

表4 健常者からの溶連菌分離結果

平成14年度

地 研	年 齢	男			女			合 計		
		N	分離	%	N	分離	%	N	分離	%
山 形	16-30	29	1	3.4	96	11	11.5	125	12	9.6
	31-60以上	57	4	7.0	31	4	12.9	88	8	9.1
	合 計	86	5	5.8	127	15	11.8	213	20	9.4
福 島	16-30	9	4	44.4	82	12	14.6	91	16	17.6
	16-60	9	4	44.4	85	12	14.1	94	16	17.0
岡 山	21-30	-	-	-	29	3	10.3	29	3	10.3
香 川	16-30	-	-	-	70	13	18.6	70	13	18.6
	16-60以上	2	0	0	81	14	17.3	83	14	16.9
大 分	0-15 ¹⁾	94	13	13.8	83	6	7.2	177	19	10.7
	16-30	54	1	1.9	63	1	1.6	117	2	1.7
	16-60	69	1	1.4	70	1	1.4	139	2	1.4
沖 縄	21-30	4	0	0	8	0	0	12	0	0
	21-60以上	35	5	14.3	50	3	6.0	85	8	9.4
総 計	16-60以上	201	15	7.5	442	48	10.9	643	63	9.8

1) 小児科患者

平成12年度 1,498名中150 (10.0%) (7.1~10.5%)

平成13年度 1,801名中165 (9.2%) (9.3~13.3%)

表5 摘出扁桃剖面からの菌分離結果

患者(3~50歳:男33名 女19名)
 診断名(慢性扁桃腺炎等41、扁桃肥大11)

1. 分離菌陽性率(%)

菌種	陽性率
Neisseria(N=48)	1(2.1)
髄膜炎菌	0(0)
N. lactamica	1(2.1)
Hemophilus(N=48)	42(87.5)
Streptococcus(N=51)	6(11.8)
A群	3(5.9)
B群	2(3.9)
C群	1(2.0)

2. ヘモフィルス菌分離結果

年齢	Hemophilus				合計
	infl.	parainfl.	hemolyt.	Spp.	
3~10 (N=20)	13(65)	-	-	6(30)	19(95)
11~20 (N=7)	-	3(43)	2(29)	1(14)	6(86)
21~50 (N=21)	2(10)	12(57)	1(5)	2(10)	17(81)
合計 (N=48)	15(31)	15(31)	3(6)	9(19)	42(88)

表6 髄膜炎菌検査対象集団の結果(神奈川) 2000-2002

集 団	No	年	採取日	人 数			主な年齢層	陽性数(%)	
				男	女	計			
A 短 大	1	2000	9月6日	4	55	59	21-30	0	
	9	2001	10月25日	3	23	26	"	0	
	11	2002	10月28日	3	45	48	"	0	
A専門学校	2	2000	9月11日 10月16、18 27日	12	386	398	16-60 (16-30)が73%	0	
高 校 生	3	"	10月25日 11月10日	1	224	225	16-20	0	
B 短 大	4	"	11月7、8 20、22日	21	-	21	16-30	1(4.8)	
				162	58	220	16-30	1(0.5)	
獣 医 大	5	"	11月22日	67	82	149(3,4年)	16-30	0	
				33	36	69(5年)	21-30	1(1.4)	
				11	32	43(6年)	"	1(2.3)	
				計	111	150	261	16-30	2(0.8)
医 大	6	2001	4月11,13日 5月9,10日	91	43	134(1,2年)	16-30	0	
				67	32	99(3年)	"	1(1.0)	
				29	26	55(4年)	21-30	2(3.6)	
				28	29	57(5年)	"	1(1.8)	
				18	16	34(6年)	"	0	
計	233	146	379	"	4(1.1)				
B専門学校	7	"	4月12日	3	117	120	16-30	0	
幼 稚 園	8	"	10月11日	55	56	111	1-5	0	
				24	27	51	6-10	0	
				計	79	83	162	1-10	0
				-	13	13	20-40	0	
N 大 学	10	2002	1月29日	9	15	24(3年)	16-30	1(4.2)	
				7	21	28(5年)	21-30	1,1計2(7.1)	
				7	21	28	"	1(3.6)	
				計	23	57	80	16-30	4(5.0)
				4	3	7	21-50		
	12	2002	11月29日	58	-	58	不明	0	
団 体	13	2003	1月21日	45	3	48	16-30	0	
まとめ									
高 校 生				1	224	225	16-20	0	
短・大学生				554	1037	1591	16-30	11(0.7)	
幼稚園児				79	83	162	1-10	0	
社会人・その他				107	19	126		0	
総 計				741	1363	2104		11(0.5)	

