

原著

当院 NICU における新生児敗血症の検討

—B 群溶連菌, 緑膿菌を中心に—*

数川 久恵¹⁾ 荻田 純子²⁾ 牧野 巧³⁾
石和田 稔彦⁴⁾ 大塚 春美¹⁾ 黒崎 知道²⁾
河野 陽一⁴⁾

要旨 1993～2004 年の 12 年間に当科で経験した新生児敗血症症例について検討した。総入院数 3,481 名のうち 39 名 (1.1%) が敗血症に罹患した。早発型では B 群溶連菌, 遅発型では緑膿菌が主な原因菌であった。B 群溶連菌による敗血症は産道感染が主体であるが, わが国には母子感染予防の指針がなく, ガイドラインの早期確立が望まれた。また緑膿菌はミルク加温槽や分娩室周辺の環境など意外な感染源から伝播した可能性があり, サーベイランスや水平感染防止策の重要性を再認識した。

はじめに

近年の新生児医療の発展により早産・低出生体重児や基礎疾患を有する児の救命率は著しく向上した。しかし新生児は immunocompromised host であり, 長期間にわたる侵襲的治療や耐性菌の出現など NICU ではさまざまな感染症の問題に直面する機会が多い。なかでも新生児敗血症はいまだ死亡率が高く, 後遺症にも影響する重要な疾患である。今回われわれは 1993 年 1 月～2004 年 12 月の 12 年間に当科で経験した新生児敗血症症例について, 特に B 群溶連菌, 緑膿菌を中心に検討した。

I. 対象と方法

1993 年 1 月～2004 年 12 月の 12 年間に当科に入院した児 3,481 名のうち, 無呼吸や元気がない (not doing well) などの臨床症状, もしくは高血糖や好中球分画の左方移動などの検査データから感染症が疑われ, 血液培養が陽性であったもの 39 例を敗血症とし, 対象とした。なお, 血液培養は原則として皮膚をポビドンヨードで消毒後に動脈血から採取しており, 留置カテーテルからの採血はしていない。対象を出生体重や発症日齢で分類し, 発症率や死亡率, 原因菌などについて検討した。なお, 新生児敗血症は生後 72 時間以内に発症する早発型とそれ以降に発症する遅発型に分けら

* Study of neonatal sepsis in a neonatal intensive care unit

Key words : 新生児敗血症, NICU, B 群溶連菌, 緑膿菌, 病院感染対策

1) 千葉市立海浜病院新生児科 Hisae Kazukawa, Harumi Otsuka

2) 千葉市立海浜病院小児科 Junko Ogita, Tomomichi Kurosaki

3) 千葉市立海浜病院検査科 Takumi Makino

[〒 261-0012 千葉市美浜区磯辺 3-31-1]

4) 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 Naruhiko Ishiwada, Yoichi Kono

れる¹⁾が、今回は院外出生で発症日齢が明確でない症例も含まれるため、日齢3までに発症したものを早発型とし、日齢4以降に発症したものを遅発型として分類した。

II. 結 果

全入院患者3,481名中39名(1.1%)が敗血症を発症した(表1)。39例のうち同時に2菌種以上が検出された重複感染が4例、同じ児が入院中に2回敗血症を発症した反復感染が1例あった。この間、出生体重1,000g未満の超低出生体重児の入院数は255名で全入院患者数の7.3%であったが、超低出生体重児で敗血症を発症したものは12名おり、全敗血症患者の約3割を占めた。また発症率や死亡率も他の出生体重群に比べ高かった。

表2に出生体重別の原因菌を示す。コアグラ

表1 出生体重別の入院数と敗血症発症率・死亡率

出生体重	入院数	敗血症例数 (発症率)	敗血症死亡数 (死亡率)
~999 g	255	12 (4.7%)	5 (41.7%)
1,000~1,499 g	459	7 (1.5%)	1 (14.3%)
1,500~2,499 g	1,481	7 (0.5%)	1 (14.3%)
2,500 g~	1,286	13 (1.0%)	2 (15.4%)
合計	3,481	39 (1.1%)	9 (23.0%)

※39例中混合感染4例、反復感染1例

ゼ陰性ブドウ球菌(CNS)は全体重に共通した原因菌で、44例中17例と全体の約4割を占めた。出生体重2,500g未満の低出生体重児では緑膿菌、セレウス菌など弱毒菌による日和見感染症が目立ち、成熟児ではB群溶連菌(GBS)や大腸菌が多くみられた。

表3に発症日齢別の原因菌を示す。GBS、肺炎球菌、リステリアによるものは早発型であった。遅発型は緑膿菌、ブドウ球菌などが主体であった。ブドウ球菌はほとんどがCNSで、メチシリン耐

