

表 1 高度耐性化した肺炎球菌の出現

	A病院	B病院	C病院
荚膜型/ 薬剤感受性	19F	19F	19F
Tebpenem	0.5-1	0.125	0.125
PCG	16	4	4
ABPC	16	4	8
AMPC	4	2	8
CTX	32	16	16
CFDN	≥64	64	32
CDTR	8	8	4
PAPM	0.5-1	0.125	0.125
MEPM	8	1	0.5
CAM	≥64	≥64	1
LVFX	16	1	1

- ・A病院由来株:
高齢者収容施設の成人・喀痰由来株 → 総合病院へ持ち込まれている
- ・B病院由来株:
小児のAOMから採取された鼓膜切開液から分離
- ・C病院由来株:
小児肺炎例由来株

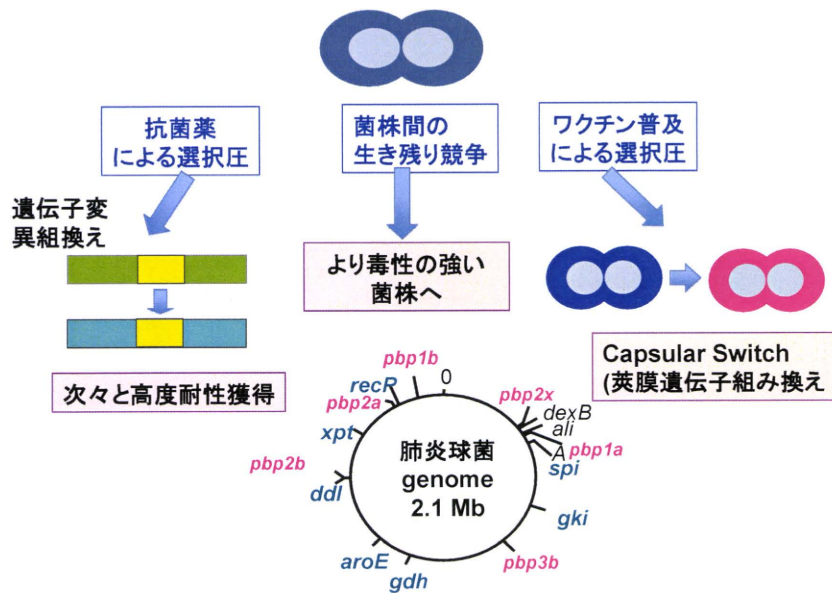


図 5 さまざまな要因により進化(変異)する肺炎球菌

分担研究報告書

全国規模で収集した溶血性レンサ球菌の分子疫学解析

代表研究者 生方 公子 北里大学大学院感染制御科学府&北里生命科学研究所 教授

分担研究者 藤島清太郎 慶應義塾大学医学部救急医学 准教授

分担研究者 高橋 孝 北里大学大学院感染制御科学府 感染症学 教授

研究要旨

1. 2010年4月から2011年1月にかけて、全国232医療機関の協力で、市中で発生した侵襲性感染症由来のβ溶血性レンサ球菌を532株収集した。
2. 分離菌株のうち、*S. pyogenes* (GAS)と*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE)については病原性に関わるMタンパクをコードする*emm*遺伝子解析、GBSについては遺伝子レベルで莢膜型を疫学解析した。
3. 発症年齢平均はGAS(n=102)が60代、SDSE(n=208)が80代、GBS(n=180)は70代と高齢であった。疫学解析ではGASは*emm1*型、SDSEでは*stG6792*型がそれぞれ優位であった。GBSでは小児由来株はIII型、成人ではIb型が多かったが、成人由来のそれらはほとんどがニューキノロン系薬耐性であり、発症例が増加していることが示唆された。その他の溶血性レンサ球菌による症例も42例認めた。
4. 悪性腫瘍の手術後、糖尿病、肝疾患や心疾患を有する成人が多く、受診のタイミングを失すると急速な臨床経過を辿り、予後不良となりやすいことが明らかにされた。
5. 以上の成績は、高齢化の進行とともに、さまざまな溶血性レンサ球菌によって侵襲性感染症が惹起されることを示すものであり、継続的な疫学研究とともに、その成績を広く公開し啓発活動する必要があると結論された。

研究協力者

莊司 路 (独)国立がん研究センター病院
中央検査部 検査技師

杉田香代子 慶應大学病院 中央検査部
検査技師

砂押 克彦 埼玉県衛生研究所 細菌部 主任

A. 目的

従来、ペニシリン系抗菌薬は、[図1](#)に示すβ溶血性レンサ球菌に優れた抗菌力を示し、タイムリーに診断されれば、適切な抗菌薬投与が可能であり、予後は比較的良好なはずであった。しかし、高齢化社会の急速な到来と共に2000年前後から、免疫能が低下してく

る後期高齢者群において侵襲性レンサ球菌感染症が増加してきている。この傾向は我が国のみならず米国等でも同様の傾向にあるとされる。

β溶血性レンサ球菌による発症例においては、「基礎疾患保持者が多く、予後不良例の多い点の特徴である」ことが、私どもによって明らかにされてきた。このような背景を踏まえ、侵襲性重症感染症由来のβ溶血性レンサ球菌を全国規模で収集し、患者背景因子の解析、原因菌の病原因子に関する分子疫学解析、薬剤感受性について解析し、先の2006年に行われた「全国規模のサーベイランス」の成績と比較し、これらの感染症がど

のように変化してきているのか比較・考察したので報告する。

B. 研究方法

1. 収集菌株：

菌株の収集期間は2010年5月から2011年1月までの9ヶ月間とした。全国の232医療機関の細菌検査室から、侵襲性感染症由来株として送付されたβ溶血性レンサ球菌は、*Streptococcus pyogenes* (GAS)が102株、*Streptococcus agalactiae*(GBS)が180株、*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*が(SDSE)が208株、その他の*Streptococcus anginosus* groupに分類されたレンサ球菌が42株、計532株であった。

それらは、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菌株である。

2. 菌株の解析項目：

- i) GASとSDSEの病原性に関わる表層Mタンパクをコードする*emm*遺伝子解析
- ii) Real-time PCRによるGBSの莢膜型解析
- iii) 各種治療用抗菌薬感受性の測定

(倫理面への配慮)

本研究においては、取り扱う情報の中に個人が特定される情報が含まれないように配慮した。また、各医療機関における長、あるいは検査部長に対して疫学調査の内容を開示し、あらかじめ書面にて研究事業への参加の許可を受けた。

従って、研究成果の公表にあたって個人情報が含まれることはない。

C. 研究成果

1. β溶血性レンサ球菌による発症年齢の特徴

図2には、GAS、GBS、およびSDSEの3菌種のいずれかによって侵襲性感染症を惹

起した症例の年齢分布を示す。

重症感染症例の多くが50代以上の壮年期から後期高齢者層で多く発症していることが示された。しかし、その年齢には微妙な違いが認められた。すなわち、GASは60代にピークを有し30～80代に発症例が集中しているものの、小児例も認められるのに対し、SDSEでは50代から急速に発症例が増加し、70～90代の症例が多数を占めていた。ここにはその成績は示さなかったが、基礎疾患の保有率と密接に関連していた。

GBSによる発症例のピークは成人では70代に認めたが、50～60代の症例も多かった。もうひとつの発症群である小児では、そのほとんどが生後3ヵ月以内の発症であった。

これらの発症年齢の特徴は、菌種によって異なることが統計学的にも有意差をもって示された($P < 0.01$)。

2. 疾患の特徴

それぞれの菌種における疾患の特徴は、図3と図4に示す。各菌種で敗血症例が多かったが、詳細に解析するとGASとSDSEではSTSS、壊死性筋膜炎、蜂窩織炎、化膿性関節炎が多く認められた。GASではそれら化膿性疾患が43.2%、SDSEでも42.7%を占めた。

それに対し、GBSでの化膿性疾患は19.4%、それ以外のレンサ球菌では5%と少なかった。GASやSDSEでは化膿性髄膜炎は極めて稀であるのに対し、GBSでは化膿性髄膜炎が8.3%、またさまざまな感染症が認められたことが特徴である。

