

小児感染症の
トピックス
REMAKE

[監] 笠井正志 [著] 伊藤健太

Reference

金原出版株式会社

- ・本書は書籍『小児感染症のトリセツ REMAKE』の付録として、ページ数の都合でやむなく掲載できなかった解説を公開しています。さらに小児感染症を深く内容を理解したい読者諸氏や感染症のプロを目指す志の高い方は、本編とあわせてご参照いただくことをおススメします
- ・各「ref 番号」は本編『Origin』に記載の番号と対応しています
- ・本編『Origin』の本文中に肩付き番号で記した文献番号は、本書の各章末「参考文献」を参照ください
- ・本書に記載した内容は今後、変更・修正・加筆が行われる場合があります。内容の更新があった場合は、本書上にて、告知・公開いたします

ご注意

- ・本書の著作権は著者に帰属します。無断複製・頒布、転載、改変など個人が本来の目的で閲覧する以外の使用は固く禁じます
- ・本サービスに関するサポートは行いません。また、当社および著者の都合でいつでも本サービス内容を変更・停止できるものとします

CONTENTS

Chapter1

小児感染症診療の原則	1
------------------	---

Chapter2

1. 敗血症	6
origin 編の参考文献	19
2. 中枢神経感染症	20
origin 編の参考文献	30
3. 上気道感染症・頭頸部感染症	33
origin 編の参考文献	45
4. 肺炎・下気道感染症	49
origin 編の参考文献	75
5. 尿路感染症・外陰部感染症	80
origin 編の参考文献	81
6. 血管内・血流感染症	82
origin 編の参考文献	84
7. 消化管感染症	86
origin 編の参考文献	90
8. 腹腔内感染症	93
origin 編の参考文献	97
9. 発熱性発疹症の診かた・皮膚感染症	99
origin 編の参考文献	107
10. 骨・関節感染症	109
origin 編の参考文献	111
11. 眼の感染症	113
origin 編の参考文献	114
12. 発熱性好中球減少症	115
origin 編の参考文献	120
13. 原発性免疫不全症	122
origin 編の参考文献	124

Reference Chapter1 小児感染症診療の原則

2. 診断の考え方－検査特性・疫学の重要性

■origin 編の参考文献

- 1) PMID : 22371850
- 2) PMID : 20974781
- 3) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>
- 4) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html>
- 5) http://prescription.orca.med.or.jp/syndromic/kanjyasuikei/flu/2017_18/index.html
- 6) <http://www.forthC.go.jp/>
- 7) <http://www.fitfortravel.nhs.uk/home.aspx>
- 8) <http://www.healthmap.org/en/>
- 9) <http://kansenshomerumaga.mhlw.go.jp/>

4. 微生物検査の用いかた

■origin 編の参考文献

- 1) <http://www.ebic.jp/>
- 2) <http://clsi.org/m100/>
- 3) PMID : 24709715
- 4) PMID : 29846358
- 5) 日児誌 2010 ; 114 (11) : 1698-1700.
- 6) PMID : 23209105
- 7) PMID : 10834973
- 8) 感染症誌 2013 ; 87 (5) : 620-623
- 9) PMID : 24768211
- 10) PMID : 23845951
- 11) PMID : 8636810
- 12) PMID : 7636652
- 13) PMID : 28858042
- 14) PMID : 15232242
- 15) PMID : 26888900
- 16) 厚生労働省事務連絡：平成 25 年 3 月 6 日

5. 抗微生物薬の選びかた

■origin 編の参考文献

- 1) <https://janis.mhlw.go.jp/>
- 2) PMID : 26057184
- 3) PMID : 29344356

- 4) PMID : 24420803
- 5) PMID : 28289030
- 6) PMID : 27139486
- 7) 市販後調査とは？

6. 抗微生物薬のトリセツ

Ref1 ウイルスの分類

	科	属	種
D N A	ポックスウイルス科	<i>Molluscipoxvirus</i>	伝染性軟属腫ウイルス, MCOV
	ヘルペスウイルス科	<i>Simplexvirus</i>	単純ヘルペスウイルス 1 型 単純ヘルペスウイルス 2 型
		<i>Varicellovirus</i>	水痘帯状疱疹ウイルス
		<i>Lymphocryptovirus</i>	Epstein-Barr ウイルス
		<i>Cytomegalovirus</i>	サイトメガロウイルス
		<i>Roseolovirus</i>	ヒトヘルペスウイルス 6 型 ヒトヘルペスウイルス 7 型
		<i>Rhadinovirus</i>	ヒトヘルペスウイルス 8 型
		アデノウイルス科	<i>Mastadenovirus</i>
	パピローマウイルス科	<i>Alphapapillomavirus</i> <i>Betapapillomavirus</i> <i>Gammapapillomavirus</i>	ヒトパピローマウイルス
	ポリオーマウイルス科	<i>Polyomavirus</i>	BK ウイルス JC ウイルス
	パルボウイルス科	<i>Bocaparvovirus</i>	ボカウイルス
		<i>Erythroparvovirus</i>	パルボウイルス B19
	ヘパドナウイルス	<i>Orthohepadnavirus</i>	B 型肝炎ウイルス
R N A	レオウイルス科	<i>Rotavirus</i>	ロタウイルス
	パラミクソウイルス科	<i>Morbillivirus</i>	麻疹ウイルス
		<i>Respirovirus</i>	パラインフルエンザウイルス 1, 3 型
		<i>Rubulavirus</i>	ムンプスウイルス パラインフルエンザウイルス 2, 4 型
		<i>Pneumovirus</i>	呼吸合胞体ウイルス
		<i>Metapneumovirus</i>	メタニューモウイルス
		オルソミクソウイルス科	<i>Influenzavirus A</i> <i>Influenzavirus B</i>
	ピコルナウイルス科	<i>Enterovirus</i>	エンテロウイルス ライノウイルス
		<i>Parechovirus</i>	パレコウイルス
	カリシウイルス科	<i>Norovirus</i>	ノロウイルス
	コロナウイルス科	<i>Alphacoronavirus</i> <i>Betacoronavirus</i>	コロナウイルス
	フラビウイルス科	<i>Hepacivirus</i>	C 型肝炎ウイルス
	トガウイルス	<i>Rubivirus</i>	風疹ウイルス
	レトロウイルス	<i>Deltaretrovirus</i>	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1-3 型
		<i>Lentivirus</i>	ヒト免疫不全ウイルス 1, 2 型

Ref2 周術期抗菌薬予防

①抗菌薬は術前 60-120 分前までに投与せよ

- ✓ 切開するまさにその瞬間に創部の抗菌薬濃度が上がっている状態で手術を迎えるための戦略である。そういう観点から、抗菌薬投与を術前に終える。どれくらい前に投与すべきか？ という問題の結論もまだ出ていない
- ✓ 120 分前 vs 120 分以内の比較では、120 分以内の方が SSI は少ないというエビデンスはある。しかし 60-120 分 vs 0-60 分、30-60 分 vs 0-30 分投与では、それぞれ差は認めていない ([Global guideline on the prevention of surgical site infection](#))
- ✓ 現実的には各抗菌薬の半減期を考慮した切開前投与が選択されている。最も用いるセフェム系抗菌薬では 60 分前までに、バンコマイシンやキノロンなどを用いる場合は 1-2 時間前から投与する

②基本的には術前投与回数は 1 回でよい

- ✓ 基本的に術前投与回数は 1 回でよい。しかし閉創時の創部抗菌薬濃度低下と SSI が関連するという報告もあり、術中の再投与を考慮すべき状況を知っておく必要がある。その状況とは①手術時間が半減期の 2 倍以上かかっているとき、②大量出血を伴うときである
- ✓ その他明らかに半減期が短くなるような要素（広範な熱傷など）がある場合は、より短いタイミングでの投与が必要となり、逆に半減期が長くなる要素（腎機能低下）などがある場合は、より長く間隔をあける

③術後の予防抗菌薬はほとんど必要なく、術後 24 時間以降投与を支持するエビデンスはない

- ✓ 術後抗菌薬投与（多くは内服）を続けるプラクティスが多かった。現在あるエビデンスでは、そのメリットはほとんどないとされている ([PMID : 23327981](#))
- ✓ SSI が起きたときにリスクが高いと考えられるのは、心臓血管外科手術や中枢神経系手術であろう。心臓手術に関してはすべて成人のデータであるが、24 時間以上は 24 時間未満に比べて SSI 発生率が低くなるというメタアナリシスがある ([PMID : 21412147](#))
- ✓ 一方、前向きコホート研究では 48 時間以上の抗菌薬投与は術後感染症リスクを上昇させる (HR : 1.92 ; 95% CI : 1.28 to 2.88) というデータ ([PMID : 25060372](#)) や、48 時間以上の抗菌薬投与はクロストリジウム感染症のリスク上昇に関連があるというコホート研究もある ([PMID : 29102205](#))
- ✓ 繰り返すがこれらのデータは成人のものであり、小児で同様の結果になるかは現在のところ不明である。新生児の閉胸できた心臓手術では 48 時間以内の終了でも予後は変わらなかったというデータもある ([PMID : 25038006](#))
- ✓ また VP シャント挿入術に対する抗菌薬投与は感染症リスクを低下させる ([PMID : 26499129](#))。中枢神経系手術においても基本的に 48 時間を超えないよう推奨されている ([PMID : 25988782](#))

手術部位毎の区分と病原体

区 分	感染リスク	手術部位	起炎菌
清 潔	<2%	脳神経手術	コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS), <i>S. aureus</i>
		心血管手術	CNS, <i>S. aureus</i>
		整形外科手術	CNS, <i>S. aureus</i>
準清潔	<10%	熱傷部位手術	A 群溶連菌 (GAS), <i>S. aureus</i> , GNR
		消化管手術	GNR, 嫌気性菌, 腸球菌
		生殖器泌尿器系手術	GNR, 嫌気性菌
		呼吸器系手術	α 溶血性連鎖球菌, 嫌気性菌
汚 染	-20%	腸管破裂, 穿孔を伴う手術	GNR, 嫌気性菌, 腸球菌
		外傷手術	<i>S. aureus</i> , GAS, <i>Clostridium</i> spp.
不 潔	-40%	汚染手術に明らかな膿を合併している (膿瘍など)。術前から腸管穿孔がある。また穿通性外傷受傷後 4 時間以上経過している	<i>GNR</i> , 嫌気性菌, 腸球菌, <i>S. aureus</i> , GAS, <i>Clostridium</i> spp.

■origin 編の参考文献

- 1) PMID : 27538488
- 2) PMID : 26100708
- 3) PMID : 18625771
- 4) PMID : 23759352
- 5) PMID : 29137682
- 6) PMID : 27147713
- 7) PMID : 2062603
- 8) PMID : 15231982
- 9) PMID : 21577177
- 10) PMID : 12913766
- 11) PMID : 27321773
- 12) PMID : 24716805
- 13) PMID : 24918220
- 14) PMID : 23097666
- 15) PMID : 30067931
- 16) PMID : 10428919
- 17) PMID : 23325436
- 18) PMID : 20662634
- 19) PMID : 27562861
- 20) PMID : 27365388
- 21) PMID : 12949281
- 22) PMID : 21378595
- 23) PMID : 15882123
- 24) PMID : 10348763
- 25) PMID : 8718464
- 26) PMID : 9380454
- 27) PMID : 9332329

- 28) PMID : 22477830
- 29) PMID : 22286407
- 30) PMID : 23550668
- 31) PMID : 30566567
- 32) NICE guideline
- 33) PMID : 19815860
- 34) PMID : 24718923
- 35) PMID : 2536138
- 36) PMID : 9697707
- 37) PMID : 9559798
- 38) PMID : 3005428
- 39) PMID : 28369203
- 40) PMID : 28830465
- 41) PMID : 25738669
- 42) PMID : 25925595
- 43) PMID : 11406003
- 44) PMID : 11798256
- 45) PMID : 28994899
- 46) PMID : 21988145
- 47) PMID : 20212952
- 48) PMID : 19246689
- 49) Global guideline on the prevention of surgical site infection
- 50) PMID : 23327981
- 51) PMID : 27088649

Reference

Chapter2 1. 敗血症

Ref 1 敗血症の定義

■敗血症定義の歴史

- ✓ 敗血症は『定義』である。定義はやはり重要であり、言及せずにはいられない。そのためにはまず敗血症の歴史である。もともと 1914 年には、Septicemia を『細菌の血流感染症による侵襲』と定義していた。この時点では敗血症＝菌血症は間違いではなかったのである。状況が変わったのが 1991 年で、このとき米国の専門家によって、感染症による全身性炎症反応症候群（SIRS）と定義された（PMID：1597042）
- ✓ 「感染症+SIRS」というのは、たかだか 30 年程度まだ若い定義だ。その意義は菌血症という単一の疾患概念から、バイタルサインを含めた症候群へ昇華させたということである。しかし、この SIRS の項目を 2 点以上合致するのは結構簡単である。カゼを引いて「発熱＋頻脈」ならば、『ハイっ敗血症！』となり、特異度が低いことが問題であった（PMID：25776936）
- ✓ そのため 2001 年に欧州と米国の専門家らによって、敗血症＝『感染症に起因する全身症状を伴った徴候』として再度改訂が加えられ、非常に細かい項目を要する定義となり、また重症敗血症、敗血症性ショックの定義も加えられた。しかし、その煩雑さが仇となり、実際現場では 1991 年の定義が用いられる状態が続いた（PMID：23472921）
- ✓ また、研究で用いられる定義としても、敗血症と重症敗血症が混同された。さらにさらに、敗血症性ショックの定義が『十分な輸液負荷にもかかわらず持続する低血圧を伴う敗血症』であったため、『低血圧ってなんだよ！？』とか、『アドレナリン使っている人と使っていない人一緒にしてもいいのか？』などの疑問を払拭できず、研究によっても定義がバラバラに用いられた
- ✓ 「SIRS+感染症」は『概念的』な定義であった。敗血症とはこういうものだ！という概念の普及には役に立ったが、実際に臨床現場では使えなかった。そのため『使える定義』の開発が行われた。いかに死亡につながる感染症を拾い上げられるか？ という予後予測ツールとして『使える』かが観点となった。そのため大規模コホートを用いて、内的、外的妥当性を検証し、2016 年に Sepsis-3 と呼ばれる新定義・診断基準が提唱されるに至った（PMID：26903338）

Sepsis-3：新定義・診断基準

敗血症	定義	生命を脅かす臓器障害を伴う感染に対する宿主の生体反応調節不全
	診断基準	ICU 内：感染症の結果、SOFA スコア（下記）が 2 点以上増加 リスク組み入れ：感染症疑いで qSOFA ≥ 2 点
敗血症性ショック	定義	敗血症の一部であり、重症の循環、細胞/代謝異常が、死亡率が十分高くなるほど重症である。
	診断基準	適切な補液にも関わらず、MAP ≥ 65 mmHg、血清乳酸 > 2 mmol/l（18mg/dL）を維持するために血管作動薬を必要とする状態。その場合死亡率が 40%を超える。

qSOFA：quick SOFA

SOFA (sequential organ failure assessment) スコア

点数	0	1	2	3	4
呼吸器 PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥400	<400	<300	<200 +呼吸補助	<100 +呼吸補助
凝固能 血小板 (×10 ³ /μL)	≥150	<150	<100	<50	<20
肝臓 ビリルビン (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	≥12
循環器	MAP≥ 70mmHg	MAP<70mm Hg	DOA<5 ないし DOB	DOA5.1-15 Or Ad≤0.1 Or NA≤0.1	DOA>15 Or Ad>0.1 Or NA>0.1
中枢神経 GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
腎臓 クレアチニン (mg/dL) 尿量 (mL/日)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500	≥5.0 <200

MAP：平均動脈血圧，DOA：ドパミン，DOB：ドブタミン，AD：アドレナリン，NA：ノルアドレナリン

quick SOFA (以下の各項目 1 点ずつ)

<ul style="list-style-type: none"> ・呼吸数≥22 回/分 ・収縮期血圧≤100mmHg ・意識状態の変容 (GCS15 未満)
--

●Sepsis-3 の特徴

- ✓ Sepsis-3 の特徴は大きく 4 点
- ① 重症敗血症とは敗血症である
 - ✓ そもそも敗血症とは重症でしょ？ 臓器障害あってしかるべきでしょう？ という観点から、旧定義の重症敗血症という用語を撤廃した
 - ✓ 敗血症そのものが生命を脅かす臓器障害であり、敗血症の名称の中に『重症』という意味合いが含まれることになった
- ② SOFA スコア，qSOFA スコアを用いた診断基準
 - ✓ SOFA スコアは主に研究目的に使用されていた臓器障害のスコアリングシステムである。検証研究でも SOFA スコアは院内死亡リスクと高い相関があり，2 点増加するたびに死亡率が 10%上昇するとして，ベースライン（情報が無い人は 0 点）から，2 点上昇した場合と決定された (PMID : 26903335)
 - ✓ またここまでは ICU 内での話である。平均動脈圧や PaO₂ の測定には，A ラインが必要となる。そこで ICU 以外では早期察知を目的とし，qSOFA が用いられることになった。感染症を疑う状態で意識，呼吸数，血圧の 3 点中 2 点以上合致する場合，詳しい臓器障害の評価をすることが求められている
- ③ 敗血症性ショックの診断基準が明確化した
 - ✓ 新定義では専門家集団の合意形成によって，『十分な輸液に関わらず平均動脈血圧 65mmHg 以上，血清乳酸値≥2mmol/mL 以上保つのに，血管作動薬が必要な状態』と明確化された
 - ✓ この診断基準に合致した場合は死亡率が 40%を超える (PMID : 26903335)。しかし十分な輸液量の定義

などはまだ明確ではない

④ この定義は成人にのみ対象にしている

- ✓ 我々小児科医にとって最も大きい特徴が、Sepsis-3は小児を考慮していない点である。成人の大規模コホートから検証された定義・診断基準であるから当然だが、小児は以前の定義の使用を余儀なくされている。成人では重症敗血症は消えたが、小児ではまだ残存するというねじれが起きている

●新定義の問題点

- ✓ Sepsis-3も当然完全ではない。鎮静薬を使用している場合のGCSはどうやって評価するのか？ 平均動脈血圧を測定できる状態（いわば集中治療が可能な状態）にない場合の評価方法、敗血症診療にドパミンを1st lineで使用することが少なくなってきた現状にも関わらず、SOFAスコアの項目に入っていたりと、まだまだ解決すべき問題点がある
- ✓ さらにシステマティックレビューでqSOFAの死亡に対する感度・特異度が言うほど高くない（感度 60.8%、特異度 72.0%）という結果も早々に複数出ている（PMID：29404582）（PMID：29409518）

■小児敗血症の定義

- ✓ さて、小児感染症の解説なのに、成人の敗血症に関するまとめをせざるを得ないところが、小児敗血症の苦しいところである。一般論として、全体的に大きな枠組みの問題は、小児では、まず成人の状況を鑑みつつ議論されることが多い。ご多分に漏れず、敗血症も現在まさにその状態にある
- ✓ 2012年の『Surviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG)』までは、小児敗血症の項目が Pediatric Considerationsとしてあったが、とうとう2016年の改訂では『小児は別』とされてしまい、本項執筆現在（2018年）、小児はSSCG2012の定義を踏襲している。つまり「SIRS+感染症=敗血症」であり、かつ細かい臓器障害の定義があり、重症敗血症という言葉や血圧を基準とした敗血症性ショックという定義が生きている
- ✓ 日本救急医学会、日本集中治療医学会が合同で策定した、『日本版敗血症診療ガイドライン 2016 (J-SSCG2016)』では小児の項は別途設けられているが、従来の定義・診断基準を用いている

●GoldsteinのSIRS基準

- ✓ 小児は年齢によってバイタルサインや採血の基準値が変わる。そのため、一言にSIRSといっても、年齢によって基準を変える必要がある。それを踏まえ、2005年にGoldsteinらによって定義が作成された（PMID：15636651）【origin p128】。そして、SSCGでは2008年と2012年に上述した Pediatric Considerationsが記載されるに至った
- ✓ しかしながら、それらの推奨のほとんどは高いエビデンスに基づいているとはいえ、専門家の意見の集約によるところが大きい。J-SSCG2016でも、小児敗血症領域はシステマティックレビューを行っても未だ臨床のエビデンスがほとんどない状態と記載されている

GoldsteinのSIRS基準の問題点

- ✓ この基準も多くの問題点が存在する。体温・白血球異常を必須にした根拠がないこと、6歳以上の多呼吸の定義が基準値（20回/分）とオーバーラップしていること（JSSCG2016では参照可能な情報として、新たな閾値を提唱している。Nakagawa & Shimeの基準）、その他の基準値を評価した大規模研究の結果が反映されていないこと（低血圧の基準は今後大規模コホート研究で用いられた基準が使用されるかもしれない）、そして臓器障害の定義と臨床的なアウトカムを評価した研究がないことなどである
- ✓ 実際、ERに受診する38.5℃以上の小児の90%以上がSIRSの基準に合致するにもかかわらず、ICU入室は

2%にとどまり、至極オオカミ少年的である (PMID : 25778743)。確かに ER において、SIRS の基準に合致していても、敗血症と考えながら診察することは少ないし、その積み重ねの結果、現行の敗血症定義に対して虚無感すら感じる

- ✓ そのようなニヒリズムは現場で漂っていて、重症敗血症とした臨床判断と、この Goldstein の基準は実に 2/3 しか合致しておらず、この基準を石器時代の代物とする意見もある (PMID : 26373923) (PMID : 27500615)

Nakagawa & Shime の呼吸数異常の閾値 (呼吸数上限)

年 齢	呼吸数 (回/分)
～1 週間	>60
1 週間～1 カ月	>60
1 カ月～1 歳	>50
2-5 歳	>30
6-12 歳	>24
13-18 歳	>20

SPROUT 研究で用いられた低血圧の閾値

年 齢	血圧 (mmHg)
～1 週間	<60
1 週間～1 カ月	<65
1 カ月～1 歳	<70
2-5 歳	<75
6-12 歳	<85
13-18 歳	<90

または、 $70 + 1.6 \times \text{『年齢』}$ (1 歳以上)

(PMID : 25734408)

■小児敗血症の今後

- ✓ 現在は非常に多くの研究が行われていて、小児における Sepsis-3 を開発中である。Pediatric SOFA (pSOFA) や年齢調整 SOFA, PELOD-2 や qPELOD-2 (quick PELOD-2) など多くが検討されている。これらは成人の Sepsis-3 と同様に臓器障害のある敗血症を洗い上げようとするツールである
- ✓ 事実、臓器障害の伴う菌血症と伴わない菌血症では、死亡率に差があり、伴わない場合は 1%、伴う場合は 17%である (Lancet Child Adolesc Health 1 : 124-133)。臓器障害のある患者を拾い上げることは、小児においても死亡リスクの評価になりうる
- ✓ pSOFA は SOFA スコアで用いられる所見で、平均動脈血圧、血清クレアチニン値などに年齢調整を行ったものである。また P/F 比以外に SpO2/FiO2 を使用可能としている点が特徴的である

Pediatric Sequential Organ Failure Assessment score : pSOFA score

点数		0	1	2	3	4
呼吸器	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥400	<400	<300	<200 +呼吸補助	<100 +呼吸補助
呼吸器	SpO ₂ /FiO ₂ (%) *	≥292	264-291	221-264	148-220 +呼吸補助	<148 +呼吸補助
凝固能	血小板 (×10 ³ /μL)	≥150	<150	<100	<50	<20
肝臓	ビリルビン (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	≥12
循環器	MAP					
	<1 カ月	≥46	<46	DOA<5 ないし DOB	DOA5.1-15 Or Ad≤0.1 Or NA≤0.1	DOA>15 Or Ad>0.1 Or NA>0.1
	1-11 カ月	≥55	<55			
	1-2 歳	≥60	<60			
	2-5 歳	≥62	<62			
	6-12 歳	≥65	<65			
	13-18 歳	≥67	<67			
>18 歳	≥70	<70				
中枢神経	GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
腎臓	クレアチニン (mg/dL)					
	<1 カ月	<0.8	0.8-0.9	1.0-1.1	1.2-1.5	≥1.6
	1-11 カ月	<0.3	0.3-0.4	0.5-0.7	0.8-1.1	≥1.2
	1-2 歳	<0.4	0.4-0.6	0.6-1.0	1.1-1.4	≥1.5
	2-5 歳	<0.6	0.6-0.8	0.9-1.5	1.6-2.2	≥2.3
	6-12 歳	<0.7	0.7-1.0	1.1-1.7	1.8-2.5	≥2.6
	13-18 歳	<1.0	1.0-1.6	1.7-2.8	3.9-4.1	≥4.2
>18 歳	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	≥5.0	

*SpO₂は≤97%の時のみ計算する

(PMID : 28783810)

- ✓ 年齢調整 SOFA は pSOFA よりは少し大雑把に、平均動脈血圧と腎機能を調整しているスコアである。年齢調整 qSOFA は qSOFA のバイタルサインを調整したものである

年齢調整 qSOFA

点数		0	1
呼吸数 (回/分)	<2 歳	≥34	>34
	2-5 歳	≥22	>22
	5-12 歳	≥18	>18
	13-18 歳	≥14	>14
GCS	GCS_15	15	<15
平均動脈血圧 (main model)	<2 歳	≥60	<60
	2-5 歳	≥62	<62
	5-12 歳	≥65	<65
	13-18 歳	≥67	<67
SBP (mmHg) (sbp model)	<2 歳	≥75	<75
	2-5 歳	≥74	<74
	5-12 歳	≥83	<83
	13-18 歳	≥90	<90

(PMID : 29256116)

- ✓ PELOD-2 (PMID : 23685639) は年齢, 神経 (GCS), 呼吸 (PaO₂/FiO₂, PCO₂), 血液 (白血球数, 血小板数), 腎 (クレアチニン) で評価する死亡率予測式である

(計算可能なウェブサイト <https://dev.djibi.ovh/scores/PELOD2/pelod2.html>)

Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score-2 : PELOD-2

点数	0	1	2	3	4	5	6
中枢神経 GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6		
心 血 管 系	MAP (mmHg)						
	<2 歳	≥60	/	44-59	31-43	/	≤30
	2-5 歳	≥62	/	46-61	32-44	/	≤31
	5-12 歳	≥65	/	49-64	36-48	/	≤35
13-18 歳	≥67	/	52-66	38-51	/	≤37	
腎 臓	クレアチニン (μmol/l) ※mg/dL への変換は 88.4 で除する						
	<2 歳	≤34	/	≥35	/	/	/
	2-5 歳	≤50	/	≥51	/	/	/
	6-12 歳	≤58	/	≥59	/	/	/
13-18 歳	≤94	/	≥95	/	/	/	
呼 吸	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥61	/	≤60	/	/	/
	PaCO ₂ (mmHg)	≤58	59-94	/	≥95	/	/
	呼吸器管理	なし	/	/	あり	/	/
血 液	白血球数 (×10 ³ /μL)	<2	/	≤2	/	/	/
	血小板数 (×10 ⁶ /μL)	>14.2	7.7-14.1	≤7.6	/	/	/

(PMID : 23685639)

qPELOD-2

意識障害	低血圧 (mmHg)			頻脈 (回/分)
	年齢	収縮期血圧	平均血圧	
GCS<11	<1 カ月	<65	<46	<12 歳 >195
	1-11 カ月	<75	<55	
	1-2 歳	<85	<60	
	2-5 歳	<85	<62	≥12 歳 >150
	6-12 歳	<85	<65	
	≥13 歳	<95	<67	

各項目（血圧はどちらか）1点で、合計 0-3 点

(PMID : 28492402)

- ✓ これらを敗血症の診断基準に取り入れた場合の死亡評価は、いくつかの研究が行われている。最終的にはこれらの研究結果を踏まえて最終的に落としどころが決められ、小児版 Sepsis-3 が動き出すだろう

■ちょっと待って。何のための敗血症か？

- ✓ さて、敗血症の定義に振り回されないようになって前向きを置いたにも関わらず、これだ。このボリューム感、まさに『2008 年アイアンマン 1 からはじまるマーベルシネマティックユニバースのようで、マイティ・ソー、スパイダーマン、そしてガーディアンズオブギャラクシーなど全 18 作を見ないと、アベンジャーズインフィニティウォーを深く楽しめない』状態である(?) 『セプシスマン 3 (副題：小児インビジブル)』も同様で Sepsis-2 と Sepsis-3, そして on going に進むバックヤードを知らないと心から理解することはできない
- ✓ しかしながら、その歴史を追うだけで、十分におなか一杯になり、『俺は今の敗血症定義を知っているインフィニティ』状態になり、満足してしまう。そして、**そもそも何のための敗血症か?**ということをお忘れがちになる。本書ではその本末転倒感を避けたい
- ✓ 今一度、なぜ敗血症に対して、こんなにも皆真剣なのか?を考えたいが、結局のところ早期察知、介入が重要だからである。敗血症という事象の原因が何か?を詳しくみている間に患者が死んでしまったり、後遺症を残してしまったり意味がない。ならば、敗血症という事象の認知を早め、対応・介入をある程度定型化し、開始するというのがコンセプトである
- ✓ そのためのツールとして、**敗血症という定義を決めているのだ**。道具は使われないと意味がない。Sepsis-2 までの定義は、その道具としての機能が低いと判断され、Sepsis-3 を新たな道具として開発したというのが今である。道具は皆が使用法を知らなくてはいけない。特に早期察知の最前線にいる医療者のみならず、一般市民も含めて、その存在を知っておくべきだ
- ✓ しかし現状は医療者の間でも未だ定義に対する誤解がある。いわんや一般市民にとっては『ハイケツショウ? えっ、なに敗けてんの? 血がっ! ?』と認知すらされていないだろう。この文章をここまで頑張って読んだ読者はぜひ、**広告塔になって敗血症とは何か?を広げてもらいたい**
- ✓ ひとたび敗血症という事象を認識したならば、**対応はある程度の『型』にはめるべき**である。これは全体で 100 点の治療を求めるというよりは、肝を押さえつつ、重要な部分は可及的に 100 点を、そうでない部分は合格点以上を求めるためである。敗血症を認知し『型』にはめて動くという一連の流れがスムーズに作られることが、敗血症の道具化の目標である
- ✓ 繰り返すが、敗血症という定義は、**現場ではあくまで道具なのだ**。道具はどう使うかが問題であり、道具が何か?なんでできたのか?などの議論は知りたい人だけ知っておけばよい

Ref2 SPROUT 研究

- ✓ Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies : SPROUT 研究 (PMID : 25734408) は 26 か国, 128 か所の PICU で, 2013-14 年にピックアップした特定の 5 日間について, 18 歳未満の 2005 年診断基準に合致した重症敗血症を評価したポイントサーベイランスである
- ✓ 世界規模の疫学データは初で, 小児敗血症の現状把握=本研究, といっても過言ではない。まさに小児敗血症疫学の発芽 (sprout) である。6,925 人中 569 人 (8.2%) が重症敗血症と診断された。以下は簡単なまとめ。

- 参加国は北米 (59 施設) 欧州 (10 施設), 南米 (10 施設,) アジア (10 施設), 豪州, 新州 (7 施設), アフリカ (3 施設)。46%が小児病院。日本からは 3 施設参加
- 年齢中央値は 3 歳 (IQR 0.7-11 歳)
- 敗血症認知時 67%が多臓器障害あり
- 院内死亡率は 25% (年齢調整, 先進国, 途上国で調整してもこのくらい)
- 生存者のうち, 17%に中等度の後遺症が残存する。
- 感染巣は①呼吸器 (40%), ②菌血症 (19%)
- 人工呼吸管理が 74%, 血管作動薬が 55%, ステロイドが 45%に使用されている

- ✓ 日本の 3 年間の重症敗血症については PICU 8 施設の共同研究もある (PMID : 22527068)

- 127 人で PICU 入室の 1.4%。年齢中央値は 23 カ月 (ICR5-68 カ月)
- 院内死亡率は 18.9%, ショックがあると 28%

日本と世界の重症敗血症の比較

項目	日本 (%)	世界 (%)
死亡率	18.9	25
年齢 (歳, 中央値, IQR)	1.9 (0.4-5.7)	3 (0.7-11)
男児	47	53.3
PICU 入室に占める割合	1.4	8.2
入室経路	ER (日本: 病院外) *	29.5
	一般病棟	37
	手術室	NA
	転院	NA
基礎疾患	呼吸器	30.3
	消化器	24.9
	心臓	24.0
	遺伝	20.3
	血液/免疫	20.1
基礎疾患数	なし	22.6
	1つ	70.9*2
	≥2つ	52.6
臓器障害	呼吸	82.7
	心臓血管	70.2
	血液	30.9
	肝臓	2.52

	神経	NA	21.0
	腎臓	NA	16.4
感染臓器	呼吸器感染症	22.0	40.2
	菌血症（日本：CV カテ）	9.4	19.1
	腹腔内感染症	11.0	8.3
	中枢神経感染症	15.7	4.4
	生殖器泌尿器感染症	2.4	3.7
	皮膚感染症	NA	3.5
	不明	20.4	15.7
病原体陽性割合		88.2	65.4
病原体	GNR	44.1	27.9
	<i>P. aeruginosa</i>	8.7	7.9
	<i>Klebsiella spp.</i>	6.3	6.4
	<i>E. coli</i>	3.9	5.6
	<i>H. influenzae</i>	7.9	NA
	GPC	30.7	26.5
	<i>S. aureus</i>	21.3	11.5
	MRSA	14.2	3.5
	<i>Enterococcus spp.</i>	3.9	4.4
	<i>S. pneumoniae</i>	NA	1.8
	<i>Candida spp.</i>	3.1	11.8
	ウイルス	NA	21.0

*日本では PICU 内発症が 37%あり

*²日本では基礎疾患数は不明だが血液疾患が 9.4%，免疫不全者が 33.1%

*³日本では臓器障害の数のみをカウント。1-2：25.2%，3-4：39.4%，5-6：35.4%

(PMID : 22527068) (PMID : 25734408)

■日本と世界のデータの比較

- ✓ 類似点：①70-80%に基礎疾患，②呼吸器感染症が最も多い，③感染巣不明が 10-20%，④死亡率は 10-20%
- ✓ 非類似点：①日本はやや低年齢，②日本は中枢神経感染症が多い，③*H. influenzae*が多い分 GNR が多い（今はワクチンによってほぼなくなっている），④日本はウイルスの精査がされていない。⑤日本は病原体解明率が高い？（*H. influenzae* を引くとほぼ同等），⑥日本は PICU 入室例に重症敗血症が占める割合が低い
- ✓ その他の疫学データでも死亡率はおよそ 10-20%である。また死亡のリスクとなる基礎疾患は血液腫瘍，骨髄移植，免疫異常，心臓血管，慢性神経異常，慢性腎不全などが指摘されている (PMID : 28729906)
- ✓ 米国とヨーロッパの比較では，ヨーロッパの方が低年齢で重症度が高い。これは各医療施設の PICU 病床数がヨーロッパの方が少ないため（11 床 vs 24 床）と考えられている。日本でも同様の状況か，より少ない病床数である可能性が高く，PICU で診る敗血症の重症度は，より高いかもしれない (PMID:27124566)

Ref3 ニューヨーク州の敗血症診療プロトコル

- ✓ ニューヨーク州では GAS による敗血症で亡くなった当時 12 歳の一人の少年の名前を冠した "Rony's Regulation" という規制があり、ニューヨーク州のすべての病院は、敗血症のプロトコルに沿った対応とその報告が義務づけられている
- ✓ 敗血症の認知から 1 時間以内に①抗菌薬開始前の血培採取，②広域抗菌薬開始，③20mL/kg の外液ボラスを必須とするバンドルが提唱された。その効果を評価した研究では遵守群と非遵守群で死亡率は 7.5% vs 13.2% であった (PMID : 30043064)
- ✓ この研究で注目すべきポイントは、個々の項目ではなく、バンドルとして遵守されたときにはじめて死亡率の差が出たことであり、まさにバンドルである。全体で訓練されていない限り、このバンドルを敗血症認知から 1 時間以内に遵守するのはかなり難しく、実際は遵守率は高くても 37.5% である。しかしそれらを達成すると明らかに敗血症死亡を減らすことができる
- ✓ 非科学的だが、敗血症診療成功のコツは『気合』だと言いたくなるような結果である

Ref4 体液管理について

- ✓ 敗血症といえば、まず外液のボラス！である。PALS の普及によって、現場で外液を積極的に入れることが、公然と行われるようになった。ACCM/PALS の 2002 ガイドラインに沿った場合は死亡率が減少した！というデータでさらに後押しされ、進んでいった (PMID : 14523168)
- ✓ 一方、筆者の周りでは「最近の若い医者とはとにかく水入れときゃよいと思っていて、けしからん！」という意見があり、そんな中 2011 年に NEJM から衝撃的な研究が発表される。有名な FEAST study である。サハラ以南の重症感染症小児に対して行われた最も大規模な RCT で、この研究では、等張液やアルブミン投与した群において、48 時間の死亡率が高いという結果になった (PMID : 21615299)
- ✓ アンチ水入れ派の先生方からは『いわんこっちゃない』という冷笑が巻き起こった。この結果をどのように受け止めるべきか。FEAST study は小児科医ならば必ず知っておくべき論文のひとつである。理由は、批判的吟味や、エビデンスの患者への適用を勉強するのに適しているからである
- ✓ この研究はリソースが限られた地域で行われ、患者の 57% がマラリアで、重症貧血患者 (<5g/dL) が 32% もおり、日本や他の先進諸国とは状況が大きく違う。この研究では、水分負荷を評価する状況が十分でなく、交感神経優位代償からの急速な離脱、再灌流障害の存在、人工呼吸管理、心血管作動薬の欠如などが、死亡率が増加した原因だと考えられている (PMID : 28729906)
- ✓ 2002ACCM/PALS ガイドラインでは 20mL/kg の等張液を 5 分以上かけて投与した後、水分過多を『新規ラ音』、『呼吸努力の増加』、『肝腫大』などを用いて評価する必要があるとし、逆に当初からそれらの症状がみられた場合、水分負荷はしないように推奨している (PMID : 28509730)
- ✓ 水分負荷に関する研究のシステマティックレビューは複数あるが、FEAST study や、その他の Dengue 熱患者を含めたものなどが多い。それら除外したシステマティックレビューで検討されている RCT は 3 つに過ぎず、研究間の異質性が高く、結果が導き出せないでいるのが現状である (PMID : 26203624)
- ✓ 我々はしたらよいのだろうか？ 早期の水分負荷によって、患児の脈拍が下がったり、循環が改善する様を経験したことがある小児科医は多いだろう。一方で水分過多な状態が予後を悪くすることはわかっている (PMID : 20975548)。重要なのは、適宜その評価が行えることであるし、それに対応できる施設、場所に移動させる決断を早めることだ

Ref5 心血管作動薬について

- ✓ SSCG2012 の時点では、小児に使用すべき心血管作動薬について評価した研究が存在せず、どの薬剤も一様な扱いであった
- ✓ 以降、小児の敗血症水分負荷不応性ショック患者に対するドパミン vs アドレナリンを比較した 2 つの RCT が出ている。ドパミン群で死亡率が高く (7% vs 21%), 治療開始 1 時間での回復も悪い (13% vs 41%) 結果が出ている (PMID : 26323041) (PMID : 27673385)
- ✓ これは単施設のデータだったり、ドパミンとアドレナリンの投与設計に差があったり (アドレナリンの方が、用量が多い) 問題も指摘されているため、ドパミンを使用してはいけないという結論には至っていない
- ✓ 一方 J-SSCG2016 ではアドレナリンを第 1 選択 (エキスパートオピニオン/エビデンスの質 C) としている。だが、アドレナリンで治療を開始してもノルアドレナリンを要したり、その逆も然りというデータもある (PMID : 23812341)

Ref6 アドバンスドレクチャー

■米国感染症学会は Sepsis-3 に則った,

Surviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG2016) を支持していない

米国感染症学会 (IDSA) は SSCG2016 を支持しない! という声明を出している (PMID : 29182749)。その理由は下記である (注: IDSA の気持ちをのつけたため、口が汚くなっています。温かく見守ってください)

- ① 臓器障害が感染症によるという評価が難しく、結果オーバートリートメントになるだろうが! (事実、敗血症疑いで ICU に入室した患者の 40% は敗血症ではない。 (PMID : 26346055)) 敗血症疑いという言葉によって、安易に広域抗菌薬が使うだろ? そこまで重症ではなく、感染症の有無が定かでなければ、その原因検索をもっと積極的に行ってからでも対応は遅くねえだろうが?
- ② 可及的に速やかに抗菌薬投与というのは良いが、1 時間以内という厳格な時間的制約を課すことは、非重症者に対しても広域抗菌薬投与を助長しないか? そもそも 1 時間っていつから数えてだよ!
- ③ 血培 2 セットの表記が『備考』の枠に追いやられている! けしからん! それにカテーテル関連血流感染症が疑われて、ショックが遷延したり、持続菌血症があれば、抜去するように推奨すべきだ!
- ④ 多剤抗菌薬治療とコンビネーション治療がわかりにくいんだよ! それに、病原体が判明してるのに、de-escalation せず、良くなるまで数日治療するっておかしいだろ! エンピリック治療が外さないように、多剤で開始しているだけで、感受性がわかってれば単剤に変更可能だ! それから、みんながみんな多剤耐性菌を持っているわけじゃないんだから、全員多剤治療ってのはいただけねえ!
- ⑤ プロカルシトニン使えるかもって言うてるけど、エビデンスに基づいた勧告がねえじゃねえか! 使える「かも」って検査ならいくらでもあるんだよ!
- ⑥ PK/PD に関する記載も詳しくねんだよ! どの薬は、急速投与してとか、いつ 2 回目を投与すべきとかまで書きやがれ!
- ⑦ 非感染性の重度の炎症状態に対する抗菌薬予防を推奨してるが……、感染じゃなきゃ抗菌薬いらねえんだよ! そもそも予防投与に関して SSCG で論じることがおかしいっしょ?
- ⑧ 治療期間も 7-10 日間って、なんだそりゃ? 単純化しすぎっしょ? 各感染巣によって治療期間は決まってるんですけど……。敗血症って大きな枠組みに対して治療期間を推奨することは無理筋だ!

