

特集 知っておくと役に立つ小児科の知識

成人で流行している小児感染症

昭和大学医学部小児科学講座

松橋 一彦

はじめに

近年、小児における流行を契機に成人でも流行する感染症や乳幼児期にワクチン接種が終了したが、青年期以降にそのワクチン抗体価の低下により罹患する感染症が問題となっている。

これらの多くは小児科領域では認識されているが、成人領域では顧みられない傾向であったため、現在の流行に結びついている。今後も留意すべき成人で流行している小児感染症について述べる。

マイコプラズマ肺炎 (*Mycoplasma pneumoniae*)

マイコプラズマ肺炎 (以下 Mp) は小児、成人領域において市中呼吸器感染症の原因として知られており、肺炎や急性気管支炎を引き起こす。合併症として中耳炎、髄膜脳炎、溶血性貧血、睇炎、Stevens-Johnson 症候群などがある。

以前は、4年おきの周期 (オリンピックの開催年) で流行していたが、1990年代にはその周期は消失し、2000年以降から患者報告数は増加傾向にあり、2011年には更に大きな増加を認めた (図1)。2000年以降からマクロライド耐性 Mp が報告され¹⁾、2009年には日本の成人での肺炎例が初めて報告された²⁾。Mp に対して、マクロライド系は23SリボゾームRNAドメインVに結合し抗菌活性を示す。しかしこの部位の点変異が耐性獲得の原因となっている³⁾。分離されたマクロライド耐性 Mp の状況や報告については主に小児であり、今後は成人での情報収集が必要と考えられる。

治療で使用する抗菌薬については、Mp は細胞壁を持たないため、ペニシリン系やセフェム系の細胞壁合成阻害薬は無効であり、マクロライド系、テトラサイクリン系、ニューキノロン系が有効である。

しかしテトラサイクリンの使用に際しては、歯牙形成期である8歳未満の小児では、歯牙着色、エナメル質形成不全を起こす可能性があり原則禁忌である。小児でのニューキノロンの使用については、成長期の関節軟骨障害の危険性があり、小児での使用は禁忌である。例外として2010年に発売されたニューキノロン系経口抗菌薬であるトスフロキサシンの添付文書上の適応菌種に Mp は含まれていないが、臨床ではマクロライド耐性 Mp への投与は行われている。

問題点は今後小児科で安易にトスフロキサシンが使用される可能性があり、ニューキノロンへの耐性が獲得されることが懸念され適正使用が必要である。テトラサイクリンにおける耐性獲得にはプラスミド DNA の介在が必要であり、プラスミドを保有していない Mp では耐性は獲得できないとされている。

現在の状況からマクロライド耐性 Mp は通常の Mp よりも有熱期間が2~3日間遷延する傾向があるが、重症化するわけではなく、また野生株のマクロライド耐性率は約15%である⁴⁾。そのため通常の診療での基本的な抗菌薬の第1選択はマクロライド系を使用することには変わりはない。

しかし2012年に当科に入院した Mp の症例では重症化した症例もあり、臨床像の集計やデータの解析が待たれる。2011年度の昭和大学藤が丘病院小児科で入院を要した Mp の症例では、発熱から確定診断に至るまでの有熱期間は 8.6 ± 2.8 日間、発熱が出現してから解熱までの期間は 10.3 ± 3.2 日間であった。一部の症例にはマクロライドを投与されていたが速やかに解熱せず、薬剤耐性 Mp の症例が含まれていた可能性があった。また通常の Mp であればマクロライドの使用により2.5日間で解熱効果を認めるため⁵⁾、それ以上の発熱が遷延するときは薬剤耐性の存在が疑われる。入院を要する症例では、症

