

表6 健常者からのインフルエンザ菌分離結果

	年齢	男		女		合計	
		N数	分離数	N数	分離数	N数	分離数
神奈川	～5	65	18	71	20	136	38(27.9)
	～10	15	3	12	3	27	6(22.2)
	～15						
	～20	93	2	177	8	270	10(3.7)
	～30	167	5	172	7	339	12(3.5)
	31～60	3	0	7	1	10	1
	不明	61	0	2	0	63	0
	合計	404	28(6.9)	441	39(8.8)	845	67(7.9)
福島	16～20	16	0	59	1	75	1(1.3)
	21～30	8	0	22	0	30	0
	31～60	3	0	4	0	7	0
	合計	27	0	85	1(1.2)	112	1(0.9)
石川	16～20	5	0	47	0	52	0
	21～30	13	0	98	0	111	0
	31～60	4	0	21	0	25	0
	合計	22	0	166	0	188	0
香川	16～20	1	0	50	9	51	9(17.6)
	21～30	2	1	17	5	19	6(31.6)
	31～60	4	0	1	1	5	1
	合計	7	1	68	15(22.1)	75	16(21.3)
長崎	16～20	17	0	76	2	93	2(2.2)
	21～30	26	0	64	4	90	4(4.4)
	31～60	91	0	50	0	141	0
	61以上	2	0			2	0
	合計	136	0	190	6(3.2)	326	6(1.8)

(%)

山形		
年齢	N数	分離数
～5	34	5(14.7)
～10	5	0
～15	35	0
～19	46	0
～29	23	0
～39	26	0
～49	27	0
～59	27	0
60以上	22	0
合計	245	5(2.0)

岡山: 年齢21～29他, 女30人
分離 4(13.3)

大分: 年齢19～21, 113人
分離 0

沖縄: 年齢61以上 55人(男17,女38)
分離 3(5.5)

総計	1,989	分離 102(5.1)
男	613	30(4.9)
女	1,018	67(6.6)
不明	358	5

表7 健常者からの溶連菌分離結果

	年齢	男		女		合計	
		N数	分離数	N数	分離数	N数	分離数
神奈川	～5	65	2	71	4	136	6(4.4)
	～10	15	0	12	0	27	0
	～15						
	～20	93	7	177	19	270	26(9.6)
	～30	167	17	172	20	339	37(10.9)
	31～60	3	1	7	0	10	1
	不明	61	9	2	0	63	9
	合計	404	36(8.9)	441	43(9.8)	845	79(9.3)
福島	16～20	16	2	59	9	75	11(14.7)
	21～30	8	0	22	1	30	1(3.3)
	31～60	3	0	4	0	7	0
	合計	27	2(7.4)	85	10(11.8)	112	12(10.7)
香川	16～20	1	0	50	9	51	9(17.6)
	21～30	2	0	17	0	19	0
	31～60	4	1	1	0	5	1
	合計	7	1	68	9(13.2)	75	10(13.3)
長崎	16～20	17	2	76	6	93	8(8.6)
	21～30	26	7	64	9	90	16(17.8)
	31～40	28	1	19	0	47	1(2.1)
	41～50	25	0	21	2	46	2(4.3)
	51～60	38	5	10	0	48	5(10.4)
	61以上	2	0			2	0
	合計	136	15(11.0)	190	6(3.2)	326	32(9.8)

山形		
年齢	N数	分離数
～5	34	3(8.8)
～10	5	0
～15	35	11(31.4)
～19	46	7(15.2)
～29	23	2(8.7)
～39	26	0
～49	27	0
～59	27	0
60以上	22	0
合計	245	23(9.4)

岡山: 年齢21～29他, 女30人
分離 6(20.0)

大分: 年齢19～21, 113人
分離 2(0.9)

沖縄: 年齢61以上, 55人(男17,女38)
分離 女(1.8)

総計 1,801 分離 165(9.2)
男 591 54(9.1)
女 852 86(10.1)
不明 358 25

(%)

平成13年度厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

髄膜炎菌性髄膜炎の発生動向調査及び検出方法の研究

分担研究報告書

髄膜炎菌の家族内感染に関する解析

主任研究者 山井志朗 神奈川県衛生研究所細菌病理部長

収集株における患者および家族から分離された髄膜炎菌株について、型別や薬剤感受性値から異同を調べ、髄膜炎菌感染症における家族内感染の重要性を調べた。患者家族から髄膜炎菌が分離された15症例のうち9症例では患者由来株と患者家族由来株が同一であり、3症例では患者由来株は保存されなかったが患者家族由来株がそれぞれの家族で同一であった。残りの3症例では患者由来株と患者家族由来株は異なっていた。このことから髄膜炎菌感染症患者の発生において家族内の菌保有者が重要な役割を演じていることが推察された。

研究協力者

浅井良夫 神奈川県衛生研究所臨床血清科長

渡辺祐子 神奈川県衛生研究所臨床血清科
主任研究員

黒木俊郎 神奈川県衛生研究所臨床血清科
主任研究員

機関あるいは地方衛生研究所等から分与いただいたあるいは当研究所において収集した髄膜炎菌株の疫学マーカーおよび薬剤感受性値（MIC値）により、患者と家族に由来する菌株が同一株であるか否かの検討を行った。

髄膜炎菌株は生化学的性状により髄膜炎菌であることを確認した後に、ゼラチン・ディスク法により -80°C で保存した。菌株使用時にディスクにトリプトソイブrosを加え 36°C で溶解して菌浮遊液とした。これをKellogg寒天平板に接種し、 $5\%\text{CO}_2$ 環境下で一晩培養した。

疫学マーカーには血清群、serotypeとserosubtypeを用いた。血清群はDifcoあるいはWelcome製群別用血清を用いて調べた。Serotypeおよびserosubtypeの決定および薬剤感受性値は平成12年度本研究報告書に記載されたタイピングの結果および薬剤感受性調査の結果を利用した。

