

等による感染症とは異なると考えられます。

これらの成績にみられるように、小児と成人由来株では莢膜型が明らかに異なっていることです。すなわち、小児ではその大半が III 型、次いで Ia, Ib 型であるのに対し、成人では常に Ib 型が優位で、次いで V 型, III 型です。成人の Ib 型にはニューキノロン系薬耐性菌が高頻度に認められています。また、マクロライド系薬耐性菌も全体の 20% に認められています。

なお、喀痰から分離された GBS 中に、ペニシリン軽度耐性株が見いだされたとの報告がありますが、この研究班で収集された菌株中には認められておりません。

ペニシリン軽度耐性の GBS が分離される症例においては、抗菌薬の前投与歴を精査する必要があります。

図-26 には 2006 年分離の GBS 株の莢膜型と MLST 解析による ST 型の関係を成人と小児由来株に分けて示します。

最も重要な III 型には病原性が高いとされる ST17 と、ST19 が多く、その他に 5 つの型が見られます。次いで病原性の高い Ia 型では ST23 の他にやはり 5 つの型が認められます。つまり、病原性の高い III や Ia などの莢膜型の菌株ほど、housekeeping 遺伝子

の変異株が多いということになります。

それに比較し Ib 型は ST10 のみです。既に報告しているように、Ib 型は PFGE 解析でも極めて相溶性が高かったのですが、ST も単一であったことは、一つのクローンが全国へと拡散したことを裏付けています。

7. ゲノム解析からみた進化するレンサ球菌

世界的にみますと、GAS, GBS, そして肺炎球菌についてはいくつかの菌株についてゲノム解析が行われ、遺伝子解析の基礎データとして応用されています。

しかし、SDSE についてはゲノム解析がなされていませんでした。国立国際医療研究センター・感染症制御研究部・感染症免疫遺伝研究室の秋山らはこの点に着目し、2006 年に私どもが収集した菌株の中から、STSS 由来の SDSE 株の全ゲノム解析を行いました (BMC Genomics, 11; 12:17, 2011)。その後、私どもはさらにヒト由来とブタ由来の SDSE を、各 1 株ずつゲノム解析を行って完了し、公開しています。

結果を簡単に記しますと図-27 のようになります。ヒトとブタ由来の SDSE の遺伝子は 80% 以上の高い相溶性がみられ、ヒトの GAS とヒトの SDSE 間にも 60% の相溶性がみられますが、GBS との間

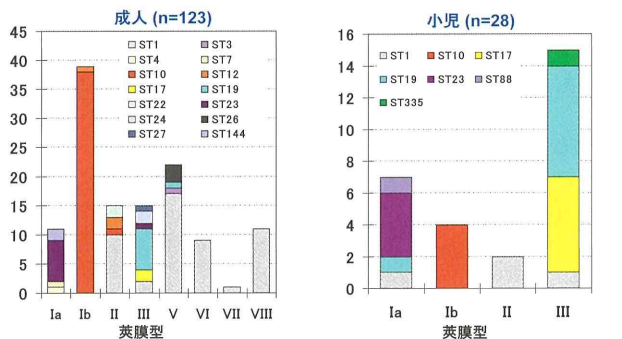


図-26 莢膜型と ST 型の関係：2006 年分離株

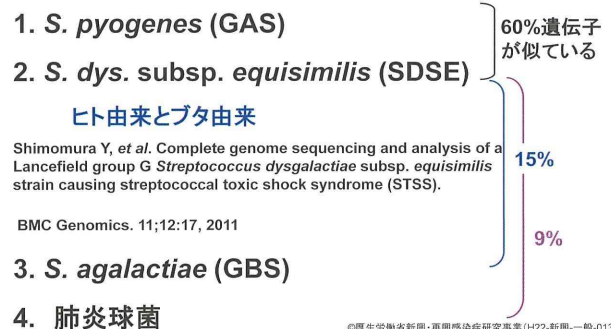
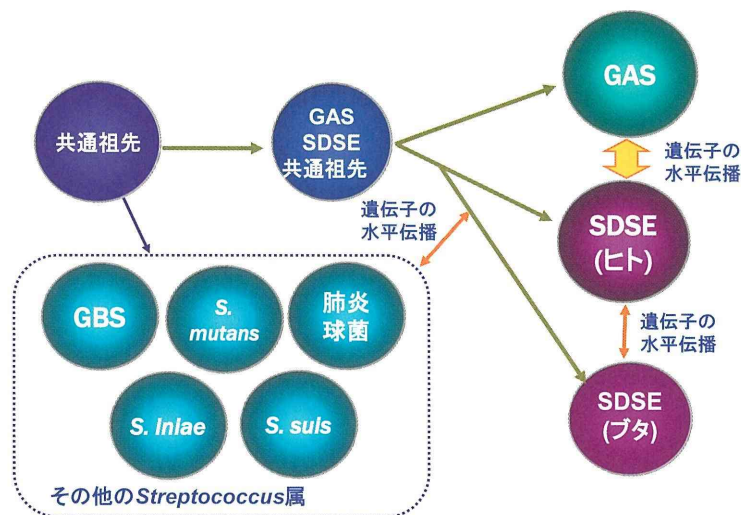


図-27 Genome 解析



©厚生労働省新興・再興感染症研究事業(H22-新興一般-013)

図-28 進化する溶血性レンサ球菌

には 15%，肺炎球菌との間には 9%と低い相同性を認めています。

特に、病原性に関わる遺伝子を比較し、レンサ球菌の進化を類推しますと図-28 になります。レンサ球菌は共通祖先から出発し、さまざまな菌種へと進化してきました。中でも、GAS と SDSE は他の菌種に較べるとかなり遅くに枝分かれして進化してきたと考えられます。その進化の過程ではお互いの遺伝子がファージによる伝達や遺伝子組み換えを生じ、今日の菌種が形成されていると想像されます。

§ 考 察

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ます。憂うべきことです。

このような状況下において、ここで述べたβ溶血性レンサ球菌感染症に罹患しますと、急速にその病態は進行し致命的となります。加えて成人の場合には、自己判断によって受診のタイミングを

失するケースが多く、そのような例ではどのように優れた抗菌薬を使用しても救命できず、急激な転帰をとることが明らかにされています。

重症のレンサ球菌感染症は短時間での診断が必須であり、推定された時点で注射用抗菌薬はペニシリン系かカルバペネム系薬の選択が必要です。ちなみに、殺菌性の点ではカルバペネム系薬のパニペネムが優れています。

H23 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を予定しています。

謝 辞

当報告書(短報)は、平成 22 年度において、厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)を受け、実施した研究の成果をまとめたものである。

厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
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(H22-新興-一般-013)
速報 平成22年度:分子疫学解析

