

Shigeta T, Imadome K, Sakamoto S, Fukuda A, Kakiuchi T, Matsuno N, Tanaka H, Nakazawa A, Kasahara M	Epstein-barr virus infection after pediatric living-related liver transplantation- management and risk factors.	Transplant Proc.	42 (10)	4178-4180	2010
齋藤昭彦	感染症科診察	小児外科	42	158-161	2010
齋藤昭彦	小児重症感染症に対するアプローチ 成人との違い	Intensivist	2	113-120	2010
齋藤昭彦	小児における肺炎球菌の感染症の将来 ペニシリン感受性基準の変更による治療への影響と新しい乳幼児に対するワクチン	小児科	51	333-339	2010
齋藤昭彦	新型インフルエンザの対策	小児科臨床ピクシス	25	208-213	2010
上山伸也、齋藤昭彦	原因菌不明の重症感染症と抗菌薬（細菌性髄膜炎）	感染と抗菌薬	13	36-41	2010
齋藤昭彦	新型インフルエンザワクチンの効果	インフルエンザ	11	9-20	2010
齋藤昭彦	日本と米国のワクチン接種の違い-米国から学ぶこと-	医療の広場	50	4-6	2010
勝田友博、齋藤昭彦	ワクチンに関する最新の話 新しいワクチン時代の幕開け 新しいワクチンの国内導入 結合型肺炎球菌ワクチン	臨床と微生物	37	255-258	2010
齋藤昭彦	今後日本で導入が期待されるワクチン	医療の広場	50	6-7	2010
齋藤昭彦	Community Pediatrics 米国における現状とわが国への応用への課題	小児科臨床	63	1516-1520	2010
齋藤昭彦	感染管理医師と看護師との連携	小児看護	33	1128-1131	2010

齋藤昭彦	小児の感染症下痢の診断と治療	日本医師会雑誌	39	1043-1047	2010
齋藤昭彦	日本のワクチン政策 現状と課題	大阪保険医雑誌	38	13-18	2010
齋藤昭彦	新時代のワクチン戦略について考える ワクチンプログラム-EPI と欧米の予防接種プログラム-	臨床検査	54	1255-1262	2010
齋藤昭彦	免疫不全をきたす疾患と各々におきる呼吸器感染症の特徴 新生児 低出生体重児	免疫不全者の呼吸器感染症			2010
加藤達夫、山口晃史、菅原美絵、石井由美子、栗山 猛、中村秀文、齋藤昭彦	新型インフルエンザワクチン 10ml バイアル使用時における死腔の少ない新しいシリンジの有用性	日本医師会雑誌	139	1904-1906	2010
庄司健介、齋藤昭彦	新型インフルエンザワクチン 小児	臨床と研究	87	1692-1695	2010
齋藤昭彦	免疫不全状態の発熱へのアプローチ	JIM	21	58-62	2011
齋藤昭彦	アレルギーを持つ子どもたちへのワクチン接種	小児科	52	303-307	2011
齋藤昭彦	ワクチンで子どもたちを感染症から守ろう	小児保健研究	70	225-229	2011
笠原群生	移植医療と感染症	医療の広場	5	4-5	2010
阪本靖介、笠原群生、福田晃也、重田孝信、江川裕人、上本伸二	【臓器移植後のサイトメガロウイルス感染症対策】肝移植におけるサイトメガロウイルス感染症対策	今日の移植	23	196-202	2010

金井亨輔、山田壮一、 井上直樹	水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)	ウイルス	60	197-208	2010
--------------------	---------------------	------	----	---------	------

IV. 研究成果の刊行物・別刷

小児における抗菌薬治療 antimicrobial therapy in children

齋藤昭彦 国立成育医療センター・感染症科医長（東京）

① 抗菌薬使用の基本的原則

小児感染症疾患のほとんどはウイルス性疾患であるが、それを細菌性疾患と区別するのは決して簡単なことではない。特に小児では、病歴が限られていることもあり、患児の全身状態、身体所見を基に、細菌感染症の可能性があれば適切な検査を行い、抗菌薬が必要な場合にのみ治療を行う。その原則は次の5つに集約できる。①ウイルス感染症には抗菌薬を使用しない、②細菌感染症を考えた場合、抗菌薬を始める前に感染源（尿、喀痰、髄液、血液など）からの培養を可能なかぎり採取する、③抗菌薬を使用する際には、その患児の年齢、感染部位における主な原因菌を想定したのち、それに適切な狭域（narrow spectrum）の抗菌薬を使用する、④適切な投与量を処方し、投与期間の服用を完結させる（途中で服用を止めさせない）、⑤細菌感染症を診断、治療する際、全身状態、局所の診察所見が重要であり、検査所見だけに頼らない（CRPなど）。

② 小児における重要な起因菌とその治療

小児の細菌感染症において、抗菌薬を必要とする疾患として、敗血症、菌血症、肺炎、中耳炎、副鼻腔炎、咽頭炎、髄膜炎、尿路感染症、皮膚・軟部組織感染症などが挙げられる。小児の重症細菌感染症疾患の大きな特徴は、患児の年齢によって、その病原菌が大きく変化することである。例えば細菌性髄膜炎の主な起因菌は、新生児ではB群連鎖球菌（GBS）、リステリア、大腸菌、乳幼児では肺炎球菌、B型インフルエンザ桿菌、学童では肺炎球菌、髄膜炎菌などであり、それらに応じた適切な抗菌薬の選択が重要である。一方で、中耳炎、副鼻腔炎の起因菌としては、肺炎球菌、B型あるいはタイプできない（Non-typable）インフルエンザ桿菌、モラキセラなどであり、咽頭炎ではA群β連鎖球菌である。尿路感染症では大腸菌が主な起因菌であるが、ほかのグラム陰性腸内細菌、腸球菌も起因菌となり得る。皮膚・軟部組織感染症は、黄色ブドウ球菌、A群β連鎖球菌によるものがあり、海外では市中メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による感染症が大きな問題となっている。これらの頻度の高い起因菌、そしてその耐性菌の傾向を知ることにより、最善の抗菌薬を選択し、適切な量を適切な期間投与する。

③ 抗菌薬適正使用の重要性

抗菌薬の不適切な使用は耐性菌を誘導する。現在わが国で大きな問題となっているMRSA、ペニシリンまたはマクロライド耐性肺炎球菌、多剤耐性グラム陰性桿菌などは、われわれ医療者が抗菌薬の乱用によって作り上げた産物である。耐性菌に対する抗菌薬の選択が限られている現在、抗菌薬の適正使用を徹底し、これ以上の新しい耐性菌の発現を阻止し、抗菌薬を貴重な医療資源として未来の世代に存続させることが重要である。それを可能にするためには、前述した原則にそぐわない安易な抗菌薬の処方を行わないことが重要である。抗菌薬の適正使用は、有効な抗菌薬を次の世代に引き渡し、細菌感染症を治療可能な疾患として引き継ぐうえで、われわれ医師の重要な使命であると考えられる。

小児の副鼻腔炎, 中耳炎 —未来に抗菌薬を残すために

まず, 抗菌薬の
適応があるかど
うかを考える!

