

てきています。

▶ 2. β溶血性レンサ球菌感染症例の疫学



β溶血性レンサ球菌感染症は増加傾向にあるのですか？



2006年以前の正確なデータはないのですが、増加傾向にあると思われる。

図-4には、某大学附属病院・検査部における3菌種の経年的な分離状況を示します（許可を受け掲載）。この集計は無菌検査材料由来株のみではありませんが、1999年前後から特にGASとSDSEが増加しています。

ちょうどこの頃から、関東圏においてSDSEによる重篤な侵襲性感染症例が次々と報告され、第17回日本臨床微生物学会（2006年1月）において緊急セミナーが開催されています。

本研究事業は、そのことがきっかけとなって、研究班が組織された経緯があります。

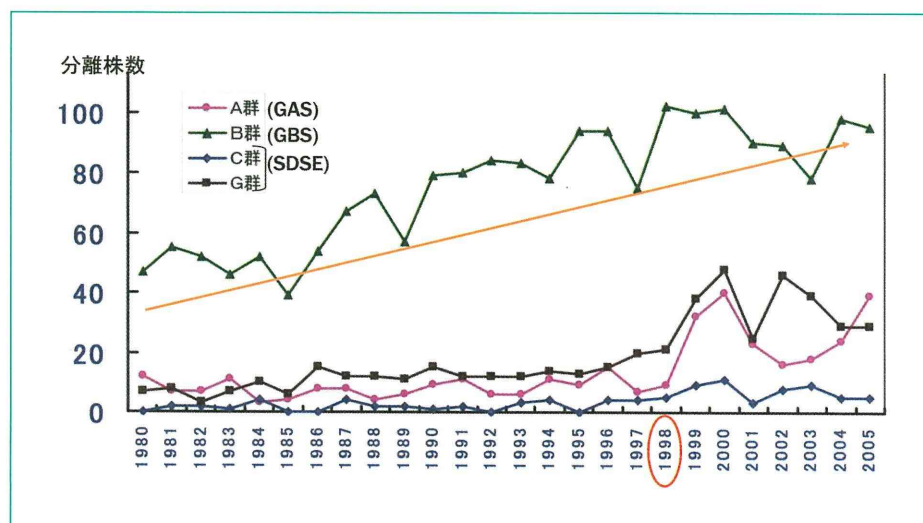


図-4 β溶血性レンサ球菌の経年的分離状況



2000年以降、なぜ溶血性レンサ球菌感染症が増加してきたのでしょうか？



いくつか理由が考えられますが、まず宿主（感染症の分野ではヒトのことを宿主という）側の変化があげられます。図-5に20年前と最近発表された2010年の「わが国の人口動態」を示しますが、65歳以上の割合が12.1%から23.2%へと倍増し、「急速な高齢化社会の到来」を改めて実感します。それだけではなく、感染症に罹患しやすい（易感染性）基礎疾患を持たれた方々の増加があります。

第二には、抗菌薬登場後の20年間ほど、肺炎球菌や溶血性レンサ球菌に対し優れた抗菌力を有するペニシリン系薬が多く使われていましたが、医療レベルの向上や宿主側の変化に伴いグラム陰性桿菌（特に緑膿菌）感染症が問題化すると、それらに効果が期待されるセフェム系薬やニューキノロン系薬が開発され好まれるようになりました。また、抗炎症作用も期待されるマクロライド系薬も非常に多く使われるようになりました。このような使用抗菌薬の変遷は、世界的な傾向でもあるのですが、レンサ球菌に対して依然として抗菌力が

優れているのはペニシリン系薬なのです（感受性の項参照）。



図-5 わが国の人口動態：20年前との比較（総務省統計局の資料よりグラフ化）



発症年齢と菌種との間に特徴はあるのでしょうか？

A 図-6には、2010年度に解析された GAS, GBS, あるいはSDSE による侵襲性感染症例の年齢分布を示します。症例数が最も多かったのはSDSE (n=271), 次いでGBS (n=232), GAS (n=131) の順でした。

このような重症感染症例の多くは、4ヶ月未満の新生児に発症するGBS重症感染症を除くと、50歳代以上の壮年期から症例数が増加しているのが特徴です。しかし、菌種別の発症年齢の分布をみますと、微妙な違いがあります。

GAS の平均年齢は 57 歳, 若年層から 80 歳代と年齢は幅広く分布しています。60歳代以上が占める割合は54%です。これに対し、SDSE の性状は GAS と似通っている（菌の病原性の項参照）にも関わらず、50歳代から発症例が急速に増加し、平均年齢は 74 歳, 60歳代以上が83%と圧倒的多数を占めてい

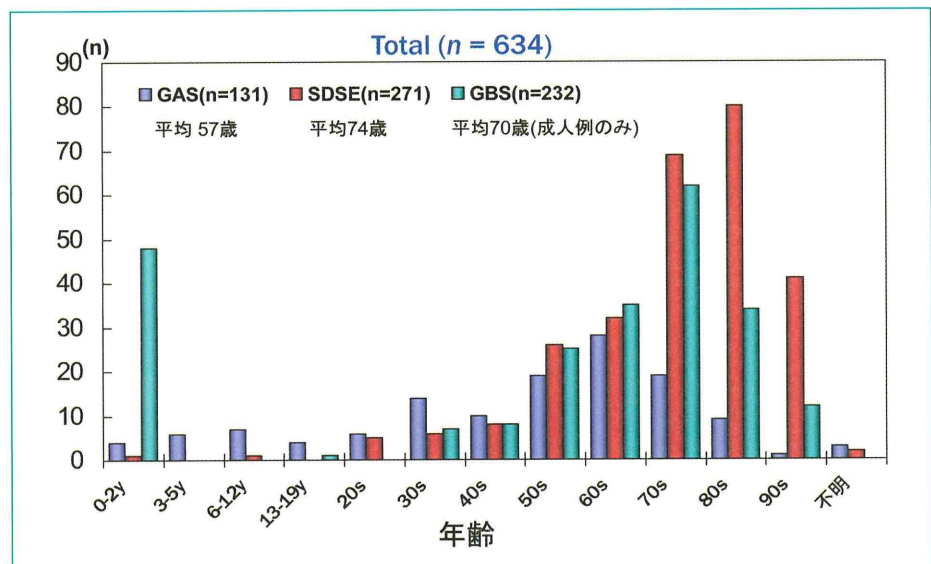


図-6 β溶血性レンサ球菌の菌種別にみた発症年齢分布

ます。もうひとつの GBS による発症も、新生児を除いて集計しますと成人の平均年齢は 70 歳、60 歳以上は 78% に達しています。

菌種による発症年齢の違いには統計学的有意差がありますが、これは後述する発症例の基礎疾患保有状況とも密接に関連しています。

Q >>

成人例では発症直後にどのような臨床科を受診していますか？

A

その答えは図-7 に示します。小児例は除いて集計してあります。侵襲性 β 溶血性レンサ球菌感染症の特徴は、病態が急速に進行することにあります。いずれの菌でも時間外の救急診療・受診例が多くなっています。後述する同じような疾患が多い GAS と SDSE 感染症例は、整形外科や耳鼻咽喉科、皮膚科が多いといった特徴がみられます。新生児 GBS 感染症を除いた成人の GBS 例では、内科系診療科受診例が多くなっています。

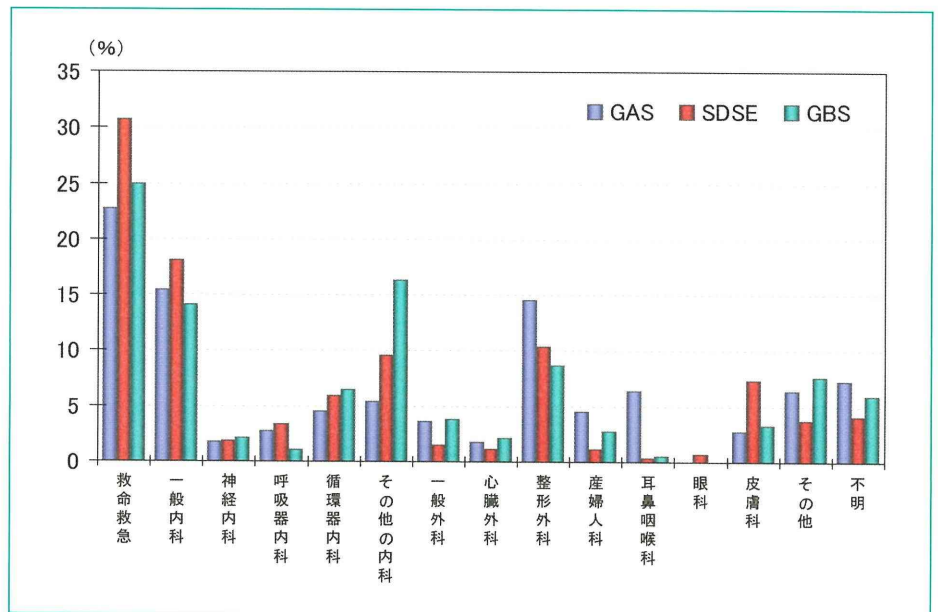


図-7 初診時の診療科の内訳と特徴

Q >>

それぞれの菌種による感染症ではどのような疾患が多いのでしょうか？

A

菌種別の感染症（疾患）の違いは図-8 に示します。それぞれの菌種において敗血症例の割合が高いのですが、その他の疾患は原因菌によって違いが見られます。

GAS は、別名化膿レンサ球菌ともいわれるように、壊死性筋膜炎、蜂窩織炎、化膿性関節炎、そして局所的な化膿性疾患が多くみられています。その他に、「劇症型レンサ球菌感染症（Streptococcal Toxic Shock Syndrome：STSS）」8例が含まれています。