平成23年5月20日 印刷・発行

非売品

編集・発行人 生方 公子

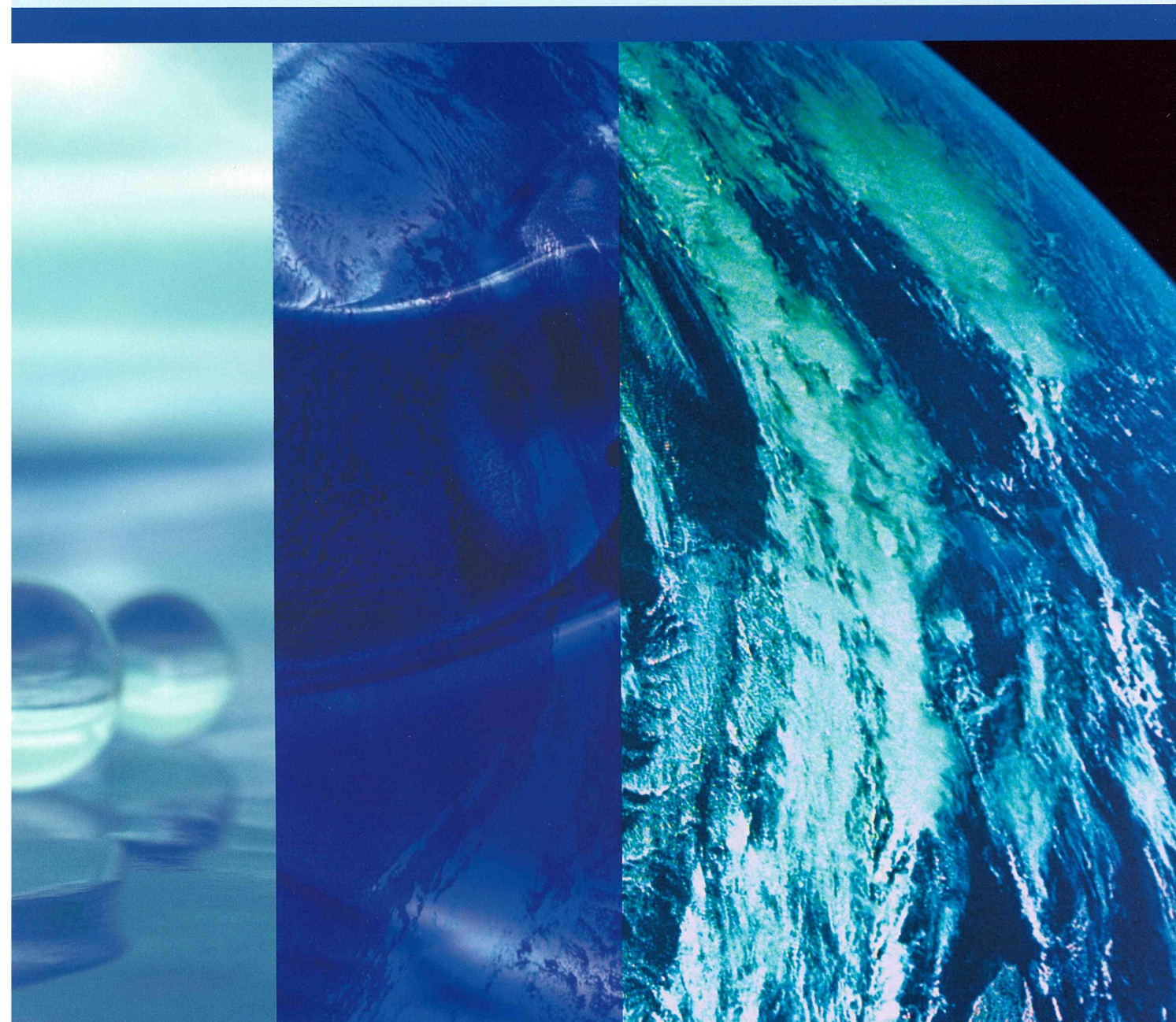
印刷所：株式会社キタ・メディア
〒113-0033 東京都文京区本郷2-4-14
Tel:03-3813-6301 Fax:03-3814-1448

発行所：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
〒108-8641 東京都港区白金5-9-1
Tel:03-5791-6385 Fax:03-5791-6386

(無断転載はお断りいたします)

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

研究代表 生方 公子
平成 24 年 [2012] 1 月



目次



ご挨拶	2
収集菌株と送付を受けた医療機関	3
肺炎球菌	5
1. 肺炎球菌とは	5
2. 検査	9
3. 発症例の背景解析	10
4. 薬剤耐性メカニズム	16
5. 薬剤感受性 (phenotype) と遺伝子型 (genotype)	19
6. 肺炎球菌ワクチン	28
7. 分子疫学解析による世界との比較	32
β 溶血性レンサ球菌	36
1. β 溶血性レンサ球菌とは	36
2. β 溶血性レンサ球菌感染症例の疫学	38
3. 劇症型レンサ球菌感染症	45
4. 病原性に関わる菌の表層物質	49
5. M タンパクと莢膜の分子疫学	50
6. 米国株との比較	53
7. 抗菌薬感受性	55
8. 細菌検査	61
9. ゲノム解析	65
附 髄膜炎が強く疑われた症例の髄液に対する PCR 成績 (精査依頼検体)	72
附 マイコプラズマ	74
小児におけるマクロライド系薬耐性 <i>Mycoplasma pneumoniae</i> の大流行	74
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> 分離用培地の作製方法	85
参加施設一覧	86
あとがき	96



21世紀の到来とともに、再び肺炎球菌やβ溶血性レンサ球菌といった細菌による重症型の侵襲性感染症が増加しています。この背景には、急速に変貌しつつある我が国特有の社会的背景が存在しています。すなわち、急速な少子・高齢化社会の到来と、生活習慣病等の基礎疾患を有する方達の著しい増加です。平成23年9月の総務省統計局の報告によれば、総人口（1億2,770万人）に占める65歳以上の割合は23.2%に達しています。

私達の研究事業「研究課題：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」は、このような市中型細菌感染症の社会的重要性に着目し、基礎系研究者と臨床系研究者とが連携して、原因菌の中でも症例数の最も多い肺炎球菌とβ溶血性レンサ球菌とに焦点を当てています。

主たる研究目標は、我が国における i) 発症例の背景因子の解析、ii) 分離菌の分子疫学解析、iii) 迅速診断法の確立、iv) 最適な治療法の確立、そして v) 菌の病原性について明らかにすることです。また、医療関係者あるいは一般の方々への啓発活動も事業目標のひとつに加えられています。

この度、平成22年度に実施された大規模疫学研究の成績を基に、ウェブサイト (<http://strep.umin.jp/>) を大幅に更新いたしました。また、幅広い啓発活動のため、そのデータを冊子として作成いたしました。

これらのデータが小児科・内科系診療科のみならず、救命救急や整形外科領域の先生方、あるいは薬剤師や臨床検査技師を含むコメディカルの方々にもお役に立てば幸いです。

平成23年11月
生方

補足 なお、報道等でご存知と思いますが、2011年の初夏から *Mycoplasma pneumoniae* による感染症が学童間で大流行しています。しかも、流行株はマクロライド系薬高度耐性菌です。小児に使用できる有効な抗菌薬が限られていることから、臨床で大変問題となっています。このため、ご参考までに急遽、**「附」マイコプラズマ**を末尾に収載いたしました。

研究組織

研究代表

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 特任教授

研究分担者

岩田 敏 慶應義塾大学医学部感染制御センター 教授
 坂田 宏 JA 北海道厚生連旭川厚生病院 小児科主任部長
 高橋 孝 北里大学大学院感染制御科学府・北里生命科学研究所感染症学 教授
 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 特任教授
 藤島清太郎 慶應義塾大学医学部救急医学 准教授
 阿戸 学 国立感染症研究所免疫部 第二室長
 池辺 忠義 国立感染症研究所細菌第一部 主任研究官
 秋山 徹 国立国際医療研究センター感染症制御研究部 室長

問い合わせ先

〒108-8641 東京都港区白金5-9-1
 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
 FAX：03-5791-6386 e-mail：shinko13@lisci.kitasato-u.ac.jp

収集菌株と送付を受けた医療機関



2010年4月から2011年3月までの1年間に、343医療機関から送付を受けた侵襲性感染症由来株は総計1,295株でした(図-1)。すべてが平素無菌的な検査材料(髄液、血液、胸水、関節液、閉鎖性膿汁、深部組織など)から分離された株です。

その内訳は、肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)が633株(48.9%)、A群溶血性レンサ球菌(GASと略される;正式名は*Streptococcus pyogenes*)が131株(10.1%)、B群溶血性レンサ球菌(GBSと略される;正式名は*Streptococcus agalactiae*)が232株(17.9%)、C、G群溶血性レンサ球菌(SDSEと略される;正式名は*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*)が271株(20.9%)、その他のレンサ球菌が28株(2.2%)でした。これら菌種別の割合を2006年度の収集株(n=987)と比較しますと、それぞれの菌種の割合にはほとんど変動がみられませんでした。レンサ球菌の中でもGASに比べてGBSとSDSEが多いのは、高齢者発症例が増加しているためで、最近の特徴でもあります。

菌株をお送りいただいた医療機関の内訳は、地域の基幹病院が圧倒的に多く、次いで私立大学医学部附属病院でも第三次救急医療機関となっている施設です(図-2)。つまり、これらの細菌による市中型侵襲性感染症例の多くは、比較的短時間のうちに重症化し、地域医療を担う基幹病院を受診していることが明らかです(受診科の詳細は図-12参照)。

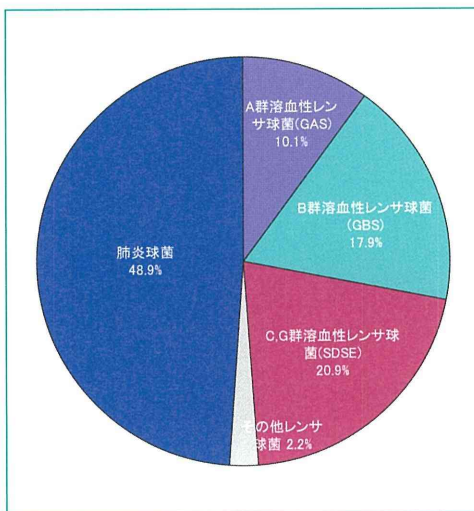


図-1 2010年度に収集された侵襲性感染症由来株の内訳 (n=1,295)

