

感染症動向調査からみた島根県に おける細菌性髄膜炎

いずみ 泉 のぶ 信 お 夫

キーワード：島根県感染症動向調査，細菌性髄膜炎，b型インフルエンザ菌，肺炎球菌，蛋白キャリア結合ワクチン

要 旨

島根県の感染症発生動向調査では1999~2010年の間の細菌性髄膜炎の報告は54件あり，15歳未満30件（5歳未満25件），60歳以上は少なくとも10件あった。5歳未満の人口10万当たり6.1件になるが，報告漏れも示唆された。検査室よりの髄液からの検出菌の報告の集計はインフルエンザ菌（Hi）19件，肺炎球菌（Sp）20件，GBSと大腸菌が20件あった。最近の小児の細菌性髄膜炎の起因为 Hi 約60%，Sp 約20~30%，5歳未満の人口10万人当たりの発症数は Hi 5.5~11.7，Sp 1.2~2.6とされる。日本では Hi 髄膜炎は1985年頃より漸増し，最近，耐性菌と歩調を合わせての急増の指摘もあるが，米国ではワクチンで他の侵襲性疾患も含め0.3にまで劇的に低下させた。ワクチンのルーチン接種化とともに，血清型等も含めた全数サーベイランスの確立が望まれる。

はじめに

細菌性髄膜炎は最重症の細菌感染症である。特に罹患率が高い乳幼児の第1位の起因为インフルエンザ菌（Hi。大多数がb型，Hib）と第2位の肺炎球菌（Sp）には乳幼児用の蛋白キャリア結合ワクチンがあり（vaccine preventable disease, VPD），前者は1990年代より，後者も2000年頃より多くの国々で使用されてきた^{1,2,3,4,5}。

日本も最近やっと使用可能となったが（Hib 2008年12月，7価 Sp 2010年2月），日本独特の定期接種と任意接種の篩い分けで後者になり，低い接種率（Hib ワクチンは2010年1月時点で~10%）に止まっている⁶。

死亡や後遺症の重大事に関わる Hib，Sp 両ワクチンの現状は，他の先進国とのワクチン行政の遅れ（ワクチンギャップ）の代表格である。色々な理由があるが，一つに日本は欧米に比べ細菌性髄膜炎の罹患率が比較的に小さく，サーベイランスが不十分で認識も小さかったことがあげられる。

しかし，両ワクチンが高接種率の国々での本症

Nobuo IZUMI

出雲市立総合医療センター小児科
連絡先：〒691-0003 出雲市灘分町613

は今や日本より遥かに少なく、特に Hib によるそれは「ほぼ消失した」とまでされる。

日本も定期接種化を促進する方策の一つとしてサーベイランスの充実を図る必要がある。ワクチンの実効性を確認し、ワクチンがカバーしない菌株の動向の把握にも通じる。

感染症動向調査の範囲で島根県の細菌性髄膜炎の発生状況を把握し、調査の改善点をも考えてみた。

I. 島根県の細菌性髄膜炎の発生状況

1. 感染症発生動向調査 基幹定点病院 (島根県は 8 病院) からの細菌性髄膜炎の届出は、感染症新法が発効した1999年 4 月から行われている。島根県の場合、小児は大部分が定点病院で治療されると考えられ、届出が完全なら、国内の他地域より全数把握に近い。

2010年 9 月までの11年 6 ヶ月間の年齢層別届出を表 1 に示した⁷⁾。15歳未満は30件あり、5歳未満児はその83%を占めた。60歳以上は成人例の少なくとも43%を占め、70歳以上か否かが分かる 7 名中 3 名が70歳以上であった。

年間の件数は 1 (2002年) ~ 9 件 (2004年) に分布した。

2. 地域別の発生件数 東部 8 件, 中部44件, 西部 1 件 (2001年), 隠岐 1 件 (2005年) であった。東部は2005年以降、届出が無く、特に東部での調査の感度不良が懸念される。