A. 研究目的

髄膜炎菌性髄膜炎は流行性脳脊髄膜炎とも称されるように、髄膜炎あるいは敗血症の患者が集団であるいは流行性に発生する特徴がある。患者の発生にはどのような要因が関与しているかを調べることは、髄膜炎菌感染症の伝播を妨げ、発生を予防する上で極めて重要である。ここでは、髄膜炎菌感染症の発生と患者家族との関連性を明らかにすることを目的として、髄膜炎菌感染症の患者由来株と家族由来株を解析し、家族内感染の可能性を探った。

C. 研究結果

B. 研究方法

神奈川県衛生研究所に対してこれまでに医療

保存している髄膜炎菌株は、患者が発生した89症例に由来していた。このうち、15症例に

において患者家族から髄膜炎菌を分離していた(表1)。これらの患者の家族から髄膜炎菌が分離された15症例について、分離菌の性状等を比較した。その結果、9症例は患者由来株と家族由来株が、あるいは患者株間で同一であった。すなわち、症例1、症例5、症例7、症例9、症例11、症例13および症例14は患者由来株と家族由来株が同一であった。このうち症例7は患者由来株と患者の祖父に由来する株は同一であったが、患者の父親に由来する株は異なっていた。症例4および症例15は兄弟で株が同一であった。また、3症例(症例3、症例8および症例10)は患者由来株が保存されていないが、それぞれの症例において複数の患者家族から髄膜炎菌が分離されており、それらは家族内で同一であった。

患者由来株と患者家族由来株が異なっていたのは3症例であった。症例2および症例6は患者由来株と家族由来株がすべて異なっていた。症例12は家族由来株は同一だが、患者由来株とは異なっていた。

D. 考察

髄膜炎菌性髄膜炎は、細菌性髄膜炎の中でも流行性にあるいは集団で髄膜炎が発生するという重大な特徴を有している。これは髄膜炎菌が伝播しやすいという性状を有していることが大きく関わり、保菌者が重要な役割を果たしていると考えられる。この調査では、家族内感染の重要性を確認するために患者由来株と患者家族由来株を比較したところ、高い割合で患者の家族が原因菌を保有していることが明確となった。

髄膜炎菌感染症患者の発生には、患者家族の菌保有が大きく関わっていることが示唆されている¹⁻⁸⁾。Tzanakaki et al¹⁾は、髄膜炎菌感染症の伝播を理解するためには患者から分離された菌株の解析を行うだけでは充分とは言えず、保菌者の調査を行うことが極めて重要であるとしている。たとえば、幼児は髄膜炎菌を保有していないが家族等の年上者から髄膜炎菌を獲得して発症すると考えられている。今回の調査では、患者家族から髄膜炎菌が分離された15症例のうち、9症例で分離された髄膜炎菌株は患者由来株と同一であることがほぼ確認され、

また3症例では患者由来株は得られなかったために比較することはできなかったが、家族内では同一株であり、患者由来株と同じである可能性が高いと推測された。

この結果はわが国においても髄膜炎菌感染症の発生に家族の菌保有者が重要な役割を演じている可能性を示唆するものであり、感染の拡大の予防において非常に重要なポイントとなると考えられる。すなわち、家族の潜在的な髄膜炎菌保有者が感染源となり、他の家族に菌株を伝播してその一部が発症するものと推測される。したがって、髄膜炎菌感染症の患者が発生した場合には、患者の家族を対象にした髄膜炎菌保有調査を積極的に実施することで菌保有者を確定し、除菌することが推奨される。これは菌保有者の発症を予防することのみならず、髄膜炎菌の伝播を防ぎ、新たな患者の発生を予防するために極めて重要であると考えられる。今後、髄膜炎菌保有者の除菌の必要性や薬剤の処方等について検討していく。

E. 文献

- 1: Tzanakaki G, Urwin R, Musilek M, Kriz P, Kremastinou J, Pangalis A, Blackwell CC, Maiden MC. Phenotypic and genotypic approaches to characterization of isolates of *Neisseria meningitidis* from patients and their close family contacts. *J Clin Microbiol.* 2001 Apr;39(4):1235-40.
- 2: Conyn-van Spaendonck MA, Reintjes R, Spanjaard L, van Kregten E, Kraaijeveld AG, Jacobs PH. Meningococcal carriage in relation to an outbreak of invasive disease due to *Neisseria meningitidis* serogroup C in the Netherlands. *J Infect.* 1999 Jul;39(1):42-8.
- 3: Smilovic V, Vrbanec-Megla L, Payerl-Pal M, Puntaric D, Baklaic Z. Familial epidemic of meningococcal disease. *Croat Med J.* 1998 Mar;39(1):62-5.

4: Kremastinou J, Blackwell C, Tzanakaki G, Kallergi C, Elton R, Weir D.

Parental smoking and carriage of *Neisseria meningitidis* among Greek schoolchildren.

Scand J Infect Dis. 1994;26(6):719-23.

5: Olivares R, Hubert B.

Clusters of meningococcal disease in France (1987-1988).

Eur J Epidemiol. 1992 Sep;8(5):737-42.

6: Cooke RP, Riordan T, Jones DM, Painter MJ.

Secondary cases of meningococcal infection among close family and household contacts in England and Wales, 1984-7.

BMJ. 1989 Mar 4;298(6673):555-8.

7: Olcen P, Kjellander J, Danielsson D, Lindquist BL.

Epidemiology of *Neisseria meningitidis*: prevalence and symptoms from the upper respiratory tract in family members to patients with meningococcal disease.

Scand J Infect Dis. 1981;13(2):105-9.

8: Brook I, Gorman R, Johnson MW.

Outbreak of meningococcal disease in a family.

South Med J. 1980 Jul;73(7):902-3.

