

40. **Ardanuy C, et al.** Emergence of a multidrug-resistant clone (ST320) among invasive serotype 19A pneumococci in Spain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; **64**: 507–510.
41. **Choi EH, et al.** *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea. *Emerging Infectious Diseases* 2008; **14**: 275–281.
42. **Park IH, et al.** Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Clinical Microbiology* 2007; **45**: 1225–1233.
43. **Tocheva AS, et al.** Increase in serotype 6C pneumococcal carriage, United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases* 2010; **16**: 154–155.

## 2007年から2009年のインフルエンザ菌・肺炎球菌全身感染症罹患状況

千葉大学医学部附属病院小児科<sup>1)</sup>, 千葉県こども病院感染症科<sup>2)</sup>, くろさきこどもクリニック<sup>3)</sup>

石和田稔彦<sup>1)</sup> 萩田 純子<sup>1)</sup> 菱木はるか<sup>1)</sup>  
星野 直<sup>2)</sup> 黒崎 知道<sup>3)</sup> 河野 陽一<sup>1)</sup>

### 要 旨

インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンと 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 導入前後の状況を把握する目的で, 千葉県内及び周辺の小児入院施設を対象に, 2007 年~2009 年の 3 年間に血液, 髄液などの無菌部位からインフルエンザ菌及び肺炎球菌が分離された全身感染症症例に関する調査を実施した. インフルエンザ菌全身感染症症例数 (5 歳未満人口 10 万人あたりの罹患率) は 2007 年 19 例 (6.4), 2008 年 38 例 (13.5), 2009 年 32 例 (11.2) であった. 血清型別は 76 例 (76/89; 85.4%) で実施されており, 1 例を除き Hib (75/76; 98.7%) であった. Hib ワクチンの供給不足により, 接種率が低値にとどまっていたため, Hib ワクチン導入後の発症数の大幅な減少は認められなかった. 肺炎球菌全身感染症症例数 (5 歳未満人口 10 万人あたりの罹患率) は 2007 年 39 例 (13.5), 2008 年 61 例 (21.3), 2009 年 76 例 (26.1) であり, 3 年間で罹患数が約 2 倍に急増していた. 血清型は 60 例 (34.1%) の株で実施されており, PCV7 に含まれている血清型は 65.0% (39 例/60 例) であった. PCV7 導入後高い接種率が確保出来れば, 肺炎球菌全身感染症の減少効果が期待できる. 両ワクチンの安定供給と一日も早い定期接種化が強く望まれる.

キーワード: インフルエンザ菌, 肺炎球菌, 罹患率, 全身感染症, ワクチン

### はじめに

2008 年 12 月にインフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b: Hib) ワクチンが, 日本においても接種可能となった. また, 2010 年 2 月, 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (7-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV7) も接種可能となった. 両ワクチン導入前後のインフルエンザ菌, 肺炎球菌による髄膜炎及び全身感染症の疾病動態と分離細菌の血清型を検討し評価することは, 両ワクチン効果の正確な判定, 定期接種化を含めた今後のワクチン行政にとって重要であると考えられる. 2007 年から, 厚生労働省の班研究 (代表神谷齊) として, 北海道, 福島県, 千葉県, 新潟県, 三重県, 岡山県, 高知県, 福岡県, 鹿児島県の 9 道県 (2009 年から沖縄県を含む 10 道県) において, インフルエンザ菌, 肺炎球菌全身感染症の罹患率調査が実施されている. 本稿では, 千葉県における調査結果について報告する.

### 対象と方法

千葉県内及び千葉県周辺で小児の入院施設を有する

施設 (東京都 4 施設, 埼玉県 4 施設, 茨城県 3 施設) を対象に, 2007 年 1 月 1 日~2009 年 12 月 31 日の 3 年間に血液, 髄液などの無菌部位からインフルエンザ菌及び肺炎球菌が分離された全身感染症症例 (髄膜炎, 菌血症以外の症例に関しても血液培養から細菌が分離された症例のみを対象とした) の症例数, 性別, 居住地, 診断名, 入院月, 発症時年齢, Hib ワクチン・PCV7 接種の有無, 基礎疾患の有無と種類, 起炎菌とその検出部位, 血清型実施の有無と結果, 初期投与抗菌薬, 合併症, 予後等について, 前方視的な報告書と半年毎に実施した後方視的なアンケート調査をもとに集計した. 分離されたインフルエンザ菌および肺炎球菌の血清型については, 各施設の細菌検査室での検討結果, ならびに国立感染症研究所へ菌株を送付し, 解析した結果をもとに集計した. 国立感染症研究所では, インフルエンザ菌の血清型別はインフルエンザ菌莢膜型別用免疫血清「生研」(デンカ生研) の抗血清を用い凝集反応法により, 肺炎球菌の血清型別は Statens Serum Institute (Copenhagen, Denmark) 製型別, 群別, 因子血清および自家製因子血清を用い, 膨潤法により実施した. 各年毎の罹患者数については,  $\chi^2$  検定を用い有意水準 5% で統計学的検定を行った.

(平成 22 年 4 月 16 日受付) (平成 22 年 9 月 13 日受理)

別刷請求先: (〒260-8677) 千葉市中央区亥鼻1-8-1

千葉大学医学部附属病院小児科 石和田稔彦

E-mail: ishiwada@faculty.chiba-u.jp

表1 千葉県インフルエンザ菌全身感染症  
診断名・年次推移

	2007年	2008年	2009年
髄膜炎	11	23	18
喉頭蓋炎	3	0	1
蜂窩織炎	1	2	1
菌血症	2	5	3
肺炎	2	4	6
その他	0	4	3
合計	19	38	32
罹患率*	6.4	13.5	11.2

\*:/5歳未満人口10万人

表2 千葉県内肺炎球菌全身感染症  
診断名・年次推移

	2007年	2008年	2009年
菌血症	20	30	46
肺炎	11	24	20
髄膜炎	7	6	8
蜂窩織炎	1	1	2
合計	39	61	76
罹患率*	13.5	21.3	26.1

\*:/5歳未満人口10万人

## 結 果

### 1. 調査回収率

調査回収率(報告書ないしはアンケート調査により、症例の有無の報告が得られた施設/千葉県内小児・新生児入院可能施設)は、2007年86.4%(51施設/59施設)、2008年81.4%(48施設/59施設)、2009年82.0%(50/61施設)であった。

### 2. 症例数と診断名

表1に千葉県内在住者で千葉県内及び千葉県周辺の施設に入院したインフルエンザ菌全身感染症の年次別罹患率、罹患率を示す。症例数は2007年19例、2008年38例、2009年32例、合計89例であった。なお、2009年の症例のうち1例は、里帰り中に髄膜炎を発症し高知県の病院に入院した症例を含んでいる。この結果、千葉県5歳未満人口10万人あたりの罹患率は、6.4、13.5、11.2と推移していた。2007年と2008年を比較するとHib全身感染症罹患率は有意に増加していたが、Hibワクチン導入後の2009年において、2008年1年間と比較し、発症数の大幅な減少はなく、統計学的にも有意差は認められなかった。なお、千葉県の5歳未満小児人口は2007年267,298人、2008年267,191人、2009年268,011人と推移しているが、大きな変動は認められていない。疾患別では髄膜炎が52例と最も多く、年次別にみると、症例数(5歳未満10万人あたりの罹患率)は、11例(4.1)、23例(8.2)、18例(6.3)となっていた。髄膜炎に関しては、各年毎の罹患患者数の推移に関して、有意差は認められなかった。2009年の髄膜炎例のうち、1例が罹患前にHibワクチンを1回接種していた。この症例は、免疫不全症などの基礎疾患のない10か月児で、Hibワクチン1回目接種約1か月後に髄膜炎を発症していた。分離されたインフルエンザ菌の血清型はb型であったが、入院時の抗PRP(polyribosyl ribitol phosphate)抗体(Hibに対する防御抗体)を測定したところ、0.1µg/ml未満であった。

表2に千葉県内に入院した肺炎球菌全身感染症の年次別罹患率、罹患率を示す。症例数は2007年39例、2008年61例、2009年76例、合計176例であった。千葉県5歳未満10万人あたりの罹患率は、13.5、21.3、26.1と推移しており、3年間で罹患率が約2倍に急増していた。特に、2007年から2008年にかけては、統計学的にも有意に増加が認められていた。疾患別では菌血症が96例と最も多く、ついで肺炎55例、髄膜炎21例の順となっていた。肺炎球菌全身感染症罹患例のうち、1例が23価肺炎球菌ワクチンを1回接種していた。

### 3. 月別症例数

図1に入院月の明らかなインフルエンザ菌全身感染症86例と肺炎球菌全身感染症170例の月別症例数を示す。インフルエンザ菌は6月に最も症例が多く、ついで3月、11月、12月に多かった。肺炎球菌は、5月に症例が最も多く、ついで4月となっていた。

### 4. 年齢と基礎疾患の有無

図2に、発症時年齢の明らかなインフルエンザ菌全身感染症86例と肺炎球菌全身感染症171例の年齢別症例数を示す。インフルエンザ菌全身感染症は、0歳児31例(うち6か月以下13例)、1歳児32例で、2歳未満の症例が全体の73.3%(63/86)を占めていた。また、肺炎球菌全身感染症は、0歳児32例(うち6か月以下9例)、1歳児74例で、2歳未満の症例が全体の62.0%(106/171)を占めていた。肺炎球菌全身感染症のうち、5歳以上の症例は13例あり、そのうち、10歳未満の症例は7例であった。既往歴・基礎疾患のある症例は、インフルエンザ菌全身感染症86例中、11例(12.8%)であり、その内訳は、早産・低出生体重5例、染色体異常2例、IgG2サブクラス欠損症1例、軽度運動発達遅延1例、言語発達遅滞1例、再生不良性貧血1例であった。また、肺炎球菌全身感染症では、171例中24例(14.0%)であり、その内訳は、急性白血病4例、染色体異常3例、再生不良性貧血2例、成長障害、SLE、精神運動発達遅滞、口唇裂、水頭症、低IgM血症、腸回転異常症、外傷後、肺動脈狭窄、胆道閉鎖症、膀胱尿管逆流症、言語発達遅滞、無脾症、慢性肺障害、思春

