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. 新生児細菌感染症の早期診断と治療

インテンシブケアを受けている新生児・未熟児は細菌感染症に罹患しやすいにもかかわらず，早期診断や治療効果の判定は困難なことが多い。そのため，より早くより正確に診断するために，次のような研究が昨年に引き続き行なわれた。また新生児・未熟児の腸内細菌叢の形成についての研究はまだ少なく十分なされていないのが現状であり，下記のような研究が行なわれた。

(1) Sepsis score 作製の試み(2)

奥山（昭和大）は昨年の班会議で報告した sepsis score 試案(1)について偽陰性を示した症例を中心に prospective に検討した。それをもとに試案(1)の臨床項目の客観性と score の配点について改良を加え，試案(2)を作製した。試案(2)では 7.5 点以上を sepsis疑いとするのが良いと考えられた。

(2) 新生児感染症の早期診断法の確立（Emergency ＣＲＰの経時的測定）

仁志田（東女医大）はＣＲＰを微量な値まで迅速に定量できるLatex photometric immunoassay（ＬＰＩＡ）を用いて，臍帯血から生後５日までの正常値（90 percentile値）を作った。そして，90 percentile 値を一度でもこえたものを陽性とする判定基準と，生後２日以降の変化から異常をとらえる判定基準２を定め，各々の感度と特異度を検討したところ，感度・特異度ともに高く，新生児感染症の早期診断にきわめて有用と思われた。

(3) ＡＲＤ（Antimicrobial Removal device）の新生児敗血症の早期診断における意義

内藤（国立小児病院）は全血から抗生物質や細菌抑制物質を取り除く装置，Antimicrobial removal device（ＡＲＤ）が新生児敗血症の診断に有用であるかの検討を行なった。敗血症例の50％はＡＲＤ処理により初めて診断がつき，菌の検出に要する期間も短かった。血液だけでなく髄液培養にも応用でき，良好な結果をえた。これよりＡＲＤは敗血症の確定診断および早期診断に有用であることが示された。

(4) 機械的人工換気中のＡＰＲ－Scoreの動向と合併感染－ＡＰＲ－Ｓｃ３点および２点とその臨床的背景

後藤（名古屋市立城北病院）は機械的人工換気（ＭＶ）中の合併感染とＡＰＲ－Ｓｃ の関係について検討した。ＭＶが長期化するとＡＰＲ－Ｓｃ ２点（ＣＲＰ－ 0m），３点を示す症例が多くなるが，肺の

合併感染はあってもBact eremiaを示す症例は1例もなかった。 MV中に認めたAPR－Sc 2点（0m－Hp）は自然に1，0点と消退する場合と3点に進行する場合とあり，観察する必要があると考えられた。今後，prospective な検討をする予定である。

(5) 腸内細菌叢と感染

老川（慶応大）は正常新生児および低出生体重児の糞便中のClostridium difficile の保有率と，新生児下痢症に対して生菌剤を投与した際の腸内細菌叢の動態について検討した。正常新生児の26％がC. difficile を腸内細菌叢として保有しており，その感染経路は水平伝播によると考えられた。また分離された例の20％にエンテロトキシンが検出されたが，全例無症状であった。生菌剤の投与により新生児期でも下痢の改善は認められ，腸内細菌叢をみても生菌剤の投与により異常な菌叢からすみやかに Bifidobacterium 優勢の「Bifidus flora」となりしかも確実に腸管内に定着することが判明した。

(6) 極小未熟児における腸内フローラの形成―成熟新生児との比較―

吉岡（旭川医大）は搾母乳で育てられた極小未熟児の腸内細菌叢の形成過程を母乳栄養の成熟新生児のそれと比較した。未熟児では最初に定着するのは，腸内グラム陰性桿菌と連鎖球菌群であり，ビフィズス菌の出現するのは平均10.6±2.7日目（成熟児：2日目），最優勢菌となるのは19.8±8.9 日目（成熟児：4日目）と大幅におくれるが，これは母乳の摂取量の少ないことが，原因の1つと考えられた。また未熟児では生後早期からブドウ球菌が分離され，菌数も成熟児より多かった。

