

株)⇒2006年9株(GBS 7株)⇒2007年14株(GBS 10株)⇒2008年11株(GGS/GCS 6株)⇒2009年11株(GGS/GCS 9株)であった(図-1)。侵襲性GGS/GCS感染症の患者平均年齢は84.5歳(70~98歳)で、女性は19例(61.3%)、市中発症は28例(90.3%)であった。抗菌薬前投与(CTM)例が2例見られた。また、侵襲性GBS感染症の発症平均年齢は83.4歳(60~94歳)で、女性は17例(65.4%)、市中発症は22例(84.6%)であることが判明した。抗菌薬前投与(MINO, LVFX)例が2例認められた。このように、GGS/GCSやGBSによるISIに関しては患者平均年齢・性別・市中発症の点で類似性が見られる。

同様に、2001年~2009年の間に(公財)東京都保健医療公社多摩北部医療センターにおいて血液培養より分離されたβ溶血性レンサ球菌株の特徴と患者背景因子に関して検討した。菌株は、GAS 2株・GBS 21株・GGS/GCS 22株であった。症例の平均年齢は80歳、基礎疾患保有率は85%以上であった。GBSによるISIの場合は入院例の男性に多く、GGS/GCSのISIでは救急外来受診例の女性に多く、肺炎・尿路敗血症・蜂窩織炎といった感染症が目立った。GBS感染症の死亡率は14.3%・GGS/GCS感染症の場合は27.3%と高く、死亡例における血小板数は救命例に比して低値を示し、CRP値は逆の傾向を示す所見(表-1)が得られた点は興味深い。2012年、再度、同医療機関におけるISIの発生動向を調査した結果、13例のISI(GAS 1株: GBS 1株: GGS 11株)が発生している。血液(n=10)を中心に非開放性膿・関節液・手術創・血管内カテといった臨床検体より分離されている。40歳代~50歳代の3例を除く他の10例はすべて高齢者で、男性7例:女性6例である。ISIとしては敗血症(n=5)・蜂窩織炎(n=3)・尿路感染症・化膿性関節炎(各n=2)・肺炎があり、STSSは含まれていない。患者背景として各種基礎疾患が存在するが、糖尿病が最も多く

(n=5)、40歳代~50歳代でISIを発症した3例はともに糖尿病を有していた。初回に受診した診療科はほぼ救急科(n=12)であり、ISIが市中発症である点を示唆している。ISIの発症前にLVFXが前投与された1例を除けば、他の12例では抗菌薬は前投与されていない。ISIへの治療薬として、全例においてβラクタム系薬を主体に投与されている。転帰として全例が生存しているが、化膿性関節炎への外科的処置が施された2例において後遺症が残存した。前分離株に対する薬物感受性試験の結果、GAS 1株(LVFXの前投与歴あり)におけるCAMに対する耐性かつLVFXへの耐性、GBS 1株でのLVFX耐性、GGS 3株におけるCAM耐性が確認された。全分離株においてPCGに対して感性を示していた。

一方、(独)国立病院機構東京医療センターにおいて2001年~2009年の間に無菌的検体より分離された*S. pn*株の情報を収集し、入院患者情報も解析した。その結果、IPD 82例が集積され、疾患内訳は肺炎(29例)・肺炎敗血症(23例)・敗血症(11例)・髄膜炎(10例)・関節炎(3例)・その他6例で構成されていた。好発年齢として60~80歳代に発症のピークが見られ(図-2)、症例の76.8%がその年齢層に集中していた。症例転帰として死亡は9例(11.1%)・後遺症残存は3例(3.7%)と少なく(図-2)、その要因のひとつとして初期治療薬に殺菌性に優れたカルバペネム系薬が半数の症例に投与されていたことが挙げられる。注目すべき点として、後遺症残存患者はいずれも脾臓摘出術の既往とその他の基礎疾患を合併した症例(図-2)であり、*S. pn*の莢膜型が23A型あるいは15A型(図-2)であった点である。*S. pn*検出時の血液検査データを解析した結果、死亡例ではCRP値が高値を示しているものの、白血球数が13,000以下を示すという所見が明らかとなった。

船橋市立医療センターにおけるGAS・GGS/GCSの全情報を収集した結果、同調査

期間においてGASが819株、GGGが414株、GCSが37株分離されていた。臨床検体別の各レンサ球菌の分離数および分離率を示す(表-2)。GASは無菌的検体・上気道/下気道由来検体・皮膚由来検体とともに、膣外陰部由来検体(おもに妊娠可能年齢～閉経後年齢の膣分泌物)(9.8%, 80株)より分離されていることが見いだされた。同様に、GGG/GCSも膣外陰部由来検体(GGGは18.8%, 78株/GCSは13.5%, 5株)より分離されていた。上記菌株情報に基づいてSTSS患者情報を収集した結果、STSS 12例(19歳～99歳, 男性6例: 女性6例)に関するデータが得られた。初回に受診した診療科は救急科(n=6)が多く、循環器科・形成外科・産婦人科(各々n=2)の場合も見られた。産婦人科領域でのSTSS症例は「家族内感染により発症した劇症型A群レンサ球菌感染症の一例」(日本臨床微生物学雑誌17: 124, 2007)である。本例では妻由来菌株と夫由来菌株が同一のemm型やDNA切断プロファイル(PFGE上)を示したことから、夫⇒妻への感染伝播が考慮された。膣炎(外陰部搔痒感や黄色・異臭を伴う帯下)の先行にもかかわらず、近医で受けた子宮体癌検診処置(内膜搔爬)により上行性に感染が拡大して後腹膜リンパ節膿瘍・敗血症(血液よりGASを分離)に至った可能性が示唆された。重要な点は、病院搬送時に高熱・低血圧・帯下の異常所見・腹部筋性防御から骨盤内感染症を想定し病原菌の早期検出に努め、GAS・多臓器障害を確認することでSTSSを疑い、迅速に外科的治療を開始したことで救命したことである。全国レベルの医療機関より分離された全菌種データに基づいてGAS株の情報を抽出した結果、同調査期間においてGASが459株分離されていることが判明した。臨床検体別のGASの分離率を提示する(図-3)。膣分泌物・頸管分泌物から分離されたGAS株(29.0%, 133株)が含まれていた。

D. 考 察

ISIに関しては、GASによるもののみならずGGG/GCSやGBSによる疾患の認識も救急科および老年科や新生児科・小児科の医療従事者を対象として啓発する必要がある。なかでも、近年注目されて間もないGGG/GCSによるISIに関しては診療現場において周知されていない場合があり、STSSを呈したGGG/GCSによる母⇒児へ感染の事例にも遭遇している。したがって、本邦における感染症・微生物関連の学会総会でのシンポジウム・セミナーの場を通じて、GGG/GCSやGBSによるISIの認知を医療従事者の間で広めて行くことが必要である。

2012年、高齢者急性期病院単施設でのISIの病態解析と分離株の抗菌薬感受性を行った。2007年に発症したISI 12例(GBS 6株: GGS 6株)とともに、2012年のISI 13例(GAS 1株: GBS 1株: GGS 11株)は顕著である。複数の基礎疾患を保有する高齢者はGGGによるISIを呈する可能性があることを考慮する必要がある。患者背景としてはとくに糖尿病の存在に留意すべきで、この点は壮年層においても同様である。GGGのISIとして化膿性関節炎(n=2)が含まれている点は興味深く、生方博士が実施したISIの全国サーベイランス研究(2006年～2007年)での所見と同様である。この化膿性関節炎に対して外科的処置が施される可能性が高く、後遺症が残ることがあり、早期診断・早期介入が重要である。本解析でのISIにはSTSSが含まれておらず、全例が生存しているが、抗菌薬(LVFX・CAM)耐性の知見から適正な抗菌療法の実施を促していかなければならない。このような注意喚起を救急科・内科・整形外科等の医療従事者へ行うことが大切である。

IPDに由来する*S. pn*株の莢膜型を解析した結果、現行の23価多糖体ワクチン(PPV23)に関する莢膜のカバー率は89.0%であることが判明した。ただし、後遺症残存例における分

離株の莢膜型が23A型あるいは15A型というPPV23がカバーしていない型である点を注意すべきであり、今後の疫学サーベイランスにおいてこのような非ワクチンタイプの菌株がIPDにおいて主流を占めていくかどうかを見極める必要がある。