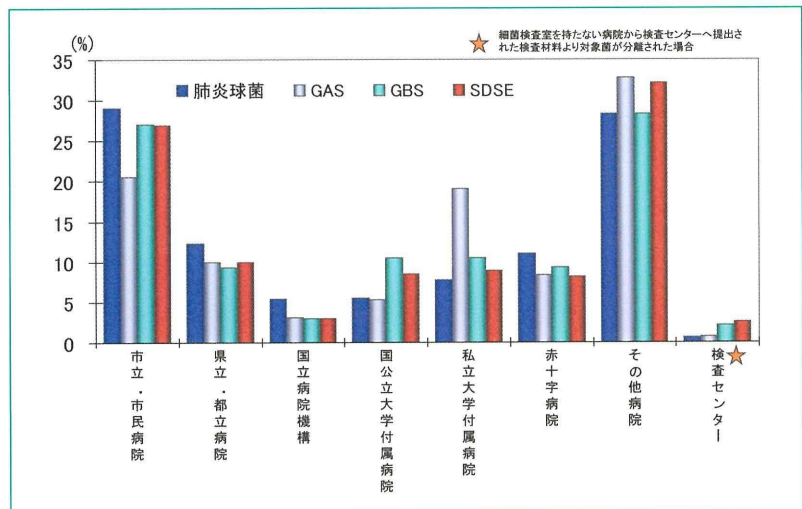
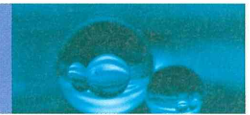


図-2 対象菌種の送付を受けた医療機関の内訳



▶ 1. 肺炎球菌とは

Q >>

肺炎球菌とはどのような細菌ですか？

A 肺炎球菌とはその名前が示すように、肺炎の原因菌として最も分離頻度の高い細菌です。特に、冬に多いインフルエンザウイルスなどの罹患後の続発性感染症（二次性感染症ともいう）の原因菌として、抗菌薬のなかった時代には致命率（死亡率）が極めて高かったことで知られています。このような続発性感染症は抗菌薬の登場によって激減し、市中で発症する肺炎（Community-Acquired Pneumonia（CAP）といいます）で死亡する例は少なくなっていました。

しかし、近年、1歳をピークとする乳幼児での発症例とは別に、70歳以上の高齢者において再び増加傾向にあることが大きな問題です（年齢分布は図-10参照）。

Q >>

肺炎球菌はどのような形態学的特徴を持っていますか？

A 図-3に電子顕微鏡、図-4に光学顕微鏡で観察した肺炎球菌像を示します。本菌はその形態的特徴から肺炎双球菌とも呼ばれますが、電子顕微鏡ではその特徴がよく判ります。

肺炎球菌は菌体の外側に病原性の上で最も重要な多糖体でできた莢膜を保持しています。他に莢膜を有している菌種としては、GBSやクレブシエラがあります。図-4で濃青色に染まってみえるのが菌体、その外側にハロー（リング）のようにみえるのが莢膜です。殻つきのピーナッツをイメージしていただくと判りやすいと思います。

莢膜は血清学的に93のタイプが報告されていますが、この莢膜がバリアーとなり、菌のオプソニン化に関与するヒト補体の菌表面への付着が阻害されます。このために、菌はヒト多核白血球による貪食作用に強い抵抗性を示します。本菌が病原性を強く発揮する主たる原因となっています。ちなみに、後述

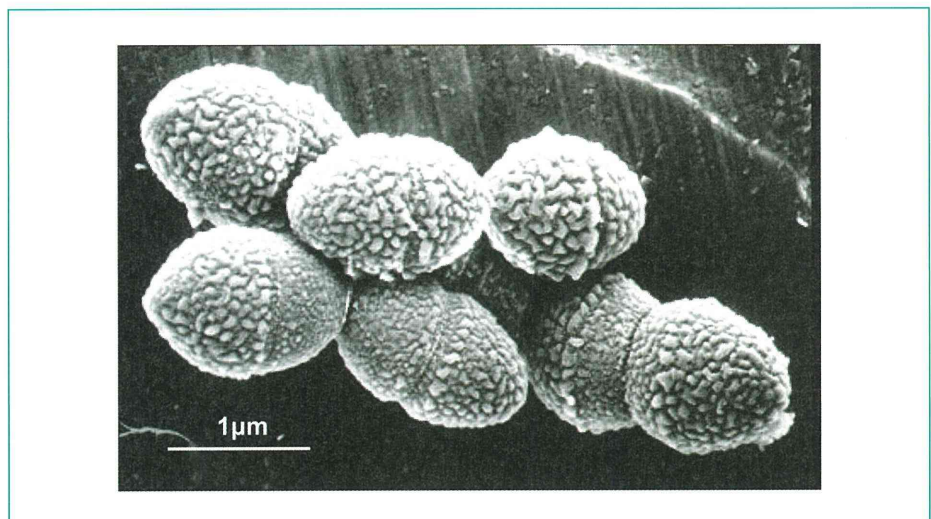
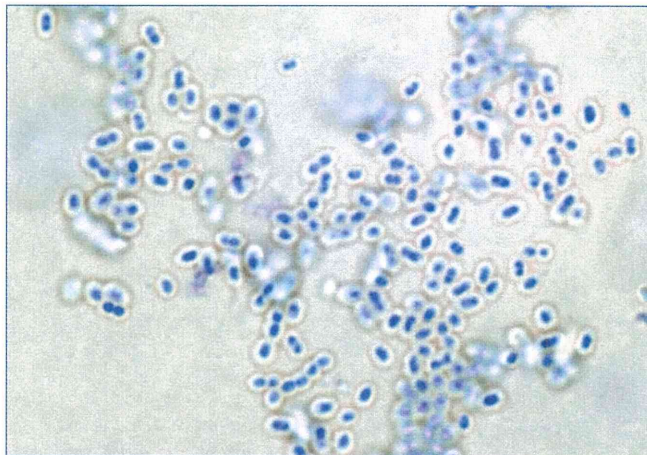


図-3 肺炎球菌の電子顕微鏡写真

する肺炎球菌用ワクチンは、莢膜を抗原として作製されています（ワクチンの項参照）。

肺炎球菌は、その他にもノイラミニダーゼ、ニューモリジンをはじめとする多くの病原因子を産生します。



メチレンブルーで濃青色に染まっている部分が菌体、その外側にハローを形成している部分が莢膜。莢膜は多糖体ポリサッカライドからなる重要な病原因子で、肺炎球菌ワクチンの抗原となっている。

図-4 肺炎球菌の莢膜

Q >>

肺炎球菌の病原性はMRSAと較べても強いのですか？

A 正常なヒト多核白血球は、生体内に侵入した細菌を認識して取り込み、殺菌・消化します（これを細菌に対する白血球の貪食作用といいます）。貪食されやすい程病原性は一般的に低く、貪食され難い程病原性は高いとみなされます。

まず図-5に、黄色ブドウ球菌（MRSA）と大腸菌に対するヒト多核白血球やマクロファージの貪食作用の様子を示します。ウェブサイトの動画は位相差

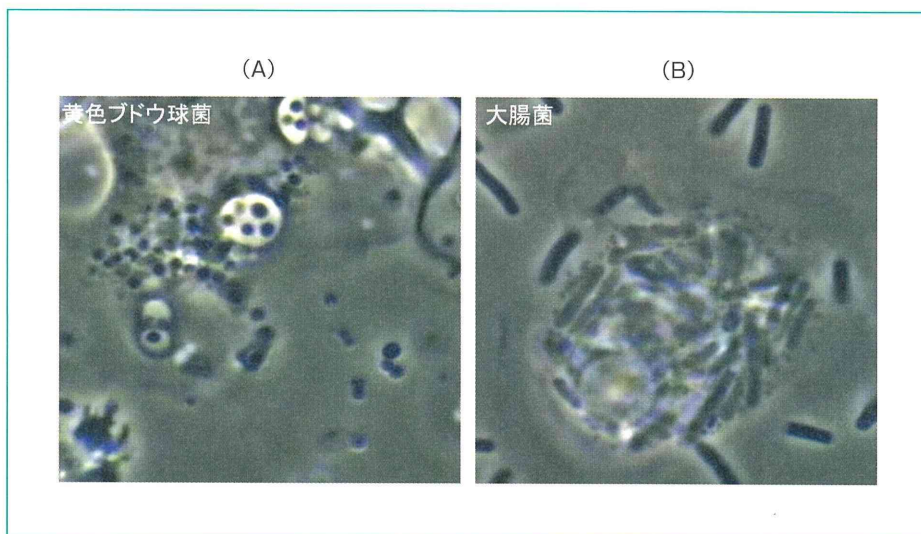


図-5 ヒト多核白血球による黄色ブドウ球菌 (A) と大腸菌 (B) の貪食像。動画はウェブサイト (<http://strep.umin.jp/>) を参照。

顕微鏡下に1秒1コマで撮影しています。黄色ブドウ球菌や大腸菌は多核白血球に次々と捕食され、細胞内へ取り込まれていくことが判ります。大きな空胞（ファゴゾーム）内へ取り込まれた菌は、20分から30分程度で消化酵素によって瞬く間に殺菌・消化されていきます。

