

Septic Shock の 2 例

—とくに原因菌のヒト血清殺菌能に対する感受性について—

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任：西浦常雄教授)

土	井	達	朗
清	水	保	夫
河	田	幸	道
西	浦	常	雄

SEPTIC SHOCK: REPORT OF TWO CASES WITH REFERENCE
TO SUSCEPTIBILITIES OF THE CAUSATIVE ORGANISMS
TO THE BACTERICIDAL ACTIVITY
OF NORMAL HUMAN SERUM

Tatsuo DOI, Yasuo SHIMIZU,
Yukimichi KAWADA and Tsuneo NISHIURA

From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine
(Director: Prof. T. Nishiura)

Two cases of septic shock due to gram-negative bacteria were experienced. The causative organisms were *Enterobacter* in Case I, and *K. pneumoniae* in Case II. Their biochemical features and susceptibilities to chemotherapeutics and to the bactericidal activity of normal human serum were studied. The occurrence and outcome of bacteremia were discussed etiologically and ecologically.

はじめに

bacteremia (菌血症) は血流中に細菌の侵入した状態をいい、血流中で細菌が増殖し、host の全身反応の出現した場合が septicemia (敗血症) である。bacteremia はわれわれが考えているよりかなり多いものと推定され、たとえば抜歯直後には、全例の血液から細菌が証明されたとの報告がある¹⁾。しかし血流中の細菌は生体のいわゆる defense mechanism により処理されて、短時間内に血液中から消失してしまう例が大部分であり、したがってほとんどが重篤な症状を呈することなく、transient bacteremia で終わってしまう。この bacteremia の発生率や outcome に関する要因として、年齢、免疫抑制療法、ステロイド療法、悪性腫瘍などの重篤な基礎疾患の存在などの患者側の要因、入院患者の混雑状態、滅菌法の不徹底、侵襲的な近代医療器具の利用の増大など伝播性に関する要因、

さらに常在細菌叢の変化、耐性菌の出現といった問題が挙げられている。

われわれは、最近 septic shock と診断された症例を2例経験したが、それに関連して2, 3の細菌学的検討を加えたので報告する。

症 例

Case I: Y. G. 26歳女子。

直腸癌の診断にて、腹会陰式直腸切断術・人工肛門造設術を受けたが、その約1年後より、食欲不振、悪心、嘔吐、顔面の浮腫、尿量の減少、体重の増加等の尿毒症症状をきたし、計9回の血液透析を受けた。その後、閉塞性無尿の診断にて、当科に転科し、両側尿管皮膚瘻術を施行した。術後、自覚的・他覚的にとくに著明な変化を認めなかった (Table 1)。術後第4病日の深夜、突然悪寒・悪心とともに、39.8°C に発熱し、血圧も 64/30 と低下し、以後血圧測定不能となり、

Table 1. Case I: 検査成績 (術後第1病日)

血液生化学検査			
TP	7.1 g/dl	ZTT	4.0 単位
II	4	Cr.	1.36 mg/dl
GOT	31 単位	BUN	31 mg/dl
GPT	14 単位	CO ₂	21 mEq/l
LDH	360 単位	Na	138 mEq/l
Al-P	8.6 単位	K	3.5 mEq/l
TTT	1.6 単位	Cl	109 mEq/l
血液検査			
RBC			345 × 10 ⁴
WBC			6200
Hb			10.2 g/dl
Ht			33 %

ショック状態に陥った (Fig. 1). 外シャント部および手術創部を点検したが、膿瘍・出血などを認めなかった。septic shock を疑い、補液とともに副腎皮質ホルモン剤・化学療法剤・昇圧剤の投与をおこなった。ショック5時間後に、septicemia の侵入門としての可能性が考えられる外シャント部より動脈血採血をおこない、培養の結果 *Enterobacter* を証明した。sulbenicillin (SBPC) による化学療法は第1回目は経静脈的に2gを投与したが、血中濃度の持続を主眼として以後は6時間ごとに1gを筋肉内注射で投与するという形式でおこなった。これらの化学療法により、化学療法開始72時間後および以後2回の血液培養でいずれも陰性であった。また、ショック5日後に、外シャント部に凝血が生じ、シャント内に気泡を認めるようになったため、外シャント抜去術を施行した。なお、この際おこなったシャント部凝血塊等の培養では好気・嫌気性菌ともに陰性であった。その後の経過は順調であり、sulbenicillin の投与量を漸減していった。