(7) 免疫学的治療法

岩瀬（関西医大）は新生児感染症に対する免疫学的治療法の評価の指標として，顆粒球過酸化水素産生能と血漿フィブロネクチン（FN）を測定した。顆粒球の過酸化水素産生能は重症感染症の初期にはきわめて高く，病状の改善とともに低下するが，感染の遷延例では高値が持続した。FNは在胎週数と正の相関を示し，呼吸窮迫症候群や仮死では低値を示した。また敗血症では著名に減少するが，交換輸血後全身状態の改善に比例して上昇し，新生児細菌感染症の臨床像を十分反映するものと考えられた。

2. 周産期感染予防の立場からみた前（早）期破水の管理

妊娠中期の前（早）期破水患者の母児管理は，母体および胎児感染の問題だけでなく胎児肺の成熟度の問題や羊水過少による肺の低形成の問題があり，胎児娩出の時期，様式については結論が出ていない。本年は妊娠中期の前（早）期破水について，感染と呼吸障害の両面から下記のような研究が行なわれた。

(1) 前期破水（特にpretrem）と胎児娩出について

島田（北里大）は妊娠中期の前期破水患者の母児管理について，RDSおよびsepsisの両方の観点からretrospective に検討した。28週以前を除き30週付近の症例はRDSもmild で予後も良好であり，感染兆候が認められた時点を娩出時期とするのがよいと考えられた。そのためには胎児心拍モニタリング（腹緊がない時期の徐脈や頻脈の出現）とCRPによる経過観察は有効であった。

(2) 破水後長期遷延例の検討

多田（築地産院）は在胎20週以上，35週未満の早産児158例をもとに早産で破水した場合の取り扱いについて検討した。在胎28週以前で破水後24時間以上遷延した群の生存率は83％，24 時間以内に出生した群では46％と有意の差をみとめたうえに遷延例に感染症による死亡は認めなかった。これより在胎28週未満の破水例は産科的管理をよくおこない，分娩を遅らせるようにつとめることが児の予後の改善につながると考えられた。

(3) 早産における前（早）期破水と新生児感染症－RDSなどの関連ある因子についての推計学的検討

藤井（東邦大）は在胎22週から32週の早産未熟児59例について，SPSS programpackage を用いてクロス集計し破水より分娩までの時間と感染症との関係を検討した。破水時間と感染症との間にはとくに関係はみられず，RDSは破水後直ちに出生した例に多かった。在胎の短い極小未熟児は破

水後感染に注意し36時間以上待つ方が，ＲＤＳは少なく良い結果であった。

(4) 未熟児の免疫グロブリンの経時的推移と感染症との関連について

藤井（東邦大）は超未熟児の免疫グロブリンの日齢変化を調べ，周産期の感染症との関係を検討した。IgG は低値を示すが，重篤な感染症との関連は認めなかった。IgA，IgM は 1000g 以上の群に比べとくに低値とはいえなかった。

3. ＮＩＣＵにおける感染予防対策

新生児・未熟児室におけるウイルス感染症の流行と阻止対策についての詳しい研究は少ない。また健全な母子関係確立のために家族の面会人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。昨年に引き続きつぎのような研究が行なわれた。

(1) 家族の面会人室による患児の colonization の変化について

中嶋（都立豊島病院）は医師，看護婦および病棟内に立ち入る母親17名とその患児18名の咽頭から細菌検出を試み児への影響を検討した。その結果，未熟児新生児病棟は室内，職員そして患児ともに Pseudomonas 属や Corynebacterium 属が多く，特殊に colonize されていた。また母親とその児の咽頭の colonization は常に明らかに異なり，正常コロニーをもつ母親の入室面会は患児に悪影響をおよぼす可能性は少ないと考えられた。