小児の副鼻腔炎, 中耳炎——押さえておきたいPOINT



- 副鼻腔炎, 中耳炎ともに「自然に治癒する」ことが多く, 命に危機が及ぶことは稀である。したがって数少ない抗菌薬の適応を見極めることが大事。
- 副鼻腔炎, 中耳炎でも, 頻度は少ないが合併症を伴うことがある。正確な知識を持っていれば, それらを恐れる必要はない。

症例1 ▶ 発熱, 鼻汁, 湿性咳嗽を主訴とする4歳男児

主訴

- ▶ 発熱, 鼻汁, 咳嗽

現病歴

- ▶ 来院2日前から続く38℃台の発熱, 鼻汁, 湿性咳嗽を主訴に来院した。来院当日の朝より鼻汁は膿性で黄色くなってきた。自宅では大好きなDVDをみて過ごしており, 食欲は落ちているが, 水分はよくとれていた。

身体所見

- ▶ 体温38.3℃, 心拍数105回/分, 呼吸数28回/分。全身状態は良好で, 診察室内を興味深そうにみている。
- ▶ 咽頭発赤あり, 白苔なし, 頸部リンパ節腫脹なし, 肺音・清, 心音・整, 雑音なし。腹部の腸雑音正常, 軟で圧痛なし。皮疹なし。

★本例のような症例は日常的によく出会う。抗菌薬は必要だろうか？

▶ 症例1をどう考えるか？



■ 軽症であり鼻汁, 咽頭発赤, 咳嗽の3つから上気道炎と診断できる!

- 感染症診療の基本は「重症度」, 「感染臓器」, 「起炎菌」の3つを常に考えることです。
- 本例では明らかに軽症で, 鼻汁, 咽頭発赤, 咳嗽の3つから上気道炎であることは明らかです。上気道炎の起炎菌はウイルスのみであり, 本例では抗菌薬は不要です。

- 「経験的治療」が必要なのは、重症度の高い患者においてのみであり、本例のような症例で「経験的に」抗菌薬を使用する根拠はありません。

■ 「膿性鼻汁＝細菌感染」という誤解

- よく認められるのが「膿性鼻汁＝細菌感染」という誤解です。
- 当初透明だった鼻汁が黄色くなったり、膿性になったりしたことで、「細菌性副鼻腔炎」と誤った判断をしてしまうことがあります。その変化はウイルス性上気道炎の自然経過と考えるべきで、膿性鼻汁から、最後にはまた透明な鼻汁に戻ったり、鼻汁が乾燥して鼻閉をきたしたりします。
- つまり、鼻汁の性状が透明→膿性→透明という経過をたどることは決してめずらしいことではありません。

■ ここをチェック！

- ☞ 鼻汁が黄色いというだけで急性副鼻腔炎と診断してはいけない。

症例2 ▶ 発熱を主訴とする2歳男児

■ 主 訴

- ▶ 発熱，鼻汁，咳嗽

■ 現病歴

- ▶ 来院4日前の夜に38℃台の発熱，鼻汁，湿性咳嗽を認めたため，翌日かかりつけ医を受診。感冒と診断され，クラリスロマイシンを処方された。
- ▶ しかしその後も，発熱，鼻汁，咳嗽が持続し，来院2日前の夜に体温が40℃まで上昇したため，翌日かかりつけ医を再受診。呼吸音は正常だが気管支炎になっていると言われ，セフジニルが追加された。
- ▶ 来院当日になり，右目の周囲が腫れてきたために，夜間救急外来を受診した。普段はよくみているDVDにもあまり関心がなく，水分はいつもの半分以下しかとれていなかった。

■ 身体所見

- ▶ 体温40.1℃，心拍数150回/分，呼吸数36回/分。活気に乏しく，非常に機嫌が悪い。
- ▶ 右眼瞼周囲発赤・熱感・圧痛あり，腫脹が著しく開眼不能。咽頭発赤なし，白苔なし，頸部リンパ節腫脹なし。肺音・清，心音・整，雑音なし。腹部の腸雑音正常，軟で圧痛なし。皮疹なし。

★ 抗菌薬が処方されていたにもかかわらず，症状が悪化してしまった原因は何だろうか？

▶ 症例2をどう考えるか？



□ 本例では2種類の内服抗菌薬が処方されていますが、それぞれの抗菌薬が処方されている局面で、どのような診断がなされるべきだったのでしょうか。

■ 初診時の対応はどうか？

□ 最初の受診時では、38℃台の発熱と、鼻汁、咳嗽が主訴であり、明らかにウイルス性上気道炎と思われます。つまり、抗菌薬は不要です。

□ さらに2歳という年齢を考えると、たとえこの時点で急性細菌性副鼻腔炎が示唆されるような病歴と所見があったとしても、クラリスロマイシンの処方許容されません。その理由は、マクロライド系の抗菌薬は急性細菌性副鼻腔炎の起炎菌で最も多い肺炎球菌に対する感受性がきわめて悪いからです。

■ 2度目の受診時の対応はどうか？

□ その後症状がさらに悪化しています。しかし、2度目の受診時でも、40℃の発熱は認めるものの、肺炎を示唆するような多呼吸やラ音も認めず、また、急性細菌性副鼻腔炎の診断基準(表1)¹⁾も満たしていません。そうすると、この時点でも抗菌薬の処方は不要です。

▶ 表1 急性副鼻腔炎の診断基準

- ① 鼻汁や後鼻漏、日中の咳嗽(夜間に増悪することもある)などの上気道症状が10～14日以上持続している(ただし30日未満)
 - ② 3～4日以上持続する39℃以上の発熱、膿性鼻汁などの重症感を伴う症状がある
- ①②のいずれかを満たす

(文献1より改変)

□ その後の経過をみると、2回目の受診時には急性細菌性副鼻腔炎を合併していたと考えられますが、第3世代セファロスポリンの処方は不適當です。理由として、腸管からの吸収が悪いこと、急性細菌性副鼻腔炎の第一選択は高用量アモキシシリン(80～90mg/kg/日、分2)であることなどが挙げられます。

■ その後の経過と対応

□ 臨床経過から、急性細菌性副鼻腔炎に右眼窩周囲蜂巣織炎、眼窩周囲膿瘍の合併が疑われ、造影CTスキャンを行ったところ、眼窩周囲膿瘍がみつき、緊急ドレナージが施行され、セフトリアキソンとクリンダマイシンが開始されました。

□ ドレナージと抗菌薬療法の併用により、皮膚所見は速やかに改善し、培養からペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)が検出され、セフトリアキソン単剤での治療継続となりました。

小児病棟において、患児が発熱をきたし、感染症疾患を疑い抗菌薬の適応を検討することは、日常の診療できわめて多く遭遇することである。抗菌薬は細菌感染症に使う薬であって、ウイルス疾患や、他の炎症性疾患に使うものではない。小児科領域では、病歴が限られていることもあり、患児の全身状態、身体所見をもとに、必要があれば適切な検査を行い、その病態が細菌感

染症かどうかを考えることが最も重要である。そして、細菌感染症が疑われた場合、患者の重症度、感染源となりうる解剖学的部位の検体を可能な限り採取して培養検査を行う。また、考えられる起病菌を想定したうえで、適切な抗菌薬治療を開始することが重要である。ここでは、細菌感染症が疑われた場合の抗菌薬の選び方について述べる。

抗菌薬を使用するにあたって

抗菌薬を使用する際に重要なこととして、①患児の重症度を把握すること、②その患児の年齢、感染部位における主な起病菌を想定すること、③感染巣を同定すること、④適切な抗菌薬を適切な投与量で、適切な期間投与することがあげられる。

患者の重症度の把握（患者は重症か？）

小児の患者の重症度を見極める際に重要な所見として、①患児をパッと見たときの印象（general appearance）、②患児のバイタルサイン、③病歴、④身体所見、そして⑤検査結果があげられる。

患児の general appearance の判断は、元気がない、いつもと何か違う、などの主観的な印象によるところが多いが、非常に重要な所見である。バイタルサインは、年齢によって大きく異なるので、その年齢別の正常値を参考にしなくてはいけない。問診では、保護者からの情報が有用であるが、特に基礎疾患をもつ患児では、そのベースラインがどのレベルかがわからないことが多いので、その情報を保護者から得ることは重要である。身体所見では、全身の皮膚の

