

# 希少感染症診断技術研修会

令和3年2月10日

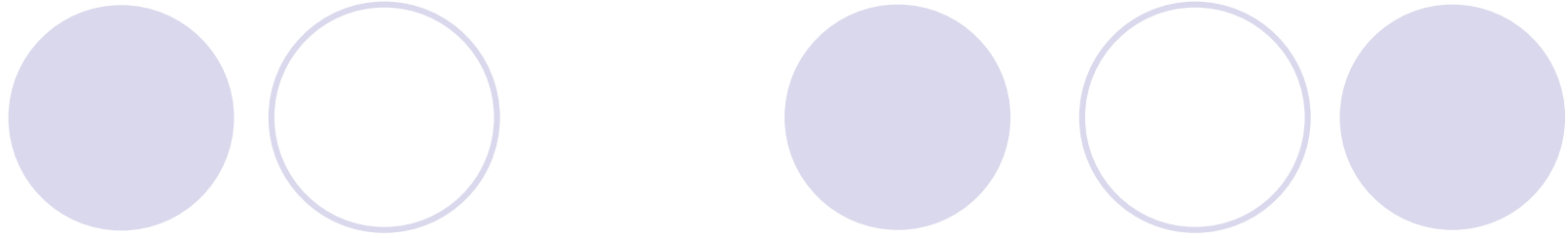
## 侵襲性髄膜炎菌感染症

国立感染症研究所

細菌第一部

高橋英之

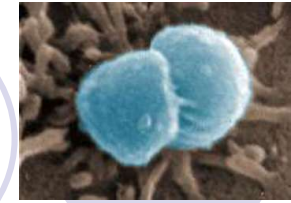




なぜ希少感染症である侵襲性髄膜炎菌感染症がマスギャザリング

(国際イベント)時に注目されるの？

# ナイセリア属菌による感染症



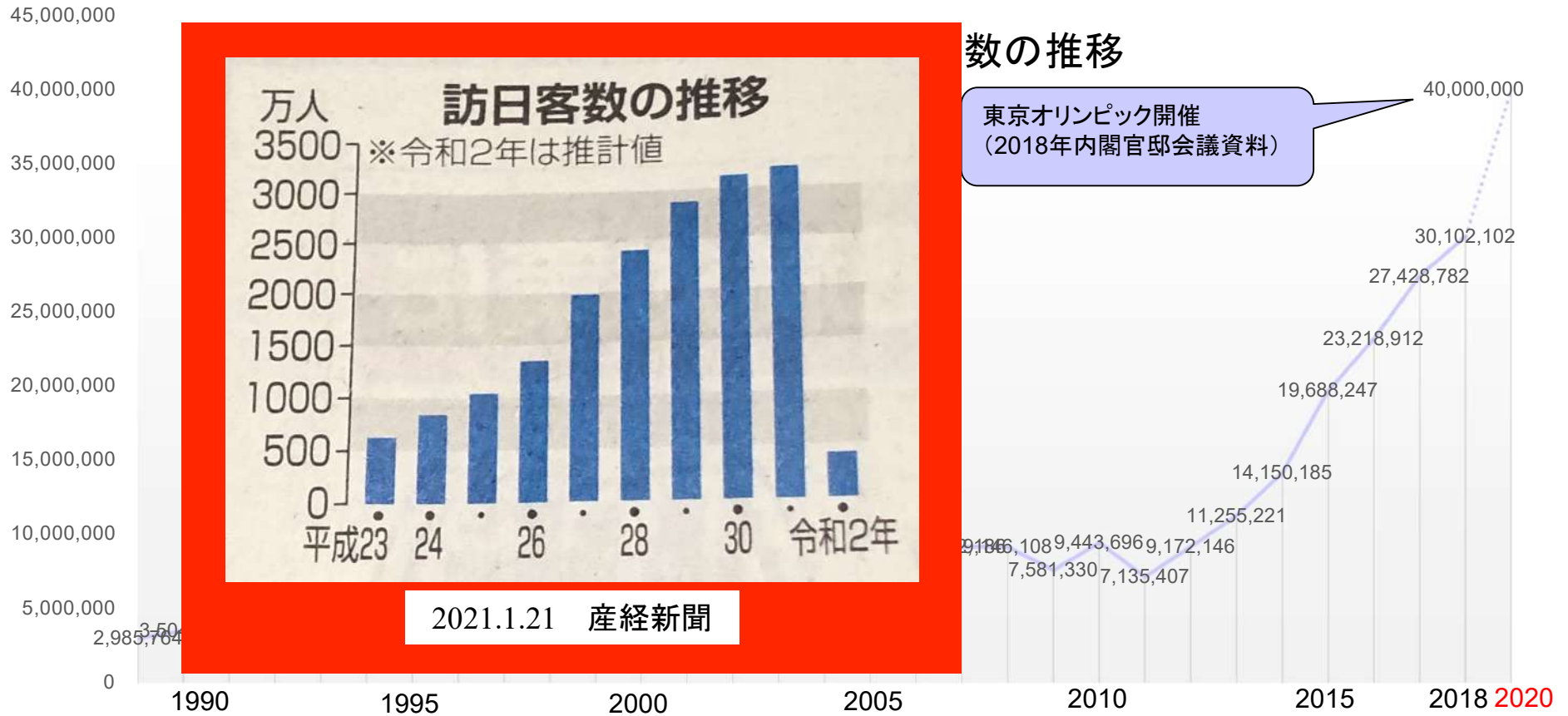
淋菌 ( <i>N. gonorrhoeae</i> )	病原体	髄膜炎菌( <i>N. meningitidis</i> )
10億人	患者数(海外)	120万人
8,107(定点)	患者数(国内)	~40(全数)
0人(0%)	死者(致命率)	1~2人(平均13.1%)
CRO, AZM(耐性化危惧)	治療(抗生物質)	大抵の抗生剤が有効
無し	ワクチン	あり(国内ではA/C/Y/W)
性交渉	伝播	飛沫感染(流行の危険性あり)

どちらも怖い感染症

国内で発生すると問題視されるのは(対応策の薄い)髄膜炎菌感染症

マスギャザリング時に髄膜炎菌感染症が着目される所以

# オリンピックに向けて外国人の流入が予想される



法務省:令和1年における外国人入国者数及び日本人出国者数等について(速報値)(2019年12月)より

# 東京オリンピックの概要

項目	日本ラグビーW杯 (2019)	東京オリンピック (2020)	東京パラリンピック (2020)
競技数	1競技	33競技	22競技
選手数	20カ国 20チーム	204カ国 約10,500人	206カ国 約4,200人
チケット販売数	約180万枚	約1,130万人 (ロンドン2012オリンピック参考)	
ボランティア数	約1万人以上	約11万人	
開催期間	2019年9月～11月	2020.7/24～8/9	2020.8/25～9/6
競技会場	12会場	43会場(都内25会場を含む)	

# 東京大会において注意すべき感染症 (リスク評価ステップ2による検討)

		輸入例の増加	感染伝播の懸念	大規模事例の懸念、かつ高い重症度	特記事項
ワクチン予防可能疾患 (VPD)	麻疹	○	○	○	接触者調査の負荷等
	風しん	○	○		
	侵襲性髄膜炎菌感染症		○	○	大会関係者における事例発生時の負荷等
	インフルエンザ	○	○		
	百日咳	○	○		
新興・再興感染症	中東呼吸器症候群	○	○	○	接触者調査、リスクコミュニケーション等の負荷
	蚊媒介感染症(デング熱、チクングニア熱、ジカウイルス感染症)	○			媒介蚊対策の負荷等
食品媒介感染症*	腸管出血性大腸菌感染症		○	○	
	細菌性赤痢	○	○		
	A型肝炎	○	○		
	E型肝炎	○	○		
	感染性胃腸炎(ノロウイルス感染症を含む)	○	○		
その他	結核	○	○		
	梅毒	○	○		
	HIV/AIDS	○	○		

2020年東京オリンピック・パラリンピック競技大会に向けての  
感染症のリスク評価～自治体向けの手順書～より

## 国際的マスギャザリングの前に受けておきたいワクチンまとめ

定期接種対象者についてはすべて接種すべき年齢に応じて  
必要回数の接種が行われていること



### 事前に受けておきたいワクチン

疾患名	一般市民	医療関係者	大会関係者	メディア関係者
麻疹	+++	+++	+++	+++
風疹	+++	+++	+++	+++
髄膜炎菌	-	++	++	+
A型肝炎	-	+	++	-
B型肝炎	-	+++	-	-
水痘	+	+	+	+
流行性耳下腺炎	+	++	++	+
インフルエンザ*	+	+	+	+

+++ 全員に強く推奨（定期接種が未完了もしくは不明のものを含む）、++ 感染のリスクが高いと考えられる人に推奨、+ 接種が好ましい、- 平時と同様の対応

\*インフルエンザワクチンの接種に関しては、大会前ではなく、大会開催1年前（2019-20シーズン）の接種を指す

# 髄膜炎菌ワクチンの種類

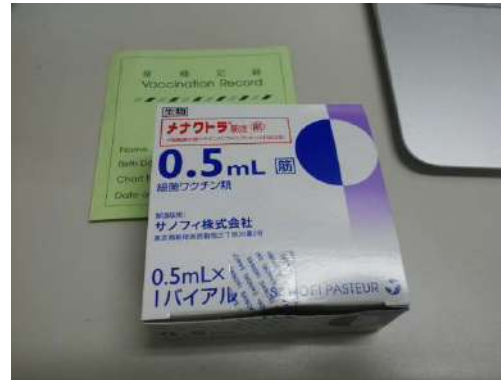
## 1. Conjugateワクチン(主流ワクチン)

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
NeisVac-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.

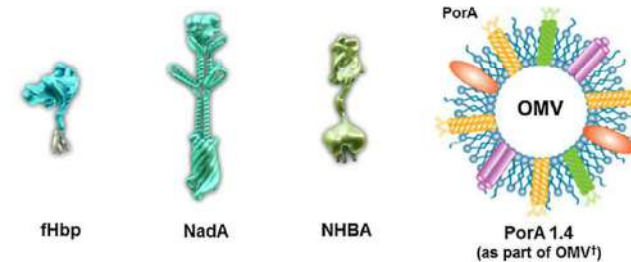
**Abbreviations:** MenA, meningococcus serogroup A; MenC, meningococcus serogroup C; TT, tetanus toxoid; DT, diphtheria toxin; Hib, hemophilus influenzae serotype b; CRM, corynebacterium diphtheriae toxin, cross-reactive material 197.



