

## A. 周産期感染症に関する研究

一 條 元 彦  
川 名 尚  
松 田 静 治  
荻 田 幸 雄

### 1) 胎児・新生児の免疫機能の発達に関する検討

細菌感染、ウィルス感染防御機構に重要な役割を果たす抗体産生について検討した成績を(図1, 2)に示す。成人レベルと比較すると図に示すごとく、IgG濃度は16週の子ではほとんど認められないが30週頃より急激に増加し、正期産児で成人と同様の値を示した。IgGは専ら母体よりのtransportによるため30週以降での母体よりのtransportの急増が示唆された。また、PROM症例においても破水していない症例と比べて明らかな差を認めなかった。母体よりのtransportのないIgMは図1に示すごとく、正期産児でも成人に比べ明らかに低値を示し新生児IgM産生能は成人に比べ明らかに低下していると考えられた。しかし、PROMの症例では26週でも他の同週数と比較するとIgM濃度の増加が認められた。また自然抗体である抗血液型抗体、抗A抗B抗体を検討すると16週の子で既に認められた。以上より、IgM産生に関してはある特定の条件が揃えば産生しうる状態にあると考えられた。

一方、胎児・新生児におけるこの抗体量の低下は、何に起因するかについて検討するため、新生児T cell condition mediumにおける抗体産生細胞誘導能について検索した。正期産児および成人T-cellをPWM存在下に24時間培養した後のcondition mediumを成人B-cellに加え、PWM存在下に5日間培養しIgG産生能をPFCにて検討した。図3に示すごとく成人T-cell condition mediumはIgG産生細胞を $31/10^4$ と良好に誘導したのに対し、新生児T-cell condition mediumは $0.8/10^4$ とほとんど誘導能を有さず、両者間に

有意な差を認めた( $P < 0.001$ )。

以上の成績より新生児期IgGは主に母よりのtransportに依存するが、血中IgG濃度は32週未満では極めて低く32週以降急増するため32週未満の子では母体よりの受動免疫は期待できないといえよう。IgMは16週ですでに自然抗体が認められたり、一部のPROMの症例でIgM濃度の上昇をみとめはするものの正期産児においても成人と比べ明らかに低値を示し、新生児においては抗体産生能が低下していることが判明した。また、新生児T-cell condition mediumが成人B-cellを抗体産生細胞へ誘導できなかったことより、新生児抗体産生能の低下の一因として液性因子の関与が考えられた。今回、得られた成績は早産児において感染の防御にはいかなる点に注意を払うべきか、また各新生児においてどれだけ免疫力が備わっているかの個別化の必要性ならびにその評価についての一指針を与えるものである。

### 2) 周産期における単純ヘルペスウイルス感染とその対策

#### (1) 最近10年間の新生児ヘルペス

新生児ヘルペスは、最近増加の傾向にあるが、その実態は全く不明である。今回、日本における新生児ヘルペスの実態を知るべく、全国的なアンケートを行なった。

1987年より前の10年間について、全国で約2,000の小児科のある医療機関に新生児ヘルペスの症例数についてアンケート調査を行った。

アンケート調査の回収は、約60%であった。これらの機関でこの10年間に253例の新生児ヘルペ

スの症例を経験している。1978年からの5年間53例、その後は、1983年30例、1987年50例と年々確実に増加している。

今後は、これらの例についてその臨床症状、感染源などについて詳細に検討して行くことにしている。

## (2) 単純ヘルペスウイルス (HSV) 感染後の血清抗体の推移

新生児ヘルペスの感染源は、母体由来の垂直感染と院内感染による水平感染の二つの経路が考えられる。新生児ヘルペスの母体について、retrospective に調査してみると母体の性器にヘルペス性病変があったということは少ない。しかし、単純ヘルペスウイルスの感染ではしばしば無症候のこともあるため必ずしも臨床症状だけでは、判断できない。そこで血清抗体を測定することにより感染の有無と感染の時期の推定ができれば、母体の感染時期と新生児ヘルペス発症の関連性などについての情報を得ることもできる。そこで、HSV感染後の抗体推移について、性器ヘルペスの初感染例18例を対象として検討した。

