

日本小児感染症学会若手会員研修会第3回安曇野セミナー

レクチャー5 乳児期早期発熱にどう対処するか？ —安曇野クライテリアの提案—

糸 永 知 代¹⁾ 奥 井 秀 由 起²⁾ 國 崎 純³⁾ 佐 藤 千 穂⁴⁾
鈴 木 秀 一⁵⁾ 村 井 健 美⁶⁾ 森 雄 司⁷⁾

はじめに

乳児期早期は免疫システムの脆弱性から、重症細菌感染症のリスクが高い。臨床的な診断が確定すれば、それに応じた対応を選択できるが、身体所見、検査所見が大きな異常を示さないことが多い。しかしその一方で、すべての発熱乳児を入院させ sepsis work-up を行うことは、医療者側にも患児やその家族にも負担が大きく、臨床の間ではリスク別の対応が迫られる。また、従来、海外で用いられてきたクライテリアを、診療体制、疾病疫学などの異なるわが国で、そのまま使用することにも疑問がある。よって、現在のわが国の状況にあった乳児期早期発熱への対処に関するガイドライン/クライテリアの作成・提唱が望まれる。

今回のワークショップでは、メーリングリスト上での事前討論において、実際の臨床の場で判断に難渋する点を中心に問題点を抽出して議論し、その問題点に関してセミナー当日、全参加者にアンケート調査を実施した。セミナー会場での討議内容を踏まえて、さらに事後討論を行い、乳児期早期発熱に対する安曇野クライテリアを作成したので、ここに提案する。

1. 背 景

わが国では、各自治体で乳幼児医療費助成制度

が制定されており、かつ時間外診療であっても乳児の診療は小児科医が対応することが多い。患者が受診行動を起こすのは速く、われわれ小児科医にとって発熱して間もない乳児の診療は珍しいことではない。また、社会的に「間違いのない医療」が厳に求められている。

一方、米国では、時間外診療は救急医（総合医）が担当するため、マニュアルやクライテリアが発達してきた。保険制度の違いから、医療機関受診の時期はわが国に比べると遅く、検査や治療の内容、通院治療か入院治療かの選択にも常に費用に対する意識は高い。そのなかで、米国では乳児期早期の発熱に関して、1980～1990年代にかけていくつかのクライテリアが提唱された。その後、米国では1987年に Hib ワクチンが18カ月以上の小児に定期接種され、1990年には生後2カ月以上に年齢が引き下げられた。さらには、7価莢膜多糖体結合型の肺炎球菌ワクチンが2000年に導入された。これにより、侵襲性感染症は激減した^{1～3)}。

わが国では欧米に遅れること20年、2008年から Hib ワクチンが、2010年に7価莢膜多糖体結合型の肺炎球菌ワクチンが使用可能となり、これらの細菌による侵襲性感染症の減少を認めている⁴⁾。以上のごとく、診療体制、疾病疫学などの異なる米国で作成されたクライテリアをわが国で

1) 国立病院機構宮崎病院小児科 2) 松戸市立病院小児科 3) 札幌医科大学付属病院小児科学講座
4) 川口市立医療センター新生児集中治療科 5) 防衛医科大学小児科 6) 日本大学医学部小児学系小児科学
7) 藤田保健衛生大学小児科