3. 病原菌検出調査 島根県保健環境科学研究所では、2001年 4 月より指定 6 病院の検査室より検査材料別に検出菌の報告を受け、集計している。指定病院は①松江赤十字病院, ②島根県立中央病院, ③雲南総合病院, ④浜田医療センター, ⑤益田赤十字病院, ⑥隠岐病院である。2009年12月までの間の髄液からの検出菌の合計は83件であった (表 2)。

Hi (19件) は 5 歳未満が大多数と考えられるが (高齢者では無莢膜型がある), 表 1 の 5 歳未満は25件である。また, GBS と大腸菌は生後 3 ヶ月未満 (特に新生児期) が大多数と考えられるが, 合計で20件ある。さらに, 細菌検査室での検出菌では, 医学部付属病院が含まれていない。診断前の抗生剤投与により髄液培養が陰性で, 髄液所見と抗原検査や血液培養により診断される場合

表 1 感染症発生動向調査に報告された島根県における年齢層別の細菌性髄膜炎 1999年 4 月~2010年 9 月⁷⁾

年齢層	乳 児	1~4 歳	5~9 歳	10~14 歳	15~19 歳
件数	15	10	3	2	1
年齢層	20 歳代	30 歳代	40 歳代	50 歳代	≥60 歳
件数	3	3	2	2	10

他に “20 歳以上” の 3 名がある。

合計 54 件

表 2 島根県内の 6 医療機関 (本文) の細菌検査室で脳脊髄液より検出された細菌の集計 (83検体) 2001年 4 月~2009年12月⁷⁾

インフルエンザ菌	肺炎球菌	GBS	大腸菌	リステリア菌	髄膜炎菌	ブドウ球菌
19	20	12	8	1	0	23

もある。

発生動向調査では相当数の届け出漏れが推定され遺憾である。

肺炎球菌は日本では5歳未満では20~30%を占めるが、成人例の多くの起因菌になる。ブドウ球菌は混入が大多数であろう。

4. 1年間の5歳未満人口10万人当り件数

5歳未満の小児は罹患率が高い（さらには特に2歳未満）。島根県のこの年齢層の平均の年間届出件数は2.17件である。本県の5歳未満児の人口は1999年の33,814人から2009年の29,199人へと漸減しており、この間の平均は31,693人である。

両数値からこの指標は少なくとも6.14と計算される。Hiが60%、Spが20%と仮定すると、Hiは3.7、Spは1.2となる。

II. 発生動向調査への提案

現在の動向調査は、個々の症例の起因菌、転帰、後遺症、使用抗生剤、起因菌の薬剤感受性などの臨床的に重要な情報が得られず、欧米のサーベイランス態勢との格差は極めて大きい。

Hiについては、欧米では全数届け出（米国では1991年より）とし、検体を主要検査機関（CDCを含む）に送り、可能な限り正確な血清型判定を行っている^{2,8}。欧米ではHiによる髄膜炎を含む侵襲性感染症（本来無菌な部位から菌が検出される疾患；主に血液培養が陽性）は「near 消滅」にまで減少したが、なお発生した患者についてワクチン歴を含む詳細な情報を得、根絶に向かう対策に生かそうとしている。

1998年~2000年の3年間に全米で824名の5歳未満の侵襲性Hi感染症が届けられた²。Hib 197名、Hi-non b 472名、不明155名で、年間の5歳未満児の人口10万人当りの件数はそれぞれ0.34、

0.83、0.27、全体で1.44であった。Hib ワクチンとの関連では、Hib 患児197名のうち6ヶ月未満で接種未完了が44%あり、6ヶ月以上の未接種が全体の16%を占め、以下、不十分な接種が11%、不明が10%を占めた。さらに、スケジュール通りの接種にも関わらず罹患（ワクチン不全）が20%（39名）を占め、そのうち21名は1歳代のブースター接種も完了していた。少数のワクチン不全を把握し、原因を探るよう努めている⁹。

ワクチンの高接種率は菌交替を惹き起こす懸念もある¹⁰。Hiのnon-b型や無莢膜株が増した様子は無いが^{2,8,10}、Spに関しては非ワクチン株（特に抗生剤に対する耐性の多い19A株）の増加が把握され^{5,11}、米国では早速にも2010年2月に13価ワクチンが認可され、7価よりの切り替えが行われている¹¹。また、乳幼児のワクチン接種は保菌を減らし、成人も含む非接種者への伝播や発症を減らす半面¹²、非接種年代層のブースターを無くし獲得抗体価を低下させ、発症を再上昇させる可能性もある¹³。

