

1993年~2012年澳大利亚新南威尔士州老年人侵袭性脑膜炎球菌病

Praveena Gunaratnam^{ab}, Peter Massey^{c-e}, David Durrheim^{cf}和Siranda Torvaldsen^b

通讯作者: Praveena Gunaratnam (e-mail: pguna@health.nsw.gov.au)。

很少有公开发表的关于澳大利亚老年人侵袭性脑膜炎球菌病(invasive meningococcal disease, 简称IMD)的报告。本研究分析了1993年至2012年间新南威尔士州IMD法定报告数据, 描述了65岁及以上年龄组人群IMD的分布情况, 对比了≥65岁人群和65岁以下人群IMD的报告趋势、血清学分布、病死率等特征。自2003年启动儿童C群脑膜炎球菌疫苗免疫规划之后, 各年龄组的IMD报告发病率均出现下降, 但65岁及以上年龄组人群的IMD报告所占比例呈显著上升(由4%上升至6%, $P=0.01$)。65岁及以上年龄组IMD病死率(32%)显著高于IMD总病死率(5%) ($P<0.01$)。65岁及以上年龄组IMD病例中, Y群占23%, 而65岁以下年龄组病例中, Y群仅占3% ($P<0.01$)。随着人口老龄化, 老年人在澳大利亚IMD病例中所占比例可能会更高。应对现有的州和国家的IMD方案进行修订, 为老年IMD病例的临床及公共卫生管理提供指导。

脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*)进入通常无菌的身体部位时, 会引发侵袭性疾病, 例如, 进入血液引起败血症, 进入脑脊液引起脑膜炎^[1]。脑膜炎奈瑟菌通过呼吸道飞沫传播, 高达10%的人可在鼻咽部携带脑膜炎奈瑟菌而不发生疾病^[1]。脑膜炎球菌病患者的家庭接触者中无症状携带者的比例较高(12.4%)^[2]。在澳大利亚, IMD发病率最高的人群是5岁以下儿童和15-24岁的青少年^[3]。

从全球看, 绝大多数IMD病例由5种血清群(A、B、C、W135和Y群)引起^[4], 在澳大利亚, 则以B群和C群最为常见^[1]。C群疫苗是澳大利亚唯一通过国家免疫规划提供给所有儿童常规接种的脑膜炎球菌疫苗。澳大利亚国家C群脑膜炎球菌疫苗免疫规划于2003年1月启动, 对1岁龄儿童实施常规免疫接种, 并于2006年前对2-19岁的儿童、青少年进行初始强化免疫^[3,4]。自那时起C群IMD已大幅减少, 在15-24岁年龄组人群, C群IMD报告病例数降低了92%^[4]。从全人群来看, 2004年到2010年间澳大利亚的IMD报告发病率降低一半, 由2004年的2/10万降至2010年的1/10万^[1]。

新南威尔士州(New South Wales, NSW, 澳大利亚最大的州)有720多万人口, 其中65岁及以上人口为100万(占14%)。随着人口老龄化, 2001年到2011年间65岁及以上人口增加了22%^[5]。预计到2056年, 澳大利亚65岁及以上人口将增加至总人口的近四

框图1. 澳大利亚新南威尔士州脑膜炎球菌病病例定义

病例	定义
确诊病例	<p>需要具有实验室确切证据, 或同时具有实验室提示性证据和临床证据。</p> <p>实验室确切证据:</p> <ul style="list-style-type: none"> 自通常无菌的部位分离出脑膜炎奈瑟菌, 或 通过核酸扩增自通常无菌的部位检测出脑膜炎双球菌的特异DNA序列。 <p>实验室提示性证据:</p> <ul style="list-style-type: none"> 通过革兰染色自通常无菌的部位或可疑皮肤病灶检测出革兰阴性双球菌, 或 检出脑膜炎奈瑟菌外膜蛋白抗原的高滴度IgM抗体, 或IgM或IgG抗体呈显著升高。 <p>临床证据:</p> <ul style="list-style-type: none"> 诊疗医生认为符合侵袭性脑膜炎球菌病的临床表现。
疑似病例	<p>仅需要临床证据:</p> <ul style="list-style-type: none"> 找不到其他病因, 同时符合下列两项之一 符合侵袭性脑膜炎球菌病的临床表现, 且具有出血性皮疹, 或 符合侵袭性脑膜炎球菌病的临床表现, 并在发病前60天内与侵袭性脑膜炎球菌确诊病例有过密切接触。

