

性アミノ酸配列内の置換，あるいはそれらに隣接するアミノ酸置換が重要であることが明らかにされています。

特に，STMK の S は  $\beta$ -ラクタム系薬が結合するアミノ酸であるため，隣接する T と M が他のアミノ酸へ置換すると，感受性は明らかに低下します。

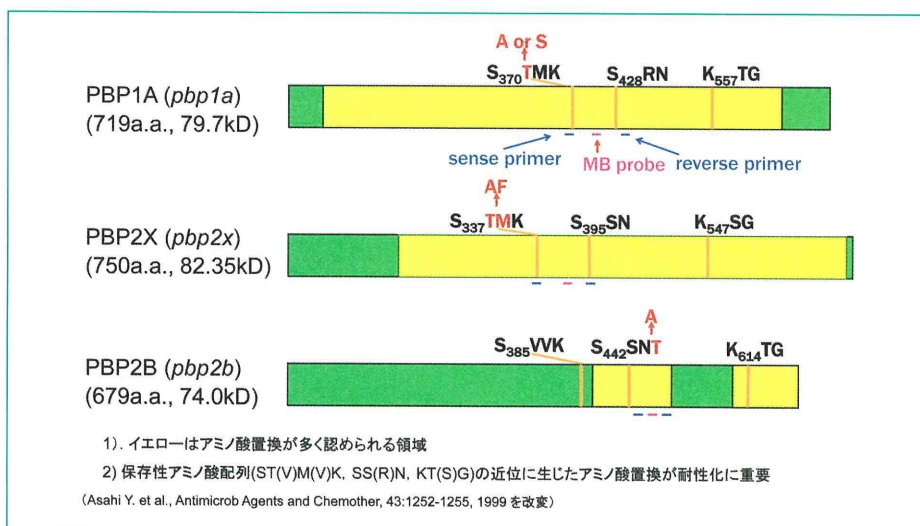


図-19 ペニシリン耐性肺炎球菌の細胞壁合成酵素 (PBP) にみられるアミノ酸置換の多様性

**Q** >>

耐性菌の PBP にはなぜこのように多数のアミノ酸置換が認められるのですか？

**A** 耐性菌の PBP をコードする遺伝子は，“PSSP の遺伝子と口腔内常在レンサ球菌の遺伝子とが遺伝子組み換えを起こして形成されたハイブリッド遺伝子”であるからです。

PBP (酵素) を模式化して表しますと図-20 のようになります。図-19 ではそれぞれの保存性アミノ酸配列は離れていますが，3次元解析ではそれらは PBP の活性中心を囲むように位置していることが明らかにされています。従ってこの部位に位置するアミノ酸が他のアミノ酸 (例：トレオニン (T) →アラニン (A)) へ置換しますと，PBP の立体構造が変化します。そうしますと  $\beta$ -ラクタム系薬はセリン (S) へ結合できなくなり，PBP の活性を抑えること

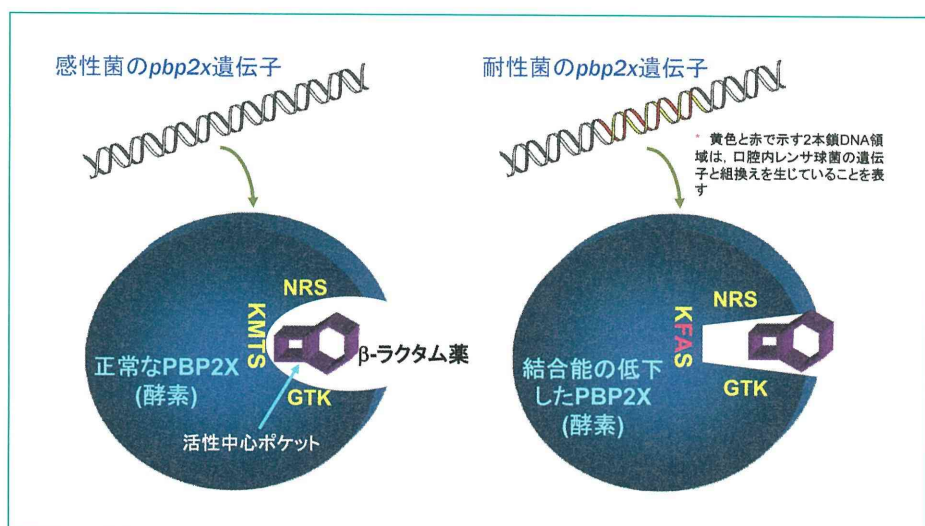


図-20 感性菌と耐性菌の PBP2X への  $\beta$ -ラクタム系薬の結合の違い

ができなくなります。菌は薬剤が存在しても細胞壁合成を続けることができ、結果として溶菌に至らず耐性化することになるわけです。



遺伝子解析に基づく genotype はどのようにして判定しているのですか？



各 PBP 上の重要なアミノ酸置換に繋がる遺伝子変異の有無は、PCR 法で短時間に検索することができます。そのためのプライマーとプローブの位置は参考までに図-19 に、具体的な手法は図-21 に示してあります。

私どもによってキット化された試薬には、電気泳動が必要な“ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 遺伝子検出試薬 (湧永製薬 (株))”と蛍光標識されたプローブを使い電気泳動が不要な real-time PCR 法 (プライマーは論文参照) とがあり、1-1.5 時間で判定できます。

なお、肺炎球菌では PBP 上の変異が多いために、PCR では感性菌の遺伝子を増幅するようにプライマーが設計されています。なぜかといいますと、耐性菌側の遺伝子を増幅する方法では多数の変異があるために見落としが多くなり、精度が低くなるのです。いずれの PCR 法を用いても感度と特異度は 95-98% 以上です。

なお、遺伝子学的解析結果には、genotype を表わす“g”を付けて gPSSP のように表記しています。またどの遺伝子変異しているのか判るように、gPISP (*pbp2x*), gPISP (*pbp2b*), gPISP (*pbp1a+pbp2x*), gPISP (*pbp2x+pbp2b*) と表現します。PBP 遺伝子が3つとも変異している場合が gPRSP (*pbp1a+pbp2x+pbp2b*) となります。

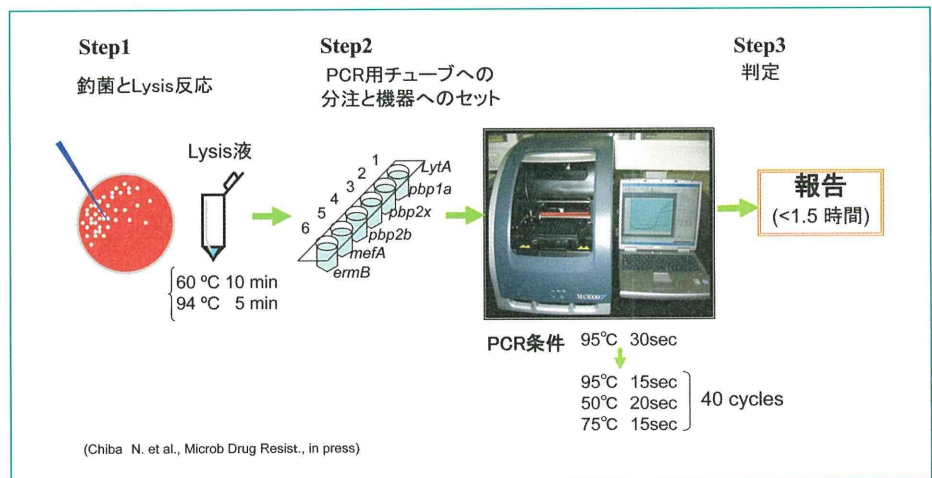


図-21 Real-time PCR 法による耐性遺伝子検索

## ▶ 5. 薬剤感受性 (phenotype) と遺伝子型 (genotype)



現在、β-ラクタム系薬耐性菌はどの位の割合で認められるのでしょうか？



2010 年度の侵襲性感染症由来株について、遺伝子解析による耐性株の割合を小児由来株は図-22、成人のそれは図-23 に示します。

2006 年の小児の成績では gPRSP の割合は 45.6% であったのですが、2010 年には 54.7% へと漸増しています。後述する小児用肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) はこれらの耐性菌をほとんどカバーしています。

一方、成人由来株についての2010年の成績では、2006年に比べgPRSPが有意に増加、17.5%から32.0%とほぼ倍増しています。加えて、gPISP (pbp2x)が多いのですが、これらの変化は莢膜型の変化と連動しています（莢膜型の図-37参照）。