方法は、①血清からIgGを予め除去したものについて受身凝集反応 (Passive Hemagglutination, PHA) で調べる方法、② ELISA法を用いてIgM, IgA特異抗体を測定する方法を用いた。

結果：① non-IgG抗体は、感染後2～3週にピークを有しその後低下する傾向がみられた。感染後1ヶ月では、全ての例で160×以下となり、3ヶ月では、全ての例が40×以下となった(図4)。

② IgM特異抗体は、感染後2～3週にピークを有するもののその後の消長はバラバラであり必ずしも一定の傾向はなかった(図5)。

③ IgA特異抗体は、これに対し、2～3週ピークを有する急峻なカーブが得られた(図6)。

考察：感染後3ヶ月における陰転化率は、non-IgG 50%、IgM特異抗体41.7%、IgA特異抗体69.2%であった。感染後5ヶ月では、non-IgG 80%、IgM特異抗体85.7%、IgA特異抗体92.3%となった。

以上から、IgA特異抗体の検出により、単純ヘルペスウイルスの感染時期が初感染ではある程度推定できると思われた。方法を用いて新生児ヘルペスの母体について抗体を検索して行きたい。

## 3) 周産期感染症に関する研究

1) 妊婦の尿路感染症、産褥子宮内感染、新生児感染症 (肺炎、敗血症) の起炎菌を前年度と比較し、好気性グラム陰性桿菌、グラム陽性球菌、嫌気性菌 (球菌、桿菌) の順に分離頻度では差がみられなかった。

2) 羊水感染の予防、治療の基礎的実験として抗生剤の羊水中移行を新しいセフェム剤6剤 (Ceftazidime (CAZ), Cefpimizole (FPZ), Cefminox (CMNX), Cefbuperazone (CBPZ), Ceftriaxone (CTR), Azthreonam (AZT)) について検討し、50例に1.0g 静注後は臍帯血中濃度より遅れて羊水中濃度のピーク値が得られ、3時間～8時間後では起炎菌のMICを数倍上廻る10 $\mu$ g/ml以上の羊水中濃度を示す例が増加した(図7)。

3) *C. trachomatis*による垂直感染の検討を引き続き実施しているが、殊に188例の妊婦で*C. trachomatis* (C. T)の血清抗体価を間接酵素法で測定し、C. T IgG抗体保有率は23.9%、IgA抗体のそれは12.3%であった。このうち活動性病変とかなり相関するIgA抗体は抗体検査と同時に行った抗原検査で陽性4例中3例 (陽性率3.1%)、抗体 (IgG) 陽性45例中約半数 (51.1%) を占めた(表1)。また、子宮内胎児死亡例では、未だ少数例であるが、IgA抗体、IgG抗体陽性率が正常妊婦群に比べて若干高い結果を得た(表2)。

今後さらに例数を重ねて検討する予定である。ただ妊婦の抗体検査については、陽性すなわち感染を意味せず、結果の判断には慎重を期す必要がある。

抗原検査については、東母会員施設 (東京都全域) よりの検査依頼により、妊婦では484例中4.3% (21例) の陽性率であった。以上の点から、更に検査体制の確立と本菌感染症予防についての

啓蒙運動が一層必要と思われる。

周産期医学のなかで今日、なお解決されるべき大きな課題の一つに前期破水の管理が挙げられる。

前期破水は早産の最大の原因であり、これに対し積極的に分娩を誘導すれば未熟児を出産し、児は呼吸促進症候群、脳室出血などにより生命を危くする一方、待期すれば羊水流出、および感染により母児に重篤な合併症をきたす可能性のある疾患である。

