



2019年7月24日放送

「髄膜炎菌感染症の現状と対策」

川崎医科大学 小児科教授 中野 貴司

はじめに

髄膜炎菌感染症は、日本では海外諸国と比べて患者数が少ないこともあり、馴染みの薄い疾患かもしれません。しかし、発症後短時間で症状が進行増悪する重篤な疾患であり、その対策は重要です。また、海外での発症頻度は高く、グローバル化が進む昨今、国内患者が増える可能性があります。これまでマス・ギャザリングの機会に、しばしばアウトブレイクが報告されており、ラグビーワールドカップやオリンピック東京大会を目前に控えた今、備えが必要な疾患です。

髄膜炎菌

グラム陰性の双球菌である髄膜炎菌は、莢膜多糖体の免疫化学的特性により13以上の血清群に分類され、ヒトで病原性が問題となるのは、A, B, C, W, X, Y群菌です。鼻や咽頭の粘膜に定着し、飛沫感染や接触感染します。臨床症状を呈する患者以外に、無症候保菌者も存在します。菌に感染してから発症するまでの日数、すなわち潜伏期間は1日～10日です。

表1. 髄膜炎菌

- ・髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) はグラム陰性の双球菌である。
- ・莢膜多糖体の免疫化学的特性により13以上の血清群に分類され、ヒトで病原性が問題となるのは、A, B, C, W, X, Y群菌である。
- ・ヒトの鼻や咽頭の粘膜に定着し、飛沫感染や接触感染する。
- ・無症候保菌者も存在する。
- ・感染してから発症するまでの日数、すなわち潜伏期間は1～10日。

侵襲性髄膜炎菌感染症

髄液・血液・関節液など、本来は無菌環境である身体部位から起因菌が分離される感染症を侵襲性細菌感染症と総称し、肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型、髄膜炎菌などが原因となります。侵襲性髄膜炎菌感染症は、英語の呼称である invasive meningococcal disease のそれぞれ頭文字をとって“IMD”とも略称されます。IMD の代表的な病型は、

髄膜炎菌による髄膜炎や菌血症です。

IMD の症状として、悪寒、発熱、頭痛、意識障害、頸部硬直などがみられます。初期症状である頭痛や発熱は、感冒など日常的な急性感染症との鑑別は容易でなく、早期診断の難しい場合がしばしばです。

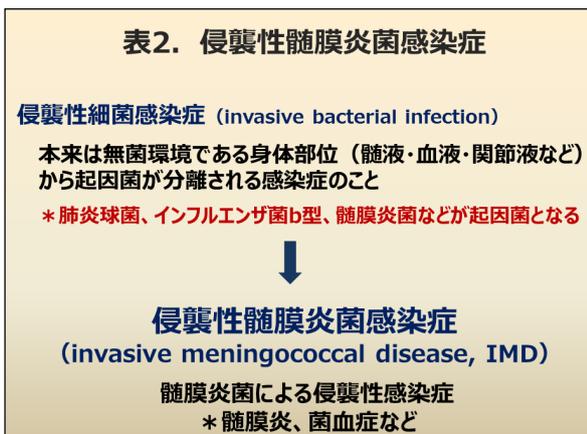
発症後の病状の進行は速く、急速に意識障害やけいれんをきたします。発疹を認める頻度が高く、斑状丘状疹や紫斑が

出現します。IMD の予後は不良で、早期に診断され、適切な治療を受けた場合でも、患者の 10%は 2 日以内に死亡するという報告があります。回復した場合も 10～20%の頻度で、聴覚障害、運動障害、四肢切断などの後遺症が残ります。

また、病状が急激に悪化する「劇症型」では、紫斑の急激な拡大や血圧低下、多臓器不全をきたします。劇症型の予後は特に不良で、致死率は 50%に及びます。

感染部位からの髄膜炎菌検出により、確定診断します。菌の分離培養は、抗菌薬感受性を解析できるので、最も有用です。PCR 法などの細菌遺伝子検出や、ラテックス凝集法などによる抗原迅速検査も可能です。

治療薬としては、セフェム系やペニシリン系抗菌薬に感受性があり、推奨される薬剤はセフトリアキソンやアンピシリンです。



濃厚接触者に対する抗菌薬の予防投薬

髄膜炎菌は伝播力が強いいため、IMD が発生した場合、濃厚接触者に対して抗菌薬の予防投薬が世界的に推奨されています。わが国には、予防投薬の公的指針や健康保険適応はありませんが、米国小児科学会による推奨などを参考に対処します。

