

新生児感染症の早期診断にむけて

堺 武 男, 阿 部 淳一郎, 渡 辺 修 一
加 藤 義 明

石 田 信 二*, 八 島 幸 三*, 畑 川 清 美*,
菅 槇 子*, 春 日 久 美子*

I. はじめに

近年の未熟児・新生児医療の発展は目覚ましいものがあり、特に各種の Respirator, Monitor 類の開発に伴う Intensive care の発達は Respiratory distress syndrome: RDS をはじめとする呼吸障害の克服に多大な役割を果たしている。しかしその一方で、Minimal handling を中心とした従来の古典的方法と異なり、児への接触・侵襲の割合が極めて多くなり、それによると考えられる医原的な合併症が増加しているのも事実である。中でも感染症は重要な問題のひとつであり、特に極小未熟児は一種の免疫不全状態にあると考えると良く、医療従事者等からの水平感染の危険性は極めて高く、しかも我々にとって取るに足りない程度の感染が児にとって致命的なこともしばしばであり、24 時間を待たずに電撃的経過で死亡することも稀ではない。それに加えて、新生児感染症の診断は、垂直・水平感染共に極めて難しく、例えば髄膜炎では、convulsion 等の典型症状が出た時は既に手遅れであることが多く、Group B streptococcal infection: GBS は RDS と殆んど鑑別がつかず、又 Sepsis (多くは Sepsis の状態となるが) は DIC となる可能性が高く、当然のことながら DIC となつてからの救命率は極めて低い。従つて、それ以前の段階、即ち典型症状の出現する以前の段階、「何かおかしい=not doing well」の時期に対応を迫られることが多く、いわば「ヤマカン」的対応を強いられているのが実情である。我々は昨年来、手洗いの励行によって医療操作

上の感染予防に努めてきたが、前述の如き「ヤマカン」的対応からの脱皮を含めた客観的評価の重要性を痛感し、要点検査項目の整理による早期発見を目覚めてきた。

その結果、本年に入り或る程度の知見を得たので以下に報告する。

II. 対象・方法

1981 年 1 月より 5 月迄に、当院小児科新生児室に収容された 32 例(院内出生 12 例, 院外出生 20 例)のうちで、重症感染症と診断された 5 例について検討した。

全例について APR score, CRP 定性, I/Tratio, 血小板数を重要項目として測定した。

CRP 定性は免疫拡散法, CRP 定量, Orsomucoid 定量, Haptoglobin 定量はヘキスト社 LC パルチゲンを用いて測定した。

採血は全て足底からの毛細管採血にて行い、4 検査の 1 回の採血量は 0.5 ml に満たない。

III. 測定項目の意義と検討

1. APR score (Acute Phase Reactant score)

一般に、生体の血漿中には急性炎症の招来によって増加する蛋白があり、Acute phase reactants として知られている。(表 1)

後藤は、そのうち新生児期には生理的に低値であるが急性炎症と共に増加する三種の蛋白、即ち CRP, α -acid glycoprotein (Orsomucoid: Om), Haptoglobin: Hp を測定し score 化することによって新生児感染症の早期発見が可能であることを示し^{1)~5)}、多くの追試を受け、現在ではほぼ rou-

仙台市立病院小児科

* 同 臨床検査科

表1. 急性炎症に引続いて出現する血漿中の変化

増 加	減 少
C-reactive protein	Transferrin
Orosomucoid	α_1 β -lipoprotein
Haptoglobin	Albumin
α_1 antitrypsin	Prealbumin
Antichymotrypsin	
Ceruloplasmin	
補体の一部	
凝固因子	
Hexosamines	
Mucopolysaccharides	

(文献5より引用)

表2. APR-Score

CRP	↑	↑	—	↑	↑	—	—	—
Om	↑	↑	↑	—	—	↑	—	—
HP	↑	—	↑	↑	—	—	↑	—
APR-Score	3	2	2	2	1	1	1	0

