

原 著

当院で経験した生後3か月未満の発熱症例の検討 ～ Hib・肺炎球菌ワクチン定期接種化と COVID-19 流行を経た19年間の変化～

保坂郁実, 渡邊祐莉子, 岡藤麻未, 保坂裕美,
齋藤衣子, 池田久剛, 小林浩司
山梨厚生病院 小児科

要 旨：日本では2013年にヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型及び肺炎球菌ワクチンが導入されて重症細菌感染症 (serious bacterial infection ; SBI) が減少し, 2020年からの COVID-19 流行により感染症の総数が激減した。2004年4月から2022年6月までに山梨厚生病院に入院した生後3か月未満の発熱症例543例について, ワクチン導入や COVID-19 流行が症例総数や SBI の割合に与えた影響を検討した。SBI の割合は2004年4月から2013年3月の「ワクチン開始前」5.6%, 2013年4月から2020年2月の「ワクチン開始後」7.4%, 2020年3月から2022年6月の「COVID-19 流行後」16.7%となった。3期間の SBI の割合については「ワクチン開始前」と「ワクチン開始後」, 「ワクチン開始後」と「COVID-19 流行後」の比較では有意差を認めなかったが, 「ワクチン開始前」と「COVID-19 流行後」とでは有意差を認めた。

また, SBI 群とウイルス感染症を主体とする非 SBI 群で比較すると, 来院時体温, 白血球数, 好中球数, CRP 値で有意差を認めた。これらの項目が高値を示す際にはより SBI の可能性を考慮し見逃さないことが重要である。

キーワード 生後3か月未満, 発熱, 重症細菌感染症, COVID-19, 予防接種後発熱

I. 緒 言

生後3か月未満の乳児の発熱は発症時に菌血症, 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 ; 以下, SBI) と一般的なウイルス感染症と区別がつきにくい¹⁻³⁾ ことから原則入院としている施設が多い。また, 生後3か月未満の発熱症例のうち9割がウイルス感染症であるものの, 残りの1割に SBI が存在していると報告されており^{1,4)}, ウイルス感染症が大きな割合を占める中で SBI を見逃

さないことは重要である。American Academy of Pediatrics からは日齢8から60日の児の発熱についてのガイドライン⁵⁾ が示されているが, 現在本邦では明確なガイドラインは示されておらず, 入院適応や検査項目, 抗菌薬使用の有無は各施設の判断となっている。

日本では2013年4月にヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型 (Haemophilus influenzae type b ; 以下, Hib) ワクチンと肺炎球菌ワクチンが米国に遅れること20年で定期接種に追加された。ワクチン導入前は15歳未満の細菌性髄膜炎の原因菌として Hib が53.7%, 肺炎球菌が17.9%を占めており, 両者とも髄膜炎の他に, 敗血症や肺炎などの起炎菌として高い

