

Table 2 Short-term clinical events and long-term outcomes in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy patients

Group	Case no.	Convulsion	Brain edema	Meconium staining	Stage using classification of Sarnat and Sarnat	Outcome
1	1	+	+	-	2	Normal
1	2	+	+	+	2	Normal
1	3	+	+	-	2	Normal
1	4	+	+	+	2	Normal
1	5	+	+	+	2	Normal
1	6	+	+	+	2	Normal
1	7	+	+	+	2	Normal
1	8	+	+	-	2	Normal
1	9	+	+	+	2	Normal
2	10	+	+	-	2	CP
2	11	+	+	-	2	CP
2	12	+	+	+	2	CP
2	13	+	+	-	2	CP
2	14	+	+	+	2	CP
2	15	+	+	+	2	CP
2	16	+	+	-	2	CP
2	17	+	+	+	2	Death
2	18	+	+	+	3	Death
2	19	+	+	+	3	Death
2	20	+	+	+	3	Death

CP, cerebral palsy.

Table 3 Clinical and laboratory features of three group of neonates

	Control group (n = 12)	Hypoxic-ischemic encephalopathy groups	
		Group 1 (normal outcome, n = 9)	Group 2 (abnormal outcome, n = 11)
Gestational age at birth (week)	39.2 ± 1.0	39.2 ± 1.3	38.9 ± 1.2
Birth weight (g)	2971 ± 155	2963 ± 282	3128 ± 337
Apgar score (1 min)	8.5 ± 0.7	3.0 ± 1.5*	2.1 ± 1.1*
Apgar score (5 min)	9.0 ± 0.7	4.5 ± 0.9*	3.7 ± 1.4*
Umbilical artery pH	7.27 ± 0.05	6.92 ± 0.04*	6.87 ± 0.08*
Lactate (mmol/L) [†]	3.1 ± 0.9	8.9 ± 4.7*	9.1 ± 2.6*
Aspartate aminotransferase (IU/L) [†]	38 ± 12	74 ± 53*	277 ± 294***
Alanine aminotransferase (IU/L) [†]	5.3 ± 1.5	14.5 ± 8.5*	63.3 ± 66.3***
Lactate dehydrogenase (IU/L) [†]	405 ± 59	955 ± 450*	2491 ± 1230***
Creatine kinase (IU/L) [†]	281 ± 49	1279 ± 1203*	1996 ± 1622*
Blood urea nitrogen (mg/dL) [†]	11.3 ± 2.6	10.4 ± 1.7	14.2 ± 4.7***
Creatinine (mg/dL) [†]	0.67 ± 0.11	0.72 ± 0.18	0.97 ± 0.28***

*P < 0.05 versus control; **P < 0.05 versus group 1; †on admission. Values are expressed as the mean ± SD.

(1.22 ± 0.07 mmol/L; $P < 0.0001$). As shown in Figure 3 and Table 4, $[Ca^{2+}]_{s(7.4)}$ shortly after birth was 1.13 ± 0.06 mmol/L in group 1 and 0.99 ± 0.07 mmol/L in group 2, both levels being significantly lower than in the control group ($P = 0.0157$, $P < 0.0001$). Moreover, $[Ca^{2+}]_{s(7.4)}$ was significantly lower in group 2 than in group 1 ($P = 0.0016$). However, total serum calcium concentrations (8.6 ± 0.5 mg/dL in the control group,

8.3 ± 0.7 mg/dL in group 1, and 8.1 ± 0.8 mg/dL in group 2) did not differ significantly. The time at which $[Ca^{2+}]_{s(7.4)}$ was determined was 3.2 ± 2.1 h in group 1 and 4.3 ± 1.8 h in group 2.

Although the number of HIE patients in this report was small initially and was limited further by study requirements, a cut-off value of $[Ca^{2+}]_{s(7.4)}$, 1.05 mmol/L, which was obtained from a receiver operating

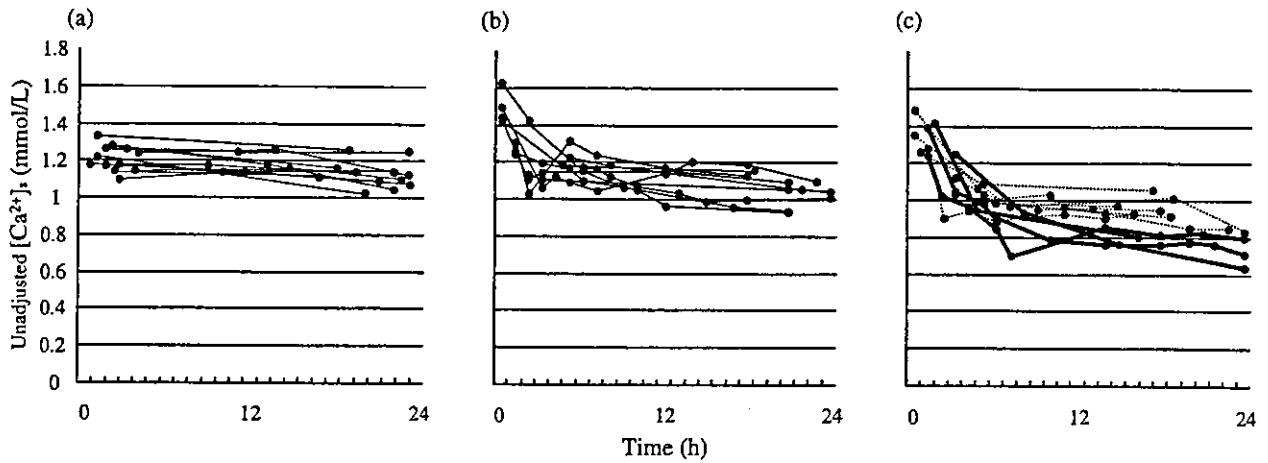


Figure 2 Changes in unadjusted $[Ca^{2+}]_i$ within 24 h after birth in (a) the control group ($n = 12$), and in (b) good- and (c) poor-outcome groups (1 [$n = 9$] and 2 [$n = 11$]) with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). Points linked with a line represent samples from the same individual. In group 2, four patients died (—) and seven developed cerebral palsy (---).

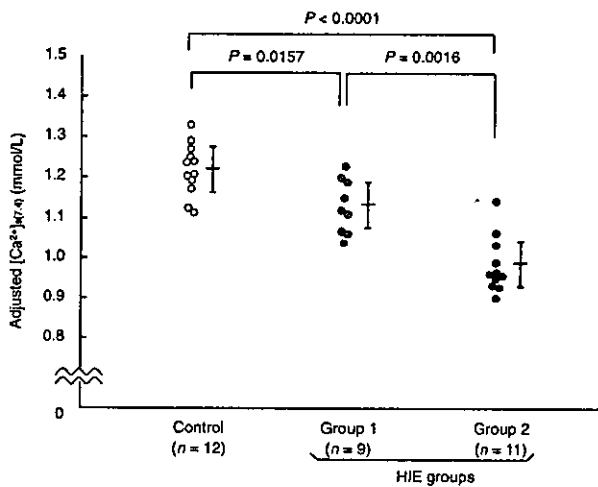


Figure 3 Adjusted $[Ca^{2+}]_{i(7-9)}$ values in the three groups of neonates. Shortly after birth, $[Ca^{2+}]_{i(7-9)}$ was 1.13 ± 0.06 mmol/L in the hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) group 1 (good outcome) and 0.99 ± 0.07 mmol/L in group 2 (poor outcome), both of which were significantly lower than the 1.22 ± 0.07 mmol/L in healthy control neonates ($P = 0.0086$, $P < 0.0001$). Moreover, $[Ca^{2+}]_{i(7-9)}$ was significantly lower in group 2 than in group 1 ($P = 0.0014$).

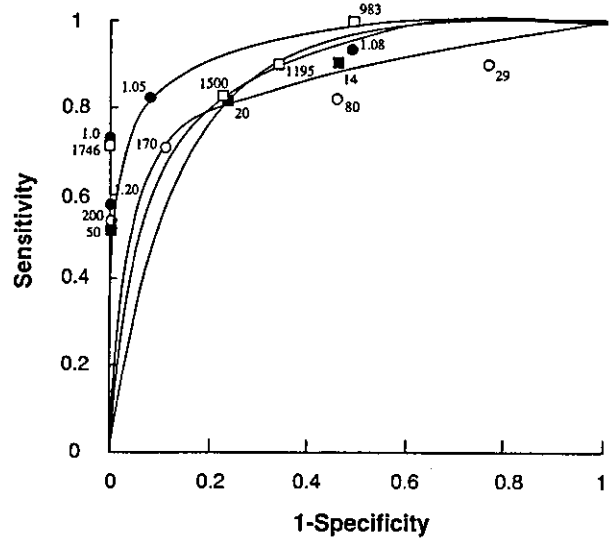


Figure 4 Receiver-operating characteristic curve for (●) adjusted ionized calcium concentration (area = 0.874), (○) aspartate aminotransferase (area = 0.798), (■) alanine aminotransferase (area = 0.813), and (□) lactate dehydrogenase (area = 0.848) in prospective identification of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy patients with poor outcome.

characteristic (ROC) curve (Fig. 4) had a positive predictive value of 90.0% and a negative predictive value of 80.0% for an abnormal outcome. The sensitivity and specificity were 81.8% and 88.9%, respectively (Table 5).

