

— 原 著 —

当院で診療した侵襲性肺炎球菌感染症 IPD 小児 25 例の臨床的検討

近 田 祐 介, 鶴 養 大 輝, 佐 伯 尚 美
沼 田 亮 介, 藤 本 大 森, ひろみ
中 川 智 博, 崔 裕 貴, 加 藤 歩
守 谷 充 司, 川 野 研 悟, 北 村 太 郎
石和田 稔彦*, 藤原 幾磨

要旨: ワクチン導入により, 診療経験の減少した小児の侵襲性肺炎球菌感染症 (Invasive Pneumococcal Disease, 以下, IPD) を適切に診断し治療するために有用な知見を抽出することを目的として, 2017 年からの 7 年間に, 当小児科で診療した 15 歳以下の IPD の診断名, 入院時症状, 治療内容, 経過について, 電子カルテをもとに後方視的に調査検討した. IPD と診断したのは 25 例, 内訳は感染性心内膜炎 1 例, 髄膜炎 1 例, 肺炎 4 例, 明らかな感染巣を伴わない菌血症が 19 例であった. 症状は熱性痙攣単純型 8 例, 熱性痙攣複雑型 8 例, 嘔吐 8 例, 上気道症状 4 例, 活気不良が 1 例であった. 小児 IPD の 84% で痙攣または嘔吐を認めたが, そのうちの 48% は腰椎穿刺を施行しなかった. 小児 IPD の適切な診断と治療のために, 入院後再評価の必要性の認識と, 熱性痙攣に対する血液培養についての前向き調査が必要と考えられた.

はじめに

肺炎球菌は小児の細菌感染症の中でも最も頻度の高い起因菌の一つであり, 特に血液や髄液などの無菌部位から検出される侵襲性肺炎球菌感染症 (Invasive Pneumococcal Disease, 以下, IPD) は, 感染症法に基づく全数報告対象の 5 類感染症に分類され, その診断と治療は, 小児救急診療において重要な位置を占めている. 2010 年に日本国内に導入され, 2013 年に定期接種に組み込まれた肺炎球菌ワクチン (Pneumococcal Conjugate Vaccine, 以下, PCV) により, 日本国内において小児 IPD の減少が報告されているが^{1,2)}, これは同時に小児科医の診療経験減少を意味している. そこで, 数少ない小児 IPD を見落とさず適切な治療につなげるために, PCV 導入後に当院で経験した小児 IPD の臨床像をまとめた.

対象と方法

2017 年 1 月 1 日から 2023 年 12 月 31 日までの 7 年間に仙台市立病院小児科 (以下, 当科) で診療し, 当科または前医の血液培養または髄液培養から肺炎球菌が検出された 15 歳以下の小児を対象に, 月齢, 性別, 診断名, 初診時症状, 細菌培養結果, 使用抗菌薬, 臨床経過, 肺炎球菌血清型および抗菌薬感受性情報について, 電子診療録をもとに後方視的に検討した.

なお, 当科の方針として, 初発の熱性痙攣は代謝疾患の鑑別のために原則全例血液検査を施行している. 熱性痙攣の分類定義として, 複雑型熱性痙攣は, 発作が 15 分以上持続しているもの, 脱力や左右非対称の発作, 24 時間以内に複数回発作を認めるものとし, それ以外を単純型熱性痙攣とした.

また, 本調査に当たっては, 仙台市立病院倫理審査委員会の承認を得ている.

仙台市立病院小児科

*千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野

結 果

期間中に小児 IPD と診断したのは 25 例あり、肺炎球菌は全例で血液培養から検出され、髄液培養から検出されたのは 1 例であった。男女比は 15:10、発症年齢中央値は 23 カ月 [四分位 14-45 カ月]、全例で月齢相当の PCV が接種されていた。入院日数は中央値 11 日 [四分位 11-14 日]、抗菌薬投薬日数は中央値 14 日 [四分位 12-15 日]、フォロー日数は中央値 31 日 [四分位 16-136 日] であった。診断名の内訳は、感染性心内膜炎 1 例 (4%)、髄膜炎 1 例 (4%)、肺炎 4 例 (16%)、明らかな感染巣を伴わない菌血症 (Occult Bacteremia, 以下, OB) が 19 例 (76%) であった (Table 1)。抗菌薬は全例で ABPC または CTX が使用され、抗菌薬感受性は PRSP が 2 例、PISP が 1 例に認められたが、いずれも CTX に感受性があり、フォロー期間内での菌血症再燃や後遺障害を認めた例はなかった (Table 2)。初診時症状は全例で発熱を認めたほか、単純型熱性痙攣 8 例、複雑型熱性痙攣 8 例、嘔吐 8 例、上気道症状 4 例、活気不良が 1 例で、このうち腰椎穿刺を施行したのは 11 例 (44.0%) であった。腰椎穿刺を入院当日に施行したのは 5 例で、6 例は血液培養陽性報告や症状を踏まえ入院翌日以降に施行していた (Table 3)。

