

資料

劇症型および上気道感染症由来のA群溶血性レンサ球菌における菌疫学的解析

上野 伸 広 養 田 祥 子 松 山 茂 樹¹
 本 田 俊 郎 石 谷 完 二² 藏 元 強³
 宮 田 義 彦

1 はじめに

A群溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*, A群溶連菌, Group A Streptococcus, 以下「GAS」という。)は咽頭炎, 扁桃炎などの上気道感染症から, 猩紅熱, 急性糸球体腎炎, リウマチ熱などの疾患にも関与し, 稀に敗血症, 壊死性筋膜炎, 呼吸不全, 多臓器不全, DICなどを引き起こす重篤な劇症型溶連菌感染症 (Streptococcal toxic shock syndrome, 以下「STSS」という。)の起因菌としても問題視されている。

本県では2007年5月から6月の1ヶ月余りで3名のSTSS患者発生が報告された。同じ時期, 県内の小児科定点医療機関より, A群溶血性レンサ球菌咽頭炎が, 感染症法施行以来, 最高の報告数を推移¹⁾していた (図1)。

そこで, 2007年6月から7月にかけて, 市中で流行していた上気道感染症由来のGASを収集し, 3事例のSTSS由来GASと比較検討し, 劇症型と上気道感染症のGASの相違について解析を行った。

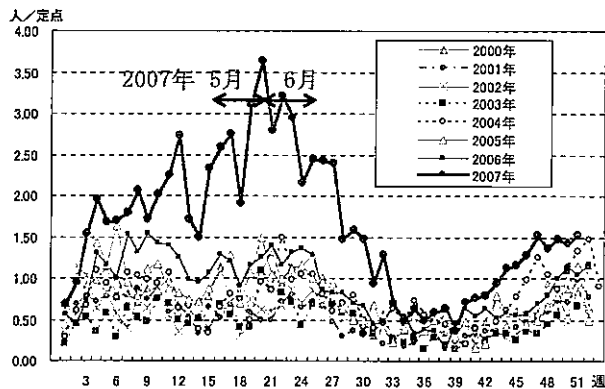


図1 A群溶血性レンサ球菌咽頭炎患者の年次推移

2 材料と方法

2.1 GAS菌株

STSS由来GAS3事例の菌株を患者家族の同意を得て収集した (表1)。また, 鹿児島生協病院小児科の協力により, 上気道感染症由来GAS18菌株を患者 (小児は保護者) の同意を得て収集した (表2)。

表1 STSS患者情報

No.	初診日	患者住所	年齢	性別	転帰
S1	07.05.05	阿久根市	65	女	死亡
S2	07.05.12	鹿児島市	37	女	死亡
S3	07.06.14	都城市	55	男	死亡

表2 上気道感染症の患者情報

No.	検体採取日	診断名	年齢	性別	検体名
U1	07.06.08	咽頭炎	9	M	咽頭ぬぐい液
U2	07.06.09	咽頭炎	5	F	〃
U3	07.06.14	急性上気道炎	8	F	〃
U4	07.06.14	咽頭炎	5	M	〃
U5	07.06.14	咽頭炎	4	M	〃
U6	07.06.15	上気道炎	8	F	〃
U7	07.06.18	上気道炎, 胃腸炎	6	F	〃
U8	07.06.18	溶連菌感染症	5	F	〃
U9	07.06.21	溶連菌感染症	6	F	〃
U10	07.06.21	咽頭炎	14	M	〃
U11	07.06.23	化膿性扁桃炎	5	M	〃
U12	07.06.25	咽頭炎	12	M	〃
U13	07.07.02	咽頭炎	8	M	〃
U14	07.07.14	急性気管支炎	4	M	〃
U15	07.07.19	急性化膿性扁桃炎	6	F	〃
U16	07.07.20	扁桃炎	6	M	〃
U17	07.07.21	扁桃炎	5	M	〃
U18	07.08.23	咽頭炎	1	F	〃

