

新たな薬剤耐性菌の耐性機構の解明及び薬剤耐性菌のサーベイランスに関する研究
分担課題 新生児における病院感染症の予防あるいは予防対策に関する研究

研究分担者 北島博之（大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科部長）
研究協力者 高橋尚人（東京大学医学部附属病院小児科 総合周産期母子医療センター/准教授）
早川昌弘（名古屋大学医学部附属病院小児科 周産母子センター/教授・副部長）
大木康史（群馬大学周産母子センター/講師）
大城 誠（名古屋第一赤十字病院 小児保健科/副部長）
森岡一朗（神戸大学医学部小児科 周産母子センター新生児病棟/医長・助教）
堀越裕歩 ICD（東京都立小児総合医療センター感染症科 感染管理室）
坂木晴世 ICN（国立病院機構西埼玉中央病院 医療安全管理室）
吉永一彦（福岡大学医学部社会医学系総合研究室）

研究要旨

本研究では、前回荒川班からの引き継ぎとして新生児病院感染症の登録システムの開発とその普及を目指している。まず 2012 年に NHSN に準拠した NICU における新しい感染症診断基準作成し、次いで感染症入力シートの普及を行っている。この新しい基準で行った 2011-2012 年の全国 NICU 感染症調査報告を行う。この調査に基づき新基準は 2014 年に一部改訂された。

NICU 入院児における感染予防対策の検討項目として、PICC の管理に関する全国アンケート調査、NICU におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌保菌・感染症に関する全国調査、2010 年出生極低出生体重児の感染症に関するアンケート調査を 2011 年から 2012 年にかけて施行し、その結果を 2012 年 11 月の未熟児新生児学会にて報告し、2013 年に論文化した。さらに施設別年別報告書の内容も具体化できたので、今回報告する。さらにこれらのアンケートデータ解析結果等に基づいて、2012 年から 13 年にかけて中部地方で発生した NICU における新生児 MRSA 感染症のアウトブレイクや NICU の一時閉鎖などに関するマスコミ対応に対して、感染対策予防接種推進室委員の方々と共に「NICU の MRSA 保菌と感染症についての見解と提言 2014」を作成し、小児科学会新生児委員会と上記推進室からの共同提言として小児科学会誌へ発表した。2013-14 年に劇症型壊死性腸炎の全国調査を行いその背景及び推定原因をまとめたので報告する。

A. 研究目的

1) 全国 NICU 感染症データ集計報告
(2010-12 年)

2011 年から全国 NICU 感染症データ集計を毎年行ったが、2010 年出生児は従来
の方法で出生体重 1500g 未満を対象にして
行い、その後 NHSN に準拠した感染症
診断基準の改訂を行い、2011 年-2012 年
出生の NICU における感染症に関するア
ンケート調査を新基準によるもので全
体重群について行ったのでその報告を
する。

2) 劇症型壊死性腸炎の発症形態とその背
景因子を調べる。

最近増加しているといわれる劇症型壊
死性腸炎のアンケート調査を行いその背
景や原因を解析する。

B. 研究方法

1) 2011-13 年は毎年、NICU における新生
児感染症の全国アンケート調査を行い、特
に 2011-12 年出生児は以下の新感染症診断
基準で行ったので、その経緯も入れてデー
タ解析を行う。

表 1. 感染症診断基準の推移：

2000年	2011年まで	2012年から	2012年
感染症名	感染症名	感染症名	菌名
臨床的敗血症	敗血症	臨床的敗血症	MRSA
血流感染	血流感染	血流感染	MSSA
肺炎	肺炎(挿管)	肺炎	CNS
	肺炎(非挿管)		連鎖球菌
髄膜炎	髄膜炎	髄膜炎	GBS
NEC	NEC	NEC	腸球菌
動静脈炎		動静脈炎	緑膿菌
腸炎	腸炎		大腸菌
カンジダ症	カンジダ症		エンロバクター
NTED	NTED	皮膚感染症	クレブシエラ
SSSS	SSSS		セラチア
尿路感染	尿路感染	尿路感染	カンジダ
その他	その他	その他	バチルス
			その他
			菌不明