成人で流行している小児感染症

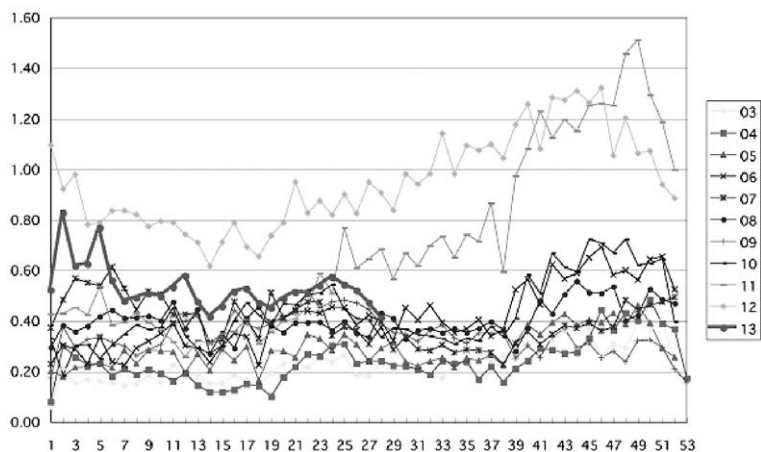


図1 マイコプラズマ肺炎 (2013年28週) 定点当たり患者報告数
国立感染症研究所感染症情報センター Hp

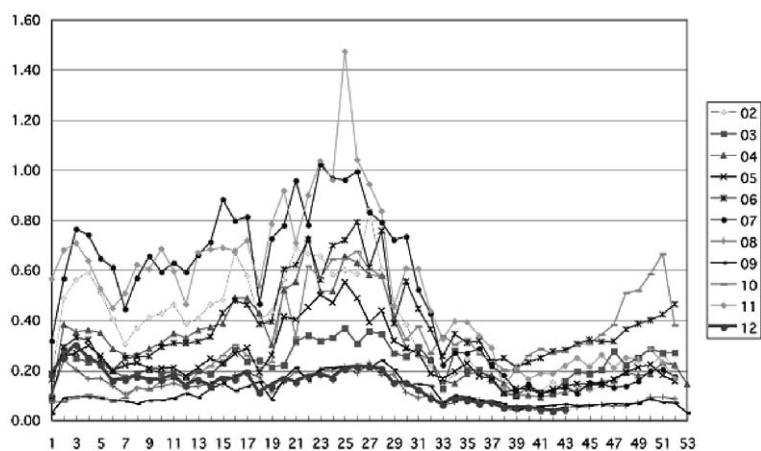


図2 伝染性紅斑 (2012年43週) 定点当たりの患者報告数
国立感染症研究所感染症情報センター Hp

状が増悪した原因が薬剤耐性 Mp 自体による影響か、もしくは免疫学的機序による高サイトカイン血症の合併や他の細菌感染症の合併の可能性も考えられるため、治療法の選択においては症例ごとにそれらの評価も必要である。

Mp の予防はワクチンはなく、本菌の感染様式は飛沫感染であるため、うがい、手洗い、患者との濃厚接触を避けることである。

ヒトパルボウイルス B19 (Human parvovirus B19)

ヒトパルボウイルス B19 (以下 PB19) の感染は 5～9 歳の幼少児が多く、伝染性紅斑 (リンゴ病) の原因として知られている。最近では小規模な流行を含めると数年単位の周期で流行を認めている (図 2)。

PB19 は非常に小さいウイルスで、envelope を持たない一本鎖 DNA ウイルスである。この特徴は PB19 が通常のフィルターでは除去が難しく、熱や有機溶剤では不活化が難しい。そのため血液分画製剤の製造過程で PB19 の不活化が困難である。そのため血液分画製剤の投与に際しては溶血性貧血、免疫不全の患者、妊婦へ使用には注意が必要である。PB19 の受容体は赤血球膜表面にある P 抗原であり、赤芽球系細胞を標的として感染し、細胞を破壊し貧血をきたす。P 抗原は赤芽球系細胞以外に、血管内皮細胞や胎盤、胎児肝、胎児心筋などの胎児組織にも存在する。

成人の感染者は、小児の伝染性紅斑のような典型的な症状を認めないことが多く、半数が不顕性感染

である。つまり PB19 感染が気付かれないうちに周囲へ拡大している可能性がある。成人における PB19 感染は PB19 に感染している小児との接触が原因となることが多い。特に妊婦に感染すると胎児水腫や死産を引き起こすことがあるため、母子感染を中心とした予防が必要である。

PB19 は経気道的に感染し、症状の経過は 2 峰性である。感染から 6～10 日後に発熱、倦怠感、頭痛などの軽い感冒様症状が出現する。第 2 峰は感染から 14～18 日後に発疹、関節痛、関節炎が出現する。顕性感染の割合は、小児では 70% 以上であり、成人では 30～50% である。小児では、いわゆるリンゴ病に代表されるように両頬に熱感を伴う紅斑が出現し、その後四肢伸側にレース状紅斑が出現する。

紅斑の出現時には感染性は消失している。この臨床経過も BP19 の排出が気付かれないうちに、妊婦などに感染している可能性がある。学校保健法では伝染性紅斑については明確な基準はない。発疹のみで全身状態が良好であれば、登園、登校可能としていることが多い。

