

症例報告

無莢膜型インフルエンザ菌による
子宮内感染が疑われた新生児例秋好瑞希^{1,3)} 堀江昭好¹⁾ 藺牟田直子⁴⁾
西 順一郎⁴⁾ 成相昭吉^{1,2)}

要旨 母体は妊娠 33 週 4 日で前期破水し、頻脈と白血球増多・CRP 上昇を認めた。同期して胎児も陣痛胎児心拍数図で頻脈を認めたため、絨毛膜羊膜炎 (chorioamnionitis; CAM) が疑われ緊急帝王切開となった。患児は 33 週 5 日に新生児仮死を伴い 2,156 g で出生した。

帝王切開術野で肉眼的に CAM と診断され、胎盤組織と臍帯ぬぐい液および児の耳孔と咽頭のそれぞれからインフルエンザ菌が検出された。児の血液培養は陰性であったが、臨床的に敗血症と診断した。薬剤感受性は、いずれも β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性であった。後日、いずれも無莢膜型インフルエンザ菌 (NTHi)、生物型 III であることが判明した。

CAM は胎盤病理所見でも確認され、NTHi は産道から上行性に子宮内感染したと考えられた。

インフルエンザ菌 b 型ワクチン普及後、侵襲性 NTHi 感染症の報告が散見されるようになった。子宮内感染による早発型新生児 NTHi 感染症についても留意し、症例を集積する必要がある。また、NTHi 臨床分離株の薬剤感受性の監視も必要である。

はじめに

国内では長い間、無菌部位からインフルエンザ菌が検出される侵襲性インフルエンザ菌感染症の原因菌は莢膜血清型 b (*Haemophilus influenzae* type b; Hib) で、その主要な臨床病型は細菌性髄膜炎であった¹⁾。

世界から約 20 年遅れ、国内でも 2008 年 12 月に Hib ワクチンが使用できるようになった。当初は任意接種であったことや供給量に制約があったことから接種は普及しなかったが、2011 年初頭に多くの自治体で公費助成が得られるようになった。

2013 年 4 月には定期接種として実施されることになり、Hib ワクチン接種は普及した。その結果、Hib による侵襲性インフルエンザ菌感染症は激減し、10 道県の調査では 2014 年には認められなくなっていた²⁾。その後、国内では無莢膜型インフルエンザ菌 (nontypeable *H. influenzae*; NTHi) による侵襲性感染症の症例報告が散見されるようになった²⁾。

今回、子宮内感染による早発型新生児 NTHi 感染症が疑われた 1 例を経験した。早発型新生児感染症の原因菌の一つに、NTHi も念頭に置く必要があると思われたので報告する。

Key words : 無莢膜型インフルエンザ菌, 生物型, 子宮内感染, 絨毛膜羊膜炎, 早発型新生児感染症

1) 松江赤十字病院小児科 2) 同 感染症科 3) 独立行政法人国立病院機構浜田医療センター小児科

4) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科微生物学分野

連絡先: 秋好瑞希 〒697-8511 浜田市浅井町 777 番地 12 独立行政法人国立病院機構浜田医療センター

1. 症 例

症例：日齢0, 女児

主訴：早産, 新生児仮死, 低出生体重児, 呼吸障害

妊娠歴：母は37歳, 2妊1産. 頸管長短縮・切迫早産のため妊娠31週4日から入院管理となっていた. 入院時の膈監視培養でB群レンサ球菌 (*Streptococcus agalactiae*; GBS) が検出されていた.

分娩歴：妊娠33週4日の午前中の分娩監視装置を用いた母体の non-stress test (NST) では異常はなかった. 同日22時40分に前期破水が生じ, アンピシリン (ampicillin; ABPC) が投与された. 母体に発熱はなかったが, 114/分の頻脈があり, 血液検査で白血球数 20,000/ μ L, CRP 2.19 mg/dL であったこと, 陣痛胎児心拍数図 (cardiotocogram; CTG) 上で170~180/分の胎児頻脈があったことから, 産婦人科担当医師が母体の絨毛羊膜炎 (chorioamionitis; CAM) を疑い, 妊娠34週5日, 午前2時に緊急帝王切開となった. 産婦人科執刀医が羊水混濁とともに胎盤羊膜が黄染していることを確認し, CAMと診断した. 胎盤組織と臍帯ぬぐい液が細菌培養検査に提出された.

