

An Extremely-low-birth-weight Infant with an Extremely Early Onset of Sepsis Caused by *Bacteroides fragilis*

Kanako KOJIMA^{1),2)}, Eiji OHTA¹⁾, Takahiko HIRAI^{1),2)},
Tatsuro KODERA¹⁾, Yasuhiro ONDA¹⁾, Hiroyasu KAWANO¹⁾,
Toshikazu NIIMI¹⁾, Tatsuki MIYAMOTO^{1),2)}, Takashi SETOUE¹⁾,
Shinichi HIROSE²⁾

¹⁾ Division of Neonatology, Center for Maternal, Fetal and Neonatal Medicine, Fukuoka University Hospital

²⁾ Department of Pediatrics Faculty of Medicine Fukuoka University

Abstract

We herein report a case of an extremely-low-birth-weight infant with neonatal sepsis (NS) caused by *Bacteroides fragilis*. *B. fragilis* is an obligate anaerobic bacterium. A girl weighing 545 g was born by vaginal delivery at 24 weeks and 2 days' gestation. The amniotic fluid was foul-smelling and cloudy, and the infant developed early-onset NS at birth. She was initially treated empirically, but we had to switch to piperacillin/tazobactam because Gram-negative rods were detected only in an anaerobic culture bottle and not in an aerobic culture bottle on day 2. *B. fragilis* was isolated from the infant's blood culture and the mother's vaginal and amniotic fluid culture. Her condition improved without sequelae. We concluded that the anaerobe was responsible for ascending amniotic fluid infection. Although NS caused by anaerobic bacteria is rare, we should consider the possibility of anaerobic bacterial infection if a patient has foul-smelling, cloudy amniotic fluid and administer appropriate antibiotics.

Key words: Anaerobic bacteria, Neonatal sepsis, Foul-smelling amniotic fluid, Intrauterine infection

Bacteroides fragilis 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

児島加奈子^{1),2)} 太田 栄治¹⁾ 平井 貴彦^{1),2)}
小寺 達朗¹⁾ 音田 泰裕¹⁾ 川野 裕康¹⁾
新居見俊和¹⁾ 宮本 辰樹^{1),2)} 瀬戸上貴資¹⁾
廣瀬 伸一²⁾

¹⁾ 福岡大学病院総合周産期母子医療センター 新生児部門

²⁾ 福岡大学医学部小児科

要旨: 偏性嫌気性菌である *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) による新生児敗血症の 1 例を経験した。症例は、在胎 24 週 2 日に経陰分娩で出生した超低出生体重児の女児である。悪臭の強い羊水混濁がみられ、超早発型敗血症を発症した。経験的治療を開始したが、日齢 2 に血液の嫌気培養ボトルのみからグラム陰性桿菌が検出されたため、piperacillin/tazobactam (PIPC/TAZ) 配合剤に変更したところ、治療は奏効した。後日、母体の腔及び羊水、児の血液から *B. fragilis* が同定され、感染経路は上行性羊水感染と判明した。嫌気性菌

による新生児敗血症は稀であるが、悪臭のある羊水混濁を伴う場合は、嫌気性菌を念頭においた適切な抗菌薬で治療を開始する必要がある。

キーワード：嫌気性菌，新生児敗血症，悪臭のする羊水，子宮内感染症

緒 言

Bacteroides fragilis (*B. fragilis*) は無芽胞の偏性嫌気性菌であり、健康人の下部消化管や泌尿生殖器内に常在する。また、成人の腸内細菌叢では最も多いが、通常、新生児では認められない菌種であるため、新生児敗血症 (NS: neonatal sepsis) の起炎菌としては稀とされる¹⁾。欧米と比較すると本邦ではさらに稀と考えられるが、その発生頻度は不明であり症例報告が散見される程度である。

今回我々は、*Bacteroides fragilis* による超早発型敗血症をきたした超低出生体重児の1例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患児：在胎24週2日，日齢0の女児。

妊娠・分娩歴：母体は31歳の経産婦(3妊，1産)であり、自然妊娠成立後、近医産科で妊婦健診中であつた。妊娠24週0日に下腹部痛が出現し、切迫早産の診断で当院産科に母体入院となった。前期破水 (PROM: premature rupture of the membranes) はなかったが、母体の血液検査で炎症所見を指摘され、陣痛抑制剤と抗菌薬の点滴静注を開始された。妊娠24週2日に臨床的絨毛膜羊膜炎 (CAM: chorioamnionitis) の診断で陣痛抑制剤を中止され、同日に経膈分娩で出産となった。悪臭の強い著明な羊水混濁がみられた。

