Ⅳ. 新生児期・周産期の感染症に関する研究

総 括 報 告 書

分担研究者
奥 山 和 男

研 究 目 的

胎児・新生児は感染を受けやすく、感染すると死亡率は高く、感染症の予防と治療は新生児医療において古くから重要な問題になっている。近年、人工呼吸管理を含むインテンシブケアの合併症としての感染症は新しい問題を提供しており、新たな角度から新生児期・周産期の感染症を検討する必要があると思われる。そこで、周産期感染予防の立場からみた前（早）期破水の管理、新生児細菌感染症の早期診断と治療、ＮＩＣＵにおける感染予防、子宮内感染症、新生児中枢神経ウイルス感染症について検討し、対策を立てることが本研究の目的である。

研 究 結 果

1. 周産期感染予防の立場からみた前（早）期破水の管理

前(早)期破水は母体および胎児感染の誘因であることは周知のことであるが、前(早)期破水の場合の妊婦管理、分娩時期の決定、新生児管理については未解決の問題が多い。本年は次の研究が行なわれた。

(1) 周産期感染予防の立場からみた前期破水の管理

島田（北里大）は前期破水患者の母児管理および細菌感染について検討した。胎児監視装置によるモニタリング、母親への抗生物質投与を行い、羊水の shake-test の結果を参考にして分娩時期を決定した。その結果は44例中死亡は１例（RDS、頭蓋内出血）で、敗血症、髄膜炎のような重症感染症はなかった。

(2) 前・早期破水と新生児早期の重症感染症

多田（都立築地産院）は、前・早期破水 2,512 例について、児の感染症の頻度を検討した。生後１週以内に発症した重症感染症は敗血症３例、髄膜炎３例であった。適時破水群と比べると感染症の頻度は２倍であり、破水後24時間以上分娩が遷延したものは約６倍の頻度であった。

超未熟児は前・早期破水で出生した場合、死亡率は高かった。

(3) 前期破水の時期および母体への投薬と新生児感染症

藤井（東邦大）は前期破水および破水後12時間以上経過して出生した児の感染症の頻度を検討した。その結果、破水後24時間以上経過した群に有意に感染症の発生率が高かった。破水後妊婦へ抗生物質を投与した群と投与しなかった群で感染症の発生率に差がみられず、投与した抗生物質の種類による差もみられなかった。

2. 新生児細菌感染症の早期診断と治療

新生児細菌感染症の症状は多彩で非特異的であり、検査所見も確定的なものがないため、早期診断はしばしば困難である。また、感染防御能や免疫機構の未熟な新生児では、感染症の治療に多くの問題がある。早期診断と治療について下記のような研究が行なわれた。

(1) Sepsis score 作製の試み

奥山（昭和大）は敗血症をスクリーニングするために、臨床症状と検査所見を調べ、スコア化した。敗血症はすべて９点以上であり、対照群で９点以上を示したものはなかった。RDS群、仮死群に少数９点のものがあり、頭蓋内出血は９点以上が数例認められた。今後 prospective に検討する予定である。

(2) 健康新生児における腸内フローラの形式と栄養法による差異の検討

吉岡（旭川医大）は新生児期における腸内フローラの形成過程を母乳栄養児と人工栄養児で比較した。両群とも腸内に最初に定着するものは大腸菌群であり、ビフィズス菌は生後２～３日目から増加しはじめ、生後６日目では母乳栄養児はビフィズス菌が最優勢で、人工栄養児では大腸菌群が最優勢であった。生後１カ月では両栄養ともビフィズス菌が最優勢となるが、人工栄養児では母乳に比べて少なく、腸球菌、バクテロイデス、ブドウ球菌も多かった。

(3) CRP値モニターによる新生児感染症の早期診断法の検討

仁志田（北里大）はLatex photometic immunoassay（LPIA）を用いてCRPを測定し、新生児感染症モニタリングを行った。本法は微量、迅速、正確の点で優れており、小さな変化をもとらえられることから、ベッドサイドで緊急検査として実施し、新生児感染症の早期発見、経過観察、抗生剤の効果判定および変更、中止のガイドラインなどに役立つものと考えられた。

