胆道疾患患者の胆汁中細菌に関する検討

大宮赤十字病院外科
木村文夫  講 訪 賢 一 林田 和 也 篠田 徳 三
佐藤 忠 敏 矢 部 正 治 斉藤 毅 沖 彰
古川 泰 司 柿崎 真 吾

経皮経肝胆管ドレナージ（PTBD）を施行した胆道疾患症例157例の胆管腔汁と緊急手術を施行した急性胆囊炎症例10例の胆囊腔汁について好気培養と嫌気培養を行った。胆管閉塞の原因は結石によるものが60例、腫瘍によるものが97例であった。結石症例の細菌検出率（71％）は腫瘍症例（32％）に比べて有意に高率であった。分離菌種は結石症例、腫瘍症例ともにE.coli, Klebsiella, Enterococcusが多く検出された。結石症例では、発熱例と非発熱例の検出率に差は認められなかったが、腫瘍症例では非発熱例に比べて発熱例の検出例が高かった。白血球増多例の検出率は結石、腫瘍症例ともに非増多例に比べ有意に高率を示した。腫瘍症例では高度黄疸例に比べて軽度黄疸例の検出率に有意に高かった。以上より発熱や白血球増多が認められた場合には、重症胆管炎の合併を防ぐために黄疸の程度にかかわらず早急にPTBDを施行すべきものと考えられた。

索引用語：閉塞性黄疸、胆汁中細菌、胆管炎、経皮経肝胆管ドレナージ

はじめに
胆道感染は各種胆道疾患の合併症としてきわめて重要な問題である。特に閉塞性黄疸症例では、肝機能障害に加えて、網様系機能の低下や、腸管および胆管由来のエンドトキシンの増加に伴いエンドトキシン血症をきたし腎不全、呼吸不全、肝狭窄、胆管内血流障害や多臓器不全を起こしやすいといわれている。著者らは、胆管の閉塞とこれに伴う胆道感染に対して、原疾患のいかにしてかかわらず早期にドレナージを行うことが重症胆管炎への移行を防止する唯一の方法と考え、積極的にPTBD（Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage）を施行してきた。

今回、胆道疾患と胆道感染の関係を明らかにする目的で、PTBD施行時に採取した胆汁の細菌感染について検討した。

対象および方法
1984年1月より1990年5月までに当院においてPTBDを施行した胆道疾患症例157例と同期に緊急手術を施行した急性胆囊炎症例10例について、その胆管腔汁および胆囊腔汁を採取し、胆汁中細菌を検索した。PTBD施行例は総胆管結石44例、胆囊結石6例、肝内結石10例、胆囊結石22例、胆管癌10例、門脇部癌25例、Vater乳頭部癌10例であった（表1）。PTBD施行時の胆管腔汁および緊急手術時の胆囊腔汁は、清潔作業で嫌気培養に採取し培養を行った。好気培養は液湖外、コロート培地およびBTB培地により行った、嫌気培養はPEAガスピレ HK 標準培地を用い、Gaspack anaerobic system（BBL, Maryland, USA）により培養した。

<table>
<thead>
<tr>
<th>診 断</th>
<th>症例数</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>急性胆囊炎</td>
<td>10（6.0%）</td>
</tr>
<tr>
<td>総胆管結石</td>
<td>44（26.3%）</td>
</tr>
<tr>
<td>胆囊結石</td>
<td>6（3.6%）</td>
</tr>
<tr>
<td>肝内結石</td>
<td>10（6.0%）</td>
</tr>
<tr>
<td>胆囊癌</td>
<td>22（13.2%）</td>
</tr>
<tr>
<td>胆管癌</td>
<td>40（24.0%）</td>
</tr>
<tr>
<td>乳頭部癌</td>
<td>25（15.0%）</td>
</tr>
<tr>
<td>乳頭部癌</td>
<td>10（6.0%）</td>
</tr>
<tr>
<td>計</td>
<td>167（100.0%）</td>
</tr>
</tbody>
</table>

1992年6月8日受付 1992年12月12日採用
悪性疾患は胆管の閉塞部位により上部閉塞例（肝門部または上部胆管閉塞）と下部閉塞例（中部または下部胆管閉塞）に分類した。また体温が38℃以上を発熱例、白血球数が10,000/mm³以上を白血球增多例とし、黄疸は血清総ビリルビン値（T-Bil）により軽度黄疸（T-Bil ≤ 3.0mg/dl）、中等度黄疸（3.0 < T-Bil ≤ 15.0）および高度黄疸（15.0 < T-Bil）に分類した。統計学的有意差の判定はχ²検定により行った。

