Hafnia alvei による敗血症性ショック, DIC を呈した 肺癌(扁平上皮癌)術後患者の1例

長崎労災病院内科

真崎 宏則¹⁾ 井手 政利 持永 俊一 同 検査科細菌室

川内 安二 福田 勝行 塚本 憲子

長崎大学熱帯医学研究所内科

渡辺貴和雄 高橋 淳 永武 毅 松本 慶蔵
¹¹現 長崎大学熱帯医学研究所内科

(平成3年3月4日受付) (平成3年4月4日受理)

Key words: Hafnia alvei, Septic shock, Lung cancer

緒言

Hafnia alvei は、腸内細菌の定義に示された性状をもつグラム陰性の桿菌であり $^{1)2)$ 、Enterobacter-Klebsiella-Serratia-Hafnia Groupに属している。本菌はヒトや動物の糞便、土壌、下水、水、乳製品等に広く分布しており $^{1)2)$ 、その病原性がきわめて低いことから、臨床的に起炎性が問題となることは少ない $^{3)\sim6}$ ・まして、本菌による敗血症の報告はきわめて少ない 718 ・今回私どもは、肺癌術後局所再発患者において本菌による気道感染から敗血症をおこしショック、DICを合併した極めて稀な重症例を経験し得たので報告する。

症 例

患者:63歳, 男性. 保険取扱業.

主訴:血痰, 発熱, 呼吸困難.

家族歷:母,肺癌,

既往歴:昭和23年肺結核にて入院。昭和38年, 肺結核にて左下葉区域切除術を受けた。この頃よ り通年性に咳嗽、喀痰あり。昭和58年より高血圧 で治療中であった。

別刷請求先:(〒852)長崎市坂本町12番4号 長崎大学熱帯医学研究所内科

真崎 宏則

生活歴:タバコ20本/日を42年.日本酒30歳から2合/日.

現病歴:昭和62年2月20日少量の血痰があり, 3月2日再度血痰が出現したため近医を受診し た. 同医にて右肺門部に異常陰影を指摘され3月 11日当科を受診した。喀痰細胞診にて扁平上皮 癌と判明し3月12日当科第1回目入院となった。 肺癌 (右上葉 T₄N₂M₀, Stage IIIB) の診断にて 3 月27日 N 大学第1外科に転院となり右上葉切除 術および上大静脈と右肺動脈再建術を受けた後、 縦隔リンパ節転移に対して放射線照射(Total 5, 100rad) を施行された。同外科退院後は当科外来 に通院していたが、昭和63年11月より顔面浮腫と 嗄声が出現したため、昭和64年1月5日、当科第 2回目入院となった。上大静脈症候群、肺癌術後 再発と診断し、1月28日 N 大学第1外科第2回目 入院となった。2回目の上大静脈再建術後当科外 来に通院していたが,4月中旬より少量の血痰が 出現し、6月中旬より発熱、呼吸困難の増強もみ られたため、6月25日当科第3回目入院となった。

入院時現症

脈拍;114/分,整.呼吸数;34/分,浅表性.血 圧;140/80mmHg,体温;39℃.

結膜に貧血, 黄疸なく, 咽頭に発赤, 腫脹なし.

ロ唇チアノーゼなし. 表在リンパ節腫脹なし. 心雑音なし. 両側前胸部に呼気性乾性ラ音聴取. 肝脾腫なし. 下腿浮腫なし.

神経学的所見に異常なし.

検査成績

入院時検査成績を Table 1 に示す. 入院時末梢

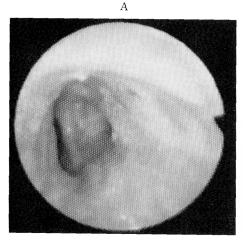
Table 1 Laboratory data on admission

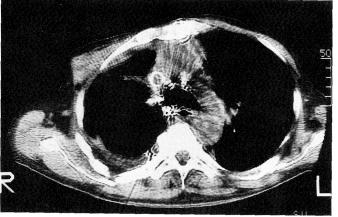
(Inflammatory marker)		(Feces)		
CRP	(5+)	Occult bloo	d (-)	
ESR	17 mm/1h	(Chemistry)		
(Peripheral blood)		GOT	17 K.U.	
WBC	$3,500 / mm^3$	GPT	12 K.U.	
Stab	50 %	LDH	249 W.U.	
Seg	30 %	CPK	16 IU/L	
Lym	13 %	T-Bil	$0.4\mathrm{mg/dl}$	
Mo	7 %	TP	$5.5\mathrm{g/dl}$	
RBC	$489 \times 10^4 \ / \text{mm}^3$	Alb	55.4 %	
Hb	$12.8\mathrm{g/dl}$	α_2 -G	12.5 %	
Ht	40 %	γ-G	18.0 %	
Plt 1	$6.1 \times 10^4 \ / \mathrm{mm}^3$	BUN	$13.7\mathrm{mg/d}$	
(Coagulation)		Cr	$0.59\mathrm{mg/dl}$	
Bleeding time		(Serology)		
	2.5 min	ASLO	12 Todd	
Coagulation time		Cold aggl.	$\times 32$	
	1.0 min	IAP	$800 \mu \mathrm{g/ml}$	
Prothrombin time		(Tumor marker)		
	12.2 sec	SCC	$4.3\mathrm{ng/ml}$	
Fibrinoge	en 325 mg/dl	NSE	12 ng/ml	
S-FDP	$<10 \mu\mathrm{g/dl}$	CA19-9	7 U/ml	