SDSE による感染症も GAS と同様の傾向が認められますが、GAS よりも蜂窩織炎例が多く、化膿性関節炎例では人工関節の挿入例の多いことが注目されました。STSS 例は認められませんでした。SDSE は GAS と同類の感染症を惹起させることが特徴ですが、病原性とゲノム解析の項で述べるように、2つの菌種は遺伝学的に非常に似通った菌種であることが近年明らかになってきています（ゲノムの項参照）。

一方、**成人の GBS 感染症**では敗血症が 56% を占めていました。しかし、劇

症例はありませんでした。

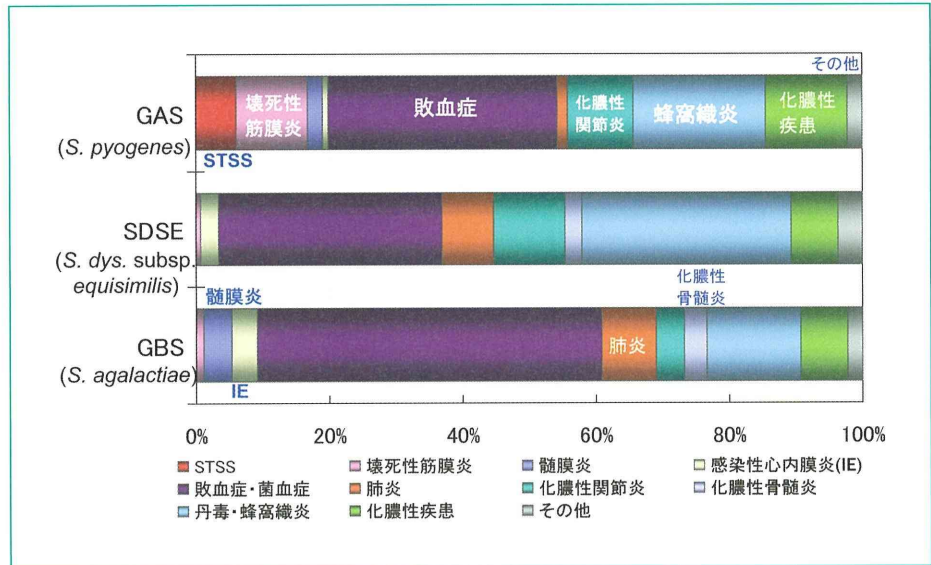


図-8 菌種別にみた疾患の内訳 (成人例のみ)



劇症型溶血性レンサ球菌感染症の診断基準と届出は？

A これら3菌種のいずれかのレンサ球菌が原因で、表-1に示すTSL (Streptococcal toxic shock-like syndrome) の診断基準 (CDCが1993年に策定) を満たす症例は、我が国では全数把握対象の5類感染症に指定されています。表ではA群レンサ球菌と記載されていますが、現在届け出の必要なレンサ球菌はGASに限らず、A, B, C, G群とその他の血清型がすべて含まれます。診断後、速やかに各自治体の保健所への届け出が必要です。届出用紙は (<http://www-bm.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/pdf/01-05-06.pdf>) から得られます。

I 項: A群レンサ球菌の検出

- A. 正常ならば無菌部(血液, 脳脊髄液, 胸水, 腹水, 生検組織, 手術創など)から検出
- B. 正常でも菌の存在する部位(咽頭, 痰, 膿, 皮膚表面など)から検出。

II 項: 臨床症状

- A. 成人では収縮期圧が90 mmHg以下の低血圧。小児では各年齢の血圧正規分布で下側確率分布5%に相当する値以下。
および
- B. 以下の2項目以上を満たす臨床所見
 1. 腎障害. クレアチニンが成人では2 mg/dl以上, 小児では各年齢の正常上限より2倍以上の増加。
腎不全の既往がある症例では従来値の2倍以上の増加。
 2. 凝固障害. 血小板が10万/mm³以下で, 凝固時間延長, フィブリノーゲン減少およびフィブリン分解産物の検出で診断される播種性血管内凝固症候群(DIC)。
 3. 肝障害. SGOT, SGPTまたは総ビリルビン値が各年齢の正常上限より2倍以上の増加。
肝不全の既往がある症例では従来値より2倍以上の増加。
 4. 成人型呼吸窮迫症候群 (ARDS). 急激に発症するびまん性の肺浸潤および低酸素血症で診断されるARDS。
ただし心不全, 急性に発症した毛細血管透過性亢進による全身性浮腫, または低アルブミン血症による腹水, 胸水を否定すること。
 5. 落屑を伴う全身性の紅斑様皮膚発赤疹。
 6. 軟部組織壊死. 壊死性筋膜炎および筋炎を含む。
 7. 精神および中枢神経症状. 他に原因のない不安, 興奮, 混迷などの精神症状または痙攣などの中枢神経症状

I項AおよびII項を満たすとTSLSの診断が確定。I項BおよびII項を満たし, 他の疾患を否定するとTSLSの疑いが高い。これに(1)免疫不全をきたす基礎疾患のないこと, (2)病態の進行が急激であること, の2点を追加すべきと考える。

^{a)} <http://idsc.nih.go.jp/iasr/18/204/dj204-1.html>

表-1 劇症型A群レンサ球菌感染症 (TSLS) の診断基準 ^{a)}



菌の侵入門戸はどこなのでしょう？



菌種によって異なると思われます。

GASは、咽頭あるいは扁桃等における1～7日間の上気道感染症状の後、あるいは創傷部の感染を起こした後に、侵襲性感染症を惹起すると思われま。SDSEは、通常常在細菌として分離されるのは咽頭や喀痰が多く、恐らくGASと同じ経路による感染が多いと思われま。SDSEの侵入門戸に関してはよく判っていません。このことについては感染予防の上からも明らかにしていく必要があります。

GBSは成人の腸管に保菌されていることが多く、そのために尿路系あるいは腸管系からの敗血症が多いと推定されています。

それぞれの菌種によってヒト生体部位（厳密には細胞）への付着親和性が異なることが、疾患の違いに反映されていると思われま。



新生児GBS感染症はどのような経路で発症するのですか？



生直後の新生児GBS感染症は、出産時の産道感染によって起こります。図-9に示すように、妊婦の10-20%は腸管や腔内にGBSを保菌しています。この菌を児が吸引あるいは身体に付着させた状態で生まれると、時に発症することがあるのです。生後1週間までの発症を早発型(early onset)、それ以降3ヶ月までを遅発型(late onset)といいます。

GBS感染症は後遺症を残しやすいため、産科や新生児科・小児科では最も注意すべき感染症です。このため我が国においても、妊娠後期の35-37週の全妊婦に対してGBS検査(膣ぬぐい液の培養検査)が実施されるようになっています。

培養とDNA迅速検査(PCR)を併用しますと、おおよそ15%の妊婦がGBSを保菌していることが明らかになっています。産科ではGBSを保菌していることが事前に判明しますと、出産時に児が感染症を起こさないよう抗菌薬の投与が行われます。このような予防検査によって、同図に示すように早発型感染は減少し、現在では発症例の80%が遅発型となっています。