表3 発症時期で分類した敗血症原因菌

	早発型： 日齢0~3	遅発型： 日齢4以降	計
	<i>S. agalactiae</i>	3 (1)	
<i>S. pneumoniae</i>	1 (1)		1 (1)
<i>L. monocytogenes</i>	1 (1)		1 (1)
<i>E. coli</i>	2	2	4
<i>P. aeruginosa</i>		4 (4)	4 (4)
CNS	2	15 (2)	17 (2)
MSSA		2	2
MRSA		1	1
<i>B. cereus</i>		1 (1)	1 (1)
<i>Candida spp.</i>		2 (1)	2 (1)
others	3	5 (1)	8 (1)
計	12 (3)	32 (9)	44 (12)

※混合感染4例および反復感染1例含む。()内は死亡件数

表2 出生体重で分類した敗血症原因菌

	~999 g	1,000~ 1,499 g	1,500~ 2,499 g	2,500 g~	計
<i>S. agalactiae</i>				3 (1)	3 (1)
<i>S. pneumoniae</i>				1 (1)	1 (1)
<i>L. monocytogenes</i>		1 (1)			1 (1)
<i>E. coli</i>		1		3	4
<i>P. aeruginosa</i>	3 (3)		1 (1)		4 (4)
CNS	5 (1)	1	4 (1)	7	17 (2)
MSSA	1	1			2
MRSA		1			1
<i>B. cereus</i>	1 (1)				1 (1)
<i>Candida spp.</i>	2 (1)				2 (1)
others	2 (1)	2	3	1	8 (1)
計	14 (7)	7 (1)	8 (2)	15 (2)	44 (12)

※混合感染4例および反復感染1例含む。()内は死亡件数

表 4 敗血症発症時期と出生体重

出生体重	早発型： 日齢 0～3	遅発型： 日齢 4 以降
～999 g	0	12 (5)
1,000～1,499 g	4 (1)	3
1,500～2,499 g	2	5 (1)
2,500 g～	5 (2)	9
合計	11 (3)	29 (6)

※反復感染 1 例含む () 内は死亡件数

性黄色ブドウ球菌 (MRSA) によるものは 1 例のみであった。反復感染の 1 例を含む全 40 例のうち遅発型が 29 例で 7 割以上を占めており、死亡率は早発型が 27.2%、遅発型が 20.7%であった。また超低出生体重児は全例が遅発型として発症していた (表 4)。

なお、この 12 年間を前半 6 年間 (1993～1998 年) と後半 6 年間 (1999～2004 年) に分けて比較したところ、総死亡率は前半が 3.7%、後半が 2.4%と改善していたにもかかわらず、敗血症による死亡率は前半が 15.0% (20 名中 3 名)、後半が 31.6% (19 名中 6 名) と悪化していた。

III. 考 察

新生児敗血症の発症率は報告によりさまざまであるが、出生 1,000 に対し 1～8 程度とされている²⁾。早産・低出生体重児は敗血症発症のハイリスク群であり、そのような児を多く扱う施設では発症率も高くなる³⁾。当科の敗血症発症率は 1.1%と従来の報告より若干高く、一因として当科は入院数の 20%以上を出生体重 1,500 g 未満の低出生体重児が占める感染症発症のリスクが高い施設であることがあげられる。

低出生体重児のほとんどは早産児である。早産児は自身の免疫能が未熟なだけでなく、母体からの受動免疫も不十分なため、早産であるほど免疫不全の程度が高い²⁾。さらに人工呼吸器管理や中心静脈カテーテルなどの侵襲的治療を長期間必要とすることが多く、院内感染やカテーテル感染などに曝露される危険性が極めて高いといえる。当科において超低出生体重児の敗血症は全例が遅発型であったこと、また低出生体重児における敗血症

の原因菌が主に緑膿菌など環境からの日和見感染や CNS であったことは、低出生体重児にとって急性期を乗り越えた後の水平感染やカテーテル感染による敗血症が生命を脅かす重大な問題であることを示唆している。当科では正常細菌叢の早期定着による水平感染予防の目的で早産児にカンガルーケアやビフィズス菌投与を行っており、成果が期待される。

なお、当科で特筆すべき点は MRSA による敗血症 (感染症) 発症率・死亡率が非常に低いことである。近年、国内では新生児感染症の原因菌として MRSA の占める割合が高く、敗血症の原因菌として 40%を超えたとの報告もある⁴⁾。当科では現在 MRSA 陽性者は散発例のみで、その多くは院外出生児である。われわれは日頃からサーベイランスにより NICU 内の細菌叢の動向に注目し、MRSA 陽性者が発生した場合、徹底した隔離や医療器具などの個別化を行い、ディスポーザブル手袋・ビニール製予防衣の着用、児と接触する看護スタッフを制限するなどの病院感染予防策をとっている。また初期治療に使用する抗菌薬は特殊な例を除き ABPC、GM に限定しており、第三代セフェムなど広域抗菌薬の使用を制限してきたことも関連していると考えられる。