(4) APR-Sc（Acute phase reactants score）の感染に対する信憑性に関する臨床的検討

後藤（名古屋市立城北病院）はAPR-Sc３点および２点の症例について感染との関係を検討した。APR-Sc ３点の症例の80%は臨床的に感染の存在が確認され、APR-Sc ３点は感染に対して極めて高い信憑性を有することが示された。CRPとOmが増加し、Hpの増加のないCRP-Om ２点では38%が感染と診断され、非感染の症例が過半数であった。その多くは呼吸器症状を示すものであった。Om-Hp ２点では22%に感染がみられたに過ぎず、消化器症状を示す症例や長期の人工換気を行っている症例がこのパターンをとることが多かった。

(5) 呼吸管理中の感染症の疫学

内藤（国立小児病院）は人工換気（MV）施行中に10.5%に敗血症、10.2%に肺炎の合併を経験した。起炎菌としては、敗血症ではS. aureus（27%）、Klebsiella（17%）、Pseudomonas（７%）の順で、肺炎ではPseudomonas（45%）が多く、Serratia（11%）、Staureus（９%）の順であった。また、全国36施設にアンケート調査を行ったが、MV中に敗血症の合併は平均9.2%にみられ、罹病率、死亡率も超未熟児が群を抜いて多かった。肺炎の合併率は平均12.4%であり、体重別の差はみられなかった。レスピレーターるチューブ類の消毒は約半数の施設がガス滅菌を行っていたが、薬液による消毒を行っている施設と比べて、感染症の合併率がやや低いようであった。

(6) 新生児の腸内細菌叢におけるClostridium difficileの動態およびその意義について

老川（慶応大）は新生児壊死性腸炎との関連が注目されているClostridium difficileの腸内細菌叢への定着について、無菌マウスを用いて研究した。C. difficile単独の菌液を投与した群よりも、E. coli, S. faecalisとの混合液を与えた群はC. defficile糞便中への出現が多く、C. defficileと他の腸内細菌との間に何らかのinteractionがあることが推測された。また、C. defficileのtoxin検出について、latex凝集法を用いて検討した。健康新生児では生後７日以内はtoxinが検出されなかったが、それ以後は日数が経過していくに従って検出率が上昇することが見出された。

(7) 新生児細菌感染症における免疫学的療法

① 新生児診療相互援助システム（NMCS）所属病院における調査成績

② 臍帯血リンパ球Subpopulationについて

岩瀬（関西医大）は大阪のNMCS参加19病院に対して、新生児感染症の免疫学的療法についてアンケート調査を行った。その結果は、感染症の37.6%に免疫学的療法が行われており、特に超未熟児は過半数に行われていた。適応は重症感染症であり、ベノグロブリンI、ガンマベニンなどが多く使用されており、新鮮血輸血、交換輸血、血漿輸注も積極的に行われていた。また、岩瀬は臍帯血リンパ球sub-populationについて検討し、臍帯血中には未熟なリンパ球が存在することが考えられた。

リンパ球サブセットでは、新生児リンパ球のLeu 3a／Leu 2a比は成人の1.0±0.1に比べ、2.8±

0.8と有意に高値を示し、Leu 3a細胞の優勢が認められた。

3. ＮＩＣＵにおける感染予防対策

感染予防は古くから未熟児センター運営上最も重視されたことである。近年、健全な母子関係の育成のためにＮＩＣＵに家族の入室を許可する施設が増え、感染予防に新たな問題を提供している。

(1) ＮＩＣＵにおける家族面会と感染防止対策

中嶋（都立豊島病院）はＮＩＣＵを有する全国の121施設に対してアンケート調査を行った。83%の施設は家族の入室を許可しており、許可していない場合の理由は、感染の心配、多忙など業務上の問題、施設・設備上の問題などであった。入室を許可している施設の担当医は、入室によって感染症とくに細菌感染症は増加しないと考えるものが多かったが、その根拠は必ずしも確固としたものではなく、一抹の不安を抱いている。そして、ウイルス感染は予防困難と考えているものが多かった。

