症例報告

Clostridium perfringens による CAPD 関連腹膜炎と
悪性中皮腫の関連が示唆された 1 剖検例

浅野 麻里奈¹ 稲垣 浩司¹ 狩谷 哲芳¹ 浅野 周一²
 政本 大二郎¹ 水谷 真¹ 高橋 洋平³ 水野 正司⁴
 伊藤 恭彦⁴

¹半田市立半田病院腎臓内科 ²半田市立半田病院呼吸器内科

³半田市立半田病院病理診断科 ⁴名古屋大学腎不全総合治療学・腎臓内科

キーワード：腹膜透析，CAPD 関連腹膜炎，悪性中皮腫，*Clostridium perfringens*，*Streptococcus mitis*
 〈要旨〉

症例は 74 歳，男性．腎硬化症による慢性腎不全にて 2007 年に腹膜透析（CAPD）導入．2010 年 6 月，7 月，11 月に CAPD 関連腹膜炎のため入院，抗菌治療で改善した．2011 年 1 月に再度 CAPD 関連腹膜炎のため入院．CT にて，脾上極の腫瘤と腹腔内に多発する結節を認めた．悪性腫瘍が疑われたが，全身状態不良のため精査は行わず，腹膜炎改善後は経過観察となった．2011 年 3 月某日，再度 CAPD 腹膜炎のため入院したが，急激に循環動態が悪化し，同日永眠された．後日，排液から *Clostridium perfringens* と *Streptococcus mitis* が培養され，また，病理解剖の結果，腹腔内多発結節は悪性中皮腫の腹膜播種と判明した．CAPD 関連腹膜炎が死因となったが，悪性中皮腫と CAPD 関連腹膜炎との関連が疑われた非常にまれな症例であったため報告する．

An autopsy case of *Clostridium perfringens* peritonitis on CAPD related to malignant mesothelioma

Marina Asano¹, Koji Inagaki¹, Tetsuyoshi Kariya¹, Shuichi Asano², Daijiro Masamoto¹,
 Makoto Mizutani¹, Yohei Takahashi³, Masashi Mizuno⁴ and Yasuhiko Ito⁴

¹Department of Nephrology, Handa City Hospital ; ²Department of Respiratory Medicine, Handa City Hospital ; ³Department of Pathology, Handa City Hospital ; ⁴Renal Replacement Therapy, Nagoya University, Graduate School of Medicine

Key words : continuous ambulatory peritoneal dialysis, peritonitis on CAPD, malignant mesothelioma, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus mitis*

〈Abstract〉

A 74-year-old man with nephrosclerosis had been treated with CAPD since 2007, until he passed away in 2011. He was admitted to our hospital three times in June, July, and November 2010 due to bacterial peritonitis. In each episode, he responded to antibiotic treatment. In January 2011, he was again admitted to the hospital due to peritonitis. Abdominal CT showed a tumor mass in the upper pole of the spleen and multiple intra-abdominal nodules. Despite highly suspected malignancy, a biopsy was not performed due to his poor state. In March 2011, he was admitted to the hospital again (his fifth hospital admission) due to peritonitis. His clinical condition deteriorated progressively and he passed away on the day of admission. *Clostridium perfringens* and *Streptococcus mitis* were identified as the pathogens of the peritonitis by culture of CAPD fluid. The result of the autopsy proved that multiple intra-abdominal nodules were the peritoneal seeding of malignant mesothelioma. Although bacterial peritonitis was ultimately the cause of his death, malignant mesothelioma may be considered as the proximate cause of the peritonitis. Herewith, we present this case as an interesting and rare case in terms of the pathogenesis.

浅野 麻里奈 半田市立半田病院腎臓内科 〒475-0846 愛知県半田市東洋町 2-29

Marina Asano Tel : 0569-22-9881 Fax : 0569-24-3253

〔受付日：2013 年 1 月 10 日，受理日：2013 年 7 月 9 日〕

緒 言

われわれは、反復性腹膜透析（continuous ambulatory peritoneal dialysis：CAPD）関連腹膜炎の経過中に腹腔内多発結節を認め、剖検にて肉腫型悪性中皮腫と診断された 1 例を経験した。Clostridium perfringens と Streptococcus mitis による腹膜炎が死因となった。非常にまれな症例であり、また、CAPD 関連腹膜炎の誘因として悪性腫瘍の存在が関連したと考えられる興味深い症例を経験したため報告する。

