

B 群レンサ球菌を含む β 溶血性レンサ球菌による重症感染症の難治性因子の解析と適切な診断・治療を目指したマネジメント向上に関する研究

研究分担者 吉田 敦 獨協医科大学病院感染総合対策部臨床検査医学講座 准教授

研究協力者 千原 晋吾 同上, 講師

研究協力者 吉田 穂波 ハーバード大学公衆衛生大学院

研究協力者 稲松 孝思 東京都健康長寿医療センター

研究要旨 1999年9月から2009年9月までのおよそ10年間に経験したβ溶血性レンサ球菌菌血症・敗血症例 {B群レンサ球菌 (GBS) 27例, A群レンサ球菌 (GAS) 6例, G群レンサ球菌 (GGG) 27例, C群レンサ球菌 (GCS) 2例} の臨床的特徴, 施行された治療, ならびに予後, その菌株の分子疫学的指標を縦断的に解析した。

GBSによる菌血症・敗血症例は, 成人で2007年以降, GGSのそれは2005年以降に増加がみられた。近年のGBS株では感染性心内膜炎や縦隔炎, 髄膜炎, 腸腰筋・陰囊・肛門周囲膿瘍など, 合併病変が重症である例が増加するとともに, 莢膜型III, V, VIである場合が目立った。また症状が非特異的であることや, 侵入門戸によって症状が多彩であることが診断を難しくし, 治療開始を遅らせる大きな要因であることを明らかにした。GBS, GAS, GGG/GCS (SDSE) による臨床像はそれぞれ異なっており, あらかじめそれらの特徴を把握しておくことが, 的確な診断と治療を容易にする有力な手段であると結論された。加えて, 感染症専門医が早い段階でアドバイスできるシステムの構築が, マネジメントの質を向上させると考える。

A. 研究目的

当研究の研究分担者として, 主にB群溶血性レンサ球菌 (GBS) の疫学的, 臨床的解析を行ってきた。研究3年年目の本年度は, GBSを中心にこれらβ溶血性レンサ球菌による菌血症・敗血症について, 難治となった要因, 診断・治療における問題点を明らかにし, 臨床医による本感染症のマネジメントの向上に貢献することを目的とした。

特に感染症を専門としない医師が, 重症のβ溶血性レンサ球菌感染症例を診療, 治療する場合を念頭に置き, 診断と治療のコツとピットフォールを作成した。

B. 研究方法

獨協医科大学病院, 獨協医科大学日光医療センターにおいて, 1999年9月から2009年9月までの10年間に経験したβ溶血性レンサ球菌 {GBS, A群レンサ球菌 (GAS), G群レンサ球菌 (GGG), C群レンサ球菌 (GCS)} による菌血症・敗血症例を集計した。さらにGGGについては, 東京都健康長寿医療センター (TMGH) で1973年以降に経験した症例を含めた。

各症例について, 年齢, 性別, 基礎疾患, 診療科, 外来例/入院発症例, 合併した感染症名, 菌の侵入門戸, 微生物学的特徴 (薬剤感受性, GASやGGGでは*emm*型別, GBS

では莢膜血清やPCR法による莢膜血清型), 臨床検査値異常(白血球数やCRP, 肝機能や凝固異常など), 使用された抗菌薬(初期投与薬と血液培養結果判明後の投与薬), 経過, 予後について集計した。

これらの情報に基づき, 難治となった要因を抽出し解析した。なおGBSの莢膜血清型の判定に用いた方法は昨年度と同様であり, GASとGGGの*emm*型別は北里大学生命科学研究科 病原微生物分子疫学研究室(生方教授)に依頼した。

統計学的・疫学的解析には統計ソフトStata/SE (release 11) を用いた。

一方, 本邦例との比較を目的として, 海外でのβ溶血性レンサ球菌による菌血症・敗血症例の経験例とその概数について, 米国Bostonの3病院: Brigham and Women's Hospital (BWH), Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC), Massachusetts General Hospital (MGH)とChicagoのRush Medical Center (RMC)に所属する感染症医, 救急医, 検査医から情報を収集した。

(倫理面への配慮)

症例については必要最低限の情報を入手するにとどめ, 個人が特定されないように十分な配慮を行った。菌株の解析結果についても同様の配慮を行った。

C. 研究成果

1. 菌血症・敗血症例の疫学(国内例)

検討期間中, 獨協医科大学病院と獨協医科大学日光医療センターでは, GBS菌血症・敗血症例を28例, GASのそれを7例, GCSを2例, GGGを27例経験した(図1)。GGGについては1999年から2004年までは年間1例程度であったが, 2005年以降, 右肩上がりに増加しており, 成人のGBS例についても2007年頃から大きく増加した。ちなみに, 該当期間における小児のGBS例は

2004年以降1例と減少傾向にあった。この間, 年間の血液培養提出検体数, 陽性検体数はおよそ2倍に増加していたが, その増加分を差し引いてもGGG・GBSともにその分離が3倍近くに増加している計算となった。

一方, 東京都健康長寿医療センター(TMGH)はGGG敗血症を1980年にはじめて経験したが, 当該感染症は90年代後半から増加し, 2000年以降は年5例程度, 2005年以降は6-8例と増加した。1990年から2006年までの合計は47例であった。

2. 菌血症・敗血症例の疫学(海外例)

Bostonの3病院とChicagoのRMCにおいては, 調査した限り, β溶血性レンサ球菌による菌血症・敗血症の増加傾向は指摘されていなかった。BWHでは細菌検査総数は年間25万件(BWHのみではなく, 周辺の医療機関を含んだ提出数)であるが, GGGの血液培養陽性数は月間数例以下である。ただしヒスパニックでのGGGの陽性数が増加したことがある。またBIDMCでは2009年にGBSによる成人の感染性心内膜炎例を経験した。

3. 臨床像と微生物学的特徴

1) GBS(小児)

全例が日齢0から生後1か月までであり, 生後1週間以内のearly onset disease (EOD)が3例(60%), その後のlate onset disease (LOD)が2例であった。このうち敗血症のみは4例, 髄膜炎合併例は1例であり, EODのうち2例は動脈管開存や低出生体重児, 双体といった生下時に異常があり, さらに母親がGBSを保菌していた。該当症例の全例がアンピシリン(ABPC)をはじめとする抗菌薬の投与を受けた。しかし, EODの1例(20%)は分娩当日他院からの搬送時にすでに重症であり, 当院到着後間もなく死亡に至った。なお本例由来のGBS株の莢膜型はVIであった。菌株

2) GBS (成人)

年齢は 31-84 (平均 63) 歳であり、男性が 45%を占めた。主な基礎疾患として、糖尿病が 40%、高血圧が 31%、肝硬変・肝癌が 27%、子宮筋腫・子宮癌が 22%認められ、糖尿病と肝疾患、産婦人科疾患が多いのが特徴であった。皮膚壊死・壊疽・褥瘡・蜂窩織炎といった軟部組織感染症が 4 例、肺炎・胸膜炎が 3 例、腎盂腎炎が 2 例、髄膜炎が 2 例、心内膜炎が 1 例、頸部膿瘍・縦隔炎・感染性大動脈瘤が 1 例、肩関節炎が 1 例認められた。

GBS の侵入門戸別にみると、呼吸器が 26%、皮膚・軟部組織が 14%、尿路が 14%、女性生殖器が 14%、腸管 5%、不明が 27%であった。つまり、常在している泌尿生殖器系の他に、呼吸器や皮膚由来が多いことがあきらかにされた。基礎疾患を有すると、菌の侵入初期は occult bacteremia であっても、2 次性に髄膜炎や敗血症性関節炎など転移性病巣を作りやすいと推測された。