(2) 遅発型敗血症・髄膜炎に関する臨床的検討

赤松（日赤医療センター）はnosocomialあるいはhospital acquiredといわれる遅発型の敗血症と髄膜炎について臨床的細菌学的に検討した。遅発型（生後4日以後の発症）は全敗血症髄膜炎の66.4%を占め、起炎菌はグラム陰性桿菌が圧倒的に多く、次いで黄色ぶどう球菌であり、クレブシエラ、緑膿菌、セラチアは減少しつつあったが、1983年には再び増加した。感染様式として手術創からの術後感染、中心および末梢の動脈または静脈カテーテル、レスピレーター回路、気管チューブおよび吸引操作からの感染、経皮感染などが考えられ、予防対策はこの方面に向けられるべきか示唆された。

4. 子宮内感染症

サイトメガロウイルス、トキソプラスマおよび単純疱疹ウイルスの胎児感染について研究が進められた。

(1) 本邦におけるサイトロメガロウイルスの子宮内感染

沼崎（国立仙台病院）は妊婦におけるサイトロメガロウイルス感染と再活性化に分け、その胎児感染について検討した。3698例の妊婦のうち96%は妊娠初期から血清ＣＦは陽性であり、初感染は抗体陰性の149例中4例（2.7%）におこったが、これら4例の母親から生まれた児は正常で、ウイルス分離も陰性であった。妊娠初期からＣＦ抗体陽性だった母親から生まれた新生児1861例中9例（0.5%）からウイルスが分離されたが、臨床的に異常は認められなかった。以上の結果から、本邦では初感染に伴う先天性ＣＭＶ感染症はまれであるが、再活性化による不顕性子宮内感染は抗体陽性妊婦の0.5%におこっていることが判明した。従って、年間出生を150万とすると7,500例の先天性・不顕性ＣＭＶ感染が毎年発生しているものと推定された。

(2) 新しいトキソプラスマＩ　Ｍ抗体検出法による妊婦のTp急性感染と先天性Tp障害児の出生状況に関する研究

松本（長崎大熱帯医学研究所）は感度、特異性が優れ、簡単なＴｐＩｇＭ酵素抗体法を新たに確立し、本法を用いて研究を行った。血清3728検体中ＴｐＩｇＭ抗体陽性検体は66検体であり、これは35症例からの検体であった。35症例のうち妊婦は31症例で、出産し、その経過を知り得たのは21症例であったが、母児ともに異常はなかった。ＴｐＩｇＭ酵素抗体法を臨床に用いるために本法によって検体されるＩｇＭ抗体の意義について検討中である。

(3) Herpes simplex virus（ＨＳＶ）の胎内感染の診断に関する研究

川名（東京大）は、吉野らによって開発されたＳ-ＣＲＮ（slow reacting complement requiring neutralization）を応用してＩｇＭ抗体の証明法を確立し、その応用を研究した。ＨＳＶ胎内感染により生後間もなく死亡した症例について臨床的、病理学的、ウイルス学的に調査し、Ｓ-ＣＲＮを用いて血清学的に検討して、ＨＳＶ type 2の子宮内感染であることを証明した。本例はＨＳＶの胎内感染を証明した本邦第1例である。

5. 新生児中枢神経系ウイルス感染症

新生児中枢神経系ウイルス感染症は流行性に多発することがあり、神経学的後遺症を残すこともあるが、まだ研究は少なく、今後系統的な研究が必要である。

(1) 新生児ウイルス性髄膜炎、無菌性髄膜炎の病像病型と診断基準の設定

鳥居（北野病院）は髄液白血球40／3以上の新生児について、エンテロウイルス、アデノウイルスの分離を試み、21例中3例からウイルスが分離された。1例はCoxackieB 3で、他の2例は型別不明株であった。髄　細胞数は46／3～1918／3にわたり、病像は非特異的軽度で、全身症状型1例以外はすべて単一または寡症状型であった。これらの結果に基き、新生児ウイルス性髄膜炎および無菌性髄膜炎の診断基準を作製した。

検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

研究目的

胎児・新生児は感染を受けやすく、感染すると死亡率は高く、感染症の予防と治療は新生児医療において古くから重要な問題になっている。近年、人工呼吸管理を含むインテンシブケアの合併症としての感染症は新しい問題を提供しており、新たな角度から新生児期・周産期の感染症を検討する必要があると思われる。そこで、周産期感染予防の立場からみた前(早)期破水の管理、新生児細菌感染症の早期診断と治療、NICU における感染予防、子宮内感染症、新生児中枢神経ウイルス感染症について検討し、対策を立てることが本研究の目的である。