

抗微生物薬適正使用の手引きの改正内容（たたき台）

厚生労働科学研究 宮入班

目次

1. 小児における急性気道感染症の特徴と注意点

- (1) 小児の急性気道感染症の特徴と分類
- (2) 小児における年齢と感染症の関係
- (3) 小児において気をつけるべき薬剤について

2. 小児の急性気道感染症各論

- (1) 感冒
- (2) 咽頭炎
- (3) クループ症候群
- (4) 急性気管支炎
- (5) 急性細気管支炎

3. 小児の急性下痢症

4. 参考資料

1. 小児における急性気道感染症の特徴と注意点

- 小児における急性気道感染症の多くを占める、感冒、咽頭炎、クループ（喉頭炎）、気管支炎、細気管支炎を本手引きでは取り上げる。
 - これらの疾患と抗菌薬が必要となるA群溶連菌による咽頭炎、細菌性副鼻腔炎、細菌性中耳炎、細菌性肺炎、非定型肺炎を鑑別する事が重要である。
 - 二次性の細菌感染症により経過が遷延し増悪する可能性があり、適宜再受診が必要である。ただし、予防的な投与はすべきでない。
- 小児では年齢ごとのリスクを加味する必要がある。
 - 生後3か月未満の新生児・早期乳児における気道感染症の鑑別には重篤な疾患が含まれるため、小児の診療に精通した医師による診察が必要である。
 - 乳幼児における気道感染症では、感冒・鼻副鼻腔炎・咽頭炎の明確な区別は難しい。乳幼児に特徴的な症候群としてクループ症候群や細気管支炎がある。熱源が明らかでない場合は、尿路感染症や潜在性菌血症の鑑別が必要である。
 - 学童期以降は、感冒、急性鼻副鼻腔炎、咽頭炎、気管支炎を分けて定義し、診療する。
- 急性気道感染症の治療に用いられる治療薬には、小児に特有の副作用が知られているものがある。

(1) 小児の急性気道感染症の特徴と分類

急性気道感染症の原因の多くは、自然軽快するウイルス性疾患である^(@@)。その中で、抗菌薬による治療が必要となる状態を見逃さず診療することが求められる。成人では、主だった症状から気道感染症を感冒・鼻副鼻腔炎・咽頭炎・気管支炎に分類することで治療適応を判別したが、小児でも、学童期以降であれば合併症の危険性は低く、また症状を訴えることができるようになることから、同様の診療を行う事が可能である^(@@)。

一方で、低年齢の小児の場合は鼻汁や咳嗽はしばしば混在し、咽頭痛の訴えも不確かであることから、成人と同様に急性気道感染症を分類することは必ずしも容易ではない^(@@)。また、新生児や早期乳児では、多くの疾患の一症状として気道症状が認められるため、重篤な疾患を鑑別した上で気道感染症の診断をつけることが求められる^(@@)。特に、生後3か月未満の乳児においては急性気道感染症の有無に関わらず、発熱がある場合には、細菌感染症を積極的に除外しなければならないことがある^(@@)。生後3か月以降も発熱の原因が明らかでない乳児においては、その症状に応じて、尿路感染症の除外や潜在性菌血症を考慮

する必要があることが指摘されている⁽⁶⁶⁾。いずれにせよ、抗菌薬の投与を行う場合には、治療適応を明確にする必要があることから、年齢に応じた注意点を簡単に後述する。

丁寧な問診と診察に基づいて細菌感染症の鑑別を行い、保護者に病状と疾患の自然経過を説明し、再受診の目安について情報提供を行う事が重要である。

なお、本手引きは、外来での小児診療において、抗菌薬が必要な病態と不必要な病態を明らかにすることに主眼を置いているため、抗菌薬の適応となる細菌感染症の治療法を網羅した内容とはなっていないことから、その点については、学会による指針等を参照頂きたい。

(2) 小児における年齢と感染症の関係

小児では、年齢ごとに考慮すべき病態や合併症の頻度が異なり、年齢を加味した診療が必要である。

生後 3 か月未満の乳児	本手引きでは、生後 3 か月未満の乳児は対象としない。原則として、小児に精通した医師による診察が必要である。
生後 3 か月以降の乳幼児	生後 3 か月以降の乳幼児において、鼻汁、軽い咳などの上気道症状をきたす疾患については感冒と広く定義する。小児に特有な疾患として犬吠様咳嗽を特徴とするクループ症候群（喉頭炎）、下気道症状をきたす疾患として喘鳴を主徴とする細気管支炎があるが、これらの疾患は、原則としてウイルス性疾患であり、抗菌薬投与は不要である⁽⁶⁶⁾。ただし、呼吸障害の強い場合には、肺炎を考慮⁽⁶⁶⁾し、また、特に幼児においては A 群 β 溶血性連鎖球菌による咽頭炎を鑑別⁽⁶⁶⁾する必要がある。 乳幼児における発熱の原因として、尿路感染症や潜在性菌血症が知られている。身体所見による尿路感染症の鑑別は困難であり、発熱が続く場合は気道症状の有無にかかわらず尿検査を検討する必要がある⁽⁶⁶⁾。潜在性菌血症は明らかな感染巣のない生後 3 か月から 36 か月の乳幼児が発熱を呈した場合に認められる菌血症で、約 7% が髄膜炎等の重篤な感染症を発症すること⁸が知られており、その原因微生物としては肺炎球菌やインフルエンザ菌が原因となる⁷。 気道感染症に引き続き細菌性副鼻腔炎、中耳炎や肺炎を発症することがあるが、臨床診断に基づき診断し抗菌薬投与の適応を決定する。 いずれの場合も適切な検査や診断に基づいた抗菌薬治療が必要

	であり、発熱自体に対する抗菌薬投与は推奨されない。経過が遷延する場合は再受診を促して、適宜診断を見直す必要がある。
学童期以降の小児	学童期以降の小児においては、症状や身体所見から成人と同様の疾患定義に基づいて感冒、急性鼻副鼻腔炎、急性咽頭炎、急性気管支炎を診断することが可能である（手引き第一版参照）。同時に、抗菌薬の適応病態として溶連菌感染症、百日咳やマイコプラズマ肺炎に注意が必要である。二次性の細菌感染症が合併することもあるが、頻度は少ないことが示されている ^(@@) 。

(3) 小児において気をつけるべき薬剤について

急性気道感染症に関連する薬剤のうち、小児特有の副作用が懸念される薬剤がある。また多くの対症療法薬にはエビデンスが存在せず、副作用も報告されている。使用に当たっては添付文書の記載等に注意が必要である。

ST 合剤	新生児は核黄疸のリスクがあり禁忌である ¹¹ 。
セフトリアキソン	高ビリルビン血症のある未熟児・新生児は核黄疸があり禁忌、カルシウムを含有する輸液製剤との併用で結晶化 ¹² するため注意が必要。
マクロライド系抗菌薬	新生児期における内服で肥厚性幽門狭窄症のリスクが上がる ¹³ 。
テトラサイクリン系抗菌薬	8歳未満の小児では歯牙着色のリスクがあるため8歳未満では他に代替薬が無い場合を除き使用しない ¹⁴
ピボキシル基を有する抗菌薬	低カルニチン血症に伴って低血糖症、痙攣、脳症等を起こし、後遺症に至る症例も報告されている。 https://www.pmda.go.jp/files/000143929.pdf
アセチルサルチル酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウムなどの解熱鎮痛剤、あるいは総合感冒薬	小児のインフルエンザや水痘罹患時に急性脳症発症に関連する。 厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル「小児の急性脳症」（平成23年3月）を参照。 http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm1104007.pdf
抗ヒスタミン薬	熱性けいれんを誘発するリスク、急性脳症発症に関連するが報告されている。

	厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル「小児の急性脳症」（平成 23 年 3 月）を参照 http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm1104007.pdf
テオフィリン製剤	急性脳症発症に関連する厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル「小児の急性脳症」（平成 23 年 3 月）を参照。 http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm1104007.pdf 急性脳症との因果関係に関して、結論は出ていないものの議論がなされている。
オセルタミビル	10 歳以上の小児については添付文書に下記の記載がある。 [1]10 歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。 [2]小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、 (1) 異常行動の発現のおそれがあること、 (2) 自宅において療養を行う場合、少なくとも 2 日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。 http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou01/qa.html
ロペラミド この表からは 削除ダイジェ スト版に	ロペラミドは乳児で腸閉塞の発症が報告され、6 か月未満は禁忌、2 歳未満は原則禁忌である。

