

図-44. 成人例における疾患と莢膜型との関係(n=123)

5-5. 成人における発症例の入院時血液検査所見と予後との関係

表-9には、*S. agalactiae*による発症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の検査値は前述した区分に従っています。

WBCで $<5,000/\mu\text{l}$ に該当する症例群中に占める「死亡+後遺症あり」例の割合は20%, $\geq 5,000/\mu\text{l}$ の症例群では15.7%でした。Odds比でみると、 $<5,000/\mu\text{l}$

の症例群における「死亡+後遺症あり」例の発生率は、 $\geq 5,000/\mu\text{l}$ の症例群に比べ1.3438倍で、*S. pyogenes*や*S. equisimilis*検出例とは異なり、両群間に有意の差は認められませんでした。このこともまた、本菌の病原性が他2菌種とは異なることを示唆しているものと思います。CRPも同様に有意差は認められませんでした。

一方、PLTでは $<13 \times 10^3/\mu\text{l}$ の症例群における「死亡+後遺症あり」例の割合は27.8%であったのに対し、

表-9. WBC, CRP, PLTと予後との関係

WBC(/ml)	後遺症	
	あり	なし
<5,000	1	4
5,000-10,000	2	14
10,001-20,000	5	23
>20,000	1	6
計	9	47

$\chi^2=5.2960, N=1, P=0.0214(*)$

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	1	4	5	20.0%	1.3438
$\geq 5,000$	8	43	51	15.7%	0.1232~14.6619
計	9	47	56		

PLT($\times 10^3/\text{ml}$)	後遺症	
	あり	なし
<13	5	13
13-37	3	26
>37	0	7
計	8	46

$\chi^2=12.7194, N=1, P=0.0004(**)$

PLTが低値である場合の後遺症発生率

PLT($\times 10^3/\text{ml}$)	後遺症		計	ありの比率	Odds比 CI95
	あり	なし			
<13	5	13	18	27.8%	4.2308
≥ 13	3	33	36	8.3%	0.8394~21.3252
計	8	46	54		

CRP(mg/dl)	後遺症	
	あり	なし
<1	2	11
1-10	4	13
>10	2	22
計	8	46

$\chi^2=22.8351, N=1, P=0.0000(**)$

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	2	11	13	15.4%	1.0606
≥ 1	6	35	41	14.6%	0.1767~6.3646
計	8	46	54		

≥13×10⁴/μlの症例群のそれは8.3%で、Odds比で見ると予後不良例の発生率は<13×10⁴/μlの症例群で4.2308倍高く算出されているのですが、有意という結果ではありませんでした。

結論として、*S. agalactiae*による侵襲性感染症では、先述した2菌種に較べて病態が急速に悪化する例は少ないとはいうものの、PLT値が低値を示す症例では予後不良になる可能性が高く、注意が必要といえるようです。

なお、新生児の検査値については正常値が異なるので

ここには記しませんでした。出産時の*S. agalactiae*による垂直感染、あるいは乳児期の水平感染は、小児科医、産婦人科医が最も気をつけている重症感染症のひとつです。これらの発症を防ぐには、出産前の妊婦に対する検診とその予防策が不可欠であることはいうまでもありません。

5-6. 治療用抗菌薬感受性

*S. agalactiae*の各種抗菌薬感受性は、表-10にβ-ラクタム系薬とVCM、図-45にはCAMとLVFXの成績を

表-10. *S. agalactiae*のβ-ラクタム系薬、vancomycin感受性

抗菌薬	MIC Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
経口薬			
penicillinG	0.016 - 0.125	0.063	0.063
ampicillin	0.031 - 0.25	0.125	0.125
amoxicillin	0.031 - 0.25	0.063	0.125
cefdinir	0.016 - 0.125	0.031	0.063
cefditoren	0.016 - 0.063	0.031	0.031
注射薬			
cefazolin	0.063 - 0.5	0.125	0.25
cefotiam	0.125 - 2	0.5	0.5
cefotaxime	0.016 - 0.125	0.031	0.063
panipenem	0.008 - 0.031	0.016	0.031
meropenem	0.031 - 0.125	0.063	0.063
vancomycin	0.25 - 0.5	0.5	0.5

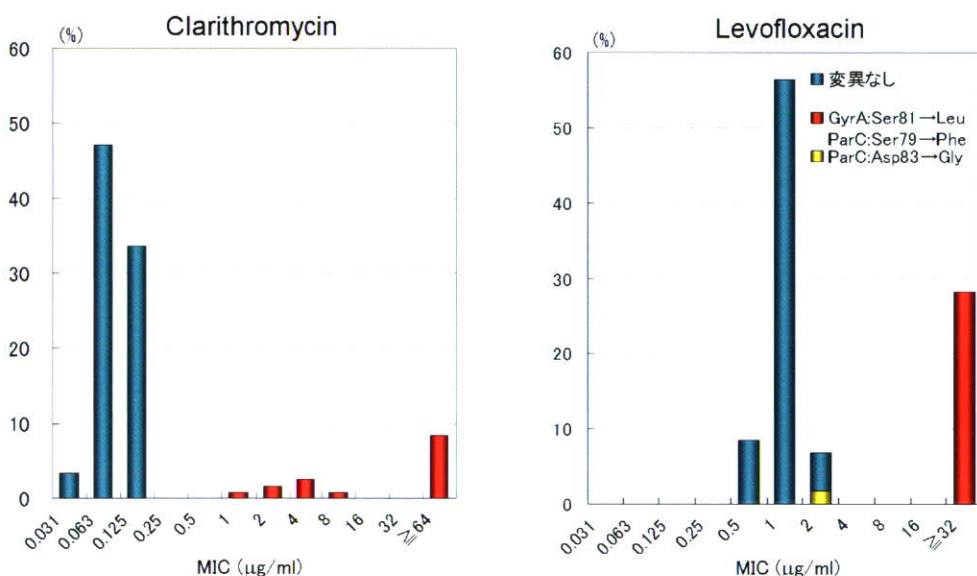


図-45. *S. agalactiae*のclarithromycin, levofloxacin感受性

示します。

S. agalactiae のβ-ラクタム系薬に対するMICは、*S. pyogenes* のそれに比してペニシリン系薬には試験管で2本劣っています。セフェム系薬では1管程度劣っていますが、薬剤によって異なり、CTMは試験管で3管劣っています。国立感染症研究所の木村らがすでに報告していますが、CTMに対しては極く少数株ではあるものの、2μg/mlのMICを示す軽度耐性株が出現してきています。それらの菌株では、肺炎球菌の*pbp 2x* 遺伝子変異と同じように、すでに*pbp 2x* 遺伝子変異していることが明らかにされています。

一方、図-45に示したCAMでは15%の耐性株が存在していましたが、その耐性遺伝子は*ermA* と*ermB* 遺伝子で、*mefA* 遺伝子保持株は認められませんでした。一方、LVFXではMICが32μg/ml以上を示す明らかな耐性株が27%(成人のみに限ると35%)も認められています。そして、それらすべての株で、図-34に示した*gyrA* 遺伝子上の81番目のセリンがロイシンへ、さらに*parC* 遺伝子上の79番目のセリンもフェニールアラニンへ置換していました。また、これらLVFX耐性株の89%が先に述べた血清型Ib型であることが注目されました。その他にはVI型、II型、III型に耐性株が少しずつ認められています。

Ib型は成人由来株の中では最も分離頻度が高く、しかもそのほとんどがLVFX耐性であったことは、今後、この耐性菌が新生児感染症へ波及することのないよう今から防止対策を講じておくことが必要です。

6. 治療抗菌薬の実態

成人の侵襲性レンサ球菌感染症に対し、初期治療薬として選択された注射用抗菌薬のまとめを図-46に示します。現実には多種類の抗菌薬が使用されており、どのようにまとめたらよいのか苦慮しましたが、基本的にはペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系薬、その他に分類しました。たとえば、セフェム系とカルバペネム系薬が併用されている場合には、菌に対する殺菌性に優れるカルバペネム系薬に集計しています。

図にみられるとおり、3菌種に対しどの系統の薬剤を使用しても「死亡+予後不良例」がみられ、有意に優れているものがあるという結果にはなりません。このような成績をみますと、劇症型に近い症例においては、宿主側の因子と受診のタイミングが最も影響しており、加えてどのような補助療法がタイムリーになされるかが、重要であるのかも知れません。

ちなみに、CLDMの併用は菌の毒素産生性を低下せるとする報告や、劇症型感染の早期であればヒト免疫グロブリン製剤の大量投与が有効であるとする報告もありますが、それらについては救命救急等の先生方の解析に委ねたいと思います。

7. β溶血性レンサ球菌の病原性

この項で述べたβ溶血性レンサ球菌の病原因子については、すでに1940年代から多くの先駆者によって膨大な研究がなされてきました。当時の研究は病原性に関わる菌の産生物の単離やその性状、あるいは抗体といったものが主なテーマとなっていました。ヒトの病態と関

