第50回日本小児感染症学会・イブニングセミナー3

適切な迅速抗原検査の使用による 小児呼吸器感染症に対する抗菌薬の適正使用



東栄病院 小児科 菊田英明 2018年11月10日

共催:

Meiji Seika ファルマ (株)

第50回日本小児感染症学会 総会·学術集会 CO I 開示

発表者名: 東栄病院 小児科 菊田英明

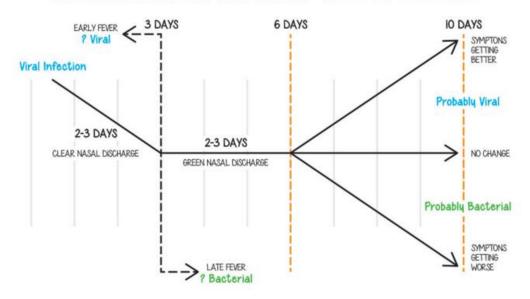
今回の演題に関連して、 開示すべきCOIはありません。



本日のお話の内容

- 1) 小児呼吸器感染症と抗微生物薬耐性(Antimicrobial resistance ; AMR)対策
- 2) Common cold (普通感冒)の合併症
- 3) 迅速抗原検査

UPPER RESPIRATORY INFECTIONS: VIRAL VS. BACTERIAL





- 急性気道(呼吸器)感染症の中のCommon Cold (普通感冒)
- Common Cold (普通感冒)と風邪の違い?
- ライノウイルス (Human Rhinovirus: HRV)



日本の抗微生物薬耐性(Antimicrobial resistance; AMR)に対する取り組み

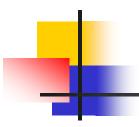
- 2016: 日本政府
 - National action plan on antimicrobial resistance (AMR) 2016-2020
- 2017: 厚生労働省
 - 抗微生物薬適正使用の手引き 2017 (乳幼児における急性気道感染症は除外)
- 2017: 日本小児呼吸器学会、日本小児感染症学会
 - 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017
- 2018: 厚生労働省
 - 抗微生物薬適正使用の手引きの改正内容(たたき台)(乳幼児)

日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会

小児呼吸器感染症 診療ガイドライン 2017

> [監修] 尾内一信/岡田賢司/黒崎知道 [作成] 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会





抗微生物薬適正使用の手引き 2017

- 急性気道感染症の原因微生物の約9割はウイルスである。
- Improper use (不適正使用)
 - Inappropriate use (不適切使用): 抗微生物薬の選択、使用量、使用期間が標準的な治療から逸脱した状態
 - Unnecessary use(不必要使用): 抗微生物薬が必要でない病態において抗微生物薬が使用されている状態
 - 学童期以降の小児における急性気道感染症で抗微生物薬が必要な疾患
 - A 群 β 溶血性連鎖球菌による咽頭炎
 - マイコプラズマ肺炎
 - 百日咳
 - 二次性細菌性感染症:中耳炎など

早い診断が重要

抗菌薬使用のタイミングが重要

急性気道感染症(Acute respiratory tract infection) の病型分類のイメージ

抗微生物薬適正使用の手引き 第一版



Acute Pharyngitis

急性咽頭炎

急性気管支炎

Acute Bronchitis

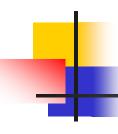
強

〇:主要症状

△: 際立っていない程度で他症状と併存

×:症状なし~軽度

Ann Intern Med 2016; 164: 425-435



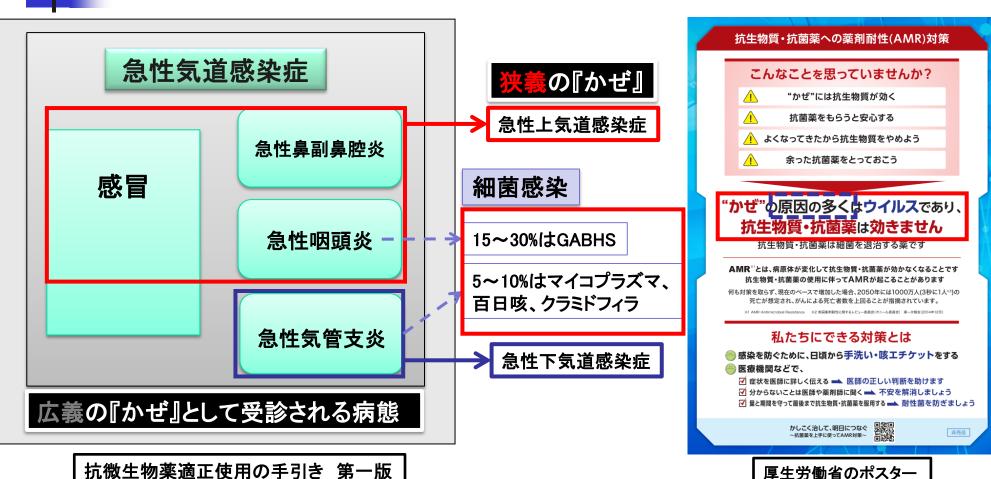
(普通)感冒とは?

急性のウイルス性上気道炎

- 抗微生物薬適正使用の手引き 第一版:感冒
 - 発熱の有無は問わず、鼻症状、咽頭症状、下気道症状の3系統の症状が「同時に」、 同程度」存在する病態を有するウイルス性の急性気道感染症
- 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017:普通感冒
 - <u>鼻汁と鼻閉が主症状</u>とするウイルス性疾患で、より正確には鼻副鼻腔炎である。
- 欧米: Common cold
 - = Acute viral rhinosinusitis (急性ウイルス性鼻副鼻腔炎)
 - Uncomplicated viral upper respiratory tract infection (合併症のないウイルス性の上 気道炎)
- 抗微生物薬適正使用の手引きの改正内容(たたき台):感冒・急性鼻副鼻腔炎
 - ウイルスによる急性の上気道感染症で、鼻汁、鼻閉が主体である。
 - 低年齢の小児の感冒では急性鼻副鼻腔炎も合併していることも多いため、区別は難しく、臨床的には並列に捉えるべきであることが指摘されている。

「かぜ」とは?

急性のウイルス性疾患 (一部、細菌感染を含む)



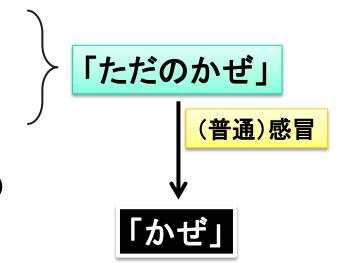
厚生労働省のポスター

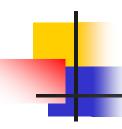
(普通)感冒とかぜの違い? 「かぜ」の定義が難しい

- - (普通)感冒 (Common Cold)
 - 急性のウイルス性上気道炎の事だが、一般的名称でない。

混乱

- ・かぜ
 - 一般的名称だが、広義と狭義で意味が異なり、どちらも一部に細菌感染を含む。
- 親が期待する「かぜ」の意味
 - 急性
 - ウイルス性
 - 鼻汁、鼻閉が主体とする上気道炎(急性鼻副鼻腔炎)
 - 合併症がない
- 合併症
 - 咳が主体(ウイルス性:気管支炎、細気管支炎、肺炎)
 - 2次性の細菌感染





正していきたい抗菌薬を望む保護者の考え

- のどが赤い
 - 「のどが赤いと熱が出る」
 - 「のどで咳がでる」
 - 「のどが赤いと抗菌薬が必要」
- 黄色い膿性の鼻水
 - ■「細菌がたくさんいて、正常では鼻汁に 細菌がいないと考え、抗菌薬が必要」
 - ■「中耳炎になりやすいので、予防的に 抗菌薬を飲みたい」
- 咳がたくさん出る
 - 「鼻汁だけより重症で、抗菌薬が必要」
 - 「気管支炎と聞くとびっくりする」