推測される。血液培養の施行実施件数の調査などは行っていないので明確なことは言えないが、今後検討していきたい。血清型に関しては、PCV7に含まれる血清型カバー率は65.0%、6Aを含めると76.7%であった。全国から全身感染症由来株を集め、解析したChibaraらの最近の報告によるとPCV7カバー率は75.4%、6Aを含めると81.3%であった<sup>12)</sup>。坂田らの報告でもPCV7カバー率は70%以上であり<sup>13)</sup>、PCV7導入後高い接種率が確保出来れば、米国などで認められたワクチン関連血清型による全身感染症の激減、肺炎球菌全身感染症の減少効果が期待できる<sup>14)</sup>。なお、今回薬剤感受性に関しては調査項目に含めなかったため、その検出状況についての全容は明らかではないが、感受性結果の得られたインフルエンザ菌34株のうち、アンピシリンの最小発育阻止濃度が4 $\mu$ g/ml以上の株は6株(17.6%)で、うち5株が $\beta$ ラクタマーゼ産生株であった。また、感受性結果の得られた肺炎球菌54株のうち、ペニシリンGの最小発育阻止濃度が2 $\mu$ g/ml以上の株は10株(18.5%)であった。

全身感染症例の発症年齢に関しては、インフルエンザ菌は0歳児、1歳時に73.3%が集中しており、基礎疾患を有する者は12.8%にすぎなかった。また肺炎球菌も同様であり、2歳未満の症例が62%を占め、基礎疾患を有する者は14%であった。0歳児においても6か月未満に全身感染症を発症する例も多く、このことから、Hibワクチン、PCV7は、なるべく早期に(生後2か月から)、基礎疾患の有無にかかわらず接種を開始することが望ましい。また、今回、症例の月別発症数についても検討したが、インフルエンザ菌、肺炎球菌ともに冬季から春先にかけて症例が多く認められたが症例は通年性に認められていることもあり、時期を選ばず接種を開始するべきである。なお、肺炎球菌全身感染症は5月、インフルエンザ菌全身感染症は6月が最も多かった。各症例の保育園通園の有無、通園時期に関する調査は実施しなかったが、保育園通園開始後、早期からインフルエンザ菌、肺炎球菌の保菌率が急激に上昇するとの報告もあり<sup>15)</sup>、保育園通園前にワクチン接種を完了しておくことが発症予防につながるのではないかと考えられた。予後に関しては、全体的には改善してきてはいるものの、髄膜炎例を中心に難聴や神経学的後遺症を残す例を認めた。また死亡例も1例認めた。薬剤耐性菌と予後との関連性に関しては、今回感受性結果が不明な例が多く検討することは出来なかったが、今後の課題としたい。インフルエンザ菌、肺炎球菌全身感染症に罹患した場合、適切な治療を行っても後遺症例や死亡例をなくすことは出来ない。ワクチン接種による予防のみが唯一の解決手段であり、ワクチンの安定供給と一日も早い定期接種化が強

く望まれる。

謝辞 菌株の解析を行っていただいた国立感染症研究所の常彬、和田昭仁、木村幸司、佐々木裕子、新谷三春、久保田眞由美、加藤はる、荒川宜親各先生に深謝いたします。

調査協力機関(順不同)

名戸ヶ谷病院、千葉愛友会記念病院、東京ベイ浦安市川医療センター、新八柱台病院、亀田総合病院、流山総合病院、千葉県循環器病センター、順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院、みつわ台総合病院、銚子市立総合病院、聖隷佐倉市民病院、新松戸中央総合病院、国立病院機構千葉東病院、千葉健生病院、国保多古中央病院、千葉労災病院、千葉社会保険病院、船橋中央病院、柏厚生総合病院、日本医科大学付属千葉北総病院、千葉県済生会習志野病院、千葉県リハビリテーションセンター、国保成東病院、国保旭中央病院、東京歯科大学市川総合病院、成田赤十字病院、JFE健康保険組合川鉄千葉病院、千葉市立青葉病院、帝京大学ちば総合医療センター、東邦大学医療センター佐倉病院、東京慈恵会医科大学附属柏病院、東京女子医大八千代医療センター、岡田病院、国保君津中央病院、国立病院機構千葉医療センター、千葉市立海浜病院、千葉県立東金病院、船橋市立医療センター、国立病院機構下志津病院、千葉徳洲会病院、船橋二和病院、国保松戸市立病院、公立長生病院、東葛病院、キッコーマン総合病院、谷津保健病院、津田沼中央総合病院、共立習志野台病院、埼玉県立小児医療センター、越谷市立病院、独協医大越谷病院、総合守谷第一病院、東京臨海病院、草加市立病院

本研究の一部は厚生労働省科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」によった。

本論文の要旨は、第179回日本小児科学会千葉地方会(2008.2.10 千葉)、第182回日本小児科学会千葉地方会(2009.2.8 千葉)、第185回日本小児科学会千葉地方会(2010.2.7 千葉)において発表した。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

## 文 献

- 1) 石和田稔彦, 黒崎知道, 寺嶋 周, 他. インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況. 日児誌 2007; 111: 1568—1572.
- 2) Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, et al. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. JAMA 1993; 13: 221—226.
- 3) Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21<sup>st</sup> century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine

- and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev 2000 ; 13 : 302—317.
- 4) Peltola H, Aavistland P, Hansen KG, et al. Perspective : A five-country analysis of the impact of four different Haemophilus influenzae type b conjugates and vaccination strategies in Scandinavia. JID 1999 ; 179 : 223—229.
  - 5) Sakata H. Invasive Haemophilus influenzae infections in children in Kamikawa subprefecture, Hokkaido, Japan, 1996-2005, before the introduction of H.influenzae type b vaccination. J Infect Chemother 2007 ; 13 : 30—34.
  - 6) 川崎幸彦, 細矢光亮, 永井真紀, 他. 福島県下における小児細菌性髄膜炎 103 例の疫学的臨床的検討. 日児誌 2000 ; 104 : 938—945.
  - 7) 坂田佳子, 中野貴司, 一見良司, 他. インフルエンザ菌 b 型感染症の過去 10 年間における入院例の検討. 日児誌 2009 ; 113 : 58—63.
  - 8) 富樫武弘, 坂田 宏, 堤 裕幸, 他. 北海道における小児期細菌性髄膜炎の疫学調査成績. 日児誌 2010 ; 114 : 473—478.
  - 9) Ishiwada N, Kurosaki T, Terashima I, et al. The incidence of pediatric invasive pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan (2003-2005). Journal of Infection 2008 ; 57 : 455—458.
  - 10) 坂田 宏. 小児における *Streptococcus pneumoniae* 菌血症の臨床疫学的検討. 感染症誌 2005 ; 79 : 1—6.
  - 11) 西村龍夫, 深澤 満, 吉田 均, 他. 小児科外来で経験した肺炎球菌 occult bacteremia 症例の臨床疫学的検討. 日児誌 2008 ; 112 : 973—980.
  - 12) Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. Epidemiol Infect 2010 ; 138 : 61—68.
  - 13) 坂田 宏, 生方公子, 千葉菜穂子. 侵襲性肺炎球菌感染症の小児から分離された *Streptococcus pneumoniae* の血清型と耐性遺伝子の検討. 感染症誌 2006 ; 80 : 91—96.
  - 14) Centers for disease control and prevention. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction-eight states, 1998-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008 ; 57 : 144—148.
  - 15) 武内 一, 山下佳代子, 嶋田 聡. 保育園入園 1 年間での上咽頭培養の変化 Hib 抗体測定結果にも言及して. 小児感染免疫 2007 ; 19 : 399—403.

#### The Incidence of Pediatric Invasive *Haemophilus influenzae* Diseases and Invasive Pneumococcal Diseases (2007—2009)

Naruhiko Ishiwada<sup>1)</sup>, Junko Ogita<sup>1)</sup>, Haruka Hishiki<sup>1)</sup>,  
 Tadashi Hoshino<sup>2)</sup>, Tomomichi Kurosaki<sup>3)</sup> and Yoichi Kohno<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, Chiba University Graduate School of Medicine  
<sup>2)</sup>Division of Infectious Diseases, Chiba Children's Hospital  
<sup>3)</sup>Kurosaki Child Clinic

It is necessary to clarify the disease burden of invasive *Haemophilus influenzae* diseases and invasive pneumococcal diseases in Japan for evaluating *H. influenzae* type b (Hib) vaccine and 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7). To determine the precise incidence of invasive *H. influenzae* diseases and invasive pneumococcal diseases in Chiba prefecture, we implemented the survey during 2007 to 2009.

During the 3 study years, 89 patients with invasive *H. influenzae* disease were diagnosed. The annual incidence of invasive *H. influenzae* diseases in 2007, 2008, 2009 were 6.4, 13.5, 11.2 per 100,000 children less than 5 years of age, respectively. Serotyping was performed 85.4% of the isolated strains, 98.7% of were Hib. The incidence of pediatric invasive *H. influenzae* diseases has not been dramatically decreasing after introduction of Hib vaccine, because of insufficient vaccine supply. During the 3 study years, 176 patients with invasive pneumococcal disease were diagnosed. The annual incidence of invasive pneumococcal diseases in 2007, 2008, 2009 was 13.5, 21.3, 26.1 per 100,000 children less than 5 years of age, respectively. Serotyping was performed 34.1% of the isolated strains, 65.0% of were covered by PCV7. The incidence of invasive pneumococcal diseases has been increasing. Routine immunization of Hib vaccine and PCV7 is the emerging issues in Japan.