陽性数:数字の下 無印:男, 一女

表7 髄膜炎菌検査対象集団の結果(愛媛)2000-2002

集 団	No	年	採取日	人 数			主な年齢層	陽性数(%)	表8のNo	血清型
				男	女	計				
S専門学校	1	2001	1月29,30日 2月5日	17	98	115	18-30	0		
	7	"	5月29日	7	52	59	"	1(1.7)	18	UT
	13	2002	7月1日	7	53	60	"	0		
M 大学	2	2001	2月2日	15	7	22	"	2(9.1)	13,14	UT,UT
	3	"	4月3日	76	85	161	"	2(1.2)	15,17	B,B
	11	2002	4月2,8日	79	60	139	"	2(1.4)	20,21	B,B
I 短大	4	2001	4月23,25 26日	14	126	140	"	1(0.7)	16	Y
	12	2002	4月22日 5月8,13 21日	5	149	154	"	1(0.6)	22	Y
E 大学	9	2002	1月23日	59	33	92	"	0		
	16	2003	1月13日	37	25	62	"	1(1.6)	23	UT
老人大学	5	2001	5月8,22日	39	53	92	61-80	0		
職 員	6	"	5月14,21日	23	15	38	21-60	0		
外国人グループ	8	"	8月7,28日			36	19-30代	1(2.7)	19	UT
M老人会	10	2002	2月6日	36	18	54	61-90	0		
活動的社会人1	15	"	9月2日	33		33	20-30	0		
活動的社会人2	14	"	8月9日	58		58	20-50 大半20代	0		
まとめ										
短・大学生				316	688	1004	18-30	10(1.0)		
外国人グループ				-	-	36	不明	1(2.7)		
社会人				114	15	129	21-60	0		
高齢者				75	71	146	61-90	0		
総 計				505	774	1315		11(0.8)		

表のNo:番号の下無印:男, -女

表8

髄膜炎菌分離菌の血清型

NO	KANAGAWA NO.	採取日	由来	検体名	年齢	性別	血清型
1	218	2000 11/7	神奈川県研	619	21	男	Y
2	219	12/4	〃	1103	22	男	B
3	220	12/6	〃	1134	25	女	UT ⁴⁾
4	234	2001 4/10	〃	1224	19	女	UT
5	235	4/10	〃	1297	20	男	UT
6	239	5/9	〃	1576	21	男	Y
7	240	5/9	〃	1615	21	男	UT
8	256	2002 1/29	〃	1933	22	男	B
9	257	1/29	〃	1953	23	女	UT
10	258	1/29	〃	1971	29	男	UT
11	259	1/29	〃	1987	21	男	UT
12	278	2003 1/21	〃		20代	男	B
13	222	2001 2/2	愛媛衛環研	M12	19	女	UT
14	225	2/16	〃	M22	19	男	UT
15	231	4/3	〃	120	28	男 ¹⁾	B
16	236	4/25	〃	I-119	26	男	Y
17	238	4/3	〃	126	19	男	B ²⁾
18	242	5/29	〃	S134	18	女	UT
19	247	8/7	〃	KK34	20代	男 ³⁾	UT
20	262	2002 4/8	〃	M-269	19	男	B
21	264	4/8	〃	M-320	20	男	B
22	269	5/13	〃	I-YY	21	女	Y
23	277	2003 1/13	〃	EI-03-57	20	女	UT
24	271	2002 7/8	〃	N-M	63	女	B

