症例報告

Clostridium difficile associated diarrhea (CDAD) を合併した
糖尿病透析患者の 1 例

花房 雄治^{*1} 横山 良望^{*1} 相田 貞継^{*1} 月原 弘之^{*1}
 河村 英之^{*2} 岡田 典之^{*3} 儘田 文子^{*1} 長田 真理^{*1}
 勝見 勝吉^{*1} 岩本 和彦^{*1}
 望洋会横山クリニック^{*1} 望洋会伊豆の里診療所^{*2} 南あたま第一病院外科^{*3}

key words : *Clostridium difficile*, 下痢, 糖尿病, 血液透析, CDAD

〈要旨〉

Clostridium difficile (*C. difficile*) 感染症のうち、偽膜形成を伴わずに、難治性の下痢を伴う、いわゆる *C. difficile* associated diarrhea (CDAD) 症例を経験したので報告する。症例は 58 歳、女性。糖尿病性腎症が原因で透析歴は 9 年になる。インスリン治療を行っており、また、高血圧を合併しているため、降圧療法も施行している。近接期に抗生剤投与は行っていないが、発熱、腹痛を伴わない水様性下痢が出現し、多いときには 1 日 20 回以上に及んだ。止痢薬やプロバイオティクスの投与と輸液を行いながら、経過観察していたが、治療には全く反応しなかった。2 か月にわたり下痢が持続していたが、全身状態の悪化は認めなかったため維持透析を継続していた。便検査より *C. difficile* は検出されなかったが、便 CD 抗原が陽性となったため、大腸内視鏡を施行。偽膜形成を伴った大腸病変は認められず、そのほかの大腸器質的病変もポリープのみしか認められなかった。CDAD の診断でバンコマイシンを 1.5 g/日×14 日間投与し、下痢は消失した。その後、再発なく経過良好である。難治性下痢を伴う維持透析症例の中には、本症例のように CDAD 例が含まれると考えられる。このため、透析患者において、頻回の下痢を伴う例では、便 CD 抗原の検査は必須と考えられ、また、CD 抗原陽性の際にはバンコマイシン投与が有効であると考えられた。

A case of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) in a maintenance hemodialysis patient with diabetes mellitus

Yuji Hanafusa^{*1}, Yoshimochi Yokoyama^{*1}, Sadatsugu Aida^{*1}, Hiroyuki Tsukihara^{*1}, Hideyuki Kawamura^{*2}, Noriyuki Okada^{*3}, Ayako Mamada^{*1}, Mari Nagata^{*1}, Katsuyoshi Katsumi^{*1}, Kazuhiko Iwamoto^{*1}

Yokoyama Clinic^{*1}; Izunosato Clinic^{*2}; Minamiatami Daiichi Hospital, Department of Surgery^{*3}

We report a case of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) in a patient undergoing chronic hemodialysis caused by diabetic nephropathy. A 58-year-old female had received maintenance hemodialysis for 9 years and complained of persistent watery diarrhea. Despite the administration of probiotics and loperamide, diarrhea continued. She had never received antibiotics treatment. CD antigen was positive in the stool. Colon fiberoscopy showed no pseudomembranous lesion in the total colon and the rectum. She was diagnosed as having CDAD, so vancomycin was given by oral administration for 2 weeks, which was very effective and diarrhea disappeared. Diarrhea did not recur after the administration of vancomycin. This study suggested that physicians should consider CDAD in persistent diarrhea in maintenance hemodialysis patients.

緒 言

Clostridium difficile (以下 *C. difficile*) 感染症には、腸管に偽膜を形成する偽膜性腸炎のほかに、腸管の器質的病変を伴わず、難治性の下痢を伴う *C. difficile* associated diarrhea (以下 CDAD) が含まれており、注意を要する。今回われわれは、2 か月間にわたって持続する下痢を伴う、CDAD を合併した維持透析患者の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

I. 症 例

症例：58 歳，女性。

主訴：水様性下痢。

既往歴：40 歳頃より糖尿病を指摘され、46 歳時よりインスリン治療を開始。48 歳より高血圧にて降圧治療を開始。49 歳時に糖尿病性腎症のため、透析導入となった。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴および臨床経過：2007 年 7 月中旬頃より水様性下痢が出現し、多い時で 1 日 20 回にも及んだ。プロバイオティクスとして乳酸菌製剤を投与し、時に止痢薬であるロペラミドを投与していたが、改善傾向は認められなかった。体重減少が認められたが、食欲低下はなく、ドライウェイトを下げていき、晶質液の輸液を透析時に継続していた。血行動態に大きな影響はなく、状態もきわめて安定していたため入院加療は要