Case II: S.T. 74歳男子。

前立腺肥大症に対する手術の目的で入院。入院時検査成績では軽度の低蛋白血症、白血球増多を認め、また蛋白尿と血尿を認めた (Table 2)。恥骨上式前立腺摘除術を施行したところ、手術当日の夕方 39.5°C の発熱を認めた。このときの血圧は130/80であったが、術後第1病日の午後、突然血圧が90/60に低下し、夜にはいって70/50とさらに低下し、悪寒戦慄、四肢冷感を認め、ショック状態となった (Fig. 2)。このようなショック状態は、約20時間にわたって続いたが、意識は終始はっきりしていた。ステロイド、昇圧剤、ジギタリス等の投与により血圧は110~130/70~80mmHg

Table 2. Case II: 入院時検査成績

血液生化学検査			
TP	5.8 g/dl	TTT	4.8 単位
A/G	1.27	GOT	19 単位
NPN	22.5 mg/dl	GPT	18 単位
Cr.	1.16 mg/dl	LDH	370 単位
Na	138 mEq/l	II	4
K	4.4 mEq/l	Al-P	5.5 単位
Cl	103 mEq/l	Acid-P	2.2 単位
血液検査			
RBC			377 × 10 ⁴
WBC			11800
Hb			70 %
Ht			36 %
尿検査			
Protein			卅
RBC			150/F
WBC			2~3/F
Rod			(-)
Coccus			(-)

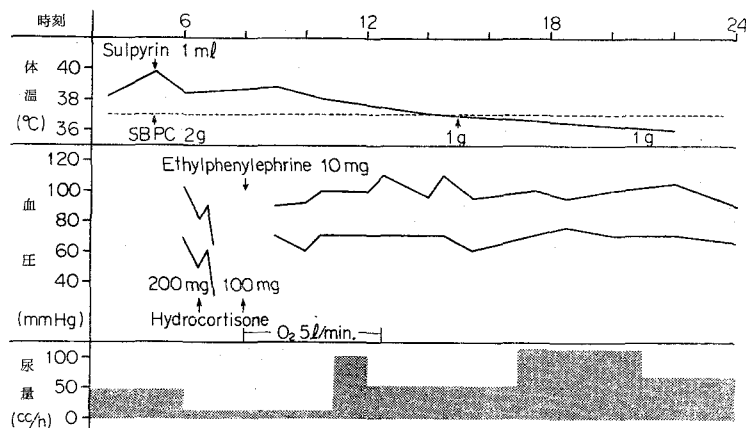


Fig. 1. Case I: 術後第4病日の臨床経過

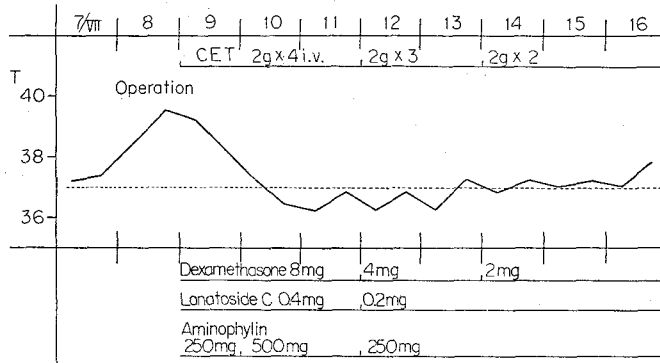


Fig. 2. Case II: 術後の臨床経過

と正常になった。第2病日昼頃よりコーヒー残渣様嘔吐を3~4回繰返し、また泥状~タール状便を3~4回繰返し、胃腸管出血のあることを思わせたが、以後は全く認めなかった。化学療法は術直後より cephalothin (CET) 1日投与量8gの経静脈的投与によった。血液培養はショック5日目も陽性であったが、術後第17病日には陰性となっていた。なお、以後の経過はきわめて順調であり、cephalothinの投与期間は14日間、総投与量は54gであった。