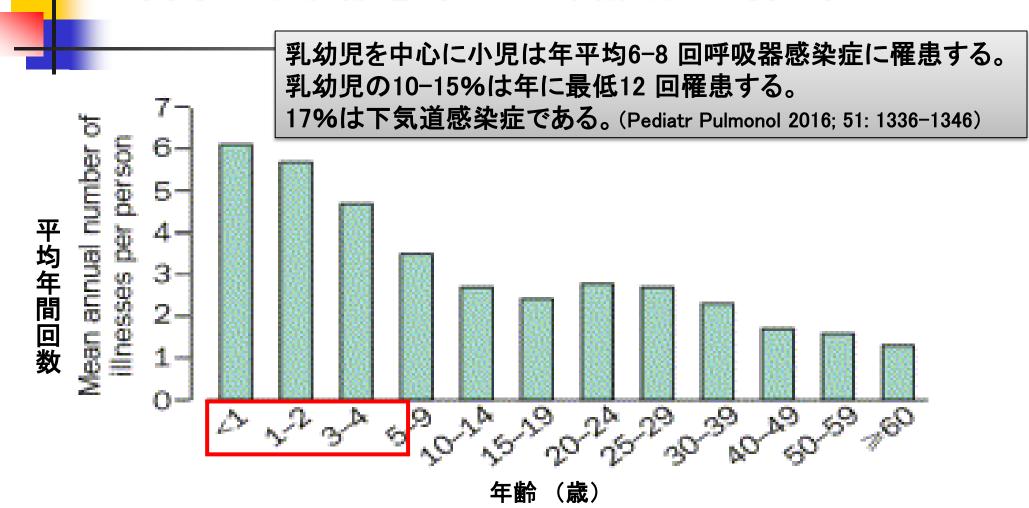
「のどが、ちょっと赤い」と言わない。 溶連菌が否定できれば抗菌薬は必要 ない。

黄色い膿性の鼻水は、剥離した上皮細胞、白血球、上気道に定着している細菌だが、それだけでは抗菌薬は必要ない。

咳がたくさんでる時は、(普通)感冒=「ただのかぜ」に気管支炎を合併したものという。

多くはウイルス性で抗菌薬は必要ない。

1年間の呼吸器感染症の年齢別平均回数



Lancet 2003; 361: 51-59

Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed

普通感冒の原因ウイルス

Virus	Estimated annual proportion of cases	
Rhinoviruses	30-50%	
Coronavirus (229E, OC43)	10-15%	
Influenza viruses	5-15%	
Respiratory syncytial virus	5%	
Parainfluenza viruses	5%	
Adenoviruses	<5%	
Enteroviruses	<5%	
Metapneumovirus	Unknown (数%?) (2001)	
Unknown	20-30%	

HCoV-NL63(2004) HCoV-HKU1(2005)

Common cold の原因としてライノウイルス、コロナウイルスが多い。

Lancet **2003**; 361: 51-59 一部改

急性呼吸器感染症における マルチプレックスPCRによるウイルス検出率と重複感染率

	小児		大人	
	急性呼吸器 感染症	コントロール	急性呼吸器 感染症	コントロール
ウイルス検出率(%) (陽性数/検体数)	75±13* (41) **	37±10 (8)	31±11 (9)	10±7 (7)
重複感染率(%) (重複感染数 /陽性数)	27±11 (37)	17±9 (8)	3±2 (9)	

* 平均值土標準偏差

** 文献数

小児の呼吸器感染症は、大人に比べウイルス検出率、重複感染率が高い。

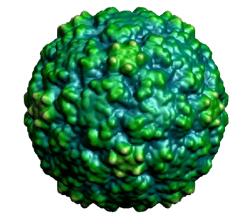
小児のコントロールも、大人に比べウイルス検出率、重複感染率が高い。

ライノウイルス Human Rhinovirus (HRV)

rhino "nose"Common cold virus

ピコルナウイルス科、エンテロウイルス属、ライノウイルス種 エンベロープなし:アルコール消毒無効

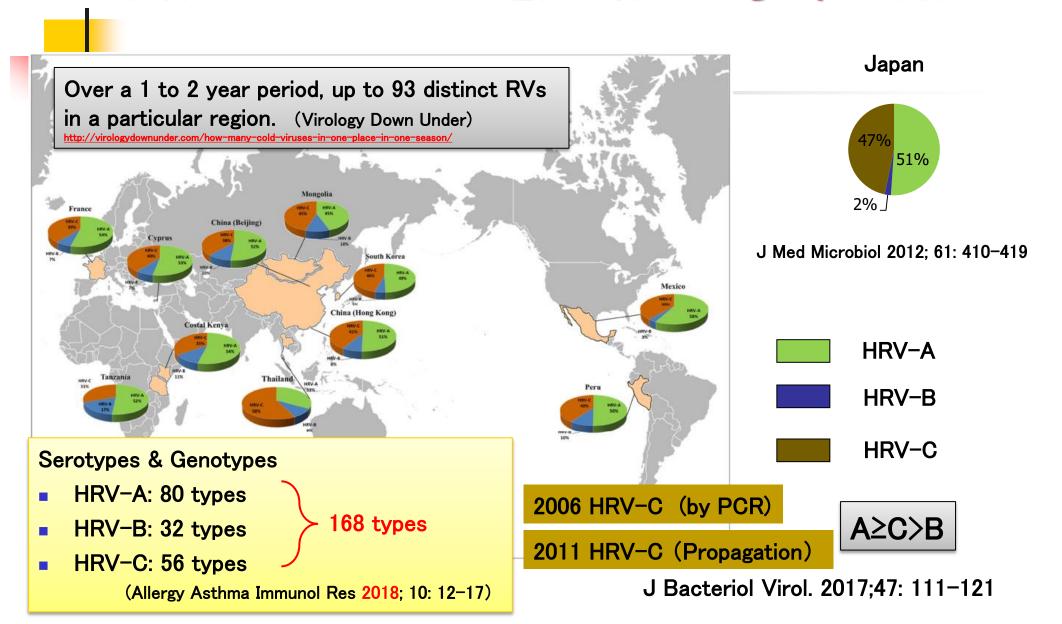
家庭や学校での二次発病率: 25-70%



VDU's blog

http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/pathophys/id/2008/respiratoryvirusesNotes.pdf

世界のライノウイルスの遺伝子群(Genogroup)の割合

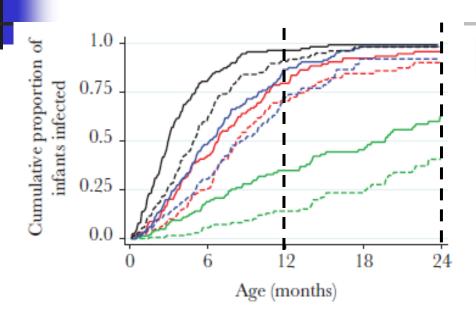


新生児期の呼吸器ウイルス感染

157名: 出生から4週までの新生児期に毎週、nasal swab(574検体)からのウイル ス検出+日記 Observational Research in Childhood Infectious Diseases (ORChID): HRV: 21例 21例 HRV-B HRV-A: 11例 **(72%)** HRV-C HRV-A HRV-B: 2例 HRV (UT) HRV-C: 5例 他のウイルス untypable: 3例 ウイルス検出:29/157(18%) 8例 (28%)他のウイルス:8例 HCoV, parainfluenza-3, RSV-A, 検出なし influenza-B virus and hMPV 82% 症状あり: (13/29: 45%): 13例中8例はHRV 症状なし: (13/29: 45%):13例全例HRV 不明(3/29: 10%)

Pediatr Infect Dis J 2016; 35: 1355-1357

ライノウイルスの遺伝子群(Genogroup) 別の感染率年齢



HRV-A, HRV-Cは2歳までに1度は感染

	HRV	HRV <mark>以外</mark> の ウイルス
最初に検出された月数(中央値)	生後 2.9 ヵ月	生後 13.9ヵ月以上
検出された時の 顕性感染率	52%	57%-83%

実線:ウイルス検出(累積率)

- HRV-B

— All HRV

破線:症状ありウイルス検出(累積率)

— HRV-A

- HRV-C

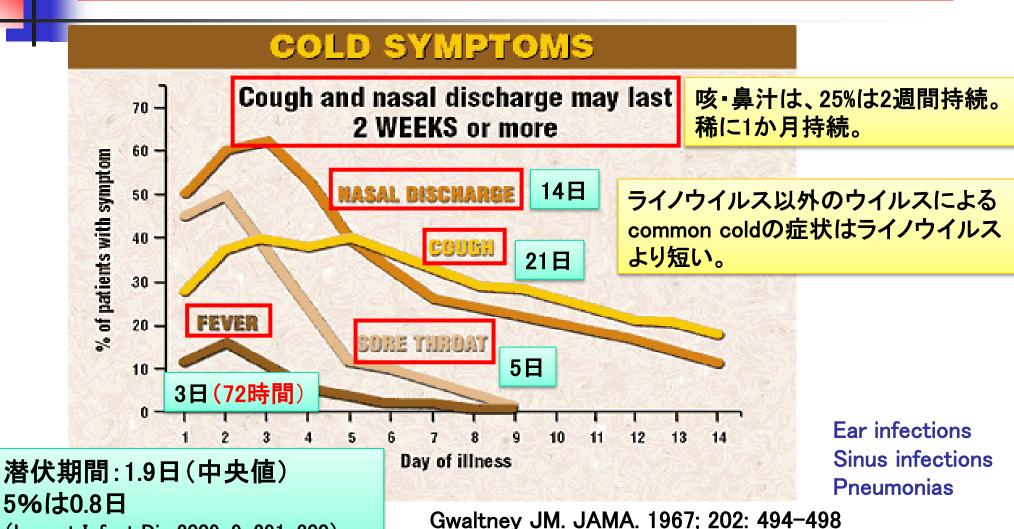
HRVは生後一番早く感染するウイルスであるが、 不顕性感染も多い

Observational Research in Childhood Infectious Diseases (ORChID):