さず、経過中も週 3 回の外来透析を行っていた。感染性腸炎を疑い、便培養を行ったが、特に起炎菌は特定できず、*C. difficile* も陰性であった。なお、経過観察中に抗生剤を投与したことはなかった。便検査にて CD 抗原が陽性であったため、偽膜性腸炎が疑われ 9 月 5 日に大腸内視鏡を施行した。盲腸まで観察を行ったが、直腸より S 状結腸にかけて部分的に発赤がみられたが (図 1a)、大腸に偽膜形成は認められなかった。肛門より 5 cm の直腸に山田 II 型のポリープを認め (図 1b)、ポリペクトミーを行った。病理診断は Group III で tubular adenoma with severe dysplasia であった。ほかの部位に腫瘍性病変はなく、異常は認められなかった。偽膜形成を伴わない、いわゆる CDAD の診断にて、9 月 14 日より経口投与にてバンコマイシン 1.5 g/日を 2 週間投与した。表にバンコマイシン投与前の血液検査所見を示す (表)。投与 10 日目頃より下痢の回数が激減し、12 日目には下痢が消失したため、14 日でバンコマイシン投与は中止した。以後、下痢の再発は認めていない (図 2)。

II. 考 察

C. difficile 感染症は偽膜を伴った炎症を認める偽膜性腸炎、抗生物質関連大腸炎、抗生物質関連下痢症が含まれる¹⁾。*C. difficile* は病院環境や人の腸管に生息する有芽胞嫌気性細菌で、芽胞は抗菌剤によって腸内細菌叢のバランスが崩れている腸管内に定着し、発芽、増殖し、毒素を産生する。*C. difficile* が産生する毒素には Toxin A と Toxin B があり、これらが本症を惹

図 1 大腸内視鏡所見

a：直腸から S 状結腸にかけて点状の発赤を認めるが、いずれも偽膜病変は認めていない。b：直腸に山田 II 型のポリープを認める。

表 検査所見

血算		LDH	175 IU/L	BNP	3,179 pg/mL
WBC	4,500/ μ L	ALP	199 IU/L		
RBC	290×10^4 / μ L	CK	232 IU/L	便培養	
Hb	9.3 g/dL	Amy	55 IU/L	陰性	
Ht	30.2 %	Na	139 mEq/L		
Plt	13.1×10^4 / μ L	K	4.3 mEq/L	便 CD 抗原	
		Cl	110 mEq/L	陽性	
		Ca	9.1 mg/dL		
生化学		P	4.2 mg/dL		
TP	6.8 g/dL	T-Chol	132 mg/dL		
Alb	3.7 g/dL	TG	68 mg/dL		
BUN	44 mg/dL	Fe	146 μ g/dL		
Cr	7.95 mg/dL	Ferritin	498 ng/mL		
UA	6.4 mg/dL	β_2 -MG	30.8 mg/L		
T-Bil	0.3 mg/dL	intact-PTH	90 pg/mL		
ALP	16 IU/L	CRP	3.98 mg/dL		
AST	19 IU/L	HbA1c	6.1 %		
γ -GTP	11 IU/L	BS	149 mg/dL

図 2 臨床経過

起する。病院内における腸管感染症の中で、*C. difficile* の占める割合は大きく、入院患者の下痢をみた際には *C. difficile* 感染を疑う必要がある。

C. difficile 感染症の症状は下痢、発熱、腹痛が主であり、特に下痢は偽膜性腸炎の 96% に認められると報告されている²⁾。

本症例のように偽膜を伴わずに、下痢を伴うものは CDAD といわれ、抗生剤物質関連下痢症とはほぼ同義である。CDAD の診断には便中白血球、便中ラクトフェリンラテックス凝集検査が有用とされているが、Savola ら³⁾は、便中白血球により *C. difficile* 感染を検出できる感度は 14% にとどまると報告しており、有効性については議論のあるところである。確定診断は Toxin A あるいは B の証明が必要である。しかしながら、CDAD の約半数が便中の Toxin 陰性との報告もあり、CD Toxin が陰性のもののうち、原因が不明

