

INVASIVE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TYPE B DISEASES IN BANGLADESH, WITH INCREASED RESISTANCE TO ANTIBIOTICS

SAMIR K. SAHA, PHD, ABDULLAH H. BAQUI, MBBS, MPH, DRPH, GARY L. DARMSTADT, MD, MS, M. RUHULAMIN, MBBS, FCPS, MOHAMMED HANIF, MBBS, FRCP, FCPS, SHAMS EL ARIFEEN, MBBS, MPH, KAZUNORI OISHI, MD, MATHURAM SANTOSHAM, MD, MPH, TSUYOSHI NAGATAKE, MD, PHD, AND ROBERT E. BLACK, MD, MPH

Objective To determine the prevalence, age-group distribution, serotype, and antibiotic susceptibility patterns of invasive *Haemophilus influenzae* type b (Hib) isolates in Bangladeshi children because data regarding Hib diseases in developing countries are scarce, which has led to delay of the introduction of Hib vaccine in these countries.

Methods Children diagnosed with meningitis ($n = 1412$) and pneumonia ($n = 2434$) were enrolled in this surveillance study for Hib invasive diseases. Cerebrospinal fluid (CSF) and blood specimens, and the subsequent isolates, were processed using standard procedures.

Results During 1993 to 2003, 455 *H influenzae* strains were isolated from patients with meningitis ($n = 425$) and pneumonia ($n = 30$), and an additional 68 Hib meningitis cases were detected by latex agglutination (LA) testing. Overall, 35% of pyogenic meningitis cases were a result of *H influenzae*, 97.1% of which were Hib. Most (91.4%) cases occurred during the first year of life. Resistance to ampicillin, chloramphenicol, and cotrimoxazole was 32.5%, 21.5%, and 49.2%, respectively. There was a trend toward increasing resistance for all three drugs. Resistance to ampicillin and chloramphenicol was almost universally coexistent and was associated with increased sequelae compared with the patients infected with susceptible strains (31% [23/75] vs 11% [21/183]; $P < .001$).

Conclusion Hib is the most predominant cause of meningitis in young Bangladeshi children. Resistance to ampicillin and chloramphenicol and the high cost of third-generation cephalosporin highlight the importance of disease prevention through vaccination against Hib. (*J Pediatr* 2005;146:227-33)

H*aemophilus influenzae* type b (Hib) has emerged as the predominant cause of meningitis in developing countries wherever it has been studied using good microbiologic procedures.¹⁻³ Hib is an important etiology of pneumonia as well. However, it goes largely undetected because blood culture is not a sensitive enough test. Microbiologic evaluation of meningitis cases can be used to estimate the overall burden of Hib diseases as well the antibiotic susceptibility of invasive Hib strains in any population.⁴

Available evidence suggests that Hib is the predominant cause of bacterial meningitis and the second most common cause of bacterial pneumonia, in early childhood, and is responsible globally for 300,000 to 400,000 childhood deaths, mostly in developing countries.⁵⁻⁶ Preliminary data from Bangladesh indicate that *H influenzae* is the most predominant cause of meningitis in this country, and most strains are type b¹, which could be prevented by currently available vaccine. Conjugate vaccine, which has approximately 98% efficacy against invasive Hib diseases, is considered to be one of the major public health accomplishments of the last few decades.³ However, the benefit of Hib vaccine is still limited primarily to children of the developed world. This is mainly because of the high cost of the vaccine and marked underestimation of the

From the Department of Microbiology, Dhaka Shishu (Children) Hospital, Bangladesh Institute of Child Health, and the Child Health Programme, International Centre for Diarrhoeal Disease and Research, Bangladesh (ICDDR,B), Dhaka, Bangladesh; the Department of International Health, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland; the Office of Health, Save the Children Federation, Washington, DC; and the Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki, Japan.

The study was partially funded by the Ministry of Health and Labor of Japan.

Part of this paper was presented at the conference on "Global Control of Hib Diseases—What are the next steps?" by Abdullah H. Baqui at Scottsdale, Arizona, September 23-25, 2002, Scottsdale, Arizona.

Submitted for publication Mar 2, 2004; last revision received Aug 18, 2004; accepted Sep 9, 2004.

Reprint requests: Dr Samir K Saha, Professor and Head, Department of Microbiology, Dhaka Shishu (Children) Hospital, Bangladesh Institute of Child Health, Dhaka - 1207, Bangladesh. E-mail: sksaha@bangla.net.

0022-3476/\$ - see front matter

Copyright © 2005 Elsevier Inc. All rights reserved.

10.1016/j.jpeds.2004.09.007

CFS	Cerebrospinal fluid	IBIS	Invasive Bacterial Infection Surveillance
DSH	Dhaka Shishu (Children) Hospital	LA	Latex agglutination
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> type b		

burden of Hib disease. The underestimation of Hib is a result, in part, of the failure of most laboratories in developing countries, especially in Asia, to detect this fastidious organism.⁷⁻⁹

In addition to attempting to prevent the disease through widespread availability of vaccine, protocols for effective antibiotic management of acute lower respiratory tract infection and meningitis are critical. Because most laboratories in developing countries are not isolating Hib routinely and because treatment for very severe disease cannot be delayed while waiting for culture results, empiric therapy remains the rule in both primary and tertiary facilities. Therefore, it is of paramount importance to have comprehensive data on the burden and antibiotic susceptibility of Hib in order to set proper guidelines for empiric therapy. Recent reports on antibiotic susceptibility of *H influenzae*, most of which have reported on non-type-b isolates, indicate the emergence of resistance of this organism to various antibiotics, especially β -lactamase-mediated resistance to ampicillin. However, prevalence of resistance of *H influenzae* to antibiotics varies widely in different regions of the world.^{10,11} There are a few reports from South Asia,^{12,13} and none from Bangladesh. We sought to determine the prevalence, age-group distribution, serotype, biotype, and antibiotic susceptibility patterns of invasive *H influenzae* isolates and the clinical outcome of Hib cases presenting to Dhaka Shishu (Children) Hospital (DSH) in Bangladesh.

MATERIALS AND METHODS

Setting

The study was carried out at DSH, the largest pediatric hospital in Bangladesh that provides both primary and tertiary care. DSH has 349 beds of which 212 (61%) provide free care, including investigations, food, and essential first-line medicines/antibiotics. Nonpaying beds are reserved for those who cannot afford to pay for their care. Patients' families are divided into low-, medium-, and high-income groups if their incomes are <\$25/person/month, \$25-50/person/month, or >\$50/person/month, respectively.

Cases

All patients (0-144 months of age) with features of pyogenic meningitis (cerebrospinal fluid [CSF] containing ≥ 100 leukocytes/mm³ with >50% polymorphonuclear cells and/or growth of the organism in culture and/or detection of antigen by latex agglutination [LA] test) were enrolled during the period of September 1993 to August 2003 in a surveillance study. Pneumonia cases, diagnosed as per World Health Organization criteria,¹⁴ were enrolled only if blood cultures were obtained. As blood culture from pneumonia patients is not a routine practice at DSH, cultures were only obtained from pneumonia case patients enrolled in other clinical studies or in vaccine trials during the period of August 2000 to September 2003.

Results of pneumococcal cases were published elsewhere,¹⁵⁻¹⁶ and only data on *H influenzae* isolates are presented here.

Laboratory Procedures

Blood and chocolate agar were made from blood agar base (Oxoid, Basingstok, UK) with 5% sheep blood. Each batch of media was tested for adequate growth of reference strains on the respective media before culturing clinical specimens. CSF specimens were inoculated directly onto the media. Blood specimens were obtained aseptically, were inoculated in trypticase soy broth (Oxoid, Basingstok, UK) with 0.25% sodium polyethanol sulphate (Sigma, St. Louis, Mo), and were incubated at 37°C for 7 days. Inoculated broths were sub-cultured on blood and chocolate agar plates on days 2, 3, and 7.

Colonies suspected to be *H influenzae* were further confirmed on the basis of their growth requirement for hemin and Nicotinamide dinucleotide (NAD), using the "X" and "V" factor disks (Difco, Detroit, Mich). *H influenzae* strains were serotyped by the slide agglutination method using type-specific antisera (Murex, Kent, UK). Randomly selected strains (n = 174) were bityped using the Analytical Profile Index system (BioMerieux, Marcy l'Etoile, France) and were interpreted on the basis of growth-independent rapid tests of indole, urease, and ornithine decarboxylase.¹⁷ Serotyping, bityping, and antibiotic susceptibility of 50 randomly selected strains were confirmed at Nagasaki University of Japan by blinded comparison with our results.

Reference strains employed in this study included *H influenzae* ATCC 49247, and β -lactamase positive (99-1, 99-5, and 99-42) and negative (99-2 and 99-10) strains of *H influenzae* with known Minimum Inhibitory Concentration (MIC) values (kindly provided by Dr. Gary Doern, Medical Research Center, University of Iowa) for quality control.

CSF specimens were tested for antigens of five common organisms (Hib, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, Group B *Streptococcus*, and *Escherichia coli*) using LA reagents (Murex, Kent, UK) according to the instruction of the manufacturer. To reduce costs, the LA test was done on the first day, only if the Gram's stain result was not obviously positive. An aliquot of CSF was preserved, and the LA test was done on the second day if there was no growth from the CSF.

