

## [原 著]

## 新生児集中治療室の複数の患者より分離されたメタロ-β-ラクタマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* に関する検討

香月耕多<sup>1,2)</sup>・永沢善三<sup>3)</sup>・村谷哲郎<sup>4,5)</sup>

<sup>1)</sup> 国立病院機構熊本医療センター

<sup>2)</sup> 国立病院機構佐賀病院

<sup>3)</sup> 佐賀大学医学部付属病院検査部

<sup>4)</sup> (株)キューリン検査部

<sup>5)</sup> 産業医科大学医学部泌尿器科学

(平成 22 年 8 月 27 日受付, 平成 23 年 5 月 9 日受理)

メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 産生 *Klebsiella pneumoniae* の院内感染例を経験した。発端となった症例は 539 g で出生した女児。日齢 46 に SpO<sub>2</sub> の変動, 腹部膨満, 血便が出現しショック状態となり, 壊死性腸炎の診断にて壊死腸管切除と人工肛門増設術が施行された。cef-tazidime, vancomycin, cefotaxime の抗菌薬投与では感染のコントロールはできず, meropenem の投与にて救命できた。血液, 腹水, 便の細菌培養から IMP-1 型の MBL 産生 *K. pneumoniae* を分離した。その後, 新たに 2 名の新生児より本菌が分離されたため, 院内感染を疑い, 入院中の全新生児の便培養を施行した。その結果新規検出 3 名を含む 6 名から本菌を分離した。PFGE による解析で, 同一泳動パターンを認めた。接触感染対策を徹底したが, 終息までに合計 13 名より本菌が分離された。免疫機能が脆弱な未熟児病棟での耐性菌の蔓延は深刻な問題であるため, 早期に検出報告し, アウトブレイク対策を徹底することが重要であると考えた。

**Key words:** *Klebsiella pneumoniae*, メタロ-β-ラクタマーゼ, 壊死性腸炎, meropenem

### 序 文

今日, 我が国の医療機関では各種の薬剤耐性菌が蔓延し, 現場では感染対策の強化が求められている<sup>1)</sup>。メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) はペニシリンおよび第 4 世代までのすべてのセファロスポリンだけでなく, カルバペネムも分解可能な β-ラクタマーゼである。MBL は活性中心に亜鉛を持つクラス B 型の β-ラクタマーゼであり, クラブラン酸などの既存のセリン β-ラクタマーゼ阻害剤で阻害されない。*Pseudomonas aeruginosa* や *Serratia marcescens* での報告が多い<sup>2,3)</sup>。近年, 分離数は増加傾向であり, 耐性遺伝子がプラスミド上に存在するため, 容易に耐性遺伝子が他の株に伝播されるだけでなく異菌種へも伝播されるため, さ

まざまな腸内細菌科の菌種においても報告されている<sup>4,5)</sup>。カルバペネムの使用が多い本邦においては欧米に比べ分離の頻度が高い傾向にある<sup>6)</sup>。また院内感染対策上, 接触感染予防策の徹底が重要とされている。今回, 我々は新生児集中治療室 (Neonatal intensive care unit: NICU) において, 壊死性腸炎を発症した患児を発端とした MBL 産生 *Klebsiella pneumoniae* のアウトブレイクを経験したので報告する。

### 材料と方法

#### 使用菌株

2007 年 1 月～2008 年 3 月までに国立病院機構佐賀病院の NICU 入院患者 6 名より分離された Metallo-β-lactamase 産生 *Klebsiella pneumoniae* 6 株を用いた。

#### 使用菌株の同定および薬剤感受性測定

菌株の同定および感受性測定は, VITEK32 (シスメックス) を用いて実施した。詳細な感受性測定は, CLSI に準じた寒天平板希釈法で実施した<sup>7)</sup>。

著者連絡先: (〒860-0008) 熊本県熊本市二の丸 1-5  
国立病院機構熊本医療センター臨床検査科  
香月耕多  
TEL: 096-353-6501  
FAX: 096-325-2519  
E-mail: elk16bm@yahoo.co.jp

**$\beta$ -Lactamase の同定**

Metallo- $\beta$ -lactamase 4 種類 (IMP-1, IMP-2, VIM-1, VIM-2) に対して作製した primer を用いて PCR を行った<sup>8)</sup>。

