

略 歴

昭和36年2月18日 福岡県に生まれる
昭和63年3月 長崎大学医学部卒業
昭和63年6月 長崎大学医学部・歯学部附属病院（長崎大学病院）
研修医
平成3年12月 長崎大学病院感染症内科（熱研内科）医員
平成9年6月 長崎大学病院感染症内科（熱研内科）助手
平成12年6月 長崎大学病院感染症内科（熱研内科）講師
平成13年8月 Department of Microbiology, University of Iowa,
USA に留学（平成15年3月まで）
平成18年10月 久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門教授
平成19年4月 久留米大学病院感染制御部部長を併任
現在に至る

研 究 分 野

- 感染症
- 呼吸器
- 熱帯医学
- 旅行医学

旅行医学とトラベルクリニック

久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門

渡 邊 浩

はじめに

2007年4月、久留米大学病院に海外旅行、あるいは海外に長期滞在される方の健康管理を目的とした専門外来である海外旅行外来が開設された。本稿では本外来が開設されるに至った背景について述べたい。

旅行医学とは

近年、わが国の海外渡航者の数は増え続け、年間2000万人に届こうとしており(図1)、加えて渡航先や旅行形態にも変化がみられ、既存の観光地のみならず冒険旅行など従来とは異なる地域に

足を踏み入れる場合も多くなっており、海外渡航者が様々な疾患に罹患する危険性が増している。こうした海外渡航者の健康問題を扱う医療として、欧米ではトラベルクリニックが数多く設置されており、海外渡航者を対象に健康指導を行ったり、予防接種、携帯医薬品の処方などが行われているが¹⁾、日本では海外における医療事情や健康管理について相談できる医療機関は数少ないのが現状である。本来、海外旅行をする人は渡航地の感染症情報や治安状況を事前に調べておく必要があるのだが、残念ながら多くの日本人にはまだそのような習慣はないのが現状である。

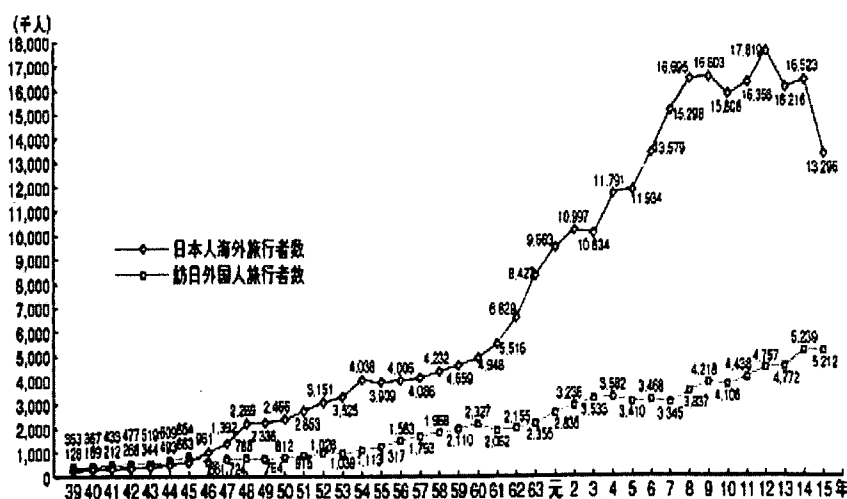


図1 日本人海外旅行者数、訪日外国人旅行者数の推移

- (注) 1 法務省資料に基づき国土交通省総合政策局観光部作成。
2 「訪日外国人旅行者数」とは、国籍に基づく法務省集計による外国人正規入国者数から日本に居住する外国人を除き、これに外国人一時上陸客等を加えたものである。

健康問題の発生頻度と感染症の種類

表1に熱帯地方への旅行者に関する健康上の問題点を示す²⁾。熱帯地域に1カ月間滞在した場合、何らかの健康問題が50%以上の旅行者に発生するとされており、これには疲労や不眠など軽い症状も含むが、下痢や感冒といった実際の病気にかかる頻度は20-30%である。また病気で現地あるいは自国の医療施設を受診する頻度は8%、死亡する頻度は0.001%となっている。このように死に至る頻度は決して高くないものの、何らかの健康問題を起こしたり病気になる頻度はかなり高い。熱帯地方への旅行で遭遇する感染症としては、旅行者下痢症やA型肝炎などの水や食事に関連した感染症が最も多く、それに次いで感冒やインフルエンザなどを含めたヒトからヒトに伝播する呼吸器感染症、マラリアやデング熱などの蚊が媒介する疾患、HIVなどの性行為感染症などがあげられる。また、感染症以外でも登山する人に発症する高山病、ダイビングに伴う潜水病、ロングフライト症候群など旅行に関連して発生する病気の種類は多種多様であり、基礎疾患をもった人が旅行中に持病が悪化することもあり、海外での交通事故や時差ぼけ、乗り物酔いなど旅行医学は幅広い病態や問題を含んでいる。

海外渡航者にとっての予防接種

海外での滞在中、渡航者はその地域にみられる各種の感染症の危険にさらされるため、できる限り適切な予防接種を受けておくことが望ましい。海外旅行者のワクチンは、麻疹やポリオなど周囲の人への感染を防止するため主に小児期より行われ定期接種するもの、入国時などに予防接種済みの証明書を要求されることがあるもの（現在は黄熱ワクチンのみ）、A型肝炎、破傷風、狂犬病など海外で発生または流行している感染症で、わが国では存在しないか、感染する危険性が少ない病気に対し、感染を予防するという個人防衛の意味があるものの3種類がある（表2）。複数のワクチンを別々の部位に同時接種することは認められているが、ワクチンには弱めた病原体そのものを用いる生ワクチンと、死滅、不活化した病原体や毒素を用いる不活化ワクチンやトキソイドがあり、同時接種でない場合には、次のワクチン接種までには生ワクチンで27日以上、不活化ワクチンやトキソイドで6日以上の間隔をあける必要があるので注意を要する³⁾。またワクチンによって接種の回数、効果の持続期間が異なるので、常にワクチンの記録は怠らず、長期間の免疫を持つために次のワクチン接種はいつ行うべきかということ

