

新生児感染症 —臨床的特徴とその診断—

Neonatal Infections

—Clinical Manifestation and Diagnosis—



早川 昌弘

Masahiro HAYAKAWA

新生児感染症は、その感染経路や臨床症状が小児、成人の感染症と異なる。また、新生児は免疫能が未熟ために、日和見感染を発症したり、感染症が重症化する症例が少なくない。早期診断および早期治療が不可欠なのだが、病初期の臨床症状が非特異的であるため、早期診断に苦慮することがある。微細な臨床症状の変化から新生児感染症を疑い、血液検査などで診断を確定する必要があるが、特にC反応性蛋白(C-reactive protein；CRP)の経時的測定は新生児感染症の診断に有用である。

The clinical characteristics of infections in neonates are different from those in children and adults. Especially, some neonates suffer from opportunistic infections and critical infections because neonates are physiologically immunocompromised. It is important that neonatologists must make an early diagnosis and begin early treatments. However, early diagnosis sometimes is difficult because clinical symptoms are non-specific in early stage. Neonatologists should suspect neonatal infections when neonates have subtle symptoms. The diagnosis should confirm by laboratory data. Serial evaluation of C-reactive protein is useful for diagnosis of neonatal infections.

はじめに

新生児感染症は児の予後に影響する最も重要な疾病の1つである。母体の状態が児に関与することが小児や成人の感染症とは大きく異なり、先天性サイトメガロウイルス感染症などの垂直感染や臍内の細菌による上行感染、産道感染などが周産期のみ起こりうる。また、出生直後の新生児は無菌状態であるため、多くの症例では新生児集中治療室(NICU)の環境に存在する細菌が定着し、特に早産児では免疫能が未熟であり生理的に易感染性であるため日和見感染を起こす。感染症による死亡や重篤な合併症を回避するには早期診断・早期治療が原則であり、臨床症状の微細な変化を見逃さず、血液検査などで感染症の診断を確定することが重要である。本稿においては、新生児感染症の特徴とその診断方法について解説をする。

新生児感染症の特徴

新生児感染症はTable 1に示すように全身の臓器が標的となる。小児や成人の感染症と異なることは、胎盤を通じて感染する先天感染、分娩中に感染する産道感染、母乳を介して感染する母乳感染などがある。医療関連感染症は、小児、成人同様に重要な感染経路である。

Table 1 新生児の感染症

中枢神経感染
髄膜炎 硬膜下膿瘍
気道感染
肺炎, 肺膿瘍
血液(血流)感染
敗血症, カテーテル感染
腸管感染
細菌性腸炎, カンジダ腸炎
皮膚感染
膿痂疹, ブドウ球菌熱傷様皮膚症候群
尿路感染
骨髄炎
眼感染
術創の感染

発症時期により早発型感染症、遅発型感染症に分類されている。厳密な定義はされていないが、一般的に生後72時間以内の発症を早発型感染症、それ以降の発症を遅発型感染症としている。早発型感染症は、陣痛発来前の破水、分娩中の母体発熱、GBS(Group B Streptococcus)保菌母体、絨毛膜炎などの妊娠分娩合併症と関連しているが、遅発型は分娩合併症との関連はすくない。

Table 2 新生児感染症の症状

全身状態	循環器症状
Not doing well 皮膚色不良 発熱 低体温 末梢冷感 活気不良 乏尿	徐脈 頻脈 低血圧
	消化器症状 哺乳力低下 嘔吐 胃残渣増加 腹部膨満 下痢
呼吸器症状	神経症状
無呼吸 多呼吸 呼吸窮迫 気道分泌物増加	痙攣 傾眠傾向

臨床症状

新生児感染症はTable 2に示すように多彩な臨床症状を示す。多くの場合では病初期の症状が非特異的であるため注意が必要である。新生児医療では「普段と比べてなんだか調子がわるい」という状態を「Not doing well」と表現している。「Not doing well」は哺乳不良、皮膚色の不良などが総合的に集まったものであり、「Not doing well」の時は、児に対する詳細な観察・診察が必要となる。また、体温、呼吸数、心拍数などのバイタルサインの変化を認めるときは必ず感染症のチェックをすることが重要である。

