

新生児感染症

名古屋市立大学医学部

小児科助手

鈴木 重澄

助教授

戸苅 創

はじめに

新生児の全身性ヘルペス感染症やB群溶連菌感染症は病状進行が速いために、新生児を扱う医師の脳裏には鮮明に留まっているものである。他の感染症においても後手に回ったため不幸な転機をとった新生児例の経験より、早期発見、早期治療（時によっては予防治療）、そして原因追求の重要性を痛感させられているものである。さらに、出生早期からの異常が胎内感染に起因するであろう症例にも多く遭遇する。

各種抗生物質、抗ウイルス剤が開発されてきているが感染症はいまだに新生児医療において第一線に位置する重要問題である。

〔Ⅰ. 新生児感染症の特殊性〕

胎児期の感染が出生後まで影響を及ぼす可能性（持続感染など）を考慮すれば、新生児感染症を論ずる場合胎児感染症をも含めるべきである。胎児感染症は母体感染に続発する（いわゆる垂直感染）と考えられるが、重要な意義を有する感染時期が母体の不顕性感染などで不明なことが多く、出生後の検査での推測しかできない場合がある。周生期の感染においては出生後の病態が予測できる場合があり予防処置もしくは早期治療が可能となることもある。出生後の感染においては、水平感染（母体疾患、施設内感染）、母乳による感染などについて考慮しなければならない。

母体は妊娠という特殊な状況下にあり、また胎児は母体と胎盤を介して接しており発育・発達途上にある。新生児も無菌的な胎内環境より胎外環境へと劇的な変化に対応しなければならない。

〔Ⅱ. 妊娠母体と胎児〕

妊婦は免疫機能抑制状態にあるとされている。最近、妊娠の成立、継続には胎児に対する母体の拒絶反応を抑制する因子（blocking factors）の存在が重要視されている。免疫学的観点から blocking factors はキラー活性を有する細胞の誘導をブロックする物質の総称である。数多くの blocking factors が正常妊婦で認められており、感染防御という面からみると不利に作用していることも考えられる。ところが、母体に明らかな感染を認めても胎児に影響のない場合があり胎盤、卵膜、羊水などが感染防御に関与していると思われる。

〔Ⅲ. 宿主としての胎児新生児の感染防御能〕

通常、感染性異物は皮膚・粘膜から侵入するが、皮膚においては角質の存在、常在菌の存在および低い pH であることが、病原菌の定着、侵入を防御している。粘膜は粘液の排出により物理的に、また粘液中の成分により感染防御を行っている。さらに、常在細菌叢も病原菌の定着、侵入を防御している。

新生児とくに未熟児においては皮膚の構造としての角質層が不十分であり、非病原性の細菌叢が形成されておらず皮膚表面の pH は高い。胎脂中の脂肪酸の存在が感染防御に役立っているとして出生直後の沐浴を行わない理由としてあげられている。

また、新生児期の補体は成人の半分くらいしかなくオプソニン（食細胞の菌の取り込みを助けるもの）活性、遊走化活性が低下している。好中球の貪食能はオプソニン活性が低いこと、抗体産生の低いこともあり低下している。マクロファージの遊走、貪食、殺菌能のいずれもが低下している。これらは細菌感染防御という面から不利であり、新生児の易感染性が説明される。

一方、ウイルス感染に対する防御はリンパ球のキラー T 細胞、NK 細胞によりウイルス感染細胞を攻撃すること、および遊離ウイルスへの中和抗体で増殖を阻止することで行われる。新生児期にはこれらリンパ球の活性は低く細菌同様ウイルスに対する易感染性があり、重症化する。

母体血清中の免疫グロブリンのうち IgG のみが胎盤能動より輸送される。グラム陰性桿菌に対する抗体である IgM の移行のないことは同菌種による全身感染の危険性が高い。

さらに、新生児期の分泌型 IgA の欠如は粘膜における感染防御においては不利であり、IgA を多量に含む母乳とくに初乳の早期投与は消化管における感染防御にとって重要な意義がある。さらに、初乳は腸管内でのビフィズス菌の発育を促進し病原性細菌とくに大腸菌の増殖を抑えたり、補体や抗細菌物質（リゾチーム、ラクトフェリン）、細胞成分としてマクロファージ、多核白血球、リンパ球を多く含有しており、感染防御に大きな役割を果たしている。