退院後に生ずる遅発型の菌の侵入門戸としては、i)児が産時にわずかに

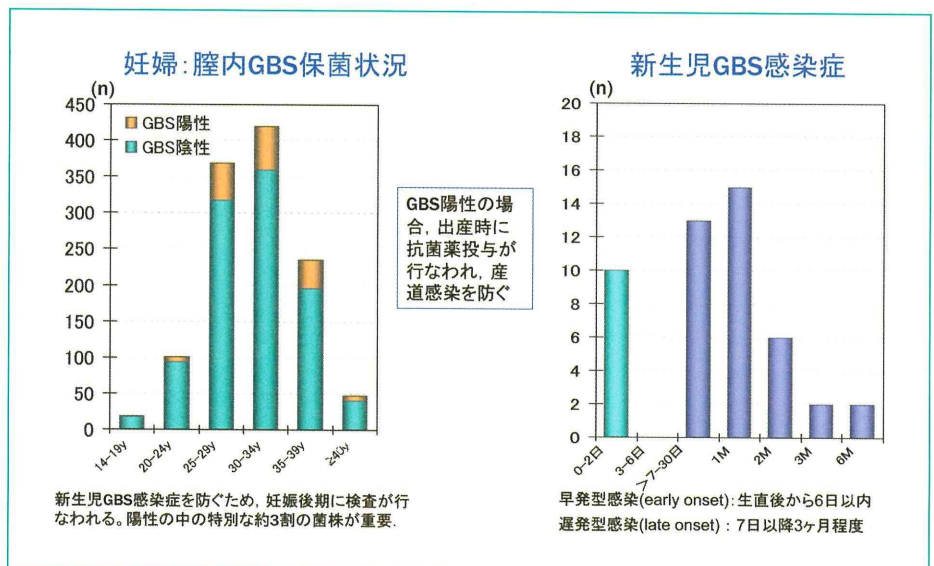


図-9 新生児GBS感染症の成立(順天堂大学医学部附属静岡病院総合周産期母子医療センターとの共同研究)

GBSを吸引し、徐々に増加して何らかのきっかけで発症、ii) 母親の膣や腸管内に棲息するGBSが手指を介して新生児に伝播（水平伝播）、iii) 新生児の臍、会陰部に付着したGBSが何らかの原因で侵入して発症、iv) 児に接触するヒトからのGBSの伝播などが推定されます。

なお、病原性の項で述べますが、**新生児のGBS感染は特定の莢膜型で起こります。**

Q >>

発症年齢に違いがありますが、基礎疾患保有率に違いはあるのでしょうか？

A 基礎疾患の内訳は図-10に示します。成人例におけるGAS発症例の53%、SDSEでは71%、GBSでは実に82%が基礎疾患を有していました。

菌種によってやや違いがみられ、GASでは基礎疾患を有してなくても発症しているのに対し、高齢者の多かったSDSEやGBSではさまざまな基礎疾患保持例が多く、特にGBSでは糖尿病、悪性腫瘍、肝疾患系の基礎疾患保持例が他の菌種に比して有意に多いという成績です。

いずれにしても、図に示すような基礎疾患と自己免疫疾患等を有する場合には、感染リスクが高まるということになります。

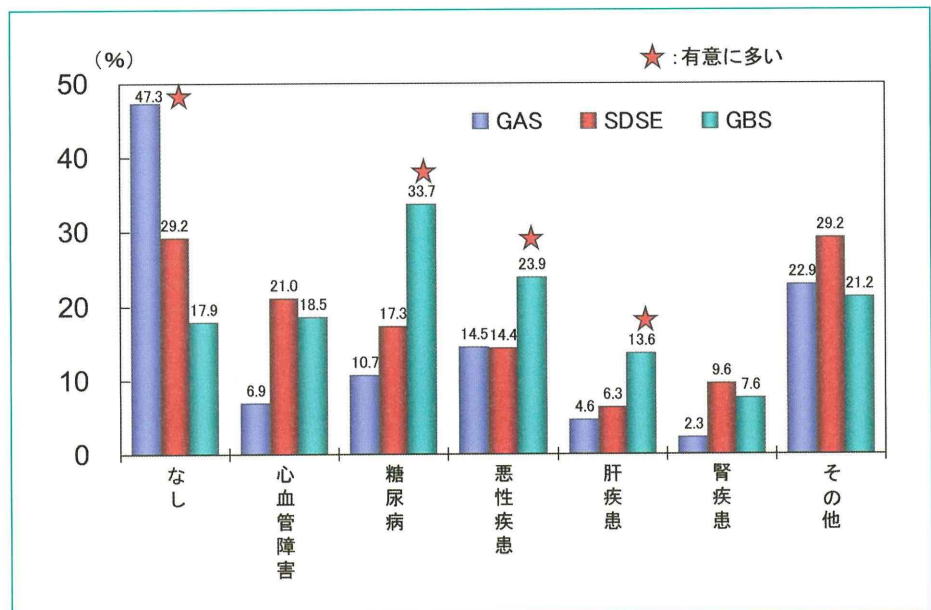


図-10 基礎疾患の内訳

Q >>

菌種が異なると予後に違いはあるのでしょうか？

A 図-11には、3菌種における発症後の予後に関する成績を示します。この質問項目に回答いただけなかった例は除外してあります。

「死亡例」と「明らかな後遺症を残した例」を「予後不良例」として集計しますと、GASでは22.1%、SDSEでは17.3%、そしてGBSでは12.9%でした。GASとGBSの間には有意差があるようにもみえるのですが、これら3菌種間の予後には統計学的有意差は認められていません。

しかし、もう少し詳しく死亡例における入院期間（在院日数）を調べてみますと、GASによる死亡例は平均（中央値）1日、SDSEでは3日、GBS例では7日の入院となっています。また、救急受診例には予後不良例が著しく多い

ことも留意しておく必要があると思います。

注意事項として、血液検査値から細菌感染症が疑われる時間外受診の重症例には、必ず抗菌薬投与前に血液培養を実施していただくことが肝要です。注射用抗菌薬を使用してしまいますと、原因菌はほとんど検出できなくなります。また、菌の侵入門戸を推定する上で、上咽頭ぬぐい液や尿などの検体も念のために採取しておくことが賢明です。そして、グラム染色が可能な検査材料（髄液、胸水、組織、関節液など）には、速やかに実施することが治療抗菌薬を決定する上で重要であることを強調しておきます。

「重症型レンサ球菌感染症であろう」と推定された時点で、使用抗菌薬はペニシリン系薬の大量療法、あるいはカルバペネム系薬（薬剤感受性の項参照）が推奨されます。

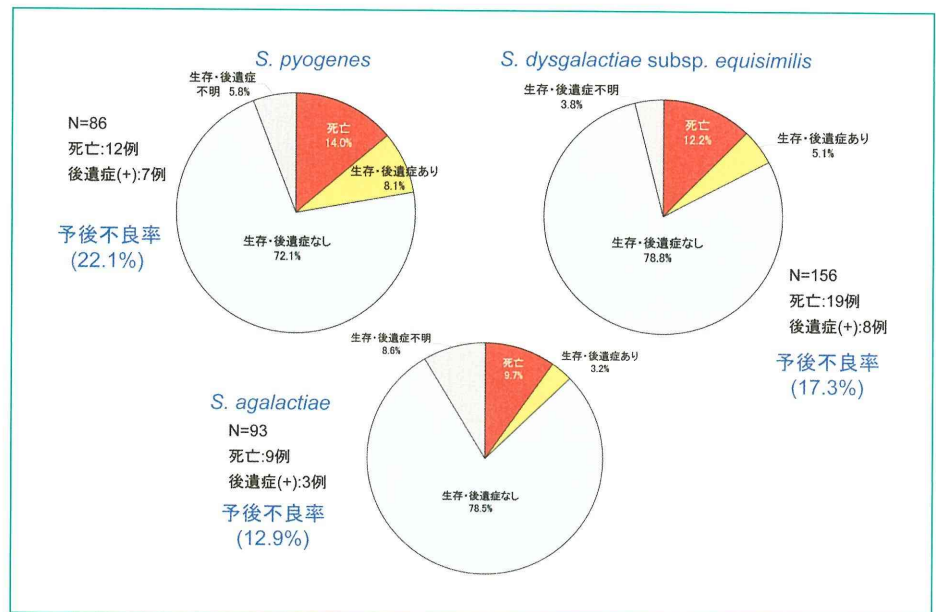


図-11 発症例における予後の比較（生死不明例は除外）

Q >>

予後不良例と予後良好例の間で血液検査値に差はあるのでしょうか？

A

成人発症例の入院直後に調べられた血液検査値と予後との関係を表-2に示します。

統計解析を行うため、WBC、CRP、PLT 値を肺炎球菌の項に記したように成人での正常値を基準に分けています。

『GAS 例』の WBC では $<5,000/\mu\text{L}$ に該当する症例中に占める「予後不良例」の割合は 39%，オッズ (Odds) 比では WBC が $\geq 5,000/\mu\text{L}$ であった症例群に較べると、「予後不良の発生率」は 4.2 倍高いという結果でした。PLT でも $<13 \times 10^4/\mu\text{L}$ の症例群における「予後不良例」の割合は 61% で、予後良好群に較べ「予後不良の発生率」は 7.5 倍と高くなっています。