新生児感染症における各種検査

血液培養

新生児感染症を疑った際には抗生剤を投与する前に各種培養を行う。血液培養は敗血症・菌血症の診断に不可欠であるため、皮膚常在菌の混入がないように清潔操作にて検体を採取する。医原性貧血を回避するため血液検体量を少量にしがちであるが、Connellらの検討では適切な血液検体量を採取しないと培養陽性率が約半分となることを示しており(5.1% vs. 2.6%)^[1]、不十分な検体量では敗血症・菌血症の診断が偽陰性となる危険性がある。好気性菌、嫌気性菌ともに培養可能な血液培養ボトルを使用することで検体量を減らすことが可能である。

血液検査

感染症の診断には様々な検査項目が感染マーカーとして利用されており、特に血算とC反応性蛋白(C-reactive protein: CRP)は感染マーカーとして広く利用されている。結果の解釈には診断に対する感度、特異度を理解する必要がある。

血算

新生児の白血球数は、在胎期間や妊娠高血圧症候群などの母体合併症に影響をうけるため白血球数のみでは診断価値は低い。白血球分画が感染症診断に有用であり、全好中球

数に占める未熟好中球数の割合(I/T比)が0.2以上である場合は感染症が疑われる。この基準で感度は90~100%、特異度は50~78%である^[2]。しかしながら、出生直後は白血球数、I/Tは劇的に変化するため、出生直後における検査結果の解釈には注意が必要である^[3]。また、重症感染症の際に血小板減少を伴うことを経験するが、感染症の診断においては感度、特異度ともに低いと報告されている^[4,5]。

C反応性蛋白(C-reactive protein; CRP)

CRPは、炎症反応や組織破壊に伴い上昇する急性期反応物質であり、肺炎球菌のC多糖体と結合するためこの名称となった。感染・炎症などに伴い6~8時間の応答時間で上昇するため、早期診断においては感度が低いとされている。Benitzらは、感染徴候発現時のCRP値、感染徴候発現8~24時間後のCRP値、感染徴候発現後24~48時間後のCRP最高値、感染徴候発現48時間以内のCRP最高値と感染症診断について検討した^[6]。CRPのカットオフ値を1.0 mg/dLとした場合、早発型感染症では感染徴候発現時のCRPでは感度は35%と低かったが、発症48時間以内のCRP最高値では感度88.9%であった(Table 3)。一方、遅発型感染症においては、感染徴候発現時のCRPの感度は61.5%と早発型感染症に比べて高い。しかしながら、遅発型感染症患児の約40%では感染徴候発現時のCRPが正常値であることに注意する必要がある。遅発型感染症においても早発型感染症と同様に経時的CRP測定により診断感度が改善する(Table 3)。感染徴候発現8~48時間のCRP最高値と感染症診断の陽性的中率との関係については、遅発型感染症ではCRP値が2.0 mg/dLで陽性的中率が20%以上であった。早発型感染症で

Table 3 細菌感染症、真菌感染症におけるCRPの有用性

早発型感染症

	CRP #1	CRP #2	CRP #2 & #3	CRP ×3
感度 (95%信頼区間)	35.0% (30.2-40.6)	78.9% (72.0-86.4)	88.9% (80.8-94.3)	88.9% (80.8-94.3)
特異度 (95%信頼区間)	90.0% (88.1-91.9)	78.4% (75.8-81.0)	73.8% (71.1-76.6)	70.5% (67.7-73.4)
陽性的中率 (95%信頼区間)	6.7% (1.9-11.4)	6.7% (3.4-10.0)	6.0% (3.1-8.8)	5.2% (2.2-7.7)
陰性的中率 (95%信頼区間)	98.6% (97.8-99.3)	99.5% (99.3-99.6)	99.7% (99.5-99.9)	99.7% (99.5-99.8)

遅発型感染症

	CRP #1	CRP #2	CRP #2 & #3	CRP ×3
感度 (95%信頼区間)	61.5% (48.3-74.8)	84.4% (80.5-87.3)	96.4% (90.9-99.1)	97.5% (93.6-99.4)
特異度 (95%信頼区間)	68.9% (61.0-76.8)	74.6% (66.7-82.7)	71.8% (63.6-79.9)	60.5% (52.0-68.9)
陽性的中率 (95%信頼区間)	43.8% (32.5-55.2)	47.4% (34.4-60.5)	45.0% (32.4-57.6)	43.3% (33.1-53.6)
陰性的中率 (95%信頼区間)	82.0% (74.8-89.1)	94.6% (93.3-95.5)	98.8% (97.0-99.7)	98.7% (96.7-99.7)

