

[総 説]

Group B *Streptococcus* (*Streptococcus agalactiae*) における薬剤耐性

木村幸司

名古屋大学大学院医学系研究科分子病原細菌学

(令和元年5月20日受付)

B群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus*, GBS, *Streptococcus agalactiae*) は、新生児敗血症、髄膜炎の筆頭原因菌である。また、高齢者、糖尿病患者など成人に侵襲性感染症を引き起こすことが知られている。臨床分離される GBS は、一様にベータラクタム系薬に感性であったため、GBS 感染症の予防、治療の第一選択薬は、ベータラクタム系薬である。近年、我々の報告を端緒に、本邦を始め、多数の国から、ベータラクタム系薬の標的分子、ペニシリン結合タンパク質 (Penicillin-binding protein, PBP) にアミノ酸置換を獲得したベータラクタム系薬低感受性 B 群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus* with reduced beta-lactam susceptibility, GBS-RBS) が分離されている。特に第一選択薬のペニシリンに低感受性のペニシリン低感受性 B 群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus* with reduced penicillin susceptibility, PRGBS) などは、同時にマクロライド系薬、フルオロキノロン系薬に耐性であることが多く、多剤耐性傾向が認められる。本総説では、ベータラクタム系薬を中心に GBS における薬剤耐性と、比較的新しい薬を含むその他の薬に対する GBS の薬剤感受性について述べる。

**Key words:** B 群レンサ球菌, *Streptococcus agalactiae*, GBS, 薬剤耐性, 抗菌薬

### 1. はじめに

B 群レンサ球菌 (Group B *Streptococcus*, GBS) は、通性嫌気性のグラム陽性、カタラーゼ非産生性の球菌で、一部の稀な株を除き大部分の株は、血液寒天培地上で完全溶血性 ( $\beta$  溶血性) のコロニーを形成する<sup>1)</sup>。ヒト臨床検体から分離され、Lancefield 群別で B 群と分類される  $\beta$  溶血性レンサ球菌の菌種は、ほぼ全てが *Streptococcus agalactiae* の一菌種である<sup>1)</sup>。莢膜多糖体の違いによる血清型は、Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX の 10 種類が知られており、IX 型は 2007 年に報告された比較的新しい血清型である<sup>2)</sup>。また、VIII 型は、かつて JM9 型と呼ばれ、名古屋市にある名城病院の杉山博士らの報告が端緒となっている血清型である<sup>3)</sup>。

### 2. B 群レンサ球菌の歴史

米国 Baylor College of Medicine の Carol J. Backer 博士の記述<sup>1)</sup>によると、*Streptococcus agalactiae* の最初の分離は、1887 年の Nocard と Mollereau のフランス語による記述にさかのぼることができる<sup>4)</sup>。その後、1933 年には、Lancefield 博士による Lancefield 群別が発表され<sup>5)</sup>、1935 年には、Lancefield と Hare から産婦からの分離が報告されている<sup>6)</sup>。また、1935 年に Congdon が Lancet 誌に出産に伴う致死性の GBS 敗血症、肺炎の 1 症例を報告<sup>7)</sup>、1938 年には、

同じく Lancet 誌に Fry が、出産に伴う致死性の敗血症例を 3 例報告している<sup>8)</sup>。1960 年代には母体、新生児の感染症の散発事例が報告されている<sup>9)~11)</sup>。しかしながら、1970 年代中期に臨床微生物学の教科書に牛乳腺炎の原因菌として記述されているが、ヒト病原体としての記述はなかった。1973 年 Backer 博士らの論文を含む 2 報の論文により、新生児、3 ヶ月未満の乳児の菌血症、肺炎、髄膜炎の主要原因菌として認知されるようになった<sup>12)13)</sup>。

### 3. B 群レンサ球菌感染症

B 群レンサ球菌は、新生児の敗血症、髄膜炎の筆頭原因菌として知られているが、新生児 B 群レンサ球菌感染症は、生後 0 日から 6 日に発症する早発型と生後 7 日から 90 日以内に発症する遅発型 GBS 感染症に分類されることが多い<sup>1)</sup>。妊婦の 10-30% 程度は、B 群レンサ球菌を膣等に無症候性に保菌しており、早発型 GBS 感染症の一部は、B 群レンサ球菌を保菌する妊婦からの出産時の垂直感染であると考えられている<sup>14)~16)</sup>。新生児の敗血症、髄膜炎の致死率は 5% 程度と高く、また一命を取りとめたとしても精神遅滞、視覚聴覚障害等の神経学的後遺症を頻発するため、医学的に問題であるとされている。そのため、米国 Centers for disease control and prevention (CDC) 等は、B 群レンサ球菌を膣等に保菌する妊婦に対し、分娩時にペニシリン等の抗菌薬を投与する分娩時予防的化学療法を推奨し、多くの先進国で実施され、早発型 GBS 感染症が減少傾向にあると報告されている<sup>14)~16)</sup>。米国では、早発型 GBS 感染症は、1990 年代初めには 1000 出産あたり 1.7 件であったが、分娩時予防的化学療法が推奨された 2000 年代以降には 1000 出産あたり 0.34-0.37 件に減少したと報告されている。ヨーロッパの一部の国では、全妊

著者連絡先：(〒466-8550) 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65  
名古屋大学大学院医学系研究科分子病原細菌学  
木村幸司  
TEL: 052-744-2106  
FAX: 052-744-2107  
E-mail: koujikim@med.nagoya-u.ac.jp

表 1. PRGBS (B1-B516) に対する 9 種の  $\beta$ -ラクタム系薬の MIC [ $\mu\text{g/ml}$ ]

菌株	PCG	PCV	ABPC	MPIPC	CEZ	CFPM	CTX	CZX	MEPM
<i>S. pneumoniae</i>									
ATCC 49619	0.25	0.5	0.12	1	1	0.03	0.03	0.12	0.06
<i>S. agalactiae</i>									
ATCC BAA-611	0.06	0.03	0.12	0.25	0.12	0.06	0.06	0.12	0.03
<i>S. agalactiae</i>									
ATCC 12403	0.06	0.03	0.12	0.25	0.12	0.06	0.06	0.12	0.03
<i>S. agalactiae</i>									
B1	0.5	0.25	0.12	4	2	0.5	2	128	0.06
B6	0.25	0.5	0.12	4	1	0.25	1	32	0.06
B7	0.25	0.12	0.12	2	0.5	0.25	0.12	4	0.25
B8	0.25	0.25	0.5	4	1	0.5	0.25	64	0.12
B10	0.5	0.25	0.12	4	1	0.25	0.5	16	0.06
B12	0.25	0.5	0.25	4	1	0.5	0.5	32	0.25
B40	0.5	0.5	0.12	8	1	0.25	0.5	32	0.06
B60	0.25	0.25	0.25	4	1	0.25	0.25	32	0.12
B68	0.5	0.25	0.5	4	0.5	0.5	0.25	4	0.12
B502	0.5	0.25	0.5	4	0.5	0.5	0.25	16	0.25
B503	0.25	0.12	0.5	2	0.5	0.25	0.25	16	0.12
B513	1	1	0.5	8	1	1	1	64	0.25
B514	0.25	0.25	0.5	4	1	0.5	0.25	32	0.25
B516	0.25	0.25	0.25	4	0.5	0.5	0.25	16	0.12

略語：PCG, penicillin G；PCV, penicillin V；ABPC, ampicillin；MPIPC, oxacillin；CEZ, cefazolin；CFPM, cefepime；CTX, cefotaxime；CZX, ceftizoxime；MEPM, meropenem.

(K. Kimura et al. Antimicrobial Agents Chemother. 2008；52：2890-7. から著者が改変し作成)

婦で B 群レンサ球菌の保菌をスクリーニングするのではなく、新生児 GBS 感染症のリスクの高い妊婦に対し、抗菌薬を投与する方法を実施しているところもある<sup>17)</sup>。国内でも 2007 年から日本産科婦人科学会から分娩時予防的薬学療法<sup>18)</sup>の推奨が発表され、国内での発症率は、2011 年から 2015 年に早発型 GBS 感染症は 1000 出産あたり 0.09 件、遅発型 GBS 感染症は 1000 出産あたり 0.12 件と推定されるとの報告がある<sup>18)</sup>。また、2007 年から 2012 年の間の国内 10 県の調査で新生児侵襲性 GBS 感染症が、1000 出産あたり 0.13 件との報告がある<sup>19)</sup>。

一方、B 群レンサ球菌は、非妊婦の成人に対しても侵襲性感染症を引き起こすことが知られており、高齢者、糖尿病等がリスクファクターであることが知られている<sup>20)</sup>。多くの国で高齢化が進んでいることもあり、非妊婦成人の GBS 感染症は増加傾向にあるとの報告が多い<sup>21)22)</sup>。

B 群レンサ球菌に対するヒト用ワクチンは、侵襲性 GBS 感染症で分離されることの多い血清型に対する多価ワクチンなどが研究過程であり、私の知る限り、世界的に見て、未だ承認されたものはない<sup>23)</sup>。

ヒト以外には、ウシ乳腺炎の原因菌となることが知られており、牛乳の質、量が低下するため、酪農領域では大きな問題となっている<sup>24)</sup>。また、タイ料理などで使われるナイルティラピアという食用の養殖魚に髄膜脳炎を引き起こすことも知られており、漁業領域でも問題となる菌種である<sup>25)</sup>。