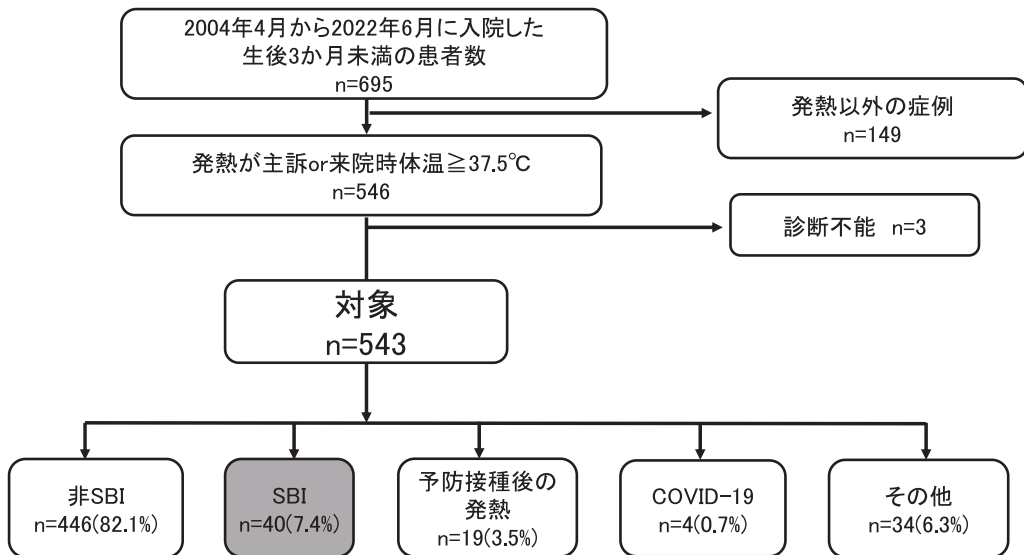


図1. SBIは菌血症、尿路感染症、細菌性髄膜炎とし、本検討ではそれぞれ、9例（うち尿路感染症によるもの3例、細菌性髄膜炎によるもの1例）、29例、2例であった。

頻度で認められていた (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/corynebacterium-m/corynebacterium-idwrs/2113>)。管らはワクチン導入により、細菌性髄膜炎を含む Hib・肺炎球菌を起炎菌とする SBI は激減したと報告している⁶⁾。

また、2020年からは COVID-19 の流行によるマスク着用・アルコール消毒などの感染対策や集団行動の制限により、小児の感染症は減少している。海外では Mittal らが COVID-19 流行後はその他のウイルス感染症の減少に伴い、日齢 56 未満の SBI の割合が増えたとしている¹⁾。本邦でも COVID-19 の流行による小児科受診の患者数の減少や COVID-19 以外の感染症の減少についての報告はあるが^{7,8)}、生後 3 か月未満の発熱において、COVID-19 の流行が患者数や SBI の割合にどのような変化をもたらしたかを検討した報告はない。

山梨厚生病院小児科（以下、当院）は地域の一次・二次医療を担っており、日中は一般診療、夜間休日には山梨県国中地域の二次救急病院として救急搬送や紹介患者の受け入れを行っている。

2004年4月から2022年6月までに当院に入院した生後3か月未満の発熱の症例において、2013年の Hib・肺炎球菌ワクチン定期接種化や2020年の COVID-19 流行が、患者数や SBI の割合に与えた影響や、SBI と SBI 以外の患者間のデータを比較し、来院時の検査で SBI の可能性を判断できる指標となりうるかを検討した。

II. 対象および方法

2004年4月から2022年6月に当院に入院した生後3か月未満の症例 695 例のうち、主訴が発熱または来院時体温が 37.5℃ 以上であったものが 545 例であり、うち診断不能であった 2 例を除く 543 例を対象とした（図 1）。

SBI は多くの文献で菌血症、尿路感染症、細菌性髄膜炎と定義されており^{1,3,4)}、本検討も同様に定義した。診断基準は、菌血症は血液培養で細菌が検出されコンタミネーションを除外したもの、尿路感染症はカテーテル尿で 10^4 CFU/ml 以上、パック尿で 10^5 CFU/ml 以上

の菌の検出を認めたもの、細菌性髄膜炎は髄液培養より菌の検出を認めたものとした。

SBI以外の分類については、咳嗽・鼻汁などの気道症状を認めたものと、突発性発疹や手足口病、ウイルス性胃腸炎など common disease と呼ばれる一般的な感染症を合わせたものを「SBI以外の感染症（以下、非SBI）」、予防接種の副反応による発熱を「予防接種後の発熱」、COVID-19感染は前述の非SBIと分けて「COVID-19」とした。その他の川崎病や高サイトカイン血症など感染症以外の要因を含む症例と、脳炎・脳症などの common disease とはならない感染症を合わせたものを「その他」とし、「SBI」と合わせて5つのサブグループに分類した。今回のSBIの定義では細菌性・ウイルス性肺炎ともに該当しないことから、本検討では細菌性肺炎とウイルス性肺炎の区別を行わず、両者とも非SBIに分類した。

