

TABLE 1. Characteristics of the Patients and Controls

	Patients (n = 49)	Controls (n = 36)
Gender: male	14 (29%)	23 (64%)
Age: mean [±] SD	12.1 [±] 4.8 yr	8.6 [±] 4.3 yr
Range	0–21 yr	2–18 yr
Diseases	Juvenile idiopathic arthritis (23) Systemic lupus erythematosus (12) Juvenile dermatomyositis (6) Mixed connective tissue disease (2) Takayasu arteritis (2) Kawasaki disease (2) Wegener granulomatosis (1) Crohn disease (1)	Post-acute infection (11) Musculoskeletal diseases (7) Bronchial asthma (6) Reactive arthritis (4) Chronic granulomatous disease (3) Post-Kawasaki disease (2) Atopic dermatitis (1) Developmental disorder (1) Psychiatric disease (1)

SD indicates standard deviation.

TABLE 2. Immunosuppressive Agents in 49 Children With Rheumatic Diseases at the Time of Vaccination

Treatment	No. Cases (%)
Only prednisolone	14 (29%)
Prednisolone + 1 immunosuppressant	18 (37%)
PSL + MTX	7
PSL + MMF	7
PSL + AZP	2
PSL + MZB	2
Prednisolone + 2 immunosuppressants	13 (27%)
PSL + MTX + CyA	6
PSL + MTX + AZP	1
PSL + MTX + tacrolimus	1
PSL + MTX + infliximab	1
PSL + CY + MZB	1
PSL + CY + MMF	1
PSL + CyA + AZP	1
PSL + AZP + MZB	1
Only immunosuppressant(s)	4 (8%)
MTX + CyA + AZP	1
CyA	2
MTX	1

Mean dosages of immunosuppressive agents are as follows: PSL, prednisolone 0.21 ± 0.16 mg/kg (n = 45); MTX, methotrexate 6.9 ± 3.1 mg/m² (n = 18); CyA, cyclosporine 3.4 ± 1.7 mg/kg (n = 10); MMF, mycophenolate mofetil 24.3 ± 6.3 mg/kg (n = 8); AZP, azathioprine 1.9 ± 0.4 mg/kg (n = 6); MZB, mizoribine 3.0 ± 0.8 mg/kg (n = 4); CY, cyclophosphamide 500 mg/m² (n = 2); tacrolimus 1.5 mg/d (n = 1); infliximab 3 mg/kg/dose (n = 1).

when we compared H1N1 and H3N2 titers between 2 groups (Fig. 1A, B). The influenza virus type-B antibody titers were higher in the patient group compared with controls ($P = 0.002$; Fig. 1C). There was no significant difference in seroconversion factor or seroconversion rate of H1N1, H3N2 or B between the 2 groups ($P > 0.14$, $P > 0.25$, respectively) (Table 3). Of note, before vaccination, the influenza virus type-A antibody titers (H1N1) (48.1) were higher in the patients group than in controls (20.8) ($P = 0.026$, Fig. 1A). In addition, type-B antibody titers (19.7) were higher in the patient group than in controls (10.8) ($P = 0.006$; Fig. 1C).

Impact of Immunosuppressants

There were no significant differences in the rates of increase in the antibody titers between the patient and control groups, possibly due to the fact that the patient group that included 14 children treated with prednisolone alone received a relatively low dosage of prednisolone (0.18 ± 0.17 mg/kg) and 4 children treated with other immunosuppressive agents alone. We compared 31

children who had received a combination of prednisolone (0.22 ± 0.15 mg/kg) and other immunosuppressive agents with the controls. There were also no significant differences in seroconversion factor ($P > 0.21$) or seroconversion rate ($P > 0.26$).

Antibody Production and Patients' Background

Because rheumatic diseases are more frequent in older children and female,⁵ we investigated if patient's age and gender impact on the immunogenicity of vaccination. The subjects were divided into 3 age groups based on the volume of vaccine (<6 years: n = 18; 6–12 years: n = 37; and ≥13 years: n = 30). No significant differences were observed in the seroconversion factor or seroconversion rate in any of these groups ($P > 0.33$). There were no significant differences in the seroconversion factor or seroconversion rate between female and male ($P > 0.09$).

Logistic Regression Analysis

We conducted a logistic regression analysis to evaluate various factors related to H1N1, H3N2, and B seroconversion factors ≥4, in children with rheumatic diseases. Gender, age, vaccine dosage, diagnosis, prednisolone dosage, or use of other immunosuppressants did not significantly impact on the seroconversion factor of H1N1 ($P > 0.08$), H3N2 ($P > 0.08$), or B ($P > 0.18$).

Adverse Effects

Finally, we investigated the safety of influenza vaccine between 2 groups. Local side effects such as pain and swelling at the injection site were observed in 1 (2%) in patients' group and 3 (8%) in control groups. There was no serious adverse effect observed in both groups. In 2 children (juvenile idiopathic arthritis [JIA] and Takayasu arteritis), there was a flare of original diseases within 2 weeks after vaccination, presenting with fever, arthralgia, and an elevation of C-reactive protein. Their conditions have stabilized after increasing the dosage of prednisolone in both cases.

DISCUSSION

Children with pediatric rheumatic diseases receiving immunosuppressive comprise a high-risk group for influenza virus infection^{3,4}; however, many children have been excluded from the subjects to be vaccinated, because it has been believed that they have limited capacity producing antibodies or they experience exacerbation of the primary diseases after vaccination. Although a very few studies have emphasized that administration of influenza vaccine could be beneficial in children with rheumatic diseases^{6,7}; there is a variation in practice regarding immunization of children with rheumatic diseases due to a lack of available published

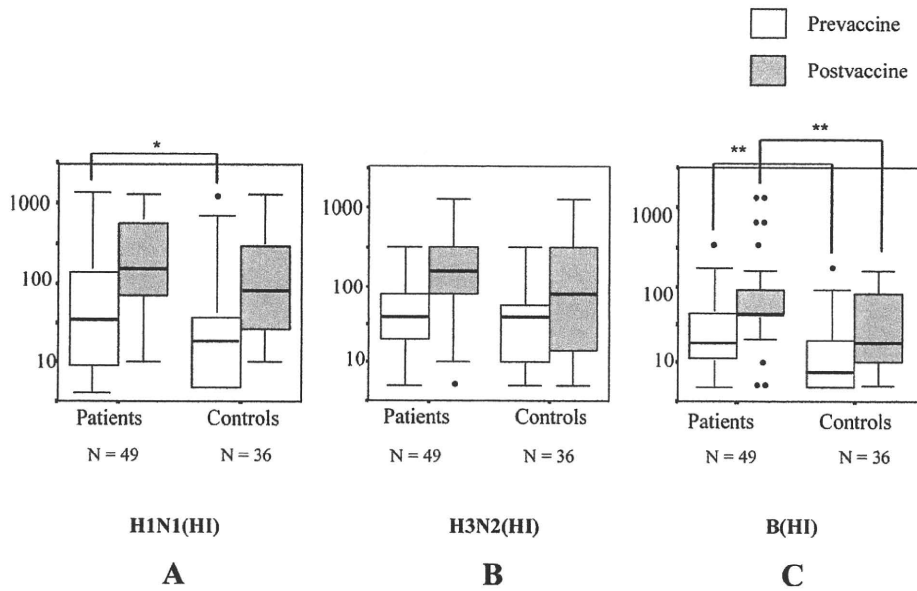


FIGURE 1. Pre- and postinfluenza vaccine antibody titers using hemagglutinin inhibition. A, B, and C, show pre- and postinfluenza antibody titers of H1N1, H3N2, and B, respectively. This box and whisker plot shows pre- and postinfluenza vaccine antibody titers by using geometric means. Bottom side, inside, and upper side of rectangle indicate lower quartile, median, and upper quartile of antibody titers, respectively. Lower whisker and upper whisker indicate 1.5-interquartile range (IQR) below lower quartile and 1.5-IQR above upper quartile, respectively. IQR is calculated by subtracting the first quartile from the third quartile. ● indicates between 1.5-IQR and 3-IQR below lower quartile or between 1.5-IQR and 3-IQR above upper quartile. ●● indicates more than 3-IQR below lower quartile or more than 3-IQR above upper quartile. * indicates $P < 0.05$, ** indicates $P < 0.01$.

TABLE 3. Changes in Influenza Virus Antibody Titers Using Hemagglutinin Inhibition (HI) in the Pre- and Postvaccination

	Patients (n = 49)	Controls (n = 36)	P
H1N1			
Pre (GMT)	48.1	20.8	0.026*
Post (GMT)	189.7	102.8	0.062
Seroconversion factor	4.0	4.9	0.393
Seroconversion rate	42.9%	52.8%	0.493
H3N2			
Pre (GMT)	38.4	26.7	0.199
Post (GMT)	151.4	76.9	0.096
Seroconversion factor	4.0	2.9	0.340
Seroconversion rate	51.0%	36.1%	0.252
B			
Pre (GMT)	19.7	10.8	0.006†
Post (GMT)	60.3	23.8	0.002†
Seroconversion factor	3.1	2.2	0.146
Seroconversion rate	44.9%	36.1%	0.555

* $P < 0.05$.

† $P < 0.01$.

Seroconversion factor: the fold increase in the serum geometric mean titer after vaccination. Seroconversion rate: the percentage of vaccine recipients with an increase in the serum titers $\geq 4\times$ after vaccination.

GMT indicates geometric mean titer.

evidence.⁸ The current study shed a light on the beneficial effects of influenza vaccine in children with rheumatic diseases receiving immunosuppressives because it demonstrates that the immunogenicity of influenza vaccine in those patients with high risks for influenza virus infection was similar to that in the control group.