#### 4. ベータラクタム系薬における薬剤耐性

##### 4-1. ペニシリン低感受性 B 群レンサ球菌 (Group B streptococci with reduced penicillin susceptibility, PRGBS)

最初の抗生物質、ペニシリンが臨床導入された 1940 年代以降 60 年あまり、臨床分離される B 群レンサ球菌を含む  $\beta$  溶血レンサ球菌群は、すべて一様にペニシリンを始めとするベータラクタム系薬に感性であったため、B 群レンサ球菌感染症の予防及び治療の第一選択薬は、ペニシリンを始めとするベータラクタム系薬である<sup>1)14)~16)</sup>。そのような中、我々は、2006 年に Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) において、2008 年に Antimicrobial Agents and Chemotherapy 誌に、ペニシリン低感受性 B 群レンサ球菌 (Group B streptococci with reduced penicillin susceptibility, PRGBS) の存在を発表し、その存在を確定させた<sup>26)</sup>(表 1)。1995 年から 2005 年に国内で分離された 14 株の PRGBS は、すべて成人の喀痰から分離され、ペニシリン G の最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentrations, MICs) が、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の定めるペニシリン G 感性のブレイクポイント  $\leq 0.12 \mu\text{g/ml}$  を超える  $0.25\text{--}1 \mu\text{g/ml}$  を示した<sup>26)</sup>。さらに、B 群レンサ球菌の標準株 ATCC BAA-611, ATCC 12403 と比較し、PRGBS は、オキサシリン (MIC  $2\text{--}8 \mu\text{g/ml}$ )、セフトキシム (MIC  $4\text{--}128 \mu\text{g/ml}$ ) の高い MIC 値を示すことを明らかにした<sup>26)</sup>。14 株の PRGBS は、Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) 法により、クローナルでないことが、明らかであったが、ベータラクタム系薬の標的分子の一つ、細胞壁

## Penicillin-binding protein (PBP) 2X of Group B Streptococcus

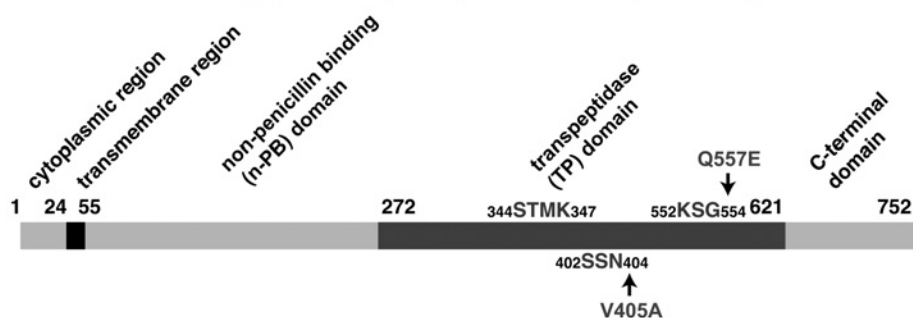


図1. GBSのペニシリン結合タンパク質 (PBP) 2Xの模式図

PBP2Xのトランスペプチダーゼドメインの活性中心を形成すると考えられているモチーフのごく近傍にV405A, Q557Eのアミノ酸置換は存在する。

(Kimura K., et al. 2008. Antimicrob. Agents Chemother. 52 : 2890-2897 から引用し, 著者が改変)

表2. PRGBS由来PBP2X遺伝子を allelic exchange で導入した組換え体に対するベータラクタム系薬のMIC

菌株	MIC (μg/ml)								
	PEN	PCV	AMP	OXA	CFZ	FEP	CTX	ZOX	MEM
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	0.5	0.5	0.12	2	1	0.25	0.12	0.5	0.12
<i>S. agalactiae</i> ATCC 12403	0.06	0.06	0.12	0.25	0.25	0.25	0.06	0.25	0.06
<i>S. agalactiae</i> ATCC BAA-611	0.06	0.06	0.12	0.25	0.12	0.12	0.06	0.25	0.06
ATCC BAA-611 (B12-PBP2X)	0.5	0.5	0.12	4	2	0.5	0.5	32	0.12
ATCC BAA-611 (B503-PBP2X)	0.25	0.12	0.25	2	0.5	0.5	0.12	16	0.12
<i>S. agalactiae</i> B12	0.5	0.5	0.12	4	2	1	1	32	0.12
<i>S. agalactiae</i> B503	0.25	0.12	0.25	2	0.5	0.5	0.12	16	0.12

略語: PCG, penicillin G; PCV, penicillin V; ABPC, ampicillin; MPIPC, oxacillin; CEZ, cefazolin; CFPM, cefepime; CTX, cefotaxime; CZX, ceftizoxime; MEPM, meropenem.

*S. agalactiae* ATCC 12403と*S. agalactiae* ATCC BAA-611は、GBSの標準株。*S. agalactiae* B12と*S. agalactiae* B503は、臨床分離されたPRGBS株。ATCC BAA-611 (B12-PBP2X)は、ATCC BAA-611にPRGBSであるB12のPBP2X遺伝子を allelic exchange で導入した株。ATCC BAA-611 (B503-PBP2X)は、ATCC BAA-611にPRGBSであるB503のPBP2X遺伝子を allelic exchange で導入した株。

(K. Kimura et al. Antimicrobial Agents Chemother. 2008 ; 52 : 2890-7. から著者が改変し作成)

合成酵素であるペニシリン結合タンパク質 (Penicillin-binding protein, PBP) 2Xのトランスペプチダーゼドメインと呼ばれる領域に、Q557E, V405Aの共通したアミノ酸置換を含む数カ所のアミノ酸置換が認められた。Q557E, V405Aは、PBP2Xのトランスペプチダーゼドメインの活性中心を形成すると考えられる保存モチーフのごく近傍に存在している<sup>26)</sup>(図1)。PBP2XのQ557EまたはV405Aを含むアミノ酸置換を allelic exchange の手法で、ベータラクタム系薬に感性的B群レンサ球菌の標準株に導入すると、組換え体は、親株のPRGBSと同等のレベルまでペニシリン、オキサシリン、セフトゾキシム低感受性を獲得した(表2)。このことから、B群レンサ球菌は、PBP2Xにアミノ酸置換を獲得することでペニシリン、オキサシリン、セフトゾキシム低感受性となることが明らかになった<sup>26)</sup>。2005年3月から2006年2月に国内で臨床分離された442株のGBSのうち2.3%がペニシリン低感受性であることが明らかになった<sup>27)</sup>。

我々のPRGBSの報告以降、アメリカのCDCを中心としたグループ<sup>28)</sup>、カナダの二つのグループ<sup>30)</sup>、日本の我々以外のグループ<sup>32)</sup>、イタリアのグループ<sup>34)</sup>、モザンビークの

グループ<sup>35)</sup>、韓国のグループ<sup>36)</sup>からも、PBPにアミノ酸置換を獲得したことが確認されているPRGBSまたはペニシリンには感性的であるが、他のベータラクタム系薬のMIC値が上昇しているヒト臨床分離株が報告されている。牛からPRGBSが高頻度で分離されたとの報告が中国から出ているが、ペニシリンのMIC値が全体に高く、また、PBPのアミノ酸置換がベータラクタム系薬低感受性に関与する証明がなされておらず、今後の解析が必要であると考えられる<sup>37)</sup>。

PRGBSがいつ頃、出現したかを推定するため、1977年から2005年に国内で臨床分離された349株のB群レンサ球菌にPRGBSが含まれているか否かを検討したが、それらの株の中には、PRGBSは含まれておらず、現在のところ、最古のPRGBSは、1995年に国内で臨床分離された株である<sup>38)</sup>。

1995年から2008年に国内で臨床分離された28株のPRGBSについて、Multi-locus sequence typing (MLST) 解析を実施したところ、Sequence type (ST) 1を含むClonal complex (CC) 1またはST23を含むCC23に分類され、多種多様な遺伝的背景の株からPRGBSが出現していることが明らかになった<sup>39)</sup>。特にST458と呼ばれるST1のsingle lo-

表3. PRGBS におけるフルオロキノロン非感性、マクロライド耐性の割合

	PRGBS (n=19) (PCG MIC, >0.12 mg/L)	PSGBS (n=38) (PCG MIC, ≤0.12 mg/L)	P value*
レボフロキサシン非感性 (耐性または中間; MIC, ≥4 mg/L)	19 (100%)	7 (18.4%)	≤0.0001
エリスロマイシン耐性 (耐性; MIC, ≥1 mg/L)	9 (47.4%)	3 (7.9%)	0.0012

\*Fisher's exact test を用いて統計解析を行った。MIC は、CLSI の方法に従って平板法で決定した。

略語: CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute; MIC, minimum inhibitory concentration; PCG, penicillin G; PRGBS, Group B streptococci with reduced penicillin susceptibility; PSGBS, penicillin-susceptible Group B streptococci (Kimura K., et al. 2013. J. Antimicrob. Chemother. 68: 539-542 より引用し, 著者が改変。)

cus variant が, 39% を占め, PRGBS は, 国内の高齢者の呼吸器系検体から分離されることが多いため, ST458 は, それらの検体からよく分離される ST の可能性があったが, 我々の検討では, 国内の高齢者の呼吸器系検体から分離される GBS に ST458 が多いとの知見は得られなかった<sup>40)</sup>。現在まで ST458 の起源は不明である。

PRGBS は, 何か特質がある株から出現しやすいのではないかと考え, 国内においてレンサ球菌感染症に対して, よく処方されるアンピシリンの PRGBS に対する殺菌効果を検討したところ, PRGBS は, アンピシリンで殺菌されるのが遅い株が多いとの知見を得た<sup>41)</sup>。このことは, PRGBS の一部は, アンピシリンで殺菌されるのに時間がかかり, その間に PBP2X にアミノ酸置換を獲得し PRGBS と変化していることを示唆している。

