

研究課題名 SDSE による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の発症機序に関する細菌学的検討

1 研究の概要

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (Streptococcal toxic shock syndrome : STSS)は β 溶血を示すA群(*Streptococcus pyogenes*)、B群(*Streptococcus agalactiae*)、C群及びG群(*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* : SDSE)の主に3菌種の溶血性レンサ球菌(溶レン菌)による侵襲性感染症であり、ショックや臓器不全を伴う致命率の高い疾患である。

厚労省研究班の調査によれば、近年、C群、G群のSDSEによるSTSS患者の報告が増加している。また、SDSEによるSTSS患者の特徴としては、年齢中央値は80歳とA群、B群によるSTSS患者より高く、蜂窩織炎や壊死性筋炎を呈することが多い。また、SDSEによるSTSS症例の多くは血液培養陽性であるが、SDSEの血流への侵入ルート不明例が半数以上となっている。SDSEはヒトの咽頭、皮膚、腸管、女性生殖管等における保菌されている。SDSEは主に軽症の皮膚感染症から小児および成人における咽頭炎を起こすが、SDSEが高齢者を中心にSTSSを発症する機序についてはよく判っていない。

昨年、身体所見では外傷等の菌侵入部位不明の外陰部がん治療後に発症した高齢のSTSS患者が報告された(第93回西日本感染症学会学術集会、2023年、富山市)。富山県衛生研究所(富山衛研)の細菌学的解析によって、医療機関受診時の血液と便からSDSEが分離され、菌のゲノム解析結果から両菌は同一であることが判明した。また、我々は昨年、高齢者施設居住者の約1/4の便検体からSDSEが分離されることを見いだした。SDSEのこれらの所見は高齢者の腸管内に保菌されているSDSEが内因性感染(bacterial translocation)を起こすことでSTSSを発症することを示唆している。

また、STSS患者の血液由来と高齢者施設居住者の便由来のSDSE株の全ゲノム解析では、*emm*型(stG6792、stG840等)によるクラスターが形成されているが、2つのグループ間には系統樹上の違いが認められている。一方、2022年にSTSS由来のSDSE株と非侵襲性疾患由来のSDSE株を比較検討において、非侵襲性株では本菌の持つ病原性調節遺伝子(*srrG*)の変異が認められないのに対し、STSS由来株では*srrG*の変異が19%に認められ、*srrG*の変異を有する菌株の病原性が高まっていることが報告されている(Ikebe T, et al. *eBioMedicine*, 2022)。これらの結果を集約すると、高齢者の腸管中のSDSE菌が病原性調節遺伝子に変異を起こして、STSSを発症している可能性が想定される。

目的:本研究において、①高齢者の腸管内に保菌されるSDSEが病原性調節遺伝子(*srrG*等)の変異により高い病原性を獲得し、②本菌が腸管から血中に侵入し内因性感染を起こすことでSTSSを発症するのではないかという仮説を立て、STSS由来株と腸内保菌由来のSDSE株間での病原性調節因子の遺伝子の変異を明らかにし、この仮説を支持する細

菌学的所見を見いだすことを目的とする。

2 研究の方法

2-1 研究の方法

STSS 患者の血液等の無菌的検体由来、咽頭炎患者由来、高齢者の腸管由来の SDSE 株を用いて、下記の事項について検討する。

- *emm* 型別および全ゲノム配列の系統解析による STSS 由来株と咽頭炎由来株及び腸管由来株の遺伝的近縁度について検討する。
- 全ゲノム解析により病原性調節遺伝子(*srrG*)の変異について検討する。
- *srrG* の変異によって変動する溶血性外毒素 (Streptolysin S) の発現量について検討する。

2-2 対象とする検体

咽頭炎由来株は患者の咽頭スワブサンプルを用いて SDSE を分離・同定する。

2-3 対象とする菌株

- STSS 患者由来の SDSE : 2024 年以降の分離菌株 50 株
- 咽頭炎患者由来の SDSE : 2024 年以降の分離株 100 株
 - a. 高島小児科クリニックの外来で患者咽頭スワブが収集され、検体から SDSE 菌を分離同定する。
 - b. レンサ球菌レファランスセンターである富山県衛生研究所に、富山市民病院から提供される咽頭炎由来の SDSE 株も本研究に使用される。
- 富山衛研の保存株
咽頭炎由来の SDSE (2000~2010 年 50 株、2010~2020 年 50 株)
STSS 由来の SDSE (2000~2010 年 50 株、2010~2020 年 50 株)
- 高齢者施設居住者の便から分離した SDSE 菌株 50 株 (2024 年以降の分離株 25 株及び 2023 年に菌分離し、富山衛研で保存した 25 株)
R5 年度研究計画書「高齢者の腸管内における溶血性レンサ球菌の保菌状況調査」
(富山県衛生研究所倫理審査委員会受付番号: R5-15、 R6 年度変更申請中: R6-00
で得られた SDSE 菌株を二次利用する。

