

イルス学講座)、国立感染症研究所感染症情報センターへ一部の検体を搬送することとした。検査結果情報は、県健康増進課が取りまとめ、保健所を通じて医療機関へ還元された。

・ 報告対象症例

平成 17(2005)年から平成 20(2008)年度のそれぞれについて、調査対象期間は徐々に長期間に渡るようになってきた。平成 17 年度は、9 月 15 日から 10 月 31 日の間、平成 18 年度は、7 月 13 日から 10 月 28 日の間、平成 19 年度は、4 月 1 日から 12 月 31 日までの間、平成 20 年度は 4 月 1 日から現時点までの間、となっている。この間に、沖縄県内の基幹病院に入院した、「急性ウイルス性脳炎が疑われる症例」及び「無菌性髄膜炎症例」。症例定義に関しては、感染症発生動向調査における、日本脳炎、急性脳炎、ウエストナイル熱、無菌性髄膜炎の届け出基準(資料1)をもとにした。ただし、病原体検索結果を必要しない、とした。

・ 報告項目

症例人口動態情報、曝露・リスク要因関連情報、症状・経過・診断検査情報などを症例報告様式(資料 2)にて報告を求めた。また、第一報以外に、第二報、転帰確定時報告を求めた。医療機関における検体採取と検体搬送に関しては、検体採取及び搬送ガイドライン(資料 3)を作成し、保健所、協力医療機関へ配布した。

検査項目及び病院にて実施する検査

無菌性髄膜炎及び急性脳炎の病原体検索として、医療機関で実施、もしくは外注で実施可能な検査は、各医療機関で実施することを推奨した。本調査における検査実施機関では、病原体診断上重要でかつ健康保険適応とならないウイルス分離や遺伝子増幅法(PCR 等)にて実施することを原則とした。

- ・ 本調査において検索対象とした病原体
 - 無菌性髄膜炎：日本脳炎ウイルス、(ウエストナイルウイルス)、エンテロウイルス
 - 急性脳炎：日本脳炎ウイルス、(ウエ

ストナイルウイルス)、単純ヘルペスウイルス、エンテロウイルス、アデノウイルス

下記の項目については、各医療機関で実施することを推奨した。

- ・ 必要に応じた細菌学的検索
- ・ ペア血清による抗体価検査
- ・ 抗単純ヘルペスウイルス IgG 抗体価の髄液：血清比検査(2-3 週間程度空けたペアにて実施)

各検査実施機関における検査項目と方法

- ・ 沖縄県衛生環境研究所

材料および方法

(1) ウイルス分離

供試材料は感染症発生動向調査(動向調査)に基づき、県内の7医療機関において、無菌性髄膜炎及び急性ウイルス性脳炎と臨床診断又は疑われた患者の髄液、血清(急性期)、便検体をウイルス分離に供することとなった。

ウイルス分離は、髄液及び便を定法に従い処理した後、単層培養した HeLa、Hep-2、RD 及び VeroE6 および Vero9013 細胞に接種し、1週間隔で3代盲継代培養後、細胞変性効果(CPE)の有無を確認した。分離されたウイルスの型別同定は、国立感染症研究所より分与された中和用プール血清 EP95、デンカ生研の E~G、L~N プール血清及び CoxA9 単味血清の9種類の抗エンテロウイルス血清を用いて中和試験を行った。

(2) ウイルス RNA 抽出

患者の髄液検体の 100 μ l から QIAamp Viral RNA Mini Kit(QIAGEN)を用いて RNA の抽出を行った。乾固後の RNA は 30 μ l の BufferAVE に溶解し、RNA 抽出液として用いた。

(3) ウイルス遺伝子増幅法(PCR 法)

ア エンテロウイルスの検出

RNA 抽出液 5 μ l を RT-PCR Taq Mix 液 (Super Script One-Step RT-PCR with Platinum Taq ; Invitrogen) 45 μ l に加え、48°C 30 分、94°C 2分反応させた後 94°C 30 秒、50°C 30 秒、65°C 60 秒の条件を 35 サイクル、65°C 15 分反応させる One-Step RT-PCR 法

で行った。

プライマーは5'NCR から VP2 領域の約 650bp を増幅するプライマーペア (EVP4, OL68-1)を用いた。

イ 日本脳炎ウイルスの検出

1stPCR は RNA 抽出液5 μ l を RT-PCR Taq Mix 液 (Super Script One-Step RT-PCR with Platinum Taq ; Invitrogen) 45 μ l に加え、53°C30 分、94°C2分反応させた後 94°C60 秒、53°C60 秒、72°C60 秒の条件を 35 サイクル、72°C15 分反応させる One-Step RT-PCR 法で行った。さらに、Nested PCR は 1stPCR 液 2 μ l を Nested PCR Taq Mix 液 (Premix Taq ; Takara) 45 μ l に加え、94°C2分反応させた後 94°C60 秒、53°C60 秒、72°C60 秒の条件を 25 サイクル、72°C15 分反応させた。

今回は、検出感度を上げるために2組のプライマーペアを用いた。

1stPCR に使用したプライマーは約 381bp を増幅するプライマーペア (JE8k, JEER)と、約 292bp を増幅するプライマーペア (JEen37s, JEen329c)を用い、Nested PCR プライマーでは約 326bp を増幅するプライマーペア (JE8kinner-S, JEERinner-C)と、約 203bp を増幅するプライマーペア (JEen98s, JEen301c)を用いた。

ウ PCR産物(テンプレート)の確認

テンプレート8 μ l とローディングバッファ 2 μ l を混和し、2%アガロースゲルで電気泳動を行い、泳動後のゲルを 0.5 μ g/ml のエチジウムブロマイド染色液で染色した後、紫外線照射で写真撮影し、バンドの確認を行った。

(3) 日本脳炎の抗体検査

提供された血清については、感染症流行予測事業様式に従って、日本脳炎の HI 抗体価および 2ME 抗体価を測定した。

・ 琉球大学医学部病原生物学分野

(1) 患者材料

沖縄県衛生環境研究所にて保存された無菌性髄

膜炎及び急性ウイルス性脳炎と診断あるいは疑われた症例の髄液をウイルス分離に供するものとした。

(2) 細胞

ヒトスジシマカ由来C6/36細胞株は1mMの非必須アミノ酸、10%牛胎児血清 (FBS) を含むイーグル変法最少必須培地 (E-MEM) を用いて28°Cで培養した。ヒト咽頭癌由来HEp-2細胞株およびハムスター腎由来BHK-21細胞株は10%FBS含E-MEMを用いて37°Cで培養するものとした。

(3) JEV分離

試験管培養のC6/36細胞に50から100 μ l の患者材料を接種し、観察を続けながら2週間毎に計3回盲継代培養する予定とした。各盲継代培養の後に、培養上清の一部をBHK-21細胞に接種し、抗JEウサギ血清を1次抗体とした間接酵素抗体法にて免疫染色してJEVの検出を行うものとした。

(4) その他のウイルスの分離

24ウエルプレートに培養したHEp-2細胞に患者材料(50 μ l /ウエル)を接種し、CPE の出現を指標として 2 週間毎に計 3 回盲継代培養の予定とした。

・ 国立感染症研究所感染症情報センター

(1) ウイルス DNA の検出

患者の髄液 200 μ l から DNA extraction キット (Wako)を用いて DNA の抽出を行うものとした。乾固後の DNA は 50 μ l の Buffer に溶解し、DNA 抽出液として用いた。DNA 抽出液の 10 μ l をテンプレートとして PCR を行うこととした。

