

グラム陰性桿菌血症

日本大学医学部臨床病理学教室 (主任 土屋 俊夫)

古 田 格 桑 島 実
堀 越 昶 土 屋 俊 夫

近年, Gram 陰性桿菌による菌血症が増加傾向にあることや, 死亡率の高いことは, McCabe¹⁾, Hodgin²⁾らの発表により問題になっている. 細菌感染症を考える場合においても, Gram 陰性菌の占めるウエイトは大きく, Gram 陰性菌の感染に対しては十分な対策をこころなければならぬ. Gram 陰性桿菌による菌血症および敗血症については諸氏により詳細な研究報告が多数なされているが, これらの研究論文を見ると, 抗生剤の乱用による常在菌叢の乱れや, 耐性菌の出現³⁾, 副腎皮質ホルモン⁴⁾, 抗腫瘍剤⁵⁾や放射線の照射に基づく生体の防禦反応の低下, 医療行為に基づく局所の感染⁶⁾⁷⁾高度の治療に基づく重症患者や病弱者の延命⁸⁾などが, 弱毒菌である Gram 陰性桿菌の感染を助長する結果となり, しいてはこれが菌血症の原因になると述べている. われわれは1969年1月1日~1971年3月31日までの期間で臨床各科より依頼された血液培養の検体で, 培養の結果, Gram 陰性桿菌が検出された39例について, 臨床病理的立場より原因菌, 侵入門戸そして臨床検査データより Gram 陰性桿菌菌血症の病態像の把握を試みたので報告する.

方 法

1969年1月~1971年3月までの期間に血液培養を依頼された検体をカルチャーボナル1号および2号で培養し, Gram 陰性桿菌が検出された症例について以下のごとく検討した.

1. 原因菌の菌種別分類
2. 年令的分布
3. 侵入門戸
4. 臨床検査成績
 - a) 血液一般検査

1'. 白血球数, 2'. 血色素量, 3'. 血液像, 4'. 血小板数

b) 臨床生化学検査

1'. 総蛋白, 2'. 血清蛋白分画, 3'. 尿素窒素
4'. 総ビリルビン, GOT, GPT, 5'. 電解質
6'. 血清鉄

c) 血清検査CRP

5. 基礎疾患
6. 死亡率

成 績

1. 原因菌の菌種別分類 (表1)

表1 原因菌の菌種別分布および死亡例

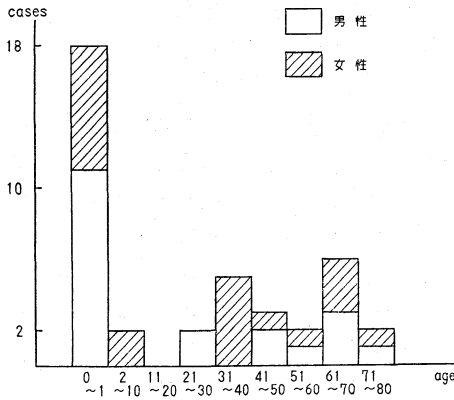
| 菌 種 | 例 数 | 死 亡 例 |
|----------------------|-----|-------|
| <i>Klebsiella</i> | 8 | 6 |
| <i>E. coli</i> | 12 | 7 |
| <i>Pseudomonas</i> | 2 | 2 |
| <i>Proteus</i> | 2 | 1 |
| <i>Cloaca</i> | 1 | 0 |
| <i>S. paratyphi</i> | 1 | 0 |
| <i>Citrobactor</i> | 1 | 0 |
| <i>Bacteroides</i> | 1 | 0 |
| <i>mixed species</i> | 11 | 7 |

検出された Gram 性桿菌の総数は39例で, その菌種別の分布は表1のごとくなる. *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus* などが多く検出された. なお, *Pseudomonas* や *Proteus* は他種菌と混合感染せるものが多かった. 嫌気性培養で *Bacteroides* が1例検出されている.