現病歴：出生時, 啼泣なく全身にチアノーゼがあった. 初回心拍数は60/分で, 酸素投与とバグマスク換気による蘇生術を施行した. Apgar スコアは1分4点, 5分7点であった. 全身管理のため, NICU入室とした.

入院時現症：体重2,156g, 入院時心拍数185/分, 呼吸数50/分, 呼吸音や心音に異常はなかったが, 自発呼吸が微弱であった.

入院時検査所見：直ちに, 耳孔ぬぐい液・咽頭ぬぐい液・血液を細菌培養検査に提出した. 全身状態不良のため, 髄液検査は施行しなかった. 表1に入院時血液検査所見を示した. 白血球数3,900/ μ L, CRP 1.44mg/dL, pH 7.145, pCO₂ 75.5 mmHg, BE -7mmol/Lであった.

入院後経過 (図1)：呼吸不全と判断し, 気管内挿管による人工呼吸器管理を開始した. 新生児感染症を疑い, ABPC 200mg/kg/日およびセフォ

表1 入院時血液検査所見

血液一般		凝固系	
WBC	3,900/ μ L	PT-INR	1.88
Hb	18.1mg/dL	APTT	109.3sec
Ht	54.4%	Fib	253mg/dL
PLT	19.6 $\times 10^4$ / μ L	FDP	5/ μ L
血液生化学		AT-III	25%
CRP	1.44mg/dL	血液ガス	
AST	38U/L	pH	7.145
ALT	7U/L	pCO ₂	75.5mmHg
LDH	397U/L	HCO ₃ ⁻	24.9mmol/L
CK	213U/L	BE	-7mmol/L
BUN	6.1mg/dL		
Crea	0.51mg/dL		
Na	139mEq/L		
K	4.6mEq/L		
Cl	112mEq/L		
Ca	9.8mEq/L		
IgG	518mg/dL		
IgA	<3.0mg/dL		
IgM	6mg/dL		

タキシム (cefotaxime; CTX) 150mg/kg/日の投与を開始し, 免疫グロブリンも併用した. 急性循環不全に対してドパミンとドブタミン, 新鮮凍結血漿の投与も開始した.

日齢1にはCRPが9.08mg/dLまで上昇したが, 発熱はなく, 心拍数, 血圧も安定した. 日齢2に呼吸状態が安定したため抜管し, 非侵襲的人工呼吸管理に移行した. 同日, 母体の胎盤組織と臍帯ぬぐい液, 患児の耳孔と咽頭のぬぐい液の4検体からインフルエンザ菌が検出された. 血液培養は陰性であったため, 侵襲性感染症とは診断できなかった. しかし, 発症時期から早発型新生児感染症, 臨床的にインフルエンザ菌による敗血症と診断した. 日齢4に抗菌薬感受性検査により, いずれのインフルエンザ菌も, β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性 (β -lactamase non-producing ampicillin resistance; BLNAR) と判明し, 抗菌薬をCTX単独に変更した.

