

## グラム陰性桿菌菌血症：成人 90 症例の検討

小林 章 男

千葉大学医学部検査部 兼 第一内科学教官

三 橋 慎 一

同 泌尿器科学教室

花 岡 建 夫\*

同 第二外科学教室

佐 藤 重 明

川崎製鉄千葉病院内科

(昭和 49 年 4 月 18 日受付)

近年医療の進歩に伴ない、高令者、幼若者が治療の対象として増加してきた。またステロイド、免疫抑制剤、抗癌剤を投与されている患者、さらに放射線照射、外科的処置（尿路内操作、静脈カテーテルなども含む）をうけている患者も増加している。これらの患者では、全身性ならびに局所性に感染防禦機能が減退し、種々な感染をうけやすい。とくにグラム陰性桿菌は患者自身の腸管に常在し、また病院内環境にもしばしば存在するため、前述のように防禦能の減退した患者は、この菌によつて感染されることが多い。

グラム陰性桿菌が血中にまで侵入すると、死亡率が高く治療上重要な問題となつてくる。とくにこの菌の内毒素によりショックが惹起されると、さらに死亡率がたかまる。本報ではグラム陰性桿菌菌血症の実態を知るため、発症その他の諸因子について、成人 90 症例の解析的検討を行なつた。

## 対 象 と 方 法

検討の対象となつた患者は千葉大学病院の 74 例、および関連病院の 16 例で、1968 年から 1973 年の間に入院しており、少なくとも 1 回グラム陰性桿菌が血中から培養された症例である。小児は病態が成人と異なるのですべて除外した。患者の病状は診療記録から回顧的に検討し、記録の不完全のものは除いた。

血液培養は患者の血液を静脈または動脈から約 10ml 採取し、カルチャボトル（栄研）の No. 1, 2 または No. 1, 2, 3 に等量ずつ分注して培養した<sup>32)</sup>。分離菌の薬剤感受性試験は 3 濃度ディスク法で行ない、卍、卅

\* 現在勤務先：杏林大学医学部外科

を示した場合を感受性ありとした。

基礎疾患は MCCABE, JACKSON<sup>1)</sup> の方法に従がい、次の 3 つに分けた；急速致死病 (Rapidly fatal disease) とは急性白血病その他の急性致死的疾患を含み、致死病 (Ultimately fatal disease) とは最終的に致死である癌、慢性白血病、慢性尿毒症、肝硬変などを含ませた。腎移植患者もいちおうここに入れた。残りは非致死病 (Nonfatal disease) としてまとめた。なお生存とは血液培養が陽性の日から 1 カ月以上生きたものを示し、ショックとは出血、心筋梗塞などの症候がなく、急速に収縮期血圧が 90 mmHg 以下に降り（高血圧者では同血圧が 50 mmHg 以上に減じ）、3 時間以上持続したものをさした。

## 成 績

培養陽性者の年次および診療科別発生：千葉大病院における、小児患者を除いたグラム陰性桿菌菌血症患者の発生を示すと、Table 1 のようである。入院患者 1,000 名当りの菌血症症例数は年毎に増加の傾向がみられ、1972 年には 1,000 名当り 4 症例に達した。

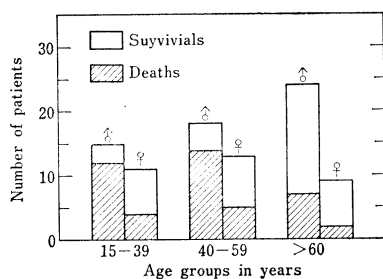
診療科別にみると、内科で最も多く、外科、泌尿器

Table 1 Yearly incidence of gram-negative rod bacteremia during a six-year period in Chiba University Hospital

| Year  | Number of cases |         |         |         |       | No. of cases per 1,000 hospital admissions |
|-------|-----------------|---------|---------|---------|-------|--|
|       | Medicine        | Surgery | Urology | Others* | Total |  |
| 1968  | 6               | 4       | 3       | 1       | 14    | 2.2  |
| 1969  | 6               | 3       | 2       | 1       | 12    | 2.2  |
| 1970  | 4               | 0       | 3       | 3       | 10    | 1.9  |
| 1971  | 10              | 6       | 3       | 2       | 21    | 3.9  |
| 1972  | 7               | 11      | 4       | 1       | 23    | 4.1  |
| 1973  | 11              | 4       | 3       | 1       | 19    | 3.3  |
| Total | 44              | 28      | 18      | 9       | 99    |  |

\* Excluding the patients of pediatrics

Fig. 1 Incidence and mortality of gram-negative rod bacteremia in relation to sex and age



科, その他の科の順に減じていた。

年齢, 性別にみた患者数と死亡率: 患者の年齢を青年 (15~39 才), 中年 (40~59 才), 高令 (>60 才) に分け, また性別に分けて患者発生数を見ると, Fig. 1 に示したようである。いずれの年齢層でも男性患者数が女性のそれより多かつた。年齢, 性別では高令男性患者で最も多く, 次いで, 中年, 青年男性の順であり, 高令女性で最少であつた。

死亡率は同じ年代では, 女性のほうが常に男性より低かつた。中年, 青年男性で死亡率が高いのにくらべ, 高令男性では低率であり, 高令女性で死亡率は最低であつた。全体の死亡率は 90 例中 44 例死亡し, 48.9% であつた。

基礎疾患, ショック合併の有無と死亡率の関係: 基礎疾患の種類およびショック合併の有無で, 患者数, 死亡率をみると, Fig. 2 のようである。菌血症患者で非致死の基礎疾患をもつたものが最も多く 43 例であつた。このうち 30% がショックを伴ない, その死亡率は 39% で, ショックを伴わなない患者の死亡率の 2 倍強に当つていた。