図-6は肺炎球菌に対する貪食の様子です。Aが莢膜6B型の肺炎球菌、Bが莢膜3型菌（ムコイド株）を撮影しています。多核白血球は激しく偽足（触手）を伸ばし、肺炎球菌を細胞内に取り込もうとしますが、まったく取り込むことができません。このように、白血球の貪食に菌が抵抗するためには、莢膜の存在は非常に大きいのです。特に、厚い莢膜の菌として知られる3型菌では、激しい触手運動のためか、多核白血球そのものがダメージを受けてしまいます。

つまり、“ヒト多核白血球による貪食作用に対する強い抵抗性が、肺炎球菌感染症が短時間のうちに重症化しやすいことと関連”しているのです。

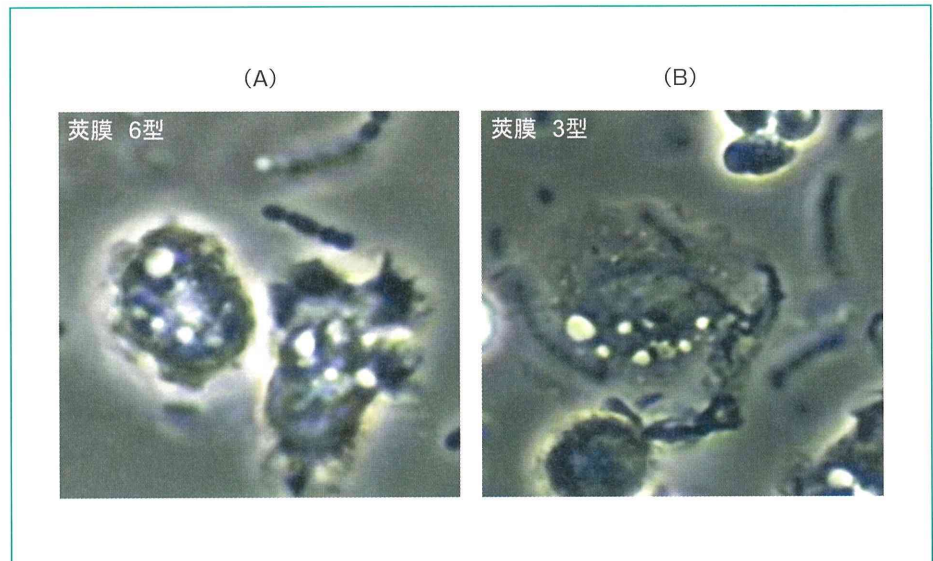


図-6 ヒト多核白血球による肺炎球菌の貪食像。動画はウェブサイト参照。

Q >>

肺炎球菌は、分離されれば
すべて原因菌ですか？

A いいえ、違います。呼吸器感染症を引き起こす細菌に共通していることですが、本来無菌的な血液や髄液から分離された場合にのみ、起炎菌（原因菌）とほぼ断定できます。常在細菌が混在している上咽頭や咽頭/扁桃、あるいは喀痰を検査材料とし、それらから分離された場合には、臨床症状や血液検査値、そして胸部XP所見等を含めた総合的な判断が必要となります。

特に小児の場合には、健常児であっても上咽頭には肺炎球菌やインフルエンザ菌が常在していることが多いのです。保育園児の90%は多かれ少なかれこれらの菌を保菌しています。

図-7に示すように、一般には気道系ウイルス（RSV、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、ライノウイルス等多数知られています）の感染に伴って異物を排出する線毛上皮細胞が損傷を受けると、これらの菌が定着して増殖します。そして、その菌が下気道へ落下しますと気管支炎や肺

炎，耳管を通じて中耳へ侵入しますと急性中耳炎などを引き起こします。

免疫学的に未熟な乳幼児，あるいは免疫能が次第に低下する高齢者では，このような発症例が多くなります。そして，時にそれらの感染症から菌が血液中へ侵入すれば敗血症，髄液中へ侵入すれば化膿性髄膜炎を発症するのです。

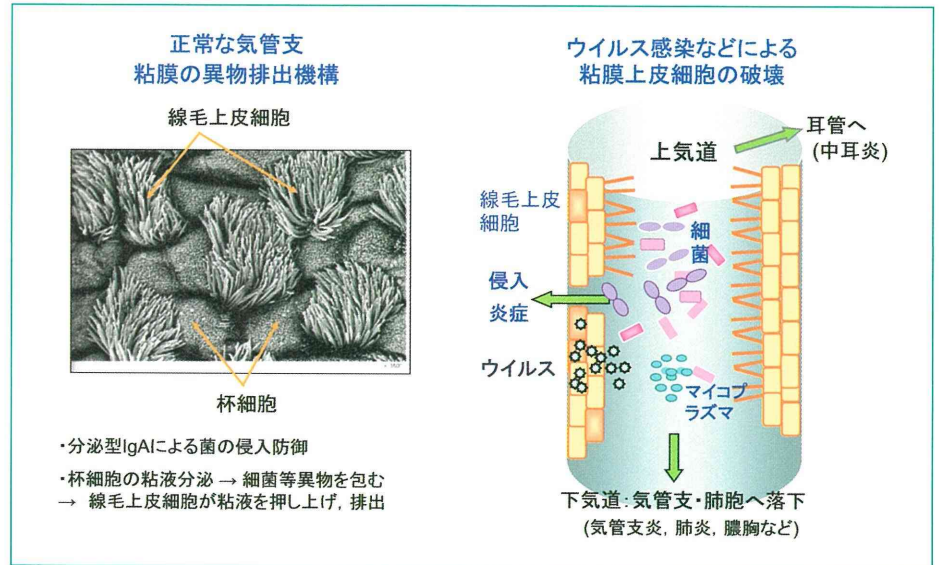


図-7 呼吸器系感染症の成立



市中型肺炎や化膿性髄膜炎の主な病原体にはどのようなものがあるのですか？



市中型肺炎や化膿性髄膜炎の原因となる細菌は，院内感染で問題となる細菌の種類とは異なり，また発症年齢によっても異なることが知られています。

表-1には，抗菌薬治療が必要となる細菌による市中型肺炎と，化膿性髄膜炎

年齢区分	肺炎	化膿性髄膜炎
小児	≤3ヶ月	B群溶血性レンサ球菌(GBS) 大腸菌 その他(黄色ブドウ球菌, グラム陰性桿菌)
	4ヶ月～≤1歳	インフルエンザ菌(Hib) 肺炎球菌 まれにGBS, 大腸菌
	≥2歳	インフルエンザ菌(Hib) 肺炎球菌 リステリア菌 髄膜炎菌
成人	≤64歳	肺炎球菌 インフルエンザ菌(Hibまたはnon typable) リステリア菌 髄膜炎菌
	≥65歳	肺炎球菌 インフルエンザ菌(Hibまたはnon typable) GBS

注: 小児, 成人例ともに, 基礎疾患の有無で原因菌は大きく異なる。
マイコプラズマ: マイコプラズマ・ニューモニエ, クラミジア: クラミジア・ニューモニエ,
レジオネラ: レジオネラ・ニューモフィラ

(生方 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン: ガイドライン作成委員会, 医学書院 2007 一部改変)

表-1 市中型肺炎, 化膿性髄膜炎の原因となる主な細菌

炎の主な原因細菌をまとめてあります。小児に肺炎を引き起こす細菌としては、肺炎球菌が最も重要で、次いでインフルエンザ桿菌、マイコプラズマ・ニューモニエが挙げられます。まれにクラミドフィラ・ニューモニエやβ溶血性レンサ球菌による場合もあります。