CRP #1: 感染徴候発現時のCRP値(初回検査)

CRP #2: 感染徴候発現8~24時間後のCRP値(2回目検査)

CRP #2 & #3: 感染徴候発現8~48時間後(2回目, 3回目検査)でより高いCRP値

CRP ×3: 感染徴候発現48時間以内(1~3回目検査)で最大のCRP値(文献^[6]より引用改変)

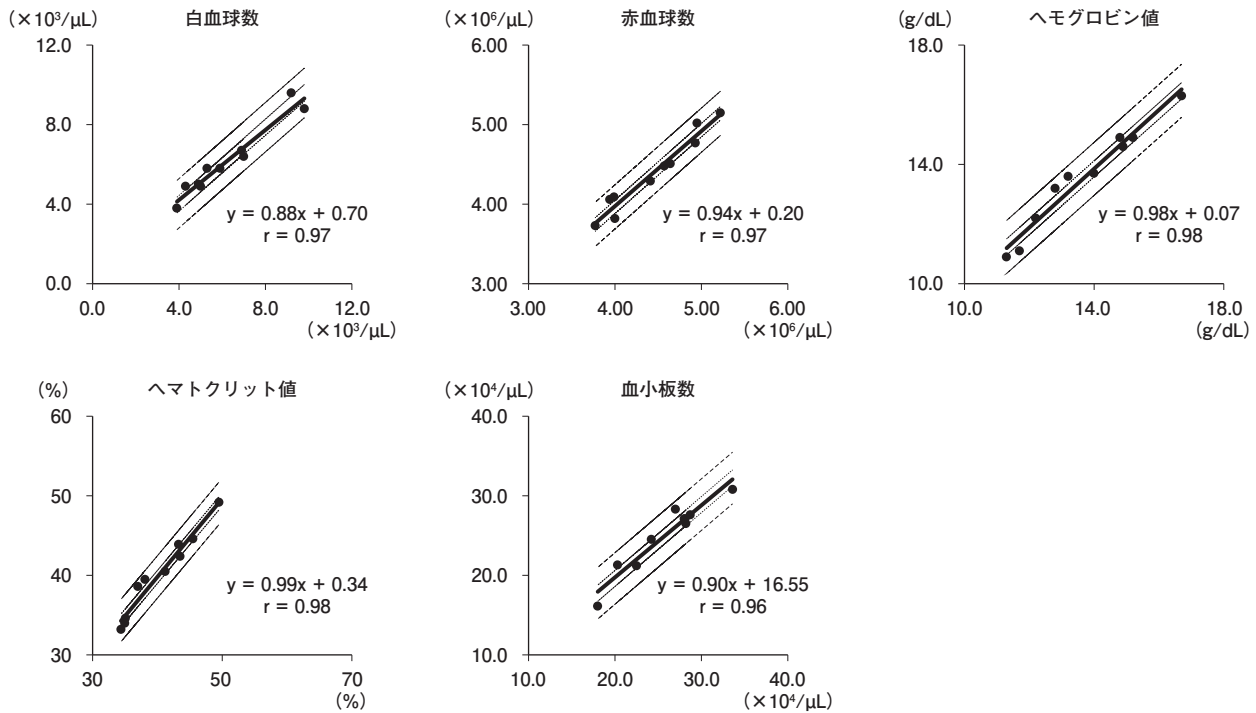


Figure 1 微量検体と通常量検体による血算の比較
 各グラフの横軸：微量検体群(左第4指をランセット針で穿刺し採取した約60 μL の検体による測定結果)
 各グラフの縦軸：通常量検体群(肘静脈より真空管採血を採取した2 mLの検体による測定結果)

はCRP値が6.0 mg/dLを超えなければ陽性的中率が20%以上とならず、CRPが低値であっても感染症である場合が多い。従って、感染徴候をみとめた時点のみのCRP値では、抗菌薬治療を差し控えることを正当化するのに十分でない。また、初期感染症発症時においてはCRP濃度の陰性的中率は低いため、CRPが陰性であったとしても感染症を否定することは危険である。新生児感染症の診断評価にはCRPの経時的測定が重要である。

