

成人においては基本的に、発症を未然に防ぐ予防対策が必要である。生活習慣病の見直しに関する国を挙げての啓発活動、そして肺炎球菌感染症全体に有効な新たなワクチン開発に重点をおかなければならない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Suzuki K, Kurono Y, Kobayashi T, Nishimura T, Baba S, Harabuchi Y, Fujisawa T, Yamanaka N, **Ubukata K**, Ikeda F. Mutant prevention concentrations of garenoxacin against *Streptococcus pneumoniae* isolates from otorhinolaryngological infections. *Jpn J Antibiot.* **63**:312-318. **2010**
- 2) Rakov AV, **Ubukata K**, Ashley Robinson D. Population structure of hyperinvasive serotype 12F, clonal complex 218 *Streptococcus pneumoniae* revealed by multilocus boxB sequence typing. *Infect Genet. Evol.* **11**:1929-1939. **2011**
- 3) Sakai F, Chiba N, Ono A, Yamagata Murayama S, **Ubukata K**, Sunakawa K, Takahashi T. Molecular epidemiologic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with meningitis in Japan from 2007 through 2009. *J Infect Chemother.* **17**:334-340. **2011**
- 4) Chiba N, Morozumi M, **Ubukata K**. Application of the Real-Time PCR Method for Genotypic Identification of  $\beta$ -Lactam Resistance in Isolates from Invasive Pneumococcal Diseases. *Microbial Drug Resist.* **18**:149-156. **2012**
- 5) Morozumi M, Chiba N, Okada T, Sakata H, Matsubara K, Iwata S, **Ubukata K**. Antibiotic susceptibility in relation to genotype of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Mycoplasma*

*pneumoniae* responsible for community-acquired pneumonia in children. *J Infect Chemother.*

DOI:10.1007/s10156-012-0500-x. **2012**

- 6) Okada T, Morozumi M, Sakata H, Takayanagi R, Ishiwada N, Sato Y, Oishi T, Tajima T, Haruta T, Kawamura N, Ouchi K, Matsubara K, Chiba N, Takahashi T, Iwata S, **Ubukata K**. A practical approach estimating etiologic agents using real-time PCR in pediatric inpatients with community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* **18**: 832-840. **2012**
- 7) Chiba N, Morozumi M, Shouji M, Wajima T, Iwata S, Sunakawa K, **Ubukata K**, and the Invasive Pneumococcal Diseases Surveillance Study Group. Rapid Decrease of 7-Valent Conjugate Vaccine Coverage for Invasive Pneumococcal Diseases in Pediatric Patients in Japan. *Microb Drug Resist.* DOI:10.1089/mdr.2012.0180. **2013**
- 8) Chiba N, Morozumi M, **Ubukata K**. Morphological changes in penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* and beta-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* after exposure to oral antibacterial agents. *Jpn J Antibiot.* **65**:323-334. **2012**
- 9) 千葉菜穂子, **生方公子**. わが国における侵襲性肺炎球菌感染症の実態とその予防としての肺炎球菌ワクチン. *日化療会誌(総説)*. **59**:561-572. **2011**
- 10) 千葉菜穂子, **生方公子**. 耐性肺炎球菌感染症. *呼吸器内科*. **20**:480-485. **2011**
- 11) **生方公子**: 侵襲性ならびに呼吸器系感染症の原因微生物検索—網羅的検索法へのパラダイムシフト—. *小児感染免疫*, **23**:257-263. **2011**
- 12) **生方公子**: ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)—薬剤耐性化とワクチンに関わ

- る莢膜型の関係－. 小児科臨床. **64:2459-2466. 2012**
- 13) 生方公子 : 侵襲性・重症レンサ球菌感染症. 化学療法領域. **28:66-73. 2012**
- 14) 千葉 菜穂子, 生方公子. 肺炎球菌とインフルエンザ菌. 臨床と微生物. **39:515-521. 2012**
- ## 2. 学会発表
- 1) Chiba N, Morozumi M, Kishii K, Ono A, and Ubukata K. Genetic identification of  $\beta$ -lactam resistance of isolates from invasive pneumococcal diseases (IPD) by real-time PCR: application to surveillance for pediatrics. 50<sup>th</sup> ICAAC, Boston, USA, (D-169), **2010.09**
- 2) Chiba N, Morozumi M, Shoji M, and Ubukata K. Change in the capsular type and genotype of  $\beta$ -lactam-resistant isolates from patients with invasive pneumococcal disease (IPD): Active Nationwide Surveillance. 51<sup>st</sup> ICAAC, Chicago, USA, (C2-1270), **2011.09**
- 3) Chiba N, Shoji M, Morozumi M, and Ubukata K: Relationship between genetic beta-lactam resistance and capsular type or clonal complex of isolates from invasive pneumococcal disease in Japan. 52<sup>nd</sup> ICAAC, San Francisco, USA, (C2-1353), **2012.09**
- 4) Ubukata K, Chiba N, Morozumi M, Sakata H, Iwata S. Rapid Decreasing of 7-valent Conjugate Vaccine Coverage for Invasive Pneumococcal Diseases (IPD) in pediatric patients in Japan. 52<sup>nd</sup> ICAAC, San Francisco, USA, (C2-1354), **2012.09**
- 5) 生方公子 : 国際化時代における感染症への対応 第114回日本眼科学会総会ランチョンセミナー講演(名古屋国際会議場) **2010.04.16**
- 6) 生方公子 : 急性中耳炎におけるウイルスと細菌のかかわり 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会 ランチョンセミナー講演 **2010.05.21**
- 7) 山口禎夫, 千葉菜穂子, 佐藤吉壮, 岩田敏, 秋田博伸, 生方公子, 砂川慶介. 小児の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の症例解析. 第84回日本感染症学会総会(京都), **2010.04.05**
- 8) 千葉菜穂子, 諸角美由紀, 岸井こずゑ, 生方公子, 岩田 敏, 砂川慶介. 10年間にわたる肺炎球菌による化膿性髄膜炎の解析: 薬剤耐性遺伝子型と莢膜型. 第58回日本化学療法学会総会(長崎), **2010.06.02**
- 9) 荘司 路, 青木泰子, 山本優美子, 千葉菜穂子, 生方公子, 高橋 孝: 成人の侵襲性感染症由来・肺炎球菌の分子疫学的解析(2001~2009年). 第59回日本感染症学会東日本地方会学術集会(東京), **2010.10.21**
- 10) 生方公子. 小児・成人に対する肺炎球菌ワクチンの接種とその効果 日本医師会 ラジオ日経
- 11) 武井智宏, 藤田尚代, 諸角美由紀, 生方公子. Real-time PCR法を用いた小児呼吸器感染症の原因微生物検索と臨床経過の解析. 日本小児感染症学会(仙台), **2010.11**
- 12) 生方公子. 侵襲性ならびに呼吸器系感染症の原因微生物検索 ー網羅的検索法へのパラダイムシフトー日本小児感染症学会(仙台) 教育講演 **2010.11.**
- 13) 生方公子. 急速な高齢化社会の到来. 変貌する市中型呼吸器系感染症. 第51回日本呼吸器学会(東京), **2011.04.22**
- 14) 千葉菜穂子, 砂押克彦, 桑田祐輔, 荘司路, 高橋 孝, 生方公子. 侵襲性感染症由来肺炎球菌の分子疫学解析. 第85回日本感染症学会総会(東京), **2011.04.22**