J Infect Dis 2018; 217: 418-427

ライノウイルス感染症の臨床経過

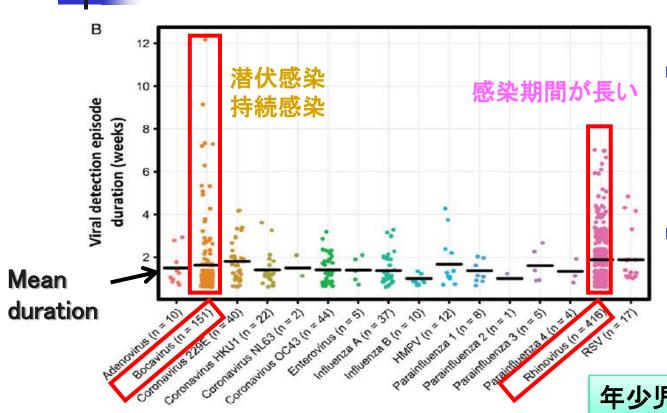
http://www.forestlanepediatrics.com/wp-content/uploads/2017/07/URI-Extended.pdf



(Lancet Infect Dis 2009; 9: 291-300)



各種ウイルスの排泄期間



平均持続期間: 1.7 週

■ 5歳未満:1.9 週

■ 5歳以上: 1.6-1.7 週

(P=.005)

■ 3週以上持続:

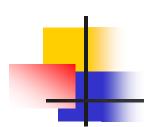
82%はHRVか Bocavirus

年少児ほどウイルス排泄期間が長い

Better Identification of Germs-Longitudinal Viral Epidemiology (BIG-LoVE) Study in Utah.

代表する呼吸器感染症のウイルス

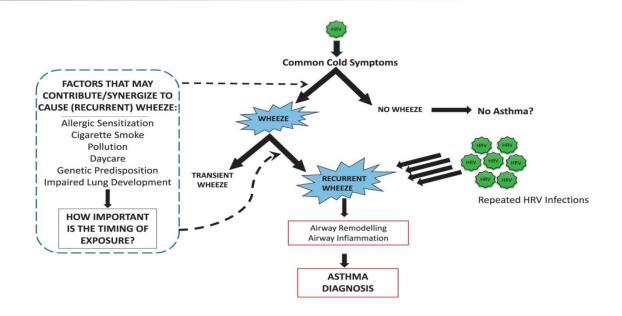
	HRV	RSV	hMPV
血清型	100<	1(但し何度も感染)	2(但し何度も感染)
初感染	HRV-A, -Cは2歳ま でにほぼ全員	3歳までにほぼ全員	5歳までにほぼ全員
感染回数	+++++	+	+
重症化の割合 (肺炎、細気管支炎 喘息の増悪など)	±	++++	++
重症化(入院)の総数	++++	+++	+



2) Common cold (普通感冒)の合併症

- ■気管支喘息の急性増悪と最近の話題
- ■急性細菌性中耳炎
- ■急性細菌性鼻副鼻腔炎
- ■急性細菌性肺炎

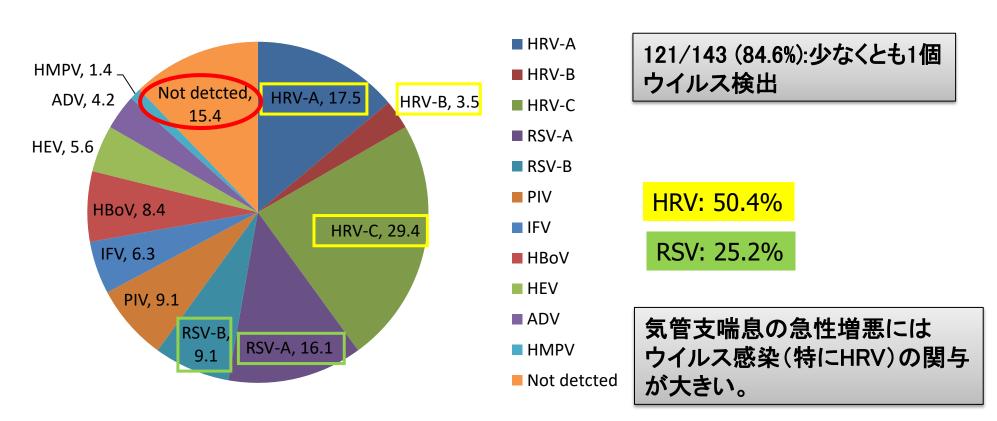
気管支喘息の急性増悪と最近の話題



Chest 2015; 148: 1508 -1516



気管支喘息・急性増悪の小児(年齢:17ヵ月-14歳;中央値:45か月)143名入院患者から検出されたウイルス



Co-infectionがあるので100%以上になっている

J Med Virol. 2018;90:219-228



HRV-CはHRV-Aより重症

■ HRV-Cは重症(肺炎、喘息の急性増悪で入院の増加)

J Allerg Clin Immunol 2009; 123: 98–104.e1

Eur Respir J 2011; 37: 1037-1042

Microbe Infect 2012; 14: 485–494

J Clin Virol 2013; 58: 216–220

J Med Virol 2018; 90: 219-228

■ HRV-CでViremiaが多い

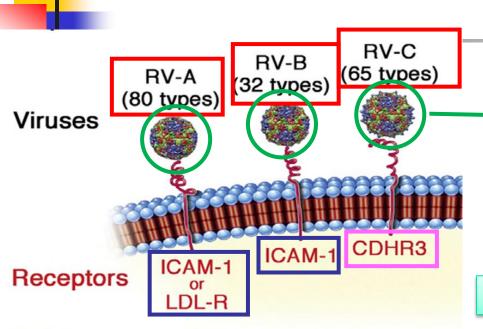
PLoS ONE 2011; 6: e27247

J Clin Virol 2013; 57: 291–299

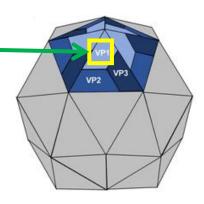
J Infect Dis 2017; 216: 1104-1111



ライノウイルスの細胞レセプター



レセプター結合部位: VP1



遺伝子群(Genogroup)によりレセプターが異なる

感染細胞

繊毛上皮細胞

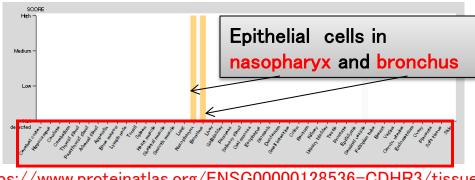
ICAM-1: Intercellular adhesion molecule 1 LDL-R: low-density lipoprotein receptor

CDHR3: Cadherin-Related Family Member 3

(PNAS 2015; 112: 5485-5490)

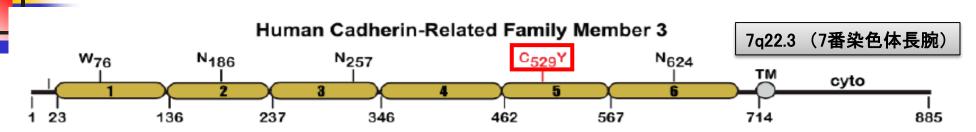
J Allergy Clin Immunol 2017;140:895-906

CDHR3-expressing cells



https://www.proteinatlas.org/ENSG00000128536-CDHR3/tissue

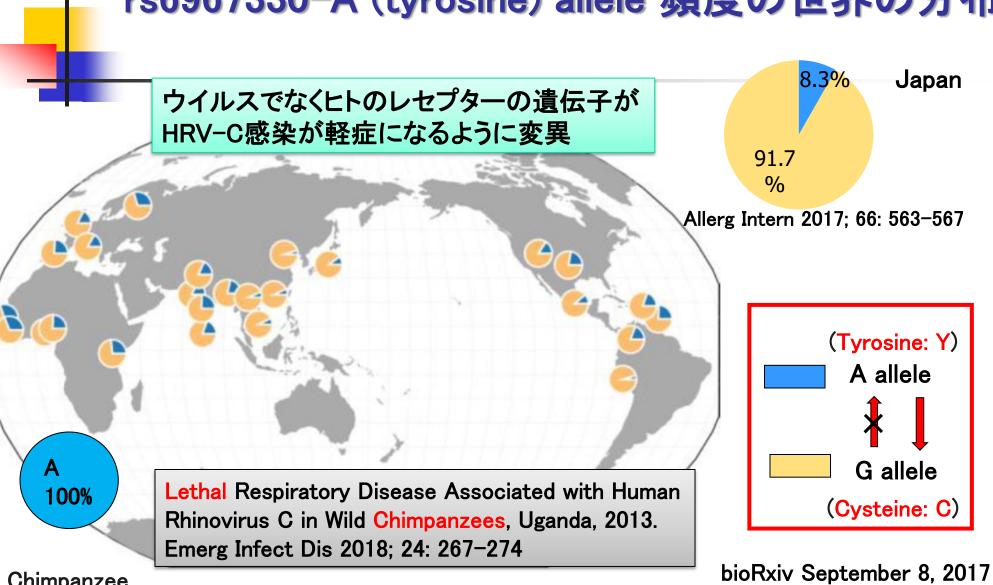
Cadherin-Related Family Member 3 (CDHR3)の変異



amino acid length of 885 and a mass of 98.0 kDa.