3. A群溶血性レンサ球菌(GAS)の分子疫学

図5にはGAS株の分子疫学解析(*emm*型別)の成績を2006年の同様の成績と比較しながら示す。

*emm*遺伝子は、菌の病原性に関わるMタンパク(表層に繊維状タンパクとして存在)

をコードする遺伝子である。先端(N末端側)の“超可変領域”の塩基配列を解析し、米国のCDC リファレンスセンターへそのデータを送信して、解析データの返信を受ける。このような遺伝子の多様性は、菌がヒトの免疫機構を回避して、生体内へ侵入することに関わっている。

emm 型は現在 118 タイプと極めて多岐にわたるが、日本で多く分離されるのはその中の 20 タイプ程である。

侵襲性感染症由来株で最も多いとされるのは *emm1* 型であるが、今回の成績でも図 5 にみられるように全体の 36%を占めていた。すなわち、GAS による侵襲性感染症例の 3 人に 1 人はこの型によるものであった。咽頭・扁桃炎の原因となる *emm12* 型や *emm6* 型ではない点が特徴である。また、先のサーベイランスで多かった *emm49* 型は激減し、*emm89* 型が増加していた。

米国の同様の成績でも *emm1* 型が 25%と圧倒的優位に分離されており、その他には *emm28*, *emm12*, *emm3* 型が 7%前後分離されているが、多様な型による発症例がみられている点が日本とは異なっている。

4. G 群溶血性レンサ球菌(SDSE)の分子疫学

G 群溶血性レンサ球菌(GGS)と C 群溶血性レンサ球菌(GCS)の正式な菌種名は、現在 *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE)である。本菌による侵襲性重症感染症は先の図 2 にみられるように、現在では高齢者発症例の半数を占めるに至っている。

本菌の病原性は、GAS の M タンパクに極めて類似した M タンパクを保有し、その病原性発揮に関連している。また、GAS 同様にその遺伝子を解析して疫学解析に用いることができる。しかし、その型の標記には *stG* などの記号が付され、GAS とは区別される。

図 6 に示すように、最も多かった型は今回も *stG6792* (28.5%)型で、次いで多かったの

は、*stG245* の 11%であった。

その他には、前回認められなかった型の菌も分離されており、菌が多様化しつつあることが示唆された。

ここには示していないが、この疫学成績を米国のそれと比較すると明らかに異なっていた。米国では *stG6* や *stG2087*, *stG245* 型が多く、我が国で突出して多い *stG6792* は 2%以下と極めて少なかった。

5. B 群溶血性レンサ球菌(GBS)の莢膜型の特徴

図 7 には、GBS による 180 症例の莢膜型の成績を 2006 年のそれと比較しながら示す。本菌による感染症の罹患年齢は、生後 1-3 ヶ月までの小児重症感染症(n=36)と、成人感染症(n=144)の 2 群に分けられる。

疾患の内訳は、小児では化膿性髄膜炎と敗血症が大半であったのに対し、成人では敗血症が 50%以上と最も多く、次いで肺炎、化膿性関節炎等がみられた。その他に尿路性敗血症や感染性心内膜炎も認められたことが注目された。

GBS による成人例ではその 87.4%が 1 つ以上の基礎疾患を有しており、自家感染という意味で、GAS 等による感染症とは異なると考えられた。基礎疾患の内訳は、悪性腫瘍や糖尿病が 50%と約半数を占めていた。

一方、本菌の病原性は、細胞表層に存在する多糖体物質でできた莢膜にあることが知られている。莢膜は 9 種の型に分類される。この型特異的部分に相当する遺伝子領域を real-time PCR で検索するシステムを私どもは先の研究事業において構築した。それらの成績から明らかにされたことは、小児と成人由来株では莢膜型が著しく異なっていることである。

小児ではその大半が III 型菌であるのに対し、成人では Ib 型が最も多く、次いで III 型、V 型、Ia 型等であった。ところがこの Ib 型

において、ニューキノロン系薬耐性菌が高頻度に認められた。

D. 考察と結論

我が国においては、正確な疫学解析を目的とした「侵襲性感染症の宿主側因子と菌側の疫学解析の両方を目指したこのような大規模サーベイランス」は、恐らく本研究事業で行われたのが始めてである。

21世紀が到来し、急速な高齢化社会を迎えた先進諸国においては、感染症の危険因子としての生活習慣病や基礎疾患の保有率は急速に上昇し、それは若年層にも広がりを見せている。このような現状をみると、ひとたびここで述べたβ溶血性レンサ球菌や肺炎球菌による感染症に罹患すると、急速にその病態は進行し、致命的となり得るのである。さらに、成人の場合には、小児と異なって自己判断で受診のタイミングを失うケースが多く、そのような例で急激な転帰をとることが示唆されている。

注射用抗菌薬では、GBSを除くβ溶血性レンサ球菌に対し、ペニシリン系薬が依然として抗菌力を保持しているが、殺菌性の点ではカルバペネム系薬が優れている。

今注目されているのはGBSにおける注射用セフェム系薬ならびにペニシリン系薬に対する耐性菌であるが、侵襲性感染症由来株中には見いだされなかった。しかし、既に肺炎由来株では耐性菌が報告されていることから、今後とも精度の高いサーベイランスが必要である。

また、次年度においては、既に収集されているアンケートを基にした患者背景因子の解析がぜひとも必要である。

E. 研究発表

論文発表ならびに学会発表は肺炎球菌の研究報告書と重複するため省略した。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

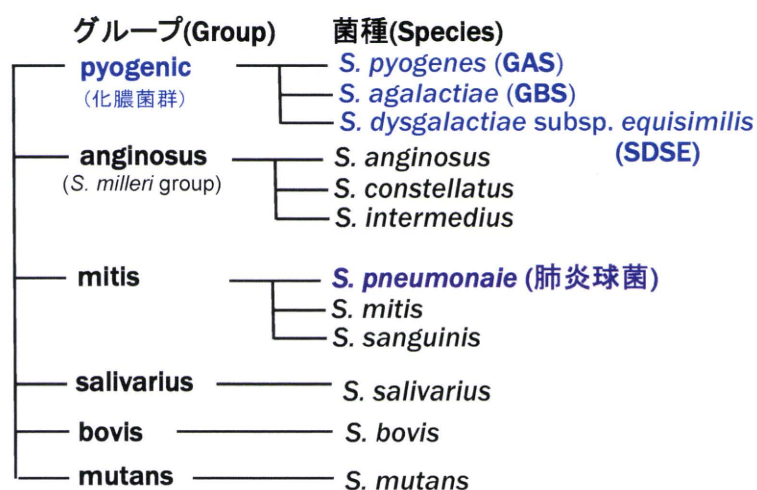


図1 ヒトの感染症と関わりのあるストレプトコッカス属

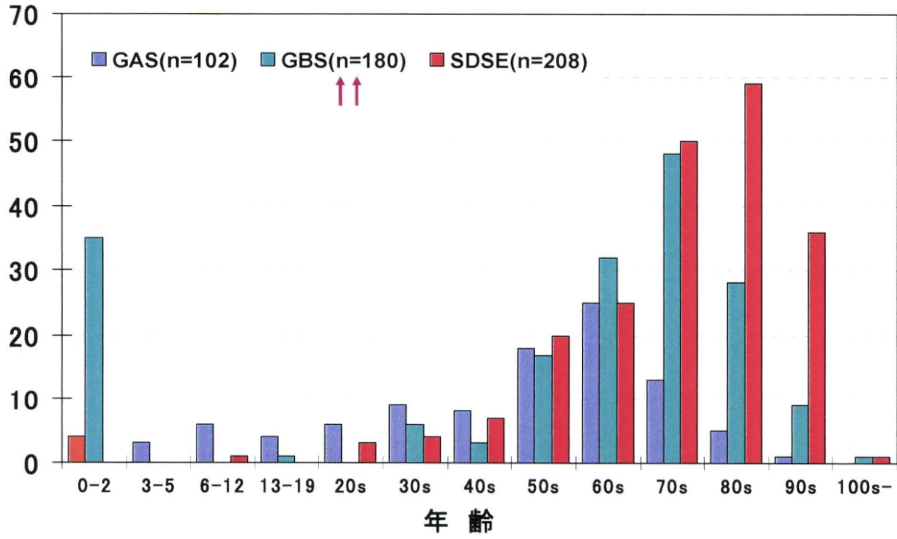


図2 GAS, GBS, およびSDSEによる発症年齢の特徴 (2010.05~2011.01)
(P = 0.01)