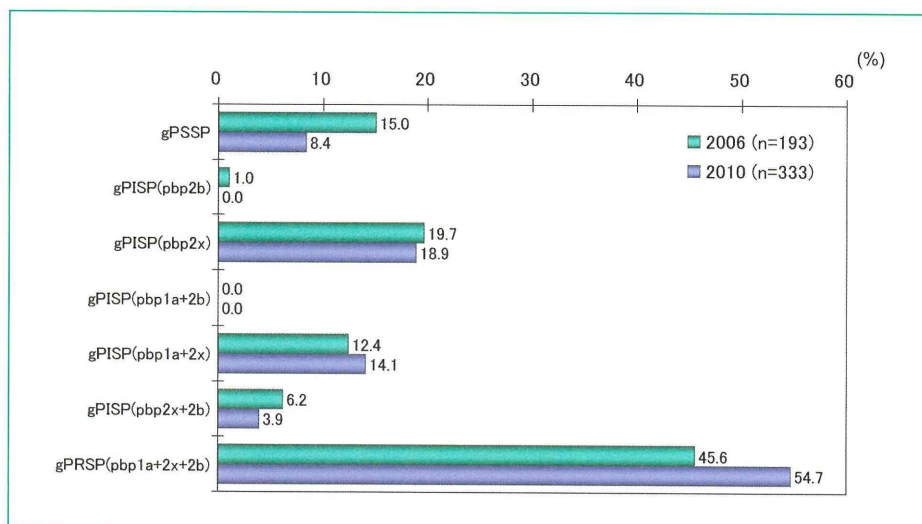


図-22 小児由来株：遺伝子学的に解析した耐性菌の割合

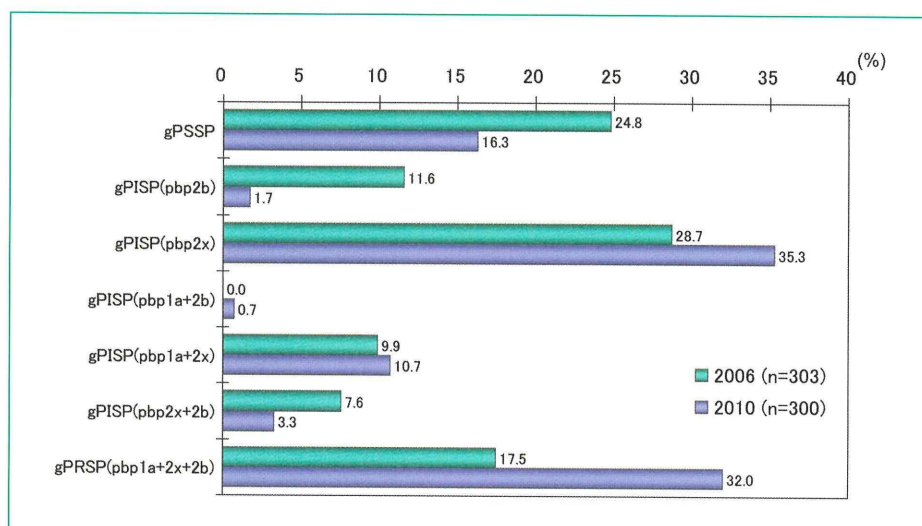


図-23 成人由来株：遺伝子学的に解析した耐性菌の割合

**Q** >>

遺伝子解析の結果は検査室の感受性報告と一致しているのでしょうか？

**A**

関連しているのですが、解釈が異なることに留意が必要です。図-24には、寒天平板希釈法で正確に測定されたペニシリンG感受性(MIC)と、遺伝子解析の結果を重ねた成績を示します。前者の生物学的手法による結果はphenotype(表現型)、後者はgenotype(遺伝子型)といえます。ちなみにMICとは最小発育阻止濃度のことで、菌がその濃度に触れば菌の発育が停止する濃度です。必ずしも菌が死滅しているわけではありません。生物学的手法による感受性(MIC)分布をみますと、非常に曖昧な2峰性分布です。 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌と非産生菌で明瞭に感受性分布が区別できるグラム陰性桿菌と、このような「質的变化による耐性化」の菌が大きく異なる

る点です。

しかし、遺伝子変異別の分布をみますと、それぞれの90%は薬剤希釈濃度3段階以内にほぼ収まっていることが判ります。たとえば、gPISP (*pbp1a+2x*)の株は0.125  $\mu$ g/mL ~ 0.5  $\mu$ g/mLの感受性です。つまり、遺伝子変異を明らかにすると、その結果から感受性(MIC)が容易に推定できるのです。PBP遺伝子の変異が重なるほど感受性は低下、すなわち耐性化しています。

ちなみに、2010年度収集株では、gPRSP (*pbp1a+2x+2b*)株は43.9%、gPISP (*pbp1a+2x*, *pbp2x+2b*)株は16.1%、gPISP (*pbp2x*, *pbp2b*)株は27.5%であり、gPSSP株はわずか12.2%にしか過ぎませんでした。

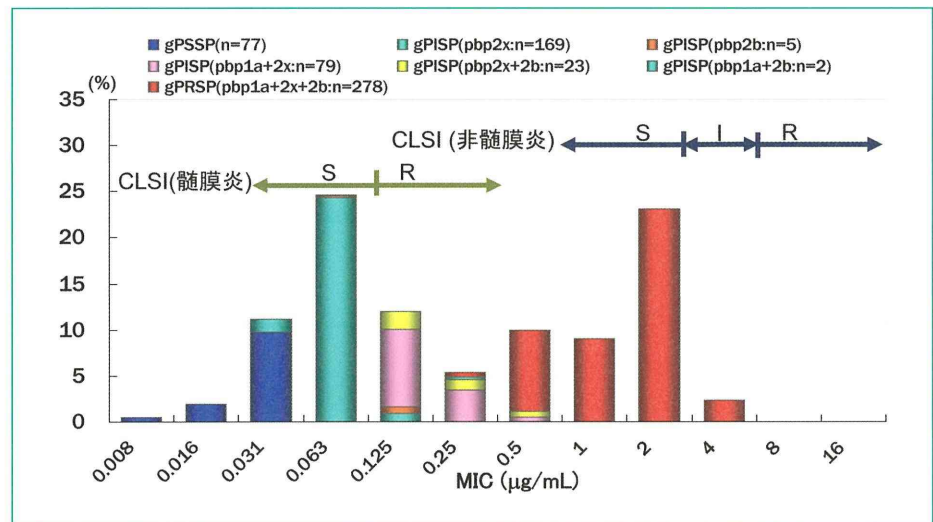


図-24 肺炎球菌のペニシリンG感受性 (n = 633)

## Q >>

それでは、CLSIのブレイクポイントはどのように解釈すればよいのでしょうか？

## A

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI: USA) のブレイクポイント (BP), すなわち感性 (Susceptible: S) / 中間 (Intermediate: I (本来どちらとも取れる濃度という意味)) / 耐性 (Resistance: R) の濃度を図-24に併記しました。

いわゆる CLSIでは3点表記なのですが、これらは米国で認可されている薬物投与量における臨床効果の成績から算出されたものです。分離菌の感受性と臨床効果に関するエビデンスが蓄積されてきますと、しばしばBPが変更されることとなります。つまりは、遺伝子学的にgPRSPであっても投与量を増やせば効くという理論です。

確かにもっともな理屈です。このためにCLSIでは疾患(厳密には病巣)を重視し、肺炎球菌感染症を“非髄膜炎(肺炎や敗血症など)”と“髄膜炎”に分けてBPを設定しています。 $\beta$ -ラクタム系薬が高濃度に移行しやすい敗血症、あるいは肺炎の場合には、2  $\mu$ g/mL以下の菌は臨床的な“S”, 4  $\mu$ g/mLは“I”, 8  $\mu$ g/mL以上が“R”となっています。

しかし、化膿性髄膜炎では0.063  $\mu$ g/mL以下のMICを示す菌のみが“S”, 0.125  $\mu$ g/mL以上は“R”とみなして治療をするようにとりこめられています。特に、乳幼児の化膿性髄膜炎では分離菌の感受性(MIC)の10倍以上の十分な髄液中薬物濃度、ならびに菌に対する殺菌力が必要とされています。



化膿性髄膜炎に使用される  
 機会の多い薬剤のBPはど  
 のように設定されています  
 か？



化膿性髄膜炎例に使用される機会の多いセフトキシム (CTX) とメロペネム (MEPM) の薬剤感受性分布と、CLSIのBPを図-25と図-26に示します。

CTXでは非髄膜炎と髄膜炎に分けてBPが設定されていますが、MEPMは区別されていません。

これらの薬剤の日本人での血中濃度等は表-3にまとめてありますので参考にしてください。

なお、図中には我が国において日本化学療法学会が治験時の成績を元に肺炎に提唱している臨床的ブレイクポイントを示してあります (Chemotherapy, 42: 906-914, 1994, 57: 343-345, 2009)。このBPは80%の有効率が得られると推定される1濃度表記です。日本では当時疾患別にBPが設定されましたが、その算出根拠は薬剤の体内動態を重視した計算式から算出され、臨床に適した

