

G 群溶血性連鎖球菌菌血症 104 症例の臨床的特徴および 市中発症群と院内発症群の臨床的特徴の比較

¹⁾ 亀田総合病院感染症科, ²⁾ 同 臨床検査部

三好 和康¹⁾ 馳 亮太¹⁾ 清水 彰彦¹⁾ 安間 章裕¹⁾
鈴木 啓之¹⁾ 藤田 浩二¹⁾ 鈴木 大介¹⁾ 戸口 明宏²⁾
大塚 喜人²⁾ 細川 直登¹⁾

(平成 28 年 3 月 24 日受付)

(平成 29 年 3 月 10 日受理)

Key words: *streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, group G *Streptococcus*, bacteremia

要 旨

G 群溶血性連鎖球菌 (group G streptococcus (GGS)) 菌血症は A 群溶血性連鎖球菌による感染症と類似した侵襲性の病態を示し, 死亡率は 3.3~17.3% と報告されているが日本国内からの血液培養陽性症例についてのまとまった報告は少ない. また, これまでに GGS 菌血症の臨床的特徴を検討した報告は複数あるが, 市中発症群と院内発症群に区別して臨床的特徴の違いを詳細に検討した研究はない. 当院における GGS 菌血症の臨床的特徴, および市中発症群と院内発症群で臨床的特徴に違いがあるのかを後方視的に検討することが本研究の目的である. 亀田総合病院で 2005 年 6 月から 2014 年 9 月にかけて血液培養陽性となった GGS 菌血症の全症例を対象とした. 診療録を用いて臨床情報を収集し, 市中発症群と院内発症群に区別して後方視的に解析, 検討した. 期間中に GGS 菌血症を呈した症例は 104 症例で, 市中発症例が 92 症例, 院内発症例が 12 症例であった. 平均年齢は 75.4 歳 (±17.1) で市中発症群と院内発症群で有意差は認めなかった. 蜂窩織炎が全症例の 52.9% を占め頻度が最も高く, 次に primary bacteremia が 13.5% であった. 院内発症群では皮膚・軟部組織感染の占める割合が小さい傾向 OR 0.05 (95% CI 0.01~0.27; p<0.01) にあり, Primary bacteremia や好中球減少性発熱といった感染巣不明な疾患の割合が大きい傾向 OR 16.4 (95% CI 4.38~61.2; p<0.01) を示した. 当院の GGS 菌血症は他の報告と比較して年齢中央値が高く, primary bacteremia の割合が小さいという特徴を持つことが明らかになった. また, 院内発症群では感染巣を特定できない症例の割合が大きい傾向 OR 16.4 (95% CI 4.38~61.2; p<0.01) を認めた.

[感染症誌 91 : 553~557, 2017]

序 文

G 群溶血性連鎖球菌 (group G streptococcus (GGS)) はヒトの鼻咽頭, 皮膚, 生殖器および腸管内に常在し, 基礎疾患として悪性腫瘍, 心疾患, 糖尿病などを有する高齢者に皮膚・軟部組織感染症を起こすことが多い^{1)~6)}. GGS 菌血症は A 群溶血性連鎖球菌による感染症と類似した侵襲性の病態を示し³⁾, 死亡率は 3.3~17.3%²⁾⁴⁾ と報告されているが日本国内からの血液培養陽性症例についてのまとまった報告は少ない. また, GGS 菌血症の臨床的特徴を検討した報告は複数あるが^{5)~10)}, 市中発症例と院内発症例を明確に区別

してその臨床的特徴を詳細に比較した報告はない. 今回当院における GGS 菌血症の臨床的特徴および市中発症群と院内発症群の臨床的特徴の差を調査するために, 当院で経験した GGS 菌血症を後方視的に解析, 検討した.

