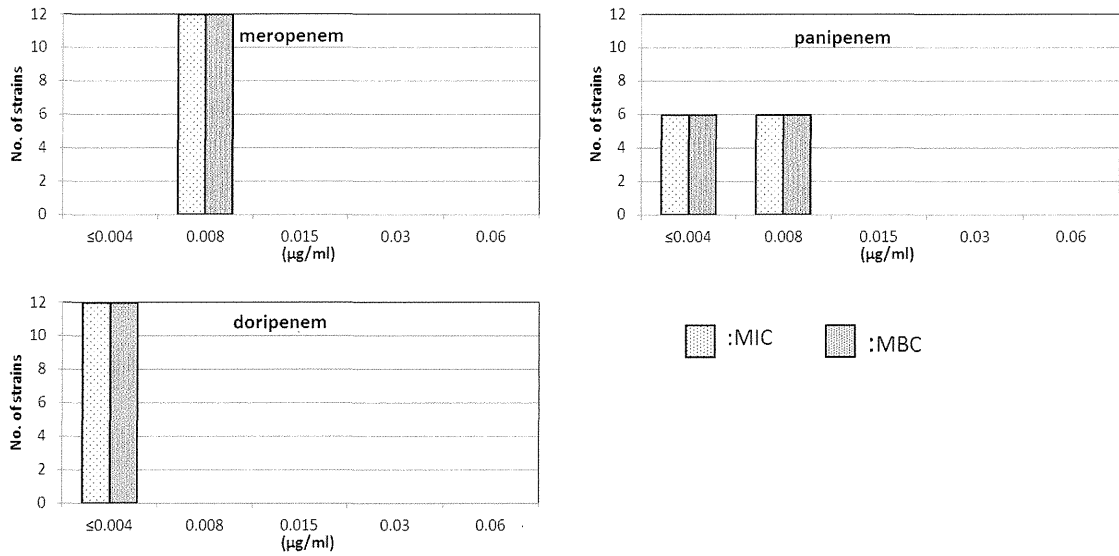


☒-1 Susceptibilities of *Streptococcus pyogenes* isolates to penicillins and cepheims



☒-2 Susceptibilities of *Streptococcus pyogenes* isolates to carbapenems

表-2 MIC and MBC of *Streptococcus pyogenes*

	MIC range	MIC90	MBC range	MBC90
penicillin G	0.008~0.015	0.015	0.008~0.015	0.015
ampicillin	0.015~0.03	0.03	0.015~0.03	0.03
cefotaxime	0.015~0.03	0.015	0.015~0.03	0.03
ceftriaxone	0.015~0.03	0.03	0.03~0.06	0.03
meropenem	0.008	0.008	0.008	0.008
panipenem	≤0.004~0.008	0.008	≤0.004~0.008	0.008
doripenem	≤0.004	≤0.004	≤0.004	≤0.004

分担研究報告書

成人（高齢者・産婦人科領域）における侵襲性レンサ球菌感染症の病態解析と抗菌薬耐性

研究分担者 高橋 孝 北里大学大学院感染制御科学府&北里生命科学研究科感染症学研究室 教授

研究要旨

＜高齢者における侵襲性レンサ球菌感染症＞高齢者急性期病院単施設において、2012年に13例の侵襲性レンサ球菌（A群1株/B群1株/G群11株）感染症が発生している。クラリスロマイシンやレボフロキサシンに耐性を示す分離株（5株）が見られる。したがって、高齢者における同感染症や抗菌療法への注意喚起がこれまでと同様に重要である。

＜産婦人科領域における侵襲性レンサ球菌感染症＞地域基幹病院単施設（2001年～2012年）において、A群レンサ球菌（GAS）は無菌的検体・気道由来検体・皮膚由来検体とともに、膣外陰部由来検体（おもに妊娠可能年齢～閉経後年齢の膣分泌物）より分離（9.8%、80株/819株）されている。また、全国的に収集（2012年8月～9月）されるGAS株においても膣頸管由来検体（29.0%、133株/459株）が関わっている。産婦人科で劇症型GAS感染症が発生している。それゆえ、産婦人科領域における同感染症への注意喚起も必要である。

研究協力者 藤田 明
（公財）東京都保健医療公社
多摩北部医療センター 副院長

研究協力者 佐藤加奈子
（公財）東京都保健医療公社
多摩北部医療センター 技師

研究協力者 平間 茜
（公財）東京都保健医療公社
多摩北部医療センター 技師

研究協力者 今井 恵子
（公財）東京都保健医療公社
多摩北部医療センター 技師

研究協力者 鈴木 康伸
船橋市立医療センター 部長

研究協力者 長野 則之
船橋市立医療センター 技師

研究協力者 新井 和明
北里大学北里生命科学研究科
客員研究員

A. 研究目的

本研究代表者である生方公子博士によって、2006年8月～2007年7月の期間でA群（GAS, *Streptococcus pyogenes*）・B群（GBS, *S. agalactiae*）・G群/C群（GGS/GCS, *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*）レンサ球菌による侵襲性感症（Invasive streptococcal infection, ISI）の全国サーベイランスが実施された。その年齢分布の特徴としてGGS/GCSによるISIは70～80歳代に発症することが多く、GBSのISIは生後4か月以下と70歳代に発症ピークがあることが判明している。それゆえ、2012年における高齢者急性期病院を対象施設としてISIに関する予後を含めた病態解析や分離株の抗菌薬耐性を明確にすることを今年度の目標とした。

また、国立感染症研究所から、感染症法に基づいた劇症型レンサ球菌感染症（Streptococcal toxic shock syndrome, STSS）の

全数報告数に関して本年は増加している
と報告されている。このSTSSをおもに惹起す
るGASに関して、ISIや局所感染症を含めた
その臨床検体別の分離率を地域基幹病院で
のデータベースや全国レベルで収集される
GAS株を用いて構築したデータベースを
活用して算出し、新たな知見を見いだすこと
を研究目的とした。

B. 研究方法

高齢者急性期病院として(公財)東京都保健医療公社多摩北部医療センターにご協力をいただき、その微生物検査室でのデータベースを利用して、2012年1月～12月までに平素無菌的検体より分離されたβ溶血性レンサ球菌の菌株リストを作成して、その菌株情報を収集した。さらに、同菌株情報に基づいて患者情報(年齢・性別・基礎疾患・初回受診科・主訴・病日・現病歴・身体所見・画像所見・血液検査データ・前投与抗菌薬・治療抗菌薬・転帰・後遺症など)に関して診療録を用いた後ろ向きの収集解析を試みた。