本疾患は、途上国も含めた世界全体では、1 歳未満の乳児で罹患率が高く、幼児、学童と減少しますが、10 代後半

で患者数が再増加します。すなわち、思春期世代は IMD の好発年齢層です。欧米では、大学の寮、軍隊など多人数が共同生活する環境でしばしばアウトブレイクが見られます。

国内においても、患者年齢には同様の傾向があります。2013 年～2017 年は、5 歳未満、10 歳代後半、40 歳代以上で、比較的多数の患者が報告されました。また、10 代か

表3. 濃厚接触者への予防投薬に推奨される薬剤（米国小児科学会）

薬剤名・対象年齢	用法・用量	投与期間	有効率
リファンピシン	経口		
生後1ヶ月未満	5mg/kg, 12時間毎	2日間	
生後1ヶ月以上	15-20mg/kg (600mgまで), 12時間毎	2日間	90-95%
セフトリアキソン	筋肉内注射		
15歳未満	125mg	単回投与	90-95%
15歳以上	250mg	単回投与	90-95%
シプロフロキサシン	経口20mg/kg (500mgまで)	単回投与	90-95%
アジスロマイシン	経口10mg/kg (500mgまで)	単回投与	90%

* シプロフロキサシンは、妊婦への投与は推奨されない。
* シプロフロキサシンは、米国では月齢1ヶ月から投与可能だが、フルオロキノロン耐性の髄膜炎菌が報告されている場合は使用しない。
* アジスロマイシンは、通常は推奨されない。

(RedBook 2018-2021, 31st ed., American Academy of Pediatrics, 2018, より作成)

ら 40 代の患者が死亡例の半数以上を占め、日頃は元気な年齢層でも、いったん IMD を発症すれば不幸な転帰につながります。

日本の関連法規

本疾患に関する、日本の関連法規を説明します。

かつての伝染病予防法では、「流行性脳脊髄膜炎」は法定伝染病でした。第二次世界大戦直後までは、年間数千名の患者が報告されたこともありましたが、その後、徐々に減少しました。

1999 年に施行された感染症法では、「髄膜炎菌性髄膜炎」が四類感染症に分類され、2003 年 11 月から五類感染症に変更されました。2013 年 4 月から、届出病名が「髄膜炎菌性髄膜炎」から「侵襲性髄膜炎菌感染症」に変更されました。全数把握疾患で、診断した医師には届出が義務づけられています。さらに 2015 年 5 月から、患者の氏名・住所等の個人情報を含め、ただちに報告することが必要となりました。これは、髄膜炎菌は接触者に伝播しやすく、予防内服など早期の対応が必要なためです。

学校保健安全法では、2012 年の改正時に「髄膜炎菌性髄膜炎」が第二種感染症に追加されました。これは、2011 年 4 月から 5 月にかけて、高等学校の全寮制運動部寮で、1 名の死亡を含むアウトブレイクが発生したためです。2017 年夏には、別の全寮制学校に在籍する 10 代学生が、発熱後短時間で症状が急激に進行悪化して死亡し、髄膜炎菌感染症と診断されました。感染の拡大防止を図るために行われた、濃厚接触者に対する保菌検査の結果、76 名中 10 名から髄膜炎菌が検出されました。

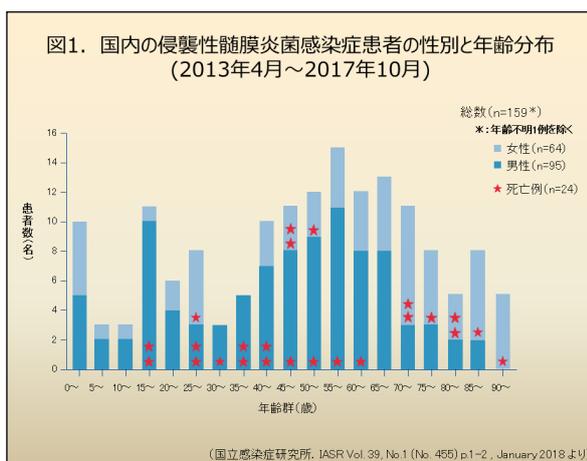


表4. 髄膜炎菌に関連する届出疾患の変遷

2013年4月1日から、感染症法に基づく厚生労働省令によって、5類感染症の「髄膜炎菌性髄膜炎」が「侵襲性髄膜炎菌感染症」に変更され、届出基準を満たした患者を診断した医師の届出が必要となった。