- 15) 生方公子. 侵襲性重症肺炎球菌感染症. 分子疫学解析からみる菌の変化. 第59回日本化学療法学会総会(札幌), **2011.06.24** (教育セミナー)
- 16) 千葉菜穂子, 諸角美由紀, 生方公子. カルバペネム系薬にも耐性化した多剤耐性肺炎球菌の遺伝子解析. 第94回日本細菌学会地方会(東京), **2011.10.06**
- 17) 池上千晶, 岡田隆文, 松原啓太, 込山修, 岩田 敏, 生方公子. 血液培養から肺炎球菌が分離された症例の臨床疫学的検討. 第43回日本小児感染症学会(岡山), **2011.10.28**
- 18) 成相昭吉, 千葉菜穂子, 生方公子, 和田昭仁. 15Aによる敗血症・肺炎を繰り返した重症心身障害女児と11A/Eによる新生児仮死を生じた新生児から考える肺炎球菌血清型特定とPPSVによる予防戦略考慮の必要性. 第15回日本ワクチン学会(東京), **2011.12.11**
- 19) 藤野元子, 長井 香, 千葉菜穂子, 生方公子, 中山哲夫. 閉鎖集団におけるPCV7・Hibワクチン導入効果. 第15回日本ワクチン学会(東京), **2011.12.11**
- 20) 生方公子, 千葉菜穂子, 諸角美由紀. 侵襲性感染症由来肺炎球菌の莢膜型の変化. 第15回日本ワクチン学会(東京), **2011.12.11**
- 21) 村上いつか, 西山秀樹, 浅見さをり, 千葉菜穂子, 生方公子: 血液培養から分離された肺炎球菌と $\beta$ 溶血性レンサ球菌の臨床細菌学的検討. 第23回日本臨床微生物学会総会(横浜), **2012.01.21**
- 22) 千葉菜穂子: 侵襲性肺炎球菌感染症の実態と分離株の分子疫学. 第23回日本臨床微生物学会総会(横浜), **2012.01.21** (サテライトセミナー)
- 23) 荘司 路: 肺炎球菌の莢膜型および薬剤耐性型と multilocus sequence typing (MLST) との関連. 第23回日本臨床微生物学会総会(横浜), **2012.01.21** (サテライトセミナー)
- 24) 千葉菜穂子, 荘司 路, 諸角美由紀, 生方公子. 侵襲性感染症由来肺炎球菌の分子疫学解析: 2010年度の成績. 日本感染症学会, **2012.04.25** (長崎)
- 25) 千葉菜穂子, 諸角美由紀, 輪島文明, 生方公子: 肺炎球菌7価結合型ワクチン(PCV7)接種の普及に伴う莢膜型の変化. ワクチン学会, **2012.11.15** (横浜)
- 26) 生方公子. 細菌における抗菌薬耐性化のメカニズムとその対策 - 市中型重症感染症の原因菌 -. 第52回日本呼吸器学会学術講演会(教育講演), **2012.04.22** (神戸).
- 27) 生方公子. 市中で発症する細菌性髄膜炎に対する迅速診断システムの構築. シンポジウム, 第17回日本神経感染症学会, **2012.10.20** (京都)
- 28) 生方公子. 小児細菌性髄膜炎に関する Overview. 第44回日本小児感染症学会 **2012.11.24** (福岡)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

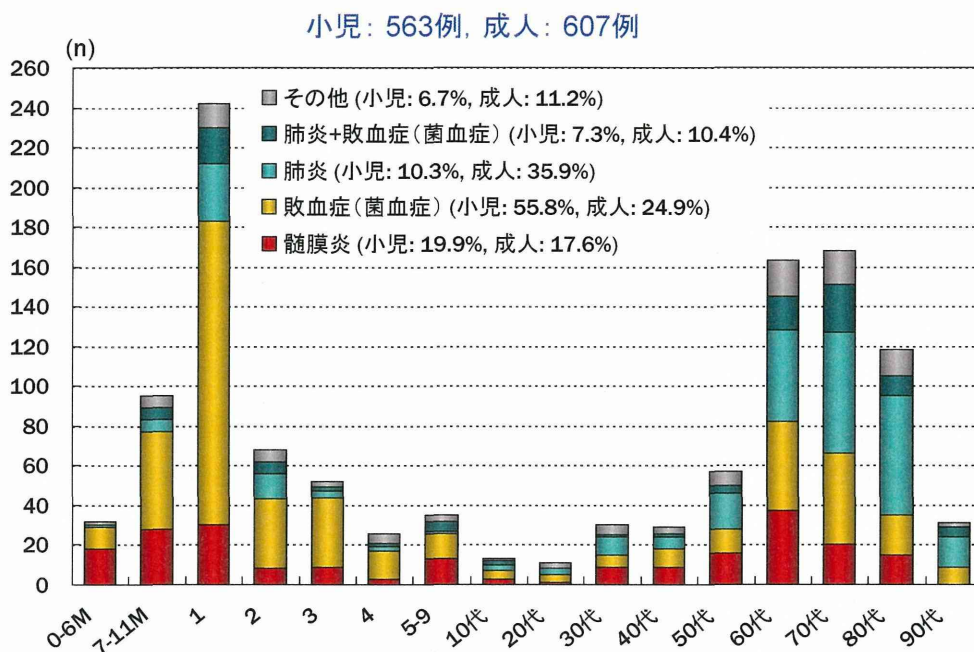


図-1 疾患と年齢分布との関係 (n=1,170)

