

中間報告-2 (2025 年 1 月 10 日作成, 3 月 20 日一部追加)

グローバル化する世界と分子疫学研究の重要性

# 「侵襲性肺炎球菌・レンサ球菌感染症」における 発症背景の解析と原因菌の分子疫学解析 - 自主的全国サーベイランス(略称) -

研究責任者： 東京医科大学 微生物学分野  
主任教授 中村 茂樹

分担研究者： 生方 公子, 高田 美佐子, 大楠 清文, 宮崎 治子  
花田 豪郎, 馬場(諸角) 美由紀, 岩田敏

## お問い合わせ先

〒160-8402 東京都新宿区新宿 6-1-1

TEL: 03-3351-6141 (内線 242)

サーベイランス専用 e-mail: str-ipd@tokyo-med.ac.jp

文責 (生方) この中間報告は教育目的として作成しています。掲載データは未発表データであり、  
内容の一部または全部を、無断で複写、複製、転載、改変等を行うことお断りします。

－ 目 次 －

|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| I. 自主的全国サーベイランス(略称)の概要と収集状況       |               |
| 1. サーベイランスの概要と参加施設                | ・ ・ ・ ・ ・ P2  |
| 2. 菌種別発症年齢の特徴                     | ・ ・ ・ ・ ・ P2  |
| II. 肺炎球菌 (SPN)                    |               |
| 1. iSPN 例の年齢分布, 受診科, 疾患, 基礎疾患の特徴  | ・ ・ ・ ・ ・ P6  |
| 2. 分離株の莢膜型 (serotype) と耐性遺伝子型     | ・ ・ ・ ・ ・ P7  |
| III. B 群溶血性レンサ球菌 (GBS)            |               |
| 1. iGBS の年齢分布, 受診科, 疾患, 基礎疾患の特徴   | ・ ・ ・ ・ ・ P14 |
| 2. iGBS の莢膜型の特徴と予後不良例一覧           | ・ ・ ・ ・ ・ P15 |
| IV. A 群溶血性レンサ球菌 (GAS)             |               |
| 1. iGAS 例の年齢分布, 受診科, 疾患, 基礎疾患の特徴  | ・ ・ ・ ・ ・ P19 |
| 2. 分離株の <i>emm</i> 型および予後との関係     | ・ ・ ・ ・ ・ P20 |
| 3. <i>emm1</i> 型の重要性              | ・ ・ ・ ・ ・ P21 |
| V. C, G 群溶血性レンサ球菌 (SDSE)          |               |
| 1. iSDSE 例の年齢分布, 受診科, 疾患, 基礎疾患の特徴 | ・ ・ ・ ・ ・ P27 |
| 2. 分離株の <i>emm</i> 型および予後不良例の一覧   | ・ ・ ・ ・ ・ P28 |
| VI. その他のレンサ球菌                     | ・ ・ ・ ・ ・ P29 |
| § まとめ                             | ・ ・ ・ ・ ・ P29 |

肺炎球菌・レンサ球菌「e-learning 動画」サイト

・ 厚生労働科学研究費補助金「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業」  
「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・治療に関する研究 (H22 - 新興 - 一般 - 013)」

<https://strep.umin.jp/>

・ 東京医科大学微生物学分野 HP

<https://microbiol-tmed.umin.jp/e-learning.html>

どちらからでもアクセス可能です。

## 1. 自主的全国サーベイランス(略称)の概要と収集状況

### 1. サーベイランスの概要と参加施設

昨年(2024年1月), 図1にその概要を示す「臨床検体から分離された侵襲性感染症原因菌の分子疫学解析と薬剤耐性化の経年的推移(自主的全国サーベイランス(略称))」をスタートさせてから約1年が経過しました。皆様方のご負担が多い研究事業にも関わらず, 当該サーベイランスの意図をお汲み取りいただき, ご参加・ご協力いただいておりますことに紙面をお借りして心より感謝申し上げます。

お陰様にてサーベイランス参加医療機関は132施設と多く, 北海道から九州まで全国をほぼ網羅できた研究組織となりました(図2)。

サーベイランス開始後, 約10カ月間にお送りいただいた侵襲性感染症由来の対象菌種の菌株は, 合計**610株**と期待以上に多数集積されました。その内訳は下記のとおりです。

- 1) 肺炎球菌(iSPN, *Streptococcus pneumoniae*): 117株
- 2) A群溶血性レンサ球菌(iGAS, *Streptococcus pyogenes*): 122株
- 3) B群溶血性レンサ球菌(iGBS, *Streptococcus agalactiae*): 155株
- 4) C,G群レンサ球菌(iSDSE, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*): 209株
- 5) その他のレンサ球菌: 7株

送付いただいた菌株数とその医療機関の内訳(図3)では, 「医療法人系」や「公益・社会福祉法人系」そして「市立・市民病院」と地域医療を担う大規模病院の多いことが特徴です。また, 各論に記しますが, 菌種によっては検査センターから多くの送付を受けているものもあります。

なお, このサーベイランスが対象としている菌種は i) 市中型感染症を惹起する代表的な菌種であること, 時に ii) 肺や下肢組織等に侵入すると急速に臨床症状が悪化すること, そのため iii) 発症者は地域の総合病院を時間外に受診している実態が窺える成績となっています。

### 2. 菌種別発症年齢の特徴

主要4菌種による発症例の年齢分布について, 小児 group (0-17歳), 成人 group (18-64歳), 高齢 group (65歳以上)に分けてその割合を図4に示します。

- 1) 小児(n=95)で重要な菌種は依然として肺炎球菌, 次いで新生児で問題となる iGBS と幼児以上に多い iGAS です。iSDSE 感染症は極めて稀です。
- 2) 成人 group(n=120)では, 昨年流行した iGAS 感染症が43.3%を占め, その他には iGBS と iSDSE がそれぞれ20%台, iSPN は12.5%と少ないのです。
- 3) 高齢者 group(n=387)の症例が圧倒的に多いのですが, その半数が iSDSE 感染症です。次いで iGBS, iSPN と iGAS は12%台です。「免疫学的老化(immunosenescence)」が進行するこの年齢層では, 常在細菌の一面をもつ SDSE や GBS が問題となることを承知しておく必要があります。

成人に限定して各菌種における発症年齢の分布を解析しますと、菌種の特徴を如実に表わしています(図5)。年齢中央値、第1四分位と第3四分位(両者の間に50%の症例が含まれる)をそれぞれ比較しますと、iGAS 発症例の年齢中央値 62.5 歳であるのに比べ、iGBS や iSDSE 感染の年齢中央値は 80 歳と 82 歳、実に 20 歳も高齢となっています。

65 歳以上が全人口の 30%を占めるほど急速な「超々」高齢社会(Super-Aging Society)を迎えたわが国の現状が市中型感染症にも反映されているのです。

なお、血液や閉鎖性膿汁、あるいは組織などから速やかに原因菌を分離するには、各菌種の項でも記しますが、検査材料が提出された患者の①年齢、②受診科、③基礎疾患、④血液検査値などが非常に参考になります。

#### 補遺: わが国における 65 歳以上の人口割合(%)とその呼称

高齢化社会 :  $\geq 7\%$  (1970 年)

高齢社会 :  $\geq 14\%$  (1994 年)

超高齢社会 :  $\geq 21\%$  (2007 年)

超々高齢社会 :  $\geq 28\%$  (2018 年)

(国立社会保障・人口問題研究所データより引用)

## 図1. 自主的全国サーベイランスの概要

**研究課題:** 臨床検体から分離された侵襲性感染症原因菌の分子疫学解析と薬剤耐性化の経年的推移

**研究責任者:** 東京医科大学微生物学分野 中村 茂樹(主任教授)

**研究分担者:** 大楠 清文, 宮崎 治子, 高田 美佐子,  
生方 公子, 岩田 敏, 花田 豪郎, 諸角 美由紀

**倫理審査委員会 承認:** 2021年 (承認番号T2020-0407)

**変更申請 承認:** 2023年12月(終了予定 2026年3月末)

### 実施概要

**参加機関:** 全国医療機関所属の臨床医より精査の依頼を受けた菌株を対象とし、速やかに結果を報告する主体的多施設共同研究。現在132医療機関が参加を意思表示。

**対象菌種:** i)肺炎球菌, ii)A群溶血性レンサ球菌(GAS), iii)B群溶血性レンサ球菌(GBS), iv)C,G群溶血性レンサ球菌(SDSE)。

**結果公表:** 得られた疫学データの学会発表, 論文化を通して社会貢献に資する。

**研究資金:** 現在企業からの研究費獲得は予定していない。

図2. 自主的全国サーベイランス  
132施設参加 (Nov 30 2024 現在)

ブロックごとの施設数

- ① 北海道：8
- ② 東北：10
- ③ 関東：48
- ④ 中部：24
- ⑤ 近畿：12
- ⑥ 中国：9
- ⑦ 四国：9
- ⑧ 九州沖縄：12

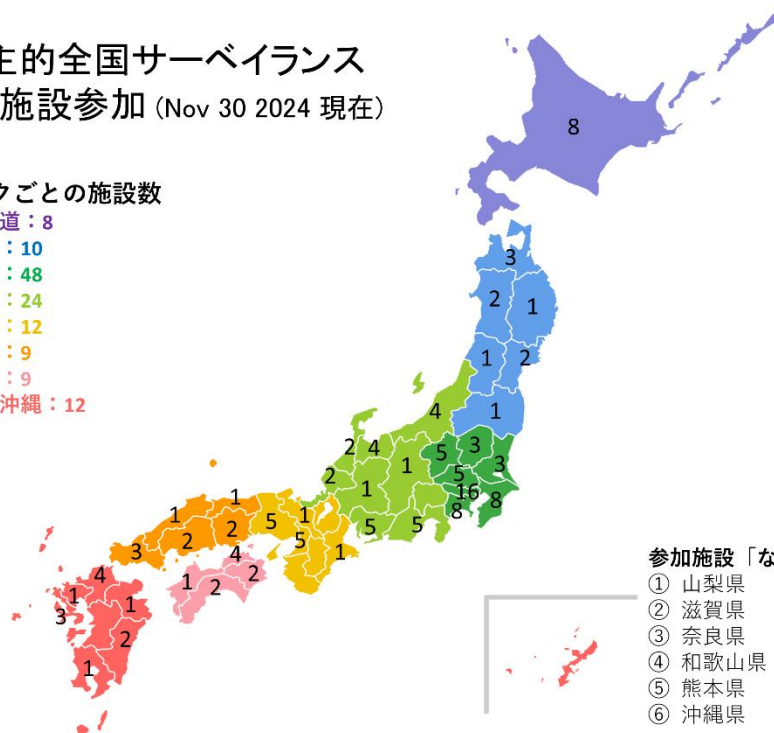
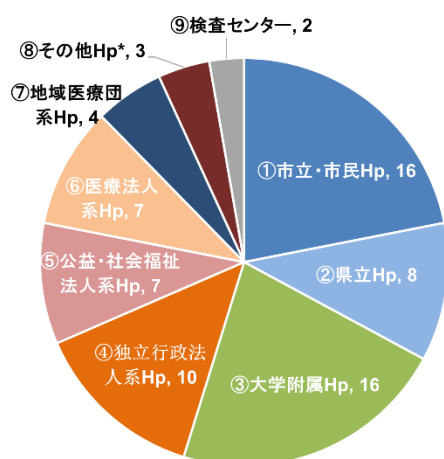


図3. 参加医療機関の内訳と収集菌株

A) 医療機関の内訳



\*日本赤十字社, 聖路加国際, 日立総合Hp

B) 収集菌株の内訳

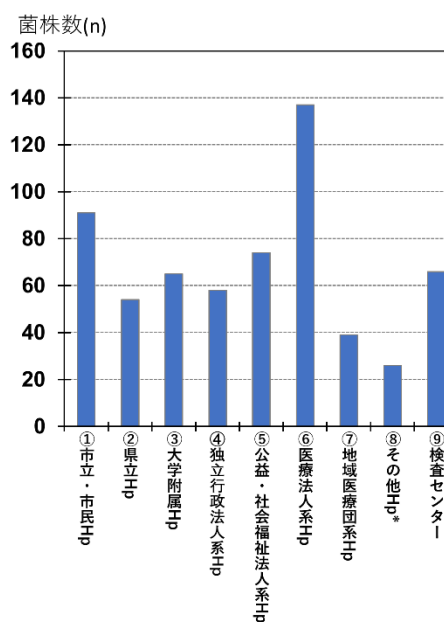
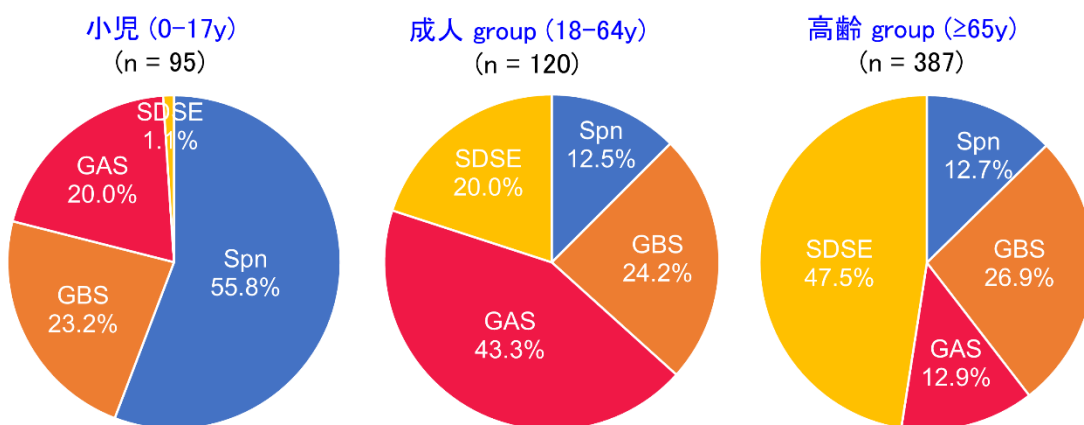


図4. 年齢を3グループとした原因菌の割合の特徴

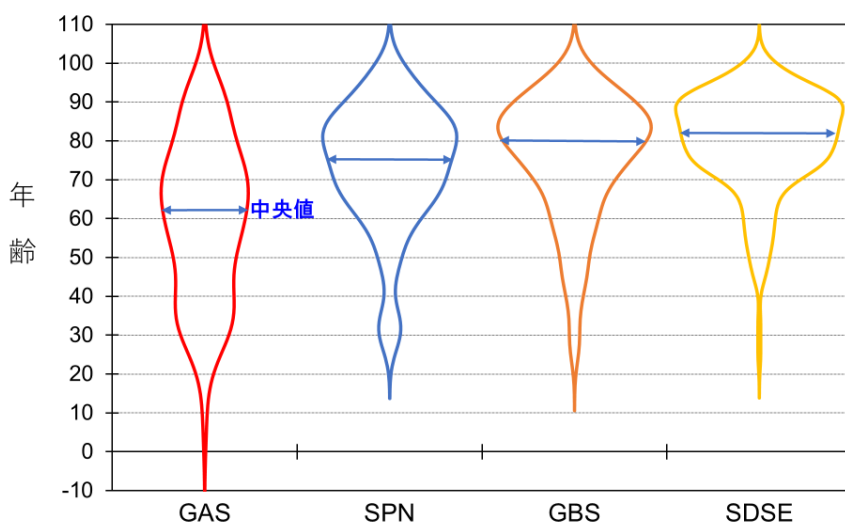


年齢別 特徴

- 1) 小児で重要な菌種は依然として肺炎球菌である。
- 2) 病原性の高いGASは壮年期で特に問題である。
- 3) 免疫学的老化(immunosenescence)が進行する65歳以上では、常在細菌の一面を持つGBSとSDSEが特に問題である。