治療薬としては、ペニシリン G (6%)、ABPC あるいは ABPC/SBT (28%)、ピペラシリン (6%)、カルバペネム系 (39%)、第 2 世代セフェム (11%)、第 3 世代セフェム (27%)、クリンダマイシン (11%)、バンコマイシン (11%) (ただし重複あり) が用いられていた。肺炎などで単一菌の感染である場合にはペニシリン系の選択がなされることが多かったが、複数菌感染や泌尿生殖器系や腹腔内由来感染症が疑われると、セフェム系あるいはカルバペネム系薬が選択される傾向がみられた。このような理由から、後述の GAS や GGS と異なって、GBS と起因菌が判明した後もデエスカレーションされる割合は比較的低かった。

予後として、68%は軽快退院、9%は転院したが、14%は死亡した。内訳は髄膜炎、多発性膿瘍形成と全身状態悪化、肺炎、感染性動脈瘤である (詳しくは後述)。

血清型の内訳は Ib が最多で 50%、次いで III, Ia, V (いずれも 13%)、VI, nontypable (いずれも 6%) の順であった。Ib は 2005 年頃より優位になったが、さらに 2009 年には V 型、VI 型による症例もみられた。

3) GGS, GCS (*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* : SDSE)

年齢は 32-85 (平均 66) 歳であり、男性が 52%を占めた。基礎疾患として、癌などの悪性腫瘍が 60%、糖尿病が 17%、C 型肝炎が 9%、高血圧が 9%にみられた。軟部組織感染症の合併が 37%と多かったが、この中には、敗血症発症とほぼ同時期に合併した例と、敗血症発症後しばらくして発症した例がある。予後としては、66%が軽快退院し、22%が原疾患により死亡、9%が SDSE に関連して死亡した。侵入門戸は、皮膚が 22%、尿路が 17%、呼吸器が 13%、カテーテルが 4%、腸管が 4%、不明が 40%であった。emm 型は、stG6792 が 37%と最多で、それに stG485 (21%)、stG653 (16%)、stG652 (16%) が次いだ。

敗血症のみの例と軟部組織感染症合併例とを比較すると、年齢、性別、基礎疾患、臨床検査値、転帰には差がないが、stG6792 は敗血症のみである場合が多かった (t-test, X^2 検定, $p=0.05$)。一方、STSS 例と、非 STSS 例では年齢、性別、基礎疾患、臨床検査値、emm 型に差はなかった。stG485 では、白血球増加が著しいこと ($p=0.04$)、stG6792 では軟部組織感染を伴いにくい ($p=0.05$) が特徴であった。また、EM 耐性株が 2 株分離されたが、いずれも stG652 の株であった。

治療については、獨協医大病院で感染症専門医がコンサルテーション業務を開始した 2005 年以降、ペニシリン G (±クリンダマイシン併用) の使用例が大きく増加した。それまではカルバペネム系やセフェム系が多用されていたり、起因菌判明後に最も適切な抗

菌薬に変更するまでに時間がかかっていたり、抗菌薬の投与期間が短すぎるといった問題点があった。しかし適切な時期に感染症専門医にコンサルテーションがなされた例では、予後は悪くなく、死亡例もなかった。

他方、設立当初から感染症科があり、コンサルテーション体制の整っている TMGH では、SDSE 敗血症・菌血症で初期投与薬として用いられた抗菌薬のうち、ペニシリン系は 40% を占めた。さらに起因菌判明後のペニシリン系への切り替えも 40% で行われていた。しかも、基礎疾患を多く有する高齢者でありながら、死亡率は 6% に過ぎなかった。

4) GAS

年齢は 38-80 (平均 65) 歳であり、男性が 50% を占めた。GBS や SDSE に比べ若年であるとされているが、本検討では高齢者の割合はほとんど変わりがなかった。基礎疾患を有する割合も高かった：糖尿病 (50%)、肝硬変・C 型肝炎 (50%)。上気道が侵入門戸として明らかであったのは 50% に過ぎなかった。50% が死亡したが、(1) 基礎疾患がない若年成人だが、STSS が急速に進行し、重症となり死亡 (いわゆる典型的な劇症型感染症)、ないしは (2) 透析など基礎疾患のある高齢者で、重症となり死亡、の 2 通りがみられた。

D. 考 察

1. 診断における問題点と診断率の向上

一般臨床医における β 溶血性レンサ球菌感染症の認知度は、それに関わりの大きい一部の診療科を除き、そう高いものではないと思われる。上述したように GAS, GBS, SDSE の間には年齢や背景、基礎疾患の有無、臨床像の間に差があるため、それを把握しておくことは、実際に疑い例を診察した際に、予測を立てやすくし、マネジメントを向上させることにつながる。例えば、敗血症、皮膚・軟部組織感染症はすべてに共通しているが、咽

頭炎や STSS は GAS, GGS に多く、成人の髄膜炎は GBS に多い傾向がある (表 1)。

さらに常在する箇所も異なるため、侵入門戸も異なってくる。概して、i) GAS はしばしば基礎疾患がない若年者に発症する、咽頭炎が先行し、急速に進行する、ii) SDSE は基礎疾患や免疫不全のある高齢者に多く、経過が GAS よりゆっくりである、侵入門戸不明の敗血症+蜂窩織炎タイプが最も多い一方で、転移性病巣 (敗血症性塞栓や関節炎など) を形成しやすい、iii) GBS はその常在している箇所により、1) 褥瘡や糖尿病性壊疽から全身感染症に波及、2) 主に泌尿生殖器を侵入門戸とし、傷のない蜂窩織炎を伴う敗血症を来す、という特徴がある。表 2 に診断についてのコツとピットフォールをまとめた。

なお、表 3 は 2008 年以降に経験した難治性の GBS 感染症例であるが、それまでの GBS 敗血症例に比べ、侵襲性が高く、急速に進行した例が目立つ。さらに症状が非特異的であり、早期診断も容易ではなかった。今後も診断のための閾値を下げることが求められよう。

2. 治療における問題点と予後の向上

上記の SDSE の研究結果でも触れたが、疑い例において、適切な初期投与薬を選択できるかがまず問題である。表 4 には GAS, SDSE, GBS それぞれの初期投与薬選択の目安を示した。GAS, SDSE については、セフェムやキノロンの使用は勧められない。一方、GBS については侵入門戸と病態を考慮し、GBS のみによる場合と、複数菌感染の場合と区別するとよく、前者では積極的にペニシリン系の使用が勧められる。

起因菌判明後はすみやかに変更するよう努める。図 2 には GAS 敗血症で、第 4 世代セフェム系が開始された例であるが、培養陽性後にペニシリン G に変更するまで時間がかかってしまっており、この間、左下腿の蜂

窩織炎の出現をみている(変更後には軽快)。

初期投与薬および起因菌判明後の抗菌薬の選択など、主な治療方針について、担当医と感染症診療の専門家が早期にコンタクトをとり、担当医が有用なアドバイスを得られるのが望ましい。感染症専門医を備え、担当医からアクセスしやすいコンサルテーションシステムのある医療機関が整備されることが望まれる。TMGH の例や、米国 BIDMC の GBS 心内膜炎の管理の実際をみると、これら感染症専門医チームの貢献の大きさが実感される。