教育講座

## 小児に対するワクチン接種を考える

脇 口 宏

要旨：環境衛生の改善，抗菌薬，抗ウイルス薬，ワクチンの開発にもかかわらず，感染症は人類にとっては脅威であり続けている。わが国は2012年に麻疹抑制を目指しているが，現状のワクチン接種率では達成困難と言わざるを得ない。わが国ではまだ接種できないワクチンも少なからずある。本稿では，小児期に特有の感染症である麻疹，風疹，百日咳などが今や成人の感染症であること，その事によって予期される危険性と対策としてのワクチン接種回数の増加，重症細菌感染症の予防に有用なHibワクチンと肺炎球菌ワクチンの小児医療に対する効果について解説した。また，性行為感染症関連がんとしての子宮頸がんの予防の重要性と医療経済効果について解説した。

### I. はじめに

環境衛生の改善，抗菌薬，抗ウイルス薬，ワクチンの開発にもかかわらず，感染症は人類にとっては脅威であり続けている。これまでに撲滅できた感染症は天然痘だけであり，ポリオはほぼ排除できているが，撲滅は困難かも知れない。わが国は2012年に麻疹抑制を目指しているが，ワクチン接種率が95%に満たない現状では達成困難と言わざるを得ない。

ワクチンで予防可能な疾患vaccine preventable diseaseは多数あるが，わが国ではまだ接種できないワクチンも少なからずある。本稿では，ワクチンで予防可能な疾患の臨床的問題，感染症対策，医療経済，医療体制におけるワクチン接種の意義を解説する。

### II. ワクチン接種は何故必要か？

ワクチンの効果は100%ではなく，接種後一定期間するとその効果が低下し，当該疾患の発症がみられる。さらに，副反応が一定頻度にみられ，中には重篤なものもある。日本脳炎ワクチンの積極的干渉が一時停止されたのも，重篤な中枢神経合併症による。

しかし，麻疹で死亡する子どもは世界で年間300万人といわれ，わが国でも流行時には20～30人の死亡者が観察される。2009年の新型インフルエンザpdmH1N1 2009<sup>1)</sup>は，わが国の死亡者数は極めて少数であったが，諸外国では比較的高い死亡率が観察された。また，小児では重症例が多くみられた。さらに，妊婦が感染すると胎児に影響が生じるTORCH症候群，新生児・免疫低下例に多い重症感染症，多剤耐性菌の増加など，わが国が抱えている感染症の課題は少なくない。

これらの感染症のコントロールはワクチンによるのが最も効果的かつ安全で，医療費の

〈平成22年11月19日受理〉わきぐち ひろし  
高知大学教育研究部臨床医学部門小児思春期医学

削減にも効果的であることから、ワクチン接種率の向上が求められている。

### ■ III. ワクチンで予防可能な疾患

#### Vaccine preventable diseases ■

わが国では、BCG、三種混合ワクチン(DPT)、ポリオ生ワクチン、麻疹・風疹混合生ワクチン(MR)、不活化日本脳炎ワクチンが小児に対する定期接種として、水痘、ムンプス、インフルエンザ、インフルエンザ桿菌(Hib)、肺炎球菌(7価)、B型肝炎、A型肝炎、狂犬病、ヒトパピローマウイルス(HPV)が任意接種ワクチンとして接種可能である。それ以外にも、海外旅行の際には、行き先によって種々のワクチンが接種される。

これらの、ワクチンで予防可能な感染症のうち、ポリオは生ワクチンによる副反応が問題となっているのは周知の如くである。狂犬病は国内での感染はなくなっているが、外国では犬だけではなく、オオカミ、キツネ、リス、アライグマなどが感染源として知られている。破傷風菌は土中に常在する嫌気性菌で、創傷処置が不適切であれば、破傷風発症の危険を伴う。結核、麻疹、風疹、百日咳、水痘、ムンプス、インフルエンザ、Hib・肺炎球菌(化膿性髄膜炎、肺炎、敗血症、菌血症)、A型肝炎は流行的あるいは散発的に発生しており、B型肝炎、HPVは性行為感染症として重要な位置を占めている<sup>2)</sup>。

結核、Hib、肺炎球菌は乳幼児の重症感染症の原因であることに加えて、耐性菌の増加が問題となっており、麻疹、百日咳は成人例の増加が問題となっている<sup>3) 4)</sup>。風疹は胎児奇形、ムンプスは難聴の原因として、B型肝炎とHPVは子宮頸がんあるいは肝細胞がんの原因としても重要であり、早急な接種率の向上が求められている。

### ■ IV. TORCH症候群としての風疹 ■

TORCH症候群はT(トキソプラズマ)、O(その他:伝染性紅斑、水痘、HIVなど)、R(風疹)、C(CMV)、H(HSV)による体内感染症で、胎児、新生児に重大な影響を与える。

これらの中で、ワクチンで予防可能なのは風疹だけであるが、妊娠可能年齢女性の風疹が増加している。1995年、女子中学生に対する風疹ワクチン集団接種が中止され、1~7歳児に対する個別接種になったところ、移行期の小中学生の風疹ワクチン接種率がそれ以前の1/3程度に低下した<sup>5)</sup>。その結果、2000年以降20歳以上の風疹罹患者が徐々に増加し、2004年には10~19歳、20歳以上の風疹患者数が急激に増加している(図1)。この頃から、先天風疹症候群の増加傾向と風疹ワクチン既接種母体からの先天風疹症候群児も報告されるようになった。風疹の流行時には、先天風疹症候群の増加だけではなく、非流行年に比較して数万件も多い人工中絶が観察されることが、より大きな問題というべきであろう。年間出生数が100万人程度であるので、胎児の数%もの多数が産声を上げることなく抹殺されることになる。このような事態は決して許されるべきでないはずである。

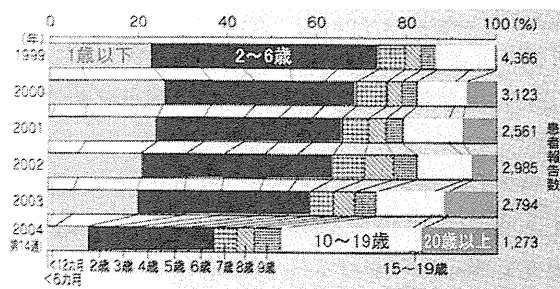


図1. 風疹患者の年齢分布

### ■ V. 麻疹排除についての問題 ■

麻疹は重症な感染症の代表的疾患であり、入院を要する例も稀ではない。発展途上国に

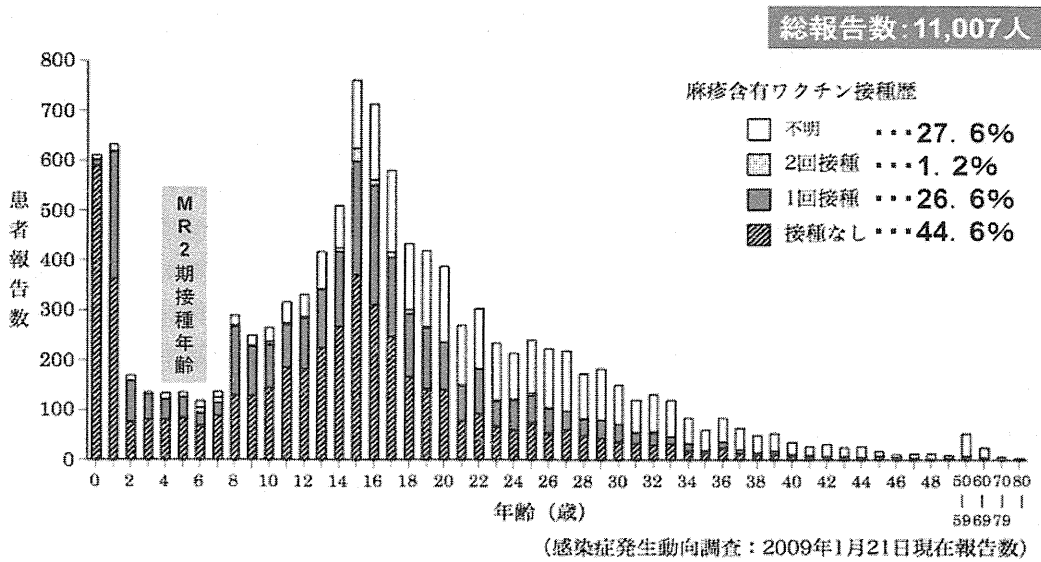


図2. 麻疹患者のワクチン接種歴別年齢分布，2008年

**IASR**  
Infectious Agents Surveillance Report

おける麻疹の死亡率は10～30%もの高率で、年間300万人もの多くが麻疹で生命を失っている。

先進国で、麻疹排除ができていないのはわが国だけである。さらに、わが国ではこの数年来、成人麻疹の増加がみられ、大学生における麻疹流行も記憶に新しいことである。2008年に発生した麻疹患者の年齢分布とワクチン接種内容を図2<sup>6)</sup>に示したが、1歳以下と15～16歳にピークがあり、20歳代の患者数の多さには誰も驚くことであろう。

中学1年生と高校3年生相当の年齢に対するMRワクチン(3期, 4期)接種が5年間の時限で定期接種されているが、その接種率は80%足らずである。このことは、単に成人麻疹の増加にとどまらず、抗体価が低い母体からの新生児、幼弱乳児が麻疹に罹患する危険性を意味する。細胞性免疫機能が未熟な新生児、幼弱乳児の麻疹は重篤な合併症が増加し、死亡率も途上国並みになることが危惧される。加えて、麻疹輸出国の汚名が今後も存続することは国際的恥辱でもあり、さらなるMRワクチン接種率の向上策が求められる。