結果
1. 胆汁中細菌検出率
　良性疾患の胆汁中細菌検出率は全体で71.4%と高率であった。急性胆囊炎（80.0%）、総胆管結石（72.7%）および肝内結石（80.0%）では70%以上の高い検出率を示し、胆囊結石では33.3%と低い検出率を示したが、他の良性疾患に比べて有意差は認められなかった（表2）。これに対して、悪性疾患の胆汁中細菌検出率は全体で32.0%であり、良性疾患に比べて有意に（p＜0.01）低い検出率を示した。また、上部閉塞例（27.5%）と下部閉塞例（33.8%）では下部閉塞例の検出率がやや高かったが、有意差は認められなかった（表3）。

2. 分離細菌
　分離細菌の分離頻度を総株数に対する割合で示した。グラム陰性桿菌は良性疾患、悪性疾患ともに、E. coliとKlebsiellaの分離頻度が高く、グラム陰性桿菌の全検出株数に対する割合は良性疾患で63.1%，悪性疾患で57.2%であった。良性疾患ではE. coli（29.4%）、悪性疾患ではKlebsiella（23.8%）が最も多く検出されたが、各疾患の分離細菌の種類に明らかな差は認められなかった（表4, 5）。グラム陽性菌ではEnterococcusの検出率が高く、良性疾患で17.6%，悪性疾患で21.4%であった（表4, 5）。嫌気性菌はBacteroidesが良性疾患で2例、悪性疾患で1例検出された（表4, 5）、いずれも好気性菌（2例がE. coli, 1例がKlebsiella）との混合感染であった。複数の菌種が分離された複数菌感染例は良性疾患では17例（培養陽性例の34%）であり、2菌種が16例、3菌種が1例であった。また悪性疾患の複数菌感染例は10例（培養陽性例の32.4%）であり、2菌種が9例、3菌種が1例であった。

<table>
<thead>
<tr>
<th>腸石症例の胆汁中細菌陽性率</th>
<th>腸汁培養陽性率</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>腸汁培養陽性率</td>
<td>50/70 (71.4%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

表3 腸痛による狭窄部位と胆汁中細菌陽性率の関係

<table>
<thead>
<tr>
<th>腸汁培養陽性率</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>腸汁培養陽性率</td>
</tr>
</tbody>
</table>

表4 腸汁症例の分離菌種

<table>
<thead>
<tr>
<th>菌種</th>
<th>腸汁培養陽性率</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>E. coli</td>
<td>4 (50.0%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Klebsiella</td>
<td>1 (12.5%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Pseudomonas</td>
<td>3 (6.7%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Enterobacter</td>
<td>1 (12.5%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Citrobacter</td>
<td>3 (6.7%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Proteus</td>
<td>2 (4.4%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Enterococcus</td>
<td>1 (12.5%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Others</td>
<td>10 (22.2%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Bacteroides</td>
<td>1 (12.5%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>菌種</th>
<th>腸汁培養陽性率</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Fungi</td>
<td>1 (50.0%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>腸汁培養陽性率</th>
<th>2 (100%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>腸汁培養陽性率</td>
<td>13 (100%)</td>
</tr>
<tr>
<td>腸汁培養陽性率</td>
<td>68 (100%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

表2 腸石症例の胆汁中細菌陽性率
表5 腫瘍症例の分離菌種

<table>
<thead>
<tr>
<th>菌種</th>
<th>割合</th>
<th>腸管検査部位</th>
<th>計</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Aerobic bacteria</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>E.coli</td>
<td>1 (10.0%)</td>
<td>6 (18.6%)</td>
<td>7 (16.7%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Klebsiella</td>
<td>1 (10.0%)</td>
<td>9 (28.1%)</td>
<td>10 (23.8%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Pseudomonas</td>
<td>2 (6.3%)</td>
<td>2 (6.3%)</td>
<td>2 (4.8%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Enterobacter</td>
<td>2 (20.0%)</td>
<td>1 (3.1%)</td>
<td>3 (7.1%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Serratia</td>
<td>1 (3.1%)</td>
<td>1 (3.1%)</td>
<td>1 (2.4%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Proteus</td>
<td>1 (3.1%)</td>
<td>1 (3.1%)</td>
<td>1 (2.4%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Enterococcus</td>
<td>5 (50.0%)</td>
<td>4 (12.5%)</td>
<td>9 (21.4%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Others</td>
<td>1 (10.0%)</td>
<td>6 (18.6%)</td>
<td>7 (16.7%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Anaerobic bacteria</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Bacteroides</td>
<td>1 (3.1%)</td>
<td>1 (2.4%)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Fungi</td>
<td>1 (3.1%)</td>
<td>1 (2.4%)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>計</td>
<td>10 (100%)</td>
<td>32 (100%)</td>
<td>42 (100%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