**パルスフィールドゲル電気泳動**

IMP-1 保有 *K. pneumoniae* 6 株の染色体 DNA を

Smith らの方法に準じて処理後<sup>9)</sup>, *Xba*I で切断し, パルスフィールド電気泳動装置 (Bio-Rad Cheff Mapper) を用いて泳動し, そのパターンを比較した。パターンの同一性については, Tenover の方法に準じた<sup>10)</sup>。泳動条件は 200 V, pulse time は, initial time 3 s, final time 60 s, 14°C で, 22 h 泳動した。

Table 1. Laboratory findings on onset

Peripheral blood		Blood gas		Biochemistry	
WBC	28,000/ $\mu$ l	pH	7.176	Na	140.1 mEq/L
stab	7%	pCO <sub>2</sub>	63.2 mmHg	K	4.93 mEq/L
seg	30%	pO <sub>2</sub>	26.1 mmHg	Cl	111 mEq/L
lymp	60%	HCO <sub>3</sub>	22.5 mmol/L	Glu	159 mg/dl
mono	3%	BE	-5.8 mmol/L	CRP	0.06 mg/dl
RBC	322 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l			Lac	15 mg/dl
Hb	9.4 g/dl				
Ht	32.3%				
PLT	13.4 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l				

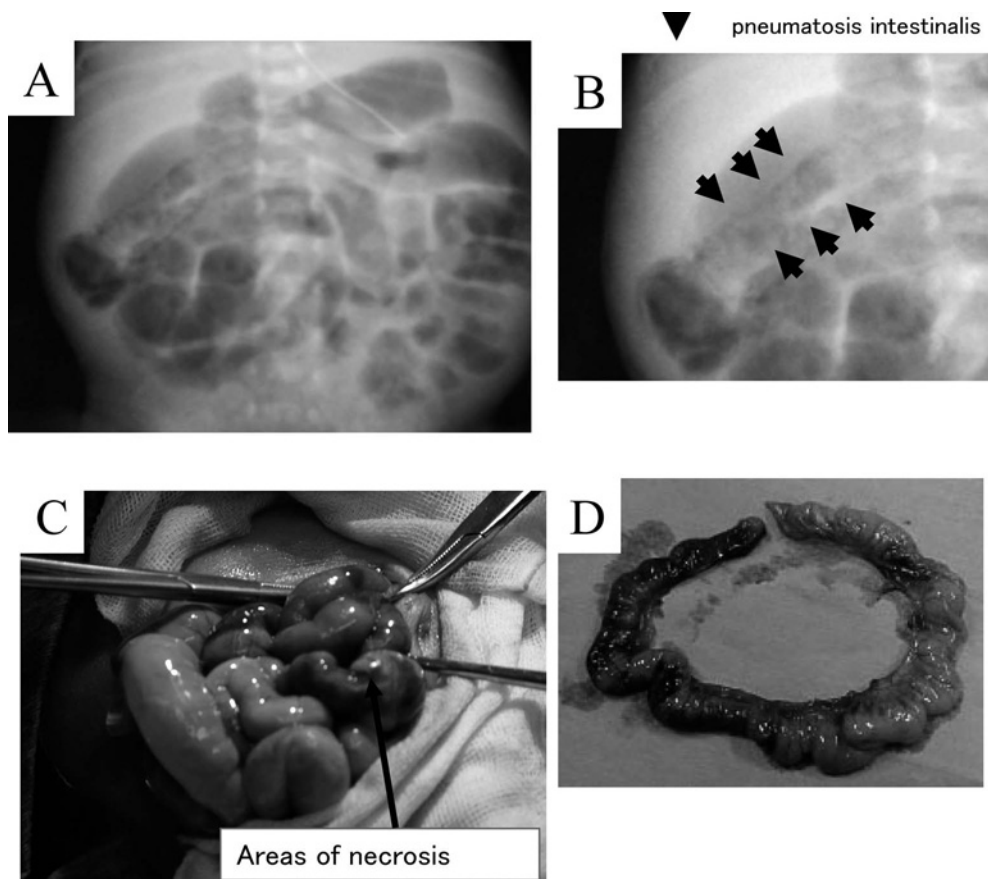


Fig. 1. Abdominal X-rays findings and abdominal operation views.