■ 髄膜炎菌に関連する届出疾患名と法律		
届出疾患名	法律 (届出分類)	届出開始時期
流行性脳脊髄膜炎	伝染病予防法 (法定伝染病)	1918年
髄膜炎菌性髄膜炎	感染症法 (4類感染症*)	1999年4月
侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD)	感染症法 (5類感染症)	2013年4月

*2003年11月に5類感染症に変更
平成27年5月21日(2015年5月21日) から適用
医師は、(2)の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から侵襲性髄膜炎菌感染症が疑われ、かつ、次の表の左欄に掲げる検査方法により、侵襲性髄膜炎菌感染症と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。特に、患者が学生寮などで共同生活を行っている場合には、早期の対応が望まれる。

参考文献
1) 厚生労働省ホームページ「感染症法に基づく医師の届出のお問い合わせ」
2) 国立感染症研究所 IASR, Vol.34, No.12 (No.408), 2013年12月発行

表5. 髄膜炎菌性髄膜炎の第2種感染症への追加 (学校保健安全法)

- ・近年の日本での発生報告数は少数であり、それまで特段の規定は設けていなかった。
- ・発症した場合は、治療を行わないと致死率がほぼ100%に達する。
- ・おもに飛沫感染により伝播する。
- ・2011年4～5月に、高校の寮において、死亡1名を含む集団発生があった。



第2種感染症 (おもに飛沫感染するもので学校において流行を広げる可能性が高い感染症) として追加

学校保健安全法施行規則の一部改正 (2012年4月, 文部科学省)

海外の状況

海外において髄膜炎菌感染症は、途上国・先進国ともに、日本より発生頻度の高い疾患です。アフリカサハラ砂漠周辺のいわゆる「髄膜炎ベルト」地域では、季節流行が毎年続いています。欧米諸国においても IMD の罹患率は日本より高く、特に集団生活では感染予防策の大切さが強調されています。乳幼児や 10 代の者に対して、髄膜炎菌ワクチンを定期接種している海外諸国は、数多くあります。米国のスケジュールでは、11 歳での接種が勧告されていますが、患者好発年齢より早期に、かつ流行伝播の起こりやすい寮生活などに入る前に接種することを目的としています。

渡航医学の領域でも、感染伝播の防止が大切とされる疾患です。2000 年代初頭のメッカ巡礼では、全世界からサウジアラビアに集まった者たちの間で髄膜炎菌感染症が流行し、帰国後に巡礼者の母国へも感染が拡大しました。その教訓を得て、メッカ巡礼時のサウジアラビア入国の条件として、髄膜炎菌ワクチンの接種が要求されるようになりました。

表6. メッカ巡礼時の入国の条件としてサウジアラビア国当局から要求された髄膜炎菌ワクチンの接種

ハッジ（大巡礼）はイスラム暦の12番目の月の8日と12日目にあたり、毎年200万人以上のイスラム教徒が世界中からメッカに集合し大混雑となり、ヒトからヒトへ伝播する感染症のリスクが高まる。ウムラ（小巡礼）はハッジより期間が短く、イスラム教徒がいつでもできる任意の巡礼である。巡礼や季節労働を目的として入国する者に対して、入国する10日以上前、かつ3年以内に4価（A,C,Y,W135）の髄膜炎菌ワクチンを受けたことを記載した証明書が求められる。

*ただし、明記された要件のすべてをWHOが支持しているものではない

（サウジアラビア保健省による2012年のハッジ（大巡礼）とウムラ（小巡礼）のシーズンに入国ビザを取得するための要件と推奨の公表について。2012年7月27日付けWHO週報）

WHO: Health conditions for travellers to Saudi Arabia for the pilgrimage to Mecca (Hajj). Weekly Epidemiological Record 87: 27-280, 2012. <http://www.who.int/wer/2012/wer87030.pdf>
厚生労働省検疫所ホームページ: メッカの巡礼の期間にサウジアラビア入国される方へ。 <http://www.forth.go.jp/topics/2012/07301519.html>

