

劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学情報

研究代表者：大石 和徳（国立感染症研究所感染症疫学センター）
研究分担者：砂川 富正（国立感染症研究所感染症疫学センター）
池辺 忠義（国立感染症研究所細菌第一部）
研究協力者：松井 佑亮（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース）
加賀 優子（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース）
島田 智恵（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究要旨 劇症型溶血性レンサ球菌感染症（以下、Streptococcal toxic shock syndrome, STSS）について、感染症発生動向調査における2006年～2017年のSTSSのデータを抽出し、感染症発生動向調査で収集できる情報を解析した。更に、本研究班では、感染症発生動向調査では収集できないSTSS患者の基礎疾患などの臨床情報や疫学情報を収集し記述した。

報告数は、2013年以降、年々増加傾向にあり、2017年は過去最多の572例（暫定値）の報告があった。血清群別に報告数を見てみると、本邦ではA群レンサ球菌（以下、Group A *Streptococcus*, GAS）によるSTSSが最多であるが、近年、G群レンサ球菌（以下、Group G *Streptococcus*, GGS）によるSTSSが増加傾向にあった。本研究班では、2016年9月～2017年12月の期間で、33例が登録された。登録された症例のデータに基づく致命率は42%であった。研究班に登録された大部分の症例で、基礎疾患を認めた。推定侵入門戸は、不明の症例が約70%と多かったが、一部の症例では、外傷等の皮膚損傷部位との関連性が示唆された。

侵入門戸や遺伝子型と臨床症状との関連性の解析のため、今後も更なる症例の蓄積が必要である。

A. 研究目的

STSSは、感染症法の5類感染症全数報告対象疾患である。近年、STSSの報告数が増加しており、社会的な関心が高まっている。しかし、現在のところ、STSSの臨床疫学研究は国内外を含めて少数であり、増加の原因やSTSS発症に関するリスク因子については情報が少ない。本研究では、感染症発生動向調査では収集できないSTSS患者の基礎疾患などの臨床情報や疫学情報を収集し、原因菌の侵入門戸及びSTSS発症に関するリスク因子を明らかにすることを目的とする。また、国立感染症研究所細菌第一部にて*emm* 遺伝子型およびMLST解析などの細菌学的解析を行い、臨床像との関連性を明らかにする。

B. 研究方法

B-1. 日本におけるSTSSの発生動向

感染症発生動向調査における2006年～2017年のSTSSのデータを抽出した。報告数の推移、年齢・性別等の疫学情報、血清群別報告数、死亡例及び致命率等、感染症発生動向調査で収集できる情報を解析した。

B-2. 本研究班における研究デザイン

研究デザインは前向き観察研究とする。今まで侵襲性肺炎球菌感染症及び侵襲性インフルエンザ菌感染症の研究で構築したスキームを利用し、国内10道県（北海道、宮城県、山形県、新潟県、三重県、奈良県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県）を対象とした。国立感染症研究所倫理審査委員会にて承認を得た2016年9月14日以降に診断され、感染症発生動向調査に報告されたSTSS症例のうち、医療機関の協力が得られ、症例記録票

