

剖検より検討した菌血症の感染の合併 —真菌血症と真菌臓器感染のちがい—

新潟大学医学部第2内科

和田 光一 瀬賀 弘行 石塚 修
吉川 博子 塚田 弘樹 荒川 正昭

(平成6年3月7日受付)

(平成6年3月28日受理)

Key words: bacteremia, fungemia, deep mycoses,
Trichosporon beigelii, autopsy

要 旨

菌血症剖検例63例を解析し、感染の合併について検討した。対象例のうち、36例に細菌感染、27例に真菌感染、7例にサイトメガロウイルス感染を認め、臓器感染を認めなかった症例は10例であった。真菌感染の内訳は、酵母様真菌17例、アスペルギルス13例、ムーコル1例であった。好発臓器は、肺、腎、肝で、肺における感染合併頻度が最も高かった。真菌感染の合併は、白血球数減少例の65%で認められ、白血球数減少例では有意に頻度が高かった。

対象例の43%に真菌による臓器感染を認めたが、これらはいずれも *Candida* 菌血症をおこしていなかった。また、*Candida* 菌血症6例の剖検結果では、いずれも酵母様真菌による臓器感染を認めなかった。したがって、大多数の *Candida* 感染においては、菌血症と臓器感染の感染経路は異なるものと考えられた。一方、*Trichosporon beigelii* による菌血症5例では、4例において肺、腎、脾、膵など多臓器に酵母様真菌による感染が認められ、培養した1例では、多臓器より *T. beigelii* が検出された。*T. beigelii* は、菌血症と全身性播種病変が一致し、予後不良であった。

近年の菌血症は、compromised host に多く発症することから、細菌以外の臓器感染を伴うことが多く、血中分離菌のみに注目して、治療を行うのは危険である。

序 文

近年本邦における菌血症の大多数は、基礎疾患を有する症例の院内発症である。私達が208例で検討した結果でも、201例は基礎疾患を有して、190例は院内発症であった¹⁾。これらの compromised host においては、菌血症とともに臓器感染あるいは真菌など opportunistic pathogen による日和見感染症を合併し、これらが死因となることも多い。実際、血中より菌が消失しても、その後も感染所見は持続し、死亡する例が認めら

れる。これらの症例においては、菌血症から波及した臓器感染、他の微生物による臓器感染まで、考慮して治療しなければ救命できない。

今回私達は、菌血症発症後30日以内に死亡し、剖検が行われた63例について、菌血症の臓器感染を検討した。また、真菌血症の多くは血管留置カテーテル由来である^{2)~6)}ことから、真菌血症が臓器感染をおこしているか否かについて、真菌による臓器感染より真菌菌血症を合併するか否かについて、特に検討した。

材料と方法

1976年より1993年までの18年間で、当科で扱った菌血症症例のべ253例のうち、発症後30日以内に

別刷請求先：(〒951)新潟市旭町1-757
新潟大学医学部第2内科学教室

和田 光一

死亡し、剖検が行われた63例を対象とした。

対象剖検例は、男子39例、女子24例、計63例で、年齢は17~81歳、平均53.8歳であった。基礎疾患は、血液疾患31例(うち白血病20例)、悪性腫瘍9例、膠原病10例、腎不全5例、肝不全4例、呼吸器疾患2例、アミロイドーシス1例で、基礎疾患を認めない症例は1例のみであった。対象例の血液より分離された菌は、*Staphylococcus aureus* 11株(うち methicillin resistant *S. aureus* 10株)、coagulase negative *Staphylococcus* 5株、*Streptococcus* 7株、*Enterococcus* 4株、*Enterobacter* 5株、*Klebsiella pneumoniae* 4株、*Escherichia coli* 3株、*Pseudomonas aeruginosa* 12株、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌6株、*Listeria monocytogenes*、*Neisseria meningitidis*、*Eikenella corrodens*、嫌気性菌各1株、真菌11株であった。

これらの症例の剖検所見を retrospective に検討し、臨床検査とともに解析した。

成 績

1. 臓器感染の頻度

臓器感染を認めた症例は、53例(84.1%)であった。その内訳は、一般細菌の感染36例(うち膿瘍7例)、結核1例、真菌感染27例、サイトメガロウイルス感染7例、ヘルペスウイルス感染2例であった。臓器感染を認めなかった症例は10例であった。