……とだいぶ立腹なのだ（注：あくまで筆者予想です）。IDSA が指摘している部分は、基本的に抗菌薬投与に関する話題であり、それは確かに感染症医が専門とする範疇である。上記の議論は感染症医と集中治療医の間でも実臨床でたびたび起こる。コミュニケーションで双方の落としどころを探るのが実際だ。

このような批評が学会レベルで正式に表明される文化は素敵だと思う。「敗血症=SSCG!」という思考停止の陥穽にはまる危険性は高いので、異なる意見があることを知っておくことは有用である。

小児における敗血症研究

研究デザイン	項目	感度 (%)	特異度 (%)	陰性的中率 (%)	陽性的中率 (%)	備考	Reference
2 国多施設前向きコホートでの院内死亡評価	SIRS \geq 2点	84.9	27.0	96.5	7.0	オーストラリア, ニュージーランド 2549人の18歳未満PICU入室患者, 5.8%死亡	PMID : 29256116
	2005 基準: 重症	74.5	42.7	96.5	6.8		
	調整 SOFA \geq 2点	92.1	26.9	98.1	7.6		
	調整 qSOFA \geq 2点	70.3	48.0	96.1	8.1		
	PELOD \geq 2点	91.9	28.3	98.3	7.3		
	PELOD \geq 8点	88.1	55.7	97.0	22.2		
2 国間多施設前向きコホートでの PICU 入室 1 時間以内での死亡関連項目評価	2005 基準: ショック	78.5	59.1	96.7	15.1	オーストラリア, ニュージーランド 4403人の16歳未満侵襲性感染症患者。8.5%死亡。死亡に関連する項目を多変量解析 P/F 比, 人工呼吸器, 血圧低下, 心停止, ショック, 乳酸値上昇, 対光反射消失, 免疫抑制剤使用がリスク	PMID : 28220227
1 施設後ろ向きコホートでの院内死亡評価	pSOFA	感度特異度は計算されていないが, 入院時の pSOFA が, 他の指標 (PELOD-2 など) に比べて AUC が最も高く 0.88 (0.86-0.91) しかし PELOD-2 も 0.87 (0.84-0.89) (p=0.02)				米国, シカゴ単施設 8711 例の PICU 入室患者。死亡率 2.6%。pSOFA, PELOD, PELOD-2, 小児多臓器不全スコアの比較。最も死亡予測に寄与する pSOFA カットオフ>8 点 また pSOFA と Sepsis-3 の敗血症性ショックの定義を用いた場合, その死亡率は 32.3%。また pSOFA を用いた敗血症診断は SPROUT 研究の結果と相違なかった	PMID : 28783810
多施設 2 国間の前向きコホートにおける PICU での死亡評価	PELOD-2 \geq 8点	85.0	88.4	35.4	98.8	フランス 8 施設, ベルギー 1 施設の PICU。感染症疑い 862 人で死亡率 7%。PELOD-2 \geq 8 は死亡率 9.3%, PELOD-2 \geq 8 点の AUC は 1 歳未満 0.93 (0.87-0.98), 1-12 歳 0.88 (0.76-0.98) qPELOD-2 \geq 2 の死亡率は 19.8% (SBP を用いた場合)	PMID : 28492402
	qPELOD-2 \geq 2点 (SBP を用いた場合)	66.7	85.3	25.3	97.2		

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment, PELOD : Pediatric logistic organ dysfunction

■origin 編の参考文献

- 1) PMID : 15636651
- 2) PMID : 25734408
- 3) PMID : 26373923
- 4) PMID : 30043064
- 5) PMID : 14523168
- 6) PMID : 27709263
- 7) PMID : 25148597
- 8) PMID : 28729906
- 9) PMID : 24074289
- 10) PMID : 26818669
- 11) PMID : 28480245
- 12) PMID : 29293143
- 13) PMID : 29445505
- 14) PMID : 21962214
- 15) PMID : 25815707

Reference

Chapter2 2. 中枢神経感染症

Ref 1 細菌性髄膜炎患者がきたす症状の割合

所見	乳児	小児	成人
基礎疾患あり	27-32%	10-21%	53-92%
頭痛	NA	15-92%	31-87%
発熱	34-98%	88-97%	42-97%
項部硬直	9-54%	40-80%	50-88%
大泉門膨隆	14-42%	NA	NA
意識変容	34-79%	53-83%	32-91%
昏睡	1-40%	7-11%	11-19%
痙攣	16-62%	19-41%	5-21%
神経学的巣症状	4-16%	8-34%	10-42%
脳神経麻痺	10%	10%	10-21%
難聴	NA	23-34%	9%

髄膜炎を疑う症状・徴候

症状	陽性尤度比	95%CI	陰性尤度比	95%CI
症状：symptom				
大泉門膨隆	8.0	2.4-26.0	0.88	0.79-0.98
熱性けいれん (6カ月-6歳以外)	4.4	3.0-6.4	0.73	0.64-0.85
Irritability	1.3	1.1-1.5	0.52	0.28-0.97
兆候：sign				
点状出血	37	2-680	0.94	0.88-0.99
髄膜刺激症状	4.5	3-11	0.41	0.30-0.57
発熱>40℃	2.9	1.6-5.5	0.81	0.55-1.20
食思不振	2.1	1.5-2.8	0.56	0.39-0.79
複雑型熱性けいれん	2.0	1.2-3.4	0.86	0.70-1.10
傾眠, 嗜眠	1.9	1.3-2.9	0.58	0.20-1.70
異常啼泣	1.8	1.2-2.7	0.30	0.16-0.57

(PMID : 20974781)

- ✓ 海外のデータをもとに作成されていると痙攣は重要な所見の一つとして扱われているが、何せ5%が熱性けいれんをきたす日本では、痙攣の価値はやや下がるのは否めない

Ref2 Gram 染色が陰性であっても否定できない

- ✓ Gram 染色は一般的に菌量が $\geq 10^5$ CFU/mL がある時に感度が非常に高くなる
- ✓ 髄液では菌量により $\leq 10^3$ CFU/mL, 10^3 - 10^4 CFU/mL, $> 10^5$ CFU/mL の陽性率はそれぞれ 25%, 60%, 97%といわれている (PMID : 1576585)。また, 肺炎球菌は感度が高く 90%ほどで陽性になるが (PMID : 9794939), Hib 以外の GNR は陽性率 50%と低く (PMID : 1576585,) *Listeria* は 1/3 でしか陽性とならない。(PMID : 20129147)
- ✓ また肺炎球菌であっても抗菌薬前投与がある場合, Gram 染色陽性率は 40-60%に低下する (PMID : 1576585)

Ref3 抗菌薬の髄液移行性

抗菌薬	髄液中濃度/血清濃度 (%)
ペニシリン	5-10
アンピシリン	13-14
セフォタキシム	10.1
セフトリアキソン	1.5-9
セフェピム	10
メロペネム	21
シプロフロキサシン	26
ゲンタマイシン	0-30
バンコマイシン	7-14

Ref4 ウイルス性髄膜炎の疫学

- ✓ フィンランドの出生コホートでは年間 27.8/100000 人の発症率で, 4 歳未満が最も多い (PMID : 3764348)
- ✓ 米国の無菌性髄膜炎の実に 85%がエンテロウイルスと報告されている
- ✓ ムンプスウイルスに対する予防接種普及前はウイルス性髄膜炎の 20%程度を占めていた。日本では定期接種でなく, 普及していないため, 髄膜炎も多く存在すると考えられる。ワクチンの成書である『Vaccine』を編集している Plotkin 先生から "Is Japan deaf to mumps vaccination?" (日本はムンプス予防接種に耳を貸さないのか?) と痛烈な皮肉を込めたコメントをいただいているのが, 日本のムンプスウイルス予防の現状である (PMID : 19209099)
- ✓ エンテロウイルスは夏から秋にかけて季節性流行を伴う。
- ✓ パレコウイルス 3 型はエンテロウイルス陰性患者の 5-7%で陽性になり, 特に早期乳児で多い (PMID : 18558876) (PMID : 21736976)
- ✓ 流行性耳下腺炎罹患患者の 50%以上に髄液細胞数増加が認められるが, 実際にウイルス性髄膜炎と診断されるケースは 0.5-15%程度である
- ✓ その他原因となるウイルスは多岐にわたる

Ref5 急性脳炎・脳症の定義

- ✓ 定義 (診療ガイドラインより) : Japan Coma Scale 20 以上 (Glasgow Coma Scale 10-11 以下) の意識障害が急性に発症し, 24 時間以上持続する症候群 (小児急性脳症診療ガイドライン)

定義（国際脳炎コンソーシアムより）

大基準：必須	・ 24 時間以上持続するその他の原因がない意識障害（意識低下，変容，傾眠，人格変化）
基準：3 つ以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 発症前後 72 時間以内の$\geq 38^{\circ}\text{C}$発熱 ・ 既往のけいれん性疾患によらない全般型，部分型の痙攣発作 ・ 新規発症の神経巣症状 ・ 髄液細胞数$\geq 5/\text{mm}^3$ ・ 神経画像検査で脳炎に矛盾しない，以前指摘されていない，急性発症の脳実質異常 ・ その他原因によらない脳炎に矛盾しない脳波異常

脳炎確定には以下のうち 1 つに合致する必要がある

- ・ 脳炎に矛盾しない脳の炎症が病理学的に証明される
- ・ 適切に採取された検体から，脳炎の原因として矛盾しない急性感染症の証明が，病理学的，微生物学的，ないし血清学的に証明される
- ・ 脳炎に関連する自己免疫疾患が検査上証明される

(PMID : 23861361)

- ✓ **定義（サーベイランス上）：**（[感染症法 5 類全数把握疾患](#)）報告疾患名は急性脳炎だが，脳症もここに含まれている。あくまでサーベイランス上の定義であるが，大まかに意識障害を伴って「髄液細胞数上昇がある＝脳炎」，「上昇がない＝脳症」とされている

<p>（1）定義</p> <p>ウイルスなど種々の病原体の感染による脳実質の感染症である。炎症所見が明らかではないが，同様の症状を呈する脳症もここには含まれる</p> <p>（2）臨床的特徴</p> <p>多くは何らかの先行感染を伴い，高熱に続き，意識障害や痙攣が突然出現し，持続する。髄液細胞数が増加しているものを急性脳炎，正常であるものを急性脳症と診断することが多いが，その臨床症状に差はない</p> <p>（3）届出基準</p> <p>医師は，（2）の臨床的特徴を有する者を診察した結果，症状や所見から急性脳炎が疑われ，かつ，（4）の届出のために必要な臨床症状を呈しているため，急性脳炎患者と診断した場合には，法第 12 条第 1 項の規定による届出を 7 日以内に行わなければならない</p> <p>（4）届出のために必要な臨床症状</p> <p>意識障害を伴って死亡した者，または意識障害を伴って 24 時間以上入院した者のうち，以下のうち，少なくとも 1 つの症状を呈した場合である。熱性痙攣，代謝疾患，脳血管障害，脳腫瘍，外傷など，明らかに感染性とは異なるものは除外する。</p> <p>ア：38°C以上の高熱</p> <p>イ：何らかの中中枢神経症状</p> <p>ウ：先行感染症状</p>
--

- ✓ **急性脳症（病理学的病態）：**急激で広範囲な非炎症性脳浮腫（脳炎，髄膜炎を伴わない。実践的には髄液細胞数増加がないこと）による機能障害
- ✓ 臨床病理的型もさまざまに定義されている

型	病 型	頻 度
サイトカインストーム型	急性壊死性脳症：ANE	4%
	出血性ショック脳症症候群：HSES	2%
けいれん重積型	けいれん重積型（二相性）急性脳症：AESD	29%
	難治頻回部分発作重積型急性脳炎：AERRPS	—
代謝異常型	古典的 Reye 症候群	—
その他	脳梁膨大部病変：MERS	16%

ANE：acute necrotizing encephalopathy, HSES：hemorrhagic shock and encephalopathy, AESD：acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion, AERRPS：acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, MERS：clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion

(小児急性脳症診療ガイドライン)

Ref6 症状, 身体, 検査所見から考える脳炎・脳症の病原体鑑別

臨床的特徴	亜急性, 慢性経過	アメーバ, <i>Cryptococcus</i> , 麻疹 (亜急性硬化性全脳炎), 結核, Whipple 病
	肝炎	Q 熱
	肝脾腫	<i>Histoplasma</i>
	水恐怖症	狂犬病
	リンパ節腫脹	ネコひっかき病, CMV, EBV, HIV, 結核, Toxoplasmosis, ウエストナイルウイルス
	唾液腺炎	HIV, ムンプス, LCMV, パラインフルエンザ
	呼吸器症状	アデノウイルス, インフルエンザ, パラインフルエンザ, <i>M. pneumoniae</i> , 結核, Histoplasmosis
	網膜炎, 網脈絡膜炎	ネコひっかき病, CMV, Histoplasmosis, 結核, Toxoplasmosis, 梅毒, ウエストナイルウイルス
皮 疹	手足口病	エンテロウイルス
	紅斑, 丘疹	ウエストナイルウイルス, HHV-6, 風疹, 麻疹
	点状出血	リケッチア, ツツガムシ病, 日本紅斑熱
	水疱	VZV, B 型肝炎
神経学的所見	失調	EBV, リステリア, <i>M. pneumoniae</i> , VZV
	味覚, 嗅覚異常	HSV-1 (無臭症), 原発性アメーバ性髄膜脳炎
	脳神経異常	EBV, 結核, Toxoplasmosis, 梅毒 Histoplasmosis, Coccidiosis, 肉芽腫性アメーバ性脳炎, 原発性アメーバ性髄膜脳炎, Lyme 病
	麻痺	エンテロウイルス (71, D68), 日本脳炎, ダニ媒介性脳炎, ウエストナイルウイルス
	精神的異常	HSV-1, 狂犬病, 抗 NMDA 受容体抗体脳炎
	ミオクローヌス	麻疹 (亜急性硬化性全脳炎), ニパウイルス
	感覚難聴	ムンプス
	視力低下	JCV (PML), <i>Baylisascaris procyonis</i>
検査異常	髄液異型リンパ球	CMV, EBV, ウエストナイルウイルス
	髄液好酸球	<i>Angiostrongylus</i> spp., <i>Baylisascaris procyonis</i> , Coccidiosis

	髄液糖低下を伴うリンパ球増加	結核, 肉芽腫性アメーバ性脳炎, <i>coccidiosis</i>
神経画像的異常	ANE	インフルエンザウイルス
	血管炎, 梗塞	VZV, 梅毒, リケッチア
	基底核異常	インフルエンザウイルス (ANE), エンテロウイルス, EBV, 日本脳炎, ウエストナイルウイルス
	脳幹部異常	エンテロウイルス, EBV, HSV-1, インフルエンザウイルス (ANE), リステリア, 結核, ウエストナイルウイルス
	石灰化 (新生児)	CMV (脳室周囲), Toxoplasmosis (脳実質), LCMV
	小脳	VZV, EBV, <i>M. pneumoniae</i> , ウエストナイルウイルス
	小頭症 (新生児)	CMV, Toxoplasmosis, LCMV
	水頭症	結核, Toxoplasmosis (新生児), Histoplasmosis, <i>Coccidiosis</i> , 肉芽腫性アメーバ性脳炎
	前頭葉	エンテロウイルス, HSV-1,2, 梅毒
	側頭葉	エンテロウイルス, HSV-1, 梅毒
	視床	エンテロウイルス, EBV, インフルエンザウイルス (ANE)
	白質	パレコウイルス 3 型 (新生児), JCV, HIV, 麻疹 (亜急性硬化性全脳炎), ウエストナイルウイルス, 肉芽腫性アメーバ性脳炎, <i>Baylisascaris procyonis</i>
	占拠性病変	結核, Toxoplasmosis, アメーバ, 肉芽腫性アメーバ性脳炎
脳波異常	周期性一側性てんかん型放電 (PLED)	HSV-1, EBV, 麻疹 (亜急性硬化性全脳炎)

LCMV : lymphocytic choriomeningitis virus, PML : progressive multifocal leukoencephalopathy, ANE : acute necrotizing encephalopathy, PLED : periodic lateralized epileptiform discharge

Ref7 脳炎脳症を疑ったらどんな検査をするか。世界のスタンダード。

診断アルゴリズム (国際脳炎コンソーシアムより) (PMID : 23861361)

髄液	<ul style="list-style-type: none"> ・ (可能であれば) 最低 5cc 採取, 付加的検査のために凍結 ・ 髄液圧, 白血球数 (分画), 赤血球数, タンパク, 糖 ・ Gram 染色, 培養 ・ HSV1/2 PCR (可能であれば, 髄液中 HSV IgG, IgM を追加) ・ エンテロウイルス PCR
血清	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血液培養 ・ EBV 血清学的検査 (VCA-IgM, IgG, EBNA IgG) ・ <i>Mycoplasma pneumoniae</i> IgM, IgG ・ 急性期, 回復期 (10-14 日後) にペア血清を測定
画像	<ul style="list-style-type: none"> ・ 神経学的画像検査 (CT よりも MRI が好ましい)
神経生理学的検査	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脳波
その他組織/体液	<ul style="list-style-type: none"> ・ <i>Mycoplasma pneumoniae</i> PCR (咽頭スワブ)

- エンテロウイルス PCR ± 培養 (咽頭, 便)
- 中枢神経以外の症状があるとき, 付加的検査 (皮膚生検, 肺病変があれば BAL ± 気管支鏡生検, 上気道症状があれば咽頭 PCR, 培養, 下痢があれば便培養)

条件付き検査

- <3 歳: パレコウイルス PCR (髄液)
- 免疫不全: CMV PCR, HHV6/7 PCR, HIV PCR (髄液), クリプトコッカス抗原, *Toxoplasma gondii* 血清学的検査 ± PCR, 抗酸菌検査, 染色, 培養, 真菌検査, 染色, 培養, ウエストナイルウイルス検査
- 地理的情報
 - アフリカ: マラリア, トリパノソーマ, デング
 - アジア: 日本脳炎, デング, マラリア, ニパウイルス
 - オーストラリア: マレー谷脳炎ウイルス, クンジンウイルス, オーストラリアコウモリラッサ熱ウイルス
 - ヨーロッパ: ダニ媒介性脳炎ウイルス, 南ヨーロッパではウエストナイルウイルス, トスカーナウイルス
 - 中南米: マラリア, デング
 - 北米: 地理的に適切な節足動物媒介性疾患の検査を提出 (ウエストナイルウイルス, ポワッサンウイルス, ラクロスウイルス, 東部ウマ脳炎ウイルス, ライム病)
- 季節, 曝露歴
 - 夏/秋: 節足動物媒介ウイルス, ダニ媒介性疾患
 - ネコ: ネコひっかき病血清学的検査, 眼科的診察 (網脈絡膜炎評価)
 - ダニ: ダニ媒介性疾患
 - 動物咬傷, コウモリ曝露: 狂犬病
 - 淡水曝露 (鼻腔に飲み込んだ): *Naegleria fowleri* PCR
- 特異的症状
 - 異常行動 (痙攣, 興奮, 攻撃性増加), 精神症状, 痙攣もしくは行動異常: NMDAR 抗体, オリゴクローナルバンド, IgG インデックス, 狂犬病
 - 行動異常後にミオクローヌス, 痙攣: 麻疹
 - 水疱: 水痘検査 (血清および髄液 PCR, IgG, IgM)
 - 気道症状: 胸部画像評価, *M. pneumoniae* PCR (髄液)
 - 急性弛緩性麻痺: 節足動物媒介疾患, 狂犬病
 - パーキンソンニズム: 節足動物媒介疾患, *Toxoplasma gondii* 血清学的検査
 - 改善の乏しい皮膚病変: *Balamuthia*, *Acanthamoeba* 検査
 - 著しい辺縁系症状: 自己免疫性辺縁性脳炎検査, HHV6/7 PCR (髄液)
- 検査的特徴
 - EBV 血清学的検査で急性感染示唆: EBV PCR 追加
 - 血清肝逸脱酵素上昇: リケッチア検査, ダニ媒介性疾患検査追加
 - 髄液タンパク $\geq 100\text{mg/dL}$, 髄液糖低下 (血清比 $< 2/3$), 亜急性経過: 抗酸菌検査, 真菌検査, *Balamuthia mandrillaris* 検査
 - 髄液タンパク $\geq 100\text{mg/dL}$, 髄液糖低下 (血清比 $< 2/3$), 急性経過で細菌の抗菌薬使用あり: 肺炎球菌, 髄膜炎菌に関する髄液 PCR
 - 髄液好酸球上昇: *Baylisascaris procyonis* 抗体, *Angiostrongylus cantonensis*, *Gnathostoma* 検査
 - 低 Na 血症: 抗酸菌検査
 - *M. pneumoniae* 咽頭 PCR, 抗体陽性 \rightarrow *M. pneumoniae* 髄液 PCR 追加
- 画像的特徴
 - 前頭葉: *Naegleria fowleri*
 - 側頭葉: HHV6/7 PCR (髄液)

- 基底核±視床：気道感染ウイルス（特にインフルエンザ）、節足動物媒介ウイルス、抗酸菌検査
- 脳幹：気道感染ウイルス、節足動物媒介ウイルス、抗酸菌検査、リステリア PCR（髄液）、ブルセラ抗体
- 小脳：水痘検査（血清および髄液 PCR, IgG, IgM）、EBV PCR（髄液）
- びまん性浮腫：気道感染ウイルス検査
- 占拠性病変±リング状造影効果：抗酸菌検査、真菌検査、*Balamuthia mandrillaris* および *Acanthamoeba* 検査、*Toxoplasma gondii* 血清学的検査
- 水頭症±脳底髄膜増強：抗酸菌検査、真菌検査、*Balamuthia mandrillaris* および *Acanthamoeba* 検査
- 梗塞ないし出血：抗酸菌検査、真菌検査、気道感染ウイルス検査
- 白質病変：オリゴクローナルバンド、IgG インデックス、ライム病検査、ブルセラ検査、亜急性硬化性全脳炎に対する麻疹検査、*Baylisascaris procyonis* 抗体、*Balamuthia mandrillaris* 検査

Ref8 年齢別髄液検査

研究	患者数	年齢	白血球数 (mm ³)	好中球数 (mm ³)	糖 (mg/dL)	タンパク (mg/dL)
S Afr Med J	135	1	12 (0-42)	7 (0-26)	48 (38-64)	73 (40-148)
1968 ; 42 : pp. 933	20	7	3 (0-9)	2 (0-5)	55 (48-62)	47 (27-65)
PMID : 21807694	87	ほぼ < 7	5 (0-32)	61	52 (34-119)	90 (20-170)
PMID : 1296604	35	0-4 週	8.5	0.15	46 ± 10.3	84 ± 45.1
	40	4-8 wk	4.5	0	46 ± 10.0	59 ± 25.3
PMID : 8866797	108	0-30	4 (0-130)	0 (0-65)	51.2 ± 12.9	64.2 ± 24.2

Ref 9 HSV 脳炎の症状

症状	頻度 (%)
意識変容	97
健忘	92
性格変化	85
発熱	81
構音障害	76
持続する痙攣	71
頭痛	67
自律神経失調	60
失調	40
痙攣	38
部分	28
全般	10
嘔吐	33
脳神経障害	32
視野欠損	14
視神経乳頭浮腫	14

Ref 10 脳膿瘍の臨床症状

症 状	%	徴 候	%
頭痛	60-70	神経巣症状	35-55
発熱	50-80	視神経乳頭腫浮腫	30-40
嘔吐	35-55	髄膜刺激症状	25-35
痙攣	30-40	片麻痺	20-30
昏睡	15-20	脳神経麻痺	10-20
		運動失調	5-15

- ✓ 神経巣症状は膿瘍の解剖学的位置，サイズに影響を受ける。前頭葉に病変がある場合症状が出にくく，頭蓋内圧が亢進してはじめてわかる
- ✓ 膿瘍が髄腔内に破裂すると症状が悪化することがある

Ref 11 脳膿瘍における髄液検査の特徴

疾 患	白血球数	タンパク	糖	備考
脳膿瘍	10-200/ μ L 単核球有意 20%は正常	75-400mg/dL 75-85%で上昇	正常 低下する場合は 1/3 以下	髄膜炎の合併がない限り，培養は陰性となる（陽性率<10%） ただし，髄腔内に膿瘍が破裂した場合，細胞数は数千から数十万とかなり上昇し，多核球有意になる
硬膜下膿瘍	<100-数千/ μ L, 多核球有意	100-500mg/dL	正常	培養は生えない （細菌性髄膜炎に続発した場合は生える）
硬膜外膿瘍	数十から数百/ μ L, 単核球有意	50-200mg/dL	正常	培養は生えない

Ref 12 乳幼児の失調鑑別

急 性	<ul style="list-style-type: none"> ・脳腫瘍，神経膠芽腫（オプソクローヌスミオクローヌス症候群） ・外傷，虐待 ・小脳膿瘍，脳幹脳炎，ADEM，急性小脳失調，Guillain-Barre 症候群 ・抗けいれん薬中毒，鉛中毒，ダニ麻痺症
間欠的	<ul style="list-style-type: none"> ・良性発作性めまい症 ・痙攣 ・先天性代謝性疾患
慢 性	<ul style="list-style-type: none"> ・後頭窩先天奇形：Dandy-Walker 症候群，Chiari 奇形，脳嚢胞，小脳虫部無形成，小脳無形成，異形成，低形成 ・遺伝性失調症：毛細血管拡張性運動失調症，Roussy-Levy 病，Marinesco-Sjogren 症候群 ・中枢神経変性疾患：Niemann-Pick 病，先天性大脳白質形成不全症

Ref13 アドンバンスドレクチャー

横断性脊髄炎 (transverse myelitis : TM)

頻度：★☆☆☆☆ 重症度：★★★★☆☆

【疾患のトリセツ】

- ✓ 突然発症する両側性，進行性の麻痺，感覚脱失，膀胱直腸障害が特徴の脱髄性疾患。先行感染やワクチン接種がある場合もない場合もある
- ✓ 小児における発症は非常に稀で 1.72-2 人/100 万人である (PMID : 19153370) (PMID : 20089428)。発症年齢中央値は 9-10.5 歳である (PMID : 19153370)

TM を続発しうる感染病原体およびワクチン

細菌	<i>Bartonella henselae</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Brucellosis</i> , <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
ウイルス	adenovirus, HSV1,2, VZV, CMV, EBV, HHV-6, エンテロウイルス, HAV, HBV, HCV, Mumps, Rubella
ワクチン	HBV, influenza virus, MMR, poliovirus, 狂犬病, 天然痘

- ✓ Transverse Myelitis Working Group Consortium が 2002 年に TM とその他のミエロパチーを鑑別するための診断基準を作成している

組み入れ基準	除外基準
両側性症状/徴候 (左右対称の必要なし)	前脊髄動脈の血栓症と一致する明確な動脈分布の臨床像
感覚神経レベルが明確	動静脈奇形に一致する脊髄表面の異常 flow void
MRI か脊髄造影 (脊椎 CT は非適当) で軸外圧迫病変が除外	サルコイドーシス, SLE, ベーチェット病, シェーグレン症候群, 混合性結合組織病に合致する血清学的, 臨床的な証拠
髄液細胞数か, IgG インデックスの上昇, またはガドニウム造影効果により証明される脊髄内炎症 (当初認められなくても, 疑えば発症 2-7 日後に再検)	梅毒, Lyme 病, HIV, HTLV-1, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , その他ウイルス感染症 (HSV1.2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, エンテロウイルス) による中枢神経症状, 脳 MRI で多発性硬化症所見, または臨床的に明らかな視神経炎の既往がある
発症から最悪の状態まで 4 時間から 21 日で完成する	

(PMID : 12236201)

- ✓ この診断基準からわかる通り, 両側性の症状があり, 画像的に合致していて, 数時間から数週間かけて悪化する疾患である。一方で, 非常に多くの鑑別疾患の除外が必要であることがわかる

TM と鑑別が必要な疾患

硬膜外出血, 硬膜外膿瘍, 髄外腫瘍, ギランバレー症候群, 髄内腫瘍 (星状細胞腫, 上衣腫) 脊髄出血・梗塞, 脊髄空洞症, 放射線照射後, 外傷性脊髄損傷, 動静脈奇形

TM を合併する疾患

中枢神経	急性播種性脳脊髄炎, 多発性硬化症, 視神経脊髄炎
全身性自己免疫疾患	抗リン脂質抗体症候群, ベーチェット病, 混合性結合組織病, 神経サルコイドーシス, シェーグレン症候群, SLE

- ✓ TM は病原体の直接侵襲でも認められる。その場合髄液の PCR ないし培養で微生物を検出する方法が一般的である。CMV は免疫正常の成人報告はあるが小児では免疫不全以外の報告はない

TM を直接侵襲で起こしうる病原体

ウイルス	HSV1,2, VZV, CMV, EBV, HHV6 エンテロウイルス, poliovirus, HIV, HTLV-1,2, ウエストナイルウイルス
細菌	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , 結核菌, <i>Treponema pallidum</i>
その他	エキノコックス, マンソン住血吸虫, ビルハルツ住血吸虫, 有鉤条虫

■ 診 断

- ✓ 筋力低下：両側下肢筋力低下（82%）が最も症状として多い。一方で上肢筋力低下の発症は4%と少ないが経過中に37%に症状が認められる（PMID：20089428）
- ✓ 膀胱直腸障害：70-90%と多く認められ、失禁、便秘、尿閉などをきたす
- ✓ 感覚障害：65%の小児に認められる（PMID：20089428）
- ✓ その他の症状：発熱は20%に認められる（PMID：19153370）
- ✓ 症状悪化が進むのが1週間以内のケースがほとんどである。数時間単位で悪化する場合があります、脳血管障害と間違えることがある
- ✓ 急性期は70%の症例で深部腱反射の減弱がある。徐々に痙性が進み、逆に亢進するようになると、病的反射として Babinski 反射などが認められるようになる。
- ✓ 画像検査：診断基準にあるように全脊髄のガドリニウム造影 MRI を行う。基本的に脳 MRI も追加する。脊髄レベルは胸髄 58%, 腰髄 31%, 頸髄 7%である（PMID：20089428）
- ✓ 腰椎穿刺：50%の患者でリンパ球有意の髄液細胞数上昇やタンパク上昇を認める。すべての髄液検査所見が正常の症例が25%ある。
- ✓ ADEM（急性播種性脳脊髄炎）、MS（多発性硬化症）、NMO（視神経脊髄炎）は TM を合併しやすく、鑑別が必要になる。また上記の感染症後や病原体直接浸潤による場合も考慮した検査を行う。TM を疑った場合に行うべき検索を下記にまとめた

すべての患者	<ul style="list-style-type: none"> ・脳, 脊髄 MRI (+ガドリニウム造影) ・髄液オリゴクローナルバンド ・抗核抗体, 抗リン脂質抗体, 血清 NMO-IgG ・血液培養 ・EBV 抗体, CMV 抗体 ・<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (LAMP, PA 法) ・髄液, 血液のウイルス PCR (可能であれば)
NMO 疑い	<ul style="list-style-type: none"> ・眼科コンサルテーション, VEP (視覚誘発電位), 視野検査

性的活動があれば HIV, HBV, 梅毒の検査を追加する

■治療

- ✓ ステロイドパルスを行う。小児の TM に対して RCT はないが少数の症例対照研究では治療群 vs コントロール群で 1 年後の完全寛解率が 55% vs 12%であった (PMID : 11459911)

・メチルプレドニゾロン 30mg/kg/day (最大 1g/day), 5 日間

- ✓ 血漿交換をステロイド投与に追加することを米国神経学会は推奨している。それでも改善が乏しい場合シクロフォスファミドを追加することがある
- ✓ 抗微生物薬投与の効果は controversial である。直接浸潤ではなく, ほとんどの発症機序が免疫反応であるため。 *M. pneumoniae* (ドキシサイクリン), CMV (ガンシクロビル), HSV, VZV (アシクロビル) に関しては直接侵襲が証明された例には投与が推奨される。(PMID : 16490040) (PMID : 14686983) (PMID : 7936229)
- ✓ 小児は成人に比して再発例が少ない。再発した場合は MS や NMO などをより強く疑う
- ✓ ステロイド投与した場合の改善までの平均期間は 25 日である (PMID : 11459911)。膀胱直腸障害は長期間残存することが多く平均 7 カ月程度残存する
- ✓ 発症低年齢, 完全麻痺, 急激な悪化をとるケース, 深部腱反射完全消失, 感覚脱失高位は後遺症残存リスクといわれる

■origin 編の参考文献

- 1) PMID : 23910166
- 2) IASR Vol. 35 p. 233-234 : 2014 年 10 月号
- 3) PMID : 28403047
- 4) PMID : 17200475
- 5) PMID : 12359784
- 6) PMID : 11694698
- 7) PMID : 28557739
- 8) PMID : 28041826
- 9) PMID : 18989240
- 10) PMID : 6881104
- 11) PMID : 1381091
- 12) PMID : 15494903
- 13) PMID : 18582342
- 14) PMID : 28600447
- 15) PMID : 8215275
- 16) PMID : 9827256
- 17) PMID : 26362566
- 18) PMID : 9794939
- 19) PMID : 2371091
- 20) PMID : 9528024
- 21) PMID : 15475651

- 22) PMID : 6310537
- 23) PMID : 8337018
- 24) PMID : 14969566
- 25) PMID : 23042051
- 26) PMID : 21736976
- 27) PMID : 17142100
- 28) PMID : 23530164
- 29) PMID : 8190538
- 30) PMID : 6366452
- 31) PMID : 21431456
- 32) PMID : 11055615
- 33) PMID : 6420764
- 34) PMID : 17080094
- 35) PMID : 10987705
- 36) PMID : 26679628
- 37) PMID : 20935590
- 38) PMID : 4045478
- 39) PMID : 23008283
- 40) PMID : 8745906
- 41) PMID : 6349340
- 42) PMID : 7185913
- 43) PMID : 20047480
- 44) PMID : 24384647
- 45) 小児急性脳症診療ガイドライン
- 46) PMID : 204760
- 47) PMID : 25975649
- 48) PMID : 10985996
- 49) PMID : 26084846
- 50) PMID : 11483781
- 51) PMID : 12517231
- 52) PMID : 11915008
- 53) PMID : 8940204
- 54) PMID : 11483782
- 55) PMID : 21991950
- 56) PMID : 6095403
- 57) PMID : 9469391
- 58) PMID : 7706811
- 59) PMID : 28674531
- 60) PMID : 28551737
- 61) PMID : 15319091
- 62) PMID : 23193986
- 63) PMID : 2666943
- 64) PMID : 1633468
- 65) PMID : 1974282

- 66) PMID : 8161630
- 67) PMID : 12566837
- 68) PMID: 22864509
- 69) PMID: 14552515
- 70) PMID: 12676298
- 71) PMID: 23683541
- 72) <https://janis.mhlw.go.jp/report/kensa.html>

Reference

Chapter2 3. 上気道感染症・頭頸部感染症

Ref1 病原体毎の症状の違い

病原体	病変の特徴				
	発赤	濾胞	白苔	潰瘍	点状出血
GAS	++++	++	+++		+++
C, G 群溶連菌	+++	+	++		
嫌気性菌	++++		+	++++	
<i>A. haemolyticum</i>	++++	++	+++		
<i>N. meningitidis</i>	++		+		
<i>C. pneumoniae</i>	++++				
<i>M. pneumoniae</i>	++	+	+		
Adenovirus	++++	++++	++		
Influenza A/B	+++				
Parainfluenza	++				
Rhinovirus	+				
RSV	++				
Rotavirus	++				
Enterovirus	+++		+	++	
CMV	+				
EBV	++++	+	++++		++
HSV	++		++	++++	