新生児敗血症は発症時期により感染経路や原因菌が異なることから、早発型・遅発型に分類される。早発型は子宮内や産道感染により発症し、母体の産道・尿路・直腸などに存在する GBS や大腸菌、リステリアなどが主な原因菌となる。一方で遅発型は院内感染やカテーテル感染の割合が高くなり、MRSA を含むブドウ球菌や緑膿菌などが原因となることが多い。今回の検討でもほぼこの傾向に違わない結果となった。

今回の検討では早発型・遅発型それぞれの主な原因菌であった GBS および緑膿菌による敗血症症例に注目し、発症背景から予防策を考察した。

今回われわれが経験した GBS による敗血症症例を表 5 に示す。症例は全員院外出生、経膈分娩の成熟児で、早発型として発症していた。早発型 B 群溶連菌母子感染予防については 1996 年に CDC (Center for Disease Control and Prevention) より勧告がなされ⁵⁾、母体への分娩時抗菌薬

投与の適応として、妊娠 35～37 週で腔・肛門部の培養を行い GBS 陽性者を対象とするスクリーニング法と、18 時間以上の前期破水や分娩時母体発熱などを伴う母体を対象とするリスクファクター法が提唱された。その後の調査で前者のほうが成績がよいとされ、2002 年の改定でスクリーニング法が重視されるようになった⁶⁾。

この勧告は日本でも広まりつつあるが、実情にそぐわない点も多い。わが国では妊婦の GBS 保菌率は 3～25%程度とされているが⁷⁾、保菌妊婦から出生した児が GBS 感染症を発症する率は 1～2%以下と低く^{2,8)}、スクリーニング陽性者全員に抗菌薬投与を行うことは無用な抗菌薬投与の機会を増やすことにつながる。逆に早発型 GBS 感染症発症者の母体にはスクリーニング陰性の者が少なからず存在し、保菌妊婦全員に抗菌薬投与を

行っても母子感染を完全に阻止することはできない⁸⁾。また GBS 保菌状況は妊娠期間で変動するため⁹⁾、妊娠中のスクリーニングが陰性でも分娩時には陽転している可能性があり、スクリーニングの結果のみで母体治療を決定することには疑問が残る。さらに勧告では培養は腔前庭と肛門(直腸)の 2 ポイントで行うとされているが、日本ではスクリーニングとしての腔培養には保険適用がなく、検体採取や培養の方法も施設間で異なるため結果に差が生じるおそれがある。このように検討すべき問題点は山積している。

今回経験した症例で、症例 A、B の母体はスクリーニング未検、症例 C の母体は妊娠初期の腔培養で GBS 陽性が判明していながら、腔消毒のみで培養の再検や分娩時の抗菌薬投与は行われていなかった。症例 C は日齢 1 から哺乳不良、けいれん様の動きがあったが母子同室のため発見が遅れ、日齢 2 で当科に搬送された際にはすでにけいれん重積の状態、治療の甲斐なく日齢 11 で死亡した。母がスクリーニングを受けていながら、また児が日齢 1 で変調に気づかれていながら、2 回にわたり治療の機会を逃し残念な結果となってしまった。このようなことが繰り返されないためにも、母と児の双方における GBS 母子感染予防ガイドラインの早急な確立が望まれる。

次に緑膿菌による敗血症 4 例を表 6 に示す。症例は早産・超低出生体重児や染色体異常などの基礎疾患を有するハイリスク児で、全例が遅発型として発症し、致死率は 100%に及んだ。症例 D は

表 5 B 群溶連菌による敗血症例

症例	A	B	C
発症年月	1995.7	1997.4	2004.1
在胎週数	38 週	40 週	39 週
出生体重	2,840 g	3,028 g	3,098 g
出生場所	院外	院外	院外
分娩様式	経腔	経腔	経腔
発症日齢	0	3	1
転帰	軽快	軽快	死亡 (日齢 11)
母体 GBS スクリーニング	未検	未検	陽性
分娩時抗菌薬投与	なし	なし	なし

表 6 緑膿菌による敗血症例

症例	D	E	F	G
発症年月	1998.4	1999.1	2002.9	2003.4
在胎週数	37 週	31 週	26 週	24 週
出生体重	1,720 g	682 g	760 g	672 g
出生場所	院外	院内	院内	院内
分娩様式	帝切	帝切	経腔	帝切
発症日齢	4	11	5	30
転帰	死亡 (日齢 13)	死亡 (日齢 18)	死亡 (日齢 6)	死亡 (日齢 72)
備考	21 トリソミー 入院時咽頭・耳介より 緑膿菌検出		キノロン耐性緑膿菌	