表1 熱帯地方への旅行者に関する健康上の問題点

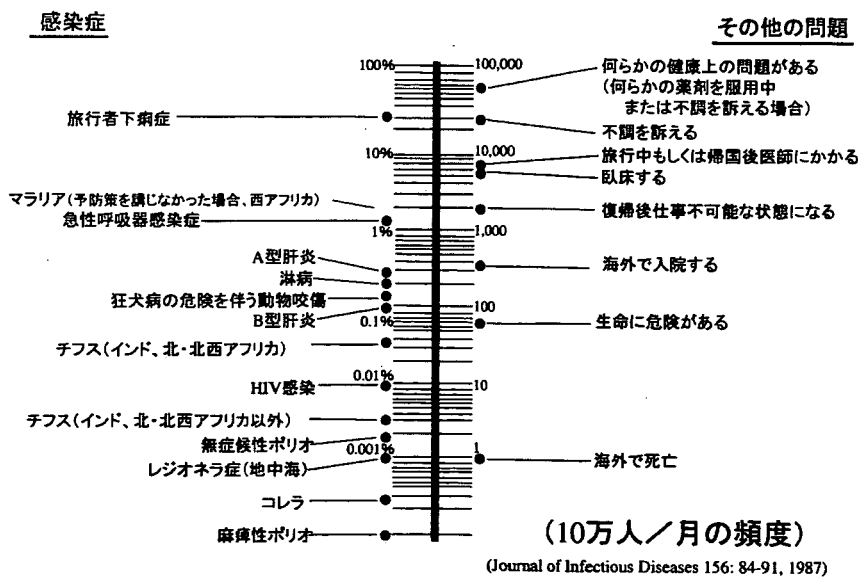


表2 海外旅行者にとってのワクチン(3R)

1. Routine immunization 定期接種のワクチン：3種混合（破傷風/ジフテリア/百日咳），ポリオ，水痘，麻疹
2. Required immunization 黄熱病
3. Recommended immunization A型肝炎，B型肝炎，腸チフス，髄膜炎菌性髄膜炎，ポリオ，狂犬病，日本脳炎，コレラ，破傷風

を知っておくことも大切である。

昨年フィリピンより帰国した日本人2名が狂犬病を発症して亡くなり，衝撃を与えた。日本では飼い犬に狂犬病ワクチンの接種を義務付けており，約50年間国内での狂犬病の発症がなかったが，世界的には狂犬病が存在する国のほうが圧倒的に多く，毎年多くの人が狂犬病で亡くなっている。覚えておかなければならないのは狂犬病は治療法がなく発症すればほぼ100%死に至る病気であるけれども，ワクチンで予防可能な疾患であり，潜伏期間が比較的長いため，動物に咬まれた後のワクチン接種も有効であるということだ。

旅行者下痢症の病原体とその対策

水や食事から感染する旅行者下痢症は旅行中に遭遇する感染症としては最も頻度が高いものである。その原因としては病原性大腸菌，カンピロバクター，サルモネラなどの細菌，ランブル鞭毛虫，赤痢アメーバなどの原虫，ロタウイルス，ノロウイルスなどのウイルスによるものなど多種多様であり（表3，4），細菌感染には抗生物質，原虫感染にはメトロニダゾールなどの抗原虫薬，ウイルス感染には対症療法が治療の主体となる。実際には旅行者下痢症の病原菌の多くは病原性大腸菌をはじめとする細菌感染が多く，原虫やウイルス感染の頻度は低いとされているが⁴⁾，遷延化する下痢症で，抗生物質が無効の場合には原虫感染を考慮する必要がある。予防としては水道水は飲まずに，飲料水として売ってある水を飲むことは当然であるが，水道水で洗った可能性があるカットフルーツやサラダなども避けたほうが良いし，同様の理由で氷にも注意しなくてはならない。

表3 旅行者下痢症の病原体(1)

病原体	検出頻度(%)
細菌性	
大腸菌	30～60
毒素原性大腸菌	20～50
腸管付着性大腸菌	10
腸管侵入性大腸菌	10
カンピロバクター属	2～15
サルモネラ属	2～10
赤痢菌	2～5
エロモナス	2～5
プレシオモナス	2～5
ビブリオ	0～5
その他	0～5

表4 旅行者下痢症の病原体(2)

病原体	検出頻度(%)
原虫	
ランブル鞭毛虫	0～5
赤痢アメーバ	0～5
クリプトスポリジウム	0～5
サイクロスポーラ	0～2
ウイルス	
ロタウイルス	2～10
ノーウォークウイルス	0～5
カリシウイルス	0～5
エンテロウイルス	0～5
複数病原体検出	35
病原体陰性	20

蚊から感染する病気とその対策

蚊から感染する病気にはマラリア，デング熱，日本脳炎，黄熱，ウエストナイル熱などがあるが，中でもマラリアは輸入感染症として最も重要な病気の一つである。わが国におけるマラリアは輸入感染症として問題となるが，近年年間100人を超える数が報告されるようになった。その中でも短期間に脳症，肺水腫，腎不全などを合併し，死に至る可能性がある熱帯熱マラリアについては1999年4月～2002年6月にわが国で報告された熱帯熱マラリア130例のうち5例（3.8%）が死亡しており，その致命率はヨーロッパ先進国の平均1%程度と比べ高く，危惧される状況である⁵⁾。このことはわが国においてマラリアが輸入感染症

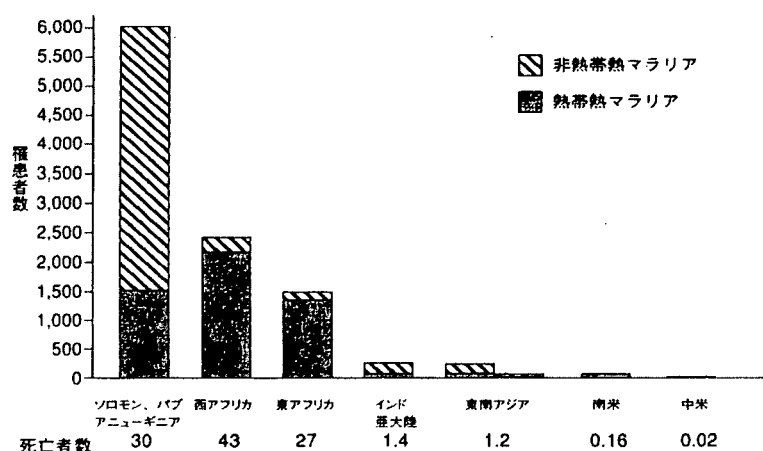


図2 地域毎の旅行者のマラリア罹患者数
Non-immuneの旅行者10万人が予防内服なしで1カ月間旅行/滞在したときの、罹患者数と死亡者数の推定(オーストラリア、ドイツ、スイスでのデータ、致死率を2%と仮定)。文献7)より改変