2011年までは従来の感染症診断基準で行い、2012年(2011-12年出生児はNICU入院児全数把握)から新感染症診断基準と菌種にバチルスの追加を行った。集計方法：2001年は新生児医療連絡会に所属している施設169施設に送付し回答率53%、2010年以降は周産期・新生児医学会の周産期研修施設430施設に送付し回答率40-26%であった。2000年、2010年出生児は極低出生体重児、2011-12年出生児は全体重量群で行った。

2) 2013年1月にNICUを持つ417施設に劇症壊死性腸炎のアンケート調査を行い132施設(基幹51、指定64、補完17)から回答(31.4%)を得た(劇症の定義は発症後1週以内の死亡か、直ちに腸管切除を施行した症例)。2003年以前の発症3例を加えて45例の概要を報告する。

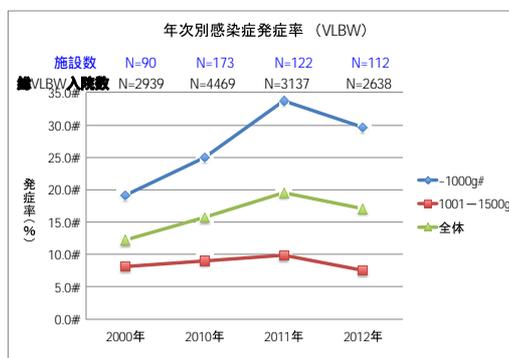
倫理面への配慮：以上の研究に関しては、すべて個人情報特定されるような項目は含まれていない。

C. 研究結果

1) 2010-12年の3年間の極低出生体重児(VLBW)の感染症報告

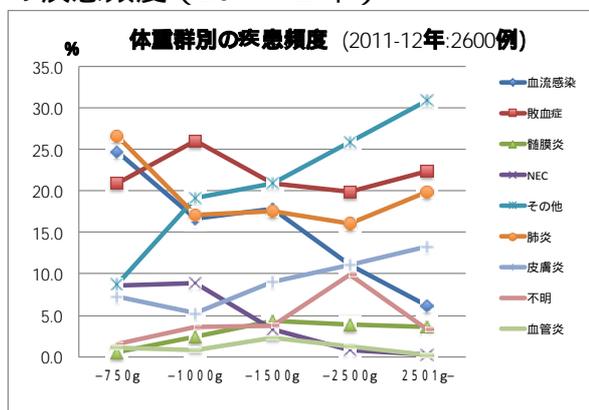
図1に年別のアンケート回答施設数と各年の極低出生体重児の施設への入院総数を記した。

図1 .2000年出生と2010-12年出生におけるVLBWの体重群別感染症発症率



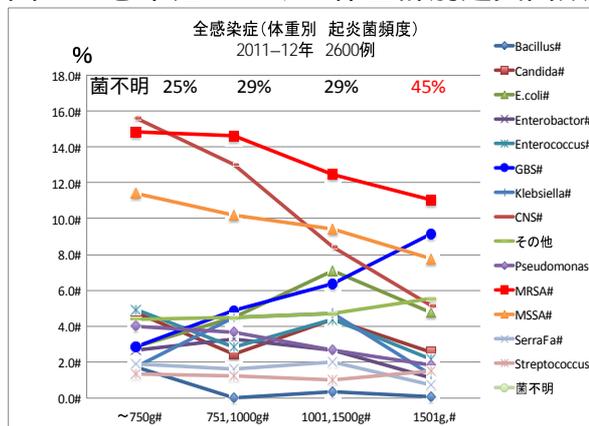
過去3年間の感染症発症率はELBWで上下があり参加施設内容が反映している可能性がある。

(1) 全感染症について(体重群別) 体重群別に疾患頻度(各体重群あたり100%として)を図2に示した。図2. 体重群別の疾患頻度(2011-12年)