ドパミン, ドブタミンの投与は日齢5に, 人工呼吸管理は日齢8に, それぞれ終了した. CTXは日齢10まで投与継続し, 全10日間で投与を終了

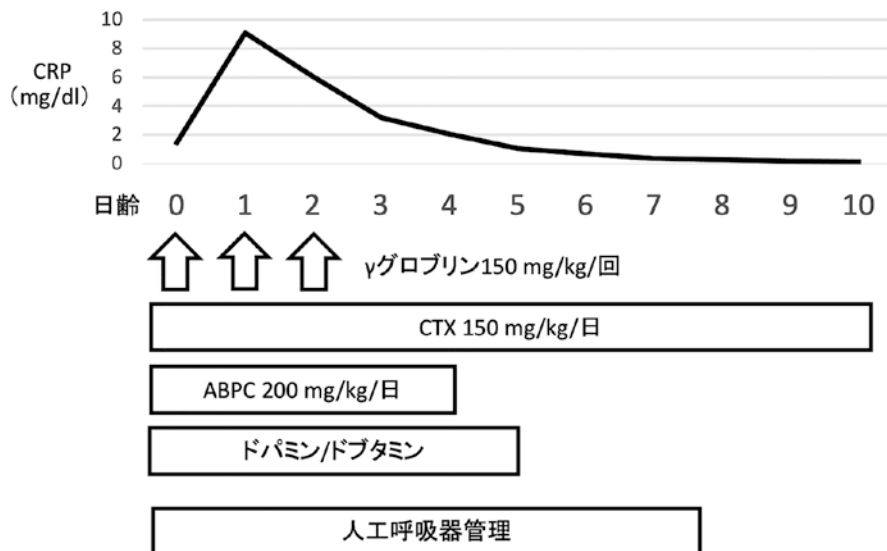


図1 臨床経過

CTX：cefotaxime；セフォタキシム， ABPC：ampicillin；アンピシリン

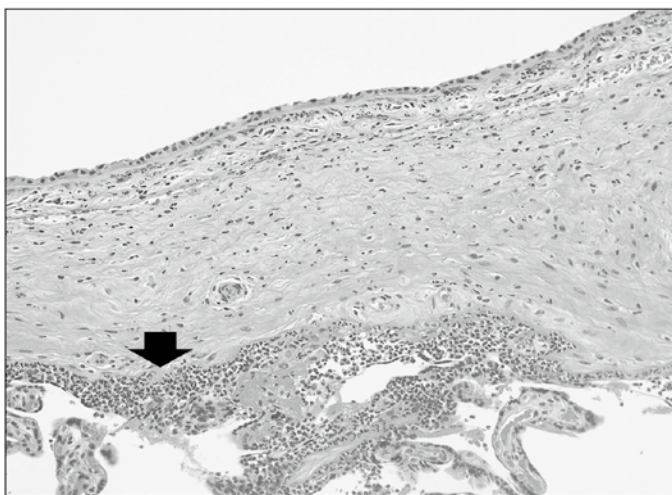


図2 母体胎盤の病理所見

矢印の部分に、絨毛膜板内に好中球の浸潤が認められる。

した。日齢29に退院となった。

母体の胎盤病理所見：絨毛膜に好中球浸潤を認めた(図2)。好中球浸潤は羊膜表面には至っていなかった。

分離株の莢膜血清型解析および生物型解析：検出されたインフルエンザ菌株について、莢膜血清型および生物型の解析を鹿児島大学大学院医歯学総合研究科微生物学分野で実施した。

その結果、まず莢膜型はPCR法により4株すべてがNTHiと判明した³⁾。

また、生物型は母体胎盤と児咽頭由来の2株を対象にIDテスト・HN-20ラピッド(日本製薬株式会社)を用いて検討し、いずれもウレアーゼ産生+、インドール産生-、オルニチン脱炭酸能-で、生物型はIIIと判明した。

II. 考 察

Hib ワクチン導入以前から長期にわたり小児科提出臨床検体から分離検出されたインフルエンザ菌の莢膜血清型を検討してきた及川ら⁴⁾の報告によると、NTHi の検出頻度は、1999 年 1 年間の菌株では 75%、2004 年 8 月からの 1 年間の菌株では 60%であったのが、2009 年 4 月からの 1 年間では 91%に、2016 年 1 年間では 98%になっていた。また、Suga ら²⁾による 2008～2017 年の 10 道県における侵襲性インフルエンザ菌感染症の疫学調査では、Hib による侵襲性感染症が 2014 年に認められなくなった一方で、NTHi による侵襲性感染症は 2012 年から増加し、2014 年以降は 90～100%で推移していた。Hib ワクチン接種が普及した今、細菌性肺炎や急性中耳炎などの局所感染症だけでなく侵襲性感染症においてもインフルエンザ菌が原因菌であった場合、そのインフルエンザ菌は NTHi である可能性が高いと考えられた。

今回、母体は頻脈と白血球増加・CRP 上昇から臨床的に CAM が疑われた。帝王切開術中の胎盤肉眼所見での羊膜黄染とともに胎盤組織所見で絨毛膜に好中球浸潤があったことから、病理学的にも CAM と診断された。CAM は上行性子宮内感染を意味することから⁵⁾、産道に付着または定着した NTHi が子宮内に侵入したと推測された。

先にも述べたように、インフルエンザ菌は肺炎球菌とともに乳幼児の急性中耳炎や細菌性肺炎の重要な原因菌で、これらの発症契機は上咽頭への無症候性定着であるが、早発型新生児感染症例では母体産道に定着または付着したインフルエンザ菌が原因菌で、生物型に相違があることが報告されてきた⁶⁾。インフルエンザ菌の生物型は生化学的性状をもとに I 型から VIII 型の八つに分類される。臨床分離株の多くは I, II, III, IV 型に分布し、侵襲性感染症から分離されていた Hib の多くは I 型に、急性中耳炎や細菌性肺炎を生じさせるインフルエンザ菌の多くはおもに II, III 型に、新生児感染症を引き起こすインフルエンザ菌はおもに IV 型に属することが報告されていた⁶⁾。しかし今回、母体胎盤と児咽頭由来の 2 株の生物型は III であった。