## 結 果

## 第一症例の患者背景

在胎 23 週 0 日で切迫早産のため国立病院機構佐賀病院産婦人科へ母体搬送され、子宮収縮抑制剤を投与され管理されていた。2007 年 1 月に 24 週 1 日に破水したため、翌日 (1 月 12 日)、緊急帝王切開にて 539 g の女児出生。直ちに NICU へ入室し、人工換気をはじめとする集中治療管理が開始された。全身状態はしだいに安定し、日齢 2 より経腸栄養を開始した。発病までの経過は比較的良好で、新生児慢性肺疾患の合併は認めなかったものの、日齢 47 には呼吸器からの離脱を予定されていた。

発症時日齢 46、体重は 908 g。この時点では血圧は比較的保たれていたが、心拍数はやや上昇。SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation) にて人工呼吸管理となった。体動は少なく、全身の皮膚色が不良で、著明な腹部膨満を認めた。血液検査では白血球増多と軽度の血小板減少を認めたが、CRP は 0.06 mg/dl で、この時点では正常値であった。血液ガスでは軽度の混合性アシドーシスを認め、血清電解質と血糖値は正常であった (Table 1)。腹部の X 線写真では拡張した腸管と腸管壁内のガス像を認め、壊死性腸炎を疑わせる所見であった (Fig. 1A, B)。以上より壊死性腸炎と診断し、絶食のうえでカテコラミン、piperacillin (PIPC) と vancomycin (VCM) が投与されたものの、状態は急激に悪化を示した。10 時間目に交換輸血が施行され、また腹膜炎の合併が示唆されたため、交換輸血終了後に NICU 内で腹腔ドレナージが施行された。この時、腹腔内に膿汁が確認された。しかし、腹腔ドレナージ施行後も全身状態は悪化し続けたため、日齢 47 に NICU 内で開腹術を施行し、壊死腸管の切除と人工肛門造設術が施行された。手術所見では、トライツ靱帯から 80 cm のところから回腸末端から上行結腸にかけて著明な壁のひ薄化とガスの貯留を認め、この部が壊死腸管と考え約 40 cm 腸管を切除し、人工肛門が造設された。明らかな穿孔は認めなかった (Fig. 1C, D)。なお、術後提出された腹水、血液、便の細菌培養より *K. pneumoniae* が分離された。

## 第一症例の治療経過

Fig. 2 に第一症例の治療経過を示す。手術後、VCM を併用しながら ceftazidime (CAZ) から cefotaxime (CTX) と抗菌薬を変更。CRP 値は 30 mg/dl まで上昇したがその後呼吸、循環状態とも改善し CRP 値も徐々に低下した。しかし日齢 54 に炎症反応の再上昇を認め、また腹部所見も悪化したため再開腹を施行し、今度は残存していた肛門側腸管が穿孔し、ここか

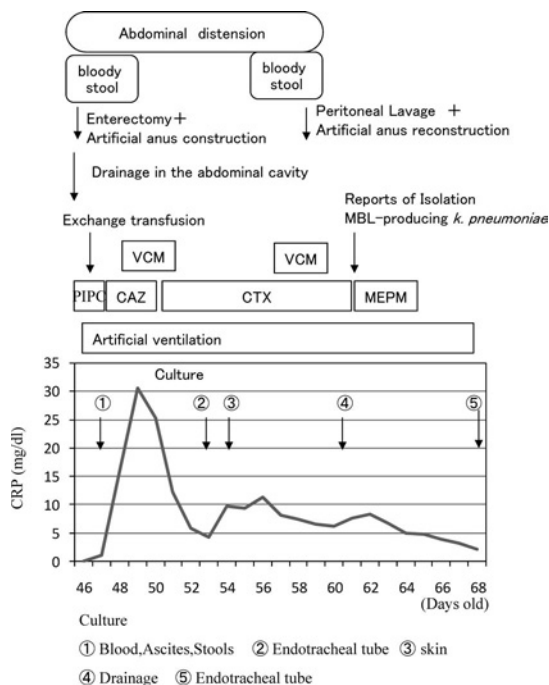


Fig. 2. Clinical course.

