

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・新生児期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示しており、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、子宮内感染症の実態、新生児中枢神経ウィルス感染症の予防について研究した。

研 究 結 果

1. 新生児エンテロウィルス髄膜炎の神経学的予後ならびに水平感染の予防対策に関する基礎的検討

鳥居(北野病院)は、無菌性髄膜炎44例の神経学的予後について健康児18例を対照に検討した。病児群の平均総発達指数は対照群に比べ低下しており、中でも言語社会領域において有意に劣っていた。また後遺症として全身症状型や中枢神経症状型の無菌性髄膜炎に脳性麻痺、潜在性てんかんを認めた。水平感染の予防には感染源として母を含む家族が重要である。エンテロウィルスが3週から6週も糞便中へ排泄された症例があり、そのような症例は抗体が上昇したにもかかわらずウィルスの排泄が認められ、エンテロウィルスにおいても周産期感染によりCarrierを生ずる可能性が示唆された。

2. NICUにおける感染予防対策

新生児・未熟児室におけるウィルス感染症の感染予防対策の研究は、家族の面会入室の問題だけでなく、輸血によるサイトメガロウィルス(CMV)感染症という問題も提起するに至った。そこで本年度は、CMV感染症の実態およびウィルス感染予防対策についての研究が行なわれた。

(1) NICUにおける家族面会と感染予防対策—第3報 ウィルス学的検索による検討—

中嶋(都立豊島病院)はNICUに勤務する職員と収容児、および入室面会する母親の咽頭ぬぐい液からウィルス分離を試みた。その結果、3名のNICU収容児からCMVが検出されたが、原因は輸血ないし交換輸血を介しての感染と考えられたため、今後輸血によるCMV感染の予防対策をたてる必要がある。

(2) 未熟児のサイトメガロウィルス感染症

未熟児はCMVに対する抗体を欠くか、保有していても低く、近年は感染源として抗体陽性の供血者の血液の輸血が注目されている。そこで、赤松(日赤医療センター)は、入院中の未熟児287例のCMV感染の臨床上的の問題と予後について検討した。日齢21以降に入院中の低出生体重児33例中7例(21.2%)の尿よりCMVが分離された。そのうち6例に輸血の既往があり、4例にBPDを含む慢性肺疾患を認めた。これより、病弱な未熟児における後天性CMV感染の頻度が高いこと、および輸血による感染の可能性が示された。

3. 子宮内感染症

サイトメガロウィルス、トキソプラズマ、単純疱疹ウィルスの胎児感染について研究が進められ、下記のような報告が行なわれた。

(1) 妊婦のサイトメガロウィルス感染症—10年間の成績—

沼崎（国立仙台病院）による1976年以後の調査の結果、妊婦の抗体保有率は95%で一定しており、疫学的背景は変わってはいなかった。また抗体保有妊婦から生まれる新生児の0.5%に生後3日以内にウィルス尿が検出されたが、臍帯血IgM抗体は陰性であったことより、我が国の子宮内感染は不顕性感染が主であると考えた。

(2) トキソプラズマ感染による先天性異常の発生に関する診断とその全国的状況

松本（長崎熱帯医学研究所）は我が国におけるトキソプラズマ感染による先天異常の出生の有無や今日行なわれている診断についての全国調査を行なった。今回の全国調査では、先天性トキソプラズマ児出生の確率は33万分の1と極めて低率であった。また多くの施設から、現在広く行なわれているIHAなどの血清診断の意義について強い疑問が表明された。

(3) ヘルペスウィルスと周産期感染症

川名（東京大）は単純ヘルペスウィルス（Herpes Simplex Virus, 以下HSV）の性器における感染が妊娠の予後にどのような影響を与えるかを検討した。妊娠初期の初感染例8例のうち人工流産した2例は、Gestation Sac（GS）の成長も正常で、FHBも見られていた。自然流産に至った1例ではGSの成長がなく、FHBも見られなかった。残りの5例と妊娠初期の再発例・誘発例である7例は全例正常な児を分娩していることより、妊娠初期の性器のHSVの初期感染は流産することはあっても奇形の発症はほとんどなく、再発・誘発例は胎内感染の危険はないと考えられた。

