

急速に進行した黄色ブドウ球菌感染による子宮内胎児死亡の 1 例

小西 晴久・平井雄一郎・益野 麻由・平野 章世・藤本 英夫

市立三次中央病院 産婦人科

A case of chorioamnionitis due to *Staphylococcus aureus* infection leading to intrauterine fetal death

Haruhisa Konishi・Yuichiro Hirai・Mayu Masuno・Fumiyo Hirano・Hideo Fujimoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Miyoshi Central Hospital

黄色ブドウ球菌による絨毛膜羊膜炎の発症は稀である。妊娠39週で黄色ブドウ球菌により絨毛膜羊膜炎を発症し、子宮内胎児死亡に至ったと考えられる 1 例を経験したので報告する。症例は41歳女性、2 妊 1 産、重複子宮。体外受精にて妊娠成立。帰省分娩目的に妊娠32週で当院紹介受診した。妊娠経過は順調であった。妊娠39週 0 日に陣痛発来と悪寒で入院した。母体は39.1℃の発熱と水様便を認め、胎児心拍数基線は200回/分と頻脈を認めた。母体の症状緩和目的に、輸液と解熱鎮痛剤の投与を行い、母体は37.9℃まで解熱し、胎児心拍数基線も110回/分となった。しかし、その 1 時間後に胎児心拍数基線細変動が増加後に60回/分程度の胎児徐脈が出現し、緊急帝王切開の準備中に胎児心拍が消失し、子宮内胎児死亡と診断した。経膣での児娩出を試みたが、分娩進行がないため帝王切開にて児を娩出した。羊水混濁は著明で、胎盤は脆く、子宮側壁と強固な癒着を認めた。胎盤剥離後の弛緩出血により、産科危機的出血となった。術後の胎盤病理検査は絨毛膜羊膜炎第 3 度、細菌培養検査では胎盤、子宮内、児の鼻腔及び肛門内から黄色ブドウ球菌が検出された。黄色ブドウ球菌による絨毛膜羊膜炎は、稀であるが本症例のように急速に子宮内胎児死亡に至る可能性があり注意が必要である。

Chorioamnionitis due to *Staphylococcus aureus* infection is rare. Herein, we present a case of chorioamnionitis caused by *S. aureus* that ultimately led to intrauterine fetal death. The patient was a 41-year-old gravida 2 para 1 who had an uneventful pregnancy course. At 39 weeks of gestation, she presented with labor pains, diarrhea, and fever. On physical examination, a body temperature of 39.1℃ and fetal tachycardia at baseline was reported. Acetaminophen was administered intravenously to alleviate the patient's symptoms. Her body temperature decreased to 37.9℃, and the fetal heart rate decreased to 110 bpm with normal variability. However, 1 h later, a non-reassuring fetal status was observed, and the fetal heartbeat became non-appreciable within 30 min. She delivered via cesarean section. Hemorrhagic shock and disseminated intravascular coagulation occurred due to uterine malformation and intrauterine inflammation. Blood transfusions and uterine compression sutures were performed. The amniotic fluid was turbid, and the placenta was fragile. *S. aureus* was detected upon culture of swab specimens from the placenta, nasal cavity, and anus of the infant. Considering the clinical course and laboratory findings, this case was speculated as chorioamnionitis caused by intrauterine infection of the fetus, resulting in intrauterine fetal death.

キーワード：黄色ブドウ球菌、絨毛膜羊膜炎、子宮内胎児死亡

Key words : *Staphylococcus aureus*, chorioamnionitis, intrauterine fetal death

緒 言

絨毛膜羊膜炎は妊娠・分娩中の妊婦の 2～4 %で見られる疾患である¹⁾。子宮内の炎症が胎児に及ぶことで新生児肺炎、髄膜炎、敗血症、死産や慢性肺疾患や脳性麻痺などの広範かつ長期に及ぶ合併症と関連している²⁻³⁾。原因となる病原体は、*Escherichia coli*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactiae*などが一般的である⁴⁾。黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*: *S. aureus*) による絨毛膜羊膜炎の報告は少ない

ものの、その臨床経過は急速で予後不良であるものが多い。今回黄色ブドウ球菌による絨毛膜羊膜炎が原因と推察される急速に進行し子宮内胎児死亡に至った 1 例について報告する。