Discussion

The clinical laboratory data (AST, ALT, LDH, BUN, creatinine) that were obtained on admission in the HIE groups suggested multiple organ failure that was more

Table 4 Specifics of calcium determinations in control and hypoxic-ischemic encephalopathy groups

	Control group (n = 12)	Hypoxic-ischemic encephalopathy groups	
		Group 1 (n = 9)	Group 2 (n = 11)
Adjusted $[Ca^{2+}]_{s(7.4)}$ (mmol/L)	1.22 ± 0.07	1.13 ± 0.06*	0.99 ± 0.07***
Time of blood sampling (h)	2.5 ± 1.1	3.2 ± 2.1	4.3 ± 1.8*
Total Ca (mg/dL)	8.6 ± 0.5	8.4 ± 0.7	8.1 ± 0.8

*P < 0.01 versus control; **P < 0.01 versus group 1.

Table 5 Efficiency of diagnosis for abnormal outcome in each biochemical marker

	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
Adjusted $[Ca^{2+}]_{s(7.4)}$	81.8	88.9	90.0	80.0
Aspartate aminotransferase	72.7	88.9	88.9	72.7
Alanine aminotransferase	81.8	77.8	81.8	77.8
Lactate dehydrogenase	81.8	77.8	81.8	77.8

severe in group 2 than in group 1. According to our hypothesis that an influx of ionized calcium into cells influences serum ionized calcium concentrations, $[Ca^{2+}]_s$ would be lower in the HIE groups than in the control group, moreover, it would be lowest in HIE group 2.

Within 24 h, the unadjusted $[Ca^{2+}]_s$ reduced gradually in the HIE groups, and seemed to be lower in group 2 than in group 1 as time passed (Fig. 2). These results suggest that physiologically active $[Ca^{2+}]_s$ also decreased rapidly in the HIE groups, particularly during the first 12 h. We speculated that the level of calcium excretion in the urine or the influx of ionized calcium into cells would be greater in group 2 than in group 1. In the appropriate conditions in our study, the level of adjusted $[Ca^{2+}]_{s(7.4)}$ shortly after birth was significantly lower in the HIE groups than in the control group. Furthermore, the HIE group with an abnormal outcome had a significantly lower level of $[Ca^{2+}]_{s(7.4)}$ than the HIE group with a normal outcome, suggesting a still greater intracellular shift of Ca^{2+} in multiple organs, particularly the brain. These results suggest that $[Ca^{2+}]_s$ may be useful for predicting the outcome of HIE patients, although a relationship between the outcome of neonatal HIE patients and $[Ca^{2+}]_s$ has not been reported until now.

The best marker of diagnostic efficiency for predicting abnormal outcome in HIE neonates was the

adjusted $[Ca^{2+}]_s$ (Table 5). The decrease in serum ionized calcium might be the result of the hypoxic-ischemic reperfusion injury in the whole body.

The HIE group had intravenous infusion (60 mL/kg/day), which might influence serum ionized calcium concentrations because of dilution of the blood. Although the total amount of the infusion when the blood test was carried out in group 1 (8.0 ± 5.2 mL/kg) was not significantly greater than that in group 2 (10.7 ± 4.5 mL/kg), the adjusted $[Ca^{2+}]_s$ in group 2 was significantly lower than that in group 1. The effect of blood dilution after intravenous infusion between group 1 and 2 was small.

Unfortunately, only approximately half the number of cases necessary for full analysis could be enrolled, so this study is only preliminary. Experiments in an animal model should help to confirm a relation. Although histologic correlation between serum ionized calcium concentrations and necrosis or apoptosis in the human is impossible, this interesting correlation could be evaluated using an animal model. We preliminarily found that $[Ca^{2+}]_{s(7.4)}$ decreased after 1 h when rats were exposed to hypoxia (8% O₂ for 90 min).

The time at which $[Ca^{2+}]_{s(7.4)}$ was determined was 3.2 ± 2.1 h in group 1 and 4.3 ± 1.8 h in group 2, representing an assessment of multiple organ damage very shortly after birth. The possibility of preventing neuronal injury by blocking the influx of Ca^{2+} into neurons

by administering a *N*-methyl-D-aspartate receptor/channel antagonist (MK-801)^{24,25} or a calcium channel antagonist has been reported.^{26–28} Such agents might be required immediately after birth in neonatal HIE patients, because our data suggest a substantial $[Ca^{2+}]_i$ decrease almost immediately after hypoxic-ischemic reperfusion injury occurs.

Conclusion

Although our results are preliminary because of small patient numbers and certain study requirements, the adjusted serum ionized calcium concentration shortly after birth was significantly lower in neonatal HIE patients, particularly those who had a poor outcome. Adjusted $[Ca^{2+}]_{i(7.4)}$ shortly after birth might reflect the severity of multiple organ damage, particularly that involving the brain, caused by calcium shifts that trigger necrosis and apoptosis after hypoxic-ischemic reperfusion injury.

References

- Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. *Neonatology*. Stamford: Simon, Schuster, 1999.
- Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. Philadelphia: Wolters Kluwer, 1999.
- Robertson C. Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: Outcome at 3.5 years. *Dev Med Child Neurol* 1985; 27: 473–484.
- Clapham DE. Calcium signaling. *Cell* 1995; 80: 259–268.
- Kristián T, Siesjö BK. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 1998; 29: 705–718.
- Fern R. Intracellular calcium and cell death during ischemia in neonatal rat white matter astrocytes in situ. *J Neurosci* 1998; 18: 7232–7243.
- Deshpande JK, Siesjö BK, Wieloch T. Calcium accumulation and neuronal damage in the rat hippocampus following cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7: 89–95.
- Stys PK, Lopachin RM. Mechanisms of calcium and sodium fluxes in anoxic myelinated central nervous system axons. *Neuroscience* 1998; 82: 21–32.
- Fellman V, Raivio KO. Reperfusion injury as the mechanism of brain damage after perinatal asphyxia. *Pediatr Res* 1997; 41: 599–606.
- Schumer M, Colombel MC, Sawczuk IS *et al.* Morphologic, biochemical, and molecular evidence of apoptosis during the reperfusion phase after brief periods of renal ischemia. *Am J Pathol* 1992; 140: 831–838.
- Saleh H, Schlatter E, Lang D, Pauels HG, Heidenreich S. Regulation of mesangial cell apoptosis and proliferation by intracellular Ca^{2+} signals. *Kidney Int* 2000; 58: 1876–1884.
- Karwatowska-Prokopczuk E, Nordberg JA, Li HL, Engler RL, Gottlieb RA. Effect of vacuolar proton ATPase on pHi, Ca^{2+} , and apoptosis in neonatal cardiomyocytes during metabolic inhibition/recovery. *Circ Res* 1998; 82: 1139–1144.
- Wakimoto K, Kobayashi K, Kuro OM *et al.* Targeted disruption of Na^+/Ca^{2+} exchanger gene leads to cardiomyocyte apoptosis and defects in heartbeat. *J Biol Chem* 2000; 275: 36991–36998.
- Kondo RP, Apstein CS, Eberli FR, Tillotson DL, Suter TM. Increased calcium loading and inotropy without greater cell death in hypoxic rat cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1998; 275: H2272–H2282.
- Rose S, Pizanis A, Silomon M. Altered hepatocellular Ca^{2+} regulation during hemorrhagic shock and resuscitation. *Hepatology* 1997; 25: 379–384.
- Rose S, Pizanis A, Silomon M. Starch-deferoxamine conjugate inhibits hepatocyte Ca^{2+} uptake during hemorrhagic shock and resuscitation. *J Trauma* 2000; 49: 291–297.
- Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F *et al.* Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. *Lancet* 2003; 361: 736–742.
- Sarnat HB, Sarnat NS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 696–705.
- Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Pathophysiology and Management of the Newborn. In: *Neonatology*. Philadelphia: Wolters Kluwer, 1999; 715–737.
- Thode J, Fogh-Andersen N, Aas F, Siggaard-Andersen O. Sampling and storage of blood for determination of ionized calcium. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 131–138.
- Thode J, Holmegaard SN, Transbol I, Fogh-Andersen N, Siggaard-Andersen O. Adjusted ionized calcium (at pH 7.4) and actual ionized calcium (at actual pH) in capillary blood compared for clinical evaluation of patients with disorders of calcium metabolism. *Clin Chem* 1990; 36: 541–544.
- Roberts DS, Haycock GB, Dalton RN *et al.* Prediction of acute renal failure after birth asphyxia. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1021–1028.
- Kojima T, Kobayashi T, Matsuzaki S, Iwase S, Kobayashi Y. Effects of perinatal asphyxia and myoglobinuria on development of acute, neonatal renal failure. *Arch Dis Child* 1985; 60: 908–912.
- Ankarcrona M, Dypbukt JM, Bonfoco E *et al.* Glutamate-induced neuronal death: A succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron* 1995; 15: 961–973.
- Bonfoco E, Krainc D, Ankarcrona M, Nicotera P, Lipton P. Apoptosis and necrosis: Two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with *N*-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7162–7166.
- Gunn AJ, Williams CE, Mallard EC, Tan WK, Gluckman PD. Flunarizine, a calcium channel antagonist, is partially prophylactically neuroprotective in hypoxic-ischemic encephalopathy in the fetal sheep. *Pediatr Res* 1994; 35: 657–663.
- Wood NI, Barone FC, Benham CD *et al.* The effects of SB 206284A, a novel neuronal calcium-channel antagonist, in models of cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17: 421–429.
- Zapater P, Moreno J, Horga J. Neuroprotection by the novel calcium antagonist PCA50938, nimodipine and flunarizine, in gerbil global brain ischemia. *Brain Res* 1997; 772: 57–62.