E. 結論

β 溶血性レンサ球菌の疫学状況は現在も変化しており、以前よりマネジメントは向上したものの、難治例もしばしば経験する。サーベイランスの継続と診断・治療上の工夫がなお一層求められる。

F. 謝辞

本研究の遂行にあたり協力いただきました以下の方々に深謝申し上げます。

- ・ 獨協医科大学感染総合対策部，検査部，感染防止対策課，臨床検査医学講座
中山久仁子，鈴木弘倫，岡本友紀，樽川友美，山本芳尚，奥住捷子，小池幸子，菱沼 昭，家入蒼生夫
- ・ 東京都健康長寿医療センター
千村百合，森伸晃，石川貴敏，安中めぐみ，柴崎澄江，安達桂子，増田義重
- ・ Brigham and Women's Hospital, Boston, USA
Luyn Bry, Andy Onderdonk
- ・ Beth Israel Deaconess Medical Center
Peter Weller
- ・ Massachusetts General Hospital, Boston, USA
志賀 隆
- ・ Rush Medical Center, Chicago, USA
Kamaljit Singh

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 吉田 敦，吉田穂波訳，島田 馨監訳．感染症の緊急対応（仮題）（原著：Rachel L. Chin, ed. Emergency management of infectious diseases. Cambridge University Press, New York, 2008），原書 p 1-p 557, 2010 年秋南江堂より出版予定。
2. Yoshida A, Yoshida H, Tarukawa T, Okamoto Y, Imamura F, Wakimoto H, Koike S, Okuzumi K, Hishinuma A, Ieiri T. The Emergence of Fluoroquinolone-Resistant Type Ib *Streptococcus agalactiae*. (投稿中)

2. 学会発表

1. 吉田 敦. 内科領域で経験する β 溶血性レンサ球菌感染症とその治療法. 第 58 回日本感染症学会東日本地方会総会, 第 56 回日本化学療法学会東日本支部総会, 共催シンポジウム(厚労科研報告), 2009 年 10 月 30 日, 東京.
2. 樽川友美, 鈴木弘倫, 岡本友紀, 山本芳尚, 奥住捷子, 吉田 敦, 菱沼 昭, 家入蒼生夫. *S. milleri* group による敗血症例の臨床的解析. 第 83 回日本感染症学会総会, 2009 年 4 月 23 日, 東京.
3. Tarukawa T, Yoshida A, Yoshida H, Okuzumi K, Okamoto Y, Suzuki H, Koike S, Yamamoto Y, Hishinuma A, Ieiri T. *Streptococcus milleri* group sepsis: Abdominal infections and macrolide resistance. 19th ECCMID, May 17, 2009, Helsinki, Finland .
4. 鈴木弘倫, 樽川友美, 岡本友紀, 山本芳尚, 柴田敏弘, 奥住捷子, 千原晋吾, 吉田 敦, 菱沼 昭, 家入蒼生夫, 吉田穂波. 血液培養から分離された *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* の疫学的検討. 第 21 回日本臨床微生物学会総会,

2010年1月31日，東京。

5. 脇本寛子，脇本幸夫，矢野久子，吉田 敦，奥住捷子，相澤まどか，土井まつ子，山田恭聖，二村真秀．新生児 GBS 感染症例および GBS 保菌新生児・妊婦から分離され

た GBS の薬剤感受性の推移．第 25 回 日本環境感染学会，2010 年 2 月 5 日，東京

H. 知的所有権の取得状況

該当なし

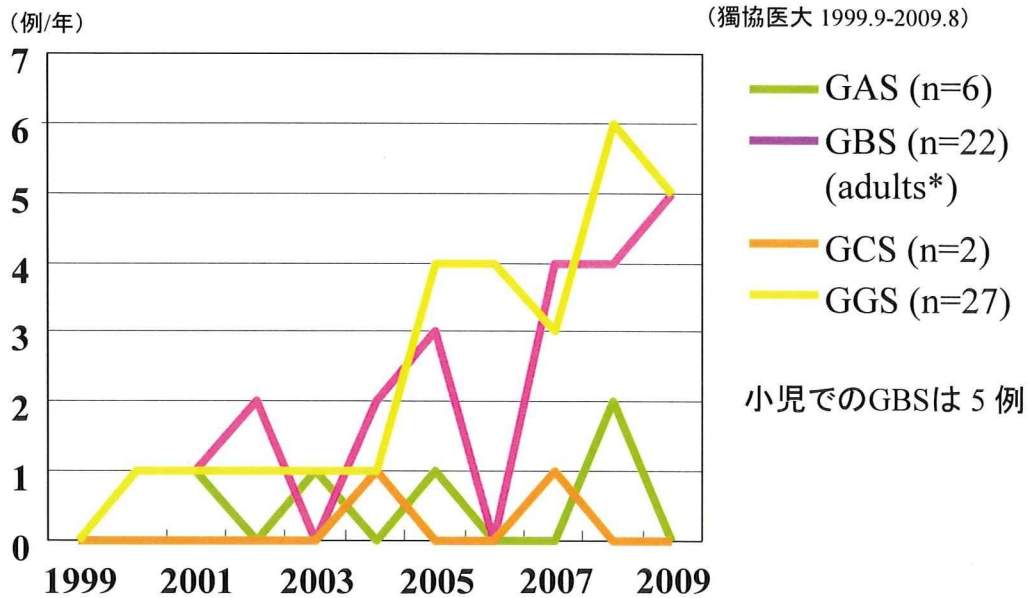


図1 β溶血性連鎖球菌性菌血症・敗血症例

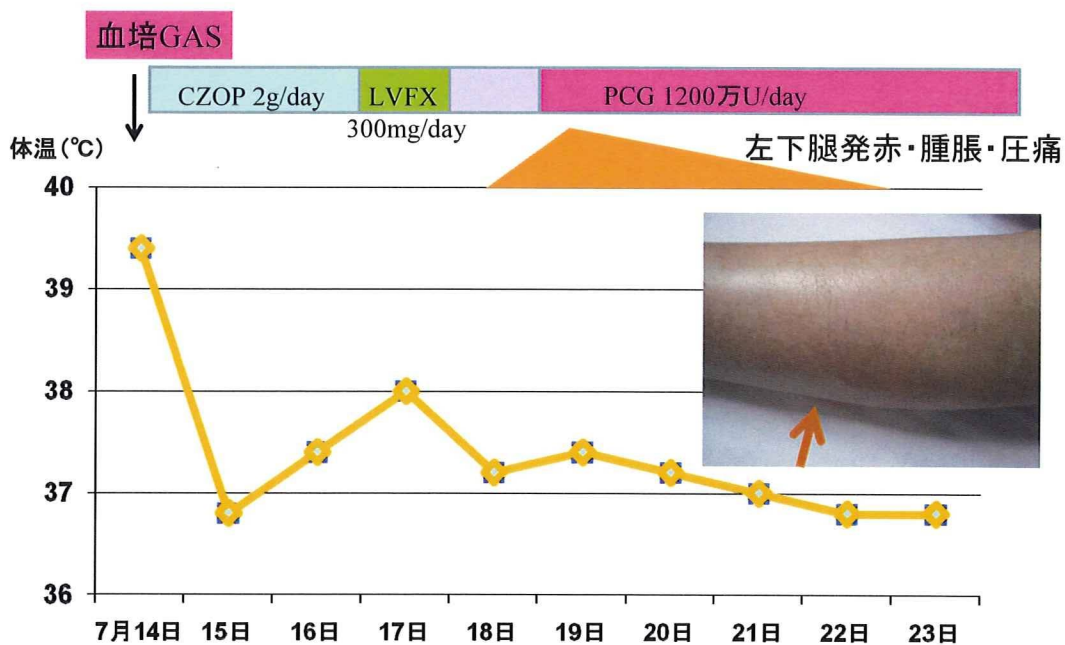


図2 GASによる敗血症例の臨床経過

表1 β溶血性連鎖球菌感染症の overview

臨床像	皮膚・軟部組織 感染症	咽頭炎	STSS	髄膜炎	敗血症	心内膜炎
GAS	◎	◎	◎	○	◎ (高年齢化)	○
GBS	◎	×	○	◎ (小児・成人)	◎ (小児・成人)	○
SDSE* (G, C)	◎	○	◎	○	◎ (成人)	○

