厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学情報の解析

研究分担者：土橋 酉紀　（国立感染症研究所感染症疫学センター 主任研究官）
砂川 富正　（国立感染症研究所感染症疫学センター 室長）
池辺 忠義　（国立感染症研究所細菌第一部 主任研究官）
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 FETP）

研究要旨　劇症型溶血性レンサ球菌感染症（以下、Streptococcaltoxicshocksyndrome, STSS）について、STSSは感染症法の５類感染症全数報告対象疾患であり、致命率も高く、社会的に注目されている。近年、発生動向調査事業における報告数は増加傾向である。また、これまでの疫学研究では、STSSの疫学、特に菌種別の疫学的特徴について調べられたものは少ない。本研究班では、感染症発生動向調査事業では収集できないSTSS患者の基礎疾患などの疫学情報を収集し記述した。

目的は、菌種（*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、*Streptococcusdysagalactiesubsp. equisimilis*（以下、SDSE））ごとに、疫学情報の記述を行い、各々の特徴を明らかにすることとした。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、症例の発生した医療機関に対して質問紙票を配付し回収した。2016年９月14日以降に診断され、2020年１月７日までに調査票（第１版または第２版）が得られた176例を解析対象とした。但し、再発が疑われるものについては初回のみを１例とした。

症例の年齢中央値は、*S. pyogenes*（68.5歳）が、*S. agalactiae*（74歳）及びSDSE（79歳）より低かった。基礎疾患を有さない症例は、*S. pyogenes*（17%）、*S. agalactiae*（８%）、SDSE（５%）であった。基礎疾患を有する場合、悪性新生物の病歴（28%）、糖尿病（19%）、慢性心不全（16%）の順で報告が多かった。臨床症状は、蜂窩織炎（28%）、壊死性筋膜炎（28%）、感染臓器不明の菌血症（23%）の順で報告が多かった。また、推定侵入門戸不明が50%以上を占めたが、推定侵入門戸が判明している症例では皮膚（30%）が最多であった。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の疫学研究は国内外を含めて少数であり、特に菌種別の疫学的特徴について調べられたものはない。

本研究では、感染症発生動向調査事業では収集できないSTSS患者の疫学情報を収集し、原因菌の侵入門戸及びSTSS発症者の属性、背景要因、基礎疾患、臨床症状等を菌種（*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、SDSE）ごとに明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

研究デザインは前向き観察研究とした。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で承認を得た2016年９月14日以降に診断されたSTSS症例のうち、医療機関の協力が得られ、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質問紙票と原因菌株が収集できた症例を登録した。

質問紙票を用いて、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、臨床経過に関する項目を収集した。

解析対象数は、2016年９月14日以降に診断され、2020年１月７日までに調査票（第１版または第２版）が得られた176例とした。但し、再発が疑われるものについては初回のみを１例とした。

C. 研究結果

本研究では、上記176例（*S. pyogenes* 66例、*S. agalactiae* 26例、SDSE 76例、菌種不明８例）を解析対象とした。

菌種別経時的報告数について、2019年は69例（暫定値）が報告された。2016年以降、年々増加傾向にあり、暫定値ではあるが、2019年は最多の報告数であった。

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。

年齢中央値は*S. pyogenes*の年齢中央値は68.5歳（範囲29-96歳）、*S. agalactiae*の年齢中央値は74歳（範囲48-87歳）、SDSEの年齢中央値は79歳（範囲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* 56/64例（88%）、*S. agalactiae* 20/26例（77%）、SDSE 40/73例（55%）であった。

基礎疾患を有していない症例は、*S. pyogenes* 11/66例（17%）、*S. agalactiae* 2/26例（８%）、SDSE 4/76例（５%）であった。

基礎疾患の内訳は、総計では、悪性新生物の病歴 50/176例（28%）、糖尿病 33/176例（19%）、慢性心不全 28/176例（16%）、四肢浮腫 23/176例（13%）の順で多かった。菌種毎では、*S. pyogenes*では、悪性新生物の病歴 19/66例（29%）、糖尿病 9/66例（14%）、慢性心不全9/66例（14%）、*S. agalactiae*では、悪性新生物の病歴 8/26例（31%）、糖尿病 /8/26例（31%）、免疫療法中 5/26例（19%）、SDSEでは、悪性新生物の病歴 21/76例（28%）、四肢浮腫 19/76例（25%）、慢性心不全 16/76例（21%）であった。