2013年4月にHib・肺炎球菌ワクチンが定期接種化され、2020年3月に当県でCOVID-19の1例目が確認されたことから、2004年4月から2013年3月を「ワクチン開始前」、2013年4月から2020年2月を「ワクチン開始後」、2020年3月から2022年6月を「COVID-19流行後」と3つの時期に分けて検討した。3期間のSBIの割合の比較はカイ二乗検定により多重比較し、有意水準はBonferroni法による補正により $p < 0.0167$ とした。

また、「SBI」と大部分が軽症とされる「非SBI」において来院時の体温や一般的な血液検査についてt検定により比較検討し、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

Ⅲ. 結 果

A. 対象症例の内訳

図1に対象の内訳を示す。SBIは40例(7.4%)であり、そのうち菌血症が9例（うち尿路感染症によるもの3例、細菌性髄膜炎によるもの1例）、尿路感染症29例、細菌性髄膜炎2例であった。SBI以外は、非SBIが446例(82.1%)、

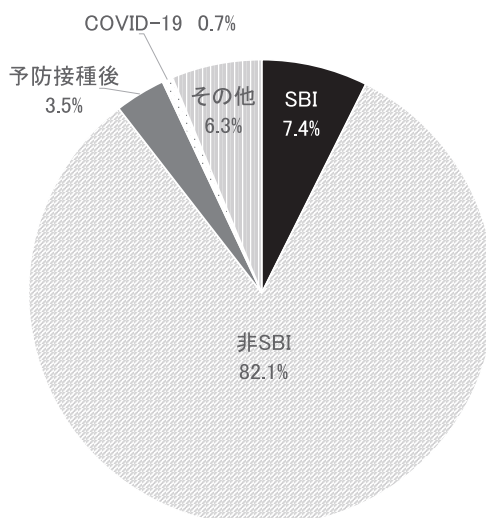


図2. 対象543例の内訳はウイルス感染症が大半を占め、SBIは7.4%とこれまでの報告と相違ない結果となった。

予防接種後の発熱が19例(3.5%)、COVID-19が4例(0.7%)、その他は34例(6.3%)であった(図2)。その他の内訳は、無菌性髄膜炎(12例)、川崎病(6例)、皮膚感染症(3例)、高サイトカイン血症(2例)、脳炎・脳症(2例)、血球貪食症候群(1例)、うつ熱(8例)であった。

B. 年次推移

Hib・肺炎球菌ワクチンの導入やCOVID-19の流行が生後3か月未満の発熱の症例数にどのような影響を与えたかを検討するために、年次推移で検討を行った。図3に前述の5つのサブグループに分けたものを示す。2004年が9か月分、2022が6か月分のデータであることを考慮すると、全体の症例数では2015年の50件が最多、2021年の17件が最少となった。

2013年のHib・肺炎球菌ワクチンが定期接種化されてからは1～4例/年の予防接種後の発熱が認められている。細菌性髄膜炎は菌血症に合併していた1例を含めて合計3例であり、2005年、2008年、2012年に認めた。症例数が少ないため推移を検討することは不可能で

