

## 原因不明の新生児早期の発疹性疾患に関する研究

(分担研究：ハイリスク新生児の管理に関する研究)

研究協力者：仁志田博司

共同研究者：高橋尚人、坂田泰子

**要約：**1994年に共同研究者の高橋らが報告した原因不明の新生児期発疹症は、その後発症へのMRSA、特にその外毒素の関与を示唆する報告が相次いだ、その証明及び原因外毒素の特定が困難であった。今回、患児の末梢血におけるT細胞レセプター(TCR)の解析を試み、外毒素toxic shock syndrome toxin-1(TSST-1)に反応するTCR Vβ2陽性T細胞の特異的増幅と活性化を確認した。今回の結果から、黄色ブドウ球菌、特にMRSAが産生するスーパー抗原性外毒素TSST-1が本疾患の原因で、TSST-1によるT細胞の異常活性化が本疾患の発症機序と考えられた。本疾患の発症予防には新生児の出生直後の黄色ブドウ球菌の定着を予防することが最も重要と考えられた。

**見出し語：**黄色ブドウ球菌外毒素、TSST-1、新生児発疹性疾患

**緒言：**1994年に共同研究者の高橋らが報告した原因不明の新生児期発疹症<sup>1,2</sup>は、当班研究で行ったアンケート調査により、回答された25.7%の施設での発症が確認され<sup>3</sup>、決して稀な病気ではないと考えられた。疾患の原因に関しては、その後発症へのMRSA、特にその産生するスーパー抗原性外毒素(toxic shock syndrome toxin-1(TSST-1), staphylococcal enterotoxin A-C (SEA-SEC))の関与を示唆する報告が相次いだ、血中から毒素が分離されないこと、抗毒素IgG抗体価が特異的に変化しないことから原因の特定が困難であった。今回、我々は患児のT細胞レセプター(TCR)の解析から黄色ブドウ球菌外毒素の関与の証明と、どの外毒素が原因かその特定を試みた。

**研究方法：**発熱、発疹、血小板減少の主症状がそろった成熟児3例と発疹、血小板減少のみ合併の未熟児1例のいずれも典型例を対象とした。患児の咽頭・臍拭い液における細菌培養、分離された黄色ブドウ球菌培養上清を用いたラテックス凝集反応による毒素産生の検討を行った。さらに、患児の単核球を分離後、各種黄色ブドウ球菌外毒素で増加が見られるTCR Vβ2(TSST-1反応性)、Vβ3(SEB反応性)、Vβ9(SEA反応性)、Vβ12(SEC反応性)の全T細胞中の割合とT細胞の活性化の有無をCD45ROの発現を指標としてflow cytometryで、日齢5の正常新生児を対照として検討した。またスーパー抗原刺激を受けていることを確認するため、患児から得られたTCRのβ鎖遺伝子を解析した。

**研究成績：**1) 対象全例で咽頭・臍の細菌培養からMRSAが分離され、そのすべてがTSST-1産生株で、一例はTSST-1とSECの産生株であった。

2) 患児のTCR Vβ2陽性T細胞は全T細胞中24~27%で対照の正常新生児(日令5)における8~12%の約3倍に増加していたが、TCR Vβ3,9,12陽性T細胞は増加がなかった。発症14日後(日令19)には増幅した患児のTCRVβ2陽性T細胞の減少(正常化)が見られた。

3) この増幅していた患児のVβ2陽性T細胞の21~70%はCD45ROを発現していたが、対照のVβ2陽性T細胞はCD45ROを全く発現していなかった。回復期の患児のTCR Vβ6陽性T細胞は依然としてCD45ROを発現していた。

4) 患児2名の末梢単核球より得たVβ2陽性TCR β鎖遺伝子をクローニングランダムに抽出した16クローンでそのjunction領域のアミノ酸配列を検討したが、それらはすべて互いに異なりポリクローナルであった。このことは患児のTCR Vβ2陽性T細胞は特異的な免疫抗原による刺激ではなく、スーパー抗原刺激により増幅していたことを示すと考えられた。