現病歴：児は出生時に自発呼吸がみられなかったため、気管挿管による蘇生後に当センターへ搬入された。Apgar scoreは6点(1分)，9点(5分)であつた。

入院時現症：出生体重545g，身長30.2cm，体温36.0℃，心拍数165/分，呼吸数40/分(挿管中，強制換気)，血圧54/30mmHg，SpO₂95% (FiO₂0.3)。外表奇形なく，大臍門の膨隆なし。鼻翼呼吸があり，呼吸音は両側とも軽度減弱し，軽度の陥没呼吸あり。心音は整で心雑音なし。肝脾腫や皮疹なし。筋緊張の軽度低下あり。

入院時検査所見：入院時に血液検査(表1)及び胸腹部エックス線検査(図1)，細菌検査を施行した。血液検査では，白血球数19,200/μL (Band 9.5%，Seg 47.5%)，CRP 0.7mg/dLであり，胸部エックス線所見では，肺門部を中心に網状顆粒状陰影をみとめた(呼吸窮迫症候群のBomsel I度)。

表1 入院時検査所見

動脈血液ガス			生化学		
pH	7.405		TP	4.2	g/dL
PaO ₂	169	mmHg	Alb	2.3	g/dL
PaCO ₂	28.5	mmHg	AST	16	IU/L
HCO ₃ ⁻	17.8	mmol/L	ALT	15	IU/L
BE	-6.1	mmol/L	LDH	502	IU/L
			CK	76	IU/L
血算			BUN	7	mg/dL
WBC	19,200	/μl	Cr	0.4	mg/dL
Neut	57	%	Na	137	mmol/L
RBC	343	× 10 ⁴ /μL	K	3.9	mmol/L
Hb	13.4	g/dL	Ca	9.3	mg/dL
Ht	40.5	%	P	5.2	mg/dL
Plt	13.6	× 10 ⁴ /μL	Lactate	57	mg/dL
			CRP	0.7	mg/dL
凝固			免疫		
PT	18.8	sec	IgG	203	mg/dL
PT-INR	1.59		IgA	<3	mg/dL
APTT	57.9	sec	IgM	<3	mg/dL
Fib	547	mg/dL	胃液		
D-dimer	4.9	μg/mL	Sp-A	2,280	ng/mL

Sp-A: surfactant protein-A

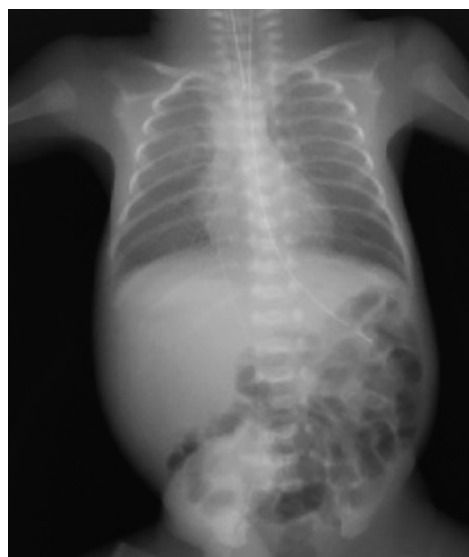
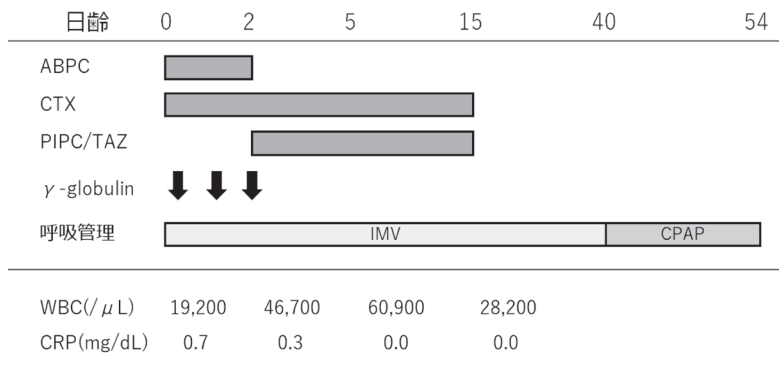


図1 胸腹部エックス線検査
肺門部を中心に網状顆粒状陰影あり(呼吸窮迫症候群のBomsel I度)

【入院後経過】



IMV: intermittent mandatory Ventilation, CPAP: continuous positive airway pressure,
ABPC: ampicillin, CTX: cefotaxime, PIPC/TAX: piperacillin/tazobactam