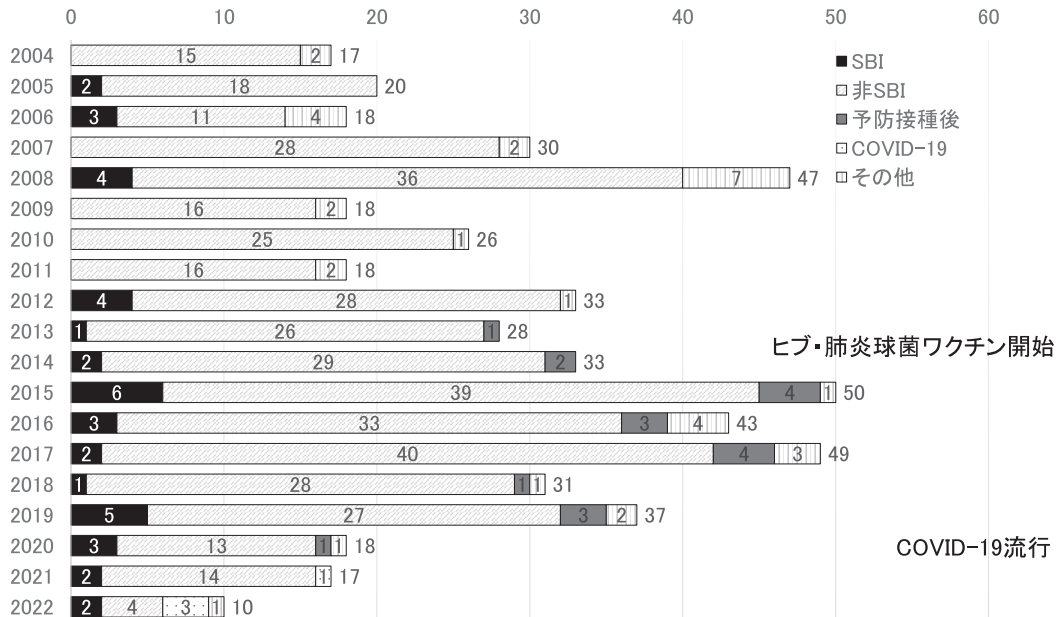


図3. 年次推移をSBI, 非SBI, 予防接種後の発熱, COVID-19, その他の5群に分けて表示した。

あるが、Hib・肺炎球菌ワクチンが定期接種化されてからは細菌性髄膜炎の症例を1例も認めなかった。COVID-19が流行し始めた2020年からは入院総数は半減しているが、その中でもSBIは変わらず2～3例/年と一定数いることが確認された。COVID-19による入院は1～3例/年であった。

C. 3期間でのSBIの検討

前述した「ワクチン開始前」, 「ワクチン開始後」, 「COVID-19流行後」の3つの期間に分けて検討すると、対象総数はそれぞれ232例, 269例, 42例となり、ひと月当たりの症例数は2.15例, 3.24例, 1.5例であった(図4)。COVID-19流行により症例総数が半数以下までに激減した。その原因として、「ワクチン開始前・開始後」の期間で85.3%, 81.4%と大半を占めていた非SBIの割合がCOVID-19流行により66.7%にまで減少していたことが挙げられる。非SBIの割合の減少に伴いSBIの割合は「ワクチン開始前」5.6%, 「ワクチン開始

後」7.4%, 「COVID-19流行後」16.7%となった。3期間のSBIの割合については、「ワクチン開始前」と「ワクチン開始後」で $p = 0.4099$, 「ワクチン開始後」と「COVID-19流行後」で $p = 0.0481$ で有意差を認めなかったが、「ワクチン開始前」と「COVID-19流行後」の比較では $p = 0.0112$ と有意差を認めた。

D. 来院時体温と血液検査の比較

「SBI」40例と「非SBI」446例において、来院時体温と一般的な採血項目である白血球数, 好中球数, 血小板数, CRP値について比較した。表1に示すように、白血球数, 好中球数, CRP値で p 値 <0.05 の有意差を認めたが、血小板数は有意差を認めなかった。