観察、そして、特に小児で感染巣となりうる鼓膜、咽頭、肺、心臓、腹部、陰部、四肢の診察を行う。しかしながら、小児の診察では、協力を得られないことも多いので、客観的な評価のため、血液検査、感染源と考えられる解剖学的部位の各種培養検査を行うことが重要である。培養可能な検体の例として、血液、尿、膿などがあげられる。検査結果で注目されるべきものは、白血球数やその分画、C反応性蛋白（C reactive protein：CRP）などであるが、それらの値で重症度が判定できるわけではない。新生児・乳幼児期の重症感染症では、白血球が感染巣に集中し、末梢血の白血球数が減少することはよく知られていることである。

感染臓器の同定（感染巣はどこにあるのか？）

感染臓器を想定する際、小児においては、経口摂取不良、元気がない、いつもと違う、などの非特異的な症状を呈することが多く、成人と比べ、感染臓器を想定することが難しい。したがって、患児または保護者からの精細な病歴聴取、身体所見、そして適切な検査が重要となる。主な感染源とその主たる症状、徴候、そして可

表1 小児における各種感染症の感染源と症状・徴候・行うべき検査

考えられる感染源	発熱以外の特徴的症状・徴候	行うべき細菌学的評価
中枢神経系	嘔吐、頭痛、髄膜刺激症状	髄液の細胞数・蛋白・糖・培養、抗原テスト
上気道	咽頭の炎症・滲出物・腫脹、頸部リンパ節腫脹	咽頭培養（溶連菌の検出があるか）
下気道	湿性咳、胸痛、異常呼吸音	喀痰培養
消化器	腹痛、腹部膨満、嘔吐、下痢、血便	便培養（特にサルモネラ、赤痢、カンピロバクター、病原性大腸菌）
腹腔内	腹痛、腹部膨満	腹水の細菌培養・細胞数
尿路	排尿時痛、頻尿	尿培養、尿一般検査
皮膚	発赤、疼痛、腫脹、分泌物	分泌物のグラム染色と培養（ただし、この結果は、皮膚常在菌を含む可能性あり）
腹膜	腹膜透析液の混濁、腹痛	腹膜透析液の細胞数・細菌培養
骨格筋系	四肢の疼痛、跛行、関節の腫脹・発赤・疼痛	感染した骨の培養・関節液の培養・細胞数、糖、LDH など
女性生殖器	下腹部痛、腔分泌物	分泌物の適切な培養、検査

能な検査をまとめた（表1）。

病歴の聴取

病歴の聴取で重要なことは、保護者から得られる情報は多いので、患児の変化を精細に聞く必要がある。成人と同様、症状の期間、症状の改善と悪化をもたらす要因など、また、特に見落とししやすい病歴として、小児においても、旅行歴、ペット飼育歴、家畜との接触歴、なまものの摂取歴、結核患者との曝露歴、sick contact（病気の人との接触）の有無、予防接種歴などは重要である。特にsick contactは重要で、家族内、あるいは保育園、幼稚園、学校内などに同様の上気道症状、消化器症状をきたしている者がいて、濃厚な接触がある場合、それらの感染臓器を強く疑う。また、予防接種歴は、ワクチンによって防げる病気（vaccine preventable diseases：VPD）を除外するうえで非常に重要である。

身体所見

小児の身体所見を確実にとらえることは、大人に比べ協力が得られないため難しいことが多いが、熱の原因となりうる、鼓膜、咽頭、肺、心臓、腹部、陰部、四肢などの診察は、必ず行わなくてははいけない。

小児に特徴的な身体所見の例として、髄膜炎患児、特に新生児・乳児では、頸部硬直がはっきりしないことが多く、脳圧亢進がある場合は、大泉門の膨隆がそれを疑う所見となりうる。また、新生児・乳児の関節炎・骨髄炎などは、手足をくまなく触り、局所の圧痛がみられることで診断できることもある。

検査

小児では、検体をとるための手技である採血（血液培養）、腰椎穿刺（髄液培養）、尿道カテーテル挿入（尿培養）などは、成人に比べ、時間と人手がかかることが多い。しかしながら、そこで採取した検体の培養結果が、きわめて大きな臨床的意味をもつことが多い。したがって、可能な限り、検体を採取しておくことは、その後の治療に用いる抗菌薬をより狭域なものに変更するうえで、また投与期間を決定するうえで、重要である。

起因菌の同定（感染の原因菌は？）

感染臓器がわかれば、その起因菌を想定することは、決して難しくない。しかしながら、小児においては、年齢によってその起因菌が大きく変わるので、各年齢において重症感染症をき

たす細菌を知っておくべきである。

たとえば、細菌性髄膜炎の主な起因菌は、新生児でB群連鎖球菌（group B *Streptococcus* : GBS）、リステリア菌、大腸菌、乳幼児では、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型、学童では、肺炎球菌があげられる。それらに応じた、適切な抗菌薬の選択が重要である。

一方で、中耳炎、副鼻腔炎の起因菌としては、肺炎球菌、類型化できない（non-typable）インフルエンザ菌、モラクセラなど、咽頭炎は、A群β連鎖球菌である。尿路感染症は、大腸菌がそのほとんどを占めるが、他のグラム陰性腸内細菌、腸球菌も起因菌となりうる。皮膚・軟部組織感染症は、黄色ブドウ球菌、A群β連鎖球菌によるものがそのほとんどを占めるが、市中メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA）による皮膚・軟部組織感染症が海外で大きな問題となっている。

これらの頻度の高い起因菌、そしてその耐性菌の流行の傾向を知ることにより、最善の抗菌薬を選択し、適切な量を適切な期間投与する。

適切な抗菌薬を適切な期間投与する（最適な治療とは？）

抗菌薬の選択に関しては、①過去のデータと②各病院のアンチバイオグラム（院内における各々の細菌の薬剤感受性を一覧にまとめた表）をもとに抗菌薬を選択することが重要である。

過去のデータ

過去のデータとは、今までに小児重症感染症領域で行われてきた臨床データ、研究などをもとに、国際的に合意が得られている内容を指す。特に小児感染症領域では、成人に比べどの抗菌薬においてもデータが乏しく、その選択は最新のデータではなく、過去のデータに基づく場合が多い。これらの情報に関しては、小児感染症の成書を参考にし、抗菌薬の選択、投与量の決

定を行う。重要なのは、自らの経験や過去のデータに基づかないことで、独自の抗菌薬の選択、投与量の決定は危険であり、患者の生命を脅かしかねない。

アンチバイオグラム

アンチバイオグラムは、各施設でつくられるべきである。MRSAなどに代表される耐性菌のパターンは、各施設によって大きく異なる。したがって、各施設ごとに、それらの菌に対する初期治療は異なるわけで、その傾向を把握しておくことは重要である。

投与量

小児に特徴的なのが、すべての薬剤の投与量を体重あたりの量で計算することである。この投与量に関しては、成人に比べ、厳密であり、正確な知識が必要とされる。投与量は、ある程度の幅がある場合が多いが、これらの数字の幅をどう解釈して、目の前にいる患者に使うかということになる。

高用量を使うのは、髄膜炎がその一例であるが、髄液中に高濃度の抗菌薬を移行させる必要がある。重症患者の生命を救うためには、高用量を用いて初めてその抗菌薬の適否の判断が可能である。低用量が使われていた場合で、効果がみられないとき、用量が足りないためか、不適切な薬剤が使われているためかの判定が難しくなる。したがって、初期治療に高用量を使用することは重要である。