致死性基礎疾患をもつた菌血症は 39 例にみられ, このうちショックを伴なつたものは 46% で, この死亡率は 78% と高かつた。いつぼう, ショックを伴わなかつた患者の死亡率は 57% であつた。

急速致死基礎疾患をもつたものは 8 例で, そのうち 3 名はショックを伴なつた。しかしこの基礎疾

患をもつたものは, ショック合併の有無にかかわらず全症例死亡していた。

なおショック症例は内科で 18, 外科で 11, 産婦人科で 3, 泌尿器科で 2 症例にみられた。また年齢別では 15~20 才代で 3, 30 才代で 6, 40 才代で 8, 50 才代で 6, 60 才代で 7, 70 才代で 4 症例であり, 男 20 症例に対し女は 14 症例であつた。

分離菌種と病態との関係: 主要な分離菌は Table 2 に示したように, 大腸菌による症例が最も多く全体の 40% を占めていた。次いでクレブシエラが多く, 緑膿菌, 2 種以上の菌が同時に分離された菌血症と続いていた。

菌種と死亡率との関係を見ると, 緑膿菌による菌血症で死亡率が最も高く, 多菌種, クレブシエラによるものがこれに次いでいた。いつぼう, 大腸菌, 変形菌による菌血症では死亡率が比較的 low かつた。その他の菌種による菌血症は症例が少なすぎ, 予後は論じられなかつた。

前述のように, 菌血症の死亡率は基礎疾患に左右されるので, 緑膿菌およびクレブシエラによる菌血症の基礎疾患を調べると, とともに約 60% が致死性の基礎疾患に発生していた。これに反し, 死亡率の比較的 low かつた大腸菌および変形菌による菌血症では, 致死性の基礎疾患に発生していたものは 30% 台と有意義に少なかつた。また菌種によるショック発生率は, 変形菌を除いては著

Fig. 2 Outcome of bacteremia as correlated to severity of underlying disease with or without shock

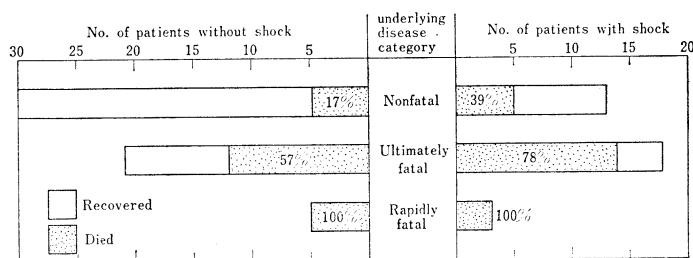


Table 2 Relationship of bacterial species, mortality, occurrence of shock and underlying disease category

| Species            | No. of case | Mortality (%) | Shock (%) | Underlying disease category (No. of case) |                   |                   |
|--------------------|-------------|---------------|-----------|---|-------------------|-------------------|
|                    |             |               |           | RF <sup>(1)</sup>                         | UF <sup>(2)</sup> | NF <sup>(3)</sup> |
| <i>E. coli</i>     | 37          | 35            | 38        | 1   | 11                | 25                |
| <i>Klebsiella</i>  | 16          | 63            | 56        | 1   | 9                 | 6                 |
| <i>Pseudomonas</i> | 11          | 82            | 45        | 2   | 5                 | 4                 |
| <i>Proteus</i> *   | 8           | 25            | 13        | 0   | 3                 | 5                 |
| Multiple           | 9           | 67            | 22        | 2   | 2                 | 5                 |

\* *P. mirabilis* : 2, *P. morganii* : 3, *P. rettgeri* : 3 Cases.

(1) Rapidly fatal disease (2) Ultimately fatal disease

(3) Nonfatal disease

Table 3 Correlation of bacterial species and portal of entry in 90 patients with bacteremia, according to hospital service

| Species                                       | Service         |         | Medicine |                  |        |                  | Surgery          |                     |                  | Urology             |         | Gynecology          |         | Others     |    | Total |
|---|-----------------|---------|----------|------------------|--------|------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|---------|---------------------|---------|------------|----|-------|
|   | Portal of entry | Urinary | Biliary  | Inapparent       |        | Peritoneum       | Biliary          | Others & Inapparent | Urinary          | Others & Inapparent | Urinary | Others & Inapparent | Urinary | Inapparent |    |       |
|   |                 |         |          | Hematolog. dis.  | Others |                  |                  |                     |                  |                     |         |                     |         |            |    |       |
| <i>E. coli</i>                                |                 | 10      | 5        | 3                | 1      | 1                | 2                | 5                   | 5                | 1                   | 3       |                     | 1       |            | 37 |       |
| <i>Klebsiella-Enterobacter</i> <sup>(7)</sup> |                 | 2       | 2        | 2                | 4      | 2                | 1                | 1                   | 4                |                     | 1       |                     |         |            | 19 |       |
| <i>Pseudomonas</i>                            |                 |         |          | 4                | 1      | 1                |                  | 2                   | 1                | 1                   |         |                     |         | 1          | 11 |       |
| <i>Proteus</i>                                |                 |         |          | 1                | 1      |                  |                  |                     | 6                |                     |         |                     |         |            | 8  |       |
| <i>Salmonella</i>                             |                 |         |          | 1                | 2      |                  |                  |                     |                  |                     |         |                     |         |            | 3  |       |
| <i>Bacteroides</i>                            |                 |         | 1        |                  |        | 1                | 1                |                     |                  |                     |         |                     |         |            | 3  |       |
| Multiple                                      |                 |         |          | 2 <sup>(1)</sup> |        | 1 <sup>(2)</sup> | 2 <sup>(3)</sup> | 2 <sup>(4)</sup>    | 1 <sup>(5)</sup> |                     |         | 1 <sup>(6)</sup>    |         |            | 9  |       |
| Total   |                 | 12      | 8        | 13               | 9      | 6                | 6                | 10                  | 17               | 2                   | 4       | 1                   | 1       | 1          | 90 |       |
|   |                 |         |          | 42               |        |                  | 22               |                     | 19               |                     | 5       |                     | 2       |            |    |       |

