

Ⅱ. クリニカルカンファランス—これだけは知っておきたい—

4. 産婦人科感染症への戦略

2) 新生児医療における MRSA 感染症

自治医科大学
小児科助教授
高橋 尚人

座長：獨協医科大学教授
稲葉 憲之

MRSA の高度耐性・多剤耐性化と毒素産生株への収斂

現在、本邦の新生児施設でみられる MRSA はペニシリン系やセファロスポリン系の β -lactam 抗菌薬に対し *mecA* 遺伝子の活性化により高度耐性化しているだけでなく、アミノグリコシド系にはその修飾酵素による不活化、マクロライド系には耐性リボソーム産生、テトラサイクリンには蛋白合成レベルでの耐性と能動的排出による耐性獲得など種々の方法により耐性化しており、感受性のある抗菌薬は非常に限られている。

新生児は無菌的な状態で出生することから、容易に MRSA の保菌者となるが、通常その保有がすぐに感染症につながるわけではない。しかし免疫能が十分でないことやカテーテルなどの異物の存在により、特に早産児では重症感染症にいたることがまれでない。白倉らの全国調査の報告では超低出生体重児の生後 3 日以後の重症感染症の 40% が MRSA によるとされ、その 3 割近くが死亡している¹⁾。

MRSA は膿瘍形成による臓器感染症発症のほか、外毒素分泌により全身感染症をきたす。このうち、腸管毒素 (enterotoxins) と toxic shock syndrome (TSS) toxin-1 (TSST-1) はスーパー抗原^{2)~5)}として宿主の免疫系を異常に賦活化し全身症状を誘導する。TSS⁶⁾や近年急速に本邦の新生児施設に広まっている新生児 TSS 様発疹症 (Neonatal TSS-like exanthematous disease: NTED)^{7)~10)}はこれらの外毒素による疾患である。現在本邦の主な病院で分離される MRSA はコアグラーゼ II 型の TSST-1/SEC 産生株に収斂しており¹¹⁾、今後これらの疾患の増加・蔓延が非常に危惧される。

スーパー抗原性外毒素

1989年に White et al. は通常の免疫抗原と同様、MHC (主要組織適合抗原) 分子の存在下で免疫応答のクローン性 (抗原特異性) を規定する T 細胞レセプターを刺激伝達装置として利用し T 細胞を刺激するが、限られた T 細胞クローンだけでなく膨大な数の T 細胞を一括して活性化する能力がある一群の物質をスーパー抗原と呼んだ²⁾。スーパー抗原性外毒素には直接的細胞障害作用が全くなく、宿主の T 細胞の異常活性化による過量のサイトカイン産生により毒性を発揮する³⁾⁴⁾。図 1¹²⁾にスーパー抗原による疾患の代表である

MRSA Infections in Neonatal Medicine

Naoto TAKAHASHI

Department of Pediatrics, Jichi Medical School, Tochigi

Key words: MRSA · TSST-1 · TSS · Superantigen · NTED

TSSの基本病態を示す。これら外毒素にさらされた場合、単純計算では体内の10～20%のT細胞が一気に活性化される可能性がある。細菌性スーパー抗原の多くは古くから細菌外毒素として知られていた水溶性単純蛋白質である^{3)~5)}。スーパー抗原性外毒素により活性化されるT細胞のTCRV β レパートワが厳密に決まっているという特徴がある。

Toxic shock syndrome(TSS)