表 1 米国のクライテリアの比較

	Philadelphia	Rochester	Boston
研究期間	1987～1992 年	1984～1992 年	1987～1990 年
日齢	29～60	≤60	28～89
体温	≥38.2°C	≥38°C	≥38°C
病歴	(言及していない)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出生週数が 37 週以上 ・ 周産期の抗菌薬投与なし ・ 原因不明の高ビリルビン血症 ・ 最近の入院歴なし ・ 基礎疾患なし ・ 生後母子ともに退院 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 48 時間以内の予防接種, 抗菌薬投与なし ・ 脱水がない ・ 電話ですぐに病院へアクセスが可能
理学所見	・ Well appearing	<ul style="list-style-type: none"> ・ Well appearing ・ 耳・皮膚・軟部組織・骨に感染症の所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Well appearing ・ 耳・皮膚・軟部組織・骨に感染症の所見なし
検査所見	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC<15,000/μl ・ 桿状核球/分葉核球<0.2 ・ 尿中 WBC<10/HPF ・ 尿グラム染色：陰性 ・ 髄液細胞数<8/μl ・ 髄液グラム染色：陰性 ・ (胸部 X 線上浸潤影なし) ・ (便：血液陰性, WBC がほとんど確認できない) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC 5,000～15,000/μl ・ 桿状核球≤1,500/μl ・ 尿中 WBC≤10/HPF ・ (便中 WBC≤5/HPF) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC<20,000/μl ・ 尿中 WBC<10/HPF ・ 髄液細胞数<10/μl ・ (胸部 X 線上浸潤影なし)
High risk と同定*1	入院 抗菌薬での初期治療開始	入院 抗菌薬での初期治療開始	入院 抗菌薬での初期治療開始
Low risk と同定	帰院, 要フォローアップ 抗菌薬投与なし	帰院, 要フォローアップ 抗菌薬投与なし	帰院, 要フォローアップ 経験的抗菌薬投与*2
統計的評価	感度：98% (92～100) 特異度：42% (38～46) 陽性的中率：14% (11～17) 陰性的中率：99.7% (98～100)	感度：92% (83～97) 特異度：50% (47～53) 陽性的中率：14% (10～16) 陰性的中率：98.9% (97～100)	感度：－ 特異度：94.6% 陽性的中率：－ 陰性的中率：－

そのまま使用することは問題があるため、現在のわが国の状況にあった乳児期早期発熱への対処に関するクライテリアを作成するためにワーキンググループにて討議した。

II. 米国のクライテリアと問題点

一般状態, 病歴・既往歴, 身体所見, 白血球数・分画, 尿, 便, 髄液検査を評価項目とする Rochester criteria⁵⁾, Philadelphia criteria⁶⁾や静注抗菌薬療法が組み込まれた Boston criteria⁷⁾が代表的で(表 1), これらのクライテリアは, 前述のワクチン導入前に作成されている。このうち Rochester criteria, Philadelphia criteria は陰性的中率が高い

一方で陽性的中率は低く, Boston criteria は重症感染症ではない児に不必要な広域抗菌薬の投与を行う可能性があり, 菌の耐性化を助長しかねない。また, どのクライテリアも, 日齢 60 未満の児のデータを恣意的に日齢 90 未満の児にあてはめて使用されていること, 検査過剰となる傾向があること, 評価項目にわが国の医療体制(特に時間外診療)では全例には施行困難な直腸温測定や尿・髄液グラム染色, 便中白血球などの項目が含まれていることなどが問題点としてあげられる。

