

「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態(ALTE)の
病態解明等と死亡数減少のための研究」

平成 26 年度～28 年度 分担研究報告書

研究課題：小児突然死の病理診断

研究分担者：中山雅弘（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

研究協力者：柳原格、名倉由起子（大阪府立母子保健総合医療センター研究所免疫部門）、
松岡圭子、竹内真（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

研究要旨

初年度は、当センターの 30 年間における突然死剖検症例の解析を行った。当科でこれまで検索した突然死症例の内訳は SIDS が 34 例、原因不明の乳幼児突然死（SUD）が 35 例であった。これらの中で、肝臓の脂肪染色の再検討が可能な症例は 33 例であった。異常な小脂肪滴が確認され、脂肪酸あるいはミトコンドリア異常症が濃厚に疑われた陽性例は 8 例(24.2%)であった。臨床状況や一般剖検所見を 6 例につき検討した。

2 年目は、満期の胎児死亡例や早期新生児死亡急死症例で主な死因として肺炎を認めた症例の特徴について検討を行った。当科剖検例で 1981 年より 2014 年の 33 年間で、妊娠 37 週以降の死産例および早期新生児死亡例を剖検記録より後方視的に検索した。

妊娠 37 週以降の死産例および早期新生児死亡例の剖検例は 228 例あった。そのうち肺炎が主な死因と考えられる症例は 15 例であった。内訳は死産が 7 例、早期新生児死亡が 8 例であった。

剖検前に感染症や敗血症と診断されていたのは 2 例でいずれも早期新生児死亡例であった。残りの 13 例では剖検で初めて肺炎が明らかになった。

起因菌の判明したものは 9 例で、*Escherichia.coli(E.coli)* が 4 例、*Group B streptococcus(GBS)* が 2 例、*Staphylococcus.aureus(S. aureus)* が 2 例、*Pseudomonas.aeruginosa* が 1 例であった。このうち 7 例では剖検時の肺からの細菌培養検査などで起因菌が明らかになった。

起因菌の不明 6 例に付き、剖検肺のパラフィン標本から菌のメタゲノム解析を行った。6 例のうち、2 例では単一の菌種が起因菌として推定された。他の 2 例では、複数の菌種が関連していた可能性が示唆された。残りの 2 例は、同定不能であった。

最終年度では、当センターの 33 年間における突然死剖検症例の再検討を行った。当科でこれまで検索した突然死症例の内訳は SIDS33 例、SUD29 例であった。

SUD 剖検症例について、剖検情報より、Tayler & Emery の死亡分類により再検討を行った。SUD 症例の内訳は、accidental death が 3 例、preventable death が 23 例、unpreventable death が 2 例、unclassified death が 1 例であった。preventable death 23 例の中で、肺炎の所見が認められた症例（6 例）につき、剖検時の肺標本（パラフィン切片）から、PCR を含めた検討を行い、乳幼児の突然死における感染症の関与を考察した。

30 年以上前の例を含む古い剖検例のパラフィンブロックからある程度の起因菌に迫る結果が得られた。今後、乳児突然死や他の乳幼児死亡症例においても症例においても同様の病理学的検討を行うことで感染症の関与の有無を検討できる可能性があると思われた。

A. 研究目的

SIDS の原因に関しては、慢性低酸素症・脳幹部神経伝達物質の異常・覚醒反応の低下を含めた脳機能異常・循環系調節異常など様々な異常が示唆されているが、未だ解明に至らず国内外の専門家によってその原因究明にむけた研究がなされている。近年、タンデムマスを利用した新しい代謝異常スクリーニング体制による成果で脂肪酸や有機酸代謝異常症に関しては一定程度診断可能となってきた。しかし、ミトコンドリア異常症に関しては、血液濾紙などによるスクリーニングはなされておらず、死亡症例においても通常の病理解剖では診断が困難である。突然死の中では、以前より代謝異常症が一定程度含まれているといわれ、その頻度は 10-20%程度と考えられている。初年度は、剖検症例において、肝臓の脂肪染色の検索を行い、以前に原因不明の突然死とされていた剖検例の再検討を行った。今回の研究は今後の乳幼児突然死の剖検診断の精度向上に重要であり、また過去の症例検索においても診断の再評価に役立つものとする。感染症と突然死についても古くから

検討がなされている。突然死の剖検時の手技として、肺やその他の臓器から、細菌やウイルスの検索を行うことが必須とされているが、現実的には、十分な検索が行われていない例が多数存在する。

後半では、胎児・新生児及び乳児の突然死・急死症例を検討した。主な死因として肺炎を認めた症例の特徴について明らかにすることを目的とした。

剖検された突然死で、肺炎その他の感染症の可能性が考慮された症例につき、剖検時の肺標本（パラフィン切片）から、遺伝子解析により起炎菌の検索を行い、突然死における感染症の関与を考察した。

B. 研究方法

大阪府立母子保健総合医療センター（以下当センター）の病理検査室では、1981 年の開所以来病理検体がすべて登録されている。初年度は、当センターの 30 年間における突然死剖検症例の解析を行った。当科でこれまで検索した突然死症例の内訳は SIDS が 34 例、SUD が 35 例であった。肝臓の脂肪染色の再検討が可能な症例は 33 例であつ

た。肝臓の脂肪化を評価する方法として、①H.E.染色、②Oil-Red O 染色、③アディポフィリンの免疫染色がある。Oil-Red O 染色は、ホルマリン標本から凍結標本を作製するもので、特異性はよいが、パラフィン標本では検討できず、少数例しか染色されていなかった。アディポフィリン免疫染色は、プロゲン社の抗ヒト相同マウスアディポフィリンモノクローナル抗体(Clone125, Progen biotechnik)を利用した脂肪膜を染色するものである。これらを総合的に評価し、肝細胞の脂肪沈着の形状・程度を検討した。以前に、肝生検および剖検例の中でミトコンドリア病の解析の経験から、脂肪滴の大きさ（小脂肪滴・中脂肪滴・大脂肪滴）と分布状態より、びまん性の小脂肪滴沈着(microsteatosis)を陽性例とした。

これらの中で、臨床状況や剖検所見が確認された6例につき周産期状況や病理所見を検討した。

2年目の研究対象であるが、当科剖検例で1981年より2014年の33年間で、妊娠37週以降の死産例および早期新生児死亡例で、妊娠37週以降の死産例および早期新生児死亡例の剖検例は228例あった。そのうち肺炎が主な死因と考えられる症例は15例であった。内訳は死産が7例、早期新生児死亡が8例であった。

