

侵襲性 A 群溶血性レンサ球菌感染症サーベイランス研究

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

研究要旨 国内の溶血性レンサ球菌感染症は、感染症発生動向調査により 5 類全数把握疾患である劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome: STSS) と、小児科定点把握疾患である A 群溶血性レンサ球菌 (GAS) 咽頭炎にて、サーベイランスが実施されている。2023 年秋頃より GAS による STSS 症例の届出数、GAS 咽頭炎の小児科定点当たり報告数が増加し、従来株より病原性や伝播性が高いとされる *S. pyogenes* M1UK lineage の関東地方での集積が国内で初めて確認された。一方海外では、通常無菌的部位からの GAS の検出を症例定義とした侵襲性 A 群溶血性レンサ球菌感染症 (iGAS) の届出数増加が報告されているが、海外での症例定義は我が国と異なるため、国内外の届け出数を単純に比較することが難しい。

本研究は、国内での実態がわかっていない iGAS の疫学を明らかにすることを目的としている。協力機関における iGAS 症例の疫学・臨床情報と分離株を収集し、疫学的・細菌学的解析結果から症例の疫学的特徴について検討した。また、検査会社の協力を得て、非侵襲性検体由来菌株についても収集し、細菌学的解析を実施した。

非侵襲性検体由来菌株 (30 都道府県、198 株) の収集結果から、iGAS 分離株の *emm1* 型の分布と、STSS の分布に関連性はみられなかった。また、非侵襲性感染と STSS 分離株ともに多い型もあれば、非侵襲性感染では多いが STSS 分離株では少ない型が存在した。GAS 症例のなかで *emm1* 型における M1UK lineage が占める割合は高かった。一方、菌株の検査結果と質問紙票の両者が収集できたのは 2 症例で、ともに *emm1* 型の M1UK lineage であった。これらのことから、M1UK lineage が全国的に拡大している可能性が示唆された。

今回、研究期間が短く、十分な症例数を集めることは難しかったため、iGAS の実態把握につながる知見を見出すことはできなかった。国内における近年の GAS による STSS 症例の届出数の増加傾向を鑑みると、iGAS 症例に関する情報収集の基盤を構築し、継続した調査を行っていくことは、引き続き重要な課題であると考えられる。

A. 研究目的

国内の溶血性レンサ球菌感染症は、感染症発生動向調査により 5 類全数把握疾患である劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome: STSS) と、小児科定点把握疾患である A 群溶血性レンサ球菌 (GAS) 咽頭炎にて、サーベイランスが実施されている。

2023 年秋頃より GAS による STSS 症例の届出数の増加、GAS 咽頭炎の小児科定点当たり報告数の増加が認められた。これら 2 つの届出数・報告数増加には関連性が疑われているが、現時点では結論に至っていない。また、従来株より病原性や伝播性が高いとされる *S. pyogenes* M1UK lineage の関東地方での集積が国内で初めて確認されたが、その実態は把握できていない。一方海外では、通常無菌的部位からの GAS の検出を症例定義とした侵襲性 A 群溶血性レンサ球菌感染症 (iGAS) を集計している国が多く、同様に iGAS の届出数

増加が報告されている。ただし、海外での症例定義は我が国と異なるため (STSS と iGAS 感染症の違い)、国内外の届け出数を単純に比較することが難しいのが現状である。iGAS の一部が STSS に移行することを考えると、我が国の iGAS 症例の基盤データとなる疫学・臨床情報・分離株を収集し、これまで見逃されていた iGAS の実態を明らかにすることは、iGAS については STSS 症例の発生を抑止するための施策立案につながる重要なデータになり得る。さらに iGAS の保健医療に対する負荷が見逃せない状況が本研究から明らかになれば、当該感染症の感染症発生動向調査への追加を検討することも可能となる。

本研究は、iGAS 症例の疫学・臨床情報と分離株を収集し、iGAS の疫学を明らかにすることを目的に取り組んだ。なお、研究は、2024 年 9 月 3 日に厚生労働省から追加交付決定の通知があり、2024 年 3 月 31 日までの研究事業として実施した。

