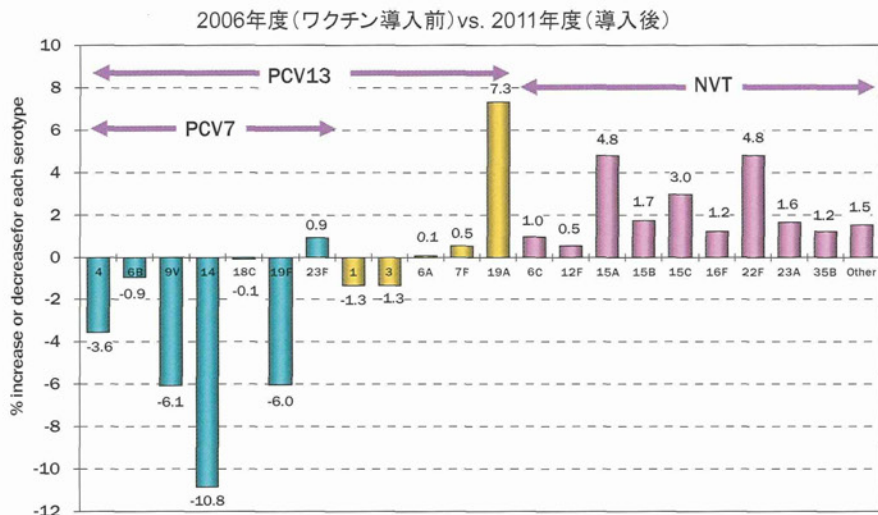


PCV7導入前の2006年と、接種率が50%を超えたと推定される2011年の分離株の莢膜型について、その相対的増減率を図-6に示します。PCV7に含まれる莢膜型は減少傾向にあります

が、NVTは押しなべて増加傾向にあることが判ります。今後この傾向が強まることが予測され、サーベイランス研究は欠かせないと思います。

図-6. 莢膜型別の増減率(<2歳)



4) 発症年齢別、疾患別にみたワクチンカバー率の変化

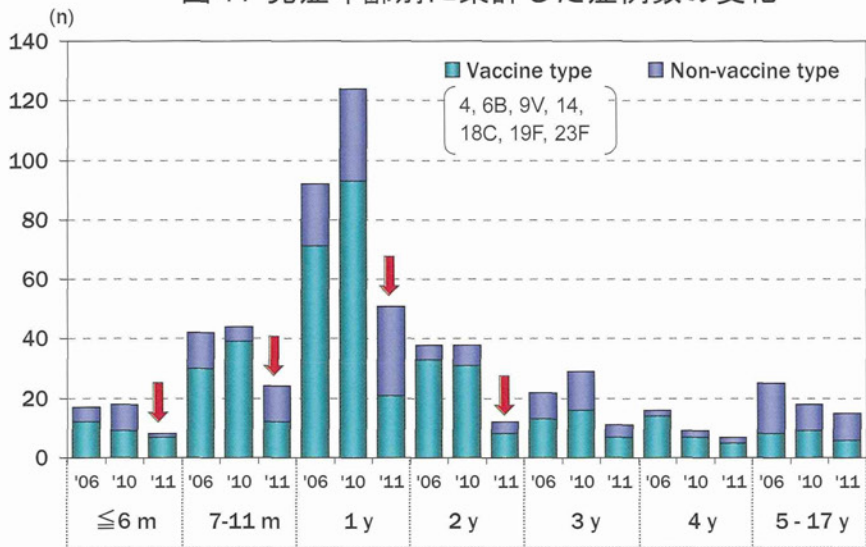
「ワクチン接種緊急促進事業」では5歳までが対象となっていますが、接種回数が年齢によって異なるためやや複雑です。

図-7には小児の年齢別に集計した症例数の変化と、原因菌をVTとNVTに分けて示します。

「ワクチン接種緊急促進事業」が始まった2011年には、特に矢印で示した2歳以下において、有意にVTによる感染が減少しています。

疾患との関係でも、VTによる化膿性髄膜炎、敗血症、肺炎ともに有意に症例数が減少しており、PCV7接種の効果が見られています。

図-7. 発症年齢別に集計した症例数の変化

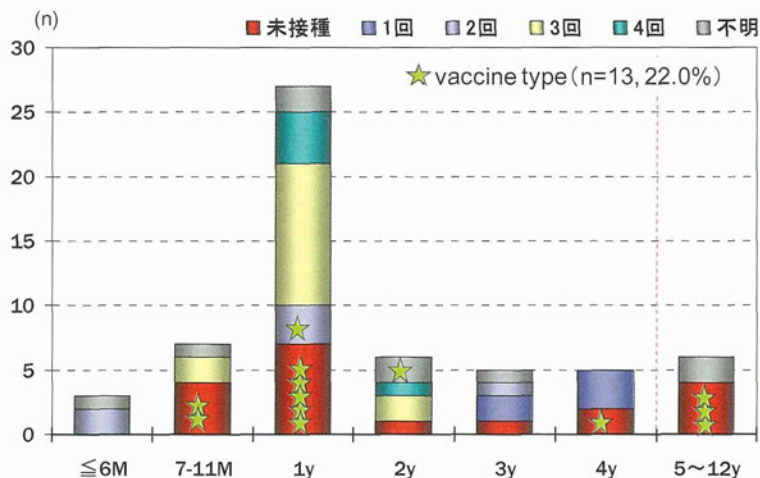


5) 2012 年のワクチンカバー率

図-8 には、2012 年度 6 ヶ月間に収集された 59 株の患者年齢とワクチン接種回数、そして原因菌が VT であったか否かを示します。

注目すべきことに、VT で発症していた 13 例の小児は、2 例を除いてワクチン未接種者でありました。この成績をみますと、PCV7 接種の重要性が理解できるかと思えます。

図-8. 2012 年度 : 6 ヶ月間の分離株 (n=59): PCV7 接種状況



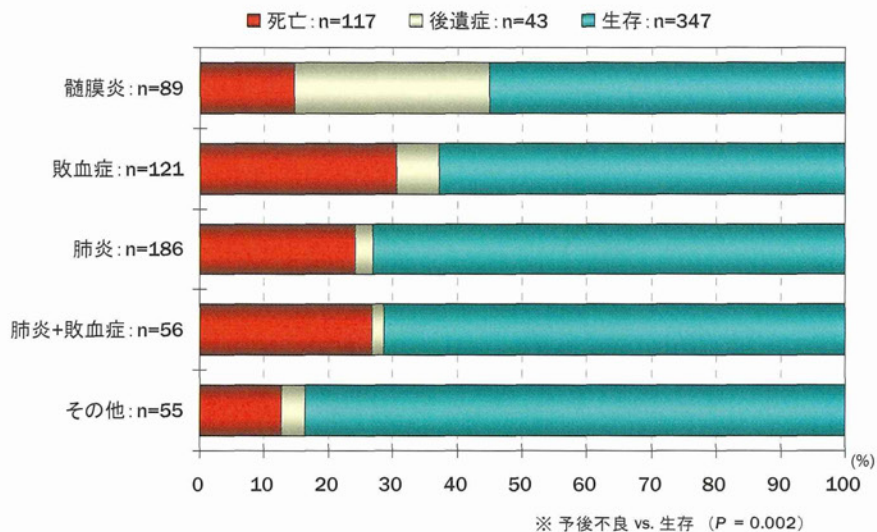
3. 成人における肺炎球菌の疫学

1) 予後

成人における IPD 例の予後は小児とは明らかに異なっています。死亡が 21.7%, 明らかな後遺症を残した例が 8.0%, これらを予後不良例としますと 29.7%と高い頻度になります。

予後を疾患別に集計したのが図-9 です。死亡例は敗血症や肺炎例で多く、化膿性髄膜炎例では救命しえても重篤な後遺症を残しやすいといえます ($P = 0.002$)。

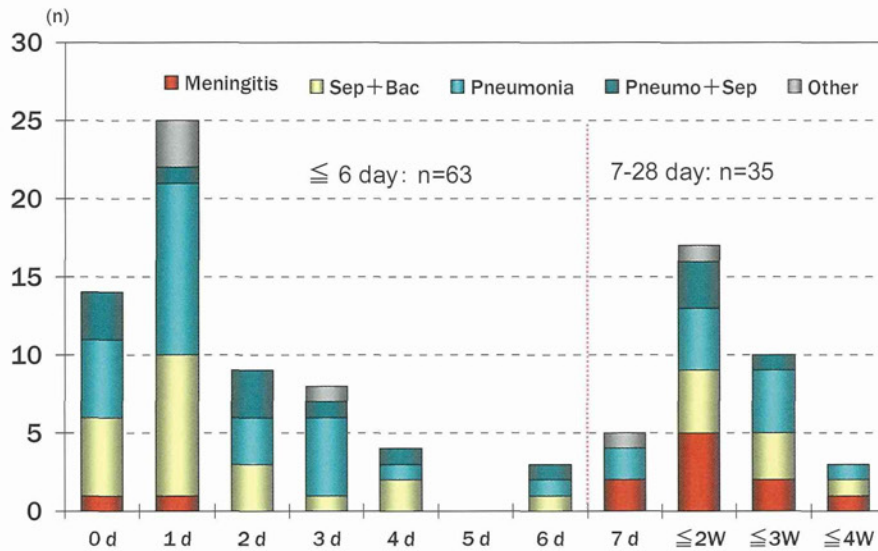
図-9. 疾患と転帰との関係 (n=507)



死亡に至った症例について、入院後の在院日数と疾患との関係を図-10 に示します。入院 1 週間以内に急速な転帰をとっているのは敗血症や肺炎であり、化膿性髄膜炎ではないことが注目されます。重症例に対する使用抗菌薬をみますと、CTX, CTRX, あるいは MEPM 等が使用されており、選

択された抗菌薬が不適切であったとはいえ、むしろ受診のタイミングや宿主側の要因が大きいとも思われます(表-1 および表-2 参照)。成人では「風邪程度であろう」と自己診断し、市販の風邪薬等を服用して様子を見ているうち、数日後に急速に全身状態が悪化して入院する方がいます。

