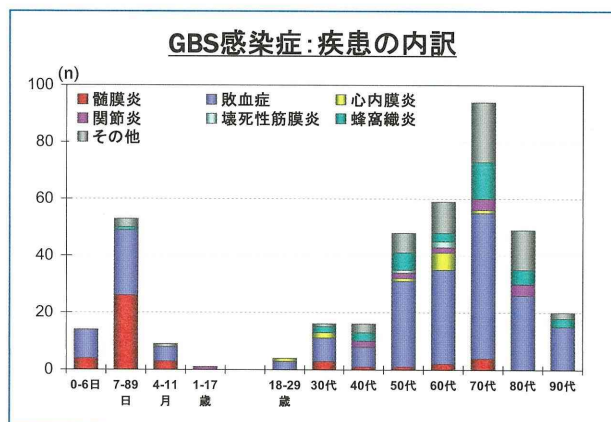


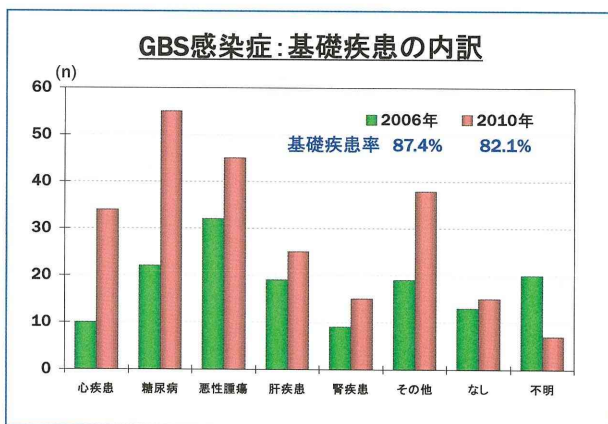
方、成人では、敗血症が全体の60%を占めています。その他に心内膜炎、関節炎、蜂窩織炎等が認められ、疾患は多彩です。また、成人では新生児とは異なり、赤の髄膜炎例はごくわずかでした。



#### ◆スライド4

成人例で高齢者が多いことから、基礎疾患について調べた成績です。2006年には87.4%、2010年には82.1%と、おおよそ8割が基礎疾患を有していました。

その主なものは、糖尿病、悪性腫瘍の手術歴を持つ方、心疾患保持例に加え、肝機能や腎機能低下例です。つまり、このような基礎疾患保持例は、GBS感染症に罹患しやすいともいえます。

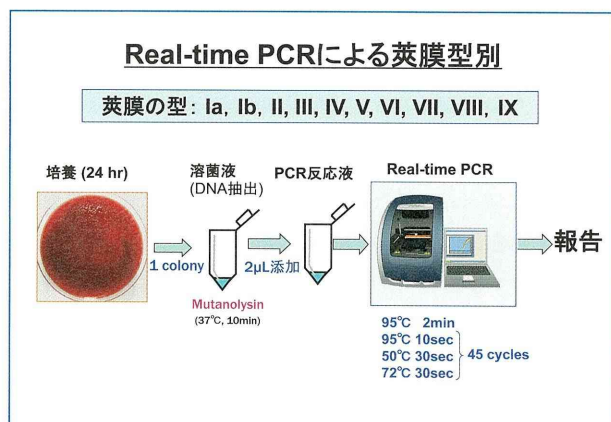


#### ◆スライド5

GBSではGASやSDSEと異なって、病原性因子として菌体の外層に莢膜を保持しています。この種類、つまり莢膜型が重要です。莢膜の種類は現在10種類が知られています。すなわち、Ia, Ib, II,

III, IV, V等です。

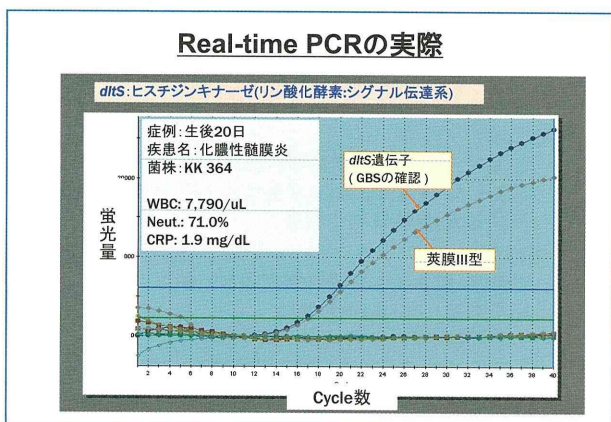
型別は従来抗血清で実施されていましたが、今はPCRによる型別が主流です。まず培養検体から1コロニーを釣菌し、MutanolysinというGBSを溶かす酵素を用いて溶菌させ、DNAを抽出します。このDNA液2μLをPCR反応液に添加、Real-time PCRを実行します。



#### ◆スライド6

PCR実施後のパーソナルコンピュータ上の画面です。

症例は生後20日、遅発型の化膿性髄膜炎由来株です。私達は、分離菌がGBSか否かも判別するために、GBSに特異的なヒスチジinkinナーゼをコードする*dltS*遺伝子と各莢膜型*cps*遺伝子を同時に調べています。青い線が*dltS*遺伝子、グレーは莢膜III型の遺伝子増幅曲線です。スライド内に示す血液検査の結果は、新生児GBS感染症の特徴かと思いますが、極めてマイルドな値です。



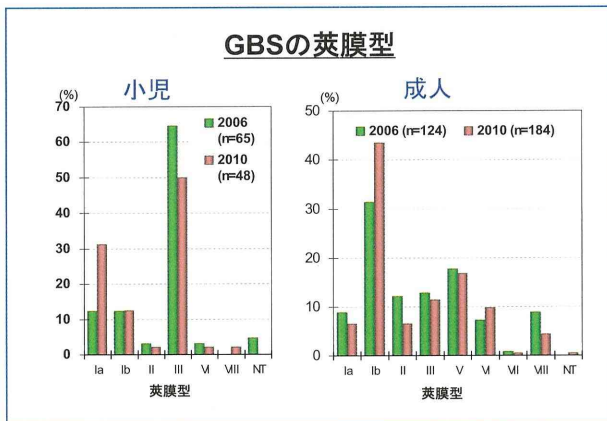
## ◆スライド7

2006年と2010年に収集されたGBSの莢膜型の成績です。

小児と成人では疾患が違いますので、それぞれに分けて集計しています。小児ではIII型が50-60%と圧倒的に多く、次いでIa型やIb型がわずかに分離されています。その他の型は極めて稀であります。

一方、成人では両年共に、Ib型が30-40%と最も多く、その他にはさまざまな型が分離され、新生児で重要なIII型はわずか10%程度しか認められていません。

つまり、小児と成人では原因となっているGBSが明らかに異なるということを意味しています。



## ◆スライド8

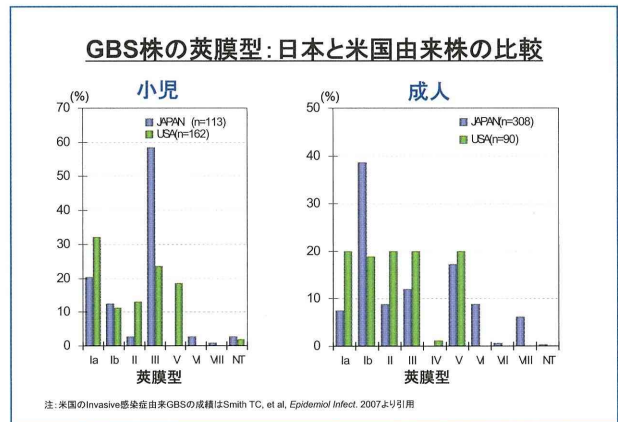
米国では、GBSの発症率についてはCDCのActive Bacterial Core surveillance (ABCs)の成績が毎年報告されています。しかし、菌株を集めていないため、ここでは2007年に報告されたSmithらの成績と私達の成績を比較しました。日本はパープル、米国はグリーンで示しています。

左の小児では、日本はIII型が圧倒的に多いのですが、米国では新生児の早発型に多いといわれるIa型が優位で、次いでIII、V型であり、我が国とは明らかに異なっています。

一方、右の成人でも、日本はIb型が圧倒的に多いのですが、米国ではさまざまな型がみられています。

日米におけるこのような分離菌の違いには、i) 生活習慣、ii) 人種の多様性、そしてiii) 医療制度

の違い等が反映されているように思います。

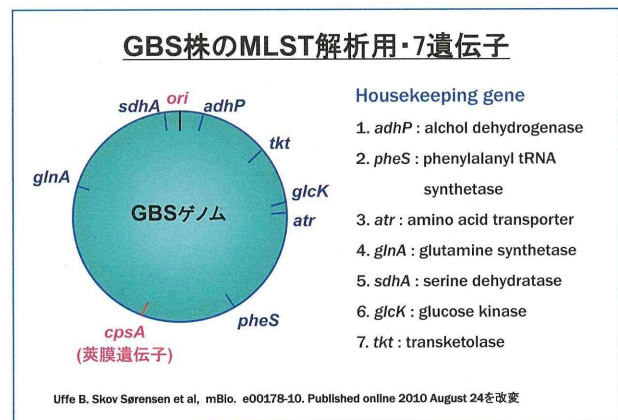


## ◆スライド9

分離された菌株のMLST解析の成績を次に示します。

先ほど荘司さんからMLST解析の方法について説明がありましたので、それらは略しますが、GBSで選択されている7つのHousekeeping遺伝子のGBSゲノム上における位置を示します。Alcohol dehydrogenase (*adhP*)を含む7遺伝子は散在するように選択されています。

ちなみに、莢膜をコードする*cps*遺伝子はほぼ6時の位置に存在しています。



## ◆スライド10

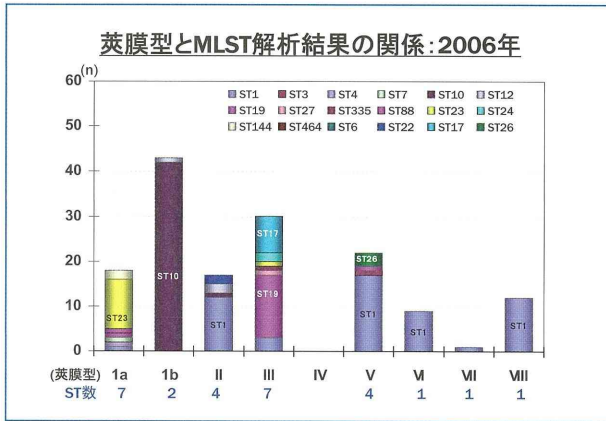
まず、2006年分離株の莢膜型とMLST解析によるsequence type (ST型)の関係を示します。