図2 入院後経過

入院後経過 (図2): 人工肺サーファクタントは不要であったが, 無呼吸に対して人工呼吸器管理を要した。また, 病歴から子宮内感染が疑われ, 出生時の血液検査で炎症所見がみられたため, ampicillin (ABPC) と cefotaxime (CTX) 及び免疫グロブリン製剤の投与を開始した。全身状態の明らかな増悪はなかったものの, 日齢2に血液の嫌気培養ボトルのみからグラム陰性桿菌が検出された。嫌気性菌を考慮して piperacillin/tazobactam (PIPC/TAZ) 配合剤に変更したところ, 日齢5に WBC 60,900/μL となったが, CRP は陰性化した。その後の治療経過は良好であったため, 日齢15に抗菌薬を終了した。後日, 母体の膣及び羊水, 児の血液から *B. fragilis* が同定された。薬剤感受性 (表2) は, ABPC や ceftazidime (CAZ), clindamycin (CLDM) に耐性であり, meropenem (MEPM) や PIPC/TAZ 配合剤に感受性であった。また, 胎盤病理では, 組織学的 CAM Blanc Ⅲ度, 臍帯炎 stage 3 の所見であった。

軽症の慢性肺疾患 (Ⅲ型) を発症したが, 退院前の脳波と頭部 MRI は正常であり, 日齢125 (4か月: 修正0か月) に退院した。

退院後経過: 6歳の発達検査 (WISC-Ⅳ) では全IQ 64であったが, 日常生活に支障はみられず, 7歳現在は普通小学校に通学中である。

考 察

嫌気性菌感染症は, 小児科領域では芽胞を形成する嫌気性菌による破傷風や乳児ボツリヌス症などがよく知られている²⁾。*B. fragilis*は無芽胞の偏性嫌気性菌であり, 特有な毒素や酵素を作るものは少ないが, 成人の腹腔内感染症の起炎菌として知られる¹⁾。一方, 新生児における嫌気性菌感染症は稀であり, 欧米ではNSに占める嫌

表2 血液培養の薬剤感受性

動脈血液培養		
好気ボトル陰性		
嫌気ボトル陽性		
薬剤	MIC (μg/mL)	SIR
ABPC	> 1	R
PCG	> 1	R
CAZ	> 32	
CMZ	16	S
FMOX	16	
MEPM	1	S
PIPC/TAZ	≤ 4/16	S
CLDM	> 4	R
MINO	4	
LVFX	> 2	
CP	4	

MIC: minimum inhibitory concentration, SIR: susceptible intermediate resistant, ABPC: ampicillin, PCG: benzylpenicillin, CAZ: ceftazidime, CMZ: cefmetazole, FMOX: flomoxef, MEPM: meropenem, PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam, CLDM: clindamycin, MINO: minocycline, LVFX: levofloxacin, CP: chloramphenicol

気性菌の割合は5%以下とされるが, その死亡率は26%と高い^{3),4)}。また, 嫌気性菌によるNSの起炎菌の中では *B. fragilis* が特に重要であり, 最も頻度が高く, その死亡率も34%と最も高い⁴⁾。一方, 本邦では症例報告が散見されるのみで, その全国的な発生頻度は明らかとなっていない。当院NICUにおいては, 1996年1月から2020年12月までの25年間に培養で証明されたNS (日齢0~89までと定義) の発症は135エピソードであり, このうち嫌気性菌によるものは本症例のみであった。つまり, 当院NICUにおけるNSに占める嫌気性菌の割合0.74% (1/135) と極めて低かった。

B. fragilis による NS の臨床的な背景としては、PROM や CAM などの産科的合併症に伴って早発型 NS の臨床像を示す垂直感染と、壊死性腸炎 (NEC: neonatal necrotizing enterocolitis) などの消化器疾患に由来して遅発型 NS の臨床像を示す内因性感染に分類できる⁵⁾。鳥ら⁵⁾は本邦における *B. fragilis* による NS の症例報告をまとめ、約 88% (7/8) の症例では PROM や CAM を伴い出生直後に発症していたこと、鳥らの早産児 2 例では悪臭を伴う羊水混濁がみられたことを示した。本症例の感染経路に関しては、PROM はなかったものの母体の膣と羊水から *B. fragilis* が同定されたこと、組織学的 CAM Blanc III と臍帯炎 stage 3 を有し出生直後に発症したことから、上行性羊水感染による子宮内感染と判断した。Miller ら⁶⁾は破水がなくても陣痛が始まっている場合には、羊水培養陽性が高頻度にみられ、かつ早産が多いことを示しており、本症例のように PROM がなくても切迫早産の管理中は子宮内感染に注意が必要であると考えられる。また、本症例においても悪臭の強い羊水混濁が印象的であり、嫌気性菌感染症の悪臭・ガス産生性をもつという特徴を表している可能性がある^{3),7)}。通常、早発型 NS の臨床像から起炎菌を想定することは困難であるが、悪臭の強い羊水混濁を伴う場合は嫌気性菌による NS を疑う必要があるだろう。