日本で2015年に認可

## 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

2015年イギリスで定期接種化

2016年カナダ、アメリカ、オーストラリアでも認可



## 先進国における髄膜炎菌ワクチン接種状況

Country	Year	ワクチン	定期・任意	接種対象者
アフリカ中央部	2010~	A	(任意)	1-29歳
イギリス	1999~(2015)	B+A/C/Y/W	定期	幼児
アメリカ	2005~	B+A/C/Y/W	(任意・寮生推奨)	大学生
オランダ	2018	A/C/Y/W	定期	幼児
オーストラリア	2019	A/C/Y/W	任意	
カナダ	2018	A/C/Y/W	定期	定期
フランス	2016	C	定期	定期



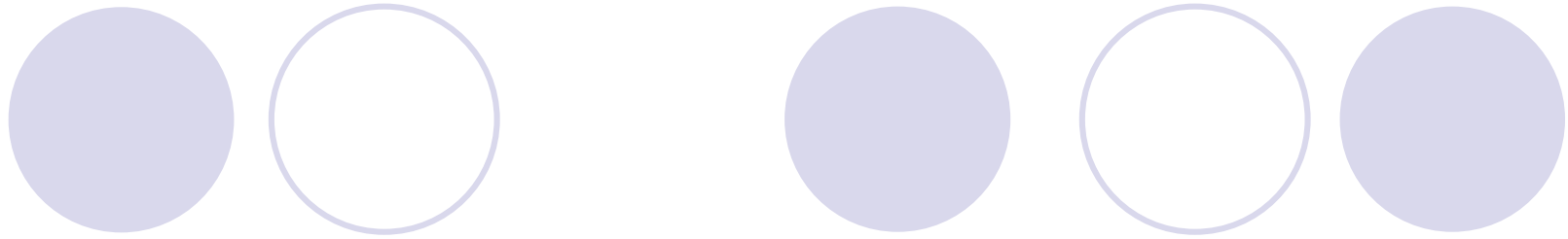
*Infect Dis Ther, 2019*

*Rev Panam Salud Publica, 2017*

日本では髄膜炎菌ワクチンの定期接種は実施なし

髄膜炎菌ワクチンは保菌の抑止能力はない

インバンド増加 = 国内におけるIMD発症リスクの増加



国内における侵襲性髄膜炎菌感染症の  
法的規制とは？

# 侵襲性髄膜炎菌感染症

Invasive meningococcal diseases (IMD)

五類感染症・全数把握・直ちに届け出

- 1999年4月 「髄膜炎菌性髄膜炎」(4類感染症)
- 2004年4月 「髄膜炎菌性髄膜炎」(5類感染症)
- 2014年4月 「**侵襲性髄膜炎菌感染症**」 として改訂
  - **髄膜炎**のみならず**敗血症**症状も届け出対象疾患に含まれた
  - 2016年11月 「**その他の無菌部位**」も届出対象に含まれた

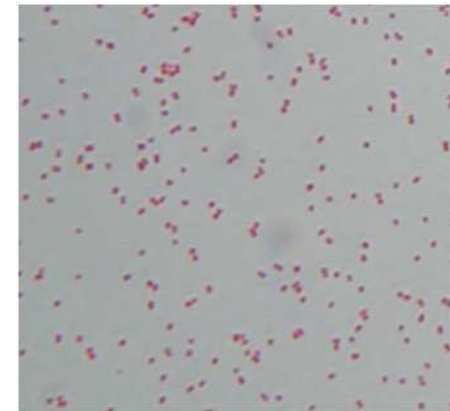
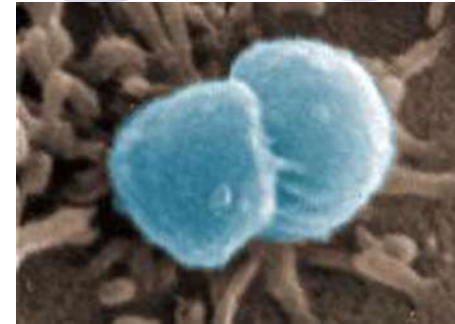


髄膜炎菌とは？

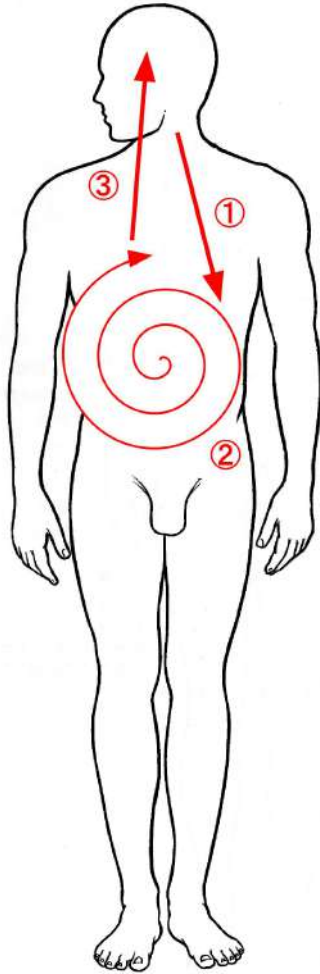
侵襲性髄膜炎菌感染症とは？？

# 髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)

- グラム陰性細菌
- 双球菌 (直径0.6~0.8 μm)
- 通常、ヒトの鼻咽頭に定着
- 敗血症や髄膜炎を引き起こす
- 侵襲性細菌感染症の原因菌では唯一流行を起こす



# 髄膜炎菌の感染経路



## ①咽頭に定着

※健常保菌者が必ず発症するとは限らない

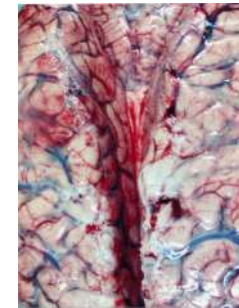
## ②血中に侵入・増殖

→菌血症、敗血症



## ③髄液に侵入・増殖

→髄膜炎



# 髄膜炎菌は不顕性感染する

(健康保菌者として成立している)

## 健常者の髄膜炎菌保菌率

海外 (ヨーロッパ)	日本 (2000年・咽頭スワブ調査)	日本 (2014年・うがい液調査)
5～30%	~0.4%	~0.84%

田中ら、感染症学雑誌,2005

Takahashi *et al.*, 2016

# 乳幼児の髄膜炎菌による敗血症





# 日本人成人女性の髄膜炎菌による敗血症 四肢の壊死



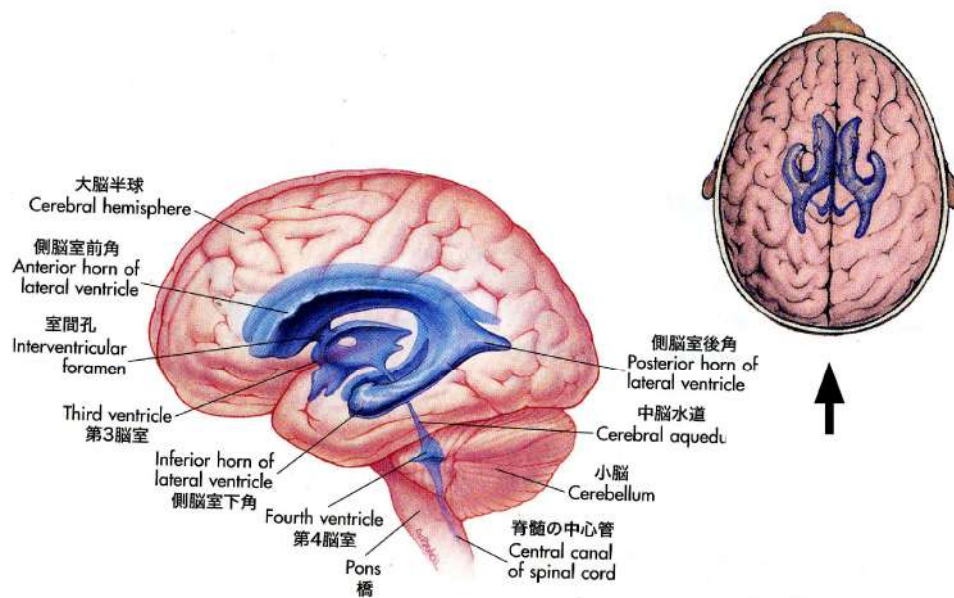
Fig. 1. 紫斑の経日的変化

9/4, 6 境界鮮明な地図状の紫斑と水疱形成が認められる

9/13 自壊した水疱が見られる

9/30 表皮および足趾の進行した壊死が観察される

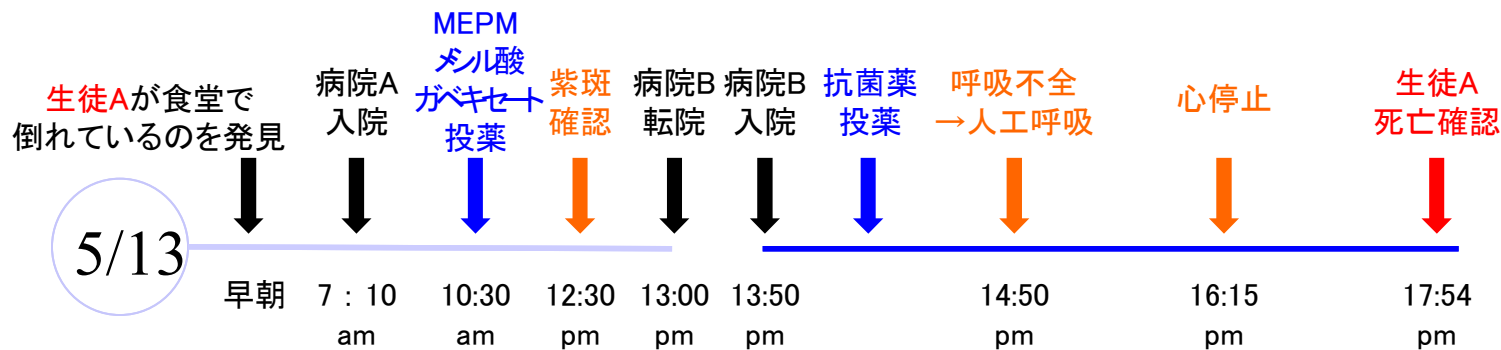
# 髄膜炎菌性髄膜炎により死亡された日本人 成人男性の解剖における脳内出血像



# 侵襲性髄膜炎菌感染症の早い進行

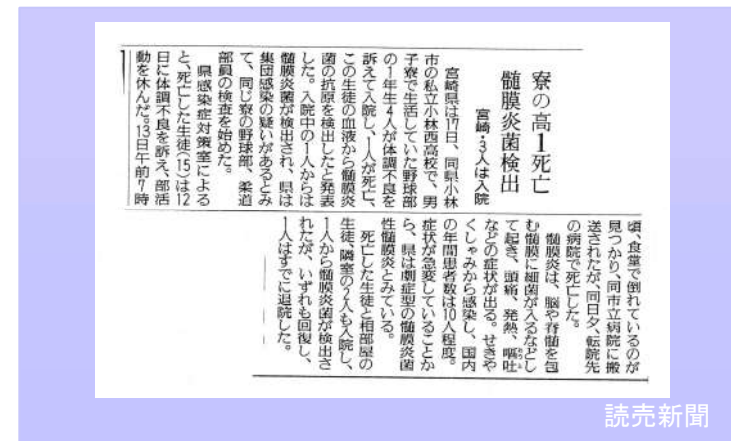
- 2011年5月 宮崎・高校寮で起きた集団事例 -

@他県からも入学する野球部のある高校



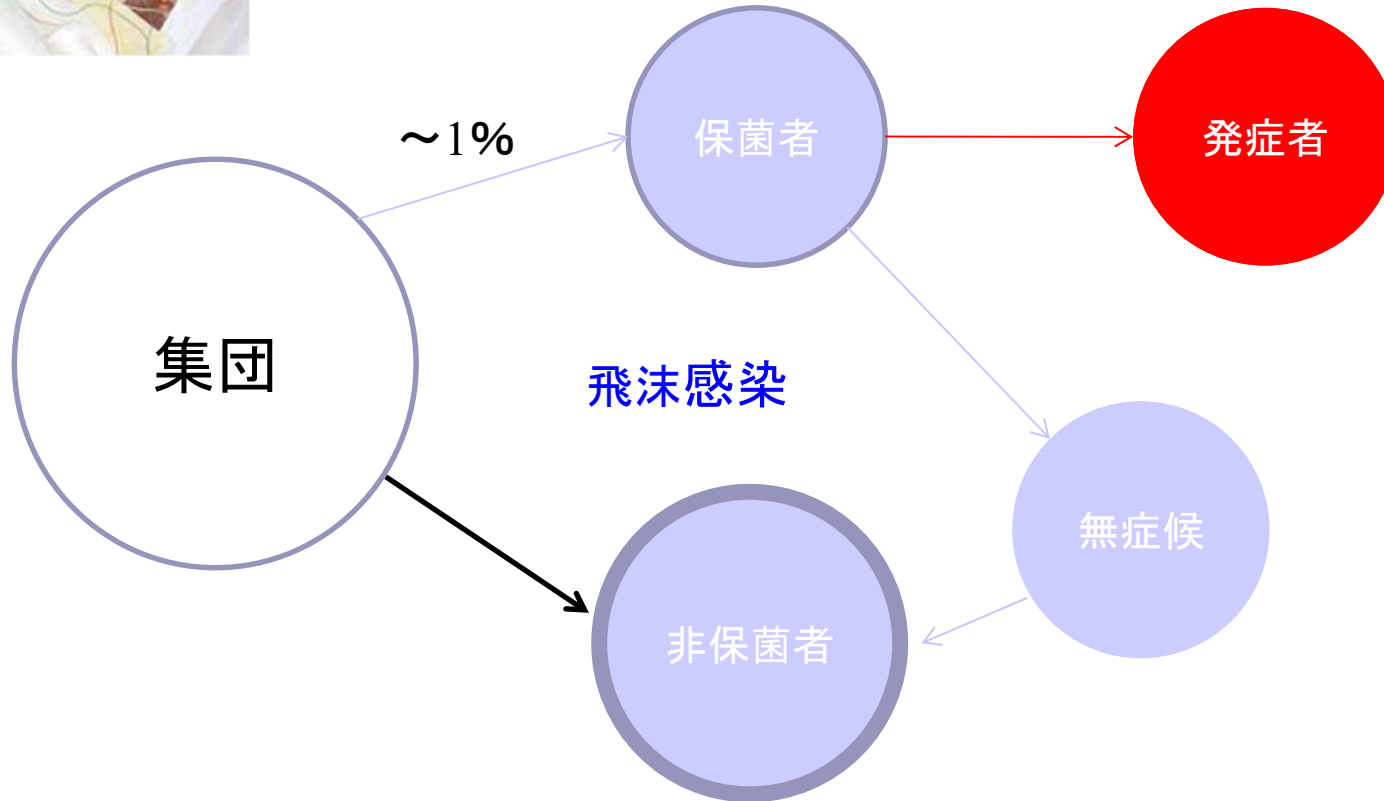
IASR 34:367-368, 2013.

