

— 原 著 —

生後3か月未満の発熱児における重症細菌感染症の 予測因子の検討

矢内 敦, 新田 恩, 黒田 薫
中川 智博, 成重 勇太, 宮森 拓也
加藤 歩, 高橋 俊成, 新妻 創
島 彦仁, 本間 貴士, 守谷 充司
北村 太郎, 藤原 幾磨, 大浦 敏博

要旨: 【背景】生後3か月未満の発熱児では重症細菌感染症 (SBI) のリスクが高い。【方法】2016年1月~2018年12月に入院した生後3か月未満の発熱児229例に関して, SBI群と非SBI群でバイタルサインと検査所見を比較・検討した。【結果】SBI群は27例 (尿路感染症21例, 細菌性髄膜炎4例, 菌血症2例) であった。両群 (SBI群 vs 非SBI群) 間の比較では, 白血球 (13,500/ μ l vs 10,000/ μ l, $p < 0.05$), CRP (4.8 mg/dl vs 0.55 mg/dl, $p < 0.05$), Fibrinogen (409 mg/dl vs 319 mg/dl, $p < 0.05$), D-dimer (1.3 μ g/ml vs 0.85 μ g/ml, $p < 0.05$) で統計学的有意差を認めた。【考察】白血球, CRP, Fibrinogen, D-dimer がSBIの予測因子となりうる可能性が示唆された。

はじめに

生後3か月未満の発熱児では, 菌血症や尿路感染症, 細菌性髄膜炎といった重症細菌感染症 (Serious Bacterial Infection: SBI) のリスクが高い¹⁾。新生児~乳児期の免疫能は未熟であるため, 細菌感染症はときに急激な経過で重症化する。そのため, 初診時からの迅速な対応と早期治療介入の重要性は非常に高く, 当院でも原則として発熱児全例を入院とし, 抗菌薬投与下での慎重な経過観察がなされている。

一方で, 3か月未満の発熱児のうちに占めるSBI群の割合は約10-15%とも言われ, 大多数は入院管理や抗菌薬投与を必要としない非SBI群 (多くはウイルス感染症) である。しかし, 菌血症などのSBIを初診時の臨床症状から鑑別することは困難であり, 多くの場合発熱患者全例への抗菌薬投与を行っているのが現状である。

これまでも, バイタルサインや身体所見, 検査所見から3か月未満の発熱児におけるSBI例を予測しようとする検討は多数なされている。Philadelphia criteria, Rochester criteria, Boston criteriaなどは発熱児の中からSBIのリスクが低い患者を抽出して外来での経過観察の可能性を提唱する基準として, 主に欧米で臨床利用されている²⁾。しかしながら本邦における普及率は不明であり, 実際には全身状態良好な発熱児の管理に関しては, 各施設の経験ある医師による臨床的判断に委ねられている側面が強い。また, 欧米との診療体制や疾病疫学の異なるわが国において, 海外のクライテリアをそのまま適用させること自体にも疑問が残る。こうした背景から, 糸永ら³⁾は乳児期早期の発熱に対する対処法として安曇野クライテリアを提案している。このクライテリアでは, 日齢0-28の発熱児は高リスク群として全例入院とし, 髄液検査までを含めたfull sepsis work-upの適応としている。血液検査, 尿検査, 髄液検査の結果から細菌感染症が否定できない場合には経験

的抗菌薬治療を行うべきとしている。一方で、日齢 29-90 の発熱児は入院経過観察のみでなく低リスク群の外來経過観察の選択肢も示されているが、その最終判断はあくまで医師の裁量に任せられており絶対適応ではない。

本邦の実臨床に即した SBI 予測に関するクライテリアのさらなる検証が望まれる。リスクの低い発熱児を選別することで、不必要な検査・治療や入院を避けることから患者負担を減らすだけでなく、限られた医療資源の適正配分にもつながることが期待される。一次救急である夜間休日こども急病診療所を併設し、小児救急患者を多く受け入れている当院の入院患者を対象に SBI の予測可能因子を検討したため報告する。