The assessment of the effectiveness of influenza vaccine is usually based on a decline in infection rates or an increase in immunogenicity after vaccination. When the type of influenza vaccination is consistent with that of an outbreak strain, the prevention of influenza infection is documented in 70% to 80% of healthy children (range, 50%–95%).^{1,9} However, the data in patients with rheumatic diseases are lacking. Regarding a decline in infection rates, a few studies found that lower infection rates after influenza vaccination in adults¹⁰ and children.⁶ For immunogenicity, several studies evaluated the immunogenicity of influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. In adults, a few studies demonstrated attenuation of antibody production after vaccination in comparison with healthy adults,^{11,12} whereas other studies indicated no difference.^{13–15} In children, only a few studies have reported its immunogenicity^{6,7,16}; but only 1 study compared the data with those in healthy children.⁷ Malleon et al evaluated the immunogenicity of influenza vaccine in 33 children with chronic arthritis (91% were JIA) and in 10 healthy controls.⁷ In that study, only one-third of patients were receiving immunosuppressive therapies; thus, the impact of immunosuppressants on immunogenicity of influenza vaccine is difficult to assess. The study concluded no difference in the rates of increases in (1) antibody titers after vaccination between children with chronic arthritis and controls and (2) antibody titers between chronic arthritis patients treated with immunosuppressives and those without immunosuppressive therapies. Compared with the study,⁷ our study has a few strengths. First, we included a larger number of patients and controls. Second, we included patients with wider variety of rheumatic diseases in children. Finally, all patients received more potent immunosuppressive agents compared with the ones in the previous study.

Our logistic regression analysis demonstrated that prednisolone dosage did not significantly impact on the response to vaccine controlling other factors. Reviewing currently available literatures, the relationship between the prednisolone dosage and the response to influenza vaccine has been inconclusive. In adults with systemic lupus erythematosus (SLE), a lower immune response to influenza vaccine was observed in patients receiving prednisone dosage ≥ 10 mg/d.¹⁷ In contrast, Mauch et al investigated the immunogenicity of the influenza vaccine in children with solid organ transplants and compared with healthy children as controls.¹⁸ There was no difference observed in immunogenicity between patients receiving prednisone (mean: 0.67 ± 0.91 mg/kg/d) and controls, and regression analysis showed that prednisone dosage did not correlate with the antibody response to influenza vaccine. Our results are consistent with their conclusion. The American Academy of Pediatrics, the Committee on Infectious Diseases states that prolonged administration of high doses of prednisolone (≥ 2 mg/kg/dose or ≥ 20 mg/d) may impair antibody response.¹ However, in the current study, 2 children who had been treated with ≥ 20 mg/d of prednisolone, their antibody titers (A and B) increased $\geq 4\times$. All these results may indicate that, although the dosage of corticosteroid may affect the response to influenza vaccine in children, an administration of influenza vaccine is beneficial for children with rheumatic diseases regardless of the corticosteroid dosage in children.

Interestingly, the influenza virus type-B antibody titers after vaccination was higher in patient group (60.3) compared with the one in controls (23.8). This may be due to the fact that the influenza virus type-B antibody titers before vaccination in this group (19.7) were higher than those in the control group (10.8). In addition, this group showed a higher prevaccine influenza virus type-A (H1N1) antibody titers. This may be related to the active influenza vaccination program in children receiving immunosuppressive therapies at our department, showing high vaccination rates before enrolling the current study; however, we are not able to provide data how many of the patients in each group had previously been vaccinated. Alternatively, the influence of a non-specific enhanced antibody-producing capacity in children with rheumatic diseases such as SLE and juvenile dermatomyositis may play a role.^{19–21} These unsolved issues need to be clarified.

In 2 children (JIA and Takayasu arteritis), the original diseases condition deteriorated within 2 weeks after vaccination. We cannot evaluate if the exacerbation of the primary diseases was directly related to the vaccination because of the nature of the study design; however, the majority of the previously published studies have suggested that there was no influenza vaccine-related exacerbation of primary diseases in adults,^{11,13,22,23} or children with rheumatic diseases,⁶ except a few reports in adults with SLE.^{24,25} The exacerbation of primary diseases also has not been reported in using other vaccines, such as hepatitis B vaccine in children with JIA.²⁶

In conclusion, in the children with rheumatic diseases receiving immunosuppressive agents, influenza vaccination led to the acquisition of an antibody-producing capacity similar to that in controls. Because these children comprise a high-risk group for influenza virus infection, administration of influenza vaccine is strongly encouraged to decrease the morbidity and mortality of influenza infection in this specific population.

REFERENCES

- Pickering LK; American Academy of Pediatrics. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.
- Smith NM, Bresee JS, Shay DK, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55:1–42.
- Bridges CB, Fukuda K, Cox NJ, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2001;50:1–44.
- McCann LJ. Should children under treatment for juvenile idiopathic arthritis receive flu vaccination? *Arch Dis Child*. 2007;92:366–368.
- Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
- Kanakoudi-Tsakalidou F, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, et al. Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:589–594.
- Malleson PN, Tekano JL, Scheifele DW, et al. Influenza immunization in children with chronic arthritis: a prospective study. *J Rheumatol*. 1993;20:1769–1773.
- Davies K, Woo P. Immunization in rheumatic diseases of childhood: an audit of the clinical practice of British Paediatric Rheumatology Group members and a review of the evidence. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:937–941.
- Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2003;52:1–34; quiz CE31–CE34.
- Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol*. 2006;13:373–375.
- Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:913–918.
- Fomin I, Caspi D, Levy V, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:191–194.
- Del Porto F, Lagana B, Biselli R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2006;24:3217–3223.
- Holvast B, Huckriede A, Kallenberg CG, et al. Influenza vaccination in systemic lupus erythematosus: safe and protective? *Autoimmun Rev*. 2007;6:300–305.
- Chalmers A, Scheifele D, Patterson C, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. *J Rheumatol*. 1994;21:1203–1206.
- Olson NY, Lindsley CB. Influenza immunization in children with chronic arthritis. *J Rheumatol*. 1994;21:1581–1582.
- Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29:2555–2557.
- Mauch TJ, Crouch NA, Freese DK, et al. Antibody response of pediatric solid organ transplant recipients to immunization against influenza virus. *J Pediatr*. 1995;127:957–960.
- Casali P. Polyclonal B cell activation and antigen-driven antibody response as mechanisms of autoantibody production in SLE. *Autoimmunity*. 1990;5:147–150.
- Cambridge G, Faith A, Saunders C, et al. A comparative study of in vitro proliferative responses to mitogens and immunoglobulin production in patients with inflammatory muscle disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1989;7:27–33.
- Becker TM, Lizzio EF, Merchant B, et al. Increased multiclonal antibody-forming cell activity in the peripheral blood of patients with SLE. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1981;66:293–303.
- Mercado U, Acosta H, Avendano L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Invest Clin*. 2004;56:16–20.
- Abu-Shakra M, Press J, Buskila D, et al. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: safety and immunogenicity issues. *Autoimmun Rev*. 2007;6:543–546.
- Older SA, Battafarano DF, Enzenauer RJ, et al. Can immunization precipitate connective tissue disease? Report of five cases of systemic lupus erythematosus and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;29:131–139.
- Stratta P, Cremona R, Lazzarich E, et al. Life-threatening systemic flare-up of systemic lupus erythematosus following influenza vaccination. *Lupus*. 2008;17:67–68.
- Kasapcopur O, Cullu F, Kamburoglu-Goksel A, et al. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1128–1130.



Letters to the Editor

Bacteraemia associated with intravascular catheter colonisation with *Staphylococcus aureus* in children[☆]

Madam,

A recent study in adults showed that patients with *Staphylococcus aureus* colonisation of an intravascular catheter but without bacteraemia, less than 24 h after the catheter removal, had a 14% chance of developing subsequent *S. aureus* bacteraemia (SAB).¹ Without administering effective therapy, the rate of subsequent SAB increases to 24%. Based on this study, the Infectious Disease Society of America guidelines recommended that patients whose catheter tip grows *S. aureus* but whose simultaneous blood cultures have negative results should receive a course of anti-staphylococcal antibiotics for five to seven days.² Because *S. aureus* infection is known to be a leading cause of bacteraemia and is associated with severe morbidity and mortality in hospitalised children³ and no previous study had examined the incidence of subsequent SAB in paediatric populations, we investigated the incidence of subsequent SAB, and examined the clinical outcomes of positive catheter tip cultures for *S. aureus* without documented bacteraemia in children.

Children with *S. aureus* cultured from a catheter tip during the period March 2002 to February 2009 were identified in the database at the National Center for Child Health and Development, Tokyo. From the database, it was determined whether blood cultures had been performed for the patients in the 24 h before or after intravenous catheter removal and whether the patients had any blood cultures positive for *S. aureus* during the six months after the catheter removal. Patients with blood cultures that were positive for *S. aureus* during the period from 48 h before to 24 h after the intravenous catheter removal were excluded from the analysis. The patient's clinical characteristics were retrospectively extracted from the medical records. Subsequent SAB was defined when the following conditions were met: (i) the catheter tip culture was positive for *S. aureus*; (ii) simultaneous blood culture was negative; (iii) blood culture was positive for *S. aureus* >24 h after catheter removal; (iv) anti-staphylococcal antibiotic sensitivities between the catheter tip culture and blood culture were the same.¹ The appropriate treatment was defined as any therapy to which the cultured *S. aureus* strain was susceptible and treatment was started ≤24 h after removal of the catheter and continued for a minimum of three days.¹ The Mann–Whitney test and the Fisher's exact test were used for statistical analyses.

During the 84-month period, 167/5784 (3%) patients had catheter tip cultures that were positive for *S. aureus*. Among them, 92/167 (55%) had simultaneous blood cultures examined. A total of 38/92 (41%) of these patients with positive catheter tip cultures for *S. aureus* had negative simultaneous blood cultures for *S. aureus*, including 30 with venous catheters (central venous catheter; CVC

or peripherally inserted central catheter; PICC) and eight with arterial catheters. We found that 4/38 (11%) patients met the definition of subsequent SAB, and all four of these patients were neonates and infants. The baseline clinical characteristics of two groups (patients with or without subsequent SAB) were summarised in Table I. The patients who had positive catheter tip cultures for *S. aureus* who developed subsequent SAB developed the bacteraemia within 34 days of the catheter removal. Patients who developed subsequent SAB were younger and had a higher rate of extremely low birth weight (ELBW) than those without subsequent SAB, but they did not differ significantly. Of the four patients with subsequent SAB, all patients were neonates and infants; two patients were ELBW infants aged less than a week, other patients were an eight-month-old female who underwent live-donor liver transplantation for biliary atresia (postoperative day 61) and the other was a seven-month-old male with methylmalonic academia. Except in the last case, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) was identified from cultures and they eventually died despite appropriate antibiotic therapy. The relationship between subsequent SAB and the high mortality rate in patients with MRSA was inconclusive because the number of cases was small and they had significant underlying medical conditions.