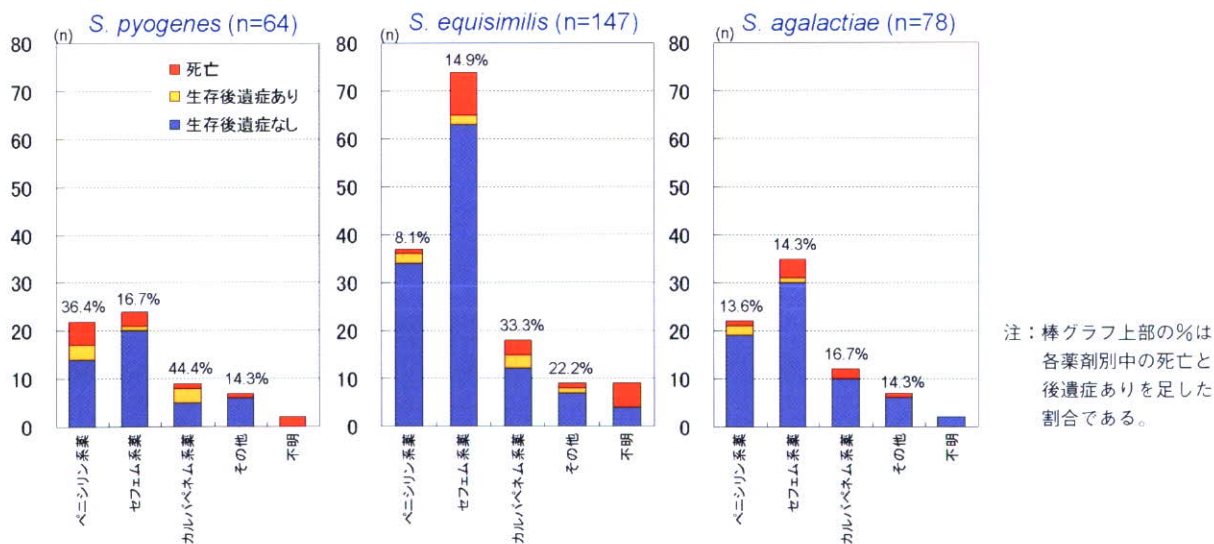


図-46. β溶血性レンサ球菌の初期治療薬と予後との関係

連づけた鋭い洞察力と膨大な研究に驚くばかりです。

今日、*S. pyogenes* と *S. agalactiae* については全ゲノム解析が終了していますが、進行中の *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* も含めて明らかにされたゲノム情報は、先駆者が現象として捉えていた研究の裏付けを行っているに過ぎないのではないかと考えてきます。ただし、ゲノム解析によって病原性に関わるさまざまな産生物をコードする遺伝子が明らかにされたことで、遺伝子座 (locus) を形成する遺伝子群は、環境変化に応じてその産生が巧妙に制御されていることが次第に明確になりつつあります。

ここでは、それらの中から検査をする上で知っておいた方がよい事柄に限定して記述します。

7-1. 病原遺伝子とその機能

表-11 には、*S. pyogenes* にみいだされる病原性に関わる主な遺伝子とコードされたタンパク (酵素)、その機能についてまとめてあります。

菌の病原性因子は、i) 宿主細胞への付着と侵入に関わるもの、ii) 宿主免疫系からの回避、iii) そして侵入後における組織への拡散や傷害作用と、大きく 3 つに分けることができます。i) に区分される M タンパクは図-31 に示しましたが、ii) の機能も有していることは前述したとおりです。その他には、IgG 結合タンパク (*mrp/fcrA*)、IgA 結合タンパク (*emm*)、フィブロネクチン結合タンパ

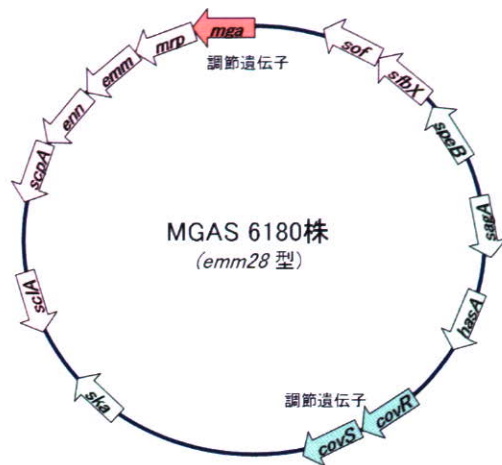
ク (*fba*)、オパシティーファクター (血清混濁物質: *sof*)、コラーゲン様タンパク (*sclA*) などがあります。ii) には、M タンパク、IgG、IgA 両結合タンパク、フィブロネクチン結合タンパクの他に、補体成分 C5a を不活化するペプチダーゼ (*scpA*)、補体の膜傷害性複合体 (MAC) 形成インヒビター (*sic*) などがあります。一方、iii) には組織壊死に関わるとされるストレプトリジン O (*slo*) やストレプトリジン S (*sag*)、組織間への菌の拡散を助長するストレプトキナーゼ (*ska*) と、ヒアルロニダーゼ (*hylP*)、システインプロテアーゼ (*speB*) などがあります。

7-2. 病原遺伝子からの産生物の制御系

これらの主要遺伝子の *S. pyogenes* の MGAS 6180 株 (*emm28* 型) のゲノム上の位置を図-47 に示します。同図に示す M タンパク、ストレプトキナーゼ、ストレプトリジン O やストレプトリジン S などをコードする遺伝子は *S. equisimilis* にもみいだされ、その産生が認められています。最も注目されるのは、多くの病原遺伝子が発現調節遺伝子である *mga* 遺伝子 (multiple gene regulator of GAS) の正の制御を受けていることです。*emm* 遺伝子、IgG、あるいは IgA 結合タンパク遺伝子、C5a ペプチダーゼや補体インヒビター、そしてストレプトキナーゼ遺伝子などです。すなわち、*mga* 遺伝子からの Mga タンパクの産生は、菌の対数増殖後期や培養時の

表-11. *S. pyogenes* にみいだされる主な病原遺伝子とコードされたタンパクの機能

病原遺伝子	タンパク	機能
<i>mrp (fcrA)</i>	IgG結合タンパク	IgGに結合し、貪食抵抗性を示す。
<i>emm</i>	Mタンパク	抗オプソニン活性、菌体の付着、侵入に関与。
<i>enn</i>	IgA結合タンパク	IgAに結合。貪食抵抗性は示されていない。
<i>fba</i>	フィブロネクチン結合タンパク	フィブロネクチンに結合すると同時に、H因子とも結合し、抗オプソニン活性を示す。
<i>sof</i>	血清混濁物質 (オパシティーファクター)	アポプロテアーゼとして働く。また、ヒトの細胞外マトリックス (ECM) と結合し相互作用する。
<i>sclA</i>	コラーゲン様タンパク	ヒト血清LDLを吸収し、宿主細胞の $\alpha 2\beta 1$ インテグリンに結合。細胞侵入を助長する。
<i>scpA</i>	C5aペプチダーゼ	補体成分C5aを分解し、好中球などの遊走を阻害する。
<i>sic</i>	補体阻害物質 (<i>emm1</i> 型のみ)	補体成分と結合し膜傷害性複合体 (MAC) 形成を阻害。また、lysozyme や difencin などの活性も阻害する。
<i>speB</i>	システインプロテアーゼ	Dick毒素の1種。抗体の排除に関与。
<i>slo</i>	ストレプトリジン O	赤血球のコレステロールに結合し、溶血活性を示す。細胞傷害作用。
<i>sagA</i>	ストレプトリジン S	リン脂質に作用し、さまざまな細胞に対し傷害作用を示す。
<i>ska</i>	ストレプトキナーゼ	プラスミノゲンアクティベーター。結果的にフィブリンを分解し、菌の拡散を助長。
<i>hylP</i>	ヒアルロニダーゼ	ヒアルロン酸を分解し、菌の組織への拡散を助長する。
<i>sda</i>	ストレプトドルナーゼ	DNA分解酵素。病原性における役割は不明な点が多い。



- 1) 制御遺伝子の *mga* から産生される Mga タンパク:
菌の宿主細胞への付着と侵入、あるいは宿主免疫系からの回避に関わる遺伝子を positive に制御。
(*mmp/fcrA*, *emm*, *enn*, *scpA*, *sclA*, *sic*, *fba*, *sof* など)
- 2) *covR* と *covS* は 2 成分系の制御遺伝子。 *covR* から産生される CovR は通常 negative に制御。しかし、菌に外的ストレスがかかると、CovS は CovR を抑制する。結果として、制御下にある遺伝子からの産生が上昇し、病原性が高まるとされる。
(*ska*, *sagA*, *hasABC*, *speB* など遺伝子の 15% が制御を受けているとされる)

Churchward, G., Mol Microbiol, 64: 34-61, 2007
Graham, M. R., et al., Proc Natl Acad Sci, 99: 13855-13860, 2002
Cunningham, M. W., Clin Microbiol Rev, 13: 470-511, 2000

図-47. *S. pyogenes* のゲノム上にみいだされる主な病原遺伝子

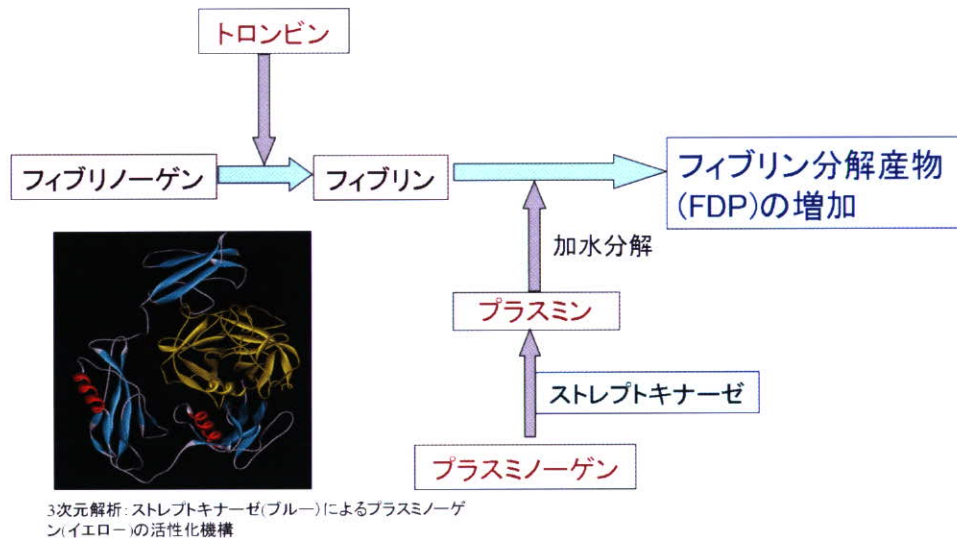


図-48. ストレプトキナーゼの線溶系の活性化 (fibrinolysis)

