

診 療

インフルエンザ菌 *Haemophilus influenzae* に
よる感染性流早産の3例

名古屋第一赤十字病院産婦人科

*名古屋大学医学部産婦人科

石川 薫	伊藤 友美*	鈴木佳奈子	斉藤 順子
生駒 容子	大沼 美香	羽柴 良樹	久野 尚彦
三輪 貴彦	堀部 暢人	水野 公雄	石塚 隆夫
風戸 貞之			

Three Cases of Infectious Abortion or Premature Delivery Caused by
Haemophilus Influenzae

Kaoru ISHIKAWA, Tomomi ITOU*, Kanako SUZUKI, Junko SAITOU, Youko IKOMA,
Mika OONUMA, Yoshiki HASHIBA, Naohiko KUNO, Takahiko MIWA, Nobuhito HORIBE,
Kimio MIZUNO, Takao ISHIZUKA and Sadayuki KAZETO

Department of Obstetrics and Gynecology, The Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Nagoya

*Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya

Abstract Three patients with obstetrical infection due to *Haemophilus influenzae* are presented. Two patients were associated with infective abortions and one with preterm labor syndrome. Both patients with abortion had a severe course, one of them with septic pre-shock demanding intensive care treatment. The patient with preterm labor syndrome developed a tocolysis resistant course. Two of the three patients reported orogenital sexual contact before the onset of symptoms. The possibility of ascending infection through orogenital contact warrants adequate counselling about sexual behavior during pregnancy in order to prevent obstetrical *Haemophilus influenzae* infection.

Key words : *Haemophilus influenzae* · Abortion · Preterm labor · Orogenital contact

緒 言

インフルエンザ菌 *Haemophilus influenzae* は、①感染性流早産の原因となり^{1)~13)}、②新生児にはB群溶連菌感染症に類似した敗血症・肺炎を惹起する^{12)14)~16)}ことが文献的に指摘されている。しかし、周産期感染症の中でインフルエンザ菌は、これまでB群溶連菌やリステリア菌などと比較してほとんど注意を払われて来ず、また本邦でのインフルエンザ菌による感染性流早産の報告はみられない。著者らは、インフルエンザ菌による感染性流早産の3例を経験したので、文献的考

察を加え報告する。

症 例

症例1:

33歳の2経妊2経産婦。既往歴として27歳に肺結核で加療。1992年11月3日妊娠15週4日に発熱、下腹痛、性器出血にて著者らの施設に入院。入院時、体温38.2℃、血圧108/60mmHg、脈拍90bpm、咳嗽などの呼吸器症状は認めなかった。内診にて子宮口は閉鎖、膿様血性帯下を認めた。超音波断層法で羊水過少は認めなかった。入院時検査結果は、白血球数18,200/μl、CRP 7.0mg/dl、羊水穿刺

により得られた混濁様の羊水中の白血球数 $2,300/\text{mm}^3$ 、糖 $48\text{mg}/\text{dl}$ と臨床的に絨毛膜羊膜炎が診断された。塩酸リトドリン経静脈持続投与($50\mu\text{g}/\text{min}$)、抗生剤フロモキシセフ FMOX($4\text{g}/\text{day}$)・アミカシン AMK($400\text{mg}/\text{day}$)併用投与、 γ -globulin 製剤($5\text{g}/\text{day}$)投与を開始した。

血液、尿、髄液、羊水の細菌培養は陰性で、既往歴より結核菌も疑い骨髄を含め検索したが結果は陰性であった。また、クラミジア・トラコマティス IgG, IgA は陰性であった。唯一、細菌検査では入院時採取の腔分泌物でインフルエンザ菌が陽性であった。妊娠16週3日に至り解熱したため、再度の羊水穿刺を施行したが羊水の性状は依然として混濁様で羊水中の白血球数 $3,600/\text{mm}^3$ 、糖 $27\text{mg}/\text{dl}$ と改善傾向は認められなかった。妊娠17週4日には絨毛膜羊膜炎から高位破水し羊水過少となり、最終的に妊娠18週4日235gm 男児流産となった。胎盤病理所見で Blanc III度の絨毛膜羊膜炎を認めた。流産後経過は良好で産褥子宮内膜炎の発症もなく産褥3日目に退院となった。なお、発症前の Orogenital contact に関する情報は、この症例では問診から欠落し得られなかった。

症例2:

33歳の2経妊2経産婦。既往歴、家族歴、産科歴に特記すべき異常なし。1999年5月20日妊娠21週2日に下腹痛、発熱、破水感にて前医に入院し子宮筋弛緩剤、抗生剤の治療。翌妊娠21週3日に前医より切迫流産の主訴で著者らの施設に母体搬送入院。入院時、体温 37.9°C 、血圧 $112/70\text{mmHg}$ 、脈拍 80bpm 、咳嗽などの呼吸器症状は認めなかった。内診にて子宮口は閉鎖、膿性帯下を認めた。超音波断層法で羊水過少は認めなかった。入院時検査結果は、白血球数 $12,100/\mu\text{l}$ (杆状核球 St 5%、分葉核球 Seg 81%)、血小板数 $141,000/\mu\text{l}$ 、CRP $11.7\text{mg}/\text{dl}$ 、プロトロンビン時間 PT 70%、活性化部分トロンボプラスチン時間 APTT 34秒(対照35秒)、Fibrinogen $529\text{mg}/\text{dl}$ 、アンチトロンビン III AT III 85%であった。塩酸リトドリン経静脈持続投与($50\mu\text{g}/\text{min}$)を投与しつつだちに羊水穿刺を施行したところ、混濁した羊水中の白血球数 $6,528/\text{mm}^3$ 、糖 $0\text{mg}/\text{dl}$ 、LDH $3,807\text{IU}/\text{l}$ と臨床的

に重度の絨毛膜羊膜炎が診断された。

羊水穿刺の1時間後に急変、突然の悪寒戦慄を来し顔色不良、体温は 41.5°C まで上昇、血圧 $110/50\text{mmHg}$ 、脈拍 120bpm 、 SpO_2 94%であった。酸素マスク投与下(O_2 6l, FiO_2 0.4)での動脈血ガス分析値はpH 7.29, PaCO_2 23mmHg , PaO_2 116mmHg , $\text{BE} - 13\text{mmol}/\text{l}$ の代謝性アシドーシスを認めた。血中エンドトキシンは $52.2\text{pg}/\text{ml}$ と上昇していた。羊水穿刺により惹起された菌血症からの敗血症性プレショックと診断し、塩酸リトドリンを中止、酸素投与しつつ、中心静脈路、動脈ラインを確保、酢酸リンゲル液 $1,500\text{ml}$ を負荷しドパミンを $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で開始、ウリナスタチン $100,000$ 単位、重炭酸ナトリウム 50mEq を静注、解熱剤にインドメタシン坐剤 50mg とハイドロコチゾン 100mg 静注、感染症にパニペナム/ベタミプロン PAMP/BP($2\text{g}/\text{day}$)投与と γ -globulin 製剤投与($5\text{g}/\text{day}$)、そして抗DIC対策にメシル酸ガベキサート FOY[®]($2,500\text{mg}/\text{day}$)を投与した。約1時間でバイタルサインは安定、人工破膜、ゲメプロスト投与による治療的人工流産を開始し、7時間後に妊娠21週4日 407gm 女児流産した。出血量は約 100ml 、子宮収縮も良好であった。胎盤病理所見では Blanc III度の絨毛膜羊膜炎、及び臍帯炎が認められた。流産後1日目の白血球数 $20,100/\mu\text{l}$ (St 34%、Seg 60%)、血小板数 $115,000/\mu\text{l}$ 、CRP $17.6\text{mg}/\text{dl}$ 、フィブリン分解産物 FDP $51\mu\text{g}/\text{ml}$ 、PT 59%、APTT 40秒(対照35秒)、Fibrinogen $464\text{mg}/\text{dl}$ 、AT III 72%であったが、産褥子宮内膜炎の発症もなく経過は概ね良好で産褥13日に退院となった。

入院時の血液と羊水の細菌培養は前医での抗生剤投与のためか陰性、クラミジア・トラコマティス IgG, IgA も陰性であったが、後日に腔分泌物細菌培養でインフルエンザ菌の陽性、また問診で発症前の Orogenital contact のエピソードが確認された。配偶者の細菌検索は行えなかった。

症例3:

25歳の未経妊未経産婦。既往歴、家族歴に特記すべき異常なし。1995年5月16日妊娠24週6日に切迫早産を主訴として著者らの施設に母体搬送入院。入院時検査結果は、白血球数 $13,900/\mu\text{l}$ 、CRP

