



2017年1月18日放送

「新生児におけるB群レンサ球菌（GBS）侵襲性感染症の近年の特徴」

西神戸医療センター 小児科部長
松原 康策

はじめに

B群レンサ球菌は、新生児から老人にいたるまで幅広い年齢層に深部感染症を引き起こす重要な起炎菌です。小児科領域では発症時期を基に、日齢0から6に発症する早発型と、日齢7から90に発症する遅発型の2群に分けられます。

早発型は、妊婦の膣・肛門に保菌するGBSに産道で暴露されて発症します。上行性感染により胎内で既に感染が成立している場合もあります。一方、遅発型の感染ルートは水平感染が多く、母乳を経由した感染も報告されています。肺炎球菌やb型インフルエンザ菌に対するワクチンが普及した今日では、小児期の細菌感染症の起炎菌におけるGBSの重要性は一層高くなっています。

今回の講演は、2011年から2015年の5年間を対象にした、最新の全国アンケート調査の結果をもとに、発症形態、予後、血清型分布、治療方法、発症頻度、再感染、の順に説明いたします。

全国アンケート調査

アンケート調査で集積された症例の概略を示します。

日本小児科学会が認定する、研修施設と研修支援施設の合計513施設にアンケートを送付しました。250施設から回答が得られました。

早発型133例、遅発型274例、合計407例が登録されました。再発例が11例あり、患者総数は396例でした。

全国アンケート調査(2011-2015年)

- 日本小児科学会の研修施設+研修支援施設(合計513施設)にアンケート調査票を送付
- 250施設からアンケート回収
- 侵襲性症例数報告: 述べ407例
 - 早発型(日齢0-6): 133例
 - 遅発型(日齢7-89): 274例
 - 再発例11例(いずれも2回)を含み、患者数は396例

出生体重と出生週数

出生体重と出生週数の分布を示します。

低出生体重児は、早発型で 19%、遅発型で 35%でした。早産児の割合は早発型で 20%、遅発型で 29%でした。出生体重も、出生時週数も、遅発型感染症の方が有意に低かったです。

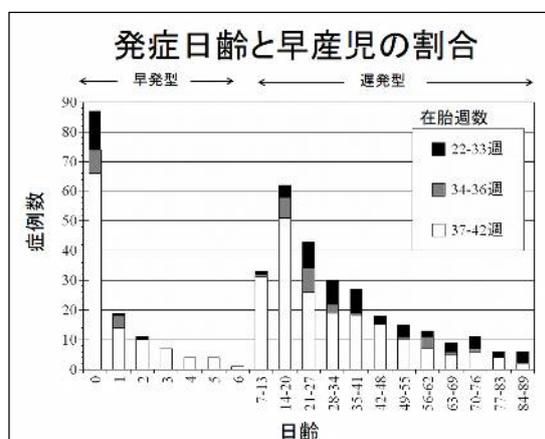
症例数		早発型 (EOD)	遅発型 (L.O.D)	P (EOD vs L.O.D)
出生体重	人	133	274	
	中央値/ IQR	3006/ 3645-4098	2774/ 2100-3086	<0.001
低出生体重児	人 (%)	25 (19%)	95 (35%)	<0.001
1000-1499g	人 (%)	7 (5%)	19 (7%)	NS
<1000g	人 (%)	5 (4%)	22 (8%)	NS
出生時週数	中央値/ IQR	38/37-40	38/36-39	0.007
<37週	人 (%)	27 (20%)	79 (29%)	NS
22-33週	人 (%)	15 (11%)	52 (19%)	NS
34-36週	人 (%)	12 (9%)	27 (10%)	NS

IQR: interquartile range

発症日齢と早産児の割合

発症の日齢別分布と、早産児の割合をグラフで示します。

早発型では出生当日すなわち日齢ゼロでの発症が最も多く、次いで出生翌日の発症が多いです。出生早期のこの時期の発症では、早産児の割合が高いです。その後急速に発症数は減少します。遅発型では日齢 14 から 20 が最も多く、以後徐々に減少します。遅発型では、早産児の割合は、どの日齢でも 2 割から 3 割程度含まれることが特徴です。



