

原 著

新生児 B 群溶連菌感染症予防のためのスクリーニングの こころみ (第3報)

東京女子医科大学第二病院 小児科 (部長: 草川三治教授)

スズ キ ヨウ コ ホ シナ キヨシ
鈴 木 葉 子・保 科 清

同 産婦人科

ヨシ ダ シゲ コ
吉 田 茂 子

東京女子医科大学 母子総合医療センター

ナカバヤシ マサオ ニシダ ヒロシ ヤマガチ キヨコ
中 林 正雄・仁志田 博司・山口規容子

東京女子医科大学 微生物学教室

イ トウ タカ コ
伊 藤 隆 子

(受付 昭和62年 6 月19日)

Trial of Screening Test for Prevention on Neonatal Infection due to Group B Streptococcus

Yoko SUZUKI¹⁾, Kiyoshi HOSHINA¹⁾, Shigeeko YOSHIDA²⁾,
Masao NAKABAYASHI³⁾, Hiroshi NISHIDA³⁾, Kiyoko YAMAGUCHI³⁾
and Takako ITO⁴⁾

1) Department of Pediatrics (Director: Prof. Sanji KUSAKAWA),

Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

2) Department of Tocology, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

3) Maternal and Perinatal Center, Tokyo Women's Medical College

4) Department of Microbiology, Tokyo Women's Medical College

In order to prevent the neonatal infection of group B streptococcus (GBS), vaginal cultures and GBS specific IgG antibody were investigated on the pregnant women.

IgG antibody to GBS was detected for type III with the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in sera of 1948 pregnant women at the first or second trimester. The mean±SD of antibody level was $5.2 \pm 5.1 \mu\text{g/ml}$. 216 cases (11.1%) were higher than the mean+1SD ($10.3 \mu\text{g/ml}$).

Vaginal cultures were carried out in 487 cases at the second or third trimester. GBS was isolated in 57 cases and colonization rate was 11.7%. GBS type III was isolated in 5 cases (8.8%), type Ia in 13 cases (22.8%) and type IIIR in 6 cases (10.5%).

Antibody levels of GBS type III colonized women were not so high as expected. 2 of these 5 cases had extremely low level of antibody. Colonized pregnant women with low antibody levels should be followed up carefully.

はじめに

GBSは新生児感染症の起炎菌として主要な位置を占めている。頻度の点においてばかりでなく、

罹患すると致死率も高く、救命し得たとしても後遺症を残す可能性が高いということからも重要である。その感染経路としては、妊婦腔に常在する

GBSによる胎内感染や分娩時の産道感染など母児感染が問題となり、また発症因子の一つとして母体血中の抗体の欠如や、早産などのために抗体が児へ移行しないなど、母児免疫の関与が注目されてきている。GBS感染症の予防を考える上で、妊婦の血中抗体保有状況や産道保菌率を検討することが必要と思われ、抗体測定と産道培養を行った。

対象および方法

東京女子医大母子総合医療センター、東京女子医大第二病院、都立築地産院、聖母病院、松戸市立病院、北里大学病院の産科を受診した妊婦を対象とした。

抗体測定は妊娠初期または中期に、また産道培養は妊娠中期から後期に行なった。

抗体は図1に示したELISA法を用いて測定した。菌株はGBS III型標準株6313を用い、LancefieldのTCA抽出法¹⁾に準じて型特異抗原を抽出して用いた。この抗原は沈降反応にてIII型抗体とのみ反応することが確認されている。吸光度測定は免疫リーダーNJ 2000 (Intermed社)にて行なった。ボランティアの中からIII型抗体の高値だった者の血清を選び、affinity chromatographyでIII型特異抗体のIgG分画を分離抽出し、図2に示した標準曲線を作製して定量化した。