対象と方法

微生物検査室のデータを基に, 亀田総合病院で 2005 年 6 月から 2014 年 9 月にかけて血液培養から GGS を検出した全症例を対象とした. 診療録を用いて年齢, 性別, 併存疾患 (Charlson comorbidity index の項目), 症状発現から血液培養採取までの期間, 血液培養採取から感染巣を特定するまでの期間, 院内発症群に関して入院から発症するまでの期間, 主な症状, 疾

別刷請求先: (〒296-8602) 千葉県鴨川市東町 929

亀田総合病院感染症科

三好 和康

Table 1 Demographic characteristics

Characteristics	Total (n = 104)	Community acquired group (n = 92)	Nosocomial group (n = 12)	OR (95% CI)	p value
Mean age	75.4 (± 17.1)	76.5 (± 16.6)	67.1 (± 19.5)		0.13
Median age (range)	81 (18-97)	82 (18-97)	73 (24-88)		
Sex					
Male	45/104 (43.2%)	37/92 (40.2%)	8/12 (66.7%)	2.97 (0.88-9.96)	0.15
Underlying disease	88/104 (84.6%)	77/92 (83.7%)	11/12 (91.7%)	2.14 (0.32-13.6)	0.77
Diabetes mellitus	31/104 (29.8%)	28/92 (30.4%)	3/12 (25.0%)	0.76 (0.21-2.83)	0.96
Solid tumor	28/104 (26.9%)	23/92 (25.0%)	5/12 (41.7%)	2.14 (0.65-7.09)	0.38
Congestive heart failure	21/104 (20.2%)	19/92 (20.7%)	2/12 (16.7%)	0.77 (0.18-3.44)	1.0
Cerebrovascular disease	19/104 (18.3%)	16/92 (17.4%)	3/12 (25.0%)	1.58 (0.42-6.11)	0.81
Dementia	17/104 (16.3%)	17/92 (18.5%)	0		
Hemiplegia	14/104 (13.5%)	13/92 (14.1%)	1/12 (8.3%)	0.55 (0.09-3.68)	0.92
Peptic ulcer disease	12/104 (11.5%)	12/92 (13.0%)	0		
Peripheral vascular disease	10/104 (9.6%)	9/92 (9.8%)	1/12 (8.3%)	0.84 (0.13-5.76)	1.0
Liver disease	9/104 (8.7%)	9/92 (9.8%)	0		
Chronic kidney disease	7/104 (6.7%)	7/92 (7.6%)	0		
Myocardial infarction	5/104 (4.8%)	5/92 (5.4%)	0		
COPD	5/104 (4.8%)	4/92 (4.3%)	1/12 (8.3%)	2.0 (0.28-15.1)	1.0
Connective tissue disease	4/104 (3.8%)	4/92 (4.3%)	0		
Malignant lymphoma	3/104 (2.9%)	3/92 (3.3%)	0		
Leukemia	1/104 (1.0%)	0	1/12 (8.3%)		
AIDS	0	0	0		

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, AIDS: Acquired immune deficiency syndrome

患名, Pitt bacteremia score (PBS) を用いた重症度評価, 持続菌血症の有無, 複数菌感染の有無, 30日死亡を市中発症群と院内発症群に区別して後方視的に解析, 検討した. 入院から48時間以上経過した後に発症した症例を院内発症と定義し, それ以外を市中発症と定義した. 主な症状は市中発症群では初診時, 院内発症群ではイベント発生時の主な症状と定義した. 感染巣と疑った部位から得られた検体で GGS が発育した場合, または臨床症状, 検査, 画像所見から複数の感染症科医が感染巣と判断した場合に疾患名を記載した. Primary bacteremia は明らかな感染巣を特定できなかった血液培養陽性の症例と定義した⁶⁾. 複数の感染巣を有する場合には主要な病態を疾患名とした. 平均値の差の検定には t 検定を, 中央値の差の検定には Mann-Whitney U 検定を, 二群間の差の検定には χ^2 検定を用い, $p < 0.05$ を有意と定義した.