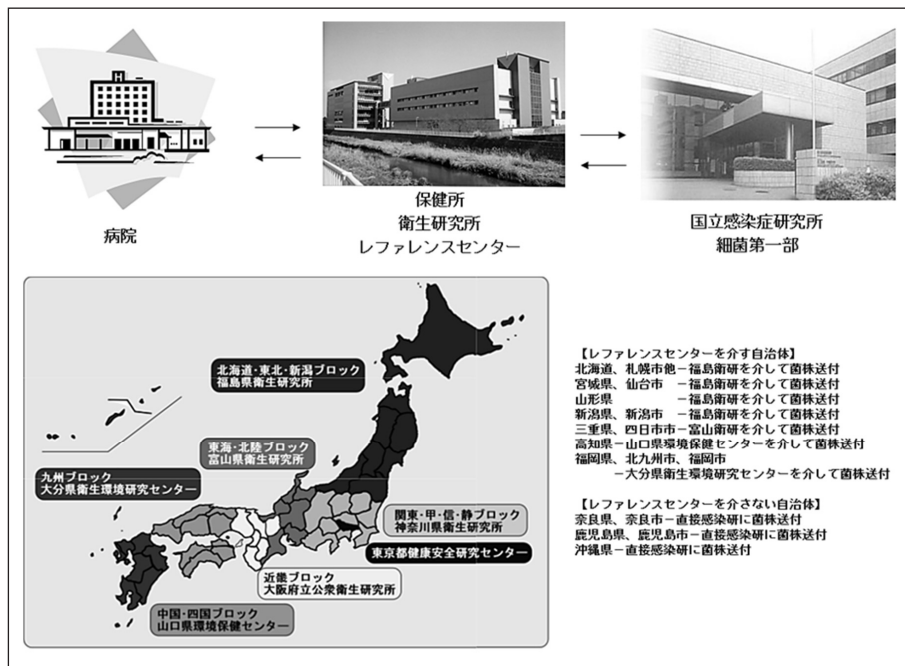


図1. 症例記録票と原因菌株の収集スキーム

と原因菌株を研究分担者、自治体及び衛生微生物技術協議会溶血性レンサ球菌レファレンスセンターを経由して収集できた症例を登録した(図1)。

症例記録票には小児との同居歴、咽頭炎、水痘、インフルエンザの既往、妊娠・出産歴、外傷・手術歴、基礎疾患等、過去の文献等から溶連菌の感染経路やリスク因子と考えられている項目に関する質問や、臨床像、集中治療管理の有無、クリンダマイシンや免疫グロブリンの投与の有無など、臨床経過に関する質問を記載した。

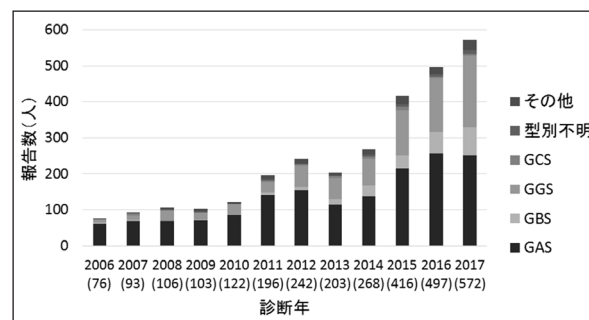


図2. 感染症発生動向調査における血清群別STSS報告数(2006年4月～2017年12月、n=2,894、2018年1月19日現在) * ()内は報告数を指す

C. 研究結果

C-1. 感染症発生動向調査における劇症型溶血性レンサ球菌感染症の発生動向

感染症発生動向調査においてSTSSは2006年4月1日より全てのβ溶血性レンサ球菌が報告対象となった。2018年1月19日現在のSTSSの年別報告数の推移を図2に示す。2017年は572例(暫定値)のSTSS症例が報告された。2013年以降、年々増加傾向にあり、暫定値ではあるが、2017年は過去最多の報告数であった。血清群別に報告数を見てみると、本邦ではGASによるSTSSが最多である。近年、GGSによるSTSSが増加傾向にある点は特筆すべき点である。

2006年4月～2017年12月のSTSS症例の属性や

表1. 感染症発生動向調査における血清群別STSS症例の属性及び臨床的特徴(2006年4月～2017年12月、n=2,894、2018年1月19日現在)

	全報告 n=2894	GAS n=1626	GBS n=248	GCS n=49	GGG n=789
症例の属性					
年齢中央値、歳[四分位範囲]	68 [55-80]	65 [48-75]	68 [55-82]	69 [56-81]	77 [66-85]
男性 n (%)	1531 (52.9%)	872 (53.6%)	134 (54%)	29 (59.2%)	398 (50.4%)
検出菌株 n (%) *					
血液	2329 (80.5%)	1230 (75.6%)	231 (93.1%)	44 (89.8%)	687 (87.1%)
髄液	44 (1.5%)	9 (0.6%)	20 (8.1%)	1 (2.0%)	12 (1.5%)
胸水	35 (1.2%)	29 (1.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	4 (0.5%)
腹水	34 (1.2%)	27 (1.7%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
生検組織	77 (2.7%)	47 (2.9%)	4 (1.6%)	3 (6.1%)	18 (2.3%)
手術創	90 (3.1%)	74 (4.6%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	10 (1.3%)
検出部位組織	743 (25.7%)	529 (32.5%)	37 (14.9%)	6 (12.2%)	128 (16.0%)
臨床徴候 n (%) *					
肝不全	807 (27.9%)	456 (28.0%)	76 (30.6%)	11 (22.4%)	220 (27.9%)
腎不全	1988 (68.7%)	1153 (70.9%)	158 (63.7%)	33 (67.3%)	533 (67.6%)
急性呼吸器不全症候群	685 (23.7%)	399 (24.5%)	67 (27.0%)	13 (26.5%)	168 (21.3%)
播種性血管内凝固症候群	1938 (67.0%)	1085 (66.7%)	173 (69.8%)	35 (71.4%)	522 (66.2%)
軟部組織炎	1794 (62.0%)	1091 (67.1%)	95 (38.3%)	24 (48.0%)	471 (59.7%)
全身性紅斑性発疹	344 (11.9%)	221 (13.6%)	18 (7.3%)	9 (18.4%)	70 (8.9%)
中脳神経症状	716 (24.7%)	347 (21.3%)	85 (34.3%)	14 (28.6%)	221 (28.0%)
予後 n (%)					
全死に	817 (28.2%)	454 (27.9%)	66 (26.6%)	12 (24.5%)	235 (29.8%)

