

第 40 回 小児科英文抄読会 2019 年 4 月 5 日 辻 隆男

髄液検査なし生後 60 日以内の発熱乳児のリスクの階層化

PEDATRICS Volume 142,number6,December 2018:e2018 1879

Paul L.Aronson 博士、Marie E.Wang 博士、MPH,Eugene D Shapfro 博士 Rochester

目的:髄液検査なしの病気にみえない侵襲性細菌感染症(IBC)の発熱乳児の Rochester と修正フィラデルフィア基準の評価をすること

方法:我々は 2011 年から 2016 年の間 9 つの救急病院のうち 1 つに受診した生後 60 日以内の発熱乳児の症例の研究を行なった。細菌検査で菌血症と細菌性髄膜炎と定義された IBC の乳児のために、IBC でないコントロールが受診の病院、期間にあわされた。乳児は病気にみえるか複雑な慢性の状態、あるいはロチェスターや修正フィラデルフィア基準のいかなる構成部分に該当しないならば乳児は除外された。

結果:全体的にみれば細菌性髄膜炎でない菌血症 118 人、87.4%と細菌性髄膜炎 17 人、12.6%の IBC の 135 乳児と 249 コントロールの乳児が含まれている。感度は修正フィラデルフィア基準がロチェスター基準より 91.9%と 81.5%とより高かった。しかしながら特異度は 34.5%と 59.8%とより低かった。修正フィラデルフィア基準の 11 の低リスクの乳児のどれも細菌性髄膜炎ではなかった。IBC の生後 28 日以内の 68 乳児のうち、14 人、20.6%がロチェスター基準の低リスクであり、2 人が細菌性髄膜炎であった。

結論:修正フィラデルフィア基準がルーチンの髄液検査のない IBC の感度が高かった。そして生後 28 日以上すべての乳児が高いリスクとされた。敗血症のいくらかの乳児が低リスクと分類されるがために、髄液検査なしに救急部門を退院した乳児には綿密な経過観察が必要とされる。

救急部門 ED を受診した生後 60 日以内の発熱の乳児のおよそ 10%は重症な細菌感染を持っている。最初の評価のあと救急部門から退院の乳児たちを見分けるために、ロチェスターとフィラデルフィア基準が重症な細菌感染をリスクにもとずいて発熱の乳児を階層化する方法が広く使われている。これらの基準は重症細菌感染症の発熱乳児のリスクの階層化に 90%以上の感度が報告されているけれども、これらの研究では尿路感染症がほとんどで、敗血症や細菌性髄膜炎、すなわち侵襲性の細菌感染、IBC 比較してほとんどいない。それ故に IBC の乳児のリスク階層化にロチェスターとフィラデルフィア基準が正確とみなすには制限が必要である。追加して、20 年前のこれらの基準の発達から発熱乳児の IBC の流行性の変化から、これらの基準の実行は定期的に再評価の必要がある。元気に見えてルーチンの髄液検査を受ける発熱生後 28 日以上の乳児の細菌性髄膜炎の稀さから、いくらかの施設では実際病院間の差はあるけれども、この年齢ではルーチンに髄液検査はしない。ロチェスター基準と修正フィラデルフィア基準では重症な細菌感染を低と高リスク発熱幼児分類してルーチンの髄液を必要としていない。IBC の 60 日以下の発熱乳児大規模なサンプルでロチェ

スターと修正フィラデルフィア基準の実行したデータはこの集団でルーチンの髄液検査の必要性を訴える。我々の観察は救急部門で評価された生後 60 日以内の発熱乳児同じ時期のサンプルを使って IBI の乳児のリスク階層化でロチェスターと修正フィラデルフィア基準を評価した。

方法

研究デザイン

我々は 2011 年 7 月 1 日から 2016 年 6 月 30 日の間 11 の小児病院の 1 つの救急部門で評価された生後 60 日以内の発熱乳児の症例研究で集めたデータを解析した。最近の研究はロチェスター基準と修正フィラデルフィア基準を含んでいるために好中球数が報告された血液検査を施行している 9 つの病院に制限された。この研究はデータ共有に許可のあるめいめいの制度的再調査で承認されている。