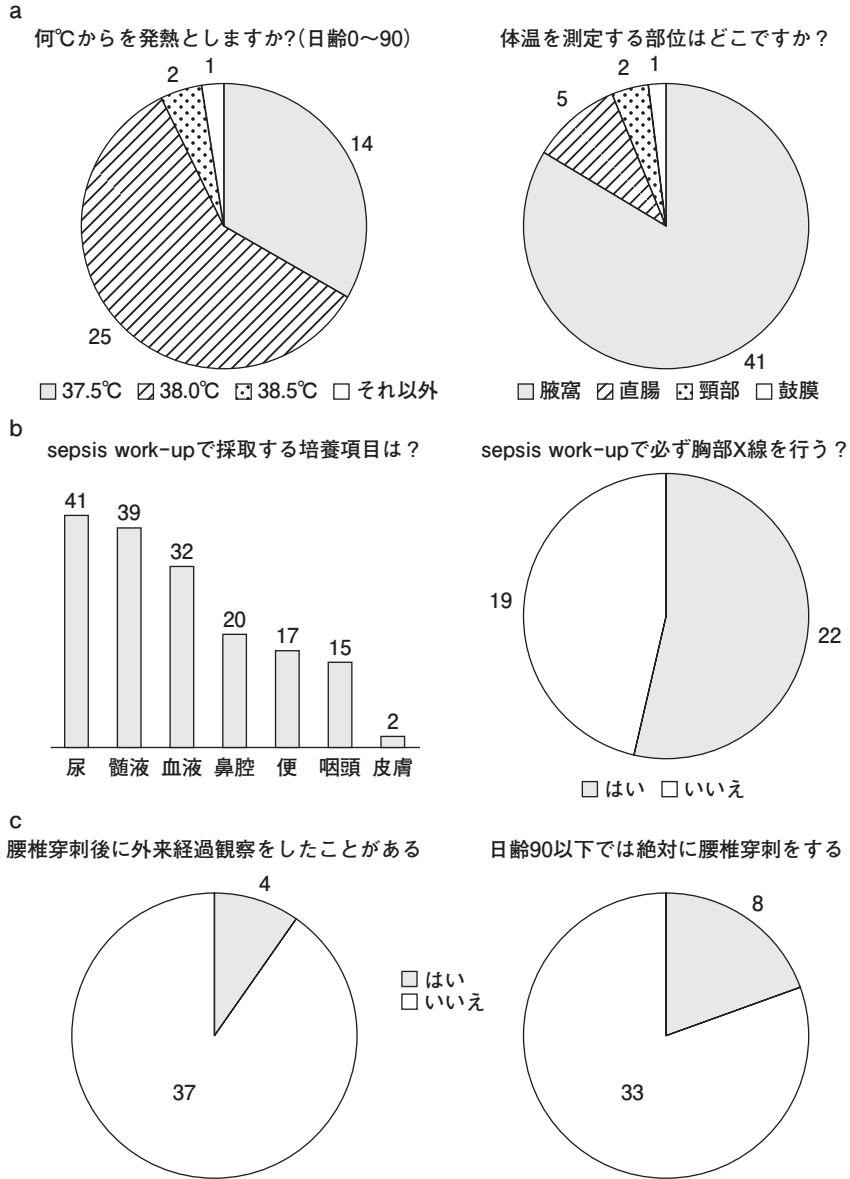


図 1 アンケート結果
a: 発熱 b: 検査項目 c: 腰椎穿刺

III. ワークショップでの討論内容について

1. 全参加者によるアンケート調査の実施

事前討論で抽出した問題点に関して、本セミナーの会場にて無記名方式および挙手方式にて乳児早期発熱に関するアンケートを行った。アンケート対象者はチューターを含む全参加者 (41

名) である。

事前討論でまず問題となったのが、発熱の定義と体温測定部位についてだった。参加者に実施した発熱の基準と体温の測定部位に関するアンケートの結果では、成書と同じく 38℃を発熱の基準としている割合が高かったが、検温部位はほぼ全員が腋窩で、重複回答として少数名が直腸温を

計測すると回答した (図 1 a)。

Sepsis work-up の項目に関するアンケート結果は、図 1 b に示したごとく、尿培養は全員が実施すると回答しており、尿路感染症に対する意識の高さが表れた結果となった。グループ内の事前討論では、血液培養の採取は全員一致で行う意見であったが、腰椎穿刺の適応に関しては意見が分かれていたため、アンケートで血液培養実施人数が髄液培養実施人数より少なかったことは、意外な結果であった。また、胸部 X 線に関しては、事前討論では、肺炎の可能性が否定できない場合にのみ施行すべきという意見と、全例で行うという意見に分かれたため、アンケートを行ったが、結果はほぼ半々だった (図 1 b)。

腰椎穿刺についてのアンケート結果では、腰椎穿刺後の外来経過観察を行ったことのある小児科医は 4 名のみだったが、日齢 29~90 の児に関しては、全例で穿刺を行うとアンケートで回答した参加者は 8 名にとどまっていた (図 1 c)。腰椎穿刺の適応は、おのおの判断で行っていることが実情のようだった。

2. ワーキンググループにおける当日および事後討論まとめ

アンケート結果を踏まえ、セミナー当日および事後にワーキンググループ内で討論した主な事項についてまとめた。

1) 発熱の定義と測定方法

成書では発熱は直腸温で 38°C と定義されているが⁸⁾、わが国の外来では直腸温の測定は一般的ではなく、腋窩温の測定が行われている。衛生面なども考慮すると、直腸での検温は非現実的といわざるを得ない。また、体温は測定部位によって異なり、例えば腋窩であれば直腸温よりも 0.8~1.0°C 低いとされている⁹⁾。

また、うつ熱に関しては、新生児では室温 27°C 以上ではくるみすぎで、体温が 38°C 以上に上昇することが確認されているが¹⁰⁾、一方で、3 カ月未満の乳児を 22~24°C の室温で 65 分間くるんだ場合でも体温は 38°C 以上になることはなかったとの報告もある¹¹⁾。