IV. 考 察

生後3か月未満児は免疫学的に未熟なため、重症感染症に罹患しやすく、3か月を超えた乳児に比べて重篤な疾患に罹患するリスクが高い

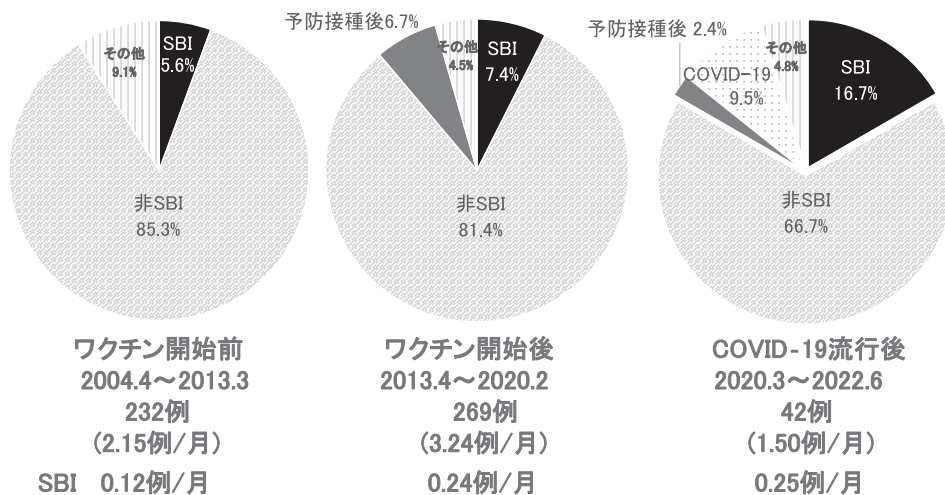


図4. COVID-19の流行により、症例総数がひと月当たり2.15件（ワクチン開始前）、3.24件（ワクチン開始後）から1.5件と減少した。COVID-19流行前に大半を占めていた非SBIの割合が減り、SBIは5.6%（ワクチン開始前）、7.4%（ワクチン開始後）から16.7%と増加し、ワクチン開始前とCOVID-19流行後の期間で有意差を認めた。

表1. 非SBIとSBIのデータをt検定により比較検討すると、来院時体温、白血球数、好中球数、CRPで有意差を認めた。

	非SBI		SBI		p	
	平均値	SD	平均値	SD		
体温	℃	37.87	0.58	38.16	0.75	0.003
白血球数	/μL	9,687	3,939	14,216	6,262	<0.001
好中球数	/μL	3,761	2,524	7,166	3,961	<0.001
血小板	10 ⁴ μL	43.58	12.41	44.7	15.45	0.604
CRP	mg/dL	0.78	1.46	2.44	2.28	<0.001

といわれている⁹⁾。そのため入院管理をしている施設が多く、本邦では入院率が73.3%という報告もある¹⁰⁾。2015年に久保川らは、一次救急医療を担う神戸こども初期救急センターに来院した生後3か月未満の発熱児249例について報告している⁴⁾。SBIを同様に定義しており、SBIは7.6%（19/249例）で全例が尿路感染症、うち1例に菌血症を合併していた。呼吸器感染症は57.4%（143/249例）、ウイルス感染症が12.0%（30/249例）であり、合計69.4%となる。本検討でもSBIの割合は1割弱、非SBIが多

くの割合を占めており、久保川らの報告と相違ない結果であった。

本邦では2013年にHib・肺炎球菌ワクチンが定期接種化され、また、2020年からはCOVID-19の流行と小児の医療を取り巻く状況は変化してきた。Hib・肺炎球菌ワクチンは主に細菌性髄膜炎の予防として生後2か月からの接種が開始されており、ワクチンの導入により重症感染症が減少したと菅らは報告している⁶⁾。本検討は1施設での検討であり、ワクチンの導入によるSBI総数や細菌性髄膜炎の推

移を検討することはできなかった。しかし、細菌性髄膜炎についてはワクチン開始前には合計3症例を認めたが、ワクチン導入後は1症例も認めていない。また、本検討におけるSBIは尿路感染症が8割(菌血症例を含めて32/40例)を占めていたことも、ワクチン導入によるSBIの減少を検討できなかった理由と考える。

予防接種による発熱での入院については、2013年の導入後は1~4例/年あったが、2021年からは0例/年と低下しており、ワクチン後の発熱についての啓発が進んだことも考えられた。