## VI. 成人百日咳の増加

百日咳は乳幼児期に好発する咳嗽疾患であるが、最近、成人百日咳の増加が注目されている。2006年4月～7月にかけて、香川大学、高知大学医学部の学生、教職員の間で、百日咳が流行したことは記憶に新しい<sup>4)</sup>。

成人百日咳は、レプリーズ(スタッカート様の連続性咳嗽と吸気時の笛声音を繰り返す発作)を伴うことが少なく、白血球が増加しないので診断が困難な点にある。そのために、流行が拡大しやすく、施設内感染や親から幼弱乳児への家族内感染の危険性が高くなる。幼弱乳児では無呼吸発作、無酸素性脳症、窒息死の危険性があり、突然の無呼吸発作ででんかんと誤診される例もある。

感染症から胎児、新生児、乳幼児を守り、麻疹輸出国の汚名返上のためには、ワクチンの接種率向上が必須である。医療関係者、特に小児科医、校医、園医などによる啓発活動の徹底が望まれる。



## Ⅶ. ワクチンで予防可能な 重症細菌感染症

小児の重症細菌感染症は、化膿性髄膜炎、細菌性肺炎、敗血症/菌血症が代表的である。これらの起因菌は肺炎球菌とHibが多く、とくに乳幼児で感染巣不明の発熱で細菌感染の大半は、この2菌種によるといっても過言ではない。

化膿性髄膜炎は早期治療が奏効すれば粗大な後遺症を遺さないが、硬膜下膿瘍、難聴などの中枢神経障害は完全には予防できない。明瞭な項部強直、Kernig徴候、痙攣、意識障害等が出現する前の診断が望まれる。しかし、初期は上気道炎症状だけのことも多く、早期診断は容易ではないので、ワクチン接種による予防が最良の手段である。治療開始時の頭部MRI (図3)を示すが、脳表面のほぼ全体にわたって強い炎症の所見が観察される。血液検査では比較的早期からCRP陽性、白血球増加、好中球増加、核左方移動などが見られるが、比較的元気な発熱患者全員を検査することは現実的ではない。

肺炎球菌とHibは耐性菌が増加しており、抗菌薬が無効になることが危惧される。Hibワクチンと7価肺炎球菌ワクチンはいずれも効果は高く、安全性も高いワクチンであり、接種率の向上が望まれる。

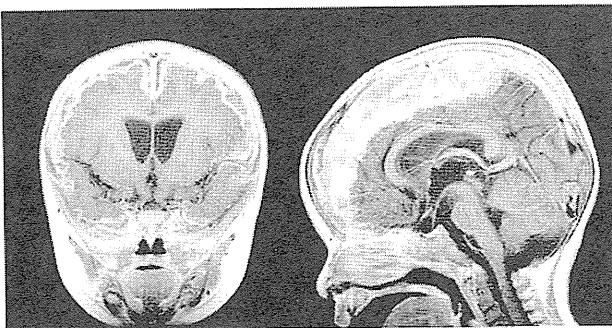


図3. 化膿性髄膜炎の脳MRI

## Ⅷ. 性行為感染症と発癌

性行為感染症の中でB型肝炎ウイルス (HBV) とヒトパピローマウイルス (HPV) は発癌ウイルスでもある。成人のHBV初感染では劇症肝炎が好発するが、キャリア例の劇症肝炎が注目されている。白血病などに対する抗がん薬の使用例に観察され、免疫抑制でHBVが広範な肝細胞に感染を起し、免疫回復の時期に劇症肝炎を発症する。HBVは一旦感染が成立すると肝細胞のDNAに組み込まれる。肝炎治癒後あるいは血清中HBs抗体陽性/HBV-DNA陰性の状態でもウイルスは肝細胞内に残存するので、高度の免疫抑制によってHBV再活性化が生じ、劇症肝炎を発症することが知られてきた。性行為感染で容易に感染するウイルスが原因で、肝細胞がんや劇症肝炎が発症することはなんとしても防ぐべきであり、HBVワクチンの全例定期接種化が求められる。

性経験の低年齢化に伴い、子宮頸がんの好発年齢が若年化しつつある。がんは発病した本人だけではなく、その家族にも強い悪影響を与える。中でも、育児中の母親ががんに罹患した場合、父母の精神状態の変化で子どもの精神発達に多大な悪影響が生じることが危惧される。愛着障害あるいは不安な状態で臨界期を迎えた幼児は、発達障害様の症状、心身症に陥りやすい。ワクチンで予防可能な疾患を完全に予防できれば、多数の子ども達の幸福と輝ける未来が開かれ、この国の社会情勢の改善にも大きく貢献できるはずである。

## Ⅸ. ワクチンに対する意識調査

2010年度の高知新聞赤ちゃん会参加者の父母に予防接種に関するアンケート調査を行った結果を以下に示す。

Hibワクチンを知らない保護者が1/3、知っ

ているが子どもに受けさせない者が1/4, 既に受けさせた者が40%であった。肺炎球菌ワクチンについては, その存在を知らないものが72%にも及び, 知っている者の1/2はワクチンを受けさせないと回答した。

Hibワクチンについて知っているが受けさせない理由は, 副作用が心配36%, 高価30%, 忙しくて行けないが6%で, ごく少数ではあるが3%が効果を信じていなかった(図4)。

ワクチンを接種させる気になる1回分の費用は2000円以下24%, 2000~3000円27%, 3000~5000円26%, 5000円以上でも受けさせるのは23%であった。Hibワクチンは1回8000円, 7価肺炎球菌ワクチンは10000円程度で,

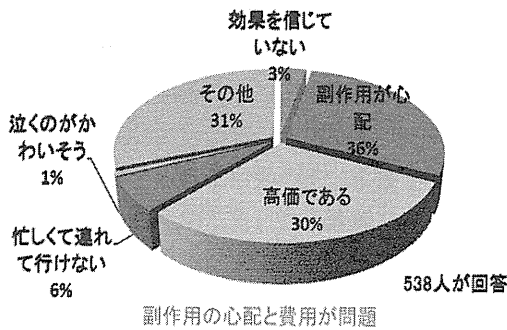


図4. Hibワクチンを知っているが受けない理由は?

保護者の希望と現実との間にはかなり大きな隔たりのあることが判明した。

### X. 子宮頸がんとHPVワクチン

子宮がんは乳がんに次いで多く, 体がんが50歳代の肥満型の未経産女性に多く, 初期から不正性器出血がみられることが多いのに対して, 頸がんは30歳代の母親に多く, HPVが原因で初期は無症状であるので, 検診での早期発見が必要である。

子宮頸がんの好発年齢は若年化してきており, 20歳以降急速に発症率が上昇し, 30歳代後半に最初のピーク(22名程度/10万人)がある(図5)。

女性のHPV感染頻度は10,000人に1,000人程度で, そのうちの900人は2年以内にウイルスが排除される。しかし, 100人は持続感染が成立し, 10人は前がん状態に, 1~3名が頸がんに進展する。頸がんに進展するまでの期間は10年以上とされているが, 発癌リスクの高いHPV-16型では感染後1年3ヵ月後に10%, 5年後には15%, 8年後には20%が高度の異型

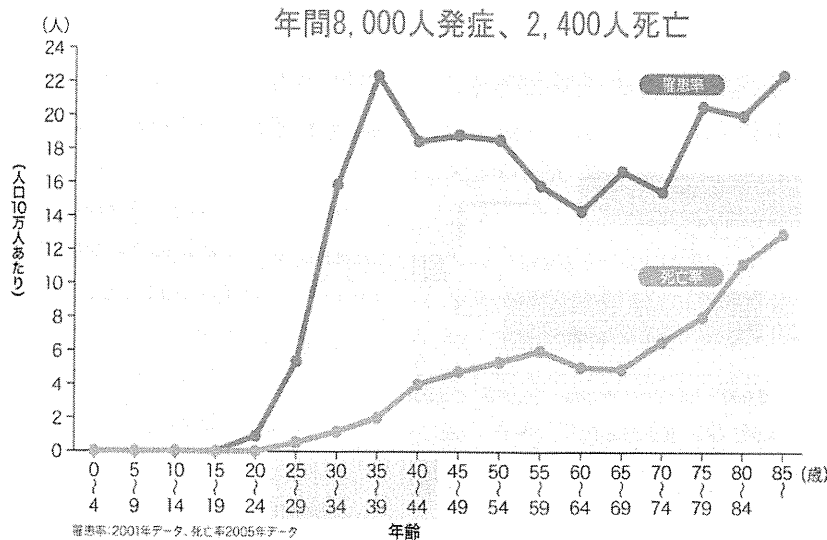


図5. 子宮頸がんの罹患率と死亡率(日本人女性)

性(前がん状態)に進展する<sup>7)</sup>。18型では少し遅れるが、3年後に10%以上となり、その後の経過は16型とほぼ同様である。若年成人における子宮頸がんの80%が16型と18型で、初交年齢の若年化が急速に進行している現在、発症のピークが20歳代になるのは時間の問題である。

20歳代の出産前の女性に子宮頸がん発症のピークが移行すると、少子化はさらに進行するので、がん化するまでの期間が短い16型と18型の予防は特に重要である。

HPV2価ワクチンの効果は小児期に接種するのが高く<sup>8)</sup>、接種後20年でも感染阻止濃度の10倍以上の高抗体価が維持されると推計される<sup>9)</sup>。しかし、全ての頸がんを予防出来る訳ではないので、定期健診による早期発見の併用が重要であることは論を待たない。