真菌感染の内訳は、酵母様真菌17例、アスペルギルス13例、ムーコル1例であった。

(1) 感染臓器と起炎微生物

主な臓器の細菌感染は、肺27例、肝6例、腎10例、上部消化管3例、下部消化管4例に認めた。うち膿瘍は、肺6例、肝3例、腎6例、下部消化管1例であった。結核は、肝、腎に認めた。偽膜性腸炎を5例で認めた(Table 1)。

真菌の臓器感染は、酵母様真菌を肺13例、肝6例、腎6例、上部消化管7例、下部消化管5例に認めた。アスペルギルスは、肺12例、肝5例、腎3例、上部消化管2例、下部消化管1例で認めた。ムーコルの1例は、肺、腎に認めた(Table 2)。

サイトメガロウイルスは、肺5例、腎1例、上部消化管2例、ヘルペスウイルスは、肺1例、肝

Table 1 Bacterial organ infection in 37 autopsy cases with bacteremia

	Lung	Liver	Kidney	Esophagus ~Stomach	Duodenum ~Colon
Bacterial	28	6	10	3	4
(Abscess)	6	3	6		1
Tuberculosis		1	1		
Pseudomembranous colitis					5

Table 2 Deep mycoses in 27 autopsy cases with bacteremia

	Lung	Liver	Kidney	Esophagus ~Stomach	Duodenum ~Colon
Yeast	13	6	6	7	5
<i>Aspergillus</i>	12	5	3	2	1
<i>Mucor</i>	1		1		

Table 3 Relationship between leucocyte counts and organ infection in 62 autopsy cases with bacteremia

WBC (/μl)	<4,000	4,000~8,000	8,000<
Bacterial infection	12(52.2%)	5(50%)	19(65.5%)
Tuberculosis		1	
Fungal infection	15(65.2%)	3(30%)	9(31.0%)
Yeast		7	8
<i>Aspergillus</i>		9	2
<i>Mucor</i>		1	
CMV infection		1	5
Herpes infection		1	1
No organ infection		2	5
Total		23	29

1例、上部消化管2例に認めた。

(2) 白血球数と起炎菌微生物

菌血症発症時の白血球数は、4,000/μl未滿23例、4,000~8,000/μl 10例、8,000/μl以上29例、不明1例であった。この3群について、起炎微生物との関係を検討した。一般細菌は、4,000/μl未滿の群で12例、8,000/μl以上の群で19例認めた。真菌は、4,000/μl未滿の群で15例、8,000/μl以上の群で9例認めた。サイトメガロウイルスは、8,000/μl以上の群で5例認めた(Table 3)。

白血球数と真菌感染の有無の関連を検討すると、白血球数4,000/μl未滿の群では65.2%に認められたのに比し、4,000/μl以上の群では30.7%に

Table 4 Relationship between leucocyte counts and deep mycoses in 62 autopsy cases with bacteremia

WBC (μ l)	<4,000	4,000 \leq	Total
Deep mycoses (+)	15 (65.2%)	12 (30.7%)	27
Deep mycoses (-)	8	27	35
Total	23	39	62

(p<0.01)

Table 5 Relationship between blood culture and organ infections in 11 autopsy cases with fungemia

Blood culture	Infection (organ)
<i>C. albicans</i>	(-)
<i>C. glabrata</i>	(-)
<i>C. albicans</i>	Bacteria (Lung)
<i>C. albicans</i>	Bacteria (Cholecyst)
<i>Candida</i> spp.	Bacteria (Kidney, Spleen, Cholecyst)
<i>Candida</i> spp.	Bacteria (Lung)
<i>T. beigeli</i>	Yeast (Lung, Liver, Kidney, Spleen, Pancreas, Myocardium, Thyroid, GI tract), Bacteria (Lung)
<i>T. beigeli</i>	Yeast (Lung, Kidney, Spleen, Pancreas, Thyroid, GI tract), CMV, Herpes (Lung)
<i>T. beigeli</i>	Yeast (Lung, Liver, Kidney, Spleen)
<i>T. beigeli</i>	Yeast (Lung, Liver, Kidney, Spleen)*
<i>T. beigeli</i>	Tuberculosis (Lung, Kidney, Spleen, Pancreas, Marrow, Lymphonodus, GI tract)

**T. beigeli* isolated from culture

しか認められず、4,000/ μ l未達の群では、真菌感染合併の頻度が有意に高かった (Table 4)。

2. 真菌血症と真菌臓器感染

菌血症症例のうち、血液培養より真菌を検出した症例は31例で、死亡例は15例であった。剖検対象例は、11例であった。

剖検対象例のうち、カンジダ属による菌血症は6例で、*Candida albicans* 3例、*Candida glabrata* 1例、*Candida*属2例であった。カンジダ菌血症6例の剖検所見は、臓器感染を認めない例2例、細菌の臓器感染を認める症例4例で、真菌による臓器感染は認められなかった (Table 5)。

