

# 新生児細菌感染症の早期診断と治療 免疫学的治療法

関西医科大学小児科

岩瀬 帥子, 平林 洋一  
谷内 昇一郎, 小野 厚

ウィルス感染症に対する免疫学的治療法の評価に比べて、細菌感染症に対する評価は低く、各施設における適応基準も一定ではない。そこで、まず免疫学的治療法の実際と臨床の評価を知る目的でアンケート調査を行い、次に免疫学的治療法の有効性を確実に評価する方法を検討した。

## I. 新生児細菌感染症に対する免疫学的治療法と評価に関するアンケート調査

大阪における新生児診療相互援助システム(NMCS)参加19病院に対しアンケート調査を行い、次の結果を得た。

- 1) 免疫学的治療法は新生児の重症(細菌)感染症の治療として積極的にとり入れられており、調査施設の70%以上は将来も積極的に使用する意向であった。
- 2) 交換輸血、新鮮血輸血、血漿輸注ならびに免疫グロブリン補助療法として、ベノグロブリンI、ガンマベニンなどが免疫学的治療法として使用され、有効と評価されていた。
- 3) 免疫学的治療法の有効性を的確に評価する方法は一定でなく、評価法の確立が急務と思われた。評価の指標としては白血球数、好中球、免疫グロブリン値、血小板数、CRPなどが挙げられている。

## II. 新生児細菌感染症に対する免疫学的治療法の基礎的・臨床的検討

### 1. 新生児の顆粒球過酸化水素産生能の検討

#### 研究目的

炎症の場合においては、病初期に顆粒球の動員とその機能の活性化が重要となる。特に細菌感染症においては、顆粒球の産生する活性酸素に関連し

た細胞内殺菌機構が感染防御の主役の一つであると考えられている。そこで、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てる目的で、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、臨床所見との相関性を検討した。

#### 対 象

関西医科大学小児科未熟児センター(NICU)に入院した患児のうち、急性期から回復期にかけて検索可能であった敗血症2例、化膿性髄膜炎1例および臨床的に明らかな細菌感染症を認めなかった10例を対象とした(表1)。

#### 方 法

臨床検査時に得られた動脈血の一部を直ちにヘパリン化し検体とした。顆粒球の活性酸素の一つである過酸化水素をflow cytometry(FACSⅢ)を用いて顆粒球についてのみ測定した。分析にあたってはコンピュータにより、一個の顆粒球の平均蛍光量(DCF)を算出し、過酸化水素産生能とした。

#### 結 果

化膿性髄膜炎および敗血症は、ともに急性期に極めて高い顆粒球の過酸化水素産生能を示し、病状の改善とともに低下した。

1) 症例1の化膿性髄膜炎例は、抗生剤への反応もよく臨床経過に一致して過酸化水素産生能は速やかに正常化した。この症例は急性期に $\gamma$ -グロブリンを2回点滴投与した。

2) 症例2の敗血症と骨髄炎の合併例は $\gamma$ -グロブリン、新鮮血輸血などの積極的な治療により臨床症状の改善は認められたものの骨髄炎は遷延化し、顆粒球の過酸化水素産生能も異常高値が持続する

傾向にあった。起炎菌は *staphylococcus aureus* であった。

3) 症例3の敗血症例は、起炎菌は不明であったが sepsis score 15点、発症時のフィブロンectin値は  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  と極めて低値であった。

4) 対象群の症例中にはCRP陽性例も含まれているがいずれも一過性であり、その後の経過等により細菌感染症は認めないと判断した。この症例は○印±SDで表示した。なおグラフの横軸は発症日からの病日、縦軸は同時に測定した健康成人を基準にした比で表した(図1)。

## 結 論

- 1) 顆粒球の産生する活性酸素種の測定には比較的多量の血液を要することが多く、新生児には実施困難であったが、今回全血  $0.1 \text{ ml}$  で顆粒球過酸化水素産生能を経目的に定量することができた。
- 2) Chemiluminescence (化学発光)においても同様の報告がみられるが、経過を追って測定したのは初めてである。
- 3) 顆粒球の過酸化水素産生能の亢進が細胞内殺菌能を直接反映しているとは言えないが、細菌感染症の臨床経過とよく相関し、交換輸血、免疫グロブリン療法などの治療効果の判定指標として有用であると考えられた。
- 4) 検体量が少ないこと、手技が簡単で短時間に測定できることから、さらに応用の場が拡大すると期待される。