++++ : 76-100%, +++ : 51-75%, ++ : 26-50%, + : 1-25%

Ref2 A 群溶血性レンサ球菌 (GAS) とは

- ✓ GAS という菌の知識を少し持つておくと理解が進む
- ✓ *Streptococcus pyogenes* は、細胞壁のポリサッカライドの血清型が Lancefield A 群で、 β 溶血 (完全溶血) するので、別称 β 溶血型 A 群溶血性レンサ球菌という
- ✓ GAS は細胞壁上の接着因子である M タンパク抗原の血清型で 100 種類以上に分類される。最近では M タンパクをコードする *emm* 遺伝子の遺伝子型で分類されることが多く、200 種類以上見ついている (M タンパク血清型、遺伝子型と分けて表現される)
- ✓ 血清型/遺伝子型によって起こす病態と合併症が異なる

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 咽頭炎と膿痂疹では型が異なる • 咽頭炎型は少ないがリウマチ熱 (RF) と関連があり、溶連菌感染後急性腎炎 (PSAGN) はほぼ起こさない • 膿痂疹型が PSAGN と関連がある。一方 RF は起こさない • M1, M3, M6, M12, M18, M28 は侵襲性 GAS 感染症と関連がある |
|---|

- ✓ 型毎に抗 M タンパク抗体ができる。そのため他の型の感染は起こりうる。抗 M タンパク抗体は咽頭保菌を防ぐことはできない
- ✓ GAS は直接浸潤（咽頭炎や膿瘍形成），スーパー抗原などの毒素（トキシックショック症候群，猩紅熱の発疹），免疫学的反応（RF，PSAGN，PANDAS など）の，3 通りの機序で疾患を起こす
- ✓ 外毒素に対する抗体である ASO（antistreptolysin O）抗体や ASK（anti streptokinase）抗体がある
 - ASO 抗体は咽頭炎感染後 3-6 週でピークとなる。膿痂疹などの皮膚感染症では上昇しにくい（PMID：10885988）
 - ASO 抗体は GGS，GCS 感染症後も陽性になる
 - ASK 抗体はストレプトキナーゼに対する抗体である。ストレプトキナーゼは PSAGN 発症と関連する因子のひとつである（PMID：10885988）
- ✓ ペニシリン耐性は未だ報告されていない。治療しても培養されてくる場合，咽頭にいる他の菌（*S. aureus* など）が産生するβラクタマーゼによって不活化されている可能性はある

Ref3 PANDAS（pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcal infection：小児自己免疫性溶連菌感染関連性精神神経障害）

- ✓ 長い。英語も日本語も長い。ここまで長いと本名を忘れてしまう，小児科医界の寿限無こと PANDAS である（もっと長い PITANDS：Pediatric infection-triggered autoimmune neuropsychiatric disorders という別名もある）
- ✓ 小児期に強迫性障害/チックをみたときに頭によぎらせるべき疾患のひとつである。PANDAS の発症機序は，複合的で宿主要因（遺伝的，発達，免疫反応），菌要因（株）などが予測されているが，はっきりはわかっていない
- ✓ PANDAS 患者は GAS に対する抗体が基底核に対して交差反応し，両側の尾状核，被殻，淡蒼球が拡大している（PMID：8768351）
- ✓ 診断基準は 50 例の PANDAS を報告した研究の中で定義されている。診断すべき患者のイメージは「急激に発症する（1-2 日でピークになる）強迫性障害±チックで 7-14 日くらい前に GAS 感染症があった」である。また少ないが舞踏病様症状がみられる，ピアノの細かい指の動きと表現される異なる筋肉の不規則な細かい動きを呈する
- ✓ もともと強迫性障害やチックがある患者の症状が急激に増悪した場合，GAS 感染症の評価として咽頭迅速抗原検査/培養/抗体検査を考慮する

PANDAS の診断基準

- ① 強迫性障害±チックの診断
- ② 3 歳から思春期までに発症（6-7 歳がピーク）
- ③ 突如発症か劇的な症状増悪という臨床経過
- ④ GAS の一時的な感染（咽頭培養ないし GAS 抗体価陽性）が関連
- ⑤ 舞踏病やチックのような神経学的異常と関連

(PMID：9464208)

- ✓ 抗菌薬投与で症状が改善することが観測し，治療を推奨する専門家がいる（PMID：11929370）

- ✓ 自殺企図や攻撃的な行為，食事摂取が全くできなくなるような重症者に対しては，血漿交換や IVIG の効果を示す症例報告もある
- ✓ またリウマチ熱と同様に抗菌薬予防を行い，再燃や増悪を抑えようという推奨をする専門家もいる (PMID : 15820236)
- ✓ ここまで PANDAS について簡単にまとめたが，そもそも，PANDAS なんてあるの？という議論がある。交差反応を起こす抗体の存在も微妙で，強迫性障害やトゥレット症候群のある PANDAS 群と非 PANDAS 群で GAS 感染症に関連する症状の増悪に差がみられなかったためである (PMID : 18823914) (PMID : 21241948)
- ✓ そんな中，PANDAS から PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome) という GAS 感染症にこだわらない新たな疾患概念が提唱されはじめている。(PMID : 25695941) その他疾患をルールアウトするという項目が加えられたことが大きい

PANS 診断基準

- ① 突然，劇的な発症の食事摂取制限を伴う強迫性障害
- ② 同時に下記の神経精神症状が 2 つ以上認められる
 - ・不安，情緒不安定±鬱
 - ・過敏性，攻撃性±激しい反抗的な行動
 - ・退行
 - ・学校でのパフォーマンス低下
 - ・感覚運動障害
 - ・不眠，夜尿症，頻尿などの体性神経異常
- ③ その他既存の神経，医学的な診断がつかない (シナデム舞蹈病，SLE，トゥレット症候群など)

Ref4 急性咽頭炎診断の各ガイドラインの推奨

AHA	IDSA	AAP	ESCMID
疫学的，臨床所見から GAS が疑えば迅速検査か培養	症状，身体所見上の徴候から GAS が疑わしければ検査	下記 2 個以上で検査 ① 咳なし，② 扁桃腫大/白苔，③ 発熱，④ 前頸部リンパ節腫脹，⑤ 15 歳未満	GAS の可能性が高い (Centor 3-4) は迅速検査。低い場合 (Centor 0-2) は必要なし

AHA: The American Heart Association, IDSA: Infectious Disease Society of America, AAP: American Academy of Pediatrics, ESCMID: The European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Ref5 GAS 迅速検査のピットフォール

- ✓ 検査前確率が低いときは，GAS 迅速検査は行わない方がよい
- ✓ 例えば「2 歳，発熱 38.9℃，咳があり，前頸部リンパ節腫脹なし，扁桃白苔なし」の場合 (事前確率 14%) (PMID : 22566485)，陽性的中率は 73.4%となる [検査の感度 85%，特異度 95%としたとき (PMID : 27374000)]。つまり，陽性者の 4 人に 1 人以上が GAS 咽頭炎ではない。言い換えると 25%の確率で偽 GAS 咽頭炎を生み出す検査を行っていることになる
- ✓ 事実，流行期には約 20%が保菌しており，保菌者に GAS 咽頭炎の偽レットルを貼るのは，絶対避けなければならない (PMID : 22432746)

- ✓ Centor criteria で事前確率が低いのに、どうしても検査したいときは「周囲の流行がある、軟口蓋点状出血や口蓋垂炎、猩紅熱様発疹などの GAS らしさがある場合」に限るべきである

Ref6 クループの原因ウイルス

ウイルス名	割合 (%)
パラインフルエンザウイルス 1 型	30.6
パラインフルエンザウイルス 2 型	4.9
パラインフルエンザウイルス 3 型	6.3
RSV	14.6
ボカウイルス	12.5
ライノウイルス	11.8
エンテロウイルス	9.0
インフルエンザウイルス A	9.0
コロナウイルス	2.1

(PMID : 18410770)

Ref7 クループの治療

- ✓ 日本で使用されているボスミン液は L 体エピネフリンであり、米国で使用されているラセミ体エピネフリンとは異なる。しかしラセミ体と L 体で効果安全性は変わらない (PMID : 21328284)
- ✓ ボスミン液 0.1% の添付文書には 1 回の投与量はアドレナリンとして 0.3mg 以内とすることと記載があり、通常 5~10 倍に希釈して吸入されることが多いが (0.1-0.3mL/回)、その投与量は海外 (0.1% 製剤 5mL/回) に比べると少ない
- ✓ 日本の少人数 (15 人 vs 15 人) の 1mL/回 vs 0.1mL/回の RCT で 1mL/回群の方が有害事象を増やさずに効果高く使用できたと報告されているが、症例数を増加させる必要があり、現時点では何とも言えない (日児誌 112 ; 242, 2008)
- ✓ 糖質コルチコイド投与は、Systematic review で Westley score の改善と再診、入院リスク低下が証明されている (PMID : 21249651)。服用後 1 時間以内に改善傾向となり、10 時間以上効果が持続する (PMID : 23939212)
- ✓ デキサメタゾンエリキシル薬がない病院では、錠剤を粉砕処方する必要がある。苦みが強いので、アイスクリームと一緒に食べさせるなど工夫が必要になる
- ✓ アドレナリン吸入は、吸入 30 分後の臨床スコアの改善が得られる (PMID : 21328284)。吸入後はおよそ 10 分以内に効果が得られ、1-2 時間で減弱する (PMID : 23939212)
- ✓ デキサメタゾンやアドレナリン吸入を行った場合の再診率は 5% である (PMID : 23939212)
- ✓ 痙性クループでは、湿気を吸うだけでよくなることもある
- ✓ 60% のクループは 48 時間以内に改善する。5 日間以上持続する場合は 2% しかない (PMID : 23939212)

Ref8 伝染性単核球症の臨床的所見

臨床症状	頻度 (%)		
	4歳未満	4-16歳	成人
発熱	92	100	63-100
咽頭痛/扁桃咽頭炎	67	75	70-91
扁桃白苔	45	59	40-74
リンパ節腫脹	94	95	93-100
脾腫	82	53	32-51
肝腫大	63	30	6-24
咳・鼻汁	51	15	5-31
発疹	34	17	0-15
腹痛・腹部不快感	17	0	2-14
眼瞼浮腫	14	14	5-34
筋肉痛	—	—	12-22
関節痛	—	—	2

Ref9 急性中耳炎 (AOM) の症状

- ✓ ただ機嫌が悪いといった非特異的な症状しか認めない場合もある。耳痛は2歳以上で1/5では認めず (PMID: 4014096), 全体でも50-60%でしかない (PMID: 23439909)。また発熱を認めるのは1/3程度である (PMID: 7230403)
- ✓ systematic review では耳痛の陽性尤度比は3.0-7.3, 陰性尤度比0.4-0.6と非常によさそうである (PMID: 14506123)。しかし, 研究に組み入れられた患者の年齢が高く, 診断も鼓膜穿刺でなされていて, 全体的に重症度が高く, 嚥呑みにできない
- ✓ 複数の症状をスコア化した検討が多くされていて, AOM-SOS (AOM severity of symptom) はよく使用されており, 耳鏡を用いたAOMの診断と関連がある (PMID: 19077916) (PMID: 19077917)
- ✓ ただし, 診断のスコアのカットオフ値は決められておらず, 外的妥当性を評価した研究はないため, 診断特性は不明。結局6-35カ月では症状でカゼとAOMを見分けられず (PMID: 20368317), 逆にカゼの40%弱にAOMを合併するといわれている (PMID: 18279042)

Ref10 膨隆・発赤・混濁以外の鼓膜所見

■水疱形成

- ✓ 水疱性鼓膜炎 (bullous myringitis: BM) という病態がある。鼓膜をしっかりと確認できないとなかなか見つけられないが, 鼓膜上に水疱形成がある。AOMの10%未満に認める (4.6-8%)
- ✓ AOM (BM+) と AOM (BM-) の比較ではBM+の方が, 年齢が高く (4歳 vs 18カ月), 症状が強く, 再発が多い (33% vs 23%) (PMID: 14597372) (PMID: 14523199)
- ✓ 病原体は *Mycoplasma pneumoniae* が多いとされていたが, 通常のAOMと原因病原体が変わらないという考え方が, 現在は主流である

■穿孔

- ✓ 鼓膜内に貯留した液体成分が, 内圧が増加し, 穿孔する。AOMは鼓膜中心部の穿孔が多い

- ✓ 小児は鼓膜が柔らかく、血管が豊富で、改善が早く、1-3日後にはふさがる。穿孔後、発熱や耳痛などの症状はいったん改善する

■耳漏

- ✓ 鼓膜の穿孔に伴い、外耳道内に流出した状態である。耳から膿が出ているところを確認できればよいが、子どもはよく触ってしまうため、確認できないこともある。したがって枕に膿がついていないか？など特異的な質問も必要である
- ✓ 外耳道炎による耳漏と鑑別が必要である。外耳道炎患者で鼓膜所見を評価することは難しい。外耳道炎は耳介を引っ張ると、非常に強い疼痛が誘発され、疼痛で外耳に耳鏡を入れることが不可能なことが多いためである。逆にそれらの症状があつて耳漏がある場合は、外耳道炎を考慮する

■可動性

- ✓ 実は最も診断意義が高い所見は、鼓膜の可動性の低下である（感度 95%，特異度 85%）。したがって送気球付き耳鏡を用いるべきだが、使用に技術の熟練を要するという理由で、米国とカナダのガイドラインでは診断基準に入れられていない

Ref11 耳垢除去方法

- ✓ 以下を必要に応じて組み合わせて行う

■吸引

- ✓ Moffet という教科書では、14 ゲージ（外径 1.6mm）の吸引カテーテルを用いた吸引を推奨している。日本では 5-6 フレンチ（外径 1.7-2.0mm）の吸引カテーテルが該当する
- ✓ しかし粘稠度の高い耳垢に推奨されており、日本人のようにさらさらした耳垢では難しい印象がある

■耳垢水

- ✓ 日本では耳垢水は伝統的に炭酸水素ナトリウム＋グリセリン＋精製水で作られていることが多い。柔らかくする目的で使用される。耳垢除去薬として、ジオクチルソジウムスルホサクシネートもある
- ✓ 鼓膜穿孔がなければ推奨され、特に禁忌はない。米国にはオイルベース、液体ベース、どちらでもない 3 タイプの耳垢溶解薬がある
- ✓ これらの効果について、デザインされた良質なエビデンスは少ないが、いくつかの systematic review によると何もしないよりはいいが、種類によって何が優れているとはいえ、どこるか生食や精製水と比べて変わらない（PMID：22152851）（PMID：19160236）（PMID：15527615）
- ✓ 耳垢除去ガイドラインでは、外耳道に感染がある場合と 3 歳未満には推奨していない

■灌流

- ✓ 耳垢塞栓のひどい例では、水流ジェットでゴロっと取る機械が使用される。"Ear irrigation"で、Youtube などの動画サイトで検索すると、まさに外耳道をシャコシャコ水流で洗って、最後にゴロっと耳垢が出てくる映像を見ることができる
- ✓ 筆者は未経験なうえ、外来で乳児や幼児にはなかなか難しそうなうえに、日本でそこまでの耳垢塞栓の頻度は低いと思われる
- ✓ 鼓膜穿孔、回転性めまいなどの合併症が 0.2% ずつ認められる（PMID：28045591）。糖尿病患者の悪性外耳道炎の原因となることもある

■耳かき

- ✓ 免疫不全患者，糖尿病患者といった悪性外耳道炎や真菌性中耳炎などのリスクがある患者に，好まれる基本的な方法である
- ✓ 日本では医療機関用の耳かきはないが，米国では医療用の使い捨て耳かきは先端が柔らかく，さまざまな形状のものが販売されている

■鑷子

- ✓ 両眼拡大鏡付き額帯鏡をつけて，両手をフリーにして耳介を後方に牽引し，外耳道湾曲をまっすぐにしたうえで，耳垢鑷子を用いて耳垢を除去する
- ✓ 額帯鏡や耳垢鑷子などの道具を揃える必要がある

Ref12 急性中耳炎の原因微生物

- ✓ カゼと連続性を持つ疾患と考えれば，ウイルス感染がきっかけである。ヒトメタニューモウイルス感染症が認識される前のデータでは，原因はRSV (49%)，パラインフルエンザウイルス (13.6%)，インフルエンザウイルス (12.9%)，エンテロウイルス (6.8%)，ライノウイルス (6.8%) である (PMID: 10821469)
- ✓ ヒトメタニューモウイルス感染の50%に中耳炎を合併した報告もある (PMID: 16388486)。中耳腔貯留液の評価では細菌とウイルス両方が認められる例が66%，細菌のみが27%，ウイルスのみ4% (PMID: 17083014)。しかし，たとえ細菌がいても，無治療でよくなる場合も多い (PMID: 15173451)

原因菌	占める割合 (%)	自然軽快率 (%)
<i>S. pneumoniae</i>	25-50	20
<i>H. influenzae</i> (NTHi)	15-30	50
<i>M. catarrhalis</i>	5-20	80

Non-typeable *H. influenzae* : NTHi

- ✓ 以前は *S. pneumoniae* が起炎菌として最も多かったが，結合型肺炎球菌ワクチン (PCV) 7 価，13 価と導入されたのち，減少傾向になり，一時期 NTHi が最も多い起炎菌となった時期もあった
- ✓ しかし PCV 導入後の serotype replacement によって 13 価以外の血清型による感染症の増加もあり，現在 *S. pneumoniae* と NTHi は同じくらい (PMID: 19935445)
- ✓ 問題は *M. catarrhalis* である。内因性にペニシリナーゼを保有しているため，アモキシシリンは選択しにくい。そのためβラクタマーゼ阻害薬配合薬を選びたくなるが，*M. catarrhalis* による急性中耳炎はほとんど自然改善するため (Moffet では 100%)，そもそも治療がいらぬ。したがってターゲットにすべきは *S. pneumoniae* と NTHi である
- ✓ *S. pneumoniae* は PRSP (Penicillin resistant *S. pneumoniae*) か否か，NTHi は BLNAR (β-lactamase negative ampicillin resistant) であるかが重要だが，ともにペニシリンに対する耐性機序はペニシリン結合タンパクの変異であり，非侵襲性感染症であれば高用量のアモキシシリンで対応可能である (PMID: 12127352)
- ✓ 米国のガイドラインでは，セカンドラインにアモキシシリン/クラバン酸が選択されている。が，それは NTHi の中に BLNAR が少なく，BLPAR (β-lactamase positive ampicillin resistant) が多いためであり，日本の事情とはそぐわない。日本では BLPAR の頻度は 6-9% 程度であり，NTHi の頻度 50%，自然寛解率 50% と見積もっても，最大 $0.5 \times 0.5 \times 0.09 = 2.25\%$ くらいである (PMID: 25596977)

- ✓ 筆者はアモキシシリンのみで困った症例は少ないが、セカンドラインとしてはST合剤を選択する。当院のアンチバイオグラムでは *S. pneumoniae* 88%, *H. influenzae* 81%と比較的高い感受性を維持している

Ref13 急性中耳炎の治療期間

- ✓ 以前は根拠に乏しかった。米国のガイドラインでは2歳未満ではGAS咽頭炎に即して10日間、重症度が低ければ2歳以上で7日間、6歳以上で5-7日間という記載がある (PMID: 23439909)
- ✓ "GAS咽頭炎に即して"……この記載を見てからしばらくエビデンスも微妙なのに、10日間も治療することに抵抗があった
- ✓ しかし、2016年に米国ピッツバーグ小児病院で行われた2歳未満の急性中耳炎治療に対する10日間 vs 5日間を比較した非劣勢RCT結果が出された。それぞれの治療失敗率が10日間 vs 5日間=16% vs 34%と5日間は10日間に劣っており、目標人数を行う前に研究への組み入れが中止になっている (PMID: 28002709)
- ✓ 未来を見据えた"GAS咽頭炎に即した"決定に感服するばかりである……

Ref14 中耳炎の合併症

■顔面神経麻痺

- ✓ 中耳腔を形成している鼓室に沿って顔面神経管が存在する。したがって、もともと裂隙や骨欠損があると、炎症が顔面神経に波及し麻痺を起こす
- ✓ 乳児は鼓室部中央の仮骨が遅く、顔面神経麻痺が多い原因と考えられている。頻度は0.005%と少ない (PMID: 8546426)

■内耳神経異常

- ✓ 中耳の内側には当然内耳があるわけで、炎症が波及すれば内耳炎を引き起こす。感音難聴、回転性めまいを呈する
- ✓ 経静脈的抗菌薬投与、耳鼻科的手術が必要となる

■乳突蜂巣炎

- ✓ 先進国では中耳炎に合併する重症な感染症のひとつである。乳突洞は乳突洞口を介して解剖学的に中耳腔と隣接している。そのため通常の中耳炎にも炎症は波及しているため、たまたま中耳炎患者にCTなど撮影すると乳突洞内の液体貯留は確認される
- ✓ 米国の8つの小児病院で5年間に34件しかない。比較的レアな合併症である (PMID: 11015510)。2歳未満が多く、肺炎球菌が多い(血清型19Aが多かった。PCV13に含まれているため、PCV13導入後乳突蜂巣炎は減少しているかもしれない)
- ✓ 肺炎球菌以外の起炎菌は *S. aureus* が多く、次いでGAS、頻度は低いが *H. influenzae* もある。*M. catarrhalis* は起こさない
- ✓ 臨床的には耳介後部(乳様突起部)の発赤、圧痛および耳介屹立(2歳未満は外側下方に、2歳以上は外側上方)があれば診断する。発熱69%、耳漏40%、入院時CRPカットオフ値7.2mg/dLとするとOR1.9である (PMID: 28012530)
- ✓ AOMに対する抗菌薬投与は乳突蜂巣炎発症を減らすが、NNTは4,831(2歳未満では9,970)である (PMID: 19171605)

- ✓ また中耳炎の治療の遅れは乳突蜂巣炎発症のリスクを上げず、(PMID : 26461229) 逆に前治療と重症度の増加の関連性を指摘する報告もある (PMID : 27748206)
- ✓ 治療は乳突洞の排膿が必要で耳鼻科へコンサルトする。その際に培養を行うと広域抗菌薬の投与が減る (PMID : 28012530)
- ✓ Empirical therapy はセフトキシム 200mg/kg/day 分 4 を選択し、培養結果に合わせて治療を適正化する。治療期間は 3-6 週。乳突蜂巣炎は周囲組織への炎症波及が高率に起きる。骨膜下膿瘍 58%，頭蓋内合併症 17% (髄膜炎 12%) があるため、頭部 CT での精査は必要である
- ✓ 慢性中耳炎がベースにある場合、嫌気性菌 (*Fusobacterium*) や腸内細菌, *P. aeruginosa* も起炎菌となりうるため注意する

■Bezold 膿瘍と Citelli 膿瘍と Luc 膿瘍と Gradenigo 症候群

- ✓ 乳突洞の周囲組織への炎症波及はある程度のパターンがあり、それぞれ名前がついている

- Bezold 膿瘍：胸鎖乳突筋に沿って膿が拡大，首が腫れる
- Citelli 膿瘍：顎二腹筋後腹に沿って膿が拡大，耳介後部と顎の下が腫れる
- Luc 膿瘍：外耳道に沿って膿が拡大，外耳道炎を合併する
- Gradenigo 症候群：側頭骨椎体に沿って感染が拡大 (椎体炎)。脳神経である外転神経麻痺による複視，三叉神経痛 (眼後部痛) を認める

■滲出性中耳炎

- ✓ OME (otitis media with effusion) と呼ばれる。中耳炎と耳管機能障害を背景に、中耳腔内に液体貯留を認める状態を指す。ただし耳痛や発熱などの急性炎症を伴わないものと定義される
- ✓ 鼓膜は膨隆ではなく、逆に陥凹することが多い。小児難聴の最大の原因となる。1 歳までに 50%，2 歳までに 60%以上が罹患する。95%が 3 カ月以内に自然軽快する
- ✓ AOM 後の発症が 50%を占める。実際に AOM 治療終了 2 週間で 60-70%に液体貯留があり (PMID : 23439909), 中央値 23 日も持続する (PMID : 6778349)
- ✓ 耳疾患の既往，アレルギー，慢性鼻副鼻腔炎，口蓋裂，アデノイドが発症，難治化リスクとして知られ，最終的に癒着性中耳炎，難聴をきたすことがあり，注意が必要
- ✓ 日本耳科学会・日本小児耳鼻咽喉科学会が「小児滲出性中耳炎診療ガイドライン 2015」を作成しているので参照されたい。発症から 3 カ月間は鼓膜の病的変化がなければ，watchful waiting で経過観察可能である

Ref15 小児急性副鼻腔炎における臨床徴候・検査所見の出現率 (%)

発熱	50	中耳炎	40
≥38.3℃	20	後鼻漏	0
鼻汁	80	透光性なし	30
咳(持続・夜間)	50	X線写真異常	100
頭痛	30	上顎洞	90
咽頭痛	20	篩骨洞	40
眼周囲腫脹	30	前額洞・蝶形骨洞	10
嘔吐	20	片側	70
アレルギー歴	20	両側	30
口臭	20	血沈亢進	50
上顎叩打痛	20	白血球上昇	40

Ref16 急性副鼻腔炎の合併症

Pott's puffy tumor	前頭洞副鼻腔炎に合併する。そのため年長児以降に起きる骨膜下膿瘍である。年長児の副鼻腔炎患者が"おでこによーん"となってきたら、要注意である。硬膜化膿瘍や脳膿瘍を合併することもある重症合併症
硬膜外膿瘍・硬膜下膿瘍・脳膿瘍	「中枢神経感染症」の項を参照
眼窩隔膜前蜂窩織炎・眼窩蜂窩織炎	「眼の感染症」の項を参照

Ref17 リンパ節群とリンパ流域

リンパ節群		リンパ流域
頭部	耳介後部(乳様突起)	側頭頭頂頭皮, 耳管後壁, 耳介上半分
	後頭	後頭頭皮, 頸部上部~外側部~後部皮膚
	耳介前部	前頭側頭頭皮, 耳管前壁, 耳介, 結膜外側
	耳下腺	鼻根部, 眼瞼, 側頭頭皮, 外耳道, 耳下腺, 中耳, 鼻腔庭, 後部口蓋
	顔面	眼瞼, 結膜, 頬部・鼻部皮膚粘膜, 鼻咽頭
頸部	顎下	下口唇中心, 口腔庭, 顎の皮膚, 舌先端
	顎下腺	頬粘膜, 鼻側部, 内側眼瞼交連, 上口唇, 下口唇外側, 歯茎, 舌縁前部, 歯
	浅頸部	前浅頸部: 前頸部浅層, 下咽頭, 甲状腺, 喉頭
		後浅頸部: 耳管下部, 耳下腺領域
	上部深頸部	扁桃, アデノイド, 後部頭皮頸部, 舌, 咽頭, 口蓋, 甲状腺, 鼻, 鼻咽頭, 食道, 副鼻腔
下部深頸部(斜角筋, 鎖骨上部)	背部頭皮, 頸部, 腕胸部浅層, 深頸部リンパ節浅層, 喉頭, 気管, 甲状腺	
	右側: 左側下葉, 舌区, 右側肺および胸膜	
	左側: 左側上葉, 腹部全体	

Ref18 Parinaud 症候群をきたす病原体・感染症

ウイルス	HSV
細菌	梅毒, 結核菌, 非結核菌性抗酸菌, バルトネラ, 野兔病, ジフテリア菌, <i>Chlamydia trachomatis</i> , 炭疽菌, プルセラ症, エルシニア感染症, リステリア症, リケッチア症
真菌	<i>Histoplasma capsulatum</i> , コクシジオイデス症, パラコクシジオイデス症, スポロトリコーシス
寄生虫	トリパノソーマ症

Ref19 非感染性リンパ節腫脹の鑑別疾患

病態・随伴症状	鑑別疾患	
悪性疾患	悪性リンパ腫, 白血病	持続, 進行性の非圧痛性リンパ腫脹。頸部にとどまらない可能性もある。その他発熱や体重減少, 疲弊など
	神経芽腫	腹部腫瘤, 消化器症状, 眼球突出, 眼周囲皮下出血, Horner 徴候, オブソクローヌスミオクローヌス失調, 皮下結節, 高血圧, 片側鼻腔閉塞
	横紋筋肉腫	限局した, 無痛性の増大傾向のある腫瘤, 眼球突出, 眼痛, 鼻腔, 耳管, 副鼻腔閉塞
	甲状腺がん	頸部への放射線照射の既往, 嚥声, 構語障害, その他内分泌腫瘍との合併
膠原病	JIA	関節痛・関節炎, 発熱, 皮疹, 肝腫大, 心膜炎など
	SLE	関節痛・関節炎, 血液異常 (貧血, 白血球減少), 蝶形紅斑, 口腔内潰瘍, 発熱, 腎症
薬剤	フェニトイン, カルバマゼピンなどの抗けいれん薬, その他薬剤アレルギー発症時, BCG ワクチン接種後	
その他	川崎病	発熱, 発疹, 結膜炎, 四肢硬性浮腫, 発赤
	PFAPA	周期性発熱, アфта, 咽頭炎
	菊地病	発熱, 白血球減少, 発疹, 貧血
	LCH	骨融解, 発疹 (斑状, 脂漏性), 尿崩症, 歯肉炎, アфта
	HLH	肝脾腫, 発疹, 痙攣, 貧血, 血小板減少, <10 カ月
	キャッスルマン病	4cm 以上に腫大したリンパ節, 発熱, 盗汗, 肝脾腫
	木村病	頭頸部無痛皮下腫瘤, 好酸球血症, IgE 上昇
	サルコイドーシス	体重減少, 嗜眠, 咳, 骨病変, 鎖骨上 LN
先天性嚢胞疾患	甲状舌管嚢胞, 第 2 鰓弓遺残, cystic hygroma	

Ref20 アドバンスドレクチャー

■ *Fusobacterium necrophorum* と咽頭炎

Fusobacterium necrophorum という嫌気性菌が, 咽頭炎や Lemierre 症候群 (80%が本菌が起炎菌), 扁桃周囲膿瘍の原因として知られる。2015 年, Centor criteria で有名な Centor 医師が青年期, 成人期の咽頭炎原因として *F. necrophorum* が GAS よりも頻度が高く (20% vs 10%) 重要であると報告し, 咽頭炎業界がにわか炎上した (PMID: 25686164)

一方, 別の報告では *F. necrophorum* vs GAS (9% vs 29%) であり, (PMID: 25658556) さらに小児 (14 歳未満) の研究では 1.9%と非常に少ない。(GAS は 26.3%) しかも PCR で菌を検出している研究であり, イ

ルのか？ ill を起こしているのか？はわからない(PMID:28122872)。これらのデータをもとに *F. necrophorum* を咽頭炎の原因として、毎回治療対象にすべきかどうかの判断は難しい。

95%以上ペニシリンに感受性があるため、治療選択を変更する必要はないが (PMID:16507560), GAS 抗原迅速検査や培養が陰性であっても、抗菌薬治療をすべきかどうか迷うところだ。GAS 咽頭炎で発症頻度の低いリウマチ熱予防をターゲットに抗菌薬治療を行うならば、同様に低い発症リスクがある Lemierre 症候群の予防目的に *F. necrophorum* 咽頭炎を治療した方がよいのでは？という考えはあってしかるべきだからである。

筆者は、特に小児においてそもそも頻度が低く、かつ合併症頻度はさらに低いであろう *F. necrophorum* を咽頭炎治療のターゲットとして積極的に追い求めることは必要ないと考える。ただし今後咽頭炎診断に PCR 検査が常用され、*F. necrophorum* の疾病負荷がより明らかになったときに、パラダイムシフトが起きるかもしれない。

■慢性活動性 EBV 感染症

EBV は基本的に B 細胞に感染する。しかし稀に T 細胞や NK 細胞に感染する場合があります、この感染細胞がクローナリティをもって増殖することで、臓器浸潤を起し、多彩な臨床症状を呈する。日本など東アジアに多い疾患である。

日本では新規発症が年間 100 例と推定されている。治療に化学療法や造血幹細胞移植を要することがあり、専門家への紹介が必須の疾患である。見つけるには IM 様症状が連続的、ないし断続的に持続する症例を認識すること、"蚊アレルギー", "幼少期の光線過敏に伴う水疱形成"など特徴的な病歴から CAEBV を想起することが重要である。

CAEBV 診断基準

以下の 4 項目を満たすこと
1. IM 様症状が 3 カ月以上持続 (連続的, または断続的)
2. 末梢血または病変組織における EBV ゲノム量の増加
3. T 細胞あるいは NK 細胞に EBV 感染を認める
4. 既知の疾患とは異なること
補足事項
・「IM 様症状」とは、一般に発熱・リンパ節腫脹・肝脾腫などをさす。加えて、血液、消化器、神経、呼吸器、眼、皮膚 (種痘様水疱症・蚊刺過敏症) あるいは心血管合併症状・病変 (含動脈瘤・弁疾患) などを呈する場合も含む
・初感染に伴う EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症、種痘様水疱症で皮膚症状のみのものは CAEBV には含めない
・臓器病変・合併症を伴う種痘様水疱症・蚊刺過敏症は、CAEBV の範疇に含める。経過中しばしば EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症、T 細胞・NK 細胞リンパ腫・白血病などの発症をみるが、この場合は、基礎疾患としての CAEBV の診断は変更されない
・PCR 法を用い、末梢血単核球分画における定量を行った場合、一般に $10^{2.5}$ (= 316) コピー/ μ g DNA 以上がひとつの目安となる。定性の場合、健常人でも陽性となる場合があるので用いない。組織診断には <i>in situ</i> hybridization 法等による EBER 検出を用いる
・EBV 感染標的細胞の同定は、蛍光抗体法、免疫組織染色またはマゲネットビーズ法などによる各種マーカー陽性細胞解析 (B 細胞, T 細胞, NK 細胞などを標識) と EBNA, EBER あるいは EBV-DNA 検出などを組み合わせて行う
・先天性・後天性免疫不全症、自己免疫・炎症性疾患、膠原病、悪性リンパ腫 (Hodgkin リンパ腫, 節外性 NK/T 細胞リンパ腫—鼻型, 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫, 末梢性 T 細胞リンパ腫—非特定型など), 白血病 (アグレッシブ NK 細胞白血病など), 医原性免疫不全などは除外する。鑑別診断、病型の把握のために以下の臨床検査の施行が

望まれる。

EB ウイルス関連抗体価

蛍光抗体法による測定では、一般に VCA-IgG 抗体価 640 倍以上, EA-IgG 抗体価 160 倍以上が、抗体価高値の目安となる。加えて、VCA-IgA, VCA-IgM および EA-IgA 抗体がしばしば陽性となる。患者では抗体価が高値であることが多いが、必要条件ではなく、抗体価高値を認めない症例も存在する

クローナリティの検索

1. EB ウイルス terminal repeat probe を用いた Southern blot 法
2. 遺伝子再構成検査 (T 細胞受容体など)

病変組織の病理組織学的・分子生物学的評価

1. 一般的な病理組織所見
2. 免疫組織染色
3. 染色体分析
4. 遺伝子再構成検査 (免疫グロブリン, T 細胞受容体など)

免疫学的検討

1. 末梢血マーカー分析 (含 HLA-DR)
2. 一般的な免疫検査 (細胞性免疫 [含 NK 細胞活性]・抗体・補体・食細胞機能など)
3. 各種サイトカイン検索

重症度分類

軽 症：慢性活動性 EBV 感染症と診断後、全身症状・主要臓器の合併症がなく経過観察する症例

重 症：全身症状・主要臓器の合併症がある症例

(厚生労働省研究班, 2015 年)

■origin 編の参考文献

- 1) PMID : 23091044
- 2) PMID : 16278359
- 3) PMID : 22965026
- 4) PMID : 24190439
- 5) PMID : 15927077
- 6) PMID : 19561421
- 7) PMID : 13207156
- 8) PMID : 13052693
- 9) PMID : 14819035
- 10) PMID : 21323542
- 11) PMID : 22048053
- 12) PMID : 6763125
- 13) PMID : 11033707
- 14) PMID : 22432746
- 15) PMID : 25487666
- 16) PMID : 23613571
- 17) PMID : 15231963

- 18) PMID : 7630308
- 19) PMID : 27374000
- 20) PMID : 29925574
- 21) PMID : 1552395
- 22) PMID : 6356061
- 23) 外来小児科 20 (1) : 79-84, 2017
- 24) PMID : 23939212
- 25) PMID : 24596395
- 26) PMID : 347921
- 27) PMID : 12615599
- 28) 小児感染免疫 Vol. 25 No. 3 303
- 29) PMID : 7619418
- 30) PMID : 686588
- 31) PMID : 2987784
- 32) PMID : 1046252
- 33) PMID : 27115266
- 34) 慢性活動性 EB ウイルス感染症とその類縁疾患の診療ガイドライン
- 35) PMID : 24695777
- 36) PMID : 26455510
- 37) PMID : 10506437
- 38) PMID : 10799460
- 39) PMID : 10680982
- 40) PMID : 5909736
- 41) PMID : 7114352
- 42) PMID : 1434928
- 43) PMID : 16278543
- 44) PMID : 6089127
- 45) PMID : 8565864
- 46) PMID : 20113421
- 47) PMID : 6185807
- 48) PMID : 26810291
- 49) PMID : 23439909
- 50) PMID : 7261530
- 51) 小児急性中耳炎診療ガイドライン
- 52) PMID : 2707977
- 53) PMID : 17055944
- 54) PMID : 27170930
- 55) PMID : 17332211

- 56) PMID : 26099233
- 57) PMID : 8823849
- 58) PMID : 19564277
- 59) PMID : 23796742
- 60) PMID : 12728114
- 61) PMID : 6970333
- 62) PMID : 21165447
- 63) PMID : 24601097
- 64) PMID : 24119829
- 65) PMID : 11335733
- 66) PMID : 16278986
- 67) PMID : 22438350
- 68) PMID : 25347280
- 69) PMID : 21597452
- 70) PMID : 11801996
- 71) PMID : 12169893
- 72) PMID : 15324520
- 73) PMID : 2115906
- 74) PMID : 6851374
- 75) [https : //www.nettai.org/](https://www.nettai.org/)
- 76) PMID : 17366449
- 77) PMID : 24636748
- 78) PMID : 788140
- 79) PMID : 12777558
- 80) PMID : 16514794
- 81) PMID : 11568578
- 82) PMID : 24146166
- 83) PMID : 28607904
- 84) PMID : 25945805
- 85) PMID : 11223453
- 86) PMID : 3473942
- 87) PMID : 23520072
- 88) PMID : 22921604
- 89) PMID : 9396677
- 90) PMID : 15195051
- 91) PMID : 23589810
- 92) PMID : 23964089
- 93) PMID : 25302218

- 94) PMID : 12587634
- 95) PMID : 9169264
- 96) PMID : 27620494
- 97) PMID : 26893522
- 98) 日本プライマリ・ケア連合学会誌 Vol.38 (2015) No.4 p.335-339
- 99) PMID : 21653621
- 100) PMID : 17727746
- 101) PMID : 26254472
- 102) PMID : 27716201
- 103) PMID : 28464885

