

Table 4. Epidemiological Characteristics of *S. Pneumoniae* Strains Isolated from Internally Displaced Persons in Tsunami Disaster Evacuation Camps of Sri Lanka

Camp No.	Room No.	IDP No.	Isolate No.	Age (ys)	Symptom	Serotype	MIC against PCG ($\mu\text{g/ml}$)	PCR result					PFGE pattern
								<i>pbp1a</i>	<i>pbp2x</i>	<i>pbp2b</i>	<i>mef(A)</i>	<i>erm(B)</i>	
1	1	1	1	47	Cough, Sputum	3	0.5	-	-	-	-	-	a1
1	2	2	2	3	Cough, Sputum	3	2.0	-	-	-	-	-	a1
1	3	3	3	5	Cough	22A	0.016	-	-	-	-	-	b1
1	3	4	4	3	Cough	22A	0.016	-	-	-	-	+	b1
1	4	5	5	35	Cough, Sputum	19A	0.5	+	-	-	-	-	c
1	3	3	6	5	Cough	3	0.008	-	-	-	-	-	a2
1	4	6	7	12	Cough	9A	≤ 0.004	-	-	-	-	-	d
2	5	7	8	41	Cough, Sputum	22A	≤ 0.004	-	-	-	-	-	b2
2	6	8	9	0	Cough	6A	≤ 0.004	-	-	+	-	-	e
2	7	9	10	37	Cough	11A	0.032	-	-	-	-	-	f1
2	8	10	11	2	Cough	23F	1.0	+	+	+	-	+	g
3	9	11	12	12	Cough, Sputum	10A	0.008	-	-	-	-	+	h
3	10	12	13	14	None	10A	≤ 0.004	-	-	-	-	+	h
3	11	13	14	12	Cough, Sputum	10A	4.0	-	-	-	-	+	i
3	12	14	15	11	Cough, Sputum	11A	0.032	-	-	-	-	-	f2
3	13	15	16	10	Cough, Sputum	11A	0.032	-	-	-	-	-	f1
3	14	16	17	3	Cough, Sputum	9A	1.0	+	+	+	-	-	j
3	15	17	18	9	None	9A	1.0	+	+	+	-	-	j
3	16	18	19	12	Cough, Sputum	6B	2.0	-	-	-	-	+	k
3	17	19	20	10	Cough, Sputum	6B	≤ 0.004	-	-	-	-	+	l
3	18	20	21	13	Cough, Sputum	19F	≤ 0.004	-	-	-	-	-	m
3	19	21	22	7	Cough, Sputum	15B	0.016	-	-	-	-	-	n
3	12	22	23	12	Cough, Sputum	17A	≤ 0.004	-	-	-	-	-	o
3	12	22	24	12	Cough, Sputum	22A	≤ 0.004	-	-	-	-	-	b2
3	12	22	25	12	Cough, Sputum	22F	≤ 0.004	-	-	-	-	-	p

Discussion

Displaced population due to disasters often inevitably seek refuge in evacuation camps that usually accommodate a large number of people in limited space, leading to overcrowding and poor hygiene. On January 5th, 2005, 10 days after the tsunami, WHO issued an alert for the prevalence of infectious diseases. It major outbreaks of infectious diseases related to a tsunami have never been reported to date. However, since poor hygiene and crowded conditions in evacuation camps can be potential transmission sites for supporting a variety of communicable diseases, we focused our attention on acute bacterial respiratory tract infections in the camps. In particular, infants and young children tend to acquire *H. influenzae* and *S. pneumoniae* in the upper tract because of their low immunity (7), and colonization can become a risk factor of invasive diseases (15). In our study, many infants and young children were living in the camps. In fact, most organisms were detected in children and most person to person transmission of such organisms appeared to occur via children. Since most IDP had respiratory symptoms after entering the camps and PFGE patterns in *H. influenzae* and *S. pneumoniae* were relatively different in each camp except for a few patterns, person to person transmission of such organisms in IDP who had the same bacteria with a similar PFGE pattern in the same camp should be reasonable. In addition, some investigators have reported the presence of multiple strains in the same person's throat or nasopharynx isolates (16, 17); multiple genetic types of *H.*

influenzae and *S. pneumoniae* were identified in a few IDP in our study. In this respect, the mismatched strains might be tested instead of the matching ones, even in discordant IDP in the same camp. Although some of IDP who had the same organism with a similar PFGE pattern did not necessarily live in the same room at the camp, they might have had the chance to contact each other. Indeed, they said that some people had slept outdoors together because of the fear of tsunami. Their residential space was restricted and many people, including adults, had respiratory symptoms, although the detection rate of *H. influenzae* and *S. pneumoniae* was not necessarily higher compared to the previous report (18). However, we accumulated the NP in the camps and transferred them from the camps to the University of Peradeniya within 24 hours to identify the organisms, since the University of Peradeniya is far from the camps, some organisms would potentially die under the situation. Regarding resistant isolates, multidrug-resistant pneumococci are now widespread all over the world (4) and it was previously reported that the rate of penicillin-nonsusceptible pneumococci in Sri Lanka is 41.2% (19), and such resistant pneumococci was found even in the evacuation camps. Previous studies indicated that the Spanish multidrug-resistant 23F pneumococci or the Taiwan multidrug-resistant 19F and 23F pneumococci were spreading in Asia (19, 20). However, the prevalence of such international pandemic clone was not found in our study. It has also recently been reported that BLNAR *H. influenzae* strains have increased in some countries (10, 21), although their global prevalence remains low (22). In our study, the prevalence of BLNAR *H. influenzae* strains was

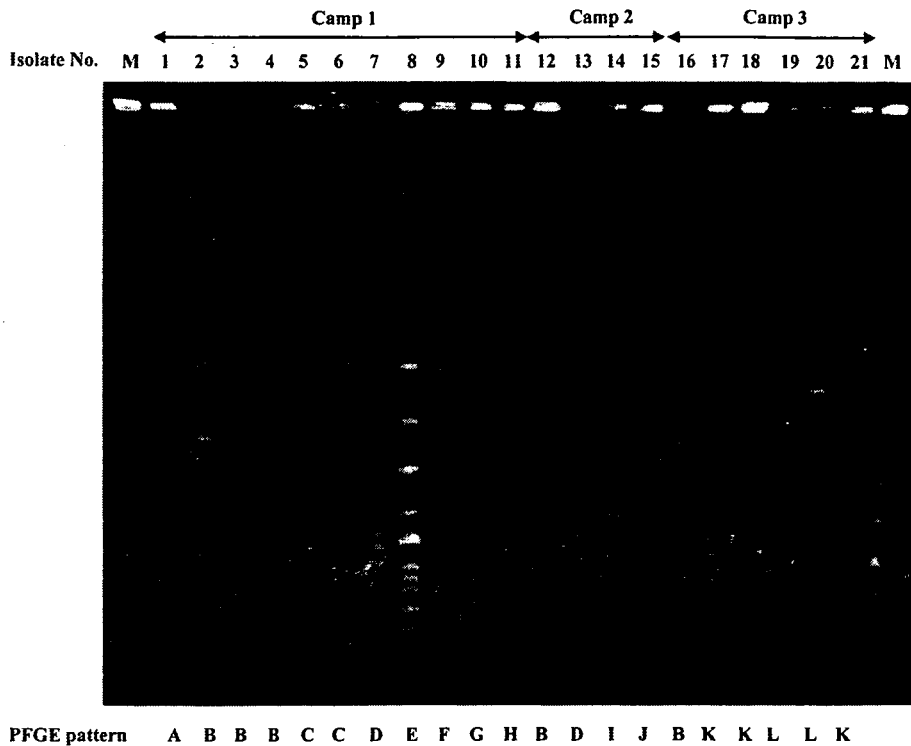


Figure 1. PFGE patterns of *Sma*I-digested DNA from 21 *H. influenzae* isolates from the nasopharyngeal swabs (NP) in 20 internally displaced persons (IDP). Molecular typing by PFGE demonstrated that the 21 *H. influenzae* strains consisted of 13 patterns (A-L), and PFGE pattern B isolates from 3 IDP and PFGE pattern C isolates from 2 IDP were detected in camp 1, and PFGE pattern K isolates from 3 IDP and PFGE pattern L isolates from 2 IDP were detected in camp 3.

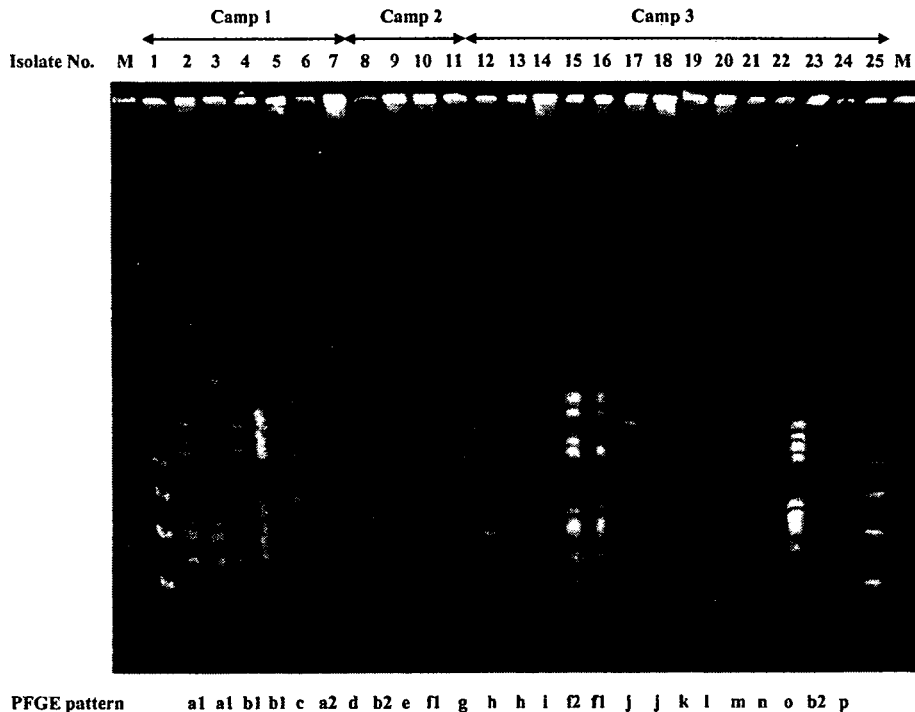


Figure 2. Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) patterns of *Sma*I-digested DNA from 25 *S. pneumoniae* isolates from the nasopharyngeal swabs (NP) in 22 internally displaced persons (IDP). Molecular typing by PFGE demonstrated that the 25 *S. pneumoniae* strains consisted of 16 patterns (a-p), and PFGE pattern a isolates of serotype 3 were found for 3 IDP and PFGE pattern b isolates of serotype 22A were found for 2 IDP in camp 1, and PFGE pattern h isolates of serotype 10A for 2 IDP, PFGE pattern f isolates of serotype 11A for 2 IDP and PFGE pattern j isolates of serotype 9A for 2 IDP were detected in camp 3.