(1) *Enterobacter*+*Pseudomonas*, *Klebsiella*+*Pseudomonas*(2) *Klebsiella*+*Enterococcus*(3) *E. coli*+*Pseudomonas*, *Proteus*+*Enterococcus*+microaerophilic *Streptococcus*(4) *E. coli*+*Enterococcus*, *Proteus*+*Staphylococcus aureus*(5) *Klebsiella*+*Providencia*(6) *E. coli*+*Bacteroides*(7) *Enterobacter* : 3 cases

明な差はみられなかった。

菌侵入門：全診療科を通してみると、尿路が侵入門となっていた場合が最も多く 40% を占めていた。次いで胆道系からの侵入が多かった。

患者の所属した診療科別で、侵入門によつて分離菌種に差があるかを調べると、Table 3 に示したようである。内科では尿路が侵入門になっていた症例は 29% にみられ、菌種は大腸菌とクレブシエラに限られていた。これに反し、泌尿器科では尿路がほとんどすべての症例で侵入門になっていたことは当然ながら、分離菌種は変形菌が最も多く、大腸菌、クレブシエラがこれに次ぎ、計 5 種類の菌が分離されていた。

胆道が侵入門となっていた場合、内科でも外科でも、大腸菌、クレブシエラが多く、これにバクテロイデスが少数ながら両科症例から分離されていた。

内科で血液疾患が基礎病となつている場合、気道が侵入門として疑われる例が多かつたが確証はなく、大部分は侵入門不明にとどまつた。このような患者からの分離菌種は、緑膿菌が最も多く分離されており、その他の菌も多種に及び計 6 種類の菌が分離されていた。

外科で腹腔が侵入門と考えられた症例も、分離菌の種類は多様であつた。

臨床症状：発熱は菌血症の特徴とされている。血液培養陽性の日の最高体温を調べると、40°C 以上の発熱をみた症例は 46.3%、39~40°C は 46.3%、38~39°C は 2.4%、37~38°C は 2.4%、36~37°C は 2.4% に存在した。発熱が 36~37°C 台の 4 例中 3 例は死亡していた。

血液疾患を伴なわぬ症例で、白血球数が血液培養陽性の日の前後 2 日以内に測定された成績を Table 4 に示した。白血球増多のみられなかった (<8,000/mm<sup>3</sup>) 症

Table 4 Analysis of white blood cell count

| WBC /mm <sup>3</sup> | No. of patient | Age       |           | Mortality (%) | Occurrence of shock (%) | Presence of fatal underlying disease (%) |
|----------------------|----------------|-----------|-----------|---------------|-------------------------|--|
|                      |                | >50 yr    | <50 yr    |               |                         |  |
| <8000                | 23 (32.4)      | 17 (73.9) | 6 (26.1)  | 34.8          | 30.4                    | 34.8                                     |
| >8000                | 48 (67.6)      | 28 (58.3) | 20 (41.6) | 39.6          | 37.5                    | 41.7                                     |

( ) : %

Table 5 Underlying disease according to the organs

|   |
|---|
| (1) Genitourinary tract disease : 34(8)   |
| Prostata dis. 11, Pyelonephritis and Urolithiasis 10, Transplantation of the Kidney 5, Uterus dis. 3, Others 5. |
| (2) Hepatic and biliary disease : 18(2)   |
| Cholecystitis and Cholelithiasis 12, Cirrhosis 4, Biliary tract cancer 2.                                       |
| (3) Hematologic disease : 15(12)  |
| Acute leukemia 6, Chr. leukemia 3, Others 6.  |
| (4) Gastrointestinal disease : 9(7)   |
| (5) Diabetes mellitus : 8   |
| (6) Miscellaneous : 6(1)  |
| (7) Inapparent : 3  |

Parenthesis indicates the number of patients with neoplastic diseases.

例は 32% にみられ、この症例の 73.9% が 50 才以上の高年者であった。しかし菌血症でありながら白血球数の増加しない若年者が僅かでも観察された。白血球増多の有無と、患者の死亡率、ショック発生率には差がないようであった。

**臓器別基礎疾患の種類：**基礎疾患を臓器別に分けて検討すると、Table 5 に示したようである。基礎疾患不明のものは 3 症例だけであり、このうち 2 例は *Salmonella typhi* および *Sal. thompson* によるものであった。

泌尿・生殖器に基礎疾患をもつた症例が最も多く、全体の 40% を占めた。このうち前立腺の外科処置および留置カテーテル使用中に菌血症が発生した例が最も多かった。急性腎盂腎炎および尿路結石に感染を伴った例がこれに次いで多かった。腎移植後に菌血症となつた症例は 5 例でみられたが、すべて免疫抑制剤の投与をうけており、菌侵入門は 4 例で腹腔、1 例で臀部フルンケルであった。子宮疾患の外科処置後にも 4 例で菌血症が発生したが、うち 3 例は併発した尿路感染からのものであった。

胆道、肝に基礎疾患のあつたものは 18 例でみられ第 2 位を占めていた。その大部分は胆道狭窄によるこの部の感染に引続いて菌血症がおこつていた。2 名は経皮胆道造影後に発生していた。肝硬変に合併した菌血症も 4