分之一^[6]。根据新南威尔士州公共卫生法, 1990年起, 临床医生和实验室进行IMD确诊病例和临床诊断病例的法定报告(框图1)。病例报告和监测数据录入新南威尔士法定报告疾病信息管理系统, 包括年龄、血清型别等详细信息^[7]。

国际上很少有老年人IMD发病情况的报道, 澳大利亚也没有这方面的报道。2012年底, 位于新南威

^a 新南威尔士州卫生署公共卫生官员培训项目, 澳大利亚悉尼市。

^b 新南威尔士大学公共卫生与社区医学院, 澳大利亚悉尼市。

^c 亨特新英格兰人口卫生署, 澳大利亚纽卡斯尔市。

^d 新英格兰大学卫生学院, 澳大利亚阿米代尔市。

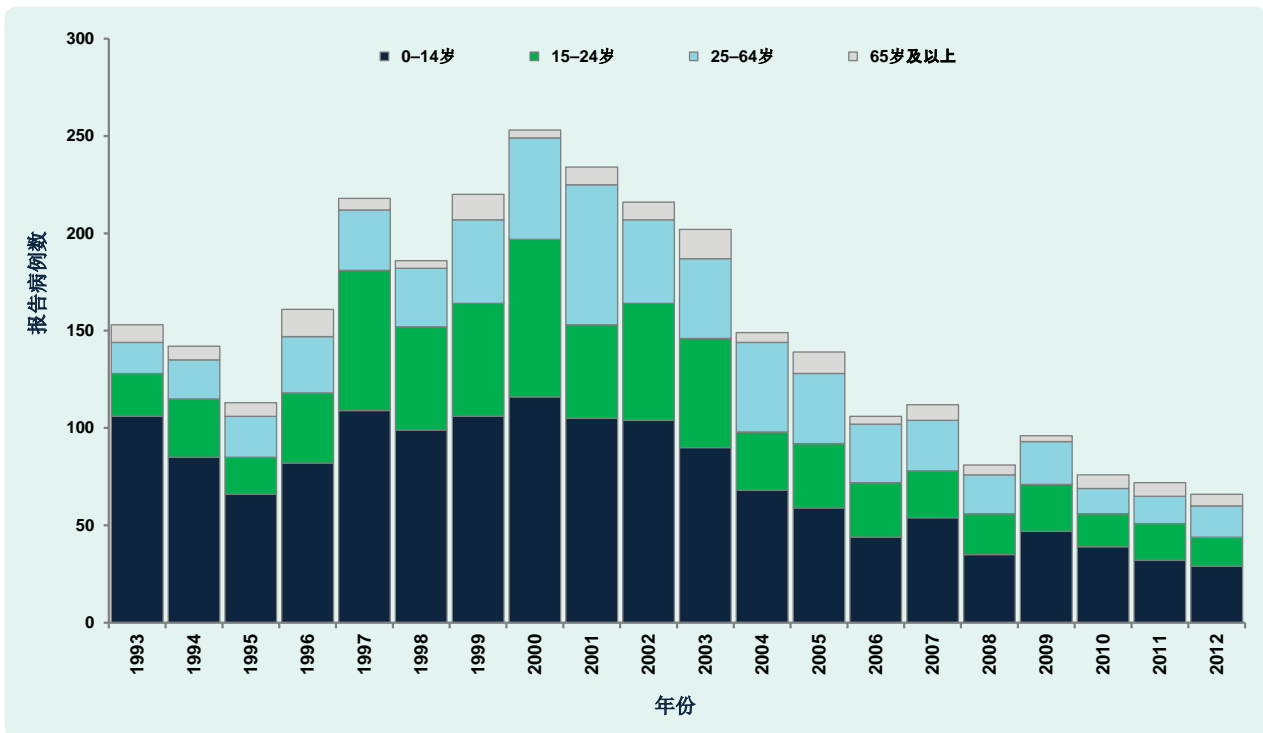
^e 詹姆斯库克大学护理、助产与营养学院, 澳大利亚汤斯维尔市。

^f 亨特医学研究院, 澳大利亚新莱姆顿高地。

投稿日期: 2013年9月30日; 刊发日期: 2013年12月9日; 勘误表: 2014年10月23日

doi: 10.5365/wpsar.2013.4.4.001

图1. 1993–2012年澳大利亚新南威尔士州侵袭性脑膜炎球菌病报告病例年龄分布



尔士州北部的亨特新英格兰地方卫生署接到1例来自老年护理中心的IMD病例报告。该病例的应对提示，澳大利亚尚缺少老年IMD病例公共卫生管理的指南，尤其是密切接触者定义及治疗管理。

本调查的目的在于阐明新南威尔士州IMD的流行趋势，尤其是65岁及以上人群IMD报告病例所占比例、病死率及血清学分布。本文对IMD预防和管理的影响也进行了讨论。

方法

