis*



PYR試験



血液寒天培地(Sheep Blood Agar(T):BD社製), 5%炭酸ガス培養, 20時間後
図-22. 血液寒天培地上のβ溶血性レンサ球菌の比較とPYR試験

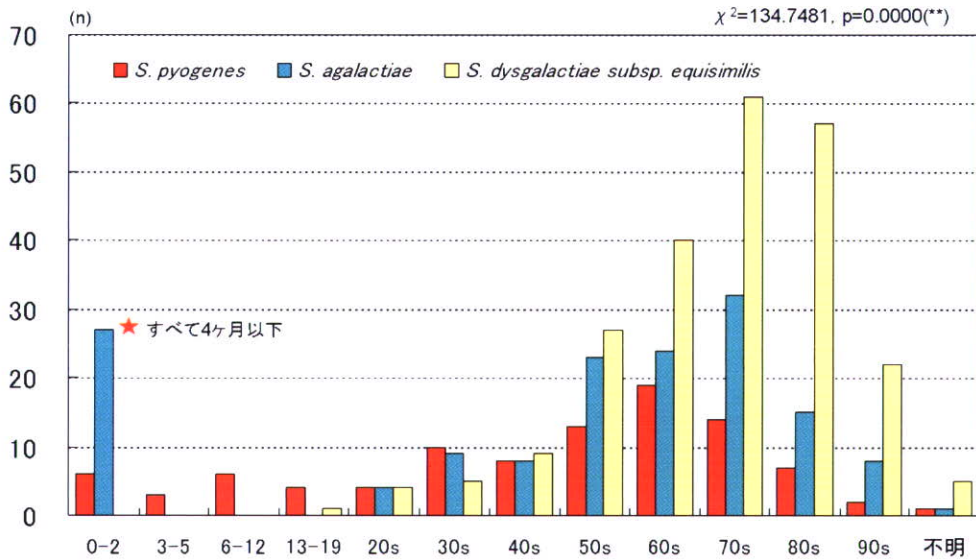


図-23. β溶血性レンサ球菌の発症年齢の比較

た、お送りいただいた中の2株は、確かにA群に凝集していたのですが、最終的に *S. anginosus* group に再同定されています。この場合には、24時間培養後のコロニーが微小であることが特徴です。

2. 菌種別の発症年齢, 疾患名, 受診科, 予後の比較

図-23には、上述した3菌種によって侵襲性感染症を

惹起した症例の年齢分布を示します。図からも明らかのように、このような重症感染症例の多くが、4カ月未満に発症する *S. agalactiae* による感染症を除き、50代以上の壮年期に多く発症していることが示されています。しかし、その年齢的な特徴をみますと、微妙な違いのあることがわかります。つまり、*S. pyogenes* 感染症は60代にピークがあり、30~80代に多くみられているのに対し、菌の性状が似通っている *S. equisimilis* では、50

代から急速に発症例が増加し、70～80代が圧倒的多数を占めています。このことは、後述する基礎疾患を有する割合と密に関連しています。*S. agalactiae* の発症のピークは70代にありますが、意外に50～60代も多いことがわかります。そして、これらの発症年齢は統計学的にも異なっていることが示されています。

一方、各菌種の疾患の比較は図-24に示します。それぞれの菌種が敗血症例の割合が高いのは当然ですが、*S. pyogenes* は別名化膿レンサ球菌といわれるように、壊

死性筋膜炎、蜂窩織炎、蜂巣炎、そして局所的な化膿性疾患が多くなっています。*S. equisimilis* も同様の傾向が認められますが、その他に化膿性関節炎が他菌種に比して明らかに多くなっていることが注目されます。*S. agalactiae* は敗血症が60%を占めています。いずれにしても、菌種によって惹起される疾患には違いがみられます。

次に、それぞれの発症例が最初にいずれの診療科を受診したのかを図-25に示します。この成績からは、病態

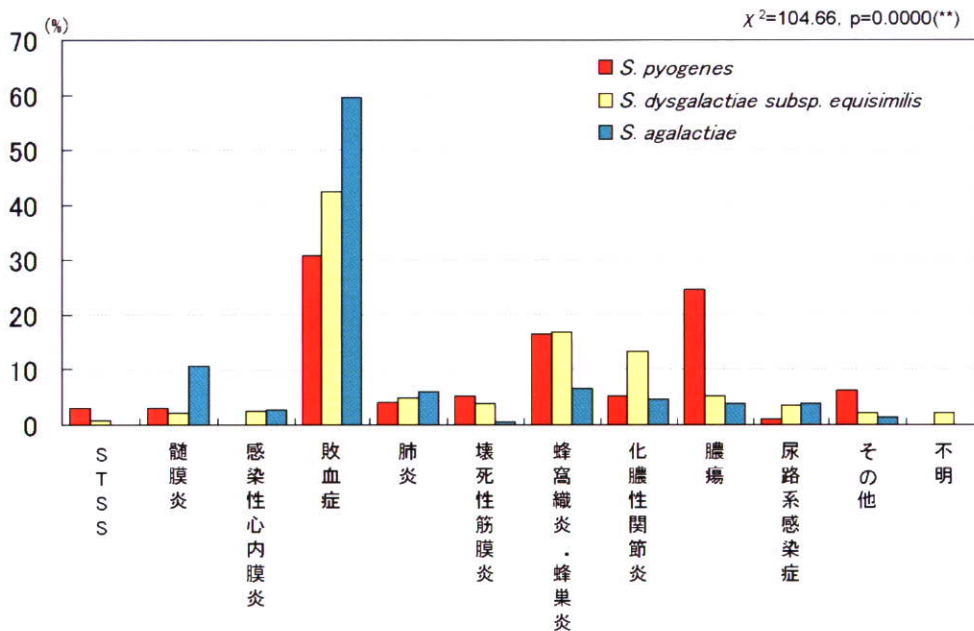


図-24. 侵襲性β溶血性レンサ球菌の菌種別にみた疾患の比較

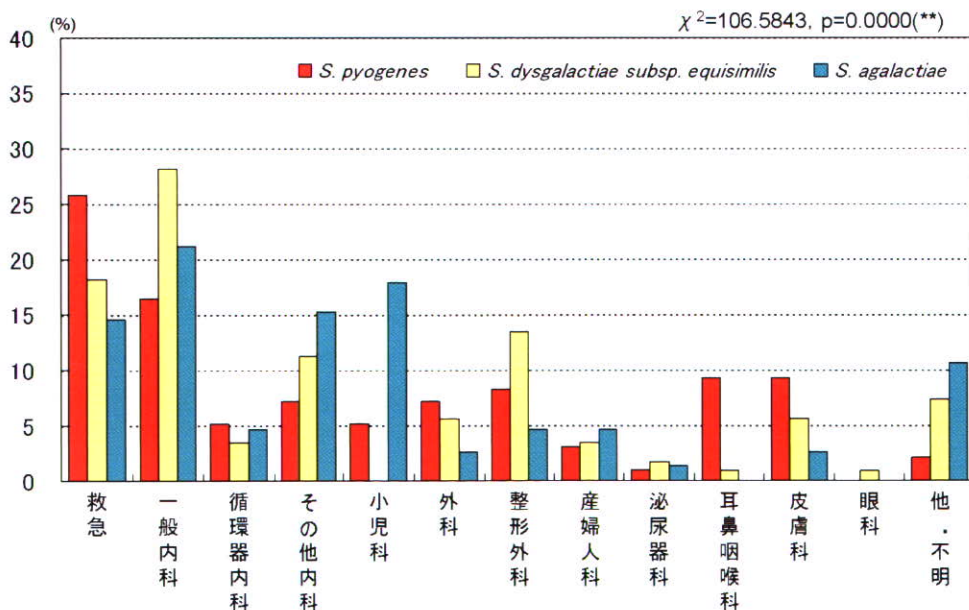


図-25. β溶血性レンサ球菌の菌種別にみた発症時の受診科

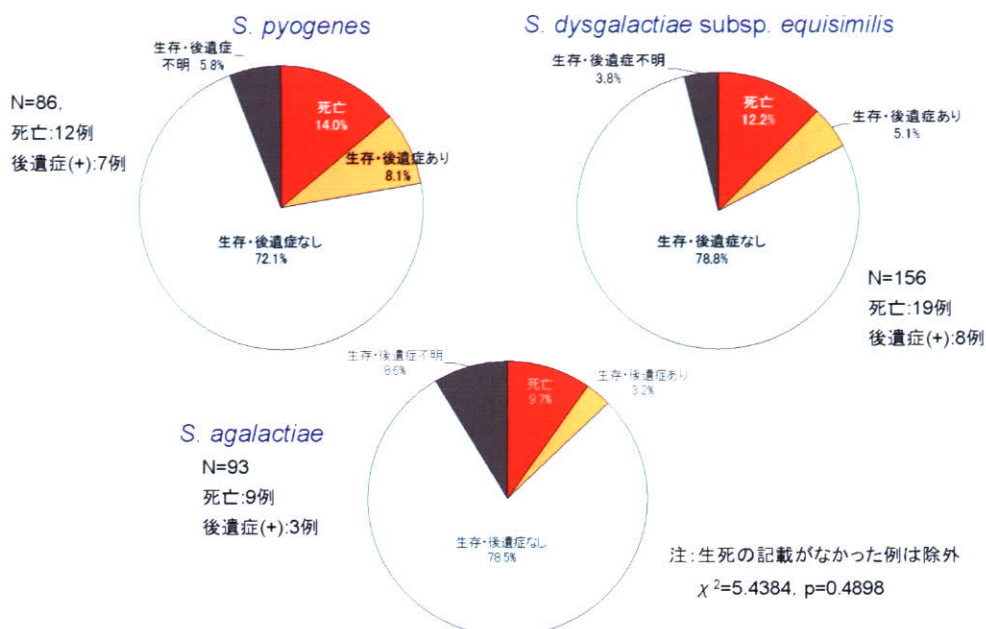


図-26. β 溶血性レンサ球菌の菌種別にみた発症例の予後の比較

が急速に進行して受診したのか否かをうかがい知ることができるようになります。*S. pyogenes* 感染症例の約4人に1人が時間外の救急診療を受けており、内科系診療科の受診と同率になっています。しかし、同じような疾患が多い*S. equisimilis* 感染症例では救急よりも内科系診療科受診例が多く、次いで整形外科となっている違いがみられます。*S. agalactiae* ではさらに内科系診療科が多いという成績でした。