例でみられたが、1 例は膀胱鏡施行後の菌血症であつた。

血液疾患を合併していた症例は 15 例でみられ、そのうち急性白血病が最も多かつた。その他は慢性白血病、再生不良性貧血、顆粒球減少症に伴つていた。

胃腸疾患に伴つていた大部分の例は、胃腸手術後に続発していた。糖尿病に伴つていた症例は 8 例で経験されたが、このうち 7 例は尿路感染を伴ない、ここが侵入門と考えられた。

また全体の 32% は悪性腫瘍に伴つていた。

**病院外と病院内感染：**菌血症によると考えられる発熱が、入院 10 日以後に出現した症例を病院内感染、その他を病院外感染として扱かつた。Table 6 に示したように内科では半数強が病院内感染であつたが、外科では病院内感染例の比率がまし約 70% を占め、泌尿器科では全例病院内感染であつた。また病院内感染による菌血症の死亡率のほうが病院外感染のそれよりやや高率であつた。

**分離菌の薬剤感受性：**主要分離菌の薬剤感受性を Table 7 に示した。大腸菌、クレブシエラ、緑膿菌、変形菌のすべての株はゲンタマイシンに感受性であつた。変形菌以外の菌株はコリスチンにほとんどすべて感受性であつた。その他セファロリジン、カナマイシンには大腸菌、クレブシエラの多くの株が感受性で、アミノペニシリン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、ストレプトマイシンにはかなりの株が耐性を示した。

**治療と死亡率：**適合あるいは不適合の抗生剤が投与された場合、死亡率にどのような影響があるかを調べてみた。Table 8 に示したように、致死的基础疾患をもつ症例では、適合抗生剤が早期にあるいは遅れて投与されて

Table 7 *In vitro* antibiotic sensitivities

| Organisms          | % "Sensitive" <i>In vitro</i> |    |    |      |    |     |     |     |
|--------------------|-------------------------------|----|----|------|----|-----|-----|-----|
|                    | SM                            | TC | CP | ABPC | KM | CER | CL  | GM  |
| <i>E. coli</i>     | 47                            | 14 | 51 | 59   | 83 | 79  | 94  | 100 |
| <i>Klebsiella</i>  | 29                            | 17 | 14 | 0    | 64 | 71  | 100 | 100 |
| <i>Pseudomonas</i> | 33                            | 11 | 0  | 0    | 13 | 0   | 100 | 100 |
| <i>Proteus</i>     | 55                            | 11 | 33 | 0    | 44 | 13  | 0   | 100 |

Table 6 Number of patient with hospital and nonhospital acquisition according to hospital service

| Source               | Hospital service |         |         |        | Total | Mortality (%) |
|----------------------|------------------|---------|---------|--------|-------|---------------|
|                      | Medicine         | Surgery | Urology | Others |       |               |
| Hospital acquired    | 24               | 16      | 19      | 4      | 63    | 51.6          |
| Nonhospital acquired | 18               | 6       | 0       | 3      | 27    | 39.3          |

Table 8 Correlation of mortality and antibiotic therapy

| Antibiotics     | Days interval <sup>1)</sup> | Ultimately fatal <sup>2)</sup> |            | Nonfatal <sup>3)</sup> |            | Overall group mortality |
|-----------------|-----------------------------|--------------------------------|------------|------------------------|------------|-------------------------|
|                 |                             | without shock                  | with shock | without shock          | with shock |                         |
| "Appropriate"   | 0~3                         | 3/4 <sup>2)</sup>              | 3/4        | 3/18                   | 1/7        | 34.5%                   |
|                 | 4~9                         | 3/5                            | 0/1        | 0/4                    | 1/2        |                         |
|                 | >10                         | 2/3                            | 3/3        | 0/3                    | 0/1        |                         |
| "Inappropriate" |                             | 3/5                            | 2/3        | 0/2                    | 2/2        | 58.3%                   |

1) Days interval between beginning of fever and administration of antibiotics.

2) Deaths/Total number of patients.

3) Underlying disease category.

も、または不適合剤が与えられていても、死亡率には著しい差がないようであった。いつぼう、非致死基礎疾患をもちショックを伴なぬ症例では、適合剤が遅く、または不適合剤が投与されていても生存者が比較的多かった。しかしショックを伴なっていると、不適合剤が投与されていれば全例死亡していた。この場合でも適合剤が投与されれば死亡率はかなり減じていた。

全体的にみると、適合剤が投与されていれば死亡率は35%であり、不適合剤が与えられていれば58%であった。

前述の Table 2 で示したように、緑膿菌による菌血症では高い死亡率がみられたので、投与抗生剤の適合性および投与時期について検討してみた。緑膿菌菌血症で死亡した9例中8例は不適合抗生剤を投与されていたか、または適合剤が遅く投与されていた。いつぼう、死亡率の比較的低かった大腸菌菌血症で死亡した12例中、6例だけが不適合抗生剤の投与をうけていた。

#### 考 察

感染症の原因菌が、抗生剤の出現以来とくに病院内で変遷し、グラム陰性桿菌によるものが増加してきたことは、1959年 FINLAND<sup>13)</sup>および ROGERS<sup>14)</sup>によつて指摘された。以来多くの報告によつて確かめられている。前述のように、近年感染防禦能の減退した患者が多く入院するようになり、FREID<sup>7)</sup>は1957年から7年間に、グラム陰性桿菌菌血症例が入院患者1,000例当たり、0.8例から2.4例に増加したことを報告している。DUPONT<sup>10)</sup>もほとんど同時期に4.9例から8.1例に増加したと述べ、最近 MYEROWITZ<sup>12)</sup>は10.7例の発生があつたと報告している。千葉大学病院でも2.2例から4.1例へと増加していた。しかしこの患者発生数の増加の1因は、医師の菌血症への関心の増加と考えられる。わが国でのグラム陰性桿菌菌血症のまとまつた報告は少なく、古屋<sup>30)</sup>の24例、祖父江<sup>29)</sup>の36例がある。