『SDSE 例』では、WBC が $<5,000/\mu\text{L}$ であった症例中に占める「予後不良例」の割合は 27%，オッズ比では WBC が $\geq 5,000/\mu\text{L}$ であった症例群に較べると、「予後不良の発生率」は 3.6 倍高くなっています。PLT も $<13 \times 10^4/\mu\text{L}$ と低下している症例群における「予後不良例」の割合は 67% で、予後良好群に較べ「予後不良の発生率」は 4.5 倍と高くなっています。

GAS あるいは SDSE 感染症例では、“初期診断時に WBC が $<5,000/\mu\text{L}$ 、あるいは PLT が $<13 \times 10^4/\mu\text{L}$ であると、予後が非常に悪い”ということ念頭において対応する必要があります。

『GBS 例』では、WBC あるいは PLT 値とも、「予後不良例」と「予後良好例」の間に差は認められていません。

ちなみに、3 菌種とも CRP 値は明らかな陽性で、「予後不良例」と「予後良好例」の間には有意差はありませんでした。

菌種	解析項目	予後不良例群	予後良好例群	オッズ比	P 値
GAS	WBC ^a	7200	10,300		
	< 5000 / μL	39%	13%	4.2	.04
	PLT ^a	10.1	19.4		
	< $13.0 \times 10^4/\mu\text{L}$	61%	17%	7.5	<.01
SDSE	CRP ^a	22.1	15.6		
	< 1 mg/dL	6%	9%	0.6	.89
	WBC (/ μL)	11,400	12,600		
	< 5000 / μL	27%	9%	3.6	.04
GBS	PLT ($10^4/\mu\text{L}$)	11.1	18.8		
	< $13.0 \times 10^4/\mu\text{L}$	67%	13%	4.5	<.01
	CRP (mg/dL)	18.7	4.9		
	< 1 mg/dL	5%	18%	0.2	.23
GAS	WBC	14,350	11,600		
	< 5000 / μL	10%	9%	1.2	.64
	PLT	10	17.9		
	< $13.0 \times 10^4/\mu\text{L}$	56%	28%	3.2	.23
SDSE	CRP	6.7	8.3		
	< 1 mg/dL	22%	20%	1.2	.78

a: 各群の中央値を示す

表-2 入院時の血液検査値 (WBC, PLT, CRP) と予後との関係

▶ 3. 劇症型レンサ球菌感染症



GAS による「劇症型感染症」例は？



50 歳代の GAS 例を図-12 に示します。

既に多くの症例が報告されていますので、ここには SDSE 感染症の対照として示します。「劇症型レンサ球菌感染症」の診断基準 (表-1) を満たし、GAS も分離されたために「劇症型レンサ球菌感染症」と診断された症例です。

入院時から短時間で臨床症状が悪化・進行しています。症例の経過は図中に要点のみ記しましたが、入院後に第 3 世代の注射用セフェム系薬が投与され、経過観察されていました。しかし、急激に病態が悪化したため、抗菌薬は SBT/ABPC (6g/day) へと変更されています。同時に外科的デブリドマンが施行されています。

基礎疾患を認めなかったとのことですが、職業柄日常的に地下足袋を履いており、炎症部は常に圧迫状態にあったということでした。

このような症例では炎症部位の検査材料にグラム染色を施して観察するとレンサ球菌が認められるはずで、その時点で使用抗菌薬はペニシリン系薬の大量投与 (あるいはパニペナム) + クリンダマイシンの併用へと速やかに変更することが肝要です。

平成〇〇年某月

- ・発熱，全身倦怠感，足背部痛(腫脹)
- ・左下肢の一部に紅斑用皮膚発赤疹，足背部腫脹も認めため，細菌感染を疑う。
- ・外科入院
- ・基礎疾患(-)
- ・入院後第三世代抗菌薬を使用するも次第に悪化
- ・穿刺部位より排膿，GAS分離
- ・同部位をデブリドマン
- ・抗菌薬はSBT/ABPC(6g/日)へ変更



図-12 GASによる壊死性筋膜炎 (50歳代，男性)

Q >>

基礎疾患を有するSDSEによる「劇症型感染症」例は？

A

70歳代のSDSE例を図-13に示します。

本例は，SDSEが問題となり始めた2003年，某大学付属病院で経験された症例です（感染症学雑誌，80：436-439，2006）。図中に示す基礎疾患を有し，現疾患での入院時には下肢の蜂窩織炎と診断され，緊急入院となっています。

炎症部位の細菌検査によってSDSEが分離され，その後に「劇症型レンサ球菌感染症」と診断されています。治療抗菌薬はメロペネムから「ピペラシリン：PIPC（8g/day）＋クリンダマイシン：CLDM（2.4g/day）」に変更されていますが，入院第8病日に死亡されています。

SDSEは水疱や組織のみならず，咽頭培養からも同一菌が分離されています。

本例は入院時に既にDICに陥っており，血液検査値でも予後不良群の範疇でした。宿主側のリスクファクターとして，婦人科系の手術歴があり，リンパ

基礎疾患 ・糖尿病
・過去3回，腫瘍の手術歴

某月10日 緊急入院

- ・入院時：DIC，多臓器不全
- ・下肢に蜂窩織炎あり
- ・MEPM 1.5g/日，血漿交換開始

入院第1病日

- ・血液培養陽性（GPC）
- ・蜂窩織炎が急速に拡大

入院第2病日(写真)

- ・両下肢共に炎症がひどい
- ・すでに全身へ菌が回り，手の甲，胸部にも紫斑が見られる

入院第8病日

- ・死亡



(三澤ら，感染症学雑誌，80:436-439，2006)

図-13 SDSEによる劇症型レンサ球菌感染症 (70歳代，女性)

節の郭清術等が施行されていることが大きく影響しているように思います。



SDSE 発症例で「救命しえた症例」の臨床経過は？



図-14 には 40 歳代、男性の「壊死性筋膜炎」の症例を示します。

起床時に左足関節を中心に疼痛・腫脹が出現し、次第に増悪することから始まっています。その日の夜間に時間外受診し、ICU へ入院となっています。左下肢腫脹・疼痛と発熱，血液検査の WBC および CRP 値からレンサ球菌感染症を疑い，治療抗菌薬としてアンピシリン（ABPC：8g/day）が投与されました。

しかし，翌日ショック状態に陥り，気管内挿管が施行されています。第3病日には左足背に水疱が出現し膝下まで発赤拡大，「劇症型レンサ球菌感染症」と診断されています。治療抗菌薬はメロペネム（2g/day）＋クリンダマイシン（1.8g/day）の併用に変更されています。本例にはアンブテションも一時検討されたものの回避でき，長い入院期間の後によりやうやく退院できた症例です。

本例は i) 比較的若年で重篤な基礎疾患がなかったこと，ii) ICU に入院できかつ感染症専門医がおられたこと，iii) 早い段階でレンサ球菌と判明し抗菌薬が変更されたこと，等により救命できたと思われます。

<p>平成〇〇年</p> <p>某月2日 起床時，左足関節を中心に疼痛・腫脹出現，増悪。</p> <p>同日夜間 ICU入院 左下肢腫脹・疼痛，発熱</p> <p>・検査値：WBC 3,800/μl, CRP 6.8mg/dl, PLT 18.0万/μl, CPK 351 IU</p> <p>・抗菌薬：ABPC 8g/日</p> <p>翌日ショック状態 気管内挿管</p> <p>第3病日 左足背に水疱出現 膝下まで発赤拡大</p> <p>SDSE分離 「劇症型レンサ球菌感染症」と診断 MEPM 2g + CLDM 1,800mg/日に変更</p>	 <p>A 入院当日</p> <p>B 第3病日</p>
--	---

