

健康な成人に発症し，bacterial translocation の 関与が想定された敗血症の 1 例

¹⁾川崎市立川崎病院リウマチ科，²⁾同 感染症科，³⁾同 内科，⁴⁾慶応義塾大学中央臨床検査部

大曾根康夫¹⁾ 小花 光夫²⁾ 小井戸則彦³⁾
秋月 哲史³⁾ 松岡 康夫³⁾ 小林 芳夫⁴⁾

(平成 15 年 7 月 31 日受付)

(平成 15 年 12 月 16 日受理)

Key words : bacterial translocation, sepsis, gastrointestinal infection

序 文

bacterial translocation は本来，腸管内に常在する細菌がなんらかの原因で腸管壁を通過して腸管以外の臓器に移行する現象と定義され，このような現象は長期経管栄養中，腸閉塞および免疫能低下などの基礎疾患を有する患者に生じ，敗血症とそれに続く多臓器不全など重大な合併症を引き起こすことが知られている¹⁾。しかし我々は，生来健康な成人男性に突然発症し，bacterial translocation の関与が想定された敗血症の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：57 歳 男性。

主訴：発熱，下痢。

現病歴：2002 年 5 月 21 日朝 通常の排便を認めた。夕方より上腹部違和感，嘔気，嘔吐が出現し，さらに 22 日早朝，悪寒・戦慄の後 38.6 の発熱，水様性下痢が出現したため，午前 10 時ごろ当院を受診，即日入院となった。

入院時現症：身長 170cm，体重 70kg，体温 40.7 血圧 116/74mmHg 脈拍 132/分，整。

別刷請求先：(〒210 0013) 神奈川県川崎市川崎区新川
通 12 1
川崎市立川崎病院リウマチ科

大曾根康夫

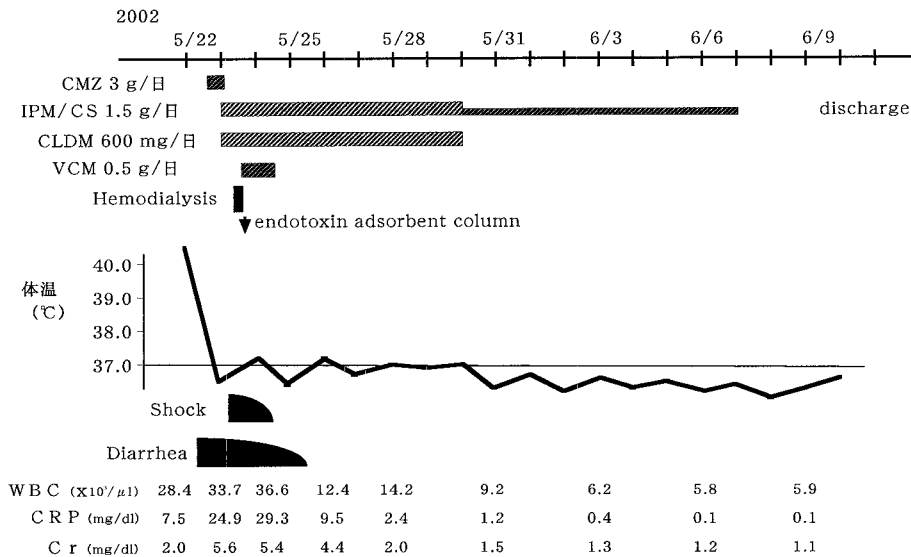
貧血・黄疸なし。胸部ラ音聴取せず，心雑音なし。腹部は平坦軟，肝脾触知せず。グル音は正常。上腹部に圧痛を認めしたが，筋性防御はなかった。下腿浮腫なし。

検査所見 (Table 1)：尿蛋白 (+) 尿糖 (-) 潜血 (3+) 白血球数は 28,400/μl と上昇し，核左方移動を認めた。血小板数 130,000/μl と軽度低下していた。生化学では肝酵素と総ビリルビンが中等度に上昇し，BUN 23 mg/dl，クレアチニン 2.0