検体: (1-23) 健常者咽頭ぬぐい液、(24) 外来患者喀痰
 1) 中国人名 2) γ -Glutamyl Aminopeptidase 欠損
 3) 中国人 4) UT: 型別不能

〔 症状: 咳、痰、声がれ、喉の痛み
鼻汁、食欲不振 〕

表9 健常人由来 分離髄膜炎菌の
血清型分布と性別由来分離率

血清型	由 来		
	男	女	合 計
B	7	-	7(28)
Y	3	1	4(16)
UT	6	6	12(48)
未実施*	2	1	3(12)
計	18	8	26

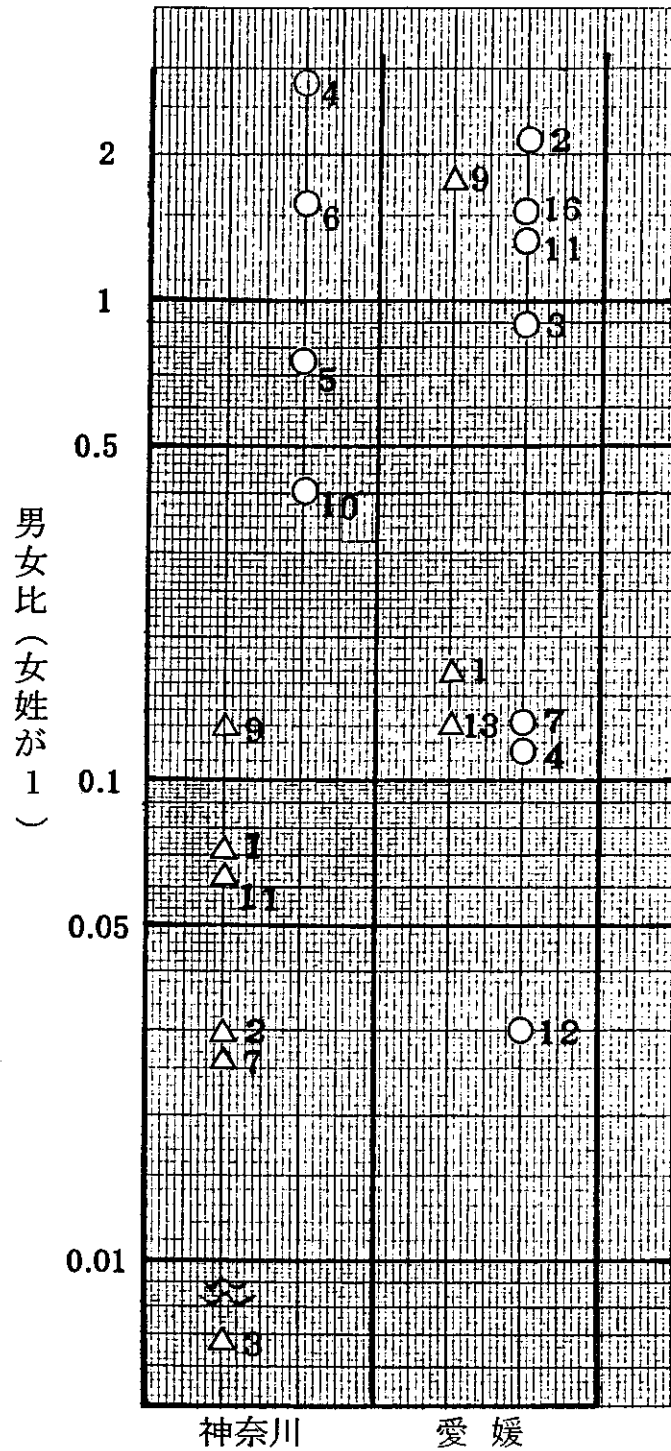
*本年度福島1株沖縄2株の分離(%)