図-14 SDSE による壊死性筋膜炎（40 歳代，男性）



SDSE による「予後不良例」の臨床経過は？



表-3 には不幸な転帰をとった 50 歳代の SDSE 例を提示します。

数日前より微熱があり，全身痛出現，救急車で某病院を受診しています。その時の発熱は 38℃，解熱剤を処方されて帰宅しています。翌々日（48 時間後）に全身痛が著明となり，深夜に別の中規模病院に救急入院となっています。入院時の意識レベルは清明，体温は 37.5℃，血圧は 125/71，脈拍は 85 bpm，呼吸音は清，心音整，雑音なしでした。血液検査値は WBC 値が 6,000/ μ L でしたが核の左方移動がみられ（stab と seg の合計が 95%，Lymph は 5%），CRP が著しく高い異常値（31.5mg/dL）を示していました。

翌早朝から第三世代セフェム系薬のセフトリアキソン（CTRX：2g/day）の静注が開始されましたが、同日午後に呼吸・心停止となり死亡が確認されています。

図-15はその際の腰部のCT所見ですが、腸腰筋がダメージを受けていることが明らかです。

既往歴には明らかな基礎疾患を有していた記録がなかったということです。今回の発症時、異常な全身痛を主訴としていました。その時に血液検査を施行していたなら、細菌感染の兆候を見つけれられたかも知れません。その後48時間の空白があり、抗菌薬治療のタイミングを失したと思われます。急激に臨床症状が悪化しており、「どの時点までにレンサ球菌感染症と気付いていれば救命しえたのかは、判断が難しいように思う」というのが症例を診た病院の感染症専門医の意見でした。

✦ 特筆すべき既往歴なし

✦ 現病歴

某月13日：数日前より微熱、全身痛出現、救急車で某病院受診。
38℃ 発熱、解熱剤処方、帰宅。

15日：全身痛著明、深夜 他病院・救急入院

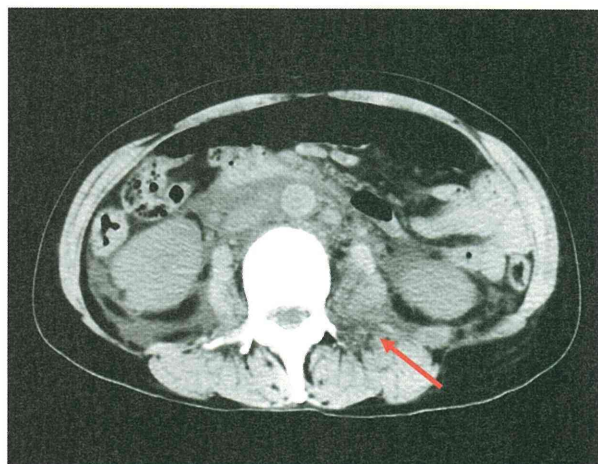
診断名：ウイルス性筋炎

身体所見：意識レベル 清明、体温 37.5℃、血圧 125/71、
脈拍 85 bpm、呼吸音 清、心音 整明、雑音なし

入院時検査値：WBC 6,630/ μ L (stab 48% seg 47%, Lymph 5%),
PLT 19.1×10^4 / μ L, CRP 31.5 mg/dL, GOT 63 IU/L,
GPT 41 IU/L, CPK 360 U/L \rightarrow 10,926 U/L

16日：CTRX 2g DIV 投与開始 13時：呼吸・心停止、15時：死亡確認
血液培養からSDSE (stG5345.1型)を分離

表-3 救命し得なかったSDSE感染症例(50歳代、女性)



左腸腰筋レベルにおける膿瘍を疑わせるlow density area(矢印)と、腹腔内の液体貯留が認められる。

図-15 救命し得なかったSDSEによる感染症例の腹部(単純)CT所見

▶ 4. 病原性に関わる菌の表層物質



菌のどのような産生物が病原性に関わっているのですか？

A GASとSDSEの表層産生物の中で、図-16に示すMタンパクが病原性に関連して重要です。Mタンパクは菌体から繊維状に伸びる産生物ですが、菌が宿主の上皮細胞へ接着する上で重要な分子です。また、宿主免疫系からの回避機構としての抗オプソニン活性を有しています。

Mタンパクは、N末端側の非ヘリックス領域からAリピート領域にかけてのアミノ酸配列がバラエティーに富む“超可変領域”と、C末側の菌株間で比較的共通したアミノ酸配列が見られる“保存性領域”とからなっています。

emm 型別とは、Mタンパクをコードする *emm* 遺伝子のうち、“超可変領域”部分の塩基配列（300～500bp程度）を解析後、米国疾病管理予防センター（CDC）のデータベース（<http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/strepblast.htm>）へデータを送信し、解析データを受け取る仕組みです。現在、GASの *emm* 型は120以上、*st* 番号で表現されるタイプも60以上と極めて多岐にわたっています。

SDSEもMタンパクを保持しています。SDSEであればその結果には *stG* や *stC* 番号が付されて返却されてきますので、GASと区別できます。

注目すべきは、Mタンパクにはヒト上皮細胞に存在するCD46への結合に関わる領域、ラミニンやフィブロネクチンを介して上皮細胞のインテグリンに結合する領域等の存在が知られており、病原性を考える上で大変重要です。

GASとSDSEは近縁のレンサ球菌ですが、病原性に関わる産生物も多く共通していることが、SDSEのゲノム解析結果から新たな知見として明らかにされています（Y. Shimomura et al, BMC Genomics, 12: 17, 2011）（ゲノム解析の項参照）。

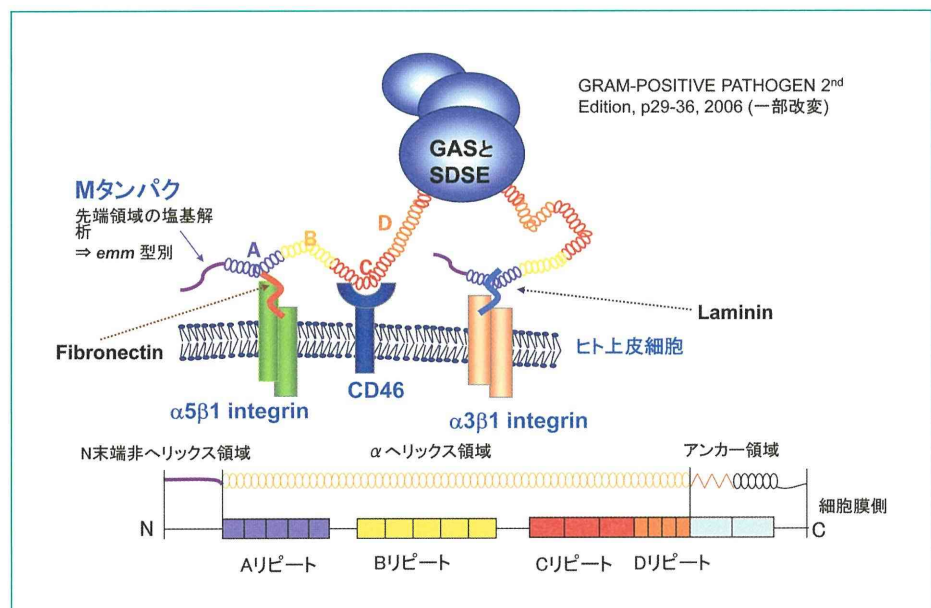


図-16 細胞表層のMタンパクの構造と細胞付着機構



GBS ではどのような産生物が病原因子として重要なのですか？



GBS の病原因子として重要なのは莢膜です。この菌は M タンパクは産生しないのです。

従来 GBS の莢膜型別は抗血清を作製して実施されていましたが、ゲノム解析データを基に PCR によって莢膜遺伝子解析を行い、比較的簡単に莢膜型を決定することができるようになりました。

GBS の莢膜型は、Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX の 10 種類に分類されています。図-17 に示すように、莢膜型は莢膜を構成する糖の組み合わせとその結合様式、すなわち多糖リピートユニット (PRUs) の違いによって抗原性が異なるのです。特に新生児由来株においては、莢膜型が非常に重要なのです (図-21 参照)。