2. 小児の急性気道感染症各論

(1) 感冒・急性鼻副鼻腔炎

- ウイルスによる急性の上気道感染症で、鼻汁、鼻閉が主体である。発熱、筋肉痛、頭痛、咳、咽頭痛、嘔声、不機嫌、睡眠障害、食欲不振、嘔吐、下痢などをきたすこともある¹。
- 感冒では、鼻炎の症状が主体であるが、自然治癒する副鼻腔炎を合併することも多く、急性鼻副鼻腔炎を含む^{1,4}。
- 食欲不振、飲水不良などによる脱水症状に気をつけ、経口補液を勧める。

【抗菌薬に関する推奨】感冒に対して、抗菌薬投与を投与しないことを推奨する。また、抗菌薬の予防的投与を行わないことを推奨する。

i. 感冒とは

小児における感冒では、咳、咽頭痛といった気道症状に加え、発熱、嘔声、頭痛、筋肉痛、不機嫌、睡眠障害、食欲不振、嘔吐、下痢など多様な症状をきたすこともある¹。また、低年齢の小児では急性鼻副鼻腔炎も合併していることも多いため、感冒と急性鼻副鼻腔炎との明確な区別は難しく、臨床的には並列に捉えるべきであることが指摘されている^(@@)。

ii. 疫学

乳幼児を中心に小児は年平均 6-8 回感冒に罹患し、小児の 10-15% は年に最低 12 回罹患するが年齢とともに罹患は減少する^{1,15}。感冒については、年間を通して罹患するが、主に冬の前後の時期に多い。集団保育児では、自宅でみている乳幼児より罹患しやすい。感染経路は、接触および飛沫感染であり¹⁶、感染してから 1-3 日の潜伏期間で症状が出る場合が多い¹⁶。

iii. 診断と鑑別

鼻汁、軽度の咳などの急性の上気道中心の症状で疑い、症状および身体所見による臨床診断が主体である。感冒症状のある者との接触歴も重要である⁴。

一般的には 2-3 日をピークに症状は自然軽快する。10 日以内に消失することが多いが軽い症状は 2-3 週続くことも稀ではない¹⁵。軽快傾向が認められた後に再増悪する場合や発熱が 3 日以上続く場合は細菌性の二次感染症を考慮する。また、抗菌薬が適応の化膿性鼻副鼻腔炎は、10 日以上、症状が遷延することが多い^{16,17}。

治療すべき鑑別疾患の除外も重要である¹。鑑別診断は、アレルギー性鼻炎、

下気道炎、気道異物、A 群 β 溶血性連鎖球菌感染症、百日咳などである¹。感冒では聴診で喉頭の狭窄音 (stridor)、肺呼吸音で喘鳴 (wheeze) やう音 (crackles) などは伴わないことが鑑別の際の一助になる^(@@)。

小児は脱水に陥りやすく、水分摂取の状況を聴取し、排尿の有無を確認し、脱水の身体所見がないかの評価も大事である^(@@)。

iv. 治療方法

発熱、咽頭痛などに対しては、適宜、アセトアミノフェンなどの解熱剤による対症療法を行う^{4, 18}。抗ヒスタミン薬は、感冒には無効である¹⁹。脱水にならないように経口補液を指導する。

v. 抗菌薬治療

感冒や急性鼻副鼻腔炎に対して抗菌薬は必要ないことが指摘されている^{3, 17, 20-25}。ウイルス感染症の経過中の細菌感染症の合併を予防するために抗菌薬を投与することについては、軽症の感冒・鼻副鼻腔炎・咽頭炎・気管支炎患者に対して、抗菌薬投与の有無による症状の改善の有無を比較した複数の無作為化比較試験では差は認められていない^{3@@}。なお、乳突洞炎、扁桃周囲膿瘍、肺炎患者を対象とした後方視的検討では、理論上は 1 名の重篤な細菌感染症を予防するためには 2,500 人以上の非特異的な上気道感染症患者に抗菌薬を投与する必要があると試算される⁶。

このようなことから、予防目的での抗菌薬は原則として投与しないことを推奨する。

一般的に、以下をすべて満たす患者にはその時点で抗菌薬は必要ないとされている。

- ・ 鼻汁
- ・ 鼻閉 ± 発熱 ± 軽い咳
- ・ 呼吸障害がない
- ・ 全身状態がよい
- ・ 熱の持続期間が 3 日以内
- ・ 鼻汁の持続期間が 10 日以内

後鼻漏に伴う湿性咳嗽が 10 日以上遷延する場合には化膿性副鼻腔炎を考慮すべきことが指摘されている^(@@)。化膿性副鼻腔炎は、通常、副鼻腔の発達した学童以降に多く、頬部の発赤、疼痛、鼻閉などを伴うことが指摘されており^(@@)、日本鼻科学会の指針では、化膿性副鼻腔炎に対する処方例として、アモキシシリン 40mg/kg/日 (分 3) 7-10 日間と示されている。

急性上気道炎患者あるいは膿性鼻汁のある患者に対する抗菌薬と偽薬群 (プラ

セボ薬)との比較により有効性を検討した無作為化比較試験が複数行われている(@@)。系統的レビュー³によると、小児と成人を対象とした6つの検討、あるいは小児を対象とした2つの無作為化比較試験では、第7病日における症状改善率に差を認めなかった。また、成人を対象とした4つの無作為化比較試験における有害事象の頻度は、抗菌薬投与群で相対危険度が2.62(95%信頼区間1.32-5.18)と高かった(@@)が、小児を対象とした2つの無作為化比較試験では相対危険度は0.91(95% CI 0.51-1.63)と差が認められなかった(@@)。また、4つの無作為化比較試験では膿性鼻汁の発生についても相対危険度1.46(95% 信頼区間1.10-1.94)と有意な差は認められなかった(@@)。

0歳から12歳の小児を対象とした12個の無作為化比較試験をまとめた別の系統的レビューにおいても、上気道炎に対する抗菌薬投与は症状緩和や合併症減少に寄与しなかったと報告されている²⁶。

その一方で、湿性咳嗽を10日以上呈する症例、すなわち化膿性副鼻腔炎あるいは遷延する気管支炎に該当する小児症例を含んだ検討では、抗菌薬投与による症状改善が認められている²⁷。140名の患者を含む2つの研究では、抗菌薬未投与群に比して抗菌薬投与群における臨床的な治療失敗例のオッズ比は0.13(95%信頼区間0.06-0.31)であった。

vi. 患者および保護者への説明

海外の文献では、感冒で受診した患者や保護者の満足度は、抗菌薬処方の有無よりも、病状説明による安心感が得られた事により強く依存していることが示されている²⁸。説明における要点としては、自宅で実施可能な対症療法、再受診を促す目安となる多呼吸、起坐呼吸、努力呼吸、意識状態の低下、水分摂取不可で排尿が半日以上なくぐったりしているなどあれば、医療機関の受診を勧める。

【説明例】

- ウイルスによる「かぜ」です。「かぜ」の症状は自然に良くなりますが、完全に消えるまでは1-2週間続くことがあります。比較的、元気で水分もとれていて、おしっこもよく出ているときは、熱がさがって症状が良くなるまで自宅で安静にしましょう。
- 発熱がある場合は安静にして、熱がこもらないように薄着にしてあげましょう。ただし手足が冷たい時や、寒気のする時は逆に保温する事が必要です。高熱があつてだるそうにしている場合はアセトアミノフェンなどの解熱剤を用いても良いです。鼻が詰まっている場合は、湿度を上げて鼻吸い器で鼻汁を除去すると楽になります、枕を使って上体を上げてあげるのも良いでし

よう。

- 時々、中耳炎、副鼻腔炎や肺炎を起こす事があります。3 日以上発熱が続く場合や、症状が悪くなる場合は再度受診してください。
- 特に、苦しそうな呼吸をしていたり（肩で呼吸をして苦しそうな様子になったり、呼吸が苦しくて横になれない）、ぐったりして呼びかけても反応がない場合、水分がとれなくて半日以上、おしっこが半日以上出ていないときは夜間でも医療機関を受診してください。