地域基幹病院単施設や全国レベルの診療所・クリニック・中小病院等における臨床検体別のGAS (ISIや局所感染症由来) の分離状況を調査した。同基幹病院では膣外陰部由来検体(妊娠可能年齢～閉経後年齢の膣分泌物)よりGASが分離(9.8%)され、全国収集株においても膣分泌物・頸管分泌物由来株(29.0%)が含まれていることは新たな知見である。GASによる膣炎を呈する危険因子として、①個人や家族内でのGAS局所感染症(皮膚または気道)の既往・②性的接触・③膣萎縮が挙げられている。本所見より当該病院でのSTSS患者情報を収集した結果、産婦人科でSTSS(n=2)が発生していることが明らかとなった。妊娠後期で発生したSTSS(本邦症例, *J Obstet Gynaecol Res.* 36: 852-855, 2010)や分娩後における壊死性子宮筋層炎(*J Obstet Gynaecol Res.* 34: 645-648, 2008)が報告されている。感染症法上のSTSS症例定義と比較して、産婦人科医が提言する「分娩時劇症型A群レンサ球菌感染症の特徴」として特筆すべき点は、＜臨床症状＞胎盤早期剥離様の強い陣痛・泡沫状血痰があり、＜検査所見＞血管内や絨毛間腔の球菌集簇や血栓・子宮体部筋層の化膿性炎症が挙げられる。以上、膣分泌物からのGAS分離率や産婦人科領域でのSTSS発症例を踏まえて、同科の医療従事者へISI・STSSに関する注意喚起を行うことも重要である。

E. 結 論

高齢者の診療現場では、GGG/GCSやGBSによる市中発症型のISIが多数を占めている。ISIの内訳としては敗血症・蜂窩織炎・尿路

感染症・化膿性関節炎・肺炎が主である。血液培養提出時における血小板数低値やCRP値高値が予後不良因子となる可能性を示唆している。近年、CAMやLVFXに耐性を示す分離株が認められる。したがって、高齢者におけるISIや抗菌療法への注意喚起を老年科・救急科・内科・整形外科等の医療従事者へ行うことが重要である。

地域基幹病院において、GASは無菌的検体・気道由来検体・皮膚由来検体とともに、膣外陰部由来検体(おもに妊娠可能年齢～閉経後年齢の膣分泌物)より分離され、全国的に収集されるGAS株においても膣頸管由来検体が関わっている。産婦人科でSTSSが発生している点を踏まえて、産婦人科領域におけるISI・STSSへの注意喚起も必要である。

IPDの発症年齢としては60歳代にピークがあり、その病態は肺炎・肺炎敗血症・敗血症・髄膜炎が中心となって構成される。後遺症残存例における分離株の莢膜型は非ワクチンタイプ(23A型・15A型)である。同様に、培養提出時に判明した白血球数低値やCRP値高値が予後不良因子となる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

<2010年度>

- 1) **Takahashi T**, Sunaoshi K, Sunakawa K, Fujishima S, Watanabe H, Ubukata K, and the Invasive Streptococcal Disease Working Group. Clinical aspects of invasive infections with *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* in Japan: differences with respect to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae*. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16: 1097-1103.
- 2) **Takahashi T**, Asami R, Tanabe K, Hirono Y, Nozawa Y, Chiba N, Ubukata K. Clinical aspects of invasive infection in

elderly patients with *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. J Infect Chemother. 2010; 16: 68-71.

- 3) Yamaoka S, Ogihara T, Yasui M, Hasegawa M, Hira S, Oue S, Ubukata K, Watanabe H, **Takahashi T**. Neonatal streptococcal toxic shock syndrome caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29: 979-981.
- 4) 浅見諒子, 岡田圭祐, 千葉菜穂子, 生方公子, **高橋 孝**. 成人の血液培養由来β溶血性レンサ球菌の疫学的性状と発症例における背景因子の特徴. 日感染学誌. 2010; 84: 285-291.
- 5) **高橋 孝**, 生方公子. レンサ球菌の分子疫学. 化学療法の領域. 2010; 26: 1578-1587.
- 6) **高橋 孝**, 村山琮明, 生方公子. 高齢者市中肺炎におけるRSウイルスと肺炎球菌の混合感染. Medical Practice. 2010; 27: 1409.
- 7) 浅見諒子, **高橋 孝**, 生方公子. 高齢者におけるG群レンサ球菌感染症. Medical Practice. 2010; 27: 2140.

<2011年度>

- 8) Yoshida H, Matsui H, Murayama SY, Takada Y, Matsuo K, Takahashi T, Nakamura M, Ubukata K, **Takahashi T**. A CD46 transgenic mouse model for studying the histopathology of arthritis caused by subcutaneous infection with *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* (SDSE). J Med Microbiol. 2011; 60: 1860-1868.
- 9) Sakai F, Chiba N, Ono A, Murayama SY, 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. 2011; 17: 334-340.

- 10) **Takahashi T**, Ubukata K, Watanabe H. Invasive infection caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: characteristics of strains and clinical features. J Infect Chemother. 2011; 17: 1-10.
- 11) Matsui H, Sekiya Y, Takahashi T, Nakamura M, Imanishi K, Yoshida H, Murayama SY, **Takahashi T**, Tsuchimoto K, Uchiyama T, Ubukata K. Dermal mast cells reduce progressive tissue necrosis caused by subcutaneous infection with *Streptococcus pyogenes* in mice. J Med Microbiol. 2011; 60: 128-134.
- 12) **高橋 孝**. 起炎菌が判明した場合の主な感染症からみた抗菌薬の使いかたと第一・第二選択薬. 「新版・感染症診療実践ガイド」 Medical Practice. 2011; 28(臨時増刊号): 205-211.
- 13) **高橋 孝**, 生方公子, 山岡繁夫. 新生児におけるG群レンサ球菌感染症. Medical Practice. 2011; 28: 1473.
- 14) **高橋 孝**, 生方公子. 小児用肺炎球菌ワクチンの莢膜カバー率. Medical Practice. 2011; 28: 1874.

<2012年度>

- 15) **Takahashi T**, Goto M, Yoshida H, Sumino H, Matsui H. Infectious diseases after the 2011 Great East Japan Earthquake. J Exp Clin Med. 2012; 4: 20-23.
- 16) 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. 2012; 18: 832-840.
- 17) Takei T, Morozumi M, Kadota K, Miyamae T, Yokota S, Ubukata K, Iwata S, **Takahashi T**. Respiratory distress in human metapneumovirus infection with high inflammatory cytokinemia. J Exp Clin Med. 2012; 4: 189-193.
 - 18) Murayama T, Li Y, **Takahashi T**, Yamada R, Matsubara K, Tsuchida Y, Zheng X, Sadanari H. Anti-cytomegalovirus effects of triclin are dependent on CXCL11. Microbes Infect. 2012; 14: 1086-1092.
 - 19) **Takahashi T**, Matsumoto S, Iijima K, Morimoto S. Guidelines for nonmedical care providers to manage the first step of emergency triage of elderly evacuees: downloaded via smart phones in Japan. J Exp Clin Med. 2012; 4: 296-297.
 - 20) Takei T, Chiba N, Fujita H, Morozumi M, Kuwata Y, Kishii K, Ubukata K, Iwata S, **Takahashi T**. Late onset invasive group B streptococcal infection with serotype VIII in a neonate having congenital biliary atresia. Pediatr Neonatol. 2013; 54: (in press).
 - 21) Takei T, Morozumi M, Ozaki H, Fujita H, Ubukata K, Kobayashi I, Kadota K, Miyamae T, Yokota S, Iwata S, **Takahashi T**. Clinical features of *Mycoplasma pneumoniae* infections in the 2010 epidemic season: report of two cases with unusual presentations. Pediatr Neonatol. 2013; 54: (in press).
 - 22) Ogawa M, Iguchi H, Taoka Y, Yamazaki H, Hirose Y, Yokota N, Kajigaya N, Ikenaga M, **Takahashi T**. Perirenal and renal abscesses: assessment by multiplanar reformat imaging of computed tomography. J Exp Clin Med. 2013; 5: (in press).
 - 23) **高橋 孝**, 生方公子. B群溶血性レンサ球菌. 多剤耐性菌の現状と対策. 日本臨牀. 2012; 70: 226-230.
 - 24) **高橋 孝**. 溶血性レンサ球菌感染症(含むTSLs). 『感染症事典』(オーム社). 2012; 204-209.
 - 25) **高橋 孝**. 高齢者の災害医療—一般救護者用・災害時高齢者医療マニュアルと海外への情報発信—. 日本老年医学会. 2013; 50: 72-75.
 - 26) **高橋 孝**. その他のレンサ球菌感染症(B群, G群を含む). 感染症症候群(上). 日本臨牀. 2013; (印刷中).
 - 27) 松井英則, 吉田春乃, **高橋 孝**. レンサ球菌性局所壊死における肥満細胞の役割. Medical Practice. 2012; 29: 340.
 - 28) 後藤美江子, **高橋 孝**. ラボクイズ: マイコプラズマ肺炎/ニューモシスチス肺炎. 検査と技術. 2012; 40: 200.
 - 29) 佐藤加奈子, **高橋 孝**. ラボクイズ: 溶血性レンサ球菌/レジオネラ菌. 検査と技術. 2012; 40: 502.
 - 30) **高橋 孝**, 生方公子. 溶血性レンサ球菌と抗菌薬耐性. Medical Practice. 2013; 30: 159.