分離率:26/3562(0.73%)

男性由来分離率:18/1290(1.40%)

女性由来分離率:7/2272 (0.31%) P<0.1%

図1 集団の男女比(女性1)
と髄膜炎菌分離結果



- ・短・大学等グループ
- ・数字は表5、表6のNO.
- ・○髄膜炎菌分離集団
- ・△ " 非分離集団

厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
「髄膜炎性髄膜炎の発生動向調査及び検査方法の研究」
平成 14 年度分担研究報告書

髄膜炎菌の国際間比較研究

分担研究者	永武 毅	長崎大学熱帯医学研究所教授
共同研究者	P.Tharavichitkul	タイ国 チェンマイ大学医学部助教授
	H.T.Long	ベトナム国 国立公衆衛生疫学研究所所長
	S.K.Saha	バングラディッシュ国 ダッカ小児病院教授
	R.E.Black	米国ジョンホプキンス大学教授

研究要旨

病原細菌の検出を可能にする為の細菌検査の整備を人的・物的サポートによってタイ国チェンマイ大学医学部細菌検査室、ベトナム国国立公衆衛生疫学研究所細菌部門、バングラディッシュ国ダッカ小児病院細菌検査室において確立してきた。平成 13 年～14 年において、これまでに分離されている髄膜炎菌について実態調査すると共に、確実に髄膜炎菌を分離同定する検査システムを確立した。タイ国ではこれまで時々髄膜炎菌による髄膜炎の発生が報告されており、過去に流行がみられるミャンマーとも国境を接していることから、タイ側のミャンマー国境に近い地域とチェンマイ市内の 2 ケ所での小児の咽頭付着病原細菌の調査を行った。髄膜炎菌のみならず急性呼吸器感染症 (ARI) の病原細菌も検出することを目的にして調査を行ったが、結果的に各々 100 名の小児の咽頭からインフルエンザ菌、肺炎球菌、モラキセラ・カタラーリスの ARI の 3 大起炎菌がきわめて高率 (30～70%) に検出されたものの、髄膜炎菌は検出されなかった。今後、若年成人での咽頭付着についての検討を準備中である。いずれにしても、東南アジアでの大流行は最近みられないものの、これらの重症感染症の原因菌のサーベランスは今後増々重要であるとの認識から、これまでのアジア各地域から分離された髄膜炎菌の保存株についても追加集積している。

A. 研究目的

髄膜炎菌は莢膜保有の強毒のグラム陰性球菌であるが、日本では戦中戦後の流行がみられたものの抗菌化学療法の進歩などで本菌による髄膜炎などの重症感染症は激減し、今日では日本国内で年間 10 例以下の報告にすぎない。しかるに、アフリカの髄膜炎菌ベルトに代表されるように世界各地での流行

がまだみられており海外へ出かける日本人の激増は日本人が髄膜炎菌感染症に罹患する可能性が高くなっていることを意味するものである。従って、海外での本菌感染症の流行情報が重要であるのみならず、海外でのこれらの病原体分離のサーベランス拠点の確立が重要となると考える。そこで、年間を通した髄膜炎菌の検出と保存を開始すると共に、ア

アジアにおける本菌の咽頭付着状況を調査研究することを目的としてアジア各地域での共同研究を行った。

B. 研究方法

平成13年～14年度の2年間を通して髄膜炎菌を確実に検出可能な検査室の整備が急務であると考え、これまでARIの共同研究拠点として細菌検査室がしっかりしている、タイ国チェンマイ大学医学部、バングラディッシュ国ダッカ小児病院、ベトナム国国立公衆衛生疫学研究所での検査体制を整えた。各国における小児の咽頭培養により髄膜炎菌と同時にARIの起炎菌についての保菌調査を開始することにし、ミャンマー国境地帯とチェンマイ市において平成14年度は実施した。