1982 年に神山ら²⁾は、本邦初の *B. fragilis* による新生児髄膜炎 (正期産児で日齢 25 の発症) の 1 例が、硬膜下膿瘍と水頭症を併発して外科的治療を要したことを報告している。以降、*B. fragilis* による新生児髄膜炎の症例報告が散見されるようになり⁸⁾、遅発型 NS の併発症として髄膜炎の重症性が示されていた。一方、2016 年に服部ら¹⁾は、*B. fragilis* による脳室炎を発症した超低出生体重児の 1 例を報告しており、発症が出生直後であったこと、経験的治療が不適切であったこと (感受性が低い抗菌薬を選択) を示した。つまり、*B. fragilis* による早発型 NS であっても髄膜炎や脳室炎を併発する可能性があるため、できる限り早期に適切な治療を開始することの重要性が強調された。本症例では、日齢 2 (生後約 46 時間) に感受性のある抗菌薬に変更したが、幸いにも髄膜炎などの併発症はみられず、頭部 MRI でも異常はみられなかった。

嫌気性菌は、一般的に penicillin に感受性がみられるが、aminoglycoside 系は自然耐性である³⁾。一方、*B. fragilis* では、penicillin に耐性であることが多く cephalosporin 系の効果も低いが、chloramphenicol (CP) や CLDM に感受性がみられる^{3),7)}。本邦では、*B. fragilis* による NS に metronidazole や cefmetazole (CMZ) が奏功したという報告がみられるが^{2),9)}、最近では PIPC/TAZ 配合剤や髄液移行の良い MEPM が使用されることが多い¹⁾。

早発型 NS の経験的治療として、現在も ABPC + gentamicin (GM) or CTX が推奨されているが、嫌気性菌をカバーできないこと、2 剤併用が必要なことが欠点として挙げられる¹⁰⁾。Chong ら¹⁰⁾は、出生体重 1500 g 以下の早発型 NS に対する PIPC/TAZ 配合剤での経験的治療は、ABPC+GM と比較して NEC とオムツ皮膚炎の発症が低く、耐性菌増加などの細菌学的な有害事象もなかったことを報告した。しかしながら、早発型 NS の経験的治療として PIPC/TAZ 配合剤を第一選択することは、嫌気性菌による NS の頻度の低い施設においては過剰な治療となる可能性があるため、悪臭のある羊水混濁を伴う早発型 NS に対して PIPC/TAZ 配合剤や MEPM を選択する方が望ましいと考える。

結 語

B. fragilis による超早発型敗血症をきたした超低出生体重児の 1 例を経験した。当院 NICU においては嫌気性菌による NS の発症率は極めて低いものの、悪臭のある羊水混濁を伴う早発型 NS では、嫌気性菌を念頭に置いて PIPC/TAZ や MEPM を選択する必要がある。

文 献

- 1) 服部成良, 岩崎志穂, 山内麻衣, 平田理智, 他: *Bacteroides fragilis* により脳室炎を発症した超低出生体重児の 1 例. 日新生児育成医学会誌 28: 267-272, 2016.
- 2) 神山 諭, 大原信春, 加藤一夫, 他: Metronidazole が奏効した *Bacteroides fragilis* による新生児化膿性髄膜炎の 1 例. 小児科臨床 35: 1799-1803, 1982.
- 3) 高橋尚人: 嫌気性菌感染症. 周産期医学 46: 645-647, 2016.
- 4) Brook I: Bacteremia due to anaerobic bacteria in newborns. J Perinatol. 10: 351-356, 1990.
- 5) 鳥 義雄, 与田仁志, 川上 義, 他: *Bacteroides fragilis* による超早発型敗血症の 2 未熟児例. 日未熟児新生児会誌 5: 211-214, 1993.
- 6) Miller JM Jr, Pupkin MJ, Hill GB: Bacterial colonization of amniotic fluid from intact fetal membranes. Am J Obstet Gynecol. 15: 796-804, 1980.
- 7) 佐久間徹, 西尾公男, 大須賀民子, 他: 新生児嫌気性菌敗血症 (*Bacteroides fragilis*). 小児科臨床 35: 1833-1838, 1982.
- 8) 五十里博美, 黒澤直美, 小崎繁昭, 他: *Bacteroides fragilis* による新生児髄膜炎の一症例. 日嫌気性菌感染症研究 34: 124-126, 2004.
- 9) 西村 章, 鳥 裕子, 吉岡 章: Cefmetazole が奏効した *Bacteroides fragilis* による新生児敗血症の 1 例.

小児科診療 47: 1333-1336, 1984.

- 10) Chong E, Reynolds J, Shaw J, et.al: Results of a two-center, before and after study of piperacillin-tazobactam versus ampicillin and gentamicin as empiric therapy

for suspected sepsis at birth in neonates \leq 1500 g. J Perinatol. 33: 529-532, 2013.

(令和 3. 3. 26 受付, 令和 3. 4. 16 受理)

「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態：なし」