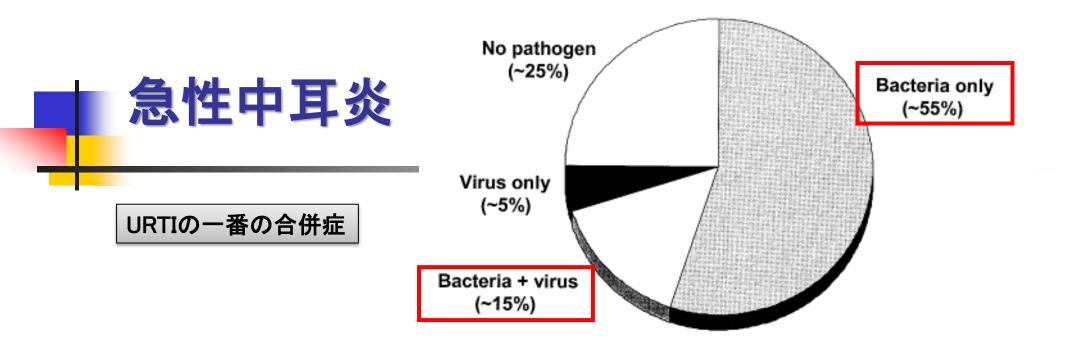
- Amino acid: C529Y (529: Cysteine: C→Tyrosine: Y)
 - Cysteine: asthma-protective protein: only homo sapiens(現生人類)
 - Tyrosine: asthma susceptibility protein
- Nucleotide: G allele (Cysteine) → A allele (Tyrosine)
- 細胞の表面の CDHR3 蛋白の発現が増加(PNAS 2015; 112: 5485-5490)
 - HRV-Cと細胞との結合が10倍以上高まり、ウイルス産生が増加する。
 - 小児の気管支喘息患者の入院のリスクが高まる。(急性増悪の増加)
- HRV-Cによる呼吸器感染症(普通感冒、下気道炎)が増加。(AJRCC 2018; 197: 590-594)
- Early-onset asthma(早期発症喘息)発症のRisk factor (Allergology International 2017; 66: 563-567)→感染を繰り返し、airway remodelling (Chest 2015; 148: 1508-1516)

rs6967330-A (tyrosine) allele 頻度の世界の分布



Chimpanzee

大部分は細菌が原因



Common Coldの20-60%にAOMを合併

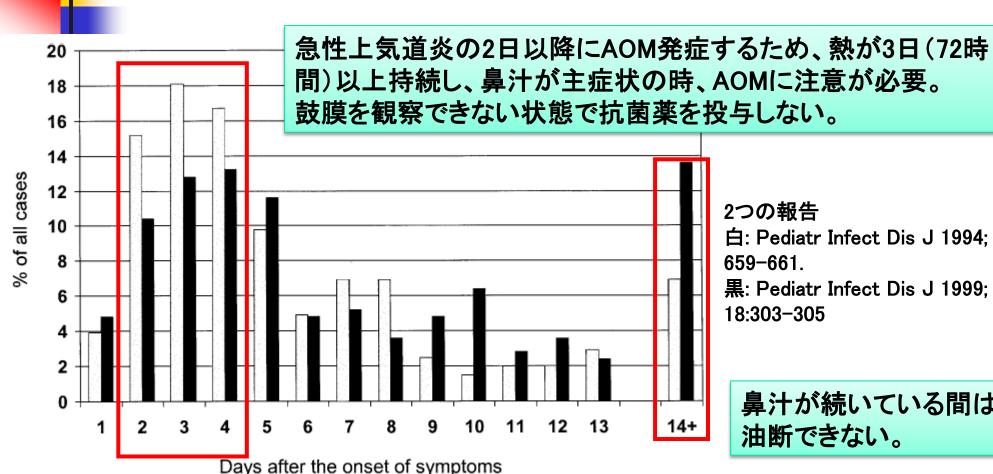
(Ther Clin Risk Manag 2015; 11: 1265-1271)

急性細菌性副鼻腔炎の31%にAOMを合併

(Pediatr Infect Dis J 2014: 33: 803-808)

Clin Microbiol Rev 2003; 16: 230-241

急性上気道炎のいつAOMを発症するか?



白: Pediatr Infect Dis J 1994: 13:

黒: Pediatr Infect Dis J 1999:

鼻汁が続いている間は

Clin Microbiol Rev 2003: 16: 230-241

ウイルス感染とAOM合併の関連

ウイルス	AOM合併(率)	Risk factor
RSV	60% "ototropic" virus	ウイルス量が多いときAOMのRisk factorとなる。 (3日以上の発熱の時、注意) 肺炎球菌が共存すると更に高いRisk factorになる。
Adenovirus	45% - 50%	Risk factorになる。(5日以上の発熱の時、注意)
HRV	33%	
Coronavirus	40% - 50%	
Parainfluenza virus	33%	
hMPV	15 - 30%	Risk factorにならない。(5日以上の発熱の時、注意)
hBoV	数10% (潜伏持続感染)	H. influenzaeが存在する時のみ、AOMの発症が多くなる

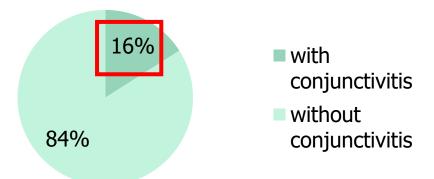
J Clin Microbiol.2011; 49: 3750-5 Acta Universitatis Tamperensis 2302 Curr Allergy Asthma Rep. 2012; 12: 551-558

Pediatr 1966; 38; 25-32

Pediatr 1982; 69: 695-698

結膜炎•中耳炎症候群 Conjunctivitis-Otitis (media) syndrome



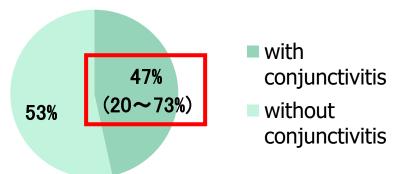


Ped Infect Dis J 2005: 24: 731-732

AOMの16%に結膜炎を伴う。 インフルエンザ菌が最も検出される。

結膜炎の45~73%に同側のAOM を合併する。 (Pediatr 1982; 69: 695-698)

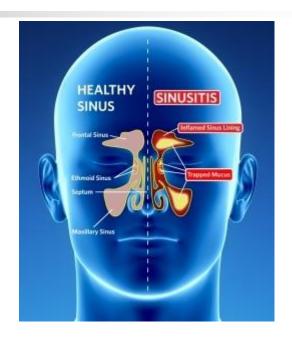
インフルエンザ菌によるAOM



Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1650-1654

インフルエンザ菌によるAOMの47%に 結膜炎を伴う。

急性細菌性鼻副鼻腔炎



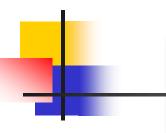
https://www.entnet.org/content/sinusitis

日本と欧米のガイドラインの相違点

		日本鼻科学会
ガイドライン	Acute Bacterial (Rhino)sinusitis	急性鼻副鼻腔炎
急性(鼻)副鼻腔炎	ウィルス性上気道炎の <mark>延長線上</mark> に、急性 <mark>細菌性</mark> (鼻)副鼻腔炎(ABS、ABRS) があると考え診断を行っている。	細菌性鼻副鼻腔炎をいう表現はほとんど記載がない。
<mark>細菌性</mark> 急性(鼻)副鼻 腔炎	持続:"10−day mark" 悪化:"double sickening" 重症	"10-day mark"を述べているが、軽症例に対しても5日間経過を観察するが、5日後に改善しない場合にはAMPC使用となっている。(10日でなく、5日
		にした根拠が欧米より不十分。)
画像診断	画像検査を実施すべきではない。 眼窩あるいは中枢神経系(CNS)の合併 症が疑われる場合は、造影CT/造影MRI を実施	画像検査を実施すべきではない。 (表現が弱い)

抗微生物薬適正使用の手引き 2017年(厚生労働省)は欧米に基づいて作成されている。小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017には、ほとんど記載がない。

急性ウイルス性鼻副鼻腔炎と急性細菌性鼻副鼻腔炎の鑑別?