PRGBS のうち, 臨床分離されたセフチゾキシム高度耐性株は, PBP2X のみならず, PBP1A にもアミノ酸置換を獲得し, セファロsporin 系抗菌薬の MIC 値が上昇していることが, 組換え体の作成等から証明されている<sup>42)</sup>。このことから, 将来, PRGBS は, PBP2X のみならず他の PBP s にアミノ酸置換を獲得することを繰り返し, ベータラクタム系薬の MIC 値を上昇させていくことが予想され, その際に薬剤の選択肢が限られたものになることが危惧される。

我々のペニシリン低感受性 B 群レンサ球菌の報告以降, ウシ乳腺炎の原因菌である *Streptococcus uberis* が PBP2X に Q554E 置換を, ヒトに侵襲性感染症を引き起こす *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) が PBP2X に Q555E 置換を獲得し, それぞれの菌種でペニシリン低感受性株が出現したことが報告されている<sup>43)44)</sup>。国内からペニシリン低感受性 A 群レンサ球菌の出現を示唆する報告もあるが, 我々の調査の結果からは, A 群レンサ球菌ではペニシリン低感受性株は検出できず, 国内の A 群レンサ球菌でペニシリン低感受性株は出現していないと思われる<sup>45)</sup>。

#### 4.2. 多剤耐性 PRGBS

PRGBS は, ペニシリンに低感受性であるのみならず, 同時に他の耐性機構によって, マクロライド系薬耐性, フルオロキノロン系薬耐性であることが多く, 多剤耐性傾向を持っていることが明らかになっている<sup>46)</sup>(表3)。また, そのような多剤耐性 PRGBS の院内拡散事例も報告されている<sup>47)</sup>。2012年1月から2013年7月に国内で分離された306株のGBSのうち, 45株(14.7%)がPRGBS, そのうち31株(31/45, 68.9%)が多剤耐性PRGBSであることが報告されている<sup>48)</sup>(図2)。

#### 4.3. PRGBS の検出法について

PRGBS に対するペニシリンの MIC 値は, 0.25-1 μg/ml で

あり, CLSI の定める感性のブレイクポイント ≤0.12 μg/ml に近接しているため, 大規模な医療機関などで導入されている自動薬剤感受性装置で正しく PRGBS と判定できるか疑問であった。A 社の自動薬剤感受性装置を用いて検討したところ, 約半数の PRGBS がペニシリン感性和誤判定されることが明らかになった<sup>49)</sup>。その後, A 社は, 測定用のカードを改良したそうであるが, PRGBS の検出が改善したかどうかは私の知る限り公開されていない。

PRGBS の検出を容易にする方法として, 我々はディスク拡散法を開発した<sup>50)</sup>。この方法は, 簡便かつ安価であるため, 多くの医療施設の細菌検査室で実施可能と考えられる。しかしながら, CLSI 等が定めたブレイクポイントはなく, 我々が設定した仮のブレイクポイントしかなく, その結果の判定に判断が必要となる。

また, 我々は, PRGBS 選択培地を考案した。従来から報告のある GBS 選択培地に PRGBS に対する MIC 値が高いセフチゾキシムを加えることで, 感度 100%, 特異度 81.6% の成績で PRGBS を分離できるようになった<sup>51)</sup>。この PRGBS 選択培地は, 市販されるようになることが望まれるが, 市販品ができるまでには時間を要すると思われる。そのため, 我々は, 何か市販されている培地で PRGBS を選択できないかと考え, PRGBS に対するセフォキシチンの MIC 値が高いことを見出し, 市販されている, セフォキシチンを含有する Methicillin-resistant-*Staphylococcus aureus* (MRSA) 選択培地が PRGBS を感度 72.4%, 特異度 98.4% で選択できることを見出した<sup>52)</sup>。

等温で核酸を増幅する Loom-mediated isothermal amplification (LAMP) 法による GBS の検出法もいくつか考案されており, 海外では市販されている<sup>53)~55)</sup>。私の知る限り, PCR 法や LAMP 法等による PRGBS の検出法は, 未だ開発されていない。

多剤耐性 PRGBS のうち, 菌種同定に注意を有する株が分離されている。国内で分離された株で, 血液寒天培地上で通常の GBS と異なり, 小型でかつ低溶血性のコロニーを形成し, 一見すると GBS と思えないコロニーを形成する<sup>56)</sup>。この株は, 詳細な解析により, 溶血に寄与する *cyl* operon にある *CylK* の部分欠損により低溶血性となっていること, *thiamin pyrophosphokinase (tpk)* の 276\_277insG により *Tpk* が部分欠損を起こしており, そのためにコロニーが小型になっていることが明らかとなっている<sup>57)</sup>。この株は, チョコレート寒天培地上では, 通常分離される GBS のコロニーと同等の大きさのコロニーを形成することから, この株の検出には, 血液寒天培地のみならずチョコレート寒天培地にも

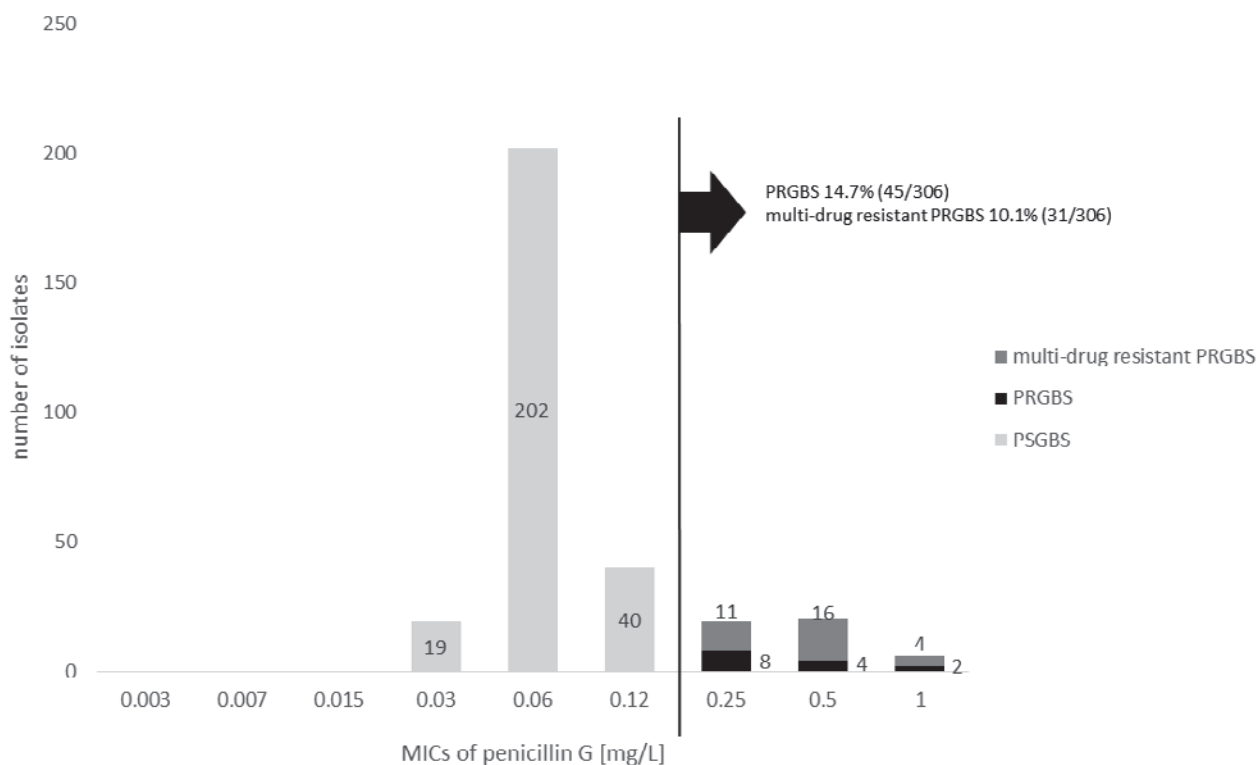


図2. 臨床分離 GBS における PRGBS, 多剤耐性 PRGBS の割合。  
(Seki T., et al. 2015. J. Antimicrob. Chemother. 70 : 2725-2728. から引用し, 著者が改変)

表4. PSGBS, CTB<sup>r</sup> PSGBS, and PRGBS 臨床分離株におけるマクロライド系薬, フルオロキノロン系薬耐性/非感性の割合

区分	PSGBS	CTB <sup>r</sup> PSGBS	PRGBS
マクロライド系薬, フルオロキノロン系薬共に耐性/非感性	48 株 (14.7%)	14 株 (51.9%)	18 株 (72.0%)
マクロライド系薬, フルオロキノロン系薬のいずれかに感性	277 株	13 株	7 株

Chi-square test による統計解析では,  $P < 0.0001$ .

略語: PSGBS, penicillin susceptible group B *Streptococcus*; CTB<sup>r</sup> PSGBS, penicillin susceptible group B *Streptococcus* with reduced ceftibuten susceptibility; PRGBS, group B streptococci with reduced penicillin susceptibility.

