

教育講演

小児感染症診断の変化

—たった一本のスワブで幅広い病原体を知ることができることのメリットと課題—

笠井 正志¹⁾

はじめに

2019年11月に中華人民共和国湖北省武漢市付近で発生が確認された新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)による新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が、2020年以降世界的流行(パンデミック)を引き起こした。パンデミックの結果、多くの感染者と関連死亡などの甚大な被害を起し、緊急事態宣言などで社会経済的にも強い影響があり、「コロナ禍」とも言われる時代となった。COVID-19パンデミックと並行して、ポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction; PCR)を利用した遺伝子関連検査(以下、PCR検査)が感染症原因検索として広く認知されることになった。COVID-19パンデミック以前では、PCR検査はほぼ大学や研究室レベルでしか実施されてこなかった。しかし、COVID-19パンデミック以後は、PCR検査が病院や医院などの臨床現場に数多く設置されることになった。さらに複数の標的核酸のそれぞれのPCR反応を一本の反応チューブ内で同時に行うmultiplex polymerase chain reaction (Multiplex PCR)法を行うことができる機器(以下、マルチプレックスPCR機器)が特にCOVID-19入院診療をする病院の検査室に設置された。コロナ禍ではあるが、たった一本のスワブで現場がこれまで得られなかった微生物検査結果を迅速に得ることができる時代となった。

COVID-19とマルチプレックスPCR機器の存在

が、われわれが日常的に行っている感染症診療を根本的に変化させ、それが無い時代に戻ることはないことを筆者は予感している。変化には良い変わり方と悪い変わり方があるが、どちらになるかは人間次第である。一方で、変わらないことは、コロナ時代以前でもコロナ時代でもコロナ時代後も感染症診断の原則の重要性である。本稿では、本学会会員に対しては誠に釈迦に説法であるが、あえて基本的な小児感染症診断の原則について概説する。その理由は、PCR検査というのは「とりあえず」一本のスワブを兎の上咽頭に挿入し、その結果、微生物「あり/なし」になっただけで済むという基本を強く再認識しないと、容易に悪い変わり方になるからである。感染症診断において微生物学的検査はパワフルである。パワフルであるが故に、より一層検査の必要性についての吟味が重要である。また、「たかが」一本のスワブであっても、子どもにとっては身体的・心理的負担があり、そして国家や施設にとっては経済的負担となるからである。「たった」一本のスワブの価値を高めるために必要な考え方や方策についても私見を交えて言及する。

I. 小児感染症診断の原則

1. 病歴聴取(問診)

病歴は感染症診断のためにもっとも重要な情報であり、病歴聴取(問診)に加えて緊急度判断は小児科医にとって重要なスキルである。緊急度判

1) 兵庫県立こども病院感染症内科 [〒650-0047 神戸市中央区港島南町1-6-7]

断は、問診を始める前、また問診と同時並行で行う。緊急度は小児初期評価の3要素である「PAT」で行う。PATとは、Pediatric Assessment Triangleの略語であり、PATはA、B、Cの略字で代表される3つの要素から構成されている。AはAppearance（外観・見かけ）、BはWork of Breathing（呼吸状態）、CはCirculation to Skin（循環・皮膚色）を表している。ABCの項目にはそれぞれ小項目が存在し、診察者はその小項目に異常があるかどうかを判断し、1つでも異常がある場合には「PATの異常」として対応する。小項目や対応の詳細は、小児感染症専門医であっても、PALSの教科書などを参考に、正しく理解し実践し後進や後進小児科医や非小児科医にも教育できる「自家菜籠中」の物とすべき基本スキルである。実臨床では、緊急度を判断しながら、以下のステップで病歴聴取を進める。

1) 第一印象をもとに病歴聴取とコミュニケーションを深める

主訴から感染フォーカスを推定する。特異的な症状や経過がないか、その症状の程度から感染フォーカスを具体的に類推する。同時に年齢と自然経過から微生物の想定をする。これらの主訴や第一印象から得た仮説をもとに診療を開始する。その後の病歴聴取や身体診察の情報から病態を考え、最初に立てた仮説を検証していく作業を進める。病歴聴取は尋問ではなく、対話であり保護者や患児とのコミュニケーションの一環である。