早発型と遅発型の診断名と予後

早発型と遅発型の診断名を示します。早発型では、敗血症が 97 例で最も多く、全体の 73% を占めました。髄膜炎は 34 例で 26% でした。関節炎/蜂窩織炎をわずかですが、各 1 例に認めました。一方、遅発型では、菌血症と髄膜炎はほぼ同等のそれぞれ 140 例 51% と 123 例 45% に認め、早発型と比較して相対的に髄膜炎の発症率が多かったです。また 2 例の関節炎と 9 例の蜂窩織炎を認めました。

	診断名	症例数	死亡率 (%)	後遺症 (%)	死亡+後遺症 (%)
早発型	敗血症	97 (73%)	5 (5.2%)	6 (6.2%)	11 (11.3%)
	髄膜炎	34 (26%)	1 (2.9%)	9 (26.5%)	10 (29.4%)
	関節炎	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	蜂窩織炎+菌血症	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	全体	133	6 (4.5%)	15 (11.3%)	21 (15.8%)
遅発型	菌血症	140 (51%)	4 (2.8%)	9 (6.4%)	13 (9.2%)
	髄膜炎	123 (45%)	8 (6.6%)	38 (31.1%)	46 (37.7%)
	関節炎	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	蜂窩織炎+菌血症	9 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	全体	274	12 (4.4%)	47 (17.2%)	59 (21.5%)

これらの予後を示します。

まず、死亡率について説明します。早発型全体で 4.5%、遅発型全体で 4.4% の死亡率でした。診断名では、早発型の敗血症が 5.2%、髄膜炎が 2.9% の死亡率であるのに

対して、遅発型の髄膜炎は6.6%と高い傾向にありました。一方、後遺症率は、早発型・遅発型ともに、髄膜炎で極めて高いことが特徴的でした。

髄膜炎発症者のおよそ30%前後が何らかの後遺症を残します。これらの後遺症は殆どが中枢神経に関連したものでした。死亡または後遺症の合計は、早発型で15.8%、遅発型で21.5%に認められ、未だ予後は不良と言えます。一方、関節炎や蜂窩織炎で発症した症例では死亡率も後遺症率もゼロ%と予後は極めて良好でした。

今回の調査結果の死亡率を、国際研究や前回調査の結果と比較してみます。症例を集積した年代や方法には多少の相違がありますが、我が国の2011-2015年の死亡率は、欧米の先進国たとえば、米国、ドイツ、オーストラリアなどと同等で、フランスや英国に比べると死亡率が低いことがわかります。一方、我が国での前回調査、2004年から2010年の調査結果との比較では、死亡率が、早発型で13.6%から4.5%に、遅発型で8.0%から4.3%と、大幅に改善されたことがわかります。

国名	早発型	遅発型	研究期間	調査方法	文献
米国	5.7%	4.1%	1999-2005	Population-based	JAMA 2008;299:2056-65
ドイツ	4.9%	3.7%	2001-2003	Population-based	Pediatrics 2006;117:e1139-45
オーストラリア	6.0%	4.1%	2005-2008	Multicenter	J Pediatr Child Health 2015;51:308-14
フランス	11.0%	10.0%	2007-2012	Multicenter	Clin Microbiol Infect 2015;21:910-6
英国	10.6%	8.0%	2000-2001	Population-based	Lancet 2004; 363: 292-4
北イタリ	NA	4.1%	2003-2010	Multicenter	Pediatrics 2013;131:e361-e368
日本(前回)	13.6%	8.0%	2004-2010	Multicenter	Int J Infect Dis 2013;17:e379-84
日本(今回)	4.5%	4.3%	2011-2015	Multicenter	