Intravenous catheter tip colonisation with *S. aureus* has been considered as a risk factor for bacteraemia. In a previous study, a catheter tip culture positive for *S. aureus* was strongly associated with bacteraemia.⁴ Other studies reported that appropriate antibiotic therapy for patients with a catheter tip culture positive for *S. aureus* can reduce the incidence of subsequent SAB.^{1,5,6} In the current study, colonisation of the intravenous catheter with *S. aureus* was associated with an 11% incidence of subsequent bacteraemic complications, and these complications occurred more frequently in patients in the younger age group (0–11 months)

Table I
Patients' characteristics

Variables	Patients without subsequent SAB (N = 34)	Patients with subsequent SAB (N = 4)	P-value
Age, median months (range)	10 (0–119)	3.5 (0–8)	NS
Male (%)	22 (65%)	2 (50%)	NS
Comorbid conditions			
Gastrointestinal diseases	4 (12%)	0 (0%)	
Post-surgical status	13 (38%)	1 (25%)	NS
ELBW infants	5 (15%)	2 (50%)	
Others	12 (35%)	1 (25%)	
Duration of i.v. catheter, median days (range)	7 (3–212)	6 (5–18)	NS
Purpose of i.v. catheter			
Total parenteral nutrition	15 (44%)	2 (50%)	
Inotropic therapy	11 (32%)	2 (50%)	NS
Arterial line	8 (24%)	0 (0%)	
Immunosuppressive therapy	4 (12%)	1 (25%)	NS
Systemic corticosteroid use	4 (12%)	1 (25%)	NS
Appropriate antibiotic treatment	19 (56%)	3 (75%)	NS
Death	5 (15%)	3 (75%)	0.02

SAB, *Staphylococcus aureus* bacteraemia; ELBW, extremely low birth weight; i.v., intravenous; NS, not significant.

[☆] This study was presented in part at the 47th Infectious Disease Society of America Annual Meeting, Philadelphia, PA, October, 2009.

than the older age group (12–119 months) (17% vs 0%). The incidence of subsequent SAB in children was similar to that reported in a study of adults (11% vs 14%);¹ however, our study showed that subsequent SAB was more common in neonates and infants. Larger prospective studies are needed to determine the optimal treatment strategy for children who demonstrate *S. aureus* colonisation in the intravascular catheter without bacteraemia.

Conflict of interest statement

None declared.

Funding source

This study was supported by the Grant of National Center for Child Health and Development (21A-2 to A.S).

References

1. Ekkelenkamp MB, van der Bruggen T, van de Vijver DA, Wolfs TF, Bonten MJ. Bacteremic complications of intravascular catheters colonized with *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:114–118.
2. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;**49**:1–45.
3. Frederiksen MS, Espersen F, Frimodt-Moller N, et al. Changing epidemiology of pediatric *Staphylococcus aureus* bacteremia in Denmark from 1971 through 2000. *Pediatr Infect Dis J* 2007;**26**:398–405.
4. Peacock SJ, Eddleston M, Emptage A, King A, Crook DW. Positive intravenous line tip cultures as predictors of bacteraemia. *J Hosp Infect* 1998;**40**:35–38.
5. Ruhe JJ, Menon A. Clinical significance of isolated *Staphylococcus aureus* central venous catheter tip cultures. *Clin Microbiol Infect* 2006;**12**:933–936.
6. Park KH, Kim SH, Song EH, et al. Development of bacteraemia or fungaemia after removal of colonized central venous catheters in patients with negative concomitant blood cultures. *Clin Microbiol Infect* 2010;**16**:742–746.

K. Shoji

A. Saitoh*

Division of Infectious Diseases,

Department of Medical Subspecialties,

National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

* Corresponding author. Address: 2-10-1 Okura,
Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan.

Tel.: +81 3 3416 0181; fax: +81 3 3416 2222.

E-mail address: saitoh-aki@ncchd.go.jp (A. Saitoh)

Accepted by J.A. Child

Available online 17 February 2011

© 2011 The Healthcare Infection Society. Published by Elsevier Ltd.
All rights reserved.

doi:10.1016/j.jhin.2011.01.007



Epstein-Barr Virus Infection after Pediatric Living-Related Liver Transplantation—Management and Risk Factors

T. Shigeta, K. Imadome, S. Sakamoto, A. Fukuda, T. Kakiuchi, N. Matsuno, H. Tanaka, A. Nakazawa, and M. Kasahara

ABSTRACT

Introduction. Posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) is one of the severe complications after pediatric liver transplantation. Epstein-Barr virus (EBV) infection is a major risk factor developing PTLD. This study evaluates the risk factors, incidence, and clinical presentation of EBV infection at our institute.

Patients and Methods. This study examines 81 children who underwent living-related liver transplantation (LRLT) from November 2005 to December 2009. The immunosuppression protocol consisted of tacrolimus and low-dose steroids, which were withdrawn by 3 months after LRLT. Additional immunosuppression was indicated for the selected cases because of recurrent rejection or renal insufficiency. Fifteen ABO blood type incompatible LRLTs were enrolled into this study. EBV was periodically monitored by the use of a real-time quantitative polymerase chain reaction (cut-off value, $>10^2$ copies/ μ g DNA). The median follow-up period was 637 days (range, 85 to 1548 days). These patients were divided into two groups: EBV infection versus EBV noninfection, for analysis of risk factors by univariate analysis.

Results. The incidence of EBV infection was 50.6% ($n = 41$) with the mean onset of 276 ± 279 postoperative days (range, 7 to 1229 days). Nine cases (22.5%) presented clinical symptoms related to EBV infection, consisting of adenoid hypertrophy ($n = 5$), Evans's syndroms ($n = 2$), hemophagocytic syndrome ($n = 1$), and erythema nodosum ($n = 1$). There was no case of PTLD. The combination of a preoperative EBV seropositive donor and an EBV seronegative recipient was a high risk factor for postoperative EBV infection among the recipients (56.1% versus 26.8%, $P < .05$). The mean age at operation among the EBV infection group was younger than that of the EBV noninfection group (22 ± 30 months versus 62 ± 68 months; $P < .05$). The incidence of acute rejection episodes and cytomegalovirus infections; ABO blood type incompatible LRLT, and the length of steroid treatment and the additional immunosuppression were not significantly different between the two groups.

Conclusion. There were various clinical presentations related to EBV infection; however, none of our patients developed PTLD. Careful monitoring of EBV infection especially for cases with donor seropositivity is important to prevent disease progression.

From the Department of Transplant Surgery (T.S., S.S., A.F., T.K., N.M., M.K.), National Center for Child Health and Development; Department of Infectious Diseases (K.I.), National Research Institute for Child Health and Development; Department of Pediatric Surgery (H.T.), National Center for Child Health and Development; and Department of Clinical Pathology (A.N.), National Center for Child Health and Development, Setagaya, Tokyo.

This work was supported in part by grants from the Scientific Research Fund of the Ministry of Education and by a Research

Grant for Immunology, allergy and Organ Transplant from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan [No. 21591403].

Address correspondence to Takanobu Shigeta, MD, Department of Transplant Surgery, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya, Tokyo, 157-8535, Japan. E-mail: shigeta-t@ncchd.go.jp

0041-1345/10/\$—see front matter
doi:10.1016/j.transproceed.2010.09.134

© 2010 by Elsevier Inc. All rights reserved.
360 Park Avenue South, New York, NY 10010-1710

Table 1. Patient Demographics and the Analysis of the Risk Factors for EBV Infection

	EBV Positive	EBV Negative	P
n	41 (50.6%)	40 (49.4%)	NS
Mean age \pm SD (months)	20 \pm 27	62 \pm 68	0.001
Median follow-up (postoperative days)	618 (92–1548)	693 (120–1544)	NS
Onset of EBV (postoperative days)	276 \pm 279	—	
EBV serology (D-sero+ve R-sero–ve)	24 (56.1%)	11 (26.8%)	0.009
ABO-incompatible	6 (14.6%)	9 (22.5%)	NS
Cytomegalovirus	12 (14.6%)	19 (47.5%)	NS
Acute rejection	13 (31.7%)	15 (37.5%)	NS
Mycophenolate mofetil	8 (19.5%)	5 (12.5%)	NS
Steroid period (days; mean \pm SD)	217 \pm 267	186 \pm 15	NS

POSTTRANSPLANT lymphoproliferative disorder (PTLD) is characterized by uncontrolled B lymphocyte proliferation caused by the Epstein-Barr virus (EBV).¹ The most recent study reported the mortality rate of PTLD to be approximately 20%.² Risk factors for PTLD are EBV infection, high EBV load, and a high level of immunosuppression.^{1,3} There is no effective drug to treat EBV infection. Therefore, the treatment strategy for PTLD is to stop the proliferation of EBV-infected cells. This study evaluates the incidence, clinical presentation, and management of as well as risk factors for EBV infection in our hospital.

METHODS

This study examined 81 children who underwent living-related liver transplantation (LRLT) from November 2005 to December 2009. They were followed periodically after more than 3 months. Their ages ranged from 1 month to 21 years old. The median follow-up period was 637 days (range, 85 to 1548 days). The immunosuppression protocol consisted of tacrolimus and low-dose steroids, which were withdrawn by 3 months after LRLT. Mycophenolate mofetil (MMF) was added for selected cases with repeated acute rejection episodes, or renal dysfunction due to the calcineurin inhibitor.

EBV was monitored by the use of a real-time quantitative polymerase chain reaction (PCR) method. The cut-off value was more than 10^2 copies/ μ g DNA. We performed the test once per week for the first 2 months after LRLT, continuing follow-up every 1 to 3 months in outpatient clinics. When persistent fever or diarrhea were present, we examined subjects by EBV-PCR.

