

症例報告

Klebsiella pneumoniae の子宮内感染により、双胎第1子のみ出生直後から重篤な症状を示した極低出生体重児例

齊藤 祐 弥¹⁾ 小池 大 輔¹⁾ 平 出 智 裕¹⁾
加藤 文 英²⁾ 成 相 昭 吉¹⁾

要旨 症例は、在胎29週2日、出生体重1080gの双胎第1子の男児。母体は2週間前から前期破水の診断でアンピシリン (ampicillin; ABPC) が投与されていた。出生直後から重度の呼吸障害、循環障害が認められ、早発型感染症としてすぐに抗菌薬治療を行ったが全身状態は悪化した。γグロブリンやステロイド投与に加え、カテコラミン投与、一酸化窒素吸入療法など、集学的な治療により救命することが出来た。血液培養を除く、胃液、鼻腔、皮膚、咽頭、便培養から *Klebsiella pneumoniae* が検出され、胎盤病理で絨毛膜羊膜炎の所見があり、胎盤の胎児側からグラム陰性桿菌が認められたため、*K. pneumoniae* による子宮内感染と診断した。第2子からも *K. pneumoniae* が検出されたが症状は軽微であった。グラム陰性菌による早発型感染症は急激な経過を辿ることが多いため、生直後からの速やかな対応が必要である。また、母子感染の予防においては、ペニシリン耐性のグラム陰性菌の感染を考慮する必要がある。

はじめに

新生児感染症において、グラム陰性菌による感染症は急激な経過を辿り、グラム陽性菌と比べて死亡率が高い¹⁾。前期破水などによる母子感染予防にはB群レンサ球菌 (group B streptococcus; GBS) をターゲットにアンピシリン (ampicillin; ABPC) が頻用されており、GBSによる早発型新生児感染症は減少傾向となっている²⁾。一方、グラム陰性菌による感染症は以前と比較して減少しておらず、早産児の管理をする上で重要な問題になっている。さらに、大腸菌やクレブシエラなどのグラム陰性菌ではABPCに対して耐性を示す菌が多く、ESBL (extended spectrum β-lactamase)

産生菌などの耐性菌の出現も問題になっている³⁾。今回、極低出生体重児において、*Klebsiella pneumoniae* によって出生時から重篤な症状を示した早発型感染症を経験したので報告する。

I. 症 例

症例: 日齢0, 男児, 2絨毛膜2羊膜双胎, 第1子

妊娠・分娩歴: 母体は36歳で2経妊1経産。妊娠27週3日に前期破水の診断で当院へ母体搬送となったが、羊水腔は保たれていたため塩酸リトドリン点滴を行い経過観察の方針となった。CRP 0.03mg/dLであり、GBS感染の可能性も考慮されABPCとベタメタゾンが投与された。妊娠29週2

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, 新生児早発型感染症, グラム陰性桿菌, 母子感染

1) 島根県立中央病院母性小児診療部小児科 2) 同 新生児科

連絡先: 齊藤祐弥 〒420-8660 静岡市葵区漆山860 静岡県立こども病院

表1 入院時血液検査所見

〈血算〉		〈生化学〉		〈凝固〉	
WBC	7,220 / μ L	TP	4.6 g/dL	PT (秒)	22.5 秒
Hb	16.8 g/dL	ALB	2.8 g/dL	PT (活性)	40 %
Plt	16.4 万 / μ L	T-Bil	2.4 mg/dL	PT-INR	1.9
		AST	54 U/L	APTT	102 秒
		ALT	4 U/L	Fib	305 mg/dL
〈動脈血液ガス〉		LDH	486 U/L	FDP	4.6 μ g/mL
pH	6.927	CK	402 U/L	D-dimer	1.49 μ g/mL
PCO ₂	118 mmHg	BUN	9.4 mg/dL		
PO ₂	72.5 mmHg	Cre	0.69 mg/dL	〈臍帯血〉	
HCO ₃	23.4 mmol/L	Na	136 mEq/L	IgM	4 mg/dL
BE	-13.4 mmol/L	K	5.4 mEq/L	*PCT	16.3 ng/mL
Glu	52 mg/dL	Cl	106 mEq/L		
Lac	2.2 mmol/L	Ca	10.4 mg/dL		
		CRP	0.7 mg/dL		
		PSEP	824 pg/mL		