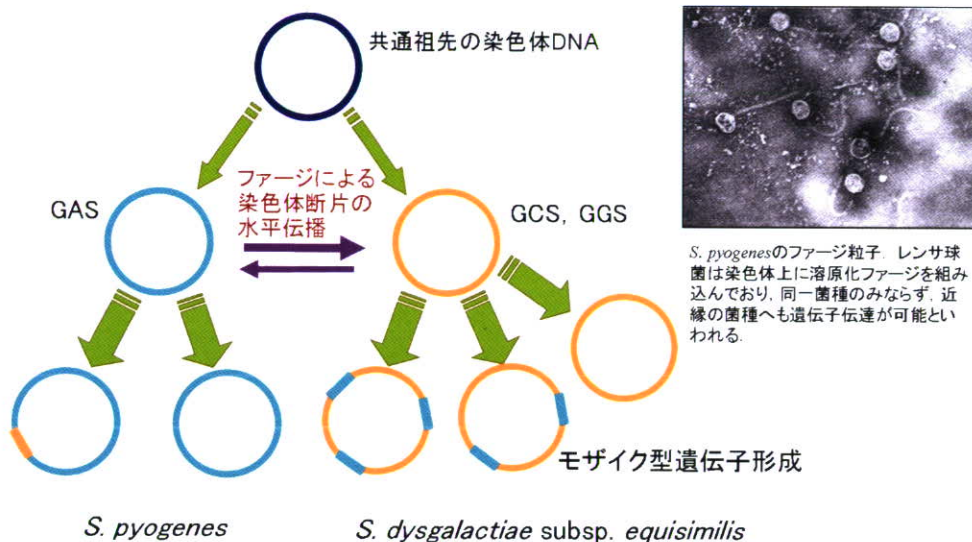
炭酸ガス濃度の上昇 (O_2 濃度の低下かも知れない) で高まりますが、その下流域に存在する遺伝子群 (*mmp/fcrA*, *emm*, *enn*, *sic*, *scpA*, *fba*) のそれぞれのプロモーター部分に結合し、一挙にそれらの転写活性が高まります。やや離れた位置にある遺伝子 (*sclA*, *sof*) でも転写活性が高まっていることが証明されています。

一方、近年明らかになってきたのは、*covS* と *covR* 遺伝子の 2 成分系制御機構です。*covR* にコードされた CovR はストレプトキナーゼ、ストレプトリジン、システインプロテアーゼ、ヒアルロン酸カプセルを制御しているとされます。これらは通常 CovR によって産生が抑制 (ネガティブ) されていますが、菌に外的ストレスがかかると CovS が CovR を抑制するため、各遺伝子に対す

る抑制が解除されてそれぞれの産生性が高まります。つまり、結果的に病原性が高まることとなります。

先に血液検査値の中でも PLT 値が低値を示す場合には、「予後不良発生率」が高いことを述べましたが、それには菌の産生するストレプトキナーゼが大きく影響していると考えられます。図-48 に示すように、ストレプトキナーゼはプラスミノゲンをプラスミンに変換しますが、産生量が著しく増加したプラスミンはフィブリンを加水分解し、フィブリン分解産物 (FDP) を増大させます。酸素濃度の低い条件下でストレプトキナーゼ産生能の高まる菌によって発症した際の一つの特徴ではないかと思われます。

今後、基礎疾患を保持するヒトがなぜ急速に重篤化し



Kalia A., et al.: Infection and Immunity, 69: 4858-4869, 2001を改変

図-49. β 溶血性レンサ球菌の進化のモデル

やすいのか、臨床と基礎の両面からの研究が必要であろうと考えています。

7-3. β 溶血性レンサ球菌の進化

病原性に乏しいとされてきた *S. equisimilis* が、なぜ *S. pyogenes* 由来の病原遺伝子を獲得し、病原性を高めてきたのか、Kalia ら (Infect. Immun., 69: 4858-4869, 2001) は両菌種の遺伝子を詳細に解析し、 β 溶血性レンサ球菌の進化を図 49 のように提示しています。はるか遠い昔、レンサ球菌は共通の祖先から枝分かれしましたが、その進化の過程において GAS の染色体 DNA が大きな

断片のまま GCS や GGS へ伝達したと推定しています。そして伝達後の菌の中で DNA の欠失や組換えが生じ、現在の *S. equisimilis* のような菌が生じてきたと思われる。

このような遺伝子伝達は菌が保持する溶原化ファージによるものですが、ファージによる遺伝子伝達は肺炎球菌、黄色ブドウ球菌など、グラム陽性球菌で古くからみられています。染色体上に溶原化しているプロファージからファージ粒子が形成される際に染色体 DNA が取り込まれ、他の菌へファージ粒子が感染すると同時に、取り込まれた DNA が水平伝播したと推定されます。

IV. インフルエンザ菌

1. 症例の年齢と疾患名

図-50には、インフルエンザ菌による侵襲性感染症例の年齢分布と疾患名を示します。1年間に収集されたインフルエンザ菌は191株、その内訳は20歳未満が160株、20歳以上が31株となっており、その大半が小児由来株でした。特に小児では図にみられるように1歳未満の発症例が1歳をはるかに上回っており、しかも6カ月以下の例が予想以上に多く認められています。1歳までの症例を集計しますと、20歳未満全体の70%を占めていました。そして、このような重症感染症は4歳を過ぎるとほとんどみられなくなります。疾患としては化膿性髄膜炎例が圧倒的に多く、101例(63.1%)ありました。次いで敗血症例(n=23)と肺炎例(n=13)でしたが、その他に蜂窩織炎、化膿性関節炎などもみられています。

これらの平素無菌的検査材料から分離されるインフルエンザ菌は、莢膜保持株であるか否かが重要ですが、160株中143株(89.4%)が莢膜b型のインフルエンザ菌(Hib)でした。特に化膿性髄膜炎由来株は3株を除く98株がHibであり、莢膜を保持しない株(NT株)は、肺炎

や敗血症例の血液培養から分離されていました。

一方、インフルエンザ菌による重症感染症である急性喉頭蓋炎由来株は、今回の収集株中には含まれていませんでした。しかし、私どものもとに今までに精査の目的で送られてきた急性喉頭蓋炎由来株は13株ありましたが、すべてHibであったことも大変重要な情報としますので、ここにそのことについて付記しておきます。

すなわち、最近の米国小児科学会の機関誌“Pediatrics 2006; 118: 1418-1421”に「生命に危険を伴う上気道感染症の疫学上の変化：細菌性気管炎の再来襲」と題する報告がでています。また、この報告以外にも同様の報告が散見されます。これらの重症例にはもちろん急性喉頭蓋炎も含まれていますが、いずれも重篤な呼吸障害を伴っているのが特徴です。そして、これらの成因には、Hibワクチンの普及と、ウイルス性クループ(偽膜性喉頭炎)に対するコルチコステロイドの広範な使用が挙げられています。すなわち、潜在的な生命に危険を及ぼす疾患としてのウイルス性クループと喉頭炎は、細菌性気管炎に隠蔽されてきているという警告とともに、細菌性気管炎

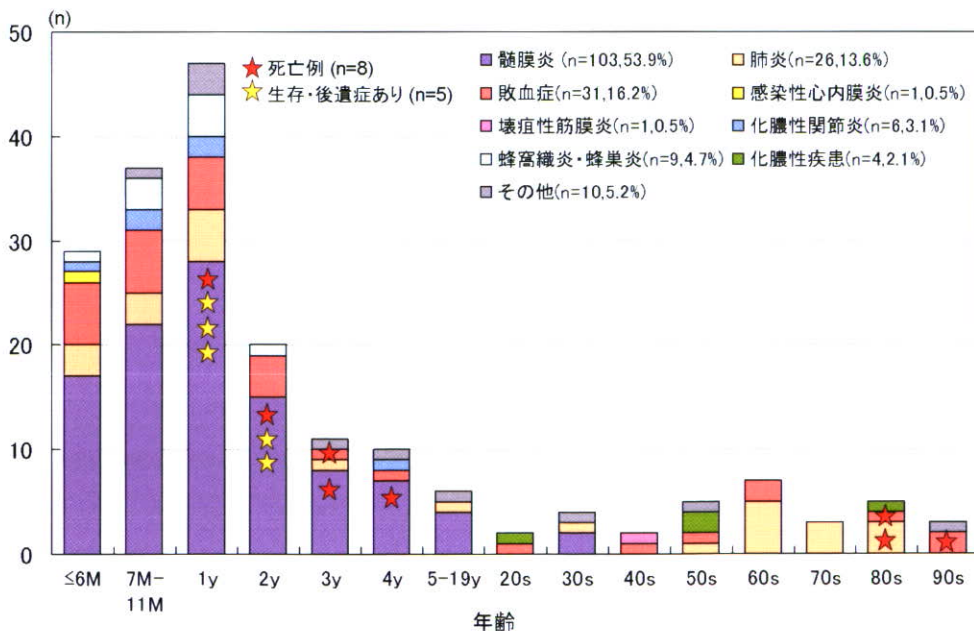


図-50. 症例の年齢分布と疾患との関係 (n=191)

はウイルス性クループや喉頭炎の合併よりも呼吸不全となる頻度が3倍も高いようで、小児では考慮されるべきであると指摘されています。そして、これらの症例からは、ウイルスとともに肺炎球菌やインフルエンザ菌のNT株、さらにはブドウ球菌が検出されていることが注目されます。本邦でも今後Hibワクチンの実施とともに留意すべきことと思います。

なお、Hibの病原性は莢膜多糖体によって説明される部分が多いのですが、莢膜を有しないNT株の病原性は何によって説明されるのかという問題がここでは残ります。Hibワクチンの問題については「附-1」に、最近のNT株の病原性についての問題は「附-2」に記載しましたので、それを参照していただきたいと思います。

話は元に戻りますが、無菌検査材料のみならず咽頭ぬぐい液などであってもHib株が分離された際には除菌が必要とされていますので、検査室ではその旨臨床サイドへ報告することが必要です。なお、小児の肺炎や急性中耳炎例から分離される株は、その90%前後はNT株で、残りの10%がHib株、時にf型株が分離されています。

一方、成人31例では肺炎が13例、敗血症が8例と多く、化膿性髄膜炎は30歳代の2例(f型菌と、NT株)のみでした。その他には壊疽性筋膜炎、化膿性疾患がみられています。分離されたインフルエンザ菌はNT株が22株と最も多く、Hib株は6株、f型株が3株でした。

小児と成人におけるこのような起炎菌の違いは、Hibに対する抗体獲得と密接に関係していますので、そのことについては最後に「附」として述べます。

2. 発症例における基礎疾患の有無、および予後との関係

図-51には、基礎疾患の有無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。転帰についての記載がなされていなかった例は計算からは除外してあります。

小児で集計対象となったのは96例ですが、そのうち死亡例が5例(5.2%)、両側性難聴、脳障害、身体機能障害等重篤な後遺症を残した例が5例(5.2%)認められています。1例を除きすべて化膿性髄膜炎例でしたが、先の図に示したように、記載されていたのはすべて1歳以上の症例でした。基礎疾患を有していてもHib感染症には罹患することが本菌による侵襲性感染症の特徴です。また、乳幼児での後遺症の有無はその時点では正確には判らず、学童期までフォローアップしないと「後遺症なし」とは断言できないといわれています。