これらの事項の把握は詳細なサーベイランスを誠実に持続して初めて可能である。日本も1道9県での「小児侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス」⁶や、「Hib 感染症発生データベース」¹⁴が開始された。それぞれ意義深いだが、まず、現行の発生動向調査の充実を望みたい。細菌性と無菌性の髄膜炎が同列でいいはずがなく、「はじめに」で述べた類の情報を加え全数把握が是非必要である。しかるべき機関に検体を送り、血清型、さらには遺伝子解析等も行う態勢作りは、接種の普及と並び（むしろ先んじて）行う必要がある。日本のように低接種率で開始した国は他にない。周囲の保菌者が減らず¹⁰、ワクチン不全が多くなり得る（ブースターで高抗体価の児が増す可能性

表3 入院小児1,000名当たりの細菌性髄膜炎の件数と起因菌

	1980年代	1990年代	2000年代
全国 計 1,877名	3.1~4.3 ¹⁵⁾ (23, 16, 62)	¹⁶⁾ (61, 19, 20)	1.54~1.72 ^{17, 18)} (56, 19, 25)
北九州市八幡病院 ¹⁹⁾ 計 84名	3.6 (23, 9, 68)	1.4 (52, 26, 22)	1.9 (64, 9, 27)
島根県中西部 ²⁰⁾ 計 29名	[9, 0, 5名]	2.1~2.8 [9, 2, 4名]	

() 内; インフルエンザ菌、肺炎球菌、その他・不明の割合 (%)

[] 内; 1979年~1995年に県立中央病院と島根医大に入院した上記の例数。

もあるが)。「何が起こるか分からない」¹³⁾。

Ⅲ. 入院小児1,000名当たりの細菌性髄膜炎

全国、北九州市立八幡病院、島根県の加藤らの報告を表3にまとめた。1966~1978年の全国調査の数値は5.9人であり¹⁵⁾、1990年代になり縮小した。新生児例の減少(1980年代25%¹⁵⁾から2000年代10%¹⁸⁾)が関連するかもしれない。他の一般的小児疾患の入院が、少子化などで以前より比較的軽症化し増したのかもいれない。

Spの割合は比較的一定で概ね20%であるがHiは1990~2000年代に大きくなった。「多菌種」から「HiとSp2大菌種」あるいは「Hiが過半数」へ移行した。

Ⅳ. インフルエンザ菌による髄膜炎

侵襲性細菌感染症の動向は、如何に血液培養や侵襲性の検体採取が行ったかにも影響される。細菌性髄膜炎に絞り、動向をまとめる。

1. 増加傾向 5歳未満10万人当たりのHiによる髄膜炎は欧米ではワクチンのルーチン接種以前は20~60あるはそれ以上に対し、日本ではより少ない印象であった。上原らが千葉県で調査に取り組み、1985年に1.2であったが、以降、3.1, 3.8, 3.9, 4.7, 1990年3.8, 5.6, 5.0, 6.3, 7.6と漸増し、最近は2003年6.1, 8.7, 11.7と急増となり注意を

喚起している^{21, 22)}。三重県でも1983~1993年(全県)の3.0から1996年から2005年(津市)の8.9に増加した^{23, 24)}。地域差は小さくなく、北海道では5.5(2007~2008年、肺炎球菌は1.2)である²⁵⁾。

1道9県の全国サーベイランスでは2009年の5歳未満10万人当たりHibによる髄膜炎は7.4、非髄膜炎は5.4、これより全国の年間患者数は403人と294人と算出された⁶⁾。なお、肺炎球菌は2.6と21.0、GBSは1.4と1.5である。非髄膜炎患児はいずれの菌も血液培養の奨励で、2007年度に比べ飛躍的に増した。