* 児からの血液採取量が不足していたため臍帯血を用いて測定

日に陣痛発来し、37.6°Cの微熱を認めたことに加え、破水児である本児に変動一過性徐脈が出現するようになったため緊急帝王切開となった。出生時は自発呼吸がわずかで、筋緊張の低下を認め、すぐに陽圧換気による蘇生を開始した。Apgar スコアは1分値2点、5分値6点、10分値6点で、マスク換気を行っても自発呼吸は弱く、気管挿管を行ってNICUに入室した。

入院時現症：身長37.4cm、体重1080g、頭囲25.0cm、体温36.5°C、脈拍178回/分、呼吸数40回/分（人工換気）、血圧39/19mmHg、筋緊張は低下し、全身の皮膚色は蒼白だった。

入院時検査：入院時の血液検査（表1）では、動脈血液ガスでCO₂の貯留があり、著明なアシデミアを呈していた。また、CRP・プレセプシン（PSEP）の上昇に加え、臍帯血でプロカルシトニン（PCT）の上昇を認めた。PT 22.5秒（INR 1.9）と延長していたが、新生児DICの基準は満たさなかった。胸部エックス線写真（図1A）では両肺野でびまん性の網状顆粒状陰影が認められ、心陰影は不明瞭だった。

入院後経過：呼吸窮迫症候群を考え、入院後に人工肺サーファクタント（S-TA）の気管内投与を行った。鎮静のためフェノバルビタールを投与し人工呼吸管理を継続したが、FiO₂ 0.8と高濃度酸

素を必要とする状態であり、S-TAを再投与したが呼吸状態は変化なく、高頻度振動換気法（HFO）による呼吸管理とした。生後6時間で胸部エックス線撮影を再検したところ両肺野の網状顆粒状陰影は残存していた（図1B）。

収縮期血圧は30台前半が続いており心収縮も不良だったため、アルブミンによる輸液負荷に加えて、ヒドロコルチゾン投与、ドパミン・ドブタミンの持続投与を開始した。また、SpO₂の上下肢差を認め、超音波検査では右室圧の亢進、動脈管の右左短絡を認め、新生児遷延性肺高血圧と判断し一酸化窒素（NO）吸入療法を開始した。NO吸入療法開始後、速やかにFiO₂ 0.3まで下げることが出来た。

母体に前期破水があったことから、血液培養を採取後に抗菌薬としてABPC、アミカシン（amikacin；AMK）を投与したが、末梢循環が悪く、血液培養を実施するために必要な検体をごく少量しか採取出来なかった（採取量は不明）。重症感染症と判断し、 γ グロブリンも併用した。

日齢1にはCRP 5.6mg/dL、PCT 130ng/mL、PSEP 2072pg/mLまで上昇したが、酸素化は改善傾向となった。入院時に採取した培養のうち、血液培養を除く、胃液、鼻腔、皮膚、咽頭、便培養から*K. pneumoniae*が検出された。ABPCには耐

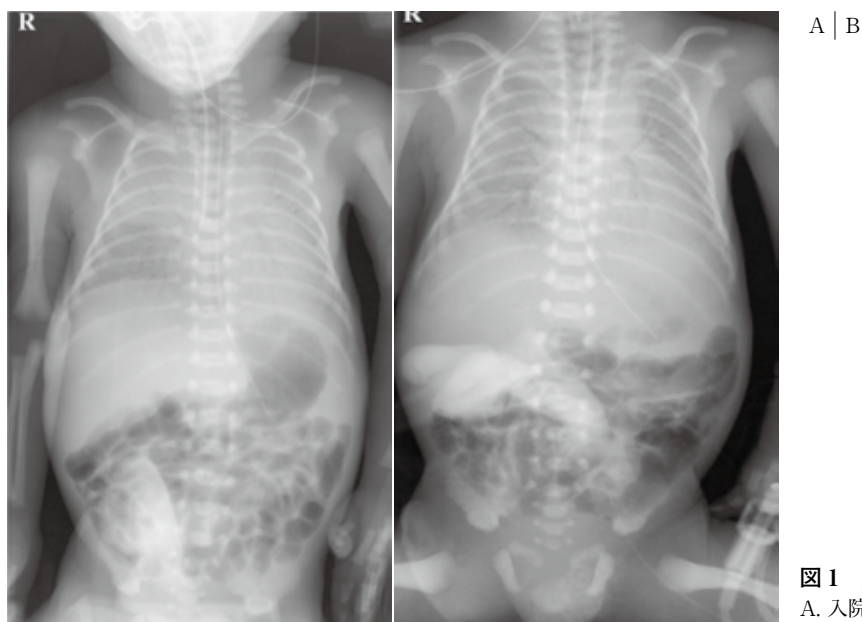


図1 胸部エックス線写真
A. 入院時, B. 生後6時間

性を示していたが, AMK に感性であったので抗菌薬は変更せずに継続した(表2)。日齢2をピークにCRPは順調に低下し(図2), 日齢3にはNO吸入療法, ドパミン・ドブタミン投与を終了した。日齢9に抗菌薬投与を終了した。