Reference

Chapter2 4. 肺炎・下気道感染症

Ref 1 RSV 感染症の疫学

- ✓ 世界では年間 3,400 万人の 5 歳未満の小児が RSV に罹患している (PMID : 20399493)。細気管支炎の中では 50-80%ほど占める (PMID : 26735994)
- ✓ 1-12 カ月 (特に 3-6 カ月) が最も多く (NICE ガイドライン), 出生コホートでは 20%が 1 歳までに RSV 感染症により医療機関を受診する。そして 2-3%が入院する。RSV 感染症による入院患者で最も多いのは 1-3 カ月である (PMID : 26735994)
- ✓ 多くの細気管支炎のデータは 12 カ月未満で検討されていることが多い。しかし 12 カ月以上でも同様の病態は呈しうる。この年代は細気管支炎とウイルス感染症に惹起された喘鳴とオーバーラップするため、研究への組み入れは適切でないと考えられている

Ref 2 細気管支炎の臨床スコアリングシステム

- ✓ 治療介入の効果の評価や、重症度予測などさまざまな目的で作成されており、一概にどのスコアリングシステムがよいか答えが出ていない
- ✓ またスコアリングシステム作成段階で、リスク因子の選択作業はエキスパートオピニオンによって行われており、多変量解析などを行い有意差のある項目をリスク因子に入れ込む作業は、6%でしか行われていない
- ✓ さらに細気管支炎の分単位で変化する臨床像の特徴から、単回の評価は難しい。複数回連続して評価しなくては使用できない。(PMID : 27549684) (PMID : 28258885) (PMID : 28011907)

Ref 3 細気管支炎の各国ガイドラインの比較

	NICE (UK) , 2015	AAP (USA) , 2014	CPS (Canada) , 2014	SIGN (Scotland) , 2006	Italy, 2014	Spain, 2010	Australia, 2008	France, 2013
診断のための検査								
酸素飽和度	持続使用に言及なし：間欠的使用はすべての児に行うべき	酸素需要がなければ or 酸素飽和度 90% 以上であれば推奨しない	ハイリスク患者の急性期でない限り推奨しない：間欠的な使用は適切である	間欠的な使用は入院するすべての小児に行うべき	言及なし	間欠的に限る：持続的なモニタリングは推奨しない	言及なし	言及なし
胸部レントゲン写真	ルーチンには推奨しない：集中治療を要する場合は考慮する	ルーチンには推奨しない：集中治療を要する場合、気道合併症（気胸など）を疑った場合は考慮	ルーチンには推奨しない：診断が不確実、改善が乏しい、もしくはその他疾患を疑う重症度の場合考慮	ルーチンには推奨しない：診断が不確実、非典型的な経過の時は考慮	ルーチンには推奨しない	ルーチンには推奨しない：診断が不確実、非典型例、重症な場合、進行する場合は考慮	ルーチンには推奨しない：診断が不確実、重症呼吸窮迫、重症疾患のリスクが高い場合	ルーチンには推奨しない：呼吸音の左右差、診断が不確実、心疾患・慢性肺疾患、免疫不全がある時
ウイルス検査	言及なし	ルーチンには推奨しない	ルーチンには推奨しない	入院を要する乳児は隔離のために RSV 検査を推奨	RSV 抗原検査を隔離、抗菌薬使用が減るため推奨する	ルーチンには推奨しない：RSV 検査は隔離には役立つかも	ルーチンには推奨しない：診断が不確実、早期乳児の発熱時は考慮	ルーチンには推奨しない
血算	ルーチンには推奨しない	推奨しない	推奨しない	推奨しない	ルーチンには推奨しない	推奨しない	言及なし	敗血症ワークアップ時は行う
血液ガス	ルーチンには推奨しない：呼吸不全や重症で悪化する呼吸窮迫時に考慮	言及なし	ルーチンには推奨しない；呼吸不全時に考慮	ルーチンには推奨しない：重症呼吸窮迫、呼吸不全時に考慮	ルーチンには推奨しない	ルーチンには推奨しない：重症呼吸窮迫、呼吸不全時は使用できるかも	ルーチンには推奨しない：重症例では検査する、中等度であれば考慮	言及なし
血液培養	ルーチンには推奨しない	言及なし	ルーチンには推奨しない	ルーチンには推奨しない	ルーチンには推奨しない	ルーチンには推奨しない	ルーチンには推奨しない	ルーチンには推奨しない：1 カ月未満の一部に行う：1-3 カ月では重症敗血症でない限り不要

治療

β ₂ 刺激薬吸入	推奨しない	推奨しない	推奨しない	推奨しない	ルーチンには推奨しない：モニタリング下での施行は適切	ルーチンには推奨しない：使用する場合は慎重にモニタリング下に行く	ルーチンには推奨しない：9カ月以上の乳児で、繰り返す喘鳴の既往がある場合、慎重に行ってもよい	ルーチンには推奨しない（初回喘鳴）：臨床的特徴、アレルギー素因などで繰り返す喘鳴があれば考慮
エピネフリン	推奨しない	推奨しない	ルーチンには推奨しない：モニタリング下での施行は適切	推奨しない	推奨しない	推奨しない	ルーチンには推奨しない	ルーチンには推奨しない
ステロイド	推奨しない	推奨しない	推奨しない	推奨しない	推奨しない	推奨しない	ルーチンには推奨しない	推奨しない
高張生理食塩水吸入	推奨しない	ERでは推奨しない；72時間以上入院する患者には弱い推奨	ER・外来では推奨しない：長期間入院する患者には効果あり	言及なし	推奨	入院患者では推奨	言及なし	中等度から重症の入院患者では推奨
吸引	ルーチンには行わない：上気道閉塞による呼吸窮迫、哺乳不良は上気道吸引を考慮：無呼吸がある場合は行う	十分なデータがない：ルーチンの深部の吸引は効果的でないだろう	短時間の表層の鼻腔吸引：深い吸引、長時間の吸引は行わない	鼻腔閉鎖によって呼吸窮迫が認められる場合は鼻腔吸引を行う	表層の吸引を推奨：深い吸引は推奨しない	哺乳前、就眠前、または補助的な表層の鼻腔吸引を推奨	施行してもよいかも	鼻閉がある場合は表層の鼻腔吸引を推奨
酸素投与	持続的に SpO ₂ <92%の場合に使用	アシドーシスを伴わない SpO ₂ <90%でなければ非推奨	SpO ₂ <90%であれば≥90%を保つように使用	SpO ₂ ≤92%or重症呼吸窮迫時に使用	持続的に SpO ₂ <90-92%で使用	重症呼吸窮迫時、or SpO ₂ <92%で使用	3カ月未満の乳児、呼吸努力の増加、哺乳時の SpO ₂ <90-92%で考慮	SpO ₂ <92%, or <95%で重症呼吸窮迫症状があれば使用
肺理学療法	正当な合併症がない限りはルーチンには推奨しない（脊髄筋萎縮など）	推奨しない	推奨しない	集中治療室に入室していない乳児では推奨しない	推奨しない	推奨しない	ルーチンには推奨しない	正当な合併症（筋ジストロフィー、嚢胞繊維症）がない、深刻な換気不全がない限り推奨しない

抗菌薬治療	推奨しない	細菌感染症の強い疑いか明らかな合併がない限り推奨しない	明らかな二次性細菌感染症の証拠がない限り推奨しない	推奨しない	明らかな二次性細菌感染症の証拠がない限り推奨しない	明らかな細菌感染症がない限り推奨しない	ルーチンには推奨しない；二次性細菌感染症の徴候があれば考慮	推奨しない；二次性細菌感染症徴候，人工呼吸を要す重度呼吸不全があれば考慮
抗ウイルス薬 (リバビリンなど)	言及なし	言及なし	推奨しない	推奨しない	推奨しない	推奨しない；重度の免疫不全者にはリバビリンが効果的かも	ルーチンには推奨しない	言及なし
低温ミスト・生食ミスト	言及なし	言及なし	推奨しない	言及なし	十分なエビデンスがない	推奨しない	ルーチンには推奨しない	言及なし
栄養・水分投与	経口摂取が難しい乳児，経鼻胃管・経口胃管による補水を考慮；胃管管理が難しい場合，呼吸不全状態の場合，等張液の経静脈的投与を行う	水分確保が難しい場合，経鼻胃管ないし経口胃管による補水	水分確保が難しい場合，経鼻胃管ないし経口胃管による補水	水分確保が難しい場合，経鼻胃管による補水を（点滴投与よりも）考慮する	水分確保が難しい場合，経鼻胃管による補水，点滴投与を行う	水分確保が難しい場合，経鼻胃管，経静脈的水分投与	水分確保が難しい場合，経鼻胃管，経静脈的水分投与	水分確保が難しい場合は経鼻胃管，経静脈的水分投与；重症細気管支炎では，水分投与を維持料の66%に制限することを考慮（SIADHの危険性があり）

AAP : American Academy of Pediatrics, CPS : Canadian Pediatric Society, NICE : National Institute for Health and Care Excellence, SIGN : Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIADH : syndrome of inappropriate antidiuretic hormone excretion

(PMID : 27549684)

Ref 4 パリビズマブ

- ✓ RSV の表面融合タンパクを抗原とするヒト化マウスモノクローナル抗体である。35 週未満と慢性肺疾患のある児に 1500 人規模に行われた多国間多施設共同 RCT で入院を 5.8%減らし (NNT≒17), 1998 年に FDA に認可された (PMID : 9738173)
- ✓ その後多くの (どちらかというとながてな) データが集積されたことにより, 現在 AAP のガイドラインではその使用は制限される方向にある

AAP (米国小児科学会) が推奨するパリビズマブ投与ガイダンス

カテゴリー	予防推奨	コメント
早産・低出生体重児 (心疾患, 慢性肺疾患を伴わず, RSV 流行シーズンに 1 歳未満)		
在胎週数 < 29 週	最大 5 回か, 流行終了まで, どちらか早い方	≥29 週に比べ入院率が高い
在胎週数 ≥ 29 週	推奨しない	細気管支炎の入院率が満期産児と変わらない
< 32 週で慢性肺疾患, 出生 28 日以内に酸素需要あり	最大 5 回か, 流行終了まで, どちらか早い方	慢性肺疾患がある未熟児は入院率が 4.9%減らす (NNT≒20)
先天性心疾患あり		
チアノーゼ疾患	ルーチンには推奨しない	プラセボ群とパリビズマブ群に差がない
非チアノーゼ疾患	最大 5 回か, 流行終了まで, どちらか早い方	プラセボ群に比し入院率が 6.8%減る (NNT≒14.7)
> 12 カ月の小児	酸素投与, 利尿薬, ステロイド治療を要す慢性肺疾患を除いて推奨しない	慢性肺疾患患者を除いて, 1 歳以降の入院率は 6 カ月未満の健常児の入院率に差がない

- ✓ 日本においては, 回答率 44% (272 施設) の全国アンケート調査の結果によりダウン症, 免疫不全患者に対する適応を拡大した (PMID : 20872156)

日本におけるパリビズマブ適応症

RS ウイルス感染流行初期において下記の場合

- ・ 在胎期間 28 週以下の早産で, 12 カ月齢以下の新生児・乳児
- ・ 在胎期間 29 週~35 週の早産で, 6 カ月齢以下の新生児・乳児
- ・ 過去 6 カ月以内に気管支肺異形成症 (BPD) の治療を受けた 24 カ月齢以下の新生児・乳児・幼児
- ・ 24 カ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患 (CHD) の新生児, 乳児・幼児
- ・ 24 カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児・乳児・幼児
- ・ 24 カ月齢以下のダウン症候群の新生児・乳児・幼児

(詳細は『免疫不全およびダウン症候群におけるパリビズマブ使用の手引き』参照)

Ref5 RSV ワクチン

- ✓ 疾病負荷が非常に大きい RSV 感染症重症化をどうにか予防できないか？ パリビズマブは現在でも薬価が 50mg あたり 6 万円程度で、かつ流行時期に毎月接種が必要となれば、高コストなためすべての小児への接種は現実的に不可能である。そのため安全で効果が高いワクチンの存在が期待される。実はその開発の歴史は古く 1960 年代までさかのぼる。
- ✓ しかしその不活化ワクチンは接種群の入院率は 80% であり、さらに 2 人死亡した〔ワクチン製造段階の問題（ホルマリンによる中和エпитオプの破壊）が原因だと考えられている〕(PMID : 26411809)
- ✓ 現在様々なワクチンが研究されている。特にコンセプトとしては乳児期の予防であるため、下記のような方法が模索されている。

- 生ワクチン（鼻腔噴霧）を乳児へ (PMID : 24204744)
- 不活化ワクチン（サブユニットワクチン）を妊婦へ接種し新生児期、乳児期早期を乗り切る (PMID : 26259809)

Ref6 咳の時間期間

咳の持続期間による分類

	小児の咳嗽診療ガイドライン	ACCP*ガイドライン	BTS†ガイドライン
急性咳嗽	<3 週間	<2 週間	<3 週間
遷延性咳嗽	3-8 週間	2-4 週間	3-8 週間
慢性咳嗽	>8 週間	>4 週間	>8 週間

*ACCP : American College of Chest Physicians †BTS : British Thoracic Society

(PMID : 16428719) (PMID : 17905822)

年齢と持続時間ごとの咳の原因

年齢	急性	再発性	慢性
乳児	感染症, 誤嚥, 異物誤嚥	喘息, 嚢胞繊維症, GER, 誤嚥, 解剖学的異常, 煙吸入	喘息, 嚢胞繊維症, GER, 誤嚥, 百日咳, 解剖学的異常, 煙吸入
幼児	感染症, 誤嚥, 異物誤嚥	喘息, 嚢胞繊維症, GER, 誤嚥, 解剖学的異常, 煙吸入	喘息, 嚢胞繊維症, GER, 誤嚥, 百日咳, 解剖学的異常, 煙吸入
小児期	感染症, 異物誤嚥	喘息, 嚢胞繊維症, GER, 煙吸入	喘息, 嚢胞繊維症, GER, 百日咳, <i>M. pneumoniae</i> , 心因性, 解剖学的異常, 煙吸入
青年期	感染症	喘息, 嚢胞繊維症, GER, 誤嚥, 解剖学的異常	喘息, 嚢胞繊維症, GER, 喫煙, 結核, 心因性, 百日咳, 誤嚥, 解剖学的異常, 腫瘍

GER : gastroesophageal reflux

(Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis)

Ref7 慢性気管支炎・慢性咳嗽

- ✓ 慢性気管支炎の定義も定かではない。喀痰を伴う 4 週間以上の咳嗽を伴う場合慢性気管支炎と呼ばれることがあるが、一方で慢性咳嗽として括られることも多い
- ✓ 小児の慢性咳嗽 (>4 週間) は急性に比して、感染症以外の原因が多くなる。オーストリアの多施設前向きコホート研究では 346 人の小児慢性咳嗽の原因として以下のような割合であった (PMID : 22459773)

小児慢性咳嗽の原因

原因	割合 (%)
遷延性細菌性気管支炎	41
喘息/reactive airway disease	15.9
気管支拡張症	9
特異的疾患名がなく自然寛解	13.9
気管軟化症	6.1
癖・心因性	4.3
百日咳	3.5
誤嚥	2.3
肺炎	0.9
上気道炎	1.4
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1.4
嚢胞繊維症	0.3

- ✓ この研究では慢性咳嗽の診断アルゴリズムを使用したにも関わらず、施設ごとに割合の内訳に大きな差が認められ、その原因は小児呼吸器専門医がいるか、いないかであると指摘されている。呼吸器専門医が多い方が、遷延性細菌性気管支炎の診断が増え、少ない方が自然軽快の診断が増えている
- ✓ このように、人によって診断がバラバラになってしまうくらいに慢性咳嗽の評価は難しい。重要なことは、①慢性咳嗽であると認識すること、②喘息、気管軟化症、異物誤嚥、GER、原発性免疫不全などの基礎疾患や百日咳をしっかりと評価できること
- ✓ カゼでも咳が2週間続くことは普通である。本当に4週間変わらず（改善なく）咳嗽が持続しているかどうかを評価する。次にレントゲン写真、成長発達の評価を行い、年齢によっては呼吸機能評価をしたうえで、基礎疾患を評価する。そのうえで"watch, wait and review"（1-2週間経過を観察）し、さらに症状が持続する場合は、喘息や遷延性細菌性気管支炎に対する診断的治療を行う〔ACCP（米国胸部専門医学会）小児慢性咳嗽診療ガイドライン、2006年の推奨（PMID：16428719）〕

基礎疾患による咳を疑う所見（cough pointers）

全身性疾患	先天性心疾患、撥指、体重増加不良、ACE阻害薬などの薬剤、神経発達障害、発熱、免疫不全、摂食障害、結核、百日咳などとの接触
肺疾患	胸痛、絶えない湿性咳嗽、喀血、異常な咳（発作性咳嗽、スタッカート、出生時からの咳嗽）、再発性肺炎、低酸素血症、チアノーゼ、肺疾患の既往歴、労作時呼吸困難、安静時多呼吸、胸壁異常、聴診異常、呼吸機能検査異常

(PMID：28143696)

- ✓ ACCPのガイドラインに沿って診療した場合は、抗菌薬治療開始まで最大4週間程度を要す。一方で抗菌薬治療を2-4週間行っても改善しない場合は、気管支拡張症などの肺疾患のリスクが増加する（PMID：26757284）
- ✓ これらの見逃しを少なくするために、2017年の改訂では、慢性咳嗽の基礎疾患の有無を評価し、なければ遷延性細菌性気管支炎に対する診断的治療を行い、反応性をみて、悪ければさらなる精査を行うようになった（PMID：28143696）

- ✓ このガイドライン通りにすると抗菌薬処方が増えそうだが、基礎疾患の有無を適切に評価された慢性咳嗽に対する遷延性細菌性気管支炎を考慮した抗菌薬治療の NNT は 3 (95%CI 2.0-4.3) であり、有用である。しっかりと診断することで抗菌薬治療は患児のメリットになりそうである。すると、やはり 4 週間本当に咳が続いているかどうか？ という根本的な問題を評価できるかが重要である
- ✓ 正常児であっても 1 日 11-30 回の咳をする (PMID : 17905822)。BTS ガイドラインでは慢性咳嗽評価目的で特異的に質問することを推奨している

慢性咳嗽評価の特異的質問

質問	例	診断
どのように咳がはじまったか？	突然発症	異物誤嚥
	カゼ	感染症後咳嗽
いつ咳がはじまったか？	新生児期	誤嚥, 先天性奇形, 嚢胞繊維症, 原発性繊毛機能異常, 子宮内感染
どのような咳をしているか？	喀痰あり	気管支拡張症など
	発作性, 嘔吐を伴う	百日咳
	喀血	異物誤嚥, 気管支拡張症, 結核, ヘモジデロシス, 肺動静脈奇形
	奇妙ででかい咳, 注目で増加する咳	心因性
	睡眠時消失する反復咳嗽	癆咳
	大きな, 犬吠性咳嗽	喉頭軟化, 気管軟化
	気道の形をした喀痰	鑄型気管支炎
咳はどんどん悪化するか？		結核, 誤嚥, 進行の早い強い肺実質障害
症状は咳だけか？	咳のみ	ウイルス性気管支炎再発 心因性咳嗽
	喘鳴を伴う	喘息, 異物誤嚥, 誤嚥 気管圧迫ないし喉頭気管軟化症, 閉塞性細気管支炎, 心不全
	全身状態悪化, 再発性肺炎ないし肺浸潤影	嚢胞繊維症, 免疫不全症, 原発性繊毛機能障害
	呼吸困難, 拘束性肺障害	間質性肺炎
咳のきっかけ(トリガー)はあるか？	運動, 寒気, 早朝	喘息
	臥床	後鼻漏, GER
	食事	誤嚥
<p>その他質問</p> <p>アレルギーや呼吸器疾患の家族歴があるか？</p> <p>咳に対してどのような薬剤投与や治療がなされ, その効果はどうだったか？</p> <p>タバコやその他煙の曝露はあるか？</p>		

(PMID : 17905822)

Protracted bacterial bronchitis：遷延性細菌性気管支炎

慢性気管支炎や慢性咳嗽の中に、抗菌薬を投与すると改善する患者群がいる。2006年にはじめて提唱された疾患で遷延性細菌性気管支炎（PBB）と呼ぶ。日本ではあまりこの疾患名を聞くことはないが、欧米では慢性咳嗽の重要な鑑別のひとつである（日本では代わりに副鼻腔気管支症候群：sinobronchial syndrome が取り上げられている印象）。

2017年 ACCP ガイドラインの疾患定義では14歳未満の4週間以上持続する喀痰を伴う咳で、基礎疾患やそれを疑う徴候（cough pointers）がなく、抗菌薬治療で2週間以内に改善する場合とされる。喀痰かBAL検体で細菌が $>10^4$ CFU/mL陽性になる症例は、さらにPBB-microと呼ばれる。（PMID：28143696）起炎菌は *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*が多い。

治療期間は最低2週間、最大4週を要す（英国のガイドラインでは4-6週の治療が推奨されている）（PMID：17905822）。米国では *H. influenzae*はBLPARが多いため、アモキシシリン/クラバン酸が選択されている。ACCP2017ガイドラインにも、各地域の感受性に沿って治療することが推奨されている。

日本ではBLNARが多いため、肺炎の項で述べた通り、アモキシシリン高用量で十分だとは思いますが、筆者もPBBの治療経験がないので詳細は不明である。*M. catarrhalis*が本当に悪さをしているとすれば、ペニシリナーゼを産生するため、アモキシシリン/クラバン酸の方が望ましいだろう。

4カ月以上咳嗽が持続している状態で、かつ治療期間も2-4週にわたるといふことであれば、診断を確かに行うことが重要である。繰り返すが、2017年のACCPガイドラインのように診断的治療のタイミングを早めるのであれば、より4週間持続する咳嗽を的確に診断できることが重要となる。

Ref8 肺炎の定義

✓ 下記に各教科書、ガイドライン、有名な研究における肺炎の定義を並べた

ソース	定義
WHO ガイドライン	画像検査・血液検査といった検査資源が限られた発展途上国などにおいて ① 咳、呼吸困難あり、② 年齢に応じた多呼吸あり（2カ月未満 ≥ 60 回/分、2-11カ月 ≥ 50 回/分、1-5歳 ≥ 40 回/分）、③ 聴診でラ音を聴取ないし呼吸音、気管支音の低下
小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017	発熱、鼻汁、咽頭痛、咳嗽などの急性呼吸器感染症症状を伴い、胸部X線像やCTなどの画像検査において、肺に急性に新たな浸潤影を認められるものを肺炎という。しばしば肺炎では胸部聴診所見において副雑音（ラ音）や呼吸音の減弱を聴取する
IDSA 小児市中肺炎ガイドライン2011 (PMID:21880587)	ガイドラインでは、市中肺炎は元来健康な小児が病院の外で罹患した感染による肺炎の症状、徴候の存在と定義される。しかし、疫学的考察ではより感度・特異度が高くなるように（臨床症状、徴候に加え、放射線学的な言及や微生物学的確定がされているなど）設計されている。
BTS 小児市中肺炎ガイドライン2011 (PMID:21903691)	市中肺炎は元来健康な小児が病院の外で罹患した感染による肺炎の症状、徴候の存在と臨床的に定義される。先進諸国では放射線学的な検査で硬化像を認めることで立証される
Long	肺炎は下気道感染症であり、通常病原体により引き起こされた片側ないし両側の肺組織の炎症を伴う
Feigin and Cherry	市中肺炎とは急性の肺感染症であり、多くはウイルスないし、細菌によって引き起こされる。IDSA 小児市中肺炎ガイドラインでは元来健康な小児において病院の外で罹患した感染症により肺炎の症状や徴候の存在と定義されている

Nelson	肺炎は肺実質の炎症。(診断の項に) 胸部レントゲン写真の浸潤影は肺炎診断を支持する
MeSH term "pneumonia "	肺の感染症であり, しばしば炎症を伴う
EPIC study	米国で3年間行われた18歳未満の肺炎入院患者の多施設前向きコホート研究。 急性感染症: 発熱・悪寒, または発熱・低体温, または白血球血症・低白血球血症 急性呼吸器疾患: 新規咳嗽, 喀痰, 胸痛, 呼吸困難, 多呼吸, 聴診異常, 呼吸不全 肺炎に合致する所見: 入院前後72時間以内に撮影された胸部単純レントゲン写真で硬化像, 浸潤影ないし胸水が, 小児放射線専門医によって診断される

IDSA: Infectious Diseases Society of America, BTS: British Thoracic Society

- ✓ まとめてみると, 肺炎とは肺の炎症 (pneumonia はギリシャ語で肺の炎症の意味) で, 下記を認めるものというのが, 現在のコンセンサスと言って差し支えないだろう

<ul style="list-style-type: none"> ・感染症があること ・肺炎を示唆する症状, 徴候があること ・画像検査で所見があること

- ✓ 面白いことに診断基準といえるものは, WHOのガイドラインしかない。しかしWHOガイドラインは検査資源が限られた発展途上国をターゲットに作られていて, 画像検査を必要としない。実際に先進国ERでこの診断基準を使用した場合はレントゲン異常を伴う肺炎の診断感度は34.3%で, 先進国での実際の診療とのギャップは大きい (PMID: 22333702)

Ref9 EPIC study

- ✓ EPIC (Etiology of Pneumonia in the Community) study という米国のテネシー州, ユタ州で行われた多施設共同研究の結果が2015年にNEJMに発表された。18歳未満の小児市中肺炎入院に関して, 下記のような起炎微生物同定検査を行い, 胸部単純レントゲン写真の評価も小児放射線専門医が行う, という何とも贅沢な研究である (PMID: 25714161)

EPIC study での起炎微生物検索方法

	検体	微生物
PCR	鼻咽頭・口咽頭ぬぐい液	ウイルス: コロナウイルス, アデノウイルス, ヒトメタニューモウイルス, ライノウイルス, インフルエンザA,B, パラインフルエンザウイルス1,2,3, RSV 細菌: <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>
PCR	全血, 胸水 (採取したら)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i>
培養	血液, 良質な喀痰, 気管吸引痰, 胸水, BAL	<i>H. influenzae</i> , その他 GNR, <i>S. aureus</i> , <i>S. anginosus</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> は陽性であれば起炎菌と判断
血清学的検査	血液 (ペア血清)	アデノウイルス, ヒトメタニューモウイルス, インフルエンザA,B, パラインフルエンザ, RSV

- ✓ 我々もすべての小児肺炎入院患者にこれらを行うことができれば、体感的に肺炎の疫学を経験できるだろう。しかしすべての小児にこうした PCR や血清学的検査を行えば、膨大な費用が掛かる
- ✓ EPIC study は計 2,358 人の放射線学的に肺炎が証明された小児患者が組み入れられており、この研究に注ぎ込まれているさまざまなパワーの結果、EPIC study が小児市中肺炎の疫学データの礎となっている

●EPIC study の結果

- ✓ 年齢中央値：2 歳 (IQR：1-6 歳)，男女差はほぼなく (男児 55%，女児 45%)，全体の 51%が基礎疾患 (喘息，RAD：reactive airway disease が最も多く 33%)
- ✓ 入院期間は中央値 3 日 (IQR 2-5 日)，21%が PICU 入室し，挿管管理は 7%，死亡率は 1%未満
 - 胸水培養採取は 4%，BAL 採取 1%，気管吸引採取 1%
- ✓ 起炎微生物が判明した例は 81%である。ウイルス (共感染含む) のみ 66%，細菌のみ 8%，ウイルス＋細菌の共感染 7%であった。
 - 細菌は全体で *M. pneumoniae* 8%，肺炎球菌 4%，*S. aureus* 1%，*S. pyogenes* 1%

Ref10 肺炎の症状・徴候

- ✓ 近年になって肺炎の診断に対する症状，徴候に関する systematic review が JAMA (2017) や Lancet Infectious Disease (2015) などのトップジャーナルに掲載されている。それらをまとめた

肺炎の症状・徴候の感度・特異度_全年齢

所見	感度% 95%CI	特異度% 95%CI	陽性尤度比 95%CI	陰性尤度比 95%CI
症 状				
胸痛	22 (5-62)	91 (56-99)	1.9 (1.1-3.4)	0.82 (0.66-1.0)
経口摂取不良	58 (32-80)	60 (39-78)	1.4 (1.3-1.6)	0.71 (0.51-0.88)
咳	88 (80-97)	25 (8-42)	1.2 (0.98-1.4)	0.47 (0.24-0.70)
呼吸困難	37 (10-64)	69 (42-95)	1.2 (0.61-1.7)	0.92 (0.70-1.1)
症状持続>3 日 (咳，発熱など)	25 (18-32)	81 (72-87)	1.2 (1.1-1.4)	0.94 (0.90-0.98)
嘔吐 or 下痢	27 (15-39)	76 (67-85)	0.96 (0.89-1.0)	0.96 (0.89-1.0)
バイタルサイン				
発熱>37.5℃	80-92	47-54	1.7-1.8)	0.17-0.37
発熱>38℃	48 (23-73)	67 (45-90)	1.5 (0.88-2.0)	0.75 (0.57-0.99)
発熱>39	40 (23-60)	68 (51-81)	1.3 (0.89-1.8)	0.90 (0.77-1.0)
呼吸>40 回/分	79 (40-96)	51 (34-68)	1.5 (1.3-1.7)	0.41 (0.17-0.99)
年齢に即した多呼吸	54 (23-82)	64 (35-86)	1.5 (0.49-4.4)	0.73 (0.25-1.7)
SpO2≤96%	64 (49-78)	77 (73-81)	2.8 (2.1-3.6)	0.47 (0.32-0.67)
SpO2≤95%	16 (11-22)	96 (93-97)	3.5 (2.0-6.4)	0.88 (0.82-0.94)
SpO2≤92%	26 (21-32)	88 (82-93)	2.2 (1.3-3.8)	0.84 (0.76-0.92)
SpO2≤90%	37 (31-43)	75 (70-79)	1.5 (1.1-1.9)	0.84 (1.76-0.94)
聴診所見				
非連続性雑音	39 (29-48)	71 (62-81)	1.4 (0.96-1.7)	0.86 (0.74-0.98)
水疱音：rale	43 (32-54)	64 (47-81)	1.2 (0.53-1.8)	0.90 (0.14-2.5)

喘鳴：wheezes	16 (10-21)	83 (75-91)	0.93 (0.64-1.2)	1.0 (0.95-1.1)
呼吸音低下	25 (13-36)	72 (48-95)	0.88 (0.04-1.7)	1.0 (0.67-1.4)
呼吸努力				
呻吟	13 (5-32)	95 (83-99)	2.7 (1.5-5.1)	0.92 (0.80-0.97)
鼻翼呼吸	36 (17-54)	84 (71-97)	2.2 (1.3-3.1)	0.77 (0.64-0.90)
陥没呼吸	38 (20-56)	80 (70-90)	1.9 (1.2-2.5)	0.78 (0.61-0.94)

(JAMA Does this child have pneumonia?) (PMID : 28763554)

- ✓ 23本の前方視的コホート研究による systematic review で、13,833人の小児が組み込まれ、コホート研究に組み込まれた患者のうち、肺炎の有病率は19% (95%CI 11-31%)である。レントゲン撮影しようと思った患者のうち5人に1人に肺炎があるという世界である
- ✓ このような5歳未満の肺炎で、WHOの肺炎診断基準について評価した systematic review では下記のような結果となっている (PMID : 25769269)

肺炎の症状・徴候の感度・特異度_5歳未満

所見	感度% 95%CI	特異度% 95%CI	陽性尤度比 (95%CI)	陰性尤度比 (95%CI)
症 状				
発熱：腋窩 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$, 直腸 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	94 (88-97)	12 (6-12)	1.06 (1.00-1.12)	0.53 (0.41-0.69)
咳	96 (91-98)	14 (3-46)	1.12 (0.90-1.39)	0.30 (0.09-0.96)
呼吸困難	60 (35-81)	52 (19-84)	1.26 (0.84-1.91)	0.76 (0.64-0.90)
経口摂取不良	64 (39-83)	52 (30-73)	1.34 (1.17-1.54)	0.69 (0.55-0.86)
嘔吐	36 (22-52)	70 (55-82)	1.17 (1.06-1.29)	0.93 (0.86-0.99)
徴 候				
鼻翼呼吸	47 (28-66)	73 (52-87)	1.75 (1.20-2.56)	0.73 (0.59-0.89)
呻吟	24 (10-47)	87 (65-96)	1.78 (1.10-2.88)	0.88 (0.78-0.99)
発熱： $\geq 38^{\circ}\text{C}$	56 (39-71)	55 (40-70)	1.25 (1.14-1.37)	0.80 (0.70-0.91)
呼吸回数 ≥ 40 回/分	78 (54-91)	51 (38-63)	1.58 (1.37-1.84)	0.43 (0.23-0.83)
呼吸回数 ≥ 50 回/分	53 (30-74)	72 (58-83)	1.90 (1.45-2.48)	0.65 (0.45-0.95)
年齢に即した多呼吸*	62 (26-89)	59 (29-84)	1.55 (0.44-5.42)	0.63 (0.16-2.55)
捻髪音：crepitation	53 (32-67)	58 (0.48-0.67)	1.36 (0.99-1.60)	0.81 (0.61-1.08)
水疱音：rale	49 (32-67)	45 (22-70)	0.90 (0.42-1.90)	1.13 (0.48-2.62)
ギー音：rhonchi	19 (4-57)	67 (24-93)	0.57 (0.36-0.91)	1.21 (0.88-1.67)
呼吸音低下	22 (12-38)	76 (29-96)	0.93 (0.15-5.67)	0.98 (0.55-1.72)
喘鳴：wheeze	22 (18-25)	75 (66-82)	0.86 (0.63-1.17)	1.05 (0.95-1.16)
胸部下方陥没	48 (16-82)	72 (47-89)	1.76 (0.86-3.58)	0.71 (0.38-1.35)

*呼吸回数 >60 回/分 (<2 カ月), >50 回/分 (2-11カ月), >40 回/分 (12-59カ月)

Ref11 胸部単純レントゲン写真の解釈基準

- ✓ 小児肺炎診断のための胸部レントゲン写真の解釈基準が 2005 年に WHO から提言されている (PMID : 15976876)。例によって発展途上国向けであり、細菌性肺炎の頻度が高いことを想定して策定されている点に注意

胸部レントゲン写真の解釈基準

	項目	定義
所見	有意	硬化像, 浸潤影, 胸水のいずれかを認める
	細菌性肺炎様*の硬化像	肺葉全体, または一部を占める濃い, または綿のような濃度上昇で, 気管支透亮像の有無を問わない
	浸潤影	気管支壁肥厚および複数部位の無気肺を特徴とする, 両方の肺を含むレース状パターンに見られる線状および斑状の濃度上昇 (間質影); 細菌性肺炎様と呼ぶには不十分な斑状の浸潤影を含む。小範囲の無気肺は, 硬化像との区別は困難である
	胸水	側方の胸腔内 (肺と胸郭間) の液体貯留: 多くの場合, 肋骨横隔膜角が鈍になるか, 胸郭壁に隣接した層として認められる: 小葉間 (斜裂, 水平裂) に貯留した液体は含まない
結論	細菌性肺炎	<ul style="list-style-type: none"> 細菌性肺炎様の硬化像 空間的に肺実質炎症に関連した側方胸腔内胸水貯留 胸郭の半分以上の胸水貯留を示唆する透過性の消失
	その他浸潤影	胸水貯留のない, その他の浸潤影
	硬化像, 浸潤影, 胸水なし	硬化像, 浸潤影, 胸水のない状態

*本当は細菌性肺炎様という用語ではなく end-point consolidation が正式名称。この場合の, 細菌性肺炎に対するワクチンの研究における end-point を指していることと, 専門家の多くが肺胞性の硬化像を細菌性肺炎に特異性が高いと考えているため, このような用語に言い換えていた

- ✓ 胸部単純レントゲン写真は人 (場所) によって評価が異なる。小児科医が肺炎と診断した症例の 16% が小児放射線科医によると正常と読影された (PMID : 25879649)
- ✓ 先進国であるイギリスで行われた研究では評価者間の違いが多く (初見者と 2 人目で 22% の評価の乖離), 特に斑状影や肺門部周囲の所見に対してその傾向がみられた (PMID : 25148361)
- ✓ 一方 WHO の基準 (2005 年) の信頼性を評価した発展途上国の多施設研究では, 特に硬化像に関しては評価者間の違いが少ないことがわかっている。正常とその他浸潤影の評価はまちまちである (PMID : 28575359)
- ✓ 誰が見てもわかる所見はわかるが, 微妙な例はやはり微妙なのである
- ✓ 細菌性肺炎, ウイルス性肺炎の鑑別も難しい (PMID : 11978922)

細菌性肺炎における画像検査の感度・特異度

所見	細菌性肺炎の割合 (%)	感度 (%)	特異度 (%)	
肺胞性	72	72	51	
小葉性	36	37	85	
	≥2歳	26	44	68
	<2歳	10	25	96
間質影のみ	28	49	72	
過膨張	35	44	65	
無気肺	7	7	89	
胸水貯留	6	6	95	

フィンランド, 254 例の小児肺炎入院例を後方視的に評価した 1990 年代の研究 (2/3 の放射線科医が賛成した所見を採用) 細菌性はペア血清で, ウイルス性は培養・ペア血清などで評価している

Ref12 肺炎の鼻咽腔培養

- ✓ 一般的に肺炎は鼻咽頭の定着菌により起きるといふ発症機序から考えると, 一見有効にも思えるが, 鼻腔の常在細菌叢を拾うだけの可能性も同様にある
- ✓ BTS ガイドラインには "This is uninformative." と, 成書と呼ばれる Long では "Cultures of nasopharyngeal specimens are not reliable." と記載がある。IDSA ガイドラインや Feigin and Cherry には記載すらない (PMID : 21880587) (PMID : 21903691)
- ✓ 筆者も必要ないと考える。なぜなら, もとより細菌性肺炎が少ない疫学的背景があることに加えて, 私自身, 初期後期研修医時代, この培養を行っていた時期があるが, 検査結果を見て治療を変えたことはないからである (正直に言うと結果を見ていないことだってあった……)
- ✓ 日本のガイドラインでは clinical question に答えた前半部では鼻咽頭培養からの検出菌が原因菌と判断するのは難しいと記載がある一方, 『小児呼吸器感染症の原因微生物とその検出法』の項には「気管支肺感染症の原因微生物推定のために代用されるが推定として参考にとどめるべきである」という内容の記載がある。結局使うべきなのかどうかは不明であり, ダブルスタンダードになってしまっている