な例では sigmoidoscopy が有用で、また再発例では偽膜を形成することが多いため、内視鏡検査が有用とされている⁴⁾。

透析患者における *C. difficile* 感染症の報告例は、本邦では比較的少ないが、日常の透析診療において、難治性の下痢を伴う症例に本症がかなりの割合で含まれている可能性があると考えられる。

透析患者においては循環血液量の変動、動脈硬化、免疫能の低下、食物繊維の摂取制限などによって腸管粘膜虚血や蠕動低下によって *C. difficile* が増強されることが考えられている⁵⁾。また、糖尿病が本症発症を修飾することも示唆されており、特に糖尿病を有する透析患者では注意が必要である。ただ、透析患者における *C. difficile* 感染症の頻度は、非透析患者と比較して高いという報告⁶⁾と差がないという報告がある²⁾。なお、透析室での集団感染例も報告されており⁷⁾、透析

室内での本症の感染予防はきわめて重要である。

糖尿病を合併した透析患者では、透析による腸管蠕動運動低下および糖尿病による自律神経障害が原因で、便秘症状が増強され、下痢が出現しない例も報告されているが⁸⁾、下痢を伴わない例では診断が遅れる可能性があるので注意が必要である。また、診断、治療が遅れ、重症な合併症として中毒性巨大結腸症を合併した例も報告されており⁴⁾、早期診断が必須である。

C. difficile 感染の治療は、発症前より抗生剤の投与を行っている場合、抗生剤投与中止を原則とし、これのみで軽快する場合もある。治療の第一選択はバンコマイシンの経口投与で、0.5~2 g/日で1~2 週間の投与によってほとんどの例で改善する。バンコマイシンは経口投与では腸管からの吸収が認められないため、腎障害や第 8 神経障害はなく、透析患者においても安全に投与可能である。メトロニダゾールの経口投与が選択される場合もあるが、効果はバンコマイシンより劣るとされている。また、乳酸菌製剤といったプロバイオティクスの効果も認められており、CDAD 患者において、バンコマイシン、メトロニダゾールに乳酸菌製剤を加えた群で、早期症状の改善を認めたとの報告もある⁹⁾。持続性の下痢には、ロペラミドのような止痢薬が投与されることがあるが、*C. difficile* 感染症においては、症状の重症化、遷延化を招くことが懸念されており、*C. difficile* 感染症に合併した中毒性巨大結腸症の 36% に止痢薬の投与がされていたとの報告もあり¹⁰⁾、また、麻痺性イレウスや腸管壊死を伴った例も報告されており¹¹⁾、原則禁忌と考えられる。*C. difficile* 感染症に伴う敗血症性ショックを合併した透析症例にはエンドトキシン吸着（以下 PMX）の有効例もあり¹²⁾、敗血症に進展した場合には PMX を行う方法も念頭におくべきであろう。

C. difficile 感染症の予後は、軽症例では早期に症状が改善することが多いとされている¹³⁾。*C. difficile* 感染症を伴う透析患者の死亡率は、非透析患者の 3 倍との報告もあり¹⁴⁾、岡井ら⁵⁾も透析患者に伴う偽膜性腸炎患者 7 例中、全例治癒はしたが、再発 2 例、死亡 3 例を認め、透析群で死亡率が高かったと述べている。以上から、特に透析患者では非透析患者に比較して予後が悪いと考えられる。

C. difficile 感染症の再発は約 20% にみられ、治療後 1 週間以内の再発が多い⁴⁾。CDAD も同様に再発が多く、治療には難渋することが多い。これは、*C. difficile* の除去が不完全で、一旦症状が回復し、バンコマイシン投与中止後に *C. difficile* が増殖して再発する再燃と、一旦、*C. difficile* が除去されたあと、新たに

感染し、発症する再感染がある。*CD* 抗体が上昇しにくい症例や、重篤な基礎疾患を有する患者では再発しやすいとされている。プロバイオティクスの投与が再発予防に有効であり¹⁵⁾、再発例ではバンコマイシンの漸減療法やパルス療法が試みられている。