まとめ

小児感染症に対する抗菌薬の使い方の原則は、①患児の重症度を把握し、②患児の年齢、感染部位における主な原因菌を想定し、③感染巣を同定し、④適切な抗菌薬を適切な投与量で、適切な期間投与すること、である。これらの原則を守れば、抗菌薬の適正使用が可能となり、患児の予後、死亡率を改善するだけでなく、医療費の削減、病院の抗菌薬の感受性の改善につながるものと考えられる。（齋藤昭彦）

7. CA-MRSA に対して、どうエンピリック治療を進めるか？

齋藤昭彦

1. CA-MRSA による感染症と抗菌薬の選択

Community associated MRSA (CA-methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, 市中 MRSA) による感染症は、世界中で広がりを見せている。MRSA によって引き起こされる感染症のほとんどが、皮膚、軟部組織感染症であるが、それ以外にも、頭頸部感染症（眼か蜂窩織炎、副鼻腔炎、咽後膿瘍、咽頭周囲膿瘍、頸部リンパ節炎など）、骨関節感染症（関節炎、骨髓炎、筋炎など）、呼吸器感染症（肺炎、肺膿瘍など）、菌血症、敗血症、心内膜炎など、通常の黄色ブドウ球菌が引き起こす全身の重症感染症を引き起こす。したがって、考えられる感染臓器と重症度に基づく抗菌薬の選択が必要となる。ここでは、皮膚、軟部組織感染症と、それ以外の重症感染症に分けて、そのエンピリック治療について述べることにする。抗菌薬投与を行う場合、その地域のアンチバイオグラムに基づいた抗菌薬の選択が最も重要である。海外で報告されている CA-MRSA に対しては、クリンダマイシンに感受性があることが多いが、それぞれの地域における薬剤感受性の傾向を把握しなくてはならない。

a. 皮膚、軟部組織感染症

発熱のない、全身状態が良好な患者においては切開排膿が基本であるが、治療が必要な場合、各地域の黄色ブドウ球菌に対するアンチバイオグラムを把握することが重要である。市中黄色ブドウ球菌に対してクリンダマイシンに対する感受性が 80% を超えている場合、黄色ブドウ球菌、溶連菌を考慮して、

経口クリンダマイシン 30mg/kg/日 8時間おき（成人で1日最大量 1.8g）

また、A 群β溶連菌の関与が考えにくい場合、

ST 合剤 トリメトプリムの量として 10mg/kg/日 12時間おき（成人でトリメトプリムの量として 320mg/日）

または、

ドキシサイクリン（ただし、8歳以上） 4mg/kg/日 12時間おき（成人量で 200mg/日）

を使用する。

発熱があり患者に重篤感がある場合、あるいは患者に基礎疾患がある場合は、切開排膿を行った後静注薬として、

クリンダマイシン 30mg/kg/日 8時間おき（成人で1日最大量 4.8g）

あるいは、

バンコマイシン 40~60mg/kg/日 8時間おき（成人で1日最大量 4g）

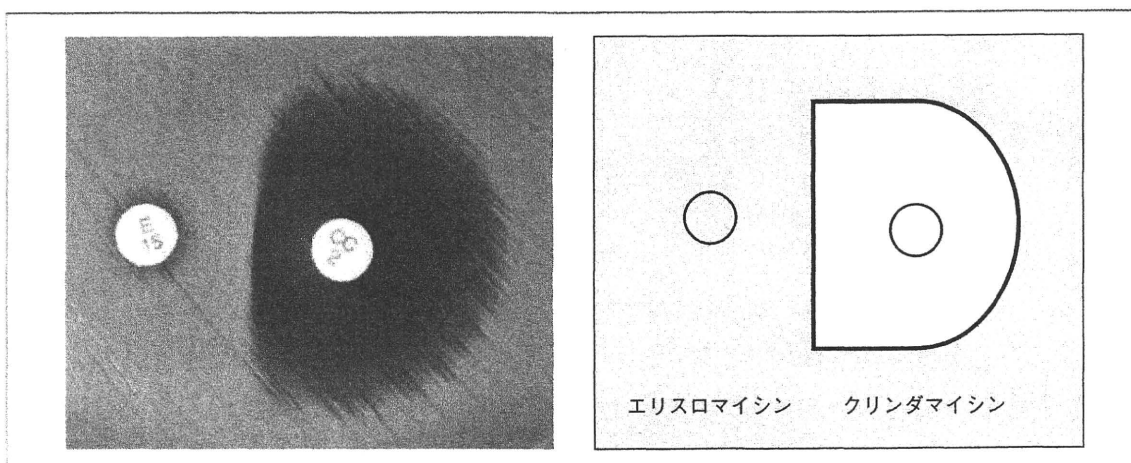


図1 D-test

を使用する。

b. 重症感染症疾患

上記の感染症のエンピリック治療として、CA-MRSA 感染症を考慮する場合、切開排膿できる解剖学的部位（関節、骨、膿瘍など）があれば、まずそれを行い、

バンコマイシン 40~60mg/kg/日 8時間おき（成人で1日最大量4g）
場合によっては、

クリンダマイシン 30mg/kg/日 8時間おき（成人で1日最大量4.8g）
を使用する。クリンダマイシンは、組織移行性のよい薬であるので、頭頸部感染症、骨関節感染症、呼吸器感染症などには用いることができるが、菌血症、敗血症などに対しては、感受性があっても、その治療に関しては十分なデータが存在しない。したがって、これらの重症感染症を考慮する場合は、バンコマイシンを用いるべきである。また場合によって（特に心内膜炎などを考えた場合）は、

ゲンタマイシン（Synergyとして）3mg/kg/日 8時間おき
をバンコマイシンと併用する。

2. クリンダマイシンを使う際の注意点

CA-MRSA に対してクリンダマイシンを使用する際に注意しなくてはならないのが、クリンダマイシンを使用することによって獲得される誘導耐性であり、MLS_B (macrolide lincosamide streptogramin B) とよばれている。この検索として D-test (図1) が用いられる。この検査は、菌の発育しているプレートにエリスロマイシンとクリンダマイシンのディスクを並べて検査を行い、陽性である場合は、クリンダマイシンの阻止円の一部分が、エリスロマイシン側で欠落し、“D”の形をとることからそうよばれる。この結果は、クリンダマイシン耐性を誘導する可能性を示唆する。したがって、クリンダマイシンに感受性があるものの、エリスロマイシンに耐性がある場合、D-test を行い、検査が陽性の場合にはクリンダマイシンは使用しないほうが望ましい。

Bifidobacterium Septicemia Associated with Postoperative Probiotic Therapy in a Neonate with Omphalocele

Akira Ohishi, MD, Shigehiro Takahashi, MD, Yushi Ito, MD, PhD, Yoshihisa Ohishi, MD, Keiko Tsukamoto, MD, Yukiko Nanba, MD, PhD, Naoki Ito, MD, Satsuki Kakiuchi, MD, Akihiko Saitoh, MD, PhD, Masami Morotomi, PhD, and Tomoo Nakamura, MD, PhD

We report the one case of sepsis caused by *Bifidobacterium breve* administered as probiotic therapy. Probiotics can be a potential cause of an invasive disease and should be used with care in vulnerable patients. (*J Pediatr* 2010;156:679-81)

Probiotic therapy has been associated with reduced risk of necrotizing enterocolitis¹⁻⁴ and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in the intestine of premature infants.⁵ This approach has been adopted in neonatal intensive care units in many countries. At our center, we have been administering *Bifidobacterium breve* BBG-01 to all neonates admitted to neonatal intensive care units because of surgical problems or prematurity. The present case is the first in which we have encountered sepsis secondary to *Bifidobacterium breve* BBG-01 probiotic therapy.

