症例報告

膵頭十二指腸切除術後に発症した *Clostridium perfringens* 敗血症の 1 例

久保 徹¹⁾ 青笹 季文¹⁾ 野村 信介¹⁾ 西川 誠¹⁾
野呂 拓史¹⁾ 辻本 広紀¹⁾ 小野 聡²⁾ 上野 秀樹¹⁾
長谷 和生¹⁾ 山本 順司¹⁾

¹⁾防衛医科大学校外科学講座

²⁾東京医科大学八王子医療センター特定集中治療部

我々は極めて予後不良とされる *Clostridium perfringens* (以下, CP と略記) 敗血症の救命例を経験したので報告する. 症例は 65 歳の女性で, 慢性関節リウマチにて tacrolimus 内服中であった. 膵神経内分泌腫瘍および多発肝転移の診断で膵頭十二指腸切除術・結腸右半切除術・肝部分切除術を実施した. 術後第 6 病日から悪寒を伴う発熱を認め, 第 7 病日には頻回の泥状便があり血圧が低下した. 血液培養検査での CP 検出の報告を受けて CT 画像を確認したところ, 肝離断面の液体貯留部位に多数の気泡を認め, 肝離断面膿瘍を起因とした CP 敗血症と診断した. 速やかに penicillin G の大量投与を開始し, 肝離断面 5 か所の穿刺ドレナージを施行, 併せて経静脈および経腸管的 metronidazole 投与を開始した. 以後は感染兆候が改善し, 第 42 病日に軽快退院した.

キーワード: *Clostridium perfringens*, 膵頭十二指腸切除, 敗血症

はじめに

Clostridium perfringens (以下, CP と略記) 敗血症は極めて予後不良な病態として報告され¹⁾²⁾, また消化器外科術後の発症例はほとんど報告されていない. 今回, 我々は膵頭十二指腸切除術および肝部分切除術施行後に CP 敗血症を発症したが, 即時の連絡と対応により救命しえた症例を経験したので報告する.

症 例

患者: 65 歳, 女性

既往歴: 64 歳から慢性関節リウマチに対し tacrolimus 内服中であった. 55 歳時に腸閉塞手術歴あり.

現病歴: 2014 年 12 月に腹痛を発症し前医を受診した. 腹部 CT で多発肝腫瘍が疑われて紹介受診となった.

入院時現症: 腹部正中に手術痕を認めた.

入院時血液検査所見: 特記すべき所見なし.

単純 X 線検査所見: 特記すべき所見なし.

腹部造影 CT 所見: 膵頭部に動脈早期相で高い造影効果を示す最大径 3.4 cm, 不整形の腫瘍性病変を認めた (Fig. 1). 肝内には動脈相にて早期濃染する最大径 2.9 cm までの結節病変 5 個と周囲早期濃染を伴う最大径 2.3 cm までの嚢胞性病変を 6 個認めた (Fig. 2).

Fig. 1 Enhanced abdominal CT shows the much enhanced tumor at the pancreatic head.

Fig. 2 Abdominal CT shows multiple hepatic tumors.

Fig. 3 Intraoperative findings. Multiple liver partial resection was performed under the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumor and multiple liver metastases.

腹部 MRI 所見：膵頭部および肝内の多発する病変はいずれも拡散強調画像にて高信号を呈していた。

上部消化管内視鏡検査所見：十二指腸下行脚に壁外性の腫瘤を認め、生検にて neuroendocrine tumor, WHO 分類 G2 の診断を得た。

以上の所見から、多発肝転移を伴う膵神経内分泌腫瘍の診断で一期的に根治切除を行う方針とした。なお tacrolimus は手術の 1 週間前より休薬とした。

手術所見：開腹したところ明らかな腹膜播種はなかった。膵頭部腫瘍の横行結腸間膜浸潤を認めたため、結腸間膜合併切除を伴う亜全胃温存膵頭十二指腸切除術を施行、間膜切除部結腸の色調不良を認めたため結腸右半切除を追加した。肝臓は術中超音波検査で 14 か所の転移巣を認め、12 か所の肝部分切除術を実施した (Fig. 3)。手術時間は 13 時間 58 分、出血量は 2,019 g であった。