2. 学会発表

<2010年度>

- 1) **Takahashi T**. Infection with *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: children- and Asia- relevant issues. 5th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases (Taipei). 2010.9.
- 2) 山岡繁夫, 安井昌子, 長谷川昌史, 平 清吾, 大植慎也, 萩原 享, 新田雅彦, 玉井 浩, 生方公子, **高橋 孝**. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) による母子感染の1例. 第84回日本感染症学会総会(京都). 2010.4.
- 3) 荘司 路, 青木泰子, 保阪由美子, 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.

- 4) 安中めぐみ, 安達桂子, 桑田祐輔, 水野裕之, 柴崎澄枝, 砂押克彦, 奥住捷子, 生方公子, **高橋 孝**, 稲松孝思. 高齢者専門医療機関(2005年~2009年)における血液培養由来 β 溶血性レンサ球菌の疫学的性状と患者背景因子の特徴. 第59回日本感染症学会東日本地方会学術集会(東京). 2010.10.

<2011年度>

- 5) **Takahashi T.** Clinical aspects of invasive streptococcal infections in Japan. Symposium of the Korean Society of Clinical Microbiology (Gwang-ju). 2011.7.
- 6) Ubukata K, Kuwata Y, Morozumi M, Chiba N, Sakata H, Iwata S, **Takahashi T.** Relationship between multilocus sequence typing and capsular type of *Streptococcus agalactiae* (GBS) isolates from patients with invasive infections. 51st Annual Meeting of Interscience Conference of AAC (Chicago). 2011.9.
- 7) Ubukata K, Sunaoshi K, Sugita K, Morozumi M, Chiba N, Fujishima S, **Takahashi T.** Molecular *emm* genotypes and antibiotic susceptibility of *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* (SDSE) isolated from patients with invasive infections in Japan. 51st Annual Meeting of Interscience Conference of AAC (Chicago). 2011.9.
- 8) Matsui H, Yoshida H, Murayama SY, Takizawa A, Takeuchi O, Takahashi T, Nakamura M, Imanishi K, Uchiyama T, **Takahashi T**, Ubukata K. CD46 transgenic mouse model of acute severe invasive infections caused by *Streptococcus pyogenes*. International Union of Microbiological Societies 2011 congress (Sapporo). 2011.9.
- 9) 千葉菜穂子, 砂押克彦, 桑田祐輔, 莊司路, **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; 莢膜型と耐性遺伝子型の変化. 第85回日本感染症学会総会(東京). 2011.4.
- 10) 松井英則, 吉田春乃, 村山琮明, **高橋 孝**, 生方公子. 劇症型A群溶血性レンサ球菌感染症に及ぼす肥満細胞の役割. 第85回日本感染症学会総会(東京). 2011.4.
- 11) 吉田春乃, 松井英則, 村山琮明, 生方公子, **高橋 孝**. 劇症型A群溶血性レンサ球菌感染症における骨壊死発症機構の解明. 第85回日本感染症学会総会(東京). 2011.4.
- 12) 桑田祐輔, 千葉菜穂子, 諸角美由紀, 生方公子, **高橋 孝**. 侵襲性感染症由来 *Streptococcus agalactiae* の各種抗菌薬に対する耐性化: 2010年度全国収集株の成績. 第59回日本化学療法学会総会(北海道). 2011.6.
- 13) 松井英則, 的場時代, 吉田春乃, 関谷幸江, 村山琮明, 高田康成, 瀧沢麻子, 竹内 修, 高橋哲史, 中村正彦, 今西健一, 内山竹彦, 松尾光一, 生方公子, **高橋 孝**. CD46トランスジェニックマウスを用いた溶血性レンサ球菌感染症の研究. 第94回日本細菌学会関東支部総会(東京). 2011.10.
- 14) 桑田祐輔, 諸角美由紀, 千葉菜穂子, 生方公子, **高橋 孝**. 侵襲性感染症由来 *Streptococcus agalactiae* (GBS) の分子疫学解析. 第94回日本細菌学会関東支部総会(東京). 2011.10.
- 15) 佐藤加奈子, 浅見諒子, 平間 茜, 生方公子, **高橋 孝**. 無菌検査材料由来 β 溶血性レンサ球菌の疫学的性状と分離時の患者血液検査値に関して(第2報). 第

23回日本臨床微生物学会総会(神奈川).
2012.1.

<2012年度>

- 16) **Takahashi T.** Invasive streptococcal infection in Japan. 12th Joint Symposium of Robert Koch Institute and the Kitasato Institute (Berlin). 2012.10.
- 17) **Takahashi T.** Infectious diseases after the 2011 earthquake off the Pacific Coast of Tohoku. 12th Joint Symposium of Robert Koch Institute and the Kitasato Institute (Berlin). 2012.10.
- 18) **Takahashi T.**, Murayama T, Li Y, Yamada R, Matsubara K, Zheng X, Sadanari H. Inhibitory effects of simvastatin on human cytomegalovirus replication through altered expression of a chemokine, C-X-C motif ligand 11 in human embryonic lung cells. 11th East Asian Conference on Infection Control and Prevention (Tokyo). 2012.11.
- 19) **高橋 孝.** 一般救護者用・災害時高齢者医療マニュアルと海外への情報発信. 『災害時の高齢者対策』. 第17回日本集団災害医学会総会・学術集会(石川). 2012.4.
- 20) 的場時代, 松井英則, 吉田春乃, 村山琮明, 生方公子, **高橋 孝.** A群溶血性レンサ球菌感染局所における骨壊死への各種サイトカインとT細胞の関与. 第86回日本感染症学会総会(長崎). 2012.4.
- 21) 生方公子, 砂押克彦, 千葉菜穂子, 諸角美由紀, **高橋 孝.** 侵襲性B群溶血性レンサ球菌(GBS)の分子疫学解析: 2010年収集株. 第86回日本感染症学会総会(長崎). 2012.4.
- 22) 生方公子, 諸角美由紀, 砂押克彦, 杉田香代子, 千葉菜穂子, **高橋 孝.** 侵襲性SDSE感染症. 第86回日本感染症学会総会(長崎). 2012.4.
- 23) **高橋 孝.** 一般救護者用・災害時高齢者医療マニュアルと海外への情報発信. 『高齢者の災害医療』. 第54回日本老年医学会学術集会(東京). 2012.6.
- 24) **高橋 孝.**, 生方公子. インフルエンザウイルスに対するスタチン系薬の抗ウイルス効果. 第24回日本臨床微生物学会総会(神奈川). 2013.1.
- 25) 大久保孝雄, 田中孝志, 柏谷 淳, 渋谷俊介, 佐々木照美, 雨澤貴子, 伊藤俊一, 須崎有起子, **高橋 孝.**, 後藤美江子. 臨床検査室のバイオセーフティに関するアンケート調査. 第24回日本臨床微生物学会総会(神奈川). 2013.1.
- 26) **高橋 孝.**, 小川正美, 井口博善, 田岡佳憲, 山崎 等, 池永 誠. 腎周囲膿瘍—腎膿瘍: 多断面再構成CT像の有用性. 第594回日本内科学会関東地方会(東京). 2013.2.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