2-4 疫学情報

- STSS 症例については、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(感染症法)に基づく感染症サーベイランスシステム (NESID) 上の臨床情報から、「年齢、性別、症状、居住市町村、転帰、感染経路 (侵入門戸)」のうち、取

得可能な情報を使用する。STSS 症例を届出した医療機関からの情報を収集する。

- ・高畠小児科クリニック（射水市）及び富山市民病院での咽頭炎患者については、採取日、性別、年齢、採取部位の情報を収集する。
- ・便から SDSE が分離された高齢者については、採取日、性別、年齢、採取部位の情報を収集する。

2-5 期間

2024年6月20日～2028年3月31日

3 研究の実施体制

責任者 富山県衛生研究所 細菌部 池田佳歩

協力者 富山県衛生研究所 細菌部 齋藤和輝、大島萌愛、清水ひな、金谷潤一、
木全恵子、大石和徳

高畠小児科クリニック、富山市民病院

4 倫理的配慮

4-1 個人情報等の取扱い

「富山県衛生研究所の保有する個人情報等の安全管理に関する規程」に従う。

- ・STSS 症例については、NESID 上の臨床情報から、「年齢、性別、症状、採取部位、転帰、感染経路（侵入門戸）、診断年月日」のうち、取得可能な情報を使用する。STSS は 5 類感染症であり、NESID 上に個人を特定できる情報は存在しないため、個人関連情報として取り扱う。
- ・小児咽頭炎症例については、高畠小児科クリニックから提供された検体番号、採取日、性別、年齢、採取部位の匿名加工情報を管理する。
- ・富山市民病院で SDSE が分離された症例については、富山市民病院から提供された検体番号、採取日、性別、年齢、採取部位の匿名加工情報を管理する。
- ・高齢者施設入居者については、高齢者施設から提供された検体番号、採取日、性別、年齢、採取部位の匿名加工情報を管理する。

4-2 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する方法

- ・本研究では、小児咽頭炎患者から咽頭スワブを用いて SDSE を分離する。この小児咽頭炎患者に対する咽頭スワブ採取は、熟練した小児科医師が採取するため、患者に与える侵襲を最小化できる。

- ・患者情報については一定の情報のみを抽出し、解析および発表において個々の患者が特定されることはないため、患者に対する不利益は無い。

4-3 インフォームド・コンセントを受ける手続等（説明書及び同意書を含む）

4-3-1 劇症型溶血性レンサ球菌感染症（STSS）患者

上記の対象者については、患者情報は感染症法第15条の積極的疫学調査に基づき、行政機関（厚生センター、富山市保健所）が取得した既存の情報を用いる。また、通常の診療の範囲を通じて得られた患者からの分離株をもとに行う後ろ向き観察研究であり、介入は行わないため、患者に対して研究参加の同意は要しない。STSS症例については、既に保存されている菌株は感染症法に基づく行政検査を目的に、過去に当所に搬入されたものであるため、同意文書や説明書は存在しない。それ以外の症例についても、協力研究（医療）機関から匿名化された個人関連情報と菌株の提供を受けて実施するため、インフォームド・コンセントを受けることは困難である。そのため、研究計画については、内容を富山県衛生研究所のホームページに公表し、研究対象者等が試料・情報の提供を拒否できる機会を保障する。患者から拒否の申し出があった場合にはこれに対応する。研究に協力を希望されない方は、下記の問い合わせ先までお知らせ下さい。

4-3-2 小児咽頭炎患者

- ア) 医療機関（高畠小児科クリニック）において、咽頭炎と診断された小児のうちA群溶レン菌キット陰性の患者

小児医療機関（高畠小児科クリニック）において、通常の診療の一環として実施したA群溶レン菌キットで陰性の咽頭炎患者を対象とし、代諾者*からインフォームド・コンセント取得後に咽頭スワブ検体を採取する。

*代諾者とは、研究対象者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族またはそれら近親者に準ずると考えられる者（未成年者を除く）

- イ) 富山市民病院のSDSEが分離された咽頭炎患者

通常の診療の範囲を通じて得られた患者からの分離株をもとに行う後ろ向き観察研究であり、介入は行わないため、患者に対して研究参加の同意は要しない。菌株は通常の診療を目的に既に分離されており、インフォームド・コンセントを受けることは困難である。

4-3-3 高齢者施設居住者の便から分離された SDSE 菌株

ウ) R5 年度「高齢者の腸管内における溶血性レンサ球菌の保菌状況調査」

(富山県衛生研究所倫理審査委員会受付番号：R5-15、R6 年度変更申請中：R6-11) によって研究対象者又は代諾者から自由意志による同意を受け、得られた試料・情報を二次利用する。

4-4 その他参考となるべき事項

本研究は、富山県衛生研究所倫理審査委員会の承認を得ている(令和6年6月20日、受付番号：R6-5)。

【問い合わせ先】

富山県衛生研究所 細菌部

研究員：池田 佳歩

電話番号：0766-56-8142 (受付時間：平日 9:00～17:00)