↑……CRP 1mg/dl 以上, Om, Hpの正常値の2SD以上の増加

—……CRP陰性, Om, Hpの正常値の2SDを超えない値

(文献5より引用)

tine化された形で利用され、特に false negative が少ないことが利点であるとしてその有効性が確認されている。(表2) 赤松⁶⁾は、APR 0~1点の98.6%、2点の86.6%に感染症を否定でき、3点では66%に感染症を見出すことができ、信頼性が極めて高いとしている。

ところが、本法が行きわたった最近になって false negative の報告が続いており、曾根⁷⁾は APR の上昇が遅かった9例のうち7例が死亡したと報告しており、岸本⁸⁾は GBS 感染症では APR の上昇の見られなかった例に死亡例が多いことを報告している。我々も昨年同様の例を経験しており、中には false negative の例も存在し、しかも GBS early onset type に多く重症例が多いとの印象を持っている。

しかしながら本法は、新生児感染症の早期発見にとって画期的な方法であることは間違い無く、正常値表の検討を含め、解決すべき問題を解決することで今後も更に有用であると考えている。

2. CRP

CRP は、20 μ ml の微量採血によって測定され、簡便でしかも鋭敏に児の状態を反映することにより、新生児感染症にとって有効な診断の示標として以前より多く用いられている。

しかしながら CRP の問題点として、

- i) false positive が多い。(特に出生時)
- ii) 反応が鋭敏で早期に反応するが、状態の改善を待たずして陰性化することが多く治療の目安になりにくい。ことが挙げられている。小栗⁹⁾は、感染症の有無を問わず約80%にCRP陽性を認めているがFelix¹⁰⁾は50%、益田¹¹⁾は約10%に認め、陽性率については異なった結果を示している。しかし陽性の程度についてはいずれも正常児は2+以下が殆どであり、逆に感染児は2+以上であることについては一致している。

我々は最近正常新生児51例のCRPとその経時的推移について検討し次の様な結果を得た。即ち

- i) 陽性率はそれ程高いものでは無く、しかも日令によって異なり、72時間血が最も陽性率が高い。(24時間血21.6%、72時間血31.4%、120時間血1.1%)
- ii) 3+以上の強陽性は24時間血に5例(10%)あったがその後2+以下となっており、他は全て2+以下であった。(図1)