*SDSE: *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*

表2 より早く診断するコツ

GAS 敗血症	<ul style="list-style-type: none"> 基礎疾患のない例で、急速に全身状態が悪化 咽頭炎が先行 小児との接触 迅速抗原検査をすぐ行う
SDSE 敗血症	<ul style="list-style-type: none"> 基礎疾患を有する者、免疫不全者、高齢者 侵入門戸不明の敗血症に、蜂窩織炎を伴っている（きた）場合 敗血症性塞栓や関節炎を伴う例
GBS 敗血症	<ul style="list-style-type: none"> 侵入門戸として、尿路、女性生殖器、皮膚が多い ただし来院時には侵入門戸が不明であったり、はっきりしないことがままある グラム陰性桿菌の感染症・敗血症を疑って治療していると、実はGBSだったということがある

表3 GBS感染症の難治例（2008-9）

症例	年齢 性別	莢膜 型	基礎疾患	感染症名	使用抗菌薬	難治要因
1	55F	V	糖尿病・肥満, 子宮筋腫	感染性心内膜炎	VCM, PCG, GM	急速進行
2	70M	III	糖尿病・高血圧	頸部膿瘍, 縦隔炎, 感染性大動脈瘤	MEPM	症状が非特異的
3	50M	Ib	肝硬変・肝癌	髄膜炎	ABPC, VCM, CTRX	急速進行・ 先行する尿路感染 の症状が乏しい
4	74M	VI	糖尿病, OMI, 高血圧, old CVD	腎周囲膿瘍, 腸腰筋 膿瘍, 敗血症→陰囊・ 肛門周囲膿瘍	CLDM, CPZ/SBT	症状が非特異的. 診断まで長時間を 要した.

表4 より適切に治療するコツ

<p>GAS/SDSE 敗血症 STSS</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・疑いが強い,あるいは迅速診断検査が陽性 (GAS) →すみやかに十分量のペニシリン+CLDM*を投与 ・ただし全身状態と進行具合,他疾患の鑑別の程度によってはカルバペネムも考慮する ・セフェムやキノロンは不適切. ・培養陽性の情報を早くつかむ.結果を得たらすぐ変更
<p>GBS 敗血症</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・症状は GAS や SDSE よりも多彩 (侵入門戸による) 1) IE, 髄膜炎, 腎盂腎炎, 肺炎; GBS のみによる感染 (ペニシリン G の積極的使用) 2) 褥瘡や糖尿病性壊疽; 複数菌として関与 3) 重症・急速進行例 (カルバペネムなど. 早めに変更)

*感受性結果を参考にする

Streptococcus suis 感染症の病態とその診断・治療法に関する研究

研究分担者 大石 和徳 大阪大学微生物病研究所

研究要旨 2006-8 年にかけてタイ国内でヒト血液および髄液由来の *Streptococcus suis* (SS) 177 株を分離同定し、そのうち 165 株(91.7%)が SS serotype 2 (SS2), 12 株(8.3%)は SS serotype 14(SS14)であった。これらの原因菌培養陽性症例の調査から、その臨床像、予後、および原因菌のゲノタイプとの相関について検討を加えた。SS2 165 株の ST では、ST1 (n=103), ST104(n=42)の順に多く分布し、発症のピークは 6 月～8 月の雨期にあった。SS2 感染症 158 症例の平均年齢は 55 歳、男性が 72.8%であった。致命率は 9.5%と高率であった。臨床像の大半 (59.8%) が髄膜炎であり、34.8%が局所所見を欠く菌血症であった。生豚肉の摂食は 32.9%、併存症としてアルコール多飲者が 20.9%と多かった。また、SS2 株の sequence typing (ST), 病原性遺伝子プロファイル, 89K pathogenicity island (PAI)の有無も、有意な死亡のリスク因子ではなかった。一方、SS14 感染症は、全体の 6.8%を占め、その臨床像は SS2 のそれと同等であり、致命例は認められなかった。

A. 研究目的

Streptococcus suis (SS)は人獣共通感染菌であり、ブタの上気道に常在し、ブタのみならずヒトに髄膜炎、敗血症を含む侵襲性感染症を惹起する。近年、ベトナム、タイをはじめとする東南アジアにおいてその報告数が急増し、2007 年 5 月の北タイ、パヤオ県での死亡 3 例を含む 33 症例のアウトブレイク事例以来、タイ国内における本症の注目度が高まっている。とりわけ、北タイ地域に特有な生豚肉の食習慣が本症発症のリスク因子となっている。

本研究の目的は、1) タイ国内で SS2 が分離同定されたヒト症例の後方視的調査から、SS2 感染症の臨床像、予後を明らかにし、また原因菌と臨床像の関連性を明らかにすること、2) SS14 が分離同定されたヒト症例の後方視的調査から、本症の臨床像を明らかにすることである。

B. 研究方法

1. 菌収集・同定と分子疫学的手法

1) 菌株収集と同定

2006 年 1 月から 2008 年 9 月までにタイ NIH にタイ国内の 34 病院からヒトの血液および髄液由来の連鎖球菌 1,157 株が収集された。これらの連鎖球菌株から、生化学的方法と *S. suis* 特異的 PCR 法により 177 株の *S. suis* 株 (1 症例あたり 1 菌株) が同定された。また、serotyping PCR と抗血清による凝集法から、177 株中、165 株は serotype 2 (SS2), 12 株は serotype 14 (SS14)と判明した。165 株の SS2 が陽性であった 165 症例中 158 症例の症例記録表、また 12 株の SS14 が陽性であった 12 症例の症例記録表を回収し、その性別、年齢、診断、リスク因子を含む臨床像とその予後について調査した。

2) 分子疫学的方法

a) MLST 解析

既報 (King SJ, et al. J Clin Microbiol 2002)に従い、それぞれの菌株のシーケンスタイプ(ST)を決定した。

- b) Virulence-associated gene(VAG)プロファイル
既報(Silva LMG, et al. Vet Microbiol, 2006)に従い extracellular factor (*epf*), suilysin gene (*sly*), muraminidase-related gene (*mrp*)について multiplex PCR で解析した。
- c) 89K pathogenicity island (PAI)
既報(Chen C, et al. PLoS one, 2007)に従い PCR 法で解析した。
- d) Pulse-fielded gel electrophoresis (PFGE)とその解析
PFGEは *Sma* I を用いて通常の方法で実施し、pulsotype を決定した。

