

新生児感染症早期診断法の開発 特にCRPの有用性について

北里大学臨床病理 西 田 陽
東京女子医大 仁志田 博 司

客観的に捕える事の難しい新生児感染症の早期診断を目的とし、LPIA(Latex Photometric Immunoassay)によるCRPの迅速正確な定量測定による新生児感染のモニタリングの有用性について検討した。'88, '89年度に報告した正常値を用い、北里大学病院におけるEmergency CRPシステムを紹介し、その成績を示す。

対 象

1985年4月～9月に北里大学新生児室、NICUに入院した223例中他の臨床症状や、検査から最終的に感染症と診断された15例(血液、髄液培養による原因菌同定、血小板の急激な減少などCRP以外の検査データ及びapnea, 出血傾向, sclerema等の症状から確実に感染症と判定したものに限っている)抗生剤が使用開始後3日以内に中止決定された非感染症例50例を対象とし、感度、特異度を検討した。抗生剤の使用日数の比較は1981年の同時期に入院となった症例を対象とし、明らかに感染症と診断された症例、18-trisomyの様に治療適応に問題のある例、meningomyeloceleの様に抗生剤の予防投与の適応のある症例、手術後の症例は除いた、いわゆるpresumptive sepsisの症例'81 57例、'85 52例で行った。

方 法

CRPの測定は、LPIA(三菱化生社製)を用い、中央検査室で行った。turnaround timeは3時間前後であり、一日のうちに2～3回の経時的CRPの測定が可能である。また夜間、休日には、LA 1000(栄研化学社製)を用いた。

正常値：在胎週数、出生体重ごとの正常値の検討も行ったが、各日齢とも在胎週数30W未満のみ優位に高値であったが實際上問題ないと考え、

CRPの正常値として昨年報告した出生後の経時的正常値を用いた。

感度、得意度の検討：CRPによる判定基準として、1.正常90th%を越して高値であるもの。2.日齢2以降で経時的にCRPを測定し、有意な上昇を認める。a. 2回目の測定値が1回目の値の10%異常の上昇。b. 3回以上の測定で片対数グラフ上で有意な上昇と確認。3. 1mg/dl以上。の4通りを陽性とし検討した。判定の時期は、抗生剤開始、もしくは使用を考慮した時点から前後12時間の24時間を0日とし、その間に得られたCRPで行った。感度については更に0日より前12時間の時点を一1日とし12時間で得られたCRPによる判定も行った。

北里大学NICUにおける感染症モニタリングシステム：図1にフローチャートを示す。産科情報を重要視する日齢2以内と日齢3以降のものがある。日齢2以内でsepsis work up後直ちに治療が開始されるのは、悪臭を伴った羊水混濁など羊水感染が強く示唆されるときと、PROM, 羊水混濁など羊水感染を疑う条件の存在と極小未熟児、出生時仮死等児側のriskが加わるか、検査データが異常な時である。ここでのCRP判定基準は1.を用いる。日齢3以降では、CRPの異常もしくは、症状を認めれば治療が開始される。症状から感染を疑うが明らかでないときは、判定基準2を用いCRPの経時の上昇傾向の有無を確認し治療の開始を決定している。

治療開始後は、3日間のCRP及び臨床症状の観察を行い、細菌検査や他の検査で異常がなければ感染症はなかったと考えて治療を中止している。感染症と診断した症例は、治療を継続し症状が改善し、CRPが減少し、変動が個体内変動と見なされるのを確認し、治療の完了としている。

本システム導入前と後の抗生剤の使用日数の比

較感染症を行った。

結 果

感度得意度の検討：図2に感染症例の抗生剤開始時点を中心としたCRPの経時的変化を示す。抗生剤開始時点の急激な上昇は明らかであるが更にそれ以前にもゆるやかながら上昇傾向がみられる。

表1に示すように、0日の感度はいずれも95%以上で偽陰性をほとんど認めなかった。このことは本システムの迅速性によりCRPの異常高値に対し、遅れることなく治療が開始できたことを示している。更に1日での比較で経時的なfollowの重要性がはっきり示された。すなわち経時的CRP測定による2a、bの判定基準では1.3に対して12時間、判定に時間のかかる従来の測定法との比較では20～36時間も早期に診断できたことになる。また特異度も満足しうる結果であった。

