

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—

¹⁾ 国立感染症研究所・細菌第一部, ²⁾ 同 免疫部池辺 忠義¹⁾ 阿戸 学²⁾ 小林 和夫²⁾ 渡辺 治雄¹⁾

(平成 20 年 12 月 26 日受付)

(平成 21 年 7 月 7 日受理)

Key words: streptococcal toxic shock-like syndrome, neutrophil, interleukin-8, streptolysin O, serine protease

要 旨

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome) は, 1987 年に米国で最初に報告され, 日本においても 1992 年に典型的な症例が報告されている. 現在までに 500 人を超える患者が確認され, このうち約 40% が死亡しているというきわめて致死率の高い感染症である. 病理学的所見から, 感染部位において菌の集積はあるが, 多核白血球の浸潤が見られないことから, 宿主防御の攪乱が劇症型溶血性レンサ球菌感染症の発症機序に重要であることが考えられた. そこで多核白血球に対する作用を調べた結果, 劇症型感染症を引き起こした株は, 少なくとも 2 つの方法によって, 多核白血球の機能を阻害していることが判明した. 1 つは, ストレプトリジン O による多核白血球のネクロシス, もう 1 つは, セリンプロテアーゼである ScpC により IL-8 を切断することで多核白血球の遊走能を阻害することである. これらの因子をコードする遺伝子の発現は, 劇症型感染症を引き起こした株で増大しており, この発現の上昇は, 二成分制御系の *csrS* 遺伝子の変異によるものであった.

〔感染症誌 83: 485~489, 2009〕

はじめに

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome) は, 1987 年に米国で最初に報告され¹⁾²⁾, その後, 先進国ばかりでなく発展途上国からも報告されている再興感染症の一つである. 日本における最初の典型的な症例は 1992 年に報告されており³⁾, 現在までに 500 人を超える患者が確認されている. そして, このうち約 40% が死亡しているというきわめて致死率の高い感染症である. この感染症の主な病原菌は, A 群レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) であり, 古くから咽頭炎, 扁桃炎, 猩紅熱, 続発症としてリウマチ熱や急性糸球体腎炎などを引き起こすことで知られている. 本総説では, 劇症型溶血性レンサ球菌感染症由来株と非劇症株との違いについて免疫回避, 菌の特性について現在までの知見をまとめた.

劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株の疫学および病態

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は, 初期症状として,

四肢の疼痛, 腫脹, 発熱, 血圧低下などがみられ, 発病から病態の進行が急激かつ劇的で, いったん発病すると数十時間以内に急性腎不全, 成人型呼吸窮迫症候群 (ARDS), 播種性血管内凝固症候群 (DIC), 多臓器不全 (MOF), 軟部組織壊死を引き起こし, 患者をショック症状から死に至らしめる.

1999 年 4 月に施行された「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)」による集計によると, 2000 年には 45 例, 2001 年には 43 例, 2002 年には 90 例, 2003 年には 52 例, 2004 年には 53 例, 2005 年には 60 例が報告されている. 2006 年の感染症法の改正で, 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の届出基準が一部変更され, それまで A 群レンサ球菌に限定していたが, この改正で β 溶血を示すレンサ球菌にまで広げられた. 感染症法に基づく医師及び獣医師の届出は厚生労働省のホームページに記載されている (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou1/01-05-06.html>). 改正後, 年間約 100 例が報告されている (2006 年 107 例, 2007 年

別刷請求先: (〒162-8640) 東京都新宿区戸山 1-23-1

国立感染症研究所細菌第一部 池辺 忠義

表

衛生微生物協議会溶血性レンサ球菌レファレンスシステムセンター窓口
A群レンサ球菌のT, M型別試験, および劇症型A群レンサ球菌感染症に関する情報について
の窓口は以下の機関になっておりますので, お問い合わせをお願いいたします。

