

第 20 回日本外来小児科学会年次集会
ランチョンセミナーLS-8

小児の発熱診療における
血液迅速検査の意義
-外来で白血球数，CRP 値を測定しよう-

座長：稲葉亨先生 京都府立医科大学 感染制御・検査医学 講師

同 附属病院 臨床検査部 副部長

演者：西村龍夫先生 にしむら小児科 院長

日時：2010.08.28(土) 12:00-13:00

場所：福岡国際会議場 502-503

共催： 株式会社 堀場製作所

【小児の発熱診療における血液迅速検査の意義-外来で白血球数，CRP 値を測定しよう-】

座長：稲葉亨 京都府立医科大学 感染制御・検査医学 講師

同 附属病院 臨床検査部 副部長

演者：西村龍夫 にしむら小児科 院長

発熱は小児の外来受診患者の訴えとして最も多いものの一つであり、発熱患者のリスクマネジメントとして、自然治癒するものと髄膜炎や肺炎などの重症の疾患との鑑別が必要です。白血球数(WBC)とCRPの検査により、細菌性疾患かウイルス性疾患かの鑑別を行い、細菌性疾患には抗菌薬の投与を、ウイルス性の疾患には抗ウイルス薬の投与など、適切な薬剤の選択・治療を行えます。WBCとCRPの外来迅速検査による、薬剤の適正な使用をご提案いたします。

第20回日本外来小児科学会年次集会
ランチョンセミナー8

『炎症反応：白血球とCRPの基礎』

京都府立医科大学臨床検査部：稲葉 亨

2010年8月28日/福岡

【炎症と生体反応】

炎症の定義：

- Celsusの4主徴(発赤, 熱感, 腫脹, 疼痛)で説明される種々の刺激(感染等)に対する生体反応

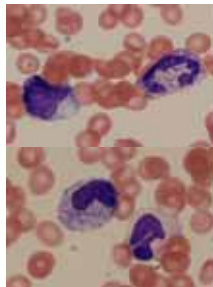
炎症の分類：急性炎症 vs 慢性炎症

- 刺激が生体に加わる時間の長さの違い？
- 組織破壊と組織修復のタイミングの違い？
急性炎症)組織破壊 組織修復
慢性炎症)組織破壊 & 組織修復

【炎症と臨床検査：血球成分】

血球数算定：

- 白血球(WBC)数(特に好中球数)
- 血小板(PLT)数
- 赤血球数



血球形態(特に好中球)：

- 核左方移動(幼若好中球)
- 中毒性顆粒
- デーレ小体

【炎症と臨床検査：血漿/血清成分】

急性期蛋白/急性期反応物質(Acute phase reactant: APR)：

	急性炎症時の変動	反応時間(時間)
C-reactive protein (CRP)	(~)	6 ~ 10
Serum amyloid A (SAA)	x1,000)	
Haptoglobin, Fibrinogen, 1-antitrypsin(1-AT)等	(x2 ~ 10)	10 ~ 24
Ceruloplasmin, 補体C3, 補体C4	(< x2)	48 ~ 72
Albumin, Transthyretin, Retinol binding protein	(1/10-)	48 ~

【炎症反応のmediator】

各種刺激(感染等)



炎症性サイトカイン

- Tumor necrosis factor(TNF)
- Interleukin(IL)-1,等



【炎症性サイトカイン：主な産生細胞】

	TNF	IL-1	IL-6	IL-8
単球/M				
リンパ球				
好中球				
線維芽細胞				

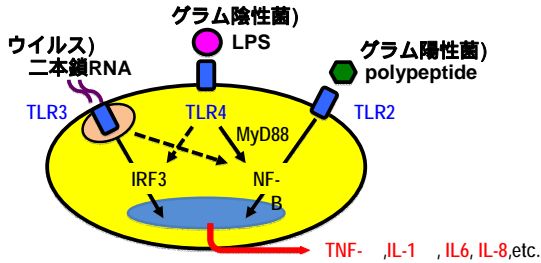
その他の炎症性サイトカイン: Granulocyte M colony-stimulating factor (GM-CSF), Interferon (IFN)等