Susceptibility Tests

Susceptibility testing was done with antimicrobial agents commonly used in the treatment of meningitis and pneumonia (ie, ampicillin, amoxicillin-clavulanic acid, chloramphenicol, cotrimoxazole, ceftriaxone, gentamicin, ciprofloxacin, and azithromycin). To determine the antibiogram, the strains were tested by E-test and micro-broth dilution using standard techniques for *H influenzae* following National Committee for Clinical Laboratory Standards guidelines.¹⁸⁻²⁰

Beta-lactamase production of the strains was detected by using paper disks impregnated with chromogenic cephalosporin (Becton Dickinson, Sparks, Md). "Multi-drug resistance"

refers to resistance to ≥ 3 antimicrobials that have different mechanisms of action.²¹

Data were entered, verified, and analyzed using Epi Info 6.04, (Center for Disease Control, Atlanta, Ga) and Stata version 7.0 (College Station, Texas).

RESULTS

A total of 425 (30%) and 30 (1.2%) *H influenzae* strains were isolated from 1412 CSF and 2434 blood specimens, respectively. Of these 455 strains, 440 (96.7%) were type b (96.9% and 93.3% of CSF and blood isolates, respectively). The rest of the strains were either nontypable ($n = 12$) or type a ($n = 3$). An additional 68 Hib meningitis cases were identified as positive by LA testing of CSF. Overall, a bacteriologic etiology of meningitis could be identified in 67% (930/1412) of the cases, and *H influenzae* was the predominant cause (53%; 493/930). Altogether, 523 *H influenzae* cases were detected by culture and/or LA test, of which 97.1% (508/523) were Hib. Among the enrolled case patients, 41 cases with a CSF white blood cell count $< 100/\text{mm}^3$ (range 0–95/ mm^3) were positive for etiology either by culture or LA test and 15 (36.6%) of these cases were Hib. Biotyping of 174 randomly selected strains showed a predominance of types I (52%), V (22%), and VII (13%), followed by II (6%) and VIII (6%). This pattern was consistent throughout the study period. Biotypes did not show any relation with β -lactamase production and drug resistance (data not shown).

Four hundred and forty-seven (85.5%), 68 (13%), and 8 (1.5%) cases were from low-, medium-, and high-income groups, respectively. In contrast, 52% of all admitted cases in DSH were from medium- or high-income groups. There was a marked predominance of males (66.3%; 347/523) over females (33.6%; 176/523).

Nearly all cases (91.4%) of invasive Hib diseases occurred in infants < 12 months of age. There were only 7 (1.3%) and 10 (1.9%) cases during the first month and after the 24th month of life, respectively. Number of Hib cases rose sharply in the fourth month of life, and 50% of the cases occurred in infants 6 to 8 months of age (Figure 1). The mean and median age for Hib cases was 9 and 7 months, respectively. The age distribution was similar in males and females, except in the neonatal age group, where 6 of 7 cases were in males. Separate analysis with non-b strains showed a similar distribution in different ages, as 67% of cases occurred during first year of life and 47% occurred in those 6 to 8 months of age. Overall, *H influenzae* cases were found throughout the year. Analysis of 9 complete years, from 1994 to 2002, showed predominance of Hib cases in winter (October to December). Separate analysis by individual year, however, did not reveal any definite seasonal pattern (data not shown).

Antibiotic susceptibility patterns of isolates from the blood of pneumonia and CSF of meningitis cases were found to be similar. Overall resistance to ampicillin, chloramphenicol, and cotrimoxazole was 32.5% (147/452), 21.5% (97/452), and 49.2% (227/452), respectively. There was a trend toward increasing resistance for all three drugs over the study period,

although the trend reversed in 2003 (Figure 2). All the ampicillin-resistant strains were β -lactamase producing (Minimum Inhibitory Concentration ranged from 8 to 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$), and the enzyme was inhibitable by clavulanic acid. Chloramphenicol resistance appeared in 1996, and its prevalence ultimately reached 55% (18/31) in 2002, with a drop to 35% (5/17) in 2003 (Figure 2). Cotrimoxazole resistance was high throughout the study period and ranged from 21% to 65%.

Analysis of resistance profiles showed that the only multi-drug resistance combination (> 2 unrelated drugs) was ampicillin, chloramphenicol, and cotrimoxazole, which emerged in 1996 (1.5%; 1/66) and increased in prevalence until it reached a peak in 2002 (35.5%; 11/35). During the period of 2000 to 2002, none of the strains were resistant to ampicillin or chloramphenicol alone, yet overall resistance to each of these drugs increased from 31.4% to 51.6% and 23.7% to 54.8%, respectively, as the resistance markers increasingly appeared in combination. It was noted that all the non-b ($n = 15$) *H influenzae* strains were negative for β -lactamase production and were susceptible to both ampicillin and chloramphenicol.

When susceptibility to antibiotics was stratified by age, it was observed that younger children were at higher risk for infection with a resistant strain; resistance to ampicillin and chloramphenicol was two and three times higher, respectively, among children < 2 years of age than among those ≥ 2 years of age. However, there were relatively few patients in the later age group ($n = 10$), and the difference was not statistically significant ($P = .25$).

Overall, 22% of Hib meningitis case patients died, and another 24% were discharged with sequelae. When restricted to culture positive cases ($n = 425$), those with an isolate resistant to at least one antibiotic had a case fatality rate of 30% (73/242) compared with 24% (44/183) ($P = .16$) in the group infected with a susceptible isolate. Meningitis with Hib strains resistant to both ampicillin and chloramphenicol had a significantly higher rate of sequelae compared with those with disease because of susceptible strains (31% [23/75] vs 11% [21/183]; $P < .001$; Table).

DISCUSSION

In this study, a bacteriologic etiology of meningitis could be identified in 67% (930/1412) of the cases, and *H influenzae* was the predominant cause (53.0%; 493/930). *H influenzae* strains were isolated from 1.2% of blood cultures from patients with pneumonia cases enrolled either as part of an Hib vaccine trial or of other clinical trials. Similar to data from the United States, India, and other countries,²² but in contrast with Pakistan,²³ 97% (480/493) and 93% (28/30) of our *H influenzae* strains isolated from CSF and blood, respectively, were Hib and were, thus, preventable by Hib conjugate vaccine. This result is in concordance with an earlier report by Saha et al¹ on meningitis in Bangladesh, but it is in contrast with another report⁸ in which *H influenzae* was not identified from CSF. Our personal communication with the author (Dr Setarunnahar, Institute of Public Health, Dhaka, Bangladesh) of the contrasting report revealed that the likely reason for

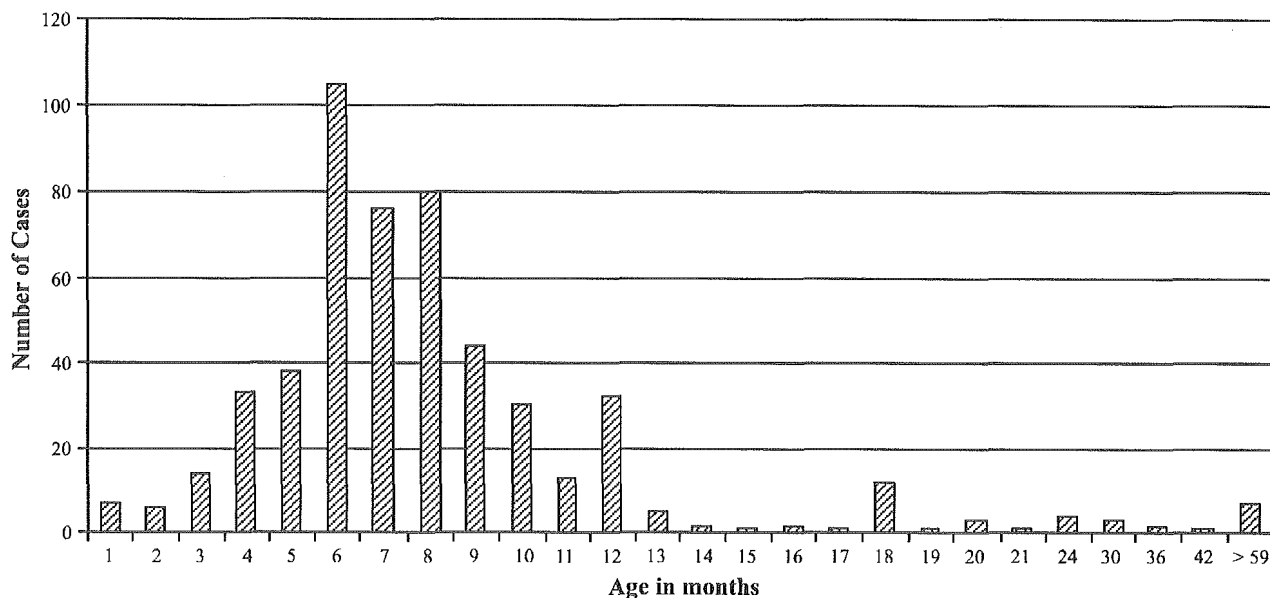


Figure 1. Age distribution of *H influenzae* cases.