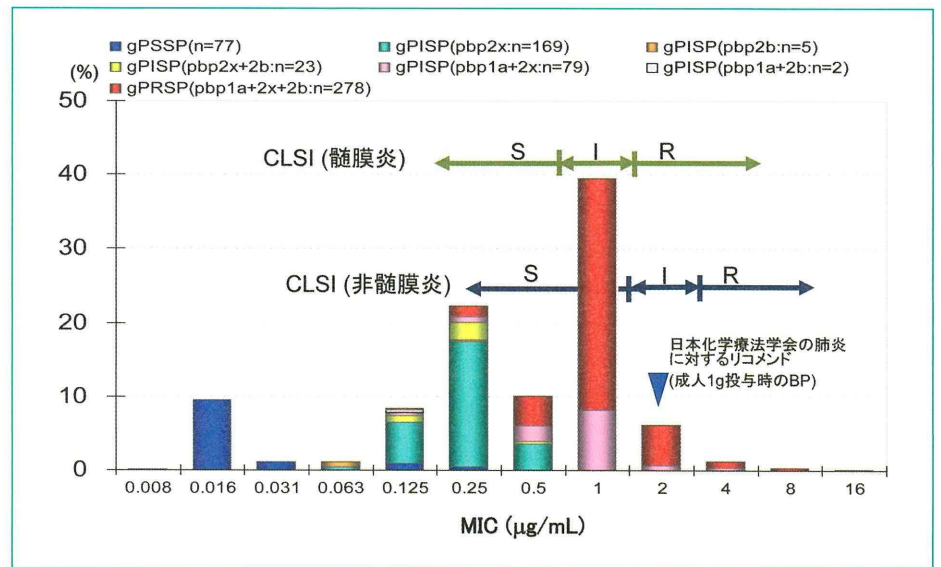


図-25 肺炎球菌のセフトキシム (CTX) 感受性

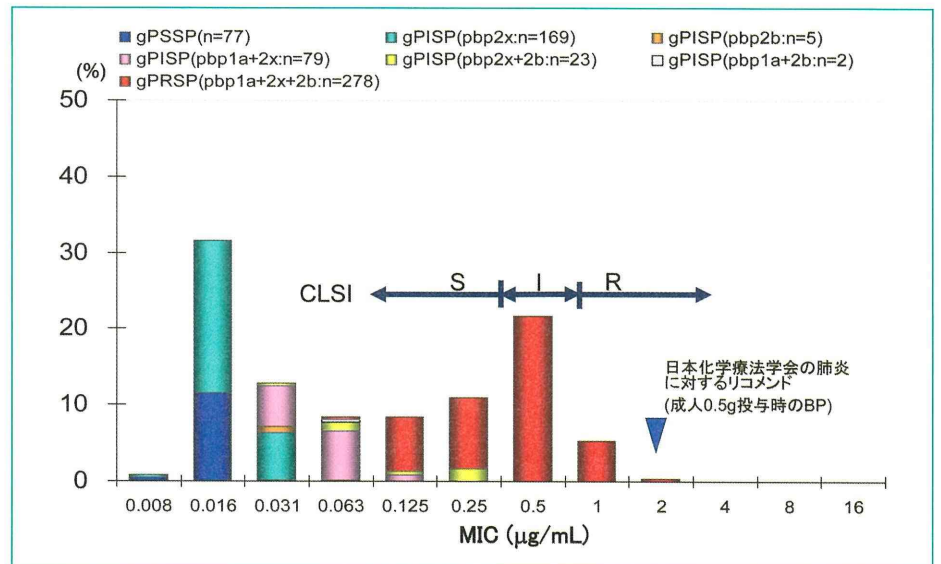


図-26 肺炎球菌のメロペネム (MEPM) 感受性

成人					小児				
抗菌薬	投与量	投与時間	最高血中濃度 (Cmax)	血中濃度半減時間(T1/2 (h))	抗菌薬	投与量	投与時間	最高血中濃度 (Cmax)	血中濃度半減時間(T1/2 (h))
アンピシリン/スルバクタム(2:1)	3.0g	60分	ABPCは 47.2 µg/mL	1	アンピシリン/スルバクタム(2:1)	30 mg/kg	30分	ABPCは 64.2 µg/mL	0.9
セフトリアム	2g 1g	60分 60分	102 65	約 1.1	セフトリアム	40 mg/kg 20 mg/kg	30分 30分	134 41	約 0.9~1.2
セフトキサシム	2g 1g	120分 120分	54.6 28.1	約 1.0	セフトキサシム	30 mg/kg	60分	106	約 0.6
メロペネム	1g 0.5g	30分 30分	53.1 26.9	1.0	メロペネム	40 mg/kg 20 mg/kg	30分 30分	97.3 47.7	1.0
パニペネム/ ベタミプロン	1g 0.75g 0.5g	60分 30分 60分	49.3 51.4 27.5	約 1.2	パニペネム/ ベタミプロン	30 mg/kg 20 mg/kg	30分 30分	91.7 64.8	約 1.0
バンコマイシン	1g 0.5g	60分 60分	49.5 23	5.2 4.3	バンコマイシン	10 mg/kg	60分	24.1	3.5

ABPC/SBTの成績は慢性気道感染症患者3例の成績。  
それ以外の成績は、それぞれの抗菌薬試験時、健康成人において測定され、各新薬特集号(Chemotherapy)に記載されている測定値。

髄液中への移行濃度  
・小児の細菌性髄膜炎3例に対してABPC/SBTが投与された際のABPCの髄液中濃度は、血中濃度の14%から55%と報告されている。  
・CTXIは血中濃度の10%程度、MEPMIは血中濃度の20%程度、PAPMIは血中濃度の10%程度

表-3 主な注射用抗菌薬の最高血中濃度と半減時間

ものとなっていたはずですが。しかし、これも耐性菌が増加していますので再度評価する必要があるかと思えます。

要は、感染症の重症度に加え、薬物の移行が比較的良好な生体部位の感染症なのか、移行の悪い部位に生じた感染症なのかで考え方が異なるということです。



抗菌薬の臨床効果にはどのような要因が影響するのでしょうか？

**A** 感染症に対する抗菌薬の臨床効果は、ヒト(宿主) = 細菌 = 薬剤の関係性を常に考える必要があります。疾患と薬剤の関係のみを考える薬物とは根本的に異なるのです。

図-27には、臨床効果に影響するさまざまな要因(ファクター)の中から主なものを示しましたが、それぞれに多くの要因があり、一筋縄ではいきません。現在、集積されてきているそれぞれの症例に関するアンケートを拝見しますと、宿主がどのような病態にあるのが薬剤の臨床効果を最も左右する要因のように思います。

従来、抗菌薬の選択は感受性の優劣のみを指標としがちでしたが、図からも

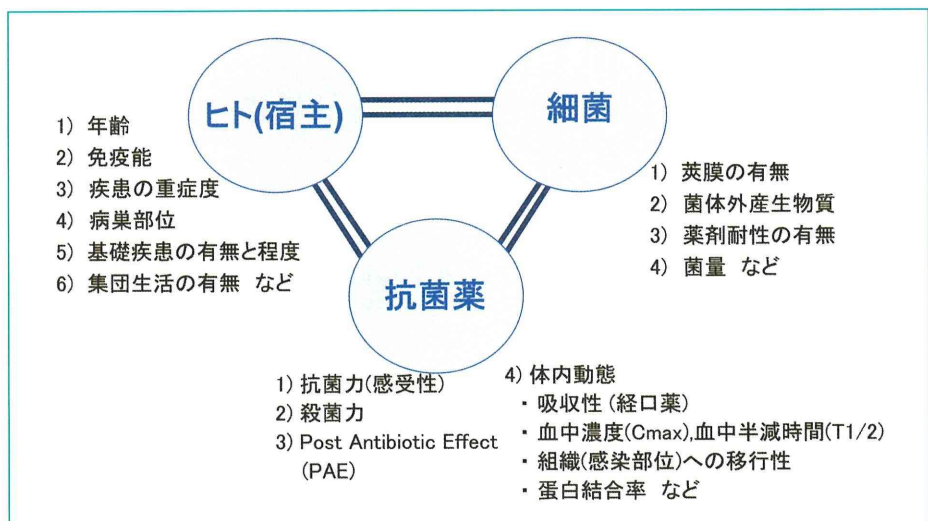


図-27 抗菌薬の臨床効果はさまざまな要因によって左右される

判るように感受性は薬剤評価の単なる指標のひとつにしか過ぎません。むしろ殺菌性に優れること、PAE (Post Antibiotic Effect) の有無、そして Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD, 薬物動態学/薬力学) が重要視されています。

その他に重要な点として、CLSI の判定基準をそのまま我が国の臨床へ当てはめることはできないということがあります。なぜかといいますと、抗菌薬の投与量が異なるからです。我が国の通常投与量は米国のそれよりも一般に少ないのですが、それは日本人の体型をベースにした新薬治験時の成績に基づいて設定されているからです。これには副作用の問題も絡んでいます。

耐性菌が増加した今日、投与量の再考は必要ですが、単に米国の基準を日本人へあてはめるのではなく、体型の異なる日本人で臨床効果に関する再評価を行ない、改めて投与量を決定する必要があります。



**gPRSP に対する注射用抗菌薬の抗菌力にはどの程度の差があるのですか？**

**A** 我が国で使用頻度の高い主な注射用抗菌薬の gPRSP に対する感受性累積分布は図-28 に示します。

図からも明らかなように、抗菌力が優れているのはカルバペネム系薬です。中でもパニペネム (PAPM, 米国には導出されていないので CLSI に記載がない) は  $0.063\text{--}0.125\ \mu\text{g/mL}$  と最も優れています。我が国でも使用頻度の高い MEPM は  $0.125\text{--}1\ \mu\text{g/mL}$  とやや劣ります。

第三世代セフェム系薬の CTX とセフトリアキソン (CTRX, 重なるのでここには示さない) の抗菌力は  $0.5\text{--}2\ \mu\text{g/mL}$  とほぼ同じです。セフォチアム (CTM) に代表される日本で開発されたセフェム系薬の肺炎球菌に対する抗菌力は、一般的に劣っています。

参考までに、表-3 に主な抗菌薬の成人と小児における最高血中濃度 (Cmax) とその半減時間 (T1/2) を示してあります。

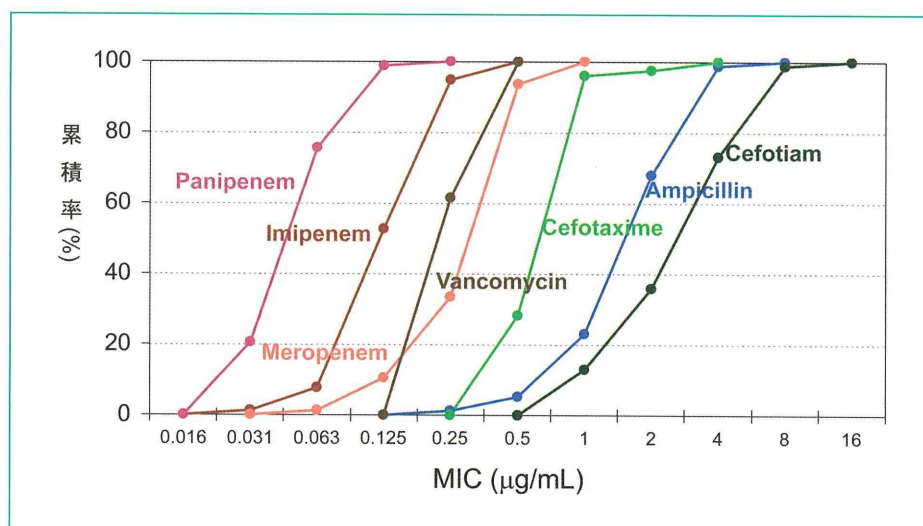


図-28 gPRSP に対する主な注射用抗菌薬の感受性累積分布



gPRSP に対する殺菌力を比較した成績はあるのでしょうか？



図-29 に PRSP に対するアンピシリン (ABPC), CTX, および PAMP の経時的殺菌効果を示します。

薬剤の種類によって殺菌力には明らかな違いがみられますが、この結果はそれぞれの薬剤が活性を阻害する細胞壁合成酵素の種類を反映しています。それは図-30 に示す薬剤作用後の形態変化からも確かめられ、PBP1A と PBP2B に結合する PAMP や ABPC は短時間で溶菌するのに対し、PBP2X に結合する薬剤の殺菌性は劣ります (図-17 参照)。

