

ハイリスク新生児の管理に関する研究

(分担研究：ハイリスク新生児の管理に関する研究)

分担研究者：大西 鐘壽

要約：超低出生体重児の院内の細菌感染症の原因はMRSAが中心で、狭い空間に小さな児を多数収容している施設に多く発生しているため、スタッフの充実と施設改善が最も重要な課題である。新生児早期に発症する原因不明の発疹性疾患はMRSAの産生するスーパー抗原性外毒素であるTSST-1が本疾患の原因と結論された。新生児感染症で分離されたウイルスが殆どがエンテロウイルスであった。1年間の未熟児センター入院中の児に週1回便からのウイルス分離を行い、343例の1265検体中、11例17検体からウイルスが分離された。全国の主要な新生児医療施設へのアンケートにより産科合併症例の管理方針に新生児科側の意見が反映されていたが、更なる密接な連携が必要であることが明らかになった。在胎23から28週の早期産児の予後と産科因子との関連を調査し肺出血、PVLが予後を左右する重要因子であり母体へのステロイド投与はintact survivalを増加させる可能性が示唆された。新生児バセドウ病の予防は、母体のTBIIをできる限り低下させるようにコントロールすることが大切であるが、新生児側からの予防には母体のTBII高値例(30%以上)を見出し、その症状を詳細に観察することである。

見出し語：新生児MRSA、TSST-1産生株、エンテロウイルス、妊婦管理方針、母体へのステロイド投与

緒言：分担課題名 ハイリスク新生児の管理に関する研究のリサーチクエスチョンとして今年度は次の3つが与えられた。年度毎にリサーチクエスチョンが大きく変更されたため一貫して深く掘り下げる事が出来なかった憾みがある。1. 新生児感染症の実態調査については、1) NICUにおける感染対策、2) 新生児早期に発症する原因不明の発疹性疾患に関する調査、3) 新生児感染症の実態調査(エンテロウイルスおよびアデノウイルスを中心に)を取り上げ、2. 新生児例から見た妊婦管理方針の作成については、1) 新生児側からみた妊婦管理方針と、2) 新生児例から見た早期産管理を取り上げ、3. 新生児バセドウ病予防方針の作成については、1) 新生児バセドウ病の予防方針の作成と、2) 抗痙攣剤・向精神薬服用妊婦より出生した新生児の管理について研究を行った。

研究方法：

1. 新生児感染症の実態調査

a) 新生児感染症の実態調査—超低出生体重児における重症院内感染症についての検討—(志村浩二 白倉幸宏 五十嵐健康 堀坂八重 乾 実花 杉田正興)：全国主要NICU 77施設に対し、1996年出生の超低出生体重児症例を対象を絞り、MRSAを中心とした重症院内感染症の実態を調査・検討した。

b) 原因不明の新生児早期の発疹性疾患に関する研究(仁志田博司 高橋尚人 坂田泰子)：発熱、発疹、血小板減少の主症状がそろった成熟児3例と発疹、血小板減少のみ合併の未熟児1例のいずれも典型例を対象とした。患児の咽頭・臍拭い液における細菌培養、分離された黄色ブドウ球菌培養上清を用いたラテックス逆受け身凝集反応による毒素産生の検討を行った。さらに、患児の単核球を分離後、各種黄色ブドウ球菌外毒素で増加が見られるTCR Vb2 (TSST-1反応性)、Vb3 (SEB反応性)、Vb9(SEA反応性)、Vb12(SEC反応性)の全T細胞中の割合とT細胞の活性化の有無をCD45ROの発現を指標としてflow cytometryで、日齢5の正常新生児を対照として検討した。またスーパー抗原刺激を受けていることを確認するため、患児から得られたTCRのb鎖遺伝子を解析した。

c) 新生児ウイルス感染症の実態調査—ウイルスが分離された新生児感染症の臨床像と未熟児センター内での水平感染の検討—(西村 豊 大林幹尚)：1)1991年1月から6年8カ月間に豊橋市民病院小児科で経験した新生児感染症355例中、咽頭拭い液・便・髄液などからウイルスが分離された54例につき疫学的・臨床的に検討を行った。2)豊橋市民病院未熟児センターに1996年9月から1年間に在院した児416例を対象に、前方視的に週1回便からのウイルス分離を施行した。各検体は採取後すみやかに凍結保存し、ウイルスの分離同定は愛知県衛生研究所ウイルス部に依頼した。