わが国で12歳女子全例にHPV2価ワクチンを接種した場合、頸がんの発症率は73.1%、頸がん死亡率は73.2%抑制されると推計される。これを医療費に換算すると、ワクチン接種に必要な費用、がん治療費、労働的損失を勘案すると、年間190億円の医療費削減になると(図6)<sup>10)</sup>。

このように、医療費の削減、労働力の確保だけではなく、幸せな家庭生活と子どもの精神的発達に対する影響などを考慮すれば、1

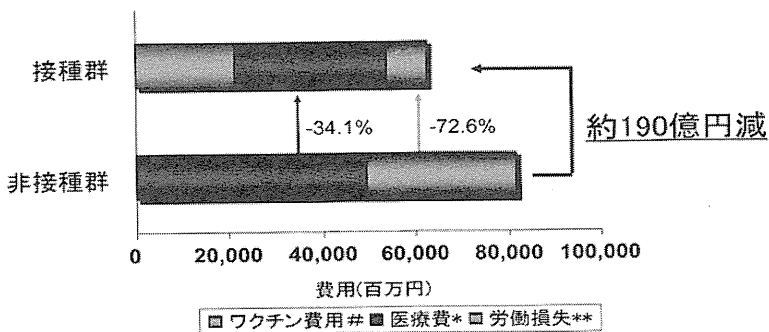
日でも早くHPV2価ワクチンの全例接種を開始すべきであろう。接種対象は11~14歳が推奨されているが、現在15歳の女子が30歳になるまでの10数年間は10代、20代の全女性が接種対象に含まれるべきであると考えられる。さらに、成人女性は全員が定期的に子宮頸がん健診を受けるべきである。

## ■ XI. わが国におけるワクチン接種率低迷の原因と対策 ■

わが国のワクチン接種率がなぜ低迷しているかを考察してみたい。

筆者は、高校受験、中学受験を控えている年齢では、HPVワクチンが無料化されても接種率が低迷することを危惧している。理由として、①学校を休んでまでワクチン接種をする必要があるのか?②うちの子に限ってまだ大丈夫、③近いうちに感染するとしてもがんになるのは10~20年先のこと、④性行為によって生じる女性の負担、リスクを知らない子どもが多い、⑤学校サイドの多くが教育に医療が介入することに強い抵抗を感じている、⑥教育に対する保護者からの干渉と圧力などで、適切な性教育、自己防衛意識教育が妨げられることなどがあげられる(表1)。

物理的、歴史的な要因をあげれば、日本は周囲を海で守られており、有史以来、外国に国土を蹂躪されたのは第2次世界戦後だけである。しかも、稲作が定着してからは、土地に根付いた生活の村社会で、住民の安全は族長、村長、行政(お上)が責任を持つ習慣があり、遺伝子に組み込まれるほどに長い年月をお上に従ってきた。日本人は、ワクチン接種が強制されると接種率が高くなるが、定期や任意



# ワクチンの費用: ¥36,000 /コースの100%公費負担分と仮定した。  
\* 医療費: 患者の自己負担分も含まれる  
\*\* 労働損失: 通院/入院による疾病損失とがん死亡による死亡損失

今野良ほか:産婦人科治療. 97(5), 530-542, 2008

図6. 頸がん予防ワクチン接種による社会的費用の変化

表1. わが国の予防接種率はなぜ低い

- 自己責任の概念が未熟
  - 自分の健康は自分で、子供は親が
  - 健康推進には費用がかかる
- 日本はお上の国
- 仕事を休んでまで・・・？
  - 解雇される？収入減少？
- 学校を休ませてまで・・・？
  - 内申書に影響？ 受験勉強に不利
- 教育・行政と医療の協力体制は？

では、小児科医、園医、校医、保育士、教師、行政などがワクチン接種の重要性と必要性を発信し続けられない限り、どのワクチンも95%以上の接種率を維持できないであろう。

幼児教育、義務教育の中で、自己責任の概念と必要性を教育してゆけば20～30年後には自発的なワクチン接種率の向上が得られるかも知れない。しかし、米国でもワクチン未接種者に対する修学拒否の法的手段があることから、自発的な自己防衛意識とその実践が如何に実現困難であるかを銘記すべきである。日本という国家は自由の履き違えと優柔不断で成り立っていることを自覚し、早急に適切な教育と行政、立法を実現すべきである。

## ■ XII. ワクチンが救う小児科医不足 ■

現在、小児科医数は回復しつつあるが、現場の小児科医不足、小児救急の危機が解消される兆しはない。その理由として、以下の事柄が上げられる。①夜間受診数が現在も急増中である、②救急外来に多いモンスターペアレントが、小児科医の不全感と疲労感を蓄積させている、③研修医制度による地域の若手医師の減少、④勤務医の減少などが挙げられる。

子どもの病気で夜間病院を受診する親の心理は全ての小児科医が十分に理解している。

しかも、発熱患者の中にはごく少数ではあるが、化膿性髄膜炎、重症肺炎、敗血症などの重症細菌感染症が一定の割合で存在している。

重症感染症が軽症に見える時期に数時間後を予測することは不可能であるが、早急に治療が必要な患者さんと家庭で安静にしているのが最良の治療である患者さんとの鑑別は、小児科医にとって比較的容易である。小児科医は治療が必要な状況と、不要な状況を保護者に説明することが重要な責務の1つであると考えているが、家庭で様子を見た方がよい状態と病院受診が必要な状態の説明をすると、「医者は患者診るのが仕事だろう。診療拒否するのか？」等と反応する保護者が少なくない。また、昼間は病院受診の時間をとれない保護者も少なくない。「育メン」という言葉の裏には、わが国は育休をとりにくい社会構造と社会観念があり、子どもの病気で会社を休む保護者に対する好意的な目が少ない現状を示している。真の育児支援が達成される気配が見えにくいこともコンビニ受診を誘う要因ではないだろうか。

わが国で使用可能なワクチンを全ての子どもに接種すれば、生後3～4か月以降の乳幼児の発熱が、麻疹、風疹、ムンプス、水痘、化膿性髄膜炎、重症感染症が原因である可能性は極めて低頻度になり、発熱だけの患者の大半が家庭で様子を見るのが最善の医療になる。その結果、小児救急患者数は80～90%以上の減少が達成され、小児科医は昼間の業務に専念することが可能となる。このことで、医療事故の格段の減少、自己研修に使える時間の増加、先端医療の早期適用などが可能となる。良い結果も悪い結果も、全ては患者さんに返ってゆくことを知って欲しいものである。

医療界、教育界、経済界、行政はこれまでに以上に双方向性の情報共有が可能となる構造を構成し、お互いの理解を深めることこそが、

この国の医療と国民の健康を守る最短、確実な方策ではないであろうか。

### 参考文献

- 1) Smith GJD, Vijaykrishna D, Bahi J, Lycett SJ, Worobey M, et al : Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature* 459 : 1122-1126, 2009
- 2) 岩破一博 : HBV, HPVの性行為感染症としての意義妊婦健診と性感染症 これまでと今後の課題. *日本性感染症学会誌* 21 : 12-20, 2010
- 3) 成人麻疹脇口宏 : こどもの感染症が成人で流行している -麻疹, 百日咳- *小児科臨床* 61 : 1079-1084, 2008
- 4) 倉本秋, 有瀬和美, 瀬尾宏美, 脇口宏, 徳田浩一, 吉田眞紀子, 砂川富正 : 変貌する感染症, 百日咳の復興 はたして復興か? *JIM* 18 : 572-576, 2008
- 5) 麻疹抗体低下寺田喜平, 他 : 麻疹ワクチン接種率低下に対する啓発活動の効果と封印抗体保有率. *日児誌* 103 : 916-920, 1999
- 6) 麻疹2008年の図2文献国立感染症研究所感染症情報センター : 注目すべき感染症麻疹. *感染症発生動向調査週報* 10 : 6-11, 2008
- 7) Khan MJ, et al : The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Nat Cancer Inst* 97 : 1072-1079, 2005
- 8) 神谷齊, 他 : 10~15歳の日本人健康女性を対象とした子宮頸癌予防ワクチンCervarix (HPV-16/18 AS04アジュバントワクチン) の免疫原性と安全性の評価. *小児科臨床* 62 : 2451-2460, 2009
- 9) David M-P, et al : monitoring of long-term persistence of anti-HPV-16 and anti-HPV-18 antibodies induced by an ASO4-adjuvanted cervical cancer vaccine. *EUROGIN 2008 Joining Forces for Cervical Cancer Prevention* Page 67
- 10) 今野良, 他 : 日本人女性における子宮頸癌予防ワクチンの費用効果分析. *産婦人科治療* 97 : 530-542, 2008

## The significance of vaccination to children

Hiroshi Wakiguchi

**Abstract:** Despite improvements to environmental health, antibacterial agents, anti-viral medication and vaccine developments, infection continues to be a threat to mankind. Whilst we aim in Japan to suppress measles by 2012, it is must be said that this appears difficult to achieve at current inoculation rates. There are also no small number of vaccines which cannot yet be administered in Japan. In this paper we explain how infections characteristic of children such as measles, rubella, whooping cough are now adult infection, the dangers which can be expected from this and consequent rise in number of inoculations, as well as describing the effect of Hib vaccine, useful for avoiding severe bacterial infections, and pneumococcal vaccines on infant care. We also describe the importance of avoiding cervical cancer as a cancer related to sexually-transmitted infection and the effect on the economics of medicine.