図-10. 死亡に至るまでの在院日数



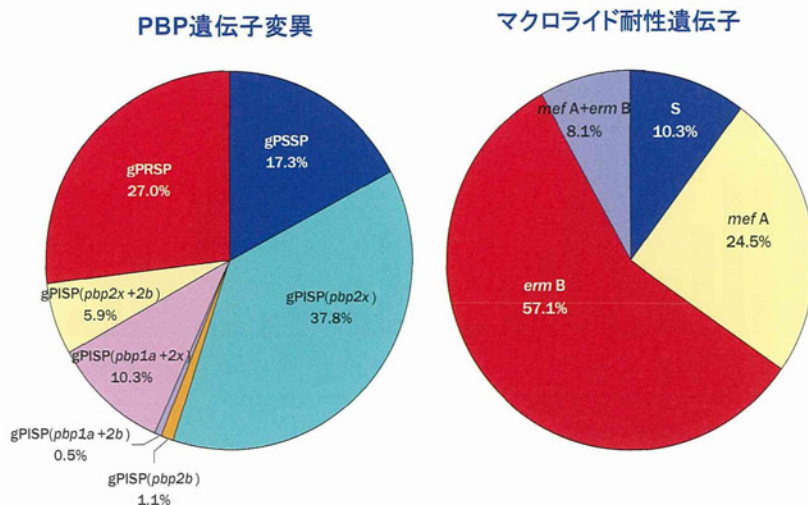
2) 薬剤耐性化状況

図-11 は、β-ラクタム系薬耐性とマクロライド耐性化状況です。成人由来株で最も多いのは gPISP(*pbp2x*)の 37.8%, 次いで gPRSP の 27.0% です。しかし、遺伝子変異のない gPSSP は 17.3%と

少ない割合でした。

一方、マクロライド系薬耐性では、高度耐性に関わる *ermB* 遺伝子保持株が 57.1%, *mefA* 遺伝子保持株が 24.5%, 両方の耐性遺伝子保持株が 8.1%と多く、感性菌はわずかに 10.3%でした。

図-11. 成人由来株における薬剤耐性化



3) ワクチンカバー率と莢膜型の関係

成人に対しては既に 23 価のポリサッカライドワクチン(PPV23)が任意で接種されていますが、その中をさらに PCV7 でカバーできるタイプ、PCV13 でカバーできるタイプに分けて、**図-12** に示します。

PPV23 のカバー率は現在 79.2% ですが、それらに含まれない 15A, 35B, 23A, 16F 型の中に gPRSP が既に出現しており、今後これらの動向が

注目されます。

先に述べたように、成人由来株の莢膜型では、ムコイド・コロニーを形成する 3 型菌の割合が高いのが特徴です。しかし、その他に 22F や 10A, 6C が増えつつあります。PCV7 のカバー率は 39.2%、PCV13 でも 66.4% のカバー率です。

図-13 には莢膜型と予後との関連を示しますが、ある特定型への偏りは認められませんでした。

図-12. 莢膜型と PBP 遺伝子変異との関係(n=538)

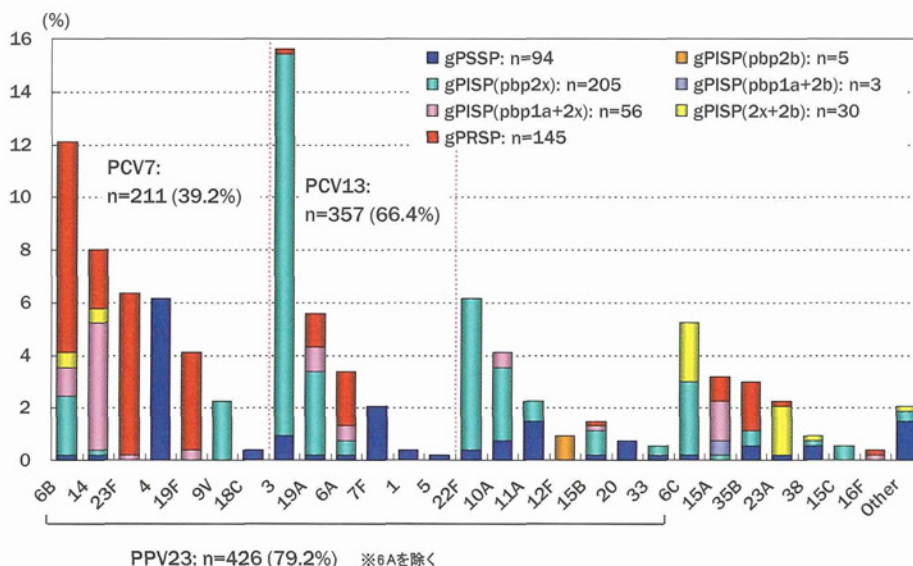
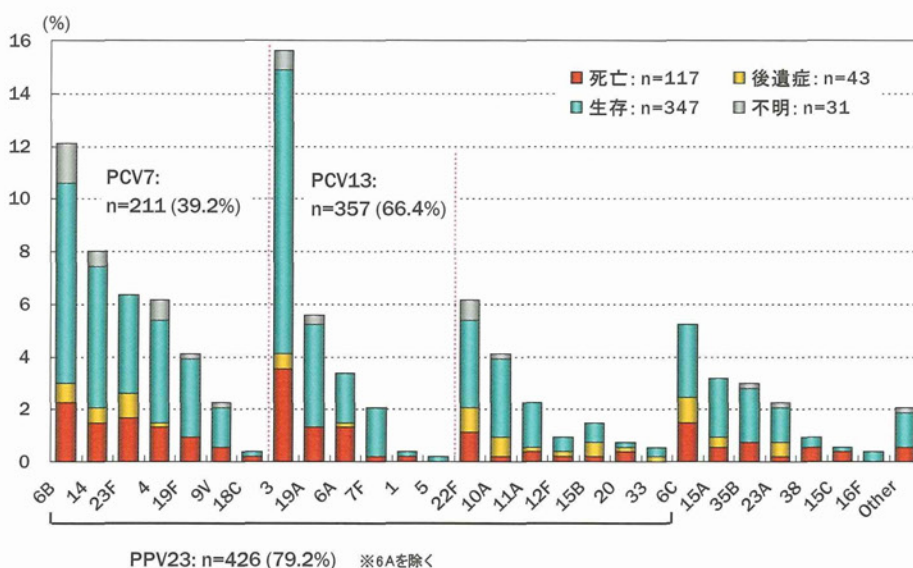


図-13. 莢膜型と症例の転帰の関係(n=538)



4) 予後と血液検査値等との関係

成人の IPD 例においては予後不良例(死亡+後遺症を残した例)が 30%近くに達していることから、予後良好群と予後不良群に分け、入院時の患者背景因子と血液検査値について、どのような因子に有意差があるのかを先ず解析しました。その成績は表-1 に示します。

両群間で有意差があり、オッズ比(OR)が大きく、予後不良と関連していたのは、WBCが5,000 cells/ μ L 未満であることと、クレアチニンが 1.5 mg/dL 以

上の 2 項目でした。

その他に、PLT が $12 \times 10^4 / \mu$ L 未満、CRP が 10 mg/dL 以上、ASTとALTが 50 IU/L 以上、BUN が 22 mg/dL 以上、LDH は 245 IU/L 以上であることも予後不良と関係している結果でした。疾患では化膿性髄膜炎が予後不良と関連していますが、先に示したように後遺症を残す例が多いことにより

ます。基礎疾患は 80%近い例が保持しているため、両群間に有意差は認められませんでした。

表-1. 予後と関連する因子解析：単変量解析(n=459)

Characteristics	Good outcome (n=313)	Poor outcome (n=146)	P value	OR (95% CI)
	median	median		
Age	69	72		-
≥ 65	63.6%	70.5%	0.143	
Diagnosis				
Meningitis	14.7%	26.7%	0.002	2.1 (1.3-3.4)
Underlying disease present	87.2%	91.9%	0.175	-
WBC (/ μ L)	13.1	10.7	<0.001	
< 5,000	8.0%	30.1%	<0.001	5.0 (2.9-8.5)
PLT ($\times 10^4 / \mu$ L)	18.8	14.3	0.001	
< 12	18.9%	38.4%	<0.001	2.7 (1.7-4.1)
CRP (mg/dL)	19.4	24.4	0.030	
≥ 10	74.2%	86.2%	0.005	2.2 (1.3-3.7)
AST (IU/L)	31.0	63.0	0.003	
≥ 50	32.4%	55.9%	<0.001	2.6 (1.8-4.0)
ALT (IU/L)	22.5	31.0	0.001	
≥ 50	16.1%	27.6%	0.004	2.0 (1.3-3.3)
BUN (mg/dL)	23.0	40.1	<0.001	
≥ 22	52.4%	82.1%	<0.001	4.2 (2.6-6.7)
Creatinine (mg/dL)	0.9	1.5	<0.001	
≥ 1.5	16.7%	48.3%	<0.001	4.7 (3.0-7.3)
LDH (IU/L)	251.0	324.0	0.002	
≥ 245	51.5%	70.8%	<0.001	2.3 (1.5-3.5)

5) 多変量解析による予後関連因子

表-2 は、表-1 の中で類似した検査項目を除き、どの項目(因子)が予後と最も関連しているのか多変量解析(ロジスティック回帰分析)を行った成績です。

予後不良と最も相関していたのは WBC が 5,000 cells/ μ L 未満であることで、OR が 6.6 倍となっています。つまり、入院時の WBC が 5,000 cells/ μ L 未満であれば、それ以上の例に比べ 6.6 倍予後不良

となる確率が高い計算になります。次いで、髄膜炎であることとクレアチニン値が高いという 2 項目が OR 5.3 と 5.2 で続いています。

その他に男性であること、AST 値が高いことも予後不良と関連する因子となっています。つまり、成人の IPD 例においては、i) WBC, ii) 腎機能, iii) 疾患名が予後を推定する上で極めて重要な因子であるということになります。

