

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
研究代表者：明田幸宏(国立感染症研究所細菌第一部)
研究分担者：土橋西紀(国立感染症研究所実地疫学研究センター)
池辺忠義(国立感染症研究所細菌第一部)
研究協力者：門脇知花(国立感染症研究所実地疫学研究センター)

研究要旨 劇症型溶血性レンサ球菌感染症(*Streptococcal toxic shock syndrome, 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、致死率も高く、社会的に注目されている。新型コロナウイルス感染症流行後は、その発生動向が注目されている。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* 患者の疫学的情報を国内 10 道県の協力のもと収集した。2016 年 9 月 14 日以降に診断され、2025 年 1 月 31 日までに 694 例の調査票(第 1~3 版)を収集した。このうち、感染症発生動向調査の届出基準を満たす症例 599 例、菌種別の内訳は、*S. pyogenes* 223 例、*S. agalactiae* 106 例、*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (*SDSE*) 266 例、その他の菌種 4 例であった。また、そのうち転帰が判明している症例 492 例を対象に死亡に関するリスク要因の検討を行った。

報告数について、*S. pyogenes*は、新型コロナウイルス感染症流行開始後である2020年以降減少していたが、2023年10月以降増加した。一方、*S. agalactiae*の報告数は、ほぼ横ばい、*SDSE*の報告数は、やや増加傾向が疑われた。また*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、*SDSE*の致死率はそれぞれ50%、52%、59%であった。

死亡に関連したリスク因子としては、*S. pyogenes*では高齢、*SDSE*では高齢、施設長期入所、要支援・介護であることが挙げられた。

A. 研究目的

劇症型溶血性レンサ球菌感染症(*Streptococcal toxic shock syndrome, 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。さらに、2023年秋以降、感染症発生動向調査にて、A群溶血性レンサ球菌(*GAS*)による*STSS*症例および*GAS*咽頭炎症例が急増した。また、2023年夏以降に、2010年代に英国で流行した病原性および伝播性が高いとされる*Streptococcal pyogenes* M1UK lineage (UK系統株)の集積が、日本国内でも確認された。これらの疫学的な変化をうけ、2024年は*STSS*への注目がさらに高まった年となった。

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、さら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*、*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (*SDSE*))ごとに明らかにすることを目的としている。

B. 研究方法

研究デザインは前向き観察研究である。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、臨床像に関する項目を収集した。

対象は、2016年9月14日以降に診断され、2025年1月31日までに調査票(第1版、第2版、第3版)が得られた症例のうち、*NESID*届出基準を満たした者とした。また、転帰に関する検討においては「最終的な転帰」に、「軽快」もしくは「死亡」と記載があった者とした。なお、今年度は、2024年12月~2025年1月に、これまで転帰不明等で登録されていた症例の転帰を追跡した。

但し、再発が疑われるものについては初回のみを解析対象とした。

また報告数は、初診日(不明な者については発症日)を用いて集計した。

解析方法は、記述疫学と転帰別(死亡と軽快)の比較を行いオッズ比(OR)とその95%信頼区間(CI)を算出した。

C. 研究結果

10道県から報告された694例と感染症発生動向調査に届出されたSTSS症例との突合を行い、下記の要件を満たすものは599例であった(*S. pyogenes* 223例、*S. agalactiae* 106例、SDSE 266例、*S. constellatus* 2例、不明2例)であった。

感染症発生動向調査の届出に必要な要件以下のアの(ア)及び(イ)かつイを満たすものの

ア 届出のために必要な臨床症状

(ア)ショック症状

(イ)(以下の症状のうち2つ以上)

肝不全、腎不全、急性呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症候群(DIC)、軟部組織炎(壊死性筋膜炎を含む)、全身性紅斑性発疹、痙攣・意識消失などの中枢神経症状