症 例

患者：41歳
妊娠分娩歴：2 妊 1 産。妊娠34週での早産及び弛緩出血の既往あり（他院のため詳細不明）
合併症：重複子宮
現病歴：凍結融解胚盤胞を前回妊娠と同側に移植して妊

娠成立した。妊娠経過に問題なく、帰省分娩目的に妊娠32週で当院紹介受診した。その後の妊娠経過は順調であった。妊娠39週0日に陣痛、悪寒及び水様便を主訴に入院した。同居する家族に発熱や水様便など同様の症状は認めなかった。また皮膚の切創や毛嚢炎など皮膚軟部組織感染症を示唆する所見は認めなかった。

入院後の経過：入院時の母体のバイタルサインは体温39.1度、血圧100/50mmHg、脈拍120回/分、呼吸数は22回/分であった。上気道症状、膀胱炎症状は認めなかった。内診所見は子宮口2cm開大、未破水で、子宮の圧痛などは認めなかった。胎児心拍数陣痛図では子宮収縮は不規則で、胎児心拍数の基線は200回/分と頻脈を認めた(図1A)。血液検査では白血球数8,500/ μ L、血中C-reactive protein (CRP) 値0.2g/dLでその他、生化学検査、凝固系検査は異常を認めなかった。母体の症状緩和目的に、輸液とアセトアミノフェン1000mgの静脈内投与を行い、母体は37.9度まで解熱した。胎児心拍数の基線は110回/分まで低下し約30分間基線細変動が増加(図1B)したのち基線細変動も正常となったと判断し慎重に経過観察を行った(図1C)。この時点でSARS-CoV-2 抗原検査で陰性が確認された。しかし、1

時間後に再度胎児心拍基線細変動が増加した(図1D)。2度目の基線細変動の増加を認めた時点で緊急帝王切開を決定したが、その約20分後に胎児心拍基線細変動減少となり、胎児徐脈を経て胎児心拍が消失した(図1E)。2度目の基線細変動の増加を認めてから胎児心拍消失まで約30分と急速に進行したため手術室入室に間に合うことができなかった。

子宮内胎児死亡後の経過：児娩出は、子宮内胎児死亡のため経膣分娩の方針とした。陣痛誘発を行ったが、子宮内胎児死亡から12時間経過後も分娩が進行しないため、患者と相談の上、帝王切開での娩出を決定した。入院後はアセトアミノフェンの使用は1回、抗生剤投与は行っていないが、子宮内胎児死亡後は37.5度を超える発熱や水様便は認めず、母体の状態は改善していた。血液検査では白血球数31,300/ μ L、CRP値3.0g/dLであった。

術中、腹水は少量で子宮漿膜表面には炎症所見を認めなかった。子宮下部筋層を切開すると緑色で著明に混濁した羊水が流出した。児娩出後に胎盤娩出を試みたが胎盤は脆く、子宮側壁と強固な癒着を認めた。加えて子宮内炎症や子宮奇形により子宮は薄く伸展し高度の収縮不全も重なり、弛緩出血による出血性ショック及び播