表-2. 多変量解析(n=459)

項目	Breakpoint	P value	Odds ratio
Age	≥ 65y	0.118	-
Gender	M	0.048	1.8
Diagnosis	Meningitis	<0.001	5.3
Underlying disease	present	0.139	-
WBC (μL)	< 5,000	<0.001	6.6
PLT(×10 ⁴ /μL)	< 12	0.190	-
CRP(mg/dL)	≥ 10	0.148	-
AST(IU/L)	≥ 50	0.081	1.7
Creatinine(mg/dL)	≥ 1.5	<0.001	5.2
LDH(IU/L)	≥ 245	0.337	-

4. 肺炎球菌のまとめ

肺炎球菌の成績について、小児と成人に分け今後の問題点を指摘しておきたいと思います。

a) 小児:

2013年4月から、生後2ヶ月の早い時期からPCV7ならびにインフルエンザ菌 type b(Hib)の定期接種化が開始されることが決定されています。接種率が50-60%と推定された2011年以降2012年までの結果に見られるように、VTによる化膿性髄膜炎や肺炎の発症数は著しく減少すると思いません。しかし、2012年以降、NVTの比率が急速に高まってくることは避けられないように思います。

肺炎球菌の莢膜型は93種類もあり、この点がHibやGBSの莢膜との大きな違いです。この莢膜遺伝子が異なる(例えば6Bと14型)肺炎球菌同士が遺伝子組換えを起こす(capsular switching)ことが知られています。そして、肺炎球菌は遺伝子変異を生じやすいということも特徴です。このため、一時的には肺炎球菌感染症が減少しても、数年後には新たな莢膜型による重症感染症が優位になって

問題化するのかも知れません。その注目すべき型が6A, 19A, 15A, 35B, 22Fなどとなります。

b) 成人:

成人では、団塊の世代と呼ばれる昭和22年生まれが65歳を迎えました。わが国は超高齢化社会を迎えたのです。死亡原因の統計をみても肺炎が再び第三位となっています。解析の中でも述べましたが、重症肺炎球菌感染症例の大半が基礎疾患を抱えています。

もはやこれからは発症してからの治療よりも、発症しないような生活習慣の見直しに関する啓発活動、予防としてのワクチン接種、あるいは重症化しない予防対策等に重点をおかなければならない時代になったということでもあります。

2015年に関西で開催される第29回日本医学会総会は、「超高齢化社会のための医学・医療の革新をめざして」をキャッチフレーズにしています。その中で、多くの領域で「先制医療」の推進が注目されることと思います。

III. β 溶血性レンサ球菌

1. 収集菌株

1) 年齢分布

図-14には、β 溶血性レンサ球菌による侵襲性感染症から分離された菌として、全国から収集された菌種と症例の年齢との関係を示します。

最も多かったのは C, G 群溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: SDSE)の 608 株、次いで B 群溶血性レンサ球菌 (GBS:*Streptococcus agalactiae*)の 467 株、A 群溶血性レンサ球菌(GAS:*Streptococcus pyogenes*)は 288 株でした。

これらの発症年齢をみますと、SDSE 例のピークは 80 代にあり、2006 年に実施されたサーベイランスに比べ、さらに高年齢層へシフトしていることが特徴です。次いで GBS ですが、大多数が生後 3 ヶ月までの新生児・乳児群と、70 歳をピークとする高

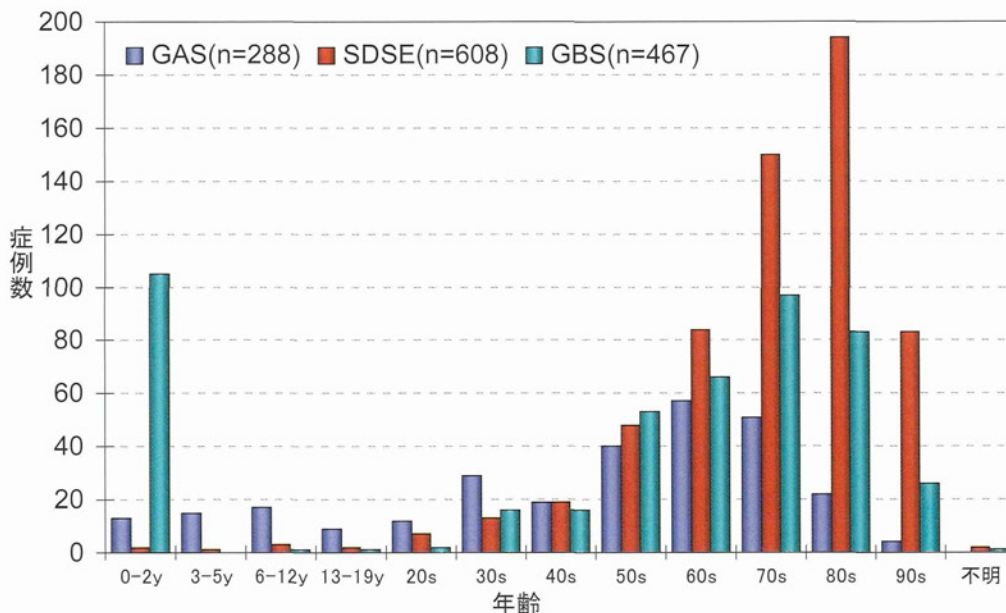
齢者群に別れています。特に重要な点は、両群では原因菌が疫学的に異なっていることです(GBS の項参照)。

一方、GAS による発症例は小児でも少なからず認められますが、30 代にやや多くなり、ピークは 60 代にあります。

このような菌種による発症年齢の特徴は、それぞれの菌種の病原性の強弱と密接に関連しています(<http://strep.umin.jp/> 参照)。

なお、株数が少ないためここには示していませんが、*Streptococcus suis*, *Streptococcus bovis* なども送られてきています。これらの菌種による発症例は稀ですが、症例のおかれた環境(職業や基礎疾患の有無等)を把握することも大事です。

図-14. β 溶血性レンサ球菌による侵襲性感染症例: 年齢分布と菌種の内訳



2) 疾患の内訳

図-15には菌種別に集計した疾患の内訳を示します。

GAS では敗血症(約 30%)と蜂窩織炎(20%)が最

も多いのですが、Streptococcal Toxic Shock-like Syndrome(STSS)および壊死性筋膜炎(necrotizing fasciitis:NF)がそれぞれ約 10%と際立って多いのが特徴です。その他に化膿性関節炎や骨髄炎、

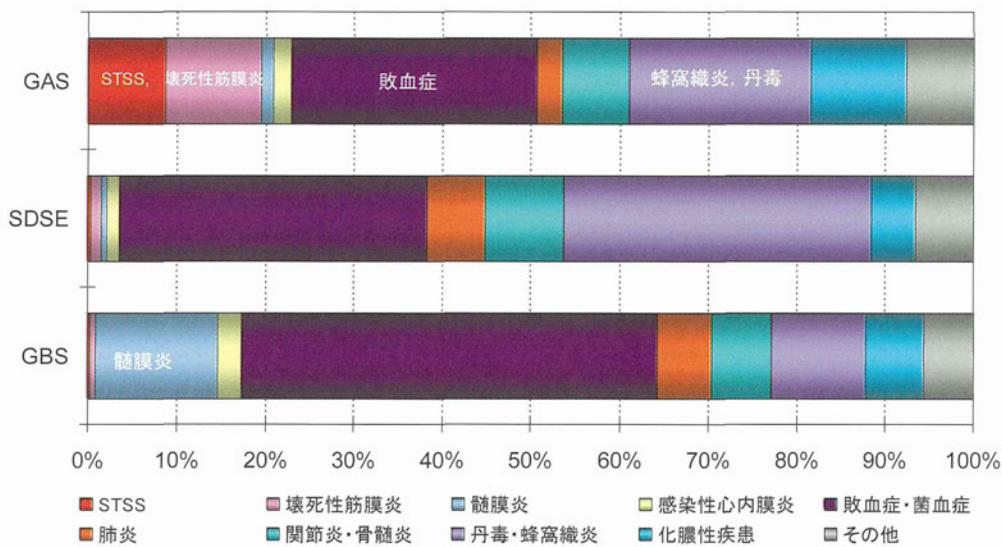
が特徴です。その他に化膿性関節炎や骨髄炎、種々の化膿性疾患も認められます。GAS はタンパクを分解し、組織壊死を生じやすいいくつかの酵素を産生するためにこのような疾患が多いのです。ひとたび血流中に菌が侵入しますと、時間単位で急速に悪化するのはこのためです。

SDSE では敗血症の 35%を除くと、蜂窩織炎が 35%，化膿性関節炎+骨髄炎が 10%，その他の化

膿性疾患が 5%と半数例がこれらの化膿性疾患であることが特徴です。ただし、STSS や壊死性筋膜炎例は極めて少ないのです。

一方、GBS による感染症では化膿性疾患の割合が低いのが特徴で、最も多いのは 45%を占める敗血症、次いで化膿性髄膜炎が 15%を占めていますが、これは GBS が肺炎球菌と同じように菌体表層に莢膜を有しているためです。

図-15. β 溶血性レンサ球菌の菌種の違いによる疾患の特徴



2. A 群溶血性レンサ球菌 (GAS)

1) 疾患と年齢分布

図-16 には GAS による発症例の年齢分布と疾患の関係を示します。

GAS 感染症では STSS および壊死性筋膜炎が最も問題となりますが、図からも明らかのように 30-40 代と 60 代以上に多いことが示されています。その他の疾患は全年齢層で見られます。30-40 代で全身性のレンサ球菌感染症が疑われる場合、幼児・学童を介した家庭内での感染も考えられます。このような劇症例に遭遇した場合、その地域で小児間に GAS による咽頭/扁桃炎が流行していないか調べる必要があります。

