

原著

小児侵襲性 A 群溶血性レンサ球菌感染症の *emm* 型分析

大北 恵子¹⁾ 相澤 悠太¹⁾ 福岡 かほる¹⁾ 堀越 裕歩¹⁾

要旨 小児における侵襲性 A 群溶血性レンサ球菌 (以下, GAS) 感染症の臨床像と *emm* 型の関連に関するデータは少ない。2010 年 4 月から 2017 年 3 月までの期間に東京都立小児総合医療センターで診療を行った侵襲性 GAS 感染症について, 年齢, 性別, 基礎疾患, 診断, *emm* 型, 入院期間, 抗菌薬感受性, 予後を後方視的に調べた。16 例の侵襲性 GAS 感染症を認め, 13 例で *emm* 型分析が可能であった。 *emm* 型の内訳は, *emm*1.0 が 5 例 (31%), *emm*89 が 3 例 (19%), *emm*12 が 3 例 (19%), *emm*28 が 1 例 (6%), *emm*3 が 1 例 (6%) であった。診断の内訳は, 化膿性関節炎 5 例 (31%), 膿瘍 4 例 (25%), 皮膚軟部組織感染症 3 例 (19%), 骨髓炎 3 例 (19%), 肺炎・膿胸 2 例 (13%), 腹膜透析関連腹膜炎 1 例 (6%), カテーテル関連血流感染症 1 例 (6%) であった。臨床像と *emm* 型の間には明らかな相関関係は認められなかった。本研究における *emm* 型は, 本邦での溶連菌トキシックショック症候群調査の上位 3 つの型と一致した。現在開発中のワクチンは M タンパクを抗原として作られており, 調査対象と数を拡大して本邦における侵襲性 GAS 感染症の *emm* 型が明らかになれば, 将来ワクチン導入に際して有効性の評価の基盤となるデータとなることが期待される。

はじめに

A 群 β 溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*, Group A streptococcus, 以下 GAS) は小児の上気道感染症, 皮膚感染症の主要な起炎菌であるが, 時に菌血症の合併を伴う様々な侵襲性感染症 (肺炎, 髄膜炎, 骨髓炎, 化膿性関節炎, 皮膚軟部組織感染症, 壊死性筋膜炎) を引き起こす¹⁾。小児成人全体で, 侵襲性 GAS 感染症の発症率は年間 10 万人に対して 3 人程度であり²⁾, 死亡率は 11.7% と報告されている³⁾。

GAS は M タンパクに基づいて 220 以上の血清型に分類されることができる。M タンパクは GAS 表面から繊維状に伸びる物質で, 宿主上皮への接着因

子であり, 宿主免疫系に対する抗オプソニン活性を示す物質でもある⁴⁾。この代表的な 2 つの作用があるため, GAS の病原性にとって M タンパクが重要な役割を果たしている⁴⁾。特定の M タンパクは特定の GAS 感染症に関連する傾向があり, M1, M3, M6, M12, M18, M28 は侵襲性 GAS 感染症との関連が指摘されている²⁾。

M タンパクの型分類に, 以前はポリクローナル抗血清が使われていたが, 最近では M タンパクをコードする *emm* 遺伝子の塩基配列によって型分類が行われている。侵襲性 GAS 感染症における *emm* 遺伝子の型 (以下, *emm* 型) については, これまでに国内外で調査されてきた^{3,5-7)}。本邦においては, レンサ球菌性毒素性ショック症候群 (Streptococcal

Key words : A 群溶血性レンサ球菌, *emm* 遺伝子, M タンパク, 侵襲性感染症, 小児

1) 東京都立小児総合医療センター感染症科

連絡先: 大北恵子 〒183-8561 東京都府中市武蔵台 2-8-29 東京都立小児総合医療センター感染症科

Toxic Shock Syndrome: STSS) についてまとめられた研究や⁸⁾、侵襲性 GAS 感染症についてまとめられた大規模調査がある⁹⁾。しかし、小児の侵襲性 GAS 感染症に特化してまとめられた研究はない。また、海外の先行研究でも、小児の侵襲性 GAS 感染症について特化して報告されたものは少ない。