化膿性髄膜炎の原因菌は発症年齢によって大きく異なります。生後3ヶ月以内では出産時の産道感染によるGBSや大腸菌が原因のことが多いのですが、それ以降になりますと、インフルエンザ菌（95%は莢膜b型のHibと呼ばれるインフルエンザ菌）と肺炎球菌による症例が全体の90%を占めるようになります。

成人の肺炎例では慢性の呼吸器疾患を持つ方とそうでない方では原因菌が異なりますが、共通しているのは肺炎球菌やインフルエンザ菌が重要で、その他に緑膿菌やクレブシエラ等のグラム陰性桿菌、あるいはレジオネラ・ニューモフィラによる例もみられます。

▶ 2. 検査



肺炎球菌の検査は通常どのように実施されているのですか？

A 喀痰、上咽頭ぬぐい液、鼓膜切開液、胸水、髄液、関節液などの検査材料は、ヒツジの血液を含む「血液寒天培地」に塗布し、37℃にて20-24時間、炭酸ガス培養で実施されています。いわゆる培養検査です。

図-8は22時間培養後の血液寒天培地ですが、周囲が暗緑色でややつやのある透明でポチポチとみえるのが肺炎球菌です。これらひとつひとつをコロニーと呼びます。図-8Aは典型的な肺炎球菌のコロニーで、中心部が陥没しているのが特徴です（黄色矢印部分参照）。この陥没は、肺炎球菌が自己融解酵素（オートリジン）を産生しているためで、コロニー中心部の菌から自己融解（溶菌）して死滅していくために生ずる現象です。

図-8Bは同じ肺炎球菌とは思えない程トロリとして粘ったようなコロニーですが、これらはムコイド型コロニーと呼ばれ、莢膜3型菌が圧倒的に多いです。このような菌株では大量の莢膜が産生されており、先の図-6でも示し

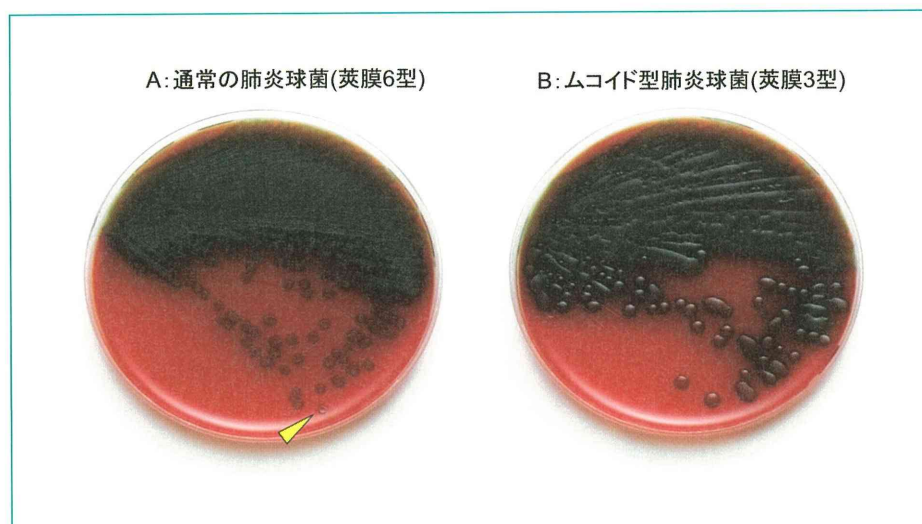


図-8 血液寒天培地上の肺炎球菌

ましたが、多核白血球に貪食されにくい原因となっています。成人の重症肺炎や小児の急性中耳炎（特に、急性乳様突起炎）からしばしば分離されるタイプです。



肺炎球菌の迅速診断法はないのですか？



成人例では、尿を用いて肺炎球菌の抗原を検出するキット「BinaxNOW[®] 肺炎球菌」が市販されています。肺炎球菌が原因菌となっている場合、菌の分解産物が尿中に出現するのを捉えます。ただし、このキットは小児には使用できません。先にも述べましたが、小児は上咽頭に肺炎球菌を保菌している場合が多く、感染が成立していなくても陽性反応を示す場合が往々にしてみられるからです。

最も進んだ検索法として、図-9に示すように2時間以内に結果が得られ、しかも感度に優れた「real-time PCR法」があります。現状では一部の研究施設において実施できる方法ですが、化膿性髄膜炎が疑われる症例の髄液、あるいは胸水、関節液、鼓膜切開液などといった平素無菌的な検査材料のみに用いることができます。常在細菌の混入する咽頭ぬぐい液などは、PCR法による検査の対象とはなりません。

また、敗血症が疑われる症例では、通常血流中の菌数は極めて少ないため、採血した血液をカルチャーボトルに入れて増菌培養した後、血液寒天培地に塗布する培養法が実施されます。

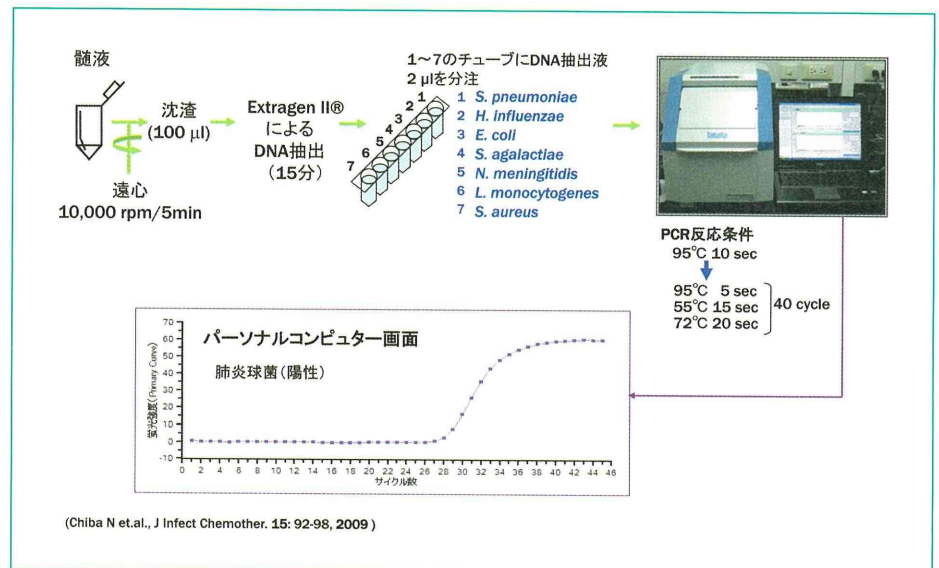


図-9 real-time PCR法による髄液の迅速検査

▶ 3. 発症例の背景解析



発症例はどのような年齢層に多いのですか？



図-10には、肺炎球菌による侵襲性感染症例の年齢分布を示します。2006年（n = 496）と2010年（n = 633）に収集された全症例の年齢分布です。注目すべきは、小児と成人の2峰性分布を示していることです。

2010年の成績では、小児（19歳以下）のうち1歳児が最も多数を占め、次いで1歳未満と2歳児となっています。発症は3歳児までに集中しています

が、この成績は感染予防と重症化を防ぐことを目的とする小児への肺炎球菌ワクチン接種を考える上で、極めて重要です（ワクチンの項参照）。

成人では30歳から徐々に症例数が増加し、60-70代にピークがみられます。全人口の約4人に1人が65歳以上の高齢者となり、しかも基礎疾患を有する方が増加している現状において、これらの感染症はますます重要です（基礎疾患の有無 図-15, 図-16 参照）。

ペニシリン系薬が登場して以来、成人の本菌による重症感染症は激減し、“肺炎球菌感染症は子供の病気”とさえいわれ軽視されてきましたが、今や“肺炎球菌による感染症は乳幼児と高齢者の主要な疾患である”といえる状況になっています。