年齢(歳)	性別	職業/クラス 部活動	居住	出身地	発症	症状	疫学調査上の 診断	転帰
16	女	小林西高寮 調理関係者	小林市	-	4/29	発熱、強い頭痛、 嘔吐、下肢冷感	髄膜炎菌性 髄膜炎	退院
15	男	普通科1年 野球部	寮 (5号室)	沖縄	5/12	発熱、紫斑、 下肢疼痛	髄膜炎菌性 敗血症	死亡
15	男	普通科1年 野球部	寮 (6号室)	神奈川県	5/12	発熱、頭痛、 咽頭痛、嘔吐	髄膜炎菌性 敗血症	退院
15	男	普通科1年 野球部	寮 (7号室)	鹿児島	5/17	発熱、強い頭痛、 嘔吐、紫斑、 下肢筋力低下	髄膜炎菌性 髄膜炎	退院
15	男	普通科1年 野球部	寮 (5号室)	沖縄	5/10	発熱、強い頭痛、 咽頭痛、嘔吐、 関節痛、下肢筋力 低下	髄膜炎菌性 髄膜炎疑い	退院





髄膜炎、敗血症：致命率10-15%



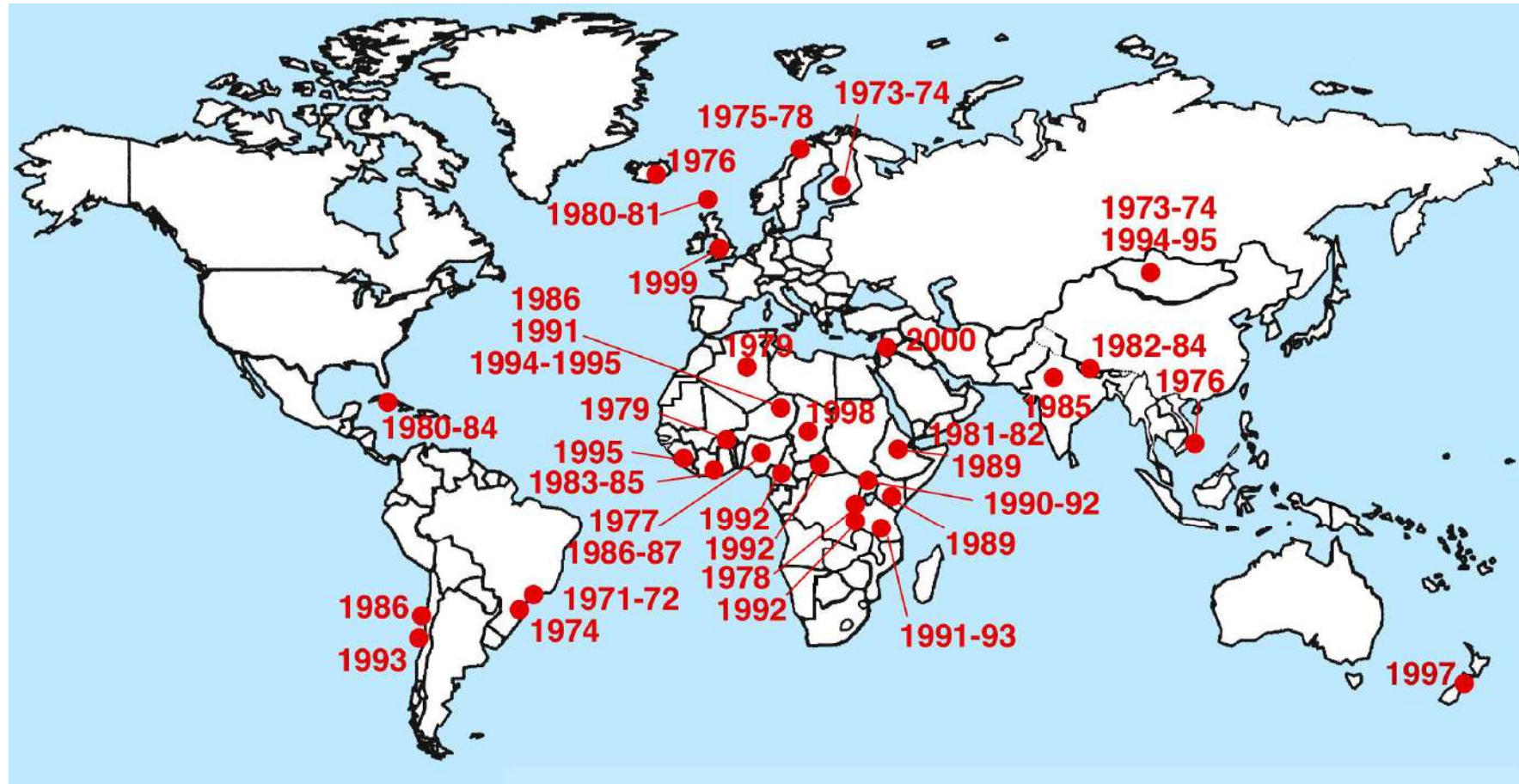
✓ 発症すると致命率は高い

✓ 誰が保菌者でそのうち誰が発症するのか事前にはわからない



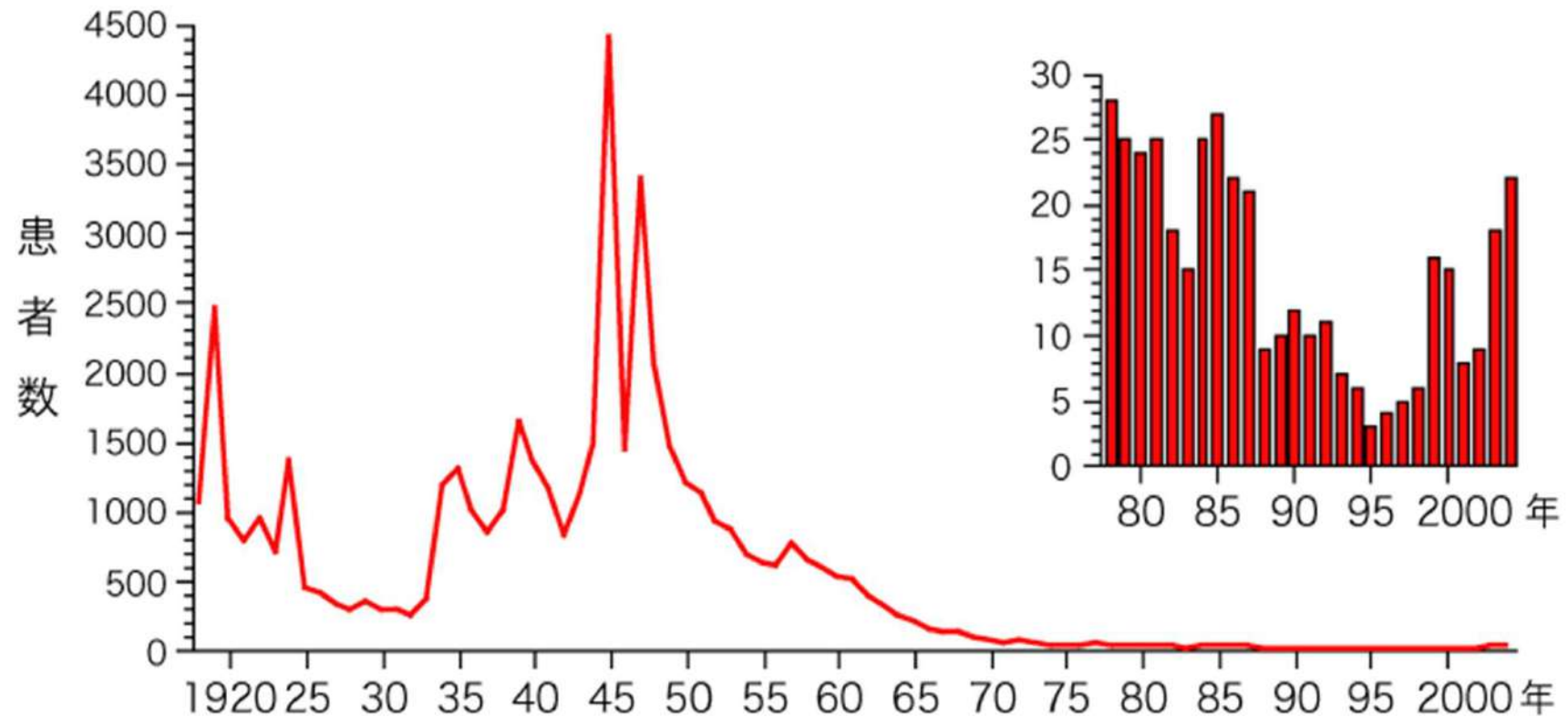
# 侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学

# 世界における 髄膜炎菌性感染症の流行動向



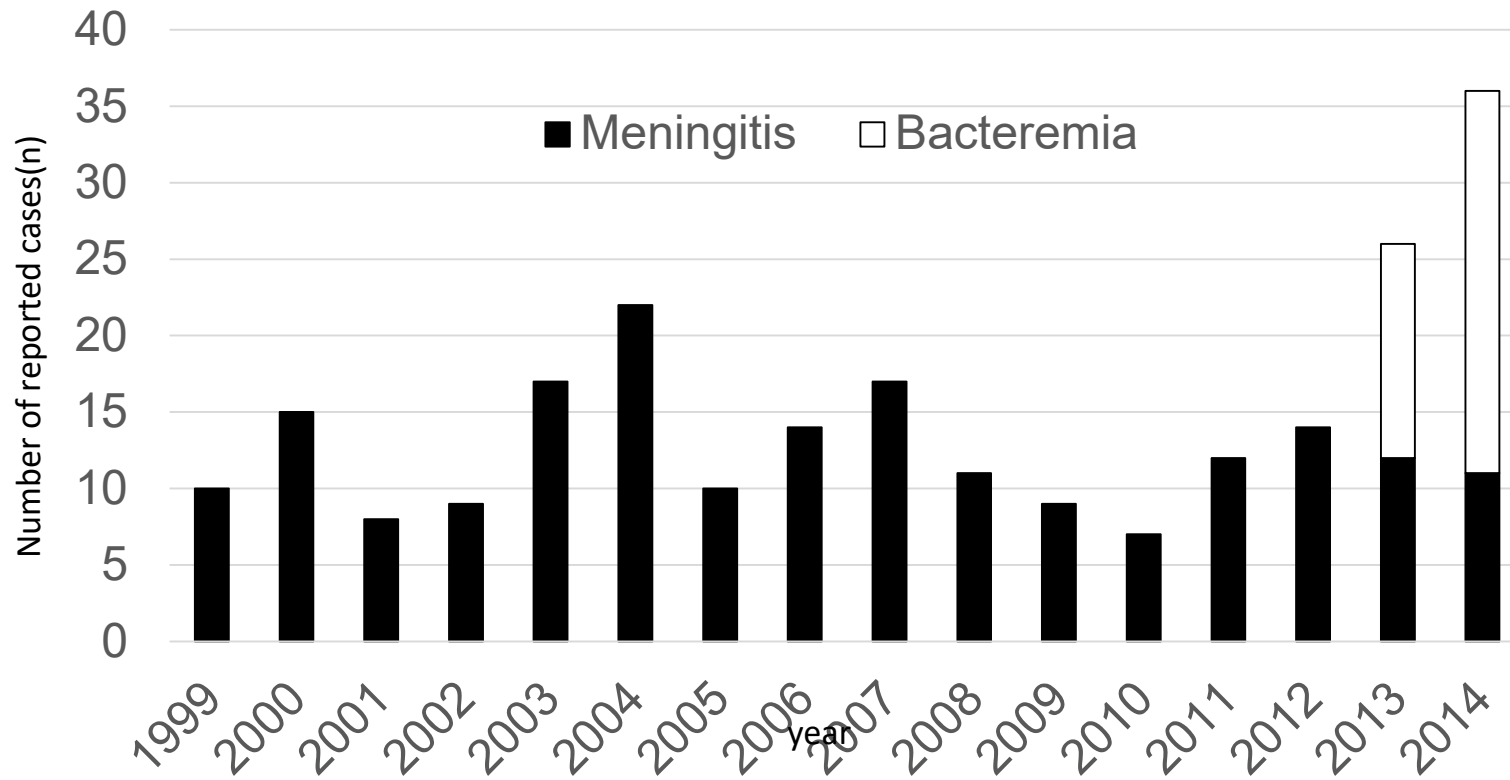
**1.2 million cases / 135,000 death annually**