小児で最も多かった莢膜III型では、ST19とST17が多いのですが、その他に5種のST型株が認められています。次いで小児で多かったIa型で



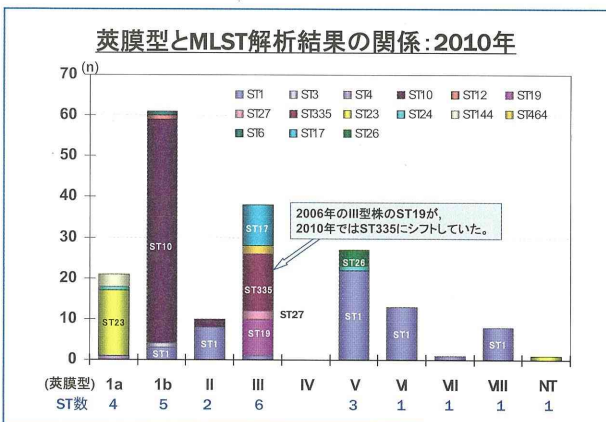
はST23がほとんどでしたが、やはりさまざまなST型株が認められています。

これに対し、成人に多かったIb型ではST10がほとんどでした。その他のII, IV, VIII型株はそのほとんどがGBSの原型と思われるST1でした。



#### ◆スライド 11

2010年の同様の成績です。ここで注目されるのは、英膜III型株にST335という新たな型が認められ、しかもその割合が最も多かったことです。また英膜Ib型は依然としてST10が93%と優位なのですが、異なるSTが出現し始めています。先の2006年の成績と比較しますと、IaとIIIに加え、Ibも多様化しつつあるといえます。



#### ◆スライド 12

これは、現在GBSのウェブサイトに登録されているST型を、eBURSTと呼ばれる解析ソフトでST1の7遺伝子のアレルプロファイル(7遺伝子番号の組み合わせ、荘司スライド11参照)を中心に、

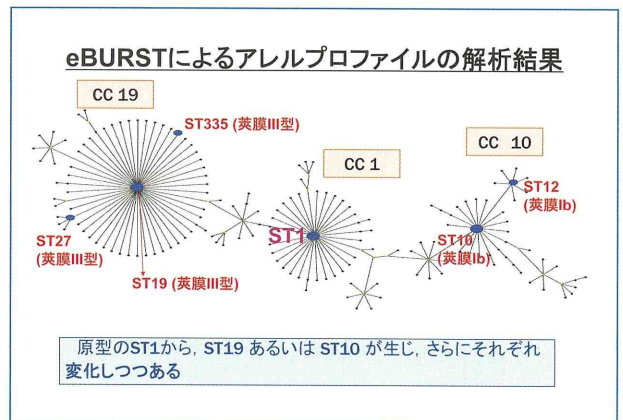
他のST型との関係をみた成績です。

GBSやこの後で示されるSDSEは、肺炎球菌に較べて遺伝子変異が非常に少なく、GBSのST型は合計573、それらをまとめた13のClonal Complex(CC)と、それらに属さない25のSTが今までに報告されています。

本研究による収集株のST型のほとんどは3つのCCに属していました。スライドはすべての英膜型に共通して認められるST1を中心に示しています。

すなわち、ST1から英膜III型にみられるST19が出現し、次いでST27、そして新たなST335が出現したと推定されます。一方、英膜Ib型に多いST10もST1から派生し、次いでST12が出現した成績となっています。

つまり原型のST1からST19、あるいはST10が生じ、さらにそれぞれ変化しつつあることがわかるのです。



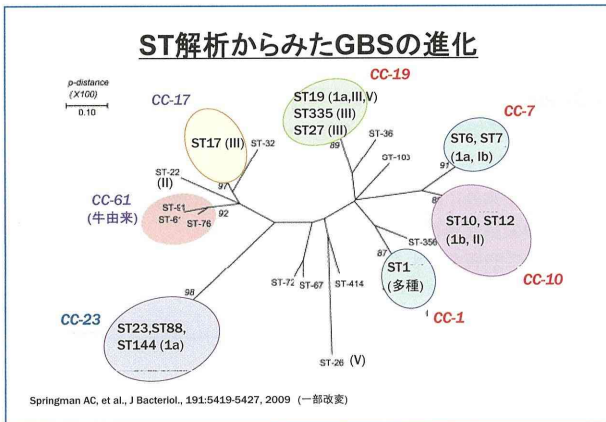
#### ◆スライド 13

さらにSTを系統樹解析し、それぞれのST型のGBSの進化を考えることができます。これはSpringmanらの報告の図に私達の成績をプロットしたものです。

ここで最も注目されるのは、彼らの成績にはウシからの株が含まれ、CC61が記載されていることです。そしてその近くに、英膜III型のST17がプロットされていることです。

新生児で特に問題となるIII型には、どうやら系統発生的に異なる2つのST型、すなわちCC17に属するST17とCC19に属するST19, ST27, ST335グループの2系統が存在していることにな

ります。



#### ◆スライド 14

さて、GBSの抗菌薬感受性についてですが、β-ラクタム系薬は経口薬、注射薬ともに5薬剤、そしてvancomycinの感受性を測定しています。MICに優劣は認められますが、全体的には従来の感受性成績とは変化しておりません。

しかし、既に喀痰由来株で報告されているように、赤で示したペニシリンおよびセフォチアム感受性が低下した軽度耐性株が5株認められました。すべて成人由来株で、これらの株はPBP2Xをコードする遺伝子に変異しています。なお、これらの莢膜型はIII型が2株、Ia, Ib, V型が各1株でした。しかも、同時にマクロライド系薬やニューキノロン系薬に耐性を示していました。

GBSのβ-ラクタム系薬、バンコマイシン感受性			
抗菌薬	MIC Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<b>経口薬</b>			
penicillinG	0.016 - 0.125	0.063	0.063
ampicillin	0.031 - <b>0.25</b>	0.125	0.125
amoxicillin	0.031 - <b>0.25</b>	0.063	0.125
cefdinir	0.016 - 0.125	0.031	0.063
cefditoren	0.016 - 0.063	0.031	0.031
<b>注射薬</b>			
cefazolin	0.063 - 0.5	0.125	0.25
cefotiam	0.125 - <b>2</b>	0.5	0.5
cefotaxime	0.016 - <b>0.125</b>	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

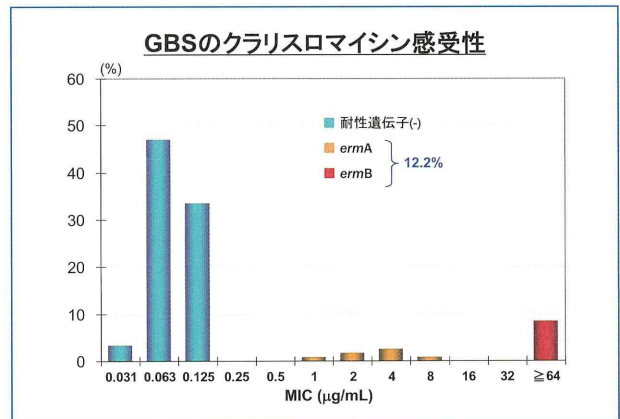
**軽度耐性株**

- 赤字のMIC株には、既に*pbp2x*遺伝子変異が生じている。
- すべて成人由来。
- III型(2), Ia, Ib, V型が各1株
- MLs耐性3株  
QNs耐性2株

#### ◆スライド 15

マクロライド系薬の中で最も使用頻度の高いクラリスロマイシン (CAM) の感受性成績を示します。

本薬では高度耐性株と中等度耐性株が12.2%存在していました。いずれも耐性遺伝子を保持した株でした。

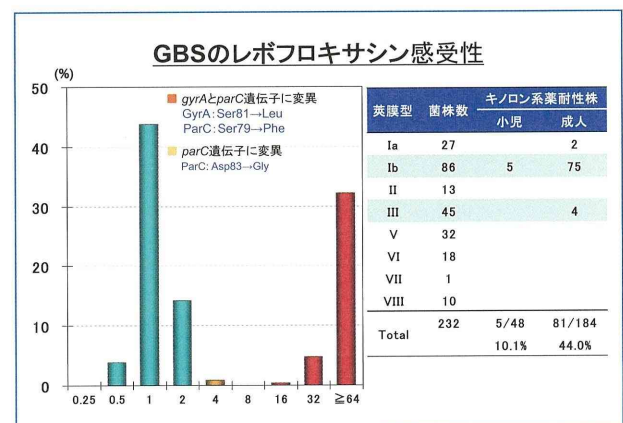


#### ◆スライド 16

レボフロキサシン (LVFX) の感受性成績です。赤で示すように約40%近い株が32 μg/mL以上の高度耐性株です。これらはGyrAの81番目のセリンがロイシンへ、ParCの79番目のセリンがフェニルアラニンに同時に置換していました。

耐性株は小児で5株(10%),成人で81株(44%)分離されています。莢膜Ib型が大多数ですが、IIIやIa型にも耐性菌が出現してきていることが注目されます。

なお、これら耐性株のPFGEによるDNA切断パターンはすべて近似しており、また、MLST解析でもST10型であることから、単一クローン株が全国へと拡散したことが推定されます。





## ◆スライド 17

GBS 感染症のまとめです。

今後は、GBS 感染症の動向を監視するとともに、小児の遅発型感染や高齢者における感染への対策が必要です。

### 侵襲性GBS感染症: Summary

- 1) 新生児の遅発型と基礎疾患を有する高齢者で問題。
- 2) 小児では莢膜型III型とIa型, 成人ではIb型が優位に多い。
- 3) 莢膜型の成績は米国とは異なる。
- 4) MLST解析では, III型, Ia型, Ib型の多様化しつつある。
- 5) 薬剤感受性
  - ・成人由来株に*pbp2x*変異による軽度耐性株(3%)がある。
  - ・CAMの耐性率は12%である。
  - ・遺伝子変異を有するLVFX耐性株が, 小児で10%, 成人では44%存在し, 全国へ拡散している。