一方、成人3例の死亡例は、肺炎例と敗血症例で、いずれも基礎疾患を有する80歳以上の高齢者でした。

3. 耐性インフルエンザ菌の割合と発症例の年齢との関係

図-52には、症例の年齢分布にインフルエンザ菌の耐性遺伝子解析結果を重ねあわせた成績を示します。また、genotypeを表すgを付して感性菌はgBLNAS、耐性菌はgBLNARのように表現し、感受性測定に基づくブレイクポイントからの成績と区別してあります。小児ではgBLNARが48.1%を占め、gBLPACR-IIも12.5

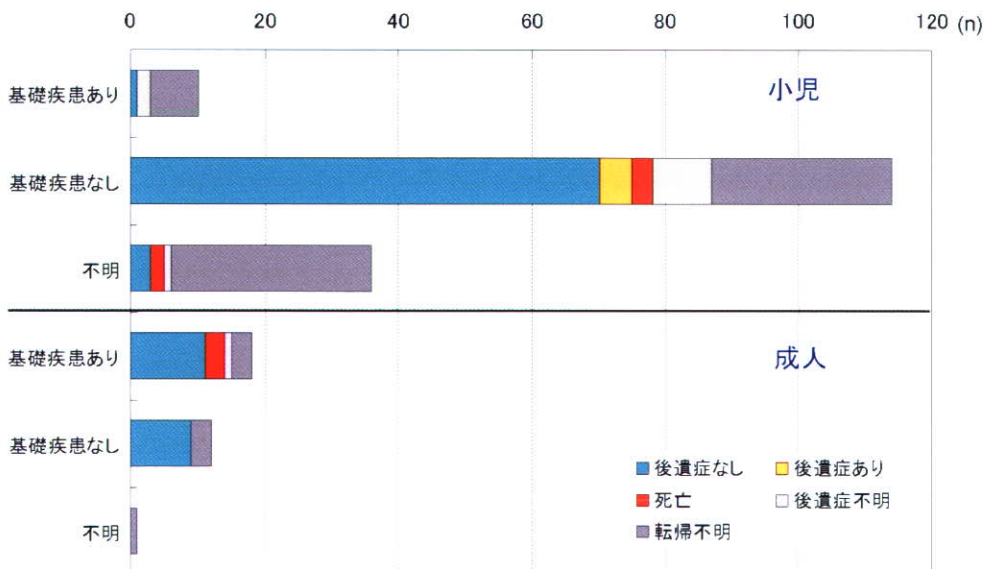


図-51. 症例の基礎疾患と予後との関係

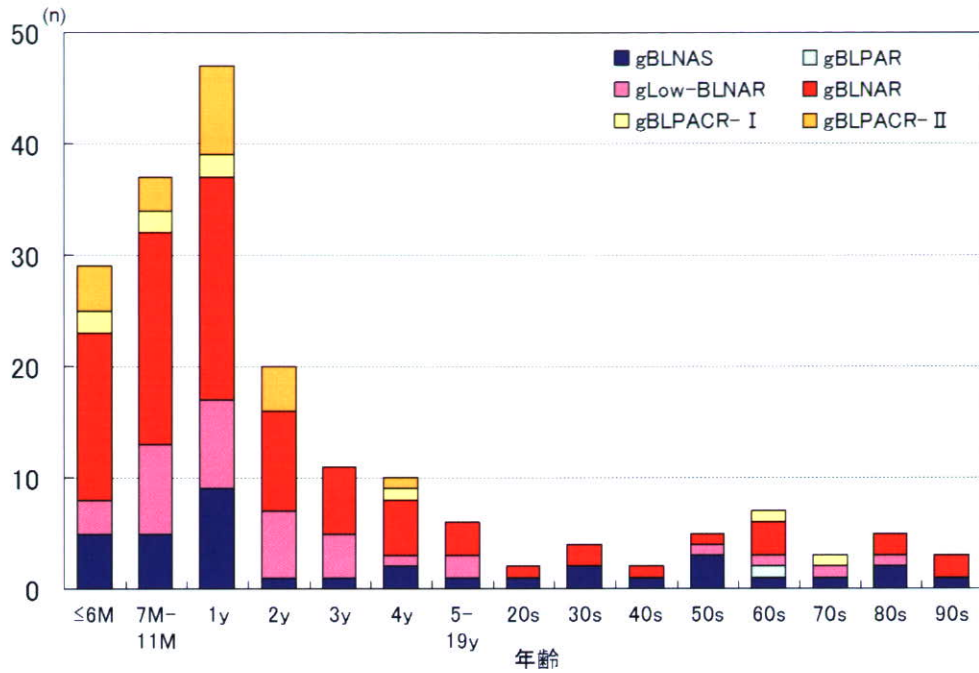


図-52. 症例の年齢分布と分離株の耐性遺伝子型

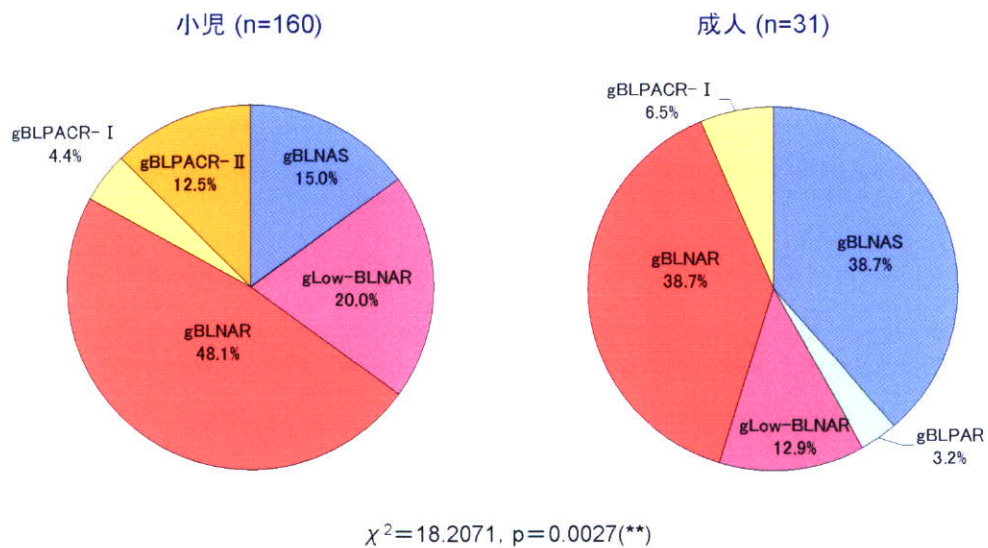


図-53. 小児と成人における分離菌株の耐性遺伝子型の違い

%と急速に増加してきています。この耐性菌の割合について小児と成人を比較しますと、図-53にみられるように両群には有意差のみられることが示されています($\chi^2=18.2071, p=0.0027(**)$)。

私どもにより遺伝子変異を有する gBLNAR が報告されたのは 2001 年のことですが、この耐性菌は短期間で市中に拡散しました。欧米に目を向けますと、軽度耐性菌は 10-20% 程度分離されるものの、むしろ β -ラクタマーゼ産生菌の分離率が 20-30% と高く、耐性菌の実態

はわが国とは明らかに異なっています。BLNAR がわが国で急速に広がった背景には、次のような根本的な医療事情の違いがあると思います。第一に、欧米では経口薬の基本はペニシリン系薬であるのに対し、日本では下痢等の副作用が嫌われセフェム系薬が圧倒的に多く処方されています。第二には、他のワクチンによるトラブルや BSE 問題の影響があって、Hib ワクチンの導入が 20 年近くも遅れたことがあげられます。第三に、わが国では 1 日あたりの薬剤投与量が相対的に少ないことなどがあ

表-12. β -ラクタム系薬耐性インフルエンザ菌に対する呼称

	β -lactamase	PBP3(<i>ftsI</i>)変異	
	(TEM-1, ROB-1)	1ヶ所	2ヶ所
gBLNAS	-	-	-
gBLPAR	+	-	-
gLow-BLNAR	-	+	-
gBLNAR	-	-	+
gBLPACR-I	+	+	-
gBLPACR-II	+	-	+

gBLNAS: β -lactamase-nonproducing ABPC-susceptible *H. influenzae*

gBLPAR: β -lactamase-producing ABPC-resistant *H. influenzae*

gBLNAR: β -lactamase-nonproducing ABPC-resistant *H. influenzae*

gBLPACR: β -lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid-resistant *H. influenzae*

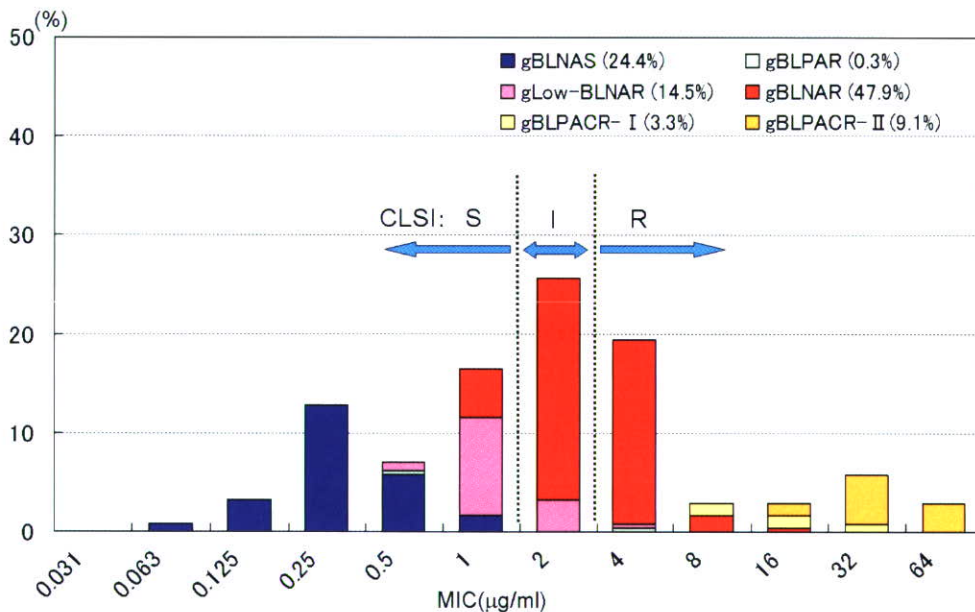


図-54. 集中解析されたインフルエンザ菌の ampicillin 感受性と PBP 3 遺伝子(*ftsI*)変異 (n = 191)

