

なぜ劇症型溶血性レンサ球菌感染症が増えているのか

2024/03/26

宇佐美 知沙 = 日経メディカル

<https://medical.nikkeibp.co.jp/inc/mem/pub/report/202403/583705.html>

2023 年末から 2024 年にかけて、劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) の報告数が急増している。一体、その背景には何があるのか。これまでの統計データや研究結果を基に、「現時点で考えられること」を専門家に聞いた。

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (Streptococcal toxic shock syndrome: STSS) は、感染症法に基づく全数把握疾患であり、「 β 溶血を示すレンサ球菌を原因とし、突発的に発症して急激に進行する敗血症性ショック病態」と定義されている。診断した医師は、7 日以内に届出を行わなければならない。届出に必要な要件は以下の通り。

STSS の届出に必要な要件

以下のアの(ア)および(イ)かつイを満たすもの

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、血液凝固異常 (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

検査方法: 分離・同定による病原体の検出

検査材料: 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

STSS の主要な原因菌には、A 群溶血性レンサ球菌 (GAS [group A *Streptococcus*]、主に *Streptococcus pyogenes*)、B 群溶血性レンサ球菌 (主に *S. agalactiae*)、G 群溶血性レンサ球菌 (主に SDSE: *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*) の 3 菌種が含まれている。STSS の発生届では血清群の記入が必要だ (全ての報告で記入されているとは限らない)。これらの中で、GAS を原因とする侵襲性 GAS 感染症は STSS を含む予後不良例が多いことが知られている。

