症例報告

中毒性巨大結腸症を併発し劇症型を呈した *Clostridium difficile* colitis の 3 例

兼子 晋¹⁾ 松井 郁一¹⁾ 三木 健司¹⁾ 森田 恒治¹⁾
照屋 正則¹⁾ 上西 紀夫¹⁾

¹⁾ 公立昭和病院外科

Clostridium difficile colitis (以下, CDC と略記) は院内感染性腸炎の原因として近年増加している. しかしながら, 発症から急激な経過で感染性ショックに至る劇症型 CDC の存在は十分に周知されてはいない. 症例 1 は 69 歳の女性で, 発熱と腹痛を主訴に来院し腸重積の疑いで緊急手術. 術翌日に心肺停止, 解剖病理で CDC による中毒性巨大結腸症の診断. 症例 2 は 63 歳の男性で, 腹痛と発熱, 腹部膨満感が出現し下行結腸癌による閉塞性腸炎の診断で緊急手術. 術直後から CDC によるショックのため集中治療施行し救命. 症例 3 は 61 歳の男性で, S 状結腸癌による膀胱浸潤に人工肛門造設. 術後に CDC による感染性ショックで集中治療施行し救命. 劇症型 CDC といえども, 早期には腹痛や発熱などの非特異的症状が発症のサインであり, 下痢症状は中毒性巨大結腸症の増悪による終末像と考えられた. 早期診断によるバンコマイシン経腸局所投与が救命に重要である.

はじめに

劇症型偽膜性腸炎 (fulminant *Clostridium difficile* colitis 以下, FCDC と略記) とは集中治療や感染部腸切除を要するようなショックや多臓器不全を来す偽膜性腸炎の重症型であり, 約 3~5% の CDC に発生するといわれている^{1)~3)}. 今回, 我々は発症が嘔気・腹痛・腹満といったイレウス症状と腹部単純 X 線による大腸拡張所見のみであったが, その後急激に症状が増悪し FCDC に至った特徴的な 3 症例を経験したのでここに報告する.

症 例

症例 1: 69 歳, 女性

主訴: 腹痛, 発熱, 嘔吐

既往歴: 胃潰瘍術後, 子宮頸癌術後, 乳癌術後, 慢性閉塞性肺疾患で在宅酸素治療.

現病歴: 肺炎治療でレボフロキサシンおよびポリコナゾールの抗生物質を 6 日間内服. 腹痛, 発熱, 嘔吐を主訴に救急外来受診. 左下腹部に腫瘤を触知し, 腹部造影 CT で同部の腸管重積像を疑い, 腹膜刺激所見も認め緊急手術となった.

入院時身体所見: 左下腹部に腫瘤と圧痛あり, 血圧 100/53 mmHg, 脈拍 101 回/分, 体温 38.2°C

入院時血液検査所見: WBC 16,900/μl, CRP 9.6 mg/dl と炎症反応は上昇. ALP 1,115 IU/l と上昇していたが他の肝胆道系酵素の上昇は認めなかった.

腹部造影 CT 所見: air fluid を伴う著明な大腸拡張 (最大径 6.6 cm) と下行結腸に重積様所見を認めた (Fig. 1).

Fig. 1 Abdominal CT showed diffuse colonic wall thickening and dilatation (arrow).

Fig. 2 Macroscopic findings of the autopsy specimen showed the pseudomembrane on the colon and the rectum.

手術所見：開腹すると汚染腹水を少量認めたが腸管穿孔なく、重積と思われた部位は癒着で屈曲していた。拡張した下行結腸の内容物を肛門側に送り出し、癒着剥離を行い手術終了とした。

術後経過：術翌日より39度の発熱と腹痛を認めた。その後に下痢を中等量認め補液を行うも呼吸苦を訴えた後に徐脈から心肺停止となった。心肺停止に陥る前のAPACH-2スコアは33であった。一度蘇生したが術後29時間で死亡退院となった。