6例の肺炎症例(1982、83-1、83-2、95、99、03年症例)のパラフィン切片5~8枚、及びサンプルを含まないNegative controlからDNAを抽出した。得られたDNAは高感度DNA測定法にて定量し、Ion PGM次世代シーケンサーを用いて細菌特異的16Sメタゲノム解析を行った。シーケンス結果は、Ion

Reporter 16Sソフトウェアのメタゲノミクスワークフローに従い、アノテーションを行った。

3年目の研究対象であるが、突然死症例の内訳はSIDS33例、SUD29例であった。SUD剖検症例について、剖検情報より、Tayler & Emeryの死亡分類により再検討を行った。SUD症例の内訳は、accidental deathが3例、preventable deathが56例(SIDS33例を含む)、unpreventable deathが2例、unclassified deathが1例であった(表1)。SIDS以外のpreventable deathは23例で、その内訳は、症候性突然死(基礎疾患をもつ児の突然死)が6例、基礎疾患をもたない後天性疾患による突然死が12例であった。これらの病理所見において、肺炎所見が認められた6症例につき、剖検時の肺標本(パラフィン切片)から、PCRを含めた検討を行った。方法を以下に示す。

- 1) パラフィン包埋肺組織からの核酸抽出
- 2) 抽出核酸からのライブラリ作製と増幅(Ion Chef)
- 3) 次世代シーケンス(Ion PGM)
- 4) シーケンス解析(Ion reporter, CLC Microbial Genomics Module)

C. 研究結果

代謝異常症例の検討結果であるが、脂肪染色が施行されていた33例のうち、脂肪化はあるが、明らかな大脂肪滴の症例が2例あり、いずれも臨床経過からも代謝異常症の可能性は低い例であった。異常な小脂肪滴が確認され、脂肪酸あるいはミトコンドリア異常症が濃厚に疑われた陽性例は8例(24.2%)で

あった。陽性 8 例中、1 例は臨床状況や剖検情報が不明であった。1 例は新生児期に高アンモニア血症があり、CPS(carbamyl phosphate synthetase) I 欠損症と診断され、11 ヶ月で死亡した症例である。

臨床状況や一般剖検所見を残りの 6 例につき更に検討した。死亡時の年齢は、突然死症例全体では、生後 4 日から 12 歳であるが、小脂肪滴優位の症例は、死亡時年齢が、生後 12 日から 6 ヶ月であった。当初の診断は、SIDS が 3 例で、SUD が 2 例、心内膜線維弾性症が 1 例であった。剖検所見では、心内膜線維弾性症や心筋症疑いが 5 例に認められた。肺出血は 3 例に認めた。肝臓の病理所見では、肝硬変など肉眼的に明らかかな異常はなく、重量の増加した症例も認めなかった。新生児の CPS I 欠損症のみ著明な肝腫大を認めた。肝臓の組織所見では、H.E.染色のみで肝臓の脂肪化が明らかかな例は 4 例であった。2 例は、脂肪染色により診断されていた。

周産期肺炎の結果である。15 例の肺炎症例のうち、剖検時に細菌培養にて起原菌の判明したものは 9 例で、*E.coli* が 4 例、*GBS* が 2 例、*S.aureus* が 2 例、*P.aeruginosa* が 1 例であった。このうち 7 例では剖検時の肺からの細菌培養検査などで起原菌が明らかになった。

E.Coli は、4 例とも早発型(生後 72 時間以内)の発症であった。出生時には明らかかな感染による症状は認めなかった。急激な経過で臨床診断に至る前に死亡した例が多い。胎盤の炎症はないもしくは軽微であった。出生時には仮死なく経過し、急激に発症し、診断前に死亡に至る症例がみられた。

いずれも母体症状なく、胎盤の炎症

はないもしくは軽微で、子宮内感染症でなく、産道感染が疑われる。

S.Aureus は、分娩直前の IUFD と出生直後の死亡の 2 例であった。2. 2 例とも母体の発熱がみられた(分娩前と分娩後)。胎盤では高度の炎症を認め、母体腔培養からも *S.aureus* が検出された。黄色ブドウ球菌は、分娩前後の死因としても重要な起原菌と考えられる。母体の症状および胎盤の炎症を認め、子宮内での血行性感染もしくは上行性羊水感染があったと考えられる。

Group B streptococcus(GBS) は、2 例とも IUFD であった。1 例は妊婦健診で *GBS* 陽性であった。胎盤では高度の炎症を認めた。*GBS* の胎内感染では胎盤に軽微な炎症しか見られない例が報告されているが、今回の 2 例では高度の炎症が観察された。現在行われている分娩時の抗生剤投与では予防しきれない症例と考えられた。

起原菌の不明 6 例に付き、剖検肺のパラフィン標本から菌の DNA 解析を行った。周産期の子宮内感染症における絨毛膜羊膜炎の代表的な起原菌の 1 つである *Ureaplasma* の検索を全例に行ったが、今回調べた妊娠週数 37 週以降の肺炎症例 15 例すべてで陰性であり、妊娠週数 37 週以降の重症肺炎は、*Ureaplasma* とは関係しないことが示された。

培養にて起原菌不明であった肺炎症例 6 例の 16S メタゲノム解析の結果、症例 1~6 の細菌由来 16S rRNA シーケンス数はそれぞれ 63619、63599、3922、43266、12971、29948 であった。菌種の病原性、頻度、Negative control との比較から起原菌の推定を行った。

症例 6(2003 年例)と症例 2(1983 年例)は、それぞれ、*Hemophilus influenzae* と *Serratia* が主な病原菌と推測された。症例 4(1995 年例)は、*Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Neisseria*, *Yersinia* など多数の肺炎関連細菌が存在し、複数の菌が混在する肺炎の可能性が考慮され宿主の免疫状態との関連性が示唆される。症例 1(1982 年例)は、*Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* などが多数検出され、*Staphylococcus* の可能性も考えられるが、絞り込みはできなかった。症例 3(1983 年例)と症例 5(1999 年例)では、シーケンス数も少なく解析結果から起病菌の絞り込みには至らなかった。

妊娠 37 週以降の死産例および早期新生児死亡例の剖検例は 228 例あった。そのうち肺炎が主な死因と考えられる症例は 15 例であった。内訳は死産が 7 例、早期新生児死亡が 8 例であった。