発熱と重症度については、3 カ月以下の児では直腸温 40°C 以上で、38% に重症感染症が認められ

たとの報告があり、高体温は高リスクとしてあげられる¹²⁾。有熱期間と重症度に関しては、NICE ガイドラインで 5 日間以上の発熱を中リスクとしているが、一定の見解は得られていない。

また、発熱を主訴に来院したが、来院時に解熱している症例も臨床では多々経験されるが、細菌性髄膜炎または菌血症の児 63 人中 6 人は自宅では熱があり、病院では熱がなかったとの報告があり¹³⁾、来院時平熱であっても、スクリーニングの対象となることを示唆している。つまりは、家庭で (恐らく腋窩や鼓膜で) 測定した体温であっても軽視してはならないと考えられる。

2) クライテリアに必要な身体所見/検査項目

バイタルサインに関しては、米国のクライテリアには記載はないが、SIRS の基準にある心拍数や呼吸数の項目は、異常所見があれば直ちにスクリーニングを開始すべきと考えられるため、クライテリアに必要と考えた。

身体所見に関しては、米国のクライテリア内で盛り込まれている項目を参考に、乳児の診療経験が少ない医師でも見落としがないように、具体的な項目に関して、グループ内で検討を行った。最も判断に難渋すると想定される well appearing を中心に議論した。McCarthy らにより提唱された急性疾患観察尺度 (Acute Illness Observation Scales : AIOS) が¹⁴⁾、発熱時における重篤な疾患を特定するうえで信憑性が高く有効と考え、クライテリア内に追加した。AIOS とは、啼泣の質、親への反応、状態の変化の有無、皮膚色、水分補給、周囲への応答の 4 項目を正常、中等度障害、重度障害の 3 段階でスコア化したものである (表 2)。総合スコアが 10 以下の場合には重篤な疾患の可能性は 2.7% で、総合スコアが 16 以上の場合、92.3% が重篤な疾患を有しており、特異度 88%、感度 77% で、さらに病歴や身体所見を合わせて評価することで感度は 92% となる。ただし、2 歳未満での検討であるため、3 カ月未満の乳児にそのまま使用できるか否かは明らかではないなどの問題点がある。

米国のクライテリアの評価項目には尿・髄液グラム染色、便中白血球などの項目が含まれているが、時間外診療においてはこれらの項目の検査を

表 2 急性疾患観察尺度 (Acute Illness Observation Scales : AIOS)

観察項目	正常 ¹⁾	中等度障害 ³⁾	重度障害 ⁵⁾
啼泣の質	強く、声調は正常	すすり泣く	弱い、甲高い
親への反応	すぐに泣きやむ	泣いたり泣かなかつたりする	泣き続ける、ほとんど反応しない
状態の変化	覚醒、または刺激ですぐに覚醒	閉眼しているがすぐに覚醒、長く刺激すると起きる	覚醒しない
皮膚色	ピンク色	手足が蒼白	蒼白、大理石紋様
水分補給	皮膚、眼、口は湿潤	口が若干乾燥	目と口が乾燥、ツルゴール低下
周囲への応答	笑顔をみせる	わずかに笑顔をみせる	笑顔をみせない、無表情

行えない施設が多いことが問題点としてあげられた。

3) 腰椎穿刺の適応

米国のクライテリアでは、低リスク群は外来経過観察となっているが、グループ内の討論では、腰椎穿刺を行った乳児を外来経過観察した経験のあるものはおらず、腰椎穿刺を施行した児は治療の有無にかかわらず全例入院としていた。また、日齢 28 未満の児は高リスクであるため、腰椎穿刺の適応があると考えた。

4) 培養採取

尿培養に関しては、アンケートにおいても全員が採取すると回答しており、乳児発熱における尿路感染症の重要性がわかる。バック採尿による検体の汚染、時間的節約を考え、初期の採尿においてもカテーテル採尿を推奨することとした。

血液培養に関しては、アンケートでは必ずしも全員が実施してはいなかったが、感染症診療の基本であり原則実施すべきと考えた。この血液培養の実施方法については、安曇野セミナーの別のワーキング(血液培養ベストプラクティス!)で詳細に議論されているので、参照されたい。

5) 検体の保存

本クライテリアは乳児発熱を主訴とする患児を対象とし、重症感染症を引き起こすであろう細菌感染症を想定している。しかし、それ以外に発熱の原因となり得るウイルス感染、自己免疫疾患、あるいは患児の背景にある基礎疾患などが、治療