成人の感染者の半数は不顕性感染か軽い感冒様症状であり自然治癒するが、時に発疹や関節痛をきたすことがある。小児と異なり、両頬の紅斑が出現する頻度は低く、四肢の皮膚の所見は丘疹、点状出血や紫斑を認める。また小児より全身の症状が強く、発熱、倦怠感、関節痛、関節炎、手指、下腿から足趾の腫脹が出現することがある。

多発性関節炎は長期間遷延することもあり、女性では再発することが多い。その際には、関節リウマチ、また急性糸球体腎炎への関与が指摘されており⁶⁾、腎炎の所見を認めたときは、SLE などと鑑別を要する。また PB19 は赤芽球細胞以外に血管内皮細胞にも親和性があり、膠原病や血管炎との関与も指摘されている⁷⁾。血液検査所見では網状赤血球が低下する特徴以外に、抗核抗体が陽性、血清補体価の低下を認めることもあり診断を困難にさせる。また麻疹 IgM 抗体が陽性例もあり、必要時には PCR 検査の利用も考える。

PB19 の母子感染も大きな問題である。妊婦の PB19 の抗体保有率は約半数であり⁸⁾、つまり残りの約半数が PB19 に対して感受性がある。幼少児と接触する機会の多い職業である。小児科の看護師、保育園や幼稚園の教諭、また自分の子どもがいる家庭では感染

のリスクが高い。家族内に PB19 の感染者がいる場合の感染率は 50%、幼稚園や学校における PB19 の感染率は 20～30% である⁹⁾。

PB19 による胎内感染では、胎児赤血球系細胞が破壊され溶血性貧血、心不全、胎児水腫、胎児死亡が引き起こされる。胎内感染は PB19 に感染した母体の 30% に成立し、胎児死亡、胎児水腫は感染した母体の 10% に認められる¹⁰⁾。胎児水腫はほとんどが母体感染から 8 週間以内に認める。先天性風疹症候群 (Congenital Rubella Syndrome : CRS) とは異なり、先天奇形発症の可能性は低いが、児の長期予後は神経学的に後遺症を認めることもあり、経過観察が必要である。

現在の状況では成人女性の PB19 の抗体保有率が低いことやワクチンが実用化されていないため、流行期には積極的な妊婦への情報提供が必要である。

百日咳 (Pertussis)

百日咳は飛沫感染で感染力は強く、好気性グラム陰性桿菌の百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) が気道上皮へ付着して増殖する。病原因子として繊維状赤血球凝集素 (filamentous hemagglutinin : FHA)、毒素は百日咳毒素 (Pertussis toxin : PT) などが関与している。

百日咳は感染症発生動向調査の五類感染症ではあるが、成人の感染者の詳細は不明であり、実際の患者数は更に多いと予想される。百日咳は以前は基本的には小児感染症と認識されていたが、2006 年から患者数は増加傾向にあり、年齢別の割合では 20 歳以上の成人の割合が増加している。2010 年には、20 歳以上の成人の割合が約半数まで増加した。その原因として百日咳ワクチンの免疫効果が接種してから約 10 年以内に減弱することによる。成人の百日咳は集団感染や家族内感染への感染源になり、特に新生児や乳児への影響を考えると重要な問題である。百日咳は経胎盤移行抗体がないため、乳児早期に罹患すると重症化するリスクがある。

乳幼児での典型的な症状は 7～10 日間の潜伏期の後、カタル期 (1～2 週間)、痙咳期 (4～8 週間)、回復期 (1～2 週間) の経過をとる。痙咳期の連続性の咳嗽 (staccato)、吸気時の笛声音 (whooping, reprise) は特徴的である。新生児、月齢 3 未満の乳児で百日咳に感染は重症化する可能性があり、