10-day mark

(Ped Infect Dis J 1996; 15: 576-579)

臨床症状により急性細菌性鼻副鼻腔炎 と診断した症例

Acute viral rhinosinusitis (急性ウイルス性鼻副鼻腔炎) Maxillary sinus aspirationで70%がABRS

(J Allerg Clin Immunol 1992; 90: 452-6 Ann Otol Laryngol 1992; 155: 37-41)

小児:5%

理学的所見:鼻甲介の発赤や腫脹は特異的な所見ではない。(Pediatrics

2013;132: e262)

鼻咽頭の培養:上顎洞炎の細菌を反映しない(42 - 65%)。(Otolaryngol

Head Neck Surg 2002; 127: 7-12.)

何を指標?

画像診断: ABSの判断はできないためURIの鑑別を目的として実施すべきではない。

Acute bacterial rhinosinusitis (ABRS) (急性細菌性鼻副鼻腔炎)

Maxillary sinus aspiration:現在は無理 (≥10⁴ colony-forming units/ml)

感冒・急性鼻副鼻腔炎に対する治療

抗微生物薬適正使用の手引きの改正内容(たたき台) 厚生労働科学研究 宮入班

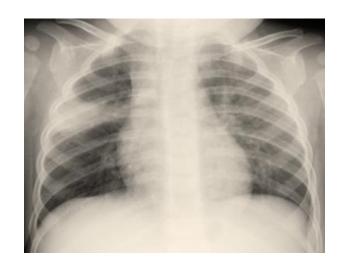
- 以下をすべて満たす患者にはその時点で抗菌薬は一般的に必要ない。
 - 鼻汁
 - 鼻閉士発熱士軽い咳
 - 呼吸障害がない
 - 全身状態がよい
 - 熱の持続期間が3日(72時間)以内
 - 鼻汁の持続期間が10 日以内

「ただのかぜ」では、鼻汁が10日以内なら抗菌薬は必要ない。

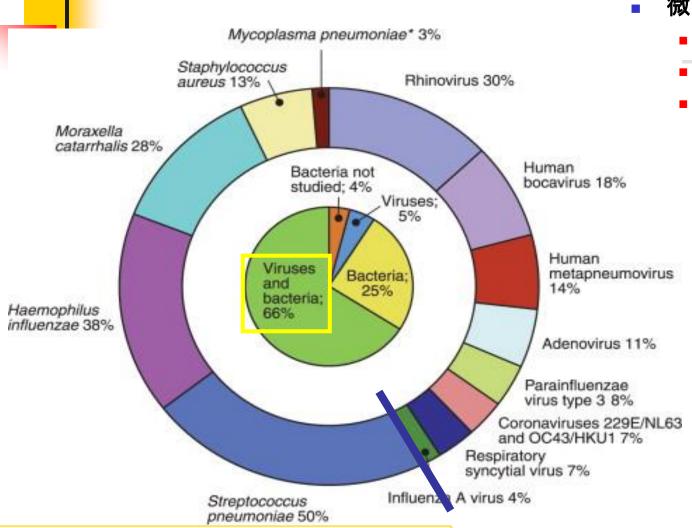
後鼻漏に伴う湿性咳嗽が10 日以上遷延する場合には化膿性副鼻腔炎を考慮する べきことが指摘されている。通常、学童以降に多い。

> 急性細菌性鼻副鼻腔炎の自然改善率: 63% (Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130: 1-45)

急性細菌性肺炎



76名の市中肺炎の子ども(平均年齢±SD = 4.7歳±3.9年) の喀痰中から検出された微生物の割合



■ 微生物検出率:74/76(97%)

ウイルス:55/76(72%)

■ 細菌: 69/76 (91%)

■ ウイルス+細菌: 50/76(66%)

- 内側:ウイルス、細菌、混合感染の比率.
- 外側:

右:ウイルス; 左:細菌 (混合感染の為、100%を超え ている)

先行するウイルス性呼吸器感染症

合併症として2次性の細菌性肺炎

ウイルスと細菌の混合感染の割合:23-66%

(J Medical Microbiol Diagnosis 2013, S:1)

Clin Micro Infect 2012; 18: 300-307



急性ウイルス性肺炎と急性細菌性肺炎のバイオマーカー 一抗菌薬使用の指標—

普通感冒として治療していて、熱が3日(72時間)以上持続して咳が増加。

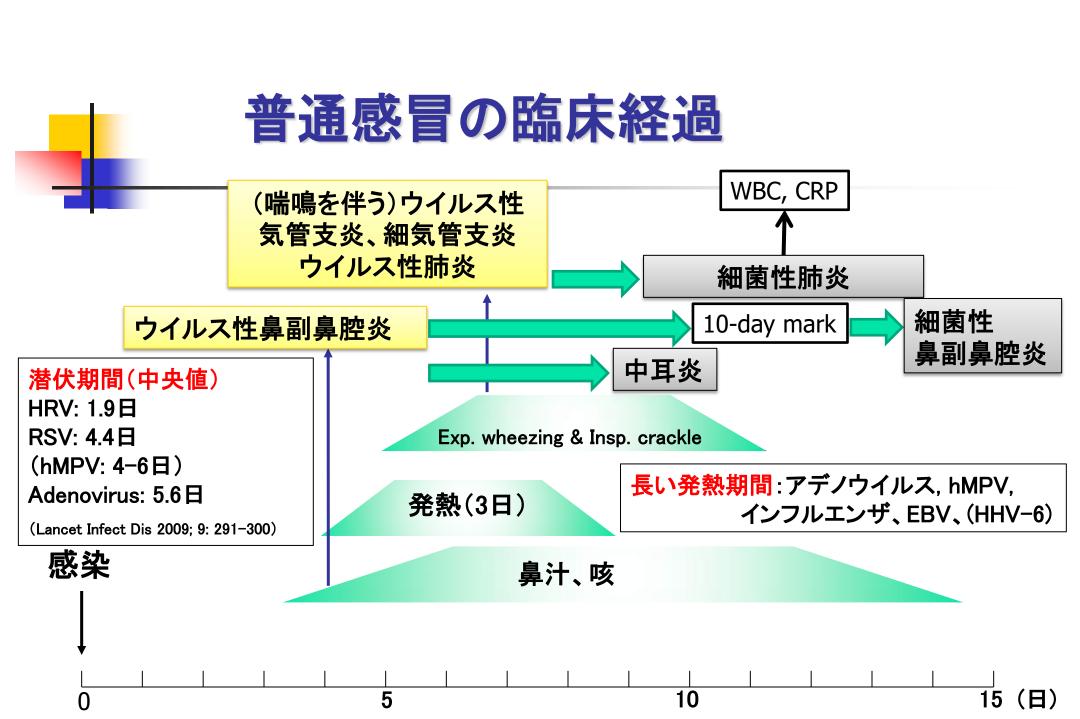
細菌性肺炎が心配となり、胸部レントゲン

■ 急性細菌性肺炎: WBC、CRP、Procalcitonin

	ウイルス感染を示唆	細菌感染を示唆		
WBC	<10,000 cells / μ L	15,000 cells / μ L		
CRP	<2mg/dL	>6mg/dL		
Procalcitonin	<0.1 ng/mL	>0.5 ng/mL		

Lancet 2011; 377: 1264-75

TonsillitisとProcalcitonin: Adenoviral tonsillitis (Arch Dis Child 2012; 97: 582-583)、PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) (Bosn J Basic Med Sci 2016; 16: 157-161)では、ウイルス感染を示唆する結果。

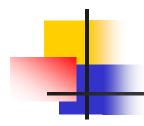


3) 迅速抗原検査



- A群 β 溶血性連鎖球菌 (GABHS)
- アデノウイルス
- マイコプラズマ
- RSウイルス(RSV)と最近の話題
- ヒト・メタニューモウイルス(hMPV)

迅速抗原検査の目的



- 臨床の場で迅速に確定診断
 - 迅速な治療。
 - 不必要な抗菌薬、検査を減らす。
 - 自然経過の予測。
- ■病院
 - 院内感染の防止。
- 集団生活の場(保育園、幼稚園、学校)
 - 流行状況を知る。
 - 集団生活の場で流行を減らす?