(Banno H et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018 ; 37 (8) : 1511-9. から著者が改変して作成)

接種することが重要である。この株は、私の知る限り GBS で初めての small colony variant の報告であり、*Staphylococcus aureus* など他菌種で報告されている電子伝達系や thymidine biosynthesis の異常とは異なる、新規の機構により small colony variant となっている例である。

#### 4-4. GBS-RBS

ペニシリンの MIC 値が CLSI の定める感性のブレイクポイント  $\leq 0.12 \mu\text{g/ml}$  を超えるものを PRGBS と呼んでいるが、ペニシリンの MIC が感性のブレイクポイントを超えないが、PBP にアミノ酸置換を獲得し、他のベータラクタム系薬（多くはセファロスポリン系薬）の MIC 値が上昇した株が分離、報告されている。セフチブテン耐性ペニシリン感性 B 群レンサ球菌 (CTB<sup>r</sup>PSGBS)<sup>58)</sup> やセフォチアム低感受性株<sup>32)</sup> などが、それに含まれる。我々は、PBP にアミノ酸置換を獲得し、ベータラクタム系薬の MIC 値が上昇した株を、PRGBS やそれらの株を包括して、Group B *Streptococcus* with re-

duced beta-lactam susceptibility (GBS-RBS) と呼んでいる<sup>59)</sup>。CTB<sup>r</sup>PSGBS も同時にマクロライド系薬耐性、フルオロキノロン系薬耐性を有していることが多く、多剤耐性傾向があることが明らかになっている<sup>60)</sup> (表4)。

#### 4-5. GBS-RBS の臨床背景

PRGBS は、これまで高齢者の呼吸器系検体から分離されることが大部分で、それ以外に血液、尿、褥瘡<sup>61)</sup>、腹水、非妊婦の膣スワブなどから分離されている。2007 年から 2008 年に神戸の病院を受診した 122 人の妊婦の膣スワブから分離された 141 株の GBS の中からは PRGBS は検出されなかったが<sup>62)</sup>、2014 年 9 月から 2015 年 9 月に愛知、岐阜の 9 施設を受診した 4530 人の妊婦の膣スワブから分離された 477 株の GBS の中から、PRGBS ではないが、セファロスポリン系薬の MIC 値が高い GBS-RBS が 5 株分離された<sup>63)</sup> (表5)。これら 5 株は、単一クローンではないと考えられている。これら 5 株は、私の知る限り、PBP にアミノ酸置換を有するこ

表5. 妊婦から分離された5株のGBS-RBSのMIC

株	MIC (µg/ml)									
	PCG	ABPC	MPIPC	CEZ	CETB	CZX	MEPM	EM	CLDM	
P-071	0.06	0.12	0.5	0.25	128*	2	0.06	0.12	0.12	
P-122	0.06	0.12	0.5	0.5	256*	4	0.03	2	0.12	
P-139	0.03	0.06	0.5	0.5	256*	4	<0.015	>128	0.25	
P-319	0.03	0.12	0.5	0.12	64*	1	0.03	1	0.12	
P-334	0.03	0.12	0.5	0.12	128*	1	0.06	0.5	0.12	

略語：GBS, group B *Streptococcus*; PCG, penicillin G; ABPC, ampicillin; MPIPC, oxacillin; CEZ, cefazolin; CETB, ceftibuten; CZX, ceftizoxime; MEPM, meropenem; EM, erythromycin; CLDM, clindamycin

(Moroi H., et al. 2019. Emerg. Microbes Infect. 8 : 2-7. から引用し, 著者が改変)

表6. 臨床分離 PRGBS と CTB<sup>r</sup> PSGBS の分離率

分類	2005年3月から2006年2月	2012年1月から2013年7月	2013年8月から2015年8月
PRGBS	10株/442株 (2.3%)	45株/306株 (14.7%)	25株/377株 (6.6%)
CTB <sup>r</sup> PSGBS	不明*	29株/306株 (9.5%)	27株/377株 (7.2%)

PRGBS, Group B streptococci with reduced penicillin susceptibility (PCG MIC  $\geq 0.25$  µg/ml and CETB MIC  $\geq 128$  µg/ml); CTB<sup>r</sup> PSGBS, penicillin-susceptible group B *Streptococcus* with reduced ceftibuten susceptibility (PCG MIC  $\leq 0.12$  µg/ml and CETB MIC  $\geq 128$  µg/ml); PCG, penicillin G; CETB, ceftibuten

\*該当研究中では, CETBのMICは測定していない。

(Banno H et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018 ; 37 (8) : 1511-9. から著者が改変して作成)

とを確認された, 世界で最初の妊婦由来 GBS-RBS の分離事例である。

新生児の髄膜炎から分離されることが多い MLST 法の ST 17 に属する GBS-RBS は, 長らく臨床分離されてこなかった。しかしながら実験的に ST17 株から選択圧を利用して PRGBS を誘導することが可能であることが示された<sup>64)</sup>。さらに, 実際, モザンビークから新生児侵襲性 GBS 感染症から分離された, PBP にアミノ酸置換を有した, ST17 を含む CC17 に属する GBS-RBS も報告されている<sup>35)</sup>。

また, 国内の地域病院において, 35 ヶ月に渡り, 73 人の高齢者の患者から 77 株の PRGBS が分離された流行事例が報告されており, 4 例の死亡事例も含まれている<sup>65)</sup>。

国内での分離率は, 2005 年 3 月から 2006 年 2 月に PRGBS が臨床分離 GBS 中の 2.3% (10 株/442 株), 2012 年 1 月から 2013 年 7 月に PRGBS が 14.7% (45 株/306 株), CTB<sup>r</sup> PSGBS が 9.5% (29 株/306 株), 2013 年 8 月から 2015 年 8 月に PRGBS が 6.6% (25 株/377 株), CTB<sup>r</sup> PSGBS が 7.2% (27 株/377 株) となっている<sup>27)48)60)</sup> (表 6)。

#### 4-6. GBS-RBS の分類

我々は, PBP のアミノ酸置換のパターンによって, GBS-RBS を分類する分類法を提案した<sup>59)</sup> (表 7)。まず, PBP2X にのみアミノ酸置換が認められるものを Class I, PBP2X と PBP1A にアミノ酸置換が認められるものを Class II, PBP2X と PBP2B にアミノ酸置換が認められるものを Class III, PBP2X と PBP2A と PBP1A にアミノ酸置換が認められるものを Class IV と分類し, さらに PBP2X のアミノ酸置換に V 405A を認めるものを Subclass a, Q557E を認めるものを Subclass b, V405A と Q557E 両方を認めるものを Subclass c, その他を Subclass z と分類した。今後, 他のパターンで PBP にアミノ酸置換が認められれば, Class V, VI とし, 新

たなキアミノ酸置換が PBP2X で認められれば, Subclass d, e, としていく予定であり, 拡張性に優れた分類法である。今後, この分類により, ベータラクタム系薬の薬剤感受性が類推できるようになることが望まれる。

#### 5. マクロライド, リンコサミド, ストレプトグラミン B 耐性

マクロライド, リンコサミド, ストレプトグラミン B の作用機序は, 真正細菌のリボゾームの 50S サブユニットに結合し, タンパク質合成を阻害することである。GBS のマクロライド耐性機構は, リボゾームの標的部位の変化または薬剤排出機構に大別できる。リボゾームの標的部位の変化の中で, 23S rRNA の変異やリボゾームタンパク質の変異は稀であり, メチル化酵素をコードする *erm* 遺伝子獲得による 23S rRNA のアデニン残基のメチル化によるマクロライド耐性が大部分である。Erm は, マクロライド耐性, リンコサミド耐性, ストレプトグラミン B 耐性を同時に付与し, *erm* 遺伝子を獲得した株はいわゆる MLS phenotype を示すようになり, 恒常型の constitutive MLS (cMLS) phenotype の場合と誘導型の inducible MLS (iMLS) phenotype の場合がある。GBS では, *erm* 遺伝子のうち, *erm* (B), *erm* (T), *erm* (TR) などが報告されている<sup>66)67)</sup>。

*mef* 遺伝子群は, マクロライド排出ポンプをコードし, マクロライドを細胞外に排出し, 14 員環, 15 員環マクロライド系薬に低いレベルながら耐性となり, *mef* 遺伝子群を獲得した株は, いわゆる M phenotype となる。GBS からは, *mef* (A), *mef* (E), *mef* (I), *mef* (B) 保有株などが報告されている<sup>66)67)</sup>。*mef* (E) は, *msr* (D) と共に存在することが多く, 2 つの遺伝子産物が協調して, 排出システムとして働いていると考えている研究者もいる。

表7. ペニシリン低感受性 GBS (PRGBS) を含む  $\mu$ -ラクタム系薬低感受性 GBS (GBS with reduced  $\beta$ -lactam susceptibility, GBS-RBS) の、ペニシリン結合タンパク質 (PBP) におけるアミノ酸置換のパターンによる分類

クラス	サブクラス	PBP2X	PBP2B	PBP2A	PBP1B	PBP1A	株
I	Ia	V405A	—	—	—	—	B8, B502, B503, B514, B516, R1, R2, R5, R6, R9, No. 1-8, M19, MRY08-517, MRY08-528, MRY11-004, MRY11-005, NUBL-2449
	Ib	Q557E	—	—	—	—	B6, B10, B12, B40, B60, B68, 3789-04, 6138-03, 7507-03, 8607-03, R3, R4, M16
	Ic	V405A, Q557E	—	—	—	—	B513, MRY08-527, A1, A2
	Iz	その他	—	—	—	—	B7, MRY08-1422, One clinical isolate, GBS2007, B1-6
II	IIa	V405A	—	—	—	Yes	
	IIb	Q557E	—	—	—	Yes	B1
	IIc	V405A, Q557E	—	—	—	Yes	
	IIz	Other	—	—	—	Yes	
III	IIIa	V405A	Yes	—	—	—	
	IIIb	Q557E	Yes	—	—	—	R7, R8
	IIIc	V405A, Q557E	Yes	—	—	—	
	IIIz	Other	Yes	—	—	—	
IV	IVa	V405A	Yes	—	—	Yes	
	IVb	Q557E	Yes	—	—	Yes	
	IVc	V405A, Q557E	Yes	—	—	Yes	
	IVz	Other	Yes	—	—	Yes	Isolate2009

'Yes' は、その PBP に重要なアミノ酸置換が存在することを示す。'—' は、その PBP に重要なアミノ酸置換が存在しないことを示す。"V405A" は PBP2X の 402SSN404 motif の近傍に V405A 置換を有する。"Q557E" は、PBP2X の 552KSG554 motif の近傍に Q557E 置換を有する。"V405A, Q557E" は、PBP2X に V405A と Q557E 置換両方を有する。"その他" は、PBP2X に V405A 及び Q557E 置換はないが、新規の重要と予想されるアミノ酸置換を有する。PBP2X 以外では、トランスペプチダーゼドメインの活性中心を形成するモチーフの近く (5 アミノ酸以内) のアミノ酸置換を重要なアミノ酸置換とみなす。PBP2X でのアミノ酸置換は、 $\beta$ -ラクタム系薬低感受性の最初のステップと考えられるため、PBP2X のトランスペプチダーゼドメインでのアミノ酸置換は、すべて重要なアミノ酸置換と考える。

略語: PRGBS, group B streptococci with reduced penicillin susceptibility; PBP, penicillin-binding protein.

