

— 原 著 —

過去4年間に入院治療を行った菌血症59例の臨床的検討

大竹正俊, 齋藤秀憲, 小松寿里
高橋 怜, 佐藤 亮, 楠本耕平
鈴木 大, 曾木千純, 鈴木力生
近岡秀二, 北村太郎, 西尾利之
高柳 勝, 大浦敏博

はじめに

菌血症は血液培養から病原菌が検出される状態を表し、局所感染症状や全身状態の悪化のないいわゆる occult bacteremia (OB) から全身の炎症性反応を呈する敗血症、化膿性髄膜炎などの重症細菌感染症まで多彩である。乳幼児期の菌血症の起原因菌としては、OBの主要起原因菌である肺炎球菌と化膿性髄膜炎の主要起原因菌であるインフルエンザ菌が重要である^{1,2)}。米国を始め海外諸国では1990年代早期よりインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンが導入され、Hibワクチンが定期接種された国では事実上Hibによる重症感染症は消滅している。また米国で2000年に7価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV-7)が導入され、その有効性が認められて以降、諸外国でも順次導入が進んでいる。一方、わが国においてHibワクチンは2008年12月から、PCV-7は2010年2月に任意接種として開始されたばかりであり、これらの細菌による重症感染症は日常良く経験されるのが現状である。

今回、過去4年間に菌血症として当科で入院治療を行った59例の臨床的検討を行ったので報告する。

対象および方法

2006年4月1日から2010年3月31日までの4年間に菌血症の疑いで仙台市立病院小児科に入

院し、入院時に白血球数、CRP値および血液培養が施行された生後7日目から15歳以下の症例を対象とした。血液培養施行の基準は特に設けず医師の判断に任せた。入院前および入院後に血液培養が施行された症例、早期新生児、基礎疾患を有する症例は今回の検討から除外した。血液培養は、皮膚を70%アルコールで消毒し、静脈路を確保する際に最初の1~2mlを採血し、注射針を交換せずにBIOMERIEW社の小児好気性菌用ボトルと成人嫌気性菌用ボトルに注入した。培養は院内のBACT/ALERT 120で実施した。起原因菌の抗菌薬感受性は、BIOMERIEW社のバイテック2を使用し、日本化学療法学会標準法に準拠した微量液体希釈法により最小発育濃度(MIC)を測定した。*Haemophilus influenzae*の感受性はヘモフィルス角1寒天培地(栄研)で培養後、KBディスク法(栄研)を用いて測定した。 β -ラクタマーゼ産生能はnitrocefin testにより判定した。米国臨床検査標準委員会(Clinical Laboratory Standard Institute, CLSI)の基準により*H. influenzae*はABPCのMICが4 $\mu\text{g/ml}$ 以上を耐性菌とした。また*Streptococcus pneumoniae*はPCG-MIC $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ をPSSP (penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*)、PCG-MIC 0.12~1 $\mu\text{g/ml}$ をPISP (penicillin-intermediately resistant *Streptococcus pneumoniae*)、PCG-MIC $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ をPRSP (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*)とした。

統計学的解析にはStatView-J 5.0 for Macintoshを使用し、有意差検定にはMann-Whitney U-検定

および χ^2 -検定を用い、0.05未満を有意とした。

結 果

調査期間中の4年間に当院小児科において血液培養を施行した症例は1,171例であったが、前述の基準を満たしていた症例は855例であった。855例中、59例(6.9%)に有意菌が検出され菌血症と診断された。なお、汚染菌と判断された症例は19例(2.2%)であり、菌種別では*S. epidermidis* 12例、*S. hominis* 4例、*Bacillus sp* 2例、*H. parainfluenzae* 1例であった。汚染菌の年度別出現頻度に変動はなく、また月齢による頻度にも

差は見られなかった。

血液培養施行例は2008年度より急増し、2009年度には288例まで増加した。血液培養陽性率は、2009年度には9.7%にまで上昇したが、各年度の陽性率の比較では2008年度と2009年度の間のみ有意差を認めた(χ^2 -検定、 $p=0.029$) (図1)。月齢別菌血症数は12カ月から23カ月が最多であり、3カ月から35カ月での菌血症の総数は42例で全体の71%を占めた。一方、0カ月から2カ月では血液培養施行例は175例と最多であったが、菌血症は5例のみで、陽性率は2.9%と低値であった(図2)。

