

新生児壊死性腸炎の起因菌について

アンケート調査より

聖マリアンナ医科大学小児科

堀内 勁, 宝樹 真理
森 直行, 小林 久和
宮 平 寛, 浜野 いづみ

研究目的

新生児壊死性腸炎の起因菌の一つとして *C. difficile* の意義と、そのNICU内での検出率と、抗生物質あるいは栄養法との関連を昭和58年度の当研究により、報告したが、日本全国ではいかなる菌が壊死性腸炎から証明されているかを知ることは本疾患の本態を考えるうえで極めて意義深いことである。またあわせて我国の本疾患の最近の動向を知ることは疫学上重要なことであると考えられる。

そこで我々は我国のNICUがあると考えられる代表的な施設にアンケートを依頼し、上記の2事項について検討した。

対象と方法

新生児学会会員名簿、未熟児新生児研究会会員名簿、その他からNICUの機能を有していると考えられる全国の105の施設にアンケート用紙を郵送し、63施設から解答を得た。解答率は60%であった。対象年度は昭和56年1月1日より、昭和58年12月31日までの3年間であり、この63施設に入院した対象新生児数は36572名であった。

結果

対象となった36572名の内訳は1000g未満1431名、1500-2499g 13646名、2500g以上18533名であった。このうち新出児壊死性腸炎と診断されたものは1000g未満では41名(出生1000に対して28.65, 以後()内は出生1000に対する比率)であり、1000-1499gでは35名(11.14), 1500-2499gでは18名(1.32), 2500g以上では

11名(0.59), 全体では105名(2.86)であった。すなわち出生体重が少ない程新生児壊死性腸炎の発生率が高く、とくに1500g未満の極小未熟児では、16.35と発生率が高い。

図1に年度別、月別の壊死性腸炎の発生数をしめした。昭和56年に比較して昭和57年、58年では発生数がやや増加している。月別の発生数については3年間を通じて一定の傾向はないが、3年間の合計では冬期16名、夏期18名とやや少なく、春期37名、秋期24名とやや多い傾向が得られた。

次に新生児壊死性腸炎の転帰について体重別に検討すると、1000g未満の超未熟児では41名中26名、63.5%が死亡し、14名、34.1%が治癒している。1000-1499gでは35名中16名、45.7%が死亡し、18名51.4%が治癒し、1名、2.9%が腸管狭窄を後遺している。1500-1999gでは15名中6名、40%が死亡し、7名、46.7%が治癒し、1名、6.7%が腸管狭窄を後遺している。2000g以上14名中では6名、42.9%が死亡し、1名、7.14%が腸管狭窄を後遺している。結局全体の致命率は51.4%であり、この疾患が現在でも極めて重篤であることがわかる。

新生児壊死性腸炎の細菌学的アプローチについては表2にしめした。血液培養は105例中85例、81%におこなわれており、そのうち15例、17.6%に何らかの菌が証明されている。新生児壊死性腸炎そのものに伴う、あるいは穿孔による腹膜炎に対して、腹腔穿刺はしばしばおこなわれるが、その際におこなわれた腹水培養は23名、21.9%であり、そのうち20名、87%に細菌あるいは真菌が培養されている。便培養は64名、

61%におこなわれている。細菌陽性者としたのは正常腸内細菌ではないと考えられる菌が証明されたものとしたが、その評価については問題が残る。便培養陽性者数は49名、76.6%であった。今回のアンケート調査では特に糞便の嫌気性培養についての設問を作ったが、嫌気性培養がおこなわれたものは4名、3.8%にすぎず、しかも嫌気性菌が、証明されたものは無かった。表3に各培養で証明された菌名とその頻度をしめした。培養された菌名のうち新生児壊死性腸炎に特異的と考えられるほど証明頻度の高いものは無かったが、大腸菌を除くと*Klebsiella* が証明される頻度が高い。しかし*Klebsiella oxytoca*と*klebsiella pneumoniae*とをわけて記載されている個表が少ないため一括して*Klebsiella*とした。その他の細菌としては緑膿菌、セラチア、ブドウ球菌、真菌、が証明される例があった。

抗生物質投与については105例中97例、92.4%に全身投与がおこなわれていた。経口投与は28名、26.7%であった。表4に全身的抗生物質投与例の抗生物質の種類とその転帰についてしめした。投与頻度の高い抗生物質はAB-Pcを筆頭に、ついでGM、AMK、TOB等のアミノ配糖体が投与されており、また第3世代のCEFEM系抗生物質であるLMOX、CEZ等の投与も多い。このうち有効と考えられた抗生物質は少ないが、CMZ、CEZ、CET等のCEFEM系の抗生物質投与例に治癒率が高いことが注目されるが、投与された例数が少ないので確定的なことはいえない。

