新潟県における小児細菌性髄膜炎のプロスペクティブ調査

鳥谷部真一・内山　聖
新潟県小児侵襲性細菌感染症調査事務局
（新潟大学医学部小児科学教室）

A Prospective Study of Bacterial Meningitis in Children in Niigata Prefecture

Shin - ichi TOYABE and Makoto UCHIYAMA

Niigata Childhood Invasive Bacterial Infection Surveillance Group
(Division of Pediatrics, Department of Homeostatic Regulation and Development, Niigata Graduate School of Medical and Dental Sciences)

Abstract

Bacterial meningitis is one of the most serious infections occurring in infants and older children. We prospectively collected information on all children admitted to hospital with bacterial meningitis from 2007 to 2010 in Niigata Prefecture. The most common causes were Haemophilus influenza type b (Hib) and Streptococcus pneumoniae, and 88.0 % of the patients were less than five years. Annual incidents rates of bacterial meningitis caused by Hib per 100,000 children less than five years were 4.3, 6.3, 10.7 and 4.3, respectively. Since 21.4 % of the patients suffered long-term morbidity, routine use of Hib and pneumococcal conjugate vaccines in all infants is required.

キーワード：細菌性髄膜炎，小児，インフルエンザ菌 b 型，肺炎球菌，B 群溶血性連鎖球菌

緒　　言

細菌性髄膜炎は後遺症発生率や死亡率が高く，小児期における最も重篤な疾患の一つである[1]．しかし日本では，小児細菌性髄膜炎の発生数，起炎菌，予後等に関する正確な情報は不明である．これは，髄膜炎菌性以外の細菌性髄膜炎の発生動向が，一部の指定届出医療機関からの報告に基づいているためである（感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律，および厚生労働省令による）．日本がそうであるように，小児に対するインフルエンザ菌 b 型（Hib）と肺炎球菌に対する予防接種が普及していない国では，これら二つの菌が細菌性髄膜炎の起炎菌になることが多い[1]．しかし，日本でも 2008 年には Hib ワクチンが，2010 年には小児用の 7 価肺炎球菌ワクチン（PCV7）が導入され，2011 年からはこれらのワクチンの定期接種化が進もうとしている．ワクチンの導入効果を検証するためにも，発生状況の正確な把握は必要不可欠である．

私達は，新潟県内の小児科医の協力の下に，2007 年から小児細菌性髄膜炎を含む小児侵襲性

Reprint requests to: Shinichi TOYABE
Niigata University Crisis Management Office
Niigata University Hospital
1 - 754 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8520 Japan

別刷請求先：〒951 - 8520　新潟市中央区旭町通 1 - 754
新潟大学医歯学総合病院　新潟大学危機管理本部危機管理室　鳥谷部真一

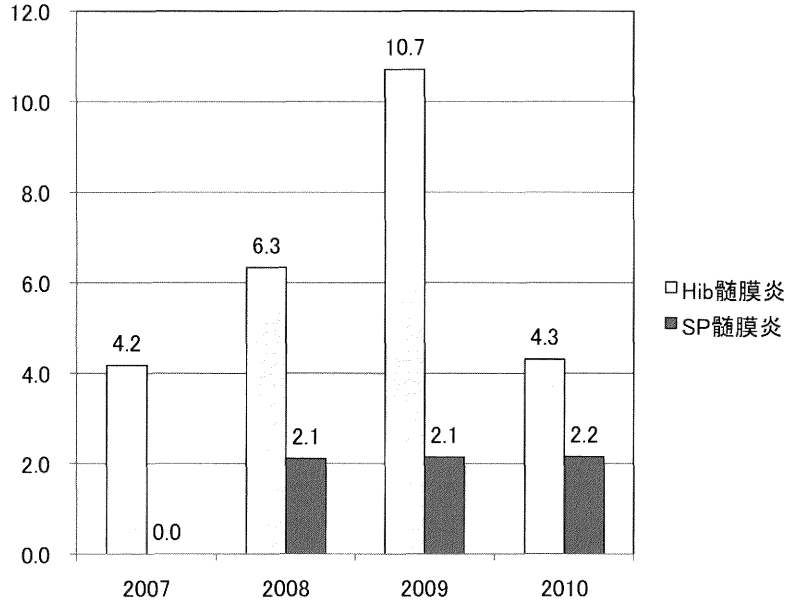

図1　5歳未満小児人口10万人あたりのインフルエンザ菌b型（Hib）と肺炎球菌（SP）による髄膜炎の発生数の経年的変化

細菌感染症のプロスペクティブな全数把握に取り組んでいる．今回はそのうちの細菌性髄膜炎に関する結果を報告する．

方　　法

新潟県内の小児科病床および新生児病床を持つ，全ての医療機関の小児科勤務医に協力を求めた．細菌性髄膜炎などの侵襲性細菌感染症（髄膜炎，菌血症，喉頭蓋炎，骨髄炎，関節炎など）で入院した15歳未満の小児を対象として，入院時と退院時に事務局に調査票の送付を依頼した．ただし，いわゆるoccult bacteremiaに関しては，外来患者も対象とした．各医療機関で分離した菌の同定と感受性検査は，国立感染症研究所に依頼した．新潟県内の5歳未満人口は，各年とも7月の新潟県推計人口に依った．5歳未満小児に対する2009年のHibワクチン接種率は，同年のワクチン出荷量（第一三共株式会社から情報提供）から概算した．調査研究全体に関して，新潟大学医学部倫理委員会で承認を得た（受付番号573）．