1系統の細胞が複数のサイトカインを産生する。
多系統の細胞が同一のサイトカインを産生する。

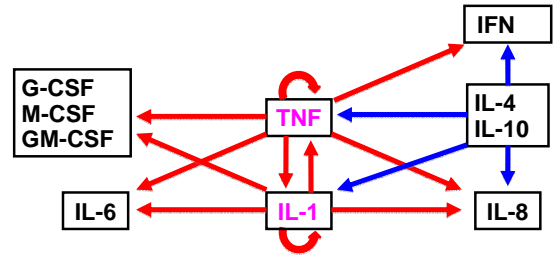
【炎症性サイトカインの産生機構】

TLR:Toll-like receptor

- ・ M 或樹状細胞の細胞膜やエンドソームに存在
- ・ 自然免疫における病原体認識の中心的分子



【サイトカインカスケード】



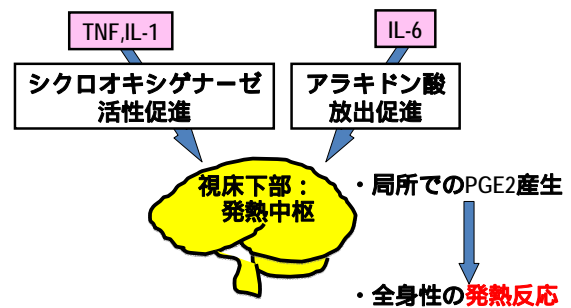
TNF及びIL-1は、感染や外傷等の刺激により最初に産生される。 - alarm cytokine -

【炎症性サイトカイン：主な生理機能】

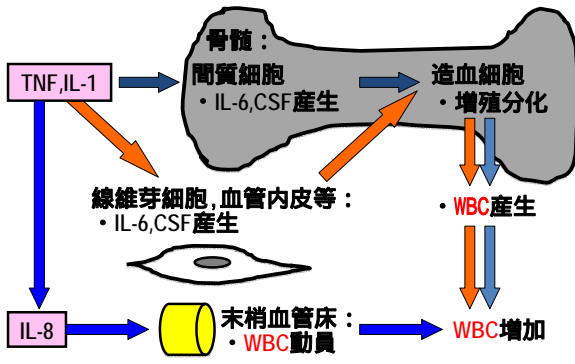
	視床下部) 発熱	末梢血) WBC増加	肝臓) APR産生
TNF			
IL-1			
IL-6			
IL-8			
GM-CSF			

1種類のサイトカインが複数の機能を有する。
複数種のサイトカインが同一の機能を有する。

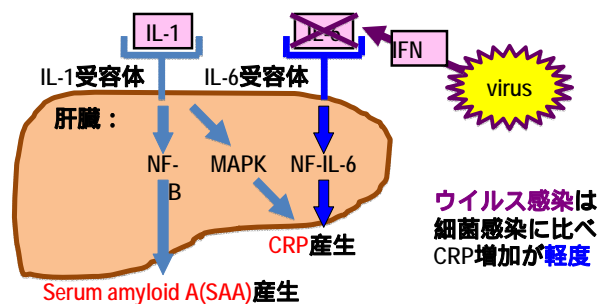
【炎症性サイトカイン：発熱反応】



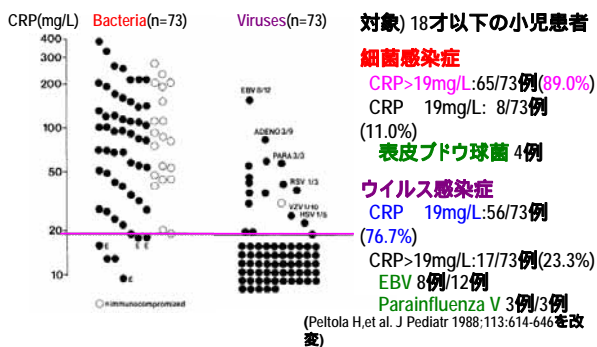
【炎症性サイトカイン：WBC増加】



【炎症性サイトカイン：APR産生】



【CRP：細菌感染とウイルス感染の鑑別(1)】



【CRP：細菌感染とウイルス感染の鑑別(2)】

Putto A, et al. Archives of Disease in Childhood 1986;61:24-29.
 対象) 発熱を伴う小児呼吸器感染症154例
 内訳：細菌性27例/ウイルス性(疑い例含む)127例
 結果) 発症後12時間経過した時点でCRP<20mg/Lの場合、
細菌感染症は否定的