2. 新生児例から見た妊婦管理方針の作成

a) 新生児側からみた産科合併症妊婦管理方針(岩瀬一弘 犬飼和久 成瀬寛夫 村越 毅)：全国の主な新生児医療施設23施設の新生

児科医にアンケート用紙を送付し、周産期症例検討会・ハイリスク分娩の立ち合い状況、産科合併症妊婦の周産期管理方針(妊娠中毒症、子宮内発育遅延、早期産前期破水、常位胎盤早期剥離、前置胎盤、胎児水腫、多胎)について調査した。

b) 新生児例からみた早期産管理(宇賀直樹)：東邦大学大森病院周産期センターに入院した在胎23週から28週までの超低出生体重児97例を対象とした。死亡例31例は1993年1月から1997年6月までに出生した例、生存例66例は1993年1月から1996年6月までに出生した例とし、全く正常な正常群と何らかの後遺症を有する群とに分類し、産科的因子、早期新生児期の合併症とその後の予後との関連、産科因子と新生児期合併症との関連について調べた。

3. 新生児バセドウ病予防方針の作成

a) 新生児バセドウ病予防方針の作成(二村真秀)：プロピルチオウラシル(PTU)とメチマゾール(MMI)の妊娠中や授乳中の投与について文献的評価を行った。新生児バセドウ病については、母体から胎盤移行した抗体により発症する病態であるため、分娩前より母体のTBIIを低下させるようにコントロールすることが必要である。しかし、コントロール不良例が存在するためその指針(案)を作成した。

b) 抗痙攣剤・向精神薬服用妊婦より出生した新生児の管理—一周生期におけるゾニサミドの薬物動態を中心に—(伊藤 進 河田 興 大滝吉紀 日下 隆 磯部健一)：乳汁中への薬物移行について、測定的基础となる母乳の処理法についてフェノバルビタール(PB)とゾニサミド(ZNS)を用いて検討した。妊娠母体に最近よく使用されるようになったが、ヒトにおける周生期の動態は不明である新しい抗痙攣剤であるZNSについて、胎盤移行および乳汁移行について検討を加えた。

研究結果：

1. 新生児感染症の実態調査

a) 新生児感染症の実態調査—超低出生体重児における重症院内感染症についての検討—(志村浩二 白倉幸宏 五十嵐健康 堀坂八重 乾 実花 杉田正興)アンケート調査を行なった77施設の内、57施設から回答を得た(回答率74%)。院内感染症起因菌として「MRSAが中心」と答えた施設が46施設(80%)であった。超低出生体重児の症例を年間15例以上収容する23施設のうち14施設(60%)が「超低出生体重児のほとんどが保菌者となっている」と答え、重症児を数多く収容する施設ではやはりMRSA感染症が大きな問題であることがわかる。超低出生体重児における重症院内感染症については、総入院数13,697例のうち超低出生体重児は836例で重症感染症の発症は126例(15%)で、早発型(生後72時間以内)は28例で遅発型(生後72時間以降)98例であった。院内感染症の主たる原因とも言える遅発型感染症の起因菌はMRSA 38例(38.8%)と最も多く、病型は敗血症67例(68.4%)、肺炎、消化管合併症がともに15例(15.3%)を占めていた。治療はMRSAがその中心であるためVCM使用例が31例(31.6