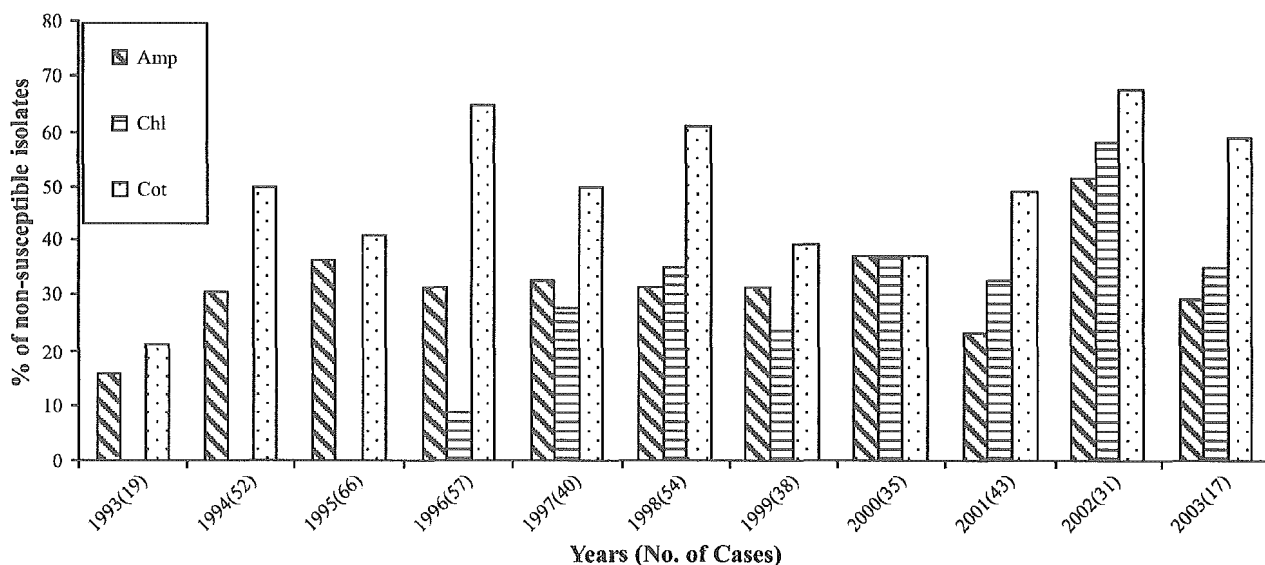


Figure 2. Resistance of invasive *H influenzae* isolates: 1993-2003.

their failure to isolate *H influenzae* was that the specimens had been kept in the refrigerator overnight, before inoculation, which is lethal for *H influenzae*.²⁴

The proportion of cultures positive for *H influenzae* in our case series was much higher in comparison with the recent report from India by the Invasive Bacterial Infection Surveillance (IBIS) Group.¹² Culture positivity for *H influenzae* among meningitis cases in the IBIS Group study was only 8.5% (80/939), in contrast with 35% (493/1412) in our series. The most striking observation of the IBIS Group was that, overall, Hib (2.2%) and *S pneumoniae* (5.4%) were

not the most important causes of meningitis and pneumonia, rather "other organisms" surfaced as the predominant (16.1%) etiology. Moreover, the authors of the IBIS Group study mentioned that the "other organisms" were mostly contaminants, which may have overgrown and prevented the isolation of fastidious and slow-growing etiologic agents such as *H influenzae* and *S pneumoniae*. The 8.5% isolation rate of *H influenzae* from meningitis cases of the IBIS Group study also is low in contrast with other reports (ie, isolation rates 30%-45%).²⁵⁻²⁹ The low isolation rate of *H influenzae* by the IBIS Group has undermined the importance of Hib, and it has

Table. Impact of resistance markers on clinical outcome of Hib meningitis cases (n = 425)

	Cured (%)	P value*	Sequel (%)	P value*	Died (%)	P value*	Lost (%)
With any R-Marker (n = 242)	104 (43.0)	0.014	51 (21.1)	0.013	73 (30.2)	0.16	14 (5.8)
Ampicillin only (n = 10)	6 (60.0)	0.891	0	0.548	4 (40.0)	0.44	0
Chloramphenicol only (n = 6)	4 (66.7)	0.955	2 (33.3)	NA	0	0.37	0
Ampicillin+chloramphenicol (n = 75)	27 (36.0)	0.002	23 (30.7)	<0.001	23 (30.7)	0.27	2 (2.7)
Susceptible to all (n = 183)	104 (56.8)		21 (11.5)		44 (24.0)		14 (7.7)

*Compared with cases with susceptible strains.

contributed to the debate, erroneously we believe, about the need for Hib vaccine in this part of the world.³⁰ Our data highlight the principle that all CSF specimens should be cultured and Gram stained, irrespective of the cell count, given that of 41 cases of bacterial meningitis with a cell count of <100 leukocytes/mm³, 15 Hib cases were identified by culture and/or LA, and all these cases showed several thousand leukocytes when a second lumbar puncture was done between days 3 and 5.

In our series, none of the CSF specimens were contaminated, and the contamination rate for blood cultures was 6.9%. If we observed contamination on the first subculture from the blood bottle, it was documented and discussed; and another subculture was done for *H influenzae* and *S pneumoniae* on the selective media, bacitracin chocolate and gentamicin blood agar plates, respectively.

We observed a higher prevalence of meningitis in male than in female children (2:1), as has been reported previously from India (1.33:1)¹² (IBIS) and from North America (1.46:1).³¹ Differential care-seeking for illness likely cannot explain this result because we are dealing with cases of very severe diseases for which care-seeking should be similar regardless of sex; in a recent randomized clinical trial of cotrimoxazole treatment of nonsevere pneumonia cases at the Outpatient Department of DSH, there were similar proportions of both sexes among 1010 randomized cases (our unpublished data).

The age distribution of Hib disease, which is very important for vaccination strategies, varies widely worldwide, especially between industrialized and non-industrialized countries.³² This hospital-based study conducted over a decade revealed that Hib diseases in Bangladesh occurred predominantly in infants. This age distribution is similar to the Australian Aborigines (median age 6 months),²² Taiwanese (median age 7 months),³³ Indian (>90% cases during the first year),³⁴ and Navajo and Apache populations (80% of cases during the first year).³⁵ However, this distribution is in contrast with that found in Finland, where peak prevalence occurred between 12 and 24 months of age and where only 3% of cases occurred within the first 6 months of life;³⁶ and in the United States, where <15% of cases occurred before 6 months of life.^{32,22} Early onset of Hib diseases in the Bangladesh population indicates that immunization is appropriate at 6

weeks of age and that existing combination vaccines of Diphtheria, Pertussis and Tetanus (DPT) and Hib (DPTHib or DPTHepBHib) are appropriate for the children of Bangladesh.

Beta-lactamase-mediated ampicillin resistance varies considerably with geographical region, ranging from 1.8% in Italy to 65% in South Korea.¹¹ There have been several reports of β -lactamase negative, ampicillin-resistant *H influenzae* strains.³⁷ These are relatively uncommon, however, as judged by the recent national and multinational surveillance.^{10,11} In our study, overall, one-third of *H influenzae* strains were resistant to ampicillin, and all of them were β -lactamase producing. As reported by other studies,¹³ the enzyme was completely inhibited by clavulanic acid, and the ampicillin resistant strains were highly sensitive to a combination of ampicillin and clavulanic acid.

There was a marked increasing trend of resistance to ampicillin and chloramphenicol, which were almost universally coexistent. These data on coexistence of markers for ampicillin and chloramphenicol resistance suggest that all of them may be from the same clonal origin and that the markers may be carried on a single plasmid, as seen with the European strains.³⁸

High case fatality (22%) and sequellae (24%) of Hib cases indicate the severity of Hib infection in Bangladeshi children, which also has been reported from India¹² and other developing countries.³⁹ The significantly higher rate of mortality and sequellae among cases that are a result of isolates resistant to ampicillin+chloramphenicol, in comparison with cases that are a result of susceptible isolates (31% vs 11%; $P < .001$), was possibly because of a delay in the start of treatment with a third generation cephalosporin, as it cannot be provided free by the hospital and most of the patients cannot afford to buy the expensive drugs.

Several possible limitations of our study and their implications for future research need consideration. Because this was a hospital-based surveillance study, our data preclude estimation of total disease burden in the population. Although DSH is the largest pediatric hospital at a national level for primary and tertiary care, there are several general hospitals and private clinics serving the same population, and, therefore, some children with meningitis and bacteremic pneumonia were admitted to those hospitals as well. Moreover, because

Bangladesh is a developing country with high poverty, low literacy levels, and poor access to healthcare, many children may not be brought to the hospital and may die at home. Nevertheless, this study revealed that Hib is a primary cause of invasive disease among infants of Bangladesh and that antibiotic resistance to the commonly used therapeutics, ampicillin and chloramphenicol, has markedly increased over the past decade.

Combined resistance to first-line drugs (ampicillin and chloramphenicol) and its impact on clinical outcome indicate that a third-generation cephalosporin would be the most rational empirical therapy, but this class of agents may not be affordable by the majority of Bangladeshi people. This highlights the importance of disease prevention through vaccination. However, despite formation of the Global Alliance for Vaccine and Immunization, Bangladesh, which is eligible for Alliance funding, has failed to include Hib vaccine in the Extended Program for Immunization (EPI) program.

It is now the responsibility of public health practitioners and scientists to establish the true burden of Hib disease in Bangladesh and elsewhere in the developing world, perhaps through use of "rapid tool"³⁴ or vaccine probe⁴⁰ studies and, thus, to provide convincing evidence to persuade policy makers to include Hib vaccine in EPI programs. Until the vaccine is available, a third-generation cephalosporin should be within the reach of the people of Bangladesh for effective treatment of Hib meningitis cases.

We gratefully acknowledge the technical assistance rendered by Dr Monir Hossain and Ms Maksuda Islam.