また、60 代以上で化膿性髄膜炎が散見されます。一般的に GBS による化膿性髄膜炎は多いのですが、GAS による例は滅多に認められません。しかし、年齢の高い発症例ではそのような疾患もあるということになります。

2) 経年的 emm 型の変化

GAS の病原因子としては、先ず菌体の表層に存在している繊維状の M タンパクが重要です。このタンパクは、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、また菌がヒトの免疫機構から逃れて侵入するシステムでもあります。

emm 型別とは、この M タンパクをコードし

ている *emm* 遺伝子の塩基配列を解析した結果です。M タンパクの先端部分は多様性に富むため、この領域の塩基配列を解読(シーケンス)

し、そのデータを CDC が管理する Web サイト上の登録データとマッチングして、それぞれの菌の *emm* 型が得られます。

図-16. 侵襲性 GAS 感染症: 年齢分布と疾患の内訳

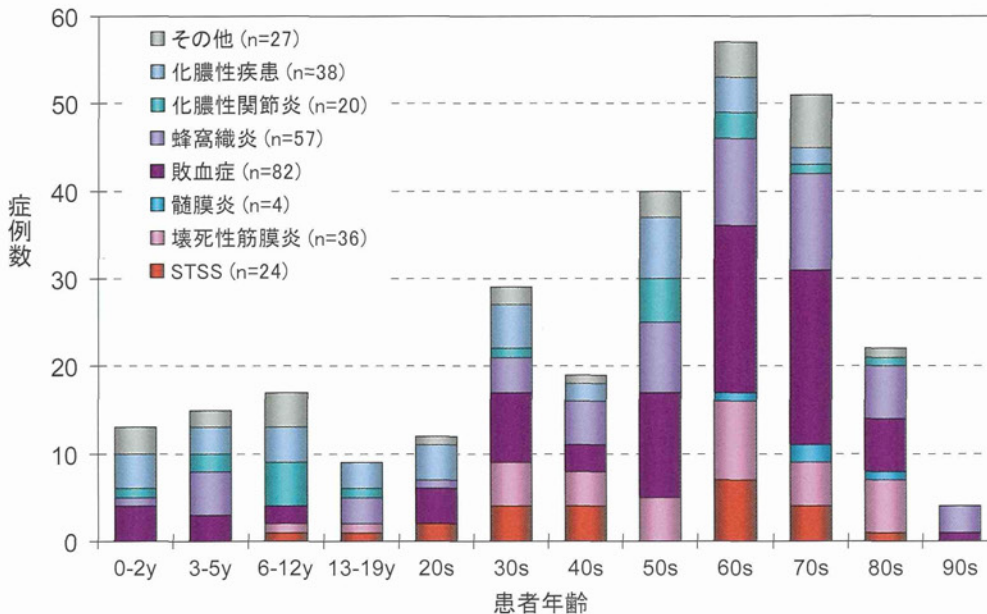


図-17. GAS 株: 経年的 *emm* 型の変化

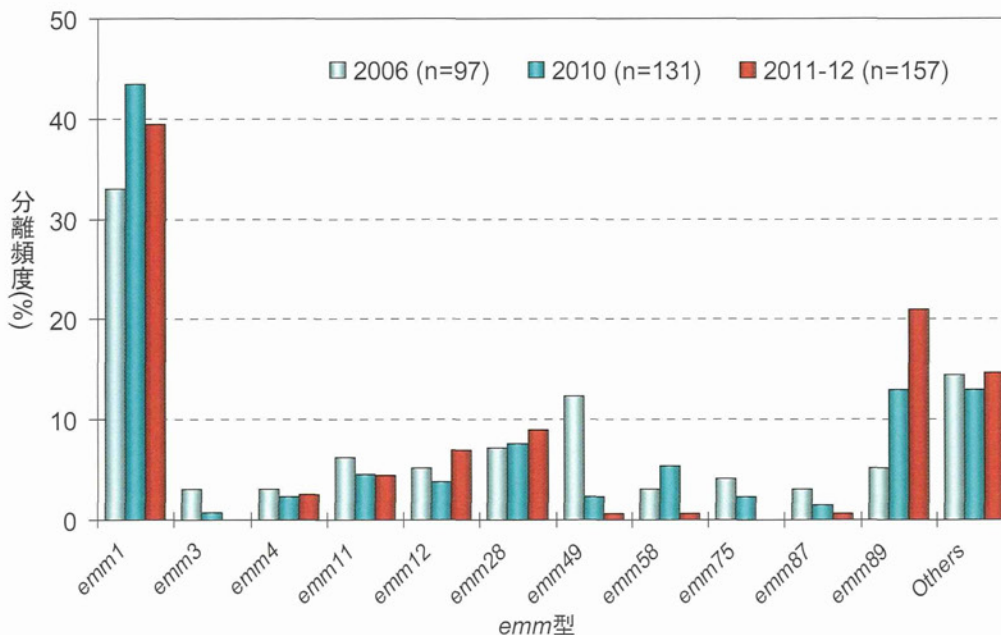


図-17 は、2006 年、2010 年、2011-2012 年前半に収集された菌株の *emm* 型に関する経年的変化です。GAS の *emm* 型は現在 150 種以上が登録されていますが、図に見られるように侵襲

性感染症由来株の 40% 近くは依然として *emm1* 型です。後述しますが、この型に予後不良例(死亡や後遺症を残した例)が有意に多く、*emm* 型の中でも極めて重要な型です。

ちなみに、咽頭/扁桃炎由来の GAS でも、従来優位であった *emm12* や *emm4* 型に替わって *emm1* 型が流行しています(GAS 研究会(代表:(財)博慈会記念総合病院小児科 田島 剛, 未発表)。

この背景にはマクロライド系薬耐性菌の増加やニューキノロン系薬の抗菌力が余り優れていないことがあり、処方されたこれらの薬剤を服用しても 2-3 日で臨床症状の改善が見られない場合は、特に要注意です。

β 溶血性レンサ球菌感染症には今でもペニシリン系薬が第一選択薬剤です。

3) 薬剤耐性化状況

GBS にはペニシリン低感受性株(PRGBS)が出現していますが、GAS では耐性菌の報告はみられません。わが国では小児の咽頭炎・扁桃炎の治療にはペニシリン、あるいは第三世代経口セフェム系薬が使用され、概ね良好な治療効果が得られていますが、それでも 7.6%程度に再発・再燃例が認められています。ちなみに、ABPCと AMPC の MIC₉₀ は 0.031 μg/mL, CFDN のそれは 0.016 μg/mL, CDTR は 0.008 μg/mL です。注射薬では CTX の MIC₉₀ が 0.016 μg/mL, PAPM のそれは 0.008 μg/mL, MEPM は 0.031 μg/mL です。

emm1 型株は、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。

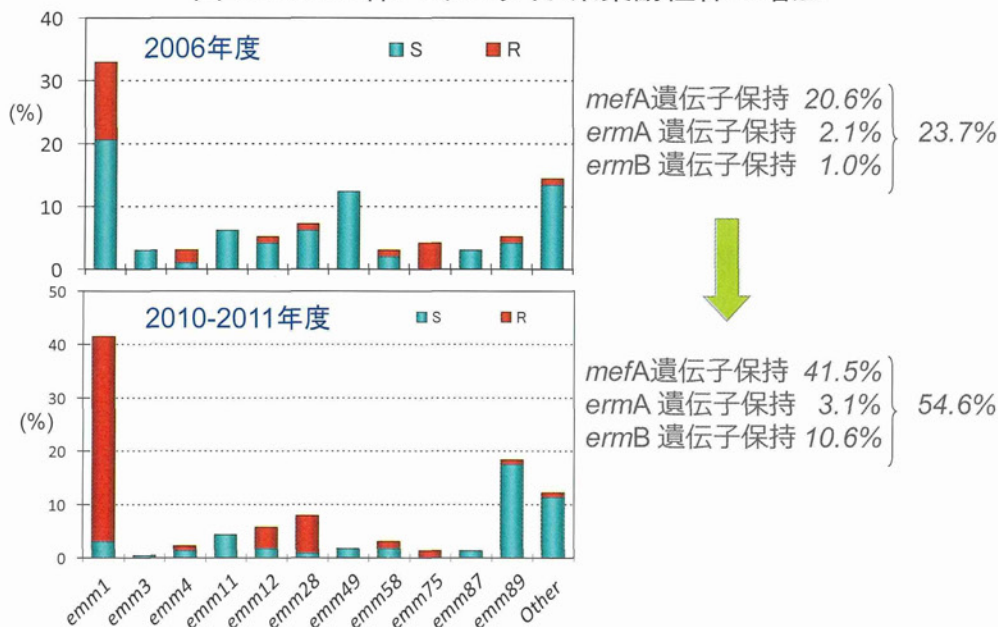
その他にはさまざまな型が分離されていますが、2006 年には 12%も分離されていた *emm49* 型が、2011 年には激減しています。それとは対照的に、*emm89* 型の割合が急速に高まってきています。ここには示していませんが咽頭/扁桃炎由来株でもこの型の割合が高まっており、今後その動向には注意が必要です。

他方、成人の呼吸器感染症には多くの場合、マクロライド(ML)やニューキノロン(FQ)系薬が処方されています。

しかし、**図-18** に示すように、近年 ML 耐性菌が急速に増加してきています。その一因は *emm1* 型菌の増加にあり、その大多数が *mefA* 遺伝子保持株です。増加傾向にある *emm89* 型には耐性菌は少ないのですが、*emm12* や *emm28* にも ML 耐性菌が多いのです。ML 薬では ML 耐性菌の除菌は不可能であることが既に臨床的に明らかにされています(中山栄一ら, 日化療誌, 2004)。

FQ 薬耐性も既に 15%程度認められています。

図-18. GAS 株: マクロライド系薬耐性株の増加



4) 患者背景因子と予後との関係

i) 経緯

それぞれの菌種において、入院時におけるどのような患者背景因子と血液検査値が予後と関連しているのか明らかにすることも、本研究事業の大きな目的のひとつでした。その理由は、STSS の診断基準はありますが、症例がどのような病態の時に迅速な処置を必要とするのか、不明な部分も見受けられたことによります。