げられます。

BLNAR の特徴は、PBP 3 遺伝子(*ftsI*)が肺炎球菌の *pbp2x* に相当しているため、ペニシリン系薬よりもセフェム系薬の感受性低下が著しい点にあります。BLNAR を識別するための CLSI の判定が、ABPC でなされていることが果たして妥当なのか議論のあるところ です。

4. PBP 3 をコードする *ftsI* 遺伝子変異と ABPC 感受性との関係

インフルエンザ菌の β -ラクタム系薬耐性菌は、遺伝子学的には PBP 3 遺伝子の変異の有無と、 β -ラクタマーゼ(TEM-1, ROB-1)産生遺伝子の有無に基づいて表-

12 のように表現されます。ここではその詳細は省きますが、耐性化に関わる PBP 3 遺伝子上の変異は数カ所あり、PCR による解析ではその中の重要な 2 カ所が検索できるようになっています。

図-54 には収集株の ABPC 感受性を再度測定した成績と、遺伝子変異の結果とを重ね合わせて示してあります。CLSI のブレイクポイント基準は米国での臨床効果に基づいているため、遺伝子変異の成績と必ずしも一致するものではありません。しかし、gBLNAS の多くは 0.25 μ g/ml 前後、軽度耐性の gLow-BLNAR は 1 μ g/ml、そして gBLNAR は 2-4 μ g/ml の MIC を示し、gBLNAR の 90% は CLSI の基準でも「I」か「R」に判

定されるはずであることが示されています。

一方、 $1\mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示す株は、CLSIの基準では「S」と判定しなければなりません、この中に遺伝子変異保持株がかなり紛れ込むことが示されています。ただし、MIC分布を注意深くみますと、遺伝子変異のないgBLNASのMICは $0.25\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、 $1\mu\text{g/ml}$ 以上は本来の感性菌ではないことが示されています。

このように試験管1本の誤差で判定が異なってしまうABPCを耐性菌の識別薬として用いることは、治療薬選択の上で相当のリスクをはらんでいるといわざるを得ず、判定の補助的な薬剤として、識別しやすいセフェム系薬が必要と思われます。このことは、次の各薬剤の感受性成績と遺伝子との関係を参照していただきたいと思えます。

5. 抗菌薬感受性

図-55には注射薬としてPIPC, CTX, CTRX, MEPM, およびPAPMの5薬剤、経口セフェム系薬はCFDN, CDTR, そしてCFPNの3薬剤のインフルエンザ菌に対する感受性と耐性遺伝子変異との関係を示します。多様化している遺伝子変異の影響で、感性菌と耐性菌を明確に区別することは難しいのですが、変異の影響を受けるセフェム系薬でgBLNASとgBLNARが比較的明瞭に分けられています。すなわち、gBLNARは耐性側に1つのピークを形成しています。他方、インフルエンザ菌に対するカルバペネム系薬の抗菌力は必ずしも優れているわけではありませんが、gBLNARに対するMEPMのMICは $0.125\sim 0.5\mu\text{g/ml}$ 、PAPMのそれは $0.5\sim 1.0\mu\text{g/ml}$ で、gBLNASの分布に重さなっています。そして、それ以上感受性が低下した菌株がないのも事実です。

ここには示しませんが、インフルエンザ菌に対する治療薬としては、ニューキノロン系薬が抗菌力的にも殺菌性の面からも優れています。しかし、すでにgyrA遺伝子に変異の挿入された株が1%程度分離されており、その動向には注意が必要です。

6. 各施設の成績と収集後に再度感受性測定が行われた成績との関係

図-56には各施設で感受性が測定された結果の「S」、 「I」、 「R」の判定と、当方へ送られてきた後で改めて感受性と遺伝子解析がなされた成績との関係を示します。

「R」と判定すべき株が、各施設では斜線で示した「I」または「S」と判定されていた株が16.8%、「I」が「S」

とされていた株が10.9%認められました。逆に「S」が「R」と判定されていた株が7.3%認められています。

このように測定がかなり難しい点については、菌そのものの性質と培地の両方から考えてみる必要があります。菌の性質としては、本菌が β -ラクタム系薬作用後短時間では死滅しないということがあります。MIC前後のセフェム系薬を作用させますと、隔壁合成の阻害されたフィラメント化したインフルエンザ菌、カルバペネム系薬では球状化した菌が観察されます。このような形態変化を起こした菌は溶菌までに時間がかかり、溶菌しない状態で薬剤が消失しますと、容易に元の桿菌へと戻ります。微量液体希釈法では、このような形態変化を起こした菌がウェルの底に沈殿し、それを陽性とするか否かで判定が変わってきます。また、接種菌量が多いとこのようになりやすいものと思えます。

一方、培地については、CLSIではインフルエンザ菌の感受性測定に基礎培地としてミュラー-ヒントンプロス、それにヘミンとNAD、イーストエキスを加えるようリコメンドしています。しかし、本来はLevinthalの培地がインフルエンザ菌の感受性測定の基準培地で、馬血液の添加後に加熱し、培地中の菌の発育阻害物質を除いていました。この点、現在普及している感受性パネルでは、菌株によって発育不良の場合があるといわれ、実際のところどのような配慮がなされているのか、その実態を把握できていないところにも問題がありそうです。

7. 小児感染症例に対して用いられた初期治療薬

図-57には小児感染症例に対して初期治療薬として用いられた薬剤を示します。化膿性髄膜炎例が多かったためか、CTXあるいはCTRXとカルバペネム系薬の併用が最も多くみられ、次いでABPC+CTRXなどの併用でした。それらの単独使用は併用例の約半数でした。セフェム系薬の単独使用例がわずかにありましたが、肺炎や敗血症例でした。カルバペネム系薬単独使用例も20例ほど認められましたが、これらの使用薬と予後との間には明確な関係は認められませんでした。

成人の症例数は少なかったのでここには示しませんが、さまざまな薬剤が使用されていました。

治療薬に関連することとして、近年、急性中耳炎などで経口抗菌薬の無効例が増加しているため、診療所レベルでもCTRXのOPAT(outpatient parenteral antimicrobial therapy)が行われるようになってきました。しかし、結局は化膿性髄膜炎の発症を防止できなかつたり、あるいは遷延化して入院となる症例が散見されます。こ