成人で流行している小児感染症

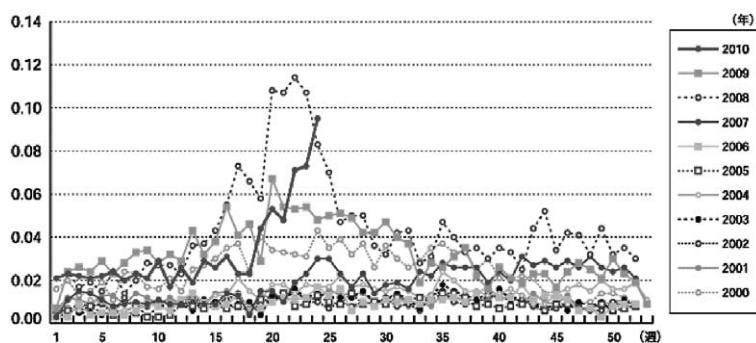


図3 百日咳(2010年24週) 定点当たりの患者報告数
国立感染症研究所感染症情報センター Hp

67%に無呼吸発作，23%に肺炎，1.6%にけいれんを引き起こし，死亡率は1.6%である¹¹⁾。

成人における症状は，マイコプラズマ肺炎や肺炎クラミドフィラと同様に，感染性の遷延性咳嗽の原因の1つである。実際には持続する咳嗽や発作性の咳嗽のみの症状から診断に至ることは難しく，かつ感染者が医療機関を受診する時には時間が経過してからであり，その間に感染源になっている可能性がある。成人百日咳の咳嗽の持続期間は36～48日間で，発作性の咳嗽は70～99%，whoopingは8～82%，咳込み後の嘔吐は17～65%で認められる¹²⁾。

本邦で使用可能な血清学的検査は，百日咳凝集素(山口株，東浜株)，抗PT抗体，抗FHA抗体などがある。診断はペア血清で行うことがよいが，単血清での診断基準は統一されていない。血液一般検査においては，ワクチン未接種児では末梢血のリンパ球数の著増，白血球数の増加を認めるが，ワクチン接種済の児や成人では認められない。また培養検査では百日咳菌の分離率はカタル期が最も高いが，乳幼児では30～40%，成人での感染は菌量が少ないため10%と高くない。

治療は小児科，成人領域でもマクロライド系抗菌薬であり，カタル期での投与であれば症状の改善が期待できるが，その時期に診断される可能性は低い。ただしカタル期を過ぎてから診断された場合でも，感染拡大予防のため抗菌薬の投与は必要である。マクロライド系を5～7日間投与することで百日咳菌は除菌される。新生児の百日咳において，エリスロマイシンの投与は肥厚性幽門狭窄症の発症のリスクであり，エリスロマイシンやクラリスロマイシンよりもアジスロマイシンの投与が推奨されている

(日本ではアジスロマイシンは百日咳菌には保険適応外)。

本邦での三種混合ワクチン(DPT)は月齢3～90の間にI期3回，I期追加の接種(計4回)と11～12歳のII期の二種混合ワクチン(DT)で，百日咳ワクチンはI期のみである。そのため小学校高学年ごろから，百日咳に対する免疫が減弱している可能性がある。欧米では学童期に5回目の接種が行われている。更に10歳代に新しくジフテリアと百日咳の抗原量を減らした成人用の三種混合ワクチンを6回目の接種として推奨されている¹³⁾。

成人領域での百日咳の流行の予防と流行に伴う小児への伝播の感染防止には，本邦でもII期に行っているDTトキソイドワクチンに百日咳ワクチンを追加する等の対策が必要と考えられる。

麻疹(Measles)

麻疹ウイルスは1本鎖RNAウイルスであり，細胞表面にenvelopeを持つ。麻疹ウイルスは空気感染，飛沫感染，接触感染であり，感染力は強力である。

近年，成人麻疹が増加し，年齢は10歳代後半から20歳代が多い。その理由については，小児期に麻疹に罹患せず麻疹ワクチンも接種していない例と獲得した免疫力が低下し，麻疹に罹患するsecondary vaccine failureの例が考えられる。

典型的な症状は10～12日間の潜伏期の後，眼球結膜の充血，咳や鼻汁などのカタル症状，38～39℃の発熱が3～4日間持続し(カタル期)，その後39℃以上の高熱(2峰性の発熱)と発疹が耳後部，顔面から出現し，3～4日間で体部，四肢に拡大する(発疹期)。発疹が出現する1～2日前に麻疹に特徴的な