1993年至2012年新南威尔士州IMD报告病例数据来自新南威尔士州卫生署。采用Excel、SAS Enterprise Guide 5.1以及STATA 11进行数据分析。IMD报告发病率计算利用从澳大利亚统计局获得的新南威尔士州年中人口数据，所占比例的比较采用卡方(χ^2)检验。

对1993–2002年和2003–2012年(即2003年国家C群脑膜炎球菌疫苗儿童免疫规划启动前和启动后)各年龄组(0–14岁、15–24岁、25–64岁、65岁及以上)的发病率进行比较。0–14岁组进一步分为0–4岁、5–9岁以及10–14岁。选择更大范围年龄组对65岁及以上组和低年龄组进行比较，尤其认为是IMD高危人群的25岁以下者。计算各年龄组的RR值及95%可信区

间，对1993–2002年和2003–2012年的报告发病率进行比较。

对2003–2012年报告病例的血清型进行了分析，该时间段内超过70%的报告病例有血清学信息，用PCR诊断的病例未做进一步血清学分群检测。对2008–2012年报告病例的病死率(Case fatality rates, CFRs)进行了分析，2008年以前缺乏相应数据。

本研究所用数据是基于新南威尔士州公共卫生法定报告收集的去身份化数据。本研究属于质量改进活动，通过了亨特新英格兰地方卫生署人类研究伦理委员会的伦理学审查。

结果

各年龄组报告病例数

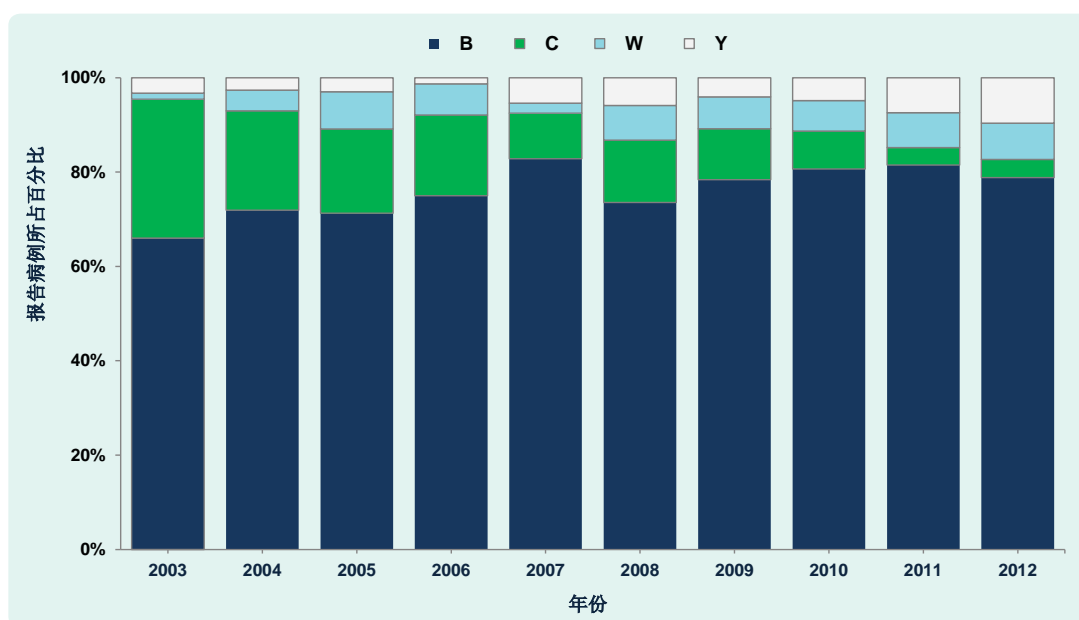
1993年至2012年，新南威尔士州共报告IMD病例2995例。2000年报告病例数最多(253例)，2012年最少(66例)(图1)。各年报告病例数最多的年龄组均为0–14岁组，最少的为65岁及以上组(图1)。