The strategy to manage EBV infection consisted of prevention, early diagnosis, and early treatment. We controlled immunosuppression by monitoring the EBV-PCR values. If symptoms lead to suspicion of EBV infection or there were high values of EBV-PCR (more than 10^2 copies/ μ g DNA), immunosuppression was withdrawn or held as long as possible with careful monitoring of liver function. The target trough level of the tacrolimus was decreased by 75%. If the values of EBV-PCR were persistently high (more than 10^4 copies/ μ g DNA), or the symptoms were suspected to be due to PTLD, radiologic examinations and histological examinations of the suspected sites were performed to diagnose the disorder.

The number, mean age, median follow-up, and steroid periods were compared using Mann-Whitney tests. The values of risk factors were compared using chi-squared tests. A *P* value of less than .05 was considered statistically significant. All data analysis was performed using SPSS PASW Statics version 18.0 software (SPSS, Inc, Chicago, IL).

RESULTS

The incidence of EBV infection, including asymptomatic patients, was 50.6% (*n* = 41). The incidence of EBV-related disease was 22.0% (*n* = 9).

Risk Factors

Patients were divided into two groups: an EBV infection group and an EBV noninfection group (Table 1). The mean age at LRLT among the EBV infection group was younger than that of the EBV noninfection group. The mean onset was 276 \pm 279 days after LRLT. The combination of a preoperative EBV seropositive donor and an EBV seronegative recipient was a significant risk factor for postoperative EBV infection in the recipient. Cytomegalovirus infection, acute rejection episode, ABO compatibility, the use of MMF, and the period of steroid use were not significantly different between the groups. The reduction rate of the through level of the tacrolimus was 26.6% (6.4 ng/mL to 4.7 ng/mL; Fig 1).

EBV-Related Disease

The symptoms of EBV disease were adenoid hyperplasia (*n* = 5), Evans's syndrome (*n* = 2), virus associated

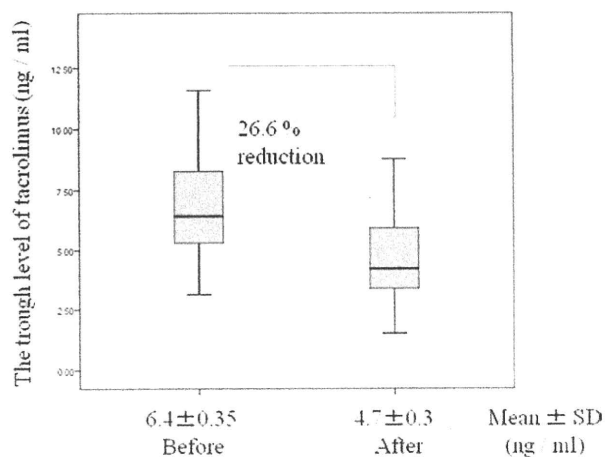


Fig 1. The change of the trough level of the tacrolimus before and after EBV infection. The reduction rate was 26.6%.

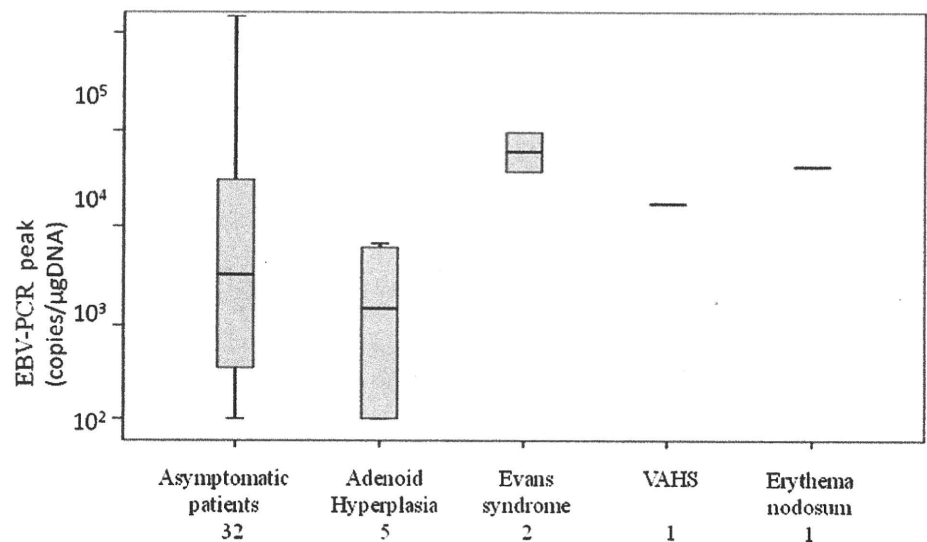


Fig 2. EBV-PCR peak values of the EBV-related disease.

hemophagocytic syndrome; (n = 1), and erythema nodosum (n = 1). In all cases, tacrolimus was withdrawn or ceased, leading to improvement in the symptoms. Adenoidectomy was performed in all five cases. The severity of symptoms related to EBV diseases correlated with EBV load (Fig 2). There was no case of PTLD among our series.

DISCUSSION

Herein we have reported the management of and risk factors for EBV infection among pediatric LRLT. In transplanted patients, EBV infection and the combination of EBV serology (donor positive and recipient negative) have been reported to be risk factors for developing PTLD.¹⁻⁴ As there is no evidence for antiviral therapy in the treatment of EBV infection, reduction of immunosuppression is the most effective way to prevent development of PTLD.^{5,6} Therefore, the key to EBV infection management is frequent EBV-PCR monitoring and reduction of immunosuppression when the value is above the cut-off.^{7,8} In our hospital, the target trough level of tacrolimus was reduced by 25%. There was no case of PTLD, and the frequency of acute rejection episodes was not significantly increased between the two groups.

We previously reported two cases of EBV-related disease, associated with Evans's syndrome and erythema nodosum.^{9,10} Both cases showed high EBV-PCR levels. The patient who had Evans's syndrome was treated by reduction of tacrolimus and immunoglobulin, resulting in a decreased EBV-PCR level with improvement in symptoms. In the patient who had erythema nodosum, EBV-encoded small RNA was detected in a skin biopsy specimen. This patient was also treated by reduction of tacrolimus, although the level of EBV-PCR decreased immediately, the skin lesion did not resolve completely. After switching from tacrolimus to cyclosporine, the skin lesion gradually disappeared. By monitoring EBV-PCR level carefully, we believe that we can prevent the development of PTLD. Early diagnosis and

treatment are the most important factors to block development of PTLD among EBV-infected recipients.

In conclusion, there were various clinical presentations related to EBV infection; however, there was no development of PTLD among our series despite the short follow-up period. Careful monitoring of EBV infection with quantitative PCR method seems to be important to prevent disease progression.

REFERENCES

1. Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, et al: Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. *Transplantation* 68:1517, 1999
2. Fernandez MC, Bes D, De Davila M, et al: Post-transplant lymphoproliferative disorder after pediatric liver transplantation: Characteristics and outcome. *Pediatr Transplantation* 13:307, 2009
3. Smets F, Sokal EM: Epstein-Barr virus related lymphoproliferation in children after liver transplant: role of immunity, diagnosis, and management. *Pediatr Transplantation* 6:280, 2002
4. Busuttil RW, Klintmalm GB. *Transplantation of the Liver*, 2nd Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; p 1247
5. Hurwitz M, Desai DM, Cox KL, et al: Complete immunosuppressive withdrawal as a uniform approach to posttransplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplantation* 8:267, 2004
6. Kerkar N, Morotti RA, Madan RP, et al: The changing face of post-transplant lymphoproliferative disease in the era of molecular EBV monitoring. *Pediatr Transplantation* 14:504, 2010
7. Stevens SJ, Verschuuren EA, Pronk I, et al: Frequent monitoring of Epstein-Barr virus DNA load in unfractionated whole blood is essential for early detection of posttransplant lymphoproliferative disease in high-risk patients. *Blood* 97:1165, 2001
8. Lee TC, Savoldo B, Rooney CM, et al: Quantitative EBV viral loads and immunosuppression alterations can decrease PTLD incidence in pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant* 5:2222, 2005
9. Yokoyama S, Kasahara M, Fukuda A, et al: Evans syndrome after successful living-donor liver transplantation for neonatal giant cell hepatitis. *Transplantation* 84:798, 2007
10. Yokoyama S, Kasahara M, Fukuda A, et al: Epstein-Barr virus-associated erythema nodosum after living-donor liver transplantation: A case report. *Liver Transpl* 15:446, 2009

■ 特集 小児の診察を極める

感染症科診察

齋藤 昭彦*

はじめに

この稿では、小児感染症専門医の立場から小児外科の先生方が実際の臨床の場で遭遇する感染症疾患に対して、その診察時に重要な点を述べる。とくに、実際の外来の診察中における感染症疾患を見逃さないための診察のポイント、そして、入院患者が発熱した際の対応について、その基本的原則を述べたい。

I. 外来で感染性疾患を見逃さないための診察のポイント

外来で、感染性疾患を疑う際、診察のうえで重要な点は、感染巣をまず見つけることである。表1に感染巣とそれに伴う症状、徴候、そして行うこ

とが可能な検査をまとめた。また、それぞれの臓器の診察において、注意すべきポイントを以下にまとめる。

1. バイタルサイン, general appearance (全身のぱっと見た印象)

バイタルサインの評価は、きわめて重要である。心拍数、呼吸数、血圧、酸素飽和度（呼吸器症状がある場合）などは、その児の現在の状態を一番良く反映しており、まず、確実にそれらの値を把握する。一方、児をぱっと見たときの印象, general appearance も重要であり、明らかにいつも異なる様子が観察される場合は、注意が必要である。いつも児を見ている保護者の印象も、きわめて有用な情報となる。

表1 小児における感染巣と症状、徴候、そして行うべき検査

考えられる感染巣	発熱以外の特徴的の症状、徴候	行うことが可能な細菌学的評価
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、浸出物、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(とくにサルモネラ、赤痢、カンピロバクター)
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)
腹膜透析	・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、膣分泌物	・分泌物の適切な培養、検査

* 国立成育医療センター感染症科 [〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1]