文献検索方法

小児の感冒、急性鼻副鼻腔炎に関して、Nelson Textbook of Pediatrics(20th ed)、Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases(7th ed)、Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases(8th ed)、日本小児感染症学会（JSPID）、日本感染症学会・日本化学療法学会（JAID/JSC）、米国感染症学会（IDSA）、欧州臨床微生物・感染症学会（ESCMID）などの専門家集団による現在の診療ガイドラインの推奨を踏まえつつ、最新のエビデンスを反映させるために文献検索を行った。

MEDLINE での検索式

"common cold"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Clinical Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Systematic Reviews[sb]) AND "2007/1/14"[PDat] : "2017/1/14"[PDat] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))

結果 606 件がヒットした。

これを CHILDREN (birth-18 years) でフィルターすると 184 件になった。

(2017 年 1 月 24 日)

"rhinosinusitis"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Clinical Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Systematic Reviews[sb]) AND "2007/1/14"[PDat] : "2017/1/14"[PDat] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))

結果 933 件がヒットした。

これを CHILDREN (birth-18 years) でフィルターすると 260 件になった。

(2017 年 1 月 24 日)

日本語論文（医中誌）での検索方法

感冒、2006-2016、症例報告除く、会議録除く、メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験。比較試験
結果 117 件がヒットした。

(2017 年 1 月 24 日)

急性鼻副鼻腔炎、2006-2016、症例報告除く、会議録除く、メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験。比較試験

結果 15 件がヒットした。

(2017 年 1 月 24 日)

(2) 急性咽頭炎

- 小児の急性咽頭炎の病原体のほとんどがウイルスで、細菌では A 群 β 溶血性連鎖球菌 (group A β hemolytic *streptococcus*: GAS) が重要である。
- 小児の急性咽頭炎診療で重要なことは、咽頭炎の原因が GAS による感染症か否かの診断である。臨床所見と検査結果を合わせて診断する。

【抗菌薬に関する推奨】GAS を除く急性咽頭炎に対しては抗菌薬を投与しないことを推奨する。

i. 急性咽頭炎とは

咽頭炎は咽頭の炎症である。@@@ (特になければ i は省略して疫学から記載)

ii. 疫学

急性咽頭炎の原因としては、環境要因 (たばこ、環境汚染物質、アレルゲン)、食事要因 (刺激物)、感染性要因があることが示されている^(@@)が、感染性要因の中で最も多いものは、成人と同様にウイルス^{29, 30}である。また、細菌性では A 群 β 溶血性連鎖球菌 (group A β hemolytic *streptococcus*: GAS) によるものが重要とされている^(@@)。急性咽頭炎と診断された患者のうち、GAS 陽性例は日本における報告では 16.3%³⁰、海外における報告では 27%とされている²⁹。一方で咽頭培養から検出される GAS のすべてが急性咽頭炎の起因微生物ではなく、無症状の児の 10~30%に GAS 保菌が認められる³¹。一般的に GAS による急性咽頭炎は、5 歳から 12 歳で頻度が高く、3 歳未満児においては比較的稀である。

iii. 診断と鑑別

急性咽頭炎の診断の目的は、GAS が起因微生物かどうかを判断することである。避けるべきことは、①検査過剰による GAS 保菌者に対する抗菌薬治療と、②臨床像が類似するウイルスが原因である非 GAS 咽頭炎に対する抗菌薬治療である。そのためには、総合的に診断すること、すなわち患者を診察し、GAS 咽頭炎の事前確率が高いと判断した症例に限り、適切な検査を行うことが重要である。また 3 歳未満では、GAS 咽頭炎がそもそも少ないこと、続発する急性リウマチ熱 (Acute rheumatic fever: ARF) の合併が少ないために、GAS 咽頭炎患者と濃厚接触がある時を除いて、原則的には検査しないことが推奨されている³²。

小児 (3~18 歳) を対象とした GAS 咽頭炎の症状の尤度比を評価した系統的レビューによると、猩紅熱様皮疹の陽性尤度比 (+LR) が 3.91 (95%信頼区間 2.00-7.62)、軟口蓋の点状出血斑の +LR が 2.69 (95%信頼区間 1.92-3.77) と比較的高いものの個々の症状や所見のみでは、診断は困難である^(@@)。しかし、鼻汁や咳の存在はウイルス性を示唆するため、GAS 咽頭炎の除外は可能であることも指摘されている^(@@)。

小児においても Centor や McIsaac の基準が用いられるが、最も高いスコア (4 点) の最高陽性率ですら 68%である。スコア値のみで急性咽頭炎の原因が GAS であると判断することは、過剰診断に繋がる。そのことから、より正確な診断のために、検査診断が有用となる。

GAS 検査の基本原則は、適応外の児に行うと保菌者を拾い上げ、過剰な抗菌薬使用に繋がるため、①検査適応を吟味すること、②適応のある児に対して検査を行い、③迅速検査が陽性であれば培養は不要、の 3 点である。また臨床的にウイルス感染症の可能性が高い場合 (すなわち GAS 咽頭炎の事前確率の低い咳や鼻汁を認める場合など) は、検査しないことが推奨されている^(@@)。

GAS の迅速抗原検査の検査特性は、系統的レビューでは、15 歳未満の小児において感度 85.6% (95% 信頼区間 ; 83.3 - 87.6)、特異度 95.4% (95% 信頼区間 ; 94.5 - 96.2) であった。同研究では、感度は研究毎に幅あり、特異度はほぼ一定であった。特異度は優れているため、検査陽性であれば、追加の培養検査は不要と言えるが、その一方で、検査陰性の場合、二度繰り返しても陽性率は向上しないので、検査を繰り返す意味は少ない³⁸。

培養検査は、GAS 咽頭炎の診断において依然標準的な検査法である^(@@)。しかしながら、流行期においては GAS の保菌者は 20%ほど見られ、その状況が 6 か月以上持続するため、GAS 保菌者のウイルス性咽頭炎では、鑑別が困難になる。このようなことから、培養検査の実施については、実際に臨床的に GAS の可能性が高いが迅速抗原検査陰性の場合の追加に留めるべきである。

急性咽頭炎と鑑別が重要となる緊急度の高い重症疾患は、急性喉頭蓋炎、頸

部膿瘍、扁桃周囲膿瘍などの急性上気道閉塞性疾患である。これらの疾患は、急激に全身状態が悪化し、喘鳴、嗅ぐ姿勢 (sniffing position) や流涎が目立つ。これらの疾患においては、短時間で窒息にいたる可能性があり、口腔内の診察はもとより採血やレントゲン検査などの、患児にストレスを与えることは避けて、児の楽な姿勢のまま、安全に気道確保できる施設への転院を速やかに決断することが重要である。

iv. 抗菌薬治療

上述のように、急性咽頭炎の多くはウイルス性で抗菌薬の適応ではない。一方で、抗菌薬処方を迅速検査または培養検査で GAS が検出された場合のみに限ると、不要な抗菌薬使用を減らすことができるという報告³⁹が存在する。

このことから、本手引きでは、GAS 咽頭炎が強く疑われ、かつ、迅速抗原検査もしくは培養検査において陽性であった場合にのみ、抗菌薬投与を検討することを推奨する。

以下、GAS 咽頭炎の治療法を主体に述べることとする。

1. GAS 咽頭炎の治療目的

GAS による急性咽頭炎に対する抗菌薬使用の第一目的は GAS 除菌による急性リウマチ熱 (Acute rheumatic fever: ARF) 予防である。GAS 咽頭炎発病から 9 日以内の抗菌薬開始で ARF 予防効果が証明されている⁴⁰。抗菌薬使用の第二の目的は、速やかな症状緩和である。一般的に GAS 咽頭炎による諸症状は 3~4 日で軽快するが、抗菌薬はその有症状期間を半日から 1 日短くする⁴¹。抗菌薬使用の第三の目的は、周囲への感染伝播防止である。早期の抗菌薬開始で、周囲への伝播を減らすことができる⁴²。

2. GAS 咽頭炎に対する第一選択抗菌薬

GAS はすべてのペニシリン系抗菌薬に対して感性である。米国感染症学会 (IDSA) のガイドライン⁴³ではペニシリン系抗菌薬が推奨されている。また日本の小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017⁴⁴では、GAS 咽頭炎にはアモキシシリン (AMPC) が第一選択抗菌薬として推奨されている。

3. GAS 咽頭炎に対する抗菌薬投与量と投与間隔

小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017⁴⁴では AMPC の小児投与量は 30~50mg/kg/日・分 2~3 とあり、本手引きでも同様の投与量を推奨する。

