

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助教授

研究要旨： MRSA 保菌児は母体から移行した抗 toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) 抗体により、その影響から守られている。したがって、移行抗体が十分に蓄積しない早産児に Neonatal TSS-like exanthematous disease (NTED) 発症の可能性が高い。また、本邦で広まりつつある MRSA はクローン性が多様でなく、増殖が活発な MRSA クローンが存在する可能性が示唆され、今後全国規模の解析が必要である。また、現時点で NICU が MRSA 蔓延の場となっており、正常新生児を NICU になるべく近づけないこと、NICU 内の MRSA 定着の減少が NTED 発症予防に必要と考えられた。

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・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 が産生する toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) による新しい発疹症、新生児 TSS 様発疹症 (NTED) を発見した。この NTED が本邦で急速に広まっていることを昨年明らかにしたが、今回、その病態の把握と予防の可能性を昨年に引き続き検討した。

B．研究方法

(1) 日齢3に正常新生児の各種検体から細菌培養を行い、無症候性 MRSA 保菌児を抽出し、この無症候性保菌児が TSST-1 の影響を受けているのか、母親の informed consent の上、日齢5の末梢血リンパ球を分離し TSST-1 反応性 TCR V₂ 陽性 T 細胞の割合と活性化 (CD45RO 発現) を flow cytometry で検討した。

(2) 無症候性 MRSA 保菌児と NTED 発症児等の母体からの移行抗 TSST-1 抗体価を同様に日齢5および発症時の血清を用い ELISA 法で検討した。

(3) 当センターの無症候性保菌児、NTED 発症児に定着した MRSA および関連施設、非関連施設からの MRSA について、DNA を抽出し制限酵素 Sma^I 処理を行い、そのクローン性を pulse-field 電気泳動法により検討した。

(4) 当センターの正常新生児、特に帝王切開の児の NICU (新生児集中治療室) への入室処置をなくすることで MRSA 保菌が減少するか、細菌培養を行い検討した。

C．研究結果

(1) 無症候性 MRSA 保菌児の約4割の児で CD4 陽性 V₂ 陽性 T 細胞の活性化 (CD45RO 発現の増強) が見られ、保菌児でも TSST-1 の影響を受けている場合があることが判明した (表1)。しかし、この場合 NTED 発症児で見られた V₂ 陽性 T 細胞の増幅は見られなかった。

(2) この保菌児の活性化群と NTED 発症児は全例、母体からの移行抗 TSST-1 抗体が低値の例で、これに対し無症候性 MRSA 保菌児でも非活性化群は母体からの移行抗体が十分認められた。

(3) 無症候性保菌児に定着した MRSA と NTED 発症児に定着した MRSA はクローンとして同一であることが判明した。また、当センターと関連のある施設で見られた NTED 児からの MRSA のみならず、関連のない都内さらには中部地方の MRSA もほぼすべて同一クローンであることが判明した。

(4) 帝王切開児の管理を NICU から産科病棟に移しただけで有意に MRSA 定着率が減少した (表2)。

D．考察

新生児は母体から移行した抗毒素抗体により、その影響から守られている。抗 TSST-1 抗体は、本邦の母体の約6割が保有しており (昨年の検討)、その残りの4割と、移行抗体が十分に蓄積しない早産児に NTED 発症の可能性がある。しかし、MRSA 保菌のみで発症するわけではなく、V₂ 陽性 T 細胞の増幅の弱い例は無症候で終わっていることから、侵入する毒素量が多い場合か児の反応性が強い場合に発症すると考えられた。また、本邦で広まりつつある MRSA はクローン性が多様でなく、増殖が活発な MRSA クローンが存在する可能性が示唆される。今後、全国規

模の解析が必要である。また、現時点で NICU が MRSA 蔓延の場となっており、正常新生児を NICU になるべく近づけないこと、NICU 内の MRSA 定着の減少、すなわち空間的に広く、多くのスタッフが児に接触しない余裕のある看護体制の確立が NTED 発症予防に必要と考えられた。

