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)
総合研究報告書

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：光嶋紳吾(国立感染症研究所実地疫学研究センター)
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、致命率も高く、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。なお、*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、*SDSE*の致命率はそれぞれ50%、52%、59%であった。

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。また、*S. pyogenes*は他菌種に比べ、症状として咽頭炎・扁桃炎が多く、推定侵入門戸は口腔/咽頭/上気道が多かった。これらのことより、感染経路として飛沫感染が重要であると考えられた。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。推定侵入門戸として、*S. agalactiae*は、下半身の皮膚以外にも生殖器・泌尿器系、消化器系が比較的多くみられる傾向、*SDSE*は、下半身の皮膚からが多くみられる傾向があった。

死亡に関連したリスク因子としては、高齢、施設長期入所、要支援・介護、侵入門戸不明が挙げられた。一方、死亡を減らす(軽快退院)因子として、侵入門戸を推定できること、軟部組織炎(蜂窩織炎)やリンパ浮腫を有することが挙げられた。

長期にわたる本研究により、菌種による疫学的特徴、臨床像の違いが明らかになりつつあると考える。今後も引き続き、症例を収集し、研究を進める必要があると考える。

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*S. 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、これを以下の観点で解析を進めた。

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。

令和6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。

上記の方法により収集した症例と感染症発生动向調査に届出されたSTSS症例との突合を行い、感染症発生动向調査の届出に必要な要件¹⁾を満たす症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。

C. 研究結果

○ STSS症例の疫学 (n=599)

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

① 属性、基礎疾患、症状 (n=599)

10道県から報告された症例は694例であり、うち届出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。

年齢中央値は*S. pyogenes*の年齢中央値は65歳（範囲22-98歳）、*S. agalactiae*の年齢中央値は79歳（範囲40-95歳）、SDSEの年齢中央値は81歳（範囲25-99歳）で、*S. pyogenes*の年齢が最も低かった。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。入院前のADLが自立している症例は、*S. pyogenes* 182/208例（88%）、*S. agalactiae* 62/103例（60%）、SDSE 132/251例（53%）であった。

基礎疾患を有していない症例は、*S. pyogenes* 52/215例（24%）、*S. agalactiae* 3/105例（3%）、SDSE 10/258例（4%）であった。

基礎疾患の内訳は、総計では、糖尿病 134/599例(22%)、慢性心不全112/599例(19%)、高血圧症92/599例(15%)、慢性腎臓病89/599例(15%)、リンパ浮腫含む四肢浮腫61/599例(10%)の順で多かった。菌種毎では、*S. pyogenes*では、糖尿病 39/223例（17%）、高血圧症38/223例(17%)、*S. agalactiae*では、糖尿病 43/106例（41%）、慢性腎臓病18/106例（17%）、慢性心不全17/106例（16%）、脳血管障害15/106(14%)、SDSEでは慢性心不全 75/266例（28%）、糖尿病52/266（20%）、慢性腎臓病51/266（19%）、リンパ浮腫含む四肢浮腫44/266例(17%)、高血圧症41/266例(15%)の順で多かった。

また、*S. pyogenes*にて、妊娠中に発症した症例を3例認めた。

届出に必要な臨床症状は、総計では、ショック599/599例(100%)、腎不全454/599例（76%）、DIC370/599例(62%)、軟部組織炎328/599例(55%)、肝不全178/599例(30%)、中枢神経症状145/599例(24%)、ARDS107/599例(18%)、全身性紅斑性発疹40/599例(7%)であった。

軟部組織炎の中では、蜂窩織炎175/599例(29%)、壊死性筋膜炎117/599例(20%)、その他の症状として、感染臓器不明の菌血症102/599例(17%)、肺炎および肺化膿症74/599例(12%)、化膿性関節炎28/599例(5%)、尿路感染症22/599例(4%)、咽頭炎・扁桃炎17/599例(3%)等を認めた。

菌種毎では、軟部組織炎が、*S. agalactiae* 34/106例(32%)では、他の菌種に比べて少なかった (*S. pyogenes* 64%、SDSE 56%)。また、蜂窩織炎 (*S. agalactiae* 15%、*S. pyogenes* 26%、SDSE 38%)、壊死性筋膜炎 (*S. agalactiae* 5%、*S. pyogenes* 32%、SDSE 14%) で同様に*S. agalactiae*は少ない傾向であった。咽頭炎・扁桃炎は、*S. pyogenes*15/223例(7%)であり、他の菌種に比べ多かった (*S. agalactiae* 0%、SDSE 0.4%)。