1 鹿児島県大隅地域振興局保健福祉環境部
 2 鹿児島県立大島病院
 3 鹿児島県鹿児島地域振興局保健福祉環境部

〒893-0011 鹿屋市打馬二丁目16-6
 〒894-0015 奄美市名瀬真名津町18-1
 〒899-2501 日置市伊集院町下谷口1960-1

2. 2 解析方法

2. 2. 1 生化学性状

API20Strepを納書に従い使用し、24時間で判定した。

2. 2. 2 薬剤感受性試験

MICroFAST™ Panel Type 3J (DADE BEHRING) を使用し、目視判定で20種類のMIC値を求めた。

2. 2. 3 パルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE)

溶連菌のPFGEマニュアル²⁾に準じて実施した。制限酵素は*Sfi* Iのみ使用した。

2. 2. 4 T血清型別, *spe*遺伝子型別

溶血レンサ球菌の九州地区レファレンスセンターの大部分県衛生環境研究センターへ菌株を送付して、T血清型別と*spe* (発赤毒素) 遺伝子型別を実施した。

3 結果

3. 1 生化学性状

API20Strepコード「0161417」18菌株, 「0161415」2菌株, 「0561415」1菌株の3つのパターンに分かれた (表3)。いずれのコード番号もGASと同定された。

3. 2 薬剤感受性試験

1管差の違いも含め、A~H8種類の感受性タイプに分かれた。STSSの第一選択薬³⁾となるペニシリン系とクリンダマイシン (CLDM) はすべて感受性であった。エリ

スロマイシン (EM) とクラリスロマイシン (CAM) の2剤に耐性を示すGASが11株 (52.4%) あった。また、テトラサイクリン (TC) に耐性を示すGASが2株存在した (表4)。

表3 各種解析結果

No.	採取日	診断名	API20 Strep	感受性タイプ	PFGE (<i>sfi</i> I)	T型	<i>spe</i> 型
S1	07.05.05	STSS	0161417	A	a	T-1	AB
S2	07.05.14	STSS	0161417	B	b	T-1	AB
S3	07.06.14	STSS	0161417	F	e	T-12	B,C
U1	07.06.08	咽頭炎	0161417	C	a	T-1	AB
U2	07.06.09	咽頭炎	0161417	D	c	T-4	B,C
U3	07.06.14	急性上気道炎	0161417	A	a	T-1	AB
U4	07.06.14	咽頭炎	0161417	B	b	T-1	AB
U5	07.06.14	咽頭炎	0161417	E	d	T-12	B,C
U6	07.06.15	上気道炎	0161417	B	b	T-1	AB
U7	07.06.18	上気道炎、胃腸炎	0161417	B	b	T-1	AB
U8	07.06.18	溶連菌感染症	0161417	B	b	T-1	AB
U9	07.06.21	溶連菌感染症	0161417	A	a	T-1	AB
U10	07.06.21	咽頭炎	0161417	A	a	T-1	AB
U11	07.06.23	化膿性扁桃炎	0561415	G	f	T-11	A,B,C
U12	07.06.25	咽頭炎	0161417	D	c	T-4	B,C
U13	07.07.02	咽頭炎	0161417	B	b	T-1	AB
U14	07.07.14	急性気管支炎	0161417	H	g	T-4	B,C
U15	07.07.19	急性化膿性扁桃炎	0161415	G	d	T-12	B,C
U16	07.07.20	扁桃炎	0161415	B	b	T-1	AB
U17	07.07.21	扁桃炎	0161417	H	h	T-4	B,C
U18	07.08.23	咽頭炎	0161417	F	b	T-1	AB

表4 薬剤感受性試験

(μ g/ml)