結　　果

2007年から2010年の間に県内21医療機関から合計42名の細菌性髄膜炎の報告があった．発症年齢は0歳代が最も多く全体の54.8％を占め，5歳未満の患者が全体の88.0％を占めた．男女比は15：27（0.55）であり，患者数が多かった0歳代でも男女比7：16（0.44）と女児での発生が多かった．何らかの基礎疾患を持った患者は4.8％であり，既往歴のない健康な児に発生していることがうかがえた．2007年から2010年の各年での報告数は，7名，14名，14名，7名だった．5歳未満人口10万人あたりのHib髄膜炎発生数はそれぞれ，4.3，6.3，10.7，4.3で，肺炎球菌髄膜炎はそれぞれ，0.0，2.1，2.1，2.1であった（**図1**）．起炎菌の種別で最も多かったのはHibであり（61.9％），ついで肺炎球菌（19.0％），B群溶血性連鎖球菌（11.9％）の順だった（**図2**）．全体の

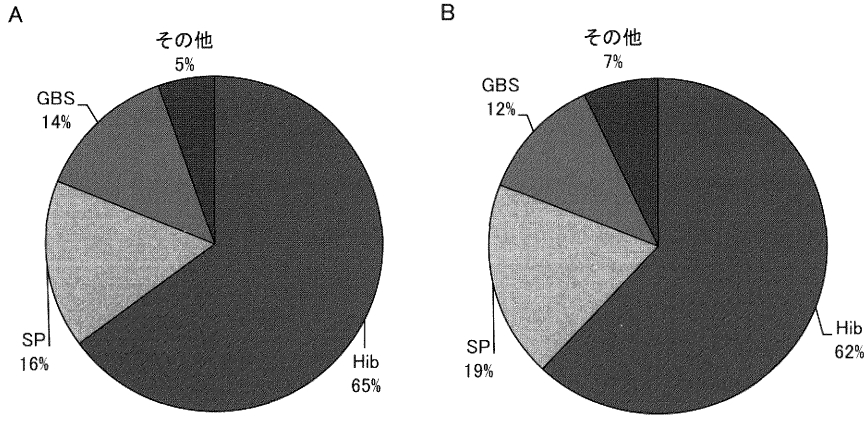

図 2　5 歳未満（A)と全体（B）における起炎菌の比率.
Hib：インフルエンザ菌 b 型, SP：肺炎球菌, GBS；B 群溶血性連鎖球菌.

21.4 %になんらかの後遺障害を認め，うち 1 名が死亡，後遺症なく治癒したのは 78.6 %だった．合併症・後遺症は，痙攣，精神運動発達遅滞，麻痺，硬膜下水腫，膿瘍，聴力障害などであった．髄膜炎に罹患した児の全例において，Hib ワクチンおよび PCV7 は未接種であった．2009 年の 5 歳未満児に対する Hib ワクチンの接種率は，ワクチン出荷数からの概算で 5.0 %だった．

考　　察

日本では，細菌性髄膜炎など小児侵襲性細菌感染症は公的な全数把握がなされていない．これまで日本国内で行われた小児細菌性髄膜炎の多地域プロスペクティブ調査は 1 報告のみである[2]．この調査は，国内 6 地域（うち全県調査は 2 地域）で 1996 年から 1998 年にかけておこなわれ，5 歳未満人口 10 万人あたりの Hib 髄膜炎罹患率は 8.6（第一次調査）および 8.9（第二次調査）であった．今回の調査においても，調査が安定した 2008 年と 2009 年の発生率はそれぞれ 6.3, 10.7 であり，ほぼ同等の発生率と言える．今回の調査では 2007 年から 2009 年にかけて，有意ではないが（Cochran - Armitage 検定で $p = 0.091$），Hib 髄膜炎の発生率が増加傾向にあるようにみえる．実際に，日本で小児侵襲性 Hib 感染症が増加しているのではないかという危惧を裏付ける報告もある．千葉県では 2003 年から 2005 年にかけて Hib 髄膜炎の 5 歳未満人口 10 万人あたり発生率が 6.1 から 11.7 と倍増した[3]．Hib ワクチン導入前の諸外国の発生率（11 ～ 54）は日本の調査結果よりも高く[4]，これらのワクチンが導入される前夜の日本では，同じような発生状況に近づいていたのかもしれない．