上記の要件での届出が開始されたのは 2006 年 4 月。同年以降の報告数の推移を図 1 に示す (原因菌は問わない、図 2 も)。

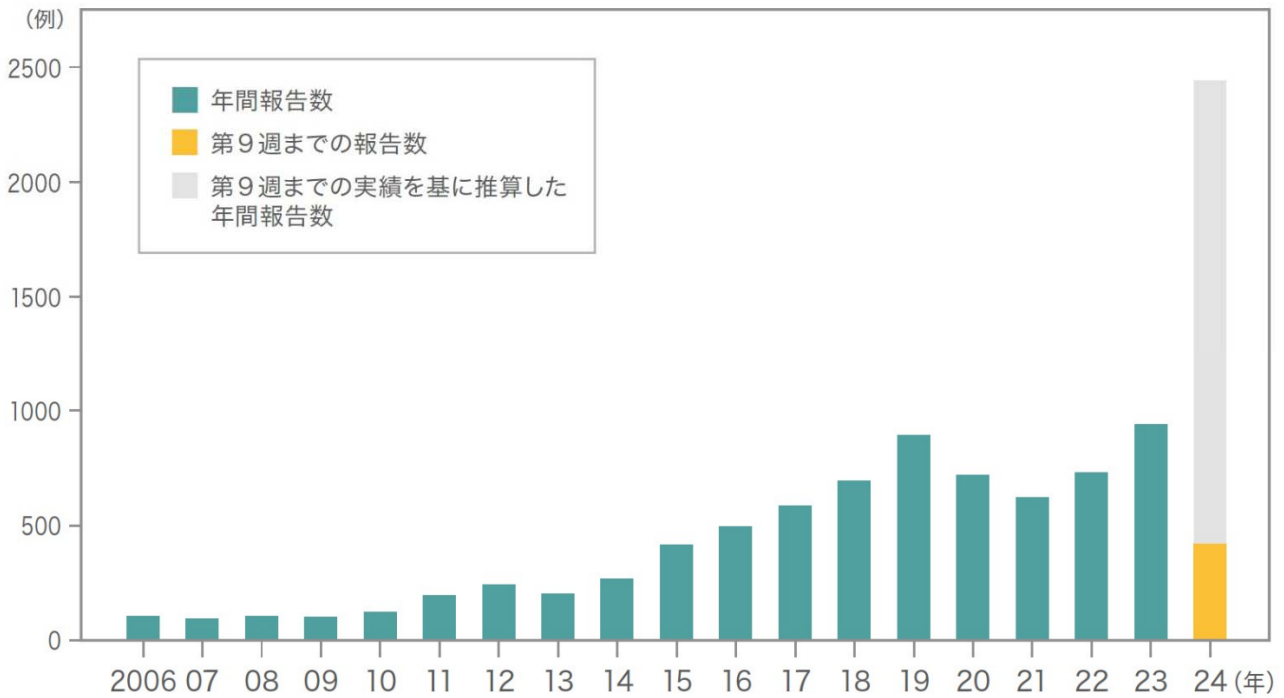


図1 STSSの年別報告数の推移(2006～2021年のデータは発生動向調査年別一覧、2022年～2024年第9週のデータは感染症発生動向調査感染症週報に基づき編集部作成。2024年分は黄色が第1週から第9週に届出された実数で、グレーは9週分の実数を参考に年間報告数[52週分]を推算した値)

2006年以降、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行前の2019年まで、報告数は増加傾向を続けた。ただし、この期間の増加について、富山県衛生研究所所長の大石和徳氏は「STSSに対する医師の認知度の上昇に伴う、報告数の増加が影響していたかもしれない」と推測する。

COVID-19流行後の2020～2021年には報告数が減少したが、2023年には、941例まで再び増加した。注目すべきは、2024年の第9週(2月26日～3月3日)までの報告数が422例だったことだ。STSSの報告数の変化に季節性は認められないため、今後も2024年第1週から第9週と同様のペースで報告があると仮定すると、2024年の年間報告数は約2500例と推算される(図1右)。この数は、届出が始まって以来、過去最高を大きく更新するだけでなく、2019年、2023年の2倍以上となる。

2019年から2024年第9週までの、週ごとの報告数の推移を見ても、2023年末から2024年初の増加は顕著だ(図2黄色)。各週の報告数には報告遅れ分が含まれるため、実際に診断された週よりも後の週に計上されている症例があるものの、図2からは、2023年の第4四半期頃から報告数と報告時死亡数が増加していることが見て取れる。なお、報告数に占める報告時死亡数の割合は、2022年以前で最も報告数が多かった2019年と2024年でともに約25%であり、現状では発症者の死亡率には大きな差はないと考えられる(図2緑)。

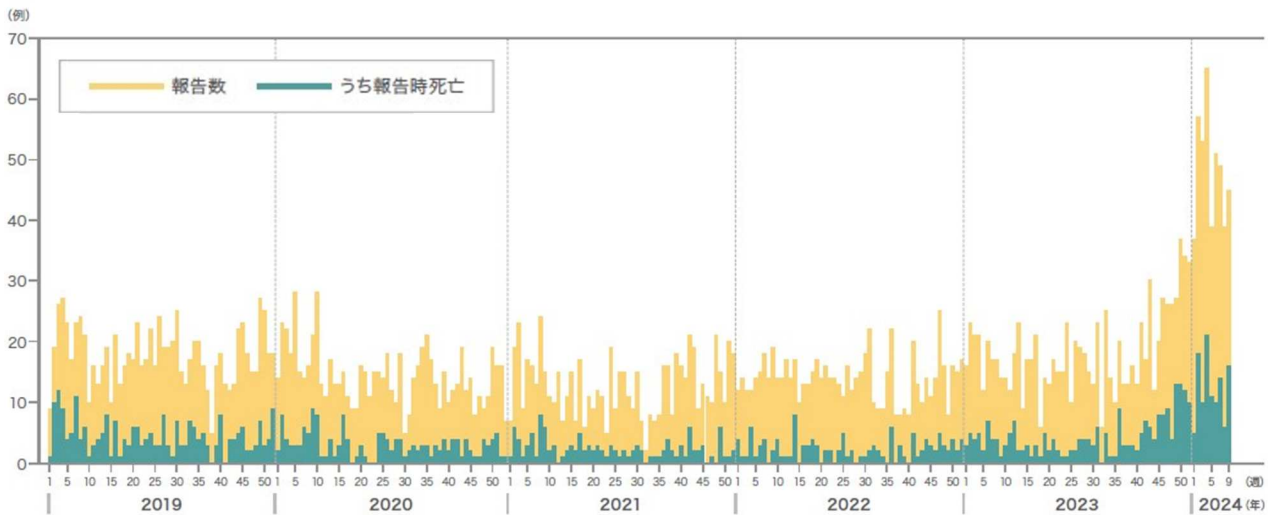


図2 STSSの週別報告数の推移(感染症発生動向調査感染症週報に基づき編集部作成。報告遅れを含む。黄色は報告数、緑は報告時点で死亡と届出された数)