その後全身状態は落ち着いていたが, 日齢21にCRP 7.4mg/dLと再上昇あり, 人工呼吸器関連感染を考え, *K. pneumoniae* への感受性を考慮してセフメタゾール(cefmetazole; CMZ)を投与開始した。翌日にはCRP 8.0mg/dLまで上昇したが, その後は低下傾向となり, 日齢27に抗菌薬投与を終了した。CMZ投与前の血液培養は陰性だったが, 気管内吸引痰で*K. pneumoniae*が検出された。

日齢30に抜管し, 酸素依存もなくなった状態で日齢85に退院した。

胎盤病理では, 第1子側にのみstage3の絨毛膜羊膜炎の所見が認められた(図3A)。また, 胎児側にはフィラメント状に伸長したグラム陰性桿菌も認められたが(図3B), 母体の臍培養からは*K. pneumoniae*は検出されなかった。

なお, 第2子は1012gで出生し, 第1子と同様に出生後に気管挿管, S-TA投与を行った。S-TA投与後に呼吸状態は安定化し, 血圧も安定してお

表2 *Klebsiella pneumoniae* 薬剤感受性

薬剤名	判定	MIC
ABPC	R	≥32
PIPC	R	8
SBT/ABPC	S	8
CEZ	S	≤4
CTRX	S	≤1
CFPM	S	≤1
CMZ	S	≤1
MEPM	S	≤0.25
AMK	S	≤2

MIC: Minimal Inhibitory concentration($\mu\text{g}/\text{mL}$),

ABPC: Ampicillin, PIPC: Piperacillin,

SBT/ABPC: Sulbactam/Ampicillin,

CEZ: Cefazolin, CTRX: Ceftriaxone, CFPM: Cefepime,

CMZ: Cefmetazole, MEPM: Meropenem,

AMK: Amikacin

り血管作動薬は使用しなかった。日齢1にCRP 0.6mg/dLと軽度上昇したが, その後は低下傾向となり生理的上昇と考えられた。入院時の胃液, 鼻腔, 皮膚, 咽頭培養から*K. pneumoniae*が検出された。これらの薬剤感受性は第1子と同一であった。

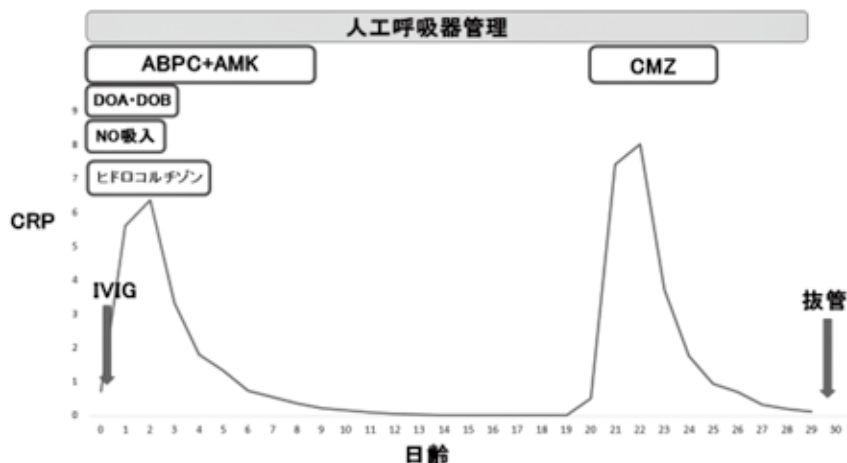


図2 入院後経過

ABPC: Ampicillin, AMK: Amikacin, CMZ: Cefmetazole, DOA: Dopamine, DOB: Dobutamine, CRP: C-reactive protein(mg/dL), NO: nitric oxide, IVIG: intravenous immunoglobulin