这20年中，65岁及以上组共报告IMD病例153例(占5.1%)。65岁及以上组IMD病例的构

表1. 1993–2002年及2003–2012年澳大利亚新南威尔士州各年龄组侵袭性脑膜炎球菌病报告发病率变化

年龄组 (岁)	1993–2002年			2003–2012年			RR值(95%可信区间)	P值
	病例数	%	1/10万	病例数	%	1/10万		
0–14	978	51.5	74.1	497	45.2	37.04	0.50 (0.45–0.56)	< 0.001
0–4	701	36.9	159.8	371	33.8	82.79	0.52 (0.46–0.59)	< 0.001
5–9	151	8.0	34.1	76	6.9	17.18	0.50 (0.38–0.66)	< 0.001
10–14	126	6.6	28.7	50	4.5	11.08	0.39 (0.28–0.53)	< 0.001
15–24	479	25.3	54.3	267	24.3	28.34	0.52 (0.45–0.61)	< 0.001
25–64	357	18.8	10.8	264	24.0	7.12	0.66 (0.56–0.77)	< 0.001
65岁及以上	82	4.3	10.2	71	6.5	7.37	0.72 (0.53–0.99)	0.045
合计	1896	100.0	30.0	1099	100.0	15.81	0.53 (0.49–0.57)	< 0.001

图2. 2003–2012年澳大利亚新南威尔士州侵袭性脑膜炎球菌病报告病例血清群分布



成比由1993–2002年的4%上升至2003–2012年的6% ($P=0.01$)。尽管全人群2003–2012年IMD年均发病率较1993–2002年显著下降，但该下降主要是由低年龄组而非65岁及以上组的发病率下降所致(表1)。

病死率

2008–2012年所报告的390例IMD病例中，366例有关于死亡的信息，报告死亡19人，其中，0–14岁组3人、15–24岁组1人、25–64岁组9人、65岁及以上组6人。65岁及以上组的病死率(32%，6/19)显著高于总病死率(5%，19/366； $P<0.01$)，

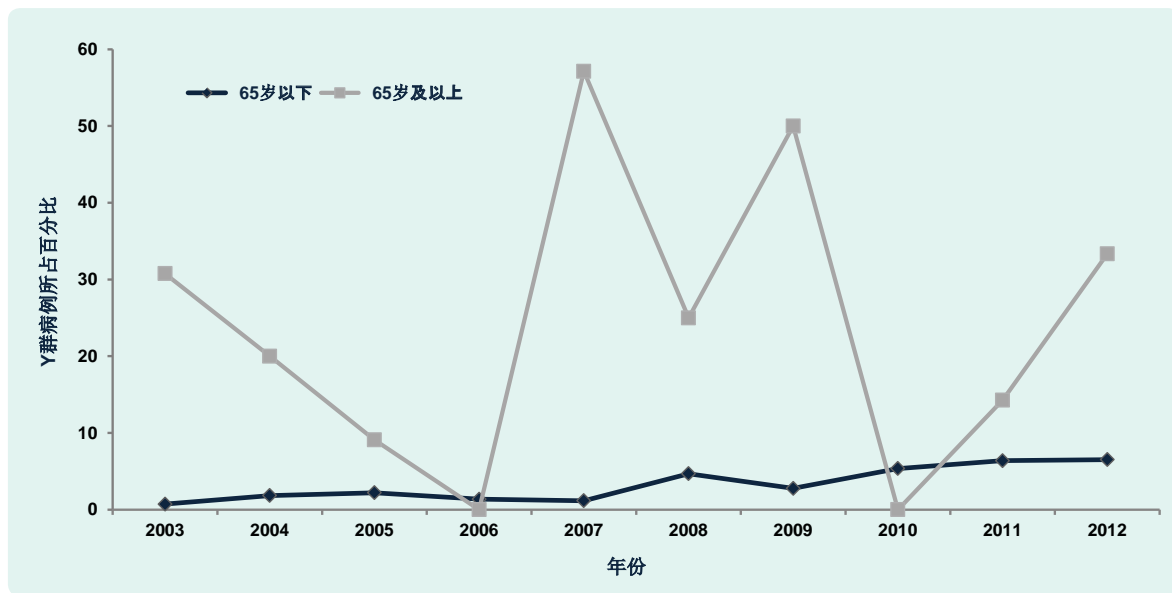
也显著高于既往认为IMD死亡风险最高的0–14岁组的病死率(1%，3/127； $P<0.01$)。