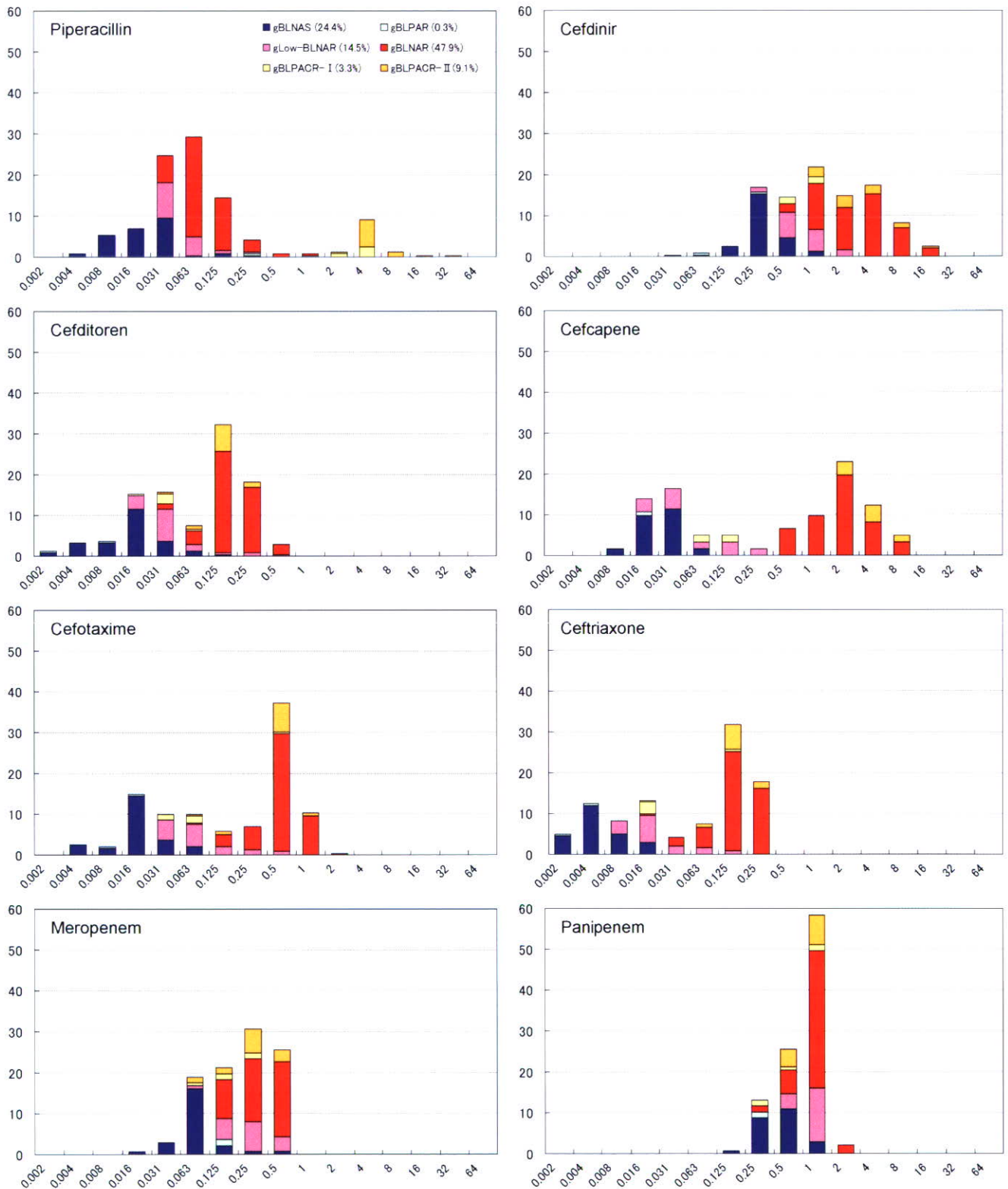


図-55. インフルエンザ菌の各種抗菌薬感受性と耐性遺伝子との関係

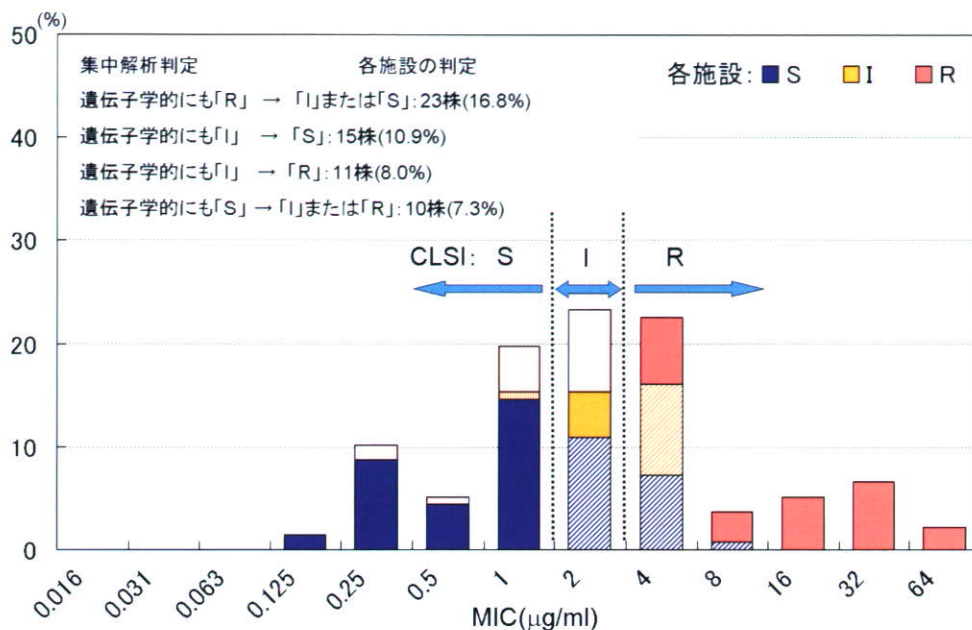


図-56. 各施設における判定と集中解析された ampicillin 感受性成績の相関 (n = 137)

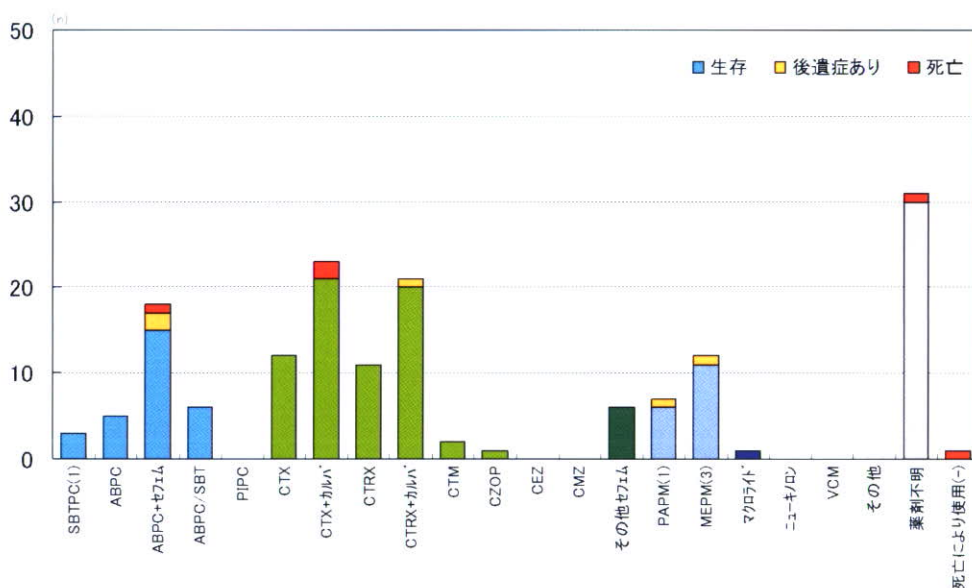


図-57. 小児のインフルエンザ菌性侵襲性感染症に対する第一選択の抗菌薬

のような症例の髄液や血液の培養検査では菌が分離されない場合がほとんどですので、侵入門戸としての上咽頭ぬぐい液(あるいは咽頭ぬぐい液)も検査に提出していただけのように、担当医へ連絡することも必要です。

【附-1】 Hib ワクチンについて

わが国においてもようやくして Hib ワクチン(アクトヒブ®)が認可されました。遑れば、私どもが Hib ワクチンの導入を期待して「化

膿性髄膜炎全国サーベイランス研究班(代表:砂川, 解析担当:生方)を2000年に発足させ、皆様方に御協力をお願いしてから8年という長い歳月が経過しました。このように持続的に実施された年次の耐性菌の推移は図-58にまとめてあります。

研究班発足の経緯は、1990年代の後半から急速に増加しつつあった BLNAR に危機感を抱き、Hib にも近い将来 BLNAR が出現するのではないかと危惧したことに始まっています。発足当初は、Hib が認可された後2

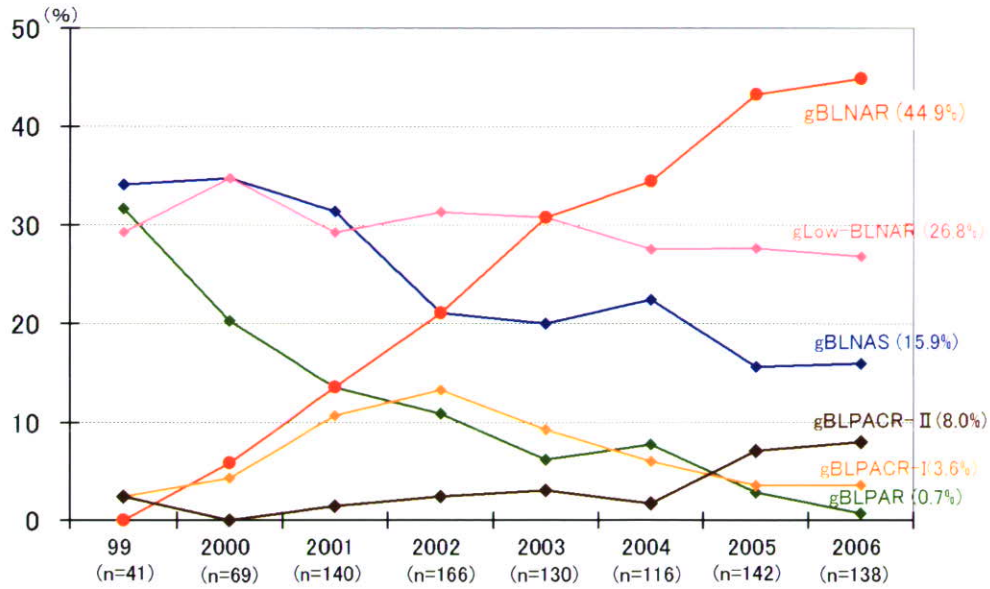


図-58. 化膿性髄膜炎由来インフルエンザ菌の年次的耐性化動向 (n=942)

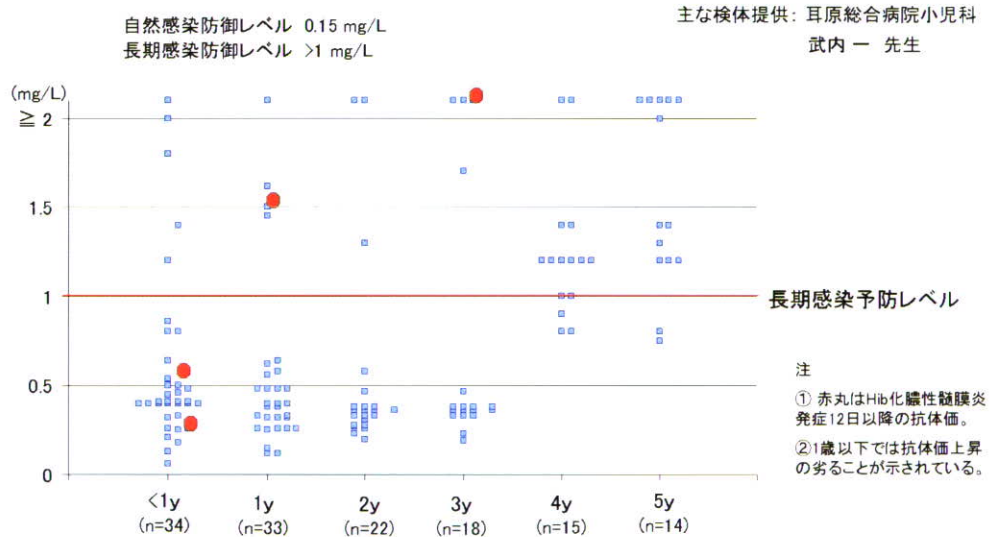


図-59. Hib に対する抗体価と年齢との関係

年間ほどのフォローアップで研究を終了できると考えていました。

しかし、研究班は現在でも継続せざるを得ない状況になっています。その理由は、最近、小児科の先生方から「ご家族の同意を得たので、早く起炎菌の情報が知りたい」と検体そのものを送ってこられることが多くなっているためです。おそらく、化膿性髄膜炎例を担当した先生方は、さまざまな情報から「耐性菌、BLNARではないか」と危惧した結果ではと想像されます。なぜなら、たとえ救命し得たととしても、後遺症を残すようなことがあったならば、患児はもとより家族を含めた周囲にそ

の後大きな代償を残すことになるからです。

Hib 感染が重視される理由は、何といたっても多糖体からなる莢膜(polyribosil ribitol phosphate: PRP)保持株であることによります。一般的に、出生直後の新生児は母体から移行した抗体を保持していますが、数カ月後にはそれらの抗体は急速に消失します。その後、児は4歳位までの間にHibに暴露されることによって自らの力でHib抗体を獲得していきます。