2. 年令的分布 (図1)

図1のごとく, 1才未満の新生児や乳児が18例でとくに多く, 基礎疾患には胆道閉鎖症, 腸管閉鎖症, 巨大結腸症などの先天性奇形がみられ, こ

図1 菌血症の年齢別分布



れらの中、幾人かは術後発症をおこしている。第2のピークは60才代にあり、胆石、胆嚢炎、糖尿病、肝硬変、血液疾患⁸⁾⁹⁾(白血病、再生不良性貧血)などの基礎疾患がみられ、慢性に経過する消耗性疾患が多く、感染をおこしやすい状態にあつた。11~20才代においては患者はみられず、他の年代においては2~5人までの発症がみられた。なお、これらの年代で発症しているものは白血球と癌が大多数を占めている。

3. 侵入門戸

| | |
|------|-----|
| 肝・胆道 | 10例 |
| 腎・尿路 | 7例 |
| 消化器 | 7例 |
| 呼吸器 | 4例 |
| 皮膚 | 2例 |
| 膿瘍 | 2例 |
| 不明 | 7例 |

侵入門戸としては肝・胆道、尿路、消化器からの感染が24/39 (61%)を占めた。

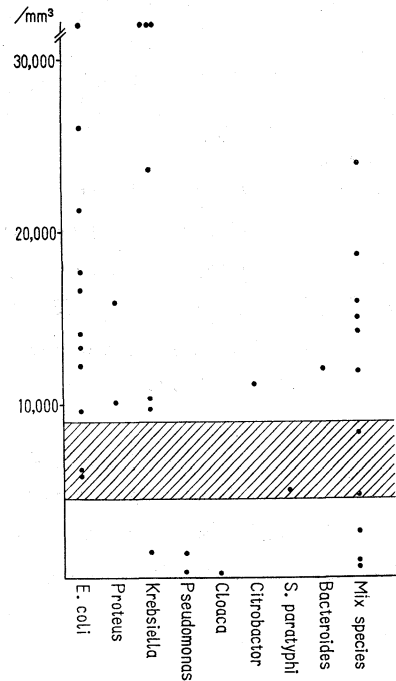
4. 臨床検査成績

a) 血液一般検査

1) 白血球数(図2)

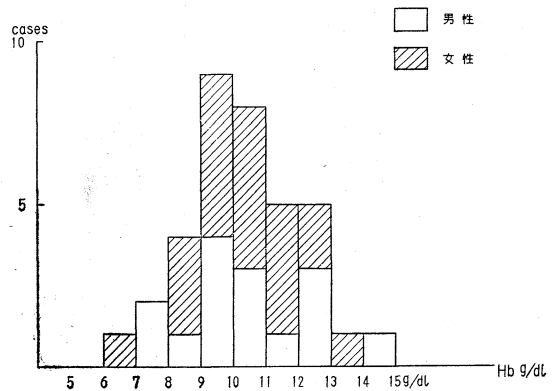
菌種別白血球数の変動を図2に示し、菌種別の平均白血球を求めたところ、Klebsiellaによるものが平均21,675/mm³と最も高値を示した。McCabeらによると、Pseudomonasによる感染で28,900/mm³と最も高値を示したと報告している

図2 菌種別白血球数



が、Pseudomonasの単独感染によるものは、われわれの症例では2例のみであるが、白血球数はいずれも6,000/mm³以下であつた。4,000/mm³以下を示したものは6例で、その内分けは白血病(3例)、再生不良性貧血、細網肉腫、火傷などである。なお、ここに含まれる白血病症例は抗腫瘍剤により治療中のものである。

図3 血色素量



2) 血色素量 (図3)

9~11 g/dlの範囲内のものが17名(47%)で、これを頂点にして左右に拡がっており、2例のみが正常範囲内にあった。色素指数はいずれも0.9~1.1の間に入り、正色素性を示した。

