

## 話題の感染症

## 侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学

## Epidemiology of Invasive Meningococcal Disease

かみ や はじめ  
神 谷 元  
Hajime KAMIYA

## はじめに

髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) はグラム陰性の双球菌で、健康なヒトの鼻咽頭でも低頻度ながら保菌される。ヒト以外からは分離されず、自然界の条件では生存不可能である。保菌者・患者から飛沫感染で伝播し、多くの場合は無症候で経過するが、中には肺炎・尿道炎などの非侵襲性感染症や無菌部位から髄膜炎菌が検出される侵襲性感染症を認める。侵襲性感染症としては、菌血症（敗血症なし）、髄膜炎を伴わない敗血症、髄膜炎、髄膜脳炎の4つの病型があり、敗血症を発症すると予後が悪い。急性劇症型として副腎出血や全身のショック状態を呈する Waterhouse-Friderichsen 症候群がある。このように無症候から死亡例まで多彩な臨床像を呈するが、侵襲性髄膜炎菌感染症は発症が突発的で保菌者のうちどのような人が侵襲性感染症を発症するか全くわからないため、対応が難しい疾患である。

## I. 髄膜炎菌感染症の臨床上の特徴および治療

髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) は大きさ  $0.6 \sim 0.8 \mu\text{m}$  のグラム陰性双球菌で、莢膜多糖体の糖鎖の違いにより 12 血清群に分類されており、そのうち A, B, C, X, Y, W の 6 群が主に侵襲性疾患を起こす。髄膜炎菌は患者のみならず、健康者の鼻咽頭からも分離されるが、髄膜炎菌について行われたわが国の保菌率の調査では、健康な成人で  $0.4 \sim 0.8\%$  の保菌率<sup>1,2)</sup> となっている。侵襲性感染症を呈する場合、まず髄膜炎菌が保菌される必要があり、感染経路は

飛沫感染で伝播する。従って、寮などでの大人数での同居生活や、大人数が集まる場所（バー、イベントなど）での咳、キス、飲み物の回し飲み、食器の共用等の濃厚な接触が感染伝播のハイリスクと考えられている。

国内で検出される髄膜炎菌は基本的には多くの抗菌薬に対して感受性であることが知られており、治療にはペニシリンGまたはアンピシリン、第三世代セフェム系抗菌薬を経静脈的に投与する。また、侵襲性髄膜炎菌感染症患者発生時には感染拡大防止のため迅速に積極的疫学調査の実施を行い、患者との濃厚接触者を特定し、可能な限り早期に濃厚接触者への抗菌薬による曝露後の予防投与を行うことが推奨されている<sup>3)</sup>。曝露後予防投薬としては、シプロフロキサシン、リファンピシンもしくはセフトリアキソンが多く用いられてきたが<sup>3)</sup>、2017年2月に報告された4歳10カ月児の侵襲性髄膜炎菌症例では、分離された菌株が2003年以降中国で報告されアウトブレイクを起こしたキノロン耐性株であったため<sup>4)</sup>、今後は曝露後予防投薬の選択については、慎重に選択する必要がある。

## II. 国内の侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学

## 1. 感染症法上の取り扱い

本邦においては、戦前から伝染病予防法に基づく「流行性脳脊髄膜炎」の患者届出が行われ、1945年前後には年間4,000例を超える患者が報告された。その後報告患者数は激減し、1969年以降年間100例未満、1978年以降は30例以下、1990年代に入ると報告数は一桁台となった。1999年4月に感染症

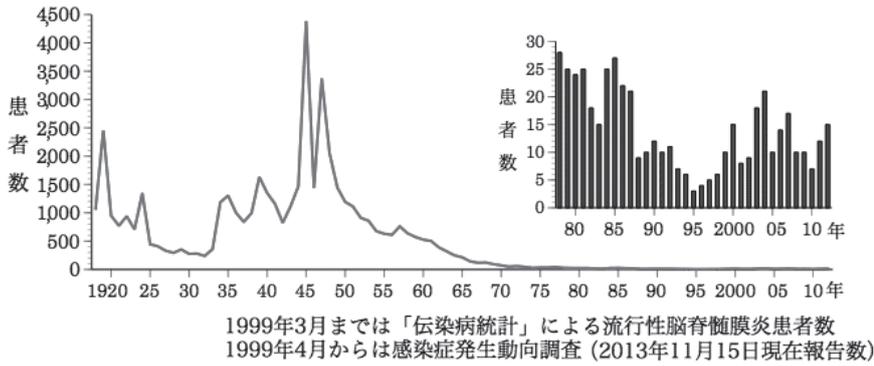


図1 髄膜炎菌性髄膜炎患者報告数の推移、1918-2012年  
(参考文献5より引用)