図5. 成人発症例の年齢中央値等とViolin Plot図

iGASとiGBSやiSDSE感染には20歳の差 → 病原性の強弱を反映



|       |        |        |        |        |
|-------|--------|--------|--------|--------|
| 第1四分位 | 42.5 歳 | 65.8 歳 | 68.0 歳 | 74.0 歳 |
| 中央値   | 62.5 歳 | 76.5 歳 | 80.0 歳 | 82.0 歳 |
| 第3四分位 | 76.0 歳 | 84.3 歳 | 87.0 歳 | 90.0 歳 |

## II. 肺炎球菌 (SPN)

### 3. iSPN 例の年齢分布, 受診科, 疾患, 基礎疾患の特徴

侵襲性肺炎球菌感染症(Invasive Pneumococcal Diseases: IPD)は、年齢を問わず市中型感染症の最も代表的な侵襲性感染症のひとつです。2010年、「子宮頸がん等のワクチン接種緊急促進事業」の開始により結合型肺炎球菌ワクチンPCV7が小児へ導入されると、2013年4月の定期接種化を経て同年秋にPCV13に切り替えられました。それから既に11年が経過し、昨年にはさらにPCV20へ切り替わっています。結合型ワクチンの予防効果は明らかで小児IPD感染症は激減し、のみならず成人にもその間接効果が認められています。

#### a) 年齢分布 (図6)

今回集積されたiSPN例は117例、年齢分布では小児(0-17歳)が53例、成人が64例と既に成人例の方が上回ってきました。

小児での予後判明例(n=44)では死亡例は認められませんでした。それに対し、成人の予後判明例(n=45)では死亡が11例(24.4%)、明らかな後遺症を残した例が3例認められています。死亡と後遺症(+)例を足しますと30%に達します。iSPNによるIPDは、もはや小児ではなく成人・高齢者の感染症になっています。

#### b) 受診科 (図7)

発症例がどのような臨床科を受診しているのか調べますと、時間外受診例を加えた救命救急が48.4%と約半数も占めています。内科系では呼吸器内科と一般内科が多いのですが、循環器内科や神経内科も含めるとやはり約半数は内科系となります。

#### c) 疾患の内訳 (図8)

小児と成人とに分けて疾患をまとめますと明らかな違いが認められます。小児では菌血症が50.9%と多く、その他には肺炎が18.9%、髄膜炎が9.4%、ムコイドーシスのような重症中耳炎が7.5%となっています。これに対し、成人では肺炎が62.5%を占めていますが、これらの例は血液培養でもSPNを検出した症例のみです。次いで菌血症が17.2%、髄膜炎が7.8%認められています。有意差検定を行いますと、小児では成人に較べ菌血症と中耳炎が多いのですが、成人では菌血症を伴う肺炎が有意に多いことが明らかです。

#### d) 基礎疾患保持率 (図9)

発症例における基礎疾患の詳細とその保持率ですが、小児では判明した49例のうち26.5%が先天的な基礎疾患、免疫機能低下のいずれかでした。

一方、成人では発症年齢の中央値が76.5歳からも推定されますように、基礎疾患が明らかにできた50例のうち88.0%が何らかの基礎疾患/併存疾患を保持していました。悪性疾患治療中の方が28%と多く、次いで免疫抑制剤使用中や脾臓摘出、甲状腺機能障害例など免疫系疾患保持例が24%、糖尿病併存が22%、COPDなど肺疾患保持例は14%程度でした。その

他に COVID-19 あるいはインフルエンザウイルスなどとの同時感染例も認められています。

特に冬季においては呼吸器系ウイルス罹患後の本菌による続発感染、重感染に対する留意が必要です。

#### 4. 分離株の莢膜型 (serotype) と耐性遺伝子型

##### a) 小児由来株 (図 10)

小児の IPD 由来株の莢膜型は、①PCV13 含有タイプ、②PCV15 で PCV13 にプラスされた 22F と 33F、③PCV20 で PCV13 にプラスされた 10A, 11A, 15B (その他に 8 と 12F 型も含まれる)、そしてそれらには含まれない型、つまり④カバーされない NVT (non-vaccine type) に区別しています。小児分離株に対する PCV15 のカバー率は 18.9%、PCV20 のそれは 45.3% で、両者のカバー率には明らかな有意差が認められています ( $p = 0.006$ )。

ワクチン接種状況に関する調査も同時に行っていますが、結合型ワクチン接種スミ (PCV13, 2 例 : PCV15, 1 例) との記載のみられた例が 3 例ありました。年齢は 3 歳児 1 例と 6 歳児 2 例でした。「基礎疾患はなし」との記載でしたが、残念ながら詳細は不明でした。なお、小児への PCV13 の定期接種は、昨年(2024 年)10 月に PCV20 へと切り替えられています。

##### b) 成人由来株 (図 11)

成人由来株では、依然として PCV15 や PCV20 接種でコントロールできる莢膜タイプの IPD を多く認めます。発症例における PPSV23 の接種はわずか 7.8% に過ぎませんでした。

注目すべきは、成人においては重症肺炎や膿胸を惹起しやすいムコイドタイプの莢膜 3 型菌の多いことが特徴です。この点が小児とは決定的に異なるところです。莢膜 3 型による成人 IPD は結合型ワクチンでしか予防することはできないと推定されます。

なお補足しておきますと、6C は 6A と交差免疫を示すので PCV13 に加えています。同様に 15B は 15C と交差免疫を示すと推定されますが、残念ながら現在データを持ち合わせていません。

結論として PCV15 のカバー率は 42.2%、PCV20 のそれは 50.0%、後者のカバー率がやや優れていますが、両者に有意差は認められませんでした ( $p = 0.478$ )。

#### 補足：60 歳以上の成人由来株に対する PCVs のカバー率 (補足図-1)

わが国においては、PCV15 は 2022 年 9 月に 65 歳以上の高齢者に対して薬事承認され、PCV20 は 2024 年 3 月に小児に対して薬事承認されたのち同年 8 月に高齢者に適応が拡大されています。つまり PCV15 と PCV20 とが現在高齢者に任意接種可能ということですが、脾臓摘出や腎機能障害、あるいは肺疾患や心疾患のある方への接種は積極的であるとしても、一般高齢者に対しては定期接種化されない限りその接種率は高まらないように思われます。

その点を踏まえ、iSPN 例が急速に増加する 60 歳以上の例について、その後収集された菌株をプラスし、PCV15、PCV20 と成人用として開発中の PCV21 のカバー率を補足図-1 とし



て示しました。図中の下方には各ワクチンがカバーする莢膜型タイプを示しましたが、PCV21はPCV13に含まれるタイプのうちの5タイプに16タイプを新たにカバーするように設計されています。

PCV15のカバー率は47.3%、PCV20のそれは52.7%、PCV21は75.7%と算出されます。60歳以上で最も重要な莢膜型は3型の肺炎球菌です。このタイプは血液寒天培地で一夜培養しますと露的状の大きなコロニーを形成しますが、極めて死滅しやすく室温放置でも簡単に死滅しますので、採取した検査材料の室温放置・保存はできるだけ避けるように留意していただきたいと思います。

また、前述しましたが、呼吸器系ウイルス罹患後の続発感染、あるいは重感染時にはこの3型菌は“溶菌しやすい”という特性から肺内に侵入すると容易に溶菌して多くの病原性産生物を放出、急速に大葉性肺炎のような重症肺炎を惹起、あるいは胸腔中に漏出して膿胸にまで進行し、短時間で死に至る例が多いのです(<https://spn-vac.umin.jp/> 参照)。

#### c) 成人予後不良例の入院時背景(表 1)

成人のiSPN例において予後が明らかにされた45例のうち、入院28日以内に死亡された11例の入院時の状況、患者背景や疾患名、主たる血液検査値、起炎菌の莢膜型と耐性遺伝子型(genotype; g)を一覧にしますと、さまざまな基礎疾患を保持する肺炎例が多いこと、急激な病状悪化による救命救急科の受診例が多いこと、検査値としてはWBCが $<4,000/\mu\text{L}$ 、あるいはPLTが $<10 \times 10^4 /\mu\text{L}$ に加え、Crが高値異常(腎機能低下)であると短時間で予後不良となりやすいこと、ASTの高値異常にも留意する必要があることが示されています。

#### d) 莢膜型と耐性遺伝子型との関係(図 12)

PCV15あるいはPCV20でカバーできる莢膜型株では、PCV13の著しい効果でgPRSPの6Bや19Fあるいは23Fが著しく減少したためにgPRSPの割合は16.1%と激減しています。これに対しNVTでは15Aと35BでgPRSPの割合が多いことに加え、23Aにも耐性菌が出現していることに注意が必要です。NVT中のgPRSPは27.9%と増加しています。

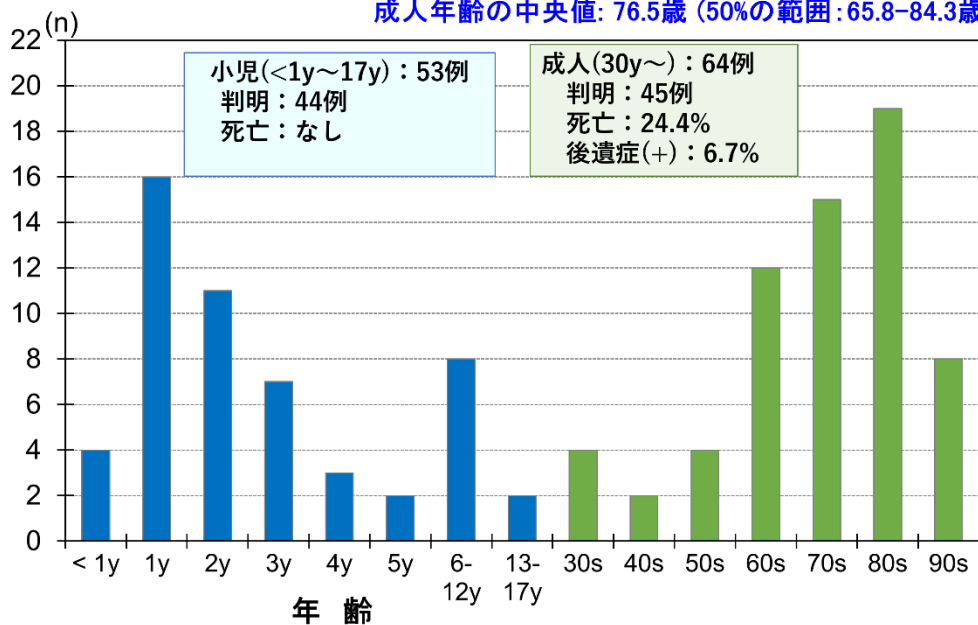
### 補足

- 1) **遺伝子耐性型**：real-time PCRによってβ-ラクタム系薬の耐性化に影響する主たる3種の細胞壁合成酵素(PBP：penicillin-binding proteins)を検索します。その解析結果には遺伝子変異によるものであることを意味するgenotype(g)を付し(例：gPRSP)、ルーチン検査の感受性結果とは明確に区別しています。CLSIの感受性ブレイクポイントは注射薬で得られる体内薬剤濃度を基準に設定されているからです。そのため、髄膜炎に対するブレイクポイントは決定的に異なって設定されていますので、特に注意が必要です。
- 2) **血清型別**：実施方法の実際については、「肺炎球菌のe-learning, 基礎編(<https://vimeo.com/855273215/9a944e56b8>)」に記載しています。
- 3) **ワクチン別・免疫応答の違い(補足図-2)**：結合型ワクチン(PCV15, PCV20, PCV21)と23価多糖体ワクチン(PPSV23)接種後の免疫応答の違いは、「肺炎球菌のe-learning, 成人編(<https://vimeo.com/855273310/eec893262b>)」に簡単に記しています。

S. pneumoniae

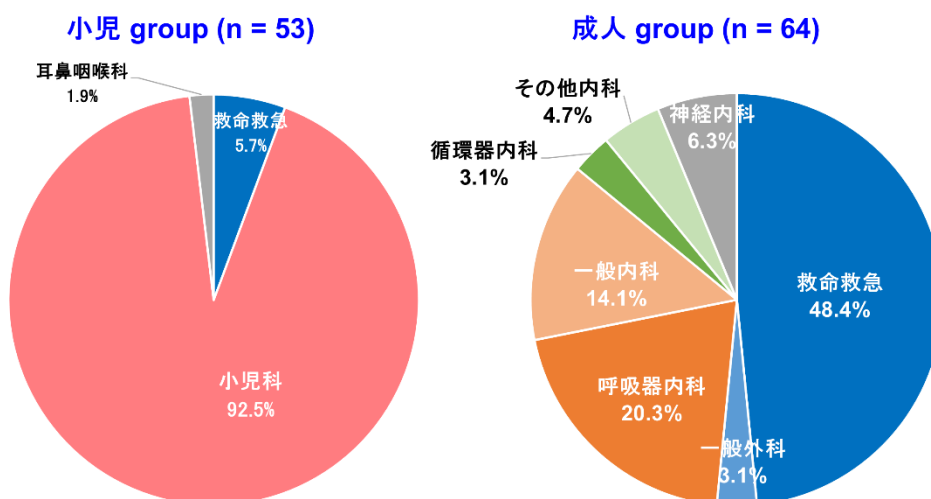
図6. 侵襲性肺炎球菌(iSPN)感染症例の年齢分布

成人年齢の中央値: 76.5歳 (50%の範囲: 65.8-84.3歳)



S. pneumoniae

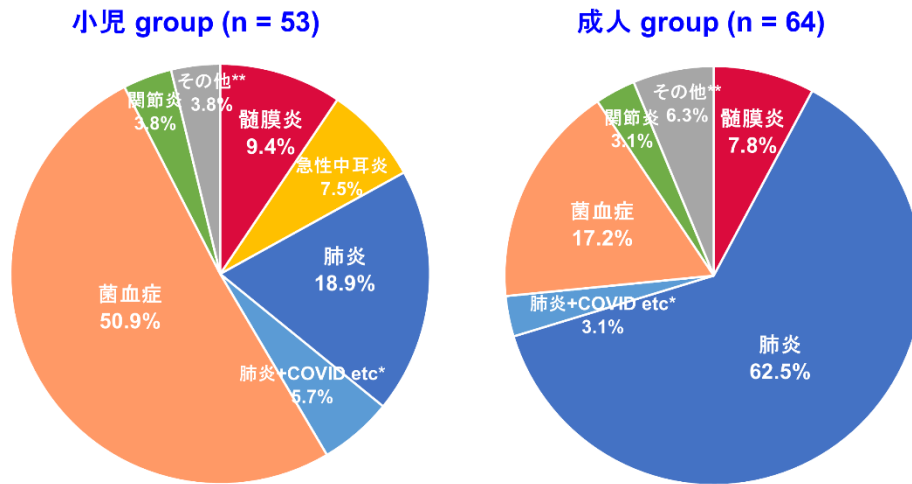
図7. iSPN感染症例の受診科の特徴



成人のiSPN例における受診科は、救命救急と内科系(呼吸器内科と一般内科が主)がほぼ同率であることに留意が必要である

*S. pneumoniae*

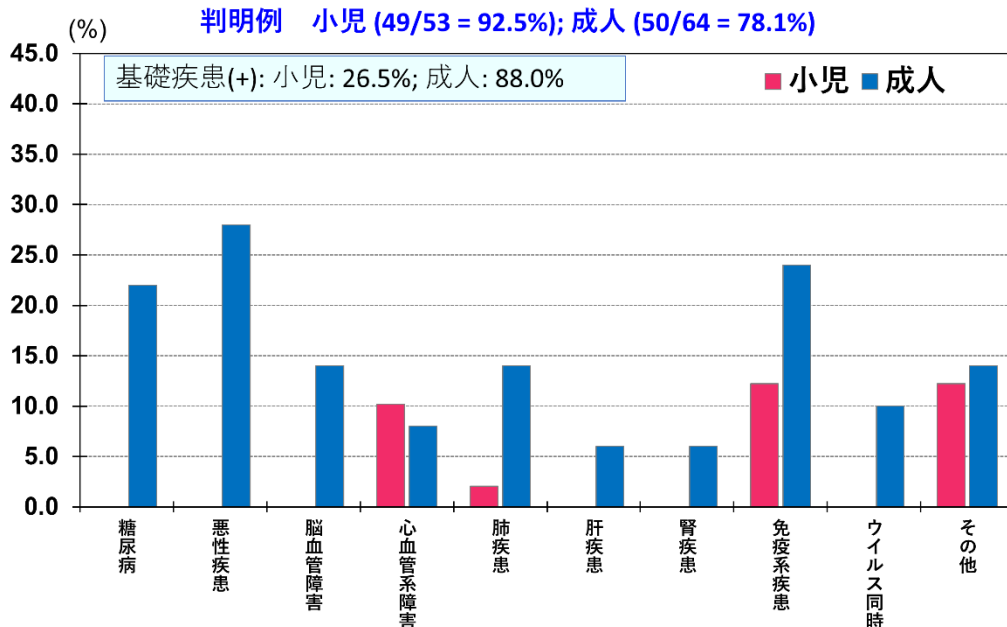
図8. iSPN感染症例における疾患の特徴 (判明例のみ)