2011年から新感染症診断基準で調査し、さらにバチルス菌も新たに追加したため、体重群別に検討をした。敗血症は体重により差がないが、血流感染は体重が大きくなるほど減少している。肺炎は750g以下に頻度が高く、壊死性腸炎(NEC)は1000g以下に頻度が高い。

図3.全感染症における体重群別起炎菌頻度



1000g以下では、MRSA・CNS・MSSAと頻度が高い。3種共に体重群が大きくなる

に連れて、減少傾向にある。頻度は少ないが Bacillus は 750g 以下の群に特異的に高い。GBS は体重群が大きくなるにつれて頻度が高くなる。E.coli は 1001-1500g の群でピークとなっている。GBS は体重が大きいくほど頻度が高い。

(2) 敗血症・血流感染について(体重群別)

新診断基準で敗血症・血流感染の起炎菌を体重群別で見ると 1000g 以下の群には CNS が著明に高く、1000g を超えると急激に低下する。MRSA・MSSA は 10% 程度で、全体重群に見られる。GBS は 750g 以上で体重が増加する毎に頻度が上昇している。E.coli は 1001-1500g の群が特に高い。Bacillus は 750g 以下の群にしかない。

図4. 敗血症・血流感染(体重群別起炎菌頻度)

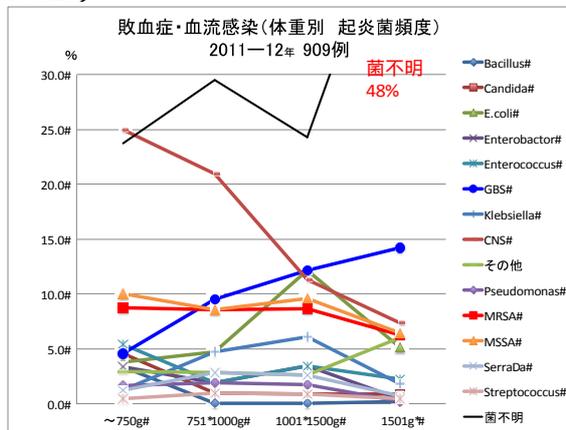
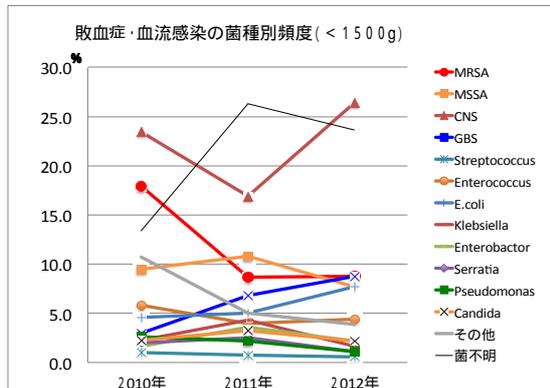