not found. Our data indicate that various types of *H. influenzae* and *S. pneumoniae* possibly caused acute respiratory tract infections and some were transmitted from person to person. Of course, since we investigated only common bacterial pathogens, the classification of such infections such as *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Influenza virus*, etc are unknown. Because these are also communicable diseases (23-26), further investigations are clearly warranted. In addition, knowledge of the incidence of meningitis and pneumonia caused by *H. influenzae* and *S. pneumoniae* in evacuation camps would be highly desirable, although this issue was not addressed in this study.

In conclusion, our results demonstrated that acute respiratory tract infections caused by various types of *H. influenzae* and *S. pneumoniae* were prevalent and some of them, including resistant isolates, were potentially transmitted from person to person in tsunami disaster evacuation camps in Sri Lanka. Therefore, we should consider the introduction of preventive measures, such as improved ventilation, rapid relocation and highly effective vaccines to IDP in evacuation

camps for preventing invasive disease caused by *H. influenzae* and *S. pneumoniae*.

We thank Satsuki Kunikane, Kozue Shimabukuro, Satomi Tominaga (Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, Japan), and the technical and laboratory attendant staff of the Department of Microbiology, University of Peradeniya, Sri Lanka for their contribution of this study. We also thank Akihiro Wada (Department of Bacteriology, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, Japan), Chieko Shimauchi (Miyazaki Prefectural Nursing University, Japan) and Matsuhisa Inoue (Kitasato University School of Medicine, Japan) for their help in completing the PFGE studies.

Financial support: This study was funded by Grant-in-Aid for Special Purposes (no.16800056), the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan. The funding source had no involvement in the study design, analysis and interpretation of the data, or writing of the report.

Hiroshi Watanabe and Ranjith Batuwanthudawe contributed equally to the work described in this paper.

References

1. Maegele M, Gregor S, Steinhilber E, et al. The long-distance tertiary air transfer and care of tsunami victims: injury pattern and microbiological and psychological aspects. *Crit Care Med* **33**: 1136-1140, 2005.
2. Marfin AA, Moore J, Collins C, et al. Infectious disease surveillance during emergency relief to Bhutanese refugees in Nepal. *JAMA* **272**: 377-381, 1994.
3. Takakura R, Himeno S, Kanayama Y, et al. Follow-up after the Hanshin-Awaji earthquake: diverse influences on pneumonia, bronchial asthma, peptic ulcer and diabetes mellitus. *Intern Med* **36**: 87-91, 1997.
4. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: An overview. *Clin Infect Dis* **15**: 77-83, 1992.
5. Murphy TF, Apicella MA. Nontypeable *Haemophilus influenzae*: a review of clinical aspects, surface antigens, and the human immune response to infection. *Rev Infect Dis* **9**: 1-15, 1987.
6. Saito M, Okada K, Takemori K, Yoshida S. Clonal spread of an invasive strain of *Haemophilus influenzae* type b among nursery contacts accompanied by a high carriage rate of non-disease-associated strains. *J Med Microbiol* **49**: 845-847, 2000.
7. Yano H, Suetake M, Kuga A, et al. Pulsed-field gel electrophoresis analysis of nasopharyngeal flora in children attending a day care center. *J Clin Microbiol* **38**: 625-629, 2000.
8. Watanabe H, Hoshino K, Sugita R, et al. Possible high rate of transmission of nontypeable *Haemophilus influenzae* including β -lactamase-negative ampicillin-resistant strains between children and their parents. *J Clin Microbiol* **42**: 362-365, 2004.
9. Hoshino K, Watanabe H, Sugita R, et al. High rate of transmission of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* between parents and children. *J Clin Microbiol* **40**: 4357-4359, 2002.
10. Marco F, Garcia-de-Lomas J, Garcia-Rey C, Bouza E, Aguilar L, Fernandez-Mazarrasa C. Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial susceptibilities of 1,730 *Haemophilus influenzae* respiratory tract isolates in Spain in 1998-1999. *Antimicrob Agents Chemother* **45**: 3226-3228, 2001.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, 1998.
12. Hasegawa K, Chiba N, Kobayashi R, et al. Rapidly increasing prevalence of β -lactamase-nonproducing, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b in patients with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* **48**: 1509-1514, 2004.
13. Nagai K, Shibasaki Y, Hasegawa K, et al. Evaluation of PCR primers to screen for *Streptococcus pneumoniae* isolates and beta-lactam resistance, and to detect common macrolide resistance determinants. *J Antimicrob Chemother* **48**: 915-918, 2001.
14. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* **33**: 2233-2239, 1995.
15. Faden H, Duffy L, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D, Tung Y. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. *J Infect Dis* **175**: 1440-1445, 1997.
16. St Sauver J, Marrs CF, Foxman B, Somsel P, Madera R, Gilsdorf JR. Risk factors for otitis media and carriage of multiple strains of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*. *Emerging Infectious Diseases* **6**: 622-630, 2000.
17. Trottier S, Stenberg K, Svanborg-Eden C. Turnover of nontypeable *Haemophilus influenzae* in the nasopharynx of healthy children. *J Clin Microbiol* **27**: 2175-2179, 1989.
18. Sulikowska A, Grzesiowski P, Sadowy E, Fiett J, Hryniewicz W. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolated from the nasopharynx of asymptomatic children and molecular analysis of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* strain replacement in the nasopharynx. *J Clin Microbiol* **42**: 3942-3949, 2004.
19. Song JH, Lee NY, Ichiyama S, et al. Spread of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Clin Infect Dis* **28**: 1206-1211, 1999.
20. Kasahara K, Maeda K, Mikasa K, et al. Clonal dissemination of macrolide-resistant and penicillin-susceptible serotype 3 and penicillin-resistant Taiwan 19F-14 and 23F-15 *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan: a pilot surveillance study. *J Clin Microbiol*

Lack of Efficacy of High-Dose Intravenous Immunoglobulin Treatment of Severe Thrombocytopenia in Patients with Secondary Dengue Virus Infection

Efren M. Dimaano, Mariko Saito, Shoko Honda, Edna A. Miranda, Maria T. G. Alonzo, Myra D. Valerio, Cynthia A. Mapua, Shingo Inoue, Atsushi Kumaori, Ronald Matias, Filipinas F. Natividad, and Kazunori Oishi*

Department of Internal Medicine and Virology, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki, Japan; Department of Disaster Prevention System, Faculty of Risk and Crisis Management, Chiba Institute of Science, Chiba, Japan; Laboratory for Clinical Research on Infectious Diseases, International Research Center for Infectious Diseases, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Osaka, Japan; Department of Blood Borne Diseases, San Lazaro Hospital, Manila, Research and Biotechnology Division, St. Luke's Medical Center, Quezon City, The Philippines

Abstract. Because most cases of secondary dengue virus infection are associated with an increased level of platelet-associated IgG, a high dose of intravenous immunoglobulin (IVIG) may have an effect on the development of severe thrombocytopenia in this disease. A randomized, controlled study was conducted with two treatment groups consisting of a treatment (IVIG) group ($n = 15$) and a non-treatment (non-IVIG) group ($n = 16$) to determine whether a high dose of IVIG is effective in hastening the recovery from thrombocytopenia in patients with secondary dengue virus infection. No significant difference was found in the baseline demographic data between the two groups. No adverse effect of IVIG was observed, but no effect in hastening the recovery of platelet counts was found in patients with secondary dengue infections. The lack of efficacy of IVIG suggests that platelet clearance by macrophages through Fc γ receptors is not a primary mechanism in this disease.

INTRODUCTION

Dengue virus types 1–4 induce a wide spectrum of clinical manifestations, including hemorrhagic manifestations associated with thrombocytopenia and increased vascular permeability. Secondary infections, which are commonly observed in dengue-endemic areas, are more likely to constitute a risk factor for dengue hemorrhagic fever (DHF).¹ Although dengue virus-induced bone marrow suppression decreases platelet synthesis, an immune mechanism of thrombocytopenia resulting in increased platelet destruction appears to be operative in patients with DHF.^{2,3} This disease is now highly endemic in more than 100 tropical countries, and the number of cases has increased dramatically during the past three decades.^{3,4} More than 1,000 deaths occur annually due to DHF, and no specific treatment is currently available.