C. 研究結果

1. SS2の臨床像と原因菌とその予後

SS2 165 株の ST は、ST1 (n=103)>ST104(n=42)>ST25(n=11)>ST28(n=3),ST103(n=3), ST126 (n=3)の順に多く、ST1, ST104 は北タイ、中部タイに分布するのに対し、ST25, ST28, ST126 は北タイのみに分布した。また、症例からの菌分離日の分析から、いずれの年も症例の発症ピークは6月～8月の雨期であり、すべての症例は散発例であった。SS2 158 症例の平均年齢は55歳、入院期間は12.5日、男性が72.8%であった。158例中、143例が生存し、15例(9.5%)が死亡した。臨床診断は菌血症を伴う髄膜炎(血液、髄液ともに培養陽性)44例、髄膜炎(髄液のみ培養陽性)22例、髄膜炎疑い(髄膜刺激症候と血液培養陽性)27例、化膿性関節炎5例、心内膜炎3例、菌血症を伴う肺炎1例、局所所見を伴わない菌血症56例(34.8%)であった。また、発症要因として、豚や豚肉への職業的曝露は11名(7.0%)に、生豚肉の摂食歴は52例(32.9%)に認められた。また、併存症としてアルコール多飲者が33例(20.9%)に認められ

た。しかしながら、これらの要因と死亡との有意な相関は認められなかった。一方、原因菌としての SS2 のゲノタイプと死亡リスクとの関連性についての解析では、ST, VAG プロファイル, 89K PAI のいずれも有意な相関は認められなかった。

2. SS14の臨床像

SS14 感染症は、SS 感染症の6.8%を占め、12例の平均年齢は62.9歳であり、その臨床像は髄膜炎が58.3%、化膿性関節炎25%、菌血症16.7%であった。致命例は認められなかった。12株中11株はST105で、1株はST127であり、PFGEの解析からST105株の北タイにおける拡散が示唆された。

D. 考察

今年度の研究から、北タイを中心に発生するヒト SS 感染症のうち、その主体を占める SS2 感染症の臨床像の全容が明らかになった。すべての症例が散発例で、多くの症例に生豚肉、生血液の摂食歴があることから、タイにおける本症の発症様式は経口感染によることが示唆される。本症の約1/3に局所症状を欠く菌血症が認められたことから、経口感染した本菌は腸管から血流に侵入するメカニズムが想定される。さらには、菌血症を惹起した本菌は比較的容易に blood brain barrier (BBB)を通過し、半数以上の症例に髄膜炎を惹起すると考えられる。SS2 菌のゲノタイプ (ST, VAG, 89K PAI の有無) を含む菌側因子のみでは本症の予後の説明は困難であり、宿主側因子を含めた症例検討が必要と考えられる。

E. 結論

2006-8 年にかけてタイ国内でヒト血液および髄液由来の *Streptococcus suis* (SS)177 株を分離同定し、そのうち165株(91.7%)が SS serotype 2 (SS2), 12 株 (8.3%) は SS

serotype14(SS14)であった。SS2 165 株のうち、ST1 (n=103), ST104(n=42)の順に多く分布し、発症のピークは6月～8月の雨期にあることが判明した。

SS2 感染症 158 症例のうち、患者平均年齢は55歳、男性が72.8%であった。致命率は9.5%と高率であった。病像の大半(59.8%)が髄膜炎であり、34.8%が局所所見を欠く菌血症であった。また、SS2 株のいずれの sequence typing (ST), 病原性遺伝子プロファイル, 89K pathogenicity island (PAI)の有無も、有意な死亡のリスク因子ではなかった。一方、SS14 感染症は、全体の6.8%を占め、その臨床像はSS2のそれと同等であり、致命例は認められなかった。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Oma K, Zhao J, Ezoe H, Akeda Y, Koyama S, Ishii KJ, Kataoka K, **Oishi K**. Intranasal immunization with a mixture of *PspA* and a Toll-Like Receptor Agonist induces specific antibodies and enhances bacterial clearance in the airways of mice. *Vaccine*, 27: 3181-3188, 2009
2. Akeda Y, Okayama K, Kimura T, Dryselius R, Kodama T, **Oishi K**, Iida T, Honda T. Identification and characterization of a type III secretion-associated chaperone in the type III secretion 1 of *Vibrio parahaemolyticus*. *FEMS Microbiol Lett.*, 296: 18-25, 2009
3. Kerdsin A, **Oishi K**, Sripakdee S, Boonkerd N, Polwichai P, Nakamura S, Uchida R, Sawanpanyalert P, Dejsirilert S. Clonal Dissemination of *Streptococcus suis*

serotype 14 in Thailand. *J Med Microbiol.*, 58: 1508-1513, 2009

4. Honda S, Saito M, Dimaano EM, Morales PA, Alonzo MTG, Suarez LC, Koike N, Inoue S, Kumatori A, Matias RR, Natividad FF, **Oishi K**. Increased platelet phagocytosis from patients with secondary dengue virus Infection by human macrophages. *Am J Trop Med Hyg.*, 80: 841-845, 2009
5. Inoue S, Alonzo MTG, Kurosawa Y, Mapua CA, Reyes JD, Dimaano EM, Alera MTP, Saito M, **Oishi K**, Hasebe F, Matias RR, Natividad FF, Mrita K. Evaluation of a dengue IgG-indirect ELISA and a Japanese encephalitis IgG-indirect ELISA for diagnosis of secondary dengue virus infection. *Vector-Borne and Zoonotic Dis* Oct 29, [Epub ahead of print], 2009
6. **大石和徳**, 川上和義, 永井英明, 砂川慶介, 渡辺 彰. 肺炎球菌ワクチン再接種承認の必要性に関するアンケート調査研究. *日本呼吸器学会雑誌*
7. 川上健司, **大石和徳**. 肺炎球菌ワクチン-再接種の副反応と有用性-. *Medical Practice*. 26 (7): 1161-1164, 2009.
8. **大石和徳**. 23 価肺炎球菌ワクチン. *内科*. 104(5): 872-875, 2009.

2. 学会発表

1. **大石和徳**. シンポジウム「食の安全と感染症」 5. 「東南アジアで注目されるブタ連鎖球菌感染症と伝統的食習慣」第20回日本臨床寄生虫学会, 大阪, 2009年6月20日.
2. **大石和徳**. 東南アジアで注目される *Streptococcus suis* 感染症. 第58回日本感染症学会, 第56回日本化学療法学会, 東京, 2009年10月30-31日.
3. 大島信治, 永井英明, **大石和徳**他. 慢性