ヒトヘルペスウイルス 8 種類の内、HHV-8 以外の 7 種類のヒトヘルペスウイルスについては無菌性髄膜炎、急性脳炎の原因ウイルスとして可能性が否定できないが、臨床検体の量、臨床症状等を勘案して、特に頻度の高いものとして 3 種類(単純ヘルペスウイルス 1 型: HSV-1 及び 2 型: HSV-2、ヒトヘルペスウイルス 6: HHV-6 variant A 及び HHV-6 variant B)について semi-nested PCR により特異的増幅を予定した。PCR の反応容量及び温度条件等は「病原体検出マニュアル(国立感染症研究所/地方衛生研究所全国協議会)」に

記載。

(2) 抗体の検出

患者の血清検体から市販キット(デンカ生研)を用いて添付の説明書に従い、単純ヘルペスウイルスに対するIgG及びIgM抗体の検出を予定した。

情報の取り扱い

- ・ 直接病院との情報(及び検体)交換は管轄保健所が行った。
- ・ 一次情報の保管、管理は全て沖縄県福祉保健部健康増進課が行った。
- ・ 結果のとりまとめ及び解析は、沖縄県福祉保健部健康増進課及び感染研情報センターが行った。

法的根拠と倫理的側面

本調査は、感染症法に基づく感染症発生動向調査の報告の強化と、同法の規定に基づき実施される、感染症対策のために県が主体となり実施する調査である。そのため、文部科学省・厚生労働省発「疫学研究に関する倫理指針」の適応範囲外と位置づけられるが、一時情報(個票)は全て沖縄県福祉保健部健康増進課が管理し、本調査以外の目的では使用しない。また、発表など情報還元においては、個人が特定されないよう十分注意する。

(調査2:急性脳炎・無菌性髄膜炎の積極的症例探査)

本調査は、平成19年度および平成20年度の2年間のみで実施されたものである。調査1と同じ症例報告協力医療機関に入院した無菌性髄膜炎及び急性脳炎症例の状況を、調査員が医療機関に直接出向き、カルテ等のチェックを実施する。加えて、周辺情報の収集として、在沖米軍における同様な事例の有無についても情報収集を行うこととした(統計には含めず)。

調査対象期間

平成19(2007)年および、平成20(2008)年のそれぞれ1月1日から12月31日(1年間)に実施

した。

症例報告協力医療機関

調査1と同様に、沖縄県内の基幹病院定点となっている全医療機関:県立北部病院、県立中部病院、県立南部医療センター、中頭病院(以上沖縄本島)、県立宮古病院(宮古島)、県立八重山病院(石垣島)。平成20(2008)年の調査においては、時間的制約から、中頭病院のみの情報を対象に含めることが出来なかった。

症例探査、情報伝達、検体の搬送

当該医療機関に県を通して「脳炎・無菌性髄膜炎」の病名(疑い例を含む)が登録された患者の入院・外来カルテ供覧を依頼。実際に調査員が医療機関を訪れカルテより情報収集。脳炎(疑い例を含む)については全例カルテの内容を十分チェックし、無菌性髄膜炎(疑い例を含む)については、平成19(2007)年の一部は、数のみカウントすることとし、平成20(2008)年については、全例カルテの内容をチェックした。症例情報は、沖縄県福祉保健部健康増進課がとりまとめ、国立感染症研究所感染症情報センターが共有し、可能な限り調査1とのつぎ合わせを実施することとした。調査2で病原体検索に提供可能な臨床検体の存在が確認された場合は、調査1での検査を、関係検査機関において実施することとした。

C. 研究結果

(調査1)

- ・ 平成17年度:
17例の報告を受けたが JEV 感染はなかった。
- ・ 平成18年度:
20症例が報告されたが JEV 感染はなかった。無菌性髄膜炎(疑い含む)と臨床診断された症例の髄液14検体中6検体から、RD、HeLa、VeroE6、Hep-2細胞でウイルスが分離された。ウイルスは、Echo18:1例、Echo30:4例、型不明:2例であった。型別が同定出来なかったウイルス1株は、流行性耳下腺炎症例から分離されたものであった。血

清は一検体のみウイルス分離に供されたが分離されなかった。4例の便検体のうち3検体からウイルスが分離された。Echo30:1例、EV71:2例であった。EV71が便から分離された症例の髄液ではウイルスは分離されず、Echo30が分離された症例の髄液では同ウイルスが分離された。急性ウイルス性脳炎症例の、髄液2検体、血清1検体、便1検体のいずれからもウイルスは分離されなかった。その他、レプトスピラ疑い症例の髄液、不明熱症例の髄液、報告様式無しの症例の髄液及び便からウイルス分離を試みたが陰性であった。

・平成19年度:

参加医療機関より10症例が報告されたが、JEV感染は検出されなかった。報告様式に記載された、報告時診断名は、無菌性髄膜炎(疑い含む)5例、急性ウイルス性脳炎(疑い)4例、その他脳症1例であった。急性脳症の1例は、ウェルニッケ脳症(コルサコフ症候群疑)と後に臨床診断された。地理的分布としては、沖縄本島北部が1例、中部が2例、南部が4例、宮古群が3例であった。沖縄県衛生環境研究所におけるウイルス分離の状況としては、無菌性髄膜炎(疑い含む)と臨床診断された症例の髄液5検体中2検体から、RD、VeroE6細胞でウイルスが分離された。ウイルスは、Echo30が2例であった。血清は2検体のみウイルス分離に供されたが分離されなかった。急性ウイルス性脳炎症例からは、髄液5検体、血清2検体、便1検体のいずれからもウイルスは分離されなかった。

・平成20年度:

参加医療機関におけるカルテ調査の状況からは、少なくとも急性脳炎の2症例(宮古島市、宜野湾市にそれぞれ居住の症例)からの検体について、強化サーベイランスのシステムを用いて検査が行われたが、JEV感染は検出されなかった。他の検査、他の症例に関する詳細については不明である。

(調査2)

・平成19年:

積極的症例探査により、調査1と同じ医療機関

において脳炎(疑い例を含む)13例および無菌性髄膜炎(疑い例を含む)が55例検出された。脳炎に関する地理的情報としては、沖縄本島北部より4例、中部より6例、南部より2例、宮古島より1例、八重山諸島からは0であった。さらにこの13例について見ると、ヘルペス脳炎とされた2例、結核性髄膜炎疑いとされた1例、インフルエンザ脳炎疑いとされた3例(76歳、8歳、50歳:死亡)以外に、6例が原因不明の脳炎とされていた。調査1との厳密なすり合わせは容易ではなかったが、調査1における一例と同様な情報の症例について、日本脳炎、エンテロウイルス感染ともに否定された。周辺情報の収集のためにインタビューを行った在沖縄米軍関係者からは、調査2の対象期間において、米軍軍人軍属に1例のトキソプラズマ髄膜炎および4例の無菌性髄膜炎の発生があったとの予備的な情報が得られた。無菌性髄膜炎のうち2例からはエンテロウイルスが検出されている(詳細不明)。また、沖縄本島北部地域より、2プールの蚊採取群で日本脳炎ウイルス遺伝子が検出されたとの非公式情報が得られた。以上の調査2の情報に基づいて描いた沖縄県における平成19(2007)年1月1日~12月8日現在の急性脳炎(疑い例を含む)の流行曲線を示す(米軍1名を含む)(図2a)。これによると、毎月1例程度の発生があることが示唆され、2007年については夏季ではなく11月に患者発生のピークを迎えている(3例)。