3. 発熱と細菌検出率

良性疾患では発熱例の検出率（77.3%）が非発熱例（65.8%）に比べてやや高い傾向を示したが有意差は認められなかった（表6）。悪性疾患の発熱例（65.2%）は非発熱例（21.6%）に比べて有意に（p<0.001）高い検出率を示した。この傾向は上部閉塞例に比べて下部閉塞例に強く見られた（表7）。

4. 血白球数と細菌検出率

良性疾患では血白球増多例（86.5%）が増多例（65.2%）に比べて有意に（p<0.05）高い検出率を示した（表8）。悪性疾患でも血白球増多例（52.4%）が増多例（26.3%）に比べて有意に（p<0.05）高い検出率を示し、この傾向は下部閉塞例に強く認められた（p<0.005）（表9）。

表6 結石症例の発熱と細菌検出率

<table>
<thead>
<tr>
<th>体温（℃）</th>
<th>腸管検査部位</th>
<th>計</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>温度＜38.0</td>
<td>腸管総検査結石</td>
<td>腸管結石</td>
</tr>
<tr>
<td>17/26 (65.4%)</td>
<td>2/5 (40.0%)</td>
<td>6/7 (85.7%)</td>
</tr>
<tr>
<td>体験≥38.0</td>
<td>15/18 (83.3%)</td>
<td>0/1 (0.0%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

表7 腫瘍症例の発熱と細菌検出率

<table>
<thead>
<tr>
<th>体験（℃）</th>
<th>腸管検査部位</th>
<th>計</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>温度＜38.0</td>
<td>腸管総検査検査</td>
<td>腸管結石</td>
</tr>
<tr>
<td>6/24 (25.0%)</td>
<td>10/50 (20.0%)</td>
<td>16/74 (21.6%)</td>
</tr>
<tr>
<td>温度≥38.0</td>
<td>2/5 (40.0%)</td>
<td>13/18 (72.2%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*: p<0.01

表8 結石症例の血白球数と細菌検出率

<table>
<thead>
<tr>
<th>白血球数（×10^9/mL）</th>
<th>腸管検査部位</th>
<th>計</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>WBC＜10,000</td>
<td>腸管総検査検査</td>
<td>腸管結石</td>
</tr>
<tr>
<td>23/33 (69.7%)</td>
<td>1/5 (20.0%)</td>
<td>4/6 (66.7%)</td>
</tr>
<tr>
<td>WBC≥10,000</td>
<td>9/11 (81.8%)</td>
<td>1/1 (100.0%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*: p＞0.05

表9 腫瘍症例の血白球数と細菌検出率

<table>
<thead>
<tr>
<th>白血球数（×10^9/mL）</th>
<th>腸管検査部位</th>
<th>計</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>WBC＜10,000</td>
<td>腸管総検査検査</td>
<td>腸管結石</td>
</tr>
<tr>
<td>6/22 (27.3%)</td>
<td>14/54 (25.9%)</td>
<td>20/76 (26.3%)</td>
</tr>
<tr>
<td>WBC≥10,000</td>
<td>2/7 (28.6%)</td>
<td>9/14 (64.3%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*: p＜0.001
**: p＜0.005

— 73 —
5. 黄疸と細菌検出率

良性疾患では軽度黄疸例（69.7％）と中等度黄疸例（70.4％）で検出率に差はみられなかった（表10）。悪性疾患全体では軽度黄疸例の検出率（53.9％）が高度黄疸例（71.4％）に比べて有意に（p<0.05）高かった（表11）。

6. 分離菌数と胆管炎

良性疾患では単一菌感染例の発熱は42.3％、白血球增多は30.8％と認められ、複数菌感染例の発熱は37.5％、白血球增多は37.5％であり明らかに差は認められなかった（表12）。悪性疾患では単一菌感染例の発熱は42.9％、白血球增多は28.6％に認められたのに対して、複数菌感染例の発熱は60.0％、白血球增多は50.0％に認められた。発熱と白血球增多の頻度が複数菌感染例で高い傾向を示したが有意差は認められなかった（表13）。

考案

胆道疾患における細菌感染症、急性胆管炎や敗血症、エンドトキシンショックなどの原因としてきて重要な問題である。今回の結果では、各種胆道疾患における胆汁中細菌を検査し、病変の種類や部位、胆管炎、T-Bilとの関係について検討した。