# 1918～2004までの国内の髄膜炎菌性髄膜炎の統計



戦後は公衆衛生対策をしないまま激減

# 1999～2014 (n=197)における髄膜炎菌性髄膜炎 (侵襲性髄膜炎菌感染症の国内発生数)

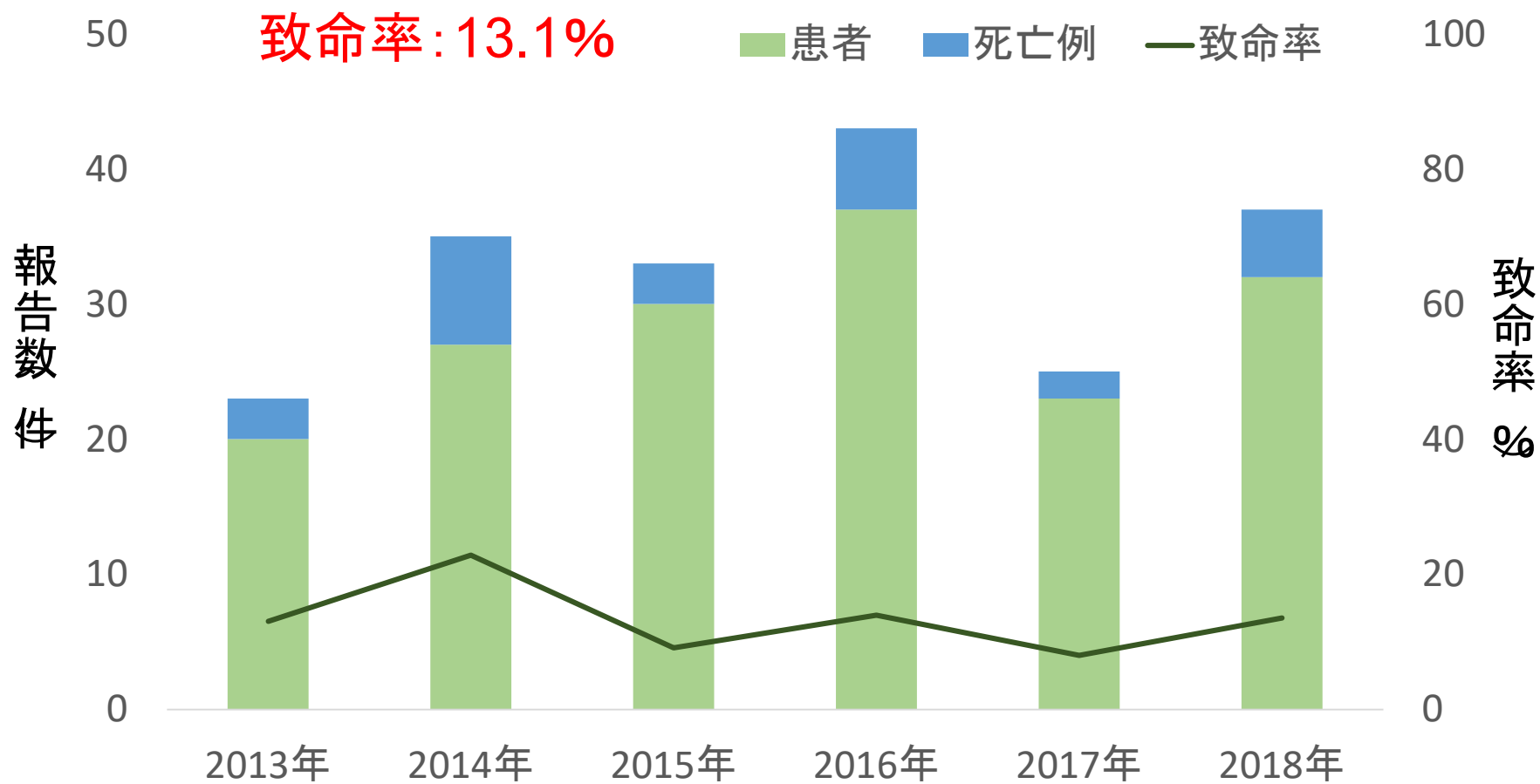


年間30～40例程度の症例報告



# 侵襲性髄膜炎菌感染症の診断年別 報告数と致命率

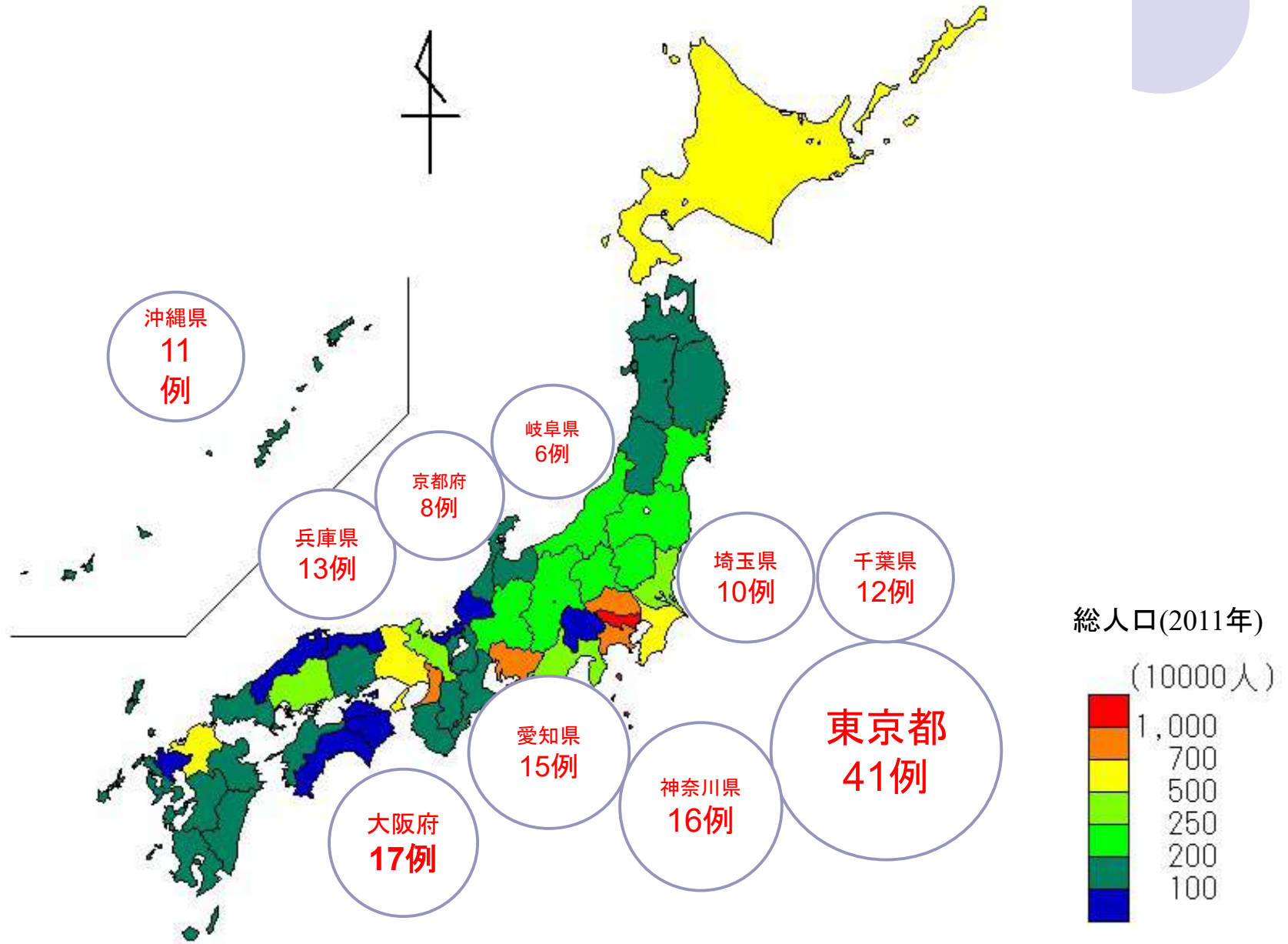
(2013年4月～2018年12月)



NESID(感染症発生動向調査)データ使用

# 侵襲性髄膜炎菌感染症, 都道府県別報告数

(2013年4月～2018年12月)

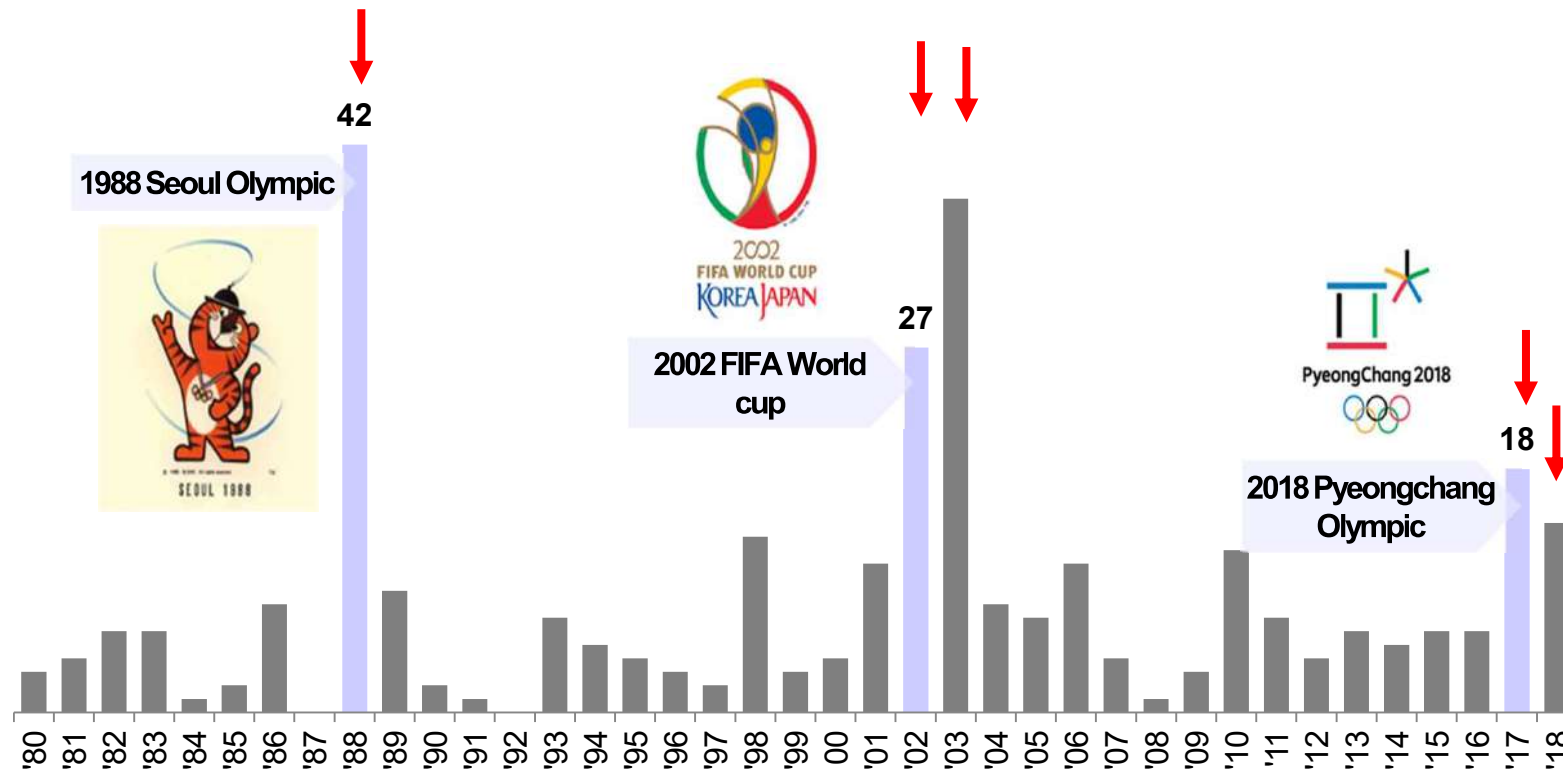


# Meningococcal Disease Incidence by Country/Region

Country/Region	Incidence per 100,000	Predominant Serogroup(s)	Year
African meningitis belt	10-1,000 (during epidemics)	A	n/a
New Zealand	1.6	B	2016
Australia	1.5	B,W	2017
EU/EEA	0.6	B	2016
United Kingdom	1.3		
France	0.8		
Germany	0.4		
United States	0.12	B, C	2016
Republic of Korea	0.012-0.05	-	2009-2013
China	0.05	C	2006-2014
<b>JAPAN</b>	<b>0.029</b>	<b>Y,B</b>	<b>2018</b>

R.Borrow , H.Kamiya, *et al.* Meningococcal disease in the Asia-Pacific region: Findings and recommendations from the Global Meningococcal Initiative. *Vaccine* 34(48):5855-5862, 2016.