小児外来抗菌薬治療において服用遵守は重要である。米国では 50mg/kg (最大 1g) の 1 日 1 回投与・10 日間も推奨される。ニュージーランドでの 5~12 歳の小児 353 名を対象にした単施設 RCT 研究によると、AMPC 1 日 1 回がペニシリン V (PCV) 1 日 2 回の治療に対し非劣性であることを示された⁴⁵。また AMPC を分 2

と分1で比較した非劣性研究でも分1の非劣性は証明されている⁴⁶。AMPC分1はアドヒアランス面では一見有利であるが、本邦ではAMPC製剤は10%か20%しか存在しないため、現実的にAMPC1000mgを分1で投与する場合は、10%製剤10g（20%製剤なら5g）となり、大量に服用することになるため、実臨床では困難であるため、本手引きでは、上記の投与方法を推奨する。

4. GAS咽頭炎に対する抗菌薬治療期間

GAS咽頭炎に対するペニシリン系抗菌薬での治療期間は10日間を推奨する。2012年のコクランレビューによると、小児のGAS咽頭炎に対する抗菌薬として、ペニシリン系抗菌薬10日間と、ペニシリン系抗菌薬以外の抗菌薬4～6日の治療を比較した検討によると、短期治療群で症状消失は有意に早いものの再燃率は高かった。また副作用はペニシリン系抗菌薬群のほうが少なく、リウマチ熱・腎炎の合併率は有意差なかった⁴⁷。AMPC10日間もしくはセフェム系抗菌薬5日間によるGAS咽頭炎後の除菌率、再発率を比較した後方視的コホート研究によると、除菌率は有意にAMPC治療群で高く（91.7%、セフェム系抗菌薬治療群で82.0%、 $p=0.01$ ）、再発率に差はなかった⁴⁸。

5. GAS咽頭炎に対する抗菌薬の代替薬

重症ペニシリンアレルギー（アナフィラキシーショックなど）がある場合はクリンダマイシンが推奨される⁴³。しかし、IASRに2015年に報告された研究によると、わが国ではGASのクリンダマイシン耐性は24%と高く（マクロライド系薬への耐性率も61%と高い）⁴⁹、使用する際は感受性検査結果などを参考に注意して使用する。

上記をまとめると、急性咽頭に対する抗菌薬治療は以下の通りである。

- GASを除く急性咽頭炎に対しては抗菌薬を投与しないことを推奨する。
- GASによる急性咽頭炎と診断した場合、

【第一選択】

アモキシシリン 30-50mg/kg/日（最大1,000mg/日）分2もしくは分3内服 10日間

【ペニシリンアレルギーが重度ある場合】

クリンダマイシン 20mg/kg/日（最大900mg/日）分3内服 10日間

v. 患者および保護者への説明

【説明例】

・急性咽頭炎と診断され、溶連菌検査が陽性になったら、重篤な合併症であるリウマチ熱を予防するため、10日間抗菌薬を医師の指示通り飲み続ける必要があります。解熱したからといって自己判断で内服を中止しないでください。

・溶連菌による急性咽頭炎では、抗菌薬を開始後 24 時間経過し、全身の状態がよければ登校・登園できます。

・急性咽頭炎の原因が溶連菌ではない、と診断された場合。原因の大半がウイルス性ですので、以下の重症化サインに注意し、解熱鎮痛剤など症状を緩和するお薬を使って、ゆっくり休養することが大切です。通常 2, 3 日から 10 日間くらいで改善します。

・のどを強く痛がる、涎を垂らすなどの症状があれば、気道（空気の通り道）が狭くなっている可能性がありますので、緊急受診してください。

科学的根拠の採用方針（検索式など）

小児の急性咽頭炎に関して、日本小児感染症学会（JSPID）、日本感染症学会・日本化学療法学会（JAID/JSC）、米国感染症学会（IDSA）、欧州臨床微生物・感染症学会（ESCMID）などの専門家集団による現在の診療ガイドラインの推奨を踏まえつつ、最新のエビデンスを反映させるためにメタ分析、系統的レビュー、ランダム化比較試験について文献検索を行った。

MEDLINE での検索式

"Pharyngitis"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Clinical Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2007/1/14"[PDat] : "2017/1/14"[PDat] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))

結果 653 件がヒットした。

これを CHILDREN (birth-18 years) でフィルターすると 356 件になった。

(2017 年 1 月 14 日)

日本語論文（医中誌）での検索方法

咽頭炎、2006-2016、症例報告除く、会議録除く、メタアナライシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験。比較試験

結果 304 件がヒットした。

(2017 年 1 月 14 日)

・上記文献のうち内容吟味し、AMR action plan にふさわしい内容と考えられたものを著者が独自に選別（参考文献）

21 件

(2017 年 1 月 14 日)

(3) クループ症候群

- 主にウイルス感染症による喉頭の狭窄に伴う吸気性喘鳴（stridor）、甲高い咳（犬吠様咳嗽）、嚔声などを生じる²。
- 先行する鼻炎、咽頭炎などを伴い、夜間に増悪することが多く、数日から1週間程度で自然治癒する²。
- 切迫した気道閉塞をきたす急性喉頭蓋炎、細菌性気管炎、喉頭異物、アレルギー性喉頭浮腫などの除外診断が重要である⁵。
- 安静時に吸気性喘鳴がある児に対し、アドレナリン吸入、デキサメサゾン投与の適応がある。

【抗菌薬に関する推奨】クループ症候群に対しては抗菌薬を投与しないことを推奨する。

i. クループ症候群とは

ii. 疫学

歴史的には、ジフテリア菌がクループの原因であったが予防接種の普及によってみられなくなった^(@@)。現在はその主な原因となる病原体はパラインフルエンザを主体としたウイルスであり、3か月から5才くらいに多く、ウイルスが流行する秋から冬にかけて多い^{2,50}。毎年、乳幼児の2-6%に生じ、うち5%で繰り返し罹患する⁵⁰。感染経路は、接触および飛沫感染である。なお、重要な鑑別診断である急性喉頭蓋炎は、その主な原因がインフルエンザ菌b型であり、ヒブワクチンの普及で激減した⁵。

iii. 診断と鑑別

クループ症候群の診断は症状および身体所見による臨床診断であるが、切迫する上気道閉塞をきたす他の疾患を除外することが重要である^(@@)。先行する鼻汁、咳、発熱などの症状が12-48時間前にあることが多い⁵⁰。咳が特徴的で甲高い咳（犬吠様咳嗽：barking cough）を伴う。嚔声も多く、進行すると安静時にも吸気性喘鳴を聴取する⁵。閉塞が強いと、多呼吸、起坐呼吸、陥没呼吸、酸素飽和度の低下を伴うことがある。診察で児を啼泣させたり、舌圧子で喉頭を刺激したりすると、気道の閉塞症状が増悪することがあるため極力避けるようにする。原則、臨床診断であり、頸部正面XPでのペンシルサインの確認や側面レントゲン撮影は必須ではないとされている²。

鑑別診断のためには、異物誤飲のエピソードや予防接種歴を聴取する。急性喉頭蓋炎の鑑別では、側面レントゲン像が有用なことがあるが、検査より気道

確保を優先する²。急性喉頭蓋炎の他、細菌性気管炎、喉頭異物、アレルギー性喉頭浮腫などの除外も重要である。

iv. 治療方法

軽症では治療は必要ない。安静時に吸気性喘鳴が聴取される場合、喉頭の浮腫改善目的でアドレナリン吸入やデキサメサゾン内服（0.15–0.6mg/kg/回）を行う^{25, 51–54}。発熱、咽頭痛などに対してアセトアミノフェンなどの解熱鎮痛剤を適宜使用する。加湿空気の吸入は効果がない^{55, 56}。クループ症候群で気道の閉塞による呼吸不全は稀であるが、切迫する気道閉塞症状がある場合は、気道確保を速やかに行う。

v. 抗菌薬治療

クループ症候群のほとんどがウイルス性感染症であり、抗菌薬の適用はない^{2, 25, 55}。ただし、急性喉頭蓋炎が疑われたときには、入院して静注抗菌薬が必要であり、詳細は成書を参照いただきたい^(@@)。

vi. 患者および保護者への説明

脱水にならないように経口補液を指導し、また、努力呼吸、起坐呼吸などが出現した場合は直ちに医療機関の受診を指示する。

【説明例】

- クループ症候群は、ウイルスが原因でのどの空気の通り道が狭くなっていることで起こります。原因がウイルスなので抗生物質は効果がありません。泣いたり、騒いだりすると悪化することがあるのでできるだけ安静にしましょう。
- ほとんどの場合自然に治りますが、狭くなり方の程度が強い場合は入院が必要になることもあります。クループは一般的に夜間に悪くなることが多いので、おうちでは本人の様子をよく観察していただき、今よりも呼吸が苦しそうな時はすぐに病院に連れてきて下さい