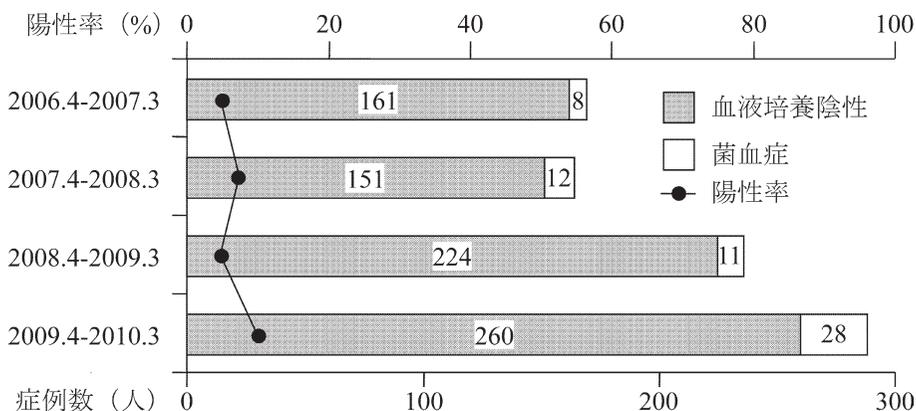


図1. 年度別菌血症発症頻度の変遷

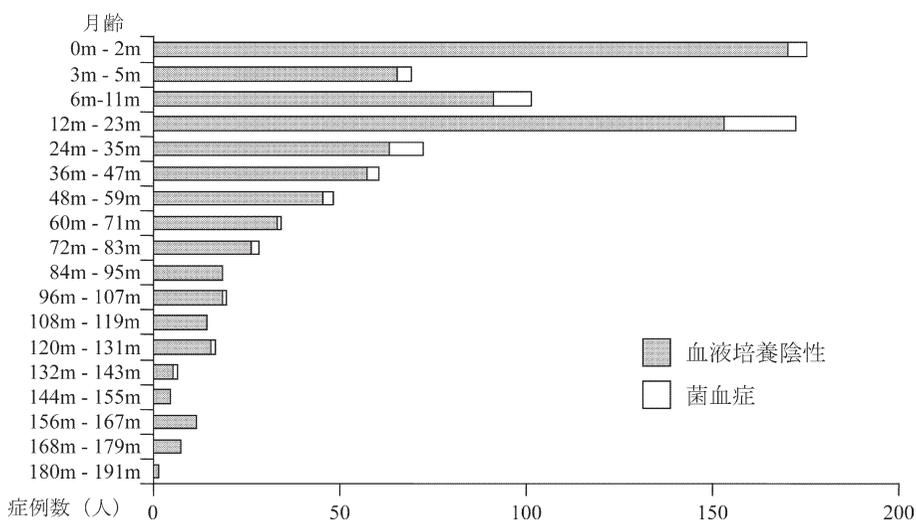


図2. 月齢別菌血症発症頻度

表 1. 菌血症と血液培養陰性群の比較

	菌血症群	血液培養陰性群	<i>p</i> 値
症例数 (人)	59	796	
月齢 (カ月)	26.9 ± 28.6 ¹⁾	32.6 ± 39.7 ¹⁾	
中央値	20	16	0.5522 ²⁾
男女比	30 : 29	466 : 330	0.2479 ³⁾
白血球数 (μl)	21,366 ± 10,687	16,466 ± 8,451	
中央値	19,500	15,300	0.0004 ²⁾
CRP 値 (mg/dl)	8.25 ± 7.79	5.87 ± 5.55	
中央値	5.75	4.78	0.0457 ²⁾
血液培養施行までの発熱期間 (日)	1.0 ± 1.6	1.6 ± 2.3	
中央値	0	1	0.0924 ²⁾
紹介症例 (%)	36/59 (61.0)	512/796 (64.3)	0.6097 ³⁾
白血球数ないし CRP 値報告例 (%)	20/36 (55.6)	266/512 (52.0)	0.6758 ³⁾
救命救急センター経由症例 (%)	53/59 (89.8)	662/796 (83.2)	0.1819 ³⁾
けいれんを有した症例 (%)	25/59 (42.4)	128/796 (16.1)	<0.0001 ³⁾
前医での抗菌薬投与症例 (%)	12/59 (20.3)	188/796 (23.6)	0.5659 ³⁾