B. 研究方法

研究デザインは前向き観察研究である。これまでの「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの強化のための研究」で構築したスキームを利用し、医療機関や自治体の協力が得られた地域において iGAS 症例を登録し、その患者情報（疫学・臨床情報）と分離株を収集し疫学的解析を試みた。また、検査会社（BML）の協力を得て非侵襲性検体由来菌株を収集し、細菌学的解析を実施した。詳細は以下のとおりである。

- ・研究対象：「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの強化のための研究」に研究協力している国内 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）のうち協力が得られた道県、及びその他の都道府県内（富山県、山梨県）にて診断された全年齢の iGAS 症例（血液、髄液などの無菌的検体から GAS が分離された症例）。それらは、感染症発生動向調査の STSS の届出基準を満たさない症例である。協力自治体に対しては、厚生労働省から事務連絡が通知された（2024 年 12 月 3 日発出）。

- ・分離株の収集と菌株解析：医療機関により分離された血液、髄液などの無菌的検体由来の菌株を地方衛生研究所（地衛研）や保健所が収集し、国立感染症研究所（感染研）に送付された。感染研細菌第一部にて、原因菌の血清型、菌種、遺伝子型等を解析した。解析結果は、地衛研または分担研究者経由で医療機関の担当者に報告した。並行して非侵襲性検体由来菌株についても BML から収集して同様の細菌学的解析を実施し、侵襲性症例由来菌株との菌株比較を行った。なお、検査会社からは菌株の患者情報は収集しない。

- ・患者情報の収集と疫学的解析：質問紙票を用いて収集した症例の年齢、性別、基礎疾患、症状/所見、重症度、転帰等についての疫学情報と、細菌第一部での菌株解析結果のとりまとめを感染研実地疫学研究センターで行った。

C. 研究結果

○非侵襲性検体由来菌株の検査結果

2024年6月から2024年9月の期間中、BMLの協力のもと、30都道県から198株の非侵襲性検体由来菌株を収集した。そのうちiGAS症例は12例（6.1%）で、分離部位は静脈血からが6例、創部からが6例であった。iGAS症例12例のうち、*emm1*型は1株で、M1UK lineageであった。GAS症例は186例で、*emm1*型は56/18

6 (30.1%) 株、そのうちの50株 (89.3%) がM1UK lineageだった。GAS症例では、*emm1*型の次に*emm89*型が52/186 (28.0%) で多かった。○無菌的検体由来の菌株検査結果と質問紙票情報に基づく疫学

研究期間において収集できたのは、同県からの10代未満の2症例だった。2症例ともに、菌株は静脈血から分離し、*emm1*型のM1UK lineageであった。また、ともに入院症例であったが、重症化の記載はなかった。

D. 考察

本研究では、無菌的検体からGASが分離された症例について、菌株解析と質問紙票を用いて情報収集を行い、症例の疫学的特徴について検討した。また、非侵襲性検体由来菌株についても収集し、細菌学的解析を実施した。

非侵襲性検体由来菌株の収集結果から、iGAS分離株の*emm*型の分布と、STSSの分布に関連性はみられなかった。また、非侵襲性感染とSTSS分離株ともに多い型もあれば、非侵襲性感染では多いがSTSS分離株では少ない型が存在した。GAS症例のなかで*emm1*型におけるM1UK lineageが占める割合は高かった。一方、菌株の検査結果と質問紙票ともに収集できた症例は2例のみだったため、疫学的解析を実施するには、症例数が不十分だった。しかし、ともに*emm1*型のM1UK lineageであり、上述の結果も踏まえると、M1UK lineageが全国的に拡大している可能性が示唆された。

本研究では、承認から終了までの期間が短く、症例数を十分に集めることはできなかった。そのため、研究の限界として、症例を記述的にまとめた結果にとどまり、iGASの疫学を検討するに至らなかったことが挙げられる。

E. 結論

本研究では、非侵襲性検体由来菌株の菌株解析結果と無菌的検体由来の iGAS 症例の疫学・臨床情報と分離株の収集結果から、その特徴を記述的に検討した。しかし、iGAS 症例を収集する基盤が整っていない中で十分な症例数を集めることは難しく、iGAS の実態把握につながる知見を見出すことはできなかった。国内における近年の GAS による STSS 症例の届出数の増加傾向を鑑みると、iGAS 症例を収集する基盤を構築し、継続した調査を行っていくことは、引き続き重要な課題であると考えられる。

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