# A 群溶血性レンサ球菌 (GAS) および G,C 群溶血性レンサ球菌感染症： —発症例の背景と菌の疫学的特徴—



杉田 香代子

慶應義塾大学病院 感染制御センター

## ◆スライド 1

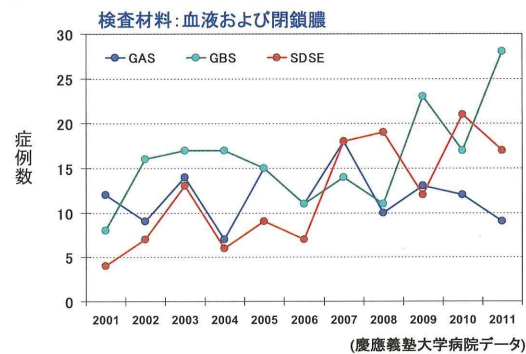
β 溶血性レンサ球菌による侵襲性感染症では、長い間 *S. pyogenes* (GAS) と *S. agalactiae* (GBS) が主と考えられてきました。しかし近年、Lancefield の G 群, C 群まれに A 群に凝集する *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) の分離例が増加しています。

先ほど村山先生が発表なさったように、SDSE と GAS は、菌の性状ならびに病原性因子が極めて似通っています (講演集ではこの後へ移動)。

私は、2010 年度に全国のサーベイランス参加医療機関から送付を受けた侵襲性感染症由来の GAS 131 株と SDSE 271 株について、患者背景、疫学解析、MLST 解析、薬剤感受性測定を行いましたので報告します。

青色で示した GAS の症例数はほぼ横ばい状態で推移していますが、緑色で示した GBS と、赤色で示した SDSE は、多少のばらつきはあるものの、増加傾向にあります。

β溶血性レンサ球菌分離症例数 (2001年～2011年)



## 背景と目的

### 背景

- 近年、LancefieldのG群, C群, まれにA群に凝集する *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) の無菌検査材料からの分離が増加している。
- 両菌種は性状が似通っている。

### 目的

GASとSDSEについて、i) 患者背景、ii) 疫学解析、iii) MLST解析、iv) 薬剤感受性 を行なう。

## ◆スライド 2

当院において、2001 年から 2011 年の間に、血液および閉鎖膿から β 溶血性レンサ球菌が分離された症例数の推移を示します。

## ◆スライド 3

2010 年と 2011 年に、血液培養から SDSE が分離された 15 症例の詳細です。6 症例が男性、9 症例が女性です。

SDSE: 血液分離例の患者背景 (2010-2011年)

症例	年齢	性別	血液培養	担当診療科	診断名	基礎疾患
1	84	M	2/3セット	耳鼻咽喉科(入)	発熱	咽頭癌
2	67	M	1/1セット	循環器内科	IE・髄膜炎	
3	88	M	1/1セット	消化器内科(入)	発熱	胃癌
4	53	M	1/2セット	皮膚科	下肢蜂窩織炎	
5	76	M	1/2セット	神経内科	肺炎	パーキンソン
6	57	M	1/2セット	整形外科	発熱	
7	56	F	1/1セット	消化器外科	発熱	乳癌転移
8	90	F	1/3セット	神経内科	蜂窩織炎	重症筋無力症
9	62	F	2/2セット	産婦人科	敗血症・蜂窩織炎	子宮体癌・リンパ浮腫
10	64	F	1/1セット	産婦人科	敗血症・蜂窩織炎	子宮癌
11	47	F	1/1セット	産婦人科	下肢蜂窩織炎	子宮頸癌転移
12	82	F	2/2セット	救急科	敗血症	
13	71	F	2/2セット	皮膚科	下腿壊死性筋膜炎	
14	39	F	2/2セット	産婦人科	下肢蜂窩織炎	子宮頸癌
15	61	F	1/1セット	心臓血管外科	急性縦隔炎	

(慶應義塾大学病院データ)



抗菌薬投与前の血液培養は、複数セット採取を推奨していますが、施行された血液培養のうち、丸をつけた4例は一部のみ陽性となった症例です。

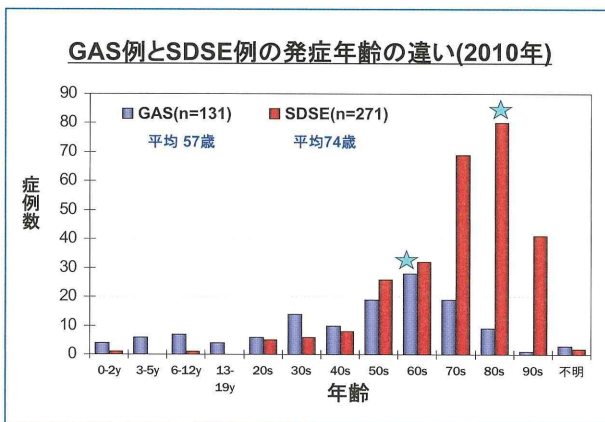
救急科もしくは時間外受診症例をブルーのカラムで示していますが、11症例（73%）と多数例を認め、救急科ではレンサ球菌感染症は注意すべき疾患であることが判ります。

診断名としては蜂窩織炎が7例と半数を占め、その多くの症例に悪性の基礎疾患を認めました。

#### ◆スライド4

全国サーベイランス収集株の GAS と SDSE 例の発症年齢の成績です。

131例の GAS 例は全年齢層を通じてみられますが、なかでも30歳から80歳代に多く認められ、成人のみで算出した平均年齢は57歳でした。それに対し、SDSEによる発症例は271例と約2倍、ほとんどが50歳以上、平均年齢は74歳と、GASとは20歳近い差が認められ、高齢者で注意すべき菌であることが判ります。



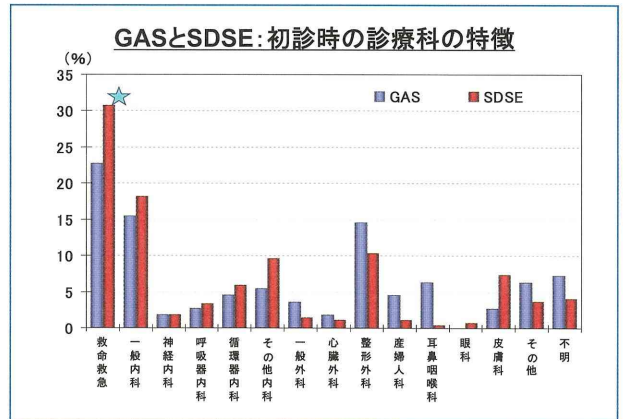
#### ◆スライド5

先程、当院におけるSDSEの成績で、時間外受診例の多いことを申し上げましたが、サーベイランスにおける両菌種の初診時の診療科を示します。

侵襲性レンサ球菌感染症は、病態の進行の速さが特徴ですが、スライドに示すサーベイランスの成績でも時間外受診を含む救命救急受診例が最も多くなっています。

また、蜂窩織炎などの病態の特徴から、整形外科や皮膚科でも注意すべきことが判ります。

ここには示しませんが、高齢での発症例が多いため、基礎疾患を有していると重篤化しやすくなります。

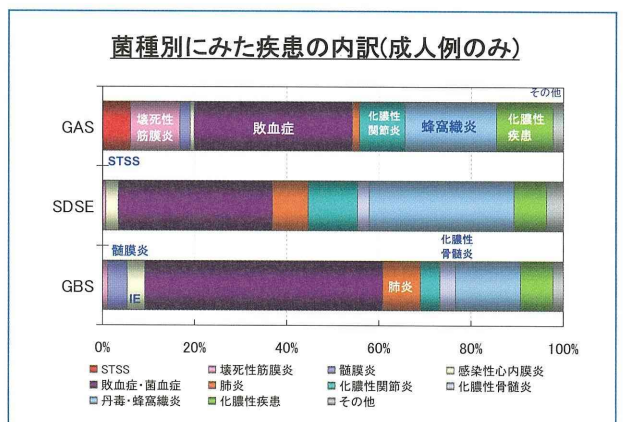


#### ◆スライド6

菌種別にみた疾患の内訳を示します。

GASとSDSEによる疾患は似たような傾向を示しています。パープルの敗血症とブルーの蜂窩織炎、化膿性関節炎の割合が高くなっています。GASではSDSEと違って、STSSや壊死性筋膜炎等の劇症例が20%近く認められていますが、村山先生がお話された両菌の病原性の違いを反映していると思います。ちなみに、GBSでは敗血症例が多く、化膿性疾患の割合は少ないことが判ります。

リスクファクターとしての基礎疾患の保有率は、平均発症年齢の高いSDSEとGBSが高く、GASでは約半数例という成績でした。

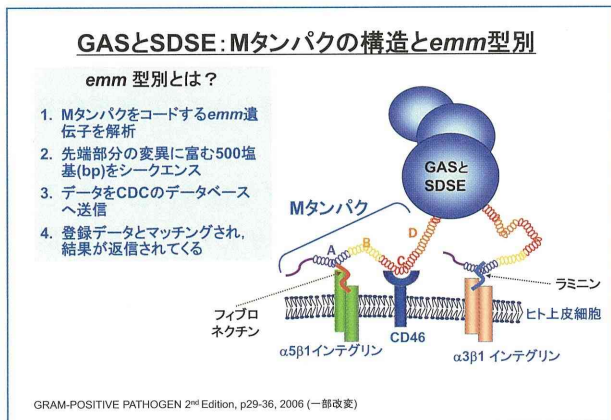


#### ◆スライド7

Mタンパクは菌体の表層に存在している繊維状

のタンパクです。菌がヒト上皮細胞に付着する上で最も重要な分子であり、侵入菌がヒトの免疫機構から回避して病原性を発揮する機構でもあります。

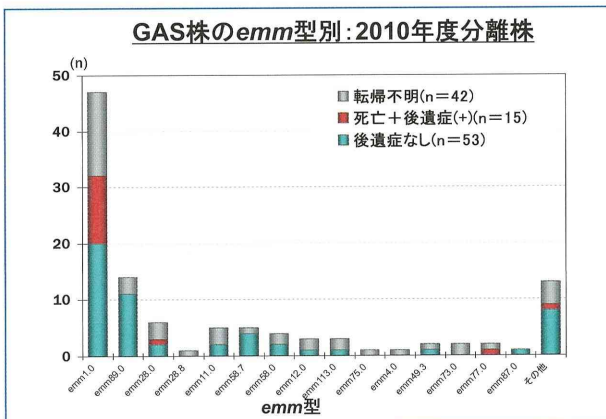
*emm* 型別とは、この M タンパクをコードしている *emm* 遺伝子を解析するのですが、先端部分の変異に富む塩基配列をシーケンスし、そのデータを CDC のデータベースへ送ります。送信データは登録データとマッチングされ、結果の *emm* 型が返信されてきます。