Case Report

A fetus was diagnosed with omphalocele at 13 weeks' gestation. A female infant was delivered at 37 weeks and 2 days of gestation by scheduled cesarean delivery. The birth weight was 2060 g; Apgar scores at 1 and 5 minutes were 6 and 7, respectively. The liver and intestine were prolapsed, but the hernia sac was intact. There were no external malformations other than omphalocele and polydactyly of the right hand. The other anatomic examinations and laboratory tests on admission showed no abnormalities.

Four hours after birth, surgery for omphalocele was performed (Figure 1). On day 2, administration of *Bifidobacterium breve* BBG-01 was begun. On day 8, a peripheral arterial catheter was removed. On day 10, gastric fluid became bilious, and the laboratory findings were as follows: C-reactive protein, 1.2 mg/dL (normal range: <0.2 mg/dL); white blood cell count 3500/mm³, with 18% bands and 26% neutrophils. A peripherally inserted central catheter was replaced. Peripheral aerobic and anaerobic blood cultures were obtained; ampicillin/sulbactam and amikacin were initiated empirically and enteral feedings were discontinued. Cerebrospinal fluid cultures were not obtained because the patient was not in critical condition and had no abnormal neurological signs and symptoms. On day 12, C-reactive protein and white blood cell count increased to 8.2 mg/dL and 9520 /mm³ (16% bands and 42% neutrophils), respectively. Antibiotics were changed from ampicillin/sulbactam to meropenem. On day 14, the blood cultures obtained on day 10 grew *Bifidobacterium* spp; oral *Bifidobacterium breve* BBG-01 therapy was discontinued. The patient continued to improve, and

repeated blood cultures were negative. She recovered without any sequelae or complications. Isolated *Bifidobacterium* spp was susceptible in vitro to penicillin and ampicillin sulbactam (MICs 1 µg/mL) but not to meropenem (MIC >8 µg/mL) or amikacin (MIC ≥32 µg/mL).

The strain detected from the patient was therefore genetically identical to the probiotic *Bifidobacterium breve* BBG-01. Polymerase chain reaction analysis of *Bifidobacterium* spp isolated from the blood cultures showed positive results for *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium breve*, and more specifically, *Bifidobacterium breve* BBG-01. Strain-specific identification by a randomly amplified polymorphic DNA analysis using strain-specific primers confirmed *Bifidobacterium breve* BBG-01 (Figure 2). The isolates were positive for a monoclonal antibody against *Bifidobacterium breve* BBG-01.

Discussion

"Probiotics" are defined by the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization as "live microorganisms, which when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host."⁶

In our center, we use *Bifidobacterium breve* BBG-01 as the probiotic agent. *Bifidobacterium breve* BBG-01 is supplied as a freeze-dried powder in corn starch, containing about 10⁹ CFU/g (Yakult Honsya Co Ltd, Tokyo, Japan). Before administering to infants, the nurses add 1 g of the powder in 1.5 mL of sterile water and obtain 0.5 mL of the supernatant after centrifugation in a sterile environment. The supernatant is given 2 times daily. This case report describes invasive disease attributed to *Bifidobacterium* used in a neonate. Although it is uncertain, we suspect that the systemic edema

From the Division of Neonatology (A.O., S.T., Y.I., Y.O., K.T., Y.N., N.I., S.K., T.N.), Department of Perinatal Medicine and Maternal Care, and the Division of Infectious Diseases (A.S.), Department of Medical Specialties, National Center for Child Health and Development (NCCHD), Tokyo, Japan; and Yakult Central Institute for Microbiological Research (M.M.), Tokyo, Japan

The authors declare no conflicts of interest.

0022-3476/\$ - see front matter. Copyright © 2010 Mosby Inc.
All rights reserved. 10.1016/j.jpeds.2009.11.041

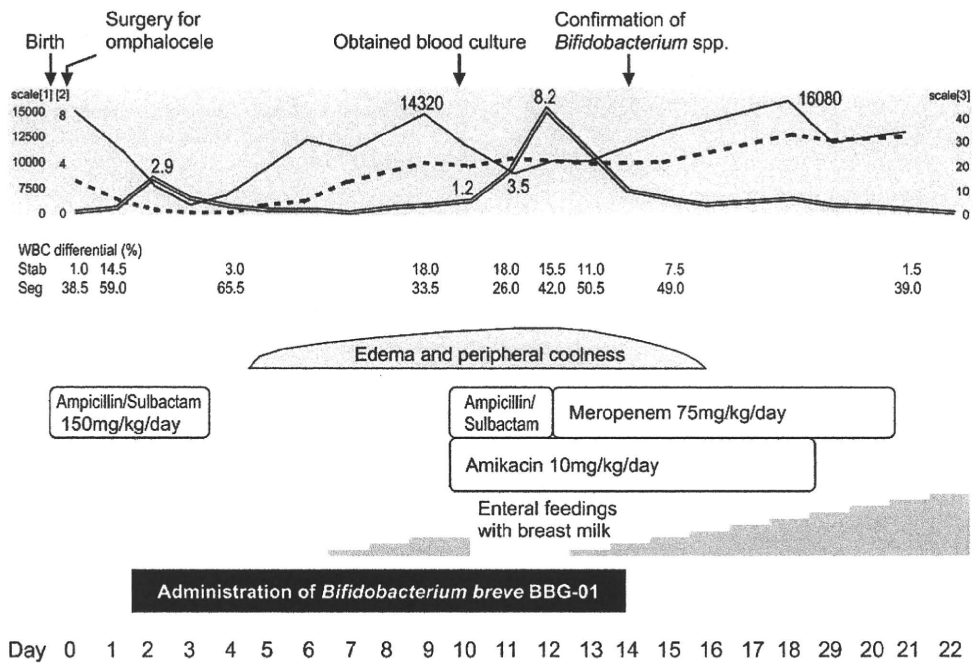


Figure 1. Clinical course in this case of *Bifidobacterium breve* septicemia.

and elevated inflammatory markers resulted from the *Bifidobacterium breve* BBG-01 sepsis for the following reasons: (1) the bacteria were detected from the blood when the increase in inflammatory markers was observed; (2) the intestinal inflammation from the surgical repair could have led to the translocation of *Bifidobacterium breve* BBG-01; and (3) no organisms were detected in other cultures except the blood cultures.

The benefits of probiotics therapy for preterm infants are indicated in many studies; it is shown to reduce the incidence of necrotizing enterocolitis¹⁻⁴ and to prevent infections and other diseases.⁷ Moreover, contribution of *Bifidobacterium breve* to the intestinal function of premature infants and their prognosis has been suggested.⁸ Recently, Kanamori et al⁹ reported the beneficial effects of *Bifidobacterium breve* for patients with short bowel syndrome.

Use of probiotic therapy has the fundamental dilemma that patients with the greatest potential benefit from therapy, such as neonates who have immature immune systems or require surgery for gastrointestinal abnormalities, are those who are prone to sepsis from common microorganisms. On the other hand, invasive diseases caused by well-characterized, less pathogenic organisms might not be life-threatening and might be eradicated easily or even be self-limiting.

Some authors have questioned the safety of probiotic therapy. Guarner et al¹⁰ reported that the risk of infection, unrestricted stimulation of the immune system, and gain of antibiotic resistance to virulent microorganisms should be evaluated while administering antibiotic therapy. Some reports demonstrate *Lactobacillus* infection during probiotic therapy.¹¹ It is also possible that sepsis related to *Bifidobacterium* is under-diagnosed because the anaerobic microorganism is undetected under regular aerobic conditions. In this case, the culture became positive within 40 hours of incubation. Subculture onto several agar plates yielded only a few colonies on an ABHK agar plate (Nissui Pharmaceuticals, Tokyo, Japan) incubated under anaerobic conditions.