3) 血液像

血液疾患(白血病, 再生不良性貧血)をのぞいてほとんどすべての症例で好中球増多症や核左方移動が見られ、8例において骨髓球以上の幼若球の出現が見られ、類白血病性反応を呈した。さらに好中球には重症感染症時にあらわれる中毒顆粒やデーレ封入体がみとめられた。

4) 血小板数

血小板数は16例において検索されたが、この中で6例は血小板減少をきたす急性白血病, 再生不良性貧血でこれらには著しい減少がみられ、いずれも4万/mm³以下であった。血液疾患以外にも6例に血小板減少がみられ、0.2~7万/mm³の範囲内にあった。

b) 臨床生化学検査

1) 総蛋白と血清蛋白分画 (図4)

総蛋白は6.5~8.0 g/dlの間を正常値とみなし、プロットしてみると図4のごとく54% (17/31)に低蛋白血症がみられ、最も低値を示したものは火傷による症例の3.9 g/dlであった。この症例においては体表面からの体液の漏出が総蛋白の減少に関係していたことが考えられる。胆管癌の症例で9.0 g/dlと高蛋白血症を示すものがあつたが、 γ 分画が著しく増加し *Polyclonal hypergammaglobulinemia* の所見を呈した。

2) 蛋白分画で最も目立つ所見は、低アルブミン血症が2例を除いて全例に認められたことで、大多数の症例が2.25~3.75 g/dlの間に入る。次に目立つ変化は α_1 -分画と α_2 -分画の増加で、 α_1 -分画の増加は23/33、 α_2 -分画は16/33のごとくなり、菌血症においてはアルブミンの減少、 α_1 -および α_2 -分画の増加は重要な所見であると考えられる。 γ -分画の正常値は2才以下の乳児と他年代層を3区のごとく区別したところ、1才以下の乳児では5/13で γ -分画が増加し、10才以上の症例では9/18と半数症例が増加を示した。

3) 尿素窒素 (図5)

図4 総蛋白と血清蛋白分画

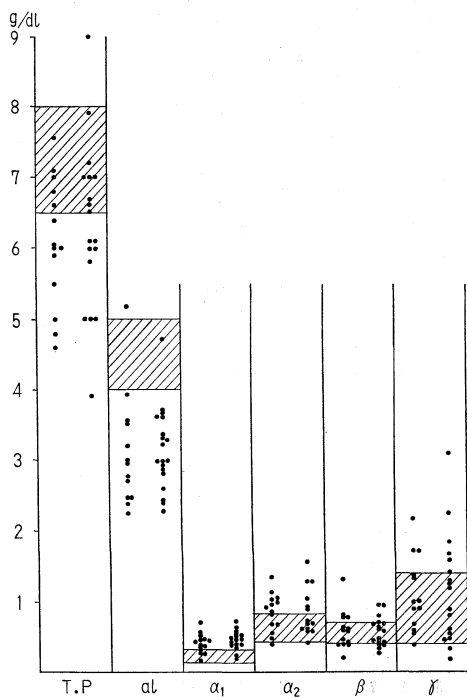
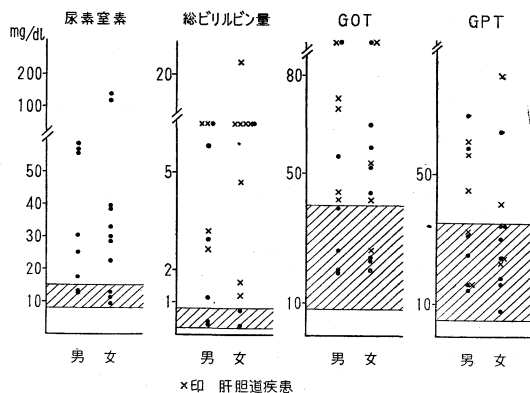


図5



尿素窒素の増加は腎障害以外にも腸管内出血, 異化作用の亢進時(火傷, 重症感染症)などで一過性に増加がみられることが知られている。われわれの症例では68%に20mg/dl以上の増加がみら