症例

IBI の生後 60 日以内の乳児がめいめいの病院の顕微鏡的検査データや電氣的な医学的な血液学的記録システム、先に定義された髄液検査陽性について調べた。コンタミと考えられた検査は除外された。敗血症は血液培養陽性と定義された。細菌性髄膜炎は敗血症かそうでないかにわけ、髄液培養の結果により定義された。あるいは髄液収集の前に抗生剤の使用があった場合、髄液細胞の増加と血液培養の陽性の結果から定義された。髄液細胞増加が生後 28 日以下で 20 以上、29 から 60 日では 10 以上と定義された。

IBI の乳児は自宅や外来診療所から参加病院の救急部門に、すなわち別の病院から転院していなかったならば、ケース患者とした。そして次の基準に適合していたときも。1)自宅、外来、救急部門で 38 度以上の肛門の体温。2)救急部門身体所見で病気でない 3)複雑な慢性条件。IBI のすべての乳児にとって 30 日後の医学的記録が細菌性髄膜炎の診断を評価するため報告された。

コントロール

ケース患者は 2 人の発熱乳児コントロール受診の病院と受診日がマッチされた。潜在的に適格なコントロールが 5 年間の間参加病院の救急部門を受診し尿、血液、血液培養の検査した生後 60 日以下の乳児の小児健康情報組織のデータから得られた。電氣的医学記録システムの 1 部が小児健康情報システムのデータとは異なるという疑義があった。参加側のめいめいのケース患者のためにケース患者の受診日と最寄りの受診日の乳児がコントロールとして選択された。この 2 乳児の時も適格に選択された。

医学的記録が熱と適格性を確認できる可能性あるコントロールが報告された。コントロールは(1)ケース患者の同じ基準(2)血液、髄液培養が菌陰性(3)病院受診前 7 日以内に抗生剤を使用していない。すべてのコントロールが救急部門受診の 30 日の医学的記録が IBI の診断ではないの確認が報告された。発熱乳児が尿路感染だが IBI でない時はコントロールとし

た。

データ収集

おのおのケース患者とコントロールは次のデータを抽出された。人口統計(年齢、性)既往歴(出生時)臨床的状态と局所感染の存在、完全な血球検査、尿検査、髄液細胞数、そして細菌培養結果(尿、血液、髄液)。めいめいの調査結果はイエール大学の安全な調査電気データ収集機械に集められた。

ロチェスターと修正フィラデルフィア

表 1 は低リスクの乳児と分類されたロチェスターと修正フィラデルフィア基準の項目を挙げている。どちらの基準も正常な尿路感染症の定義は尿テープと顕微鏡的数にもとずいている。好中球はマニュアル検査である。未熟な好中球率 L/T も検査されている。乳児がロチェスターと修正フィラデルフィア基準のどの項目もないときは最初の分析から除外された。例えば、年齢、尿検査、末梢血数。

統計的分析

統計的分析はスタータデータ分析と統計ソフトウェアバージョン 15.0 で行われた。P 値 0.05 以下が有意とした。

結果

研究サンプル

5 年の研究期間の間、IBI の 331 乳児 9 つの参加病院の救急部門で評価された。86 人乳児 (26.0%)病的状態により、細菌性髄膜炎であった 26 発熱乳児を含んでいるが、除外された。病的に見えなかった IBI の乳児の 145 人がケース患者となり、290 コントロールが選ばれた。結果的に最終 135 ケース患者と 249 コントロールとなった(図 1)。

135 乳児の 118 人(87.4%)が髄膜炎のない菌血症であった。そして 17 人が菌血症ない細菌性髄膜炎であった。細菌性髄膜炎 17 人のうち 7 人(41.2%)が 28 日以上であった。

感度と特異度、ロチェスターと修正フィラデルフィア

IBI の発熱乳児はコントロールと比べ生後 28 日以下が高率であった。(表 2)。IBI の 61 乳児(45.2%)がコントロールの 15(6.0%)に対して尿路感染症であった。全部の IBI のうちロチェスター基準の 25 乳児(18.5%)は修正フィラデルフィア基準の 11 乳児(8.1%)が低リスクと分類された。差は 10.5%であった。

ロチェスター基準の感度は修正フィラデルフィア基準より(81.5 と 91.9%)と低い。しかし、特異度は(59.8%と 34.5%)とより高い(表 3)。基準は生後 29 から 60 日の乳児に制限されている。付け加えると修正フィラデルフィア基準の実行は生後 56 日以下の乳児に限定された。尿路感染症の 1 視野で白血球 10 個以下か mm^3 につき白血球 10 個以下が正常尿所見と