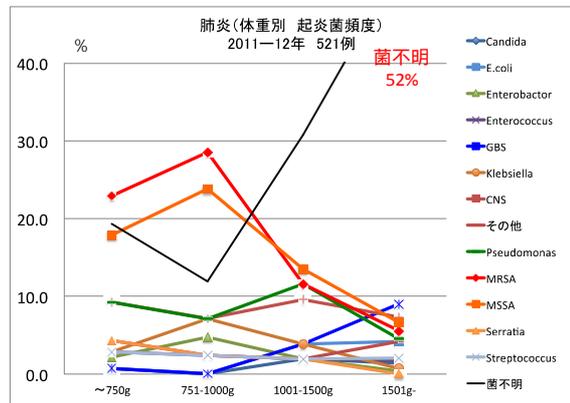
図5. VLBWにおける3年間の敗血症・血流感染の菌種トレンド



CNS が全期間最も頻度が高く、MRSA は 2011 以降は低下している。Enterobacter は減少傾向に、GBS は上昇傾向にある。

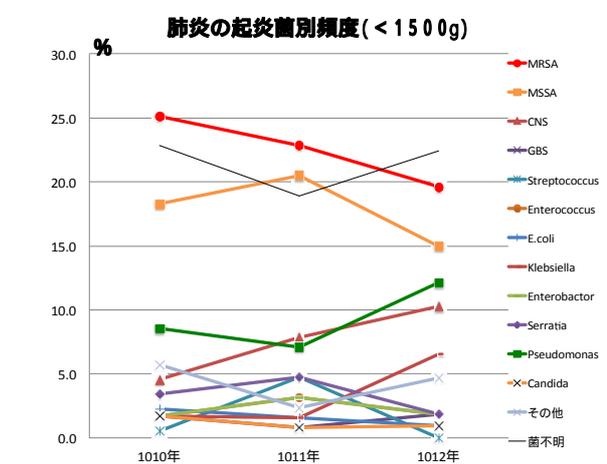
(3) 肺炎について(体重群別)

図6. 肺炎(体重群別起炎菌頻度)



1000g 以下の群での MRSA・MSSA の頻度が高い。1501g 以上での菌不明の率が 52% と以上に高い。GBS は唯一 1001g 以上で頻度が上昇している。

図7. VLBWにおける3年間の肺炎の菌種トレンド



MRSA は頻度が高いが、この3年で徐々に低下している。MSSA も高いが、横ばい。緑膿菌がそれに次いで高い。CNS は上昇傾向にある。Klebsiella も元来低かったが、上昇してきている。

結果のまとめ

(1) 過去3年間の全国 NICU における感染症発症率は ELBW で上下があり参加施設内容が反映している可能性がある。

(2) 全感染症について敗血症は体重により差がないが、血流感染は体重が大きくなるほど減少している。肺炎は 750g 以下に頻度が高く、壊死性腸炎(NEC)は 1000g 以下に頻度が高い。

(3) 原因菌について、1000g 以下では、MRSA・CNS・MSSA と頻度が高い。3種共に体重群が大きくなるに連れて、減少傾

向にある。頻度は少ないが Bacillus は 750g 以下の群に特異的に高い。GBS は体重群が大きくなるにつれて頻度が高くなる。E.coli は 1001-1500g の群でピークとなっている。GBS は体重が大きいほど頻度が高い。特に敗血症/血流感染では、原因菌不明が 1500g 以下で 25-30%、1500g 以上では 48% に上昇する。肺炎も同様である。

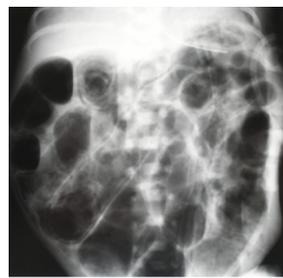
2) 劇症型壊死性腸炎 (fulminant necrotizing enterocolitis : fNEC) の発症状況とその背景

(1) 概要: 過去 10 年間に 42 例の症例 (33 人/基幹 16、9 人/指定 7、1 人/補完 1) があり、VLBW 総入院数は推定約 3 万人で発症率 0.14% と考えられ、2008 年から 5 年間で 33/42 (78%) と増加傾向にある。平均在胎期間は 25.9 ± 2.6 w (22.2-34.4)、平均出生体重は 758 ± 314 g (406-2076)、平均発症期間は 24.5 ± 17.6 日 (7-76)、平均発症時哺乳量は 114 ± 44 ml (6-187)、哺乳開始日から平均 4.5 ± 8.4 日 (0-52) で発症、哺乳内容は母乳 36 例 (80%)、混合 3 例 (6.7%)、人工乳 5 例 (11.1%) で、死亡率は 36/45 (84.4%) であった。症状は急激な腸管拡張 (91%)、腸管壁内ガス (49%)、門脈内ガス (40%)、嘔吐 (27%)、血便 (16%) を認めた。便培養では腸球菌 15 例、クレブシエラ 12 例、エンテロバクター 5 例、大腸菌 4 例、クロストリジウム 3 例を各々検出した。一方、血液培養 40 例中 25 例は陰性であった。