法が施行され、「髄膜炎菌性髄膜炎」が全数把握の4類感染症となり、より正確な患者数が把握できるようになり、以降2013年3月までには毎年7～21例の報告があった<sup>5)</sup>(図1)。報告例はほぼ散发例で、唯一の集団発生事例は2011年5月に宮崎県の高校の学生寮で発生した血清群Bによる集団発生である<sup>6,7)</sup>。この事例を踏まえ、2012年4月に学校保健安全法が改正され、新たに学校において予防すべき感染症の第2種感染症<sup>8)</sup>に「髄膜炎菌性髄膜炎」が追加された。また2013年4月には、髄膜炎菌による髄膜炎に敗血症も加えた「侵襲性髄膜炎菌感染症」として全数把握の5類感染症に変更され、より正確に侵襲性髄膜炎菌感染症患者の疫学が把握できるようになった。更に、髄膜炎菌感染症の患者発生時には感染拡大防止のため、迅速に濃厚接触者に対する予防策を実施する必要があることから、2015年5月から感染症法上の取り扱いが変更され、診断した医師は患者の氏名・住所を含め、ただちに保健所に報告しなければならないこととなった。なお、2016年11月21日以降、血液、髄液以外に「その他無菌部位」から病原体が検出された症例も届出対象となっている。

## 2. 近年の国内における発生動向<sup>9)</sup>

侵襲性髄膜炎菌感染症届出改正(2013年4月)後2017年10月までに160例が国のサーベイランスシステム(発生動向調査)に報告された(図2)。患者の性別比は男:女=3:2となっており、年齢分布は4歳までの乳幼児と15～19歳、40～70代前半に多い。届出時死亡例の中で、10～50代が全体の2/3を占める(図3)。侵襲性髄膜炎菌感染症としての2013

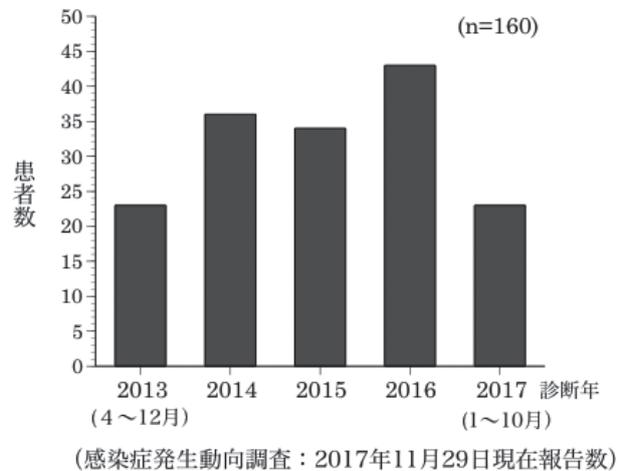


図2 侵襲性髄膜炎菌感染症患者報告数の推移：  
2013年4月～2017年10月. 文献9)より引用

年以降の届出時致命率は15.0%(24/160)である。インフルエンザ桿菌type b(Hib)や肺炎球菌による侵襲性疾患の疫学と比較すると、10代から50代の基礎疾患を有さない人の重症例が多いこと、致命率が高い点が特徴的である。この160例中116例(72.5%)の検体に関して血清群の情報が得られている(図4)。その結果によるとY群が75例と最も多く、次いでB群の15例、C群の13例、W群が5例となっている。

これまでは、国内における髄膜炎菌によるアウトブレイクが発生した場合、濃厚接触者に対する適正な抗菌薬の予防内服の実施が唯一の対応策であったが、2015年5月より4つ血清群(A/C/Y/W群)に対するワクチン(4価髄膜炎菌ワクチン)が販売開始され、患者の血清型により予防内服に加え、ワクチン接種による介入も可能となった。ただし、B群に効果のあるワクチンは国内では未承認のため、侵