C. 研究結果

1) アジア各地域からの髄膜炎菌株の on time での収集と保存体制の確立

現在までのにバングラディッシュ、タイなどから10株ほどが収集されている。また、タイ、バングラディッシュ、ベトナムはすでにARI起炎菌の多数の菌株が収集保存されており、血清型、耐性遺伝子などの国際共同調査研究が活発に展開されている。

2) 北部タイにおける髄膜炎菌の保菌状況調査

チェンマイ大学医学部と共同でミャンマー国境地帯(Khobdong Amphoe Phang)と市内(Piengluang Amphoe Vienghang)の2ヶ所で小児の咽頭培養を実施した結果、両地域共モラキセラカタラーリス、インフルエンザ菌、肺炎球菌のARIの3大起炎菌が高率に検出された(表)。髄膜炎菌は2ヶ所共検出されなかったが髄膜炎菌の原因菌となり得る肺炎球菌やインフルエンザ菌についての血清型や莢膜型がどの程度含まれているのか検討を行っている。

3) その他の地域における髄膜炎菌サーベランス事業

バングラディッシュでは小児髄膜炎の診断・治療の共同研究をダッカ小児病院を中心に展開しており、髄膜炎菌性髄膜炎はそれほど多くないものの菌株も保存されている。また、小児での咽頭付着病原細菌の調査もジョンホプキンス大(米国)との共同で実施中であり、小児間での病原細菌の伝播についても共同研究を展開する予定である。

Meningococcal survey at two districts in Northern Thailand

	Khobdong Amphoe Phang(n=100)	Piengluang Amphoe Vienghang(n=100)
M.catarrhalis	71	35
H.influenzae	50	51
S.pneumoniae	43	49
S.aureus	2	14
R.equi	1	0

(strains)

(Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, Japan)

(Departments of Microbiology and Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand)

D. 考察

髄膜炎菌は日本や欧米先進国での大流行はみられなくなっており、アジアにおいても特定の施設内での流行が散発するのみである。これまでのいくつかの咽頭付着細菌の検討から日本やアジア各地の小児の咽頭培養で本菌の検出はほとんどなされない状況にある。若年成人での検討で時に少数例で検出され、また患者家族や患者と接触した人々の中で咽頭付着が確認されている。本菌が強毒菌であることから宿主条件により、安易に重症感染症の原因菌となることを考えると本菌のサーベランスおよび日本国内のみならずアジア、アフリカなどでの流行情報の収集が必要と考える。他のARI病原細菌などで世界共通に耐性激増が進行していることから日本の国際貢献としても重要な意義がある。

