



2012年11月21日放送

「変貌する侵襲性溶血性レンサ球菌感染症」

北里大学北里生命科学研究所 特任教授
生方 公子

はじめに

β溶血性レンサ球菌は、咽頭/扁桃炎や膿痂疹などの局所感染症から、髄膜炎や劇症型感染症などの全身性感染症まで、幅広い感染症を引き起こす細菌です。わが国では、急速な少子・高齢化社会を迎えています。基礎疾患を有する人々の増加とともに、これらの菌による市中での侵襲性感染症が再び増加しており、しかも重症化しやすく、死亡や重篤な後遺症を残す例も散見されています。

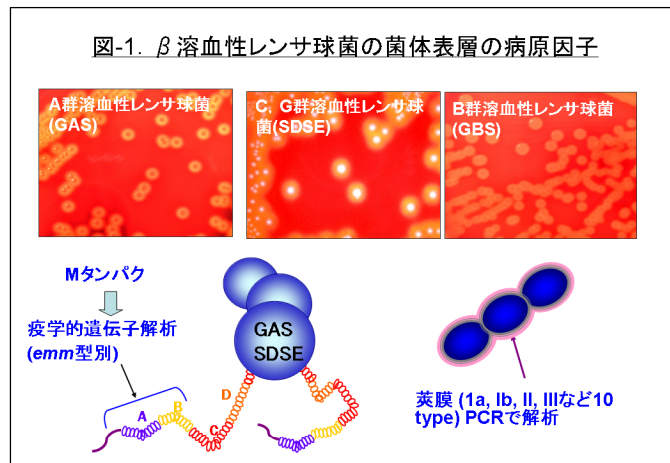
β溶血性レンサ球菌の中でヒトの疾患と関連するのは、A群溶血性レンサ球菌（GAS）、B群溶血性レンサ球菌（GBS）、そしてC、G群レンサ球菌（SDSE）の3菌種が特に重要です。

本日は、これら3菌種の病原性、臨床的・疫学的特徴、そして薬剤耐性の現状について、厚生労働省「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業」の中で、私が代表を務めます「重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析、その診断と治療に関する研究」の成績から、その一端を述べたいと存じます。

病原因子

溶血性レンサ球菌は、図-1の上段に示すように、血液を溶かしながら培地上に発育してくる菌です。GASとSDSEの溶血性は強く、GBSのそれはやや弱いのが特徴です。

GASとSDSEは菌体表層から線維状に伸びたMタンパクを持ち、これが宿主細胞への付着に関与して



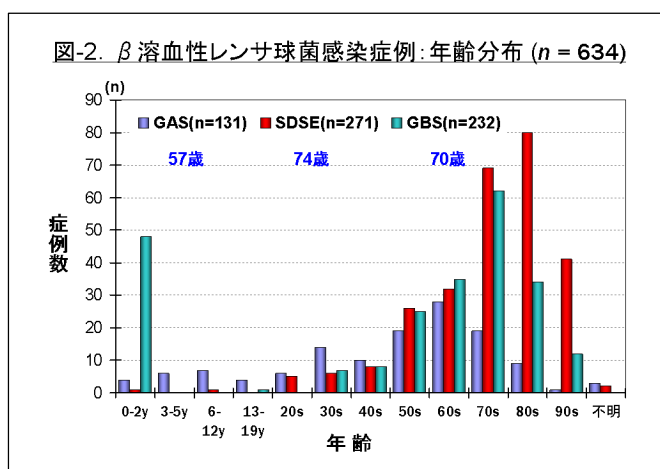
います。また、Mタンパクは抗オプソニン活性を有し、宿主免疫系からの回避にも関わっています。その他にも、組織壊死や菌の拡散を助長するストレプトキナーゼやヒアルロニダーゼといった酵素を産生し、それらの産生が高まると壊死性筋膜炎や劇症型感染症といった特徴的な病態を引き起こします。