社会や宿主の変化の影響は？

感染症の流行が経年的に大きく変化する主たる要因は、(1)社会環境の変化、(2)宿主側の変化、(3)病原体の変化——に大別できる。2023年末から2024年初にかけて注目された、いくつかの市中型感染症の流行は、(1)社会の変化として、コロナ禍で激減していた人々の移動や対面でのコミュニケーションが再び活発化したことの影響を受けたと言えるだろう。東京医科大学微生物学分野客員研究員(元北里大学大学院感染制御科学府教授)の生方公子氏は、「2009年に国内で初めて確認された新型インフルエンザ(H1N1)例は、カナダからの帰国者であった。呼吸器系感染症の病原体はヒトの移動とともに拡散する」と、社会の変化による影響を指摘する。

加えて生方氏は、(2)宿主側の変化として、「2020年初から始まったコロナ禍によって、人々がマスク着用や手洗いなどの感染対策を励行した結果、他の細菌やウイルスへの曝露機会が減り、それらに対する免疫能が低下している可能性」を指摘する。「ヒトは本来、様々な病原体に曝露され、免疫を獲得し維持していくものだが、コロナ禍でその機会が大幅に減った結果、GAS感染症の中でも短時間で急速に重篤化するSTSSが増加しているのではないかと生方氏は懸念を示す。

図3は、STSSと同じく全数把握の対象である侵襲性肺炎球菌感染症、侵襲性インフルエンザ菌感染症の年間報告数の推移を示したものだ。COVID-19流行前の2019年の報告数を1とすると、いずれの感染症も2020～2022年に報告数が減少し、2023年に再び増加に転じるという似通った推移を示している。この報告数の変動に(1)の社会環境の変化が影響していることは推測されるが、(2)の宿主側の変化や、高齢者の割合、基礎疾患/並存疾患などが相加的にどのように影響しているのかも気になるところだ。