本研究は児の未熟性を治療する唯一の方法は子宮内に可能な限り留めておくことにあるとの観点から、前期破水に伴う臨床課題、①感染、②羊水流出を防止すべく頸管留置カテーテルを作成し積極的に前期破水を管理せんと試みたものである。

62年度の成果は羊膜腔内抗生物質投与方法の確立である。

これまで前期破水に際しては感染予防のために経静脈的、経口的な抗生物質の母体投与が主として行われてきた。しかしながら、この方法では羊膜腔に到達する抗生物質の量、到達時間、有効濃度維持などの点に問題があった。そこで本研究ではカテーテルを用いて抗生物質を直接羊膜腔内に

注入する方法を試みた。

抗生剤は胎児移行性（腸管吸収性）がなく、しかも抗菌領域の広い第Ⅲ世代の抗生物質、LMOX, CTX, CPZを用い、これを生理的食塩水に溶解し羊膜腔内に注入した。その結果、羊水濃度は母体投与時の数十倍となり、24時間後においても細菌発育阻止に十分な10 $\mu$ /ml以上の濃度を維持することを明らかにした。

羊膜腔内投与によっても母体、胎児側への移行は極めて少なく（約1/200）、胎児燕下による抗生剤の副作用は否定された。本法は高濃度の抗生剤を含む羊水が、胎児皮膚、粘膜、消化管、気管、咽頭を洗浄することになり、羊膜炎、胎児感染症の胎内療法としての可能性が強く示唆された。

本研究は論文として別紙のごとく Am. J. Obstet Gynecol : 158, 23-27, 1988 に掲載されると共に、本年2月、Las Vegasで行われた全米周産期学会にて発表、学会賞を受賞した。（8th Society of Perinatal Obstetricians : SPO）

また、これをもとに前期破水管理への応用を試み、感染防止に効果があることが認められた。

表1. C. trachomatisの血清抗体価と子宮頸管内のC.T抗原

抗体 \ 分類	1	2	3	4	5	
IgG 1:64	+	+	+	+	-	
IgG 1:128	+	~	+	-	-	計
IgA 1:16	+	+	-	-	-	
抗体陽性数	22	1	5	17	143	45/188
抗体陽性率	11.7	0.5	2.7	9.7	0	23.9
抗原陽性数	2	1		1		4/97
抗原陽性率	2.1	1.0		1.0		4.1
抗原/抗体	3/23 (75.0/51.1)		* 抗原陽性(4例)に対する% ** 抗体陽性(45例)に対する%			