図-59に示すように、保育園等におけるHibに対する抗体保有状況を調べますと、4歳以上ではほぼ全員がHib抗体を獲得していることがわかります。このような

抗体獲得が4歳以上になると髄膜炎がほとんどみられなくなることに一致しています。

問題は、生後3カ月から3歳位までの免疫学的に未熟な年齢でHibに暴露されますと、時にHib重症感染症が惹起されることにあります。このような重症感染症がHibワクチン接種によって確実に予防できることは、すでに1987年に米国で開始されたHib定期予防接種の実績によって証明されています。米国においては、Hib感染症は10万人あたり50人近い罹患率であったものが今や2人以下となり、Hib感染症はもはや過去の疾患とさえいわれているほどです。わが国のHib髄膜炎罹患率は、現在10万人あたり10~12人と推定されています。しかし、米国においてはワクチンの普及とともに、1の項に記したように、思わざる重篤な呼吸器障害を伴う重症感染症が増えつつあるという問題も出現してきています。

そのような問題も含め、わが国でHibワクチンが認可されたからといって手放して喜べる状況とはなっていないように思います。それは、Hib抗体はT細胞非依存性であるため、破傷風トキソイドを結合させてT細胞依存型にしてありますが、ワクチン接種は2カ月間隔で3回、そして1歳を過ぎてから追加免疫が必要であり、計4回接種を受ける必要があるからです。1歳未満の髄膜炎例が多いことを考えますと、第1回接種は生後2-3カ月が望ましいことは明らかです。果たしてその規則どおりに接種していただけるのかも問題です。保育園児の増加など社会環境が大きく変貌したわが国においては、お互いの子供を“ワクチン接種によって感染症から守る”という啓蒙活動が必要かと思えます。それとともに、ワクチン接種によってインフルエンザ菌による新たな感染が生ずるかもしれないということに対する細心の注意も必要であることを強調しておきたいと思えます。

【附-2】 Nontypeable *Haemophilus influenzae* (NT株)の病原性について

最近、欧米ではHibにかわってNT株の病原性についての研究が多く行われています。しかし、その研究は多岐にわたり、総合して理解するにはなかなか困難なところがあります。そのために、現在までに得られている研究の要点を記しておきます。ただし、研究途中の部分も多く、ここに記していることがすべて正しいとはいえず、後に修正される箇所もあるかと思えますが、検査材料から最も多く分離されるNT株を理解する上では必要と考え、あえて記述することにしました。

NT株の病原性に対する基本的概念：Hibの主たる病

原因因子は莢膜にあることは周知のことですが、莢膜を有しないNT株の病原因子にはHibに匹敵するほどのビルレンスの強いものではなく、ヒトの気道に生息する正常な常在細菌叢のひとつといわれています。つまり、健康な成人のおよそ80%にコロナイゼーションしているが、小児では生後3~6カ月頃よりコロナイゼーションが始まるというのが、世界的な定説です。

そして、鼻咽腔内でのNT株のコロナイゼーションは新しい菌株の侵入と既存の菌株の消滅という循環を絶え間なく行っているが、ヒトの気道表面がウイルスなどの感染によりダメージを受けると、病原性を発揮してくるということもまた、世界的な定説です(例：小児中耳炎、慢性肺器質疾患に伴う細菌性気管支炎、嚢胞性肺繊維症(cystic fibrosis)の早期に見られる気管支の感染など)

ヒトの鼻咽腔における感染防御機能の基本的概念：ヒトの鼻咽腔粘膜は線毛細胞に覆われ、その間隙に散在する杯細胞より分泌される粘液が線毛細胞の表面を覆い、線毛の動きに応じて粘液に付着した細菌等は攪拌され、エスカレーター・クリアランスと表現されることもありますが、細菌の定着を防いでいます。

一方、細菌等の抗原認識の宿主側の門戸としては、気道の曲がり角である鼻咽腔に位置する咽頭扁桃、口腔の両側に位置する口蓋扁桃、舌後方に位置する舌扁桃の3つがあります。これらの扁桃の表面は非角化重層上皮に覆われ、下部に多数のリンパ小節を有しておりますが、中にB細胞の産生を示す杯中心も認められています。ただし、これら3つの扁桃のうち、一番上位にある咽頭扁桃だけは他の扁桃とは多少異なり、線毛上皮に覆われている部分が多いという特徴を有しています。

NT株が有する細胞接着因子(adhesion factor)：NT株が産生する細胞接着因子にもまた多様性があります。さまざまな因子が報告されていますが、主要な因子は外膜表面に分泌されるHMW蛋白、Hia蛋白、IgAプロテアーゼ(Hap蛋白ともいわれています)などの自己輸送蛋白(autotransporter proteins)が主なものです。しかし、この他にある種のNT株は繊毛を有しており、ムチンと結合して強力な接着因子となり得ます。また、NT株の外膜は他のグラム陰性桿菌とは異なり、O抗原を繰り返す性質を欠くリポ多糖体(Lipooligosaccharide：LOS)からなっており(一般のグラム陰性桿菌の外膜はLipopolysaccharide：LPS、動物に対する毒性が強い)、LOSも以下のようなプロセスを経て接着因子となり得ることが明らかになっています。すなわち、LOSの接着に関わる活性は、LOSに結合するphosphorylcholine(ChoP)に依存しており、ChoPは宿主同様の構造物で、

肺炎球菌とほぼ同様なメカニズムで血小板活性化因子 (PAF) や PAF receptor との相互作用を経て、細胞への接着と侵入に関与します。

NT 株のコロナイゼーション：NT 株に限りませんが、鼻咽腔内に侵入してきた細菌はエスカレーター・クリアランスによって定着を阻止され、コロナイゼーションすることは困難です。しかし、上述した扁桃の表面には線毛細胞が存在せず、その他に線毛細胞の間隙に点在する非線毛細胞もあります。このような部位には細菌の定着は可能です。ましてや、ウイルス感染等によって線毛細胞が破壊された際には、NT 株に限らず、他の細菌も定着し得る可能性が生じます。

一方、これらの細胞の下層からは、リゾチームあるいはラクトフェリン等の非特異的な菌の増殖抑制物質が分泌されることもあり、その他に分泌型 IgA に含まれる細菌特異抗体の有無がコロナイゼーションの形成には大きく関与することになります。これが成人と小児における鼻咽頭細菌叢を形成する菌種の大きな相違です。

これに対し、NT 株は上述した外膜表面蛋白や LOS 末端のエピトープ (抗原決定基) を巧みに変異させて対抗します。また、これも上述しましたが、例えば PAF との相互作用のように、ヒトの細胞膜に存在する糖タンパクや糖脂質と機能的に同様な免疫化学構造を有する多くの物質との相互作用により定着しようとし働きかけるといふこともあります。また、菌の死滅に大きく関与する宿主の補体の作用を避けるために、ヒト細胞膜中に含まれるシアル酸 (N-acetylneuramine : Neu5Ac) を取り入れることもできます。そして、組織的な炎症反応を起こさずにヒトの細胞内で生き残ることもできます。また、ヒトの気道表面にバイオフィルムを形成することもできます。

NT 株が有する主要な 3 つの働き：上述したように NT 株が鼻咽腔にコロナイゼーションするには多様性があり極めて複雑です。しかし、その特徴を最も端的に表現しようとするれば、以下の 3 つに要約されます。

- 1) NT 株の集落形成の早い時期に見られる主要な出来事は細胞表面への付着と細胞内侵入である
- 2) NT 株の集落形成の遅い時期に見られる主要な出来事は細胞表面でのバイオフィルム形成である

- 3) NT 株はヒト細胞表面の糖蛋白の最終の位置にあるシアル酸を取り込むことができ、そのことによってヒトの食細胞の作用を阻害する (このような作用は髄膜炎菌、淋菌、B 群溶連菌などの病原性細菌でも見られる)

NT 株の気道上皮細胞侵入に対する補足説明：NT 株の外膜 LOS に結合した ChoP 残基は PAF との相互作用により、ヒト細胞内へシグナルを波状的に送るようになります。これを受けて細胞内ではアクチン (細胞内に含まれる原形質流動などに関与する蛋白です) が動員され、細胞膜表面に amellapodia (細胞膜偽足) が形成され、菌を捕食して、細胞内に取り込みます (Macropinocytosis)。細胞内に取り込まれた NT 株は細胞内で生存し得る最小限の機能を持つようになります。そして、条件によっては細胞内より脱出することも可能ですし、宿主細胞の新生・脱落と共に、鼻咽腔内に掃き出されますが、新たな NT 株がまた、新生細胞内に侵入します。このような半ば永遠の繰り返しは、成人になっても NT 株が鼻咽腔に常在する理由でもあります。

NT 株が気道上皮細胞にバイオフィルムを形成することに対する補足説明：NT 株によるバイオフィルムは今や人工的に作成することが可能となりました。それらの分析によると、目下のところは、バイオフィルムを NT 株に取り込まれたシアル酸特有のレクチン (炭水化物、糖脂質あるいは糖蛋白が特有に結合する残基を有する蛋白) を、*Macchia amurensis* (MAA) や *Sambura nigra* (SNA) 等という蛍光色素で染め分けることによって、バイオフィルム内の構造を解明する研究が進められています。いずれにしても、NT 株がヒトの細胞からシアル酸を取り込むことが、ヒトに備わる貪食作用の阻害のみならず、バイオフィルム形成の上にも大きな要素となっていることが、クローズ・アップされてきています。

以上が、NT 株の病原性に関する現在の研究概要ですが、要約しますと、病原性は莢膜を有する Hib あるいは肺炎球菌に比して遥かに弱いですが、慢性の疾患、あるいは器質的な障害を有する疾患においては、重篤になることは滅多にないものの、いつまでも遷延する性質を有する菌で、消失することもないということになります。

参考文献

(ここには冊子を理解するために参考となりそうな論文のみ収載してあります)

1. *Streptococcus pneumoniae*

- 1) 紺野 昌俊編：改定ペニシリン耐性肺炎球菌。(株協和企画通信, 1999.
- 2) Chiba N., *et al.* : Antibiotic susceptibility according to genotype of penicillin-binding protein and macrolide resistance genes and serotype of *Streptococcus pneumoniae* isolates from community-acquired pneumonia in children. *J. Antimicrob. Chemother.*, **56** : 756-760, **2005**.
- 3) Nagai K., *et al.* : Evaluations of the primers for PCR to screen *Streptococcus pneumoniae* isolates, β -lactam resistance and to detect common macrolide resistance determinants. *J. Antimicrob. Chemother.*, **48** : 915-918, **2001**.
- 4) Ubukata K., *et al.* : Identification of penicillin and other β -lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae* by PCR. *J. Infect. Chemother.*, **3** : 190-197, **1997**.
- 5) Ubukata K. : Problems associated with high prevalence of multidrug-resistant bacteria in patients with community-acquired infections. *J. Infect. Chemother.*, **9** : 285-291, **2003**.