No.	感受性タイプ	薬剤感受性																			
		ABPC	PCG	ST-P	EM	CLDM	VCM	LVFX	RFP	CAM	CZOP	CP	CTM	MEPM	TC	A/S	A/C	CDTR	CFIX	CTX	CFPM
S1	A	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	≤0.12	≤0.12	0.5	1	≤1	≤0.12	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
S2	B	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	>2	≤0.12	0.5	1	≤1	>2	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
S3	F	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	>2	≤0.12	0.5	0.5	≤1	>2	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
U1	C	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	≤0.12	≤0.12	0.5	1	≤1	≤0.12	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	0.25	≤0.06	≤0.5
U2	D	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	>2	≤0.12	0.5	2	≤1	>2	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
U3	A	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	≤0.12	≤0.12	0.5	1	≤1	≤0.12	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
U4	B	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	>2	≤0.12	0.5	1	≤1	>2	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
U5	E	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	≤0.12	≤0.12	0.5	≤0.25	≤1	≤0.12	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
U6	B	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	>2	≤0.12	0.5	1	≤1	>2	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
U7	B	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	>2	≤0.12	0.5	1	≤1	>2	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
U8	B	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	>2	≤0.12	0.5	1	≤1	>2	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
U9	A	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	≤0.12	≤0.12	0.5	1	≤1	≤0.12	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
U10	A	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	≤0.12	≤0.12	0.5	1	≤1	≤0.12	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
U11	G	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	≤0.12	≤0.12	0.5	0.5	≤1	≤0.12	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
U12	D	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	>2	≤0.12	0.5	2	≤1	>2	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
U13	B	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	>2	≤0.12	0.5	1	≤1	>2	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
U14	H	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	≤0.12	≤0.12	0.5	1	≤1	≤0.12	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	>4	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
U15	G	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	≤0.12	≤0.12	0.5	0.5	≤1	≤0.12	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
U16	B	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	>2	≤0.12	0.5	1	≤1	>2	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
U17	H	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	≤0.12	≤0.12	0.5	1	≤1	≤0.12	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	>4	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5
U18	F	≤0.06	≤0.03	≤0.5/9.5	>2	≤0.12	0.5	0.5	≤1	>2	≤0.06	≤4	≤0.5	≤0.12	≤0.5	≤0.25/0.12	≤1/0.5	≤0.06	≤0.12	≤0.06	≤0.5