この研究班では、real-time PCR 法を用いて GBS か否かを判定するとともに、莢膜型別も同時に実施する方法を既に確立しています。

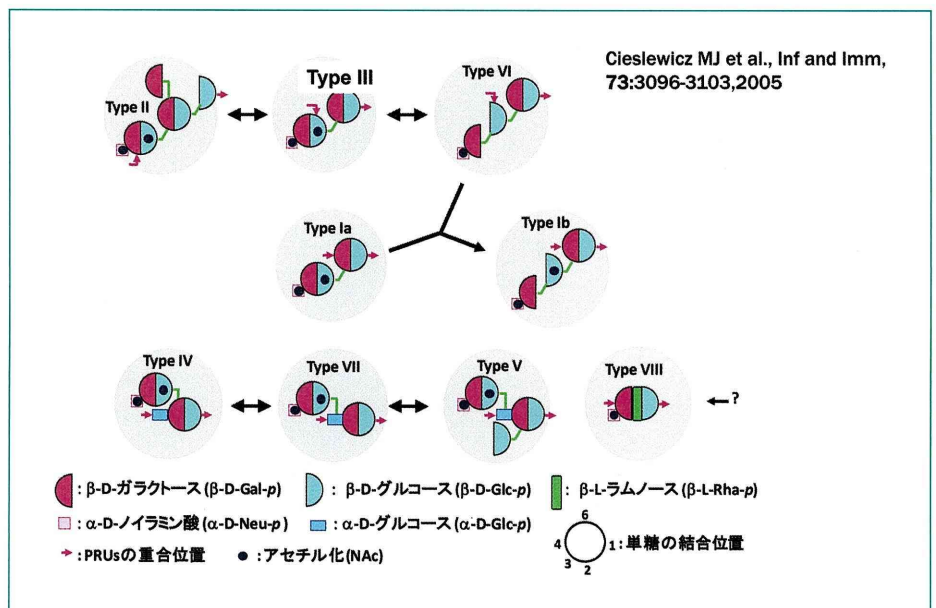


図-17 GBS 各莢膜型のリピート多糖ユニット構造

5. M タンパクと莢膜の分子疫学



GAS の emm 型別の成績はどのようになっているのでしょうか？



図-18 には、2010 年の GAS 収集株 (n=131) に関する emm 型、および発症例の予後との関係を示します。図で明らかなように、侵襲性感染症由来株で最も多い型は emm1 型であり、全体の 35% を占めています。しかも、この emm 型による発症例で「予後不良例 (死亡 + 後遺症残存)」が圧倒的に多いのです。STSS や敗血症、蜂窩織炎由来株が多いことも特徴です。emm1 型菌の培地上のコロニー形態をみますとムコイド型であることが多く、また嫌気培養によってムコイド状態が増強されます。このことは肺炎球菌のムコイド株で重症例が多いことと共通していると考えられます。

2006 年の成績でも emm1 型株が 33% と多く、また予後不良例も多かったのですが、さまざまな emm 型の中でも emm1 型は特別なのかも知れません。

ヒトの CD46 トランスジェニックマウスを用いた実験によっても、emm1 型

ではヒトと同様の病態を生ずることが研究協力者の松井らによって報告されています。

付け加えておきますと、急性咽頭炎/扁桃炎例から分離される GAS 株は *emm12* 型や *emm4* 型、*emm28* 型等で *emm1* 型は少なく、侵襲性感染症由来株とは疫学的に明らかに異なることが判っています。

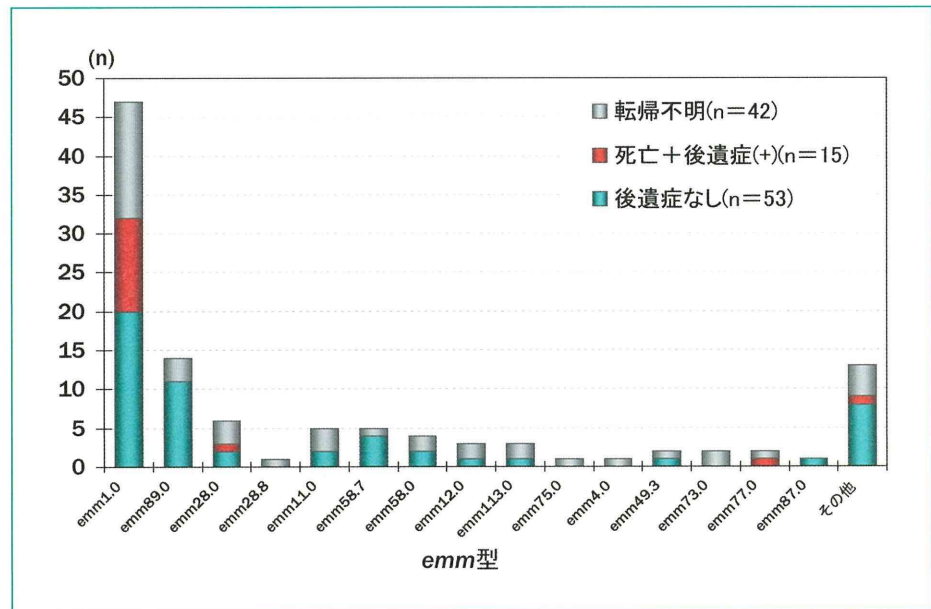


図-18 侵襲性感染症由来 GAS 株の *emm* 型別：2010 年度分離株



SDSE の *emm* 型別の成績はどのようになっているのでしょうか？



SDSE 株についての *emm* 型別の成績は図-19 に示します。

本邦において、侵襲性感染症由来 SDSE 株の全国規模の分子疫学解析を行ったのはこの研究班が初めてです。図で明らかのように、最も分離頻度の高いのは *stG6792* (厳密には *stG6792.3*) 型で、全体の 26% を占めています。「予後不良例」はこの *stG* 型に多いのですが、その他の型にも認められて

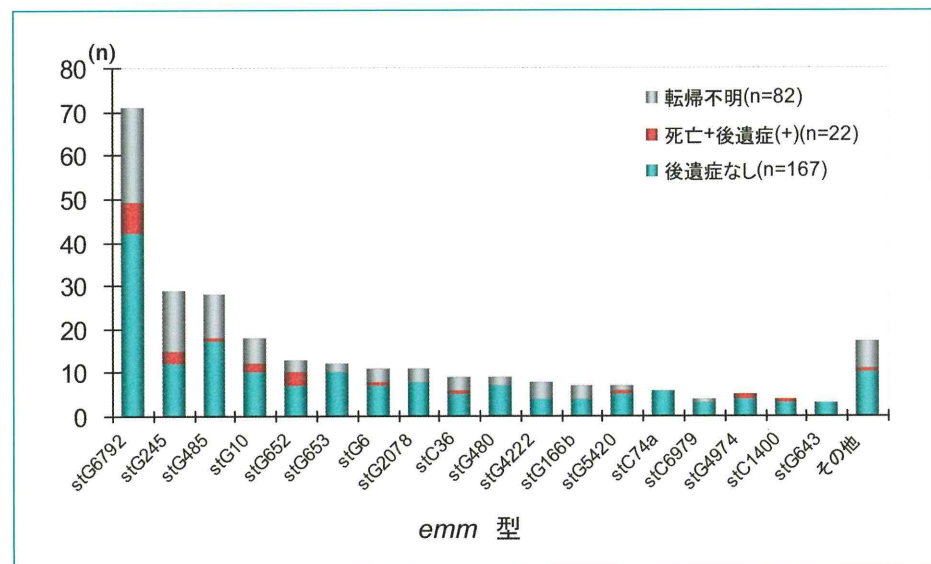


図-19 侵襲性感染症由来 SDSE 株の *emm* 型別：2010 年度分離株

います。予後不良例は GAS の 22.1% に比べおおよそ 11.6% でした。

2006 年度の疫学成績と比較しますと、*stG245* 型が増え *stG485* や *stG6* が減少していますが、今まで分離されていなかった型が認められつつあり、菌が多様化していることが示唆されます。

全国から収集された SDSE で最も多い *stG6792* 株について DNA を抽出し、パルスフィールド・ゲル電気泳動 (PFGE) 法によって菌の染色体 DNA 切断パターン (DNA プロファイル) を比較しますと、図-20 に示すように、ほぼ同一の泳動パターンです。同一起源の株 (同一クローンという) であることが明らかです。

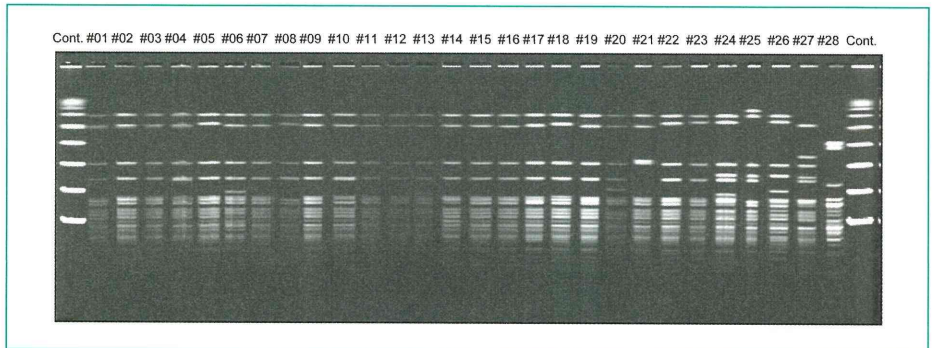


図-20 *stG6792.3* の SDSE 株の PFGE 解析



GBS の莢膜型別の成績はどのようになっているのでしょうか？



図-21 には GBS の莢膜型別の成績を示します。

小児と成人由来株では莢膜型は明らかに異なりますので、別々のグラフとして示してあります。新生児の GBS 感染症は、**早発型** (early onset) とそれ以降の**遅発型** (late onset) に区別されます。