抗生剤の使用日数の検討：本システム導入前の'81に対して'86では優位に減少している。抗生剤を使用せずに済んだ症例を含めると約3日、抗生剤投与群のみでも2日、抗生剤の投与日数を減少しえた。

考 案

LPIAを用いた中央検査室によるCRPの迅速定量を中心とした北里大学病院の新生児感染症システムを紹介した。

今回得られた感度、特異度は極めて良好であり、満足すべきものであった。もちろんCRPは非特異的な検査であり、また偽陰性が出現する可能性があることは否定しえない。

我々は昨年に新しいCRPの正常値を報告し従来のCRPによる判定の混乱を減少しえた。また経時的に臨床症状とともにCRPを追跡すること

の重要性を述べてきた。これは、機械的にCRPを追跡するのではなく、より注意深い臨床観察の助けとしてのCRPを位置付けるものである。しかしながら今回の対象中4例が他の症状や検査の異常がなく、CRPによって早期に診断され治療開始後、病状が明らかとなった。管理が長期に渡り、児のriskの高い超未熟児などでは、他の目的のための採血した血液を利用するなど児に対するストレスを最小とする注意を払いながらCRPによる感染のモニタリングは必要である。

必要のない抗生剤は、できるだけ使用しないことが望ましい。本システム導入により確実に“疑い”にたいする抗生剤の使用日数は減少した。特に重要なのは、従来漠然と5～10日間抗生剤を使用し、“安心”を買っていた姿勢から、3日単位で感染のある、なしの結論をつける努力を開始したことである。今回の対象中偽陰性は無かったが感染症例の中に2例治療完了後、再発し、CRPの再上昇を認めた。以来、我々は、抗生剤の中止は夜間におこない、翌日有効血中濃度以下となつてから24時間後まで2～3回CRPを測定し、再上昇のないことを確認している。

以上'86 4月よりLPIAによるCRP測定を中心とした感染症モニタリングシステムを導入し、極めて早期に、確実に感染症の診断が可能となり、presumptive sepsisに対する抗生剤の平均使用日数は優位に減少した。

結 語

- 1) LPIAを中心とした北里大学病院NICUのEmergency CRPのシステムを紹介した。
- 2) 本システムにより極めて早期に確実に新生児感染症を捕えられた。
- 3) 本システムによりpresumptive sepsisに対する抗生剤の平均使用日数は減少した。