I. 総論

NICU 院内感染対策

また 北島 博之 大阪府立母子保健総合医療センター新生児科

要旨

NICU入院児における感染予防の原則は、正常皮膚および口腔内・腸内細菌叢（ビフィズス菌叢）の早期確立と、医療者の介助による院内感染原因菌による汚染（水平感染）の排除にある。後者の実施のためには、厳密な手洗いと入院児に使用する物品を個別にしなければならない。とくに感染をおこしやすい部位（気管吸引物、便、皮膚病変）のグラム染色と、日常的に細菌の監視をすることが予測的診断・治療に結びつく。

Key Words

院内感染
NICU
常在細菌叢
MRSA
緑膿菌
カンジダ

はじめに

分娩室で問題のない正常新生児には、母親固有の正常菌叢を新生児に積極的に定着させることである。そして正常細菌叢の定着により、病原性細菌の定着を防ぐ。そのためには以下の5項目を遂行することで、かなりの院内感染予防の効果がある。NICU入室の新生児は②が実施できないだけで基本的には変りがない。

①分娩後早期からのだっこ・カンガルーケア（皮膚へ）と早期授乳（口腔内・腸管内）。

②母児同室・同床の徹底（他者の介助による水平感染を排除する）。

③母乳哺育でビフィズス菌の腸内での定着をはかること。

④新生児に触れる前後の消毒薬による手洗いと沐浴の個別化（1回ごとに浴槽の消毒）。

⑤計測器具の個別化や消毒（体温計・聴診器などを個人別にする）。

NICU入院児においては、上述した出生時の母子の濃厚接触がないだけでなく、さまざまな感染ルートになるラインを伴って入院してくる。感染をおこしやすい部位のグラム染色を行うことで、日常的に細菌の監視をすることが予測的診断ならびに治療に結びつく。もちろん監視培養データも重要である。さらに院内感染原因菌株の保存という重要な役割が細菌検査室にあり、

院内感染予防対策の基本的な解析手順が決まる。NICUにおける院内感染症の監視が効果的な部位は、気管吸引物、便、皮膚病変である。また対象菌は、MRSA、緑膿菌その他の腸内細菌群、カンジダなどである。すべて病棟内ですでによく分離されている菌群で、グラム染色により判別が容易である。

一方、新生児側からみると無菌的な皮膚で母親以外の他者にケアされることは、細菌学的には、もっとも危険なことであり、できるだけ正常細菌叢を定着させながら、他者のケアを受けることがもっとも望ましい。

本稿では、以上のような観点から感染予防対策を述べることにする。

NICUにおける院内感染症の最近の傾向¹⁾²⁾

2001年1月に、新生児医療連絡会会員施設169施設にアンケート調査用紙を送り、90施設から回答を得た。そのうち超低出生体重児（以下、ELBWと略す）の年間入院数が5名以上、極低出生体重児（以下、VLBWと略す）が20名以上の施設72のうち、回答項目が満たされている60施設におけるVLBWの感染症例の解析データを示す。2000年の1年間における各施設のVLBW平均入院数は 48.9 ± 21.7 (SD)、院内感染症の平均発症率は $12.4 \pm 9.7\%$ で平均MRSA感染症発症率は $5.1 \pm 5.7\%$ であった。

感染症のもっとも多い起炎菌はMRSAで150例(150/358:41.9%)、ついでコアグラゼ陰性ブドウ球菌(CNS)19例(CNS感染症例は同一施設で11例もあった)(5.3%)、カンジダ17例(4.7%)、緑膿菌13例(3.6%)、その他の菌によるもの30例(8.4%)、不明94例(26.3%)であった。一方、感染部位別数と死亡率をとみると、敗血症45例(死亡率22.2%)、軽症も含む肺炎50例(2.0%)、壊死性腸炎を含む腸炎

14例(35.7%)、皮膚病変6例(0%)、関節炎/骨髄炎3例(0%)、膿瘍1例(0%)、髄膜炎/脳室炎3(33.3%)、その他5例(0%)、そしてNTEDが31例(0%)であった。VLBWの全院内感染による平均死亡率は 17.6 ± 26.7 (SD) %、MRSA感染による平均死亡率は $14.9 \pm 24.5\%$ であった。死亡例の89%をELBWが占めており、起炎菌別の死亡率はMRSA 19%・コアグラゼ陰性ブドウ球菌(CNS) 21%・カンジダ 53%・緑膿菌 46%であった。

院内感染症への予防対策

院内感染の原因となる菌群は、病棟での予防的管理がもっとも重要である。とくに在胎26週未満の超早産児やELBWは、重症化しやすいのでとくに予防的管理が必須となる。前述したように、対象となる菌は黄色ブドウ球菌(とくにMRSA)、グラム陰性桿菌(とくに緑膿菌)、カンジダである。

1. MRSA対策²⁾³⁾

1) 母親の正常細菌叢による新生児へのMRSA定着阻止

MRSAに対抗するためには、より分裂の早い代謝経路の近似した、そして定着力の強い同種の細菌を正常細菌として定着させることがもっとも肝要である⁴⁾。

まず口腔内では、産道通過時に母親の腔内の菌叢に曝露される。出生後口腔には母親の乳房を早期に含むことで、母親の皮膚の菌をもらい、その中でもっとも繁殖しやすい*Streptococcus*や*Neisseria*、各種の嫌気性細菌が増える。福田らのデータ⁵⁾によると、出生後早期より母子同室で瀬回授乳を行った正常新生児では、母乳中そして口腔内で同じように α あるいは γ -*streptococcus*などの常在菌が急速に増加していた。また中村らの報告⁶⁾では、 α あるいは γ -*streptococcus*などの常在菌が定着していると、その菌

により MRSA などの定着が阻止されることが証明されている。さらに中村らは、NICU に入院した超低出生体重児に積極的に母親の搾母乳を早期に口腔内に塗布をして、口腔内の MRSA の定着率を下げたことを報告している⁷⁾。

MRSA の定着は、皮膚や臍帯が無菌的であるほど容易になる。新生児発疹性疾患 (NTED) の報告では、発症時期は帝王切開児のほうが経膈分娩児に比べると早く、発症率も高い。この場合、MRSA の保菌者は医療従事者であり、それによる水平感染と考えられる。皮膚おける正常細菌叢とは、*Staphylococcus epidermidis* (表皮ブドウ球菌) である。この菌はすべてのおとながもっている。MRSA や MSSA は毛嚢内に定着するので、毒性のない表皮ブドウ球菌と競合関係にあるため、この菌でその生息部位を占拠してもらうことが、もっとも効率的である。つまり生後すぐに新生児の皮膚と母親の皮膚を直接接触させて、母親のもっているよい表皮ブドウ球菌を移せばよい。これは生れてすぐからの『カンガルーケア』あるいは『タッチケア』ともよぶことができる。これは新生児皮膚における感染防止の第一段階である。

2) 新生児に触る前後の厳密な手洗い

これはなかなか実施できない項目であるが、基本的にはこれがもっとも大切なポイントである。流水であれば、消毒薬は使わなくともかなりきれいになる。MRSA の多くは、グルコン酸クロルヘキシジンや、その他逆性石鹸にはほとんど耐性になっているので、それを手洗いに使用している施設は、流水でよく流しているだけの効果しかないと知るべきである。

3) 手袋の着用

手袋も使用始めると、MRSA 検出頻度が下がり、一定の効果がもたらされることが多い⁸⁾。ただ、後に述べる予防対策項目がともに行われないうち、病棟からの一時的な駆逐 (MRSA が検出されなくなることも困難であろう。長谷

表 バクトロバン鼻腔および耳腔消毒と気管チューブの周りの消毒・皮膚消毒

- 鼻腔塗布は 1 日 3 回 3 日間から最長 1 日 3 回 7 日間まで (平均: 1 日 2 回 7 日間)
- 耳腔塗布は 1 日 1 回 7 日間
- 気管チューブは交換時に挿入部位の周囲に薄く軟膏を塗り挿入
- 皮膚消毒は 1 日 1 回沐浴後に酸性水シャワーを 7 日間

川先生の保菌予防の稿を参照されたい。

4) MRSA 除菌はどうするか⁹⁾

一度保菌してしまうと、新生児は長期保菌者になりやすい。それは MRSA に対抗するべき一般細菌が、児の周りにいないからだといえる。以下の四つを同時に行うと、70%以上が除菌できる。とくに気管チューブの周りの消毒は、気管切開児の除菌にかなり効果がある。

気管内の抗生物質トイレットリングも一部効果があるが、カニューレの真下の菌は粘膜内に隠れて消毒しえない。気管チューブの挿入される部分の外側に薄くバクトロバン軟膏を付けて入れ替えるだけでよい。当 NICU で出生後 2 年以上気管切開していた小児 2 名が、この方法を他の部位の消毒と併用することで除菌ができた。ただし、バクトロバンで常時消毒を行っている耐性菌が出現することが、すでにわが国の NICU でいくつか報告されているので、前回の消毒から 2 カ月以上間隔をあけて 1 クールだけ保菌者全員を除菌する (表)。もちろん、親からの承諾を得る必要がある。