¹⁾ mean ± SD, ²⁾ Mann-Whitney's U test, ³⁾ χ^2 -test

菌血症群と血液培養陰性群の比較では月齢および性別に有意差はみられず、白血球数は菌血症群では平均 21,366 ± 10,687 (中央値 19,500)/μl、血液培養陰性群では平均 16,466 ± 8,451 (中央値 15,300)/μl であり、両群間に有意差を認めた ($p=0.0004$)。CRP 値は菌血症群では平均 8.25 ± 7.79 (中央値 5.75) mg/dl、血液培養陰性群では平

均 5.87 ± 5.55 (中央値 4.78) mg/dl であり、両群間に有意差を認めた ($p=0.0457$)。けいれんを有した症例は菌血症群の 59 例中 25 例 (42.4%) に対して血液培養陰性群では 796 例中 128 例 (16.1%) であり、両群間に有意差を認めた ($p<0.0001$)。その他、血液培養施行までの発熱期間、紹介症例の頻度、紹介症例のうち白血球数

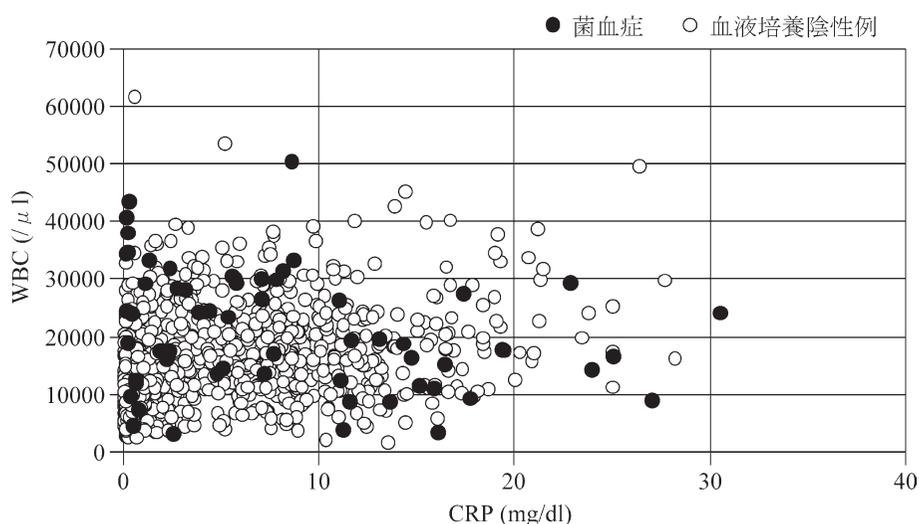


図 3. 菌血症および血液培養陰性群における白血球数と CRP 値の関係

か CRP 値のいずれかの報告が得られた頻度、救命救急センター経由症例の頻度、前医での抗菌薬投与症例の頻度等については両群間に有意差を認めなかった(表1)。菌血症群 59 例と血液培養陰性群 796 例における白血球数と CRP 値の散布図では両群間の重なりが明らかであった(図3)。

菌血症 59 例の原因疾患分類では、OB が 21 例と最多であり、次いで化膿性髄膜炎 17 例、急性肺炎 6 例、尿路感染症 5 例、蜂窩織炎 4 例、敗血症 3 例、急性喉頭蓋炎 2 例および急性中耳炎 1 例であった。起因菌分類では肺炎球菌が 25 例であり、内訳は PSSP 6 例、PISP 12 例、PRSP 7 例であった。次いでインフルエンザ菌が 24 例とほぼ同数であり、内訳は β -lactamase-nonproducing ampicillin-susceptible *Haemophilus influenzae* (BLNAS) 13 例、 β -lactamase-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (BLPAR) 2 例、 β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR) 9 例であった。肺炎球菌およびインフルエンザ菌に次いで、大腸菌が 6 例、B 群溶連菌が 2 例、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA) および緑膿菌が 1 例であった。