表10 結石症例の血清総ビリルビン値と細菌検出率

<table>
<thead>
<tr>
<th>血清総ビリルビン値 (mg/dl)</th>
<th>診 断</th>
<th>計</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>T-Bil≤ 3.0</td>
<td>18/22 (81.8%)</td>
<td>1/5 (20.0%)</td>
</tr>
<tr>
<td>3.0 &lt; T-Bil≤ 15.0</td>
<td>14/22 (63.6%)</td>
<td>4/6 (66.7%)</td>
</tr>
<tr>
<td>15.0 &lt; T-Bil</td>
<td>-</td>
<td>19/27 (70.4%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

表11 腫瘤症例の血清総ビリルビン値と細菌検出率

<table>
<thead>
<tr>
<th>血清総ビリルビン値 (mg/dl)</th>
<th>腎管炎部位</th>
<th>計</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>T-Bil≤ 3.0</td>
<td>2/4 (50.0%)</td>
<td>5/9 (55.6%)</td>
</tr>
<tr>
<td>3.0 &lt; T-Bil≤ 15.0</td>
<td>3/13 (23.1%)</td>
<td>15/39 (38.5%)</td>
</tr>
<tr>
<td>15.0 &lt; T-Bil</td>
<td>3/11 (27.3%)</td>
<td>3/20 (15.0%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

※：p<0.05

表12 結石症例の分離菌種数と発熱、白血球数との関係

<table>
<thead>
<tr>
<th>菌種数</th>
<th>発熱≧38℃</th>
<th>白血球数≧10,000/mm³</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>11/26 (42.3%)</td>
<td>8/26 (30.8%)</td>
</tr>
<tr>
<td>2または3</td>
<td>6/16 (37.5%)</td>
<td>6/16 (37.5%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

表13 腫瘤症例の分離菌種数と発熱、白血球数との関係

<table>
<thead>
<tr>
<th>菌種数</th>
<th>発熱≧38℃</th>
<th>白血球数≧10,000/mm³</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>9/21 (42.9%)</td>
<td>6/21 (28.6%)</td>
</tr>
<tr>
<td>2または3</td>
<td>6/10 (60.0%)</td>
<td>5/10 (50.0%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
感染の可能性が高まるものと思われる。しかし、今回
の検討では上部閉塞性と下部閉塞性の検出率に明ら
かな差異が認められなかった。

分離された菌種は良性疾患、悪性疾患ともにE.
coli, Klebsiellaなどのグラム陰性桿菌がその主体で、
全体の約60%を占め様々な報告[7]〜[13]と一致した。ま
た、培養陽性例で複数の菌種が分離されたものが良性
疾患、悪性疾患ともに約30%に認められた。Tabataら
は胆石症例の胆汁で培養陽性例の56%に複数の菌
種を分離しており、コレステロール結石ではほとんど
が1菌種であったが、ビリルピンサルツ結石では
複数の菌種が多くみられたと報告している。Jack-
amanら[14]も良性胆道狭窄症例の胆汁変異に多例で
複数の菌種を分離している。複数菌感染症では菌相互
の協力作用によって炎症を重篤化することが考えられ
る。免疫複の低下した症例では共存する弱毒菌も炎症
に強く関与する可能性もある。また複数菌が産生する
β-lactamaseによりβ-lactam剤が破壊されて化学療
法の効果が期待出来ない場合もある[15]。今回の検討
では、良性疾患の複数菌感染症例における胆管炎の頻度は
単一菌感染例が2例見られなかったが、悪性疾患の複
数菌感染症例における胆管炎の頻度はやや高い傾向を示
した。悪性疾患における複数菌感染は胆管炎の危険因
子として考慮すべきものと考えられた。

グラム陽性菌ではEnterococcusが良性疾患
（17.6％）、悪性疾患（21.4％）の両群で比較的高い検
出例を示した。近年Enterococcusは胆汁からの分離
頻度が増加傾向にあるとする報告[16]があるが、その病
原性については明らかにされていない[17]。

嫌気性菌は良性疾患で2例（2.4％）悪性疾患で1例
（2.9％）のみ分離され、いずれもBacteroidesであっ
た。嫌気性菌の分離頻度は報告により3.0％
〜35％[7]〜[11]〜[13]となりの関連がみられ、今回の検討
ではさらに低頻分離頻度を示した。嫌気性菌は近年、
その分離頻度が増加傾向にあるとされており[11][19]。当
院での分離、培養法に改善の余地があると考えられる。
Tabataらは嫌気性菌由来のβ-Glucuronidaseを結
石の成因として重視するとともに嫌気性菌の病原性を
強調している。またJackamanら[14]は良性胆道狭窄と
胆石症例において、術後の感染症の起炎菌として嫌気
性菌の重要性を報告している。嫌気性菌は好気性菌と
の混合感染であることが多く[7][13]〜[14]。すでに述べた
複数菌感染[15]における病原性が問題になる。抗生素の
選択に十分な配慮が望まれる。