- ・ 小児では, 成人に較べ菌血症 ( $p < 0.001$ )と中耳炎 ( $p = 0.040$ )が有意に多い.
- ・ 成人では肺炎例が有意に多い ( $p < 0.001$ ).
- \* ウイルス感染や中耳炎が併存疾患 \*\* IE, 胆管炎、副鼻腔炎などを含む

*S. pneumoniae*

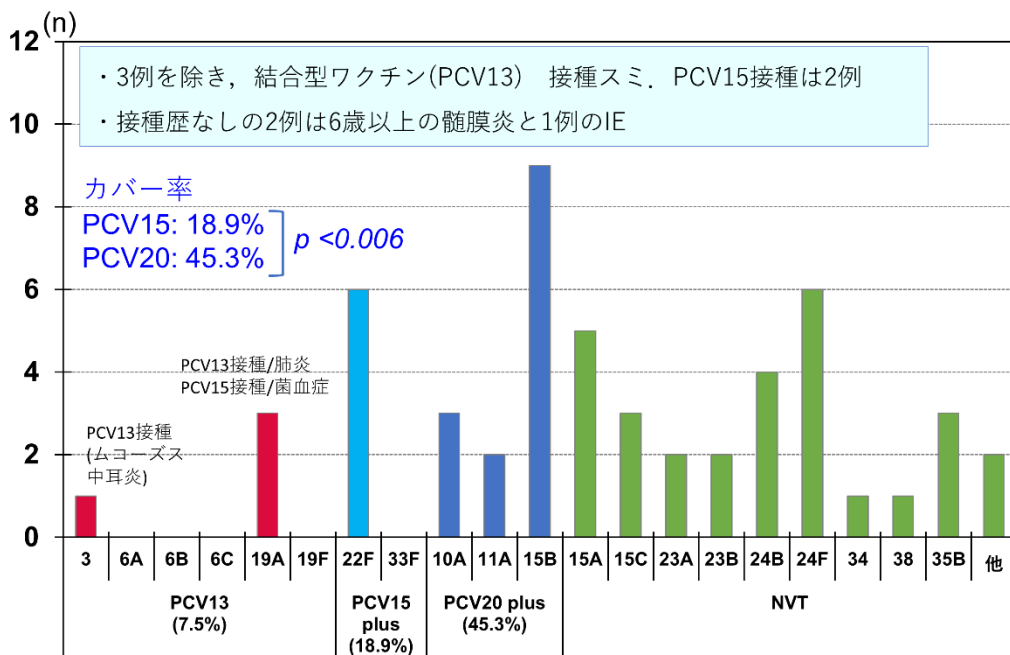
図9. 成人iSPN発症例における基礎疾患の内訳



- ・ 免疫系基礎疾患には, 甲状腺機能障害, リウマチ, 脾臓摘出, 免疫抑制剤使用中などを含む
- ・ ウイルス同時感染例 COVIDおよびインフルエンザウイルス

*S. pneumoniae*

図10. 小児iSPN例由来株の莢膜型 (serotype)(n = 53)

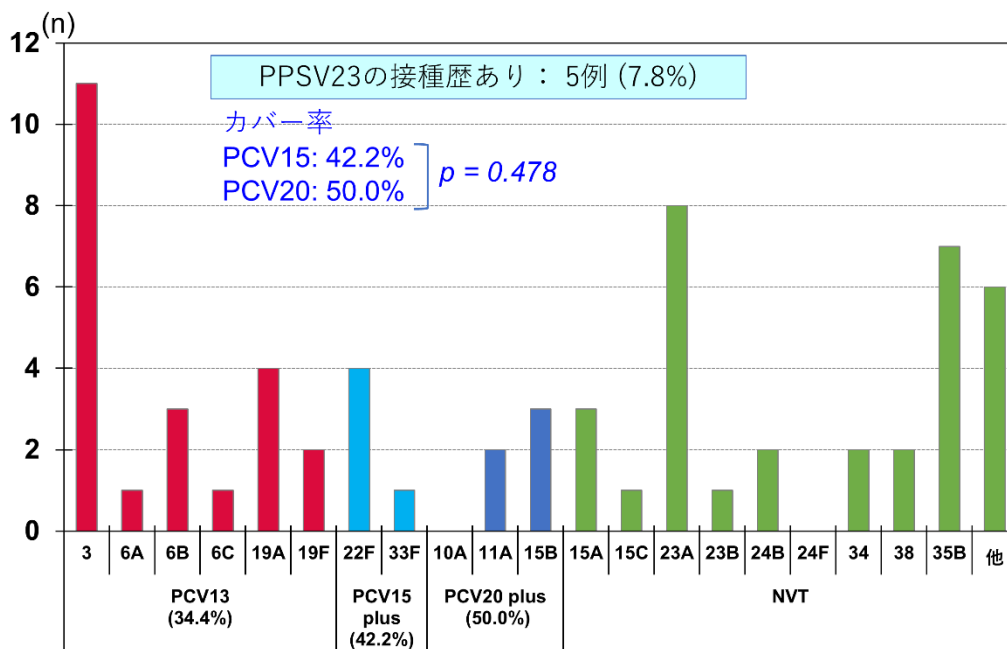


小児へのPCV13の定期接種は、2024年10月をもってPCV20へ切り替えられたため、PCV13は現在接種されていません。

注：6A と 6C, 15A と 15C はそれぞれ交差免疫を示す

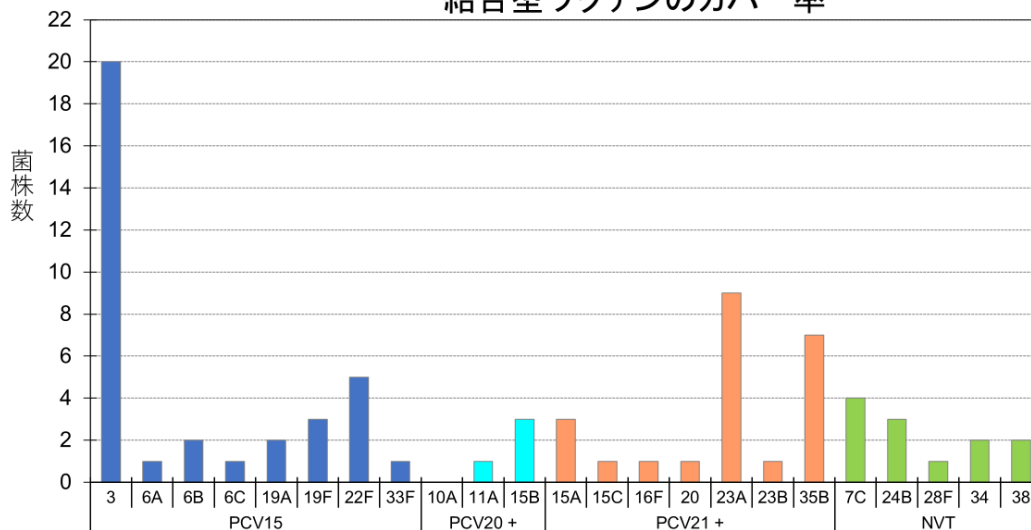
*S. pneumoniae*

図11. 成人iSPN例由来株の莢膜型 (serotype)(n = 64)



*S. pneumoniae*

補足図-1 60歳以上のiSPN症例由来株の莢膜型(serotype)(n=74)  
 — 結合型ワクチンのカバー率 —



| 結合型ワクチン | カバーする菌株数 | カバー率  | 含有される莢膜タイプ                                                                                           |
|---------|----------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PCV15   | N=35     | 47.3% | 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C*, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 19A, 23F, 22F, 33F                                    |
| PCV20   | N=39     | 52.7% | PCV15に8, 10A, 11A, 12F, 15B*型が追加されている                                                                |
| PCV21   | N=56     | 75.7% | 3, 6A, 7F, 19A, 23F + 22F, 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 9N, 17F, 20, 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B |

*S. pneumoniae*

表1. 成人iSPN例の予後不良例における入院時背景 (n = 11)

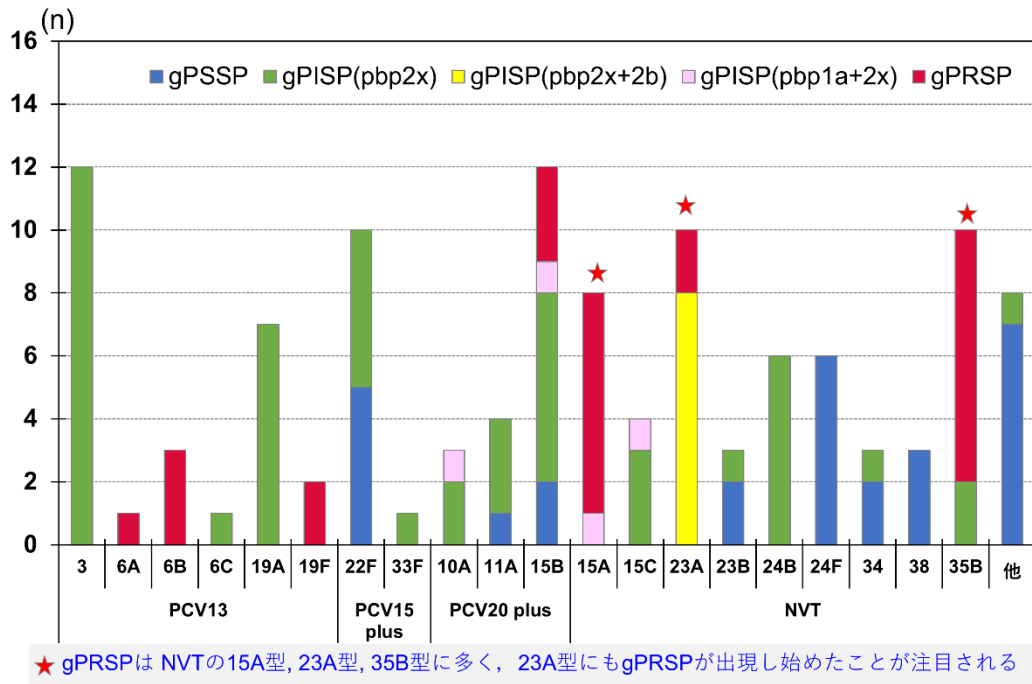
| 年齢 | 性別 | 莢膜型 | 耐性遺伝子変異 (pbp)   | 受診科   | 疾患名      | 基礎疾患   | 転帰      | WBC ( $\times 10^3$ ) | PLT ( $\times 10^4$ ) | CRP (mg/dL) | AST (IU/L) | Cr (mg/dL) | CK (IU/L) |
|----|----|-----|-----------------|-------|----------|--------|---------|-----------------------|-----------------------|-------------|------------|------------|-----------|
| 82 | 男  | 3   | gPISP(pbp2x)    | 救命救急  | 肺炎       | ③⑨⑩    | 死亡(0d)  | 3.6                   | 16.8                  | 24.2        | 37         | 3.8        | 141       |
| 81 | 男  | 3   | gPISP(pbp2x)    | 救命救急  | 肺炎       | ②⑦     | 死亡(0d)  | 7.0                   | 13.0                  | 33.3        | 25         | 2.0        | 99        |
| 97 | 女  | 15A | gPRSP           | 救命救急  | 菌血症      | 不明     | 死亡(0d)  | 3.1                   | 9.8                   | 20.1        | 16         | 3.9        | 53        |
| 89 | 女  | 20  | gPSSP           | 神経内科  | 肺炎       | ⑨      | 死亡(0d)  | 0.7                   | 0.1                   | 32.3        | 30         | 1.8        | -         |
| 91 | 男  | 35B | gPRSP           | 神経内科  | 肺炎+COVID | ①②⑧    | 死亡(1d)  | 4.2                   | 15.5                  | 51.1        | 49         | 1.2        | 479       |
| 84 | 女  | 23A | gPISP(pbp2x+2b) | 救命救急  | 肺炎       | ①      | 死亡(2d)  | 6.7                   | 18.1                  | 29.6        | 48         | 1.0        | 27        |
| 68 | 男  | 15B | gPRSP           | 呼吸器内科 | 菌血症      | ②③     | 死亡(3d)  | 0.3                   | 0.8                   | 24.2        | 58         | 1.5        | 249       |
| 79 | 男  | 22F | gPSSP           | 救命救急  | 肺炎       | ⑩ COPD | 死亡(3d)  | 17.6                  | 24.1                  | 12.1        | 253        | 1.8        | 17214     |
| 64 | 男  | 23A | gPISP(pbp2x+2b) | 救命救急  | 菌血症      | ②④     | 死亡(10d) | 22.9                  | 10.7                  | 17.3        | 293        | 4.1        | 29        |
| 67 | 女  | 35B | gPISP(pbp2x)    | 一般内科  | 菌血症+胆管炎  | ③      | 死亡(14d) | 6.9                   | 16.8                  | 4.5         | 266        | 0.4        | 46        |
| 71 | 女  | 22F | gPISP(pbp2x)    | 救命救急  | 菌血症      | ③⑥     | 死亡(28d) | 15.3                  | 18.0                  | 5.3         | 18         | 0.7        | 20        |

### 特徴

- 1) 多様な基礎疾患を保持する肺炎例が多い
- 2) 急激な悪化による救命救急科への搬送例が多い
- 3) WBC,  $<4,000/\mu\text{L}$ ; PLT,  $<10 \times 10^4/\mu\text{L}$ ; CRP,  $\geq 20\text{mg/dL}$ ; AST,  $\geq 100\text{ IU/L}$ ; Cr,  $\geq 1.6\text{mg/dL}$ 留意