図-26には、最も重要な発症後の予後に関する成績を示します。症例の予後に対する質問項目に回答のなかった例は除外してあります。「死亡+予後不良例」は*S. pyogenes* で22.1%、*S. equisimilis* で17.3%、そして*S. agalactiae* で12.9%でした。これら3菌種間の予後には有意な差はみられませんでした。

3. *Streptococcus pyogenes*

3-1. 年齢分布、疾患名、およびその予後との関係

図-27にはお送りいただいた*S. pyogenes* 検出例(n=97)の年齢分布と入院時の診断名、予後との関係を示します。後述する*S. equisimilis* 例とは異なり、20歳未満の症例を小児科領域での症例としますと、小児科領域での発症例は19.6%と意外に少なく、成人例の圧倒的に多い点が今までに予期されていなかった特徴です。

疾患の内訳は、20歳未満の19例では化膿性疾患が多く、2歳以下の乳幼児にも6例(19例中36%)認められたのが目立ちます。その他に敗血症が12歳以下にみられており、蜂窩織炎は6歳以上にみられるという結果で

した。また、化膿性関節炎は敗血症あるいは菌血症との関連が考えられ、そのような視点で眺めると、症例は2例にしか過ぎませんが、敗血症と同様に12歳以下に見られております。

それに対し、20歳以上の成人例(n=78)では敗血症が32.1%と最も多く、中でも40歳から70歳にかけて多くみられているのが目立ちました。次いで化膿性疾患が20.5%、蜂窩織炎が16.7%という割合でした。その他に、最も特異的できわめて重症と考えられるSTSS (Streptococcal Toxic Shock Syndrome)の3例と壊死性筋膜炎の5例が30歳以上の各年齢層にみられており、小児にはみられなかったことも注目されることです。加えて、化膿性髄膜炎の3例は60歳以上であったことも注目されます。

全体を眺めますと、*S. pyogenes* は血液由来が60%と圧倒的に多く、次いで閉鎖性膿汁由来が26%、その他には髄液、組織、胸水、関節液等でした。

一方、図中に星印で示しましたように、死亡例は12例、後遺症残存例は7例でした。そして、これらの例もまた、すべて30歳以上の成人例における全身性疾患でした。

3-2. 発症例の受診科と予後との関係

図-28には発症例の受診科と予後との関係を示します。敗血症例が多かったにも関わらず、予想に相違して発症例の1/4が救急外来あるいは救命救急センターを受診していることが注目されました。しかも他科に比し

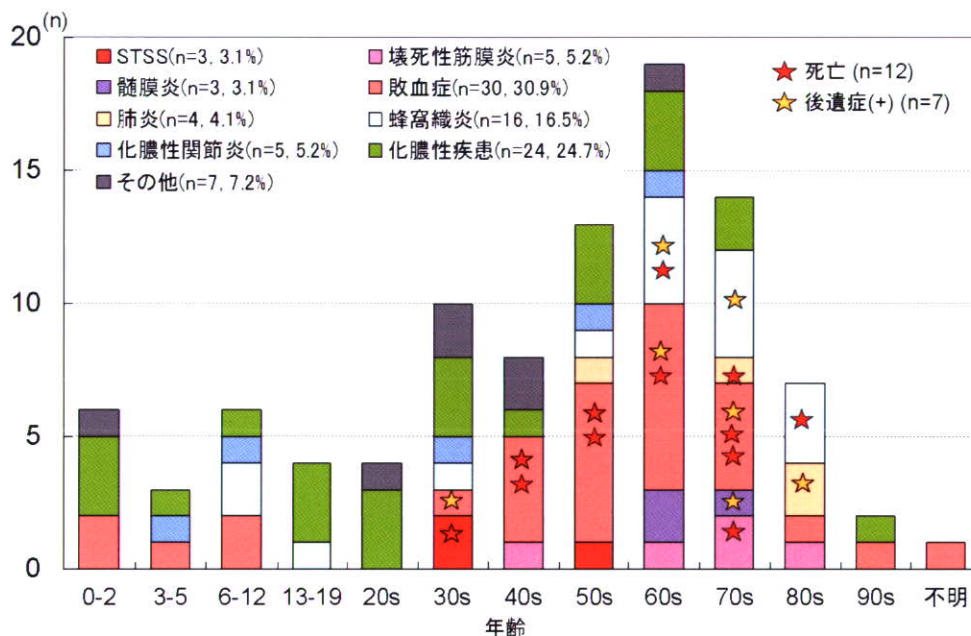


図-27. *S. pyogenes* による疾患名と症例の年齢分布, およびその予後 (n = 97)

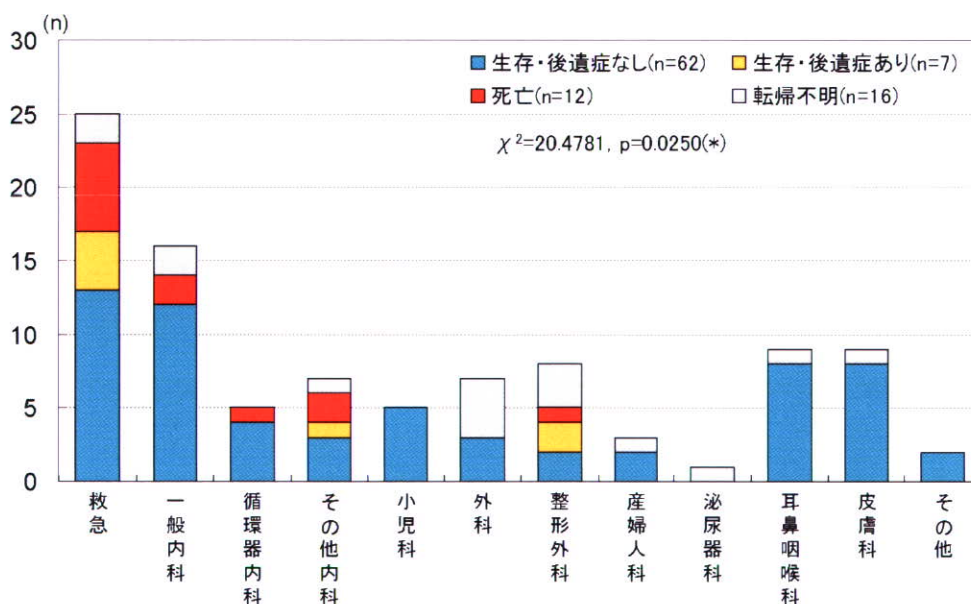


図-28. *S. pyogenes* 感染症例の受診科と予後との関係 (n = 97)

て、救急受診例には「死亡+予後不良例」が著しく多い点の特徴です。このことは、時間外に救急受診した重症例には、検査においても血液培養のみならず、グラム染色などの速やかな対応が必要であることを意味しています。その他には、整形外科受診例での蜂窩織炎等に「死亡+予後不良例」が目立つ結果でした。

また、皮膚科や耳鼻咽喉科受診例での局所的化膿性疾患には予後不良例が1例も認められていないことも、本菌による感染症での特徴かと思われます。

3-3. 発症例の基礎疾患と予後との関係

前述しましたように、「死亡+予後不良例」はすべて成人例でしたが、送付伝票に記された基礎疾患の内訳をみますと、図-29に示しますように、「基礎疾患あり」と明記されていたのは成人例 (n = 78) 例中 56.4% (n = 44) でした。ただし、後述する *S. equisimilis* での「基礎疾患あり」の率が80% 近いのに較べますとその割合は低く、「基礎疾患なし」でも発症している点が注目されました。