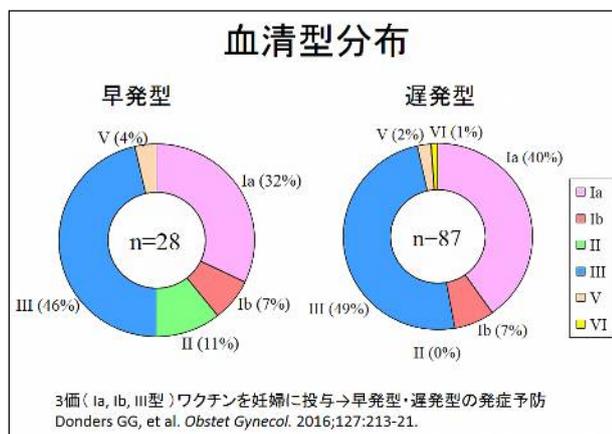
➤ 欧米先進国と同等、またはそれよりよい結果に改善した。

血清型分布

血清型分布を示します。

GBS 菌はその表面に血清型と称される多糖体抗原を持ち、現在 Ia、Ib、II から IX 型の 10 種類に分類されています。III 型は、早発型にも遅発型にも共に高い頻度で分離され、かつ髄膜炎の大部分の原因であることから、強い病原性を持つことが知られています。スライドに示しますように、わが国でも III 型は、早発型、遅発型ともに、およそ 50% を占め、最も高頻度で分離されています。それに引き続き Ia、Ib 型が多いです。これら上位 3 種類の血清型で、小児期全体の GBS 感染症の 94% を占めました。

これら 3 種類の血清型が大半を占めることは、免疫的予防法を考える上では重要な意味を持ちます。近年、これら Ia、Ib、III 型のポリサッカライドを抗原とした 3 価ワクチンが開発され、欧米で臨床試験がすすんでいます。この 3 価ワクチンを妊娠中期の妊婦に接種し、生まれてくる新生児に抗ポリサッカライド抗体を与え、早発型のみならず遅発型の発症を予防するとい



う方法です。わが国の侵襲性感染症の9割以上が、このワクチンに含まれる該当株であることは、今後、新しいワクチンが導入された場合に、その効果が期待されます。

治療薬の投与量と治療期間

次に治療薬について、投与量と治療推奨期間について説明します。

治療の基本は、ABPCの静脈内注射となります。ゲンタマイシンの併用がシナジー効果をもたらすと報告があります。疾患名別の治療期間としては、敗血症・菌血症および軟部組織炎では、10日から14日が標準的です。髄膜炎の場合には、14日から21日が標準的です。関節炎の場合には、治療期間は3-4週が標準で、かつ可能な限り、関節鏡、関節切開によるドレナージを併用することが推奨されています。

治療薬: 投与量と治療期間					
抗菌薬	日齢	<2 kg		≥2kg	
		0-7	≥8	0-6	≥7
ABPC	非髄膜炎	25 mg/kg q 12h	25 mg/kg q 8h	25 mg/kg q 8h	25 mg/kg q 6h
	髄膜炎	50 mg/kg q 12h	50 mg/kg q 8h	50 mg/kg q 8h	50 mg/kg q 6h
GM		2.5 mg/kg q 12h	2.5 mg/kg q 8h	2.5 mg/kg q 12h	2.5 mg/kg q 8h

ABPC: ampicillin, GM: gentamycin

治療期間
 ・敗血症・菌血症および軟部組織炎: 10 - 14日
 ・髄膜炎: 14 - 21日
 ・関節炎: 3 - 4週。かつ可能な限り、関節鏡、関節切開によるドレナージを併用

発症頻度

発症頻度を示します。

発症頻度は、1000 出生児あたりで表すことが一般的です。2011 年から 2015 年の調査結果では、早発型が 0.09、遅発型が 0.12 でした。前回の 2004-2010 年の調査でも、早発型が 0.08、遅発型が 0.10 でした。2008 年に垂直感染症を予防するガイドラインが日本産婦人科学会から発行されましたが、この前後も含め、ここ 10 年ほど発生頻度に大きな変化を認めないことがわかりました。

発症頻度の推定		
	2011-2015年調査	2004-2010年調査
早発型	0.09/1000 livebirths (95% CI: 0.06-0.11/1000 livebirths)	0.08/1000 livebirths (95% CI: 0.06-0.11/1000 livebirths)
遅発型	0.12/1000 livebirths (95% CI: 0.11-0.14/1000 livebirths)	0.10/1000 livebirths (95% CI: 0.07-0.12/1000 livebirths)