# 国際イベントがあると 侵襲性髄膜炎菌感染症の発生率が上昇する？



From Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC)

(感染研・疫学センター神谷先生作成)

来年の東京オリンピックの際に日本でも増加する可能性あり？



# 髄膜炎菌の臨床検査法



そして検査上の問題点は…？

# 髄膜炎菌の細菌学的特徴

## 1. 栄養要求性が高い

→血寒やチョコ寒、Kellogg培地を用いる

## 2. CO<sub>2</sub>存在下(～5%)(微好気)で培養する

## 3. 16時間以上の培養では自己融解を起こす

→保存、検査の際には注意する

## 4. 一般的な保存方法では死滅してしまう

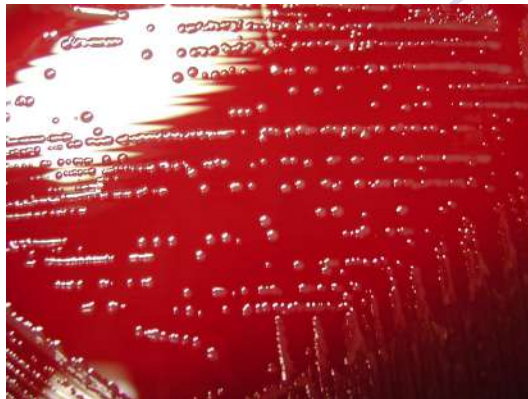
→濃い菌液を用いて保存する

(ゼラチンディスク法が望ましい)

# 栄養要求性が高い

→ 富栄養培地を用いる

血液寒天培地



チョコレート寒天培地



GC 寒天培地



サプリメント  
(IsovitaleX, BD社製)

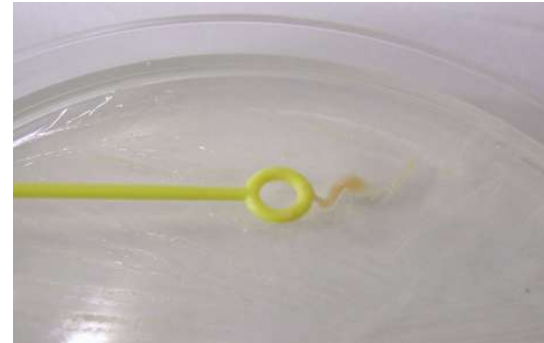
GC寒天培地 + サプリメント

# ナイセリア属菌は自己融解する

14 h

18 h

GC寒天



チョコ寒



長時間培養により自己溶解が始まり、平板に菌が固着している

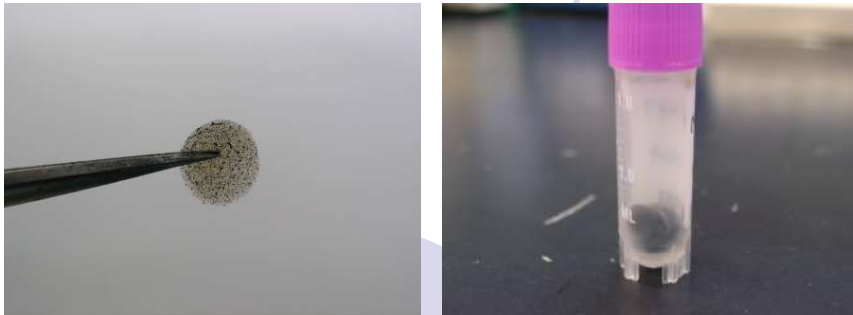
→長時間培養したナイセリア属菌は死滅する



# 髄膜炎菌の保存法

菌の生育を止めた状態での保存が基本

-ゼラチンディスク法-



浅井良夫、山井志朗、臨床微生物学雑誌、6 : 44-48, 1996

◇ 凍結乾燥

◇ スキムミルク

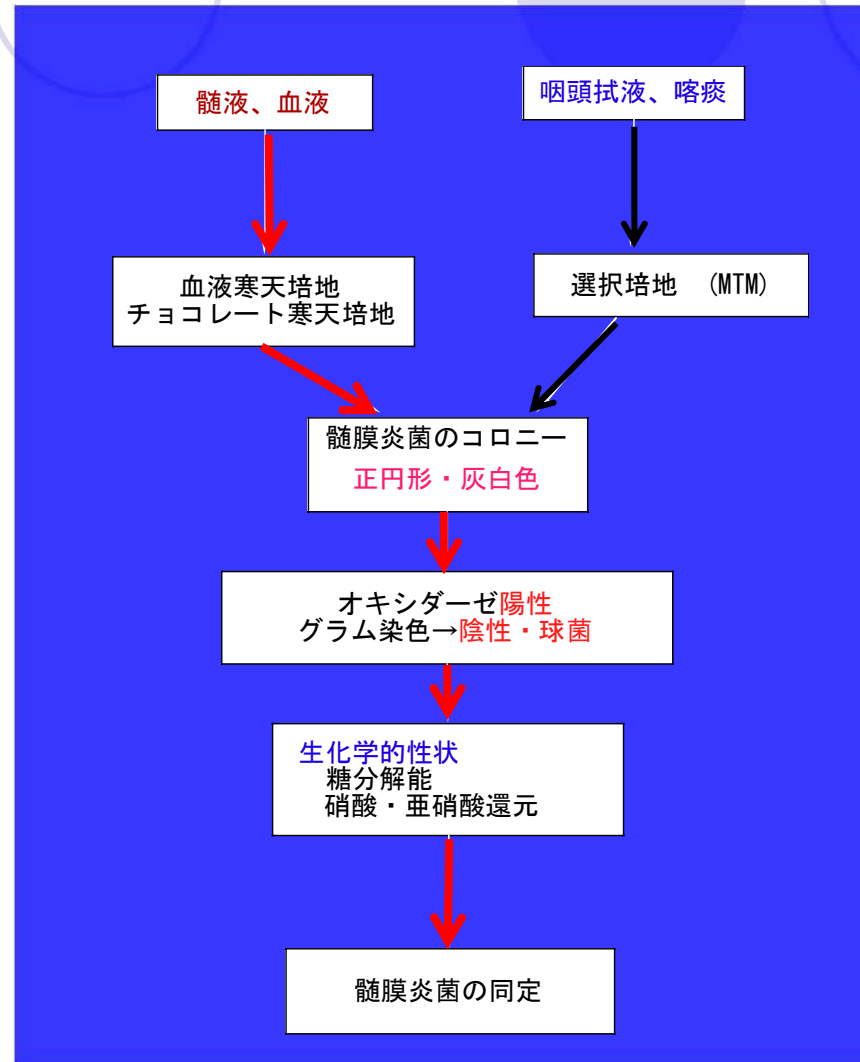
◇ グリセロール

◇ マイクロバンク

重要なのは濃厚菌液を作成して保存

1プレート菌量 / 1 mL

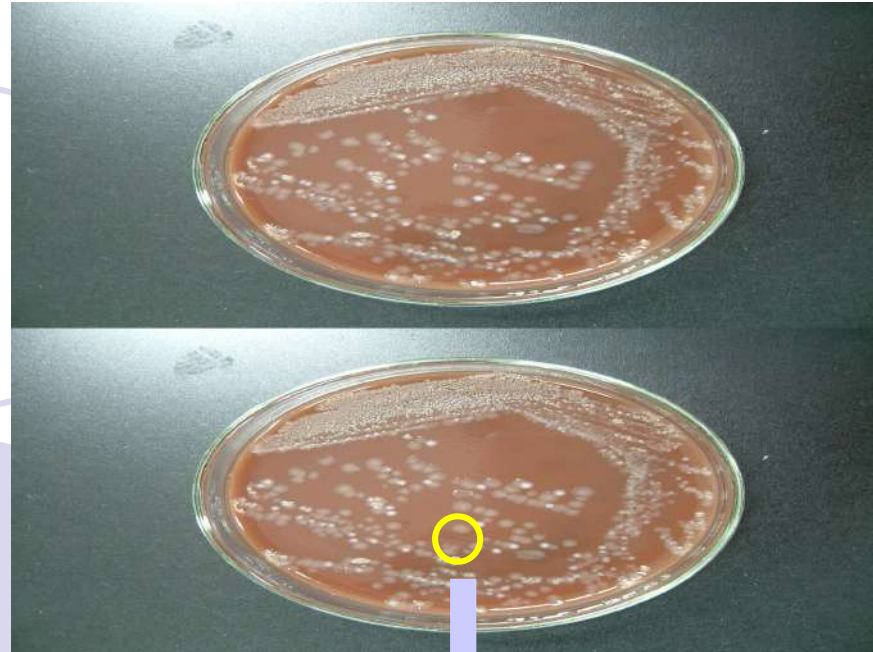
# 髄膜炎菌の検査の流れ



自動同定装置、質量分析同定装置でほぼ同定可能。

# 髄膜炎菌の分離培地

## Modified Thayer-Martin (MTM) 培地



オキシダーゼ反応

1. ナイセリア用基礎培地

+

2. ヘモグロビン溶液

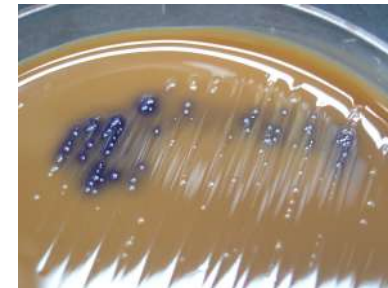
+

3. 選択剤(抗生物質)

V: バンコマイシン (グラム陽性菌の成育阻害)

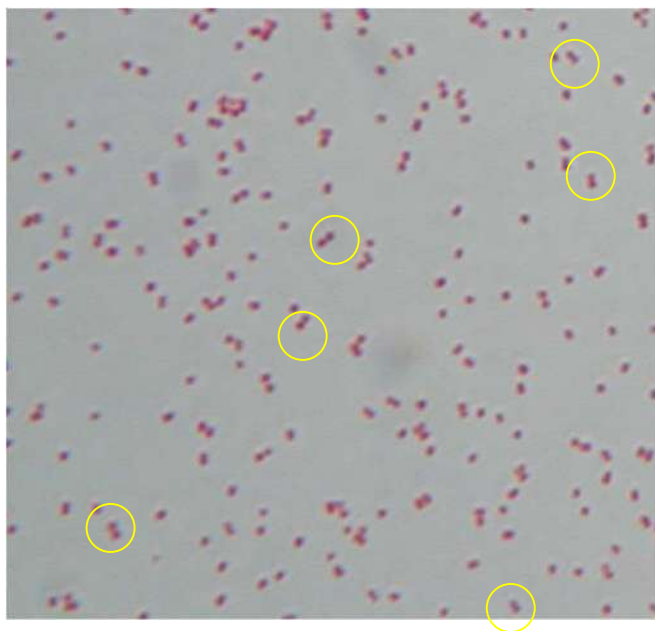
C: コリスチン (グラム陰性菌{ナイセリア以外}の成育阻害)