ら便汁が腹腔内へ漏出して穿孔性腹膜炎を発症していたことが判明し、腹腔内洗浄と人工肛門の再造設術が施行された。その後抗菌薬を meropenem (MEPM) 単剤とした後は呼吸状態、尿量、血圧などの改善が見られ、内科的な管理が可能となった。日齢 61 より経腸栄養を再開し、徐々に増量可能となり、その後母乳と MA-1 ミルクで経腸栄養を再開し、全身状態、腹部所見とも徐々に安定し、日齢 237 日に退院となった。

## 第一症例の微生物学的検査

1 回目の手術後提出された血液、腹水、便より分離された *K. pneumoniae* の VITEK32 および寒天平板希釈法で行った薬剤感受性試験の結果を Table 2 に示す。VITEK32 では、ampicillin (ABPC)、cefazolin (CEZ) および cefmetazole (CMZ) の MIC は高く、耐性と判定されたが、CAZ 16  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で中間耐性、PIPC、cefotiam (CTM)、CTX は感性和判定された。Aztreonam (AZT) および imipenem (IPM) の MIC も低かった。後日行った寒天平板希釈法による薬剤感受性試験では、MBL に安定な AZT の MIC は 0.03  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と非常に低く、MIC が高くなりにくいことが報告されている PIPC も 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と低かったが、CTX は MIC 値 16  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、VITEK32 の  $\leq 4 \mu\text{g}/\text{ml}$  と比較すると大きな乖離を認めた。当初、ESBL を疑ったが、

Table 2. Antimicrobial susceptibility test of *K. pneumoniae*

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	VITEK32	Agar D*		VITEK32	Agar D
ABPC	$\geq 32$	128	GM	8	2
PIPC	$\leq 8$	8	AMK		2
CEZ	$\geq 32$	256	MINO	$\leq 2$	2
CTM	$\leq 16$	8	CPFX	$\leq 0.5$	0.06
CTX	$\leq 4$	16	LVFX	$\leq 1$	0.06
CAZ	16	64	ST	$\leq 10$	
CPDX		32	CP	4	
CFPM		2			
CZOP		8			
CPZ/SBT		16			
CMZ	$\geq 64$	128			
FMOX		32			
AZT	$\leq 8$	0.03			
IPM	$\leq 4$	0.5			
MEPM		0.5			

\* Agar dilution method

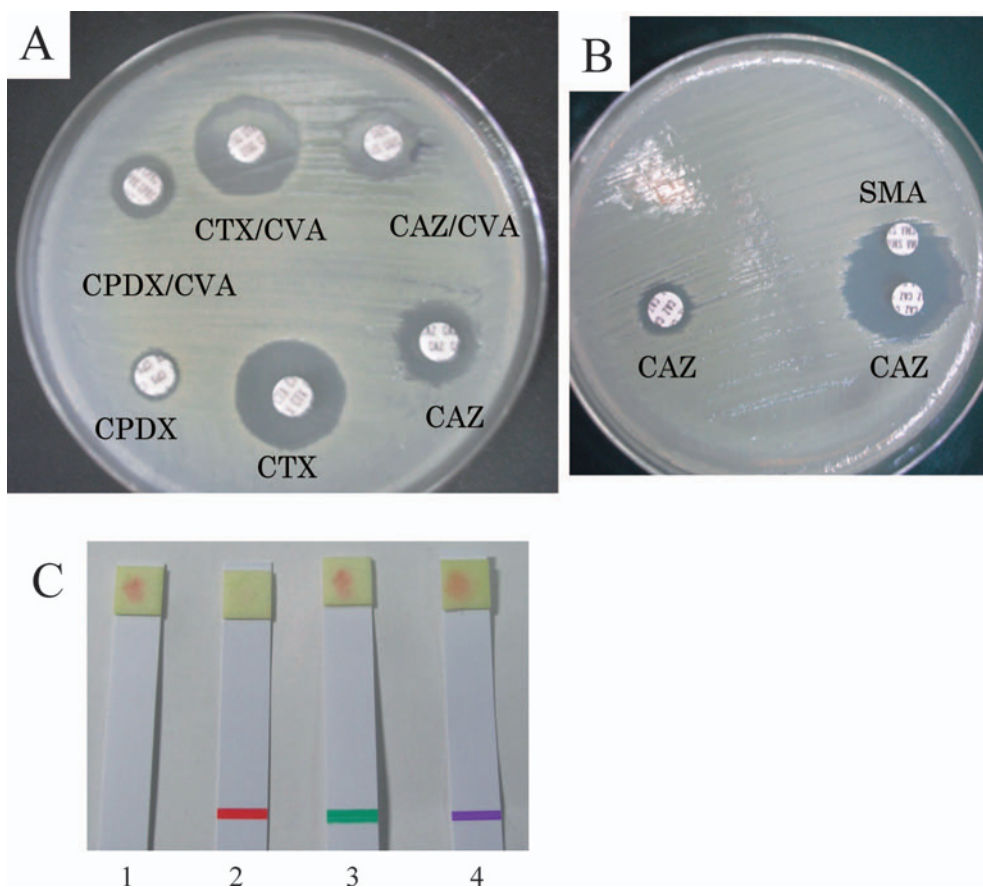
Fig. 3. Confirmation examination of Metallo- $\beta$ -lactamase-producing.