Table 1 Laboratory findings on admission

Urine		Biochemistry	
protein	(+)	TP	6.6 g/dl
glucose	(-)	GOT	587 IU/l
blood	(3+)	GPT	471 IU/l
Peripheral blood		LDH	1,185 IU/l
WBC	28,400 /μl	Alp	335 IU/l
Myelo	2.0%	γ-GTP	855 IU/l
Meta	1.0%	T-Bil	5.4 mg/dl
Seg	87.5%	BUN	23 mg/dl
Baso	0.5%	Cr	2.0 mg/dl
Mono	6.0%	Amy	95 IU/l
Lymph	3.0%	Na	142 mEq/l
RBC	503 × 10 ⁴ /μl	K	3.4 mEq/l
Hb	15.9 g/dl	Cl	102 mEq/l
Ht	40.5%	CK	137 IU/l
Plt	13.0 × 10 ⁴ /μl	CRP	7.5 mg/dl
		Endotoxin	20.4 pg/ml

Fig. 1 clinical course



mg/dl, CRP 7.5 mg/dl と上昇していた。また, 血中エンドトキシンは 20.4 pg/ml (正常値: 10.0 pg/ml 以下) と陽性であった。腹部超音波検査, 胸腹部エックス線検査では特に異常所見はなかった。

入院後経過 (Fig. 1): 入院後直ちに血液培養を施行した。17 時より 8 時間ごとにセフメタゾール 1 g の投与を開始した。23 日早朝 血圧 80/64 mmHg と突然ショックとなった。また白血球 33,700/ μl , CRP 24.9 mg/dl と炎症反応はさらに悪化し, 血小板も 65,000/ μl と急激に減少した。一方, 前日の入院直後に施行した血液培養でグラム陽性球菌とグラム陰性桿菌が検出されたとの報告を受けたため, 11 時より抗菌薬をイミペネム 1.5 g/日, クリンダマイシン 600 mg/日に変更した。またクレアチニン 5.6 mg/dl, カリウム 5.7 mEq/l と急激に上昇したため, 14 時半より血液透析を施行。続いて 18 時半よりトレミキシン (東レ・メディカル) によるエンドトキシン吸着療法を施行した。

24 日 白血球 36,600/ μl , CRP 29.3 mg/dl とさらに上昇し, 血液培養の検出菌は *Klebsiella species* と *Enterococcus species* が疑われるとの報告を受けたため, クレアチニン 5.4 ではあったが, バンコマ

イシン 0.5 g を 1 回のみ投与した。28 日, 最終的に血中検出菌は *K. oxytoca*, *E. faecium* と同定された (Table 2)。5 月 22 日に採取した糞便培養では *K. oxytoca* (3+), その他の病原細菌は検出されなかった。また同日抗菌薬投与開始前の尿培養は陰性であった。その後検査所見は徐々に改善し, 6 月 6 日イミペネムを終了し, 11 日退院した。

考 察

本症例は明らかな感染巣が認められず, 血液から腸内細菌が検出されたことから, 敗血症の病態に bacterial translocation の関与が示唆された 1 例と考えられた。1950 年, 動物実験で出血性ショックに続いて, 腸管内から *E. coli* が進入して敗血症にいたることが示された²⁾。1979 年, Bergらはこのような病態を“本来腸管内に常在する細菌がなんらかの原因で腸管壁を通過して腸管以外の臓器に移行する現象”と定義し bacterial translocatin と呼ぶことを提唱した¹⁾。bacterial translocatin の様式には細菌または真菌が, 1) 腸上皮細胞を突破し, 粘膜固有層に translocate するもの³⁾, 2) 腸管上皮の細胞間を突破するもの⁴⁾, 3) マクロファージなどの貪食によるもの⁵⁾などが動物実験では観察されている。しかし, 当然ながら, ヒトでこのような病態が実際に観察されたと

Table 2 Biological isolates and minimum inhibitory concentrations (µg/ml)

blood culture	Klebsiella oxytoca	Enterococcus faecium
PCG		2 S
ABPC	> 16 R	2 S
PIPC	64 I	
CEZ	8 S	
CTM	< 8 S	
CMZ	< 4 S	
CTX	< 8 S	
CAZ	< 2 S	
CCL	< 8 S	
CPR	< 8 S	
AZT	< 8 S	
SBT/CPZ	< 16 S	
IPM/CS	< 1 S	< 1 S
FMOX	< 2 S	
GM	2 S	
AMK	8 S	
EM		> 4 R
MINO	4 S	8 I
LVFX	< 0.5 S	4 I
ST	< 2 S	
FOM	< 16 R	16 I
VCM		< 2 S
stool	Klebsiella, oxytoca (+ + +)	
Urine	aerobic bacteria (-)	number of bacteria < 10 ³ cfu/ml