Although the clinical course of this case was not life-threatening, one should be aware that the introduction of a new

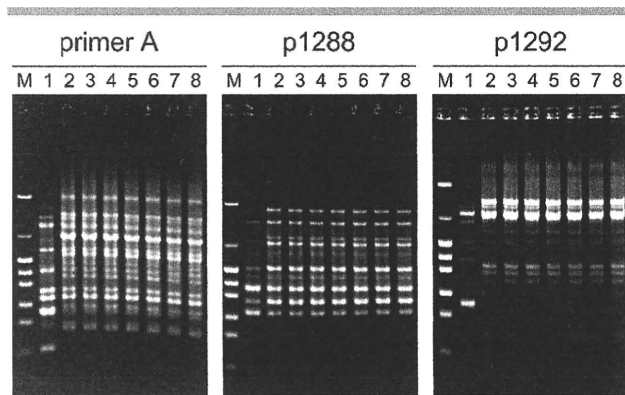


Figure 2. Strain-specific identification of *Bifidobacterium breve* BBG-01 by randomly amplified polymorphic DNA analysis. Three strain-specific primers were used: primer A (-CCGCAGCCAA-), p1288 (-GGGGTTGACC-), and P1292 (-CCCGTCAGCA-). Lane M, pHY DNA size marker; lane 1, other strain of *Bifidobacterium breve*; lanes 2 through 7, *Bifidobacterium* spp detected from the patient; lane 8, *Bifidobacterium breve* BBG-01.

living microorganism as a therapeutic agent can be harmful, especially in patients who are predisposed to invasive disease. Further studies should aim for better understanding of the appropriate method, strains or combination of strains administered, dosage, and period of administration. Moreover, it is necessary to demonstrate whether the method is cost-effective and safe when performed in neonates.

This report should serve as a reminder that probiotic agents have potential benefits and risks of invasive disease under certain physiological conditions. ■

Submitted for publication May 16, 2009; last revision received Sep 14, 2009; accepted Nov 11, 2009.

Reprint requests: Dr Tomoo Nakamura, Division of Neonatology, Department of Perinatal Medicine and Maternal Care, National Center for Child Health and Development (NCCHD), 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan. E-mail: nakamura-t@ncchd.go.jp.

References

1. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;122:693-700.
2. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005;147:192-6.
3. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007;369:1614-20.
4. Alfaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Obstet Gynecol* 2008;111:1202-4.
5. Kanamori Y, Hashizume K, Kitano Y, Tanaka Y, Morotomi M, Yuki N, et al. Anaerobic dominant flora was reconstructed by synbiotics in an infant with MRSA enteritis. *Pediatr Int* 2003;45:359-62.
6. Joint FAO/WHO Working Group meetings. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada, 2002.
7. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J Am Dietetic Assoc* 2001;101:229-41.
8. Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, Norikatsu Yuki, Hiroo Takayama, Masanori Fujimura. Early administration of *Bifidobacterium breve* to preterm infants: randomized controlled trial. *Arch Dis Child* 1997;76:F101-7.
9. Kanamori Y, Hashizume K, Sugiyama M, Morotomi M, Yuki N. Combination therapy with *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei*, and galactooligosaccharides dramatically improved the intestinal function in a girl with short bowel syndrome: a novel synbiotics therapy for intestinal failure. *Dig Dis Sci* 2001;46:2010-6.
10. Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol* 1998;39:237-8.
11. Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:457-8.

Is a 6-Week Course of Ganciclovir Therapy Effective for Chorioretinitis in Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection?

Kensuke Shoji, MD, Naoki Ito, MD, Yushi Ito, MD, Naoki Inoue, PhD, Shingo Adachi, MD, Takuya Fujimaru, MD, Tomoo Nakamura, MD, PhD, Sachiko Nishina, MD, PhD, Noriyuki Azuma, MD, PhD, and Akihiko Saitoh, MD, PhD

Effective treatment for chorioretinitis caused by congenital cytomegalovirus (CMV) infection remains unknown. We report an infant with congenital CMV infection, who required a 6-month course of antiviral therapy to control his chorioretinitis. Long-term treatment may be necessary for managing congenital CMV-associated chorioretinitis. (*J Pediatr* 2010;157:331-3)

Cytomegalovirus (CMV) is the most common cause of congenital infection in humans.¹ It has been shown that a 6-week course of intravenous ganciclovir (GCV) therapy prevents hearing deterioration in infants with symptomatic congenital CMV disease involving the central nervous system.² However, safe and effective treatment for chorioretinitis caused by congenital CMV infection is not yet established.³ We recently experienced a case of congenital CMV-associated chorioretinitis, which required a 6-month course of antiviral therapy to be controlled.

Case report

A 28-year-old mother was admitted to our neonatal intensive care unit because of intrauterine growth retardation of the fetus at 31 weeks of gestation. With fetal magnetic resonance imaging, enlargement of ventricles bilaterally and periventricular calcifications were demonstrated. Antenatal serologic testing at 32 weeks' gestational age had no remarkable findings, except for the presence of CMV-specific immunoglobulin (Ig) G.

The male infant was born at 38 weeks of gestational age. His weight, length, and head circumference were 2270 g (<10th percentile), 44 cm (<10th percentile), and 31 cm (10th percentile), respectively. Physical examination results were remarkable for petechiae on the entire body and hepatosplenomegaly. Complete blood count was within reference ranges except for thrombocytopenia (30 600/mm³). Liver enzymes and kidney test results were within reference ranges. On the basis of these physical and laboratory findings, congenital infection was strongly suspected, and further evaluation was performed. With computed tomography of the head, enlargement of the ventricles bilaterally and remarkable bilateral periventricular calcifications were revealed. Although CMV-specific IgM was undetectable, CMV DNA

was found in his blood and urine specimens collected on the fourth day of life with the real-time polymerase chain reaction assay described previously,⁴ and CMV was isolated in human fibroblast cells from a urine specimen, confirming congenital CMV infection.

Ophthalmoscopic examination showed bilateral active chorioretinitis on the seventh day of life, which triggered treatment with intravenous GCV (12 mg/kg/day every 12 hours). His hospital course is summarized in the Figure. The patient tolerated a 6-week course of the GCV therapy well, and ophthalmoscopy indicated improvement of chorioretinitis without an active lesion. However, 2 weeks after discontinuation of the therapy, his chorioretinitis partially recurred, and GCV therapy with the same dose was reinitiated.

After restarting therapy, chorioretinitis improved gradually. Although active lesions of chorioretinitis were diminished, the presence of some exudates suggested incomplete stabilization. As a result, intravenous GCV was administered for a total of 9 weeks and subsequently switched to oral valganciclovir (Val-GCV; 32 mg/kg/day every 12 hours) for the duration of therapy. The peak concentrations of GCV in serum specimens before and after changing to the Val-GCV therapy were 3.9 µg/dL and 6.6 µg/dL, respectively. Oral Val-GCV treatment was continued for 7 weeks. After the completion of the therapies, ophthalmoscopy did not identify any signs of recurrence of chorioretinitis.

In addition to chorioretinitis, the patient had hearing impairment (ABR measurements of the left and right ears were 80 dB and 105 dB, respectively) at the beginning of initial GCV treatment, and significant recovery of hearing of the

See editorial, p 179 and related article, p 191

CMV	Cytomegalovirus
GCV	Ganciclovir
Ig	Immunoglobulin
Val-GCV	Valganciclovir

From the Division of General Pediatrics, Department of Interdisciplinary Medicine (K.S., S.A., T.F.), Division of Neonatology, Department of Maternal and Perinatal Services (N.Ito, Y.I., T.N.), National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan; Department of Virology I, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan (N.Inoue); and Division of Ophthalmology, Department of Surgical Subspecialties (S.N., N.A.), and Division of Infectious Disease, Department of Medical Subspecialties (A.S.), National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan.