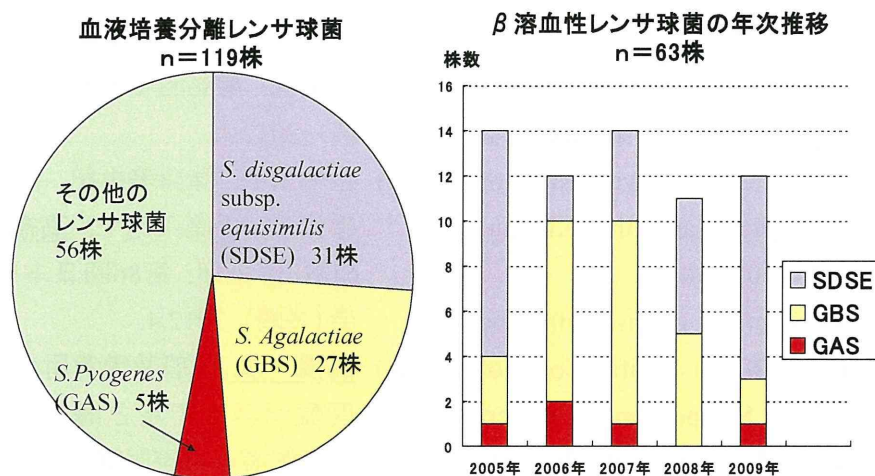


図-1 血液培養分離レンサ球菌における同定菌種と菌株数の年次推移

表-1 侵襲性レンサ球菌感染症における転帰別の血液検査所見

転帰	SDSE (n = 22)	GBS (n = 21)
死亡	6 (27.3%)	3 (14.3%)
WBC (/μL)	13,400 (7,500 - 14,200)	17,900 (16,900 - 32,400)
PLT (10 ⁴ /μL)	10.1 (7.4 - 16.3)	7.9 (5.1 - 9.7)
CRP (mg/dL)	6.2 (1.5 - 10.1)	7.9 (7.1 - 10.2)
生存	16 (72.7%)	18 (85.7%)
WBC (/μL)	11,750 (8,075 - 17,100)	9,900 (6,300 - 11,650)
PLT (10 ⁴ /μL)	20.2 (14.9 - 27.3)	20.6 (15.0 - 25.1)
CRP (mg/dL)	2.2 (0.6 - 7.5)	2.8 (0.3 - 4.9)

()内のレンジは検査値の分布の25%(下限)と75%(上限)を示す。

(症例数) 死亡率:11.1% 後遺症残存率:3.7%

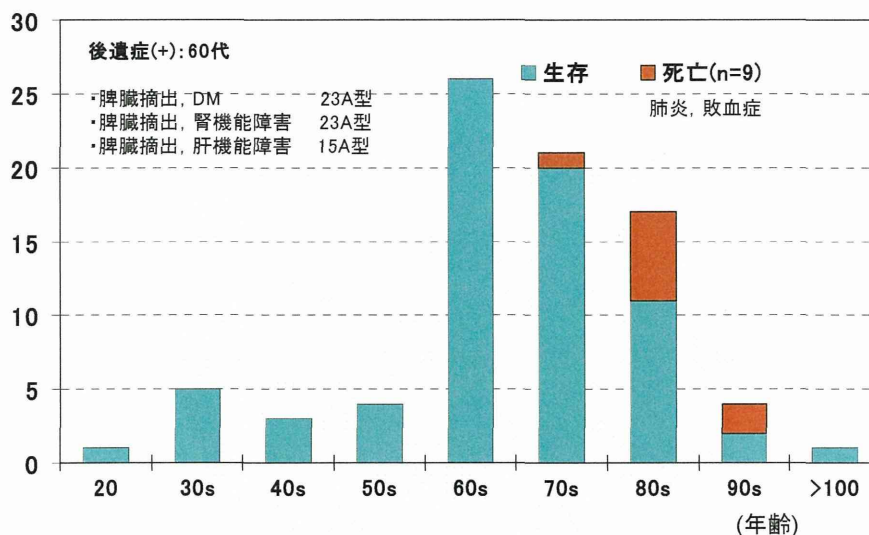


図-2 IPDの年齢分布

表-2 A群・G群/C群レンサ球菌：臨床検体別分離数(率)

材料	A群 (n = 819)	G群 (n = 414)	C群 (n = 37)
無菌的検体(血液・非開放性膿など)	43 (5.3%)	27 (6.5%)	2 (5.4%)
上気道由来検体(鼻・咽頭・扁桃・耳由来検体など)	529 (64.6%)	117 (28.3%)	19 (51.4%)
下気道由来検体(喀痰・気管支鏡下採取検体など)	48 (5.9%)	86 (20.8%)	11 (29.8%)
皮膚・開放性膿	97 (11.8%)	69 (16.7%)	0
腔外陰部由来検体(腔分泌物など)	80 (9.8%)	78 (18.8%)	5 (13.5%)
尿	12 (1.5%)	14 (3.4%)	0
便	4 (0.5%)	10 (2.4%)	0
その他	6 (0.7%)	13 (3.1%)	0

(2001年～2012年)

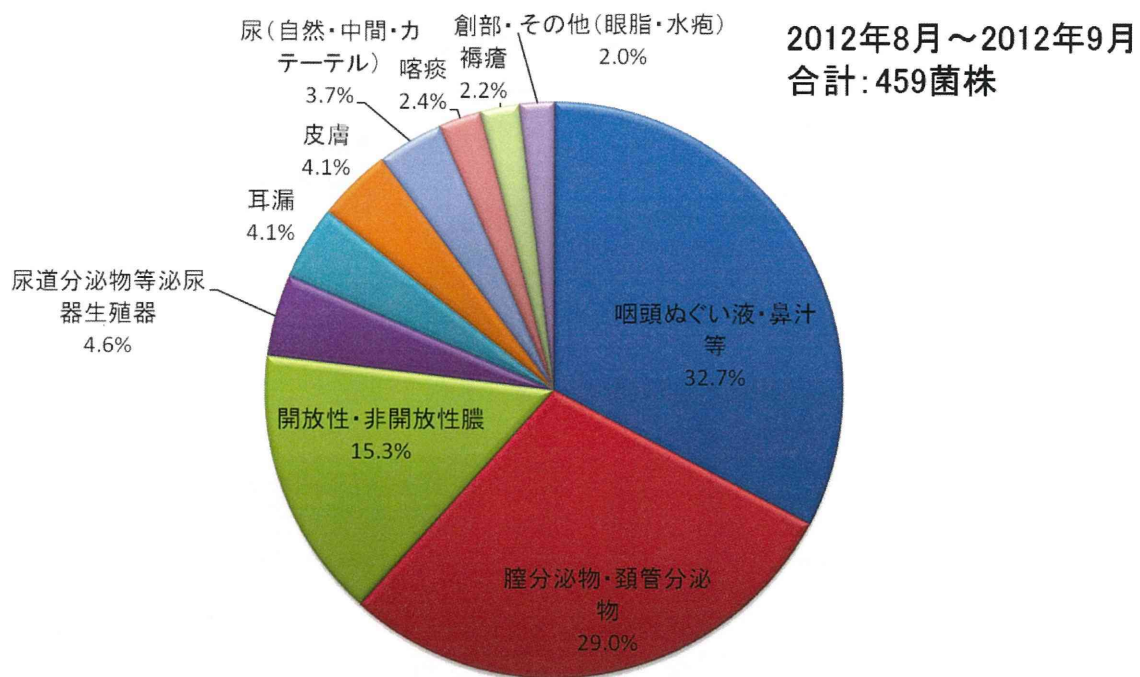


図-3 全国収集 A 群レンサ球菌分離株の臨床検体由来

分担研究(総合)報告書

北タイにおけるヒト*Streptococcus suis* serotype 2感染症の 臨床細菌学的研究

研究分担者 大石 和徳 国立感染症研究所 感染症情報センター長

共同研究者 明田 幸宏 大阪大学微生物病研究所

研究要旨

近年注目を浴びている人獣共通感染症である豚レンサ球菌感染症の実態を明らかにするために、2006年から2008年にタイ国で分離された豚レンサ球菌株について後方視的臨床疫学調査を行った。得られた165株の豚レンサ球菌株とその症例臨床像を対象に比較検討したところ、血清型2型が最も多く分離され、そのMLSTタイプはST1であった。また58.9%の症例が髄膜炎カテゴリーに分類された。髄膜炎カテゴリーと非髄膜炎カテゴリーとに区別し、それぞれに含まれるSTとの相関を検討したところ、ST1は髄膜炎カテゴリー、ST104は非髄膜炎カテゴリーに特異的に分布していることが明らかとなり、この相違を規定する因子について細菌学的検討を行ったところ、本菌の主要な病原因子である *suilysin* の発現がST1株のみで認められ、動物実験の結果からも *suilysin* がヒトでの病態相違に寄与している可能性が考えられた。また、この後方視的調査から、タイ北部で豚レンサ球菌感染症が蔓延していることが判明し、タイ北部パヤオ県における豚レンサ球菌感染症に対して前向き全例調査を行ったところ、2010年に31症例が報告されたが、2011年13例、2012年11例と60%程度もの減少が認められた。これは2010年以降行われた公衆衛生学的啓蒙活動の効果である可能性が考えられた。また、多くの症例において発症直前に生豚肉・生血の喫食が確認され、本菌感染症が食中毒の一面を有しており、経口的に感染が成立することが明らかとなった。