(2) fNEC の定義について

呼吸循環状態が安定している超低出生体重児 (ELBW) が、前兆としての消化器症状がほとんどなく、腹部膨満が急激に起こって発症し、小腸や大腸に腸管壁内ガス像がみられたり、全腸性壊死に近い状態をおこす。

fNEC 症例: 26w4d 968g 男, 双胎大児, 双胎間輸血症候群, RDS。母乳栄養で 12 日までに全量摂取可能となり、3 週間は安定していた。十二指腸チューブの位置を少しだけ短くして 10 時間後に、急激に NEC を発症し、全腸性壊死をおこして死亡した。



発症 30 時間後には腸管壁内ガスが著明に



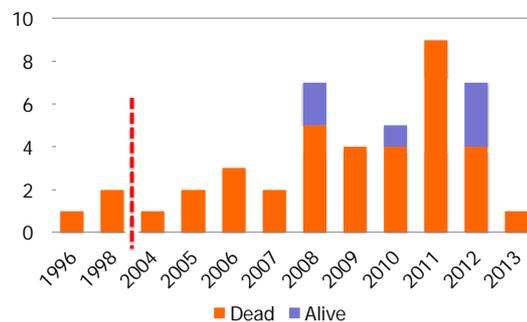
腸球菌と Klebsiella が便と腹水から培養された

(3) fNEC の発症背景について

NICU の回答率	131/431	(30.4%)
VLBW 全入院数	3085/8000	(38.5%)
Probiotics 使用率	74/131	(56.4%)
12 指腸チューブ使用	35/131	(26.7%)

(4) fNEC の年次推移について

劇症型 NEC の年次推移



劇症型 NEC は 2008 年頃から増加傾向に

少ない症例で 2008 年頃から増加傾向にある。

(4) fNEC 症例の背景について

劇症型 NEC : 45 症例	平均	SD	範囲
在胎期間 (週)	25.9	2.6	(22.2-34.4)
出生体重 (g)	758	314	(406-2076)
発症日	24.5	17.6	(7-76)
発症時哺乳量 ml/kg/日	114	44	(6-187)
哺乳開始日	4.5	8.4	(0-52)
哺乳内容	N/45	(%)	
母乳	36	80%	
混合	3	6.7%	
ミルク	6	13.3%	
プロバイオティクス使用	25	55.6%	
12 指腸チューブ使用	14	31.1%	

NEC の少ないはずの母乳栄養が 80.0%

発症時期は、哺乳量が増量されて全量接種に近くなる頃であり、母乳が 80% と高く、しかもプロバイオティクスと 12 指腸チューブの使用率が高い。

(5) fNEC の臨床所見について

劇症型NECの臨床所見

臨床症状	N / 45	(%)
嘔吐	12	26.7
血便	7	15.6
腸管拡張	41	91.1
腸管壁内ガス	22	48.9
門脈内ガス	18	40
腸管切除術施行	28	62.2
ドレナージのみ	3	6.7
死亡	38	84.4

通常の NEC と異なり、嘔吐や血便が少なく、腸管拡張がその主要所見であり、同時に腸管壁内ガスの検出率が 5 割と高い。腸管切除をおこなっても、死亡率が 85% と非常に高い。

(6) 細菌培養結果について

細菌培養では、便培養で腸球菌が 15 例で最も多く次いで Klebsiella 12 例、Enterobactor 5 例、E.coli 4 例、Clostridium 3 例と続く。敗血症は Klebsiella pneumoniae 3 例 (血液 / 便比 = 3/7:42%) と大腸菌 2 例 (血液 / 便比 = 2/4:50%) にみられ、頻度としては少ない。

細菌培養検査結果

便培養	血液培養
腸球菌: 15	陰性: 26 実施なし: 9
Klebsiella: 12 (K.pneumoniae: 7, K.oxytoca: 5)	K.pneumoniae: 3
Enterobactor: 5	E.coli: 2
CNS: 5	CNS: 2
E.coli: 4	腸球菌: 1
Clostridium: 3	MRSA: 1
Citrobactor: 1	GBS: 1
	Candida: 1

(7) 発症原因の検討

ミルク内容変更による 6 症例

1. 発症時期は生後 3 週以内で、ミルクを増量中が主。平均発症日は 16 ± 5 日、母乳からミルク内容を変えてから約 2 日後 (2.0 ± 0.9 日) に起こっている。