(4) ウィルソンミキティ症候群発症例と妊娠経過に関する研究

藤村（大阪府立母子保健総合医療センター）は、本症の産科的背景を明らかにする目的で、母体の臨床像について検討した。それによれば、羊膜・絨毛膜の炎症は遷延性のものが多く、羊水過少45%、切迫流産41%を認めた。陣痛抑制は難しく、子宮収縮が長期間にわたって持続するが本格的な陣痛には至らず、入院後3日以上経過して分娩に至った例が多く、また妊娠経過中に1週間以上の子宮収縮を認めたものは73%と高率であった。しかし母体に感染兆候は現われにくかった。

4. 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、胎児感染の問題だけでなく胎児肺の成熟の問題があり、胎児娩出の時期および様式についての研究が続けられてきたが、本研究最後の本年度はそのまとめとしての妊娠中期の前（早）期破水の管理試案が報告された。

(1) 前期破水の母児管理

島田（北里大）はまず羊水の抗菌性について検討し、37週以降になると有意に抗菌作用は増加するが、妊娠30週付近までは抗菌作用は認められなかった。この結果をふまえ過去3年間の研究のまとめとして、妊娠中期の前期破水の管理図式を作成した。それによれば、妊娠32週以降では肺成熟が確認されれば積極的娩出の方針とし、妊娠28～31週では積極的にステロイドを投与し、抗生物質投与下に必要であれば陣痛抑制を加えて管理し、肺成熟または感染兆候が見られたならば早期娩出とする。しかし妊娠28週未満では予後不良で確立した管理は立てられなかったという。

(2) 感染予防の立場からみた前期破水の管理

藤井（東邦大）、多田（都立築地産院）は在胎32週未満の児につき、早産で前期破水を認めた場合の予後について検討した。在胎26週未満ではRDSの有無にかかわらず予後は不良であり、26週以降に出生した児ではRDSを発症した児の方が予後は悪かった。各週とも破水後2日以降に出生した児ではRDSの発生が少ない傾向を認め、破水後分娩までの時間が長くなっても感染の増加は見られなかった。また、抗生物質の投与の有無により児の感染症やRDSの発症率に差はなかった。このことから母体に抗生物質を投与しつつ破水後分娩までの時間を長びかせることが予後を改善すると考えられた。

5. 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早期診断は困難なことが少なくなく、また診断の遅れが不幸な転機をもたらすた

め、診断法の改善が求められていた。しかし一方で、抗生物質の乱用に対する反省も起こっている。そこで、過去2年間に研究された方法が、より正確に判断し、治療効果を判定できるかそしてその結果として抗生物質の不必要な投与を防止できるかの検討が下記のように行なわれた。また、新生児・未熟児の腸内細菌叢の研究は少なかったが、過去2年間の本研究班の報告により多くのことが判明した。本年度は腸内細菌叢の由来および抗生物質療法による影響について下記のような報告が行なわれた。

(1) 新生児 Sepsis Score の評価

奥山(昭和大)は sepsis score 試案(2)が敗血症の screening法の一つとしての有用であるかを調べる目的で prospective な検討を行なった。その結果、偽陰性例を 2.3%に認めたが、敗血症の重症度を治療法により6段階に分類し、sepsis score の total score との関係調べたところ有意な相関をみとめた(スベアマンの順位相関係数 $r_s = 0.707$)。また score の低い敗血症例(偽陰性例)は局所感染に準ずる治療法ですみやかに軽快した。以上より、sepsis score は試案(2)で十分敗血症の screening法として有用であると考えられた。

(2) 重症敗血症に対する交換輸血療法における抗生物質除去装置(Antimicrobial removal device: ARD)の有用性の検討)

河野(国立小児病院)は交換輸血を施行した敗血症例に ARD ボトルを使用し ARD の有用性を検討した。ARD 処理のボトルのみ陽性のものが12例あり、また2症例においてははじめ ARD 処理、未処理のボトル両方とも陽性であったが、2回目の交換輸血にて ARD ボトルのみ陽性となり、その後両者とも陰性となった。以上より ARD は血液培養の陽性率を高めるだけでなく、頻回の交換輸血の場合には菌血症の推移を知ることでもできると考えられた。