Table 1. 小児 IPD25 例の特徴

| | 症例数 (%) | 中央値 [四分位] |
|---------|---------|-------------|
| 月齢 | | 23 [14-45] |
| 男女比 | | |
| 男 | 15 (60) | |
| 女 | 10 (40) | |
| PCV 接種済 | 25 | |
| IPD 診断名 | | |
| 感染性心内膜炎 | 1 (4) | |
| 髄膜炎 | 1 (4) | |
| 肺炎 | 4 (16) | |
| OB | 19 (76) | |
| 合計 | 25 | |
| 入院日数 | | 11 [11-14] |
| 抗菌薬日数 | | 14 [12-15] |
| フォロー日数 | | 31 [16-136] |

17 例で血液培養検体の肺炎球菌血清型検査を行い、いずれも非ワクチン株であった。

考 察

本調査では、小児 IPD の診断名は大半が OB であり、感染性心内膜炎や細菌性髄膜炎といった 2 週間以上の長期入院治療を要する症例は 2 例 (8%) のみであった。また血清型の判明した全例が非ワクチン株由来であった。大竹らは、PCV 導入前の 2006 年から 2010 年までの 4 年間に当科で診療した菌血症について調査し、その中で小児 IPD は 25 例、うち肺炎球菌性髄膜炎は 3 例 (12%)、Occult Bacteremia は 15 例 (60%) であったと本誌で報告している³⁾。本調査を大竹らの報告と比較すると、小児 IPD は年間 6.25 例から 3.57 例へと 43% 減少し、肺炎球菌性髄膜炎は年間 0.75 例から 0.14 例と 81% 減少している。Iwata らは 2002 年から 2016 年までに日本国内で登録された小児 IPD の疫学データを解析し、PCV13 導入後の肺炎球菌性髄膜炎発症数は 1 歳以下で 81.3-83.1%、2 歳で 57% 減少し、その多くが非ワクチン株に置き換わったと報告しており¹⁾、当科における小児 IPD の減少は全国的な推移と一致している。

小児 IPD の抗菌薬選択と治療期間について、検出された肺炎球菌の薬剤感受性は 88% が PSSP で、PRSP 含め全例で CTX に感受性があり、薬剤感受性が判明する前に抗菌薬を変更していた例を含め、初期治療が不応であった症例はなかった。抗菌薬投与経路と治療期間について、The Australian and New Zealand Paediatric Infectious Diseases Australasian Stewardship of Antimicrobials in Paediatrics (ANZPID-ASAP) のシステムティックレビューによると、肺炎球菌が起因菌の場合、OB では抗菌薬で速やかに解熱が得られれば経静脈投与は最短 1 日、内服とあわせて抗菌薬投与期間は 7~10 日間とされ、髄膜炎では経静脈投与で 10~14 日間とされている⁴⁾。本調査では、入院期間と抗菌薬静脈投与期間がほぼ同じ中央値 11 日であることから、OB を含め大半の症例で髄膜炎をカバーし得る治療を施していた。経過次第では

Table 2. 肺炎球菌の細菌学的特徴と抗菌薬治療経過

| 症例数 (%) | | 症例数 (%) | |
|------------|---------|-------------------|--------|
| 肺炎球菌薬剤感受性 | | 肺炎球菌血清型 | |
| PSSP | 22 (88) | 12F 型 | 3 |
| PISP | 1 (4) | 15C 型 | 3 |
| PRSP | 2 (8) | 24F 型 | 3 |
| 使用抗菌薬 | | 15B 型 | 2 |
| 初期治療 | | 15A 型 | 1 |
| ABPC | 10 (40) | 7C 型 | 1 |
| CTX (CTRX) | 11 (44) | 15B/C 型 | 1 |
| ABPC+CTX | 4 (16) | 22F 型 | 1 |
| 標的治療 | | 24B 型 | 1 |
| ABPC | 20 (80) | 不明 | 9 (36) |
| CTX | 5 (20) | *全例 PCV に含まれない血清型 | |

Table 3. 初診時症状と診断名および腰椎穿刺

| 初診時症状 | 症例数 | 診断名 | | | | 腰椎穿刺 | | | |
|---------|-----|-------------|-----|----|----|------|------|----|-----|
| | | 感染性 心内膜炎 | 髄膜炎 | 肺炎 | OB | 当日 | 翌日以降 | なし | 施行率 |
| 発熱 (全例) | 25 | 1 | 1 | 4 | 19 | 5 | 6 | 19 | 44% |
| 熱性痙攣 | 16 | 1 | 1 | 2 | 12 | 4 | 6 | 6 | 63% |
| 単純型 | 8 | 1 | 0 | 2 | 5 | 2 | 1 | 5 | 38% |
| 複雑型 | 8 | 0 | 1 | 0 | 7 | 2 | 5 | 1 | 88% |
| 嘔吐 | 8 | 0 | 0 | 1 | 7 | 1 | 0 | 7 | 13% |
| 上気道症状 | 4 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 4 | 0% |
| 活気不良 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0% |