術後経過：術後第 5 病日までは経過良好であり、予防的抗菌剤として cefmetazole (以下, CMZ と略記) を術後第 2 病日まで使用した。第 6 病日朝に悪寒を伴う 39.8°C の発熱を認めた。血液検査所見では白血球 19,200/ μ l, CRP 2.8 mg/dl と高値であったが、肝離断面に留置していたドレーンの排液は漿液性であり、その他に明らかな感染兆候は認めなかった。胸腹部造影 CT では肝部分切除後の術後変化と思われる低吸収域を認めたものの明らかな感染源とは考えず、CMZ 投与にて経過観察とした。なお膵液瘻、縫合不全などの術後合併症は認めなかった。

しかし、第 7 病日も 39°C 台の発熱が継続、明け方に頻回の泥状便があり、また収縮期血圧は 70 mmHg 台まで低下した。この時点で、第 6 病日に提出した血液培養検査から CP が検出されたと報告を受けた。血液検査所見では白血球 42,700/ μ l, CRP 12.9 mg/dl と炎症反応が著明に上昇し、また LDH 408 IU/l と軽度の溶血所見を認めた。前日提出していたドレーン排液の細菌培養検査からも CP が検出された。改めて前日の CT 画像を確認し、通常の術後変化と考えていた肝離断面の気泡を伴う液体貯留は (Fig. 4), CP による肝離断面膿瘍であり、それを起因とした敗血症と診断した。直ちに penicillin G の大量投与 ($2,400 \times 10^4$ U/day) および metronidazole の経静脈的 (1,500 mg/日)、経腸管的 (1,500 mg/日) 投与を開始した。また、CT ガイド下に肝離断面 5 か所の穿刺ドレナージを施行したところ、悪臭を伴う橙色の混濁した液体がドレナージされた (Fig. 5)。第 7 病日夜間に血圧の低下があり noradrenaline 投与を一時的に必要としたが、第 8 病日には 37°C 台まで解熱し、noradrenaline 投与も不要となった。Metronidazole 経腸投与は第 10 病日

Fig. 4 By careful observation of abdominal CT, we found massive bubbles in the fluid collected around the resected edge of the liver.

Fig. 5 The fluid obtained by transcutaneous drainage shows an orange color with an offensive odor.

Fig. 6 Post-operative course.

に終了, penicillin G の投与は第 11 病日に終了, metronidazole 経静脈投与は第 13 病日に終了とした。経皮的ドレナージチューブを術後 37 病日までに全て抜去し, 術後第 42 病日で軽快退院となった (Fig. 6)。その後外来にて経過観察を行ったが, 術後 4 か月で残肝多発再発を認め, 化学療法を提案したが本人の希望にて他院へ転院となった。

Table 1 Reported cases of *Clostridium perfringens* septicemia after gastroenterological surgery in Japan

No	Author/ Year	Age	Sex	Operation	Comorbidity	Type of infection	Drainage	Antibiotics	Prognosis	Confirmed diagnosis at death
1	Yoshida ⁷⁾ / 1992	67	Female	Cholecystectomy	Past history of radiation therapy	Liver abscess	Transcutaneous drainage	Unknown	Death (2 days after onset of infection)	No
2	Koike ⁸⁾ / 2001	75	Male	Gastrectomy	Malignant lymphoma	Liver abscess	None	Sulpyrine	Death (24 hours after onset of infection)	No
3	Tada ⁹⁾ / 2007	62	Female	Pancreatectomy	Diabetes mellitus	Liver abscess	Surgical drainage	Flomox	Death (22 hours after visiting to a hospital)	No
4	Kai ¹⁰⁾ / 2010	67	Female	Gastrectomy	None	Perforation of colon	Surgical drainage	Imipenem/ Cilastatin Clindamycin	Death (3 days after visiting to a hospital)	No
5	Haruki ¹¹⁾ / 2015	84	Female	Pancreatectomy	Diabetes mellitus	Liver abscess	Transcutaneous drainage	Penicillin G Clindamycin	Death (20 hours after visiting to a hospital)	Yes
6	Our case	65	Female	Pancreatectomy Colectomy Hepatectomy	Rheumatoid arthritis	Liver abscess (around the cutting edge)	Transcutaneous drainage	Penicillin G Metronidazole	Recover	