内訳をみますと、糖尿病や悪性腫瘍が基礎疾患として

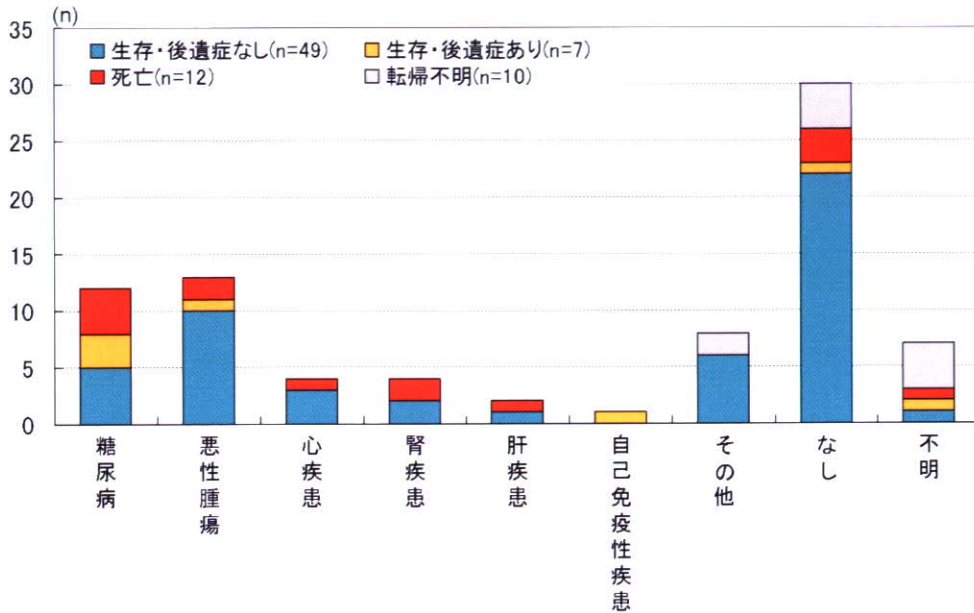


図-29. 成人例における *S. pyogenes* 感染症例の基礎疾患と予後との関係 (延べ 81 例, 重複 3 例)

みられる際には、「死亡+予後不良例」となりやすいことが示されています。その他に例数は少ないのですが、心疾患、腎疾患、肝疾患、自己免疫疾患を有する例に予後不良例が目立つ結果でした。

3-4. 分離菌の *emm* 型と予後との関係

図-30 には、分離された *S. pyogenes* の *emm* 型と予後との関係を示します。本邦では、本菌の疫学調査には主として T 型別が用いられてきました。しかし、世界的

には図-31 に模式図で示しますように、病原性と関連する M タンパクの解析が分子疫学的手法として主流になっています。この M タンパクをコードする遺伝子は、先端 (N 末端側) の塩基配列が非常に異なっている“超可変領域”と呼ばれる部分と、菌株間に共通で変異がほとんどみられない“保存性領域”からなっています。*emm* 型別は、この“超可変領域”の塩基配列を解析後、そのデータを米国の CDC レファレンスセンターへ送信して、解析データの返信を受けています。現在、*emm* 型

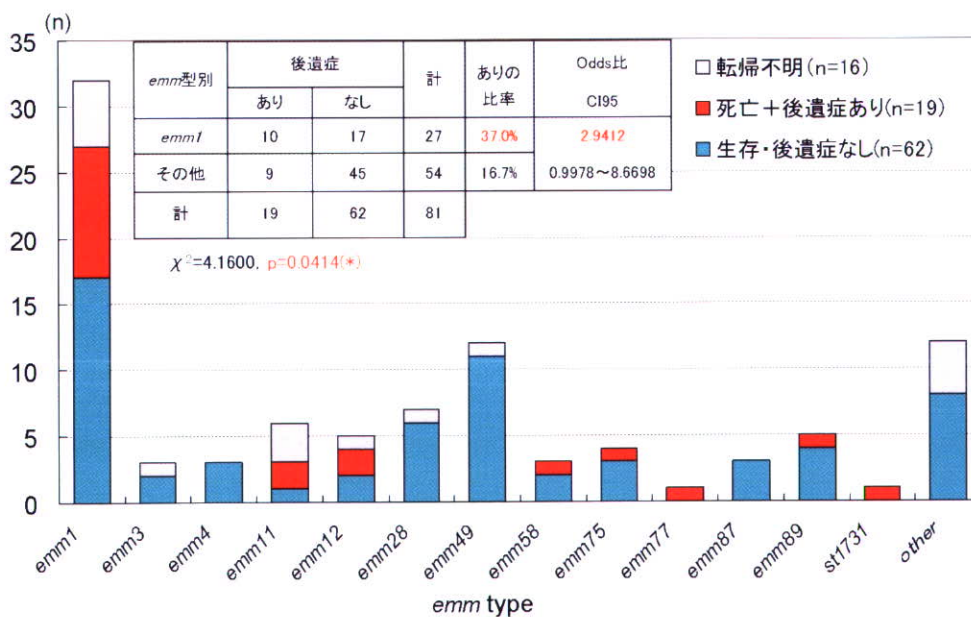


図-30. *S. pyogenes* の *emm* 型と予後との関係 (n = 97)

Fischetti, V. A., Clin Microbiol Rev., 2, 285-300, 1989
 Rezcallah, M. S., Cell. Microbiol., 7, 645-653, 2005
 Wang, B., GRAM-POSITIVE PATHOGEN 2nd Edition, 29-36, 2006. (一部改変)

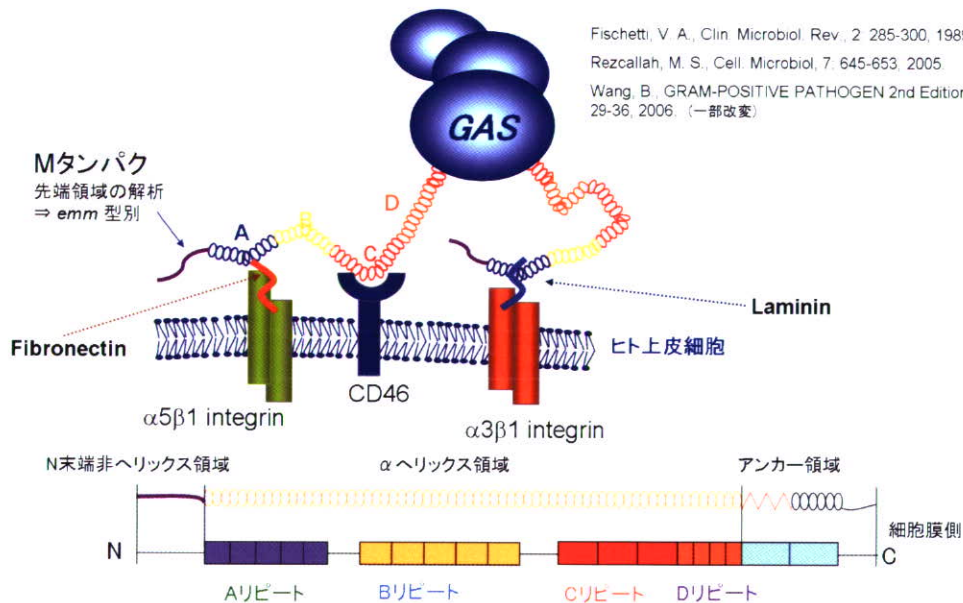


図-31. *S. pyogenes* 細胞表層に存在する M タンパクの構造と細胞付着機構

は 118 タイプ、st 番号で表現されるタイプが 58 ときわめて多岐に上りますが、日本で多く分離されるのはその中の 20 種ほどのタイプです。

図-30 に戻りますが、図で明らかなように侵襲性感染症由来株で最も多い型は *emm1* 型で、全体の 33% を占めていました。しかもこの *emm1* 型に「死亡+予後不良例」が圧倒的に多いことが特徴です。*emm1* 型とそれ以外の型間における予後について Odds 比を計算すると、*emm1* 型は他の型に比して約 3 倍予後が悪い結果となりました。*emm1* 型は敗血症と蜂窩織炎由来株に多く、化膿性疾患由来株には少ないことが特徴でした。次いで、分離頻度の高いのは *emm49* 型と *emm28* 型でしたが、これらは化膿性疾患由来株が多く、予後不良例はみられていません。

なお、国立感染症研究所感染症情報センターの「劇症型レンサ球菌感染症」に関する HP (<http://idsc.nih.gov/pathogen/refer/str2006>) でも、*emm1* 型が圧倒的に多い成績となっています。

一方、*emm1* 型は重篤化した STSS や壊死性筋膜炎例で多いかということ必ずしもそうではなく、それらの疾患はさまざまな *emm* 型によって発症しており、今のところ両疾患の発症に至る原因には、宿主側因子の影響の方が大きい印象を受けています。

また、侵襲性感染症ではないのでここにはその成績は示してありませんが、急性咽頭・扁桃炎から分離される菌株の *emm* 型には流行があり、現在優位な型は *emm12* 型、次いで *emm4* 型や *emm1* 型となっています。

3-5. 発症例の入院時血液検査所見と予後との関係

発症例の入院直後における血液検査所見と予後との関係を表-5 に示します。統計解析するための WBC, CRP, PLT 値の検査値区分は、肺炎球菌の項に記したように成人での正常値を基準に分けています。

WBC では $<5,000/\mu\text{l}$ に該当する症例中に占める「死亡+予後不良例」の割合は 58.3%, Odds 比では $\geq 5,000/\mu\text{l}$ であった症例群に比べ、「予後不良の発生率」が 4.5 倍高いことが有意であるという結果でした。

一方、PLT では、 $<13 \times 10^3/\mu\text{l}$ の症例群における「死亡+予後不良例」の割合は 61.1% と高く、Odds 比でも $\geq 13 \times 10^3/\mu\text{l}$ の症例群に比べ、その発生率は 7.4 倍となっており、これもまた有意であるという結果でした。ちなみに、CRP では有意な差とはなっていません。