としてのみ存在するため、医療従事者のマラリアに対する意識が低いことや、実際にマラリアの治療に精通している医療機関が少ないことに起因すると考えられる。しかし、隣国の韓国においてはマラリアが1970年代に完全に撲滅されたと考えられていたが、1993年に国内で感染したと推定される三日熱マラリアの患者が再び見出されて以来、患者数が年ごとに3~4倍ずつ増加し、1997年には症例数が1,600を超えたという事実があり⁶⁾、わが国でも注意が必要と思われる。

マラリアを予防するためには、まずできるだけ長袖服・長ズボンなどを着用し、昆虫忌避剤、蚊帳の使用などの防蚊対策が基本であるし、状況に応じて予防内服も考慮する必要がある。しかし、海外への旅行者にとって最も大切なことは渡航地にマラリアが存在するかどうか、もし存在するのであれば致命的になりうる熱帯熱マラリアの割合がどの程度であるのかを事前に調べておくことにある。図2に示すように、アフリカではマラリアの罹患率が高く、そのほとんどが熱帯熱マラリアであり、ソロモン、パプアニューギニアでは熱帯熱マラリアよりもそれ以外のマラリアの頻度が高いもののマラリア自体の発生頻度が極めて高いため、結局熱帯熱マラリアのリスクが高くなる⁷⁾。このような国に渡航する際にはマラリアに対する十分な注意を払う必要があることを認識しなくてはならない。

海外旅行外来の開設とその現状

筆者は2004年4月に前任地の長崎大学病院において海外旅行外来を開設し、海外渡航に関連した健康相談および感染症情報の提供、予防接種、マラリア予防内服を含めた薬の処方、英文診断書の作成などの業務を行った。本外来は保険診療適応外であり自費による自由診療であるが、メールでの無料相談も受けている。2006年8月までに300名(新規のみ)近くの利用があり、年齢は20-40代が多く、渡航先は東南アジアが半数以上で東アジアがそれに次ぎ、渡航目的は長期間の海外出張や赴任、ボランティア活動などが多く、観光目的の方の受診は少なかった。また外来の受診目的では予防接種が80%以上と最も多かった。

長期間海外に仕事で滞在する人の利用が多いという結果であったが、1994年から2003年に長崎大学病院感染症内科に入院となった輸入感染症例を調べてみると、18例中9例と半数が15日間以内の短期の観光目的の海外旅行であり、マラリアやデング熱などワクチンでは予防できない感染症が多くを占めていた(表5)。実際マラリアを発症した人の多くは流行地にながら予防内服をしなかったし、蚊にさされない工夫も充分でないなど、ちょっとしたアドバイスがあれば感染を防げたのではないかという方も少なくなかった。また、自分が罹患した病気が渡航地に存在することを知らなかった人も珍しくないなど、渡航前の感染症情報の収集も十分とはいえなかった。

表5 長崎大学病院感染症内科に入院となった輸入感染症の18例(1994～2003年)

診 断	渡航期間	渡 航 先
卵形マラリア	約2年	チャド
熱帯熱マラリア	約4カ月	セネガル
アメーバ腸炎	21日	インド
腸チフス	5日	インドネシア
熱帯熱マラリア	約2カ月	ケニア ウガンダ ザイール
熱帯熱マラリア	7日	ボンベイ
レプトスピラ症	4日	西表島
三日熱マラリア	14日	インド ネパール
三日熱マラリア	9日	ソロモン諸島
熱帯熱マラリア	約1カ月	タンザニア
三日熱マラリア	7日	パプアニューギニア
デング熱	24日	フィリピン
デング熱	15日	ソロモン諸島
デング熱	7日	フィリピン
熱帯熱マラリア	21日	タイ カンボジア ミャンマー
ジアルジア, クリプトスポリジウム	22日	ベトナム インド
熱帯熱マラリア	18日	ケニア
三日熱マラリア	15日	ペルー アルゼンチン ブラジル

お わ り に

日本人が以前よりも簡単に海外旅行するようになり、旅行に伴ったトラブルに遭遇する機会が増えてきているし、今後も増加することが予想される。楽しい旅をするには健康や安全に対する備えは重要であるし、何より旅行前に観光、ショッピング、食事などのみならず、情報収集が必要となる。予防接種で全ての病気を防ぐことはできないし、短期の観光旅行であっても繰り返して行く場合や旅行の形態によってはリスクは少ないとは言えない。

久留米大学病院の旅行外来(図3)では、受診される方の旅行形態、目的地、期間などにより、それぞれのリスクの度合いを説明し、渡航地別の感染症情報を提供した上で、適切な予防接種や携帯医薬品の処方を行っていく予定であるし、留学など英文診断書が必要な方の要望にも応えていきたい。さらに、今後海外旅行をする日本人旅行者が渡航地の感染症情報や治安状況を事前に調べておく習慣をもてるよう啓発していきたいと考えている。

2007年4月・久留米大学病院に
海外旅行外来 開設!

