

国内外における侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学

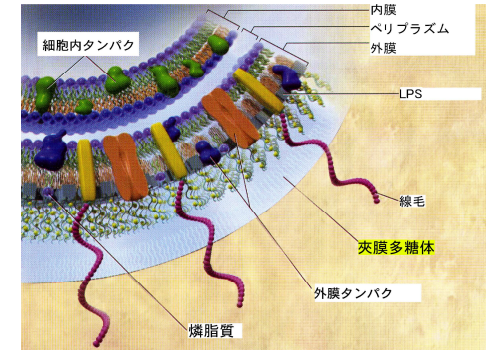
予防接種・ワクチン分科会基本方針部会資料

国立感染症研究所

細菌第一部

高橋英之

髄膜炎菌の血清型別



- 夾膜多糖体がワクチンの抗原
- 防御効果は血清群特異的



髄膜炎菌感染症対策には
分離株の血清群情報が不可欠

大流行の
起炎菌

{ A
B
C
Y
W-135 } 病原性有り

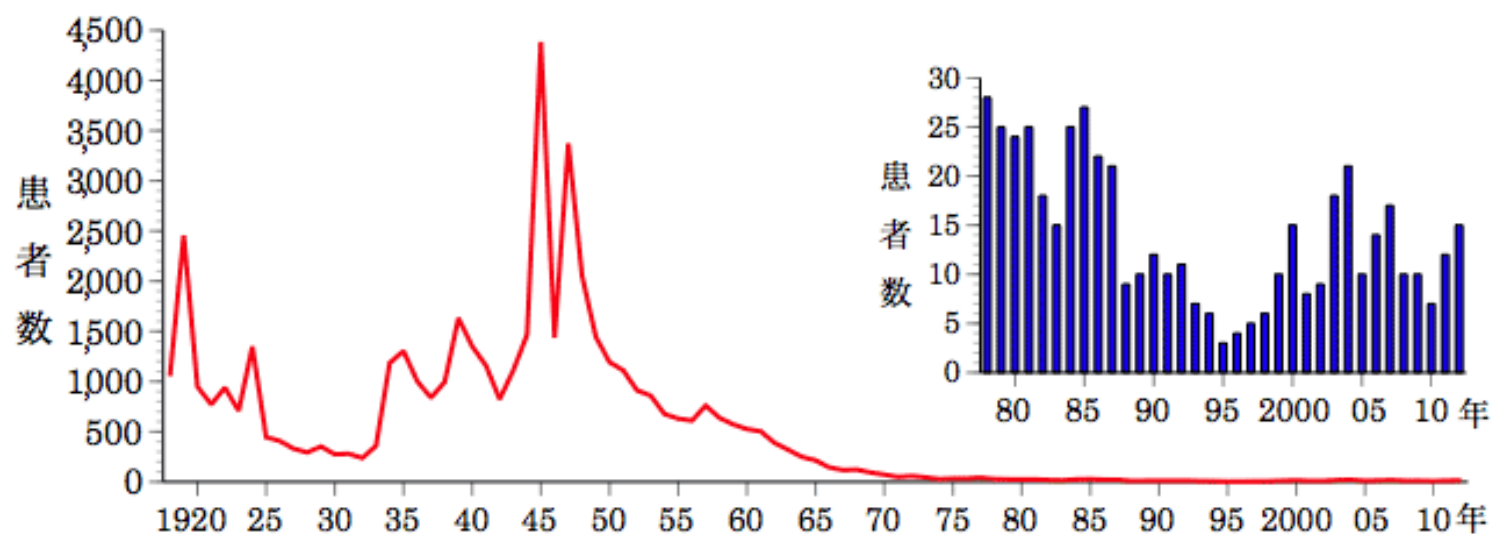
D
X
Z
E
H
I