言い換えますと、「初期診断時に WBC が $<5,000/\mu\text{l}$ 、あるいは PLT が $<13 \times 10^3/\mu\text{l}$ の *S. pyogenes* 感染症例では、予後が非常に悪い」ということを承知しておく必要があるということになります。

3-6. 抗菌薬感受性

S. pyogenes の各種抗菌薬感受性を表-6、図-32、図-33 に示します。表-6 に示した β -ラクタム系薬は、薬剤によってその抗菌力に多少の違いはありますが、それぞれの薬剤における MIC₅₀ と MIC₉₀ はほぼ同じ値を示し、鋭い 1 峰性分布であることがわかります。

治療抗菌薬の現状はレンサ球菌の最後に述べたいと思いますが、重症例ほどペニシリン系と CLDM、あるい

表-5. 成人の *S. pyogenes* 感染症例の入院時血液検査値と予後との関係

WBC (/μl)	後遺症+死亡	
	あり	なし
<5,000	7	5
5,000-10,000	3	14
10,001-20,000	3	15
>20,000	5	6
計	18	40

$\chi^2=8.4066, N=3, P=0.0383$ *

WBCが低値である場合の後遺症発生率

WBC (/μl)	後遺症+死亡		計	ありの比率	Odds比 CI95
	あり	なし			
<5,000	7	5	12	58.3%	4.4545
≥5,000	11	35	46	23.9%	1.1434~17.3542
計	18	40	58		

PLT (×10 ⁴ /μl)	後遺症+死亡	
	あり	なし
<13	11	7
13-37	6	29
>37	1	4
計	18	40

$\chi^2=11.047875, N=2, P=0.0048$ **

PLTが低値である場合の後遺症発生率

PLT (×10 ⁴ /μl)	後遺症+死亡		計	ありの比率	Odds比 CI95
	あり	なし			
<13	11	7	18	61.1%	7.4082
≥13	7	33	40	17.5%	2.0684~26.5332
計	18	40	58		

CRP (mg/dl)	後遺症+死亡	
	あり	なし
<1	1	3
1-10	2	11
>10	14	25
計	17	39

$\chi^2=1.9990, N=2, P=0.3681$

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+死亡		計	ありの比率	Odds比 CI95
	あり	なし			
<1	1	3	4	25.0%	0.7500
≥1	16	36	52	30.8%	0.0690~8.1549
計	17	39	56		

表-6. *S. pyogenes* のβ-ラクタム系薬と vancomycin 感受性 (n=97)

抗菌薬	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
経口薬			
penicillinG	0.004 - 0.016	0.016	0.016
ampicillin	0.008 - 0.031	0.016	0.031
amoxicillin	0.008 - 0.031	0.016	0.031
cefdinir	0.002 - 0.016	0.008	0.016
cefditoren	0.002 - 0.016	0.008	0.008
注射薬			
cefazolin	0.063 - 0.125	0.125	0.125
cefotiam	0.031 - 0.125	0.063	0.063
cefotaxime	0.004 - 0.031	0.016	0.016
panipenem	0.002 - 0.008	0.008	0.008
meropenem	0.002 - 0.016	0.008	0.008
vancomycin	0.25 - 1	0.5	0.5

はMEPM単独, MEPMとCLDMの併用が行われていました。それでも救命し得ていないところに, 本菌による重症例の特殊な病態がうかがわれます。

一方, 近年, マクロライド系薬やニューキノロン系薬の耐性化が問題となっています。図-32にはCAMの成績を示してありますが, 他のマクロライド系薬の感受性パターンもほぼ同じです。分離株の23.7%(n=23)がマクロライド系薬耐性であり, 5年前に較べると耐性菌の割合は増加傾向にあります。これらマクロライド耐性遺伝子は肺炎球菌のそれとほぼ同一と考えて差し支えないのですが, 従来ほとんど認められなかった *mefA* 遺伝子保持株が優位で, かつ *emm1* 型株が多かったことが注

目されます。以前分離されていた *ermA* と *ermB* 遺伝子保持株は, わずか2株ずつしか分離されていませんでした。

S. pyogenes のCLDM感受性は, ほぼ他のマクロライド系薬と平行しており, マクロライド耐性菌による重篤な全身性感染症に遭遇した場合, はたして従来リコメンドされてきたCLDMの併用が有効に作用するのか, 今後の検証が必要なのかも知れません。

なお, LVFXは侵襲性感染症の治療とは直接関係ありませんが, 図-33にみられるように, 本菌に対するMICは0.5~4μg/mlの範囲にあり, 決して優れているとはいえません。成人の気道感染症例に対してLVFXを使

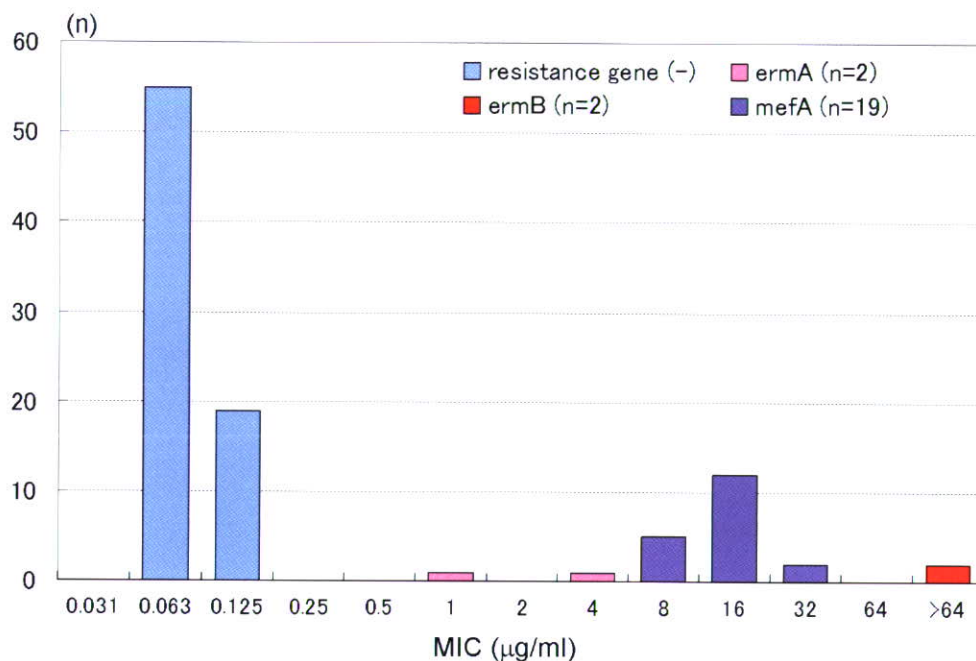


図-32. *S. pyogenes* の clarithromycin 感受性 (n = 97)

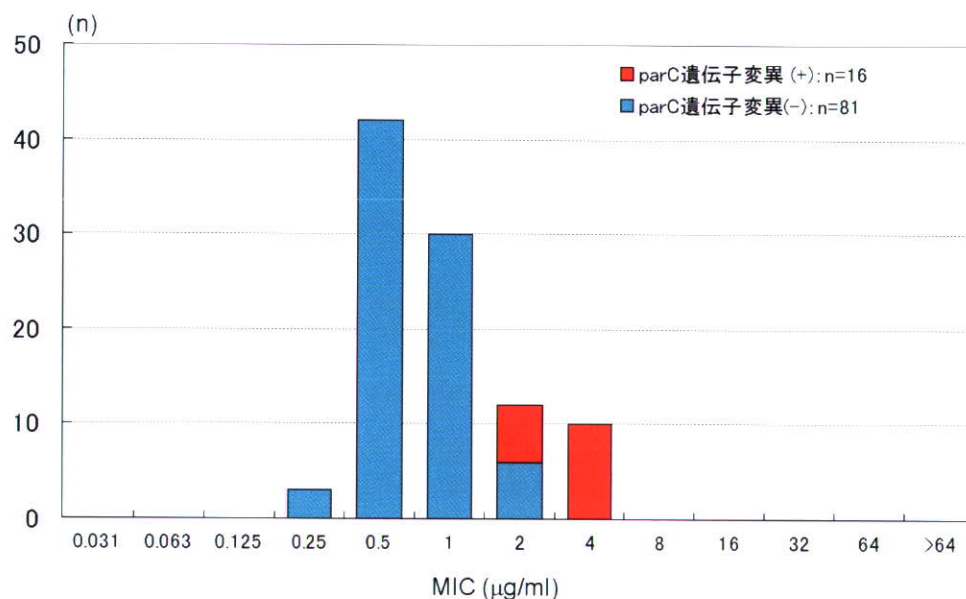


図-33. *S. pyogenes* の levofloxacin 感受性 (n = 97)

用し、その後に咽頭等に本菌が残存して定着し、時に侵襲性感染症を惹起するのではないともいわれています。

後述する *S. agalactiae* でもニューキノロン系薬耐性菌が急速に増加してきていますが、ヒトの呼吸器系に付着・棲息しやすい本菌も、ニューキノロン系薬に曝されていることは間違いのないことです。MIC 分布も正規分布ではなく、耐性側に片寄っています。ニューキノロン系薬耐性化には、図-34 に示す DNA ジャイレースをコードする *gyrA* と *gyrB* 遺伝子、トポイソメラーゼ IV

をコードする *parC* と *parE* 遺伝子のいずれかに生じた変異が関係することが明らかになっています。特に *gyrA* 遺伝子の変異すると高度耐性化します。