開始後、または経過観察開始後に問題となる場合も想定される。その際に、初期診療時の検体の分析は重要な意味をもつ。病原体の特定やサイトカインなどの測定による病態解明を目的として、検査施行後に余った血清・髄液を冷凍保存(可能であれば深冷凍結)することは临床上必要と考えた。

IV. 安曇野クライテリアの提案

今回のアンケート結果およびワークショップでの討論を基に、乳児期早期発熱のクライテリアを作成した(図 2)。対象は日齢 0~90 の乳児で、受診時の主な所見が発熱のみであり、けいれんや意識障害、toxic appearance を有していない者とした。また、循環器、呼吸、神経、消化器、泌尿生殖器などに基礎疾患を有している児は除外した。予防接種の導入による疾病疫学に関しては、本検討では対象を日齢 0~90 としたため、従来用いられてきた米国のクライテリアが作成された疫学背景と大きな差異はないと考えた。まず、発熱については、直腸温と誤差があることを認識したうえで、本検討では腋窩温で 38°C 以上を基準として採用し、うつ熱や 38°C 前後の発熱では直腸温の測定追加を推奨することとした。

日齢 0~28 の児は高リスク群であるため、全例 full sepsis work-up(髄液検査を含めた work-up)、入院の適応とした。日齢 29~90 の児に関しては、重症感染症を想定して身体所見をとるとともに採血、採尿を初期評価における検査項目の軸とした。

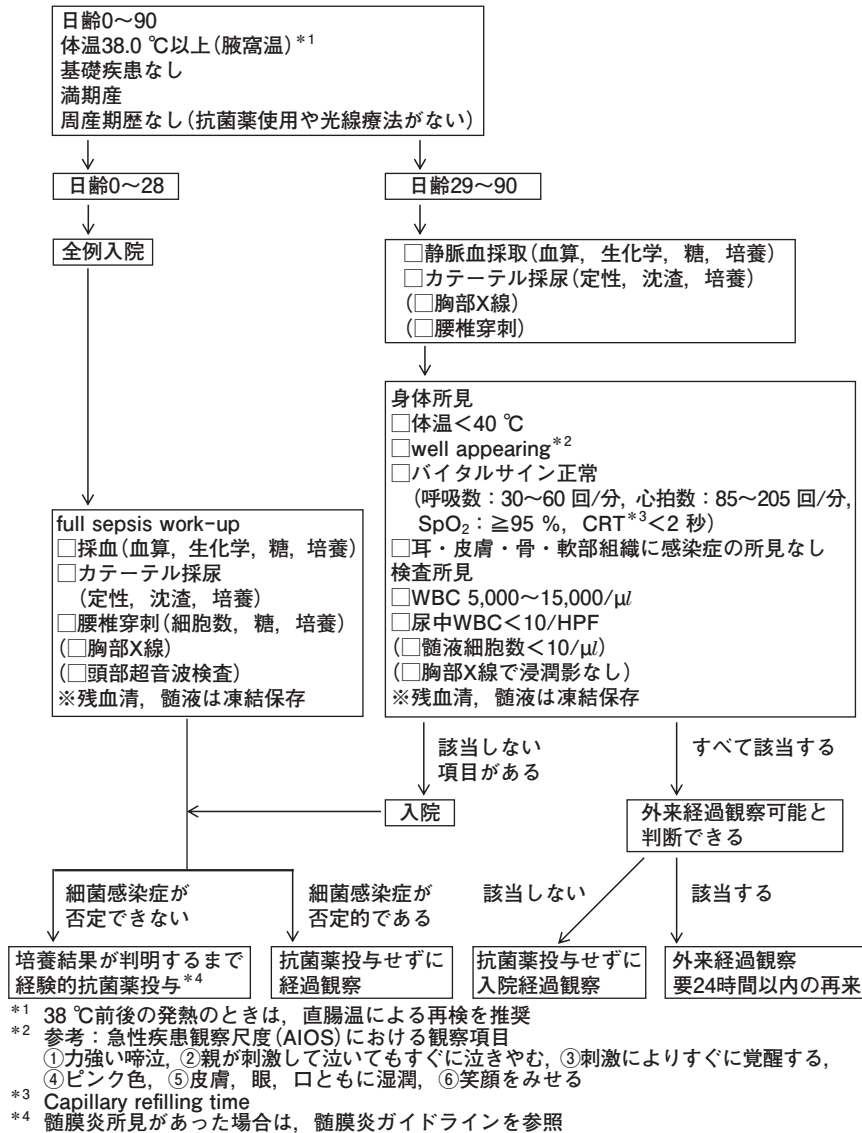


図 2 乳幼児早期発熱への対処法(安曇野クライテリア)