N: ナイスタチン (真菌の成育阻害)



# 髄膜炎菌の顕微鏡像

光学顕微鏡 (×1,000)



電子顕微鏡 (×30,000)



グラム陰性の双球菌

# ラピッドHN20(日水製薬)を用いた髄膜炎菌の同定



	ブドウ糖	麦芽糖	乳糖	果糖	ショ糖
淋菌	+	-	-	-	-
髄膜炎菌	+	+	-	-	-
<i>N. lactamica</i>	+	+	+	-	-

# 髄膜炎菌の臨床検査上の問題点

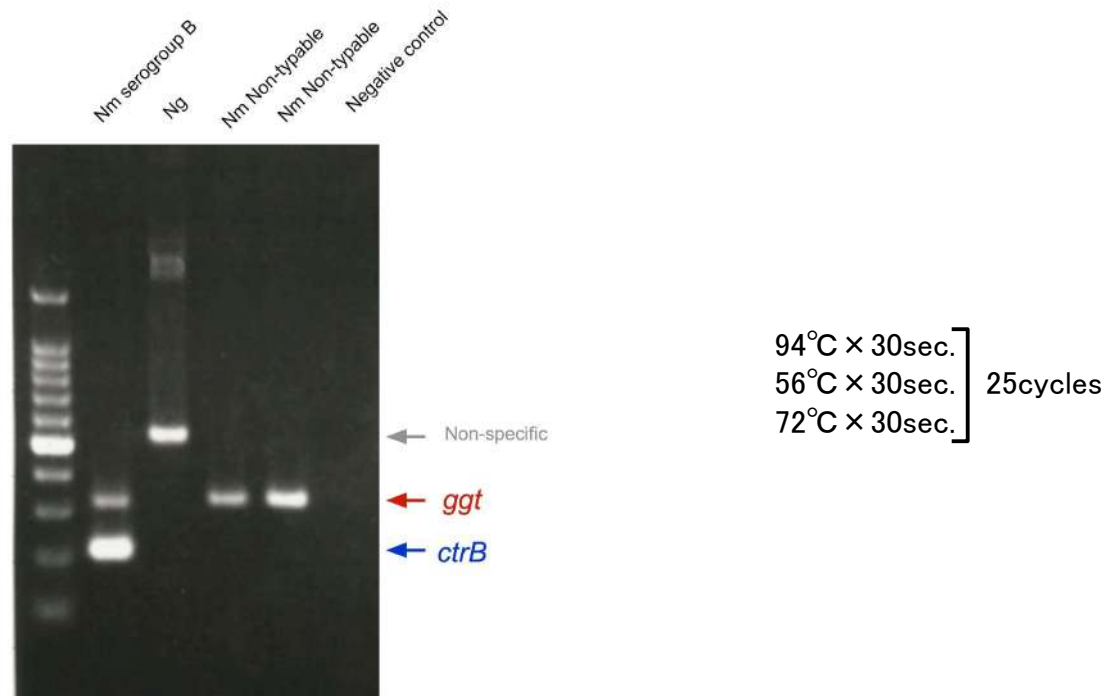
- 同定後、平板を冷蔵庫(室温)で放置(>3日)
  - 菌が死滅
  - 血清群、遺伝子型が不明(疫学解析が基本的には不可)
- チョコレート寒天で培養した菌を発送
  - (初期培養の状態にもよるが) 感染研に届いた時点で菌が死滅
- 病原体(髄膜炎菌)は陸送しかできない(時間がかかる)
  - (特に沖縄) 常温輸送では菌が死滅

AMED 齋藤班でその手法を改良・公開中

# AMED「マスギャザリングにおける髄膜炎菌感染症の 検査体制強化に資する開発研究」

保存・輸送・検出・同定に関する手法の確立

*ctrB* & *ggt* genes をターゲットとした髄膜炎菌を検出する Duplex PCR



NATIONAL INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES

ホーム 研究所の概要 所長挨拶 アクセス 関連リンク お問い合わせ メンテナンス 記事一覧

日本語 ENGLISH

お知らせ

採用情報  
調達情報  
情報公開  
公開講座・研修  
その他

感染症情報

疾患名で探す  
感染源や特徴で探す  
予防接種情報  
災害と感染症

研究・検査・病原体管理

研究情報  
検定検査情報  
レファレンス  
抗生物質標準品の交付  
感染症検体パネルの交付  
こちら研究部  
画像・映像アーカイブ  
感染研年報  
国際協力

サーベイランス

感染症発生動向調査週報 (IDWR)  
病原微生物検出情報 (IASR)  
感染症流行予測調査 (NE SVPD)  
院内感染 (HAI)

## 病原体検出マニュアル

【関連記事】

印刷 2012-01-16 - 病原体等の

カテゴリ: 病原体検出マニュアル 最終更新日: 2019年11月22日

病原体検出マニュアルは、感染症法に基づいて感染症の報告がなされる際の検出のために、国立感染症研究所と全国地方衛生研究所の共同作業で作成されました。感染症対策に係る行政対応における大きな根拠となっております。本マニュアルは、常に評価し、科学の進歩にあったものに改善していくことが常に求められます。

### 更新情報

2019.11.22 5類感染症 の「後天性免疫不全症候群」を更新しました

2019.10.15 5類感染症 の「髄膜炎菌性髄膜炎」を更新しました

2019.09.25 3類感染症 の「腸管出血性大腸菌感染症」を更新しました

2019.07.04 5類感染症 の「風しん」を更新しました

2019.06.28 4類感染症 の「つつが虫病」「日本紅斑熱」「ロッキー山紅斑」を追加しました

2019.06.19 5類感染症 の「感染性胃腸炎-ロタウイルス」を更新しました

2019.06.11 5類感染症 の「感染性胃腸炎-ノロウイルス」を追加しました

2019.01.16 5類感染症 の「インフルエンザ(鳥インフルエンザ及び新型インフルエンザ等感染症を除く)」を更新しました

2018.12.07 5類感染症 の「播種性クリプトコックス症」を追加しました

2018.12.07 4類感染症 の「A型肝炎」を追加しました

2018.12.07 4類感染症 の「E型肝炎」を追加しました

2018.10.31 5類感染症 の「後天性免疫不全症候群」を更新しました

2018.10.25 5類感染症 の「後天性免疫不全症候群」を更新しました

2018.02.22 5類感染症 の「手足口病」「ヘルパンギーナ」「無菌性髄膜炎」を追加しました

2017.12.13 各マニュアルの更新月を追記しました

2017.09.11 5類感染症 の「クリプトスポリジウム症・ジアルジア症」を更新しました

2017.08.01 5類感染症 の「風しん」を更新しました

2017.03.31 5類感染症 の「麻疹」を更新しました

2017.03.03 3類感染症 の「腸管出血性大腸菌感染症」と5類感染症 の「咽頭結膜熱・流行性角膜炎」を更新しました

2017.02.13 4類感染症 に「ニパウイルス感染症およびヘンドラウイルス感染症」を追加しました

2016.12.26 「耐性菌検出マニュアル」の35頁表3の増幅産物サイズ表記修正に伴い、同マニュアルをバージョンv1.1に改訂しました

2016.12.16 5類感染症 に「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症」を追加しました

## 髄膜炎菌 *N. meningitidis* 検査マニュアル

(一部 淋菌 *N. gonorrhoeae* を含む)

輸送・保存、及びPCRを用いた簡易検査法に関しては「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業、『マスギャザリングにおける髄膜炎菌感染症の検査体制強化に資する開発研究』の研究活動の元、実技編の後に「簡易マニュアル」として最新の手法を掲載した(2019年)。

### 目次

#### 解説編 概説

#### I. 疫学情報

##### 1. 世界的疫学状況

- 1) 血清群別発生状況
- 2) 地域別発生状況

##### 2. 国内疫学状況

#### II. 髄膜炎菌性髄膜炎の臨床症状

#### III. 病原性 *Neisseria* 属菌の特徴

# 衛微協 病原体検出マニュアル 「髄膜炎菌性髄膜炎菌」掲載



## 細菌第一部 第五室

第五室では、泌尿生殖器系細菌、特に淋菌の病原性及び薬剤耐性の分子機作及び鑑別についての研究を行っています。加えて、梅毒の体外診断薬の品質管理および開発に関する基礎的研究を行っています。また、尿路病原性大腸菌を含む腸管外病原性大腸菌の病原因子に関する研究を行っています。さらに、室長の高橋の異動に伴い、泌尿器感染症の原因菌としての髄膜炎菌のみならず、呼吸器感染症まで広く疫学および病原性に関する研究も実施しております。

### メンバー

- 室長 高橋英之
- 主任研究官 中山周一
- 主任研究官 志牟田健

### 研究テーマ

- 淋菌の病原性に関する研究
- 薬剤耐性淋菌の伝播機構に関する研究
- 腸管外病原性大腸菌の免疫回避機構に関する研究
- 梅毒の体外診断薬の品質管理および開発に関する基礎的研究
- 梅毒トレポネーマの分子タイピングに関する研究
- 髄膜炎菌の検査（血清群・遺伝子型）及び疫学解析
- 髄膜炎菌の病原性に関する研究

### LINK

一般的なナイセリア属菌の取り扱いに関するFAQをこちらにまとめましたのでご覧ください。

髄膜炎菌の輸送、保存、PCR法を用いた簡易検査法に関してはこちらをご覧ください。

（衛生微生物協会の検査マニュアル「**髄膜炎菌性髄膜炎**」のマニュアルにも加筆・改訂しましたので合わせてご覧ください）

Department of Bacteriology, NIID

印刷

新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

マスギャザリングにおける髄膜炎菌感染症の検査体制強化に資する開発研究

髄膜炎菌の保存・輸送・薬剤感受性試験マニュアル

PCR法を用いた髄膜炎菌 *Neisseria meningitidis* 検出・解析マニュアル

髄膜炎菌はグラム陰性の球菌であり、ヒトのみを唯一の宿主とする。通常ヒトの鼻咽頭に定着して、くしゃみ等の飛沫感染を介してヒトからヒトへ伝播する。0.5～30%のヒトには何の症状も発症しない「健康保菌者」として存在しうが、何かのきっかけで人の血中や髄液に侵入すると敗血症や髄膜炎の主症状を発症させる危険な病原菌である。髄膜炎菌の他にインフルエンザ菌、肺炎球菌、大腸菌 K-1 株などが化膿性髄膜炎の起炎菌として挙げられるが、流行性の髄膜炎を引き起こ



# 髄膜炎菌の分子疫学タイピング

髄膜炎菌を分離・同定出来ればもっと解る事があります！

# 1. 血清群型別

莢膜多糖体の種類を血清学的に分類

## 2. PFGE

髄膜炎菌の疫学的分類には不適  
(菌の類似性の確認方法としては適)

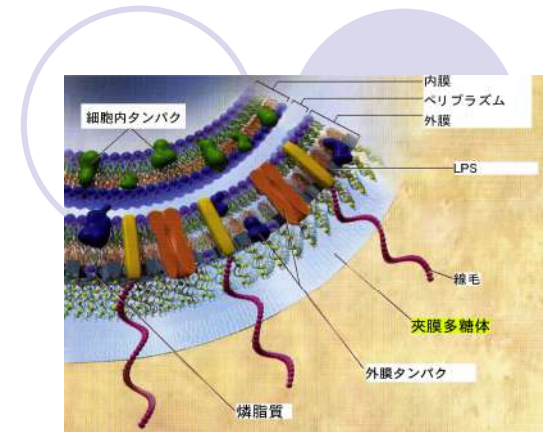
## 3. MultiLocus Sequence Typing (MLST)