*S. pneumoniae*

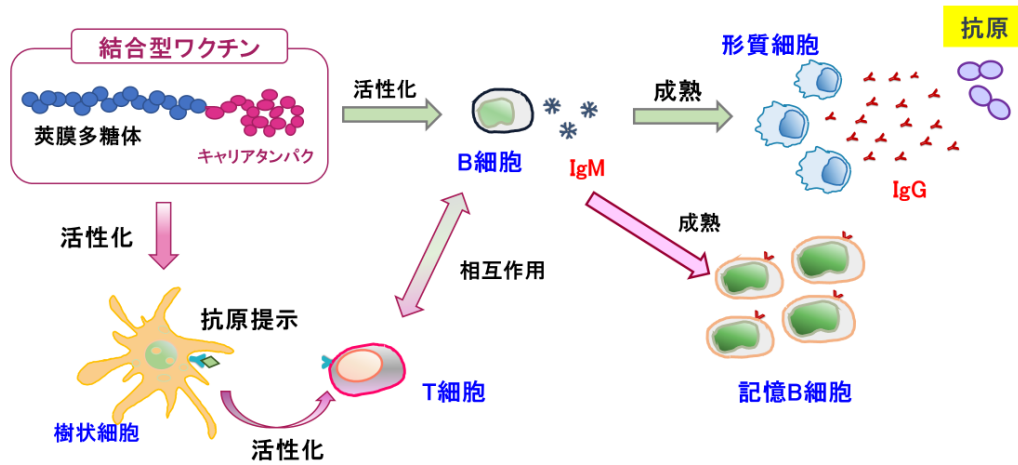
図12. 莢膜型と耐性遺伝子型(genotype)との関係



*S. pneumoniae*

補足図-2 沈降結合型ワクチンにおける免疫応答

T細胞依存型免疫応答・誘導 → 高い抗体産生 → 免疫記憶



無毒化ジフテリアトキソイドタンパク (CRM<sub>197</sub>)

Pollard AJ., et al., Nat Rev Immunol, 9:213-, 2009  
Schreder, HW Jr., et al., J Allergy Clin Immunol, S41, 2010

### III. B 群溶血性レンサ球菌 (GBS)

#### 1. iGBS の年齢分布, 受診科, 疾患, 基礎疾患の特徴

##### a) 年齢分布 (図 13)

病原因子として、肺炎球菌と同様に多糖体でできた莢膜の型が重要である侵襲性 GBS (iGBS) 感染症についての成績は莢膜タイプが重要なので GAS よりも先に記述します。

iGBS 例は 155 例と多く収集されましたが、その内訳は新生児由来が 22 株(14.2%)、成人由来が 133 株(85.8%)と多数を占めました。

新生児の年齢分布では出生後 6 日以内の早発型感染(Early-onset Diseases: EOD)が 4 例(髄膜炎 2 例)、それ以降 3 カ月以内の遅発型感染(Late-onset Diseases: LOD)が 18 例(髄膜炎 5 例)でした。これらの児はすべて救命されていますが、明確な後遺症の有無についてはこの段階では残念ながら不明です。

過去の私達の成績に較べて新生児 EOD 例が少ない理由は、①妊婦への GBS 保菌検査の普及と、②GBS 陽性妊婦への出産時・抗菌薬の予防投与の普及が大きいと理解できます。ただし、それにも限界があることを検査側は理解しておく必要があります。すなわち、通常 1 回のみの培養による保菌検査の感度には限界があるという点です。これには検体の採取方法にも問題があるからです。検査で偽陰性と判定された場合、あるいはガイドラインで推奨する検査週数から漏れた妊娠週数での出産の場合には、新生児の iGBS 発症を完全に防ぐことはできません。将来的には妊婦への GBS ワクチンが必要と考える所以です。加えて、退院時の母親にどのような GBS 予防の教育がなされているのか、医療機関によって極めて温度差があり、今後これらの精度を上げる必要があると感じています。

なぜなら、髄膜炎例での後遺症の有無は児の成長と共に明らかになることが多いからです。

一方、成人における 133 例の iGBS 感染症例の年齢中央値は 80 歳でした(図 5 参照)。予後が明らかにされたのはそのうちの 94 例(70.7%)、28 日以内の死亡例は 15 例(16.0%)、後遺症(+)は 3 例でした。発症例の年齢に伴う免疫学的バックグラウンドが異なるため、死亡率を他の菌種と単純に比較することはできないことに留意が必要です。

##### b) 受診科 (図 14)

成人 iGBS 発症例がどのような臨床科を受診しているのか調べますと、本菌の本質が如実に反映されています。すなわち、iSPN や iGAS とは異なり救命救急科受診は 23.3%と少ないのです。全体の 44.4%が内科領域の診療科を受診しており、その他には皮膚科、泌尿器科、整形外科となっています。GBS が腸管に常在細菌として棲息することを考えると理解できる成績です。

##### c) 疾患の内訳 (図 15)

新生児と成人とに分けて疾患をまとめますと両者は明らかに異なります。

新生児では菌血症が 59.1%とポピュラーですが、髄膜炎も 31.8%を占め後述する莢膜型に特徴があります。

一方高齢者ですが、発熱などで感染が疑われ、血液培養が施行されて GBS が分離され、「focus 不明の菌血症」と診断される例が多く認められます。また、下肢の腫脹等で皮膚科を受診し蜂窩織炎と診断される例や尿路感染症に起因すると思われる Urosepsis も多いことが注目されます。本来腸管に棲息する本菌の特質を考えますと、これらの成績は妥当であると思われれます。なお、入院時の血液検査値でも iGAS とは明らかに異なっています。

#### d) 基礎疾患 (図 16)

成人の iGBS 例について基礎疾患/併存疾患の明らかにされた 106 例(全体の 79.7%)の詳細を延べ数で集計しますと、突出して糖尿病保持者の多いことが明らかです。次いで悪性疾患や腎疾患、その他とした多様な基礎疾患保持例の多いことが特徴かも知れません。

なぜ糖尿病保持者での発症例が多いのか推論してみますと、GBS の発育に適した環境にあるとも考えられます。すなわち体液の pH の問題や菌の栄養源としての糖濃度などです。

## 2. iGBS の莢膜型の特徴と予後不良例一覧

#### a) 莢膜型 (図 17)

新生児と成人由来株とに分けて iGBS 株の莢膜型の特徴をみますと、両者は明らかに異なります。GBS の進化の過程やその遺伝子特性を勘案しますと、大まかには「莢膜 Ia, Ib, II, III, VI 型の 5 タイプ群」、「IV, V, VII, VIII, IX 型の 5 タイプ群」に識別できます。最も注視すべきは III 型菌で、新生児髄膜炎はその大多数がこのタイプで発症していますが、その半数が予後不良となりやすい Hyper Virulent GBS Adhesin(HvgA)産生株なのです。遺伝子学的には牛由来の GBS に近く他のタイプとは明らかに異なります「e-learning, レンサ球菌, GBS (<https://vimeo.com/937488150/a9659b1f77>)」。

それに対し、成人では III 型は極めて少なく、わが国ではキノロン耐性の多い Ib 型が分離菌の半数を占め、次いで V 型となっています。成人例では過去に経口キノロン系薬の投与を多く受けていることが示唆されるのです。

#### b) 予後不良例 (表 2)

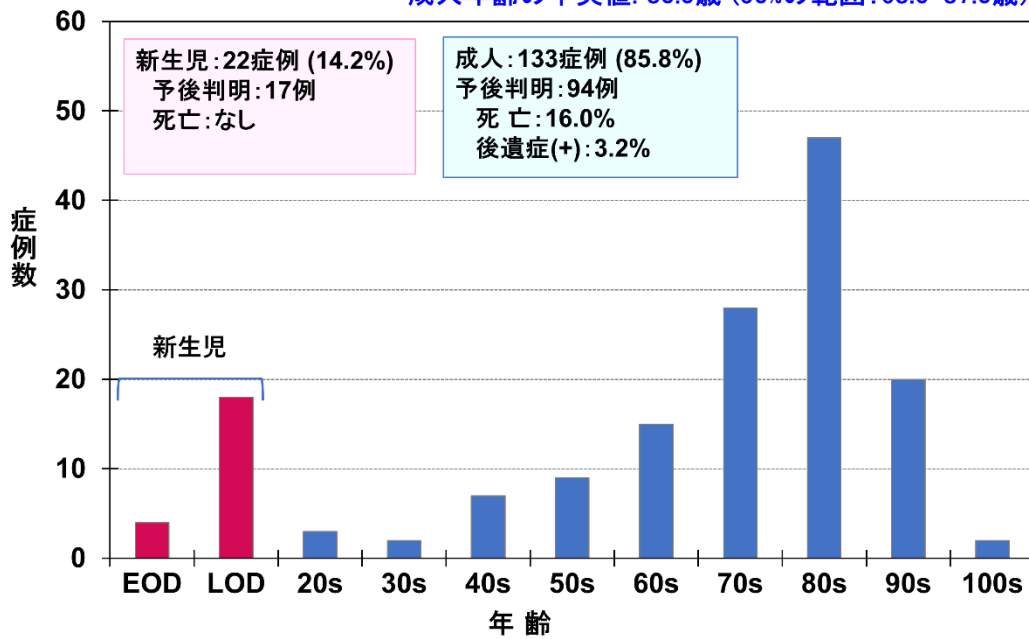
発症時の患者背景や基礎疾患、入院 28 日までの転帰、血液検査値が明らかにされた成人 iGBS 例のうち、死亡 10 例と後遺症(+)<sup>3</sup>の 3 例の予後不良例の詳細をみますと、救命救急(時間外受診含む)受診例が多い割には共通した検査値異常は少ないことが注目されます。そして半数には diabetes(糖尿病)の併存と高齢者施設入居者も 30%認められています。しかし、分離菌の莢膜型は病原性の高い III 型は 1 例のみで、さまざまなタイプの GBS が起炎菌となっていることが特徴です。



GBS

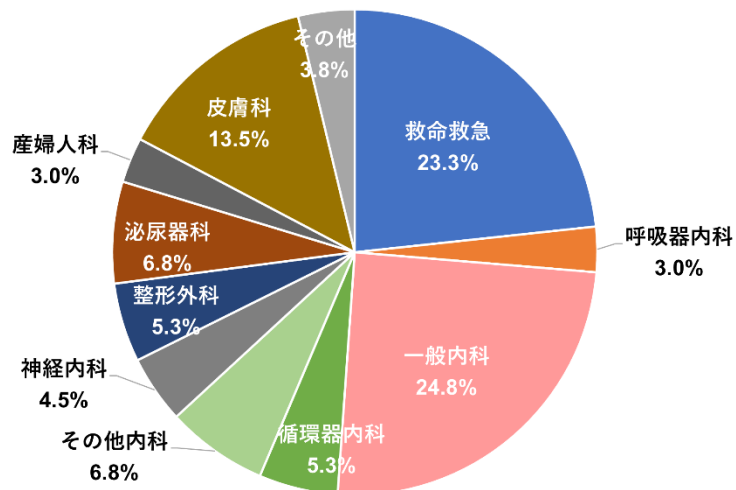
図13. 侵襲性B群溶血性レンサ球菌(iGBS)感染症の年齢分布

成人年齢の中央値: 80.0歳 (50%の範囲: 68.0-87.0歳)



GBS

図14. 成人iGBS感染症例の受診科の特徴

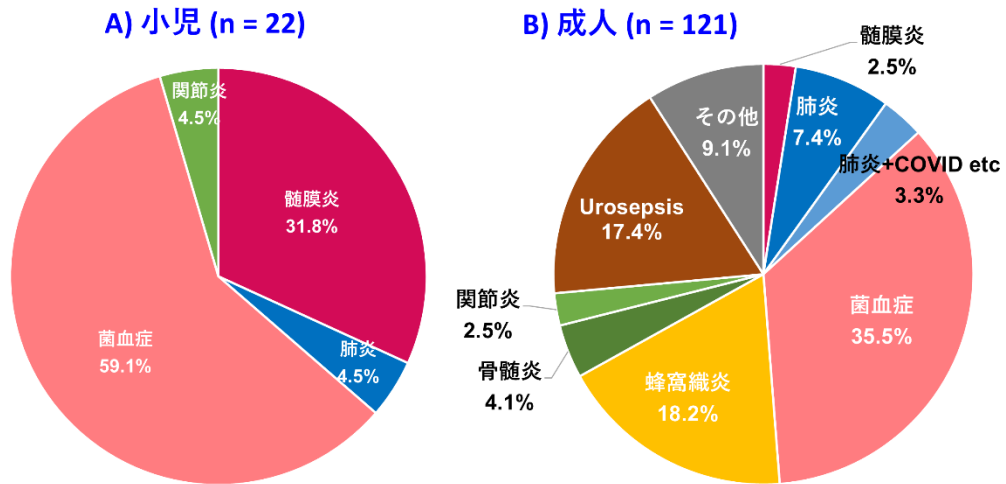


## 特徴

- ・救命救急への搬送例は少なく内科系診療科の受診例が多い(44.4%).
- ・泌尿器科系、皮膚科系受診例も多く、腸管系に棲息する本菌の特徴を反映する。

GBS

図15. iGBS感染症例における疾患の特徴 (判明例のみ)

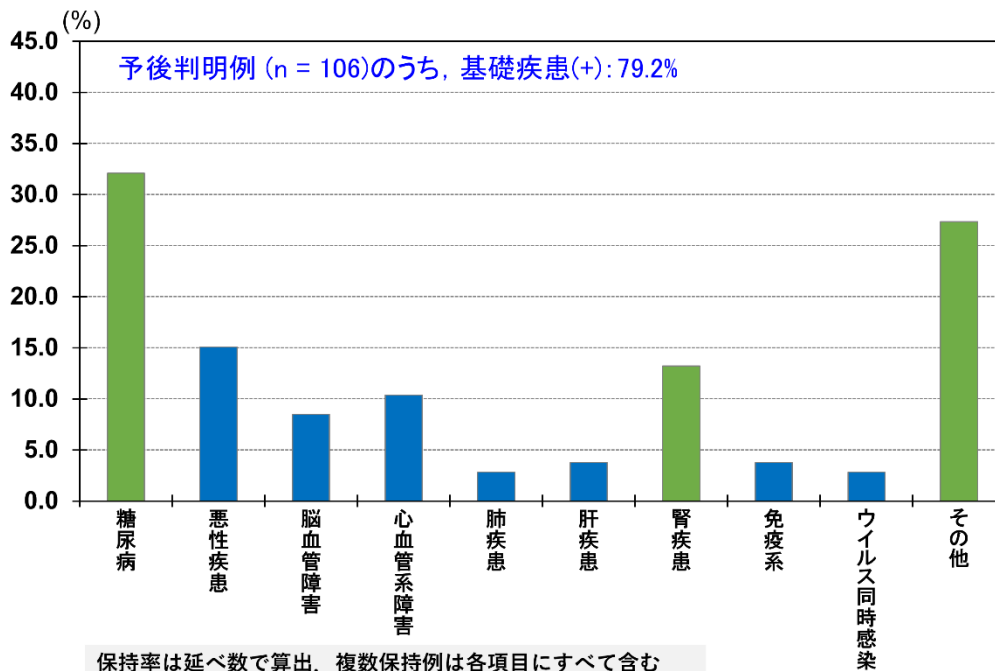


新生児：髄膜炎例に留意

成人：侵入門戸不明の菌血症，蜂窩織炎，Urosepsisの多いことが特徴

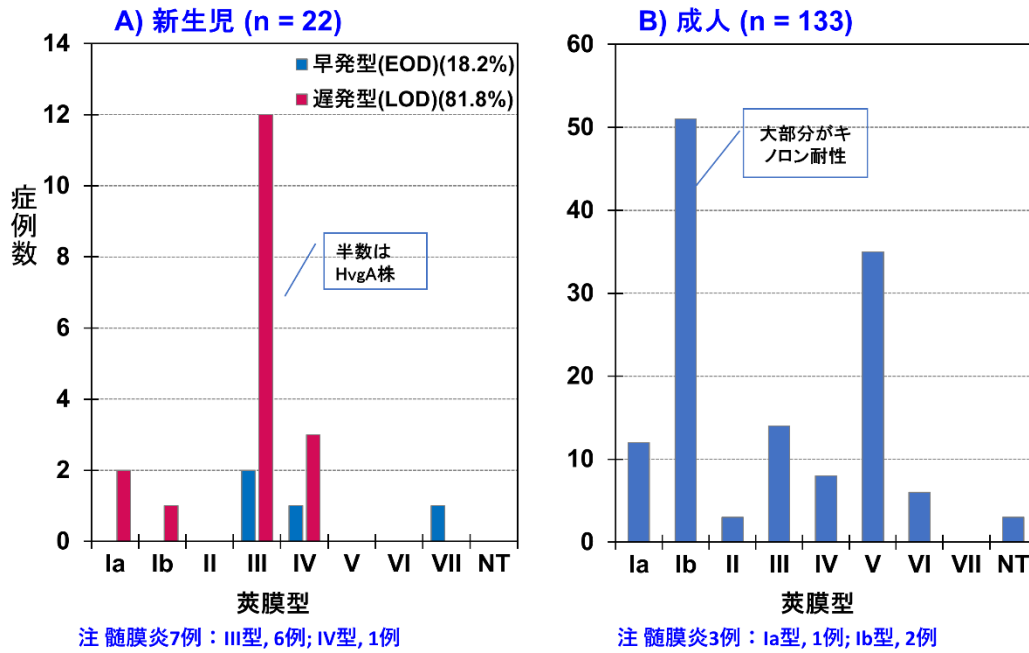
GBS

図16. 成人iGBS感染症例における基礎疾患の内訳



GBS

図17. iGBSの莢膜型の特徴



GBS

表2. 成人iGBS例の予後不良例における入院時背景 (n = 13)