COVID-19流行による影響について、Hartnettらは10歳未満の救急外来受診者が50%低下し、その内上気道感染症は84%、ウイルス感染症全体は79%低下したと報告している¹¹⁾。ウイルス感染症の割合の低下がSBIの割合に与える影響についても複数の報告において議論されており、Shraddhaらの報告ではCOVID-19流行後の1年間(2020年3月~2021年2月)と、流行直前の2年をそれぞれ1年単位(2018年2月~2019年3月, 2019年3月~2020年2月)で比較したところ、SBIの割合はCOVID-19流行後の1年では28.4%、流行直前の1年は11.7%、その前年は6.9%であり¹⁾、COVID-19流行により「ステイホーム」や「学校閉鎖」などの感染対策により気道感染症の割合が低下したことによる影響が示唆されていた。本検討でも入院患者数は「ワクチン開始前」が2.15例/月、「ワクチン開始後」が3.24例/月なのに対し、COVID-19流行後は1.5例/月であった。非SBIの占める割合も「ワクチン開始前」85.3%、「ワクチン開始後」81%から「COVID-19流行後」は67%に減少しており、それに伴ってSBIの割合は「ワクチン開始前」5.6%、「ワクチン開始後」7.4%、「COVID-19流行後」16.7%となったが、3期間の割合の多重比較では「ワクチン開始前」と「COVID-19流行後」の期間の比較でのみ有意差を認めた。SBIのひと月当たりの症例数は「ワクチン開始前」0.12例、「ワクチン開始後」0.24例、「COVID-19流行後」

0.25例であることを考慮するとSBIの症例の絶対数、割合は変わらず一定数存在すると考えられる。

SBIが一定数存在することにより、より重症感染症を見落とさないよう判断することが重要となる。来院時体温や一般的な採血項目(白血球数、好中球数、血小板数、CRP値)についてSBIと非SBIで検討したところ、血小板数以外の項目で有意差を認め、それらが高値を示す場合はよりSBIの可能性を考える必要性があると改めて示された。アメリカで提唱されたガイドライン⁵⁾では日齢8から21、日齢22から28、日齢29から60日に分けて、それぞれ検査項目と治療指針を示しているが、どの日齢でも炎症マーカーの基準をプロカルシトニン >0.5 ng/ml, CRP >20 mg/L(2 mg/dl), 好中球数 >4,000-5,200/mm³とし、日齢22以上では体温 >38.5℃を追加している。フィラデルフィアこども病院ではこのガイドラインを元にクリニカルパス(<https://www.chop.edu/clinical-pathway/febrile-infant-emergent-evaluation-clinical-pathway>)を作成しており、Mittalらの検討¹⁾もこのパスに則って施行された。本検討でのSBI症例については体温 > 38.5℃の症例が30%(12/40例)、好中球数 >4,000/mm³が81.5%(22/27例)、CRP >2 mg/dlは47.3%(18/38例)となった。SBI症例の中でも炎症マーカーの基準を満たしていないものもあったが、アメリカのガイドラインでも髄液検査や抗生剤の使用を検討する項目のひとつとして使用しており、全例で尿検査と血液培養の採取は行う方針となっている。

血液データや体温のみでSBIの可能性を判断することはできないが、必要な検査を行った上で体温や炎症反応が高値を示す場合はよりSBIの可能性について考慮し見逃さないようにすることが重要である。

V. 結 語

COVID-19の流行により3か月未満の発熱

児の症例は約半数に減少したが、SBIの割合は変わらなかった。これらは、感染対策による感染症の総数の低下がみられたCOVID-19流行後にも一定数のSBIが存在することを示しており、よりSBIを見逃さないようにすることが重要である。