5% ヒツジ血液寒天培地で β 溶血を示すグラム陽性連鎖球菌に PASTREX ストレップ (バイオラッド ラボラトリーズ) を用いて Lancefield G 群抗原が陽性と確認できた菌株を GGS と判断した. 培養システムは 2009 年 12 月まで BACTEC 9240 (日本ベクトン・ディッキンソン) を, 2009 年 12 月以降は BACTEC FX (日本ベクトン・ディッキンソン) を用いた.

本研究は当院の倫理審査委員会に研究計画書を提出し承認を得た.

成 績

対象期間中に GGS 菌血症を呈した症例は 104 症例

で, 市中発症例が 92 症例, 院内発症例が 12 症例であった. 市中発症群と院内発症群の間で, 平均年齢, 性別, 併存疾患を有する割合や個々の併存疾患の割合に有意な差は認めなかった (Table 1).

症状発現から血液培養採取までの期間は, 市中発症群の中央値が 1 日 (範囲: 0~21) であったのに対して, 院内発症群の中央値は 0 日 (範囲: 0~1) であり, 院内発症群で短い傾向にあった ($p=0.01$). 主な症状として発熱を 89.4%, 意識障害を 25% で認めた. 院内発症群で意識障害を呈した症例は認めなかった. 院内発症例は入院後, 中央値 36 日 (範囲: 3~2,774) で発症していた. 疾患名は蜂窩織炎が全症例の 52.9% を占め頻度が最も高く, 次に primary bacteremia が 13.5% であった. カテーテル関連血流感染症や術後創部感染症を呈した症例はみられなかった. 蜂窩織炎, 壊死性筋膜炎, 褥瘡感染, 糖尿病性足壊疽, 化膿性腱鞘炎を皮膚・軟部組織感染としてまとめると院内発症群では皮膚・軟部組織感染の占める割合が小さい傾向 OR 0.05 (95% CI 0.01~0.27; $p < 0.01$) にあった. Primary bacteremia や好中球減少性発熱といった感染巣不明な疾患の割合は院内発症群で大きい傾向 OR 16.4 (95% CI 4.38~61.2; $p < 0.01$) にあった. 市中発症群と院内発症群で, PBS 5 点以上の重症例, 複数菌が発育した症例, 持続菌血症症例, 30 日死亡に有意な差を認めなかった (Table 2).

