

特集4

胆道系疾患における胆汁中細菌とその臨床的意義

名古屋市立大学第1外科学教室

品川 長夫 鈴木 一也 鈴木芳太郎  
 土井 孝司 花井 拓美 早川 義秋  
 石川 周 高岡 哲郎 奥村 恪郎  
 岩井 昭彦 加藤 文彦 由良 二郎

CLINICAL SIGNIFICANCE OF BACTERIAL FLORA IN BILIARY TRACT DISEASE

Nagao SHINAGAWA, Ichiya SUZUKI, Yoshitaro SUZUKI, Takashi DOI  
 Takumi HANAI, Yoshiaki HAYAKAWA, Shu ISHIKAWA, Tetsuro TAKAOKA  
 Kakuro OKUMURA, Akihiko IWAI, Fumihiko KATO and Jiro YURA  
 First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School

索引用語: 胆汁中細菌, 複数菌感染,  $\beta$ -lactamase

はじめに

正常なヒトの胆道は通常無菌であるとされている。しかし各種の胆道系疾患においてはかなりの頻度で胆汁中に細菌が証明されている。胆汁中細菌も広義の意味で腸内細菌といえるが、ある特定病態下での腸内細菌である。ここでは胆汁中細菌が外科的消化器疾患の発生およびその治療に与える影響について臨床的および実験的検討を行った結果を述べる。

1. 胆道系疾患と胆汁中細菌

胆道系の代表的疾患である胆石症および胆道系悪性腫瘍時の胆汁中細菌の陽性率をみると、すべての症例において胆汁中細菌は陽性ではない。胆石症でも結石の位置により胆汁中細菌の陽性率が異なる。胆嚢内に結石のある場合には32.6%、総胆管内にある場合では70.1%、肝内では97.9%の陽性率である。良性の胆道狭窄例では総胆管結石の場合とほぼ同程度の陽性率を示している。一方、悪性疾患例では21.4%とその陽性率は胆石症と比較し低率である。これらの胆汁はいずれも初回のPTCあるいは手術時に採取したものである。PTCDなどの外瘻術を施行した症例ではほとんど全例が日数の経過とともに胆汁中細菌は陽性化している。

胆石症について胆汁中細菌陽性率に関与する因子をみると60歳以上の高齢者、術前MG, T.B., GOT, GPT,

AI-Pの異常を示すものは有意( $P < 0.05$ )に陽性率が高い。また術前の結石の位置による陽性率の相違に加えて、結石の種類、総胆管径、総胆管内圧なども有意差( $P < 0.05$ )がみられる諸因子<sup>1)</sup>である。

胆石症における手術時に採取した胆汁中細菌の種類とその頻度を表1に示している。好気性のグラム陰性桿菌が64.7%と最も高頻度である。嫌気性菌は全体の29.4%を占めている。菌種別では大腸菌が79株と最も多く、次いでKlebsiella, Bacteroides fragilis, Enterobacterとなっている。嫌気性菌ではB. fragilisの分

表1 胆汁中細菌とその頻度(胆石症)

菌種		株数	%	
好気性菌	球菌	Staphylococcus sp.	8	5.9
		Streptococcus sp.	13	
	桿菌	E.coli	79	64.7
		Klebsiella sp.	51	
		Enterobacter sp.	33	
		Pseudomonas aeruginosa	22	
		Serratia sp.	14	
		Citrobacter sp.	7	
		Proteus sp.	7	
		Other GNB	16	
嫌気性菌	球菌	Peptococcus sp.	28	13.9
		Peptostreptococcus sp.	17	
		Other GPC	4	
	桿菌	Bacteroides fragilis	39	15.5
		Fusobacterium sp.	4	
		Clostridium sp.	3	
		Other GNB	9	
合計		354	100.0	

※第20回日消外会総会シンポジウム  
 外科的消化器疾患と腸管内細菌

類頻度が高いが、嫌気性菌のほとんどは好気性菌と混合で分離されている。この大きな特徴は病態面で多くの問題を提起するところでもある。一方、悪性疾患例の胆汁中細菌をみると *Klebsiella* の分離頻度が最も高く、次いで大腸菌、*B. fragilis* などである。しかも *Pseudomonas*, *Proteus*, *Serratia* およびブドウ糖非醗酵菌などの分離率が全体として胆石症例と比べ高いことが特徴である。

2. 胆汁中細菌と術後感染

胆汁中に細菌が陽性であることは臨床いかなる意義を有するかについて検討した。まず胆石症における術後経過と胆汁中細菌についての関係を検討してみた。手術中の胆汁に細菌が陽性であった症例では、術後再熱発例や術後ドレーンよりの排菌陽性例、白血球数増多例などが胆汁中細菌陰性例と比較し有意の差 ( $P < 0.05$ ) をもって高率である。