ちなみに、最も汎用されている MEPM は、PAMP と CTX のちょうど中間の結果を示すことが判っています。

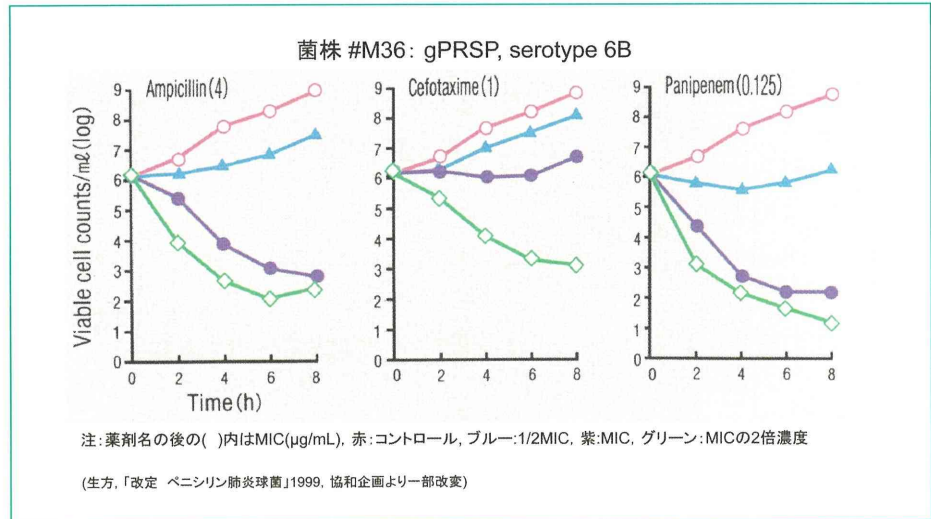


図-29 耐性肺炎球菌 (PRSP) に対する殺菌力の比較

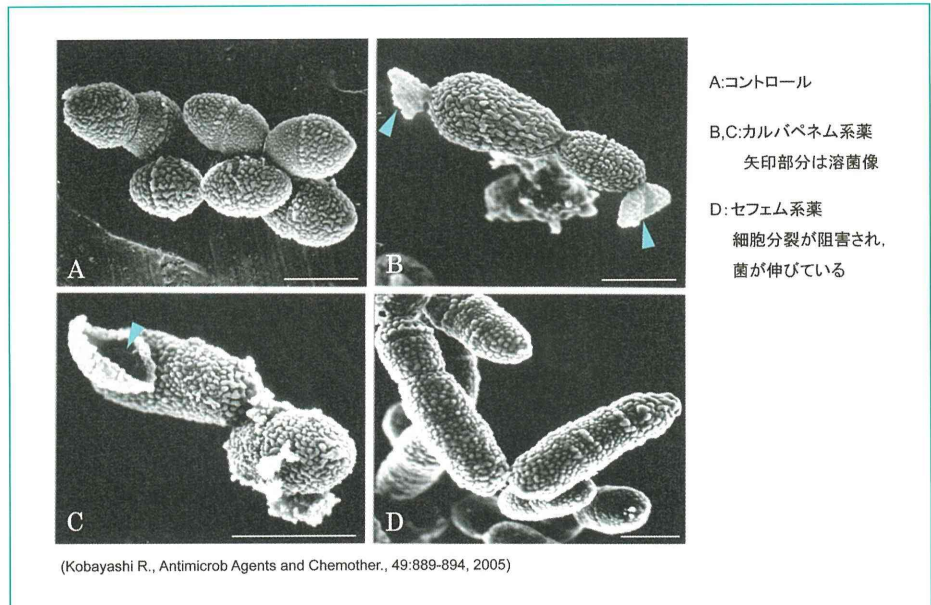


図-30 抗菌薬を3時間作用させた後のgPRSPの形態変化



## Q >>

gPRSP に対する経口抗菌薬の抗菌力はどの程度なの  
でしょうか？

## A

我が国で使用されている主な経口抗菌薬の gPRSP に対する感受性  
累積分布は、図-31 に示します。

経口抗菌薬では、それぞれの薬剤を服用した際に腸管から吸収されて得られる  
血中濃度、さらには炎症を起こしている組織への移行濃度が重要です。各薬  
剤名に続くカッコ内に投与量と最高血中濃度 (Cmax) を示してあります。

例えば、アモキシシリン/クラバン酸 (AMPC/CVA) はセフェム系薬に  
較べて投与量も多く、高い血中濃度が得られます。累積分布がほぼ同じであ  
れば、吸収性に優れる薬剤の方が臨床効果は期待できることとなります。

最近、小児における耐性菌感染症 (PRSP と BLNAR) 用として、テビペネ  
ム (TBPM, カルバペネム系薬) とトスフロキサシン (TFLX, ニューキノ  
ロン系薬) が承認されましたが、通常投与量で得られる血中濃度や短時間殺菌性  
には明らかな違いがあります。

経口抗菌薬の選択については、「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011  
(小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会編, 協和企画) を参照くださ  
い。

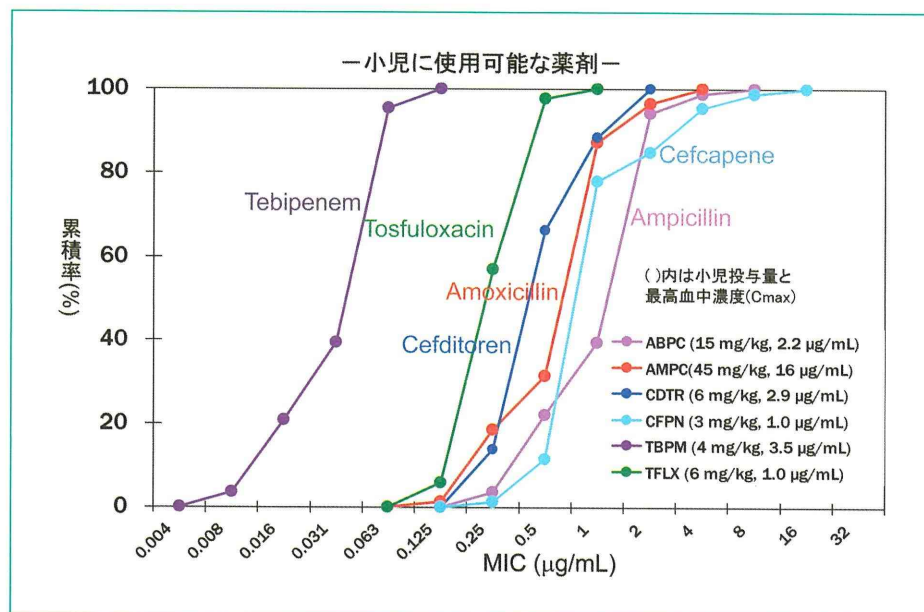


図-31 gPRSP に対する主な経口抗菌薬の感受性累積分布

## Q >>

経口用マクロライド系薬が  
多く使用されていますが、  
耐性菌はどの程度存在す  
るのですか？

## A

図-32 にマクロライド系薬 (ML) の中からクラリスロマイシン  
(CAM) の感受性分布を示しますが、ML 耐性菌の割合は 80-85% と  
非常に高いのです。CAM のみならず、エリスロマイシン (EM), アジスロ  
マイシン (AZM) も同様の成績です。

耐性メカニズムの項で示しましたが、ML の作用標的はリボソームです。耐  
性菌では *ermB* 遺伝子にコードされたりボソーム修飾酵素を産生し、高度耐性  
化しています (図-17 参照)。

もうひとつは、菌体内へ取り込まれた ML を排出するタンパクを保持する  
菌です。 *mefA* 遺伝子にコードされたこのタンパクを細胞膜上に持つ菌は、  
EM, CAM, AZM に 1-8 µg/mL の感受性を示すようになります。