- 呼吸器疾患患者への 23 価肺炎球菌ワクチン接種前後および 5 年経過後の血清型特異抗体濃度の検討. 第 49 回日本呼吸器学会総会, 東京, 2009 年 6 月 12-14 日.
4. 川上健司, 大石和徳. 65 歳以上の成人における肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用効果に関する検討. 第 49 回日本呼吸器学会総会, 東京, 2009 年 6 月 12-14 日.
 5. 坂東園子, 岩垣明隆, 内田隆一, 大日康史, 江澤和彦, 大石和徳. 高齢者介護保険施設利用者を対象とした肺炎の前向き調査. 第 49 回日本呼吸器学会総会, 東京, 2009 年 6 月 12-14 日.
 6. 江副浩和, 大間敬太, 明田幸宏, 大石和徳. マウス肺炎モデルを場とした PspA に対する TLR ligand の粘膜ジュバント効果. 日本感染症学会, 東京, 2009 年 4 月 23-24 日.
 7. 大石和徳. 40 年ぶりに発生した新型インフルエンザ: その対策の検証. 第 103 回日本呼吸器学会近畿地方会, 奈良, 2009 年 7 月 18 日.
 8. 大石和徳. 東南アジアで注目される *Streptococcus suis* 感染症. 第 58 回日本感染症学会, 第 56 回日本化学療法学会, 東京, 2009 年 10 月 30-31 日.
 9. 大石和徳. 高齢者における肺炎予防ワクチンの現状と課題. 第 58 回日本感染症学会, 第 56 回日本化学療法学会, 東京, 2009 年 10 月 30-31 日.
 10. 川上健司, 大日康史, 大石和徳. 65 歳以上のインフルエンザワクチン定期接種下の高齢者に対する肺炎球菌ワクチンの臨床・費用対効果. 第 13 回日本ワクチン学会, 札幌. 2009 年 9 月 26-27 日.
 11. 朴 貞玉, 江副浩和, 大間敬太, 明田幸宏, 大石和徳. マウス致死性肺炎モデルにおける PspA と TLR ligand 併用による経鼻粘膜ワクチンの効果. 第 52 回日本感染症学会中日本地方会, 第 57 回日本化学療法学会西日本支部総会, 名古屋. 2009 年 11 月 26-28 日.
 12. Oishi K. Immune mechanisms of thrombocytopenia in secondary dengue virus infections. Emerging Infectious Diseases 2009.8-11 December, 2009, Singapore.
 13. Verathamjamras C, Puangpatra P, Oishi K. et al. Clinical and Microbiological Study on Acute Lower Respiratory Tract Infection among Children in Bangkok. International Joint Forum on Infectious Diseases, Bangkok, Thailand. Sep 16-17, 2009.
 14. Oishi K., Anusak K, et al. Clinical and microbiological features of *Streptococcus suis* infections in humans living in Thailand. International Joint Forum on Infectious Diseases, Bangkok, Thailand. Sep 16-17, 2009.
 15. Oishi K. Impact of severity of 2009 pandemic influenza H1N1-associated community-acquired pneumonia among adults in Phistanulok, Thailand. US-Japan Cooperative Medical Science Program Acute Respiratory Infection Panel. January 25-26, 2010, San Francisco, USA.
 16. Akeda Y, Ezoe H, Oishi K. Protection of fatal secondary pneumococcal infection following influenza virus infection by PspA immunization. US-Japan Cooperative Medical Science Program Acute Respiratory Infection Panel. January 25-26, 2010, San Francisco, USA.
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得: なし
 2. 実用新案登録: なし
 3. その他: なし

劇症型溶血性レンサ球菌感染症の細菌学的解析および重症化に係る 病原因子に関する研究

研究分担者 渡邊 治雄 国立感染症研究所 所長

研究分担者 池辺 忠義 国立感染症研究所細菌第一部 主任研究官

研究要旨 昨年度の研究において、*Streptococcus pyogenes* による劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株に特異的に *csrS/csrR* 遺伝子に変異があり、この変異により、病原性因子の発現が上昇し、劇症型感染症を引き起こすことが示唆された。本年度は、この *csrS/csrR* 遺伝子とは別に我々が見出した *rgg* 遺伝子の変異が、劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株において、各 *emm* 遺伝子型でどれくらいの割合で存在するか調べるため、劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株および咽頭炎等の非劇症型感染症由来株の *csrS/csrR* 遺伝子および *rgg* 遺伝子の各 *emm* 遺伝子型の変異の割合を調べた。その結果、各 *emm* 遺伝子型でそれぞれの変異がみられ、全ての *emm* 遺伝子型で変異がみられることが明らかになった。

A. 研究目的

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、病状の進行が急激かつ劇的で、発病から数十時間以内にショック症状、多臓器不全などが起こり、患者を死に至らしめる。STSSの主な原因菌である*S. pyogenes* (GAS)は、抗原性の違いから100以上もの*emm*型に分類される。劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株を比較した結果、劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株では、様々な*emm*型において、*csrS/csrR*遺伝子に変異が認められた。我々は、これら*csrS/csrR*遺伝子の変異以外に*rgg*遺伝子の変異も、劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株に存在することを明らかにした。そこで、本年度は、これら遺伝子の変異が、劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株の各*emm*遺伝子型にどれくらいの頻度で存在するか調べることを目的とした。

B. 研究方法

1. 生物材料と培養方法

劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株は、国立感染症研究所と地方衛生研究所からなる衛生微生物技術協議会レファレンスセンターシステムに集められた164株を用いた。劇症型溶血性レンサ球菌感染症の診断基準は、Working Group on Severe Streptococcal Infections (1993) Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. JAMA 269:390-391.に従った。A群溶レン菌の生育には、コロムビア5%羊血液寒天培地（Becton Dickinson）を用いた。

2. ゲノムDNAの調製

血液寒天培地に塗末した菌株をTE (pH8.0)に懸たく後、mutanolysin (Sigma)を添加し、37℃で1時間処理した後、DNA精製キットを用いて精製した。

3. 塩基配列の決定

Applied Biosystems 3130xl Genetic Analyzerを用いて塩基配列を決定した。

4. *emm*遺伝子型別

CDCのホームページの方法に従い, primer 1 (TATT (C/G) GCTTAGAAAATTAA), primer 2 (GCAAGTTCTTCAGCTTGTTT)を用いて, PCRにより増幅する。PCR産物を High Pure PCR Product purification kit (Roche)で精製し, *emm* seq2 (tattcgcttagaaaattaaaaacagg)プライマーを用いて塩基配列を決定した。決定した塩基配列を Blast-*emm* 検索サイト (<http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/strepblast.htm>)に入力し, *emm* 遺伝子型を決定した。

5. *csrS/csrR*および*rgg*遺伝子の塩基配列の決定

*csrS/csrR*および*rgg*遺伝子を含む領域をPCRにより増幅し, 塩基配列を決定した。アミノ酸配列の変換は, GENETYX Ver.8遺伝情報処理ソフトウェア (ゼネティックス)を用いた。

C. 研究結果

1. 2009年に発症した劇症型溶血性レンサ球菌感染症臨床分離株の*emm*遺伝子型別

2009年に発症した劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者から分離された臨床分離株54株について*emm*型別を行った。最も多い方は, *emm1*型であり, 全体の41%を占めていた。次に*emm28*型が多く, それぞれ全体の13%を占めていた。これら2つの遺伝子型で全体の50%以上を占めており, 欧米と同じような傾向を示すとともに*emm28*型による症例が増えてきていることが明らかとなった。

2. 臨床分離株の各*emm*遺伝子型における*csrS/csrR*および*rgg*遺伝子の変異率

我々は, 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の診断基準を満たしていた症例の患者の無

菌部位から分離された菌株において, 咽頭炎等の非劇症型患者由来株と比較して, *csrS/csrR*遺伝子に有意に変異がみられることを報告した。さらに, 我々は, 劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株において, *csrS/csrR*遺伝子とは別に, 遺伝子の発現制御因子をコードする*rgg*遺伝子に変異がみられることを見出した。そこで, これらの変異が, 様々な*emm*型でみられるか調べるため, 各*emm*遺伝子型の変異率を調べた。その結果, 各*emm*遺伝子型で変異率は異なるものの, 劇症型溶血性レンサ球菌感染症を引き起こしたすべての*emm*遺伝子型で変異が存在することが判明した(図1)。

D. 考察

劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株において, *csrS/csrR*遺伝子ばかりでなく*rgg*遺伝子でも各*emm*遺伝子型で変異が起きていることが明らかとなった。また, *csrS/csrR*遺伝子あるいは, *rgg*遺伝子の変異は劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株で有意に見出されることから, 本因子がA群レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の発症に関与している可能性が強く示唆された。

