シンポジウム 細菌感染症の化学療法

（2）内科系感染症の化学療法の問題点

ii) 胆道感染症の化学療法

東京大学医科学研究所内科

国井 乙彦

SYMPOSIUM ON THE CHEMOTHERAPY OF BACTERIAL INFECTION

(2) POINTS AT ISSUE IN THE CHEMOTHERAPY OF BACTERIAL INFECTION IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

ii) A STUDY ON THE CHEMOTHERAPY OF THE BILIARY INFECTION

Otohiko KUNII, MD

The Department of Internal Medicine, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

はじめに

胆道感染症の化学療法に際して、他臓器感染症と同様に、原則的に、できるだけ正確に原因菌を把握し、その化学療法剤に対する感受性を調べ、感受性良好な薬剤のうち、さらに臓器親和性（胆汁内移行性）が良好でかつ副作用の少ない化学療法剤を選択使用することが重要である。原因菌不明の場合には最新の統計的知見に基づいて検出頻度の高い菌を目標として、耐性頻度が少なくかつ広域スペクトルの化学療法剤を選択することが望ましい。

I. 原因菌

内科臨床では、できるだけ無菌的な十二指腸ゾンデ法によつてB胆汁を採取し、その培養で得られた細菌（口腔内常在細菌を除く）を一応原因菌と考え、化学療法の対象とすることが多いのが現状である。これが本症の一次的な原因か否かについてはなお解決すべき問題が残されているが、本症の成立に少なくともこれら細菌の二次的役割を肯定し、この菌を目標とした化学療法による臨床的経過と菌の消長に平行関係が認められるという先人の多くの業績^{1)~3)}に基づいているものである。

胆道感染症の診療に際し、胆嚢胆汁中の細菌を検査することは望ましいことではあるが、内科領域では毎常可能とは限らず、むしろ不可能な場合が少なくない。そこで胆道疾患症例の手術前のB胆汁内細菌と手術時の胆嚢胆汁中細菌を対比してみると、胆嚢胆管の結石その他による閉塞と、化学療法による菌交代現象を除外すれば、胆嚢胆汁中の細菌はかなりの程度に十二指腸B胆汁中に見出される。しかしこの逆は必ずしも成立せず、十二指腸B胆汁中の細菌は必ずしも胆嚢胆汁中に見出されるとは限らない。

古くから胆嚢壁、胆嚢胆汁、胆管胆汁等からの分離菌の報告が多数みられるが、大部分の報告において、E. coli, Klebsiella等のグラム陰性腸内桿菌が第1位であることに変わりはない^{1)~5)}。表1は1959~1976年の約18年間の十二指腸液B胆汁についての細菌検査成績を示したものであるが、やはりE. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas等を中心とするグラム陰性桿菌が70~80%以上を占めており、この状況はこの18年間大きな変動は認められない。

このような主要起炎菌は耐性菌ことに多剤耐性

表 1. Bacteria isolated from the duodenal juice.

Hospital*	1959		65		63-67		68		69		68-72		73-76	
	A	B	C	A	B	C	A	B	A	B	C	A	B	C
E.coli	30.1	28.4	34.8	34.2	37.0	32.8	27.6							
Kleb.	17.2	9.9	34.8	18.9	32.1	23.9	30.1							
Enterobact	4.7		4.7		13.4	9.8								
Proteus	2.3	3.7	1.2	5.9	2.7	1.5	3.2							
Pseudo.	1.2		3.5	0.7	1.4	6.0	7.3							
Salmo.	0.8	1.2	1.2	0.7		1.5	4.1							
Other GNB	21.8	28.4	1.2	28.2	14.4	6.0	8.9							
Staph.	16.4	2.5	6.9	6.2	6.2	1.5	0							
Strept.	6.3	19.8	4.7	5.2	6.2	3.0	6.5							
Other GPC	1.6	4.9	4.7		6.0	0.8								
Others	2.3	1.2	2.3		4.4	1.6								
Total No.	256	81	86	307	146	67	123							

*Hospital.