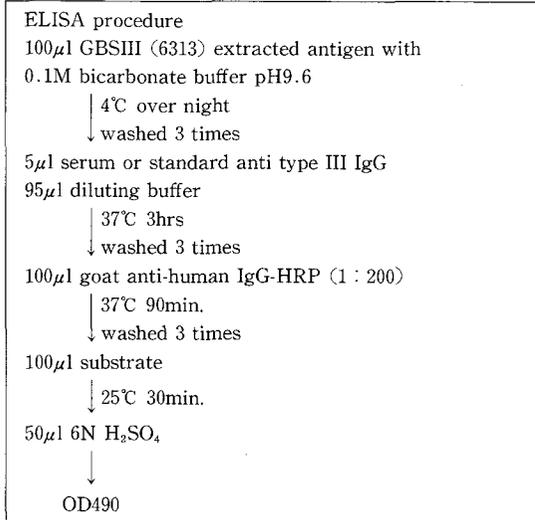


図1 ELISAによる抗体測定方法

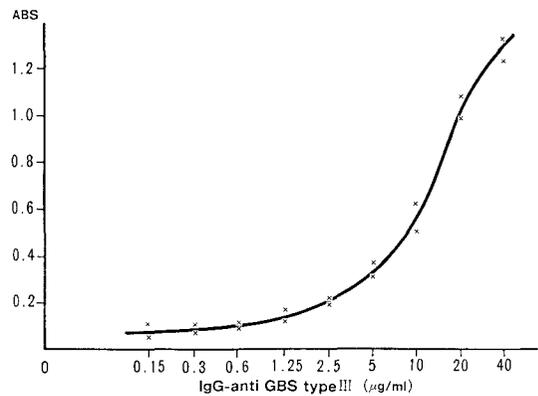


図2 GBS III型IgG抗体の標準曲線

産道培養は、膣前庭部から外陰部に近い部位を綿棒にて擦過し、あらかじめ各施設に配布しておいたSEB培地(日水)に綿棒を折り入れ、東京都予防医学協会に集めて菌の同定および群型別を行なった。同定用には血液寒天培地を用い、群型別にはデンカ生研抗血清を使用した。

東京都予防医学協会に検体を集めたのは、培養結果および群型別の判定を同一判定者で行なうことを目的としているためである。

結果

ELISA法によるGBS III型抗体測定系における変動係数は、inter-assay 7.8%、intra-assay 5.6%であり、信頼性のある測定法と思われた。現在までに測定できている1,948例について、そのGBS III型抗体価分布をみると図3の如くであった。平均値±標準偏差(SD)は $5.2 \pm 5.1 \mu\text{g/ml}$ となり、便宜上+1SDを越えるものを抗体陽性者とした場合、216例あり、陽性率は11.1%であった。

産道培養は、これまでに487例についてのみ行なっているが、GBS陽性例は57例あり、陽性率は11.7%であった。III型は5例あり、陽性例中の8.8%を占めていた。III型と同様、新生児感染症の原因として頻度の高いIa型、IIIR型はそれぞれ陽性例中の22.8%、10.5%であった(表1)。

GBS III型保菌者の血中抗体価を全体のそれと比較してみたものが図4である。+1SD(10.3 $\mu\text{g/ml}$)を越えるものは5例中2例のみで残り3例のうち2例は極端に低値を示していた。