検体到着 → 翌日、莢膜型と遺伝子解析データを報告

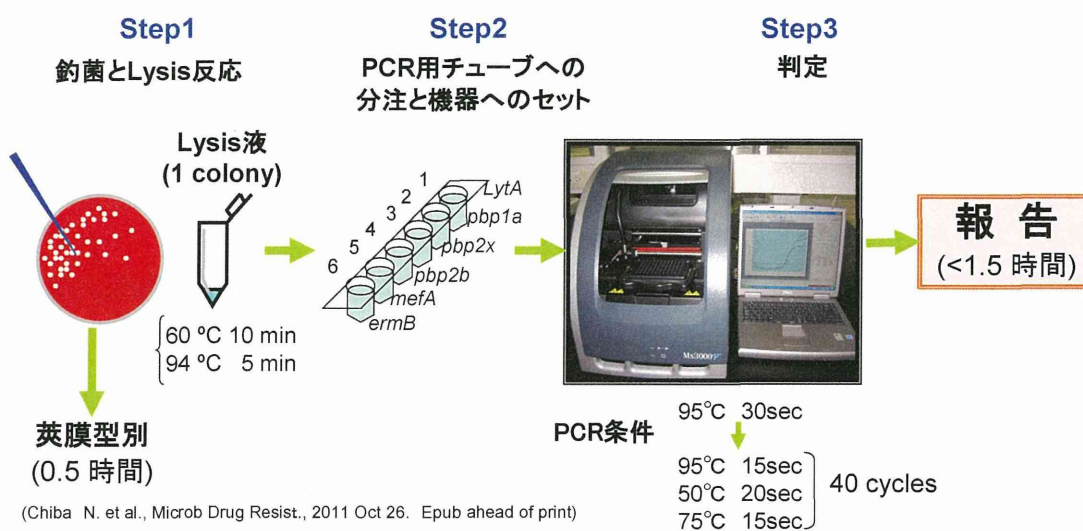


図-2 Real-time PCR 法による耐性遺伝子検索

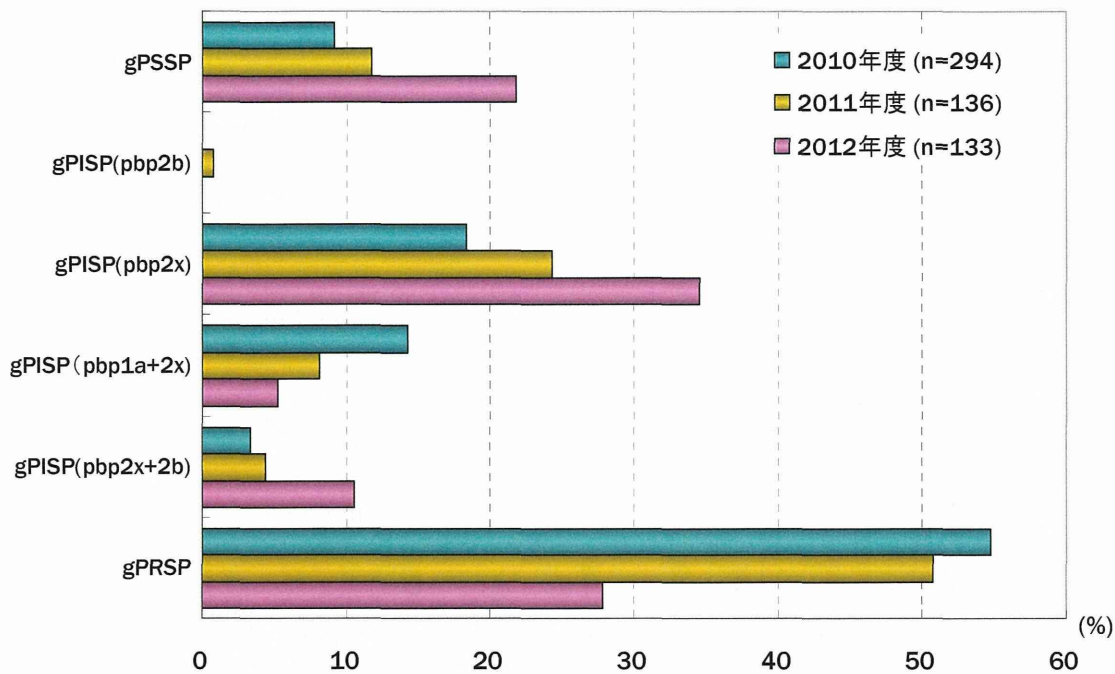


図-3 小児由来株における薬剤耐性化

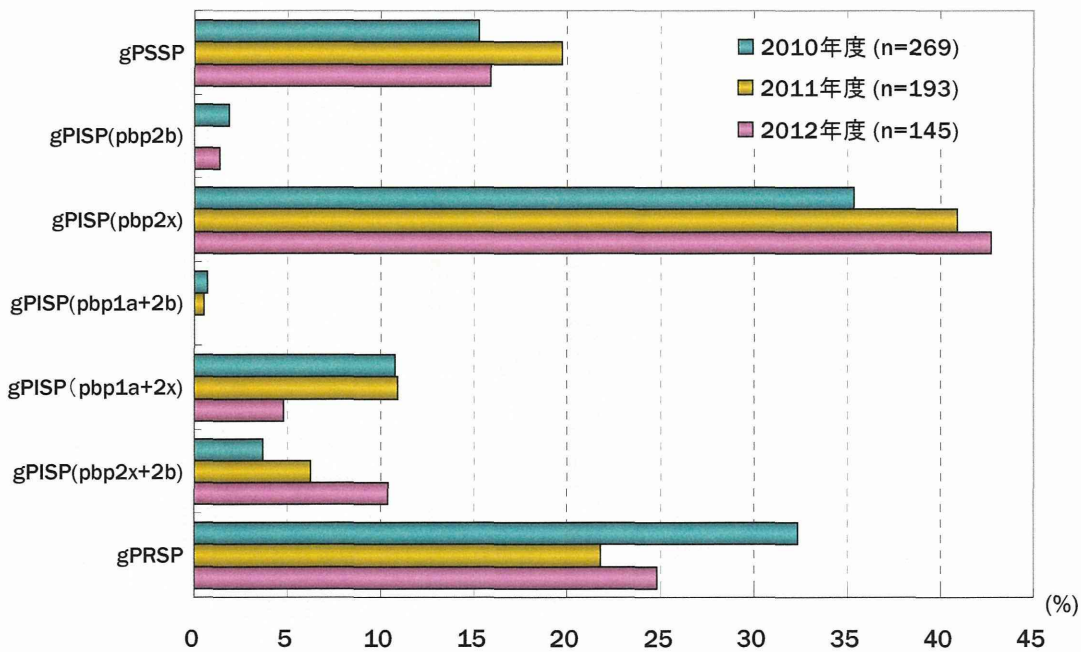


図-4 成人由来株における薬剤耐性化

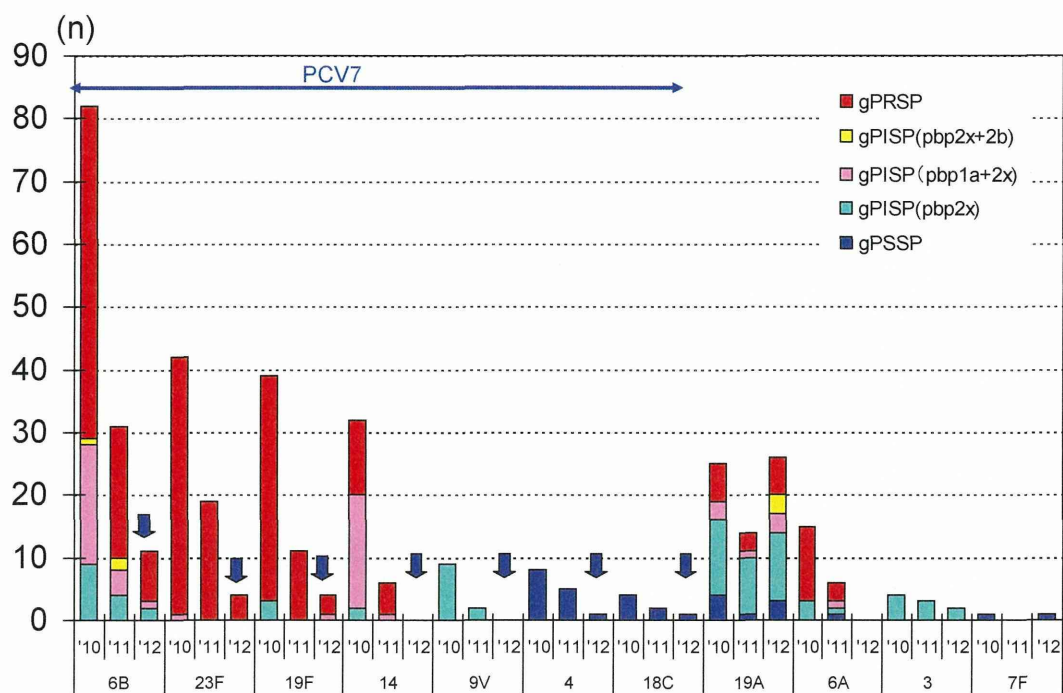


図-5 小児：ワクチンタイプ(VT)の莢膜型と耐性型との関係

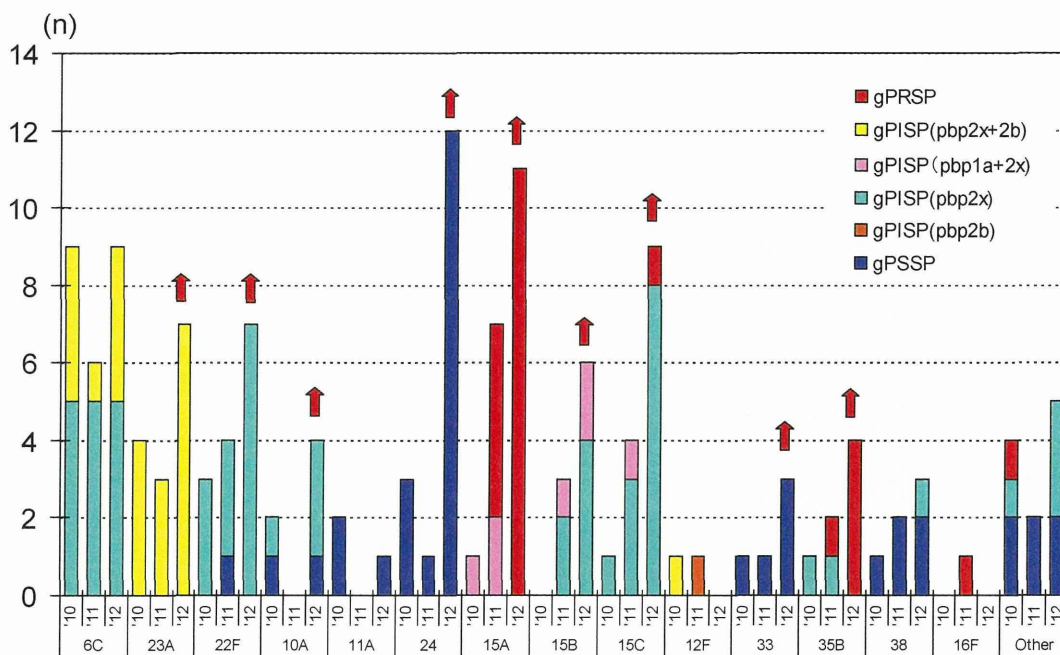