OB の起因菌としては肺炎球菌が 15 例および

インフルエンザ菌が 6 例であり、肺炎球菌が約 70% を占めた。一方、化膿性髄膜炎 17 例の起因菌としてはインフルエンザ菌が 11 例、肺炎球菌が 3 例、大腸菌が 1 例、B 群溶連菌が 1 例および緑膿菌が 1 例であり、インフルエンザ菌が約 65% を占めた。他の疾患の起因菌としては、急性肺炎では肺炎球菌 4 例およびインフルエンザ菌 2 例であり、尿路感染症 5 例では全例が大腸菌であった。蜂窩織炎ではインフルエンザ菌が 3 例および MSSA が 1 例、敗血症では肺炎球菌が 2 例および B 群溶連菌が 1 例であった。急性喉頭蓋炎 2 例ではいずれもインフルエンザ菌であり、急性中耳炎 1 例の起因菌は肺炎球菌であった(表2)。OB と重症細菌感染症 (severe bacterial infection, SBI) の年度別発症数の変遷では、2009 年度の OB および SBI のいずれもが他の年度に比較し増加の結果を示したが、OB と SBI の比率に有意差はみられなかった(図3)。

血液培養陰性群の退院時診断では、下気道感染症、急性咽喉頭炎、尿路感染症、川崎病の順であり、急性咽喉頭炎では約 30% に有熱性けいれんを合併し、全体でも有熱性けいれん合併率は 16.1% であった。尿路感染症群および川崎病群での有熱性けいれん合併例はそれぞれ 1 例とわずか

表 2. 菌血症の原因疾患と起因菌別分類

	OB*	化膿性髄膜炎	急性肺炎	尿路感染症	蜂窩織炎	敗血症	急性喉頭蓋炎	急性中耳炎	総計
肺炎球菌									
PSSP	4	0	1	0	0	1	0	0	6
PISP	6	2	2	0	0	1	0	1	12
PRSP	5	1	1	0	0	0	0	0	7
インフルエンザ菌									
BLNAS	3	6	2	0	2	0	0	0	13
BLPAR	0	2	0	0	0	0	0	0	2
BLNAR	3	3	0	0	1	0	2	0	9
大腸菌	0	1	0	5	0	0	0	0	6
B 群溶連菌	0	1	0	0	0	1	0	0	2
MSSA**	0	0	0	0	1	0	0	0	1
緑膿菌	0	1	0	0	0	0	0	0	1
総計	21	17	6	5	4	3	2	1	59