このような解析は多数の正確な臨床データが蓄積されてこそ可能なことでありますが、2006 年の研究では検査値について最低限のデータしか収集しませんでした。残念ながら、それでは臨床に役立つ本質的な実態が明らかにできていないという結論に至りました。

このため、2010 年以降(研究班 2 期目)、協力者の皆様に多大なご負担をかけながらアンケート用紙に検査値等、多項目のご記入をお願いすること

になりました。対象となった症例の実に 70%近い症例についてアンケート用紙への回答を頂戴し、ここに記す予後因子に関する統計解析が可能となりました。

ii) 患者背景因子と予後

表-3 には、GAS 例の性別、年齢(65 歳以上/65 歳未満)、疾患(STSS あるいは壊死性筋膜炎/その他の疾患)、基礎疾患別、あるいは基礎疾患の有無、そして起炎菌である GAS が *emm1* であったか否かについて、予後良好群(後遺症なしと回答いただいた例)と予後不良群(死亡例のみ)について単変量解析した成績です。ほとんどの項目で有意差($P < 0.001$)が認められています。また、オッズ比は該当項目の予後不良群での予後良好群に対する倍率を示しています。基礎疾患保持例では予後不良となりやすいこと、なかでも肝機能障害と糖尿病保持例が有意であることが判ります。

表-3. 侵襲性 GAS 感染症: 患者背景因子と予後との関係

背景因子	Total	予後良好 (n=177)	予後不良 (n=43)	P 値	オッズ比 (95% CI)
性別 (男/女)	217	85/90	29/13	0.017	2.4 (1.2-4.8)
年齢(65歳以上/65歳未満)	220	55/122	25/18	0.001	3.1 (1.6-6.1)
疾患					
STSS+ NF/ Other	220	18/159	14/29	<0.001	4.3 (1.9-9.5)
基礎疾患					
心血管系	18	15	3	0.567	
糖尿病	31	18	13	0.004	3.2 (1.4-7.2)
悪性疾患	29	23	6	0.854	
肝機能障害	17	8	9	0.001	4.8 (1.7-13.2)
他	46	36	10	0.961	
なし	59	56	3		
基礎疾患(有/無)	176	84/56	33/3	<0.001	7.3 (2.1-25.0)
emm type					
emm 1/ Other	220	57/120	28/15	<0.001	3.9 (1.9-7.9)

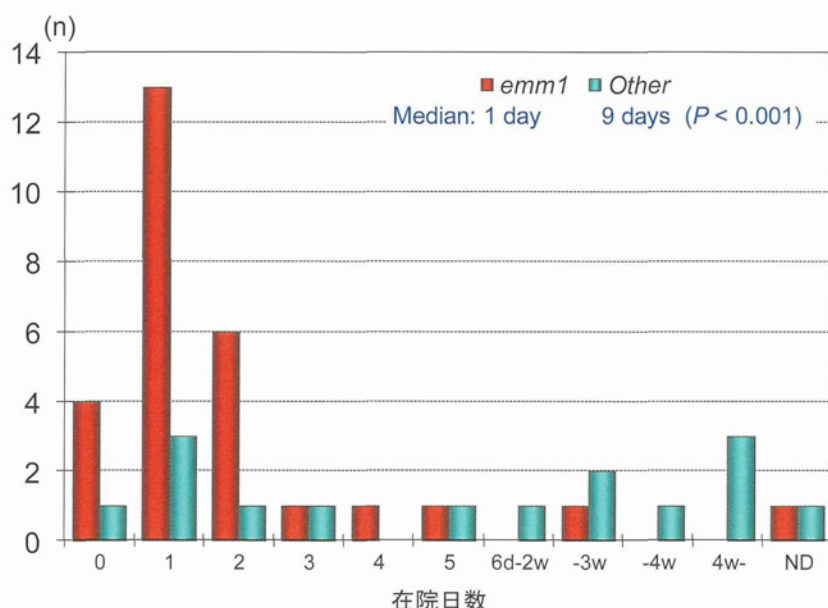
STSS:劇症型GAS感染症, NF:壊死性筋膜炎

iii) GAS の *emm* 型と予後との関係

図-19 には、死亡例において起炎菌が *emm1* 型菌であったかその他の型であったのかに分け、入院後の死亡に至る在院日数を示します。

emm1 型による例では中央値が 1 日、ほとんどが入院 2 日目で死亡と急激な転帰をとっています。その他の型による平均 9 日とは有意差があります ($P < 0.001$)。

図-19. GAS 侵襲性感染症: 死亡例と菌の emm 型との関係



iv) 臨床検査値と予後

検査値と予後との関係は表-4 に示します。検査項目の下段に示した検査値のブレイクポイントで識別して単変量解析しますと、いずれの項目においても予後良好群と死亡群の間には明らかな有意差が認められました。中でも、死亡群でオッズ比の高

かった項目を順に記しますと、CKが198 IU/L 以上、WBCが4,000/ μ L未満、クレアチニンが1.5mg/dL以上、LDHが245 IU/L以上、BUNが22mg/dL以上、ASTが50 IU/L以上、そしてPLTが 12×10^4 / μ L未満であった項目となっています。

表-4. 侵襲性 GAS 感染症: 入院時臨床検査値と予後との関係

検査項目	Total (n)	予後良好		予後不良		P値	オッズ比 (95% CI)
		n	median (range)	n	median (range)		
WBC(cells/ μ L)	193	154	14 050 (500-55 700)	39	6300 (900-80 100)	<0.001	12.8 (4.9-35.7)
<4000/ \geq 4000		7/147	(4.5%)	15/24	(38.4%)	<0.001	
PLT($\times 10^4$ platelets/ μ L)	192	153	20.7 (1.1-139.0)	39	10.2 (0.5-28.0)	<0.001	6.9 (3.2-14.9)
<12/ \geq 12		24/129	(15.7%)	22/17	(56.4%)	<0.001	
CRP(mg/dL)	190	151	13.7 (0.1-54.1)	39	23.7 (0.01-55.8)	0.016	2.6 (1.1-6.3)
\geq 10/<10		96/55	(63.6%)	32/7	(82.1%)	0.032	
AST(IU/L)	146	114	29.5 (10-759)	32	127 (16-656)	<0.001	7.1 (3.0-16.8)
\geq 50/<50		27/87	(23.7%)	22/10	(68.8%)	<0.001	
ALT(IU/L)	146	114	22 (5-662)	32	54 (8-249)	0.192	4.7 (2.1-10.9)
\geq 50/<50		22/92	(19.3%)	17/15	(53.1%)	<0.001	
BUN(mg/dL)	142	111	17.0 (2-83)	31	44.8 (12-85)	<0.001	8.2 (2.9-23.0)
\geq 22/<22		43/68	(38.7%)	26/5	(83.9%)	<0.001	
Creatinine(mg/dL)	142	111	0.8 (0.1-4.3)	31	2.4 (0.6-6.2)	<0.001	10.9 (4.3-27.8)
\geq 1.5/<1.5		23/88	(20.7%)	23/8	(74.2%)	<0.001	
CK(IU/L)	117	88	114 (16-11 589)	29	1244 (55-12 879)	<0.001	16.7 (5.2-52.9)
\geq 198/<198		24/64	(27.3%)	25/4	(86.2%)	<0.001	
LDH(IU/L)	133	104	263 (133-1314)	29	457 (216-1993)	<0.001	8.8 (2.0-38.9)
\geq 245/<245		63/41	(60.6%)	27/2	(93.1%)	0.004	

^a Breakpoint for each component was defined in reference to the Japanese clinical standard for apparent abnormal data.

5) 予後を左右する因子のスコアリングモデル

患者背景因子と予後との関係について、目的変数を予後良好群と予後不良群の2項目とし、説明変数を表-3と表-4に示した症例の背景因子と血液検査項目(入院後数時間で得られる項目のみに限定)として多変量解析を行ない、いずれの項目が死亡と最も関連しているのかを調べました。そのうち、有意差があった項目のオッズ比を図-20-aに示します。

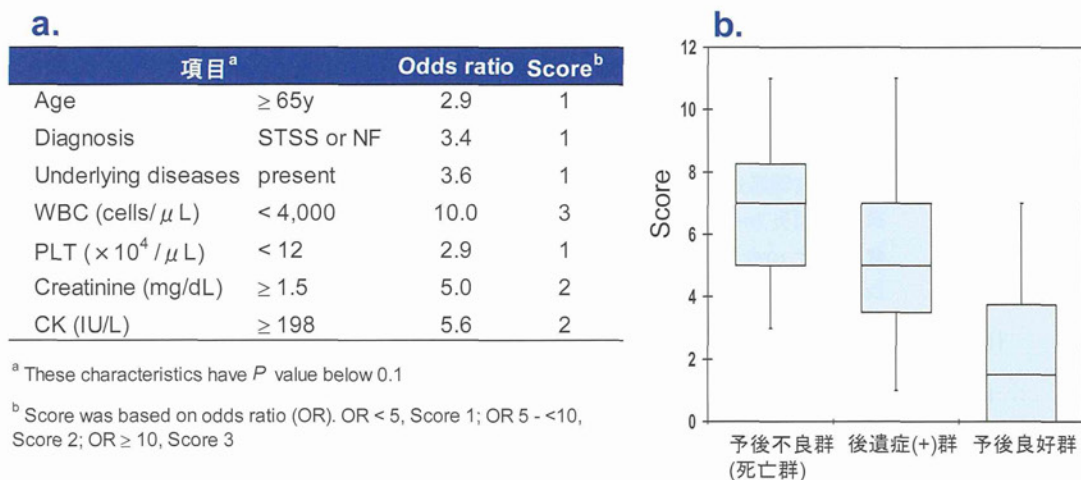
WBCが4,000/ μ L未満であることがオッズ比10.0で死亡と最も関連しています。次いでCKが198 IU/L以上であることとクレアチニンが1.5mg/dL以上であることがオッズ比5.6と5.0で関連しています。その他に死亡と関連していたのは、年齢(65歳以上)、疾患(STSS+NF)、基礎疾患(有)、PLT(12×10^4 / μ L未満)の計7項目でした。