病理組織学的検査所見：肉眼所見では上行結腸から直腸まで粘膜小顆粒状病変があり（Fig. 2）、組織学的には粘膜の壊死、好中球浸潤と表層上皮の噴火口状の浸出（summit lesion）を認め、偽膜性腸炎の所見を示した（Fig. 3）。便中CDトキシンA陽性、また剖検時の血液培養で *Enterococcus faecium* を検出した。以上より偽膜性腸炎から中毒性巨大結腸症を生じ感染性ショックで死亡したものと診断した。また、不顕性の甲状腺乳頭癌を認めた。

症例2：63歳、男性

主訴：腹痛、発熱、腹部膨満感。

既往歴：精神発達遅滞、両側水腎症。

現病歴：尿路感染症でセフトリアム 1g×2 を入院し9日間投与。その後に腹痛、発熱、腹部膨満感が出

Fig. 3 Microscopic findings of the autopsy specimen showed the summit lesion and inflammatory cells throughout.

Fig. 4 Abdominal CT showed a high density tumor in the descending colon (arrow), and a fluid-filled, dilated ascending colon.

現した。腹部造影 CT で下行結腸癌によるイレウスと診断し緊急手術となった。

手術前身体所見：腹部全体に膨満と圧痛，血圧 113/54 mmHg，脈拍 108 回/分，体温 38.7°C

手術前血液検査所見：WBC 16,900/ μ l，CRP 6.6 mg/dl と炎症反応上昇を認めた。

腹部造影 CT 所見：下行結腸に造影される腫瘤を認め，口側の腸管は著明に拡張（最大径 5.8 cm）していた（Fig. 4）。また，肝右葉に肝転移を認めた。

手術所見：開腹すると漿液性の腹水を中等量認め，上行結腸から横行結腸は著明に拡張していた。左結腸切除，D2 リンパ節郭清を行った。

術後経過：術直後より大量の水様便を認め，輸液の負荷およびドパミンを 10 μ g/kg/min の投与を行ったが血圧 80 mmHg 台のショックが遷延したため集中治療室にて全身管理を開始した。この時点での APACH-2 スコアは 12 であった。循環動態維持のためノルエピレフリン 0.48 μ g/kg/min を使用し，呼吸不全に対して

Fig. 5 Macroscopic findings of the resected specimen showed a Borrmann 2 type tumor, 99% circ, and dilated oral side of the tumor.

Fig. 6 Microscopic findings showed the summit lesion due to pseudomembranous colitis.

は人工呼吸器管理とした。便中 CD トキシン A 陽性であったため経鼻胃管よりバンコマイシン 0.5 g×4 を開始した。しかしながら、1 日 3,000 ml 程度の下痢が続き、CD トキシン A の陰転化が得られなかったためメトロニダゾール 250 mg×6 を術後 3 日目より併用した。また、腹水培養から多剤耐性の *Enterococcus faecium* が検出されたためバクテリアルトランスロケーションも考慮しテイコプラニン 400 mg×1 の全身投与を術後 9 日目より行った。徐々に全身状態の改善および下痢の減少を認めたため第 19 病日に経管栄養を開始し、第 36 病日には一般病棟転棟となり第 92 病日に転院となった。

病理組織学的検査所見：摘出固定標本では下行結腸に 40×30/80×60 mm 大で 99% 狭窄の type 2 病変を認め、その口側腸管は拡張し粘膜小顆粒状病変を認めた (Fig. 5)。組織学的には非癌部粘膜に多発性の浸出物や壊死組織の噴出像 (summit lesion) を認める偽膜性腸炎の所見であった (Fig. 6)。最終診断は下行結腸癌：type 2, 40×30/80×60 mm, 99% circ., tub1, pSS, pN1 (1/13) pPM0 (160 mm), H1, stage IV であった。

症例 3：61 歳，男性

主訴：腹痛，発熱。

既往歴：高血圧。

Fig. 7 Abdominal CT showed fluid-filled colonic dilatation with loss of haustrations (arrow).