一方、*Trichosporon beigeli*による菌血症は5例で、4例で肺、腎、脾、膵など多臓器に酵母様真菌による感染が認められた。このうち1例で培養が行われたが、肺、肝、腎、脾より*T. beigeli*が

検出された (Table 5)。

考 察

最近、本邦での菌血症は compromised host で発症することが多く、多種類の微生物による感染症を合併することが多い。従って、血液培養の分離菌のみに目を奪われてはならないし、血液培養が陰性になっても臓器感染の持続に注意しなければならない。しかし、これらに関する近年の報告は、ほとんどが症例あるいは剖検報告であり、集計されたものは少ない。

菌血症の臓器感染は、細菌による頻度が最も高い。今回の剖検検討例63例のうち、36例 (57%) に細菌による臓器感染が認められた。これらは、菌血症の侵入門戸であったか、あるいは菌血症の結果発生した感染症であるかについては不明であるが、深部臓器感染を併発している頻度が極めて高いことから、菌血症の治療は抗菌力の強い薬剤を用いて、相当期間治療する必要がある。部位別では肺、腎、肝など、血流が豊富な臓器で多く認められる。特に、肺は細菌による臓器感染の78%を占めていた。これは、気道系より菌が侵入して菌血症をおこすことが多いのに加えて、菌血症の結果膿瘍などを形成することも多い結果であると考えられ、肺を十分に監視することは重要である。次に、腎の頻度が高いことも尿道系よりの感染と血行性転移病巣の結果であると考えられる。最近では、CTなどを用いて、肺、腎、肝の病巣を画像的に診断することが容易になったこともあり、菌血症発症時にはこれらの検査も大切である。なお、消化管の感染は、菌血症と直接関係がない例が多いと考えられるが、時にはサルモネラのように腸炎より高頻度で菌血症をおこす疾患も念頭におくべきであろう。ただ、このような症例で死亡することは、諸外国では多いが、本邦では少ないと考えられる。

本論文で特に強調したいのは、真菌血症と真菌の臓器感染の問題である。63例の剖検例のうち27例 (43%)、白血球数減少例の63%という高頻度で真菌による臓器感染が認められた。しかし、これらの症例はいずれも *Candida* 菌血症ではなかった。一方、真菌血症31例 (*Candida* 菌血症24例、

死亡9例)のうち、剖検した *Candida* 菌血症6例ではいずれも真菌による膜器感染は認められなかった。これは、*Candida* 菌血症の多くは血管留置カテーテルを侵入門戸としており、臓器感染は呼吸器系、消化管系から波及する頻度が高く、感染経路が異なっていることが強く示唆された。さらに、*Candida* による臓器感染では、菌血症を惹起する頻度は極めて低いと考えられる。当科において、3例の真菌性眼内炎を経験したが、視力障害の問題はあったが、いずれも真菌性の深部臓器病変は認めず軽快した。一般に、*Candida* 菌血症で真菌性眼内炎を合併すると、全身性カンジダ症を疑うことも多いが、眼病変に限定されていることが多く、むしろ侵入門戸を十分に検討することが重要である。*Candida* 菌血症において、剖検により真菌の臓器感染を合併する頻度が低い点については、諸家の成績とも一致している⁴⁾⁵⁾。

しかし、*T. beigelii* による菌血症は、*Candida* 菌血症と剖検所見が大きく異なっていた。本真菌は、compromised host で菌血症および全身性播種病変を惹起することが知られており⁷⁾⁸⁾、手島らは白血病症例の真菌血症で最も頻度が高いと指摘している⁹⁾。田代らによると、免疫染色にて *T. beigelii* 感染症と診断された7例は全て3臓器以上に感染巣が認められ、6例はそれまでカンジダ感染症と診断されていたと報告している¹⁰⁾。私達の検討でも、6例の *T. beigelii* 菌血症のうち、5例の剖検所見で複数臓器に酵母様真菌の臓器感染が認められ、培養した1例では肺、肝、腎より本真菌が分離された。したがって、*Candida* と異なり、*T. beigelii* を血液から分離した時は、全身性播種性真菌症を強く疑うべきであろう。通常剖検所見では、*T. beigelii* と *Candida* を鑑別することはできないので、これまで剖検で全身性カンジダ症と診断された症例のなかにはかなりの頻度で *T. beigelii* 感染症が含まれていたと推測される。*T. beigelii* 感染症による予後は不良であるので、*Candida* との鑑別は今後さらに検討すべき問題であろう。