A. 研究目的

豚レンサ球菌(*Streptococcus suis*)は人獣共通感染症原因菌であり、ブタの上気道に常在し、ブタのみならずヒトにも重篤な髄膜炎、敗血症を含む侵襲性感染症を惹起する。2005年に発生した中国四川省でのヒトに対する本菌感染症アウトブレイク以降、世界から多くの報告がなされるようになってきた。しかしながらヒトにおける本菌感染症に関する研究は緒に就いたところであり、多くの不明点が存在する。そこで本研究では、1)タイ国内において豚レンサ球菌血清型2型が分離同

定されたヒト症例の後方視的調査から、血清型2型分離株と臨床像との関連を明らかにし、また、2)タイ北部・パヤオ県(人口約50万人)における全住民ベースの前向き臨床疫学調査から、本症の発症病態を明らかにすることにある。

B. 研究方法

1. タイ国内のヒト豚レンサ球菌感染症例の後方視的臨床疫学調査

2006年1月から2008年9月までにタイ国内におけるヒト血液および髄液由来の豚レン

サ球菌分離株179株を収集し、生化学的方法と豚レンサ球菌特異的PCR法により165株の豚レンサ球菌血清型2型が同定された。分離菌株165株に対応する165症例中158症例の症例記録表を回収し、その性別、年齢、診断、臨床像とその予後について調査した。臨床像については、髄膜刺激症候を認め、血液あるいは髄液で豚レンサ球菌が培養陽性となった例を髄膜炎カテゴリー、それ以外の豚レンサ球菌血液培養陽性例を非髄膜炎カテゴリーと定義した。

2. 豚レンサ球菌ST1株とST104株の惹起する病態像の相違を規定する因子の同定

ST1株とST104株の細菌学的性状(溶血性、細胞毒性)を検討した。また分子生物学的アプローチにより候補遺伝子の有無、転写、タンパク質発現、候補遺伝子欠損株の作製などを行い、またマウス感染モデルを用いて病態の違いを規定する責任分子の病態形成における役割を検討した。

3. パヤオ県の全住民ベースのヒト豚レンサ球菌感染症に関する前向き臨床疫学調査

タイ北部に位置するパヤオ県で豚レンサ球菌感染症に対する前向き全例調査をパヤオ県立病院とチェンカム総合病院、および5つの地域病院に入院した敗血症、髄膜炎疑い症例を対象としてスクリーニングし、ヒトにおける豚レンサ球菌感染症を2010年から前向きに症例登録した。登録症例の臨床記録票を回収し、血液もしくは髄液分離株の血清型、MLST解析、PFGEによるパルスタイプ等について検討した。

(倫理面への配慮)

本臨床研究の実施に関して大阪大学微生物病研究所の倫理委員会の承認を取得した。

C. 研究結果

1. タイ国内のヒト豚レンサ球菌感染症例の後方視的臨床疫学調査

2006年から2008年にタイ国内で分離された侵襲性レンサ球菌感染症例由来株中、179株が豚レンサ球菌と同定され、その主要な血清型は血清型2型(92.2%)であり、血清型14型(6.7%)がそれに続いた。それ以外の分離株2株はこれまでヒト症例では報告のない血清型5型(0.6%)と血清型24型(0.6%)であった。MLST解析の結果、主要な血清型2型分離株における主要なSTは、ST1(62.4%)とタイ特有のST104(25.5%)が認められた。血清型14型の主要なSTはST105であった。今回分離された豚レンサ球菌血清型2型による感染症158症例の平均年齢は56.6歳で、うち男性は72.8%であった。致死率は9.5%であった。髄膜炎カテゴリーは58.9%、非髄膜炎カテゴリーは41.1%であった。豚レンサ球菌感染症の後遺症として頻繁に生じる難聴は21.5%の症例で認められた。臨床カテゴリーとSTとの相関を検討したところ、ST1株は髄膜炎カテゴリーと、またST104株は非髄膜炎カテゴリーと高い相関($P < 0.0001$)を示した。また、今回世界で初めて血清型5型と24型をヒト症例から分離したが、症例はいずれも非代償性の肝硬変症例に発生した特発性細菌性腹膜炎と敗血症であった。血清型5型、24型株はいずれも病原遺伝子の*epf*、*sly*、*mrp*を欠き、STはそれぞれ新規のST181、ST221であった。タイ国内における豚レンサ球菌感染症発生地域分布では、タイ北部において症例が最も多く(82.4%)、南部は全く見られなかった(0%)。季節分布では2006年から2008年のいずれの年度においても6月から8月に症例数のピークを認めた。

2. 豚レンサ球菌ST1株とST104株の惹起する病態像の相違を規定する因子の同定

異なる病態を惹起するST1株(髄膜炎カテゴリー)とST104株(非髄膜炎カテゴリー)の

細菌学的性状の相違を検討した。その結果、溶血性がST1株においてのみ認められ、また培養細胞を用いた細胞毒性試験でも同様の結果が得られた。本菌の主要な病原因子であるsuilysinが溶血性、細胞毒性に寄与する可能性を考え、抗suilysin抗体を細胞毒性試験に加えたところ、ST1株による細胞毒性が抑制された。このことから、ST1株とST104株において異なる溶血性、細胞毒性はsuilysinに依存することが考えられた。そこで、suilysin遺伝子の保有状況、遺伝子転写レベル、タンパク発現レベルを比較したところ、遺伝子はどちらのST株も保有していたが、ST104株では遺伝子上流配列に変異が見られ、これによってmRNAの転写が起こらずsuilysinが発現されないことが明らかとなった。そこで、suilysin発現の有無が病態形成の差につながるかを検討するために、マウス感染モデルを用いて検討した。その結果、ST1株に比較してST104株では感染マウスより採取された脳から分離される試験菌数が有意に低かった。また同様の結果はsuilysin遺伝子欠損ST1株でも確認されたことから、ST1株とST104株によって惹起される病態の相違は、suilysin発現の有無に起因すると推察された。

3. パヤオ県の全住民ベースのヒト豚レンサ球菌感染症に関する前向き臨床疫学調査

2010年より3年間にわたってタイ北部・パヤオ県において全例を対象としたヒト豚レンサ球菌感染症に関する前向き臨床疫学調査を行った。パヤオ県に所在する2つの中核病院(パヤオ県立病院, チェンカム総合病院)と5つの地域病院において豚レンサ球菌感染症(疑い例を含む)を対象としてその臨床記録表、細菌分離株の収集を行ったところ、2010年には31例の豚レンサ球菌感染症例が記録された。パヤオ県の2010年度人口が48万人程度であることから、発症率は10万人人口当たり6.2であった。また31症例中死亡例

は5例で、致命率は16.1%であった。またこの地域では生豚肉・生血を利用した伝統料理が存在することから、発症直前における生豚肉・生血の喫食の有無を調べたところ、71%の症例で発症直前の生豚肉喫食が報告された。このような現状から2010年に我々はタイ公衆衛生省と協力し、豚レンサ球菌感染症予防のための啓蒙活動を地域住民に対して行った。その後、2011年、2012年ではそれぞれ症例数が13例(死亡例1例)、11例(死亡例1例)と大幅な減少が認められた。

