

ハイリスク新生児の感染防止対策に関する研究

分担研究者 仁志田博司 東京女子医科大学母子総合医療センター教授
研究協力者 高橋 尚人 東京女子医科大学母子総合医療センター講師

研究要旨： 毒素 TSST 1産生 MRSA による新生児疾患 Neonatal TSS like exanthematous disease (NTED) は日本全国にひろまって来ていること、その流行に母体の低い抗毒素抗体保有率が関与していること、NTED が通常軽症であるのは主に毒素特異的免疫寛容 anergy と deletion が誘導されることによること、また、新生児では臍・消化管が MRSA の重要な定着部位であることが明らかになった。

A. 研究目的

未熟児・新生児医療において、細菌感染症は生命予後及び後遺症に非常に重大な影響を及ぼす。特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は本邦の新生児集中治療室に蔓延しており、低出生体重児の予後を左右している。近年、我々は MRSA 感染症が従来見られなかった発疹症を引き起こすことを報告し、その産生する toxicshocksyndrome toxin 1(TSST 1)が原因であることを特定し新生児 TSS 様発疹症(NTED)をその疾患名として提唱した。NTED は低出生体重児では重症化することがあり、臨床上重要な問題となっている。今回、MRSA 感染症の病態把握のため、NTED の本邦での広がりとその病態、さらに母体の保有する抗毒素抗体の役割を検討した。また、今後の MRSA 感染症予防法の検討のため、新生児における MRSA 定着部位の検討も行った。

B. 研究方法

(1)過去に NTED 発症例の経験があるかどうか、全国主要新生児収容施設152施設に郵送でアンケート調査を行った。(2)患児の末梢血リンパ球を分離し *in vitro* で TSST 1で再刺激を行い、いわゆる anergy が誘導されているか検討し、かつ TSST 1反応性の TCR Vb2陽性 T 細胞の割合の変化を flow cytometry にて経時的に検討した。(3)母体の抗毒素抗体価は、当院受診の母体の妊娠30週での血清を用い ELISA 法で検討した。(4)新生児における MRSA 定着は、当院入院の正常新生児の日齢3での定着頻度を部位・分娩法別に検討した。

C. 研究結果

(1) 前回平成8年度のアンケート調査では、NTED の経験ありは25.7%であったが、今回は65.9%の施設が経験しており、約2.5倍となり全国にかなり広がっていることが確認された。特に大都市部ではほぼ全施設経験しており、さらに北海道から九州まで徐々に広がってきていると考えられた。(2) NTED の急性期、TSST 1反応性の TCR Vb2陽性 T 細胞は正常の約2倍に増幅していた。この急性期の T 細胞は SEA(ブドウ球菌腸管毒素 A)に対しては反応性を保持していたが、TSST 1に対しては反応性を失っており、特異的 anergy の

状態にあると考えられた(表1)。この TSST 1反応性 TCR Vb2陽性 T 細胞はその後急激に減少し、1カ月後に末梢血からほとんど消失(deletion)した(表2)。

(3) 本邦の母体の抗毒素抗体の保有率は SEB>SEA>SEC>TSST 1の順となっており、約1/3の母体は抗 TSST 1抗体を保有していないことが確認された(表3)。

(4) 新生児における MRSA の定着は咽頭3.8%、鼻腔11.5%、臍34.6%、便23.1%で臍が重要な定着部位であることが確認された。また帝王切開の児の方が定着率が高い可能性が示唆された。

D. 考察

毒素 TSST 1産生 MRSA による疾患 NTED はさらに日本全国にひろまってきている。この流行には TSST 1産生 MRSA が急速に広まっていることが関係していると思われるが、同時に本邦の母体の抗 TSST 1抗体の保有率が低いことが関係していると思われる。同様に本邦の MRSA による産生頻度の高い SEC による発症は母体からの移行抗体で予防されていると考えられる。また、NTED が通常軽症であるのは主に毒素特異的免疫寛容が誘導されることによると考えられた。また、新生児では臍、消化管が MRSA の重要な定着部位であり、今後 MRSA 感染症の予防法を検討するために、これらの部位の定着防止を検討する必要があると考えられた。

E. 結論

MRSA 産生外毒素 TSST 1による NTED はさらに広がっているが、その発症には母体の抗 TSST 1抗体の保有率が低いことも関係している。NTED 患児では毒素特異的免疫寛容が誘導され、重症化が抑制されている。新生児の MRSA 定着部位として臍・消化管が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Takahashi N et al. Lancet 1998;351:1614-19

2. 学会発表

第10回国際免疫学会(1998, 11月, New Delhi)

第28回日本免疫学会(1998, 12月, 神戸)

表1 NTED 患児における anergy の誘導

Age (days)	% of CD4		% of CD8		IL 2 response (U/ml) after stimulation				
	CD3	CD4/CD8	expressing V	2 (CD45RO+)	toxin	8 h	24 h	48 h	
NTED patients									
P 1	5	71.3	78.8/15.8	27.2 (86.0)	37.6 (86.2)	TSST 1	<0.1	<0.1	<0.1
	4	72.0	78.2/15.5	29.5 (96.7)	29.0 (69.7)	SEA	<0.1	<0.1	<0.1
P2						TSST 1	0.3	13.0	28.0
						SEA			
Controls (non MRSA carrier)									
Co1									72.7
	7	78.6	80.0/17.9	10.4 (5.8)	6.7 (0.0)	TSST 1	ND	39.9	101.8
Co2	5	79.2	77.2/19.5	12.1 (3.3)	6.0 (3.0)	SEA	ND	47.2	87.2
						TSST 1	2.5	34.1	56.5
						SEA	3.2	50.9	

NTED 急性期に TCR Vb2陽性 T 細胞の増幅・活性化(CD45RO 陽性)が見られるが、この末梢血単核球を in vitro で TSST 1刺激を加えても全く反応しない。これに対し別の外毒素 SEA に対する反応性は保持しており、TSST 1特異的 anergy の誘導が確認された。

表2 deletion の誘導

Age (days)	WBC (/ml)	Lymphocytes (%)	% of CD4		% of CD8		
			CD3	CD4/CD8	expressing V	2	
NTED patients							
P1	11100	70	71.3	70.1/24.4	27.2	27.6	
5	14400	35	68.0	62.1/35.2	6.1	5.4	
	12	10600	47	78.9	59.0/37.3	2.3	0.6
	28	8300	36	60.9	58.6/39.7	1.8	0.4
	64	18400	48	72.0	78.2/15.5	29.5	29.0
P2	9000	45	61.7	79.5/18.3	6.7	3.4	
4	12300	33	73.4	80.7/16.7	1.0	0.9	
	12						
	32						

NTED 急性期に増幅の見られた TCRVb2陽性 T 細胞は、回復期に急激に減少し、1ヶ月後にはほぼ末梢血から消失する。TSST 1反応性 T 細胞の特異的 deletion の誘導が確認された。

表3 本邦の母体の抗毒素抗体価

	OD		
	0.1	1.0	1.0
TSST 1	16	19	13
SEA	3	31	14
SEB	1	13	34
SEC	6	38	4

ELISA 法で検討、3段階の吸光度で、対応する母体の頻度を示してある。高い抗 TSST 1抗体価を保有する母体は13/48と少なく、ほとんど抗体価を持たない例は16/48と他の外毒素に対し高い頻度を示し、本邦の母体の抗 TSST 1抗体の保有率が低いことが確認された。