実験的検討

1) 検出菌の生化学的性状：

以上の2症例より検出された菌株の生化学的性状を Bergey's Manual 第8版に従って調べた。その成績は Table 3 のごとくであり、Case I では *Enterobacter* と考えられた。Case II では典型的な *K. pneumoniae* で、尿中と血中の細菌の性状は完全に一致していた。

Table 3. 臨床分離株の生化学的性状

Collection Character or test	Case I	Case II	
	Arterial blood	Venous blood	Urine
Gas from glucose	+	+	+
Lactose	+	+	+
H ₂ S on TSI	-	-	-
M. R.	-	-	-
V. P.	+	+	+
Citrate utilization	+	+	+
Urease	+	+	+
Malorate	+	+	+
Motility	+	-	-
Indole	-	-	-
Lysine decarboxylate	+	+	+
判 定	<i>Enterobacter</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>

Table 4. Drug sensitivity

Organism		Case I	Case II	
		<i>Enterobacter</i> (arterial blood)	<i>K. pneumoniae</i> (venous blood)	<i>K. pneumoniae</i> (urine)
Disc	AB-PC	+++	-	+
	CB-PC	+	-	-
	SB-PC	+++	-	-
	CET	++	++	+
	CER	++	++	++
	EM	-	+	-
	LM	-	-	-
	TC	++	++	++
	CP	++	+	++
	SM	+	++	++
	KM	++	++	++
	GM	+++	+++	+++
	CL	++	-	-
	NA	++	+	+
	NF	+	+	+
MIC		50 mcg/ml (SB-PC)	12.5 mcg/ml (CET)	12.5 mcg/ml (CET)

2) 検出菌の薬剤感受性：

薬剤感受性試験は3濃度ディスク法(栄研)でおこない、それぞれの投与薬剤については、MICを測定した。その成績は Table 4 のごとく、Case I の *Enterobacter* はマクロライド系抗生物質を除いては良好な感受性を示したが、Case II の *K. pneumoniae* はマクロライドのほかペニシリン系薬剤にも耐性を示していた。また、Case II の尿中より分離された *K. pneumoniae* と血中から分離された *K. pneumoniae* の薬剤感受性パターンはほとんど一致していた。

3) 正常ヒト血清殺菌能に対する感受性：

正常のヒト血清はグラム陰性桿菌に対して強力な殺菌能を有していることが知られており、これが宿主の

Table 5. 正常ヒト血清殺菌能に対する感受性

Organism		Serum concentration	Bacterial number		Survival rate	
			Before	1 hour after	After/Before (%)	Serum/Control (%)
<i>K. pneumoniae</i> PCI-602		5 % serum	54	0	0	0
		control	45	57	126.7	
<i>E. coli</i> NIHJ-JC 2		5 % serum	504	0	0	0
		control	565	577	102.1	
<i>Enterobacter</i> (Case I)		5 % serum	785	696	88.7	77.7
		control	735	839	114.1	
<i>K. pneumoniae</i> (Case II)	Venous blood	5 % serum	378	566	149.7	99.8
		control	348	522	150.0	
	Urine	5 % serum	468	697	148.9	111.7
		control	424	565	133.3	

感染防御能として敗血症はもとより各種感染症の成立に対して防御的に作用しているものと考えられる。

そこで今回の症例より分離された菌株の正常ヒト血清殺菌能に対する感受性を、標準菌株 *K. pneumoniae* PCI-602 株, *E. coli* NIHJ-JC2 株を対照菌株として測定した。血清殺菌能の測定方法は河田²⁾の方法に準じておこなった。すなわち各試供菌株の24時間培養液を、菌数がほぼ 10^8 コ/ml になるまで希釈し、これを5%の正常ヒト血清に 37°C で1時間接触させ、その前後の菌数を計算し、1時間後の菌生存率を算定した。結果は Table 5 に示すごとく、対照菌株の2株はいずれも、血清を含まない対照培地の中では、1時間後の菌生存率が126.7%, 102.1%であるのに対し、5%血清添加培地中ではともに1時間後の菌生存率は0と、完全に殺菌されている。