5) 職員が保菌しないこと

職員が保菌することで、ケア中に患児に移すことがあるので、その背景を調べると、MRSA 保菌児やその保育器周りの物品の汚染から移される。この場合には、職員がケア中にマスク (きちっと鼻をおおう必要あり) を着用することが、移されない一つの方法である⁹⁾。また保菌をしやすいのは、新しい NICU の勤務者であり、まだ厳密な手洗いが体得できていないうち

に、感染を受けて保菌者になることが多い。とくに自分の癖をよくわきまえないで、保菌患児のケア中に、自分の顔・髪の毛・メガネを触って移される。

6) 保菌職員がケアしないこと

職員の保菌状態をチェックするには、MRSAスクリーニング用の簡易培養キット〔マーサチェック（鼻腔用）：日研生物医学研究所〕が市販されているので、それを利用する。新しい勤務者は、入室前に1回は保菌状態のチェックをされることがすすめられる。ついで職員の保菌状態をなくすには、バクトロバン軟膏を鼻腔に1日2回7日間朝夕で塗布すると、消毒可能である。以後、本人の自覚もあるせいか再度検出されることはほとんどない¹⁰⁾。

7) 環境の汚染監視

環境を清潔に保つ第一は、基本的に患児個人に日常使うものは、すべて個別化することである。聴診器・体温計・メジャー・はさみ・テープ・ワセリン・グリセリン・ $TcPO_2/CO_2$ のゲル・センサーのテープなど。またフローシート記載用のボールペンなどの個別化も必要である。

ついで、保育器を含めた器具類の汚染のチェックが必要である。保育器の汚染は、毎日の清拭前後に保育器の各個所あるいは、数本のswabで保育器全体を拭き取る。前後で、菌の種類あるいは陽性個所の減少が見られなければ、消毒薬は効果なしと判定できる。とくに保育器の終末消毒は大切である。保育器交換後に、上と同様にして菌の減少がなければ、この消毒も効果がない。ホルマリンガスで終末消毒を行って無菌的にする。最近発売のガス滅菌器（メディエート社やその他）は、消毒後にホルマリンガスを熱によって水と炭酸ガスまで分解してしまうので、環境汚染の心配はなくなった。2001年度に厚生科学研究で行った全国NICUのアンケート調査によると、病院間のMRSA感染症発症率の高低で、その背景因子を探ると、保

菌患児を予防治療すること・保育器の終末消毒をすること、の2点がMRSA感染症率を低下させる因子として働いていることがわかった¹¹⁾。

2. 緑膿菌対策¹¹⁾

簡単に以下にまとめる。

1) 母親からの垂直感染予防

重症児の多くは母親からの垂直感染であり早産で生れる。予防には産科の協力（たとえば膈内の保菌検査と予防的消毒など）が必要である。

2) 病原緑膿菌を病棟から駆逐する

院内感染で強毒菌の場合には、特別の看護体制が必要となり、ゾーンで隔離体制を取らざるをえない。MRSA対策ができていない病棟では基本的に手洗いはできていることが多いので、菌を病棟から追い出すことが最終目標となる。

3) 皮膚消毒と臍帯の乾燥

皮膚は早期に消毒薬で清拭し、臍帯はできるだけ早く乾燥させる。

4) ビフィズス菌の早期投与

ビフィズス菌の早期投与により、腸内細菌叢を安定させる。

3. カンジダ対策¹²⁾

1) 膈でのカンジダ保菌阻止とハイリスク新生児の把握

経膈分娩症例では、必ず問題となるため、分娩前に膈錠などで除菌をしてもらう。また妊娠中期であっても、母親が排便後に陰部を後ろ前に拭くと保菌率が上昇するので注意が必要¹³⁾。

超低出生体重児を対象として、以下の新生児にはとくに注意が必要である。

①膈培養でカンジダが検出されている母親から出生した新生児（とくに経膈分娩例）。

②一度でも身体の一部からカンジダが検出されたことのある新生児。

③ステロイド投与中の新生児（生後早期の低血圧症や慢性肺疾患に対する）。

④各種のカニューレを挿入しており、一般の抗生物質投与期間の長い新生児。

2) 腸管カンジダ症を疑わせるもの

まずカンジダをグラム染色で早期に見つけることが大切である。皮膚塗末や胃内容のグラム染色で芽胞を確認すれば、早期から抗真菌薬を経口投与して腸管カンジダ症を予防する。

ついで臨床上治療を必要とする所見を上げる。

①高血糖がみられる（一定のブドウ糖の輸注速度で栄養しているのに）。

②腸管の動きが低下し、ミルクが停滞。腸内ガスの消失もみられることが多い。

③血小板数の低下（ 10 万/ mm^3 を少し下回る程度で維持される）。

④オロソムコイドは軽度上昇することが多い。

⑤CRPやハプトグロビンは上昇しないか、一部で軽度上昇のみ。

⑥白血球は正常あるいは低下。好酸球の上昇がよくみられる。

⑦低ナトリウム血症を認めることもある。

以上のように、それほど激しい症状も明らかに敗血症や菌血症を疑わせる所見もない。腹部の症状とそれに付随する検査上の変化を細かく捉えていくと、明らかになってくる。血小板や白血球のさらなる低下とともにCRPやハプトグロビンが急上昇すれば、菌が流血中に入り菌血症がおこっていることを示唆する。さらに、 β -グルカンテストワコーという比濁時間分析法リムルステストが、カンジダ由来の血中 β グルカンを測定するのに開発され、カンジダの体表、腸管などへの早期定着の有無を評価するのに意味があると考えている¹⁰⁾。

26週未満の超低出生体重児の便からカンジダが分離され早期に治療しないで放置しておく、壊死性腸炎のような可能性もある。予防的治療としては硝酸ミコナゾール（注射薬を6～10 mg/kg/日、分3～6）、あるいはファンギゾン（注射薬0.25～1 mg/kg/日、分3～6）を3週間経鼻カテーテルより胃内投与すればカンジダは

ほぼ消失する。これらの薬剤は腸管からの吸収が悪く、また耐性菌が少ない。ただ22週出生の400 gの新生児に1 mg/kg/日のファンギゾンの胃内投与を4日以上続行すると、 $1.2 \mu\text{g/ml}$ の血中濃度にまで上昇したので、吸収率はかなり高いと考えられるので注意を要する。効果判定は常に便でのモニタリングを行い、芽胞の消失を培養検査と共に確認していくことが大切である。

また肛門からの上行性のカンジダ増殖も便の排泄の悪い小児ではおこりうる。この場合には、ミコナゾールやファンギゾンを10～50倍に希釈した生理食塩水による注腸が効果的と考える。

3) 気道の管理

気管の培養検査陽性例やグラム染色で芽胞が確認されれば、硝酸ミコナゾールを約50～200に希釈して0.2 ml（1回10～40 $\mu\text{g/dose}$ 1日3回）で、約1週間トイレットイングを行っている。これも予防的治療として効果的である。

4) 早期の保育器加湿を下げる

保育器内加湿を70～80%ぐらいに下げて、皮膚を乾燥させることにより皮膚病変を減らす。

おわりに

新生児感染症予防においては、無菌の新生児に正常な菌叢を定着させることが、早期新生児期の一番自然な、そして強力な感染予防となり、それが院内感染を未然に防ぐ最良の策であることが自覚されるようになる。病原性細菌に対抗するためには、人間が太古から伝えてきた共生菌としての、皮膚の表皮ブドウ球菌、そして腸内のビフィズス菌などを活用することである。

しかし今のNICU入院児は、病棟で待ち受けている菌（とくにMRSA）に容易に汚染される。この状態をひきおこすのは、NICUへMRSAを導入した職員の手である。しかしその背景には大病院における成人病棟のMRSAの蔓延と、職員の定期的な交代により、その伝播がおこった

と考えるのが、もっとも妥当である。

今後、NICU内でいかに対策を図ろうとも、同じ病院の他病棟でMRSAが蔓延している状態では、手術部や放射線部などの共通部門における職員間、あるいは看護職員の勤務交代による伝播を防ぐことは不可能であり、全病的な予防対策を考える必要がある。