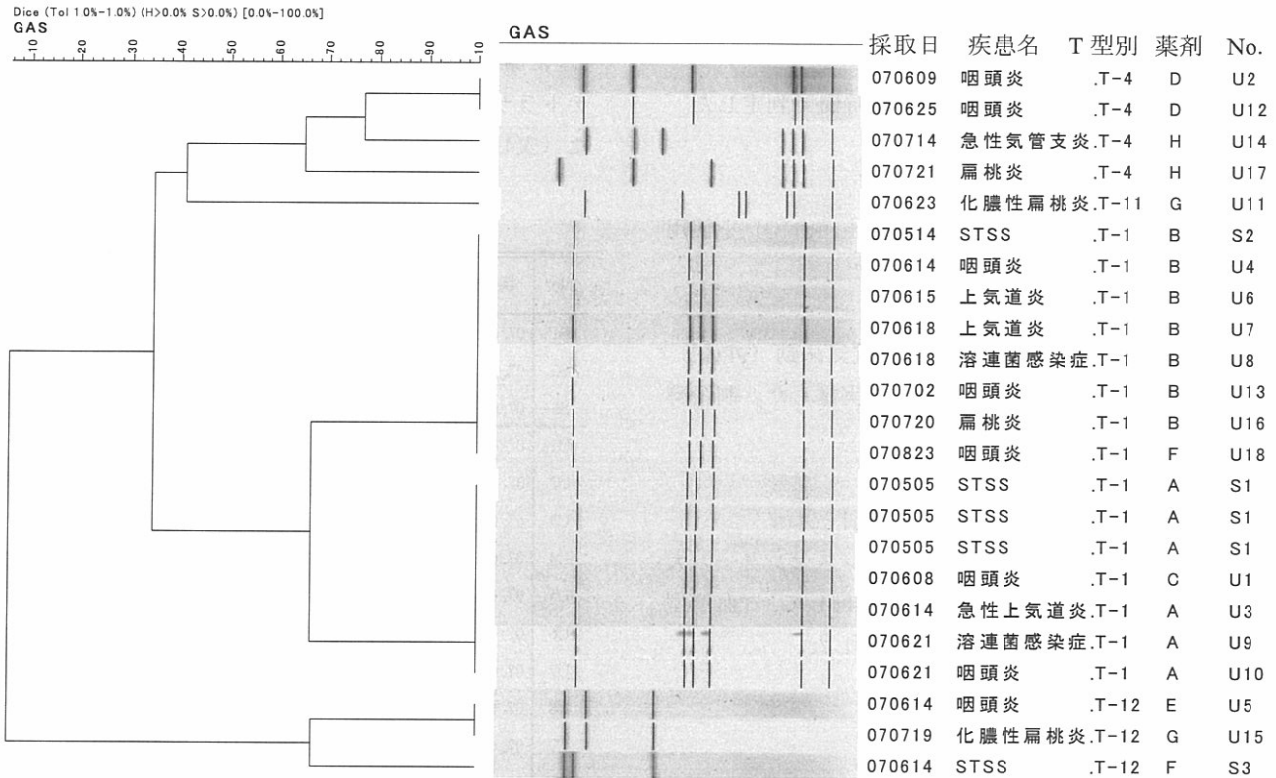


図2 GASのデンドログラム

3. 3 PFGE

制限酵素 *Sfi* I による切断パターンは、a~hの8種類に分類された(表3)。デンドログラムでは同じT血清型がクラスターを形成する結果となった(図2)。

3. 4 T血清型別, *spe*遺伝子型別

T血清型はT-1:13株, T-4:4株, T-12:3株, T-11:1株の4種類, *spe*遺伝子型はA+B:13株, B+C:7株, A+B+C:1株の3種類に分類された(表3)。

3. 5 劇症型と上気道感染症GASの比較

これまでの結果, 最も合理的な分解能を示したPFGEの結果を基準にデータを並べ替えたところ, 感受性タイプ, T血清型, *spe*遺伝子型が整合性を保って分類された(表5)。

S1は阿久根市STSS事例GASであったが, 鹿児島市での上気道感染症由来GASと生化学性状, 感受性, PFGE, T型, *spe*型のすべてが一致する菌株を4株認めた(Type-a)。

S2の鹿児島市STSS事例GASは, この時期最も多かった市中のGAS7株とすべて一致した(Type-b)。

S3の都城市(宮崎県)事例GASは, 流行株とは一致しなかった(Type-e)。都城市では, Type-eの上気道感染症由来GASが流行していた可能性も考えられた。

4 考察およびまとめ

STSSを発症した場合, その致死率は40%を超えることから, STSSを予測できないか或いはSTSS特有のGAS

表5 劇症型と上気道感染症GASの比較

No.	採取日	診断名	API20 Strep	感受性タイプ	PFGE (<i>sfi</i> I)	T型	<i>spe</i> 型
S1	07.05.05	STSS	0161417	A	a	T-1	A,B
U1	07.06.08	咽頭炎	0161417	C	a	T-1	A,B
U3	07.06.14	急性上気道炎	0161417	A	a	T-1	A,B
U9	07.06.21	溶連菌感染症	0161417	A	a	T-1	A,B
U10	07.06.21	咽頭炎	0161417	A	a	T-1	A,B
S2	07.05.14	STSS	0161417	B	b	T-1	A,B
U4	07.06.14	咽頭炎	0161417	B	b	T-1	A,B
U6	07.06.15	上気道炎	0161417	B	b	T-1	A,B
U7	07.06.18	上気道炎, 胃腸炎	0161417	B	b	T-1	A,B
U8	07.06.18	溶連菌感染症	0161417	B	b	T-1	A,B
U13	07.07.02	咽頭炎	0161417	B	b	T-1	A,B
U16	07.07.20	扁桃炎	0161415	B	b	T-1	A,B
U18	07.08.23	咽頭炎	0161417	F	b	T-1	A,B
U2	07.06.09	咽頭炎	0161417	D	c	T-4	B,C
U12	07.06.25	咽頭炎	0161417	D	c	T-4	B,C
U5	07.06.14	咽頭炎	0161417	E	d	T-12	B,C
U15	07.07.19	急性化膿性扁桃炎	0161415	G	d	T-12	B,C
S3	07.06.14	STSS	0161417	F	e	T-12	B,C
U11	07.06.23	化膿性扁桃炎	0561415	G	f	T-11	A,B,C
U14	07.07.14	急性気管支炎	0161417	H	g	T-4	B,C
U17	07.07.21	扁桃炎	0161417	H	h	T-4	B,C