S : sensitive, R : resistant, I : intermediate

いう報告は極めて少ない^{6,7)}。bacterial translocationを許す病態には腸管粘膜の脆弱化、宿主免疫能の低下、腸管細菌叢の変化の3つのうち少なくとも1つが関与すると考えられている。さらに、背景因子として出血や熱傷などによるショック⁸⁾、または腸閉塞や腸間膜血栓症による腸管虚血、経管栄養⁹⁾、門脈圧亢進¹⁰⁾、ステロイド¹¹⁾などの薬剤が報告されており、bacterial translocationの症例はほとんどが重症患者、術後患者で、集中治療室で経験されることが多いとされてきた。しかし2002年、長嶺は、これらの基礎疾患がないにもかかわらず、bacterial translocationによる敗血症を発症した4例を報告しており注目される¹²⁾。

これら4例はいずれも無為・自閉状態にあった50から69歳の男性の統合失調症患者で、易感染性はなく、便秘が先行していたこと、さらに検査

で炎症所見が強い割には身体所見に乏しいことが特徴的であった。また血液から検出された菌は*K. oxytoca* および*E. coli* 1例、*Enterobacter cloacae* 2例、*Citrobacter diversus* 1例で、抗生物質の投与やショックに対する治療を行ったが2例が死亡した。

かかる観点から、本症例の特徴をまとめると、1) 基礎疾患がなく bacterial translocationが生じる誘因を見いだせない健常人であったこと、2) 入院時の炎症所見の強さに比し、身体所見に乏しかったこと、3) 急激に発症し、ショックに至るなど、経過の予測が困難であったことが挙げられる。本例では入院日の早朝に悪寒・戦慄、発熱とともに水様性下痢が出現していることから bacterial translocationの病態の1つに*K. oxytoca*腸炎による腸管粘膜の脆弱化が想定される。しかし、

その証明は困難で、本例で下痢出現から敗血症発症までの時間が短期間であったこと、いままでの報告例でも下痢が先行していない例が少ないこと、さらに腸管由来の *Klebsiella* 属による敗血症の報告例は稀であること¹³⁾などより結論は難しい。したがって、ヒトにおける bacterial translocation の病態解明のために今後もさらなる症例の蓄積が大切と考えられた。また、血液および糞便由来の *K. oxytoca* が同一の菌株であるか否かについて遺伝子レベルで証明されることが望まれるが、残念ながら、糞便の *K. oxytoca* が保存されておらず、解析はできなかった。なお本例は現在、退院後1年以上経過を観察しているが、特に異常所見は認めていない。

以上、本例は健常人でも重症感染症が突発することがあることを教える貴重な症例であり、また敗血症における bacterial translocation の役割を考える上でも大切と考え報告した。