| 年齢 | 性別 | 莢膜型 | 受診科   | 診断名    | 基礎疾患      | 転帰        | WBC ( $\times 10^3$ ) | PLT ( $\times 10^4$ ) | CRP (mg/dL) | AST (IU/L) | Cr (mg/dL) | CK (IU/L) | 環境要因  |
|----|----|-----|-------|--------|-----------|-----------|-----------------------|-----------------------|-------------|------------|------------|-----------|-------|
| 77 | 男  | VI  | 呼吸器内科 | 肺炎     | ②⑧⑩COVID後 | 死亡(0day)  | 2.5                   | 19.3                  | 7.3         | 26         | 1.56       | 87        |       |
| 94 | 男  | Ib  | 一般内科  | 肺炎     | ②③        | 死亡(1day)  | 17.8                  | 38.1                  | 16.9        | 23         | 2.48       | 63        | 高齢者施設 |
| 97 | 女  | V   | 救命救急  | 肺炎     | なし?       | 死亡(2day)  | 4.0                   | 16.5                  | 8.7         | 26         | 0.69       | 113       |       |
| 63 | 女  | V   | 救命救急  | 肺炎+肺水腫 | ②         | 死亡(2day)  | 18.0                  | 33.9                  | 17.5        | 340        | 1.28       | 289       |       |
| 81 | 男  | V   | 救命救急  | 菌血症    | 不明        | 死亡(2day)  | 19.5                  | 7.5                   | 9.0         | 14658      | 2.44       | 342       |       |
| 63 | 女  | IV  | 一般内科  | 菌血症    | ③⑥        | 死亡(3day)  | 21.6                  | 22.3                  | 13.1        |            | 0.82       | 93        |       |
| 90 | 女  | IV  | 呼吸器内科 | 菌血症    | ①④⑤       | 死亡(5day)  | 6.4                   | 8.9                   | 9.2         | 1359       | 1.29       | 1316      | 高齢者施設 |
| 91 | 男  | VI  | 循環器内科 | 肺炎+骨髄炎 | ②⑩        | 死亡(6day)  | 18.5                  | 36.6                  | 10.7        | 17         | 0.48       | 16        | 高齢者施設 |
| 76 | 男  | V   | 救命救急  | 骨髄炎    | ⑦         | 死亡(12day) | 7.1                   | 12.2                  | 15.1        | 31         | 1.47       | 122       |       |
| 81 | 男  | III | 救命救急  | 菌血症    | ①         | 死亡(19day) | 10.8                  | 10.6                  | 6.0         |            | 2.83       | 199       | 高齢者施設 |
| 52 | 不明 | V   | 皮膚科   | 蜂窩織炎   | ②         | 後遺症(+)    | 16.4                  | 20.4                  | 38.2        |            |            |           |       |
| 57 | 男  | Ib  | 皮膚科   | 蜂窩織炎   | ②⑦        | 後遺症(+)    | 42.0                  | 27.3                  | 30.5        | 12         | 3.40       | 41        |       |
| 72 | 男  | Ib  | 救命救急  | 関節炎    | ①②③       | 後遺症(+)    | 13.8                  | 24.0                  | 17.7        | 18         | 1.98       | 359       |       |

特徴

- 1) 併存疾患(特にDiabetes)を有する肺炎例は予後不良となりやすい
- 2) 血液検査値に明らかな関連性のある項目がみられない
- 3) 高齢者施設入所者が一定の比率でみられる
- 4) 病原性の高い莢膜III型菌は稀である

## IV. A 群溶血性レンサ球菌 (GAS)

### 1. iGAS 例の年齢分布, 受診科, 疾患, 基礎疾患の特徴

世界的に大流行した COVID-19 による感染症がようやく落ち着き始め, それに伴い地球規模での人々の移動が活発化するに従って, かつて問題となったいくつかの市中型感染症が増加し再び注目を集めています。

その一つが GAS による「劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (Streptococcal Toxic-Shock Syndrome : STSS)」、いわゆる症候群です。GAS による STSS は, 米国 Stevens 博士らの報告 (*N Engl J Med*, 1989) に端を発し, わが国でも流行して当時大変問題となりました。約 35 年前のことです。その際 STSS の診断基準が提示され, 五類感染症の中でも全数把握と指定されています。ただし, STSS の診断基準に合致すれば, 他のレンサ球菌でもあり得ることになり, 後述する SDSE による例もあるということになります。

2010-2016 年にかけて「厚生労働科学研究費補助金事業」で「全国サーベイランス」を実施した「生方」の経験では, STSS の 90% は GAS に起因すると理解しています。それは偏に GAS の産生する病原性物質が極めて多く, 病原性発揮に大きく影響していることに起因します(「[e-learning 動画サイト](#)」を紹介していますのでご視聴ください)。

#### a) 年齢分布 (図 18)

今回収集された侵襲性感染症由来の iGAS は 122 株, 小児由来が 17 株(13.9%), 成人由来が 46 株(37.7%), 高齢者由来が 58 株(47.5%)でした。他の菌種に較べて 30-50 歳代の症例の多いことが特徴です。成人発症例における年齢中央値は 62.5 歳と比較的若いことが最も注目されます。

また, 小児例では死亡例はありませんでしたが, 「成人+高齢者」で予後が判明した 72 例では, 死亡 8 例(11.1%)と後遺症(+)は 6 例(8.3%), 合計 19.4%となっています。

#### b) 受診科 (図 19)

iGAS 例の受診科をみますと, その 41.3%は救命救急科あるいはそれに準ずる診療科で対応されています。次いで, 産婦人科, 整形外科, 皮膚科領域で対応している例の多いことが注目されます。かつて iGAS 感染症が問題となった際も同様でしたが, 免疫能が低下する妊婦, 産後 1 年以内の母親では特に注意が必要なのです。iGBS や iSDSE ではこのような症例は認められません。

#### c) 疾患の内訳 (図 20)

年齢によって疾患名が明らかに異なりますので, 年齢を 3 群に分けています。小児では髄膜炎と咽喉頭蓋炎を除いて重篤な疾患は少ないのですが, 成人と高齢者になると壊死性筋膜炎が 20%を占めています。そして, 成人では菌血症について女性特有の骨盤内感染が 10%を占めていることに留意する必要があります。高齢者では蜂窩織炎の割合が 30%に達していま

す。つまり、発症年齢層によって症例のバックグラウンドを反映した特徴的な疾患を認めるということになります。

#### d) 基礎疾患の内訳 (図 21)

成人+高齢者の iGAS 例で基礎疾患が明らかにできたのは 121 例中 75 例(62.0%)、その内「基礎疾患あり」として明らかにされたのは 39 例(52%)でした。そして、この結果は額面通りには解釈できないと思われます。その理由は重症例では救命に全力が注がれており、短時間で死に至った例では不明となってしまうことにあります。

なお、明らかにできた基礎疾患の内訳をみますと、その他が半数を占め、次に糖尿病の併存例が 40%と多く、次いで悪性疾患、免疫系となっています。なお、その他の 20 例には妊娠出産関連が 5 例含まれています。

## 2. 分離株の *emm* 型および予後との関係

### a) 分離株の年齢別 *emm* 型の特徴(図 22)

iGAS 株の *emm* 型は年齢層によって明らかな違いを認めます。小児と成人由来株では *emm1* 型が 66.7%と 45.7%と約半数近くを占めていますが、高齢者になりますと *emm1* 型は半減し、*emm49* や *emm81*, *emm89* が有意に多くなります( $p < 0.001$ )。

注目すべきは *emm1* 型とそれ以外の *emm* 型菌とに分け、発症後 28 日までの予後を見ますと、両者は明らかに異なっており、*emm1* 型ではないタイプの死亡例は 1 例に過ぎませんでした ( $p = 0.009$ ) (図 23)。

### b) 受診科と iGAS の *emm* 型との関係(図 24)

受診科と iGAS の *emm* 型の関係を示したのは、成人例においては受診科によって病態進行度に違いがあるのではないかとということが推定されたことによります。

救命救急受診(搬送)例と産婦人科受診例では迅速な対応が必要であり、また皮膚科においても侮れない場合のあることが示されているのです。

### c) CDC の診断基準に準じ STSS と推定された症例(表 3)

集積された症例のなかで CDC の診断基準に準じて STSS と推定された 10 例の年齢、入院時状況、転帰、血液検査値、そして *emm* 型などの詳細を一覧としています。

その多くが救命救急で対応し、しかも *emm1* 型が起炎菌であり、短時間で死亡されている例、あるいは四肢切断となっている例が多いのです。確定診断は壊死性筋膜炎や横紋筋融解症が多いのです。

これらの症例は搬送直後に①ICU 管理となり ②人口呼吸器装着、③血圧低下に対して昇圧剤が使用されています。また血液検査ではガイドラインに記載された腎機能(Cr)の低下や肝機能(AST)の異常が認められますが、その他に診断基準には記載されていない筋肉の収縮に関与する CK の異常高値 (筋疾患の横紋融解症、筋炎、壊死等)は無視できないと思われます。特に focus 不明の菌血症や蜂窩織炎であっても CK の異常は身体深部で筋膜損傷が進行しつ

つあること強く示唆していると考えます(Hanada S, et.al: *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2025, 参照)。

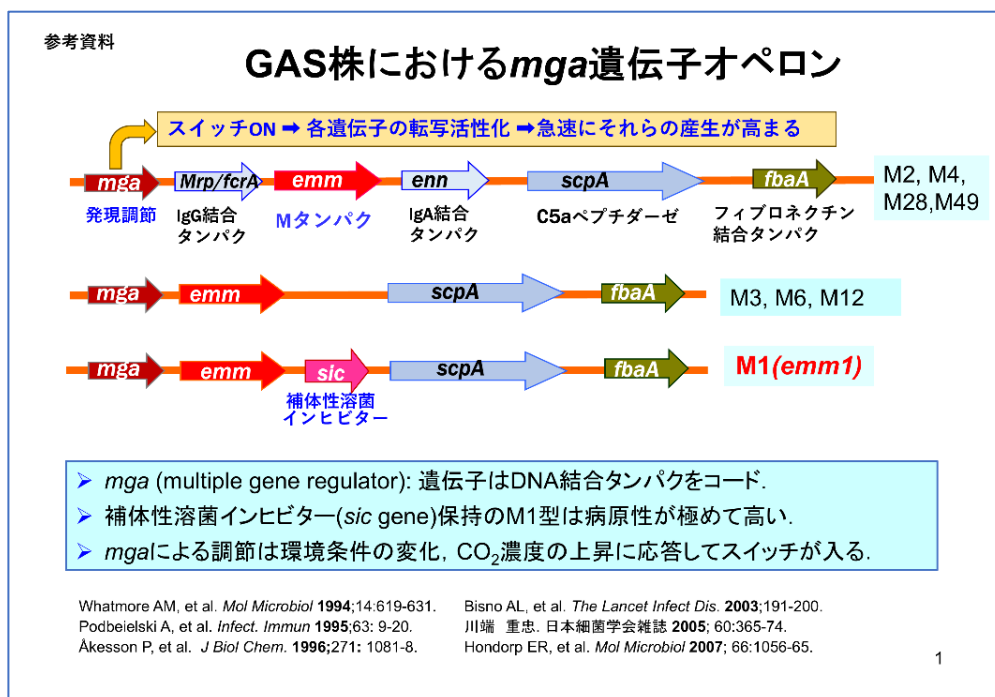
### 3. *emm1* 型の重要性

WHO は 2022 年 12 月、「複数国における猩紅熱と侵襲性 A 群溶血性レンサ球菌感染症の増加」とするレポートを公表(<https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429>) していますが、その中でリスク評価を行い一般市民に及ぼすリスクは低いとしています。

個人(生方)的な今回の GAS 感染症に対する見解では、M1<sub>UK</sub> 株は従来の M1 株(*emm1* 型)の亜系であることを勘案しますと、35 年前の流行から長い空白期間があり *emm1* に対する抗体を持たない人々、あるいは抗体が減弱した人が多くを占めた結果とも推定しています。

そして *emm1* 型菌が他の *emm* 型菌と決定的に異なる点は、*mga* オペロン上の *emm* 遺伝子と C5a ペプチダーゼ遺伝子の間に *sic* 遺伝子がコードされていることです。*sic* 遺伝子は活性化されると菌体外へ SIC(補体性溶菌インヒビター)タンパクを放出します。その役割に加え、ヒトの単球表面の CD14, TLR2 と相互作用し、サイトカイン TNF $\alpha$  と INF $\gamma$  の放出を惹起します。

*mga* オペロンは CO<sub>2</sub> 濃度の上昇でスイッチが ON され、SIC 産生が高まります。*emm1* 型菌が深部へ侵入すると、SIC 産生能が高まりサイトカインストームが惹起され、結果として急速に臨床症状が悪化してショック状態を引き起こすのではないかと推定しています。今後さらに明らかにすべき研究課題です。