髄液検査

小児、新生児の細菌性髄膜炎は血行感染が多いとされているが、米国NICUの後方視的検討では、新生児細菌性髄膜炎の38%が血液培養陰性であり、血液培養の結果から細菌性髄膜炎の有無を推測することは危険であることを示している^[7]。細菌性髄膜炎の診断には髄液検査は不可欠であり、感染徴候を認める児に対しては腰椎穿刺を施行する必要があるが、腰椎穿刺は少なからず侵襲があるため、全身状態が悪い新生児に対しては全身状態が比較的安定してから施行をすることでもよい。母体発熱などの早発型感染症発症リスクはあるものの感染徴候をみとめない成熟児については、細菌性髄膜炎の発症頻度が極めて低いため腰椎穿刺を行う必要はない^[8]。

新生児の細菌性髄膜炎の診断については一定の見解がないため、髄液中の細胞数、グルコース値、蛋白量から総合的に判断する。細胞数 $21/\text{mm}^3$ をカットオフ値とした場合は感度79%、特異度81%であり、細胞数 $100/\text{mm}^3$ をカットオフ値とした場合では感度66%、特異度94%と報告されてい

る^[7]。髄液中の蛋白については、成熟児では100 mg/dL未満が正常とされているが、早産児においては高値であるため解釈に注意が必要である。

新生児感染症における血液検査の実際

新生児は正期産児であっても体重が2500~3000 g程であり、成人に比べると循環血液量が少ない。例えば、出生体重750 gの超低出生体重児では1 mLの採血量が体重75 kg成人男性の100 mLに相当する。感染症を疑って繰り返しCBC、CRPを測定していると医原性貧血を惹起することになるため、微量で精度が高い検査が行えることが望ましい。

我々は、自動血球計数CRP測定装置Microsemi LC-667 CRP(堀場製作所製)を用いて微量検体でも十分な検査精度を得られるかを検討した^[9]。健常成人10名で、左第4指をランセット針で穿刺し採取した約60 μL (微量検体群)、肘静脈より真空管採血を採取した2 mL(通常量検体群)の2種類の検体を用いて、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数などの項目を計測し、2群間の相関関係を検討したところ、白血球、赤血球、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値で極めて高い相関関係を示し、微量検体であっても精度の高い結果を得ることが示された(Figure 1)。次に、当院NICUに入院した新生児19名(出生体重378 g~3430 g;中央値1948 g)の41検体を用いて、Microsemi LC-667 CRPの測定結果と当院の中央検査室で使用している測定機器(血算:XE-2100 Sysmex社製、CRP:JCA-BM225 日本電子社製)の測定結果を比較検討