表1 髄膜炎菌感染症患者および患者家族由来株の各種性状

症例	患者/家族(続柄)	年齢	血清群	Serotype Serosubtype	薬剤感受性							
					PCG	CEZ	TC	EM	CP	RFP	SMX	ST
1	患者(妻)	女 39	Y		0.125	0.5	1	0.25	2	0.031	256	64
	家族(夫)	男 47	Y		0.125	0.5	1	0.25	2	0.031	256	64
	家族(子)	女 14	Y		0.125	0.5	1	0.5	2	0.031	256	64
2	患者(母)	女 -	Y		0.5	1	1	0.25	2	0.008	128	32
	家族(子)	男 15	Y		0.125	0.5	0.5	0.25	2	0.008	64	32
	家族(子)	女 -	B		0.125	0.25	0.5	0.125	1	0.031	128	32
3	患者(子)		保存株無し									
	家族(祖父)	男 -	Y		0.063	1	0.25	0.125	2	0.031	64	32
	家族(祖母)	女 -	NG		0.125	1	0.25	0.125	1	0.031	128	32
	家族(父)	男 -	NG		0.125	1	0.25	0.125	1	0.016	128	32
4	患者(兄)	男 4	B	NT:P1.7	0.063	0.5	0.25	0.125	1	0.031	128	64
	患者(妹)	女 2	B	15:P1.7	0.063	0.5	0.25	0.125	1	0.016	128	64
5	患者(母)	女 70	B	NT:P1.15	0.063	0.25	0.25	0.25	1	0.063	2	2
	家族(子)	男 33	B	NT:P1.15	0.125	0.5	0.25	0.25	1	0.063	2	2
6	患者(妻)	女 38	B	14:P1.15	0.063	0.5	0.25	0.5	1	0.125	1	2
	家族(夫)	男 44	Y		0.125	0.5	2	0.5	4	0.008	64	32
	家族(子)	男 13	B	NT:-	0.031	0.25	0.5	0.5	1	0.031	64	32
7	患者(子)	男 2m	B	NT:P1.5,2	0.031	0.25	0.5	1	2	0.063	2	2
	家族(祖父)	男 65	B	NT:P1.5,2	0.031	0.25	0.25	0.25	1	0.031	2	2
	家族(父)	男 32	B	15:	0.031	0.25	0.25	0.25	1	0.125	64	32
8	患者(夫)	男	保存株無し									
	家族(妻)	女 40	B	15:P1.6	0.031	0.25	1	0.125	1	0.125	8	4
	家族(子)	女 9	B	15:P1.6	0.063	0.5	1	0.125	2	0.125	256	64
9	患者(子)	男 13	Y		0.125	0.5	1	0.25	2	0.016	128	32
	家族(母)	女 -	Y		0.125	0.5	1	0.25	1	0.016	128	32
	家族(子)	男 20	Y		0.25	0.5	1	0.25	2	0.016	128	32
10	患者(弟)		保存株無し									
	家族(父)	男 -	B		0.031	0.25	32	0.125	1	0.031	256	64
	家族(母)	女 -	B		0.031	0.25	32	0.25	2	0.063	256	64
	家族(姉)	女 -	B		0.031	0.25	32	0.25	1	0.063	256	64

表1 続き

症例	患者/家族(続柄)	年齢	血清群	Serotype Serosubtype	薬剤感受性							
					PCG	CEZ	TC	EM	CP	RFP	SMX	ST
1 1	患者 (妻) 女	55	B		0.031	0.25	1	0.25	1	0.031	128	64
	家族 (夫) 男	54	NG		0.031	0.25	1	0.125	2	0.063	256	64
1 2	患者 (子) 男	22	B		0.063	0.5	0.25	0.5	2	0.063	64	32
	家族 (母) 女	52	B		0.031	0.25	0.5	0.125	2	0.016	2	2
	家族 (子) 女	17	B		0.031	0.25	0.5	0.125	2	0.016	2	2
1 3	患者 男	61	NG		0.031	0.25	0.5	0.25	1	0.125	8	8
	家族 女	—	B		0.031	0.25	0.5	0.25	1	0.125	8	8
	家族 女	—	B		0.031	0.25	1	0.25	1	0.125	8	8
1 4	患者 (子) 女	1.7	B		0.031	0.063	1	0.125	1	0.016	64	32
	家族 (父) 男	—	B		0.031	0.125	1	0.125	1	0.016	64	32
1 5	患者 (弟) 男	4	Y		0.125	0.5	1	0.25	1	0.016	128	32
	家族 (兄) 男	8	Y		0.125	0.5	1	0.5	2	0.125	128	32

平成 13 年度 厚生科学研究費補助金（新興再興感染症研究事業）
髄膜炎菌性髄膜炎の発生動向調査及び検出方法の研究
分担研究報告書

病院を対象とした髄膜炎患者と髄膜炎菌感染症の調査研究 2
アンケート調査結果

分担研究者 中島 秀喜 聖マリアンナ医科大学 微生物学教室 教授
研究協力者 嶋田甚五郎 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
客員教授
山本 啓之 聖マリアンナ医科大学 微生物学教室 助教授

研究要旨

救急告示病院で内科あるいは神経内科を設置する一般病床が 100 床以上の病院（2257 施設）に対しては、細菌性髄膜炎患者および髄膜炎菌の検出状況をアンケートにより調査し、607 施設より回答を受けた。細菌性髄膜炎症例を経験したと回答した 273 施設について集計をしたところ、105 例の髄膜炎菌感染症と 214 例の髄膜炎菌検出例があったとの結果を得た。

A. 序文

髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) は流行性髄膜炎の原因菌として知られており、世界各地で集団発生や定期的な流行が報告されている。日本国内においては、過去に髄膜炎菌性髄膜炎が多数発生していたが、現在ではわずかな発生例しか報告されていない。この原因を解明するために病院を対象としてアンケート調査を実施した。