#### ◆スライド 8

2010 年度に分離された GAS の *emm* 型別の成績です。

GAS の *emm* 型は 150 以上登録されていますが、侵襲性感染症由来株では、その 48% が *emm* 1.0 型です。しかも、死亡や後遺症を残した例が有意に多く、この型は特異的に重要であることが判ります。また、この型の株は培地上ではムコイド型のコロニーを形成することが多く、嫌気培養でムコイドはさらに増強されます。これは、ムコイド型の肺炎球

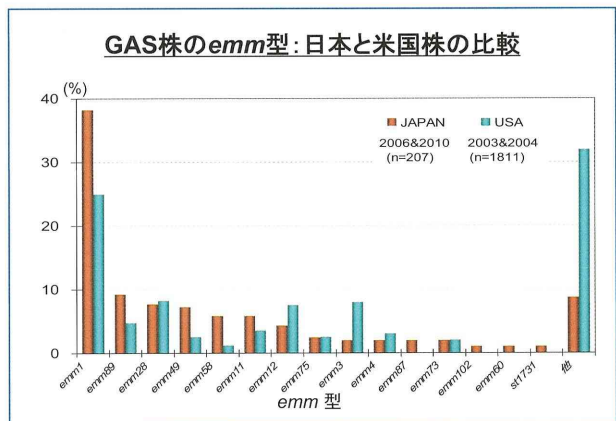


菌に重症例が多いことと似通っているように思います。その他にはさまざまな型が分離されていますが、*emm* 12 や 28 型は咽頭炎・扁桃炎からも分離されるタイプで、病原性が *emm* 1 型とは異なるようです。

#### ◆スライド 9

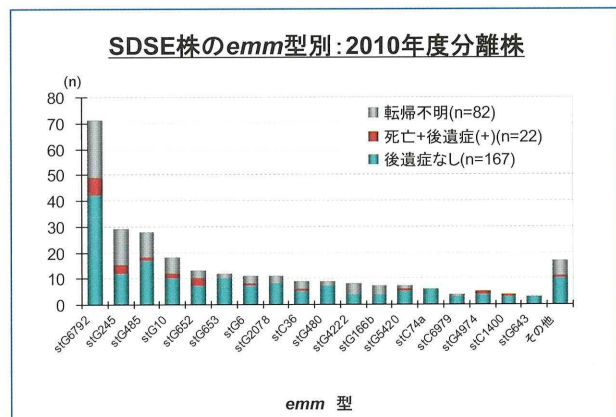
GAS の *emm* 型について日米を比較した成績です。*emm* 1.0 型が共通して優位に分離されています。しかし、日本の方が圧倒的に多く、米国ではグラフ上で「その他」としたさまざまな型が 30% もあり、原因菌が多彩であることが推察されます。

この背景には、人種が多様化している国か否か、生活習慣や食習慣の違いなどが反映されていると思われます。



#### ◆スライド 10

次に、SDSE の *emm* 型別の成績を示します。SDSE では stG あるいは stC をつけ、GAS と区別されています。





最も多かったのは *stG6792* 型で、分離株の 25.8% を占めていました。次いで、*stG245*, *stG485*, その他さまざまな型の菌が分離されています。*stG6792* の分離率は 2006 年時と変わりませんでした。が、*stG485*, *stG6* が減少し、*stG245* が増加していました。

注目されるのは、GAS とは違い赤で示す予後不良例が特定の型に集中していないことです。高齢者の多い SDSE の場合、予後には、宿主側のリスクファクターが大きく影響しているといえます。

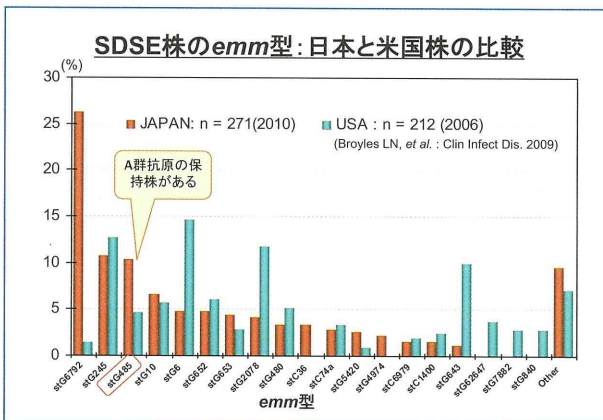
### ◆スライド 11

日米で分離された SDSE の *emm* 型の比較です。

日本で多い *stG6792* 型は米国ではごく少数であり、両国の成績は明らかに異なっています。

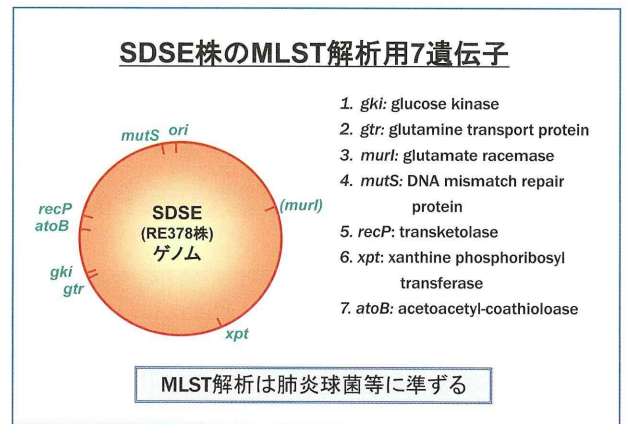
この *stG6792* 型の最初の報告を調べますと、インドとなっており、何やら NDM-1 を連想させます。恐らく外国から侵入し、そして国内で広がったと推測されるのです。

また、検査をする上での注意点として、*stG485* には A 群の抗原を持つ株があることです。抗原検査のみではコロニーをよく観察することが必要です。



### ◆スライド 12

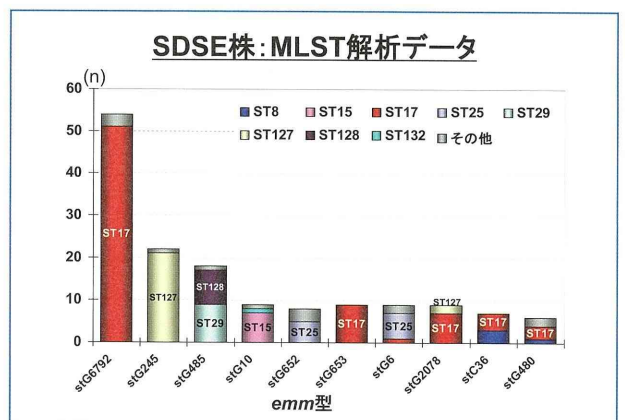
MLST 解析の方法は先に 荘司さん がお話しされた通りですが、スライドには SDSE の MLST 解析に用いる 7 遺伝子の種類とゲノム上の位置を示します。今回は SDSE の成績のみ提示しますが、GAS の MLST 解析では 1 遺伝子異なるのみで、残り 6 遺伝子は SDSE と共通です。



### ◆スライド 13

分離株数が多かった *emm* 型と MLST 解析結果との関連を示します。

*stG6792* では ST17, *stG245* では ST127 がほとんどでした。ここには示しませんが、*stG6792* 型の PFGE 解析を行うと、DNA の切断パターンは均一で、遺伝子学的に起源を同じくする同一タイプです。つまり、ひとつのクローンが全国へと拡散していることが示されています。またこれらの成績をみますと、肺炎球菌、あるいは GBS に比べて ST 型の数が少なく、遺伝子変異が少ないことが示されています。



### ◆スライド 14

*emm* 型と菌株数、ST 型およびアレルプロファイルとの関係を示します。

解析した株数は収集株の 56% に相当する 153 株です。先ずさまざまな *emm* 型株の多くが ST17 であることが判ります。一方、*stC10* よりも下方の *emm* 型株は、ST15, ST25 等となっていますが、

アレルプロファイルをみますと比較的近似しており、系統樹的にはひとつのCCであろうと想像されます。

### SDSE株: *emm*型とST型との関係 (n=153)

<i>emm</i> type	菌株数	ST	Allele profile						
			<i>gkl</i>	<i>gtr</i>	<i>murI</i>	<i>mutS</i>	<i>recP</i>	<i>xpt</i>	<i>atoB</i>
stC36.7(4), stC46.0(1)	84	17	4	4	1	2	17	6	2
stG166b(1), stG2078.0(7)									
stG4222.0(3), stG480.0(3)									
stG4974.0(1), stG4974.1(1)									
stG6.1(1), stG643.0(2)									
stG653.0(9), stG6792.3(51)	8	15	3	3	2	2	9	8	2
stG5420.0(6), stG6.1(6)	18	25	3	2	1	5	7	4	3
stG643.0(1), stG652.0(5)	14	29	3	2	4	2	7	1	3
stC74a(5), stG485.0(9)	21	127	3	2	1	5	7	33	3
stG245.0(21)	8	128	3	2	1	1	4	1	11
stG485.0(8)									

### ◆スライド 15

GASとSDSEのβラクタム系薬、バンコマイシンに対する感受性成績です。MIC<sub>50</sub>とMIC<sub>90</sub>のみを示していますが、両菌種とも耐性菌と思われる株は認められませんでした。

ただし、注射薬のMIC<sub>90</sub>をみますと、カルバペネム、特にパニペネムとセファゾリンとの間には16倍の開きがあり、加えて殺菌力もカルバペネムの方がはるかに優れていますので、重症例に対する抗菌薬の選択にはその点考慮する必要があります。