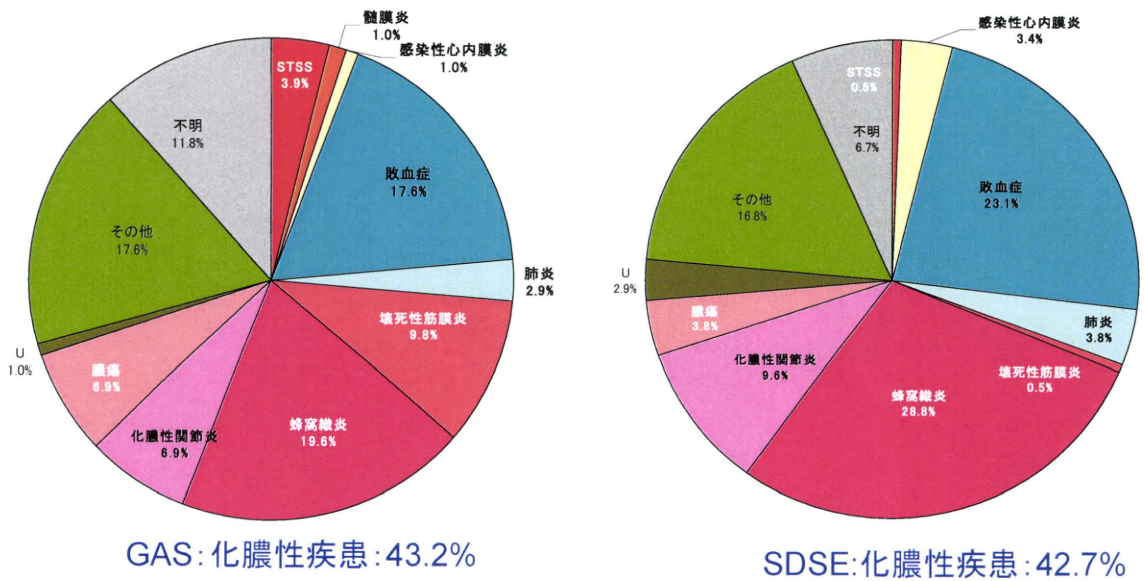
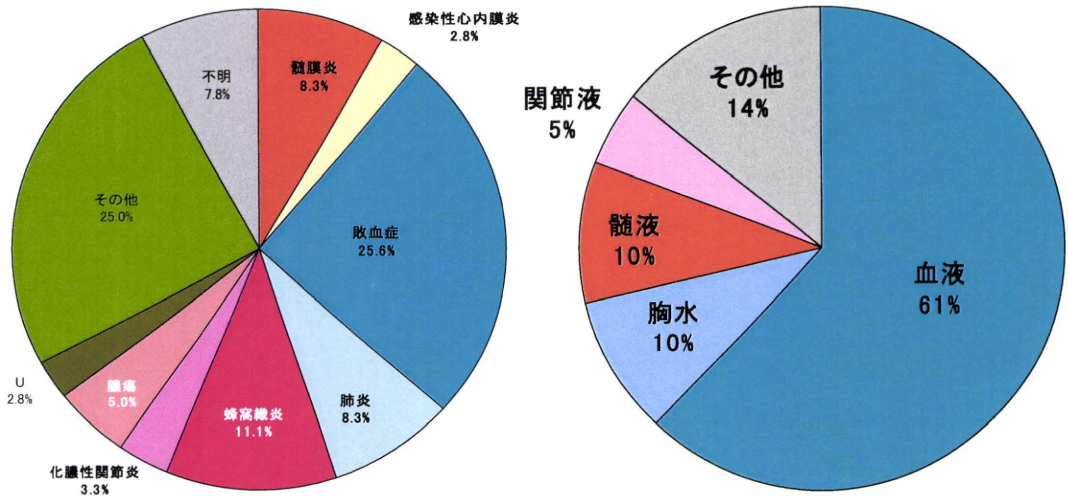


図3 菌種別にみた疾患の違い (2010.05~2011.01年)



GBS:化膿性疾患:19.4%

他のレンサ球菌:化膿性疾患:5%

図4 菌種別にみた疾患の違い (2010.05~2011.01年)