(Kimura K., et al. 2015. J. Antimicrob. Chemother. 70: 1601-1603 から引用し、著者が改変)

Nucleotidyltransferase をコードする *lnu* 遺伝子を獲得し、リンコサミドを不活化することでリンコサミド耐性 (L phenotype) を獲得している株も報告されている<sup>68)</sup>。

## 6. リンコサミド, ストレプトグラミン A, プレウロムチリン耐性

ストレプトグラミン A, プレウロムチリンの作用機序も、真正細菌のリボゾームの 50S サブユニットに結合し、タンパク質合成を阻害することである。*lsa* 遺伝子を獲得し、リンコサミド, ストレプトグラミン A, プレウロムチリン耐性 (LS<sub>A</sub>P phenotype) を獲得している株が報告されている<sup>69)</sup>。*lsa* 遺伝子は、ATP-binding proteins をコードし、ABC transporter として、薬剤を排出して耐性を付与していると予想されているが、明らかな膜貫通領域が認められないことなどから、その耐性機構は完全には解明されていない。GBS では、*lsa* (C) が最もよく分離され、ついで *lsa* (E) が検出される<sup>70)71)</sup>。*lsa* (E) は、*lnu* (B) とリンクすることが多く、GBS 以外の streptococci, enterococci, staphylococci から検出されている。

## 7. フルオロキノロン系薬耐性

フルオロキノロン系薬の標的分子は、GyrA, GyrB からなる DNA gyrase と ParC, ParE からなる topoisomerase IV である。私の知る限りフルオロキノロン耐性 GBS の最初の

報告は、2003 年に Antimicrobial Agents and Chemotherapy 誌に発表された岐阜大学の河村博士、江崎博士のグループの論文である<sup>72)</sup>。その報告によると GyrA の quinolone resistance-determining regions に S81 L, ParC の S79F の両アミノ酸置換を獲得し、フルオロキノロン系薬耐性となっている。その後、国内はもちろん、アメリカ<sup>73)</sup>、フランス<sup>74)</sup>、台湾<sup>75)</sup>、中国<sup>76)</sup>、イタリア<sup>77)</sup>、カナダ<sup>78)</sup>、アルゼンチン<sup>79)</sup> などからフルオロキノロン系薬耐性 GBS が報告されている。2010 年 4 月から 2013 年 3 月に国内の成人侵襲性 GBS 感染症から分離された 443 株では、40.2% が GyrA と ParC にアミノ酸置換を有したフルオロキノロン系薬耐性株であると報告されている<sup>33)</sup>。また、前述の PRGBS は、大部分の株が同時にフルオロキノロン系薬耐性である<sup>46)</sup>。腸内細菌科細菌などグラム陰性菌で広く分離されている *qnr* や *qepA* などのプラスミド媒介性フルオロキノロン耐性遺伝子は、私の知る限り、GBS からの検出例はない。

## 8. テトラサイクリン耐性

テトラサイクリンは、リボゾームの 30S サブユニットに結合し、アミノアシル tRNA の結合を阻害し、タンパク質合成を阻害する。テトラサイクリン耐性は、薬剤排出またはリボゾームの保護によることが多い。GBS では、リボゾームの保護を行う *tet* (M), *tet* (O) などが報告されている<sup>66)67)</sup>。GBS では、*tet* (M) によるテトラサイクリン耐性が多く、

マクロライド耐性遺伝子を同時に保有することが多いことが報告されている。

### 9. クロラムフェニコール耐性

クロラムフェニコールも細菌のリボゾームの50Sサブユニットに結合し、タンパク質合成を阻害する。クロラムフェニコール耐性で主要なものは、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ (CAT) によるクロラムフェニコールの不活化によるものである。CATは、type Aとtype Bに大別され、GBSでは、type Aに属する*catQ*などが報告されている<sup>80)</sup>。*catQ*は、マクロライド耐性遺伝子*mef (I)*とリンクしていることがあり、合わせて、IQ moduleと呼んでいる研究者もいる<sup>81)</sup>。

### 10. リファンピシン耐性

リファンピシンは、RNAポリメラーゼに作用し、RNA合成を阻害することで抗菌活性を發揮している。RNAポリメラーゼRpoBに変異を獲得して、リファンピシン耐性となっている株がアメリカ等から報告されている<sup>29)</sup>。ドイツからの報告では、145株のGBSを検討したところ、リファンピシンのMIC rangeが $0.125\text{--}2\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub>が $0.5\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>が $1\ \mu\text{g/ml}$ とある<sup>82)</sup>。

### 11. グリコペプチド耐性

グリコペプチド系抗菌薬は、D-アラニル-D-アラニンに結合し、細胞壁合成を阻害することで抗菌活性を發揮している。アメリカから、成人侵襲性GBS感染症から分離され、*vanG* elementを保有したバンコマイシン耐性B群レンサ球菌が2例、報告されている<sup>83)</sup>。この*vanG* elementは、*Enterococcus faecalis*由来であると考えられている<sup>84)</sup>。

### 12. その他の抗菌薬の感受性

#### 12-1. アミノ配糖体

アミノ配糖体の作用機序は、リボゾームに結合し、タンパク質合成を阻害することである。一般にGBSに対するアミノ配糖体のMIC値は高いと報告されている。我々の検討では、74株のPRGBSに対するゲンタマイシンのMICの分布は $32\text{--}>256\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub>は $128\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>は $256\ \mu\text{g/ml}$ 、80株のペニシリン感性GBS (PSGBS) に対するMICの分布は $32\text{--}256\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub>は $128\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>は $128\ \mu\text{g/ml}$ であった<sup>85)</sup>。抗MRSA作用のあるアルベカシンも74株のPRGBSに対するMICの分布は $64\text{--}256\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub>は $128\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>は $256\ \mu\text{g/ml}$ 、80株のペニシリン感性GBS (PSGBS) に対するMICの分布は $64\text{--}512\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub>は $256\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>は $256\ \mu\text{g/ml}$ と高値であった<sup>85)</sup>。

しかしながら、アミノ配糖体は、ベータラクタム系薬との併用で相乗効果が期待できるとされており、新生児において敗血症、髄膜炎が疑われる際に、アンピシリンとゲンタマイシンの投与を推奨する臨床医も存在する<sup>1)</sup>。また、PRGBSに対して、アミノ配糖体とベータラクタム系薬の併用が有効であるかの検討もなされている<sup>86)</sup>。

#### 12-2. ホスホマイシン

ホスホマイシンは、細胞壁ペプチドグリカンの合成を阻害

することで抗菌活性を發揮している。Etestによる測定で、*Streptococcus agalactiae* ATCC13813に対するホスホマイシンのMICが、 $64\ \mu\text{g/ml}$ との報告がある<sup>87)</sup>。ドイツからの報告で145株のGBSを検討したところ、ホスホマイシンのMIC rangeが $1\text{--}\geq 64\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub>が $16\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>が $\geq 64\ \mu\text{g/ml}$ とある<sup>82)</sup>。

#### 12-3. フシジン酸

フシジン酸は、翻訳伸長因子EF-Gのリボゾームからの解離を防ぐことで、タンパク質の合成を阻害すると考えられている。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に抗菌活性を示す場合があり、注目されている。ドイツからの報告では、145株のGBSを検討したところ、フシジン酸のMIC rangeが $8\text{--}32\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub>が $16\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>が $16\ \mu\text{g/ml}$ とある<sup>82)</sup>。

#### 12-4. ST合剤

ST合剤は、葉酸合成を阻害することで抗菌活性を發揮している。ドイツからの報告では、145株のGBSを検討したところ、cotrimoxazoleのMIC rangeが $\geq 64/1216\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub>が $\geq 64/1216\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>が $\geq 64/1216\ \mu\text{g/ml}$ とある<sup>82)</sup>。

#### 12-5. ムピロシン

ムピロシンは、isoleucyl-tRNA synthetaseに選択的に結合し、isoleucyl-tRNA形成を阻害し、RNA、蛋白合成を阻害する。*Streptococcus agalactiae* 9579及び2866に対するムピロシンのMICは、 $0.5\ \mu\text{g/ml}$ と報告がある<sup>88)</sup>。