これらの薬剤もまた、服用後の血中への吸収はそれほど優れていません。ただし扁桃や肺細胞中の濃度は高いといわれています。

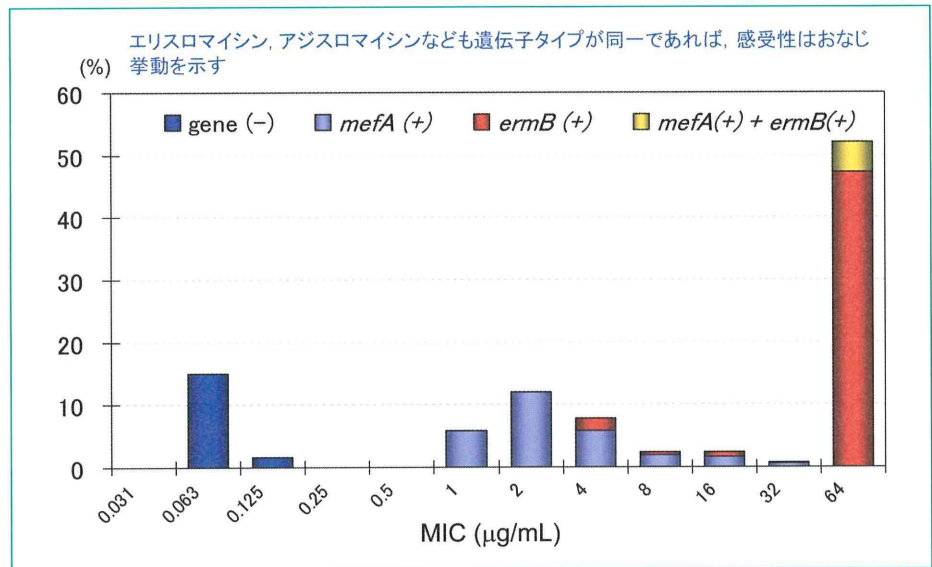


図-32 肺炎球菌のクラリスロマイシン感受性と耐性遺伝子

**Q** >>

経口用ニューキノロン系薬も多く使われていますが、耐性菌は存在するのですか？

**A** ニューキノロン系薬 (NQ) 耐性菌は、現在それほど多いわけでは  
ありませんが、成人由来株中に1%程度認められています。

NQ 耐性菌では、表-4 に示すように DNA 合成酵素をコードする遺伝子上に変異が挿入され、耐性化していることが明らかになっています (図-17 参照)。DNA 合成酵素にはサブユニット A (GyrA) とサブユニット B (GyrB) から成る DNA ジャイレースと、サブユニット A (ParC) とサブユニット B (ParE) から成るトポイソメラーゼ IV があります。gyrA 遺伝子および parC 遺伝子のキノロン耐性決定領域に変異が挿入され、アミノ酸置換が生じると高度耐性化します。

菌株	遺伝子	アミノ酸置換	MIC(μg/mL)	
			Levofloxacin	Ciprofloxacin
感性株	-	None	1	1
耐性株 # 55	parC gyrA	Ser79 → Phe Ser81 → Phe	12.5	25
JPS139	parC	Ser79 → Tyr	32	32
JPS237	gyrA	Ser81 → Phe		

注: 現在, 耐性菌は1-2%程度であるが, 増加が懸念されている。

(生方, Jpn J Chemother, 54:69-96, 2006)

表-4 ニューキノロン系薬耐性の肺炎球菌

## ▶ 6. 肺炎球菌ワクチン

### Q >>

ワクチンの基礎となる莢膜型 (serotype) は何種類あるのですか？

### A

肺炎球菌の莢膜は病原性と深く関わっていることを既に述べましたが (肺炎球菌とはの項参照), 表-5 に示すように莢膜型 (serotype) は 21 のグループに属する 68 種と, 25 の単一型の計 93 型に分類されています。

分離菌の莢膜型は, デンマーク (Statens Serum Institut) より購入した抗血清を用い, 菌と抗血清とを反応させて顕微鏡下に判定します。莢膜膨化反応がみられた抗血清の型が被験菌株の莢膜型となります (図-4 参照)。

莢膜を失った株 (型別不能株) も稀にみられますが, それらの菌は病原性も同時に失っています。

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

・23価肺炎球菌ワクチン(PPV23): ニューモバックスNP® (青字 + 赤字のタイプが含まれる)  
 ・7価結合型ワクチン(PCV7): プレベナー® (赤字のタイプが含まれる)

表-5 ワクチンの基となる肺炎球菌の莢膜型

### Q >>

莢膜型を調べることがなぜ重要なのですか？

### A

ヒトがある莢膜型の肺炎球菌に感染しますと, その後には免疫 (抗体) が獲得され, 同じ莢膜型の菌には感染しなくなります。しかし, 別の莢膜型の菌が侵入してくれば免疫がないので感染が成立し, 発症することになるのです。

このため, 肺炎球菌による重症化や発症を予防するために, あらかじめさまざまな莢膜型の肺炎球菌に対する免疫力を高めておくことが必要で, その目的のために開発されたのが肺炎球菌ワクチンです。

### Q >>

肺炎球菌ワクチンにはどのようなものがあるのですか？

### A

現在, 肺炎球菌ワクチンについては多くの情報がウェブサイト上から得られますが, 我が国では小児用 “プレベナー® (2009年承認)” と成人用 “ニューモバックス NP® (1988年承認, 2006年改変)” が市販され, 接種が可能となっています。

図-33 に示すように, プレベナー® は 7 価結合型ワクチン (PCV7) といい, 小児に重症感染症を惹起しやすく, また耐性菌の多い莢膜型 7 種の肺炎球菌から莢膜が精製され, 抗原として含まれています。1 歳以下は抗体獲得が非常に難しい時期のため, 無毒化したジフテリアタンパク (CRM<sub>197</sub>) を莢膜に結合させ, 抗体を獲得しやすいよう工夫されています。それでも初回接種を含めて

生後2ヶ月以降1-2ヶ月間隔で3回、1歳を過ぎてもう1回追加接種しなければなりません（詳細は [https://pfizerpro.jp/cs/sv/prevenar/prevenarC\\_D/generalcontents/1259671083502](https://pfizerpro.jp/cs/sv/prevenar/prevenarC_D/generalcontents/1259671083502) を参照）。

ニューモバックス NP<sup>®</sup> は23種の精製された莢膜を抗原として含んでおり、23価ポリサッカライドワクチン（PPV23）といます。このワクチン接種は1回のみですが、経年的に抗体が減弱します。このため、初回接種から5年以降に再接種が認められています（（社）日本感染症学会の「肺炎球菌ワクチン再接種に関するガイドライン」（[http://www.kansensho.or.jp/topics/pdf/pneumococcus\\_vaccine.pdf](http://www.kansensho.or.jp/topics/pdf/pneumococcus_vaccine.pdf)）。（詳細は <http://www.banyu.co.jp/content/hcp/productinfo/faq/pneumovaxnp/index.html> を参照）。

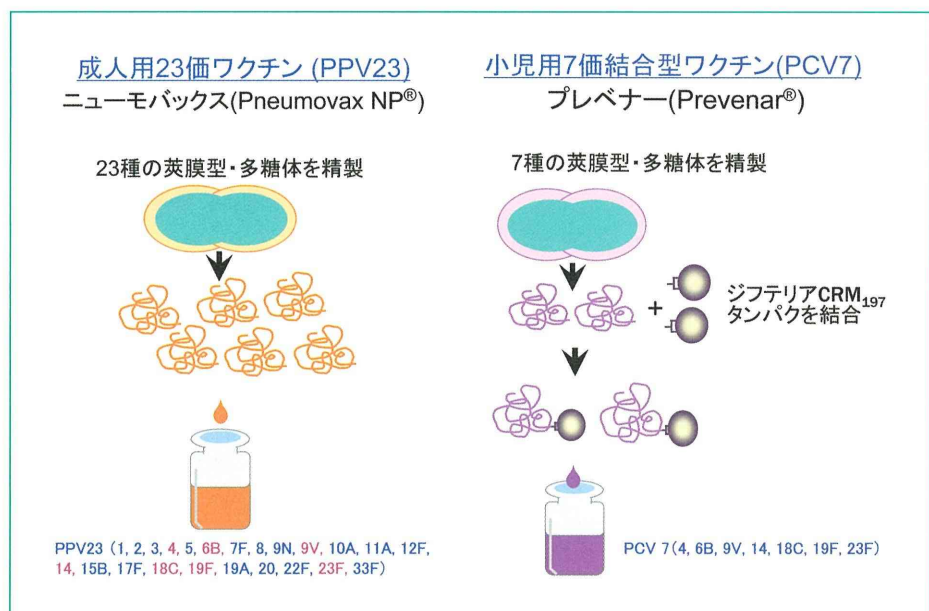


図-33 肺炎球菌用ワクチン

**Q** >>

小児用“プレベナー<sup>®</sup>”ですべての肺炎球菌感染症を予防できるのですか？

**A**

残念ながらそうではなく、4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23Fの莢膜型菌による感染症のみに有効なのです。

図-34には、小児由来株をワクチンタイプと非ワクチンタイプに分け、それぞれ分離頻度の高い莢膜型から順に並べています。併せて、その中に占める感性菌（gPSSP）、軽度耐性菌（gPISP）、および耐性菌（gPRSP）の割合も示してあります。6B型が圧倒的に多く、次いで23F、19F、14型ですが、これらの莢膜型株には耐性菌が非常に多いことが特徴です。

全菌株に対するプレベナー<sup>®</sup>のカバー率は71.8%となりますが、その他に臨床的に重要な19Aや6A型が残念ながらカバーされていません。次世代型ワクチンとして既に米国等で使用されている13価コンジュゲートワクチン（PCV13）の日本株に対するカバー率は88.0%となります。PCV13は19A、6A型に加えて、小児急性中耳炎そして高齢者の肺炎から高率に分離され、しかも重症化しやすい3型もカバーできます。