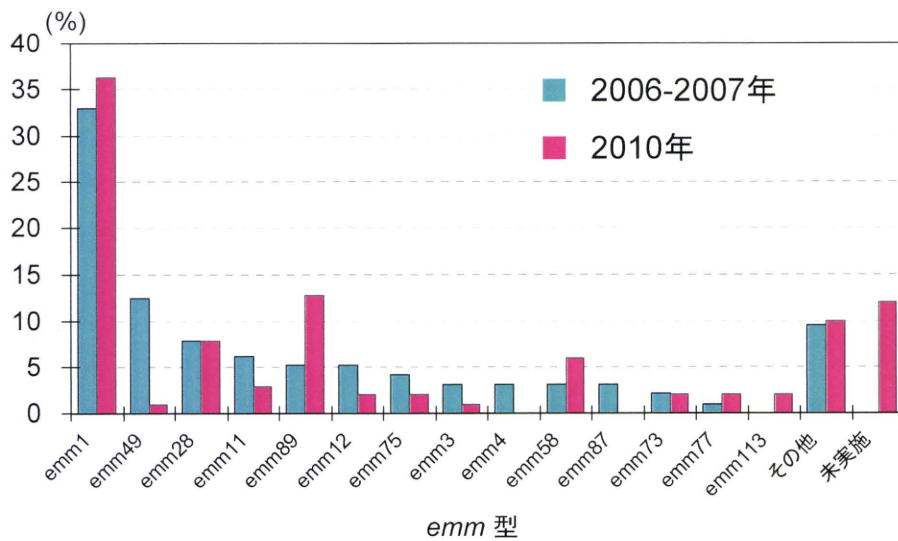


図5 侵襲性 GAS 感染症:2006年と2010年の分離菌株の分子疫学比較

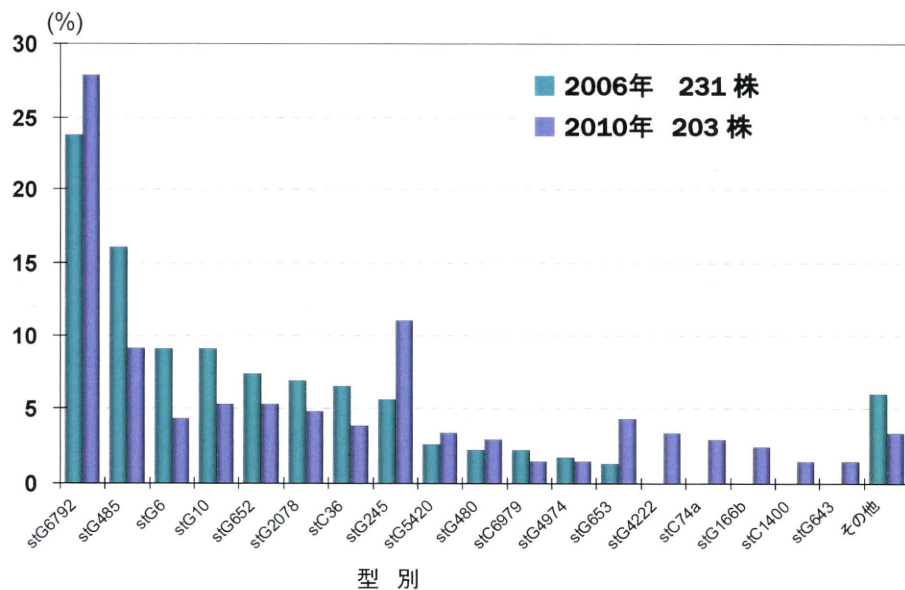


図6 侵襲性SDSE感染症：2006年と2010年の分離菌株の分子疫学比較

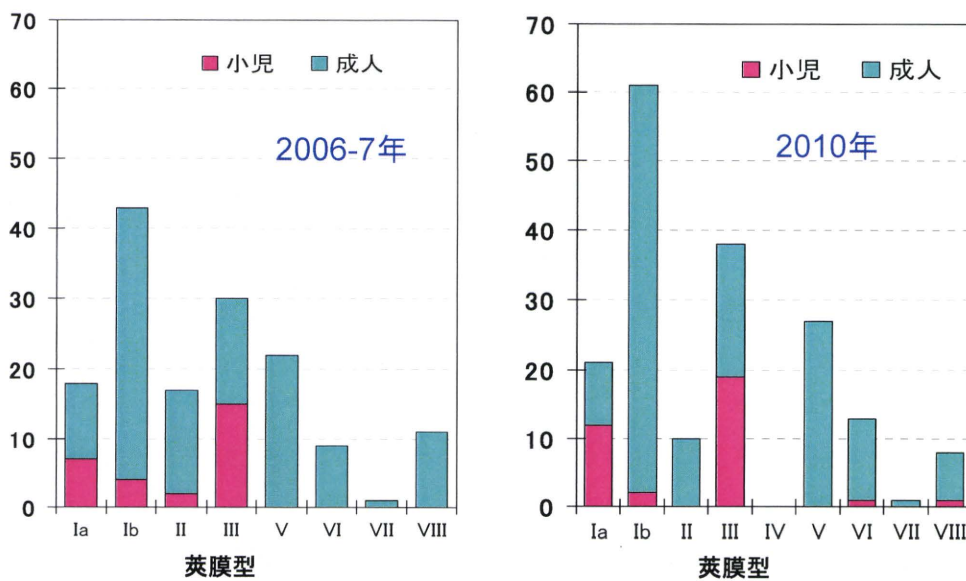


図7 GBS株の莢膜型の変化

分担研究報告書

北海道・道北地域における小児の侵襲性肺炎球菌感染症に関する研究

研究分担者 坂田 宏 旭川厚生病院小児科 医長

研究要旨 2000年4月から2010年3月までの北海道上川および宗谷支庁(面積約13902km², 人口約61万人)における小児の侵襲性肺炎球菌感染症を調査した。症例は前期5年間で42例, 後期5年間で61例であった。10年間におけるIPDの罹患率は5歳未満では人口10万人あたり41.3であり, 前期は32.0, 後期は48.8と増加傾向が得られた。患者の年齢分布は1歳が51例(49.5%)と最も多く, ついで1歳未満が23例(22.9%)であった。疾患は肺炎が54例(52.9%), occult bacteremiaが34例(33.3%), 髄膜炎が5例(4.9%)であった。血清型は77株で検討し, 6Bが最も多く24株(31.2%), ついで23Fが11株(14.3%), 19Fが10株(13.0%)であった。7価肺炎球菌ワクチンには55株(71.4%), PCV-13には64株(83.1%)が含まれていた。

A. 研究目的

侵襲性肺炎球菌性(Invasive Pneumococcal Diseases: IPD)の罹患率や疾患に関する報告は各国から多数なされているが, 本邦では極めて少ない。最近, 世界各国で7種(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)の血清型に対する7価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV-7)が導入され, IPDが減少したことが報告されている。しかし, 本邦ではPCV-7が2010年3月に任意接種として認可されたばかりで, IPDが減少するほどの接種率に達するには時間がかかると考えられている。本邦におけるPCV-7の効果を判定するためには, ワクチンが導入される前のIPDの頻度を把握しておかなければならない。そのために, 北海道道北地域における2000年4月~2010年3月までの10年間のIPDの罹患率, 診断名, 分離された株の血清型, 耐性状況をまとめた。

B. 研究方法

北海道道北地域は面積約13902km², 人口

約61万人であり, 入院が可能な小児科がある医療機関は9つ存在する。2000年4月から2010年3月までの10年間に, 各医療機関で診療したIPDの患者の年齢, 疾患をまとめた。原因菌である肺炎球菌は集積できた77株について, 血清型とPBP耐性遺伝子保有状況を検討した。2000年4月から2005年3月までを前期, 2005年4月から2010年3月までを後期として比較検討した。

なお, 調査に当たっては個人情報に配慮し, 調査成績, 菌株から患者名が推定されないようにした。

PBP遺伝子はPCRキットであるペニシリン耐性肺炎球菌遺伝子検出試薬(湧永製薬)で解析を行った。その結果に基づいてpenicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP), penicillin intermediate-resistant *S. pneumoniae* (PISP), penicillin susceptible *S. pneumoniae* (PSSP)に分類した。血清型はPneumococcal antisera (Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark)で判定した。

罹患率は1年間における人口10万人あたりの患者数で算出した。対象地域の人口は、前期が2000年の国勢調査結果(5歳未満25597人, 2歳未満10078人), 後期と全期間が2005年の国勢調査結果(5歳未満24021人, 2歳未満9341人)から算定した。有意差の検定はStatMate for Macintosh(アトムス)により, 数値はMann-Whitney検定, 比率はカイ二乗検定を行い, $p < 0.05$ を有意差ありとした。

C. 研究結果

10年間に2回発症した児が2名, 3回発症した児が1名いたため, 98名のべ102例のIPDについて解析した。症例は前期が42例, 後期が61例であった。10年間におけるIPDの罹患率は5歳未満では人口10万人あたり41.3, 2歳未満では人口10万人あたり79.2であった。5歳未満の罹患率は人口10万人あたり前期が32.0, 後期が48.8, 2歳未満では前期が61.5, 後期が89.9と, いずれも増加していた。

前期の患者の年齢分布を検討すると, 0歳が14例(33.3%), 1歳が18例(42.9%), 2歳が5例(11.9%), 3歳が1例(2.4%), 4歳が3例(7.1%), 6歳が1例(2.4%)であった。後期では, 0歳が9例(14.8%), 1歳が33例(54.1%), 2歳が7例(11.5%), 3歳が9例(14.8%), 4歳が1例(1.6%), 5歳が1例(1.6%), 6歳が1例(1.6%)であり, 前期も後期も1歳の患者が多く, 年齢が進むにつれて患者数は減少していた。前期と後期における年齢構成に有意差を認めなかった。

疾患は肺炎が54例(52.9%), occult bacteremiaが34例(33.3%), 髄膜炎が5例(4.9%), 咽頭炎が3例(2.9%), 中耳炎が3例(2.9%), 関節炎が2例(1.8%), 脳症が1例(0.9%)であり, 肺炎がほぼ半数を占めていた。疾患別の5歳未満の頻度は人口10万人あたり肺炎が43.0, occult bacteremiaが27.2, 髄膜炎が4.1であった。前期と後期の診断名を

比較すると, 肺炎は前期が15例(35.7%), 後期が37名(60.7%), occult bacteremiaは同様に15例(35.7%)と19例(31.1%), 髄膜炎は3例(7.1%)と2例(3.3%)であった。肺炎は有意に増加し, 髄膜炎は有意に減少していた。

菌株の血清型は前期30株, 後期47株を解析した。血清型で最も多かったのは, 6Bで24株(31.2%), 次いで23Fが11株(14.3%), 19Fが10株(13.0%), 9Vが6株(7.8%), 6Aが6株(5.2%), 14が3株(3.9%)であった。PCV-7に含まれる株は55株(71.4%), PCV-13には64株(83.1%)が含まれていた。(図1)。

β -ラクタム系薬の感受性に影響するPBP遺伝子変異は, 前期35株, 後期47株を検討した。gPRSPが35株(42.7%), gPISPは40株(48.8%), gPSSPは7株(8.5%)であった。gPISPの中では*pbp2x*だけの変異が25株(30.5%)で最も多かった。前期では, gPRSPは14株(40.0%), gPISPは20株(57.1%), gPSSPは1株(2.9%)であった。後期ではgPRSP21株(44.7%), gPISP20株(42.6%), gPSSP6株(12.8%)であった。前期と後期の間で有意差は認めなかった(図2)。