髄膜炎菌の分子疫学解析には現在最も簡便・的確な手法

## 4. 全ゲノム配列解読(Whole genome sequencing) 及びその一塩基(SNP)比較

現在スタンダード化しつつある解析手法

# 髄膜炎菌の血清群型別は 疫学上非常に重要



- 髄膜炎菌の**夾膜多糖体**が**ワクチンの抗原**として使われている。
- 髄膜炎菌ワクチンは流行している血清群と同一のものを使用しないと防御効果がない



**髄膜炎菌感染症対策には血清群情報が不可欠**

# 髄膜炎菌の血清群と病原性

大流行の起炎菌

{  
A  
B  
C  
Y  
W

} 病原性有り

X ← 近年髄膜炎ベルトで流行  
Z  
29E  
H  
I  
K  
L

# 髄膜炎菌の血清群型別 -1

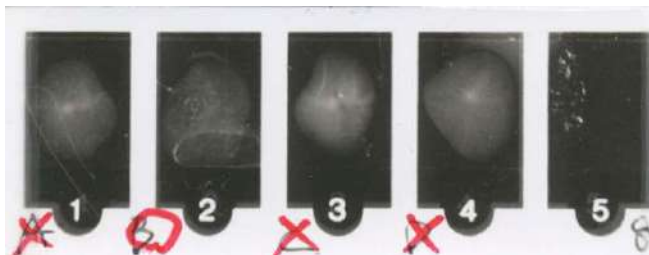
Difco製 抗髄膜炎菌ウサギ血清



REMEL製 抗髄膜炎菌ウサギ血清



抗髄膜炎菌ウサギ血清を用いた凝集反応による血清群型別



# 髄膜炎菌の血清群型別 -2



BIO-RAD・PASTREX メニンジャイティス

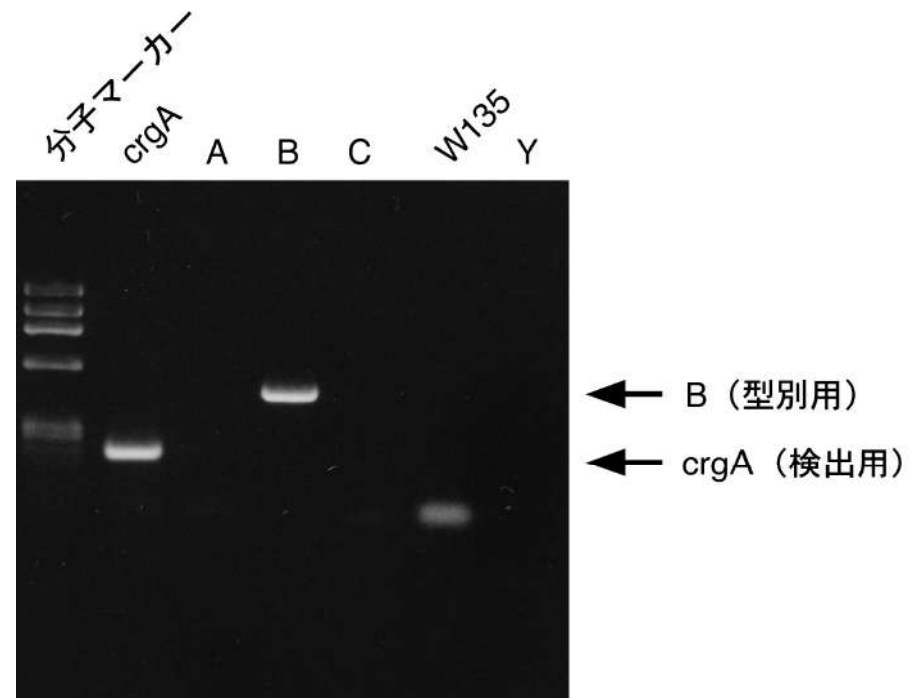
# 髄膜炎菌の血清群型別 -3

## PCRを用いた血清型別法

Taha *J.Clinical Microbiol.* 38(2):855-857 (2000)

PCR反応positive controlプライマー ( <i>crgA</i> )		
<i>crgA</i> -1	5'-GCTGGCGCCGCTGGCAACAAAATTC-3'	25mer
<i>crgA</i> -2	5'-CTTCTGCAGATTGCGGCGTGCCGT-3'	24mer
A群髄膜炎菌同定用プライマー ( <i>orf2</i> )		
<i>orf2</i> (A)-1	5'-CGCAATAGGTGTATATATCTTCC-3'	24mer
<i>orf2</i> (A)-2	5'-CGTAATAGTTTTCGTATGCCTTCTT-3'	24mer
B群髄膜炎菌同定用プライマー ( <i>siaD(B)</i> )		
<i>siaD</i> (B)-1	5'-GGATCATTTTCAGTGTTCACCA-3'	24mer
<i>siaD</i> (B)-2	5'-GCATGCTGGAGGAATAAGCATTAA-3'	24mer
C群髄膜炎菌同定用プライマー ( <i>siaD(C)</i> )		
<i>siaD</i> (C)-1	5'-TCAAATGAGTTTGCGAATAGAAGGT-3'	25mer
<i>siaD</i> (C)-2	5'-CAATCACGATTTGCCCAATTGAC-3'	23mer
W群髄膜炎菌同定用プライマー ( <i>siaD(W)</i> )		
<i>siaD</i> (W)-1	5'-CAGAAAGTGAGGGATTCCATA-3'	22mer
<i>siaD</i> (W)-2	5'-CACAACCATTTTCATTATAGTTACTGT-3'	27mer
Y群髄膜炎菌同定用プライマー ( <i>siaD(Y)</i> )		
<i>siaD</i> (Y)-1	5'-CTCAAAGCGAAGGCTTTGGTTA-3'	22mer
<i>siaD</i> (Y)-2	5'-CTGAAGCGTTTTTCATTATAATTGCTAA-3'	27mer

94°C × 3min  
 55°C × 30sec. } 2cycles  
 72°C × 20sec.  
 ↓  
 94°C × 40sec. } 35cycles  
 55°C × 30sec.  
 72°C × 20sec.



# 髄膜炎菌の血清群型別 -3



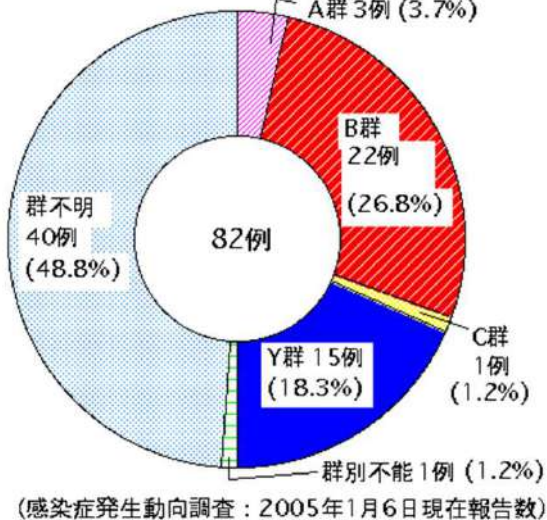
# 国内報告数中の髄膜炎菌血清群の内訳

1999～2004年

2005～2013年

2013～2017年

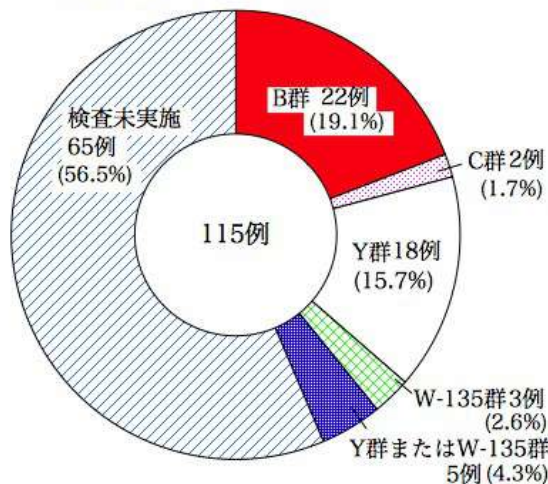
図3. 髄膜炎菌性髄膜炎患者由来の髄膜炎菌血清群, 1999年4月～2004年12月



IASR

Infectious Agents Surveillance Report

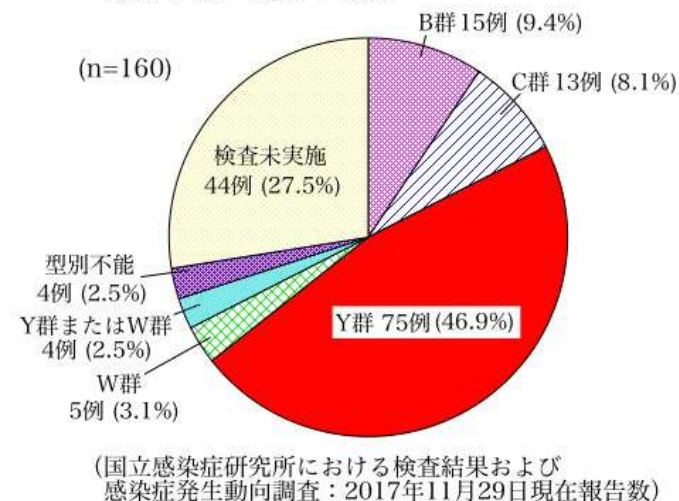
図4. 髄膜炎菌感染症患者由来の髄膜炎菌血清群, 2005年1月～2013年10月\*



\* 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

図4. 侵襲性髄膜炎菌感染症患者由来の髄膜炎菌血清群, 2013年4月～2017年10月



IASR

B>Y から Y>>B に遷移している傾向が伺える

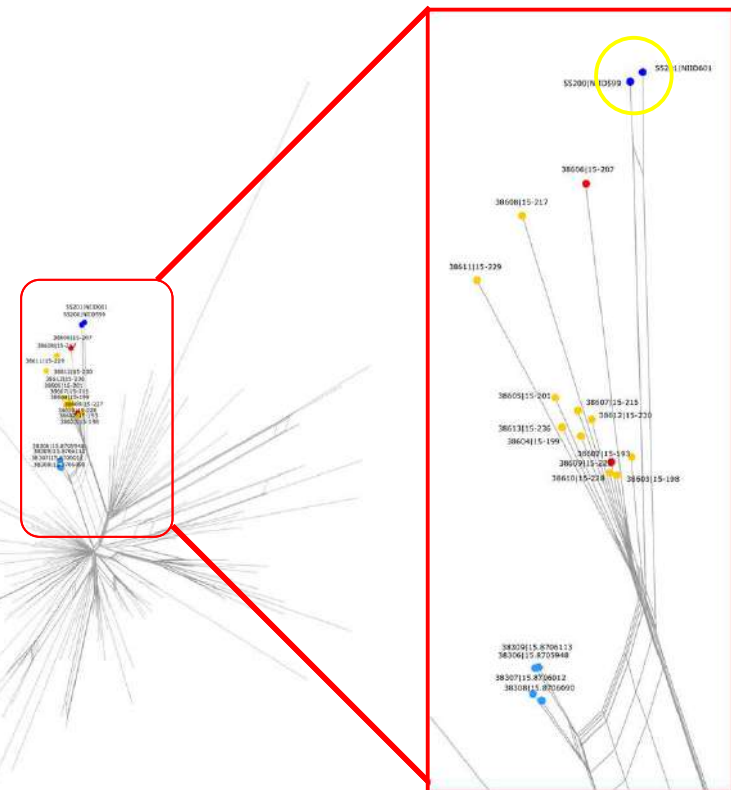
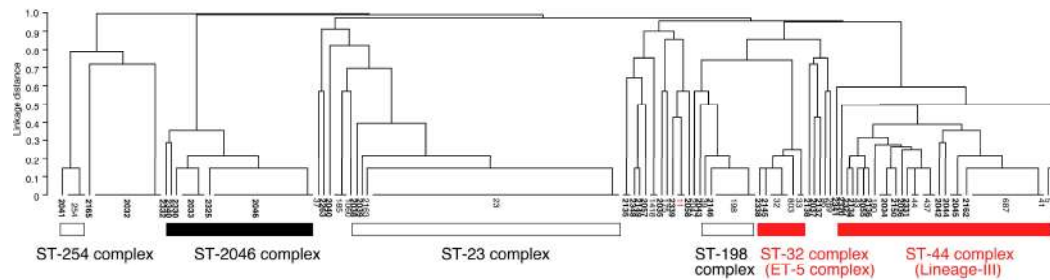
# 分子疫学的手法の変遷