考 察

CPは土壌や下水に広く分布する嫌気性グラム陽性桿菌であるが、ヒトの消化管や泌尿生殖器の常在菌でもある。生体への侵入経路としては外因性と内因性に分けられ、前者では食中毒や外傷に伴う皮膚軟部組織感染症（ガス壊疽）を、後者では深部組織感染症（肝膿瘍、肺膿瘍など）のほかに、bacterial translocationにより非外傷性に敗血症を来することが知られている³⁾⁴⁾。CP敗血症は健常者に発症することはまれで、糖尿病や悪性腫瘍などの基礎疾患もしくは化学療法後などの、何らかの免疫抑制状態にある患者に起こりやすいとされる⁵⁾⁶⁾。本邦では消化器外科術後の発症例はほとんど報告されておらず、医学中央雑誌で「clostridium」, 「perfringens」, 「術後」をキーワードに1977～2015年8月の間で検索を行ったところ、報告例は自験例を含めて6例のみであった（Table 1）^{7)～11)}。性別は女性が5例と多く、感染部位としては5例が肝膿瘍であった。併存疾患としては自験例を含めた5例が何らかの免疫抑制状態にあったと推察された。自験例に関しては、通常の術前検査からは特異な所見を指摘できなかったが、慢性関節リウマチに対しtacrolimusを内服中であり、免疫抑制状態であったことが推察される。Tacrolimusの添付文書には、重大な副作用として感染症（15%以上）の記載がある¹²⁾。

CP感染症の早期診断は困難であり、いったん敗血症状態に進行するとCPが産生する α 毒素により広範な血管内溶血を来し、救命は困難とされる¹⁾¹³⁾。Rogstadら¹⁾はCP敗血症の死亡率を70～100%と報告、van Bunderenら²⁾は1990年以降に血管内溶血を来したCP敗血症40例をreviewした結果32例（80%）が死亡し、来院から死亡までの時間は中央値で8時間と報告している。本邦報告の消化器外科術後CP敗血症6例に関しては、自験例以外の5例は全て死亡しており、そのうちの3例は発症後24時間以内に高度の血管内溶血を来して死亡していた（Table 1）。また、5例中死亡前にCP感染症の確定診断がなされていたのは1例のみであり、他の4例は剖検所見や死亡後に細菌培養にて診断がなされていた。今後は迅速な診断にむけて細菌培養などのさらなる進歩が期待されるが、現状では多量のガス像を伴う膿瘍あるいは血管内溶血を伴う敗血症に遭遇した際は、CP感染症を鑑別疾患とし、迅速に対処せざるをえない。

Table 2 Minimal inhibitory concentration (MIC) of *Clostridium perfringens* cultured from the patient

Antibiotics	MIC (μg/ml)
Penicillin G	0.5, sensitive
Ampicillin	0.25, sensitive
Piperacillin	<1, sensitive
Clavulanic acid/Amoxicillin	<0.12, sensitive
Imipenem/Cilastin	<0.25, sensitive
Cefmetazole	0.5, sensitive
Cefotaxime	2, sensitive
Erythromycin	2, intermediate
Clindamycin	0.25, sensitive
Minocycline	4, sensitive
Chloramphenicol	4, sensitive
Levofloxacin	4, intermediate

Fig. 7 Algorithm of *Clostridium perfringens* septicemia.

CP 敗血症の治療法としては感染巣のドレナージもしくは切除などの外科的処置，ペニシリン系を中心とした適切な抗菌薬の投与などが挙げられる。その他に高圧酸素療法や血液浄化が有効であったとの報告もあるが^{14)~17)}，何よりこれらを可及的速やかに実施することが不可欠である。自験例は複数の肝膿瘍であったが，CT ガイド下に 5 か所のドレナージを速やかに施行できたことが効を奏したと考えられた。抗菌剤に関しては penicillin G の大量投与に加え，腸炎の併発も疑われたこと，かつ近年の嫌気性菌に対する clindamycin の耐性化を危惧し¹⁸⁾，metronidazole を経腸管のおよび経静脈的に投与した。Table 1 に示す通り，本邦にて CP 敗血症に対し metronidazole が投与された報告例はなく，自験例を救命しえた一因であった可能性がある。しかしながら，自験例は発症後約 24 時間での診断がなされており，過去の報告と比較して決して迅速な診断がなされたわけではない。溶血所見はあったものの軽度であり，文獻的に典型的とされる「時間単位の急激な全身状態の悪化」とは言いがたい病態であった。他に救命しえた要因として，感染発症当初に投与していた CMZ が有効であった可能性が挙げられるが（薬剤感受性試験で感受性あり，Table 2），推察の域を出ない。