2) リスクファクターの抽出

感染症は宿主と病原体の相互関係で成り立つ疾患であるため、宿主側の要因によって、立てるべき鑑別疾患が異なる。特に重要なのは、年齢、背景、家族歴、曝露因子、予防接種である。

3) 全身の系統的レビュー

主訴は重要であるが、主訴にとらわれすぎてはならない。セッティングや状況に合わせて最適な系統的レビューを行う。その際、感染性疾患だけではなく、主訴に関連した非感染性疾患を意識したレビューをすることもポイントである。

2. 身体診察

感染性疾患における身体診察のポイントは、すべての状況で全身の所見を取る網羅的な診察を

することではなく、仮説から示唆される疾患や病態を肯定する所見を得ることと重要な鑑別疾患を除外するために行う。

1) 一般的な系統的診察

視診から始まる全身の観察から始まり、頭頸部、胸腹部、皮膚・筋骨格系の診察を速やかに行う。頭頸部診察は、年齢や状況に合わせて先にするか後にするか臨機応変に対応する。一般的診察の目的は全身状態を再度評価し、緊急度を判断することであり、また患児や保護者とのさらなる信頼関係構築の時間となる。

2) 付加的な診察

一般的診察の後、もしくは並行して、仮説や重要な鑑別疾患を除外するための特異的所見の探索を目的とした狙った診察を行う。

3. 情報分析

仮説をもとに診察を進め、病態を考え情報収集し、病態を整理するためにさらに情報を得てきた。これらの情報を生かすには、診断当てゲームのごとくにキーワードの組み合わせで診断するのではなく、臨床推論に基づいた分析を行う。そのためには、以下のプロブレムリスト作成と重要鑑別疾患の重要度に準じた列举とその事前確率の数値化を可能な限り行う。事前確率の数値化は、地域での流行性疾患の場合はその発生率を利用した有病率で代用することはできるが、完全に正確なものは存在せず、そもそも不明な場合も多く、主観的見積りとなる。むろん疾患によっては臨床的な事前確率を出しやすいものもある。例えば、溶連菌感染症でのCentor criteria¹⁾や細菌性髄膜炎でのBacterial meningitis score²⁾などスコアリングを元に事前確率を算出することができる。感染症診断において、もっとも重要なのはこの初期段階での見積りであり、そして可能な限り精密な数値化を行うことである。ここがベイズ推論の中核理論であり、その見積りが臨床医のスキル（「腕の見せ所」）である。検査は、想定した疾患が「ある」もしくは「なし」をデジタルに肯定や否定するものではない。検査は、一般尿検査でも精密なPCR検査であっても、見積りもった事前確率を検査結果によって「上げる」もしくは「下げる」ためのツールである。ここが感染症診断の「一丁目一

番地」となる。

4. 検査

1) 一般検査（血液・尿）や画像検査

血液検査や尿検査は感染症には特異的な検査ではないが、状況や患者背景によっては感染症を疑う指標になり得る。乳幼児のフォーカス不明発熱では肺炎球菌などによる菌血症を潜在的に発症していること（occult bacteremia; OB）があり、歴史的にはOBを鑑別するために白血球数でリスク評価することもあった。CRPなどの炎症反応やプロカルシトニン（PCT）による重症細菌感染症の鑑別も種々の臨床研究で検討されている。また、PCTは抗菌薬処方制限や中止決断などの治療マネジメントについても検討されている。

画像検査は感染フォーカスを検索するために行う。一般検査であれ画像検査であれ、患児にとって苦痛で、われわれ医療者が想像する以上に「侵襲的」である。病歴と身体診察で考えた病態と事前確率に応じて、必要性や侵襲性など検討して画像検査を選択する。可能な限り「痛いことをしない」で診断するのは小児科医の腕の見せ所であり、責務でもある。

2) 微生物検査

病原体に対して、迅速抗原検査、核酸増幅検査、培養検査、グラム染色、抗体価検査など、さまざまな検査がある。それぞれの検査の特徴や長短、感度・特異度などの検査特性などの各論的な議論を展開しがちであるが、より大事なものは目的と侵襲性やコストとのバランスであり、その結果が病原体特異的な治療に結びつくのかどうかである。COVID-19流行とともに流行した多項目遺伝子関連検査については次の項目で概説し、その利活用について私見を交えつつ述べる。