Supported by a grant from the Ministry of Health and Welfare (H20-Kodomo-007 to Y.I. and N.Inoue). The authors declare no conflicts of interest.

0022-3476/\$ - see front matter. Copyright © 2010 Mosby Inc.
All rights reserved. 10.1016/j.jpeds.2010.02.020

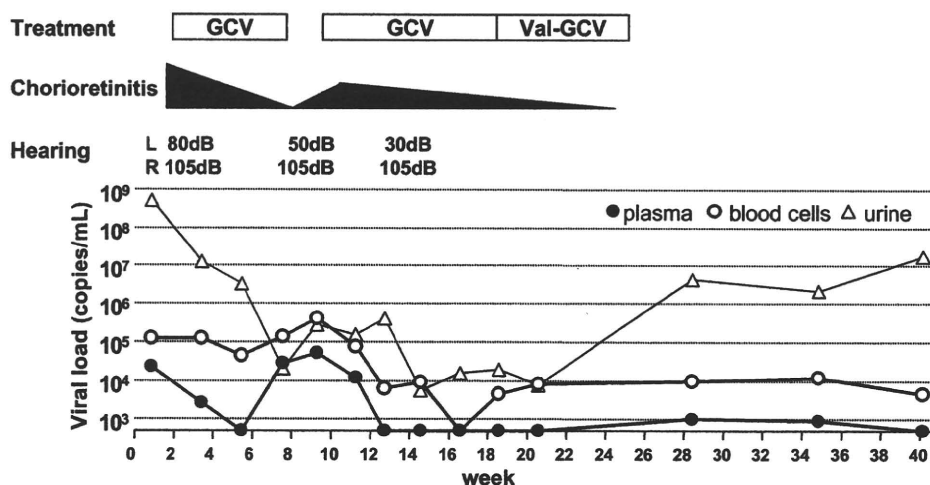


Figure. Summary of clinical manifestations and treatment are depicted: visual and hearing impairment, antiviral treatments, and longitudinal changes in cytomegalovirus viral loads in the urine, blood cells, and plasma specimens measured with the real-time polymerase chain reaction assay.

better ear (left, 30 dB; right, 105 dB) was observed after the initial GCV therapy; hearing level remained the same 6 months after the cessation of Val-GCV therapy. There were no adverse effects because of GCV and Val-GCV treatments in the patient; absolute neutrophil counts were examined at least once a week during the 6 months of antiviral therapy and remained within the reference range. Neurodevelopment was delayed, and he required anti-epileptic medication to control seizures; however, his eye and ear abnormalities were improved during long-term antiviral treatment. The patient was discharged from our hospital at 7 months of life. The last examination 1 year after the completion of antiviral therapy demonstrated that his ophthalmologic condition remained stable without active lesions.

Discussion

A 6-week course of GCV therapy has been used for a symptomatic infant with congenital CMV to prevent progression of hearing loss.² A clinical trial to compare a 6-month course with a 6-week course of Val-GCV therapy is under way to assess safety and efficacy characteristics (ClinicalTrials.gov NCT00466817).⁵ Appropriate treatment for congenital CMV-associated chorioretinitis has not been well established.³ To our knowledge, there are only a few reports in the literatures describing antiviral therapies for active chorioretinitis in patients with congenital CMV (Table).^{2,6-12} Initial therapies to control CMV chorioretinitis ranged from 2 to 7 weeks. Some reports showed treatment benefits for CMV retinitis, but other reports demonstrated no treatment benefit.^{2,14} A few reports demonstrated that longer duration of therapy up to 3 months was necessary to control chorioretinitis.⁶ Clinical outcomes of patients differ significantly in different reports. Factors influencing clinical outcomes of patients may include: time to diagnosis, time

to initiate GCV therapy, host factors to control CMV retinitis, and possibly the length of GCV therapy.

For long-term GCV therapy of congenital CMV, it is important to consider the most effective and least invasive toxic antiviral regimen. Kimberlin et al reported that a 16-mg/kg/dose of oral Val-GCV solution administered twice daily provided GCV exposure comparable with that of 6 mg/kg/dose of GCV intravenously.¹³ Applying these novel data, we changed treatment from GCV intravenously (12 mg/kg/day, divided every 12 hours) to Val-GCV orally (32 mg/kg/day, divided every 12 hours). Our pharmacokinetic data also confirmed that oral Val-GCV dose was sufficient to achieve the GCV level equivalent to that of the intravenous GCV administration.

The major toxicity in patients receiving GCV is hematologic abnormalities, notably neutropenia.¹⁴ However, the incidence of neutropenia in congenital CMV infected infants varies significantly. For example, in the clinical trial conducted by Kimberlin et al, neutropenia developed in 63% of infants with congenital CMV infection who received GCV during the first 6 weeks of treatment.² For the GCV-induced neutropenia, it has been demonstrated that granulocyte colony stimulation factor could be used to increase the absolute neutrophil count, while continuing long-term GCV therapy.² However, Tanaka-Kitajima et al reported that neutropenia did not develop in any of 6 Japanese cases of congenital CMV during GCV treatment in a small and uncontrolled cohort study.¹¹ Similarly, Nigro et al found neutropenia only in 1 of 12 cases of congenital CMV treated with GCV.⁶ In our case, neutropenia did not develop in the patient during the entire course of therapy, which allowed long-term administration of the drugs. It would be useful to identify any indicator, especially host factors, predictive of neutropenia in GCV therapy. GCV is known to cause gonadal toxicity and carcinogenicity in animal models,¹⁵ and long-term

Table. Reports on treatment and outcome of chorioretinitis caused by congenital cytomegalovirus infection

Authors	Number of cases	Antiviral regimen, dosage and frequency	Duration	Clinical outcome of chorioretinitis	References
Kimberlin et al	8	GCV 6 mg/kg/dose X2/day or no treatment	6 weeks	no change	2
Nigro et al	3	GCV 5 mg/kg/dose X2/day	2 weeks	no change	6
		GCV 7.5 mg/kg/dose X2/day	2 weeks	resolution	
		GCV 10 mg/kg/dose X3/wk	3 months		
Coats et al	1	GCV (dose unknown)	Unknown	resolution > stabilization	7
Baumal et al	1	GCV 5 mg/kg/dose X2/day	4 weeks	complete regression of active retinitis	8
Barampouti et al	1	GCV 5 mg/kg/day	3 weeks	resolution	9
Weng et al	1	GCV 5 mg/kg/dose X3/day + Anti-CMV immunoglobulin 400 mg/kg/dose every other day	3 weeks 20 days	resolution	10
Tanaka-Kitajima et al	5	GCV 2.5-6 mg/kg/dose X2/day	2-7 weeks*	4/5 (80%) resolution 1/5 (20%) stabilization	11
Whitley et al.	14	GCV 4 or 6 mg/kg/dose X2/day	6 weeks	8/14 (57%) resolution 6/14 (43%) consequences 3: retinal detachment, 2: optic atrophy, 1: retinal hemorrhage	12

*One patient required 3 additional series of GCV therapy intravenously.

effects in humans are not established. Thus, further follow-up is necessary for such infants who required long-term GCV or Val-GCV therapy. ■

We acknowledge Drs Satoshi Hayashi and Haruhiko Sago at the Division of Perinatal Diagnosis for the perinatal diagnosis, Drs Noriko Morimoto and Hidenobu Taichi at the Division of Otolaryngology for hearing evaluation at the National Center for Child Health and Development, and Drs Hiroyuki Nakamura and Shigeyoshi Fujiwara at the Department of Infectious Diseases, National Research Institute for Child Health and Development, for coordinating the sample processing.