・平成20年

積極的症例探査により、調査1と同じ医療機関(中頭病院を除く)において脳炎(疑い例を含む)19例および無菌性髄膜炎(疑い例を含む)が36例検出された。脳炎に関する地理的情報としては、沖縄本島北部より3例、中部より5例、南部より5例、宮古島より4例、八重山諸島からは2例であった。さらにこの19例について見ると、ヘルペス脳炎(疑いを含む)4例(28歳、33歳、68歳、71歳)、HHV6脳炎疑い2例(0歳、1歳)、RSV脳症1例(1歳)、原因不明脳炎11例(2歳、30歳、33歳、46歳、51歳、55歳、56歳、64歳、65歳、66歳、78歳)、細菌性髄膜炎疑い1例(12歳)である。原因不明11例の男女比は4:7であり、年齢中央

値は55歳と比較的高年齢であった。原因不明脳炎患者の居住地は、沖縄本島北部が3人、沖縄本島中部が3人、沖縄本島南部が3人、宮古島が2人、であった。沖縄県企画開発部統計課「沖縄県人口移動報告」(平成14年10月1日)より、各地域の人口10万人当たりの患者発生数をみると、沖縄本島北部が2.46人、沖縄本島中部が0.52人、沖縄本島南部が0.55人、宮古島が3.59人、であり、沖縄本島北部および宮古島の突出状況が目立つ。調査1との厳密なすり合わせは容易ではなかったが、調査1における2例にそれぞれ同一であり、日本脳炎、エンテロウイルス感染ともに否定された。今回、米軍軍人軍属における類似患者の発生および、米軍基地内における蚊の採取やウイルス分離などの周辺情報の集のために在沖縄米軍関係者にインタビューを申し入れたが、実現しなかった。間接的に得た情報では、日本脳炎を疑わせる患者は、平成20年度、基地内には発生していないとのことであった。調査2の情報に基づいて描いた沖縄県内の主要病院(中頭病院を含めず)における平成20(2008)年1月1日～12月31日現在の急性脳炎(疑い例を含む)の流行曲線が図2bである。これによると、各月0～4例(中央値2例)の急性脳炎の発生があることが示唆され、2008年については夏季ではなく3月に患者発生ピークを迎えている(4例)。

D. 考察

本研究では、感染症発生動向調査強化のため、新たな関係機関:医療機関、公衆衛生行政、検査研究機関のネットワークが構築された。日本脳炎ウイルス感染症は、医療機関と商業衛生検査機関だけで、症例を高い精度で診断することは容易ではないと思われ、ラボと密接に繋がった今回のネットワークは極めて重要であると考え。

平成17(2005)年の17例、同18(2006)年報告の20例、同19(2007)年の10例、最終年度の同20(2008)年の2例(情報収集可能な分)については、JEVウイルス感染症はいなかった。

昨年度の米軍の情報などからも、コガタアカイエカに関連して日本脳炎ウイルスの活動が継続

していることは懸念すべき材料である。積極的症例探査の結果からも、沖縄県内では通念的に急性脳炎の発生が示唆されたことから、サーベイランス時期の拡大が必要かもしれない。逆に、例年、沖縄では、ブタの抗日本脳炎ウイルス抗体陽性率の上昇は5～6月頃に確認されるが、近年、例年より遅い8月によく50%以上の陽性率となるなど、ブタにおける日本脳炎の感染や流行の疫学が変化している兆しがある。このことが、ヒトの感染機会に影響を与えている可能性は考えられる。また、沖縄本島内の各地域、および離島における豚の日本脳炎抗体価についても、状況がかなり異なることが予想される。「沖縄県の離島における豚の日本脳炎ウイルス抗体保有状況」(沖縄県衛生環境研究所報 第40号(2006))によると、と畜場に搬入された約6ヶ月齢の豚血清について、JEV抗体陽性率は、石垣島で12.8%(5/39)、与那国島で1.5%(1/67)、宮古島および久米島ではそれぞれJEV抗体は検出されていない。この結果より、離島に蔓延しているJEVの数は極めて少ないということが示唆されている。これらの情報を網羅すると、依然、沖縄県内においては日本脳炎ウイルスの活動はあり、警戒・対応を要する状況ではあるが、リスクの高い地域(高リスク地域)や時期は限定されてきている可能性があり、高リスク地域を検出し、そのような地域での防疫策強化を確実に実施することの必要性が考えられる。

平成19年度の従来調査(調査1)および平成20年度の調査1の検査状況を見ると、調査2(積極的症例探査)との数との比較において、調査数に大きな違いがあることから、基幹病院において日本脳炎ウイルス感染症を十分に検査・鑑別していたかの検討が必要であると示唆された。3年目、4年目を迎えた同事業は、サーベイランスへの不参加や検体の未提出が顕著であったかも知れず、その理由について調査し、改善する必要がある。特に、組織培養日本脳炎ワクチンの市場への導入が開始見込みとなった平成21(2009)年度に向けて、医療機関と保健所、県庁、検査協力機関との双方向のコミュニケーション強化、モチベーシ

ョンの向上、引いては、日本脳炎のリスク評価に伴う有効な対策の実施、がとにかく必要と考えられた。

平成 21 年春季より、組織培養による日本脳炎ワクチンの導入および、定期予防接種の再勧奨が行われることが決定しつつある。本研究の強化サーベイランスは引き続き必要性が高いと考える。また、本研究で構築した新たなネットワークは、日本脳炎ウイルス感染症の把握以外にも、地域の感染症対策推進や感染症危機管理においても有益であり、積極的な強化、活用が望ましいと考える。

[制約]

- ・ 基幹病院にて実施するため、全県の症例を完全に把握するものではない。
- ・ 調査 1 の調査期間は各年同じではなく、情報収集の精度にばらつきがある。
- ・ 2 年間のみに渡って実施された調査 2 はあくまで調査 1 を補完する目的であったが、サーベイランスとしての調査 1 における感度・特異度・陽性的中率などを特定するには至っていない。

E. 結論

平成 17(2005)年度より平成 20(2008)年度まで、沖縄県における日本脳炎ウイルス感染症の発生状況、ウイルス性脳炎、無菌性髄膜炎の病原体把握目的で、全県的な無菌性髄膜炎・急性脳炎の強化サーベイランスを実施し、積極的な病原体検索を行った。この 4 年間に於いて、日本脳炎ウイルス感染は確認できず、また、急性脳炎症例において、検査可能であった症例について、エンテロウイルスは確認出来なかった。Echo18、Echo30、EV71 が数例ずつ、無菌性髄膜炎の原因ウイルスとして同定された。平成 19(2007)年より 2 年間に渡って実施した積極的症例探査では、脳炎症例の存在がそれぞれ 13 例、19 例検出され、その大半が本強化サーベイランスに未報告であった。豚の抗体情報および米軍におけるモニタリング情報より、日本脳炎ウイルスの活動は引き

続き継続していることが示唆された。今後も、同サーベイランスの強化、改善を行い、積極的な日本脳炎ウイルス感染の把握が必要である。

参考文献:

仁平稔ら. 沖縄県の離島における豚の日本脳炎ウイルス抗体保有状況. 沖縄県衛生環境研究所報. 第 40 号 (2006)

F. 謝辞

本研究に全面的なご協力を頂いた、下記の医療機関及び沖縄県保健所に深謝します。

- ・ 沖縄県立北部病院
- ・ 沖縄県立中部病院
- ・ 沖縄南部医療センター
- ・ 中頭病院
- ・ 沖縄県立宮古病院
- ・ 沖縄県立八重山病院
- ・ 沖縄県北部保健所
- ・ 沖縄県中部保健所
- ・ 沖縄県中央保健所
- ・ 沖縄県南部保健所
- ・ 沖縄県宮古保健所
- ・ 沖縄県八重山保健所