*OB: occult bacteremia, **MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

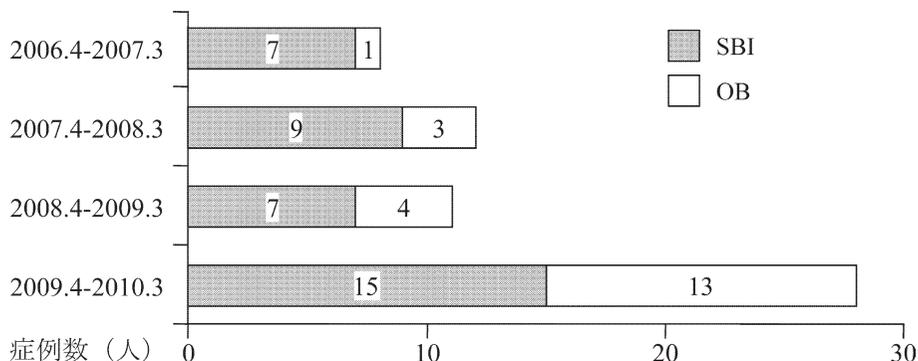


図4. occult bacteremia と重症細菌感染症の年度別発症数の変遷

表3. 血液培養陰性症例の退院時診断名

疾患名	症例数	割合 (%)	けいれん合併例	けいれん合併率 (%)
下気道感染症	260	32.7	26	10.0
急性咽喉頭炎	224	28.2	66	29.5
尿路感染症	71	8.9	1	1.4
川崎病	58	7.3	1	1.7
インフルエンザ	33	4.1	13	39.4
感染性胃腸炎	24	3.0	4	16.7
蜂窩織炎	20	2.5	1	5.0
突発性発疹症	10	1.3	5	50.0
急性扁桃炎	9	1.1	0	0.0
化膿性髄膜炎	8	1.0	1	12.5
頸部リンパ節炎	8	1.0	0	0.0
急性脳症	8	1.0	6	75.0
その他	63	7.9	4	6.3
総計	796	100.0	128	16.1

であった。尿路感染症は入院時の尿検査所見より、また川崎病は入院後の臨床所見より血液培養結果の出る前に診断可能であった(表3)。

有熱性けいれんは菌血症59例中の42.4%にみられ、血液培養陰性群においても16.1%に見られたことから、OB21例、重症細菌感染症(SBI)38例、および血液培養陰性群のうち有熱性けいれんを合併した128例を有熱性けいれん群(FC)として比較検討を行った(表4, 図5)。月齢ではFC群がOB群($p<0.05$)およびSBI群($p<0.05$)に比較して有意に高月齢であった。白血球数ではOB群がSBI群($p=0.0004$)、およびFC群($p<0.0001$)に比較して有意に高値であった。また、

CRP値はSBI群がOB群($p=0.0062$)およびFC群($p<0.0001$)に比較して有意に高値であった。OB群とSBI群間でのけいれん合併率の比較ではOB群が61.9%、SBI群が31.6%とOB群が有意に高値であった($p=0.0240$)。以上をまとめると、月齢ではFC群、白血球数ではOB群、CRP値ではSBI群が他群に比較し有意に高値の結果であった。

初期抗菌療法の選択薬では、ampicillin (ABPC)が855例中361例(うち菌血症14例)、cefotaxime (CTX)が186例(うち菌血症16例)、ceftriaxone (CTRX)が123例(うち菌血症7例)、cefazolin (CEZ)が20例(うち菌血症1例)、cefotiam

表 4. Occult bacteremia (OB), 重症細菌感染症 (SBI) および有熱性けいれん群 (FC) の比較

	OB	SBI	FC
症例数 (人)	21	38	128
月齢 (カ月)	21.4 ± 11.3 ¹⁾	29.9 ± 34.5 ¹⁾	36.0 ± 28.1 ¹⁾
範囲 (中央値)	5-49 (18)	0-137 (20)	0-131 (28)
白血球数 (μl)	27,414 ± 9,181	18,024 ± 10,061	16,868 ± 9,750
範囲 (中央値)	9,800-43,500 (29,500)	3,300-50,500 (16,500)	3,500-53,600 (13,400)
CRP 値 (mg/dl)	4.76 ± 5.22	10.18 ± 8.34	2.86 ± 3.97
範囲 (中央値)	0.14-19.35 (4.43)	0.25-30.49 (8.20)	0.05-25.00 (1.01)
けいれん合併率 (%)	13/21 (61.9)	12/38 (31.6)	128/128 (100.0)