引用文献

- 1) Mittal S, Muthusami S, Marlowe L, Knerr S, Prasto J, *et al.*: Neonatal Fever in the COVID-19 Pandemic odd of a serious bacterial infection. *Pediatric Emergency Care*, 38: 43–47, 2022
- 2) Wolff M, Bachur R: Serious Bacterial Infection in Recently Immunized Young Febrile Infants. *Academic Emergency Medicine*, 16: 1284–1288, 2009
- 3) Bachur RG, Harper MB: Predictive Model for Serious Bacterial Infections Among Infants Younger Than 3 Months of Age, *Pediatrics*, 108: 311–316, 2001
- 4) 久保川育子, 森岡一朗, 忍頂寺毅史, 池田真理子, 森貞直哉, ほか: 小児初期救急施設を受診した生後3か月未満の発熱児の臨床疫学的検討. *日本小児救急医学会雑誌*, 14: 30–36, 2015
- 5) Pantell RH, Roberts KB, Adams WG, Dreyer BP, Kuppermann N, *et al.*: Clinical Practice Guideline: Evaluation and Management of Well-Appearing Febrile Infants 8 to 60 Days Old. *Pediatrics*, e2021052228, 2021
- 6) 管秀: ワクチンによる細菌性髄膜炎の制御と課題. *神経感染症*, 27: 28–33, 2022
- 7) Fukuda Y, Tsugawa T, Nagaoka Y, Ishii A, Nawa T, *et al.*: Surveillance in hospitalized children with infectious disease in Japan: Pre-and post-coronavirus disease 2019. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 27: 1639–1647, 2021
- 8) 五嶋実波, 和田幹生, 松島和樹, 大阿久達郎, 中川晃輔, ほか: COVID-19流行による都市部中規模病院の家庭医療初診外来の変化. *日本プライマリ・ケア連合学会雑誌*, 45: 2–9, 2022
- 9) Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW 3rd, Schor NF, Behrman RE: ネルソン小児科学 原著第19版. 衛藤義勝(原著編), エルゼビア・ジャパン, 東京: 325–327, 2015
- 10) 佐藤厚夫, 北形仁, 佐藤由香, 清水博之, 坂本祐子, ほか: 重症細菌感染症鑑別クライテリアを利用した生後3か月未満の発熱児の管理. *日本小児救急医学会雑誌*, 8: 16–20, 2009
- 11) Hartnett KP, Kite-Powell A, DeVies J, Coletta MA, Boehmer TK, *et al.*: Impact of the COVID-19 Pandemic on Emergency Department Visits—United States, January 1, 2019–May 30, 2020. *MMWR*, 69: 699–704, 2020

A Review of Febrile Infants Younger than 3 Months ~Changes Over 19 Years Following the Induction of Routine Hib and Streptococcus Pneumoniae Vaccines and the Covid-19 Pandemic~

Ikumi HOSAKA, Yuriko WATANABE, Asami OKAFUJI, Hiromi HOSAKA,
Kinuko SAITO, Hisatake IKEDA and Koji KOBAYASHI

Department of Pediatrics, Yamanashi Kosei Hospital

Abstract: The introduction of Haemophilus influenzae type b and Streptococcus pneumoniae vaccines in 2013 reduced serious bacterial infections (SBI) in Japan. Furthermore, the COVID-19 pandemic from 2020 led to a sharp drop in viral infections. In the period between April 2004 and June 2022, 543 febrile infants (3 months or younger) were hospitalized in Yamanashi Kosei Hospital. We aimed to determine whether the introduction of vaccines and COVID-19 pandemic led to changes in the total number of patients and SBI rate.

The rate of SBI in the pre-vaccine introduction period from April 2004 to March 2013 was 5.6%, that in the post-vaccine introduction period from April 2013 to February 2020 was 7.4%, and it was 16.7% after the COVID-19 pandemic period from March 2020 to June 2022. Comparing the percentage of SBI in the three periods, that between the pre-vaccine introduction period and COVID-19 pandemic period showed a significant difference. In addition, comparisons of SBI with non-SBI groups, which consisted mainly of common viral infections, revealed significant differences in: temperature, white blood cell count, neutrophil count, and CRP. Our findings suggest that it is important not to overlook the possibility of SBI in patients in whom these parameters are elevated.

Key words: infants younger than 3 months, fever, serious bacterial infection, COVID-19, Post-vaccination fever