図-6 小児：非ワクチンタイプ(NVT)の莢膜型と耐性型との関係

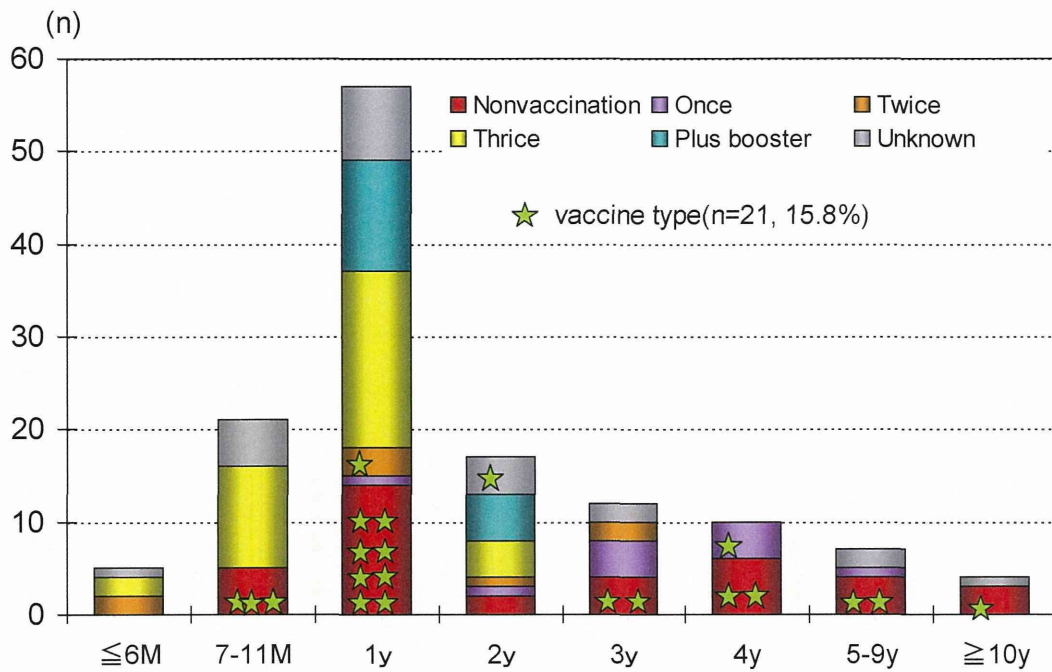


図-7 2012年度の分離株(n=133) : PCV7 接種状況

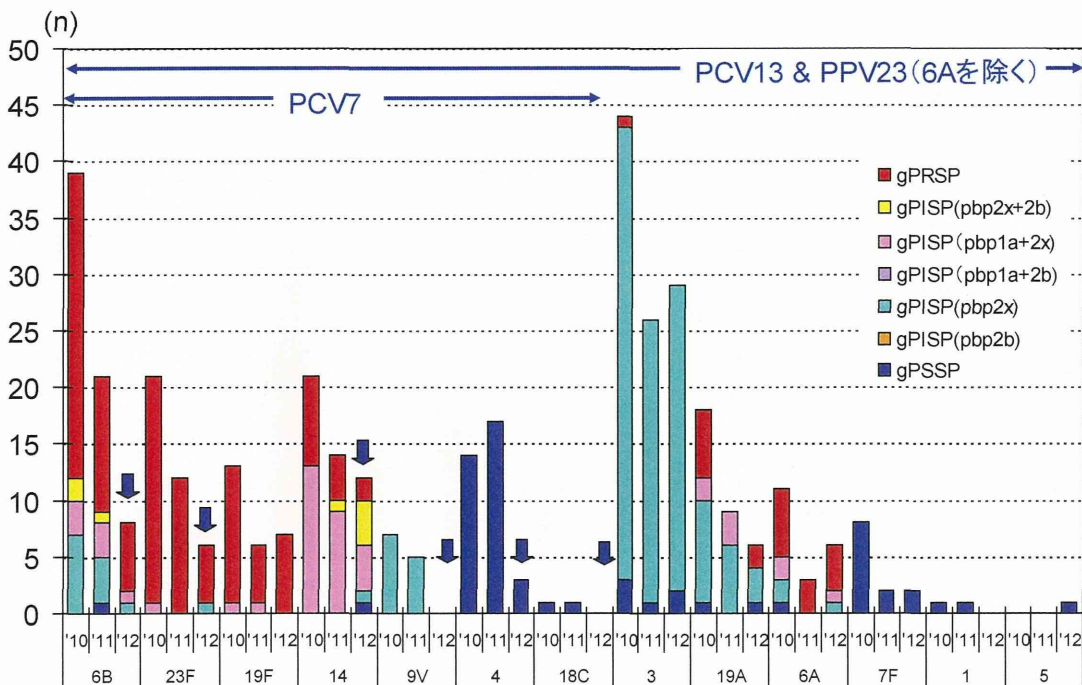


図-8 成人 : ワクチンタイプ(VT)の莢膜型と耐性型との関係

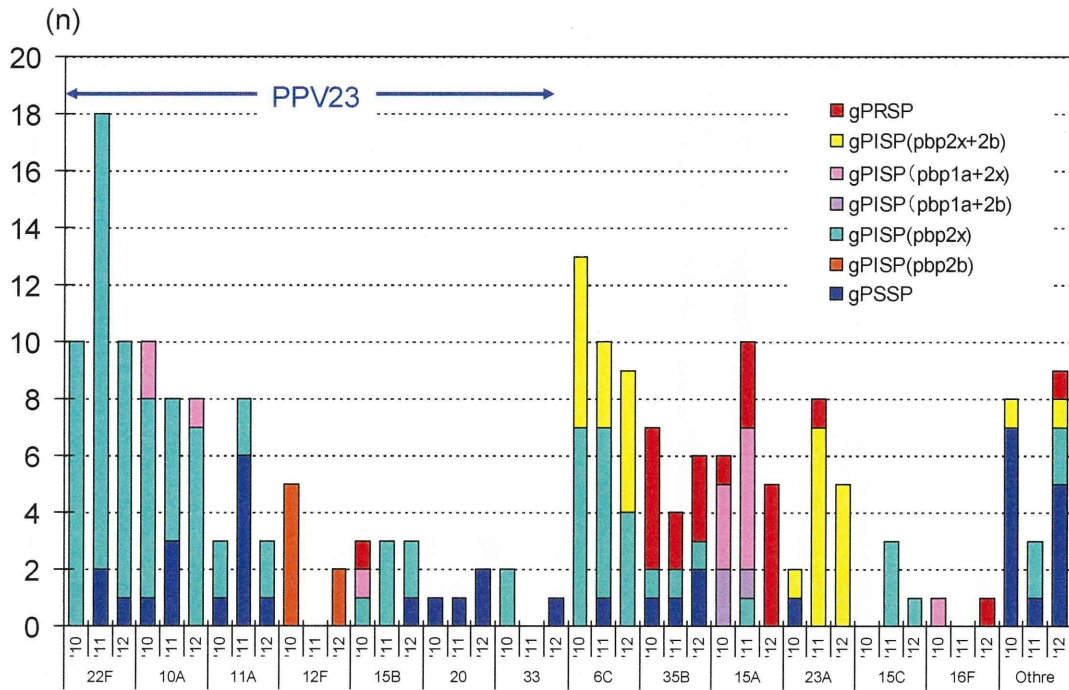


図-9 成人：非ワクチンタイプ(NVT)の莢膜型と耐性型との関係

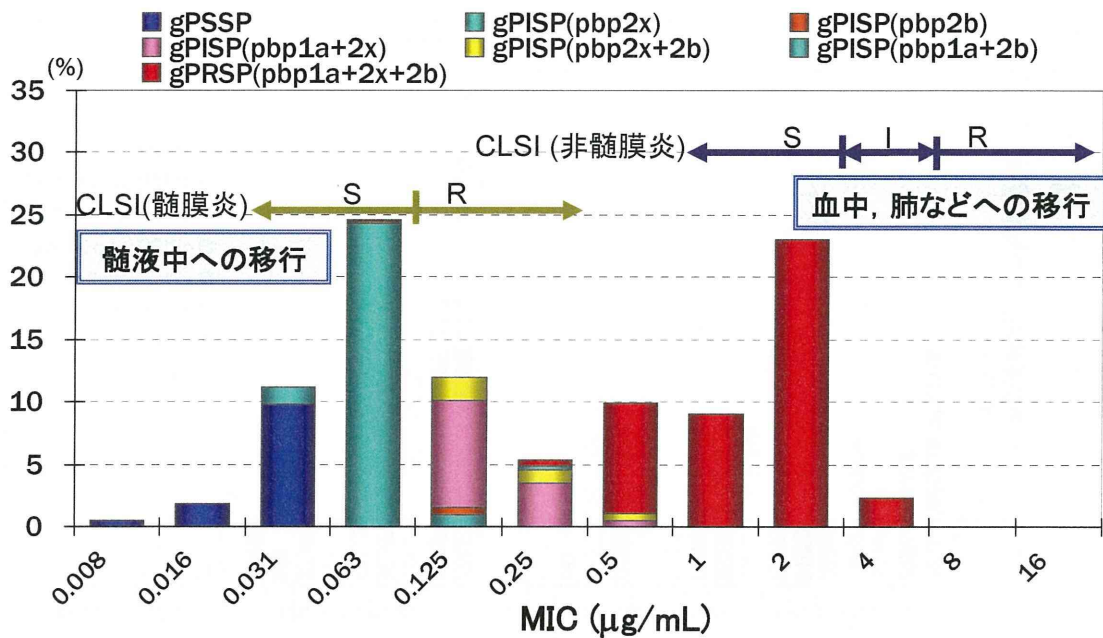


図-10 ペニシリン G 感受性 (n=633)