現病歴：S 状結腸癌による膀胱浸潤の診断で入院。狭窄症状はなく、抗生物質使用歴もなかった。根治切除は不可能と判断し横行結腸に人工肛門造設した。術中、および術後 1 日目にセフメタゾール 1 g×2 を投与した。術後 4 日目に腹痛と 39°C 台の発熱が出現した。

術後 4 日目の身体所見：右上下腹部に圧痛、血圧 100/70 mmHg、脈拍 102 回/分、体温 39.1°C。

術後 4 日目の血液検査所見：WBC 20,600/ μ l、CRP 7.6 mg/dl と炎症反応上昇を認めた。

術後 6 日目の腹部造影 CT 所見：上行結腸から横行結腸はハウストラが消失し著明に拡張（最大径 7.7 cm）していた。また便汁貯留による液面形成を認めた（Fig. 7）。

経過：術後 6 日目に下痢便の出現は認めていなかったが腹部造影 CT の結果も考慮し、偽膜性腸炎による中毒性巨大結腸症を強く疑いバンコマイシン 0.5 g×4 の経口投与を開始した。術後 8 日目に大量の下痢便が出現し CD トキシン A を確認した。術後 10 日目に血圧 70 mmHg 台の感染性ショックとなり、ARDS を呈したため人工呼吸器管理下に集中治療を開始した。循環動態維持にノルエピネフリン 0.3 μ g/kg/min が必要のショックが遷延し、炎症反応も WBC 39,800/ μ l、CRP 30.3 mg/dl と高値、APACH-2 スコアは 19 を示した。麻痺性イレウスのため経鼻胃管からの投与では病原巣となる大腸への薬物の到達が滞っていると判断し、術後 11 病日に横行結腸人工肛門より口側の盲腸までファイコンチューブを挿入し、感染腸液の吸引を行った後にバンコマイシン 1 g + 生食 500 ml を 1 日 4 回、注腸投与（1 回 1 時間かけて、投与後 1 時間チューブクランプ、その後開放）とした（Fig. 8）。また、腸管粘膜傷害からのバクテリアルトランスロケーションを考慮しバンコマイシン 1 g×1 の静脈投与を術後 12 日目より投与とし、メトロニダゾール 250 mg×3 の経鼻胃管投与も併用とした。さらに、血小板 1.4×10^4 / μ l、FDP 55.2 μ g/ml、PT-INR 1.34 の急性期 DIC スコア 8 点に対しては適宜血小板・新鮮凍結血漿の補充を行い、 γ グロブリン製剤の併用投与も行った。術後 12 日目には WBC 11,100/ μ l、CRP 14.4 mg/dl と炎症反応は著減し、術後 13 病日には腹部単純 X 線上、拡張大腸像は改善し、一日の便流出量も最大 1,800 ml 程度であったものが約 900 ml と半減した。また、ノルエピネフリンの使用量も減量でき、術後 14 病日には終了することが可能となった。徐々に循環動態、呼吸状態ともに改善し、術後 20 日目に人工呼吸器から離脱した。その後、廃用性症候群に対してリハビリを行い第 99 病日に独歩退院となった。

Fig. 8 Intracolonic tube was inserted into the cecum from transverse colostomy for vancomycin administration.

考 察

CDC は、患者の高齢化、広域抗生物質の使用増加（特にセファロスポリン系）などを背景に発症率は近年増加している⁴⁾。自験例においても術前の抗生物質として第2世代セフェム系、肺炎に対してレボフロキサシンを使用しており CDC 発症の誘因になったものと考えられる。また、感染性ショックに至り集中治療や感染腸管切除を要する、もしくは死に至るような症例は FCDC と称され、CDC の3%~5%程度の発生率であると報告され、欧米では近年増加傾向である^{1)~3)}。重症化に関連する背景因子としては高齢や手術、ステロイドの使用、移植、免疫抑制状態などの免疫能の悪化する因子や心疾患などが報告されている⁵⁾。自験例3症例ともに担癌患者での手術症例であったが、特に症例1では在宅酸素療法中の慢性呼吸不全患者であり、FCDC 発症の危険性が高い症例であったと考えられた。

劇症型偽膜性腸炎の予後に関してキーワード「fulminant *Clostridium difficile* colitis」, 「mortality」を PubMed で検索したところ 1950 年から 2010 年までの間に 42 件の報告を認めた。FCDC の予後は極めて不良であり、死亡率は 34.7%~57%と高く^{6)~8)}、特に①70 歳以上の高齢、②WBC 35,000/ μ l 以上、4,000 以下、③心肺補助の必要性（挿管、血管収縮薬の使用）が死亡と関連していると報告されている⁶⁾。