**考察：**以上の結果から、黄色ブドウ球菌、特にMRSAが産生するスーパー抗原性外毒素TSST-1が本疾患の原因で、TSST-1によるT細胞の異常活性化が本疾患の発症機序と考えられた。この基本的な発症機序は成人・小児で見られるTSSと同じと考えられた。しかし、本疾患の症状はTSSと大きく異なることから、新生児特有のT細胞

免疫応答性が症状を独特のものにしていると考えられる。

本疾患は発症が日令2-5と極めて早く一定しているのが特徴である<sup>1,2</sup>。臍帯血T細胞は低濃度のTSST-1に曝露されても12時間から24時間でIL-2を産生し始める<sup>4,5</sup>。また、TSST-1,SEBは何のレセプターも必要とせず、intact formで消化管上皮から血中にとりこまれることも知られている<sup>6</sup>。おそらく、生直後に黄色ブドウ球菌が臍や咽頭・消化管に水平感染で定着し速やかにTSST-1産生をはじめるとの思われる。本疾患の症状が比較的速やかに自然軽快するのは、回復期のTCR Vβ2陽性T細胞も依然として活性化マーカーを発現していたことから、一度活性化された新生児T細胞が容易に低反応性になること<sup>4,5</sup>がひとつの機序と考えられる。

いわゆるstaphylococcal scalded skin syndrome(SSSS)の原因であるexfoliative toxin A(ETA)はスーパー抗原性をもつとされているがtrypsin-like serine protease familyに属しそれ自体に組織毒性が証明されている。また、ETAは必ずしもスーパー抗原性が強くないという報告もあり<sup>7</sup>、SSSSはスーパー抗原による疾患と考えるべきではないのかも知れない。また、TSS自体は新生児期ではきわめてまれで報告例は非常に少ない。その意味で本疾患は新生児におけるスーパー抗原による疾患の代表例と言える。今後は診断法・治療法の確立が求められるが、臨床的には新生児における黄色ブドウ球菌の生直後の定着予防が最も重要と考えられる。

**結論：**黄色ブドウ球菌が産生するスーパー抗原性外毒素TSST-1が本疾患の原因で、その基本的な発症機序はTSSと同じと考えられた。しかし、本疾患の症状はTSSをふくめ他のスーパー抗原による成人・小児の疾患と大きく異なることから、新生児特有のT細胞免疫応答性が本疾患の症状を独特のものにしていると考えられる。

### 参考文献：

- 1) 高橋尚人、仁志田博司、猪野雅孝ほか。原因不明の早期新生児期の発疹症。日本新生児学会雑誌 31:371, 1995.
- 2) Takahashi N, Nishida H. New exanthematous disease with thrombocytopenia in neonates. Arch Dis Child 77: F79, 1997.
- 3) 仁志田博司、坂田泰子。原因不明の新生児早期の発疹性疾患に関する研究。平成8年度厚生省心身障害研究報告書
- 4) 高橋尚人、今西健一、内山竹彦。臍帯血T細胞はアナジーになりやすい。臨床免疫 27: 1373, 1995.
- 5) Takahashi N, et al. Evidence for immunologic immaturity of cord blood T cells - Cord blood T cells are susceptible to tolerance induction in vitro stimulation with a superantigen. J Immunol 1995, 155 : 5213.
- 6) Hamad AR, Marrack P, Kappler JW. Transcytosis of staphylococcal superantigen toxins. JEM 185: 1447, 1997.
- 7) Plano LRW, Collins CM. Role of Staphylococcus aureus exfoliative toxin a in neonatal staphylococcal scalded skin syndrome. Ped Res 41: 225A, 1997.



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約: 1994 年に共同研究者の高橋らが報告した原因不明の新生児期発疹症は、その後発症への MRSA、特にその外毒素の関与を示唆する報告が相次いだ。その証明及び原因外毒素の特定が困難であった。今回、患児の末梢血における T 細胞レセプター (TCR) の解析を試み、外毒素 toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) に反応する TCR VB2 陽性 T 細胞の特異的増幅と活性化を確認した。今回の結果から、黄色ブドウ球菌、特に MRSA が産生するスーパー抗原性外毒素 TSST-1 が本疾患の原因で、TSST-1 による T 細胞の異常活性化が本疾患の発症機序と考えられた。本疾患の発症予防には新生児の出生直後の黄色ブドウ球菌の定着を予防することが最も重要と考えられた。