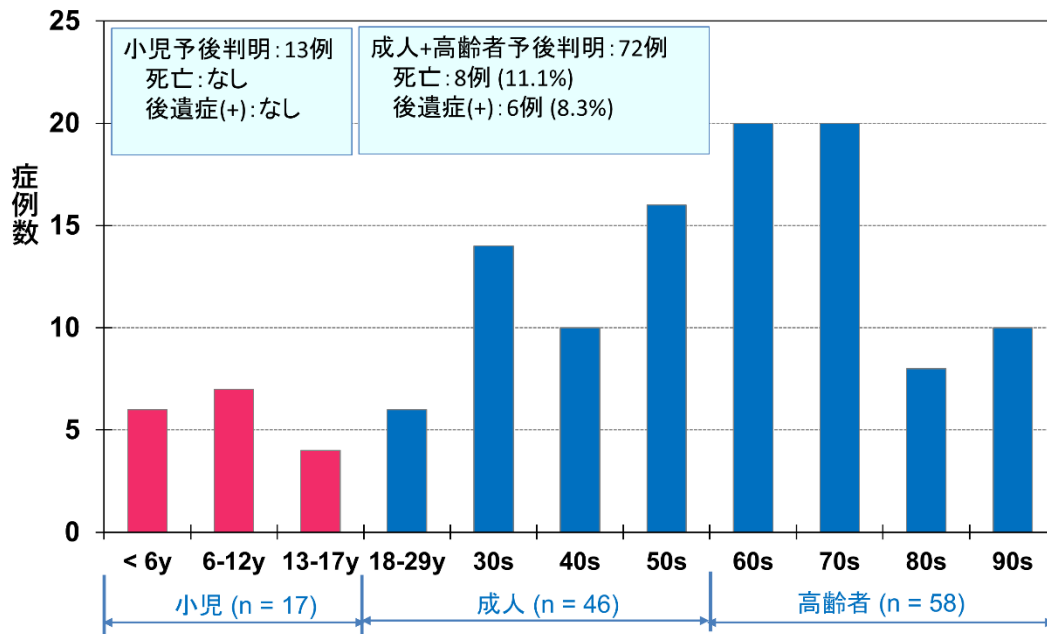


なお、補足資料として 2022 年の米国・ABCs サーベイランスの成績をグラフ化して示しています。発症年齢や疾患がわが国とは明らかに異なっており、人口動態や医療制度の違い、そしてなによりも生活環境の違いを見事に反映していると思われます。

GAS

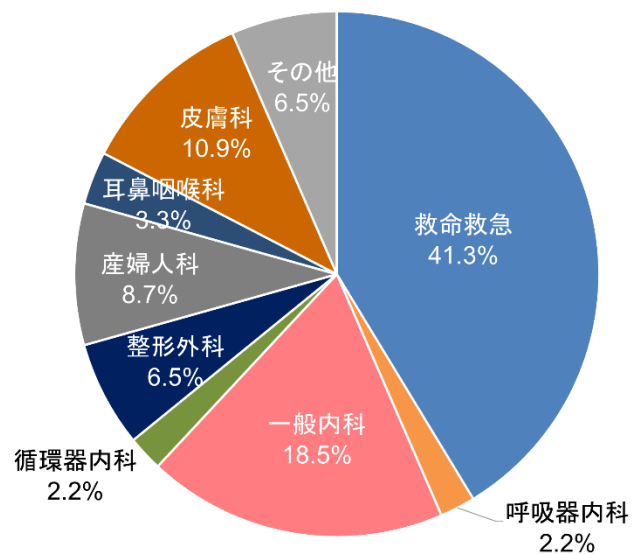
図18. 侵襲性A群溶血性レンサ球菌(iGAS)感染症の年齢分布

成人年齢の中央値: 62.5歳 (50%の範囲: 42.5-76.0歳)



GAS

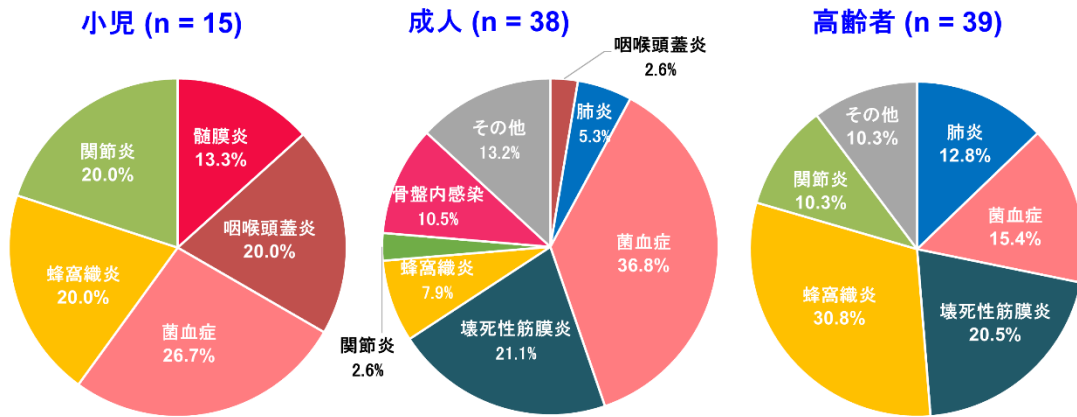
図19. 成人iGAS感染症例の受診科の特徴



- ・成人iGAS例の半数は救命救急科, あるいはそれに準ずる診療科で対応.
- ・次いで産婦人科, 整形外科, 皮膚科領域で対応している.

GAS

図20. iGAS感染症例における疾患の特徴

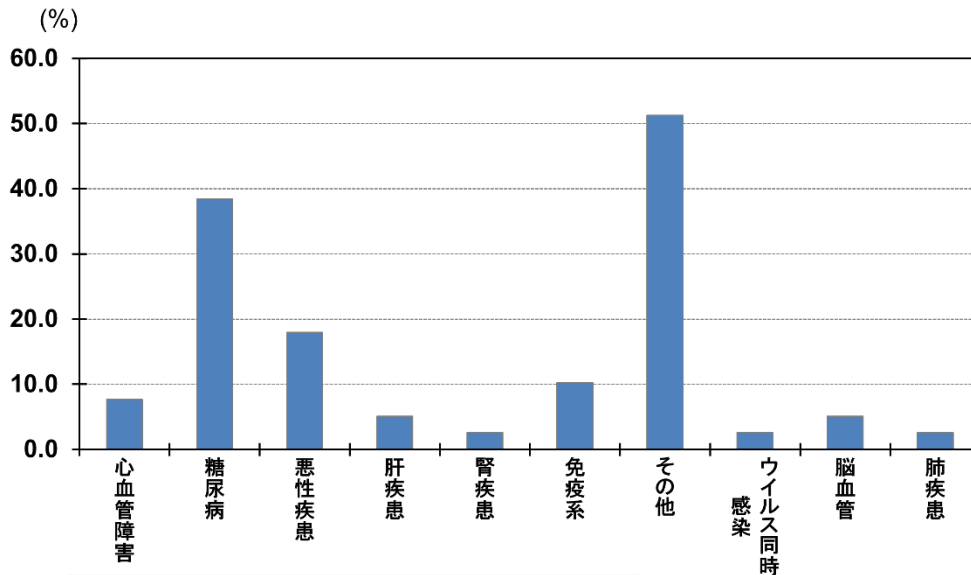


- ・肺炎は高齢者に多い( $p = 0.042$ )
- ・壊死性筋膜炎は成人, 高齢者に多い( $p = 0.088$ )
- ・成人では女性特有の感染に留意.

GAS

図21. 成人iGAS感染症例における基礎疾患の内訳

判明例：成人75例, 基礎疾患保持 (39/75 = 52%)

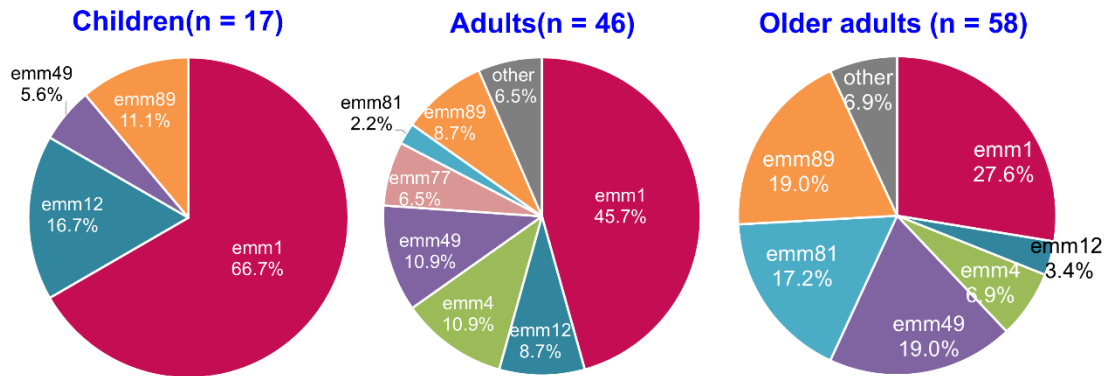


・その他20例中, 妊娠/出産関連5例を含む



GAS

図22. iGAS感染症例のemm型の特徴

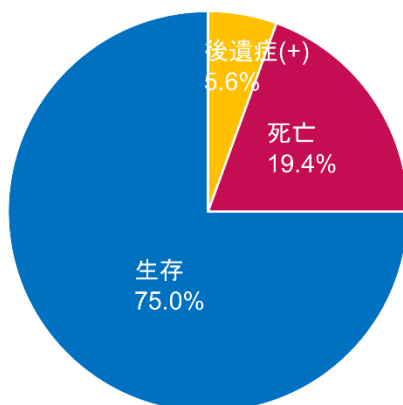


- ・病原性の高い $emm1$ 型菌による感染は小児・成人で有意に多い( $p < 0.001$ )
- ・高齢者では $emm49$ ,  $emm81$ ,  $emm89$ が有意に多い.

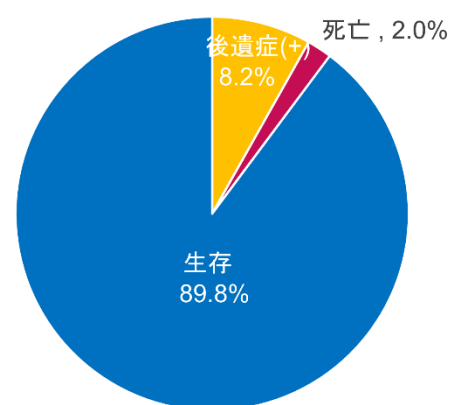
GAS

図23. iGAS例の予後とemm型との関係

(予後不明者を除く 85例の成績: 死亡 8例; 後遺症(+) 6例)

A)  $emm1$ 型菌 (n=36)

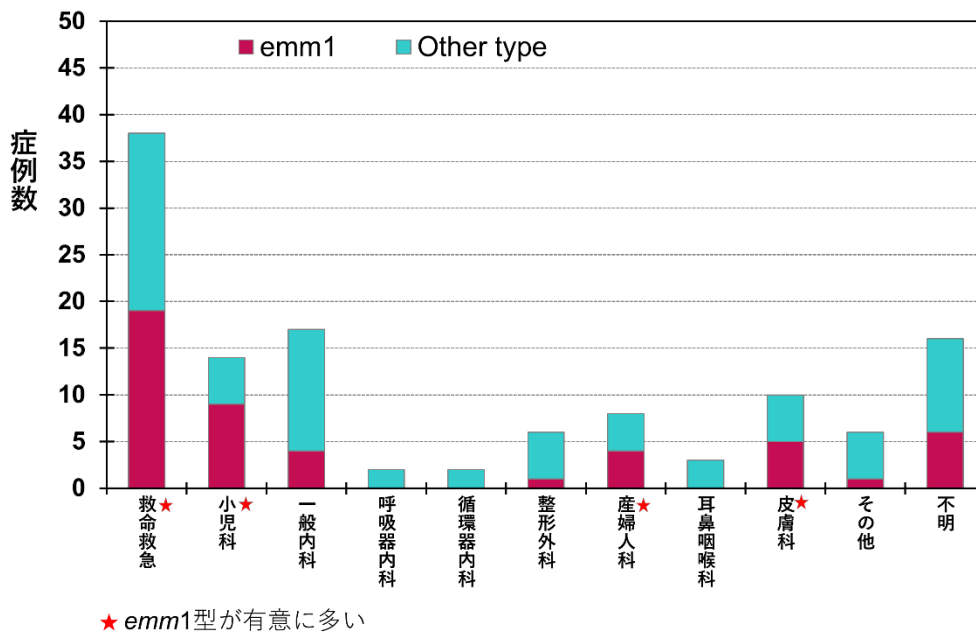
B) その他の型の菌 (n = 49)



- ・ A) vs B)の有意差検定:  $p = 0.009$

GAS

図24. iGAS感染症例の受診科と起炎菌のemm型との関係



GAS

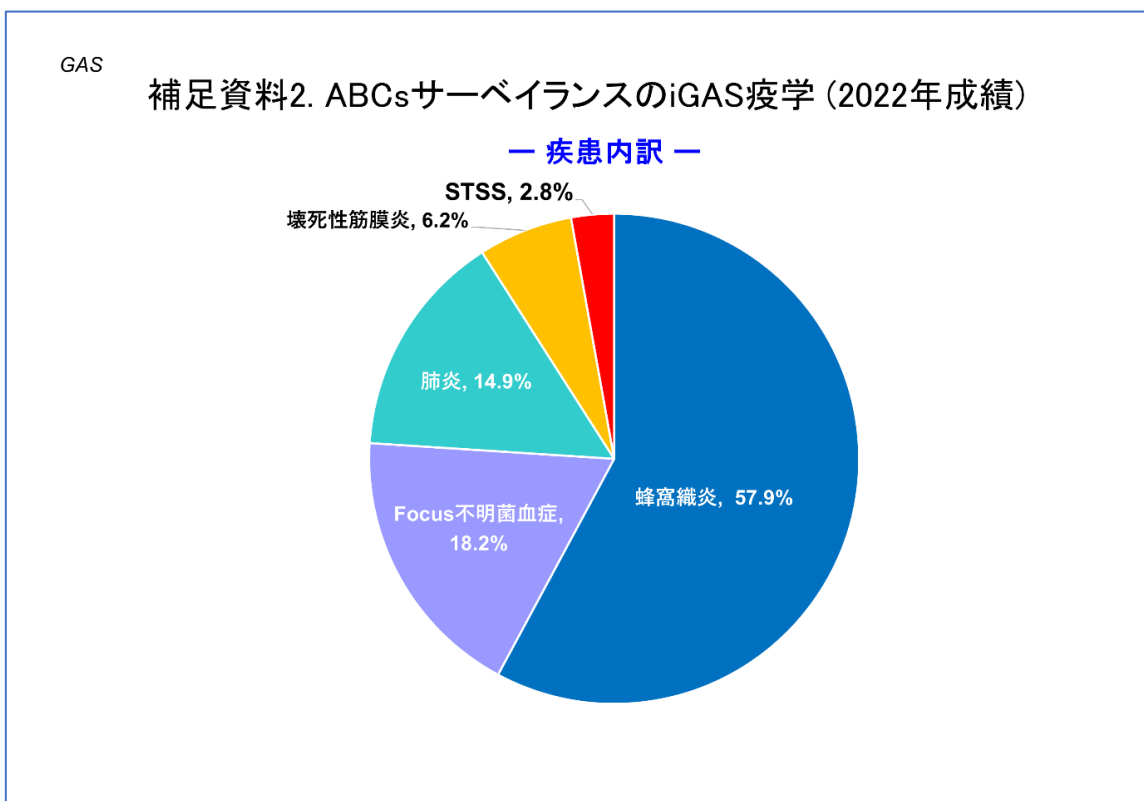
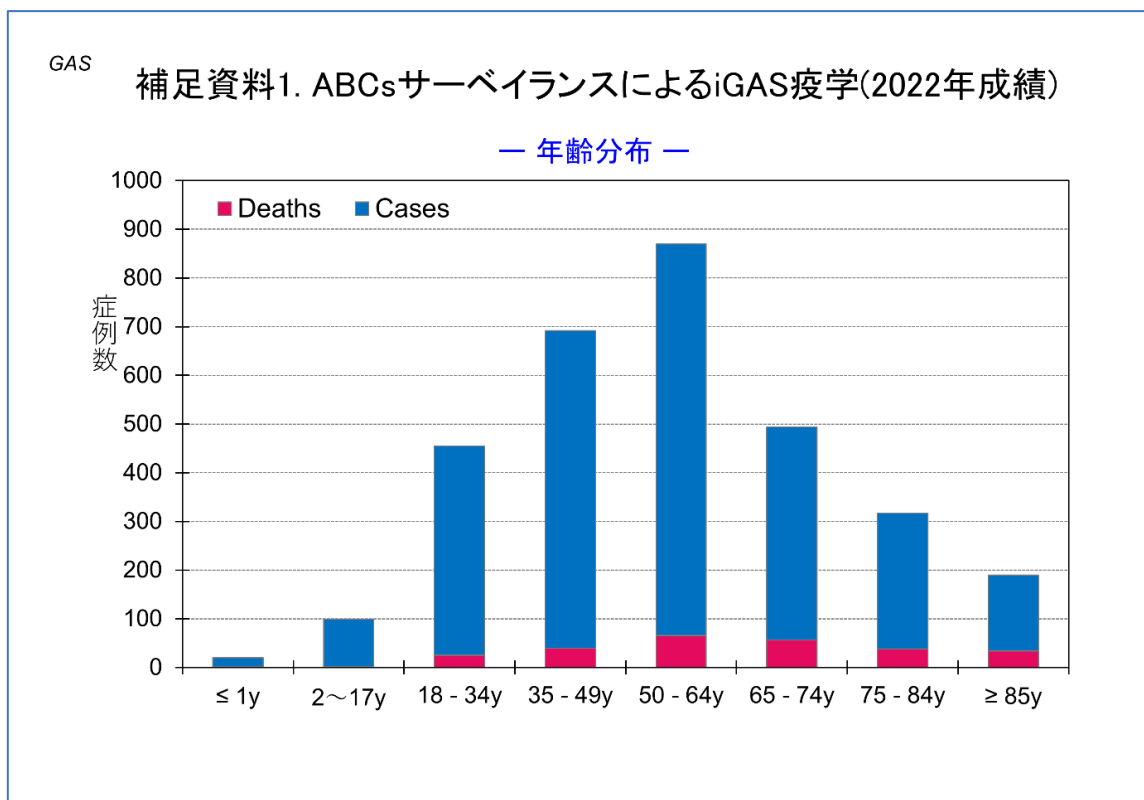
表3. CDCの診断基準に準じ、STSSと推定された患者背景 (n = 10)