血清学检测结果

2003–2012年，90% (64/71) 的65岁及以上组IMD病例和77% (783/1028) 的65岁以下组IMD病例有血清群信息。在此期间，C群所占比例逐渐减少，比例增多的血清群主要为B群(图2)。

在65岁及以上组的64例病例中，30例(47%)为B群，10例(16%)为C群，15例(23%)为Y群，9例(14%)为W群。65岁以下组中，602例(77%)

图3. 2003–2012年澳大利亚新南威尔士州不同年龄Y群侵袭性脑膜炎球菌病报告病例所占比例



为B群，125例(16%)为C群，21例(3%)为Y群，35例(4%)为W群。Y群在两组中所占比例具有统计学差异($P < 0.01$)。

在全人群病例中，Y群的比例由2003–2007年的3% (17/539) 上升至2008–2012年的6% (19/312) ($P > 0.05$)。在2003至2012年间，65岁以下组病例中Y群病例的比例呈小幅而稳定的升高，而65岁及以上组中Y群病例的比例各年间变化较大(图3)。

讨论

过去20年间，在新南威尔士州65岁及以上年龄的居民中，IMD报告病例数维持在较低水平，各年龄组的IMD发病率均下降，这很有可能得益于儿童C群脑膜炎球菌疫苗免疫规划所形成的群体免疫效果。然而，65岁及以上年龄组占有IMD病例的比例越来越大，且Y群病例的比例较高，病死率近1/3。

过去10年间，新南威尔士州Y群IMD病例的比例有所上升。此前澳大利亚曾报道过这种现象，尽管没有统计学差异^[8]。美国和英国的研究也发现Y群在老年病例中较为普遍^[9,10]。还有报道，IMD老年病例(尤其是有基础性疾病的老年病例)以及Y群病例的病死率较高^[9–11]。这或许能解释本研究中老年病例病死率高的原因，老年病例中Y群的比例较高。

随着人口老龄化，IMD老年病例数可能会增多，这对IMD老年病例的临床管理和公共卫生应对均有影响。现有的澳大利亚脑膜炎球菌病早期临床和公共卫生管理指南中推荐，为病例的家庭密切接触者及学校

等场所的密切接触者提供抗生素消毒治疗，但未提及老年护理场所^[12]。其他国家和地区的指南也缺少相关内容(表2)，而西太平洋区域尚缺乏专门的脑膜炎球菌病指南。

已经有老年护理机构发生IMD暴发的报道，但专门的研究很少，且所提出的建议存在矛盾^[13]。1997年美国一家老年护理机构发生1例脑膜炎球菌病病例后采取了预防服药措施，后来又发生1例病人，是一名拒绝预防服药者^[14]。与之相反，英国一家老年护理机构确诊1例脑膜炎球菌病病例后所开展的带菌者研究发现，该护理机构的其他老人和护理人员均未携带与指示病例同一血清群的脑膜炎奈瑟菌，故该研究认为没必要在这类机构采取预防服药措施^[15]。