(3 週以内発症例は 12 指腸チューブの使用率 (4/27:14.8%) と低い)

2. 起炎菌は腸球菌 3 例、Klebsiella oxytoca 2 例、Clostridium 1 例、E.coli 1 例、CNS 1 例で、血培陽性例は、K. oxytoca と CNS 各 1 例のみで、1 例を除いて全て腸管壁内ガスか門脈ガス陽性で、E.coli と E. faecalis が原因の 1 例以外は死亡。

3. プロバイオティクスは 6 例全例と高率 (ヤクルト BBG 3 例、森永 M16-V1 例、いずれも B.breve) に使用されていた

12 指腸チューブ使用の 5 症例

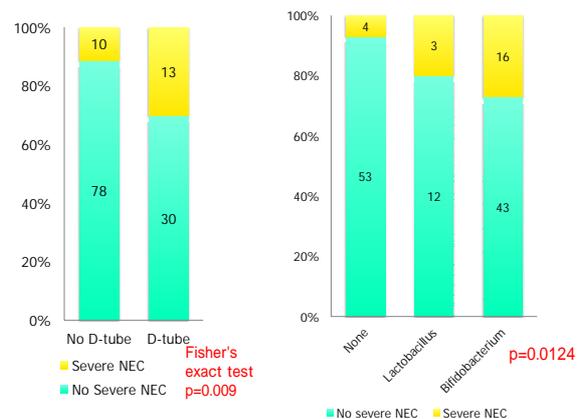
1. 発症は生後 3 週以後が多く、チューブからの吸引やチューブの位置調整後に短期間で発症。5 症例の NEC 平均発症日は、32 ± 12 日で、チューブから吸引している施設で 3 例、位置調整後が 2 例。(3 週以後発症 12 指腸チューブの使用率 (10/18:55.6%) と高い)

2. 起炎菌は腸球菌 5 例共に、Klebsiella 4 例、Enterobactor 1 例と共同で検出されたが血培は陰性。全て腸管壁内ガスと門脈ガス両者が陽性である。

3. 5 例全例にヤクルト BBG が使用されていた。

(8) プロバイオティクスと 12 指腸チューブの使用について

十二指腸チューブの使用(施設別) Probioticsの使用(施設別)

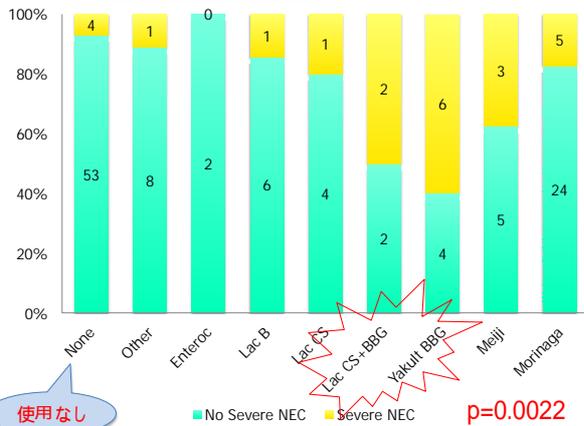


施設別の 12 指腸チューブ使用頻度は、発症施設の方が高い。同じくプロバイオティクスの使用頻度も発症施設の方が高く、ビフィズス菌が最も高く、乳酸菌がそれに次ぐ。

(9) プロバイオティクスの菌種について

Probiotics の使用と劇症型 NEC の発生頻度 (施設別)