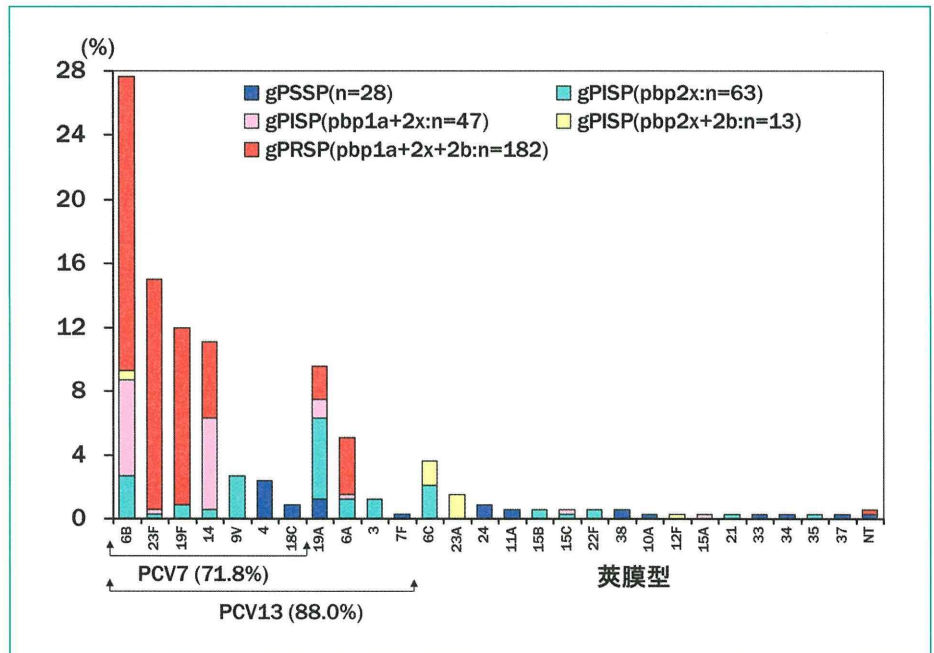


図-34 小児由来・肺炎球菌に対するプレベナー®のカバー率

**Q** >>

成人用ニューモバックス NP® のは肺炎球菌感染症をどの程度予防できるのでしょうか？

**A**

成人由来株に対するニューモバックス NP® のカバー率は図-35 に示しますが82.7%となっています。分離頻度の高い莢膜型の順に並べてありますが、菌の莢膜型は小児由来株とは明らかに異なっています。分離頻度の最も高いのは3型で、その大多数が軽度耐性の gPISP (pbp2x) でした。次いで小児で最も多かった6B型、続いて14型、23F型となっています。成人ではさまざまな莢膜型の菌によって発症していることが特徴です。

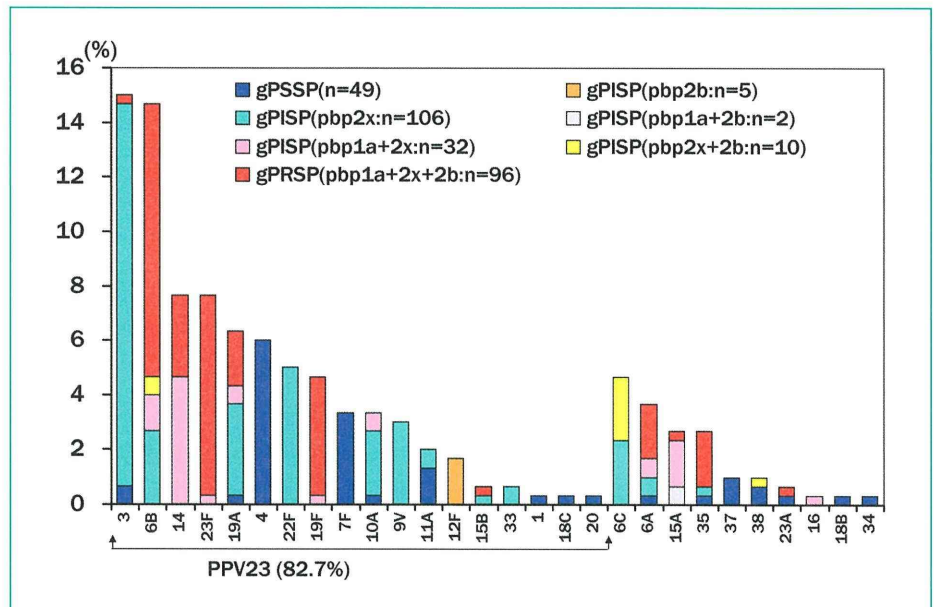


図-35 成人由来・肺炎球菌に対するニューモバックス NP®のカバー率



ワクチンカバー率には経年  
的变化はないのですか？



経済のグローバル化、交通網の発達に伴い、人々の交流が激しくな  
ってきていることを背景に、それに伴って新たな菌の流入あるいは  
流出が生じており、残念ながらカバー率は次第に低下する傾向にあります。

2006年度に今回とほぼ同じ規模で侵襲性感染症由来の肺炎球菌を収集し解  
析していますので、その比較した成績を図-36（小児）と図-37（成人）に示  
します。新たな莢膜型の菌が分離され始めていることに気づきますが、その他  
に、成人の間で2006年に最も分離頻度の高かった12F型が2010年には激減  
しています。推論になりますが、高齢者層が12F型菌に暴露されたことがな  
く抗体を持っていなかったか、あるいは過去においてこのタイプの菌に暴露さ  
れていても、抗体価の上昇が特別悪かった等が考えられます。

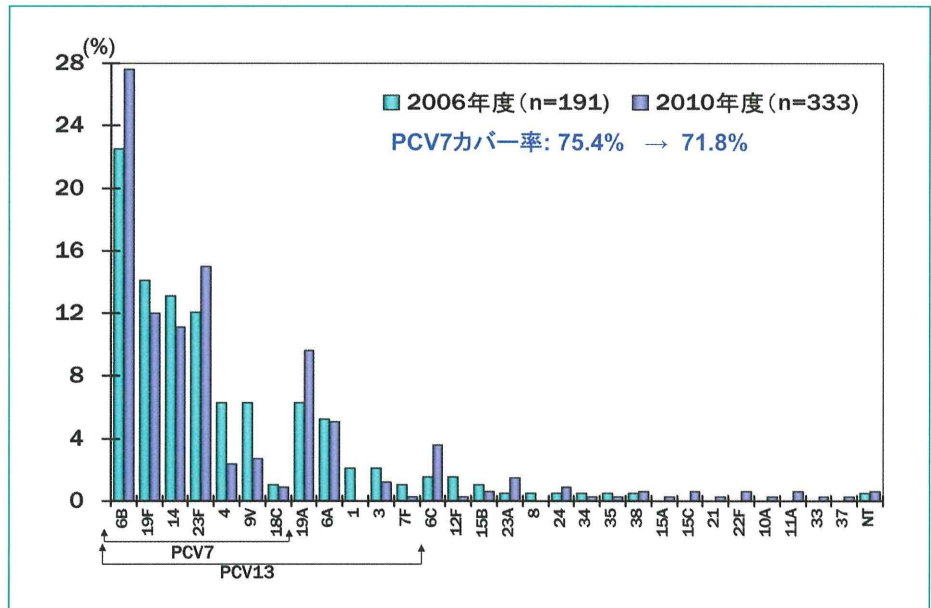


図-36 小児由来株に対するワクチン（PCV7）カバー率の変化

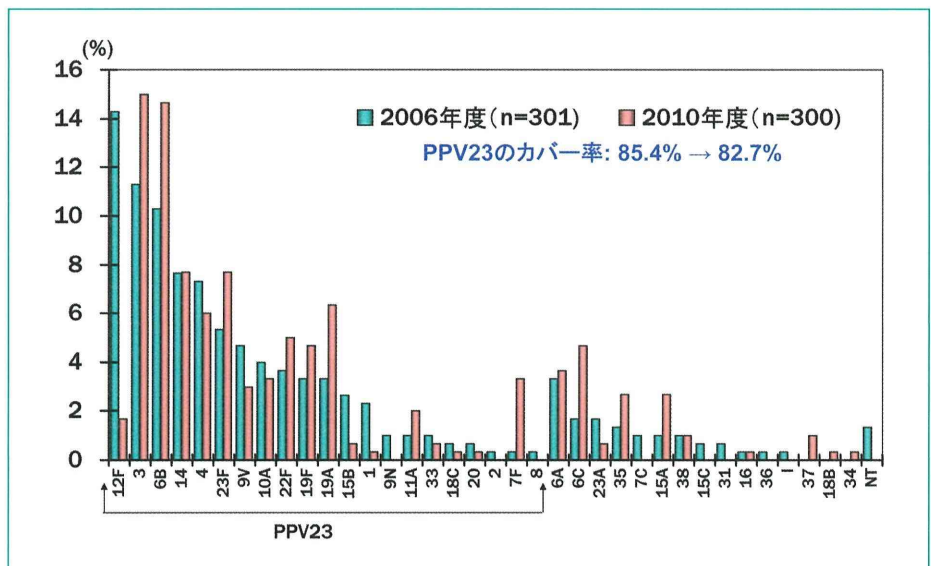


図-37 成人由来株に対するワクチン（PPV23）カバー率の変化

## ▶ 7. 分子疫学解析による世界との比較



肺炎球菌のグローバルな比較はできるのですか？



従来、肺炎球菌のグローバルな疫学研究には、莢膜型別が実施されてきました。

それは、グローバルに使用できるワクチンの開発には、さまざまな国でどのような莢膜型の菌が分離されているのかを調べる必要があったからです。

図-38は、著者らも日本の情報を提供している小児を対象とした「Pneumococcal Global Serotype Project (Johnson, H. L. ら, PLoSMEDICINE, 2010)」の成績です。最も多い莢膜型は14型となっていますが、以前から肺炎を惹起することが多い型として知られています。肺炎でなおかつ血液から菌が分離されることが多いためと思われます。