剖検前に感染症や敗血症と診断されていたのは 2 例でいずれも早期新生児死亡例であった。残りの 13 例では剖検で初めて肺炎が明らかになった。

母体の発熱は分娩前 1 例、分娩後 1 例で、いずれも *S.aureus* 感染症例であった。胎盤で 3 度の強い絨毛膜羊膜炎を 5 例で認めた。

最終年度の結果を以下に示す。

1) 乳幼児死亡 6 例の病歴・病理所見。

症例 1-5 ヶ月女児。嘔吐、ふるえで発症、5 時間後死亡。剖検で肺炎あり。血中から、大腸菌が検出。

症例 2-Hirschsprung 病術後で、経過観察中。3 ヶ月時に血性嘔吐、腸炎、ミルク誤嚥? で死亡。剖検で肺炎あり。

肺組織から、*Staphylococcus*++, *Candida* +

症例 3-2 ヶ月の女児。2 日前より鼻汁・咳・下痢あり。当日、泣き止まず、2 時間後に突然死。剖検で肺炎あり。気管液から、*Staphylococcus aureus*+, *Str. viridans group*+

症例 4-基礎病変なし。2 ヶ月の女児。5 日前より哺乳不良。2 日前より嘔吐・呼吸器症状あり。当日、ミルク誤嚥? で死亡。剖検で肺炎あり。

症例 5-脳性麻痺でフォロー中。4 歳女児。2 日前から、発熱・結膜炎。当日朝に突然死。剖検で肺炎あり。細菌検索不明。

症例 6-心奇形術後で、経過観察中。11 ヶ月男児。当日チアノーゼ発現、急性死。剖検で出血性肺炎、ウイルス性肺炎?

2) シーケンスサマリーと症例ごとの検討 (表 2)

3) 病理的肺炎の認められた SIDS 群 (6 例) および、対象群 (5 例) 間の β -多様性解析 (図 1)

4) 病理的肺炎の認められた SIDS 群における菌叢詳細解析結果 (表 3)

Case 1 血培から大腸菌が検出された例であるが、主に CNS、

Corynebacterium, *E. coli* が同定された。

Case 2 誤嚥の可能性がある症例。

CNS が同定されず、口腔内細菌や、汚染水中の細菌が同定された。

Case 3 水中 (*Achromobacter*, *Microbacterium*) から分離される細菌や、口腔内細菌が同定された。CNS の菌種数が少ない。気管液の細菌同定結果とは合致せず。

Case 4 口腔内細菌が多く同定された。*Corynebacterium*, CNS, 特に *Streptococcus* の頻度が他と比べて多い。
Case 5 CNS, *Sphingomonas*, *E. coli* が多く同定された。
Case 6 *Staphylococcus aureus* が CNS とともに同定された。*Yokenella* が多く同定された。

D. 考察

乳児突然死症例における代謝異常症の考察であるが、肝臓は脂肪代謝の中心臓器で、正常でも、2.4-8.2g/100g 湿重量の脂肪成分を含む。肝臓の脂肪成分の増加は、①脂肪組織からの脂肪酸の動員増加、②肝細胞内での脂肪合成の増加、③脂肪の酸化の低下、④肝細胞からの脂肪放出低下などにより起こる。肝臓における脂肪肝の病理所見として、脂肪が細胞質の大部分を占め、核の偏在が認められるものを大滴性脂肪肝(macrovesicular steatosis)といい、微細な脂肪滴が膜周囲から細胞全体にびまん性に認められるものを小滴性脂肪肝(microvesicular steatosis)と呼ぶ。大脂肪滴変性は、慢性鬱血、低酸素血症、アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪肝(NASH)などで見られる。肝臓の小脂肪滴変性は非常に重要な所見であり、代謝性疾患とくに小児では、Reye 症候群や脂肪酸代謝異常症に特徴的な脂肪肝とされている。ミトコンドリア病も小滴性の脂肪肝であるとされている。むしろ、最近では、第一にミトコンドリアのβ酸化の異常症を考え、その他には、Reye's syndrome、脂肪酸代謝異常症、Wolman 病を考慮すべしとされている。

組織における脂肪化の確認については、一般的には、H.E.染色に加えて、Sudan III や Oil-Red O 染色などが用いられる。H.E.染色では、空泡変性やグリコーゲンなどとの鑑別がつかないことも多く、確定所見とは言えない。Sudan III や Oil-Red O 染色はホルマリン固定後に凍結標本を作成して染色を行うもので、パラフィン包埋後の標本では染色できない。作成された標本でも脂肪かどうかの確定はできるが、細胞内の分布状態の観察には適していない。アディポフィリン染色は、細胞内の脂肪滴を形成する膜に発現する抗原に対応するもので、パラフィン切片での免疫染色が可能な抗体である。H.E.染色では、大脂肪滴はともかく、小脂肪滴では診断困難例が多くみられた。これに対して、アディポフィリン染色では、小脂肪滴の肝細胞内での分布状態などの分析にも十分に対応可能であった。

突然死症例 (SIDS が 34 例、SUD が 35 例) のうち、33 症例で脂肪化の再評価が可能であった。びまん性に小脂肪滴が確認され、脂肪酸あるいはミトコンドリア異常症が濃厚に疑われた陽性例は 8 例(24.2%)であった。肝臓に小脂肪滴が存在し、SIDS と鑑別が困難な疾患として、ミトコンドリア病のほかに、脂肪酸酸化異常症がある。中でも、中鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症(MCAD)とカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症(CPT II)が有力である。最近の日本での代謝疾患による乳幼児突然死として、CPT II が多く報告されている。ミトコンドリア病は、従来強調されている筋肉症状が前景に立つ比較的軽症例は年長児発症例に多いが、乳児期発症例は症状が多彩

で、重篤症例が多く、脳筋症状に加えて、消化器・肝症状や心筋症状が特徴とされる。ミトコンドリア呼吸鎖異常症(MRCD)と称される。突然死の中にも含まれていると思われるが、診断の困難性もあり、詳細な解析は行われていない。一方、脂肪酸酸化異常症は、近年、出生時のタンデムマス・スクリーニングの対象疾患に指定され、今後は早期発見・治療が可能となることが期待される。剖検例からの今回の検索では、これらを鑑別することはできないが、代謝疾患による突然死であった可能性は極めて高い。中でもミトコンドリア病は出生 5000 人に 1 人と言われ、他の疾患よりも頻度が高く、また、剖検でも、心肥大の合併が多く診断されており、可能性が強いと考える。診断は、6 例中 3 例が SIDS と診断されていた。今後は、乳幼児突然死の病理診断に際して、肝臓の脂肪染色を活用し、疑わしい症例に関しては確定診断を行うという方針が重要と考えられる。

胎児・新生児の突然死・急死症例の病理診断の考察であるが、周産期の肺炎は比較的多く、生後 48 時間に死亡する例の 5-20%に、死産例の 30%に認められる。起因菌は通常上行性感染症による絨毛膜羊膜炎が関係している。早産例にも多く認められるが、今回は、成熟児の死亡症例のみを対象とした。

起因菌として、一般的には、*E.colli*, *Group A Streptococcus*(GAS), *Group B streptococcus*(GBS), *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Aerobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* などが好発菌種として指摘されている。