3年間を通しての症例数は55例、そのうち男性が80%であり、発症直前の生豚肉製品の喫食歴は80%の症例で認められ、直近の豚との接触例は9%であった。生豚肉製品の喫食から発症までの潜伏期間は2~3日であった。臨床症状としては髄膜炎が最も多く62%、後遺症として豚レンサ球菌感染症で顕著に出現する難聴は38%の症例で認められた。症例より分離された豚レンサ球菌株の細菌学的性状としては、これまでと同様に血清型2型が8割程度と最も多く、タイで多く分離される血清型である14型が2割弱であった。MLST解析を行ったところ、ST1が6割と最も多かった。

D. 考 察

タイ国内における豚レンサ球菌感染症を後方視的に調査解析したところ、大部分が血清型2型であり、これに加えて血清型14型、5型、24型が分離された。世界的に血清型2型による豚レンサ球菌感染症が顕著に報告されているが、今回の調査では血清型14型による感染症例が報告された。また5型、24型による感染症(敗血症、特発性細菌性腹膜炎)が明らかとなり、これら血清型による症例は世界で初めてであった。またMLST解析の結果、血清型2型ではST1が最も多く、世界的な傾向と同様であったが、血清型14型ではST105であった。さらに臨床症状(髄膜炎症状の有無)とMLSTとの相関を検討したとこ

ろ、ST1は髄膜炎カテゴリーと、ST104は非髄膜炎カテゴリーと高い相関($P < 0.0001$)を示し、実験的にsuilysinの産生の有無(ST104株はsuilysin産生しない)によることが明らかにされた。suilysinは豚レンサ球菌の主要な病原因子として知られるが、これまで髄膜炎発症に寄与するとの報告はなく、また臨床病態との関連性についても今回新たに発見された。suilysinの属する毒素ファミリー、コレステロール結合性毒素は他の細菌群にも存在することから、それらの細菌においても同様の病態形成に関与している可能性が考えられる。

タイ国内豚レンサ球菌感染症例の後方視的調査結果から、タイにおいて豚レンサ球菌感染症が広く発生していることが明らかとなり、タイ北部において全例を対象とした前向き臨床疫学調査を行った。2010年の発生率は人口10万人当たり6.2であり、この値は過去に報告のあったベトナム(0.09/100,000)に比較して69倍も高く、本地域が豚レンサ球菌感染症の流行地であることが明らかとなった。これは当該地域に生豚肉・生血を用いる伝統料理により豚レンサ球菌に感染している可能性が考えられた。2005年の中国四川省でのアウトブレイクや本邦の過去の事例など、これまでの豚レンサ球菌感染症例患者の多くは、養豚業者や屠畜業者など、豚からの濃厚な曝露を受ける環境で従事する者であったが、今回のように飲食を通して、豚レンサ球菌感染症が発症することも新たに想定された。実際、パヤオ県での症例では、発症直前に生豚肉製品を喫食した例が80%であった。以上のことから本菌感染症が食中毒としての側面をもち、経口的にも感染を引き起こしていることが初めて明らかにされた。さらに、2010年度より地域住民に対する公衆衛生学的啓蒙活動を進めた結果、2010年症例数に比較して、2011年、2012年にはおよそ6割もの症例数減少を確認することがで

きた。このような取り組みを進めることで他の感染症(とくに食中毒等)に対しても同様の症例数減少効果が得られる可能性がある。一方で、今回のケースのように、伝統料理という地域に根ざした食文化を変えることは非常に高いハードルであり、症例数をゼロにするためには違った方策が必要である。

E. 結 論

2006年～2008年にかけてタイ国内で発生したヒト豚レンサ球菌感染症例を後方視的に調査した。分離菌株の細菌学的性状は、血清型2型が最も多く検出され、MLST解析では、ST1が最も多かった。また血清型14型による感染例も見いだされた。さらに臨床症状と細菌学的性状の相関を検討したところ、髄膜炎カテゴリーに属する症例とST1株が、非髄膜炎カテゴリーに属する症例とST104株が有意な相関を示し、これが豚レンサ球菌の病原因子であるsuilysin産生の有無に依存すること(ST104株はsuilysinを産生しない)を実験的に明らかにした。また、パヤオ県におけるヒト豚レンサ球菌感染症例の前向き全例調査において、約80%の患者に発症直前の豚生製品の喫食歴が認められ、喫食後平均3日以内に発症していた。この所見から、北タイのヒトにおける本症が調理不十分な豚製品の経口感染による食中毒として発症している実態が明らかになった。このような事実を踏まえた感染予防対策を2010年以降行った結果、2010年症例数に比較して2011年、2012年ではおよそ6割の症例数減少を認めた。このことから同様の取り組みが他の感染症(とくに食中毒)に対しても有効である可能性が示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T and **Oishi**

- K.** Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013; (In press).
- 2) Hamaguchi S, Hirose T, Akeda Y, Matsumoto N, Irisawa T, Seki M, Hosotsubo H, Tasaki O, **Oishi K**, Shimazu T, Tomono K. Identification of neutrophil extracellular traps in blood of patients with systemic inflammatory response syndrome. *The Journal of International Medical Research*. 2013; (In press).
 - 3) Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, Akeda Y, Ihara T, Nahm MH, **Oishi K**, the Japanese IPD Study Group. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2013; 31: 845–849.
 - 4) Kerdsin A, Dejsirilert S, Akeda Y, Sekizaki T, Hamada S, Gottschalk M and **Oishi K**. Fifteen *Streptococcus suis* serotypes identified by multiplex PCR. *Journal of Medical Microbiology*. 2012; 61: 1669–1672.
 - 5) Akeda Y, Kimura T, Yamasaki A, Kodama T, Iida T, Honda T, **Oishi K**. Functional cloning of *Vibrio parahaemolyticus* type III secretion system 1 in *E. coli* K-12 strain as a molecular syringe. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012; 427: 242–247.
 - 6) Miyasaka T, Tetsuji Aoyagi T, Uchiyama B, **Oishi K**, Nakayama T, Kinjo Y, Miyazaki Y, Kunishima H, Hirakata Y, Kaku K, Kawakami K. A possible relationship of natural killer T cells with humoral immune response to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in clinical settings. *Vaccine*. 2012; 30: 3304–3310.
 - 7) Takeuchi D, Kerdsin A, Pienpringam A, Loetthong P, Samerchea S, Pakkinee Loetthong P, Khamisra K, Wongwan N, Areeratana P, Chiranairadul P, Lertchayanti S, Petcharat S, Yowang A, Chaiwongsaen P, Nakayama T, Yukihiro Akeda Y, Hamada S, Sawanpanyalert P, Dejsirilert S, **Oishi K**. Population-based study of *Streptococcus suis* infection in humans in Phayao Province in Northern Thailand. *PLoS ONE*. 2012; 7: e3162.
 - 8) Alonzo MTG, Lacuesta TLV, Dimaano EM, Kurosu T, Suarez LC, Mapua CA, Akeda Y, Matias RR, Kuter DJ, Nagata S, Natividad FF, **Oishi K**. Platelet apoptosis and apoptotic platelet clearance by macrophages in secondary dengue virus infections. *Journal of Infectious Diseases*. 2012; 205: 1321–1329.
 - 9) Uchida Y, Matsubara K, Wada T, **Oishi K**, Morio T, Takada H, Iwata A, Yura K, Kamimura K, Nigami H, Fukaya T. Recurrent bacterial meningitis by three different pathogens in an isolated asplenic child. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012; 18: 576–580.
 - 10) Kerdsin A, Dejsirilert S, Sawanpanyalert P, Boonnark A, Noithachang W, Sriyakun D, Simkum S, Chokngam S, Gottschalk M, Akeda Y, **Oishi K**. Sepsis and spontaneous bacterial peritonitis in Thailand. *Lancet*. 2011; 378: 960.
 - 11) Kerdsin A, Dejsirilert S, Puangpatra P, Sripakdee S, Chumla K, Boonkerd N, Polwichai P, Tanimura S, Takeuchi D, Nakayama T, Nakamura S, Akeda Y, Gottschalk M, Sawanpanyalert P, **Oishi K**. Genotypic profile of *Streptococcus suis* serotype 2 and clinical features of infection