海外において消化器外科術後に発生した CP 敗血症救命例の報告が散見されるが^{19)~21)}，確立された治療

法の報告はない。CP 敗血症において産生される毒素の解析が進んでいるとの報告もあるが²²⁾²³⁾、現状ではいまだ極めて予後不良である。これまでの報告をふまえて本疾患に対する診断、治療の指針を示すが (Fig. 7)、原因不明の溶血を伴った敗血症症例では常に本疾患を念頭におき対応することが肝要であり、将来的に救命率の向上につながると期待される。

本論文の要旨は第 30 回日本 Shock 学会総会 (2015 年 5 月, 東京) において発表した。

利益相反：なし

文献

- 1) Rogstad B, Ritland S, Lunde S, Hagen AG. *Clostridium perfringens* septicemia with massive hemolysis. *Infection*. 1993;21(1):50-6.
- 2) van Bunderen CC, Bomers MK, Wesdorp E, Peerbooms P, Veenstra J. *Clostridium perfringens* septicaemia with massive intravascular haemolysis: a case report and review of the literature. *Neth J Med*. 2010;68(9):343-6.
- 3) 橋本 雅一, 坂井 千三, 伊藤 武, 戴内 清, 奥脇 義行, 一言 廣. クロストリジウム属. 新編臨床検査講座 22 微生物学 臨床微生物学. 東京: 医歯薬出版; 1987. p. 198-203.
- 4) 中野 忠澄, 島田 馨. ウェルシュ菌感染ショック. 臨床と細菌. 1983;10:301-5.
- 5) 佐藤 直哉, 北村 正敏, 菅野 博隆, 後藤 満一. 開腹ドレナージ術にて救命した *Clostridium perfringens* による肝膿瘍破裂の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2012;73(8):2014-20.
- 6) 飯田 豊, 鬼束 惇義, 片桐 義文. *Aeromonas hydrophilla* と *Clostridium perfringens* の感染を認めた急性壊疽性無石胆嚢炎の 1 例. 日本消化器外科学会雑誌. 2007;40(3):296-300.
- 7) 吉田 雅博, 竜 崇正, 渡辺 一男, 藤田 昌宏, 本田 一郎, 渡邊 敏, ほか. *Clostridium perfringens* による肝ガス壊疽の 1 剖検例. 日本消化器外科学会雑誌. 1992;25(8):2181-5.
- 8) 小池 聖彦, 小寺 泰弘, 山村 義孝, 中尾 昭公. 胃癌術後に発症した高度な溶血を伴う *Clostridium perfringens* 敗血症の 1 剖検例. 日本消化器外科学会雑誌. 2001;34(8):1295-8.
- 9) 多田 正晴, 土井 隆一郎, 小川 晃平, 川口 義弥, 江川 裕人, 平井 文彦, ほか. 脾切除後に発症した *Clostridium perfringens* 肝膿瘍破裂の 1 例. 日本消化器外科学会雑誌. 2007;40(12):1910-4.
- 10) 甲斐 敬太, 小林 毅一郎, 浦田 雅子, 本村 友一, 能城 浩和, 宮崎 耕治. 大腸穿孔で発症し, 急激な転帰をたどった *Clostridium perfringens* 感染症の 1 剖検例. 日本腹部救急医学会雑誌. 2010;30(3):473-6.
- 11) 春木 孝一郎, 三澤 健之, 柴 浩明, 飯田 智恵, 石田 祐一, 矢永 勝彦. 脾切除後 12 年で発症した劇症型 *Clostridium perfringens* 肝膿瘍の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2015;76(2):361-4.
- 12) アステラス製薬. 添付文書「免疫抑制剤プログラフカプセル 0.5 mg 1 mg」2016 年 1 月改訂 (第 35 版).
- 13) Rajendran G, Bothma P, Brodbek A. Intravascular haemolysis and septicemia due to *Clostridium perfringens* liver abscess. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38(5):942-5.
- 14) Fielden MP, Martinovic E, Ellis AL. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of orbital gas gangrene. *J AAPOS*. 2002;6(4):252-4.
- 15) Korhonen K. Hyperbaric oxygen therapy in acute necrotizing infections. With a special reference to the effects on tissue gas tensions. *Ann Chir Gynaecol*. 2000;89 suppl 214:7-36.
- 16) 大槻 穰治, 東條 玄一, 江藤 順, 長尾 健, 矢崎 誠治. *Clostridium perfringens* 菌血症の 3 例. 日本集中治療医学会雑誌. 2003;11:210.
- 17) 関野 元裕, 一之宮 大雅, 東島 潮, 吉富 修, 中村 利秋, 古本 朗嗣, ほか. 高度の血管内溶血を併発した *Clostridium perfringens* septicemia の一救命例. 日本集中治療医学会雑誌. 2013;20:38-42.
- 18) Hecht DW. Prevalence of antibiotic resistance in anaerobic bacteria: worrisome developments. *Clin Infect Dis*. 2004;39(1):92-7.
- 19) García-Olmo D, Vázquez P, Cifuentes J, Capilla P, López-Fando J. Postoperative gangrenous peritonitis after laparoscopic cholecystectomy: a new complication for a new technique. *Surg Laparosc Endosc*. 1996;6(3):224-5.
- 20) Diaz GC, Boyer T, Renz JF. Survival of *Clostridium perfringens* sepsis in a liver transplant recipient. *Liver Transpl*. 2009;15(11):1469-72.
- 21) Watt J, Amini A, Mosier J, Gustafson M, Wynne JL, Friese R, et al. Treatment of severe hemolytic anemia caused by *Clostridium perfringens* sepsis in a liver transplant recipient. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012;13(1):60-2.
- 22) Shimizu T, Ohtani K, Hirakawa H, Ohshima K, Yamashita A, Shiba T, et al. Complete genome sequence of *Clostridium perfringens*, an anaerobic flesh-eater. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(2):996-1001.
- 23) Ohtani K, Hirakawa H, Tashiro K, Yoshizawa S, Kuhara S, Shimizu T. Identification of a two-component VirR/VirS regulon in *Clostridium perfringens*. *Anaerobe*. 2010;16(3):258-64.