発熱、白血球増加などの胆管炎症状と細菌検出率を
見ると、良性疾患では非発熱例、白血球非増加例にお
いても約65%の高い検出率を示し、発熱例、白血球増
加例ではさらに高い検出率を示した。これに対して悪
性疾患では非発熱例、白血球非増加例の細菌検出率は
低く、発熱例、白血球増加例の検出率が有意に高かっ
た。この傾向は下部閉塞性においてより強く認められ
た。良性疾患では無症状でも細菌感染が潜在的に起き
ており、細菌の増殖により胆管炎を起こし、悪性疾患
では上行感染がおこると胆管炎を発症するものと考え
られる。下部閉塞性例では、すでに述べたようにVater
乳頭部の括約筋機能の障害が起こり、上行感染が発熱
や白血球増多につながるものと考えられる。上部閉塞性
例、特に肝門部胆管癌では胆管炎の危険因子として細
菌感染とともに複数の肝内胆管瘤の開発が指摘されて
おり[16]、このような症例ではドレナージされていない
胆管炎の感染が問題となる。上部閉塞性で下部閉塞性
に比較して有状症例の細菌検出率が低かったのはこ
のためかも知れない。

T-Bilと細菌検出率の関係を見ると良性疾患では両
者に明らかな関係は認められなかった。これに対して
悪性疾患ではT-Bilが非発熱の細菌検出率は高く、軽度
黄疸症例では58.8%と高い検出率を示した。軽度黄疸
症は腫瘍による胆管閉塞が不完全のために上行感染が起
きやすい状態と考えされる。これが細菌検出率の高い原
因と思われる。軽度黄疸症の培養陽性例に対して
PTBDを施行せずに経過を見た場合、中等度黄疸症や
高度黄疸症に移行し細菌検出率が低下して行くのか、
あるいは胆管炎を起こしやすいのか明らかでない。し
か、軽度黄疸症であっても培養陽性は胆管炎の危険
因子として重要であると思われる。

閉塞性黄疸時には網内系機能の低下が指摘されてお
り[7]、胆汁の細菌感染は重症胆管炎の抑制状態に
とらえる必要がある。今回の検討で、胆道系疾患にお
ける胆汁中細菌について、従来の知見に加えて軽度黄
疸症の細菌感染が明らかにされた。このことより、胆
汁流出障害が疑われる症例で、発熱、白血球増多など
の胆管炎症状が出現した場合には、たとえ軽度黄疸症
であっても積極的にPTBDを施行すべきであると考え
られた。

文献
1) 佐藤寿雄：閉塞性黄疸の病態生理。外科 36：426
533，1973
2) Katz S, Grosfeld JL, Gross K et al: Impaired
A STUDY ON BILE BACTERIA IN PATIENTS WITH DISEASE OF THE BILIARY TRACT

Fumio KIMURA, Toshikazu SUWA, Kazuya HAYASHIDA, Tokuzou SHINODA, Tadatoshi SATO, Masaharu YABE, Tsuyoshi SAITO, Akira OKI, Yasushi FURUKAWA and Shingo KAKIZAKI
Department of Surgery, Omiya Red Cross Hospital

Common duct bile samples from 157 patients undergoing percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) and gallbladder bile samples from 10 patients undergoing cholecystectomy for acute cholecystitis were cultured aerobically and anaerobically. There were 60 patients with common duct obstruction due to stones and 97 patients with common duct obstruction due to tumors. Seventy-one percent of the patients with stones and 32% of the patients with tumors yielded bacteria on cultures of the bile. The organisms commonly isolated included Escherichia coli, Klebsiella and Enterococcus in both patients with stones and tumors. The rate of bacterial isolation from bile cultures showed no significant difference between those having fever and those without fever in patients with stones. However, in patients with tumors, those having fever showed significantly high rate of positive bile culture compared to those without fever. The rate of positive bile culture was significantly high in those having leucocytosis compared to those without leucocytosis in both patients with stones and tumors. In patients with tumors, those having mild icterus showed high rate of positive bile culture compared to those having severe icterus. It is concluded that PTBD should be performed as soon as possible regardless of serum total bilirubin levels in the cases having fever or leucocytosis to prevent severe cholangitis.