小児における侵襲性 GAS 感染症の *emm* 型を含む臨床像を明らかにするために、当施設での開設以来 7 年間の侵襲性 GAS 感染症の臨床像と *emm* 型の検討を行った。

I. 対象と方法

2010 年 4 月から 2017 年 3 月の期間に、東京都立小児総合医療センターで診療した侵襲性 GAS 感染症の症例を、後方視的に電子診療録を用いて検討した。侵襲性 GAS 感染症の定義は、①無菌部位から GAS が検出された者、または②創部から GAS が検出され、なおかつ壊死性筋膜炎あるいは STSS を合併した者とした。膿瘍については、複数菌が検出された場合には GAS が起炎菌であると判断することが困難であるため、対象から除外した。

電子診療録より年齢、性別、基礎疾患、診断の抽出を行った。また、該当者の保存検体から細菌検査室で対象者の菌株を培養し、PCR により *emm* 遺伝子の増幅を行った。*emm* 型は、*emm* 遺伝子のうち超可変領域部分の塩基配列をシークエンスした後、米国疾病管理予防センターのデータベースで判定した^{10,11)}。研究は、東京都立小児総合医療センターの倫理委員会で承認を得た（倫理委員会番号 H29b-45）。

II. 結 果

1. 症例

114 例でいずれかの培養から GAS が検出され、うち 17 例が侵襲性 GAS 感染症の定義に合致した。17 例のうち 1 症例で膿瘍から複数菌が検出され、GAS が起炎菌であると判断することが困難であるため、対象から除外した。残った 16 例のうち、13 例で菌株が保存されており、*emm* 分析が可能であった（図）。

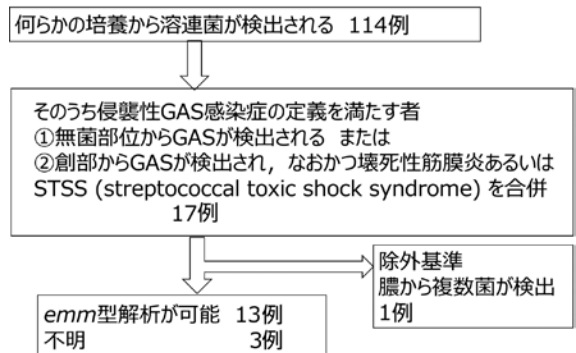


図 解析患者のフロー

2. 臨床背景（表）

侵襲性 GAS 感染症の症例定義に合致した 16 症例について、年齢の中央値は 5 歳 6 か月（IQR 2 歳 5 か月～7 歳 1 か月）で、男児は 8 例（50%）であった。うち基礎疾患を有していたのは 6 例（先天性気管狭窄症・左肺無形成・大動脈縮窄症と心室中隔欠損症術後 1 例、SGA (small for gestational age) 性低身長・食物アレルギー 1 例、Ewing 肉腫治療後・放射線照射関連脊髄炎 1 例：2 回罹患、気管支喘息・アトピー性皮膚炎 1 例、慢性腎不全・早産極出生体重児 1 例）であった。

3. 侵襲性 GAS 感染症と臨床像（表）

a) 診断の内訳

診断（1 例あたり複数の診断ある場合あり）の内訳は、化膿性関節炎 5 例（31%：肩関節、膝関節、股関節 1 例ずつ、足関節のみ 2 例）、膿瘍 4 例（25%：耳下腺、腸腰筋、扁桃周囲、骨膜下 1 例ずつ）、皮膚軟部組織感染症 3 例（19%：すべて蜂窩織炎）、骨髄炎 3 例（19%：腸骨、大腿骨、腓骨）、肺炎・膿胸 2 例（13%）、腹膜透析関連腹膜炎 1 例（6%）、カテーテル関連血流感染症 1 例（6%）であった。STSS の診断基準を満たす症例は認めなかった。血液培養が採取された 15 例のうち 7 例（47%）で血液培養が陽性であった。

b) *emm* 型

診断と *emm* 型の内訳は、*emm* 1.0 が 5 例（31%）、*emm* 89 が 3 例（19%）、*emm* 12 が 3 例（19%）、*emm* 28 が 1 例（6%）、*emm* 3 が 1 例（6%）であった。