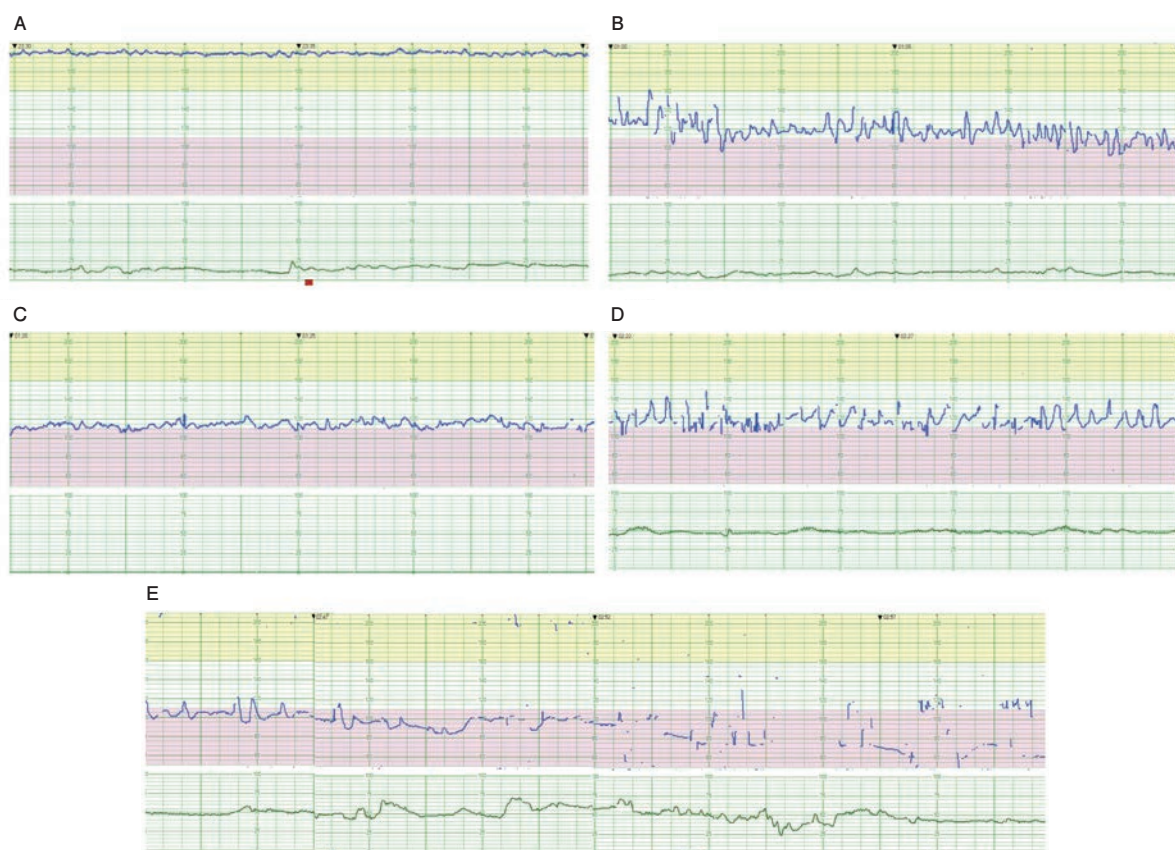


図1

- A：入院時の胎児心拍数陣痛。胎児心拍数の基線は200回/分と頻脈を認めた。
 B：解熱時の胎児心拍数陣痛図。胎児心拍数の基線は110～120回/分まで低下し約30分間胎児心拍数基線細変動が増加している。
 C：図1Bの胎児心拍数基線細変動が増加後の胎児心拍数陣痛図。
 D：図1Cの約1時間後の胎児心拍数陣痛図。胎児心拍数基線細変動が増加している。
 E：図1D約30分の胎児心拍数陣痛図。胎児心拍数基線細変動が減少、胎児徐脈が出現し、胎児心拍が消失した。

種性血管内凝固症候群をきたした。全身麻酔に切り替え、一時的に下行大動脈の用手圧迫と子宮を前後から用手圧迫し出血をコントロールした。出血は徐々に減少し、最終的には輸血及び子宮圧迫縫合を行うことで出血をコントロールし手術終了した。測定可能であった出血量は2980gで、輸血は異型輸血を含むRBC 8単位、FFP 6単位、PC 6単位とフィブリノゲン3gの投与を行った。術後は集中治療室にて集学的な治療を要した。術後2日目に胎盤、子宮内腔、胎児の鼻腔及び肛門の培養スワブ検体からメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (*methicillin-susceptible Staphylococcus aureus*) が検出された。これらの検体は、帝王切開の開始直前まで抗生剤は使用していないため、抗生剤不使用下での検体である。抗生剤は術後2日目までセフメタゾールナトリウム1gを1日2回、その後薬剤感受性試験結果に基づき、術後2日目から6日目までタゾバクタム/ピペラシリン3gを1日2回に変更し、7日目から11日目までレボフロキサシン500mgを1日1回経口投与した。術後2日目において、白血球数は $15,100/\mu\text{L}$ 、CRP値は 33.0g/dL 、術後3日目まで38度台の発熱を認めたがその後は全身状態及び血液検査での炎症反応も改善傾向となり術後10日目に退院となった。

