

3種類の皮膚感染症の用量反応モデルの構築

山形大学大学院農学研究科 学生会員 ○金谷祐里

山形大学農学部 正会員 渡部徹

山形大学農学部 正会員 浦剣

1. はじめに

A群溶血性連鎖球菌 (Group A Streptococci), 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*), 緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*), これら3種の細菌はヒトに対しての病原性を有し, 皮膚感染症の原因細菌となることがある。A群溶血性連鎖球菌は, 皮膚においては膿瘍などの感染症を引き起こし, 感染力が非常に高い菌である。黄色ブドウ球菌はヒトの上皮や創傷部

に生息し, 皮膚感染の頻度が高い細菌である。緑膿菌は, 健康な人間に感染することは少ないが, もともと抗菌剤が効きにくい特殊な性格を有する。近年, 緑膿菌は院内感染の原因菌として重要視されている菌である。

これらの細菌は河川や海水などの水環境中にも生息していることがわかっており, 水浴などの際に皮膚感染を引き起こす可能性がある。本研究では, 上記3種類の細菌による皮膚感染症の用量反応モデルの開発を目的とする。

2. 方法

2. 1 用量反応モデルの構築

A群溶血性連鎖球菌のリスク推定のためのデータセットを表1に示す。このデータは, 健康な成人の上腕の皮膚に創傷部を作り, 菌種を混合させた懸濁液を接種し行った実験のデータである。接種部分をラップフィルムで覆い, 1日後の病変の有無を調べた。緑膿菌のリスク推定のためのデータセットを表2に示す。このデータはA群溶血性連鎖球菌の実験方法と同様の方法で行い, 1日

後の病変の数を調べたデータである。次に黄色ブドウ球菌のリスク推定のためのデータセットを表3に示す。このデータは, 健康な成人の無傷の上腕皮膚に黄色ブドウ球菌を塗布し, 6日間ラップフィルムで覆って行われた実験から得たデータである。このデータは面積当たりのデータのためモデル構築の際は濃度に変換した。

これらの各菌のデータをもとにして, 指数モデル(式1)とベータポアソンモデル(式2)をフィッティングして, モデル中のパラメータを決定した。フィッティングには最尤推定法を用いた。それぞれの用量反応モデルの適合度はX²乗検定で評価した。2つのモデルとも支持された場合には, それぞれの適合度を比較し, ベータポアソンモデルが指数モデルより有意に高い適合度を示したときには, このモデルを選択した。

$$P(d) = 1 - \exp(-kd) \quad (\text{式1}) \quad P(d) = 1 - \left[1 + \frac{d}{N_{50}} \left(2^{\frac{1}{\alpha}} - 1\right)\right]^{-\alpha} \quad (\text{式2})$$

表1: A群溶血性連鎖球菌皮膚感染症に用いたデータセット¹⁾

接種用量 (organisms/ml)	陽性	陰性	感染確率
10 ²	0	4	0
10 ⁴	1	3	0.25
10 ⁶	4	0	1

表2: 緑膿菌皮膚感染症に用いたデータセット²⁾

接種用量 (organisms/ml)	陽性	陰性	感染確率
10 ³	0	30	0
10 ⁵	0	30	0
10 ⁷	18	12	0.6
10 ⁸	28	2	0.93
10 ⁹	28	2	0.93

表3: 黄色ブドウ球菌皮膚感染症に用いたデータセット³⁾

接種用量 (organisms/cm ²)	陽性	陰性	感染確率
4.0 × 10	4	16	0.2
2.2 × 10 ²	8	12	0.4
2.0 × 10 ³	13	7	0.65
1.05 × 10 ⁵	14	6	0.7
10 ⁶	19	1	0.95
10 ⁷	20	0	1

キーワード: 黄色ブドウ球菌, A群溶血性連鎖球菌, 緑膿菌, 皮膚感染症, 用量反応モデル

住所: 山形県鶴岡市若葉町1-23 Tel: 0235-28-2907 Email: to-ru@tds1.tr.yamagaata-u.ac.jp

ここで、 d は細菌の用量 (organisms), $P(d)$ は疾病が起こる確率 (実験後の病変の有無) を表し, k, α, N_{50} はそれぞれのモデルのパラメータである。

3. 結果および考察

3. 1 各菌種の用量反応モデル

各菌種のモデルフィッティングの結果を表 4 に示す。それぞれのモデルのフィッティングを確認し、A 群溶血性連鎖球菌は指数モデル、黄色ブドウ球菌と緑膿菌はベータポアソンモデルを用いることとした。