センター

国立感染症研究所 細菌第一部	〒162-8640	東京都新宿区戸山1-23-1
tel: 03-5285-1111	fax: 03-5285-1163	
北海道・東北・新潟ブロック支部センター		
福島県衛生研究所 微生物課	〒960-8163	福島県福島市方木田字水戸内16-6
tel: 024-546-8047	fax: 024-546-8364	
関東・甲信越静岡ブロック支部センター		
神奈川県衛生研究所 微生物部	〒253-0087	神奈川県茅ヶ崎市下町屋1-3-1
tel: 046-783-4400	fax: 046-783-4457	
東京都支部センター		
東京都健康安全研究センター 微生物部	〒169-0073	東京都新宿区百人町3-24-1
tel: 03-3363-3231	fax: 03-3368-4060	
東海・北陸ブロック支部センター		
富山県衛生研究所 細菌部	〒939-0363	富山県射水市中太閤山17-1
tel: 0766-56-8142	fax: 0766-56-7326	
近畿ブロック支部センター		
大阪府立公衆衛生研究所 感染症部	〒537-0025	大阪府大阪市東成区中道1-3-69
tel: 06-6972-1321	fax: 06-6972-0772	
中国・四国ブロック支部センター		
山口県環境保健センター 保健科学部	〒753-0821	山口県山口市葵2-5-67
tel: 083-922-7630	fax: 083-922-7632	
九州ブロック支部センター		
大分県衛生環境研究センター 微生物担当	〒870-1117	大分県大分市高江西2-8
tel: 097-554-8984	fax: 097-554-8987	

96例, 2008年111例)。

Stevensら⁴⁵⁾の報告によると, 劇症型溶血性レンサ球菌感染症のもっとも一般的な初期症状として, 四肢の疼痛が急激に始まり, その部位で圧痛が認められた。疼痛は, 多くの場合, 四肢で見られ, 疼痛の開始前に, 約20%の患者で, 発熱, 悪寒, 筋肉痛, 下痢のようなインフルエンザ様の症状を示す場合があった。臨床所見として, 発熱が, 最も一般的な徴候である(ただし, 患者の10%では発熱時にすでにショックによる低体温を示す例がある)。錯乱状態(confusion)は患者の55%で見られ, 患者によっては, 昏睡や好戦的な姿勢を示すことがある。局所的な腫脹, 圧痛, 疼痛, 紅斑のような軟部組織感染の徴候は, 皮膚の傷口が存在する場合によく見られた。発熱を持つ患者で紫色の水疱が圧痛のある部位にみられると, 筋炎や壊死性筋膜炎のような深部の軟部組織感染を起こしている可能性が考えられた⁶⁾。Stevenら⁴⁾の報告によると, 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の患者の約35%は皮膚(minor trauma, surgical procedures, intravenous drug abuse), あるいは, 約20%は粘膜(pharynx, vagina)からの*S. pyogenes*の感染であり, 残りの約45%は, 正確な菌の侵入部位が不明であった。