2. *Streptococcus pyogenes*

- 1) Fischetti V. A., *et al.* (ed.) : Gram-positive Pathogens (Second edition), ASM press, **2006**.
- 2) Beall B., *et al.* : Sequencing *emm*-specific PCR products for routine and accurate typing of group A streptococci. *J. Clin. Microbiol.*, **34** : 953-958, **1996**.
- 3) Fischetti V. A., *et al.* : Streptococcal M protein : molecular design and biological behavior. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2** : 285-300, **1989**.
- 4) Hooper D. C., *et al.* : Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci. *LANCET Infect. Dis.*, **2** : 530-538, **2002**.
- 5) Maihotra-Kumar S., *et al.* : Clonal spread of fluoroquinolone non-susceptible *Streptococcus pyogenes*. *J. Antimicrob. Chemother.*, **55** : 320-325, **2005**.
- 6) Rezcallah M. S., *et al.* : Engagement of CD 46 and $\alpha 5\beta 1$ integrin by group A streptococci is required for efficient invasion of epithelial cells. *Cell. Microbiol.*, **7** : 645-653, **2005**.
- 7) Robinson D. A., *et al.* : Evolution and global dissemination of macrolide-resistant group A streptococci. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **50** : 2903-2911, **2006**.
- 8) Churchward G. : The two faces of Janus : virulence gene regulation by CovR/S in group A streptococci. *Mol. Microbiol.*, **64** : 34-61, **2007**.
- 9) Graham M. R., *et al.* : Virulence control in group A *Streptococcus* by a two-component gene regulatory system : Global expression profiling and *in vivo* infection modeling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99** : 13855-13860, **2002**.
- 10) Cunningham M. W. : Pathogenesis of Group A Streptococcal Infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, **13** : 470-511, **2000**.
- 11) Hondorp E. R., *et al.* : The Mga virulence regulon : infection where the grass is greener. *Mol. Microbiol.*, **66** : 1056-1065, **2007**.
- 12) Sun H., *et al.* : Plasminogen is a critical host pathogenicity factor for group A streptococcal infection. *Science*, **305** : 1283-1286, **2004**.
- 13) Zhai P., *et al.* : Functional roles of streptokinase C-terminal flexible peptide in active site formation and substrate recognition in plasminogen activation. *Biochemistry*, **42** : 114-120, **2003**.
- 14) Boxrud P. D., *et al.* : Coupling of conformational and proteolytic activation by streptokinase. *J. Biol. Chem.*, **279** : 36642-36649, **2004**.

15) 渡邊治雄, 清水可方監修: 劇症型 A 群レンサ球菌感染症. 近代出版, **1997**.

3. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*

- 1) Vandamme P., *et al.* : Taxonomic study of Lancefield streptococcal groups C, G, and L (*Streptococcus dysgalactiae*) and proposal of *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* subsp. nov. *Int. J. Bacteriol.*, **46** : 774–781, **1996**
- 2) Brandt C. M., *et al.* : Characterization of blood culture isolates of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* possessing Lancefield's group A antigen. *J. Clin. Microbiol.*, **37** : 4194–4197, **1999**
- 3) 勝川 千尋他: Lancefield の A 群抗原を保有する *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. 感染症誌, **76** : 155–160, **2002**.
- 4) Humar D., *et al.* : Streptolysin S and necrotizing infections produced by group G streptococcus. *Lancet*, **359** : 124–129, **2002**.
- 5) Vasi J., *et al.* : M-like proteins of *Streptococcus dysgalactiae*. *Infect. Immun.*, **68** : 294–302, **2000**.
- 6) Ben Nasr, A., *et al.* : Streptokinase activities plasminogen bound to human group C and G streptococci through M-like proteins. *Eur. J. Biochem.*, **222** : 267–276, **1994**.
- 7) Cleary P. P., *et al.* : Virulent human strains of group G streptococci express a C5a peptidase enzyme similar to that produced by group A streptococci. *Infect. Immun.* **59** : 2305–2310, **1991**.
- 8) Cohen-Paradosu R., *et al.* : Group G streptococcal bacteremia in Jerusalem. *Emerg. Infect. Dis.*, **10** : 1455–1460, **2004**.
- 9) Facklam R. : What happened to the streptococci : overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin. Microbiol. Rev.*, **15** : 613–630, **2002**.
- 10) Bradley S. F., *et al.* : Group C streptococcal bacteremia : analysis of 88 cases. *Rev. Infect. Dis.*, **13** : 270–280, **1991**.
- 11) Galloway A., *et al.* : An outbreak of group C streptococcal infection in a maternity unit. *J. Hosp. infect.*, **28** : 31–37, **1994**.
- 12) Kaplan E. L., *et al.* (ed.) : Streptococcal Infections. Oxford University Press, **2000**.
- 13) Hashikawa S., *et al.* : Characterization of group C and G streptococcal strains that cause streptococcal toxic shock syndrome. *J. Clin. Microbiol.*, **42** : 186–192, **2004**.
- 14) Kalia A., *et al.* : Directional gene movement from human-pathogenic to commensal-like streptococci. *Infect. Immun.*, **69** : 4858–4869, **2001**.

4. *Streptococcus agalactiae*

- 1) Poyart C., *et al.* : Multiplex PCR assay for rapid and accurate capsular typing of group B streptococci. *J. Clin. Microbiol.*, **45** : 1985–1988, **2007**.
- 2) Kawamura Y., *et al.* : First *Streptococcus agalactiae* isolates highly resistant to quinolones, with point mutations in *gyrA* and *parC*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **47** : 3605–3609, **2003**.
- 3) Poyart C., *et al.* : Genetic basis of antibiotic resistance in *Streptococcus agalactiae* strain isolated in French hospital. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **47** : 794–797, **2003**.
- 4) Lindahl G., *et al.* : Surface proteins of *Streptococcus agalactiae* and related proteins in other bacterial pathogens. *Clin. Microbiol. Rev.*, **18** : 102–127, **2005**

5. *Haemophilus influenzae*

- 1) 砂川 慶介他: 本邦における小児化膿性髄膜炎の動向(2005–2006). 感染症誌, 印刷中, **2008**.
- 2) 石和田 稔彦他: インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況. 日本小児科学会雑誌, **111** : 1568–1572, **2007**.
- 3) 坂田 宏: 北海道における 1999 年から 2003 年までの小児細菌性髄膜炎. 感染症誌, **79** : 680–687, **2005**.
- 4) 神谷 斎他: インフルエンザ菌 b 型髄膜炎の疾病負担と Hib ワクチンの費用対効果分析. 日本小児科学会雑誌, **110** : 1214–1221, **2006**.

- 5) Hasegawa K., *et al.* : Rapidly increasing prevalence of β -lactamase-nonproducing, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b in patients with meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **48** : 1509–1514, **2004**.
- 6) Hasegawa K., *et al.* : High prevalence of type b β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in meningitis : the situation in Japan where Hib vaccine has not been introduced. *J. Antimicrob. Chemother.*, **57** : 1077–1082, **2006**.
- 7) Ubukata K., *et al.* : Association of amino acid substitutions in penicillin-binding proteins 3 with β -lactam resistance in β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45** : 1693–1699, **2001**.
- 8) Hasegawa K., *et al.* : Diversity of ampicillin-resistance genes in *Haemophilus influenzae* in Japan and the United States. *Microbial Drug Resistance*, **9** : 39–46, **2003**.
- 9) Ubukata K., *et al.* : Differentiation of β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* from other *H. influenzae* strains by a disc method. *J. Infect. Chemother.*, **8** : 50–58, **2002**.
- 10) 田中真由美他 : キノロン薬耐性. 化学療法の領域, **21** : 1283–1290, **2005**.

6. その他

- 1) Konno M., *et al.* : Study of nasopharyngeal bacterial flora. First report. Variations in upper respiratory tract bacterial flora in patients with acute upper respiratory infection and healthy subject, and variation by subject age. *J. Infect. Chemother.*, **12** : 83–96, **2006**.
- 2) Konno M., *et al.* : Study of nasopharyngeal bacterial flora. Second report. Variations in nasopharyngeal bacterial flora in children aged 6 years or younger when administered antimicrobial agents. Part 1. *J. Infect. Chemother.*, **12** : 287–304, **2006**.
- 3) Konno M., *et al.* : Study of nasopharyngeal bacterial flora. Variations in nasopharyngeal bacterial flora in school-children and adults when administered antimicrobial agents. *J. Infect. Chemother.*, **13** : 235–254, **2007**.

あとがき

冊子作成の経緯でも述べられておりますように、本冊子の内容は、厚生労働省「新興・再興感染症研究事業(H19-新興-一般-002)」の研究テーマのひとつとして平成19年度に認められた「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」の分子疫学解析データとして、啓蒙活動のためにまとめられました。

研究事業の対象となっている菌種は肺炎球菌(肺炎レンサ球菌)と β 溶血性レンサ球菌ですが、小児における侵襲性インフルエンザ菌感染症は、小児科医にとっては重要な菌種でもあり、補足として加えてあります。

冊子の内容としては、全国各地の細菌検査室を有する医療機関を受診した感染症例から採取された平素無菌の検査材料から分離された菌株を、1年間に限定して収集し、分子疫学、薬剤耐性遺伝子や薬剤感受性等を集中解析しています。恐らく、疫学データとしては精度の高いものになっていると思います。それと同時に、細菌検査室で入手できる範囲で発症例の背景因子や臨床検査データを解析している点も特徴です。

世界に類をみない「急速な成熟化社会を迎えた日本」においては、市中感染症が急速に変貌しつつあることが、膨大な症例の解析を通じて示されました。このような感染症をコントロールするためには、小児においてはHibインフルエンザ菌、あるいは肺炎球菌に対するワクチン接種、成人においては重症感染症のトリガーとなる生活習慣病を含む基礎疾患のコントロールが必要であり、そのことが医療費コストの抑制に繋がると考えます。

最後に、収集菌株の解析、ならびに統計学的解析に協力いただきました分担研究協力者の輪島文明、関千鶴子、小野暁子さんに感謝申し上げます。

平成20年2月20日

主任研究者 砂川 慶介

分担研究者 生方 公子