CDC の臨床所見は、腹満などの軽い症状から多臓器不全に陥り死に至るような FCDC の重症例まで多岐に渡る。一見、麻痺性イレウスのような臨床所見であるが腹痛、発熱などを伴うような異常大腸拡張像を腹部単純 X 線検査で認めた場合は CDC による中毒性巨大結腸症を疑い、さらには炎症反応データ上昇を伴う場合は FCDC を念頭においた治療が重要と考える。中毒性巨大結腸症では腸管蠕動機能を失った拡張腸管により下痢症状が出現しにくく⁹⁾、報告においても FCDC の8~50%で下痢症状が欠如するとされ、早期診断の困難さが示されている¹⁰⁾。したがって、下痢の有無に囚われないことが速やかな治療につながると思われる。自験例においても、3症例ともに腹痛、発熱、腹部膨満、嘔吐といった非特異的な症状で発症し、重症大腸炎を示唆するような下痢便や血便は認めておらず、下痢の出現時には既に集中治療を要するほど重篤化していた。また、開腹手術後の創痛も加わり症状のみからでは FCDC の診断はさらに困難であった。本邦において中毒性巨大結腸症を伴った FCDC の報告例は少なく認識が遅れがちな重篤な疾患である。医学中央雑誌で「中毒性巨大結腸症」および「偽膜性腸炎」をキーワードに 1983 年より 2011 年 10 月まで検索した結果、会議録を除くと 8 例であり、さらに、劇症型偽膜性腸炎の臨床経過を呈した症例は 8 例中 3 症例であった^{11)~13)}。3 症例とも術後（横行結腸癌、子宮頸癌、くも膜下出血）に発症し、FCDC

発症前に下痢を認めなかった2症例は集中治療にかかわらず急速な経過で多臓器不全に陥り死亡の転帰となった。

補助診断としての画像所見では、異常な大腸拡張像が挙げられる。腹部造影CTは有用で、拡張した大腸の全周性壁肥厚やハウストラの消失、粘膜下の浮腫性多層構造は中毒性巨大結腸症を示唆する所見として得られる¹⁴⁾。今回の3症例とも、劇症化前に異常大腸拡張像を示し、特に症例1での重積様所見は粘膜下の浮腫性多層構造を見ていたものと考えられた。

FCDCの治療に関しては、本邦では、便のCDトキシン陽性を待って治療を開始するケースが大半と思われるが、先に述べたように治療開始に際しては下痢の有無に囚われないことが重要と考えている。すなわち、CDCを疑った時点で、下痢の有無にかかわらず速やかなバンコマイシン投与、または、メトロニダゾールとの併用療法が治療・救命に必要不可欠である¹⁰⁾。加えて、集中治療を要する重篤な病態と認識することも重要である。ショック時の重症度判定法であるAPACH-2スコアは、症例1で33、症例2は12、症例3は19といずれも高値であった。特に、死亡した症例1では、APACH-2スコアは高く心肺停止まで急速な経過をたどったにもかかわらず、下痢症状が認められなかったためFCDCの認識には至らず、バンコマイシンの投与や速やかな集中治療への移行が遅れ救命しえなかった。本症例1の反省点として、偽膜性腸炎に中毒性巨大結腸症が併発することの認識に乏しかったこと、劇症型では下痢症状に乏しいとの認識不足からバンコマイシンを術直後より投与することができなかったことが挙げられる。一般的にAPACH-2スコアの上昇は入院患者の術後死亡率と関連している¹⁵⁾とされており、今後、FCDCの重症度指標として参考になるものと考えられた。