文献検索

小児のクループに関して、Nelson Textbook of Pediatrics (20th ed)、Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases (7th ed)、Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (8th ed)、日本小児感染症学会（JSPID）、日本感染症学会・日本化学療法学会（JAID/JSC）、米国感染症学会（IDSA）、欧州臨床微生物・感染症

学会 (ESCMID) などの専門家集団による現在の診療ガイドラインの推奨を踏まえつつ、最新のエビデンスを反映させるために文献検索を行った。

MEDLINE での検索式

"common cold"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Clinical Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Systematic Reviews[sb]) AND "2007/1/14"[PDat] : "2017/1/14"[PDat] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))

結果 66 件がヒットした。

これを CHILDREN (birth-18 years) でフィルターすると 53 件になった。

(2017 年 1 月 24 日)

日本語論文 (医中誌) での検索方法

グループ、2006-2016、症例報告除く、会議録除く、メタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験。比較試験

結果 13 件がヒットした。

(2017 年 1 月 24 日)

(4) 急性気管支炎

- 急性気管支炎とは咳を主症状とする下気道の炎症で、その多くはウイルス性で自然軽快する
- 診断のための検査は基本的には不要だが、臨床的に肺炎や百日咳が疑われる場合は除外診断のための検査を施行する。

【抗菌薬に関する推奨】急性気管支炎に対して抗菌薬を投与しないことを推奨する。

i. 急性気管支炎とは

急性気管支炎とは咳を主症状とする下気道の炎症であり、発熱や痰の有無は問わない。上気道炎や急性鼻副鼻腔炎との明確な区別は困難なことが多いが、本手引きでは急性気道感染症のうち咳を主症状とするものを急性気管支炎として扱う。なお、小児においては、喘鳴を伴う乳幼児の急性細気管支炎を考慮する必要がある、これについては次項に記載する。

ii. 疫学

原因微生物のほとんどはウイルス性であるとされている⁵⁷が、他にもマイコプラズマやクラミジア、百日咳菌に注意が必要である。また、乳幼児で3週間以上にわたって咳を呈する場合には、肺炎球菌やインフルエンザ菌などの細菌感染が関与する遷延性細菌性気管支炎という疾患概念が提唱されている^{44, 58, 59}。その一方で、同様の症状を呈する事がある小児の鼻副鼻腔炎との区別は困難な事が多い。

iii. 診断と鑑別

急性気管支炎の明確な診断基準はなく、急性気道感染症のうち下気道の症状や所見があり、呼吸状態や画像所見から肺炎が除外されたものをいうことが多い^(@@)。日本の学会における指針では、聴診上、下気道副雑音があるが、胸部 X 線上明らかな異常陰影を認めない状態と定義されている⁴⁴。

臨床診断が主なため一般的に急性気管支炎を診断する目的での検査は不要であることから、検査は他の鑑別診断を除外する目的で行われる^(@@)。

発熱の持続する例、呼吸障害のある症例において、肺炎の除外診断の為の検査が考慮される。気管支喘息などの呼吸器疾患や気道異物などの非感染性疾患についての鑑別も必要である。

2週間以上咳が遷延する症例については、湿性咳嗽を伴う場合は、鼻副鼻腔炎、遷延性細菌性気管支炎、非定型肺炎が考慮される。稀ではあるが結核にも留意が必要である。その他、気管支喘息、気道異物、胃食道逆流など鑑別は広い。

なお、百日咳診断基準 2017（厚生労働省研究班）では1歳未満の小児における咳の鑑別として、特徴的な「吸気性笛声」「発作性の連続性の咳こみ」「咳こみ後の嘔吐」「チアノーゼの有無は問わない無呼吸発作」のうち1つ以上を臨床的百日咳と定義している。1歳以上の小児においては上記の基準に加えて、1週間以上の咳がある事が求められる。確定診断には百日咳菌の分離培養あるいは核酸増幅法（PCR 法や LAMP 法）による検査陽性例、あるいは百日咳菌 IgM/IgA 抗体および IgG 抗体による血清学的な証明が必要とされている^(@@)。

iv. 治療方法

対症療法が中心となる。急性気管支炎に対する気管支拡張薬の有効性の検討をまとめた系統的レビューでは、閉塞性気道疾患のない小児における急性咳嗽に対して気管支拡張薬は無効としている⁶⁶。

v. 抗菌薬治療

急性気管支炎に対して抗菌薬は原則として不要である⁶⁰。小児の呼吸器疾患を扱った国内外の指針でも、3週間未満の咳を主症状とする急性気管支炎について抗菌薬は不要と定められている^{21, 44, 61-64}。@@@の指針では、百日咳が疑われる、もしくは診断した場合はマクロライド系抗菌薬を投与することが推奨されている^(@@)。一方で、マイコプラズマ、クラミジアが原因微生物と診断された場合はマクロライド系抗菌薬の投与が考慮されるが、気管支炎における有用性は確立していない⁶⁵。現在の日本の疫学ではマクロライド耐性菌が懸念され、マイコプラズマ肺炎に対する学会の推奨を検討すべきである⁴⁴。

百日咳を対象として治療する場合には、

エリスロマイシン(EM) 25-50mg/kg/日 分4 14日間

クラリスロマイシン(CAM) 10-15 mg/kg/日 分2 7日間

アジスロマイシン(AZM) 10mg/kg/日 分1 3日まで

のいずれかの投与を検討する。

また、湿性咳嗽が3週間以上続き遷延性細菌性気管支炎や副鼻腔炎が疑われるときは、アモキシシリンの投与を考慮する⁵⁹。

vi. 患者および保護者への説明

【説明例】

- 急性気管支炎は、ウイルスが原因で、抗生物質は効果がありません。自然に治る病気なのであまり心配はいりませんが、1-2週間は咳が続くことは良くあります。このままゆっくり良くなっていく場合は心配ありません。時々、百日咳やマイコプラズマといった細菌による感染症であることや、肺炎になることがあるので、数日たっても良くならない場合、高熱が出る場合、息苦しさなどがある場合は再度受診して下さい。

参考文献

小児の気管支炎に関して、Nelson Textbook of Pediatrics(20th ed)、Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases(7th ed)、Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases(8th ed)、日本小児感染症学会(JSPID)、日本感染症学会・日本化学療法学会(JAID/JSC)、米国感染症学会(IDSA)、欧州臨床微生物・感染症学会(ESCMID)などの専門家集団による現在の診療ガイドラインの推奨を踏まえつつ、最新のエビ

デンスを反映させるために文献検索を行った。

MEDLINE での検索式

("bronchitis"[MeSH Terms] OR "bronchitis"[All Fields]) NOT ("bronchiolitis"[MeSH Terms] OR "bronchiolitis"[All Fields]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2007/01/16"[PDat] : "2017/01/12"[PDat] AND (English[lang] OR Japanese[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

結果 68 件がヒットした

(2016 年 12 月 21 日)

日本語論文（医中誌）での検索方法

#1 ((気管支炎/TH or 気管支炎/AL)) and (DT=2006:2016 PT=原著論文, 会議録除く RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン (CK=ヒト) AND (CK=新生児, 乳児(1~23 ヶ月), 幼児(2~5), 小児(6~12), 青年期(13~18)))

#2 (細気管支炎/TH or 細気管支炎/AL)

#1 not #2

上記の結果 52 件がヒットした。RCT で抗菌薬の必要性を検討した論文はなかった。

(2016 年 12 月 21 日)

(5) 急性細気管支炎

- 急性細気管支炎は、2 歳未満の小児において鼻汁、鼻閉などに引き続き、咳、呼吸性喘鳴や努力呼吸を呈するウイルス感染症である。
- 診断は臨床診断であり、急性細気管支炎の診断をつける目的での検査は一般的に必要ない。
- 状態を評価するためにバイタルサインや酸素飽和度の測定を行い、呼吸状態を評価する。また、合併症の有無を見わけることが重要である
- 呼吸・全身状態に応じた全身管理が重要である。水分バランスに注意し、適宜補液を行う。上気道の分泌過多がある場合は生理食塩水を用いた鼻腔吸引を行う。
- 経過中に病状が進行する可能性や中耳炎や細菌性副鼻腔炎などの合併症をきたす可能性があり、状態の見極めが重要である。