E. 結論

MRSA 保菌と NTED 発症の関係が明らかとなり、MRSA 感染症の中での NTED の位置づけがほぼ確立した。抗毒素抗体の発症予防への有効性が明らかとなったが、今後、有効な予防法および治療法の確立が必要となっている。

いる。

F. 研究発表

学会発表

第102回日本小児科学会(日児誌, 103巻, 124頁 1999)

第35回日本新生児学会(日本新生児会誌, 35巻, 265頁, 1999)

第46回毒素シンポジウム(予稿集, 41頁, 1999)

第44回日本未熟児新生児学会(未熟児新生児会誌, 11巻, 305頁, 1999)

第29回日本免疫学会(学術集会記録, 328頁, 1999)

表1 MRSA保菌児の免疫学的解析

	発疹 (日齢)	鼻腔	MRSA保菌			便	% of CD4	% of CD8	anti-TSST-1 IgG Ab (OD)
			口腔	臍帯			expressing V 2 (CD45RO+)	(CD45RO+)	
NTED児									
P1	4-6	+	-	+	+	+	27.2 (86.0)	37.6 (86.2)	0.02
P2	3-5	nd	+	+	+	+	29.5 (96.7)	29.0 (69.7)	0.02
P3	3-4	+	-	+	+	+	25.4 (85.1)	26.4 (85.6)	0.02
P4	3-4	nd	+	+	nd	nd	25.7 (57.1)	21.7 (44.2)	0.05
MRSA carrier (group 1; CD4+ Vβ2+ T cell activated)									
Ca1	-	+	-	+	+	+	13.7 (57.6)	13.6 (5.1)	0.05
Ca2	-	-	-	+	-	-	11.1 (55.8)	9.1 (5.7)	0.06
Ca2	-	+	-	+	nd	nd	15.0 (27.5)	6.8 (4.4)	0.04
MRSA carrier (group 2; activated)									
Ca4	-	+	-	+	+	+	9.9 (10.2)	5.5 (0.1)	0.20
Ca5	-	+	-	+	nd	nd	14.7 (4.1)	6.8 (4.3)	0.53
Ca6	-	-	-	+	+	+	13.7 (6.1)	7.6 (0.3)	2.04
Controls (non-MRSA carrier)									
Co1	-	-	-	-	nd	nd	12.1 (3.3)	6.0 (3.0)	0.03
Co2	-	-	-	-	nd	nd	10.4 (5.8)	6.7 (0.0)	0.04
Co3	-	-	-	-	nd	nd	11.4 (3.5)	6.6 (0.0)	0.21
Co4	-	-	-	-	-	-	14.0 (9.9)	7.6 (1.1)	1.33
Co5	-	-	-	-	-	-	11.1 (5.3)	5.5 (0.4)	1.12

MRSA保菌児も、毒素TSST-1の影響(CD4+ Vβ2+ T細胞の活性化)が見られる場合(group 1)がある。この群とNTED発症児はいずれも母体からの抗TSST-1 IgG抗体がほとんどない例である。しかし、この保菌児の群ではCD4+ Vβ2+ T細胞の増幅は見られていない。以上から、新生児は母体からの移行抗TSST-1抗体によりTSST-1の影響から守られており、NTED発症は特に活性化の強い場合に起こることが明らかとなった。

表2 帝王切開のNICU入室の有無によるMRSA保菌率の違い

	帝王切開NICU管理	帝王切開非NICU管理	P値
経膣分娩			
鼻腔	4/25	2/26	
口腔	2/25	0/27	
臍帯	9/24	4/26	
便	7/25	4/32	
帝王切開分娩			
鼻腔	2/5	0/5	
口腔	0/6	0/5	
臍帯	3/6	1/6	
便	2/5	0/6	
合計	14/31 (45.1%)	7/38 (17.4%)	0.02

帝王切開の児をNICUに入室しないことのみで、MRSA保菌率が有意に低下し、NICUが保菌の場になっていることが示唆された。早期の母児同室等がMRSA保菌予防に重要と考えられた。