抗菌薬静脈投与期間を短縮し、早期退院を可能にする余地があると考ええる。

小児 IPD の初診時症状について、熱性痙攣が 16 例 (64%) と多くを占め、その半数は単純型であった。Kamidani らは、2002 年から 2015 年までの PCV 導入前後を含む 14 年間に、肺炎球菌またはインフルエンザ桿菌による OB と診断された 3 か月から 36 か月までの小児を対象に臨床像を後方視的に調査し、53% で熱性痙攣を認め、そのうちの 57% は単純型であったと報告している⁵⁾。本調査では髄膜炎、感染性心内膜炎でも熱性痙攣を認めており、日本における小児 IPD の診断において、熱性痙攣は重要な位置を占めていることが示唆された。熱性けいれん (熱性発作)

診療ガイドライン 2023 では、全身状態不良など重症感染症を疑う場合を除いて、熱性痙攣でルーチンに血液検査を行う必要はないとしているが⁶⁾、瀧澤らは、2010 年から 2016 年までの 7 年間に熱性痙攣で入院した自施設の小児 OB について後方視的に調査し、熱性痙攣の急性期に臨床細菌血症を疑うことは、基本的に困難であると論じている⁷⁾。いずれも後方視的調査を根拠としていることから、今後は前向き調査によって、熱性痙攣から血液培養により小児 IPD および OB を適切に診断するための知見を抽出することが必要と考える。

熱性痙攣および嘔吐の症状を伴う菌血症を OB と診断する場合、細菌性髄膜炎が鑑別されている

かが重要である。本調査では84%の症例で熱性痙攣または嘔吐の症状を認めたが、腰椎穿刺を施行したのはそのうちの52%であった。先に引用したKamidaniらの報告でも、熱性痙攣を認めたOBの全例が腰椎穿刺を施行し髄膜炎を否定したわけではないことを調査の限界として挙げており、本調査においても肺炎球菌性髄膜炎が見逃されていたOBの存在は否定できない。しかし、前述の通り髄膜炎治療に相当する治療が大半の症例で行われていたことから、結果として見逃し症例であっても髄膜炎治療を完遂したため退院後のフォロー期間内に再燃や後遺症を認めなかった可能性がある。本調査では腰椎穿刺を行った11例中6例が入院翌日以降に施行しており、このように初診時に髄膜炎を疑わなくとも、その後の血液培養報告や経過から入院後に腰椎穿刺の必要性を再評価することが重要と考える。

本調査の限界として、血液培養および腰椎穿刺の施行は診察医の裁量に任されていること、ワクチン未接種例およびワクチン株由来のIPDについて検討できていないこと、髄膜炎の頻度が過少評価されている可能性があることが挙げられる。

結 語

PCV導入後の小児IPDは、大半がPSSPを起因菌とするOBであったが、熱性痙攣や嘔吐といった症状が多いことから、入院後も髄膜炎の可能性を考慮し腰椎穿刺の必要性を適時再検討する必要がある。今後は熱性痙攣から血液培養により

IPDを的確に診断するための前向き調査研究が必要と考える。

本論文に開示すべきCOIはない。

文 献

- 1) Iwata S. et al.: Drastic reduction in pneumococcal meningitis in children owing to the introduction of pneumococcal conjugate vaccines: longitudinal analysis from 2002 to 2016 in Japan. *J Infect Chemother* **27**: 604-612, 2020
- 2) 竹本崇之 他: 神戸西地域中核病院における小児侵襲性肺炎球菌感染症—肺炎球菌結合型ワクチン導入前後の変化, 2002~2018年—. *感染症学雑誌* **93**: 485-492, 2019
- 3) 大竹正俊 他: 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. *仙台市立病院医学雑誌* **31**: 3-10, 2011
- 4) McMullan BJ. et al.: Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis* **16**: e139-e152, 2016
- 5) Kamidani S. et al.: High Rate of Febrile Seizures in Japanese Children With Occult Bacteremia. *Pediatr Emerg Care* **36**: e199-e203, 2020
- 6) 夏目 淳 他: CQ1-2 有熱時発作を認め救急受診した場合に血液検査は必要か. 熱性けいれん(熱性発作)診療ガイドライン2023(熱性けいれん診療ガイドライン改訂ワーキンググループ)診断と治療社, 東京, pp. 26-28, 2023
- 7) 瀧澤有珠 他: 発熱源不明の有熱時けいれんにおける菌血症診断率と肺炎球菌結合型ワクチン接種の関連. *日本小児科学会雑誌* **122**: 867-873, 2018