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1：症例情報・検査情報と臨床検体搬送

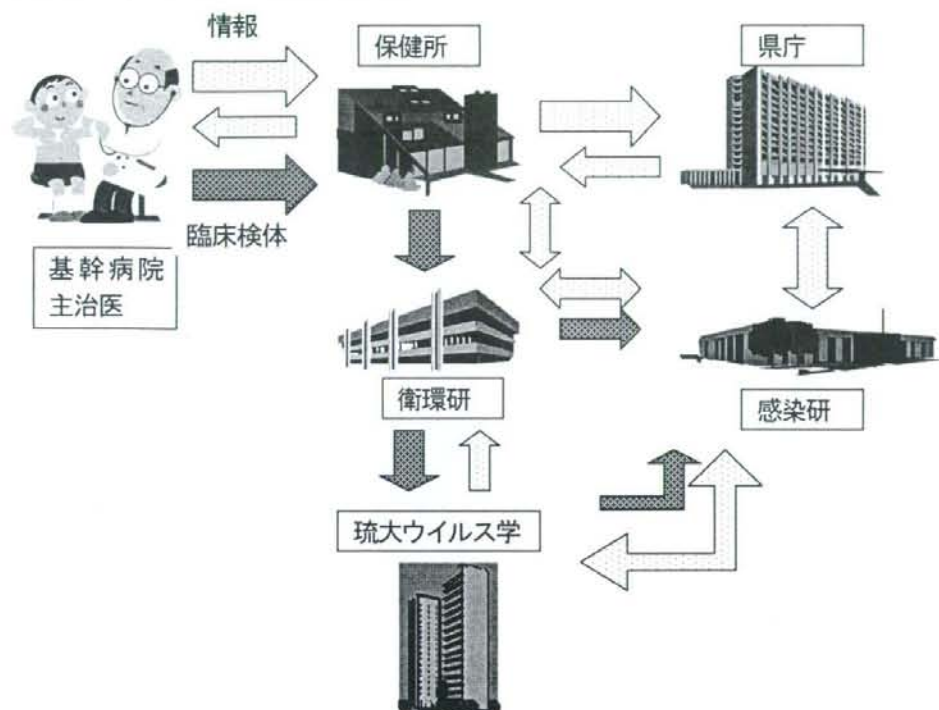
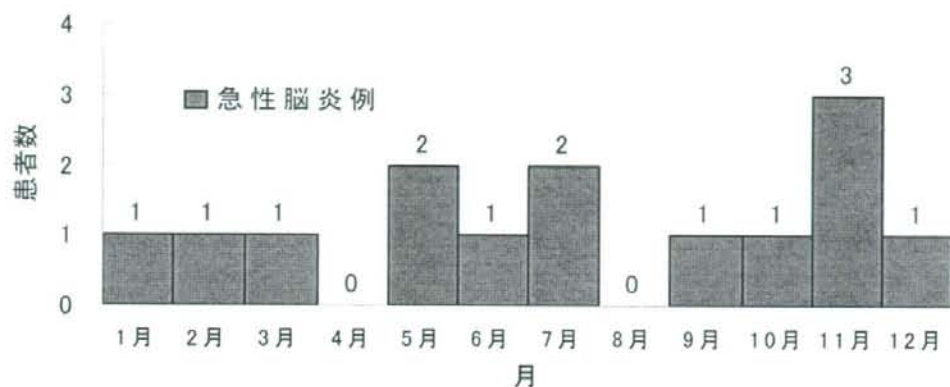
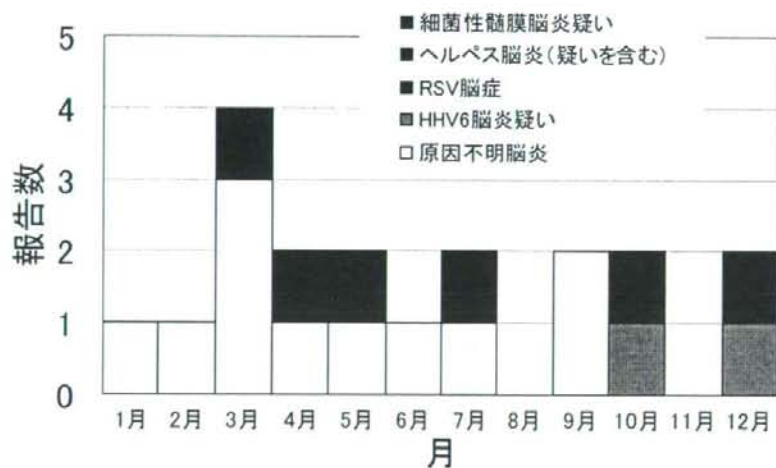


図2: 調査2に基づく、沖縄県内における急性脳炎(疑い例を含む)の流行曲線

(a: 調査対象期間:平成19(2007)年1月1日～12月8日)(N=14:米軍から得られた情報の1例を含む)



(b: 調査対象期間:平成20(2008)年1月1日～12月31日)(N=19)



資料1: 感染症法における報告基準

日本脳炎

《定義》

フラビウイルス科に属す日本脳炎ウイルスの感染による急性脳炎である。ブタが増幅動物となり、蚊が媒介する。

《臨床的特徴》

感染後1～2週間の潜伏期を経て、急激な発熱と頭痛を主訴として発症する。その他、初発症状として全身倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、腹痛も存在する。その後、症状は悪化し、項部硬直、羞明、意識障害、興奮性の上昇、仮面様顔貌、筋硬直、頭部神経麻痺、眼振、四肢振戦、不随意運動、運動失調、病的反射が出現する。知覚障害はまれである。発熱は発症4～5日に最も高くなり、発症後1週間程度で死亡する例が多い。熱はその後次第に低下する。致命率は約25%、患者の50%は後遺症を残して回復、25%はほぼ完全に回復する。

《届出基準》

- 診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下のいずれかの方法によって病原体診断や血清学的診断がなされたもの
 - ・病原体の検出
例、血清、髄液からの日本脳炎ウイルスの分離など
 - ・病原体の遺伝子の検出
例、PCR法など
 - ・病原体に対する抗体の検出
例、血清または髄液中の日本脳炎ウイルス特異的IgM抗体の存在
血清抗体価の上昇(IgG抗体価がベア血清で4倍以上の上昇)など

急性脳炎(ウエストナイル脳炎及び日本脳炎を除く)

《定義》

ウイルスなど種々の病原体の感染による脳実質の感染症である。炎症所見が明らかではないが同様の症状を呈する脳症もここには含まれる。

《臨床的特徴》

多くは何らかの先行感染を伴い、高熱に続き意識障害やけいれんが突然出現し、持続する。髄液細胞数が増加しているものを急性脳炎、正常であるものを急性脳症と診断することが多いが、その臨床症状に差はない。

《届出基準》

- 意識障害を伴って24時間以上入院した者、あるいは24時間未満に死亡した者で、かつ、以下の一つまたはそれ以上の症状を有するもの
 - ・38度以上の発熱
 - ・何らかの中中枢神経症状

・先行感染症状

- 熱性けいれん、代謝疾患、脳血管性疾患、脳腫瘍、外傷など、明らかに感染性とは異なるものは除外する。
- 可能な限り病原体診断を行い、明らかになったものは病原体名、検体の種類及び検査方法を記載する。なお、上記基準に該当する脳症も含める。