入院時培養で咽頭・耳介から緑膿菌が検出されており、分娩周辺の感染で遅発型敗血症を発症したと考えられる。他の症例は入院時培養では緑膿菌は検出されていない。

当科における緑膿菌敗血症患者はみな1998年以降に発症しており、ちょうどNICU内に緑膿菌保菌者が急増した時期と一致した¹⁰⁾。経口哺乳が始まるとまもなく咽頭・便から緑膿菌が検出されるケースが相次ぎ、感染源の存在が疑われた。環境培養にてミルク加温槽より緑膿菌が検出され、ここから哺乳びんを介して緑膿菌が伝播していたと考えられた。当時使用していたミルク加温槽は加温器・加温槽一体型であり、加温槽の清掃・乾燥が困難で、管理のしやすさから水周りの近くに置かれていた。このため2004年よりミルク加温槽本体を加温槽の取り外し・洗浄・乾燥が可能なものへ変更し、設置場所を水周りから2m以上離す、加温槽の温水交換を1日1回から3回とするなどの対策を行ったところ、加温槽の汚染は改善し、緑膿菌保菌者は漸減消失した。また新たな敗血症発症もない。ミルク加温槽の汚染については緑膿菌以外にセラチアなども報告されており¹¹⁾、感染源になりうることを念頭に厳重な感染管理を行うべきである。

また、当時の保菌者より検出されていた緑膿菌はみな薬剤耐性度の低いものであったが、症例Fの緑膿菌はキノロン耐性であり外部から持ち込まれた可能性が疑われた。症例Fの母体は緑膿菌陰性であったが、同時期に産科入院中だった妊産婦3人の腔培養よりキノロン耐性緑膿菌がたて続けに検出され、産科・分娩室周辺の汚染が疑われた。環境培養では緑膿菌は検出されず、症例Fの死亡から1カ月以上経ち、分娩室近くの個室に長期入院していた内科患者の足趾化膿創から症例Fと類似した感受性・同じ血清型の緑膿菌が検出された。この患者の化膿創はそれまで培養が行われておらず、特別な病院感染対策をとらぬまま日々足浴などの処置を受けており、ここから医療スタッフや医療器具を介して分娩時に児に水平伝播したことも考えられた。残念ながら遺伝子検査による菌の同定はされなかったが、NICU内だけでなく分娩室周辺の環境管理を見直すきっかけとなっ

た。また当院は産婦人科と内科の一部が同一病棟であり、混合病棟のありかたについても再考しなければならない。

このように、緑膿菌は環境のあらゆるところに存在するだけに、思わぬ場所で感染源となる可能性がある。今回の検討でサーベイランスや病院感染対策の重要性を痛感した。

おわりに

当科における12年間の敗血症症例についてGBS、緑膿菌を中心に検討した。GBSは母体から分娩時に産道感染し早発型として発症するため、発症予防には周産期の感染管理が必須である。しかしわが国にはGBS母子感染予防の指針がなく、早急なガイドラインの確立が望まれた。また緑膿菌による敗血症は遅発型として発症しており、ミルク加温槽や他科患者を含めた分娩室周辺の環境など意外な場所から菌が伝播し発症した可能性が疑われた。発症予防としてスタンダードプレコーションの遵守による水平感染対策はもとより、サーベイランスによる感染源の把握も重要と考えられた。

この検討の要旨は第37回日本小児感染症学会(2005年三重)にて発表した。

文 献

- 1) 丸山憲一：新生児敗血症。小児内科35：148-149, 2003
- 2) 安次嶺馨：感染・免疫。新生児学，メディカ出版，大阪，1995，644-657
- 3) 千葉洋夫，他：新生児敗血症。周産期医学29：544-548, 1999
- 4) 川上 義，他：当院NICUにおける敗血症発症率。小児感染免疫14(2)：116-120, 2002
- 5) Center for Disease and Prevention：Prevention of perinatal group B streptococcal disease. MMWR 45 (RR-7)：1-24, 1996
- 6) Center for Disease and Prevention：Prevention of perinatal group B streptococcal disease. MMWR 51 (RR-11)：1-22, 2002
- 7) 佐藤 尚，他：GBS感染症。周産期医学29：503-506, 1999

- 8) 後藤玄夫：新生児敗血症. 小児科診療 3 : 349-354, 2004
- 9) Karen M, et al : Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. Pediatrics 115 (5) : 1240-1246, 2005
- 10) 鈴木由美, 他 : 超低出生体重児における咽頭常在菌の変遷. 周産期新生児誌 40(2) : 498, 2004
- 11) 杉浦崇宏, 他 : 未熟児センターにおける *S. marcescens* 敗血症の流行. 日本未熟児新生児誌 13 (1) : 89-92, 2001

(受付：2006年9月1日, 受理：2006年11月14日)

* * *