表1 3症例の臨床概要

症例	妊娠 周期	臨床症状		検査値			インフルエンザ菌検出			胎盤病理 (CAM)	新生児予後	Orogenital contact
		発熱	下腹痛	CRP	WBC	羊水WBC	血液	腔	羊水			
1	15→18	(+)	(+)	7.0(mg/dl)	18,200/ μ l	2,300/mm ³	(-)	(+)	(-)	BlancⅢ度	流産	ND
2	21	(+)	(+)	11.7(mg/dl)	12,100/ μ l	6,528/mm ³	(-)	(+)	(-)	BlancⅢ度	流産	(+)
3	33	(+)	(-)	3.2(mg/dl)	15,000/ μ l	ND	ND	(+)	経腔(+)	BlancⅢ度	肺炎・生存	(+)

ND: not determined

0.5mg/dl, 羊水穿刺により得られた透明な羊水中の白血球数18/mm³, 糖24mg/dl, 細菌培養陰性と臨床的に絨毛膜羊膜炎の所見は認めなかった。

塩酸リトドリン経静脈持続投与(50 μ g/min)にて妊娠は順調に経過し, 妊娠32週3~4日には外泊まで可能となった。しかし, 外泊から帰院後の妊娠33週0日に突然の37.8℃の熱発と破水を来し, この時の白血球数15,000/ μ l(St 15%, Seg 72%), CRP 3.2mg/dl, 経腔的に採取した淡々黄緑色の羊水細菌培養でインフルエンザ菌, *α -Streptococcus*, *Candida albicans* が陽性であった。破水直後の胎児心拍モニタリングに異常は認めなかった。塩酸リトドリン・硫酸マグネシウムの併用経静脈持続投与によるトコライシスを開始したが治療抵抗性で, 破水後9時間に本格的な陣痛が発来し, 胎児心拍モニタリングで高度変動一過性徐脈が頻発し帝王切開を準備するも3時間30分の分娩所要時間で, 翌妊娠33週1日に2,092gm 男児経腔分娩となった。Apgar スコアは1分後6点で, 臍帯動脈血ガス分析値はpH 7.16, PCO₂ 63mmHg, PO₂ 16mmHg, BE -8mmol/lであった。胎盤病理所見ではBlancⅢ度の絨毛膜羊膜炎を認めた。

新生児は血液, 髄液の細菌培養は陰性であったが, 出生直後の鼻, 耳漏, 咽頭粘液よりインフルエンザ菌のみが検出され臨床症状の多呼吸と胸部X線所見より先天性肺炎と診断された。日齢1にはCRPは7.1mg/dlまで上昇したが, 酸素投与(FiO₂ 0.3), 抗生剤アンピシリン ABPC(400mg/kg/day)・アミカシン AMK(8mg/kg/day)併用投与で先天性肺炎は日齢12に寛解した。母親は産褥1日目の白血球数24,000/ μ l, CRP 23.0mg/dlと上昇を認めたが, 産褥子宮内膜炎の発症もなく産褥経過は概ね良好であった。後日, 発症に先立つ外

泊時の Orogenital contact のエピソードが問診で確認された。配偶者の細菌検索は行えなかった。

3症例の臨床概要を表1にまとめた。症例1での経過を通じて検出された唯一の細菌は, 腔分泌物でのインフルエンザ菌のみであった。症例2では羊水のインフルエンザ菌は培養できなかったが腔分泌物細菌培養が陽性で, 血中エンドトキシンの上昇も認められた。症例3では経腔的ではあるが羊水にインフルエンザ菌が検出され, かつ新生児で先天性肺炎が診断された。臨床像の特徴は, 感染性流産の症例1, 2では発熱, 下腹痛を示し, 症例2は羊水穿刺を契機に敗血症性プレシヨックの病像を呈した。感染性早産の症例3も発熱を示し治療抵抗性の早産であった。胎盤病理所見では3症例いずれにもBlancⅢ度の絨毛膜羊膜炎が診断された。また, 症例2, 3の2例で発症前の Orogenital contact が確認された。

考 案

インフルエンザ菌 *Haemophilus influenzae* はグラム陰性の小桿菌で, 口腔常在細菌叢の一つと考えられている。一般的には呼吸器・耳鼻科領域感染症と髄膜炎の感染病原菌として知られ, 第一世代セフェム剤の抗菌力は低いが, 第三世代セフェム剤やニューキノロンに強い感受性がある。妊産婦の腔分泌物細菌培養でのインフルエンザ菌陽性率は約0.2%と低く¹⁷⁾, 著者らの産科領域では馴染みの薄い細菌であり, 周産期感染症の中でのインフルエンザ菌の臨床的意義も, B群溶連菌やリステリア菌などと比較してあまり注目されて来なかった。しかし, インフルエンザ菌は①感染性流早産の原因になること^{1)~13)}, また②新生児にB群溶連菌感染症に類似した敗血症・肺炎を惹起することが^{12)14)~16)}, 文献的に指摘されている。