K
L

←近年髄膜炎ベルトで流行

国内の髄膜炎菌感染症の疫学情報

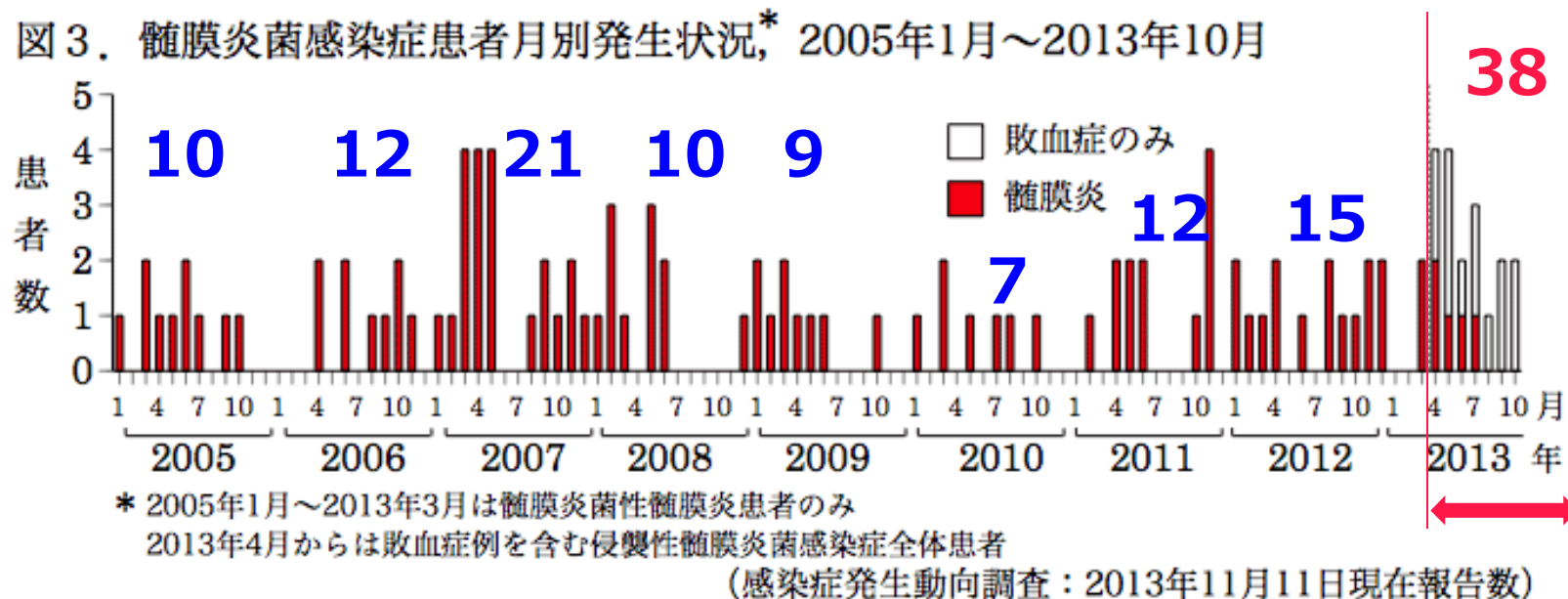
侵襲性髄膜炎菌感染症（髄膜炎菌性髄膜炎） 国内発生動向

図1. 髄膜炎菌性髄膜炎患者報告数の推移, 1918~2012年



1999年3月までは「伝染病統計」による流行性脳脊髄膜炎患者数
1999年4月からは感染症発生動向調査 (2013年11月11日現在報告数)

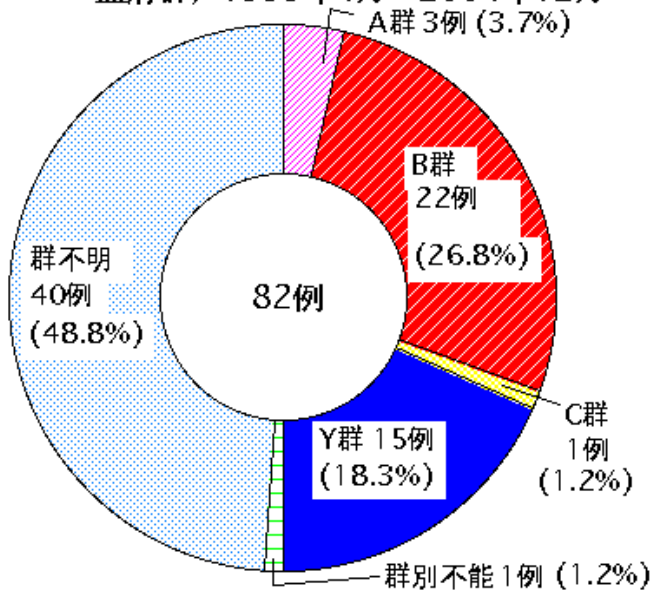
侵襲性髄膜炎菌感染症は一定程度の発生が継続 平成25年度からは髄膜炎に限定しないことされたため報告数は増加