II. 多項目遺伝子関連検査が現場にあることのメリット

当院ではマルチプレックスPCR機器としてbioMérieux社のFilmArrayを採用し、主に呼吸器パネルを使用している。FilmArray呼吸器パネルは2019年11月1日に保険収載され、鼻腔咽頭拭い液中のインフルエンザウイルス（A, A/H1, A/H1-2009, A/H3, B）、コロナウイルス（229E、

表 兵庫県立こども病院におけるFilmArray呼吸器パネル適応

適応1	集中治療室に入室する重症呼吸器感染症
適応2	全身麻酔術前37.5℃以上の発熱症例
適応3	感染症内科医が必要と判断した症例

(2022年2月執筆時点)

HKU1, OC43), パラインフルエンザウイルス(1, 2, 3, 4), ヒトメタニューモウイルス, アデノウイルス, RSウイルス, ヒトライノウイルス/エンテロウイルス, マイコプラズマ・ニューモニエ, クラミジア・ニューモニエ, 百日咳菌などウイルス17種類, 細菌3種類を同時に検出することができる。2020年6月にSARS-CoV-2がパネルに加わり, 合計21種類検出することができる。当院では2018年9月に臨床研究として導入し, 2020年9月から正式採用され, 2021年12月より複数台配置となった。当院における呼吸器パネル検査の適応を表にまとめた。SARS-CoV-2感染を疑う症例に保険適用が追加されたことで, 検査適応を拡大した。全身麻酔下での気管挿管行為やその後のベンチレーターによる呼吸管理は, エアロゾル発生リスクが高いためにSARS-CoV-2感染患者の紛れ込みリスクをできるだけ低減させる必要がある。よって, 当院では予定手術で入院した児が特に誘因なく発熱した患児に対して, 積極的に検査をしている(適応2)。幸いにもこれまでSARS-CoV-2陽性例はなかったが, 2021年12月まで実施した55例中22例(陽性率40%)でその他のライノウイルスやパラインフルエンザウイルスなどのウイルスが陽性となった。結果を元に, 陽性例は全例手術を中止とし, 陰性例は手術を実施した。その後, 実施した患者を外来でフォローしたところ, 陽性例はその後約4割で発熱以外の感染症症状を呈し, 一方で陰性例は全例手術したが, 術後発熱や感染症発症はなかった。

COVID-19パンデミック以前より, 小児科医が多くの原因不明発熱やRSVやインフルエンザウイルスなどの抗原定性検査陰性の原因不明の重症肺炎を現場で診てきた。原因病原体を知りたいとなってもPCR検査は敷居が高く実施できなかった実態があるが, マルチプレックスPCR機器が導

入されることで、現場で疑ったら迅速に検査でき、その結果を即反映できる時代となった。真に良い医療を提供しようとする医師であれば、目の前の重篤な疾患の原因を常に考えながら診療し、そして治療後も振り返るはずである。しかし、これまでは残念ながら、その答えがなかなか得られなかった。答え、すなわちフィードバックがないことによる小児感染症診断学における学習効果も十分得られなかった可能性もある。その結果、若手小児科医師からすれば小児感染症を魅力的に思えなかった可能性も否定できない。逆に言えば、マルチプレックスPCR機器の現場導入が進むことにより、小児科医教育効果などの小児科人材育成や小児感染症領域を志す若手小児科医師が増えることが期待できるはずである。ただし、使い方が正しければ、ということが前提条件である。

小児科は感染症がもっともコモンであり、そして最重要である。しかし、小児感染症領域でのコモンな感染症に関する臨床研究は十分行われていない。本邦における先行研究としては、呼吸器感染症症例にマルチプレックスPCR機器を使用し、病原体評価と抗菌薬使用の実態報告が複数ある^{3,4)}。今後、マルチプレックスPCR機器を「テコ」にして「地球を転がす」ごとくの研究が本邦の小児臨床現場より多く出てくることが期待される。

III. With コロナ時代の小児急性期診療と With PCR 時代の小児感染症診療

COVID-19は本稿執筆時点(2022年2月上旬)現在で、第6波と巷間で呼ばれる状況になっている。第6波では、これまでの流行とは異なり小児患者の発生割合が多く、成人から遅れて小児にも広く影響が及んでいる。そもそも微生物というのは免疫のない集団に感染していくのは自然であり、ひとたび小児集団で流行すると感染が拡がることは、自明である。小児科医はRSV感染症、インフルエンザで毎年のように経験している。しかしながら、COVID-19によって感染症診療は変化した。発熱など感染症が疑われ受診した小児では、上述のごとく、重症度判断、臨床推論を用いた臨床診断を行う基本原則に変わりはない。しかし、COVID-19流行期においては、患者診療開