Fig. 3A に示すように clavulanic acid (CVA) を添加したディスク拡散法による確認試験では陰性であり、この時点では MBL 産生は疑わなかった。しかし、後の臨床経過より何らかの β-lactam 耐性菌を疑い、MBL 産生菌の可能性を考え、後日提出された留置ドレーン排液より分離された *K. pneumoniae* の MBL 産生の確認試験を実施した。その結果、SMA ディスク法 (栄研化学) (Fig. 3B)、シガベータテスト (関東化学) (Fig. 3C) とともに MBL 産生株であることが確認されたので、主治医に報告。PCR 法による解析の結果 IMP-1 型の MBL 産生遺伝子の保有が確認された。

#### 未熟児病棟入院患者の MBL 産生菌のスクリーニング

第一症例の MBL 産生 *K. pneumoniae* 検出後、未熟児病棟にて 3 月 29 日、4 月 10 日に 2 名の新たな新生児より MBL 産生 *K. pneumoniae* が分離されたため、未熟児病棟入院中の全新生児 (33 名) を対象に便培養を実施し、MBL 産生菌のスクリーニングを実施した。MBL 産生の確認は SMA ディスクにて行った。その結果、新規検出 3 名を含む 6 名より MBL 産生 *K. pneumoniae* が検出された。そこで同一菌株に伝播

の可能性を明らかにするため、PFGE による解析を行ったところ、同一の泳動パターンを認めた (Fig. 4)。

#### MBL 産生 *K. pneumoniae* のアウトブレイクに対する対策

6 例の MBL 産生 *K. pneumoniae* が同一菌株の伝播による院内感染と判断し、病棟および Infection Control Team (ICT) のスタッフと対応を協議した。感染対策として当院の MRSA に対する院内感染対策に準じて接触感染防止の徹底を行った。具体的には分離患者のクベース隔離、使用手袋、汚染物廃棄の分別、手洗いの厳守、処置時のガウン着用を実施した。また病棟はワンフロアであるため、保菌者のベッドの横に遮蔽物を設置し、人の出入りを制限した。さらに床、手洗い場、加湿器など 30 か所の環境検査も実施したが、MBL 産生菌は分離されなかった。その後 7 月に 2 回目の全入院患者の便のスクリーニングで新たに 1 名、8 月、9 月のルーチン検体より各 1 名、10 月の 3 回目便のスクリーニングで新たに 2 名の患者から分離した。MBL 産生菌の耐性遺伝子は伝達性のプラスミド上に存在しているため、グラム陰性桿菌の間に菌種の壁を伝播する可能性があり、当院でもこの可能性を危惧していたが、11 月、日齢 5 の女児の挿管チューブの検体より *K. pneumoniae* と *Enterobacter aerogenes*、2 菌種の MBL 産生菌が確認された。両菌種とも淡黄色のムコイド状の類似したコロニーの性状を示したが、やや大きいほうが *K. pneumoniae*、小さいコロニーが *E. aerogenes* であった (Fig. 5)。なお分離された *E. aerogenes* もカルバペネム系薬には感性を有していた。

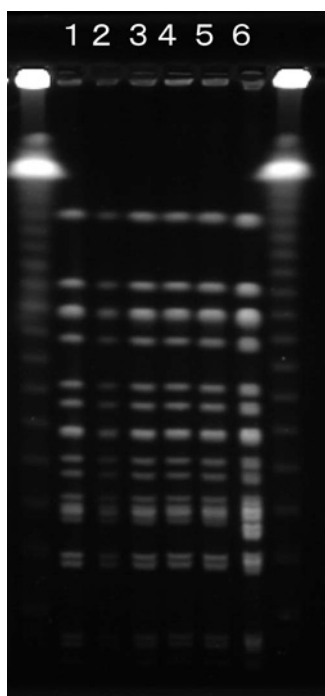


Fig. 4. PFGE pattern of MBL-producing *K. pneumoniae* isolated from six patients (1: A case of necrotizing enterocolitis).