表5に経口的抗生物質投与とその効果をしめした。経口的抗生物質投与例は28名であり、そのうち14名、50%が治癒している。一方経口的抗生物質非投与例は77名であり、そのうち32名、41.6%が治癒しているが、 X^2 検定では有意差がなかった。経口抗生物質の種類はGM、KM、CL、TOB、VM等のアミノ糖体が殆どであった。このうちGMは9例32.1%、KMは12例42.9%とこの2剤で経口投与抗生物質の75%を占めていた。その効果についてはGM投与9例中7例7.8%が治癒しているが、KM投与12例では5例41.7%が治癒している。 X^2 検定では5%の危険率で有意にGMが有効であった。症例は少

なかったが、*Clostridium difficile*に有効であるとされるVM投与例が3例あるが、そのうち1例のみが治癒しており残りの2例は死亡している。この3例のみのデータからはVM投与は効果がないことになるがもう少し例数が増えないと判定はできない。

考 察

新生児壊死性腸炎の発生頻度は1979年の志村らの報告によると重症新生児を扱う施設の45.2%が経験しているとされているが、今回の調査では回答のあった63施設中33施設52.4%が壊死性腸炎を経験していることになる。この数字をからは壊死性腸炎を経験する施設数は増加しているといえよう。また実際の患者数も105名であり、その発生率はNICUを有する施設に入院した新生児については出生1000に対して、286という値を得た。特に1500g未満の極小未熟児では76名16.35%と高い発生率を示していた。一方105名の壊死性腸炎の患児のうち死亡は54名であり致命率は51.4%と、志村らの報告による61.4%よりやや低い値となってきているが、これはBellのStage分類で1度の症例が15例あり、その致命率が6.7%であることを考慮すると決して致命率が低下しているとはいえない。

季節性については1年ごとの比較ではとくにははっきりした傾向は無かったが、3年間の総計では春、秋にやや多く、夏、冬にやや少ない傾向が得られた。

細菌学的検討では壊死性腸炎と関連がある細菌として、過去においてブドウ球菌、緑膿菌、*Klebsiella*、*Clostridium*などがあげられてきたが、今回の調査でも*Klebsiella*、緑膿菌、ブドウ球菌等が分離されているが、病原菌として特異的であると考えられる程分離率が高いものは見あたらなかった。また糞便の嫌気性培養は105例中わずか4例のみにおこなわれているにすぎず、*Clostridium*等の嫌気性菌の病因への関与については今後の検討に待たねばならない。

次に抗生物質の投与は全身的には92.4%が何らかの抗生物質を投与されていたが、経口抗生物質については26.7%のみであった。今回の調査からは全身的抗生物質投与の効果は不明であるが、

とくにPc系, アミノ配糖体等の一般に用いられている抗生物質の効果については効果があるとはいえなかったが, CEFEM系抗生物質に多少見べきものがあったが, 投与症例が少ないため今後の検討が待たれる。経口抗生物質投与については一般にKM, GMが好まれているが, KMとGMの比較では有意に前者が優っていた。

要 約

昭和56年1月から昭和58年12月までの3年

間の全国的な壊死性腸炎の発生状況をアンケートにより調査した。その結果新生児壊死性腸炎の発生は以前の報告に比較しても現象しておらず,むしろ増加の傾向があることがわかった。またその致命率においてもほぼ変化がないといえた。細菌培養の結果では現在の方法のみでは特定の細菌を起因菌と同定することはできなかったが, 今後嫌気性培養の重要性が増すものとおもわれた。抗生物質の投与ではCEFEM系抗生物質の全身投与とGMの経口投与に若干の希望が持てた。

新生児壊死性腸炎の月別発生数

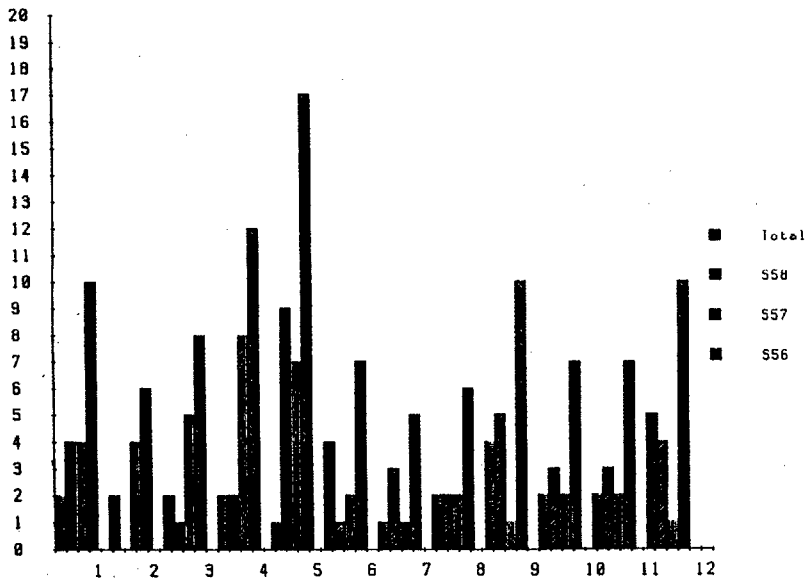


図1

表1 新生児壊死性腸炎の転帰

出生体重	999g以下	1000-1499g	1500-1999g	2000g以上	計
死亡(%)	26(63.5)	16(45.7)	6(40)	6(42.9)	54(51.4)
治癒(%)	14(34.1)	18(51.4)	7(46.7)	7(50.0)	46(43.8)
腸管狭窄(%)	0	1(2.9)	1(6.7)	1(7.14)	3(2.9)
その他(%)	1(2.4)	0	1(6.7)	0	2(1.9)
計(%)	41	35	15	14	105