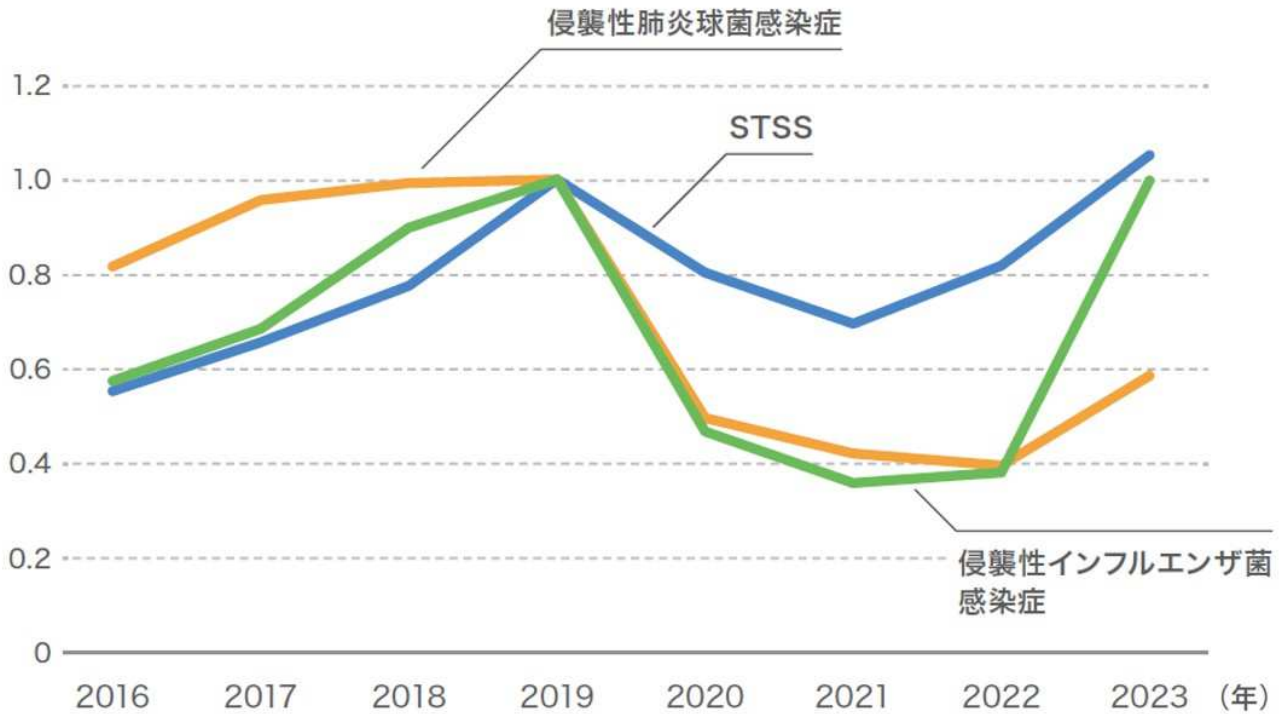


図3 STSS、侵襲性肺炎球菌感染症、侵襲性インフルエンザ菌感染症の報告数の推移(2019年の報告数を1としている。2016～2021年のデータは発生動向調査年別一覧、2022年、2023年のデータは感染症発生動向調査感染症週報に基づき編集部作成)

病原体の変化の影響は？

このSTSSの急激な感染者数の増加には(3)病原体の変化が関わっているのだろうか。複数のメディアが「海外で流行している株が国内でも確認されている」と報じているが、2023年末から現在のSTSS報告数の増加にどれほど影響しているかは、現時点でははっきりしない。

近年国内でも確認されている「海外で流行している株」とは、GASのうち、M1UKと呼ばれる株だ。これは、以前から国内で認められているM1株に遺伝子変異が入ったもの。

生方氏によると、そもそもGASはヒトの上皮細胞に付着し組織へ侵入するための繊維状のM蛋白質を菌体表面に保持し、抗オプソニン活性を示すことが特徴だ。現在、M蛋白質は遺伝子解析(*emm*型という)で261種類に区別されるが、「M1株は*emm1*型で特に病原性が高いことで知られる」(生方氏)。その理由として、M1株は他のGASが保持しない補体性溶菌阻害物質(Sic)を産生することが挙げられる。Sicの産生は、酸素の少ない嫌気的環境条件下、すなわち末梢の組織内でその産生が急速に高まり劇症化することに関わる。これがM1株で他のタイプよりも劇症型が有意に多い理由と推定される。M1UKは従来のM1株の亜系であるが、病原性が変化したのか、それとも宿主側の免疫能の低下などに起因して報告数が増加しているのか、どちらのウエートが高いのかはさらなる解析が必要と言えそうだ。



「M1UK 系統株の出現が STSS の増加に影響を与えるかは、現時点では推測の域を出ない」と語る、大阪大学の
広瀬雄二郎氏

M1UK 系統株は、遺伝子変異によって従来の M1 株が持つスーパー抗原 (T 細胞を強力に活性化させる抗原) の発現量が増加すると報告されていることから、「従来の M1 株より炎症を強く惹起する可能性がある」と語るのは、大阪大学大学院歯学研究科微生物学講座講師の広瀬雄二郎氏。さらに、海外においてマクロライド系抗生物質やテトラサイクリン系抗生物質に対する薬剤耐性遺伝子の検出率の上昇が M1UK 系統株で確認されている。ただし、「国内での M1UK 系統株の出現が STSS の増加に影響を与えるかは、交絡因子を調整して検討する必要がある、現時点では推測の域を出ない」と広瀬氏は指摘する。



富山県衛生研究所の大石和徳氏は「STSS の報告数増加の実態について、より詳しい解析が待たれる」と話す

「侵襲性 GAS 感染症の状況を把握し、その予防対策と適切な治療につなげるためには、患者数や死亡者数の正確な把握、発症時の詳細な患者背景、原因菌の病原因子や遺伝子型といった解析を集中して行い、さらに統計学的解析によって最も重症化に関与している因子は何かを明らかにすることが不可欠と考える」と生方氏。大石氏も「STSS の報告数増加の実態について、原因菌を含めたサーベイランスを行うことで、小児での GAS 咽頭炎の増加との関係を含めた、より詳しい解析が待たれる」と語り、今回の STSS 報告数急増の理由解明には、今後の解析を待つより他なさそうだ。