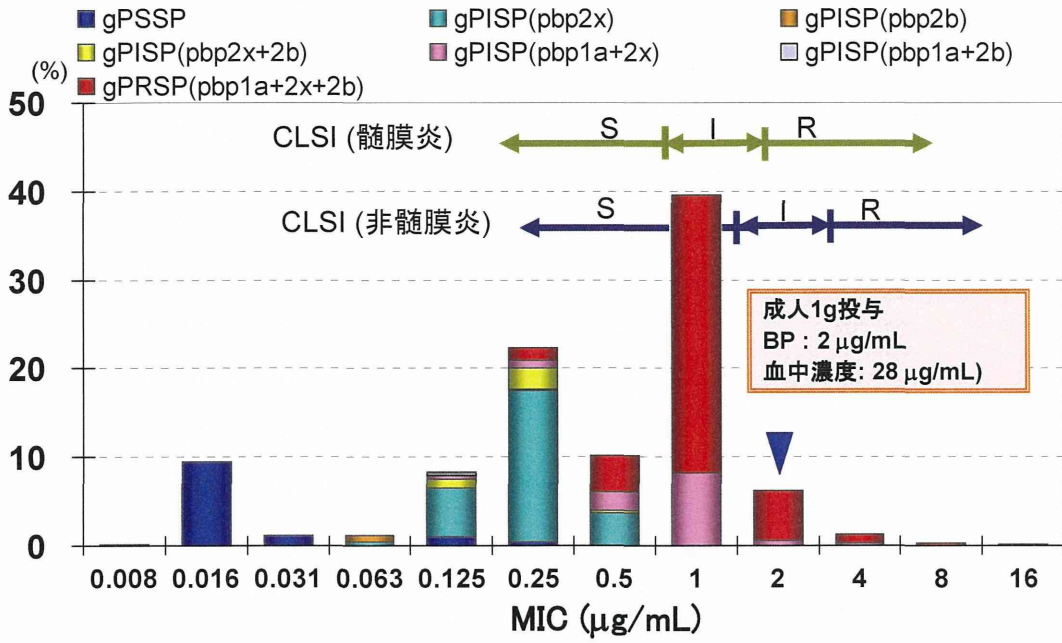


図-11 セフトキシム (CTX) 感受性

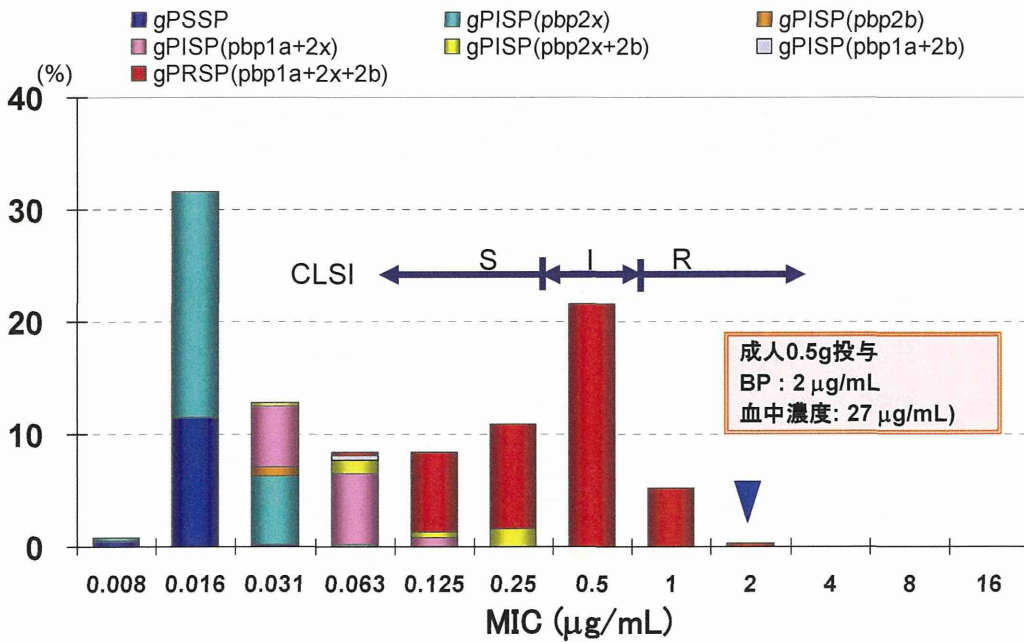


図-12 メロペネム (MEPM) 感受性

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	0.1434	-
≥ 65	63.6%	70.5%		
WBC, ×10 <sup>3</sup> cells/μL	13.1	10.7	0.0000	5.0 (2.9-8.5)
< 5	8.0%	30.1%		
PLT, ×10 <sup>4</sup> /μL	18.8	14.3	0.0000	2.7 (1.7-4.1)
< 12	18.9%	38.4%		
CRP, mg/dL	19.4	24.4	0.0045	2.2 (1.3-3.7)
≥ 10	74.2%	86.2%		
AST, IU/L	31.0	63.0	0.0000	2.6 (1.8-4.0)
≥ 50	32.4%	55.9%		
ALT, IU/L	22.5	31.0	0.0035	2.0 (1.3-3.3)
≥ 50	16.1%	27.6%		
BUN, mg/dL	23.0	40.1	0.0000	4.2 (2.6-6.7)
≥ 22	52.4%	82.1%		
Creatinine, mg/dL	0.9	1.5	0.0000	4.7 (3.0-7.3)
≥ 1.5	16.7%	48.3%		
LDH, IU/L	251.0	324.0	0.0002	2.3 (1.5-3.5)
≥ 245	51.5%	70.8%		
Underlying disease present	87.2%	91.9%	0.1748	-
Diagnosis Meningitis	14.7%	26.7%	0.0023	2.1 (1.3-3.4)

表-2 多変量解析 (n=459)

Characteristics	Breakpoint	P value	Odds ratio
Age	≥ 65	0.118	-
Gender	M	0.048	1.8
WBC, ×10 <sup>3</sup> cells/μL	< 5	0.000	6.6
PLT, ×10 <sup>4</sup> platelets/μL	< 12	0.190	-
CRP, mg/dL	≥ 10	0.148	-
AST, IU/L	≥ 50	0.081	1.7
Creatinine, mg/dL	≥ 1.5	0.000	5.2
LDH, IU/L	≥ 245	0.337	-
Underlying disease	present	0.139	-
Diagnosis	Meningitis	0.000	5.3

## 分担研究(総合)報告書

### 全国規模で収集した侵襲性感染症由来A群およびC群, G群レンサ球菌の分子疫学解析: 流行菌の細菌学的解析と患者予後予測因子の検討

代表研究者 生方 公子 北里大学北里生命科学研究所 特任教授  
研究協力者 輪島 丈明 北里大学北里生命科学研究所 研究員  
研究協力者 千葉菜穂子 北里大学北里生命科学研究所 研究員  
研究協力者 諸角美由紀 北里大学北里生命科学研究所 研究員

#### 研究要旨

1. 2010年4月から2013年2月末日までに、全国343医療機関の協力により、侵襲性感染症由来A群レンサ球菌(GAS)およびC群, G群レンサ球菌(SDSE)がそれぞれ288株と608株収集された。
2. 菌の *emm* 型は GAS では *emm1* 型が約40%と最も多く、SDSEは *stG6792* 型が約28%と優位であった。*emm1* 型は予後不良例と有意に関連していた。GASの *emm89* 型が年々増加しており2011-2012年には20%を超えていた。
3.  $\beta$ ラクタム系薬耐性株は認められなかったが、GASのマクロライド系薬に対する耐性株は54.4%と2006年の成績と比較すると優位に増加していた。特に、*emm1* 型株の90%以上が *mef(A)* を保持しているマクロライド耐性株であった。キノロン系薬に対する耐性株は15.2%で、耐性率に変化はなかった。
4. GAS症例について臨床検査値と患者背景因子の多変量解析から年齢が65歳以上、疾患名がSTSSまたは壊死性筋膜炎であること、クレアチンキナーゼ・血清クレアチニンの上昇、白血球・血小板数の低下が有意に予後不良に関係していた。多変量解析結果を元に、予後推定のためのスコアリングモデルを作成した。
5. 以上のことから、GASの型及び抗菌薬感受性は刻々と変化を遂げていることが推定された。今後もこれらの動向を監視するとともにスコアリングモデルの評価を行う必要があると結論された。SDSEについては現在同様の解析を行っている。

#### A. 研究目的

A群溶血性レンサ球菌(GAS)やC群, G群レンサ球菌 (*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: SDSE)は時として、侵襲性感染症を引き起こすことが知られている。急速な高齢化社会とともに基礎疾患を抱える易感染状態の人口の増加により、市中において罹患する感染症で重篤化する症例も多くなっている。特に劇症型レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome: STSS)や

壊死性筋膜炎に罹患した症例では、急速な病態悪化と致死率が約40%と極めて高いことが注目される。これら疾患の成因および起炎菌の病原性の正確な把握には、日本全国を網羅した起炎菌の疫学解析に加え、発症例の患者背景および入院時の臨床検査値による宿主側の予後に与える病態解析が必要である。しかし、そのような詳細な解析はわが国においてはなされていない。

このような背景から、本研究では対象を

GAS および SDSE に起因する侵襲性感染症とし、流行株の細菌学的解析と同時に、患者背景因子や入院時臨床検査値の成績を統計処理し、予後に与える入院時リスク要因の解析を行うことを目的とした。

## B. 研究方法

### 1) 収集菌株

平素無菌的な部位、すなわち血液、髄液、胸水、関節液、あるいは組織等より分離された GAS および SDSE を侵襲性感染症由来株と定義し、サーベイランス参加の 344 医療機関に所属する細菌検査室より収集された。3 年間の収集菌株数は、**GAS が 288 株、SDSE が 608 株**であった。菌株と同時に、患者年齢や性別、基礎疾患などの背景因子および入院時臨床検査値、予後や治療抗菌薬等について、匿名化されたアンケート用紙にて情報収集した。

### 2) 解析項目

#### i) 収集菌株の型別

*emm* 遺伝子型別は、米国疾病予防管理センター (CDC) が公表している手法を用いて行った。また、各菌株の遺伝学的背景は Multilocus sequence typing (MLST) を用い比較解析した。

#### ii) 各種抗菌薬感受性 (GAS)

抗菌薬感受性は、CLSI の基準に従い寒天平板希釈法で行った。

#### iii) 耐性機構の決定 (GAS)

マクロライド系薬の耐性機構は *mef*(A), *erm*(A), *erm*(B) 遺伝子の検出を PCR 法で行った。フルオロキノロン系薬の耐性機構は、標的タンパクの GyrA, GyrB, ParC, ParE をそれぞれコードする遺伝子上のキノロン耐性決定領域の配列中の変異の有無を決定した。