C-reactive protein in the differentiation of adenoviral, EB viral and streptococcal tonsillitis in children (3例の滲出性扁桃炎)







Adenovirus

Group A streptococcus

EB virus

迅速抗原検査できない時代: Eur J Pediatr 1986; 145: 204-206

A群 β 溶血性レンサ球菌 (GABHS)



http://byqsn.com/red-spots-on-roof-of-mouth-sore-throat.html/red-spots-on-throat-beautiful-red-spots-on-roof-of-mouth-sore-throat

急性咽頭炎 Acute pharyngitis

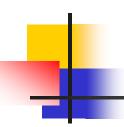


当院外来での溶連菌: 迅速抗原検査の実際

- 検査を行う場合
 - 発熱、咽頭痛で受診し、咽頭所見が溶連菌を疑わせる時。
 - 以前から鼻汁、咳の症状があっても良い。(発熱、咽頭痛、鼻汁、咳が同時に出現した時は感冒の可能性が高い)
 - 他の症状がなくても猩紅熱様の発疹がある時。
 - 短期間の間に3回連続して再発(再感染OR再燃=除菌失敗?)
 - 除菌確認のため迅速抗原検査(培養検査:マクロライド感受性?)
- 検査を控える場合
 - 年齢:2歳以下は咽頭所見がないなら、なるべく検査しない。
 - 流行の状況はあまり重要視しない。(常在性)
 - 流行っているからといって、むやみに検査しない。(健康保菌者を検出)

過剰な検査による保菌者への抗菌薬治療を減らす。

臨床診断より、迅速抗原検査を優先する。



迅速診断陽性時の注意点

- *S. pyogenes* carrier 保菌者 : 1<mark>2%</mark>
 - Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374206/
- 治療開始
 - 次の日は集団生活は禁止
 - 服薬後24時間以上経過し
 - 発熱など改善:集団生活へ
 - 発熱など持続し改善がなければ、再度病院へ
- 他の疾患を見逃している。(発熱の原因が他にある)
 - 伝染性単核症(20.7%は溶連菌保有。Clin Pediatr. 2003; 42: 417-420)
 - 川崎病
 - インフルエンザ(但し、インフルエンザを心配して受診して溶連菌の場合が多い)
 - その他

A群連鎖球菌による咽頭・扁桃炎の内服治療

薬剤名	小児投与量	最大量	投与期間
第1選択 アモキシシリン(AMPC)	30~50 mg/kg/日·分2~3	1,000 mg/日	10日間
第2選択 セファレキシン(CEX) セフジニル(CFDN) セフジトレンピボキシル(CDTR-PI) セフカペンピボキシル(CFPN-PI) セフテラムピボキシル(CFTM-PI)	25~50 mg/kg/日·分2~4 9~18 mg/kg/日·分3 9 mg/kg/日·分3 9 mg/kg/日·分3 9~18 mg/kg/日·分3	1,000 mg/日 300 mg/日 600 mg/日 450 mg/日 300 mg/日	短期投与 10日間 5日間 5日間 5日間 5日間 5日間
上記のセファロスポリン系薬 クラリスロマイシン(CAM)	性を確認 15 mg/kg/日・分2 も、再燃が多いという報告がある 20 mg/kg/日・分3	再発例では10日 (Int J Pediatr 2009; / 400 mg/日 500 mg/日 900 mg/日	

同胞への予防投与は、同胞への感染は 5%程度であり、推奨できない。

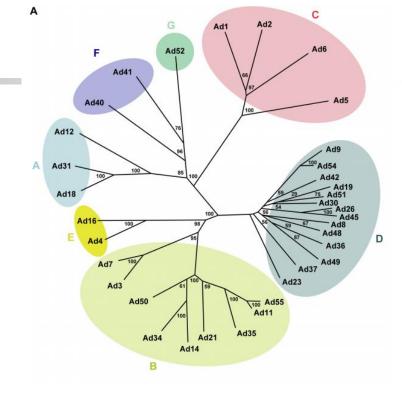
(Ped Infect Dis J 2007; 26: 139-41)

※一部約薬剤において、国内承認投与量と異なる 薬剤がございます。

小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017(改)

アデノウイルス

エンベロープを持たないDNA ウイルスで、アルコールは無効、塩素消毒が有効



J Virol 2011; 85: 4222-4233

アデノウイルスの種、型と疾患との関連

種	型 (51種類の血清型および 52型以降の遺伝型)	疾患
A	12, 18, 31, (61)	感染性胃腸炎
B, type 1	3 7 16, 21, 50	急性呼吸器感染症 (咽頭炎、肺炎など)(ARI) 咽頭結膜熱(PCF) 流行性角結膜炎(EKC)
B, type 2	11, 14, 34, 35, <u>55</u>	出血性膀胱炎、急性呼吸器感染症(ARI)
C	1 2, 5, 6, (57)	急性呼吸器感染症(咽頭炎、扁桃炎など)(ARI) 咽頭結膜熱(PCF)
D	8-10, 13, 15, 17, 19/19aが64, 20, 22-30, 32, 33, 36, 37-39, 42-49, 51, 53, 54, 56, (81)	流行性角結膜炎(EKC) 尿道炎
E	4)	急性呼吸器感染症(ARI)、 <mark>咽頭結膜熱(PCF)</mark> 流行性角結膜炎(EKC)
F	40, 41	感染性胃腸炎
G	52	感染性胃腸炎

重症肺炎

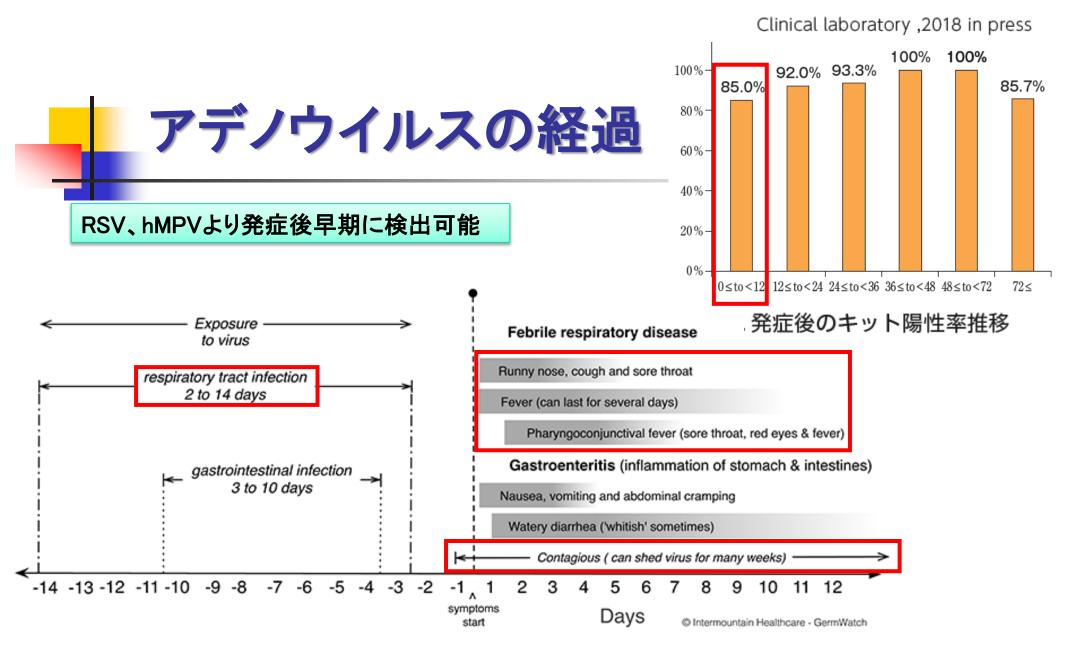
Adenovirus 7 (MMWR 1983; 32)

Adenovirus 55 (Emerg Infect Dis J 2016; 22)

Eur J Microbiol Immunol 2014; 4: 26-33.

IASR Vol. 38 p.133-135: 2017年7月号

咽頭結膜熱・流行性角結膜炎マニュアル(第3版) 国立感染研究所



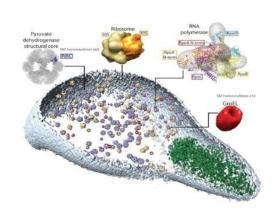
当院外来でのアデノウイルス: 迅速抗原検査の実際

- アデノウイルス感染の子どもに接触あり
 - 乳幼児+不明発熱(他に症状が少ない)
- アデノウイルス感染の子どもとの接触が不明
 - 滲出性扁桃炎+発熱
 - GABHS、EBVなどとの鑑別
 - 3日以上の不明発熱
 - WBC、CRPから細菌感染を疑うが、感染源が不明で、他に症状が少なく比較的元気。