すでに起因菌が判明していた症例に関して、菌別に周産期の臨床経過を再

検討した。それぞれ、特徴的な経過であった。

今回、当時起因菌不明であった症例のメタゲノム解析を行った。6 例のうち、2 例では単一の菌種が起因菌として推定された。他の 2 例では、複数の菌種が関連していた可能性が示唆された。残りの 2 例は、同定不能であった。しかし、30 年以上前の例を含む古い剖検例のパラフィンブロックからある程度の起因菌に迫る結果を得られたことは貴重な事実である。

以上の結果から、肺炎は新生児期突然死の原因となりうることが考えられ、次世代シーケンサーによる解析で原因菌が同定できる可能性が示唆された。SIDS を含む乳児突然死症例においても、同様の病理学的検討を行うことで感染症の関与の検討が可能であると思われる。

乳幼児突然死症例の肺炎症例の考察であるが、病理的肺炎を認めた SIDS 患者由来剖検肺 6 例中 4 例で *coagulase-negative Staphylococcus* が多数同定された。特に免疫力の弱い乳児においては、重要な感染症である可能性がある。*Corynebacterium tuberculo-stearicum* が病理的肺炎を認めた SIDS 患者 5 例から同定された。乳腺炎の起因菌報告があり、母乳中からの移行の可能性が高い。今後、乳幼児への病原性の解析が必要かも知れない。*Pseudomonas* 属細菌は、常在菌で同定頻度が高く、ライブラリ増幅過程でネガティブコントロールからも多数同定されたため、解析から一部除外せざるを得なかった。

対象群での詳細菌叢解析は現在進行中である。これまでの解析で病理的肺炎を認めた SIDS 群と、対象群の β 多

様性解析 (Family レベル) の結果から、肺の細菌叢プロファイルが異なる可能性が示された。

これまでに、乳幼児突然死症候群と考えられていた剖検例で、今回と同様の方法で *Lactococca* による心内膜炎と診断した症例を報告した。また、原因不明の死産症例においても、*arthrobacter* spp. による敗血症として報告した症例を経験している。今回は、特定の単一菌を決定するには至らなかったが、蓋然性の高い菌群を同定し得た。今後の検索で突然死発症に関連する細菌の更なる解析を行う。

参考文献 (代謝異常)

Vawter GF, McGraw CA, Hug G, kozakewich HPW, McNaulty J, Mandel F. An hepatic metabolic profile in sudden infant death(SIDS), Forensic Science international 1986;30:93-8
Emery JL, Variend S, Howat AJ, Vawter JF. Investigation of inborn errors of metabolism in unexpected infant deaths. The Lancet 1988;1:29-31
Sebire NJ, Malone M, Ashworth M, Jacques TS edit. Diagnostic Pediatric surgical pathology, Churchill Livingstone, 2010, p304-309
Heid HW, Moll R, Schwetlick I et al Adipophilin is a specific marker of lipid accumulation in diverse cell types and disease. Cell Tissue Res 1998;294:309-321
五十嵐隆、高柳正樹編 見逃せない先天代謝異常症 中山書店、東京、2010
Skladal D et al Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. Brain 2003;126:1905-12

参考文献 (周産期肺炎)

Naeye RL, Dellinger WS, Blanc WA. Fatal and maternal features of antenatal bacterial infections. J Pediatr 1971;79:733
McCracken GH Jr. Diagnosis and management of pneumonia in children. Pediatr infect dis 2000;19:924
参考文献

(乳幼児突然死肺炎)

Taniguchi K, Nakayama M, Nakahira K, Nakura N, Kanagawa N, Yanagihara I, Miyaishi S. Sudden infant death due to Lactococcal infective endocarditis. Legal Medicine 2016;19:107-111

Shigeta N, Ozaki K, Hori K, Ito K, Nakayama M, Nakahira K, Yanagihara I. An *Arthrobacter* spp. Bacteremia Leading to Fetal Death and Maternal Disseminated Intravascular Coagulation. Fetal and Pediatric Pathology. 2013 ; 31 : 25-31

E. 結論

突然死剖検症例において、肝臓の脂肪染色を中心に剖検例の再検討を行った。33例中、8例(24.2%)に異常な小脂肪滴の増加を認めた。SIDSと診断されていた症例の中でも代謝異常症の可能性が強く示唆される症例があった。今回の研究は今後の剖検診断の精度向上に必要であり、また過去の症例検索においても診断の再評価に役立つと考える。

胎児、新生児の診断技術が進んだ現在でも満期の肺炎は予測や診断困難な疾患と考える。頻度は低いが、剖検が行われず、正しい死因が判明しなかった例も存在すると考える。今後症例を積み重ねることにより、症例の特徴がさらに明らかになっていくと考えてい

る。

原因不明の満期の死産・早期新生児死亡例については、培養を含めた剖検の重要性を確認した。今後、SIDS症例を含む乳児の突然死例においても、同様の検討を行うことで肺炎等の感染症の関与の検討が可能であると思われた。

剖検された突然死で、肺炎その他の感染症の可能性が考慮された症例につき、剖検時の肺標本（パラフィン切片）から、遺伝子解析により起炎菌の検索を行い、乳幼児の突然死における感染症の関与を考察した。

数十年を経た症例においても、ある程度の起炎菌の検索が可能であることを示した。今後症例を積み重ねることにより、突然死の原因となる菌の特徴がさらに明らかになっていくと考えている。原因不明の乳幼児突然死死亡例については、培養を含めた剖検の微生物解析の重要性を確認した。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表（26年度）

1) 論文発表・著書

1. Saka R, Okuyama H, Uchida K, Nakahira K, Sasaki T, Nose S, Nakayama M, Fukuzawa M, Yanagihara I. The expression of surfactant proteins A and D in the intestines and pancreas of murine fetuses. *Open Journal of pediatrics* 2014
2. Tanaka Y, Mimura K, Kanagawa T, Nakayama M, Matsuzaki S, Kinugasa-

Taniguchi Y, Endo M, Kimura T. Interstitial Pregnancy Resulting in a Viable Infant Coexistent with Massive Perivillous Fibrin Deposition : A Case Report and Literature Review. 2013