胆汁中細菌の有無と術後感染についてみると、胆汁中細菌陽性例では141例中22例、15.6%に術後感染が発症している。一方、胆汁中細菌陰性例では152例中7例、4.6%に1つかまたはそれ以上の術後感染が発症しており、胆汁中細菌の有無と有意差のある関連性を示している(表2)。とくに創感染の発症については明らかであり胆汁中細菌の存在の重要性<sup>2)</sup>を示している。悪性疾患例では初期には胆汁中細菌の陽性率は胆石症と比較して明らかに低い。しかしそのほとんどの症例では根治術前にPTCDなど減黄のための外瘻術が施行されており、根治術の時点では胆汁中の細菌は陽性となっている症例が多い。これらが悪性疾患において術後感染の発症が高率である要因の1つと考えられる。

胆汁中細菌の陽性例では術後感染の発症率が高いことを述べてきたが、はたして胆汁中細菌は術後感染の起炎菌として結びつか否かについて検討してみた。

術後ドレーンよりの細菌、これはすべてが術後感染とはいえないが、40例中30例が胆汁中細菌と一致している。創感染では11例中8例、横隔膜下膿瘍、胆管炎ではそれぞれ3例中2例の一致率であり、全体として63例中46例、73.0%の一致率である。これらの細菌が

血清学的に同一のものであるかどうかの判定は行っていないが、各種抗生物質に対する感受性のパターンは一致した結果がえられている。おそらく術中の胆汁中細菌と術後感染起炎菌は同一の細菌であろうと考えられ、術後感染予防とその治療における1指針となる。

術後感染発症の要因として宿主の条件も考慮しなければならない。これには非常に多くの要因があげられているが、ここでは液性免疫能の1つとされている血清補体に注目してみた。術後感染の発症と術後経時的な血清補体価、 $C_3$ 、 $C_4$  値の変動には一定の関係<sup>3)</sup>がみられている。図1は胆道系良性疾患症例で術後感染発症例と非発症例について血清補体価の経時的な変動を示している。術後感染発症例では補体価は術後1日目より低下し、3~5日後でもその回復が遅いことが示されている。同様な変動は $C_3$ 、 $C_4$  値についても認められている。術後感染発症の早期発見に血清補体価の経時的な測定は有用な手段である。一方、胆道系良性疾患について胆汁中細菌陽性例と陰性例に分けて血清補体価の術後変動をみると図2のごとくである。術前の値は両群に差はみられていないが、術後では第1日目の低下度が大きく、3~5日後においてもその回復は遅いことが示されている。 $C_3$ 、 $C_4$  値についても $CH_{50}$ と同様な変動が認められた。

すなわち胆汁中細菌陽性例では術後感染発症例に似た経過を示すことが判明した。胆汁中細菌陽性例では菌陰性例と比較して同程度の手術侵襲であっても、宿主の免疫能にはより大きな影響が与えられると考えられる。しかしこれは潜在的な比較的免疫能低下と考えられ、これが胆汁中に細菌を陽性とした1つの要因と

図1 術前、術後の血清補体価の変動

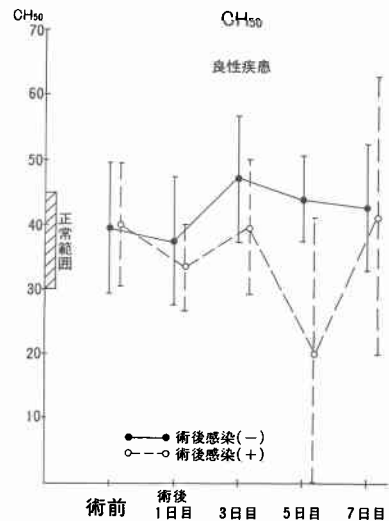
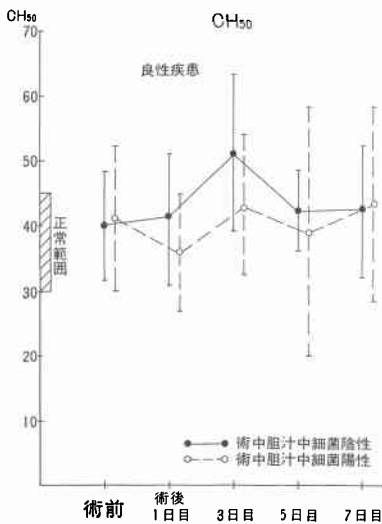


表2 術中胆汁中細菌の有無と術後感染 (胆石症)