●文 献

- 1) 北島博之：新生児集中治療室（NICU）における院内感染対策サーベイランスシステム構築。「新生児及び乳幼児のMRSA感染等の院内感染のリスク評価及び対策に関する研究」, 平成13年度報告書, 35-39, 2002
- 2) Hiroyuki Kitajima: Prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in neonates. *Pediatrics International* 45:238-245, 2003
- 3) 北島博之：新生児病棟/NICU - MRSA感染症の予防と対策. *周産期医学* 32:967-973, 2002
- 4) 北島博之：感染予防の基本. 特集正常新生児のケア. *ペリネイタルケア* 21:300-306, 2002
- 5) 福田雅文, 松尾孝司, 江頭昌典・他：母乳, 授乳, 母と子のスキンシップが感染症に及ぼす影響 (第2報) 授乳による母乳中細菌と口腔内細菌の相互作用. *未熟児新生児誌* 9:369, 1997
- 6) Uehara Y, Kikuchi K, Nakamura T et al.: Inhibition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization of oral cavities in newborns by viridans group streptococci. *Clin Infect Dis* 15:1399-1407, 2001
- 7) 中村友彦：超低出生体重児の上気道常在細菌叢の獲得とMRSA保菌に関する検討。「新生児及び乳幼児のMRSA感染等の院内感染のリスク評価及び対策に関する研究」, 平成13年度報告書, 27-30, 2002
- 8) 大城 誠, 高橋理栄子, 西川 浩・他：新生児集中治療室におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌保菌児の減少—手袋着用の効果—. *日児誌* 102:1171-1175, 1998
- 9) 北島博之：院内感染コントロール. シンポジウム周産期感染症, *新生児誌* 29:77-82, 1993
- 10) 側島久典：医療従事者の鼻腔MRSAと陽性者へのムピロシン軟膏塗布後の追跡に関する研究。「新生児及び乳幼児のMRSA感染等の院内感染のリスク評価及び対策に関する研究」, 平成13年度報告書, 31-33, 2002
- 11) 北島博之：超低出生体重児と緑膿菌, 院内感染の落とし穴. *Neonatal Care* 10:1040-1048, 1997
- 12) 北島博之：超低出生体重児のカンジダ症, 院内感染の落とし穴. *Neonatal Care* 10:928-934, 1997
- 13) 横尾さち子, 沖井 幸, 田中加世・他：腔内微生物と妊婦生活—助産婦としての援助を考える—. *大阪府立助産婦生研究業績集*, 283-286, 1997
- 14) 北島康司, 岡部仁美, 住田 裕・他：超低出生体重児における真菌のcolonizationの迅速診断—リムルステストによる β -D-グルカン測定の有効性について—. *未熟児新生児誌* 10:376, 1998

著者連絡先

〒594-1101 大阪府和泉市室堂町840
大阪府立母子保健総合医療センター
新生児科
北島博之

●シンポジウム「院内感染対策をめぐって」まとめ

正常新生児病棟における MRSA による SSSS (2つの事件)

大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科

北島 博之

Key Words : nosocomial infections, newborn nurseries, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Staphylococcal Skin Scalded Syndrome (SSSS), early contact

要 旨

最近2年間に起こった2回の新生児 MRSA 院内感染症例から感染対策について考察する。

<事件1> 2001年12月, 正常新生児病棟でコアグラゼ I 型 MRSA による黄色ブドウ球菌性皮膚剥離症 (SSSS) が発生後10日までに7名罹患。西棟で6名発症, 4名は入院加療。東棟から1名退院後発症。発生後10日以内に病棟職員153名全員の鼻腔細菌検査を実施したが全員陰性。入院した4名は皮膚を予防的に逆性石鹸で消毒したが, 菌に耐性があり, 鼻腔からの MRSA が皮膚に拡がり重症化した。発症患児は早期から母子接触と哺乳回数も少なかった。

<事件2> 2002年9~12月に, コアグラゼ III 型 MRSA による SSSS に17名が罹患。①散発的発症, ②周産期各病棟にわたる発症, ③10~11月の NICU 症例から新生児科医師の保菌検査は陰性, ④発症が事件1に比べて早い, 等から分娩時における早期接触感染を疑い, ①分娩立ち会いには手袋着用, ②分娩部職員の鼻腔保菌検査を実施。分娩部職員1名が同型菌を保菌しかも蓄膿症があり, バクトロバン軟膏にて鼻腔の除菌施行。以後発症例なし。

はじめに

近年, 新生児感染症という見地からすると NICU のみならず正常新生児室における MRSA 感染症が, 問題視されるようになってきた¹⁾。しかし細菌学的に考察すれば, 正常新生児が出生時から職員のケアによらず母児同室・同床で母親にケアを受けておれば, 通常は起こりがたいものである。当センターは年間約1,500分娩で正常新生児室には1,300名が入院する。正常新生児室におけ

るコアグラゼ II 型 MRSA による新生児 TSS 様発疹症は, 1995年と2000年の孤立例各1例の2例のみである。一方, 1981年の開院当初から母児同室を基本とし, 1999年以降は分娩直後からのカンガルーケア, 2002年からは母児同床を推進している。この中で発症した MRSA による SSSS の症例から, その発症の背景因子と感染対策を考察する。

事 件 1

対象と方法

対象: 正常新生児のケアされる母性病棟でコアグラゼ I 型の MRSA による黄色ブドウ球菌性皮膚剥離症 (SSSS) が発生した。12月10日から22

別刷請求先: 〒594-1101 和泉市室堂町840
大阪府立母子保健総合医療センター
新生児科
北島 博之

日までの12日間に計7名の患者が出た。西棟で6名が発症し、うち4名は入院加療した。東棟からの発生は1名であり、生後13日外来での診察で発見した。同時期に西棟では上記の株によるもの以外に、コアグララーゼI型のMSSAによるSSSS 1例とコアグララーゼVII型のMRSAによる水疱性膿痂疹が各1例ずつ発症した。母性西棟の8例を臨床的に、そしてコアグララーゼI型の菌株を細菌学的に検討した。第1例発症から10日以内に、関連部署の全職員153名を対象にして、鼻腔モニタリング検査をマーサチェック（鼻腔用：KK日研生物医学研究所製）を用いて行った。MRSAの確定はPBP2の検査キット・コアグララーゼ型は栄研のキットを用いて判定した。

方法：パルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)

は、国立感染症研究所の荒川宜親先生に依頼した。
結果

1. 母性西棟での8例の発症因子の検討

図1に母性西棟における発症例の状況を示した。症例2と症例3は2卵性双胎である。各症例の項目内容（発症の有無・預かり時間・帝王切開の有無・ミルク哺乳の有無・哺乳回数）を表1に示した。

- 1) 哺乳回数と発症：第1生日の哺乳回数が少ないほど発症しやすい。
発症群(6.0±2.4)；非発症群(9.6±2.6) P=0.0041
- 2) 預かり時間と発症：初期5日間の預かり時間が長いほど発症しやすい。
発症群(49.0±22.9)；非発症群(29.2±13.9)

(2002年12月1日入院～2003年1月4日までの入院)

症例番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	1	2	3	4	
1		309																																		
2			316 308																																	
3			316 308																																	
4			308																																	
5			316																																	
6			309																																	
7																																				
8		MRSA(I)			310				309																											
9		MRSA(I)			310																															
10																																				
11																																				
12		MRSA(I)																																		
13																																				
14																																				
15		MRSA(I)																																		
16		MRSA(I)																																		
17																																				
18																																				
19																																				
20																																				
21																																				
22																																				
23																																				
24		MRSA(I)																																		
25																																				
26																																				
27																																				
28																																				

症例2と3は2卵性双胎

児を預かり(合計時間を左詰) 発症日 シアミール沐浴入院
 母児同室

図1 12月母性西棟ベビー一覧表

表1 各症例の項目内容

症例番号	発症	預かり時間	帝切	Milk	分娩回数	哺乳回数(0生日)	1生日	2生日	3生日	1+2	1+2+3
1	0	18			0	3	8	11	3	19	22
2	0	58			2	2	3	7	2	10	12
3	1	72		1	2	1	5	5	3	10	13
4	0	27			0	5	10	13	12	23	35
5	0	38			1	1	7	8	8	15	23
6	0	36			0	6	12	10	11	22	33
7	0	8			1	9	14	13	15	27	42
8	1	52			0	2	4	8	5	12	17
9	1	50		1	0	1	4	8	7	12	19
10	0	23		1	0	母抗けいれん剤服用					
11	0	26			1	5	10	15	13	25	38
12	1	54	1	1	0	2	6	6	4	12	16
13	0	22			0	4	8	7	12	15	27
14	0	26			0	2	8	8	14	16	30
15	1	72		1	0	預かりのため					
16	1	13			0	2	11	13	13	24	37
17	0	19			1	6	10	10	11	20	31
18	0	44			1	1	10	11	7	21	28
19	0	0			0	4	6	9	10	15	25
20	0	19			0	2	11	9	15	20	35
21	1	63	1		1	3	6	5	12	11	23
22	0	45			0	3	10	13	11	23	34
23	0	46	1	1	2	3	8	5	7	13	20
24	1	16			1	0	6	6	11	12	23
25	0	31			0	2	3	9	9	12	21
26	0	23			3	3	8	7	3	15	18
27	0	40			0	3	7	10	13	17	30
28	0	35			1	4	7	7	6	14	20

P=0.0091

3) 母乳哺育と人工乳哺育：人工乳哺育のほうが発症しやすい。

母乳：人工は発症 (4:4) 非発症 (18:2)

P=0.0384 (Fisher の直接確率)

以上の結果から、母乳とミルクの内容よりも、早期からの母子接触と母乳栄養を行うことが、最も有効と考えられた。

2. 新生児発症の原因について

新生児に関連する職員153名のモニタリング結果を表2に示す。このデータからは、職員の保菌者からの水平感染は考えにくい。母親の培養は行っていないため、母親保菌者による市中感染の可能性も否定はできない。この後は警戒体制のみで、発症は沈静化した。

3. 菌株の同一性について

臨床各分離株をパルスフィールドゲル電気泳動

にて検討した(図2で後述)。母性西棟6株(MRSA コアグラゼI型)は同一と考えられるが、母性東棟の1株(No.1)はそれらとは異なると考えられた。したがって、東西両病棟の交差感染はないと考えられる。また、以上の7株を抗生剤の感受性パターンで検討しても区別は不可能であったことは、水平感染データにおける菌の同一性の根拠として抗生剤の感受性パターンの利用には、注意しなければならないと考えられる。