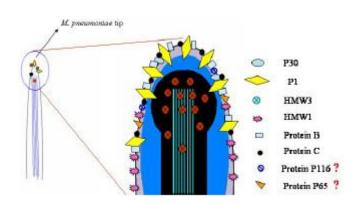
アデノウイルス感染症なら、不必要な抗菌薬の使用を減らす。

AOMを発症したら抗菌薬を使用

マイコプラズマ

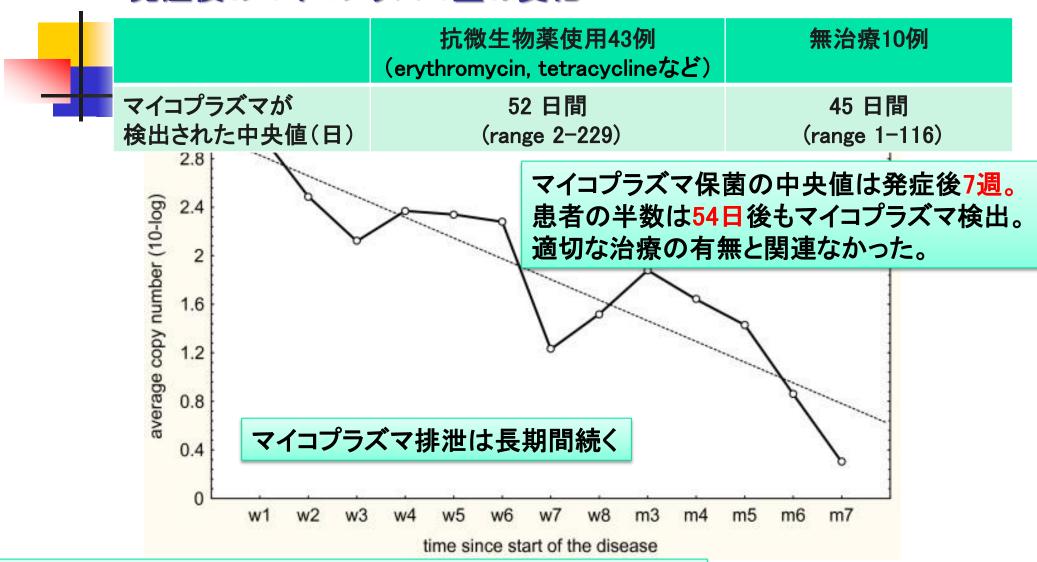


Science 2009; 326; 1268-1271



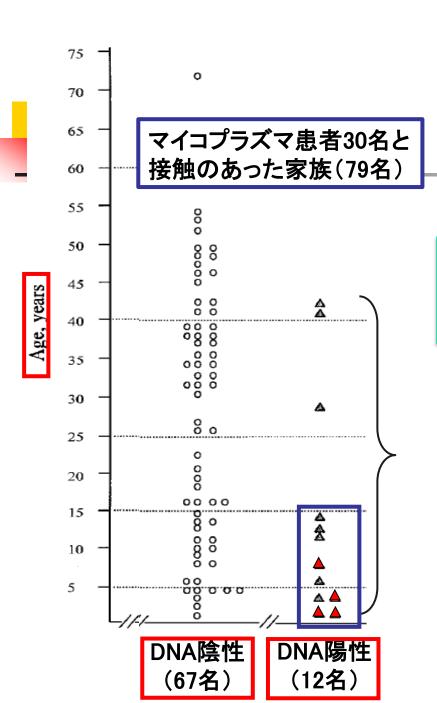
Front Bios 2007; 12: 690-699

53名のマクロライド感受性のマイコプラズマ感染者の 発症後のマイコプラズマ量の変化



不顕性感染者も数か月間マイコプラズマを排泄している症例がある。 (PLoS Med 2013; 10: e1001444)

BMC Microbiology 2008; 8: 93



マイコプラズマ家族内感染

Children are reservoirs for *M. pneumoniae*.

→マイコプラズマ感染以外でマクロライド
長期投与による耐性化に注意

DNA陽性の12名の中で9名 (75%)は小児 小児9名の中で無症状は4/9 (44%)

- ▲ 症状あり
- ▲ 無症状

家族内感染は、小児が多く、約半数は無症状

J Infect Dis 2001; 183: 675-678

マイコプラズマ肺炎に対する経口抗菌薬

抗菌薬	用法•用量	投与法	投与期間	
第1選択薬				
エリスロマイシン(EM)	25~50mg/kg/日、分4~6	経口	14日	
クラリスロマイシン(CAM)	10~15mg/kg/日、分2~3	経口	10日	
アジスロマイシン(AZM)	10mg/kg/日、分1	経口	3日	
マクロライド耐性マイコプラズマが強く疑われる場合:				
トスフロキサシン(TFLX)	12mg/kg/日、分2	経口	7~14日	
ミノサイクリン(MINO)	2~4mg/kg/日、分2 (8歳以上)	経口、点滴静注	7~14日	

治療期間は長すぎないか?

※一部約薬剤において、国内承認投与量と異なる 薬剤がございます。

小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017(改)

当院外来でのマイコプラズマ: 迅速抗原検査の実際

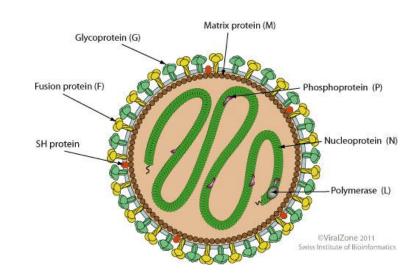
- 周囲にマイコプラズマの子どもがいるか?
 - 現在、巷で流行しているか?
 - 学校、家庭に患者がいる場合→信頼性が高く早めに検査。
 - 保育園、幼稚園に患児がいる場合→信頼性に不安。(どのような検査で診断されたか?)
- 肺炎:迅速抗原検査(治療薬があり、高い感度が必要だが感度が低い)
 - 陽性→確信をもって治療 臨床診断の補助
 - 陰性でも以下の場合(典型例)など総合的に判断し治療 臨床診断を優先
 - 年齢:4~5歳の乳幼児~学童。
 - 症状:発熱と強い乾性咳嗽(βラクタム系抗菌薬を使用しても発熱や咳嗽が治らない)
 - 血液検査:白血球数は正常~10000~15000程度の軽度の上昇。CRPは陰性~軽度上昇。
 - 胸部聴診所見に乏しい(気管支喘息は除く)
 - レントゲン写真でスリガラス状陰影
- 気管支炎:迅速抗原検査?
 - 発熱が3日以上発熱が持続していたり、解熱後も咳が持続。
 - 喘息児が治療にもかかわらず喘鳴、咳が長引く場合。

RSウイルス (RSV)

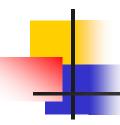
Orthopneumovirus - human respiratory syncytial virus A2 (15,222 nt)



ICTV



ViralZone



当院外来でのRSウイルス: 迅速抗原検査の実際

保険適応:外来:1歳未満

入院:年齢制限なし

乳児の重症化院内感染を防ぐ

- RSVの子どもと接触あり
 - 1歳未満 (保険適応)
 - 重症になる可能性が高い:但し、呼吸器症状がないなら検査しない。
 - 1歳以上
 - 重症例: 臨床症状(呼吸困難)+聴診所見で判断
- RSVの子どもと接触が不明
 - 重症例: 臨床症状(呼吸困難)+聴診所見で判断

RSVの重症例、重症化の可能性のある患者の診断に重要。

AOM、2次性細菌性肺炎を発症したら抗菌薬を使用

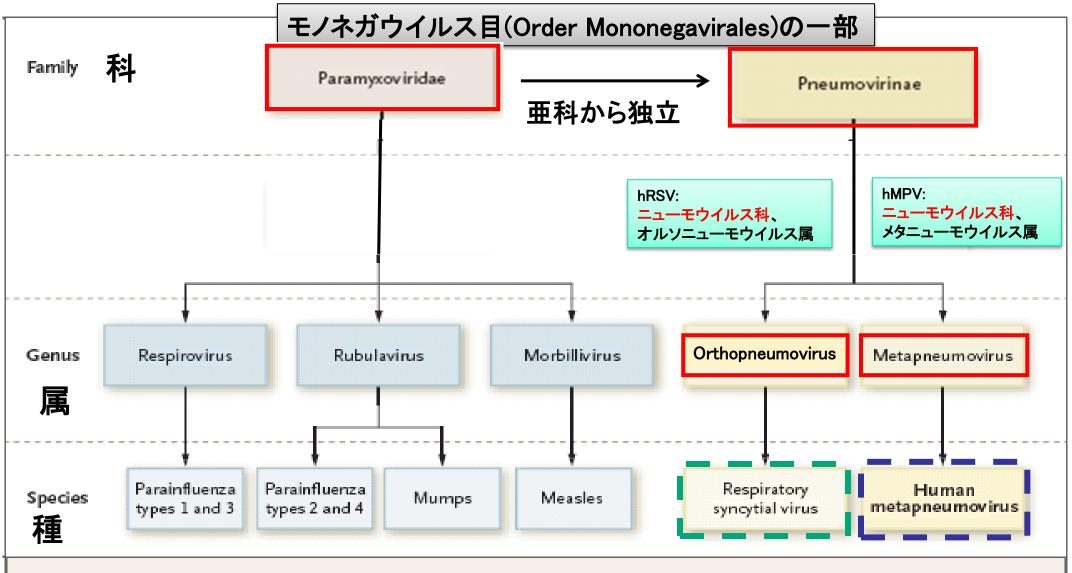
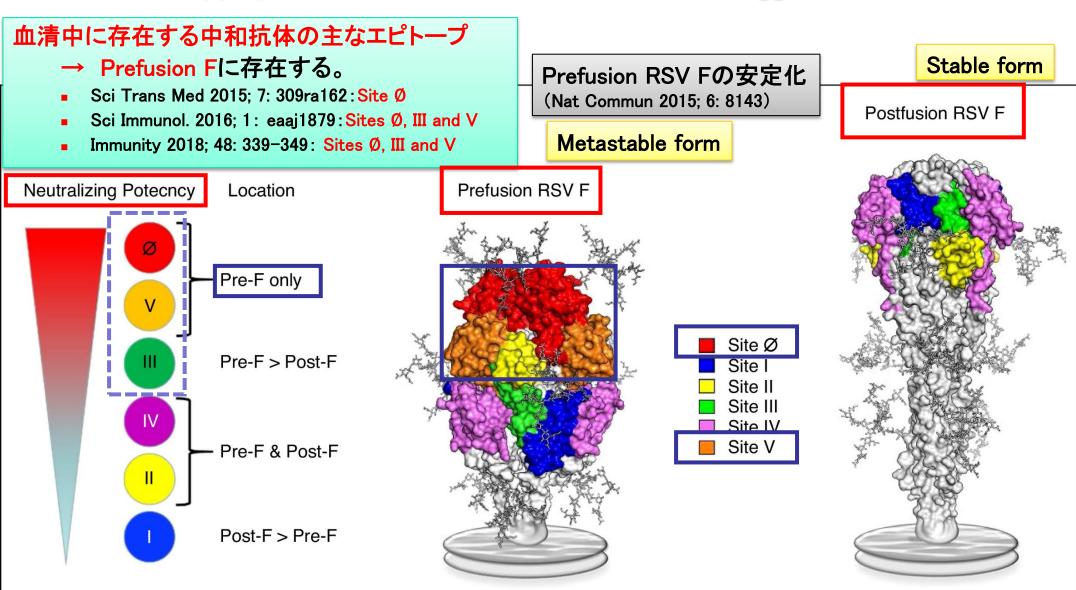