| 年齢  | 性別 | 受診科  | GAS emm型 | 転帰         | 確定診断             | その他処置 | WBC (×10 <sup>3</sup> ) | PLT (×10 <sup>4</sup> ) | CRP  | AST | Cr  | CK     | 備考                 |
|-----|----|------|----------|------------|------------------|-------|-------------------------|-------------------------|------|-----|-----|--------|--------------------|
| 30s | 女  | 救命救急 | emm1     | 死亡(1day)   | 壊死性筋膜炎           | ②③    | 7.8                     | 19.1                    | 26.8 | 138 | 2.6 | 1,0521 | 妊娠(産後2m)           |
| 50s | 男  | 救命救急 | emm1     | 死亡(1day)   | 壊死性筋膜炎<br>横紋筋融解症 | ①②③   | 26.5                    | 41.8                    | 43.7 | 360 | 2.9 | 1,3099 | 基礎疾患(-)推定          |
| 60s | 男  | 一般外科 | emm1     | 死亡(0.5day) | 横紋筋融解症           | ②③    | 5.9                     | 14.3                    | 41.0 | 82  | 3.5 | 2,114  | 病理解剖・咽頭深部に炎症       |
| 70s | 男  | 救命救急 | emm1     | 死亡(0.5day) | 肺炎               | ①②③   | 3.8                     | 11.5                    | 17.0 | 66  | 2.1 | 279    | Diabetes, 肺右下中下浸潤影 |
| 50s | 男  | 救命救急 | emm1     | 後遺症(+)     | 菌血症              | ①②③   | 16.0                    | 11.8                    | 37.8 | 99  | 2.9 | 1,586  | 基礎疾患(-)推定          |
| 40s | 男  | 救命救急 | emm12    | 後遺症(+)     | 壊死性筋膜炎           | ①     | 7.9                     | 9.3                     | 14.0 | 138 | 1.6 | 353    | 基礎疾患(-)推定          |
| 70s | 男  | 救命救急 | emm81    | 後遺症(+)     | 壊死性筋膜炎           | ①③    | 10.9                    | 13.6                    | 31.8 | 127 | 1.6 | 6,148  | 基礎疾患(-)推定          |
| 30s | 女  | 産婦人科 | emm1     | 救命         | 壊死性筋膜炎           | ①②③   | 17.8                    | 15.2                    | 27.0 | 24  | 0.7 | 98     | 妊娠(32w)            |
| 30s | 男  | 救命救急 | emm1     | 救命         | 壊死性筋膜炎           | ①③    | 3.4                     | 19.6                    | 3.3  | 33  | 1.7 | 98     | 基礎疾患(-)推定          |
| 90s | 男  | 救命救急 | emm89    | 救命         | 蜂窩織炎             | ③     | 10.6                    | 8.6                     | 6.2  | 115 | 1.7 | 2,078  | 基礎疾患(-)推定          |

①ICU管理  
②人工呼吸器管理  
③昇圧剤(血圧維持)

**特徴**

- 1) 緊急検査でCrとCKが明らかな異常高値を示す場合には、時間単位の対応が求められる
- 2) CKの異常高値は身体深部における筋層の損傷が強く疑われる
- 3) emm 1とそのほかのタイプでは病態の進行度が異なる



補足資料の図は、[Active Bacterial Core Surveillance \(ABCs\) Report - Emerging Infections Program Network - Group A Streptococcus, 2022](https://www.cdc.gov/abcs/downloads/GAS_Surveillance_Report_2022.pdf) の [https://www.cdc.gov/abcs/downloads/GAS\\_Surveillance\\_Report\\_2022.pdf](https://www.cdc.gov/abcs/downloads/GAS_Surveillance_Report_2022.pdf) の data を元に「生方」が作図しています。

## V. C, G 群溶血性レンサ球菌 (SDSE)

### 1. iSDSE 例の年齢分布, 受診科, 疾患, 基礎疾患の特徴

SDSE の正式菌種名は *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* ですが, 抗血清による凝集反応では抗血清 G に凝集反応を示す株が 88-90%と多数を占め, C 群は 10%前後です。その他に 1%程度ですが, *emm* 型の特別なタイプに A 群に凝集する株もあることに注意が必要です。

SDSE が保持する病原性物質は GAS と共通する産生物が多く, ゲノムの相同性も高いのですが, 発症年齢や疾患がなぜこのように違いがあるのか不明の部分も多く, 将来の研究課題といえます。

なお, 本菌の分子疫学解析には GAS と同じく菌体表層に存在する繊維状の M タンパクをコードする遺伝子の一部を塩基解析し, CDC のサイトを通じて *emm* 型を明らかにしますが, *stG* で始まる場合には G 群凝集株, *stC* で始まる場合は C 群凝集株と推定できます。

#### a) 年齢分布 (図 25)

今までに収集された iSDSE は 209 株 と最も多い菌株数でした。基礎疾患を保持するわずかな発症例を除いてその発症年齢は 50 歳以上, 特に 70 歳代から急速に症例数が増加していることが特徴です。成人発症例の年齢中央値は実に 82 歳(50%範囲は 74-90 歳, 図 5 参照)でした。

予後が明らかにできた 114 例(全体の 54.5%)のうち, 死亡は 12 例(10.5%), 後遺症(+)は 4 例(3.5%), いずれも 70~90 歳代でした。高齢者の多い割には死亡例が少ないのですが, 本菌種による発症例は検査センターから送付を受けた菌株が多く, 治療終了後の身体機能・維持状況についての詳細は残念ながら不明なのですが, 社会的には大きな問題といえます。

なお, 発症例の性別では 70 歳代までは圧倒的に男性優位, 80 歳代以上になりますと女性優位となっています。

#### b) 受診科 (図 26)

受診科は後述する疾患から推測される受診科ではなく, 予想以上に救命救急科受診例が多く 33.5%となっていました。この理由について推測してみますと, 年齢的に介護施設入所者が多く, 施設側が対応していることが窺えます。

次いで一般内科, 循環器内科, 整形外科に加え, 皮膚科と泌尿器科となっており, iSDSE による疾患の特徴を反映していると思われます。

#### c) 疾患の内訳 (図 27)

疾患の内訳では菌血症と蜂窩織炎がそれぞれ 37%前後を占め, 次いで Urosepsis が 11.5%, 重症の肺炎や壊死性筋膜炎は極めて稀であることが特徴です。褥瘡や尿路感染症からの菌血症, 基礎疾患に付随した下肢末端の血流低下が影響しているのであろう蜂窩織炎が

多いと思われます。留意すべきこととして、疾患の中に骨髄炎/脊椎炎例などの深部感染症がわずかではあるものの含まれており、Mタンパク保持のGASと近似した病態を示す例のあることを承知しておく必要があります。

なお、疾患の重症度が推定できる人工呼吸器管理や昇圧剤使用の記載はいずれも5%前後とわずかでした。

#### d) 基礎疾患の内訳 (図 28)

iSDSE例で基礎疾患が明らかにできたのは135例、その内「基礎疾患/併存疾患・あり」は114例(84.4%)でした。その内訳をみますと、心疾患(慢性含む)が20%、次いで糖尿病と悪性疾患も20%弱、その他さまざまな基礎疾患や腎機能低下例も認められますが、肺疾患や肝疾患保持者が少ないことは特徴の一つかもしれません。

#### e) 生活環境要因 (図 29)

発症年齢が著しく高齢であることを特徴とするiSDSE例について、症例が日常おかれている生活環境を調べる必要を感じ、いくつかを調査して回答いただきました。

まず、発症例の30%が介護施設入所者であることです。そして、①トイレと②入浴がご自身で不可能な例はそれぞれ32%と43%、③認知症と診断されていた例は27%、④擦過傷や傷口を認めた例は24%でした。回答いただけたのは全例の約半数でしたが、発症例の日常生活がおぼろげながら想像できるかと思えます。

また、認知症と診断されていた発症例は1例を除いて東京以外であり、地方で先行する”超々高齢社会”の実態を如実に反映している結果となりました。

## 2. 分離株の *emm* 型および予後不良例の一覧

### a) *emm* 型 (図 30)

先に記したように、SDSEの*emm*型は*stG*あるいは*stC*から始まりますが、わが国でも多く分離される型は*stG6792.3*で全体の23%を占めています。次いで今回多かったのは*stG485*、*stG840*、*stG245*です。過去の成績と比較しますとほとんど変動していないのですが、例外として*stG840*のみが明らかに増加していました。その増加の理由は現段階では不明であり、さらなるMLST解析などを実施しグローバルな比較が必要と思われます。

### b) 予後不良例 (表 4)

予後不良例の発症時背景や基礎疾患、転帰、血液検査値などが明らかにできた死亡12例と後遺症(+)4例の詳細をみますと、救命救急受診が多い割には疾患の重症度は中程度、年齢に比して短時間での死亡は少ない成績となっています。また血液検査値では入院2日以内での死亡例ではWBCやPLTは異常低値ですが、1週間以上経過してからの死亡例では入院時の血液検査値は重症感を感じさせず、患者側の因子が大きいと思われます。ただし予後不良例ではiGASと共通してCrやAST、CKの異常高値例が散見されます。

iSDSE 感染症の特徴をまとめますと、i) 発症例は高齢者が多いこと、ii) そのため高齢者人口の割合が上昇している先進諸国で明らかな増加が認められる感染症のひとつであること、iii) しかしその死亡率は 10%程度であること、iv) 劇症型の感染症は少ないこと、v) 発症例の大多数が何らかの基礎疾患/併存疾患を有していること等です。

この SDSE 感染症に私達が注目したのは 2005 年のことで、第 17 回日本臨床微生物学会で「モーニングセミナー」を開催しています。時代背景はまさに「65 歳以上が 21%に達する”超高齢社会”」を迎えた時期でした。現在わが国では既に「65 歳以上は 30%を超える”超々高齢社会”」となっており、iSDSE 感染症はまさに人口動態を反映した市中型感染症のひとつであるという認識が必要なのです。

なお、iSDSE 感染症のわが国における大規模病態疫学解析については、最近著者らのグループによって論文化されています(Hanada S., et al. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2024: <https://doi.org/10.1007/s10096-024-04861-4>)。

## VI. その他のレンサ球菌 (表 5)

上述したレンサ球菌以外の侵襲性レンサ球菌感染症と判定されたのは 7 例でした。*S. intermedius* や *S. constellatus* などは口腔内に棲息する常在レンサ球菌です。いずれも菌血症で、血液検査値をみますと共通した異常値はないように見え、宿主側要因のウエートが大きいと思います。

その他には *S. canis* や *S. suis* など本来動物との関連性が強い症例が 3 例ほど認められましたが、いずれの症例も基礎疾患を有していました。

## § まとめ

「自主的全国サーベイランス」を開始してから約 10 カ月間に収集された 610 株についての解析結果を「中間報告-2」として記述いたしました。

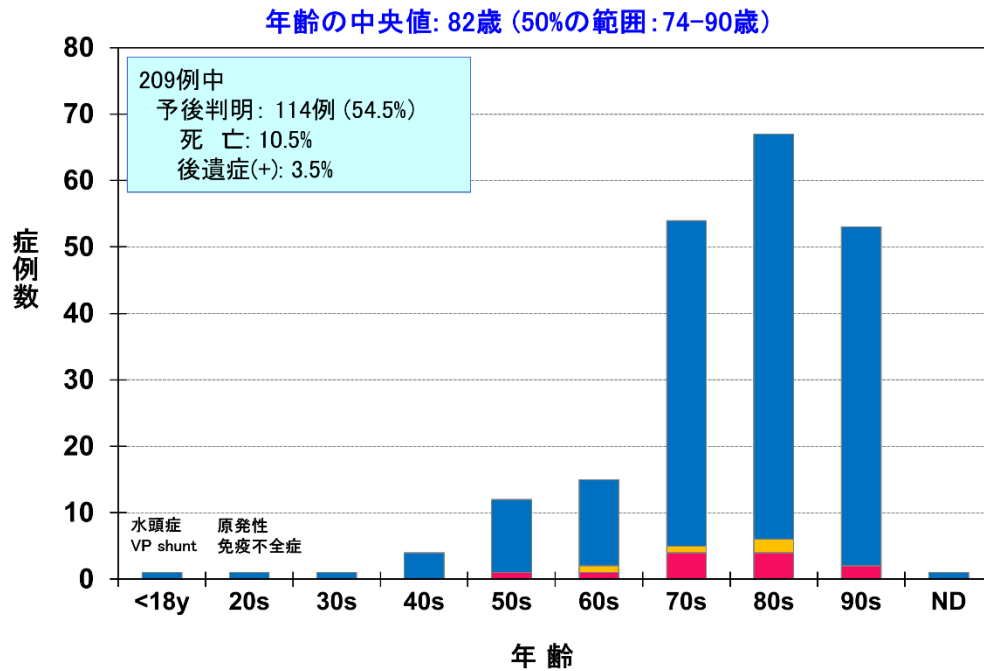
このような大規模分子疫学サーベイランスがなぜ必要であるのかは、既に「e-learning 用動画」の中で述べていることでもあります。

その本質は、「疾病は人口動態・社会環境の変化と共に変動し、宿主側要因が最も影響する」ということにあります。パラサイトである微生物側においては、遺伝子をわずかに変化させつつ棲息環境にしなやかに適応してきているのです。そしてしばしば侵襲性感染症を引き起こして問題化するということなのです。

各施設においてはたとえ 1 症例の経験であっても、その背景にはわが国のおかれた現状、すなわち、①人口動態(少子高齢化の進行)、②グローバル化、③経済活動動向、④社会基盤、等々が投影されているということをこのレポートを通して理解していただけたら幸いです。(生方 記)

