

【23】

氏 名	宮 田 あかね
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第748号
学位授与の日付	平成28年2月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Early-onset group B streptococcal disease following culture-based screening in Japan : a single center study （本邦におけるB群溶血性レンサ球菌（GBS）スクリーニング導入後の早発型新生児GBS感染症発生について一単一施設の検討）
論文審査委員	（主査）教授 高 倉 聡 （副査）教授 千 種 雄 一 教授 春 木 宏 介

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

新生児B群溶血性連鎖球菌（group B streptococcus：GBS）感染症は重症化することがあり、新生児期の重大な問題である。米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）は、新生児GBS感染症の発症リスクが高い妊婦に対するrisk factor-basedの管理法と、全妊婦に対してGBSの培養を実施するscreening-basedの管理法とを比較・検討した。その結果、新生児早発型GBS感染症（early-onset GBS disease：EOD）予防の点ではscreening-basedの管理法が優れていたことより、2002年これにもとづいたガイドラインを推奨した。これをふまえ当センターでは2002年以来、EOD予防のためscreening-basedの管理法を行ってきた。

【目 的】

本邦ではGBSを有する妊婦の頻度や新生児GBS感染症の発生率についての報告は少ない。さらにCDCガイドラインによりscreening-basedの管理方法が広まる中で新生児GBS感染症の現状が把握されているとはいいがたい。そこで当センターの約10000件の分娩例をもとに、妊婦GBS陽性率、EOD発症率、またEOD発症例の妊娠・分娩、児の経過について検討した。

【対象と方法】

2002年3月から2009年3月までに当センターで周産期管理を行い、診療情報2次利用の同意が得られた9506妊婦（10715児：双胎・品胎を含む）のうち、GBSスクリーニングを実施し、早産、選択的

帝王切開、死産を除いた満期まで経膈分娩の方針で妊娠継続でき分娩に至った6582妊婦（7332児）を対象とした。診療録および細菌培養データベースから後方視的に検討した。

・スクリーニングの方法

原則、妊娠35-37週に膈入口部から会陰部を綿棒で擦過し、検体を採取した。

・予防的抗生剤投与の方法

培養でGBS陽性の場合、陣痛発来または前期破水後から分娩第2期が終了するまで、ABPC1gを6時間ごとに点滴静注した。また、母体がGBSスクリーニング検査陰性の場合でも、分娩中子宮内感染症が否定できない場合、抗生剤の点滴静注（ABPC）を行った（risk factor-basedの併用）。

・新生児の評価

全分娩に新生児科医が立ち会い、母体GBS陰性の児は出生後1日目・5日目に診察した。一方、母体GBS陽性の児は連日の診察ならびに1・2日目には血液検査が施行された。生後6日目以内にEODが疑われた場合、児の培養検査を施行した。GBSが症状のある当該部位から検出された場合のみEODと診断した。

【結 果】

6582妊婦（7332児）のうち、GBS陽性妊婦は979人（14.9%；979/6582）であった。

EODを発症した例は4例（4/7332：0.55/1000出生）、うち母体GBS陽性群（以下陽性群）979妊婦（1107児）からの発症は1例（1/1107：0.90/1000出生）、母体GBS陰性群（以下陰性群）5603妊婦（6225児）からの発症は3例（3/6225：0.48/1000出生）であった。

このうち母体発熱にて緊急帝王切開となった症例は、予防的抗生剤投与が行われていた（risk-factor-basedの管理の併用）。

・EODの経過

陰性群で母体感染兆候がなかった2例では、生後1日～5日後に肺炎、敗血症を合併したため治療を施行した。入院期間は18日であった。分娩中感染兆候を認めた2例（陽性群1例、陰性群1例）ではいずれも母体への抗生剤投与を行っており、これらの児は24時間以内には症状は改善した。

【考 察】

本邦では以前に多施設のEOD発症率の報告があり、その率はかなり低く自己申告のために過小評価になっている可能性がある。本報告では、4例中3例は母体GBS陰性群からの発症であったが、同様の報告は英国や米国からされている。CDCガイドライン以降、EODの発症率は低下しGBS陽性妊婦への管理は奏功している一方で、予防的抗生剤投与がなされていないGBS陰性妊婦からの児に発症していることがわかる。本来会陰部から肛門（直腸）で採取することになっているが、当院では直腸での採取が全例にはできていない可能性がある。

【結 論】

EOD予防のためにscreening-basedによる予防的抗生剤投与の管理を行った。妊婦GBS陽性率は14.9%、EOD発症率は0.55/1000出生であり、EOD発症例の妊娠・分娩、児の経過は良好であった。しかしEODは陰性妊婦からも生じ、risk-factor-basedの管理を併用しても予防しきれなかった。しか

し、分娩管理中に母体に抗生剤を投与し急速遂娩することで、重症化を防ぐことは可能であった。

論文審査の結果の要旨

【論文概要】

新生児B群溶血性連鎖球菌（group B streptococcus：GBS）感染症は重症化することがあり、新生児期の重大な問題である。2002年米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）は、新生児早発型GBS感染症（early-onset GBS disease：EOD）の予防方法として、全妊婦に対してGBSの培養を実施するscreening-basedのガイドラインを推奨した。これをふまえて国立成育医療研究センターでは2002年以来、EOD予防のためscreening-basedの管理法が行われている。