海外旅行の準備や不安を解消し、安全な旅をサポートします。

① 予防接種
② 渡航地別の感染症情報提供
③ 旅行中必要な医薬品の処方
④ 旅行中のトラブル対応のアドバイス

0942-31-7349 0942-31-7697

海外での健康被害も救えるエキパート

図3

文 献

- 1) Moerland W, Koeman SC, van den Hoek A, Warris-Versteegen AA, Inspector H, Overbosch D, Sonder GJ: The quality of travel clinics in the Netherlands. *J Travel Med*, 13: 356 - 360, 2006
- 2) Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, Helminger A, Schar M: Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis*, 156: 84 - 91, 1987
- 3) 2005 予防接種に関する Q & A 集. 社団法人細菌製剤協会, 2005
- 4) Yates J: Traveler's diarrhea. *Am Fam Physician*, 71: 2095 - 2100, 2005
- 5) 日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン. マラリア予防専門家会議・編, 2005
- 6) 鈴木 守: エマージング感染症と耐性菌感染症. Ⅲ. 世界的規模でコントロールが必要な感染症. 2. マラリア. *日本内科学雑誌*, 82: 2108 - 2115, 1997
- 7) Steffen R: Chapter 7. Strategies of malaria prevention in nonimmune visitors to endemic countries. *Travelers' Malaria* (Schlagenhauf P ed.), BC Decker, 2001

Original Article

Quantitative measurements of *Hemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies in Japanese children

NARUHIKO ISHIWADA,¹ CHIE FUKASAWA,¹ YUKIKO INAMI,¹ HARUKA HISHIKI,¹ NOBUE TAKEDA,¹ KATSUO SUGITA² AND YOICHI KOHNO¹

¹Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine and ²Division of Child Health, Faculty of Education, Chiba University, Chiba, Japan

Abstract

Background: *Hemophilus influenzae* type b (Hib) infection has a high morbidity and mortality rate in children. The frequency of natural immunity against Hib in Japanese children is not known, and Hib vaccine has not yet been introduced in Japan.

Methods: Anti-capsular polysaccharide-specific IgG (anti-CP) antibody titers were examined in serum samples from 100 children and 107 young adults who were not vaccinated against Hib, in serum samples from eight patients with Hib systemic infection and in 10 commercially available human immune globulin preparations on enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: A total of 44% (44/100) of Japanese children and all patients with Hib systemic infection in the acute phase did not have the minimum protective level of anti-CP antibodies (>0.15 µg/mL). The rate of natural Hib immunity was lowest in children under 1 year of age and gradually increased with age. Only 3.74% (4/107) of Japanese young adults did not have the minimum protective level of anti-CP antibodies. Analysis of 10 commercially available human immune globulin preparations indicated an average level of 28.25 µg anti-CP antibody/mL immune globulin (range 14.96–44.17 µg/mL).

Conclusions: Approximately half of Japanese children are not protected against Hib infection. Therefore, Hib vaccine should immediately be included as part of the routine immunization program in Japan. It was also found that all tested commercially available immune globulin preparations had high anti-CP titers. Well-controlled clinical trials of i.v. immune globulin administration for prevention and treatment of Hib systemic infection are needed in Japan.

Key words anti-capsular polysaccharide antibody, children, *Hemophilus influenzae* type b, immune globulin.

Hemophilus influenzae is one of the leading causes of pediatric infectious disease. It is well known that *H. influenzae* serotype b (Hib) strains constitute a major cause of invasive infections such as meningitis, sepsis and epiglottitis in children.¹ In the USA, Hib vaccine was introduced in 1988 and has been widely used since 1990. As a consequence, the prevalence of infectious diseases caused by Hib has decreased dramatically.² At the present time, more than 100 countries have introduced Hib vaccines, but Hib vaccine has not yet been introduced in Japan. Thus, Hib is still a leading cause of pediatric invasive infec-

tions, especially meningitis, in Japan.³ Information on the incidence of invasive Hib infections among Japanese children has previously been limited. According to a nationwide survey of Hib meningitis, the incidence is 4.7 cases/100 000 children ≤4 years of age per year.³ Sunakawa *et al.* recently surveyed the epidemiology of pediatric bacterial meningitis in Japan. According to their results, Hib was the most common pathogen of meningitis in children and the age distribution for Hib meningitis was the highest for under 1 year of age.⁴ Furthermore, because Hib strains resistant to β-lactam antibiotics are prevalent in Japan, treatment for systemic Hib infection caused by resistant strains has become more complicated.⁵

It is known that serum anti-capsular polysaccharide-specific IgG (anti-CP) antibodies against Hib protect against the organism *in vivo*, and protective levels have been established for unvaccinated and vaccinated individuals.⁶ However, there are no data regarding levels of anti-CP antibodies in

Correspondence: Naruhiko Ishiwada, MD, Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8670, Japan. Email: ishiwada@faculty.chiba-u.jp

Received 20 January 2006; revised 7 June 2006; accepted 27 September 2006; published online 31 October 2007.

Japanese people. The goal of the present study was to quantify the levels of natural Hib immunity in Japanese children and young adults and to estimate the potential risk of systemic Hib infection. In addition, we measured anti-CP antibody titers in commercial immune globulins to estimate the potential efficacy of such immunoglobulins for the prevention and treatment of systemic Hib infection.

Methods

Serologic tests for anti-CP antibody were carried out with samples obtained at random from 100 Japanese children aged 4 months–12 years who visited Chiba University Hospital during the period April 2004–March 2005. The majority of these children periodically visited the hospital for controlling allergic disease such as bronchial asthma and atopic dermatitis. No child had previously suffered from systemic Hib infection, received Hib vaccine, or received any immune globulin or blood product. Serum samples from eight patients with Hib systemic infection in acute phase (admission day) and in convalescent phase (2–3 weeks after admission) were also analyzed. Informed consent was obtained from each child's parents. The samples of healthy young adults were drawn from 107 university students aged 18–23 years. Sera were stored at -20°C until the day of analysis. The study protocol followed was in accordance with the ethical standards of the responsible institutional committee on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1995 (as revised in Edinburgh 2000). Five lots each of two commercially available immune globulin i.v. preparations were also examined. Five of these preparations were produced from plasma of Japanese voluntary blood donors, and five were produced from US non-remunerated plasma samples.

Anti-CP antibody titers were analyzed on a Bindazyme Anti-Haemophilus B Enzyme Immunoassay Kit (Binding Site, Birmingham, UK). This method was the same as that described by Ocaktan *et al.*⁷ Antibody levels $>0.15\ \mu\text{g/mL}$ were accepted as having good inverse correlation with the incidence of disease.⁸ The test is based on the addition of serum samples to micro-

titration plaques coated with CP antigens. The resulting color change is analyzed with an optical intensity scanner, and antibody titers are determined from standard curves. In the present study the low and high limits of detection for anti-CP antibody were 0.11 and $9\ \mu\text{g/mL}$, respectively. When the anti-CP antibody titer was $>9\ \mu\text{g/mL}$, the sample was diluted and reexamined.