#### iv) 患者予後規定因子の検討 (GAS)

昨年度までに収集した症例を合わせ、調査

により得られた患者背景および臨床検査値からロジスティック回帰分析を行い、予後に関連するリスクファクター解析を行った。

### (倫理面への配慮)

本研究においては、取り扱う情報の中に個人が特定される情報が含まれないようあらかじめ連結不可能匿名化を行って菌株とアンケート用紙の回収を行った。また、各医療機関の長、あるいは検査部の長に対し、疫学調査の内容を開示し、あらかじめ許可を受けた。従って、研究成果の公表にあたり個人情報が含まれることはない。

## C. 結果

### 1) 年齢分布および疾患 (GAS と SDSE)

**図-1A** には患者年齢別に集計した疾患の内訳を示す。GAS による発症例は小児でも少なからず認められ、30 代にやや多くなり、ピークは 60 代であった。GAS では敗血症 (30%) と蜂窩織炎 (20%) が最も多かったが、STSS および壊死性筋膜炎 (necrotizing fasciitis: NF) がそれぞれ 10% 程度認められた。STSS および NF は 30-40 代と 60 代以上に多かった。その他に化膿性関節炎や骨髄炎、種々の化膿性疾患も少なからず認められた。

**図-1B** には SDSE についての同様の成績を示す。20 歳以下での発症は極めてまれで、50 歳代から増加し始め、80 歳代にピークが認められた。2006 年に行われたサーベイランスと比較すると高齢者側にシフトしていた。疾患は敗血症の 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った。**SDSE 例では、GAS 例とは異なり、STSS や壊死性筋膜炎例は少なかった。**

### 2) 経年的 *emm* 型の変化 (GAS と SDSE)

**図-2A** は、2006 年、2010 年、2011-2012

年に収集された GAS の emm 型に関する経年的変化を示す。emm1 型が最も多く、GAS の侵襲性感染症由来株の 40% 近くを占めていた。その他にはさまざまな型が分離されていたが、2006 年には 12% 分離されていた emm49 型が 2011-2012 年には有意に減少していた ( $P < 0.001$ )。それとは対照的に、emm89 型株が有意に増加していた ( $P < 0.001$ )。

一方、SDSE は **図-2B** に示したように、いずれの年も stg6792 型が最も多く、次いで stg485 や stg245 型であった。この分離頻度の割合は本邦独自の分布であった。SDSE では、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複数認められた。

### 3) 薬剤耐性化状況 (GAS)

GAS の  $\beta$  ラクタム系薬耐性菌は認められなかった。ABPC と AMPC の MIC<sub>90</sub> は 0.031  $\mu\text{g/mL}$ 、CFDN のそれは 0.016  $\mu\text{g/mL}$ 、CDTR は 0.008  $\mu\text{g/mL}$  であり、注射薬では CTX、PAPM、MEPM の MIC<sub>90</sub> がそれぞれ 0.016  $\mu\text{g/mL}$ 、0.008  $\mu\text{g/mL}$ 、0.031  $\mu\text{g/mL}$  であった。しかし、**図-3** に示すように、マクロライド (ML) 耐性株が 2006 年の成績と比較して有意に増加していた ( $P < 0.01$ )。特にこのサーベイランスにおいて分離された emm1 型菌の 90% 以上が mefA 遺伝子を保持している ML 耐性株であったことが注目された。また、emm12 や emm28 にも ML 耐性菌が多く認められた。

ニューキノロン系薬 (FQ) 薬に対する耐性株は 15.2% であり、2006 年の成績では 16.5% であったことから、耐性率に有意な変化は認められなかった。

### 4) GAS 例における患者背景因子と予後との関係

**表-1** には、GAS 例の性別、年齢 (65 歳以上/65 歳以下)、疾患 (STSS あるいは壊死性筋膜炎/その他の疾患)、基礎疾患の別、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 (後遺症なしと回答された症例) と予後不良群 (死亡例のみ) について単変量解析を行った成績を示した。

ほとんどの項目で有意差が認められたが、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予後不良と有意に関連していた ( $P < 0.001$ ,  $P = 0.004$ )。また、emm1 型菌では入院後の死亡に至る在院日数の中央値が 1 日で、その他の型による中央値 9 日とは有意に差が認められた ( $P < 0.001$ )。

### 5) GAS 例における入院時臨床検査値と予後との関係

GAS 例における検査値と予後との関係は **表-2** に示す。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単変量解析を行ったが、いずれの項目においても予後良好群と死亡群との間には明らかな有意差が認められた。中でも、CK が 198IU/L 以上、WBC が 4,000/ $\mu\text{L}$  未満、クレアチニンが 1.5mg/dL 以上、LDH が 245IU/L 以上、BUN が 22mg/dL 以上、AST が 50IU/L 以上、そして PLT が  $12 \times 10^4$ / $\mu\text{L}$  未満が予後不良と高い相関性を示した。

### 6) 予後推定のため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-1 と表-2 に示した症例の背景因子と入院時臨床検査値として多変量解析を行なった。それらのうち、有意差があった項目とそのオッズ比を **図-4A** に示した。

WBC が 4,000/ $\mu\text{L}$  未満であることがオッズ比 10.0 で予後不良と最も関連していた。次いで CK が 198IU/L 以上であること、クレアチニンが 1.5mg/dL 以上であることのオッズ比がそれぞれ 5.6 と 5.0 と有意に関連して

いた。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)、基礎疾患有り、PLT( $12 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満)の計7項目であった。

これら7項目で得られたオッズ比を元に重み付けを行いスコア化し、収集された症例を再び①予後不良群、②後遺症を残した群、そして③予後良好群に分けたのち、それぞれの実測値に対してスコアリングを行ない、Box-and-whisker plotで解析を行った。得られた成績は図-4Bに示したが、死亡群のスコアは5以上、予後良好群では4以下であり、両群は明らかに異なる集団であった。後遺症を残した群はどちらかという死亡群に近いスコアになっていた。

ROC曲線解析により得られたブレイクポイントは5で、曲線下面積は93%と優れていた。

#### D. 考察と結論

菌体表面構造にMタンパクを共通して有するGASとSDSEに侵襲性感染症では、化膿性疾患が多く類似した病態を示すことが明らかにされた。その一方で、SDSEではGAS例に比し、明らかに発症年齢が高齢者や基礎疾患保有者に偏っていた。致死率もSDSEでは15%とGASの28%に比して低いことが明らかにされた。

菌の*emm*型ではGASにおいて*emm89*型が経年的に有意に増加してきていることが注目された。*emm89*型の増加はカナダでも既に報告されており、またEU諸国では90年代より侵襲性感染症からの分離頻度が高い型である。恐らく交通網の発達に伴う人々の交流で海外から持ち込まれたのであろうと推察された。

SDSEに関しては、さまざまな*emm*型株の分離割合に変化はなかったものの、新規の型の菌株が分離され始めており、次第に菌が変わってきていることが示唆された。

GASのML薬に対する耐性菌の割合は高く、特に侵襲性感染症で予後不良と関連する*emm1*型のほとんどが耐性株であった。市中におけるML薬の使用は、侵襲性感染症治療ではなく非侵襲性の市中感染症に繁用されている薬剤である。そのような薬剤の使い方が侵襲性感染症を惹起する菌株の感受性にも大きく影響していることが示唆された。また、ML薬の広範な使用は、この系統の薬剤に耐性化した*emm1*型や*emm12*型の選択に繋がっている可能性も示唆された。

なお、臨床検査値の中で予後不良群において有意差がみられたCKは、筋肉の損傷を示す値である。発症例においてこの数値が上昇していることは、GASの持つヒアルロニダーゼ、ストレプトキナーゼ、あるいはストレプトリジンなどの病原因子の性質を反映していると考えられ、この値は患者の予後を推定する上で重要な検査値であると判断された。

なお、本研究において提唱したスコアリングモデルは、今後実際の臨床現場で応用され、その妥当性が評価されるとともに、モデルの精度向上を図る必要があると考える。

GASやSDSEといった時として重篤な侵襲性感染症を惹起する菌は、不適切な抗菌薬の使用や交通網の発達にともない変化してきている。また、これらの菌による疾患の病態を理解するためには、菌の変化を素早くとらえ、宿主側要因も合わせて解析する必要がある。これらの菌についての分子疫学的解析は、全国規模で定期的実施する必要があると結論される。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Takeaki Wajima, Miyuki Morozumi, Naoko Chiba, Seitaro Fujishima, Haruo Watanabe, **Kimiko Ubukata**, Prognosis-Associated Clinical Findings and Characteristics in Invasive Group A

Streptococcal Diseases in Japan. *J. Infect.*, (March 2013 submitted).