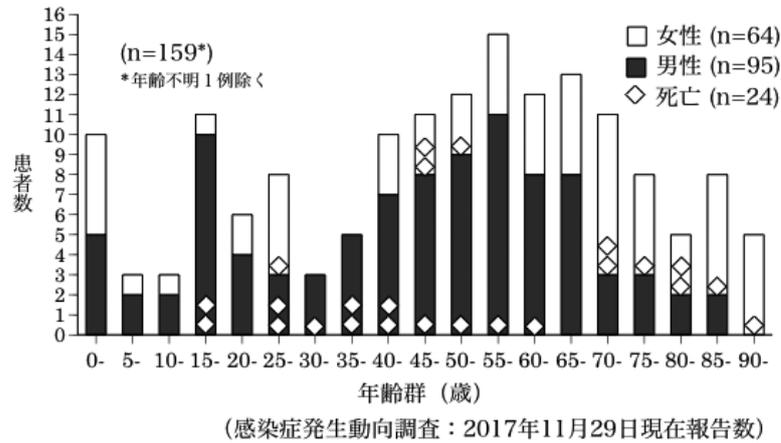


図3 侵襲性髄膜炎菌感染症患者の性別年齢群別分布：  
2013年4月～2017年10月. 文献9)より引用

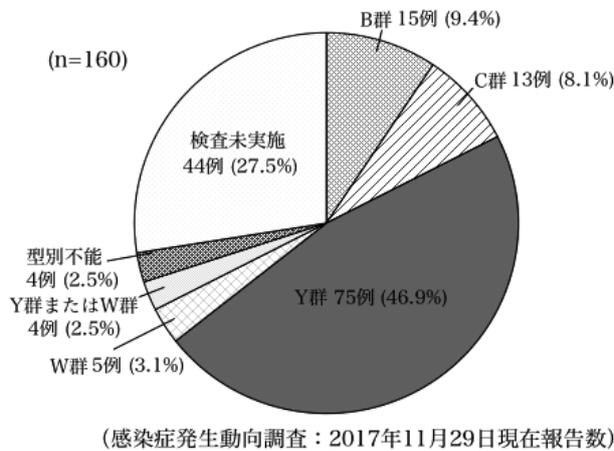


図4 侵襲性髄膜炎菌感染症由来の髄膜炎菌血清群：  
2013年4月～2017年10月. 文献9)より引用

襲性髄膜炎菌感染症患者からの検体確保と血清群調査の実施は、ワクチンの有効性や効果に影響を与えるため対策上の重要性がより一層増している。

### Ⅲ. 海外の侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学と国内への影響

侵襲性髄膜炎菌感染症は地域によって罹患率が大きく異なる(表)<sup>10,11)</sup>。例えばサハラ砂漠以南の国、いわゆる「髄膜炎ベルト」と呼ばれる地域においては、群を抜いて罹患率が高い。国によって状況は異なるが、5～12年周期で大きなアウトブレイクを起こしており、特に12月から6月の乾季には罹患率は10万人・年あたり1,000人にまで跳ね上がる(2010年よりこの地域ではWHO、CDCが中心となり、

表 諸外国、地域の侵襲性髄膜炎菌感染症発症率  
文献10,11)より作成

国、地域	発症率 (100,000人・年)	主な血清群	報告年
アフリカ髄膜炎菌 ベルト地帯	10-1,000 (流行時)	A	n/a
ニュージーランド	2.4	B	2010
オーストラリア	1.2	B	2009
ヨーロッパ	0.92	B, C	2009
チリ	0.5	B, C	2010
アルゼンチン	0.6	B, W	2008
カナダ	0.47	B, C	2008
アメリカ	0.28	B, C, Y	2009
日本	0.028	Y	2014

結合型A群髄膜炎菌ワクチンの集団接種を開始し、患者数は激減した)。北南米、ヨーロッパ諸国、オセアニア諸国の発症率は10万人・年あたり0.15～3人と低いが、特定の集団においてリスクが高くなっている。例えば米国では大学の寮を中心としたアウトブレイクが多発している。飛沫感染が起こりやすい環境に加え、これまで接種されてきたワクチンに含まれていない血清群(B群)の菌の流行が原因と考えられている。また、世界的に男性同性愛者間(MSM)はリスクの高い集団である。この集団のアウトブレイクから検出される血清群は現在C群であり、アウトブレイクが発生した国で流行している血清群と異なることが多い。

また、昨今はMLST (multilocus sequence typing) 法による精度の高い分子疫学的解析も世界中で実施されており、国際的なデータベースへの照合による国際的な疫学解析も行われている。国内分離株の多くはST-23 complex や ST-41/44 complex といった

遺伝子型に属していることがわかっている。一方で、諸外国、特に英国ではST-11 complexが比較的高頻度で検出されている<sup>12)</sup>。この株は世界各地でアウトブレイクを起こしており、ほかの株と比べ侵襲性疾患に発展するリスクが高いと考えられている。事実2010年にはイスラム教の巡礼(Hajj)参加者の間でこの株によるアウトブレイクが発生した<sup>13)</sup>。また、2015年には国内で開催された国際イベントにおいてもこの株が原因で複数のイベント参加者が侵襲性髄膜炎菌感染症に罹患する事例が発生した<sup>14,15)</sup>。このように、保菌率、患者報告数が低くても、外国から侵襲性の高い株が突然入ってきてアウトブレイクを起こす可能性も今後十分に予想される。国内の血清型、遺伝子型を正確に把握しておくことは、そのような事態における対応、対策時に必要な情報となるため、日ごろからのサーベイランスが大切である。