3. Wu H N, Nakura Y, Motooka D, Nakamura S, Nishiumi F, Ishino S, Kawai Y, Tanaka T, Takeuchi M, Nakayama M, Fujita T, Yanagihara I. Complete Genome Sequence of *Ureaplasma parvum* Serovar 3 Strain SV3F4, Isolated in Japan. *Genome Announcements*. 2014 ; 2 :
4. Ohata Y, Yamazaki M, Kawai M, Tsugawa N, Tachikawa K, Koinuma T, Miyagawa K, Kimoto A, Nakayama M, Namba N, Yamamoto Hi, Okano T, Ozono K, Michigami T. Elevated Fibroblast Growth Factor 23 Exerts Its Effects on Placenta and Regulates Vitamin D Metabolism in Pregnancy Hyp Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014 : 1627-1638
5. 佐野博之、望月成隆、白石淳、平野慎也、北島博之、中山雅弘. 極低出生体重児の甲状腺ホルモン値. *日本未熟児新生児学会雑誌* 2014 ; 26 : 139-144
6. 洲加本彩、澤田明久、清水真理子、菊池広朗、近藤統、佐藤真穂、安井昌博、松本富美、西川正則、中山雅弘、井上雅美. 膀胱浸潤を呈した小児突発性好酸球増多症候群の1例. *日小児血がん会誌* 2014 ; 51 : 14-17
7. 中山雅弘. 絨毛膜羊膜炎-病理診断のポイントと臨床相関-. *病理と臨床* 2014 ; 32 : 503-510
8. 宮野章、中山雅弘、和栗雅子、中西功. 先天性心ブロック発症予測に

おける抗 SS-A/Ro 抗体、抗 Ro52 抗体および抗 Ro60 抗体測定試薬の比較検討. 臨床病理 2014 ; 62 : 324-331

9. 宮野章、森永しのぶ、笠原敏喜、中山雅弘、竹内真. HTLV-1 抗体と HCV 抗体における IgG 型抗ウシ血清アルブミン抗体の非特異反応に与える影響について. 大阪府立母子保健総合医療センター雑誌 2014 ; 30 : 15-21
10. 中山雅弘. 気管支肺異形成の病理. 周産期医学 2014 ; 44 : 1007-1012
11. 中山雅弘. 病理診断. 性分化疾患 ケースカンファレンス 診断と治療社 2014 ; 30-38

研究発表 (27 年度)

1. 論文発表

- 1) Saka R, Yanagihara I, Sasaki T, Nose S, Takeuchi M, Nakayama M, Okuyama H. Immunolocalization of surfactant D in the liver from infants with cholestatic liver disease. *Journal of pediatric Surgery* 2015
- 2) Kawai Y, Nakura Y, Wakimoto T, Nomiyama M, Tokuda T, Takayanagi T, Shiraishi J, Wasada K, Kitajima H, Fujita T, Nakayama M, Mitsuda N, Nakashima I, Takeuchi M, Yanagihara I. In vitro activity of five quinolones and analysis of the quinolone resistance-determining regions of gyrA, gyrB, parC, and parE in *ureaplasma parvum* and *ureaplasma urealyticum*. *Clinical isolates from perinatal patients in Japan. Antimicrobial agents and Chemotherapy* 2015;59:2358-2364
- 3) Ohtsuka Y, Higashimoto K, Sasaki K, Jozaki K, Yoshinaga H, Okamoto N,

Takama N, Kubota A, Nakayama M, Yatsuki H, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Yoshura K, Soejima H. Autosomal recessive cystinuria caused by genome-wide paternal uniparental isodisomy in a patient with Beckwith-Wedemann. *Clini Genet* 015;88:261-266

4) Tachibana M, Nakayama M, Ida S, Kitajima H, Mitsuda N, Ozno K, Miyoshi Y. Pathological examination of the placenta in small for gestational age (SGA) children with or without postnatal catch-up growth. *J Matern fetal Neonatal Medicine* 2015, Early Online 1-5

5) Tsuboi H, Sumida T, Noma H, Yamagishi K, Kishimoto A, Fukushima K, Horigome H, Maeno Y, Kishimoto M, Takasaki Y, Nakayama M, Waguri M, Sago H, Murashima A. Maternal predictive factors for fetal congenital heart block in pregnant mothers positive for anti-SS-A antibodies. *Modern Rheumatology*. 2015; Early Online 1-7

6) Matsuoka K, Nakayama M, Takeuchi M. A case of congenital pulmonary adenomatoid malformation in a 24 week fetus. *Archives of Histopathologic Differential Diagnosis* 2014;20:31-33

7) Hirata K, Kawahara H, Shiono N, Nishihara M, Kubota A, Nakayama M, Kitajima H. Mesenteric hernia causing bowel obstruction in very low-birthweight infants. *Pediatr Int* 2015:161-163

2. 学会発表

- 1) 松岡圭子、竹内真、中山雅弘 解剖検査で明らかになった満期の胎児・新生児の肺炎死亡症例の検討 第 118 回日本小児科学会学術集会 2015.4 大阪市 一般演題
- 2.) 松岡圭子、竹内真、中山雅弘 解剖検査で明らかになった満期の胎児・新生

児の肺炎死亡症例の検討 第 104 回日本病理学会総会 2015.4 名古屋市

3). 中山雅弘 胎盤病理から見た周産期感染症 第 32 回日本産婦人科感染症学会 2015.5 宇都宮市 特別講演

3. 著書

1) 中山雅弘 先天異常 スタンダード病理学 改訂 第 4 版 文光堂 2015 191-203 (分担執筆)

研究発表 (28 年度)

1) 論文発表・著書

1. Nakayama M, Matsuoka K, Takeuchi M. A case of mesenchymal dysplasia in the placenta. Arch Histopathol Differen Diagnos 2015-2016;21:33-35

2. Tachibana T, Nakayama M, Miyoshi Y. Placental examination: prognosis after delivery of the growth restricted fetus. Curr Opin Obst Gynecol 216;28:95-100

3. Konishi A, Nakayama M, Matsuoka K, Takeuchi M. A case of ectomesenchymoma of retroperitoneum. Arch Histopathol Differen Diagnos 2015-2016;21:33-35

4. Taniguchi K, Nakayama M, Nakahira K, Nakura N, Kanagawa N, Yanagihara I, Miyaishi S. Sudden infant death due to Lactococcal infective endocarditis. Legal Medicine 2016;19:107-111

5. Nishiumi F, Nakayama M, Taniguchi K, Ogawa M, Nakaura Y, Hamada Y, Nakayama M, Mitobe J, Hiraide A, Sakai N, Takeuchi M, Yoshimori T, Yanagihara I. Intracellular fate of *Ureaplasma parvum*

entrapped by host cellular autophagy. MicrobiologyOpen 2017; 1-15

2) 著書

中山雅弘 先天異常と新生児・小児疾患 わかりやすい病理学 改訂第 6 版 南江堂 2016 : 105-119 (分担執筆)

3) 学会発表

1. 松岡圭子、竹内真、中山雅弘 胆道系に発生した rhabdomyosarcoma の 2 例 第 105 回日本病理学会 ポスター発表 2016 年 5 月 仙台

2. Nakayama M, Matsuoka K, Takeuti M. Tumor in the placenta. 22nd Shanghai-Melbourne-Osaka Conference 一般演題 2016 年 11 月 Shanghai

3. 名倉由起子、中山雅弘、竹内真、柳原格 死産あるいは早期新生児死亡肺炎例における肺組織メタゲノム解析 第 52 回周産期新生児学会 ポスター発表

2016 年 7 月、富山

4. Mehandjiev TR, Tenno KM, Nakura Y, Wakimoto T, Mimura K, Nakayama M, Kanagawa T, Tomimatsu T, Fujita T, Onouchi Y, Takeuchi M, Kimura T, Yanagihara I.