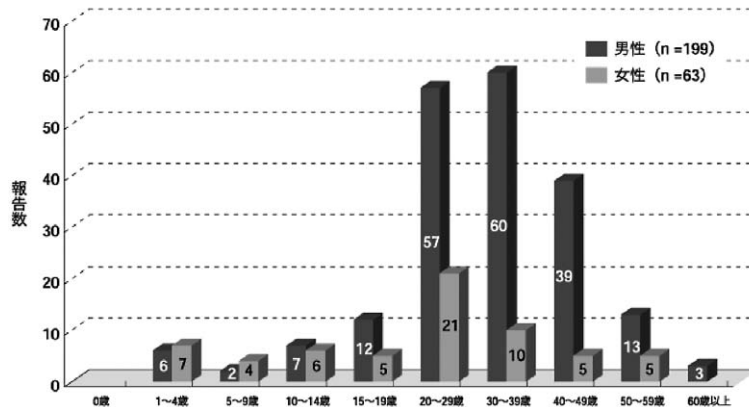


図4 風疹の性別・年齢別累積報告数(2011年1~29週)
国立感染症研究所感染症情報センター Hp

Koplik 斑が頬粘膜に出現する。Koplik 斑は診断価値があるが、発疹出現時には消退する。発症8日ごろから解熱傾向になり、発疹は少しずつ退色する(回復期)。

麻疹の患者はカタル期に入る2~3日前から発疹出現後4~7日ごろまで感染力がある。

成人麻疹の症状は基本的には小児と同じである。合併症にはウイルス性肺炎、二次感染として肺炎球菌などによる細菌性肺炎、中耳炎、脳炎などがある。以前から成人麻疹は小児麻疹と比較して、重症化しやすい印象があるが、この点については否定的な報告もあり一定の見解はない。成人麻疹は小児麻疹よりも咽頭痛が強く、粘膜症状が強い¹⁴⁾。

妊婦の麻疹は重症化し、流産や早産が増加する¹⁵⁾。麻疹ウイルスは胎盤を通じて、胎児にも感染する。出生時および出生後10日以内に発疹が出現した場合は先天性麻疹と言われる。

麻疹の血清診断は、麻疹IgM検査、ペア血清による抗体価上昇の確認が必要である。ただし伝染性紅斑の項でも記載したように、麻疹IgM抗体とヒトパルボウイルスは交差反応を認めることがあり(他には風疹、エンテロウイルス、デング熱)、修飾麻疹などを伝染性紅斑などとの鑑別が難しい。確定診断には麻疹IgM抗体以外に血液(EDTA血)、咽頭ぬぐい液、尿の3つの検体を、保健所を通じて地方衛生研究所においてPCRやウイルス分離検査を行うことが有用である。

人と接触する教育施設や医療従事者は自身の感染予防以外に周囲への感染予防の観点から、自身の麻

疹抗体価(EIA法、PA法)の検査と抗体価の確認が必須である。

医療施設内の麻疹発生時の対応は、接触後72時間以内に感受性者に対しては、ワクチン接種が発症を予防しうる可能性がある。接触後6日以内であれば、特に生ワクチンが禁忌である免疫不全児や妊婦では血液製剤ではあるが免疫グロブリンの投与が推奨される

風 疹 (Rubella)

風疹ウイルスは1本鎖RNAウイルスで細胞表面にenvelopeを持つ。感染経路は飛沫感染であり、感染力は麻疹や水痘よりは弱い。感染者がウイルスを排出する期間は発疹が出現の前後1週間である。

2012年から成人における患者報告数の増加、特にその中でも成人男性が多くを占めている(図4)。風疹ワクチンの接種対象者は1977年から風疹ワクチンは定期接種であったが、1994年以前は女子中学生のみであり、男性は未接種であった。結果現在20~50代の成人男性の風疹の抗体保有率が低く、2012年からの流行の原因と結びついている。

典型的な症状は14~21日間の潜伏期の後、発熱、発疹、リンパ節腫脹(耳介後部、頸部、後頭部)が出現する。この3つの症状が揃わないこともあり、また感染者の15~30%は不顕性感染である。発疹は癒合傾向が少なく、顔面から始まり、体幹へ広がる。第2病日に顔面から消退し、四肢に広がる。発疹は3日間持続し、色素沈着を認めず消退する(いわゆる3日はしか)。

成人風疹では発熱、発疹の期間が長く、特に女性では関節痛を伴うことが多い。また成人の感染者では、発疹の37%が融合傾向、色素沈着を19%に認め¹⁶⁾、麻疹との鑑別が必ずしも容易でない。麻疹との鑑別に Koplik 斑の有無の確認が基本であることには変わりがない。

合併症は、急性脳炎、血小板減少性紫斑病などがある。また妊娠初期の女性が感染した場合は、胎児に先天性風疹症候群 (Congenital Rubella Syndrome : CRS) を起こすことが知られている。成人風疹の流行により、CRS の発生数も増加しており、また当院でも発生例があり、緊急を要する課題である。