表2 *Haemophilus influenzae* による感染性流産の報告例^{1)~8)}

報告者(年)	妊娠週数	臨床症状		インフルエンザ菌検出			その他
		発熱	下腹痛	血液	腔	羊水・胎盤	
Berczy et al. (1973) ¹⁾	22	(-)	NA	NA	(+)	(+)	
Albritton et al. (1978) ²⁾	17	(+)	(+)	(+)	NA	NA	
	?	(+)	NA	(+)	(+)	NA	
Ogden and Amstey (1979) ³⁾	16	(+)	(+)	(+)	(-)	NA	
Winn and Egley (1987) ⁴⁾	22	(+)	(+)	(+)	NA	(+)	プレショック
Foldes and Eilam (1989) ⁵⁾	10	(+)	(-)	(+)	NA	NA	
Leiberman et al. (1989) ⁶⁾	16	(+)	(-)	(-)	NA	(+)	
Pinhas-Hamiel et al. (1991) ⁷⁾	13	(+)	NA	(+)	NA	NA	ショック
Kraghsbjerg et al. (1993) ⁸⁾	13	(+)	NA	(+)	(+)	NA	
	22	(+)	(+)	NA	(+)	(+)	DIC

NA: not available

表3 *Haemophilus influenzae* による感染性早産の報告例^{9)~13)}

報告者(年)	妊娠週数	臨床症状 発熱	インフルエンザ菌検出			胎盤病理 CAM	新生児	
			血液	腔	羊水・胎盤		予後	敗血症・肺炎
Gibson and Williams (1978) ⁹⁾	28	(+)	NA	NA	(+)	(+)	死亡	(-)
Silberberg and Boehm (1990) ¹⁰⁾	29	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	生存	(-)
Mazor et al. (1991) ¹¹⁾	29	(-)	(-)	NA	(+)	NA	生存	(+)
Rusin et al. (1991) ¹²⁾	26	NA	NA	(+)	(+)	NA	死亡	(+)
	28	NA	NA	(+)	(+)	NA	死亡	(+)
	31	NA	NA	(+)	(+)	NA	生存	(+)
	32	NA	NA	NA	(+)	(+)	生存	NA
Ault et al. (1993) ¹³⁾	29	(+)	NA	(-)	(+)	NA	生存	結膜炎
	31	(+)	NA	NA	(+)	(+)	生存	(-)
	31	(+)	(+)	(+)	(+)	NA	生存	(-)

NA: not available

これまで文献的に報告されたインフルエンザ菌による感染性流産10例の特徴を表2に^{1)~8)}, 感染性早産10例の特徴を表3にまとめた^{9)~13)}. インフルエンザ菌による感染性流産では発熱, 下腹痛を伴うことが多く(表2), Winn and Egley⁴⁾や Pinhas-Hamiel et al.⁷⁾の報告にみられるように敗血症性ショックも稀ではない. 著者らのインフルエンザ菌による感染性流産の症例1, 2ともに発熱, 下腹痛を示し, 症例2では羊水穿刺を契機に敗血症性プレショックの病像も呈した. 一方, インフルエンザ菌による感染性早産は治療抵抗性で, 新生児にはB群溶連菌類似の早発型敗血症や肺炎を惹起する(表3). 著者らの症例3ではインフルエンザ菌による先天性肺炎が診断された. 衆知のよ

うにB群溶連菌は, 腔分泌物細菌培養での検出率は約10~20%と高いが, 早発型敗血症の発症率は約1%弱と低い. これに対してインフルエンザ菌は, 先述したように腔分泌物細菌培養での検出率は約0.2%と低い, Rusin et al.¹²⁾によれば垂直感染率は65%, 早発型敗血症の発症率は23%, 肺炎の発症率は50%と極めて高い. そして, その多くは早期産児に発症し, 新生児死亡率は15~44%と報告されている^{14)~16)}. 極低出生体重児・超低出生体重児の早発型敗血症の起因菌に関する, 最近の米国 National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network による調査で, インフルエンザ菌はB群溶連菌, 大腸菌に次ぐ第3位にランクされるまでになってい