### GAS, SDSE: β-ラクタム系薬, バンコマイシン感受性

抗菌薬	GAS		SDSE	
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<b>経口薬</b>				
penicillinG	0.016	0.016	0.016	0.016
ampicillin	0.016	0.031	0.031	0.031
amoxicillin	0.016	0.031	0.031	0.031
cefdirin	0.008	0.016	0.016	0.016
cefditoren	0.008	0.008	0.016	0.016
<b>注射薬</b>				
cefazolin	0.125	0.125	0.125	0.125
cefotiam	0.063	0.063	0.063	0.125
cefotaxime	0.016	0.016	0.016	0.016
panipenem	0.008	0.008	0.008	0.008
meropenem	0.008	0.008	0.016	0.016
vancomycin	0.5	0.5	0.5	0.5

### ◆スライド 16

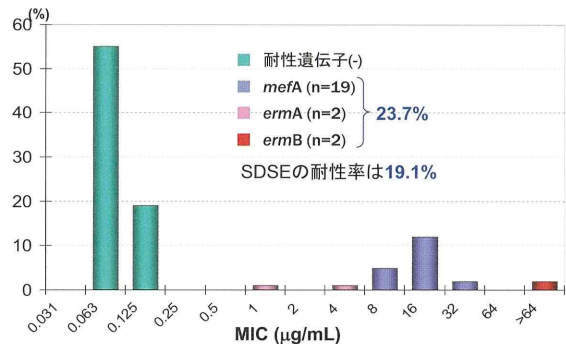
侵襲性感染症の治療にはマクロライド系薬は必要ありませんが、前治療薬として外来で処方されることが多いので、その成績を示します。

スライドはGASに対するCAMの成績ですが、

パープルや赤で示す耐性遺伝子保持株は他のマクロライド系薬にも同様の挙動を示します。

GASでは約24%, SDSEでも19%が耐性菌でした。

### GAS, SDSEのクラリスロマイシン感受性



### ◆スライド 17

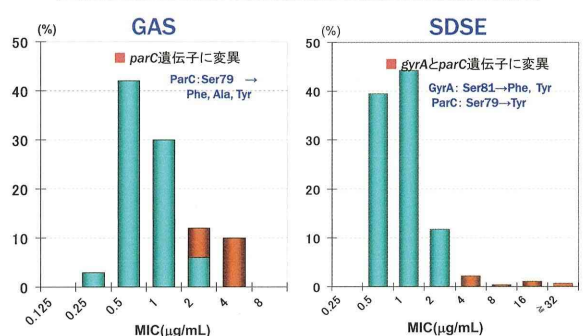
レボフロキサシン (LVFX) に対する感受性成績です。

GASでは高度耐性株は認められませんでした、*parC* 遺伝子の変異株が認められています。

一方、SDSEでは *gyrA* と *parC* 遺伝子の両方が変異した 8 μg/mL 以上の MIC を示す株が出現し始めています。

キノロン薬のGASやSDSEに対する抗菌力、殺菌力は必ずしも優れておらず、今後耐性化の動向には注意が必要です。

### GASとSDSEのレボフロキサシン感受性



### ◆スライド 18

まとめを示します。

β溶血性レンサ球菌感染症はその疾患の特徴か



ら、特に時間外受診を含む救命救急センター、あるいは整形外科、皮膚科で注意が必要であると思います。

これらの菌はβ-ラクタム系の注射薬が一回でも使用されてしまいますと、血液培養では分離できなくなりますので、抗菌薬投与前の血液培養検査の施行を強調しておきたいと思います。

## GAS & SDSE: Summary

- ✦ 侵襲性のGASあるいはSDSE感染症は、その発症年齢が異なる。
- ✦ GASとSDSEによる疾患は、蜂窩織炎などの化膿性疾患が多い。また、GASではSTSS等の重症例が依然として経験されている。
- ✦ GAS株では*emm*1.0型が約50%、SDSE株ではstG6792.3型が約25%を占めた。
- ✦ 疫学解析では、特にSDSEにおいて米国の分離株とは明らかに異なっていた。
- ✦ MLST解析でのST型は、*emm*型別と関連していた。
- ✦ β-ラクタム系薬耐性は認められなかった。

# ゲノム解析に基づく 溶血性レンサ球菌の病原性： — SDSE を中心に —



村山 琮明

日本大学薬学部 分子細胞生物学研究室

## はじめに

*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) は動物の常在菌で、動物には病気を起こすことが知られていました。ヒトには常在することもあります。感染症の起原菌としてはほとんど問題視されてきませんでした。

しかし、近年、SDSEはA群溶血性レンサ球菌 (*S. pyogenes*; GAS) と同様の侵襲性感染症を起こすことが知られてきています。2006年の侵襲性レンサ球菌症に関する全国的疫学解析では、SDSEによる感染症がGASを上回る頻度でみられています。

本日は、ヒトから分離されるSDSEが、GASに似た病原性をどのように獲得してきたのかについて平易にお話したいと思います。

### ◆スライド1

主な溶血性レンサ球菌の性状、宿主、そしてヒトに対する病原性について示します。GAS, GBS, SDSEは、時に劇症型感染症を惹起します。GASとSDSEはヒトの咽頭あるいは喉頭、GBSはヒト

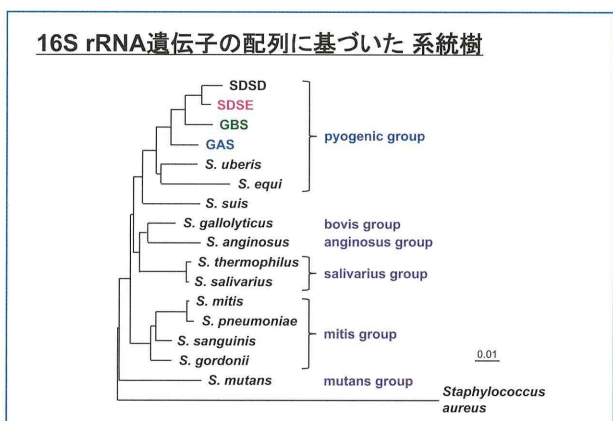
の腸管等に棲息しています。

*S. dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* (SDSD), *S. equi* subsp. *zooepidemicus* (SESZ), *S. canis*等は本来動物に棲息しており、何らかの経路でヒトが保菌すると、その菌によって極めてまれに発症することがあります。

### ◆スライド2

スライドにはレンサ球菌属について、16S rRNA遺伝子の塩基配列に基づく菌種の系統樹解析を示します。ここで注目されるのは、SDSEがSDSDに近く、次いでGASよりもGBSに近い成績となっていることです。しかし、後述(スライド5と6参照)するように、これらの菌種のゲノム全体を比較すると、SDSEは明らかにGASに近似しています。

つまり、遺伝子全体を比較しないと、菌種間同士の近似性は言えないということになります。



### ◆スライド3

ゲノム解析に用いたSDSE株は赤で示していま

## 主なβ-溶血性レンサ球菌

菌種	Lancefield group	溶血性	BA	PYR	CAMP	宿主	ヒトに対する病原性
<i>S. pyogenes</i> (GAS)	A	β	+	+	-	ヒト咽頭	咽頭炎、猩紅熱、膿疱疹、蜂巣巣炎、リウマチ熱、劇症型感染症
<i>S. agalactiae</i> (GBS)	B	β	-	-	+	ヒト髄、ウシ	新生児髄膜炎、敗血症、劇症型感染症
<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> (SDSE)	G, C, A	β	-	-	-	ヒト咽頭、ブタ、ウシ、ウマ	咽頭炎、膿疱疹、劇症型感染症
<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>dysgalactiae</i> (SDSD)	C, L	None, α, (β)	-	-	-	ウシ、ブタ	種
<i>S. equi</i> subsp. <i>equi</i> (SESE)	C	β	-	-	-	種々の哺乳類	種
<i>S. equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i> (SESZ)	C	β	-	-	-	ウマ、ブタ	種
<i>S. canis</i>	G	β	-	-	+	ウシ、イヌ、ネコ	種
Anginosus group*	A, C, G, F, none	β, α, none	-	-	-	ヒト、イヌ	皮下膿瘍、心内膜炎、軽度の上気道炎

BA bacitracin, PYR pyrrolidonyl-arylamidase test, CAMP factor reaction  
\* Anginosus group: *S. anginosus*, *S. constellatus*, および *S. intermedius*



す。**GG5 124 株**は下村および秋山ら、および私達によって、世界に先駆けて解析された株であり、劇症型感染症由来株です。**RE378 株**も重症例から分離されたものですが、このゲノム解析は私達が主となってゲノム解析を行なっています。また、ヒト由来 SDSE 株と比較するために、ブタのリンパ節炎由来である **L1 株**がやはり私達によってゲノム解析されています。

#### 本研究で用いたSDSEおよびGAS菌株

菌種	由来	菌株	疾患
SDSE	ヒト	RE378	MOF, 敗血症
		GG5_124	STSS
		111菌株	臨床分離株
	ブタ	L1	リンパ節炎
SDSD	ブタ	V21, 601, PAGU656, PAGU657, PAGU699, PAGU787	
		603	
GAS	ヒト	231菌株	臨床分離株

STSS; streptococcal toxic shock syndrome, MOF; multiple organ failure.