自験例は糖尿病に伴う透析患者であり、典型的な *C. difficile* 感染症例である。ただ、発症前より抗生剤投与は行っておらず、CDAD の発症には compromised host であることが大きく関与しているものと考えられる。本例では、原因不明の下痢が持続していたため、長期間ロペラミドを投与していたが、幸い中毒性巨大結腸症や腸管壊死といった重篤な合併症を認めなかったものの、下痢が遷延化した原因に関与していた可能性は否定できない。したがって長期にわたって持続する下痢は本症を念頭において、安易なロペラミドなどの止痢薬の投与は慎む必要がある。確定診断は難治性の下痢に対して、便 *CD* 抗原が陽性で、また、大腸内視鏡においては偽膜を形成していなかったことより、CDAD の確定診断を得ることが可能であった。バンコマイシンを 1.5 g/日で 14 日間投与することで、著効を示し、合併症を伴わずに、再発も認められなかったことより、投与量は概ね妥当であったと考えられる。

以上より、自験例から、透析患者特に糖尿病を伴った症例において、持続する下痢が出現した際には、CDAD を含めた、*C. difficile* 感染症を疑い、*CD* 抗原などの検査を行う必要がある。*CD* 抗原が陽性であれば、ただちにバンコマイシンの経口投与を行うことが有効であると考えられた。

結 語

透析患者で持続する下痢をみた場合、*C. difficile* 感染も念頭におき、*CD* 抗原検索を行う必要がある。本症が確定した場合にはバンコマイシンの経口投与が有効であるが、再発に注意する必要がある。

文献

- 1) 渡邊邦友：デフィシル菌。第 9 版内科学（杉本恒明，矢崎義雄編），p305-306，朝倉書店，東京，2007
- 2) D'Agata EM, Mount DB, Thayer V, Schaffner W : Hospital-acquired infections among chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35 : 1083-1088, 2000
- 3) Savola KL, Baron EJ, Tompkins LS, Passaro DJ : Fecal leukocyte strain has diagnostic value for outpatients but not inpatients. *J Clin Microbiol* 39 : 266-269, 2001
- 4) Johal SS, Hammond J, Salomon K, James PD, Mahida YR : *Clostridium difficile* associated diarrhoea in

- hospitalized patients : onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 53 : 673-677, 2004
- 5) 岡井隆広, 福田純子, 大貫忠男, 田所昌夫 : 偽膜性大腸炎を合併した透析患者の臨床的検討. *透析会誌* 37 : 1296-1298, 2004
- 6) Cunney RJ, Magee C, McNamara E, Smyth EG, Walshe J : Clostridium difficile colitis associated with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 13 : 2842-2846, 1998
- 7) Cumming AD, Thomson BJ, Sharp J, Poxton IR, Fraser A : Diarrhoea due to Clostridium difficile associated with antibiotic treatment in patients receiving dialysis : the role of cross infection. *Br Med J* 292 : 238-239, 1986
- 8) 酒井 元, 岡田玲奈, 力石昭宏, 中村雄二, 稗田宏子 : 維持透析中に発症した下痢症状を伴わない偽膜性腸炎の 1 例. *内科* 99 : 371-373, 2007
- 9) Pochapin M : The effect of probiotics on Clostridium difficile diarrhea. *Am J Gastroenterol* 95 : S11-13, 2000
- 10) Trudel JL, Deschenes M, Mayrand S, Barkun AN : Toxic megacolon complicating pseudomembranous enterocolitis. *Dis Colon Rectum* 38 : 1033-1038, 1995
- 11) Olm M, Gonzalez FJ, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Bertran A, Milla J : Necrotising colitis with perforation in diarrhoic patients treated with loperamide. *Eur J Clin Pharmacol* 40 : 415-416, 1991
- 12) 鈴木勝雄, 小原史生, 長谷川浩一, 渥美進一, 若林淳一 : 著明な白血球増多症とショックを呈しエンドトキシン吸着を必要とした偽膜性腸炎の 2 症例. *透析会誌* 37 : 1345-1351, 2004
- 13) 星加和徳 : 偽膜性腸炎 (Clostridium difficile 感染症). *日本臨牀* 23 : 24-26, 1999
- 14) Yousuf K, Saklayen MG, Markert RJ, Barde CJ, Gopalswamy N : Clostridium difficile-associated diarrhea and chronic renal insufficiency. *South Med J* 95 : 681-683, 2002
- 15) Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, Garcia RJ, Brandmarker S, Bowen K, Borjal D, Elmer GW : The search for a better treatment for recurrent Clostridium difficile disease : use of high-dose vancomycin combined with Saccharomyces boulardii. *Clin Infect Dis* 31 : 1012-1017, 2000