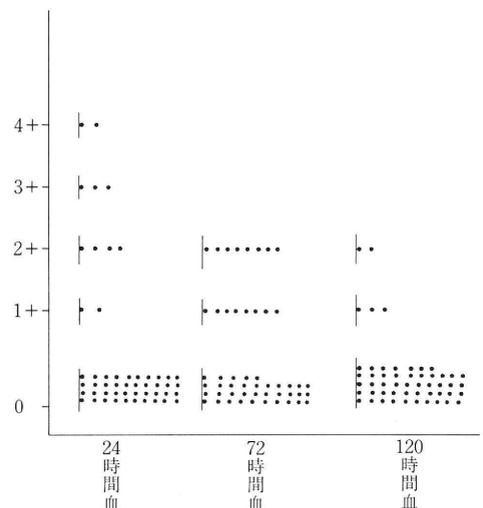


図1. 正常新生児のCRP

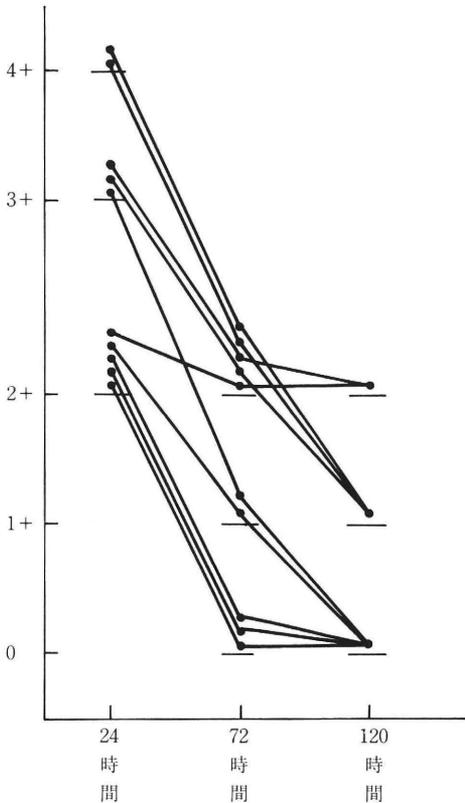


図2. 出生時CRP 2+以上を示した児のCRPの推移

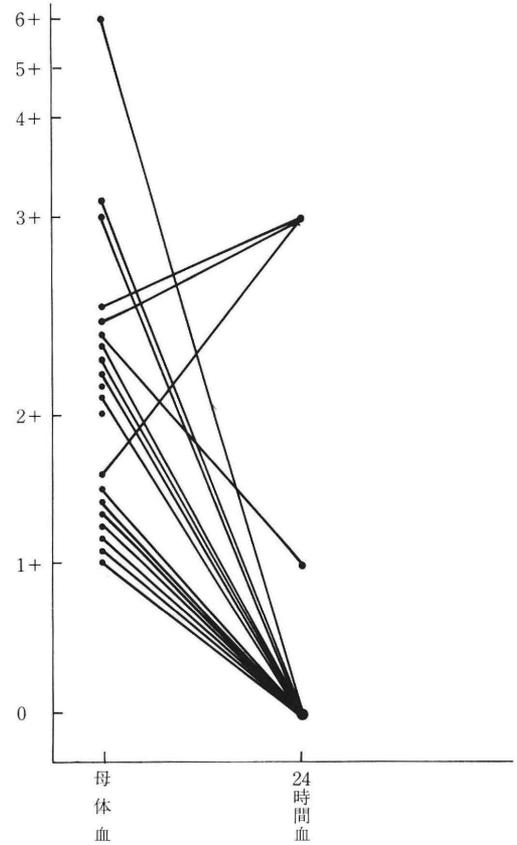


図3. CRP陽性の母から生れた児の出生24時間血のCRP

iii) 陽性例の多くは遅くとも日令5までには陰性化しており、120時間血では2+が2例(0.4%) 1+が3例(0.6%)のみであった。(図2)

iv) 母体のCRPとの相関は無い。(図3)

このことは、出生時の false positive については、陽性率の問題よりも陽性の程度の問題($\geq 3+$)、経過追跡の問題が重要であると考えられ、増強してくる case、又は経過中に陽転してくる case について要注意としてよいと考えている。また治療判定の目安足りうるかどうかという点については、高木¹²⁾はCRP単独にて十分に経過を判定しようとしているが、それについては反論も多く、CRPが他の示標よりも早く陰性化することは我々も良く経験することである。しかしながらCRPの利点は、簡便で且つ鋭敏であることにあり、一方で欠点を認識しておれば他の示標との

総合判断の上で十分に有用であり、それ単独の推移も追跡すべき価値を持っていると言えよう。従って我々は、APRと重複しつつもCRP定性を単独のパラメーターとして採用すべきと考えている。

2. I/T ratio (Immature to Total Neutrophils ratio)

細菌感染症の際に好中球の核の左方移動が見られるのは周知の事実であるが、新生児期に於ても同様の傾向が見られる。しかしながら、新生児期の好中球の動きは一樣のものではなく、時間的なズレ(24時間単位の)を持ち、更に桿状球以下の幼若球の出現の形も異なってきており、それが病的であるかどうかを読みとるのは仲々困難である。

Xanthou は、正常児、感染児の好中球の推移を

表3. 新生児期に於ける多核好中球数 (/mm³)

	At birth	12 hours	72 hours	After 72 h
Full term baby	8,000	13,000	4,000	1,000*
Premature baby	5,000	8,000	4,000	~7,000

* This count never exceed 7,000 and never fall below 1,000.
(文献 13 を改変)

表4. 新生児期に於ける幼若好中球数 (/mm³)

		Band	Metamyelo	Myelo	Promyelo
Full term baby	by 72 h	≤5,000	≤2,000	100-750	rare
	7 days	≤ 500	≤ 500	rare	
Premature baby	by 72 h	≤4,000	≤3,000	100	
	7 days	≤ 400	≤ 500	rare	

(文献 13 を改変)