れ、平均値は40.2mg/dlであつた。これらの中、4例が急性腎不全という状態で尿毒症をおこし死亡している。

4) 血清ビリルビン, GOT, GPT (図5)

血清総ビリルビン値が2.0mg/dl以上のものが65%(15/23)もみられ、このうち肝・胆道疾患のあるものは9例含まれている。GOT, GPTに関しては図5のごとくである。

5) 電解質 (K, Na, Cl) (図6)

図6

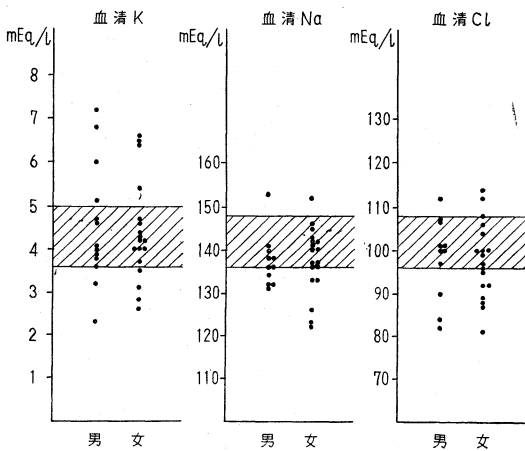
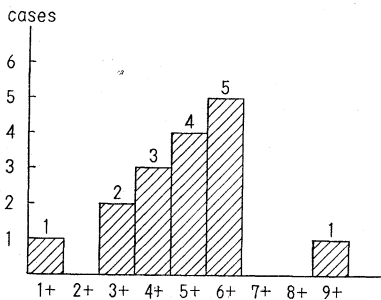


図7



電解質についてはK, Na, Clの平均値を求めたところ、K 4.4mEq/l, Na 137.3mEq/l, Cl 97.9 mEq/lで、いずれも正常範囲内にあり、目立つた所見としては6.0mEq/l以上の高K血症を呈したものが19%認められた程度であつた。

6) 血清鉄

血清鉄が感染症で減少することは知られている

表2

| 基礎疾患 | 検出菌 | 主として使用された薬剤 |
|-------------------------|--------------------------|---------------------|
| 1. 内尿道口閉鎖症 | Pseudomonas, Klebsiella | |
| 2. 気管支肺炎 | E. coli, Proteus | |
| 3. 総胆管のう腫 | Enterococcus, Klebsiella | |
| 4. 肝癌 | Klebsiella, Pseudomonas | KM, CL |
| 5. 細網肉腫 | E. coli, Pseudomonas | Endoxan, Vincristin |
| 6. 先天性回腸閉鎖症 | E. coli, Klebsiella | LCM |
| 7. 急性骨髄性白血病 糖尿病 | E. coli, Pseudomonas | CM, CET |
| 8. 先天性胆道閉鎖症 | E. coli, Klebsiella | CL |
| 9. 小腸癌 | Pseudomonas | KM, AB-PC |
| 10. 火傷 | Pseudomonas | CET, KM |
| 11. 急性リンパ性白血病 | Cloaca | Predonine |
| 12. パラチフス | S. paratyphi A | CM |
| 13. 胃癌 | Bacteroides | AB-PC, CL |
| 14. 巨大結腸症 | Klebsiella | AB-PC |
| 15. 頭部皮下膿瘍 | E. coli | AB-PC |
| 16. 急性赤白血病 | Klebsiella | SM, AB-PC |
| 17. 再生不良性貧血 | Klebsiella | SM, CER, KM |
| 18. 脳血栓症 | Klebsiella | CM |
| 19. Wilm's tumor | Klebsiella | KM, CET, AB-PC |
| 20. 先天性胆道閉鎖症 | Klebsiella | KM, AB-PC |
| 21. 胆道癌 | Klebsiella | Tc |
| 22. 膿皮症 | Proteus | CM |
| 23. 壊死性胆管炎, 糖尿病 | Proteus | KM, AB-PC |
| 24. 胃ポリープ | E. coli | |
| 25. 免疫不全症候群 (胸腺発育不全) | E. coli | CET |
| 26. 胃癌 | E. coli | |
| 27. 脾頭部癌 | E. coli | KM |
| 28. 肝硬変 | E. coli | CET |
| 29. 胆管癌 | E. coli | CET |
| 30. 先天性胆道閉鎖症 | E. coli | AB-PC |
| 31. 慢性腎盂腎炎 | E. coli | CM |
| 32. 急性前骨髄性白血病 | E. coli | |
| 33. 胆のう炎 | Proteus | CM |
| 34. 急性骨髄性白血病 | Cloaca, E. coli | |