ラクトバチルス/その他 ビフィドバクテリウム



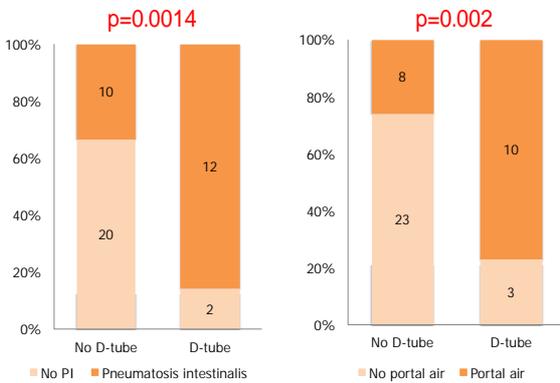
使用なし

p=0.0022

最も発症頻度が高いのは、ヤクルトの BBG (Bifidobacterium) 使用施設で約 50% に上る。次いで明治、森永と続く。それ以外は少ない。

(10) 12 指腸チューブと腸管壁内ガス/門脈内ガスとの関係について

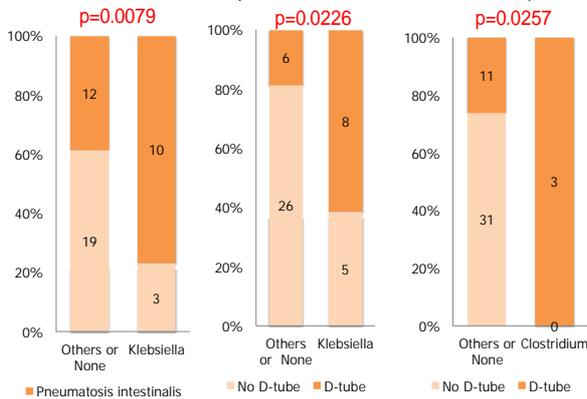
十二指腸チューブ使用と腸管壁内ガス/門脈内ガス(患者別)



12 指腸チューブを使用しているほど両者のガスを呈することが 2-3 倍多い。

(11) 便培養による菌種と腸管壁ガスそして 12 指腸チューブとの関係

便培養検出菌と腸管壁ガス/十二指腸チューブ使用との関係 (患者別)



Klebsiella と Clostridium は 12 指腸チューブと関係

腸管壁ガスと最も関係するのが、Klebsiella 属菌であり、それは 12 指腸チ

ューブ使用時にも発症しやすい。またチューブと関係している菌種として Clostridium 属菌 (100%) がある。

結論

- 1 .劇症型 NEC の発症率は 0.15% と低いが、死亡率は 84% と高い。
- 2 .栄養は母乳のみが 80% と多く、プロバイオティクスが 56% に使用されていた。
- 3 .発症児の平均週数は 25.9 週、平均発症日は 24.5 日。
- 4 .プロバイオティクスの使用 (ビフィズス菌 16/43 vs 乳酸菌 3/12 vs 使用なし 4/53 : p=0.0124) や 12 指腸チューブ (使用 13/30 vs 非使用 10/78 : p=0.009) の使用施設での発症率が高かった。
- 5 .乳酸菌よりもビフィズス菌の使用施設の方の発症率が高かった。
- 6 .起炎菌は腸球菌 15, Klebsiella 12, Enterobacter 5, E.coli 4, Clostridium 3.
- 7 .血液培養で陽性であったのは、Klebsiella 3, E.coli 2, 腸球菌 1. と少ない。
- 8 .腸管壁内ガスを 49%、門脈内ガスを 40% に認め、ガスを認める症例の 80% 以上で 12 指腸チューブ使用。
- 9 .腸管壁内ガスには Klebsiella が関与。この菌と Clostridium は 12 指腸チューブ使用例に多い。
- 10 .3 週以内の発症は「母乳からミルク内容の変更」時で哺乳量増量中に多く、3 週以降の発症は「12 指腸チューブ使用中」で管からの吸引と位置直しが関係している。
- 11 .ミルク内容変更の場合、1 種類の菌が多く、12 指腸チューブの場合には、腸球菌と Klebsiella や Enterobacter との合併例が多い。両者ともにプロバイオティクスを使用している事が多く、腸管壁内と門脈内ガスの発生が両者共に多い。

考察

発症/非発症の背景因子には、12 指腸チューブ使用施設に多く、プロバイオティクス使用施設に多かったが、これが fNEC の発症と一部関係している可能性がある。fNEC の具体的な原因は現在の所は不明だが、従来と同じく、ミルク内容の変更も関係し