Association between MTHFR C677T polymorphism with intervillous and decidual pathology in human cases with pregnancy loss. Europran Society of Human Reproduction and Embryology ヘルシンキ 2016 年 7 月

H. 知的財産権 なし

図1 病理的肺炎の認められた SIDS 群（6例）および、対象群（5例）間の β -多様性解析

赤：SIDS 病理的肺炎群

青：対象群

緑：核酸添加陰性群

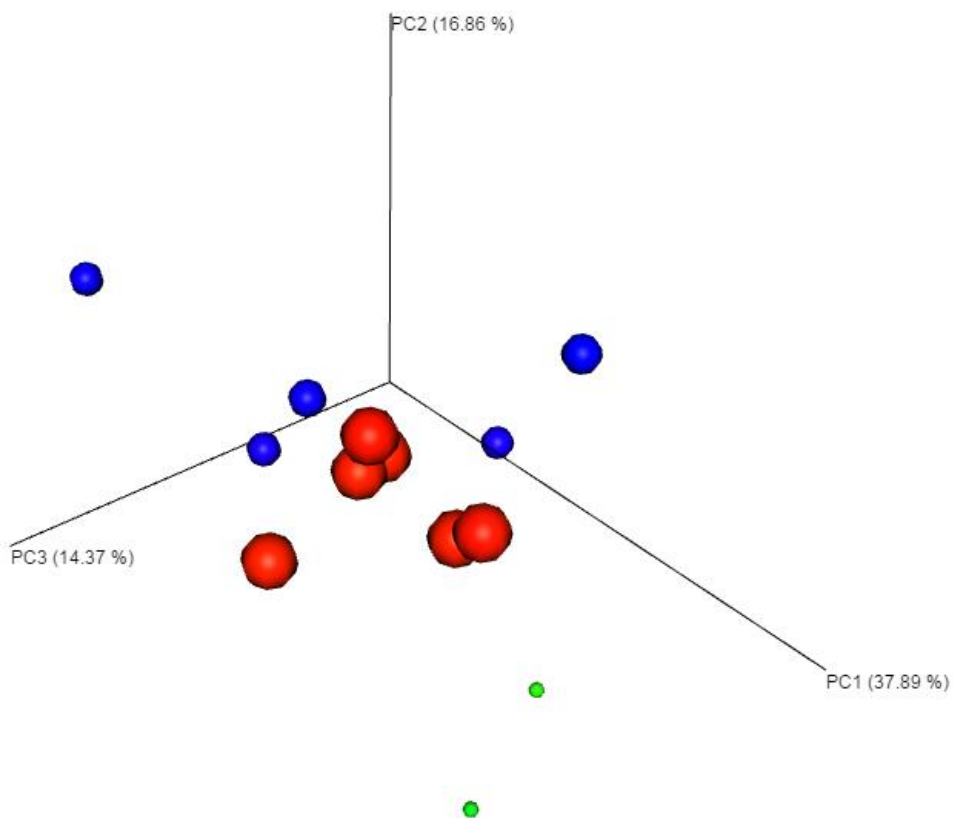


表 突然死の死亡分類別集計
(Tayler Emeryの死亡分類)

死亡分類	症例数(今回検討症例数)
0群 不慮の事故死など	
1 事故	2
2 事故以外の外傷	1
3 不明	0
1群 予防可能な死亡	
1 乳児突然死症候群	33
2 症候性突然死	6 (2)
3 疾病—後天性	12 (4)
4 不明	5
2群 予防困難な死亡	
1 疾病—先天奇形	2
2 疾病—周産期異常による	0
3 疾病—腫瘍、代謝異常など	0
4 不明	0
3群 分類不能	1

表 3 解析の詳細

Case1

Genus	Species	カウント数	カウント/総リード数(%)	コメント
Staphylococcus		2150		
<i>Staphylococcus</i>	<i>lugdunensis</i>	692	0.47	感染性心内膜炎
<i>Staphylococcus</i>	<i>hominis</i>	686	0.46	敗血症
<i>Staphylococcus</i>	<i>warneri</i>	529	0.36	血培
<i>Staphylococcus</i>	<i>pasteuri</i>	165	0.11	病原性弱い
<i>Staphylococcus</i>	<i>epidermidis</i>	78	0.05	
Corynebacterium		1687		コリネバクテリウムは皮膚の正常細菌叢
<i>Corynebacterium</i>	<i>tuberculostearicum</i>	1179	0.80	深在性感染、乳腺炎
<i>Corynebacterium</i>	<i>macginleyi</i>	401	0.27	眼感染症？
<i>Corynebacterium</i>	<i>ureicelerivorans</i>	107	0.07	血培
Escherichia		964		
<i>Escherichia/Shigella</i>	<i>coli</i>	759	0.51	
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	205	0.14	
<i>Enhydrobacter</i>	<i>aerosaccus</i>	607	0.41	脳膿瘍
<i>Atopobium</i>	<i>sp.</i>	384	0.26	肺炎、菌血症
<i>Roseomonas</i>	<i>mucosa</i>	382	0.26	菌血症
<i>Novispirillum</i>	<i>itersonii</i>	271	0.18	環境細菌
<i>Kocuria</i>	<i>kristinae</i>	239	0.16	尿路感染、菌血症(小児)
<i>Cloacibacterium</i>	<i>normanense</i>	215	0.15	外科部位
<i>Microbacterium</i>	<i>lacticum</i>	163	0.11	尿路感染、創傷部位
<i>Paracoccus</i>	<i>marinus</i>	151	0.10	海水
<i>Ralstonia</i>	<i>insidiosa</i>	149	0.10	菌血症、気管吸引液
<i>Pseudomonas</i>	<i>psychrotolerans</i>	162	0.11	菌血症

Case2

Genus	Species	Count	% Count/total read	Comment
<i>Sphingobium</i>	<i>aromaticiconvertens</i>	6436	6.18	汚染河川
Staphylococcus		3356		
<i>Staphylococcus</i>	<i>epidermidis</i>	1916	1.84	