調べ^{13,14)}, 正常児についてはおおよそ表3,4の如くにまとめており, これら多く支持されている。特に日令1に Neutrophilia が見られる傾向があるが, Gregory¹⁵⁾ は, これは母親の妊娠中の Estrogen の増加の反映による Transient Neutrophilia であり, 正常の反応であるとしている。この刻一刻と変動する好中球絶対数の変化, 特に各分画の変化によって新生児感染症の早期発見を目覚す試みが多くなされてきた。即ち好中球絶対数の異常増加 (>7,000/mm³), 又は異常減少 (<1,000/mm³) をもって Infection と見なすという主張であり, 特に Neutropenia は本症に特徴的に, しかも先行的に見られ Neutropenia である程重症なことが多い。しかし, 全く正常な児であっても好中球数が正常範囲を逸脱することは良く経験するところであり, 或いはその逆も多く, Akenzua¹⁶⁾, Zipursky¹⁷⁾ らは, この絶対数のみでは false negative が多く Unsatisfactory index であるとしており, 逆に Boyle¹⁸⁾ は 14% に false positive を見出したと報告している。

そこで好中球の内容, 特に幼若球の出現パターンによる分析が試みられ, 桿状球の増加による診断等が試みられたが^{16,17)}, Monroe¹⁹⁾ によれば特に GBS では幼若球絶対数のみの判断では実に 58% の Miss Diagnosis があるという。

いずれにせよこの様な経緯の中で, 好中球の微

表5. 新生児期に於ける I/T ratio

by 24 hours	24~120 hours	120 hours~
≤0.16	≤0.13	≤0.12

(文献 20 を改変)

妙な動き, 特に幼若球の動きが児の状態を反映するという事実については異論の無いところであり, 現在では好中球における幼若球の比率の問題として検討が進められてきており, B/S ratio (Band to Segment), B/T ratio (Band to Total Neutrophils) 等が Index として提唱されてきたが, 中でも I/T ratio の変化が最も信頼性が高いとされ, Monroe²⁰⁾ は表5の如くに正常値表を設定し I/T > 0.2 については Infection の可能性が大であるとし, 多く支持されるに至っている^{9,18,19)}。更に Christensen²¹⁾ は I/T ≥ 0.8 という極端な幼若球の増加は Bone marrow depletion の起きている状態であることを認め Mortality が非常に高くなると警告している。

この様に新生児感染症における好中球とその内容の変化に対する評価は種々の変遷を経る中で, 一応のところ I/T ratio の評価というところに落ち着いているものと考えられる。

4. Thrombocytopenia

重症感染症において血小板の減少が見られることは良く経験するところであり, これが First

表 6. 各症例に於ける敗血症診断時の検査値

Case	Days	APR-sc	CRP 定性	I/T ratio	Platelet	Score*
1	9	3	5+	0.27	11.8×10^4	15'
2	5	2	4+	0.124	8.0	10'
3	0	2	3+	0.33	9.0	13'
4	0	3	6+	0.72	24.1^{**}	15'
5	10	3	5+	0.5	7.8	20'

* 表 7 参照

** 日令 9 に 6.0×10^4 と低下

sign であることもあり、これをもって診断の根拠とすることもある。我々の症例においてもほぼ全例において血小板の減少が見られる。(表 6) Monroe²⁰⁾ は、感染児のうち在胎 37 週以上の 80%、37 週以下の 72% に Thrombocytopenia を見出ししている。Zipursky¹⁷⁾ は、この時期には巨大血小板が見られ、血小板寿命の短縮と同時に骨髄増殖の促進が存在していることを報告し、この Thrombocytopenia は直接に DIC とは結びつかないとしている。一方で Mehta²²⁾ は血小板減少の見られた児の 15% が DIC となり、死亡率は血小板減少 (+) の児が血小板減少 (-) の児の 16 倍の高率であると報告し、予後判断の重要なポイントとしている。