D. 考案と結論

米国のRobinsonらは1995年から1998年までに人口10万人あたりの2歳未満の罹患率は166.9で, 内訳はoccult bacteremiaが120.3, 髄膜炎が7.5, 肺炎が24.0であったと報告している。イギリスのIspahaniらは1980年から1999年までの小児のIPD例266名を検討し, 人口10万人あたり2歳未満では37.8, 5歳未満では20.0と報告し, 髄膜炎32%, 肺炎31%, occult bacteremia30%であったと報告している。スペインのPinedaらの報告では1990年から2000年までに112名のIPD罹患率は人口10万人あたり2歳未満では76, 4歳以下では45としている。疾患はoccult bacteremiaが66例(58.9%), 肺炎が34例(30.4%), 髄膜炎が10例(8.9%), 関節炎が2

例(1.8%)であった。他の西欧諸国における罹患率も大きな差はなく、著者の成績と同程度かそれより低い値であった。

Chibaらは、2006年～2007年までの本邦の小児のIPDから分離された191株の肺炎球菌の血清型を測定し、6Bが最も多く43株、次いで19Fが27株、14が25株、23Fが23株であり。PCV-7のカバー率は75.4%、PCV-13のカバー率は93.7%であったと報告している。これは、今回の成績のカバー率よりやや高かった。欧米ではPCV-7が普及した結果、IPDは減少したという報告が数多くなされている、しかし、PCV-7に含まれていない血清型の19A、7FなどによるIPDが増加しているといわれる。本邦でも、PCV-7の接種率の向上に伴い、血清型の変化に注意が必要と思われる。

我々の調査は、人口からみると小規模な調査ではあるが、得られた成績はPCV-7定期接種が開始された諸外国の成績と比較して、妥当な結果であると考えられた。今後、PCV-7導入後の影響を追跡する予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **坂田 宏**．小児の細菌性呼吸器感染症に対するamoxicillin, cefcapene-pivoxilおよびfaropenemの多施設共同無作為比較試験．日本化学療法学会雑誌 58:239-247, 2010.
- 2) **Sakata H, Sato Y, Nonoyama M, Haruta T, Ouchi K, Yamaguchi S, Sunakawa K.** Results of a multicenter survey of diagnosis and

treatment for bacterial meningitis in Japan. J Infect Chemother 16:396-406, 2010.

2. 学会発表

- 1) **坂田 宏**．小児の血液・髄液から分離された*Streptococcus pneumoniae*の血清型、薬剤感受性および耐性遺伝子．第58回日本化学療法学会 2010.6. 長崎
- 2) **坂田 宏**，他．細菌性髄膜炎に対する抗菌薬治療の全国多施設実態調査．第58回日本化学療法学会 2010.6. 長崎
- 3) **坂田 宏**，他．細菌性髄膜炎に対する抗菌薬治療の実態調査．第15回日本神経感染症学会．2010.10. 福島
- 4) **坂田 宏**，他．小児の細菌性髄膜炎に対する抗菌薬治療の有効性の調査．第57回日本化学療法学会東日本支部総会 2010.10 東京
- 5) **坂田 宏**，他．成人の細菌性髄膜炎に対する抗菌薬治療の有効性の調査．第57回日本化学療法学会東日本支部総会 2010.10 東京
- 6) **坂田 宏**，他．小児の細菌性髄膜炎に対する抗菌薬治療の実態調査成績．第37回日本小児臨床薬理学会．2010.11. 東京
- 7) **坂田 宏**，他．生後4か月未満の乳児における細菌性髄膜炎に対する抗菌薬治療の実態調査成績．第42回日本小児感染症学会総会・学術集会 2010.11. 仙台

F. 健康危険情報

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

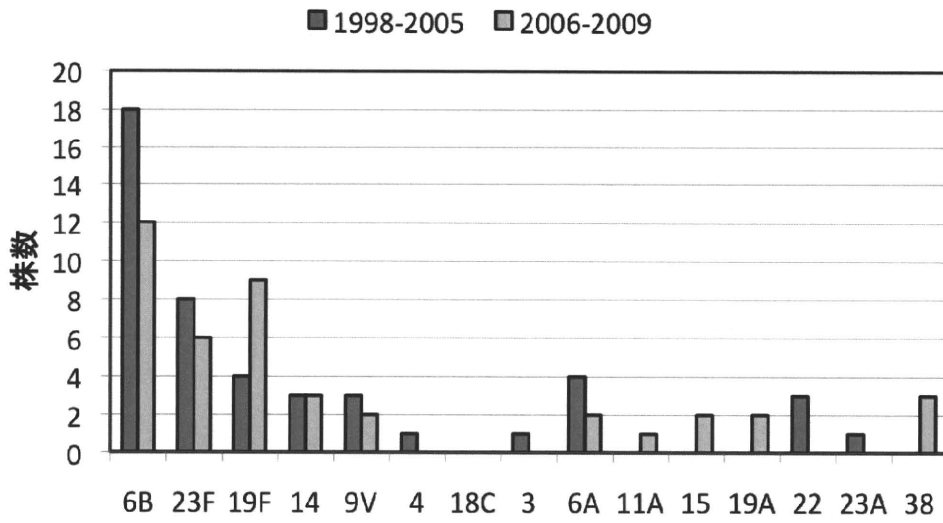


図1 検出された *Streptococcus pneumoniae* の血清型

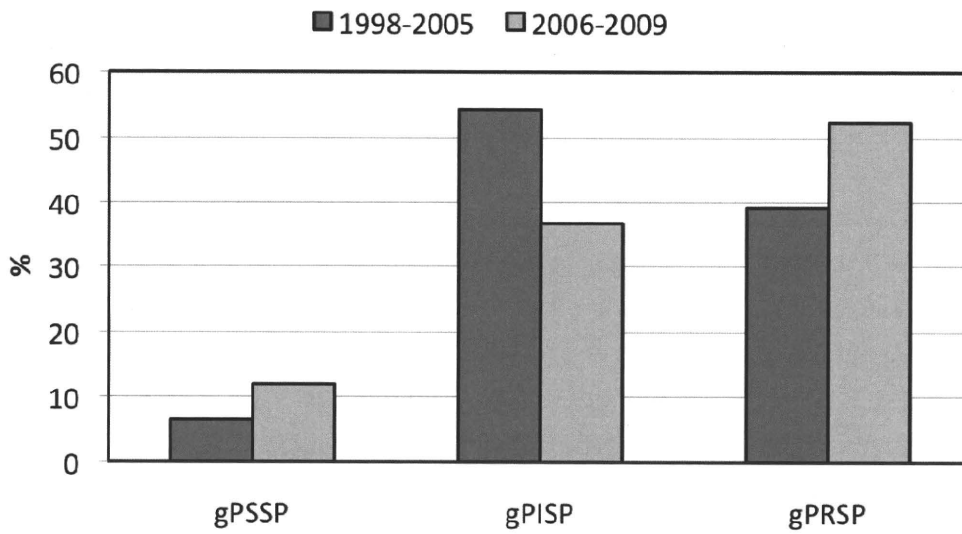


図2 検出された *Streptococcus pneumoniae* の耐性頻度

分担研究報告書

救急・総合診療分野における劇症型レンサ球菌・肺炎球菌感染症例の 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・准教授

研究要旨 重症型レンサ球菌・肺炎球菌感染症の臨床像を明らかにすることを目的に、本年度は以下の研究を実施した。①日本救急医学会による UMIN 敗血症登録システムが完成し、2011年2月25日の時点で、229例の重症敗血症症例に関する詳細な臨床情報が集積された。②レンサ球菌・肺炎球菌感染症の後ろ向きおよび前向き調査を開始した。82歳の/*Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* (SDSE)による髄膜炎の患者を経験し、本患者では procalcitonin 値が 53.7ng/ml と著明な高値を示し、適切な抗菌薬療法にもかかわらず、急速に病態が悪化した。③国立災害医療センターとの共同研究で、劇症型肺炎球菌感染症の後ろ向きおよび前向き調査を開始した。無菌的検体から肺炎球菌が分離された 39 症例に対する後ろ向き解析の結果、死亡例で凝固異常の合併が多い傾向を認めた。

A. 研究目的

厚生労働省科学研究「重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析、その診断・治療に関する研究」の一環として、重症レンサ球菌・肺炎球菌感染症の臨床像を明らかにすることを研究の目的とした。

B. 研究方法

- ① 日本救急医学会 Sepsis Registry 特別委員会で作成していた UMIN 敗血症登録システムが完成し、これを用いて本年5月よりデータ集積を開始した。本研究では、参加各施設が予め倫理委員会へ申請することを前提としている。
- ② 当大学倫理委員会の承認を得て、レンサ球菌・肺炎球菌感染症の後ろ向きおよび前向き調査を開始した。
- ③ 国立災害医療センターとの共同研究で、