<i>Staphylococcus</i>	<i>warneri</i>	1440	1.38	血培
<i>Pseudoxanthomonas</i>	<i>sp.</i>	3064	2.94	バイオフィルター
<i>Prevotella</i>	<i>melaninogenica</i>	1749	1.68	口腔内細菌、混合性嫌気性菌感染症、Shock DIC
<i>Selenomonas</i>	<i>artemidis</i>	1175	1.13	?
<i>Flavobacterium</i>	<i>nitratireducens</i>	866	0.83	海水表層
<i>Roseomonas</i>	<i>mucosa</i>	135	0.13	小児菌血症、カテーテル感染
<i>Lonsdalea</i>	<i>quercina</i>	108	0.10	樹木病原菌
<i>Anaerococcus</i>	<i>octavius</i>	103	0.10	腔内、皮膚、軟部組織膿瘍

Case 3

Genus	Species	Count	% Count/total read	Comment
<i>Achromobacter</i>	<i>sp.</i>	2218	1.04	水系、 <i>A. xylosooxidans</i> は 呼吸器感染
<i>Microbacterium</i>	<i>mitrae</i>	2010	0.94	サザエなどから分離される細菌
Anaerococcus		2002		
<i>Anaerococcus</i>	<i>octavius</i>	1343	0.63	グラム陽性嫌気性球菌群、日和見感染
<i>Anaerococcus</i>	<i>hydrogenalis</i>	659	0.31	ヒト糞便、腔内
Kocuria		1968		Gram posi, Actinobacteria
<i>Kocuria</i>	<i>palustris</i>	1044	0.49	ヒメガマの根面
<i>Kocuria</i>	<i>marina</i>	859	0.40	海洋細菌
<i>Kocuria</i>	<i>kristinae</i>	54	0.03	尿路感染、小児菌血症
<i>Kocuria</i>	<i>sp.</i>	11	0.01	
<i>Alloprevotella</i>	<i>tannerae</i>	1739	0.81	口腔内常在菌
<i>Roseomonas</i>	<i>riguiloci</i>	1455	0.68	湿潤河川
<i>Stenotrophomonas</i>	<i>maltophilia</i>	1327	0.62	日和見感染
<i>Staphylococcus</i>	<i>warneri</i>	1282	0.60	血培
<i>Bacillus</i>	<i>cereus</i>	1186	0.56	食中毒菌
<i>Flavobacterium</i>	<i>sp.</i>	1111	0.52	日和見感染
<i>Haematobacter</i>	<i>sp.</i>	897	0.42	弁置換、皮膚
<i>Bauldia</i>	<i>litoralis</i>	885	0.41	?
<i>Rheinheimera</i>	<i>sp.</i>	833	0.39	河川
<i>Rhodococcus</i>	<i>fascians</i>	747	0.35	植物病原体、菌血症
<i>Prevotella</i>	<i>nigrescens</i>	735	0.34	歯周病
<i>Bacteroides</i>	<i>sp.</i>	693	0.32	
<i>Paracoccus</i>	<i>marinus</i>	646	0.30	海水
<i>Meiothermus</i>	<i>cateniformans</i>	626	0.29	?

<i>Hydrogenophilus</i>	<i>hirschii</i>	541	0.25	河川
Corynebacterium		510		
<i>Corynebacterium</i>	<i>tuberculostearicum</i>	295	0.14	深在性感染、乳腺炎
<i>Corynebacterium</i>	<i>genitalium</i>	215	0.10	膀胱炎、尿路感染
<i>Propionibacterium</i>	<i>granulosum</i>	317	0.15	腸管
<i>Acidovorax</i>	<i>soli</i>	267	0.12	土壌
<i>Enhydrobacter</i>	<i>aerosaccus</i>	218	0.10	脳膿瘍
<i>Tepidimonas</i>	<i>taiwanensis</i>	216	0.10	温泉
<i>Methylobacillus</i>	<i>glycogenes</i>	192	0.09	
<i>Alcaligenes</i>	<i>faecalis</i>	144	0.07	皮膚、軟部組織感染症
<i>Frankia</i>	<i>sp.</i>	118	0.06	植物病原体
<i>Sphingobium</i>	<i>qiguonii</i>	106	0.05	?

case 4

Genus	Species	Count	% Count/total read	Comment
Corynebacterium		5115		
<i>Corynebacterium</i>	<i>tuberculostearicum</i>	5056	3.01	深在性感染、乳腺炎
<i>Corynebacterium</i>	<i>kroppenstedtii</i>	49	0.03	乳腺炎
<i>Corynebacterium</i>	<i>macginleyi</i>	10	0.01	眼感染症？
Staphylococcus		3217		
<i>Staphylococcus</i>	<i>warneri</i>	2211	1.31	血培
<i>Staphylococcus</i>	<i>epidermidis</i>	356	0.21	
<i>Staphylococcus</i>	<i>capitis</i>	355	0.21	血培
<i>Staphylococcus</i>	<i>haemolyticus</i>	295	0.18	血培
Streptococcus		2823		
<i>Streptococcus</i>	<i>sanguinis</i>	1567	0.93	口腔連鎖球菌、心内膜炎、限局感染
<i>Streptococcus</i>	<i>sinensis</i>	1174	0.70	口腔内、心内膜炎
<i>Streptococcus</i>	<i>mitis</i>	71	0.04	がん患者ショック、心内膜炎
<i>Streptococcus</i>	<i>pneumoniae</i>	11	0.01	
<i>Prevotella</i>	<i>sp.</i>	1594	0.95	日和見感染、膿瘍、菌血症、歯周病
<i>Enhydrobacter</i>	<i>aerosaccus</i>	1467	0.87	脳膿瘍
<i>Novispirillum</i>	<i>itersonii</i>	1327	0.79	環境
<i>Acinetobacter</i>	<i>ursingii</i>	996	0.59	血培
Veillonella		880		口腔内、腸管内
<i>Veillonella</i>	<i>alcalescens</i>	766	0.46	小児心内膜炎