また、地域基幹病院である船橋市立医療センター(三次救急医療機関)が研究協力機関として参画下さり、その微生物検査室でのデータベースを用いて、2001年4月～2012年9月までに分離されたGAS株やGGS株/GCS株の全菌株リストを作成して、その菌株情報を収集した。加えて、同菌株情報に基づいてSTSSを呈した患者情報を後ろ向きに収集した。

一方、上記単施設での後ろ向き解析に伴うバイアスを考慮して、診療所・クリニック・中小病院等から2012年8月～9月の間に全国レベルで提出される臨床検体から分離された全菌種データに基づいて、GAS株の情報やその患者背景についての情報を前向きに抽出してデータベースを構築した。そして、GASに関する臨床検体ごとの分離率を算出した。

今回の研究において提供を受けた菌株情報および患者情報に関しては、連結不可能匿名化を実施することによって個人情報の漏えいがないように倫理面への十分な配慮を行っている。

C. 研究結果

1. 高齢者急性期病院(2012年)におけるISIの病態解析と分離株の抗菌薬感受性

(公財)東京都保健医療公社多摩北部医療センターにおけるISIの総括を提示する(表-1)。2012年1月～12月の間に13例のISI(GAS 1株: GBS 1株: GGS 11株)が発生している。臨床検体(同一例での重複検体あり)としては、血液(n=10)を中心に非開放性膿・関節液・手術創・血管内カテが挙げられる。40歳代～50歳代の3例を除く他の10例はすべて高齢者で、男性7例: 女性6例である。ISIの疾患名としては敗血症(n=5)・蜂窩織炎(n=3)・尿路感染症・化膿性関節炎(各n=2)・肺炎があり、STSSは含まれていない。患者背景として各種基礎疾患が存在(同一例で複数の疾患あり)するが、糖尿病が最も多く(n=5)、40歳代～50歳代でISIを発症した3例はともに糖尿病を有していた。初回に受診した診療科はほぼ救急科(n=12)であり、ISIが市中発症である点を示唆している。ISIの発症前にレボフロキサシン(LVFX)が前投与された1例を除けば、他の12例では抗菌薬は前投与されていない。ISIへの治療薬として、全例においてβラクタム系薬を主体に投与されている。転帰として全例が生存しているが、化膿性関節炎への外科的処置が施された2例において後遺症が残存した。

前述の分離株(n=13)を用いて薬物感受性試験を実施した結果、GAS 1株(LVFXの前投与歴あり)におけるクラリスロマイシン(CAM)に対する耐性かつLVFXへの耐性、GBS 1株でのLVFX耐性、GGS 3株におけるCAM耐性が確認された。一方、全分離株に

においてペニシリンGに対しては感性を示していた。

2. 地域基幹病院(2001年～2012年)におけるGAS株・GGG/GCS株の分離状況とSTSS症例

船橋市立医療センターにおけるGAS・GGG/GCSの全情報を収集した結果、同調査期間においてGASが819株、GGGが414株、GCSが37株分離されていた。臨床検体別の各レンサ球菌の分離数および分離率を示す(表-2)。GASは無菌的検体・上気道/下気道由来検体・皮膚由来検体とともに、膣外陰部由来検体(おもに妊娠可能年齢～閉経後年齢の膣分泌物)(9.8%, 80株)より分離されていることが見いだされた。同様に、GGG/GCSも膣外陰部由来検体(GGGは18.8%, 78株/GCSは13.5%, 5株)より分離されていた。

上記菌株情報に基づいてSTSS患者情報を収集した結果、STSS 12例(19歳～99歳, 男性6例: 女性6例)に関するデータが得られた。初回に受診した診療科は救急科(n=6)が多く、循環器科・形成外科・産婦人科(各々n=2)の場合も見られた。産婦人科領域でのSTSS症例は「家族内感染により発症した劇症型A群レンサ球菌感染症の一例」(日本臨床微生物学雑誌17: 124, 2007)である。本例では妻由来菌株と夫由来菌株が同一のemm型(emm87)やDNA切断プロファイル(パルスフィールドゲル電気泳動)を示したことから、夫⇒妻への感染伝播が考慮された。膣炎(外陰部掻痒感や黄色・異臭を伴う帯下)の先行にもかかわらず、近医で受けた子宮体癌検診処置(内膜搔爬)により上行性に感染が拡大して後腹膜リンパ節膿瘍・敗血症(血液よりGASを分離)に至った可能性が示唆された。重要な点は、病院搬送時に高熱・低血圧・帯下の異常所見・腹部筋性防御から骨盤内感染症を想定し病原菌の早期検出に努め、GAS・多臓器障害を確認することでSTSSを疑い、迅速に外科的治療を開始したことで救命したことである。

3. 診療所・クリニック・中小病院等(2012年)におけるGAS株の分離状況

上記全国レベルの医療機関より分離された全菌種データに基づいてGAS株の情報を抽出した結果、同調査期間においてGASが459株分離されていることが判明した。臨床検体別のGASの分離率を提示する(図-1)。興味深いことに、膣分泌物・頸管分泌物から分離されたGAS株(29.0%, 133株)が含まれていた。

D. 考察

単施設の後ろ向き解析であるが、2012年の高齢者急性期病院でのISIの病態解析と分離株の抗菌薬感受性を行った。同医療機関では2001年よりISIに関する患者情報や菌株情報を収集解析しているが、2007年に発症したISI 12例(GBS 6株: GGS 6株)とともに、2012年のISI 13例(GAS 1株: GBS 1株: GGS 11株)は顕著である。複数の基礎疾患を保有する高齢者はGGGによるISIを呈する可能性があることを考慮する必要がある。患者背景としてはとくに糖尿病の存在に留意すべきで、この点は壮年層においても同様である。GGGのISIとして化膿性関節炎(n=2)が含まれている点は興味深く、生方博士が実施したISIの全国サーベイランス研究(2006年～2007年)での所見と同様である。この化膿性関節炎に対して外科的処置が施される可能性が高く、後遺症が残ることがあり、早期診断・早期介入が重要である。本解析でのISIにはSTSSが含まれておらず、全例が生存しているが、抗菌薬(LVFX・CAM)耐性の知見から適正な抗菌薬療法の実施を促していかなければならない。このような注意喚起を救急科・内科・整形外科等の医療従事者へ行うことが大切である。