る¹⁸⁾。本邦でも、インフルエンザ菌は母児ともに対する重症感染症の原因菌として、今後注意が喚起されていくべきと思われる。

周産期感染症におけるインフルエンザ菌の主な感染経路は、呼吸器・耳鼻科領域感染症に続発する血行性と³⁾⁴⁾、Orogenital contact に続発する上行性が推察されている¹⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。今回の3症例中2例は、先行する呼吸器症状を欠く一方、配偶者の細菌検索は行えなかったものの発症前のOrogenital contact が確認されたことから、Orogenital contact を契機とする上行性感染が強く示唆された。なお、レジオネラ菌などに類したインフルエンザ菌による院内感染の報告はなく、著者らの3例も過去8年間を通じたスポラディックな経験であった。

インフルエンザ菌による感染性流早産は一旦発症すると極めて治療抵抗性のため、その予防が治療戦略の要諦となる。今後は妊娠中の性行為の指導において、性器挿入を伴う性行為を凌駕するOrogenital contact の危険性についても啓蒙していくべきと思われる。また、妊産婦の泌尿生殖器系の細菌培養でインフルエンザ菌が検出されたら、それ自体病的と認識し、臨床症状が出現する前の予防的なABPC等の抗生剤投与が推奨される。

文 献

1. Berczy J, Fernlund K, Kamme C. *Haemophilus influenzae* in septic abortion. *Lancet* 1973 ; i : 1197
2. Albritton WL, Hammond GW, Ronald AR. Bacteremic *Haemophilus influenzae* genitourinary tract infections in adults. *Arch Intern Med* 1978 ; 138 : 1819—1821
3. Ogdan E, Amstey MS. *Haemophilus influenzae* septicemia and midtrimester abortion. *J Reprod Med* 1979 ; 22 : 106—108
4. Winn HN, Egley CC. Acute *Haemophilus influenzae* chorioamnionitis associated with intact amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1987 ; 156 : 458—459
5. Foldes J, Eilam O. *Haemophilus influenzae* bacteremia following first trimester abortion. *Int J Gynecol Obstet* 1989 ; 30 : 385—388
6. Leiberman JR, Hagay ZJ, Dagan R. Intraamniotic *Haemophilus influenzae* infection. *Arch Gynecol Obstet* 1989 ; 244 : 183—184
7. Pinhas-Hamiel O, Schiff E, Ben-Baruch G, Mashiach S, Reichman B. A life-threatening sexually transmitted *Haemophilus influenzae* in septic abortion : A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; 165 : 66
8. Kragstbjerg P, Nilsson K, Persson L, Tornqvist E, Vikersfors T. Deep obstetrical and gynecological infections caused by non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Scand J Infect Dis* 1993 ; 25 : 341—346
9. Gibson M, Williams PP. *Haemophilus influenzae* amnionitis associated with prematurity and premature membrane rupture. *Obstet Gynecol* 1978 ; 52 : 70S—72S
10. Silverberg K, Boehm FH. *Haemophilus influenzae* amnionitis with intact membranes : A case report. *Am J Perinatol* 1990 ; 7 : 270—271
11. Mazor M, Chaim W, Maymon E. Intraamniotic infection with *Haemophilus influenzae* : Report of a case and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 1991 ; 249 : 47—50
12. Rusin P, Adam RD, Petersen EA, Ryan KJ, Sinclair NA, Weinstein L. *Haemophilus influenzae* : An important cause of maternal and neonatal infections. *Obstet Gynecol* 1991 ; 77 : 92—96
13. Ault KA, Gabbe SG, O'Shaughnessy RW, Ayers LW. Three cases of *Haemophilus influenzae* amnionitis. *Am J Perinatol* 1993 ; 10 : 378—380
14. Campognone P, Singer DB. Neonatal sepsis due to nontypable *Haemophilus influenzae*. *Am J Dis Child* 1986 ; 140 : 117—121
15. Mendoza JC, Roberts JL. Early-onset *Haemophilus influenzae* sepsis in the neonate. *J Perinatol* 1991 ; 11 : 126—129
16. Kinney JS, Johnson K, Papasian C, Hall RT, Kurth CG, Jackson MA. Early onset *Haemophilus influenzae* sepsis in the newborn infant. *Pediatr Infect Dis J* 1993 ; 12 : 739—743
17. Beargie R, Lynd P, Tucker E, Duhring J. Perinatal infection and vaginal flora. *Am J Obstet Gynecol* 1975 ; 122 : 31—33
18. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, Fanaroff AA, Lemons JA, Donovan EF, Oh W, Stevenson DK, Ehrenkranz RA, Papile L, Verter J, Wright LL. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates : A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996 ; 129 : 72—80 (No. 8075 平11・9・27受付, 平11・12・13採用)