対象と方法

2016 年 1 月から 2018 年 12 月までの期間で当院に入院した生後 3 か月未満の発熱児を対象とし、最終臨床診断から SBI 群と非 SBI 群で対象患者を二群に分けた。診療録から後方視的に調査することで、初診時のバイタルサインと検査所見を比較・検討した。発熱は、初診時の腋窩温による測定で 37.5°C 以上と定義した。SBI は血液培養陽性の菌血症、尿培養陽性の尿路感染症および細菌性髄膜炎のいずれかと定義した。尿培養については単一菌種で 10^3 cfu/mL 以上、複数菌種で 10^4 cfu/mL 以上で陽性とした。細菌性髄膜炎の臨

床診断に関しては、髄液培養陽性例に加え、培養検査に先行した抗菌薬投与による偽陰性例を考慮して、培養陰性でも髄液検体での細胞数増多を認める例も含めた。

SBI 群、非 SBI 群で検討項目のそれぞれについて統計学的検定を行った。検討項目は、体温（腋窩温）、心拍数、乳酸値（Lac）、白血球数（WBC）、C-reactive protein（CRP）、Fibrinogen（Fbg）、D-dimer とした。全ての項目を Mann-Whitney *U* test を用いて検定・比較した。

結 果

対象期間に当院に入院した生後 3 か月未満の発熱児は、229 例であった。そのうち、血液検査項目（Lac, WBC, CRP, Fbg, D-dimer）が不十分な 91 例を除外し、138 例を最終的な解析対象とした（図 1）。

SBI 群に含まれた患者は 138 例中 27 例（19.5%）で、内訳は尿路感染症 21 例（77.8%）、細菌性髄膜炎 4 例（14.8%）、菌血症 2 例（7.4%）であった（表 1）。

非 SBI 群に含まれた患者は 138 例中 111 例（80.5%）で、内訳は急性上気道炎 58 例、急性下気道炎 30 例、川崎病 3 例、無菌性髄膜炎 3 例、急性胃腸炎 2 例、予防接種後副反応 2 例、皮膚軟部組織感染症 1 例、急性中耳炎 1 例、熱源不明 11 例であった（表 1）。

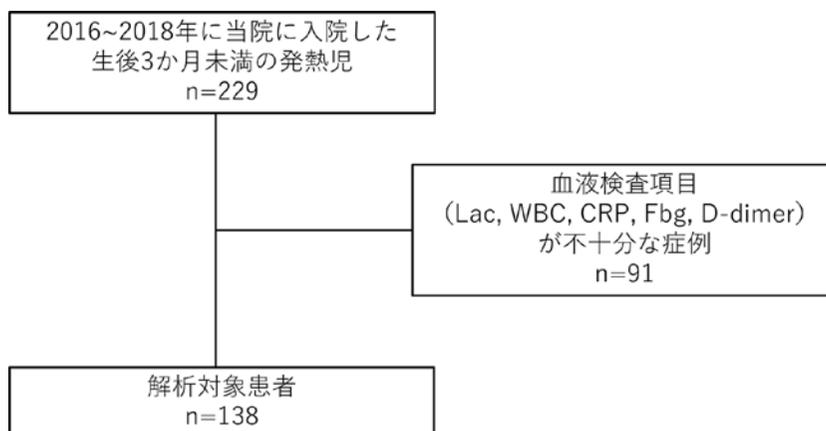


図 1. フローダイアグラム

表 1. 対象患者 138 人の最終臨床診断

	n (%)
SBI 群	27 (19.5%)
尿路感染症	21 (77.8%)
細菌性髄膜炎	4 (14.8%)
菌血症	2 (7.4%)
非 SBI 群	111 (80.5%)
急性上気道炎	58
急性下気道炎	30
川崎病	3
無菌性髄膜炎	3
急性胃腸炎	2
予防接種後副反応	2
皮膚軟部組織感染症	1
急性中耳炎	1
熱源不明	11

対象患者全体での検討項目の分布を表 2 に示す。SBI 群と非 SBI 群に分けて検討項目のそれぞれについて二変量解析を行ったところ、WBC、CRP、Fbg、D-dimer の 4 項目において両群で統計学的有意差を認めた (図 2)。一方で、体温や心拍数といったバイタルサインにおいては両群で統計学的有意差を認めなかった。