Ref13 肺炎の血液培養

- ✓ IDSA ガイドラインでは, 入院を要する肺炎は血液培養を採取すべきとしている。陽性率が最大 11.4% と高く, 起炎菌のみならず, 感受性まで評価できるからというのが, その理由である (PMID : 21880587)
- ✓ しかし異を唱える研究者も当然いる。入院肺炎患者の 10 人に 1 人に血液培養が陽性になったことは, 筆者もない。
- ✓ Hib, PCV が広く普及した後に肺炎の入院患者に, どれくらい菌血症が起きるかという研究結果が 2017 年の Pediatrics に掲載された。この結果によると 5 歳未満の 7,509 人の入院肺炎患者に関して評価され, うち血液培養採取患者は 34% で, そのうち 2.5% が培養陽性であった。そのうち約 80% が *S. pneumoniae* であり, うち 82% がペニシリン感受性であった。さらに全肺炎入院患者中ペニシリンに非感受性の菌が検出される割合は 0.15% に過ぎず, empiric な治療を変えるほどのインパクトはなく, 血液培養はいらないのではないかとされている (PMID : 28835382)
- ✓ これらのデータをもとに今後のガイドラインは記載が変わる可能性がある。筆者もある程度, この結果には同意している (ただし血液培養は菌血症を疑った時に採取されるべきであり, 肺炎=血液培養不要とい

うことではない)。日本でも同様の検討がなされるのを期待したい

- ✓ BTS ガイドラインでは, PICU への入室が必要な患者においては培養検査を行うよう推奨している (PMID : 21903691)
- ✓ 陽性になった場合や治療開始後改善が得られている場合はフォローの血液培養は必要ない。 *S. aureus* による菌血症+肺炎の場合はフォローの血液培養が必要 (PMID : 21880587)

Ref14 尿中肺炎球菌抗原検査

- ✓ IDSA ガイドラインでは感度が 76%程度であること, また小児は鼻腔内に肺炎球菌を保菌している可能性が成人より高く, 肺炎ではない発熱児でも 15%以上に陽性になるなど特異度も低く, 推奨されていない (PMID : 21880587)
- ✓ BTS ガイドラインでも同様に若年小児には使用しないようにと書かれている。しかし年長児では陰性的中率が高いことは評価しており, 否定のために使用できるかもしれないとしている (PMID : 21903691)
- ✓ 日本のガイドラインでは特異度が同様に低いことを指摘しつつ, 参考所見にすべきとある。採るべきとも採るべきでもないとも言っていない点が歯がゆい

Ref15 尿中レジオネラ抗原検査

- ✓ レジオネラ症は感染症法における 4 類感染症であり, 診断した医師は保健所への報告が義務付けられている。年間 1,000 件以上報告があるが, 小児では極めて稀である。基本的には水系曝露があることが, 事前確率を上げる重要な情報である。また小児では院内発生が 46%と多く, 水系汚染によるアウトブレイクがある (PMID : 16870531)
- ✓ *Legionella pneumophila* は血清型が全部で 16 あるが, 70-90%が 1 型による。尿中レジオネラ抗原検査は血清型 1 にのみ反応する検査である。血清学的検査を reference standard とした場合の感度, 特異度はそれぞれ 74%, 99.1% (PMID : 19318671)

Ref16 IDSA ガイドラインにおける肺炎の重症度評価

■呼吸窮迫 (PMID : 21880587)

- ✓ 下記の呼吸窮迫症状に加え, "3-6 カ月の細菌性肺炎疑い", "市中獲得型 MRSA による肺炎疑い", "自宅管理・フォローアップに不安がある場合"を入院の適応としている

- 多呼吸 (回/分)
0-2 カ月 : >60, 2-12 カ月 : >50, 1-5 歳 : >40, >5 歳 : >20
- 呼吸困難
- 陥没呼吸
- 呻吟
- 鼻翼呼吸
- 無呼吸
- 意識変容
- SpO₂ < 90% room air

■重症度診断基準 (PMID : 21880587)

- ✓ 下記の大基準>1 個か小基準>2 個で集中治療（もしくは持続モニタリング可能なセッティング）を考慮する

大基準	<ul style="list-style-type: none"> ・人工呼吸管理を要す ・体液管理に抵抗性のショック ・早急に非侵襲的陽圧換気が必要 ・高い FiO₂ を要する低酸素血症
小基準	<ul style="list-style-type: none"> ・WHO が定める年齢ごとの多呼吸 ・呼吸努力増加（陥没呼吸，呼吸困難，鼻翼呼吸，呻吟） ・PaO₂/FiO₂ ratio < 250 ・多葉にまたがる浸潤影 ・PEWS スコア > 6 ・意識変容 ・低血圧 ・胸水 ・慢性疾患（鎌状赤血球症などのヘモグロビン異常症，免疫不全，免疫抑制剤投与） <p>説明できない代謝性アシドーシス</p>

- ✓ これらのガイドラインの重症度は，呼吸窮迫と低酸素血症に重きを置いている。ともに肺炎の診断における特異度の高い所見である。レントゲンを撮って肺炎の有無を評価したいという思いと重症であるという思いは似ている。

Ref17 IDSA, BTS ガイドラインにおける肺炎の抗菌薬投与基準

BTS ガイドライン

<ul style="list-style-type: none"> ・臨床的に明らかに肺炎の診断がされたすべての小児は，細菌性とウイルス性の区別は困難であるため，抗菌薬を投与すべきである ・2 歳未満の軽症の下気道感染症は肺炎であることは少なく，抗菌薬治療は必要ない。しかし，症状が持続した場合は経過観察をする。結合型肺炎球菌ワクチンの接種歴はその決定を補強する
--

(PMID : 21903691)

IDSA ガイドライン

<ul style="list-style-type: none"> ・外来：学童期前の市中肺炎はウイルス性であることが多く，抗菌薬治療は通常必要ない ・入院：市中肺炎で入院した予防接種を受けている乳児および学童期の小児は，アンピリシンないしペニシリンで治療を行うべきである

(PMID : 21880587)

- ✓ IDSA は入院→治療，BTS は診断→治療である。欧米のガイドラインは肺炎の抗菌薬治療を推奨しているように見える。その背景には「ウイルス性も細菌性も区別できないんだから治療しなさい！」という半分投げやりな態度がある

- ✓ 日本のガイドラインはというと、「全例に対して抗菌薬投与を行う必要はない」としつつ、「臨床症状および検査所見から抗菌薬投与の要否と細菌性・非定型肺炎の鑑別を考慮した抗菌薬選択と投与を行う」とある。要は「現場で判断してね」というスタンスである。解説中にはウイルス性肺炎が多いとつつ、白血球数、CRP や PCT 値が高い場合は細菌性肺炎を考慮するとしている

Ref18 細菌性肺炎診断における CRP を評価した研究

背景	発行年	CRP カットオフ値 (mg/dL)	感度 (%)	特異度 (%)	備考 (細菌感染症診断方法など)
発展途上国, 多施設多国間前向きコホート, 患者数 601 人 (細菌性 119 人, RSV 肺炎との比較)	2017	3.7	77	82	血液培養, 喀痰培養, 胸水の培養ないし PCR で菌が確定 (PMID : 28575375)
フィンランド, 215 人の市中入院肺炎 (肺炎球菌性肺炎 37%)	2002	8.0	52	72	肺炎球菌, 非莢膜型インフルエンザ菌, モラクセラ, マイコプラズマ, クラミドフィラ抗体ペア血清 (PMID : 11978922)
フィンランド, 132 人の市中肺炎 (肺炎球菌性肺炎 31%)	2004	8.0+WBC>17000/ μ L, PCT>0.8 μ g/L, ESR>63mm/h)	61	65	肺炎球菌抗体ペア血清 (PMID : 15491381)
イタリア, 68 人の市中肺炎 (肺炎球菌性肺炎 28%)	2008	2.02 (WBC, PCT, ESR すべてある程度上昇していること)	21	100	肺炎球菌抗体ペア血清 (PMID : 19371285)

Ref19 *Mycoplasma pneumoniae* 肺炎の迅速血清特異的 IgM 抗体定性検査と寒冷凝集素反応

■迅速血清特異的 IgM 抗体定性検査

- ✓ コマーシャルベースでは行われている。発売当初は非常に高い感度・特異度が報告されていたものの、近年その感度は 80%程度である。特に血中の IgM 抗体そのものを検出するため、もともと *M. pneumoniae* 肺炎の場合は最長 250 日強の長期にわたり陽性になり、特異性も低く 50-70%程度である (小児感染免疫. 19 : 27, 2007) (感染症誌. 81 : 149-154, 2007)
- ✓ 要は Point of care としてあまり使用できない。かつ迅速抗原検査と同時に検査した場合は、片方しか算定されない保険上の問題も抱えている。そのため筆者は使用しないことを推奨する

■寒冷凝集素反応

- ✓ 低温 (4°C) で O 型 Rh (-) の赤血球が凝集する反応で、赤血球の I 抗原に対する IgM 抗体によって起こる。*M. pneumoniae* 肺炎の発症後 1-2 週間でこの抗体が上昇するが、実際の陽性率は 30-40%で、その他感染症や自己免疫疾患でも陽性になるために特異性も低く、ほとんど使用されない (肺炎マイコプラズマ検査マニュアル)

Ref20 *Mycoplasma pneumoniae* 肺炎の症状・徴候

教科書的な症状・徴候

症状	頻度	特徴
発熱	++++	初期に倦怠感とともに現れる。58%が 39.4℃以上, 4%は 40.6℃と比較的高熱になる (PMID : 5694534)
咳	++++	3-5 病日くらいから目立ち, 当初乾性咳嗽で徐々に湿性になる。血痰になることもある。発作性で夜間に悪化する。2-4 週間持続し, 慢性咳嗽として百日咳と鑑別を要する場合がある
倦怠感	+++	初期によく認める。長期間に及んだ場合はより強くみられることもある
頭痛	++	8-66%程度とデータにより合併率はまちまちである
ラ音	+++	比較的多く認める。逆に言うと聴診は正常だが, レントゲン写真で異常を認める場合がある。異常所見は 2 週間ほど持続する
咽頭炎	++	咽頭炎の原因として積極的に <i>M. pneumoniae</i> を検査する必要はない

++++ : 100%近い, +++ : 75%, ++ : 50%, + : 25%

- ✓ システマティックレビューによると, 下記のとおり特異的な項目がなく, 症状・徴候がのみで *M. pneumoniae* 肺炎の診断することは難しい

臨床症状 (n=研究数)	感度 (%)	特異度 (%)	陽性尤度比	陰性尤度比
咳 (n=5)	89 (67-97)	15 (5-37)	1.04 (0.95-1.13)	0.78 (0.44-1.39)
喘鳴 (n=6)	25 (17-36)	67 (56-76)	0.76 (0.60-0.97)	1.12 (1.02-1.23)
鼻汁 (n=4)	32 (8-72)	66 (28-91)	0.95 (0.71-1.26)	1.03 (0.90-1.17)
捻髪音 (n=5)	84 (78-88)	22 (14-32)	1.06 (0.96-1.18)	0.77 (0.52-1.12)

(PMID : 23076954)

Ref21 EORTC/MSG 侵襲性真菌感染症診断基準（アスペルギルスおよび肺炎のみ抜粋）

カテゴリー	基準
Proven（確定）	「確定診断に必要な検査」が陽性 感染を明らかに示唆する検査所見であるため、宿主要素、臨床的診断基準は要さない
Probable（可能性高）	宿主要素、臨床的診断基準、微生物学的診断基準を満たした症例
Possible（可能性あり）	宿主要素、臨床的診断基準に合致するが、微生物学的診断基準を満たさない例
診断に必要な宿主要素、臨床的診断基準、微生物学的診断基準	
宿主要素	<ul style="list-style-type: none"> ・最近の好中球減少（$<500/\mu\text{L}$）がある（≥ 10日） ・同種骨髄移植を受けた ・ステロイドをプレドニゾン換算で平均 0.3mg/kg/day を3週間以上投与されている（ABPAを除く） ・細胞性免疫を低下させる免疫抑制剤を過去に≥ 90日投与している（シクロスポリン、TNF-α阻害薬、アレムツズマブなどのモノクローナル抗体、ヌクレオシドアナログ） ・CGDやSCIDなどの原発性免疫不全症
臨床診断基準	CTで以下3つの所見のうち、1つ以上を認める <ul style="list-style-type: none"> ・Halo signの有無にかかわらず、限局したHDA（halo sign：結節周囲のすりガラス影） ・Air crescent sign（別名meniscus sign、三日月から半月状の透亮像） ・空洞
微生物学的診断基準	直接検査（細胞病理、直接検鏡、培養） <ul style="list-style-type: none"> ・喀痰、BAL検体で下記を1つ以上認める <ul style="list-style-type: none"> ①真菌を示す所見 ②培養で陽性となる ・間接検査（抗原、細胞壁成分検出） アスペルギルス：血漿、血清、BALないしCSFでガラクトマンナン陽性 クリプトコッカス、ムーコルを除く侵襲性真菌感染症：血清β-D-glucan陽性
確定診断に必要な所見	
顕微鏡的評価 （無菌材料）	穿刺吸引液、生検などの無菌材料で組織学的、細胞病理学的またはGrocott染色、Schiff染色などの直接検鏡で、分生子、菌糸が組織障害を伴い確認できる
培養（無菌材料）	BAL、頭蓋副鼻腔、尿を除く臨床的・放射線学的に感染症らしい異常と判断された通常無菌部位から無菌的に採取された検体から、糸状菌が培養される
血液	血液培養でアスペルギルスが培養された場合、基本的に汚染菌とみなす糸状菌で血液培養陽性になった場合、 <i>Fusarium</i> spp.を考慮する

ABPA：allergic bronchopulmonary aspergillosis, CGD：chronic granulomatous disease, SCID：severe combined immunodeficiency

(PMID：18462102)

Ref22 侵襲性アスペルギルス症 (IA) の診断に必要な検査の特性の詳細 (PMID : 27365388)

■血清 PCR

- ✓ 血清 PCR は培養に比べて感度が高い。IA 診断に対して感度 84%，特異度 76%
- ✓ 2 回連続陽性であった場合は，特異度は 94%まで上昇する (PMID : 25122854)。BAL-PCR では感度はより上昇するが，特異度はさらに低下する。陰性的中率が高い (通常 \geq 95%) ため，除外に使用できるかもしれない

■血清ガラクトマンナン (GM)

- ✓ GM はアスペルギルスの細胞壁に含まれる多糖類である。低侵襲で検査ができるため汎用されるが，その検査の意味合いをよく知って使用すべきである
- ✓ GM の有用性は対象患者により変化する。一般的に血液腫瘍，造血幹細胞移植 (HSCT) 患者の IA 診断の感度は 70%以上であるが，固形臓器移植患者においてはおよそ 20%である。また慢性肉芽腫症患者では IA であるにも関わらず，繰り返し GM が陰性であったとされる (PMID : 27365388)
- ✓ 抗糸状菌薬投与下では GM が産生されず，感度が低くなる。偽陽性も問題になりやすい (ピペラシリン/タゾバクタム，アモキシシリン/クラブラン酸投与は，以前は偽陽性の原因になるといわれていたが現在は否定されている) (PMID : 24719434)
- ✓ 新生児のビフィドバクテリウム保菌，BAL 液に Plasmalyte[®]を用いた場合，その他の真菌感染症 (ペニシリオーシス，フサリオーシス，ブラストマイコーシス) が偽陽性の原因となる。血液腫瘍患者や HSCT 患者において，抗糸状菌薬を使用していない状態で，低侵襲に連続して血液検査で評価することができることが GM の最大の利点である
- ✓ 基本的にはその他の臨床的な所見 (画像検査を含む) とともに使用する。血液腫瘍患者で IA リスクの高い患者層において，GM と PCR を併用した場合はともに陰性で陰性的中率が 100%，両方が陽性だったときの陽性的中率は 88%である (PMID : 26157047)
- ✓ GM の単位は光学濃度 (optical density) が用いられる。通常 \geq 0.5 を陽性とする

■血清 β -D-glucan (BDG)

- ✓ BDG は真菌の細胞壁成分である。そのためアスペルギルス以外の真菌感染症 (カンジダ感染症，フサリオーシス，ニューモシスチス肺炎) でも上昇しうる。GM に比べ偽陽性を呈する状態は多い
- ✓ グルカンが含まれている医療器具 (チューブ，ガーゼ，透析膜)，抗菌薬投与下 (セファロスポリン，カルバペネム，アンピシリン/スルバクタム) に偽陽性になりうる (PMID : 17005829)
- ✓ GM に比べ，BDG の感度は少しよいが，特異度がより低い

■気管支鏡 (BAL)

- ✓ IPA の臨床所見，画像，血液検査は非特異的である。そのため BAL による検体採取は IPA 診断の要である。しかし同時に侵襲性検査である。好中球減少患者に対し，いつ BAL をとるか？は感染症科医，血液腫瘍科医で異なる
- ✓ 血小板減少は BAL 禁忌ではない。<2 万/ μ L の場合は血小板輸血を行うことが望ましい。BAL に伴う死亡率は 0-0.04%であり，合併症も 0.08-0.5%である
- ✓ BAL 検体は，通常の培養，真菌培養，病理検査，ガラクトマンナンの測定で用いる。画像所見によって培養陽性率が異なり，硬化像や tree-in-bud の方が，結節影や halo sign よりも陽性率が高い (70% vs 50%)

■胸部 CT

- ✓ 典型的には結節，硬化像，楔状像をきたす。結節は血管侵襲の結果出現する。特に好中球減少患者は \geq 1cm

の周囲にすりガラス状陰影をきたす halo sign（すりガラス影は出血を反映している）が有名である。胸水もときに認める

- ✓ 腫瘍内の air crescent sign, 空洞影は通常病期後半, 特に好中球回復時期に認められる。その他, 細気管支肥厚, 小葉中心性微小結節, tree-in-bud も呈することがある
- ✓ MRI は初期 IPA 診断において CT に勝る点はない
- ✓ 結節など病変サイズは, 治療開始 1 週間は最大 4 倍まで大きくなり, その後数週間は同サイズで経過する

Ref23 アスペルギルス感染症の分類と治療

分類	治療	コメント
侵襲性アスペルギルス感染症 (invasive aspergillosis : IA)		
IPA	ボリコナゾール 新生児 : 12-20mg/kg/day 分 2-3, 最大 24mg/kg/day <2 歳 : 9mg/kg/day 分 2, トラフ $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ を目指し, より多い投与量が必要になる場合がある 2-12 歳 : 導入 9mg/kg/day 分 2, 維持 8mg/kg/day 分 2 (静注), 9mg/kg/day 分 2 (経口) ≥ 12 歳 (<50kg) : 導入 9mg/kg/day 分 2 (静注), 維持 8mg/kg/day 分 2 (静注), 9mg/kg/day 分 2 (経口) ≥ 12 歳 ($\geq 50\text{kg}$) : 静注 : 導入 12mg/kg/day 分 2, 維持 3-4mg/kg/day 分 2, 400-600 mg/回分 2 (経口)	治療期間は最低 6-12 週 免疫抑制状態が持続した場合治療も継続する その他治療 リポソーマルアンホテリシン B 5mg/kg/day 分 1 併用療法は通常推奨されない
侵襲性副鼻腔アスペルギルス症	IPA と同様	IPA と同様 外科的切除も考慮
気管気管支アスペルギルス症	IPA と同様	アンホテリシン B 吸入も選択可能
中枢神経感染症	IPA と同様	IPA と同様, 外科的切除も考慮
感染性心内膜炎, 心外膜炎, 心筋炎	IPA と同様	IPA と同様
骨関節炎	IPA と同様	IPA と同様
角膜炎, 眼内炎	IPA と同様 + ボリコナゾール眼内投与	IPA と同様
皮膚感染症	IPA と同様	IPA と同様
腹膜炎	IPA と同様	IPA と同様
アスペルギルスによる腐生ないし定着による症候群		
アスペルギローマ	無治療か, 外科的切除	IPA と同様
慢性空洞性肺アスペルギルス症	IPA と同様	IPA と同様
アスペルギルスのアレルギー症候群		
ABPA	イトラコナゾール	ボリコナゾール内服 (投与量は IPA と同様)
アレルギー性鼻副鼻腔炎	副鼻腔ポリープ切除術 副鼻腔洗浄 + 副鼻腔ステロイド投与	治療反応性が悪い例に限り, 抗真菌薬を使用

ABPA : allergic bronchopulmonary aspergillosis

Ref24 Light の基準

- ✓ 下記のうち 1 つ以上合致で滲出性と判断する

- ・タンパク（胸水/血清比）>0.5
- ・LDH（胸水/血清比）>0.6
- ・胸水 LDH>血清 LDH 基準上限の 2/3

Ref25 結核の抗酸菌染色・培養

- ✓ しっかり正確な方法で 3 日間採取したとしても、肺結核における胃液培養の感度は乳児期で 70%，小児期で 30-40% である。そのため結核は"tissue is issue"の疾患であり，疑って採取した検体はすべて抗酸菌染色および培養に提出する。液体検体はできる限り多く採取するように努める
- ✓ 抗酸菌染色は結核診療の中で最も迅速性に富む検査である。しかし染色陽性には 1mL の痰中 $\geq 10,000$ 個の菌の存在が必要であり，他の抗酸菌との鑑別は不可能である（PMID：6421211）
- ✓ また Gram 染色では染まりの悪い GPR に見えたり，ピントをずらすと透明な桿菌が認められたりする（Gram ghost とかっこいい通称で呼ぶ人もいる）。Gram 染色のみでの診断は難しい
- ✓ ところで，結核菌の doubling time はどれくらいだろう。大腸菌は数十分であるが，1 つの結核菌が 2 つに分裂するまでにはおよそ半日強かかる。そのため，培養提出してから数週間かかるというのも納得である。逆にいえば検査提出して，翌日に結核菌が生えることはない

■検査オーダー：小川培地（固形培地），MGIT 法（液体培地）どちらが良いか？

- ✓ 小川培地は 1949 年から本邦で最も使用されていた培地であるが，培養に 4-8 週間（塗抹陽性：平均 29.9 日，陰性：平均 48.5 日）かかる
- ✓ 液体培地は 2 週程度（塗抹陽性：平均 16.5 日，塗抹陰性：平均 28.0 日）で結果が得られ，検出感度も 20-30% 高い（<http://www.jata.or.jp/rit/rj/tubura.htm>）
- ✓ 液体培地で陽性にならない抗酸菌もいることから，両者の併用を勧める専門家が多い

Ref26 結核の PCR・LAMP 法検査

- ✓ 結核の有病率が 10% 程度のインドで行われた研究では，臨床的に強く肺結核が疑われた 14 歳未満の小児について，培養陽性患者における喀痰（2 連），胃液（3 連）PCR の感度・特異度はそれぞれ 93.6%，92.8%。検査を全員に行った患者では感度 47.9%，特異度 93.1% であった（PMID：26655198）
- ✓ 日本では現在コマーシャルベースで結核菌群 PCR（BCG 菌も陽性になる）と LAMP 法が使用可能である。LAMP 法も全体で感度 75%，特異度 98%，塗抹陰性患者で感度 33%，特異度 100% である（PMID:28095790）

Ref 27 LTBI の治療レジメンのいろいろ

LTBI 治療レジメン

薬 剤	治療期間	投与量	頻 度*	禁忌
INH	9 カ月	10–15 mg/kg ; 300 mg 最大量	毎日	曝露源が INH 耐性
		20–30 mg/kg ; 900 mg 最大量	週 2-3 回	
RFP	4 カ月	10–20 mg/kg ; 600 mg, 最大量	毎日	曝露源が INH か RFP 耐性 抗 HIV 薬投与中 HIV 感染小児
INH+RFP	3 カ月	INH : 10–20 mg/kg ; 300 mg 最大量 RFP : 10–20 mg/kg ; 600 mg 最大量	毎日	曝露源が INH か RFP 耐性 抗 HIV 薬投与中 HIV 感染小児

*間欠投与する場合は、必ず DOT すること

- ✓ LTBI の治療は単剤で長く (4-9 カ月) か、2 剤で短め (3 カ月) のどちらかである。毎日服用しなくてよい方法もある。日本の LTBI 治療の推奨はイソニアジド単剤 9 カ月間レジメンである ([Kekkaku Vol. 88, No. 5 : 497_512, 2013](#))

イソニアジド (INH) ×9 カ月

- ✓ 古くからは 1960 年代から多くのデータがあり、アドヒアランスがしっかりしていれば 90% 程度の効果がある。最近ではコストを抑えるため 6 カ月間のレジメンもあるが、基本的に 9 カ月行われることが多い
- ✓ 間欠投与もあるが、その場合 DOT が必要である

リファンピシン (RFP) ×4 カ月

- ✓ INH 投与に耐えられなかった場合や曝露源の結核菌が INH 耐性であった場合の選択肢。INH9 カ月に比べ毒性も少ない。ちなみにリファンピシンは米国では rifampin と同義である

INH+RFP×3 カ月

- ✓ INH×9 カ月と同様の効果がある。WHO や CDC の推奨はないが、欧州では推奨されている

Ref28 アドバンスレクチャー

肺炎の予防目的の抗菌薬

気管支炎だと思っているけど……抗菌薬出しておこうか？ カゼだと思っているけど……抗菌薬出しておこうか？ だって肺炎になると困るからね！！ というロジックで抗菌薬処方をしていないだろうか？

基本的には意味がない。いや意味がないというのは語弊がある。抗菌薬処方メリットを享受するための無駄が多すぎる。いったい何人のカゼに抗菌薬を処方すると肺炎を予防できるだろうか？

イギリスの成人コホート研究によると 1 人の肺炎発症を予防するために、実に 12,255 人に抗菌薬を処方する必要がある ([PMID : 23508604](#))。肺炎を予防するか？ という質問に対しては、非常に大きなマクロな視点に立てば減るかもしれないが、そのためには膨大な数の治療を行わなくてはならない。抗菌薬処方にかかるコストや副作用出現のリスクと見合っているかどうかを考慮することが重要である。小児では 20% 弱が抗菌薬関連下痢症を呈する。1 人の肺炎を予防するために、約 2,500 人弱の抗菌薬関連下痢症を生み出しているかもしれない (NNT は成人のデータなので完全に一致するわけではない)。

また実際に安全に抗菌薬が減らせるかを検討したコホート研究もある。同じく英国の 10 年間のデータによると抗菌薬処方を 10% 減少させることで、年間 7,000 人 (毎日 20 人) の気道感染症を診察する医師で年間 1 人の肺炎の増加する ([PMID : 27378578](#))。これらの数値をみる限り、カゼに対する肺炎予防のための抗菌薬投与はバランスがとれておらず、必要ないと考える。

ただし、HIV 感染症（ST 合剤）や囊胞繊維症（アジスロマイシン）などの非常にリスクの高い患者への抗菌薬予防には、一定の効果があると考えられている（PMID：26408070）。

鑄型気管支炎（plastic bronchitis）

原因は定かでないが、気管支の形そのままに、気道分泌物が吸引される気管支炎である。小児における原因は先天性心疾患（40%）、アレルギー、喘息（31%）、その他・不明（29%）である。換気不全をきたし死亡率も 16%と非常に重症である。（PMID：12422347）

炎症性とリンパうつ滞による無細胞性に大きく分けられ、無細胞性の代表が先天性心疾患、炎症性の代表が喘息である（PMID：24344641）。感染症として、鑄型気管支炎がフィーチャーされたのはインフルエンザウイルス A (H1N1 pdm2009) の流行のためである（PMID：21138885）。その他ボカウイルスの報告もある（PMID：24344641）（PMID：19859020）。重症呼吸不全で特に換気不全に陥っている場合は、気管支鏡を用いて bronchial cast の有無を評価すべきである。

乳児喘息と一過性早期喘鳴（Transient early wheezer）

乳児は解剖学的特徴から喘鳴をきたしやすい。しかも繰り返しカゼに罹ったり、細気管支炎になる。よく言う『ぜーぜーしやすい子』である。そのようなこどもは喘息か？ ウイルス感染症か？の鑑別は非常に難しい。またこのような状態に対してさまざまな呼称が存在し、かなり混乱する。

呼 称	出 典	定 義
乳児喘息	小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012（JPGL2012）	気道感染の有無にかかわらず 2 歳未満の明らかな呼吸性喘鳴を 3 エピソード以上繰り返す
Transient early wheezer	Tucson Children's Respiratory Study（PMID：12704342）	3 歳未満から喘鳴を反復し 6 歳までには寛解する群
episodic（viral）wheeze	欧州呼吸器学会分類（PMID：18827155）	感冒罹患時に喘鳴を呈するが間欠期は無症状な状態、ロイコトリエン受容体拮抗薬が治療に有効

Transient early wheezer は、さまざまな出生コホートの 7-20%を占める（PMID：10556130）（PMID：12704342）。およそ 1/3 の小児が 3 歳未満に喘鳴を呈し、このうち 60%の小児は 6 歳時点で喘鳴をきたさなくなる（PMID：12704342）。大雑把に 10%強に喘鳴が残存するのみで、全例に喘息コントロールは必要ない。一方、学童期末満の喘息発作でも気道のリモデリングは起こりうる（PMID：17702968）

そのため、早期介入がその予防に役立つという考えがあり、乳児喘息の診断のモチベーションになっている。誰がいわゆる IgE 関連喘息になり、ならないのか？ 医師として自分がその分水嶺に立っているかも？という不安に襲われることはよくある。Asthma Predictive Index（API）という臨床予測スコアがある。

Asthma Predictive Index (API)

厳格 API：3 歳未満に 3 回/年以上の喘鳴エピソードがあり，大基準 1 つ，または小基準 2 つが合致	
緩和 API：3 回/年以下の喘鳴エピソードがあり，大基準 1 つ，または小基準 2 つが合致	
大基準	① 医師に診断された両親の喘息 ② 医師に診断された小児期湿疹
小基準	① 医師に診断されたアレルギー性鼻炎 ② 両親が申告した感冒時とは無関係の喘鳴 ③ 末梢血好酸球割合 \geq 4%

厳格 API の感度は内的妥当性評価の検討では 15-28%程度であるが，特異度は高く 96%程度である (PMID : 11029352)。別のコホート内における外的妥当性検討でも同様の結果で，API は特異度が高い。問題は感度が低いことである。(PMID : 21453960) その他エキスパートオピニオンを反映させた修正 API などが作成されているが，同様に感度が低く，特異度は高い (感度 8-19%，特異度 98-100%) (PMID : 15157730) (PMID : 24187656)。

API は合致時に喘息らしいといえるが，陰性時はどうすればよいかわからない。本項執筆時点 (2017 年 10 月 5 日) では，JPGL2012 の 2017 年版改訂に向けたパブリックコメント募集がされている。その中では 5 歳以下の反復性喘鳴で，24 時間以上持続する呼気性喘鳴を 3 エピソード以上繰り返し， β 2 刺激薬吸入後に呼気性喘鳴や努力性呼吸・SpO₂の改善が認められる場合に『乳幼児喘息』と診断するとしている。

2-5 歳までと 2 歳未満の差異がないため，2 歳未満から 5 歳以下と変更された。 β 2 刺激薬の吸入の反応に乏しい場合も，1 カ月間の重症度に応じた『診断的治療』を行い，中止後の症状増悪の有無を評価し，悪化も改善もない場合に乳幼児喘息は否定的と判断する方法を提唱している。

さらに IgE 関連喘息のリスク因子を以下のように示している。合致例は学童期以降も持続するアトピー型喘息に移行する可能性が高い。しかしこのリスク因子をどのように扱うべきかは未評価である。

IgE 関連喘息のリスク因子

両親 (少なくとも一人) の喘息既往，アトピー性皮膚炎，吸入抗原に対する特異的 IgE 抗体検出，家族，児に高 IgE 血症あり，喀痰中に好酸球やクレオラ体あり。気道感染がないときに呼気性喘鳴をきたしたことがある
--

乳児の喘鳴は非常に難しい。その喘鳴がはたして喘息らしいかどうかは，疫学的なリスクを評価し，トライ & エラーをするしかないのが現状のようだ。

乳児期ウイルス感染症罹患と喘息発症リスク

乳児期のウイルス感染症罹患と喘息発症の間には関連があるとされ，アレルギー感作とは，独立して喘息発症に関連しているといわれている (PMID : 26270739)。以前は乳児期 RSV 感染症が学童期喘息発症リスクといわれていた (PMID : 10470697) (PMID : 15516534)。しかし出生コホート研究では 3 歳までの RSV 下気道感染症は，確かに 6 歳までの繰り返す喘鳴のリスクになるが，13 歳の時点でその関連はなくなる (PMID : 12704342)。われわれがよく現場で学童期前の『ぜーぜーしやすい子』とカテゴライズしている患者は，RSV 感染症の関連があるかもしれない。

さらに近年では，分子学的な検査手法の発展により，研究レベルのライノウイルス (RV) がより診断されるようになり，RSV よりも RV による喘鳴の方が喘息発症リスクになると指摘されてきている (PMID : 12532098)。

3歳までにRVによる喘鳴をきたした場合は、学童期前の繰り返す喘鳴の原因となりうる (PMID: 16159626) (PMID: 21029935)。

このような背景となる宿主の因子として染色体 17q21 に位置する *GSDMB*, *ORMDL3* の変異や, *CDHR3* の SNP 変異 RV 感染による喘鳴や重症化の関連が報告されている (PMID: 26270739)。

また, RV 感染症に伴う気道のリモデリングの機序も解明されてきており, 現在 RV が最も重要な病原体になっている (PMID: 26270739)。一方で, 最近では病原体に関係なく, 何回罹患するかが喘息発症に関連しているという報告もある (PMID: 25910716)。そういう意味で RV は何回も罹りうるわけで, リスクとして脚光を浴びるのも納得できる。

実臨床において, RV による感染症の診断は難しい。繰り返す喘鳴をきたす患者は RV 感染も多いだろうし, 今後喘息になる可能性は高い……かもしれないと患者に伝えることが現在できることだろう。しかし, それは今までの臨床とあまり変化がなく, 一周回って元の場所に戻ってきている (でも深くなっている) と思う。

小児における咯血の鑑別診断

感染症	肺炎, 壊死性肺炎, 肺膿瘍, 肺結核, 気管支拡張症 (嚢胞繊維症, 繊毛機能異常), 真菌 (特にアレルギー性気管肺アスペルギルス症やムーコル症), 寄生虫, HSV
異物	遺残
先天異常	心臓疾患 (さまざま), Eisenmenger 症候群, 原発性肺高血圧症, 動静脈奇形, 毛細血管拡張症 (Osler-Weber-Rendu), 肺分画症, 気管支嚢胞
自己免疫性疾患	IgA 血管炎, Goodpasture 症候群, SLE, サルコイドーシス, 多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener 肉芽腫)
肺ヘモジデロシス	特発性ないしミルクアレルギー (Heiner 症候群 3 型アレルギー)
外傷	挫傷, 気管, 気管支裂傷
医原性	術後, 経気管支配生検後, 診断的肺穿刺後
腫瘍	良性: 神経源性, 過誤腫, 血管腫, カルチノイド 悪性: 腺腫, 気管支腫瘍 転移性: Wilms 腫瘍, 骨肉腫, 肉腫
肺塞栓	新原生, 深部静脈血栓症
その他	特発性, 子宮内膜症, 凝固異常, うつ血性心不全, 新生児サーファクタント投与後, 核黄疸, 高アンモニア血症, 頭蓋内出血, 鼻出血, 原因不明

*太字は頻度が高い

Actinomycosis (放線菌症) について

感染症の原因としては *Actinomyces israelii* が最も多い。放線菌類のひとつでグラム染色では陽性に染まり, 糸状で (GPR), 放射状に集簇する。REDBOOK では A から勉強すると最初にぶち当たるので, まじめに REDBOOK を通読しようとする, 必ず出会う病原体である。そして通読をあきらめた人がまた頑張ろうとしたときに再会する, 日本史における縄文時代のような存在だ。

病原性放線菌としてはほかに *Nocardia* spp. が存在する。Gram 染色で両者の区別は不可能であり, *Actinomyces* は嫌気性菌 (Anaerobes とともに A で覚える) で, *Nocardia* は変法抗酸染色 (Kinyoun 染色) で染まるという違いを知っておく必要がある。通常, 病原性は低く, 口腔内常在菌である。小児では 10 歳未満の感染症は少ない。しかし培養が難しいため見逃されている可能性はある。

顔頸部感染症（32-60%）、胸部感染症（14-34%）、腹腔内感染症（13-28%）を起こす。どれも急激に発症ではなく、徐々に悪化するパターンをとる。しかし侵襲性が強いというのもこの感染症の特徴である。胸部感染症は口腔内の菌を誤嚥することで発症するため、特に神経学的異常のある小児におき、口腔内衛生状態が悪いとよりリスクが高くなる。……といわれているが、実際に小児の胸部アクチノマイコーシスをまとめた55例のケースレビュー（1975-2008年）では、これらのリスクがある患者は10%足らずで、リスクがなくとも発症すると知っておく（PMID：18174864）。

慢性肺炎、肺膿瘍をみたとき、*Actinomycosis*を鑑別に挙げる。また15%に膿瘍胸壁瘻を形成することも特徴的な病歴であるため知っておく。混合感染が多く、初期は嫌気性菌（*Fusobacterium*など）も考慮した抗菌薬選択が必要となる。治療は長期間におよび、4-6週点滴静注した後、アモキシシリンに内服変更し平均6カ月間程度の治療が必要となる。

閉塞性細気管支炎（bronchiolitis obliterans：BO）

アデノウイルスによる重症肺炎の後などに認められる、線維化による非可逆性の細気管支炎の閉塞である。感染症罹患後8週間以上経過し、多呼吸、呼気性喘鳴、副雑音などを認める場合に疑う。片側にのみ起きる時Swyer-James症候群と呼ばれる（PMID：212970）。*M. pneumoniae*、RSV、パラインフルエンザ、インフルエンザウイルス、麻疹、水痘、百日咳感染症後などでBOの報告があるが、最も多いのはアデノウイルス感染症後である。

■origin 編の参考文献

- 1) PMID：18275439
- 2) PMID：27549684
- 3) PMID：15061677
- 4) PMID：26411809
- 5) PMID：26735994
- 6) PMID：28895039
- 7) PMID：24101759
- 8) PMID：26628507
- 9) PMID：10469770
- 10) PMID：25349312
- 11) PMID：19196675
- 12) PMID：26354816
- 13) PMID：28520858
- 14) PMID：11076709
- 15) PMID：21969396
- 16) PMID：15173498
- 17) PMID：26382998
- 18) PMID：23900970
- 19) PMID：21471175
- 20) PMID：23733383

- 21) PMID : 3724802
- 22) PMID : 23460088
- 23) PMID : 26833493
- 24) PMID : 25773054
- 25) PMID : 21219618
- 26) PMID : 6797294
- 27) PMID : 27929206
- 28) PMID : 17905822
- 29) PMID : 20700510
- 30) PMID : 21880587
- 31) PMID : 25375070
- 32) PMID : 9255890
- 33) 結核研究所疫学センター
- 34) PMID : 28835381
- 35) オーストラリア, ニュージーランドのデータより
- 36) PMID : 21903691
- 37) PMID : 11978922
- 38) PMID : 25879649
- 39) PMID : 25780071
- 40) PMID : 24227877
- 41) PMID : 26179304
- 42) PMID : 26565672
- 43) モダンメディア 58 巻 8 号 2012 246-252
- 44) PMID : 18174874
- 45) PMID : 28218726
- 46) PMID : 25374293
- 47) PMID : 24267862
- 48) PMID : 25961893
- 49) PMID : 24324001
- 50) 日本小児科学会雑誌 (0001-6543) 114 巻 7 号 Page1041-1047 (2010.07)
- 51) PMID : 20975453
- 52) PMID : 17567657
- 53) PMID : 25493690
- 54) PMID : 24057988
- 55) PMID : 16009257
- 56) PMID : 15489344
- 57) PMID : 323374
- 58) PMID : 14492218