始早々に、「コロナかそうでないか」を念頭においた診療が付加される。なぜならば、自分自身を含めた医療スタッフの感染対策に大きくかかわるからである。「コロナでなさそう」と初期に判断しても、常にCOVID-19を鑑別疾患や検査対象として意識せざるを得ない。逆に、家族全員陽性の濃厚接触者の発熱で、COVID-19を強く疑ったのに、検査陰性という場合への適切な判断と説明や隔離対策などのレベルの高い対応が求められる。場合によっては、抗原検査を個人で実施し「陽性」で受診するケースも今後増えてくるであろう。そのために精度が高い臨床診断能力と感度・特異度の高く、かつ幅広い病原体を簡便に検査できるマルチプレックスPCR機器の重要性はますます高まる。

今後、小児急性期医療が置かれる環境はCOVID-19流行によって大きく変化していくであろう。よって、小児科医はそれに適応していく必要がある。もっとも重要なポイントは小児のCOVID-19受け入れ医療体制の構築である。そのためには流動性が高い連携が重要である。連携に関しては、本邦地域小児医療はこれまで問題なく、おそらく成人以上に地域での連携はできてきた。問題は受け入れ病床の流動性である。COVID-19は子どもだけの感染症ではなく、概ね大人の患者が多くまた影響力も強く、総合病院におけるCOVID-19の医療確保体制は、成人中心となる。すなわち、成人患者が少ないうちは小児患者を受け入れていたCOVID-19受け入れ病院であっても、成人患者が増えてくると小児患者を受け入れることが困難になる。緊急対応が必要となる急性虫垂炎や有熱性痙攣であっても、COVID-19濃厚接触者(の可能性含む)である場合は、診療を躊躇する病院はあり得る。COVID-19以外の通常の重症小児医療が崩壊するリスクがあり得る。これまでの連携体制にその時の状況に合わせたより一層素早い流動性高い連携を行い、リスクを最小化する必要がある。そのためには地域での早い情報共有と意思決定を速やかにすることが重要となる。コロナ禍で進んだデジタル技術を使えば、これまでより変化に素早く対応ができるはずである。

現代のように「コロナかコロナでないか」が要求される時代だからこそ、どんな小児からも病歴

が聴取でき、身体診察ができ、臨床推論する能力は、小児科医にとって重要な臨床的スキルである。その能力がある、もしくは能力を得ようと努力しているという前提のもとに、迅速に結果が出てかつ多項目にわたって検査可能なマルチプレックスPCR機器を使うことで、今の目の前の患者さんのマネジメントに役立てることができる。また、その結果が予想と外れていた場合、「なぜ外したのか」「次回以降どうすれば外さずにできるか」という内省や洞察のきっかけとし、臨床力をつけるためのツールとしても利活用できる。逆に言うと、診断までのプロセスと内省を重視する姿勢がなければ、検査に使われることになり、その検査がないと診療できない限定的な臨床医を大量生産する機会（機械）になりかねない。

一本で多くの情報を得られることは、子どもに優しい感染症診療を実践する立場の医師にとっては、僥倖であり大きな一歩前進である。しかしながら、貴兄・貴女らも「濃厚接触」などでスワブ挿入された経験があるかと想像するが、意外に痛いものである。たった一本でも、痛みを与えるも

のであることを実施する側が自覚し、今と未来の子ども達のために臨床を前進させることがこれからの小児科医、小児感染症専門医の重要な責務である。

文 献

- 1) Centor RM, et al : The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1 : 239-246, 1981
- 2) Nigrovic LE, et al : Meta-analysis of bacterial meningitis score validation studies. *Arch Dis Child* 97 : 799-805, 2012
- 3) Kitano T, et al : The impact analysis of a multiplex PCR respiratory panel for hospitalized pediatric respiratory infections in Japan. *J Infect Chemother* 26 : 82-85, 2020
- 4) Yoshida K, et al : Application of Multiplex Polymerase Chain Reaction for Pathogen Identification and Antibiotic Use in Children With Respiratory Infections in a PICU. *Pediatr Crit Care Med* 22 : e644-e648, 2021