また、地域基幹病院単施設や全国レベルの診療所・クリニック・中小病院等における臨床検体別のGAS(ISIや局所感染症由来)の分

離状況を調査した。同基幹病院では膣外陰部由来検体(妊娠可能年齢～閉経後年齢の膣分泌物)よりGASが分離(9.8%)され、全国収集株においても膣分泌物・頸管分泌物由来株(29.0%)が含まれていることは新たな知見である。GASによる膣炎を呈する危険因子として、①個人や家族内でのGAS局所感染症(皮膚または気道)の既往・②性的接触・③膣萎縮が挙げられている。本所見より当該病院でのSTSS患者情報を収集した結果、産婦人科でSTSS (n=2)が発生していることが明らかとなった。公開論文データベース上でも、妊娠後期で発生したSTSS(本邦症例, *J Obstet Gynaecol Res.* 36: 852-855, 2010)や分娩後における壊死性子宮筋層炎(*J Obstet Gynaecol Res.* 34: 645-648, 2008)が報告されている。産婦人科医が提言する「分娩時劇症型A群レンサ球菌感染症の特徴」を示す(図-2)。感染症法上のSTSS症例定義と比較して特筆すべき点としては、＜臨床症状＞胎盤早期剥離様の強い陣痛・泡沫状血痰があり、＜検査所見＞血管内や絨毛間腔の球菌集簇や血栓・子宮体部筋層の化膿性炎症が挙げられる。以上、膣分泌物からのGAS分離率や産婦人科領域でのSTSS発症例を踏まえて、同科の医療従事者へISI・STSSに関する注意喚起を行うことも重要である。

E. 結論

高齢者急性期病院単施設において、2012年に13例のISI (GAS 1株: GBS 1株: GGS 11株)感染症が発生している。CAMやLVFXに耐性を示す分離株(5株)が見られる。したがって、高齢者におけるISIや抗菌療法への注意喚起がこれまでと同様に重要である。

地域基幹病院単施設(2001年～2012年)において、GASは無菌的検体・気道由来検体・皮膚由来検体とともに、膣外陰部由来検体(おもに妊娠可能年齢～閉経後年齢の膣分泌物)より分離(9.8%, 80株/819株)されている。

また、全国的に収集(2012年8月～9月)されるGAS株においても膣頸管由来検体(29.0%, 133株/459株)が関わっている。産婦人科でSTSSが発生している。それゆえ、産婦人科領域におけるISI・STSSへの注意喚起も必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okada T, Morozumi M, Sakata H, Takayanagi R, Ishiwada N, Sato Y, Oishi T, Tajima T, Haruta T, Kawamura N, Ouchi K, Matsubara K, Chiba N, **Takahashi T**, Iwata S, Ubukata K. A practical approach estimating etiologic agents using real-time PCR in pediatric inpatients with community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* 2012; 18: 832-840.
- 2) Takei T, Chiba N, Fujita H, Morozumi M, Kuwata Y, Kishii K, Ubukata K, Iwata S, **Takahashi T**. Late onset invasive group B streptococcal infection with serotype VIII in a neonate having congenital biliary atresia. *Pediatr Neonatol.* 2013; 54: (in press).
- 3) **高橋 孝**, 生方公子. B群溶血性レンサ球菌. 多剤耐性菌の現状と対策. *日本臨牀.* 2012; 70: 226-230.
- 4) **高橋 孝**. 溶血性レンサ球菌感染症(含む TSLs). 『感染症事典』(オーム社). 2012; 204-209.
- 5) **高橋 孝**. その他のレンサ球菌感染症(B群, G群を含む). 感染症症候群(上). *日本臨牀.* 2013; (印刷中).
- 6) 松井英則, 吉田春乃, **高橋 孝**. レンサ球菌性局所壊死における肥満細胞の役割. *Medical Practice.* 2012; 29: 340.

2. 学会発表

- 1) **Takahashi T.** Invasive streptococcal infection in Japan. 12th Joint Symposium of Robert Koch Institute and the Kitasato Institute (Berlin). 2012.10.
- 2) **Takahashi T.** Infectious diseases after the 2011 earthquake off the Pacific Coast of Tohoku. 12th Joint Symposium of Robert Koch Institute and the Kitasato Institute (Berlin). 2012.10
- 3) 的場時代, 松井英則, 吉田春乃, 村山琮明, 生方公子, **高橋 孝**. A 群溶血性レンサ球菌感染局所における骨壊死への各種サイトカインと T 細胞の関与. 第 86 回日本感染症学会総会(長崎). 2012.4.
- 4) 生方公子, 砂押克彦, 千葉菜穂子, 諸角美由紀, **高橋 孝**. 侵襲性 B 群溶血性レンサ球菌 (GBS) の分子疫学解析: 2010 年収集株. 第 86 回日本感染症学会総会(長崎). 2012.4.
- 5) 生方公子, 諸角美由紀, 砂押克彦, 杉田香代子, 千葉菜穂子, **高橋 孝**. 侵襲性 SDSE 感染症. 第 86 回日本感染症学会総会(長崎). 2012.4.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 2012 年における侵襲性レンサ球菌感染症

検体採取日	検査材料名	群	歳	性	疾患名	基礎疾患	臨床科	前投与抗菌薬	入院後初期治療薬	転帰	後遺症	デブリドマン
12.09.17	血液	A群	84	女	上肢蜂窩織炎	RA/強皮症	救急	LVFX	MEPM+VCM	生存	なし	
12.06.06	血液	B群	100	女	尿路感染症	気管支喘息/認知症	救急	なし	ABPC	生存	なし	
12.01.17	血液	G群	81	男	敗血症	骨髄異型性症候群	救急	なし	CFPM	生存	なし	
12.02.25	血管内カテ	G群	84	男	敗血症	腎疾患/狭心症	救急	なし	PIPC	生存	なし	
12.03.19	血液	G群	97	女	尿路感染症	糖尿病	救急	なし	CPZ/SBT	生存	なし	
12.05.11	非開放性膿	G群	52	男	足趾蜂窩織炎	糖尿病	内科	なし	CEZ	生存	なし	
12.05.23	血液・非開放性膿	G群	47	男	化膿性膝関節炎	糖尿病	救急	なし	CEZ	生存	あり	有
12.05.25	血液	G群	88	女	敗血症	糖尿病/肝硬変症/認知症	救急	なし	PIPC/TAZ	生存	なし	
12.05.28	血液・非開放性膿	G群	68	女	下腿蜂窩織炎	高血圧	救急	なし	CTR	生存	なし	
12.07.16	血液	G群	84	男	肺炎	正常圧水頭症	救急	なし	ABPC/SBT	生存	なし	
12.09.07	関節液・手術創	G群	79	女	化膿性膝関節炎	変形性膝関節症	救急	なし	CLDM+CEZ	生存	あり	有
12.09.22	血液	G群	50	男	敗血症	糖尿病	救急	なし	ABPC	生存	なし	
12.10.24	血液	G群	81	男	敗血症	認知症	救急	なし	CTM	生存	なし	

表 2 A 群・G 群/C 群レンサ球菌：臨床検体別分離数(率)