本邦ではGBSを有する妊婦の頻度や新生児GBS感染症の発生率についての報告は少ない。申請論文では約10000件の分娩例をもとに、妊婦GBS陽性率、EOD発症率、またEOD発症例の妊娠・分娩、児の経過について検討されている。

2002年3月から2009年3月までに国立成育医療研究センターで周産期管理を行った9506妊婦（10715児：双胎・品胎を含む）のうち、GBSスクリーニングを実施し、経膈分娩の方針で妊娠継続し分娩に至った6582妊婦（7332児）を対象とし、診療録および細菌培養データベースから後方視的に検討された。なお、センターで統一されている本研究に関する妊婦・新生児管理方法は以下の通りである。

・GBSスクリーニング方法

原則、妊娠35-37週に膈口部から会陰部を綿棒で擦過し、検体が採取された。

・予防的抗菌薬投与方法

培養でGBS陽性の場合、陣痛発来または前期破水後から分娩第2期が終了するまで、ABPC1gが6時間ごとに点滴静注により投与された。

・新生児の評価方法

母体GBS陰性の児は出生後1日目・5日目に新生児科医による診察が施行された。一方、母体GBS陽性の児は連日の診察ならびに1・2日目には血液検査が施行された。

結果は以下の通りである。

・妊婦GBS陽性率、EOD発症率

6582妊婦（7332児）のうち、GBS陽性妊婦は979人（14.9%；979/6582）であった。

EODを発症した例は4例（4/7332：0.55/1000出生）、うち母体GBS陽性群（以下陽性群）979妊婦（1107児）からの発症は1例（1/1107：0.90/1000出生）、母体GBS陰性群（以下陰性群）5603妊婦（6225児）からの発症は3例（3/6225：0.48/1000出生）であった。

・EODの経過

陰性群で母体感染兆候がなかった2例では、生後1日～5日後に肺炎、敗血症を合併したため治療が施行された。分娩中感染兆候を認めた2例（陽性群1例、陰性群1例）では、いずれも母体への抗菌薬投与が施行されており、これらの児は24時間以内には症状は改善した。

本邦では以前に多施設のエOD発症率の報告があり、その率はかなり低く自己申告のために過小評価になっている可能性がある。申請論文では単一施設で多数例を用いて検討し、妊婦GBS陽性率は14.9%、EOD発症率は0.55/1000出生であること、EOD発症例の妊娠・分娩、児の経過は良好であったことを示した。

2002年のCDCガイドライン以降、EODの発症率は低下しGBS陽性妊婦への管理は奏功している一方で、予防的抗菌薬投与がなされていないGBS陰性妊婦からの児に発症が英国や米国から報告されている。本報告では、分娩管理中に母体に抗菌薬を投与し急速遂娩することで、重症化を防ぐことは可能であったものの、母体GBS陰性群からも3例(3/6225:0.48/1000出生)EODが発症している。最新のCDCガイドラインでの推奨のように培養を会陰部から肛門(直腸)で採取することで、GBSを検出できた可能性がある。

本報告では、母体GBS陽性群ではEOD予防のためにscreening-basedによる予防的抗菌薬投与の管理を行い、EOD発症率は1例(1/1107:0.90/1000出生)と良好であったが、抗菌薬投与方法はさらに検討する必要がある。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、国立成育医療研究センターで周産期管理を行った妊婦(10715児:双胎・品胎を含む)のうち、GBSスクリーニングを実施し、経膈分娩の方針で妊娠継続し分娩に至った6582妊婦(7332児)を対象とし、単一施設の研究である利点を生かしGBSスクリーニング方法、陽性例への予防的抗菌薬投与方法、新生児評価方法が全て統一されている。また、データは適切に統計解析されており、EOD発症例の臨床経過も詳細に記載されている。以上より、本研究方法は質の高い大規模retrospective cohort-studyであり、妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

本邦ではGBSを有する妊婦の頻度や新生児GBS感染症の発生率についての報告は少なく、多施設から自己申告で症例集積した報告しか存在しない。申請論文では、単一施設で統一した方法で管理した多数の妊婦・新生児を対象とし、retrospective cohort-studyを行い妊婦GBS陽性率、EOD発症率を示し、さらにEOD発症例の妊娠・分娩、児の経過について詳細に記載している。本研究により、本邦の妊婦GBS陽性率、スクリーニング陽性例・陰性例のEOD発症率が初めて正確に示されており、臨床的価値が極めて高い。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、母体GBS陽性群・陰性群、それぞれについてEOD発症率とその臨床経過から、EOD発症をさらに減らすためにGBSスクリーニング方法の提言を行い、陽性例への予防的抗菌薬投与方法などのさらなる検討が必要であることを述べている。これらの結論は、理論的に矛盾するものではなく、また、微生物学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

GBSを有する妊婦の頻度や新生児GBS感染症の発生率についての報告は欧米からのものが多く、本邦からは多施設から自己申告で症例集積した報告しか存在しないため、本邦の産科診療ガイドライン

は当該分野で引用されている文献の殆どは欧米の文献である。しかし、妊婦膣・直腸内のGBS保菌率には国や地域による違いがあり、本邦独自の正確なデータが必要である。本研究により、本邦の妊婦GBS陽性率、スクリーニング陽性例・陰性例のEOD発症率が初めて正確に示されており、臨床的に大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、周産期医学、感染制御、統計学の理論を学び、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Journal of Obstetrics and Gynaecology Research

38 : 1052-1056, 2012