(3) 新生児感染症早期診断法—特に CRP の有用性について—

仁志田(東女医大)は Latex Photometric Immunoassay (LPIA) を用いて感染症の判定基準を製作したが、本年度は LPIA による CRP 定量法を用いて、検査室と新生児室が一体となった感染症のモニタリングシステムを作り、その結果を報告した。感度は 95%以上、特異度も 90%以上と極めて良好な結果が得られ、また、抗生物質の平均使用日数も 1981 年の同時期と比べ、約 3 日短縮でき、抗生物質の不必要な投与も防止できると考えられた。

(4) 人工換気中に合併する感染のスクリーニング及び抗生物質適用の指針としての APR-Sc の有用性—Prospective Study による成績について—

後藤(名古屋市立城北病院)は、59 年度に人工換気中の APR-Sc の評価法をまとめたが、本年度は人工換気療法を必要とした 47 例について、APR-Sc を prospective に使用しその結果を報告した。出生直後の仮死、呼吸窮迫に対して直ちに抗生物質を投与しても、その後、APR-Sc の上昇のないものは、早期に抗生剤を中止する、また人工換気が長期化すると APR-Sc 2 (Om-Hp) の preinfectious state になるが、その後の動向に十分注意して抗生剤を使用しないで管理することにより、APR-Sc は人工換気中に合併する感染の screening に有用であるだけでなく、抗生剤の過剰投与およびそれによる薬剤耐性菌の増加の防止にも役立つと考えられた。

(5) 治療的な抗生物質投与がフローラに及ぼす影響

吉岡(旭川医大)は抗生物質投与(CTRXまたはCTX)が新生児・乳児の腸内細菌叢に与える影響について検討した。投与中は Streptococcus, Staphylococcus, Bacteroidaceae などが残存し、また Yeast や Pseudomonas が出現した。中止後 5 日しても Bifidobacterium の菌数は十分でなく、中にはこの菌が最優勢となるのに投与中止後約 2 週間以上を要する例も認めた。これより、抗生物質の新生児・乳児の腸内細菌叢に与える影響は極めて大きいと考えられた。

(6) 新生児腸内細菌叢形成に及ぼす母親の膣内細菌叢の影響について

生後まもない新生児の腸内細菌叢形成に及ぼす因子としては、母親の産道の細菌叢と環境由来の 2 つが存在するが、老川(慶応大)は本年度はとくに膣内細菌叢と新生児の腸内細菌との関係について検討

した。それによると、膣門蓋部の細菌叢は腸内細菌とは異なる独立した菌叢を形成していた。また、児の各部からは *Bifidobacterium* が優位に検出されたことより、児の生直後の各部の菌叢は膣門蓋部の菌叢よりもむしろ、産道下部の菌叢や母親の腸内細菌叢に影響されていると考えられた。

(7) 免疫学的治療法①新生児細菌感染症における顆粒球過酸化水素産生能の検討

②新生児細菌感染症における Fibronectin (FN) の測定

岩瀬(関西医大)は、新生児細菌感染症の診断と免疫学的治療法の効果判定に役立つ目的で、顆粒球内に生起する活性酸素の産生能を経過を追って定量し、臨床所見との相関を調べたところ、急性期には高値を示し、病状の改善とともに低下し、臨床経過とよく相関した。また、血中のFNの低下が網内系機能の低下とよく相関し、FNが食食作用に深いかかわりのあることより、敗血症におけるFNの推移を検討したところ、同様に臨床経過をよく反映していた。そして顆粒球過酸化水素産生能もFNも、交換輸血や免疫グロブリン療法など免疫学的治療法の治療効果の判定にも有用と考えられた。

(8) 交換輸血療法の顆粒球輸血としての効果

藤井(東邦大)は、顆粒球減少症を伴った敗血症において交換輸血の顆粒球輸血としての効果について検討した。供血者の白血球数および交換輸血終了時に脱血した血液中の白血球を算出し、その差に交換輸血量を乗した値をもって総白血球輸血量とした。その結果、1回の交換輸血で $0.95 \pm 0.3 \times 10^9$ ($0.5 \sim 1.3 \times 10^9$)/kg の顆粒球を輸血することができ、顆粒球輸血の量 ($0.5 \sim 1.0 \times 10^9$ /kg) とほぼ同数以上の顆粒球輸血を交換輸血により行なえることが判明した。

↓ **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・新生児期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シブケアの合併症としての感染症は新しい問題を提示しており、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、子宮内感染症の実態、新生児中枢神経ウイルス感染症の予防について研究した。