The high frequency of elevated platelet-associated IgG (PAIgG) in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) suggests that PAIgG is involved in the mechanisms of thrombocytopenia.^{5,6} Platelets coated with IgG autoantibodies, which form PAIgG, undergo accelerated clearance through Fc γ receptors that are expressed on tissue macrophages. Intravenous immunoglobulin (IVIG) is currently a widely accepted treatment option for ITP. Therapeutic activity of IVIG in the amelioration of ITP appears to involve the mechanism of competitive inhibition of activating Fc γ receptors on phagocytic macrophages in the mononuclear phagocytic system by IVIG-sensitized erythrocytes.⁷ Recent studies demonstrated that the levels of PAIgG levels were inversely correlated with platelet count in patients in the acute phase of secondary dengue virus infections.^{8,9} An increased level of PAIgG was observed in 73.8–80.8% of patients with secondary dengue virus infection. These data indicate that the formation of PAIgG in patients with secondary dengue virus infection may result in thrombocytopenia due either to plate-

let clearance by macrophages or to platelet lysis. This disease can be classified as a dengue virus-induced ITP. It was hypothesized, therefore, that Fc γ receptor blockade by a high dose of IVIG might inhibit the development of severe thrombocytopenia caused by secondary dengue virus infection. A previous case report had suggested this effect in a patient with dengue fever (DF).¹⁰

MATERIALS AND METHODS

Patients and study design. The present randomized, controlled study was conducted to determine the efficacy of a high dose of IVIG in hastening the recovery of platelets or inhibiting the development of severe thrombocytopenia in patients with secondary dengue virus infection. Thirty-six patients clinically suspected of being infected with dengue virus who fulfilled the inclusion criteria were admitted and enrolled in the study on the first day of admission (day 1) to San Lazaro Hospital (Manila, The Philippines) between October and November 2005. Dengue hemorrhagic fever was diagnosed according to World Health Organization (WHO) criteria.¹¹ There were two inclusion criteria for these patients: 1) an acute phase of dengue illness (within 5 days after the onset of illness) verified by the particle agglutination test for dengue IgM,¹² and 2) severe thrombocytopenia (platelet count between 20,000 μ L and 80,000/ μ L) without prominent manifestation of bleeding or shock. The exclusion criterion was a present history of platelet transfusion either before or after admission to the hospital. The study was reviewed and approved by the Bioethics Committees of San Lazaro Hospital and St. Luke's Medical Center. Parents or guardians of all patients provided written informed consent.

Of the patients enrolled, 34 were confirmed to be infected with the dengue virus infected on the basis of a positive result by IgM-capture enzyme-linked immunosorbent assay or reverse transcription-polymerase chain reaction.^{13,14} Three patients were diagnosed as having primary infections, and 31 patients were diagnosed as having secondary infections by a hemagglutination inhibition test.¹⁵ Laboratory tests were conducted at St. Luke's Medical Center (Quezon City, The Phil-

* Address correspondence to K. Oishi, Laboratory for Clinical Research on Infectious Diseases, International Research Center for Infectious Diseases, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Japan. E-mail: oishik@biken.osaka-u.ac.jp

ippines). Enrolled patients with secondary infections were randomly assigned to the IVIG group and non-IVIG treatment groups by means of sealed envelopes.

Treatment with IVIG. Human immunoglobulin (2.5 g/vial, Gammamune; Bayer Health Care, Brea, CA) at a dose of 0.4 g/kg/day was given intravenously to each patient in the IVIG group intravenously at a constant rate of 0.1g/kg/hour on day 2, and was continued each day until the fourth day after admission (day 4) for three days. The dose and frequency of IVIG in this study was chosen on the basis of previous investigations of IVIG to treat ITP.^{16,17} Standard treatment including intravenous fluids was given to all patients, regardless of group assignment, according to WHO guidelines.¹¹

Evaluation. To determine the effects of a high dose of IVIG, patients in both groups were requested to remain hospitalized until the seventh day after admission (day 7). The primary measure of efficacy was an increase in platelets. Platelet counts in patients of both groups were monitored daily during hospitalization (days 1–7) and on day three after discharge (day 10) at an outpatient clinic. The target sample size could not be estimated for this study because no previous studies had determined the effects of IVIG on the thrombocytopenia during acute dengue virus infection. A interim target sample size of 30 was chosen to ensure that there would be at least a 70% chance for detecting a difference of 40% (100% versus 60%), with a one-sided alpha level of 0.05, in the frequency of platelet counts higher than 80,000/ μ L on the fourth day after admission in patients with dengue illness and a low platelet count between 20,000 and 80,000/ μ L.^{8,9}

Statistical analysis. All the data are expressed as the mean \pm SD. Differences in the demographic and clinical data between the IVIG group and non-IVIG groups were tested using either a chi-square test or a Fisher's exact test for nominal variables. Differences in laboratory data between the IVIG and non-IVIG groups were analyzed using a Student's *t*-test for continuous variables. A *P* value less than 0.05 was considered significant.

RESULTS

Demographic data. Thirty-one patients with secondary infection were randomized to either the IVIG group (*n* = 15) or the non-IVIG group (*n* = 16) (Table 1). Ten DF cases and

TABLE 1
Comparison of clinical features of patients with secondary dengue virus infection between the IVIG group and the non-IVIG group*

Parameter	Group		<i>P</i>
	IVIG (<i>n</i> = 15)	Non-IVIG (<i>n</i> = 16)	
Mean age, years (SD)	16.3 (3.6)	14.3 (3.4)	0.108
Male %	53.3	43.8	0.594
Mean body weight, kg (SD)	37.8 (10.6)	37.3 (8.7)	0.891
Days after onset (SD)	3.9 (0.6)	3.7 (1.1)	0.462
Laboratory data on day 1			
Mean platelet count, $\times 10^3/\mu$ L (SD)	54.9 (12.7)	48.0 (13.1)	0.147
Mean AST, U/L (SD)	129.1 (130.5)	124.0 (69.5)	0.893
Mean ALT, U/L (SD)	100.6 (105.2)	59.5 (31.5)	0.146
Days of severe thrombocytopenia (SD)			
	3.1 (1.0)	2.5 (0.8)	0.11

* IVIG = intravenous immunoglobulin; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase. Period of severe thrombocytopenia indicates the days of platelet count between 20,000 μ L and 80,000/ μ L.

5 DHF cases (1 DHF I and 4 DHF II) were assigned to the IVIG group, and 9 DF cases and 7 DHF cases (6 DHF II and 1 DHF III) were assigned to the non-IVIG group. The increase in the hematocrit (mean \pm SD) was significantly greater in DHF patients than in DF patients for both treatment groups (30.0 \pm 6.3% versus 13.8 \pm 5.3% in the IVIG group and 29.9 \pm 12.9% versus 8.9 \pm 4.4% in the non-IVIG group; *P* < 0.001). No significant differences were found between the two groups with respect to demographic and laboratory data including peripheral platelet count and levels of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase at day 1.

Treatment with IVIG. Because the lowest platelet counts were found on day 2, the recovery phase, but not the phase of development for severe thrombocytopenia, was evaluated in these patients (Figure 1). Although patients who received IVIG were carefully monitored for adverse events, none were observed in patients in this group either during or after treatment. Despite treatment with a high dose of IVIG, no significant change in the platelet counts between day 2 (day of initiation of IVIG treatment) and day 7 was observed in either treatment group. Likewise, no difference was found in the duration of severe thrombocytopenia between the IVIG and non-IVIG groups (Table 1). No significant difference was found in platelet counts in the DF and DHF subgroups between the IVIG and the non-IVIG groups during the same period.

Levels of PAIgG also were examined in patients in both groups on days 2, 5, and 10. The PAIgG levels (mean \pm SD ng/ 10^7 platelets) increased from baseline on day 2 in both the IVIG and non-IVIG groups (24.5 \pm 15 versus 33.8 \pm 28.6), decreased on day 5 (18.5 \pm 8.4 versus 13.7 \pm 5.2), and returned to normal levels (11.0 \pm 7.8 versus 8.7 \pm 3.7) on day 10, which is consistent with our previous findings.⁹ No significant difference was found in levels of PAIgG in patients in the IVIG group and the non-IVIG group.

DISCUSSION

Although the patients were enrolled in an early phase of the illness (less than 4 days after onset), the effect of IVIG on

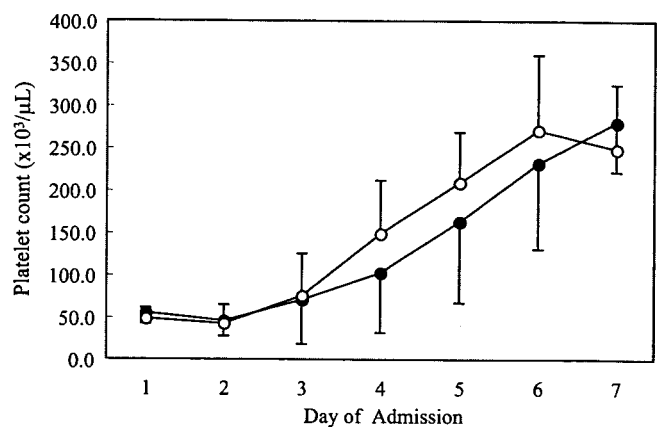


FIGURE 1. Comparison of platelet counts in patients with secondary dengue virus infections receiving a high dose of intravenous immunoglobulin (IVIG) and intravenous fluids (closed circle) and patients receiving intravenous fluids alone (open circle). The IVIG at a dose of 0.4 g/kg/day was given to each patient in the IVIG group on the second, third, and fourth day after hospital admission.

recovery of platelet count could be evaluated, but the inhibitory effect on the development of thrombocytopenia could not be evaluated. No adverse effect of IVIG was noted, but there was no shortening of the time for platelet counts to return to normal levels in patients with secondary dengue infections. Because a rapid recovery of platelet counts is typically found in most patients with severe thrombocytopenia, no additional management of hemostatic abnormalities, including a high dose of IVIG, is required for such patients.