➤ 2008年に導入された垂直感染症予防ガイドラインの前後で早発型感染症の発症頻度に変化がなかった。

発症率を世界研究との結果と比較します。

米国の2014年の統計では、早発型、遅発型がそれぞれ1000出生児あたり、0.25、0.28でした。英国では、それぞれ、0.41、0.29でした。その他、北イタリア、ドイツ、オーストラリアはわが国のおよそ2から3倍の発症率です。

発症率: 世界研究との比較					
国名	早発型	遅発型	研究期間	調査方法	文献
米国	0.25	0.28	2014	Multi-state	CDC. Active Bacterial Core Surveillance 2014
英国	0.41	0.29	2010	Population-based	Clin Infect Dis 2013;57:682-8
北イタリア	N.A.	0.32	2003-2010	Multicenter	Pediatrics 2013;131:e361-8
ドイツ	0.28	0.19	2001-2003	Population-based	Pediatrics 2006;117:e1139-45
オーストラリア	0.38	0.19	2005-2008	Multicenter	J Pediatr Child Health 2015;51:808-14
オランダ	0.19	0.13	1999-2011	Population-based	Lancet Infect Dis 2014;14:1083-9
日本	0.09	0.12	2011-2015	Multicenter	

➤ 先進諸国と比較して低頻度。

オランダは日本の発症率に近いです。総合して、先進諸国と比較してわが国の発症頻度が低いことがわかりました。

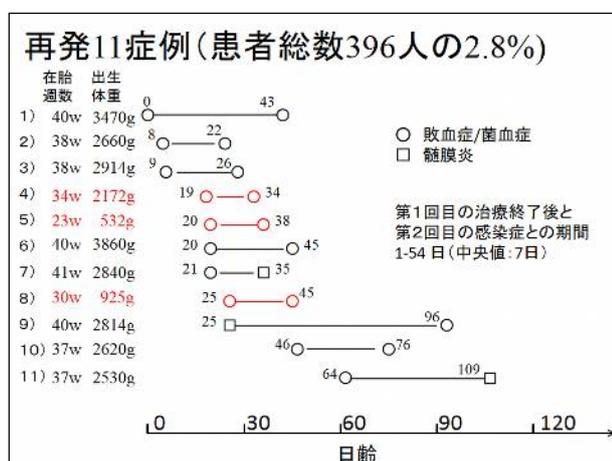
再感染の危険性

最後に再感染の危険性について示します。

今回の調査では、早発型、遅発型を初回に発症し、治療終了後に再度侵襲性感染症を反復した症例が 11 症例ありました。患者総数の 2.8%に相当しました。

これらの発症時期は、2 回とも遅発型感染症として反復した症例が、8 例ともっとも多かったです。発症形態は、共に、菌血症が多かったですが、1 回目、または 2 回目が、髄膜炎の場合も 3 例に認めました。スライドの中で、四角のシンボルで表した、症例 7、9、11 です。

また、1 回目の感染症に対する抗菌薬治療終了後と 2 回目の発症時期の間隔は、中央値で 7 日でした。中には 54 日もの長い間隔を経て、再発した症例もありました。反復発症の背景のひとつに、スライド中に赤字で示されている早産児が挙げられます。11 例のうち 3 例が相当しました。これらの反復例の中には、母乳を経由した感染が推定された症例があり、反復感染の場合には、母乳培養も重要であると思われます。



まとめ

- ▶ 2011-2015年の小児 GBS 感染症の全国調査を基に、最新の疫学を示しました。
- ▶ 前回調査と比較して、早発型・遅発型の死亡率が改善しています。
- ▶ 髄膜炎の後遺症率は相変わらず高いです。
- ▶ 血清型は III>Ia>Ib の順に多く、これら 3 種類で 94%を占めます。
- ▶ 発症率は、欧米先進国と比較して低いです。
- ▶ およそ 3%程度に再発の危険性があります、一旦退院してからも生後 3 か月頃までは再発に注意が必要です。