国内報告数中の髄膜炎菌血清群の内訳

1999～2004年

図3. 髄膜炎菌性髄膜炎患者由来の髄膜炎菌血清群，1999年4月～2004年12月



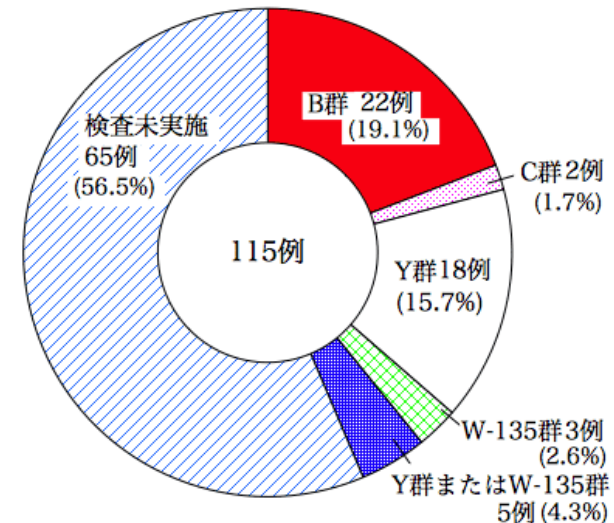
(感染症発生動向調査：2005年1月6日現在報告数)

IASR

Infectious Agents Surveillance Report

2005～2013年

図4. 髄膜炎菌感染症患者由来の髄膜炎菌血清群，
2005年1月～2013年10月



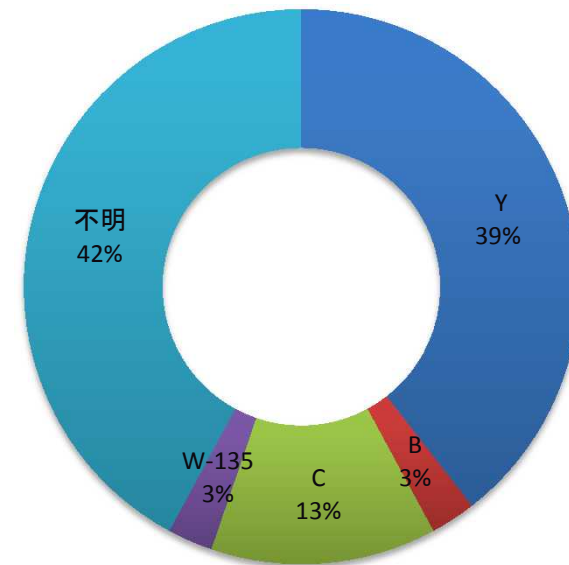
* 2005年1月～2013年3月は髄膜炎菌性髄膜炎患者のみ
2013年4月からは敗血症例を含む侵襲性髄膜炎菌感染症全体患者
(感染症発生動向調査：2013年11月15日現在報告数)

IASR

Infectious Agents Surveillance Report

H25年度分離株の血清群解析株の一覧

感染地域.日本国内（都道府県名）	報告年月日	性別	診断時の年齢	血清群	遺伝子型
都道府県不明	20130411	男	78	不明	不明
埼玉県	20130412	女	54	不明	不明
東京都	20130426	男	19	Y	不明
沖縄県	20130428	女	65	B	10808
都道府県不明	20130514	男	32	Y	23
広島県	20130524	女	70	不明	不明
東京都	20130527	男	64	Y	不明
三重県	20130530	男	16	不明	不明
東京都	20130611	男	55	Y	不明
東京都	20130626	男	65	不明	不明
千葉県	20130722	女	93	不明	不明
神奈川県	20130724	男	32	Y	不明
大阪府	20130724	男	14	不明	不明
東京都	20130820	男	39	C	不明
東京都	20130902	男	52	Y	不明
都道府県不明	20130909	男	48	Y	不明
東京都	20131017	男	71	W-135	不明
宮崎県	20131026	男	83	Y	1655
東京都	20131210	男	35	C	不明
新潟県	20131212	男	56	Y	23
広島県	20131217	男	63	Y	23
千葉県	20131220	女	49	不明	不明
栃木県	20131229	女	89	Y	23
東京都	20140106	男	64	C	不明
	20140109	男	27	不明	不明
神奈川県	20140117	男	48	不明	不明
茨城県	20140123	男	18	Y	1655
千葉県	20140207	男	43	Y	1655
大阪府	20140210	男	60	不明	不明
福岡県	20140214	女	68	不明	不明
石川県	20140225	男	20	C	11
都道府県不明	20140228	男	56	不明	不明
大阪府	20140303	男	67	不明	不明
都道府県不明	20140305	女	80	Y	1655
東京都	20140311	女	73	不明	不明
千葉県	20140318	男	52	C	不明
群馬県	20140324	女	54	Y	1655
山梨県	20140327	男	43	不明	不明



21/38 (55%)