#### 12-6. キヌプリスチン/ダルフォプリスチン

キヌプリスチン/ダルフォプリスチンは、2つのストレプトグラミン系抗生物質の混合物である。その作用機序は、タンパク質合成阻害である。スペインからの報告によると98株のGBSのキヌプリスチン/ダルフォプリスチンMICの分布は $0.25\text{--}1\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub>は $0.5\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>は $0.5\ \mu\text{g/ml}$ である<sup>67)</sup>。ドイツからの侵襲性新生児GBS感染症由来株の報告では、296株のGBSのキヌプリスチン/ダルフォプリスチンMICの分布は $0.19\text{--}1.5\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub>は $0.5\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>は $0.75\ \mu\text{g/ml}$ である<sup>89)</sup>。スペインから、53株のエリスロマイシン感性GBSのキヌプリスチン/ダルフォプリスチンMICの分布は $0.5\text{--}1\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub>は $0.5\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>は $0.5\ \mu\text{g/ml}$ 、48株のエリスロマイシン耐性GBSのキヌプリスチン/ダルフォプリスチンMICの分布は $0.5\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub>は $0.5\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>は $0.5\ \mu\text{g/ml}$ との報告がある<sup>90)</sup>。我々の検討では、74株のPRGBSに対するキヌプリスチン/ダルフォプリスチンのMICの分布は $0.06\text{--}1\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub>は $0.25\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>は $0.5\ \mu\text{g/ml}$ 、80株のペニシリン感性GBS (PSGBS) に対するMICの分布は $0.06\text{--}1\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub>は $0.25\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>は $0.5\ \mu\text{g/ml}$ であった<sup>85)</sup>。

#### 12-7. ダプトマイシン

ダプトマイシンは、環状リポペプチド系抗菌薬であり、細菌の膜に作用し、抗菌活性を發揮していると考えられている。カナダからの報告で、269株のGBSに対するダプトマイシンのMICの分布は $\leq 0.03\text{--}0.5\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub>は $0.25\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>は $0.25\ \mu\text{g/ml}$ とある<sup>91)</sup>。我々の検討では、74株のPRGBSに対するダプトマイシンのMICの分布は $0.25\text{--}1\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub>は $0.5\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>は $1\ \mu\text{g/ml}$ 、80株のPSGBSに対するMICの分布は $0.25\text{--}2\ \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub>は $1\ \mu\text{g/ml}$ 、



MIC<sub>90</sub>は1 µg/mlであった<sup>85)</sup>。PSGBSの中で1株のみダプトマイシンMICが2 µg/mlの株が検出され、感性のブレイクポイントを上回っている。この株については、今後の詳細な解析が必要である。

#### 12-8. リネゾリド

リネゾリドは、オキサゾリジノン系合成抗菌薬であり、リボソームの50Sサブユニットに結合し、70S開始複合体の形成を阻害することにより、タンパク質合成を阻害し、抗菌活性を発揮していると考えられている。スペインから、53株のエリスロマイシン感性GBSのリネゾリドMICの分布は2 µg/ml, MIC<sub>50</sub>は2 µg/ml, MIC<sub>90</sub>は2 µg/ml, 48株のエリスロマイシン耐性GBSのリネゾリドMICの分布は1-2 µg/ml, MIC<sub>50</sub>は2 µg/ml, MIC<sub>90</sub>は2 µg/mlとの報告がある<sup>90)</sup>。カナダからの報告では、269株のGBSに対するリネゾリドのMICの分布は0.25-2 µg/ml, MIC<sub>50</sub>は1 µg/ml, MIC<sub>90</sub>は2 µg/mlとある<sup>91)</sup>。我々の検討では、74株のPRGBSに対するリネゾリドのMICの分布は0.5-2 µg/ml, MIC<sub>50</sub>は2 µg/ml, MIC<sub>90</sub>は2 µg/ml, 80株のPSGBSに対するMICの分布は0.5-2 µg/ml, MIC<sub>50</sub>は2 µg/ml, MIC<sub>90</sub>は2 µg/mlであり、感性のブレイクポイントを超える株は認められなかった<sup>85)</sup>。

#### 12-9. チゲサイクリン

チゲサイクリンは、グリシルサイクリン系抗菌薬であり、タンパク質合成阻害により抗菌活性を発揮している。スペインからの報告によると98株のGBSのチゲサイクリンMICの分布は0.03-0.25 µg/ml, MIC<sub>50</sub>は0.06 µg/ml, MIC<sub>90</sub>は0.12 µg/mlである<sup>67)</sup>。カナダからの報告では、269株のGBSに対するチゲサイクリンMICの分布は $\leq 0.015$ -1 µg/ml, MIC<sub>50</sub>は0.06 µg/ml, MIC<sub>90</sub>は0.06 µg/mlとある<sup>91)</sup>。

### 13. 終わりに

これまでB群レンサ球菌は、一様に第一選択薬であるβラクタム系薬に感性であったため、B群レンサ球菌の薬剤耐性は、それほど大きな問題ではなかったと考えられるが、第一選択薬のβラクタム系薬に低感受性であり、かつ多剤耐性傾向を有するGBS-RBSが出現してきたことは、大きな局面の変化を示している。特にGBS-RBSは、日本がもっとも分離率が高いと考えられ、欧米がGBS-RBSに対する対策やガイドラインを作成する前に、日本で独自にGBS-RBSに関する知見を蓄積し、欧米の動きを待たず、その対策を独自に考案していく必要があると考えられる。特にGBSは、健康人が女性生殖器や腸管に無症候性に保菌することから明らかなように、GBS-RBSが分離されても保菌と考えられる場合が多いが、一部には無菌的部位からGBS-RBSが分離されている。GBSは、侵襲性感染症の原因菌であり、髄膜炎を引き起こした際、抗菌薬の髄液への組織移行性を考慮する必要がある。特にGBS-RBSが髄膜炎を引き起こした際には、そのベータラクタム系薬のMIC値と髄液への組織移行性等を考え、抗菌薬選択を実施する必要があると考えられる。また、GBS自体が、医療関連感染症の原因菌であることも留意する必要がある。

本総説でも明らかなように、GBS-RBSを含む多剤耐性B群レンサ球菌は、多剤耐性緑膿菌や多剤耐性アシネトバクターなどのグラム陰性菌の多剤耐性菌に比べ、現在のところ、

まだ、抗菌薬治療の選択肢が若干残っている。しかしながら、抗菌薬開発には二、三十年の時間がかかることから、その間にGBSの薬剤耐性がさらに進むことは十分に考えられ、今からグラム陽性菌に対する新規抗菌薬の開発も進めていくことが必要であると思われる。

**謝辞：**本総説執筆の機会を与えてくださった日本臨床微生物学会雑誌の編集委員の先生方に感謝いたします。私は、ペニシリン低感受性B群レンサ球菌 (PRGBS) の存在を確定させたことを契機に、B群レンサ球菌を中心に肺炎球菌、インフルエンザ菌、A群レンサ球菌、*Klebsiella oxytoca* 等のヒト病原細菌における薬剤耐性機構の解明、薬剤耐性菌検出法の開発、分子疫学などを推進してまいりました。本総説では、それらのうち、B群レンサ球菌に関するものに触れさせていただきました。それらの研究は、所属していた国立感染症研究所細菌第二部 (荒川宜親前部長、柴山恵吾部長) 及び現所属であります名古屋大学大学院医学系研究科分子病原細菌学 (荒川宜親教授) で実施したものであり、両研究室の皆様には、ご協力、ご助言を頂けたことを感謝しております。特に自由闊達と言われる名古屋大学の学風の中で、自ら考え、研究を実践し、成長を見せてくれた、多くの大学院生、医学部生に感謝します。

**利益相反：**報告すべき利益相反はありません。

### 文 献

- 1) Baker, C.J. 2000. Group B Streptococcal Infections. p. 222-237. In: Streptococcal Infections clinical aspects, microbiology, and molecular pathogenesis. (D.L. Stevens, E.L. Kaplaned.), Oxford University Press, New York.
- 2) Slotved, H.C., F. Kong, L. Lambertsen, et al. 2007. Serotype IX, a proposed new *Streptococcus agalactiae* serotype. J. Clin. Microbiol. 45: 2929-2936.
- 3) Sugiyama, M., Y. Nishiyama, Y. Yokoo, et al. 1990. Antigenicity of group B *Streptococcus* strain "M9" and its prevalence in Japan. Kansenshogaku Zasshi 64: 321-327.
- 4) Nocard, M. 1887. Sur une mammite contagieuse des vaches laitieres. Ann. Inst. Pasteur. 1: 109-127.
- 5) Lancefield, R.C. 1933. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. J. Exp. Med. 57: 571-595.
- 6) Lancefield, R.C., R. Hare. 1935. The serological differentiation of pathogenic and non-pathogenic strains of hemolytic streptococci from parturient women. J. Exp. Med. 61: 335-349.
- 7) Congdon, P.M. 1935. Streptococcal infection in childbirth and septic abortion. Lancet 2: 1287-1288.
- 8) Fry, R.M. 1938. Fatal infections by haemolytic streptococcus group B. Lancet 1: 199-201.
- 9) Butter, M.N.W., C.E. DeMoor. 1967. *Streptococcus agalactiae* as a cause of meningitis in the newborn, and of bacteremia in adults. Antonie van Leeuwenhoek 33: 439-450.
- 10) Eickhoff, T.C., J.O. Klein, A.L. Daly, et al. 1964. Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. N. Engl. J. Med. 271: 1221-1228.