B. 材料と方法

救急告示病院で内科あるいは神経内科を設置しており一般病床が100床以上の病院（2257施設）に対して細菌性髄膜炎患者および髄膜炎菌の検出状況をアンケートにより調査した。アンケートは診療科と検査室に対して送付した。

C. 結果

アンケートへの回答は 607 施設（回収率

26.9%）より受けた。このアンケートの集計結果は添付資料とした。

アンケートの集計では、細菌性髄膜炎症例を経験したと回答した 273 施設を選び出し、この 273 施設について髄膜炎菌の検出状況等について集計した。

集計対象の 273 施設で細菌性髄膜炎症例を経験した診療科総数は 261 施設の 347 科で、その症例総数は 875 に達した。症例数を年度で見ると、1980 年代が 232、1991 から 1995 年では 256、1995 から 2000 年までが 354 と件数が増加している。髄膜炎菌感染症と診断した症例の総数は 105 で、うち髄膜炎は 84 症例であった。これ以外では敗血症・DIC が 15 例、呼吸器疾患が 3 例、さらに尿道炎、剖検例、弁膜症が各 1 例であった。

検査室からの回答は 213 施設から返送されてきた。このうち 20 施設は外注検査であると回答してきた。髄膜炎菌を検出した経験がある検査室は 84 であった。

髄膜炎菌陽性の 214 検体の内訳では、髄液が 101 検体、血液が 23 検体であった。これら以外では喀痰、咽頭、鼻腔、尿・尿道、膿分泌物、関節液、耳漏などからの検出が 90 例で、1990 年以降で顕著に増加していた。培養検査では、チョコレート寒天培地と血液寒天培地を 115 の検査室が採用していた。血液寒天培地とチョコレート寒天培地の併用のみが 42 検査室、チョコレート寒天培地のみを使用する検査室は 54 に達していた。一方、髄膜炎菌用選択培地の MTM 培地が 15 施設、NYC 培地は 3 施設にすぎなかった。抗原検出法ではラテックス凝集反応キットを使用している検査室が 231 施設中 54 (25%)、PCR 法は結核菌検出用として 2 施設 (8%) が採用していた。

D. 考察

診療科の回答では、細菌性髄膜炎の年次別症例数が増加傾向を示した。しかし、いくつかのアンケートには、1990 年以降に開設された施設、担当医師の交代により過去の症例が不明などの理由が明示されており、患者数の増加を反映した結果とは判定できない。

髄膜炎菌 *Neisseria meningitidis* の症例数が 214 に対して検体での検出数が 105 となり 2 倍以上の差が見られた。この差が生じた原因としては、検体としてその他に項目に分類されている喀痰や鼻腔などからの検出事例数が多いことにある。ここで報告された髄膜炎菌のすべてが正確に同定されたのかという疑問はあるが、一方において髄膜炎という典型的な症状を示さない髄膜炎菌感染症が発生流行している可能性も考えられる。白石らが報告した聖マリアンナ医科大学西部病院での髄膜炎菌感染症患者でも、髄膜炎症状を認めず肺炎を主徴とした症例であった。

現在の 4 類感染症の届け出基準では、髄膜炎菌性髄膜炎のみが対象とされるため、髄膜炎菌感染症の発生動向を正確に反映していない可能性が危惧される。

検査室から寄せられた意見には、髄膜炎菌の検査体制の不備、経費や人材育成の問題などが指摘されていた。髄液以外の検体から検出された場合でも感染症起因菌として重要であることが明確になれば、髄膜炎菌の検査体制は改善されると考えられる。

今回のアンケート調査では、過去のサーベイランスで報告された件数を越える予想以上の症例数と検出例数が報告された。このすべてが髄膜炎菌による事例であると確定できない。しかし、診療科と検査室の結果が一致しているアンケートもあり、正式には報告されていない症例が含まれている可能性がある。

添付資料

1. 髄膜炎菌アンケート調査結果
2. アンケート調査票

参考文献

白石眞ら (2001) 海外渡航中に肺炎を先行感染として発症した *Neisseria meningitidis* 敗血症の 1 例. 感染症学雑誌、75 (8): 692-695

資料1：髄膜炎菌アンケート集計結果

回答施設総数：607

細菌性髄膜炎症例の報告がある施設数：273

該当無しの施設数：334

細菌性髄膜炎症例の報告がある施設について以下の集計を実施した。

診療科からの回答（261施設；12施設は検査室の回答のみ）

細菌性髄膜炎を診断した診療科数：347

細菌性髄膜炎の年次別症例数

	1980年以前	1981-1990	1991-1995	1995年以降	合計
細菌性髄膜炎	33	232	256	354	875

髄膜炎菌感染症を報告した診療科総数：65（18.7%）

髄膜炎菌報告診療科（陽性例報告診療科数 / 回答診療科数）：

小児科：22/143、内科：23/94、神経内科：6/64、脳外科：5/35、感染症科：1/3、消化器科：1/1、
診療科名不明：5/18

髄膜炎菌感染症の年次別症例数

	1980年以前	1981-1990	1991-1995	1995年以降	合計
髄膜炎	6	29	12	37	84
呼吸器疾患	0	1	1	1	3
敗血症・DIC	2	3	4	6	15
その他	0	1	1	1	3
合計	8	34	18	45	105

その他の症例：尿道炎、剖検例、弁膜症

検査室からの回答

細菌性髄膜炎症例の報告がある 273 施設のうち 213 施設の検査室から回答あり

外注検査と明記したのは 20 施設、

40 施設は検査室の回答が添付されていない

髄膜炎菌の検出経験がある検査室 ; 84 (39.4%)