《備考》

- ・ 他の届出基準に該当する感染症(インフルエンザ、手足口病、流行性耳下腺炎等)による急性の脳炎・脳症についても、急性脳炎としての届出が必要となる。その際には、二重の届出となる(脳症を発症したインフルエンザについて、定点医療機関においては、インフルエンザ及び急性脳炎の届出が必要となり、定点医療機関以外では急性脳炎のみが届出の対象となる等)。
- ・ ウエストナイル脳炎又は日本脳炎の診断がついている場合には、急性脳炎としての届出は必要ない。ただし、急性脳炎の届出後に、ウエストナイル脳炎又は日本脳炎の診断がついた場合には、ウエストナイル脳炎又は日本脳炎としての届出が必要となり、結果として二重の届出となる。

ウエストナイル熱(ウエストナイル脳炎含む)

《定義》

フラビウイルス科に属するウエストナイルウイルスによる感染症で、蚊によって媒介される。

《臨床的特徴》

2～14日の潜伏期の後に高熱で発症する。発熱は通常3～6日間持続する。同時に頭痛、背部の痛み、筋肉痛、食欲不振などの症状を有する。約半数で発しんが胸部、背、上肢に認められる。リンパ節腫脹通常認められる。症状は通常1週間以内で回復するが、その後倦怠感が残ることも多い。特に高齢者においては、上記症状とともにさらに重篤な症状として、激しい頭痛、方向感覚の欠如、麻痺、意識障害、痙攣等の症状が出現し脳炎、髄膜脳炎を発症することがある。特に米国では重篤な例で筋力低下が約半数に認められている。

《届出基準》

- 診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下のいずれかの方法によって病原体診断や血清学的診断がなされたもの
 - ・ 病原体の検出
 - 例、ウエストナイルウイルスの血液や脳脊髄液からの分離
 - ・ 病原体の遺伝子の検出
 - 例、PCR法等によるウエストナイルウイルス遺伝子の血液や脳脊髄液中での検出
 - ・ 抗体の検出
 - 例、ウエストナイルウイルス特異的IgMの血液や脳脊髄液中での検出
 - ウエストナイルウイルス特異的IgGの検出とペア血清における4倍以上の上昇

無菌性髄膜炎

《定義》

種々のウイルス感染による髄膜炎の感染症である。

《臨床的特徴》

発熱、頭痛、嘔吐を主な特徴とするが、新生児や乳児などでは臨床症状が明らかではないことが多い。項部硬直、Kernig 徴候、Brudzinski 徴候などの髄膜炎刺激症状が見られるが同じく新生児や乳児などではこれらが明らかではないことも多い。

《届出基準》

- 診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下の2つの基準を全て満たすもの
 - 1. 以下の臨床症状を呈するもの
 - ・発熱、頭痛、嘔吐を主な特徴とする
 - ・項部硬直、Kernig 徴候、Brudzinski 徴候などの髄膜炎刺激症状
(いずれも新生児や乳児などでは臨床症状が明らかではないことが多い)
 - 2. 以下の検査所見を有すること
 - ・髄液細胞数の増加(単核球優位であることが多い)かつ、髄液蛋白量、糖量が正常であるもの
- 上記の基準は必ずしも満たさないが、診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、病原体診断や血清学的診断によって当該疾患と診断されたもの

《備考》

原因となる病原体が病原体診断や血清学的診断によって判明した場合には、病原体の名称についても併せて報告すること

資料2: 症例届け出様式

通し番号

(黒字記入欄)

無菌性髄膜炎・急性ウイルス性脳炎(いずれか一方に○) 症例報告様式

第一報・第二報・第()報(いずれかひとつに○)

医療機関名	主治医名	記載者名	記入日
症例情報		症例イニシャル	病院の症例ID
生年月日	性別	居住市町村	

曝露要因・既往歴等

予防接種歴(接種済みは○、未接種は×をつける。母子手帳等を参照すること)		日本脳炎()回(最終の接種日: 年 月)	
麻しん(接種日: 年 月)、風しん(接種日: 年 月)、流行性耳下腺炎(接種日: 年 月)			
発症前一个月的海外渡航歴	あり(渡航先: 、 年 月)・なし	職業	
推定される感染源や類似症例との接触歴	あり(詳細:)・なし		
基礎疾患	あり()・なし	発症前1か月服用薬	あり()・なし

症状・経過

発症日	年 月 日	臨床診断・鑑別診断名	
現病歴			初診時バイタル
初診時症状	発熱 あり(最高 °C)・なし	痙攣 あり(全身性、局所型;持続時間: 分)・なし	意識レベル JCS() GCS()
その他症状と経過			
治療	*抗ウイルス剤については必ず記載のこと		
画像所見 脳波所見			
転帰	回復・後遺症()・死亡		

検査情報	月日	血液血清										尿			髄液				
		WBC(分画)	Hct	Plt	CRP	アンモニア	GOT	GPT	CPK	血糖	総蛋白(Alb)	BUN	Cre	PT	RBC	蛋白	細胞(多:単)	糖	蛋白
初診時	/																		
入院時	/																		
経過時	/																		
髄液血液 同時採取																			

病院で実施もしくは外注した病原体検査結果(ヘルペス抗体価の髄液/血清比、他ウイルス抗体価など)

*スペースが足りない場合は別紙を添付のこと、退院時サマリー等の添付も可

資料 3: 沖縄県におけるウイルス性脳炎・髄膜炎強化サーベイランス検体採取及び搬送ガイドライン

無菌性髄膜炎や急性ウイルス性脳炎の病原体診断を正確に行うためには、病原体の検出(ウイルス分離、遺伝子増幅法によるウイルス遺伝子の検出)が特に重要であるが、そのカギとなるのは、良い臨床検体の確保である。特に髄液中は、そのウイルス量が非常に少ない上、失活・変性しやすく、温度管理がポイントとなる。具体的には、検体採取後すぐに冷蔵すること、完全な低温(冷蔵)管理下で検体を搬送すること、検体採取から 48 時間以内に検体を分注すること、分注した検体は-80 度で一気に冷凍すること(-20℃では冷凍しない)、凍結融解は最小限とすること、などである。

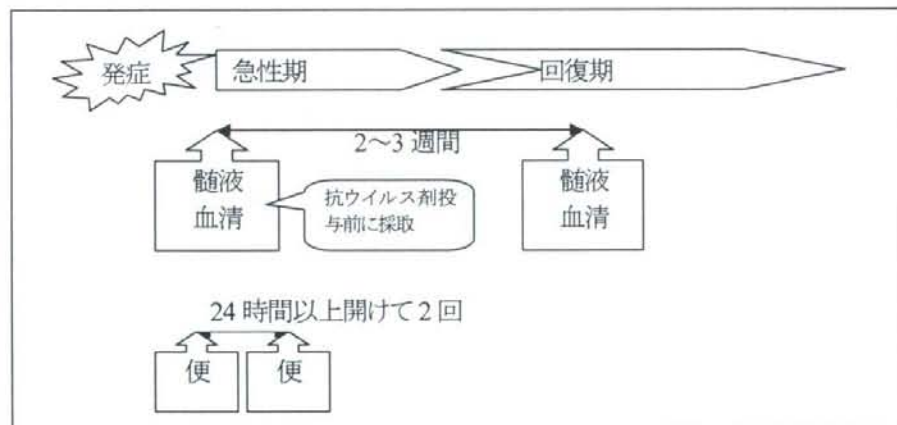
今回、無菌性髄膜炎、急性ウイルス性脳炎の診断精度を少しでも高め、患者診療や公衆衛生向上に役立てるために、本ガイドラインを作成した。医療機関、保健所、県衛環研においては、本ガイドラインを参照し、臨床検体取り扱いには十分注意して頂きたい。