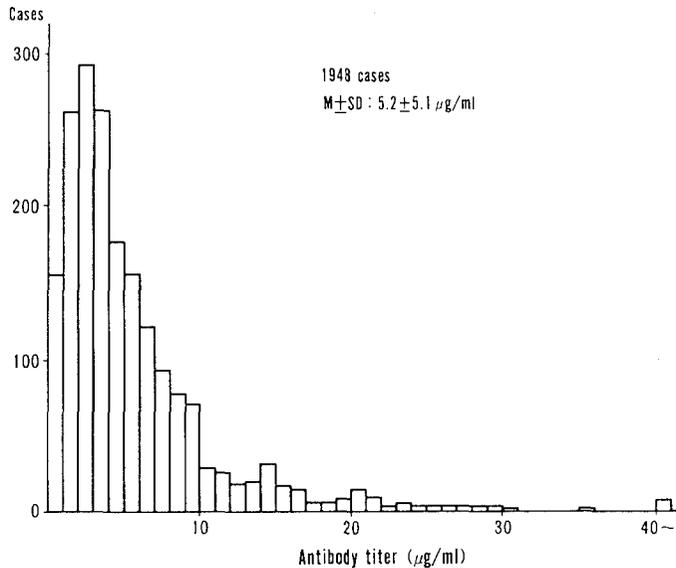


図3 GBS III型抗体の分布

表1 産道培養487検体より分離されたGBSの血清型

Serotype				Total
Ia	III	IIIR	Others	
13	5	6	33	57
(22.8)	(8.8)	(10.5)	(57.9)	

(): %

考 察

GBSは新生児において敗血症や髄膜炎など重症感染症をひき起こす原因菌の一つとして重要である。GBS感染症には従来より出生後早期に発症する early onset type と、生後2～4週に発症する late onset type があるといわれているが、仁志田らのいう発症時期よりもむしろその臨床像に注目した病型分類が合理的であると思われる。すなわち、① amniotic infection type, ② rapid progress sepsis type, ③ slow progress meningitis type の3病型²⁾である。

新生児GBS感染症の主な感染経路としては、妊婦が産道に保菌したGBSが胎児あるいは新生児に感染する胎内感染や産道感染が考えられる。GBS III型保菌妊婦より出生した児について発症群と非発症群の抗体価を検討し、非発症群では母児共に発症群より有意に高い抗体価を示していた

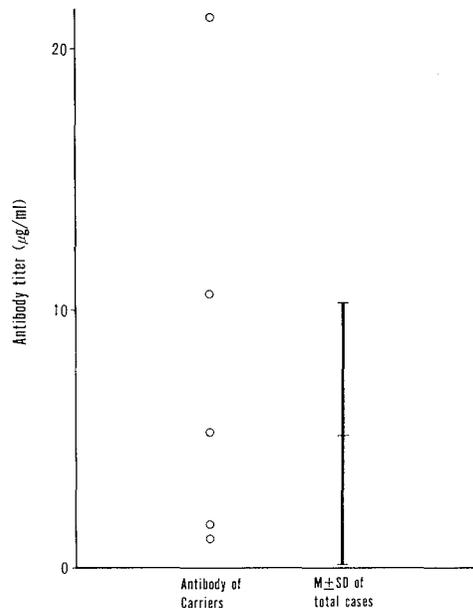


図4 全体の測定平均値と比較した保菌者の抗体価

との報告³⁾があり、発症因子の一つとして抗体保有の問題が関与していると考えられる。

著者らも過去10年間で新生児GBS感染症を4例経験しているが、いずれも meningitis type で、型別ではIII型が多かったこともあり、本研究でもGBS III型に関する抗体保有率を検討している。

昭和61年4月から本研究を行っており、共同研究者の保科らにより抗体測定法および抗体保有率、保菌率についてすでに報告⁴⁾がなされているが、今回は少し例数を増して検討した。

現在までに測定した1,948例における抗体価は $5.2 \pm 5.1 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm SD)であった。発症予防に必要な抗体価としてどの程度あればよいのかという点については今後実際の発症例等から検討していかなければならないが、便宜上+1SDをcut off pointとすると、+1SDを越える抗体陽性者は216例/1,948例で、陽性率11.1%となり、比較的 low rate である。妊婦をスクリーニングしていく上で、このcut off pointをどこにもっていくかということについてはさらに検討し、変更していく必要がある。

産道培養は妊娠中期または後期に行っており、検体採取時期にかかわらず菌が検出された例を陽性例として保菌率を出しているが、487例中57例あり、保菌率11.7%であった。本邦においては、7~12%程度の保菌率という報告⁵⁾が多いが、私達の結果もそれと一致している。型別をみるとIII型は5例あり、陽性例中の8.8%を占めている。原因菌として頻度の高いIa型、III型、IIIR型を合わせると42.1%になる。