2. 皮膚

全身の衣服を脱がし、全身をくまなくみることが重要である。発疹の特徴、分布などによってある程度の診断がつくことが多い。手足口病は、エンテロウイルスによる感染症で、その発疹の分布が手、足、口腔内に限局し、特徴的である。出血斑、紫斑は、血小板減少、凝固系の異常を伴うことが多く、感染症領域では、重症感染症、リケッチア感染症などを示唆する所見である。水痘は、発赤、丘疹から水疱に進展するが、さまざまな病期の発疹を体の色々な部位に呈する。とくに他の部位のみならず、頭皮にも発疹をみた場合は、水痘を考える。風疹は、顔面から全身性へ広がる小紅斑、小丘疹である。麻疹は、発熱が先行し、発疹に伴う鼻水、咳などのカタル症状が強く、口腔粘膜の Koplik spot が特徴的である。

3. 頭頸部

1) 眼

両側眼瞼結膜の充血は、アデノウイルス感染症が代表的で、その伝染性の高さから、病院内での感染を起こす可能性がある。したがって鑑別疾患として考えた場合には、できるだけ早く眼科医の診察を仰ぎ、適切な処置、隔離を行う。

2) 咽頭

咽頭の発赤は、発熱時にみられ、上気道症状(咳、鼻水)を伴う場合は、そのほとんどがウイルス感染症である。したがって、抗菌薬の適応にはならない。溶連菌による急性咽頭炎の特徴は、1) 5～11歳に多い、2) 前頸部リンパ節を触知する、3) 強い咽頭痛、4) 上気道症状がほとんどなく、高熱を呈する、5) 咽頭の発赤と白苔の付着である¹⁾。疑った場合は、必ず、迅速の溶連菌検査を行うか、あるいは、咽頭培養を提出する。なぜなら、アデノウイルス、EBウイルス感染症などのウイルス感染症でも、同様の咽頭所見をとることがあるからである。

3) 頸部リンパ節

頸部リンパ節を触知することは、遭遇することの多い身体所見であるが、それが正常範囲内なのか、それとも医学的評価が必要であるかどうかを判断するには、両側性、または、全身性に、1) 大きさが2 cm 以下、2) 圧痛を伴わない、3) 可

動できる、4) 柔らかい、などの条件があり、しかも、周りに炎症の所見(発赤、腫脹、疼痛など)がなければ、ウイルス感染による反応性のものとして経過観察としてよい¹⁾。慢性の経過をとり、ゆっくりと徐々に大きくなる場合は、結核なども鑑別に入れる必要がある。また、ネコ(とくに子ネコ)に引っかけられた病歴のある患者で、その同側のリンパ節腫脹をみる場合、ネコ引っかけ病を考える。風疹では、耳介後部のリンパ節腫脹を伴うことがある。

4. 胸部

上気道症状、呼吸数の増加がある場合は、とくに注意して聴取する必要がある。異常肺胞音は肺炎などを示唆し、肺胞音の減弱は、無気肺、胸水貯留などを示唆する。

5. 腹部

乳幼児では、正常な児でも肝臓を触知することがあるが、脾臓を触れる場合は、何かしらの異常があることを考えなくてはならない。肝脾腫は、全身感染症、とくにサイトメガロウイルス、EBウイルス、トキソプラズマ感染症などでよくみられる。圧痛、腫瘤を触れる場合は、腹腔内病変を考えさらなる画像検査が必要である。

6. 四肢

とくに、患者が歩行障害などを訴えている場合、関節、手足の腫脹、発赤などがないかを衣服を脱がせ、くまなく観察する。とくに新生児、乳児の骨髓炎は、患者が痛みを訴えることができないので、四肢を触診し、腫脹、圧痛がないかを確認する。

7. その他

国内では、麻疹、水痘、おたふくかぜ、風疹に対する予防接種が十分に行き渡っていないことから、これらの伝染性疾患に実際の臨床の現場で接する機会が多い。これらの疾患が病院内で発生すると、他の基礎疾患を持つ患者、免疫不全患者にとっては重症感染症を引き起こす可能性があるため、それを未然に防ぐことが病院管理上重要である。もっとも重要なことは、水痘、麻疹、おたふくかぜ、風疹などの感染性疾患の報告が保育園、幼稚園、学校などでないかを確認することである。とくに重要なのが、各疾患には潜伏期間があり、

表 2 代表的伝染性疾患の潜伏期間とその伝染性

疾患	感染対策	平均の潜伏期間 (日)	可能性のある潜伏期間 (日)	症状の出現する前からの伝染性の可能性のある期間 (日)	伝染性の消失する期間 (日)
水痘	空気感染* ¹ 接触感染* ²	14~16	10~21	1~2 (発疹)	すべての発疹が痂皮化するまで
麻疹	空気感染* ¹	8~12	7~18	1~2 (発熱, 発疹の 3~5 日前)	4 (発疹消失後)
おたふくかぜ	飛沫感染* ³	16~18	12~25	1~2 (耳下腺腫脹)	5 (耳下腺腫脹後)
風疹	飛沫感染* ¹	16~18	14~23	2~3 (発疹)	7 (発疹が始まってから)

*¹空気感染：陰圧個室管理，罹患歴のない医療者が，部屋に入る際は，N95 マスクを着用

*²接触感染：患者に接触する場合，ガウン，グローブを着用

*³飛沫感染：原則個室管理（陰圧の必要なし），罹患していない医療者が，患者に 1.5 M 以内に近づく際は，サージカルマスクを着用

ある一定期間経過しないと発症しないので，最長 3 週間前までにさかのぼって，その確認を行う必要がある。それぞれの疾患の潜伏期間と発症した場合の対応，隔離期間を表 2 にまとめた²⁾。一方で，既往歴，家族歴，生活歴，渡航歴，ワクチン接種歴などの基本的な問診を行うことは，感染症の診断に役立つ。

II. 入院患者の発熱をみたときの対応

小児の感染症疾患の診察の基本は，1) 発熱は感染症によるものか，2) 感染症が原因の場合，その感染巣はどこなのか，3) 患者は重症か，この 3 点を常に考えながら行われるべきである。

1. 発熱は感染によるものか？

発熱＝感染＝抗菌薬投与ではない。発熱は，脳の視床下部がプロスタグランジンによって刺激されることによって起こるが，そのプロスタグランジンを刺激するのが IL-1, TNF-alpha, IL-6, IFN-gamma などのサイトカインで，これらは，通常血液の単球，組織のマクロファージなどで産生される。したがって，これらを刺激する原因，すなわち炎症があれば，発熱は起こるわけである。炎症が起こる原因は，感染性，非感染性に大きく分けて考えられ，非感染性のもものでは，膠原病，悪性腫瘍，薬剤がその大きなカテゴリーとなり，これらの疾患に抗菌薬を使う適応はない。感染を疑う場合には，発熱に随伴する症状，例えば，上気道症状，消化器症状などがあれば，感染性疾患を強

く疑うし，また，術後や基礎疾患のために中心静脈カテーテルなどが入っている患者では，他の疑う症状，徴候なく発熱している場合，中心静脈カテーテル感染，創感染を強く疑う。

2. 感染巣はどこか？

発熱が感染性のものであると強く疑われた場合，その感染巣を同定することがきわめて重要である。それでは，なぜ，感染巣を同定することが重要なのであろうか？ それは，抗菌薬を選択するうえで，非常に重要な情報だからである。術後であれば，創部感染 (surgical site infection : SSI)，呼吸器関連肺炎 (ventilator associated pneumonia : VAP)，カテーテル関連血流感染症 (catheter related blood stream infection : CR-BSI) などがその感染巣としてもっとも重要である。感染巣を同定できれば，それぞれの感染症に起こりやすい起原因菌がある程度想定できる。例えば，SSI であれば，黄色ブドウ球菌，溶連菌などがもっとも頻度の高い起原因菌であり，患者の過去の培養などで MRSA が陽性であれば，バンコマイシンを，そうでなければ，国内では，第一世代のセファロsporin (セファゾリン) を使用する。一方，感染を起こした環境もその因子のひとつとなる。例えば，2 歳の児が病院の外で，細菌性肺炎を起こした場合，肺炎球菌，インフルエンザ菌 b 型がその主たる菌であるが，病院内の ICU で発症した場合，それ以外にも，病院内にある院内感染症を起こす菌による感染症も考えなくてはならない。例えば，

緑膿菌などに代表されるグラム陰性桿菌, MRSA などの耐性を持つ黄色ブドウ球菌などである。当然, その治療も大きく異なる。

一方, 同定された菌が感染を起こす解剖学的場所から検出されているかを確認することも重要である。例えば, 肺炎球菌は, 肺炎, 髄膜炎, 菌血症などをきたすが, 尿路感染症などはおこさないで, 尿から肺炎球菌が検出された場合は, その培養の結果を疑わなくてはならない。また, カンジダは, 菌血症, 尿路などから検出されることはあっても, 気道の分泌物から検出された場合は, 肺炎の起原菌とは考えにくい。それぞれの微生物が感染を起こしやすい解剖学的場所があることを知っておくべきである。

3. 患者は重症か?