髄膜炎菌陽性検体数の年次別内訳

	1980 年以前	1981-1990	1991-1995	1995 年以降	合計
髄液	8	51	18	24	101
血液	2	6	5	10	23
その他	0	19	32	39	90
合計	10	76	55	73	214

その他の検体の種類と検出を経験した検査室数 :

喀痰 : 14、咽頭 : 12、鼻腔 : 3、尿・尿道 : 5、膿分泌物 : 1、関節液 : 1、耳漏 : 1

分離培養検査で使用している培地の種類と使用検査室数 (対象 213 施設)

チョコレート寒天培地 : 185

血液寒天培地 : 122

BTB 培地 : 25

GAM 半流動培地 : 17

ブルセラ HK 培地 : 13

Modified Thayer-Martin (MTM) 培地 : 15

New York City (NYC) 培地 : 3

SEPTI-CHECK BBL : 3

その他 : GC 培地、真菌用培地、嫌気性菌用培地、血液培養ボトル

培養以外の検査方法を実施している検査室数 (対象 213 施設)

抗原検出法 (ラテックス凝集反応) : 54

PCR 法 (結核検査) : 2

検査室からの意見：

- + グラム染色等である程度推測できるが、培養となると時間がかかるので、検体から直接同定ができる PCR 等の検査を実施するのが望ましい。凝集反応にせよ迅速に髄膜炎起炎菌をすべて同定できる検査の開発がまたれる。

- + 抗原検出や PCR はコストがかかる。
- + 患者が少なく見ることがない、GC や TM を購入しても無駄になることが多い。
- + 救急性が求められるのに保険点数が低い。
- + 時間外検査でのグラム染色などに対処できていない。

- + 検査開始までのリコール検体の保存管理（時間、保存温度）。
- + 患者の状況が検査室サイドでは捉えにくいので、菌が検出された時に、起炎菌かコンタミなのかの判断が付けにくい。
- + 抗生剤投与患者が多く培養陽性例が少ない。
- + 塗抹で少量の菌体が見えても、発育してこない場合がある。
- + 髄液の培養はほとんどが陰性である。

- + 髄液、血液から髄膜炎菌を検出した場合の同定は確実にできるが、喀痰や咽頭粘液では類似菌との鑑別が難しい。複数の菌が発育した場合の分離同定が困難である。
- + 髄膜炎菌の経験が若い技師ではできていない。コロニーを *H.influenzae* と間違えることがある。
- + 常在性 *Neisseria* 属菌や雑菌が多い検体から、髄膜炎菌を選択する方法の確立が必要である。

資料 2 : アンケート調査票

診療科用

髄膜炎菌感染症の診断に関するアンケート

平成 12 年度厚生科学研究費補助金 新興再興感染症研究事業

「髄膜炎菌性髄膜炎の発生動向調査及び検出方法の研究」

主任研究者 山井 志朗 (神奈川県衛生研究所)

分担研究者 嶋田甚五郎 (聖マリアンナ医科大学)

渡辺 治雄 (国立感染症研究所)

井上 博雄 (愛媛県立衛生環境研究所)

髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) による細菌性髄膜炎は、海外において多発しているにも関わらず日本国内での発生報告件数がわずかにすぎません。国内においても過去に多数発生していた髄膜炎菌性髄膜炎が現在わずかしか発生していない原因を明らかにするため、表記の研究事業を開始いたしました。この研究事業の一環として髄膜炎菌感染症の現状を把握するため、貴診療科における髄膜炎菌感染症のご経験に関して以下のアンケートへのご協力をお願いする次第です。

1. 貴医療機関名、診療科名を記入してください。

医療機関名：

診療科名：

2. 次の期間での細菌性髄膜炎患者数を記入してください

1980 年代以前	1980-1990 年	1990-1995 年	1995 年以降

*件数は概算でも構いません。不明の場合は斜線を入れてください。

3. これまでに髄膜炎菌感染症患者を診断した経験はありますか

1) ある 2) ない

4. 髄膜炎菌感染症患者を診断した経験がある場合は経験した病型の件数を年代ごとに記入して下さい。

	髄膜炎	呼吸器疾患	敗血症、DIC	その他
1980 年代以前				
1980-1990 年				
1990-1995 年				
1995 年以降				

*件数は概算でも構いません。不明の場合は斜線を入れてください。

5. その他の病型での経験がある場合は病名症状等を記入して下さい。

6. 細菌性髄膜炎や髄膜炎菌性髄膜炎の診断や届け出基準において問題点や疑問点があれば記入して下さい。

検査科用

髄膜炎菌の検出・分離に関するアンケート

平成 12 年度厚生科学研究費補助金 新興再興感染症研究事業

「髄膜炎菌性髄膜炎の発生動向調査及び検出方法の研究」

主任研究者 山井 志朗（神奈川県衛生研究所）

分担研究者 嶋田甚五郎（聖マリアンナ医科大学）

渡辺 治雄（国立感染症研究所）

井上 博雄（愛媛県立衛生環境研究所）

髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) による細菌性髄膜炎は、海外において多発しているにも関わらず日本国内での発生報告件数がわずかにすぎません。国内においても過去に多数発生していた髄膜炎菌性髄膜炎が現在わずかしか発生していない原因を明らかにするため、表記の研究事業を開始いたしました。この研究事業の一環として髄膜炎菌感染症の現状を把握するため、貴検査室における髄膜炎菌の検出・分離のご経験に関して以下のアンケートへのご協力をお願いする次第です

1. 貴医療機関名を記入してください

医療機関名：

2. 臨床検体から髄膜炎菌を検出あるいは分離培養した経験はありますか

1) ある 2) ない

3. 検出あるいは分離培養を経験した臨床検体の種類別の件数を年代ごとに記入して下さい。

	髄液	血液	その他
1980 年代以前			
1980-1990 年			
1990-1995 年			
1995 年以降			

*件数は概算でも構いません。不明の場合は斜線を入れてください。

4. その他の検体での検出経験がある場合は検体の種類を記入して下さい。
5. 細菌性髄膜炎および髄膜炎菌検出で使用している分離用培地の種類を記入してください。
6. 髄膜炎菌の検査において、凝集反応による抗原検出法を使用していますか。
7. 髄膜炎菌の検査において、PCR による遺伝子検出を使用していますか。
8. 髄膜炎での病原体鑑別における問題点を記入してください。