われわれの扱つた菌血症を診療科別にみると、内科、外科、泌尿器科、産婦人科、その他の科の順に減じてい

た。一般に内科でこの菌血症の発生が多い傾向がみられるが、病院によつて診療科別患者発生数はそれぞれ違つていた<sup>4,10,11)</sup>。しかし、三橋<sup>24)</sup>の指摘したように、入院患者数の割合からみれば、この菌血症が泌尿器科で発生が多いことは充分注目すべきであると考えられる。

グラム陰性桿菌菌血症が高令者に多く<sup>10,31)</sup>、この年齢層では男性に多いことは、われわれの症例も含めて多くの研究者<sup>3,5,6,10,12)</sup>によつて指摘されている。これは高令男性が泌尿器科的処置をうける機会が多いためと考えられる。いつぼう、20才から約40才までの年齢層では、女性にむしろこの菌血症の発生が多かつたとする報告が多い<sup>4-6,10)</sup>。妊娠、出産がこの菌血症と関連をもつためと考えられる。しかし、われわれの成績ではこのような傾向はみられなかつた。

年齢と死亡率との関係では、高令者ほど死亡率が高いとする報告<sup>5,11)</sup>と、逆に低いとする報告があり<sup>10,12)</sup>、われわれの成績は後者に属した。これは高令者の尿道操作に引続いて発生した、非致死性の菌血症例が比較的多く含まれたためと考えられる。いつぼう、年齢と死亡率とは関係がないという報告もある<sup>1)</sup>。

グラム陰性桿菌菌血症の死亡率は、基礎疾患の重、軽に関係することが MCCABE<sup>1,2)</sup>により指摘され、他の研究者によつても確かめられている<sup>7,10-12)</sup>。またショックを伴なうと死亡率が高まることも重視されている<sup>3-5)</sup>。本報では、菌血症患者を前述のように基礎疾患により3群に分け、この各群をショック合併の有無によりさらに2分して検討した。

われわれの成績では、致死的基础疾患をもつた症例にショックが高率に発生しており、他の報告と一致していた<sup>2,10,11)</sup>。また年齢的にみると、10代を除いてどの年代にも、だいたい平等にショックは発生しており、DUPONT<sup>10)</sup>の50~59才で最も多かつたとする成績とはやや異なつていた。

死亡率は非致死基礎疾患群で最低なことは従来の報告<sup>7,10-12)</sup>と同じであるが、この疾患群でもショックを伴

なうと死亡率が約2倍に上昇することは注目に値した。致死性基礎疾患患者群でもショックを伴なうと死亡率は高まり、急速致死群ではショック合併の有無にかかわらず全例が死亡していた。

われわれの症例の全体でのショック発生率は38%で、他の報告(34%<sup>7)</sup>, 37%<sup>2)</sup>, 38%<sup>5)</sup>, 42%<sup>10)</sup>)とよく一致していた。またショックを伴ったときの死亡率は全体として、われわれの症例で65%, 他の報告では49%<sup>2)</sup>, 66%<sup>7)</sup>, 74%<sup>5)</sup>, 85%<sup>4)</sup>と、それぞれ報告されている。

グラム陰性桿菌菌血症の原因菌として、大腸菌が最も多く、クレブシエラがこれに次ぎ、緑膿菌または変形菌がさらにこれに次いでいることは多くの報告で一致している<sup>3-7,10,11,31)</sup>。われわれの成績もこの傾向を確かめた。最近 MYEROWITZ ら<sup>12)</sup>は大腸菌に次いで *Serratia* が多いことを報告している。この菌は本来種々の抗生剤に耐性の点から、わが国でもその台頭は注意されるべきであると考えられる。

菌血症の診察に当つては、その原因菌を推定することが化学療法剤選択の上でひじょうに重要である。われわれの成績では、基礎疾患または外科処置の種類、診療科別、および菌侵入門と菌種とはある程度関連がみられ、菌種推定の参考になると考えられた。

大腸菌、クレブシエラは尿路、胆道感染からの菌血症で分離されることが多かつた。しかも大腸菌は非致死性基礎疾患例から分離されるのが多いのに反し、クレブシエラは致死性のそれから分離されることのほうが多かつた。

緑膿菌はすべての分離菌種中、致死性基礎疾患から分離されることが最も多く、非致死のそれから分離されることは最も少ない菌種であつた。この菌は本来感染性や、組織侵入性は著しくなく、多くは幼若者、高齢者、火傷者、白血病、および悪性腫瘍患者など抵抗の弱まつた症例の血中から分離されている<sup>16,17)</sup>。または柏木ら<sup>33)</sup>も白血病の敗血症の約半数弱にこの菌を分離している。またこの菌は多くの抗生剤に自然耐性を有するので、広域抗生剤が投与されると、菌交代症として発症することがある。緑膿菌は入院5日目以内の菌血症例から分離されることは少なく、大腸菌は入院5日目以内の症例から多く分離されると報告されており<sup>12)</sup>、このことは上述の因子を考えれば充分理解されうる。

変形菌はわれわれの症例では8例から分離されたが、その大多数は尿路操作と関係があり、当院泌尿器科ではこの菌による院内感染が多かつたと推測された。LEWIS ら<sup>18)</sup>もこの菌による菌血症の侵入門は尿路が最も普通であつたと述べている。

バクテロイデスは4症例でみられ、胆道感染、大腸手

術、子宮感染と関連していた。この菌による菌血症の大部分が、大腸癌、大腸外科処置、腹腔内感染と関係していたと述べられており<sup>19,20)</sup>、産婦人科領域の感染とも重要な関連のあることが強調されている<sup>10)</sup>。