Stanley TV, et al. NZ Med J 1991;104:138-139.
 対象) 入院を要した小児急性感染症199例
 内訳：細菌性48例/ウイルス性151例
 結果) **細菌感染症：85%がCRP>24mg/L**
ウイルス感染症：87%がCRP 24mg/L

【細菌感染とウイルス感染の鑑別：まとめ】

	WBC増加(+)	WBC増加(-)
CRP上昇(+)	細菌感染	細菌感染(後期)
CRP上昇(-)	ウイルス感染 細菌感染(初期)	ウイルス感染(初期) 非感染

- 註：1) 発症早期(6-12時間以内)の細菌感染ではCRP上昇(-)のことが多い
 2) 新生児では細菌感染でもCRP上昇(-)のこともあり
 3) アデノウイルスやEBウイルスは、他のウイルスに比べてCRP上昇(+のことが多い。

第20回日本外来小児科学会ランチョンセミナー 2010年8月28日
 於: 福岡国際会議場5階

小児の発熱診療における血液迅速検査の意義

ー外来で白血球数, CRP値を測定しようー

小児科外来診療における抗菌薬適正使用のための
 ワーキンググループ
 (抗菌薬適正使用ワーキンググループ)
 Working Group for Judicious Use of Antibiotics
 in Pediatric Ambulatory Practice

にしむら小児科 西村 龍夫

Nishimura Pediatric Clinic

症例 ~あなたならどうしますか~

生後9ヵ月、男児。

昨夜から39.9 の発熱で来院。
 軽度の鼻汁があり、ミルクの飲みはやや悪いが、おう吐はなく、
 一般状態は重篤ではない。

顔色は悪くない。チアノーゼも出ていない。
 胸部を聴診するが異常なし。
 咽頭を見ると、少し赤いように思える。
 腹部を触ると、肝臓が少し触れるが、発熱とは関係なさそうだ。
 少しグッタリ感はあるが、高熱のためだろう。

診断) 感冒 もしくは突発性発疹の可能性もあり。

投薬) ケフラルDS 400mg 分3(毎食後) 3日分

Nishimura Pediatric Clinic

しばらくして、知り合いの総合病院の先生から電話あり。
 「先生のところで2日前に受診した子
 夜中にけいれんで受診して、髄液検査したら
 細菌性髄膜炎やったで。」

ガン！

さらに父親から電話があり、

あんた、風邪やいうて薬くれたのに悪なったやないけ！
 どないしてくれんなん！

Nishimura Pediatric Clinic

発熱の診療における問題点

1、発熱初期に感冒と重症感染症を鑑別することは難しい。
 発熱だけの症例を、安易に感冒と診断すべきではない。

2、とくに原因が分からない発熱は、必要があるため
 医師 「フォーカス不明の発熱」として考えている。

「フォーカス不明の発熱」として

リスクマネジメントを行う必要がある。

分からないままに自宅帰れについた病名が、後のトラブル
 を生むことになる。

Nishimura Pediatric Clinic

Occult bacteremiaの定義

Occult bacteremia in the 3-month-old to 3-year-old age group. Pediatr
 Ann. 1993; Aug; 22(8):484, 487-93

発熱をおもな症状とする菌血症で、時に中耳炎や感冒症状を
 伴うが、明らかな局所感染症状や、重篤な全身状態の悪化
 は無いもの。

多くの重症細菌感染症の原因となっており、日常診療で最も重要な細菌
 感染症である。

発熱児の中で、年齢が低い、体温が高い、白血球(好中球)数が高い、
 CRP値が高いほどoccult bacteremiaの危険性が高くなる。

Nishimura Pediatric Clinic

Occult bacteremiaの発見

1973年 The New England Journal of Medicineに
 全身状態が悪くない、体温(直腸温)38.3 以上の児の血液
 培養で、708例中31例(4.4%)に有意菌が検出された。
 との論文が掲載された。



Nishimura Pediatric Clinic

白血球数とoccult bacteremiaの頻度

米国のBassらによる多施設共同のprospective study
3-36か月で、体温が40 以上または、39.5 以上でかつ白血球数15000以上のフォーカス不明の発熱の患者519例で血液培養検査を行い、60例(11.6%)が陽性であった。
Pediatr Infect Dis J. 1993 Jun;12(6):466-73