が、検索されたわれわれの5症例ではいずれも血清鉄は著しい低値を示し、その平均値は38 γ であつた。なお、血清鉄はバンフェナンスロリン法で測定され、正常値は70～130 γ /dlである。

c) 血清検査 (CRP) (図7)

CRPの検査は18例におこなわれ、図7のごとく分布した。

5. 基礎疾患 (表2)

基礎疾患は検出菌、使用された薬剤とともに表2のごとくあらわした。

6. 原因菌による菌種別死亡例 (表1)

表1に示したごとくである。

考 按

現在まで Gram 陰性桿菌菌血症については多数の統計学的研究や症例報告が発表されているが、しかし、これらの多くは臨床症状や治療が中心になつており、検査データを中心に分析し、検討を試みた論文は少ないので、ここでは検査データを主にした考察を行なつた。Gram 陰性桿菌は1969年1月～1971年3月までの2年3カ月間に39例検出されたが、*E. coli* 33% (16/48), *Klebsiella* 31% (15/48), *Pseudomonas*⁹⁾, *Proteus* などが多く検出され、諸氏の成績に一致した結果が得られた。嫌気性菌による感染は *Bacteroides* の1例のみであつたが、McHenry は Gram 陰性桿菌菌血症で嫌気性 Gram 陰性桿菌の頻度は5.5%, Sinkovics は2.2%であつたという。年令的分布では1才以下の乳児に特に多く全体の46%を占めた。この期間においては全体の46%を占めた。この期間においては生体の防禦能低下¹⁰⁾ (免疫グロブリンの低値、白血球喰食能の低下) や先天性奇形のある虚弱児の存在をみのがすことは出来ない。60才以上の年令において菌血症の頻度が増加することは Dupont, McCabe などにより記述されているが、われわれの症例においても60才代に第2のピークがあつたが、他年代と比較してきわだつて多くなく、各年代に均等に分布している。少年期や青年期には発症が少ないが、この年代における発症例には基礎疾患に白血病があつた¹¹⁾。白血病や癌などでは年代を問わず同程度に菌血症が発症し

ていることを図1は示す。

侵入門戸に関しては McHenry, McCabe らの報告によると尿路系からの侵入が最も多いと発表しているが、われわれの症例では肝・胆道系よりの感染が最も多く、福永ら¹²⁾の報告に一致せる成績が得られた。これら施設により扱う患者対象群が異なり、これらの条件によつて差があらわれることも考えられる。白血球数は24/37 (64%) で10,000/mm³以上を示し、20,000/mm³以上のものは8/37 (21%) であり、最高は *Klebsiella* による敗血症患者で48,000/mm³を数えた。

いずれにしても白血球数を論ずるさいには基礎疾患を考慮しないわけにはいけない。すなわち、抗腫瘍剤で治療中の症例においては、これら薬剤が骨髄抑圧性に作用し、白血球数の減少を招くし、再生不良性貧血でも当然著しい減少を示す。白血球減少症のある患者では細菌感染症において白血球数の増加は顕著ではない。Gram 陰性桿菌による感染症で白血球減少症のおこることも知られているが、われわれの経験した症例では血液疾患を除外したら、火傷で *Pseudomonas* による菌血症をおこした症例のみであつた。McCabe からも3,600/mm³以下は血液疾患を除外したら認められなかつたという。血液形態学的に重症感染症においては好中球に中毒顆粒が見られるが、これは白血球のターン・オーバーが亢進しているため成熟期間の短縮の結果あらわれるものといわれる。白血球減少症のある症例にもこの所見が得られるので、形態学的観察で中毒顆粒の存在にも注意する必要があると考えられる。