REFERENCES

- Saha SK, Rikitomi N, Ruhulamin M, Watanabe K, Ahmed K, Biswas D, et al. The increasing burden of disease in Bangladeshi children due to *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *Annals Trop Pediatr* 1997;17:5-8.
- Lau YL, Low LC, Yung R, Ng KW, Leung CW, Le WH, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* type b infections in children hospitalized in Hong Kong, 1986-1990. Hong Kong Hib study group. *Acta Paediatr* 1995;84:173-6.
- Steinhoff MC. *Haemophilus influenzae* type b infections are preventable everywhere. *Lancet* 1997;349:1186-7.
- World Health Organization. Expert review of a tool for rapidly assessing Hib disease burden. WHO Headquarters, Geneva, October 19-20, 2000.
- Watt JP, Levine OS, Santosham M. Global eradication of Hib disease: what are the next steps? Proceedings of the Meeting. Scottsdale, Arizona, September 22-5, 2002. *J Pediatr* 2002;143:S163-87.
- Sazawal S, Black RE. Effect of pneumonia case management on mortality in neonates, infants and preschool children: a meta-analysis of community based trials. *Lancet Infect Dis* 2003;3:547-56.
- Gellert GA, Wenger JD, Brilla A. *Haemophilus influenzae* type b disease in Latvia. *Lancet* 1994;344:959. Letter.
- Setarunnahar, Chowdhury AA, Farida H. Aetiological agents of meningitis in Bangladeshi children. *Indian J Med Microbiol* 1988;6:81-5.
- Panjarathinam R, Shah RK. Pyogenic meningitis in Ahmedabad. *Indian J Pediatr* 1993;60:669-73.
- Doern GV, Jones RN, Pfaller MA, Kugler K, the SENTRY Participants Group. *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from patients with community acquired respiratory tract infections: antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Antimicrobial Agents Chemother* 1999;43:385-9.
- Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community acquired respiratory infections. *J Antimicrobial Chemother* 2002;50(suppl 1):49-59.
- Invasive Bacterial Infection Surveillance (IBIS) Group of the International Clinical Epidemiology Network. Are *Haemophilus influenzae* infections a significant problem in India? *Clin Infect Dis* 2002;34:949-57.
- Hu YY, Yu SJ, Liu G, Gao W, Yang YH. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* among children in Beijing, China, 1999-2000. *Acta Paediatr* 2002;91:136-40.
- World Health Organization. WHO Program for the Control of Acute Respiratory Infections. Acute respiratory infections in children: case management in small hospitals in developing countries. Geneva: World Health Organization; 1990; Report No. 5.
- Saha SK, Rikitomi N, Ruhulamin M, Masaki H, Hanif M, Islam M, et al. Antimicrobial resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains causing childhood infections in Bangladesh, 1993-1997. *J Clin Microbiol* 1999;37:798-800.
- Saha SK, Baqui AH, Darmstadt GL, Ruhulamin M, Hanif M, Arifeen SE, et al. Comparison of antibiotic resistance and serotype composition of carriage and invasive pneumococci among Bangladeshi children: implications for treatment policy and vaccine formulation. *J Clin Microbiol* 2003;41:5582-7.
- Campos JM. *Haemophilus*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington, DC: American Society of Microbiology; 1995. 556-65.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twelfth informational supplement. Vol. 22, No. 1. Villanova, Penn: NCCLS; 2002. NCCLS Document M100-S12.
- Jorgensen JH, Howell AW, Maher LA. Quantitative antimicrobial susceptibility testing of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* by using the E-test. *J Clin Microbiol* 1991;29:109-14.
- Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. Identification of beta-lactamase-negative, ampicillin-resistant strains of *Haemophilus influenzae* with four methods and eight media. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1585-8.
- Mandell LA, Peterson LR, Wise R, Hooper D, Low DE, Schaad UB, et al. The battle against emerging antibiotic resistance: should fluoroquinolones be used to treat children? *Clin Infect Dis* 2002;35:721-7.
- 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* 2000;13:302-17.
- Mastro TD, Nomani NK, Ishak Z, Ghafoor A, Shaikat NF, Esko E, et al. Use of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from children in Pakistan for surveillance for antimicrobial resistance. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:824-30.
- Cheesbrough M. *Medical Laboratory Manual for Tropical Countries*. Vol. 2. London: Tropical Health Technology and Butterworth-Heinemann; 1985: 277-80.
- Geiseler PJ, Nelson KE, Levin S, Reddi KT, Moses VK. Community acquired purulent meningitis: a review of 1316 cases during the antibiotic era, 1954-1976. *Rev Infect Dis* 1980;2:725-45.
- Gedlu E, Rahlenbeck SI. Pyogenic meningitis in children in northwestern Ethiopia. *Ann Trop Paediatr* 1995;15:243-7.
- Shaltout AA, Auger LT, Awadallah NB, Hijaz Z, Jobay N, Hajj KF, et al. Morbidity and mortality of bacterial meningitis in Arab children. *J Trop Med Hyg* 1989;92:402-6.
- Schlech WF, Ward JJ, Band JD, Hightower A, Fraser DW, Broome CV. Bacterial meningitis in the United States, 1978 through 1981. The National Bacterial Meningitis Surveillance Study. *JAMA* 1985;253:1749-54.
- Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S, Broome CV. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. The Bacterial Meningitis Study Group. *J Infect Dis* 1990; 162:1316-23.
- Beri RS, Ojha RK. Is Hib vaccination required at all in India?. *Indian Pediatr* 2002;39:1067-8. Letter.
- Murphy TV, Granoff DM, Pierson LM, Pastor P, White KE, Clements JF, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in children less than 5 years of age in Minnesota and in Dallas County, Texas, 1983-1984. *J Infect Dis* 1992;165(suppl 1):S7-10.

32. Bijlmer HA. World-wide epidemiology of *Haemophilus influenzae* meningitis: industrialized versus non-industrialized countries. *Vaccine* 1991; 9:85-9.
33. Liu CC, Chen JS, Lin CH, Chen YJ, Huang CC. Bacterial meningitis in infants and children in southern Taiwan: emphasis on *Haemophilus influenzae* type B infection. *J Formos Med Assoc* 1993;92:884-8.
34. Deivanayagam N, Ashok TP, Nedunchelian K, Ahamed SS, Mala N. Bacterial Meningitis: diagnosis by latex agglutination test and clinical features. *Indian Pediatr* 1993;30:495-500.
35. Losonsky GA, Santosham M, Sehgal VM, Zwalen A, Moxon ER. *Haemophilus influenzae* disease in the White Mountain Apaches: molecular epidemiology of a high-risk population. *Pediatr Infect Dis J* 1984;99:404-9.
36. Takala AK, Eskola J, Peltola H, Makela H. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease among children in Finland before vaccination with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:297-302.
37. Markowitz SM. Isolation of ampicillin resistant, non-beta-lactamase producing strain of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrobial Agents Chemother* 1980;17:80-3.
38. Dimopoulou ID, Jordens JZ, Legakis NJ, Crook DW. A molecular analysis of Greek and UK *Haemophilus influenzae* conjugative resistance plasmids. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:303-7.
39. Campagne G, Schuchat A, Djibos S, Ousseini A, Cisse L, Chippaux JP. Epidemiology of bacterial meningitis in Naimey, Niger, 1981-96. *Bull WHO* 1999;77:499-508.
40. Levine OS, Lagos R, Munoz A, Villaroel J, Alvarez AM, Abrego P. Defining the burden of pneumonia in children preventable by vaccination against *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1060-4.

50 Years Ago in *The Journal of Pediatrics*

INTERSTITIAL PLASMA CELL PNEUMONIA

Lunseith JH, Kirmse TW, Prezyrna AP, Gerth RE. *J Pediatr* 1955;46:137-45

In a fatal neonatal case of "interstitial plasma cell pneumonia," the first in the United States, these authors described the clinical features of failure to thrive, a dry hacking cough, severe cyanosis during feeding, dyspnea upon exertion, and a "ground-glass cloudiness" on the chest roentgenogram. Pathologic findings were confined to the lungs, which were heavy, firm, densely infiltrated by plasma cells, and contained periodic acid Schiff-positive material within air spaces. Several similar cases had previously been reported in Europe, and although the cause was unknown, the authors astutely suggested that this was an infectious disease because of the ability to produce similar pathologic changes in guinea pigs by injecting them with patients' blood or secretions. They noted that the disease only affected "premature and weak full-term infants" but spared "full-term infants in good condition."

Fifty years later, we know that the disease is caused by a micro-organism, *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*).¹ In addition to children with congenital immune defects, other susceptible individuals include children or adults immunosuppressed because of treatment for malignancy or organ transplantation or consequent to infection by the human immunodeficiency virus. Initially thought to be a protozoan,^{2,3} *P carinii* is now classified as a fungus-based on ribosomal RNA that is homologous to that in fungi.⁴ The organism has 4 morphologic forms: trophozoites, cysts, precysts, and sporozoites. The diagnosis can be established by identification of the diagnostic form, the cyst, a 4 to 8 μ m spheric or crescent-shaped object in bronchoalveolar lavage, or in an open lung biopsy. For definitive diagnosis, routine cytologic stains such as Giemsa, Papanicolaou, and Grocott methenamine silver are used for detecting the cysts; sometimes immunohistochemistry or polymerase chain reaction is necessary. Staining of bronchoalveolar lavage fluid with Calcofluor white, a nonspecific fluorochrome that binds cellulose, can provide rapid screening (within minutes) and permit prompt institution of therapy.⁵

Treatment has significantly reduced mortality rates, and effective drug regimens include co-trimoxazole, pentamidine or clindamycin with primaquine, dapsone with trimethoprim, or atovaquone and trimetrexate with folinic acid. Glucocorticosteroids may be added, and high-risk (immunosuppressed) patients are treated prophylactically with co-trimoxazole.⁶⁻⁸ Immunization of these high-risk patients will be possible in the future.⁹

References are available online at www.us.elsevierhealth.com/jpeds

Daphne E. deMello, MD
 Departments of Pathology and Pediatrics
 Saint Louis University Health Sciences Center and
 Cardinal Glennon Children's Hospital
 St Louis, MO 63104
 YMPD1285

10.1016/j.jpeds.2004.10.051

流行感染症の脅威：最新情報とその対策
— エイズ, 肝炎, **ATL**, 梅毒・クラミジア,
SARS, インフルエンザ, 結核 —

第1章 感染症における問題とその対策

1. 21世紀における感染症対策と展望

岡 部 信 彦

1. 21世紀における感染症対策と展望

岡 部 信 彦*

要 旨

感染症はかつての死の疫病ではなくなり、多くの人々が安心して過ごせるようになった。しかし一方では新興・再興感染症のように新たな、また再び問題となってきたものもある。地球規模では決して改善されていない、むしろ死の原因として依然大きな問題となっているものもある。感染症対策の第一歩は、感染症の存在を知ること、つまり不明(未知)の疾患に対して感染症ではないかと疑うことにある。感染症というものに対して医学教育や研究部門を見直し、医療関係者の感染症の診断と治療、研究に関する医学・医療センスを再び向上させる必要がある。

Summary

Infectious diseases are not contagious lethal diseases, and people are not in fear of death or serious illness in life. However, we are facing infectious disease problems again such as emerging/re-emerging infectious diseases.

