免　疫　学　的　治　療　法

関西医科大学小児科学教室
岩瀬　帥子　　平林　洋一
小野　　厚

研　究　目　的

ウイルス感染症に対する免疫学的治療法の評価に比べて、細菌感染症に対しての評価は低く、免疫学的治療法の適応基準も各施設で異っている。そこで、新生児細菌感染症に対する免疫学的治療法が現在どのように行われているのか、治療の実際を知る目的で、アンケート調査（別記）を行った。一方、新生児の免疫動態を細胞性免疫の立場より検討し、細菌感染症と免疫学的治療法とのかかわりを明らかにしようとした。

研　究　方　法

A）大阪における新生児診療相互援助システム（NMCS）参加１９病院に対し（表１）から（表４）の内容につきアンケート調査を行った。

B）細胞性免疫についての検討では

1）分娩時臍帯からヘパリン化血を採取し、比重遠心法を用いてリンパ球を集め、E-rosette法、EAC－rosette 法、螢光抗体法でT細胞、B細胞の比率をみた。さらにDouble-Rosette法を用いて Ig-Greceptor 陽性細胞の割合を検討した。

2）在胎２８週から４０週まで、出生体重850ｇ、1,２７０ｇ、1,９３０ｇ、2,８９０ｇ、3,430ｇの５例の新生児と健康成人５例のリンパ球サブセットをモノクローナル抗体を用いて検討し、その成績を比較した。方法は、ヘパリン化血２ｃｃから比重遠心法にてリンパ球を分離し、5×10^5個のリンパ球にLeu シリーズモノクローナル抗体を各々２ μl加え、氷中３０分間反応後FACSⅢ型を用いて解析した。

研　究　成　績

A）新生児細菌感染症に対する免疫学的治療法のアンケート調査成績。

1）昭和５８年度（１月１日～１２月３１日）にNMCS参加の１４施設で取り扱った新生児細菌感染症２７８例（死亡２７例）中、免疫グロブリン補助療法、その他免疫学的治療法を行った症例は７４例で全体の３７.６％であった。免疫学的治療法を行った７４例の新生児の死亡率は１６.２％である（表１）。

2）体重別にみると、９９９ｇ以下では６９％、1,０００ｇ～1,４９９ｇでは３５.１％、1,５００ｇ～2,４９９ｇでは２８.２％、2,５００ｇ以上では4.９％に免疫学的治療法が行われた。

3）免疫学的治療法未施行群（ｂ群）と免疫学的治療法施行群（ａ群）の死亡率を比較したところ、９９９ｇ以下ではａ群の死亡が２５％と低く、ｂ群の死亡は４４.４％であり、1,500ｇ～2,499ｇではａ群の死亡はなく、ｂ群では１５.７％に死亡がみられた。しかし、1,０００ｇ～1,４９９ｇおよび2,５００ｇ以上の群ではａ群死亡が高率であった。

4）ａ群７４例について、疾患別、体重別に分析すると表1′に示すような結果が得られた。免疫学的治療法の対象となった疾患で最も多かったのは敗血症２９例であり、このうち８例（27.6％）は死亡した。次いで肺炎１３例（死亡率１５.４％）髄膜炎（死亡率１０％）の順であった。

5）ａ群（免疫学的治療法）の対象となった各疾患について細菌検査を行った成績を表２にあげた。St. aureus、E. coli、Pseud. aeruginosa、Klebsiella など各種細菌が検出された（表２）。

6）免疫学的治療法の適応基準についての集計を表３にあげた。重症感染症に対する適応例が多かった。その他、急性・慢性の細菌感染症、一過性低ガンマグロブリン血症、未熟児の低ガンマグロブリン血症があげられていた。また、検査所見を参考として本治療法を行う場合、CRP（卌）白血球数（３0,０００以上、5,０００以下、好中

球増多）、免疫グロブリンの低値、血小板30,000以下、凝固系の異常が指標となっている。その他PROM、胃液培養陽性所見も参考とされている。

7）免疫学的治療法の実際について調査した成績（表4）では、免疫グロブリン補助療法として、ベノグロブリンI、ガンマベニンの使用が多く、新鮮血輸血、交換輸血、血漿輸注も積極的に行われていた。

B）細胞性免疫についての検討

1）臍帯血T細胞（E－rosette）、B細胞（EAC－rosette SmIg）の検討より、臍帯血中には未だ未熟なリンパ球が存在することが考えられた。

2）新生児・成人のリンパ球サブセットを比較した成績を表5に、各種モノクロナール抗体のヒストグラムの一部を図1に示す。新生児リンパ球の Leu $3a^{+}$(inducer／helper)／Leu $2a^{+}$(cytotoxic／suppressor)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＋(ヘルパー)細胞の優勢が認められた。