侵襲性髄膜炎菌感染症は世界中から報告され、それぞれの地域や集団で異なる罹患率と血清群の分布を認めている。従って渡航先や滞在期間中の活動などにより、リスクが異なる。ハイリスク地域への渡航の際にはワクチン接種を検討すべきである。ただし、その際には接種後2週間程度経たないと効果が現れないこと、現在国内で接種できるワクチンはB群には効果がない点は注意が必要である。逆に、国際的なイベントで、かつ多くの人々が参加して一定期間開催されるマスギャザリングイベントなどでは、様々な菌株を保菌した人々が集まるため、侵襲性髄膜炎菌感染症のアウトブレイク発生には注意を要する。

### おわりに

髄膜炎菌はヒトからヒトに伝播し、集団発生事例を起こすこともある侵襲性細菌性感染症であり、国内では患者数は少ないものの、劇症化することもある怖い病気である。一部の血清群に対してはワクチンが有効であり、わが国でも4つの群に対して有効なワクチンの接種が可能である。ただしワクチンに含まれない血清群によるアウトブレイクも海外からは報告されており、侵襲性髄膜炎菌感染症流行地への渡航やリスクが高いと考えられている環境(多くの人々が集まる寮での生活や、参加者の多いイベントなど)では十分注意が必要である。また、血清群の

情報は今後ますます重要になると考えられるため、日ごろからのサーベイランスの実施が大切である。

## 文 献

- 1) Takahashi H, Kuroki T, Watanabe Y, Tanaka H, Inouye H, Yamai S et al. Characterization of *Neisseria meningitidis* isolates collected from 1974 to 2003 in Japan by multilocus sequence typing. *Journal of Medical Microbiology* 53 : 657-662.
- 2) Takahashi H, Haga M, Sunagawa T, Saitoh T, Kitahara T, Matsumoto S et al. Meningococcal carriage rates in healthy individuals in Japan determined using Loop-Mediated Isothermal Amplification and oral throat wash specimens. *J Infect Chemother.* 2016 Jul ; 22(7) : 501-504.
- 3) 國島広之. 髄膜炎菌感染者の接触者に対する予防内服について. *IASR Vol. 34 p. 366-367*: 2013年12月号  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2258-iasr/related-articles/related-articles-406/4147-dj4064.html>
- 4) 川崎悠, 松原康策, 永井貞之, 仁紙宏之, 山本剛, 仁紙宏之ら. キノロン耐性, 血清群C群, 遺伝子型ST-4821髄膜炎菌による侵襲性感染症(2017年2月) - 国内初遺伝子型原因菌. *IASR Vol. 38 p.83-84* : 2017年4月号.  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/bac-meningitis-m/bac-meningitis-iasrd/7221-446d02.html>
- 5) 国立感染症研究所: 侵襲性髄膜炎菌感染症 2005年~2013年10月. 病原微生物検出情報 2013 ; 34 : 361-362
- 6) 関谷紀貴ほか: 宮崎県における髄膜炎菌感染症集団発生事例. 病原微生物検出情報 2011 ; 32 : 298-299
- 7) 中谷圭吾: 高校男子寮における髄膜炎菌感染症の集団発生時に経験した劇症型敗血症の1死亡例. 病原微生物検出情報 2013 ; 34 : 367-368.
- 8) 文部科学省: 学校において予防すべき感染症の解説  
[http://www.mext.go.jp/a\\_menu/kenko/hoken/1334054.htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/kenko/hoken/1334054.htm)
- 9) 国立感染症研究所感染症疫学センター. 侵襲性髄膜炎菌感染症 2005年~2013年10月. *IASR Vol. 34 p. 361-362* : 2013年12月号  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/bac-meningitis-m/bac-meningitis-iasrtpc/4176-tpc406-j.html>
- 10) Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 30S (2012) : B26-B36.
- 11) Fukusumi M, Kamiya H, Takahashi H, Kanai M, Hachisu Y, Saitoh T et al. Vaccine. National surveillance for meningococcal disease in Japan, 1999-2014. 2016 Jul 25 ; 34 (34) : 4068-4071.
- 12) Campbell H, Saliba V, Borrow R, Ramsay M, Ladhani SN. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone(sequence type 11 clonal complex), United Kingdom 2015. *Euro Surveill.* 2015 ; 20(28)

- 13) Hahné SJ, Gray SJ, Jean-François, Aguilera, Crowcroft NS, Nichols T et al. W135 meningococcal disease in England and Wales associated with Hajj 2000 and 2001. *Lancet*. 2002 Feb 16 ; **359**(9306): 582-583.
- 14) 金井瑞恵ら. 世界スカウトジャンボリー(山口県)に関連したスコットランド隊員およびスウェーデン隊員の髄膜炎菌感染症事例について. *IASR* Vol. 36 p. 178-179 : 2015年9月号.
- 15) Kanai M, Kamiya H, Smith-Palmer A, Takahashi H et. al. Meningococcal disease outbreak related to the World Scout Jamboree in Japan, 2015. *Western Pac Surveill Response J*. 2017 May 8 ; **8**(2): 25-30