¹⁾ mean ± SD

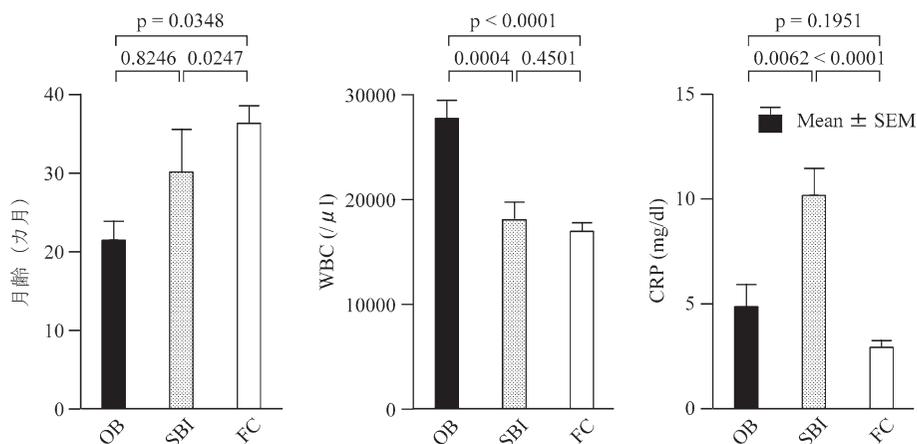


図 5. occult bacteremia, 重症細菌感染症および有熱性けいれんを合併した血液培養陰性群の比較
OB: occult bacteremia, SBI: severe bacterial infection, FC: febrile convulsion

(CTM) 19 例, CTRX+meropenem (MEPM) 15 例 (うち菌血症 9 例), ABPC+clarithromycin (CAM) 14 例, CTRX+panipenem/betamipron (PAPM/BP) 12 例 (うち菌血症 4 例), ABPC+CTX 12 例 (うち菌血症 1 例) の順であった。これらの抗菌薬の選択は下気道感染症, 化膿性髄膜炎, 尿路感染症および蜂窩織炎への対応を反映していた。

考 察

米国では 1973 年には OB の概念が確立し, 血液培養の施行基準, 外来での抗菌薬療法と併行し, 1990 年からは Hib ワクチン, 2000 年からの PCV-7 が広く導入され, OB およびそれに伴う重篤な続発症が激減し, OB の重要性は薄れている。

一方, わが国においては OB の概念は 2004 年に西村ら³⁾ により初めてその重要性が報告され, 以後小児期の菌血症の報告が散見されている⁴⁻⁸⁾。Hib ワクチンは 2008 年 12 月から, PCV-7 は 2010 年 2 月から任意接種として開始されたが, 小児期の菌血症の状況に関しては欧米諸国に比較し 10~20 年の遅れがあるのが現状である。

当科における血液培養施行例は 2008 年度より急増したが, その理由としては OB の概念の普及が大きいと思われる。2009 年度には菌血症症例数が著増したが, 2006 年度および 2007 年度と陽性率に有意差はなく血液培養施行例の増加に併行して菌血症症例数が増加したものと考えられた。

菌血症と血液培養陰性群との比較では白血球

数、CRP 値およびけいれん合併率に有意差を認め、しかし白血球数と CRP 値の散布図では菌血症群と血液培養陰性群間の重なりが明らかであり、白血球数および CRP 値を血液培養施行基準とすることは困難であり、診察医師の判断が最も重要と考えられた。

わが国における小児菌血症に関する報告は開業医^{3,4,6} および市中病院小児科医^{5,7,8} よりなされているが、それぞれの代表例^{6,7} を当科における結果と合わせて示した (表 5)。西村⁶ は 4 年 6 カ月間に生後 3 カ月から 60 カ月までの 38°C 以上の発熱児のうち発熱の原因が不明であった症例を対象とし、1) 全身状態が重篤な場合、2) Baraff 基準⁹ (月齢 3~36 カ月、最高体温 39°C 以上、白血球数 15,000/ μ l 以上) を満たす場合、3) Baraff 基準を満たさないが、発熱の経過中に CRP 値が 5.0 mg/dl 以上まで上昇した場合、4) 発熱が 5 病日以上まで遷延する場合、5) その他通常のウイルス感染症では説明がつかない発熱と判断した場合のいずれかを満たす場合に、血液培養検査を施