髄膜炎菌ワクチン

1. 莢膜多糖体ワクチン（現在は使用されていない）

Table 1 Polysaccharide vaccines

	Serogroups	Manufacturer
Bivalent vaccines		
AC vax	A and C	GlaxoSmithKline, plc ^a
Mengivac	A and C	Sanofi-Pasteur ^a
Trivalent vaccines		
Trivalent vaccine (group A, C, and W-135)	A, C, and W-135	GlaxoSmithKline, plc ^a
Quadrivalent vaccines		
ACWY vax (Mencevax)	A, C, W-135, and Y	GlaxoSmithKline, plc
Menomune	A, C, W-135, and Y	Sanofi-Pasteur ^b

Notes: ^aAlthough these vaccines are still licensed in Europe, they are no longer available; ^bavailable in the USA and Canada. Manufacturer details: GlaxoSmithKline plc, Brentford, UK; Sanofi-Pasteur, Lyon, France.

2. Conjugateワクチン（主流ワクチン）

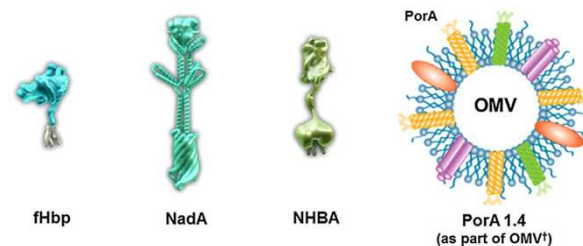
Table 2 Meningococcal conjugate vaccines

Vaccine	Composition	Manufacturer	Age group
Monovalent vaccines			
Meningitec	MenC-CRM	Pfizer, Inc.	≥2 months
Menjugate	MenC-CRM	Novartis Vaccines	≥2 months
MenisVac-C	MenC-TT	Baxter International Inc.	≥2 months
MenAfriVac	MenA-TT	Serum Institute of India	1–29 years
Quadrivalent vaccines			
Menveo	MenACWY-CRM	Novartis Vaccines	11–55 years
			2–10 years
			2–23 months
Menactra	MenACWY-DT	Sanofi-Pasteur	11–55 years
			2–10 years
			9–23 months
Nimenrix	MenACWY-TT	GlaxoSmithKline, plc	≥12 months
Combination vaccines			
MenHibrix	Hib-MenCY-TT	GlaxoSmithKline, plc	6 weeks to 18 months
Menitorix	Hib-MenC-TT	GlaxoSmithKline, plc	Primary series: 6 weeks to 12 months
			Booster: 12 months to 2 years

Notes: Manufacturer details: Baxter International Inc., Deerfield, IL, USA; GlaxoSmithKline plc, Brentford, UK; Novartis Vaccines, Siena, Italy; Pfizer, Inc., New York, NY, USA; Sanofi-Pasteur, Lyon, France; Serum Institute of India, Pune, India.
Abbreviations: MenA, meningococcus serogroup A; MenC, meningococcus serogroup C; TT, tetanus toxoid; DT, diphtheria toxin; Hib, hemophilus influenzae serotype b; CRM, corynebacterium diphtheriae toxin, cross-reactive material 197.

3. 非莢膜多糖体ワクチン（B群ワクチン）

Fig. 1 Representation of the antigenic components of 4CMenB. 4CMenB contains three recombinant antigens, fHbp, NadA, and NHBA, combined with OMV from MenB strain NZ 98/254. fHbp factor H-binding protein, NadA Neisseria adhesin A, NHBA Neisseria heparin-binding antigen, OMV outer membrane vesicles, PorA-OMV NZ Porin A as part of the New Zealand strain OMV



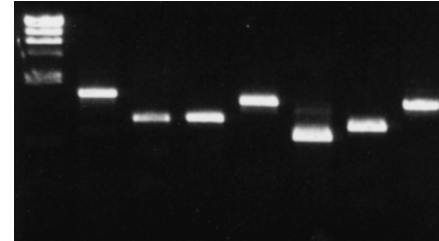
EUで2013年に認可

Drugs 74:15-30, 2014

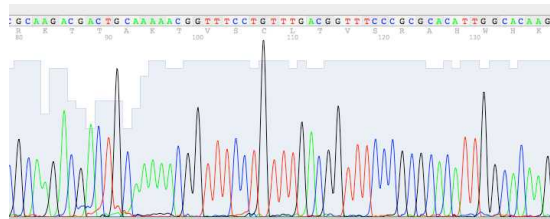
Infect. Drug Resist. 7:85-99, 2014

髄膜炎菌の分子疫学的解析手法 MLST (Multi Locus Sequence Typing)