考 察

当院に入院した生後 3 か月未満の発熱児 138 例において、バイタルサインと血液検査所見から後方視的に SBI の予測可能因子を検討した。

哺乳力低下や咽頭異常所見・聴診異常所見の有

無といった主観的指標を検討する先行研究⁴⁾もあるが、これらの SBI の予測因子としての有用性はいずれも示されていない。本検討では客観的評価の可能な項目のみの検討に留めた。

バイタルサインのうち、心拍数と体温に関しては、SBI 群と非 SBI 群で統計学的有意差はなかった。心拍数に関しては、全身状態不良な小児だけでなく、発熱で機嫌が悪い小児でも頻脈を呈する傾向にあるので両群において有意差を認めないという結果になったと考えられる。

体温に統計学的有意差を認めないとの結果は、従来の報告と異なる点であった。過去の先行研究でも SBI 例でより体温が高いと示す報告は数多く存在する⁵⁻⁷⁾。Bachur らの報告²⁾では、体温が 39.6°C 以上であることは SBI 予測における high-risk factor としても抽出されている。海外の SBI 予測ツールやクライテリアの基準²⁾になるのは、いずれも直腸温での測定である。本検討では最も体内温に近いとされる直腸温ではなく、より低く測定される腋窩温で測定したことが、有意差の出なかった要因として考えられる。SBI 予測に関しては、体温の高低のみで判断するのは不適切であることを示唆する結果が得られた。

呼吸数に関しては、当院の診療録から得られる情報が不十分であったため、統計学的検定の段階で本検討項目からは除外している。

血液検査項目のうち、炎症反応マーカーである WBC、CRP は SBI 群で有意に高値を示すことが示唆され、いくつかの先行研究や既存のクライテ

表 2. 対象患者 138 人の検討項目の比較

	SBI 群 median (IQR)	非 SBI 群 median (IQR)		P value
体温	38.7 (38.25-38.95)	38.4 (38-38.9)	【°C】	0.189
心拍数	180 (157.5-199)	178 (162-188)	【/min】	0.654
Lac	2.6 (1.7-3.55)	2.1 (1.6-3.3)	【mmol/L】	0.350
WBC	13,500 (9,650-17,050)	10,000 (7,550-12,800)	【 μ L】	0.006
CRP	4.8 (1.835-7.455)	0.55 (0.175-1.225)	【mg/dL】	<0.001
Fbg	409 (335.5-516.5)	319 (262.5-379.5)	【mg/dL】	<0.001
D-dimer	1.3 (1-1.665)	0.85 (0.685-1.05)	【 μ g/mL】	<0.001