劇症型肺炎球菌感染症の後ろ向きおよび前向き調査を開始した。

C. 研究結果

- ① 敗血症登録システムを用いて、2011年2月25日の時点で、229例の重症敗血症に関する詳細な臨床情報が集積された。
- ② 2010年11月に当科に入院、死亡退院した82歳の髄膜炎患者の原因菌が、*Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* (SDSE) と判明した。本患者では procalcitonin 値が 53.7ng/ml と著明高値をとり、適切な抗菌療法にもかかわらず急速に病態が悪化していた。
- ③ 国立災害医療センターとの共同研究では、無菌的検体から肺炎球菌が分離された 39 症例に対する予備解析の結果、死亡例で凝固異常の合併が多い傾向を認めた

D. 考察

SDSE は *S. pyogenes* と同様、特に高齢者において劇症型レンサ球菌感染症 (STSS) の原因菌として留意が必要と思われた。また、肺炎球菌も、脾摘などの明らかな危険因子がない患者においても、重症感染症を発症しており、特に凝固系異常を伴う場合は重症化を想定した早急な対応が必要と思われた。

E. 結論

レンサ球菌・肺炎球菌は劇症型感染症の原因菌として重視すべきであり、予防、早期診断及び治療法の早急な確立が必要と思われた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Goto T, Ishizaka A, Katayama M, Kohno M, Tasaka S, **Fujishima S**, Kobayashi K, Nomori H. Involvement of E-cadherin cleavage in reperfusion injury. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37(2):426-31
- Katayama M, Ishizaka A, Sakamoto M, **Fujishima S**, Sekiguchi K, Asano K, Betsuyaku T, Kotani T, Sato N, Ware LB, Matthay MA, and Hashimoto S. Laminin γ 2 fragments are increased in the circulation of patients with early-phase acute lung injury. *Intensive Care Med* 2010;36(3):479-86.
- Fujishima S**, Shiomi T, Yamashita S, Yogo Y, Nakano Y, Inoue T, Nakamura M, Tasaka S, Hasegawa N, Aikawa N, Ishizaka A, Okada Y. Production and activation of matrix metalloproteinase-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(8):1136-42
- 藤島清太郎**. 敗血症に対する低用量ステロイド長期投与:本メタアナリシスの意義. *MMJ* 2010;6(1):31
- 多村知剛, **藤島清太郎**. Sepsis の細菌学的診断. *救急医学* 2010;34:267-73
- 藤島清太郎**. *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* 感染症. 化学療法の領域 2010;26(8):1622-30
- 林田敬, **藤島清太郎**. 呼吸管理プラクティカルガイド III. 呼吸管理中のモニタリング 7. 細菌学的検査. *救急医学* 2010;34(10):1255-8
- 安倍晋也, 佐々木淳一, **藤島清太郎**. 高齢者における皮膚軟部組織感染症(下肢). *Geriatric Medicine* 2010;48(19):1351-55
- 中野泰, **藤島清太郎**. ALI/ARDS 68 の謎を解く 原疾患編 Q35. サイトカイン・ストームによる ALI/ARDS の特徴は? *救急・集中治療* 2010;22(9-10):1172-6
- 藤島清太郎**. 急性肺損傷(ALI), 急性呼吸促迫症候群(ARDS)の病態と診療. *日救急医学会誌* 2010;21:819-27
- 藤島清太郎**. Sepsis 診断におけるプロカルシトニンの意義. 化学療法の領域 2011;27(1):134-141
- 藤島清太郎**. IV 治療 1. 抗菌療法 B. 経験的治療(初期選択, de-escalation など). In: 志馬伸朗, editor. 人工呼吸器関連肺炎のすべて: エビデンスに基づく予防・診断・治療. 東京: 南江堂: 2010. p. 182-91.
- 中野泰, **藤島清太郎**. ALI/ARDS とサイトカイン. In: 石井芳樹, editor. 別冊・医学の歩み 最新 ARDS のすべて. 東京: 医歯薬出版: 2010. P. 32-37
- 藤島清太郎**, 関根和彦, 林田敬, 宮木大, 葉季久雄, 佐々木淳一, 相川直樹, 堀進悟. 重症患者 lipopolysaccharide (LPS) 高感受性機序の解明: IL-18 の免疫修飾作用. In: 池田寿昭, 谷徹, 嶋田紘, editor. エンドトキシン研究 13. 東京: 医学図書出版: 2010. P. 41-5
- 藤島清太郎**, 葉季久雄, 宮木大, 相川直

樹. VII. 各領域別の MRSA 保菌者対策と MRSA 感染症の診断・治療 13. ICU 領域. In: 河野茂, editor. MRSA: 基礎・臨床・対策 改訂版. 東京: 医薬ジャーナル社; 2010. p. 295-310.

2. 学会発表

1. **藤島清太郎**. ALI/ARDS に対し今後期待される薬物療法 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウム「ALI/ARDS 薬物療法の現状と将来」 2010 年 4 月 24 日 京都.
2. **Fujishima S**, Shiomi T, Yamashita S, Yogo Y, Nakano Y, Inoue T, Nakamura M, Tasaka S, Hasegawa N, Aikawa N, Ishizaka A, Okada Y. Increased expression and activation of matrix metalloproteinase-7 in idiopathic pulmonary fibrosis 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会 English Mini-Symposium 「Interstitial Lung Disease」 2010 年 4 月 25 日 京都.
3. **藤島清太郎**. 第 25 回日本 Shock 学会総会イブニングセミナー 「急性肺損傷：病態の多様性と治療のストラテジー」 2010 年 5 月 28 日 東京.
4. **藤島清太郎**. 薬物療法 up-to-date 第 25 回日本 Shock 学会総会シンポジウム 「ALI/ARDS に対する薬物療法の up-to-date」 2010 年 5 月 29 日 東京.
5. **藤島清太郎**. 総研フォーラム 第 2 回日米 VAP セミナー VAP 予防と診断・治療の最前線 「人工呼吸器関連肺炎(VAP)の疫学と診断」 2010 年 6 月 19 日 東京.
6. **藤島清太郎**. VAP の治療：耐性菌を作らないために. 第 32 回日本呼吸療法医学
7. **藤島清太郎**. 炎症性肺疾患と上皮細胞の修復, 再生 第 31 回日本炎症・再生医学会ミニシンポジウム「上皮再生と炎症性疾患」 2010 年 8 月 5 日 東京.
8. **藤島清太郎**. 急性呼吸促迫症候群：病態の多様性と治療戦略 呼吸器疾患研究会 2010 2010 年 8 月 20 日 名古屋.
9. **藤島清太郎**. Sepsis と凝固障害 第 19 回日本集中治療医学会関東甲信越地方会ランチョンセミナー 2010 年 8 月 28 日 東京.
10. **藤島清太郎**. 人工呼吸器関連肺炎 (VAP): 最近の動向と治療指針 第 38 回日本救急医学会・学術集会ランチョンセミナー 2010 年 10 月 10 日 東京.
11. **藤島清太郎**. 急性呼吸促迫症候群：病態の多様性と治療戦略 第 23 回千葉呼吸カンファレンス 2010 年 11 月 11 日 千葉
12. **藤島清太郎**. 今後期待される治療法 日本集中治療医学会関東甲信越地方会第 3 回セミナー「ALI/ARDS」 2010 年 11 月 27 日 東京
13. **藤島清太郎**, 杉田香代子, 生方公子, 堀進悟. β 溶血性レンサ球菌感染症の臨床像と原因菌の遺伝子解析 第 38 回日本救急医学会総会・学術集会 2010 年 10 月 10 日 東京