Japan Today

## Japanese Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children 2007 with focus on pneumonia

Suzuko Uehara,<sup>1\*,2</sup> Keisuke Sunakawa,<sup>3</sup> Hiroyuki Eguchi,<sup>4</sup> Kazunobu Ouchi,<sup>5</sup> Kenji Okada,<sup>6</sup> Tomomichi Kurosaki,<sup>7</sup> Hiroshi Suzuki,<sup>8</sup> Hiroyuki Tsutsumi,<sup>9</sup> Tsunekazu Haruta,<sup>10</sup> Toshihiro Mitsuda<sup>11</sup> and Tsutomu Yamazaki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Chiba University, Chiba, <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Saitama Medical University, Saitama, <sup>3</sup>Kitasato University Kitasato Institute for Life Sciences, Tokyo, <sup>4</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital, Chiba, <sup>5</sup>Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School, Okayama, <sup>6</sup>Division of Pediatrics, National Hospital Organization Fukuoka National Hospital, Fukuoka, <sup>7</sup>Department of Pediatrics, Chiba Municipal Kaihin Hospital, Chiba, <sup>8</sup>Division of Public Health, Department of Infectious Control and International Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, <sup>9</sup>Department of Pediatrics, Sapporo Medical University School of Medicine, Hokkaido, <sup>10</sup>Department of Pediatrics, Kobe City Medical Center General Hospital, Hyogo and <sup>11</sup>Department of Infection Prevention and Control, Yokohama City University Hospital, Kanagawa, Japan

**Abstract** Members of the Japanese Society of Pediatric Pulmonology and the Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases developed the *Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children* with the objective of facilitating the appropriate diagnosis and treatment of childhood respiratory infections. To date, a first edition (2004) and a revised edition (2007) have been issued. Many problems complicate the diagnosis of the pathogens responsible for bronchopulmonary infections in children. The *Guidelines* were the first pediatric guidelines in the world to recommend treatment with antimicrobials suited to causative pathogens as identified from cultures of sputum and other clinical specimens collected from infection sites and satisfying assessment criteria. The major causative microorganisms for pneumonia in infants and children were revealed to be *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Mycoplasma pneumoniae*. This manuscript describes the *Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2007*, with a focus on pneumonia.

**Key words** appropriate use of antimicrobials, causative microorganism, children, guidelines, respiratory infections.

The *Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children* were developed by members of the Japanese Society of Pediatric Pulmonology and the Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases to facilitate proper management primarily for pneumonia and other childhood respiratory infections. The first edition<sup>1</sup> was issued in 2004, and a revised edition<sup>2</sup> was released in 2007.

The causative microorganisms of bronchopulmonary infections in children have not been sufficiently examined and assessed either in Japan or in other countries. The *Guidelines* were developed to recommend the appropriate use of antimicrobials for treating respiratory infections based on identification of the causative microorganisms. The *Guidelines* were the first pediatric guidelines in the world to utilize sputum cultures and other clinical specimens from infection sites to identify causative microorganisms. Clinical research has scrutinized the appropriateness of the recommendations in the *Guidelines*, and it is hoped

that such scrutiny can improve the appropriateness of the recommended use of antimicrobials in childhood respiratory infections. This manuscript focuses on pneumonia, which is addressed in the 150-page *Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2007* that is used in clinical practice in Japan.

### Principles for the development of *Guidelines for the Management of Respiratory Infections in Children*

The *Guidelines* were created with the objectives of: (i) improving the quality of the management and treatment of childhood respiratory infections; and (ii) considering antimicrobial treatment that minimizes the advent of drug-resistant pathogens. The *Guidelines*, which cover childhood respiratory infections, were developed in consideration of age-specific and other characteristics of children.<sup>1</sup> The *Guidelines* are subject to revision when necessitated by trends associated with causative microorganisms, the emergence of resistant pathogens, the occurrence of adverse events, and the development of new drugs. The revised 2007 edition makes more information available about viral infections,

Correspondence: Suzuko Uehara, MD, PhD, Chiba University, 2-13-1 Kaname-cho, Toshima-ku, Tokyo 171-0043, Japan. Email: uehara@zd5.so-net.ne.jp

\*Professor Emeritus.

Received 21 December 2010; accepted 27 December 2010.

**Table 1** Table of contents from *Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2007*

Full color photographs and schematics of key findings	
Dosage recommendations for antimicrobials approved for the treatment of pediatric respiratory infections	
Chapter 1	Principles for the development of guidelines for the management of respiratory infections in children
Chapter 2	Concept and classification of childhood respiratory infections
Chapter 3	Characteristics of childhood respiratory infections
Chapter 4	Pathogens of childhood respiratory infections and their detection: Bacteria, mycoplasma, chlamydia, viruses
Chapter 5	Upper respiratory infections: common cold (nasopharyngitis), pharyngitis/tonsillitis, croup syndrome (epiglottitis)
Chapter 6	Bronchitis: Acute bronchitis, protracted bronchitis
Chapter 7	Bronchiolitis: RSV and other viruses
Chapter 8	Pneumonia: Severity criteria, first-line antimicrobial treatment
Chapter 9	Pleurisy and pyothorax: Diagnosis and treatment
Chapter 10	Pneumonia with underlying disease: Blood diseases, immunodeficiency, neonates, heart diseases
Chapter 11	Nosocomial pneumonia: Fundamentals of infection control, infections from hospital environment/medical practice
Chapter 12	Diseases mainly controlled by vaccination: Influenza, measles, pertussis, diphtheria, tuberculosis
Chapter 13	Pathogenic resistance in community-acquired childhood respiratory infections: Pneumococcus; <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , Group A Streptococcus, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Appendix	Table 1: List of reagents for rapid diagnosis of pathogenic microorganisms
Appendix	Table 2: Contact details for organizations supporting the national stockpile of vaccines and antitoxins
Appendix	Chest X-rays of pneumonia

addresses pneumonia in children with underlying diseases and nosocomial pneumonia, and includes tuberculosis and measles in the scope of the *Guidelines*.

### Classification of childhood respiratory infections and content of the *Guidelines* (Table 1)

#### Causative microorganisms of childhood respiratory infections and their detection

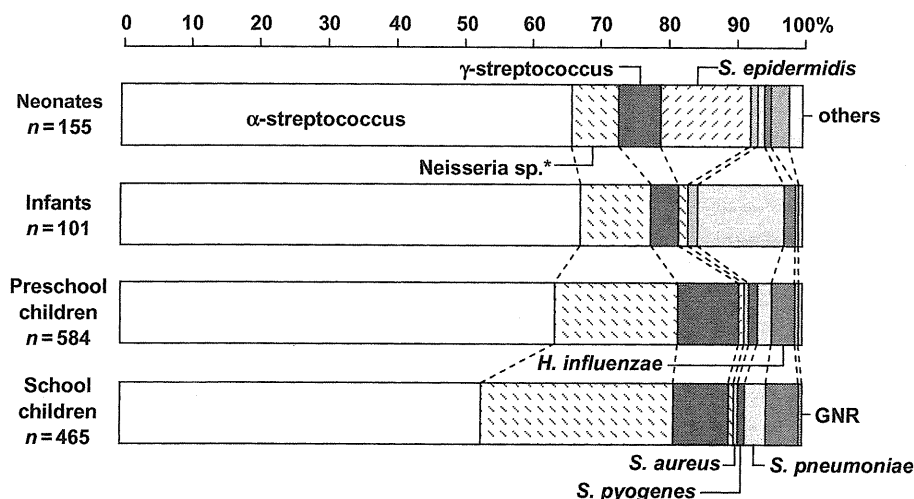
##### Bacteria<sup>3</sup>

1 The problem of identifying the causative pathogens of respiratory infections:<sup>1,2</sup> Identifying the causative bacteria of respiratory infections is more difficult than for other infectious diseases. Deep respiratory infections do not allow non-invasive collection of specimens from the affected site; and bronchopulmonary secretions are unavoidably contami-

nated by upper respiratory tract and oral flora on expectoration. Thus, isolating bacteria from these clinical specimens is not a reliable method for identifying the causative microorganism(s).

2 Upper respiratory tract flora: The detection of pharyngeal flora and percentage of bacterial colonies in healthy, symptom-free children differ in neonates, infants, preschool children, and school children. *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* are more frequently isolated and accounts for a greater percentage of colonies in infants and preschool children than in other age groups (Fig. 1).

3 Causative bacteria of childhood respiratory infections by disease location: Table 2 lists causative pathogens based primarily on data from the Department of Pediatrics of Chiba University and associated medical institutions.



**Fig. 1** Distribution of bacteria by age group in throat cultures from healthy children (average % of colonies). \**M. catarrhalis* not classified. GNR, gram-negative rods. (Reproduced from *The Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2007*, Uehara and Sunakawa [eds.]<sup>2</sup> with permission.)