臨床的特徴をまとめた(表1)。1,626例(56%)がGASによるSTSS症例(GAS-STSS症例、以下、他の血清群も同様に表記)、248例(9%)がB群レンサ球菌(以下、Group B *Streptococcus*, GBS)-STSS症例、49例(2%)がC群レンサ球菌(以下、Group C *Streptococcus*, GCS)-STSS症例、789

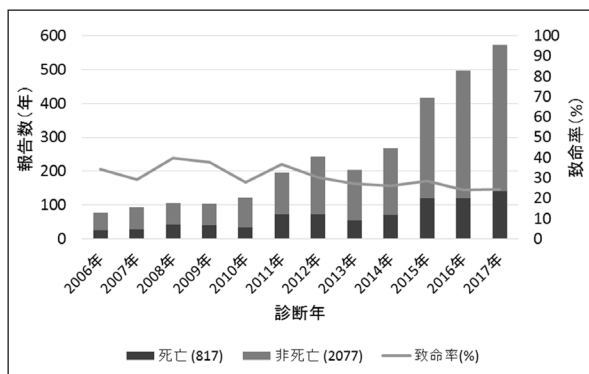


図3. 感染症発生動向調査において死亡と報告されたSTSS症例と致死率 (2006年4月～2017年12月、n=2,894、2018年1月19日現在)

表2. 研究班で症例記録票が収集できたSTSS症例の属性及び臨床的特徴 (2016年9月14日～2017年12月、n=33、2018年1月10日現在)

症例の属性	症例数 [n (%)]	基礎疾患の有無, n (%)	症例数 [n (%)]
年齢中央値, 歳 [四分位範囲]	70 [55-85]	あり	28 (85%)
男性, n (%)	16 (49%)	なし	4 (12%)
Lancefield血清群, n (%)		不明	1 (3%)
GAS	12 (36%)	基礎疾患, n (%) *	
GBS	2 (6%)	心疾患	6 (18%)
GBS	12 (36%)	末梢血管疾患	1 (3%)
不明	7 (21%)	慢性呼吸器疾患	2 (6%)
臨床症状, n (%) *		慢性肝疾患	3 (9%)
咽頭炎・扁桃炎	1 (3%)	慢性腎臓病	2 (6%)
肺炎及び肺化膿症	5 (15%)	糖尿病	3 (9%)
膿胸	1 (3%)	脳血管障害	1 (3%)
髄膜炎	1 (3%)	四肢麻痺	2 (6%)
子宮内感染	2 (6%)	精神疾患	2 (6%)
骨髄内炎症性疾患	1 (3%)	四肢浮腫	5 (15%)
産褥期要血症	1 (3%)	褥瘡	2 (6%)
蜂窩織炎	10 (30%)	血液疾患	1 (3%)
壊死性筋膜炎	8 (24%)	膠原病・自己免疫疾患	2 (6%)
その他の皮膚軟部組織感染症	5 (15%)	治療中の固形臓器癌	3 (9%)
化膿性関節炎	2 (6%)	治療中の血液悪性腫瘍	1 (3%)
感染臓器不明の要血症	6 (18%)	抗がん剤治療中	2 (6%)
予後, n (%)		免疫抑制療法中	1 (3%)
全死亡	14 (42%)	完治した悪性腫瘍	5 (15%)

* 重複あり

表3. 症例記録票に推定侵入門戸の記入があったSTSS症例のラインリスト (2016年9月14日～2017年12月、n=11、2018年1月10日現在)