文 献

- 1) Berg RD, Garlington AW : Translocation of certain endogenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979 ; 23 : 403 11.
- 2) Schweinburg FB, Seligman AM, Fine J : Transmural migration of intestinal bacteria. Study based on use of radioactive *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1950 ; 242 : 747 51.
- 3) Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, Gianotti L, Peck MD, Dunn DL, *et al.* : The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990 ; 212 : 496 512.
- 4) Takeuchi A : Electron microscope studies of experimental *Salmonella* infection. I. Penetration into the intestinal epithelium by *Salmonella typhimurium*. *Am J Pathol* 1967 ; 50 : 109 36.
- 5) Fujimura Y : Functional morphology of microfold cells (M cells) in Peyer's patches-phagocytosis and transport of BCG by M cells into rabbit Peyer's patches. *Gastroenterology* 1986 ; 21 : 325 35.
- 6) Sedman PC, Macfie J, Sagar P, Mitchell CJ, May J, Mancey-Jones B, *et al.* : The prevalence of gut translocation in human. *Gastroenterology* 1994 ; 107 : 643 9.
- 7) Lipman TO : Bacterial translocation and enteral nutrition in humans : an outsider looks in JPEN J Parenter Enteral Nutr 1995 ; 19 : 156 65.
- 8) Tokyay R, Zeigler ST, Traber DL, Stothert JC Jr, Loick HM, Hegggers JP, *et al.* : Postburn gastrointestinal vasoconstriction increases bacterial and endotoxin translocation. *J Appl Physiol* 1993 ; 74 : 1521 7.
- 9) Saito H, Trocki O, Alexander JW, Kopcha R, Heyd T, Joffe SN, *et al.* : The effect of route of nutrient administration on the nutritional state, catabolic hormone secretion, and gut mucosal integrity after burn injury. *J Parenter Enteral Nutr* 1987 ; 11 : 1 7.
- 10) Iso A, Usami M, Kasahara H, Saitoh Y : Bacterial translocation induces remnant liver injury after subtotal (90%) hepatectomy in rats-the effect of decontamination of gram-negative rods in digestive tract by oral polymyxin B treatment. *日本消化器病学会雑誌* 1996 ; 93 : 544 52.
- 11) Gianotti L, Alexander JW, Fukushima R, Pyles T : Steroid therapy can modulate gut barrier function, host defense, and survival in thermally injured mice. *J Surg Res* 1996 ; 62 : 53 8.
- 12) 長嶺敬彦 : 敗血症の原因としての bacterial translocation . *日本医事新報* 2002 ; 4073 : 17 21.
- 13) Sabota JM, Hoppes WL, Ziegler JR, DuPont H, Mathewson J, Rutecki GW : A new variant of food poisoning : Enteroinvasive *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* sepsis from a contaminated hamburger. *Am J Gastroenterol* 1998 ; 93 : 118 9.

A Case of Probable Bacterial Translocation-associated Sepsis in Healthy Adult

Yasuo OHOSONE¹⁾, Mitsuo OBANA²⁾, Norihiko KOIDO³⁾, Satoshi AKIZUKI³⁾,
Yasuo MATSUOKA³⁾ & Yoshio KOBAYASHI⁴⁾

¹⁾Department of Rheumatology Kawasaki Municipal Hospital

²⁾Department of Infectious Diseases Kawasaki Municipal Hospital

³⁾Department of Internal Medicine Kawasaki Municipal Hospital

⁴⁾Division of Clinical Microbiology Department of Laboratory Medicine Keio University Hospital

We report a patient with bacterial translocation-associated sepsis who was healthy and did not have any related-background. The 57-year-old male had been well until 16 hours before admission, when nausea and vomiting gradually developed and increased in intensity. In the morning of May 22, 2002, he had shaking chills, temperature of 38.6 and watery diarrhea, and was admitted to Kawasaki Municipal Hospital. On admission, temperature was 40.7 but otherwise physical examination revealed no particular abnormality. Laboratory data showed total white blood cells of 28,400/ μ l, platelet count of 130,000/ μ l, creatinine of 2.0mg/dl and C-reactive protein of 7.5mg/dl. 1 g of cefmetazole was administered every eight hours. In the early morning of May 23, he suddenly went into shock. At that time, laboratory findings revealed total white blood cells of 33,700/ μ l, platelet count of 65,000/ μ l, C-reactive protein of 24.9mg/dl, creatinine of 5.6mg/dl and serum potassium concentration of 5.7mEq/l. Gram positive cocci and gram negative rods were isolated from blood culture obtained on admission. Cefmetazole was changed to 1.5g/day of imipenem/cilastatin sodium and 600mg/day of clindamycin. In addition, hemodialysis and endotoxin removal with an adsorbent column using polymyxin B were performed. Bacteria detected in the blood on admission were identified as *Klebsiella oxytoca* and *Enterococcus faecium*. Imipenem/cilastatin sodium and clindamycin were continued for 13 days. The patient recovered fully and was discharged on June 11. This case suggests that bacterial translocation-associated sepsis might occur even in a hitherto healthy adult.

[J.J.A. Inf. D. 78 : 283 ~ 287, 2004]