【抗菌薬に関する推奨】急性細気管支炎に対して抗菌薬を投与しないことを推奨する。

i. 急性細気管支炎とは

乳幼児における急性細気管支炎はウイルスによる下気道感染症で、細気管支上皮の炎症と浮腫や粘液産生による閉塞性病変を特徴とし、呼吸障害をきたす疾患である。一般的に、2歳未満の小児において鼻汁、鼻閉などの上気道炎症状に続いて、下気道感染を伴い咳、呼気性喘鳴や努力呼吸を呈する状態を指す。発熱の有無は問わない。

ii. 疫学

原因微生物としてRSウイルスが最も重要である。2歳までに9割以上の小児がRSウイルスに感染するとされ、初回感染者の4割は下気道感染症をきたすとされる。

細気管支炎は乳児における入院の原因として最も多く、乳児期早期あるいは基礎疾患のある患者が罹患した場合は呼吸障害をきたすリスクは高い。

iii. 診断と鑑別

診断は臨床診断であり、血液検査、胸部X線画像、迅速抗原検査は一般的に必要ない。⁶⁷ 状態を評価するためにバイタルサインや酸素飽和度の測定を行い、呼吸状態を評価し合併症の有無を見わけることが重要である。⁶⁷

鑑別診断として肺炎、気管支喘息、気道異物の他に、乳幼児において呼吸障害をきたす多種多様な疾患が該当する。全身状態が悪い時は高次医療機関への紹介が必要とされている。^(@@)

iv. 治療方法

有効な治療薬はなく、呼吸・全身状態に応じた全身管理が重要である。脱水に注意し、適宜補液を行うことが重要である。上気道の分泌過多がある場合は鼻腔吸引を行うことも推奨されている^(@@)。経過中に病状が進行する可能性や合併症をきたす可能性があり、リスクアセスメントや状態の見極めが重要である。

新生児期のRSウイルス感染症では、臨床的に上気道炎のみであっても経過中に無呼吸を呈することがあり、入院の上で観察・加療を考慮すべきである。乳幼児では鼻汁、咳を初発症状として、感染後3-6日頃に喘鳴を特徴とする症状の悪化を認めることが多い。特に乳児期早期、未熟児、先天性心疾患、慢性肺疾患、免疫不全症では呼吸障害が強く入院を要することも少なくないため、重症化のサインに注意し必要があれば2次医療機関への紹介を検討する。

v. 抗菌薬治療

急性細気管支炎に対して抗菌薬は不要である。多数の論文^(@@)や、系統的レビューより抗菌薬の有効性は否定されており⁶⁸、国内外の診療ガイドラインのコン

センサスでもある^{44, 67, 69}。ただし、細菌性肺炎や中耳炎の合併を来すことがあるので、@@@の場合には注意を要する^(@@)。中耳炎の合併率は30-60%と報告されている^{70, 71}。

英国のNational Institute for Health and Care Excellence (NICE) の指針では、鼻腔吸引について、全例での実施は推奨せず、上気道の分泌物過多で呼吸状態が悪いか、経口摂取不良となっている症例に推奨している⁶⁹。気管支拡張薬やステロイドを用いた薬物療法の有効性、理学療法の有用性についてはいずれも系統的レビュー⁷²⁻⁷⁴の結果否定されており、各種ガイドラインでも推奨されていない⁶⁷。救急外来における吸入エピネフリン療法の検討や高張食塩水の吸入療法⁷⁵については一部有効性が報告されている^(@@@)が、十分な監視下で行われるべき治療であり、一般小児科外来では推奨されない。

vi. 患者および保護者への説明

【説明例】

- 急性細気管支炎はウイルスによる感染症です。細い気管支が狭くなり、咳が出たりゼーゼーすることがあります。
- 自然に治る病気ですが、呼吸が苦しくなる事があり注意が必要です。抗生物質などは効きませんが、熱が続くような場合は中耳炎や副鼻腔炎を合併することがあります。また脱水にならないように、十分な水分の補給が必要です。呼吸が苦しそうなとき、熱が続くとき、ミルク等水分補給が出来ない時は受診が必要です。

文献検索

Bronchiolitis を対象とした国内外のガイドライン（日本小児感染症学会 ガイドライン⁴⁴、英国 NICE ガイドライン⁶⁹、米国 AAP ガイドライン⁶⁷）や系統的レビュー⁶⁸が存在し主にこれらを参考とした。過去5年の文献については検討し、外来診療にかかわるものを参考とした。

MEDLINE での検索式

"Bronchiolitis"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2012/01/11"[PDat] : "2017/01/08"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Japanese[lang])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

106 hits and outpatient 9 hits

(2017年1月8日)

急性下痢症

- 小児急性下痢症の原因となる微生物はウイルスが大半である
- 小児急性下痢症では、原因診断より緊急度の判断が重要である。迅速に緊急度判断を行い、脱水と判断したならば、早期に経口補水療法を開始する。

【抗菌薬に関する推奨】急性下痢症の原因がウイルス性の場合、抗菌薬は不要である。

i. 急性下痢症とは

急性下痢症は、軟便もしくは水様便といった便性の異常が、24 時間以内に 3 回以上の回数⁷⁶や、通常の倍の回数以上⁷⁷と定義される。多くは嘔吐が下痢に先行するが、下痢のみの場合や、特に年少児では嘔吐のみの場合もある。腹痛、発熱の合併を認めることがある。年少児の方が症状の進行は早い、症状の程度には個人差がある。感染性の要因としてウイルス性と細菌性があるが、日本を始め先進国では、圧倒的にウイルス性が多い。

ii. 疫学

日本では、冬季に流行し、その大半はノロウイルスやロタウイルス等のウイルス感染が原因と推測される⁷⁸。日本では、2011 年よりロタワクチンの任意接種が始まり、2013 年 10 月より基幹定点からのロタウイルス胃腸炎の患者届け出が始まった。ロタウイルス胃腸炎患者サーベイランスでは、2010/11～2012/13 シーズンと比較して、2013/14、2014/15 シーズンのロタウイルス胃腸炎患者数は減少傾向と報告されている⁷⁹。

iii. 診断と鑑別

小児の急性下痢症のほとんどがウイルス性に起因する^(@@)ことから、まずは原因がウイルス性かどうかを判断することが必要である。嘔吐で始まり、臍周囲の軽度から中等度の腹痛や圧痛がある、血便がなく水様性下痢である、発熱がない（ないし微熱）、激しい腹痛がない、家族・周囲集団に同様の症状がある、といった症状、徴候はウイルス性胃腸炎らしい症候と言える^(@@)。一方、血便の存在は、腸管出血性大腸菌感染症などの細菌性腸炎の他、腸重積、メッケル憩室、上部消化管潰瘍など鑑別疾患が多様である^(@@)。血便を呈する疾患の多くは重症で急変の可能性があり、原則的には入院して精査加療が必要になる^(@@)。

迅速抗原検査（ロタウイルス、ノロウイルス、腸管アデノウイルス）は、いずれが陽性であっても治療、対処法に違いはなく、ウイルス性胃腸炎を確実に診断する必要がある場合にのみに適応となる^(@@)。

便培養検査を急ぐケースは少なく、検査の適応となるのは、細菌性腸炎が疑われる症例で、激しい腹痛や血便を呈する児、腸管出血性大腸菌感染症から溶血性尿毒症症候群（Hemolytic Uremic Syndrome ; HUS）が疑われる児、免疫不全児である。

iv. 治療方法

急性下痢症への治療は、1) 脱水への対応、すなわち経口補水療法（Oral Rehydration Therapy : ORT）や経静脈的輸液が重要であり、2) プロバイオティクスについて検討し、3) 抗菌薬を安易に使用しない事が求められる^(@@)。

● 脱水への対応

急性下痢症と判断した場合、まず緊急度の判断が重要であり、緊急度に最も影響するのが、脱水の有無である。

小児は、体重あたりの水分必要量が多いことと、水分や食事の摂取が自立していないため、その供給を他者（特に保護者）に依存していることから、脱水へのケアが重要であり^(@@)、速やかに評価し対応する必要がある。