平成13年度厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)

髄膜炎菌性髄膜炎の発生動向調査及び検出方法の研究

分担研究報告書

髄膜炎菌の薬剤感受性に関する検討

分担研究者 相楽裕子 横浜市立市民病院感染症部
分担研究者 春田恒和 神戸市立中央市民病院感染症科
研究協力者 坂本光男 横浜市立市民病院感染症部
研究協力者 黒木俊郎 神奈川県衛生研究所細菌病理部

研究要旨

患者および保菌者由来髄膜炎菌株の薬剤感受性値を測定し、由来、検出年代別および血清群別に測定値を比較した。さらに、感受性測定の結果に基づいて髄膜炎菌感染症の抗生物質による治療法に考察を加えた。

序文

髄膜炎菌性髄膜炎は我が国では流行性脳脊髄膜炎と呼ばれ、旧伝染病予防法では法定伝染病に指定されていた。1999年の法律改正後の感染症法では全数把握の4類感染症に指定された。かつては我が国でも流行しており、ピーク時の1945年(昭和20年)には4384例の患者発生が報告されている¹⁾。その後は減少傾向を示し1969年(昭和44年)を境に年間患者報告数は100例未満となった。1990年以降では年間報告数は10例未満となっている¹⁾。我が国では非常に稀な疾患であるが、アフリカ西海岸からエチオピアにかけて African meningitis

belt と呼ばれる流行地域があり、今後国内においても再興感染症として流行が復活する危険性は否定できない。本症の死亡率は5歳以下の小児で5%、成人で10~15%と比較的高く、発症した場合には速やかに適切な抗菌薬療法を開始する必要がある²⁾。本症に対する第一選択薬は penicillin G (PCG) あるいは ampicillin (ABPC) とされているが³⁾、欧米ではペニシリン系薬に対する薬剤感受性の低下が指摘されている⁴⁾。髄膜炎菌は表層多糖体によって型別され、現在、13の血清型(A, B, C, D, X, Y, Z, W135, 29E, H, I, K, L)に分けられている。患者由来血清型のほとんどはA, B, C,

Y 群である。我が国においては発生数が減少したこともあり、薬剤感受性に関するまとまった報告は少ない。そこで今回、全国の患者および保菌者から検出された髄膜炎菌に対する各種抗菌薬の試験管内抗菌力を測定した。さらに抗菌力の結果を由来別(患者あるいは保菌者)、検出年代別、血清型別に比較するとともに、結果に基づいて髄膜炎菌感染症の抗生物質による治療について考察を加えた。

材料と方法

1) 供試菌株

1970年から1995年までの26年間に日本国内で患者および保菌者より分離された髄膜炎菌計166株である。患者由来株は1970年代検出が5株(B群3株、Y群1株、非凝集株1株)、1980年代検出が52株(B群32株、Y群18株、非凝集株2株)、1990年代検出が28株(B群16株、Y群8株、非凝集株4株)、計85株である。保菌者由来株は1970年代検出が52株(B群31株、Y群4株、非凝集株17株)、1980年代検出が14株(B群9株、Y群3株、非凝集株2株)、1990年代検出が15株(B群9株、Y群3株、非凝集株3株)、計81株である。血清型別ではB群が100株、Y群が37株、非凝集株が29株である。

2) 試験薬剤

感受性を測定したのは penicillin G (PCG)、ampicillin(ABPC)、cefazolin(CEZ)、cefuroxime (CXM)、cefotaxime (CTX)、nalidixic acid (NA)、norfloxacin (NFLX)、

tetracycline (TC)、erythromycin (EM)、chloramphenicol (CP)、rifampicin (RFP)、sulfamethoxazole (SMX)、SMX/TMP (ST) の13薬剤である。以上の13薬剤について NCCLS 標準法に基づいて寒天平板法にて最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentrations : MIC) を測定した。

結果

PCG の MIC 値を表1に示す。菌株総数の MIC 域は0.016から0.5 μ g/ml に分布、MIC50 値は0.063 μ g/ml、MIC90 値は0.125 μ g/ml であった。由来別では患者由来株、保菌者由来株間の MIC 値に大きな差はみられなかった。年代別にみると1980年代に MIC 値が0.25 μ g/ml 以上の株の割合が増加しているが、1990年代では逆に減少していた。血清型別ではY群の方がB群に比較して MIC50 値および MIC90 値が1管ずつ高かった。この傾向は各年代において認められ、Y群ではいずれの年代においても0.125 μ g/ml 以上の MIC 値を示す株が60%前後みられた。

ABPC の MIC 値を表2に示す。菌株総数の MIC 域は0.032から0.25 μ g/ml に分布、MIC50 値は0.032 μ g/ml、MIC90 値は0.125 μ g/ml であった。由来別では患者由来株の MIC50 値および MIC90 値は保菌者由来株よりもそれぞれ1管ずつ高かった。年代別の分布にはほとんど差はみられなかった。血清型別ではY群の方がB群に比較して MIC50 値および MIC90 値が1管ずつ高かった。ただし、B群のみに限れば患者由来株と保菌者由来株に大きな差はみられなかつ