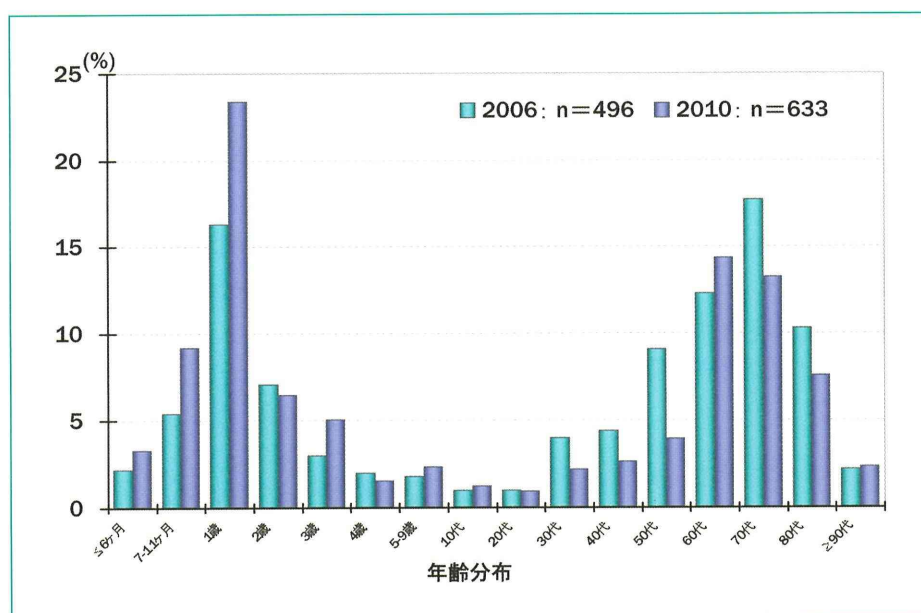


図-10 侵襲性肺炎球菌感染症例の年齢分布

Q >>

侵襲性感染症として、どのような疾患が多いのですか？

A

肺炎球菌による疾患を小児と成人とに分け、図-11に示します。これらの成績は菌株をお送りいただく際、個人情報保護に配慮したアンケート用紙〔米国疾病対策センター（CDC）のフォーマットに準拠〕に、情報を記載していただいたものから集計したものです。

小児では敗血症・菌血症（45.6%）が最も多く、次いで化膿性髄膜炎（29.1%）、肺炎（18.9%）でした。この場合の肺炎例は、同時に検査された血液から菌が分離された症例のみを示してあります。そのため症例数は少なくなっています。その他に、感染性心内膜炎（IE）、蜂窩織炎、化膿性関節炎等もみられます。

成人でも血液培養検査で菌が分離された肺炎のみを示してありますが、肺炎（46.7%）が最も多く、次いで敗血症（25.0%）、化膿性髄膜炎（17.3%）の順でした。小児では報告のみられなかった疾患として、膿胸や胸膜炎などがみられています。

全体としては、化膿性髄膜炎、肺炎、敗血症が侵襲性肺炎球菌感染症の3大疾患であるといえます。

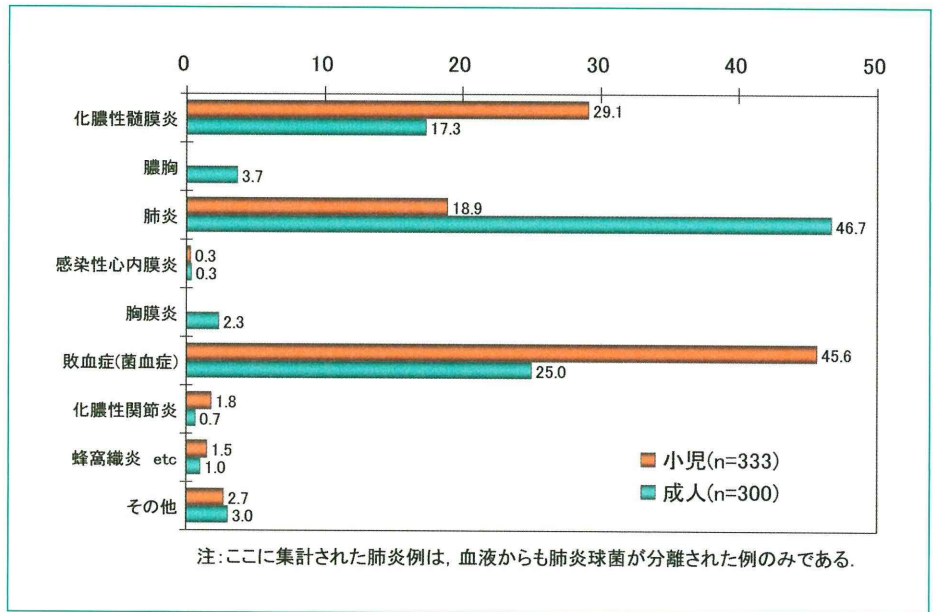


図-11 侵襲性肺炎球菌感染症：疾患の内訳

Q >>

このような重症例は、最初にどのような診療科を受診しておりますか？

A

図-12は、成人例が発症後にまずどのような診療科を受診していたのかをまとめた成績です。小児では、小児科受診が大部分のため除いています。

成人では肺炎例が多かったことから、内科系診療科の受診例が多いことはもちろんですが、呼吸器内科だけでなく、一般内科やその他の内科受診例も多くなっています。

注目されるのは、救急外来受診例が40%近くを占めていることです。肺炎球菌感染症は、ひとたび発症しますと急速に病態が進行する感染症であることが判ります。

一方、外科系診療科受診例は少ないのですが、化膿性関節炎を診察する機会

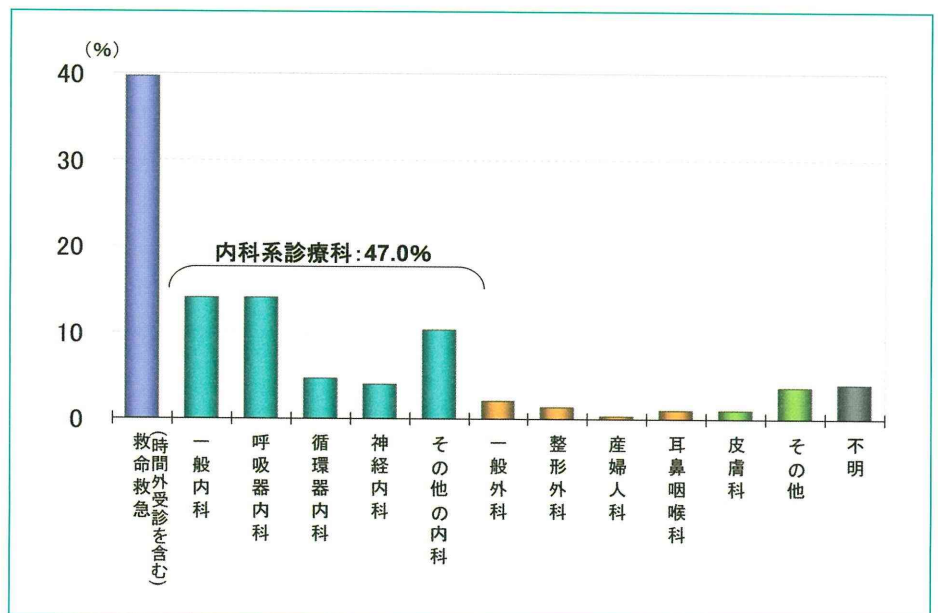


図-12 成人の侵襲性肺炎球菌感染症：発症時の受診科

が多い場合には、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ります。

Q >>

発症例の予後、特に死亡例と後遺症を残した例はどの位あるのでしょうか？

A 発症例の予後について、小児と成人とに分けた成績を図-13に示します。

まず、成人発症例において、死亡例が22.1% (n=46)、明らかな後遺症を残した例が8.7% (n=18)と極めて多いことが注目されます。その詳細をみますと、60代までの予後不良例には化膿性髄膜炎例が多く、発症3日以内に不幸な転帰をとっています。これに対し、70代以上の予後不良例では、その大半が敗血症や肺炎例でした。

小児では成人例とは違い、死亡例は1.4% (n=2)、後遺症を残した例は2.8% (n=4)と少なかったことが特徴です。乳幼児の場合、急な発熱や全身状態の悪化に家族が気づき、早期に小児科医を受診していることが大きいと思われる。

既に季節型に組み込まれましたが、インフルエンザ (H1N1) 2009の世界的大流行時に我が国での死亡率が極めて低く、欧米の専門家からは“ミラクル”といわれました。それは、偏に“早期受診と早期診断、そして治療が可能”な我が国の医療制度を反映しているのです。

付け加えておきますと、私どもが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」の髄膜炎例に限った予後調査に関する成績では、成人例の半数が死亡あるいは後遺症を残し、小児でも20%が予後不良となっていました。肺炎球菌感染症は、今でも致死率の最も高い感染症です。