E. 結論

劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株のそれぞれの*emm*型において, *csrS/csrR*, あるいは, *rgg*遺伝子に変異が見られた。この変異率は, 咽頭炎などの非劇症型患者分離株と比較して, 有意に高いことが明らかとなった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ikebe T, Ato M, Matsumura T, Hasegawa H, Sata T, Kobayashi K, Watanabe H. Highly frequent mutations in negative regulators of

- multiple virulence genes in group A streptococcal toxic shock syndrome isolates. PLoS Pathog. In press.
2. 池辺忠義, 阿戸 学, 小林和夫, 渡辺治雄. 2009. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の発症機序—菌の免疫回避機構と菌の特性—. 感染症学雑誌 83: 485-489.
 3. Matsumoto M, Yamaguchi I, Sasano M, Hori M, Ikezaki K, Shimizu S, Nishiyama Y, Sato N, Tsuchiya H, Suzuki M, Minagawa H, **Working Group for Beta-Haemolytic Streptococci in Japan**. 2009. T serotyping of *Streptococcus pyogenes* in Aichi Prefecture, Japan isolated between 2003 and 2007. Jpn J Infect Dis. 62: 168-169.
 4. 池辺忠義, 常 彬. 2009. 豚レンサ球菌感染症. In ズーノシスハンドブック. 岸本寿男, 山田章雄監修. Medical Science 154-155.
 5. 池辺忠義. 2010. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症. 公衆衛生. 医学書院. 74 (1): 34-38.
2. 学会発表
 1. 池辺忠義. 2010. 劇症型レンサ球菌感染症の重篤化に関わる病原因子の解明. (第21回日本臨床微生物学会総会, 東京, 1月)
 2. 長野則之, 池辺忠義, 和田昭仁, 長野由紀子, 諏訪直生, 外山雅美, 荒川宜親. 2009. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* による初めてのヒト侵襲性感染症例. (第83回日本感染症学会総会, 東京, 2009, 4月)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

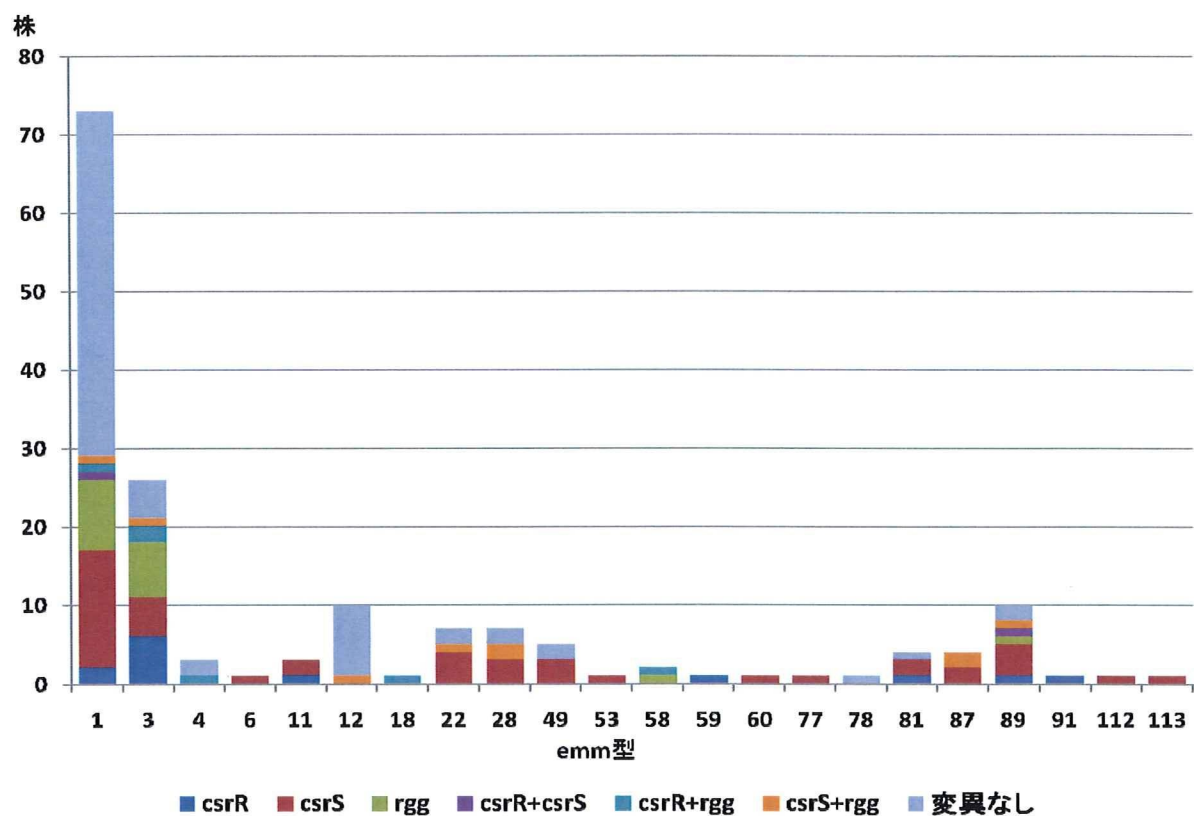


図1 劇症型感染症由来 A 群溶血性レンサ球菌の emm 型と csrS/csrR 遺伝子ならびに rgg 遺伝子変異との関係

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）
分担研究報告書

劇症型溶連菌感染発症における宿主因子の解析

研究分担者 阿戸 学（国立感染症研究所 免疫部第二室長）

研究分担者 池辺 忠義（国立感染症研究所 細菌第一部主任研究官）

研究協力者 松村 隆之（国立感染症研究所 免疫部第二室研究員）

研究要旨 劇症型溶血性レンサ球菌感染症において、病態における宿主因子の役割を探索する目的で、劇症型 A 群レンサ球菌感染症患者血清のサイトカイン濃度を解析した結果、死亡例で生存例と比べてインターフェロン γ とインターロイキン 6 がより高い濃度で認められた。また、主要な起病菌である *Streptococcus pyogenes* 劇症感染患者分離株を用いた劇症型感染動物モデルにおいても、同様のサイトカイン産生パターンが、劇症型分離株の致死的感染群に認められた。以上より、重篤な劇症型 *S. pyogenes* 感染で発現されるサイトカインが明らかとなり、今後、その役割を評価することにより、診断および治療に対する応用が期待される。

A. 研究目的

劇症型レンサ球菌感染症は、いったん発病すると急速に進行し、ショック症状、多臓器不全などを伴う、致死率の高い重篤な感染症である。集団発生が極めてまれで、高齢男性や生活習慣病などの危険因子があり、感染部位に炎症細胞浸潤が乏しいという特徴から、宿主因子の関与が示唆されているが、その詳細な機序は不明である。本年度の研究では、本邦において、診断基準に基づいて診断された劇症型 A 群レンサ球菌感染症患者 20 名から採取された血清中のサイトカインを測定し、病態あるいは予後に関わる可能性がある因子の同定を試みた。また、ヒトで得られた知見を確認する目的で、主要な劇症型感染起病菌である *S. pyogenes* について、劇症感染患者分離株および非劇症感染患者分離株をそれぞれマウスに感染させ、血清中のサイトカイン発現パターンを解析した。以上により、劇症型レンサ球菌感染症の病態解明と治療法の開発につながる知見を獲得することを目的とした

B. 研究方法

1. 患者血清サイトカインの測定

患者から採取された血清は、匿名化され解析まで -80°C で保存した。血清中サイトカインは FlowCytoplex (Bender Medsystems 社)とフローサイトメトリー FACS CALibur (BectonDixinson 社)を用いて測定した。