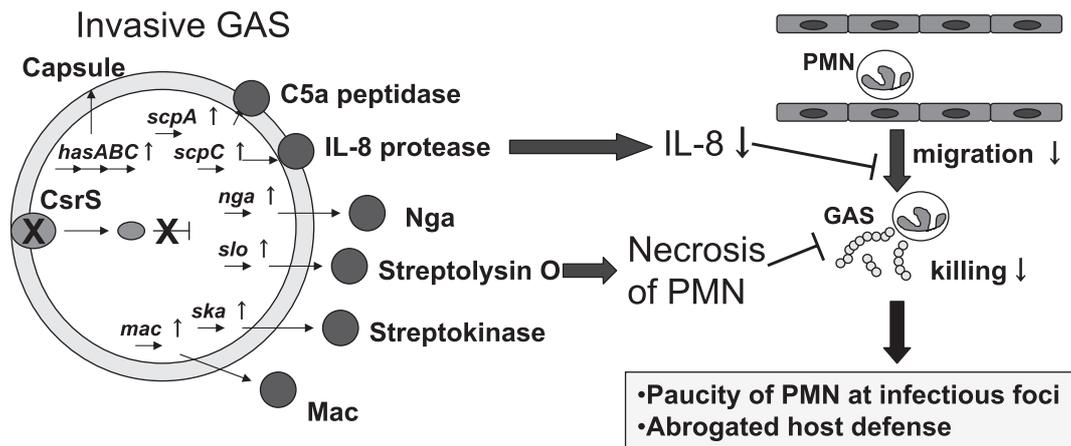
劇症型/重症溶レン菌感染症患者由来株の分子疫学

A群レンサ球菌には, TタンパクやMタンパク, Rタンパクなど数多くの表層抗原因子が知られている。

このうちMタンパクは, 型特異的であり, 100以上の型が知られていることから⁷⁾, 菌の疫学マーカーとしてよく用いられている。Mタンパクは, 抗オプソニン作用⁸⁾⁹⁾を有し, 細胞への接着にも関与しており, 病原因子として知られている。分離株のM型別を行うことは病因との関連を知る上で重要である。近年, M型別を血清学的方法ではなく, Mタンパクをコードする遺伝子(*emm*)の塩基配列を決定することで, 遺伝子による型別が可能となった。この*emm*遺伝子は, A群以外に, C群やG群レンサ球菌も保有しており, C, G群レンサ球菌の型別にも利用可能となった。これらのデータベースはCDCのホームページに記載されている(<http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/strepindex.htm>)。

2008年11月30日までに衛生微生物技術協議会溶血性レンサ球菌レファレンスシステムセンター(表)に集められたA群レンサ球菌による劇症型/重症溶レン菌感染症患者分離株に395株ついて, *emm*遺伝子型を調べたところ, 最も多い型は, *emm1*型で, 44.3%(175株)を占める。続いて*emm3*型(11.6%, 46株), *emm28*型(7.6%, 30株), *emm12*型(6.6%, 26株)である。劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者から分離される*S. pyogenes*の*emm*型は, 1992~1995年までは, *emm3*型と*emm1*型が主であったが, 1995年以降, *emm3*型は減少し, *emm1*型が主流となっている¹⁰⁾¹¹⁾。また,

図 Invasive GAS strain evasion mechanisms



GAS: group A streptococcus, PMN: polymorphoneutrophil, IL-8: Interleukin-8

2000年になってから、1999年以前にみられなかった型の菌が分離されてきている¹²⁾。国立感染症研究所細菌第一部に集められたA群レンサ球菌による劇症型/重症溶血性レンサ球菌感染症患者分離株のemm型は、31種類にも及んでいる。

A群レンサ球菌の主な病原性因子

A群レンサ球菌の病原性因子は、他の細菌と比べ非常に多彩であるとともに、A群レンサ菌の中でも保有している病原性因子が菌株により異なる。細胞障害に関与するものとして、ストレプトリジンO(SLO)やストレプトリジンS(SLS)、NADアーゼ(Nga)などが知られている。ストレプトキナーゼ(Ska)は、線溶系を活性化し、血液凝固を阻止する因子である。タンパク分解酵素の中には、システインプロテアーゼであるSpeB、補体であるC5aやC3を分解するC5aペプチダーゼ(ScpA)、C3プロテアーゼ、IL-8分解酵素であるScpC/SpyCEPなどがある。この他、抗体を分解するEndoSやMac/IdeSなどが知られている。Sicタンパク質は、補体阻害因子として機能する。さらに、T細胞活性化因子として、SpeA、SpeC、SpeG、SpeH、SpeI、SpeJ、SpeK、SpeL、SpeM、SSAなどのスーパー抗原も知られている。接着因子として、フィブロネクチン結合タンパク質(PrtF1/SfbI、Pfbp、SfbII、FbaB、SfbX)、ラミニン結合タンパク質(Lbp)、ヒアルロン酸莢膜、Mタンパクなどが知られおり、これらは、粘膜上皮、ケラチノサイトや細胞外マトリクスなどに接着するときに重要な役割を示すことが知られている。

劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者由来株に関する知見

劇症型溶血性レンサ球菌感染症の病理像の特徴の一

つとして、病巣に菌の集積が見えるにもかかわらず、溶血性レンサ球菌による感染を最前線で防御する多核白血球の遊走がみられないことが報告されている¹³⁾。このことは、宿主防御因子、特に多核白血球の病巣における欠如が劇症型溶血性レンサ球菌感染症に重要な役割をもっていることが示唆される。我々は、2000年以降分離され始めたemm49型の劇症型/重症溶血性レンサ球菌感染症患者分離株と非劇症型感染症患者分離株を用いて、IL-8添加時の好中球の遊走能および殺菌能の違いについて解析した。その結果、劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株は、非劇症型患者分離株と比較して、好中球の遊走能を低下させ、また、たとえ遊走したとしても、遊走した好中球のほとんどを死滅させることが判明した¹⁴⁾。この原因として、劇症型溶血性レンサ球菌感染症でみられる多核白血球の病巣における欠如は、少なくとも2段階の作用によって行われていることが明らかとなった。1つ目は、好中球の遊走性の阻止である。これはA群レンサ球菌がもつセリンプロテアーゼであるScpC/SpyCEPタンパク質が、好中球の遊走因子であるIL-8を分解し、好中球の遊走を阻害することによるものである。2つ目は、好中球のネクロシスである。これは、A群レンサ球菌が分泌する細胞障害因子であるストレプトリジンO(SLO)タンパク質が好中球をネクロシスさせることによるものである¹⁴⁾。

非劇症株と劇症型患者分離株とでは、scpCおよびslo遺伝子の配列に違いが見られないことから、構造遺伝子の変異ではないことが考えられた。そこで、RT-PCRによりScpC/SpyCEPタンパク質やストレプトリジンOをコードする遺伝子の発現量を調べたところ、劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株のほう

が、非劇症株より、発現量の増大が確認された。このことから、劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株は、IL-8 プロテアーゼやストレプトリジン O 遺伝子の発現量を増大させ、好中球の機能障害を起していることが判明した¹⁴⁾。

IL-8 プロテアーゼやストレプトリジン O をコードする遺伝子の発現の増大が何に起因しているのかを調べたところ、劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株において、CsrS/CovS という二成分制御因子のセンサータンパク質に変異があることが判明した。このタンパク質は、環境の変化に応じてシグナルを負の転写制御因子に伝えるセンサータンパク質である。転写制御因子により発現が抑えられていた遺伝子群 (IL-8 プロテアーゼやストレプトリジン O をコードする遺伝子を含む) は、*csrS* 遺伝子に変異が生じることにより、脱抑制され、IL-8 プロテアーゼやストレプトリジン O 等をコードする遺伝子の発現量を増大させていることが明らかになった (図)¹⁴⁾。

おわりに

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、病態の進行が急激かつ劇的で、患者をショック症状から死に至らしめる。我々の研究の結果から、多核白血球からの殺菌逃避機序として2つの病原因子の関与が明らかとなった。これら2つの因子は、劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株において発現が上昇していた。この発現の上昇は、負の制御因子である CsrS の変異による遺伝子発現の脱抑制によるものである。この制御因子は、様々な遺伝子の発現を負に制御していることから、この遺伝子の変異により、様々な病原性遺伝子の発現が増大しているものと考えられる。したがって、この制御下にある今回見出した2つの病原因子以外の病原因子をさらに解析することにより、劇症型溶血性レンサ球菌感染症の全体像が明らかになることが期待される。