鉴于有些年份尤其是1993–2002年IMD病例相关信息缺失，同时由于老年病例数量较少，故对本研究中的血清学和病死率信息结果进行解释时应慎重。由于确定死亡的唯一原因较为困难，故IMD病例的总病死率有可能被低估。然而，由于IMD是法定报告疾病且病情严重，病例很可能到医疗机构就诊和检测并由诊疗医生进行报告，因此报告发病率应该和实际发病率较为接近。

结论

在实施儿童C群脑膜炎球菌疫苗免疫规划后，澳大利亚新南威尔士州IMD病例的流行病学特征发生了变化，65岁及以上年龄组Y群病例的比例有所上升。应该在国家层面以及区域层面开展类似的分析，以确定澳大利亚及其他国家在启动儿童C群脑膜炎球菌疫苗免

表2. 发生侵袭性脑膜炎球菌病患者后针对普通人群及老年护理机构使用药物预防的建议—不同国家的指南

国家或地区	指南	关于普通人群及老年护理机构使用药物预防的建议
澳大利亚	澳大利亚脑膜炎球菌病早期临床和公共卫生管理指南。堪培拉，澳大利亚卫生与老龄部及澳大利亚传染病网络，2007年10月 ^[12]	“病例发病前7天内的家庭接触者以及有居住过夜的访客均应接受抗菌药物消毒治疗和疫苗接种。...与病例居住同一宿舍、营房或旅馆房间的人也作为家庭接触者。”（第39页） 没有专门提及老年护理机构。
英国	英国脑膜炎球菌病公共卫生管理指南。伦敦，英国健康保护局，2012年3月 (http://www.hpa.org.uk/webc/hpawebfile/hpaweb_c/1194947389261)。	“下列情况下，病例的密切接触者应进行药物预防： (1) 在病例发病前七天内，与病例在类似家庭环境中有过较长时间密切接触的人。如同一个家庭（包括大家庭）共同生活和/或居住的人员...。护理机构住客/居住区的居民（除非已被确诊为密切接触者）...不作为预防服药对象。（第22页）
美国	脑膜炎球菌病的预防和控制：免疫实施咨询委员会建议。亚特兰大，美国疾病预防控制中心，2013年3月 (http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6202a1.htm)。	“对侵袭性脑膜炎球菌病病人的密切接触者进行抗菌药物预防是非常重要的，以防止继发病例。密切接触者包括： (1) 家庭成员 (2) 儿童保健中心的接触者 (3) 在出现症状前7天内，任何直接暴露于病人的口腔分泌物者...”（第23页） 没有专门提及老年护理机构。
加拿大	脑膜炎球菌病预防和控制指南。渥太华，加拿大公共卫生部，2005年5月 (http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/05vol31/31s1/)。	“应该给密切接触者提供药物预防...”（第7页） 密切接触者定义如下： - 病例的家庭接触者 - 与病例居住一室的人员。（第3页） 没有专门提及护理机构，疑似机构暴发除外。（第4页）
新西兰	传染病控制手册—侵袭性脑膜炎奈瑟菌病。惠灵顿，新西兰卫生部，2012年5月 (http://www.health.govt.nz/publication/communicable-disease-control-manual-2012)。	接触者定义为：“在病例发病前7天至开始有效治疗后24小时内，在没有采取防护措施的情况下，接触过病人上呼吸道或呼吸道飞沫的任何人。”（第3页） “对家庭密切接触者以及有类似暴露的接触者进行公共卫生随访很重要。家庭密切接触者举例如下： • 与病例在家庭、宿舍、营房、学生公寓房间共同居住至少一个晚上的人（不包括居住在护理机构或居住区，睡在不同房间者）...”（第4页）
欧洲	侵袭性脑膜炎球菌病散发病例及其接触者的公共卫生管理。斯德哥尔摩，欧盟疾病预防控制中心，2010年10月 (http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/1010_gui_meningococcal_guidance.pdf)。	“建议对侵袭性脑膜炎球菌病患者的家庭密切接触者使用预防性药物治疗以消除带菌状态。”（第12页） 没有给出“家庭接触者”的定义，也没有专门提及老年护理机构。