一方、GBSでは、菌体表層のポリサッカライドでできた莢膜が主要な病原性因子として知られ、中でもIa、Ib、III型が特に重要です。

年齢分布と基礎疾患保有状況

3菌種による侵襲性重症感染症の年齢分布は図-2に示します。これらは2010年度に全国から収集され、解析された症例です。最も多かったのはSDSE (n = 271)、次いでGBS (n = 232)、GAS (n = 131)の順でした。

このような症例の多くは、3ヶ月未満の新生児にみられるGBS感染症を除き、50歳代以上で増加しているのが特徴です。ただし、菌種別の発症年齢の分布をみますと、微妙な違いがあります。



GASの平均年齢は57歳、若年層から80歳代と年齢は幅広く分布しています。これに対し、SDSEでは50歳代から発症例が急速に増加し、平均年齢は74歳、60歳代以上が83%と圧倒的多数を占めています。もうひとつのGBSによる発症も、成人の平均年齢は70歳、60歳以上が78%に達しています。

菌種による発症年齢の違いは基礎疾患保有状況とも密接に関連しています。GAS発症例では53%、SDSEでは71%、GBSでは実に82%が基礎疾患を有していました。高齢者の多いSDSEとGBS例ではさまざまな基礎疾患保持例が多く、特にGBSでは糖尿病、悪性腫瘍、肝疾患などの保持例が他の菌種に比して有意に多い成績となっています。

いずれにしても、基礎疾患保持例では、これら溶血性レンサ球菌に対する感染リスクは高いということでもあります。

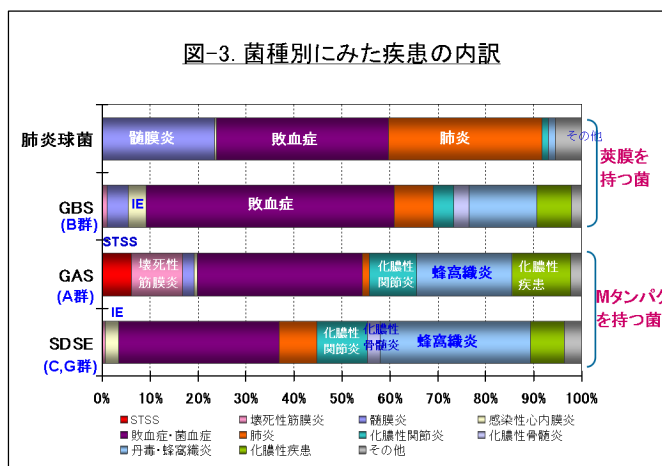
疾患の比較

菌種別にみた感染症(疾患)の違いは図-3に示します。それぞれの菌種において敗血症例の割合が高いのですが、原因菌によって違いが見られます。

すなわち、GASは、別名化膿レンサ球菌ともいわれるように、壊死性筋膜炎、蜂窩織炎、化膿性関節炎等、化膿性疾患が多くみられています。その他に、「劇症型レンサ球

菌感染症 (STSS) も含まれています。

SDSE による感染症も GAS と同様の傾向が認められますが、GAS よりも蜂窩織炎が多く、化膿性関節炎例では人工関節の挿入例の多いことが注目されます。SDSE は GAS と同じような病原因子を持った菌なのですが、いくつか保持していない病原因子があり、その違いが重症度に反映されていると思われる。



一方、成人の GBS 感染症では、敗血症が 56% を占めています。この菌は組織壊死に関わる病原因子を有していないためか、劇症例は稀であります。

予後の比較

図-4 は、3 菌種それぞれによる発症例の予後に関する成績です。

「死亡例」と「明らかな後遺症を残した例」を「予後不良」として集計しますと、GAS では 22.1%、SDSE では 17.3%、そして GBS では 12.9% となっています。