%)あり、予後は、生存58例(59.2%)、死亡28例(28.6%)、明らかな後遺症を残したのは12例(12.2%)であった。

b)原因不明の新生児早期の発疹性疾患に関する研究(仁志田博司 高橋尚人 坂田泰子)患児全例の咽頭・臍の細菌培養からTSST-1産生株MRSAが分離された。患児の急性期末梢血でTSST-1反応性のTCR V β 2陽性T細胞が対照の正常新生児(日令5)の約3倍に増加し、回復期に正常化した。増幅した患児のTCR V β 2陽性T細胞は活性化マーカーCD45ROを発現していた。患児2名の末梢単核球V β 2陽性TCR β 鎖遺伝子はポリクローナルであった。以上から、黄色ブドウ球菌、特にMRSAの産生するスーパー抗原性外毒素TSST-1が本疾患の原因で、TSST-1によるT細胞の異常活性化が本疾患の発症機序と結論された。

c)新生児ウイルス感染症の実態調査-ウイルスが分離された新生児感染症の臨床像と未熟児センター内での水平感染の検討-(西村 豊 大林幹尚)1)新生児感染症355例中、ウイルスが分離された54例については殆どがエンテロウイルスで、疫学的・臨床的に検討を行った。6~9月に38例(70.4%)が発症し、日齢7までの早期新生児が23例(42.6%)で、日齢8以降の新生児後期に比べて全身感染症や無菌性髄膜炎の割合が高かった。新生児室や未熟児センター内で発症した児が過半数を占めた。2)416例の対象のうち検体採取ができた343例(82.5%)の1265検体中、11例17検体からウイルスが分離され、その時期およびウイルスの種類は、1996年9月中旬にコクサッキーB4が1例、同定不能が2例、1997年5月中旬にレオウイルスが1例、7月下旬から8月上旬にコクサッキーB1が7例と3期間にわかれた。臨床像は、無症状5例、熱性疾患4例、発疹症2例だった。新生児ウイルス感染症の多くは入院施設内で感染を受けている可能性があり、感染防止対策が重要である。

2. 新生児例から見た妊婦管理方針の作成

a)新生児例からみた産科合併症妊婦管理方針(岩瀬一弘 犬飼和久 成瀬寛夫 村越 毅):産科合併症の周産期管理方針について。1)妊娠中毒症では、すべての施設で母体適応があれば在胎週数によらず分娩としていた。在胎26週以降では、胎児仮死などの胎児適応があれば分娩とし、在胎26週未満では、症例により新生児リスクを考慮しつつ管理方針を決定する施設が多かった。2)子宮内発育遅延では、超音波診断、胎児心拍モニターで異常が見られる例では母体の入院管理を行い、胎内管理と新生児管理のリスクを考慮し、管理方針を決定していた施設が多かった。3)早期産前期破水では、すべての施設で抗生物質、子宮収縮抑制剤が投与され、母体の感染徴候、胎児仮死徴候に注意を払い、それらがあれば分娩としていた。また胎児の成熟を促すために、母体へのステロイド投与またはTRH投与を行っている施設も見られた。4)常位胎盤早期剥離、前置胎盤では、すべての施設で母体適応により急遂分娩としていた。5)胎児水腫では、原因検査を行った後、胎内治療を行い、効果が認められない場合に胎外治療を考慮し、分娩としていた施設が多かった。6)多胎では、とくに品胎以上で予防的頸管縫縮術を行っている施設が多かった。2胎では28~30週、品胎では24~26週で管理入院としている施設が3施設であった。また妊娠初期の絨毛膜性診断は全施設で行われていた。一絨毛膜性双胎での双胎間輸血症候群では特に胎児心機能の点に管理の注意が払われていた。

b)新生児例からみた早期産管理(宇賀直樹):予後と関連しているものは産科側で、在胎23週から25週が多胎例、在胎25週から28週までの帝王切開。新生児期の疾患では、敗血症、肺出血、PVL、IVHであった。新生児管理上不適切と思われる例は予後不良例に多く改善が望まれた。母体へのステロイド投与は高カリウム血症、IVH、PVLを低下させ intact survivalを増加する可能性が示唆された。