S. pyogenes の LVFX 感受性低下株は *parC* 遺伝子上に変異が生じ、79 番目のアミノ酸であるセリン (Ser) がフェニルアラニン (Phe) 等に置換しています。ニューキノロン系薬の血中濃度がせいぜい $1\mu\text{g/ml}$ 程度であることを考えると、耐性化した変異株の MIC は $2\text{--}4\mu\text{g/ml}$ とそれをわずかに上回っているだけであり、菌の耐性化の巧妙さに驚かされます。

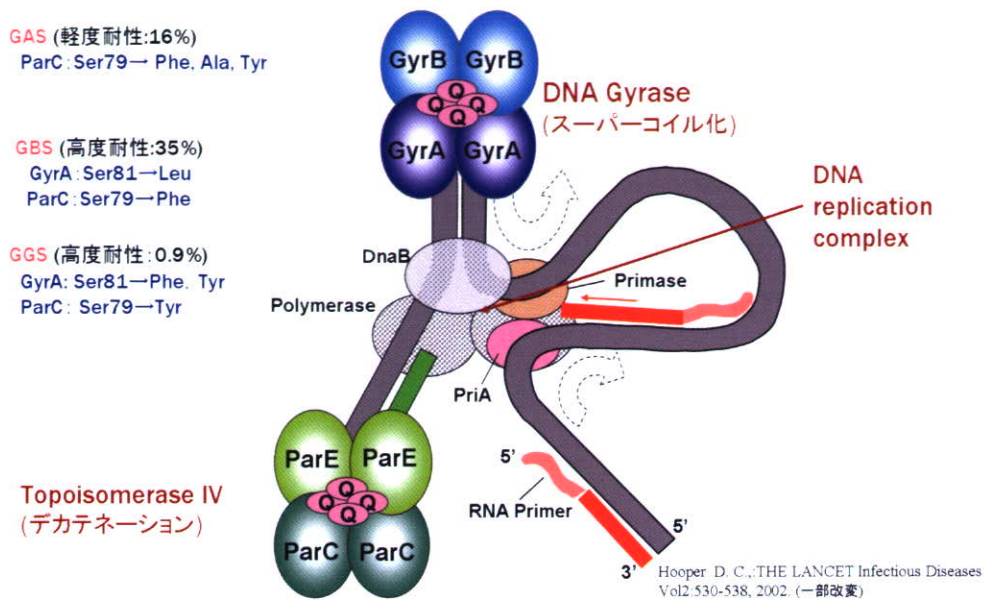


図-34. β 溶血性レンサ球菌におけるニューキノロン系薬耐性機構

なお、このワーキングにおいて収集された *S. pyogenes* の中には LVFX 高度耐性株は認められませんでした。しかし、最近、成人の呼吸器感染症から分離された菌株の中に、*gyrA* 遺伝子の 81 番目のアミノ酸であるセリンがフェニルアラニンへ置換し、MIC が $32 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった株がみいだされています。該当株の *emm* 型は 58 型でした。

今後、特に成人由来の本菌における耐性化動向の監視が必要と考えられます。

4. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*

本菌は菌の性状が *S. pyogenes* に極めて近似しているため、*S. pyogenes* との比較のために *S. agalactiae* よりも先に述べることに致します。いわゆる GCS と GGS は、16S rRNA 解析に基づき *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (*S. equisimilis*) と *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* の 2 菌種に分類されます(表-4 参照)。後者は動物由来の菌で抗血清の C や L で凝集し、 α 溶血性であるとされています。

子どもが *S. equisimilis* 感染症の重要性に気づいたのは 2003 年頃のことですが、ちょうどその頃、東京大学医学部附属病院、東京都老人医療センター、日本大学板橋病院、帝京大学医学部附属病院、獨協医科大学病院などでも GGS による侵襲性重症感染症が相次いで経験されました。

わが国では、本菌についての疫学研究は行われていないこともあって、私共はその直後に本学会会員に対し、

「GCS と GGS による侵襲性感染症」についてのアンケート調査を実施させていただきました。その成績は第 17 回日本臨床微生物学会総会の「モーニングセミナー I」で報告しましたが、将来、“本菌による侵襲性感染症が問題化するであろう”ということが浮き彫りにされました。

それらのアンケート調査や臨床例の予後の悪さを踏まえ、今回の侵襲性感染症由来の GCS と GGS を収集することに至っています。ここでは侵襲性感染症例から分離された *S. equisimilis* についての解析成績を述べます。

4-1. 年齢分布, 疾患名, およびその予後との関係

図-35 には *S. equisimilis* 検出例 ($n=231$) の年齢分布、入院時診断名、および予後との関係を示します。図からも明らかなように、20 歳未満の小児科領域での発症例は極めてまれで、成人例が圧倒的に多いこと、さらに 70~80 代の症例の多いことが特徴です。

疾患の内訳では敗血症・菌血症が 98 例 (42.4%) と最も多く、次いで蜂窩織炎・蜂巣炎が 39 例 (16.9%)、化膿性関節炎が 27 例 (11.7%) という割合でした。その他に例数は少ないのですが、壊死性筋膜炎が 9 例 (3.9%)、STSS が 2 例 (0.9%)、化膿性髄膜炎と感染性心内膜炎がそれぞれ 5 例 (2.2%) づつありました。

菌株送付時に同封されたアンケート用紙の予後に関する質問事項には未記入例が多かったのですが、記載された 156 例中、死亡例は 19 例 (12.2%)、後遺症残存例は 8 例 (5.1%) でした。

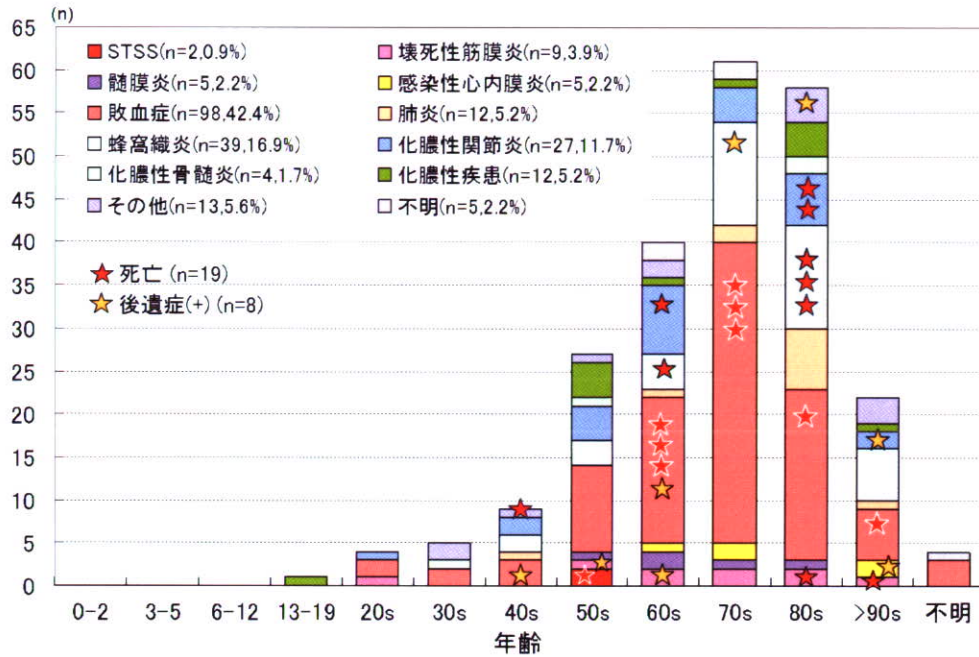


図-35. *S. equisimilis* による疾患名と症例の年齢分布, およびその予後 (n=231)

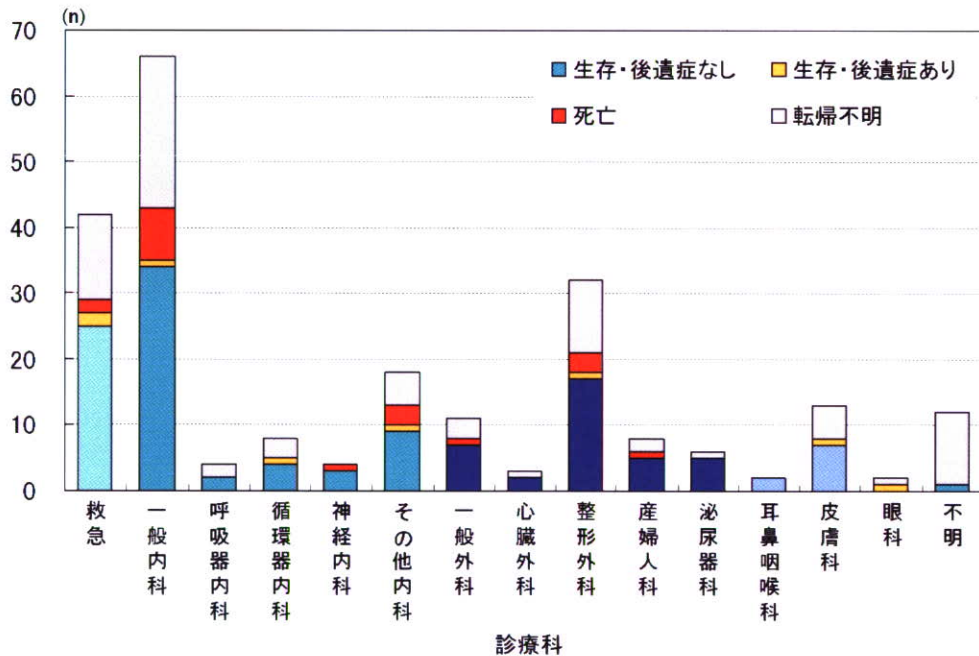


図-36. *S. equisimilis* による侵襲性感染症例の受診科と予後との関係 (n=231)

