

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	静岡県内におけるマダニ媒介感染症に関する研究 (静岡県環境衛生科学研究所との共同研究)				
研究組織	代表者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	大橋 典男
	研究分担者	所属・職名	静岡県環境衛生科学研究所・技監	氏名	長岡 宏美
		所属・職名	静岡県環境衛生科学研究所・主査	氏名	小野田 伊佐子
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	大橋 典男

講演題目	日本紅斑熱における患者検体の定量解析と重症化リスクの検討
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>日本紅斑熱は、その病原体である <i>Rickettsia japonica</i> を保有するマダニに刺咬されることで発症するダニ媒介性感染症である。1984年に国内初の感染患者の報告がなされて以来、その報告数は年々増加し、感染地域も拡大している。現在、日本紅斑熱患者の遺伝子検査による診断法は定性的な解析方法で、患者検体（血液、痂皮、紅斑部）の定量的解析はなされていない。そこで本研究では、日本紅斑熱患者の検体内における <i>R. japonica</i> 量の解析、さらにメタ 16S 解析による患者検体間における細菌叢組成の比較解析を行い、得られた結果を基に、日本紅斑熱の重症化リスクについて評価した。</p> <p>本研究では、静岡県環境衛生科学研究所、三重県伊勢赤十字病院、千葉県衛生研究所に協力いただき、分与していただいた 2016 年から 2022 年の日本紅斑熱疑いの患者 37 名（生存 n=34, 死亡 n=3）の 67 検体（血液 n=33, 皮膚 n=34）について、リアルタイム定量 PCR により、検体中の <i>R. japonica</i> 量を解析した。また、メタ 16S 解析では、次世代シーケンサーにより、患者検体内の細菌叢組成を QIIME および Geneious ソフトウェアを用いて <i>in silico</i> 解析を行った。</p> <p>日本紅斑熱患者の血液中における <i>R. japonica</i> 量を測定した結果、死亡患者 3 名/4 検体の平均値は <math>1.7 \times 10^5</math> copies/mL で、生存患者 20 名/20 検体の平均値は <math>1.3 \times 10^4</math> copies/mL であった。算出された血液中の <i>R. japonica</i> 量の統計解析により、死亡患者の血液中の <i>R. japonica</i> 量の平均値は、回復した患者のそれに比べて、有意に高いことがわかった。これにより、日本紅斑熱患者の重症化リスクとして、血液中の <i>R. japonica</i> 量が <math>10^5</math> copies/mL を上回ると致死的な状況に陥る可能性が高いことが示唆された。また、日本紅斑熱の患者検体のメタ 16S 解析においては、<i>R. japonica</i> の存在割合が、血液検体では死亡者で 26.3~77.9%、生存者で ~4.0% であった。さらに、皮膚検体では、死亡者で 25.8~51.0% で、生存者で 0.0~95.1% であった。統計解析の結果、血液検体よりも皮膚検体の方が <i>R. japonica</i> の存在割合が有意に高いことが判明した。この結果は、日本紅斑熱の遺伝子診断では、血液検体よりも痂皮などの皮膚検体を用いた方が遺伝子診断で陽性を示す確率が高いとされる過去の報告を支持していた。一方で、メタ 16S 解析の属レベルの解析では、すべての検体から <i>Pseudomonas</i> 属菌が検出され、特に血液検体から検出される頻度が高いことが判明した。<i>Pseudomonas</i> 属菌は、抗生物質に対して多剤耐性を示す菌種が多く、院内感染の要因菌として、特に懸念されているものである。つまり、日本紅斑熱の重症化には、この <i>Pseudomonas</i> 属菌による日和見感染が大きく関与している可能性が浮かび上がってきた。また、メタ 16S 解析の <i>de novo</i> OTU 解析による種レベルの調査でも、日本紅斑熱患者 21 名の 9 個の血液検体（死亡 n=2 名/2 検体、生存 n=7 名/7 検体）を解析した結果、日和見感染を引き起こす可能性のある <i>Staphylococcus saccharolyticus</i> や <i>Enterobacter cloacae</i> などの菌種が検出された。現在、日本紅斑熱の治療には、第一選択薬として、テトラサイクリン系抗生剤が使用されている。しかし、一般に常在菌などはテトラサイクリン系抗生剤に対して、すでに耐性を獲得している菌種が極めて多い。従って、本研究により、日本紅斑熱の重症化には <i>Pseudomonas</i> 属菌、<i>S. saccharolyticus</i>、<i>E. cloacae</i> などの薬剤耐性菌による日和見感染が大きく関与する可能性が初めて明らかとなった。</p> <p>以上、本研究では、日本紅斑熱患者の検体内における <i>R. japonica</i> 量を明らかにすることに成功し、さらに重症化リスクとして日和見感染菌の関与も疑わしいことを初めて明らかにした。この研究成果は、今後、日本紅斑熱患者の重症化において、予防・治療などの観点から、極めて重要な知見を提供するものと考えられる。</p>