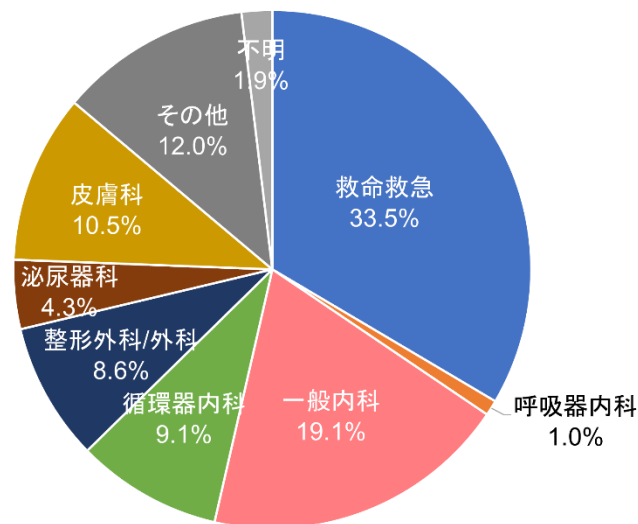
以上

図25. 侵襲性 SDSE(iSDSE)感染症の年齢分布



SDSE

図26. 成人iSDSE感染症例の受診科の特徴

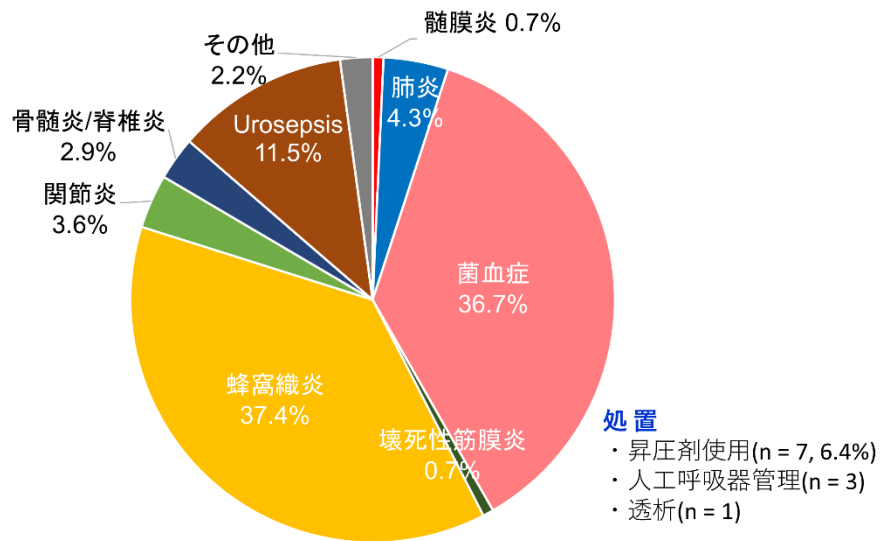


## 救命救急受診例が多い理由

介護施設入所が相対的に多く、救急依頼の多いことが全体的な解析を通じて推測される

SDSE

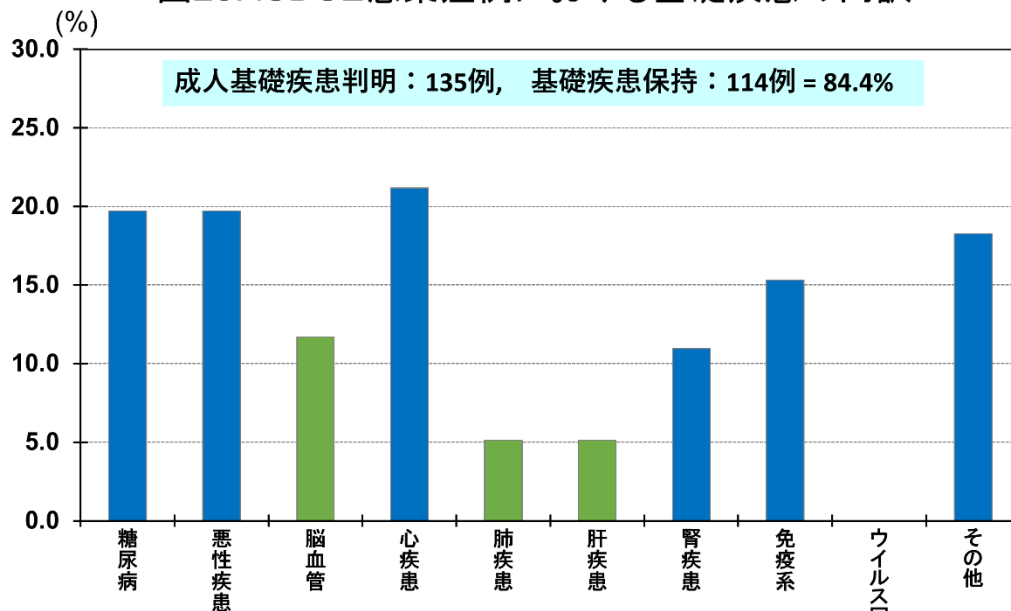
図27. iSDSE感染症例における疾患の特徴

**特徴**

- ・褥瘡や尿路感染からの菌血症例が多い
- ・蜂窩織炎が多くを占め、壊死性筋膜炎に至る例は稀である
- ・ただし骨髄炎/脊椎炎には注意を要する

SDSE

図28. iSDSE感染症例における基礎疾患の内訳

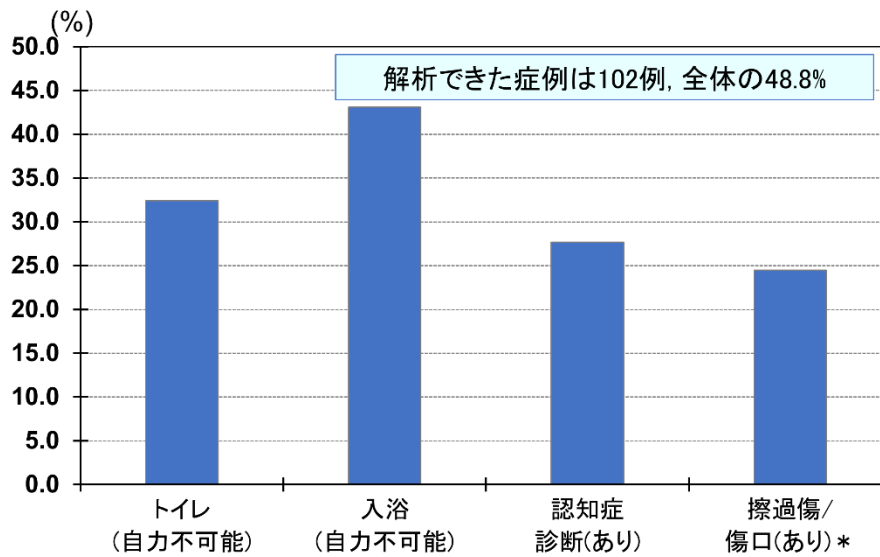
**特徴**

- ・加齢とともにさまざまな基礎疾患保持率が増加している
- ・肺疾患や肝機能低下例は少ない



SDSE

図29. iSDSE感染症例における発症背景

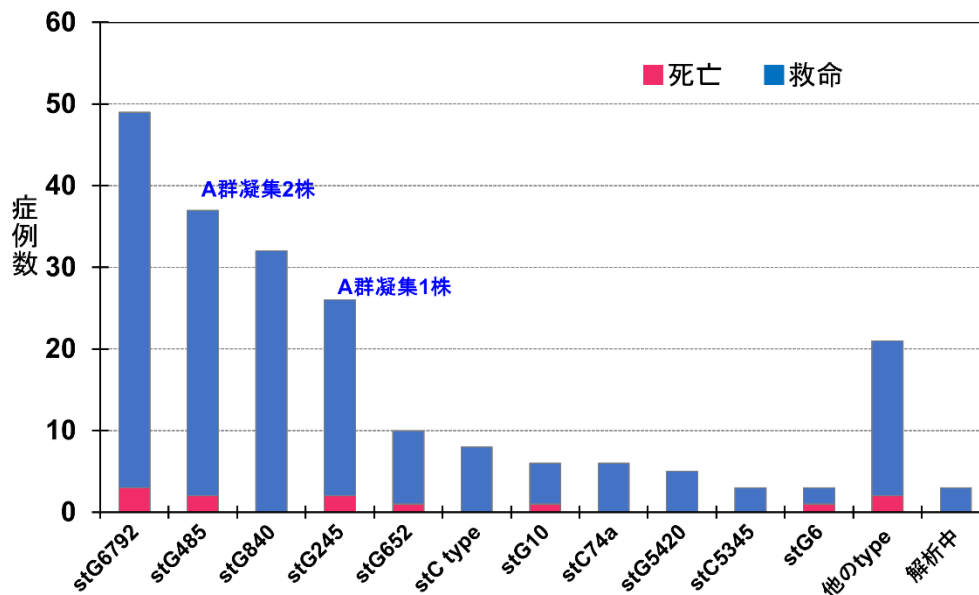


## 特徴

- ・解析できた症例の29.8%は介護施設入所者
- ・認知症と診断された症例のうち、東京在住は1例のみ
- \* 擦過傷/褥瘡からの菌血症や蜂窩織炎が多い

SDSE

図30. iSDSE感染症由来株のemm型別 (n = 209)



## 特徴

- ・依然として、stG6792型が全体の23%を占める
- ・A抗原陽性株は、A群抗血清で凝集反応を示す

SDSE

表4. iSDSEにおける予後不良例の入院時患者背景 (n = 16)

| 年齢 | 性別 | 型         | 受診科  | 疾患名          | 基礎疾患 | 転帰        | WBC<br>( $\times 10^3$ ) | PLT<br>( $\times 10^4$ ) | CRP<br>(mg/dL) | AST<br>(IU/L) | Cr<br>(mg/dL) | CK<br>(IU/L) | 環境要因  |
|----|----|-----------|------|--------------|------|-----------|--------------------------|--------------------------|----------------|---------------|---------------|--------------|-------|
| 83 | 女  | stG10.0   | 救命救急 | 菌血症          | ②④   | 死亡(0day)  | 7.0                      | 4.6                      | 32.7           | 35            | 3.1           | 38           |       |
| 57 | 男  | stG6792.3 | 救命救急 | 蜂窩織炎         | ④⑦   | 死亡(1day)  | 0.7                      | 5.8                      | 4.6            | 103           | 2.6           | 822          |       |
| 82 | 男  | stG6.10   | 救命救急 | 肺炎           | ⑨    | 死亡(1day)  | 18.5                     | 7.3                      | 10.5           | 114           | 0.5           | 56           | 高齢者施設 |
| 82 | 男  | stG485.0  | 救命救急 | 菌血症          | ①⑦   | 死亡(1day)  | 10.3                     | 10.8                     | 34.2           | 29            | 1.5           | 34           |       |
| 68 | 女  | stC1400.0 | 救命救急 | 菌血症,<br>STSS | なし   | 死亡(2day)  | 1.5                      | 11.4                     | 25.1           | 101           | 2.5           | 2205         |       |
| 72 | 男  | stG652.0  | 一般内科 | 菌血症          | ⑦⑨   | 死亡(2day)  | 1.4                      | 0.3                      | 28.8           | 27            | 1.4           | 39           | 高齢者施設 |
| 75 | 男  | stG245.0  | その他  | 肺炎           | ②③⑥  | 死亡(2day)  | 13.7                     | 16.5                     | 0.9            | 18            | 1.1           | 61           |       |
| 93 | 女  | stG6792.3 | その他  | 菌血症          | ①⑤⑥  | 死亡(3day)  | 7.4                      | 7.5                      | 6.3            | 92            | 3.1           | -            |       |
| 76 | 男  | stG480.0  | 一般内科 | 腹膜炎          | ③    | 死亡(11day) | 11.5                     | 19.9                     | 34.6           | -             | 1.6           | -            |       |
| 91 | 男  | stG245.0  | その他  | Urosepsis    | ②    | 死亡(14day) | 23.9                     | 25.7                     | 3.2            | -             | 1.0           | 80           |       |
| 87 | 男  | stG6792.3 | 救命救急 | 菌血症          | ①③⑨  | 死亡(16day) | 8.9                      | 25.7                     | 7.0            | 13            | 2.5           | 40           |       |
| 77 | 女  | stG485.0  | その他  | 軟部組織感染       | ⑤⑦   | 死亡(22day) | 7.9                      | 18.2                     | 19.4           | 136           | 4.4           | 2177         | 高齢者施設 |
| 80 | 男  | stG6792.3 | 救命救急 | 菌血症          | ③⑥   | 後遺症(+)    | 0.6                      | 1.9                      | 18.1           | 41            | 1.6           | 122          | 高齢者施設 |
| 73 | 女  | stG6792.3 | 整形外科 | 骨髄炎/脊椎炎      | ①    | 後遺症(+)    | 18.2                     | 29.2                     |                | 21            | 0.7           | 218          |       |
| 83 | 男  | stG10.0   | 一般内科 | 菌血症          | ③    | 後遺症(+)    | 23.1                     | 15.5                     | 4.0            | 26            | 0.8           | 88           |       |
| 67 | 男  | stG245.0  | 救命救急 | 関節炎          | ③    | 後遺症(+)    | 6.0                      | 12.0                     | 31.2           | 1209<br>(溶血)  | 1.3           | 30547        |       |

**特徴**

- ・入院数日以内の死亡例ではWBCあるいはPLTの異常低値が多い
- ・AST, Cr, CK高値異常例の予後不良が多いことはiGASと共通する

Others

表5. その他の侵襲性レンサ球菌感染症と診断された症例の特徴 (n = 7)

| 分離菌                                        | 年齢 | 性別 | 転帰 | 受診科   | 疾患名  | WBC<br>( $\times 10^3$ ) | PLT<br>( $\times 10^4$ ) | CRP<br>(mg/dL) | AST<br>(IU/L) | Cr<br>(mg/dL) | CK<br>(IU/L) | 基礎疾患       |
|--------------------------------------------|----|----|----|-------|------|--------------------------|--------------------------|----------------|---------------|---------------|--------------|------------|
| <i>S. intermedius</i>                      | 79 | 男  | 不明 | 泌尿器科  | 菌血症  | 不明                       |                          |                |               |               |              |            |
| <i>S. constellatus</i>                     | 76 | 男  | 生存 | 外科    | 菌血症  | 6.6                      | 19.2                     | 17.4           | 16            | 1.1           | 81           | 肺疾患, 慢性心疾患 |
| <i>S. constellatus</i>                     | 71 | 男  | 生存 | 脳神経外科 | 菌血症  | 6.4                      | 23.0                     | 0.1            | ND            | 0.9           | 46           | 心疾患, 脳血管障害 |
| <i>S. canis</i>                            | 64 | 女  | 生存 | 皮膚科   | 蜂窩織炎 | 19.4                     | 28.2                     | 5.4            | 20            | 5.4           | 84           | なし         |
| <i>S. canis</i>                            | 86 | 女  | 生存 | 救命救急  | 肺炎   | 11.7                     | 22.6                     | 1.5            | 21            | 0.7           | 34           | 高血圧, 高脂血症  |
| <i>S. oralis</i> subsp<br><i>tigurinus</i> | 51 | 男  | 生存 | 救命救急  | 髄膜炎  | 17.8                     | 28.4                     | 13.6           | 17            | 1.0           | 113          | 悪性疾患       |
| <i>S. suis</i>                             | 56 | 男  | 生存 | 救命救急  | 髄膜炎  | 6.6                      | 21.9                     | 1.5            | 16            | 0.5           | 55           | 脳挫傷        |

**特徴**

このようなレンサ球菌による侵襲性感染症例での血液検査値は、iSPNやiGASに較べて極めてマイルドである。