これら予後不良例は年齢的には60代に多く認められますが、蜂窩織炎・蜂巣炎を含めSTSSや壊死性筋膜炎ではもちろんのこと、敗血症例での死亡例が目立つ結果でした。

4.2. 発症例の受診科と予後との関係

図-36には発症例が最初に受診した診療科と予後との

関係を示します。*S. pyogenes*の場合と違って、内科系診療科での受診例が約45%を占めていましたが、これらの症例には後述する基礎疾患を抱えた高齢者が多く、「死亡+予後不良例」が多い傾向にありました。次いで、時間外受診(救急)例が18.2%みられましたが、*S. pyogenes*に較べますと、「死亡+予後不良例」の割合は明らかに低くなっています。その他に、整形外科受診例

(13.9%)のほとんどは化膿性関節炎あるいは蜂窩織炎例でした。整形外科領域から提出される検査材料では本菌も念頭において検査する必要があるように思います。

4-3. 発症例の基礎疾患と予後との関係

基礎疾患の内訳を図-37に示します。記載のなかった39例を除いて、「基礎疾患あり」と記されていたのは144例(75.0%)、「基礎疾患なし」が48例(25.0%)でした。*S. pyogenes* が起炎菌であった症例に較べて発症年齢が高いこともあって、「基礎疾患あり」の割合が高い傾向にありました。基礎疾患として悪性腫瘍と記載されていた例は多かったのですが、意外にも悪性腫瘍の症例には「死亡+予後不良例」がみられておらず、むしろ糖尿病や脳血管系障害、腎機能低下例で「死亡+予後不良例」が多くなっていました。

4-4. 分離菌の emm 型と予後との関係

S. equisimilis の emm 型と予後との関係を図-38に示します。

これらの型別は、先の *S. pyogenes* の項で述べた病原性と関連する M タンパクに近似のタンパク (M-like protein) をコードする遺伝子の解析を行い、CDC レファレンスセンターへ送信してその結果を受信しています。ただし、本菌では stG あるいは stC 番号が付いた型別で表現することになっております。

図で明らかなように、最も株数の多かった型は stG 6792 の 56 株(24.2%)でした。しかも、この型に「死亡

+予後不良例」が明らかに多くなっています。stG6792 型による感染症例とそれ以外の型による感染症例との予後について比較しますと、Odds 比は 2.8444 となり、他の型に比して予後が約 3 倍悪いという結果になっています。

stG6792 型は敗血症、蜂窩織炎、化膿性関節炎、感染性心内膜炎由来株に多く、膿瘍由来株には少ないことが特徴でした。しかし、その他の emm 型でもほとんどの型で予後不良例が散見されており、それらの感染症例では宿主側の要因の方が大きいと思われました。

なお、私どもが数年前に実施した非侵襲性感染症由来株の emm 型では、stG10、stG6、stG6792、stC36、stG652 の順で分離されており、侵襲性感染症由来と非侵襲性感染症由来株では、型に違いがあるのではないかと思います。

今後、*S. equisimilis* による侵襲性感染症発症の誘因としての成人における保菌状況と、その分子疫学調査が必要と考えています。

4-5. 発症例の入院時血液検査所見と予後

表-7には、発症例の入院直後に施行された血液検査所見と予後との関係を示します。WBC、CRP、PLT 値などの層別は、成人での正常値を基準に分けました。

WBCでは、 $<5,000/\mu\text{l}$ に該当する症例群中に占める「死亡+予後不良例」の割合は33.3%で、有意差はないもののOdds比で検定すると $\geq 5,000/\mu\text{l}$ であった症例群に較べて、予後不良例の発生率の高い傾向がみられま

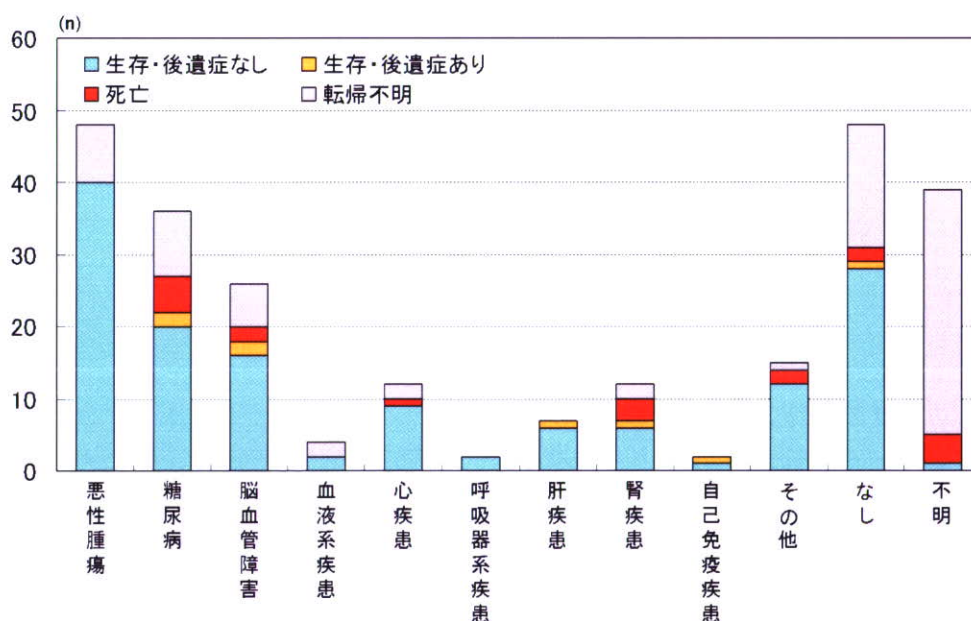


図-37. 成人例における *S. equisimilis* 感染症例の基礎疾患と予後との関係(延べ 251 例, 重複 20 例)

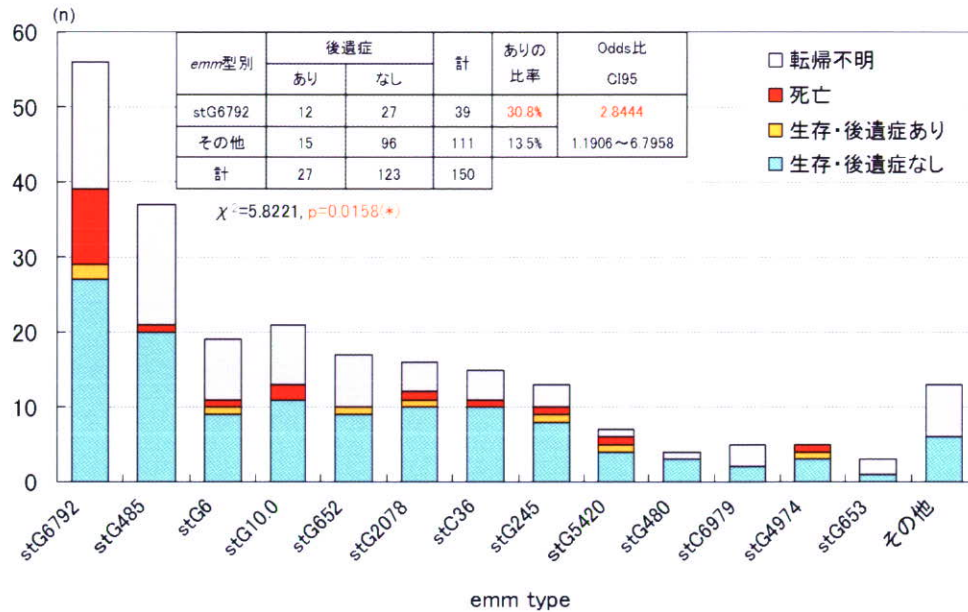


図-38. *S. equisimilis* の emm 型と症例の予後との関係 (n=231)

表-7. *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 ($\times 10^4$ /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 ($\times 10^4$ /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1 mg/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		

した。

一方、PLTでは、 $<13 \times 10^4 / \mu\text{l}$ の症例群における「死亡+予後不良例」の割合は29.5%、 $\geq 13 \times 10^4 / \mu\text{l}$ の症例群の割合が9.2%で、Odds比では予後不良例の発生率は4倍高いという結果でした。CRPでは3群間では有意差は認められましたが、Odds比での予後不良例の発生率への影響は認められませんでした。

これらの血液検査値をみますと、肺炎球菌や*S. pyogenes* 感染症例に比べ、本菌による感染症例では

WBCが $<5,000 / \mu\text{l}$ の症例、あるいはPLTが $<13 \times 10^4 / \mu\text{l}$ を示す症例の割合がやや少ない印象を受けました。

いずれにしても、今後、宿主と菌との相互関係についての研究が必要と思われます。

4-6. 抗菌薬感受性

S. equisimilis の各種抗菌薬感受性を表-8と図-39に示します。

表-8に示した本菌のβ-ラクタム系薬感受性は*S.*

表-8. *S. equisimilis* の β -ラクタム系薬と vancomycin 感受性 (n = 231)