3. 新生児パセドウ病予防方針の作成

a)新生児パセドウ病予防方針の作成(二村真秀):妊娠中には、PTUを推奨するものが4件、MMIを不可とするもの1件であった。授乳中には、PTU 5件、MMI 2件において推奨されていた。PTU、MMIいずれも「検討中」として明確な記載のない文献が1件あった。投与量は、妊娠中ではPTU 150~300mg/日(経口)にて投与開始し、遊離T4の正常上限値を目標として、妊娠第3期には25~50mg/日程度まで減量でき、場合によっては中止も可能である。すなわち、妊婦甲状腺機能をやや機能亢進状態におくのがよいとされている。授乳中には、PTUは100~400mg/日(経口)投与が可能である。MMIは、10~15mg/日(経口)投与が可能である。新生児パセドウ病予防には、分娩前の母体のTBIIを測定し30%以上の例において新生児の症状を詳細に観察し的確に検査・治療することが大切である。

b)抗痙攣剤・向精神薬服用妊婦により出生した新生児の管理一周生期におけるゾニサミドの薬物動態を中心に(伊藤 進 河田 興 大滝吉紀 日下 隆 磯部健一):PBについては全乳中と母乳中は同じ濃度を示し、ZNSについては全乳より母乳が10~20%高かった。両薬物ともに母乳のpHを変化させてもその分布に影響しなかった。多剤併用症例であるが、胎盤移行率92%、母乳を用いた乳汁移行率41~51%であった。乳汁移行率にはZNSと血清アルブミンとの蛋白結合が最も重要な役割を果たしていた。各種抗痙攣剤の乳汁移行率と各薬剤と蛋白結合率の関係をもとに良好な負の相関をもち、ZNSはPBとほぼ同じ位置にプロットできた。

考察:

1. 新生児感染症の実態調査

a)新生児感染症の実態調査-超低出生体重児における重症院内感染症についての検討-(志村浩二 日倉幸宏 五十嵐健康 坂城八重 乾 実花 杉田正興):各施設の感染対策にも限界があり、積極的な治療がなされているにも拘わらず重症院内感染症の発症は低下傾向に無く、予後の改善が得られないことが浮き彫りとなった。より未熟な症例が益々医療の対象となる現状で医師やスタッフを含む医療施設環境に余裕のない現場では、院内感染症の発症や予後の改善は限界とも言える。

b)原因不明の新生児早期の発疹性疾患に関する研究(仁志田博司 高橋尚人 坂田泰子):黄色ブドウ球菌、特にMRSAの産生するスーパー抗原性外毒素TSST-1が本疾患の原因で、TSST-1によるT細胞の異常活性化が本疾患の発症機序と考えられた。この基本的な発症機序は成人・小児で見られるTSSと同じと考えられた。しかし、本疾患の症状はTSSの症状と大きく異なるので、新生児特有のT細胞免疫応答性によるものと考えられる。TSS自体は新生児期ではきわめてまれで報告例は非常に少ない。その意味で本疾患は新生児におけるスーパー抗原による疾患の代表例と言える。今後は診断法・治療法の確立が求められるが、その発症予防には黄色ブドウ球菌の出生直後の新生児への定着予防が最も重要と考えられる。

c)新生児ウイルス感染症の実態調査-ウイルスが分離された新生児感染症の臨床像と未熟児センター内での水平感染の検討-(西村 豊 大林幹尚):新生児ウイルス感染症の原因ウイルスはエンテロウイルスが最も頻度が高いと言われているが、今回分離されたウイルスの81.5%がエンテロウイルスであった。長期間入院している児では、感染しても症状が軽かったり、一部には発症せずキャリアーとして便にウイルスを持続的に排泄していることが確認された。未熟児センター内ではこのような児が新たな感染源となる可能性があり注意が必要と考えられた。最も頻度が高かったエンテロウイルスの場合、院内感染は主におむつ交換などスタッフの日常業務をとおして起きている可能性が高い。ある程度余裕を持って日常業務がおこなえるスタッフの充実も施設内流行の防止のためには必須である。

2. 新生児例から見た妊婦管理方針の作成

a)新生児例からみた産科合併症妊婦管理方針(岩瀬一弘 犬飼和久 成瀬寛夫 村越 毅):院内に産科を有する施設では定期的な周産期症例検討会、ハイリスク分娩の立ち合いの点で産科・新生児科間で良好な連携がなされていた。また周産期管理においても、多くの施設では、産科・新生児科の合意の上で管理が行われていた。院内に産科を有しない施設では、積極的に院外の産科との連携を試み、ハイリスク妊娠・分娩の認識を高める努力をしているにもかかわらず、十分な成果をあげるのが困難な状態にある。また、常位胎盤早期剥離、前置胎盤といった母体適応で娩出時期が決まる合併症では、その管理方針に施設間で差はなかったが、早期産破水で周産期管理を行う場合、娩出方法・娩出時期、投与薬剤の種類・量などの細部で、施設間の方法が異なる点も多く、今後も引き続き周産期管理と児の予後との前方視的・後方視的な検討が必要であると思われる。