本ガイドラインの対象となる検体

「沖縄県におけるウイルス性脳炎・髄膜炎強化サーベイランス」において、協力検査実験機関(沖縄県衛生環境研究所(以下、県衛環研)、琉球大学医学部感染分子生物学講座病原生物学分野(旧ウイルス学講座、以下、琉大ウイルス学)、国立感染症研究所感染症情報センター(以下、感染研情報センター))で検査を実施する臨床検体、ペア髄液、ペア血清、便検体がこれに当たる。

尚、健康保険診療で実施可能な検査(単純ヘルペス IgG 抗体価の髄液/血清比、血清ウイルス抗体価(ペア IgG、IgM)など)は、可能な限り医療機関で実施すること。

推奨される検体採取スケジュール



急性期と回復期(急性期採取日から 2-3 週間後)に髄液と血清を採取する。急性期検体は可能な限り抗ウイルス剤投与前に採取する。また、便は急性期に 2 回、24 時間以上間隔を開けて採取する。

検体採取時の注意点(医療機関向け)

下記の検体のうち、髄液は、特に注意深い温度管理とより迅速な搬送が必要となる。採取後直ちに冷却、冷蔵、保健所を経由し直ちに搬送し、採取から 48 時間以内に県衛環研で分注、-80℃で急速凍結する必要がある。他の検体と同時に搬送できれば合理的であるが、必ずしも同時搬送にこだわらず、適切な温度管理の下迅速な搬送が重要である。

1. 髄液

- ・採取量: 3ml 以上採取が望ましい。
- ・採取直後の検体は直ちに冷蔵する(採取直後のスピッツを氷中で冷却するのが望ましい)
- ・通常の冷凍庫やドライアイスなどで冷凍しない
- ・冷蔵庫等で保管し、直ちに最寄りの保健所へ連絡する。

2. 血清

- ・採取量: 3~5ml 以上採取が望ましい。
- ・髄液採取日と同日に採血する。
- ・採取直後の検体は、速やかに冷蔵する。
- ・通常の冷凍庫やドライアイスなどで冷凍しない
- ・冷蔵庫等で保管し、直ちに最寄りの保健所へ連絡する。

3. 便

- ・保健所から供与の容器にて採取する。
- ・採取直後の検体は、速やかに冷蔵する。
- ・通常の冷凍庫やドライアイスなどで冷凍しない
- ・冷蔵庫等で保管し、直ちに最寄りの保健所へ連絡する。

検体の取り扱いと搬送に関して(保健所向け)

搬送において重要な点が、温度管理と迅速性である。全ての検体について、患者からの採取から 48 時間以内に県衛環研に届ける事が可能な場合には、検体採取後直ちに冷蔵庫に保存し、4℃(保冷剤入り)で輸送する。48 時間以上輸送することが不可能な場合は、検体採取後(血清、髄液は 3 本以上に分注の上)直ちに施設内で-70℃以下の冷凍庫に保存し、冷凍(ドライアイス)にて輸送する。ドライアイスは密閉した容器に入れないこと。梱包の方法は県衛環研に照会する。

- ・髄液や血清を採取時刻から 48 時間以内に衛環研に届けることができない場合は、保健所にて 3 本以上のクライオチューブに分注(できれば各 1ml 以上)し、-80℃で急速冷凍すること。一旦-80℃で冷凍後の搬送は、ドライアイスを用いた冷凍搬送を行うこと。
- ・便検体は分注の必要はない。

県衛環研での検体の取り扱い

髄液、血清を分注、-80℃で凍結した上で、琉球大学医学部旧ウイルス学講座只野助教授へ連絡し、髄液と血清を各一本分与する。また、髄液、血清各一本ずつをドライアイスとともに、国立感染症研究所感染症情報センター第三室多屋馨子室長宛に着払いで送付する。

検体のラベル確認

検体の取り違えが行わないように、検体搬送の各段階において、ラベルの確認を行うこと。ラベルには、病院名、患者名(患者 ID)、採取日、検体名が書かれていること。

分担研究報告書

—北海道で発症した小児期細菌性髄膜炎の疫学調査成績—

分担研究者	富樫武弘	札幌市立大学看護学部客員教授
研究協力者	堤 裕幸	札幌医科大学小児科教授
	生方公子	北里大学北里生命科学研究科教授
	坂田 宏	旭川厚生病院小児科部長
	石黒信久	北海道大学病院感染制御部
	高橋俊司	市立札幌病院検査部

研究要旨

平成 19 年 1 月 1 日から 20 年 12 月 31 日までの 2 年間に北海道で小児期 (0~15 歳) に発症した細菌性髄膜炎は 39 例 (平成 19 年 21 例、20 年 18 例、男 23 例、女 16 例) であった。起因菌はインフルエンザ菌 24 例 (61.5%)、肺炎球菌 7 例 (17.9%)、B 群溶連菌 4 例 (10.3%)、大腸菌 2 例 (5.1%)、その他 2 例 (リステリア菌、髄膜炎菌、5.1%) であった。発症年齢は 1 ヶ月未満 3 例、2 ヶ月~1 歳未満 15 例、1~5 歳未満 17 例、5 歳以上 4 例であった。インフルエンザ菌で莢膜型の検査されたものが 20 例ありうち 19 例が b 型、アンピシリン感受性の検査されたものが 18 例あり gBLNAR 9 例、glowBLNAR 3 例、gBLPAR 2 例、gBLPACR-II 3 例、gBLNAS 1 例であった。肺炎球菌で血清型及びペニシリン感受性が検査されたものが 5 例ありそれぞれ 6A (gPISP)、6B (gPRSP)、19F (gPRSP)、23F (gPRSP)、34 (gPSSP) であった。B 群溶連菌の血清型が検査されたものが 3 例ありそれぞれ I b、III、V 型であった。髄膜炎菌の血清型は Y/W135 であった。予後は B 群溶連菌の 1 例が発達遅延、視力障害、尿崩症を遺し、水頭症 2 例 (肺炎球菌、リステリア菌)、聴力障害 2 例 (インフルエンザ菌 b 型、肺炎球菌) の後遺症を遺したが死亡例はなかった。この 2 年間で北海道の 5 歳未満人口 10 万あたりインフルエンザ菌髄膜炎は 5.5、肺炎球菌は 1.2 の発症頻度であった。

A. 研究目的

乳幼児を対象としたインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチン (アクトヒブ®) がわが国でも平成 19 年 1 月 26 日承認され¹⁾、平成 20 年 12 月 19 日から市販された。また 7 価肺炎球菌ワクチン (PCV7) はすでに国内治験を終了し現在承認申請中 (平成 19 年 9 月)、13 価ワクチン

(PCV13) が国内治験中である。わが国で小児期に発症する細菌性髄膜炎の起因菌は常に第 1 位 Hib で第 2 位肺炎球菌である。諸外国ではこれらの細菌による重症感染症はすでにワクチンによって防御できる疾病 (vaccine preventable disease: VPD) とされている。そしてわが国の小児科医は長い間これらの細菌ワ

ワクチンの導入を希求してきた。この研究は医療圏が独立している北海道を調査対象として、ワクチン登場前の小児期細菌性髄膜炎の発症状況を調査し、ワクチン流通後の発症状況と比較することによってワクチンの予防効果を検証することを目的とした。