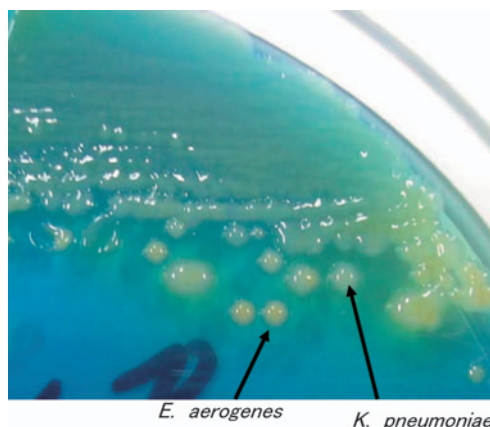


Fig. 5. A case which two kinds of Metallo-β-lactamase-producing bacteria are isolated (*K. pneumoniae*, *E. aerogenes*).

その後長期入院中の患児より継続して分離される状況が続いていたが、2008年5月、挿管チューブから分離されたのを最後にMBL産生菌は分離されず終息した。最初の症例を確認後、終息までに約1年2カ月を要し、総計13名よりMBL産生菌が確認された。

## 考 察

壊死性腸炎を発症した患児を発端としたメタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)産生の*K. pneumoniae*の院内感染例を経験した。壊死性腸炎は新生児医療における重篤な疾患の一つであり、広範囲に腸管の出血や壊死をきたす。未熟児、特に出生体重1,500g未満の極低出生体重児に好発すると言われており<sup>11)</sup>、明確な原因は不明とされているが、未熟な腸管が分娩前後の低酸素状態、循環不全、細菌感染、経腸栄養、人工乳の投与などが要因となり障害を受け、腸壁に細菌が侵入して発症し、哺乳不良、腹部膨満、胆汁性嘔吐、血便などをきたし、炎症が進行し腹膜炎を併発すると、腹壁発赤、腹水貯留、消化管穿孔、敗血症、DICに進行し重症化する。低出生体重児では腸蠕動が十分でなく、Paneth細胞から産生されるdefensin, lysozyme, lectinなどの抗菌ペプチドの分泌が悪く、s-IgAの腸内分泌も少ないため、腸内細菌のovergrowthをきたしやすい。起炎菌としては主に腸内細菌であり今回分離された*K. pneumoniae*以外にも*Escherichia coli*, *Clostridium* spp.などの検出率が高いが、ほかにも*Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., Coagulase-negative staphylococciなどの報告もある<sup>12, 13)</sup>。

当院で検出されたIMP-1型MBLはCAZを効率良く分解するが、カルバペネムの分解率は低い<sup>14)</sup>。またカルバペネム系薬は透過性に優れた薬剤であるため基本的にMICは低値である。しかしながら緑膿菌の場合はD2 porinの減少や欠損が容易に起こりうるためMBL産生とD2の変異によりMICが高くなりカルバペネム系薬が高度耐性となる<sup>15)</sup>。したがって、透過性が変化しにくい腸内細菌科においてはMBL産生菌であってもむしろカルバペネム感性の株が多い。治療上有用であるかどうかは臨床データがほとんどないので不明であるが、今回使用した患者に対してMEPMは有用であった。今回の第一症例の壊死性腸炎の症例においても分離されたMBL産生*K. pneumoniae*もIPMおよびMEPMのMICはともに0.5 μg/mlであり、カルバペネム系薬に感性を有していた。したがってMBL産生菌のスクリーニングの薬剤としてカルバペネム系薬は適さない。また第4世代セファロスポリ