た。

CEZ の MIC 値を表 3 に示す。菌株総数の MIC 域は 0.125 から 1.0 $\mu\text{g/ml}$ に分布、MIC50 値、MIC90 値とも 0.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。由来別では、MIC90 値は同じであったが、MIC50 値は患者由来株の方が保菌者由来株よりも 1 管高かった。年代別の分布では 1980 年代に MIC50 値および MIC90 値が 1 管ずつ上昇したが、1990 年代には元に戻っていた。この傾向は B 群のみに限ってみても同様であった。血清型別では Y 群の方が B 群に比較して感受性が低く、0.5 以上の MIC 値を示す株の割合が高くなっていた。

CXM の MIC 値を表 4 に示す。菌株総数の MIC 域は 0.008 から 0.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布、MIC50 値は 0.032 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC90 値は 0.063 $\mu\text{g/ml}$ であった。由来別では患者由来株の MIC 域が保菌者由来株よりも 1 管高く分布していたが、大きな差はみられなかった。年代別の分布では 1980 年代に MIC 値 0.063 以上を示す株の割合が増加していたが、1990 年代には減少している。MIC 値が 0.125 以上の株についていえば、1970 年代にはみられなかったが、1980 年代に出現し、1990 年代にも引き続いて出現している。MIC 値が 0.25 と 0.5 を示す株はいずれも Y 群であった。

CTX の MIC 値を表 5 に示す。菌株総数の MIC 域は 0.004 未満から 0.008 $\mu\text{g/ml}$ に分布、MIC50 値 0.004 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC90 値 0.008 $\mu\text{g/ml}$ と極めて低かった。年代別、由来別の分布はともにほとんど差はみられなかった。

NA および NFLX の MIC 値を表 6 に示す。NA の菌株総数の MIC 域は 0.5 から 2 $\mu\text{g/ml}$

に分布、MIC50 値は 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC90 値は 1.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。年代別、由来別の分布はともにほとんど差はみられなかった。NFLX の菌株総数の MIC 域は 0.016 から 0.032 $\mu\text{g/ml}$ に分布、MIC50 値は 0.016 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC90 値は 0.032 $\mu\text{g/ml}$ であった。由来別の分布にはほとんど差はみられなかった。

TC の MIC 値を表 7 に示す。菌株総数の MIC 域は 0.125 から 32 $\mu\text{g/ml}$ に分布、MIC50 値は 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC90 値は 1.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。由来別では患者と保菌者でほとんど同様の傾向を示していた。ただし、保菌者由来株のなかに MIC 値が 32 という高度耐性株がみられた。耐性機序については現在検討中である。年代別の分布では、年代を追う毎に MIC 域が高域に拡大、1970 年代の 1 から 1990 年代には 32 まで拡大した。これに伴い MIC50 値が 0.25 から 1 へ、MIC 90 値が 0.5 から 2 へと、年々上昇していた。

EM の MIC 値を表 8 に示す。菌株総数の MIC 域は 0.063 から 1.0 $\mu\text{g/ml}$ に分布、MIC50 値は 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC90 値は 0.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。年代別、由来別の分布ともほとんど差はみられなかった。

CP の MIC 値を表 9 に示す。菌株総数の MIC 域は 0.5 から 4.0 $\mu\text{g/ml}$ に分布、MIC50 値は 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC90 値は 4.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。年代別、由来別の分布ともほとんど差はみられなかった。

RFP の MIC 値を表 10 に示す。菌株総数の MIC 域は 0.004 から 0.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布、MIC50 値は 0.032 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC90 値は 0.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。由来別の分布では保菌者由来株の

方が患者由来株よりも MIC50、MIC90 値とも 1 管ずつ高かった。年代別の分布では 1970 年代の MIC50、MIC90 値が 1980 年代、1990 年代より 1 管ずつ高かった 1980 年代と 1990 年代ではほとんど差はみられなかった。B 群のみをみても同じ傾向であった。血清型別の分布では B 群の方が Y 群よりもそれぞれ 1 管ずつ高かった。

SMX の MIC 値を表 11 に示す。菌株総数の MIC 域は 0.5 から 256 μ g/ml 以上に分布、MIC50 値は 64 μ g/ml、MIC90 値は 256 μ g/ml と高値を示した。由来別の分布では患者、保菌者とも二峰性で MIC 値が 2 と 128 にピークがあった。MIC 値が 64 以上を示す株が半数近くを占めていた。年代別でも同様の分布を示し、いずれの年代も二峰性であった。血清型別では Y 群の分布は二峰性を示さず 128 にピークがあった。B 群は二峰性であり、2 と 128 にピークがあった。

ST の MIC 値を表 12 に示す。菌株総数の MIC 域は 0.5 から 128 μ g/ml に分布、MIC50 値は 32 μ g/ml、MIC90 値は 64 μ g/ml と高値を示した。由来別の分布では患者、保菌者とも二峰性で MIC 値が 2 と 32 にピークがある。MIC 値が 32 以上を示す株が半数近くを占めていた。年代別でも同様の分布を示し、いずれの年代も二峰性であった。

考察

髄膜炎菌性を含め化膿性髄膜炎の際には可及的速やかに抗菌薬療法を開始しなければならない。その際の薬剤選択基準としては髄液への移行性が良好で、かつ原因菌に

対する殺菌力が優れた薬剤でなくてはならない。従来髄膜炎菌はペニシリン系薬に対する感受性は良好であり、本菌による髄膜炎に対しては PCG あるいは ABPC が第一選択薬とされてきた 3)。しかし、欧米を中心に 1980 年代半ば以降 PCG に対する感受性の低下が指摘され、MIC 値が 0.12–1.0 μ g/ml を示す中等度耐性株が報告されるようになった 4)。1990 年代以降この傾向は加速し、PCG に中等度耐性を示す株の割合は急速に増加している。さらに耐性化の傾向は全世界的に拡大してきている 5)。我が国においてペニシリン中等度耐性株は報告されていない。しかし、今回の成績を見る限り PCG の MIC が 0.125 μ g/ml 以上を示す株が約 30% 存在しており、特に Y 群では 60% を超えていた。この耐性化は特に 1980 年代に顕著であり、1990 年代には逆に感受性が回復する傾向がみられたが、1990 年代は 1995 年までの集計であり、1996 年から 1999 年までの感受性が不明であるので最終的なものとは言えない。