考 察

本研究では当院で経験した 104 症例の GGS 菌血症

Table 2 Clinical characteristics

	Total (n = 104)	Community acquired group (n = 92)	Nosocomial group (n = 12)	OR (95% CI)	p value
Median time from onset to Blood culture (day)	0 (0-21)	1 (0-21)	0 (0-1)		0.01
Median time from Blood culture to diagnosis (day)	0 (0-17)	0 (0-17)	0.5 (0-1)		0.9
Median time of onset from admission (day)			36 (3-2774)		
Main symptoms					
Fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	93/104 (89.4%)	81/92 (88.0%)	12/12 (100%)	NA	0.44
Local symptom of skin/soft tissue infection	59/104 (56.7%)	58/92 (63.0%)	1/12 (8.3%)	0.05 (0.01-0.34)	<0.01
Disturbance of consciousness	26/104 (25.0%)	26/92 (28.2%)	0		
Type of infection					
Skin and soft tissue infection	64/104 (61.5%)	63/92 (68.5%)	1/12 (8.3%)	0.05 (0.01-0.27)	<0.01
Cellulitis	55/104 (52.9%)	54/92 (58.7%)	1/12 (8.3%)	0.06 (0.01-0.41)	<0.01
Necrotizing fasciitis	4/104 (3.8%)	4/92 (4.3%)	0		
Pressure ulcer infection	2/104 (1.9%)	2/92 (2.2%)	0		
Diabetic foot infection	2/104 (1.9%)	2/92 (2.2%)	0		
Purulent tenosynovitis	1/104 (1.0%)	1/92 (1.1%)	0		
Bacteremia without focus	18/104 (17.3%)	10/92 (10.9%)	8/12 (66.7%)	16.4 (4.38-61.2)	<0.01
Primary bacteremia	14/104 (13.5%)	9/92 (9.8%)	5/12 (41.7%)	6.59 (1.82-24.2)	<0.01
Febrile neutropenia	4/104 (3.8%)	1/92 (1.1%)	3/12 (25.0%)	30.3 (3.81-230.8)	<0.01
Osteomyelitis	6/104 (5.8%)	6/92 (6.5%)	0		
Septic arthritis	4/104 (3.8%)	4/92 (4.3%)	0		
Infective endocarditis	2/104 (1.9%)	2/92 (2.2%)	0		
Urinary tract infection	2/104 (1.9%)	1/92 (1.1%)	1/12 (8.3%)	8.27 (0.81-85.0)	0.55
Pneumonia	2/104 (1.9%)	1/92 (1.1%)	1/12 (8.3%)	8.27 (0.81-85.0)	0.55
Deep-seated abscess	1/104 (1.0%)	1/92 (1.1%)	0		
Meningitis	1/104 (1.0%)	1/92 (1.1%)	0		
Streptococcal toxic shock syndrome	1/104 (1.0%)	1/92 (1.1%)	0		
Cholangitis	1/104 (1.0%)	1/92 (1.1%)	0		
Puerperal fever	1/104 (1.0%)	0	1/12 (8.3%)		
Unknown	1/104 (1.0%)	1/92 (1.1%)	0		
PBS ≥ 5 points	8/103 (7.8%)	7/92 (7.6%)	1/11 (9.1%)	1.20 (0.18-8.63)	1.0
Polymicrobial	8/104 (7.7%)	6/92 (6.5%)	2/12 (16.7%)	2.87 (0.58-14.5)	0.51
Persistent bacteremia	2/52 (3.8%)	1/47 (2.1%)	1/5 (20.0%)	11.5 (1.01-133.8)	0.45
Mortality	7/95 (7.4%)	6/84 (7.1%)	1/11 (9.0%)	1.30 (0.19-9.41)	1.0

Table 3 Comparison with previous reports

	This study	Julien et al. ¹⁾	Rantala et al. ²⁾	Takahashi et al. ³⁾	Liao et al. ⁴⁾	Cohen-Poradosu et al. ⁵⁾
Date of publication	—	2013	2010	2010	2008	2004
Country	Japan	France	Finland	Japan	Taiwan	Israel
Number of facilities	single center study	multicenter study	multicenter study	multicenter study	single center study	single center study
Mode of infection	GGS bacteremia	SDSE infection	SDSE infection	SDSE infection	GGS bacteremia	GGS bacteremia
Number of patients	104	181	138	231	92	94
Male (%)	43	58	54	51	63	54
median age (y)	81	62	67	75	72	62
Underlying disease (%)	84.6	—	—	78.8	—	91.5
Type of infection						
Skin and soft tissue infection	64/104 (61.5%)	48/109 (44.0%)	-/- (51%)	61/231 (26.4%)	48/92 (52.1%)	60/94 (63.8%)
Primary bacteremia	14/104 (13.5%)	22/109 (20.2%)	—	98/231 (42.4%)	34/92 (36.9%)	18/94 (19.1%)
Mortality (%)	7.4	8.1*	16.7	12.7*	3.3*	5.3*

SDSE: *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*

*Definition of mortality is not stated

を後方視的に検討し以下の知見が得られた。

当院の GGS 菌血症症例は併存疾患を有する高齢者に多く、皮膚・軟部組織感染の割合が大きい特徴があったが、これらは他の先行研究にも共通した特徴で

あった (Table 3)^{1)~5)} 一方で、他の先行研究と比較して、年齢中央値が高く primary bacteremia の割合が小さい特徴を有していた。年齢中央値が高かったことは、当院の診療圏である千葉県南房総地域の高齢化に