白血球数 (/μl)	培養陽性例	0%	50%	100%
5,000未満	0/12(0.0%)			
15,000 ~ 20,000未満	16/182(8.8%)			
20,000 ~ 25,000未満	21/90(23.3%)			
25,000 ~ 30,000未満	9/37(24.3%)			
30,000 ~ 35,000未満	4/13(30.8%)			
35,000 ~ 40,000未満	2/4(50.0%)			
40,000以上	3/4(75.0%)			

白血球数15,000/μl以上は要注意!

Nishimura Pediatric Clinic

菌血症の病態生理

肺炎球菌、インフルエンザ菌b型
(乳幼児の鼻咽頭に保菌されている)



何らかのきっかけで血中に入り
菌血症が発症する。

米国の対応
Hibワクチン、肺炎球菌ワクチン

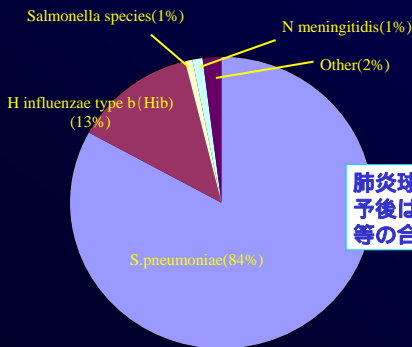
日本での対応
抗菌薬により、菌を死滅させる。

多くは発熱以外に症状を出さず、occult bacteremiaと呼ばれる。
一部は血中から体内の様々な部位に移行し、局所感染を起こす。
細菌性髄膜炎、化膿性関節炎、急性喉頭蓋炎、肺炎、蜂窩織炎、等

Nishimura Pediatric Clinic

Occult bacteremiaの起炎菌

Occult bacteremia in the 3-month-old to 3-year-old age group. *Pediatr Ann.* 1993;Aug;22(8):464-467-83

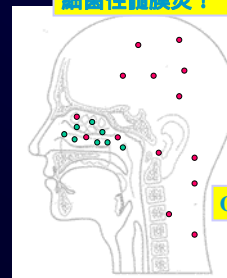


肺炎球菌に比較して、Hibの
予後は悪く、細菌性髄膜炎
等の合併症を起こしやすい。

Nishimura Pediatric Clinic

Occult bacteremiaから深部重症細菌感染症へ

細菌性髄膜炎!



● 肺炎球菌
● インフルエンザ菌b型 (Hib)

Occult bacteremia

Nishimura Pediatric Clinic

Occult bacteremiaのリスク

- 1、月齢が低い 3-36ヵ月
- 2、体温が高い 39 以上
- 3、白血球数15,000 μ l/dl 以上
(好中球数10,000 μ l/dl 以上)
- 4、CRPの急激な上昇

Nishimura Pediatric Clinic

当院の血液培養基準

- (1) 全身状態が重篤な場合
- (2) Baraff基準(月齢3-36ヵ月, 最高体温39.0 以上, 白血球数15,000/ μ l以上)を満たす場合
- (3) Baraff基準を満たさないが、発熱の経過中にCRP値が5.0mg/dl以上まで上昇した場合
- (4) 発熱が5 病日以上まで遷延する場合
- (5) その他、通常のウイルス感染症では説明がつかない発熱と判断した場合

Nishimura Pediatric Clinic

症例1 肺炎球菌によるoccult bacteremia

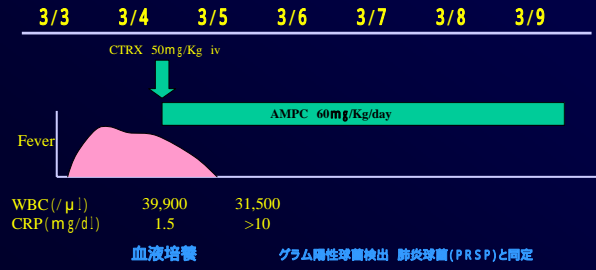
2歳6ヵ月女児。平成20年3月3日深夜から発熱あり。
翌日朝になって当院受診。来院時体温39.1