胎盤の病理学的検査では、羊膜に高度の好中球浸潤を認め、羊膜は胎盤実質から剥離していた。また、好中球浸潤は一部胎盤絨毛間腔や臍帯根部の血管壁にも全層性に認められたことから絨毛膜羊膜炎stage III (Blanc and Nakayama分類)、臍帯炎と診断した (図2 A, 2 B)。細菌培養検査では先述した胎盤、子宮内、児の鼻腔及び

肛門内に加え術後3日目に抜去した腹腔ドレーン先端から *methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* が検出された。一方で、術後2日目に採取した母体の血液及び術後3日目に採取した腔分泌物からは検出されなかった。さらに、グラム染色により胎盤の絨毛間腔に黄色ブドウ球菌のコロニーを認めた (図2 C)。児は3145gの男児で明らかな外表奇形はなく、ブドウ球菌性鱗屑性皮膚症候群を示唆する皮膚所見も認めなかった。絨毛染色体検査の結果は正常核型であった。

考 案

黄色ブドウ球菌は、皮膚、消化管内などに常在するグラム陽性球菌で、通常は無害であるが、皮膚の切創などに伴う皮膚軟部組織感染症から肺炎、腹膜炎、敗血症などに波及し様々な重症感染症の原因となりうる。また、エンテロトキシンなどの毒素を産生するため、エンテロトキシンが産生された食品を喫食すると、約3時間後に激しい嘔気・嘔吐、痙攣性腹痛、下痢を伴う急激な急性胃腸炎症状を発する⁵⁾。しかし、黄色ブドウ球菌が原因菌となる絨毛膜羊膜炎は非常に稀である⁶⁾。絨毛膜羊膜炎は多くの場合、腔内細菌が上行性に感染することによって引き起こされ、分娩時には破水を契機に起こることが多い。一方、上行性感染以外に経卵管感染や胎盤を介した血行性感染、羊水穿刺または絨毛採取の汚染によっても起こる可能性が指摘されている。黄色ブドウ球菌が原因菌となる絨毛膜羊膜炎は、上行性感染、血行性の経胎盤感染いずれもありうるが、本症例を含めて未破水での発症が多いことが特徴的である⁶⁾。腔分泌物での

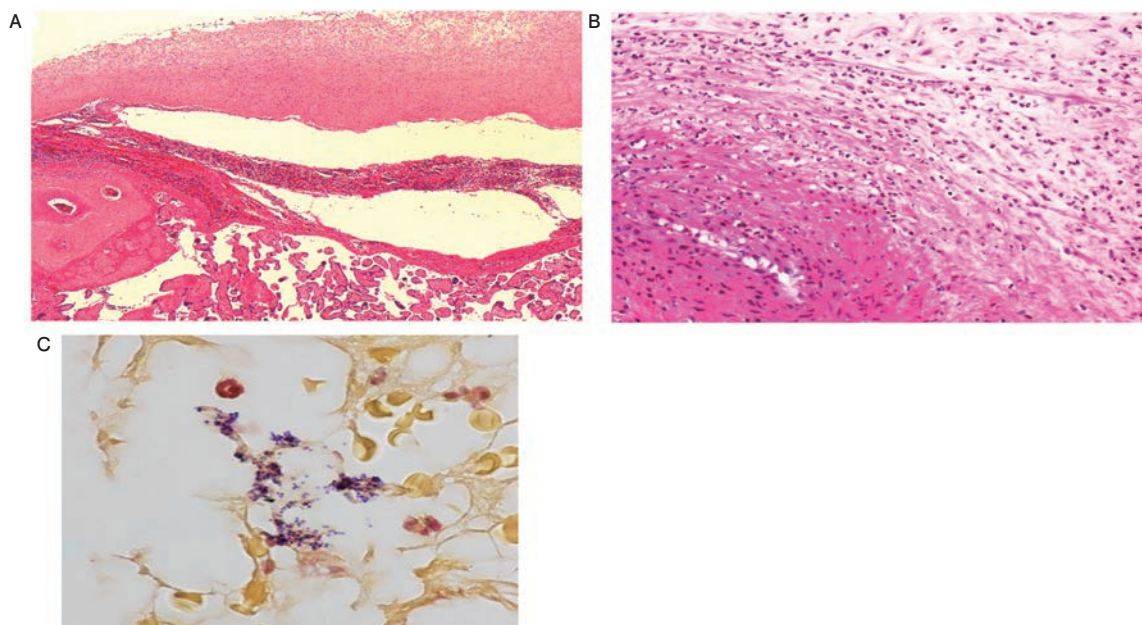


図2

- A : 羊膜に高度の好中球浸潤を認め、羊膜は胎盤実質から剥離していた (HE stain, $\times 40$)
B : 好中球浸潤は胎臍帯根部の血管壁にも全層性に認められた (HE stain, $\times 200$)
C : 胎盤の絨毛間腔に黄色ブドウ球菌のコロニーを認めた (Gram stain, $\times 1000$)