Statistical analyses were performed with SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA). Calculations of *P* were performed with the Mann–Whitney *U*-test provided in the software.

Results

A total of 100 children (60 boys, 40 girls) and 107 young adults (two boys, 105 girls) were included in the present study. Anti-CP antibody titers of $\geq 0.15\ \mu\text{g/mL}$ were accepted as the minimum level required for protection. In the present study group 44 children (44%) did not have the minimum level required for protection. Titers expected to be protective for immediate but short-term periods ($0.15\text{--}0.99\ \mu\text{g/mL}$) were observed in 31 children (31%). Seventeen percent of children had long-term protective anti-CP antibody titers of $1\text{--}5\ \mu\text{g/mL}$, and only 8% had titers $>5\ \mu\text{g/mL}$. To analyze the prevalence of anti-CP antibodies, we divided the children into five groups by age: 4–11 months ($n=20$), 1 year ($n=20$), 2–3 years ($n=20$), 4–6 years ($n=20$) and 7–12 years ($n=20$). We found that the rate of natural Hib immunity was lowest in children under 1 year old. Whereas approximately two-thirds of young adults (36.4 and 31.8%) had protective titers of antibodies of $1\text{--}5\ \mu\text{g/mL}$ and $>5\ \mu\text{g/mL}$, respectively. Only 3.74% (4/107) of young adults did not have the minimum protective level of anti-CP antibodies against systemic Hib infection (Table 1).

Table 2 shows the anti-CP antibody titers in eight patients with Hib systemic infection. In total, three patients had meningitis, three had epiglottitis, one had sepsis, and one had cellulitis with sepsis. All anti-CP antibody titers of the patients with Hib systemic infection in the acute phase were $<0.1\ \mu\text{g/mL}$. Serum anti-CP antibody responses of patients younger than 2 years of age were poorer than those observed in patients over 2 years of age.

Table 1 Serum anti-CP antibody titers measured by ELISA in Japanese children and young adults

Anti-CP antibody titer ($\mu\text{g/mL}$)	Children					Total	Young adults 18–23 years
	4–11 months	1 year	2–3 years	4–6 years	7–12 years		
<0.15	12	12	9	8	3	44	4
$0.15\text{--}0.99$	6	5	9	7	4	31	30
$1\text{--}5$	2	3	2	1	9	17	39
5--	0	0	0	4	4	8	34
Total	20	20	20	20	20	100	107

Anti-CP, anti-capsular polysaccharide-specific IgG; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay.

Table 2 Serum anti-CP antibody titers in patients with Hib systemic infection

Case no.	Age	Diagnosis	Anti-CP antibody titer ($\mu\text{g/mL}$)	
			Acute phase	Convalescent phase
1	8 months	Meningitis	<0.1	<0.1
2	1 year	Meningitis	0.11	0.14
3	1 year 1 month	Meningitis	<0.1	<0.1
4	1 year 4 months	Sepsis	<0.1	<0.1
5	2 years 1 month	Epiglottitis	<0.1	7.6
6	2 years 1 month	Epiglottitis	<0.1	1.4
7	2 years 3 months	Cellulitis/Sepsis	<0.1	5.5
8	4 years	Epiglottitis	<0.1	37.5

Anti-CP, anti-capsular polysaccharide-specific IgG; Hib, *Hemophilus influenzae* type b.

Results of analyses of anti-CP antibody titers in commercial immune globulins are shown in Table 3. In the present study, all tested immune globulin preparations had anti-CP antibody titers $>10\mu\text{g/mL}$. The anti-CP antibody level of immune globulin from US non-remunerated plasma (average: $36.89\mu\text{g/mL}$, range: $32.34\text{--}44.17\mu\text{g/mL}$) was significantly higher than that from plasma of Japanese voluntary blood donors (average: $19.61\mu\text{g/mL}$, range: $14.96\text{--}27.09\mu\text{g/mL}$).

Discussion

In the present study we measured anti-CP antibody titers in Japanese children and young adults on enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). To our knowledge this is the first report of anti-CP antibodies in Japanese people. Antibodies against the CP of Hib protect against invasive disease from this organism.⁹ To date, the immune status of individuals has been assessed through quantification of anti-CP antibodies with a radioantigen-binding assay (RABA).¹⁰ A level of $0.15\mu\text{g/mL}$ anti-CP antibodies was established as the protective level in unvaccinated individuals.⁶ Thus, correlates have been established for anti-CP antibody levels and protection from invasive Hib disease. ELISA can also be used to quantify anti-CP antibody. The ELISA procedure is advantageous because it allows assay of large numbers of samples while avoiding the use of radioisotopes. Additional studies showed that the ELISA data were well correlated with the RABA results.^{11,12}

The present results show that most Japanese infants who are not protected with Hib-conjugate vaccines are susceptible to Hib diseases, and this finding is consistent with those of other studies.^{7,13} We found that the prevalence of natural immunity to Hib was lowest in children under 1 year of age and gradually increased with age. Eighty-five percent of Japanese children >7 years of age have a protective level of anti-CP antibody. The decrease in the prevalence of Hib-associated disease in older children appears to be associated with age-related increases in anti-CP titers. The age-related increases in anti-CP titers may be related to exposure to antigens similar to CP that may generate antibodies that cross-react with CP.^{14,15} Therefore, almost all Japanese young adults had protective level of anti-CP titer. We did not examine anti-CP antibody titers in serum samples from infant under 4 months of age because this age group has maternal anti-CP antibody titer against Hib.^{16,17}

With regard to the anti-CP antibody titers in patients with Hib systemic infection, all anti-CP antibody titers in the acute phase of infection were lower than the minimal protective level against Hib infection in the present study. Furthermore, the patients under 2 years of age did not have protective levels of anti-CP antibody titers in the convalescent phase of infection. In general, serum anti-CP antibody responses of children younger than 18 months with systemic Hib infection were poorer than those observed in children older than 18 months.¹⁸ Hib conjugate vaccine is only the way to produce protective levels of anti-CP antibody titers against Hib systemic infection in young infants. Under the present conditions in Japan, it is

Table 3 Serum anti-CP antibody concentrations in IGIV products ($\mu\text{g/mL}$)

IGIV product	Lots					Mean
	1	2	3	4	5	
A	14.96	17.05	17.44	21.53	27.09	19.61*
B	32.34	35.67	35.71	36.57	44.17	36.89*

* $P=0.008$. A, sulfonated human immune globulin (blood donation, Japan); B, pH4 treated acidic human normal immune globulin (non-remunerated, USA); anti-CP, anti-capsular polysaccharide-specific IgG; IGIV, immune globulin i.v.

strongly expected that the introduction of Hib vaccine for young infants (<2 years of age) will reduce the number of Hib systemic infections.