WBC	39,900	/μl
Neu.	77.9	%
Lym.	9.3	%
Mono.	3.5	%
Eos.	2.0	%
Baso.	2.5	%
A-Lym.	1.2	%
LIC	5.6	%
RBC	450	×10 ⁴ /μl
Hb	12.1	g/dl
Ht	36.5	%
Plt.	35.9	×10 ⁴ /μl
CRP	1.5	mg/dl

咽頭アデノウイルス迅速（陰性）

Nishimura Pediatric Clinic

症例1 経過



Nishimura Pediatric Clinic

症例2 髄膜炎を発症したHib症例

症例 2歳0ヵ月 女児

主訴 発熱

家族歴 特記すべきこと無し。

既往歴 アトピー性皮膚炎、滲出性中耳炎

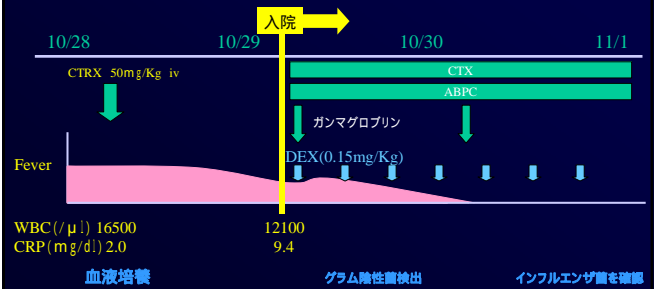
現病歴 平成15年10月26日より発熱、鼻汁、咳嗽あり。体温は37 から38 の間を上下しており、咳嗽に伴う嘔吐があった。28日早朝より高熱となったため当院受診。

来院時現症 身長88.8cm(+1.45SD)、体重13.2Kg(+1.54SD)、体温39.9
意識レベルは清明で、大きな声で泣く。胸部聴診で異常なく、腹部は平坦、軟。鼻粘膜、咽頭粘膜は正常。左鼓膜に滲出液あり。髄膜刺激反応は認めない。

Nishimura Pediatric Clinic

症例2 経過

初診時の検査でWBC16500、CRP2.0mg/dlであり、bacteremiaを疑い、血液培養採取後、CTR50mg/Kg点滴静注行った。翌日、体温は38.4 と解熱傾向にあったが、CRPが上昇し、明らかな髄膜刺激反応を認めたため、細菌性髄膜炎として総合病院に紹介、入院となった。



Nishimura Pediatric Clinic

症例2 入院時検査

末血		生化学		髄液検査	
WBC	12100 /μl	GOT	16 IU/l	外観	血性
Stab.	2 %	GPT	13 IU/l	細胞数	17932/3F /μl
Seg.	69 %	LDH	456 IU/l	顆粒球	17024/3F /μl
Lym.	17 %	TP	7.1 g/dl	リンパ球	908/3F /μl
Mono.	12 %	Alb	4.1 g/dl	蛋白定量	75 mg/dl (10-40)
Eos.	0 %	T.cho	143 mg/dl	糖定量	53 mg/dl (50-75)
Baso.	0 %	BUN	8 mg/dl	クロール	123 mEq/l (120-130)
RBC	450 ×10 ⁴ /μl	Cre.	0.5 mg/dl	培養検査	
Hb	11.1 g/dl	Na	137 mEq/l	血液培養	陰性
Ht	33.7 %	Cl	100 mEq/l	髄液培養	陰性
Plt.	23.1 ×10 ⁴ /μl	K	3.6 mEq/l		
ESR	87 mm/hr	Ca	9.7 mg/dl		
		BS	82 mg/dl		
		CRP	9.4 mg/dl		

Nishimura Pediatric Clinic

症例3 9ヵ月男児 発熱直後に受診(時間外)

母:さっきから高い熱が出てますけど、よく寝てるんで連れてこようか迷ったんですが...