ABPC に対する感受性は PCG と類似しているが、ABPC の方が若干感受性は良好であり、中等度耐性株の割合が約 15% と低かった。年代別の感受性の推移も PCG と同様であった。両薬剤とも 1980 年代以降若干の感受性の低下は認めるものの、高度耐性株は存在しなかった。中等度耐性株であればペニシリンによる治療効果は期待できるので、今回の成績をみる限りでは髄膜炎菌性髄膜炎に対しペニシリン系薬を第一選択とすることは、臨床上問題となることはないと考え

られる。

その他のβ-ラクタム薬の中ではCTXが最も良好な抗菌力を示していた。すべての株に対してMICが0.008μg/ml以下と今回測定した薬剤の中では最も低い値を示した。年代別、由来別にみても感受性に変化はなく、耐性化の傾向は全く認められなかった。欧米においても現在のところCTXに対する耐性株の出現は報告されていない。今後ペニシリン系薬への耐性化が一段と進行すれば、CTXが第一選択となる可能性はあるが、現時点ではペニシリン系薬の有効性が期待できるので、ペニシリンアレルギーを有する症例や初期治療に失敗した症例などに選択すべきであろう。

ピリドンカルボン酸系薬ではフルオロキノロン薬であるNFLXはCTXに次いで良好な抗菌力を示した。旧世代キノロン薬であるNAの抗菌力はNFLXに比較すると劣っていたが、高度耐性株は存在しなかった。フルオロキノロン薬ではciprofloxacin (CPFX)のみが内服薬と注射薬があるが、それ以外は内服薬のみであり、髄膜炎の治療には適していない。欧米では咽頭の保菌者に対する除菌のために、従来のRFPの代わりにCPFX⁶⁾やofloxacin⁷⁾などが用いられ、高い除菌率を示している。抗菌力の高さから考えれば当然の結果といえる。患者の同居人など発症リスクの高い場合の予防投与に使用が勧められる。ただし、NFLX以外小児に対する安全性は確立されていないので、有用性が危険性を超える場合のみ使用を考慮する。

TCに対感受性は年代毎に低下している傾向がみられた。特に1990年代の保菌者由来株のB群に32μg/mlのMICを示す高度耐性株が検出された。耐性機序については現在検討中である。このような高度耐性株が存在することを除いても、TCが治療薬として選択されることはない。

EMおよびCPに関しては由来別、年代別のいずれにおいても感受性に大きな変化はみられなかった。CPは本来静菌性に作用するが、髄膜炎菌に対しては殺菌性に作用する。髄液移行が良好なことよりかつては髄膜炎の治療に用いられていたが、重篤な副作用のため現在ではほとんど用いられていない。抗菌力の面からみても、今回の成績においては他の薬剤に比較して特に優れているとはいいがたく、積極的に推奨できない。

RFPは第三世代セフェム薬、フルオロキノロン薬に次いで良好な抗菌力を示していた。内服薬であることから、髄膜炎の治療には適していない。従来、咽頭保菌者の除菌の選択薬として用いられ、高い除菌率が得られている⁶⁾、⁸⁾。フルオロキノロン薬を使用できない小児の保菌者に対しては、今後ともRFPが選択薬となる。

サルファ剤については感受性の分布が二峰性であり、感受性株がある反面、高度耐性株も存在している。今回の成績をみる限り、感受性が確認できない限り、選択すべきではないと考えられる。

以上の結果をまとめると、髄膜炎菌性髄膜炎の治療に際しては、現在もペニシリン

系薬を第一選択薬とし、ペニシリンアレルギーを有する症例や、万が一ペニシリン系薬で初期治療に失敗した場合にはCTXなどの第三代セフェム薬が選択薬になると考えられる。

保菌者に対する除菌の選択薬としては成人ではフルオロキノロン薬、小児ではRFPを投与すれば、高い除菌率を期待できる。ただし、投与すべき症例は慎重に選択する必要があり、現在の除菌対象は患者周辺保菌者の発病予防に限定されている。疫学調査等で偶然発見された保菌者の場合は今後の課題であり、血清型や病原因子等を検討した上でその可否を決定する必要があると思われる。

文献

- 1) 厚生省：国民衛生の動向. 厚生指針 46 : 448-449, 1999
- 2) 春田恒和：髄膜炎菌性髄膜炎. 別冊日本臨床 感染症症候群 I : 286-288, 1999
- 3) 斎藤厚：髄膜炎. 副作用予防と菌耐性化防止のための抗菌薬使用ガイドライン (日本感染症学会、日本化学療法学会編) : 56-61, 2000
- 4) Richter SS, Gordon KA, Rhomberg PR et al : *Neisseria meningitidis* with decreased susceptibility to penicillin : report from the SENTRY antimicrobial surveillance program, North America, 1998-99. *Diagn Microbiol Infect Dis* 41 : 83-88, 2001

- 5) Oppenheim BA : Antibiotic resistance in *Neisseria meningitidis*. *Clin Infect Dis* 24 (Suppl 1) : 98-101, 1997
- 6) Cueves LE, Kazembe P, Mughogho GK : Eradication of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in children and adults in rural Africa : a comparison of ciprofloxacin and rifampicin. *J Infect Dis* 171 : 728-731, 1995
- 7) Halstensen A, Gilja OH, Digranes A et al : Single dose ofloxacin in the eradication of pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *Drugs* 49 (Suppl 2) : 399-400, 1995
- 8) Simmons G, Jones N, Calder L : Equivalence of ceftriaxone and rifampicin in eliminating nasopharyngeal carriage of serogroup B *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother* 45 : 909-911, 2000