しかし，日本でも 2008 年に Hib ワクチンが，2010 年に PCV7 が導入され，2011 年からはこれらのワクチンの定期接種化が進もうとしている．このような日本での導入状況は，諸外国に比べて Hib ワクチンでは 20 年近く，PCV7 では 10 年近く遅れていることはよく知られた事実である．たとえば，米国では Hib ワクチンは 1988 年に導入され，1990 年には ACIP（予防接種諮問委員会）による定期接種化の勧告があり，1996 年には 5 歳未満の侵襲性 Hib 感染症は 1990 年の発生数の 99 %にまで減少した[5]．PCV7 は米国では 2000 年に導入され，侵襲性肺炎球菌感染症は 1998 年から 2005 年にかけて 77 %減少した[6]．日本における失われた 20 年および 10 年の間に，本来は予防可能なこれらの侵襲性細菌感染症によって，多くの小児が苦しんできたことは想像に難くない．

たとえば，新潟県の5歳未満人口を約10万人として，今回の調査結果に基づき小児Hib髄膜炎発生数を概算すると，この20年間で新潟県内では約200名の患者が発生し，そのうち約40名が後遺症を患うか死亡に至ったことになる．経済的な面からみても，Hib髄膜炎患者1名あたりの疾病負担は8,670万円（推計）にものぼる[7]．患者とその家族にとって不幸な事例の発生を防ぐには，これらのワクチンの定期接種化と接種漏れを防ぐための対策が不可欠である．実際，2008年にHibワクチンが導入されたとはいえ，今回の調査では2009年でのHibワクチンの接種率は5.0％に過ぎなかった．また，化膿性髄膜炎を発症した全ての患者で，HibワクチンおよびPCV7は1回も接種されていなかった．

HibワクチンとPCV7の導入によって，米国では髄膜炎菌（N. meningitidis）が，新生児を除く小児の細菌性髄膜炎の起炎菌として最も頻度が高い菌となった[1]．また，PCV7の導入は，同ワクチンによって予防できない血清型19Aの鼻咽頭への定着を促す[8]．19Aはしばしば多剤耐性を示すことで知られている．さらに，Hibワクチンが導入されても，無莢膜株インフルエンザ菌による感染は防御できない．このように，HibワクチンやPCV7の導入は，細菌性髄膜炎など小児侵襲性細菌感染症の疫学を一変させる可能性がある．全数調査は今後も継続していく必要がある．

謝　辞

調査研究にご協力いただいた，新潟県立がんセンター新潟病院，同吉田病院，同十日町病院，同新発田病院，同中央病院，同六日町病院，国立病院機構新潟病院，厚生連佐渡総合病院，同糸魚川総合病院，同村上総合病院，同長岡中央総合病院，同上越総合病院，同新潟医療センター病院，済生会三条病院，同新潟第二病院，新潟市民病院，長岡赤十字病院，立川総合病院小児科の先生方に深謝します．なお，本調査研究は，厚生労働省科学研究「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」（主任研究者：神谷　齊）によるものである．

文　献

1）Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB and Stanton BMD: Nelson Textbook of Pediatrics. 18th Edition, Saunders, Philadelphia, pp2513-2520, 2007.

2）加藤達夫，上原すゞ子，神谷　齊，白木和夫，富樫武弘，森島恒雄：わが国における全身型Hib（Haemophilus Influenza B型）感染とワクチン導入の必要性　わが国におけるHib髄膜炎の発生状況　1996～1997年のプロスペクティブ調査結果．小児感染免疫 10: 209-214, 1998.

3）石和田稔彦，黒崎知道，寺嶋　周，石川信泰，金子堅一郎，黒木春郎，久保政勝，鈴木　宏，中村明，原木真名，上原すゞ子，河野陽一，千葉県小児感染症懇話会：インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況．日本小児科学会雑誌 111: 1568-1572, 2007.

4）Peltola H: Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev 13: 302-317, 2000.

5）CDC. Haemophilus influenzae Invasive Disease Among Children Aged less than 5 Years-California, 1990-1996. MMWR 47: 737-740, 1998.

6）CDC. Invasive Pneumococcal Disease in Children 5 Years After Conjugate Vaccine Introduction-Eight States, 1998-2005. MMWR 57: 144-148, 2008.

7）神谷　齊，宮崎千明，中野貴司，佐々木征行：インフルエンザ菌b型髄膜炎の疾病負担とHibワクチンの費用対効果分析．日本小児科学会雑誌 110: 1214-1221, 2006.

8）van Gils EJM, Veenhoven RH, Hak E, Rodenburg GD, Keijzers WCM, Bogaert D, Trzcinski K, Bruin JP, van Alphen L, van der Ende A and Sanders EAM: Pneumococcal Conjugate Vaccination and Nasopharyngeal Acquisition of Pneumococcal Serotype 19A Strains JAMA 304: 1099-1106, 2010.

（平成23年1月5日受付）