表 4：各菌種の用量反応モデル

	Beta-Poisson (BP)			Exponential (EXP)		選択したモデル
	$\ln \alpha$	$\ln N_{50}$	Deviance	$\ln k$	Deviance	
A 群溶血性連鎖球菌	2.343	10.12	0.023	-10.47	0.023	EXP
黄色ブドウ球菌	-1.49	12.38	5.55	-17.04	192.0	BP
緑膿菌	-0.54	15.65	3.14	-18.21	84.21	BP

3. 2 各菌種の用量反応モデルの比較

各菌種の用量反応モデルの比較を図 1 に示す。A 群溶血性連鎖球菌では、 10^4 の接種で感染確率が 0.25, 10^6 の接種で感染確率が 1 になった。接種用量に対しての感染確率は急激に上昇した。A 群溶血性連鎖球菌と同条件で実験を行った緑膿菌は、 10^6 の菌の接種では 0.17 の感染確率だった。A 群溶血性連鎖球菌では 10^6 の菌用量を接種すると感染確率が 0.9 を超えていたことから、緑膿菌の健康な人間への感染力の低さが示唆された。黄色ブドウ球菌では、接種用量 1.8×10^4 で 0.2, 9.9×10^5 で 0.65, 10^7 の接種で 0.79, 10^{10} では 0.95 の感染確率であった。黄色ブドウ球菌の感染確率は 6 日間の接種による感染確率であるが、1 日間の接種による A 群溶血性連鎖球菌の感染確率と比較すると、黄色ブドウ球菌の感染力が弱いことがわかる。ただし、これは無傷の皮膚に接種しているため、感染が他の 2 つの菌よりも難しい条件であったことが影響しているかもしれない。

これらの菌に関する水中の菌濃度はいくつか報告されており、多剤耐性を持つ黄色ブドウ球菌は海水中には平均して

159CFU/100ml, 淡水中には平均 183 CFU/100ml 生息し⁴⁾、緑膿菌は東京都内の親水目的の河川中や都市公園に 3400 CFU/100ml の生息が確認されている⁵⁾。これらの汚染された水 1ml に接触したことで皮膚感染症に感染するリスクを計算したところ、多剤耐性の黄色ブドウ球菌では、海水で 3.24×10^{-5} 、淡水では 3.73×10^{-5} だった。緑膿菌では 7.26×10^{-6} の感染リスクだった。

4. まとめ

3 種類の菌の皮膚感染症に関連する用量反応モデルを開発することができた。今後は、開発した用量反応モデルと症状の深刻度等を考慮して、水環境を介した皮膚感染症の健康影響評価を行うことを目標とする。

5. 参考文献

- (1) Leyden, et al. (1980). Journal of Investigative Dermatology, 75(2), 196-201.
- (2) Leyden, et al. (1980). Journal of the Society of Cosmetic Chemists, 31(1), 19-28.
- (3) Singh, et al. (1971). Journal of Investigative Dermatology, 57(3), 149-162.
- (4) Levin-Edens, et al. (2011). Applied and Environmental Microbiology, 77(10), 3541-3543.
- (5) 佐々木ら (2002). 陸水学雑誌, 63(3), 215-219.

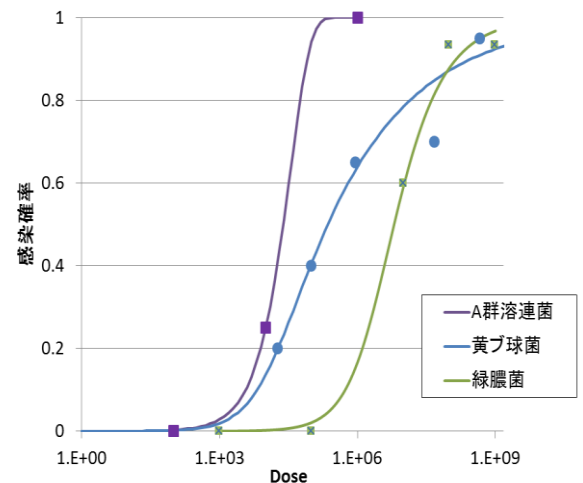


図 4：3 種類の用量反応モデルの比較

(dose は A 群溶血連鎖球菌、緑膿菌では 1ml あたり、黄色ブドウ球菌では 1cm² あたり)