b)新生児例からみた早期産管理(宇賀直樹):新生児側の管理、帝王切開、多胎の管理、ステロイド投与の有無が新生児の予後を大きく左右しているものと考えられる。

3. 新生児パセドウ病予防方針の作成

a)新生児パセドウ病予防方針の作成(二村真秀):調査の回答の中で、妊娠中、授乳中を問わず、PTU、MMIなど抗甲状腺剤の投与についての基準が必要であるとの意見が寄せられたので、文献を中心に検討した。PTUは妊娠の進行により減量が可能である。授乳中もほぼ同量ないしやや多量であっても不都合はないとされていた。MMIは授乳中の投与がすすめられていた。妊娠・授乳を通じて、

PTU 投与がすすめられるのではないかと思われた。しかし、いずれの文献においてもゆるぎない根拠には乏しく、AAP, Committee on Drugs においても、授乳中に投与するには適しているが、根拠とした論文がきわめて小規模な症例を対象としたものであることがわざわざ付記されていた。新生児バセドウ病の予防には、文献的にも母体の甲状腺疾患のコントロールが最も大切である。しかし、現在でも新生児バセドウ病は発症しているのでその指針(案)を作成し、新生児早期を管理することが大切である。

b) 抗痙攣剤・向精神薬服用妊婦により出生した新生児の管理一周年期におけるゾニサミドの薬物動態を中心に(伊藤 進 河田 興 大滝吉紀 日下 隆 磯部健一): ZNS は、本邦で開発された分子量212.23、pK 9.66のベンズイソキサゾール系の脂溶性で塩基性化合物である。広い発作型スペクトラムを持つため、多くの症例に使用されるようになった。我々の今回の検討では、胎盤移行率は92%と非常によいが、乳汁移行率は41~51%であった。その移行率はZNSの血清アルブミンとの結合に依存していた。各種の抗痙攣剤の乳汁移行率とその蛋白結合率との関係を見ると良好な負の相関を示した。そして、ZNSはPBとほぼ同じ位置にプロット出来た。抗痙攣剤や向精神薬服用中での母乳育児については、平成8年度の全国調査において産婦人科医や小児科医の間でも一定の見解は得られていない。その原因として、それらの医師間での母乳育児の価値観の差異が大きいと考えられる。現時点では、米国小児科学会が禁忌としている薬剤を除いて母乳育児を推進することが必要と考えられた。

結論:

1. 新生児感染症の実態調査

a) 新生児感染症の実態調査—超低出生体重児における重症院内感染症についての検討—(志村浩二 日倉幸宏 五十嵐健康 塙坂八重 乾 実花 杉田正興): 超低出生体重児の重症感染症例につきアンケート調査を行ない、全国主要 NICU 57施設から回答を得た。重症院内感染症の中心は依然としてMRSAによるものであり、各施設の感染対策や積極的な治療にも拘わらず予後の改善は必ずしも得られていない。重症児を多く収容する施設程厳しく、スタッフ、環境面でゆとりを持つことが必要と思われる。

b) 原因不明の新生児早期の発疹性疾患に関する研究(仁志田博司 高橋尚人 坂田泰子): 黄色ブドウ球菌の産生するスーパー抗原性外毒素 TSST-1が本疾患の原因で、その基本的な発症機序はTSSと同じと考えられた。しかし、本疾患の症状はTSSをふくめ他のスーパー抗原による成人・小児の疾患と大きく異なることから、新生児特有のT細胞免疫応答性が本疾患の症状を独特のものにしていると考えられる。

c) 新生児ウイルス感染症の実態調査—ウイルスが分離された新生児感染症の臨床像と未熟児センター内での水平感染の検討—(西村 豊 大林幹尚): 新生児ウイルス感染症の約8割がエンテロウイルスによるもので、6~9月に約7割が発症していた。早期新生児期は全身感染症や無菌性髄膜炎など重症感染症の可能性が高く、新生児室や未熟児センター内で発症した児が過半数を占めていた。未熟児センター内での前方視的便ウイルス分離結果から、施設内での水平感染の事実が確認され、施設内での感染防止対策の重要性が示唆された。