行した。対象症例は 467 例であり、25 例 (5.4%) に有意菌が検出され菌血症と診断した。起病菌は肺炎球菌 18 例、インフルエンザ菌 4 例、その他 3 例であり、最終診断は OB 21 例 (84%)、化膿性髄膜炎 3 例 (12%)、細菌性肺炎 1 例であった。OB 21 例中の起病菌は 17 例が肺炎球菌、1 例がインフルエンザ菌であり、化膿性髄膜炎の起病菌は 3 例いずれもインフルエンザ菌であった。清水ら⁷ は 11 年間に菌血症として入院治療を行った 61 例を報告したが、菌血症症例数、対象患者の月齢とも本報告と同等であった。菌血症の起病菌としては肺炎球菌 22 例、インフルエンザ菌 20 例と本報告とほぼ同様であり、原因疾患も OB 22 例、化膿性髄膜炎 10 例と本報告に類似した。ただし清水ら⁷ の報告ではサルモネラ菌による急性腸炎が 8 例と本報告と異なる特徴があった。以上をまとめると、外来で対応可能な患者を扱う開業医と入院治療を必要とする患者を扱う市中病院における対象患者の違いが起病菌としてのインフルエンザ菌および化膿性髄膜炎の症例数の差になったと

表 5. 本邦における主な菌血症に関する報告

報告者	西村 ⁶⁾	清水 他 ⁷⁾	本報告
報告年	2008	2008	2011
調査期間	4 年 6 カ月	11 年	4 年
入院・外来別	外来	入院	入院
対象患者月齢 (カ月)	3-60	0-180	0-182
対象患者数 (人)	467	61	855
菌血症患者数 (人)	25	61	59
陽性率 (%)	5.4	ND	6.9
起病菌			
肺炎球菌	18	22	25
インフルエンザ菌	4	20	24
大腸菌	0	2	6
B 群溶連菌	0	1	2
サルモネラ菌	0	8	0
その他	3	8	2
原因疾患			
OB	21	22	21
化膿性髄膜炎	3	10	17
急性肺炎	1	6	6
尿路感染症	0	2	5
蜂窩織炎	0	4	4
急性腸炎	0	13	0
その他	0	4	6

考えられる。しかし、OBの起因菌としての肺炎球菌、および化膿性髄膜炎の起因菌としてのインフルエンザ菌の重要性は開業医においても市中病院の小児科医においても同様と考えられ、HibワクチンおよびPCV-7の早期の定期接種化が望まれる。

結 語

1) 過去4年間に当科において入院治療を行った菌血症症例は59例であり、原因疾患はOBが21例、化膿性髄膜炎が17例、急性肺炎が6例、尿路感染症が5例の順であった。

2) 菌血症の起因菌としては、肺炎球菌が25例、インフルエンザ菌が24例とほぼ同数であった。

3) OBの起因菌としては肺炎球菌が15例、化膿性髄膜炎の起因菌としてはインフルエンザ菌が11例とそれぞれの主要菌種であった。

4) 本邦におけるHibワクチンおよびPCV-7の一日も早い定期接種化が望まれる。

稿を終えるにあたり細菌学的検査につきご助言いただきました、当院臨床検査科大矢彦次郎氏に深謝いたします。

尚、本論文の要旨は第42回日本小児感染症学会(2010年11月、仙台市)および第8回仙台小

児科カンファレンス(2011年1月18日、仙台市)において発表した。

文 献

- 1) 西村龍夫 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 **112** : 973-980, 2008
- 2) 坂田佳子 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 **113** : 58-63, 2009
- 3) 西村龍夫 他：小児科外来における occult bacteremia の前方視的調査。日児誌 **108** : 620-624, 2004
- 4) 西村龍夫 他：小児科開業医で経験した occult bacteremia 23 例の臨床的検討。日児誌 **109** : 623-629, 2005
- 5) 岸本泰明 他：発熱と白血球増多を認め血液培養を施行した 497 例の検討。日児誌 **111** : 28-32, 2007
- 6) 西村龍夫：小児科開業医で経験した血液培養陽性例 25 例の臨床的検討。日児誌 **112** : 1534-1542, 2008
- 7) 清水正樹 他：市中感染症における菌血症の臨床的検討。日児誌 **112** : 1527-1533, 2008
- 8) 東川正宗 他：血液培養陽性 26 例の臨床的検討。日児誌 **113** : 1557-1563, 2009
- 9) Baraff LJ et al : Practice guideline for the management of infant and children 0 to 36 months of age with fever without source. Pediatrics **92** : 1-12, 1993