B.研究方法

平成18年10月に小児科医が常駐しかつ入院施設を擁する北海道内の病院64か所(平成20年末には59病院)の小児科医長あてに、研究目的を説明し協力をお願いした。内容は平成19年1月1日以後に発症した細菌性髄膜炎患者の背景調査と起因菌調査である。脳脊髄液から細菌が分離された場合、細菌検査室を持つ施設では細菌を増菌し、外注する施設には外注業者によって増菌して、あらかじめ送付してあった返送用容器と症例表の返送を依頼した。細菌の送付先は市立札幌病院検査部と旭川厚生病院検査部のいずれかである。臨床的に細菌性髄膜炎と診断されても脳脊髄液から細菌が得られなかった場合には脳脊髄液を凍結保存し別途PCR法に供した。2施設に集まった検体が一定数に達した後に北里大学に送付して細菌学的検査に供した。インフルエンザ菌と肺炎球菌は、PBP(ペニシリン結合蛋白)の遺伝子変異をPCRキットであるインフルエンザ菌遺伝子検出試薬(湧永製薬株式会社)とペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)遺伝子検出試薬(湧永製薬株式会社)を用いて行った。その成績から生方^{2),3)}の報告に基づいてインフルエンザ菌はgBLNAR、glowBLNAR、gBLPAR、gBLPCR-I、gBLPACR-II、gBLNAS、肺炎球菌はgPRSP、gPISP、gPSSPに分類した。インフルエンザ菌におけるb型の判別はHib遺伝子の解析(Hasegawaら⁴⁾)と

抗血清を用いた凝集試験によって行った。使用したキットはPASTEREX™Meningitis(BIO-RAD、France)である。肺炎球菌の血清型はPneumococcal antisera(Statens Serum Institute、Copenhagen、Denmark)、B群溶連菌の血清型はGBS型別用免疫血清(デンカ生研)、髄膜炎菌の血清型はPASTEREX™Meningitis(BIO-RAD、France)を用いて行った。

(倫理面への配慮)

患者検体提供に関して病院内倫理委員会の審査を要するとの返答のあった施設には研究の趣旨を説明し、症例を記号化するなどの旨を説明して委員会の承認を得た。

C.研究結果

1.平成19年1月1日～12月31日に発症した細菌性髄膜炎(表1、表2、表3)

平成19年に北海道内15病院から21例(男12例、女9例)の報告があった。発症年齢は生後5日から14歳に分布し、生後1か月未満2例(B群溶連菌1、大腸菌1)、生後2か月～1歳未満10例(インフルエンザ菌7、肺炎球菌2、B群溶連菌1)、1～5歳未満7例(インフルエンザ菌4、肺炎球菌2、リステリア菌1)、5歳以上2例(肺炎球菌2)であった。発症月は1月2例、2月2例、3月2例、4月1例、5月2例、6月3例、7月1例、9月1例、10月2例、11月2例、12月3例であった。起因菌はインフルエンザ菌11例のうち5例の荚膜型が検査されうち4例がb型、アンピシリン感受性は5例で検査されそれぞれgBLNAR2例、glowBLNAR1例、gBLPAR1例、gBLNAS1例であった。肺炎球菌は6例のうち4例の血清型とペニシリン感受性が検査され6A型(gPISP)、19F型

(gPRSP)、23F型(gPRSP)、34型(gPSSP)であった。B群溶連菌は2例でそれらの血清型はI b、IIIであった。治療に使用された抗菌薬はABPC、PAPM/BP又はMEPMのいずれかとCTX又はCTRXであり、ステロイドは16例に使用され残る5例では使用されていなかった。予後は水頭症が2例(リステリア菌1例、肺炎球菌1例)、高度難聴1例(肺炎球菌)と計3例で後遺症を遺したが死亡例はなかった。

2. 平成20年1月1日～12月31日に発症した細菌性髄膜炎(表1、表2、表3)

平成20年に北海道内14病院から18例(男11例、女7例)の報告があった。発症年齢は生後29日から6歳11か月に分布し、生後1か月未満1例(B群溶連菌)、生後2か月～1歳未満5例(インフルエンザ菌2例、肺炎球菌、B群溶連菌、大腸菌各1例)、1～5歳未満10例(インフルエンザ菌10例)、5歳以上2例(インフルエンザ菌、髄膜炎菌各1例)であった。発症日は1月1例、2月2例、3月4例、4月1例、5月4例、6月1例、9月1例、10月2例、12月2例であった。起因菌はインフルエンザ菌13例全例の莢膜型が検査されいずれもb型であり、アンピシリン感受性も13例全例で検査されそれぞれgBLNAR 7例、glowBLNAR 2例、gBLPACR-II 3例、gBLPAR 1例であった。肺炎球菌は1例で血清型、ペニシリン感受性は6B(gPRSP)であった。B群溶連菌は2例のうち1例で血清型が検査されV型であった。髄膜炎菌は1例でその血清型はY/W135であった。治療に使用された抗菌薬はABPC、PAPM/BP又はMEPMのいずれかとCTXまたはCTRXであり、ステロイドは17例に使用されていた。

予後は生後1か月14日に発症したB群溶連菌髄膜炎男児が発達障害、視力障害、尿崩症を遺し、1歳5か月に発症したHib髄膜炎女児が聴力障害を遺したが死亡例はなかった。

3. 2年間に発症したインフルエンザ菌性髄膜炎

2年間に39例の細菌性髄膜炎の報告がありその起因菌はインフルエンザ菌のうち24例(61.5%)を占めた。その莢膜型は検査された18例中17例(94.4%)がb型で、アンピシリン感受性は検査された18例中17例が耐性であった。発症年齢は0歳台9例で最も多く次いで1歳台6例、2歳台4例、3、4歳台各2例、5歳台1例であった(図1)。発症月は2月から12月までに平均して分布し好発季節は無かった(図2)。この2年間に5歳未満で23例発症し、5歳未満人口10万あたり発症率は5.5であった。

4. 2年間に発症した肺炎球菌性髄膜炎

39例中7例(17.9%)の起因菌が肺炎球菌であった。7例中5例について血清型とペニシリン感受性検査されそれぞれ6A(gPISP)、6B(gPRSP)、19F(gPRSP)、23F(gPRSP)、34(gPSSP)であった。国内治験を終了し現在承認申請中の7価肺炎球菌ワクチン(PCV7)はPRSPの6B、19F、23Fをカバーし、国内治験中の13価ワクチンがPISPの6Aをカバーしていた。この2年間に5歳未満で5例発症し5歳未満人口10万あたり1.2であった。

D. 考察

小児期の細菌性髄膜炎をはじめとする全身感染症を引き起こす2大起因菌はインフルエンザ菌b型(Hib)と肺炎球菌である。これらのHibと肺炎球菌感染症を予防するワクチンは欧米を中心にす

に市販されておりその予防効果は劇的である⁵⁾。一方わが国では平成19年1月ようやくHibワクチン(アクトヒブ®)が製造承認された。その後国家検定、自社検定を経て平成20年12月ようやく市販のはこびとなった。しかし製品の安全性の担保、安定供給の確保など種々の関門があり、現在やむなく計画販売されている。一方結合型7価肺炎球菌ワクチン(PCV7)は国内治験を終了し、現在承認申請中である。

筆者らはこれらのワクチンの予防効果を知るために、発売前のHibと肺炎球菌を起原菌とする細菌性髄膜炎の発症頻度調査を計画した。北海道は医療圏として独立していることから人口あたりの発症頻度を計算することが可能であり、脳脊髄液中から分離同定された細菌の収集も可能である。これらの計画を平成18年10月に小児科医が常駐し小児の入院施設をもつ64病院(平成20年12月には59施設に減少)の小児科医長に説明し理解を求めた。症例および起原菌の蒐集は小児期(出生から15歳)に発症する全細菌性髄膜炎とし、あらかじめ配布しておいた細菌送付用の容器と症例表を市立札幌病院検査部と旭川厚生病院検査部のいずれかに返送してもらった。