We also examined anti-CP antibody titers in commercially available immune globulin preparations. Most of the Japan-licensed immune globulin preparations are produced from plasma of Japanese voluntary blood donors. So far, these products have not been examined for anti-CP antibody titers. The present study showed that all tested Japan-licensed immune globulin preparations had anti-CP antibody titers >10 µg/mL. We found little lot-to-lot variation, but differences between products were more obvious. Interestingly, anti-CP titers of immune globulin preparations from US non-remunerated plasma were significantly higher than those from Japanese voluntary blood donors. We think that this is related to the different anti-CP-antibody profiles of the Japanese and US donors. Administration of immune globulin is an effective prophylaxis against Hib infections.^{19,20} In one study a human hyperimmune globulin (Hib polysaccharide immune globulin) protected high-risk Apache infants against invasive Hib infection during infancy.²¹ Japan-licensed immune globulin preparations may be useful for the prevention of Hib infection in high-risk Japanese children, such as those with congenital immunodeficiencies. It is important that immune globulin products contain sufficient anti-CP antibody levels for protection.²² Protocols for use of immune globulin to treat systemic Hib infection have not yet been developed.^{19,23} Immune globulin, including high titers of anti-CP antibody, is expected to reduce the severity of systemic Hib infection in younger children. Well-controlled clinical trials of i.v. immune globulin for treatment of systemic Hib infection are needed.

In conclusion, the present study shows that approximately half of Japanese children are at risk for Hib invasive infection. But the number of samples in the present study was limited and further studies are needed to confirm these findings.

Kamiya *et al.* recently reported that the introduction of Hib vaccine in Japan would be cost saving based on the analysis of cost-effectiveness of the Hib vaccine.²⁴ In the Japanese current immunization program, DPT (diphtheria, pertussis and tetanus) vaccine, oral polio vaccine, measles-rubella vaccine, Bacillus Calmette Guerin, Japanese encephalitis vaccine are routinely used. We recommend that Hib vaccine should be introduced immediately in Japan as part of a routine vaccination program, as per the programs of other developed countries.

References

- 1 Ward JI, Zangwill KM. *Haemophilus influenzae*. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 4th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1998; 1465–82.
- 2 Schuchat A, Robinson K, Wenger JD *et al.* Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N. Engl. J. Med.* 1997; **337**: 970–76.
- 3 Kamiya H, Uehara S, Kato T *et al.* Childhood bacterial meningitis in Japan. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998; **17**: S183–5.
- 4 Sunakawa K, Nonoyama M, Ooishi T *et al.* [Trends in pediatric bacterial meningitis in Japan (2003–2004)]. *J. Jpn. Assoc. Infect. Dis.* 2006; **80**: 27–38 (in German).
- 5 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.* 2004; **48**: 1509–14.
- 6 Robbins JB, Parke JC, Schneerson R, Whisnant JK. Quantitative measurement of 'natural' and immunization-induced *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies. *Pediatr. Res.* 1973; **7**: 103–10.
- 7 Ocaktan E, Ozyurda F, Akar N. Natural immunity to *Haemophilus influenzae* type B in children of Ankara, Turkey. *Pediatr. Int.* 2004; **46**: 280–84.
- 8 Kayhty H, Peltola H, Karanko V, Makela PH. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J. Infect. Dis.* 1983; **147**: 1100.
- 9 Peltola H, Kayhty H, Sivonen A, Makela PH. *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine in children: A double-blind field study of 100,000 vaccinees 3 months to 5 years of age in Finland. *Pediatrics* 1977; **60**: 730–37.
- 10 Kuo JS, Monji N, Schwalbe RS, McCoy DW. A radioactive antigen-binding assay for the measurement of antibody to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide. *J. Immunol. Methods* 1981; **43**: 35–47.
- 11 Phipps DC, West J, Eby R, Koster M, Madore DV, Quataert SA. An ELISA employing a *Haemophilus influenzae* type b oligosaccharide-human serum albumin conjugate correlates with the radioantigen binding assay. *J. Immunol. Methods* 1990; **135**: 121–8.
- 12 Kristensen K, Bentzon MW. Relation between enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay for detection of antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *APMIS* 1992; **100**: 142–6.
- 13 Sansoni A, Rappuoli R, Viti S, Costantino P, Fanti O, Cellesi C. Immunity to *Haemophilus influenzae* type b on sample population from central Italy. *Vaccine* 1992; **10**: 627–30.
- 14 Bradshaw MW, Schneerson R, Parke JC, Robbins JB. Bacterial antigens cross-reactive with the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *Lancet* 1971; **29**: 1095–6.
- 15 Schneerson R, Robbins JB. Induction of serum *Haemophilus influenzae* type b capsular antibodies in adult volunteers fed cross-reacting *Escherichia coli* O75:K100:H5. *N. Engl. J. Med.* 1975; **292**: 1093–6.
- 16 Peltola H, Kayhty H, Virtanen M, Makela H. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. *N. Engl. J. Med.* 1984; **310**: 1561–6.
- 17 Anderson P, Smith DH, Ingram DL, Wilkins J, Wehrle PF, Howie VM. Antibody to polyribophosphate of *Haemophilus influenzae* type b in infants and children: Effect of immunization with polyribophosphate. *J. Infect. Dis.* 1977; **136**: S57–S62.
- 18 Johnson PDR, Hanlon M, Isaacs D, Gilbert GL. Differing antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b after meningitis or epiglottitis. *Epidemiol. Infect.* 1996; **116**: 21–6.
- 19 Siber GR, Thompson C, Reid GR *et al.* Evaluation of bacterial polysaccharide immune globulin for the treatment or prevention of *Haemophilus influenzae* type b and pneumococcal disease. *J. Infect. Dis.* 1992; **165**: S129–33.
- 20 Schneerson R, Rodrigues LP, Parke JC Jr, Robbins JB. Immunity to disease caused by *Hemophilus influenzae* type b. II. Specificity and some biologic characteristics of "natural",