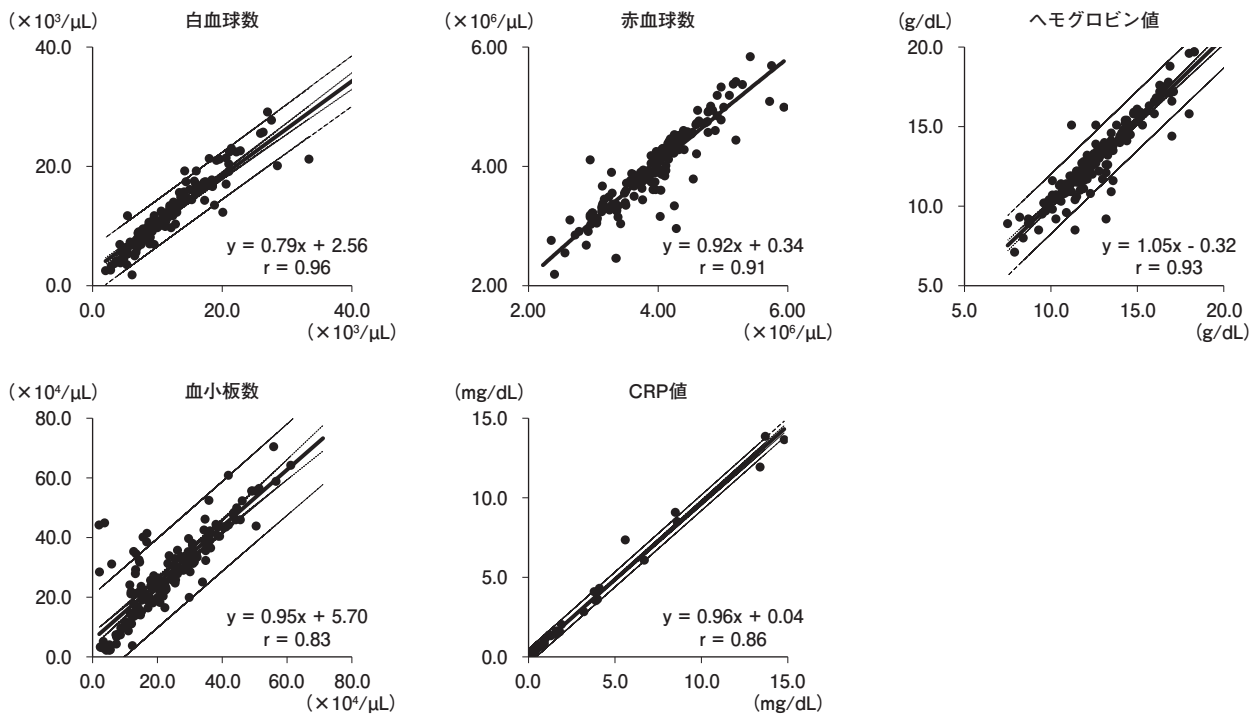


Figure 2 Microsemi LC-667 CRPと中央検査室測定器機による血算, CRP比較
各グラフの横軸: Microsemi LC-667 CRPの測定結果
各グラフの縦軸: 中央検査室で使用している測定機器(血算; XE-2100 Sysmex社製, CRP; JCA-BM225 日本電子社製)の測定結果

した。白血球数, 赤血球数, 血小板数, CRPで高い相関関係を認め(Figure 2), LC-667 CRPでは微量かつ高精度で測定可能であることが示唆された^[10]。CRPの経時的測定が必要である新生児感染症の管理にLC-667 CRPは有用であると考えられた。

おわりに

新生児感染症は児の予後に大きく影響を及ぼすが, 病初期においては症状が非特異的であり, 臨床症状のみから確実に感染症を診断することは極めて困難である。また, CRPは病初期には陰性であることが多く, 早期診断に確定診断をすることは難しい。臨床症状の変化の観察とCRPの経時的検査を行うことが重要であるが, 頻回の採血は医原性貧血を惹起する危険性がある。微量採血で検査可能な自動血球計数CRP測定装置Microsemi LC-667 CRPを用いて, 新生児感染症の管理をすることが望ましい。

参考文献

[11] Connell TG, Rele M, Cowley D, et al, "How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital", *Pediatrics*, **119**, 891(2007)

[2] Polin RA, Parravicini E, Regan JA, "Bacterial sepsis and meningitis", *Avery's Disease of the Newborn*, 8th ed. Elsevier, 551-577(2005)

[3] Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ, "Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis", *Pediatrics*, **126**, 903(2010)

[4] Guida JD, Kunig AM, Leef KH, et al, "Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response?", *Pediatrics* **111**, 1411(2003)

[5] Manzoni P, Mostert M, Galletto P, et al, "Is thrombocytopenia suggestive of organism-specific response in neonatal sepsis?", *Pediatr Int*, **51**, 206(2009)

[6] Benitz WE, Han MY, Madan A, et al, "Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection" *Pediatrics*, **102**, E141(1998)

[7] Garges HP, Moody MA, Cotten CM, et al, "Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters?", *Pediatrics*, **117**, 1094(2006)

[8] Johnson CE, Whitwell JK, Peth K, et al "Term newborns who are at risk for sepsis: are lumbar punctures necessary?", *Pediatrics*, **99**, E10(1997)

[9] 藤巻英彦, 伊藤美春, 邊見勇人, 他, "自動血球計測装置における微量検体計測の信頼性の検討", *日本周産期・新生児医学会雑誌*, **47**, 506(2011)

[10] 藤巻英彦, 伊藤美春, 近藤大貴, 他, "自動血球計測装置における微量検体計測の信頼性の検討 第2報", *日本周産期・新生児医学会雑誌*, **48**, 506(2012)



早川 昌弘

Masahiro HAYAKAWA

名古屋大学医学部附属病院
総合周産期母子医療センター 新生児部門
病院教授
博士(医学)