5. その他

1) 好中球の形態異常

- Döhle 小体の出現
- 中毒顆粒の出現
- 空胞形成

2) 胃内吸引液好中球の算定

などである。

III. 症 例

以下に症例を呈示する。症例 3 を除いては全て院外出生児である。

〈症例 1〉

在胎 40 週、出生体重 3338 g、新生児髄膜炎。日令 3 より発熱あり、日令 9 に当院紹介入院、CRP 5+、ARP 3、I/T=0.27 にて Sepsis と診断、CSF 所見より髄膜炎であった。日令 30、再発と思われる CSF 所見を示したが改善、日令 52、CT、EEG に異常無く退院している。経過上は CRP の陰性

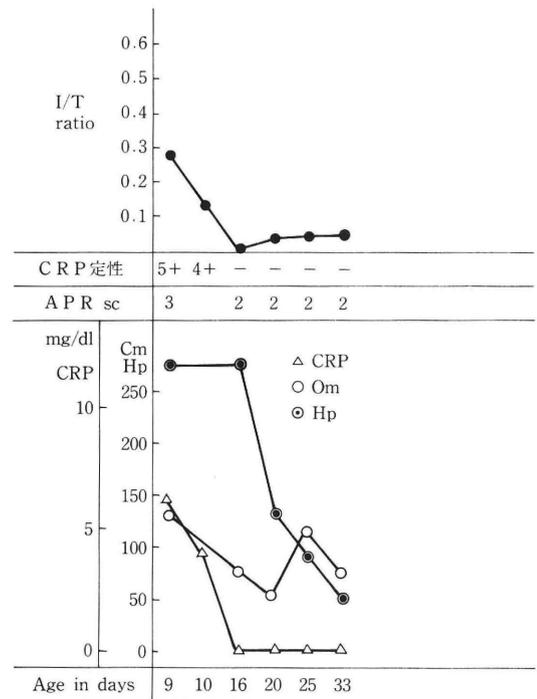


図 4. 症例 1. 在胎 40 週 3,338 g Meningitis

化が極めて早い(治療開始から 7 日)のが目立っている。(図 4)

〈症例 2〉

在胎 33 週、出生体重 1330 g、新生児肺炎。出生後特に異常無く経過していたが日令 4、陥没呼吸出現、不穏な状態となり CRP 陽転、Neutropenia、Thrombocytopenia あり、胸部 X 線の所見と併せ肺炎と診断、水平感染と考えられた。I/T=0.18、APR は Hp が常に陰性のため 2 点であったが、CRP は急激な陽転を示し、更に血小板減少 (8.0×10^4) が診断の助けとなった。(図 5)