イ 病原体診断の方法

通常無菌的な部位(血液、髄液、胸水、腹水)、生検組織、手術創、壊死軟部組織から分離・同定によって病原体が検出されたもの

○*S. pyogenes* 223例、*S. agalactiae* 106例、SDSE 266例の疫学

*菌種別では*S. constellatus* 2例、不明2例を除いて解析を行った

1) 経時的变化 (n=599)

2016年～2024年の報告数について、2016年以降、年々増加傾向(2016年9例、2017年44例、2018年49例、2019年77例)であったが、2020年64例、2021年60例、2022年49例と報告数は減少した。その後、2023年90例、2024年151例と増加した。

特に*S. pyogenes*は、2020年15例、2021年10例、2022年10例と報告数が減少していたが、2023年34例、2024年78例と増加した。

一方、*S. agalactiae*は、2020年15例、2021年14例、2022年11例、2023年17例、2024年22例であり報告数はほぼ横ばい、SDSEは、2020年34例、2021年36例、2022年28例、2023年37例、2024年49例であり、2022年に少し減少したが、近年再度増加傾向を認めた。

ただし、遅れ報告があるため、2024年の解釈には注意が必要である。

2) 年齢、性別 (菌種別)

年齢中央値(範囲)はそれぞれ*S. pyogenes* 65(22-98)歳、*S. agalactiae* 79(40-95)、SDSE 81(25-99)歳であった。*S. pyogenes*は50～70代に多い傾向、SDSEは70代以上が多かった。各菌種において、男女の報告数はほぼ同数であり、性差は認められなかった。

3) 症状 (菌種別)

感染症発生動向調査届出要件に関連した症状について検討を行った。ショック症状は届出の必須項目である。

*S. agalactiae*では、腎不全 76/106 (72%)、DIC 58/106 (55%)、中枢神経症状41/106 (39%)が多かったが、軟部組織炎が34/106 (32%)が他の菌種に比べて少ない傾向であ

った。*S. pyogenes*とSDSEは、それぞれ腎不全 173/223(78%)、201/266(76%)、DIC 136/223(61%)、172/266(65%)、軟部組織炎 142/223(64%)、149/266(56%)が多く認められた。

○転帰を把握できた492例の疫学

*菌種別では*S. constellatus* 2例を除いて解析を行った

転帰が把握できた症例は492例であり、内訳は軽快223例(45.3%)、死亡269例(54.7%)と半数以上が死亡していた。

1) 年齢と致命率

致命率は、40歳未満 7/21(33%)、40代 12/21(57%)、50代 20/46(43%)、60代 47/92(51%)、70代 53/117(45%)、80代 85/132(64%)、90代以上 45/63(71%)あった。死亡例の数は60代以上で多く、致命率は特に80代以上で高かった。

菌種別では*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、SDSEの致命率はそれぞれ、50%、52%、59%であった。*S. pyogenes*は40歳未満にも死亡例が認められた。

2) 属性と転帰の検討

属性と転帰との関連について検討を行った。性別、年齢(65歳未満、65歳以上80歳未満、80歳以上)、BMI(18.5未満、18.5以上25未満、25以上)、施設長期入所、介護度(要介護・要支援、自立)、基礎疾患の有無、発症前の外傷におけるOR (95%CI)を算出した。年齢65歳未満をリファレンスにしたところ年齢80歳以上で2.29(1.45-3.63)、施設長期入所1.98(1.22-3.23)、要介護・要支援1.61(1.09-2.38)に関連を認めた。

菌種別では、*S. pyogenes*にて年齢80歳以上で2.43(1.02-5.76)、SDSEにて、年齢80歳以上で2.92(1.24-6.85)、施設長期入所1.99(1.06-3.75)、要介護・要支援1.75(1.01-3.04)に関連を認めた。

3) 基礎疾患と転帰の検討

基礎疾患と転帰との関連について検討を行った。悪性腫瘍(治療中/経過観察中)、慢性心不全、慢性呼吸器疾患、慢性肝疾患、慢性腎臓病、糖尿病、リンパ浮腫を含む四肢浮腫等において、ORと95%CIを算出した。死亡のリスク要因として関連が認められるものはなかった。しかし、リンパ浮腫を含む四肢浮腫は、0.36(0.18-0.72)であり、死亡を減少させた。菌種別では、SDSEにおいて、四肢浮腫0.36(0.18-0.72)であった。