The basic measure for preventing, infectious disease is recognizing the presence of unidentified or unknown disorders as infectious diseases. It is necessary to strengthen infectious disease activity in every medical field including education, research and medicine.

Key words 新興感染症 (emerging infectious diseases), 再興感染症 (re-emerging infectious diseases), 感染症サーベイランス (infectious surveillance), 積極的疫学調査 (positive epidemiology investigation), 症候群サーベイランス (syndrome surveillance), 感染症教育 (infectious education)

I. 感染症の変貌

かつて「病気」といえば流行病あるいは疫病,

すなわち感染症(伝染病)がもっとも恐れられ、またそれが中心であった。しかし病原体の発見、検査法や診断法の進歩、そして抗生物質やワク

Infectious disease measures in the 21st century and the prospects

* Nobuhiko OKABE, MD, PhD

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases

国立感染症研究所 感染症情報センター(〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1)

チンの開発と普及、衛生環境の向上、栄養状態の改善そして医療そのものの向上などによりかなりの感染症は激減した。死に至る感染症も少なくなり、疾病構造は感染症から悪性新生物、心疾患、脳血管疾患などに置き換わってきた。このような状況から、あたかも感染症はすでに人のコントロール下にある疾患であるかのように錯覚され、感染症に対する医学教育や研究部門が次第に縮小された時期があった。そのため、医療関係者の感染症の診断と治療に対するセンスは次第に低下し、一般の人々も「感染症(伝染病)」に対する警戒感が薄らいでしまっていた。

確かに感染症を直接の死因とすることは激減し、日常における感染症の罹患状況も格段に良くなってきた。しかし、感染症が二次的に発生し、死の原因となることは少ないことではない。わが国における死因の第 4 位は肺炎であることに気づく人はそう多くはない。医療の進歩は一方では免疫機能低下者の数を増やし、その結果として易感染状態に対する注意、管理は医療現場においてさらに重要になり、正しい感染症対策が一層求められるようになってきている。そこに耐性菌あるいは、院内感染の問題が交錯すると、状況はさらに複雑となる。

これまでに、人類が自らの手によって完全に根絶することができた感染症は、天然痘ただ一つである。天然痘につぐ根絶の第 2 の標的であるポリオも、次第に多くの国々から消え去りつつあるが、最終段階で足踏み状態となっている。一方で、これまでに存在しなかった感染症や病原菌が証明されることにより感染症であることが明らかになった疾患、すでに我々の目の前から姿を消してしまったかのように考えられていたが再び姿を現わしてきた感染症など、その種類はむしろ増加している。それらの中には、瞬く間に世界中に拡大した AIDS (HIV 感染症)、アフリカにおけるエボラ出血熱などの致死性疾患の勃発、いわゆる狂牛病(ウシ海綿状脳症)で知られるようになったプリオンとヒトへの伝播による変異型 Creutzfeldt-Jacob 病(vCJD)との結

びつきなどもある。2003 年には Severe acute Respiratory Syndrome (SARS : 重症急性呼吸器症候群) が出現し、2004 年本稿脱稿現在、強毒型鳥インフルエンザ A/H5N1 (高度病原性鳥型インフルエンザ : HPAI) の鶏での流行、そして一部において少数ではあるが人での発症が現在進行中である。

1996 年夏に日本各地で集団発生し、当時約 18,000 人の患者と 12 名の死者を出した腸管出血性大腸菌 O-157 の流行は、国内においては大きな社会問題に発展し、「日本でも食品関連の感染症の大流行があった」ということで世界中からも注目された。それから 8 年を経た現在、一般の人々にとって O-157 感染症は目の前から消え去ったかのような病気となり、日常の警戒が再び薄らいできているが、依然国内では年間 3,000 ~ 4,000 例の発生と、数名の死亡が報告されている。1982 年、米国におけるハンバーガーを原因とする集団下痢症の発生事例より明らかとなった O-157 は、社会に常在する細菌となっている。

すでに我々の目の前から姿を消してしまったかのように考えられていたが、再び姿を現わしてきた感染症も少なくない。マラリア・結核・ペスト・ジフテリア・デング熱・髄膜炎菌性髄膜炎(流行性髄膜炎)・黄熱病・コレラなどが挙げられる。2002 年、ウエストナイル熱は全米に拡大した。我が国では、1997 年には結核患者の発生が 38 年ぶりに増加傾向に転じたこと、帰国者の発熱の中にはマラリア・デング熱の患者が少なからず含まれていること、輸入例のみならず海外渡航歴のないコレラ、赤痢患者発生の増加傾向がみられるようになってきたことなども、明らかになってきている。さらに人の生活様式、環境の変化などは、古くからある性感染症の種類、年齢構成を大きく変えてきている。

II. 感染症の変貌—その要因—

感染症が再び我々にとって身近な問題として戻って来た大きな要因として、人口の増加そして都市化、集団的な生活機会の増加、食習慣、

性習慣を初めとする生活習慣の急速な変化，自然環境の破壊，人の住居地の拡大による人と野生動物の距離の接近（動物のみのものであった微生物の，人社会への侵入）など，多くのものが挙げられる。そして交通機関の発達による人と物の大量でしかも短時間での移動は，病原体の移動をも容易にした。以前であれば遠い土地での局地的な発生であっても，今ではあっという間に世界中に拡大する可能性があり，離れた土地での感染症の発生は対岸の火事ではなくなっている。SARS はまさしくそのものであったといえる。

抗生物質の進歩が，感染症による死亡数を著明に減少させた一因であることはすでに述べたところであるが，その使用量は世界中至る所で急速に増加した。その結果，一方では弱毒菌の中で薬剤耐性菌が増加することとなり，これらの菌は世界中にはびこり，いずれの国の臨床の場でも新たな難治性感染症の原因菌として問題を投げかけている。

また近年の社会情勢は，忘れられかけている感染症の病原体が，生物兵器として使用される可能性について危惧されるようになってきた。炭疽，天然痘，野兔病，ボツリヌスなどが再び注目を浴びるようになったのは，生物兵器としての可能性である。旧ソ連から米国に亡命した Dr. K. Aribeck は，その著書「バイオハザード（二見書房 1999 年）」で，旧ソ連では炭疽菌などとともに生物兵器研究が行われ，トン単位の天然痘ウイルスが使用可能な状態にあったと述べている。せっかく人類の手で根絶した疾患がこのような形で再び世の中に現れてくることは何とも言えぬ悲しい思いであるが，各地での戦争状態，我が国におけるオウム真理教によるサリン事件，ニューヨークにおけるビル爆破とそれに続いた炭疽事件など，現実には残念ながらそれへの備えも求められており，忘れられていた教科書をひもといてみる必要ができてきてしまった。

つまり現在の地球上の状態は，感染症に対して警戒を緩めて良い状態では決してない。

我が国は地理的 環境的に感染症に対しては比較的穏やかな条件下にあり，致死的な感染症の大流行は熱帯 亜熱帯の国々，あるいは温帯地域の国々の中でも少ない方であり，人々の警戒感もしばしば緩みがちである。しかしこれら地球全体で感染症に対する警戒が必要とされている中，感染症が再び我々にとって身近な問題に戻って来つつある要因としてあげられているものは，すべて我が国の現状にあてはまるものである。身近な死に至る病が遠ざかり，多くの人々が安心して暮らせるようになったのは大いに喜ばしいことであるが，安心することは油断することではない。感染症の動きに関するアンテナは感度のよいものを持ち，その対策，予防，診断，治療に関する能力は，常に維持しておく必要がある。

III. 新興・再興感染症 (emerging /re-emerging infectious diseases)

常に身の回りにある感染症に加えて，近年新興感染症 emerging infectious disease，再興感染症 re-emerging infectious diseases という語に接することが多い。WHO は，これらの新たな問題を提起している感染症について emerging/re-emerging infectious diseases という概念を導入し，1990 年代前半より精力的に取り組み始めた。1995 年の WHO 年次総会において，すべての加盟国に emerging/re-emerging infectious diseases の正しい把握と認識のために国内・国際間の感染症サーベイランスを強化することを勧告する，との決議案が採択されている。

新興感染症とは，新たにヒトでの感染が証明された疾患，あるいはそれまでその土地では存在しなかったが新たにそこでヒトの病気として現れてきたものなど，とされている。原因が不明であった疾患のうち，病原物質が明らかとなり，地域的あるいは国際的に公衆衛生上問題となるものも新興感染症の概念の中に含まれる。再興感染症とは，すでに知られてはいたもののその発生数は著しく減少し，もはや公衆衛生上の問題はないと考えられていた感染症のうち再