ンも透過速度が速く基本的にはMICは低値である場合が多く<sup>16)</sup>、MBL産生菌のスクリーニングとしてはCAZを用いるべきと思われる。

今回のMBL産生菌のアウトブレイク発見の契機となったのは壊死性腸炎を発症した患児であったが、当院出産例であり、母体からは分離されていないことより最初の感染者とは考え難い。1例目のMBL産生菌報告当時、細菌検査担当者はMBL産生菌のスクリーニングとしてCAZが耐性かつIPMが感性以外であれば確認試験実施との認識を持っていた。1例目のMBL産生菌報告以前の培養結果を検索した結果、同様の感受性パターンを示す*K. pneumoniae*が認められたため、発端者の症例以前にもMBL産生菌の保有患児の存在を見逃していた可能性が大きいと考えられる。当病棟でのMBL産生菌の出現の要因としては、他の病棟からの直接の持ち込み、母体からの垂直感染あるいは他院からの新生児を介しての持ち込みが考えられるが、一般小児科を含め他の病棟ではMBL産生菌は分離されていないため、他病棟からの持ち込みは考えにくいと推測される。また調査した範囲内での母体のMBL産生菌保有者は確認されなかった。したがって、他のMBL産生菌保有の母体から分娩時に経産道的に新生児に感染し、未熟児病棟内へ持ち込まれた可能性が高いと考えられる。腸内細菌である*K. pneumoniae*は感染後、腸管に定着しやすいと思われる。当院NICUでは入院時には血液(臍帯血または静脈血)、耳介、鼻腔ぬぐい液の細菌培養は必ず実施されているものの、通常は便の細菌培養は実施されないため、検査をすり抜けて拡大した可能性が示唆される。当院の未熟児病棟における細菌性新生児感染症の治療としては主にABPC, gentamicin (GM), CMZ, amikacin (AMK)が使用され、第3, 4世代セフェム系薬やカルバペネム系薬、VCM使用を極力抑えた適正使用がなされているが、重症例においてわずかながらの3世代セフェムやカルバペネム系薬は使用されている状況である。残念ながら最初のMBL産生菌分離前の未熟児病棟における抗菌薬の詳細な使用状況は把握できなかった。MBL産生菌の出現要因としてカルバペネム系薬の使用によるMBL産生菌の選択が指摘されているが、本症例のMBL産生菌はカルバペネム系薬に感性であるため、カルバペネム系薬がMBL産生菌を選択したとは考えにくく、セフェム系抗菌薬使用によりMBL産生菌の選択圧が高まったと思われる。

IMP-1遺伝子は染色体よりもむしろ伝達性プラスミド上に存在することが多いためIMP-1遺伝子が菌種の壁を越えて拡大する可能性がある<sup>1)</sup>。今回の事例

でもわずかに日齢5日の女児の検体より MBL 産生の *K. pneumoniae* だけではなく、*E. aerogenes* も分離された。このことは菌種を超えた伝播が容易に行われることを示唆しているものと推測される。当院未熟児病棟では保育器からコットへの移床時は MRSA スクリーニングを実施しているが、状況によっては便などの監視培養も必要と考えられた。免疫能が脆弱な患者を抱えた未熟児病棟、特に低出生体重児を多く受け持つ NICU 内での耐性菌の蔓延は深刻な問題であり、本来、弱毒菌とされている腸内細菌でも低出生体重児においては重篤な予後をもたらすため、注意深く耐性菌の動向をモニタリングする必要があると思われる。

今回の MBL 産生菌アウトブレイク時において臨床側の MBL 産生菌に対する重要性の認識が低く、対策の重要性の説明に苦慮した。そのため臨床側とのコミュニケーションを密に取り、また ICT を通じて MBL 産生菌対策の重要性を訴え、接触感染予防策の徹底、耐性菌の出現や拡散の選択圧とならないよう、抗菌薬の適正使用など職員への啓発活動を積極的に行う必要があると考える。これらの役割は細菌検査担当技師の役割であり、アウトブレイクを防ぐための責任は重いと言える。