Our group recently developed an *in vitro* assay of phagocytosis of human platelets using flowcytometry. With this assay, it was shown that phagocytosis of platelets from patients with secondary infections by macrophages is significantly increased compared with that of platelets from healthy control subjects (Oishi K. and others, unpublished data). These data suggest that platelet clearance by macrophages plays a role in thrombocytopenia in this disease. Collectively, the lack of efficacy of IVIG in treating severe thrombocytopenia in secondary dengue virus infection shown in this study suggests that platelet clearance by macrophages through Fc γ receptors is not a primary mechanism of thrombocytopenia in secondary dengue virus infection. Other immune mechanisms in this disease may involve platelet clearance by macrophages through complement receptor 3 (CR3) and complement-mediated platelet lysis because complement activation mediated by circulating viral antigen is involved in the pathogenesis of this disease.^{6,18}

Alternatively, de Castro and others recently conducted a pilot study to determine whether anti-D (Rh₀ D) immunoglobulin treatment, which resulted in a platelet increase of more than 70% in Rh+ non-splenectomised patients with ITP, was effective in increasing platelet counts among pediatric and adult patients with dengue illness.¹⁹ Anti-D immunoglobulin also facilitates immune-mediated clearance of antibody-coated erythrocytes and spares sensitized platelets because of preferential destruction of erythrocytes by the mononuclear phagocytic system in ITP.^{7,20} Although de Castro and others demonstrated a trend toward higher platelet counts after treatment with anti-D immunoglobulin among such patients, there was no significant difference in the kinetics of platelet counts between pediatric and adult patients with dengue virus infection who received anti-D immunoglobulin and those who received placebo.¹⁹

In conclusion, the present study demonstrated a lack of efficacy for a high dose of IVIG in hastening the recovery of platelet counts in patients with secondary dengue virus infection. These data suggest that platelet clearance by macrophages through Fc γ receptors is not a primary mechanism of thrombocytopenia in secondary dengue virus infection. Further studies are required to identify the immune mechanisms of thrombocytopenia in secondary dengue virus infection.

Received August 22, 2007. Accepted for publication August 28, 2007.

Acknowledgments: We thank Aruturo Cabanban and Eumella Salva and other staff of San Lazaro Hospital, and the staff of the Research Biotechnology Division, St. Luke's Medical Center.

Financial support: This study was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (B: 16406029) from the Ministry of Education, Science and Culture, Japan and the 21st Century COE Program of Nagasaki University.

Authors' addresses: Efren M. Dimaano and Edna A. Miranda, Blood Borne Diseases, San Lazaro Hospital, Manila, The Philippines.

Mariko Saito, Shoko Honda, and Shingo Inoue, Department of Internal Medicine and Virology, Institute of Tropical Medicine Nagasaki University, 1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852-8523, Japan. Maria T. G. Alonzo, Myra D. Valerio, Cynthia A. Mapua, Ronald R. Matias, and Filipinas F. Natividad, Research and Biotechnology Division, St. Luke's Medical Center, 279 E. Rodriguez Sr. Boulevard, Cathedral Heights, Quezon City 1102, The Philippines. Atsushi Kumaori, Faculty of Risk and Crisis Management, Chiba Institute of Science, Choshi, Chiba 288-0025, Japan. Kazunori Oishi, Laboratory for Clinical Research on Infectious Diseases, International Research Center for Infectious Diseases, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, 3-1 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871 Japan, Telephone: 81-6-6879-4253, Fax: 81-6-6879-4255, E-mail: oishik@biken.osaka-u.ac.jp.

Reprint requests: Laboratory for Clinical Research on Infectious Diseases, International Research Center for Infectious Diseases, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, 3-1 Yamadaoka, Osaka, 565-0871 Japan.

REFERENCES

- Halstead SB, 1988. Pathogenesis of dengue: challenges of molecular biology. *Science* 239: 476-481.
- La Russa VF, Innis BL, 1995. Mechanism of dengue virus-induced bone marrow suppression. *Baillieres Clin Hematol* 8: 249-270.
- Oishi K, Saito M, Mapua CA, Natividad FF, 2007. Dengue illness: clinical features and pathogenesis. *J Infect Chemother* 13: 125-133.
- Gubler DJ, 2002. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problems in the 21st century. *Trends Microbiol* 10: 100-103.
- McMillan R, 1981. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 304: 1135-1147.
- Cines DB, Blanchette VS, 2002. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 346: 995-1008.
- Crow AR, Song S, Siragam V, Lazarus AH, 2006. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in the treatment of immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 47: 710-713.
- Oishi K, Inoue S, Cinco MT, Dimaano EM, Alera MT, Alfon JA, Abanes F, Cruz DJ, Matias RR, Matsuura H, Hasebe F, Tanimura S, Kumatori A, Morita K, Natividad FF, Nagatake T, 2003. Correlation between increased platelet-associated IgG and thrombocytopenia in secondary dengue virus infections. *J Med Virol* 71: 259-264.
- Saito M, Oishi K, Inoue S, Dimaano EM, Alera MTP, Robles MP, Estrella JR, Kumatori A, Moji K, Alonzo BMT, Buerano CC, Matias RR, Morita K, Natividad FF, Nagatake T, 2004. Association of increased platelet-associated immunoglobulins with thrombocytopenia and the severity of disease in secondary dengue virus infections. *Clin Exp Immunol* 138: 299-303.
- Ascher DP, Laws HF, Hayes CG, 1989. The use of intravenous gammaglobulin in dengue fever, a case report. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth* 20: 549-554.
- World Health Organization, 1997. *Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. Second edition. Geneva: World Health Organization.
- Berlioz-Arthaud A, Marfel M, Durand AM, Ogawa T, 2005. Evaluation of a new anti-dengue virus IgM particle agglutination kit in the context of the Pacific islands. *World Health Organ Dengue Bull* 29: 70-78.
- Bundo K, Igarashi A, 1985. Antibody-capture ELISA for detection of immunoglobulin M antibodies in sera from Japanese encephalitis and dengue hemorrhagic fever patients. *J Virol Methods* 11: 15-22.
- Morita K, Tanaka M, Igarashi A, 1991. Rapid identification of dengue virus serotypes by using polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 29: 2107-2110.
- Clarke DH, Casals J, 1958. Techniques for hemagglutination and hemagglutination-inhibition with arthropod-borne viruses. *Am J Trop Med Hyg* 7: 561-573.
- Kurlander RJ, Roose WF, 1986. Efficacy of a 2-day schedule for

- administering intravenous immunoglobulin (IVIg) in treating adults with ITP. *Blood* 291: 484.
17. Bierling P, Godeau B, 2005. Intravenous immunoglobulin for autoimmune thrombocytopenic purpura. *Human Immunol* 66: 387–394.
 18. Avirutnan P, Punyanadee N, Noisaran S, Komoltri C, Thiemmecha S, Auethavornanan K, Jairungsri A, Kanlaya R, Tangtawornchailul N, Puttikhunt C, Pattnakisakul S, Yenchitsomnuss P, Mongkolsapaya J, Kasinrerak W, Sittisombut N, Husmann M, Blettner M, Vasanawathana S, Bhakdi S, Mlasit P, 2006. Vascular leakage in severe dengue virus infections: a potential role for the nonstructural viral protein NS1 and complement. *J Infect Dis* 193: 1078–1088.
 19. de Castro RA, de Castro JA, Barez M, Frias M, Dixit J, Genereux M, 2007. Thrombocytopenia associated with dengue hemorrhagic fever responds to intravenous administration of anti-D (Rh(0)-D) immune globulin. *Am J Trop Med Hyg* 76: 737–742.
 20. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, Cunningham-Rundles S, Ettinger LJ, Aledort LM, Bussel JM, 1997. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 89: 2689–2700.

予防接種の現状と対策 2

細菌に対するワクチン

川上健司 大石和徳

かわかみ けんじ 国立病院機構長崎神経医療センター
おおいし かずのり 大阪大学微生物病研究所 感染症国際研究センター

● はじめに

わが国における細菌に対するワクチンは、肺炎球菌荚膜ポリサッカライドワクチンとインフルエンザ b 菌 (Hib) ワクチン、ジフテリア・百日咳・破傷風 3 種混合ワクチン (DPT ワクチン) が実施可能である。これらのワクチンの特徴と現状について解説し、問題点についても述べる。

● 肺炎球菌荚膜ポリサッカライドワクチン

肺炎球菌荚膜ポリサッカライドワクチン (肺炎球菌ワクチン) とは肺炎球菌の荚膜多糖体成分でできた成分ワクチンである。肺炎球菌の荚膜はその抗原性から 90 種類以上の血清型に分類されているが、このワクチンには 23 種類の血清型の荚膜成分が含まれている。なお、米国などで小児に使用されている 7 価の結合型ワクチンはわが国では今のところ使用できない。米国予防接種諮問委員会 (ACIP) は 1997 年に肺炎球菌感染症の予防が推奨される対象について示した¹⁾。このなかで、65 歳以上の高齢者に対してはワクチンの有効性が証明され、臨床的な利益がある A ランクの推奨をしている。わが国での接種対象を、表 1 に示す。

肺炎球菌ワクチンは基本的に重篤な副反応が少なく、安全なワクチンである。妊婦への接種は原則禁止であるが、ほかに禁忌となる対象はない。ワクチン接種に伴う副反応の多くは注射

表 1 23 価肺炎球菌荚膜ポリサッカライドワクチンの接種対象者

2 歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人および患者
(1) 脾臓患者における肺炎球菌による感染症の発症予防 (脾臓摘出後の 2 歳以上の場合のみ保険適応)
(2) 肺炎球菌による感染症の予防
1) 鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全である患者
2) 心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等基礎疾患のある患者
3) 高齢者
4) 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも 14 日以上余裕のある患者

局所の疼痛、熱感、腫脹、発赤といったもので 5% 以上に認められるが、治療を要するものは少ない。わが国における本ワクチンの接種状況は 1988 年の接種開始時には年間 5000 人程度の接種実績であったが、近年は増加傾向にあり 2002 年以降は年間 15 万人以上となっている。しかし、現在でも 65 歳以上の人口に対する肺炎球菌ワクチンの接種率は 3% 前後であり、米国における接種率の 64.26%²⁾ とはいまだ大きな隔りがある。