<文献>

- 1) Yamaryo T, Oishi K, Yoshimine H, Tsuchihashi Y, Matsushima K, Nagatake T. Fourteen-member macrolides promote the phosphatidylserine receptor-dependent phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 47(1), 48-53, 2003.
- 2) Tsuchihashi Y, Oishi K, Yoshimine H, Suzuki S, Kumatori A, T Sunazuka, Omura S, Matsushima K, Nagatake T. Fourteen-member macrolide suppress interleukin-8 production but not promote apoptosis of activated neutrophils. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 46: 1101-1104, 2002.
- 3) Hoshino K, Watanabe H, Sugita R, Asoh N, Angelo S, Watanabe K, Oishi K, Nagatake T. High rate of transmission of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* between parents and children. *J Clin Microb.* 40: 4357-4359, 2002.
- 4) Ahmed K, Suzuki Y, Miyamoto D, Nagatake T. Asialo-GM1 and Asialo-GM2 are putative adhesion molecules for *Moraxella catarrhalis*. *Microbiol Immunol.* 191: 5-10, 2002.
- 5) Nagatke T, Ahmed K, Oishi K. Prevention of respiratory infections by povidone-iodine gargle. *Dermatology.* 204(Supp) 32-36, 2002.
- 6) CT Ndour, K Ahmed, T. Nakagawa. Y. Nakano, A. Ichinose, G. Tarhran, M. Aikawa, T. Nagatake. Modulating effects of mucoregulating drugs on the attachment of *Haemophilus influenzae*. *Microb. Pathog.* 30:121-127, 2001.
- 7) Kamruddin Ahmed, Tomomi Nakagawa, Yamaji Nakano, Glenda Martinez, Akitoyo Ichinose, Can Hong Zheng, Mayumi Akaki, Masamichi Aikawa, Tsuyoshi Nagatake : Attachment of *Moraxella catarrhalis* occurs to the positively charged domains of pharyngeal epithelial cells. *Microbial Pathogenesis.* 28:203-209, 2000
- 8) Hiroshi Watanabe, Satoshi Sato, Kenichi Kawakami, Kiwao Watanabe, Kazunori Oishi, Naoto Rikitomi, Tsuyoshi Ii, Hideki Ikeda, Akiyoshi Sato, Tsuyoshi Nagatake : A comparative clinical study of pneumonia by penicillin-resistant and sensitive *Streptococcus pneumoniae* in a community hospital. *Respiratory* 5:59-64, 2000
- 9) Borann Sar, Kazunori Oishi, Akihiro Wada, Toshiya Hirayama, Kouji Matsushima, Tsuyoshi Nagatake : Induction of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) production by *Pseudomonas nitrite reductase* in human pulmonary type II epithelial-like cells. *Microbial Pathogenesis* 28:17-23, 2000
- 10) Samir K. Saha, N. Rikitomi, M. RuHulamin, H. Masaki, M. Hanif, Maksuda Islam, K. Watanabe, K. Ahmed, K. Matsumoto, R.B. Sack, T. Nagatake: Antimicrobial Resistance and Serotype Distribution of *Streptococcus pneumoniae* Strains Causing Childhood Infections in Bangladesh, 1993 to 1997.

Journal of Clinical

Microbiology.37(3)798-800,1999

- 11) 松本慶蔵、大石和徳、永武 毅:髄膜炎菌感染症. 化学療法の領域 17(4) 147-154, 2001
- 12) 松本慶蔵、原田知行、宇都宮嘉明、真崎宏則、力富直人、大石和徳、永武 毅:細菌性髄膜炎(2). 化学療法の領域 17(3), 101-110, 2001
- 13) 松本慶蔵、原田知行、宇都宮嘉明、大石和徳、永武 毅:細菌性髄膜炎(1). 化学療法の領域 17(2), 141-148, 2001
- 14) 永武 毅:感染症の診断・治療ガイドライン. 4 類感染症 髄膜炎菌性髄膜炎. 日本医師会雑誌 130-133, 246-249, 1999

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
平成 14 年度分担研究報告書

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長

研究要旨

患者および保菌者由来髄膜炎菌株を用いて各種抗菌薬の試験管内抗菌力を測定し、由来別、検出年代別および血清型別に比較した。penicillin G や sulfamethoxazole、SMX/TMP などの従来の治療薬では感受性低下がみられたが、第3世代セフェム薬の cefotaxime、フルオロキノロン薬の norfloxacin では優れた抗菌力を示した。その結果に基づいて髄膜炎菌感染症の抗菌薬治療に考察を加えた。治療方針決定のためにも、今後の薬剤感受性動向の監視が必要である。

研究協力者

春田恒和 神戸市立中央市民病院感染症科
黒木俊郎 神奈川県衛生研究所

A. 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⁾。法施行後もその発生動向は変わっていない。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、グローバル化時代の現在、国内においても再興感染

症として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) であるが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。

B. 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。

C. 結果

各薬剤の MIC 値を表1～13に示した。治療に関連する薬剤については以下の結果であった。

PCG (表1) では、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年代では多少減少していた。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。