2種以上の菌が同時に分離された、多菌種菌血症(polymicrobial bacteremia)はわれわれの症例では10%にみられ、とくに外科で多かつた。この占める割合は報告者によつて6%<sup>21)</sup>, 14%<sup>5)</sup>, 20%<sup>10)</sup>と、それぞれがかなり異なつて報告されている。HERMANS ら<sup>21)</sup>はこの菌血症は胃腸、胆道、肝炎患および尿路通過障害者で多くみられたと報告している。

菌種と死亡率との関係は報告者によりそれぞれ異なり、緑膿菌による菌血症で死亡率が最高であつたとする報告<sup>8,10,11)</sup>、多菌種菌血症で最高とする報告<sup>5,10)</sup>、変形菌によるもので最高とする報告<sup>4)</sup>など種々である。しかし、この問題は基礎疾患の種類、年齢、ショック合併の有無、適合抗生剤の投与時期などの条件を同じにして検討されなくてはならない。例えば、変形菌による菌血症の死亡率は、非致死性基礎疾患に発生したときは、15%であつたのに反し、致死性のそれに合併したときは、88%であつたと報告されている<sup>18)</sup>。従がつて、前述の種々の死亡率は、条件が同一でない点から、菌種による死亡率の差をそのまま表わしてはなかつた。われわれの症例では、緑膿菌による場合で死亡率が最高であつたが、この症例は、他の菌種による場合とくらべ、重症基礎疾患に多く合併しており、不適合抗生剤が投与されていることが多く、この死亡率から緑膿菌の毒力を他の菌のそれと比較することはできなかつた。

グラム陰性桿菌は人体の常在菌であり、病原性も低い。われわれの症例でもサルモネラによる場合を除いて、ほとんどすべての症例で基礎疾患または感染促進因子がみられた。泌尿器、生殖器に基礎疾患ないし侵入門を有した症例が最も多くみられ、他の報告と一致していた<sup>8,5,10,12)</sup>。内科および泌尿器科における菌血症では、尿路が侵入でも科によつて原因菌種が異なつていたことは診療上有用な知見と考えられた。内科では主に腎盂腎炎から菌血症が惹起されていたが、原因菌は大腸菌、クレブシエラに限られていた。いつぼう、泌尿器科では尿路操作、尿道内留置カテーテルが菌血症の主な原因となつていたが、この場合の原因菌種は多種に及び、とくに変形菌によるものが多く、またすべて院内感染であつた。

次に多い基礎疾患ないし侵入門は胆・肝炎患であつた。この事実も他の報告<sup>3,10,12)</sup>と一致していた。胆道疾患では、その閉塞に引続いた感染によつて菌血症が惹起されていた。また診断のための経皮胆道造影によつても菌血症が2例で経験された。肝生検によつてもかなり菌

血症が惹起されることが知られている<sup>25)</sup>。胆道疾患に起因した菌血症の原因菌は大腸菌、クレブシエラが多く、この他にバクテロイドが分離されることは注目すべきである。肝硬変で菌血症がおこりやすいことは既に強調されており<sup>3,6,10,23)</sup>、われわれも4例でこれを経験した。この場合は多く菌侵入門が不明であつた。

血液疾患が基礎疾患であつた場合は18症例で経験され、急性白血病でとくに多かつた。この場合われわれの症例でも他の報告<sup>10,33)</sup>でも緑膿菌が多く分離されている。この事実は抗生剤選択の上で重要な知見である。なぜ血液疾患の菌血症で緑膿菌の分離が多いか、1因としてはこれら患者の多くが広域抗生剤で治療されているためと考えられるが、詳細は不明であつた。血液病の14%に菌血症が発生し、新生物では3%の発生にすぎなかつたことも報告され<sup>26)</sup>、血液病と菌血症の関連の深いことが強調されている。また血液病での菌血症では多くの場合に侵入門が不明なことは、われわれの経験でも一致して認められている<sup>10)</sup>。

われわれの症例の33%に悪性腫瘍が合併していた。これは抗癌剤使用や、外科処置をうけることが多いためと考えられた。

糖尿病は8例で合併していたが、これらの症例はさらに尿路または胆道感染を伴わないう、菌血症がここから惹起されていた。糖尿病患者でグラム陰性桿菌菌血症がおこりやすいことも多くの報告で確かめられている<sup>3,6,10)</sup>。

菌血症は発熱でまず気づかれる。われわれのほとんどの症例が高熱を示したが、4.8%のものが36~37°C台の体温で菌が分離されていたことに注意がはられねばならない。発熱がなくとも、意識障害、尿量減少、以前の発熱状態などから血液培養が行なわれるべきである。HODGINら<sup>5)</sup>は10%に発熱のない症例を認め、これらは予後が悪かつたと指摘している。われわれの症例も予後不良であつた。

白血球増多も菌血症の特徴として重視されている。しかし、われわれの症例では血液疾患を除いて検討したが32%に白血球増多がみられなかつた。これらの症例は多くは高齢者であつたが、少数ながら青年にもみられた。白血球数と死亡率、ショック発生率との関係は明らかでなかつた。また菌種とも無関係のことが述べられている<sup>10)</sup>。MCCABEら<sup>2)</sup>は白血球数が1万/mm<sup>3</sup>以下の例が17%にみられたとし、HODGINら<sup>5)</sup>は8.5%で白血球減少があつたと述べ、わが国の報告<sup>29,30)</sup>でも白血球増多が30~40%にみられなかつたと報告されている。