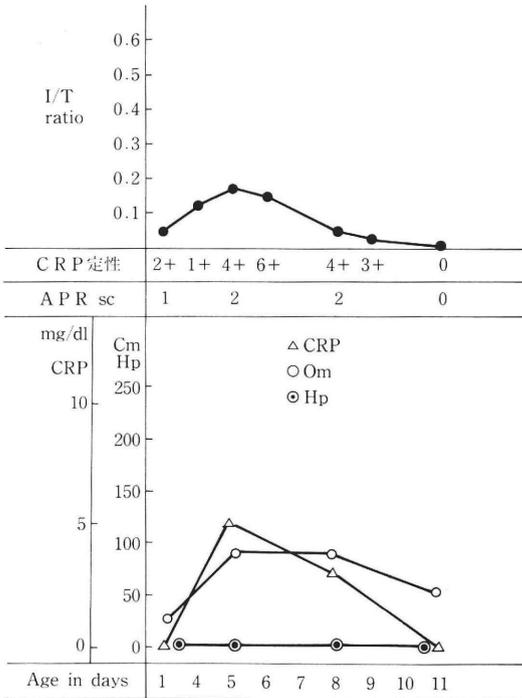


図5. 症例2. 在胎34週1,330g Pneumonia

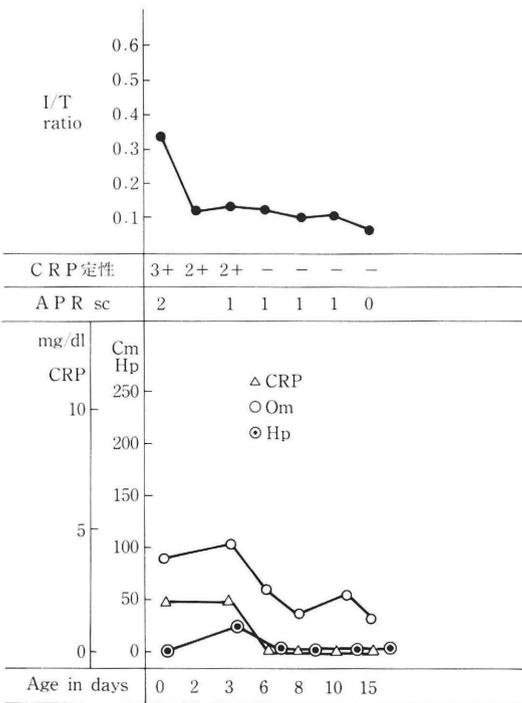


図6. 症例3. 在胎40週3,630g MAS. Sepsis

〈症例3〉

在胎40週，出生体重3630g，胎便吸引症候群，敗血症。出生時羊水混濁強く仮死I度あり，Cyanosis強く，生後12時間後当科入院，胸部X線にてMeconium Aspiration Syndrome: MASと診断，同時にNeutrophilia (31320/mm³)，I/T=0.33，Thrombocytopenia (9.0×10⁴)ありSepsisの合併と診断した。日令13まで酸素を必要とし，日令15にはAPR 0'となった。経過中CRPは日令3より低下，APRもOmを除き早期に陰性化した，抗生物質は日令8まで使用した。日令18，菌交代によると考えられる病原大腸菌による下痢の為，強度の脱水をきたしたが，日令35，経過順調にて退院した。(図6)

〈症例4〉

在胎33週，出生体重2140g，臍帯ヘルニア，敗血症，DIC。Omphaloceleの症例である。生直後よりNeutrophilia (40800/mm³)あり，I/T=0.72，APR 3'，CRP 6+と重症敗血症を合併，更に無呼吸が続き，人工換気が必要とした。日令9よりDIC (FDP 320)の状態となったが，新鮮凍結血漿とHeparinにて4日間で軽快するも，Sepsisの状態からは脱却出来ず，日令26死亡している。剖検にて右横隔膜欠損，横行結腸の走行異常(臍の後を通る)等の奇形が認められている。

DICの時期に一致してI/T ratioの正常化が見られ，幼若球の減少が見られているが，これは骨髓抑制によるものと考えている。更にAPRの低下はHpの低下によるものであるが，これは同時に進行した溶血性変化によって，Hpが消費されたものと考えており，両者ともDICの回復に従い再上昇している。この事実は，DICによる様々な変化が見せかけ上の検査値の変化をもたらすことを示しており，逆に感染が軽快したかの如き印象を与えることに注意しなければならない。(図7)

〈症例5〉

在胎41週，出生体重2860g，胎便吸引症候群，敗血症。出生前の胎便排出あり，胸部X線よりMASと診断，当初抗生物質の使用に否定的であり酸素と補液のみで経過を見ていたが，日令8，not doing wellの状態となり，CRP，I/T，APR

表7. 我々が試みに用いている感染チェック・スコア表

項目	検査値	点数*
APR	2	2'
	3	5'
CRP	2+	2'
	3+	3'
	≥4+	5'
I/T	≥0.2	5'
Platelet	≤10 × 10 ⁴	3'

* 10' 以上を陽性としている

の全てが上昇, Sepsis と診断, ABPC+GM 開始, 状態の改善まで 13 日間を要した。日令 50, 経過順調にて退院。(図 8)

以上の症例について感染症(敗血症)と診断した時点での検査結果を表 6 に望す。

既に示した通り, 新生児感染症の診断は, ひとつの検査項目にて判断しうるものではなく, 出来るだけ採血量の少ない項目を選び総合的な判断を下さなければならない。

我々は一応の目安として表 6 の 4 項目を判断の指標とし, 尚この 4 項目の Score 化を現在考慮中である。(表 7) 即ち, 総合点 10 点以上であれば感染の疑いありとして検索を進め, 治療を開始することとしている。