が存在するのではないかと考え、調査を行った。

今回、生化学性状、薬剤感受性、T血清型別の表現型3種類と*spe*遺伝子型別、*Sfi* IによるPFGEの遺伝子型2種類、合計5種類の検査を実施し、GASを菌疫学的に分類することを試みた。

API20Strepによる生化学性状は多様性がなく、疫学情報としての価値は他の4種類より低いと考えられた。

薬剤感受性はすべての条件を統一して、同時に検査を実施したことから、1管差の違いで別のグループに分類した。しかし、PFGEを基準にした場合、1管差の違いを誤差範囲と考えた方が合理的な結果が得られた。

PFGEは制限酵素*Sfi* Iによる切断遺伝子が3本から7本と少なく、分子量の違いによる類似性の差も考慮する必要があるため、適切な分子量マーカーと解析ソフトが必要であった。

T血清型別、*spe*遺伝子型別は再現性やデータの蓄積などの点で、疫学情報の基本になると考えられた。

これら5種類の検査結果はいずれも分解能が高くないため、すべての結果を総合的に判断することで、GASの菌疫学的解析が可能と考えた。

しかし、今回の解析ではSTSS特有のGASを確認することはできず、市中の上気道感染症由来GASと表現型及び遺伝子型が同じであったことが推察された。

一方、A群溶血性レンサ球菌咽頭炎の報告数とSTSSの報告数に相関は認められなかったとする報告⁹⁾もあるが、次の三点から違った見方もできる。①S1・S2の県内事例GASはいずれも鹿児島市内で流行していたType-a及びType-bと同一表現型及び遺伝子型であったこと。②この時期、県内のA群溶血性レンサ球菌咽頭炎は感染症法施行以来、最高の報告数を推移していたこと。③これまで県内のSTSS報告は2003年に1例あるのみで、この時期に3名の報告があったこと。

これらのことから、STSSに由来するGASが流行株に起因すると考えた方が合理的と思われた。さらに、流行株に起因したと推測すれば、何らかの宿主側の要因によりSTSSを発症した可能性が示唆された。

我々地方衛生研究所は、STSSと上気道感染症由来のGAS菌株を収集保存すると同時に、臨床情報も集積することで、将来の研究に役立てることが可能と考える。

現在、各方面の地道な研究が続いている。少しでも早いSTSS発症機序の解明や治療方法の究明に繋がることを期待する。

謝辞

臨床情報並びに菌株の収集に御協力くださいました鹿児島生協病院 内科 佐伯裕子先生、上村寛和先生、小児科 楠元真由美先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) 鹿児島県環境保健センター；鹿児島県感染症情報、第25週 (2007)
- 2) 緒方喜久代、久高潤、他；A群溶血レンサ球菌の細菌学的特徴および遺伝子解析の検討、平成17年度総括・分担研究報告書 (厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業)、食品由来感染症の細菌学的疫学指標のデータベース化に関する研究、210～216
- 3) 三好徹、切替照雄、内山竹彦；A群溶連菌感染症 (3)劇症型溶連菌感染症の発生機序と治療、小児科、47、1863～1871
- 4) 国立感染症研究所 感染症情報センター；感染症発生動向調査週報IDWR、第38週 (2007)