1. 7つのhouse-keeping遺伝子をPCRで増幅



2. house-keeping遺伝子 の塩基配列を解読



3. データベースに照会

→番号が付与される

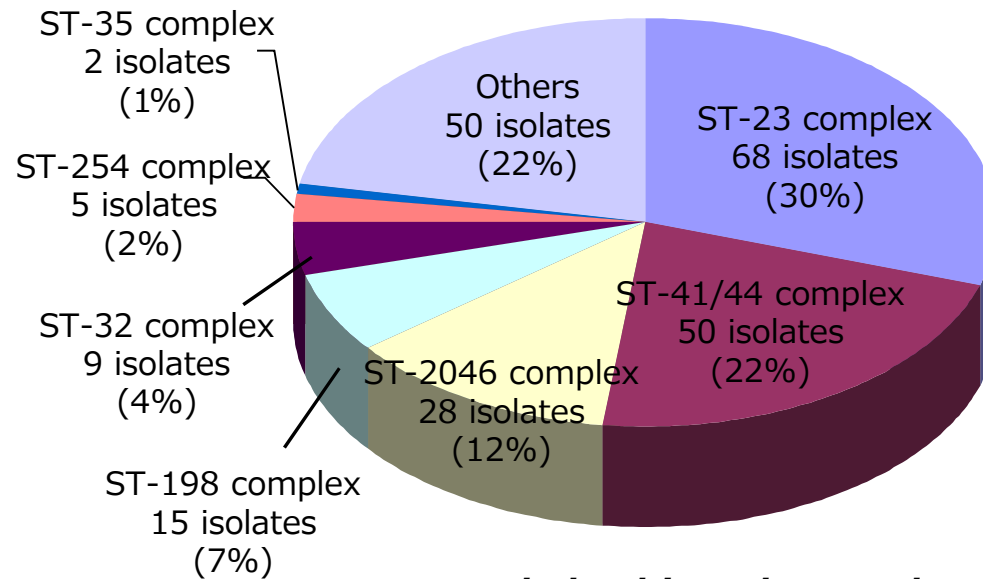
1	1	1	1	1	1	1
•	•	•	•	•	•	•
•	•	•	•	•	•	•
•	•	•	•	•	•	•
•	•	•	•	•	•	•
n	n	n	n	n	n	n