材料	A群 (n = 819)	G群 (n = 414)	C群 (n = 37)
無菌的検体(血液・非開放性膿など)	43 (5.3%)	27 (6.5%)	2 (5.4%)
上気道由来検体(鼻・咽頭・扁桃・耳由来検体など)	529 (64.6%)	117 (28.3%)	19 (51.4%)
下気道由来検体(喀痰・気管支鏡下採取検体など)	48 (5.9%)	86 (20.8%)	11 (29.8%)
皮膚・開放性膿	97 (11.8%)	69 (16.7%)	0
膣外陰部由来検体(膣分泌物など)	80 (9.8%)	78 (18.8%)	5 (13.5%)
尿	12 (1.5%)	14 (3.4%)	0
便	4 (0.5%)	10 (2.4%)	0
その他	6 (0.7%)	13 (3.1%)	0

(2001年～2012年)

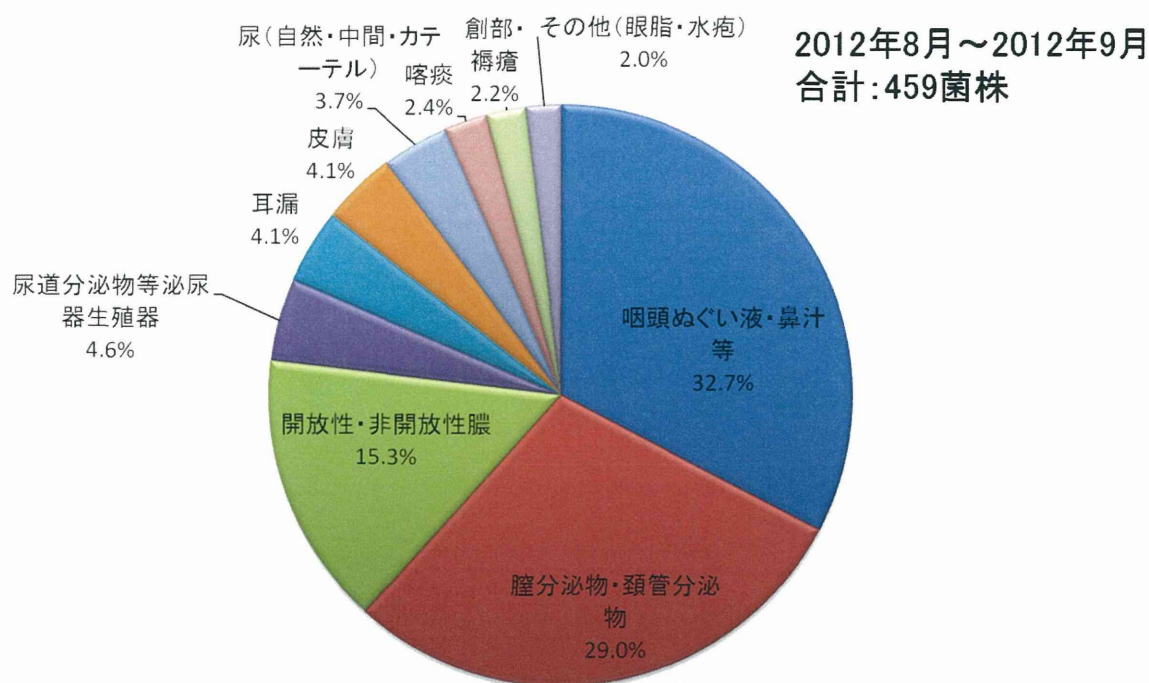


図 1 全国収集 A 群レンサ球菌分離株の臨床検体由来

<臨床症状>

1. 上気道炎(特に発熱と咽頭炎・扁桃腺炎)の先行
2. 嘔気・嘔吐・下痢
3. 敗血症症状
4. 加速度的に強くなり、急産あるいは胎児仮死・胎児死亡をもたらす胎盤早期剥離様の強い陣痛
5. 分娩中、または短時間後の母体のショック
6. 肺出血による泡沫状血痰

<検査所見>

7. 強溶血を伴う進行性の貧血とDIC
8. 血液塗沫標本でレンサ球菌像、白血球による球菌貧食像
9. (子宮を主に)血管内や絨毛間腔の球菌集簇、血栓
10. 子宮頸管・頸部筋層・体部内膜の炎症を伴わない、子宮体部筋層の化膿性炎症

図 2 分娩時劇症型 A 群レンサ球菌感染症の特徴

分担研究報告書

北タイにおける *Streptococcus suis* serotype 2 感染症の臨床細菌学的研究

研究分担者 大石 和徳 国立感染症研究所 感染症情報センター長
共同研究者 明田 幸宏 大阪大学微生物病研究所

研究要旨

2006年から2008年にタイ国内分離豚レンサ球菌感染症例より得られた血清型2型株において、ST1株と髄膜炎カテゴリー症例、ST104株と非髄膜炎カテゴリーとの関係において有意な相関が見られたことから、その細菌学的性状の相違を検討することで異なる病態が形成される可能性について検討した。それぞれのSTに属する菌株の分子生物学的解析、感染モデル実験の結果、本菌の主要な病原因子である *suilysin* 産生能がST間で異なり、これが病態相違を規定することが明らかとなった。

また、2010年から2012年の3年間で、タイ北部における豚レンサ球菌(*Streptococcus suis*)感染症実態を明らかにするための前向き全例疫学調査を行っているが、2010年の調査では、当該地域における豚レンサ球菌感染症が高頻度に報告されたことから、食の安全に関する啓蒙活動を行ったところ、2011年は13例、2012年は11例の報告となり、2010年度に比較して顕著な症例数の減少(およそ60%減少)が認められ、公衆衛生学的介入の効果が示された。

A. 研究目的

豚レンサ球菌(*Streptococcus suis*)は豚に感染症を引き起こすとともに、2005年の中国四川省におけるアウトブレイク以降、人獣共通感染症の原因菌として近年注目を浴びている。我々の行った2006年から2008年にタイ国内で分離された豚レンサ球菌感染症例より血清型2型株において、ST1株と髄膜炎カテゴリー症例、ST104株と非髄膜炎カテゴリーの関係において有意な相関が明らかであり、これを規定する因子について細菌学的性状の違いから検討を行う。

また、本菌によるヒト感染症の実態はあまり明らかではなく、タイ北部に位置するパヤオ県での本菌感染症に対する前向き全例調査を行うことで、本菌感染症の細菌学的、臨

床知見等を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

1. ST1株およびST104株の惹起する病態像の相違を規定する因子の同定

ST1株およびST104株についてそれぞれ細菌学的性状(溶血性、細胞毒性等)の違いをin vitro系で検討する。得られた異なる性状をもたらす責任遺伝子について、組換えタンパク質、遺伝子変異株をそれぞれのSTで作成し、マウスを用いた感染モデルにおいてその病態形成における関与を検討する。