- 2) Takeaki Wajima, Miyuki Morozumi, Naoko Chiba, Michi Shouji, Satoshi Iwata, Hiroshi Sakata, **Kimiko Ubukata**. Associations of Macrolide and Fluoroquinolone Resistance With Molecular Typing in *Streptococcus pyogenes* From Invasive Infections, 2010 to 2012. *Int. J. Antimicrob. Agents*. (March 2013 submitted).
- 3) 輪島文明, 砂押克彦, **生方公子**.  $\beta$ 溶血性レンサ球菌. 臨床と微生物. 39:523-529. 2012

## 2. 学会発表

- 1) T. Wajima, M. Morozumi, N. Chiba, **K. Ubukata**. Change in the Prevalent *emm* Type and Increase in Macrolide Resistance among *Streptococcus pyogenes* Isolated from Invasive Infections (poster Number C2-1991). 52nd Interscience Conference on. Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), September 9-12, 2012, San Francisco.2012
- 2) 輪島文明、千葉菜穂子、諸角美由紀、**生方公子**. 侵襲性感染症由来 *Streptococcus pyogenes* における流行菌型の変化と薬剤耐性化. 第61回 日本感染症学会 東日本地方会, 2012, 10.12, 横浜.
- 3) 輪島文明、**生方公子**. *Streptococcus pyogenes*におけるマクロライド系・フルオロキノロン系薬耐性化とその遺伝学的特徴. 第86回日本細菌学会, 2013,03.18, 千葉幕張
- 4) **生方公子**. グラム陽性球菌とマイコプラズマにおける耐性化とそのメカニズム. シンポジウム: 始まった市中型感染症原因菌の逆襲. 第86回日本細菌学会, 2013, 03.18, 千葉幕張
- 5) **生方公子**, 諸角美由紀, 砂押克彦, 諸角美由紀, 千葉菜穂子. 侵襲性SDSE感染症. 第86回日本感染症学会, 2012,04.25.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