- 59) PMID : 5342854
- 60) PMID : 6058394
- 61) PMID : 25714161
- 62) 感染症誌 89 : 394~399, 2015
- 63) PMID : 25818195
- 64) 小児肺炎マイコプラズマ肺炎の診断と治療に関する考え方
- 65) 感染症誌 81 : 149~154, 2007
- 66) IASR Vol.28 p 40-41 : 2007 年 2 月号
- 67) 日本小児呼吸器疾患学会誌,19 (2) ,pp.137-147,2008
- 68) PMID : 24864174
- 69) PMID : 22077195
- 70) ISSN : 1080-6059
- 71) PMID : 27973324
- 72) PMID : 22972867
- 73) PMID : 28288170
- 74) PMID : 9527806
- 75) PMID : 28592263
- 76) PMID : 26060318
- 77) PMID : 26298038
- 78) PMID : 16437541
- 79) PMID : 24486173
- 80) PMID : 22550210
- 81) PMID : 11247708
- 82) PMID : 8762633
- 83) PMID : 22329494
- 84) PMID : 27365388
- 85) PMID : 10217190
- 86) PMID : 22102607
- 87) PMID : 9243031
- 88) PMID : 11692293
- 89) PMID : 19075073
- 90) PMID : 19747629
- 91) PMID : 15356792
- 92) PMID : 21467021
- 93) PMID : 25882362
- 94) PMID : 3511812
- 95) PMID : 11914998
- 96) PMID : 28181657

- 97) PMID : 11797168
- 98) PMID : 22379278
- 99) PMID : 20425855
- 100) PMID : 8783710
- 101) PMID : 20407400
- 102) PMID : 27648553
- 103) PMID : 4642731
- 104) PMID : 9106577
- 105) PMID : 15681514
- 106) PMID : 19159726
- 107) PMID : 15930229
- 108) PMID : 28304084
- 109) PMID : 27512508
- 110) PMID : 2052687
- 111) PMID : 20727133
- 112) PMID : 9417156
- 113) PMID : 19014649
- 114) PMID : 1447647
- 115) PMID : 17044200
- 116) PMID : 26107342
- 117) 結核の接触者健康診断の手引き (第 5 版)
- 118) PMID : 17131776
- 119) PMID : 26619464
- 120) PMID : 30067928
- 121) PMID : 8144299
- 122) 小児感染免疫 23. 3227
- 123) PMID : 18078106
- 124) PMID : 19364042
- 125) PMID : 21174733
- 126) PMID : 11259234
- 127) PMID : 17366029
- 128) PMID : 12461740
- 129) PMID : 21959024
- 130) PMID : 17242382
- 131) PMID : 20577140
- 132) PMID : 22684827
- 133) Niigata Dent. J. 39 (2) 1-15,2009
- 134) PMID : 28407772

135) PMID : 17325084

136) PMID : 25794784

137) PMID : 26045724

138) PMID : 15485524

Reference

Chapter2 5. 尿路感染症・外陰部感染症

Ref 1 アドバンスドレクチャー

■CRP や PCT は腎盂腎炎の診断に使えるか？

腎盂腎炎にのみターゲットを絞ったこれらの検査特性に関する Cochrane systematic review の結果によるとそれぞれカットオフ値を CRP \geq 2mg/dL, PCT \geq 0.5ng/mL にした場合の感度・特異度は、それぞれ CRP は感度 94%, 特異度 39%, PCT は感度 86% (95%CI 72-93%), 特異度 74% (95%CI 55-87%) だった (PMID:25603480)。CRP<2mg/dL であった場合にルールアウトに使用できるかもしれない。

しかし発症から採血されるまでのタイミングが早ければ CRP が上昇していないこともありうる。そのため総合的に判断する必要がある。

■Candida 尿症について

Candida が尿培養で陽性になる。あまり慣れていないと即治療してしまいそうだが、実態はそうではない。特にカテーテルが挿入されているような場合や、抗菌薬曝露がある場合にカンジダが尿培養で陽性になることはよく経験される。

真菌血症から尿に *Candida* が播種されている場合や、明らかに尿路感染症の症状・検査所見を有する場合(カテーテル+膿尿のみなどの場合は *Candida* 感染症でないことが多く、診断のために腎盂腎炎、膀胱炎の所見が画像的にあるかどうかを評価すべきである)を除き、治療すべき *Candida* 尿症は、①好中球減少患者、②1,500g 以下の低出生体重児、③腎泌尿器的施術が予定されている場合に限られている。

特に、①、②の場合は *Candida* による真菌血症に準じた治療を行うよう推奨されている (PMID:26679628)。

■早期乳児 UTI における無菌性髄液細胞数上昇

早期乳児において最も多い侵襲性細菌感染症は尿路感染症 (UTI) である。ただし、早期乳児においてのフルワークアップは髄液検査まで含めて行われることが多い。このような児の中で、UTI の診断がされていても、髄液細胞数上昇が認められることがある。全身性炎症反応によりサイトカインが産生された結果、髄液細胞数が増えるとか、ウイルス性髄膜炎が合併していると考えられている (PMID:14688561) (PMID:23584580)。

では、本当にその中に治療を要する細菌性髄膜炎はいるのか？ さまざまな研究はあるが、UTI で髄液細胞数上昇を伴う割合は trauma tap を除くと、おそらく 1-15% くらいである (PMID:23584580)。多くの研究は UTI 全例に髄液検査をされているわけではないので、本当の数字はわからないが、髄液検査が施行される UTI 患者中、細菌性髄膜炎はおよそ 0.3-2.4% である。高いか低いかわからない数字である。

臨床的に考えると、髄液細胞数上昇を発見した時点で抗菌薬治療はされるだろうし、見逃しのリスクは高くない。逆に乳児の UTI 全例に髄液検査をすべきかどうかは難しい。最近の日齢 7-90 日の発熱のワークアップに関する米国の 1,380 人コホート研究では、新生児期ですら髄液検査される例は 59% に過ぎず、日齢 61-90 日では 5% しか行われていなかったが、細菌性髄膜炎の見逃しはなかった。また UTI に合併した髄膜炎は 3 例 (全例血液培養陽性)、発熱全体の 0.2% で見つけている (PMID:27940667)。

おそらく現在の先進諸国の乳児発熱の疫学は似たようなものだろう。UTI に細菌性髄膜炎が合併する例は UTI → 菌血症 → 髄膜炎というシナリオが最も考えられるため、UTI を見つけてから髄膜炎を見つけるという思考過程は必要ない。普通に敗血症ワークアップを行えば、菌血症、髄膜炎合併の UTI を見つけられるだろう。

■origin 編の参考文献

- 1) PMID : 18316994
- 2) PMID : 18159059
- 3) PMID : 21774712
- 4) PMID : 8453827
- 5) 日児誌. 2013 ; 117 (7) : 1093-97
- 6) PMID : 27940667
- 7) PMID : 27940735
- 8) PMID : 27328921
- 9) PMID : 10931415
- 10) PMID : 9606243
- 11) PMID : 20334847
- 12) PMID : 27255151
- 13) PMID : 21873693
- 14) PMID : 18055650
- 15) NICE guideline
- 16) PMID : 18462587
- 17) PMID : 18954756
- 18) PMID : 15026404
- 19) PMID : 3788880
- 20) PMID : 14665940
- 21) PMID : 26042815
- 22) PMID : 4920323
- 23) PMID : 2333743
- 24) PMID : 21248655
- 25) PMID : 26794472

Reference

Chapter2 6. 血管内・血流感染症

Ref 1 小児感染性心内膜炎の疫学

✓ 日本で行われた 66 施設のコホート研究（5 年間 170 人）のまとめは下記のとおり（PMID：15894782）

- CHD 患者の入院中 IE が占める割合は 0.4%
- 87%が CHD あり
- 平均年齢は 7.4 歳（±5.7 歳）
- 心臓手術を受けた患者の 24%が周術期に IE を発症，また人工物感染が 20%弱
- 右心系 51%（うち三尖弁 42%，VSD 欠失部 21%，右心室 13%，右室流出路 11%）
左心系 46%（うち僧帽弁 55%，大動脈弁 33%）
- 疣贅サイズ≥11mm が 63%（疣贅サイズの平均値 11.1mm（±6.7SD））
- IE 治療中の外科手術 26%（疣贅に対し 46%，心不全に対して 29%）
- 梗塞病変は 20%に，脳梗塞は 10%に起きる（その 7 割強が *S. aureus* による IE）。疣贅サイズは梗塞の有無に関与せず
- 心不全は 20%強に合併
- 死亡率は 8.8%，再発性 IE が 9.2%。

起炎菌

- *Streptococcus* spp. 50%
 α-Streptococcus 43% (*Streptococcus pneumoniae* 6%), *β Streptococcus* 1%
- *Staphylococcus* spp. 37%
 MSSA 24%, MRSA 8%, CNS 5%
- *Haemophilus* spp. 4.5%
- *Candida* spp. 2.5%
- 不明 19%

Ref2 小児感染性心内膜炎の臨床兆候，身体所見

徴 候	平均 (%)	範囲 (%)	身体所見	平均 (%)	範囲 (%)
発 熱	90	56-100	脾 腫	55	36-67
悪 心	55	40-79	点状出血	33	10-50
食思不振/体重減少	31	8-83	塞栓症状	28	14-50
心不全	30	9-47	新規雑音/雑音変化	24	9-44
関節痛	24	16-38	ばち指	14	2-42
神経学的症状	18	12-21	Osler's nodule	7	7-8
消化器症状	16	9-36	Roth's spot	5	0-6
胸 痛	9	5-20	Janeway's lesion	5	0-10
			爪下線状出血	5	0-10

Ref3 心筋炎の原因

ウイルス	エンテロウイルス（コクサッキーウイルス、エコーウイルス、ポリオウイルス）、ヘルペスウイルス（HSV1,2, VZV, CMV, EBV, HHV6, 7）、麻しん、風しん、ムンプス、肝炎ウイルス、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、アルボウイルス
一般細菌	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , β <i>Streptococcus</i> , <i>Salmonella</i> Typhi, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Rickettsia rickettsia</i> , <i>Rickettsia tsutsugamushi</i>
真菌	コクシジオイデス、ヒストプラズマ、カンジダ
寄生虫	トリパノソーマ（アフリカ、アメリカともに）、トキソプラズマ、アメーバ症、イヌ回虫症
毒素	ジフテリア、サソリ毒、クモ毒、ヘビ毒、ハチ毒
薬剤	スルフォナミド、フェニルブタゾン、シクロフォスファミド、メルカゾールなど
自己免疫	関節リウマチ、リウマチ熱、潰瘍性大腸炎、SLE など
その他	サルコイドーシス、強皮症、川崎病、特発性など

Ref4 俺の言い訳 IE に対する抗菌薬予防投与に関して各ガイドラインの状況

AHA2007	ESC2015	NICE2015（2016 一部修正）	日本 2008
抗菌薬予防投与の推奨			
IE による予後が悪いハイリスク患者へ推奨	侵襲の高いハイリスク患者へ推奨	歯科（その他）処置に対する IE 予防はルーチンには推奨しない（下線部は 2016 に追加）	基礎疾患患者すべてへ推奨
IE による予後が悪いハイリスク患者	ハイリスク患者 人工弁、IE 既往、すべてのチアノーゼ性 CHD、人工物を用いた修復後 CHD（修復後 6 カ月まで、もしくはシャント、便逆流残存があれば一生） 中等リスク リウマチ熱の既往、自然弁疾患、未修復の CHD や弁疾患	IE 発症リスクのある患者 ・後天性の弁疾患（狭窄、逆流）、弁置換後、ASD・完全修復された中隔欠損、完全修復された PDA・内膜化されたデバイスがある場合を除く CHD（構造異常）、IE 既往、肥大型心筋症	・生体弁、同種弁を含む人工弁置換、感染性心内膜炎の既往、複雑性チアノーゼ性先天性心疾患（単心室、完全大血管転位、ファロー四徴症）、体循環系と肺循環系の短絡造設術の実施、ほとんどの先天性心疾患、後天性弁膜症、閉塞性肥大型心筋症、弁逆流を伴う僧帽弁逸脱、人工ペースメーカー・ICD 植え込み、長期にわたる中心静脈カテーテル留置
抗菌薬予防投与を要するリスクの高い処置			
・歯肉、歯根先端、口腔粘膜に関連したすべての歯科処置 ・気道、感染皮膚、感染菌骨格筋への処置	・歯肉、歯根先端、口腔粘膜に関連したすべての歯科処置	推奨なし	歯科処置、心臓手術、耳鼻科手術、呼吸器処置、消化器処置、泌尿器処置、生殖器処置その他
推奨内容			
アモキシシリン 50 mg/kg 処置 30-60 分前	アモキシシリン 50 mg/kg 処置 30-60 分前	推奨なし	アモキシシリン 50 mg/kg 処置 1 時間前

AHA : American Heart Association, ESC : Europe Society of Cardiology, NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence, CHD : congenital heart disease

Ref5 俺の言い訳 口腔処置に伴う菌血症発生率

処置	菌血症発生率 (%)
咀嚼	17-51
歯間デンタルフロス	20-60
歯磨き	0-50
歯の検診	17
口腔内局所麻酔	97
1本の抜歯	18-94
複数本抜歯	10-85
歯石除去	17-70
歯周手術	32-88

(PMID : 18353264 より一部抜粋)

■origin 編の参考文献

- 1) PMID : 15894782
- 2) PMID : 19273776
- 3) PMID : 26373316
- 4) PMID : 14654647
- 5) PMID : 1557096
- 6) PMID : 6613950
- 7) PMID : 21817953
- 8) PMID : 15637497
- 9) PMID : 25701854
- 10) PMID : 22176644
- 11) PMID : 9860802
- 12) PMID : 11986458
- 13) PMID : 20172141
- 14) PMID : 17596804
- 15) PMID : 11055604
- 16) PMID : 14602304
- 17) PMID : 6856489
- 18) PMID : 15818290
- 19) PMID : 18055677
- 20) PMID : 14522403
- 21) PMID : 12906974
- 22) PMID : 19857412
- 23) PMID : 15793653
- 24) PMID : 17959655

- 25) PMID : 25992494
- 26) PMID : 8281654
- 27) PMID : 24136037
- 28) PMID : 27774445
- 29) PMID : 19789437
- 30) PMID : 27504368
- 31) PMID : 18541739
- 32) PMID : 16705565
- 33) PMID : 25925595
- 34) PMID : 18353264
- 35) PMID : 25467569
- 36) PMID : 28233191

Reference

Chapter2 7. 消化管感染症

Ref 1 嘔吐の鑑別

関連症状	鑑別疾患
上腹部痛	消化性潰瘍, 逆流, 膵炎, 虫垂炎初期
臍部周囲痛	非特異的, 小腸閉塞
骨盤部痛	膀胱炎, PID, 卵巣捻転
右上腹部痛	肝炎, 膵炎, 胆嚢炎, 胆石症, 十二指腸潰瘍, 肝周囲炎, 肺炎, UTI
左上腹部痛	消化性潰瘍, 膵炎, 脾腫, 肺炎, UTI
右下腹部痛	虫垂炎, 卵管卵巣疾患
左下腹部痛	卵管卵巣疾患, S状結腸の異常
右側背部痛	UPJ/腎閉塞・感染, 胆道閉塞, 副腎出血
左側背部痛	UPJ/腎閉塞・感染, 副腎出血
頭痛	片頭痛, 頭蓋内圧亢進,
胸痛	食道炎, アカシジア, 肺炎
関節痛	SLE, 家族制地中海熱, 炎症性腸疾患
下痢	局所的腸管閉塞, 感染性胃腸炎, 中毒, 代謝性疾患
便秘	消化管閉塞, 消化管運動異常, 高カルシウム血症, 低カリウム血症, ポルフィリア, 鉛中毒
黄疸	肝炎, 胆嚢炎, 胆管炎, 胆道閉塞, 代謝性疾患, UTI, 幽門狭窄症
神経学的異常	代謝性疾患, 鉛中毒, 髄膜炎, 脳炎, 脳症, 肝不全, ポルフィリア, 回転性めまい, 頭蓋内圧亢進
脈管系	腸間膜動脈血栓症
気道系	肺炎, 中耳炎, 副鼻腔炎 (後鼻漏の飲み込み)
腎疾患	UTI, 水腎症, 尿路結石
婦人科	妊娠, 異所性妊娠, PID, 子宮内膜症

PID : pelvic inflammatory disease, UTI : urinary tract infection, UPJ : ureteropelvic junction

Ref 2 ウイルス性上気道炎に消化器症状をきたす割合

ウイルス	嘔吐・下痢をきたす割合
RS ウイルス	成書記載なし*
ヒトメタニューモウイルス	7%~54% (PMID : 14715742) (PMID : 16371878)
アデノウイルス	咽頭結膜炎に 1-25%合併。血清型 40, 41 のみならず 1, 2, 3, 5, 7, 11, 12, 15, 17, 31, 32, 33 も下痢を起こしうる
インフルエンザウイルス	6-10% (PMID : 19295464)
ライノウイルス	成書記載なし*
HHV6	26% (PMID : 15728809)
エンテロウイルス	エコーウイルス 20 : 100% (PMID : 13505011) エコーウイルス 5 : 5-15% コクサッキーウイルス B2 : 9-56% コクサッキーウイルス B4 : 8% (PMID : 13822078)

hMpV : human metapneumovirus, RSV : respiratory syncytial virus

*REDBOOK, Feigin and Cherry, Long, Mandell, UpToDate®

Ref3 ロタウイルスワクチンと腸重積

- ✓ 豪州の RV1, RV5 導入後, 初回接種 1-7 日後の腸重積発症相対リスクはそれぞれ RV1 : 6.8, RV5 : 9.9 と判明し, ワクチン関連の腸重積入院が最大 18 人 (全腸重積 240 人) と試算された
- ✓ 米国でも同様の報告がある (PMID : 24422676) (PMID : 24422678)
- ✓ 日本では厚労科研費で腸重積症の active surveillance を行い, 任意接種開始後の有意な腸重積症の増加は認めていない (ロタウイルスワクチンに関する最近の知見)
- ✓ 一方で, 圧倒的なロタウイルス感染症による入院, 重症化予防効果と副反応による直接, 間接医療費を勘案した費用対効果も見込まれることから, 接種を推奨する国が多い。ただしフランスでは 2 例の腸重積関連死亡 (医療機関受診なし, 3 回目投与後であり因果関係不明) を受け, 積極的推奨を差し控えている

Ref4 その他感染症以外の食中毒

病原体	潜伏期間	原因	病態・臨床所見
麻痺性貝毒	30m-4h	二枚貝, ホヤ サキシトキシン	Na チャネルブロック フグ毒に似る。呼吸麻痺が起こる
下痢性貝毒	30m-12h	二枚貝 オカダ酸	タンパク脱リン酸化酵素阻害 下痢, 悪心, 嘔吐, 腹痛
記憶喪失性貝毒	15m-6h	二枚貝 ドウモイ酸	グルタミン酸受容体興奮作用 悪心嘔吐, 腹痛, 下痢, 霧視, 健忘, 昏睡
神経毒性貝毒	5m-4h	カキ ブレベトキシン	電位依存性 Na チャネル興奮 麻痺, 腹痛, 眼瞼下垂, 歩行障害, 呼吸苦
シガテラ中毒	1-6h	フエダイ, バラハタなど シガトキシン (Ciguatoxin)	Na チャネル, Ca チャネルを開く 悪心, 嘔吐, 腹痛, ドライアイスセンセーション (温痛覚の異常), 頭痛, 四肢痛, 関節痛
サバ科中毒	数m-数h	時間がたったサバ科 ヒスタミン	ヒスチジン→ヒスタミンへの変換 掻痒, 膨疹, 口周囲浮腫, 嘔吐, 下痢
フグ毒	30m-3h	フグ テトロドトキシン サキシトキシン	Na チャネルブロック 顔面麻痺, 上行性麻痺, 呼吸不全 日本で起きる食中毒死亡者の過半を占める
キノコ毒	1h-2h	コプリン シロシンなど	胃腸症状から麻痺, 死亡までさまざま
重金属	1h	汚染水 カドミウム, 亜鉛など	胃腸症状が強くみられる。原因が取り除かれれば 2-3 時間で改善する

Ref5 *Clostridioides difficile* infection (CDI) の疫学

- ✓ サーベイランスの CDI 症例定義は 1 歳以上の便 (unformed: 形のない) 検体から "CD トキシン陽性や PCR などの核酸増幅検査陽性" であるため, 本当に CDI か, 保菌かの区別は難しい
- ✓ 市中発症 CDI という概念は日本にはないが各国の報告が相次いでいる

小児における市中発症 CDI と院内発症 CDI の違い

	市 中	院 内
30 日以内の抗菌薬曝露	少ない (26%)	すくなく多い (88%)
制酸剤使用	少ない (16%)	ある (36%)
NG tube 使用	少ない (11%)	ある (32%)
2 歳未満	少ない (18%)	すくなく少ない (0%)
再 発	少ない (9%)	ある (28%)

(PMID : 26517329)

- ✓ 単に抗菌薬で下痢した小児に *C. difficile* が保菌しているだけに見えるが、本当のことは今後明らかになってくるだろう
- ✓ 英国では 2 歳未満で 2.7/10 万人, 2-4 歳で 4.1/10 万人, 5-9 歳で 1.8/10 万人, 10-14 歳で 2.0/10 万人である (<https://www.gov.uk/government/publications/clostridium-difficile-annual-trends-in-voluntary-surveillance>)
- ✓ オランダのナショナルサーベイランスデータでは、小児は CDI 全体の 3% で、年齢中央値が 10 歳、市中発症が 55%、抗菌薬曝露歴も 67% である (PMID : 27986664)
- ✓ NAP-1 (North American pulsed-field type 1) という強毒株が日本には少ない。NAP-1 は異なる検査法では PCR ribotype : 027, restriction endonuclease analysis : BI であるため、BI/NAP-1/027 と表記される。A 毒素を 16 倍, B 毒素を 23 倍, かつ二元毒素を産生するため重症化しやすいといわれている

Ref6 CDI の原因となりやすい抗菌薬となりにくい抗菌薬

High risk	Moderate risk	Low risk
クリンダマイシン, キノロン, 第 2 世代以上のセフェム系	ペニシリン系 (±βラクタマーゼ阻害薬), マクロライド, カルバペネム, バンコマイ シン, メトロニダゾール	アミノグリコシド, テトラサイクリン ST 合剤, リファンピン

Ref7 CDI 検査の特徴

検 査	感 度	特異度	値 段	使 用
培 養	低い	中等度	安い	
GDH 抗原	高い 71-100%	低い 67-99	安い	スクリーニング検査として推奨
毒素 EIA	低い 60-89%	高い 93-99%	安い	感度が低いの特異度が高い 日本では主流ではない
毒素イムノ クロマト法	まあまあ 83.5%	まあまあ 94.3%	検査料 80 点 + 判断料 144 点	GDH 抗原検査も一緒に行う検査が主流
核酸増幅	高い 88-100%	高い 88-97%	高い	偽陽性もありうる 5 歳未満小児に対する検査陽性の意味合いは不明 日本では商業ベースで行えない

GDH : glutamate dehydrogenase, EIA : enzyme immunoassay

- ✓ 核酸増幅が主流となっている海外では、最近、毒素陰性 (T-), PCR 陽性 (P+) というパターンが問題になっている。T-/P+は治療対象にされることが少なく、合併症や死亡も少ない (PMID : 26348734)。重要なのはやはり毒素 (T) である。さらに、小児は T+でも意味があるかわからないから難しい……

Ref8 CDI 重症度分類と治療

重症度	定義	対応
軽症	全身状態良好で<4回/日の下痢	抗菌薬終了
中等症	≥4回/日の下痢あり 重症・複雑性の基準に合致しない	メトロニダゾール 30mg/kg/day 分4, 内服, 10-14日間 (最大 2g/day), 5-7日治療を行い, 改善がなければバンコマイシン内服に変更
重症	血清アルブミン<3g/dL に, 以下のいずれかを合併 ・白血球≥15000/ μ L ・腹部圧痛	バンコマイシン 40mg/kg/day 分4 (最大 2g/day), 内服, 10日間
重症かつ複雑性	以下のいずれか ・ICU入室 (CDIが原因) ・血圧低下 (血管作動薬の有無にかかわらない) ・発熱≥38.5°C ・腸閉塞, 著名な腹部膨満 ・意識変容 ・白血球≥35,000/ μ L or <2,000/ μ L ・血清乳酸>2.2mmol/L ・臓器不全 (人工呼吸管理, 腎不全など)。小児では少ない (0-12%) (PMID : 23460123)	バンコマイシン内服 (NGチューブからの投与も考慮) or 腸閉塞時は経直腸投与+メトロニダゾール点滴静注, 10-14日間 外科医へのコンサルトを考慮
再発性	治療完了後8週間以内に再発 小児でも25%が再発 (PMID : 16122678) A毒素に対するIgGが少ないと再発のリスク (PMID : 2038989)	メトロニダゾール or バンコマイシンレジメンの再投与 3回再発時は移植考慮

(PMID : 23439232) (PMID : 24627655) (PMID : 23277317)

- ✓ これらの重症度は成人のガイドラインを参考にしているため、小児で完全に当てはまるかどうかは、まだわからない

■免疫不全と消化器症状

免疫不全症は臨床的に①好中球機能・数低下, ②細胞性免疫低下, ③液性免疫低下, ④バリア機能低下に分けるとわかりやすい。免疫不全症における消化器症状出現時はそれらに特異的な病原体, 病態を想起する

免疫不全のタイプと消化器症状をきたす病原体/病態

免疫不全のタイプ	病原体・病態のタイプ	病原体
好中球機能・数低下	好中球減少性腸炎	
細胞性免疫低下	細胞内寄生菌	<i>Salmonella, Listeria, Mycobacterium avium complex</i>
	ウイルス	Rotavirus, Norovirus, CMV, HSV, Enterovirus
	原虫 (持続性下痢)	<i>Cryptosporidium, Microsporidium, アメーバ症</i>
	真菌	<i>Candida albicans</i>
液性免疫低下	ウイルス	Rotavirus
	原虫	<i>Giardia lamblia</i>
	細菌	<i>Salmonella, Campylobacter jejuni, Helicobacter cinaedii</i>

■好中球減少性腸炎 (neutropenic enterocolitis)

好中球減少 (<500-1,000/ μ L) のある患者に起きる腸炎で, 腹痛, 発熱, 下痢, 悪心, 嘔吐を主症状とする (発熱, 腹痛, 好中球減少を認めるのは 78%)。粘膜損傷, 好中球減少, 免疫抑制状態をベースに発症するが, 詳細な原因は不明。導入療法での発症が多く, 1 週間以上好中球減少が持続する場合はリスクとなる。

成人では悪性腫瘍患者の 5.6%に発生し, 実に死亡率は 50%である。発症部位は回腸が最も多く, 上行横行結腸, 空腸はありうる。*Clostridium septicum* が原因という説があるが, 腸管内の菌は真菌も含め, すべてが原因になりうる。Bacterial translocation や菌血症も合併しやすい。

腹部レントゲン写真で回腸末端から上行結腸の拡張や壁内気腫を認めるが, 感度は高くない。CT が最も感度が高く, 腸管の浮腫や pneumatosis intestinalis を認める。

血液培養を採取し, 広域抗菌薬 (筆者はセフェピム 150mg/kg/day 分 3+メトロニダゾール 30mg/kg/day 分 3) を投与する。また外科的手術が必要になることがあるため, 外科医にもコンサルトを行う。好中球数<100/ μ L や軽かが悪い場合, G-CSF や顆粒球輸血も考慮する (PMID : 28104979)

■origin 編の参考文献

- 1) PMID : 9299672
- 2) PMID : 18680645
- 3) PMID : 195031
- 4) PMID : 23017158
- 5) PMID : 8380235
- 6) PMID : 8793926
- 7) PMID : 9337376
- 8) PMID : 20135751
- 9) 臨床と微生物. 2013 ; 40 (2) : 149-154.
- 10) PMID : 9015126

- 11) PMID : 3654940
- 12) PMID : 6092424
- 13) PMID : 17900758
- 14) PMID : 21809086
- 15) 感染症誌 92 : 120-125, 2018
- 16) PMID : 2637828
- 17) PMID : 23592829
- 18) PMID : 22121830
- 19) PMID : 23379281
- 20) PMID : 25077789
- 21) PMID : 9564472
- 22) PMID : 10823766
- 23) PMID : 1527416
- 24) PMID : 15781103
- 25) PMID : 19827953
- 26) CDC. Travelers' Diarrheas
- 27) PMID : 27567350
- 28) PMID : 14627948
- 29) PMID : 17278062
- 30) PMID : 26695080
- 31) PMID : 20194278
- 32) PMID : 2502403
- 33) PMID : 7142747
- 34) PMID : 20512057
- 35) PMID : 22843784
- 36) PMID : 18177217
- 37) PMID : 24590748
- 38) PMID : 22146873
- 39) PMID : 18756189
- 40) PMID : 22031485
- 41) PMID : 25361022
- 42) PMID : 23943984
- 43) PMID : 23277317
- 44) IDSA guideline 2017
- 45) PMID : 21069673
- 46) PMID : 29257353
- 47) PMID : 21069693
- 48) Pediatrics January 2018, 141 ; Review Article

- 49) PMID : 26695595
- 50) PMID : 18843705
- 51) PMID : 22985838
- 52) PMID : 12190370
- 53) PMID : 10604643
- 54) PMID : 22391549
- 55) PMID : 22416100

Reference

Chapter2 8. 腹腔内感染症

Ref1 臨床所見からの虫垂炎診断

- ✓ "Does this child have appendicitis?"という小児の虫垂炎診断のメタアナリシスにおける問診, 診察, 予測スコアの感度, 特異度尤度比を下記にまとめた (PMID : 17652298)

腹痛のある小児における徴候・症状・検査・診断スコアの検査特性

	LR ⁺ (95%CI)	LR ⁻ (95%CI)
発熱あり (カットオフはバラバラ)	1.2 (1.1-1.4)	0.53 (0.29-0.97)
反跳痛	3.0 (2.3-3.9)	0.28 (0.14-0.55)
腹痛の移動*	1.9-3.1	0.41-0.72
右側下腹部痛	1.2 (1.0-1.5)	0.56 (0.43-0.73)
WBC > 10000/μL	2.0 (1.3-2.9)	0.22 (0.17-0.30)
好中球 < 6750/μL	2.0 (1.7-2.2)	0.06 (0.03-0.16)
Alvarado/MADTRELS (≥7)	4.0 (3.2-4.9)	0.20 (0.09-0.41)
Pediatric Appendicitis Score (≥6) *	2.4 (2.0-2.8)	0.27 (0.20-0.37)

*メタアナリシスされていない

Alvarado/MANTREL score : >7 点で急性虫垂炎と判断する

痛みの移動 1 点 (Migration of pain), 食欲不振, ケトン尿 1 点 (Anorexia), 嘔気, 嘔吐 1 点 (Nausea), 右下腹部の圧痛 2 点 (Tenderness in the right lower quadrant), 反跳痛 1 点 (Rebound pain), 発熱 (≥37.3°C) 1 点 (Elevation of temperature), 白血球増多 (≥10000/μL) 2 点 (Leukocytosis), 好中球割合の上昇 (好中球 > 75%) 1 点 (Shift of WBC count of the left)

(PMID : 3963537)

Pediatric Appendicitis Score : >7 点で急性虫垂炎と判断する

痛みの移動 1 点, 食欲不振 1 点, 嘔気嘔吐 1 点, 右側下腹部痛 2 点, 咳嗽, 跳躍, 打診による叩打痛 2 点, 体温上昇 (定義なし) 1 点, 白血球上昇 (≥10000/μL) 1 点, 白血球左方移動 (定義なし) 1 点

(PMID : 12037754)

Ref2 CAPD 関連感染症の出口部感染症・トンネル感染症

- ✓ CAPD 関連感染症には出口部感染症, トンネル感染症があるが, 本書では割愛した。非常にエビデンスが限られた分野ではあるが, 小児の CAPD 関連感染症のガイドラインがあるので参考にしてほしい (PMID : 22851742)
- ✓ 感染症発症時の腹膜透析カテーテルの扱い, 抗菌薬腹腔投与など, 慣れた医療者が行うべきである。小児腎臓科, 泌尿器科と連動して治療にあたる
- ✓ 小児感染症専門医は, カテーテルを抜かなくてはいけないときに (難治例, *S. aureus* や *P. aeruginosa* の出口部およびトンネル感染, 真菌, 抗酸菌) 患者の状況を把握したうえで, 毅然と提案できるかが求められる

Ref3 小児における胆汁うっ滞の鑑別

肝外疾患	肝内疾患	肝外解剖学的異常
心疾患（循環不全）、薬剤/中毒、甲状腺機能低下症、TPN、ウイルス性肝炎（HSV、VZV、EBV、CMV、インフルエンザ、アデノ、パルボ B19、エンテロウイルスなど）	Alagille 症候群、自己免疫性肝炎、嚢胞線維症、PFIC 原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、VOD、代謝性疾患（先天性胆汁酸合成異常症、Willson 病、フルクトース不耐症、 α 1 アンチトリプシン欠損症、ガラクトース血症、高チロシン血症など）	胆道閉鎖症、胆管嚢胞（Caroli 病など）、総胆管結石症

PFIC：progressive familial hepatocellular cholestasis（進行性家族性肝内胆汁うっ滞症）、TPN：total parenteral nutrition（完全経静脈栄養）、VOD：veno-occlusive disease（肝静脈閉塞症）

(PMID：27066444 を一部改変)

Ref4 小児における胆石と関連のある疾患群と無石胆嚢炎をきたす疾患群

胆石と関連のある疾患群	無石胆嚢炎をきたす疾患群
胆道系異常（胆管嚢胞など）、セフトリアキソン使用、嚢胞線維症、Crohn 病、遺伝子異常（ <i>ABCB4</i> 、 <i>UGT1A1</i> 変異）、溶血性疾患（鎌状赤血球症、遺伝性球状赤血球症）、栄養失調、代謝性疾患、肥満、寄生虫疾患（ <i>Ascaris lumbricoides</i> ）、移植、TPN	胆道系異常（胆管嚢胞など）、化学療法、骨髄移植、熱傷、全身状態不良、敗血症、SIRS、Crohn 病、IgA 血管炎、川崎病、SLE、胆泥、微石症 全身性感染症の稀な症状 細菌： <i>Salmonella</i> spp., <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Leptospira</i> spp., <i>Brucella</i> spp., <i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i> * <i>Helicobacter</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp.は胆汁培養が陽性となる ウイルス：EBV、CMV、Mumps、HAV 真菌（免疫不全者）： <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., 寄生虫： <i>P. falciparum</i> 、免疫不全では <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i> , TPN

TPN：total parenteral nutrition（完全経静脈栄養）、

SIRS：systemic inflammatory response syndrome（全身性炎症反応症候群）

Ref5 アドバンスドレクチャー

■虫垂炎→手術？ vs 抗菌薬＋待機手術？

「虫垂炎を見つけた→よし手術だ」という流れができたのは 130 年も前にさかのぼる（Trans Assoc Am Physicians.1886；1：107-144）。しかしそのドグマも最近は変わりつつあり、非穿孔性の急性虫垂炎は non-operative therapy（NOT）（または "Antibiotic first" strategy、どこかの国の大統領みただ）が選択されるようになってきている。

外科的手術では全身麻酔、手術後合併症、コスト増大などさまざまなリスクがある。成人領域では大規模 RCT や、有名雑誌に総説が出てきている（PMID：26080338）（PMID：25970051）。一方、小児領域では NOT に関して評価した Pediatrics の系統的レビューに組み込まれた研究は 10 本と少なく、RCT に至っては 1 本しかない（PMID：28213607）。この系統的レビューでは NOT は初期治療の成功率は 97% と高いが、これらの患者のうち、14% が虫垂炎を再発している。

また NOT と虫垂切除術では再発時も含めた入院期間や合併症発生率は変わらない結果となった。これら NOT の治療期間は研究によりさまざま、多くは経静脈投与治療期間は 1-2 日間、内服と合わせて 7 日間程度が多い。

JAMA pediatrics より同時期に NOT に関する系統的レビューが発表されている（こちらは RCT を含む前向き研究のみを集めており、5 研究のレビュー）。この研究では NOT の治療失敗は 9.5%であった。本研究では糞石の存在は、治療失敗とより強い関連が認められ、およそ 1300 ドル（日本円で 15 万円ほど）のコストカットが可能であると計算されている。

小児の虫垂炎における NOT について、今言えることは下記程度である。

- ・非穿孔性虫垂炎の初期治療成功率は高い
- ・再発率は 1-2 割ある（成人期までフォローした数字はないのでもっと多いかもしれない）
- ・患者の QOL, 医療費など総合的な利点についてはまだ不明
- ・そもそも質の高い研究のデータが少ない

これらは非穿孔性虫垂炎に限った話であり、かつ各ガイドラインも現在の推奨は Surgery first である。いわんや穿孔性の複雑型虫垂炎の治療の第一選択は依然外科的手術第一である。

■Brook 先生を知っているか??