Figure. Classification of Viral Pathogens of the Paramyxoviridae Family That Infect Humans.

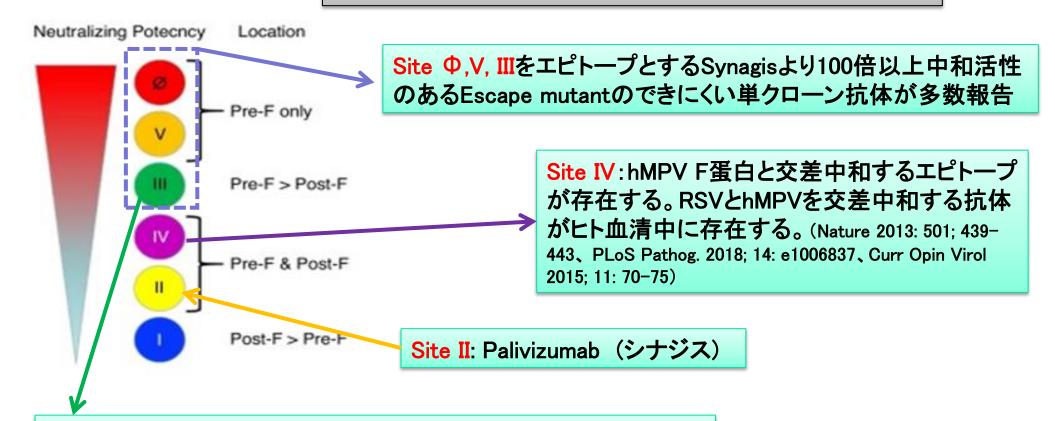
Among these pathogens, human metapneumovirus is most closely related to respiratory syncytial virus. Not shown is avian pneumovirus, a member of the metapneumovirus genus that is genetically quite similar to human metapneumovirus.

Fusion(融合) RSV F蛋白+細胞Nucleolin (trigger)



中和活性をもつ単クローン抗体のエピトープ

Prefusionワクチンの開発、 Prefusionに対する完全ヒト型単クローン抗体の開発



RSVの初感染: Site IIIに対する抗体が産生(再感染を防げない) 再感染を受けるにつれ、Site Ø、Vに対する抗体が増加。

ヒト・メタニューモウイルス (hMPV)





Fusion protein (F)

SH protein

Phosphoprotein (P)

Polymerase (L)

Swiss Institute of Bioinformatics

ICTV

ViralZone



改定前

以下のいずれにも該当する患者

- ・当該ウイルス感染症が疑われる 6 歳未満の患者
- ・画像診断により肺炎が強く疑われる患者

RSV:乳児が重症化 hMPV:幼児が重症化



改定後

以下のいずれにも該当する患者

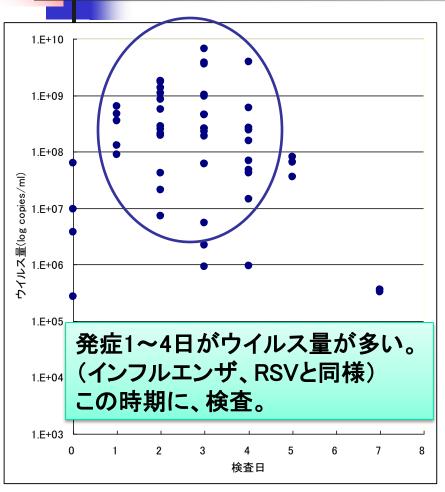
- ・ 当該ウイルス感染症が疑われる6歳未満の患者
- ・画像診断<mark>又は胸部聴診所見</mark>により<mark>肺炎が強く疑われる患者</mark>

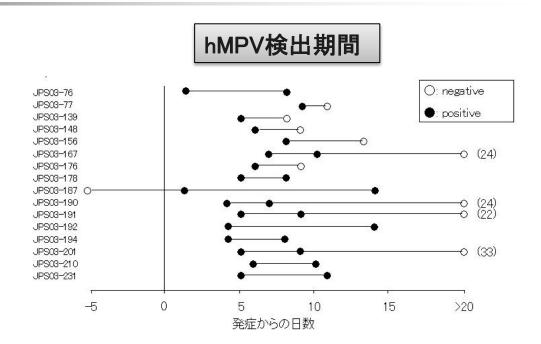
画像診断できない 施設のために

hMPVの重症患者の診断に重要。

RT-PCR陽性検体のウイルス量と検出期間

RT-PCR陽性68検体のウイルス量





1~2週間は検出される。 (RSVと同様、インフルエンザより長い)

J Clin Microbiol 2004: 42: 126-132

J Clin Microbiol 2008; 46: 928-932



- hMPVの子どもと接触あり
 - 臨床症状(発熱、咳、呼吸困難)+聴診所見(吸気性ラ音±呼気性喘鳴)
- hMPVの子どもとの接触は不明だが、流行時期(3-6月)
 - 臨床症状(3日以上の発熱、咳、呼吸困難)+聴診所見(吸気性ラ音・単気性喘鳴)

RSVより重症者は少ない(入院はRSVの約1/4):大多数は普通感冒や気管支炎 →重症例のみ検査 (聴診所見が重要)

AOM、2次性細菌性肺炎を発症したら抗菌薬を使用

集団生活の場で感染の伝搬を防ぐことができない理由

	保険適応の 制限	抗微生物薬	感染経路*	感染力	不顕性感染~ 軽症患者	長期排泄
GABHS	×	0	接触、飛沫	+	十 (健康保菌者:12%)	十 (除菌失敗 ~数月)
Adenovirus	×	×	接触、飛沫、空気	+++	十(50%以上)	十 (~3週) Ad-C(潜伏感染)
RSV	0	×	接触、飛沫、空気	+++	十 (年齢と伴に増加)	十(~2週)
hMPV	0	×	接触、飛沫、 (<mark>空気</mark>)	+++	十 (健康成人:13%)	十(~2週)
Mycoplasma	×	0	接触、飛沫	++	+	十(~7週)

* Current Opinion in Virology 2018, 28:142-151改

集団生活の場で、完全に伝搬を防ぐことは困難。軽症な子どもに検査はすべきでない。

集団生活の場での迅速抗原検査の適応

「検査のための受診」が増えている。

- 検査をするか否かは総合的に判断する。(流行状態、年齢、症状、治療の有無、保険適応など)
 - 治療あり:早期診断で早い治療を開始。
- 症状の重症度が検査するか否かが一番のポイント。
- 集団生活の場所では感染の伝搬を防ぐのが難しいことを念頭に。
 - 集団生活の場の管理者:正しい感染症への教育。
 - Standard precaution (標準予防策)
 - 陽性者が出ても過剰に反応しない。流行状況を知らせる。
 - 保護者に病院で検査をしてくることを強いない。
 - 検査するか否かは、医師に任せてほしい。
 - 保護者
 - (迅速診断を見合わせた時)発熱が24時間なくなってから登園、登校する。

「検査ができるからする」というのではなく、それぞれの感染症の症状・診察所見を総合的に 判断して迅速検査を行うことが大切。



ご清聴ありがとうございました

抗菌薬の適正使用



Article | Published: 03 September 2018

Global spread of three multidrug-resistant lineages of Staphylococcus epidermidis

Superbug

Nature Microbiology **3**, 1175–1185 (2018)



「小児科の話題」に戻る

https://doctor.99soudan.net/index5.htm