グラム陰性桿菌菌血症の主要分離菌は、試験管内ではすべてゲンタマイシンに感受性であつた。従来この菌血

症に有効な抗生剤を選択することは難かしく、カナマイシンとコリスチンの併用<sup>5)</sup>が最近まですすめられてきた。しかしゲンタマイシンの出現によつて、これがグラム陰性桿菌菌血症の第1選択剤になりうると考えられる。この菌血症患者にゲンタマイシン単独、またはセファロリジン併用で、他の抗生剤の併用投与より有効であることが報告されている<sup>27)</sup>。しかしながらバクテロイデスはゲンタマイシンに耐性を示す株が多く<sup>15,28)</sup>、この菌による菌血症も疑われるときはゲンタマイシンの他にクリンダマイシン<sup>9,28)</sup>か、クロラムフェニコールが併用されるべきであろう。最近グラム陰性ショックにステロイド大量投与が有効であると報告されている<sup>34)</sup>。われわれの症例ではショック例に計画的にこの療法を行なつていないので、その治療効果は不明であつた。

グラム陰性桿菌菌血症に適合抗生剤が投与されれば、不適合のそれが投与された場合より有意義に死亡率が減ずることが知られている<sup>5,11,31)</sup>。われわれも同様の結果をえた。しかし不適合剤が投与されていても、または適合剤がおそく投与されていても、生存した症例が重篤基礎疾患患者でもみられたことは、この菌血症の病態を考える上で興味深かつた。

## 結 語

グラム陰性桿菌菌血症の成人90例について分析的検討を行なつた。

千葉大学病院ではこの菌血症は年次増加の傾向があり、入院患者1,000例当り4.1例の発生をみた年があつた。この菌血症は女性より男性で多くみられ、高齢者に多発していた。ショックは38%の症例でみられ、致死的基础疾患をもつた患者で多く発生していた。死亡率は全体では49%であつたが、さらに詳しくみると、非致死基疾患をもちショックを伴わぬ症例で最低で17%、致死性基疾患を有しショックを伴つた症例で78%、急速致死基疾患をもつた症例では100%であつた。

分離菌種は大腸菌が最も多く、クレブシエラ、緑膿菌、変形菌と続いた。大腸菌は非致死基疾患を有した症例から分離されることが多く、いつぼう、緑膿菌は致死性のそれから分離されることが多かつた。多菌種菌血症は10%にみられた。

侵入門は尿路が最も多く、胆道がこれに次いだ。侵入門を診療科別に分け分離菌種を検討すると、それぞれに特徴がみられた。

発熱は4.8%のものが36~37°C台を示し、他は高熱を示した。白血球増多のない症例は32%にみられ、主に高齢者であつたが青年にも少数ながら観察された。

基礎疾患または感染促進因子としては、尿路操作、免疫抑制剤の使用、血液疾患、胆・肝疾患、糖尿病、悪性

腫瘍が重要であつた。

この菌血症の過半数は病院内感染によるものであり、主要分離菌のすべてはゲンタマイシンに試験管内で感受性であつた。

謝辞：本研究を行なうに当り、当院各診療科ならびに野口照義、武田従信、小林康弘、平井昭諸先生の症例御教示に感謝します。また柏戸医学研究奨励金の支援をうけたことに感謝します。