表 2 Naito ら⁷⁾ の報告に記載された新生児侵襲性 NTHi 感染症 4 例との比較

	臨床診断	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	生物型
		ABPC	
1	肺炎	0.25	I
2	菌血症	0.25	II
3	菌血症	≥ 16	III
4	菌血症	1	II
本症例	敗血症	4	III

2008～2015 年に国内 10 道県で確認された小児侵襲性 NTHi 感染症 28 例の中に新生児例が 4 例あったが、検出された NTHi の生物型は I, II, III で、IV ではなかった⁷⁾ (表 2)。妊婦の産道に付着または定着し早発型新生児感染症を惹起する NTHi の生物型には多様性があると考えられた。

England および Wales において 2009～2012 年の 4 年間に経験した 15～44 歳女性の侵襲性インフルエンザ菌感染症 171 例の調査では、75 例 (44%) が妊婦であった⁸⁾。そのうち 72 例 (96%) の原因菌が NTHi、65 例 (90%) が菌血症、24 週未満発症の 47 例中 44 例 (94%) は胎児死亡、3 例は超早産児で、妊娠後半発症の 28 例中 8 例 (29%) は早産、2 例 (7%) は死産であった⁸⁾。国内での妊婦産道の細菌学的検査ではインフルエンザ菌の検出率は 0.2%との報告があり⁹⁾、インフルエンザ菌の産道への定着は非常に少ないと考えられることから、いったん産道に NTHi が付着または定着した場合、妊婦は侵襲性 NTHi 感染症を発症しやすく流産の頻度が高くなる危険性があると考えられる。

また、England および Wales において 2009～2013 年に確認された新生児の侵襲性インフルエンザ菌症 118 例の調査では、115 例 (97%) の原因菌が NTHi であった¹⁰⁾。そのうち 110 例 (96%) が生後 48 時間以内に発症した早発型、93 例 (85%) は自然分娩で出生し、88 例 (80%) が早産児で、うち 32 週未満が 56 例であった¹⁰⁾。70 例 (64%) が菌血症をきたし、死亡が 21 例 (19%) あった¹⁰⁾。

これらの Collins ら^{8,10)}による報告には、産道からの NTHi 検出の有無や CAM の有無についての記述はない。しかし、自然早産の原因の一つが

CAMであり、NTHiが細胞間隙を通過し上皮下に侵入する特性があるため⁷⁾、妊婦産道に付着または定着したNTHiが、子宮内に侵入しCAMを生じ母体の妊娠継続に影響を与える可能性があることを示唆している。自験例も、NTHiが上行性に子宮内に侵入し母体胎盤にCAMを生じさせ、妊娠33週4日に前期破水をきたしたと考えられた。

米国での2005～2014年の10年間の日齢0～2に発症した血液培養陽性の早発型新生児細菌感染症1,484例における原因菌調査によると、最多はGBSの36%、次いで大腸菌の25%、緑色レンサ球菌の19%に次ぎ、インフルエンザ菌は第4位の5%であった¹¹⁾。一方、同じく米国での2005～2013年の9年間の日齢29～60に発症した血液培養陽性の侵襲性細菌感染症264例における原因菌調査では、GBSと大腸菌がともに27%で最も多かったが、インフルエンザ菌は第11位の1%に過ぎなかった¹²⁾。これらの結果から、早発型新生児感染症においてインフルエンザ菌が頻度は低いものの重要な原因菌であることを示唆している。母体にCAMが生じていると疑われ、自然早産、新生児仮死で出生した新生児では、早発型NTHi感染症があり得ることも念頭に置き対応する必要がある。

今回検出されたNTHiはABPCの最小発育阻止濃度が4 μg/mL以上のBLNARであった。Hibワクチン接種普及後の小児科提出検体から分離されたインフルエンザ菌や侵襲性NTHi感染症から検出された株のABPC感受性も1/2～3/4がABPC耐性であった^{4,7)}。早発型新生児感染症例においてNTHiも原因菌と想起した場合には、小児科提出臨床検体から検出されるインフルエンザ菌の薬剤感受性の現状を踏まえて抗菌薬を選択する必要がある。

