

成人の侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学研究

研究分担者：神谷 元（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究協力者：砂川 富正（国立感染症研究所感染症疫学センター）

福住 宗久（国立感染症研究所感染症疫学センター）

齊藤 剛仁（国立感染症研究所感染症疫学センター）

高橋 英之（国立感染症研究所細菌第一部）

大西 真（国立感染症研究所細菌第一部）

蜂巢 友嗣（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース FETP）

金井 瑞恵（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース FETP）

新橋 玲子（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース FETP）

加賀 優子（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース FETP）

土井 育子（国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース FETP）

研究要旨 感染症発生動向調査（NESID）において5類疾患である侵襲性髄膜炎菌感染症は重症度が高く、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を実施する必要がある。その際に収集された患者情報などはNESID届出時に求められる項目以上に収集されており、そこには国内の侵襲性髄膜炎菌感染症対策に有益な情報が含まれていると考えられる。2015年5月よりわが国でも髄膜炎菌ワクチン（MCV4）が接種可能となり、国内における正確な疾病負荷やハイリスク群の特定は、ワクチンを有効に活用し、重症患者を未然に防ぐ公衆衛生対応においても貴重な情報となる。本研究は現行の侵襲性髄膜炎菌感染症サーベイランスを情報収集、検体確保の両面で強化することを目的とした。

A. 研究目的

侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）は重症度が高く、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を実施する必要があることから、2015年5月より患者を診断した医師は患者の氏名・住所等の個人情報を含め、ただちに保健所に報告しなければならないと感染症法上の取り扱いが変更された。また、2016年11月にはIMDの届出基準が変更され、血液と髄液のみならず、その他の無菌部位についても検査材料として含まれることとなり、より一層IMDの正確な患者数を把握する体制が整った。

NESIDへのIMD報告例は年間約40例で罹患率は0.028/10万人・年（National surveillance for meningococcal disease in Japan, 1999-2014. Fukusumi M, Kamiya H, Takahashi H, Kanai M, Hachisu Y,

Saitoh T, Ohnishi M, Oishi K, Sunagawa T. Vaccine. 2016 Jul 25; 34 (34) : 4068-71）と諸外国と比較しかなり少ない。また疫学も異なる（諸外国は小児が多いがわが国は成人例が多い）が、高校の寮で発生した髄膜炎菌によるIMDアウトブレイク事例（病原微生物検出情報. IASR 32: 298-299, 2011）や、国内で開催された国際イベントが原因で複数のIMD患者が発生する事例（IASR Vol. 36 p. 178-179: 2015年9月号）等が報告されており、決してIMDは軽んじられる疾病ではない。

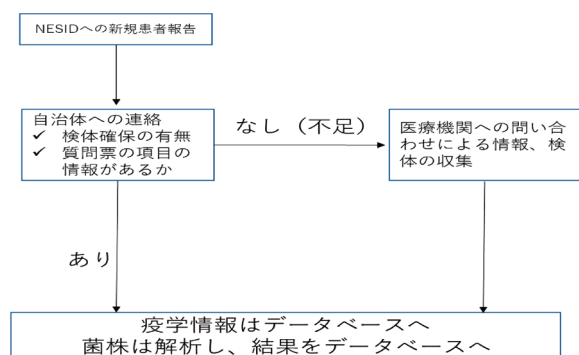
本研究の目的は、NESIDで報告された症例について自治体の積極的疫学調査で収集した情報を追加収集し、正確なIMDの疫学、分離株の血清群の分布を明らかにし、ワクチンの効果判定のために有用なエビデンスを構築することにある。

さらに、わが国のIMDのハイリスク群、リスク因子などを特定し、2015年より販売開始となった髄膜炎菌ワクチン接種推奨者を決定することにある。

B. 研究方法

全国からNESIDに報告された侵襲性髄膜炎菌感染症について、以下のスキームで患者の情報収集、並びに検体の確保を行う。

NESIDへの患者報告がトリガーとなり、報告のあった自治体へ感染症法第15条に基づく積極的疫学調査の一環としてのさらなる情報収集や病原菌の分析を実施するのかを確認する。本疾患の重症度及び公衆衛生上の重要性から多くの自