IQR, interquartile

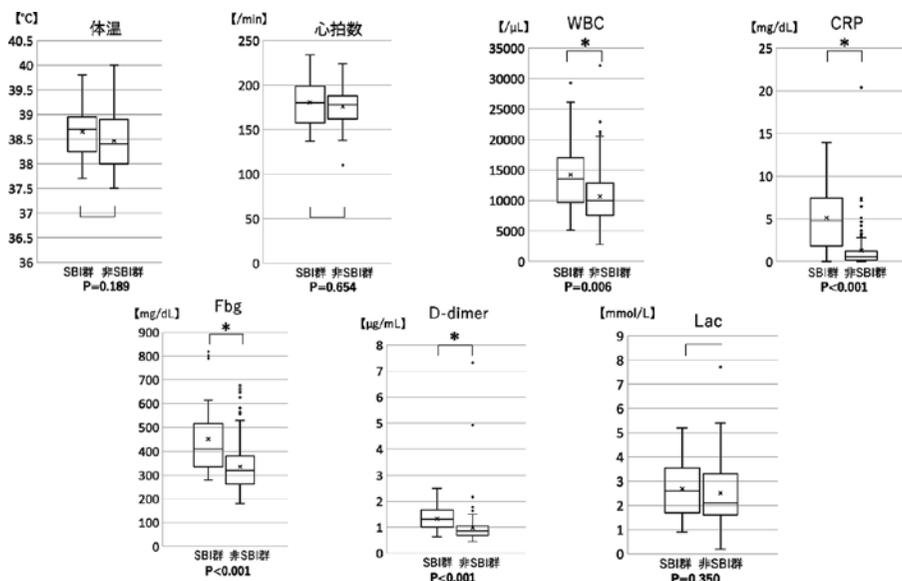


図2. 検討項目の分布図と中央値・平均値
WBC, CRP, Fbg, D-dimer の項目で有意差が認められた。

リアに矛盾しない結果であった^{2,5)}。しかし、本検討においては発熱してからの時間経過を考慮していないため、炎症反応マーカーのSBI予測に対する有用性には一定の限界が存在する。一般的に新生児～乳児期の発熱児は、その大多数が発熱直後に救急外来を受診すると推測される。初診時の血液検査項目のうち、WBCは病初期から上昇する鋭敏な炎症反応マーカーとしての有用性は高いが、一方でCRPの上昇は最低でも6時間程度はかかるともいわれており、発熱初期の状態ではCRP上昇を認めないSBI例が存在する可能性が十分に予想される。本検討ではWBC, CRPともに両群間で統計学的有意差を認めたものの、極めて病初期のSBI例に関してはおそらくはこの限りでなく、炎症反応上昇のないSBI例を見逃してしまう危険性が考えられた。

今回の検討では、Fbg, D-dimerに関してSBI群でより高値を示すという結果が得られた。本検討におけるSBI群の最多は尿路感染症であり、その起原菌の大多数は大腸菌である。グラム陰性桿菌由来のLPS (lipopolysaccharide) や菌体外成分は、Toll様受容体を介して単球、マクロファ-

ジなどの免疫担当細胞を活性化して炎症性サイトカイン (IL-1, IL-6, TNF- α) を放出する。これらは肝におけるFbg産生、また血管内皮細胞における血管内皮組織因子産生による凝固系を亢進させると考えられている⁹⁾。またLee¹⁰⁾らは、生後2歳未満においてはD-dimerが尿路感染症のマーカーになり得ることを後方視的研究より示している。凝固系検査は簡便であり、かつ客観的な指標であるためその臨床的意義は高い。炎症反応マーカーと総合して評価することでSBIを予測できる可能性がさらに高まるものと期待される。

本検討の限界であるが、解析対象を選定する段階において血液検査項目が不十分として除外された症例が91例と多く、対象期間における3か月未満の発熱児のおよそ約半数を占めており、選択バイアスが存在する可能性がある。また、発熱児の多くが夜間や休日に受診している背景から、先行研究でその有用性が示唆されている白血球の好中球分画^{5,7)} やプロカルシトニン¹¹⁾ といった項目の検討ができていないことも施設機能の限界としてあげられる。

結 語

生後3か月未満の発熱児において、本検討からWBC, CRP, Fbg, D-dimerといった血液検査項目によるSBIの予測可能性が示唆された。バイタルサインでのSBI予測に関してはその有用性が認められなかった。今後はさらに症例数を増やした検討と、FbgやD-dimerといった新たな予測可能因子に関する前向き研究が期待される。

文 献

- 1) Baker MD et al. : Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med* **329**(20) : 1437-1441, 1993
- 2) Bachur RG et al. : Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* **108**(2) : 311-316, 2001
- 3) 糸永知代 他 : 乳児期早期発熱にどう対処するか? —安曇野クライトリアの提案—. *小児感染免疫* **24**(4) : 499-505, 2012
- 4) Baraff LJ et al. : Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Ann Emerg Med* **22**(7) : 1198-1210, 1993
- 5) Aronson PL et al. : A Prediction Model to Identify Febrile Infants \leq 60 Days at Low Risk of Invasive Bacterial Infection. *Pediatrics* **144**(1) : 2018-3604, 2019
- 6) Stanley R et al. : Hyperpyrexia among infants younger than 3 months. *Pediatr Emerg Care* **21**(5) : 291-294, 2005
- 7) Kuppermann N et al. : Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med* **31**(6) : 679-687, 1998
- 8) Jaskiewicz JA et al. : Febrile Infants at Low Risk for Serious Bacterial Infection — An Appraisal of the Rochester Criteria and Implications for Management. *Pediatrics* **94**(3) : 390-396, 1994
- 9) 江口 豊 他 : 最新のDIC治療戦略. *Pharma Medica* **26**(8) : 126-129, 2008
- 10) Lee JW et al. : D-dimer as a marker of acute pyelonephritis in infants younger than 24 months with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* **33**(4) : 631-637, 2018
- 11) Gomez B et al. : Validation of the “Step-by-Step” Approach in the Management of Young Febrile Infants. *Pediatrics* **138**(2) : e20154381, 2016