ていると思われ、急な腸管内ガスの発生貯留に続くショックで腸内細菌叢の急激な交代が起こった結果と考えられた。ただ、このような状況がほとんど母乳哺育中に起こっており、宿主自身の免疫系も含めて、特殊な病態がある可能性も残っている。

E. まとめ

1) 全国 NICU 感染症データ集計報告 (2010-12 年)

(1) 過去 3 年間の全国 NICU における感染症発症率は ELBW で上下があり参加施設内容が反映している可能性がある。

(2) 全感染症について敗血症は体重により差がないが、血流感染は体重が大きくなるほど減少している。肺炎は 750g 以下に頻度が高く、壊死性腸炎 (NEC) は 1000g 以下に頻度が高い。

(3) 原因菌について、1000g 以下では、MRSA・CNS・MSSA と頻度が高い。3 種共に体重群が大きくなるに連れて、減少傾向にある。頻度は少ないが Bacillus は 750g 以下の群に特異的に高い。GBS は体重群が大きくなるにつれて頻度が高くなる。E.coli は 1001-1500g の群でピークとなっている。GBS は体重が大きいほど頻度が高い。特に敗血症/血流感染では、原因菌不明が 1500g 以下で 25-30%、1500g 以上では 48% に上昇する。肺炎も同様である。

2) 劇症型壊死性腸炎の発症形態とその背景因子を調べる。

(1) 劇症型 NEC の発症率は 0.15% と低い、死亡率は 84% と高い。

F. 文献

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 大城誠、北島博之. 極低出生体重児における感染症に関する全国調査: 2000 年と 2010 年出生児の比較. 日本未熟児新生児学会雑誌 2014; 26(1):99-104.

2) Morioka I, Takahashi N, Kitajima H. Prevalence of MRSA colonization in

(2) 栄養は母乳のみが 80% と多く、プロバイオティクスが 56% に使用されていた。

(3) 発症児の平均週数は 25.9 週、平均発症日は 24.5 日。

(4) プロバイオティクスの使用 (ビフィズス菌 16/43 vs 乳酸菌 3/12 vs 使用なし 4/53; $p=0.0124$) や 12 指腸チューブ (使用 13/30 vs 非使用 10/78; $p=0.009$) の使用施設での発症率が高かった。

(5) 乳酸菌よりもビフィズス菌の使用施設の方の発症率が高かった。

(6) 起炎菌は腸球菌 15, Klebsiella 12, Enterobacter 5, E.coli 4, Clostridium 3.

(7) 血液培養で陽性であったのは、Klebsiella 3, E.coli 2, 腸球菌 1. と少ない。

(8) 腸管壁内ガスを 49%、門脈内ガスを 40% に認め、ガスを認める症例の 80% 以上で 12 指腸チューブ使用。

(9) 腸管壁内ガスには Klebsiella が関与。この菌と Clostridium は 12 指腸チューブ使用例に多い。

(10) 3 週以内の発症は「母乳からミルク内容の変更」時で哺乳量増量中に多く、3 週以降の発症は「12 指腸チューブ使用中」で管からの吸引と位置直しが関係している。

(11) ミルク内容変更の場合、1 種類の菌が多く、12 指腸チューブの場合には、腸球菌と Klebsiella や Enterobacter との合併例が多い。両者ともにプロバイオティクスを使用している事が多く、腸管壁内と門脈内ガスの発生が両者共に多い。

Japanese neonatal care unit patients in 2011. Pediatr Int. 2014; 56: 211-214

2. 学会発表

1) 北島博之. NICU における新生児感染症の推移. シンポジウム 11. NICU 感染対策. 第 29 回 環境感染学会 品川. 2014. 2. 14

- 2) 北島博之、望月成隆、野崎昌俊、白石淳、平野慎也. NICU における劇症壊死性腸炎に関する全国アンケート調査報告 第 50 回周産期・新生児医学会 横浜.2014.7.14
- 3) 大木康史, 北島博之, 大城誠, 荒川浩一. NICU における末梢穿刺中心静脈カテーテルの管理方法と血流感染率の関連 第 59 回未熟児新生児学会.2014.11.11

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

