

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 6 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21406027

研究課題名（和文） タイで流行するブタレンサ球菌感染症の臨床細菌学的研究

研究課題名（英文） Clinical and microbiological research on *Streptococcus suis* infection in Thailand

研究代表者 大石 和徳（OISHI KAZUNORI）

大阪大学・微生物病研究所・特任教授

研究者番号：80160414

研究成果の概要（和文）：タイで流行するブタレンサ球菌感染症の臨床細菌学的研究

2006-8 年のタイ国内のブタレンサ球菌 179 症例の調査において、本症は北タイに多発し、原因菌の大半が血清型 2(92.2%)、次いで血清型 14(6.7%)であった。また、世界で初めて血清型 5, 24 による症例を確認した。血清型 2 による症例の 58.9%が髄膜炎で、主要なゲノタイプである ST 1 株は髄膜炎と有意な相関が認められた。パヤオ県で実施した疫学調査において、一般住民あたりの罹患率は 6.2/100,000 と算出され、22 例（71%）に生豚製品の摂食歴があり、摂食後 2 日で発症することが判明した。

研究成果の概要（英文）： Clinical and microbiological research on *Streptococcus suis* infection in Thailand

Of 179 human cases whose bacterial cultures for blood and/or cerebrospinal fluid were positive for *Streptococcus suis* during 2006-2008 in Thailand, the major pathogens are serotype 2 (92.2%), followed by serotype 14 (6.7%). Previously unreported cases caused by serotype 5 and 24 were also confirmed. 58.9% of human cases with serotype 2 was meningitis. The major sequence type (ST) 1 strains were significantly associated with the meningitis. In a study in Phayao province in 2010, the estimated incidence rate was 6.2 per 100,000 in the general population. Consumption of raw pork products was confirmed in 22 cases (71%) and the incubation period was 2 days after consumption of raw pork products.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2010 年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2011 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
総計	11,900,000	3,570,000	15,470,000

研究分野：医歯薬学 B

科研費の分科・細目：感染症内科学

キーワード：ブタレンサ球菌、髄膜炎、敗血症、タイ王国、人獣共通感染症、食の安全

## 1. 研究開始当初の背景

ブタ連鎖球菌(*Streptococcus suis*)はブタの上気道に常在するグラム陽性球菌であり、ブ

タのみならずヒトに髄膜炎、敗血症を含む致命率の高い侵襲性感染症を惹起する人獣共通感染菌である。2007 年までに世界中でヒ

ト感染症は 500 例余りが報告され、そのほとんどが *S. suis* serotype 2 (SS2) に起因するとされている (Lun ZR, et al. Lancet Infect Dis 7:201, 2007)。2007 年 5 月に北タイ、パヤオ県で発生したヒトでのアウトブレイク事例 (患者 33 名、死者 3) 以来、本症のタイ国内での新興・人獣共通感染症としての認識はにわかには高まっている。とりわけ、パヤオ県でのアウトブレイクは、北タイ特有のブタ生肉や生血の摂食という食習慣に起因することも判明し、本症は「食の安心・安全」の観点からも注目すべき疾患である。

## 2. 研究の目的

我々は平成 21-23 年の研究期間において、1) タイ国立衛生研究所 (NIH) で収集された無菌検体由来の SS 株を同定し、その血清型および分子疫学、ヒト分離株と対応する症例の臨床病像を解析し、本症の細菌学的・臨床的実態を明らかにする。また、2) 北タイパヤオ県で Population-based study を実施し、この地域におけるヒト SS 感染症のリスク行動、罹患率を明らかにし、北タイにおける本症の排除に向けた感染症対策につなげる。

## 3. 研究の方法

1) 2006-8 年のタイ国内のヒト SS 感染症の後ろ向き疫学調査: SS 株の同定は生化学検査、SS 特異的 PCR 法を用いた。また、血清型については、マルチプレックス PCR 法と抗血清による凝集法により決定した。また、MLST 法による Sequence typing と PFGE 法によるパルスタイプを決定し、その系統樹解析をした。2) SS 株の分離されたヒト症例の臨床記録を回収し、その臨床病像 (髄膜炎、敗血症など) について解析した。