患者の重症度は, 患者の general appearance (ぱっと見た印象), バイタルサインなどから総合的に判断する。重症度を判定することはきわめて重要で, その重症度に合わせて抗菌薬の選択が大きく変わる。重症度の高い患者では, 可能性のある感染症を幅広く考え, 広域の抗菌薬を開始し, 培養の結果などをみて, de-escalation を行う。重症度が低いと考えられる症例には, 頻度の高い菌をある程度カバーしていれば良く, 決してすべてをカバーする必要はない。それでは, なぜ, すべての症例に広域の抗菌薬を投与してはいけないのか? 広域抗菌薬の投与は, 耐性菌の出現を

助長する。出現した耐性菌は, 施設内で広がる可能性があり, それが広がると, 初期治療として広域の抗菌薬投与が必要となってくる。抗菌薬の適正使用を行うことは, 最終的に患者の予後, 死亡率の改善をもたらす³⁾。

おわりに

小児外科領域での外来と入院診療における感染症疾患を考えるうえでの問診・診察の上でのポイントを述べた。重要なのは, 発熱は, 感染症以外の疾患でも起こりうること, 感染を疑う場合はその感染巣の同定を行うことである。そして, 感染巣を予想して, はじめて, 必要な検査, 治療を決定することができる。

文 献

- 1) Long SS, Pickering LK, Prober CG : Principles and practice of pediatric infectious diseases, 3rd ed, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2008
- 2) American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases : Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th ed, American Academy of Pediatrics, Evanston, Illinois, 2009
- 3) Dellitt TH, Owens RC, McGowan JC, et al : Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 44 : 159-177, 2007

*

*

*

小児重症感染症に対する アプローチ

成人との違い

齋藤 昭彦*
SAITOH, Akihiko

我が国では、小児集中治療専門医の絶対数が少ない。小児の集中治療を行っている多くの施設では、成人の集中治療専門医が小児科医と一緒にあって、あるいは、一般の小児科医が日常の小児科業務と併任しながら、その診療にあたっているのが現状である。小児の重症感染症は、成人のそれと比べて進行が速く、症状、徴候に乏しく、また、検査によって得られる客観的情報に限りがある。したがって、早期に重症感染症の評価をすることが極めて重要である。患児の見かけの印象 (general appearance)、バイタルサイン、問診、身体所見、限られた検査結果などの客観的データから総合的に判断して、その評価を行わなくてはならない。

重症感染症の治療は、成人と同様、患者が重症であることから、empiric な広域の抗菌薬が使われる。ただし小児では、年齢によって、重症感染症をきたす起因菌が異なるので、その選択には、十分な注意が必要である。初期治療開始後は、治療への反応、培養結果を総合的に判断して、empiric therapy から、ターゲットを絞った病原体への definitive therapy に移行するか、感染症が否定できれば、抗菌薬を中止する。これをすみやかに行うことは、抗菌薬の適正使用につながり、その患者の予後、死亡率、そして、長期的には、集中治療室、病院全体の耐性菌の頻度、パタ

ーンにも大きな影響を与える。

本稿では、小児感染症専門医の立場から、集中治療室における小児重症感染症に対する重要なアプローチと、見逃してはならない小児の重症感染症について述べる。

小児重要感染症患者における 評価の指標

小児重症感染症の評価の重要な指標として、①患者の重症度、②感染臓器の同定、③起因菌の同定、の3つが挙げられる。これらは、成人の評価と同様であるが、ここでは、特に小児で注意しなくてはいけない点を強調する。

患者の重症度

小児重症感染症患者において、その重症度を見極める際には、患者をぱっと見た時の印象 (general appearance)、バイタルサイン、保護者からの問診、身体所見、そして検査結果を総合的に判断する必要がある。バイタルサインの正常値は年齢によって大きく異なるので、瞬時にその値が正常か異常かを判断しなくてはならず、その数値に常に慣れておく必要がある¹⁾。問診は、本人からの病歴聴取は難しいので、児のいつもの状態を知っている保護者からの情報が有用である。特に基礎疾患を持つ児では、患児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

*国立成育医療センター 第1専門診療部感染症科

護者から得ることは極めて重要である。

また、review of system（各臓器ごとに関連する病歴を聴取すること）によって、患児の全体的な評価をしておくことは、診断の鍵となる病歴、身体所見を見逃さないためにも重要である。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、診察に際しては、協力が得られないことも多い。したがって、客観的な評価を行うためにも、血液検査、各種培養検査を行うことが必要となる。検査結果の評価に関しては、各臓器別のマーカーをスコア化した、pediatric risk of mortality (PRISM) III score²⁾、Paediatric Index of Mortality (PIM) 2³⁾、Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) score⁴⁾などの小児に特化した評価が患者の重症度を決定するといわれている。これらのスコアには、国内でよく知られている白血球数やその分画、C反応性タンパク C reactive protein (CRP)などは含まれていない。すなわち、白血球数の増加、あるいはCRPの高値で患児の重症度は決まらないことを特記しておきたい。

以上の評価から、重症感染症の可能性があるかと判断された場合は、できるだけ早く抗菌薬の投与を開始する。抗菌薬投与を行う前に各種培養検査を行うことは、その後の抗菌薬の継続、変更に関して重要であるが、検査を行うことによって抗菌薬の投与が遅れてしまうことがあってはならない。どのような状況下においても、重症感染症を考えた場合、最低でも2セットの血液培養を抗

菌薬開始前に採取することは、その後の抗菌薬の使用を考えるうえで重要である。

感染臓器の同定

感染臓器を想定する際、小児では、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、大人と比べ、感染臓器を想定することが特に難しい。したがって、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である。小児における敗血症の主な感染源とその主たる症状、徴候、そして可能な検査をまとめた(表1)。病歴の聴取では、そのほとんどが保護者からの情報であるので、児の症状、日常との違いを精細に聞く必要がある。

特に症状の期間、症状の改善、悪化をもたらす要因などは重要で、また、落としやすい病歴として、旅行歴、ペット飼育歴、家畜との接触歴、なまものの摂取歴、結核患者あるいは慢性の咳嗽を持つ患者との曝露歴、sick contactの有無、予防接種歴などは重要である。そのなかでもsick contactは特に重要で、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れば、濃厚な接触の可能性がある場合、それらの臓器への感染を強く疑う。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) を除外するうえで重要である。

小児の診察を行うことは、成人に比べ協力が得られず、難しいことが多い。小児に特徴的な身体所見の例として、髄膜炎では、特に新生児、乳児

■表1 小児における敗血症の感染源と症状、徴候、行うべき検査

考えられる感染源	発熱以外の特徴的の症状、徴候	可能な検査
中枢神経系	悪心・嘔吐、頭痛、髄膜刺激症状	髄液の細胞数と分画、タンパク、糖、グラム染色、細菌培養、抗原テスト（特に抗菌薬の前投与がある場合）
上気道	咽頭の発赤、浸出物、腫脹、頸部リンパ節腫脹	咽頭培養（溶連菌）
下気道	湿性咳、胸痛、異常呼吸音	グラム染色、喀痰培養（小児では採取が困難）
消化器	腹痛、腹部膨満、悪心・嘔吐、下痢、血便	便培養（サルモネラ、赤痢、カンピロバクター病原性大腸菌など）
腹腔内	腹痛、腹部膨満	腹水の細胞数、細菌培養、グラム染色
尿路	排尿時痛、頻尿	尿のグラム染色、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（皮膚常在菌を含む可能性あり）
腹膜透析	腹膜透析液の混濁、腹痛	腹膜透析液の細胞数、グラム染色、細菌培養
骨格筋系	四肢の疼痛、跛行、関節の腫脹、発赤、疼痛	関節液の細胞数、糖、グラム染色、細菌培養、生検された骨の細菌培養
女性生殖器	下腹部痛、腔分泌物	分泌物グラム染色、細菌培養、適切な検査（PCRなど）

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⁵⁾。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、局所の圧痛があるということで診断されることもある。

起因菌の同定

感染臓器がわかれば、その起因菌を想定することは難しくない。ただし、小児では、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。小児において敗血症、髄膜炎を引き起こす主な起因菌を表2にまとめた。

治療のための重要な指標

患者の評価の後には、実際の治療薬をどう選択するかが重要となる。ここでは、小児の重症感染症治療における重要な因子を述べることにする。

過去のデータとアンチバイオグラムの重要性

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^{*1}を基にすることが重要である。

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、研究などを基に、国際的に合意が得られている治療を指す。特に小児感染症領域では、成人に比べデータが乏しく、過去の古いデータを基に治療を決定することが多い。これは逆にいうと、より多くのデータが蓄積されているということでもある。これらの情報に関しては、小児感染症の成書^{6,7)}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、重症感染症を持つ患児において自らの経験を基にしたり、過去のデータに基づかない、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ということである。

アンチバイオグラムは、各施設で作られるべきである。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)、ESBL 産生のグラム陰性桿菌、多剤耐性緑膿菌 multidrug resistant *Pseudomonas* (MDRP) などに代表される耐性菌のパターンは、各施設の集中治療室によって大きく異なる。したがって、それぞれの施設において、それらの菌が起因菌として想定される場合、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 empiric

■表2 小児における敗血症、髄膜炎の主な起因菌

年齢	起因菌
新生児（生後1か月以内）	<i>Streptococcus agalactiae</i> (B群レンサ球菌 (GBS)), <i>Escherichia coli</i> , 他のグラム陰性腸内細菌, <i>Listeria monocytogenes</i>
乳児早期（1か月以降, 3か月まで）	GBS, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> type b
乳児後期, 幼児（4か月から5歳まで）	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> type b
学童以降（6歳以上）	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitis</i>

な治療を開始するうえで重要である。また、de-escalation をする際に、各菌の MIC（最小発育阻止濃度）値の大小を治療薬の選択の基準にすることは危険である。薬物の血中濃度は、その投与量、薬物動態の違いから各薬物で大きく異なり、CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)^{*2}の最新の基準をもってその判断を行う。

一方、成人で通常用いられている薬物で、小児では使用が控えられているものもあるので注意が必要である。例えばテトラサイクリン系薬物は、7歳以下の小児では、歯牙の黄染が起こるので用いない⁸⁾。また、キノロン系薬物は、小児では、小イヌの実験で軟骨障害が出たことから、使用が禁忌とされていたが⁹⁾、その後、小児での使用の安全性を確認するデータが出てきたこともあり、海外では、その使用が小児でも広がりつつある⁹⁾。ただし、米国小児科学会は1歳以下の使用に関しては、依然、慎重な姿勢をとっている⁸⁾。この薬物が多用されている成人領域では、すでに高率に薬物耐性が進んでおり、今後小児において使用する場合、その適正使用が重要である、と考えられる。

最大量を用いることの重要性

小児の抗菌薬投与で特徴的なのが、すべての薬物の投与量を体重当たりの量で計算することである。この投与量に関しては、成人領域に比べ、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が、これらの数字の幅をどのように解釈するかが重要である。高用量を使うのは、細菌性髄膜炎がその一例である。髄液にできるだけ多くの薬物を移行させることがその目的である。重症感染症患児の生命を救うためには、高用量で治療して、はじめて使用抗菌薬が適切であるかの判断が可能である。すなわち、治療が低用

*1 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。

*2 以前は NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) として知られていた。2005年に名称を改称した。医療の質の改善のためにさまざまな検査の標準化を目指す国の非営理団体。