Table 2 Biochemical characteristics of the isolated strain

T. (C.1)	Result			
Test or Substrate	Sputum	Blood	Feces	
D-Adonitol	_	-		
Arginine dihydrolase			_	
Citrate utilization	~		_	
D-Glucose gas production	+	+	+	
Hydrogen sulfide	~		_	
Indole production		-	_	
Lysine decarboxylase	+	+	+	
Motility	+	+	+	
Ornithine decarboxylase	+	+	+	
Sucrose		-	_	
Urease		_	_	
Voges-Proskauer	+	+	+	
L-Arabinose	+	+	+	
myo-Inositol		_	_	
Lactose	~		_	
Malonate		_	_	
D-Mannitol	+	+	+	
Raffinose	~	_	_	
L-Rhamnose	+	+	+	
Salicin	~	_	_	
D-Sorbitol	-	_	_	
D-Xylose	+	+	+	
Trehalose	+	+	+	
Cellobiose	+	+	+	
Dulcitol	-	_	_	
Erythritol	_	_	_	
Maltose	+	+	+	
Esculin hydrolysis	_	_	_	

Fig. 1 Bronchofiberscopy and CT scan of thorax before admission A: Bronchofiberscopy revealed necrotic tissue of trachea. B: CT scan of thorax showed artificial vessels are very near the tracheal wall.





В

感染症学雑誌 第65巻 第9号

血で白血球の増多はなかったが、明確な核の左方移動を認めた。生化学検査で α_2 -globulin が上昇しており、血清 CRP は (5+) であった。臨床分離菌の同定結果を Table 2 に示す。

気管支鏡所見 (Fig. 1A).

入院3週間前に外来で施行した気管支鏡で気管の右前方に大きな白苔を有する軽度の陥凹性病変を認めた。同部のbrushingの結果はClass V (Squamous cell carcinoma)であり、肺癌の術後再発と考えられた。

胸部 CT 写真 (Fig. 1B).

気管の右前方に気管に接するように人工血管を 認めた.

胸部 X 線写真 (Fig. 2A, B).

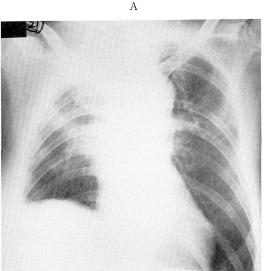
入院時および経過中の胸部X線写真では明らかな浸潤影を認めなかった。

臨床経過 (Fig. 3).

入院時にみられた発熱の感染巣として肺炎をまず疑ったが胸部 X 線上明らかな浸潤影は認められなかった。しかし発熱および血痰の原因として気道感染が十分考えられ Sulbactam/Cefoper-

azone (SBT/CPZ) 1回2g, 1日2回点滴投与 と止血剤の併用をおこなった。SBT/CPZ 投与後 すみやかな下熱と血痰の減少を認め、検査成績上 も CRP が(1+) まで改善したため中止した。 7 月中旬特に血痰の増量はなかったが、38度台の発 熱がみられたため、気道感染を疑い Clavulancic acid/Amoxicillin(CVA/AMPC) 1 回 375mg, 1 日3回経口投与をおこなった。喀痰グラム染色で fibrous tissueと少数のグラム陰性桿菌および cell debris を認め9, 喀痰定量培養10)では, 入院時 に10⁶/ml order みられた Hafnia alvei が10⁷/ml order に増えており、本菌が起炎菌と考えられた。 CVA/AMPC にて一旦下熱したものの, 本剤投与 中(6/15)に再度熱発したため、抗生剤の移行が 不十分な病巣があると考え Flomoxef (FMOX) 1回1g, 1日2回点滴投与に変更した。変更後も 微熱と少量の血痰がみられたが, CRP および核左 方移動の改善を認めた。しかし、FMOX 投与中の 7月22日胸部 X 線上浸潤影はなく, 39℃台の spiking fever が出現したため静脈血培施行後 Ceftazidime(CAZ) 1回1g, 1日2回点滴投与に変更

Fig. 2 A: Chest X-ray on admission. Because of postlobectomy right lung revealed volume loss. We can't see any infiltrative shadow. B: In the present photograph, chest X-ray in patient with septicemia showed infiltrative shadow in the left upper lung field which is an artifact produced during taking the photograph from X-ray film taken by a portable machine.