感染症においては多くの症例に貧血がみられるが、自験例でも血色素は2例を除いて、いずれも13g/dl以下であり、Gram 陰性桿菌による菌血症では共存所見とも考えられた。

貧血の有無は栄養状態のパロメーターであり、事実、貧血があると感染症にかかりやすい。Abramson¹³⁾らは妊婦を細菌尿のあるものと、ないものに区別し、前者では血色素量の低いことを述べている。総蛋白量では54%に低蛋白血症がみられたが、これは感染症に基づく異化作用の亢進と経

口摂取量の不足が原因していると考えられる。蛋白分画ではアルブミンの減少は総蛋白と同様に考えられる。α₁-分画の増加はアルブミンの減少を補なうため、代償的にα₁-糖蛋白、α₁-アンチトリプシンなどが増加するためといわれ、α₂-分画はセロプラスミン、ハプトグロビンといった炎症時において増加する血清蛋白が反応性に増加しているためである。γ分画の増加は半数近い症例にみられたが、いずれも *Polyclonal hypergammaglobulinemia* の所見を示し、遷延せる炎症性疾患の存在したことを示唆している。血液化学検査では尿素窒素、総ビリルビン、GOT、GPTの増加がみられた。尿素窒素の平均値は40.2mg/dlであつたが、Hodginらは菌血症の症例40%に50mg/dl以上の増加がみられたという。血清ビリルビン値の上昇は、McCabeは7%としているが、われわれはビリルビンが検査された約半数以上の症例で高率に過ビリルビン血症の存在することを知つた。

Bernsteinら¹⁴⁾は菌血症において肝細胞障害がおこり、グルクロン酸抱合能の低下に基づく胆汁排泄障害が現われてくるという。

さらにGOTについては肝疾患を除外した患者群で40単位以上のものが50%に存在したことは感染により組織破壊がおこり、各臓器や組織の細胞より酵素逸脱がおこると考えられる。菌血症においては電解質では高K血症や低Cl血症が問題になり、McCabeは上記電解質において半数以上の人に異常を認めたと述べているが、われわれの症例では少数の症例に高K血症の存在したことを除き特記すべき所見は得られなかつた。血清鉄は感染症の場合には低下するといわれるが、検査された5症例の平均値は38γと著しく低値を示した。どうして血清鉄が低値を示すか、という点については貯蔵鉄からの動員が低下するためといわれ、これは鉄運搬体であるトランスフェリンの低下に関係していると考えられる。なお、トランスフェリンとアルブミンとは増減をともにするといわれる。血清CRPは組織の破壊やえ死のある時に陽性を示すがα糖蛋白群とよく相関するといわれる。CRPは2例を除いて陽性を示したが、陰性

に出た2症例については原因は不明であるが、組織破壊の程度の少ないことや生体反応の弱いことなども原因としてあげられる。なお、陰性血清の中にも非動化により陽性転化するものがあると松田ら¹⁵⁾はいう。

Gram 陰性桿菌の死亡率は年々増加傾向にあるといわれるが、われわれの症例では23/39 (58%)であり、菌種別死亡率では *Pseudomonas* 2/2, *Klebsiella* 6/8, *E. coli* 7/12, *mixed species* 7/12などが高い死亡率を示し、白血球数が3,000/mm³以下を示した5症例は全員死亡した。以上、Gram 陰性菌菌血症の症例について、原因菌、検査データ、死亡率などについて検討した。