歴史的定義によって、ロチェスターと修正ファイラデルフィアより感度は低い(74.8%,88.2%)が特異度は(63.5%,36.1%)と高くなった。データがなかった IBI の 10 乳児の混入により、ロチェスター基準では 4 乳児が低リスクと分類、修正ファイラデルフィア基準では 1 乳児が低リスクと分類された。ロチェスターの感度が 60 日以下すべてで(80.0%)、29 から 60 日の乳児で(81.7%)。修正ファイラデルフィア基準では感度は 60 日以下すべてで(91.7%)、29 から 60 日の乳児で(83.1%)であった (表 2 とは若干数字異なります)。

低リスクの IBI の発熱乳児

修正ファイラデルフィア基準低リスク分類された IBI の 11 乳児のうち、だれも細菌性髄膜炎と診断されなかった(図 4)。この乳児の 2 人が髄液検査軽度の髄液細胞増加を認めた。しかし細菌性髄膜炎の抗生剤治療をどちらも受けなかった。ロチェスター基準で低リスクと分類された IBI の 14 乳児はすべて 28 日以内の 2 乳児は細菌性髄膜炎であった(図 4)。生後 28 日以内の髄膜炎の乳児のどちらも、I/T 比が、0.2 以上の修正ファイラデルフィア基準の高リスクに分類される。データ無くしたロチェスターが低リスクと分類された IBI の 4 人の乳児 13 日と 40 日の 2 乳児は B 群溶連菌の髄膜炎、どちらも検尿検査はしていなかった。生後 40 日の乳児は WBC15000、好中球は 1200、I/T 比は 0.2 であった。修正ファイラデルフィア基準で低リスクと分類された 1 乳児は B 群溶連菌の菌血症と髄液検査で軽度髄液細胞増加の生後 55 日の乳児であった。その乳児は細菌性髄膜炎として治療されなかった。

考察

病的に見えない IBI の発熱乳児の大きいサンプルこの研究において、修正ファイラデルフィア基準が IBI の乳児のリスク階層化かなり鋭敏であった。重要なのは細菌性髄膜炎の乳児が低リスクと分類されているなかにいなかったことであった。ロチェスター基準は生後 28 日未満の発熱乳児の IBI に同様に鋭敏であるけれども、細菌性髄膜炎の生後 28 日以下の 2 乳児が低リスクと分類された。生後 2 カ月以内の発熱乳児にルーチンの髄液検査をしないことにおいて我々の結果は修正ファイラデルフィア基準の使用を支持した。

救急部門受診の生後 29 から 60 日の発熱乳児の 0.2%だけが細菌性髄膜炎であるけれども、多くの小児救急医療者はこの年齢ではこの状況で神経学的後遺症を残したり致命的になることを防ぐため、この年齢グループでは髄液検査を施行する。しかしながらこの年齢のルーチンの髄液検査はコストが高く、低リスク乳児の入院が増加し両親に大きなストレスがかかる。選択的髄液検査ではすべてが減となる。それ故に、この年齢でルーチンの髄液検査の必要性を疑問視している人もいる。しかしながらロチェスターと修正ファイラデルフィア基準の以前の調査では病気と見えない細菌性髄膜炎の乳児はほとんどいないと評価された。

修正フィラデルフィア基準は IBI に高率の感度があり、ルーチンなしの高リスクの細菌性髄膜炎のすべての乳児分類に重要な問題を我々の結果はみせている。生後 29 から 60 日の 11 の乳児は修正フィラデルフィア基準で低リスクと分類されたけれども、すべてが髄膜炎なしの菌血症であった。髄液細胞増加の 2 乳児は外傷性の髄液検査であった。追加すると、病的にみえる細菌性髄膜炎の 26 人の乳児は除外された。