予防のためのワクチン

ひとたび発症すれば重篤な転帰をたどる IMD ですが、予防のためのワクチンがあります。

日本では 2014 年 7 月に 4 価髄膜炎菌ワクチンが薬事承認され、2015 年 5 月から接種が可能となりました。A、C、W、Y の 4 種類の血清群の髄膜炎菌から精製した多糖体を、ジフテリアトキソイドタンパクとそれぞれ共有結合させて製剤化しています。

1 回 0.5mL を筋肉内に注射します。米国で本ワクチンは生後 9 か月から接種が可能ですが、国内第Ⅲ相臨床試験では 2 歳から 55 歳の健常者を対象として実施されたために、2 歳未満の者に対する有効性及び安全性は確立していない旨が添付文書に記載されています。また、世界的に 56 歳以上の者への使用経験は少なく、高齢者も同様の記載があります。

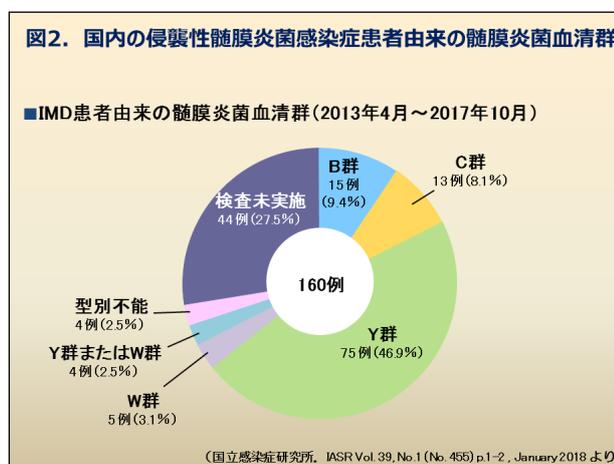
表7. 4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

項目	「メナクトラ®筋注」の詳細
一般名	4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）
効能又は効果	髄膜炎菌（血清群A、C、Y及びW-135）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防※ ※血清群B型による侵襲性髄膜炎菌感染症は予防しない
用法及び用量	1回、0.5mLを筋肉内接種する。
有効期間	製造日から2年
包装	0.5mL×1バイアル
定期・任意接種の種類	任意接種ワクチン

（メナクトラ®筋注添付文書より）

現在、日本では任意接種、すなわち希望者が接種するワクチンです。導入されて年数が浅いこともあり、本ワクチンの認知度は医療者・一般国民ともに未だ十分とはいえません。しかし、IMDがワクチン予防可能疾患であることは、是非とも認識すべきです。

日本のIMD患者から分離された髄膜炎菌の血清群は、近年の報告ではY群が最も多く半数近くを占め、次いでB群、C群、W群の順でした。検査未実施のため血清群が確定できないものが27.5%ありましたが、4価髄膜炎菌ワクチンでカバーできるA、C、W、Y群菌の占める割合は約6割でした。



髄膜炎菌ワクチンの接種推奨対象者

最後に、髄膜炎菌ワクチンの接種推奨対象者について紹介します。

寮などで集団生活を送る者、流行地への渡航者、定期接種実施国への留学者などに加えて、医療関係者でリスクの高い者にも接種が推奨されます。また、国際的な大会などマス・ギャザリングの参加者は罹患のリスクがあり、ラグビーワールドカップや東京オリンピック・パラリンピックを控えた日本では、大会ボランティアなどを含めて接種を検討すべき対象者がいます。

細菌の殺菌活性に関与する抗体や補体系に機能異常を認める免疫不全宿主は、IMDのリスクが高く、脾臓摘出患者や解剖学的・機能的無脾症もハイリスク者です。HIV感染者でも罹患頻度の上昇が報告されています。

エクリズマブ治療の対象となる患者では、髄膜炎菌ワクチンの保険給付が認められています。エクリズマブは抗補体モノクローナル抗体製剤であり、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、重症筋無力症などの治療薬です。補体C5の開裂を阻害し、終末補体複合体の生成を抑制するため、その使用により髄膜炎菌など莢膜を有する細菌による重症感染症のリスクが増します。

海外諸国と比べれば、国内における髄膜炎菌感染症の発症頻度は高くありませんが、症状が急速に進行し治療が間に合わない場合も想定される重症疾患を予防できる意義は大きく、ワクチンがうまく活用できればと思います。

近年のインバウンド増加やグローバル化の中で、髄膜炎菌感染症は、その対策の重要性がよりクローズアップされる疾患のひとつと考えています。