2. 新生児例から見た妊婦管理方針の作成

a) 新生児側からみた産科合併症妊婦管理方針(岩瀬一弘 犬飼和久 成瀬寛夫 村越 毅): 周産期医療成績の向上のためには産科・新生児科の更なる密接な連携が必要であることが再認識された。また、未だ予後不良の新生児症例については、周産期管理・新生児管理両面にわたる前方視的および後方視的な検討が必要である。

b) 新生児例からみた早期産管理(宇賀直樹): 母体へのステロイド投与が高カリウム血症の発生を有意に抑さえ、PVLの発生を有意に減少させるか今後さらに追求し予防につなげることができるか否かを明確にすることが急務と考えられた。

3. 新生児バセドウ病予防方針の作成

a) 新生児バセドウ病予防方針の作成(二村真秀): 母体甲状腺機能亢進症に対する薬剤投与は、妊娠中ではPTU、授乳中ではPTU、MMIが可能であると考えられる。しかし、PTU、MMIを投与可能としているものの、明確な根拠には乏しい。したがって、母体疾患合併時の薬剤投与については、抗甲状腺剤のみならず全体にわたる検討が必要である。また、新生児バセドウ病の予防指針(案)を作成した。

b) 抗痙攣剤・向精神薬服用妊婦により出生した新生児の管理一周年期におけるゾニサミドの薬物動態を中心に(伊藤 進 河田 興

大滝吉紀 日下 隆 磯部健一): 乳汁中でのPBとZNSの乳漿中の分布を検討し、その傾向が判明すれば測定し易い乳漿中の測定で可能と考えられた。ZNSの乳汁移行は、血清アルブミンとの結合に最も影響されていた。その他の抗痙攣剤の乳汁移行もその蛋白結合に影響されていた。

今後の研究方針:

1. 新生児感染症の実態調査

- 1) NICU内の過密が感染症を増悪させている現状を経済効率の視点からの検討。
- 2) 原因不明の新生児早期の発疹性疾患の臨床診断法及び有効な治療法の確立。全国NICUでの毒素生産性MRSAの分離状況及び有効な定着予防法の確立。
- 3) ウイルスの感染経路の詳細な検討と感染防止対策の具体的な方法の検討。
- 4) 未だ予後不良の新生児症例について、前・後方視的な周産期管理の検討。
- 5) 予後の改善を目指し胎23から28週の妊婦へのステロイド投与の前方視的研究。
- 6) バセドウ病妊婦から出生した児における母乳育児の推進と注意点の指針の作成。
- 7) 母乳哺育推進の立場で、妊婦・授乳婦に対する薬剤投与の指針作成。



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



要約:超低出生体重児の院内の細菌感染症の原因はMRSAが中心で、狭い空間に小さな児を多数収容している施設に多く発生しているため、スタッフの充実と施設改善が最も重要な課題である。新生児早期に発症する原因不明の発疹性疾患はMRSAの産生するスーパー抗原性外毒素であるTSST-1が本疾患の原因と結論された。新生児感染症で分離されたウイルスが殆どがエンテロウイルスであった。1年間の未熟児センター入院中の児に週1回便からのウイルス分離を行い、343例の1265検体中、11例17検体からウイルスが分離された。全国の主要な新生児医療施設へのアンケートにより産科合併症例の管理方針に新生児科側の意見が反映されていたが、更なる密接な連携が必要であることが明らかになった。在胎23から28週の早期産児の予後と産科因子との関連を調査し肺出血、PVLが予後を左右する重要因子であり母体へのステロイド投与はintacd survivalを増加させる可能性が示唆された。新生児バセドウ病の予防は、母体のTBIIをできる限り低下させるようにコントロールすることが大切であるが、新生児側からの予防には母体のTBII高値例(30%以上)を見い出し、その症状を詳細に観察することである。