Hibによる細菌性髄膜炎

来院時体温 39.9 WBC 8,800/μl CRP 2.7mg/dl

Nishimura Pediatric Clinic

症例4 Occult pneumonia症例

症例 3歳11ヵ月 女児

主訴 発熱

家族歴 特記すべきこと無し。

既往歴 気管支喘息あり。

現病歴 平成18年4月17日未明から発熱(最高体温39.8)、体の痛みを訴える。同日受診するが、診察所見に問題なく、抗アレルギー剤、感冒薬のみ投与。翌日になって発熱せず、下痢、おう吐が出現したため当院再診された。

来院時現症 身長100cm(+0.28SD)、体重17.9Kg(+1.37SD)、体温38.7
意識レベルは清明で、胸部聴診で呼吸音に軽度の左右差あり。チアノーゼ、努力性呼吸なし。

咳嗽は全くなかった！

Nishimura Pediatric Clinic

症例4 来院時検査

WBC 57,400 / μ l
Neu. 86.9%
Lym. 8.7%
Mono. 0%
Eos. 1.1%
Baso. 3.3%
RBC 539 $\times 10^4$ / μ l
Hb 13.2 g/dl
Ht 41.0 %
Plt. 27.4 $\times 10^4$ / μ l



CRP 10mg/dl以上 (23.8mg/dl)

便ロタ・アデノウイルス迅速 (陰性)
咽頭アデノウイルス迅速 (陰性)

血液培養からS.mitis検出

Nishimura Pediatric Clinic

症例5 5歳女児 発熱2日目

肺炎球菌によるoccult bacteremia

来院時体温 38.1 WBC 38,400/ μ l CRP 14.0mg/dl

Nishimura Pediatric Clinic

血液培養陽性例まとめ(4.5年間)

月齢	白血球数	CRP	起炎菌	治療	合併症	一般状態	最終診断	転帰
29	24.0	1.1	肺炎球菌	CTX			Occult bacteremia	発熱
8	18.1	1.7	肺炎球菌	CTX			Occult bacteremia	発熱
8	22.4	0	肺炎球菌	CTX			Occult bacteremia	発熱
20	22.0	3.3	肺炎球菌	CTX			Occult bacteremia	発熱
24	16.5	2	Hib	CTX	卵巣中窩炎		肺炎球菌血症	入院
5	14.9	1.3	Hib	CTX			肺炎球菌血症	入院
8	14.4	0.8	黄色ブドウ球菌	CTX	水痘		Occult bacteremia	発熱
27	8.7	0.4	ブランハメラ・カタラーリス	なし	急性中耳炎		Occult bacteremia	発熱
7	20.4	1.8	肺炎球菌	CTX			Occult bacteremia	発熱
21	27.5	1.5	肺炎球菌	CTX	急性中耳炎		Occult bacteremia	発熱
13	21.1	3.2	肺炎球菌	CTX	急性中耳炎		Occult bacteremia	発熱
12	18.4	0	肺炎球菌	CTX			Occult bacteremia	発熱
17	21.3	0	肺炎球菌	CTX			Occult bacteremia	発熱
16	24.7	1.2	肺炎球菌	CTX			Occult bacteremia	発熱
47	50.8	23.8	口腔内腸球菌 (S.mitis)				肺炎球菌血症	入院
16	24.7	6.1	肺炎球菌	CTX	急性中耳炎		Occult bacteremia	発熱
11	30.4	1.5	肺炎球菌	CTX			Occult bacteremia	発熱
5	9.9	2.7	Hib			股関節痛あり	肺炎球菌血症	入院
16	20.9	6	肺炎球菌	CTX			Occult bacteremia	発熱
23	20.0	0.1	Hib	CTX	急性中耳炎		Occult bacteremia	発熱
16	28.2	4.2	肺炎球菌	CTX			Occult bacteremia	発熱
15	14.1	5.4	肺炎球菌	CTX			Occult bacteremia	発熱
15	17.6	2.1	肺炎球菌	CTX	急性中耳炎		Occult bacteremia	発熱
33	20.7	0.7	肺炎球菌	CTX			肺炎球菌血症	発熱
28	30.6	3.7	肺炎球菌	CTX	急性中耳炎		Occult bacteremia	発熱

結論

- 1、乳幼児は稀に菌血症を起こし、重症細菌感染症の原因となっている。
- 2、起炎菌の多くは、鼻咽頭に存在する菌であり、一部に口腔内菌、皮膚上の菌が見られた。
- 3、菌血症の初期には、重篤な症状は少ない。