#### ◆スライド4

スライドは、pyogenic group に属するレンサ球菌のゲノムを比較した成績です。

ヒトの SDSE のゲノムサイズは 2.1-2.15 Mbp, GC 含量は 39.5% と, GAS の 1.8Mbp, GC 含量 38-39% に比べてやや大きいのです。ブタ由来 L1 株のサイズも 2.2Mbp, GC 含量は 39.5% です。また表をみますと, SDSD, SESE, SESZ のゲノムサイズも大きく, GC 含量も 41% と高いことがわかります。

GBS のゲノムサイズは 2.1-2.2 Mbp とやや大き

#### Pyogenic groupレンサ球菌のゲノム比較

菌種	由来	菌株名	(血清)型	Acc. No.	長さ(bp)	%GC	CDS
SDSE	ヒト, MOF, 敗血症	RE378	stG6792.3	AP011114	2,151,145	39.5	2,097
	ヒト, STSS	GG5_124	stG480.0	AP010935	2,106,340	39.6	2,095
	ヒト, 皮膚疾患	ATCC12394	stG166b.0	CP002215	2,159,491	39.5	2,070
	ブタ, リンパ節炎	L1	stL2764.0	AP011625	2,206,284	39.5	2,376
SDSD	ウシ, 乳房感染	ATCC27957	emm6.32	CM001076	2,141,837	39.3	2,107
GAS (他に13菌株)	ヒト, 創傷感染	SF370	emm1	AE004092	1,852,441	39.5	1,732
	ヒト, 腎炎	NZ131	emm49	CP000829	1,815,785	38.6	1,700
	ヒト, 敗血症	NEM316	III	AL732656	2,211,485	35.6	2,094
GBS	ヒト, 敗血症	2603V/R	V	AE009948	2,160,267	35.6	2,124
	ヒト, 敗血症	A909	Ia	CP000114	2,127,839	35.6	1,996
	ウシ, 乳房炎	0140J		AM946015	1,852,352	36.6	1,762
SESE	ウマ, 膿液	4047		FM204883	2,253,793	41.3	2,001
SESZ	ウマ(健康), 鼻	H70		FM204884	2,149,868	41.5	1,869
	ヒト, APSGN, 咽喉	MGCS10565		CP001129	2,024,171	41.8	1,893

APSGN: acute poststreptococcal glomerulonephritis (急性レンサ球菌感染後糸球体腎炎)

いのですが, GC 含量は 35% と低いのです。

#### ◆スライド5

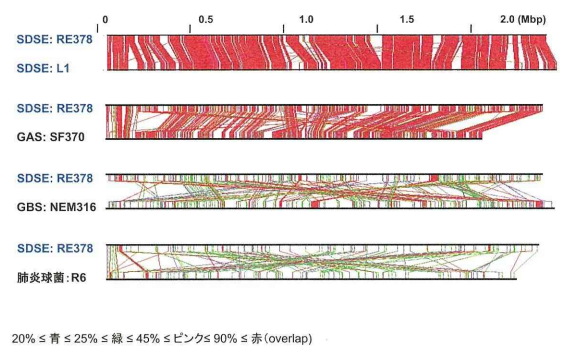
判りやすいように, ゲノム全体の塩基配列について, 相同性のある領域を直線で結んだ, ゲノム再配置マップの成績です。赤は遺伝子の相同性 (overlap) が 90% 以上と高い場合, ピンクは 45% 以上, グリーンは 40% 以上, ブルーは 20% 以上を表しています。

上からヒト SDSE とブタ由来 SDSE, 次が SDSE と GAS, SDSE と GBS, そして SDSE と肺炎球菌です。SDSE 同士はいかに相同性の高い遺伝子を多く保持しているか一目瞭然です。また GAS 遺伝子とも非常に相同性の高い遺伝子を保持していることが判ります。つまり病原遺伝子も両菌種で共通するものが多いのであろうということが推測できます。

SDSE と GBS では全般的に相同性の高い遺伝子は非常に少ないのですが, 1ヶ所集中して相同性の高い部分があります。この部分は, 恐らく, 両菌種間において過去に遺伝子組換えが生じていた可能性が示唆されるのです。

SDSE と肺炎球菌の比較では, 多少相同性の高い遺伝子も認められますが, 遺伝学的にみますと相同性は明らかに低いことが判ります。

#### SDSEと他のレンサ球菌菌種とのゲノム再配置マップ



#### ◆スライド6

ゲノム解析された SDSE の 4 株と, それ以外のレンサ球菌の オルソログ遺伝子 (異種生物において, 一つの共通遺伝子から進化した遺伝子) の相同性を比較した成績です。

カラムをピンクで示したように, SDSE 同士, あ

るいはSDSDとは80%以上の相同性があります。GAS(黄色カラム)とは72-81%と高い相同性を有していますが、GBSとは57-64%,肺炎球菌とはわずかに50-60%程度です。

**オルソログ遺伝子の相同性の平均(%)**

Species	SDSE										GAS				
	sdd	378	L1	sde	124	sez	sga	sgo	smb	spn	spy	ssa	ssu	ste	sub
san GBS NEM316	62	62	64	62	57	56	54	51	54	53	60	52	52	57	58
sdd SDSD ATCC27957	*	84	89	84	79	69	60	58	56	59	78	58	59	61	67
378 SDSE RE378		*	86	85	82	68	57	57	47	57	79	57	56	61	66
L1 SDSE L1			*	87	83	72	60	59	54	59	81	58	59	63	68
sde SDSE ATCC12394				*	81	69	59	58	43	58	79	58	56	62	66
124 SDSE GGS 124					*	61	52	50	42	51	72	51	50	55	60
sez SEZ MGCS10565						*	54	51	48	53	66	52	56	61	61
sga S. gallolyticus UCN34							*	50	51	50	56	51	51	57	54
sgo S. gordonii Challis								*	58	58	54	64	52	54	52
smb S. mitis B6									*	71	56	59	55	56	54
spn S. pneumoniae TIGR4										*	55	58	54	56	53
spy GAS SF370											*	55	55	59	63
ssa S. sanguinis SK36												*	53	56	53
ssu S. suis 05ZYH33													*	54	53
ste S. thermophilus LMD-9														*	58
sub S. uberis 0140J															*

□ : >81, □ : >61, □ : <60  
 Microbial Genome Database for Comparative Analysis (MBGD)  
 Uchiyama I, Nucleic Acids Res. 35, D343-D346, 2007.

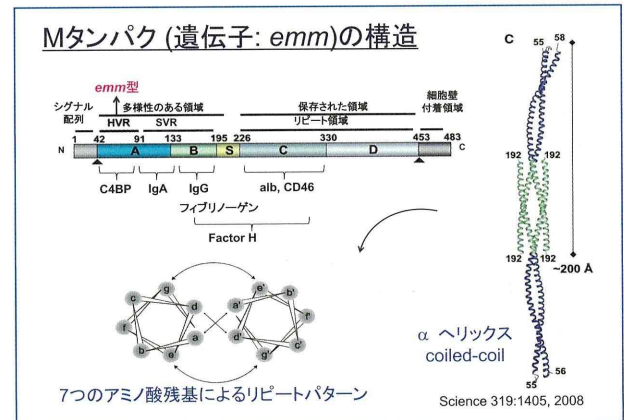
部を示します。特に重要と思われるものは、菌の付着に関わるMタンパク、免疫回避に関わる酵素、そして毒素プロテアーゼです。

いずれにしてもこの成績から、SDSEはGASの保有する多くの病原性遺伝子を保持しており、両菌種が似通った蜂窩織炎のような疾患を起こすことが理解できると思います。

◆スライド9

MタンパクはGASにおける主な病原性因子として知られています。その機能的特徴は、①宿主細胞への菌の付着・定着に必要、②ファゴサイトーシスに抵抗性を示し、第二補体経路の活性化を阻止、③宿主(ヒト)の線維性タンパクと配列に相同性があり、GAS感染後の自己免疫疾患を引き起こす原因となる、④炎症性メディエーターを誘発しショックの原因となりうること等、多機能タンパクです。Mタンパクは高度に多様性があり、GASでは190(*emm*,あるいは*st*が頭につく),SDSEでは100(*stC*あるいは*stG*が頭につく)の*emm*型が知られていますが、この多様性の存在は、臨床的にはレンサ球菌の再感染の原因ともなり得ます。

*emm*型別はN末側のアミノ酸配列に見出されるバラエティーに富んだ領域のシーケンスを行なって決定します(型別法は杉田スライド7を参照)。



◆スライド10

Mタンパクのアミノ酸配列からみた系統樹です。菌の進化の過程を知る上で注目されるデータです。青のGASとグリーンのヒト由来SDSEは同じクラスターにあります。

◆スライド7, 8

スライド7にはSDSEには存在しないと推定されるGASの病原性遺伝子,そしてスライド8にはSDSEにも存在すると推定される病原性遺伝子の一

**SDSEで存在しないと推定されるGASの病原性遺伝子**

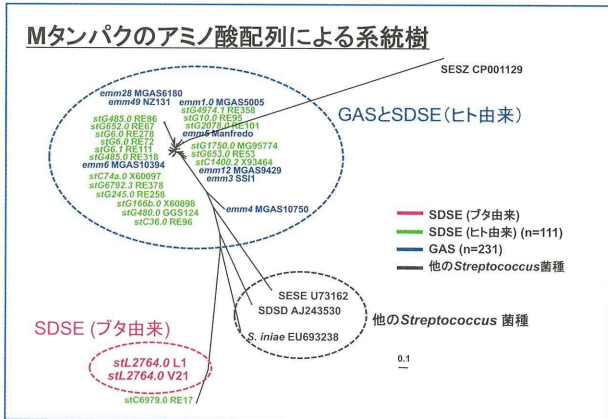
病原性	機能	遺伝子
付着因子	細胞外マトリックス結合タンパク	<i>epf</i>
免疫回避	ヒアルロン酸合成酵素	<i>hasA</i> , <i>hasB</i>
	発赤毒素B/システインプロテアーゼ	<i>speB</i>
毒素プロテアーゼ	マイトジェン因子MF1, MF2, MF3	<i>mf</i> , <i>mf2</i> , <i>mf3</i>
	発赤毒素I	<i>spel</i>
	発赤毒素H	<i>speH</i>
調節因子	マイトジェン外毒素Z	<i>smeZ</i>
	SpeBプロテアーゼ調節因子	<i>ropB</i>

**SDSEで存在すると推定されるGASの病原性遺伝子(一部)**

病原性	機能	遺伝子
付着因子	フィブロネクチン結合タンパク	<i>fbp</i>
	コラーゲン結合タンパク	<i>lmb</i>
	ラミニン結合タンパク Mタンパク	<i>emm</i>
免疫回避	C5aペプチダーゼ	<i>scpA</i>
	C3変性タンパク ストレプトキナーゼA	<i>ska</i>
毒素プロテアーゼ	ストレプトリジンO	<i>slo</i>
	ストレプトリジンS	<i>sagA</i>
	溶血素	<i>hlyIII</i> , <i>hlyA1</i>
調節因子	Mタンパクの調節	<i>mga</i>
	CovR	<i>covR</i>
	CovS	<i>covS</i>
	Fタンパクの調節要素	<i>rofA</i>