**Table 2** Causative bacteria of childhood respiratory infections by disease location (Adapted from *The Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2007*, Uehara and Sunakawa [eds.]<sup>2</sup> with permission)

	Group A Streptococcus	Group B Streptococcus	<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella</i>	Anaerobic bacteria	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Nocardia</i>	Actinomycetes	<i>Legionella</i>
Acute nasopharyngitis (common cold)	◎								△							
Acute pharyngotonsillitis	●			○		○		○				○				
Acute laryngitis (croup)				○	○	○		○								
Acute epiglottitis	○			○	○			◎								
Acute tracheitis				○	◎			○								
Acute bronchitis	△			○	○			○								
Protracted bronchitis				◎			○	◎	○			<i>Bacteroides</i>				
Acute bronchiolitis				○				○								
Pneumonia	○	○	○	●	◎		○	●	△	○	○	○	○	△	△	△
Lung abscess			○		○						○	○		○	○	
Pleurisy												○				
Pyothorax	○			○	◎			○								

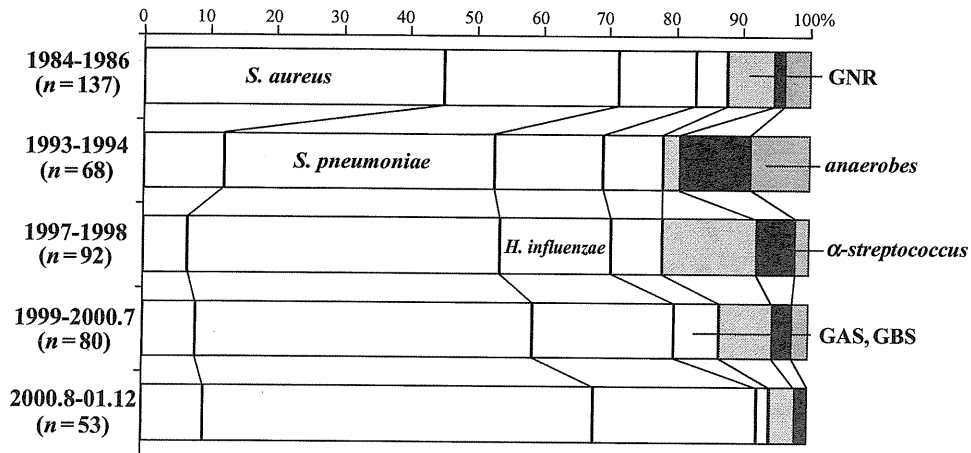
◎○○△: frequency of occurrence from high to low.

- Causative bacteria of upper respiratory infections and their detection: The *Guidelines* describe detection methods for Group A Streptococcus (GAS), including rapid diagnostics, and for *Corynebacterium diphtheriae*.
- Causative bacteria of bronchopulmonary infections and their detection: The major bacteria responsible for childhood bronchopulmonary infections are *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Staphylococcus aureus*. These organisms are isolated with blood agar medium and chocolate agar medium. The clinical laboratory should be contacted in advance about suspected cases of pertussis and *Legionella* infections, which require specialized media for isolation.
- Selection and determination of causative bacteria of bronchopulmonary infections: As previously stated, contamination with bacteria from the upper respiratory tract is a problem when diagnosing the causative bacteria for bronchitis, pneumonia, and other bronchopulmonary infections. Clinical specimens for culturing the causative bacteria for pneumonia as proposed by Moffet<sup>4</sup> are presented in Table 3. Sputum and nasopharyngeal and throat secretions are categorized as being of dubious value for diagnosing the causative bacteria of pneumonia. Moffet states that bacteria cultured from blood, pleural fluid, and lung puncture are definitive. Blood culture is less sensitive than culture from lung puncture.<sup>5</sup> Surveys conducted by Uehara of the causative bacteria determined from blood, pleural fluid, and lung puncture at pediatric training hospitals throughout Japan showed that the number of cases caused by *S. aureus* became fewer and those caused by *S. pneumoniae* and *H. influenzae* increased, beginning in the 1990s (Fig. 2).<sup>6</sup> It must be noted that only a small number of the total cases were confirmed by these conclusive culture sources.

- Pneumonia is transmitted via the airways as well as the bloodstream. We were able to raise the significance of sputum from “3. Cultures of dubious significance”, which included sputum and nasopharyngeal and throat secretions to “2. Occasionally significant culture sources”.
- Assessment of causative bacteria identified in sputum culture: As sputum consists of bronchopulmonary secretions covered by upper respiratory secretions, it is difficult to differentiate bacteria of bronchopulmonary origin and those of upper respiratory tract when it is cultured as is.<sup>6-8</sup> Washed sputum culture<sup>8,9</sup> and quantitative culture are used to detect the true causative bacteria of bronchopulmonary infections. In washed sputum culture, a sputum specimen is washed with sterile saline solution, airway secretions thought to originate from the lower airway based on cytological evidence are cultured, and the predominant bacterium as determined semi-quantitatively is considered as the causative bacterium.

**Table 3** Clinical specimens for identifying causative bacteria for pneumonia (created with modification from Moffet<sup>4</sup>)

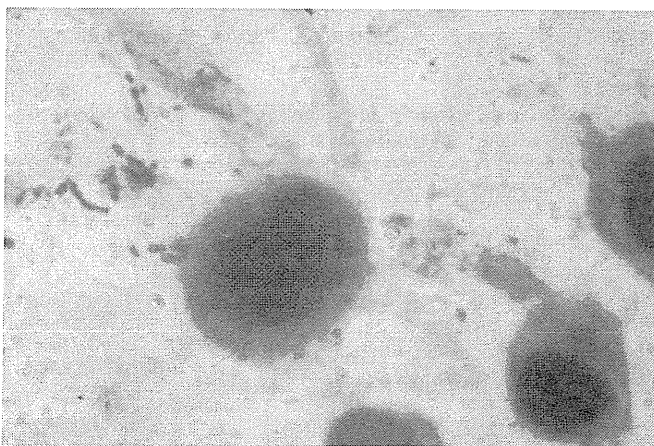
1. Conclusive Culture Sources	blood	
	pleural fluid	
	lung puncture	
2. Occasionally Significant Culture Sources	transtracheal aspiration	
	tracheotomy aspiration	
	bronchoscopy aspiration	
	(washed sputum)	
3. Cultures of Dubious Significance	tracheal aspiration	←
	sputum	
	throat	
	nose/nasopharynx	



**Fig. 2** Causative bacteria detected from blood, pleural fluid and/or lung tissue samples from pediatric pneumonia patients. GAS, Group A Streptococcus; GBS, Group B Streptococcus; GNR, gram-negative rods. (Reproduced from *The Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2007*, Uehara and Sunakawa [eds.]<sup>2</sup> with permission.)

Pathogenic respiratory bacteria are predominantly isolated from purulent sputum and are often the likely causative bacterium. However, if the sputum is viscous, the isolated species may be from the oral flora. Broad classification of the causative bacterium can be made by Gram staining of sputum. The classifications defined by Geckler *et al.*<sup>10</sup> are used for the quality control of sputum. Sputum is Gram-stained and observed under weak magnification ( $\times 100$ ). Evaluation is based on squamous epithelial cells and neutrophil counts. The predominant organism detected in a Gram-stained smear of a washed sputum culture is of greater significance as the likely causative bacterium of a bronchopulmonary infection when found in close contact with alveolar macrophages (Fig. 3).<sup>9</sup>

Table 4 lists criteria for determining causative bacteria.<sup>8</sup> For *M. catarrhalis* to be confirmed as the causative species, the bacterium must be the predominant species in sputum culture and detected in macrophages by sputum cytology.<sup>7</sup>



**Fig. 3** Alveolar macrophage and perialveolar existence of Gram-positive diplococci (*Streptococcus pneumoniae*) and Gram-negative bacilli (*Haemophilus influenzae*) on gram-stained washed sputum.

Sputum collection in infants and children<sup>7,8</sup> is shown in Figure 4. Sputum collection should be attempted when the patient has a productive cough. If the patient is able to expectorate sputum, they should be instructed to discharge sputum into a sterile Petri dish with saline without contaminating the specimen by further productions of saliva, as far as possible. If the patient is an infant or preschool child who is unable to expectorate, the tongue should be depressed using a tongue depressor with a lamp to induce coughing. When the patient expectorates into the throat, a sterile swab should be promptly swiped around the sputum and placed in sterile saline. Recently, 1-mL disposable syringes have been used to aspirate specimens.<sup>7</sup>

**8** The value of sputum washing and nasopharyngeal and pharyngeal culture:<sup>11</sup> Figure 5 shows the results of simultaneous culturing washed sputum, non-washed sputum, and nasopharyngeal and pharyngeal secretions for cases in which the causative bacteria was detected predominantly in washed sputum samples. Washed sputum samples showed better results than non-washed sputum samples. In the same patients, nasopharyngeal swabs showed better results than pharyngeal swabs, though detection was lower than in non-washed sputum samples.<sup>11</sup> Direct culturing of sputum

**Table 4** Criteria for determination of causative bacteria in bronchopulmonary infection (adapted from Uehara<sup>8</sup> with permission)

- ① Pathogens occupying more than half of the colonies in culture or presenting  $>10^7$  cfu/mL of washed sputum were regarded as "dominant".
- ② The same dominant pathogens were grown by repeated cultures.
- ③ The pathogens were seen perialveolarly in smeared specimens.
- ④ Heavier growth of pathogens was observed with washed sputum than with nasopharyngeal or throat swabs.
- ⑤ The pathogens in washed sputum correlated with the clinical course of the disease: signs and symptoms, acute phase reactants, and especially the purulence (neutrophilia) of the sputum.

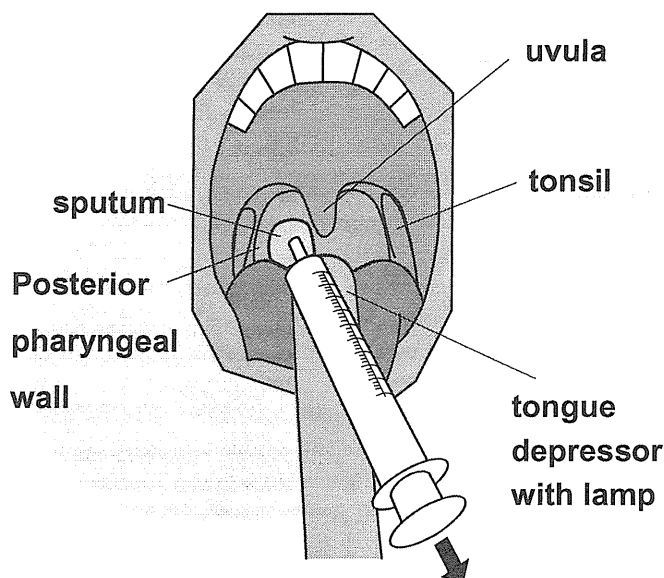


Fig. 4 Placement of instruments for the collection of sputum from pediatric patients.