- in humans, Thailand. *Emerging Infectious Diseases*. 2011; 17: 835-842.
- 12) Yoshii H, Kamiyama H, Goto K, **Oishi K**, Katunuma N, Tanaka Y, Hayashi H, Matsuyama T, Sato H, Yamamoto N, Kubo Y. CD4-independent human immunodeficiency virus infection involves participation of endocytosis and cathepsin B. *PLoS One*. 2011; 6: e19352.
 - 13) Kataoka K, Fujihashi K, Oma K, Fukuyama Y, Hollingshead SK, Fukui M, Sekine S, Kawabata S, Ito H, Briles DB, **Oishi K**. The nasal dendritic cell-targeting Flt3 ligand as a safe adjuvant elicits effective protection against fatal pneumococcal pneumonia. *Infection and Immunity*. 2011; 79: 2819-2828.
 - 14) Piao Z, Oma K, Ezoe H, Akeda Y, Tomono K, **Oishi K**. Comparative effects of toll-like receptor agonists on a low dose PspA intranasal vaccine against fatal pneumococcal pneumonia in mice. *Journal of Vaccines and Vaccination*. 2011; 2: 113.
 - 15) Nakayama T, Takeuchi D, Akeda Y, **Oishi K**. *Streptococcus suis* infection induces bacterial accumulation in the kidney. *Microbial Pathogenesis*. 2011; 50: 87-93.
 - 16) Ezoe H, Akeda Y, Piao Z, Aoshi T, Koyama S, Tanimoto T, Ishii KJ, **Oishi K**. Intranasal vaccination with pneumococcal surface protein A plus poly(I: C) protects against secondary pneumococcal pneumonia in mice. *Vaccine*. 2011; 29: 1754-1761.
 - 17) Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, Tanaka T, Koyama K, Harada Y, Iwanaga K, Yamaro T, **Oishi K**. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. *Vaccine*. 2010; 28: 7063-7069.
 - 18) 竹内 壇, **大石和徳**. 豚レンサ球菌 (*Streptococcus suis*)による人獣共通感染症. *感染症*. 2013; 43: 24-28.
 - 19) 明田幸宏, **大石和徳**. 肺炎球菌ワクチン. *診断と治療*. 2012; 100: 455-458.
 - 20) 竹内 壇, **大石和徳**. タイにおける豚レンサ球菌感染症. *病原微生物検出情報*. 2012; 33: 9-10.
 - 21) 田村和世, **大石和徳**. 話題の疾患と治療 肺炎球菌ワクチン. *感染炎症免疫*. 2012; 42: 63-65.
 - 22) 原田真菜, 中村明日香, 李 翼, 新妻隆広, 木下恵司, 大日方 薫, **大石和徳**, 和田昭仁, 石和田稔彦, 清水俊明. 7価肺炎球菌結合型ワクチン1回接種後に24F血清型肺炎球菌性髄膜炎を発症した1例. *小児感染免疫*. 2012; 24: 253-257.
 - 23) 二木芳人, **大石和徳**, 川上和義, 谷口清州, 渡辺 彰, 渡邊 浩. 成人予防接種のガイドンス. *日本内科学会雑誌*. 2012; 101: 3585-3597.
 - 24) 川上健司, 赤沢 学, **大石和徳**. わが国の高齢者に対する肺炎球菌ワクチンの定期接種化は必要か? *呼吸と循環*. 2011; 1227-1231.
 - 25) **大石和徳**. 肺炎球菌ワクチンの3回以降接種の可否. *医事新報*. 2011; 4575: 60-61.
 - 26) 竹内 壇, **大石和徳**. *Streptococcus suis* 感染症・新興人獣共通感染. *化学療法の領域*. 2010; 26: 63-68.
 - 27) **大石和徳**, 永井英明. 肺炎球菌ワクチンの複数回接種は必要か? *医学のあゆみ*. 2010; 234: 213-216.
 - 28) 川上健司, **大石和徳**. 2. 任意接種のワクチン, 4) 肺炎球菌. *臨床検査*. 2010; 54: 1358-1363.

- 29) 田村和世, 大石和徳. 23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(ニューモバックスR)の新たなエビデンス. 呼吸. 2010; 29: 996-1001.
- 30) 川上健司, 大石和徳. 肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン. Modern Physician. 2010; 30: 704-707.
- 31) 大石和徳. 肺炎球菌ワクチン. 臨床とウイルス. 2010; 38: 490-498.
- ## 2. 学会発表
- 1) Kerdsin A, Dejsirilert S, Puangpatra P, Sripakdee S, Chumla K, Boonkerd N, Polwichai P, Tanimura S, Takeuchi D, Nakayama T, Nakamura S, Akeda Y, Gottschalk M, Sawanpanyalert P, Oishi K. Clinical features of *Streptococcus suis* serotype 2 infections in relation to the genotypic profiles of isolates in Thailand. IDSA 48th annual meeting (Canada). 2010.10.
- 2) Kawakami K, Yamaryo T, Oishi K. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine. IDSA 48th annual meeting (Canada). 2010.10.
- 3) 中山達哉, 明田幸宏, 大石和徳. タイにおけるブタ連鎖球菌 serotype 2 感染症の臨床像と分子疫学. 第 50 回日本呼吸器学会総会(京都). 2010.4.
- 4) 中山達哉, 竹内 壇, 明田幸宏, 大石和徳. タイにおけるブタ連鎖球菌 serotype 2 のゲノタイプと病型に関する検討. 第 53 回日本感染症学会中日本地方会(京都). 2010.11.
- 5) 竹内 壇, 大石和徳. 北タイにおける人獣共通感染症: *S. suis* 感染症の実態. 第 51 回日本熱帯医学会大会(仙台). 2010.12.
- 6) 坂東園子, 岩垣明隆, 大石和徳他. 高齢者介護施設利用者での肺炎の前向き調査と肺炎球菌血清型特異 IgG 濃度の基礎値についての検討. 第 50 回日本呼吸器学会総会(京都). 2010.4.
- 7) 坂東園子, 岩垣明隆, 大石和徳他. 高齢者における肺炎球菌ワクチン接種後の multiple opsonophagocytic assay による血清オプソニン活性の評価. 第 84 回日本感染症学会総会(京都). 2010.4.
- 8) 大石智洋, 羽生政子, 大石和徳. 小児の肺炎球菌敗血症 4 症例における液性免疫能測定の前備的検討. 第 14 回日本ワクチン学会学術集会(東京). 2010.12.
- 9) 大石和徳, 田村和世, 西順一郎, 中野貴司. 23 価肺炎球菌ワクチン接種後に発症した肺炎球菌性髄膜炎の 2 症例: その血清型特異 IgG 濃度とオプソニン活性の乖離について. 第 14 回日本ワクチン学会学術集会(東京). 2010.12.
- 10) 大石和徳. 教育講演 5. 肺炎球菌ワクチンの重要性. 第 55 回日本透析医学会(神戸). 2010.6.
- 11) Ezoe H, Akeda Y, Okuzaki D, Oishi K. Identification of the host and bacterial factors contributing to secondary pneumococcal pneumonia after influenza virus infection. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (Sapporo). 2011.9.
- 12) Nakayama T, Takeuchi D, Akeda Y, Oishi K. Association of haemolytic activity of human isolates of *S. suis* serotype 2 with their capacity of crossing the blood-CSF barrier. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (Sapporo). 2011.9.
- 13) Kerdsin A, Dejsirilert S, Phetcharaj S, Uagvichitpojchana C, Simkam S, Chokngam S, Takeuchi D, Nakayama T,