一方、症例2、3では術後に説明不可能な大腸拡張を伴うイレウス症状に対してCDCを疑い、速やかにCDトキシン検査を行い、検査結果を待たずにバンコマイシンの投与を開始した。特に、症例3では、FCDCによる麻痺性イレウスに加え人工呼吸器管理に要する鎮静剤などにより腸蠕動がさらに低下しているものと判断し、横行結腸人工肛門よりファイコンチューブを口側の拡張盲腸・上行結腸に挿入した。この処置により感染腸液の排泄およびバンコマイシンの注腸による局所投与が可能となり全身状態の改善に有用であった。「vancomycin」,「*Clostridium difficile* colitis」,「intracolonic」をキーワードに1950年から2010年までのPubMedおよびその引用文献を検索したところ9件の報告があり、バンコマイシンの経人工肛門もしくは経肛門チューブからの投与およびチューブによる減圧の有効性が報告されている^{16)~19)}。経肛門的にも透視下大腸内視鏡検査により盲腸までチューブを誘導挿入は可能であり、感染腸液の排泄による減圧およびバンコマイシンを直接局所投与することがFCDCの治療選択として有用になるものと期待される。また、メトロニダゾールにおいては上部消化管での吸収が主であることより経鼻胃管から投与を行ったが、治療薬の投与において薬剤の吸収・作用機序に応じた投与方法が重要と考えられた。

外科的治療としては、薬物治療抵抗性な場合や腸管穿孔を伴うような場合には大腸全摘手術が考えられるが²⁾⁵⁾、早期に手術を行ったとしても死亡率は32~80%と高率である⁸⁾。自験例においても、症例2、3ではFCDCを発症した時点で大量の血管作動薬を必要とするような血行動態に急激に陥り、手術的治療は困難な状況であった。

担癌患者術後に中毒性巨大結腸症の病態から急激な経過を呈した偽膜性腸炎の3症例を経験した。外科手術後に異常拡張大腸像を伴った原因不明のイレウス所見を認めた場合は、CDCによる中毒性巨大結腸症を積極的に疑う必要がある。この時点では、下痢が出現する頻度は高くないためCDC発症の認識を持ちにくいのが、CDトキシン検査を行うとともに、速やかなバンコマイシンの局所投与やメトロニダゾールの併用局所投与が重要であり、吸収・作用機序に応じた投与方法の工夫が必要である。すなわち、FCDCでは高度の麻痺性イレウスを呈するため、我々は横行結腸人工肛門から盲腸まで減圧チューブ挿入し、感染腸液の排泄促進を行うとともにバンコマイシンの局所投与を行い良好な結果を得ることができた。また、FCDCに至った場合は速やかな集中治療による全身管理が不可欠である。