化膿性髄膜炎由来株はほとんどが III 型で、他に Ia や Ib 型がわずかに分離されるに過ぎません。妊婦に対する GBS の予防検査では 10-15% の方の生殖器検査材料から GBS が分離されますが、III 型はその 15% 程度であることが明

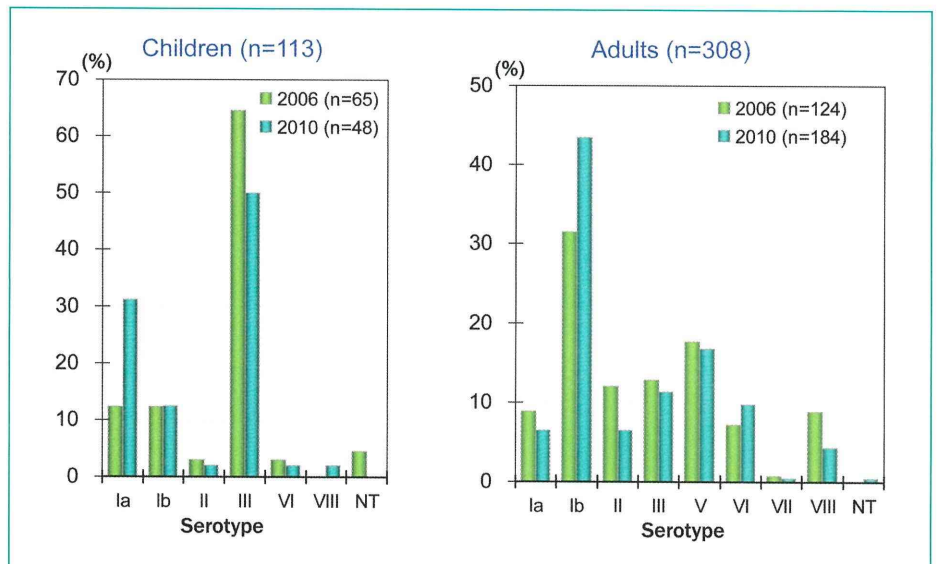


図-21 GBS の莢膜型

らかになっています。新生児化膿性髄膜炎に III 型が多い理由として、この型に特異的な凝集素 (type-specific agglutinin) のみが胎盤を通過しないこと、あるいは脳微小血管内皮細胞への侵入性が高いなど、いくつかのことが指摘されていますが、明確な証拠は得られていません。

一方、成人からは Ib 型が最も多く分離され、次いで V, II, III 型などさまざまな型が分離されています。小児とは違い、高齢者における発症には宿主側の要因が大きく影響しています。なお、薬剤感受性の項で記しますが、成人から分離される頻度の高い Ib 型にはニューキノロン薬耐性株が多く認められます。

▶ 6. 米国株との比較



GAS について、日本以外の国と比較をしていますか？

A 米国では、主要な病原菌による侵襲性感染症の疫学研究が Active Bacterial Core surveillance (ABCs) (<http://www.cdc.gov/abcs/index.html>) として、1997 年から毎年報告されるようになりました。菌種は、i) 肺炎球菌、ii) GAS, iii) GBS, iv) type B インフルエンザ桿菌 (Hib), v) 髄膜炎菌、vi) MRSA (2005 年～) の 6 菌種です。

GAS に関する経年的レポートでは常に、*emm1* 型が突出して多く、症例数も多いのです (<http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/gas10.pdf>)。

参考までに、我が国と米国のサーベイランスの比較を図-22 に示しますが、*emm1* 型の割合はわが国の方が圧倒的に多く、米国の方がさまざまな型によって発症しています。この差は、生活習慣の違いや人種の多様性等を反映していると思われる。

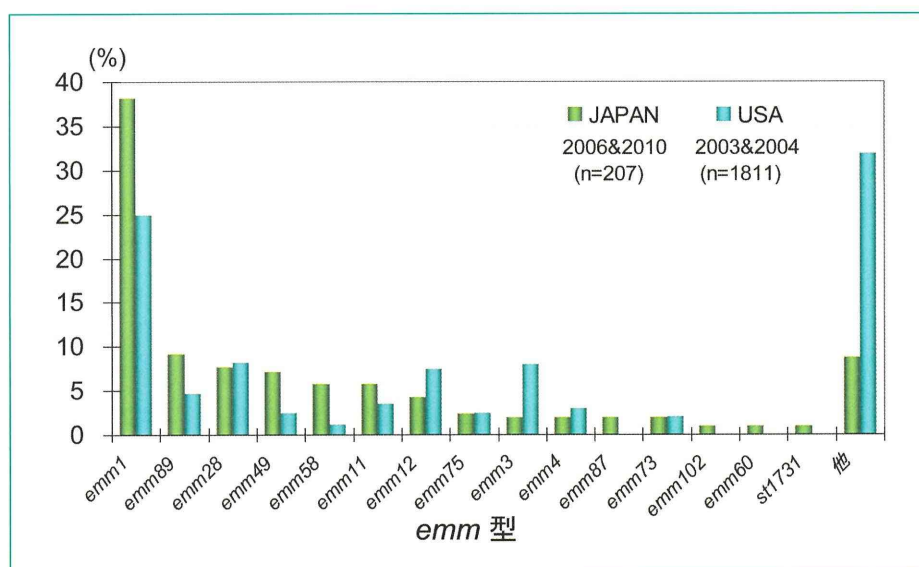


図-22 GAS 株の *emm* 型：日本と米国由来株の比較



SDSEでも比較した成績はあるのでしょうか？



欧米の数ヶ国で *emm* 型別に基づく疫学解析が行われ、既に報告されています。図-23には米国との比較を示します。

米国では *stG6* 型が最も多く、次いで *stG245*, *stG2078*, *stG643* 型となっています。我が国で多い *stG6792* 型は非常に少ないのです。

SDSEはブタからも分離される菌なのですが、このような違いが食習慣の違いを反映しているのか、人種の違いを反映しているのか、今後明らかにしていく必要があります。

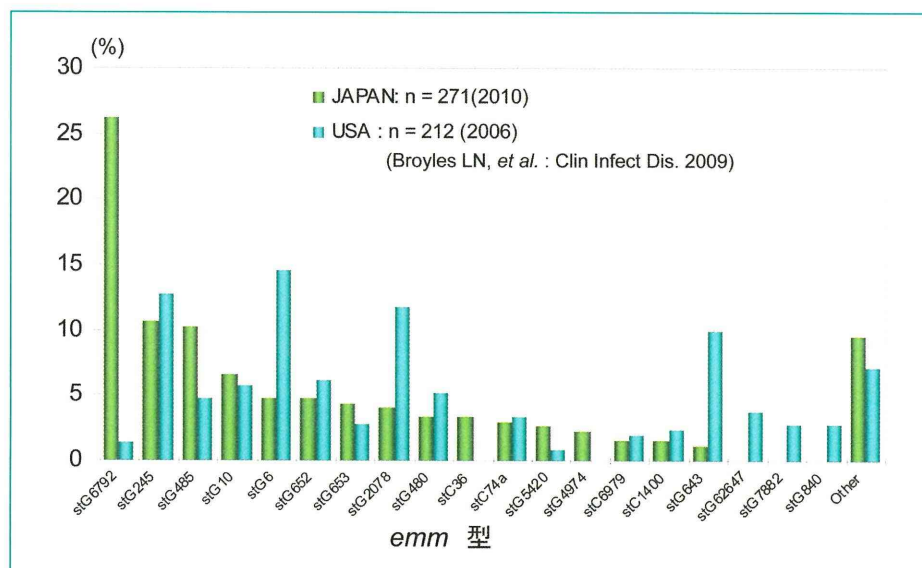


図-23 SDSE 株の *emm* 型：日本と米国由来株の比較



GBSの莢膜型の比較成績はあるのでしょうか？



CDCのABCsサーベイランスによる侵襲性GBS感染症の年次報告では、成人も含めた年齢別発生数、人種別発生数に加え、特に新生児での1,000人あたりの早発型と遅発型侵襲性感染症の推定発生頻度が明らかにされています。サーベイランスは1996年に「周産期GBS感染症予防に関するガイドライン」が発表された翌年の1997年から開始されています。その後、2002年にガイドラインが改定されましたが、予防検査以前は0.6-1.7例/1,000人であったものが1997年には0.7/1,000人となり、2010年の報告では0.25/1,000人と明らかに減少しています。しかし、遅発型はやや減少しているものの、0.3/1,000人前後で推移しています。