- 11) Hood, M., A. Janney, G. Dameron. 1961. Beta hemolytic streptococcus group B associated with problems of the perinatal period. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 82: 809-818.
- 12) Baker, C.J., F.F. Barrett, R.C. Gordon, et al. 1973. Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: a study of 33 infants. *J. Pediatr.* 82: 724-729.
- 13) Franciosi, R.A., J.D. Knostman, R.A. Zimmerman. 1973. Group B streptococcal neonatal and infant infections. *J. Pediatr.* 82: 707-718.
- 14) Centers for Disease Control and Prevention. 1996. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR Recomm. Rep.* 45 (RR-7): 1-24.
- 15) Schrag, S., R. Gorwitz, K. Fultz-Butts, et al. 2002. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm. Rep.* 51 (RR-11): 1-22.
- 16) Verani, J.R., L. McGee, S.J. Schrag. 2010. Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm. Rep.* 59 (RR-10): 1-36.
- 17) Homer, C.S., V. Scarf, C. Catling, et al. 2014. Culture-based versus risk-based screening for the prevention of group B streptococcal disease in newborns: a review of national guidelines. *Women Birth* 27 (1): 46-51.
- 18) Matsubara, K., K. Hoshina, M. Kondo, et al. 2017. Group B streptococcal disease in infants in the first year of life: a nationwide surveillance study in Japan, 2011-2015. *Infection* 45 (4): 449-458.
- 19) Chang, B., A. Wada, M. Hosoya, et al. 2014. Characteristics of group B *Streptococcus* isolated from infants with invasive infections: a population-based study in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* 67 (5): 356-360.
- 20) Farley, M.M., R.C. Harvey, T. Stull, et al. 1993. A population-based assessment of invasive disease due to group B *Streptococcus* in nonpregnant adults. *N. Engl. J. Med.* 328: 1807-1811.
- 21) Matsubara, K., G. Yamamoto. 2009. Invasive group B streptococcal infections in a tertiary care hospital between 1998 and 2007 in Japan. *Int. J. Infect. Dis.* 13: 679-684.
- 22) Skoff, T.H., M.M. Farley, S. Petit, et al. 2009. Increasing burden of invasive group B streptococcal disease in nonpregnant adults, 1990-2007. *Clin. Infect. Dis.* 49: 85-92.
- 23) Le Doare, K., B. Kampmann, J. Vekemans, et al. 2019. Serocorrelates of protection against infant group B streptococcus disease. *Lancet Infect. Dis.* pii: S1473-3099(18)30659-5 doi: 10.1016/S1473-3099(18)30659-5 [Epub ahead of print].
- 24) Keefe, G.P. 1997. *Streptococcus agalactiae* mastitis: a review. *Can. Vet. J.* 38: 429-437.
- 25) Liu, G., J. Zhu, K. Chen, et al. 2016. Development of *Streptococcus agalactiae* vaccines for tilapia. *Dis. Aquat. Organ.* 122: 163-170.
- 26) Kimura, K., S. Suzuki, J. Wachino, et al. 2008. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52: 2890-2897.
- 27) Nagano, N., Y. Nagano, K. Kimura, et al. 2008. Genetic heterogeneity in *pbp* genes among clinically isolated group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52: 4258-4267.
- 28) Dahesh, S., M.E. Hensler, N.M. Van Sorge, et al. 2008. Point mutation in the group B streptococcal *pbp2x* gene conferring decreased susceptibility to beta-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52: 2915-2918.
- 29) Metcalf, B.J., S. Chochua, R.E. Gertz Jr, et al. 2017. Short-read whole genome sequencing for determination of antimicrobial resistance mechanisms and capsular serotypes of current invasive *Streptococcus agalactiae* recovered in the USA. *Clin. Microbiol. Infect.* 23: 574.e7-574.e14.
- 30) Gaudreau, C., R. Lecours, J. Ismail, et al. 2010. Prosthetic hip joint infection with a *Streptococcus agalactiae* isolate not susceptible to penicillin G and ceftriaxone. *J. Antimicrob. Chemother.* 65: 594-595.
- 31) Longtin, J., C. Vermeiren, D. Shahinas, et al. 2011. Novel mutations in a patient isolate of *Streptococcus agalactiae* with reduced penicillin susceptibility emerging after long-term oral suppressive therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55: 2983-2985.
- 32) Murayama, S.Y., C. Seki, H. Sakata, et al. 2009. Capsular type and antibiotic resistance in *Streptococcus agalactiae* isolates from patients, ranging from newborns to the elderly, with invasive infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53: 2650-2653.
- 33) Morozumi, M., T. Wajima, M. Takata, et al. 2016. Molecular characteristics of group B streptococci isolated from adults with invasive infections in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 54: 2695-2700.
- 34) Piccinelli, G., G. Carlentini, F. Gargiulo, et al. 2017. Analysis of point mutations in the *pbp2x*, *pbp2b*, and *pbp1a* genes of *Streptococcus agalactiae* and their relation with a reduced susceptibility to cephalosporins. *Microb. Drug Resist.* 23: 1019-1024.
- 35) Sigauque, B., M. Kobayashi, D. Vubil, et al. 2018. Invasive bacterial disease trends and characterization of group B streptococcal isolates among young infants in southern Mozambique, 2001-2015. *PLoS ONE* 13: e0191193.
- 36) Yi, A., C.-K. Kim, K. Kimura, et al. 2019. First case in Korea of group B *Streptococcus* with reduced penicillin susceptibility harboring amino acid substitutions in penicillin-binding protein 2X. *Ann. Lab. Med.* 39: 414-416.
- 37) Hu, Y., Y. Kan, Z. Zhang, et al. 2018. New mutations of penicillin-binding proteins in *Streptococcus agalactiae* isolates from cattle with decreased susceptibility to penicillin. *Microb. Drug Resist.* 24: 1236-1241.
- 38) Kimura, K., Y. Nishiyama, S. Shimizu, et al. 2013. Screening for group B streptococci with reduced penicillin susceptibility (PRGBS) in clinical isolates obtained between 1977 and 2005. *Jpn. J. Infect. Dis.* 66: 222-225.
- 39) Kimura, K., N. Nagano, Y. Nagano, et al. 2011. Predominance of sequence type 1 group with serotype VI among group B streptococci with reduced penicillin susceptibility identified in Japan. *J. Antimicrob. Chemother.* 66: 2460-2464.
- 40) Yamada, R., K. Kimura, N. Nagano, et al. 2015. Comparative

- analysis of penicillin-susceptible and non-susceptible isolates in group B streptococci by multilocus sequence typing. *Jpn. J. Infect. Dis.* 68: 326-329.
- 41) Taniguchi, R., K. Kimura, A. Miyazaki, et al. 2017. High rate of slowly-killed-by-ampicillin phenotype among group B streptococci with reduced penicillin susceptibility (PRGBS). *J. Antimicrob. Chemother.* 72: 941-942.
  - 42) Kimura, K., J. Wachino, H. Kurokawa, et al. 2013. High cephalosporin resistance due to amino acid substitutions in PBP1A and PBP2X in a clinical isolate of group B streptococcus. *J. Antimicrob. Chemother.* 68: 1533-1536.
  - 43) Haenni, M., L. Galofaro, M. Ythier, et al. 2010. Penicillin-binding protein gene alterations in *Streptococcus uberis* isolates presenting decreased susceptibility to penicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54: 1140-1145.
  - 44) Fuursted, K., M. Stegger, S. Hoffmann, et al. 2016. Description and characterization of a penicillin-resistant *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* clone isolated from blood in three epidemiologically linked patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 71: 3376-3380.
  - 45) Suzuki, T., K. Kimura, H. Suzuki, et al. 2015. Have group A streptococci with reduced penicillin susceptibility emerged? *J. Antimicrob. Chemother.* 70: 1258-1259.
  - 46) Kimura, K., N. Nagano, Y. Nagano, et al. 2013. High frequency of fluoroquinolone- and macrolide-resistant streptococci among clinically isolated group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *J. Antimicrob. Chemother.* 68: 539-542.
  - 47) Nagano, N., Y. Nagano, M. Toyama, et al. 2012. Nosocomial spread of multidrug-resistant group B streptococci with reduced penicillin susceptibility belonging to clonal complex 1. *J. Antimicrob. Chemother.* 67: 849-856.
  - 48) Seki, T., K. Kimura, M.E. Reid, et al. 2015. High isolation rate of multi-drug resistant group B streptococci with reduced penicillin susceptibility in Japan. *J. Antimicrob. Chemother.* 70: 2725-2728.
  - 49) Kimura, K., N. Nagano, Y. Nagano, et al. 2013. Ability of the VITEK<sup>®</sup> 2 system to detect group B streptococci with reduced penicillin susceptibility (PRGBS). *J. Antimicrob. Chemother.* 68: 1442-1444.
  - 50) Kimura, K., J. Wachino, H. Kurokawa, et al. 2009. Practical disk diffusion test for detecting group B streptococcus with reduced penicillin susceptibility. *J. Clin. Microbiol.* 47: 4154-4157.
  - 51) Kamiya, C., K. Kimura, Y. Doyama, et al. 2015. Ceftributen-containing agar plate for detecting group B streptococci with reduced penicillin susceptibility (PRGBS). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 82: 269-273.
  - 52) Fukigai, S., M. Morimoto, K. Kimura, et al. 2016. Effectual detection of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility (PRGBS) by commercially available methicillin-resistant-*Staphylococcus aureus* (MRSA) -selective agar. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 85: 309-312.
  - 53) Kimura, K., H. Yanagisawa, J. Wachino, et al. 2013. Rapid and reliable loop-mediated isothermal amplification method for detecting *Streptococcus agalactiae*. *Jpn. J. Infect. Dis.* 66: 546-548.
  - 54) McKenna, J.P., C. Cox, D.J. Fairley, et al. 2017. Loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of *Streptococcus agalactiae* (group B streptococcus) in vaginal swabs - a proof of concept study. *J. Med. Microbiol.* 66: 294-300.
  - 55) Wang, D., Y. Liu. 2015. Development of primer sets for loop-mediated isothermal amplification that enables rapid and specific detection of *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis* and *Streptococcus agalactiae*. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 12: 5735-5742.
  - 56) Banno, H., K. Kimura, Y. Tanaka, et al. 2014. Characterization of multi-drug-resistant group B streptococci with reduced penicillin susceptibility (PRGBS) forming small non- $\beta$ -hemolytic colonies on sheep blood agar plates. *J. Clin. Microbiol.* 52: 2169-2171.
  - 57) Banno, H., K. Kimura, Y. Tanaka, et al. 2017. Analysis of multidrug resistant group B streptococci with reduced penicillin susceptibility forming small, less hemolytic colonies. *PLoS ONE* 12: e0183453.
  - 58) Nagano, N., Y. Nagano, M. Toyama, et al. 2014. Penicillin-susceptible group B streptococcal clinical isolates with reduced cephalosporin susceptibility. *J. Clin. Microbiol.* 52: 3406-3410.
  - 59) Kimura, K., N. Nagano, Y. Arakawa. 2015. Classification of group B streptococci with reduced  $\beta$ -lactam susceptibility (GBS-RBS) based on the amino acid substitutions in penicillin-binding proteins (PBPs). *J. Antimicrob. Chemother.* 70: 1601-1603.
  - 60) Banno, H., K. Kimura, T. Seki, et al. 2018. High isolation rate and multidrug resistance tendency of penicillin-susceptible group B *Streptococcus* with reduced ceftributen susceptibility in Japan. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 37: 1511-1519.
  - 61) Nagano, N., K. Kimura, Y. Nagano, et al. 2009. Molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility recurrently isolated from a sacral decubitus ulcer. *J. Antimicrob. Chemother.* 64: 1326-1328.
  - 62) Kimura, K., K. Matsubara, G. Yamamoto, et al. 2013. Active screening of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility and altered serotype distribution, isolated from pregnant women in Kobe, Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.* 66: 158-160.
  - 63) Moroi, H., K. Kimura, T. Kotani, et al. 2019. Isolation of group B *Streptococcus* with reduced  $\beta$ -lactam susceptibility from pregnant women. *Emerg. Microbes Infect.* 8: 2-7.
  - 64) Koide, S., W. Hayashi, Y. Taniguchi, et al. 2019. Potential effect of selective pressure with different  $\beta$ -lactam molecules on the emergence of reduced susceptibility to  $\beta$ -lactams in group B *Streptococcus*. *Microbiol. Immunol.* doi: 10.1111/1348-0421.12667 [Epub ahead of print].
  - 65) Nagano, N., S. Koide, W. Hayashi, et al. 2019. Population-level transition of capsular polysaccharide types among sequence type 1 group B *Streptococcus* isolates with re-