CTX (表5) では、菌株総数の MIC 域は 0.004 未満から 0.008 μ g/ml に分布、MIC50 値 0.004 μ g/ml、MIC90 値 0.008 μ 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。

NFLX (表7) では、菌株総数の MIC 域は 0.016 から 0.032 μ g/ml に分布、MIC50 値は 0.016 μ g/ml、MIC90 値は 0.032 μ 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。

CP (表10) では、菌株総数の MIC 域は 0.5 から 4.0 μ g/ml に分布、MIC50 値は 1.0 μ g/ml、MIC90 値は 4.0 μ 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 (表11) では、菌株総数の MIC 域は 0.004 から 0.5 μ g/ml に分布、MIC50 値は 0.032 μ g/ml、MIC90 値は 0.25 μ 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 (表12) では、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。

D. 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示す軽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耐性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耐性株は報告されていないが、今回の成績を見る限りPCGのMICが0.125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示す中等度耐性株が約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25%に低下していたが、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、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。

今回の成績をみると、髄膜炎菌性髄膜炎に対しPCGを第一選択とするには薬剤感受性の確認が必要と考えられる。なお、欧米の成書では感受性株である限りPCGが第1

選択薬であり、ABPCは推奨されていない。

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0.008 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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がある。

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って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。

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る。

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。フルオロキノロン薬では髄膜炎の治療には推奨されていない。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。抗菌力の強さ、組織移行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。

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。髄膜炎の治療には適していないが、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。一方、RFP 治療保菌者の10~27%に耐性化が起こるとの報告があり、問題となっている。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。

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、感受性株であれば PCG 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非感受性株の場合には CTX などの第三世代セフェム薬が推奨される。ほかに、ceftriaxone (CTRX), ceftazidime (CAZ) も推奨されている⁹⁾。

保菌者に対する除菌の選択薬としては成人では CPFX をはじめとする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。CTRX の単回筋注も推奨されている。PCG, ABPC, NA などは推奨されていない。投与すべき症例は慎重に選択する必要があり、現在の治療対象は患者周辺保菌者ならびに濃厚接触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、保菌と抗菌薬投与について利益、不利益を十分説明の上、同意のもとに除菌を行う必要がある。治療方針決定のためにも、今後の薬剤感受性動向の監視が必要である。

文献

- 1) 厚生省：国民衛生の動向. 厚生指標 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 : Antibiotics 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(Suppl2) : 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
- 9) Apicella MA : *Neisseria meningitidis*. In Mandel, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases 5th ed vol2 (Mandel GL, Bennett JE, Dolin R eds), p 2228-2241, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000

表 1 PCG の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.016-0.5	0.063	0.125
患者由来	0.032-0.5	0.063	0.125
保菌者由来	0.016-0.25	0.063	0.125
1970 代	0.016-0.25	0.063	0.125
1980 代	0.032-0.5	0.063	0.125
1990 代	0.032-0.25	0.032	0.125
B 群	0.016-0.25	0.063	0.125
Y 群	0.032-0.5	0.125	0.5
B 群のみ			
1970 代	0.016-0.25	0.063	0.125
1980 代	0.032-0.125	0.063	0.125
1990 代	0.032-0.25	0.032	0.063

表 2 ABPC の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.032-0.25	0.032	0.125
患者由来	0.032-0.25	0.063	0.125
保菌者由来	0.032-0.25	0.032	0.063
1970 代	0.032-0.125	0.032	0.063
1980 代	0.032-0.25	0.063	0.125
1990 代	0.032-0.25	0.032	0.125
B 群	0.032-0.25	0.063	0.125
Y 群	0.032-0.25	0.125	0.25
B 群のみ			
1970 代	0.032-0.125	0.032	0.063
1980 代	0.032-0.125	0.032	0.063
1990 代	0.032-0.25	0.032	0.063