そのすべてはその病的状態のために修正フィラデルフィア基準では高リスクと分類された。全体的にみれば IBI の発熱乳児は 2% と報告された。それ故に救急部門で評価された千の発熱乳児の間で、IBI の乳児はこれらの基準からほとんどいなくなるだろう。例えば、病的にみえない 28 日以上 300 の発熱乳児のうち 6 人(2%)が IBI であった。そしてこれらの 6 乳児の 1 人が修正フィラデルフィア基準で低リスクと分類されるだろう。それ故に、病的にみえない 300 発熱乳児の 1 人だけ(0.3%)特別な菌血症であり、これらの基準の使用で間違えるだろう。同様にロチェスター基準は 29 から 60 日の乳児データを失った細菌性髄膜炎の 1 乳児が低リスクと分類された。我々の結果は修正フィラデルフィアの使用がよかった。しかしながら結局、臨床家は治療が遅れると神経学的後遺症や死の可能性あるから病的でなく、髄液検査のリスクのある 28 日以上 300 の乳児の細菌性髄膜炎のまれを考えなくてはならない。乳児が髄液検査なしに経験的な抗生剤治療を行うために、血液培養の結果待つそしてその次に続いて起きる髄液検査のために抗生剤治療が長くなる可能性がある。付け加えて単純ヘルペスウイルスの感染が 28 日以上ではまれであるけれども、髄液検査は疑われるならば施行するべきだ。例えば、水疱、痙攣など。IBI の流行は生後 28 日以内の発熱乳児に高率である、そしてこの乳児の 1% が細菌性髄膜炎である。髄液検査なしで低リスクと分類される生後 28 日以内の乳児は IBI ではないだろうと考えられたが、我々の研究ではロチェスターでは 2 乳児が細菌性髄膜炎であった。28 日のかわりに 21 日で年齢を制限するルーチンの髄液検査をしないプロカルシトニンにもとづく低リスク計算方が最近確認されているが、我々の研究では IBI の 3 乳児に 1 人細菌性髄膜炎が含まれていた。生後 22 日から 28 日のあいだでロチェスター基準で低リスクに分類されていた。それ故に 28 日以下の発熱乳児の基準適応に注意するべきだ。

修正フィラデルフィア基準の感度と特異度は段階的アプローチの感度と類似していた。プロカルシトニンは最近あるアメリカの病院で利用されていない。修正フィラデルフィア基準は発熱乳児のリスク階層化のために広く改良すべきだ。しかしながらこれらの基準は発熱乳児の大きなコホートで段階的アプローチに反して試験されるべきだ。付け加えると、良い結果が段階的外来患者管理の乳児のために報告されているけれども、将来の調査は修正フィラデルフィア基準の使用結果を評価する必要がある。

我々の研究はいくつかの制限を持っている。まず第 1 は、データは医学的記録をから集め

られた、そして臨床的外観など臨床的変数は正確に記録されないかも知れない。しかしながら我々は病的表情は以前に利用された定義を使った。我々は病的でない乳児だけを含んでいる。第2はケース患者がIBIの乳児をミスするケース患者を確認する方法であるが、我々が研究側の発熱乳児のすべての患者を含んでいないために、ロチェスターと修正フィラデルフィア基準の陽性、陰性を予言する評価を計算する事ができない。第3は我々のサンプルの17人の乳児だけが細菌性髄膜炎であった。病気にみえない乳児のこの状態の低い流行を反映して。しかしながら我々の研究は病気にみえないIBIの60日以内の発熱乳児の日に最大のサンプルを持っている。付け加えると、病気にみえる細菌性髄膜炎の26乳児を除外したけれども、これらの乳児のすべてはロチェスターと修正フィラデルフィア基準のどちらも高リスクと分類された。第4はコントロールとして次の受診を報告したけれども我々は不参加病院でIBIと診断されたコントロールの可能性を除外した。第5はロチェスターと修正フィラデルフィア基準のいかなるもの資料を失ったIBIの乳児を除外したけれども、我々は感度分析にこれらの乳児を含んでいる。第6は好中球数は自動計算で0の時のみ、好中球が無いと報告された。目視は病院の自動血球分析や医者より要求あったとき行われた。IBIのあるそして好中球0の低リスク乳児は目視で高リスクと分類された。これらの基準の感度が少ない結果であったかも知れない。最後に我々だけが参加小児病院の救急部門を受診した乳児を含んでいる。そして、我々の結果は他の方法では一般化されないかも知れない。特に一般病院の救急部門など。

結論

修正フィラデルフィア基準でルーチンの髄液検査をしない乳児はほとんど高リスクのIBIに分類される。ところが菌血症の生後28日以上乳児の2、3人の乳児は低リスクと分類される。髄液検査をしないで救急部門から退院した発熱乳児は外来受診する必要がある。注意すべきことは28日以下の乳児に低リスク基準を適用することに習熟する必要があることである。次の研究では28日以上低リスク発熱乳児で髄液検査をルーチンでしない時の安全性を確認する必要がある。

謝辞

省略