表1 黄色ブドウ球菌による絨毛膜羊膜炎の特徴（症例1-8は文献6）より引用・抜粋）

症例	年齢	経妊	妊娠週数	原因菌	破水	新生児の経過	母体の特記所見
1	25	G5P2	30	MSSA	無	新生児死亡（day7）	妊娠13週で子宮頸管縫縮術
2	39	G2P1	25	MRSA	無	生存（壊死性腸炎）	
3	24	G2P1	38	MSSA	無	子宮内胎児死亡	Bacterial vaginosis by E. faecalis
4	30	G1P0	36	MRSA	不明	子宮内胎児死亡	妊娠34週で破水疑い
5	不詳	P0	40	MSSA	無	生存	反復する膀胱炎
6	19	G1P0	37	MRSA	無	生存	妊娠30週でバルトリン腺腫瘍
7	31	G1P0	23	MRSA	有	新生児死亡（day16）	妊娠21週 頸管無力症
8	22	G2P0	30	MSSA	無	生存（重症新生児仮死）	38週で外陰炎
本症例	41	G2P1	38	MSSA	無	子宮内胎児死亡	

MRSA : methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*MSSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

黄色ブドウ球菌の保菌率は15%でGBSとの関連を示唆する報告もあるが⁴⁾、本症例では妊娠35週での膈分泌物培養でGBS陰性でグラム陽性球菌は認めず、膈分泌物からは黄色ブドウ球菌は検出されなかった。一方、母体血液培養からも検出されなかった。ただし、膈分泌物と母体血液培養の採取時期は抗生剤投与後であるため正確な評価は困難で、明らかな感染経路は不明であった。

本症例は急性の経過をたどり、来院から3時間で子宮内胎児死亡となった。黄色ブドウ球菌による絨毛膜羊膜炎の臨床経過は、メチシリン感受性の有無によらず、急速な疾患の進行と予後不良であることが特徴的で、8例をまとめた報告と本症例を合わせ表1にまとめた。3例が子宮内胎児死亡、2例が新生児死亡、その他も重症新生児仮死や壊死性腸炎など予後不良である。一般的に絨毛膜羊膜炎を疑った場合、産婦人科診療ガイドライン産科編2020⁷⁾では、胎内感染のリスクを考慮して24時間以内の児の娩出を推奨している。しかし、本症例のような黄色ブドウ球菌感染症では、母体に臨床的絨毛膜羊膜炎から胎内感染が急激に進行することが考えられるため注意が必要である。その他胎児機能不全が急速に進行する絨毛膜羊膜炎の原因としては、リステリア感染症の報告もある⁸⁾。本症例は来院時に、38度以上の発熱に加えて母体の頻脈を認めLenckiの臨床絨毛膜羊膜炎の診断基準⁹⁾は満たしていたものの、子宮の圧痛や白血球増多、膈分泌物の悪臭はなく未破水であった。水様便があったことから胃腸炎などによる症状と考え、補液と解熱鎮痛剤による症状緩和を図りつつ検査を進めた。一度は基線細変動が正常に回復したと思われたが、その後急速に胎児徐脈、次いで児心拍消失に至った。胎児心拍基線細変動の増加に関して、チェックマークパターンと呼

ばれる基線細変動の増加の波形がある¹⁰⁾。低酸素ストレスに対して胎児のあえぎ呼吸様の呼吸運動を反映する波形である。呼吸運動による肺への急速な羊水の流入や流出が圧受容器を刺激すると推察され、心電図のQRS波形のごとく鋭く上下に変動することが特徴で、本症例でも確認できる（図1B, 1D）。チェックマークパターンが出現した際には胎児は極めて重篤な低酸素状態にある可能性を想起しなければならない。