嫌気性菌あるところ、Brook あり……。大腸内容物（≒便）は 10^{11} （千億）個/g の菌を含み、その重量のおよそ 1/3 を占める。そして嫌気性菌は好気性菌の 100-1,000 倍多い（PMID : 8324114）。つまり、腸管内には非常に多くの嫌気性菌が存在している。Itzhak Brook 先生は Georgetown 大学小児科教授で、小児の嫌気性菌と頭頸部感染症の専門家だ。700 を超える論文を執筆している（Wikipedia にも載るような人物）。

培養を試みなければ通常培養されない、かつ培養が難しい嫌気性菌への彼の愛情は半端ではない。小児の嫌気性菌感染症を PubMed で検索したなら、すぐにその 1st author に必ず "Brook I" の名前を見つけることだろう。実際成書でも小児感染症嫌気性菌の疫学など、引用文献に必ず名が出てくる。この名を知っておいて損はない。

■腹腔内感染症の empirical な抗菌薬選択について

腸内細菌、嫌気性菌、それ以外をどの程度考えるかによって少しずつ選択は変わる。私の頭の中では以下のような差を考えている

●アンピシリン/スルバクタム

耐性（ESBL など）を持たない大腸菌に対する感受性が高くはないことがある。*Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* などの腸内細菌が、内因性に染色体性 β ラクタマーゼを過剰産生している場合に無効である。抗菌薬前投与などがある場合は選択しない。*Bacteroides* に対する感受性はよい。ソースコントロールされていれば大きく失敗しない印象はある。

●セフォタキシム+メトロニダゾール

E. coli, *K. pneumoniae* に対する感受性がアンピシリン/スルバクタムよりもよい。また *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* などの腸内細菌による感受性もアンピシリン/スルバクタムよりも優れている。しかしこれらの菌が内因性に染色体性 β ラクタマーゼを過剰産生している場合に無効となる。腸球菌はカバーしていない。

●セフメタゾール

上述の通り *Bacteroides* に対する感受性が微妙である点を考慮しなくてはならない。またアンピシリン/スルバクタムと同様に、内因性染色体性βラクタマーゼを過剰産生している腸内細菌には無効である。*in vitro* でESBL産生菌に対する感受性がある。ソースコントロールされていれば大きく失敗しない印象はある。

●アンピシリン+ゲンタマイシン+メトロニダゾール

海外で古典的に好まれる腹腔内感染症治療のレジメンである。ゲンタマイシンが多くの（緑膿菌も含めた）グラム陰性桿菌をカバーする。ただしゲンタマイシンは膿瘍などの酸性環境で活性が落ちる。そのため、明らかな膿瘍形成がある場合に積極的には選択しない。

●セフェピム+メトロニダゾール（±ミカファンギン）

集中治療を要す腹腔内感染症が疑われる場合などに選択する。緑膿菌, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* などの染色体性βラクタマーゼを保持する腸内細菌まで考慮に入れた選択である。もともとESBL産生菌の保菌が明らかな場合は選択しない。また腸球菌はカバーしない。

●ピペラシリン/タゾバクタム

筆者は当薬が高頻度に『思考停止の薬』になるため好きではない。実際腹腔内感染症治療においても、常に短しタスキに長しであると思っている。緑膿菌カバー、嫌気性菌カバーをしたくて、メトロニダゾールが使用できない状態（脳、脊髄に器質的疾患のある患者）では考慮する。

●メロペネム（±ミカファンギン, ±ゲンタマイシン or シプロフロキサシン）

最終兵器である。腹腔内感染症において血液培養でグラム陰性桿菌が培養されたときなどに考慮する。その場合、アミノグリコシドやキノロンのダブルカバーも治療開始当初は考慮する。ただしメロペネム≠最強という誤謬に陥ってはならない。メロペネム使用中ブレイクスルーした腸球菌菌血症を経験したことがある。

腹腔内感染症の empirical therapy の一長一短

抗菌薬	腸内細菌	AmpC 過剰産生菌	ESBL 産生菌	<i>Bacteroides</i>	腸球菌*	備考
ABPC/SBT	○	×	×	○	○	重症でなければ選択
CTX+MNZ ⁺	○	×	×	○	×	大腸菌に対する感受性がABPC/SBTよりよいことが多い
CMZ	○	×	○	△	×	重症でなく、ESBL産生菌の保菌があれば選択
ABPC + GM + MNZ	○	○ or ×	○ or ×	○	○	GMの腸内細菌感受性による。膿瘍では使用しない
CFPM+MNZ	○	○	×	○	×	重症で、ESBL保菌がない患者では選択しやすい
PIPC/TAZ	○	×	×	○	○	常に短しタスキに流し。他の選択以上のメリットがない
MEPM	○	○	○	○	△	<i>E. faecium</i> はすべてのカルバペネムに耐性, <i>E. faecalis</i> はイミペネムのみ感受性

*そもそも腸球菌は腹腔内感染症において初期から必ずカバーしないといけない菌ではない

†メトロニダゾール静注は脳、脊髄に器質的疾患のある患者（化膿性髄膜炎及び脳膿瘍の患者を除く）は中枢神経系症状があらわれることがあるため禁忌となっているため注意する

ABPC/SBT：アンピシリン/スルバクタム, CTX：セフトキシム, MNZ：メトロニダゾール, GM：ゲンタマイシン, CFPM：セフェピム, PIPC/TAZ：ピペラシリン/タゾバクタム, MEPM：メロペネム

Ref6 俺の言い訳 急性巣状細菌性腎炎 (AFBN) の治療期間

もともと3週間治療をした方がよいと研究したのは、皆さんご存知、小児AFBN界のリーダーChi-Hui Cheng先生 (Division of Pediatric Nephrology in Chang Gung Children's Hospital) である。小児感染症の2大成書といわれるLongとFeigin and CherryのAFBNに関する記載は、彼の研究により成り立っているといっても過言ではない (日本や他国の先生のデータもありますので、若干過言です)。

彼の "Is Acute Lobar Nephronia the Midpoint in the Spectrum of Upper Urinary Tract Infections between Acute Pyelonephritis and Renal Abscess?" (PMID : 19782999) という研究がある。この中で複雑型AFBNと単純型AFBNという概念が登場する。造影CTで均一な造影不良効果を呈するのが単純AFBNで、不均一な造影不良効果は複雑型AFBNという定義で、その他腎盂腎炎、腎膿瘍とともにその違いを調べている。

63例の単純AFBNは治療後の平均発熱期間が3日±1.49日 (複雑AFBN 5.11日±2.74日) と短く、2週間の治療で失敗はなかった。この研究では単純AFBNは腎盂腎炎の重症型と位置付けられ、複雑型AFBNとは別の概念であると結論付けられている。

複雑型AFBNは一律3週間治療されているので、2週間治療にした場合の失敗率はわからない。全例造影CTを行って単純/複雑を見分ければよいかもしれないが、被曝の観点からも慎重にならざるを得ない。現在CTなしでそれらを見分けるのは、治療後の発熱期間くらいしかなさそうである。仮に造影CTをしていれば、そこで診断もできる。最近のCheng先生の研究はAFBNを起こす菌の毒性や患者の自然免疫に関わるSNP変異などに及んでいる。彼がいつかきつとこの論争に幕を下ろすと信じてやまない。

■origin 編の参考文献

- 1) PMID : 2239906
- 2) PMID : 17652298
- 3) PMID : 23231939
- 4) PMID : 17652298
- 5) PMID : 26015876
- 6) PMID : 10888451
- 7) PMID : 4022704
- 8) PMID : 15809393
- 9) PMID : 16928974
- 10) PMID : 21324843
- 11) PMID : 16566087
- 12) PMID : 15140306
- 13) PMID : 20034345
- 14) PMID : 3293444
- 15) PMID : 22851742
- 16) PMID : 2019378
- 17) PMID : 8607582
- 18) PMID : 18288616
- 19) PMID : 16581952
- 20) PMID : 6372023

- 21) PMID : 15343468
- 22) PMID : 10508877
- 23) PMID : 4888315
- 24) PMID : 18845984
- 25) PMID : 24389603
- 26) PMID : 2748238
- 27) PMID : 23100216
- 28) PMID : 10403422
- 29) PMID : 1200016
- 30) PMID : 3681545
- 31) PMID : 11933595
- 32) PMID : 2661103
- 33) PMID : 19245868
- 34) PMID : 8632265
- 35) PMID : 1898681
- 36) PMID : 22157135
- 37) PMID : 8849217
- 38) PMID : 23824372
- 39) 日本臨床微生物学雑誌 Vol. 25 No. 3 2015. 35
- 40) PMID : 26076753
- 41) PMID : 16326693
- 42) PMID : 25459491
- 43) PMID : 24286715
- 44) PMID : 14743039

Reference

Chapter2 9. 発熱性発疹症の診かた・皮膚感染症

Ref1 皮疹の性状

■斑

- ✓ 斑 (macules) とは盛り上がりのない皮膚色変化をいう。赤ければ紅斑 (erythematous) である。紅斑と紫斑 (purpura) の区別に圧迫での消退の有無を使用する。紅斑は圧迫で消退する。丘疹 (papules) は直径 1cm 未満の個別の隆起をいう
- ✓ よく斑丘疹 (maculopapular rash) という言葉が使用されるように, これらの皮疹は同時に起こりやすい。また融合傾向を伴った場合は麻疹様発疹 (morbilliform) と呼び, 融合がない場合風疹様発疹 (rubelliform), また表面が紙やすり様にみえれば, 猩紅熱様発疹 (scarlatiniform) と呼ぶ
- ✓ さらに皮疹が作り出す特徴をほかの言葉で追加し表記することもある。『環状』『レース状』『網状』『一過性』『膨疹様』『紫斑・点状出血を伴う』『色素沈着を伴う』などである。ただこれらの追記はある程度疾患を想起させる力もあるため, (レース状と聞いたら伝染性紅斑? 環状と聞けばリウマチ熱? と思うだろう) 独り歩きしないように注意すべきである
- ✓ 筆者が下記の表の中の疾患で臨床経過と合わせて, これは! といえるのは突発性発疹, 水痘 (ただしワクチン接種患者の breakthrough varicella は激ムズ), 伝染性単核球症, 手足口病, 伝染性紅斑, 麻疹 (こちらもワクチン接種者の修飾麻疹など, 激ムズ), 風疹, 伝染性膿痂疹, SSSS くらいで, もっと増やせたらいいなと思っている
- ✓ また紅斑をきたす疾患で数時間単位で亡くなる可能性がある疾患は, トキシックショック症候群である。バイタルサインの変化に常に注意を払う必要がある

紅斑・斑・丘疹をきたす疾患群

ウイルス	ヘルペスウイルス：突発性発疹，水痘，帯状疱疹，伝染性単核球症，バラ色粗糠疹（HHV7），多形紅斑
	ポックスウイルス：天然痘，牛痘，伝染性膿疱性皮膚炎，伝染性軟属腫（Molluscum contagiosum いわゆる水いぼ）
	ピコルナウイルス：非特異的紅斑，手足口病，ボストン紅斑（echo16），eruptive pseudoangiomatosis
	パラミクソウイルス：麻疹，風疹
	パルボウイルス：伝染性紅斑，papular purpuric gloves and socks syndrome
	アルボウイルス：デング熱，ウエストナイル熱
	レトロウイルス：HIV 感染症急性期
	その他：Gianotti-crosti 症候群，unilateral laterothoracic exanthem
細菌	伝染性膿痂疹，毛囊炎，爪周囲炎，SSSS（ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群），TSS（トキシックショック症候群），猩紅熱，丹毒，蜂窩織炎，会陰部皮膚炎，リウマチ熱，紅色陰癬，アクチノマイコーシス，壊疽性膿皮症，ホットタブ毛囊炎（緑膿菌），鼻疽（ <i>Burkholderia mallei</i> ）髄膜炎菌感染症，淋菌感染症，ネコひっかき病，鼠咬症，野兎病，ブルセラ症，エールリヒア症，アナプラズマ症，レプトスピラ症，梅毒二期，Yaws（イチゴ腫，フランベシア），リケッチア（ツツガムシ病，日本紅斑熱），Q 熱
原虫	トキソプラズマ症，リーシュマニア症，トリパノソーマ症
寄生虫	線虫：蟯虫，鉤虫，幼虫移行症，オンコセルカ症
	吸虫症
真菌	皮膚糸状菌：頭部白癬，体部白癬，顔白癬，陰部白癬，Majocchi granuloma（ <i>Trichophyton</i> 感染症）
	カンジダ症，癬風（ <i>Malassezia furfur</i> 感染症），プラストミセス症，ヒストプラズマ症，コクシジオミセス症，フサリア症，アスペルギルス症，スポロトリコーシス症，アルテルナリア感染症など
非感染性	丘疹優位：虫刺症，ニキビ，毛孔性角化症，汗疹，環状肉芽腫症，刺胞動物刺症
	紅斑優位：日焼け，皮膚筋炎，SLE Maculopapular：薬疹，アトピー性皮膚炎，接触性皮膚炎，多型性光線過敏症

■小水疱・水疱

- ✓ 膿ではない水で充填された皮膚から隆起する病変であり，1cm 未満を小水疱，1cm 以上を水疱と呼ぶ。孤立性で存在するか？（Herpetic whitlow など），局在しているか？（ブドウ球菌性伝染性膿痂疹），集簇しているか？（HSV 感染症，VZV 感染症），デルマトームに沿っているか？（帯状疱疹），全身性か？（水痘）など病変分布を評価する
- ✓ また，どこに水が溜まっているか（水疱が破れやすいかどうか）も重要で，表皮上にあれば破れやすく（SSSS，膿痂疹），表皮，表皮下であれば緊満し，容易には破れない。また基本的に同じステージの皮疹が揃うことが多いが，水痘はすべてのステージが同時に認められることが特徴である。
- ✓ 数時間，数日単位で亡くなる可能性がある疾患は，免疫不全の水痘，新生児 HSV 感染症，壊死性筋膜炎，*Vibrio vulnificus* 感染症，*Aeromonas hydrophila* 感染症，Stevens-Johnson 症候群である

小水疱，水疱をきたす病原体

病原体・病態	水疱の特徴	サイズ	局 在	その他所見
HSV	緊満	1-4mm	粘膜及び粘膜周囲	集簇し，痛みがある
帯状疱疹	緊満	小水疱	デルマトームに沿う	デルマトームに沿って集簇する。免疫抑制者では播種する
手足口病	緊満	小水疱	手掌足蹠，口腔粘膜，臀部	卵円形を呈し，皮膚紋理に沿う
水疱性膿痂疹	壊れやすい	小水疱，水疱	口腔周囲，会陰周囲	はちみつ色の痂痂形成
SSSS	壊れやすい	大きい水疱	間擦部から始まる	5歳未満
<i>Vibrio vulnificus</i> 感染症	緊満	水疱	足	肝不全＋海水曝露* 四肢の緊満水疱
壊死性筋膜炎	緊満（血性）	水 疱	どこでも	かなり痛みの強い紫斑を伴う発赤
水疱性白癬	緊満	小水疱，水疱	足	環状の趾間落屑
Stevens-Johnson 症候群	壊れやすい	小水疱，水疱	顔面，口腔，その他どこでも	急激に広がる粘膜疹

SSSS : Staphylococcal scaled skin syndrome

海水，淡水曝露後に起こる軟部組織感染症起炎菌の覚え方 "AVEEM "

A : *Aeromonas* spp.
 V : *Vibrio vulnificus*
 E : *Erysipelothrix rhusiopathiae* (類丹毒 : erysipeloid)
 E : *Edwardsiella tarda*
 M : *Mycobacterium marinum*

■膿疱 (pustule)，癰 (furuncle)，癰 (carbuncle)

- ✓ 直径 1cm 未満の黄色液体を含んだ隆起をいう。1cm 以上の大きさは癰 (せつ) (furuncle) と呼ぶ。癰は一般的にはおでき (boil) といった方がわかりやすい。癰が融合すると癰 (よう) (carbuncle) と呼ぶ。最も多い原因菌は *S. aureus* である
- ✓ 新生児，免疫不全患者における播種性のカンジダ感染症では全身に膿疱が認められることがある

●Herpetic whitlow (ヘルペス瘰癧)

- ✓ 見た目の派手さが相まって，病名を知らないと結構ビビる疾患である。HSV 感染症である。指に集簇した膿疱と周囲の発赤腫脹をきたす。こういう指をみたら口をみるべきで HSV 歯肉口内炎ができてはいるはず (ないこともあるけど)
- ✓ こどもは指をしゃぶるので，autoinoculation で指に感染が起きる。7-10 日間症状は持続する。アシクロビルの内服で経過が良くなるかもしれない (PMID : 22546886)

●Blistering distal dactylitis (水疱性先端指炎)

- ✓ 最も有名な原因菌は GAS だが，*S. aureus* や GBS も原因になるといわれている。2-16 歳の指先の腹に大きな癰を伴う感染症。病変が集簇していない点と場所が Herpetic whitlow と異なる (PMID : 15093848)

●Hidradenitis suppurativa (汗腺膿瘍)

- ✓ 思春期以降アポクリン腺のある腋窩，陰部，肛門周囲に起きる膿瘍。常染色体優性遺伝で家族歴がある場合もある。この疾患は結構難渋することが多い (難治性で瘻孔化する場合もある) ので，皮膚科と相談して治療する

●Hot tub folliculitis (バスタブ毛囊炎)

- ✓ 緑膿菌で汚染されたお風呂やプールに曝露し発症する。水着を着ている場所に発生しやすい。緑膿菌は本来に水が好き (PMID : 11130858)

●カンジダオムツ皮膚炎

- ✓ おおよそ 10%程度の乳児が経験する。満期産では 7-9 カ月に最も多く、極低出生体重児では 10-11 週に多い (かつ 28%に発症する)。鷲口瘡を合併していることがあるため注意する
- ✓ 接触性皮膚炎との合併も多い。皮疹の特徴は雛皮内にも紅斑が広がる。ときに satellite lesion として、膿疱が紅斑辺縁から少し離れた大腿部や腹部など場所に認められることである

●肛門周囲膿瘍

- ✓ 基本的に男児に多く、ほぼ 2 歳未満である。腹側を 12 時方向としたとき、3 時、9 時方向 (要は側方) に発症しやすい。1 歳台にほとんどが自然治癒する
- ✓ 起炎菌は基本的に腸内細菌、嫌気性菌である [排膿検体の培養は、特に対応や予後に影響を与えず、コストベネフィットが悪いという報告もある (PMID : 27226422)]
- ✓ 抗菌薬の使用や、小切開圧迫排膿を行うか、切開排膿を行うか、漢方薬 (十全大補湯、排膿散及湯) を用いるか。答えがまだ出ていない部分が多い [切開、排膿で再発率などに差があるという研究も、ないという研究もある (PMID : 21785979) (PMID : 22507498) (PMID : 26881235)]
- ✓ 難治例や痔瘻を合併している場合は小児外科に相談する。2 歳以上になっても発症する場合は Crohn 病や免疫不全 (特に CGD) の精査を考慮する

■結節 (nodule)

- ✓ 直径 1cm 未満の隆起を丘疹 (papule), 直径 1cm 以上の隆起を結節 (nodule) をという。平滑 (smooth) か、鱗屑 (scaly) か、角化性 (hyperkeratotic) か、臍窩 (umbilical) を伴っているかなど、隆起頂点の性状を記載するとよい。また丘疹との混在や潰瘍化への進展 (皮膚結核, 非結核菌性抗酸菌症など) も認められる
- ✓ 臨床でよくであう結節として、結節性紅斑は重要である。無痛性の結節が急激に発症することは、あまりない (要注意は好中球減少患者や重度の免疫不全患者)

■膨疹 (urticaria, hives)

- ✓ 膨疹とは、じんましんであり、じんましんといえばそれば膨疹を意味する。紅斑を伴う一過性、限局性の浮腫を呼び、多くは掻痒感を呈する。蕁麻疹とはイラクサのことであり、触れる場所に同様の皮疹を呈することから呼ばれている。Urticaria の Urtica は同様にイラクサのことである。
- ✓ 皮膚マスト細胞が何らかの機序により脱顆粒し、放出されたヒスタミンをはじめとするメディエーターが作用し、血管拡張と血漿成分の漏出を生じる。特定の抗原が同定できることは少ない。出現期間 1 カ月を境にして急性じんましん、慢性じんましんを区別する。特に急性じんましんでは上気道感染症による一過性のものが多い。原因は多岐にわたる
- ✓ また非感染性で発熱を伴う慢性じんましんとして CAPS (クリオピリン関連周期性症候群) (新生児は CINCA : chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome) を自己炎症性疾患として知っておく

■点状出血/紫斑/出血斑 (petechiae/purpura/ecchymosis)

- ✓ 皮下出血である。サイズでそれぞれ点状出血 ($\leq 4\text{mm}$), 紫斑 (5-9mm), 出血斑 ($\geq 1\text{cm}$) に分ける。圧迫で消退しない

- ✓ 基本的に隆起がないが、血管炎に伴う場合は palpable purpura と呼び、IgA 血管炎で有名である。すべての皮下出血は鮮紅色から深紅色→紫色→緑色から黄土色→消退と同じ経時的な色調変化する。発熱（ないし低体温）に伴う紫斑を見つけたなら、致命的疾患を思い浮かべなければいけない
- ✓ 電撃性紫斑病 (fulminant purpura) は髄膜炎菌、肺炎球菌、Hib による感染症で急激にショックが進行し、死亡する可能性がある。またその他に敗血症性塞栓症や感染性心内膜炎などの重症疾患が隠れていることがあるため要注意
- ✓ Retiform purpura は真皮、皮下血管の塞栓によって引き起こされる紫斑である。"livedo reticularis" と呼ばれる。あまり網状パターンを呈することは少なく、パズルのピース様、分枝した紫斑と称される。血管侵襲性のある病原体（ムーコル症、*Aspergillus*, *P. aeruginosa*) で認め、重症のサインであるため見逃さない（はじめて聞いた人は一度ググってみよう。どっからどう見ても重症と思うに違いない）

紫斑の原因となる感染症

細菌	髄膜炎菌、肺炎球菌、Hib、TSS、リケッチア症、エールリヒア症、細菌性敗血症性塞栓症 (<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>)、感染性心内膜炎、その他細菌感染症による敗血症性 DIC
真菌	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Rhizopus</i> , ムーコル症
寄生虫	回虫症、糞線虫症 (hyperinfection syndrome), <i>Trichinella spiralis</i>
原虫	熱帯熱マラリア
ウイルス	伝染性単核球症、アデノウイルス、エンテロウイルス、風疹、パルボウイルス B19 (papular-pururitic gloves and socks syndrome), RSV, インフルエンザウイルス、黄熱病、ウイルス性出血熱、HIV
新生児	敗血症、先天性梅毒、先天性トキソプラズマ症、エンテロウイルス、サイトメガロウイルス、HSV (先天性風疹症候群の blueberry muffin spot は髄外造血であり、出血斑ではない)

DIC : disseminated intravascular coagulopathy

■潰瘍 (ulcer)

- ✓ 感染症を考慮した場合にそこそこ鑑別を絞るキーになるため、二次性皮疹では特別に潰瘍を扱う
- ✓ よく診る疾患は疾患全体像からある程度鑑別可能である。慢性経過の単発皮膚潰瘍などは、非結核性抗酸菌症を考慮する。バイタルが悪い場合は敗血症性塞栓症による潰瘍を考える
- ✓ 最も注意すべきは重度の免疫不全患者の場合で、鑑別が一気に広がる。特に骨髄移植中で白血球ゼロという患者の皮膚潰瘍は要注意で、ムーコル症、壊疽性膿瘡 (ecthyma gangrenosum) (アドバンスドレクチャー参照)、播種性カンジダ症など致命的感染症を考え、対応すること

潰瘍を伴う感染症 (日本の小児で診るならこれくらいの鑑別順位)

よく診る	黄色ブドウ球菌感染症、伝染性膿痂疹、HSV 感染症、帯状疱疹
まあ診る	非結核性抗酸菌感染症、敗血症性塞栓症、壊疽性膿瘡、ムーコル症、カンジダ感染症
Rare	アクチノマイコーシス、ノカルジア症、クリプトコッカス感染症、メイリオイドーシス (<i>Burkholderia pseudomallei</i>)、スポロトリコーシス、皮膚結核、梅毒、CAEBV 患者の蚊虫刺後、アスペルギルス症
Very Rare	鼠径リンパ肉芽腫症 (<i>Chlamydia trachomatis</i>) 鼠径部肉芽腫 (<i>calymmatobacterium granulomatis</i>) 炭疽、軟性下疳 (<i>H. ducreyi</i>)、ジフテリア感染症、Lyme 病、鼻硬化症 (<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i>)、野兔病、プラストミセス症、コクシジオミセス症、ヒストプラズマ症、メジナ虫症、リーシュマニア、皮膚アメーバ症、イチゴ腫、ブルーリ潰瘍 (<i>M. ulcer</i>)

非感染性潰瘍病変

壊疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum) :

はっきりとした原因は不明の主に下肢 (75%) に発症する壊死を伴う潰瘍性病変を呈する疾患である。疼痛性の丘疹, 膿疱で始まり, 薄暗い紫色の不規則で拡大傾向の辺縁をもつ潰瘍を呈する。炎症性腸疾患, 関節リウマチ, 悪性腫瘍, 原発性免疫不全などの基礎疾患のある患者に発症しやすい (50%ほど)。ステロイドや免疫抑制薬で治療する

その他: 褥瘡, SLE, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, 多発血管炎性肉芽腫症, IgA 血管炎, 結節性多発動脈炎

Ref 2 新生児の皮疹

■良性一過性

●中毒疹/中毒性紅斑 (erythema toxicum)

- ✓ 良性皮疹の代表格。中毒という言葉とは, 病態を全く沿わない良性の膿疱, 丘疹性の皮疹である。実に 30-70%の満期産児に発症する。皮疹は中心に 1-2mm の丘疹や膿疱を囲むような紅斑を呈し, 分布は顔面体幹が主であるが, 四肢にも起きる
- ✓ 出生後 2-4 日に起きる (最大 3 週間くらいまではありうる)。数日以内に自然軽快する。膿疱内容物の Giemsa 染色では好酸球が有意に認められる。Gram 染色, 培養は陰性

●皮脂腺過形成 Sebaceous hyperplasia

- ✓ 良性皮疹の代表格その 2。21-48%にみられる。新生児の鼻や上口唇に現れる毛嚢に一致し, 表面平滑な, 紅斑を伴わない黄白色の丘疹・膿疱を認める。子宮内でのアンドロゲンの影響で皮脂腺が過形成を起こす

●稗粒腫 Milia

- ✓ 良性皮疹の代表格その 3。白色の表面平滑な 2mm 以下の丘疹が, 数個から数十個別々に現れる。出生時から最大 50%に認められ, 顔面が多い (PMID : 18819726)
- ✓ 角質が表皮内に溜まった状態と説明される。数カ月で自然に軽快する。皮脂腺過形成と混同しやすい。皮脂腺過形成の方が鼻に集簇しがちで, 色がやや黄色く大きさも少し大きい

●新生児ざ瘡 (新生児頭部膿疱症)

- ✓ 出生後数日から数週間のうちに顔面 (特に頬部), 体幹に起き, 数カ月で特異的治療を要さず改善する
- ✓ 20%の新生児に起きる (PMID : 10192162) いわゆるニキビよりもサイズが小さく, 汗疹と間違えやすい
- ✓ 後述の紅色汗疹と鑑別が不可能な場合がある。Malassezia (*M. furfur*, *M. sympodialis*) に対する炎症反応と推定されている。重症例ではイミダゾールやケトコナゾール塗布, 局所ステロイドを使用することがある

●汗疹

- ✓ 保育器, 光線療法がリスクとなる。いわゆる"あせも"である。紅色汗疹 (miliaria rubra, prickly heat) ではエクリン腺閉塞が表皮中層以下で起きるため, 炎症性の膿疱や水疱などをきたしうる

●一過性新生児膿疱黒皮症 (transient neonatal pustular melanosis)

- ✓ 出生時から 2-5mm 大の紅斑を伴わない膿疱が顔面, 頸部, 前胸部 (>臀部, 体幹, 大腿, 手掌足蹠) に起きる疾患
- ✓ 満期産の黒色人種に多い (出生 4%程度)。その他の人種にも起こりうる。最初は相当ビビる。Giemsa 染色では好中球を認める点が中毒疹と異なる。
- ✓ Gram 染色と培養は陰性である。HSV 感染症, VZV 感染症, 先天性播種性カンジダ症, 先天性梅毒, *Listeria* などとの鑑別を必要とする。膿疱は出生数日にほぼ自壊し, 色素沈着を残す (数週から数カ月で消失する)

●好酸球性膿疱性毛囊炎と乳児肢端膿皮症

好酸球性膿疱性毛囊炎

- ✓ 前額，頭皮を中心に繰り返す膿疱，水疱疹として乳児未満で認められる。掻痒感が強い
- ✓ 膿疱内容物の Giemsa 染色では好酸球が有意で，培養，Gram 染色は陰性である。病状が乳児肢端膿皮症と似ていて，同じ疾患群に組み込む専門家もいる
- ✓ 抗ヒスタミン薬，局所ステロイド投与を使用する。2-3 歳で軽快する

乳児肢端膿皮症

- ✓ 出生時や出生数週後，出生数カ月後に四肢に起こる再発性膿疱，水疱疹で 1 週間程度持続し，落屑と色素沈着を残す
- ✓ 新生児乾癬と間違えやすい点を注意する。2-3 歳まで再発する

■要注意！

●新生児 HSV 感染症

- ✓ 新生児 HSV 感染症は①播種型（25%），②中枢神経型（30%），③皮膚，眼，粘膜型（SEM 型）（45%）に分類される。SEM 型の 80%が皮膚に水疱を形成する。また播種型 77%，中枢神経型 60%に皮膚病変を合併する（発症後日に現れることがあるので注意）
- ✓ 出生 6 週後以内に発症することがほとんどで，特に播種型，SEM 型ではより早期（出生 1-2 週）に起きる。2-4mm の紅暈を伴う小水疱で集簇，融合傾向がある。限局することも全身に起きることもある
- ✓ 24-72 時間で水疱内容は膿疱に変化し，痂皮化する。疑ったら血清，髄液，水疱内容物を PCR に提出し，アシクロビル 60mg/kg/day 分 3 の治療を開始する

●*Listeria monocytogenes* 感染症

- ✓ 新生児早期敗血症として発症した場合，出生時から紅斑をベースにピンポイントの孤立した小さい膿疱を全身に呈することがある（granulomatous infantisepsia と呼ぶ）。このようなケースでは予後が悪い
- ✓ 膿疱の Gram 染色で Gram 陽性桿菌を認める

●先天性カンジダ症

- ✓ 子宮内でカンジダに曝露した場合に出生時や 1 日以内に発症する。リスクは母体の頸管縫縮術，子宮内人工物使用，未熟児，母体の膣カンジダ症の既往である。さまざまな皮疹を呈する。びまん性紅斑，丘疹性紅斑，水疱，膿疱疹，鱗屑などが手掌足蹠も含め，どこにでも起きる
- ✓ *C. albicans* が最も多いが，*C. glabrata*，*C. tropicalis* などの報告もある。
- ✓ 満期産では軽症で，抗真菌薬の局所投与により改善することもあるが，髄膜炎合併例までさまざまな報告がある，体温調節障害，筋緊張低下，低血糖，循環不良などの全身症状がある場合は注意する。低出生体重児は呼吸窮迫症候群様の所見を呈することがある
- ✓ 先天性カンジダ症患者の所見のある皮膚からの中心静脈挿入は避けるべきである
- ✓ 合併症のない先天性カンジダ症は，ナイスタチンの局所療法が最もデータがあるが，日本では薬剤がないので，ミコナゾール（フロリード®）が使用可能である。全身状態が悪ければ血液培養，髄液培養採取の上，筆者はアムホテリシン B リポソームを使用する

●NTED（neonatal toxic shock syndrome-like exanthematous disease）

- ✓ 新生児 TSS 様発疹症という名前で知られる。1994 年に日本から報告された MRSA の産生する TSST-1 によって，全身性紅斑を呈する疾患である。出生 1 週間以内（3-4 日が多い）に発症し，血小板減少を伴う点が特徴的である。満期産児では特に介入なく，自然に軽快する

診断基準

1. 紅斑（びまん性，全般的，斑状）
2. 下記のうち少なくとも一つ合致する
血小板減少（ $<150 \times 10^3/\text{mL}$ ），CRP の軽度上昇（1-5mg/dL），発熱（直腸温 $>38^\circ\text{C}$ ）
3. その他の疾患が除外できる

- ✓ 日本の NICU は，一時期非常に MRSA の保菌率が高い状態にあった。1992-2000 年の東京女子医大附属病院の NICU における NTED の発症率は 3.7%であったが，おそらく MRSA の保菌率が数十%あった時代のデータである。現在の保菌率はもっと下がっており，発症率は減っている印象がある（PMID: 9620715）（PMID: 12709162）（PMID: 23824366）

Ref3 蜂窩織炎の解剖学的部位と原因（合併感染症）

眼周囲	蝶形洞炎，眼窩隔膜前蜂窩織炎，眼窩蜂窩織炎
腹部	腹膜炎
四肢	骨髓炎，筋炎
手部	咬傷（ネコ，イヌ，ヒトなど）
関節	関節炎，滑膜包炎
創部周囲	創部感染症
会陰，肛門周囲	肛門周囲膿瘍，A 群溶血性連鎖球菌感染症
頬部	Hib 感染症（popsicle cellulitis），歯膿瘍，上顎洞炎
両側前脛骨	結節性紅斑
仙骨部	毛巣嚢胞感染症（dimple の深部感染）
頭皮	ケルスス禿瘡，頭血腫感染症
耳介後部	乳突蜂巣炎
耳全体	悪性外耳道炎（ <i>P. aeruginosa</i> ），耳介軟骨膜炎
陰囊	Fournier syndrome，精巣上体炎
頸部周囲	リンパ節炎，深頸部感染症

Ref4 アドバンスドレクチャー

■Gianotti-Crosti 症候群（GCS）

丘疹性肢端皮膚炎ともいう。頬部，臀部，四肢関節伸側面に現れる両側対称性丘疹である。古典的には①非再発性の顔面，四肢に 3 週間持続する紅色丘疹，②リンパ節傍皮質過形成，③通常非黄疸性の急性肝炎を特徴とした疾患概念。近年ではリンパ節腫脹および肝炎は，必須条件ではなくなっている。

最も有名なのは HBV 感染症との関連であるが，実際に最も多い原因は EBV（1/2-2/3 程度）である（PMID：22872825）。その他，エンテロウイルス，サイトメガロウイルス，パルボウイルス，パラインフルエンザウイルス，RSV，HHV6，*M. pneumoniae*，GAS，*Bartonella henselae*，予防接種などさまざまな関連が指摘されている。知名度が低く，単にウイルス性発疹症とされていることが多い。原因不明の小児疾患で 4 歳未満が 90% 以上を占める。

皮疹の特徴は分布（キーワードは両側対称および四肢伸側，顔面，臀部であり，逆にいわゆる体幹，手掌足

蹠は所見がない)である。皮疹の形状はピンクから紅色の丘疹，水疱性丘疹であり，長期間に及ぶ（50%以上は6週間持続し，治癒に2カ月近くかかる）。そして痒い。ケブネル現象（正常部位に搔把で所見が現れる）も認める。25-35%に頸部，腋窩，鼠径部などにリンパ節腫脹を認める。

診断は臨床診断である（診断基準も提唱されている：下記）。治療は搔痒感に対する対症療法と患者への疾患についての教育である。

結構派手な皮疹が長続きするため，ドクターショッピングの原因にもなるため，この診断名を知っていることが重要となる。

GCS 診断基準

GCS 確定例
1. 1回の診察ですべての陽性所見に合致する 2. 一連の診察で陰性所見に合致しない 3. GCS よりも考えらえる鑑別疾患がない 4. 皮膚生検が仮にされれば GCS に合致する
陽性所見
1. 単一の，頂点が平面なピンクから褐色の1-10mmの丘疹ないし，水疱性丘疹 2. ①頬部，②臀部，③前腕伸側，④下肢伸側のうち少なくとも3つ以上に病変がある 3. 両側対称性 4. 最低10日間持続する
陰性所見
1. 体幹に所見がある 2. 鱗屑性病変がある
鑑別疾患： 腸性肢端皮膚炎，伝染性紅斑，多形紅斑，手足口病，IgA 血管炎，川崎病，扁平苔癬，丘疹性じんましん，papular purpuric gloves and socks syndrome，乾癬

(PMID : 24470919)

■origin 編の参考文献

- 1) PMID : 20418984
- 2) PMID : 19796450
- 3) PMID : 27117838
- 4) PMID : 24790135
- 5) PMID : 7888163
- 6) PMID : 2659990
- 7) PMID : 19393958
- 8) PMID : 18463210
- 9) PMID : 8418347
- 10) PMID : 17806049
- 11) PMID : 2122225
- 12) PMID : 7899177
- 13) PMID : 24973422

- 14) PMID : 22258953
- 15) PMID : 9576401
- 16) PMID : 23918896
- 17) PMID : 8504046
- 18) PMID : 7888365
- 19) PMID : 9887159
- 20) PMID : 12539089
- 21) PMID : 8408570
- 22) PMID : 11055602
- 23) PMID : 6369976
- 24) PMID : 15857543
- 25) PMID : 2500137
- 26) PMID : 26955586
- 27) PMID : 15097944
- 28) PMID : 19624930
- 29) PMID : 14564342
- 30) PMID : 22084327

Reference

Chapter2 10. 骨・関節感染症

Ref 1 急性血行性骨髄炎の内服治療

- ✓ 米国の多施設 2000 人規模のコホート研究でも治療失敗率が経静脈投与と比較して差がなく（治療失敗率 内服 5% vs 点滴 6%），かえって点滴によるトラブルが少なく，安全といわれている（PMID：25506733）
- ✓ セファゾリンで治療経過がよい場合は，セファレキシンへの変更を推奨する。セファクロルが同様の薬剤で存在しているが，セファレキシンでは日本の添付文書上 100mg/kg/day までの投与量が許される。さらに，世界的な治療経験も十分なうえに，骨髄炎治療時 PK/PD の観点からも治療効果が証明されている（PMID：23811740）

Ref2 化膿性関節炎の診断

- ✓ ①体温 $>37^{\circ}\text{C}$ ，②血沈 $>20\text{mm/h}$ ，③CRP $\geq 2\text{mg/dL}$ ，④WBC $>11,000/\mu\text{L}$ ，⑤関節間隙幅 $>2\text{mm}$ の5つ中4つ合致した場合は，化膿性関節炎の陽性的中率が99%，0-1個であれば0.1-1.7%である（PMID：12724602）
- ✓ 一方，一般病院で①体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ，②血沈 $\geq 40\text{mm/h}$ ，③CRP $\geq 2\text{mg/dL}$ ，④WBC $>12,000/\mu\text{L}$ ，⑤荷重困難の5項目合致例の化膿性関節炎の陽性的中率は，59.9%であった（PMID：20798450）
- ✓ これらの診断アルゴリズムに関するシステマティックレビューでは，各々の研究の症例数が少なかったり，化膿性股関節炎の発生率が低かったりと問題があり，結果が異なる。もっと多くの症例で検討しないと本当のところはわからない（PMID：23982403）

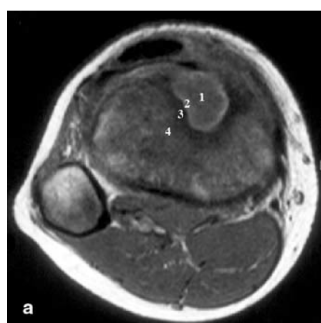
Ref3 アドバンスドレクチャー

■特別な骨髄炎

- ✓ さまざまな病態別骨髄炎があるため，下記にまとめる

●Brodie 膿瘍

- ✓ 骨幹端の骨内膿瘍を伴う亜急性骨髄炎。青年期に多い。Indolent に発症し，血液検査上の炎症所見が乏しいことがあるため，画像検査が重要
- ✓ MRI で膿瘍周囲の炎症を示唆する層構造（炎症 \rightarrow 硬化 \rightarrow 肉芽 \rightarrow 膿瘍）を認め，penumbra sign, rim sign と呼ばれる（PMID：15300398）



- ✓ 治療は外科的ドレナージ，抗菌薬投与である。多くは *S. aureus* による

●閉鎖骨折後骨髓炎

- ✓ 特に開放性の骨折でなくとも、骨髓炎発症のリスクとなる
- ✓ 発症後 1-6 週程度で、骨折とは別の痛みが徐々に増強した場合に疑い、シーネやキャストを外して、所見を確認する必要がある