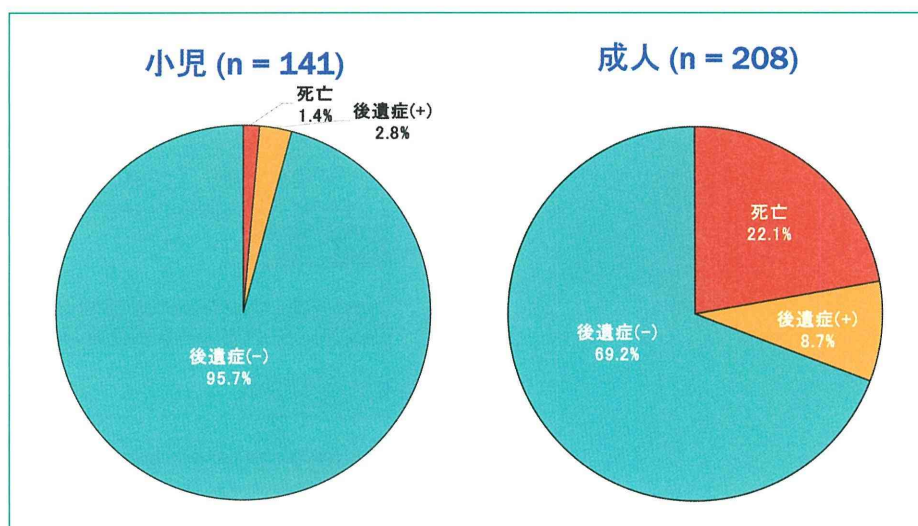


図-13 肺炎球菌による侵襲性感染症例の予後

Q >>

死亡に至る在院日数はどの程度なのでしょうか？

A 成人での死亡例が多いことから、図-14に死亡46例の入院日数を示します。ほぼ半数の25例が2日以内で死亡と急激な経過を辿っています。特に10例(22%)は受診当日に死亡されていることが注目されます。

確かに肺炎球菌感染症は急速に重篤化しやすいことは事実ですが、成人では高熱があっても自己診断し、症状が重症化してからでない医療機関を受診し

ない傾向が強いようです。

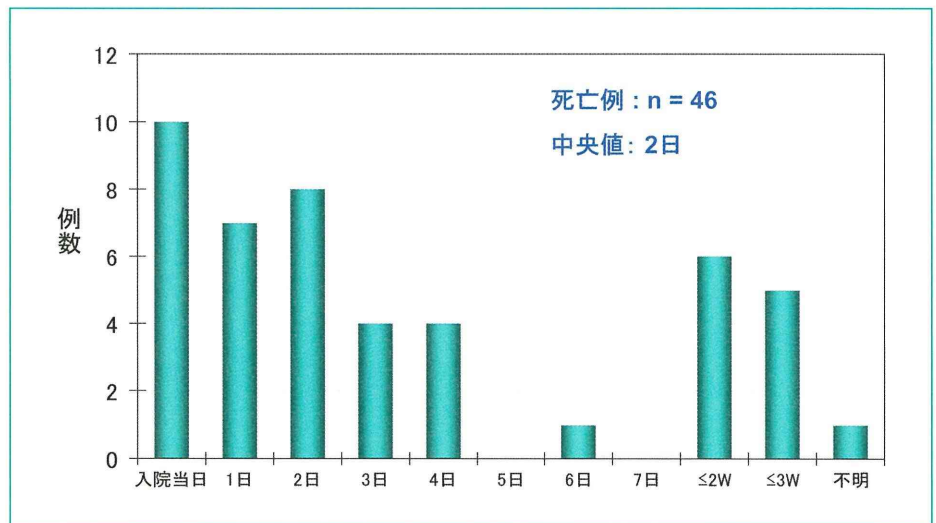


図-14 死亡例にみられる入院日数

Q >>

基礎疾患の有無は予後にどのような影響を与えていますか？

A

基礎疾患の有無と予後との関係は図-15 に示します。

死亡例と後遺症を残した症例とを合わせて「予後不良例」とし、「基礎疾患あり」群と「基礎疾患なし」群とを比較したものです。下段の成人では、「基礎疾患あり」群（56.1%）は「基礎疾患なし」群（30.7%）に比し、予後不良例が有意に多いことが示されています（ $P < 0.01$ ）。

上段の小児では「基礎疾患あり」は15.5%でしたが、最も多かったのは先天性疾患を持った児でした。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。

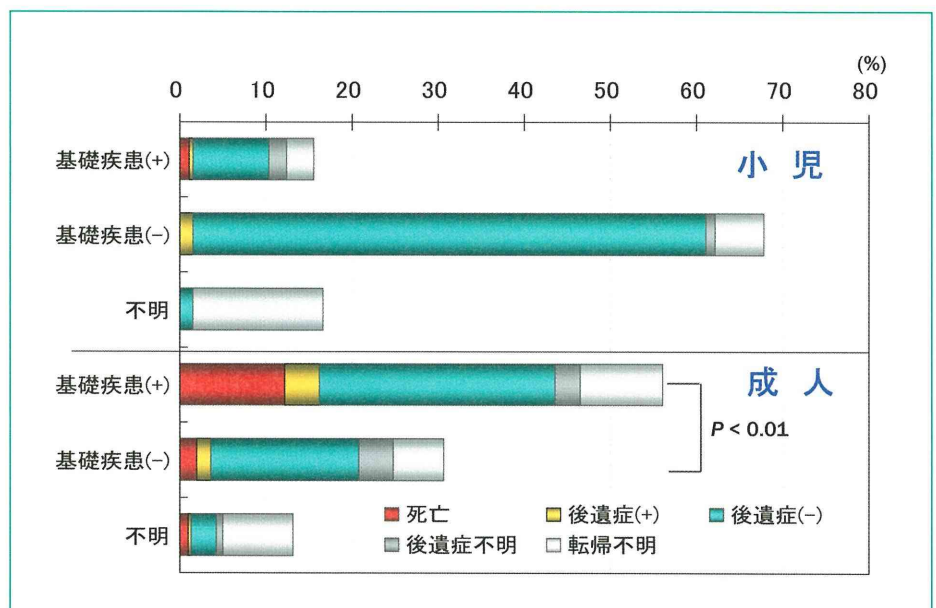


図-15 発症例の予後と基礎疾患の有無との関係

Q >>

基礎疾患として、具体的にはどのようなものが多いのですか？

A

成人における基礎疾患の内訳は図-16に示してあります。さまざまな生体部位の腫瘍関連疾患（手術後も含む）が最も多く、次いで糖尿病、心疾患、肝胆膵等の疾患、脳血管系疾患、そして腎疾患（透析例を含む）など多岐にわたっています。

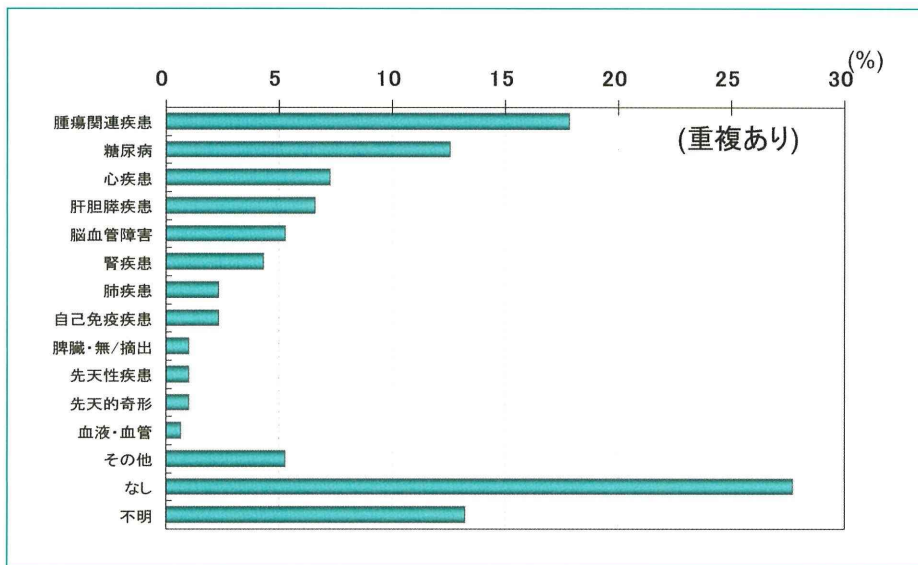


図-16 成人例における基礎疾患の内訳

Q >>

入院時の血液検査値と予後との間に関連性はみられるのでしょうか？

A

表-2は、入院時に測定された成人のWBC、PLT、およびCRP値と予後との関係を調べた成績です。

まず、「予後不良（死亡＋後遺症あり）」群と「予後良好（後遺症なし）」群とに分け、成人における各々の正常値を目安にして検査値を層別し、それに該当する例数を示してあります。