輸液療法を要することが多い体重の 5%以上の脱水（体重減少）、またそれ以上の重症脱水を見逃さないことが重要である^(@@)。①Capillary Refill Time（CRT）が 2 秒以上、②粘膜の乾燥、③流涙なし、④全身状態の変化の 4 項目のうち 2 項目陽性であれば、5%以上の脱水を示唆するとされている（LR+6.1 ; 95%信頼区間 ; 3.8 - 9.7）⁸⁰。

経静脈的輸液が必要になる危険性が高い者は、生後 6 か月以下、低出生体重児、慢性疾患、生後 3 か月未満の発熱（38℃以上）、生後 3 か月～3 歳で高熱（39℃以上）、血便、持続する嘔吐、尿量の減少、眼窩の陥凹、そして意識レベルの低下である⁸¹。

経口補水液（oral rehydration solution ; ORS）は、急性下痢症に対する世界標準治療である^(@@)。その有効性だけでなく、血管確保が不要で児への負担も少ないという利点も大きい^(@@)。脱水のない状況における脱水予防と、軽度から中等症の脱水に対する治療として推奨されている^(@@)。

具体的には、できるだけ早期に（脱水症状出現から 3-4 時間以内）、少量（ティースプーン 1 杯程度）から徐々に増量しつつ、脱水量と同量（軽症から中等症脱水ならば 50ml/kg-100ml/kg）を 3-4 時間で補正することが重要である。⁷⁾

● プロバイオティクス

英国診療ガイドライン（NICE）⁸²、欧州小児栄養消化器肝臓学会（ESPGHAN）⁸³によると、急性下痢症に対して小児では下痢の期間と頻度を減らすとされている。しかし使用する製剤の国家間での相違もあるため、一律に使用するべきという強いエビデンスがあるわけではない^(@@)。

v. 抗菌薬治療

ウイルス性腸炎と診断した場合、抗菌薬は無効であるばかりか、腸内細菌叢を乱し、菌交代現象を引き起こすためとされ、有害であるため使用しない⁷⁶。細菌性腸炎と判断しても、重症例以外抗菌薬は不要である。培養結果によって抗菌薬治療が必要な状況としては、全身状態が不良、もしくは3か月未満や免疫不全者のサルモネラ腸炎、全身状態が不良、もしくは免疫不全者のカンピロバクター腸炎などの一部に限定されている^(@@)。

4) その他の薬物療法に関する考え方

嘔吐に対する制吐剤、下痢に対する止痢剤はエビデンスに乏しく推奨されていない^(@@)。ロペラミドは乳児でイレウスの発症が報告され、6か月未満は禁忌、2歳未満は原則禁忌である^(@@)。

vi. 患者および保護者への説明

【説明例】

- ・「お腹の風邪」と表現されるものです。多くはウイルスが原因で、特別な治療薬（＝特効薬）はありません。自分の免疫の力で自然と治癒します。
- ・年少児で発熱を伴う場合や、重症例、免疫不全を除き、細菌検査やウイルス検査する意義はありません。
- ・治療の基本は、脱水の予防です。体液に近い成分の水分を口からこまめに摂ることが重要です。最初は少量を（最初はティースプーン一杯程度）10～15分毎に与えてください。急にたくさん与えてしまうと嘔吐を誘発することになり、さらに脱水が悪化しますので、根気よく、少量ずつ与えてください。1時間くらい続けて、症状の悪化がないことが確認できたら、少しずつ1回量を増やしましょう。どれくらいの量をあたえるべきかに関しては、かかりつけの医師に相談してください。
- ・このような水分摂取をしても水分がとれない、それ以上に吐く・下痢をするということがありましたら、さらに脱水が進む可能性あり、点滴（輸液療法）が必要となることもあります。また尿が出ない、不機嫌、意識状態の悪化（ぐったり感が強い、ウトウトして眠りがち）、激しい腹痛や、保護者の方がみて「いつもと違う」と感じられたら、再度、医療機関を受診してください。

参考文献

小児の急性下痢症に関して、日本小児救急医学会（JSEP）、日本感染症学会・日本化学療法学会（JAID/JSC）、世界保健機関（WHO）、英国の診療ガイドライン（NICE）、欧州小児栄養消化器肝臓学会（ESPGHAN）などの専門家集団による現在の診療ガイドラインの推奨を踏まえつつ、最新のエビデンスを反映させるためにメタ分析、系統的レビュー、ランダム化比較試験について文献検索を行った。

MEDLINE での検索式

((("Diarrhea"[Mesh] AND "Acute Disease"[Mesh]) OR "infectious diarrhea"[All Fields]) OR ("dysentery"[MeSH Terms] OR "dysentery"[All Fields])) OR "acute gastroenteritis"[All Fields] AND ((Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2007/1/14"[PDat] : "2017/1/14"[PDat] AND (English[lang] OR Japanese[lang]))

結果 527 件がヒットした。

これを CHILDREN (birth-18 years) でフィルターすると 339 件になった。 (2017 年 1 月 14 日)

上記文献のうち内容吟味し、AMR action plan にふさわしい内容と考えられたものを著者が独自に選別（参考文献）

9 件

上記に加えて、今後本邦での小児急性下痢症のマネジメントに重要な影響を与えられられる小児急性胃腸炎診療ガイドライン 2016 を参照した（in press）。

(2017 年 1 月 14 日)

1. Miller EK, Williams JV. The Common Cold. In: Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JS, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015:2011-2014.
2. Roosevelt GE. Acute Inflammatory Upper Airway Obstruction (Croup, Epiglottitis, Laryngitis, and Bacterial Tracheitis). In: Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JS, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015:2031-2036.
3. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. Jun 04 2013(6):CD000247.

4. Cherry JD. The Common Cold. In: Cherry J, ed. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2014:132–139.
5. Cherry JD. Croup (Laryngitis, Laryngotracheitis, Spasmodic Croup, Laryngotracheobronchitis, Bacterial Tracheitis, and Laryngotracheobronchopneumonitis) and Epiglottitis (Supraglottitis). In: Cherry J, ed. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2014:241–260.
6. Keith T, Saxena S, Murray J, Sharland M. Risk-benefit analysis of restricting antimicrobial prescribing in children: what do we really know? *Current opinion in infectious diseases*. Jun 2010;23(3):242–248.
7. McGowan JE, Jr., Bratton L, Klein JO, Finland M. Bacteremia in febrile children seen in a “walk-in” pediatric clinic. *The New England journal of medicine*. Jun 21 1973;288(25):1309–1312.
8. Shapiro ED, Aaron NH, Wald ER, Chiponis D. Risk factors for development of bacterial meningitis among children with occult bacteremia. *The Journal of pediatrics*. Jul 1986;109(1):15–19.
9. Fleisher GR, Rosenberg N, Vinci R, et al. Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in young, febrile children at risk for occult bacteremia. *The Journal of pediatrics*. Apr 1994;124(4):504–512.
10. Suga S, Chang B, Asada K, et al. Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. Nov 09 2015;33(45):6054–6060.
11. Andersen DH, Blanc WA, Crozier DN, Silverman WA. A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. *Pediatrics*. Oct 1956;18(4):614–625.
12. Bradley JS, Wassel RT, Lee L, Nambiar S. Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. *Pediatrics*. Apr 2009;123(4):e609–613.
13. Honein MA, Paulozzi LJ, Himelright IM, et al. Infantile hypertrophic pyloric stenosis after pertussis prophylaxis with erythromycin: a case review and cohort study. *Lancet (London, England)*. Dec 18–25 1999;354(9196):2101–2105.
14. Forti G, Benincori C. Doxycycline and the teeth. *Lancet (London, England)*. Apr 12 1969;1(7598):782.
15. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet (London, England)*. Jan 04 2003;361(9351):51–59.