2. タイ北部パヤオ県における豚レンサ球菌感染症例の前向き全例臨床調査

タイ北部に位置するパヤオ県のパヤオ県立病院とチェンカム総合病院、および5つの

地域病院に入院した敗血症、髄膜炎疑い症例を対象としてスクリーニングし、ヒトの豚レンサ球菌感染症を前向きに症例登録する。登録症例の臨床記録票を回収し、血液もしくは髄液分離株の血清型について検討する。分離菌株については、その血清型決定、シーケンスタイプ(ST)のMLST解析による決定を行う。また、制限酵素*Sma* Iを用いたPulse Field Gel Electrophoresis (PFGE)を実施し、分離菌株のパルソタイプを決定する。本臨床研究の実施に関して大阪大学微生物病研究所の倫理委員会の承認を取得した。

C. 研究結果

1. ST1株およびST104株の呈する病態像の相違を規定する因子の同定

ST1株およびST104株についてその細菌学的性状を検討したところ、ST1株のみにおいて溶血性が示された。また培養細胞を用いた細胞毒性試験においても同様の傾向が認められたことから、豚レンサ球菌の主要な病原因子である*suilysin*の関与を検討するために、抗*suilysin*抗体を用いた細胞毒性試験における中和活性を検討したところ、ST1株による細胞毒性が中和され、*suilysin*活性がST1株とST104株の違いであることが明らかとなった。*suilysin*遺伝子はどちらのST株においてもゲノム上に保有されることが示されたが、ST104株ではそのタンパク質発現が認められなかった。そこで転写レベルでの解析を行ったところ、ST104株では*suilysin*遺伝子上流配列に変異があり、これがST1株とST104株における*suilysin*発現の原因であることが明らかとなった。またマウスを用いた感染実験では、ST1株感染マウスの脳内菌数がST104株と比較して有意に高かった。また*suilysin*遺伝子欠損ST1株はST104株と同様のマウス感染性を示し、ヒトにおけるST1株とST104株での髄膜炎発症の相違が*suilysin*の有無に起因することが推察された。

2. タイ北部パヤオ県における豚レンサ球菌感染症例の前向き全例臨床調査

2010年より引き続きパヤオ県での豚レンサ球菌感染症例の前向き全例臨床調査を継続している。前年までの調査で、31例の豚レンサ球菌感染症が報告されており、当該地域における豚レンサ球菌感染症が公衆衛生上も大きな問題であることが示されたため、我々とタイ公衆衛生省と共同で、地域住民に対して食の安全啓蒙活動を行った。その結果、2011年、2012年において、ヒトにおける豚レンサ球菌感染症例がそれぞれ13例、11例報告された。死亡例は2011年1例(7.7%)、2012年1例(9.1%)であった。分離菌株の細菌学的性状の傾向は前年度と同様であり、血清型2型、ST1が最も高頻度に分離された。臨床症状としても髄膜炎カテゴリーに属する症例が最も多く2011年9例(69.2%)、2012年5例(45.5%)であった。発症直前の生豚肉喫食歴についても同様に2011年13例(100%)、2012年9例(81.8%)であり、多くの症例で認められた。

D. 考察

2006年～2008年にタイ国内分離豚レンサ球菌感染症例に対する後方視的臨床疫学調査から、血清型2型株において、ST1株と髄膜炎カテゴリー症例、ST104株と非髄膜炎カテゴリー症例との間に有意な相関が認められることが明らかとなっており、本年度はこの相違を規定する因子の同定を試みた。その結果、豚レンサ球菌の主要な病原因子である*suilysin*の産生がST104株では認められず、またマウスを用いた感染モデルにおいてST1株がST104株と比較して、脳内より有意に多く検出されることが明らかとなった。この結果から、ヒト豚レンサ球菌感染症において*suilysin*が病態形成に大きく関与していることを示唆するものである。しかしながら*suilysin*は他のST株においても産生が認めら

れることから、豚レンサ球菌感染症に広く当てはまる現象であるか、今後の検討が必要である。

2011年、2012年のタイ北部パヤオ県における前向き全例調査では、2010年よりも少ないそれぞれ13例、11例の豚レンサ球菌感染症例が報告された。分離された菌株はこれまでと同様に血清型2型がほとんどであったが、2012年には新たに血清型5型の症例が報告された。この血清型は2011年に我々がヒト感染例(特発性細菌性腹膜炎)から分離された血清型として世界で初めて報告されたもので、非常にまれであることから、本血清型の感染が、血清型2型による感染例とどのように異なるのか検討が必要である。MLST解析ではST1が従来と同様に最も主要なSTであり、調査地域における病原性豚レンサ球菌のトレンドに大きな変化がないように考えられるが、これは世界的にも同様であり、今後、PFGE解析によって判明する分離菌株パルソタイプを過去の年度と比較することで、感染を引き起こす特異クローンを同定できる可能性が考えられる。2010年以降、我々とタイ公衆衛生局によって地域住民に対する豚レンサ球菌感染症予防のための啓蒙活動が行われたが、2011年以降は症例数が13例、11例とおおよそ60%減少しており、活動の感染予防効果が現れた可能性が考えられる。しかしながら、タイ北部における豚生肉・生血喫食は伝統料理のひとつであり、地域に根ざしたものであることから、症例数をゼロにするには高いハードルが存在する。また、公衆衛生面での啓蒙活動の行われなかった隣接県では依然豚レンサ球菌感染症が報告されており、タイ国全土にわたる教育が必要であることが示されている。

E. 結 論

2006年から2008年のタイ国内における豚レンサ球菌感染症例分離菌株で認められた

STと病態との相関が、その主要な病原因子であるsuilysin産生の有無による可能性が*in vitro*実験系で示された。また、2011年、2012年にタイ北部パヤオ県で行った豚レンサ球菌感染症に対する前向き全例調査では、13例(2011年)、11例(2012年)が報告された。これは2010年症例数31例に比較して60%程度の減少を示しており、2010年以降行われた豚レンサ球菌感染予防対策による地域住民への啓蒙活動が効果を示した可能性が考えられた。分離菌株は以前と同様の血清型2型、ST1が大部分を占めており、当該タイプの豚レンサ球菌が他のタイプのものと比較して病原性が強い、あるいは豚の保有菌株として主要なタイプであることが改めて確認された。またほとんどの症例において直前の生豚肉の喫食が確認されており、この地域での本菌が経口的に感染していることが明らかとなった。以上のような結果から、地域住民の公衆衛生的な啓蒙活動を今後さらに進めることで、新たに食中毒原因菌として認められた豚レンサ球菌の感染を予防することが可能であり、当該地域のみならず予防対策を進めることで、豚レンサ球菌感染症を撲滅できると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T and **Oishi K**. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013; (In press).
- 2) Hamaguchi S, Hirose T, Akeda Y, Matsumoto N, Irisawa T, Seki M, Hosotsubo H, Tasaki O, **Oishi K**, Shimazu T, Tomono K. Identification of neutrophil extracellular traps in blood of patients with systemic inflammatory response syndrome.