経年的な成績をみますと、むしろ成人例が問題で、2010年の成人発症例は1997年に比べ倍増しています。しかも50-64歳と65歳代以上の高齢者がほぼ同数となっており、我が国よりも発症年齢が10歳ほど若い計算になります。

残念ながら米国のサーベイランスでは莢膜型の記載がないため、2007年に報告された大規模な疫学研究 (Smith TC, et al, 2007) の成績と我が国の成績を比較しながら図-24に示しましたが、米国株には新生児の早発型が多いとされるIa型が優位で、次いでIII型、V型となっており、III型が圧倒的に多い我が国とは明らかに異なっているようです。成人においても分離菌の莢膜型は異なっています。

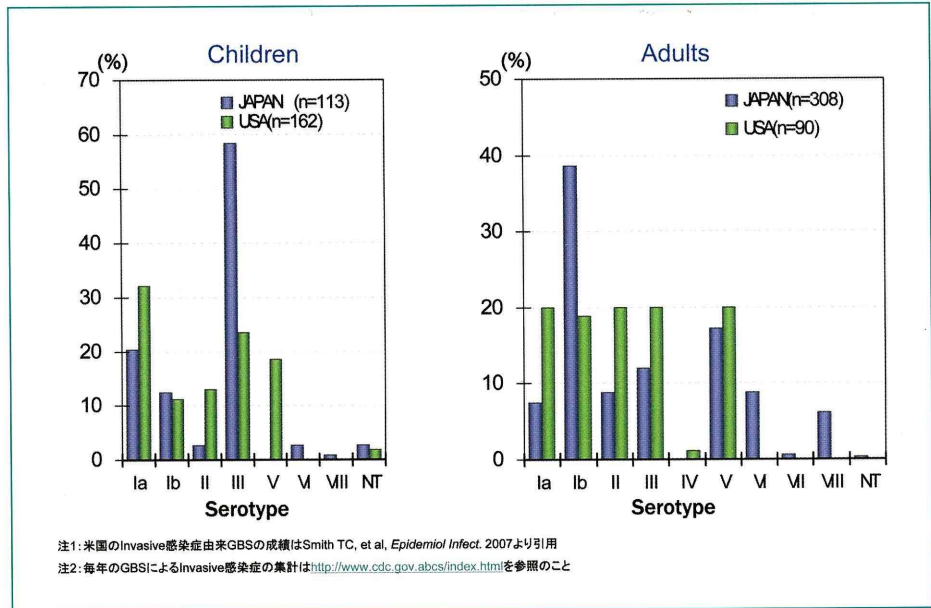


図-24 GBS 株の莢膜型：日本と米国由来株の比較

▶ 7. 抗菌薬感受性



一部のレンサ球菌にβ-ラクタム系薬耐性菌が出現し始めたとのことですが、感受性の現状はどうなっていますか？



β-ラクタム系薬感受性は、それぞれの菌種について主たる経口抗菌薬と注射用抗菌薬の最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration：MIC）のレンジ、MIC₅₀（対象とした50%の菌株の発育を阻止する濃度）、MIC₉₀（90%の菌株の発育を阻止する濃度）で示します。参考までにバンコマイシンの成績も示してあります。

『GAS』は表-4、『SDSE』は表-5に示しますが、両菌に対するβ-ラクタム系薬の抗菌力は比較的優れています。MIC₅₀とMIC₉₀が同じ値を示している場合は、MICは鋭い1峰性分布であることを意味します。また、両菌種には、

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

表-4 *S. pyogenes* (GAS) のβ-ラクタム系薬、バンコマイシン感受性 (単位μg/mL)

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

表-5 *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) のβ-ラクタム系薬、バンコマイシン感受性

依然として耐性菌の報告はみられておりません。

しかし、問題もあります。感受性 (MIC) の判定は、培養開始から 20 時間以上経過した時点で行われますので、その値が優れているからといって殺菌力も優れているということを意味しているわけではありません。特に、我が国で開発された注射用セフェム系薬の殺菌力は、カルバペネム系薬に較べて明らかに劣っています。重症感染症例に対する抗菌薬の選択時には、その点に留意する必要があります。

『GBS』の成績は表-6 に示します。本菌においては、**感受性の低下した軽度耐性株**が出現し始めています。表中の GBS 株にも 2 株認められていますが、これらの株では菌分裂時の隔壁合成酵素 (PBP2X, 肺炎球菌の耐性メカニズ

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

赤字のMICを示す菌は、既に*pbp2x*遺伝子に変異が生じている。

表-6 *S. agalactiae* (GBS) のβ-ラクタム系薬、バンコマイシン感受性

ムの項参照) をコードする遺伝子 (*pbp2x*) 上に、肺炎球菌の *pbp2x* 変異株と同様な遺伝子変異が生じています。詳細は既に木村らによって報告されています (Antimicrob Agents Chemother, 52: 2890–2897, 2008)。今後、本菌は *pbp2x* 以外の遺伝子変異も獲得する可能性が十分考えられます。そうなりますと、 β -ラクタム系薬の抗菌力は一段と低下すると思われます。

新生児・重症感染症がこのような軽度耐性化した GBS によって惹起されずと、腎機能・肝機能を含めた各種臓器が未熟であるために、治療に難渋することが懸念されます。



なぜ GBS のみが β -ラクタム系薬耐性を獲得し始めたのですか？



それぞれのレンサ球菌が暴露される薬剤濃度にその原因があるように思われます。

同じ β 溶血性レンサ球菌でありながら、GAS と SDSE が分離される検査材料の 90% は咽頭や喀痰などです。この事実からも、これらの菌種は呼吸器系に棲息する菌と推測されます。これに対し、GBS はその 60% 以上が尿、腸管、あるいは生殖器材料から分離されるのです ((元) 倉敷中央病院検査部、本郷による未公表成績)。

菌が棲息する環境下で暴露される薬剤濃度を考えますと、GAS や SDSE は数 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の薬剤濃度に接触するだけであるのに対し、GBS は極めて高濃度の薬物に触れ、その中で生き延びなければならないこととなります。このような厳しい条件下では、それに耐えうる遺伝子変異を獲得した細菌細胞のみが選択され、生き残ってきます。

菌が高濃度の薬剤存在下で生き残る手段としては、①薬剤を積極的に壊す (超スーパー耐性菌や ESBL などさまざまな β -ラクタマーゼ)、②薬物を修飾してしまう (アミノ配糖体修飾酵素やマクロライド系薬に対するジメチラーゼなど)、③複数の遺伝子に変異が生ずる (ニューキノロン系薬耐性など)、あるいは④ひとつの遺伝子に次々と変異が生じ蓄積される、などがあります。

GBS の高度耐性化には、③あるいは④が該当するであろうと考えられます。



レンサ球菌ではマクロライド系薬耐性菌は存在しないのですか？



いいえ、3 菌種ともマクロライド系薬耐性菌が分離されています。

図-25 に GAS、図-26 に SDSE、図-27 に GBS、それぞれに対するクラリスロマイシン (CAM) の感受性成績を示します。他のマクロライド系薬であるエリスロマイシン (EM) やアジスロマイシン (AZM) の感受性パターンもほぼ同様です。

GAS の 23.7% がマクロライド系薬耐性、SDSE は 9.9%、GBS は 12% 程度です。レンサ球菌のマクロライド系薬耐性機構は、肺炎球菌のそれと同じ遺伝子によって支配されています。

すなわち、感受性分布の上で $1 \sim 32 \mu\text{g}/\text{mL}$ に位置する軽度耐性株は、体内へ取り込まれた薬剤排出に関わる *mefA* 遺伝子を保持、高度耐性株ではメチラーゼをコードする誘導型の *ermA* 遺伝子、あるいは構成型の *ermB* 遺伝子を保持しています。

ermA 遺伝子保持株は軽度耐性にみえますが、マクロライド系薬に触れますと酵素の産生が誘導され、たちまち高度耐性化します。近年、マクロライド系