〔Ⅳ．感染時期、感染経路〕

1. 胎児期感染（経胎盤感染）

一般に TORCH 感染症として先天性感症の代表、トキソプラズマ、風疹、サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルスほか知られている。感染時期によっては奇形、中枢神経系異常など重篤な症状を呈する。

周生期の母体の感染症は出生新生児の予後を大きく左右する可能性がある。たとえば、水痘（・带状疱疹）ウイルス感染症においては、母親が潜伏期の間に出生した児は生後水痘に曝露されない限り児は水痘に罹患しない。

母親の水痘発症後 0～4 日に出生した児は母体の抗体上昇のみられない時期であり当然移行抗体中にも抗体がなく、全身性の重症水痘となる可能性がある。

母親の水痘発症後 5 日以上経過して出生した児は母体の抗体が移行しており、発症しても軽症である。

2. 上行感染

PROM、早産の誘因として上行性感症である絨毛羊膜炎（chorioamnionitis）が重要で卵膜の形態学的変化および子宮収縮によるとされている。したがって、PROM、早産例では感染の関与を常に念頭に入れておかねばならない。

3. 産道感染

母体血からの感染と腔内細菌・ウイルスの感染がある。B 型肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス、B 群溶連菌感染などが知られている。妊婦の陰部ヘルペス感染を認めれば帝王切開を行う。ハイリスクの B 型肝炎母体児ではガンマグロブリンとワクチンにて母子垂直感染が予防できる。B 群溶連菌が腔内に認められる母体児では注意深い経過観察が必要となる。

4. 母乳感染

HTLV-1 ウイルスの垂直感染は母乳による感染が主であるとされているが、感染成立には、ウイルス量、リンパ球活性ほかの状態、ホスト側の状態等種々の因子が関与し詳細は不明である。抗体陽性の母親へは正確な情報を提供し、授乳指導を行う。母乳を

希望する場合には、母乳を凍結するなどリンパ球を破壊する処置を考慮する場合もある。
サイトメガロウイルスも母乳より感染することが知られている。

5. 水平感染

易感染性の新生児未熟児を扱う医師、助産婦、看護婦はもちろんのこと児に接する母親からの感染および同施設内の児からの感染を防ぐことは重要であり、自己管理や手洗いの励行は常識である。

水平感染（施設内感染）については地域の感染症流行状況の把握が必要である。

症 状

新生児の感染症は、はっきりした症状の発現時には病的状態はかなり進行していると考えねばならない。症状は感染症に特有のものではなく、体温（高体温、低体温）、呼吸状態（無呼吸、呻吟、多呼吸、チアノーゼ）、循環状態の変化（血圧低下、皮膚蒼白）や消化器症状（嘔吐、腹部膨満）、神経症状（痙攣、嗜眠）として現れる。大事なことは、症状発現以前に大部分の正常新生児の中から異常を見つける、もしくは見逃さない目、感覚であり「なんとなく元気がない、なんとなくおかしい（not doing well）」との印象を感じ取る（気付く）ことが早期診断、早期治療につなげるためにも重要である。

not doing well を含めた種々症状発現時には保育環境のチェック、授乳量の確認とともに注意深い診察を行うが、決めつけない柔軟な診療態度が必要である。特定の疾患が診断できない場合はまず感染症を疑う過剰診断（over diagnosis）もやむを得ない。sepsis work up、ウイルス分離を行い培養の結果を待たずに抗生剤や抗ウイルス剤を開始する。感染症/ハイリスク児においては症状がなくとも sepsis work up は行っておく。

診 断

感染症の診断は原因因子の証明であり、直接的には sepsis work up として血液、尿、胃液、咽頭、便、髄液などの培養、出生直後では耳孔、鼻孔、臍部、気管内吸引液の培養、またウイルス感染症が疑われれば尿、便、髄液、咽頭ぬぐい液をウイルス分離用に提出する。最近では PCR 法による DNA 診断が早期診断に用いられている。間接的証明には抗体の上昇とくに IgM 抗体値の上昇が利用される。これらは必要であれば繰り返し行う。

検査所見としては白血球数の増加（25,000以上）、減少（4,000～5,000以下）、I/T 比の上昇（0.2～0.3以上）、CRP 陽性、APR（acute phase reactants: CRP, Haptoglobin, α_1 acid glycoprotein）スコアの上昇は感染症の補助診断として有用である。また血小板減少、血糖値の上昇、TB 値の上昇、アシドーシスの存在は重症感染症を示唆する。