表 小児侵襲性 A 群溶連菌感染症の 16 例

No	emm 型	年齢	性別	基礎疾患	診断	培養陽性部位
1	emm1.0	20 か月	女児	なし	肺炎, 膿胸	胸水
2	emm1.0	5 歳	女児	なし	腸腰筋膿瘍, 左腸骨骨髓炎	膿瘍
3	emm1.0	5 歳	男児	なし	左化膿性肩関節炎	関節液
4	emm1.0	5 歳	男児	なし	左大腿骨骨髓炎	腐骨
5	emm1.0	6 歳	男児	なし	右膝化膿性関節炎, 蜂窩織炎	血液, 関節液
6	emm89	22 か月	男児	先天性気管狭窄症, 左肺無形成, CoA・VSD 術後	カテーテル関連血流感染症	血液
7	emm89	2 歳	女児	SGA 性低身長, 食物アレルギー	耳下腺膿瘍	血液
8	emm89	10 歳	女児	Ewing 肉腫治療後, 放射線照射関連脊髄炎	蜂窩織炎	血液
9	emm12	12 か月	女児	なし	左化膿性股関節炎, 骨膜下膿瘍	関節液
10	emm12	2 歳	男児	なし	左腓骨骨髓炎	血液
11	emm12	10 歳	女児	Ewing 肉腫治療後, 放射線照射関連脊髄炎	蜂窩織炎	血液
12	emm28	7 歳	男児	なし	左化膿性足関節炎	血液, 関節液
13	emm3	6 歳	男児	気管支喘息, アトピー性皮膚炎	扁桃周囲膿瘍	膿瘍
14	不明	4 歳	男児	慢性腎不全, 早産極低出生体重児	腹膜透析関連腹膜炎	腹水
15	不明	7 歳	女児	なし	肺炎, 膿胸	胸水
16	不明	8 歳	女児	なし	化膿性足関節炎	関節内膿

*No.14 の症例を除くすべての症例で血液培養採取されていた。

CoA: 大動脈縮窄症 VSD: 心室中隔欠損症, SGA: small-for-gestational age

c) 抗菌薬の感受性

全ての症例でペニシリン G, アンピシリンに対して感性であった。クリンダマイシンに対しては未検の 1 例を除いて 15 例 (94%) で感性を示した。エリスロマイシンに対しては未検の 1 例を除いた 15 例中 8 例 (53%) で感性を示し, 7 例 (47%) で耐性であった。D テストは, エリスロマイシン耐性 7 例のうち 4 例で検査が行われ, いずれも陰性であった。本研究では 16 例中 15 例 (94%) でアンピシリンを治療に使用し, うち 2 例 (13%) で薬疹を認め, D テスト陰性を確認のうえで抗菌薬をクリンダマイシンに変更した。

d) 予後

死亡例はなかった。入院期間の中央値は 24 日 (IQR 16 日 ~ 33.5 日) であった。なお別の理由で長期入院の 1 例ならびにバックトランスファーとなり入院期間が不明であった 2 例は除外した。後遺症に関しては 1 例で関節裂隙の左右差, 1 例で仙腸関節の狭小化を認めたが, その他については後