1998～現在

現在～

7つの必須遺伝子(~500 bp x 7 = ~3500 bp) の  
サンガー法による塩基配列解読 & MLST

全ゲノム配列(~2 x 10<sup>6</sup> bp) の  
Whole genome sequencing による一塩基多型(SNP) 解析

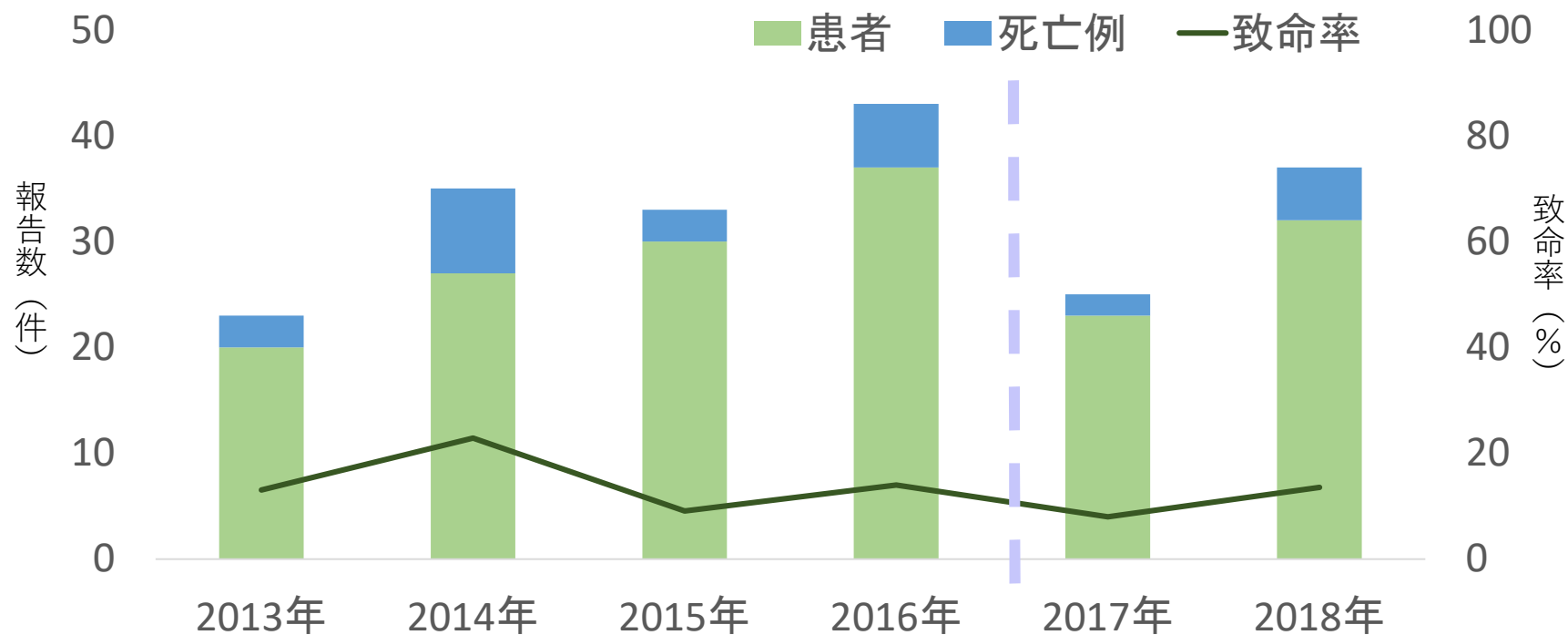


世界の株の相互比較法が精度の高い全ゲノム配列の解読法に遷移しつつある

最後に・・・

国内における侵襲性髄膜炎菌感染症にまつわる懸念点

# 1. 他の侵襲性細菌感染症に比べて致命率が高い

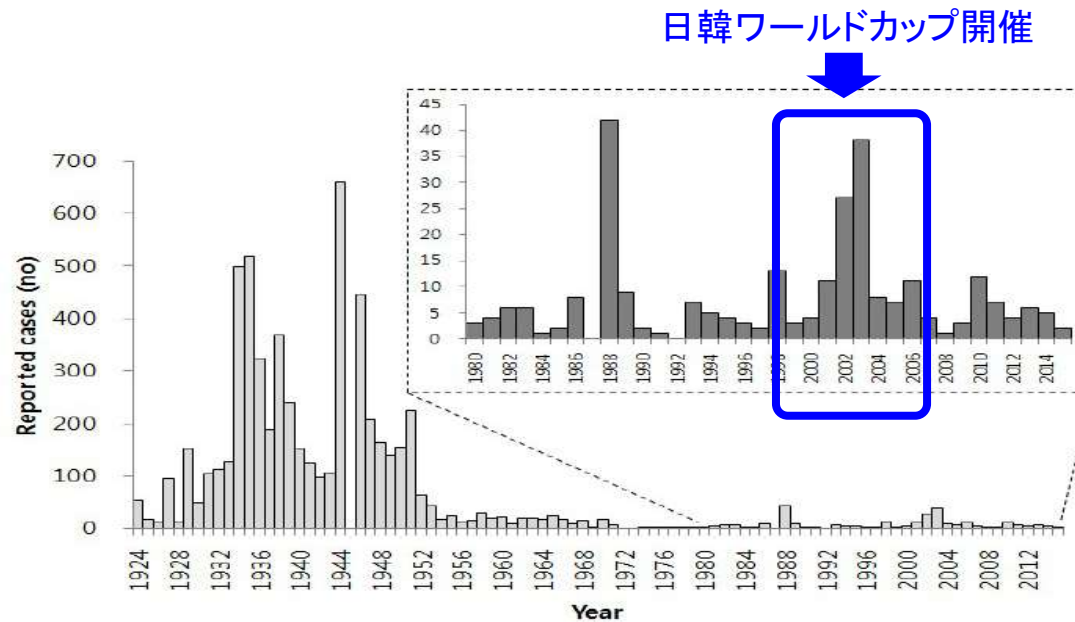


2020年は6例のみ

**致命率：13.1%**

NESID(感染症発生動向調査)データ使用

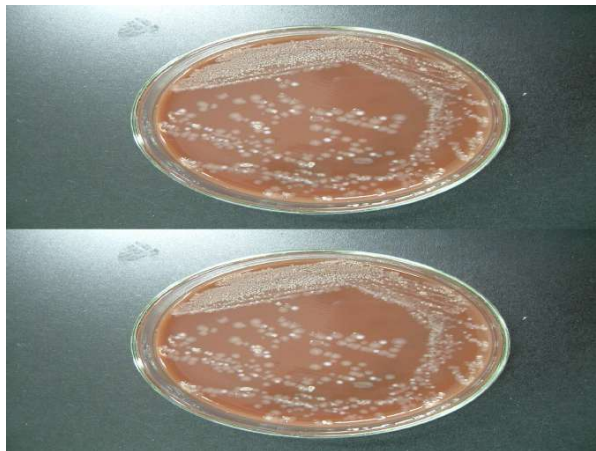
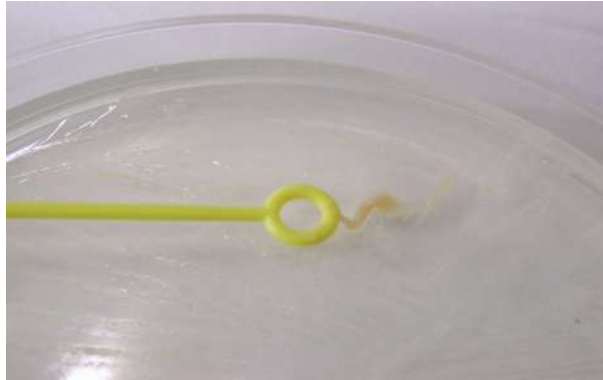
## 2. 海外からの人の流入により症例数が 増加する危険性がある



韓国における侵襲性髄膜炎菌感染症の報告数

日本の髄膜炎菌ワクチンの導入率が非常に低い  
(日本国民の殆どが免疫を持っていない)

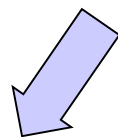
### 3. 他の細菌検査に比べて経験を要する部分がある (通常経験しない菌株である)



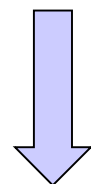
検査のみならず、保存や輸送方法にも注意を要する

# オリンピック開催期間にIMD発生時に望まれる対応

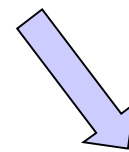
IMD発生の感知(病院・都道府県)



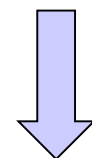
行政調査  
(都道府県・厚労省・感染研)



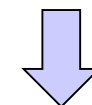
疫学調査・感染拡大のための  
行政措置の検討



起炎菌株の回収・解析・保存  
(地衛研の先生方のご協力)



感染研における詳細解析(WGS)  
原因菌の国内外との比較

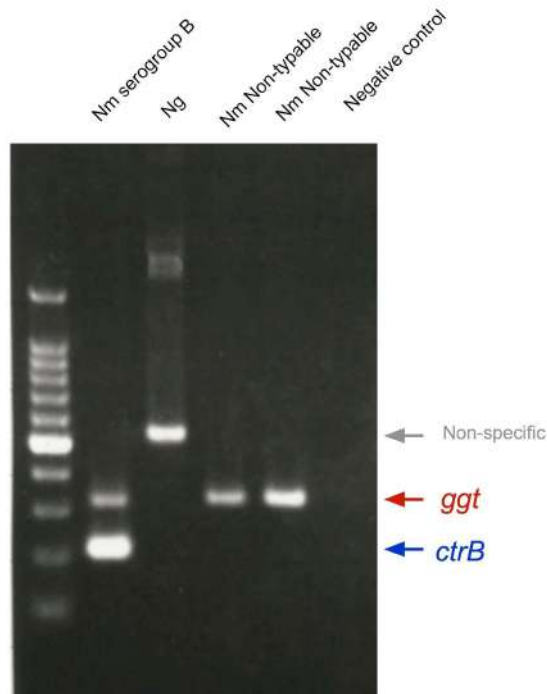


厚労省・WHO(IHRマター)による  
行政交渉

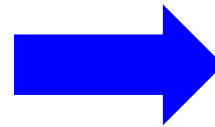
衛研の先生方と感染研の密接な関係がIMD対策に必要です

# 開催の可否が不明な現時点で衛研の先生方のご対応として最適とご提案できるのは？

*ctrB* & *ggt* genes をターゲットとした髄膜炎菌を検出する Duplex PCR



髄膜炎菌疑いが認められる場合

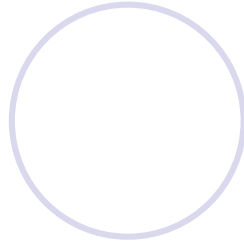
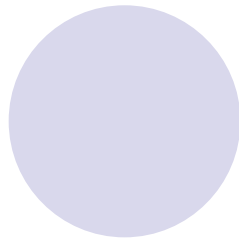


感染研(細菌第一部・高橋)まで血寒培地(新鮮状態が必須)でお送り下さい

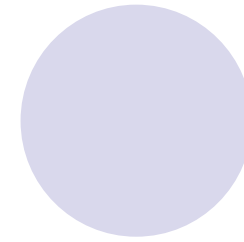
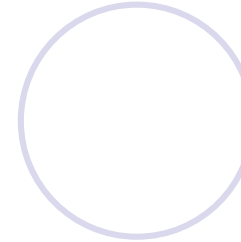
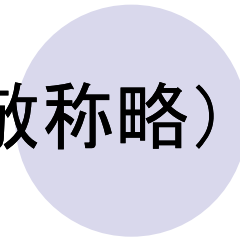
血液寒天培地(汎用品)のみのご用意

4本のオリゴプライマーのみのご用意





## 謝辞（敬称略）



国立感染症研究所

細菌第一部

大西真

国立感染症研究所

感染症疫学センター

神谷元

FETP

中村優子、鵜飼友彦

東京医科歯科大学

分子病原体検査学分野

齋藤良一

横浜市衛生研究所

微生物検査研究課

細菌担当 松本裕子

千葉県衛生研究所

細菌研究室

菊池 俊、中村正樹

宮崎県衛生環境研究所

微生物部

吉野修司、宮原聖奈

沖縄県衛生環境研究所

衛生生物班

柿田徹也、宮平勝人

各衛生研究所及び病院の検査技師・医師の先生方