CRS の発症の可能性は妊娠早期、特に妊娠1か月以内で約50%、妊娠2か月で約20~30%、妊娠3か月で約5%に認める。排卵前の風疹発症の例では認めない。CRS の症状は眼症状 (白内障、緑内障、網膜症など)、耳障害 (感音性難聴)、心疾患 (動脈管開存症、肺動脈狭窄症など)、低出生体重児、血小板減少、肝脾腫、精神発達遅滞を合併する。CRS 以外にも早産、流産や死産も引き起こす。CRS 児の尿からは風疹ウイルスが長期間分離されることもあり、周囲の新生児への感染予防も必要である。

ワクチンは風疹自体から予防することではあるが、根本的な目的は CRS を予防することにある。ワクチン接種後は2か月間の避妊が必要である。妊娠中のワクチン接種例における CRS の報告はないが、理論上は接種を控える必要がある。妊娠を希望する女性やその家族、周囲の成人男性へのワクチン接種の推奨し、接種前に抗体検査を行い、抗体価が低い場合は接種が必要である。ただし抗体価の測定は必須でなく、免疫を持っている人がワクチン接種を行っても副反応はない。ワクチン接種の対象者は感染リスクの高い、医療従事者、人が多く集まる教育施設、保育所の施設の関係者も該当することは麻疹などと同様である。

おわりに

成人領域で流行する小児感染症は、ワクチンで予防可能な例も多い。感染症の予防、診断や治療の情報を得るために感染症サーベイランスがある。

通常診療において感染症分野が専門でなくとも、病原体検出情報や国立感染症研究所感染症情報センター等から、最新の情報や地域での疾患の流行状況

について把握しておくことが有用である。届出を要する感染症を診察したときは、その報告の積み重ねが最終的には臨床現場へのフィードバックとなる。

文 献

- 1) Okazaki N, Narita M, Yamada S, *et al.* Characteristics of macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae strains isolated from patients and induced with erythromycin in vitro. *Microbiol Immunol.* 2001;45:617-620.
- 2) Isozumi R, Yoshimine H, Morozumi M, *et al.* Adult community-acquired pneumonia caused by macrolide resistant mycoplasma pneumoniae. *Respirology.* 2009;14:1206-1208.
- 3) Matsuoka M, Narita M, Okazaki N, *et al.* Characterization and molecular analysis of macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae clinical isolates obtained in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4624-4630.
- 4) 成田光生. 薬剤耐性マイコプラズマの現状と今後の展望. *Mod Media.* 2007;53:297-306.
- 5) Hsieh SC, Kuo YT, Chern MS, *et al.* Mycoplasma pneumoniae pneumonia: clinical and radiographic features in 39 children. *Pediatr Int.* 2007;49:363-367.
- 6) Mori Y, Yamashita H, Umeda Y, *et al.* Association of parvovirus B19 infection with acute glomerulonephritis in healthy adults: case report and review of the literature. *Clin Nephrol.* 2002;57:69-73.
- 7) Magro CM, Nuovo G, Ferri C, *et al.* Parvoviral infection of endothelial cells and stromal fibroblasts: a possible pathogenetic role in scleroderma. *J Cutan Pathol.* 2004;31:43-50.
- 8) Valeur-Jensen AK, Pedersen CB, Westergaard T, *et al.* Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy. *JAMA.* 1999;281:1099-1105.
- 9) Markenson GR, Yancey MK. Parvovirus B19 infections in pregnancy. *Semin Perinatol.* 1998;22:309-317.
- 10) Yaegashi N, Okamura K, Yajima A, *et al.* The frequency of human parvovirus B19 infection in nonimmune hydrops fetalis. *J Perinat Med.* 1994;22:159-163.
- 11) Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis Complications. (accessed 2013 Aug 8) <http://www.cdc.gov/pertussis/about/complications.html>
- 12) von Konig CH, Halperin S, Riffelmann M, *et al.* Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:744-750.
- 13) Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, *et al.* Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis

- among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personal. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-17):1-37.
- 14) 高山直秀, 菅沼明彦. 成人麻疹入院患者の臨床的検討 小児麻疹入院患者と比較して. 感染症誌. 2003;77:815-821.
- 15) Yasunaga H, Shi Y, Takeuchi M, *et al.* Measles-related hospitalizations and complications in Japan, 2007-2008. *Intern Med*. 2010;49:1965-1970.
- 16) 加藤博史, 今村顕史, 関谷紀貴, ほか. 成人における風疹の臨床像についての検討. (2013年12月31日アクセス) http://www.kansensho.or.jp/topics/pdf/1307_fushin.pdf