- The Journal of International Medical Research. 2013; (In press).
- 3) Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, Akeda Y, Ihara T, Nahm MH, **Oishi K**, the Japanese IPD Study Group. Low opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2013; 31: 845-849.
 - 4) Kerdsin A, Dejsirilert S, Akeda Y, Sekizaki T, Hamada S, Gottschalk M and **Oishi K**. Fifteen *Streptococcus suis* serotypes identified by multiplex PCR. *Journal of Medical Microbiology*. 2012; 61: 1669-1672.
 - 5) Akeda Y, Kimura T, Yamasaki A, Kodama T, Iida T, Honda T, **Oishi K**. Functional cloning of *Vibrio parahaemolyticus* type III secretion system 1 in *E. coli* K-12 strain as a molecular syringe. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012; 427: 242-247.
 - 6) Miyasaka T, Tetsuji Aoyagi T, Uchiyama B, **Oishi K**, Nakayama T, Kinjo Y, Miyazaki Y, Kunishima H, Hirakata Y, Kaku K, Kawakami K. A possible relationship of natural killer T cells with humoral immune response to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in clinical settings. *Vaccine*. 2012; 30: 3304-3310.
 - 7) 竹内 壇, **大石和徳**. 豚レンサ球菌 (*Streptococcus suis*) による人獣共通感染症. *感染症*. 2013; 43: 24-28.
 - 8) 明田幸宏, **大石和徳**. 肺炎球菌ワクチン. *診断と治療*. 2012; 100: 455-458.
 - 9) 竹内 壇, **大石和徳**. タイにおける豚レンサ球菌感染症. *病原微生物検出情報*. 2012; 33: 9-10.
 - 10) 田村和世, **大石和徳**. 話題の疾患と治療 肺炎球菌ワクチン. *感染炎症免疫*. 2012; 63-65.
 - 11) 原田真菜, 中村明日香, 李 翼, 新妻隆広, 木下恵司, 大日方 薫, **大石和徳**, 和田昭仁, 石和田稔彦, 清水俊明. 7価肺炎球菌結合型ワクチン 1 回接種後に 24F 血清型肺炎球菌性髄膜炎を発症した 1 例. *小児感染免疫*. 2012; 24: 253-257.
 - 12) 二木芳人, **大石和徳**, 川上和義, 谷口清州, 渡辺 彰, 渡邊 浩. 成人予防接種のガイドンス. *日本内科学会雑誌*. 2012; 101: 3585-3597.
- ## 2. 学会発表
- 1) **大石和徳**. シンポジウム: 抗インフルエンザ薬とインフルエンザワクチン. インフルエンザ二次性細菌性肺炎の重症化とワクチンの展望. 第 86 回日本感染症学会総会(長崎). 2012.4/
 - 2) **大石和徳**. イブニングセミナー1. 結合型肺炎球菌ワクチンが拓く新時代. 第 86 回日本感染症学会総会(長崎). 2012.4.
 - 3) 明田幸宏, 江副浩和, **大石和徳**. マイクロアレイを用いたインフルエンザウイルス感染に伴う二次性細菌性肺炎発症に關与する宿主および細菌性因子の網羅的解析. 第 85 回日本細菌学会総会(長崎). 2012.3.
 - 4) 明田幸宏, 江副浩和, **大石和徳**. マイクロアレイを用いたインフルエンザウイルス感染に伴う二次性細菌性肺炎発症に關与する宿主および細菌性因子の網羅的解析. 第 86 回日本感染症学会総会(長崎). 2012.4.
 - 5) **大石和徳**. 特別企画 1 高齢者を中心とする呼吸器感染症ワクチンの新展開 肺炎球菌ワクチンの定期接種化を見据

- えて. 第 52 回日本呼吸器学会(兵庫). 2012.4.
- 6) 大石和徳. 細菌ワクチンの臨床免疫学：今後の定期接種化を見据えて. 日本アレルギー学会春季大会(大阪). 2012.5.
- 7) 竹内 壇, 中山達也, Anusak Kerdsin, 明田幸宏, Dejsirilert Surang, 大石和徳. 豚連鎖球菌感染症における分離株 MLST の違いによる異なる病態生理と suilysin の寄与. 第 53 回日本熱帯医学会大会(北海道). 2012.9.
- 8) Takeuchi D, Nakayama T, Kerdsin A, Akeda Y, Dejsirilert S, Oishi K. The contribution of suilysin to the pathogenesis of Streptococcus suis infection caused by different MLST strains. 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity(兵庫). 2012.9.
- 9) 明田幸宏, 山本倫久, 濱口重人, 関 雅文, 朝野和典, 大石和徳. インフルエンザウイルスの相違による二次性細菌性肺炎の病態比較. 第 55 回日本感染症学会中日本地方会学術集会(福岡). 2012.11.
- 10) 明田幸宏, 古泉ゆか, 大石和徳. Hib ワクチン免疫マウスにおける抗 PRP IgG ELISA, 血清殺菌能測定法の確立. 第 16 回日本ワクチン学会学術集会(神奈川). 2012.11.
- 11) 古泉ゆか, 明田幸宏, 大石和徳. ヒト血清中 Hib PRP IgG ELISA 法の確立とこれを用いた特異抗体 Avidity の測定. 第 16 回日本ワクチン学会(神奈川). 2012.11.
- 12) 朴 貞玉, 明田幸宏, 石井 健, 朝野和典, 大石和徳. Pneumococcal surface protein A をベースとする肺炎球菌ワクチン. 第 16 回日本ワクチン学会(神奈川). 2012.11.
- 13) 大石和徳, 田村和世, 明田幸宏, Chang Bin, 庵原俊昭. 小児侵襲性肺炎球菌感染症における感染血清型に対する血清抗体応答. 第 16 回日本ワクチン学会(神奈川). 2012.11.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

救急・総合診療分野における劇症型レンサ球菌・肺炎球菌感染症例の病態解析と その治療法に関する研究

研究分担者 藤島清太郎 慶應義塾大学医学部救急医学 准教授
研究協力者 一二三 亨 国立病院機構災害医療センター 医師

研究要旨

重症肺炎球菌・レンサ球菌感染症の病態解析と治療法開発を目的に、本年度は1)日本救急医学会主導で集積した重症敗血症患者を解析した結果、死亡率は29.3%であり、菌種別では *Streptococcus dysgalactiae subspecies equisimilis* (SDSE) で62.5%と高かった。2)災害医療センターと共同で、肺炎球菌感染症の後ろ向き調査を行い、侵襲性肺炎球菌感染症の存在、および呼吸器、凝固系の臓器機能不全が有意な予後規定因子と判明した。