これら7項目で得られたオッズ比に重み付けを

行ってスコア化し、改めて死亡群(予後不良群)、後遺症を残した群(統計解析には加えていない)、そして予後良好群の実測値に対しスコアリングを行ない、3群をBox-and-whisker plot methodで解析したのが図-20-bです。死亡群のスコアは5以上、予後良好群では4以下であり、明らかに別の集団であることが示されています。そして後遺症を残した群はどちらかといえば死亡に近いスコアになっています。GAS例でここに示した項目が多ければ多いほどその予後は不良となる可能性が示唆されるということが言えます。

ただし、ここに示したスコアリングモデルは、あくまでも疫学解析から導き出されたものであり、今後侵襲性GAS感染症例に対して実際に当てはめられ、その妥当性について評価されなければならないと考えています。

図-20. 予後を左右する因子解析に基づくスコアリングモデル
—多変量解析から得られたオッズ比に基づく—



3. C,G 群溶血性レンサ球菌(SDSE)

1) 疾患と年齢分布

図-21 には、2 年半の間に収集され、*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: SDSE)であることが確定された608株の患者年齢と疾患との関係を示します。β溶血性レンサ球菌の中では常に最も症例数が多いのはSDSEです。

正式な菌名が付けられる以前は、G 群溶血性レンサ球菌として病原性は低いとみなされ、ほとんど注目されていませんでした。しかし、図に見られるように、高齢者の急増とともに本菌による侵襲性感染症が目立つようになりまし。20 歳以下での本菌による感染症は極めてまれで、50 代から症例が増加し始め、80 歳代にピークが認められます。

昨年の報告書でも述べましたが、SDSE は GAS に近似したレンサ球菌で、ゲノムレベルでも高い相同性があります。しかし、GAS の保持する付着や免疫回避、あるいは組織侵襲性に関わるいくつかの病原遺伝子が認められない菌種です。GAS に

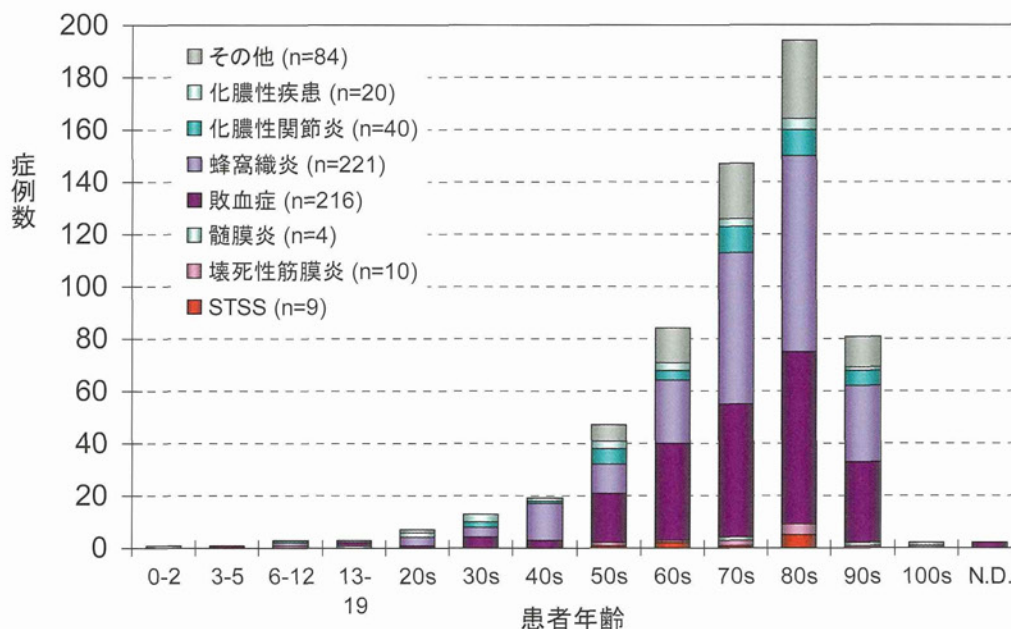
較べて STSS や壊死性筋膜炎といった重症感染症が少ないのはこのことによると思われます。

ただし、SDSE によって惹起される感染症は GAS によるものと非常に似ています。敗血症に加え、その大半が蜂窩織炎、化膿性関節炎などの化膿性疾患であることが特徴です。特に骨頭置換術等を受けている高齢者では要注意です。

なお、本菌が主として棲息している部位は口腔、あるいは腸管と推定されますが、どの程度のヒトがキャリアーであるのかよく判っていません。通常は常在菌でありながら、何らかの要因によって血流中に迷入しますと末梢血管に留まり、その部位で増殖し、蜂窩織炎のような化膿性疾患を惹起するものと推定されます。

これらの症例の予後についてですが、死亡例が 13.2%、後遺症を残した例が 3.6%認められ、合計しますと 16.8%が予後不良という結果でした。

図-21. SDSE による侵襲性感染症例の年齢分布と疾患 (n=608)

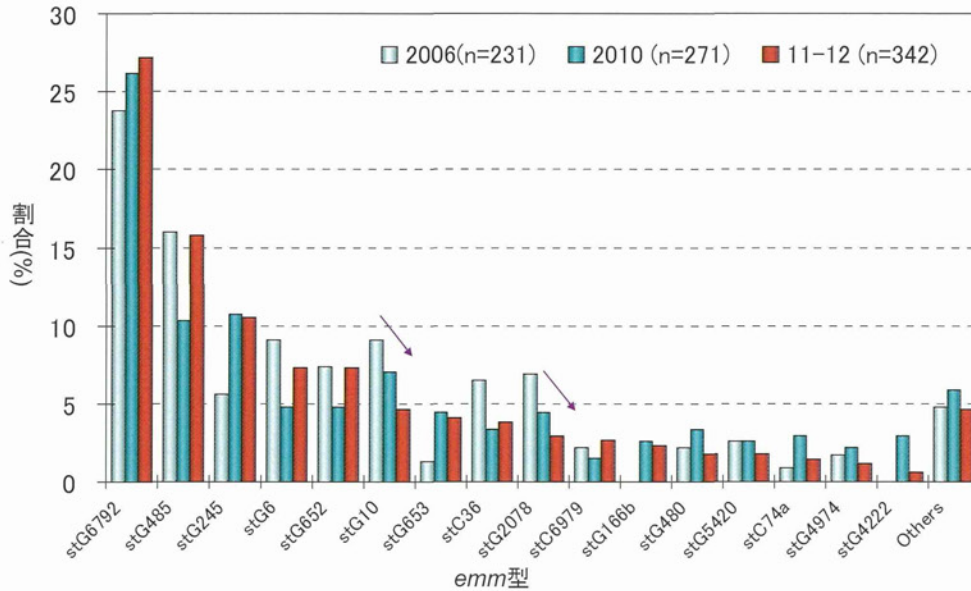


2) 経年的 *emm* 型の変化

図-22 には、2006年、2010年、および2011年以降のSDSE株の*emm*型別の成績を示します。依然として*stG6792*が優位に分離されています。次いで

多いのは*stG485*や*stG245*ですが、最近では今までに分離されていなかったタイプの菌株も認められるようになってきています。

図-22. SDSE 株:経年的 *emm* 型の変化

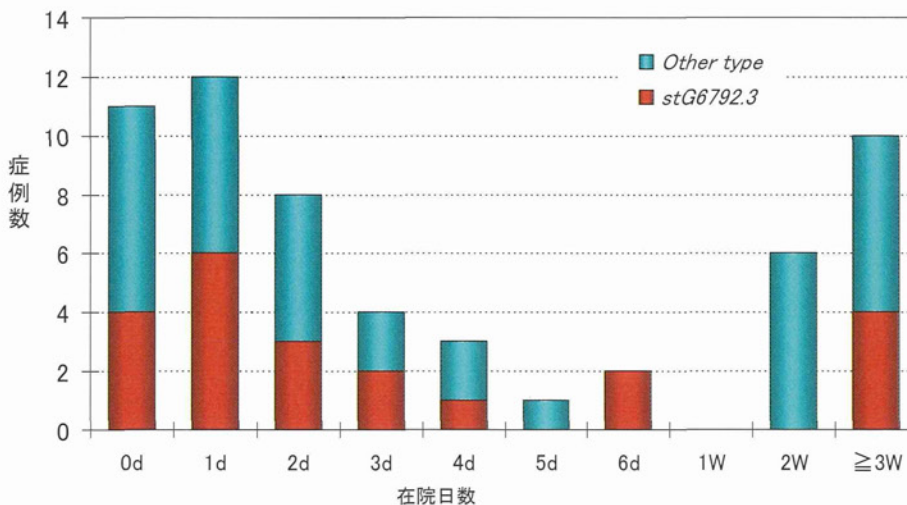


3) SDSE の *emm* 型と予後との関係

図-23 には、死亡との関係が明らかにされた 57例における在院日数と菌の*emm*型との関係を示します。分離頻度が常に高い*stG6792*株とその他に分けて集計しています。死亡例全体の38.6%にお

いて*stG6792*が原因菌で、その割合がやや高い成績となっています。しかし、GASにおける*emm1*型のような明確な違いは認められません。GASほどではありませんが、入院後4日以内と比較的早い段階での死亡例の多いことが注目されます。