疫规划之后是否也发生了类似的变化。随着澳大利亚人口老龄化，65岁及以上人群的IMD病例数可能会增多，包括在老年护理机构发生IMD散发病例和暴发。由于65岁及以上组IMD病例的病死率较高，故病例数增多将产生严重影响。应对现有的国家IMD方案进行修订，为老年IMD病例的临床及公共卫生管理提供指导。

利益冲突

未申报。

基金

无。

致谢

Praveena Gunaratnam是由新南威尔士州卫生署资助的公共卫生官员培训项目的学员。她在亨特新英格兰人口卫生署培训基地开展本项研究工作。该培训项目是与新南威尔士大学合作举办的。

引用本文地址：

Gunaratnam P et al. Invasive meningococcal disease in elderly people, New South Wales, Australia, 1993 to 2012. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2013, 4(4):4–10. doi:10.5365/wpsar.2013.4.4.001

参考文献：

1. NNDSS Annual Report Writing Group. Australia's notifiable disease status, 2010. *Communicable Diseases Intelligence*, 2012, 36: 1–69.
2. Kristiansen BE, Tveten Y, Jenkins A. Which contacts of patients with meningococcal disease carry the pathogenic strain of *Neisseria meningitidis*? A population based study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 1998, 317:621–625. doi:10.1136/bmj.317.7159.621 pmid:9727987
3. Australian Government Department of Health and Ageing and the National Health and Medical Research Council. *The Australian Immunisation Handbook 9th Edition*. Canberra, Australian Government Department of Health and Ageing, 2008 ([http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/78CDF41C283426A8CA2574E40020CCAB/\\$File/handbook-9.pdf](http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/78CDF41C283426A8CA2574E40020CCAB/$File/handbook-9.pdf), accessed 15 September 2013).

4. Halperin SA et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*, 2012, 30(Suppl 2):B26–36. doi:10.1016/j.vaccine.2011.12.032 pmid:22178525
5. *Population by Age and Sex, Regions of Australia, 2011*. Cat No 3235.0. Canberra, Australian Bureau of Statistics, 2012.
6. *Australian Social Trends, September 2009*. Cat No 4102.0. Canberra, Australian Bureau of Statistics, 2009.
7. *Control Guideline: Meningococcal Disease, last updated: 01 July 2012*. Australia, New South Wales Health, 2012 (<http://www.health.nsw.gov.au/Infectious/controlguideline/Pages/mening.aspx>, accessed 15 September 2013).
8. Lahra MM, Enriquez RP. Annual report of the Australian Meningococcal Surveillance Programme, 2011. *Communicable Diseases Intelligence*, 2012, 36:E251–62. pmid:23186236
9. Cohn AC et al. Changes in *Neisseria meningitidis* disease epidemiology in the United States, 1998–2007: implications for prevention of meningococcal disease. *Clinical Infectious Diseases*, 2010, 50:184–191. doi:10.1086/649209 pmid:20001736
10. Ladhani SN et al. Invasive meningococcal capsular group Y disease, England and Wales, 2007–2009. *Emerging Infectious Diseases*, 2012, 18:63–70. doi:10.3201/eid1801.110901 pmid:22261040
11. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2013, 62(2) (<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6202.pdf>, accessed 15 September 2013).
12. Australian Government Department of Health and Ageing and Communicable Diseases Network Australia. *Guidelines for the early clinical and public health management of meningococcal disease in Australia*. Canberra, Australian Government Department of Health and Ageing, 2009 ([http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/4DFF673115F66413CA257BF00020630F/\\$File/meningococcal-guidelines.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/4DFF673115F66413CA257BF00020630F/$File/meningococcal-guidelines.pdf), accessed 15 September 2013).
13. Brooks R et al. Increased case-fatality rate associated with outbreaks of *Neisseria meningitidis* infection, compared with sporadic meningococcal disease, in the United States, 1994–2002. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43:49–54. doi:10.1086/504804 pmid:16758417
14. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of group B meningococcal disease—Florida, 1995 and 1997. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1998, 47:833–837. pmid:9780239
15. Irwin DJ et al. Carriage of *Neisseria meningitidis* in residents and staff at a residential home for elderly people following a case of invasive disease. *Communicable Disease and Public Health*, 2000, 3:172–174. pmid:11014028