<i>Veillonella</i>	<i>tobetsuensis</i>	114	0.07	口腔内バイオフィルム
<i>Nocardioiodes</i>	<i>plantarum</i>	874	0.52	牧草
Paracoccus		725		
<i>Paracoccus</i>	<i>yeei</i>	430	0.26	日和見感染、菌血症
<i>Paracoccus</i>	<i>marinus</i>	295	0.18	海水
<i>Lysobacter</i>	<i>thermophilus</i>	673	0.40	土壌、人工関節感染
<i>Sphingobium</i>	<i>aromaticiconvertens</i>	657	0.39	汚染水
<i>Tepidimonas</i>	<i>aquatica</i>	606	0.36	貯水槽
<i>Diaphorobacter</i>	<i>nitroreducens</i>	507	0.30	活性化汚物
<i>Trabulsiella</i>	<i>odontotermitis</i>	414	0.25	シロアリ腸
Escherichia		413		
<i>Escherichia/Shigella</i>	<i>coli</i>	123	0.07	
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	290	0.17	
<i>Craurococcus</i>	<i>roseus</i>	400	0.24	?
<i>Rhodococcus</i>	<i>fascians</i>	316	0.19	植物病原体、菌血症
<i>Propionibacterium</i>	<i>granulosum</i>	313	0.19	腸管内
<i>Kocuria</i>	<i>palustris</i>	308	0.18	ヒメガマの根面
<i>Anaerococcus</i>	<i>octavius</i>	306	0.18	グラム陽性嫌気性球菌群、日和見感染
<i>Cloacibacterium</i>	<i>normanense</i>	243	0.14	排水、心臓胸腔手術部位
<i>Arthrobacter</i>	<i>russicus</i>	186	0.11	?
<i>Leucobacter</i>	<i>aridicollis</i>	165	0.10	環境
<i>Leptotrichia</i>	<i>genomosp.</i>	135	0.08	菌血症(?)
<i>Schlegelella</i>	<i>aquatica</i>	126	0.07	温泉
<i>Tannerella</i>	<i>forsythia</i>	108	0.06	歯周病
<i>Roseomonas</i>	<i>mucosa</i>	103	0.06	小児菌血症、カテーテル感染

case 5

Genus	Species	Count	% Count/total read	comment
Staphylococcus		5351		
<i>Staphylococcus</i>	<i>warneri</i>	3801	2.38	
<i>Staphylococcus</i>	<i>epidermidis</i>	925	0.58	
<i>Staphylococcus</i>	<i>pasteuri</i>	333	0.21	院内感染
<i>Staphylococcus</i>	<i>hominis</i>	267	0.17	敗血症
<i>Staphylococcus</i>	<i>haemolyticus</i>	25	0.02	血培

Sphingomonas		1914		
<i>Sphingomonas</i>	<i>hankookensis</i>	1438	0.90	排水
<i>Sphingomonas</i>	<i>sp.</i>	465	0.29	
<i>Sphingomonas</i>	<i>echinoides</i>	11	0.01	?
<i>Rhodobacter</i>	<i>veldkampii</i>	1383	0.87	非病原菌
<i>Corynebacterium</i>	<i>tuberculostearicum</i>	1380	0.86	深在性感染、乳腺炎
<i>Herbaspirillum</i>	<i>huttiense</i>	1179	0.74	Cystic fibrosis 患者, 小児がん患者
Escherichia		869		
<i>Escherichia/Shigella</i>	<i>coli</i>	370	0.23	
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	499	0.31	
<i>Fusobacterium</i>	<i>nucleatum</i>	816	0.51	
Paracoccus		766		
<i>Paracoccus</i>	<i>marinus</i>	529	0.33	海水
<i>Paracoccus</i>	<i>yeei</i>	237	0.15	日和見感染、菌血症
Actinomyces		619		
<i>Actinomyces</i>	<i>viscosus</i>	531	0.33	口腔内 肺炎
<i>Actinomyces</i>	<i>naeslundii</i>	78	0.05	口腔内 頸部放線菌症 T cell lymphoma
<i>Actinomyces</i>	<i>oris</i>	10	0.01	口腔内
<i>Microbacterium</i>	<i>lacticum</i>	615	0.38	眼炎?
<i>Diaphorobacter</i>	<i>nitroreducens</i>	397	0.25	活性化汚物
<i>Enhydrobacter</i>	<i>aerosaccus</i>	325	0.20	脳膿瘍
Rheinheimera		278	0.17	
<i>Rheinheimera</i>	<i>aquatica</i>	191	0.12	河川
<i>Rheinheimera</i>	<i>baltica</i>	87	0.05	非病原性
Streptococcus		240	0.15	
<i>Streptococcus</i>	<i>sanguinis</i>	134	0.08	口腔連鎖球菌、心内膜炎、限局感染
<i>Streptococcus</i>	<i>equi</i>	88	0.06	馬の病気
<i>Streptococcus</i>	<i>mitis</i>	18	0.01	がん患者ショック、心内膜炎
<i>Peptoniphilus</i>	<i>harei</i>	178	0.11	グラム陽性嫌気性、菌血症
<i>Prevotella</i>	<i>melaninogenica</i>	164	0.10	混合性嫌気性菌感染症
<i>Brevundimonas</i>	<i>diminuta</i>	142	0.09	血培

case 6

Genus	Species	Count	% Count/total read	comment

Staphylococcus		5768		
<i>Staphylococcus</i>	<i>warneri</i>	2773	1.42	血培
<i>Staphylococcus</i>	<i>epidermidis</i>	1659	0.85	
<i>Staphylococcus</i>	<i>aureus</i>	1308	0.67	
<i>Staphylococcus</i>	<i>haemolyticus</i>	18	0.01	血培
<i>Staphylococcus</i>	<i>sp.</i>	10	0.01	
<i>Corynebacterium</i>	<i>tuberculostearicum</i>	3858	1.97	深在性感染、乳腺炎
<i>Enhydrobacter</i>	<i>aerosaccus</i>	2176	1.11	腦膿瘍
<i>Yokenella</i>	<i>regensburgei</i>	1854	0.95	重症膝關節炎、菌血症
<i>Porphyromonas</i>	<i>gingivalis</i>	1547	0.79	齒周病菌
<i>Pelomonas</i>	<i>puraquae</i>	1518	0.77	?
<i>Schlegelella</i>	<i>aquatica</i>	1136	0.58	溫泉
Escherichia		918		
<i>Escherichia/Shigella</i>	<i>coli</i>	622	0.32	
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	296	0.15	
Streptococcus		874		
<i>Streptococcus</i>	<i>peroris</i>	485	0.25	
<i>Streptococcus</i>	<i>australis</i>	369	0.19	髓膜炎
<i>Streptococcus</i>	<i>pneumoniae</i>	20	0.01	
<i>Bradyrhizobium</i>	<i>sp.</i>	814	0.42	?
<i>Prevotella</i>	<i>oris</i>	582	0.30	全身感染
<i>Providencia</i>	<i>rustigianii</i>	525	0.27	?
<i>Moraxella</i>	<i>osloensis</i>	191	0.10	敗血症
Sphingobium		170		
<i>Sphingobium</i>	<i>qiguonii</i>	102	0.05	
<i>Sphingobium</i>	<i>sp.</i>	68	0.03	
<i>Haemophilus</i>	<i>influenzae</i>	12	0.01	