文 献

- 1) Weiss KA, Laverdiere M : Group A Streptococcus invasive infections; A review. *Can J Surg* 1997 ; 40 : 18—25.
- 2) Stevens DL : The flesh-eating bacterium : what's next? *J Infect Dis* 1999 ; 179 (Suppl 2) : S366—74.
- 3) Shimizu Y, Ohyama A, Kasama K, Miyazaki M, Ooe K, Ookochi Y : Case report of toxic shock-like syndrome due to group A streptococcal infection. *Kansenshogaku Zasshi* 1993 ; 67 : 236—
- 9.
- 4) Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz R, Ries KM, Schlievert PM, *et al.* : Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1—7.
- 5) Stevens DL : Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis* 1992 ; 14 : 2—13.
- 6) Stevens DL : Streptococcal infections of skin and soft tissue. In : Stevens DL, Mandell GL, eds. *In Atlas of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone, New York, 1995 ; p. 3.1—3.11.
- 7) Centers for Disease Control and Prevention Homepage. *Streptococcus pyogenes* database. <http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/strepindex.html>.
- 8) Horstmann RD, Sievertsen HJ, Knobloch J, Fischetti VA : Antiphagocytic activity of streptococcal M protein : selective binding of complement control protein factor H. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 1657—61.
- 9) Fischetti VA : Streptococcal M protein : molecular design and biological behavior. *Clin Microbiol Rev* 1989 ; 2 : 285—300.
- 10) Inagaki Y, Konda T, Murayama S, Yamai S, Matsushima A, Gyobu Y, *et al.* : Serotyping of *Streptococcus pyogenes* isolated from common and severe invasive infections in Japan, 1990-5 : implication of the T3 serotype strain-expansion in TSLS. *Epidemiol Infect* 1997 ; 119 : 41—8.
- 11) Ikebe T, Murai N, Endo M, Okuno R, Murayama S, Saitoh K, *et al.* : Changing prevalent T serotypes and *emm* genotypes of *Streptococcus pyogenes* isolates from streptococcal toxic shock-like syndrome (TSLS) patients in Japan. *Epidemiol Infect* 2003 ; 130 : 569—72.
- 12) Ikebe T, Hirasawa K, Suzuki R, Ohya H, Isobe J, Tanaka D, *et al.* : Distribution of *emm* genotypes among group A streptococcus isolates from patients with severe invasive streptococcal infections in Japan, 2001-2005. *Epidemiol. Infect* 2007 ; 135 : 1227—9.
- 13) Hidalgo-Grass C, Dan-Goor M, Maly A, Eran Y, Kwinn LA, Nizet V, *et al.* : Effect of a bacterial pheromone peptide on host chemokine degradation in group A streptococcal necrotising soft-tissue infections. *Lancet* 2004 ; 363 : 696—703.
- 14) Ato M, Ikebe T, Kawabata H, Takemori T, Watanabe H : Incompetence of neutrophils to invasive group A *streptococcus* is attributed to induction of plural virulence factors by dysfunction of a regulator. *PLoS ONE* 2008 ; 3 : e3455.

Mechanism Behind Streptococcus Toxic Shock-like Syndrome Onset
—Immune Evasion and Bacterial Properties—

Tadayoshi IKEBE¹⁾, Manabu ATO²⁾, Kazuo KOBAYASHI²⁾ & Haruo WATANABE¹⁾

¹⁾Department of Bacteriology and ²⁾Department of Immunology, National Institute of Infectious Diseases

Streptococcal toxic shock-like syndrome (STSS) was firstly reported in 1987 in the United States. Japan's first definitive STSS case was reported in 1992, with over 500 cases since confirmed. Mortality is extremely high at 40%. Pathological findings, bacteria aggregation, and a paucity of polymorphonuclear neutrophils (PMN) in the foci of invasive group A streptococcal (GAS) infection suggest that host defense disturbance plays an important role in invasive infection onset. GAS, clinically isolated from severely invasive, but not from non-invasive, infections, could compromise human PMN functions in at least two independent ways-by inducing necrosis to PMN by enhanced production of pore-forming toxin streptolysin O (SLO) and by PMN migration impairment via digesting interleukin-8, a PMN attracting chemokine, through increased serine protease ScpC production. Expression of these genes was upregulated by a loss of repressive function with the *csrS* gene mutation of the two-component sensor/regulator system.