しかしブタ由来のSDSE (stLが付く) は、系統樹的にはSESEやSDSD以上に離れていることが判ります。

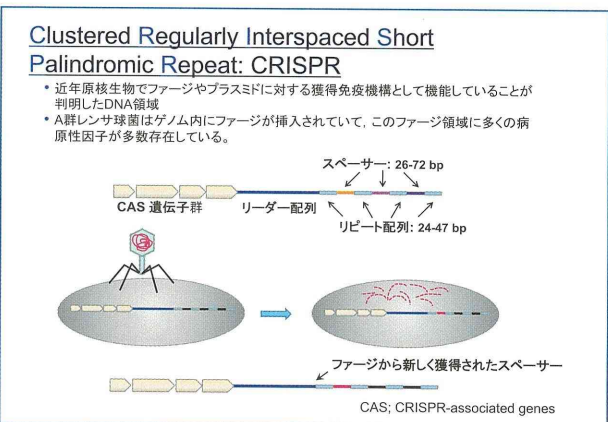


◆スライド 11

やや難しいかも知れませんが、近年原核生物で明らかになってきた **CRISPR** (clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat) について触れておきたいと思ます。

CRISPR はファージやプラスミドに対する獲得免疫機構として機能していることが判明した DNA 領域で、24-47bp のリピート配列と 26-72bp のスペーサー配列からなっています。

GAS ではゲノム内にファージが挿入されていて、このファージ領域に多くの病原性因子が存在しています。このファージが種々の病原性遺伝子を取り込み別の溶血性レンサ球菌へ感染し、その DNA が染色体に組み込まれます。“このファージ侵入の痕跡がスペーサー” ということになります。



◆スライド 12

CRISPR の保有状況をまとめた成績です。先の理論を溶血性レンサ球菌に当てはめると、**リピート配列とスペーサーの数が多いほど過去にファージの感染を受けたことになり、他菌からの遺伝子の挿入も多いことになります。**

成績では、ヒトの GAS や SDSE、そして GBS では過去にファージ感染を繰り返し受けていることになります。しかし、ブタの SDSE、ウシの SDSD、ウマの SESE には CRISPR は認められません。つまり、ファージの侵入は受けていないであろうということになり、他からの遺伝子侵入の歴史は短かったということになります。

CRISPRs						
菌種	由来	菌株名	No. of CRISPR	リピート No. Size (bp)	スペーサー (min-max) (bp)	
SDSE	ヒト	GGS_124	1	18 36	30 (30-32)	
		RE378	2	7 13	30	
		ATCC12394	2	26 30	30 (29-31)	
	ブタ	L1	0			
SDSD	ウシ	ATCC27957	0			
GAS	ヒト	SF370	2	7 4	36 30	
		NZ131	2	5 6	36 30 (30-31) 32 35 (33-35)	
GBS	ヒト	NEM316	1	14	36 30	
		2603V/R	1	25	36 30 (29-31)	
		A909	1	15	36 30 (29-31)	
S. uberis	ウシ	0140J	0			
SESE	ウマ	4047	0			
SESZ	ヒト	ウマ	H70	1	19 32	34 (33-37)
		MGCS10565	2	10 18	32 35 (33-35) 36 30	

CRISPR Finder: <http://crispr.u-psud.fr/>

◆スライド 13

病原性の代表的な産生物であるストレプトリジン A, ストレプトリジン O, ストレプトキナーゼ, C5a ペプチダーゼの GAS, ヒトの SDSE, ブタ由来の SDSE と SDSD についてまとめています。

ヒト SDSE はこれらすべてを保持していますが、

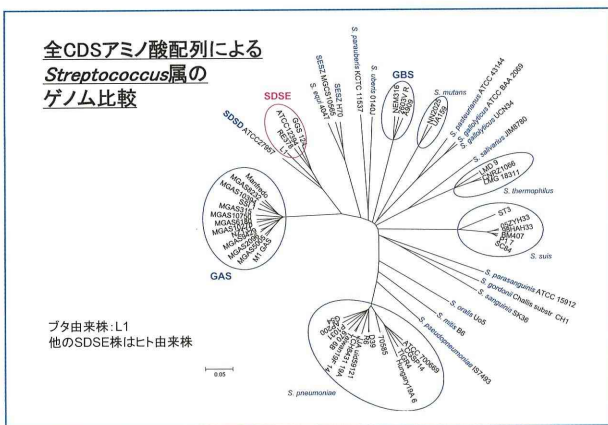
Comparison of Genes of SDSE Strains Isolated from ヒト and ブタ											
由来	GAS		SDSE							SDSD	
	ヒト	ブタ	ヒト	ブタ				ブタ			
菌株名	SF370	RE378	PAGU 656	PAGU 657	L1	V21	601	PAGU 787	PAGU 699	603	
emm 型	emm1	stG 6792.3	stC 74a	stC 6979.0	stL2764.0					-	-
ストレプトリジンA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	
ストレプトリジンO	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
ストレプトキナーゼ	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
C5aペプチダーゼ	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
recN 型		SDSE	SDSE	SDSE	SDSD	SDSD	SDSD	SDSD	SDSD	SDSD	
23S rRNA	GAS	SDSE							SDSD		

ブタの SDSE では L1 株のようにストレプトリジン A 以外は持たない株と、PAGU656, PAGU657 のようにすべて保持する株が認められます。

#### ◆スライド 14

全 CDS アミノ酸配列によるレンサ球菌属のゲノムの比較です。

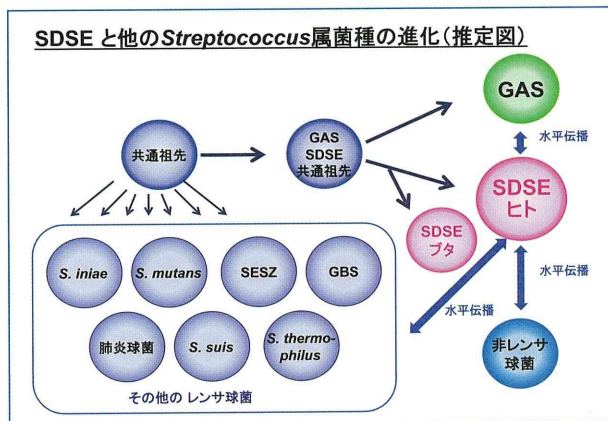
アミノ酸配列におきましても、ゲノム DNA の塩基配列と同様に、GAS に近いのは SDSE で、GBS の方が遠い位置にあることが判ります。先の 16S rRNA 遺伝子の系統樹 (スライド 2) とは異なっているのです。



#### ◆スライド 15

ゲノム解析からみた SDSE と他のレンサ球菌属との進化の推定図です。

はるか遠い昔、レンサ球菌は共通の祖先から出発し、環境 (宿主がヒトかあるいは動物か、等) に適応しながら進化してきたと想像されます。その過程において、GAS と SDSE は長い間祖先は共通で



あったと推定されます。そして、進化の過程で染色体 DNA をも取り込んだファージが他のレンサ球菌などから侵入し、その取り込まれた遺伝子が水平伝播したと推定されます。ヒト由来の SDSE はそのようにして GAS と類似の病原性を獲得し、今日のような侵襲性の病像を示すような病原菌になったと思われます。ファージによる遺伝子伝達は、肺炎球菌や黄色ブドウ球菌などのグラム陽性球菌では古くから知られたことですが、このようにしてこれからも多くの細菌は進化していくと思います。

#### ◆スライド 16

最後のまとめです。

ヒト由来の SDSE は、ヒトに適応する過程において、GAS やその他の菌種からさまざまな病原性遺伝子を獲得してきたと推測されます。

これからも、ヒトに棲息する菌が抗菌薬やその他の選択圧を受けますと、耐性化のみならず、病原性遺伝子の変化も生ずることを理解していただきたいと思います。

#### まとめ

- SDSE のゲノムは、GAS ときわめて高い相性があった。**共通の祖先**から進化したものと考えられる。
- SDSE は、スーパー抗原等保有しないものもあったが、**多くの病原性因子 (約 75%) を GAS と共有していた**。しかし、ブタ由来株では、保有していない病原性因子もあった。
- CRISPR の数から、**ブタ由来株は近年までファージ等の挿入がなく、祖先型に近いことが推察された**。
- ヒト由来の SDSE は、**ヒトに適応する過程で、GAS およびその他の菌種から様々な病原性遺伝子を獲得してきたと推測される**。

#### 研究協力

岡田圭祐 (現 大阪大学微生物病研究所大学院博士課程)

秋山 徹, 下村有美, 切替照雄 ((独) 国立国際医療センター研究所)



## まとめの言葉

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

高橋 孝

北里大学大学院感染制御科学府 感染症学研究室

長時間にわたって御聴講いただき、誠にありがとうございました。

最後に、このシンポジウムを通じての要点をスライドでお示し、まとめにしたいと思います。

### ◆スライド1

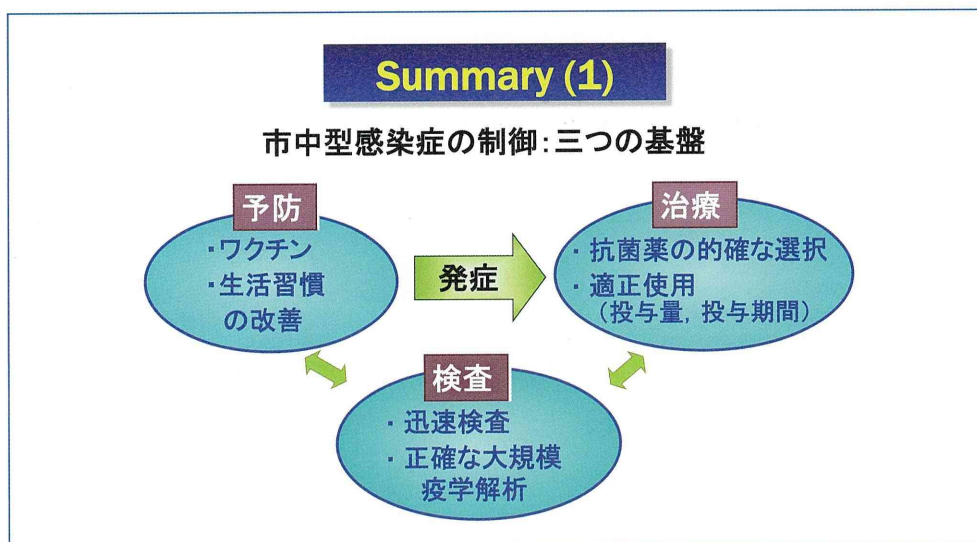
スライドには「市中型感染症の制御：3つの基盤」として、予防、治療、そして検査の関係を示しました。