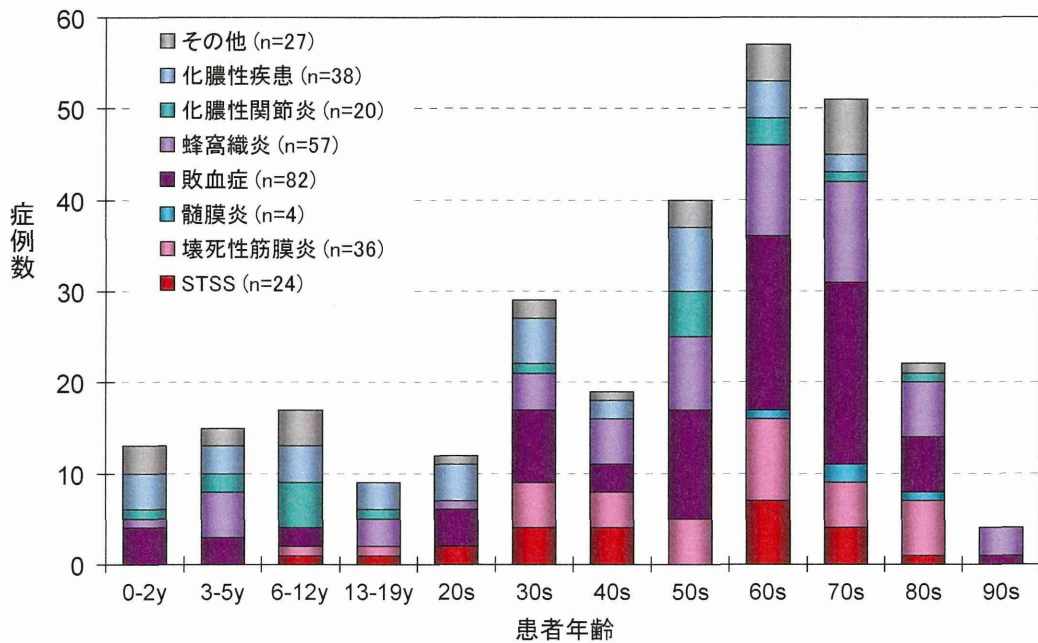


図-1A 侵襲性 GAS 感染症：年齢分布と疾患の内訳

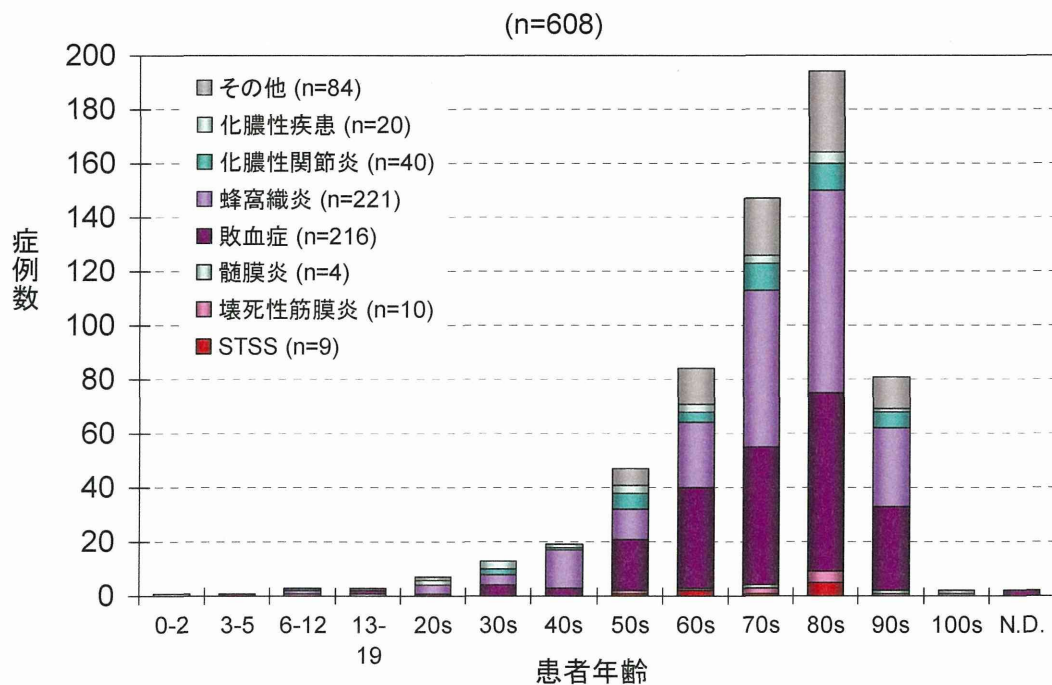


図-1B SDSE による侵襲性感染症例の年齢分布と疾患



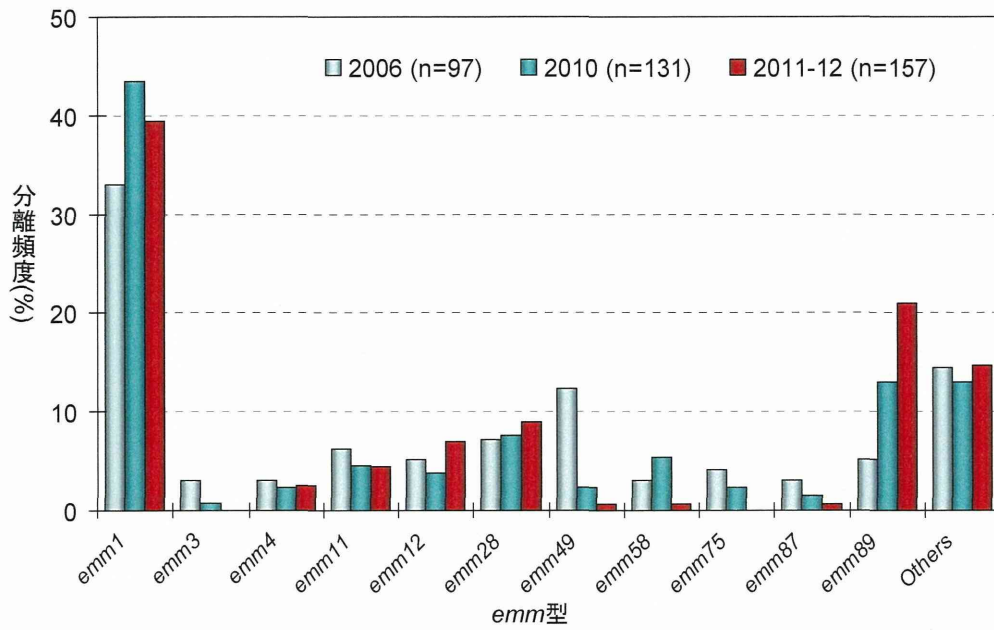


図-2A GAS 株：経年的 emm 型の変化

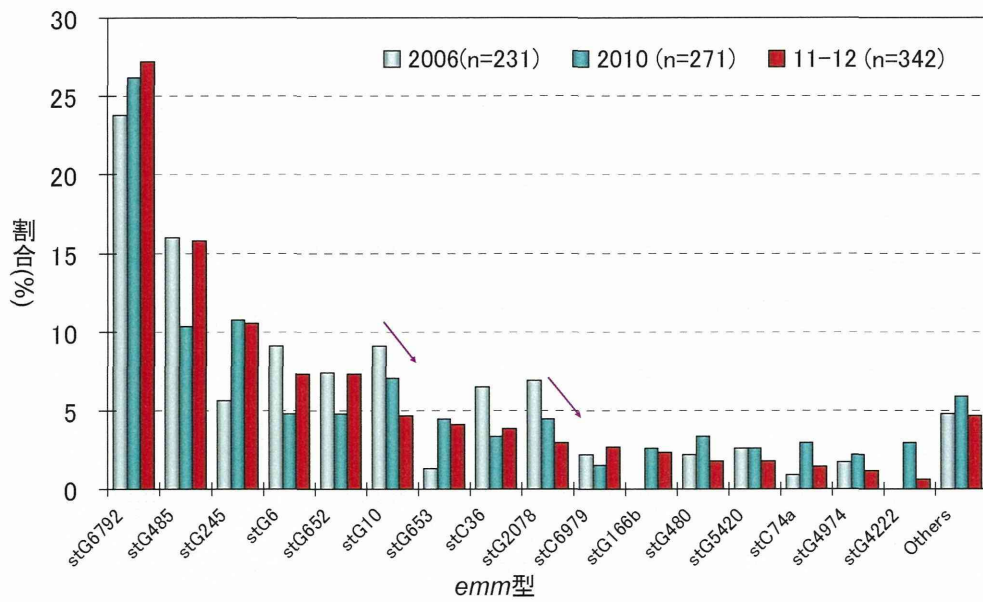


図-2B SDSE 株：経年的 emm 型の変化

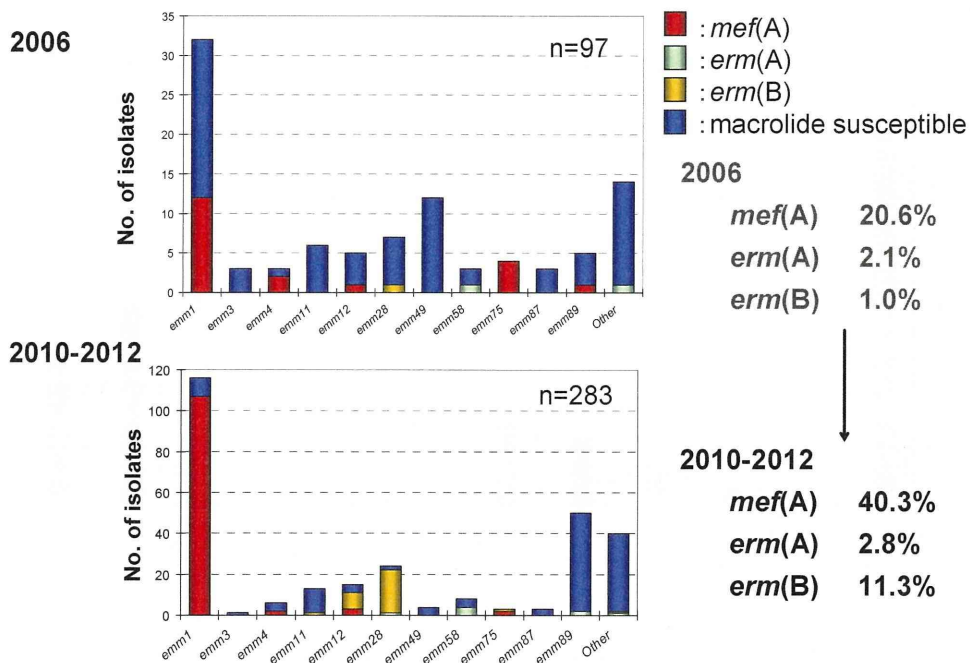


図-3 GAS株：マクロライド系薬耐性株の増加

表-1 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	<b>0.017</b>	2.4 (1.2-4.8)
年齢(65歳以上/65歳以下)	220	55/122	25/18	<b>0.001</b>	3.1 (1.6-6.1)
<b>疾患</b>					
STSS+ NF/ Other	220	18/159	14/29	<b>&lt; 0.001</b>	4.3 (1.9-9.5)
<b>基礎疾患</b>					
心血管系	18	15	3	0.567	
糖尿病	31	18	13	<b>0.004</b>	3.2 (1.4-7.2)
悪性疾患	29	23	6	0.854	
肝機能障害	17	8	9	<b>0.001</b>	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	<b>&lt; 0.001</b>	7.3 (2.1-25.0)
<b>emm type</b>					
emm 1/ Other	220	57/120	28/15	<b>&lt; 0.001</b>	3.9 (1.9-7.9)

STSS:劇症型GAS感染症, NF:壊死性筋膜炎

表-2 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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	

<sup>a</sup> Breakpoint for each component was defined in reference to the Japanese clinical standard for apparent abnormal data.

a.

項目 <sup>a</sup>	Odds ratio	Score <sup>b</sup>
Age $\geq$ 65y	2.9	1
Diagnosis STSS or NF	3.4	1
Underlying diseases present	3.6	1
WBC (cells/ $\mu$ L) < 4,000	10.0	3
PLT ( $\times 10^4$ / $\mu$ L) < 12	2.9	1
Creatinine (mg/dL) $\geq$ 1.5	5.0	2
CK (IU/L) $\geq$ 198	5.6	2

<sup>a</sup> These characteristics have *P* value below 0.1

<sup>b</sup> Score was based on odds ratio (OR). OR < 5, Score 1; OR 5 - <10, Score 2; OR  $\geq$  10, Score 3

b.

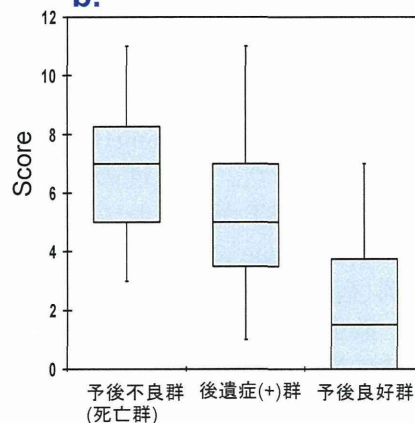


図-4 予後を左右する因子解析に基づくスコアリングモデル  
—多変量解析から得られたオッズ比に基づく—

## 分担研究(総合)報告書

### 全国規模で収集した侵襲性感染症由来・B群溶血性レンサ球菌(GBS)の分子疫学解析 3年間の分離株の莢膜型の変化と薬剤耐性化状況

分担研究者	岩田 敏	慶應義塾大学医学部	感染制御センター	教授
研究協力者	諸角美由紀	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	研究員
研究協力者	千葉菜穂子	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	研究員
研究協力者	輪島 文明	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	研究員
研究協力者	砂押 克彦	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	研究員
研究協力者	杉田香代子	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	研究員
研究協力者	桑田 祐輔	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	大学院生

#### 研究要旨

- 2006年、2010年、2011年の3年間に、全国343医療機関の協力により、市中発症の侵襲性感染症(ISD)由来・B群溶血性レンサ球菌(GBS)が634株収集された。小児由来が150株、成人由来が484株であった。
- 小児ISD例では化膿性髄膜炎と敗血症が多かった。生後6日以内の早発型が減少し、遅発型が多くなっていた。遅発型では莢膜III型が66%を占め、Ia型とIb型を併せると95%を占めていた。
- 成人ISD例では敗血症が最も多く、莢膜Ib型が30%を占めていた。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った。
- Multilocus Sequence Typing (MLST)解析より、莢膜Ia型株はST23が優位、Ib型株は90%がST10であった。病原性の高い莢膜III型株はST17、ST19、ST335がメインで、その他に5タイプのSTが存在していた。その他の莢膜型においてもMLSTの対象となっているhousekeeping geneに変異が挿入され、多様化しつつあることが明らかであった。
- 発症例(宿主)の背景と予後についても解析されたが、男性であること、65歳以上であること、敗血症や肺炎例が予後不良と関係していることが統計解析から明らかにされた。
- 入院時の臨床検査値と予後との関係では、すべての項目において有意差が認められたが、中でも予後不良に相関してオッズ比が高かったのは、BUNの6.0倍、次いでPLTの4倍、AST、クレアチニンの3.6倍であった。
- 以上の成績から、新生児と高齢者におけるGBS感染症の継続的サーベイランスとその感染対策が継続して必要であると結論された。

#### A. 目的

GBSは、本来ヒトの腸管や膣内の常在菌であるが、高齢者の肺炎や産道感染による新生児の化膿性髄膜炎あるいは敗血症の起炎菌ともなり得る。

新生児の侵襲性GBS感染を予防する目的で日本産婦人科学会よりガイドラインが作成され、妊娠33-37週の妊婦に対するGBS保菌検査が実施されている。新生児GBS感染症は、生後6日以内の早発型感染(Early-