3) 届出要件に関連した症状と転帰の検討

感染症発生動向調査届出要件に関連した症状と転帰との関連について検討を行った。

全体では、腎不全、中枢神経症状、肝不全、急性呼吸窮迫症候群と死亡において関連を認めた。それぞれのOR(95%CI)は、2.29(1.51-3.48)、2.24(1.45-3.48)、1.78(1.20-2.65)、1.64(1.02-2.63)であった。また、軟部組織炎と死亡においては0.51(0.36-0.74)であり、軟部組織炎がある場

合は死亡を減らしていた。

菌種別では、*S. pyogenes*は、腎不全と死亡において関連を認め、OR (95%CI) は、2.98(1.39-6.36)であった。*S. agalactiae*は、中枢神経症状と死亡において関連を認め、OR (95%CI) は、3.93(1.57-9.81) であった。SDSEでは急性呼吸窮迫症候群、肝不全、腎不全と死亡において関連を認め、それぞれのOR(95%CI)は、2.64(1.19-5.87)、2.58(1.39-4.79)、2.33(1.27-4.25)であった。

また、*S. agalactiae*、SDSEともに、軟部組織炎を有することが死亡を減らすことが示唆された。それぞれのOR(95%CI)は、0.13(0.04-0.39)、0.37(0.21-0.64)であった。

D. 考察

今回の研究では、感染症発生動向調査届出条件をみたすSTSSについて、菌種別の疫学的特徴と、転帰の違いによる疫学的特徴について検討を行った。

感染症発生動向調査届出基準を満たす症例は599例、かつ転帰が判明している症例は492例(2016年9月-2025年1月)であった。全体の致死率は54.7%であり、*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、SDSEでは、それぞれ50%、52%、59%であった。

報告数は、特に*S. pyogenes*は、新型コロナウイルス感染症流行開始後である2020年以降の減少傾向であったが、2023年10月以降増加した。

届出に必要な症状では、ショック症状、腎不全、DIC、軟部組織炎が多いが、*S. agalactiae*は、軟部組織炎が他の菌種に比べて少なかった

症状と転帰の関連では、腎不全、肝不全、中枢神経症状、急性呼吸窮迫症候群がある者が死亡する傾向、軟部組織炎のある者で死亡が減少する傾向を認めた。

属性と転帰との関連では、高齢、施設長期入所、要支援・介護に該当する者が死亡する傾向が認められた。基礎疾患と転帰との関連では、リンパ浮腫を含む四肢浮腫のある者で死亡が減少する傾向を認めた。

研究の制限として、本調査で収集された情報は、感染症発生動向調査の一部であること、また結果はすべて粗の結果であり、調整は行っていないことが挙げられる。

E. 結論

今回STSSの診断基準を統一するためSTSS届出基準を満たす症例に限定して解析を行った。症例は599症例であった。報告数は*S. pyogenes*が、2023年10月以降に急増した。また、転帰が判明している症例の致死率は54.7%であり、高齢になるほど高い致死率を呈した。死亡に関連したリスク要因としては、高齢、施設長期入所、要支援・介護が挙げられた。また、発症後の症状と死亡との関連では、軟部組織炎でオッズ比が低かった。

謝辞

本研究の研究分担者、研究へご協力いただきました医療機関の医療従事者・地方自治体職員の皆様方に心より感謝申し上げます。

F. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

・衛生微生物技術協議会第44回研究会 トピックスⅢ溶連菌（令和6年7月11日）

・第73回日本感染症学会東日本地方会学術集会/第71回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会「緊急企画」（令和6年10月19日）

・令和6年度地域保健総合推進事業における地域レファレンスセンター連絡会議 講演「劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学」（令和6年11月15日）

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