A. 研究目的

重症肺炎球菌・レンサ球菌感染症を含む重症敗血症の我が国における臨床像を明らかにし、その対策を見いだすことを研究の目的とした。

B. 研究方法

- (1) 日本救急医学会 UMIN 敗血症登録システムを用いて集積したデータの解析を行った。
 - (2) 災害医療センターと共同で、成人肺炎球菌感染症の後ろ向き調査を行った。
- 両研究とも、倫理委員会承認済みである。

C. 研究結果

- (1) 39施設から1,104人の重症敗血症、敗血症性ショック患者を収集した。臓器機能不全数が同程度で、重症敗血症ガイドラインの遵守率が低いにもかかわらず、院内死亡率は29.3%と、諸外国の報告(27~44.5%)と同程度かむしろ低く、呼吸

器、腎臓、肝臓、血液・凝固系の臓器機能不全を伴う患者で、有意に高い死亡率を認めた。ガイドラインのうち早期広域抗菌薬投与、急速輸液と血管作動薬投与、混合静脈血酸素化、施設ポリシーに沿ったステロイド投与方針決定、血糖管理の達成群で死亡率が有意に低く、これらの改善により今後さらに予後の改善が可能と思われた。一方、より詳細な臨床項目収集用のデータベースでは、15施設より624人が集積され、菌ごとの死亡率は、肺炎球菌28.1%（患者数40人）、*S. pyogenes* 0%（10人）、*S. agalactiae* 36.8%（24人）、SDSE 62.5%（9人）、その他のレンサ球菌20.0%（46人）であった。

- (2) 2006年1月1日～2010年12月31日の5年間に侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)38名、肺炎球菌肺炎81名を検索し得た(男性83名、年齢69±15歳)。28日生存群26名と同死亡群92名との比較では、年齢、性別に有意差を認めなかったが、

WBC, CRP, IPDの有無, SOFA臓器別スコア(中枢, 循環, 呼吸, 凝固, 腎, 肝)に各々有意差を認めた。28日死亡を目的変数とし, WBC, CRP, IPDの有無, SOFA臓器別スコアを説明変数とした多重ロジスティック回帰分析の結果, IPDの有無は(OR 12.9, 95%CI 1.6-106.2, p=0.018), SOFAの呼吸器(OR6.2, CI 2.0-19.6, p=0.002), 凝固系(OR 5.9, CI 1.6-21.2, p=0.007)スコアとともに有意な予後規定因子として抽出された。

D. 考察

我が国の救急専門施設における重症敗血症の診療レベルは諸外国と同等か優れていることが判ったが, SDSEや一部の肺炎球菌感染症では死亡率が高く, 対策が必要と思われた。

E. 結論

重症敗血症の中でも, SDSE, 侵襲性肺炎球菌感染症の死亡率は未だ高く, その予防, 早期診断および治療法の早急な確立が必要と思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takesue Y, Oda S, **Fujishima S**, et al. Clinical efficacy and safety of intravenous itraconazole in the management of invasive candidiasis in patients of surgery and critical care. *J Infect Chemother*. 2012; 18: 515-521.
 - 2) **藤島清太郎**. 救急・集中治療領域における感染症と予防対策: 序 重症・劇症型感染症診療と感染制御対策. 化学療法の領域. 2012; 28(2): 218-219.
 - 3) 多村知剛, **藤島清太郎**. 救急・集中治療領域における感染症と予防対策: I 救急・集中治療と重症・劇症型感染症:
1. 重症・劇症型感染症の早期診断と重症度評価. 化学療法の領域. 2012; 28(2): 221-228.
 - 4) **藤島清太郎**. 急性肺損傷(ALI)/急性呼吸窮(促)迫症候群(ARDS). *Emergency Care*. 2012; 25(7): 658-663.
 - 5) 林田 敬, **藤島清太郎**. Sepsisの急性期治療 適切な抗菌薬を速やかに投与する. 救急・集中治療. 2012; 24(9・10): 1132-1138.
 - 6) **藤島清太郎**. ステロイド投与の是非. 感染症道場. 2012; 1(3): 46-53.
 - 7) 小林陽介, **藤島清太郎**. 敗血症の治療戦略 ガイドラインを踏まえた初期治療 Q34. 経験的治療薬の選択: 敗血症と敗血症性ショックを対象に 救急・集中治療. 2012; 24(11・12): 1518-1524.
 - 8) 一二三 亨, 井上潤一, **藤島清太郎**. ER・ICUで問題となる感染症 壊死性筋膜炎 救急・集中治療. 2013; 25(1・2): 33-38.

2. 学会発表

- 1) **Fujishima S**, Gando S, et al. Japanese Association for Acute Medicine Sepsis Registry Special Committee. Quality of care and mortality of severe sepsis and septic shock in Japan. American Thoracic Society (ATS) 2012 International Conference (San Francisco, USA). 2012.5.23.
- 2) **藤島清太郎**. 救急/ICUが抱える感染症の諸問題 重症・劇症感染症の診断と治療. 第61回日本感染症学会東日本地方会/第59回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会シンポジウム 16(東京). 2012.10.11.
- 3) 河野 茂, **藤島清太郎**, 他. 全国多施設での院内肺炎の病態と治療に関する実態調査成績. 第61回日本感染症学会東

日本地方会/第 59 回日本化学療法学会
東日本支部総会合同学会(東京).
2012.10.11.

- 4) 藤島清太郎, 丸藤 哲, 他. JAAM-SR
Basic 症例登録結果から見る我が国の敗
血症診療の実態 第 40 回日本救急医学
会総会・学術集会教育講演(京都).
2012.11.14.