## 2. 新生児細菌感染症における Fibronectin (FN) の測定

### 研 究 目 的

FNは分子量約45万の $\alpha_2$ -glycoproteinで、広く生体内に分布し、生体の防御機構に重要な関連をもつことが注目されるようになった。血中のFNの低下が網内系機能の低下とよく相関することから、FNが食食作用に深いかかわりのあることが示唆されている。敗血症におけるFNの推移を検討し、免疫学的治療法との関連をみることを目的とした。

## 対 象

本院NICUに入院した新生児39例を対象とした。

## 方 法

FNの測定はペーリンガーマンハイム社製 Fibronectin 測定キットを用い、分光光度計(日立社製)にて測定した。

## 結 果

- 1) 健康新生児、健康成人のFN値は表2の如くである。在胎36週以上の健康新生児のFN値の平均は、健康成人値の約70%で、在胎週数の少ないものほど低値であった。
- 2) 在胎週とFN値は $r = 0.682$ ,  $p < 0.01$ で正の相関を認めた。
- 3) 新生児仮死、RDSの症例で感染症を合併するものと伴わない例では、FN値は明らかに相違した(感染症合併例は低値)。
- 4) 表3は敗血症7例の臨床所見、検査成績およびFN値、治療(交換輸血、新鮮血輸血)を示したものである。交換輸血以外の症例には免疫グロブリン補助療法を施行した。sepsis scoreは奥山ら(昭和大)の考案した方法により8点以上のものを陽性とした。sepsis scoreの高いものほどFN値は低値であった。FN値が $0 \sim 20 \mu\text{g}/\text{ml}$ と著減した症例については直ちに交換輸血を行った。
- 5) 交換輸血を施行した症例では、FN値の急激な上昇がみられ、経日的観察(10~18日)によってもFN値は明らかに増加し減少はみられなかった。

新生児の細菌感染症、特に免疫学的未熟性をもつ未熟児・新生児においては、網内系機能の異常な低下をきたしやすい。したがって、血中FNの消長を観察することは新生児細菌感染症の診断と治療のうえで意義のあることと思われる。

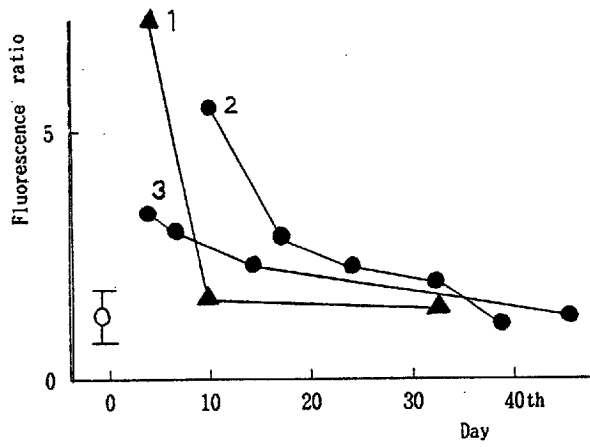
## ま と め

敗血症、髄膜炎、骨髄炎など重篤な症状を呈した新生児に交換輸血や免疫学的補助療法を行い、有効であることが確認された。また、炎症に関与する顆粒球やFibronectinの推移は臨床経過をよく反映しているため、これらの測定は免疫学的治