問題点として、本ワクチンを 5 年以内に再接種した場合、強いアナフィラキシーや局所の強い副反応のおそれがあることがあげられる。米

国では現在 65 歳以上で 5 年以上経過した場合には再接種が認められているが、わが国では再接種は認められていない。2007 年以後はワクチン接種後 5 年が経過する高齢者が毎年 15 万人以上発生するため、これらの人への再接種が問題となっている。わが国においても安全性を確認しながら再接種を検討する時期にきている。なお、本ワクチンは脾臓摘出患者の肺炎球菌感染予防に關してのみ健康保険が適応され、その他の適応ではワクチンの接種に関する費用は自己負担となっている。本ワクチンの普及のためには公費負担制度の充実が望まれる。

● インフルエンザ b 菌ワクチン

Hib ワクチンとは Hib の莢膜多糖体の成分であるポリリボシールリボトールリン酸 (PRP) を有効成分とするワクチンである。米国でワクチンの開発が行われ、1985 年に認可されたが、T 細胞非依存性のワクチンであり、免疫の未熟な 18 歳未満の小児では効果が得られないワクチンであった。Hib 髄膜炎は 2 歳未満の小児に発症することからワクチンが改良され、ジフテリア蛋白を結合させて T 細胞依存性抗原とした Hib 結合体ワクチンが開発され、1987 年に認可された。このワクチンの実用化で米国では Hib 全身感染症が 1989 年から 1995 年の間に 1/100 に減少した。世界保健機関 (WHO) は 1998 年にすべての国に対して Hib 結合体ワクチンを定期予防接種とするように推奨した。わが国では Hib 髄膜炎は推定 500 人/年程度発生³⁾しており、死亡率 4.7%、後遺症 23.3%と重篤な疾患であるにもかかわらず、ワクチンが使用できない状況が続いていた。2007 年 1 月によりやく厚生労働省は Hib ワクチンを認可して、使用が可能となった。

2008 年に日本で発売される Hib ワクチン (アクトヒブ[®], サノフィパスツール第一ワクチン) は、フランスで開発、製造されたものであり、PRP に破傷風トキソイドを結合させている結合型ワクチンである。本ワクチン 1 バイアル中に PRP 10 μg を含む凍結乾燥製剤である。本剤はすでに外国での豊富な使用成績が明らかと

表 2 日本におけるインフルエンザ b 菌ワクチンの接種スケジュール (任意接種)

初回接種	生後 2~6 ヶ月にインフルエンザ b 菌ワクチンを 3 回施行する
	1. 回目: 生後 2 ヶ月以後
	2. 回目: 1. 回目から 3~8 週
	3. 回目: 2. 回目から 3~8 週
追加接種	3. 回目から 1 年後に 1 回追加する

なっており、副反応は軽微かつ一過性である。また、初回 (3 回) 接種後の接種対象者の 90% 以上が長期の感染予防に必要な抗体価 (1 μg/mL 以上) を獲得していた。わが国での治験は 2~6 ヶ月の健康乳児を対象として施行され、その免疫原性と安全性が検討された。19 施設 122 人で行われた治験結果⁴⁾では、初回 (3 回) 接種前後の抗体保有率 (1 μg/mL 以上) が 2.5% から 92.4% に上昇し免疫原性が確認された。副反応は主に局所反応で注射部位の発赤・腫脹であり、発熱などの全身反応を含めて重篤なものではなかった。

本ワクチンの接種スケジュールを表 2 に示す。本ワクチンのわが国での接種は 2008 年から開始される状況であるが、その有効性を考えれば迅速な普及の促進が重要な課題となっている。本ワクチンは任意接種対象となる見込みである。ワクチンを接種した場合に初回 3 回接種と追加接種 1 回で 3 万円程度は必要になるため、普及にはなんらかの経済的補助が必要とされている。また、ワクチン自体の問題点としては、ウシの成分が製造過程に使用されており、生物由来製品に指定されていることがあげられる。

● ジフテリア・百日咳・破傷風 (DPT) ワクチン

DPT (ジフテリア・百日咳・破傷風) ワクチンは 3 種類の病原体に対する混合ワクチンである。ジフテリアは現在わが国ではほとんど発生しておらず、破傷風は高齢者を中心に年間 50 人前後の発症のみであり、きわめて少なくなっている。一方、百日咳は年長児や成人で散

発しており、流行が心配されている。百日咳ワクチンはわが国で開発された菌全体を用いたワクチンが1956年から使用され、1958年からはジフテリアとの混合ワクチン、1964年からはジフテリア、破傷風との3種混合ワクチンとして使用された⁵⁾。しかし、1970年代にワクチン接種後のショックや脳症による死亡例が問題となり、ワクチン接種率が低下した。その結果、1970年台後半には百日咳の大流行が起きた。

このような経過を経て、わが国では百日咳の毒素を含み、エンドトキシンを取り除いたコンポーネント(DTaP)ワクチンが開発され1981年から実施され、重篤な副反応の減少と流行の防止に寄与している。DTaPワクチンはわが国より約10年遅れて米国でも認可された。現在わが国では6社からDTaPワクチンが製造・販売されているが、百日咳毒素(PT)や線維状赤血球凝集素(FHA)などの組成は各社で少しずつ異なっている。

本ワクチンは予防接種法で定期接種として定められており、表3に示すように第I期に4回、第II期に1回接種する。11歳から12歳での第II期の接種ではDPTではなく2種混合(DT)ワクチンが使用されている。現在百日咳の単独のワクチンは市販されていないが、成人の慢性咳嗽の原因として百日咳が注目されており、その流行が懸念されている。2007年は国内で百日咳が大学生に流行して、大学職員にまで流行が拡がり、1大学の全学部で休講になるなどの問題が発生した。年長児や成人での百日咳の流行を防止するためには、百日咳ワクチンの追加接種をいつどのように行うかが議論されている⁶⁾。

● 問題点と今後の課題

HibワクチンとDPTワクチンはいずれも生後早期から接種開始して、2ヵ月程度で繰り返

表3 日本におけるジフテリア・百日咳・破傷風(DPT)ワクチン接種スケジュール(定期接種)

第I期	生後3~90ヵ月にDTaPワクチンを4回施行する
	1回目:生後3ヵ月以後
	2回目:1回目から3~8週
	3回目:2回目から3~8週
	4回目:3回目から12~18ヵ月
第II期	11~12歳でジフテリア、破傷風(DT)ワクチンを1回施行する
	DTaPワクチン:百日咳毒素を含み、エンドトキシンを取り除いたコンポーネントワクチン

すことになっている。しかし、乳児期はほかにBCGワクチンもあり、ワクチンの接種が非常に複雑な状況である。また、不活化ワクチンであっても6日間は間隔を空けて次のワクチンを接種するように規定されており、ワクチン接種は乳児が発熱したりしてタイミングを逃すとすぐに困難となる状況がある。ワクチンをいかに確実に接種できる環境を整えるかという観点から、さらなる社会的な環境整備と合理的なワクチン接種プログラムの確立が求められている。また、成人への百日咳ワクチンの導入は乳幼児での流行防止につながる可能性があり、今後の検討が待たれる。そして、ワクチン接種率の向上のためには、たとえ任意接種であっても接種費用の公的助成制度の普及が必要である。

文献

- Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46 (No. RR8): 1-23.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2003. MMWR 2004; 53 (43): 1007-12.
- 加藤達夫, 上原すず子, 神谷齋ほか. 小児感染免疫 1998; 10: 209-14.
- 富樫武弘. 臨床と微生物 2005; 32: 511-6.
- 加藤達夫, 中島夏樹, 箕原豊ほか. ワクチンの辞典. 朝倉書店; 2004. p.88-99.
- Edelman K, He Q, Mäkinen J, et al. Clin Infect Dis 2007; 44: 1271-7.

「日本医事新報」別刷 第四三六六号（二〇〇七年二月二十九日発行）

肺炎球菌ワクチン

独立行政法人国立病院機構

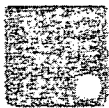
長崎神経医療センター 統括診療部長

川上健司

大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター

高病原性感染症研究部門 教授

大石和徳



ワクチンの最新事情と渡航者の接種

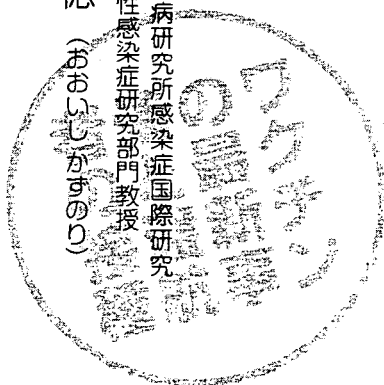
24. 肺炎球菌ワクチン

独立行政法人国立病院機構長崎
神経医療センター統括診療部長

川上 健司 (かわかみけんじ)

大阪大学微生物病研究所感染症国際研究
センター高病原性感染症研究部門教授

大石 和徳 (おおいしかずのり)



はじめに

肺炎球菌は細菌性肺炎の最も重要な起炎菌であり、肺炎は常に死亡の原因となること、肺炎球菌に有効な抗菌薬の薬剤耐性が進んでいることから、ワクチンによる予防が重要となってきた。一方、乳幼児では髄膜炎という重篤な疾患の起炎菌でもあり、乳幼児への予防対策が重要視されている。これらの疾患を予防するために、肺炎球菌ワクチンとしては、2歳以上の成人に用いる23価肺炎球菌荚膜ポリサッカライドワクチン

(pneumococcal polysaccharide vaccine: PPV)と、2歳未満でも有効な多糖体-タンパク結合型ワクチン (pneumococcal conjugate vaccine: PCV)とがある。

1. 疾患

病原体である肺炎球菌は、荚膜の抗原性から90種類以上の血清型が存在する。肺炎球菌は小児の咽頭・鼻腔に常在しているが、水や土などの環境中やヒト以外の動物には通常は存在しない。したがって、感染源はこれら小児に常在する菌であり、鼻・咽頭粘膜におい