治体が追加調査を予定すると考えられることから、自治体からの本調査に関する合意が得られた場合、検体確保ならびにNESIDに報告した以外の情報で、質問票（添付）の項目に関して情報を収集しているか確認を行った。質問票の項目は以下の通りである。なお、収集したデータはエクセルで作成するデータベースに登録する。また、確保した菌株は国立感染症研究所細菌第一部に郵送していただき血清群、遺伝子解析等を実施、結果を疫学データベースに追記する。なお、検体分与への協力の呼びかけ、並びに国立感染症研究所細菌第一部への郵送は通常の感染症発生動向調査業務でも実施している流れを踏襲している。

a. 臨床所見：

- ・髄膜炎例：頭痛、発熱、髄膜刺激症状の他、痙攣、意識障害
- ・敗血症例：発熱、悪寒、虚脱
- ・重症化例：紫斑の出現、ショック並びにDIC（Waterhouse-Friedrichsen症候群）
- ・その他、点状出血を眼球結膜や口腔粘膜、皮

膚に認める、出血斑を体幹や下肢に認める、関節炎、肺炎

b. 検査：

- ・分離・同定による病原体の検出
- ・PCR法による病原体の遺伝子の検出
- ・検体は血液、髄液、並びに通常無菌の部位（関節液など）から採取されたものとする

疫学情報、並びに検体の確保が不明な場合、自治体の了承のもと、患者を診断、加療を行った医療機関の担当医へコンタクトを行う（自治体と話し合いにより自治体の方にまずコンタクトを取っていただくこともありうる）。担当医の了承が得られれば、質問票について該当患者の情報収集、並びに検体の提供を依頼する。得られた情報、菌株情報はデータベースに登録する。これまでのNESIDにおける侵襲性髄膜炎菌感染症の報告では、約9割が15歳以上の症例であることも踏まえ、本調査の対象は全国の自治体から報告があった15歳以上の侵襲性髄膜炎菌感染症の症例としたが、HibやPCVワクチンが導入された諸外国では相対的に小児、特に乳児の侵襲性髄膜炎菌感染症が多く報告されていることから、今後小児も調査対象に含める報告で検討することとした。

平成28年度はサーベイランス体制の構築の準備を行った。倫理審査や各自治体への説明などを行った。平成29、30年度は報告された情報を記述した。

（倫理面への配慮）

NESIDで報告を求められていない情報も収集することから国立感染症研究所倫理委員会に本研究に関して倫理申請を行い承認された（国立感染症研究所倫理審査第732号）

C. 研究結果

2016年度に作成した調査票（添付）を用いて、2017年1月1日～2018年12月31日までの2年間にNESIDへの届出があったIMDは67例に対して調査票を管轄自治体に送った。そのうち有効な回答が得られた症例は47例（回収率70.1%）であった。

図1は調査票による詳細な患者の情報を得られた47症例について性別と年齢分布、転帰を表わしている。全年齢層から患者が報告されており、死亡例が6例報告された。

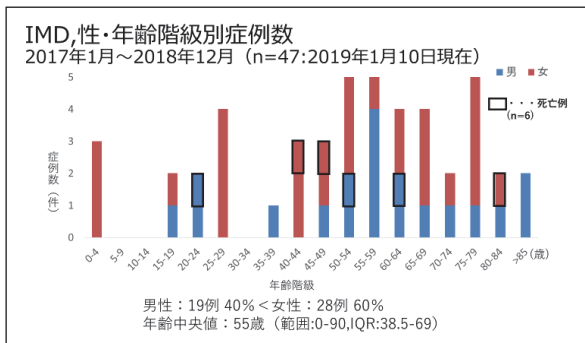


図1. 性別・年齢階級別報告数2017年1月～2018年12月31日：n=47：2019年1月8日現在回収済調査票

これらのIMD患者の入院日数の中央値は14日（範囲：1日～48日）であった。合併症については、NESIDの情報に加え肝障害、腎障害、電撃性紫斑病などの情報が得られた。また、後遺症は4例（左目内転にて複視あり・高次機能障害の疑い、膝関節炎、脳障害による運動機能低下、動眼神経麻痺）の情報が得られた。

また、一般的なIMDのリスク因子として上げられる発症一カ月前にマスギャザリング*への参加者が6名おり、また15名が集団生活を行っていた。海外渡航歴を有する者は1名であった。基礎疾患を有する人が17名いた。