考　案

アンケート調査による集計は施設数も少なく、この成績から結論を出すことは早計である。しかし、新生児の細菌性重症感染症に対して調査施設の71.4％は免疫学的治療法を積極的に行う意向があること、免疫グロブリン療法ベノI、ガンマベニン等は既に日常使用されており、新鮮血、交換輸血、血漿輸注も積極的治療法に取り入れられていることが明らかとなった。また、免疫グロブリンの正常値の指標としてはIgM0－25㎎／dl、IgA0－6㎎／dl、IgG800－1,800㎎／dlの値をとる施設が多かった。新生児リンパ球 Leu $3a^{+}$／Leu $2a^{+}$ 比が成人に比べ有意に高値を示していることは諸家の報告と一致し、B細胞の分化や免疫グロブリン産生を促進する働きが強いと予想される。しかし、実際には新生児B細胞の免疫グロブリン産生は不良で、年齢の増加とともに成人レベルに達すると言われている。最近の研究によれば、新生児の Leu $3a^{+}$(ヘルパー)細胞は機能的に未熟で、Leu $2a^{+}$(サプレッサー)細胞よりも Leu $3a^{+}$(ヘルパー)細胞の方が成人B細胞の免疫グロブリン産生を強く抑制することが報告されている。つまり、Leu $3a^{+}$(ヘルパー)細胞中にサプレッサー活性を有する細胞が多数存在し、新生児では Leu $3a^{+}$抗原そのものが機能を決定しているのではないと考えられる。このサプレッサー活性を有する Leu $3a^{+}$細胞が新しく開発されたモノクローナル抗体で検出されるようになったことは興味深いところである。今後、各種モノクローナル抗体を用いて、これらの新生児に特徴的なリンパ球サブセットと在胎週数、重症感染症や免疫学的治療法との関連について、さらに詳細に検討したいと考えている。

結　語

我々は、新生児の細菌感染症における免疫学的治療法を検討するにあたり、A）アンケート調査およびB)新生児期におけるリンパ球サブセットの研究より、今回は次の結論を得た。

1）免疫学的治療法は、新生児細菌性重症感染症においても積極的に取り入れられており、調査施設の70％以上は将来も積極的に使用する傾向が知られた。

2）本法による有効性の評価を適確に判定する方法については問題点があり、今後の検討を要する。

3）新生児リンパ球の Leu $3a^{+}$／Leu $2a^{+}$ の比は、成人の1.0に比べ2.8と有意に高値を示し、Leu $3a^{+}$細胞の優性が認められた。

表1

〔I〕昭和58年度（1月1日～12月31日）新生児感染症々例：入院総数および死亡数（%）

昭和58年度 感染症総数			出生体重（g） >999（死亡）		1,000~1,499（死亡）		1,500~2,499（死亡）		2,500<（死亡）		総計	死亡（%）
昭和58年度 感染症総数		(b)	29	9	37	5	71	8	141	5	278(27)	9.7
免疫学的療法 施行例（総数）		(a)	20	5	13	4	20	0	21	3	74(12)	16.2
	死亡率	(b)	9(4)	44.4%	24(1)	4.2%	51(8)	15.7%	121(2)	1.7%	免疫学的療法	
		(a)		25%		30.8%		0		14.3%	37.6%(44.4%)	

表1′

（a）の分類：体重別

疾患名	敗血症	8	3	8	4	6	0	7	1	29(8)	27.6 (%)
	髄膜炎	1	0	0	0	3	0	5	0	9(0)	0
	肺炎	2	2	0	0	7	0	4	0	13(2)	15.4
	中耳炎	0	0	1	0	3	0	1	0	5(0)	0
	臍炎	0	0	1	0	0	0	0	0	1(0)	0
	壊死性腸炎	3	0	1	0	1	0	0	0	5(0)	0
	腹膜炎	0	0	0	0	0	0	2	2	2(2)	100
	膀胱炎	0	0	1	0	0	0	1	0	2(0)	0
	腎盂炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0(0)	0
その他	肝炎（腹水）	1	0							1(0)	0
	化膿性リンパ節炎			1	0					1(0)	0
	原因不明	5	0					1	0	6(0)	0
総計(a′)		20	5	13	4	20	0	21	3	74(12)	16.2