遺症を残すことなく軽快した。

III. 考 察

今回の研究により, 小児侵襲性 GAS 感染症の臨床像とその emm 型的一端が明らかになった。

まず emm 型の分析であるが, 本研究では emm1.0, emm 89, emm 12 が多かった。これは 2010 ~ 2012 年での本邦における成人を含めた STSS の 249 株の emm 型分析の結果と同様の傾向であった⁸⁾。また, 本邦では小児成人における侵襲性 GAS 感染症の emm 型についての大規模研究が行われており, 2011 年から 2012 年にかけて収集された 157 株の解析では, emm 1.0, emm 89, emm 28, emm 12, emm 11 が上位 5 位としてあげられている⁹⁾。emm 型は上位 5 つのうち 4 つが一致していた。米国では, 2005 年から 7 年間で 8,219 株の小児成人における侵襲性 GAS 感染症の emm 型についての大規模研究が行われており, emm 1.0, emm 12, emm 28, emm 89, emm 3 が上位 5 位としてあげられており, 順番は

異なるが検出された *emm* 型は一致していた³⁾。しかし、先行研究によれば、*emm* 型は毎年同じものが検出されるわけではない。フランスでは、2008年には *emm* 1.0 が占める割合は 30% 以上であったが、2010年には 13% まで減少しており、代わって *emm* 28 や *emm* 89 が増加している⁵⁾。この変動の理由について、同研究では、*emm* 1.0 は壊死性筋膜炎と相関があり、*emm* 28 は産婦人科関連の感染症と相関があるため、疾患数の変動に伴い *emm* 型の割合が変動したのではないかと推論している⁵⁾。本研究では、*emm* 型と診断の間に明らかな相関関係は認められなかった。*emm* 型の分布としては、本邦を含む先進諸国において、最も多い *emm* 型は *emm* 1.0 であった^{3,5-7)}。また、数種類の *emm* 型が全体の多数を占有する傾向を認めた^{3,5-7)}。その理由については明らかになっていない。一部の *emm* 型が偏在する現象は全世界に共通の傾向ではなく、アフリカと太平洋地域のように *emm* 型の分布に偏在が少ない地域もある⁷⁾。

侵襲性 GAS 感染症の診断の内訳に関しては各先行研究を見ても一定していない。米国の大規模研究の 10 歳以下のグループ (955 症例) においては、菌血症 (フォーカスなし) 29%、皮膚軟部組織感染症 22%、肺炎 16%、化膿性関節炎 15%、膿瘍 11%³⁾ で本研究とは異なる割合であった。成人も含めると (9,557 症例)、皮膚軟部組織感染症が 41%、菌血症 (フォーカスなし) 25%、肺炎 16%、敗血症性ショック 14%、化膿性関節炎 10% と同じ国でも世代間で差異を認めた³⁾。なお、本邦での大規模研究は 1 株あたり一つの診断としていることから、比較が困難であった。侵襲性 GAS 感染症は約半数で血液培養陽性を認めるとされているが¹⁾、本研究でも 15 例中 7 例 (47%) で血液培養が陽性であった。

本研究では STSS の基準を満たす児を認めなかった。STSS の発症率は、先行研究により幅がある。10 歳以下の小児の STSS の発症率は 2.9% と報告されている³⁾。また、小児成人を含む侵襲性 GAS 感染症の大規模研究では STSS の発症率は侵襲性 GAS 感染症全体の 4~22%^{3,5)} とされている。本研究ではサンプルサイズが小さいため、STSS の症例が含まれなかったと考えられる。

抗菌薬の感受性については、全ての症例でペニシリン G、クリンダマイシンに対して感性であった。しかし、エリスロマイシンに対しては 44% で耐性を示した。本邦における STSS を対象とした 3 年間 249 例の検討では、エリスロマイシン耐性は 60~67% に上る⁸⁾。海外の先行研究ではエリスロマイシン耐性は 3~6.5% で大きく異なる^{5,6)}。

侵襲性 GAS 感染症の definitive therapy ではペニシリン G やアンピシリンが使われるが、10% の割合で薬剤性アレルギーが出現し¹²⁾、抗菌薬の変更を余儀なくされることがあり、クリンダマイシンが代替薬として使用される¹⁾。GAS においては、エリスロマイシンに対して耐性、クリンダマイシンに対して感性を示す場合、D テストでクリンダマイシンの誘導耐性の有無について確認する必要がある¹³⁾。侵襲性 GAS 感染症では抗菌薬投与期間が長期になるため、薬疹出現時の代替薬となりうる薬剤の感受性をあらかじめ確認しておくことが重要である。

本邦には 1,649 万人の 15 歳以下の小児がおり、冒頭で述べた発症率と死亡率をそのままあてはめると、年間約 500 人が侵襲性 GAS 感染症に罹患し、うち 50 人が死亡する計算となる。本研究では死亡例は認めなかったが、小児における侵襲性 GAS 感染症による死亡例は症例報告として散見される¹⁴⁻¹⁹⁾。このような死亡例を減らすためには、治療だけでなく、予防も重要である。現在臨床試験の第二相試験まで終了している 26 価ワクチンは M タンパクの一部から作られている²⁰⁾。試算では、先進諸国 (ヨーロッパ、北米、オーストラリア、ニュージーランド、日本) で報告されている侵襲性 GAS 感染症の 74.9% の *emm* 型をカバーしている^{7,20)}。本研究で同定された *emm* 型についても全てカバーされていた。今後のワクチン実用化が期待される。

ま と め

侵襲性 GAS 感染症の *emm* 型として、*emm* 1.0、*emm* 89、*emm* 12 が多く検出され、本邦での STSS 調査の上位 3 つの型と一致した。また、2011~2012 年の本邦での全国調査、ならびに 2005~2012 年の米国での侵襲性 GAS 感染症の大規模調査で

検出された型と同一の傾向を認めた。本研究により小児の侵襲性 GAS 感染症の一端が明らかとなった。ただし、本研究は単施設の後方視的研究であり、症例数が少なく、他の地域でも同様の傾向かどうかは評価できない。今後は、症例数だけでなく評価対象の地域を広げることで、本邦の小児における侵襲性 GAS 感染症の実態が *emm* 型を含め明らかになることが期待される。また、それにより、将来的に本邦の小児における GAS ワクチンの有効性について検討を行うことが可能になると考える。

謝辞：保存菌株を再度培養していただいた東京都立小児総合医療センター細菌検査室の皆様、PCR 法をしていただいた同分子生物学室の木下和枝様に深謝いたします。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- Bryant A, et al : Streptococcus pyogenes. Mandell, Douglas, and Bennetts Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed (Bennett JE, et al eds). Elsevier/Saunders, Philadelphia, 2015, 2285-2299
- Nizet V, et al : Streptococcus pyogenes, Principles and practice of pediatric infectious diseases, 4th ed (Long SS, et al eds) Elsevier/Saunders, Philadelphia, 2012, 699-670
- Nelson GE, et al : Epidemiology of Invasive Group A Streptococcal Infections in the United States, 2005-2012. Clin Infect Dis 63 (4) : 478-486, 2016
- Nizet V, et al : Streptococcus pyogenes, Principles and practice of pediatric infectious diseases, 5th ed (Long SS, et al eds) Elsevier/Saunders, Philadelphia, 2018, 715-723
- Plainvert C, et al : Invasive group A streptococcal infections in adults, France (2006-2010). Clin Microbiol Infect 18 (7) : 702-710, 2012
- Naseer U, et al : Epidemiology of invasive group A streptococcal infections in Norway 2010-2014 : A retrospective cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 35 (10) : 1639-1648, 2016
- Steer AC, et al : Global *emm* type distribution of group A streptococci : systematic review and implications for vaccine development. Lancet Infect Dis 9 (10) : 611-616, 2009
- Ikebe T, et al : Increased prevalence of group A streptococcus isolates in streptococcal toxic shock syndrome cases in Japan from 2010 to 2012. Epidemiol Infect 143(4) : 864-872, 2015
- 生方公子 : “重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析, その診断・治療に関する研究”. <http://strep.umin.jp/index.html>, (参照 2017/10/17)
- Centers for Disease Control and Prevention : “Protocol for *emm* typing”. <https://www.cdc.gov/strep/plab/protocol-emm-type.html>, (参照 2017/10/17)
- Centers for Disease Control and Prevention. “Streptococcal pyogenes *emm* sequence databases”. <https://www2a.cdc.gov/ncidod/biotech/strepblast.asp>, (参照 2017/10/17)
- Idsoe O, et al : Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock, Bull World Health Organ 38 (2) : 159-188, 1968
- Miller BM, et al : Mechanisms and Detection of Antimicrobial Resistance, Principles and practice of pediatric infectious diseases, 4th ed (Long SS, et al eds) Elsevier/Saunders, Philadelphia, 2012, 1432
- Sakata H : Susceptibility and *emm* type of Streptococcus pyogenes isolated from children with severe infection. J Infect Chemother 19 (6) : 1042-1046, 2013
- 奥村恵子, 他 : 肺炎・血球貪食症候群を合併した劇症型 A 群溶血性レンサ球菌感染症の 1 例. 日本小児科学会雑誌 117 (12) : 1893-1897, 2013
- 小口はるみ, 他 : 家族内発症した劇症型 A 群β溶連菌感染症の 1 例. 日本臨床救急医学会雑誌 13 (4) : 558-562, 2010
- 小牧 健, 他 : 急激な経過を辿り死亡した劇症型溶血性連鎖球菌敗血症の 1 乳児例. 感染症学雑誌 84 (臨時増刊号) : 287, 2010
- 伊藤忠彦 : 溶連菌感染症に合併するトキシックショック症候群 (劇症型溶連菌感染症) 3 小児例の経験. 秋田県医師会雑誌 59 (1) : 38-42, 2008
- 関 満, 他 : 劇症型 A 群連鎖球菌感染症の 1 女児例. 小児科 45 (1) : 117-122, 2004

20) Moreland NJ, et al : Working towards a Group A Streptococcal vaccine : report of a collaborative

Trans-Tasman workgroup. Vaccine 32 (30) : 3713-3720, 2014

Invasive group A streptococcal infection and *emm* typing in children

Keiko OKITA¹⁾, Yuta AIZAWA¹⁾, Kahoru FUKUOKA¹⁾, Yuho HORIKOSHI¹⁾

1) *Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*

Data are limited regarding the association between clinical pictures and *emm* genotypes coding M protein in children with invasive group A streptococcal (GAS) infection. This study retrospectively reviewed age, sex, underlying diseases, clinical diagnoses, *emm* genotype, length of hospital stay, antimicrobial susceptibility, and prognosis of patients with invasive GAS infection at Tokyo Metropolitan Children's Medical Center between April 2010 and March 2017. Among 16 invasive GAS cases, 13 strains were available for *emm* genotyping. They consisted of *emm*1.0 (n=5, 31%), *emm*89 (n=3, 19%), *emm*12 (n=3, 19%), *emm*28 (n=1, 6%), and *emm*3 (n=1, 6%). Clinical diagnoses included septic arthritis (n=5, 31%), abscess (n=4, 25%), skin and soft tissue infection (n=3, 19%), osteomyelitis (n=3, 19%), empyema (n=2, 13%), peritoneal dialysis-associated peritonitis (n=1, 6%), and catheter-related bloodstream infection (n=1, 6%). The association between clinical pictures and *emm* genotypes was not identified. The common *emm* genotypes were consistent with a previous Japanese survey of streptococcal toxic shock syndrome. A further study is warranted for an adequate evaluation of GAS vaccine in development that targets major M proteins.

Key words: group A streptococcus, *emm* typing, M protein, invasive GAS infection, children

(受付 : 2017 年 11 月 3 日, 受理 : 2018 年 4 月 9 日)

* * *