- Akeda Y, **Oishi K**. An outbreak of *Streptococcus suis* infection in humans, Pechabun Province, Thailand in 2010. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (Sapporo). 2011.9.
- 14) Takeuchi D, Nakayama T, Akeda Y, **Oishi K**. *Streptococcus suis* infection in Thailand. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (Sapporo). 2011.9.
- 15) Piao Z, Ezoe H, Akeda Y, **Oishi K**. Comparative effects of toll-like receptor agonists on a low dose PspA intranasal vaccine against fatal pneumococcal pneumonia in mice. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (Sapporo). 2011.9.
- 16) **Oishi K**. Role of apoptotic platelet clearance in thrombocytopenia in dengue, a reemerging infectious disease. Symposium, International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (Sapporo). 2011.9.
- 17) **Oishi K**, Oishi T, Ishiwada N, Wada A and the Pediatric IPD study group. Serotype-specific immunity and unresponsiveness to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric patients with invasive pneumococcal disease during the introductory phase of this vaccine in Japan IDSA 49th annual meeting (USA). 2011.10.
- 18) **Oishi K**, Alonzo MTG. A role of apoptosis and apoptotic platelet clearance in secondary dengue virus infection. IDSA 49th annual meeting (USA). 2011.10.
- 19) **Oishi K**. Recent topics of bacterial infections in Asian countries. Oriental Congress of Pediatrics (China). 2011.10.
- 20) **Oishi K**, Oishi T, Ishiwada N, Wada A, Akeda Y and the Pediatric IPD study group. Serotype - specific immunity and unresponsiveness to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric patients with invasive pneumococcal disease during the introductory phase of this vaccine in Japan. US-Japan Cooperative Medical Science Program. 15th Acute Respiratory Infection Panel Meeting (Wakayama). 2011.11.
- 21) Takeuchi D, Kerdsin A, Nakayama T, Akeda Y, Nakamura S, Iida T, Hamada S, Dejsirilert S, **Oishi K**. *Streptococcus suis* infection in humans in Thailand. Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2012 (Kobe). 2012.1.
- 22) 江副浩和, 明田幸宏, 奥崎大介, **大石和徳**. インフルエンザ後二次性肺炎の発症に關与する宿主および細菌性因子の同定. 第 54 回日本感染症学会中日本地方会学術集会(奈良). 2011.11.
- 23) **大石和徳**. 細菌性ワクチン: その効果と限界. シンポジウム 3: 予防医学を考える. 第 54 回日本感染症学会中日本地方会学術集会, 第 59 回日本化学療法学会西日本支部総会(奈良). 2011.11.
- 24) 古泉ゆか, 明田幸宏, **大石和徳**. 小児におけるインフルエンザ菌 type b ワクチン接種前後の血清殺菌能に關する検討. 第 15 回日本ワクチン学会(東京). 2011.12.
- 25) 大島信治, 永井英明, **大石和徳**. 肺炎球菌ワクチン再接種時の安全性および免疫原性の検討. 第 15 回日本ワクチン学会(東京). 2011.12.
- 26) 大石智洋, 石和田稔彦, 田村和世, 庵原俊昭, **大石和徳**. 小児の侵襲性肺炎球菌感染症患児における血清型特異免疫に關する検討. 第 15 回日本ワクチン学会(東京). 2011.12.
- 27) **大石和徳**. 教育講演. 高齢者肺炎とワクチン戦略. 日本内科学会第 45 回生涯教育講演(米子). 2011.11.
- 28) **大石和徳**. 教育講演. 高齢者肺炎に対す

- るワクチン戦略の新展開. 第 78 回日本呼吸器学会近畿地方会(大阪). 2011.12.
- 29) 明田幸宏, 江副浩和, 大石和徳. マイクロアレイを用いたインフルエンザウイルス感染に伴う二次性細菌性肺炎発症に関与する宿主および細菌性因子の網羅的解析. 第85回日本細菌学会総会(長崎). 2012.3.
- 30) 大石和徳. シンポジウム: 抗インフルエンザ薬とインフルエンザワクチン. インフルエンザ二次性細菌性肺炎の重症化とワクチンの展望. 第86回日本感染症学会総会(長崎). 2012.4
- 31) 大石和徳. イブニングセミナー1. 結合型肺炎球菌ワクチンが拓く新時代. 第86回日本感染症学会総会(長崎). 2012.4
- 32) 明田幸宏, 江副浩和, 大石和徳. マイクロアレイを用いたインフルエンザウイルス感染に伴う二次性細菌性肺炎発症に関与する宿主および細菌性因子の網羅的解析. 第86回日本感染症学会総会(長崎). 2012.4
- 33) 大石和徳. 特別企画1 高齢者を中心とする呼吸器感染症ワクチンの新展開肺炎球菌ワクチンの定期接種化を見据えて. 第52回日本呼吸器学会(兵庫). 2012.4.
- 34) 大石和徳. 細菌ワクチンの臨床免疫学: 今後の定期接種化を見据えて. 日本アレルギー学会春季大会(大阪). 2012.5.
- 35) 竹内 壇, 中山達也, Anusak Kerdsin, 明田幸宏, Dejsirilert Surang, 大石和徳. 豚連鎖球菌感染症における分離株MLSTの違いによる異なる病態生理と suilysin の寄与. 第53回日本熱帯医学会大会(北海道). 2012.9.
- 36) Takeuchi D, Nakayama T, Kerdsin A, Akeda Y, Dejsirilert S, Oishi K. The contribution of suilysin to the pathogenesis of *Streptococcus suis* infection caused by different MLST strains. 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity(兵庫). 2012.9.
- 37) 明田幸宏, 山本倫久, 濱口重人, 関 雅文, 朝野和典, 大石和徳. インフルエンザウイルスの相違による二次性細菌性肺炎の病態比較. 第55回日本感染症学会中日本地方会学術集会(福岡). 2012.11.
- 38) 明田幸宏, 古泉ゆか, 大石和徳. Hibワクチン免疫マウスにおける抗PRP IgG ELISA, 血清殺菌能測定法の確立. 第16回日本ワクチン学会学術集会(神奈川). 2012.11.
- 39) 古泉ゆか, 明田幸宏, 大石和徳. ヒト血清中Hib PRP IgG ELISA法の確立とこれを用いた特異抗体Avidityの測定. 第16回日本ワクチン学会(神奈川). 2012.11.
- 40) 大石和徳, 田村和世, 明田幸宏, Chang Bin, 庵原俊昭. 小児侵襲性肺炎球菌感染症における感染血清型に対する血清抗体応答. 第16回日本ワクチン学会(神奈川). 2012.11.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究(総合)報告書

救急・総合診療分野における劇症型レンサ球菌・肺炎球菌感染症例の病態解析と その治療法に関する研究

研究分担者 藤島清太郎 慶應義塾大学医学部救急医学 准教授

研究協力者 一二三 亨 国立病院機構災害医療センター 医師

研究要旨

重症肺炎球菌・レンサ球菌感染症の臨床像を解明し、その対策を見いだすことを目的に、(1)日本救急医学会主導で集積した重症敗血症例を解析した結果、死亡率は29.3%であり、菌種別では *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis* (SDSE) で62.5%と高かった。(2)災害医療センターと共同で肺炎球菌感染症の後ろ向き調査を行い、侵襲性肺炎球菌感染症の存在、および呼吸器、凝固系の臓器機能不全が有意な予後規定因子と判明した。以上より、我が国の救急専門施設における重症敗血症の診療レベルは、国際水準以上だが、ガイドライン遵守率の更なる向上の余地が認められた。また SDSE 感染症や、肺炎球菌感染症の一部で死亡率が高く、その予防、早期診断および治療法の早急な確立が必要と思われた。

A. 研究目的

重症肺炎球菌・レンサ球菌感染症を含む重症敗血症の我が国における臨床像を明らかにし、その対策を見いだすことを研究の目的とした。

B. 研究方法

- (1) 日本救急医学会 UMIN 敗血症登録システムを用いて全国の救急専門施設から重症敗血症患者症例登録を行い、集積したデータの解析を行った。
- (2) 災害医療センターと共同で成人肺炎球菌・レンサ球菌感染症の後ろ向き調査を行った。

両研究とも、倫理委員会承認済みである。

C. 研究結果

- (1) 39 施設から 1,104 人の重症敗血症、敗血

症性ショックの診断基準を満たす患者を収集した。臓器機能不全数が同程度で、重症敗血症ガイドラインの遵守率が低いにもかかわらず、院内死亡率は29.3%と、諸外国の報告(27~44.5%)と同程度かむしろ低く、呼吸器、腎臓、肝臓、血液・凝固系の臓器機能不全を伴う患者で、有意に高い死亡率を認めた。ガイドラインのうち早期広域抗菌薬投与、急速輸液と血管作動薬投与、混合静脈血酸素化、施設ポリシーに沿ったステロイド投与方針決定、血糖管理の達成群で死亡率が有意に低く、これらの改善により今後さらに予後の改善が可能と思われた。一方、より詳細な臨床項目収集用のデータベースでは、15施設より624人が集積され、菌ごとの死亡率は、肺炎球菌28.1%(患者数40人)、*S. pyogenes* 0%(10