表1 1973 年以来明らかとなった感染症とその微生物

年	病原微生物	種類	疾患
1973	Rotavirus	ウイルス	小児下痢症の大半の原因
1975	Parvovirus B19	ウイルス	慢性溶血性貧血における汎血球性貧血発作 (後に伝染性紅斑の原因ウイルスであることが確定)
1976	<i>Cryptosporidium parvum</i>	寄生虫	下痢症(水系感染)
1977	Ebola virus	ウイルス	エボラ出血熱
1977	<i>Legionella pneumophila</i>	細菌	レジオネラ症(肺炎)
1977	Hantaan virus	ウイルス	腎症候性出血熱
1977	<i>Campylobacter jejuni</i>	細菌	下痢症
1980	Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-I)	ウイルス	成人 T 細胞白血病
1981	<i>Staphylococcus aureus</i> (毒素産生株)	細菌	毒素性ショック症候群 (Toxic Shock Syndrome ; TSS)
1982	E-coli O-157 : H7	細菌	腸管出血性大腸炎, 溶血性尿毒症症候群
1982	HTLV-II	ウイルス	Hairy cell 白血病
1982	<i>Borrelia burgdorferi</i>	細菌	ライム病
1983	HIV	ウイルス	AIDS
1983	<i>Helicobacter pylori</i>	細菌	胃潰瘍
1985	<i>Enterocytozoon bieneusi</i>	寄生虫	持続性下痢症
1986	<i>Cyclospora cayatanensis</i>	寄生虫	持続性下痢症
1986	Prion	プリオン	牛海綿状脳症
1988	Human herpesvirus-6 (HHV-6)	ウイルス	突発性発疹症
1988	Hepatitis E	ウイルス	E 型肝炎(腸管感染)
1989	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	細菌	エールリッヒア症
1989	Hepatitis C	ウイルス	C 型肝炎
1991	Guanarito virus	ウイルス	ベネズエラ出血熱
1991	<i>Encephalitozoon hellem</i>	寄生虫	結膜炎, 全身性疾患
1991	<i>New specis of Babesia</i>	寄生虫	非定型性バベシア症
1992	<i>Vibrio cholerae</i> O-139	細菌	新型コレラ
1992	<i>Bartonella henselae</i>	細菌	猫ひっかき病
1993	Sin Nombre virus	ウイルス	成人呼吸窮迫症候群(肺ハンタ症候群)
1993	<i>Encephalitozoon cuniculi</i>	寄生虫	全身性疾患
1994	Sabia virus	ウイルス	ブラジル出血熱
1995	HHV-8	ウイルス	AIDS 患者のカポジ肉腫
1997	Influenza A/H5N1	ウイルス	トリ型インフルエンザのヒト感染
1999	Nipah virus	ウイルス	急性脳炎
2003	SARS corona virus	ウイルス	急性肺炎(SARS)

び出現し増加したものとされている。

1973 年以来明らかになった新しい感染症とその微生物について, WHO・CDC でまとめたものに最近の状況を加えたものを表1に示した。また この 20 年間に再興感染症としてみなされた疾患を同様にまとめ, 表2に示した。

IV. 感染症対策に必要なこと

感染症対策の第一歩は, 「21 世紀における…」と大上段に振りかざす必要はない。感染症の存在を知ること, つまり, 不明(未知)の疾患に対して感染症ではないかと疑うことにある。患者に接するものは, よくその話を聞き, ヒントを掴み, よく診る必要がある。そしてそれに対す

表2 この 20 年で再興感染症とみなされた疾患

ウイルス感染症	狂犬病 デング熱 黄熱病
細菌感染症	A 群溶連菌感染症 (含む, 劇症溶連菌症) Trench fever ペスト 結核 百日咳 サルモネラ 肺炎球菌感染症 コレラ ジフテリア 髄膜炎菌性髄膜炎 (流行性髄膜炎)
寄生虫・ 原虫感染症	マラリア 住血吸虫症 ニューロシスチセルコーシス アカントアメーバ症 リューシュマニア症 ランブル鞭毛虫症(ジアルジア) エキノコッカス症

る適切な検査法を選択することが重要である。感染症を疑う場合には、保健診療の制約がある中であっても、可能な限り微生物学的検査、病原診断を行うようにすべきである。グラム染色を学生実習で習っても、それを臨床現場で使いこなせる医師は数えるほどにすぎないという現状は、いくら PCR のような検査が普及しても、感染症の本質を知ることはむづかしい。基本的な検査法に習熟、あるいは理解をしておくこと、させていくことが必要である。さらに治療にあたっては、きわめて常識的なことではあるが、その疾患に対して適切な治療を選択することにある。適切な治療とはその疾患を知っていなければ不可能であり、余計な(過剰な)治療を加えてはいけないということが含まれている。さらに患者の感染力、感染経路を知り、いかに感染の拡大を防止するかを併せて考える必要がある。21 世紀は、感染症というものに対して医学教育や研究部門を見直し、医療関係者の感染症の診断と治療、研究に関する医学・医療セ

ンスを再び向上させる必要がある。

V. 感染症対策に必要なこと —感染症サーベイランスシステムの 充実と国際協力—

感染症の存在を知るために基本的なことは、感染症サーベイランスを強化・充実させ、日常の感染症の動向をまず知ることにある。日常的な疾患の状況がつかめて初めてそこから外れた異常なものの存在を速やかにつかみ取ることができる。一医療者、一医療機関が、これらの感染症の動向を自らのものとだけとしてしまったのでは、きわめて限られた経験に基づいたきわめて限られた対策にとどまり、点としかならない。より確実な対策を立てるためには、点における経験が情報として提供され、その結果が集積・分析されることによって初めて地域全体としての対策を考えることができる。しかし集積された情報は、情報が集積された場所のみでの対策を立てるための資料や記録としてとどまってはならない。可能な限り、速やかに情報の提供者に還元される必要がある。集積された情報が還元されてこそ、臨床の現場に多くの経験が生かされることになり、受益者である患者に還元されることになる。サーベイランスを強化・充実させるということは、正しい質の高い情報が報告され、また、速やかに収集・解析され、そして収集・解析された情報が速やかに還元されることにある。そして、質の高い情報の提供は、医療現場における質の高い医療の提供を可能にするものである。

サーベイランス(surveillance)の原義は、sur(上)+veil(見る)=広く見渡す、ことである。米国 Centers for Disease Control and Prevention(CDC)では、疾病の空間的発生状況およびその時間的变化を継続的に監視することによって、疾病対策の企画、実施、評価に必要なデータを系統的に収集、分析、解析し、その結果を関係者に迅速かつ定期的に還元する、と定義している(CDC 1986)。

我が国においては平成 11 年に策定された感

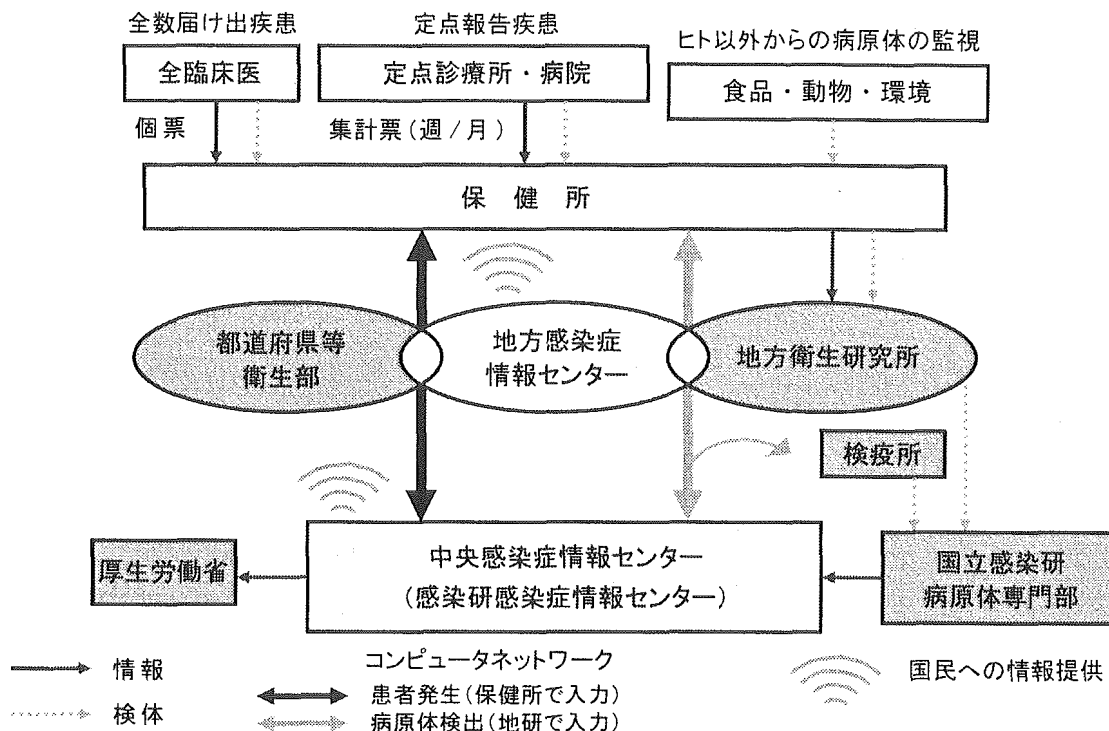


図1 感染症サーベイランス体制

感染症法(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)において、サーベイランス体制の強化が図られた。感染症法の施行とともに、以前よりより多くの疾患の届け出と情報の提供が臨床医に求められ、ときに仕事としての負担を感じることもあろうかとは思われるが、我が国全体のそして地球規模での感染症対策のために、サーベイランスの強化には、第一線にいる臨床医の協力が不可欠である。これまでは感染症に限らず、患者の治療、疾患への対策は限られた空間、範囲で行われることが多かったように思う。今後の感染症対策、予防、治療には、多くの人々による正しい情報の適切な共有が必要であろう。