図-23. SDSE 侵襲性感染症:死亡例と菌の *emm* 型との関係



4. B 群溶血性レンサ球菌(GBS)

1) 小児における疾患と年齢分布

まず、新生児における侵襲性 GBS 感染症の疾患と年齢分布を図-24 に示します。2006 年以降に送付を受けた菌株は合計 150 株ありました。

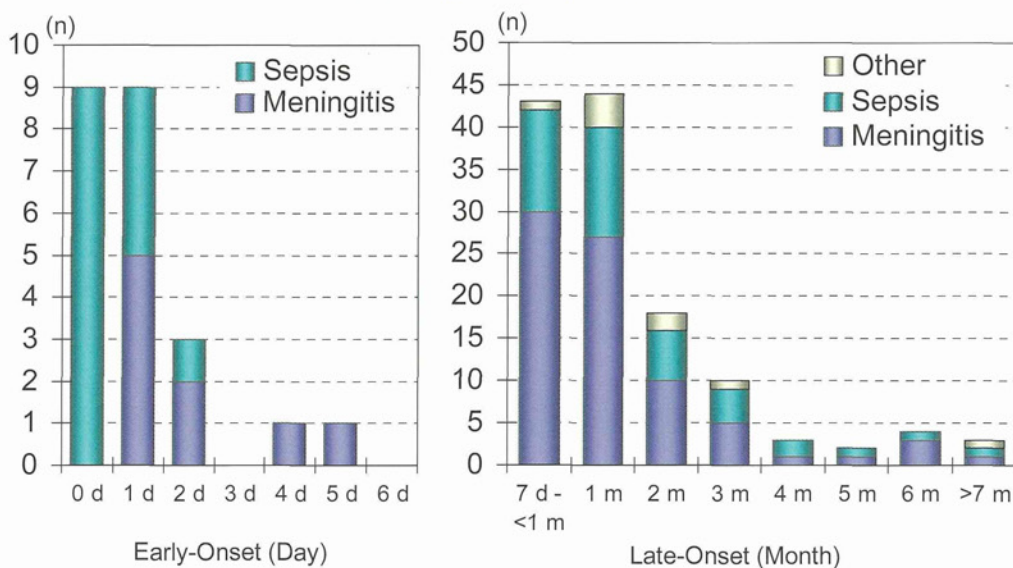
新生児 GBS 感染症は、生後 6 日以内に発症する早発型感染(Early-Onset Disease: EOD)と、7 日以降 89 日までの間に発症する遅発型感染(Late-Onset Disease: LOD)とに区別されます。前者では出生時における産道感染が主体ですが、後者では産道感染と児に関わる周囲の人達からの水平感染もあります。

新生児における侵襲性 GBS 感染症を予防する目的で、米国では 1996 年に最初のガイドラインが

作成されました。その後、何回かの改定を経て 2010 年のガイドラインに至っています。日本産科婦人科学会によっても 2008 年に「GBS 感染症予防対策ガイドライン」が公表され、さらに 2011 年に改訂版が作成されています。現在、これらのガイドラインに基づいて、妊娠 33-37 週の妊婦に対する GBS 保菌検査が実施されています。

図からも明らかなように、早発型は少なく遅発型が圧倒的に多くなっています。しかも生直後 0-1 日の早発型では敗血症が多く、その後化膿性髄膜炎が多くなってきます。これに対し、遅発型では化膿性髄膜炎が明らかに多く、次いで敗血症ですが、その他に化膿性関節炎などもみられています。

図-24. 小児 GBS 侵襲性感染症: EOD と LOD 別, および疾患
2006-2011 年: n=150



2) 小児由来株の莢膜型

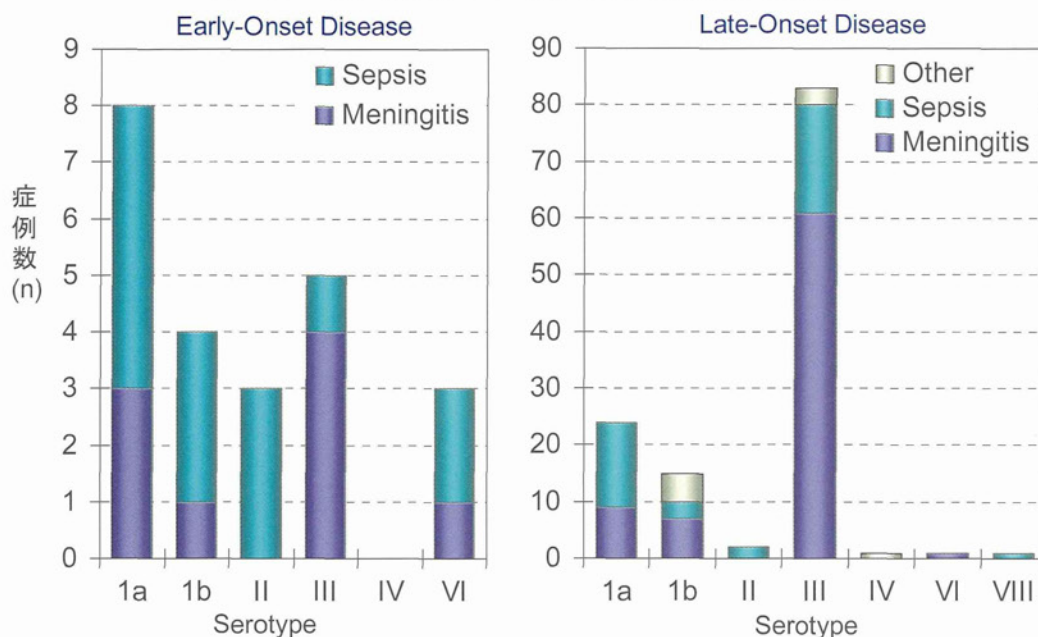
図-25 には分離株の莢膜型の成績を示します。

GBS の莢膜型は現在 10 種が知られています(Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX)。

EOD 例においては Ia 型, III 型, Ib 型の順で多く、その他に II 型や VI 型による発症例も認められま

すが、前 3 タイプで 73.9% を占めています。LOD においてはさらに特徴的で、III 型が 66% を占め、Ia 型と Ib 型を併せますと実に 95% を占めています。欧米の同様の成績では莢膜型にややばらつきがみられ、III 型が多いといってもこれほど高い割合では分離されていません。

図-25. EOD 例と LOD 例における莢膜型の違い



一方、妊娠後期の GBS 予防検査において分離された菌株の中にこれらの型がどの程度存在しているのかが問題となります。

図-26 には、順天堂大学医学部附属静岡病院産婦人科・五十嵐医師の成績(PCR による GBS の迅速検査を私どもと共同研究)を示します。妊娠 36-39 週の 500 例の膈から採取された材料を検査していますが、GBS が培養陽性であったのは 13.0%、PCR 併用例で 20.2%が陽性でした。

分離菌の莢膜型をみますと、III 型の割合は 12%と低いのです。この成績を先の新生児の成績と見比べますと、妊婦が保菌する GBS はすべて等しく発症の引き金になるわけではないということです。

つまり、GBS 予防検査においては GBS が陽性であるか否かに加え、菌量や莢膜型まで短時間で明らかにできれば、GBS の監視が効率的であることを物語っています。

もうひとつ重要なことを付け加えておきます。先の EOD 例においては 26.1%、LOD 例においては 19.1%が低出生体重児であったことです。しかも EOD の 21.7%、LOD では 7.9%が予後不良(死亡あるいは後遺症(+))でした。当該例の母親は GBS

検査の対象期間から外れている場合が意外に多いのです。このままの検査体制ですと、これ以上ハイリスクな GBS 感染症を減らすことはできないと考えられます。

今後早急に、i) GBS 検査の時期と回数は現行のままでのよいのか、ii) 感度に優れた迅速診断法を導入することの妥当性、iii) GBS 陽性例に対する抗菌薬投与のあり方、iv) 生後 3 ヶ月までのフォローアップ体制、v) 妊婦への早い段階での感染症リスクに対する啓発活動などに対する速やかな取り組みが望まれます。

3) 小児由来 GBS の MLST 解析

Multilocus Sequence Typing (MLST)とは、ゲノム上の保存性の高い 7 つの遺伝子(housekeeping gene)の塩基配列解析を行い、各遺伝子配列を既存株のデータベースと比較し、それを数値化(アレプロファイルという)する手法です。これを基に Sequence Type(ST)を決定します。

図-27 には、MLST 解析した ST の成績を莢膜型との関連で示します。III 型では ST17、ST19 がメインでその他に ST335 と ST27 が認められます。ST17 は病原性が高いと報告されている型で、