血清型については約半数がY群であった（図2）。次いでB群、C群、W群となっている。

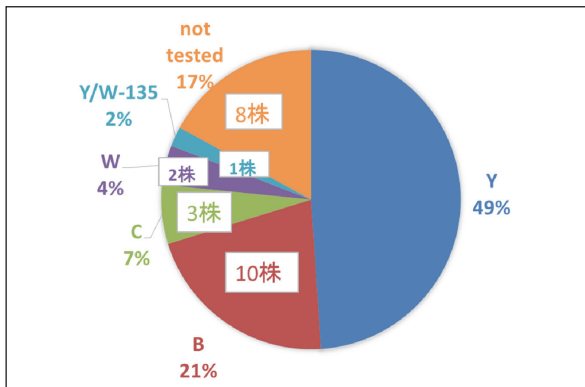


図2. 血清群別症例数 2017年1月～2018年12月診断、n=47※：2019年1月8日現在

なお、対応について、通常IMD発症者の濃厚接触者に対して抗菌薬の予防内服が行われるのが常套手段であるが、25%の症例において予防内服が行われていない実態が明らかになった。

D. 考察

2016年1年間で準備を進め、2017年1月1日から2年間のIMD強化サーベイランスを実施した。

NESIDの情報に加え、追加調査で合併症や最終的な転帰、リスク因子などの情報を収集した。その結果IMD患者の入院は約2週間、合併症や後遺症を併発する例が少なからずあり、一般的に報告されている人が多く集まる場所での感染の可能性を疑わせる症例も散見された。また基礎疾患を有する人も報告されていたが、外国でハイリスクとされるMSMについて報告は認めなかった。

血清型については報告を受けた47例のうち39例について検査が実施され、現在国内で接種できるワクチンで予防ができないB群髄膜炎菌によるIMDは10例（21%）であった。今後国内ではIMDのリスクと考えられている大きなマスギャザリングイベントの開催予定が目白押しである。国内のIMDサーベイランスを継続し、それらのイベントによる影響がないか、またハイリスク者へのワクチン接種の推奨に必要な国内のデータがそろいつつあると考えられる。

本研究で患者及び原因菌のサーベイランスを強化し、得られたデータを解析することで、諸外国とは異なる日本の髄膜炎菌感染症の特徴や疫学を明確にし、リスク因子やハイリスク群を特定することで、接種推奨者がはっきりしていない髄膜炎菌ワクチンの有効な活用に向けた推奨を行うことが可能であることを今回の結果は示している。一方で全例の報告を得られたわけではなく、総数も少ないため引き続き調査票及び菌株の回収を続けて解析していく必要がある。

【謝辞】

発生動向調査・検査・対応に関係された各自治体の保健所、衛生研究所等の関係者の皆様、関係医療機関の皆様へ感染症発生動向調査及び研究班の活動へのご協力に感謝いたします。

E. 結論

侵襲性髄膜炎菌感染症サーベイランス強化の基盤を構築し、実際に1年間運営した。この強化サーベイランスにより国内の侵襲性髄膜炎菌感染症のリスクファクターなどが判明し、最もリスクが高くワクチン接種によりメリットが見込める人や集団に髄膜炎菌ワクチンが推奨できるように引き続きサーベイランスを実施する。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