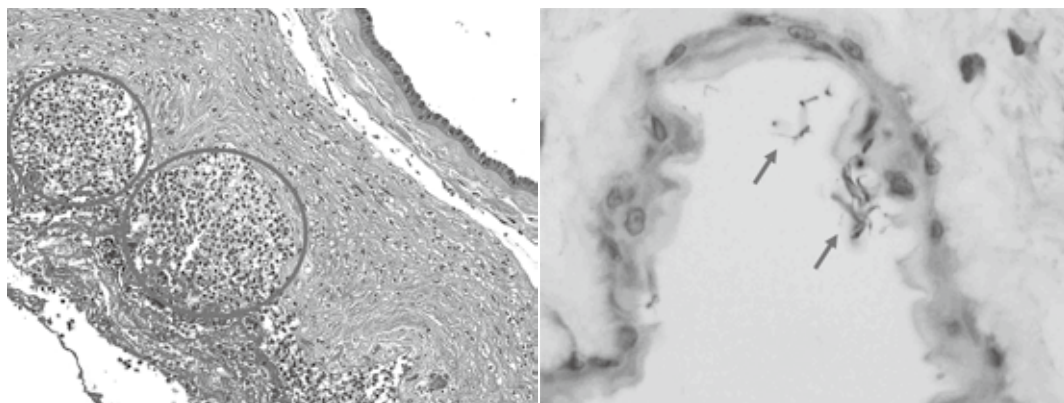


図3 胎盤病理所見

- A. H-E 染色：×200 倍（対物×20 倍）；豊富な好中球浸潤（円で囲った部分）を認めており，絨毛膜羊膜炎の所見と考えられる。
- B. グラム染色：×1000 倍（対物×100 倍）；矢印で示したものがフィラメント状になったグラム陰性桿菌，細胞壁阻害薬である ABPC を投与されていたため変形したと考えられる。

II. 考 察

新生児感染症は，出生から 72 時間以内に発症する早発型と，それ以降に発症する遅発型に分類される。早発型は急激な経過をとることが多いが，特にグラム陰性菌による感染症は重症化しやすく，死亡率も高い¹⁾。その中でも *K. pneumoniae* による早発型感染症の報告は稀であるが，重篤になりやすいことが報告されている⁴⁾。

今回の症例も出生時から全身の蒼白や筋緊張低下といったショックを示唆する所見を示しており，呼吸障害が重篤で S-TA 投与にも反応が乏しかった。さらに，輸液を行っても低血圧が改善しなかったため循環作動薬を必要とし，非常に重篤な状態であった。また，重度の肺高血圧を認め，NO 吸入療法も必要とした。しかし，早期に抗菌薬投与を行い，集学的治療を行うことで救命することが出来た。

破水をしていなかった第2子から *K. pneumoniae* が検出されたことについては、重篤な症状を生じなかったことから経産道的な付着が原因であり、そのため感染には至らなかったと思われる。第1子のみ重篤化しており、破水により胎内で感染が始まったことが出生後の症状に大きく寄与していたと考えられた。

以前は、血液や髄液から菌が検出された場合に新生児敗血症と診断されていたが、現在は敗血症の診断は臨床症状のみで行われるようになっていく¹⁾。細菌、ウイルス、真菌などの感染により、循環動態が不安定になる状態や、その他致命的な臨床症状を示す場合を指すことが多く、本症例でも症状の重篤性から新生児敗血症と判断した。新生児では典型的な症状を起こすことが少ないため、敗血症の認識も遅れる場合が多い。筋緊張の低下や呼吸障害 (S-TA を投与しても改善が乏しい)、血圧低下、頻脈などの症状があれば新生児敗血症を疑って抗菌薬治療を開始する必要がある¹⁾。

新生児敗血症では血液培養の感度は低く、診断をさらに困難にしている。十分な採血量が取れないことが原因の一つと考えられているが、全身状態が不良な児においては最低量といわれる 0.5mL の採血も難しい場合が多い⁵⁾。本症例でも循環障害の程度が強く、採取出来た血液量が少なかったために血液培養が陽性にならなかった可能性が考えられる。また、今回母体の腔培養からは *K. pneumoniae* が検出されていなかったように、治療開始時に原因微生物が特定できないことも多い。出生時から重篤な症状を示すような場合には、母体の培養結果によらずグラム陰性菌にも有用な抗菌薬を速やかに投与する必要がある。また、本症例のように胎盤病理からも起炎菌が観察出来ることもあり、原因が確定できないような場合には病理結果も起炎菌の推定に役立つと思われる。