CASE REPORT

***Clostridium Perfringens* Septicemia after Pancreatoduodenectomy**

Toru Kubo¹⁾, Suefumi Aosasa¹⁾, Shinsuke Nomura¹⁾, Makoto Nishikawa¹⁾,
Takuji Noro¹⁾, Hironori Tsujimoto¹⁾, Satoshi Ono²⁾, Hideki Ueno¹⁾,
Kazuo Hase¹⁾ and Junji Yamamoto¹⁾

¹⁾Department of Surgery, National Defense Medical College

²⁾Division of Critical Care Medicine, Hachioji Medical Center, Tokyo Medical University

We report a case of *Clostridium perfringens* (CP) septicemia which is known for its fatal condition. A 65-year-old woman who took tacrolimus for rheumatoid arthritis was admitted to our hospital. Pancreatoduodenectomy, right hemicolectomy and partial hepatectomy were performed under the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumor and multiple liver metastases. She experienced high fever and chills in the morning on postoperative day (POD) 6. Her condition worsened with high fever and hypotension on POD 7. Then, CP was identified from the blood culture sample. By careful observation of abdominal CT on POD 6, we found massive bubbles in the fluid collected around the resected edge of the liver. As a result, we diagnosed CP septicemia caused by abscess around the resected edge of the liver. Immediately, we started administration of large amounts of penicillin G, and she underwent transcutaneous abscess drainage. In addition, metronidazole was administrated intravenously and through the intestine. She had an uneventful recovery and was discharged on POD 42.

Key Words: *Clostridium perfringens*, pancreatoduodenectomy, septicemia

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2017;50(7):596-603]

Reprint requests: Toru Kubo Department of Surgery, National Defense Medical College
3-2 Namiki, Tokorozawa, 359-8513 JAPAN

Accepted: February 15, 2017