て肺炎球菌がヒト-ヒト感染を繰り返していると推定されている。

感染症としては、咽頭・鼻腔で増殖した菌が病巣へ進み、炎症を引き起こして感染症を発症する。すなわち、咽頭・鼻腔から気道へ進めば気管支炎、肺炎となり、中耳へ進むと中耳炎、血管内に侵入すると敗血症、中枢神経を侵せば髄膜炎を引き起こす。

疾患の分類としては、侵襲性肺炎球菌感染症として敗血症、髄膜炎があり、一方、表層感染としては肺炎、気管支炎、中耳炎、副鼻腔炎、咽頭炎などがある。肺炎の

うち、重症例では血管内に菌が侵入して侵襲性感染症となる。年齢で分類すると、乳幼児の疾患としては髄膜炎が生命予後や後遺症の問題から最も重要であり、高齢者に目を向けると死亡原因としての肺炎が重要である。

それぞれの疾患で、病気を引き起こす肺炎球菌の主な血清型が判明しており、ワクチンのターゲットとなる。われわれの検討¹⁾では、図1に示す通り市中肺炎の起炎菌であった肺炎球菌1-4株中に、PPV (Pneumovax[®])に含まれている血清型の株が94株(82.5%)を占めていた。

肺炎球菌はヒトがいる全世界に存在している病原菌であるため、海外に行く場合にも国内と比較して特別な注意は必要ではない。

2. 臨床所見

肺炎球菌感染症の臨床症状は、他のインフルエンザ菌などの細菌感染症と臨床像のみでは区別はつけ難い。多くは発熱を伴い、それぞれの疾患の局所症状を呈する。肺炎であれば咳と痰、咽頭炎では咽頭痛、髄膜炎では頭痛や嘔気な

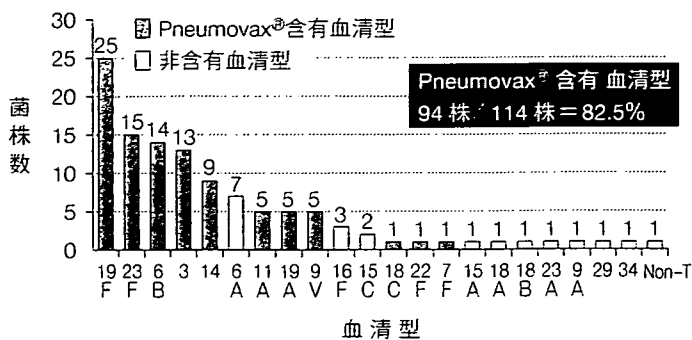


図1 市中肺炎を起こした肺炎球菌と血清型

などを呈する。肺炎球菌性肺炎の中には急速に進展する劇症型も存在しており、数日で生命の危険を伴う状態に至ることがある。また、患者の免疫能が低下している場合には注意が必要であり、例えば高齢者の肺炎では、必ずしも高熱を伴わないため発見が遅れる原因となる。

細菌性肺炎の中で肺炎球菌の占

める割合は最も高く、約40〜60%を占めている。一方、乳幼児の髄膜炎において、肺炎球菌はインフルエンザ菌とDpHaに次いで高頻度の菌である。

肺炎球菌感染症の検査所見としては、他の細菌感染症と同様に、白血球数の増多、好中球数の増多、核の左方移動およびCRPの上昇を認める。

3. 診断

肺炎球菌感染症であることを診断するためには、本来無菌である病巣から菌を検出することが最も確実である。すなわち、敗血症であれば血液培養、髄膜炎であれば髄液培養で肺炎球菌を証明すれば診断が確定する。検体のグラム染色では、好中球に貪食されたグラム陽性双球菌を認める。肺炎や気管支炎では、喀痰グラム染色や喀痰培養で肺炎球菌を検出するが、本来上気道は無菌ではなく常在菌が存在しており、起炎菌の決定には臨床症状、治療経過との総合判断が必要である。

他の起炎菌決定方法として、肺炎球菌尿中抗原テストがキット化

されて実用に供されており、保険適用もあつて簡易な検査法である。ただし、特に小児では咽頭に本菌が常在していることから、尿中抗原陽性であっても必ずしも本菌感染症であるとはいえない点に注意が必要である。

4. 治療

肺炎球菌感染症の治療としては、肺炎球菌に抗菌力のある抗菌薬が有用である。20世紀におけるペニシリンをはじめとする抗菌薬の開発は、本菌をはじめとする細菌感染症の治療としてきわめて有用であった。しかし、抗菌薬の使用量の増加に伴い、肺炎球菌の薬剤耐性が進んでおり、耐性菌の増加傾向は大きな問題となっている。

米国臨床検査標準委員会(CLSI)では、微小希釈法によるペニシリンGに対する最小発育阻止濃度(MIC)が、0.06μg/ml以下の株をペニシリン感受性肺炎球菌(PSSP)、0.1〜1.0μg/mlをペニシリン中間型肺炎球菌(PISP)、2.0μg/ml以上をペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)と提唱している。成

人肺炎でのPRSPの割合は25〜50%を占めており、小児の髄膜炎でも45%という報告がある。

肺炎の治療については日本呼吸器病学会から2005年に最新版の成人市中肺炎診療ガイドラインが出されており、肺炎球菌性肺炎の治療に言及している。この中で、外来治療では高用量のアモキシシリンの経口投与またはレスピラトリキノン系の経口投与などが推奨され、入院治療ではペニシリン系注射薬の高用量投与、第4世代セフェム系注射薬、カルバペネム系注射薬などが推奨されている。

細菌性髄膜炎に関しては、2006年に日本神経治療学会、日本神経学会および日本神経感染症学会の3学会合同による診療ガイドラインが公表されており、髄膜炎の病態治療について詳しく述べている。この中で肺炎球菌髄膜炎に対しては、髄膜炎の後遺症を減らすために、抗菌薬とともにステロイドの投与が推奨されている。

5. 予防

(1) 一般的予防法
本菌感染症は咽頭に付着、増殖



表1 わが国におけるPPVの接種対象者

2歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険性が高い次のような個人および患者

- (1) 脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防(脾臓摘出後の2歳以上の場合のみ保険適用)
- (2) 肺炎球菌による感染症の予防
 - 1) 鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全である患者
 - 2) 心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者
 - 3) 高齢者
 - 4) 免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で、治療開始まで少なくとも14日以上余裕のある患者

した菌が病巣に進んで炎症を起こして発症する。したがって、インジンなどによるうがい、咽頭における増殖した菌を減少させるために有用である。

(2) ワクチン

肺炎球菌ワクチンは成人に用いられるPPVと、2歳未満にも有用なPCV7が実用化されている。PPVは肺炎球菌の莢膜多糖体成分でできた成分ワクチンであり、23価の血清型は1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、33Fである。

米国防接種諮問委員会(ACIP)は、1997年に肺炎球菌感染症の予防が推奨される対象について示した²⁾。この中で、65歳以上の高齢者に対してはPPVの有効性が証明されているとして、臨床的な利益があるAランクの推奨をしている。

わが国では1988年にPPV(Pneumovax[®])が実用化されて以降、年間1〜2万人が接種を受けていた。2002年以降は65歳以上の高齢者への予防接種が普及してきて年間15万人以上が接種を受けるようになり、2007年までに累計100万本を超えた。わ

が国における本ワクチンの接種率は欧米に比較すると未だ低く、急速に高齢化が進む現状から考えると、本ワクチン接種のさらなる普及が望まれる。わが国におけるPPVの接種対象者を表1に示す。

PPVは基本的に重篤な副反応が少なく、妊婦への接種は原則禁止であるが、ほかに禁忌となる対象はない。ワクチン接種に伴う副反応の多くは注射局所の疼痛、熱感、腫脹、発赤といったもので、5%以上に認められるが、治療を要するものは少なく、わが国では現在までに生命に関わるような副作用の報告はない。

現状での問題点として、PPVの再接種がわが国では認められていない点が挙げられる。米国では現在は65歳未満で一度接種した人が5年以上経過した場合には、65歳以上の再接種が認められている。2007年以後、わが国でワクチン接種後5年を経過する高齢者が毎年15万人以上発生するため、これらの人々への再接種が現実の課題となっている。わが国においても再接種の安全性を検討し、その有効性を証明することが必要である。

このワクチンは肺炎球菌の莢膜多糖体をCRM197という毒性のない変種のジフテリア毒素と結合させることにより、抗原性、免疫原性を高めて2歳以下の乳幼児であっても抗体を作ることができ、あたかも抗体を作ることができるよう工夫されている。PCV7は、4、6B、9V、14、18C、19F、23Fの七つの血清型の多糖体を含んでいるが、この7血清型は米国における肺炎球菌感染症のうち菌血症の86%、髄膜炎の83%

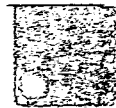


表2：米国におけるPCV-7の推奨接種スケジュール

Primary Series of CATCH UP Immunization		
age at first dose (month)	primary series	booster dose
2 ~ 6	3 doses 6 ~ 8 wk apart	1 dose at 12 ~ 15 mo of age
7 ~ 11	2 doses 6 ~ 8 wk apart	1 dose at 12 ~ 15 mo of age
12 ~ 23	2 doses 6 ~ 8 wk apart	none
24 ~	1 dose	none
Children at HIGH RISK		
age (month)	No. previous dose	recommended
< 23	none	conjugate, 4 doses
24 ~ 59	conjugated, 4 doses conjugated, 1 ~ 3 doses PS, 1 dose none	PS, 1 dose PS, 1 dose conjugate, 2 doses conjugate, 2 doses, PS 1 dose

PS : 23 価 PPV.