A : University of Tokyo
B : University of Hokkaido
C : Institute of Medical Science,
University of Tokyo

株の検出頻度が高いので、化学療法に際し、その薬剤感受性が当然重要な問題である。

E. coli, Klebsiellaの各抗生物質に対する耐性菌の分離頻度を三濃度ディスク法で調べてみると((一)と(+))を耐性とした), E. coliではかつてのいわゆる常用抗生剤, SM, CP, TC等に対する耐性菌の分離頻度は約50~60%以上を占め、近年多用傾向のあるCER, ABPC, CBPC, KM等に対する耐性菌も増加傾向にある点は注意を要する。Klebsiellaについても同様の傾向が認められるが、ABPCやCBPC等の広域スペクトル合成PCには自然耐性菌がきわめて高率にみられることはE. coliとの大きな相違点であることに留意する必要がある。

最近の5年間に十二指腸液B胆汁から分離された主要起炎菌の化学療法剤に対する感受性を表2に示した。この場合は三濃度ディスク法で(卅)と(卅)を感性としたものである。これらの諸

表 2. Sensitivity of individual organisms in the bile.

Conc. of Anti-biotics in the Disc (μg/ml)	GM	ABPC	CBPC	CER	CP	TC
	5	5	20	10	10	10
E. coli	27 100%	28 64.3%	26 65.4%	28 89.3%	27 70.4%	28 67.9%
Klebsiella	30 100%	26 7.7%	25 8.0%	33 75.8%	33 75.8%	32 75.0%
Enterobacter	7 100%	6 16.7%	6 16.7%	7 28.6%	7 57.1%	7 28.6%
Ps. aeruginosa	7 85.7%		5 60.0%			

菌すなわちE. coli, Klebsiella, Enterobacter, Ps. aeruginosa等にGMは最も良好な感受性を示し、次いでCER, CP, TCさらにABPC, CBPCとなつてゐるが、KlebsiellaはABPCやCBPCに感性がきわめて低く、Ps. aeruginosaはGM, CBPC以外のものに耐性である。

II. 化学療法剤の胆汁内移行

各化学療法剤の胆汁への排泄について、腎クリアランスと同様の考えで正常イヌについて計算した成績によると⁶⁾、PC系、macrolide系抗生剤、RFP等で高値を示し次いでCP, TCで、KM, AKM, GM等のaminoglycoside系抗生剤は最も低い値を示している。

胆汁内移行の良好なABPC、中等度のCP、不良のKMの三種の抗生物質を用い、この三者の薬剤にはほぼ同じMICを示す大腸菌を用いたイヌの実験的胆嚢炎に対する治療効果をみた実験成績では、胆汁内移行の最もすぐれているABPCの胆道内除菌効果が最も著明で、移行中等度のCPでは菌数減少がみられたが、移行不良のKMでは全く効果が認められず、除菌効果と胆汁内移行性は明白な平行関係が認められる⁶⁾。GMは胆道感染症の主要起炎菌に対しすぐれた抗菌力を有することは前述したが、GMの胆汁内移行性はKMと同様に不良である。この実験成績が示す如く、GMもKMと同様にたとえ起炎菌にすぐれた抗菌力を有する薬剤であつても、胆汁内移行が悪ければ胆道内除菌効果が著しく劣ることになるので、化学療法剤の選択に際しこの胆汁内移行性にも充分注意する必要がある。

さらに、この胆汁内移行は胆道閉塞性障害や、高度の肝障害を伴うものでは、本来移行性良好な薬剤でも著しく低下してくる。演者らもラットを用い実験的四塩化炭素肝障害の場合には、ABPCやCEZの胆汁内排泄が著明に低下することを示した。Mortimer, PR⁷⁾らも臨床例について、胆嚢胆管あるいは総胆管に閉塞性障害のある例ではABPCの胆汁内移行が著明に低下することを報告している。CLDMについても同様の報告⁸⁾がみられ