地域によってPCV7のカバー率はかなり差があるのですが、PCV13になりますと上位に位置する型はすべて含まれてきます。

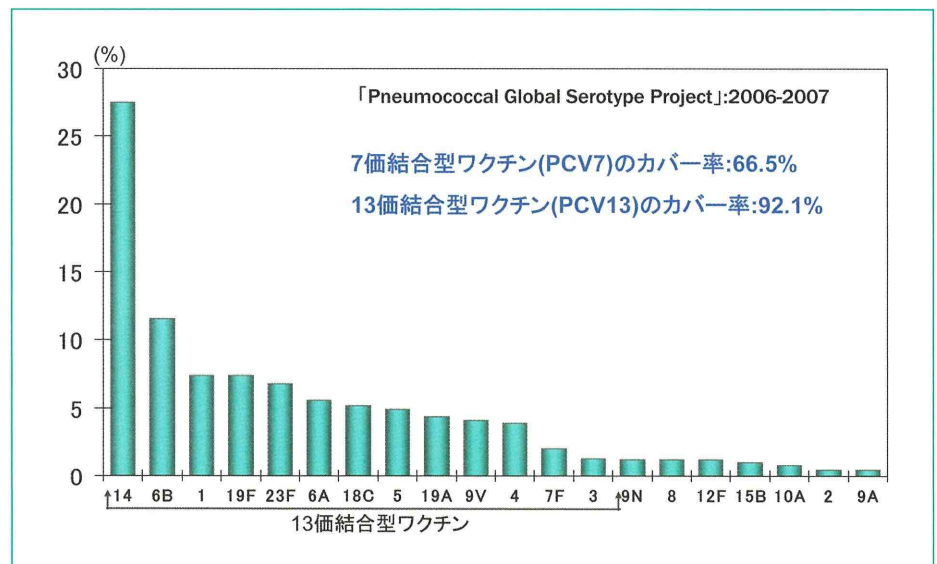


図-38 世界各地から収集された小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の莢膜型 (n = 40,000)



Multilocus Sequence Typing (MLST) とはどのような疫学解析手法ですか？



Multilocus Sequence Typing (MLST) とは、菌が生存のために必要とする7種の必須遺伝子（ハウスキーピング遺伝子と呼ばれます）をDNA解析（塩基解析）するものです。その解析データを MLST 解析サイト (<http://spneumoniae.mlst.net/>) の指定場所へ送信して、データベースに登録されている情報と照らし合わせ、アレル番号 (allele) を取得します。ハウスキーピング遺伝子の多くは、菌の生存に必須のさまざまな代謝に関わる酵素をコードしているため、その遺伝子変異は緩やかな時間で生じると考えられており、そのことを利用します。

図-39に肺炎球菌のMLST解析に使用されている7つの遺伝子とゲノム上の位置を示します。また併せてPBPと莢膜をそれぞれコードする遺伝子の位置も示してあります。

ST (sequence type) 番号は、7遺伝子のアレル番号をMLST解析サイトへ入力（アレルプロファイル (allele profile) という）することによって得ら

れます。その仕組みは、送信したアレルプロファイルがデータベース中に登録されているプロファイルと照合され、同一であれば該当する ST 番号が画面上で得られ、該当するプロファイルがなければ新たな ST 番号を申請します。

ST 番号が既存の登録データと同一であれば、その両者は起源が同じであろうと推定できます。

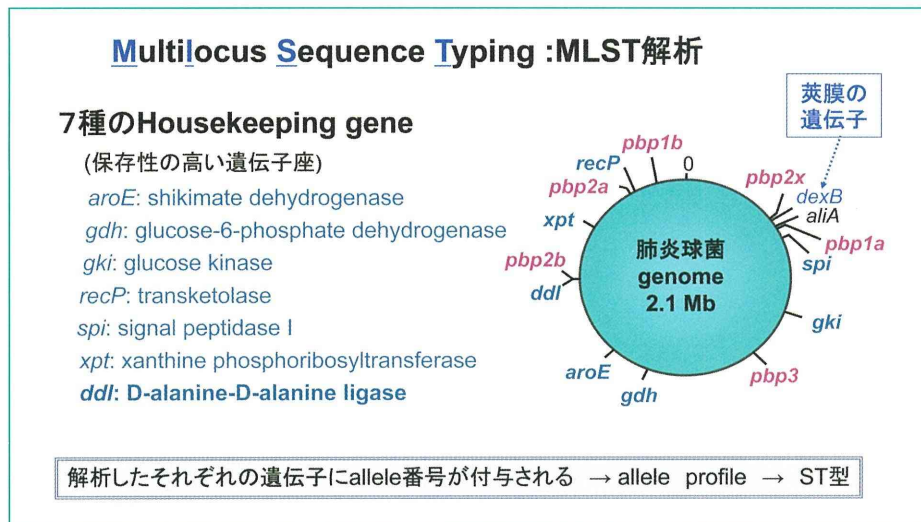


図-39 MLST 解析に用いる 7 種の遺伝子

## Q >>

日本での分離株における MLST 解析ではどのような成績が得られていますか？

**A** 表-6 に化膿性髄膜炎由来株の成績の一部を示します。最も分離頻度の高い英膜 6B 型を中心に示してありますが、ST90 の gPRSP は、1986 年にスペインで分離された PRSP と同じであることが判ります。同じ表に 1 遺伝子のみが異なった ST3387 がありますが、この株は韓国において 2002 年に分離されていたことが判ります。

MLST 解析をしますと、このように世界の菌株との関連が明らかになるのですが、肺炎球菌は非常に変異しやすい菌であるために膨大な ST (現在、

英膜型	CC	ST	耐性遺伝子型	株数	アレル番号							MLST最初の登録	
					<i>aroE</i>	<i>gdh</i>	<i>gki</i>	<i>recP</i>	<i>spi</i>	<i>xpt</i>	<i>ddl</i>	分離年	国(都市)
6A	3115	3115	gPRSP	2	7	32	6	1	6	14	14	1989	韓国
	3787	2756	gPRSP	1	8	8	19	16	77	1	68	2004	中国
	3787	5243	gPRSP	1	8	8	4	16	77	1	26		
	3787	3787	2x	1	8	8	19	16	6	1	68	UN	シンガポール
	156	90	gPRSP	7	5	6	1	2	6	3	4	1986	スペイン
	156	3387	gPRSP	1	5	6	1	2	6	3	26	2002	韓国
	156	2983	2x, 1a+2x	3	5	6	1	2	6	1	271	2003	日本(岡山)
	490	902	gPRSP	1	2	13	2	1	6	121	121	2000	シンガポール
	490	2923	2x, 1a+2x	2	2	13	2	5	6	121	29	2003	日本(久留米)
	490	5233	2x+2b	1	2	13	2	5	6	121	14		
6B	Singleton	5232	gPRSP	1	2	29	4	1	6	121	121		
	Singleton	5238	gPRSP	1	2	5	2	149	6	121	121		
	Singleton	5244	gPRSP	1	2	168	2	5	6	121	385		
	Singleton	5245	2x	1	2	13	19	5	6	124	29		
	2224	2224	gPRSP, 1a+2x	2	7	12	7	1	116	14	29	1996	イギリス
	2224	5235	1a+2x	1	7	12	7	1	116	20	29		
	180	5230	gPRSP	1	7	15	2	10	6	1	382		
6C	2924	2924	2x	1	1	5	2	6	6	1	14	2003	日本(兵庫)
	2924	2924	2x	1	1	5	2	6	6	1	14	2003	日本(兵庫)
	156	5247	2x	1	1	29	8	6	6	14			
	490	2923	2x	1	2	13	2	5	6	121	29	2003	日本(久留米)
	Singleton	5241	2x+2b	3	7	9	8	6	1	6	384		

表-6 英膜型, MLST, 耐性遺伝子からみた肺炎球菌の多様性



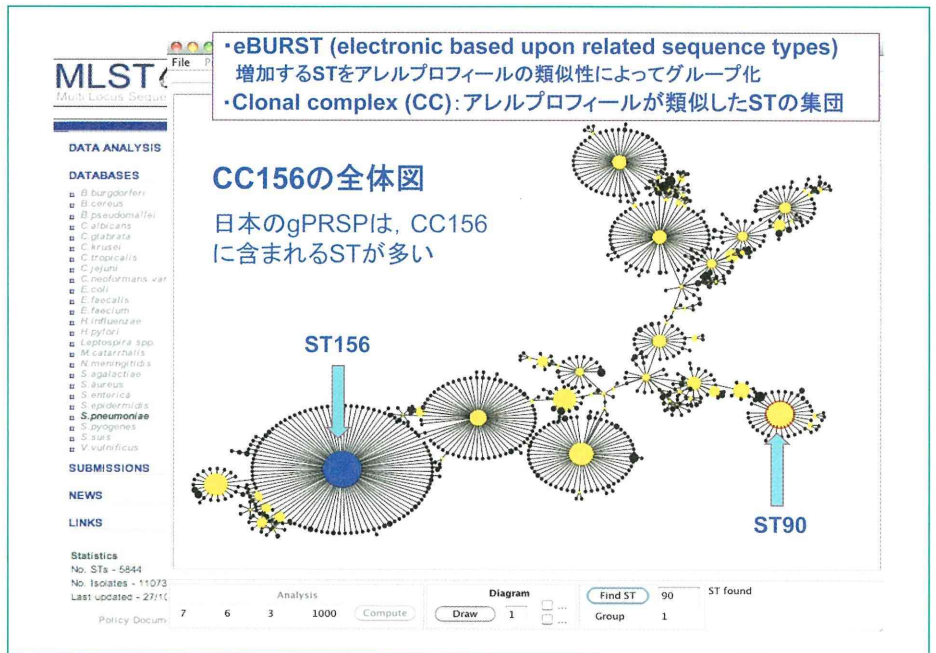


図-40 MLST解析サイト (<http://spneumoniae.mlst.net/>)

7000に近い数となっている)が登録され、多様性が強調されるといった状況になっています。

膨大なSTを近似のSTごとにまとめたのがクロナールコンプレックス (clonal complex: CC) です。例として日本のgPRSPに多いCC156の全体図を図-40に示します。世界的にはST156が多いのですが、私どもの収集株ではST90が多いことが特徴です。