まとめ

1) Gram 陰性菌による菌血症では原因菌として *E. coli*, *Klebsiella* が他菌種に比較して非常に多かつた。侵入門戸としては肝胆道、尿路消化管が多かつた。年令的発生件数は乳児、老人に多かつた。検査所見では低蛋白血症、貧血、高ビリルビン血症、尿素窒素、GOTの高値、高頻度のCRP陽性率が認められた。死亡率は高く、とくに白血球数の低下しているものにおいて予後が悪かつた。

文 献

- 1) McCabe, W.R. and Jackson, G.G.: Gram-Negative Bacteremia., I) Etiology and Ecology. II) Clinical, Laboratory, and Therapeutic Observations. Arch. Int. Med., 110: 847—864, 1962.
- 2) Hodgin, U.G. and Sanford, J.P.: Gram-Negative Rod Bacteremia. Am. J. Med. 39: 952—960, 1965.
- 3) Curtin, J.A.: *Pseudomonas* Bacteremia: Review of Ninety-one cases. Ann. Int. Med., 54: 1077—1107, 1961.
- 4) 古屋暁一: グラム陰性桿菌敗血症, 日伝染会誌, 17: 896—904, 1966.
- 5) Dupont, H.L. and Spink, W.W.: Infections due to Gram-Negative Organisms: An analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minesota Medical Center, 1958—1966. Medicine, 48: 307—332, 1969.
- 6) Talbot, C.H.: Septicemia due to Gram-Negative Bacilli. Lancet, 1: 668—670, 1962.
- 7) Last, P.M. and Harrison, P.A.: Bacteremia

- after Urological Instrumentation. *Lancet*, 1, 74—76, 1966.
- 8) Miller, S.P.: Infectious syndrome of Leukemias and Lymphomas. *Am. J. Med.*, Oct., 420—428, 1963.
- 9) Freid, M.A. and Vosti, K.L.: The Importance of Underlying Disease in Patients with Gram-Negative Bacteremia. *Arch. Intern. Med.*, 121: 418—423, 1968.
- 10) Gitlin, D. and Michael, J.G.: Transient 19S Gamma-Globulin Deficiency in the Newborn Infant, and Its significance. *Pediatrics*, 197—208, 1963.
- 11) Bodey, G.P.: Multiple Organism Septicemia in Acute Leukemia. *Arch. Intern. Med.*, 116: 266—272, 1965.
- 12) 福永和雄ほか: Gram 陰性桿菌血症症例について, *日伝染会誌*, 36: 550—551, 1963.
- 13) Abramson, J.H.: Bacteriuria and Hemoglobin levels in Pregnancy. *J.A.M.A.*, 215: 1631—1638, 1971.
- 14) Bernstein, J. and Borwn, A.K.: Sepsis and Jaundice In Early Infancy. *Pediatrics*, 873—882, 1962.
- 15) 松田重三ほか: CRP 試験における血清不活化の意義 (第2報), *臨床病理*, 19 (補冊): 471, 1971.

Gram-Negative Bacteremia

Itaru FURUTA, Minoru KUWASHIMA, Akira HORIKOSHI and
Toshio TUCHIYA

Department of Clinical Pathology, Nihon University School of Medicine

Between January 1, 1969 and March 31, 1971, 39 patients with gram-negative bacteremia were studied for distribution of bacterial species, portal of entry, occurrence of bacteremia by age and sex and clinical laboratory data.

Gram-negative bacteremia due to *E. coli* and *Klebsiella* was more frequently detected. Biliary and urinary tracts were most frequently recognized to be the portal of entry.

Occurrence of bacteremia was prominent in the less than 1-year-old group.

Laboratory data showed hypoproteinemia, slight to moderate anemia, elevated serum GOT, BUN, serum bilirubin and leucocytosis. Complicated with the bacteremia were diseases such as leukemia, biliary tract disease, carcinoma and diabetes mellitus. The mortality rate was high, especially among leucopenic patients.