利益相反：なし

文献

- 1) Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile-more difficult than ever. *N Engl J Med*. 2008 Oct 30;359(18):1932-40.
- 2) Al-Abed YA, Gray EA, Rothnie ND. Outcomes of emergency colectomy for fulminant clostridium difficile colitis. *Surgeon*. 2010 Dec;8(6):330-3.
- 3) Adams SD, Mercer DW. Fulminant clostridium difficile colitis. *Curr Opin Crit Care*. 2007 Aug;13(4):450-5.
- 4) Wysowski DK. Increase in deaths related to enterocolitis due to Clostridium difficile in the United States, 1999-2002. *Public Health Rep*. 2006 Jul-Aug;121(4):361-2.
- 5) Ali SO, Welch JP, Dring RJ. Early surgical intervention for fulminant pseudomembranous colitis. *Am Surg*. 2008 Jan;74(1):20-6.
- 6) Sailhamer EA, Carson K, Chang Y, Zacharias N, Spaniolas K, Tabbara M, et al. Fulminant Clostridium difficile colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg*. 2009 May;144(5):433-9.
- 7) Lamontagne F, Labbe AC, Haecck O, Lesur O, Lalancette M, Patino C, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant clostridium difficile colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg*. 2007 Feb;245(2):267-72.
- 8) Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farkas LM, Lee KK, et al. Fulminant Clostridium difficile: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg*. 2002 Mar;235(3):363-72.
- 9) Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. *N Engl J Med*. 1994 Jan 27;330(4):257-62.
- 10) Jaber MR, Olafsson S, Fung WL, Reeves ME. Clinical review of the management of fulminant clostridium difficile infection. *Am J Gastroenterol*. 2008 Dec;103(12):3195-203.
- 11) 丹野 英, 村田 克介, 中村 朗, 本松 直樹, 山川 清孝, 中村 信一. 中毒性巨大結腸性イレウスで発症した偽膜性腸炎の1死亡例. *ICU と CCU*. 1998;22(7):529-33.
- 12) 秦奈 峰子, 丸山 智義, 坂井 邦裕, 神吉 智丈, 秦 健一郎, 尼田 覚, ほか. 偽膜性腸炎を契機に中毒性巨大結腸症, 腸穿孔をきたした1例. *日本産科婦人科学会雑誌*. 2000;52(10):1477-81.
- 13) 西江 学, 岩垣 博巳, 村上 敬子, 友田 純. 中毒性巨大結腸性イレウスで発症した結腸癌術後劇症型偽膜性腸炎の1例. *臨床外科*. 2010;65(5):735-9.
- 14) Imbriaco M, Balthazar EJ. Toxic megacolon: Role of CT in evaluation and detection of complications. *Clin Imaging*. 2001 Sep-Oct;25(5):349-54.
- 15) Dudukgian H, Sie E, Gonzalez-Ruiz C, Etzioni DA, Kaiser AM. C. difficile colitis-predictors of fatal outcome. *J Gastrointest Surg*. 2010 Feb;14(2):315-22.
- 16) Haraguchi M, Komuta K, Furui J, Kanematsu T. Colostomy with vancomycin administration as an effective treatment for toxic megacolon associated with fulminant pseudomembranous colitis: a case report. *Asian J Surg*. 2004 Jul;27(3):236-7.
- 17) Nathanson DR, Sheahan M, Chao L, Wallack MK. Intracolonic use of vancomycin for treatment of clostridium difficile colitis in a patient with a diverted colon. *Dis Colon Rectum*. 2001 Dec;44(12):1871-2.
- 18) Shetler K, Nieuwenhuis R, Wren SM, Triadafilopoulos G. Decompressive colonoscopy with intracolonic vancomycin administration for the treatment of severe pseudomembranous colitis. *Surg Endosc*. 2001 Jul;15(7):653-9.
- 19) Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe clostridium difficile colitis: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2002 Sep 15;35(6):690-6.

CASE REPORT

Three Cases of Fulminant *Clostridium difficile* Colitis Associated with Toxic Megacolon

Susumu Kaneko¹⁾, Yuiti Matsui¹⁾, Kenzi Miki¹⁾, Kouzi Morita¹⁾,
Masanori Teruya¹⁾ and Michio Kaminishi¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Showa General Hospital

Clostridium difficile colitis has become an increasingly common cause of hospital-acquired infection. However, we have not clearly recognized fulminant *C. difficile* colitis, a condition that causes significant systemic toxic effects and shock, requiring intensive therapy. Subject 1: A 69-year-old woman was admitted for abdominal pain and high fever, and underwent emergency laparotomy on suspicion of intussusception. The patient died on the 1st post-operative day. Autopsy showed that she had developed toxic megacolon due to *C. difficile* colitis. Subject 2: A 63-year-old man complained of abdominal pain with distention and high fever, and underwent emergency laparotomy for acute obstruction caused by descending colon carcinoma. He was admitted to the intensive care unit for hypovolemic shock due to *C. difficile* colitis. Subject 3: A 61-year-old man underwent transverse colostomy for sigmoid colon carcinoma that had invaded the bladder. On the 4th post-operative day, he complained of abdominal pain with high fever, and on the 7th post-operative day, he developed septic shock due to *C. difficile* colitis. The nonspecific symptoms of abdominal pain and high fever are the signs of onset of toxic megacolon, and these symptoms together with diarrhea indicate acute exacerbation leading to fulminant *C. difficile* colitis. Based on our observations of these patients, we consider that early diagnosis and intracolonic vancomycin therapy are of great importance for survival in such cases.

Key Words: fulminant *Clostridium difficile* colitis, toxic megacolon, vancomycin

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2012;45(7):785-793]

Reprint requests: Susumu Kaneko Department of Surgery, Showa General Hospital
2-450 Tenzintyou, Kodaira, 187-8510 JAPAN

Accepted: February 22, 2012