症例番号	年齢(歳)	性別	基礎疾患	陽性検体	臨床症状	推定侵入門戸	転帰
1	85	男	不明	血液	左鼠径部、右足背部蜂窩織炎	左鼠径部、右足背部外傷	死亡
2	57	男	下咽頭癌術後	血液・痰	肺炎、敗血症	気管切開孔	軽快
3	80	女	なし	血液	左大腿部蜂窩織炎	足白癬	不明
4	87	女	リウマチ	血液	肺炎	菌	軽快
5	32	女	糖尿病	血液	子宮内感染	帝王切開術創	不明
6	55	女	四肢浮腫	血液・軟部組織	左下肢蜂窩織炎	左母趾外傷	軽快
7	74	女	精神疾患	血液	肺炎	肺	死亡
8	55	男	四肢麻痺	血液・軟部組織	褥瘡感染・両下肢蜂窩織炎	臀部褥瘡	軽快
9	78	男	転移性骨腫瘍	血液・軟部組織	左手部蜂窩織炎	左手背部外傷	不明
10	55	男	慢性腎臓病	血液	左下肢蜂窩織炎	左足背部外傷	不明
11	90	女	四肢浮腫	血液・痰・尿	肺炎	尿路或いは消化管	死亡

例 (27%) が GGS-STSS 症例だった。全 STSS 症例の年齢の中央値は 68 歳 (四分位範囲 [IQR]: 55-80 歳)、男性は 1,531 例 (53%) だった。血清群別では GAS-STSS 症例は 65 歳 (IQR: 48-75 歳) だが、GBS-STSS 症例は 77 歳 (IQR: 66-85 歳) であり、GBS-STSS 症例は高齢者に多かった。β 溶連菌が検出された検体はどの血清群も血液が最も多かった。また、髄液から検出されたのは GBS が多く、手術創や壊死組織など軟部組織の培養から検出されたのは GAS が多かった。全 STSS 症例における臨床徴候は播種性血管内凝固症候群が 1,938 例 (67%)、腎不全が 1,988 例 (69%)、軟部組織炎が 1,794 例 (62%) と多かった。多くの臨床徴候は血清群による差は認めなかった。予後に関して、死亡と報告されたのは全 STSS 症例で 817 例、致死率は 28% だった。年別に致死率の推移を見ると、近年、致死率は 20 ~ 30% を推移している (図 3)。2018 年 1 月 19 日現在、直近の 2017 年は、140 例 (24%) の死亡例が報告された。血清群による致死率に差は認めず、概ね 20 ~ 30% であった (表 1)。

C-2. 本研究班参加の10道県におけるSTSSの発生動向

本研究班では北海道、宮城県、山形県、新潟県、三重県、奈良県、高知県、福岡県、鹿児島県、沖縄県の10道県の研究分担者及び自治体に協力頂き、症例情報と原因菌株を収集している。10道県で国立感染症研究所倫理審査委員会での承認後の2016年9月14日から2017年12月31日までにSTSSと診断された症例は137例 (2018年1月10日時点) だった。このうち調査票が収集できたのは33例 (25%) であった。

調査票が収集できた33例について表2にまとめた。年齢の中央値は70歳 (四分位範囲 [IQR]: 55-85歳)、男性16例 (49%) だった。血清群別では GAS-STSS 症例12例 (36%)、GBS-STSS 症例2例 (6%)、GGS-STSS 症例12例 (36%)、不明7例 (21%) であった。臨床症状としては、皮膚・軟部組織の感染症23例 (70%) で、感染臓器不明の菌血症6例 (18%) だった。基礎疾患のある症例は、28例 (85%) と多数を占めた。基礎疾患は、慢性疾患を中心に多岐にわたっていた。推定侵入門戸

は不明のものが、22例（67%）で、具体的な記載があったものが、11例（33%）あった（表3）。うち7例は、皮膚損傷を契機に軟部組織炎を発症したと推定され、うち4例が四肢の外傷、1例は足白癬、1例が臀部褥瘡、1例は、帝王切開術創が侵入門戸であると記載されていた。肺炎の侵入門戸に関する記載では、1例は歯、1例は気管切開孔、1例は尿路または消化管と記載されていた。転帰については14例が死亡していた（最終的な転帰について届出時点で不明の場合は、後日問い合わせを実施している）。