胆汁中細菌	感染合併症例数	呼吸器合併症	創感染	横隔膜下膿瘍	悪性化膿性胆管炎	敗血症	その他
胆汁中細菌(-) 152例	7例 (4.6%)	1	1	2	0	1	2
胆汁中細菌(+) 141例	22例 (15.6%)	2	12	3	3	2	2

\* $P < 0.05$

図2 術前、術後の血清補体価の変動



考えるべきである。とくに compromised host に大きな手術侵襲が加えられる場合には宿主側の条件を改善すべく努力する必要があると示されている。

3. 実験的胆道感染と複数菌感染

胆汁中細菌として頻度の最も高い好気性菌は大腸菌であり、嫌気性菌では *B. fragilis* である。しかもこの両菌は多くの場合混合で分離されており複数菌感染として最も問題となっている。ここでは家兎を用いて胆嚢炎、胆管炎を惹起させ混合感染の意義を中心に検討した。

胆嚢炎については胆嚢管を結紮した後胆嚢内に細菌を注入し、経時的な生菌数の変動と死亡率および病理組織像について検討した。大腸菌と *B. fragilis* をそれぞれ単独で  $10^6$  個オーダーを 0.1ml 接種すると、いずれも生菌数は 1 時増加するが次第に減少し家兎は全例生存する。しかし大腸菌と *B. fragilis* の混合接種では 24 時間以内に死亡するものも約半数みられ、生存する家兎においても胆嚢内の生菌類は  $10^8$  個オーダーを維持する。病理学的にも混合接種の胆嚢炎はそれぞれ単独接種のものより、より重篤<sup>4)</sup> であることが証明されている。実験的胆管炎についても大腸菌、*B. fragilis* をそれぞれ単独または混合で胆管内に投与し経時的な胆汁中細菌の変動を検討した。実験的胆嚢炎と同様に混合感染では両菌の相乗的な効果が生菌数の変動上でも病理所見上でもみられた。すなわち混合感染はその病態を重篤にすることを示している。

この事実を裏付けるため、胆汁中の pH および酸化還元電位 (ORP) について検討<sup>5)</sup> した。ORP についてみると、まず正常家兎の胆汁では平均 120mV である。

総胆管 24 時間の閉塞では変化はみられないが、ヒトコール酸注入後 24 時間の閉塞では軽度 ORP の低下を示す。細菌接種後の ORP 変化は大腸菌単独接種で 12 時間後、18 時間後でそれぞれ  $-20mV$ ,  $\pm 0mV$  と著明に低下している。一方、*B. fragilis* 単独接種および混合接種では軽度上昇傾向を示す(図 3)。pH についても ORP とほぼ同様の傾向を示すことが判明した。

以上のような pH の低下、ORP の低下は嫌気性菌の初期の発育に必要な条件である。先行する大腸菌の発育はこの条件を満ちてくるものであり、嫌気性菌の発育を良好とさせる結果につながるものである。この事実は混合感染時における病態の重篤化因子の 1 つとしてあげられる。臨床でも胆嚢炎、胆管炎などの病態を重篤にするものの 1 つとして嫌気性菌と好気性菌の混合感染があげられている。

4. 胆道感染治療上の問題点

临床上胆道感染症と診断されても起炎菌を正確に把握できることは少なく、胆汁から分離される頻度の高い細菌を起炎菌と想定して抗生物質を選択することがきわめて多い。この場合、少なくとも大腸菌、*B. fragilis*, *Klebsiella* に対して抗菌力のある薬剤を選択<sup>6)</sup> する必要がある。その一方胆汁移行の良好な薬剤の選択すなわち臓器親和性も考慮したうえで副作用の少ないものを選ぶ必要がある。しかし、急性化膿性閉塞性胆管炎や手術後の感染のうち逆行性胆管炎や多発性肝膿瘍などは重篤なしかも治療面で困難を感じる感染症がある。その原因の 1 つには胆汁流出障害を主とした基礎疾患が存在することであるが、さらに重要なことは複数で存在する胆汁中細菌の産生する  $\beta$ -lactamase により抗生物質が不活化されることにある。

胆道系疾患症例より採取した胆汁について胆汁中の

図3 胆汁 ORP の経時的変動 (家兎 5 例平均)

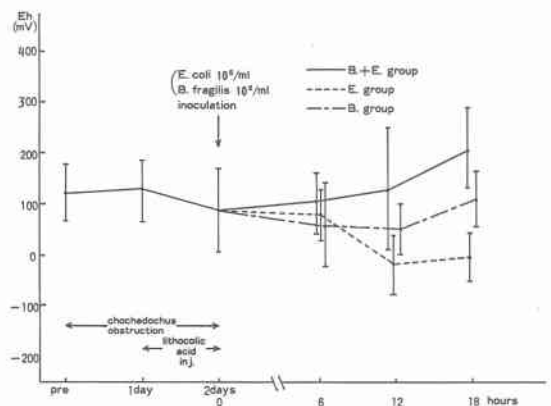


図4 AMPCの胆汁中濃度

(Case I) 63 F. 41.2kg

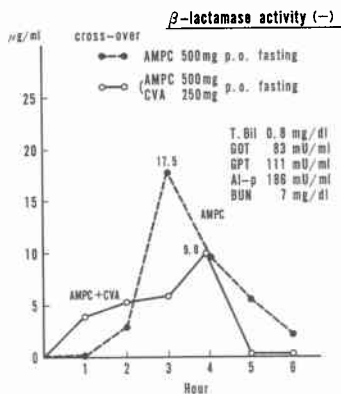
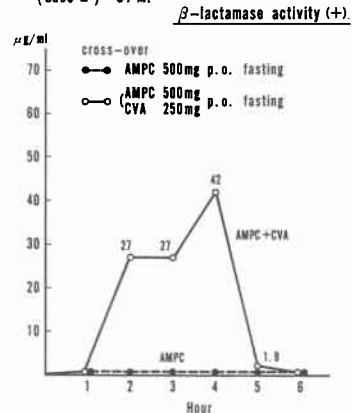


図5 AMPCの胆汁中濃度

(Case II) 37 M.



細菌とこの胆汁自身による各種の $\beta$ -ラクタム系抗生物質の不活化状況をみると、複数菌の検出されるもの、菌数の多いものほど抗生物質の不活化率が高度<sup>7)</sup>である。胆道系の難治性感染症は常に複数菌が存在し、これらが協力的に病態を悪化せしめる一方、病原性を示さないかまたは非常に弱い細菌が付随的に存在している場合においても、それが産生する $\beta$ -lactamaseによって抗生物質を不活化し、目的とする起炎菌を制禦しえない場合も考えられる。

全身投与した抗生物質の胆汁中濃度について、 $\beta$ -lactam 剤として Amoxicillin (AMPC) 単独の場合とこれに  $\beta$ -lactamase inhibitor としてクラブラン酸 (CVA) を同時投与した場合について cross over 法にて検討した。図4は無菌胆汁の症例であり AMP と AMPC に CVA を加えた際の胆汁中 AMPC の濃度である。パターンにやや差がみられているが、6時間までの移行率は単独で0.084%、併用で0.062%とほとんど差を認めない。しかし図5に示す症例では胆汁中から大腸菌、*B. fragilis*, *Flavobacterium sp.* を検出し  $\beta$ -lactamase 活性が認められ AMPC の胆汁濃度には大きな差が認められている。すなわち AMPC 単独では胆汁中にほとんど AMPC を検出しないが、CVA 併用では最高42 $\mu$ g/ml の AMPC の活性がみられている。つまり胆汁中での  $\beta$ -lactamase による抗生物質の不活化が問題となる症例である。したがって、 $\beta$ -lactamase に安定な抗生物質の選択ということもとくに重症の難治性胆道感染症の治療にあたっては考慮し

なければならない点といえる。

#### おわりに

外科的消化器疾患の発生とその治療において問題となる胆汁中細菌について検討した。胆汁中細菌は各種の病態に関与しているが、ここではとくに術後感染発症とその起炎菌との関連について述べるとともに、実験的には胆嚢炎、胆管炎における複数菌感染とくに嫌気性菌と好気性菌の混合感染の意義について述べた。また治療面では  $\beta$ -lactamase 産生菌の存在とその治療上の問題点についてふれた。

#### 文 献

- 品川長夫, 土井孝司, 鈴木芳太郎ほか: 胆道感染症. 臨床医 3: 1029-1033, 1977
- 鈴木芳太郎: 胆道感染の化学療法に関する研究. 名市大医誌 28: 875-898, 1977
- 高岡哲郎: 外科的感染症と液性免疫能との関連性についての実験的, 臨床的研究. 名市大医誌 28: 378-414, 1977
- 土井孝司: 胆道系感染症における嫌気性菌の動態とその臨床的意義について. 名市大医誌 28: 508-537, 1977
- 花井拓美: 胆道炎における嫌気性菌の意義に関する臨床的研究および実験的研究. 名市大医誌 31: 143-157, 1980
- 品川長夫:  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の胆道感染症および腹膜炎の治療.  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の化学療法. メディカル・ジャーナル社, 1982, p79-102
- 由良二郎, 品川長夫, 石川 周ほか: 胆道感染症. 臨と研 59: 810-815, 1982