もう少し詳しく死亡例における入院日数を

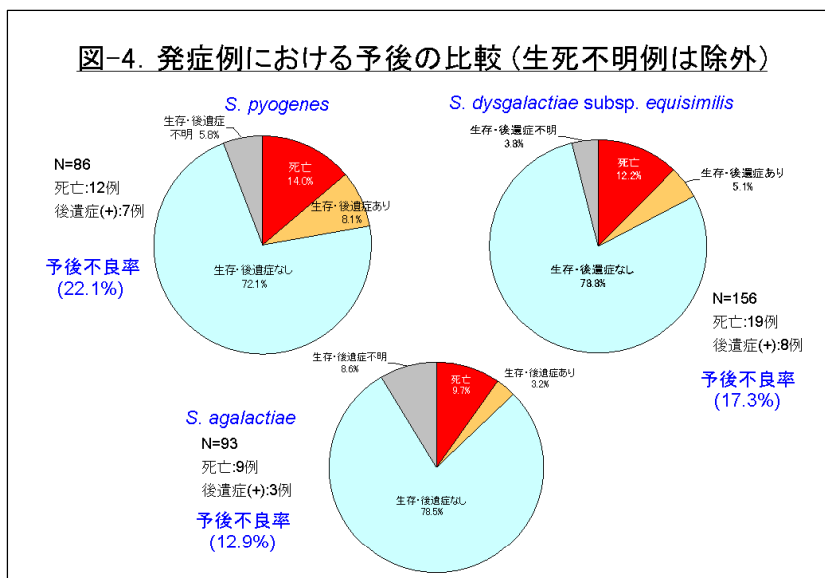
調べてみますと、GAS による死亡例は平均 1 日、SDSE では 3 日、GBS 例では 7 日の入院日数と差があります。特に後述するように、病原性の高い *emm1* 型で発症しますと、時間単位で悪化します。

時間外受診例で溶血性レンサ球菌感染症が疑われる場合には、予後不良となりやすいことに留意し、速やかな対応が必要となります。

予後不良例における血液検査値の特徴

成人発症例の入院直後の血液検査値と予後との関係を表-1 に示します。

『GAS 例』では、WBC が 5,000/ μ l 以下であった症例中に占める「予後不良例」の



割合は39%、WBCが $\geq 5,000/\mu\text{l}$ 以上であった症例群と比較すると、「予後不良の発生率」はオッズ比で4.2倍高くなっています。PLTでも $13 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下の症例群の「予後不良例」は、予後良好群に較べオッズ比で7.5倍高くなっています。

同様に、『SDSE例』

でもWBCが $5,000/\mu\text{l}$ 以下であった症例群の「予後不良の発生率」は3.6倍、PLTでも4.5倍と高くなっています。

一方、『GBS例』では、WBCあるいはPLT値とも「予後不良例」と「予後良好例」の間に差は認められていません。

表-1. 入院時の血液検査値と予後との関係

菌種	解析項目	予後不良例群	予後良好例群	オッズ比	P値
GAS	WBC ^a	7200	10,300		
	< 5000/ μL	39%	13%	4.2	.04
	PLT ^a	10.1	19.4		
	< $13.0 \times 10^4/\mu\text{L}$	61%	17%	7.5	<.01
SDSE	CRP ^a	22.1	15.6		
	< 1 mg/dL	6%	9%	0.6	.89
	WBC (μL)	11,400	12,600		
	< 5000/ μL	27%	9%	3.6	.04
GBS	PLT ($10^4/\mu\text{L}$)	11.1	18.8		
	< $13.0 \times 10^4/\mu\text{L}$	67%	13%	4.5	<.01
	CRP (mg/dL)	18.7	4.9		
	< 1 mg/dL	5%	18%	0.2	.23