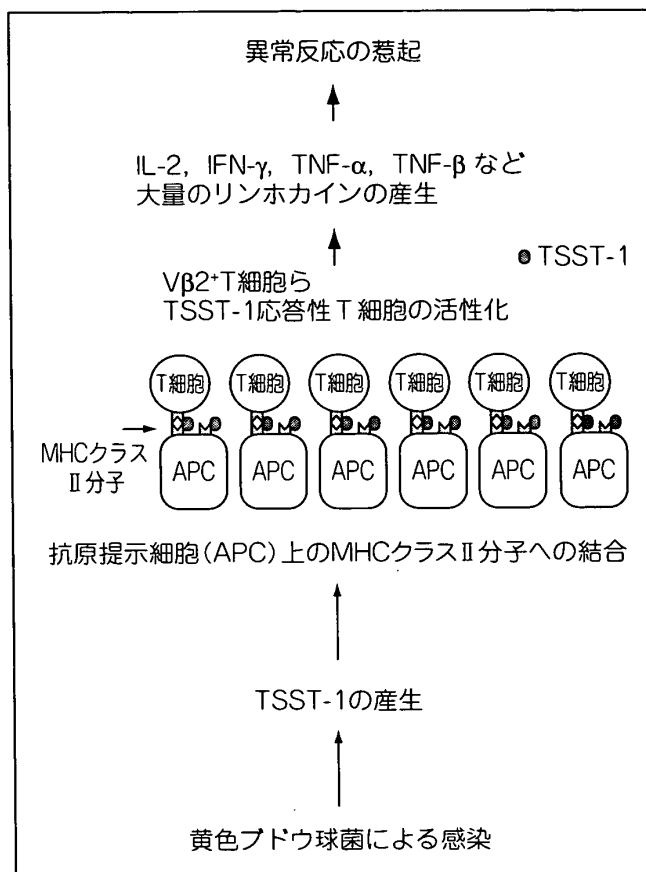
黄色ブドウ球菌産生スーパー抗原による疾患の代表がTSSで、1978年米国の小児科医 Todd et al. により8～17歳の主に小児例が最初に報告された⁶⁾。1980年代に入り米国でTSSの診断基準が作成され、また女性の生理用品の使用に伴う大流行がみられ、1981年以降、毒素解析の報告が続き、1984年のシンポジウムでTSST-1の名称が与えられた。表1⁵⁾にTSSの臨床診断基準を示す。主症状は高熱、表皮剥離を伴う発疹、低血圧である。このほか多臓器不全を伴い、種々の症状を呈する。

最近、産褥TSS症例の報告がみられてきている¹³⁾。TSST-1は食中毒毒素でもあり、年齢が増すほど抗TSST-1抗体を保有する割合が増すことが知られている。我々の検討で本邦の正常妊婦の約35%は抗体をもたない¹⁴⁾ことから、TSSを発症する可能性をもっている。今後TSST-1/SEC産生MRSAの蔓延と関係し母体TSS症例の増加が懸念される。

上述のようにスーパー抗原性外毒素により活性化されるT細胞はそのTCRV β レパートワが厳密に決まっており、TSST-1であればV β 2ないし4陽性T細胞が活性化される。このTCRV β 2陽性T細胞の活性化はSRL社により「TSSA」の項目名で検討できるようになっているので、母体TSS発症の疑いのある症例ではこの検査を提出すべきである。

新生児TSS様発疹症(NTED)

NTEDは90年代に入り本邦に蔓延している疾患で、新生児特有の発疹症として、その



(図1) toxic shock syndrome の病態生理¹²⁾

(表1) toxic shock syndrome の臨床診断基準⁵⁾

- ・発熱(38.9度以上)
- ・発疹(1～2週間後の表皮剥離を伴うびまん性紅斑)
- ・低血圧(小児では年齢別分布の5パーセント以下の収縮期血圧低下)
- ・3臓器以上の異常
 - ・消化器(嘔吐、下痢など)
 - ・筋(筋肉痛、CKの上昇)
 - ・粘膜(咽頭・結膜の充血)
 - ・腎(BUN, Crの上昇)
 - ・肝(ビリルビン, AST, ALTの上昇)
 - ・中枢神経(部分的神経異常を伴わない中枢意識障害)
- ・除外項目あり(一部改変)

名称が提唱されている⁹⁾¹⁰⁾¹⁵⁾。発症機序は図1¹²⁾に示したTSSのそれとほぼ同様と考えられるが、通常NTEDは軽症で自然軽快し、ショックを呈することはほとんどない。