治 療

治療の前には必ず培養検査およびウイルス分離を行い、可及的速やかな治療すなわち新生児感染症＝敗血症、髄膜炎として加療する。細菌感染症で起炎菌不明の場合 AB-PC と GM の併用が一般的である。耐性ブドウ球菌に対しては AB-PC に変わり第一、第二世代セフェム系（CET, CMZ）が用いられ、併用のアミノグルコシド系薬剤としては AMK や TOB が使用される。

髄液移行の良好な CTX が聴力障害、腎障害のあるアミノグルコシド系薬剤に変わって使用されることも多い。問題のメチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA）に対しては CMZ、FOM の併用、最近使用できるようになった VCM（バンコマイシン）が有効である。

臨床症状、検査所見より有効性を判断するが、治療前に行った培養検査の結果で薬剤の

感受性を参考にする。有効でない場合いたずらに抗生物質を次々に変更しない。

ウイルス感染症においてはヘルペス（単純，帯状）に対するゾビラックス（Acyclovir），サイトメガロウイルスに対するデノシン（Ganciclovir）が知られている。

原因療法以外の治療として，保温，循環動態の改善（輸液，輸血，ドパミン使用），電解質の補正，血糖の維持，呼吸障害時には酸素投与，人工換気管理が必要となる。敗血症など重症感染症には交換輸血（部分交換輸血も含め）により劇的な改善が認められることがある。

注意深い診療とモニター類での観察が必要であり，できるだけ一般状態を良好に維持できるようにする。

抗生物質，抗ウイルス剤

薬品名	商品名	用量・用法（1日量として）		参考 im：筋注，iv：静注，po：経口
		日齢7未満	日齢7以上	
Ampicillin (AB-PC)	ピクシリン ペントレックス	100mg/kg 分2 im, iv	100～150mg/kg 分3 im, iv	髄膜炎，敗血症時：200～400mg/kg の大量を使用することがある 抗生剤の使用に関しては 1. 新しいものに飛びつかないこと 2. 早期に使用し，早期に中止する 3. 必ず各種培養を行ってから使用 4. 用量：より大量使用もありうる 5. 筋肉量の少ない未熟児新生児では 筋注を行う症例は限られる 6. 代謝・排泄部位である肝臓，腎臓 への影響について定期的検査必要 7. アミノグリコシド系薬剤では 聴力障害に注意 8. 出生体重，在胎週数によって 用量は異なる
Cephalothin (CET)	ケフリン	40～60mg/kg 分2 iv	60～80mg/kg 分3～4 iv	
Cefmetazole (CMZ)	セフメタゾン	40～60mg/kg 分2 iv	75～100mg/kg 分3 iv	
Cefotaxim (CTX)	クラフォラン セフォタックス	100mg/kg 分2 im, iv	150mg/kg 分3 im, iv	
Amikacin (AMK)	アミカシン	15～20mg/kg 分2 im, iv	30mg/kg 分3 im, iv	
Gentacin (GM)	ゲンタシン	5mg/kg 分2 im, iv	7.5mg/kg 分3 im, iv	
Tobramycin (TOB)	トブラシン	4mg/kg 分2 im, iv	6mg/kg 分3 im, iv	
Vancomycin (VCM)	バンコマイシン	30mg/kg 分2 iv	45mg/kg 分3 iv	
Fosfomycin (FOM)	ホスミン	100～200mg/kg 分2～4，静注		MRSAに対して
Acyclovir	ゾビラックス	5～10mg/kg/回×3/day, 1時間以上かけて点滴静注		単純ヘルペス感染症 少なくとも10日間使用
Ganciclovir	デノシン	5mg/kg/回×3/day, 1時間以上かけて点滴静注		サイトメガロウイルス感染症
Ara-A	アラセナ-A	15mg/kg/day, 24時間持続点滴		ACV耐性単純ヘルペスに，10日間使用

まとめ

病状進行が急速で重症化しやすい新生児感染症は予防が大事であり回避できる処置をとる。予測のつかなかった感染症はまず疑うことに始まり，検査後の早期治療が鉄則である。感染症でなければ経過，検査結果を参考に治療を中止すればよく早期に短期間の過剰治療もやむを得ない。