4. 臨床上の問題点について

1) 初期対応の誤算：消初期対応は、ハイアミン浴とゲンタシン軟膏塗布あるいはイソジン塗布そして眼脂にはクラビット点眼であったが、実際には前2者が全く効いていないことが判明した時点で、ハイアミン浴を中止し、またゲンタシン軟膏をアクロマイシン軟膏に変換し、眼脂に対してはタリビット眼軟膏を処方した。この結果、全員

表2 職員モニタリングによる検出株 (2001年12月)

病棟	対象人数	菌株	MRSA/MSSA	コアグララーゼ型	ET	EXT	TSST-1
			R	I	-	b	-
母性東看護	25	1	R	III	-	-	-
		1	R	VII	-	-	-
		1	S	I	-	b	-
母性西看護	23	1	R	II	D	-	-
		1	R	VII	-	-	-
分娩部看護	16	1	R	VII	-	-	-
医師 産科・内科	13	1	R	III	B	-	-
新生児看護	65	1	R	V	C	-	(+)
1		R	V	C	-	(+)	
1		R	II	C	-	(+)	
新生児医師	11	0					
計	153	9	ET:エンテロトキシン EXT:皮膚剥離毒素 TSST:毒素性ショック毒素				

後遺症なく完全治癒したが、初期対応により、母乳育児で正常菌叢をほぼ獲得していた児も皮膚の消毒により、正常菌叢が死滅したため、症状の悪化を招き、治療途中で鼻腔内のMRSA菌により重症化を余儀なくされ、4名が入院した。このためご家族に精神的・肉体的負担を増加させた。これは十分反省すべき点である。

2) MRSA 同定まで：初期対応を誤った理由の一つに MSSA との誤報告があった(これは、当該株の発育が遅くしかもメチシリン耐性判定用の培地での発育が非常に少なかったためである。以後 PBP'2の蛋白同定によるMRSAの確定が行われるまでは、患者家族への説明が正確に行いえなかった。

3) 院内感染対策の一致挙動体制：今回は発生直後から、かつてのMSSAの対策と同様に、各病棟の婦長始め感染対策委員と感染係、検査係、そして産業医の方々の共同作業を行った。しかし、当該菌を職員から誰も検出できなかった。

4) 細菌の問題点：MSSAの場合に比べて発症までの時間が遅いため、感染対策を立てるまでに患者発症が急増する可能性が残されている。一方発症が遅いので、菌の検査が十分に行なえるため、検査結果を待ってからは有効な治療を選ぶべきである。

考察

正常新生児におけるMRSA感染症予防対策は、児の正常細菌叢の獲得とともに考慮されなければならない。MRSA自身の増殖力は、明らかに母親由来の表皮ブドウ球菌よりも遅いし弱いと考えられる。しかし1996年以降、今回のようにMRSAによるSSSSの報告¹⁾が出ており、また今回の株と、同時期に名古屋のある病院で検出されたMRSA株が同一株であることが判明した(名古屋大学太田先生よりの私信)。さらに、当センターでコアグララーゼIII型のMRSAによるSSSSが昨年夏以降に散見されており、市中感染症としてのMRSA株の出現が危惧される。

今回の菌への対応から学んだことは、①あまり慌てないこと。むしろMSSAによるSSSSの方が深刻である。なぜならMRSAの無症候性保菌者は、通常その保菌期間は2~3カ月と短く(た

表3 MRSA (コアグララーゼI型) 各株の抗生剤感受性パターン

No.	病棟	備考	型	ET	EXT	TSST	A	A	A	C	C	C	C	C	C	C	C	F	F	G	I	L	M	P	P	S	S	S	V		
							B	B	M	A	C	E	E	F	L	M	P	T	T	Z	M	O	M	P	M	T	A	I	/	/	T
							K	P	K	Z	L	T	Z	I	D	Z	R	M	X	X	O	M	M	O	N	P	P	A	C	M	
							C	X	M	X	X	O	M	C																	
1	母東	MRSA	I	(-)	b	(-)	S	R	S	I	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
2	母西	MRSA	I	(-)	b	(-)	S	R	S	I	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3	母西	MRSA	I	(-)	b	(-)	S	R	S	I	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
4	母西	MRSA	I	(-)	b	(-)	S	R	S	I	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
5	母西	MRSA	I	(-)	b	(-)	S	R	S	S	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
10	母西	MRSA	I	(-)	b	(-)	S	R	S	I	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
11	母西	MRSA	I	(-)	b	(-)	S	R	S	R	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

だし後述するように保菌者が副鼻腔炎や蓄膿症であると長期間保菌しやすいので注意) また健常者は保菌もしにくい。一方, MSSA の場合の保菌は数年にも及ぶ長期間であることと, 健常者も MRSA に比べると保菌しやすい²⁾。②菌の情報をしっかりと確認し, 効果のある抗生剤あるいは, 消毒剤を使用すること。耐性があれば, 皮膚消毒剤などは禁忌となる。それは正常細菌叢を殺してしまうからである。③患者が続く場合には, 必ず職員の鼻腔モニタリングを行い, ムピロシンの治療を確実に行う。④患児の治療は局所療法を主にすれば, 全身の消毒剤による清拭や静注による抗生剤治療は不要であると思われる。

事 件 2

対象と方法

対象: 2002年9月から12月までの間に正常新生児のケアされる母性病棟(東・西)とNICUで, MRSA コアグラエIII型菌によるSSSS発症が連続して17名が罹患した。母性東病棟8名, 母性西病棟4名, NICU 5名が罹患した。昨年報告したMRSA コアグラエI型によるSSSS発症パターンとは異なり, ①集中的な発生がなく, 散発している, ②周産期各病棟にわたって拡がっている, ③NICU症例も含めて, 発症が前回のSSSSに比べて早いことなどの特徴があった。11月に3病棟に共通な医療職員として新生児科医師の保菌検査をした。ついで12月中旬に分娩部職員の鼻腔保菌検査を実施した。細菌学的検査と菌株の同一性についての検討は事件1と同じ方法で行った。

結 果

1. 病棟別発症パターンと原因菌の検討

表4に各病棟での保菌と発症の概数と原因菌の毒素型を示した。9月から母性東病棟に発生したが, その後, 西病棟そしてNICUまで拡大した。正常新生児においては前事例と異なり, 散発的に発症が続いていること, 予防的な消毒剤による皮膚消毒は行わなかったため症状は軽症の膿痂疹(とびひ)症状で治まっていた。

しかしNICUでは8名の保菌者のうち, 超低出

表4 コアグラエIII型MRSA感染症

MRSA株の毒素型

コアグラエ	R/S	ET	EXT	TSST
III	R	(-)	a	(-)

上記の菌による発症者

月	母東	母西	NICU	計
9月	3			4
10月		1	3	4
11月	1	1	2	4
12月	4	2		6
計	8	4	5	17

生体重児が6名, 超低出生体重児が2名であり, SSSSを発症した3名は, 初期の症状はかなり強かったが, イソジン消毒剤の塗布と一部アクロマイシン軟膏で治癒した。原因菌MRSAの毒素型は表4に示したように, a型皮膚剝離毒素のみを産生しエンテロトキシンやTSST-1毒素は産生しない株であることが判明した。

院内感染の経路の検索には難渋した。一時は関連部署全員の培養も考慮したが, 前事例では全員陰性であったので今回の実施を躊躇した面もある。毎月発症者が出るたびに緊急のICTチームでの会合を行ったが, その原因は不明なままであった。

2. 新生児SSSS発症の原因について

1) 母性病棟の発症パターン: 分娩後4~5日で発症する例が多い。12月に入るまでは, 両病棟とも発症はいずれも散発的に起こっている。菌の同一性の検定をPFGEで行った。

2) NICUにおける発症パターン: 保菌患児5名のうち菌を検出する1ヵ月以前から入院している症例は発症しなかった。2例目も同様に以前から入院していた児で保菌後5日に皮膚発赤が認められ後に静脈炎で発症したが, 皮膚病変はほとんどなかった。SSSSを発症した3名は5日で発症しており水疱形成が強かった。2発症例が同じ時間帯に分娩されており, その二人に関わった医師が問題ではないかということで, 11月末の新生児科医師全員の鼻腔検査で医師はだれも保菌してい

なかった。超低出生体重児の1症例では、臀部に大きな水泡ができたが、臀部周辺のイソジンによる消毒と、その他の皮膚は強酸性水で消毒を行い、ただちに母親にカンガルーケアを勧めしっかりと顔や上胸部・背部を母親の皮膚で触ってもらうと、それ以外の場所には症状が出ないことが判明した。これは、母親の皮膚の正常な表皮ブドウ球菌がMRSAの浸潤を抑えたことが考えられる。

3) 分娩部での検討：12月になり、母性東病棟で再度発症が続いた。病棟での新生児沐浴方法に湯船を使わずに清拭することを主にした。またドアのノブの保菌状態を調べたが、相変わらず原因が見つからなかった。SSSS症例はNICUの場合で明らかのように、分娩部で保菌している可能性が高いと推測された。分娩部の立会い手順を変える(立会い者は全員必ず手袋着用とする)ことを決めた。一方、発症した児から逆にたどってゆく方法を考え付いた。分娩時に接触する可能性のある職員をリストアップしてゆくと、ある方が発症児の6割以上に立会っていることが判明した。分娩部職員全員が保菌検査を行った。