●非長管骨骨髓炎

- ✓ およそ 20%が長管骨以外に発症する骨髓炎である

踵 骨

- ✓ 長管骨以外で最も多い。仮骨形成に時間を要する

骨盤骨

- ✓ 踵骨と同じくらい多い。骨盤骨の中では坐骨→腸骨→仙腸関節の順。骨盤骨骨髓炎は診断が難しいことが多く、発症時ほとんどの場合股関節炎が想起される
- ✓ またときに尿路感染症や虫垂炎と間違えられることもある。これらの疾患として典型的でなければ、骨盤骨骨髓炎は疑うべきである。しかし局所圧痛は 0%程度しか認めない。疑ったら MRI を撮影する
- ✓ 多くの場合、抗菌薬のみで改善する。教科書によっては静注での治療を 4 週間行うべきとしている

椎 骨

- ✓ 小児では 8 歳以上の背部痛、発熱で indolent な経過で疑う。背部に強い叩打痛を呈する。病変周囲の脊柱起立筋の強直を伴うことがある。椎間板炎との鑑別のためにも MRI を撮影する
- ✓ *S. aureus* が最も多いが、*Salmonella* が 10%程度を占め、また尿路感染症の合併症としてみられることがある（といっても 2%程度で rare of rare）。慢性経過では結核、ブルセラ症を鑑別に挙げる
- ✓ 脊髄圧迫症状が認められるような症例では外科的手術を要する。抗菌薬治療期間は 4-8 週間行う

●新生児骨髓炎

- ✓ 低出生体重、未熟児、血管内カテーテル挿入などがリスクとなり、NICU 入室患児の 1-3/1000 人に起きる (PMID : 1578112)
- ✓ 頭血腫や、ヒールカット採血に合併することもある。長管骨に起きることはやはり多く、その 50-70%に関節炎を合併すること、また 20-50%が多発発症であることが特徴的である (PMID : 714584)
- ✓ *S. aureus* (60%) のみならず、GBS (16.5%)、腸内細菌 (8.7%)、CNS (2.4%) も原因となる。新生児 GBS 骨髓炎は右側上腕骨近位端か右側脛骨に多い。分娩時外傷が関連している (PMID : 359771)
- ✓ 新生児は単純レントゲン写真の所見がより早く、10-12 日で現れる。新生児骨髓炎は関節炎の合併も多く、成長板への影響も強いいため、機能的予後に非常に関連する
- ✓ 6-50%に後遺症を残したといわれており、内科的 emergency である。

●BCG 骨髓炎

- ✓ 日本はいまだ結核の中等度蔓延国であり、BCG が定期接種となっているため、副反応として BCG 骨髓炎がみられる。およそ 10 万接種に 0.2 人の発症である
- ✓ BCG 接種から診断までおよそ 1 年弱かかる (中央値 11 カ月、範囲 5-46 カ月)。乳幼児期の慢性骨髓炎を見つけたら、必ず想起すべきである
- ✓ 外科的に搔把する必要がある、抗酸菌培養、染色、PCR 検査を必ず提出する
- ✓ BCG に使われている *Mycobacterium bovis* (Tokyo 株) はピラジナミドに耐性であるため、使用しない。イソニアジド、リファンピシンを中心としたレジメンで 1 年間 (ときにそれ以上) 治療する
- ✓ 日本の 27 例報告では、うち 5 名が MSMD と診断されているため、特に多発している場合は免疫不全の精

査が必要となる (PMID : 26212004) (小児感染免疫 23 ; 227-232 : 2011)

✓ 治療は感染症専門医に相談した方がよい

■CRMO を知っているか？

慢性再発性多発骨髄炎 (chronic recurrent multifocal osteomyelitis : CRMO) は、細菌性骨髄炎の mimicker で 1972 年に報告された。非感染性の自然免疫系の自己免疫性骨髄炎で掌蹠膿疱症、鎖骨骨髄炎を合併することがある。単発のこと (20%ほど) も、多発だが再発しないこともある。慢性、再発、多発例は 80% (寛解期あり 45%, 寛解期なし 35%) ほどである (PMID : 16782988)。

みている医療者によってさまざまな名前で呼ばれていて、成人領域では SAPHO 症候群 (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis の頭文字) として知られている。おそらく同じ病態で発症年齢により呈する形が異なるか (小児期 : CRMO, 成人期 : SAPHO 症候群), 同じ疾患群の別病型だと考えられている。多発も再発もしないことがあるため chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) や chronic nonbacterial osteitis (NBO) と呼ぶことを好む向きもある。

赤血球性異形成貧血を伴う遺伝子異常を呈した場合は、Majeed 症候群という (OMIM reference #609628) 名前の通りアラビア系に多い。7-12 歳をピークとして、女兒に多く、あらゆる骨に所見を呈するが、長管骨、鎖骨、椎体、骨盤骨が多く侵される。25-40% が symmetrical に症状を呈する。また 25% の CRMO に骨外症状がみられ、その多くは掌蹠膿疱症 (その他炎症性腸疾患, 乾癬など) である。骨病変培養は陰性が基本であるが、一部 *Propionibacterium acnes* の関与が報告されている (PMID : 3058054)。

抗菌薬に反応せず、抗炎症治療で改善するような場合か、多発再発慢性経過をたどる場合に疑う。数年から 20 年以上も苦しむことがあり、四肢変形や椎骨病的骨折などを合併する。数をみている医師が疾患ゲシタルトを持っていることが多いため、私は専門家 (小児リウマチ科およびリウマチ科医師) への紹介を推奨する。

■origin 編の参考文献

- 1) PMID : 24450893
- 2) PMID : 15172344
- 3) 小児感染免疫 23 (3) ; 227-232 2011
- 4) PMID : 8265325
- 5) PMID : 19171632
- 6) PMID : 25506733
- 7) PMID : 1190158
- 8) PMID : 2212594
- 9) PMID : 14481005
- 10) PMID : 8475290
- 11) PMID : 11961445
- 12) PMID : 12724603
- 13) PMID : 16024681
- 14) PMID : 4902690
- 15) PMID : 10990232
- 16) PMID : 8559626

- 17) PMID : 6969933
- 18) PMID : 19246689
- 19) PMID : 22013970
- 20) PMID : 18657830
- 21) PMID : 15150434
- 22) PMID : 19877041
- 23) PMID : 3818754
- 24) PMID : 10541950
- 25) PMID : 1860275
- 26) PMID : 5421906
- 27) PMID : 27843512
- 28) PMID : 241038
- 29) PMID : 3920373

Reference

Chapter2 11. 眼の感染症

Ref1 新生児結膜炎

- ✓ 1カ月未満で起きる結膜炎を新生児結膜炎 (ophthalmia neonatorum) という
- ✓ 1.6-12%で発症するといわれているが、先進国では母体スクリーニング・予防が確立しており、頻度は少ない
- ✓ 性感染症関連 (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*) とそれ以外 (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, HSV) に分けられる
- ✓ *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*は臨床的に鑑別することは困難で、かつ共感染もありうる。したがって検査は共通で、眼脂のGram染色、培養、*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*の拡散増幅検査 (PCR) を提出する。PCRは咽頭ぬぐい液も提出する
- ✓ 性感染症関連の診断がつけば、共感染の可能性があるので両者の治療を行う
- ✓ また母親およびパートナーの検査治療も行う

新生児結膜炎を起こす原因

原因	割合	潜伏期間 (日)	重症度	合併症
<i>C. trachomatis</i>	2-40%	5-12	軽症	無熱性肺炎
<i>N. gonorrhoeae</i>	<1%	2-5	超重症	播種性感染
その他細菌	30-50%	5-14	軽症	—
HSV	<1%	6-14	軽症	播種, CNS感染

- ✓ NICUでは *S. aureus*, *P. aeruginosa*, アデノウイルスが重要な原因である。特にアデノウイルスは眼科診察器具を介したアウトブレイクを起こしうるため、注意する
- ✓ 未熟児は涙液産生能が低く (正期産の20%ほど)、涙液中のIgAも少ない

■ *C. trachomatis* (封入体結膜炎)

- ✓ 未治療の母からは18-61%の可能性で感染する。発症は出生5-14日 (3日-8週間)
- ✓ 片側 (27%)・両側 (73%)の眼瞼腫脹 (73%), 発赤, 膿性眼脂, 結膜充血 (65%)・浮腫, 偽膜形成など軽症から重症まで幅がある (PMID: 18245405)
- ✓ 鼻咽頭にも同時に感染していることが多く, 鼻汁を半分の症例で呈する
- ✓ 未治療だと症状が2-12カ月持続し, 出生3カ月を超えると follicular conjunctivitis を呈する

治療

・エリスロマイシン 50mg/kg/day 分4, 内服, 14日

- ✓ 治療失敗が20%あり, その場合は再度治療する
- ✓ 6週未満では頻回の嘔吐があれば肥厚性幽門狭窄症を注意する

合併症

- ✓ *C. trachomatis* 肺炎が重要。出生後 4-12 週（範囲：2 週から 4 カ月）に発生する，両側性の無熱性間質性肺炎である。喘鳴を伴うことはほとんどない
- ✓ 血液検査で好酸球血症 (>300 個/ μ L) を認める。またこの時期には *C. trachomatis* 特異的 IgM 陽性で診断することが可能。また気道分泌物の PCR も行う
- ✓ 結膜炎を局所点眼のみで治療しても，防ぐことができない。自然軽快する疾患で外来治療可能である。治療法は *C. trachomatis* 結膜炎と同じ

■*N. gonorrhoeae*

- ✓ 以前は失明原因として重要な疾患であった（1900 年初頭，失明の 1/4 が淋菌性）先進国では稀。
- ✓ 出生後 2-5 日に発症する。典型的には早期から両側の硬い眼瞼腫脹が出現し，とめどない膿性眼脂が出る。しかし，症状のみで *C. trachomatis* 結膜炎と鑑別することは困難である。膿性眼脂は治療後も 2-14 日間は持続する
- ✓ 新生児敗血症を呈することがある
- ✓ Gram 染色で Gram 陰性双球菌を確認したら，血液培養，髄液検査を行う

治療

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• セフォタキシム 100mg/kg/回，1 回投与• 播種性感染症の場合：セフォタキシム 50mg/kg/day，分 2，7-14 日間 |
|--|

- ✓ その他：細菌感染症に関しては基本的に細菌性結膜炎に準じる

■origin 編の参考文献

- 1) PMID : 8419593
- 2) PMID : 4357788
- 3) PMID : 8527532
- 4) PMID : 26679628
- 5) PMID : 9787362
- 6) PMID : 3312114
- 7) PMID : 10919886
- 8) PMID : 20194288
- 9) PMID : 8663946
- 10) PMID : 8414690
- 11) PMID : 16094231

Reference

Chapter2 12. 発熱性好中球減少症

Ref1 ウイルスが原因の発熱性好中球減少症 (FN)

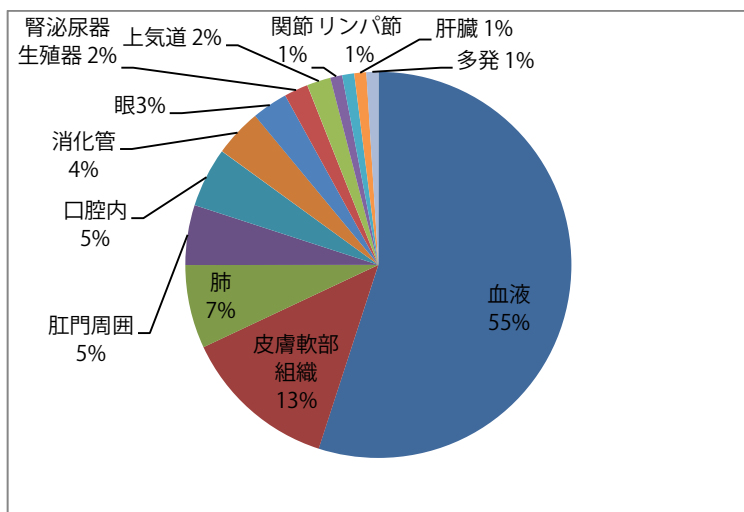
■ヘルペスウイルス

- ✓ ヘルペスウイルスは HSV, VZV, CMV, EBV, HHV が臨床的に問題になる。これらのウイルスは初感染のみならず、免疫抑制状態で再活性化し、宿主に影響を与えうる
- ✓ CMV は特に問題になる。HSCT の 13-30%に再活性化が起き、33-75%が CMV disease を起こす (CMV disease については「免疫不全者の肺炎」origin p232 の項を参照)
- ✓ 移植前にドナー (D) とレシipient (R) の感染ステータスを確認し (当然、D+/R-がリスク高)、移植後もウイルス血症をモニタリングして、先制攻撃的な (pre-emptive) 治療を行う方法がとられる
- ✓ HHV6 は HSCT 患者の 67%で再活性化する。再活性化がどれくらい病状に影響を与えるかわかっていないが、生着不全や拒絶、脳炎など起こす可能性が示唆されている
- ✓ これらの対処法は感染症ないし血液腫瘍専門家に任せの方がよい。

■呼吸器ウイルス

- ✓ FN エピソード中に 7-59%に呼吸器ウイルスが検出される (PMID : 22102619)。多いのはライノ, RS, パラインフルエンザ (PIV), インフルエンザ, アデノである。ボカ, メタニューモ, コロナは比較的少ない
- ✓ 特に RSV は死亡率が非常に高く, AML で 14%, HSCT で 50%というデータがある (PMID : 18245413) (PMID : 17660380)
- ✓ RSV, PIV などの感染症に対して, リバビリン吸入の治療が行われることがある (日本では吸入液はなく, 内服薬に限られる)
- ✓ アデノウイルスは気道感染症として発症することもあるが, HSCT で再活性化が問題になることもある。死亡率も 8-17%と重症になりうる (PMID : 22102619)。ただの力ぜでも死ぬかもしれない……という意識が重要である

Ref2 小児 FN の感染巣 (イタリアの前向きコホート研究の結果)



(PMID : 17968824)

Ref3 Hematopoietic stem cell transplantation 患者の疫学

- ✓ St Jude Children's Research Hospital は小児腫瘍臨床のメッカであり、HSCT 患者 759 人、20 年以上におよぶ世界最大規模コホートの疫学データがある。そこに感染症とその歴史についてまとめられている
- ✓ 菌血症は 30%に認められ、うち、GPC が 60% (CNS が 50%, 緑色連鎖球菌が 10%), 40%が GNR (*Klebsiella* spp.が 19%, *E. coli*が 18%, *Pseudomonas* spp.が 15%) であった。真菌感染症は移植後の時期と関係なく起き、カンジダによる真菌血症は 3%, アスペルギルス症は 6%に認めた
- ✓ ウイルスでは、移植後 0-30 日は頻度順に HSV (7%) > CMV (5%) > ADV (3%) > EBV (1%)。移植後 31 日-100 日では、CMV が 9%, HSV は 1%に認められ、また気道感染症を起こすパラインフルエンザウイルス (PIV), RSV がそれぞれ 1%の患者に認められた。移植後 101 日以上では PIV, RSV, インフルエンザがそれぞれ 5%, 2%, 4%に認められる (PMID : 22922523)

Ref4 血液培養の再検

- ✓ 1st step の精査で原因が見つからず、FN 状態が持続していた場合はいつ、どのように血液培養を再検するべきか。再検は菌血症を拾い上げられる一方でコンタミを増やし、不必要な菌血症治療が追加される危険性もあり悩ましい
- ✓ FN 期間中 24 時間毎に血液培養を繰り返し採取した研究では 1.5%の新たな菌血症を見つけられた一方、1.1%のコンタミを増やしている。ただし、新たに見つかった菌血症では、治療変更を余儀なくされる例が 82%に認められたため、繰り返す血液培養は有用であると判断されている (PMID : 25728605)
- ✓ JCO2017 では解決していない問題として Research Gap に挙げている

Ref5 襲性真菌感染症 (IFD) の検査

■血清ガラクトマンナン (GM)

- ✓ JCO2012 では IFD 高リスク患者では週に 2 回の GM 測定を推奨していたが、その後多くの知見が集まり、JCO2017 では『使用しないことを考慮する』としている
- ✓ 小児の発熱が持続する FN 患者における侵襲性アスペルギルス症 (IA) 診断に対して、GM の陽性的中率は <75%, その多くは <50%とかなり低い
- ✓ IFD 高リスク FN 患者において、IA の有病率は 10%程度と推定される。つまり事前確率 10%, 系統的レビューから計算された GM の感度 89%, 特異度 85% (PMID : 22922523) で計算すると、陽性的中率 (PPV) は 41%で、陰性的中率 (NPV) は 97%になる
- ✓ GM 陰性 77 人中 1 名は陽性となり、見逃しを防ぐという目的にも使えない

●血清 β -D-glucan (BDG)

- ✓ JCO2012 でも小児の IFD 診断に BDG は推奨されていない
- ✓ そもそも陽性カットオフラインも決まっておらず、有病率 22%ほどの集団で、PPV 49%, NPV 96%と IFD 診断において GM よりも使用できず、JCO2017 でも推奨されていない (PMID : 20113658)

●血液真菌 PCR

- ✓ JCO2012 では言及すらなかった。JCO2017 までに 8 つの研究が行われたが、結局推奨されていない
- ✓ GM と同様に IFD の有病率 10%の集団において、血液 PCR は感度 76%, 特異度 58%で計算すると、PPV17%, NPV95%と散々である

Ref6 低リスクの FN 患者への対応

- ✓ 低リスクのFN患者に関しては、入院治療と外来治療での差は認められない (PMID : 19684522) (PMID : 20016870)
- ✓ 内服抗菌薬はアモキシシリン+シプロフロキサシンなどのキノロン併用が行われるが、日本で小児適応のある内服キノロン (ノルフロキサシン, トスフロキサシン) に関しては、検討が十分とはいえない
- ✓ 何かあればすぐに来院でき、入院可能であるなどのシステムの準備が可能な施設に限り、弱い推奨となる

Ref7 俺の言い訳 化学療法やがんに伴わない好中球減少について

■そもそも好中球減少とは？

通常好中球減少は $<1500/\mu\text{L}$ を定義とするが、下記のように分類される (PMID : 17379162)

程 度	好中球数 ($/\mu\text{L}$)
軽 症	1000-1500
中等症	500-1000
重 症	200-500
超重症	<200

$<500/\mu\text{L}$ は感染症発症リスクのみならず、発症時の重症度も高くなるため、要注意である。しかし好中球減少患者のうち超重症0.5%、重症8%と合わせて10%程度で多くはない (PMID : 29319583)。また重症好中球減少の方が持続しやすい傾向にある (PMID : 26142763)。

■好中球の居場所

血液検査で測定できる好中球数は、血管内の好中球数である。血液検査をして「好中球減少」と言うときは、血管内の好中球低下を指摘しているわけである。さて、血管内に循環している好中球は体内の好中球総数の2-5%に過ぎず (一説には50%程度)、それ以外は骨髄、脾臓、肝臓などの組織中にプールされているか、または血管壁にへばりついている (PMID : 11957188) (PMID : 20620114)。したがって一見好中球減少のようにみえても、プールされた好中球がある状態であれば、戦える可能性はある。つまり商品の提供が減少しても、製造ラインや在庫管理、流通がうまくいっていれば、破産まではしないのである。

最も問題になるのは骨髄機能低下 (製造ラインの問題) による好中球減少症である。骨髄機能低下にも程度があり、その最たるところが化学療法やHSCTに伴う好中球減少と、先天性好中球減少症である。それぞれ詳細は本編を参照してほしい。一方、基礎疾患がない小児に一過性の好中球減少を起こす病態はさまざまあり、そっちのほうが実臨床で出会う頻度は多く、以下に簡単にまとめる (PMID : 26568688)

●一過性好中球減少症

化学療法やHSCT、腫瘍に関係のない一過性骨髄機能低下や、血球破壊に伴う小児の好中球減少症の80%は乳児期に見つかる。好中球減少の程度によって変わるが、一般的に侵襲性細菌感染症のリスクは低い (PMID : 29319583) (PMID : 25929615)。

乳児 (3カ月以上) に偶発的に見つかった好中球減少症の侵襲性細菌感染症率は1%程度である (1.3%) (3カ月未満では3.3%) (PMID : 20070267) (PMID : 20589984)。しかし、報告はある (PMID : 2756974) (PMID : 2067892) (PMID : 16151565)。ほとんど大丈夫な軽症の患者集団から本物にあたる高リスク患者を見つける作業が必要になる。ポイントは3点。

1. 重症か？

例えば、乳児で発熱があり、バイタルサインから重症敗血症と判断し、採血で好中球数 $<500/\mu\text{L}$ だったら、そりゃもう『FN と敗血症に準じ』た対応を開始すべきである。別に好中球数が $<1000/\mu\text{L}$ でも $<1500/\mu\text{L}$ でもよい。重症だったらまずは対応すべきである。実際に菌血症を伴っている患者は皆 ill appearance である (PMID : 16151565)

2. 感染症が好中球減少の原因か？ 結果か？

好中球減少によって感染症が起きていれば、まさに FN 的な対応になる。そのため、好中球減少症が先に起きているか？ 感染症による好中球減少なのかどうかを判断しなくてはならない。これがなかなか難しい。

特に好中球減少をきたしやすいのは乳児期である。この場合先天性好中球減少症の有無を評価しなくてはならない。下記を確認する。

- ・ 易感染性を疑う病歴 (感染症の頻度, 重症度, 口内炎, 臍炎, 肛門周囲膿瘍の有無など)
- ・ 免疫不全症や早逝の家族歴
- ・ 成長曲線
- ・ 奇形の有無 (Fanconi 貧血, Shwachman-Diamond 症候群, 網内異形成症)
- ・ 以前に採血がされていれば好中球数

ここで先天性好中球減少症らしいと考えれば、原発性免疫不全症としての評価・対応が必要になり、単に "FN に準じて"振る舞うと痛い目に遭う可能性がある。

総合的に先天性好中球減少症でない判断したら、次に後天性好中球減少症 (血液腫瘍や固形腫瘍の骨髓浸潤など) かどうかを考え、他系統の血球減少や、末梢血異型細胞の有無を評価する。実際に小児の好中球減少患者の中で白血病が占める割合は 1%弱である (PMID : 29319583)。これらの所見がなく、周囲にウイルス性感染症の流行や接触があれば、おそらく感染性の好中球減少症といえ、注意深い経過観察も許される。

3. その他系統の血球減少をきたしていないか？

好中球減少に貧血や血小板減少などの他系統の血球減少や汎血球減少を認めた場合の多くは、ウイルス感染症 (EBV など) による血球貪食症候群 (HPS) や、その他若年性特発性関節炎などに合併するマクロファージ活性化症候群 (MAS), また血液腫瘍などを鑑別に入れなくてはならない。

そのうえで、最低限血液培養は採っておきたい。リスク低いつて言っとったやん！というつつこみもあるだろう。筆者自身、例えば RS 抗原陽性の患者でならいらなかな？という気もしている。しかし上記ポイントを押さえたとしても、先天性好中球減少症や腫瘍に伴う血球減少が完全に否定できるとは限らない。採らないより、採るといふくらいのニュアンスを感じていただきたい。

●感染症に伴う好中球減少

ウイルス

小児で最もよく出会うのは some viral infection に伴った好中球減少だ。(PMID : 26142763) このパターンは感染症リスクを上げることなく一過性に改善する。RSV, インフルエンザ, パルボウイルス, VZV, EBV, CMV, HHV, 麻疹ウイルス, 風疹ウイルス, デングウイルスなど何でも原因になりうる。多くは 3-8 日間で改善する (だいたい 1-2 週間) (PMID : 18166617) (PMID : 29319583)。EBV による伝染性単核球症 (IM) では短期間抗好中球抗体が認められる (PMID : 2987785)。他方 CMV による IM 様疾患では抗好中球抗体は認めな

い。免疫抑制者などの播種性 CMV では好中球減少を認めることがある。HHV6 初感染でも重症好中球減少がみられる (PMID : 26083588)。麻疹ウイルスは感染後血球減少をきたし、軽度の好中球減少は麻疹ワクチン接種後にも認める (PMID : 6019448)。

細菌

特定の細菌で好中球減少をきたしうるのは腸チフスの原因になる *Salmonella Typhi* や赤痢菌、ブルセラ症 (20-30%に好中球減少, 最大 20%で汎血球減少), 野兔病, 粟粒結核などである。一方, 敗血症などの結果として血球減少をきたすこともある。

薬剤性

薬の副作用として好中球減少が起きる。化学療法による好中球減少はまさにそれだ。それ以外の薬で好中球減少を起こす薬剤を下記の表に示した。

薬剤性好中球減少症の機序として, 免疫関連 (抗好中球抗体, T 細胞による直接作用など), 骨髄機能低下が考えられている。被疑薬開始後3カ月以内に発症することが多いが, バンコマイシンは最低治療開始7日で, 遅くとも20日以内に出現する (PMID : 21521866)。感染症リスクはさまざま, 重症・超重症の好中球減少ではそれぞれ3%, 10%が死亡し, 好中球減少の程度が高度の場合は要注意である (PMID : 17470834)。被疑薬中止後1-3週間程度で改善する。

好中球減少を起こしうる化学療法以外の薬剤

抗菌薬	ST 合剤, バンコマイシン, ジアフェニルスルホン, ヒドロキシクロロキン, オキサリリン, ペニシリン, セファロスポリン, アムホテリシン B, フルシトシン
抗けいれん薬, 神経薬	ラモトリギン, フェニトイン, バルプロ酸, エトスクシミド
向精神病薬	フェノチアジン, クロザピン, 三環系, 四環系抗うつ薬
抗不整脈薬・循環器薬	プロカインアミド, キニン/キニジン, ACE 阻害薬, プロプラノロール, ジゴキシン, ジピリダモール, チクロピジン
内分泌	チアマゾール, プロピルチオウラシル
生物学的製剤	インフリキシマブ, リツキシマブ
抗炎症薬, 抗リウマチ薬	NSAIDs, サラゾスルファピリジン, 金製剤, ペニシラミン, フェニルブタゾン, 抗ピリン薬, ジピロン, フェナセチン
利尿薬	サイアザイド, アセタゾラミド, フロセミド, スピロノラクトン

(PMID : 27990078) (UpToDate®Major medications with a definite association with agranulocytosis)

それ以外に小児特有の好中球減少症がある。特に慢性良性好中球減少症は時々出会うことがあり, かつ感染症リスクが低いことで有名である。

●慢性良性好中球減少症 (chronic benign neutropenia : CBN)

≡自己免疫性好中球減少+慢性特発性好中球減少症

慢性で良性的好中球減少症である。2歳未満の慢性好中球減少症の最も多い原因である (PMID : 15561677)。とはいえ1/10万人程度とレアである。"慢性"は2-6カ月まで幅があるが, 3カ月をラインにしている文献が多い (PMID : 16990357) (PMID : 24711472)。

さて, この CBN はそのほとんどが, 末梢血中における抗好中球抗体による好中球破壊が原因の自己免疫性好中球減少症であると考えられている。1歳程度で見つかり, 好中球数は重症の<500/ μ Lであることが多い。

しかし、侵襲性感染症はめったに起こさない。骨髓機能の問題ではなく、感染症が起きれば、好中球が動員され上昇するためである。診断は抗好中球抗体の測定だが、CBN 全体でその陽性率は半数程度である。3 歳までに 80%，5 歳までにほぼ全例で改善する（[日小児血液会誌. 18 ; 17-22 : 2004](#)）。

自然軽快しない患者は、慢性特発性好中球減少症と呼ばれる。発症もやや高年齢であり、女兒に多い。抗好中球抗体は 40%弱に認める（[PMID : 1996590](#)）。経過はよく重症感染症は起こさない。

●一過性新生児好中球減少症

父由来の好中球に対する母体の抗好中球抗体が胎盤以降した新生児は、約 6 カ月間（多くは 3-4 カ月）好中球減少をきたす。1,000 出生に 2 人ほどの頻度で起きる（[PMID : 12477271](#)）。

このような新生児が重症感染症のリスクかどうかは難しい。乳児期の敗血症では好中球が低下することもよくあり、結果なのか、原因なのかの判別ができないためである。新生児期の敗血症疑い患者の好中球が少なかったら、先天性好中球減少症かもしれないし、単純にそれだけで重症だと思うだろう。したがって、それに見合った対応が行われるべきである。

■origin 編の参考文献

- 1) [PMID : 28459614](#)
- 2) [PMID : 21258094](#)
- 3) [PMID : 15382275](#)
- 4) [PMID : 9401070](#)
- 5) [PMID : 23521175](#)
- 6) [PMID : 21394050](#)
- 7) [PMID : 17366527](#)
- 8) [PMID : 19644403](#)
- 9) [PMID : 8622040](#)
- 10) [PMID : 8940733](#)
- 11) [PMID : 10530434](#)
- 12) [PMID : 27274442](#)
- 13) [PMID : 8092175](#)
- 14) [PMID : 11073739](#)
- 15) [PMID : 17588233](#)
- 16) [PMID : 10586160](#)
- 17) [PMID : 23037464](#)
- 18) [PMID : 19745686](#)
- 19) [PMID : 8685637](#)
- 20) [PMID : 12512921](#)
- 21) [PMID : 7058815](#)
- 22) [PMID : 17968824](#)
- 23) [PMID : 22982980](#)
- 24) [PMID : 26619165](#)

- 25) PMID : 26582870
- 26) PMID : 22102619
- 27) PMID : 18833026
- 28) PMID : 22565292
- 29) PMID : 22304012
- 30) PMID : 26954719
- 31) PMID : 5216294
- 32) PMID : 22922523
- 33) PMID : 19747629
- 34) PMID : 22987086
- 35) PMID : 20616763
- 36) PMID : 20949597
- 37) PMID : 27022114
- 38) PMID : 26625386
- 39) PMID : 22102612
- 40) PMID : 24424789
- 41) PMID : 15310780
- 42) PMID : 26605135
- 43) PMID : 19030334
- 44) PMID : 16990357
- 45) UpToDate® "Infection risk by type of neutropenia "
- 46) UpToDate® " Risk and types of infections in pediatric hematology patients with neutropenia "

Reference

Chapter2 13. 原発性免疫不全症

Ref1 免疫学会国際連合 (IUIS) による PID の分類

- ✓ 2015 年には PID は実に 9 つに分類された。①複合型免疫不全症, ②免疫系以外の症候を伴う複合型免疫不全症, ③抗体産生不全を主とする疾患, ④免疫調節障害, ⑤食細胞減少および機能不全症, ⑥自然免疫障害, ⑦自己炎症性疾患, ⑧補体欠損症, ⑨PID の表現型をとる疾患, である
- ✓ ここまで疾患が多く, 分類が細かいと, 専門家以外は詳細を理解するのは困難である。ちなみに 2017 年以降は, より迅速に状況を反映し, かつ簡便にアプローチできるようにと, IUIS のウェブサイトから Excel でダウンロードできるように変更されている (IUIS PID Classification table)。そこに掲載されている疾患数は 358 である

Ref2 成人で原発性免疫不全症を疑う 6 の徴候

- ① 1 年に 4 回以上の抗菌薬を要する感染症にかかる (中耳炎, 気管支炎, 副鼻腔炎, 肺炎)
- ② 反復性感染症あるいは抗菌薬長期投与を要する感染症
- ③ 2 回以上, 髄膜炎, 骨髄炎, 蜂窩織炎, 敗血症や皮下膿瘍, 臓器内膿瘍などの深部感染症に罹患したことがある
- ④ 3 年以内に画像上も明らかな肺炎に 2 回以上かかる
- ⑤ 非定型的部位ないし稀な病原体による感染症にかかる
- ⑥ 免疫不全症の家族歴がある

Ref3 免疫不全に加えて, 疑うべき疾患別の臓器別臨床所見

	症状・臨床所見	疾患
皮膚所見	湿疹	Wiskott-Aldrich 症候群, IPEX, 高 IgE 症候群, 高好酸球血症, IgA 欠損症
	疎で, 土脱色性毛髪	軟骨毛髪低形成, Chédiak-Higashi 症候群, Griscelli 症候群
	眼球毛細血管拡張	毛細血管拡張性運動失調症
	眼皮膚白皮症	Chédiak-Higashi 症候群
	重症皮膚炎	Omenn 症候群
	紅皮症	Omenn 症候群, SCID, GVHD, Comel-Netherton 症候群
	肺嚢胞を伴う再発性膿瘍	高 IgE 症候群
	再発性組織 (特に肺, 肝臓, 直腸) 肉芽腫, 膿瘍	慢性肉芽腫症
	再発性膿瘍, 蜂窩織炎	慢性肉芽腫症, 高 IgE 症候群, 好中球接着不全症
	皮膚肉芽腫	毛細血管拡張性運動失調症, SCID, CVID, RAG 欠損
	口腔内潰瘍	慢性肉芽腫症, SCID, 先天性好中球減少症
	歯周囲炎, 歯肉炎, 口内炎	好中球欠損
	口腔, 爪カンジダ症	細胞性免疫不全, SCID; 慢性皮膚粘膜カンジダ症; 高 IgE 症候群; IL-12,-17,-23 欠損; CARD9 欠損; STAT1 欠損
	白斑	液性免疫不全, 慢性皮膚粘膜カンジダ症
	脱毛症	液性免疫不全, 慢性皮膚粘膜カンジダ症
	慢性結膜炎	液性免疫不全
四肢	撥指	液性免疫不全による慢性呼吸器感染症
	関節炎	抗体産生不全, Wiskott-Aldrich 症候群, 高 IgM 症候群

内分泌的異常	副甲状腺機能低下症	DiGeorge 症候群, 慢性皮膚粘膜カンジダ症
	自己免疫性内分泌疾患	慢性皮膚粘膜カンジダ症
	糖尿病, 甲状腺機能低下	IPEX, IPEX 様症候群
	成長ホルモン欠損	X 連鎖性無ガンマグロブリン血症
	性腺發育障害	慢性皮膚粘膜カンジダ症
血液学的異常	溶血性貧血	液性・細胞性免疫異常, ALPS
	血小板低下, 小型血小板	Wiskott-Aldrich 症候群
	好中球減少症	X 連鎖性高 IgM 症候群, Wiskott-Aldrich 症候群の一部, 慢性肉芽腫症
	ITP	液性免疫不全, ALPS
骨	四肢短縮小人症	四肢短縮小人症を伴う細胞性土液性免疫不全
	骨異形成症	ADA 欠損, 軟骨毛髪形成不全

SCID : 重症複合型免疫不全症, CVID : 分類不能型免疫不全症, MSMD : マンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症, IPEX : Immunodeficiency, Polyendocrinopathy, and Enteropathy, X-Linked, ALPS : 自己免疫性リンパ増殖症候群

Ref4 年齢層毎に免疫不全症を疑う臨床経過

所見	診断
出生から早期乳児期 (0-6 カ月)	
低 Ca 血症, 顔面・耳介異常, 心疾患	DiGeorge 症候群
臍帯脱落遅延, 高白血球血症, 頻回の感染症	白血球接着不全症
難治性鷺口瘡, 体重増加不良, 肺炎, 下痢	SCID
血便, 耳漏, アトピー性皮膚炎	Wiskott-Aldrich 症候群
ニューモシスチス肺炎, 好中球減少, 頻回の感染症	X 連鎖性高 IgM 症候群
乳幼児期 (6 カ月-5 歳)	
重症, 進行性の伝染性単核球症	X 連鎖性リンパ増殖性疾患
再発性ブドウ球菌性膿瘍, 嚢胞形成を伴うブドウ球菌性肺炎, 粗野な顔貌 (coarse facial features), 痒疹	高 IgE 症候群
難治性鷺口瘡, 爪形成異常, 内分泌異常	慢性皮膚粘膜カンジダ症
低身長, 繊細な毛, 重症水痘	四肢短縮小人症を伴う軟骨毛髪形成不全症
眼皮膚白皮症, 頻回の感染症	Chédiak-Higashi 症候群
膿瘍, 化膿性リンパ節炎, 胃流出路閉塞, 肺炎, 骨髄炎	慢性肉芽腫症
5 歳以上	
慢性エンテロウイルス脳炎を伴う進行性皮膚筋炎	X 連鎖性無ガンマグロブリン血症
副鼻腔肺感染症, 神経学的退行, 毛細血管拡張	毛細血管拡張性運動失調
再発性髄膜炎菌感染症	C6, C7, C8 欠損
副鼻腔肺感染症, 脾腫, 自己免疫疾患, 吸収不良	分類不能型免疫不全症

Ref5 米国における Stage 別検査

- ✓ 一般病院でも Stage3 くらいまでは検査可能である。米国と日本の医療事情や PID の疫学の違いもある。そのため検査推奨の Stage が異なる。例えば日本では補体検査をなぜか Stage1 で行われることが多い。また NK 活性検査も日本ではコマーシャルベースで可能で、Stage3 くらいに位置付けられる
- ✓ さらに TREC/KREC も Stage4 の検査に加えられうる。少なくとも自施設で実施、評価が可能な検査の限界をよく知っておくべきだし、Stage3 以上の検査を考えるのであれば、免疫不全専門家など PID に精通している医師に相談することを勧める

米国で推奨される Stage 別検査

Stage	検査項目
1	<ul style="list-style-type: none"> ・病歴聴取と身体所見, 身長体重測定 ・血算および分画 ・血清 IgG, IgM, IgA
2	<ul style="list-style-type: none"> ・破傷風, ジフテリアの予防接種に対する反応* ・肺炎球菌ワクチンに対する反応 (3 歳以上) * ・IgG サブクラス
3	<ul style="list-style-type: none"> ・ <i>Candida</i>, 破傷風皮膚テスト ・リンパ球表現マーカー (CD3 ; CD4 ; CD8 ; CD19 ; CD16 ; CD56) ・リンパ球幼弱試験 ・好中球殺菌能 (DHR123 法)
4	<ul style="list-style-type: none"> ・補体検査 (CH50, C3, C4) ・アデノシンデアミナーゼなどの酵素検査 ・貪食細胞検査 (表面糖タンパクなど) ・NK 活性 ・さらなる補体検査として AH50 ・抗体産生評価のための抗原負荷試験 ・その他の表面, 細胞質マーカー ・サイトカイン受容体検査 ・家族・遺伝検査

*日本だと百日咳や麻疹, 風疹, 水痘, ムンプスがコマーシャルベースで検査可能

(<http://www.info4pi.org/>, JMF educational materials)

■origin 編の参考文献

- 1) PMID : 24241582
- 2) PMID : 21956496
- 3) PMID : 17577648
- 4) PMID : 22129048
- 5) PMID : 21482601
- 6) PMID : 29226301
- 7) PMID : 25893636

非売品

小児感染症の
トリセツ REMAKE 【Reference】

2019年4月20日発行

監修者 かさい まさし
笠井 正志

著者 いとう けんた
伊藤 健太

発行者 福村 直樹

発行所 金原出版株式会社

〒113-0034 東京都文京区湯島 2-31-14

電話 編集 (03) 3811-7162

営業 (03) 3811-7184

FAX (03) 3813-0288

振替口座 00120-4-151494

<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

©笠井正志, 伊藤健太, 2019