量で行われていた場合、それが用量が足りないためか、あるいは抗菌スペクトラムを外した薬物が使われているためかの判定が難しくなる。前者の可能性をなくすためにも高用量での治療が望まれる。

小児の重症感染症治療は、それを疑った時点から、すでにその勝負は始まっており、最大限の治療を行うべきである。高用量を使うことによって、副作用の頻度が高くなることが想定されるが、高用量の上限を逸脱しないかぎり、そのようなデータは存在しない。その前に重症感染症から救命することが最初の目的であることを忘れてはならない。

培養検体の採取と 抗菌薬投与のタイミング

敗血症を疑う際、適切な培養を採った後、抗菌薬を可能なかぎり早く、できれば1時間以内に投与することは、極めて重要なアプローチである¹⁰⁾。小児でもこの原則に変わりはないが、培養検体を採ることが、抗菌薬開始の遅れの原因になってはならない。小児では、培養を採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、そこで採取した培養の結果が、臨床的に持つ意味は極めて大きい。したがって、たとえ手技が困難な場合でも、最低血液培養だけは抗菌薬開始前に採取しておくことが、その後の治療の de-escalation、投与期間を決定するうえで重要な情報となる。

コメント 1

抗菌薬投与後の 髄液培養の信頼度

抗菌薬の前投与を受けた児の髄液培養の評価は難しい。経口、静注抗菌薬の先行投与は、髄液内に存在する細菌の量を減少させ、培養の結果が信頼できないことが多い。このような場合、ラテックス凝集反応（肺炎球菌、髄膜炎菌、インフルエンザ菌 b 型、B 群レンサ球菌）、あるいは、PCR などの培養以外の方法によって細菌の残存を確定することがあるが、実際の培養結果は、どこまで信用できるのか。

以前私が勤務していた病院の調査¹¹⁾では、各菌によって、抗菌薬投与後の培養陽性の時間が異なり、髄膜炎菌が最も消失が早く、約2時間で全例が消失、肺炎球菌は、4時間後から消失が始まり、10時間以内にほぼ消失、B群レンサ球菌（GBS）は、最初の8時間は消失しないことが示された。日本国内では、インフルエンザ菌 b 型の頻度が高いこと、髄膜炎菌の頻度がかなり低いことから、抗菌薬投与数時間後の髄液培養の信頼度は米国よりも高いと思われるが、その判断には常に慎重を要する。

一方、重症患児において、血液培養を2セット採取することの重要性は、たとえ採血量が限られている小児においても、言うまでもないことである。小児の血液培養に必要な血液量は、体重が2kg以上13kgまでで4+2mL、13kgから36kgまでは、10+10mL、そして36kg以上は、20+20mLと記載されている¹⁾。小児において、それだけの血液を採取すると児の総血流量に影響するのではないかと思われるかもしれないが、採血量の全血液量に対する割合は、それぞれ、3%、2.5%、1.8%であり、大きな影響を与えない。得られる情報がそれらのリスクを十分に上回ることを認識すべきである。また、小児用の血液培養ボトルを用いれば最大量で4mLの血液が培養に必要であるので、採血量の限られた小児では使用すべきである。

感染源のコントロールの 重要性

重症感染症の患児において、感染源のコントロールを行うことは極めて重要である。感染巣に膿瘍が存在している場合には、そのドレナージ、感染、壊死組織が存在する場合は、その除去を積極的に行う¹²⁾。また、それらを除去し、膿瘍のグラム染色、培養を行うことは、細菌学的診断をつけるうえでも重要である。

一方で、尿道カテーテル、中心静脈カテーテル、胸腔、腹腔内チューブなどが感染源として考えられる場合は、それらの抜去を躊躇しない。また、外傷による異物、毒素性ショック症候群 toxic shock syndrome 発症に関連するタンポン、壊死性筋膜炎における壊死性軟部組織も、即座の除去が必要である。潜在力のない小児では、それらの感染巣を体内に残しておくことのリスクは極めて高いことを十分に認識しておかなくてはならない。

見逃してはならない 小児の重症感染症

ここでは小児の重症感染症のなかで、比較的頻度が高く、疾患を見逃すことによって、患者の予後、死亡率に大きな影響を与える疾患を取り上げる。

細菌性髄膜炎

●診断

小児、特に新生児、乳幼児の細菌性髄膜炎は、患者が症状を訴えることができない。また、明確な

■表3 小児における髄液の正常値と髄膜炎

年齢	細胞数 (/μL)	糖 (mg/dL)	タンパク (g/L)	白血球分画
正常値				
新生児	<30	30~120	30~150	リンパ球のみ
乳幼児, 学童	<10	40~80	20~40	リンパ球のみ
髄膜炎				
細菌性	>1000	血清の半分以下, しばしば<10	>100	>50%が好中球, しばしば>90%
ウイルス性 (エンテロウイルス)	50~500	血清の半分以下	40~60	48時間以内であれば, >50%が好中球, 48時間経てば, <50%が好中球
結核性	50~500	血清の半分以下, しばしば<10	>100	リンパ球優位

Reproduced with permission from Mann K, et al. Meningitis. Pediatr Rev 2008 ; 29 : 417-29, Copyright © 2008 by the AAP. より改変

■表4 小児における細菌性髄膜炎の主な初期治療抗菌薬と投与量

抗菌薬	新生児		乳幼児, 学童	成人
	0~7日	8~28日		
アンピシリン	150 mg/kg (8)	200 mg/kg (6~8)	300 mg/kg (6)	12 g (4)
セフトキシム	150 mg/kg (8~12)	200 mg/kg (6~8)	300 mg/kg (6~8)	8~12 g (4~6)
セフトリアキソン			100 mg/kg (12~24)	4 g (12~24)
ゲンタマイシン	5 mg/kg (12)	7.5 mg/kg (8)	7.5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
バンコマイシン	30 mg/kg (8~12)	45 mg/kg (6~8)	60 mg/kg (6)	30~45 mg/kg (8~12)

1日の投与量を示す。()内の数字は, 投与間隔時間を示す。

Tunkel AR, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004 ; 39 : 1267-84. The University of Chicago Press より改変

髄膜刺激症状, 脳圧亢進症状を呈することが少ない。多くの患者は, 発熱, 元気がない, ぐったりしている, 経口摂取ができないなどの感染源のはっきりしない症状で来院することが多い。したがって, 小児では, 中枢神経症状がなくとも, まず細菌性髄膜炎の可能性がないかということを確認することが重要で, 髄液検査を行う閾値を低くしておくべきである。

髄液所見の評価は, 年齢によって異なることを理解しておかなくてはならない。重要な点は, 細胞数の正常値は, 新生児では30/μL未満であるのに対して, 乳児以上では10/μL未満であることである(表3)⁵⁾。また, 小児での敗血症, 髄膜炎の起原菌は, 年齢によって変わることも知っておかなくてはならない(表2)。新生児期は, 特にB群レンサ球菌が起原菌であることが多く, 乳幼児期は, 肺炎球菌, インフルエンザ菌b型が起原菌となる割合が高くなる。

●治療(表4)¹³⁾

●新生児期

初期治療として, B群レンサ球菌とリステリアを考慮してアンピシリン, グラム陰性桿菌を考慮し

てセフトキシムを選択し, アンピシリン(150~200 mg/kg/日, 1日4回)+セフトキシム(150~200 mg/kg/日, 1日3~4回)を投与する。一方, リステリア, B群レンサ球菌に対しては, アンピシリンにゲンタマイシンを併用することで, 相乗効果をもたらすことが知られており, 培養結果が陽性の場合, それらの薬物に変更する。B群レンサ球菌では, ゲンタマイシンは臨床

コメント2 髄液細胞数の「細胞数/3」って何?

髄液の細胞数の表現に, 国内では, よく細胞数/3という表現が使われている。これは, 実際に測定をした方であれば, その由来がよくわかると思うが, ここで簡単な解説を行いたい。

採取された髄液は, 髄液:染色液(サムソン液)が9:1の比(すなわち9/10)になるように希釈される。染色された髄液は, Fucks-Rosental 計算板とカバーガラスの間に挟まれた空間(0.2mmの深さ)に流され, ×400の対物レンズで鏡検される。その際, 計算板内の中区画の正方形16個上(小区画256個分)にある細胞数を数える。その範囲の体積量は, 4mm×4mm×0.2mm=3.2μLであり, 細胞数をNとすると, 髄液1μL中の細胞数=N/(3.2×9/10)≒N/3となる。したがって, 国内では細胞数/3という記載をよく目にするが, これは計算上で得られた数字を3で割った形で報告すべきである。

経過に改善があるまで、あるいは、再検した髄液培養が陰性であることを確認して投与を中止する。通常、3～5日間投与される。一方、生後4～6週以前で、単純ヘルペス脳炎が否定できない場合、アシクロビル（60 mg/kg/日、1日3回）を投与開始する。

乳幼児以降は、肺炎球菌に対してバンコマイシン（60 mg/kg/日、1日4回）、インフルエンザ菌 b 型に対してセフトリアキソン（100 mg/kg/日、1日1～2回）を使い、髄膜炎菌はどちらの薬物に対しても感受性があることから、バンコマイシン+セフトリアキソンが第一選択薬である。

●他の付加的治療

小児の細菌性髄膜炎に対するステロイドの使用に関しては、インフルエンザ菌 b 型の髄膜炎に対して抗菌薬投与前に用いた場合に重症の聴力障害を予防するといういくつかの報告がされており、最近のメタ解析¹⁴⁾でも同じ結果が証明されている。肺炎球菌に関しては、重症の神経学的後遺症、死亡率の減少を報告¹⁵⁾するものもあるが、最近の米国での研究¹⁶⁾ではその効果は証明されていない。したがって、肺炎球菌による髄膜炎におけるステロイドの使用に関しては、依然として議論の残るところである。ステロイド投与は、抗菌薬投与前か同時に行われなくてはならず、抗菌薬の投与後の患者に対するステロイドの使用は原則として行わない。新生児の細菌性髄膜炎に関してもその有効性は示されておらず、投与は行わない。