この度平成19、20年の2年間に総計39例(男23例、女16例)の症例が寄せられた。その起原菌はインフルエンザ菌24例、肺炎球菌7例、B群溶連菌4例、大腸菌2例、リステリア菌、髄膜炎菌各1例であった。発症率は5歳未満人口10万あたりインフルエンザ菌、肺炎球菌それぞれ5.5、1.2であり、インフルエンザ菌の99.4%がb型を占めた。また承認申請中のPCV7に含まれる血清型は検査された肺炎球菌5菌株中3株(60%)を占めていた。この度まとめた

2年間の症例は幸いにも死亡例が無かったがB群溶連菌による1か月男児が発達障害、視力障害、尿崩症の後遺症を遺し、リステリア菌による2歳女児と肺炎球菌による1歳女児が水頭症を、肺炎球菌による1歳女児、Hibによる1歳5か月女児が難聴を遺した。

Hib重症感染症の発症頻度については1996~1997年に6都道府県で実施された前向き調査によると髄膜炎で8.6(5歳未満10万人口対)⁷⁾、Sakata⁸⁾が重症感染症の1996~2005年北海道の調査で20.8、石和田ら⁹⁾による全身感染症の千葉県の調査で2003年8.3、2004年13.4、2005年16.5と年々増加傾向にあり、西村ら¹⁰⁾の2003年から4年間の調査で髄膜炎が30.9と報告している。Hibワクチン導入前の米国を含む諸外国の髄膜炎の頻度が11~54とされ¹¹⁾、米国では24.0(1984年)から導入後3.7(1991年)へと激減したと報告されている¹²⁾。一方肺炎球菌による重症感染症の発症頻度についてはさらに報告は少ないが、西ら¹³⁾は髄膜炎が近年増加傾向にあり2007年には4.8、坂田ら¹⁴⁾は菌血症で30.9と報告している。2000年にPCV7が導入された米国では前後を比較して2歳未満児10万人口対で侵襲性肺炎球菌疾患が70.3(1999年)から13.1(2004年)へと減少したと報告している¹⁵⁾。

わが国では平成20年12月中旬にHibワクチンの接種がはじまったが当面任意接種としてスタートした。市立砺波病院小児科の中林ら¹⁶⁾は、分子疫学的に同一のHibにより同時期に発症した5か月男児と1歳9か月女児2例の髄膜炎症例を報告した。前者の兄と後者は同一の保育園に通っており集団保育環境が感染に関与したと考えられると結んでいる。Hibは乳幼児の咽頭に常在菌として存在

し(健康キャリアー)、ほんの一部の乳幼児で菌血症となり全身感染すると考えられる。環境から Hib を無くするためには幅広くワクチンを接種して、集団免疫効果を得る必要がある。このためにはワクチンの定期接種への採用が望まれる。また現在承認申請中の7価肺炎球菌ワクチン(PCV7)も承認の暁には早期の定期接種化が望まれる。

E. 結論

平成19年、20年に医療圏として独立している北海道で発症した細菌性髄膜炎を調査して報告した。発症数は39例で起病菌はインフルエンザ菌が24例で5歳未満人口10万あたり5.5、肺炎球菌が7例で1.2であった。インフルエンザ菌のアンピシリン耐性は94.4%、肺炎球菌のペニシリン耐性は80.0%であった。このほかB群溶連菌4例、大腸菌2例、リステリア菌、髄膜炎菌各1例であった。今後この調査を継続してHibワクチンの接種状況とインフルエンザ菌髄膜炎の発症動向の関係を明らかにする予定である。さらに今後承認市販される予定の7価肺炎球菌ワクチンと、その後13価肺炎球菌ワクチンの導入の影響調査の基礎データに資する予定である。

本編に使用した略語

1. インフルエンザ菌に関する略語

BLNAR: β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌

lowBLNAR: β ラクタマーゼ非産生アンピシリン軽度耐性菌

BLPAR: β ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性菌

BLPACR-I: β ラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラバン酸耐性菌I型

BLPACR-II: β ラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラバン酸耐性菌II型

BLNAS: β ラクタマーゼ非産生アン

ピシリン感受性菌

2. 肺炎球菌に関する略語

PRSP: ペニシリン耐性肺炎球菌

PISP: ペニシリン中間耐性肺炎球菌

PSSP: ペニシリン感受性肺炎球菌

3. 抗菌剤に関する略語

ABPC: アンピシリン

PAPM/BP: パニペネム/ベタミプロン

MEPM: メロペネム水和物

CTX: セフトキシムナトリウム

CTRX: セフトリアキソンナトリウム

2. 文献

- 1) 富樫武弘. Hib ワクチン. 臨床と微生物 2005;32:511-516.
- 2) 生方公子, 千葉菜穂子, 小林玲子, 他. 本邦において1998年から2000年の間に分離された *Haemophilus influenzae* の分子疫学解析—肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ—. 日化療会誌 2002; 50: 749-804.
- 3) 生方公子, 小林玲子, 千葉菜穂子, 他. 本邦において1998年から2000年の間に分離された *Streptococcus pneumoniae* の分子疫学解析—肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ—. 日化療会誌 2003; 51: 60-70.
- 4) Hasegawa K, Yamamoto K, Chiba N, et al. Diversity of ampicillin-resistance genes in *Haemophilus influenzae* in Japan and the United States. *Microbial Drug Resistance* 2003;9:39-46
- 5) Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Progress toward eliminating *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children—United States, 1987-1997. *MMWR Weekly*

- Report 1998;47:993-998.
- 6) Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *New Engl J Med* 2009;360:244-256.
 - 7) 加藤達夫、上原すゞ子、神谷 斎、他、わが国における Hib 髄膜炎の発生状況。小児感染免疫 1998;10:209-214.
 - 8) Sakata H. Invasive *Haemophilus influenzae* infections in children in Kamikawa subprefecture, Hokkaido, Japan, 1996-2005, before the introduction of *H. influenzae* type b vaccination. *J Infect Chemother* 2007;13:30-34.
 - 9) 石和田稔彦、黒崎知道、寺嶋 周、他、インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況。日児誌 2007;111:1568-1572.
 - 10) 西村龍夫、深沢 満、吉田 均、他、b型インフルエンザ菌菌血症・髄膜炎の発症頻度。日児誌 2008;112:1373-1378.
 - 11) Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21 st century : global analysis of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbio Rev* 2000; 13:302-317.
 - 12) Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, et al. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the vaccine era. *JAMA* 1993; 269:221-226.
 - 13) 西 順一郎、亀之園 明、徳田浩一、Hib ワクチン導入へ向けた鹿児島県小児細菌性髄膜炎の全数把握による疫学研究。厚生労働科学研究費補助金「ワクチンの有効性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」平成 19 年度報告書 2008:41-43.
 - 14) 坂田 宏。小児における *Streptococcus pneumoniae* 菌血症の臨床疫学的検討。感染症誌 2005;79:1-6.
 - 15) Kyaw MH, Lynfield R, Schffner W, et al . Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *New Engl J Med* 2006;354:1455-1463.
 - 16) 中林玄一、住田 亮、嶋 大二郎、他、分子疫学的に同一の BLNAR 株インフルエンザ菌で発症した細菌性髄膜炎の 2 例。日児誌 2007;111:573-576