会学術集会 VAP シンポジウム「VAP の現状と予防・診断・治療・医療経済」 2010 年 7 月 24 日

H. 知的財産権の出願, 登録状況

該当なし

分担研究報告書

成人における侵襲性レンサ球菌・肺炎球菌感染症例における病態解析と 最適治療法の確立

研究分担者 高橋 孝 北里大学大学院感染制御科学府 感染症学研究室 教授

研究要旨 高齢者の診療においては、G群やB群溶血性レンサ球菌による市中発症型の侵襲性感染症が多数を占め、その好発年齢は80歳代である。疾患としては肺炎・尿路敗血症・蜂窩織炎が主である。このような侵襲性感染症を呈するB群レンサ球菌株の莢膜型はその半数がIbである。培養提出時における血小板数の低値やCRP値の高値が予後不良因子となる可能性を示唆している。一方、侵襲性肺炎球菌感染症の発症年齢としては60歳代にピークがあり、その病態は肺炎・肺炎敗血症・敗血症・髄膜炎が中心となる。後遺症残存症例に由来する菌株の莢膜型は現行のワクチンがカバーしていない23A型や15A型である。同様に、培養提出時に判明した白血球数低値やCRP値高値が予後不良因子となる可能性がある。

研究協力者氏名

稲松 孝思

(東京都健康長寿医療センター 部長)

安中めぐみ

(東京都健康長寿医療センター 技師)

安達 桂子

(東京都保健医療公社大久保病院 技師)

村井 善郎

(東京都保健医療公社多摩北部医療センター 副院長)

浅見 諒子

(東京都保健医療公社多摩北部医療センター 技師)

青木 泰子

((独)国立病院機構東京医療センター 部長)

荘司 路

((独)国立がん研究センター中央病院 技師)

感染症由来のA群(GAS)・B群(GBS)・C群とG群(*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* [SDSE])レンサ球菌である。発症例の年齢分布の特徴として、SDSE侵襲性感染症は70-80歳代に発症することが多く、GBS感染症は生後4か月以下と70歳代に発症ピークがあることが判明している。

本年度においては、高齢者急性期病院を対象施設として侵襲性レンサ球菌感染症に関する予後を含めた病態解析を明確にすることを目標とした。さらに、侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)に関しては、成人の各年齢層に縛られずに救急診療現場における重症症例の収集実現性を考慮することで研究協力の医療機関を選定し、IPDの詳細な病態を解明することを研究目的とした。

A. 研究目的

先の本研究事業の中で、全国規模の疫学研究が2006年8月～2007年7月にかけて行われた。対象とした溶血性レンサは、侵襲性感

B. 研究方法

各研究協力機関における微生物検査室レベルでのデータベースを利用して、平素無菌

的検体(主に血液)より分離されたβ溶血性レンサ球菌あるいは肺炎球菌(*S. pn*)の菌株リストを作成して、その菌株情報を収集した。さらに、菌株情報に基づいて患者情報(年齢・性別・基礎疾患・主訴・病日・現病歴・身体所見・画像所見・血液検査データ・治療歴・転帰など)に関して診療録を用いた後ろ向きの収集解析を試みた。菌株が保存してある場合には、その検体の分与を受け、分子疫学解析(莢膜型や遺伝子型)に供することとした。

今年度、侵襲性レンサ球菌感染症を収集するための高齢者急性期病院として、東京都健康長寿医療センターおよび東京都保健医療公社多摩北部医療センターに協力を頂き、IPD収集のための研究協力医療機関として(独)国立病院機構東京医療センターに参画いただいた。

今回の研究において提供を受けた菌株情報および患者情報に関しては、連結不可能匿名化を実施することによって個人情報の漏えいがないように倫理面への配慮を行った。

C. 研究結果

東京都健康長寿医療センターにおける微生物検査室のデータベースを用いて、2005年4月～2009年12月までに血液培養により分離同定された全てのレンサ球菌に関する菌株情報を抽出し、患者情報を診療録より収集した。その結果、レンサ球菌は計119株が分離され、SDSEが31株・GBSが27株と多く、GASは5株と少数であった(図1)。

SDSEおよびGBSの年間分離株数についての経年的推移は2005年13株(SDSE10株)⇒2006年9株(GBS7株)⇒2007年14株(GBS10株)⇒2008年11株(SDSE6株)⇒2009年11株(SDSE9株)であり(図1)、著明な変動は認められなかった。SDSEの*emm*型に関しては*stG485.0*・*stG10.0*が各々6株(19.4%)と多く、GBSの莢膜型についてはIbが15株(55.6%)と顕著(図2)である点が興味深い。侵襲性SDSE

感染症の患者平均年齢は84.5歳(70～98歳)で、女性は19例(61.3%)、市中発症は28例(90.3%)であった。抗菌薬前投与(CTM)例が2例見られた。また、侵襲性GBS感染症の発症平均年齢は83.4歳(60～94歳)で、女性は17例(65.4%)、市中発症は22例(84.6%)である事が判明した。抗菌薬前投与(MINO, LVFX)例が2例認められた。このように、侵襲性SDSE・GBS感染症に関しては患者平均年齢・性別・市中発症の点で類似性が見られた。

同様に、2001年1月～2009年8月の間に東京都保健医療公社多摩北部医療センターにおいて血液培養より分離されたβ溶血性レンサ球菌株の特徴と患者背景因子に関して検討した。菌株は、GAS2株・GBS21株・SDSE22株であった。症例の平均年齢は80歳、基礎疾患保有率は85%以上であった。GBS感染症の場合は入院例の男性に多く、SDSE感染症では救急外来受診例の女性に多く、肺炎・尿路敗血症・蜂窩織炎といった感染症が目立った。GBS感染症の死亡率は14.3%・SDSE感染症の場合は27.3%と高く、死亡例における血小板数は救命例に比して低値を示し、CRP値は逆の傾向を示す所見(図3)が得られた点は興味深い。

一方、(独)国立病院機構・東京医療センターにおいて2001年～2009年の間に無菌的検体より分離された*S. pn*株の情報を収集し、入院患者情報も解析した。その結果、IPD82例が集積され、疾患内訳は肺炎(29例)・肺炎敗血症(23例)・敗血症(11例)・髄膜炎(10例)・関節炎(3例)・その他6例で構成されていた。好発年齢として60-80歳代に発症のピークが見られ(図4)、症例の76.8%がその年齢層に集中していた。症例転帰として死亡は9例(11.1%)・後遺症残存は3例(3.7%)と少なく(図4)、その要因の一つとして初期治療薬に殺菌性に優れたカルバペネム系薬が半数の症例に投与されていたことが挙げられる。注目すべき点として、後遺症残存患者はいずれも脾

臓摘出術の既往とその他の基礎疾患を合併した症例(図4)であり、*S. pn*の莢膜型が23A型あるいは15A型(図4)であった点である。*S. pn*検出時の血液検査データを解析した結果、死亡例ではCRP値が高値を示しているものの、白血球数が13000以下を示すという所見が明らかとなった。

D. 考察

前述の所見を踏まえて、侵襲性レンサ球菌感染症に関しては、GASによるもののみならずSDSEやGBSによる疾患の認識も救急科および老年科や新生児科・小児科の医療従事者を対象として啓発する必要がある。中でも、近年注目されて間もないSDSE侵襲性感染症に関しては未だ診療現場において周知されておらず、レンサ球菌性毒素性ショック症候群を呈したSDSEによる母⇒児へ感染の事例にも遭遇している。従って、本邦における感染症・微生物関連の学会総会でのシンポジウム・セミナーの場を通じて侵襲性レンサ球菌感染症の認知を医療従事者の間で広めて行くことを次年度に予定している。

今回、IPDに由来する*S. pn*株の莢膜型を解析した結果、成人に対する現行の23価多糖体ワクチン(PPV23)に関する莢膜のカバー率は89.0%であることが判明した。ただし、後遺症残存例における分離株の莢膜型が23A型あるいは15A型というPPV23がカバーしていない型である点を注意すべきであり、今後の疫学サーベイランスにおいてこのような非ワクチンタイプの菌株がIPDにおいて主流を占めていくかどうかを見極める必要がある。

次年度以降の侵襲性レンサ球菌・肺炎球菌感染症に関する研究の展望として、前述の解析結果を踏まえて協力医療施設をさらに拡大して、収集菌株数の増加や対象症例に関する更なる情報(特に、死亡例・後遺症残存例の臨床データ)の収集を重ねていく必要がある。すなわち、予後不良症例が提示した臨床情報