#### 文 献

- 1) MCCABE, W. R. & JACKSON, G. G.: Gram-negative bacteremia: I. Etiology and ecology. Arch. Int. Med. 110: 847~855, 1962
- 2) MCCABE, W. R. & JACKON, G. G.: Gram-negative bacteremia: II. Clinical, laboratory and therapeutic observations. Arch. Int. Med. 110: 856~864, 1962
- 3) MCHENRY, M. C., MARTIN, W. J. & WELLMAN, W. E.: Bacteremia due to gram negative-bacilli. Ann. Int. Med. 56: 207~219, 1962
- 4) WEIL, M. H., SHUBIN, H. & BIDDLE, M.: Shock caused by gram-negative microorganism. Analysis of 169 cases Ann. Int. Med. 60: 384~400, 1964
- 5) HODGIN, U. G. & SANFORD, J. P.: Gram-negative rod bacteremia. An analysis of 100 patients. Am. J. Med. 39: 952~960, 1965
- 6) MAIZTEGUI, J. I., BIEGELEISEN, J. Z., CHERRY, W. B. & KASS, E. H.: Bacteremia due to gram-negative rods. A clinical, bacteriologic, serologic and immunofluorescent study. New Eng. J. Med. 272: 222~269, 1965
- 7) FREID, M. A. & VOSTI, K. L.: The importance of underlying diseases in patients with gram-negative bacteremia. Arch. Int. Med. 121: 418~423, 1968
- 8) LEWIS, J. & FEKETY, F. R. Jr.: Gram-negative bacteremia. Johns Hopkins Med. J. 124: 106~111, 1968
- 9) BARTLETT, J. G., SUTTER, V. L. & FINEGOLD, S. M.: Treatment of anaerobic infections with lincomycin and clindamycin. New Eng. J. Med. 287: 1006~1010, 1972
- 10) DUPONT, H. L. & SPINK, W. W.: Infections due to gram-negative organisms: An analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958~1966. Medicine 48: 307~332, 1969
- 11) BRYANT, R. E., HOOD, A. F., HOOD, C. E. & KOENIG, M. G.: Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia, Arch. Int. Med. 127: 120~128, 1971
- 12) MYEROWITZ, R. L., MEDEIROS, A. A. & O'BRIEN, T. F.: Recent experience with bacillemia due to gram-negative organisms. J. Inf. Dis. 124: 239~246, 1971
- 13) FINLAND, M., JONES, Jr, W. F. & BARNES, M. W.: Occurrence of serious bacterial infections since introduction of antibacterial agents. J. A. M. A. 170: 2188~2197, 1959
- 14) ROGERS, D. E.: The changing pattern of life-threatening microbial disease. New Eng. J. Med. 261: 677~683, 1959
- 15) MARTIN, W. T., GARDNER, M. & WASHINGTON II, J. A.: *In vitro* antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria isolated from clinical specimens. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1: 148~158, 1972
- 16) CURTIN, J. A., PETERSDORF, R. G. & BENNETT, I. L. *Pseudomonas* bacteremia: Review of ninety-one cases. Ann. Int. Med. 54: 1077~1107, 1961
- 17) WHITECAR, J. P. Jr., LUNA, M. & BODEY, G. P.: *Pseudomonas* bacteremia in patients with malignant disease. Am. J. Med. Sci. 260: 216~223, 1970
- 18) LEWIS, J. & FEKETY, Jr, F. R.: *Proteus* bacteremia. Johns Hopkins Med. J. 124: 151~156, 1969
- 19) MARCOUX, J. A., ZABRANSKY, R. J., WASHINGTON II, J. A. *et al.*: Bacteroides bacteremia. Minnesota Med. 53: 1169~1176, 1970
- 20) WILSON, W. R., MARTIN, W. J. WILKOWSKA, C. J. *et al.*: Anaerobic bacteremia. Mayo Clin. Proc. 47: 639~646, 1972
- 21) HERMANS, P. E. & WASHINGTON II, J. A.: Polymicrobial bacteremia. Ann. Int. Med. 73: 387~392, 1970
- 22) ADLER, L. L. BURKE, J. P., MARTIN, D. F., *et al.*: *Proteus* infection in a general hospital. II. Some clinical and epidemiological characteristics. Ann. Int. Med. 75: 531~536, 1971
- 13) JONES, E. A., CROWLEY, N. & SHERLOCK, S.: Bacteraemia in association with hepatocellular and hepatobiliary disease. Postgrad. Med. J. 43: 7~11, 1967
- 24) 三橋慎一, 藤田道夫, 小林章男: 泌尿器科領域における菌血症について。日本医事新報 2404: 27~34, 1970
- 25) MCCLOSKEY, R. V., GOLD, M. & WESER, E.: Bacteremia after liver biopsy. Arch. Int. Med. 132: 213~215, 1973
- 26) MCHENRY, M. C., MARTIN, W. J., HARGRAVES, M. M., *et al.*: Bacteremia in patients with neoplastic or hematologic disease. Staff Meeting of Mayo Clinic 37: 43~55, 1962
- 27) MARTIN, C. M., CUOMO, A. J., GERAGHTY, M. J. *et al.*: Gram-negative rod bacteremia. J. Inf. Dis. 119: 506~517, 1969
- 28) 小林章男, 雨宮 浩, 田島朝信, 他: "*Bacteroides*" 感染症に対する Lincomycins 治療。Jap.



- J. Antibiotics 26 : 443~448, 1973
- 29) 祖父江 鮮, 武井宏夫, 川村 修, 他: グラム陰性菌敗血症の臨床的検討。静岡県立中央病院誌 1 : 1~11, 1971
- 30) 古屋暁一: グラム陰性桿菌敗血症の問題点。綜合臨牀 19 : 2388~2396, 1970
- 31) ALTEMEIER, W. A., TODD, J. C. & INGE, W. W.: Gram-negative septicemia : A growing threat, Ann.Surg. 166 : 530~542, 1967
- 32) 小林章男, 久保勢津子, 荒木正子, 他: 液体培地による血液培養の成績。臨床病理 21 : 707~710, 1973
- 33) 柏木平八郎, 小野沢康輔, 古沢新平, 他: 白血病に合併した敗血症。最新医学 28 : 2389~2397, 1973
- 34) CHRISTY, J. H.: Treatment of gram-negative shock. Am. J. Med. 50 : 77~88, 1971

## AN ANALYSIS OF NINETY ADULT PATIENTS WITH GRAM-NEGATIVE ROD BACTEREMIA

AKIO KOBAYASHI, SHINICHI MITSUHASHI,

TATEO HANAOKA and SHIGEAKI SATO

Departments of Laboratory Medicine, Medicine, Urology and Surgery,  
Chiba University Hospital, Chiba and Kawatetsu Chiba Hospital, Chiba

The clinical courses have been analyzed on 90 adult patients with gram-negative rod bacteremia. The yearly frequency rate of the disease has tended to increase. The highest rate was seen in 1972 at 4.1 episodes per 1,000 admissions to Chiba University Hospital.

Mortality of the overall patients was 49%. Shock was seen in 38% of them. The mortality was analyzed from severity of underlying disease and accompanying of shock. Mortality of the patients having nonfatal underlying disease without shock was least, 17%, whereas that of the patients accompanying ultimately fatal underlying disease with shock was 78%. None of the patients of rapidly fatal underlying disease survived.

The most common organisms isolated from the bacteremia was *E. coli*, followed by *Klebsiella*, *Pseudomonas*, and *Proteus*, in order. *E. coli* was isolated more frequently from the patients with nonfatal underlying disease, whereas *Pseudomonas* was detected more frequently in the cases with fatal underlying disease, and associated with the highest mortality. Polymicrobial bacteremia was seen in 10% of the patients. The most common source of the bacteremia was urinary tract, and followed by biliary tract. The species of the isolated organisms was different in character following the portal of entry, hospital service, category of underlying disease.

All but four patients had high fever. Leukocytosis was not seen in 32% of the patients without hematologic disease and they were mostly elderly persons. Instrumentation of urinary tract, immunosuppressive agents, hematologic disease, biliary and hepatic disease, diabetes mellitus, and neoplastic disease appeared to be chief predisposing factors of the bacteremia. More than a half of the patients acquired the bacteremia in the hospital. All isolated gram-negative rods, except *Bacteroides*, were susceptible to gentamicin *in vitro*.