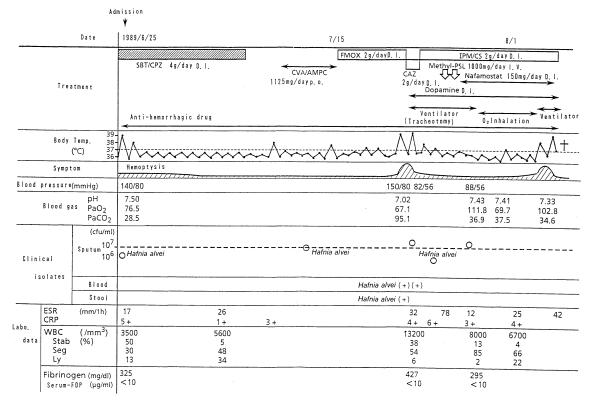
В

平成3年9月20日

Fig. 3 Clinical course

Case M.K. 63 yr. Male

#1 Hafnia alvei septicemia, #2 Lung cancer, #3 Old pulmonary tuberculosis



した。同日夕方に大量の喀血があり、急性の CO2 narcosis を生じたため、気管支ファイバーを用い 気道確保および Thrombin による止血をおこ なった後人工呼吸器 (ベネット MA-2) を装着し た. 気管支ファイバーにて気管下部から右主気管 支にかけて腫瘍壊死による大きな空洞形成と人工 血管が観察された。翌7月23日も同様の発熱が続 くため Imipenem/Cilastatin (IPM/CS) を1回1 g, 1日2回点滴投与した。下熱後血圧低下が続 き,ショックの治療も並行して行なった.経過中 Disseminated intravascular coagulation (DIC) も疑われ Nafamostat の持続点滴を併用した。今 回の Spiking fever 時の静脈血培養で Hafnia alvei が 2 日連続陽性で、本菌による敗血症性 ショックと診断した。治療により1度は人工呼吸 器を離脱することができたが8月5日大量の喀血 がもとで死亡した.

考 察

今回私どもは、担癌患者において敗血症の起炎 菌としてきわめて稀な Hafnia alvei による敗血 症およびショック, DIC を経験した。本例は、肺 結核の既往にくわえ, 肺癌根治目的および上大静 脈症候群のための2度の手術歴と術後放射線治療 歴があり、 剖検所見では癌病巣周囲の線維化が非 常に強かった。このため癌の外方への発育が困難 であり内方へ進展した可能性がある。この特殊な 状況を踏まえると本例の敗血症の成因は、肺癌術 後の人工血管の使用と肺癌再発部位周囲の高度の 線維化のため同部への抗生剤の移行が不十分で, 病理組織像で確認こそできなかったが癌再発部位 に Hafnia alvei が持続感染していた可能性が高 い。後日施行した臨床分離株および剖検時分離株 の MIC 成績を Table 3に示したが、本菌は FMOX, IPM/CS に感受性があったにもかかわら

Antibiotics		Specimen			
		Sputum	Blood	Stool	Bronchial secretion of RLLB from autopsy
	CPZ 0.78 3.13	3.13	3.13	1.56	
MIC (μg/ml)	SBT/CPZ	12.5	25	25	25
	FMOX	0.39	1.56	1.56	3.13
	CAZ	6.25	12.5	12.5	12.5
	IPM/CS	0.39	0.39	0.2	0.2
	CVA/AMPC	25	50	25	25

Table 3 The MICs of test drugs against 4 *Hafnia alvei* strains in respective clinical specimens

RLLB: right lower lobe bronchus, CPZ: cefoperazone, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, FMOX: flomoxef sodium, CAZ: ceftazidime, IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin

ず除菌できなかった事実はこれを裏付けるものと 考えられた。 文献的には、本菌による敗血症の報 告はきわめて少なく、1969年のGarth W. Englund⁷⁾と1988年の Harley⁸⁾らの報告をみるに すぎない. Garth W. Englund は58歳の男性で急 性心筋梗塞後に本菌による persistent septicemia を経験したと述べ、その成因として Infectious endocarditis の存在を挙げている. Harley らは, 生後20日の新生児で本菌による敗血症を報告して おり、Necrotizing enterocolitisのような Invasive disease が敗血症成立のために必要であるこ とを述べている。本例では、剖検所見で限局化さ れた肺癌再発部位以外に敗血症の原発巣となり得 る病変はなく,人工血管周囲に肺癌の再発と気管 気管支系への Invasion が認められたことより同 部が敗血症の原発巣と考えられた。近年、肺癌の 集学的治療がなされるようになり、以前は生存不 可能であった状態でも生存が可能となっている. 本例では1回目の根治術後人工血管を用いた血行 再建術が施行されており、再発癌による上大静脈 症候群に対しても2回目の血行再建術が行われて いたため腫瘍壊死による大喀血のときに生命が維 持されたという通常では考え難い状況が生体内に 認められた。今後,医療技術の進歩とともにこの ような症例が増えてくる可能性もあり、手術歴を 有する担癌患者の感染症の化学療法にはこれまで 以上に十分な注意が必要であると思われた。

おわりに

今回,通常病原性がほとんどないと考えられ, 敗血症の起炎菌としてもきわめて稀な Hafnia alvei による敗血症を経験し、その発症が今日の医療技術の進歩と関係があると思われた。

なお,本症例は第59回日本感染症学会西日本地方会総会 (大分,1989年12月)で報告した.

謝辞:今回本症例を検討するためにあたり御助言をいただきました佐賀医科大学病理学教室戸田修二先生に深謝致します。

文 献

- Mφller, V., et al.: Distribution of aminoacid decarboxylases in Enterobacteriaceae. Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand., 35: 259,
- Sakazaki, R.: Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Vol. 1, Baltimore, Williams & Wilkens, p. 484—486, 1984.
- 3) Fields, B.N., et al.: The so-called "Paracolon" bacteria, a bacteriologic and clinical reappraisal. Am. J. Med., 42:89—106, 1967.
- 4) Washington, J.A. II, et al: Bacteriologic and epidemiologic characteristics of *Enterobacter hafniae* and *Enterobacter liquefaciens*. J Infect Dis 124(4): 379—386, 1971.
- 5) Mojtabaee, A., et al.: *Enterobacter hafnia* meningitis. J. Pediatrics, 93: 1062—1063, 1978.
- 6) Caravalho, J. Jr., et al.: Endogenous endophthalmitis due to *Salmonella arizonae* and *Hafnia alvei*. South. Med. J., 83(3): 325—327,
- 7) Englund, G.W.: Persistent septicemia due to *Hafnia alvei*. Am. J. Clin. Pathol., 51:717—719,

1210 真崎 宏則 他

1969.

- 8) Ginsberg, H.G., Goldsmith, J.P.: *Hafnia alvei* septicemia in an infant with necrotizing enterocolitis. J. Perinatology, 8: 122—123, 1988.
- 9) 原田知行, 他:慢性呼吸器感染症における喀痰炎

症細胞診一びまん性汎細気管支炎を中心として 一. 日胸疾会誌, 24(1): 30-35, 1986.

10)松本慶蔵,他:喀痰内細菌叢定量培養法,≥10⁷/mlの意義。日胸疾会誌 16(2):77-89,1978.

Hafnia alvei Septicemia with Shock and DIC in an Adult with Postoperative Lung Cancer

Hironori MASAKI, Masatoshi IDE & Shunichi MOCHINAGA

Department of Internal Medicine, Nagasaki Rosai Hospital

Yasuji KAWACHI, Katsuyuki FUKUDA & Noriko TSUKAMOTO

Department of Microbiology, Nagasaki Rosai Hospital

Kiwao WATANABE, Atsushi TAKAHASHI, Tsuyoshi NAGATAKE & Keizo MATSUMOTO Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

In Japan, we experienced the first case of *Hafnia alvei* septicemia with shock and disseminated intravascular coagulation (DIC) in an adult with postoperative lung cancer. A 63 year-old male, who had been followed up in our department since 1987, was admitted to our hospital with the complaints of fever, hemoptysis and dyspnea on June 25, 1989. After admission, he was treated with sulbactam/cefoperazone 4 g/day intravenously for suspicion of respiratory-tract infection. After antibiotic administration, the fever subsided and the general condition became almost good. The patient experienced fever again after the antibiotic was stopped. For this reason subsequent Clavulanic acid/Amoxicillin, Flomoxef, and Ceftazidime was administered, but was not effective. Therefore septicemia was suspected and blood culture was done. The bacteria isolated from blood culture was identified as *Hafnia alvei*. *Hafnia alvei* is a gram-negative organism belonging to the *Enterobacteriaceae* family and quite rare pathogen in human.