我が国における感染症サーベイランスシステムを図1に示す。そしてこれらの感染症状の収集、集積、情報の提供は、国内に限らず、日常から広く海外との協力、提携、そして情報交換が必要である。それが国内における早めの感染症対策に結びつき、地球規模での21世紀の感染症対策に結びついて行く。

VI. 感染症対策に必要なこと —積極的疫学調査・実地疫学調査—

通常行われる届け出に基づく感染症サーベイランスは、報告の来るのを待っているいわば受け身的なサーベイランスである。しかしあるところで感染症の異常発生(数的に多い場合のみならず、1例であっても問題となることもある)があったときには、その場に赴いての積極的な調査が必要となることがある。患者を診療する医師および医療機関は当然その患者一人一人の診断と治療に集中するので、その患者の周辺情報、感染経路調査などの疫学調査や感染拡大予防対策を実施するなどの余裕はない。したがってこのような積極的な疫学調査は、医療機関とは別に行うことができるようなコンセンサスとシステム、そしてそれを担当できる専門分野の人材育成が必要である。米国ではCDCですでに50年以上のこの分野の人材教育の歴史を持ち、アジアでもフィリピン、タイなどが10年程度の歴史をもっている。また近年は、このシステムを導入あるいは導入しようとしている国

がいわゆる先進国、途上国を問わず増加している。

我が国では平成 11 年より実施された感染症法において、要に応じて自治体は積極的疫学調査が行えることが定められており、これに応えられる専門的人材の養成を、平成 11 年より実地疫学調査専門家養成コース (Field Epidemiologist Training Course: FETP-研修期間 2 年) として国立感染症研究所で開始した。まだその数は十分ではないが、日本における FETP (FETP-J) は、国内外において疫学調査が要請された場合、情報センタースタッフとともに現地に行き、現地スタッフと協力をして調査を行い、そこにおける感染症対策のための提言を行っている。なお平成 15 年改正の同法では、積極的疫学的調査は、国もこれを指示できるようになった。

VII. 感染症対策に必要なこと —症候群サーベイランス—

感染症の届け出の多くは、診断が確定した時点で行われる。日常の感染症の動向を知っておくことは、異常な感染症の出現の早期発見・早期対応、そして感染の拡大防止に重要なヒントになるので、平常時の対策として重要なことである。しかし、原因不明疾患あるいは原因が特定しにくいような疾患の多発の場合には、これらを鋭敏にその発生をとらえる必要があるものの、診断をしてある一定期間内に届け出を行うという通常のシステムでは発生を感知する感度は鈍く、対応が遅くなる。そこでこのような場合には確定診断がなされる以前の症候群の段階で報告を求める症候群別サーベイランス (syndromic surveillance) が有用となる。

2001 年 10 月米国で発生した一連の炭疽事件は、我が国の感染症危機管理のあり方にも大きな問いかけがなされた。我が国において炭疽は感染症法において 4 類全数把握疾患に位置づけられており (平成 15 年 11 月以降は新 4 類感染症に類型)、すべての医師が患者発生を届けるという点では法律上の対応は可能であった。し

かし感染症法は、本来平常状態におけるサーベイランスを行うもので、生物テロあるいは何らかのイベント (mass gathering) における感染症の勃発 (outbreak) に対処することを目的に指定されたものではない。したがって生物テロなどの際に鋭敏にその発生をとらえるためには現行のシステムでは発生を感知する感度は鈍く、対応が遅くなり、新たなシステムの導入が必要であると考えられた。

2000 年 7 月九州・沖縄で開催された G8 サミットは、社会的・政治的に重大なイベントであった。会場となった福岡市と宮崎市において、各種感染症 (生物テロを含む) がサミット参加者に与える影響を最小限にとどめることを目的とした症候群サーベイランスの小規模な実施を試みたところ、本サーベイランスは、結果が迅速にできることから即時性に優れており、その後通常に行われている感染症サーベイランスと有意に相関があることが明らかとなった。

ワールドカップサッカー 2002 は、2002 年 6 月に日本と韓国で開催された。G8 サミット時に比して各国から集まる人の数は格段に多く、社会的注目度も高い国際的なイベントである。この時に、各種感染症がサッカー選手や観客に及ぼす健康被害、輸入感染症や生物テロが会場周辺の地域住民に与える影響とを最小限にとどめる、ことを目的として、日常のサーベイランスよりも迅速に感染症クラスターをとらえることができるとして、G8 サミット時より規模の大きい症候群サーベイランスを実施した。サーベイランスの実施にあたっては、国、開催地自治体および東京都、会場周辺にある医療機関 (入院患者サーベイランスとしたため病院)、そして感染研が協力して行った。韓国も同様のシステム導入を図ったため、実施にあたって韓国 NIH との連絡を密に行い、実施期間中は連日韓国側と情報の交換を行った。幸いすべてのゲームは無事終了し、開催期間前後に異常な感染症のクラスター等は見出されなかった。

この経験は SARS 発生の際に生きたと考えている。原因不明である肺炎を呈する症候群 (重

症急性呼吸器症候群)SARS について、どこでの位の患者が発生し、その動きはどのようになるか、ということの疫学的把握がまず必要となり、WHO は初めて世界的規模での症候群サーベイランスの実施を促したものである。この利点としては、その発生状況を迅速に捉えられるということがあるが、一方、病原診断の確認がないと、その他の病原で同様の症候を示す類似疾患が紛れ込んで来る可能性が高い。したがって病原が判明し確実な検査法が明らかになった場合には、早急にふるい分けの方法(確定診断)を導入する必要がある。SARS についても当初は症候のみの疾患定義(suspected case, probable case: 疑い例・可能性例と訳された)であったが、病因として SARS Corona Virus が明らかになった後、検査法の結果が参考資料として加えられた。

平成 15 年 11 月の感染症改正の中では、急性脳炎(脳症)がそれまでの限られた定点病院からの報告から、第 5 類全数報告疾患に切り替えられた。すなわち届け出のための臨床定義に一致した急性脳炎(脳症)を診断した医師は、すべて保健所への報告が求められている。我が国における症候群サーベイランスの大規模な導入であるといえる。臨床医にとっては重症疾患を見ながら、しかも確定病原診断がつけられる前に届け出を行うという大変面倒な負担がかかることになる。しかしこれまでも、未知の疾患は急性脳炎症状として現れることがあり(1997 年香港における鳥型インフルエンザの初めてのヒト感染例は肺炎プラス急性脳症、1998 年ニパウイルスは急性脳炎、手足口病からの死亡例の多発は急性脳炎(EV71 ウイルス感染)、我が国でその存在が明らかになった小児のインフルエンザに伴う急性脳症の発症、米国で流行的発生の見られたウエストナイルウイルス脳炎、など)、また重篤な疾患の集積は、バイオテロなどによる不自然な疾患の発生もとらえ得る可能性があり、これらの疾患(症候群)のサーベイランスは早期検知とその対策のために重要である。それ

には第一線にいる医療関係者と公衆衛生担当者の協力が不可欠である。

VIII. ま と め

現代の感染症はかつての死の疫病ではなくなり、多くの人々が安心して過ごせるようになった。しかし一方では新興・再興感染症のように新たな、また再び問題となってきたものも少なくない。また一部の国では良い状況となってきた感染症であっても、地球規模で考えた場合には決して改善されていない、むしろ死の原因として依然大きな問題となっているものもある。さらにせつかく人類が総力を挙げて根絶に成功した天然痘が、再びバイオテロという卑劣な武器として再び注目を浴びてきているなど、きわめて悲しい現実もある。いつ、どこで、どのように、どのような病原体が使用されるのか予測がつかないところが生物テロのやっかいなところであり、また使用する側にとっては「使うかもしれない」というだけで十分な不安を与えることができるという、効果的な手段である。またこれらの感染症も、初期症状はかぜ症状であったり、急性胃腸炎症状であったり、いわゆる日常疾患との鑑別は困難である。しかし、これらの生物テロとして使用される疾患も意図的な発生でなければ「個々の感染症」であり、SARS で代表されるように新たな感染症も気がつかなければ初期は日常的な疾患である。基本的に重要なことは日頃から感染症への対応をきちんとしておくこと、である。近年、感染症危機管理という言葉を目にすることが多いが、それぞれの場における感染症に対するセンスの向上が感染症対策の第一歩であると考えている。

感染症の一つ一つを根絶するなどということは到底現実的な話ではない。しかし、現在の死因としての感染症、感染症による健康の被害、障害を減少させ、より安心して暮らせるようになることを 21 世紀の目標とすることは可能であろう。

特集

人と動物の共通感染症・2 BSEを中心に

SARSの脅威は消えたのか

岡部 信彦

公衆衛生

第68巻 第11号 別刷

2004年11月15日 発行

医学書院

SARS の脅威は消えたのか

岡部 信彦

突然に現れ、そして消えていった SARS

おそらくは2002年11月頃より、そして病原不明の重症肺炎として2003年3月頃より注目され、WHOによりGlobal Alertとして世界中に注意が喚起されたSARS(重症急性呼吸器症候群)は、世界的規模で原因の探求と対応が行われた。その結果、病原体も異例の早さで明らかにされ、新たな知見が積み重ねられたが、不明の点も未だ多い。そして、各種の介入が成功したか、あるいは自然に消滅したという見方もあるが、SARSは次第に終息し、2003年7月5日「最近の地域内伝播」として指定された国はなくなった。2003年9月26日時点での患者数は8,098名、死亡者数は774名である。