絨毛膜羊膜炎から子宮内胎児死亡に至る機序としては、卵膜への感染によりIL-1 β 、IL-2、IL-6、GM-CSF、TNF- α 、IFN- γ などの炎症性サイトカインが誘導され⁴⁾、胎児に波及し、胎児炎症反応症候群（FIRS）となり、多臓器不全や胎児死亡が引き起こされと考えられている³⁾。本症例では臍帯血及び児の血液は凝固し採取できず、また病理解剖は未実施であるため、FIRSや敗血症の存在を示唆する所見は確認できていない。しかし、黄色ブドウ球菌が鼻腔内だけでなく、通常は出生後数日は無菌であるはずの児の腸管から検出されたことは、黄色ブドウ球菌が胎児の全身に広く及んでいた可能性を示唆する所見である。興味深いことに、入院時の母体発熱と水様便は子宮内胎児死亡後に消失した。これらの症状は、母体の黄色ブドウ球菌感染症による症状ではなく、胎児死亡による母体胎児循環の停止に伴いサイトカインの循環も停止し、発熱や水様便などの母体の症状が消失した可能性も考えてよいのかもしれない。

本症例は、黄色ブドウ球菌による絨毛膜羊膜炎を発症し、子宮内胎児死亡に至ったと考えられる症例である。未破水、著明な発熱と胎児頻脈、胎児頻脈改善後は、胎児低酸素を示唆するチェックマークパターンが本症例では特徴的であった。黄色ブドウ球菌による絨毛膜羊膜炎

の発症は非常に稀であるが、発症すると本症例のように急速に、深刻な状況となる可能性があることを念頭に置く必要がある。

5 (複雑な基線細変動)/. [2022.06.20]

文 献

- 1) Newton ER. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. Clin Obstet Gynecol 1993; 36: 795-808.
- 2) Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. Clin Perinatol 2010; 37: 339-354.
- 3) Jung E, Romero R, Yeo L, Diaz-Primera R, Marin-Concha J, Para R, Lopez AM, Pacora P, Gomez-Lopez N, Yoon BH, Kim CJ, Berry SM, Hsu CD. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications. Semin Fetal Neonatal Med 2020; 25: 101146.
- 4) Doster RS, Kirk LA, Tetz LM, Rogers LM, Aronoff DM, Gaddy JA. Staphylococcus aureus infection of human gestational membranes induces bacterial biofilm formation and host production of cytokines. J Infect Dis 2017; 215: 653-657.
- 5) 甲斐明美, 五十嵐英夫. ブドウ球菌食中毒とは. 国立感染症研究所. 1998, <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/511-aureus.html>. [2022.08.20]
- 6) Sorano S, Goto M, Matsuoka S, Tohyama A, Yamamoto H, Nakamura S, Fukami T, Matsuoka R, Tsujioka G, Eguchi F. Chorioamnionitis caused by Staphylococcus aureus with intact membranes in a term pregnancy: A case of maternal and fetal septic shock. J Infect Chemother 2016; 22: 261-264.
- 7) 公益社団法人日本産科婦人科学会編. 産婦人科診療ガイドラインー産科編2020. 東京: 公益社団法人日本産科婦人科学会事務局, 2020. 142-143.
- 8) 井ノ又裕介, 藤原ありさ, 片山由大, 村上真友, 青山瑠子, 魚住友信, 中野章子, 北村知恵子, 竹内正久, 小窪啓之, 松本直子, 高島健, 尼田覚. 胎児機能不全を契機に判明したListeria monocytogenesによる胎内感染の1例. 福岡産科婦人科学会雑誌 2019; 42: 12-17.
- 9) Lencki SG, Maciulla MB, Eglinton GS. Maternal and umbilical cord serum interleukin levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1345-1351.
- 10) 中井章人. 産婦人科ゼミナール. 中井教授のCTGマイスター. 公益社団法人日本産婦人科医会. 2019, <https://www.jaog.or.jp/lecture/29-ジャンプアップ>

【連絡先】

小西 晴久
市立三次中央病院産婦人科
〒728-8502 三次市東酒屋町 10531
電話: 0824-65-0101 FAX: 0824-65-0150
E-mail: haru.konishi@gmail.com