発熱で来院した児の約0.2%が菌血症

Nishimura Pediatric Clinic

指先採血による血液検査



糖尿病用の採血針で指先を刺す

Nishimura Pediatric Clinic



指を絞って、EDTA入り毛細管で血液を吸い上げる

Nishimura Pediatric Clinic



マイクロチューブに血液を入れる

Nishimura Pediatric Clinic



Nishimura Pediatric Clinic



検査機器で血液を吸い上げる

Nishimura Pediatric Clinic

血液培養の取り方



留置針を挿入し、いったん固定して、注射器で血液を採取

Nishimura Pediatric Clinic



小児用の血液培養ボトルに入れる。

Nishimura Pediatric Clinic



点滴用ボトルをつなぎ、
CTRXを点滴静注する。

Nishimura Pediatric Clinic

これからの小児外来診療に必要なもの

「治療」より「診断」

「投薬」より「説明」

Nishimura Pediatric Clinic

研修医時代に習った外来診療

発熱のときは

ケフラル

ペリアクテン
ピソルボン
アスピリン

気管支炎には

エリスロシン
ペリアクテン
ピソルボン
メブチン
テオドール

下痢，おう吐には

ホスミシン
ピオフィェルミンR

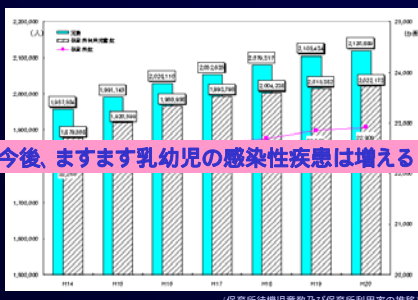
Nishimura Pediatric Clinic

わが国の過剰診療の歴史

- 1, 発熱に抗生物質
 - 2, インフルエンザにタミフル
 - 3, 受診すればお土産のように処方される風邪薬
 - 4, テオフィリン
 - 5, 乱用されるホクナリンテープ
 - 6, LTRA
- Common disease 対し「効く」という噂だけで、
多くのクスリが投与されてきた！

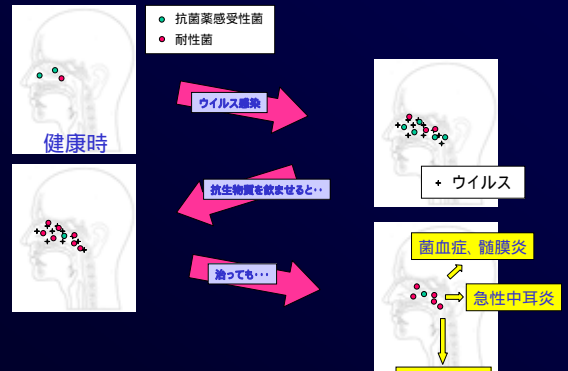
Nishimura Pediatric Clinic

乳幼児の社会環境は劇的に変化している



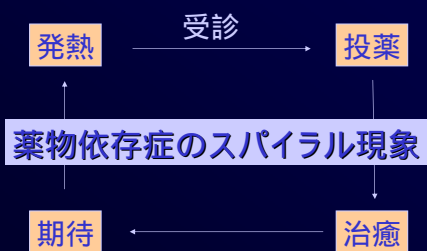
Nishimura Pediatric Clinic

抗菌薬による耐性化の圧力



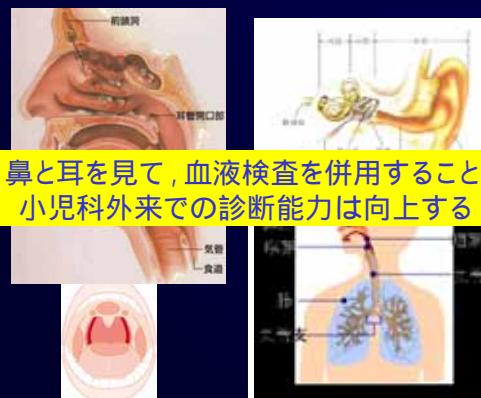
Nishimura Pediatric Clinic

発熱 = 抗生物質の
治療は患者を苦しめています



Nishimura Pediatric Clinic

気道の構造



鼻と耳を見て、血液検査を併用することで
小児科外来での診断能力は向上する。

Nishimura Pediatric Clinic

小児科外来での診療の質の向上に

血液検査は欠かせません

Nishimura Pediatric Clinic