表3 CEZの臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.125-1	0.5	0.5
患者由来	0.125-1	0.5	0.5
保菌者由来	0.125-1	0.25	0.5
1970代	0.25-1	0.25	0.5
1980代	0.25-1	0.5	1
1990代	0.125-0.5	0.25	0.5
B群	0.063-1	0.25	0.5
Y群	0.25-1	0.5	1
B群のみ			
1970代	0.25-1	0.25	0.5
1980代	0.25-1	0.5	0.5
1990代	0.063-0.5	0.25	0.5

表4 CXMの臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.008-0.5	0.032	0.063
患者由来	0.016-0.5	0.032	0.063
保菌者由来	0.008-0.25	0.032	0.063
1970代	0.008-0.063	0.032	0.063
1980代	0.016-0.5	0.032	0.125
1990代	0.016-0.125	0.032	0.125

表5 CTXの臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	<0.004-0.008	0.004	0.008
患者由来	<0.004-0.008	0.004	0.008
保菌者由来	<0.004-0.008	0.004	0.004
1970代	<0.004-0.008	0.004	0.004
1980代	<0.004-0.008	0.004	0.008
1990代	<0.004-0.008	0.004	0.008

表 6 NA の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.5-2	0.5	1
患者由来	0.5-2	1	1
保菌者由来	0.5-2	0.5	1
1970 代	0.5-2	0.5	1
1980 代	0.5-2	0.5	1
1990 代	0.5-2	1	1

表 7 NFLX の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.016-0.032	0.016	0.032
患者由来	0.016-0.032	0.016	0.032
保菌者由来	0.016-0.032	0.016	0.032

表 8 TC の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.125-32	0.5	1
患者由来	0.125-2	0.5	1
保菌者由来	0.125-32	0.25	1
1970 代	0.125-1	0.25	0.5
1980 代	0.125-2	0.25	1
1990 代	0.25-64	1	2
B 群	0.125-32	0.5	1
Y 群	0.25-2	1	2
B 群のみ			
1970 代	0.125-0.5	0.25	0.5
1980 代	0.125-1	0.25	0.5
1990 代	0.25-32	0.5	32

表 9 EM の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.063-1	0.25	0.5
患者由来	0.125-1	0.25	0.5
保菌者由来	0.063-1	0.25	0.5
1970 代	0.063-1	0.25	0.5
1980 代	0.125-1	0.25	0.5
1990 代	0.125-1	0.25	0.5

表 10 CP の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.5-4	1	4
患者由来	0.5-2	1	4
保菌者由来	0.5-4	1	4
1970 代	0.5-2	1	2
1980 代	0.5-4	1	2
1990 代	0.5-2	1	2

表 11 RFP の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.004-0.5	0.032	0.25
患者由来	0.004-0.25	0.032	0.125
保菌者由来	0.008-0.5	0.063	0.25
1970 代	0.016-0.5	0.063	0.25
1980 代	0.004-0.125	0.032	0.125
1990 代	0.008-0.25	0.032	0.125
B 群	0.008-0.5	0.063	0.25
Y 群	0.004-0.25	0.016	0.125
B 群群のみ			
1970 代	0.016-0.5	0.063	0.25
1980 代	0.008-0.125	0.032	0.125
1990 代	0.008-0.25	0.032	0.125

表 12 SMX の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.5->256	64	256
患者由来	1->256	64	256
保菌者由来	0.5->256	64	256
1970 代	0.5->256	64	256
1980 代	1->256	64	128
1990 代	1->256	128	256
B 群	0.5->256	64	256
Y 群	4->256	128	256
B 群のみ			
1970 代	0.5->256	64	256
1980 代	1->256	64	128
1990 代	1->256	64	256

表 13 ST の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.5-128	32	64
患者由来	2-128	32	64
保菌者由来	0.5-64	32	64
1970 代	0.5-128	32	64
1980 代	2-128	32	64
1990 代	2-64	32	64