

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）
研究協力者：松本 かおる（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～2018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。

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。2016年9月～2018年12月の間に93例が登録された。登録された93例のうち、現時点でNESIDの届出条件を満たさない症例およびNESIDと調査票の登録条件が明らかに異なる症例、計10例を除き、上記のうち菌名が判明した77例について菌名毎の解析を行った。データに基づく致死率は48%であった。症例の年齢中央値は、*S. pyogenes*（63.5歳）が、*S. agalactiae*（83.5歳）及び*Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*（以下、SDSE）（81歳）より低かった。基礎疾患を有する症例は、*S. pyogenes*（77%）、*S. agalactiae*（100%）、SDSE（92%）と全てで多かった。推定侵入門戸が判明した34症例（41%）では、その74%が皮膚であった。侵入門戸としては皮膚が*S. pyogenes*（73%）、SDSE（88%）で多かったが、*S. agalactiae*では皮膚の報告はなかった。引き続きSTSS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。

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～2018年のSTSSのデータを抽出した。報告数の推移、年齢の疫学情報、血清群別報告数等、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。症例記録票では溶連菌の感染経路やリスク因子、臨床像、臨床情報を収集した。

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。2006年4月～2018年1月11日現在のSTSSの年別報告数の推移を図1に示す。2018年は693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、2018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、GGGによるSTSSが増加傾向にある点は特筆すべき点である。年齢階級別にみると（図2）、GASの年齢中央値は65歳（範囲0-105歳）、GGGの年齢中央値78歳（範囲0-106歳）であった。

2017年までは、NESIDおよび調査票について、血清群毎の解析を行ってきた。しかし、血清群毎の解析では、SDSEがA群、C群及びG群の3群に分類されるように、同一菌が異なる血清群に分類される可能性があった。このため、2018年の調査票解析では、血清群別ではなく、*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、SDSEの3菌種によるSTSSについて検討した。

本研究班では、2016年9月～2018年12月の期間で、93例が登録された。登録された93例のうち、現時点でNESIDの届出条件を満たさない症例およびNESIDと調査票の登録条件が明らかに異なる症例、計10例を除き、上記のうち菌名が判明した77例について菌名毎の解析を行った。以下に示す割合は、分母から未記入および不明を除外して算出した。

STSS症例調査票の属性や臨床的特徴をまとめた（表1）。データに基づく致命率は48%であった。また、菌名の内訳は、*S. pyogenes* 32/77例（42%）、*S. agalactiae* 6/77例（8%）、SDSE 39/77例（51%）、不明6例であった。基礎疾患を有している患者は72/82例（88%）であった。臨床症状は皮膚軟部組織系57/82例（70%）が最多であり、次いで感染臓器不明の菌血症19/82例（23%）、呼吸器系14/82例（17%）で報告が多かった。

推定侵入門戸については、全体で不明48/82例（59%）、未記載1例、記載あり34/82例（41%）

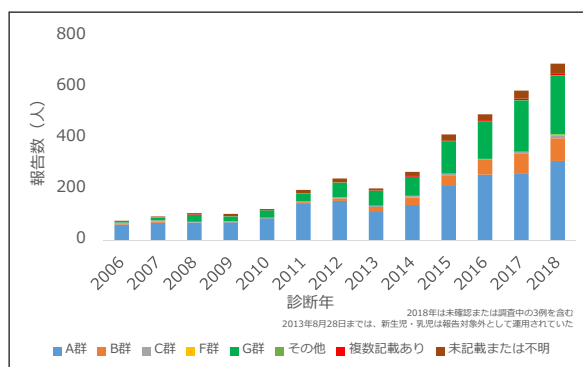


図1. STSS：年別血清群別報告数の推移（2006年4月～2018年12月、n=3,599、2018年1月11日現在）

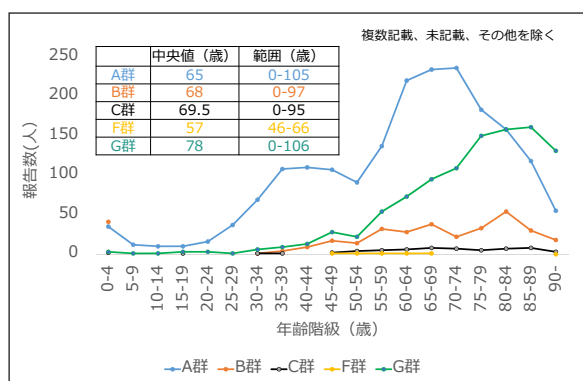


図2. STSS：年齢階級別血清群別分布状況（2006年4月～2018年12月、n=3,373、2018年1月11日現在）

のうち、皮膚25/34例（74%）と最多であった（表2）。同様に菌名毎でも、推定侵入門戸は不明の割合が最も高く、推定侵入門戸の記載がある症例の内訳では、皮膚が*S. pyogenes* 8/11例（73%）、SDSE 15/17例（88%）と多かったが、*S. agalactiae*の皮膚の報告はなかった。

菌種毎のSTSS患者の疫学情報についてまとめた（表3）。年齢中央値は*S. pyogenes* 63.5歳（範囲29-91歳）、*S. agalactiae* 83.5歳（範囲69-87歳）、SDSE 81歳（42-97歳）で*S. pyogenes*の年齢が最も低かった。入院前のADLが自立している症例は、*S. pyogenes* 27/31例（87%）、*S. agalactiae* 2/6例（33%）、SDSE 23/39例（59%）であった。基礎疾患ありは、*S. pyogenes* 24/31例（77%）、*S. agalactiae* 6/6例（100%）、SDSE 35/38例（92%）であり、全ての菌種で割合は高かった。転帰死亡については、*S. pyogenes* 12/24例（50%）、*S. agalactiae* 1/3例（33%）、SDSE 24/32例（75%）であった。ICU管理ありは、*S. pyogenes* 21/31例（68%）、*S. agalactiae* 5/5例（100%）、SDSE 20/38例（53%）であった。