(ACIP : MMRW 49 : 1, 2000)

表3 PCV-7の適応(米国CDC)

- 1) 2歳以下の小児
- 2) ハイリスクの2~5歳までの小児
 - ・ハイリスク(侵襲性感染 : > 150 / 100,000 / y)
 - 鎌状赤血球症, 無脾症あるいは脾機能不全, HIV 感染症
 - ・おそらくハイリスク
 - 先天性免疫不全, 慢性心疾患, 慢性肺疾患, 脳脊髄漏, 慢性腎疾患, 免疫抑制療法の必要な疾患, 糖尿病
 - ・中等度リスク(侵襲性感染 : > 20 / 100,000 / y)
 - 3歳未満の小児
 - 5歳未満の小児(自宅外ケア, Native American, African American)

急性中耳炎の65%をカバーしている。米国では2001年からPCV-7接種が本格化して、そのプロトコルでは2歳までに4回の接種を行うこととなっている(表

2)。ただし、2歳未満の小児への接種方法は、米国では4回であるが、欧州などでは3回でも有効であろうとしている国もあり、今後の課題となっている。

なお、PCV-7は米国では2歳未満の小児のみではなく、2~5歳の感染リスクのある小児に対する接種も推奨されている(表3)。PCV-7は髄膜炎、敗血症といった侵襲性肺炎球菌感染症の予防に寄与するのみならず、咽頭での本菌の

定着をも阻害する効果が期待されており、肺炎球菌による中耳炎の減少にも寄与したとされている。一方、PCV-7の普及に伴い、七つの血清型以外の肺炎球菌感染症および肺炎球菌以外のインフルエンザ菌Gp. P. などの菌による感染症の増加が危惧されている。現在、PCVはPCV-7以外に、他の7価のワクチンや9価、11価、13価などの新たなワクチンが研究開発されており、その中にはインフルエンザ菌や髄膜炎菌のタンパク成分と結合させたワクチンで、インフルエンザ菌や髄膜炎菌への感染予防効果を期待してい

るワクチンも開発中である。9価PCVの接種が南アフリカの乳幼児のウイリス関連肺炎の頻度を有意(31%)に減少させたという報告³⁾や、ガンビアでの二重盲検試験で6~51週の乳幼児に対し9価PCVを3回接種した結果、X線で診断された肺炎がプラセボと比較して37%減少したという報告⁴⁾があり、今後の成果が期待される。

おわりに

肺炎球菌ワクチンは、わが国ではPPVについてはようやく普及段階となっているが、さらなる普及のための公費負担問題や、接種の問題が早期に解決されること望まれている。またPCV-7については、わが国での実用化が欧米に大きく遅れており、早期の製造販売承認が待たれている。

参考文献

- 1) Qin L, et al. : Epidemiol Infect 134 : 1188, 2006.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention : MMRW Morb Mortal Wkly Rep 46 : 1, 1997.
- 3) Madhi SA, et al. : Nat Med 10 : 811, 2004.
- 4) Cutts FT, et al. : Lancet 365 : 1139, 2005.

「最近のインフルエンザについて」

研究会データ

日時 / 2008年1月10日(木)
会場 / 薬業年金会館

大阪大学微生物病研究所附属
感染症国際研究センター
特任教授

大石 和徳

1 歴史¹⁾

インフルエンザは、少なくとも400年前から1～3年ごとの熱性疾患として、その流行を繰り返して

おおいし かずのり

1980年 長崎大学医学部卒業
1980年 長崎大学医学部附属病院熱研内科入局
1983年 長崎大学熱帯医学研究所助手
1987年 米国Uniformed Services University留学
1988年 長崎大学熱帯医学研究所助手
1995年 長崎大学医学部附属病院熱研内科講師
1997年 長崎大学熱帯医学研究所助教授
2006年 大阪大学微生物病研究所附属感染症国際研究センター特任教授

【専門】呼吸器内科、感染症学、熱帯医学

2002年にはWHO短期専門家として中国のSARS対策に参加した。現在、国内では従来型の肺炎球菌ワクチン接種に関する臨床研究、肺炎球菌粘膜ワクチン研究を、海外ではウガンダのHIV感染成人に対する肺炎球菌ワクチン研究を推進中。また厚生労働省ワクチン産業推進委員会メンバーとして活動中。さらに、大阪大学タイ拠点で小児の急性呼吸器感染症プロジェクト、フィリピン・マニラでデングプロジェクトを推進中。一方、国際感染症対策に協力する目的で、WHO/Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN) のパートナーシップに登録している。

【所属学会】日本内科学会、日本感染症学会(評議員)、日本熱帯医学会(理事)、日本化学療法学会(評議員)、日本呼吸器学会(代議員)、日本結核病学会(評議員)、日本臨床寄生虫学会(監事)、日本細菌学会、米国細菌学会、米国胸部疾患学会、米国熱帯医学会など。

いた。1918～19年には「スペインかぜ」が猛威をふるい、全世界の罹患者は6億人、死者は2000～4000万人に上ったとされている。我が国においても死者は38万人に及んだ。

ヒトのインフルエンザウイルスは、Smithらにより1933年にinfluenza Aとして初めて分離され、1939年にはFrancisらによりinfluenza Bが分離された。その後Burnetによって、鶏卵でウイルス培養が可能であることが発見され、ウイルス性状や不活化ワクチンの開発に繋がった。1940年には不活化ワクチンの効果が示され、2003年には米国で弱毒生ワクチンが臨床応用されている。

抗ウイルス薬としては、1960年にアマンタジン、2000年にはノイラミニダーゼ阻害薬が開発され、臨床応用されている。

2 インフルエンザウイルス

インフルエンザウイルスは、オルソミクソウイルス科に属する1本鎖RNAウイルスで、粒子内の核蛋白複合体の抗原性の違いからA・B・Cの3型に分けられる。このうち流行的な広がりを見せるのは、A型とB型である。

A型ウイルス粒子表面には、赤血球凝集素(HA)とノイラミニダーゼ(NA)という糖蛋白があり、HAには16の亜型が、NAには9の亜型がある。これ

らはさまざまな組み合わせをとりながら、ヒト以外にもブタやトリなどその他の宿主に広く分布している。

ウイルス表面のHAとNAは、同一の亜型内でわずかな抗原性を毎年少しずつ変化させている。これを連続性抗原変異 (antigenic drift) という。

一方、A型は全く異なる亜型、すなわち新型インフルエンザに変わることがある。これを不連続性変異 (antigenic shift) という。1918年の「スペインかぜ」(H1N1)、1957年の「アジアかぜ」(H2N2)、その後1968年に「香港かぜ」(H3N2) が出現した。その後の流行は、H3N2、H1N1、およびB型が世界における流行株になっている。

3 疫学

わが国のインフルエンザは、毎年11月下旬から12月上旬頃に発生が始まり、翌年の1~3月頃にその数が増加、4~5月にかけて減少していくというパターンである。流行の程度とピークの時期は、その年によって変化する。しかしながら、近年では沖縄県などで夏期のインフルエンザ流行も確認されている。

4 臨床症状と病態^{1),2)}

24時間から48時間の潜伏期を経て、高熱、頭痛、腰痛、倦怠感などの全身症状が突然出現し、やや遅れて咳、鼻汁などの上気道症状がみられる。2~3日で解熱するが、その後咳、鼻汁、倦怠感などが7~10日間続いて、治癒する。

A香港型インフルエンザは、臨床的に症状が重い。高齢者では、二次性細菌性肺炎を合併することがある。小児では、発病当初から咳や鼻汁を伴うことが多い。突然の高熱のため、熱性痙攣の原因となり、中耳炎の合併が多い。また、小児では発熱期間が比較的長い。

日本では、乳幼児にインフルエンザに伴った脳

炎・脳症が発症することが問題となっている。インフルエンザ感染に伴った脳内の内皮細胞障害が、原因として考えられている。高熱、痙攣の後に急速に意識障害が進行し、致命率や後遺症の頻度が高い。

気道中のインフルエンザウイルス放出は、臨床症状の出現する直前に検出され、24~48時間まで増殖し、その後急速に減少する。通常、気道中のウイルスは5~10日で消失するが、小児においては、ウイルス放出が遅延することが知られている。

本症における全身症状は、気道中における種々の炎症性サイトカイン産生によるものと考えられる。病理組織学的には、インフルエンザウイルスの気道感染により、気道には炎症、浮腫が認められ、線毛上皮細胞の剥離が認められる。

5 診断

インフルエンザの疫学情報が重要であり、流行時期の発熱、咳を呈する成人におけるインフルエンザの確率は70%といわれている。

近年、インフルエンザの迅速診断キットが普及し、咽頭や鼻腔の拭い液や鼻汁液を検体とすると、ウイルス分離を基準とした感度は60~90%とされる。A型、B型の診断が可能である。血清診断としては、CF法やHI法が使用される。この他、実験室診断としては、PCR法による遺伝子診断も可能である。

6 治療

本邦では、アマンタジンとノイラミニダーゼ阻害剤としてオセルタミビル(タミフル[®])とザナミビル(リレンザ[®])が使用されている。

アマンタジンは、A型インフルエンザのM2蛋白機能を阻害してウイルスの脱核を抑制する。したがって、A型に有効であり、発病後48時間以内に投与すると軽症化効果があるが、B型には無効で

ある。最近の調査では、A香港型のほとんどが治療前からアマンタジン耐性となっている。

ノイラミニダーゼ阻害剤は、インフルエンザウイルスの細胞表面の受容体の結合を切断するNAの作用を阻害し、ウイルス増殖を抑制する。ノイラミニダーゼ阻害剤は発病後48時間以内に投与するとA型、B型の両方に有効で、耐性ウイルスの出現頻度も少なく、副作用も少ない。

一方、オセルタミビル投与後の10歳台の転落事故が相次いだことから、2007年3月に厚生労働省は10歳以上の未成年者の患者にはオセルタミビルの投与を差し控えることを決定している。転落事故がインフルエンザそのものによるのか、オセルタミビルによるものか、今後の調査結果が待たれる。

7 予防

現行のインフルエンザワクチンは、A香港型(H3N2)、Aソ連型(H1N1)、B型の3価不活化ワクチンである。ワクチン株ウイルス抗原と流行ウイルスが一致した場合、成人での予防効果は70～90%とされる。65歳以上の高齢者と60～64歳の心疾患、慢性肺疾患、腎疾患などのハイリスク患者には、一部公費負担でワクチン接種が実施されている。一般に副反応は軽微である。