や臨床分離株の特徴を詳細に解析することを通じ、予後不良に繋がる宿主および菌側の危険因子を絞り込んで行くことを目標として設定している。

E. 結論

高齢者の診療現場では、SDSEやGBSによる市中発症型の侵襲性レンサ球菌感染症が多数を占めており、その好発年齢は80歳代である。疾患の内訳として肺炎・尿路敗血症・蜂窩織炎が主である。このような侵襲性感染症に由来するGBS株の莢膜型はその半数がIbである。培養提出時における血小板数低値やCRP値高値が予後不良因子となる可能性を示唆している。

一方、IPDの発症年齢としては60歳代にピークがあり、その病態は肺炎・肺炎敗血症・敗血症・髄膜炎が中心となって構成される。後遺症残存例における分離株の莢膜型は非ワクチンタイプ(23A型・15A型)である。同様に、培養提出時に判明した白血球数低値やCRP値高値が予後不良因子となる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **Takashi Takahashi**, Katsuhiko Sunaoshi, Keisuke Sunakawa, Seitaro Fujishima, Haruo Watanabe, and Kimiko Ubukata: Clinical aspects of invasive infections with *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* in Japan: differences with respect to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae*. *Clin Microbiol Infect* 16 (8): 1097-1103, 2010.
- 2) **Takashi Takahashi**, Ryoko Asami, Kanako Tanabe, Yasuo Hirono, Yukiko Nozawa, Naoko Chiba, and Kimiko Ubukata: Clinical aspects of invasive infection in elderly patients with *Streptococcus dysgalactiae*

- subsp. *equisimilis*. *J Infect Chemother* 16 (1): 68-71, 2010.
- 3) Shigeo Yamaoka, Tohru Ogihara, Masako Yasui, Masashi Hasegawa, Seigo Hira, Shinya Oue, Kimiko Ubukata, Haruo Watanabe, and **Takashi Takahashi**: Neonatal streptococcal toxic shock syndrome caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *Pediatr Infect Dis J* 29 (10): 979-981, 2010.
 - 4) **Takashi Takahashi**, Kimiko Ubukata, and Haruo Watanabe: Invasive infection caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: characteristics of strains and clinical features. *J Infect Chemother* 17 (1): 1-10, 2011.
 - 5) Hidenori Matsui, Yukie Sekiya, Tetsufumi Takahashi, Masahiko Nakamura, Ken'ichi Imanishi, Haruno Yoshida, Somay Yamagata Murayama, **Takashi Takahashi**, Kanji Tsuchimoto, Takehiko Uchiyama, and Kimiko Ubukata: Dermal mast cells reduce progressive tissue necrosis caused by subcutaneous infection with *Streptococcus pyogenes* in mice. *J Med Microbiol* 60 (Pt 1): 128-134, 2011.
 - 6) Fuminori Sakai, Naoko Chiba, Akiko Ono, Somay Yamagata Murayama, Kimiko Ubukata, Keisuke Sunakawa, and **Takashi Takahashi**: Molecular epidemiologic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with meningitis in Japan from 2007 through 2009. *J Infect Chemother* DOI: 10.1007/s10156-010-0180-3
 - 7) 浅見 諒子, 岡田 圭祐, 千葉 菜穂子, 生方 公子, **高橋 孝**: 成人の血液培養由来β溶血性レンサ球菌の疫学的性状と発症例における背景因子の特徴. *日感染学誌* 84 (3): 285-291, 2010.
 - 8) **高橋 孝**, 生方公子: レンサ球菌の分子疫学. *化学療法の領域* 26 (8): 1578-1587, 2010.
 - 9) **高橋 孝**, 村山琮明, 生方公子: 高齢者市中肺炎におけるRSウイルスと肺炎球菌の混合感染. *Medical Practice* 27 (8): 1409, 2010.
 - 10) 浅見諒子, **高橋 孝**, 生方公子: 高齢者におけるG群レンサ球菌感染症. *Medical Practice* 27 (12): 2140, 2010.
- ## 2. 学会発表
- 1) **Takashi Takahashi**: Infection with *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: children- and Asia- relevant issues. 5th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, Taiwan, 2010.
 - 2) 山岡繁夫, 安井昌子, 長谷川昌史, 平 清吾, 大植慎也, 萩原享, 新田雅彦, 玉井浩, 生方公子, **高橋 孝**: *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) による母子感染の1 例. 第84回日本感染症学会総会. 京都, 2010.
 - 3) 荘司 路, 青木泰子, 保阪由美子, 千葉菜穂子, 生方公子, **高橋 孝**: 成人の侵襲性感染症由来・肺炎球菌の分子疫学的解析 (2001~2009年). 第59回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 東京, 2010.
 - 4) 安中めぐみ, 安達桂子, 桑田祐輔, 水野裕之, 柴崎澄枝, 砂押克彦, 奥住捷子, 生方公子, **高橋 孝**, 稲松孝思: 高齢者専門医療機関 (2005年-2009年) における血液培養由来β溶血性レンサ球菌の疫学的性状と患者背景因子の特徴. 第59回日本感染症学会東日本地方会学術集会. 東京, 2010.
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況
- なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

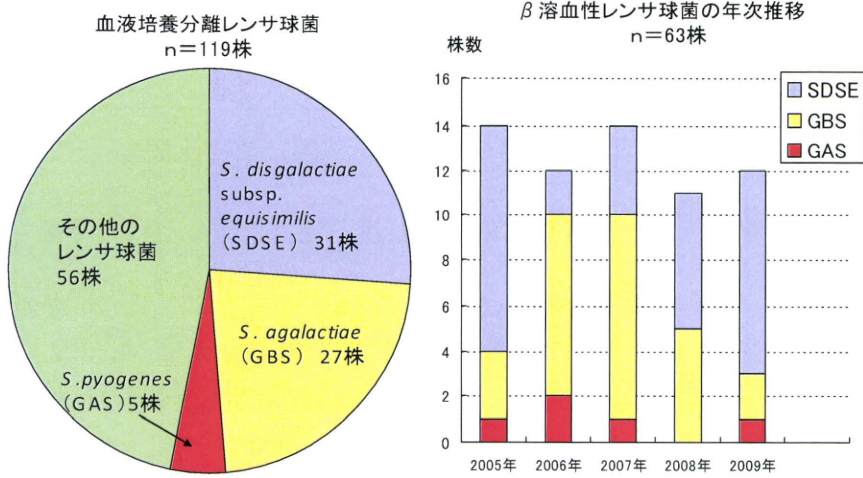


図1 血液培養分離レンサ球菌における同定菌種と菌株数の年次推移

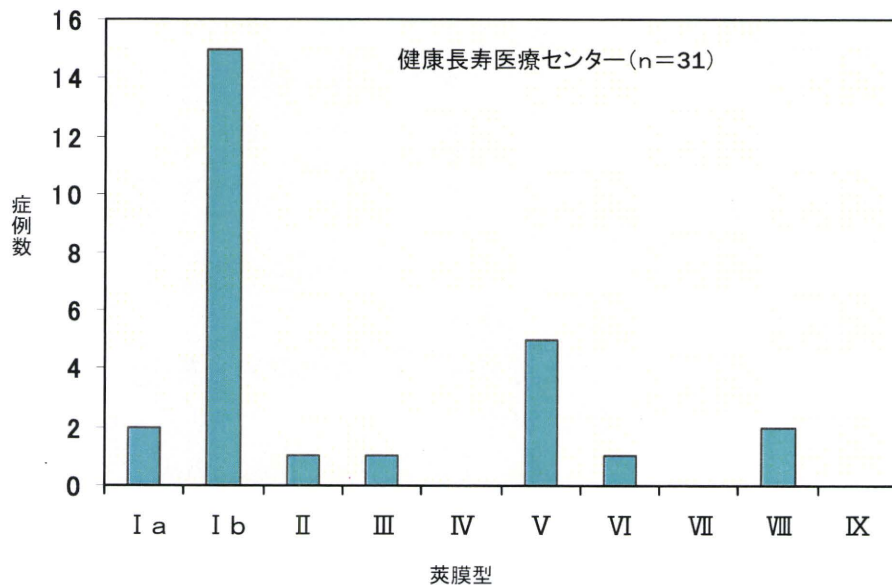


図2 侵襲性GBS感染症における荚膜型