勿論 Score 化は, 一方では簡便な方法であるが, 反面それに頼りすぎることの危険性も充分にあり, 児の状態の細かい観察の上に乗っての総合的判断が必要であることは言を待たず, 更に症例を重ね, 検討していきたい。

V. 結 語

新生児感染症の早期診断に対する現在までの到達点を示した。

1) 新生児感染症は, 臨床症状に乏しくその反面進行が極めて早く, Sepsis, DIC に容易に陥りやすい。

2) 従って, 新生児感染症は早期発見が極めて重要な課題であり, これまでも多くの項目が客観的示標として提起されてきているが, 一項目のみ

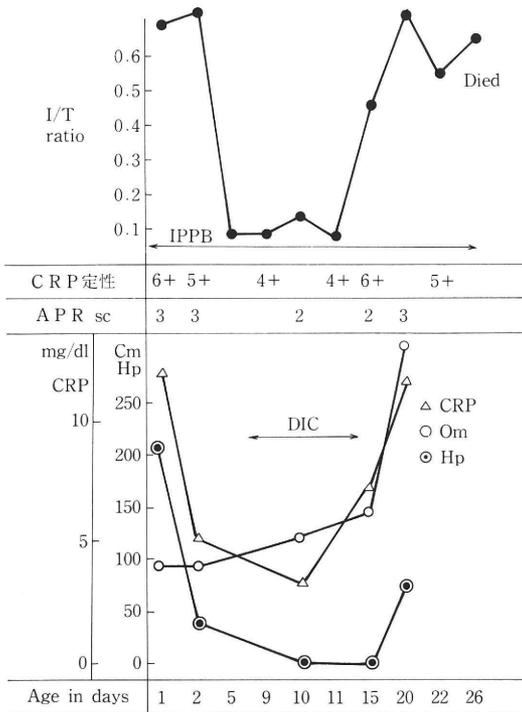


図7. 症例4. 在胎30週2,140g Omphalocele, Sepsis, DIC

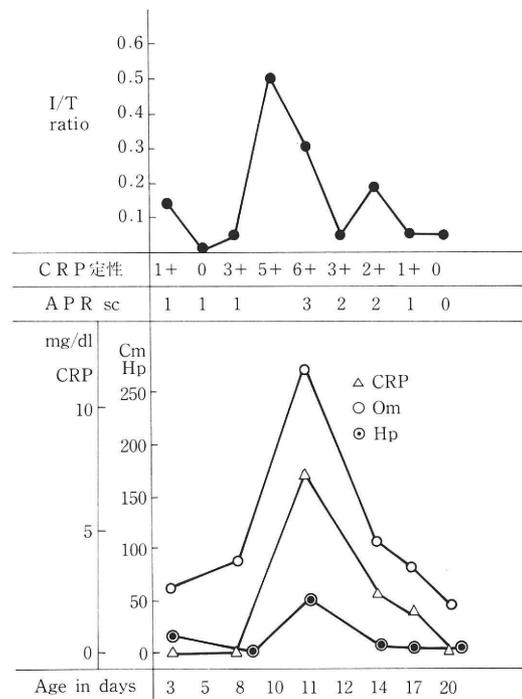


図8. 症例5. 在胎41週2,860g MAS, Sepsis

の追跡では不十分の印象を持っており、総合的な判断が必要である。

3) 我々は現在、APR, CRP, I/T ratio, 血小板数の4項目について検討しているが、症例各々についての検査値の動きは多様であり、総合判断の方法としてスコア化を試みている。

4) これまでの検査項目のうちでは、I/T ratio が最も信頼しうると考えているが、今後更に症例を重ね、検討をすすめたい。

尚、本稿を終えるにあたり、御協力頂いた本院小児病棟・産科病棟・臨床検査室の皆様へ感謝します。

(本稿の要旨は第144回小児科学会宮城地方会にて発表した。)