侵襲性髄膜炎菌感染症調査票

首尾部分は退院後に開封をお願いします

※保健所記入欄		記入日	年 月 日
発生動向調査ID*		報告医師の氏名*	
報告医療機関名*			
患者情報			
性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	身長 (cm)	(cm)
職業		体重 (kg)	(kg)
診断時の年齢	歳 ヶ月	発症日	年 月 日
疑われる感染源 (内容)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 (ありの場合→ <input type="checkbox"/> 家族 <input type="checkbox"/> 友人 <input type="checkbox"/> 同僚 <input type="checkbox"/> その他)		
髄膜炎菌ワクチン (MCV4) 接種歴	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 (ありの場合→ 接種日: 年 月 日)		
臨床経過			
入院の有無	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	集中治療室 (ICU) 管理	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
転帰	<input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 発症30日以内の死亡 <input type="checkbox"/> 不明	合併症 (内容) *髄膜炎菌感染症を原因とした	<input type="checkbox"/> あり、 : <input type="checkbox"/> なし
入院日数 (入院の場合)	日間	後遺症 (内容) *髄膜炎菌感染症を原因とした	<input type="checkbox"/> あり、 : <input type="checkbox"/> なし
血液・尿検査*必須	<input type="checkbox"/> 白血球 <input type="checkbox"/> 髄膜炎 <input type="checkbox"/> 白血球と髄膜炎の併発		
その他の検査等 (選択可)	<input type="checkbox"/> 咽頭炎 <input type="checkbox"/> 竹炎 <input type="checkbox"/> 関節炎 <input type="checkbox"/> 結膜炎 <input type="checkbox"/> 眼炎 <input type="checkbox"/> その他 ()		
リスク要因			
発症時の喫煙歴	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	アルコール多飲	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
喫煙量	* <input type="checkbox"/> 当たり _____ 本 _____ 年	飲酒量	<input type="checkbox"/> ビール <input type="checkbox"/> 日本酒 <input type="checkbox"/> ウイスキー <input type="checkbox"/> 焼酎 *日当たり _____ ml
生活形態	<input type="checkbox"/> 一人暮らし、 <input type="checkbox"/> 家族と同居 <input type="checkbox"/> 寮・福祉施設等で集団生活	発症前1か月以内の海外渡航歴 (国名)	<input type="checkbox"/> あり、 : <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
発症前1か月以内のマスキーザリング参加 (イベント名)	<input type="checkbox"/> あり、 : <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明	MSM *男性の場合	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
基礎疾患	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明		
基礎疾患の内容 *後遺症含む	<input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 摘眼症 <input type="checkbox"/> 慢性腎臓病 <input type="checkbox"/> 透析治療中 <input type="checkbox"/> 慢性肝臓病 (肝硬変含む) <input type="checkbox"/> 慢性呼吸器病 <input type="checkbox"/> 気管支喘息 <input type="checkbox"/> COPD <input type="checkbox"/> 間質性肺炎 <input type="checkbox"/> 慢性結核 <input type="checkbox"/> 慢性心疾患 <input type="checkbox"/> 心血管障害 <input type="checkbox"/> 精神疾患 <input type="checkbox"/> HIV感染症 (AIDS) <input type="checkbox"/> 治療中の固形癌、 <input type="checkbox"/> 治療中の血液癌、 <input type="checkbox"/> 抗がん剤治療中 <input type="checkbox"/> 放射線治療中 <input type="checkbox"/> 造血幹細胞移植 <input type="checkbox"/> 悪性腫瘍の既往、 <input type="checkbox"/> 臓器移植、 <input type="checkbox"/> 自己免疫性疾患、 <input type="checkbox"/> ステロイド治療中 <input type="checkbox"/> 免疫抑制剤治療中 <input type="checkbox"/> 生物製剤治療中 <input type="checkbox"/> 認知症 <input type="checkbox"/> 統合失調症 <input type="checkbox"/> うつ病 <input type="checkbox"/> 脳梗塞 (脳梗塞含む) <input type="checkbox"/> 先天性無脳 低形成 <input type="checkbox"/> 脳腫瘍切除後 <input type="checkbox"/> 髄膜炎菌症 <input type="checkbox"/> その他:		
その他			
発症前1か月の家族等の同居人における発症の発生	<input type="checkbox"/> あり、 : <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 (ありの場合→ <input type="checkbox"/> 呼吸器症状 <input type="checkbox"/> 消化器症状 <input type="checkbox"/> 発熱・頭痛・筋肉痛		
接触者における予防内服の実施	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明 (ありの場合: 対象者:)		
診断方法	<input type="checkbox"/> 培養検査による髄膜炎菌抽出 (菌株:) <input type="checkbox"/> 遺伝子検査による髄膜炎菌遺伝子抽出 (菌株:)		
記入上の注意 ・感染症発生動向調査の届出月報と整合できるよう、届出日を必ずご確認ください。 ・菌株検査の結果につきましては、後日、本月報にてご回答申し上げます。 ・ワクチンの接種状況が不明の場合は、本人に再度ご確認の上、ご記入ください。 ・特に肺炎球菌ワクチンの接種状況については、発生動向調査にもご記入の上で届出をお願いします。			
報告 血清型診断結果			
※ 国立感染症研究所での解析結果を主治医の先生にご報告申し上げます。			