4. 遺伝子型(Sequence Type)の決定

n n n n n n n → ST-n

データベース照合により国内外の株の発生動向と比較可能

国内分離株（1974～2003）のMLST解析結果



Takahashi et al. J. Med. Microbil. 53:657-662, 2004

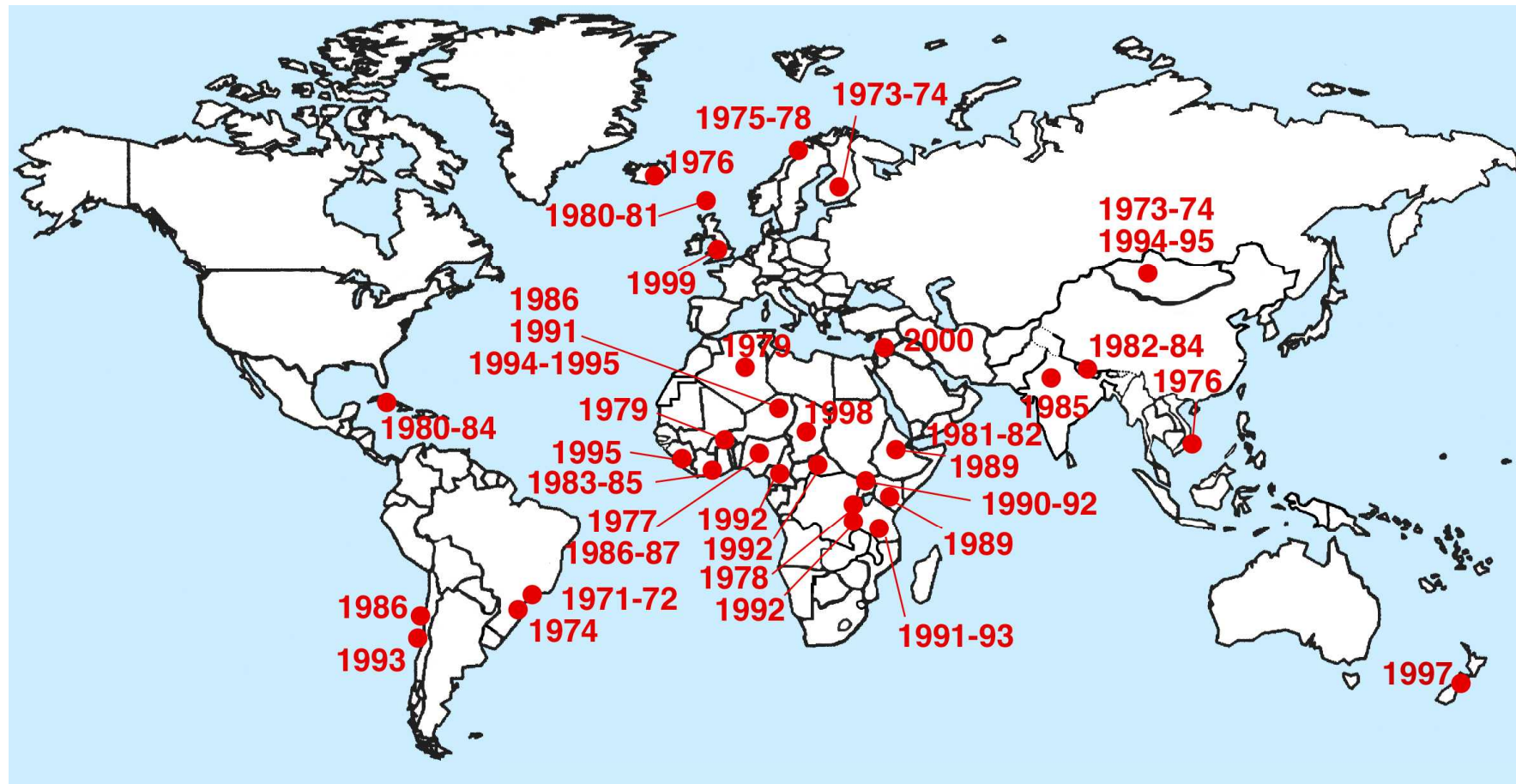
国内分離株は

1. 海外由来株
2. 海外由来株の国内固有派生株
3. 国内固有株

の三種がモザイク状に存在している可能性が示唆された

海外の髄膜炎菌感染症の疫学情報

世界における 髄膜炎菌性感染症の流行動向



500,000 cases / 50,000 death annually

世界での流行血清群

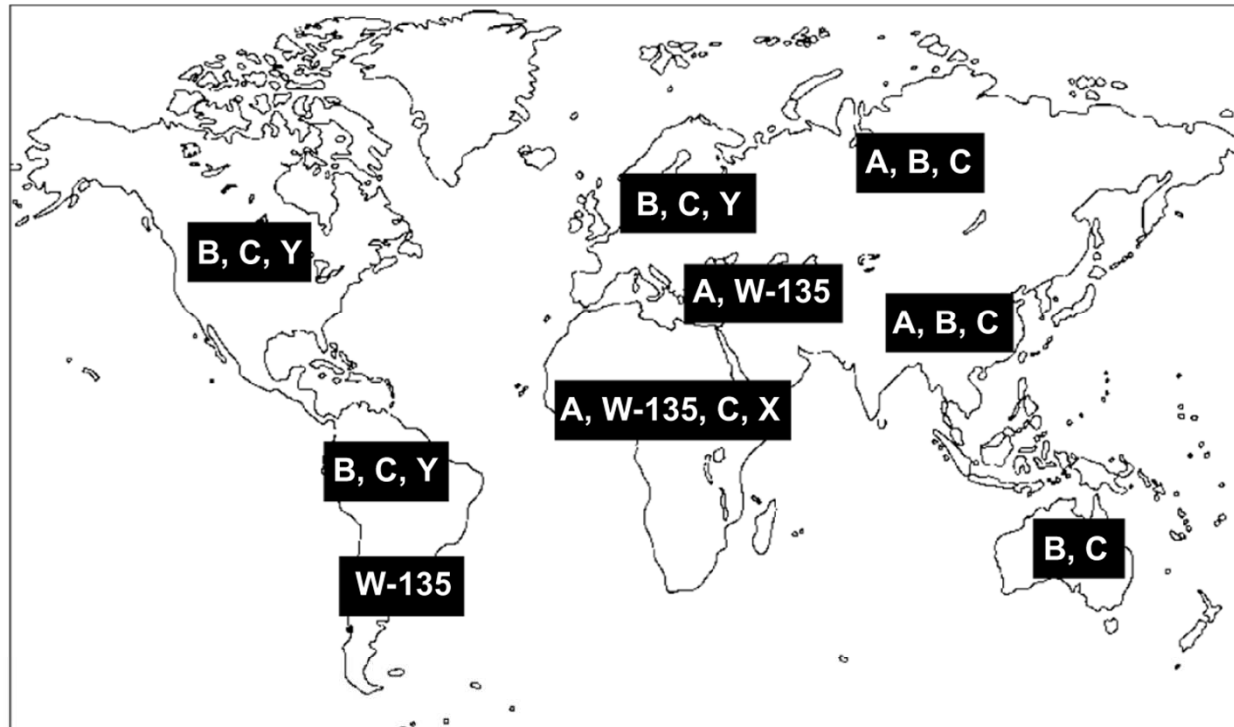


Figure 1 Global serogroup distribution of invasive meningococcal disease.