a: 各群の中央値を示す

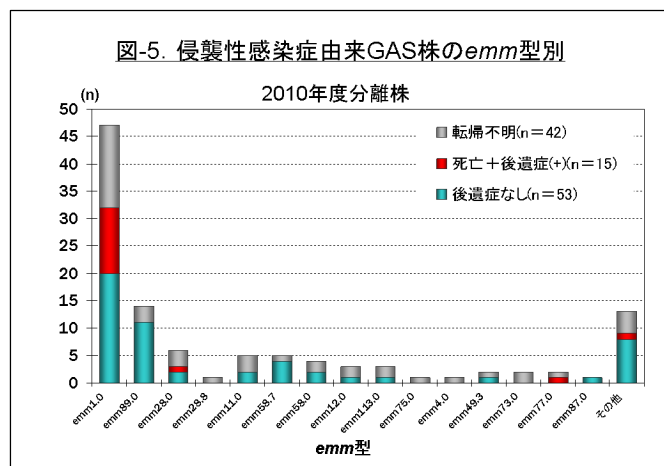
菌の疫学と病原性との関係

GASやSDSEの疫学解析には、病原性が明らかなMタンパクをコードする*emm*遺伝子解析による型別法が世界的な主流となっています。

図-5は2010年に収集されたGAS株の*emm*型の成績ですが、*emm1*型が飛びぬけて多く、しかも赤で示した死亡例や予後不良例が有意に多いことが示されています。この傾向は欧米でも同様であります。

SDSEもMタンパクを保有していますが、SDSE株では、*emm*型 *stG6792*型が優位でありましたが、この菌の疫学成績は米国のそれとは明らかに異なっています。

図-5. 侵襲性感染症由来GAS株の*emm*型別



抗菌薬感受性と耐性遺伝子

2010年収集株のGAS、SDSEおよびGBSの抗菌薬感受性を表-2に示します。ちなみに、GASおよびSDSEでは、 β ラクタム系抗菌薬に対する耐性株は報告されておりませんが、

GBS では軽度耐性株がわが国から報告されています。私どもの成績でも、軽度耐性株が成人由来で 1%程認められています。今後このような耐性菌が新生児重症感染症に多い莢膜 III 型に出現しますと、治療に難渋することが危惧されます。

ML 耐性では 3 菌種

とも耐性株が存在し、その割合が GAS では 55%、SDSE で 19%、GBS では 21%となっています。耐性菌はいずれも増加傾向にあります。

ニューキノロン系薬耐性菌は、GBS で急速に増加し臨床的に問題となっています。薬剤の標的である DNA ジャイレースとトポイソメラーゼ IV に変異が生じています。耐性菌は GAS で 15%、SDSE で 14%程度ですが、成人由来の GBS 株は既に 60%が耐性で、それらの莢膜型はほとんどが Ib 型です。

おわりに

まとめを申し上げますと、溶血性レンサ球菌による市中型重症感染症の対策には、三つのことがあげられます。第一に、予防として、基礎疾患を含めて生活習慣病などの改善が挙げられます。第二には発症例に対する治療薬ですが、レンサ球菌に対しては基本的にペニシリン系薬です。そして、第三に抗菌薬の的確な選択とその適正使用のためには、正確かつ迅速な検査と持続的サーベイランスが必要です。

表-2. GAS, SDSE, GBSの抗菌薬感受性

抗菌薬	GAS		SDSE		GBS	
	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
経口薬						
penicillinG	0.004-0.016	0.016	0.008-0.016	0.016	0.016-0.5	0.063
ampicillin	0.008-0.031	0.031	0.016-0.031	0.031	0.031-0.25	0.125
amoxicillin	0.008-0.031	0.031	0.016-0.031	0.031	0.031-0.25	0.125
cefdinir	0.002-0.016	0.016	0.008-0.031	0.016	0.016-0.25	0.063
cefditoren	0.002-0.016	0.016	0.008-0.016	0.016	0.016-0.25	0.031
levofloxacin	0.5->16	4	0.5->16	2	1->64	>64
clarithromycin	0.063->64	>64	0.063->64	>64	0.063->64	>64
clindamycin	0.063->64	>64	0.063->64	>64	0.063->64	>64
注射薬						
cefotaxime	0.002-0.031	0.016	0.008-0.031	0.016	0.016-0.125	0.063
panipenem	0.001-0.008	0.008	0.004-0.016	0.008	0.008-0.063	0.031
meropenem	0.004-0.031	0.031	0.008-0.016	0.016	0.031-1	0.063
vancomycin	0.25-1	0.5	0.25-1	0.5	0.25-0.5	0.5

青字で示すMICの菌株は *pbp2x* に変異を有する