職員のうち、立会い率の高かったその方が同型菌の保菌が判明し、さらに当該職員は蓄膿症であり、産科医の処方によりバクトロバン軟膏にて鼻

腔の除菌対策を行った。この対策以後の発症は2004年3月現在まで1例もない。

3. 菌株の同一性について(事件1の株も含める)

臨床各分離株をパルスフィールドゲル電気泳動にて検討した(図2)。左端から事件1のMRSA コアグラマーゼI型によるSSSSの母性西棟からの6株(B)東棟から1株(A)が並び、ついで今回事件2の株が症例1から症例16まで並べられている。次いで、右端に追加の6株が並び、最後の右端のレーン(矢印)は分娩部職員の株である。

2001年の事件1のMRSA株はAとBに、MSSA株(今回は報告していない)はCと区別された。今回の事件2のMRSAは大きくDと(E)(これは同時期に家族内感染で来院されたたびひの患者から分離された株のため全く異なっている)に分けられた。レーンの上に*で表示したDの4株も主なる株から極わずかに変異が起きている様子である。

考察

発生源の確定までに時間を要したが、今回のように病棟ごとに分散して発症する場合には、その発生源は共通の場所にあるということが、症例を通じて示された。今後はより早くから、その推定ができるよう努力する必要がある。また副鼻腔炎

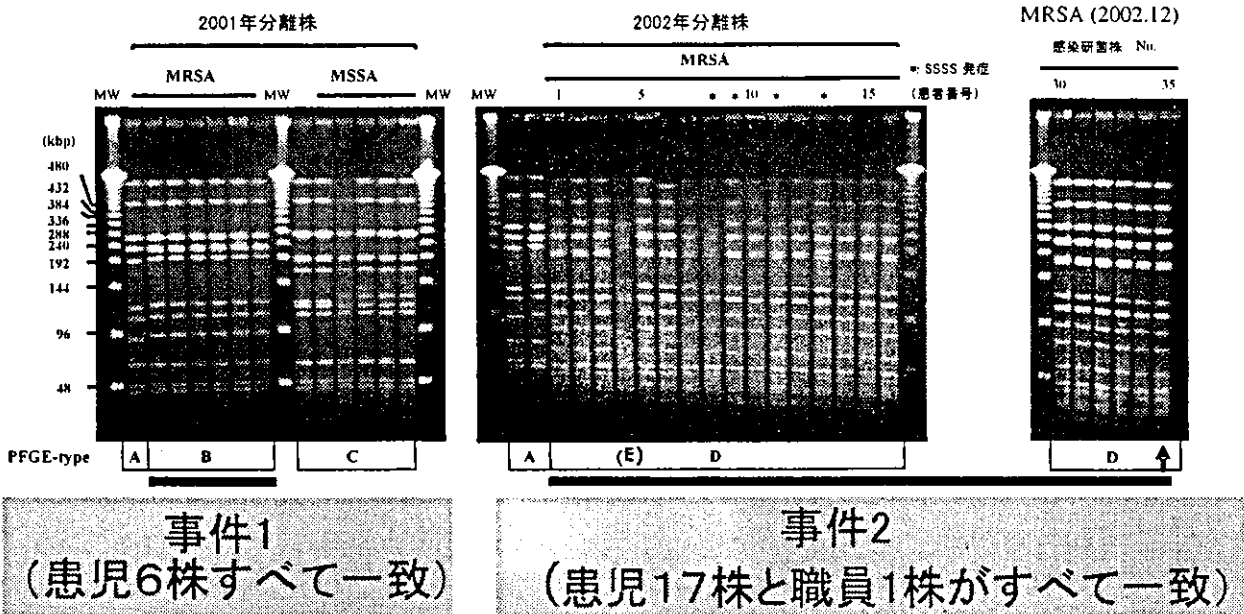


図2 2001年・2002年に分離されたMRSA株のPFGEパターン

をもつ職員への対応が今後考慮されなければならない。今回のように、副鼻腔炎をもつ職員は、長期間 MRSA を保菌することが示された。感染対策委員は産業医と緊密な連携をとって、このような副症状をもつ職員の配置状況に注意する必要がある。

1996年以降 MRSA による SSSS の院内感染報告¹⁾はIII型菌であったことは、今回の MRSA コアグラマーゼIII型株も、症例4のように市中での繁殖菌も混じっていることから、やはり大きな問題となる可能性がある。

結 論

前回と今回の MRSA 保菌状況への対応から学んだことは、①あまり対応に慌てないこと。②患

者が続く場合には、必ず職員の鼻腔モニタリングを行い、ムピロシンでの治療を確実に行うこと。これにより確実に感染源が把握できれば、むしろ MSSA による SSSS に比較して対策が立てられることを示している。③患児の治療は局所療法を主にすれば、全身の消毒剤による清拭や静注による抗生剤治療は不要であること、などであった。

文 献

- 1) 早川孝裕, 楠 隆, 林寺 忠, 香川昌平, 古庄巻史: 表皮剥奪素産生メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による新生児剥奪性皮膚炎の流行について, 日児誌 1997; 101: 1475-80.
- 2) 北島博之: 新生児と MRSA [2] 臨床編① 院内感染の落とし穴 ネオネイタルケア 1998; 11: 214-225.

Two events of nosocomial infections due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in maternity wards.

Department of newborn medicine, Osaka medical center for maternal and child health

Hiroyuki KITAJIMA

We have experienced two nosocomial infections of Staphylococcal Skin Scalded Syndrome (SSSS) by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the term newborn. We investigated the causes of infections and preventive measures.

<Event 1> In December 2001, 7 cases of SSSS by MRSA (coagulase type 1) were seen in the term newborn nurseries for 10 days. In the west ward 6 patients had these diseases and 4 cases of them were hospitalized. In the east ward, one patient was detected at out-patient clinics. No nasal carrier of this strain was detected in all 153 related staff within 10 days after the outbreak. The whole skins of 4 admitted patients were beforehand cleaned with a disinfectant (benzalconium chloride) but the strain had a resistance against this drug. Then the bacterium spread widely on their skins. The patients were less contact with their mothers and less frequencies of breast feedings.

<Event 2> Between September and December in 2002, 17 cases of SSSS by MRSA (coagulase type 3) were documented in the term nurseries and neonatal intensive care unit (NICU). ① most of them were sporadic cases, ② patients were distributed in each ward, ③ The NICU doctors had no nasal carriage of this strain, ④ The onset of these patients were earlier than that of event 1. These data suggested very early contact of the carrier staff to the patients. Preventive measures were taken as follows: ① all staff had gloves to touch the baby, ② The staff of delivery room had nasal cultures. Only one staff had this strain with latent empyema and was treated with mupirocin ointment. Thereafter, no case has been seen.

新生児疾患 感染症

北島博之*

新生児感染症の予防とその予測的診断

新生児における感染症予防の原則は、生後早期からの濃厚な母児接触と母児同室（最良は母児同床）とそれに続く母乳保育により皮膚や腸管における感染予防を実行することと、新生児感染症を予測的に診断することで、必要な母児の隔離を早急に行い、2次感染を防ぐことにある。

まず感染予防という目標達成のためには、(1)正常皮膚および口腔内細菌叢の早期確立、(2)正常腸内細菌叢としてのビフィズス菌叢の形成、(3)医療者の介助による院内感染原因菌による汚染（水平感染）の排除にある。また(3)の実施のためには、児に使用する体温計、聴診器、メジャー、体重計などを個別にしなければならない。沐浴も個別にすること（個別の浴槽あるいは1回ごとの消毒）が理想的である。

次に新生児感染症の予測的診断のためには、その原因菌を新生児特有の菌群、胎内感染群（TORCH・STD）、院内感染群の三つに分類して考える。さらにNICU入院児においては、上述した出生時の母子の濃厚接触がない（隔離され常在菌の定着がない）だけでなく、さまざまな感染ルートになるラインを伴って入院してくるため、予測的診断が非常に困難である。ここで培養検査の報告を待っている、予測的診断は不可能なことが多い。感染を起こしやすい部位のグラム染色を行うことで、日常的に細菌の監視をすることが予測

的診断ならびに治療に結びつく。もちろん培養検査データのファイルも監視培養データとして重要で、ひとたび、院内感染が発症すれば疫学的データの強い味方となるものである。さらに院内感染原因菌株の保存という重要な役割が細菌検査室にあり、これによってのみ次の院内感染発症予防対策の基本的な解析手順が決まる。

NICUにおける院内感染症の監視が効果的な部位は、気管吸引物、便、皮膚病変である。また対象となる菌群は、MRSA、緑膿菌その他の腸内細菌群、カンジダなどである。いずれも、病棟内ですでによく分離されている菌群で、病院ごとにその菌の特殊性が異なっているが、グラム染色により判別が容易である。特に26週未満の超低出生体重児を扱う施設では、以上の細菌の監視が効果的なのは、言うまでもない。