(non-washed) results in inferior identification of causative bacteria, as it is covered with bacteria from upper airway secretions. Sputum specimens should be pretreated to remove contamination from the upper airway as completely as possible before culturing. Use of nasopharyngeal and pharyngeal cultures is only of limited value in etiological diagnosis of bronchopulmonary infections. Nasopharyngeal culture should therefore be conducted when sputum cannot be collected. Nasopharyngeal culture, however, should be used to postulate rather than definitively identify the bacterium responsible for pneumonia.

- 9 Detection of bacterial antigens in urine: Pneumococcal antigen may show false-positive results in urine because of the high prevalence of *S. pneumoniae* in the upper respiratory tract of children.<sup>12</sup> Urinary antigens are of excellent value in diagnosing legionellosis. Urinary antigen testing for *Legionella* spp. should be performed as a precaution in the critical cases of pneumonia.

- 10 Blood culture: Although sensitivity is not as high as other methods, blood cultures are of extreme value in selecting drugs for treatment when identifying the causative pathogen. Blood culture should be conducted whenever possible. Blood culture is discussed in detail in *Cumitech 1C: Blood Cultures IV*, a publication of the American Society for Microbiology.<sup>13</sup>

#### *Mycoplasma, Chlamydia*

*Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia* infections are diagnosed by: (i) confirming significantly elevated or abnormally high serum antibody titers; and (ii) performing isolation culture, antigen detection, and nucleic acid detection on specimens from the infection site.

- 1 *Mycoplasma*: *M. pneumoniae* is the only significant pathogen involved in childhood respiratory infections. *Mycoplasma* infections are diagnosed by detection of *Mycoplasma* from the infection site and confirmation of increased antibody titers. *Mycoplasma* is detected in nasopharyngeal swab specimens, sputum, and pleural fluid. Detection is accomplished with direct fluorescent antibody assay, isolation culture, enzyme immunoassay, DNA probe assay, polymerase chain reaction (PCR), and other methods. Liquid pleuropneumonia-like organism (PPLO) media and other special media are used for isolation culture, which typically requires at least 7 days. PCR features excellent sensitivity and specificity. Serological diagnosis is accomplished with methods including particle agglutination (PA), cold agglutinin titer, complement fixation, indirect hemagglutination assay, and enzyme immunoassay.<sup>14</sup> Although serum antibody titer is at least fourfold higher in the acute and convalescent phases, increased immunoglobulin (Ig)M antibody levels must be identified to reach a definitive diagnosis. Infection may be strongly suspected if a PA titer of at least 320 or a complement fixation titer of at least 64 is detected in single serum. Infections in infants show poor antibody response.
- 2 *Chlamydia*: The three species *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, and *Chlamydia trachomatis* are the causes of childhood *Chlamydia* respiratory infections. *Chlamydia* infections are diagnosed by detection of *Chlamydia* from

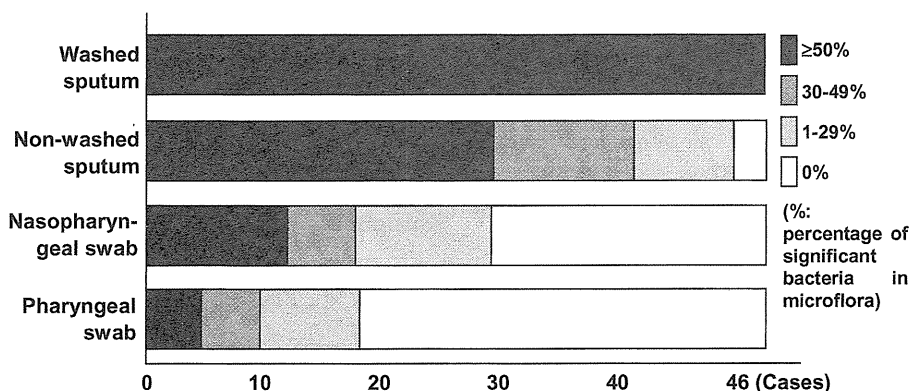


Fig. 5 Simultaneous culturing of washed and non-washed sputum specimens and nasopharyngeal and pharyngeal swabs from cases in which causative bacteria could be identified from washed sputum cultures. (Reproduced from Takeda et al.,<sup>11</sup> with permission.)

the infection site and confirmation of significantly increased antibody titer. *Chlamydia* is detected in nasopharyngeal swab specimens, sputum, and pleural fluid. Direct fluorescent antibody, enzyme immunoassay, PCR, and other techniques are used for detection. Isolation culture in cell culture requires at least 7 days. PCR offers good sensitivity and specificity. The Committee on Serological Diagnosis of *Chlamydomphila pneumoniae* infection (chaired by Toshio Kishimoto) sets related diagnostic standards in Japan.<sup>15</sup>

Although serum antibody titer is at least fourfold higher in the acute and convalescent phases, increased IgM antibody levels must be identified to achieve serological diagnosis. For initial infections, a diagnosis can be reached in a relatively early stage using IgM antibody assay. Infections in infants show poor antibody response.

It should be noted that legionellosis is attributable to aspiration of *Legionella pneumophila* and other *Legionella* spp. from water coolers and other climate-control equipment. Only a few infants have acquired legionellosis in a neonatal intensive care unit. Legionellosis is more often diagnosed through rapid antigen diagnostics of urine specimens (61%) than it is from serum antibody titers. Rapid antigen diagnostics should therefore be attempted in cases of critical pneumonia. Isolation culture requires special media (B-CYE $\alpha$  medium, World Health Organization [WHO] agar medium).

### Viruses

The characteristics of the viruses often isolated in childhood respiratory tract infections differ according to the infection site. Determining causative microorganisms according to symptoms alone is often difficult. The flow of testing is presented in the original *Guidelines*.

Medical staff collecting specimens for testing must be careful to perform collection at initial presentation in the early stage of the disease and to place specimens in a preserving solution for specimens for isolation (such as those designated by testing facilities). Specimens should be stored at low temperature (often 4°C). Specimens should be promptly shipped refrigerated to the testing facility. Serum specimens must be collected as paired sera once during the acute phase and again during the convalescent phase, 14–21 days after onset. A definitive diagnosis is reached when antibody titer is increased at least fourfold. The microplate method used by Numazaki *et al.* at the Virus Research Center of Sendai National Hospital<sup>16</sup> is well suited for the co-detection of viruses, is recommended by the WHO, and is increasingly used at Prefectural Institutes of Public Health in Japan, but the method is not feasible in all cases and must be selected according to the reason for culturing. The 2007 *Guidelines* refined the list of rapid diagnostic testing, isolation culturing, nucleic acid detection testing, and serological detection methods for influenza virus, respiratory syncytial virus (RSV), and adenovirus pathogens.

### Testing for rapid diagnosis of childhood respiratory infections

The *Guidelines* summarize: (i) trends in testing for the rapid diagnosis of childhood respiratory infections; (ii) the strengths

and limits of immunochromatography; (iii) reagents for blood assay for *Mycobacterium tuberculosis* (BAMT), including whole-blood interferon- $\gamma$  assay for diagnosing tuberculosis; and (iv) points to consider when performing rapid diagnostic testing.

## Upper respiratory infections

- 1 Common cold (nasopharyngitis): Colds, which are caused primarily by viruses, are not treatable with antimicrobials. Antimicrobials fail to improve the course or prognosis of colds and have been found not to protect against lower respiratory tract infections. Fever alone with no respiratory symptoms is differentiated based on the presence of occult bacteremia, urinary tract infections, and other conditions.
- 2 Pharyngitis/tonsillitis: These conditions are often of viral origin. Antimicrobial treatment is indicated for primarily GAS infections. The *Guidelines* now recommend penicillin (PC)-based antimicrobials<sup>17</sup> as first-line treatments for GAS based on the discussions of GAS treatment that have taken place since 2004, but also list cephem antimicrobials for short-term therapy. Cephem or macrolide antimicrobials are recommended for children with penicillin allergies, but some children are also allergic to cephem antimicrobials. Not a few GAS isolates in Japan show resistance to macrolide antimicrobials, making cross-resistance a concern.
- 3 Croup syndrome
  - (1) Viral croup: Viral croup is to be treated symptomatically. Dexamethasone therapy is an option for severe cases.
  - (2) Acute epiglottitis: The course of this serious disease can include asphyxiation occurring 10 h after onset. A tongue depressor must not be used. Securing the airway is an urgent priority. Lateral radiography of the neck can show any epiglottic enlargement. *H. influenzae* type b (Hib) is the causative microorganism in  $\geq 90\%$  of all cases. The disease is treated with the antimicrobials: ceftriaxone, cefotaxime, meropenem, or tazobactam/piperacillin. Now that the Hib vaccine (approved in January 2007 in Japan) has been found to be safe and effective, Hib epiglottitis can be almost completely prevented through vaccination.<sup>18</sup>
  - (3) Laryngeal diphtheria: Although very rare (only one case has been officially reported over the past several years), the possibility of laryngeal diphtheria must be kept in mind in unvaccinated and older children. Antitoxin therapy should be administered first and foremost.
  - (4) Bacterial tracheitis: Although very rare, bacterial tracheitis can cause asphyxiation. *S. aureus* and other organisms cause this disease.

## Bronchitis

- 1 Acute bronchitis:<sup>19</sup> Although acute bronchitis is usually viral, oral antimicrobials (consistent with those used for pneumonia) are used when bacterial bronchitis (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*) is suspected based on fever, productive cough, or purulent sputum.
- 2 Protracted bronchitis (protracted, recurrent, and chronic bronchitis):<sup>7</sup> If infection is confirmed, the causative bacteria (*H.*