Notes: A, serogroup A meningococcus; B, serogroup B meningococcus; C, serogroup C meningococcus; W-135, serogroup W-135 meningococcus; Y, serogroup Y meningococcus; X, serogroup X meningococcus.

発生率の非常に高い国々

Table 1 Countries with high endemic rates (>10 cases/100,000 population) and/or ≥1 epidemic over the last 20 years

Country	Year	Incidence/100,000 population	Predominant serogroup	Source	Comments
African Region					
Angola	1994–2000	19–230	*	[8]	
Benin	1980–1999	6–57		[9,10]	
Burkina Faso	2004–2009	26–187		[11,12]	
Burundi	1980–1999	158		[9]	
Cameroon		1–224		[13]	
Centrafique		3–19.4		[12]	
Chad	2004–2009	9.6–15.9		[12]	
Cote de Ivoire		0–6		[14]	Despite its relatively low attack rate, Cote de Ivoire is included in this table due to its location in the meningitis belt
Ethiopia	1980–1999	0–104	A	[9,10]	
Gambia		4–165		[9,15]	
Ghana		0–108		[9,15]	
Guinea		0–17		[12]	
Guinea Bissau		0–133		[9]	
Kenya	1990	267		[16]	
Mali	2004–2009	2.6–12.9		[12]	
Mauritania	1980–1999	0–14		[9]	
Namibia		4–165		[9]	
Niger		7.8–90.7		[17]	
Nigeria	2004–2009	0.7–52.6		[12]	
RD Congo		7.3–23.7		[12]	
Rwanda	1980–1999	0–28		[9]	
Senegal		0–53			Incidence >50 in 1983
Tanzania	1980–1999	0–19			
Togo	2004–2009	6–13.2		[12]	
Uganda	1980–1999	0–18		[14]	
Eastern Mediterranean Region					
Sudan	2008	*	A	[12]	Despite lack of data Sudan is included in this table due to its location in the meningitis belt
Saudi Arabia	2000		A, W-135	[18]	225 cases in month after 2000 Hajj season. Data from Saudi Arabia mostly includes cases from the Hajj season.
European Region					
No country in this region is in the high rate category					
Region of the Americas					
30 (pre-vaccine)					
Uruguay	2001	1.6 (post-vaccine)	B	[19]	Vaccine comprising serogroup C capsular polysaccharide and the outer membrane vesicles of serogroup B meningococcus was used
South-East Asia Region					
No country in this region is in the high rate category					
Western Pacific Region					
17.4 (pre-vaccine)					
New Zealand	1991–2000	2.6 (post-vaccine)	B	[20]	An OMV vaccine for Serogroup B was introduced in 2004
Mongolia	1994–1995	80–90	A	[21]	

* Data not available.

発生率のやや高い国々

Table 2 Countries with moderate endemic rates (2–10 cases/100,000 population per year)

Country	Year	Incidence/ 100,000 population	Predominant serogroup	Source	Comments
African Region					
South Africa	2000–2005	0.8–4	B in Western Cape	[22]	
Eastern Mediterranean Region					
No country in this region is in the moderate rate category					
European Region					
Belgium	1999–2010	2.9 (pre-vaccine) 0.89 (post-vaccine)	B, C	[23,24]	A conjugate vaccine for group C was introduced in 2002
Denmark	1999–2010	1.19–3.5	B	[23,24]	
Greece		0.49–2.0	C	[23,24]	A conjugate vaccine for group C introduced in 2001 in pediatric population[25]
Ireland		14.3 (pre-vaccine) 2.19 (post-vaccine)	B, C	[23,24]	A conjugate vaccine for group C was introduced in 2001
Iceland		7.6 (pre-vaccine) 0.6 (post-vaccine)	B, C	[23,24]	A conjugate vaccine for group C was introduced in 2002
Lithuania	2004–2010	1.4–2.6	*	[23,24]	
Luxemburg	1999–2010	0.2–5.68	*	[23,24]	
Malta	1994–2007	0.8–8.9	B, C	[26]	2 peaks in 2000 and 2006
Netherlands	1999–2010	3.6 (pre-vaccine) 0.86 (post-vaccine)	B, C	[23,24]	A conjugate vaccine for group C was introduced in 2002
Norway	1992–2010	0.8–4.6	B	[23,27]	
Portugal	2000–2010	0.74–3.0	B, C	[23,28]	
Spain	1999–2010	3.52 (pre-vaccine) 0.88 (post vaccine)	B, C	[23,24]	A conjugate vaccine for group C introduced in 2001
Switzerland	1999–2004	1.16–2.36	C	[24]	A conjugate vaccine for group C introduced in 2005
Turkey	1997–2005	0.3–2.2	*	[28]	
United Kingdom	1999–2010	5.4 (pre-vaccine) 1.63 (post vaccine)	B, C	[23,24]	A conjugate vaccine for group C introduced in 1999
Region of the Americas					
Brazil	1998–2006	1–4.5	B, now C	[19]	A combined vaccine against serogroup B (OMV) and C (polysaccharide) was introduced in 1990
Cuba	1998–2003	3.4–8.5 (pre-vaccine) <1 (post-vaccine)	B	[29]	A combined vaccine against serogroup B (OMV) and C (polysaccharide) was introduced in 1987
South-East Asia Region					
No country in this region is in the moderate rate category					
Western Pacific Region					
Australia	1995–2006	3.5–7.9 (pre-vaccine) 1.4 (post-vaccine)	B	[30]	A conjugate vaccine for Serogroup C was introduced in 2003