抗菌薬	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
経口薬			
penicillinG	0.008 - 0.016	0.016	0.016
ampicillin	0.016 - 0.031	0.031	0.031
amoxicillin	0.016 - 0.031	0.031	0.031
cefdinir	0.008 - 0.031	0.016	0.016
cefditoren	0.008 - 0.016	0.016	0.016
注射薬			
cefazolin	0.063 - 0.25	0.125	0.125
cefotiam	0.063 - 0.125	0.063	0.125
cefotaxime	0.008 - 0.031	0.016	0.016
panipenem	0.004 - 0.016	0.008	0.008
meropenem	0.008 - 0.016	0.016	0.016
vancomycin	0.25 - 1	0.5	0.5

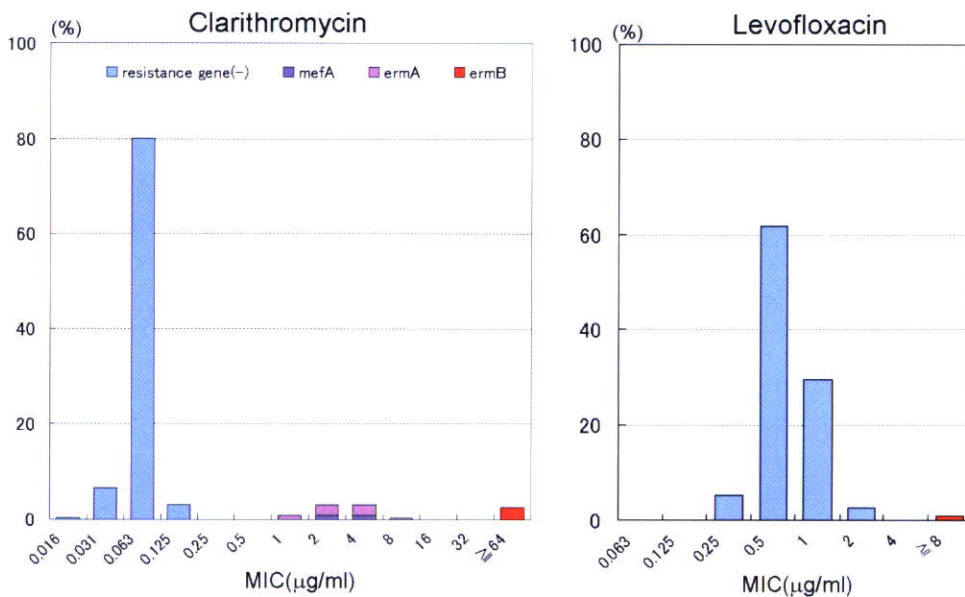


図-39. *S. equisimilis* の clarithromycin, levofloxacin 感受性

pyogenes のそれとほぼ同様で、鋭い1峰性分布を示し、耐性菌は認められませんでした。侵襲性感染症の治療とは直接関係がありませんが、経口抗菌薬選択の参考としてマクロライド系薬の中からCAM、ニューキノロン系薬からLVFXの感受性成績を図-39に示しました。総計231株中、4株(1.7%)が *mefA* 遺伝子保持株、13株(5.6%)が *ermA* 遺伝子保持株、6株(2.6%)が *ermB* 保持株で、耐性率は9.9%台でした。

一方、LVFXですが、大多数の株は感性菌でしたが、

中に明らかな耐性株が2株認められました。それらの株は、先の図-34に示した模式図中、耐性化に関与する *gyrA* 遺伝子上の81番目のセリンがフェニールアラニンへ置換しています。再測定したMICは $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ でした。

5. *Streptococcus agalactiae*

わが国において本菌が注目され始めたのは1970年代の半ばからで、目黒らが報告した乳児化膿性髄膜炎が本邦での最初の報告と思われます。欧米ではそれよりも少

し前から新生児・乳児の敗血症、あるいは化膿性髄膜炎の原因菌として注目を集めていましたが、古くは牛の乳房炎の原因菌として知られていた菌です。その後、本菌が新生児期に見られる重症感染症の起炎菌であることから、女性の陰や尿生殖器系(genitourinary tract)における本菌の分離状況が広く調べられ始めました。現在では、出産適齢期の健常女性の10~30%の方が保菌しているとされます。このため、新生児における産道垂直感染を防ぐために、周産期の分娩間近い妊婦における陰検査材料を用いたGBSの保菌調査が行われるようになりました。病院によって異なりますが、妊娠中3回検査をしています。ただし、分離菌の感受性試験はほとんど実施されていません。一方、*S. agalactiae* は腸管や尿路系のみならず、咽頭からしばしば分離されますが、*S. pyogenes* とは異なり、上気道における病因的意義はよくわかっていないように思います。

この項では、サーベイランスで収集された侵襲性感染症由来の*S. agalactiae*の疫学とその患者背景について述べることにします。

5-1. 発症例の年齢分布、疾患名、およびその予後との関係

図-40には、本菌による151症例の疾患名と年齢分布、およびその予後についてまとめた成績を示します。送られてきた菌株のほとんどが血液、髄液由来でした。中でも敗血症由来の菌が最も多いという結果でした。

この図に見られる特徴は、本菌による感染症の罹患年齢が、生後1カ月未満から4カ月までの小児重症感染症(n=28)と、20代以降の成人感染症(n=123)の2群に分けられ、その比率が約1:4となっていたことです。少なくともこの図を見る限り、本菌による感染症は今や小児特有の疾患ではなく、50代以降の成人において多く見られているのが特徴のようです。

疾患の内訳は、小児では化膿性髄膜炎(n=13)と敗血症(n=13)が大半で、その他には肺炎と膿瘍が各1例認められたのみでした。これに対し、成人では敗血症(n=77, 62.6%)が最も多く、次いで蜂窩織炎(n=10, 8.1%)、肺炎(n=8, 6.5%)、化膿性関節炎(n=7, 5.7%)等がみられるという結果でした。前述した*S. pyogenes*等に比べますと化膿性疾患が少なく、その代わりに尿路性敗血症(urosepsis)の6例(4.9%)が認められています。その他に比較的若い世代の成人も含めて、感染性心内膜炎が4例認められたことが注目されました。

本菌は口腔内、気道、肺、胎盤、尿路などの内皮細胞に対する親和性が高いとされており、特に新生児では垂直感染を起しやすいといわれています。

全症例中の死亡例は、小児1例、成人8例の計9例、後遺症を残した予後不良例は小児1例、成人3例でした。先述していることですが、*S. agalactiae*による重症感染症で死亡した症例の入院日数は平均16日となっており、*S. pyogenes*、*S. equisimilis*による重症感染症の死亡例の平均入院日数約4-5日とは明らかに異なってい

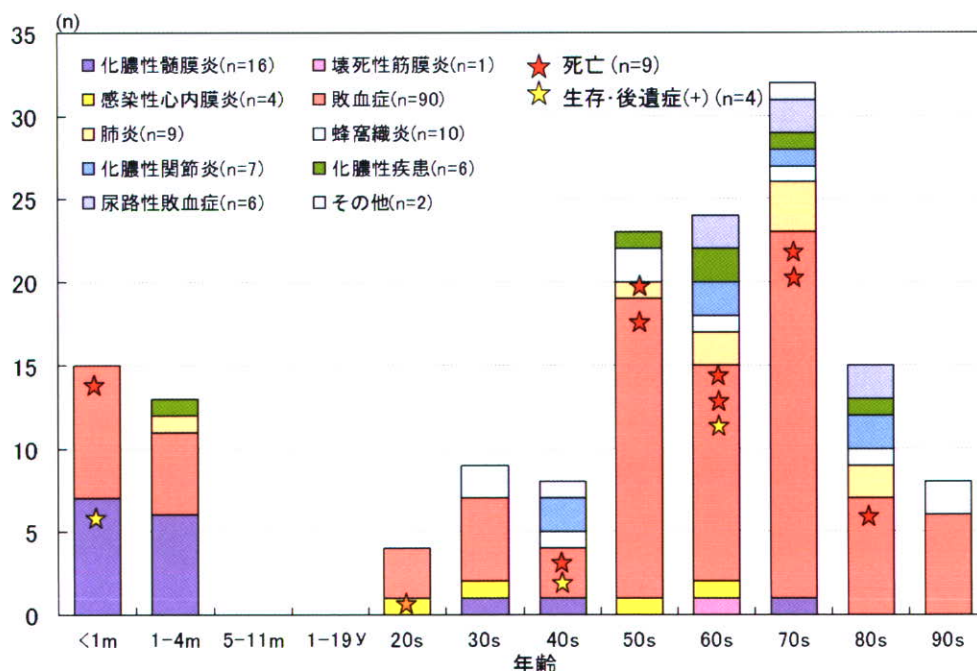


図-40. *S. agalactiae*による疾患名と症例の年齢分布、およびその予後(n=151)

した。この相違はこれらレンサ球菌3菌種の病原性に関わる産生物の違いが大きく関与していると考えられますが、その解析は今後の検討課題であろうと考えています。

5-2. 成人発症例の受診科と予後との関係

図-41には、成人の *S. agalactiae* による侵襲性感染症例を最初に診察した診療科を示します。内科系の受診者が55.3%と最も多く、次いで時間外の救急受診例が17.9%、外科系受診例が12.2%でした。この比率は *S. pyogenes* 例の内科系：28.9%、救急受診例：25.8%とは明らかに異なっています。また、やはり産婦人科受診例がやや多く認められています。