また、高齢者と13歳以上のハイリスク患者を対象に、オセルタミビルの予防内服が認可されている。

8 鳥インフルエンザ³⁾

すべての鳥インフルエンザはA型である。動物由来のすべてのインフルエンザウイルスの起源が水鳥であり、インフルエンザウイルスは、野生の水鳥には致命的な病気を起こさないことから、水鳥がインフルエンザウイルスの自然宿主と考えられている。鳥インフルエンザは、水鳥の腸管で増殖し、大量のウイルスがその糞便中に排泄される。

このため水鳥の間では、この汚染された水から感染が伝播する。

ほとんどの野生型の鳥インフルエンザは、非病原性である。一方、高病原性ウイルスのHA亜型としてはH5、H7が知られており、感染するとウイルスは全身の臓器で増殖する。全身性の症状は“家禽ベスト”とも呼ばれ、致死率は100%に近い。

9 鳥インフルエンザとインフルエンザパンデミックの関連性

過去100年間に人類が経験したインフルエンザパンデミックのうち、1918年の「スペインかぜ」の原因ウイルスはブタ由来のH1N1に近いとされている⁴⁾。当時の剖検肺組織から得られたウイルスの遺伝子はヒトとブタH1N1に近似しており、HA遺伝子の検索でも鳥インフルエンザで認められたような開裂部における複数のアミノ酸の挿入は認められていない⁵⁾。

一方、1957年の「アジアかぜ」と1968年の「香港かぜ」における流行株は、ヒトと鳥ウイルスの再集合体形成(reassortment)により生まれたと考えられている³⁾。1957年「アジアかぜ」流行ウイルスは八つの遺伝子のうち三つが鳥H2N2由来で、他の五つは当時流行していたヒトのH1N1由来であった。その後出現した1968年の「香港かぜ」の流行株は、二つの遺伝子が鳥H3ウイルス由来であとの六つの遺伝子はヒトH2N2由来の再集合体形成株であったとされている。これらの再集合体形成株はヒトインフルエンザ、鳥インフルエンザ双方に親和性のあるブタの気道上皮で産生されると考えられている。

WHOは、今後パンデミックを起こしうるインフルエンザウイルスの発生する機序として、以下の二つを挙げている⁶⁾。

一つは、ヒトあるいはブタの体内において高病原性鳥インフルエンザとヒトインフルエンザが同時に感染し、両者の再集合体ウイルスが形成され

る場合である。もう一つの機序は、ヒトに高病原性インフルエンザウイルスが感染している間にウイルスが突然変異を起こす場合である。

10 ヒトH5N1鳥インフルエンザ

1) 疫学

1997年5月から12月にかけて、香港でヒトにおけるH5N1鳥インフルエンザによるアウトブレイクが発生した。2003年12月からアジア諸国（韓国、ベトナム、日本、タイ、カンボジア、中国、ラオス、インドネシア、台湾）で家禽を含む鳥類におけるH5N1のアウトブレイクが発生したが、これに引き続き2004年1月にはヒトのH5N1鳥インフルエンザ感染事例がベトナム、タイで発生し、2005年にはインドネシア、中国、カンボジアに波及、2006年には中東諸国、中央アジア、アフリカへとさらに拡大している。ヒトと家禽が同一環境に居住する生活習慣が、現在のトリ-ヒト感染経路を維持し続けている。

2007年12月現在までに世界保健機関(WHO)から公式に発表されたヒトH5N1鳥インフルエンザの症例は340例に及び、その死亡率は61.5%である。全体の症例数は、2003年以来増加し続けている。

このような現状において、WHOは新興感染症の発生中心としてアジア-パシフィック地域の重要性を強調している。この地域では、SARSやH5N1鳥インフルエンザが発生し、さらに現在もインドネシアをはじめとする東南アジア諸国でH5N1-HPAIの家禽やヒトの間での流行が遷延、インフルエンザパンデミック発生へと発展する可能性が指摘されている。

2) ウイルス伝播様式

1997年の香港の事例では、発症の1週間以内に家禽市場での曝露が認められている。

しかし、最近の事例では、多くの患者は家禽との直接的な接触が認められている。したがって、トリ-ヒト感染は確実に存在する⁷⁾。

一方、ヒト-ヒト感染については、現時点では限定的と考えられる。しかしながら、いくつかのクラスターにおいてヒト-ヒト感染は疑われおり、一事例においては子供から母親、伯母への感染が明らかになっている⁸⁾。

また、患者と接触した医療従事者における血清免疫学的検討からは、ヒト-ヒト感染効率は低いとされている。しかしながら、ベトナムでは感染患者に曝露された看護師が重症感染症を発症した事例の報告もある⁹⁾。

現時点で、ベトナムやタイでの血清サーベイランスの成績からは、無症候性感染の確証は得られていない。また、RT-PCR法を用いた詳細なサーベイランスから、ベトナム北部において軽症例や多くの高齢者の感染例、多数かつ長期間におよぶ家族内集積などの存在が明らかになっている。

鳥型インフルエンザウイルスは、シアル酸レセプター SA α 2,3Galを認識し、一方、ヒト型インフルエンザウイルスはシアル酸レセプター SA α 2,6Galを認識する。

最近、Shinyaらはヒトの気道組織におけるこれらレセプターの分布について検討し、SA α 2,3Galは主に末梢気道の無繊毛円柱上皮に存在し、SA α 2,6Galは主に咽頭、気管、気管支に存在することを報告している¹⁰⁾。この結果は、ヒトがH5N1鳥インフルエンザウイルスに曝露されても、ウイルスはそのレセプターが豊富に存在する末梢気道まで到達できず、結果的にヒト-ヒト感染が起こりにくいことを示唆している。

一方、ヒトから分離されたH5N1鳥インフルエンザが、SA α 2,3Galだけでなく、SA α 2,6Galにも低効率ながら結合することも報告されており、H5N1鳥インフルエンザがヒトへの適応を高めている可能性が指摘されている。

3) 臨床病理像

多くの症例は、健康な小児、あるいは成人である。患者年齢の中央値は9.5歳~22歳であった。潜

伏期は1～8日とされ、通常のインフルエンザより長い⁹⁾。

初発症状は、高熱と下気道症状を伴うインフルエンザ様症状であり、高病原性鳥インフルエンザH7症例のように、結膜炎症状を伴うことは稀である。血液を混じらない水様性下痢は、通常のインフルエンザより頻繁に起こる。呼吸器症状を伴わず、脳症と下痢を呈した症例の報告もある¹¹⁾。

初発症状に続いて、下気道症状がしばしば認められ、発症から5日後には呼吸困難が認められる。この時期には、ほとんどの症例で胸部X線上、肺炎を発症している。胸水の合併は稀である。

これまでの経過はウイルス性であり、一般に二次性細菌感染は関与しないと考えられる。この直後に急性呼吸不全へ進展するとされている。腎不全徴候を伴う多臓器不全や心不全がしばしば認められている。

1997年の香港におけるH5N1の18例のうち、重症11例では平均26歳であった。これに対して最近の報告では、多くの死亡例が乳幼児、小児に認められている。患者死亡は、発症から平均9～10日に起こっており、多くの死因は進行性の呼吸不全である。

さらにGruberらは、65例のH5N1感染症の報告例のうち、臓器維持装置が必要であった41例についてその臨床的特徴をまとめている¹²⁾。年齢は平均13歳(6～24歳)で、全体の入院中死亡率は90%であった。発症から入院までは約5日の経過があり、16例の患者において入院から臓器維持装置の装着までの期間は2日と短かった。21例の入院から死亡までの期間は6日であった。また、acute respiratory distress syndrome (ARDS)の合併頻度は54%であり、さらに人口呼吸器装着中に17%に気胸を合併していた。

これらの事実から、本症患者のマネジメントにおける呼吸管理の重要性が明らかである。

1997年の香港におけるH5N1の死亡6例中2例の剖検所見では、骨髓像における反応性の血球貪食

症候群の所見が顕著で、線維化を伴う急性肺障害も認められている¹³⁾。この報告では、患者の血液中の可溶性 interleukin-2、interleukin-6、interferon γ の増加が認められ、血球貪食症候群との関連性が示唆されている。

限られた剖検肺所見の成績から、H5N1感染症の主要な肺所見は、diffuse alveolar damage (DAD)と肺間質のリンパプラズマ浸潤と線維性変化とされている¹⁴⁾。DADは2週間の経過で死亡した患者の急性期に認められ、また壊死性胞隔炎も認められている。

SARSとの共通点は、肺細胞(pneumocyte)が主要な標的細胞であること、DADの存在、肺やリンパ節における反応性の血球貪食症候群、脾臓のリンパ組織の消失、骨格筋線維の壊死、急性尿細管壊死、血液からのウイルス分離などが挙げられる。

一方、SARSとの相違点は、H5N1ではより急速にDADへと進展し、急性期にはより出血性でかつ壊死性である。また、SARSでは見られなかった髄液からのH5N1ウイルス分離や脳病変の存在が報告されている。

ベトナムの18例のH5N1症例の免疫ウイルス学的解析から、最近になって、死亡したH5N1症例においては高いウイルス量と血中のリンパ球減少、高サイトカイン血症が認められることが報告された¹⁵⁾。とりわけ、咽頭には 10^7 、血中と直腸には 10^6 ～ 10^5 のウイルスコピーが検出されている。これらの成績から、生体内でのウイルスの過剰な増殖と生体のサイトカイン反応が、ヒトH5N1感染症の中心的病態であることが明らかである。

反応性の血球貪食症候群、高サイトカイン血症で特徴づけられるH5N1感染症は、二次性hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)と考えられる。このため、H5N1感染症に対して、EBウイルスに随伴するHLHに有効とされるHLH化学療法(副腎皮質ステロイド薬とetoposide、cytotoxicity Aなど)が提案されている¹⁶⁾。