主症状は、正期産児の場合生後早期の発熱とそれに引き続く発疹である。発疹は全身にひろがる2～3mm程度の径の丘疹状紅斑で融合傾向がみられ、2～3日の経過で自然に消退する。このほか高ビリルビン血症が時にみられる。早産児では発熱例は少なく、発疹はやや長期化する傾向があり、無呼吸発作、胃内容の停滞、動脈管閉存症の増悪等の症状もみられる。血小板減少は本疾患に特異的でほぼ全例(約95%の症例)で15万/mm³以下となる。またCRPは1～5mg/dlの弱陽性例がほとんどで、白血球は発症の1～2日後にリンパ球および顆粒球ともに増加する。NTEDの臨床診断基準を表2に示す。TSST-1反応性のVβ2陽性T細胞の特異的な増幅・活性化の確認により確定診断される¹⁶⁾¹⁷⁾。

NTED発症児はほとんどMRSA保菌児であるが、その圧倒的多数は無症状である。その理由は保菌児の約7割が母体からの移行抗体により守られていることによる¹⁴⁾。本疾患は細菌感染症であるが、多くの場合軽症で自然軽快することから必ずしも抗菌薬投与は要しない。ただし早産児など重症化の可能性がある場合は呼吸心拍モニター管理等を含めた新生児集中治療室(NICU)管理が必要で抗菌薬投与を行うべきであろう。発症予防に抗TSST-1抗体は有効であるが、治療としての免疫グロブリン製剤投与の有効性は確立していない。

全国主要新生児施設に対し行ったアンケート調査では、過去にNTEDと考えられる症例を認めた施設は2000年には76/90(85.6%)で、NTEDが本邦に広く蔓延していることがわかる¹⁵⁾。これらアンケート調査で、決まってひとつの産院から患者が搬送されてくると回答した新生児施設が複数あり、一般産院でもこの疾患に対する認識と正しい対応が求められる。

MRSA 排除への対策・家族への対応

MRSA保菌への対応としては、CDCガイドラインによるStandard precautionおよび状況に合わせたContact precautionの追加により対応する。原則はあくまで一処置二手洗いであり、この基本を徹底する。最近、児に触れる際の手袋着用追加が多くの新生児集中治療室で行われてきており、有効との報告が多い¹⁸⁾。このほか、比較的有效性のあるものとして保菌児、非保菌児の区域分け、気管吸引の際の閉鎖式回路(Closed system)の使用があげられている。また学会報告などではMRSA付着リネンの交換時、MRSAの飛散に注意すべきとされている。ガウンは児に直接触れる際に着用すべきであり、マスクは通常必要ない。

各新生児施設において、種々の菌定着防止対策が行われているが、残念ながらMRSA保菌率を減ずることには成功していない。本邦の新生児集中治療室におけるMRSA保菌率は全国アンケート調査では25～49%という回答が最も多かった¹⁹⁾。この事実に鑑み、日本小児科学会新生児委員会は、感染のリスクがより高い人の集団である病院の中で、それ

(表2) 新生児TSS様発疹症(NTED)の臨床診断基準

- | |
|--|
| 1. 原因不明の発疹
全身性丘疹状紅斑，融合傾向を示す．表皮剥脱を来すことは通常ない．
2. 以下，3項目のうち，ひとつ以上合併
1)発熱(直腸温38度以上)
2)血小板減少(15万/mm ³ 以下)
3)CRP弱陽性(1～5mg/dl)
3. 既知の疾患は除く
以上3項目すべてを満たす |
|--|

を皆無にすることはきわめて困難であるのが現状とする委員会報告を学会誌に掲載した²⁰⁾。この報告の中で、MRSAを保菌する新生児については、その事実とともに正しい医学情報を家族に伝えるべきであり、その際、家族に無用な不安を与えないように配慮するべきとされている。新生児集中治療室でのMRSA保菌については、病院側が隠すべきではないといえる。しかし、MRSA感染症に対しては厳重な管理が必要であることはいうまでもなく、また正常新生児室でのNTED発症は極力予防されるべきである。