Submitted for publication Oct 7, 2009; last revision received Dec 29, 2009; accepted Feb 16, 2010.

Reprint requests: Akihiko Saitoh, MD, PhD, FAAP, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-0074 Japan. E-mail: saito-aki@ncchd.go.jp.

References

- Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007;17:253-76.
- Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:16-25.
- Noffke AS, Mets MB. Spontaneous resolution of cytomegalovirus retinitis in an infant with congenital cytomegalovirus infection. *Retina* 2001;21:541-2.
- Ogawa H, Suzutani T, Baba Y, Koyano S, Nozawa N, Ishibashi K, et al. Etiology of severe sensorineural hearing loss in children: independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. *J Infect Dis* 2007;195:782-8.
- Nassetta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:862-7.
- Nigro G, Scholz H, Bartmann U. Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants: a two-regimen experience. *J Pediatr* 1994;124:318-22.
- Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, Du LT, Libby C. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. *J AAPOS* 2000;4:110-6.
- Baumal CR, Levin AV, Read SE. Cytomegalovirus retinitis in immunosuppressed children. *Am J Ophthalmol* 1999;127:550-8.
- Barampouti F, Rajan M, Aclimandos W. Should active CMV retinitis in non-immunocompromised newborn babies be treated? *Br J Ophthalmol* 2002;86:248-9.
- Weng YH, Chu SM, Lien RI, Chou YH, Lin TY. Clinical experience with ganciclovir and anti-cytomegalovirus immunoglobulin treatment for a severe case of congenital cytomegalovirus infection. *Chang Gung Med J* 2003;26:128-32.
- Tanaka-Kitajima N, Sugaya N, Futatani T, Kanegane H, Suzuki C, Oshiro M, et al. Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in six infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:782-5.
- Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, Storch GA, Demmler GJ, Jacobs RF, et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1997;175:1080-6.
- Kimberlin DW, Acosta EP, Sanchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 2008;197:836-45.
- Biron KK. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res* 2006;71:154-63.
- Marshall BC, Koch WC. Antivirals for cytomegalovirus infection in neonates and infants: focus on pharmacokinetics, formulations, dosing, and adverse events. *Paediatr Drugs* 2009;11:309-21.

Immunogenicity of Influenza Vaccine in Children With Pediatric Rheumatic Diseases Receiving Immunosuppressive Agents

Chikara Ogimi, MD,* Risa Tanaka, MD,* Akihiko Saitoh, MD, PhD,† and Tsutomu Oh-ishi, MD, PhD*

Background: Children with rheumatic diseases receiving immunosuppressive therapy are a high-risk group for influenza virus infection; however, few data are available regarding the efficacy and safety of influenza vaccine for those individuals.

Methods: This was a prospective study evaluating the immunogenicity and safety of influenza vaccine in 49 children (mean \pm standard deviation: 12.1 \pm 4.8 years, age range: 0–21 years) with pediatric rheumatic diseases including juvenile idiopathic arthritis (n = 23), systemic lupus erythematosus (n = 12), juvenile dermatomyositis (n = 6), and others (n = 8), who were receiving immunosuppressive therapies. A total of 36 healthy children were selected as a control. The influenza virus type-A and B antibody titers were measured using hemagglutinin inhibition before and after the vaccination.

Results: There were no significant differences in the percentage of vaccine recipients with an increase in the serum titers $\geq 4\times$ after vaccination (H1N1, H3N2, and B strain) between the 2 groups ($P = 0.49$, $P = 0.25$, $P = 0.56$, respectively), demonstrating similar immunogenicity of the influenza vaccination between patients and control groups. There were no serious adverse effects related to the vaccine in either group.

Conclusions: In the children with pediatric rheumatic diseases receiving immunosuppressive agents, influenza vaccination resulted in serum antibody titers similar to those in the controls without major adverse effects. Such children receiving immunosuppressive therapy are a high-risk group for influenza virus infection, therefore vaccine should be given.

Key Words: influenza, vaccination, rheumatic diseases, immunosuppression, child

(*Pediatr Infect Dis J* 2011;30: 208–211)

Influenza vaccine is recommended for persons with a variety of underlying diseases, including children receiving immunosuppressive therapy.^{1,2} In children receiving immunosuppressives, the risks of influenza infection are high^{3,4}; however, the efficacy of influenza vaccine remains controversial because the degree of antibody response vaccination is unknown. We conducted a prospective study investigating the immunogenicity and safety of influenza vaccine in children with pediatric rheumatic diseases who were receiving immunosuppressives and compared their responses with those of control subjects.

Accepted for publication August 17, 2010.

From the *Division of Infectious Diseases, Immunology, and Allergy, Saitama Children's Medical Center, Saitama, Japan; and †Division of Infectious Diseases, Department of Medical Specialties, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan.

Presented in part at the 47th Infectious Diseases Society of America Annual Meeting, October 31, 2009, Philadelphia, PA.

Address for correspondence: Chikara Ogimi, MD, Division of Infectious Diseases, National Center for Child Health and Development, 2–10–1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157–8535, Japan. E-mail: ogimi-c@ncchd.go.jp.

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0891-3668/11/3003-0208

DOI: 10.1097/INF.0b013e3181f7ce44

MATERIALS AND METHODS

We administered influenza vaccine to 49 children with pediatric rheumatic diseases receiving immunosuppressives between October 2004 and January 2007. Characteristics of the study population are listed in Table 1. We selected 36 children as a control who had not received immunosuppressives and were being treated at the outpatient clinic at our hospital for other medical conditions without abnormalities of an antibody-producing capacity. Patients with bronchial asthma or atopic dermatitis had no history of receiving a corticosteroid therapy.

Detailed information regarding immunosuppressive agents, their combination, and their dosages are summarized in Table 2. In all, 38 (78%) children had continuously undergone immunosuppressive therapy for 1 year or longer; the longest duration of the therapy was 16 years.

We used influenza HA vaccine (The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute, Kaketsuken and Microbial Diseases of Osaka University, BIKEN). Influenza vaccine was subcutaneously administered twice at a 1- to 4-weeks interval in both patients and controls. The volume of vaccine per injection was 0.1 mL in infants <1 year, 0.2 mL in children 1 to 5 years, 0.3 mL in children 6 to 12 years, and 0.5 mL in children ≥ 13 years. Blood was collected at 5 weeks before the first vaccination and 2 to 4 weeks after the second vaccination. Serum was isolated, frozen, and stored at -20°C until viral antibody titers were measured. The influenza virus type-A (H1N1, H3N2) and B antibody titers were determined using hemagglutinin inhibition (HI).

We compared the influenza antibody-producing capacity between the 2 groups based on the following 2 important parameters: (1) a fold increase in the serum geometric mean titer after vaccination (seroconversion factor) and (2) a percentage of vaccine recipients with an increase in the serum titers $\geq 4\times$ after vaccination (seroconversion rate).

To examine the safety of vaccine, an interview for each individual was conducted at the outpatient clinic 1 month after vaccination. Prior to the study enrollment, informed consent was obtained from patients (>6 years old) and caregivers. This study was approved by the Internal Review Board at the Saitama Children's Medical Center.

All statistical analyses were performed using SPSS for windows (version 11.0, Chicago, IL). The Mann-Whitney U test and the Kruskal-Wallis test were used for comparison of 2 and 3 categorical variables, respectively. The χ^2 test was used for 2 \times 2 categorical variables. The geometric mean titers were calculated using log-transformed titer values. A logistic regression analysis was performed to evaluate various factors potentially associated with a rise in a titer of antibodies. $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

RESULTS

Antibody Production After Vaccination

After vaccination, antibodies against influenza were produced equally between children who received immunosuppressive agents and controls. No significant differences were observed