表2. *C. trachomatis*の血清抗体価  
流産, 子宮内胎児死亡など

igG 1:64	igG 1:128	igA 1:16	例数
+	+	+	10
+	-	+	2
+	+	-	3
+	-	-	3
-	-	-	34

症例	igG (64)	igG (128)	igA (16)
52	18	13	12
陽性率	34.6	25.0	23.1

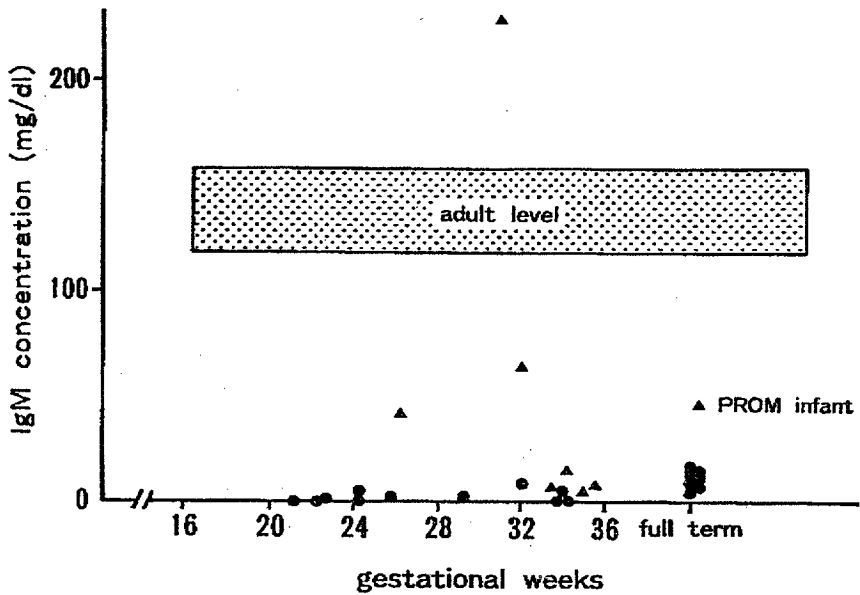


図1. 臍帯血中IgM濃度と自然抗体産生能 (16~40 GW児)

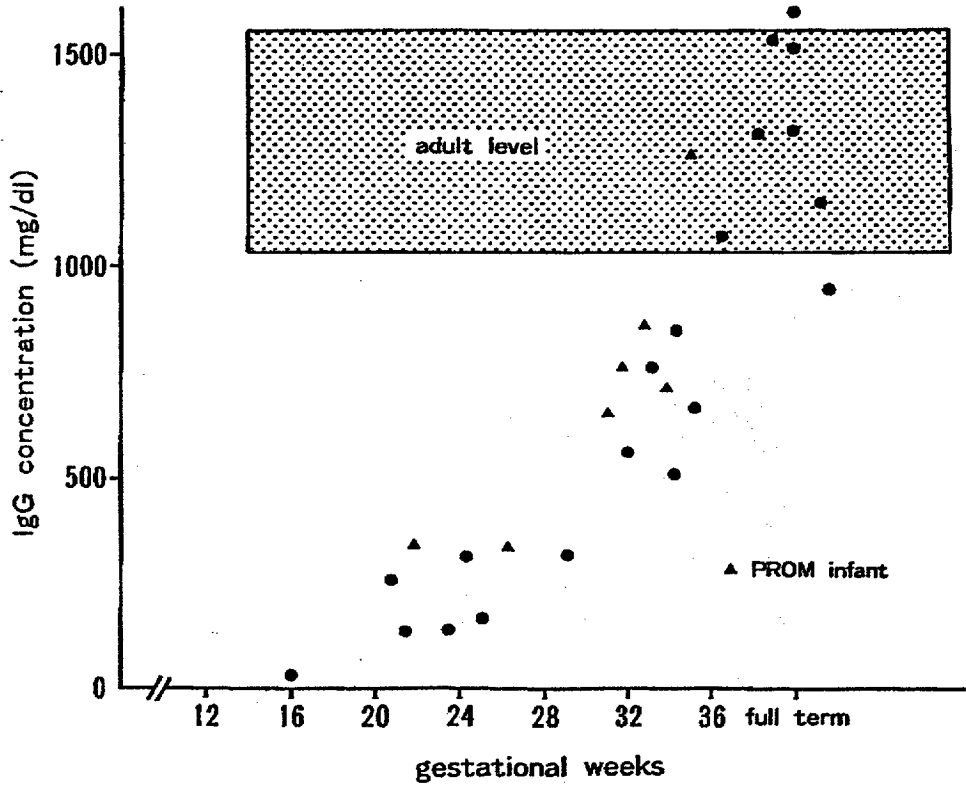


図2. 臍帯血中IgG濃度 (16~40 GW児)