臨床症状は、総計では、蜂窩織炎 48/170例（28%）および壊死性筋膜炎 48/170例（28%）が最多であり、次いで感染臓器不明の菌血症 39/170例（23%）で報告が多かった。菌種毎では、*S. pyogenes*では、壊死性筋膜炎 30/63例（48%）、蜂窩織炎 14/63例（22%）、感染臓器不明の菌血症 9/63例（14%）、*S. agalactiae*では、感染臓器不明の菌血症 9/25例（36%）、肺炎および肺化膿症 5/25例（20%）、蜂窩織炎 3/25例（12%）および髄膜炎 3/25例（12%）、SDSEでは、蜂窩織炎 31/74例（42%）、感染臓器不明の菌血症 17/74例（23%）、壊死性筋膜炎 16/74例（22%）であった。また、症状で報告の多かった蜂窩織炎および壊死性筋膜炎の部位について検討した。総計では、蜂窩織炎は、上肢 8/48例（17%）、下肢 37/48例（77%）であった。また、壊死性筋膜炎は、上肢 11/48例（23%）、下肢 29/48例（60%）であった。これより、総計では蜂窩織炎および壊死性筋膜炎は下肢に限局して多かった。しかし、*S. pyogenes*の蜂窩織炎では、上肢 7/14例（50%）、部位２か所以上 4/14例（29%）であり、*S. pyogenes*の壊死性筋膜炎では、上肢 10/30例（33%）、部位２か所以上 5/30例（17%）であり、上肢および部位が２か所以上にわたる報告もあった。

推定侵入門戸については、総計で不明 93/176例（53%）、未記載 5/176例（３%）、記載あり 79/176例（45%）のうち、推定侵入門戸の記載があるものの内訳は、皮膚 52/176例（30%）が最多であった。菌種毎の内訳では、皮膚が*S. pyogenes* 21/66例（32%）、SDSE 26/76例（34%）と多かったが、*S. agalactiae*では 4/26（15%）とやや少なかった。

最終的な転帰が死亡と報告されたものは、75/176例（43%）であった。菌種毎では、*S. pyogenes* 22/66例（33%）、*S. agalactiae* 11/26例（42%）、SDSE 38/76例（50%）、菌種不明 4/8例（50%）であった。なお、転帰が未記載または不明の症例が43/176例（24%）であった。

D. 考察

今回の研究では、菌種別の特徴を明らかにすることを目的として、記述疫学を行った。先行研究では、溶血性レンサ球菌感染症の重症症例を対象にして、菌種の疫学情報を比較したものはない。

*S. pyogenes*は、65歳未満の症例、ADLの自立

している症例、基礎疾患の数の少ない症例が多かった。一方で、SDSEは、65歳以上の症例、ADLが要支援・要介護である症例、基礎疾患の数の多い症例が多かった。

臨床症状は、蜂窩織炎、壊死性筋膜炎、感染臓器不明の菌血症の報告が多かった。

すべての菌種で、推定侵入門戸不明が50%以上を占めたが、推定侵入門戸が判明している症例では皮膚が最多であった。

また、転帰が未記載または不明の症例が43/176例（24%）であることから、今後、菌種毎に転帰についての検討を行うためには、転帰が未記載または不明の症例のその後の経過について適時問い合わせを行っていく必要があると考える。

E. 結論

本研究における登録症例の年齢中央値は、*S. pyogenes*が、*S. agalactiae*やSDSEに比較して低かった。基礎疾患を有さない症例は、*S. pyogenes*が*S. agalactiae*やSDSEに比較して多かった。基礎疾患としては、悪性新生物の病歴、糖尿病、慢性心不全の順で報告が多かった。臨床症状は、蜂窩織炎、壊死性筋膜炎、感染臓器不明の菌血症の報告が多かった。また、推定侵入門戸は50%以上が不明であったが、判明している症例では皮膚が最多であった。報告時点で、転帰死亡とされたものは、43%であった。

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