よる患者年齢層の違いが影響している可能性が考えられる。また、当院では感染症科が活動を開始した2005年以來、血液培養が陽性となった患者を直接診察して併診する業務を行っている。Primary bacteremiaの割合が最も小さかったことは、このような活動を通して感染巣検索をより積極的に行っている結果である可能性が高い。

市中発症群と院内発症群では平均年齢、併存疾患、重症度、予後には有意な差を認めなかったが、感染巣に有意な差を認めた。具体的には、院内発症群で皮膚・軟部組織感染の占める割合が小さく、感染巣を特定できない症例の割合が大きい傾向を示した。この原因として考えられるのが、侵入門戸の違いと血液培養提出のタイミングである。

まず、侵入門戸の違いに関しては、市中発症の63症例(68.5%)は皮膚・軟部組織感染症であり、皮膚がGGSの侵入門戸と考えられるのに対して、院内発症12症例のうち好中球減少性発熱の3症例、primary bacteremiaのうち進行した消化管悪性腫瘍を有する2症例、産褥熱の1症例、尿道損傷後の尿路感染症の1症例の計7症例(58.3%)では、粘膜が侵入門戸と考えられた。院内発症群では、化学療法による好中球減少状態や侵襲的な処置によって粘膜バリアが破綻する機会が多いことが、市中発症群と感染巣の傾向が異なる理由の一つであると推測される。

次に血液培養提出のタイミングに関してであるが、院内発症群は市中発症群と比較して症状発現から血液培養採取までの時間が短い傾向($p=0.01$)にあった。これは、院内発症群のGGS菌血症の多くは、入院患者が発熱した際の熱源検索目的で提出された血液培養で証明されているからである。院内発症群では症状が顕在化する前のタイミングで血液培養が提出された結果、感染巣が特定できない症例の割合が大きくなっている可能性が示唆された。また、院内発症群では全症例で発熱を認めたのに対して、市中発症群では約1割の症例で発熱を認めなかった。この事実は、血液培養の提出は発熱時に限定すべきでないことを示している。

本研究には二つの制限がある。まず本研究は単施設の後方視的研究であり、対象症例は当院を受診する患者層の特徴に影響を受けている可能性がある。次に、院内発症群の症例数が12症例と少ないため、市中発症群、院内発症群の特徴の差を検討する際に、各検討項目の有意差を十分に検出できていない可能性がある。一方、本研究の強みとして、当院における血液培養検査結果のデータベースから全GGS菌血症症例を漏れなく抽出しておりサンプリングバイアスがないうこと、感染症科の併診によって詳細な臨床情報が収集で

きていること、単施設研究としては最多のGGS菌血症症例を含み、初めて市中発症群と院内発症群の特徴を比較検討した研究であることが挙げられる。

本研究によって、当院のGGS菌血症症例は併存疾患を有する高齢者に多く、皮膚・軟部組織感染の割合が大きいという他の報告と共通した特徴を持つ一方、年齢中央値が高く、primary bacteremiaの割合が小さいという特徴を持つことが明らかになった。また、市中発症群と院内発症群の2群間では平均年齢、併存疾患、重症度、予後には有意差を認めなかったが、院内発症群で皮膚・軟部組織感染の占める割合が小さく、感染巣を特定できない症例の割合が大きい傾向を示した。