*emm*型は、GASでは*emm1*が4例、*emm3.95*が2例、*emm89*、*emm61*、*emm75*、*emm12*、*emm76*、*stG245*が1例ずつであった。GGsは、*stG6792.3*が4例、*stG485*が2例、*stG652.1*、*stG2574.3*、*stG245*、*stG166b*、*stC46*が1例ずつであった。

D. 考察

近年、世界的にβ溶連菌が無菌部位から検出される侵襲性溶連菌感染症が増加傾向にある。日本ではSTSSが感染症法の全数報告対象疾患であり、こちらも増加傾向にある（図2）。GBSについては、2013年まで、新生児・乳児は報告対象外として運用されていたが、それ以降は報告対象となったという運用の変更があった。しかし、その影響を勘案しても、STSSの総報告数については、真の増加を見ている可能性が高い。血清群別に見るとGAS-STSSが優位である（図2）。日本では2014年後半からGAS咽頭炎の定点報告数が増加しているが（感染症発生動向調査に基づく過去10年間との比較グラフ <https://www.niid.go.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/1646-03strepta.html> 参照）、両者のサーベイランスは独立しており、関係性を評価することは困難である。また、GGs-STSS症例が増加傾向にある。GGs-STSS症例の年齢の中央値は77歳であり、他の血清群によるSTSS症例と比較して、高齢者に多い。侵襲性GGs感染症については日本を含む各国からも同様の傾向が過去に報告されており、高齢化社会による高齢者人口の増加の影響が示唆されている。しかし、報告数増加の原因については、これら以外にも感染経路や患者背景、細菌学的情報なども合わせて検討が必要であるが、残念ながら発生動

向調査ではこれらの情報が得られないという難点がある。本研究では、過去の文献等を踏まえ、感染経路に関わる疫学情報やリスク因子に関する情報を調査票にて収集し、解析を行う。これらから報告数増加の背景を推察し、将来的にSTSSの予防の礎になることを目指す。尚、新生児におけるGBS感染症は病態生理が知られており、妊婦に対するスクリーニングや対応が一般的になっている。感染症発生動向調査への新生児のGBS-STSS症例の報告も非常に少なく、本研究班は15歳以上の症例に焦点を絞る方針とした。

本研究では、2017年12月までに、33例が登録された。男女比、年齢中央値とも発生動向調査とはほぼ同様であり、これらの代表性は保たれていると考えられた。基礎疾患については、大部分が基礎疾患を伴っており、基礎疾患の無い症例は2例だけであった。基礎疾患として、悪性腫瘍や慢性肝疾患が基礎にある症例が見られるが、リスクに関連した疫学情報に関しては多彩であり、まだ一定の傾向は見えない。死亡との関連は症例数が少なく解析が困難であった。侵入門戸については、不明の症例が約70%であった。具体的な記載があったものでは、皮膚損傷を軟部組織炎の推定侵入門戸とした症例や、気道の損傷を肺炎の推定侵入門戸とする症例が報告された。報告にあたっては、推定侵入門戸の病変とSTSS発症の厳密な時間的前後関係の確認・検証を求めているため、この点は制限となるが、今後も情報を蓄積し侵入門戸を明らかにしていくことが重要である。

発生動向調査における死亡報告は、届出時に死亡している症例か、届出後に死亡し、医療機関や自治体が任意で報告した症例である。つまり、届出後に死亡しても報告の必要はないため、死亡者数は過少評価となっていることが予想される。本研究では、最終転帰についての確認作業を実施しており、発生動向調査と比較して、転帰をより正確にとらえていると考えられるが、実際に今回算出された致命率は42%と発生動向調査よりも高かった。STSSの重症度をより正確に表す指標の一つとして、重要な所見といえる。

本研究の制限として、現在のところ、登録症例数が少ないことが挙げられる。2017年12月までの段階で、収集された調査票は、発生動向調査に報

告されたSTSS症例の25%のみである。再度、協力を依頼して登録症例を増やしていく。また、症例定義にショック症状を必須としているため、ショックに至らないが、無菌検体から溶連菌が検出された症例は届出対象に含まれないことにより、届出が複雑になっている可能性がある。

E. 結論

STSSは致命率が高い感染症であり、近年、日本で増加傾向にあるが、原因はわかっていない。本研究における致命率は42%と発生動向調査より高かった。研究班で登録された大部分の症例で、基礎疾患を認めた。侵入門戸は、不明の症例

が約70%であった。今後も更なる症例の蓄積が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし