

治療に難渋したメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）感染妊婦の1例

大黒 太陽・永井 立平・下元 優太・平川 充保・前田 長正

高知大学医学部 産科婦人科学講座

Case of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infection, refractory to treatment in pregnant women

Taiyo Oguro・Ryuhei Nagai・Yuta Shimomoto・Michiho Hirakawa・Nagamasa Maeda

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Medical School

妊婦に限らずメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA）感染症は稀とされる。妊娠中にMSSA感染をきたし、治療に難渋した1例を経験した。症例は34歳初産婦。卵管不妊に対して近医クリニックで体外受精により妊娠成立し、妊娠管理目的で前医へ紹介となった。妊娠経過は母児共に良好だったが、妊娠39週3日に発熱、悪寒、嘔吐、下痢および胎動減少を主訴に前医を緊急受診。胎児機能不全の診断で緊急帝王切開分娩となった。出生児は重症新生児仮死、重症感染症の診断で、日齢0に当院へ新生児搬送となり、母体は産褥3日目に当院へ転院となった。前医では帝王切開時の予防的抗菌薬としてABPCが点滴投与されていたが、胎盤・臍帯、児の血液・鼻腔・臍および母体腔の細菌培養検査でMSSAが検出されたため、CEZに変更した。産褥4日目に創部感染徴候を認め、創部開放および洗浄を行なった。その後も症状改善がないため、産褥8日目に造影CT検査を施行したところ、皮下組織から子宮切開縫合部まで広範囲の腹腔内膿瘍を認めた。保存的管理は困難と考え、子宮創部デブリードマンと再縫合、膿瘍ドレナージを施行した。開腹創は、筋膜より表層は欠損が大きく縫合できず、腹膜縫合のみで開放創とした。術後経過は良好であり、再手術後9日目（産褥17日目）から陰圧閉鎖療法を開始、再手術後32日目（産褥40日目）に筋膜および皮下組織を再縫合した。創部は再感染なく産褥55日目に退院となった。MSSAは常在菌であり、感染症状を呈することは稀であるが、一度発症すると治療に難渋することがある。帝王切開時の予防的抗生剤使用には表在常在菌をカバーした薬剤を使用し、絨毛膜羊膜炎や周術期の定型的な抗生剤使用で経過不良な場合はMSSA感染症も念頭におく必要がある。

Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) infection is very rare. We report a case of an intractable MSSA infection in pregnancy. A 34-year-old woman, impregnated via frozen-thawed embryo transfer at an infertility clinic, was referred to her previous obstetrician. Her pregnancy had been progressing well. However, during an emergency visit to the hospital at 39 weeks and 3 days of gestation, she complained of fever, chills, vomiting, diarrhea, and decreased fetal movement. An emergency cesarean section was carried out due to non-reassuring fetal status. The baby displayed severe neonatal asphyxia and severe infection and was transported to our hospital. The mother was transferred to our facility on postpartum day 3. Aminobenzylpenicillin was administered initially by her previous obstetrician but was later replaced by cephalexin because of the detection of an MSSA infection in both the baby and the mother. On postpartum day 4, we opened the infected wound in the mother and initiated a cleaning procedure. Computed tomography conducted on postpartum day 8 indicated incomplete suturing of the uterine and intra-abdominal abscesses; we attempted debridement, re-suturing, and abscess drainage. We started negative pressure closure therapy on postpartum day 17. We attempted re-suturing by opening the fascia and subcutaneous tissue on postpartum day 40. The mother was discharged on postpartum day 55, without wound reinfection. MSSA is a commensal organism and rarely presents as an infection; however, as shown in this case, an MSSA infection can be difficult to treat. In case of chorioamnionitis or poor progress with routine antibiotic use, the possibility of an MSSA infection should be kept in mind and an appropriate antibiotic should be prescribed.

キーワード：黄色ブドウ球菌感染症、MSSA、創部感染、絨毛膜羊膜炎

Key words: *Staphylococcus aureus* infection, MSSA, wound infection, chorioamnionitis

緒 言

黄色ブドウ球菌はヒトの約30%が保菌しているとされる常在菌である¹⁾。皮膚や鼻腔、陰部、消化管に定着しており、通常皮膚・軟部組織の破綻を契機に皮膚軟部感

染症や血流感染による感染性心内膜炎、骨髓炎、深部膿瘍などの原因となる。薬剤耐性菌であるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）に注目しがちであるが、黄色ブドウ球菌自体の病原性は元々高く、MSSAによる感染症も様々

な臓器で症状をきたす。黄色ブドウ球菌はメチシリン感受性の有無に関わらず感染起因菌となり得ることは常に留意する必要がある。

妊娠中にメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA) 感染症をきたした報告は非常に稀である。妊娠中にMSSA感染をきたし、治療に難渋した1例を経験したため報告する。

症 例

患者：34歳

妊娠分娩歴：1妊0産

既往歴：両側卵管閉塞 (32歳時に卵管鏡下卵管形成術)、
甲状腺機能低下症 (レボチロキシン 72.5 μ g/日内服中)
アレルギー・生活歴：特記事項なし

現病歴：卵管不妊に対して近医クリニックで凍結融解胚移植により妊娠し、妊娠管理目的に妊娠11週台で前医へ紹介となった。妊娠経過に大きな問題を認めていなかったが、妊娠39週3日に発熱、悪寒、嘔吐、下痢および胎動減少を主訴に前医を緊急受診した。

前医緊急受診時、体温 39.4 $^{\circ}$ C、血圧 109/74 mmHg、脈拍 146 /分だった。腹部はやや硬く、頻回に子宮収縮を認めた。子宮口は1 cm開大、展退度30%、児頭下降度Station-3、子宮口の位置は後方、硬だった。血液検査ではCRP 0.47 mg/dl、白血球 11,070 / μ lでその他異常所見は認めなかった。SARS-CoV-2抗原検査は陰性だった。胎児心拍モニター上、基線150–180 bpm、基線細変動中等度、一過性頻脈を認め、一過性徐脈は認めずreassuring fetal statusだった。入院管理および経過観察の方針となったが、入院後2時間程度経過した時点より繰り返す遅発一過性徐脈および遷延一過性徐脈を認め (図1)、胎児機能不全の診断で緊急帝王切開が施行された。著明な羊水混濁を認め、臍帯・胎盤に黄染を認めた。子宮筋層はPDS Plus[®]を用いて1層目をZ縫合、2層目を連続縫合にて閉鎖し、癒着防止剤を貼付した。術中出血量は660 mlだった。

出生児は女児で3,202g (appropriate for date)、Apgarスコアは2点/5点/7点 (1分/5分/10分)、臍帯動脈血液ガス分析ではpH 6.68だった。児は呼吸窮迫症候群、重症感染症と診断され、日齢0に当院へ新生児搬送となった。母体は付き添い目的に産褥3日目に当院へ転院となった。前医で提出された胎盤病理検査ではBlanc分類Ⅲ度の絨毛膜羊膜炎、Blanc分類Ⅱ度の臍帯炎を認めた。

母体当院転院時の現症は、体温 37.1 $^{\circ}$ C、血圧 121/86 mmHg、脈拍 101 /分、呼吸回数 18 /分だった。血液検査ではCRP 22.6 mg/dl、白血球 14,400 / μ l、好中球比率 93.3%であり、細菌感染症およびそれに伴う炎症所見と考えた。前医では血液培養検査および尿培養検査は施行されていなかったがこれまでの経過および身体所見上、他の感染を疑う所見がなかったため、絨毛膜羊膜炎に伴う子宮局所感染と判断し、血液培養検査施行の上、抗菌薬加療を継続した。この時点では腹壁創部に感染を示唆する所見は認めなかった。産褥4日目に腹壁創部の発赤と黄色の滲出液を認めたため表層の創部感染を併発していると考えた。創部管理のため形成外科に共診を依頼し、筋膜上までを開放創とした上で連日創部の洗浄を行なった。血液検査でCRP、白血球高値が持続するため、産褥8日目に造影CT検査を施行したところ、子宮創部に縫合不全と皮下組織から子宮切開縫合部まで広範囲に膿瘍を認めた (図2)。保存的加療では治療困難と考え、再開腹にて子宮筋層および腹壁のデブリードマンと子宮創部再縫合、膿瘍ドレナージを施行した。感染が広範囲に及んでいた影響で筋膜より表層はデブリードマンによる欠損範囲が広く縫合できず、腹膜縫合のみを施行し開放創で手術を終了した。連日の創部洗浄処置を行なった。創部は再感染兆候を認めず、肉芽形成も良好だったため、再手術後9日目 (産褥17日目) から局所陰圧閉鎖療法 (創傷を密封し陰圧を付加することで創面の保護、肉芽形成の促進、滲出液・感染性老廃物を除去し創傷の治癒を促進する治療法²⁾) を開始した。陰圧閉鎖療法により良好な肉芽形成が得られたため、再手術後

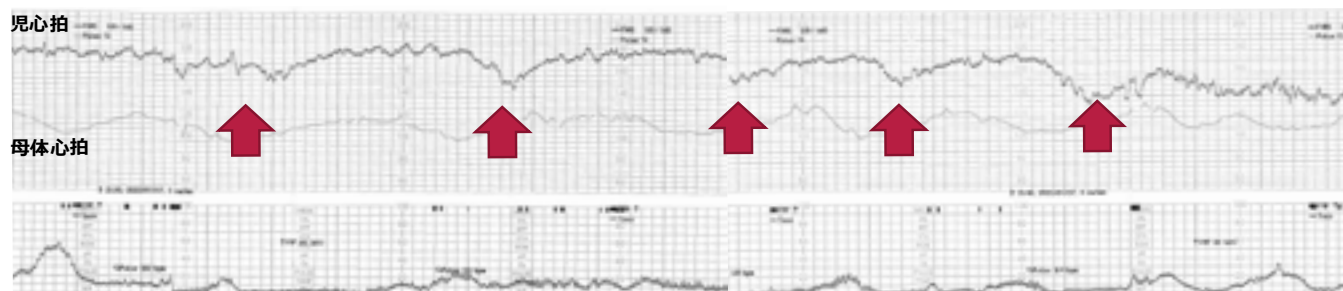


図1 前医入院後の胎児心拍モニター
赤矢印は遅発一過性徐脈および遷延一過性徐脈と判断された箇所

32日目（産褥40日目）に筋膜および皮下組織を再縫合した。治療経過は良好であり、産褥55日目に退院となった（図3、図4）。

抗菌薬は前医で帝王切開時からABPCが点滴投与されていたが、産褥3日目に児の各種培養検査（血液・鼻腔・臍）および母体の各種培養検査（胎盤・臍帯・腔）から

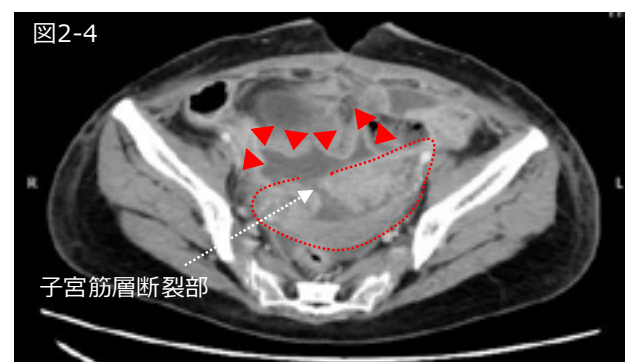
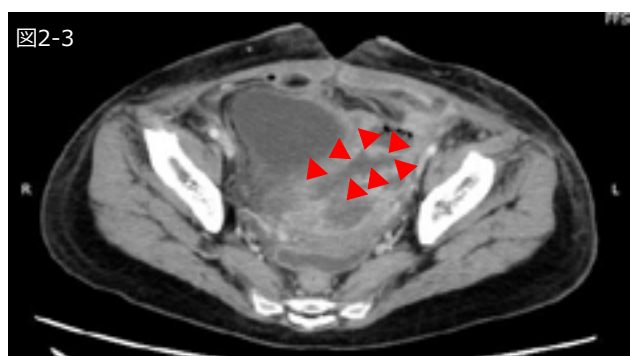
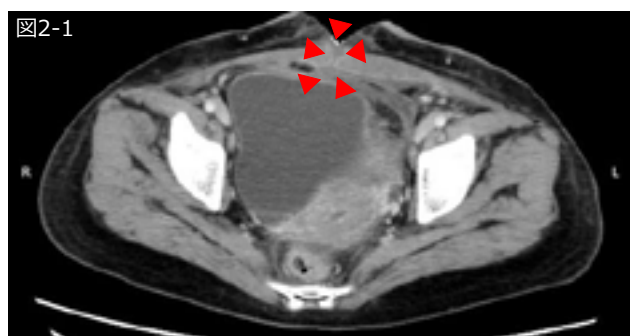


図2 産褥8日目造影CT検査画像

1～3：皮下から筋膜下ならびに腹腔内に連続した液体貯留があり，膿瘍形成を認める（矢頭部分）

4：子宮創部の連続性が途絶えており，創部離開を認める。子宮創部から腹腔内に液体貯留があり，膿瘍形成を認める（赤点線部分は子宮筋層）

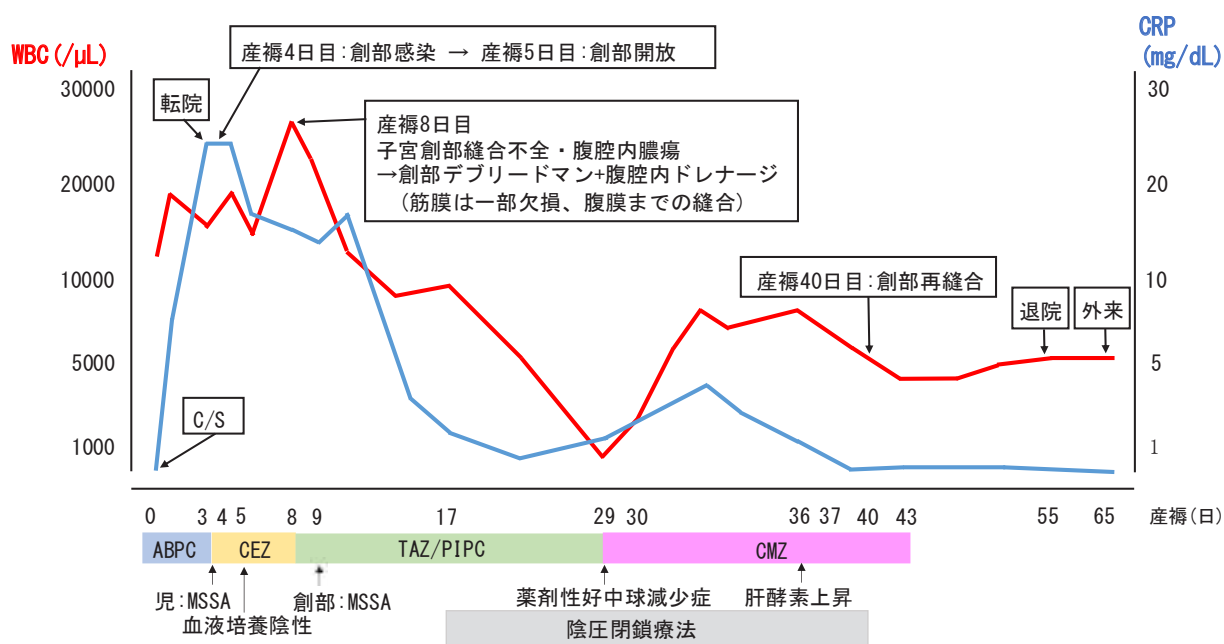


図3 症例の治療経過



図4 創部の経過

産褥 4 日目：創部全体の発赤と矢印部分に黄色の滲出液を認める
 産褥 5 日目：筋膜上までを開放創とした
 産褥 9 日目：筋膜より表層は開放創とした
 産褥 17 日目：創部の再感染兆候なく、良好な肉芽形成を認める
 産褥 40 日目：良好な肉芽形成を認める

MSSAが検出されたため、CEZに変更した。当院転院時の血液培養検査からは有意な細菌は検出されなかったが、産褥4日目に採取した創部の細菌培養検査でMSSAが検出されたため起炎菌としてはMSSAを第一に考えた。CEZ投与中に創部膿瘍・子宮縫合不全をきたしていたためCEZが効果不良である可能性を考え、産褥8日目の再手術後から創部細菌培養検査の薬剤感受性結果をもとにTAZ/PIPCに変更した。産褥29日目にTAZ/PIPCによる薬剤性好中球減少をきたしたため感受性のあるCMZに変更し、産褥43日目まで投与を継続した。退院後の経過は良好であり、帝王切開から1年経過した時点で子宮創部の菲薄化がないことを確認して当科は終診とした。

児経過：出生後自発呼吸なく挿管管理となり、生後1時間で当院へ新生児搬送となった。出生直後の血液ガス分析ではpH 6.883, PCO_2 79.7 mmHg, BE -18 mmol/l, HCO_3^- 15 mmol/lと著明なアシドーシスを認めた。当院入院後、呼吸窮迫症候群と診断し、人工サーファクタント投与を行なった。血液検査ではhsCRP 1.66 mg/dl, 白血球 3,200 / μl , 血小板 14.7万 / μl であり、重症感染症と考え抗菌薬投与を開始した。日齢2から日齢3にかけて感染による呼吸状態増悪、播種性血管内凝固症候群となり、一酸化窒素吸入、ステロイド投与、免疫グロブ

リン投与や新鮮凍結血漿、血小板輸血を行なった。徐々に状態改善し、日齢19に抜管し、日齢27に呼吸器離脱となった。抗菌薬は日齢32まで投与を継続した。退院可能な全身状態だったが、母体が長期入院となったため、母体の退院に合わせて日齢55に退院となった。

母体に新生児重症感染症の誘因となるあきらかな既往症がなかったにも関わらず、児がMSSAによるearly onset sepsisをきたし重症感染症に至った。本児の免疫不全症が背景にある可能性を考え、補体検査、免疫グロブリン、好中球殺菌能、好中球貪食能を検査した。補体の異常低値を認めたが、重症感染症に伴う消費性のものと考えられ、免疫不全症は否定的だった。好中球機能に異常は認めなかった。MSSAに易感染性を生じる自然免疫異常（IRAK4欠損症、MyD88欠損症）の鑑別目的に遺伝子検査を提出したが病的なバリエーションは検出されなかった。胎児期に高度のアシドーシスを認めたため、発達への影響が危惧されたが、1歳半健診までの発達は大きな問題なく経過している。

考 案

黄色ブドウ球菌はコアグラールゼ産生グラム陽性球菌である。湿潤環境を好み、通常皮膚・鼻腔・陰部・消化管などに常在菌として定着しており、ヒトにおける保菌率

は約30%程度とされている¹⁾。皮膚・軟部組織の破綻から皮膚軟部組織感染症や血流感染をきたすことで感染性心内膜炎や骨髄炎、深部膿瘍を引き起こすとされる³⁾。近年、黄色ブドウ球菌の約50%がMRSAであるとされており、薬剤耐性化が問題となっている。新生児集中治療室（neonatal intensive care unit, NICU）での医療従事者を介した水平伝播も問題となっており、侵襲性黄色ブドウ球菌感染症の年齢別発生率は新生児が最も高いとされる⁴⁾。MRSA感染に着目しがちではあるが、メチシリン感受性の有無によらず、黄色ブドウ球菌自体の病原性は高いため感染症起炎菌として注意が必要な菌種の一つである。黄色ブドウ球菌はバイオフィルムを形成するとされており、免疫細胞貪食能からの回避や溶血素やロイコシジン分泌による白血球破壊といった免疫回避機構が備わっているため生体内において病原性が高いとされる⁵⁾。本症例では妊娠中に黄色ブドウ球菌感染症をきたしたが、妊婦における黄色ブドウ球菌感染症の報告は非常に稀である。また、一般的に絨毛膜羊膜炎は上行性感染であり、子宮内の炎症が胎児に及ぶと新生児肺炎、髄膜炎、敗血症の原因となり、慢性肺疾患や脳性麻痺など長期間にわたる合併症の原因となる。子宮内胎児死亡の原因となる可能性もあり、周産期に最も注意が必要な疾患の一つである。絨毛膜羊膜炎の原因となる起炎菌は *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* などが一般的である⁶⁾。PubMedで検索したところ、黄色ブドウ球菌が起炎菌である絨毛膜羊膜炎の報告は10例程度であることから黄色ブドウ球菌を起炎菌とする絨毛膜羊膜炎は非常に稀と考える。絨毛膜羊膜炎は破水を契機に上行性感染で生じることが多いが、非破水症例での上行性感染や血行性感染、羊水穿刺により生じることもある。これまでに報告されている黄色ブドウ球菌による絨毛膜羊膜炎の症例ではMSSA, MRSAに関わらず予後不良であり、急性の経過をたどった上で子宮内胎児死亡や新生児死亡となった報告が多い^{7, 8)}。臨床的絨毛膜羊膜炎を認めた場合、早期の妊娠終結が望ましいが、黄色ブドウ球菌が起炎菌の場合は臨床的絨毛膜羊膜炎の診断から数時間以内の娩出であっても新生児死亡など予後不良となっている報告がある⁷⁾。本症例では、組織学的に高度の絨毛膜羊膜炎を認めており、胎児機能不全、母体感染症の発端は子宮内感染と考える。児は母体症状出現から早期の娩出となったものの重症新生児仮死での出生となり、その後重症感染症、呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症候群を生じ、長期の呼吸器管理および抗菌薬投与を要した。児は治療に反応し救命可能だったが、母体症状出現から数時間で急激な胎児機能不全をきたしており、病理学的にも高度の絨毛膜羊膜炎・臍帯炎を認めていたことから極めて危険な状態であったと推測される。既存の報告

では母体の突然の感染が疑われる症状出現から数時間での急激な増悪をきたし、胎児・新生児死亡となった症例が多いとされる^{7, 8)}。本症例は幸いにも胎児・新生児死亡には至らなかったが、母体の症状出現から急速に胎児の状態悪化をきたしており、生命を脅かすほどの重症感染症となった経過は既存の報告同様に急性かつ重篤なものだった。母体に関しては帝王切開創部の感染制御に難渋し、長期間の安静臥床や抗菌薬投与など負担を強いることとなり母児分離の期間も長くなった。母体の創部感染の経緯としては何らかの原因で生じた黄色ブドウ球菌による絨毛膜羊膜炎による高度の子宮内感染を発端に、帝王切開による手術侵襲で子宮創部から腹腔内、腹壁にまで感染が波及し、先述したような黄色ブドウ球菌の免疫回避機構により感染制御が困難だったものと考えられる。

本症例では妊娠後期検査の膣分泌物培養検査からは臨床的に有意なものとして *Streptococcus agalactiae* (GBS) のみが検出されており、黄色ブドウ球菌は検出されていなかった。黄色ブドウ球菌がどのような経路から母体内に侵入し絨毛膜羊膜炎をはじめとする重度の感染症をきたしたかは不明であるが、膣分泌物培養検査結果で検出されていなかったことや通常の絨毛膜羊膜炎起炎菌ではないこと、妊婦におけるMSSA感染症頻度の少なさを考えると一連の感染症起炎菌を黄色ブドウ球菌と推測するのは困難だった。MSSAの感染経路に関して推察であるが、前医を緊急受診した際の主訴として嘔吐、下痢の消化器症状を呈していたことから消化管由来のMSSAが bacterial translocation をきたした結果、胎盤・絨毛膜に感染をきたした可能性がある。

既存の報告からは黄色ブドウ球菌感染症は免疫能に問題がない健常者に生じることが珍しくないとされる³⁾。妊娠中の黄色ブドウ球菌感染症の報告自体が少ないことから超急性の経過をたどる絨毛膜羊膜炎や母体・胎児・新生児に重症感染症をきたす場合には起炎菌として黄色ブドウ球菌を鑑別にあげる必要がある。本症例のように黄色ブドウ球菌が起炎菌の場合、母体の臨床症状および経過と病状進行速度が乖離することがあることも念頭に置くことが早期の治療介入につながると考える。また、黄色ブドウ球菌を起炎菌とする絨毛膜羊膜炎は本症例同様に未破水症例に多いのも特徴である⁷⁾。未破水で絨毛膜羊膜炎を疑う場合や原因不明の母体細菌感染症を疑う場合には黄色ブドウ球菌が起炎菌となっている可能性を考慮する。

妊娠中に使用する抗菌薬としては、絨毛膜羊膜炎に対してはAmerican College of Obstetricians & GynecologistsではABPCとGMの併用が推奨されている⁹⁾。また未破水症例の帝王切開時においてはCEZ投与が推奨されており¹⁰⁾、これらはいずれもMSSAがカバーされている。状況に合わせた適切な抗菌薬使用でMSSA

感染症に対する治療が早期に行なえた可能性が示唆される。黄色ブドウ球菌感染症に対しての抗菌薬は第一選択がMSSAであればCEZ, MRSAであればVCMだが, 前期破水や絨毛膜羊膜炎に対しては通常使用しない抗菌薬である。感染症治療に対しては起炎菌に対して感受性のある適切な抗菌薬選択が鍵となるため, 通常の臨床経過と一致しない場合には黄色ブドウ球菌感染を念頭におき治療にあたる必要がある。

今回, 母児ともに治療に難渋したMSSA感染症を経験した。急性経過の未破水絨毛膜羊膜炎や通常の臨床経過と一致しない場合にはMSSAが起炎菌となる可能性があるため, 適切な抗菌薬選択を心がける必要がある。

文 献

- 1) Lowy F D. *Staphylococcus aureus* infection. N Engl Med 1998; 339: 520-530.
- 2) 立花隆夫. 陰圧閉鎖療法. 皮膚臨床 2016; 58: 1021-1025.
- 3) 上原由紀. MRSA・黄色ブドウ球菌感染症. 治療 2023; 105: 322-327.
- 4) Kourtis A P, Hatfield K, Baggs J, Mu Y, See I, Epton E, Nadle J, Kainer A P, Dumyati G, Petit S, Ray S M, Ham D, Capers C, Ewing H, Coffin N, McDonald L C, Jernigan J, Cardo D. Vital Signs: Epidemiology and recent trends in methicillin-resistant and in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections-United States. Morb Mortal Wkly Rep 2019; 68: 214-219.
- 5) 遠山雄大. 黄色ブドウ球菌感染症. 小児診療 2023; 86: 152-154.
- 6) Urushiyama D, Suda W, Ohnishi E, Araki R, Kiyoshima C, Kurakazu M, Sanui A, Yotsumoto F, Murata M, Nabeshima K, Yasunaga S, Saito S, Nomiya M, Hattori M, Miyamoto S, Hata K. Microbiome profile of the amniotic fluid as a predictive biomarker of perinatal outcome. Sci Rep 2017; 7: 12171.
- 7) 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.
- 8) 小西晴久, 平井雄一郎, 益野麻由, 平野章世, 藤本英夫. 急速に進行した黄色ブドウ球菌による子宮内胎児死亡の1例. 現代産婦人科 2022; 71(1): 111-115.
- 9) American College of Obstetricians and Gynecologist: ACOG Practice Bulletin No. 217: Prelabor Rupture of Membranes. Obst Gyn 2020; 135: e80-e97.
- 10) 日本化学療法学会/日本外科感染症学会 術後感染予防抗菌薬適性使用に関するガイドライン作成委員会編. 術後感染予防抗菌薬適性使用のための実践ガイドライン 2016.

【連絡先】

大黒 太陽
高知大学医学部産科婦人科学講座
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 185-1
電話: 088-880-2383 FAX: 088-880-2384
E-mail: jm-t-oguro@kochi-u.ac.jp