## 文 献

- 1) 小栗豊子. 2007. グラム陰性桿菌と結核菌 (BLNAR, ESBL, MBL, MDRP, MDR-TB). 医学検査 56: 1387-1401.
- 2) 平瀧洋一, 柳原克紀, 松田淳一, 他. 2008. 長崎大学医学部・歯学部附属病院検査部におけるメタロ-β-ラクタマーゼの検出法と1991年から2005年の15年間におけるメタロ-β-ラクタマーゼ産生菌の分離状況. 感染症学誌 82: 285-291.
- 3) 中村竜也, 柴田尚宏, 土井洋平, 他. 2002. 1991年から2000年の間に血液培養により分離された *Serratia marcescens* における IMP-1 型メタロ-β-ラクタマーゼ産生株の解析. 感染症学雑誌 76: 246-250.
- 4) Nishio, H., M. Komatsu, N. Shibata, et al. 2004. Metallo-β-lactamase-producing Gram-negative bacilli: Laboratory-based surveillance in cooperation with 13 clinical laboratories in the Kinki region Japan. J. Clin. Microbiol. 42: 5256-5263.
- 5) Fukigai, S., J. Alba, S. Kimura, et al. 2007. Nosocomial outbreak of genetically related IMP-1 beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a general hospital in Japan. Int. J. Antimicrob. Agents 29(3): 306-310.
- 6) Ronald, N., J. Lalitagauri, M. Deshpande, J. M. Bell, et al. 2004. Evaluation of the contemporary occurrence rates of metallo-β-lactamases in multidrug-resistant Gram-negative bacilli in Japan: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2002). Journal of Infection and Public Health 49(4): 289-294.
- 7) CLSI.
- 8) 重高正行, 村谷哲郎, 小林とも子, 他. 2006. Metallo-β-lactamase 産生株検出における市販の確認セットの比較. 感染症誌 80: 391-398.
- 9) Smith, C. L., C. R. Cantor. 1987. Purification, specific fragmentation, and separation of large DNA molecules. Methods Enzymol. 155: 449-467.
- 10) Tenover, F. C., R. Arbeit, V. Goering, P. Mickelse, B. M. Murray, D. Pershing, B. Swamathan. 1995. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: Criteria for bacterial strain typing. J. Clin. Microbiol. 36: 2233-2239.
- 11) Kosloske, A. M. 2003. Necrotizing enterocolitis. pp. 501-512, In: Newborn Surgery, 2nd ed. (P. Puri, ed.).
- 12) 藤井 徹, 大塚宜一, 山城雄一郎. 2006. 腸内細菌と小児壊死性腸炎—ビフィズス菌の役割. 医学のあゆみ 216(4): 268-270.
- 13) 後藤玄夫. 2009. 新生児敗血症の最近の動向. 小児科診療 72(9): 1577-1582.
- 14) Karen, B., G. A. Jacoby, A. A. Medeiros. 1995. A functional classification scheme for β-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob. Agent Chemother. 39: 1211-1233.
- 15) 佐藤哲史, 大石和徳. 1998. 多剤耐性緑膿菌感染症. Prog. Med. 18(11): 2681-2685.
- 16) Matsumura, N., S. Minami, Y. Watanabe, et al. 1999. Role of permeability in the activities of β-lactams against Gram-negative bacteria which produce a group 3 β-lactamase. Antimicrob. Agent Chemother. 00: 2084-2086.

A Study of Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing *Klebsilla pneumoniae*  
from Neonatal Intensive Care Unit

Kohta Katsuki<sup>1,2)</sup>, Zenzo Nagasawa<sup>3)</sup>, Teturo Muratani<sup>4,5)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization, Kumamoto Medical Center 1

<sup>2)</sup> Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization, Saga Hospital

<sup>3)</sup> Department of Clinical Laboratory, Saga University Hospital

<sup>4)</sup> Kyurin Corporation

<sup>5)</sup> Department of Urology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health

We experienced a case which is suspected to be a hospital infection of Metallo- $\beta$ -lactamase (MBL)-producing *Klebsiella pneumoniae*. The patient who became an origin of the infection is a girl whose birth weight was 539 g. On the 46 days of age she fell into the shock with the decline of SpO<sub>2</sub>, abdominal distension and bloody stool. Under a diagnosis of necrotizing enterocolitis, the necrotic colon was removed and the artificial anus was made. This infection could not be controlled by medication of ceftazidim, vancomycin, or cefotaxime but by medication of meropenem, and her life was saved. IMP-1 type MBL-producing *K. pneumoniae* were isolated from the culture of her blood, ascites and stool. Because the MBL-producing *K. pneumoniae* were also isolated from two other infant, the hospital infection was suspected, and the stool culture was proceeded from all of the infants in this ward. Consequently the *K. pneumoniae* which was isolated from the 6 infants including the 3 infants above and the same electrophoretic pattern was observed by PFGE analysis. The prevention of contact infection was carried out, but the MBL-producing *K. pneumoniae* were isolated from 13 infants finally. Because the immune system of premature infants are immature, the spread of antibiotics resistant bacteria is a very serious problem. Careful monitorings of the antibiotics resistant bacterias are needed in Neonatal intensive care unit.