超高齢化社会を迎えた今日、“感染症に限らず基本は予防”にあります。それには、ワクチンのあるものは必ず接種を受けることであります。それは本人のみならず、国境を越えて他人を巻き込まない集団防御のためでもあります。過去の不幸な出来事のために、ことワクチンに関しては、わが国は後進国のレッテルを貼られてきました。しかし、ワクチンが多くの人々を救ってきたのは間違いのない事実で

あり、医療費抑制のためにも必要なことであります。ただし、社会環境があまりにも清潔になりすぎたわが国では、ワクチン接種後のブースター効果がほとんど期待できない懸念があります。ワクチン接種をしたけれども罹患したということが起こりかねません。今後どのように対応していくかが問題となります。

また、講演をお聞きになってお気づきかと思いますが、ワクチンだけでさまざまな感染症を防ぐことは不可能であります。50代以上における成人発症例の多くが基礎疾患を抱えており、まさに先進国が抱える問題でもあります。その多くは、豊かな社会が生み出した生活習慣に由来するものが多いのです。リスクファクターとしての基礎疾患保持例を減らすことが感染症発症の予防に繋がることを強調しておきたいと思っております。

わが国の医療制度が大きな岐路に立っていること



は、多くの情報を通じて御存知のことと思います。そのような中から昨今、「先制医療」なる言葉が目立っています。先制医療とは、ゲノム研究や血中微量物質（バイオマーカー）の測定等を生かし、発症前診断、発症前介入を通じ、さまざまな疾患を予防しようということですが、これは感染症の予防にもあてはまることと思います。

次に、“発症例に対する的確で最適な治療”であります。これを支えるのは基礎的な研究成果と、日々の細菌検査業務からの報告です。基礎的な面からは、i) 病態の解明、ii) 治療抗菌薬選択の判断材料となるさまざまな基礎データ、そしてiii) 各種細菌に出現している耐性菌に関する情報です。

病院の効率化のために細菌検査の外注化が進行しているのが実情ですが、21世紀における微生物検査には迅速性が求められています。まずは原因が何か、細菌なのかあるいはウイルスなのか、確実に速やかに判明する方法の導入が必要です。具体的にはいくつかのPCR法がそれに対応していますが、その結果を解釈する技量も、また必要になってまいります。

このような診断法が使用不可能な医療機関や開業されている医師のためには、正確で持続的、かつ公平な全国規模のサーベイランスデータ（疫学データ）が必要です。局地的で意図的な、不確実な疫学情報は、誤った情報を医療者側に与えることになります。

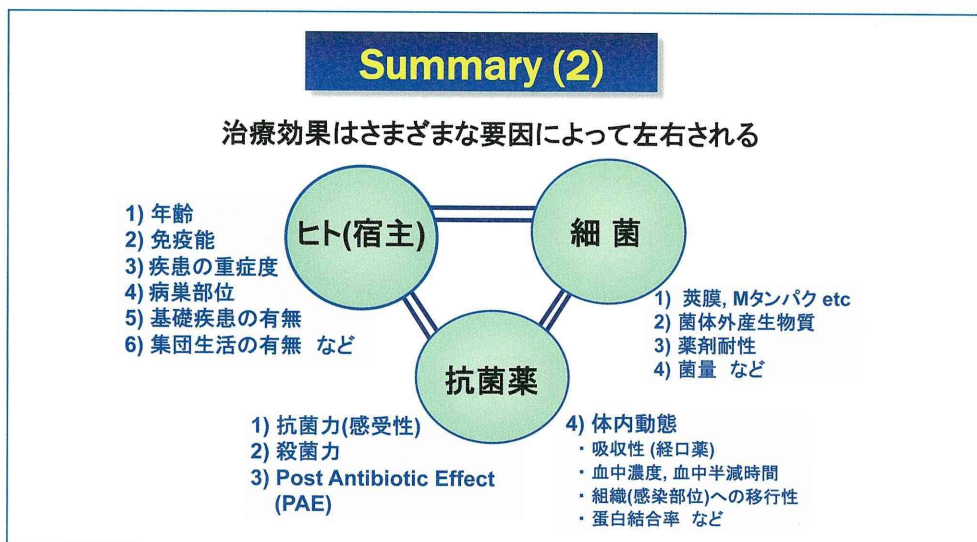
## ◆スライド2

もうひとつ、感染症に対する抗菌薬の治療効果を考える上で、ぜひとも必要なことをまとめました。

私どもが2000年から持続している“化膿性髄膜炎全国サーベイランス”あるいは今回の“侵襲性感染症に関するサーベイランス”の中で、宿主であるヒトの病態を余り考慮せず、“抗菌薬が効かない”といったお問い合わせをよく受けます。また、病態を無視して“抗菌薬が選択されている”ことも往々にして見受けられます。

宿主であるヒトが発症に至るには、少なくともスライドに記したような宿主側のリスク要因がどの程度なのか冷静に判断する必要があります。今回テーマとした細菌は、莢膜（肺炎球菌とGBS）やMタンパク（GASとSDSE）を保持し、その他にも病原性に関わるさまざまな物質を産生しています。ところが、保育園児などではその大多数が鼻腔に肺炎球菌やインフルエンザ菌を保菌していても、感染リスクは確かに家庭児に比して高いのですが、ほとんどの児は発症には至らないのです。保菌状況を調べた私どもの成績では、3ヶ月前後は同一菌を保菌していますが、その後異なったタイプの菌へと変化しています。保菌した菌に対する抗体が獲得されると、自然に消失していくに違いありません。

一方、検査室では分離された細菌に対する感受性をルーチンに測定していますが、感受性は臨床効果を予測する指標のひとつです。入院例の治療は基本的に注射薬ですから、重症例ほど臨床効果を得る上





では殺菌力や Post Antibiotic Effect (PAE), 病巣への移行性の良否が大きなウエートを占めてきます。宿主側要因が大きく変貌してきている今日, 抗菌薬の選択は宿主側要因に対応して慎重に行なうべきものであることを強調しておきます。

Introduction において述べましたように, わが国における経口抗菌薬の使用状況は, 欧米とはかなり異なっています。小児に対し, 日本では経口セフェム系薬が好まれますが, このことが市中型感染症における耐性菌の増加に繋がっています。それは, 薬剤の吸収性の悪さにあります。吸収性を高めるためにピボキシル体等の側鎖を結合させているのです。それでも, 吸収性が画期的に良くなっているわけではありません。ペニシリン系薬と大きく違うところ

であります。感受性成績 (MIC) は, 吸収性の良否との関係において比較しないと, 誤った情報になってしまいます。

他方, 成人に対する経口抗菌薬も同様です。基礎疾患を抱える方で最も注意しなければならないのは, 呼吸器系感染症の原因菌である肺炎球菌と溶血性レンサ球菌です。これらの菌種に対し, 基本的にはペニシリン系薬が優れていることを強調しておきます。

皆様には, 今後とも引き続きこの研究事業に御協力いただけますようお願い申し上げ, 終わりにいたします。

## 第32回日本臨床微生物学会との 共同開催・サテライトセミナーに対する コメント

紺野 昌俊

帝京大学名誉教授(第1回日本臨床微生物学会総会会長, 元本学会理事)

本日のシンポジウムを聞いて申し上げたいことが五つあります。

第一は、本日のシンポジウムで発表された内容、並びに会場の入り口で配布された膨大な資料を見る限り、世界に例を見ない、ほぼ完璧な疫学調査であると感じられました。改めて、司会や演者を務められた各位、ならびにこの疫学調査に参加された皆さんに心からの敬意を表したいと存じます。

本シンポジウムでは、各菌種における発症患者の背景因子のみならず、耐性菌の出現頻度やその薬剤耐性機序、さらにはMLST解析まで行って、世界的レベルでの情報共有を維持なさろうとしている姿勢が読み取れました。それは敬服に値するものですが、本日ご来場の皆さん方には、大変失礼な言い方になるのかもしれませんが、いささか難しいことであったように感じられました。その証拠に、MLSTに関わる討論の途中から退席された方々がかなり居られたことから明らかであります。

今、薬剤耐性菌出現の問題、あるいは新たな耐性菌による重症感染症の問題は世界的な問題で、世界中の国々は様々な菌種についてMLST解析による情報を一ヶ所に集め、その疫学情報を共有しようとしております。そのことはそれぞれの耐性菌発生のルーツを知る上のみならず、新たに生じてくる可能性のある耐性菌を推測する上でも極めて大切なことであります。しかし、残念ながら、本邦の細菌検査業務に携わる方々にはその重要性を明確に認識しているとは言えないようであります。

本邦の医療皆保険制度は世界に冠たるものでありますが、その反面社会保険は逼迫し、細菌検査もま

た最小の人数で、最小の経費で目の前の業務にだけ追いやられているのが現状です。このままでは世界的な視野に立てないことは明らかで、極言すれば本邦の臨床微生物検査に携わる方々は鎖国状態と同様な状態にあると言わざるを得ないようであります。学会はこの現状を認識し、その改革に前向きの姿勢を示すべきではないのでしょうか。

第二に感じたことを申し上げます。この疫学調査に全国の341施設の方々の参加があったことは特筆すべきことであります。言うなれば、この参加施設の多さは、肺炎球菌やレンサ球菌による生死に関わる重症感染症が全国でこれだけ多く発生していることを意味します。昨今のマスコミは多剤耐性菌による院内感染にのみセンセーショナルな記事を掲載し、感染症関連学会もまた多剤耐性菌や院内感染のみに演題が集中しております。しかし、それらの発生数と肺炎球菌やレンサ球菌による重症感染症の発生数のどちらが多いのでしょうか。命の軽重に差はありませんが、肺炎球菌やレンサ球菌による重症感染症が全国でこれだけ多く発生していることを考えると、感染症関連学会のこの頃の傾向はどこか狂っているように思えてなりません。

第三の問題について申し上げます。この疫学調査の最大の特徴は、送られてきた検体は直ちにPCRを行い、得られた遺伝学的情報を直ちにFAXあるいは電話でそれぞれの施設に報告されているところにあると思っております。それは、それぞれの検体をお送り頂いた検査技師諸君あるいは担当医療当事者の方々にも、恐らく納得頂けるだけの医学情報で