② 報告数の経時的変化 (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。

③ 侵入門戸 (n=599)

侵入門戸が推定されていた症例は306例（51%）、侵入門戸不明症例は293例（49%）であった。菌種別の侵入門戸不明症例は、*S. pyogenes* 101/223例(45%)、*S. agalactiae* 56/106例(53%)、SDSE 134/266

例(50%)であった。

侵入門戸が推定されていた症例では、すべての菌種において、皮膚を侵入門戸とする症例が最も多く、特にSDSEでその傾向を認めた (SDSE 117/266例(44%)、*S. pyogenes* 79/223例(35%)、*S. agalactiae* 39/223例(28%))。

*S. pyogenes*では皮膚の次に、口腔/咽頭/上気道が多いこと (34/223例, 15%) が特徴的であった。また、皮膚では上半身 (上肢/胸部) (22/223例, 10%) が他の菌種 (*S. agalactiae* 2%、SDSE 2%) より多い傾向であった。一方、SDSEは下半身(下肢/臀部) (96/266例, 36%)が多い傾向を認めた (*S. pyogenes* 21%、*S. agalactiae* 23%))。

また、*S. agalactiae*では、下半身の皮膚以外にも、生殖器・泌尿器系(11/106例,10%)や消化器系(4/106例,5%)が、他の菌種より多い傾向を認めた (*S. pyogenes* 4%、0%、SDSE 2%、1%))。

侵入門戸不明症例のうち感染臓器不明の菌血症を呈した症例は*S. agalactiae* (21/56例, 38%)で多い傾向を認めた (*S. pyogenes* 15%、SDSE 28%))。

○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。

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。

① 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。

②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症状と転帰の検討

届出に必要な臨床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、特に蜂窩織炎0.54(0.37-0.81)を有する場合は統計学的有意に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場合、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。

④侵入門戸不明と転帰の検討

侵入門戸不明と転帰との関連について検討を行った。

全体では、侵入門戸不明症例と死亡において関連を認めた。OR(95%CI)は、1.49(1.04-2.13)であった。

菌種別では、*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、SDSEで、それぞれ1.32(0.73-2.41)、1.04(0.45-2.39)、1.89(1.10-3.23)であった。

D. 考察

本研究ではSTSSを引き起こす3菌種 (*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、SDSE) 別の特徴を明らかにすることを目的として、属性、基礎疾患、症状、報告数の経時的変化、侵入門戸についての記述疫学を行っ

た。

また、転帰の判明している症例を解析対象とし、属性、基礎疾患、症状、侵入門戸と転帰との関連について検討を行った。

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。また、*S. pyogenes*は他菌種に比べ、症状として咽頭炎・扁桃炎が多く、推定侵入門戸は口腔/咽頭/上気道が多かった。これらのことより、感染経路として飛沫感染が重要であると考えられた。一方、推定侵入門戸として、*S. agalactiae*は、下半身の皮膚の他、生殖器・泌尿器系、消化器系が比較的多くみられる傾向、SDSEは、下半身の皮膚からが多くみられる傾向があった。これらのことは、3菌種の特徴が異なるとともに感染経路もまたそれぞれであることを示唆しているのかもしれない。

また、予後のリスク要因として、高齢や長期施設入所、要介護・要支援、侵入門戸不明が挙げられた。一方、症状として軟部組織炎（特に蜂窩織炎）を有する場合、死亡が減少する傾向を認めた。また、基礎疾患では、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。これらのことより、侵入門戸を推定できる症例や軟部組織炎や四肢浮腫を有する症例ではより診断や治療につながりやすいことが死亡と関係している可能性があるのかもしれない。

E. 結論

2016年～2015年1月にて、報告された症例数は599症例となった。2023年10月以降、*S. pyogenes*の報告数が急増した。

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、侵入門戸不明が挙げられた。一方、死亡を減らす要因として、侵入門戸を推定できること、軟部組織炎（蜂窩織炎）やリンパ浮腫を有することが挙げられた。

長期にわたる本研究により、菌種による疫学的特徴、臨床像の違いが明らかになりつつあると考える。今後も引き続き、症例を収集し、検討を進める必要があると考える。

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。

参照

1) 感染症法に基づく医師の届出のお願い：劇症型溶血性レンサ球菌感染症、
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-06.html>

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