療法の効果判定に有力な手段であると結論された。

表1. 化膿性髄膜炎 (1) 敗血症 (2, 3) 症例

Case	BW	GA	Diagnosis	Day	WBC	Neutro	CRP	Cell No. of spinal fluid
1	2,698g	39W	Bacterial meningitis	3rd	38,100/mm <sup>3</sup>	83%	3.0mg/dl	12816/3
				9	19,000	40	0.3	639/3
				30	7,800	20	0	92/3
2	1,100	27	Sepsis Osteomyelitis	10	33,800	73	++	
				17	17,100	55	1.3	
				24	11,500	40	0.3	
				31	9,100	33	-	
				38	7,600	32	-	
3	1,500	31	Sepsis	4	12,400	56	6.6	
				7	11,200	47	+	
				14	12,900	35	-	
				19	9,500	27	-	
4	1,950	32	LBW	16	7,500	21	-	
5	1,900	34	LBW, IVH	5	6,700	29	-	
6	1,785	33	LBW	12	14,000	45	0.1	
7	1,420	29	RDS	22	13,600	60	-	
8	1,306	30	LBW	4	6,100		-	
9	1,480	31	Jaundice, ASD	3	8,700	57	0.5	
10	2,700	40	Asphyxia	73	10,900	39	0.9	
11	1,550		LBW	4	12,900	65	0.1	
12	3,965	41	MAS	2	20,100	77	0.2	
13	4,582	40	Jaundice	5	12,300	78	1.0	



Mean  $\pm$  SD ; control  
 縦軸 ; 同時に測定した健康成人を基準にした比  
 横軸 ; 病日

図1. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Production of PMA-Stimulated PMNLs

表2 健康新生児, 健康成人, RDS  
 新生児仮死例における FN 値

	健康新生児	RDS	仮死
在胎週 (W)			
36~	248 $\pm$ 45 $\mu$ S/ml (n=7)		114 $\pm$ 82 $\mu$ S/ml (n=4)
32~35	185 $\pm$ 80 $\mu$ S/ml (n=8)	106 $\pm$ 4 $\mu$ S/ml (n=4)	139 $\pm$ 24 $\mu$ S/ml (n=3)
31以下	130 $\pm$ 49 $\mu$ S/ml (n=3)	101 $\pm$ 17.5 $\mu$ S/ml (n=3)	
健康成人	350 $\pm$ 40 $\mu$ S/ml (n=5)		

表3 新生児敗血症の血漿フィブリンゲン値

症例	1	2	3	4	5	6	7
体重 (g)	1,100 (♀)	1,490 (♀)	1,950 (♀)	2,705 (♂)	2,950 (♂)	3,000 (♀)	1,454 (♂)
在胎週 (w)	27	31	31	37	38	40	30
Apgar score	5 (7)	7	3 (10)	9 (10)	8 (9)	9 (10)	6 (8)
PROM	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
羊水混濁	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
臨床経過	RDS (V型) 生後14日 右下肢 腫脹 白血球 24,700	RDS (V型) 生後9日~12日 粘血便、元氣なし 白血球 2,500	生後7日目より 時々無呼吸発作 腹部膨満 白血球 13,000	下血、高ビ血症の ため光療法。6日 目徐脈。血小板減 少(28,000)。 生後7日NICU送院 白血球 14,600	生後11日、低体温 チアノーゼ、顔面 蒼白となり救急蘇 生後NICUに送院。 白血球 2,400	特発性胃穿孔のた め、緊急入院。 白血球 3,400 外科手術	生後8日、無呼吸 発作頻発したため NICUに入院。 白血球 14,000
Sepsis score	9	15	8	2 (8)	18	16	16
CRP	(3+)	(3+)	(2.9 mg/dL)	(9.9 mg/dL)	(3+)	(4+)	(9.6 mg/dL)
血漿 フィブリンゲン PS/μg	65 (発症) 86 (7日) 110 (24日) 130 (30日) 140 (40日)	10 (発症) 140 (2日) 110 (3日) 100 (5日)	190 (入院時) 160 (5日) 110 (発症) 190 (10日)	60 (発症) 200 (10日) 280 (18日)	0 (発症) 150 (2日) 160 (3日) 260 (12日) 280 (18日)	0~20 (発症) 100 (1日) 100 (5日) 115 (6日) 170 (18日)	180 (発症) 65 (5日) 130 (10日) 215 (14日)
交換輸血	(-)	(+)	(-)	新鮮血輸血	(+)	(+)	(-)
血液培養	Staphylococcus aureus	(-)	E. Coli	Klebsiella pneumoniae	(-)	Staphylococcus aureus	Enterobacter
転帰	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	外科転科 軽快	軽快

↓ **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

まとめ

敗血症、髄膜炎、骨髄炎など重篤な症状を呈した新生児に交換輸血や免疫学的補助療法を行い、有効であることが確認された。また、炎症に関与する顆粒球や Fibronectin の推移は臨床経過をよく反映しているため、これらの測定は免疫学的治療法の効果判定に有力な手段であると結論された。