周産期感染症の分類と各群の特徴

周産期感染症は、その予防対策上、母児ともに影響のある菌群（TORCH・STD：主に胎内感染）、母の正常細菌叢であるが新生児に病原性をもつもの（新生児期に特有の菌群（GBS・大腸菌・リステリア・カンピロバクター・ヘモフィルスインフルエンザなど：主に羊水感染）、院内感染の原因となる菌群の三つに大別できる（図）。ここではこの分類に従って、新生児感染症の予測的診断・治療を含めた予防対策について述べてい¹⁾。

* きたじま ひろゆき
大阪府立母子保健総合医療センター新生児科
〔〒594-1101 和泉市室堂町 840〕

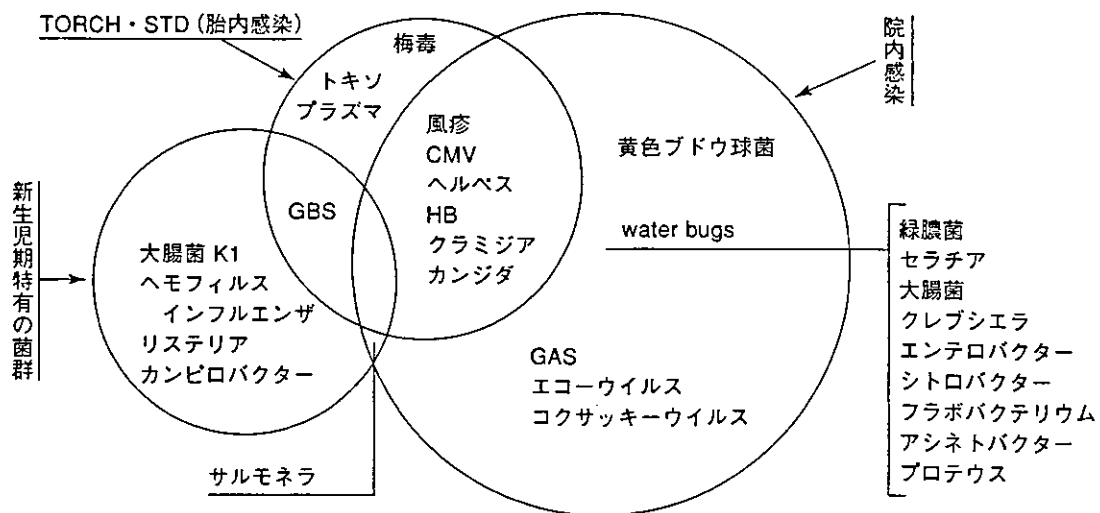


図 周産期感染症の3大病原グループ

1. 感染症児の早期発見と対策²⁾

1) 分娩室から母児ともに隔離が必要な場合 (TORCH 症候群・母親の下痢・エンテロウイルス感染)

(1) 対策

母児ともに感染が否定されるまで、個室への隔離と、分娩台を含めた使用器具の消毒は必須である。児の沐浴は他児とは別にバスタブを用いて行う。消毒も完全でなければならない。

(2) 対象

妊婦健診を受けていない妊婦では、STD に注意する。TORCH 症候群 (主に胎内感染を起こし、胎内発育遅延、肝脾腫、血小板減少による紫斑、早発黄疸等の症状を呈し、血清学的な診断が必要な、*Toxoplasma*, others (梅毒, B 型肝炎, カンジダなど), rubella, cytomegalovirus, herpes simplex virus の頭文字でまとめた疾患群をいう。風疹を除けばすべて STD) と STD (性行為感染症) では母体情報が重要となる。分娩室で肝脾腫や出血斑のある胎内発育遅延の新生児が出生すれば、TORCH 症候群を疑って母子を隔離する。先天性カンジダ症では、皮疹のほかに臍帯の白斑もよくみられる。生後 2 日以降の膿性眼脂があればクラミジア感染症も疑う。TORCH 症候群の児は比較的状态が安定しているので、診断は母児の個室隔離後ゆっくりすればよい。一方単純ヘルペスウイルスによる新生児の DIC を伴うショックは、産道

感染による。生後 5~10 日頃に急に発症し重症化するため、敗血症と区別が困難である。

母親の下痢は新生児敗血症と関連が深く、サルモネラやカンピロバクター等の菌を想定しながら診断を進める。当センターでのカンピロバクターによる新生児敗血症は 4 例あり、すべて胎内発症で母親の分娩前の弛張熱と分娩前後の母親の下痢が認められた。厳重な隔離体制をとらないで放置すると、母児ともに便に病原性細菌が大量に含まれ、沐浴などによる水平感染が容易に拡大する。母児への予防的抗生剤投与と整腸剤による腸内細菌叢の改善も必要である。

毎年 7~9 月には母児の夏カゼ症状にも注意を要する。エンテロウイルスによる院内感染 (新生児髄膜炎、ウイルス血症性ショック、心筋炎など) を防ぐには、徹底したイソジンなどのヨード系消毒剤による手洗いと母児同室 (可能なら個室) による隔離しかない。また小さな兄弟が罹患しており、母親は一過性の健康なキャリアとなっているときには、便中にウイルスを排出しており、分娩時には汚染の原因となることにも注意をすべきである。この時には母親の入院時の十分な問診が大切である。

2) 母親の隔離は不要だが、児は保育器で隔離した後に検査・治療が必要な場合

(1) 対策

新生児の沐浴は他児とは別にする。入院児は保

育器隔離が必須である。

(2) 対象

① 分娩部で新生児の細菌感染を疑う場合

注意深い観察をすれば感染を受けた新生児は、非常に正直にその徴候を現してくれる。出生時に最も如実に現れるのが呼吸障害である。原因不明の（例えば肺の成熟テストでは問題がなく、胎児仮死もない、しかも強い啼泣による自然気胸もない）多呼吸・呻吟・鼻翼呼吸などがあり、時間とともに進行すれば最も感染を疑う。また 34 週以降の新生児が出生後早期から無呼吸発作を起こしていれば、まず感染症を疑わねばならない。

呼吸の異常とともに注意すべきは、末梢の皮膚循環の悪さである。土気色の皮膚や大理石様の皮膚が呼吸の異常とともにみられたら、児の感染の程度はかなり強い。この呼吸と皮膚の変化以上の症状が現れたら、抗生剤の投与のみではもはや解決できない。

破水後の時間経過により上行性感染が生じる。24 時間以上の PROM 症例は上述の胃液の検査と、児の感染チェック（一般検血、CRP など）を臍帯血で行い、白血球増多や CRP 陽性であれば、胃液などの培養後ただちに抗生剤治療を行う。児の感染所見がない場合でも、胃液検査で陽性であれば、要観察とする。我々の経験では破水していない羊膜より侵入する菌、例えば GBS や大腸菌による感染がより重篤な場合が多い。特に早産例では、急性の羊水感染自身が分娩を促進しており、その後に破水が続く。羊水感染が先行している羊水混濁では、やはり明らかに白血球の増多が認められており、胎児仮死のみによる羊水混濁と鑑別できる。ただし GBS の早発型感染の場合には、羊水混濁があっても白血球の増多がみられないことが多く、その場合にはグラム染色による細菌の検索が決め手となる。

GBS 保菌妊婦の取り扱いとしては、分娩時にポピドンヨードで腔洗浄を行い、ABPC を 2g 点滴静注をする。児は出生時より経時的に感染のチェックを行い、感染所見が出現すれば ABPC の静注あるいは AMPC の経口投与を行う。この方式で当院では、開院以来先天性敗血症 4 例（うち 2 例は 25 週）と先天性肺炎 2 例の感染例があるの

みで、いわゆる産道感染による GBS 早発型敗血症はほとんど予防できる。

羊水・胃液の培養とともに、羊水・胎盤・臍帯および児の胃液や耳腔その他の拭き取り検査が役に立つ。ロイコスチックス（多核白血球由来のエステラーゼ活性を調べる試験紙で尿路感染の判定によく用いられている）がベッドサイドテストとしても推奨できる³⁾。もしこれが陽性であれば、細菌培養を提出した後にグラム染色と臍帯血による感染のチェックを行い、必要な抗生剤の適用を決める。

② 新生児室で細菌感染を疑う場合

この原因となる菌群は、ひとつは新生児特有の菌群のうち GBS（特にⅢ型）、大腸菌 K1 株、そしてリステリア菌でその多くは髄膜炎を伴う。他方、黄色ブドウ球菌による感染症は主に湿疹や膿痂疹などの皮膚病変であり、観察で気づくことが多い。

児を観察して最も大事なことは、健常新生児に比べて「なんとなく元気がない：not doing well」と気づくことである。児の体表面と血液培養を行い、治療を開始せねばならない。抗生剤の投与前に児の状態が許せば、髄液検査と培養も行う。もし培養を行わず安易に抗生剤を投与してしまうと、起炎菌の同定が不可能になり、治療期間の決定があいまいになる。

一方新生児室における定着菌の把握は、遅発型感染症の早期診断には必須である。なぜならその多くは院内感染であり、近い過去に同一菌による感染症が発生しておれば、院内感染予防対策を行わなければならない。

新生児における感染症予防の原則と黄色ブドウ球菌感染症について

分娩室で問題のない正常新生児には母親固有の正常菌叢を児に積極的に定着させる。正常細菌叢の定着により、病原性細菌の定着を防ぐ。

- (1) 分娩後早期からのだっこ（皮膚へ）と早期授乳（口腔内）。
- (2) 母児同室・同床の徹底（他者の介助による水平感染を排除する）。