- 5) 一二三 亨, 藤島清太郎, 他. 肺炎球菌
が原因と判断された成人急性感染症に
おける予後因子の検討 第 40 回日本救
急医学会総会・学術集会(京都).
2012.11.14.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

分担研究報告書

劇症型溶血性レンサ球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

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、劇症型感染症患者血清のサイトカイン濃度を解析した結果、インターフェロン γ とインターロイキン 6(IL-6)が高い濃度で認められた。また、劇症型レンサ球菌感染症における主要な起原菌である *Streptococcus pyogenes* に関して、患者より分離された株を用いた劇症型感染マウス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認められた。IL-6 の劇症型感染における役割を解析するため、IL-6 欠損マウスに劇症型患者由来分離株を感染させたところ、野生型マウスに比べ、血液中の菌数の有意な増加が認められ、感染より早期に死亡することが明らかとなった。以上のことから、劇症型溶血性レンサ球菌感染症において、IL-6 は感染に対して保護的な役割を演じることが判明した。

A. 研究目的

劇症型溶血性レンサ球菌感染症(感染症法 5 類感染症 全数把握疾患)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。集団発症が極めてまれで、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。本邦において、診断基準に基づいて診断された *S. pyogenes* を起原菌とする劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者 14 名から採取された血清中のサイトカインを測定した結果、インターフェロン γ (IFN- γ) が産生される主要なサイトカインであることを昨年度の研究で報告した。本年度は、さらに詳細に解析したところ、炎症

性サイトカインのひとつであるインターロイキン 6(IL-6)が、IFN- γ よりも高い濃度で産生されることが明らかとなった。本研究では、劇症型溶血性レンサ球菌感染症における IL-6 の役割を解析するため、ヒトで得られた知見に関して、マウス劇症型感染モデルを用いて確認し、本感染症の病態の理解と、早期診断法および新規治療法の開発に役立つ知見の蓄積を目的とした。

B. 研究方法

1. 患者血清サイトカインの測定

確定診断された劇症型溶血性レンサ球菌感染症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 (eBioScience 社) とフローサイトメトリー FACS Calibur

(Becton Dickinson 社)を用いて測定し、解析を行った。

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、C57BL/6 マウスは日本 SLC より購入した。また B6 バックグラウンド IL-6 欠損マウスおよび IFN- γ 欠損マウスは Jackson Laboratory 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 *emm3* 型劇症型感染分離株 *S. pyogenes* NIH34 株または、*emm3* 型非劇症感染分離株 K33 株 1×10^7 cfu を腹腔注射にて感染させ、経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 (Becton Dickinson 社) を用いて測定するとともに、死亡率を測定した。

3. マウス血液中細菌数の測定

感染 24 時間後にマウス末梢血を採取し、血液をコロムビア 5% 羊血液寒天培地 (Becton Dickinson) 上に塗布して 37°C で培養し、*S. pyogenes* のコロニー数を計測した。

(倫理面への配慮)

使用した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、個人情報等を削除し完全匿名化を行った検体を研究に使用した。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。また、遺伝子組換え実験は、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に基づいた国立感染症研究所組換え DNA 実験実施規則に準拠し、国立感染症研究所組換え DNA 実験安全委員会の承認のもと、執り行われた。

C. 研究結果

1. 劇症型レンサ球菌感染症患者急性期における血清中サイトカイン産生

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、劇症型感染患者の急性期 10 例および治療開始後 7 日後以降の慢性期または回復期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、劇症型感染例の急性期において、回復期と比べて、IL-6 と血中 IFN- γ が顕著に上昇しており、IL-6 濃度はサイトカインの中で最も高い濃度を示すことを見いだした(表-1)。一方、IL-1, TNF, IL-17 などの他の炎症性サイトカインは、回復期と比べて有意な上昇は認められ、急性期患者血清中には比較的少量しか認められなかった。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起こることが示唆された。

2. 劇症型レンサ球菌感染マウスモデルにおける血清中サイトカイン産生

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 K33 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 NIH34 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いうヒト患者の急性期と同様の発現パターンがマウスモデルで認められた(図-1)。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。

3. 劇症型レンサ球菌感染マウスモデルにおける IL-6 の保護的役割

IL-6 と IFN- γ の宿主防御における役割を解析するため、劇症型感染分離株をそれぞれ

の遺伝子を欠損するマウスに感染させ、感染感受性を解析した。その結果、野生型 B6 マウスに比べて、IL-6 欠損マウスおよび IFN- γ 欠損マウスは感染初期に高い死亡率を認めた(図-2)。また、感染 24 時間での血液中の生菌数を解析したところ、野生型マウスに比べて、両ノックアウトマウスにおいて血液中菌数の有意な上昇を認めた。以上のことから、IFN- γ 欠損マウスと IL-6 欠損マウスが、劇症型レンサ球菌感染症に対しての高い感受性を示すことが明らかとなり、IL-6 が劇症型感染に対する生体防御に必須なサイトカインであることが示唆された。

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、炎症性サイトカイン、とくに TNF, IL-1, IL-6 が高値になるという報告があり、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ひとつと考えられていた。しかし本研究における複数の臨床検体および感染マウスモデルでの解析から、TNF や IL-1 は劇症型感染症急性期で産生される主要なサイトカインではないことが示された。一方、血清中 IL-6 は、IFN- γ と同様に、劇症型レンサ球菌感染症患者急性期および劇症型感染マウスモデルの感染早期に認められたことから、劇症型レンサ球菌感染症において、主要な役割を演じるサイトカインである可能性が高い。実際、マウスモデルでは、IL-6 欠損マウスが劇症型レンサ球菌感染症に対して高い感受性を示したことから、IL-6 は宿主防御に必要なサイトカインであることが示唆された。IL-6 は催炎症作用と抗炎症作用の両者を同時にもつサイトカインであることが知られている。IL-6 がどちらの効果により、劇症型レンサ球菌感染症において保護的に働くか、今後解析することが重要であると考えられる。また、抗 IL-6 療法は、関

節リウマチ等の治療法として確立しているが、本感染症の危険因子となる可能性を示唆している。今後 IL-6 の産生および作用機序を同定することによって、劇症型感染における炎症性サイトカインの役割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つ知見の蓄積を目指す。

E. 結 論

劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者急性期血清において、IL-6 が大量に産生されていることが明らかとなった。このサイトカインは当該感染症において、保護的な役割を演じることが判明した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsumura T, Kobayashi K, **Ato M**. Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and their related cell subpopulations. The Research and Biology of Cancer. iConcept Press. 2012. ISBN: 978-14775549-9-9.
- 2) Riyapa D, Buddhisa S, Korbsrisate S, Cuccui J, Wren B, Stevens M, **Ato M**, Lertmemongkolchai G. Neutrophil extracellular traps exhibit antibacterial activity against *Burkholderia pseudomallei* and are influenced by bacterial and host factors. *Infect Immunity*. 2012; 80(11): 3921-3929.
- 3) Nakato G, Hase K, Suzuki M, Kimura M, **Ato M**, Hanazato M, Tobiume M, Horiuchi M, Atarashi R, Nishida N, Watarai M, Imaoka K, Ohno H. *Brucella abortus* exploits a cellular prion protein on intestinal M cells as an invasive receptor. *J Immunol*. 2012; 189(4): 1540-1544.

2. 学会発表

- 1) Matsumura T, Ikebe T, Ohnishi M,