* Data not available.

発生率の低い国々

Table 3 Countries with low endemic rates (<2 case/100,000 population per year)

Country	Year	Incidence/ 100,000 population	Predominant serogroup	Source	Comments
African Region					
No country in this region is in the low rate category					
European Region					
Austria	1999–2010	1.02–1.2	B, C	[23,24]	
Bulgaria	2000–2010	0.11–1.1	*	[23,28]	
Croatia	1997–2005	0.7–1.3	*	[28]	
Cyprus	1997–2010	0.13–1.7	*	[23,28]	
Czech Republic	1999–2010	0.57–1.0	B, C	[23,24]	
Estonia	2001–2010	0.15–1.6	*	[23,28]	
Finland		0.64–1.1	B		
France	1999–2010	0.7–1.13	B, C		
Germany		0.47–0.73	B, C		
Hungary	2004–2010	0.3–0.4	*	[23,24]	
Italy	1999–2010	0.25–0.55	B, C		
Latvia	2004–2008	0.25–1.03	*		
Poland	1999–2010	0.17–0.84	B		
Serbia	2000	0.9	*	[28]	
Slovakia	2004–2010	0.59–0.9	*		
Slovenia	1999–2010	0.3–1.2	*	[23,24] [23,24]	
Sweden	2004–2010	0.5–0.7	B, C		
Eastern Mediterranean Region					
No country in this region is in the low rate category					
Region of the Americas					
Argentina	2009	0.6	B	[31]	
Canada	1985–2006	1.4 (pre-vaccine) 0.4 (post-vaccine)	C	[32,33]	Vaccination in 2001–2 in all provinces
Chile		0.8	B		
Columbia	1998–2006	0.3	Y	[19]	
Mexico		0.1	C		
USA	2000–2009	0.8 (pre-vaccine) 0.3 (post-vaccine)	Equal B, C,Y	[34]	Routine vaccination program started in 2005
Venezuela		0.3	Y	[19]	
South-East Asia Region					
Korea	2002–2008	<0.1		[35]	
Thailand	2007–2008	<0.1		[36]	Higher in <5 year olds
Western Pacific Region					
China	2000 onward	<0.2	A, C	[37,38]	
Japan	1999–2004	<0.02	*	[39]	
Philippines	2004–2008	<0.1	A	[1]	
Singapore	2005–2009	0.1–0.2		[36,40]	25/100,000 in Hajj pilgrims in 2000 [41]
Taiwan	2000–2001	0.1–0.2	A	[42]	
Eastern Mediterranean Region					
No country in this region is in the low rate category					

まとめ

- 国内の髄膜炎菌性髄膜炎は50年程度前から比較すれば減少してきているが、近年10年ほどは一定程度の発生が継続している。
- 平成25年度は、髄膜炎菌性髄膜炎に限定せず、侵襲性髄膜炎菌感染症としての発生動向調査を開始しているため、報告数は増加し年間38件であった。
- 国内分離株の血清群はB群及びY群が多い傾向が認められるが、約半数の症例においては血清群が不明である。
- 国内分離株について、遺伝子解析を行うと、海外由来株、海外由来株の国内固有発生株、国内固有株の3種がモザイク状に存在している可能性が示唆された。
- 国際的には、アフリカの髄膜炎菌ベルトと呼ばれる地域等、髄膜炎菌感染症が流行している地域もある。