尚、2006年4月～2018年12月のNESIDにおけ

表 1. STSS の属性 (n=83、2016年35週～2018年52週)

| 基本情報 | 人数 (%) | 臨床症状 | 人数 (%) |
|----------------------|------------|-----------------------------|------------|
| 死亡 | 40/83 (48) | 呼吸器系 | 14/82 (17) |
| 男性 | 43/83 (52) | 子宮内感染かつ骨盤内炎症性疾患 かつ産褥期菌血症 | 1/82 (1) |
| | 中央値 (範囲) | 皮膚軟部組織系 ³⁾ | 57/82 (70) |
| 年齢 (歳) | 76 (29-97) | 化膿性関節炎 | 3/82 (4) |
| BMI ¹⁾ | 22 (13-44) | 髄膜炎 | 3/82 (4) |
| 菌名 | 人数 (%) | 深頸部及び縦隔膿瘍 | 2/82 (2) |
| <i>S. pyogenes</i> | 32/77 (42) | 感染性心内膜炎 | 1/82 (1) |
| <i>S. agalactiae</i> | 6/77 (8) | 腹膜炎かつ腹腔内膿瘍 | 1/82 (1) |
| SDSE | 39/77 (51) | 感染臓器不明の菌血症 | 19/82 (23) |
| 不明 | 6 | その他 | 9/82 (11) |
| 基礎疾患 | 人数 (%) | 記載なし | 1 |
| あり | 72/82 (88) | | |
| なし | 10/82 (12) | | |
| 不明 | 1 | | |

致命率 48%
割合は、分母から未記入および不明を除外して算出した

る STSS の報告数は 2018 年 1 月 1 日現在で 3,599 例 (暫定値) であったが、このうち疾病共通備考に菌種の記載があるもの 176 例、その他に菌種の記載があるもの 3 例、計 179 例 (重複なし) であり、記入率 179/3,599 (5.0%) であった。

D. 考察と結論

本研究班の調査票における登録症例全体の致命率は 48% と高かった。症例の年齢中央値は、*S. pyogenes* (63.5 歳) が、*S. agalactiae* (83.5 歳) あるいは SDSE (81 歳) より低かった。また、致命率は *S. pyogenes*、SDSE で 50%、75% と高く、STSS の中でも菌種によって病態生理が異なる可能性が示唆された。また、*S. pyogenes*、SDSE では症例の大半が侵入門戸は皮膚であった。未だ解析症例数が少ないため、引き続き STSS 症例の蓄積が必要である。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 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

表 2. STSS の推定侵入門戸 (n=83、2016年35週～2018年52週)

| 推定侵入門戸 | 人 (%) | | |
|-------------|--------------------|---------------------------|------------|
| 不明 | 48/82 (59) | 割合は、分母から未記入および不明を除外して算出した | |
| 未記載 | 1 | | |
| 記載あり | 34/82 (41) | | |
| 皮膚 | 25/34 (74) | | |
| 呼吸器 | 5/34 (15) | | |
| その他 | 4/34 (12) | | |
| | <i>S. pyogenes</i> | <i>S. agalactiae</i> | SDSE |
| 症例数 | n=32 (%) | n=6 (%) | n=39 (%) |
| 推定侵入門戸 不明 | 20/31 (65) | 4/6 (67) | 22/39 (56) |
| 推定侵入門戸 未記載 | 1 | - | - |
| 推定侵入門戸 記載あり | 11/31 (35) | 2/6 (33) | 17/39 (44) |
| 皮膚 | 8/11 (73) | - | 15/17 (88) |
| 呼吸器 | 2/11 (18) | 1/2 (50) | 1/17 (6) |
| その他 | 1/11 (9) | 1/2 (50) | 1/17 (6) |

表 3. STSS の疫学情報 (n=83、2016年35週～2018年52週)

| 溶連菌菌種 | <i>S. pyogenes</i> | <i>S. agalactiae</i> | SDSE |
|------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| | n=32 (%) | n=6 (%) | n=39 (%) |
| 男 | 18/32 (56) | 4/6 (67) | 19/39 (49) |
| 年齢 | 範囲：29-91 中央値：63.5 | 範囲：69-87 中央値：83.5 | 範囲：42-97 中央値：81 |
| BMI 範囲 (中央値) | 範囲：16-44 中央値：22 | 範囲：17-30 中央値：23 | 範囲：16-31 中央値：23 |
| BMI 18 未満 | 3/28 (11) | 1/6 (17) | 3/34 (9) |
| 入院前の ADL_自立 | 27/31 (87) | 2/6 (33) | 23/39 (59) |
| 15 歳以下の小児との同居あり | 5/25 (20) | 0/6 (0) | 2/29 (7) |
| 基礎疾患あり | 24/31 (77) | 6/6 (100) | 35/38 (92) |
| 感染臓器不明の菌血症あり | 3/31* (10) | 2/6 (33) | 11/39 (28) |
| 転帰_死亡 | 12/24 (50) | 1/3 (33) | 24/32 (75) |
| ICU 管理あり ⁴⁾ | 21/31 (68) | 5/5 (100) | 20/38 (53) |

割合は、分母から未記入および不明を除外して算出した (*臨床症状未記載の 1 例を除く)