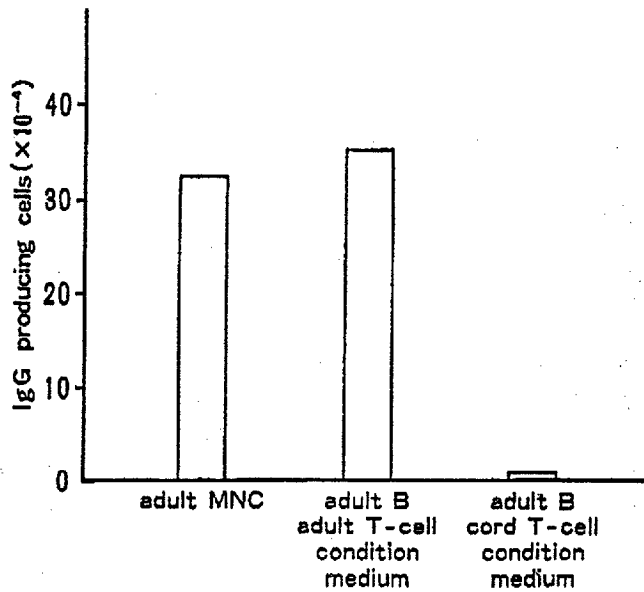


図3. 臍帯血T細胞の抗体産生抑制

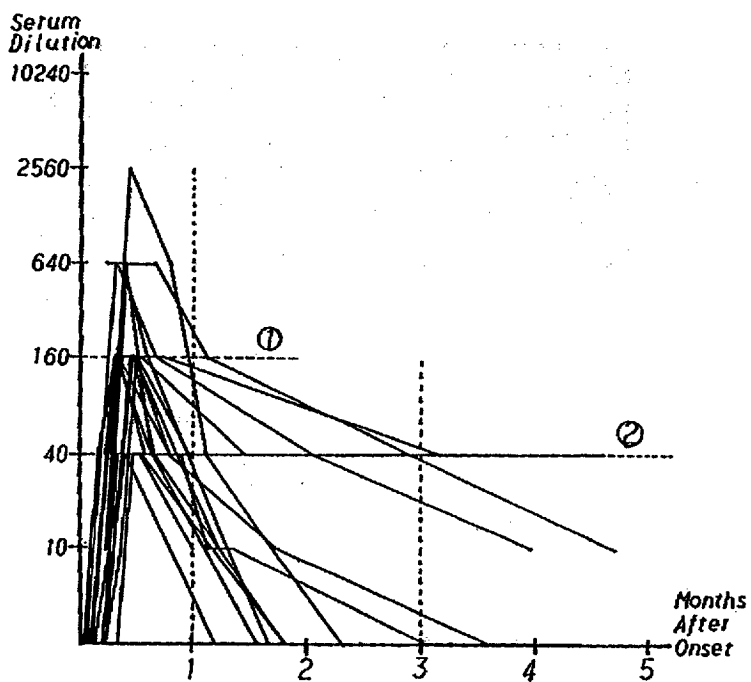


図 4. non-IgG抗体の推移

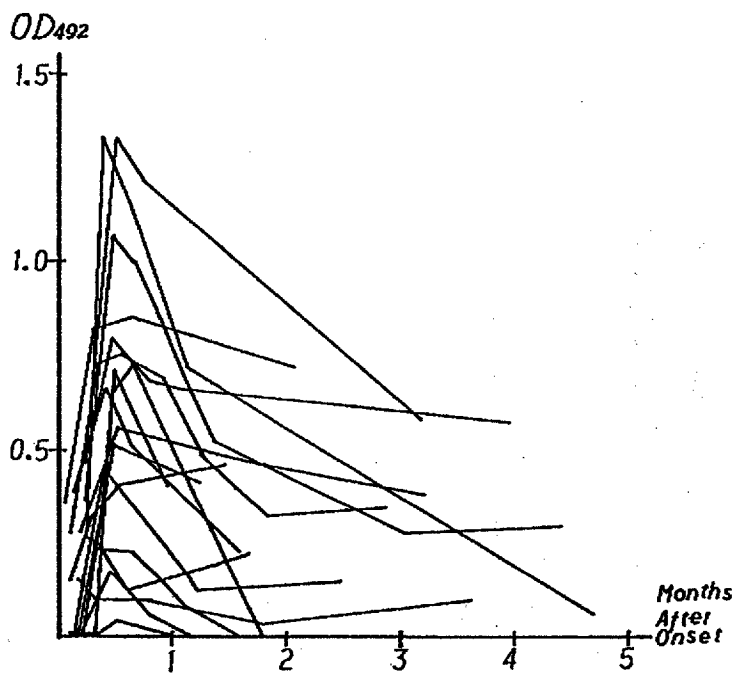


図 5. ELISA法によるIgM抗体の推移

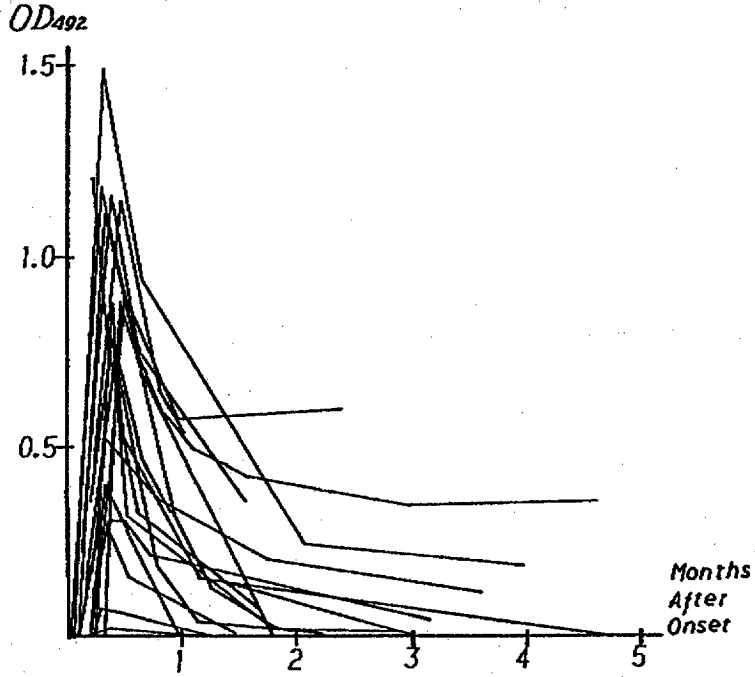


図 6. ELISA 法による IgA 抗体の推移

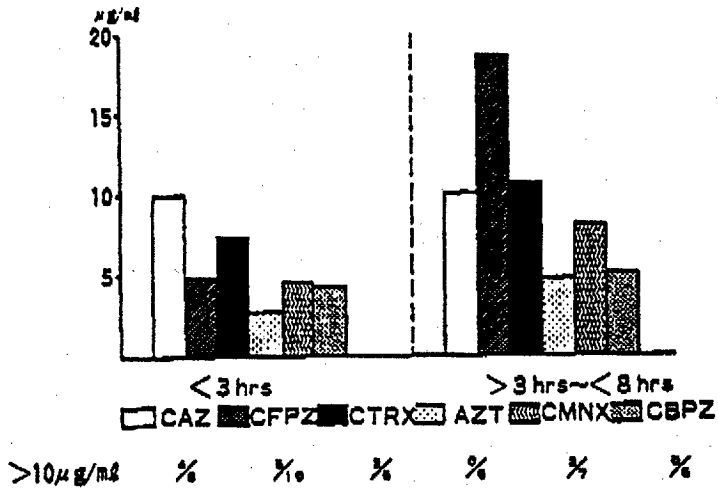
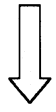
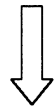


図 7. 羊水移行 (平均濃度)



## 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



- 1)胎児・新生児の免疫機能の発達に関する検討
- 2)周産期における単純ヘルペスウイルス感染とその対策
  - (1)最近10年の新生児ヘルペス
  - (2)単純ヘルペスウイルス(HSV)感染後の血清抗体の推移
- 3)周産期感染症に関する研究
  - (1)妊婦の尿路感染症
  - (2)羊水感染の予防
- (3)*C. trachomatis* による垂直感染の検討