一方、被験菌株の3株では、対照培地内では対照菌株の場合と同様にいくぶん増殖しているが、血清添加培地内でも1時間後にはなお、88.7%, 149.7%, 148.9%の生存率を示している。これを対照培地における生存率との比率としてみると、*Enterobacter* では77.1%, 血中分離の *K. pneumoniae* では99.8%, 尿中分離の *K. pneumoniae* では111.7%となり、被験菌株においては血清添加の影響はほとんどみられず、これらの菌株は正常ヒト血清殺菌能に対して抵抗性を示しているものと考えられた。

考 察

血流中に細菌が侵入した場合、単に侵入しただけの状態である bacteremia より、全身反応の出現する septicemia, さらに septic shock へと進行するが、その予後は shock に陥ると不良となり、死亡率は急速に増加する^{3,4)}。Weil ら⁵⁾は血液培養陽性692例を調べ、shock を伴うと死亡率は bacteremia だけの場合に比し、4倍に増加すると述べている。この bacteremia

の発生率や outcome に関連する要因として、宿主側の因子、伝播性に関連する要因、細菌側の因子が問題となる。McCabe ら⁶⁾は bacteremia の underlying disease を次の3つに分けて、bacteremia の outcome を調べている。すなわち、rapidly fatal disease とは急性白血病その他の急性致死の疾患を含み、ultimately fatal disease とは4年以内に死亡すると考えられる再生不良性貧血、慢性白血病、肝硬変、慢性腎疾患、Case I のような転移性腫瘍がいれられ、残りは non-fatal disease としてまとめられた。以上の分類に従って、bacteremia の outcome を文献的にまとめたのが Table 6⁶⁻⁹⁾である。Case I は ultimately fatal disease, Case II は nonfatal disease にはいり、Table 6 はより重篤な underlying disease をもつ症例の死亡率が圧倒的に高いことを示している。次に年齢との関係については、bacteremia は高齢者に多く、この年齢では男性に多い^{4,10,11)}。これは高齢男性が泌尿器科的処置をうける機会の多いことも一因している。また、高齢者ほど septic shock に陥りやすく¹²⁾、死亡率が高い⁸⁾。

Table 6. Fatality rate of bacteremia according to host status

	Number of cases	Underlying disease category (Number of case & fatality rate)		
		RF*	UF**	NF***
McCabe ⁶⁾	173	23 (91%)	65 (66%)	85 (11%)
小林 ⁷⁾	90	8 (100%)	39 (67%)	43 (23%)
Bryant ⁸⁾	218	21 (81%)	67 (48%)	130 (16%)
Freid ⁹⁾	270	36 (86%)	92 (46%)	142 (16%)

* rapidly fatal disease, ** ultimately fatal disease, *** nonfatal disease

細菌の侵入門は Case I においては、当科入院前に設置されて発症時には使用されていなかった外シャント部と推定された。Case II においては、術後第1病日の尿および血液培養の成績から、その侵入門は尿路であると考えられた。bacteremia の細菌の侵入門のうち、尿路が最も多いことは諸家の報告の一致したところである^{9,10,13,14}。Sullivan ら^{15,16}によると、TUR-P を施行した77例中31%、尿道拡張術67例中24%に bacteremia がおり、術前に尿路感染症のある症例に対する尿道処置後では、それぞれ52%、40%と高率に bacteremia が起こったと報告している。

伝播性に関する要因としては、Freid ら⁹は入院後に明らかになり、入院2カ月以内におこった感染を院内感染によると考え、270例のグラム陰性桿菌血症症例を検討し、そのうち67%が院内感染によるとしている。また、McCabe ら⁶は173例中72%が院内感染であり、院内感染による bacteremia の死亡率は49%であり、院外感染での24%に比し、有意に高率であったと報告している。また、medical services (70%) と surgical services (75%) での院内感染による bacteremia の頻度はほぼ同じであったとしている。

次に、細菌側の因子を調べるため、われわれは正常ヒト血清殺菌能に対する感受性を測定してみた。標準株 *K. pneumoniae* PCI-602, *E. coli* NIHJ-JC2 では血清に1時間接触後、完全に殺菌されてしまうが、septic shock に陥った患者より検出した臨床株では、明らかな耐性を示している。defense mechanism が正常であると考えられるヒトの血清に耐性を示すという結果より、当然 defense mechanism が低下しているヒトに生じた bacteremia の outcome において、細菌自体がかなり重要な位置を占めるのではないかと考えられた。なお、典型的な septicemia の症状を示しているにもかかわらず、血液より細菌を証明できない症例に出会うことは日常臨床上しばしば遭遇するところである。この原因として、細菌は血流中において浸透圧の変化の影響を直接受ける protoplast の状態にあることと血清の殺菌能の作用が考えられる。このような血流中での細菌の定住性を抑制する因子が存在するにもかかわらず、Case I, Case II においてなお、血液に細菌が証明されたところに、bacteremia の outcome に細菌自体が大きな要因となっていることがうかがわれた。

次に、bacteremia の fatality rate と化学療法については、Weil ら⁵, Altmeier ら¹⁷はグラム陰性桿菌血症において、感受性ある化学療法剤使用時に、有意により生存率が得られたと報告している。われわれ

の Case I では投与薬剤 SB-PC のディスク感受性は(卅), MIC 50 mcg/ml, Case II では CET のディスク感受性(卅), MIC 12.5 mcg/ml であり、各症例とも適切な化学療法がおこなわれたことになる。

われわれの症例はいずれも septic shock に陥り、また Case I では悪性腫瘍を基疾患としてもち、しかも腎不全の状態にあり、また Case II では高齢者の手術後であるにもかかわらず、よく救命しえたわけであるが、その理由としては、早期に septicemia であることに気づき、治療を開始できたこと、治療に用いた化学療法剤がいずれも原因菌に対して良好なる感受性を有していたことが挙げられよう。

おわりに

われわれは最近 septic shock の2例を経験したが、比較的高齢層を対象として扱うわれわれ泌尿器科医にとって、直接死につながる bacteremia の etiological な、また ecological な認識の重要性を痛感した。とくに、各種尿路操作時には bacteremia の発生を予防すべきじゅうぶんなる注意が必要であることを強調するものである。なお、原因菌のヒト血清殺菌能に対する感受性を測定してみたところ、細菌自体が bacteremia の outcome に大きな因子となることが考えられた。

本報告の要旨は第107回日本泌尿器科学会東海地方会で発表した。

文 献

- 1) 竹松啓一・ほか: 第3回嫌気性菌感染症研究会講演記録, 1973.
- 2) 河田幸道・ほか: 第54回日本泌尿器科学会総会講演, 1966.
- 3) Hall, W. H. et al.: A. M. A. Arch. Intern. Med., 96: 403, 1955.
- 4) Maiztegui, J. I. et al.: New Engl. J. Med., 272: 222, 1965.
- 5) Weil, M. H. et al.: Ann. Intern. Med., 60: 384, 1964.
- 6) McCabe, W. R. et al.: Arch. Intern. Med., 110: 847, 1962.
- 7) 小林章男・ほか: Chemotherapy, 22: 1099, 1974.
- 8) Bryant, R. E. et al.: Arch. Intern. Med., 127: 120, 1971.
- 9) Freid, M. A. et al.: Arch. Intern. Med., 121: 418, 1968.
- 10) McHenry, M. C. et al.: Ann. Intern. Med., 56: 207, 1962.

- 11) Myerowitz, R. L. et al.: J. Infect. Dis., **124**: 239, 1971.
- 12) Spink, W. W. et al.: Arch. Intern. Med., **106**: 433, 1960.
- 13) Maiztegui, J. I. et al.: Am. J. Surg., **107**: 701, 1964.
- 14) Weil, M. H. et al.: A. M. A. Arch. Intern. Med., **101**: 184, 1958.
- 15) Sullivan, N. M. et al.: Appl. Microbiol., **23**: 1101, 1972.
- 16) Sullivan, N. M. et al.: J. Infect. Dis., **127**: 49, 1973.
- 17) Altemeier, W. A. et al.: Ann. Surg., **166**: 530, 1967.

(1975年10月15日受付)