例えば、WBCが5,000/ μ l以下の低値である際の予後不良率は61.1%、5,000/ μ l以上での予後不良率は21.6%となり、Odds比は5.7で有意な値と

WBC	WBC (μ l)		後遺症		WBCが低値である場合の後遺症発生率					
	<5,000	5,000-10,000	あり	なし	WBC (μ l)	あり	なし	計	ありの比率	Odds比 CI95
	22	15	22	14	<5,000	22	14	36	61.1%	5.7
	14	63	33	120	\geq 5,000	33	120	153	21.6%	2.6~12.4
	4	28	55	134	計	55	134	189		
	$\chi^2 = 27.1, N = 3, P = 0.000(**)$									
PLT	PLT ($\times 10^4/\mu$ l)		後遺症		PLTが低値である場合の後遺症発生率					
	<13	13-37	あり	なし	PLT ($\times 10^4/\mu$ l)	あり	なし	計	ありの比率	Odds比 CI95
	29	24	29	90	<13	29	29	58	50.0%	3.9
	2	12	26	102	\geq 13	26	102	128	20.3%	2.0~7.7
	55	131	55	131	計	55	131	186		
	$\chi^2 = 17.2, N = 2, P = 0.000(**)$									
CRP	CRP (mg/dl)		後遺症		CRPの値が1mg/dl以下である場合の後遺症発生率					
	<1	1-10	あり	なし	CRP (mg/dl)	あり	なし	計	ありの比率	Odds比 CI95
	0	10	0	33	<1	0	3	3	0.0%	0.3300
	45	94	55	127	\geq 1	55	127	182	30.2%	0.02~6.5
	55	130	55	130	計	55	130	185		
	$\chi^2 = 2.6, N = 2, P = 0.273$									

表-2 成人例における入院時の血液検査値と予後との関係

なっています。

PLT についても同様に、 $13 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下の場合の予後不良率は 50.0%，それ以上の場合には 20.3% となり，その場合の Odds 比は 3.9 で，これも有意な値となっています。

CRP では 3 群に層別して両群の比較を行いました，両群ともに 10 mg/dl 以上の高値を示す例が非常に多く，CRP の診断的価値は非常に高いのですが，成人では予後との関係は認められない結果でした。

結論として，“入院時に WBC が $5,000/\mu\text{l}$ 以下で，PLT も $13 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下と両者が低値を示す場合には，予後は極めて不良である”ということができません。

▶ 4. 薬剤耐性メカニズム



肺炎球菌はどのような薬剤に耐性化しているのでしょうか？



図-17 に示すように，臨床で広く使用されている抗菌薬のうち，まず i) β -ラクタム系薬（ペニシリン系，セフェム系，カルバペネム系を総称）に対する感受性の低下した菌（ペニシリン耐性肺炎球菌）が問題となっています。その他に ii) マクロライド系薬に耐性を示す菌（マクロライド耐性肺炎球菌），そして iii) ニューキノロン系薬に耐性を示す菌（ニューキノロン耐性肺炎球菌）も出現し始めています。

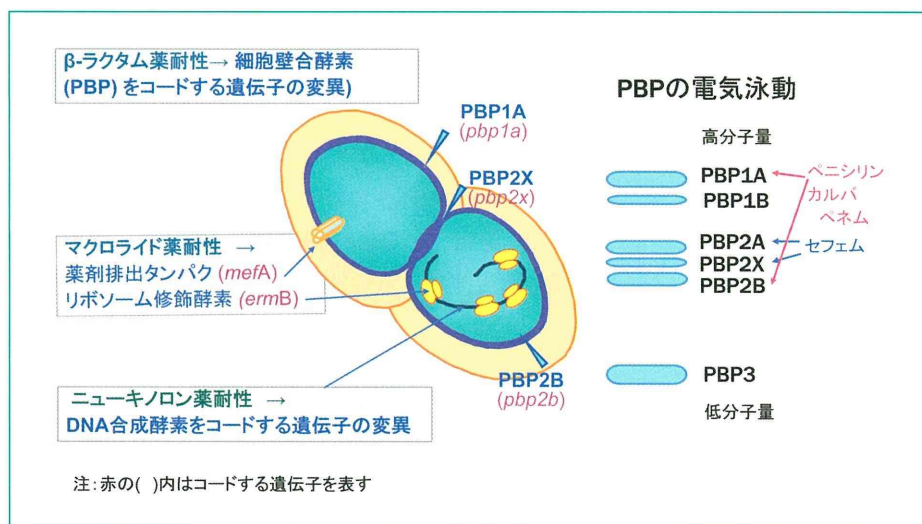


図-17 肺炎球菌の主な薬剤に対する耐性化



なぜペニシリン耐性肺炎球菌と呼ばれるのでしょうか？



図-18 にはペニシリン耐性肺炎球菌の略号の意味を示します。 β -ラクタム系薬開発のスタートとなったペニシリンの名前を付けてこのように呼ばれていますが，临床上重要なことは，我が国で多く使われているセフェム系薬もまた感受性を同時に低下させていることです。

MRSA がメチシリンという古い薬剤名を付けて呼称されても，セフェム系薬やカルバペネム系薬など多くの薬剤に耐性化していることを意味するのと同じことです。

感性菌は PSSP，軽度耐性菌は PISP，耐性菌は PRSP と略称されています。

その他に、マクロライド薬やニューキノロン薬にも同時に耐性を示す菌は多剤耐性肺炎球菌、MDRSPと呼ばれています。

基準薬であるペニシリンの名前をつけてこのように呼ばれるが、同時にセフェム系薬の感受性も低下している

- PRSP (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*)
ペニシリン耐性肺炎球菌
- PISP (penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae*)
ペニシリン軽度耐性肺炎球菌
- PSSP (penicillin-susceptible *S. pneumoniae*)
ペニシリン感性肺炎球菌
- MDRSP (multidrug-resistant *S. pneumoniae*)
多剤耐性肺炎球菌

注: 遺伝子を解析した菌は, genotypeを表す”g”を付けgPRSPのように表記する

図-18 ペニシリン耐性肺炎球菌の呼称

Q >>

ペニシリン耐性肺炎球菌は感性菌とどのように違うのですか？

A

肺炎球菌の薬剤耐性化に関わる因子は先の図-17に模式図で示してあります。

β -ラクタム系薬耐性化には、菌の分裂・増殖に関わる細胞壁合成酵素（ペプチドグリカン架橋酵素）の機能的変化が関わっています。この酵素は β -ラクタム系薬の作用標的であり、薬剤が結合すると細胞壁合成が阻害されます。このため、penicillin-binding protein (PBP)とも呼ばれています。

肺炎球菌には通常6種類のPBPが認められますが、そのうち耐性に関わる主なPBPとして、細胞壁を長軸方向へ伸長化するPBP1A、隔壁合成を行うPBP2X、そして本菌特有のランセット型形成に関わるPBP2Bの3種類が重要です。

抗菌薬の種類によって差はありますが、カルバペネム系薬やペニシリン系薬は主としてPBP1A、PBP2Bに強く結合して菌を短時間で溶菌、殺菌性を発揮します。セフェム系薬は主にPBP2Xに強く結合し、隔壁合成を阻害することによって抗菌力を発揮します。菌が隔壁なしに伸長化した後、細胞壁の脆弱部位から溶菌しますので、溶菌に至るまでにやや時間を要します（図-29、図-30参照）。

Q >>

PBPのどのようなアミノ酸置換が薬剤耐性化の上で重要なのですか？

A

図-19にはPRSPに見いだされるPBP1A、PBP2X、そしてPBP2Bのアミノ酸配列の模式図を示します。イエローはPSSPのアミノ酸配列と異なったアミノ置換が多く認められる領域です。それぞれのPBPをコードしている *pbp1a*, *pbp2x*, *pbp2b* 遺伝子に変異が生じているためです。

しかし、見いだされたアミノ酸置換がすべて耐性化に影響しているわけではありません。耐性化に重要なのは、図中に示したセリン (S) を含む STMK (セリン-トレオニン (T) -メチオニン (M) -リジン (K)), SSN (セリン-セリン-アスパラギン (N)), KTG (リジン-トレオニン-グリシン (G)) の保存