III型保菌者の血中抗体価をみてみると、全体例における抗体価とほぼ同様の分布を示している。Anthonyらの報告⁷⁾、またGotoffらの報告⁸⁾によれば、保菌者の血中抗体価は非保菌者あるいは妊婦全体と比較して有意に高かったという。まだ例数が少ないため明確な傾向が得られないのか、あるいは採血と培養の時期の問題も関係していると思われる。今後は妊娠期間中の血中抗体価の推移や保菌状態の変化も検討していく予定である。特に妊娠中期に培養陽性であった者についてはその抗体価に注目し、分娩周辺期まで経過を追っていきたいと考えている。

III型保菌者のうち血中抗体が極端に低値であった2例は、たまたま採血と培養がほぼ同時期に行なわれており、その後抗体上昇が認められた可能性もないとはいえないが、このような例については妊婦および出生してくる新生児に対する注意

深い観察が必要と思われる。Anthonyらによると、GBS感染症を発症した児の母親の血中抗体価は保菌者全体の抗体価より高い傾向にあったという⁷⁾。また、GotoffらはGBS感染症発症例についてその母親、児あるいは臍帯血などの抗体価をみているが、低値であったという⁸⁾。発症予防に関する抗体の役割を考えれば、当然発症例では抗体価が低値であることが予想されるが、前者の様な場合には母親から児への抗体移行の問題も考慮しなくてはならないかもしれない。今後はその点についても検討していきたい。

まとめ

新生児GBS感染症の発症予防を最終目標として妊婦の血中抗体価測定ならびに産道培養を行なっている。抗体に関しては今回GBS III型についてのみ測定した。

1) 抗体測定した1,948例の妊婦における血中抗体価は、 $5.2 \pm 5.1 \mu\text{g/ml}$ (M \pm SD)であった。+1SD以上を抗体陽性とする抗体保有率は11.1%となった。

2) 産道培養は487例に行ない、57例がGBS陽性であり、保菌率は11.7%となった。GBS III型は5例にみられ、陽性例中の8.8%であった。

3) GBS III型保菌者の抗体価をみると低値のものもみられ、このような妊婦から出生する新生児については注意深く観察する必要があると思われる。

稿を終るにあたり、本研究に御協力いただきました北里大学病院、聖母病院、都立築地産院、松戸市立病院、東京都予防医学協会の諸先生に厚く御礼申し上げます。また御校閲を頂いた草川三治教授に深謝致します。

文 献

- 1) Lancefield RC, Freimer EH: Type-specific polysaccharide antigens of group B streptococci. J Hyg 64: 191-203, 1966
- 2) 仁志田博司, 皆川公夫, 三原武彦ほか: 新生児B群溶連菌敗血症及び髄膜炎. 日児誌 82: 498-505, 1978
- 3) Baker CJ, Edwards MS, Kasper DL: Role of antibody to native type III polysaccharide of group B streptococcus in infant infection.

Pediatr 68 : 544-549, 1981

- 4) 保科 清, 鈴木葉子, 天野祐治ほか: 新生児 B 群溶連菌感染症の発症予防のためのスクリーニング. 感染症誌 61 : 561-566, 1987
- 5) 今西春彦, 坂井田宏, 北村 隆ほか: 母児間での B 群溶連菌の動態と予防的抗生剤投与についての考察. 産婦人科の実際 32 : 1201-1206, 1983
- 6) 門井伸暁, 星 敬一, 仁志田博司: GBS 感染—その新生児の取り扱い方. 周産期医学 13 : 1557-1561, 1983
- 7) **Anthony BF, Concepcion NF, Concepcion KF:** Human antibody to the group-specific polysaccharide of group B streptococcus. J Infect Dis 151 : 221-226, 1985
- 8) **Gotoff SP, Odell C, Papierniak CK et al:** IgG antibody to group B streptococcus type III; Comparison of protective levels in a murine model with levels in infected human neonates. J Infect Dis 153 : 511-519, 1986