3) 2010 年から北タイパヤオ県において、7 つの病院ネットワークを構築し、パヤオ公衆衛生局、タイ NIH (医科学局) と協力して前向き疫学調査を実施した。血液、髄液から SS が分離されたヒト症例を検出し、症例の臨床病像、リスク行動、分離菌株の分子疫学検討を実施した。

## 4. 研究成果

1) 2006-2008 年にタイ NIH で分離された 179 株のうち、165 株は血清型 2 (92.2%)、12 株は血清型 14 (6.7%) と判明した。これらのヒト症例の 80% 以上は北タイに分布し、すべての症例が成人であった。また、すべて散発例であり、症例発症時期は毎年 6-9 月の雨季にピークがあった。血清型 2 によるヒト症例 158 例の病型解析では、致命率が 9.5%。また、病型では 58.9% が髄膜炎で、残りが敗血症などであった。主要な ST は ST1 (62.4%)、タイ固有の ST である ST104 (25.5%) であった。さらに、ST 1 株と ST104 株はいずれも敗血

症、髄膜炎を起こすが、ST1 株は統計学的に有意に髄膜炎カテゴリーと関連し ( $P < 0.0001$ )、ST104 株は有意に非髄膜炎カテゴリーと関連することが判明した (Emerg Infect Dis 2011)。また、血清型 2 株のパルスタイプ解析において、ST 1 のクラスター X, XI, ST104 のクラスター VII, ST126 が主要クラスターであった。

さらに、タイでは初めて血清型 14 による散発例として 12 例が検出されたが、血清型 2 と同様に髄膜炎、敗血症を起こしていたが、致命例はなかった (J Medical Microbiol 2009)。一株を除き、ST105 であり、PFGE 解析でもクローナルな血清型 14 株のヒトの中での拡散が示唆された。また、当初血清型不明であった残りの 2 株は世界でも報告のない血清型 5 と 24 であることが判明した (Lancet 2011)。特にこれらの 2 症例は肝硬変患者に敗血症や特発性細菌性腹膜炎を発症していたことも明らかになった。

2) 一方、2010 年には北タイ、パヤオ県において本症の前向き疫学調査において 31 症例が検出され、その致命率は 16.1% であった。この結果から、パヤオ県の一般住民あたりの罹患率は、6.2/100,000/年と算出された。22 例 (71%) に生豚料理の摂食歴があり、摂食後 2 日で侵襲性感染症を発症していた (PLOS ONE, 2012)。また、ヒト分離株の内訳は血清型 2 (ST1) が 20 株、血清型 14 (ST105) が 8 株であった。疫学調査からチェンカム地区で 5 月に発生した 10 例中の 4 例において同地区のレストラン C でのブタ生肉料理の摂食が原因であることが確認された。さらに、この 4 例のそれぞれの分離株の細菌学的検討から、4 症例中の 3 症例は血清型 2 (ST1, パルスタイプ A2) による感染であることが判明し、クラスター症例であることが確認された。

これらの前向き疫学調査により、1200 万人の居住する北タイにおいて年間 700 例以上の症例の発生が推定された。2010 年 3 月に生豚料理の節食に対する注意喚起する「食の安全キャンペーン」を実施し、2011 年の前向き疫学調査では 13 症例に減少した。これらのパヤオ県の疫学調査の結果を受けて、タイ保健省は 2012 年から「食の安全キャンペーン」を北タイ全体に展開させ、北タイからの本症の排除を目指している。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- 1) Takeuchi D, Kerdsin A, Pienpringam A, Loetthong P, Samerchea S, Pakkinee Loetthong P, Khamisra K, Wongwan N, Areeratana P,