コメント 3

髄膜炎患児が出た場合の濃厚接触者への予防投与

髄膜炎菌、インフルエンザ菌 b 型の重症感染症患者が発症した場合、家族、または濃厚接触者に予防投与を行うことを米国の小児科学会は推奨している⁸⁾。実際の具体的な投与方法は、髄膜炎菌に対しては1か月未満の児にはリファンピシン 5 mg/kg/dose を1日2回2日間、1か月以上の児には10 mg/kg/dose を1日2回2日間投与する（最大量は1回量として600 mg）。成人にはシプロフロキサシンを20 mg/kg/dose 1回投与する（最大量500 mg）。インフルエンザ菌 b 型に対してはリファンピシンを20 mg/kg/dose 1日1回4日間（最大量600 mg）投与する。その理由は、家族、濃厚接触者では、これらの菌が鼻腔内などに常在している可能性が高く、それらを排除することによって、さらなる患者発生の予防を目的としている。国内では、髄膜炎菌の頻度が低いこと、また、インフルエンザ菌 b 型のワクチン接種が行き渡っていないことから、鼻腔内などに常在している児が多いため、この予防投与は広く行われていないのが現状であるが、家族内での感染のリスクは極めて高いので、少なくとも一時的にそれらの菌を減少させることは、感染者を減らすことに貢献する、と著者は考える。

急性口頭蓋炎 acute epiglottitis

我が国では、主にインフルエンザ菌 b 型によって起こるまれな疾患であるが、その緊急性は高く、診断を疑ったら、即座に気管挿管し、適切な抗菌薬の投与が必要となる疾患である。好発年齢は2～7歳で、高熱、呼吸困難、咽頭痛、嚥下困難などの上気道の閉塞症状、そして過度の不安感をきたし、症状の発現は急激である¹⁷⁾。診察上は、上気道の閉塞があるので、坐位を好み、前に寄りかかった姿勢をとることが多く、よだれを垂らすことが多い。

咽頭部の診察は、児に不安を与え、呼吸器症状を悪化させることがあるので、診断を疑ったら決して行わない。起因菌は、インフルエンザ菌 b 型以外にも、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、型のないインフルエンザ菌 (nontypable) などによっても起こる。診断は、臨床症状と、頸部 X 線側面像で特徴的な“thumb sign”と呼ばれる口頭蓋の浮腫による。細菌学的診断には、血液培養がその決め手となることが多い。抗菌薬は、empiric 治療として、第3世代のセファロスポリン（セフトリアキソン 50 mg/kg/日、1日1回、またはセフトキサシム 200 mg/kg/日、1日3回）にバンコマイシン（40 mg/kg/日、1日3回）を併用する。

壊死性筋膜炎 necrotizing fasciitis

A 群レンサ球菌に代表される細菌が筋膜を含めた皮下組織に感染し、それらが急速に局所から全身に広がる極めて緊急性が高く、また致死率の高い疾患である¹⁸⁾。通常、皮膚に外傷、火傷などが起こった1～4日後に局所の発赤、腫脹で発症する。また、水痘に罹患することは、その重要な危険因子であり、通常3～4日後に発症することが多い。さらには、皮膚の外傷なしでも、レンサ球菌による咽頭炎からの波及も報告されているので、外傷がないからといって診断を否定できない。一方で、基礎疾患を持つ成人の手術後にみられるものは、グラム陰性桿菌、腸球菌、黄色ブドウ球菌、嫌気性菌などによる混合感染をきたすことが多く、小児のそれと比べ起因菌が大きく異なる。患部は、水疱を伴うこともある。病気の進行とともに皮膚の色調が赤色から赤暗色に変化し、急激な広がりを見せる。

治療上最も重要なことは、感染し壊死に陥った組織をデブリドマンすることであり、疾患を疑ったら、早急に外科医にコンサルトし、外科的な処

置を行うことが患児の救命につながる。同時に、ペニシリン G (15万 U/kg/日, 1日6回) に毒素の産生を抑えるといわれているクリンダマイシン (40 mg/kg/日, 1日3回) を併用するのが、一般的な治療法である。毒素性ショック症候群を併発した症例には静注用免疫グロブリンの併用が有効との報告^{19, 20)}もある。多菌種を考慮する場合は嫌気性菌のカバーを含めたアンピシリン・スルバクタム, ピペラシリン・タゾバクタムなどのペニシリン系合剤が推奨される。

1. 小児の重症感染症は、症状が非特異的なことが多く、迅速な病歴聴取, general appearance, バイタルサイン, 身体所見, 検査結果から、重症度, 感染臓器, 原因となりうる微生物を想定する。
2. 過去のデータと各病院のアンチバイオグラムを基に抗菌薬を選択する。
3. 治療の際は、最大量の抗菌薬をすみやかに使用する。
4. 感染巣を除去できないかどうかを常に考える。

文 献

1. 志馬伸朗. 小児 severe sepsis/septic shock. *Intensivist* 2009 ; 1 : 377-86.
2. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988 ; 16 : 1110-6. PMID : 3048900
3. Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2 : a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med* 2003 ; 29 : 278-85. PMID : 12541154
4. Lacroix J, Cotting J. Severity of illness and organ dysfunction scoring in children. *Pediatr Crit Care Med* 2005 ; 6 : S126-34. PMID : 15857545
5. Mann K, Jackson MA. Meningitis. *Pediatr Rev* 2008 ; 29 : 417-29 ; quiz 430. PMID : 19047432
6. Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3rd ed. Philadelphia : Churchill Livingstone, 2008.
7. Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 3rd ed. Philadelphia : Saunders, 2009.
8. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. American Academy of Pediatrics, 2009.
9. Schaad UB. Fluoroquinolone antibiotics in infants and children. *Infect Dis Clin North Am* 2005 ; 19 : 617-28. PMID : 16102652
10. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, et al. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock : an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004 ; 32 : S495-512. PMID : 15542958
11. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lum-

コラム

日本における 小児ワクチンの諸問題

インフルエンザ菌 b 型ワクチン導入の大幅な遅れに代表されるように、我が国の小児へのワクチン接種は諸外国に比べ“ワクチン後進国”と比喩されるほど大幅に遅れをとっている。その理由はどこにあるのであろうか。自らが体験した米国のシステムと比較を行い、その問題点を挙げてみたい。

まず第一に、定期接種と任意接種の存在である。予防接種法は、定期接種として国の責任で接種するワクチンを規定している。一方で、それ以外は任意接種、原則個人の負担で、その責任を都道府県に委託している。任意接種の位置づけは、子供を持つ親に対して、そのワクチンを接種してもしなくてもよいワクチンという印象を与えかねず、また、費用がかかることから、その接種率は低い。インフルエンザ菌 b 型、水痘、インフルエンザなど、集団防衛という立場からも、非常に重要なワクチンがこの任意接種に含まれているため、国内でのインフルエンザ菌 b 型感染症、水痘の流行に歯止めがかからない。任意接種という枠を取り外し、子供たちへのワクチンをすべて定期接種とすることが重要、と考える。

第二に、ワクチンの専門家の意見が、国の方針に十分に反映されていないことが挙げられる。米国では、すでに 50 年前から、ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) と呼ばれる専門家の集団が結成され、彼らの意見が直接国のワクチン行政に反映されている。国内では今後、結合型肺炎球菌ワクチン、ヒトパピローマウイルスワクチンなどの新しいワクチンの実際の接種が始まり、また、今後、さらなる新しいワクチンが登場することが予想される。これらの動きに迅速に対応していくためにも、ACIP 相応のワクチンの専門機関を国の直属の機関として作り、専門家の意見を積極的に行政に取り入れていくことが重要と考える。

第三に、社会全体のワクチンの副反応に対する過剰反応である。1990 年代前半に起きた新三種混合ワクチン (MMR ワクチン) による無菌性髄膜炎は、MMR ワクチンをスケジュールから削除し、その後、国内での麻疹のアウトブレイクを引き起こした。一方で、2004 年に日本脳炎ワクチン接種後に起きた急性脱髄性脳脊髄炎 (ADEM) の 1 例をきっかけに日本脳炎ワクチンの接種の積極的推奨が控えられ、その後のワクチン接種に大きな混乱をきたしたことは記憶に新しい。ワクチンによって、一定の割合で有害事象は起こってしまうことを前提にしなければいけない。しかしながら、万が一起こってしまった場合には、その補償は国が確実に行うという姿勢をとれば、接種者は安心してワクチンを受けられる。一方で、社会での集団免疫が確立され、社会から、ワクチンで予防できる疾患が減り、疾患にかかる子供たちが減少するというワクチンの素晴らしい効果を理解すべきである。

最後に、ワクチンの接種方法である。国内での接種は皮下注射が原則であり、同時接種も医師が必要と判断した場合以外は認められていない。海外では、不活化ワクチンはすべて筋注であり、一度に多数のワクチンを接種する同時接種を認めている。

課題は山積みであるが、今の日本の小児医療において最も問題となる点であり、今後、これらの問題が 1 つ 1 つ解決できるように、我々小児科医は、精力的に活動していかなくてはならない。

- bar puncture in pediatric bacterial meningitis : defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001 ; 108 : 1169-74. PMID : 11694698
12. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, et al. Source control in the management of severe sepsis and septic shock : an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004 ; 32 : S513-26. PMID : 15542958

13. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39 : 1267-84.
PMID : 15494903
14. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 1 : CD004405.
PMID : 17253505
15. McIntyre PB, Macintyre CR, Gilmour R, et al. A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. *Arch Dis Child* 2005 ; 90 : 391-6.
PMID : 15781931
16. Mongelluzzo J, Mohamad Z, Ten Have TR, et al. Corticosteroids and mortality in children with bacterial meningitis. *JAMA* 2008 ; 299 : 2048-55.
PMID : 18460665
17. Loftis L. Acute infectious upper airway obstructions in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006 ; 17 : 5-10. PMID : 16522499
18. Frank G, Mahoney HM, Eppes SC. Musculoskeletal infections in children. *Pediatr Clin North Am* 2005 ; 52 : 1083-106, ix. PMID : 16009258
19. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome - a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 800-7.
PMID : 10825042
20. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome : a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : 333-40. PMID : 12884156