る。

III. 化学療法剤の代謝

近年化学療法剤も生体内で種々の代謝を受けることが次第に明らかになつてきつつあり、一般に代謝物の生物学的活性は低下ないしは消失するものが多い。例えばpenicillinはpenilloic acidやpenicillenic acid等になり抗菌活性は消失するし、CET, CEG, CEP, RFP等はdesacetyl体となり抗菌活性は低下する。

胆道感染症では肝障害を伴うことが少なくない。一般に障害肝では薬物の代謝が低下するが、化学療法剤も同様である。

ラットを用いCETについて胆汁内のCETおよびその代謝物DACET (desacetyl cephalothin) の濃度を薄層クロマトグラフィーおよびbioautographyで測定しCET/DACETの比率を図1に示した。正常対照群に比して四塩化炭素肝障害群ではこの比率が上昇し、CETの肝における代謝が低下していることが明らかで、尿についても同様の傾向が認められる。なおヒトと類似の代謝を行なうモルモットを用いて、RFPの代謝についても同様に、四塩化炭素肝障害群で代謝が低下している成績が得られた。

以上のように、肝・胆道障害時には排泄の障害と代謝障害によつて、とくに肝・胆道を主要排泄経路とする化学療法剤においては、原物質が体内

に高濃度に長く維持されることになり、胆道系以外の場における薬効を求める立場からすれば有利となるが、一方ではそれだけ一層副作用発現の可能性が大きくなるので、この点に対する考慮も必要である。

IV. 肝障害時の化学療法が肝機能に及ぼす影響

胆道感染症に肝障害を伴うことは少なくない。そこで、肝障害既存の例に化学療法を行なつた場合、その肝機能に対しいかなる影響を及ぼすであろうかということが問題になつてくる。この点については従来ほとんど報告がみられていない。演者らは肝障害既存例に化学療法が少なくとも1週間以上行なわれ、しかもその前後に肝機能が検査されている例を選んでretrospectiveに調査し、肝機能の変動を追跡してみた。肝機能変動に一定の規準を設けて、化学療法前後を比較して、総症例86例中改善を認めたものは24例 (27.9%)、不変が44例 (51.2%)、悪化が18例 (20.9%)であつた。この中で基礎疾患が胆石および胆道感染症のもののみをとりあげてみると、37例中改善18例 (48.7%)、不変が16例 (43.2%)、悪化が3例 (8.1%)であり、この疾患群では他の疾患群に比して改善例の多いことが明らかである。

胆石・胆道感染症群について、化学療法開始前の肝障害を軽度、中等度、高度の3群に分け、化学療法開始後の肝機能の変化をみたものが表3である。当初軽度障害群では不変のものが多く、中等度障害群では改善または不変のものが大半を占め、高度障害群では改善例が多くみられた。結局改善例は中等度～高度障害群に多くみられ、軽度～中等度障害群に不変例が多く、悪化例は軽度

図 1

表 3. Alterations of the liver function during and after the chemotherapy in the biliary infections

Hepatic Impairment prior to the Chemotherapy	improved	NRA*	deteriorated	total
slight	2	7	2	11
moderate	10	8	1	19
severe	6	1	0	7
total	18	16	3	37

*N.R.A.: no remarkable alterations

障害群2例, 中等度障害群1例でいずれも化学療法中止後正常範囲に回復している. この中の1例は肝毒性既知のTAO (triacetyl oleandomycin) が投与され, 他の1例はABPCの使用でE. coliからKlebsiellaに菌交代を起こしたもので, 他の1例はNA, CEZが使用され他の薬剤にも過敏反応を既往歴に有していた症例である.

胆石・胆道感染症群以外の群もすべて含めた全症例について, 各化学療法剤別に肝機能の変動をみると, 本調査の範囲内では, とくに一定の薬剤に悪化例が多いという傾向は認められず, また総投与量, 投与期間との関係についてもとくに有意の相関関係は認められなかった.

以上のことから肝障害時, とくに胆道感染症に肝障害を伴っている例の化学療法においては, 肝毒性既知の化学療法剤を避けて, 普通投与量を普通期間使用している限りでは, さらに肝機能を悪化させることは少なく, むしろ感染症の改善とともに肝機能も改善される例が多い. しかしながらこのような症例に化学療法を行なう場合には慎重に肝機能を調べながら実施し, もし異常を認めた場合には速かに減量, 他剤への変更, あるいは投与中止などの措置をすべきことは勿論である.

V. 急性閉塞性化膿性胆道感染症

最近の約3年間に急性閉塞性化膿性胆道感染症の6例を経験したので一括して提示する.

症例は表4に示すごとく男性3例, 女性3例で平均年齢は70才と高令であり, 胆汁性肝硬変の経過をとって発症した第1例および胆石手術後総胆管十二指腸瘻, 胆道狭窄により胆道感染をくり返した第6例のほかは在院期間は約6時間から9日と短く, 急激な経過をとり不幸な転帰をとっている. 臨床的には発熱, 腹部症状(とくに右上腹部の疼痛), 黄疸, ショック症状および意識障害を主症状とし, 原因として全例に胆道結石あるいは狭窄が認められた. 血液の細菌培養陽性は4例で, 全例にKlebsiellaが陽性, うち1例はさらにE. coliおよびClostridium welchiiも陽性であった. 胆汁培養でもKlebsiella, E. coliが大多数を占めそのほかEnterobacter, Citrobacter, Serratia等がおのおの1例から検出されている. 全例に肝機能異常が認められたが, 黄疸は比較的軽度のものが多く, しかも初めは気づかれない程度で, 後に明瞭になつてきたものが多かった.

1例を除き全例に白血球増多, 核左方推移, 血沈促進が認められた(表5).

表4. 化膿性肝・胆道感染症

患者	性	年令	臨床診断	病理診断	細菌培養		肝胆道疾患の既往	全経過(在院日)	発熱	腹部症状	ショック症状	意識障害	黄疸	転帰
					血液	胆汁								
■	女	58	胆汁性肝硬変 肝膿瘍(疑)	胆汁性肝硬変 肝小膿瘍 (コレステリン結石)	—	Klebsiella E.coli	+	約5年 (29日)	+	+	+	+	+	死
■	男	89	胆道感染症 肺炎, 原因不明 の意識障害	胆石症を伴う 蜂巣嚢腫性胆管炎 嚢下性肺炎 (ビリルビン結石)	—	Entero- bacter E.coli	—	11日 (9日)	+	+	+	+	+	死
■	男	63	敗血症 胆嚢炎・胆石症 咽頭炎	肝膿瘍 胆石症 (ビリルビン結石) 敗血症	Klebsiella	Klebsiella	—	12日 (3日)	+	+	+	+	+	死
■	女	86	胆嚢炎を伴う胆 石症・腎不全, 敗血症	総胆管結石症 (ビリルビン結石) 肝内胆管炎 敗血症	E.coli Klebsiella Cl.welchii	Klebsiella Citro- bacter	—	3日 (1.5日)	+	+	+	+	+	死
■	男	74	胆道感染症 敗血症	胆石症および 胆嚢・胆管炎	Klebsiella	Klebsiella	—	1日 (6時間)	+	+	+	+	+	死
■	女	47	胆道感染症 敗血症	肝膿瘍 胆道狭窄 胆管, 十二指腸瘻	Klebsiella	Klebsiella Serratia	+		+	+	+	—	+	生存

表5. Laboratory findings

No. Patient	WBC	RBC $\times 10^6$	ESR (1hr)	CRP	Total Bil (mg/dl)	Al-P (mg/dl)	SGOT	SGPT	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	4,300	191	135	3(+)	19.2	4.2*	83	17	3.5	n.d
2	20,800	353	48	n.d	9.0	n.d	100	44	72.5	5.0
3	14,500	422	63	6(+)	2.1	7.2*	>170	104	35.8	n.d
4	14,500	370	29	n.d	2.9	20.0**	100	51	30.7	2.0
5	11,300	490	n.d	n.d	n.d	n.d	>170	98	53.5	n.d
6	4,800	390	97	8(+)	1.7	12.5**	43	39	21.3	1.0
	14,200	343	55	8(+)	5.2	11.7	33	21	15.7	0.8

* Bessey-Lowry method

** Kind-King method

n.d : not determined

治療はショックに対する処置および広域スペクトルの合成PC系、セファロスポリン系抗生剤による化学療法が施行されたが、5例が不幸な転帰をとり、剖検上全例に胆道結石と、急性肝内胆管炎を主とする胆道炎があり、3例に大小さまざまな肝膿瘍が認められた。ショック経過後の生存例(第6例)は化学療法、ステロイドの大量投与のほか外科的処置が加えられたものである。

このように胆道感染症のなかでも急性閉塞性化膿性胆管炎ないしは肝膿瘍は重篤な症状を呈し経過がきわめて急激で、とくに胆道疾患の既往のない高令者においては鑑別診断が困難な場合があり、本症の治療上化学療法のみでは限界があるので^{9)~12)}、早期診断の確立と時期を失しない適切な胆道減圧処置(主として外科的T字管ドレナージまたは経皮経肝胆管ドレナージ等)が強力な化学療法、ショックの治療とともにきわめて重要である。

まとめ

胆道感染症の化学療法に際し、1) 正確な原因菌の把握、2) その化学療法剤感受性、3) 化学療法剤の臓器親和性ないしは胆汁内移行性、4) 化学療法剤の生体内代謝、5) 副作用等が原則的に重要な留意点であることを、筆者らの調査ならびに実験的成績を加えて概説した。

またこのような注意をしながら強力な化学療法

を行なつても、しばしばその限界を感じさせられる症例に遭遇することも事実であり、その1例として急性閉塞性化膿性胆管炎の症例を供覧した。一般的には環境条件の変化、化学療法の発達によつて、化学療法剤の奏効しにくいいわゆるopportunistic pathogensの増加や感染抵抗性の減弱したcompromised hostにおける感染の増加も一つの原因であると考えられるが、上記症例のごとき感染症の治療に当つて、強力な化学療法とともに、早期診断の確立、ショック対策、時期を失しない胆道減圧等の処置が極めて重要である。

なお、種々の病態を有する宿主においては化学療法剤の吸収、排泄、代謝等の動態が健康な生体におけるそれとは著しく異なるので、その追究は単に薬効を求める立場からのみでなく、化学療法剤の副作用軽減、安全性保証の点からも重要で今後さらに検討を重ねる必要がある。

文 献

- 1) 真下啓明：胆嚢胆道感染症の化学療法，第15回日本医学会総会学術集会記録 V：111，1959。
- 2) 清水喜八郎：胆嚢胆管感染症の化学療法に関する研究。日消誌 56：169，1959。
- 3) 真下啓明，他：胆道感染症。治療 47：1061，1965。
- 4) Flemming R, et al: Bacteriologic studies of biliary tract infection. Ann Surg 166: 563, 1967。
- 5) Keighley MRB, et al: Antibiotic treatment of biliary sepsis. Surg Clin North Amer 55(6): 1379, 1975。
- 6) 真下啓明：肝と化学療法。感染症 3：81，1973。
- 7) Mortimer PR, et al: Ampicillin levels in human bile in the presence of biliary tract disease. Brit Med J 3: 88, 1969。
- 8) Brown RB, et al: Penetration of clindamycin phosphate into the abnormal human biliary tract. Ann Intern Med 84: 168, 1976。
- 9) Andrew DJ, et al: Acute suppurative cholangitis, a medical and surgical emergency. Amer J Gastroenterol 54: 141, 1970。
- 10) 菅原克彦，他：急性化膿性閉塞性胆管炎。医学のあゆみ 86：523，1973。
- 11) 板谷博之：急性閉塞性化膿性胆管炎。日本医事新報 No. 2720，16，1976。
- 12) Cacioppo PL, et al: Ascending cholangitis: an urgent surgical problem. Geriatrics 28: 156, 1973。