- Chiranairadul P, Lertchayanti S, Petcharat S, Yowang A, Chaiwongsaen P, Nakayama T, Akeda Y, Hamada S, Sawanpanyalert P, Dejsirilert S, Oishi K. Population-based Study of *Streptococcus suis* Infection in Humans in Phayao Province in Northern Thailand. PLoS ONE 査読有 7(2):e31265. 2012 DOI:10.1371/journal.pone.0031265
- 2) Kerdsin A, Dejsirilert S, Puangpatra P, Sripakdee S, Chumla K, Boonkerd N, Polwichai P, Tanimura S, Takeuchi D, Nakayama T, Nakamura S, Akeda Y, Gottschalk M, Sawanpanyalert P, Oishi K. Genotypic profile of *Streptococcus suis* serotype 2 and clinical features of infection in humans, Thailand. Emerg Infect Dis 査読有 17:835-842, 2011. DOI:10.3201/eid1705.100754
- 3) Kerdsin A, Dejsirilert S, Sawanpanyalert P, Boonmark A, Noithachang W, Sriyakun D, Simkum S, Chokngam S, Gottschalk M, Akeda Y, Oishi K. Sepsis and spontaneous bacterial peritonitis in Thailand. Lancet 査読有 378:960,2011 DOI:10.1016/S0140-6736(11)60923-9
- 4) Nakayama T, Takeuchi D, Akeda Y, Oishi K. Streptococcus suis infection induces bacterial accumulation in the kidney. Microb Pathog 査読有 50:87-93, 2010 DOI:10.1016/j.micpath.2010.11.0005
- 5) Kerdsin A, Oishi K, Sripakdee S, Boonkerd N, Polwichai P, Nakamura S, Uchida R, Sawanpanyalert P, Dejsirilert S. Clonal dissemination of *Streptococcus suis* serotype 14 in Thailand. J Med Microbiol 査読有 58:1508-1513, Nakaya2009 DOI:10.1099/jmm.0.013656-0

[学会発表] (計 8 件)

- 1) Takeuchi D, et al. *Streptococcus suis* infection in Thailand. Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2012. Jan 11-12, 2012, Kobe, Japan.
- 2) Nakayama T, et al. Association of haemolytic activity of human isolates of *S. suis* serotype 2 with

their capacity of crossing the blood-CSF barrier. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. Sep 6-10, 2011, Sapporo, Japan

- 3) 竹内 壇, 大石和徳. 北タイにおける人獣共通感染症: *S. suis* 感染症の実態. 第 51 回日本熱帯医学会大会, 仙台, 2010 年 12 月 3-4 日.
- 4) 中山達哉, 竹内壇, 明田幸宏, 大石和徳. タイにおけるブタ連鎖球菌 serotype 2 のゲノタイプと病型に関する検討. 第 53 回日本感染症学会中日本地方会, 京都. 2010 年 11 月 12-13 日.
- 5) Kerdsin A, Dejsirilert S, Puangpatra P, Sripakdee S, Chumla K, Boonkerd N, Polwichai P, Tanimura S, Takeuchi D, Nakayama T, Nakamura S, Akeda Y, Gottschalk M, Sawanpanyalert P, Oishi K. Clinical features of *Streptococcus suis* serotype 2 infections in relation to the genotypic profiles of isolates in Thailand. IDSA 48 th annual meeting. Vancouver, Canada, October 21-24, 2010.
- 6) 中山達哉, 明田幸宏, 大石和徳. タイにおけるブタ連鎖球菌 serotype 2 感染症の臨床像と分子疫学. 第 50 回日本呼吸器学会総会, 京都, 2010 年 4 月 23-25 日.
- 7) 大石和徳. 東南アジアで注目される *Streptococcus suis* 感染症. 第 58 回日本感染症学会, 第 56 回日本化学療法学会, 東京, 2009 年 10 月 30-31 日.
- 8) 大石和徳. シンポジウム「食の安全と感染症」 5. 「東南アジアで注目されるブタ連鎖球菌感染症と伝統的食習慣」 第 20 回日本臨床寄生虫学会, 大阪, 2009 年 6 月 20 日.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:

出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/lab/CRID/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大石 和徳 (OISHI KAZUNORI)  
大阪大学・微生物病研究所・特任教授  
研究者番号：80160414

### (2) 研究分担者

明田 幸宏 (AKEDA YUKIHIRO)  
大阪大学・微生物病研究所・特任講師  
研究者番号：60444527

中山 達哉 (NAKAYAMA TATSUYA)  
大阪大学・微生物病研究所・特任研究員  
研究者番号：80552158

飯田 哲也 (IIDA TETSUYA)  
大阪大学・微生物病研究所・特任教授  
研究者番号：90221746