A. 生後2日以内

B. 生後3日以降

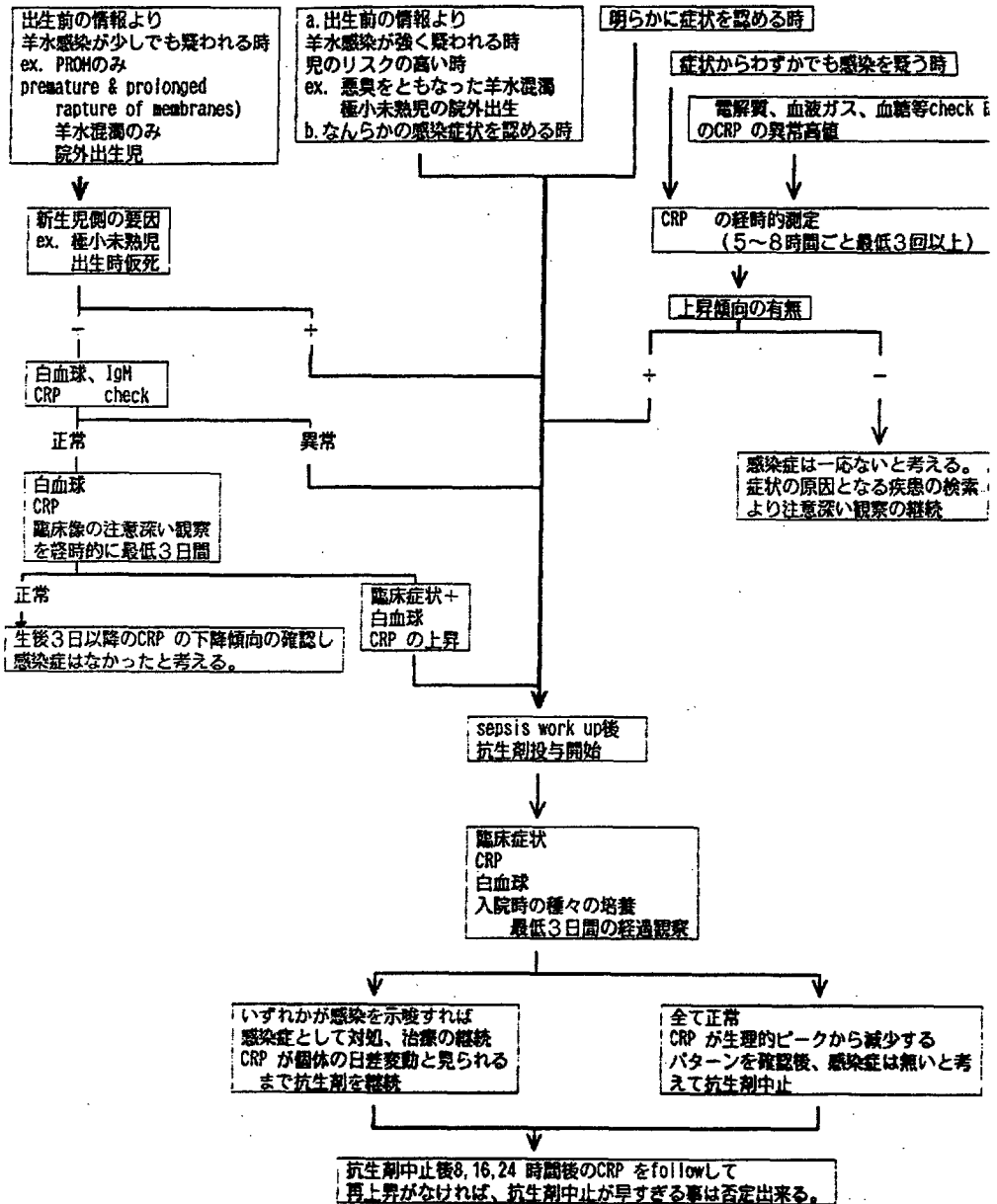


図1.* KUH, NICUにおける新生児感染症モニタリングシステムのフローチャート

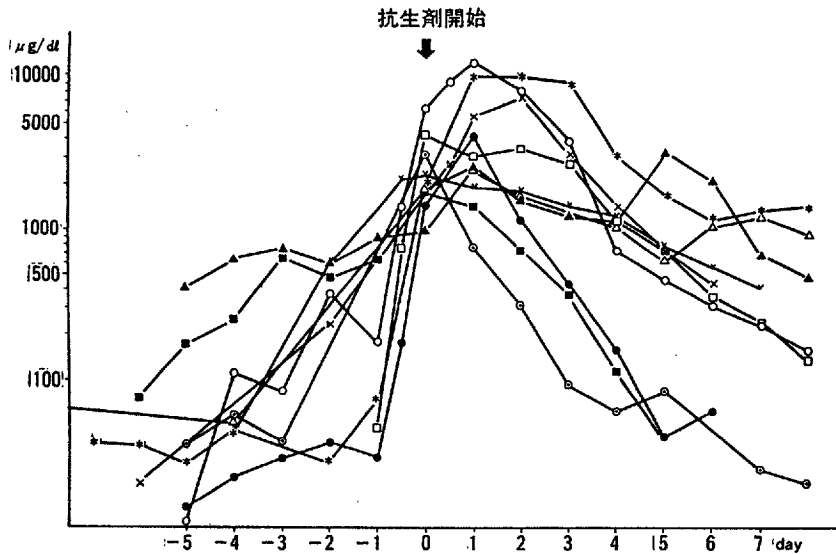


図2. 感染症例、発症前後のCRP値の経時的変化

表1 感度、特異度の検討 (1985. Apr. ~Sep. 北里大学病院NICU)