「死亡+後遺症あり」例は、内科系と救急受診例において認められ、外科系受診例では循環器外科の1例のみ認められています。

いずれにしても、小児での垂直感染を除く *S. agalactiae* による侵襲性感染症例のほとんどは、腸管や尿路、あるいは膣などの生殖器に定着している菌の内因性感染(自家感染)であり、前述した2菌種の検出例とはやや病態を異にすると思われました。

5-3. 成人発症例の基礎疾患と予後との関係

図-42に成人における基礎疾患と予後との関係を示します。総数123例のうち、不明を除く103例中の90例

(87.4%)が1つ以上の基礎疾患を有していました。そのこともまた上述した内因性感染という意味で、*S. pyogenes* 等による感染症とはやや異なるところです。基礎疾患の内訳は、悪性腫瘍や糖尿病が53例(51.5%)と約半数を占めていました。しかし、死亡例は1例のみで、むしろ心疾患、腎疾患、肝疾患、自己免疫疾患を抱えた症例において、「死亡+後遺症あり」例がみられています。この相違もまた *S. agalactiae* と前記2菌種との病態の違いを示唆するものと思われます。

5-4. 分離菌の莢膜型の特徴

図-43には、*S. agalactiae* を小児と成人由来とに分けた型別の成績を示します。

本菌の型別は、細胞表層に存在する多糖体物質(グルコース、ガラクトース、N-アセチルグルコサミンまたはラムノース、シアル酸の4成分からなる)の相違から、現在、Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, およびVIIIの9型に分類されています。

この型別は、以前は抗血清を作製して凝集反応等によって実施されていましたが、近年、それぞれの型の構成成分をコードしている遺伝子が明らかにされたことにより、型特異的部分に相当する遺伝子をPCRで検索し、比較的容易に型別ができるようになりました。

図にみられるように、小児と成人由来株では明らかに型が異なっていることが示されています。新生児化膿性

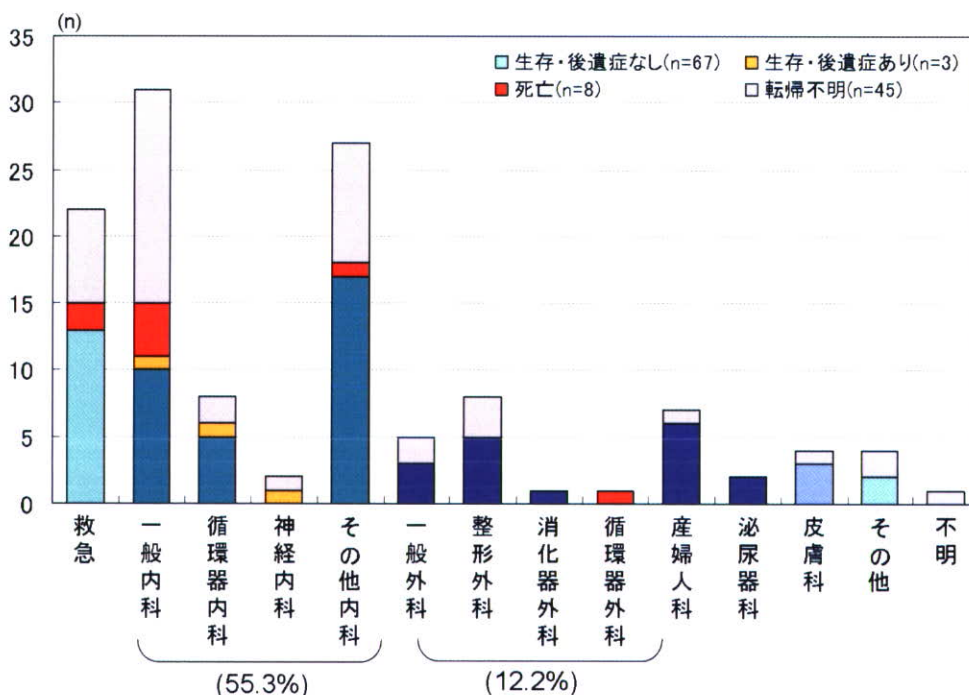


図-41. 成人における *S. agalactiae* による侵襲性感染症例の受診科と予後との関係(n=123)

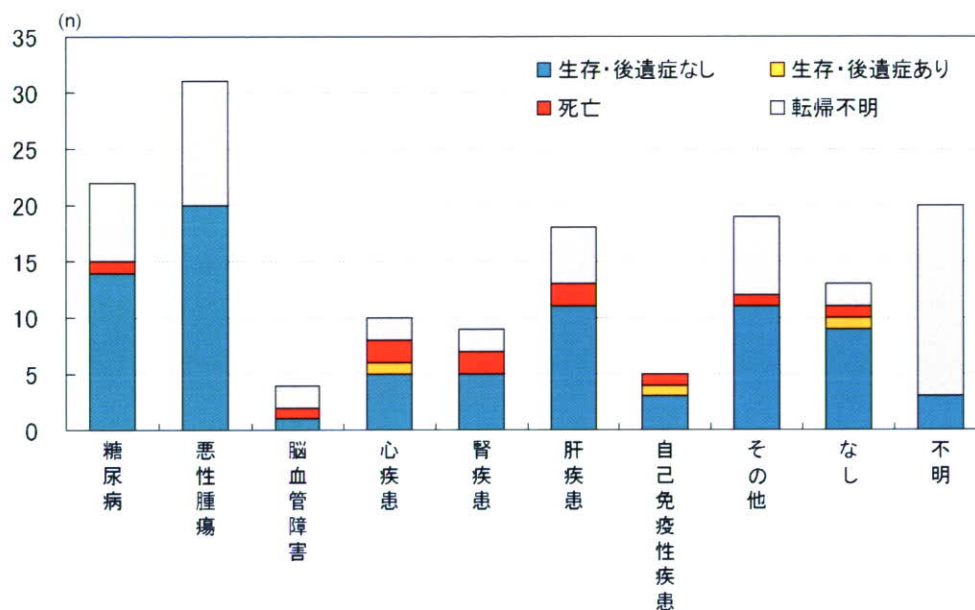


図-42. 成人例における *S. agalactiae* 感染症例の基礎疾患と予後との関係(延べ 151 例 重複 28 例)

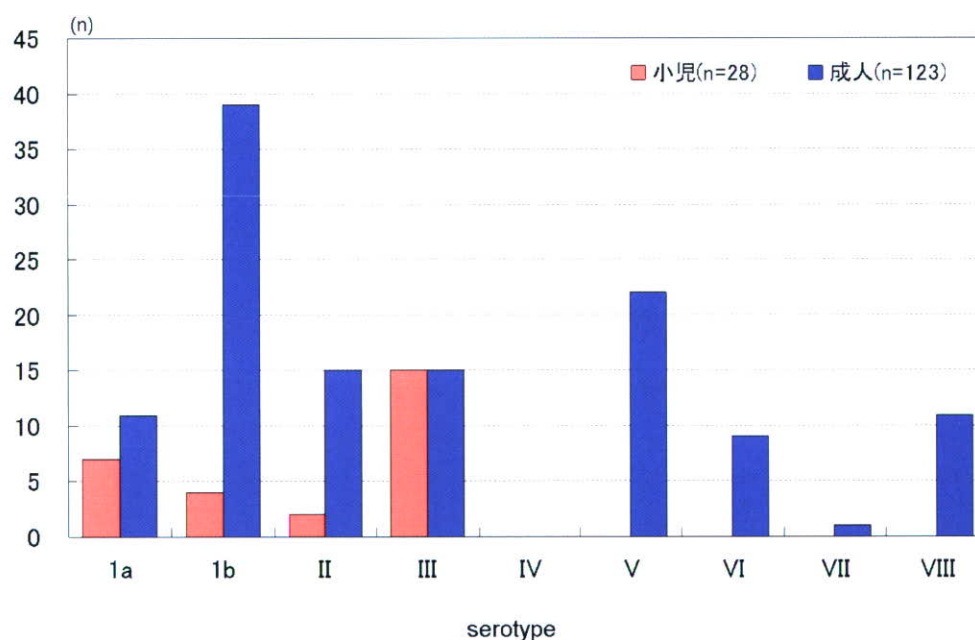


図-43. 小児, 成人別 *S. agalactiae* の莢膜血清型の特徴 (n = 151)

髄膜炎由来株では 13 株中 10 株が III 型, 敗血症由来株の 13 株でも 5 株が III 型, 4 株が Ia, 残り各 2 株ずつが Ib と II 型でした。肺炎と膿瘍由来はそれぞれ Ia と Ib でした。妊婦の膣等には Ia や Ib, II, あるいは III が多いとされますが, III 型による新生児化膿性髄膜炎が多い理由として, この型の特異的凝集素 (type-specific agglutinin) のみが胎盤を通過しないこと, さらには *S. pyogenes* にみられる組織侵襲性に関わるストレプトキナー

ゼをコードする遺伝子に類似した遺伝子がこの型にのみ存在していること等, いくつか示唆されるものはありますが, これらは今後の研究課題と思われます。

一方, 図-43 と 図-44 にみられるように, 成人では Ib 型が最も多く分離されていましたが, IV 型を除いたすべての型が分離されていることが特徴です。ただし, 後述するように, 分離頻度の高いこの Ib 型において, LVFX 耐性株が高頻度に認められています。