- infection-acquired, and immunization-induced antibodies to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b. *J. Immunol.* 1971; **107**: 1081–9.
- 21 Santosham M, Reid R, Ambrosino DM *et al.* Prevention of *Haemophilus influenzae* type b infections in high-risk infants treated with bacterial polysaccharide immune globulin. *N. Engl. J. Med.* 1987; **317**: 923–9.
- 22 Mikolajczyk MG, Concepcion NF, Wang T *et al.* Characterization of antibodies to capsular polysaccharide antigens of *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* in human immune globulin intravenous preparations. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004; **11**: 1158–64.
- 23 Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL *et al.* Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin. Infect. Dis.* 2004; **39**: 1267–84.
- 24 Kamiya H, Nakano T, Miyazaki T. Disease burden of Hib meningitis and analysis of cost-effectiveness on Hib vaccine. *J. Pediatr. Infect. Dis. Immunol.* 2006; **18**: 54.

ワークショップ

6. 血液検査結果より重症例と判定された肺炎の検討

石川 信泰¹⁾, 菱木はるか²⁾, 石和田稔彦²⁾

(¹⁾ 千葉市立青葉病院小児科, (²⁾ 千葉大学大学院小児病態学)

はじめに

肺炎患者の治療を外来あるいは入院で行うか, 抗菌薬が必要かどうか, 必要なら抗菌薬を経口または経静脈的に行うかなどを判断する上で, 肺炎の重症度を判定することは重要である。小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004¹⁾では, 表1に示すように肺炎の重症度は身体所見および検査所見から判定する。今回血液検査所見から重症と判定された症例の実態を検討した。

対象および方法

平成17年4月から18年8月までの17ヶ月間

に千葉市立青葉病院小児科入院した肺炎症例について検討した。検討期間中に肺炎症例は112例みられた。このうち表1に示される血液検査所見における重症例の基準であるCRP > 15mg/dLの症例は8例, 好中球数 > 10,000/ μ Lの症例は35例, 好中球数 < 500/ μ Lの症例はみられなかった。CRPと白血球数がともに重症例の基準を満足したものは7例で, 表2に内訳を示した。全て基礎疾患のない乳幼児であった。2例に抗菌薬の前投与があった。この7例について, 他の重症度判定項目, 病因検索, 治療および予後について診療録の記載より後方視的に検討した。

表1 小児市中肺炎—身体所見・検査所見による重症度判定—

	軽症	中等症	重症
全身状態	良好		不良
チアノーゼ	なし		あり
呼吸数*	正常		基準以上
努力呼吸 (呻吟、鼻翼呼吸、陥没呼吸)	なし		あり
胸部X線での陰影	一側肺の1/3以下		一側肺の2/3以上
胸水	なし		多量
SpO ₂	>96%		<90%
CRP (mg/dL)	<3.0		>15
好中球数 乳児	4,000 ~ 8,000		<500 または >10,000
幼児	2,500 ~ 5,500		<500 または >10,000
学童	3,000 ~ 5,000		<500 または >10,000
判定項目	すべてを満たす	軽症と重症のいずれにも該当しない	いずれか1つを満たす

*年齢別呼吸数 (回/分)
 新生児 < 60 乳児 < 50
 幼児 < 40 学童 < 30

表2 症例の内訳

症例	性別	月齢	基礎疾患	病日	抗菌薬 前投与
1	F	8	なし	5	なし
2	F	9	なし	5	なし
3	M	35	なし	3	なし
4	F	41	なし	6	AZM
5	F	45	なし	5	なし
6	M	59	なし	5	CAM
7	M	65	なし	3	なし

病日:発熱した日を病日1

表3 重症度判定項目

症例	好中球数 (/ μ L)	CRP (mg/dL)	X線所見	胸水	SpO ₂	全身状態	チアノーゼ	呼吸数 (/分)	努力性呼吸
1	13,000	21.2	右S4	なし	96%	良好	なし	48	なし
2	18,200	30.1	右S3	なし	未記載	良好	なし	42	なし
3	27,700	19.4	左S8	なし	96%	良好	なし	未記載	なし
4	32,100	17.2	右S3	なし	未記載	良好	なし	25	なし
5	14,100	22.3	右S3	なし	96%	良好	なし	35	なし
6	23,400	21.2	右S6	なし	96%	良好	なし	35	なし
7	16,400	18.7	右S3	なし	94%	良好	なし	50	なし

結果

表3に各症例の重症度判定項目についてまとめた。血液検査で好中球数は13,300~32,100/ μ L, CRPは17.2~30.1mg/dLであった。全例胸部X線での陰影の程度広がりは一区域のみで、重症度の基準は満たさなかった。またSpO₂および身体所見にて重症度の基準を満たしたのは症例7のみであった。

表4に病因検査についての結果を示した。血液培養で陽性となったものはなかった。洗浄喀痰培養の結果では、肺炎球菌が有意であった例が4例(症例3, 4, 5, 7), 肺炎球菌とインフルエンザ菌の2菌種が有意であった症例が1例(症例1), 病原を有する菌と常在菌が同程度の発育であり、有意菌と判定できなかったものが2例(症例2, 6)であった。迅速検査として喀痰塗抹検査6例, 肺炎球菌尿中抗原検査4例行っている。塗抹検査では肺炎球菌と考

えるグラム陽性双球菌を有意に認めたものが5例, 肺炎球菌尿中抗原の陽性であったものが4例みられた。塗抹結果が培養結果と不一致であった症例6は前投薬をうけていた。

表5に治療および治療後の経過をまとめた。全例ampicillin (ABPC)を1日量約100mg/kgの投与で治療開始した。治療開始1~2日後には解熱した。治療開始後2~3日目に検査を行い全例好中球数は正常化し, CRP値は治療前の15.4~34.9%に改善した。表に示さなかったが, 胸部X線でも全例改善傾向がみられた。治療期間は5日間として全例治癒した。