論文投稿について保護者から文書で同意を得た。

本論文は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) 砂川慶介, 他: 本邦における小児細菌性髄膜炎の動向 (2007~2008). 感染症学雑誌 84: 33-41, 2010
- 2) Suga S, et al: A nationwide population-based surveillance of invasive *Haemophilus influenzae* diseases in children after the introduction of the *Haemophilus influenzae* type b vaccine in Japan. *Vaccine* 36: 5678-5684, 2018
- 3) Davis GS, et al: Use of *bexB* to detect the capsule locus in *Haemophilus influenzae*. *J Clin Microbiol* 49: 2594-2601, 2011
- 4) 及川加奈, 他: 2016年に当院小児科において分離された *Haemophilus influenzae* の莢膜血清型と抗菌薬感受性一過去3回の調査との比較一. 医学検査 67: 430-436, 2018
- 5) 漆山大知, 他: 早産と羊水細菌叢. 周産期医学 50: 319-325, 2020
- 6) 秦 亮, 他. インフルエンザ菌感染症. 感染症事典 (感染症事典編集委員会編). オーム社, 東京, 2012, 57-62
- 7) Naito S, et al: Clinical and bacteriologic analysis of nontypeable *Haemophilus influenzae* strains isolated from children with invasive diseases in Japan from 2008 to 2015. *J Clin Microbiol* 56: e00141-18, 2018
- 8) Collins S, et al: Risk of invasive *Haemophilus influenzae* infection during pregnancy and association with adverse fetal outcomes. *JAMA* 311: 1125-1132, 2014
- 9) 寺本瑞絵, 他: 腔内微生物と早産・前期破水との関連について—1,000例の腔内細菌の解析—. 産婦人科の実際 50: 1243-1248, 2001
- 10) Collins S, et al: Neonatal invasive *Haemophilus influenzae* disease in England and Wales: Epidemiology, clinical characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis* 60: 1786-1792, 2015
- 11) Schrag SJ, et al: Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics* 138: e20162013, 2016
- 12) Lyons TW, et al: Performance of the modified Boston and Philadelphia criteria for invasive bacterial infection. *Pediatrics* 145: e20193538, 2020

**A case of intrauterine infection of newborn considered
to be caused by nontypeable *Haemophilus influenzae***

Mizuki AKIYOSHI^{1,3)}, Akiyoshi HORIE¹⁾, Naoko IMUTA⁴⁾,
Junichiro NISHI⁴⁾, Akiyoshi NARIAI^{1,2)}

- 1) *Department of Pediatrics, Matue Red Cross Hospital*
- 2) *Department of Infectious Disease, Matue Red Cross Hospital*
- 3) *Department of Pediatrics, National Hospital Organization Hamada Medical Center*
- 4) *Department of Microbiology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

This study reported a premature female infant with early onset neonatal nontypeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) infection.

Four hours before delivery, the mother presented with spontaneous rupture of membranes followed by tachycardia, leukocytosis and elevated C-reactive protein (CRP). As fetal tachycardia on a cardiotocogram concerns chorioamunioinosis (CAM), this infant was born at 33 weeks and 5 days of gestation by an emergency Caesarean section with asphyxia and a weight of 2,156 g.

Two days later, *H. influenzae* was isolated from cultures of placental tissue and diagnosed with CAM in the Caesarean section and umbilical cord, and ear and throat swabs of the newborn. Blood culture of the newborn was negative. Sepsis was diagnosed clinically. Assessment of drug susceptibility showed that the isolated strains were beta-lactamase non-producing ampicillin-resistant. Later, these strains were confirmed as NTHi and biotype III.

CAM also was confirmed in placental pathology findings, and NTHi was thought to have infected ascendingly through the birth canal.

NTHi strains are responsible for most *H. influenzae* infections in children in the post vaccine era. Therefore, continuous monitoring of them and their antimicrobial susceptibility, especially in neonates with early-onset neonatal infections is important in detecting changes in the epidemiology of *H. influenzae* infections in children in the post vaccine era.

Key words: nontypeable *Haemophilus influenzae*, biotype, intrauterine infection, chorioamunioinosis, early-onset neonatal infection

(受付：2020年8月29日，受理：2020年12月9日，受付No. 947)

* * *