		感染症		非感染症	感度		特異度
		0日	-1日		0日	-1日	
判定基準1	陽性	20例	8例	5例	100%	<u>50.0%</u>	90.0%
	陰性	0例	8例	45例			
判定基準2a	陽性	17例	15例	7例	100%	100%	85.7%
	陰性	0例	0例	42例			
判定基準2b	陽性	14例	11例	1例	100%	100%	97.7%
	陰性	0例	0例	43例			
判定基準3	陽性	19例	4例	2例	95.0%	<u>25.0%</u>	96.0%
	陰性	1例	12例	48例			

判定基準1: 90percentileを越えて上昇した場合を陽性とする。

判定基準2: 日齢2以降で経時的にCRP値をfollowし、臨床的に感染症を疑った時点で有意に上昇した場合を陽性とする。

a. 2点間で10%以上の上昇。b. 3点で上昇傾向を確認する。共に前後12時間以内に判定。

判定基準3: 従来の判定基準に相当する、1mg/dl以上となったものを陽性とする。

単位 : day

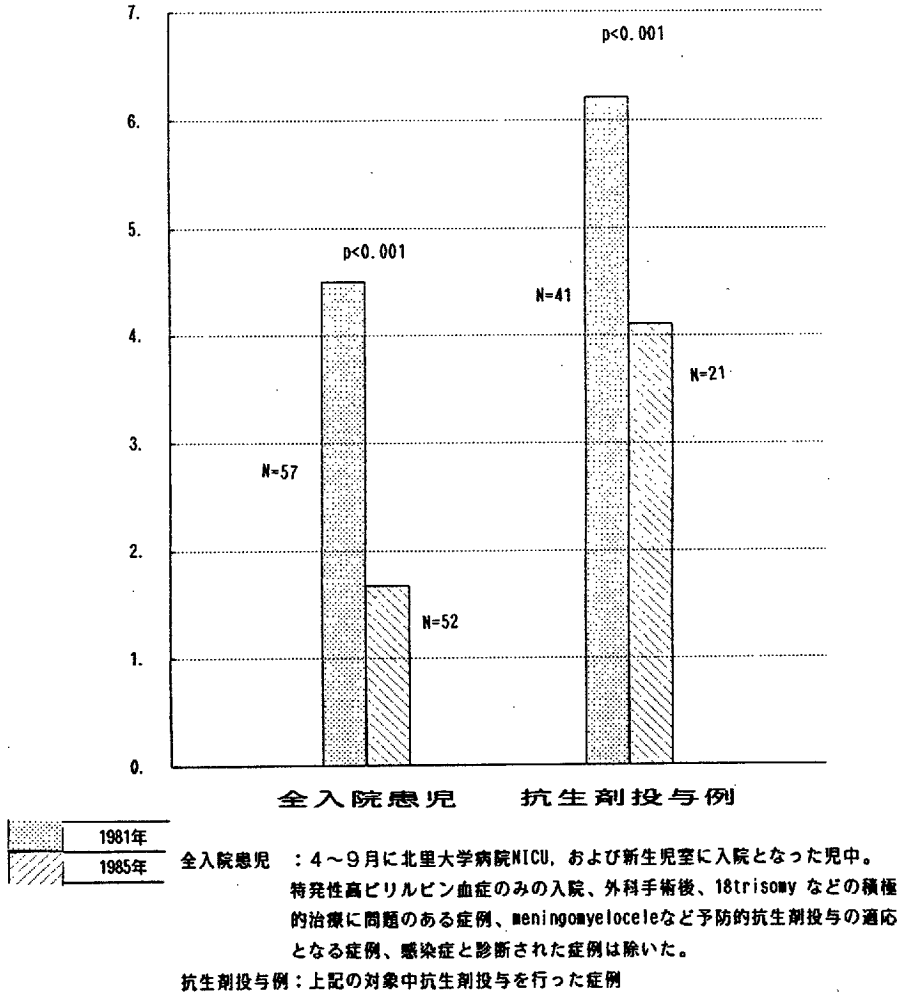


図 3. EMERGENCY CRP 導入による抗生剤投与日数の減少
抗生剤の平均投与日数

↓ **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

結語

- 1) LPIA を中心とした北里大学病院 NICU の Emergency CRP のシステムを紹介した。
- 2) 本システムにより極めて早期に確実に新生児感染症を捕えられた。
- 3) 本システムにより presumptive sepsis に対する抗生剤の平均使用日数は減少した。