考察

肺炎はウイルス性肺炎, 非定型肺炎, 細菌性肺炎等様々であり, 治療を選択するに当たってはこれらの鑑別が必要である。血液検査によりこれらを鑑別することは以前より行われてきた^{2, 3)}。小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004

表 4 細菌学的検査結果

症例	血液培養	洗浄喀痰培養	喀痰塗抹	肺炎球菌尿中抗原
1	陰性	PSSP1+, H1+	GPD3+	未検査
2	陰性	BLNAR1+, 常在菌1+	陰性	陽性
3	陰性	PISP1+	GPD4+	未検査
4	陰性	PSSP2+	GPD3+	陽性
5	陰性	PSSP2+	陰性	陽性
6	陰性	BLNAR3+, 常在菌3+	GPD3+	未検査
7	陰性	PSSP1+	GPD3+	陽性

PSSP: ペニシリン感受性肺炎球菌
 PISP: ペニシリン中等度耐性肺炎球菌
 H: インフルエンザ菌(感受性未検査)
 BLNAR: βラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性インフルエンザ菌
 GPD: グラム陽性双球菌

では身体所見および検査所見から判定し、血液検査の項目としては好中球数とCRP値を用いている。今回の検討では、好中球数のほうがCRP値よりも判定基準を満たす症例が多くみられた。今回は好中球数とCRP値ともに重症と判定した7症例のみについて詳細に検討を加えた。これら7例で血液検査以外の他の項目でも判定基準を満たしたものは1例のみであった。すなわち血液検査で重症判定されても、肺炎の広がりや、全身状態や呼吸状態とは関連しなかった。

肺炎の原因検索としてgold standardとされる血液培養を全例に行ったが、抗菌薬の前投与は2例のみであったにもかかわらず陽性例はなかった。これまでの報告通り血液培養では検出感度の悪いことが示された。気管支肺感染症の原因菌決定の方法として洗浄喀痰培養⁴⁾が小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004にも示されている。今回洗浄喀痰培養および塗抹検査を全例に行い、洗浄喀痰培養結果では5例で有意に菌が検出され、5例とも肺炎球菌の関与が示された。塗抹検査では4例が培養結果と一致した。細菌培養は結果を得るには少なくとも1日を要するため、この結果を待たずに経験的な抗菌薬治療が開始され、広域の抗菌薬が用いられることも多い。さらには院内に細菌検査室を持たない病院も増えており、細菌培養検査結果を得るのに数日要するため経験的な広域抗菌薬のまま治療が続けられる。塗抹検査は迅速に結果を出すことができ、抗菌薬の選択を狭めることが

表 5 治療および経過

	抗菌薬 (投与日数)	解熱まで の日数	治療開始後検査			予後
			検査日	白血球数 (/μL)	CRP (mg/dL)	
1	ABPC(5)	2日	2日後	7,700	6.9	治癒
2	ABPC(5)	1日	3日後	4,600	4.6	治癒
3	ABPC(5)	1日	3日後	7,800	3.3	治癒
4	ABPC(5)	1日	3日後	5,400	5.4	治癒
5	ABPC(5)	1日	3日後	5,700	4.8	治癒
6	ABPC(5)	1日	3日後	7,500	7.4	治癒
7	ABPC(5)	1日	3日後	4,900	3.4	治癒

できる。著者らは小児の下気道感染症の迅速診断法としての有用性を示している⁵⁾。成人市中肺炎診療ガイドライン⁶⁾において、塗抹検査は初期治療に役立つ微生物検査(迅速検査)の中でも簡便で外来、ベッドサイドでも実施可能な検査として位置づけられている。グラム染色は精度が実施者の経験に左右されやすいものとされているが、初期研修の経験目標にもなっており、今後十分活用されることを願いたい。なお常在菌の混入する上咽頭スワブなどでは塗抹検査を行う意味はなく、喀痰を採取し洗浄することで初めて塗抹検査が意義を持つ。成人市中肺炎診療ガイドラインでは肺炎球菌尿中抗原検査も初期治療に役立つ微生物検査(迅速検査)として挙げられている。今回は4例に検査を行い、3例で洗浄喀痰培養結果と一致した。ただし本検査では咽頭保菌者での疑陽性も報告されており⁷⁾その有用性にはさらに検討を要すると思われる。

小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004では抗菌薬の効果判定は2~3日後に行うとし、一般細菌では概ね解熱後3日を目安に抗菌薬投与を中止することが可能であると述べている。一方成人市中肺炎診療ガイドラインでは効果判定基準として具体的に①解熱②末梢血液白血球数増加の改善③CRPの改善④胸部X線陰影の明らかな改善の4項目をあげている。今回の症例では抗菌薬開始1~2日で解熱し、2~3日目に行った血液検査では改善がみられた。抗菌薬は全例5日間すなわち解熱後3~4日使用し全例治癒した。さらに短期の治療でもよいのか、経口抗菌薬へのスイッチ療法は必要かあるいは可能かといった問題は症例を重ねて検討をする

必要がある。

文献

- 1) 上原すゞ子, 砂川慶介監修: 小児呼吸器感染症診断ガイドライン2004. 協和企画, 2004, 東京
- 2) Ponka A, Sarna S : Differential diagnosis of viral, mycoplasmal and bacteriaemic pneumococcal pneumonias on admission to hospital. *Eur J Resppir Dis* 64 : 360-363, 1983
- 3) Korppi M, Kroger L : C-reactive protein in viral and bacterial respiratory infection in children. *Scand J Infect Dis* 25 : 207-213, 1993
- 4) 上原すゞ子: 小児呼吸器疾患の診断法. 微生物学的検査. 細菌. 小林 登監修: 新小児科学大系9A 小児呼吸器病学I. 中山書店, 東京. p240-261, 1982
- 5) 杉岡竜也, 石川信泰, 郡 美夫, 他: 洗浄喀痰塗抹による起因菌の迅速診断. *小児科*40 : 1537-1543, 1999
- 6) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会: 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器疾患学会, 東京, 2007
- 7) 坂田 宏: 小児における肺炎球菌抗原の半定量化の試み. *小児感染免疫*18 (1) : 19-24