- duced penicillin susceptibility during their long-term hospital epidemic. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 53: 203-210.
- 66) Culebras, E., I. Rodríguez-Avial, C. Betriu, et al. 2002. Macrolide and tetracycline resistance and molecular relationships of clinical strains of *Streptococcus agalactiae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46: 1574-1576.
  - 67) Betriu, C., E. Culebras, I. Rodríguez-Avial, et al. 2004. In vitro activities of tigecycline against erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae*: mechanisms of macrolide and tetracycline resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48: 323-325.
  - 68) Achard, A., C. Villers, V. Pichereau, et al. 2005. New lnu(C) gene conferring resistance to lincomycin by nucleotidylation in *Streptococcus agalactiae* UCN36. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 2716-2719.
  - 69) Malbruny, B., A.M. Werno, D.R. Murdoch, et al. 2011. Cross-resistance to lincosamides, streptogramins A, and pleuromutilins due to the lsa(C) gene in *Streptococcus agalactiae* UCN70. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55: 1470-1474.
  - 70) Douarre, P.E., E. Sauvage, C. Poyart, et al. 2015. Host specificity in the diversity and transfer of lsa resistance genes in group B *Streptococcus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 70: 3205-3213.
  - 71) Hawkins, P.A., C.S. Law, B.J. Metcalf, et al. 2017. Cross-resistance to lincosamides, streptogramins A and pleuromutilins in *Streptococcus agalactiae* isolates from the USA. *J. Antimicrob. Chemother.* 72: 1886-1892.
  - 72) Kawamura, Y., H. Fujiwara, N. Mishima, et al. 2003. First *Streptococcus agalactiae* isolates highly resistant to quinolones, with point mutations in *gyrA* and *parC*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47: 3605-3609.
  - 73) Wehbeh, W., R. Rojas-Diaz, X. Li, et al. 2005. Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus agalactiae*: epidemiology and mechanism of resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 2495-2497.
  - 74) Tazi, A., T. Gueudet, E. Varon, et al. 2008. Fluoroquinolone-resistant group B streptococci in acute exacerbation of chronic bronchitis. *Emerg Infect Dis.* 14: 349-350.
  - 75) Wu, H.M., R.P. Janapatla, Y.R. Ho, et al. 2008. Emergence of fluoroquinolone resistance in group B streptococcal isolates in Taiwan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52: 1888-1890.
  - 76) Wang, H., C. Zhao, W. He, et al. 2013. High prevalence of fluoroquinolone-resistant group B streptococci among clinical isolates in China and predominance of sequence type 19 with serotype III. *Antimicrob. Agents Chemother.* 57: 1538-1541.
  - 77) Piccinelli, G., F. Gargiulo, S. Corbellini, et al. 2015. Emergence of the first levofloxacin-resistant strains of *Streptococcus agalactiae* isolated in Italy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 59: 2466-2469.
  - 78) Neemuchwala, A., S. Teatero, S.N. Patel, et al. 2016. Fluoroquinolone Resistance among Clonal Complex I Group B *Streptococcus* Strains. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2016: 6403928.
  - 79) Arias, B., V. Kovacec, L. Vigliarolo, et al. 2019. Fluoroquinolone-Resistant *Streptococcus agalactiae* Invasive Isolates Recovered in Argentina. *Microb. Drug Resist.* doi: 10.1089/mdr.2018.0246 [Epub ahead of print].
  - 80) Trieu-Cuot, P., G. de Cespédès, F. Bentorcha, et al. 1993. Study of heterogeneity of chloramphenicol acetyltransferase (CAT) genes in streptococci and enterococci by polymerase chain reaction: characterization of a new CAT determinant. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 2593-2598.
  - 81) Morici, E., S. Simoni, A. Brenciani, et al. 2017. A new mosaic integrative and conjugative element from *Streptococcus agalactiae* carrying resistance genes for chloramphenicol (*catQ*) and macrolides [*mef(I)* and *erm(TR)*]. *J. Antimicrob. Chemother.* 72: 64-67.
  - 82) Traub, W.H., B. Leonhard. 1997. Comparative susceptibility of clinical group A, B, C, F, and G beta-hemolytic streptococcal isolates to 24 antimicrobial drugs. *Chemotherapy* 43: 10-20.
  - 83) Park, C., M. Nichols, S.J. Schrag. 2014. Two cases of invasive vancomycin-resistant group B streptococcus infection. *N. Engl. J. Med.* 370: 885-886.
  - 84) Srinivasan, V., B.J. Metcalf, K.M. Knipe, et al. 2014. vanG element insertions within a conserved chromosomal site conferring vancomycin resistance to *Streptococcus agalactiae* and *Streptococcus anginosus*. *MBio.* 5: e01386-14.
  - 85) Kitamura, M., K. Kimura, A. Ido, et al. 2019. Relatively high rate of cefotaxime- and ceftriaxone-non-susceptible isolates among group B streptococci with reduced penicillin susceptibility (PRGBS) in Japan. *J. Antimicrob. Chemother.* 74: 931-934.
  - 86) Ebara, Y., M. Morozumi, M. Sato, et al. 2017. Enhancement of bactericidal activity against group B streptococci with reduced penicillin susceptibility by uptake of gentamicin into cells resulting from combination with  $\beta$ -lactam antibiotics. *J. Infect. Chemother.* 23: 312-318.
  - 87) Gonzalez Moreno, M., A. Trampuz, M. Di Luca. 2017. Synergistic antibiotic activity against planktonic and biofilm-embedded *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus oralis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 72: 3085-3092.
  - 88) Sutherland, R., R.J. Boon, K.E. Griffin, et al. 1985. Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27: 495-498.
  - 89) Fluegge, K., S. Supper, A. Siedler, et al. 2004. Antibiotic susceptibility in neonatal invasive isolates of *Streptococcus agalactiae* in a 2-year nationwide surveillance study in Germany. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48: 4444-4446.
  - 90) Betriu, C., M. Redondo, M.L. Palau, et al. 2000. Comparative in vitro activities of linezolid, quinupristin-dalfopristin, moxifloxacin, and trovafloxacin against erythromycin-susceptible and -resistant streptococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44: 1838-1841.
  - 91) Karlowsky, J.A., A.J. Walkty, M.R. Baxter, et al. 2017. In vitro activity of Oritavancin against gram-positive pathogens

isolated in Canadian hospital laboratories from 2011 to 2015.

Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 87: 349-356.

## Drug resistance of group B *Streptococcus* (*Streptococcus agalactiae*)

Kouji Kimura

Department of Bacteriology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Group B *Streptococcus*, GBS, *Streptococcus agalactiae*, is the leading cause of neonatal sepsis and meningitis. Moreover, it can cause invasive diseases against non-pregnant adults, especially the elderly and diabetes patients et al. Because all clinical isolates of GBS were uniformly susceptible to beta-lactams, the first-line agents of prevention and treatment against GBS infections are beta-lactams. Recently, from many countries including Japan, group B *Streptococcus* with reduced beta-lactam susceptibility, GBS-RBS, which harbor altered penicillin-binding proteins, PBPs, the target molecules of beta-lactams, were reported. GBS-RBS, especially group B *Streptococcus* with reduced penicillin susceptibility, PRGBS, which are non-susceptible to the first-line agent, penicillin, are also resistant both to macrolides and fluoroquinolones and show the tendency of multi-drug resistance. In this review, I describe the drug resistance of GBS with a focus on beta-lactam non-susceptibility and drug susceptibilities to other drugs including relatively new drugs.