《参考文献》

1. 臼倉幸宏, 五十嵐健康, 塙坂八重, ほか. 新生児感染症の実態調査—超低出生体重児における重症院内感染症についての検討—. 日本新生児学会雑誌 1998; 34: 429
2. White J, Herman A, Pullen AM, et al. The V β -specific superantigen staphylococcal enterotoxin B: stimulation of mature T cells and clonal deletion in neonatal mice. Cell 1989; 56: 27—35
3. 内山竹彦. 細菌性スーパー抗原と感染症. モダンメディア別冊 1997; 43: 312—321
4. Uchiyama T, Yan X, Imanishi K, et al. Bacterial superantigens-mechanism of T cell activation by the superantigens and their role in the pathogenesis of infectious disease. Microbiol Immunol 1994; 38: 245—256
5. Kotzin BL, Leung DY, Kappler J, et al. Superantigens and their potential role in human disease. Adv Immunol 1993; 54: 99—165
6. Todd J, Fishaut M, Kapral F, et al. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I Staphylococci. Lancet 1978; 2: 1116—1118
7. 高橋尚人, 仁志田博司, 猪野雅孝, ほか. 原因不明の早期新生児発疹症. 日本新生児学会誌 1995; 31: 371—377
8. Takahashi N, Nishida H. A new exanthematous disease with thrombocytopenia in newborn infants. Arch Dis Child 1997; 77: F79
9. Takahashi N, Nishida H, Kato H, et al. Exanthematous disease induced by toxic shock syndrome toxin-1 in the early neonatal period. Lancet 1998; 351: 1614—1619
10. Takahashi N, Kato H, Imanishi K, et al. Immunopathophysiological aspects of an emerging neonatal infectious disease induced by a bacterial superantigen. J Clin Invest 2000; 106: 1409—1415
11. Cui Longzhu, 花木秀明, 平松啓一. TSST-1産生株の疫学とTSST-1産生に及ぼす血清の影響について. 日本細菌学雑誌 1998; 53: 155
12. 内山竹彦, 今西健一, 仁志田博司, ほか. 新生児のMRSA感染症; 新生児TSS様発疹症(NTED)とスーパー抗原性毒素. 感染・炎症・免疫 2001; 31: 198—206
13. 岩淵理子, 安達知子, 工藤美樹, ほか. 出産後にMRSAによるtoxic shock syndromeを発症した2症例. 日産婦・新生児血液学会雑誌 1998; 8: S93—S94
14. 服部美奈子, 高橋尚人, 仁志田博司, ほか. 新生児TSS様発疹症 Neonatal TSS-like exanthematous disease(NTED)—第7報—本邦における母体血清中の抗黄色ブドウ球菌外毒素抗体価の検討. 日本新生児学会雑誌 1999; 35: 265
15. 高橋尚人. 新生児TSS様発疹症NTED—細菌性スーパー抗原による新しい疾患—. 日本小児科学会雑誌 2001; 105: 1149—1155
16. 高橋尚人. 新生児TSS様発疹症に対する検査. 周産期医学 2000; 30 suppl: 685—689

-
17. 高橋尚人, 仁志田博司, 佐久間泉, ほか. 新生児 TSS 様発疹症—最近の知見から—. 日本未熟児新生児学会雑誌 2000; 12: 36—40
 18. 長谷川功, 徳田幸子, 羽田 聡, ほか. 当院 NICU におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)対策の検討—ディスポ手袋着用の効果—. 日本新生児学会雑誌 2001; 37: 474—478
 19. 崔 信明, 高橋尚人, 仁志田博司. MRSA 感染及びその対策に関する意識調査. 日本小児科学会雑誌 2001; 105: 1123—1125
 20. 日本小児科学会新生児委員会. 新生児医療における MRSA に関する日本小児科学会新生児委員会の見解. 日本小児科学会雑誌 2001; 105: 904—905