2. βラクタマーゼ非産生インフルエンザ菌(BLNAR) 近年Hiは中耳炎や副鼻腔炎を引き起こす無莢膜株でBLNARの増加が著しい。髄膜炎のHibも、遺伝子解析(MICでなく)からみたgBLNARが2000年頃より急増し、2009年には60%を超え、他の耐性も考慮すると真の感性菌は10%に過ぎない²⁶⁾。千葉県の近年の急増と関連する可能性がある。

おわりに

一刻も早い細菌ワクチンのルーチン接種化とともに、その際の有効な資料となり、効果判定や、不測の変化をも把握する詳細なサーベイランスの確立が望まれる。

文 献

- 1) Adams WG et al: Decline of childhood Haemophilus influenzae type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. JAMA 269: 221-226, 1993
- 2) CDC: Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b invasive disease among infants and children - United States, 1998-2000. MMWR 51: 234-237, 2002
- 3) Watt JP et al: Global reduction of Hib disease: what are the next steps? proceeding of the meeting. J Pediatr 143: S163-S187, 2003
- 4) Whitney CG et al: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 348: 1737-1746, 2003
- 5) Kyaw MH et al: Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae. N Engl J Med 354: 1455-1463, 2006
- 6) 神谷 斎, 中野貴司: 小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス調査. IASR 31: 95-96, 2010
- 7) 島根県感染症情報センター: 島根県感染症発生動向調査事業報告書, 各年度
- 8) Ladhani S et al: Invasive Haemophilus influenzae disease, Europe, 1996-2006. Emerg Infect Dis 16: 455-463, 2010
- 9) Ladhani S et al: Long-term immunological follow-up of children with Haemophilus influenzae serotype b vaccine failure in the United Kingdom. Clin Infect Dis 49: 372-380, 2009
- 10) Lipsitch M: Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from Haemophilus influenzae and prospects for Streptococcus pneumoniae. Emerg Infect Dis 5: 336-345, 1999
- 11) CDC: Invasive pneumococcal disease in young children before licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine-United States, 2007. MMWR 59: 253-257, 2010
- 12) Hsu HE et al: Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. N Engl J Med 360: 244-256, 2009
- 13) McVernon J et al: Trends in Haemophilus influenzae type b infections in adults in England and Wales: surveillance study. BMJ 329: 655-658, 2004
- 14) 大日康史ほか: 「Hib (b型インフルエンザ菌) 感染症発生データベース」による Hib 感染症の動向. IASR 31: 97-98, 2010
- 15) 藤井良和ほか: 本邦における1997年以降6年間の小児細菌性髄膜炎の動向, 第1報 起炎菌について. 感染症誌 60: 592-601, 1986
- 16) 小林 裕ほか: 本邦27施設における1981年以降14年間の小児化膿性髄膜炎の起炎菌の動向. 感染症誌 71: 1017-1024, 1997
- 17) 砂川慶介ほか: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2005~2006). 感染症誌 82: 187-197, 2008
- 18) 砂川慶介ほか: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2007~2008). 感染症誌 84: 33-41, 2010
- 19) 市川光太郎: Hib・肺炎球菌ワクチンが必要な訳, ワクチンは小児救急医療をこんなに変える. 日小医会報 36: 21-28, 2008
- 20) 加藤文英ほか: 島根県中西部地区における小児化膿性髄膜炎の臨床的検討. 島根医学 16: 40-46, 1996
- 21) 上原すゞ子ほか: 千葉県における小児インフルエンザ菌感染症の実態 (1985~1991) -罹患率を中心に-. 日児誌 97: 2330-2331, 1993
- 22) 石和田稔彦ほか: 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 111: 1568-1572, 2007
- 23) 北村賢司ほか: 三重県における最近10年半 (昭和58年~平成5年) の小児細菌性髄膜炎の動向. 日児誌 100: 45-48, 1996
- 24) 坂田佳子ほか: インフルエンザ菌 b 型感染症の過去10年間における入院例の検討. 日児誌 113: 58-63, 2009
- 25) 富樫武弘ほか: 北海道における小児期細菌性髄膜炎の疫学調査成績. 日児誌 114: 473-478, 2010
- 26) 生方公子: わが国における侵襲性感染症由来インフルエンザ菌の薬剤耐性化動向. IASR 31: 98-99, 2010