表2 新生児壊死性腸炎に対する細菌学的アプローチ

1. 血液培養

	未施行	施行		
例数	20 (19.0)	85 (81.0)	陽性	陰性
例数			15 (17.6)	70 (82.4)

2. 腹水培養

	未施行	施行		
例数	82 (78.1)	23 (21.9)	陽性	陰性
例数			20 (87.0)	3 (13.0)

3. 便培養

	未施行	施行		
例数	41 (39.0)	64 (61.0)	陽性	陰性
例数			49 (76.6)	15 (23.4)

4. 便の嫌気性培養

	未施行	施行		
例数	101 (96.2)	4 (3.8)	陽性	陰性
例数			0	4 (100)

()内は%

表3 新生児壊死性腸炎の分離菌

分離同定菌名	血液	腹水	糞便	その他
<i>St. aureus</i>	3	1	2	2
<i>St. epidermidis</i>	2	0	1	0
<i>Str. fecalis</i>	1	2	6	0
<i>Enterococcus</i>	0	1	7	1
<i>E. coli</i>	3	7	20	0
<i>Klebsiella</i>	1	6	15	0
<i>Ps. aeruginosa</i>	0	2	8	2
<i>Ps. maltophilia</i>	0	0	1	0
<i>Proteus mirabilis</i>	0	1	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	1	2	6	0
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	0	0	0
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	0	1	0	0
<i>Enterobacter</i>	0	0	1	0
<i>Haflia alvei</i>	0	0	1	0
<i>Citrobacter</i>	0	0	1	0
Fungus	1	3	7	0

表4 新生児壊死性腸炎に対する全身的抗生物質投与とその転帰

抗生物質の種類	治癒	死亡	狭窄	その他	計
AB-Pc	25(42.4)	34(57.6)	0	0	59
GM	22(43.1)	26(51.0)	2(3.9)	1(2.0)	51
TOB	5(38.5)	8(61.5)	0	0	13
AMK	10(45.5)	10(45.5)	1(4.5)	1(4.5)	22
PIPc	1(10.0)	8(80.0)	1(10.0)	0	10
MPIPc	1(12.5)	5(62.5)	1(12.5)	1(12.5)	8
LMOX	5(31.3)	10(62.5)	0	1(6.5)	16
CEZ	7(50.0)	4(28.6)	2(14.3)	1(7.1)	14
CMZ	5(71.4)	1(14.3)	1(14.3)	0	7
CTX	0	2(100)	0	0	2
CPZ	1(100)	0	0	0	1
CET	2(66.7)	1(33.3)	0	0	3
CMX	1(100)	0	0	0	1
FOM	0	3(60.0)	1(20.0)	1(20.0)	5

()内は%

表5

新生児壊死性腸炎に対する経口抗生物質投与と転帰

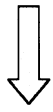
経口抗生物質投与	治癒	死亡	狭窄	その他	計
無し	32(41.6)	42(54.5)	2(2.6)	1(1.3)	77(73.3)
有り	14(50.0)	12(42.9)	1(3.6)	1(3.6)	28(26.7)
計	46(43.8)	54(51.4)	3(2.9)	2(1.9)	105

()内は%

経口抗生物質の種類と転帰

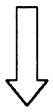
抗生物質の種類	治癒	死亡	狭窄	その他	計
GM	7(77.8)	2(22.2)	0	0	9(32.1)
KM	5(41.7)	5(41.7)	1(8.3)	1(8.3)	12(42.9)
CL	1(100)	0	0	0	1(3.6)
TOB	0	3(100)	0	0	3(10.7)
VM	1(33.3)	2(66.7)	0	0	3(10.7)
計	14(50.0)	12(42.9)	1(3.6)	1(3.6)	28

()内は%



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

新生児壊死性腸炎の起因菌の一つとしてC1.difficileの意義と,そのNICU内での検出率と,抗生物質あるいは栄養法との関連を昭和 58 年度の当研究により,報告したが,日本全国ではいかなる菌が壊死性腸炎から証明されているかを知ることは本疾患の本態を考えるうえで極めて意義深いことである。またあわせて我国の本疾患の最近の動向を知ることは疫学上重要なことであると考えられる。

そこで我々は我国のNICUがあると考えられる代表的な施設にアンケートを依頼し,上記の2事項について検討した。