文 献

- 1) 後藤玄夫, 野村 恒, 服部右子, 塩入利夫, 石川 直, 柴田 隆: 新生児髄膜炎の経過に伴う急性期反応物質およびIgM, IgAの傾向とその診断的意義. 新生児誌, **8**: 91, 1972.
- 2) H. Gotoh, N. Ishikawa, T. Shioiri, H. Nomura and J. Ogawa: Diagnostic significance of serum orosomucoid level in bacterial infections during neonatal period. Acta Paediat scand., **62**: 629, 1973.
- 3) 後藤玄夫, 野村 恒, 服部右子, 村山純一郎, 石川 直: APR-scによる新生児感染症スクリーニングの試み. 新生児誌, **10**: 78, 1974.
- 4) 野村 恒, 石川 直, 服部右子, 後藤玄夫, 村山純一郎: APR-scによる新生児感染症スクリーニングの試み. 新生児誌, **12**: 290, 1976.
- 5) 後藤玄夫: APR-scによる新生児細菌感染症のスクリーニング. 小児科臨床, **30**: 757, 1977.
- 6) 赤松 洋, 川上 義, 曾根良治, 本間哲夫, 武藤隆雄: APR-scによる新生児感染症のスクリーニング成績. 小児科臨床, **32**: 98, 1979.
- 7) 曾根良治, 川上 義, 島野 了, 大久保利武, 富久屋信, 宮里達也, 赤松 洋: 新生児重症感染症におけるAPR-scの問題点. 第24回未熟児新生児研究会抄録集, **39**: 1979.
- 8) 岸本圭司, 野口博史, 井上孝夫, 篠崎正樹, 杉本和夫, 永井蓉子, 島羽 剛, 加藤喜一, 郡美夫: B群溶連菌感染症の臨床. 小児科臨床, **34**: 502, 1981.
- 9) 小栗良介, 高嶋幸男, 合屋長英: 正常および異常新生児におけるCRPの診断的意義の再検討. 小児科臨床, **27**: 1474, 1974.
- 10) Felix, N.S., Nakajima, H. & Kagan. B.M.: Serum CRP in infections during the first six months of life. Pediatrics, **37**: 270, 1966.
- 11) 益田 豊: 正常成熟児の新生児早期におけるCRPの検討. 新生児誌, **16**: 534, 1980.
- 12) 高木康雄, 菅野訓子, 山田雅明, 河野寿夫, 内藤達男: ハイリスク新生児の感染症におけるCRPの診断的意義. 新生児誌, **16**: 533, 1980.
- 13) Xanthou, M: Leucocyte blood picture in healthy full-term and premature babies during neonatal period. Arch. Dis. Childh., **45**: 242, 1970.
- 14) Xanthou, M: Leucocyte blood picture in ill newborn babies. Arch. Dis. Childh., **47**: 741, 1972.
- 15) Gregory, J. & Hey, E: Blood neutrophil response to bacterial infection in the first month of life. Arch. Dis. Childh., **47**: 747, 1972.
- 16) Akenzua, G.I., Hui, Y.T., Milner, R. & Zipursky, A: Neutrophil and band counts in the diagnosis of neonatal infections. Pediatrics, **54**: 38, 1974.
- 17) Zipursky, A., Palko, J., Milner, R., & Akenzua, G.I.: The hematolgy of bacterial infections in premature infants. Pediatrics, **57**: 839, 1976.
- 18) Boyle, R.J., Chandler, B.D., Stonestreet, B.S., & Oh, W.: Early identification of sepsis in infants with respiratory distress. Pediatrics, **62**: 744, 1978.
- 19) Monroe, B.L., Rosenfield, C.R., Winberg, A.G., Browne, R.: The differential leucocyte count in the assessment and outcome of early-onset neonatal group B streptococcal disease. J. Pediatrics, **91**: 632, 1977.
- 20) Monroe, B.L., Weinberg, A.G., Rosenfeld, C.R., & Browne, R.: The neonatal blood count in health and disease. J. Pediatrics, **95**: 89, 1979.
- 21) Christensen, R.D., Bradley, R.B., Rothstein, G.: The leukocyte left shift in clinical and experimental neonatal sepsis. J. Pediatrics, **95**: 101, 1981.
- 22) Mehta, P., Vasa, R., Neuman, L., Karpatkin, M.: Thrombocytopenia in the high risk infant. J. Pediatrics, **97**: 791, 1980.

(昭和56年6月25日 受理)