(2) 新生児室におけるエコーウイルス11型感染症―感染源と流行阻止対策についての考察―

赤松（日赤医療センター）は1983年8月下旬から約1カ月間に，55例の発熱患者の多発を経験した。患者および勤務者のウイルス分離，血清抗体価検査より勤務者1名が無症状のキャリアーで感染源となり，新生児および他の看護婦に感染させていたことが推定された。流行は新生児室を半閉鎖することで終息したが，エンテロウイルス感染症は若年婦人の抗体価保有率もひくく，新生児も抗体価を欠くため，院内感染の阻止，予防対策は重要と考えられた。

4. 子宮内感染症

サイトメガロウイルス，トキソプラスマ，風疹ウイルス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) 本邦における子宮内感染 TORCH complex の実態

沼崎（国立仙台病院）は過去10年間にわたる妊婦のＴＲＣ（Toxoplasma, Rubella, Cytome-galovirus）感染の血清学的診断結果についてまとめた。toxo 抗体はトキソテストの抗原の調整がすすみ非特異反応が減少した結果21％の陽性率を示した。風疹抗体は84％の陽性率であったが，59年の風疹の陰性者は20％であり，妊婦の風疹発生は今後も注意が必要であると考えられた。サイトメガロウイルス抗体の陽性率は96％と高率で，陽性率は10年間一定していた。7,533例中臍帯血中ＩgM上昇を0.4％に認めたが，ＴＲＣ感染とは無関係であった。

(2) 長崎市における先天性トキソプラズマ感染児の出生状況に関する研究

松本（長崎熱帯医学研究所）は昨年の斑会議で報告したTplgM酵素抗体法を用いて，長崎市の妊婦のTp感染状況を調査した。妊婦血清3414検体中，間接赤血球凝集法（ＩＨＡ法）で10.3％が陽性，TplgM抗体保有率は1.3％と高率であった。TplgM抗体を保有する妊婦32例において顕性の先天性Tp障害児の出産はなく，さらに精密検査を施行した新生児23例全例ＩＨＡ抗体は陰性で先天性の不顕性感染もＩＨＡ法上は1例もなかった。

(3) 周産期のヘルペスウイルス感染症予防対策

川名（東京大）は最近開発されたモノクロナール抗体を用いた螢光抗体法のキットの臨床応用の可能性と使用上の問題点を検討した。すでに型の判明している単純ヘルペスウイルス37株について culture test を施行し，このキットによってもまったく同じように同定された。病変部より採取した塗沫標本を本キットにて直接染色する direct test では同時に行なったウイルス分離成績と74％の一致率があったが，分離陽性例にもかかわらず本法にて陰性となった症例は15例中6例あった。以上より

簡易性，迅速性，特異性の高い点を考慮に入れると有用といえるが，検体の採取法に十分な配慮が必要と考えられた。

(4) 子宮内感染とウイルソン・ミキイテイ症候群

藤村（府立母子保健総合医療センター）はウイルソン・ミキイテイ症候群35例の生後早期のＩｇＭ値と臍帯，胎盤の病理学的検索を行ない，ＩｇＭは平均93.4 mg／dlと著しい高値を示し病理学的検索では全例に感染所見を認めた。ウイルソン・ミキテイ症候群の発症と子宮内感染の存在は強い関連性をもつと考えられ，胎児期に羊膜，羊水炎が存在すると，胎児の肺組織，とくに細気管支の生理的機能が障害されるという仮説をたてた。

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り，系統的な研究の一環として全国調査が行なわれた。

(1) 新生児ウイルス性中枢神経系感染症に関する全国実態調査報告

鳥居（北野病院）は全国206施設に対してアンケート調査をおこなった。最近5年間に43.8％の施設で無菌性髄膜炎370例，脳炎51例を経験しており，起因ウイルスの判明している無菌性髄膜炎のうち94％はエンテロウイルス（ＥＶ）であり，脳炎は23例中12例は単純ヘルペスであった。施設内流行例は32施設に40回みられ，季節的には大部分が夏から秋であった。病原ウイルスは流行40件中25件はＥＶで，うち10件はecho-11であった。20日間以上の流行が60％をしめ，また髄液検査を全例施行した14件中9件は症例の100％に髄膜炎を認めた。このことより新生児室の管理運営上，ＥＶの院内感染は緊急の課題と考えられた。

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。