表2

検出菌の種類		
	中枢神経系疾患	St.aureus 1 St.faecalis 1 E.coli 4 Listeria 1 Serratia 1
	呼吸器系疾患	Pseud.aeruginosa 6 St.aureus 4 St.epidermidis 4 Serratia 2 GBS 1 H.influenzae 1 Klebsiella Flavobacterium 1
	消化器系疾患	E.coli 5 Klebsiella 2 Pseud.aeruginosa 2
	敗血症	St.aureus 6 E.coli 7 Pseu.aeruginosa 2 Klebsiella 1 Serratia 2

表3

免疫学的療法の適応基準	14	重症感染症
	6	急性細菌感染症
	3	慢性細菌感染症
	5	一過性低ガンマグロブリン血症
	4	未熟児の低ガンマグロブリン血症
	7	検査所見：(CRP)(白血球数)(免疫グロブリン値)(検出細菌の種類) (卅) 3万以上 / 5000以下 好中球増多 (血小板) 3万以下，凝固系異常
	1	母体の感染：(PROM 24時間以内，発熱，白血球増多)
その他		胃液培養陽性の場合

表4

免疫学的療法の実際

免疫グロブリン補助療法

10	ベノグロブリン I	有効 (19/23)
2	ベノグロブリン	
3	ベニロン	
8	カンマベニン	無効 (4/22)
	グロブリンV	
	静注用グロブリン	副作用 (なし)
	グロベニン	
	その他 ( )	

transfer factor	0
血漿輸注(新鮮凍結血漿)	7
顆粒球輸血	1
新鮮血輸血	8
交換輸血	7

血清中免疫グロブリンの正常値に関して

新生児正常値の指標を如何にとっておられますか？

IgM	5~15 (mg/dl)	※0~25 (mg/dl)	<40 (mg/dl)	<15 (mg/dl)
A	0~5	0~6		<10
G	600~1670	800~1800	>500	600~1500

将来免疫学的療法を積極的に行われますか？

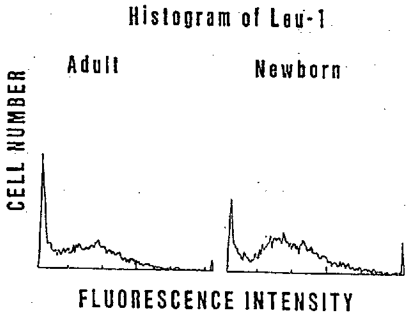
(積極的) 7/14(50%)　　(適応例があれば) 3/14(21.4%)

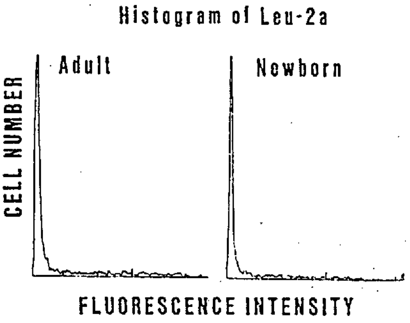
表5

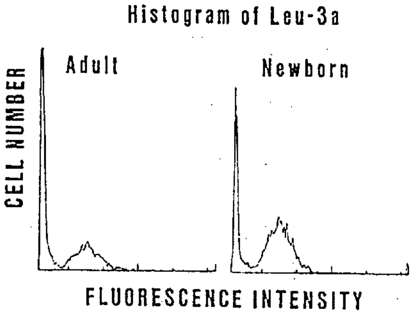
新生児，成人のリンパ球サブセットの比較

モノクロナール抗体	新生児　（n＝5）mean±SD％	成人　（n＝5）mean±SD％	
Leu1	73．8±10．3	74．3±2．9	NS
Leu2a	20．9±　3．8	36．4±0．5	P＜0．001
Leu3a	56．4±11．7	36．1±2．4	P＜0．005
Leu5	57．4±20．2	76．8±5．7	NS
Leu8	51．5±14．8	38．2±2．5	NS
Leu3a / Leu2a	2．8±　0．8	1．0±0．1	P＜0．001

図1







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

ウイルス感染症に対する免疫学的治療法の評価に比べて、細菌感染症に対しての評価は低く、免疫学的治療法の適応基準も各施設で異っている。そこで、新生児細菌感染症に対する免疫学的治療法が現在どのように行われているのか、治療の実際を知る目的で、アンケート調査(別記)を行った。一方、新生児の免疫動態を細胞性免疫の立場より検討し、細菌感染症と免疫学的治療法とのかかわりを明らかにしょうとした。