2. 劇症型感染マウスモデルとサイトカインの作成

C3H/HeN マウスは日本 SLC より購入し、国立感染症研究所動物実験施設において飼育された。マウスに $1 \times 10^7 \text{cfu}$ の *S. pyogenes* を腹腔注射にて感染させ、系時的に血清中のサイトカイン濃度を FlowCytoplex (Bender Medsystems 社)とフローサイトメトリー FACS CALibur(BectonDixinson 社)を用いて測定した。

(倫理面への配慮)

保存される検体試料に関しては、国立感染

症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認のもと、個人情報情報を削除し匿名化を行った。動物実験については、国立感染症研究所動物実験実施規定に基づき、動物実験委員会の承認を得て執り行われた。

C. 研究結果

劇症型レンサ球菌感染症の病態において、宿主炎症メディエーターが関与していることが示唆されてきたが、その詳細は未だ不明である。我々は、一度に多数のサイトカイン濃度を測定できる FlowCytoplex を用いて、劇症型感染患者 20 例より採取された血清中のサイトカイン産生量を測定した。その結果、劇症型感染生存例と比べて、死亡例において血中インターフェロン(IFN)- γ とインターロイキン(IL)-6 が顕著に上昇していることを見出した(図 1)。一方、IL-1, TNF- α , IL-17 などの他の炎症性サイトカインは、死亡例および生存例の患者血清中にほとんど検出せず、差も認められなかった。また、抑制性サイトカインである IL-10 の産生は、IFN- γ や IL-6 濃度と正の相関を示しており、炎症性サイトカインに反応した負の制御機構として、抑制性サイトカインの産生がおこることが示唆された。

以上の知見を経時的に、かつ詳細に解析する目的で、劇症型レンサ球菌感染症マウスモデルを作成して、感染後の血清中サイトカイン産生の動態を解析した。その結果、非劇症型感染分離株の感染では、血清中サイトカインの上昇は認められず、劇症型分離株の致死性感染において、IL-6 と IFN- γ 血中濃度が上昇し、他のサイトカインの産生上昇は認められないと言うヒトの致死例と同様の発現パターンが動物モデルで認められた。以上の結果から IFN- γ と IL-6 が劇症型感染における宿主要因である可能性が示唆された。

D. 考 察

劇症型レンサ球菌感染症の発症および予後に関与する宿主因子として、免疫不全などのリスク要因とは別に、特定のヒト主要組織適合抗原の関与が指摘されている。また、劇症型感染に伴う激しい炎症(全身性炎症反応性症候群:SIRS)の誘因物質として、炎症性サイトカイン、特に TNF- α , IL-1, IL-6 が高値になるという報告がある。事実、いくつかの劇症型感染症例報告においては、劇症型レンサ球菌感染症の臨床経過中に感染局所や血清中の TNF- α , IL-1, IL-6 濃度の上昇が認められ、劇症型レンサ球菌感染症における血漿交換療法の有効性に関する根拠の一つと考えられていた。しかし、我々の解析結果では、TNF- α および IL-1 の上昇は他の敗血症の報告と比較して、ごく軽度であり、その関与に関しては確定することができなかった。TNF- α や IL-1 の産生は、感染初期で顕著であり、その後は減少に転じることから、採血時期によって検出できなかった可能性を否定できない。しかし、これらのサイトカイン産生は、劇症型感染マウスモデルでも感染経過中で認められないことから、これまでの既報告とは異なり、TNF- α や IL-1 の病態への影響は少ないということが示唆された。一方、血清中 IL-6 は、劇症型感染症において、死亡例で著しく上昇しており、致死性感染マウスモデルでも IL-6 の上昇が認められたことから、劇症型レンサ球菌感染症において、激しい炎症反応において主要な役割を演じるサイトカインである可能性が高い。今後、動物モデルを用いて、IL-6 の劇症型感染における役割を明らかにする予定である。

IFN- γ は炎症細胞を活性化させる機能があり、そのレンサ球菌感染症関与については、*S. pyogenes* の産生する種々のスーパー抗原が、T 細胞を抗原非特異的に活性化させるため起こるということが通説であった。しかし、スーパー抗原の結合に必要である

ヒトの主要適合性抗原が存在しないマウスにおいても IFN- γ 産生が認められることから、スーパー抗原を介さない IFN- γ の産生機構が存在する可能性がある。今後このサイトカインの産生細胞を同定し、かつ IFN- γ の劇症型感染における役割を動物モデルを用いて明らかにすることによって、劇症型感染における炎症性サイトカインが宿主因子として働いているか否かを明らかにするとともに、病態の解明と新規治療法に役立ち知見の蓄積を目指す。

E. 結論

ヒトの劇症型レンサ球菌感染症致死的臨床例より採取された血清と、劇症型致死的感染マウスモデルで、炎症性サイトカインである IFN- γ と IL-6 産生の著しい上昇が認められ、これらのサイトカインが、劇症型 A 群レンサ球菌感染症における宿主因子である可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ikebe T, **Ato M**, Matsumura T, Hasegawa H, Sata T, Kobayashi K, Watanabe H. Highly frequent mutations in negative regulators of multiple virulence genes in group A streptococcal toxic shock syndrome isolates. **PLoS Pathogens** (in press)
2. **阿戸 学**, 池辺忠義. 話題「劇症型 A 群レンサ球菌感染症における好中球傷害の機序」臨床免疫・アレルギー科, 51:(4) 406-413, 2009
3. 池辺忠義, **阿戸 学**, 小林和夫, 渡邊治雄, 「劇症型溶血性レンサ球菌感染症の発症機序-菌の免疫回避機構と菌の特性-」, 感染症学雑誌, 83: 485-489, 2009

2. 学会発表

1. Matsumura T., Ikebe T., Watanabe H., Kobayashi K., **Ato M**. Involvement of IFN- γ and IL-6 in severe invasive group A streptococcus infection. 17th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophage, Kanazawa, July 2009.
2. **阿戸 学**: 2009 劇症型レンサ球菌感染症の重篤化に関わる宿主要因の解明 第 58 回日本感染症学会東日本地方会 第 56 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会, 東京, 2009 年 10 月
3. **阿戸 学**, 松村隆之, 小林和夫: 劇症型溶血性レンサ球菌感染症分離株の分泌毒素による接触依存性好中球傷害. 第 39 回日本免疫学会総会, 大阪, 2009 年 12 月
4. Matsumura T, Kobayashi K, and **Ato M**: Severe invasive group A streptococcus infection induces production of IFN- γ in monocytes. 第 39 回日本免疫学会総会, 大阪, 2009 年 12 月
5. **Ato M**: Incompetence of neutrophils in invasive infections. Symposium on infection and immunity and translational medicine. Khon Kaen & Chaing Mai, Thailand, 2010 年 1 月
6. **阿戸 学**, 松村隆之, 池辺忠義, 渡邊治雄, 小林和夫: 劇症型溶血性レンサ球菌感染症における遺伝子発現調節因子の変異と好中球傷害. 第 8 回感染症沖縄フォーラム, 宜野湾, 2010 年 2 月
7. 松村隆之, 池辺忠義, 渡邊治雄, 小林和夫, **阿戸 学**: 劇症型溶血性レンサ球菌感染症におけるインターフェロン γ 産生細胞の解析. 第 8 回感染症沖縄フォーラム. 宜野湾, 2010 年 2 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし