

研究課題名 劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) 及び小児咽頭炎由来の A 群溶血性レンサ球菌の細菌学的検討

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死率の高い疾患である。

これまで A 群溶レン菌咽頭炎と STSS の感染症発生動向には関連性はないとされていた。2023 年になり、A 群溶レン菌による STSS 症例および A 群溶レン菌咽頭炎の報告が増加し、2023 年夏以降には病原性および伝播性が高いとされる *S. pyogenes* M1_{UK} (UK 系統株) の集積が認められている。さらに、2024 年 1 月以降には 3 菌種による STSS の報告数の増加が顕著になっている。2024 年 4 月時点で全国の報告数は 772 症例 (富山県では 9 例であり、例年よりやや多い程度) であり、例年の 2 倍以上のペースで報告数の増加が継続している。県内でも地域的に A 群溶レン菌咽頭炎が頻発している一方で、2024 年にはいり、県内で M1_{UK} 株の A 群溶レン菌による STSS を複数例確認している。また、衛生研究所では過去 20 年来の STSS 及び咽頭炎由来の溶レン菌株を保存している。

目的 : 本研究において、現在、県内で流行する咽頭炎由来および STSS 由来の A 群溶レン菌株と 10 年～20 年前に衛生研究所で保存した A 群溶レン菌株との違いをゲノムシーケンス解析で明らかにする。とりわけ、咽頭炎および STSS 由来株の A 群溶レン菌株の *emm* 型、M1_{UK} の分布、高病原性となる転写調節因子(*srrG*)の変異の頻度等について解析し、由来や年代による特徴を明らかにすることで、2023 年夏以降の A 群溶レン菌による STSS および咽頭炎の細菌学的所見(*emm* 型、*srrG* の変異等)の特徴を明らかにする。

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、咽頭炎患者の咽頭スワブから分離された A 群溶レン菌株を用いて、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による系統解析による STSS 由来株と咽頭炎由来株の遺伝的近縁度について検討する。
- ・ 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A群溶レン菌を分離・同定する。

2-3 対象とする菌株

- ・ STSS 患者由来の A 群溶レン菌 2024 年以降の分離菌株 約 50 株
- ・ 咽頭炎患者由来の A 群溶レン菌 2024 年以降の分離株 約 100 株
 - a. 高畠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 A 群溶レン菌を分離同定する。
 - 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 A 群溶レン菌株も本研究に使用される。
- ・ 富山県衛生研究所の保存株
 - 咽頭炎由来の A 群溶レン菌株 (2000～2010 年 50 株、2010～2020 年 50 株)
 - STSS 由来の A 群溶レン菌株 (2000～2010 年 50 株、2010～2020 年 50 株)

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。

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 齋藤和輝

協力者 富山県衛生研究所 細菌部 池田佳歩、前西絵美、江戸寿明、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、むらかみ小児科アレルギークリニック

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 A 群溶レン菌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。

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 A 群溶レン菌を分離する。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、患者に与える侵襲は軽微であり、健康被害は想定できない。
- 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、そのため、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」第 4 章第 8 の 1 の(2)アの(エ)に該当するため、研究対象者が拒否できる機会を保障（オプトアウト）する。具体的に、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 群溶レン菌キット陽性の患者

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) 富山市民病院で咽頭から A 群溶レン菌が分離された患者

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。そのため、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」第 4 章第 8 の 1 の(2)アの（エ）に該当することから、研究対象者が拒否できる機会を保障（オプトアウト）する。具体的には、上記（1 STSS 患者）の項目と同様に、研究計画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（別添）。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。

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：R6-6、令和 8 年度変更申請：令和 8 年 6 月 22 日、受付番号：R8-12）。

【問い合わせ先】

富山県衛生研究所 細菌部

研究員：齋藤 和輝

電話番号：0766-56-8142（受付時間：平日 9:00～17:00）