早発型新生児感染症の危険因子としては、母体の前期破水、絨毛膜羊膜炎との関連性が認められており、前期破水を起こした際には母体への抗菌薬投与が推奨されている⁶⁾。現時点ではGBSに対する有効性から産科ガイドラインではABPCの投与が勧められており⁷⁾、母子感染予防の効果でGBSの早発型感染症は減少傾向となっている。

一方、グラム陰性菌による感染症の頻度は減少しておらず、特に早産児では重要な問題になっている²⁾。多くのグラム陰性菌はペニシリン系薬に耐性を示し、さらに近年ESBL産生菌が増加していることも原因と考えられている⁸⁾。米国産婦人科学会 (ACOG) では、母体感染が疑われる場合にはABPCに加えてゲンタマイシン (gentamicin; GM) の投与が推奨されており⁹⁾、ペニシリン系に耐性を示すグラム陰性菌による母子感染を予防するためにはそのような対策が必要になってくると考えられる。

結 語

K. pneumoniae による重症な早発型感染症を来した極低出生体重児の1例を経験した。出生直後から重度の呼吸障害や循環障害を認める場合には *K. pneumoniae* を含めたグラム陰性菌による感染を考慮し、グラム陽性菌だけでなくグラム陰性菌に対する抗菌薬を投与するなど早期に対応することが重要である。また、母子感染予防においてはGBSだけでなく、グラム陰性菌に対する対策も必要になるとと思われる。

症例報告にあたって保護者の同意を得た。

利益相反について：日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Shane AL, et al : Neonatal sepsis. Lancet 390 : 1770-1780, 2017
- 2) Schrag SJ, et al : Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. Pediatrics. 2016 Dec;138(6):e20162013.doi:10.1542/peds. 2016-2013.
- 3) Kent A, et al : Neonatal gram-negative infections, antibiotic susceptibility and clinical outcome : an observational study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 101 : F507-F512, 2016
- 4) 瀬戸上貴資, 他 : *Klebsiella pneumoniae* による超早発型敗血症をきたした超低出生体重児の1例. 日本周産期・新生児医学会雑誌 50 : 1032-1036, 2014

- 5) Sarkar S, et al : A study of the role of multiple site blood cultures in the evaluation of neonatal sepsis. *J Perinatol* 26 : 18-22, 2006
- 6) 米田徳子, 他 : 前期破水. *周産期医学* 48 : 47-49, 2018
- 7) 産婦人科診療ガイドライン産科編 2017. 日本産婦人科学会/日本産婦人科医会編, 日本産科婦人科学会, 東京, 2017, 158-162
- 8) Venkatesh MP, et al : Management of neonatal sepsis by gram-negative pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther* 6 : 929-938, 2008
- 9) Intrapartum management of intraamniotic infection. ACOG Committee opinion : 712, 2017

Severe intrauterine *Klebsiella pneumoniae* infection in a preterm, very low birth weight infant of dichorionic diamniotic twins

Yuya SAITO¹⁾, Daisuke KOIKE¹⁾, Tomohiro HIRAIDE¹⁾, Fumihide KATO²⁾, Akiyosi NARIAI¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Shimane Prefecture Central Hospital*

2) *Department of Neonatology, Shimane Prefecture Central Hospital*

A male infant of dichorionic diamniotic twins was born at 29 gestational weeks by caesarean section due to labor pain. The mother had received ampicillin for preterm amniotic membrane rupture two weeks prior to the delivery. The infant presented with severe respiratory and circulatory failure immediately after birth. Following intensive treatment, such as antibiotics, intravenous immunoglobulin, steroids, nitric oxide and catecholamine, the infant became stable. *Klebsiella pneumoniae* was isolated from gastric fluid, nasal cavity, skin, pharynx, and stool culture, but not from blood cultures obtained at birth. In placental pathology, a chorioamnionitis was observed, and gram-negative rods were detected from the infant's side of the placenta. Therefore, the infant received a diagnosis of intrauterine *K. pneumoniae* infection.

As early-onset neonatal infections, caused by gram-negative bacteria, rapidly worsen immediately after birth, early intensive interventions are needed often. For the prevention of mother-to-infant microbial transmission, penicillin-resistant bacteria also must be considered.

Key words : *Klebsiella pneumoniae*, early-onset neonatal infection, gram-negative bacteria, mother-to-infant microbial transmission

(受付 : 2019 年 12 月 19 日, 受理 : 2020 年 6 月 23 日)