経験の少ない医師でも見落としのないように、対象月齢のバイタルサインと感染症診療において見逃してはならない身体所見は参考項目として呈示した。バイタルサインは、PALS プロバイダーマニュアルの基準を¹⁵⁾、well appearing の参考項目として前述の AIOS の観察項目を採用した。ただし、AIOS のスコアによる判断は、文献的裏付けが不十分と考え、観察項目のみを参考することにとどめた。

腰椎穿刺の適応については、最も意見が分かれた点で、かつ臨床的にも最も判断に苦慮する点であるため、腰椎穿刺の適応基準の作成を試みたが、腰椎穿刺を施行しないクライテリアでの検討報告がないため、基準作成は困難であった。そのため、本検討では、腰椎穿刺の適応基準は示さず、他の項目で一つでも高リスクにあてはまる場合、経験的抗菌薬投与を行う場合は絶対的な適応、低リスクの場合は相対的適応とし、各医師の裁量に任せ

ることとした。

また、冒頭で言及したように「間違いのない医療」が求められるわが国の社会的背景を加味すると、クライテリアの全項目に該当し低リスクと判断しても、入院経過観察を行う場合は多いと考え、その選択肢を追加した。

おわりに

乳児期の早期発熱への対処という普遍的ではあるが極めて重要な問題を取りあげ、本セミナーで議論した。本稿では、乳児期早期発熱への対処についての討論を踏まえて、安曇野クライテリアを作成したが、これはあくまでも提案であり、今後、このクライテリアを検証し、多くの小児科医に支持されるクライテリアを作成することで、患児やその家族の不安や負担を軽減し、侵襲性感染症に苦しむ児を減らすことが最大の目的である。

われわれは、日々臨床に追われるなかで「はたして自分の診療はどれだけ真つ当なのか、どれだけ標準的なのか、他の施設ではどうしているのか」という疑念に襲われる場面が多くある。本セミナーでは、顔すら知らない状態であった仲間どうしがメールを介し、はたまた夜遅くまで意見を交わしあった。最後に、今回このような貴重な経験をいただいたのは、本セミナーを開催して下さった日本小児感染症学会および研究教育委員会の先生方のご尽力の賜物であり、深謝申し上げます。

追記

本ワークショップには日本小児感染症学会研究教育委員会委員である木村宏、森内浩幸がチャーターとして参加した。

文 献

- 1) From the Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b disease among infants and children—United States, 1987–1995. *JAMA* 276 (19) : 1542–1544, 1996
- 2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Haemophilus influenzae invasive disease among children aged <5 years—California, 1990–1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 47 (35) : 737–740, 1998
- 3) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 54 (36) : 893–897, 2005
- 4) 庵原俊昭, 他 : インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンおよび 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果について. *IASR* 33-3 : 71–72, 2012
- 5) Jaskiewicz JA, et al : Febrile infants at low risk for serious bacterial infection—an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. *Pediatrics* 94 (3) : 390–396, 1994
- 6) Baker MD, et al : Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med* 329 (20) : 1437–1441, 1993
- 7) Baskin MN, et al : Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr* 120 (1) : 22–27, 1992
- 8) Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Saunders, Philadelphia, 2011
- 9) 小児科シークレット第 3 版. メディカルサイエンスインターナショナル, 東京, 2004
- 10) Cheng TL, et al : Effect of bundling and high environmental temperature on neonatal body temperature. *Pediatrics* 92 (2) : 238–240, 1993
- 11) Grover G, et al : The effects of bundling on infant temperature. *Pediatrics* 94 (5) : 669–673, 1994
- 12) Stanley R, et al : Hyperpyrexia among infants younger than 3 months. *Pediatr Emerg Care* 21 (5) : 291–294, 2005
- 13) Pantell RH, et al : Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA* 291 (10) : 1203–1212, 2004
- 14) McCarthy PL, et al : Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 70 (5) : 802–809, 1982
- 15) PALS Course Guide and PALS Provider Manual, 2007