本論文の要旨は第89回日本感染症学会総会・学術講演会(2015年京都)で発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Loubinoux J, Plainvert C, Collobert G, Touak G, Bouvet A, Poyart C, *et al.* : Adult invasive and noninvasive infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in France from 2006 to 2010. *J Clin Microbiol* 2013 ; 51 : 2724—7.
- 2) Rantala S, Vähäkuopus S, Vuopio-Varkila J, Vuento R, Syrjänen J : *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* bacteremia, Finland, 1995-2004. *Emerg Infect Dis* 2010 ; 16 : 843—6.
- 3) Takahashi T, Sunaoshi K, Sunakawa K, Fujishima S, Watanabe H, Ubukata K, *et al.* : Clinical aspects of invasive infections with *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in Japan : differences with respect to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae* infections. *Clin Microbiol Infect* 2010 ; 16 : 1097—103.
- 4) Liao CH, Liu LC, Huang YT, Teng LJ, Hsueh PR : Bacteremia caused by group G streptococci, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2008 ; 14 : 837—40.
- 5) Cohen-Paradosu R, Jaffe J, Lavi D, Grisariu-Greenzaid S, Nir-Paz R, Valinsky L, *et al.* : Group G streptococcal bacteremia in Jerusalem. *Emerg Infect Dis* 2004 ; 10 : 1455—60.
- 6) Liu CE, Jang TN, Wang FD, Wang LS, Liu CY : Invasive group G streptococcal infections : a review of 37 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1995 ; 56 : 173—8.
- 7) Auckenthaler R, Hermans PE, Washington JA 2nd : Group G streptococcal bacteremia : clinical study and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1983 ; 5 : 196—204.
- 8) Sylvestsky N, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM : Bacteremia due to beta-hemolytic *Streptococcus* group G : increasing incidence and clinical characteristics of patients. *Am J Med* 2002 ; 112 : 622—6.

- 9) 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.
- 10) Takahashi T, Asami R, Tanabe K, Hirono Y, Nozawa Y, Chiba N, *et al.* : Clinical aspects of invasive infection with *Streptococcus dysgalactiae* susp. *equisimilis* in elderly patients. J Infect Chemother 2010 ; 16 : 68—71.

A Group G Streptococcal Bacteremia Case Series and Comparison of Community and Nosocomial Infections

Kazuyasu MIYOSHI¹⁾, Ryota HASE¹⁾, Akihiko SHIMIZU¹⁾, Akihiro ANMA¹⁾, Hiroyuki SUZUKI¹⁾, Koji FUJITA¹⁾, Daisuke SUZUKI¹⁾, Akihiro TOGUCHI²⁾, Yoshihito OTSUKA²⁾ & Naoto HOSOKAWA¹⁾

¹⁾Department of Infectious Diseases and ²⁾Clinical Laboratory, Kameda Medical Center

The Clinical features of group G streptococcus (GGG) bacteremia have been reported, but the differences in the clinical features between the community-acquired group and the nosocomial group have not been discussed in detail. The objective of our study was to retrospectively examine the clinical features of GGS bacteremia in our hospital and elucidate the differences in the clinical features between the community-acquired group and the nosocomial group. We included all patients with GGS-positive blood cultures who had been treated between June 2005 and September 2014 at the Kameda Medical Center, a 900-bed teaching hospital in Japan. We collected demographic and clinical data and analyzed differences between the community-acquired group and the nosocomial group. During the study period, 104 episodes of GGS bacteremia were recorded, with 92 episodes for the community-acquired group and 12 for the nosocomial group. The median age was 81 years (range, 18-97 years) and underlying diseases were present in 84.6% of the patients. Cellulitis was the most common diagnosis (52.9%) followed by primary bacteremia (14.4%). In the nosocomial group, a lesser tendency of skin and soft tissue infections was noted (OR 0.05, 95% CI 0.01-0.27, $p < 0.01$) with a greater tendency seen of bacteremia without focus (OR 16.4, 95% CI 4.38-61.2, $p < 0.01$) than in the community-acquired group. In our hospital, GGS bacteremia was observed mainly in elderly patients with underlying medical conditions, involving skin and soft tissue infections being the most common, similar to other reports. High median age and low percentage of primary bacteremia were the unique features. In the nosocomial group, the most frequent clinical diagnosis was primary bacteremia, and the skin and soft tissue infections were less likely.