今回の菌血症に伴う臓器感染症の検討で、細菌、真菌、ウイルスともに、最も感染症が多く認めら

れた部位は肺であった。63例の剖検所見で、肺に感染を認めたのは細菌28例、酵母様真菌13例、アスペルギルス12例、ムーコル1例、サイトメガロウイルス5例、ヘルペスウイルス1例と高頻度であった。肺においては、喀痰、気管支肺泡洗浄液、擦過細胞診、肺生検などで検体が得られやすく、起炎微生物を決定できる可能性が多いうえ、画像診断も発達しているため、この部位に注目することは今後とも最も大切である。さらに、菌血症は compromised host で発症しやすく、同時にこれらの症例では各種微生物による感染症が発症しやすいので、他の感染の合併に留意すべきであろう。特に、白血球数減少例の63%で真菌の臓器感染が認められていることは、今後の菌血症の治療方法に大きな影響を与えるものと思われる。

文 献

- 1) 和田光一, 鈴木紀夫, 川島 崇, 塚田弘樹, 尾崎京子, 荒井正昭: 最近の菌血症の増加要因と予後に関する検討. 感染症誌, 66: 620-627, 1992.
- 2) Kiehn, T.E. & Armstrong, D.: Changes in the spectrum of organisms causing bacteremia and fungemia in immunocompromised patients due to venous access devices. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 9: 869-872, 1990.
- 3) Lecciones, J.A., Lee, J.W., Navarro, E.E., Witebsky, F.G., Mashall, D., Steinberg, S.M., Pizzo, P.A. & Walsh, T.J.: Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: Analysis of 155 episode. Clin. Infect. Dis., 14: 875-883, 1992.
- 4) 磯貝泰介, 岡 慎一, 深山牧子, 浦山京子, 稲松孝思: 真菌血症51症例の臨床的検討. 感染症誌, 60: 829-833, 1986.
- 5) 中澤信八, 森 健, 日比谷一郎, 小栗豊子: 真菌血症症例84例の検討. 感染症誌, 66: 612-619, 1992.
- 6) 和田光一, 鈴木紀夫, 荒川正昭, 尾崎京子: 血管内留置カテーテルと真菌症. 臨床医, 15: 582-584, 1989.
- 7) Watson, K.C. & Kallichurum, S.: Brain abscess due to *Trichosporon cutaneum*. J. Med. Microbiol., 3: 191-193, 1970.
- 8) Walsh, T.J.: Trichosporonosis. Infect. Dis. Clin. North Am., 3: 43-52, 1989.
- 9) 手島博文, 柴田弘俊, 正岡 徹: 血液疾患と真菌感染症. 臨床医, 15: 594-597, 1989.
- 10) 田代隆良, 永井寛之, 山崎 透, 後藤陽一郎, 秋月慎一郎, 那須 勝: 播種性トリコスポロン感染症の菌学的, 免疫組織科学的研究自験9例と本邦報告例の検討. 感染症誌, 67: 704-711, 1993.

A Study of Postmortem Infectious Lesions of Bacteremia and Fungemia Patients
—Relationship between Fungemia and Deep Mycoses

Koichi WADA, Hiroyuki SEGA, Osamu ISHIZUKA, Hiroko YOSHIKAWA,
Hiroki TSUKADA & Masaaki ARAKAWA

Department of Medicine (II), Niigata University Medical School

Postmortem infectious lesions were analyzed in 63 patients with bacteremia and fungemia. Bacterial infection was found in 36 patients, deep mycoses in 27 and cytomegalovirus infection in 7. Among deep mycoses patients, yeast was noticed in 17, *Aspergillus* in 13 and *Mucor* in one. Infectious lesions were not observed in 10 cases. Fifteen cases of 23 leucopenic patients were complicated with deep mycoses.

Deep mycoses was noticed in 43% of bacteremia and fungemia patients, but not in candidemia patients. Fungemia due to *Candida* was related to blood access, however, not to deep mycoses. On the other hand, disseminated mycoses was found in 4 of 5 cases with *Trichosporon beigelii* fungemia. *T. beigelii* infection is noticeably life-threatening to the immunocompromised host.