16. Turner RB. The Common Cold. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2015:748–752.
17. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Apr 2012;54(8):e72–e112.
18. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *The Cochrane database of systematic reviews*. Sep 21 2015(9):CD006362.
19. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *The Cochrane database of systematic reviews*. Nov 29 2015(11):CD009345.
20. Arroll B. Common cold. *BMJ Clin Evid*. Mar 16 2011;2011.
21. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. Apr 2008;63 Suppl 3:iii1–iii15.
22. NICE CfCPa. Respiratory Tract Infections – Antibiotic Prescribing: Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care. 2008; 2011/06/24:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0010014/pdf/PubMedHealth_PMH0010014.pdf. Accessed Jan 19, 2017.
23. Cronin MJ, Khan S, Saeed S. The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: a systematic review. *Archives of disease in childhood*. Apr 2013;98(4):299–303.
24. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. Feb 2016;6 Suppl 1:S22–209.
25. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 上気道炎. In: 尾内一信, 岡田賢司, 黒崎知道, eds. *小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017*. 東京: 協和企画; 2016:2–16.
26. Fahey T, Stocks N, Thomas T. Systematic review of the treatment of upper respiratory tract infection. *Archives of disease in childhood*. Sep 1998;79(3):225–230.
27. Marchant JM, Morris P, Gaffney JT, Chang AB. Antibiotics for prolonged moist cough in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. Oct 19 2005(4):Cd004822.
28. Welschen I, Kuyvenhoven M, Hoes A, Verheij T. Antibiotics for acute respiratory tract symptoms: patients' expectations, GPs' management and patient satisfaction.

- Fam Pract.* Jun 2004;21(3):234-237.
29. Bisno AL. Acute pharyngitis. *The New England journal of medicine.* Jan 18 2001;344(3):205-211.
 30. 武内一, 深澤満, 吉田均, 西村龍夫, 草刈章, 岡崎実. 扁桃咽頭炎における検出ウイルスと細菌の原因病原体としての意義. *日本小児科学会雑誌.* 2009;113(4):694-700.
 31. Tanz RR, Shulman ST. Chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. *The Pediatric infectious disease journal.* Feb 2007;26(2):175-176.
 32. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* Nov 15 2012;55(10):1279-1282.
 33. Le Marechal F, Martinot A, Duhamel A, Pruvost I, Dubos F. Streptococcal pharyngitis in children: a meta-analysis of clinical decision rules and their clinical variables. *BMJ open.* Mar 09 2013;3(3).
 34. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making.* 1981;1(3):239-246.
 35. McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* Oct 03 2000;163(7):811-815.
 36. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Archives of internal medicine.* Jun 11 2012;172(11):847-852.
 37. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *The Cochrane database of systematic reviews.* Jul 04 2016;7:Cd010502.
 38. Ezike EN, Rongkavilit C, Fairfax MR, Thomas RL, Asmar BI. Effect of using 2 throat swabs vs 1 throat swab on detection of group A streptococcus by a rapid antigen detection test. *Archives of pediatrics & adolescent medicine.* May 2005;159(5):486-490.
 39. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *Jama.* Apr 07 2004;291(13):1587-1595.
 40. Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris AJ, et al. The role of the streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. *The American journal of medicine.* Dec

- 1954;17(6):749-756.
41. Brink WR, Rammelkamp CH, Jr., Denny FW, Wannamaker LW. Effect in penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *The American journal of medicine*. Mar 1951;10(3):300-308.
 42. Gerber MA. Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *The Pediatric infectious disease journal*. Nov 1989;8(11):820-824.
 43. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Jr., Kaplan EL, Schwartz RH. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Jul 15 2002;35(2):113-125.
 44. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017. 協和企画; 2017.
 45. Lennon DR, Farrell E, Martin DR, Stewart JM. Once-daily amoxicillin versus twice-daily penicillin V in group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis. *Archives of disease in childhood*. Jun 2008;93(6):474-478.
 46. Clegg HW, Ryan AG, Dallas SD, et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: a noninferiority trial. *The Pediatric infectious disease journal*. Sep 2006;25(9):761-767.
 47. Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner RA, Pusic MV, Al Othman MA. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. Aug 15 2012(8):Cd004872.
 48. 清水博, 齋藤美和子, 厚見恵, 久保田千鳥, 森雅亮. A 群 β 溶連菌に対するペニシリン系とセフェム系抗菌薬の除菌率及び再発率. *日本小児科学会雑誌*. 2013;117(10):1569-1573.
 49. 奥野ルミ, 久保田寛顕, 内谷友美, et al. 2011~2014 年に分離された A 群溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) の薬剤感受性について. *IASR*. 2015;36:152.
 50. Bower J, McBride JT. Croup in Children (Acute Laryngotracheobronchitis). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2015:762-766.
 51. Bjornson C, Russell K, Vandermeer B, Klassen TP, Johnson DW. Nebulized epinephrine for croup in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. Oct 10 2013(10):CD006619.
 52. Russell KF, Liang Y, O'Gorman K, Johnson DW, Klassen TP. Glucocorticoids for croup.

- The Cochrane database of systematic reviews*. Jan 19 2011(1):CD001955.
53. Eghbali A, Sabbagh A, Bagheri B, Taherahmadi H, Kahbazi M. Efficacy of nebulized L-epinephrine for treatment of croup: a randomized, double-blind study. *Fundam Clin Pharmacol*. Feb 2016;30(1):70-75.
 54. Dobrovoljac M, Geelhoed GC. How fast does oral dexamethasone work in mild to moderately severe croup? A randomized double-blinded clinical trial. *Emerg Med Australas*. Feb 2012;24(1):79-85.
 55. Lenney W, Boner AL, Bont L, et al. Medicines used in respiratory diseases only seen in children. *The European respiratory journal*. Sep 2009;34(3):531-551.
 56. Moore M, Little P. Humidified air inhalation for treating croup: a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract*. Sep 2007;24(4):295-301.
 57. KD W, DM G. Wheezing, Bronchiolitis, and Bronchitis. In: Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JS, Schor NF, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011:1456-1463.
 58. Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, et al. A multicenter study on chronic cough in children : burden and etiologies based on a standardized management pathway. *Chest*. Oct 2012;142(4):943-950.
 59. Marchant J, Masters IB, Champion A, Petsky H, Chang AB. Randomised controlled trial of amoxycillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax*. Aug 2012;67(8):689-693.
 60. Gonzales R, Anderer T, McCulloch CE, et al. A cluster randomized trial of decision support strategies for reducing antibiotic use in acute bronchitis. *JAMA internal medicine*. Feb 25 2013;173(4):267-273.
 61. Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics*. Dec 2013;132(6):1146-1154.
 62. (NICE) NifHaCE. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidance on prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. 2008.
 63. Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, et al. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *The Medical journal of Australia*. Mar 01 2010;192(5):265-271.
 64. Braman SS. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. Jan 2006;129(1 Suppl):95s-103s.
 65. Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *The*

- Cochrane database of systematic reviews*. Jan 08 2015;1:Cd004875.
66. Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, van der Wouden JC. Beta2-agonists for acute cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. Sep 03 2015(9):Cd001726.
67. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. Nov 2014;134(5):e1474-1502.
68. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *The Cochrane database of systematic reviews*. Oct 09 2014(10):Cd005189.
69. (NICE) NIOHaCE. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. 2015.
70. Tomochika K, Ichiyama T, Shimogori H, Sugahara K, Yamashita H, Furukawa S. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection-associated acute otitis media. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. Aug 2009;51(4):484-487.
71. Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, Paradise JL, Wald ER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics*. Apr 1998;101(4 Pt 1):617-619.
72. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *The Cochrane database of systematic reviews*. Jun 04 2013(6):Cd004878.
73. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. Jun 15 2011(6):Cd003123.
74. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. Jun 17 2014(6):Cd001266.
75. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review. *Pediatrics*. Oct 2015;136(4):687-701.
76. (WHO) WHO. The Treatment of Diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. 2005.
77. Sharland M, Butler K, Cant A. *Manual of Childhood Infection: The Blue Book (Oxford Specialist Handbooks in Paediatrics) 4th Edition*. 2016.
78. 国立感染症研究所. <注目すべき感染症> 感染性腸炎. 2012.
79. 国立感染症研究所. <速報> ロタウイルス胃腸炎の発生動向とワクチン導入後の報告数の推移. *IASR*. 2015;36:145-146.
80. Journals JaA. *The Rational Clinical Examination: Evidence Based Clinical Diagnosis*. McGraw-Hill Education, LLC; 2009.

81. Bhutta Z. Acute Gastroenteritis in Children. In: RM K, B S, J SG, NF S, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*: Elsevier; 2016:1870.
82. (NICE) NIOHaCE. Diarrhoea and vomiting diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years caused by gastroenteritis. 2009; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg84>. Accessed 2017/1/14.
83. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. Jul 2014;59(1):132–152.