これでSARSの脅威は去ったのであろうか？

2003年9月シンガポールにて1名の感染者が、2003年12月台湾にて1名の感染者が、それぞれ実験室内での感染例として確認されている。両事例とも、早期発見と早期隔離、早期からの疫学調査などにより二次感染はなく、そのことが確認されており、人々も比較的冷静に対応できたと言える。また幸い両例とも予後は良く、いわゆるsuper spreaderとしての要素もなかったとも言える。

2004年1月、中国広東省では4名の感染例が確認されたが、散発的な感染例であり、流行の拡

大の危険性はないとみなされた。しかし患者発生は自然発生的であり、その原因として、食料であったハクビシン起源説がまた浮かび上がったりもした。原因の詳細は未だ不明である。

SARSの出現は、現代の医療体制、感染症対策、公衆衛生、保健行政などのあり方に多くの問題点を投げかけた。ある部分は早急に、ある部分は遅ればせながら改善したが、未解決の部分も多い。

わが国における感染症対策行政の変化

感染拡大予防のために、入院を求め、隔離をし、接触調査などが必要になる。このようなことは一医師、一医療機関ではできず、行政の関与がどうしても必要になる。平成11(1999)年に施行されたわが国の感染症法は、個人情報に立ち入らないよう、入院にあたっては個人の意思を尊重するなど、過去の反省から人権重視の立場が強く打ち出されている。しかし、それが今回のように公衆衛生上の大きな問題になったときには、個人を最大限尊重し、個人保護しつつも、私権の制限をお願いせざるを得ないときがある。そのための法整備、そして社会の理解が必要である。患者が発生した場合、感染経路などを知り、感染の拡大を最小にするためには、その患者の接触調査、行動調査などが必須となる。知る権利という名の下にしばしば行われる興味本位の探求と、周辺の人々

の安全と健康、そして何より本人の改善のために行われる調査とは、明確な線を引けるようにしておく必要がある。これにはサーベイランス・疫学調査というものの必要性を理解してもらい、一つ一つ信頼を得ていくことが必要である。

感染症法には法律施行後の状況の変化、技術の進歩、あるいは実施上現われた問題などによる法の改正について定まった、いわゆる5年後の見直し規定があるが、これに基づいた形で平成15(2003)年11月に当初の予定を若干早めて法律の改正が行われた。改正が早まったのはSARS発生による影響が大きい。主な改正点は以下のようなものである。

1. 緊急時における感染症対策の強化

感染症法制定時には、国の関与が最小限に抑えられていたが、今回のSARS対応において国の積極的関与の必要性が再び議論され、国も積極的疫学調査を行うことなど、役割が強化された。

2. 感染症法による動物由来感染症に対する対策の強化

SARSの場合は、その起源まで特定されていないが、野生動物説は根強い。新興感染症の多くは、動物由来感染症であることから、動物の輸入にかかわる届け出制度の創設、動物の調査などに加えて、獣医師にも人に関連ある一部の動物感染症の届け出を求めるようになった。媒介動物の輸入規制、消毒、蚊・ネズミなどの駆除も、感染症法に基づいて行うことが可能となった。

3. 感染症法対象疾患および感染症分類の見直し

これまで1~4類であった類型が1~5類に改められ、1類感染症に痘瘡(天然痘)、SARSが加えられた。2類感染症、3類感染症は変更がない。これまでの4類感染症のうち、媒介動物の輸入規制、消毒、駆除、物件にかかわる措置などが必要なものは、新4類感染症となった。旧4類感染症から新4類に移行したものを除き、残りは新5類感染症となり、若干の疾患の追加が行われた。

SARSは消え去っていない—2004年春に中国で発生した実験室内SARSアウトブレイク¹⁾

2003年7月のSARS終息後、同年9月にシンガポール、12月に台湾から実験室での感染例の報告がなされたことはすでに述べた。病原体を扱う実験室内においては感染のリスクが高く、またそれを見過ごした場合には、実験室をきっかけにSARSが拡大しうることが示唆された。

さらに2004年4月、中国衛生部は9名のSARS症例を報告した。症例の年齢は20~53歳で、男性2名、女性7名であった。基礎疾患を有する者2名のうち、1名は死亡し、他の1名は人工呼吸器管理を受けるなど重症化した。中国衛生部は1例目の患者報告後、サーベイランスを含む疫学調査および対応を強化、すなわち2003年までにWHOにより提唱された接触者の隔離および健康観察という原則を迅速に実施し、初発患者らが研究に従事していた国立ウイルス学研究所(以下、CCDC)を閉鎖した。

初発患者は26歳の大学院生で、CCDCでアデノウイルスを研究していたが、感染が生じた後に複数回、実験をしていた北京と故郷の安徽省を行き来している。この大学院生の患者家族および看護者、そしてその周囲に感染が拡大したもので、流行曲線からは感染が3世代、8名まで広がった可能性が示唆される。なお残り1名は、これらとは直接の関連が見いだされていないCCDCの研究者である。

7月1日に中華人民共和国衛生部から「北京および安徽省におけるSARS集団発生の原因調査報告」が同部ホームページ上で公開されており、その邦訳の要旨は国立感染症研究所感染症情報センターのホームページで紹介している²⁾。北京におけるそれぞれの発端者は腸管感染症ウイルス実験室で研究に従事しており、この実験室ではSARSコロナウイルス(以下SARS-CoV)に関連した研究も行われていた(この2人は直接的には未処理のSARS-CoVを用いた実験はしていなかったとされている)。お互いに感染可能な接触は

なく、いずれの潜伏期間中にも、実験室内外で感染の源となる SARS 患者および野生動物に接触した可能性はほとんどなかった。しかし今回の死亡例(発端者の母親)より得られた SARS-CoV についての遺伝子シークエンスの結果は、実験室株 (HT-SCoV-2) とほぼ一致した。

両発端者に加えて CCDC 腸管感染症ウイルス実験室を利用した研究者 2 名が、IgM 抗 SARS-CoV 抗体陽性となっていた。この 2 名のうち、腸管感染症ウイルス実験室とバイオセーフティ・レベル 3 (BSL 3) 実験室双方へ入室していた研究者があったが、この研究者が両発端者の感染源となった証拠はなかった。しかしこの研究者は、2004 年の春節以後、数回にわたり不活化 SARS-CoV を、BSL 3 実験室から普通実験室へ運び実験をしていた。このウイルスの不活化が常に有効であったかの確認は不十分であった。

以上により、「今回の集団発生は腸管感染症ウイルス実験室内の感染である」と結論づけられた。今回の SARS の実験室内感染の原因は、実験室内バイオセーフティ管理が不適切であったこと、規則が遵守されていなかったこと、実験者の不適切な実験操作があったこと、実験室内安全対策が十分でなかったことにあるとし、中国政府は CCDC の主任ら 5 名を更迭している³⁾。

今回は、2003 年のような大規模な集団発生に至らなかったことは不幸中の幸いである。しかしバイオセーフティ管理が十分になされていたら、小規模であったが今回の事例の二次感染、三次感染の拡大はさらに縮小できたであろう。また一方、本事例が意図的に隠され続けたとしたら、あるいは誰もが知識も経験もなく一般の肺炎として放置されていたとしたら、おそらくは昨年と同様、多くの人気づいたときは SARS の流行のまっ只中にいるということになっていたであろう。

今回の事例は、SARS-CoV を用いた実験を行う場合には、必要な感染予防策を漏れなく実施すべきであると強調される結果となった。それと同時に痛感されたのが、昨年秋頃までに蓄積された

SARS の疫学的知見⁴⁾の重要性である。すなわち、① SARS の潜伏期間はほとんどの患者についてほぼ 10 日以内である、②潜伏期間(症状のない頃)の感染性はない、③ SARS の感染性について、発症後 5 日目以降が感染のリスクが大きくなる、等に基づいて徹底した接触者調査を行うことと、高危険接触者に対する自宅あるいは施設内隔離と医学的観察といった、迅速な封じ込め対策の重要性は変わりがなく効果的である、という点である。

感染拡大の予防

感染の拡大がみられた地域の医療関係者が一様に言うことは、SARS 発生初期には誰もこの病気の感染性がわからず、通常の肺炎として取り扱った結果、院内感染の拡大がみられた、ということである。つまり、肺炎の患者を診るにあたって「感染予防」ということがほとんどなされていなかったことを機に、本症は病院内で拡大を始めたのである。院内感染予防対策の基本に「標準予防 (standard precautions) の考え方の導入」と「メリハリの利いた予防対策」ということがあるが、すべての医療機関でこの考え方の理解と、必要に応じて直ちに実施できる体制をとっておくことが重要である。SARS のみならず、感染症予防対策の考え方の底上げが、今ほど求められていることはない。またそのためには、患者である一般の人々の受診時における協力を求めること(診察時に発熱、咳、渡航歴などを訴えるのではなく事前に連絡をしてもらうこと、必要に応じてマスクなどの防具をつけてもらうことなど)も重要である。

幸いわが国には国内での感染拡大例はなく、国内における発生はゼロとなっている。しかし、SARS も脅威が世界的に去ったわけではなく、わが国での感染拡大の危険性がなくなったわけでもない。しかし感染患者全般のトリアージ、一般医療機関における標準予防策の導入、必要なところにおけるバリアナーシングの導入と、重症患者の徹底した感染予防管理を行うことが必要である。

また多くの呼吸器感染症を診ることの多い一般