ST19 とは由来が異なります。

莢膜 Ia 型は ST23, Ib では ST10 が優位です。

いずれにしても III 型といっても由来の異なるものが混在していることが示されています。

図-26. 妊娠後期における GBS 検査で分離された菌株の莢膜型

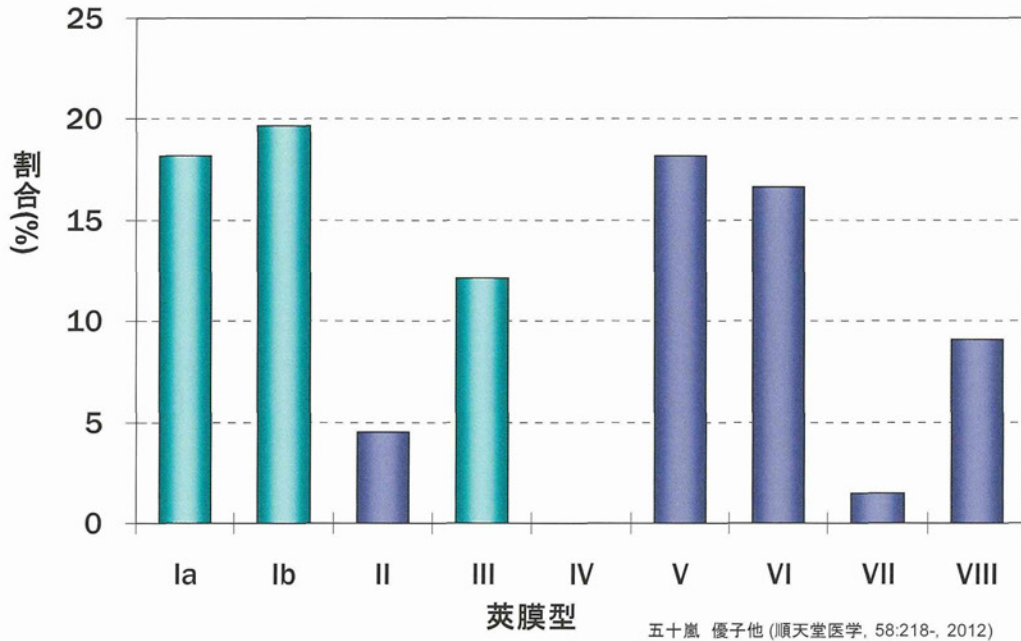
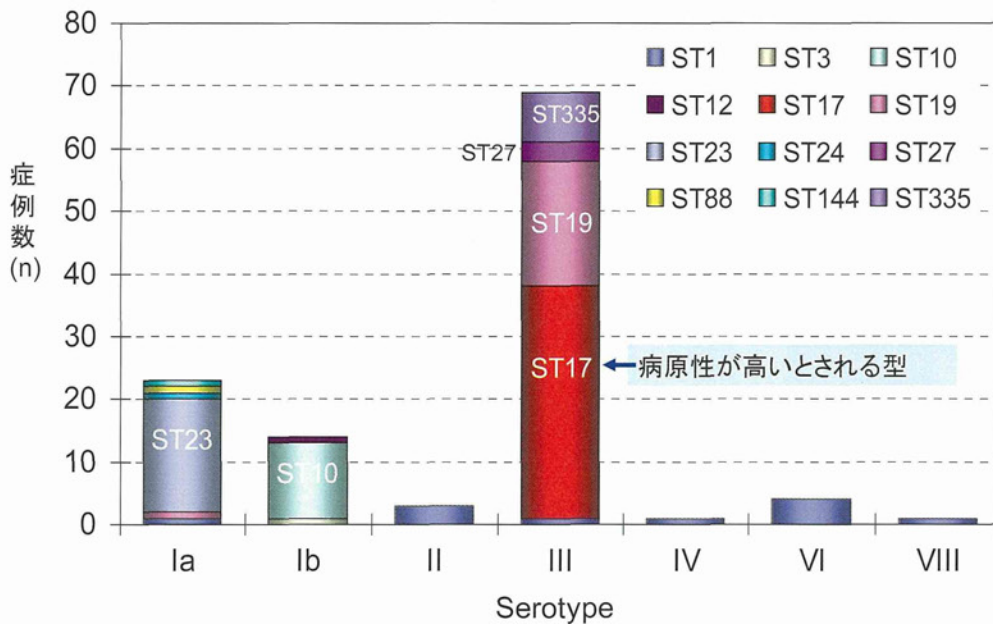


図-27. 小児由来 GBS 株: 莢膜型と MLST 解析による ST との関係



4) 小児由来株の ST と Clonal Complex との関係

図-28 には GBS における主要な ST がいずれの

Clonal Complex(CC)に属するのかわについて示します。

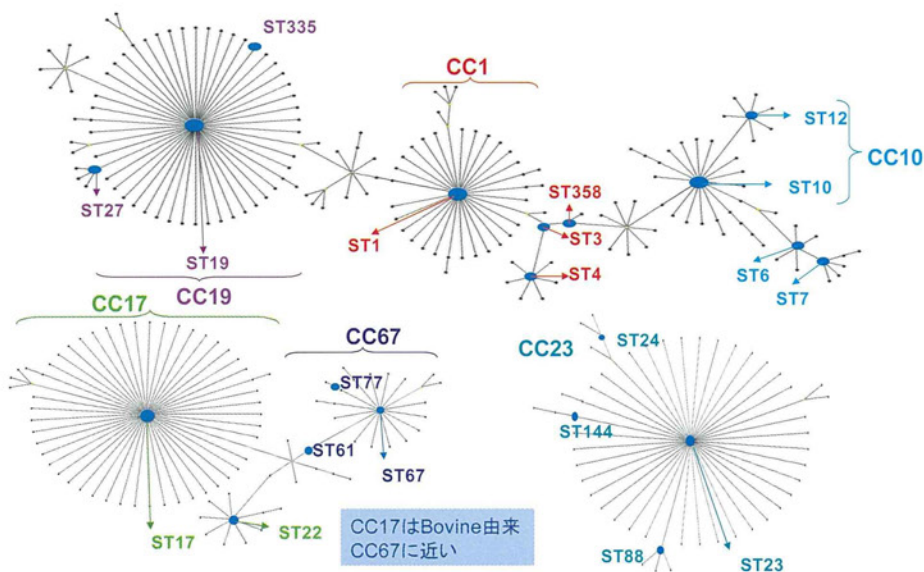
特に莢膜 III 型の ST27, ST335 は ST19 と 1 遺伝子のみの違いであることが示されています。

注目されるのは CC17 ですが, この CC はウシ由来の CC67 に近いことが判ります。ゲノム全体としては必ずしもウシ由来の GBS に近いわけではありませんが, 莢膜をコードする遺伝子および 7 つの

housekeeping gene は, ヒトとウシ由来で近似しているということになります。

莢膜 Ia 型に多い ST23 は CC23 に属するものですが, この CC は CC19, CC1, CC10, および CC17 とはかなり異なっています。

図-28. Clonal Complex (CC) と ST との関係



5) 小児由来 GBS 株の薬剤感受性

表-5 には, 新生児の治療ならびに GBS 陽性の妊婦に対して出産時に使用される可能性のある抗菌薬感受性成績を示します。成人由来株にはペニシリン軽度耐性 GBS(PRGBS)が出現していますが, 新生児由来株には認められていません。しかし, 成人由来の莢膜 III 型菌に PRGBS が既に認め

られていることから, 今後十分な監視が必要です。

なお, 出産時にペニシリン系薬の予防投与ができない妊婦に対しては, クリンダマイシンやエリスロマイシンの使用, それらが耐性の場合にはバンコマイシンが推奨されています(産婦人科診療ガイドライン参照)。

表-5. GBS に対する薬剤感受性

Antibiotics	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Penicillin G	0.031-0.063	0.063	0.063
Ampicillin	0.063-0.125	0.125	0.125
Cefotaxime	0.031-0.063	0.063	0.063
Meropenem	0.063-0.125	0.063	0.063
Panipenem	0.016-0.031	0.031	0.031
Vancomycin	0.25-0.5	0.5	0.5
Erythromycin	0.063->64	0.125	2

la型: erm(B)(n=1), III型: erm(B)(n=6), erm(A)(n=2)

6) 成人由来 GBS 株の莢膜型と抗菌薬感受性

図-29 には成人の血液あるいは髄液等から分離された GBS 株の莢膜型について、2006 年、2010 年、そして 2011 年以降の成績を示します。

新生児では III 型が圧倒的に多く、次いで Ia 型と Ib 型で全体の 95% を占め、その他の莢膜型は極めてまれでした。新生児の成績とこれら成人由来株を比較しますと、明らかに異なっていることが判ります。

すなわち、成人では常に Ib 型の割合が 30% を占め、次いで V 型であり、その他 Ia 型、III 型、VI

型、VIII 型など多彩です。

それでは成人における Ib 型は病原性が高いのかというと必ずしもそうではなく、むしろ耐性菌の多いことと関連しているように思います。

ペニシリン中等度耐性 GBS (PRGBS) の出現が注目されていますが、侵襲性感染症由来株では表-6 に示すように、1% 程度です。むしろ前投与薬として使用されているマクロライド系薬やニューキノロン系薬に対する耐性化が進行し、特に Ib 型の大多数が *gyrA* 変異と *parC* 変異を有するニューキノロン系薬高度耐性菌であることが注目されます。

図-29. 成人侵襲性 GBS 感染症由来株の莢膜型

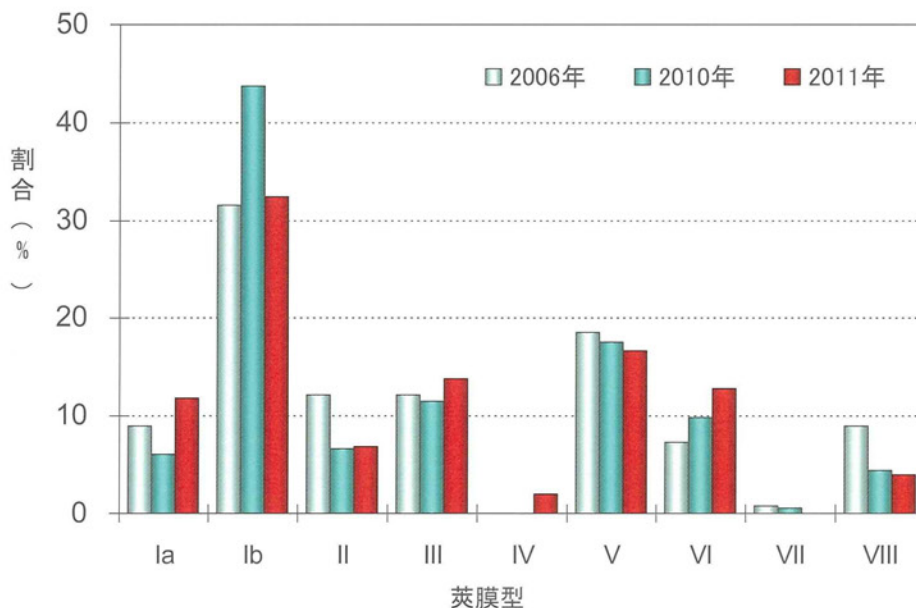


表-6. 成人由来 GBS に対する薬剤感受性

Antibiotics	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Penicillin G	0.031-0.063	0.063	0.063
Cefotaxime	0.031-0.5	0.063	0.063
Meropenem	0.063-1	0.063	0.063
Panipenem	0.016-0.031	0.031	0.031
Vancomycin	0.25-0.5	0.5	0.5
Levofloxacin	0.5->64	32	>64
Clarithromycin	0.063->64	0.125	16

PRGBSは1.1%, ML耐性遺伝子保持株は21.6%, LVX耐性は44.3%