**Q** >>

日本の主要な株はどのような国から報告がみられるSTなのでしょう？

**A**

わが国で分離された肺炎球菌において、莢膜型とSTとが同じ株が最初に報告された国はどこなのか、その関係を図-41に示します。莢膜6B型株でもシンガポール、スペイン、イギリスでSTの異なる株が報

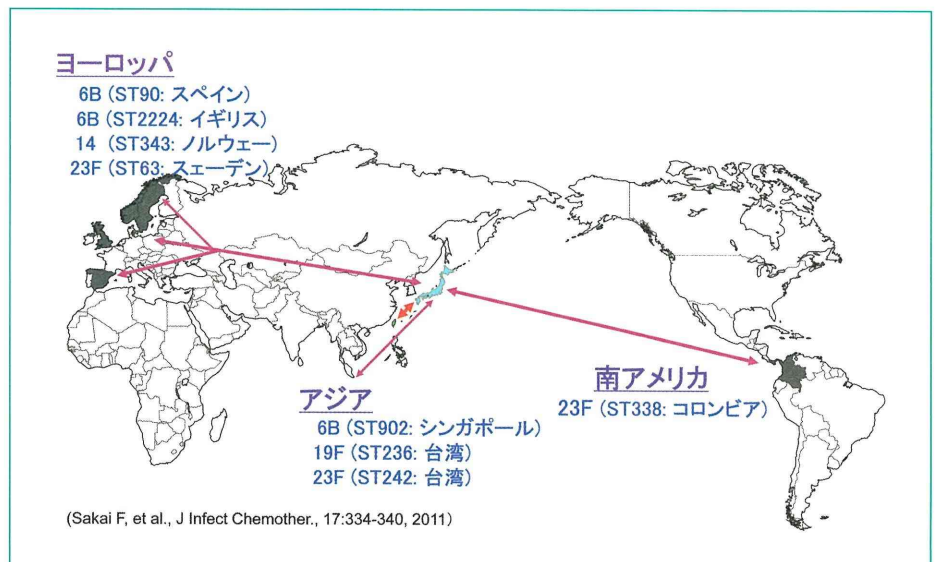


図-41 日本で分離された莢膜型とST型が同一の肺炎球菌が最初に報告された国

告されています。莢膜 19F 型は台湾，23F 型は台湾，スウェーデン，コロンビア，14 型はノルウェーで報告されています。今回対象となった菌株は，過去において広く諸外国で分離されていることが判ります。交通網の発達や経済活動の活発化は，ヒトとともに菌の伝播も容易に生じていることを示しています。

## Q >>

市中型重症感染症の制御のためには何が必要でしょうか？

**A** ここでは肺炎球菌について記しましたが，呼吸器系ウイルス感染症を含むさまざまな市中型感染症をコントロールする上では，図-42 に示した感染予防が最も重要です。ワクチンのあるものについてはワクチン接種，そして正しい知識の啓発活動等が挙げられます。発症してしまった症例に対しては，耐性菌が増加している今日，抗菌薬は的確な選択とその適正使用（投与量や投与期間）が求められています。そのためには，先ず正確かつ迅速な原因微生物の検査，全国規模での正確な疫学情報が必要です。

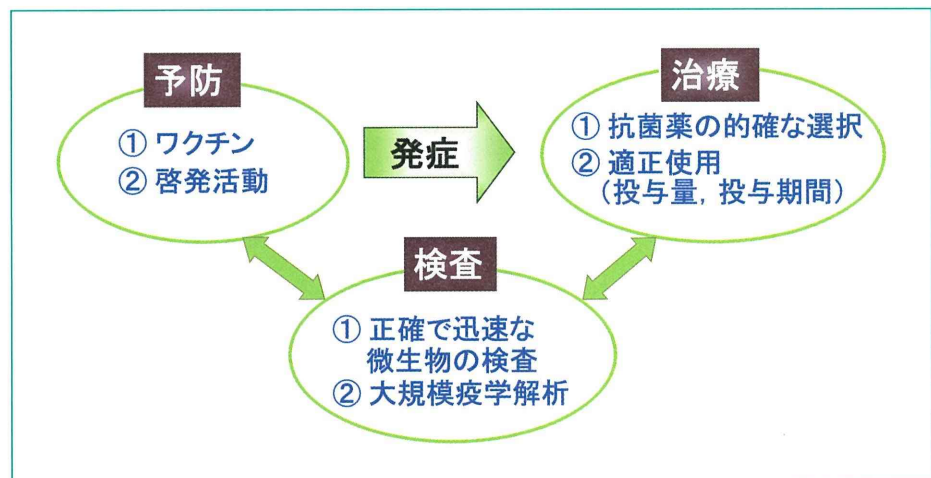
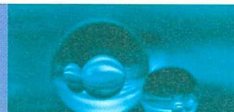


図-42 市中型重症感染症制御のための三つの基盤

## β溶血性レンサ球菌



### ▶ 1. β溶血性レンサ球菌とは

Q >>

β溶血性レンサ球菌とはどのような細菌ですか？

A β溶血性レンサ球菌とは、グラム染色を行い光学顕微鏡下に観察しますと、図-1のように一定方向に分裂・増殖してレンサ状に見えることを特徴とする細菌です。

また、本菌は図-2に示すように、血液寒天培地を用いて20-24時間、5%炭酸ガス培養を行わないと、発育が非常に悪い菌です。血液寒天培地上に発育



図-1 *Streptococcus pyogenes* (A群溶血性レンサ球菌：GAS) (× 1,000倍)



図-2 血液寒天培地上のレンサ球菌 (GAS)

した A 群溶血性レンサ球菌は、培地に含まれる赤血球（この場合、ヒツジの脱繊維血液）を溶かしながら増え、コロニー（菌が塊となって肉眼で見える状態になったもの）を形成します。そして、コロニー周囲には、明瞭な溶血環が認められるようになります。

このような性状を示す菌に対し、 $\beta$  溶血性レンサ球菌という言葉が用いられます。



ヒトの感染症にとって、どのような $\beta$ 溶血性レンサ球菌が重要なのですか？

**A** レンサ球菌の正式名はストレプトコッカス (Genus *Streptococcus*) といひ、多くの種類 (菌種: species) が含まれています。

ヒトの感染症と関わりのある菌は、図-3 に示す pyogenic グループ (炎症性化膿性疾患を引き起こすという意味) に属する 1) *Streptococcus pyogenes* (A 群溶血性レンサ球菌: GAS と略称), 2) *Streptococcus agalactiae* (B 群溶血性レンサ球菌: GBS と略称), そして 3) *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (C, G 群溶血性レンサ球菌: SDSE と略称) の 3 菌種が症例数も多く、最も重要です。いずれも  $\beta$  溶血性を示す菌です。

その他に、anginosus グループや mitis グループなどに分類される菌もあります。肺炎球菌は分類学的に mitis グループの仲間ですが、病原性の点で本質的に異なります。mitis グループに分類される菌株の中には  $\beta$  溶血性を示すものもありますが、ほとんどが  $\alpha$  溶血あるいは非溶血性で、病原性は低いのです。しかし、まれに亜急性心内膜炎等を引き起こす場合もあります。

通常、GAS は咽頭炎や扁桃炎、猩紅熱等のポピュラーな起炎菌として知られ、学童に多く見られますが、抗菌薬治療が必要です (感受性の項参照)。GAS はまれに劇症型感染症を引き起こすことがあります。GBS はヒトの腸管にも棲息する常在細菌の一種ですが、時に高齢者の尿路感染症や敗血症、新生児にみられる産道感染症の原因菌となります。SDSE は今最も注目されている菌ですが、特に高齢者に GAS と同様の感染症を惹起することが明らかになっ

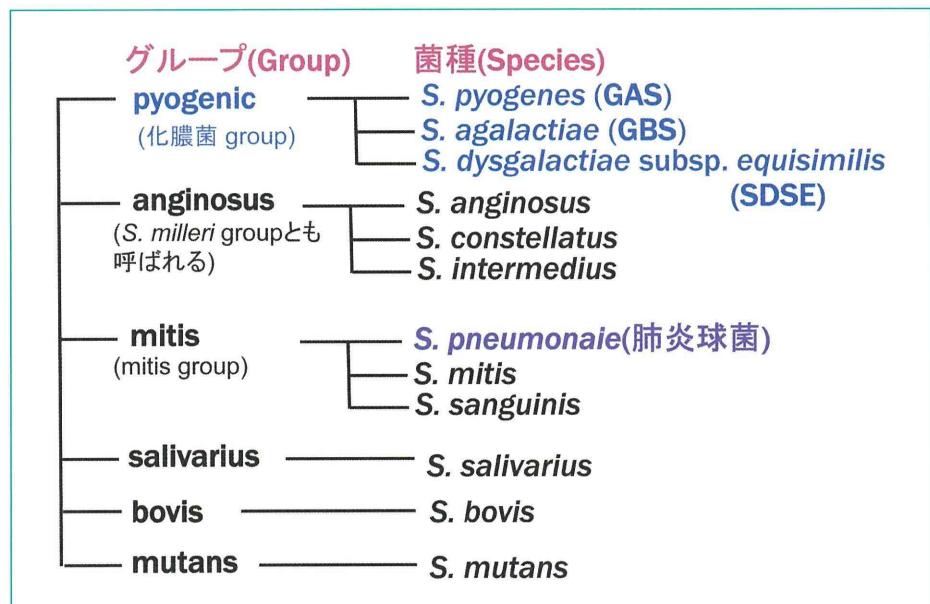


図-3 ヒト感染症と関わりのあるストレプトコッカス (Genus *Streptococcus*)