I. 症 例

患者：74 歳，男性。

主訴：発熱。

既往歴：40 歳頃から高血圧症，脂質異常症。60 歳頃から閉塞性動脈硬化症（arteriosclerosis obliterans：ASO）。64 歳から狭心症，慢性腎不全。70 歳から腹膜透析施行。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：30 本/日×50 年。

飲酒歴：日本酒 1 合/日。

職業歴：港湾施設内での運送業。粉塵曝露はあったがアスベスト曝露歴は不明。

入院時腹膜透析条件：ダイアニール N PD-2®1.5% 腹膜透析液 1.5 L×2 回交換，エクストラニール®腹膜透析液 1.5 L×1 回交換の計 3 回交換。

現病歴：腎硬化症による慢性腎不全にて 2007 年 7 月腹膜透析導入。2009 年 10 月に左胸水貯留あり，胸腔穿刺を施行された。胸水は滲出性であったが，細菌培養は陰性，細胞診にて悪性所見もなく，経過観察となった。2010 年 6 月に PD 関連腹膜炎にて入院し，2 週間の抗菌治療にて軽快した。排液から Streptococcus mitis/oralis が検出された。2010 年 7 月，再度 PD 関連腹膜炎にて入院，排液から Streptococcus salivarius が検出され，2 週間の抗菌治療を行い改善した。2010 年 11 月，ASO 増悪のため入院したが，入院中に CAPD 関連腹膜炎も発症した。このときは，排液培養は陰性であった。2 週間の抗菌治療にて軽快し退院となったが，半年間で約 5 kg の体重減少を認めていた。2011 年 1 月 6 日，発熱，排液混濁を認め入院となった（表 1）。

入院時現症：意識清明。身長 164 cm，体重 53 kg。

表 1 History of the peritonitis in this case

症例	原因菌	排液中 WBC 数	抗菌薬	治療期間	排液中 WBC100 未満 までの日数
2010.6	<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	2,300	CEZ	14 日	7
2010.7	<i>Streptococcus salivarius</i>	6,200	CEZ	14 日	3
2010.11	培養陰性	1,000	CEZ + CAZ	14 日	2
2011.1	培養陰性	9,400	CEZ + CAZ	14 日	12
2011.3	<i>Clostridium perfringens</i> <i>Streptococcus mitis</i>	8,300	CEZ + CAZ	入院日 死亡	

CEZ：cefazolin, CAZ：ceftazidime

表 2 Laboratory findings on admission (January 6 2011)

CBC		Blood chemistry		Tumor marker	
WBC	12,100/mm ³	TP	7.4 g/dL	CEA	4.1 ng/mL
Neu	87.7 %	ALB	2.8 g/dL	SCC	3 ng/mL
Lym	9.8 %	AST	17 U/L	CA19-9	10.1 U/mL
RBC	376万/μL	ALT	6 U/L	CYFRA	25 ng/mL
Hb	11.3 g/dL	LDH	243 U/L	sIL-2R	1,900 U/mL
Hct	34 %	γ-GTP	12 U/L	Pleural effusion	
MCV	90.4 fL	T-bil	0.3 mg/dL	WBC	100以下/mm ³
Plt	30.2万/μL	AMY	13 U/L	TP	5.3 g/dL
Serological exam		BUN	73 mg/dL	GLU	166 mg/dL
	CRP	Cre	7.86 mg/dL	ADA	82.5 IU/L
	IgG	Glu	124 mg/dL	bacteriological exam	negative
	IgA	Na	135 mEq/L	CAPD fluid	
	IgM	Cl	95 mEq/L	WBC	9,400/μL
		Ca	9.1 mEq/L	Neu	96 %

図 1 Findings of plain CT scan

A : Chest CT showing left encapsulated pleural effusion, and there is calcification in pleural effusion.

B : Abdominal CT showing tumor mass in the upper pole of spleen. There are multiple nodular in the peritoneum and liver surface. Arrow heads indicate tumor mass.

図 2 Clinical course of first admission

The graph shows the time course of fever, WBC count of CAPD fluid and CRP levels.

CEZ : cefazolin, CAZ : ceftazidime

血圧 98/78 mmHg, 脈拍 90/分・整, 体温 37.2°C, 呼吸数 16/分. 眼球結膜に黄染なし, 眼瞼結膜に貧血なし. 表在リンパ節は触知せず. 呼吸音・心音に異常なし. 腹部は平坦で軟, 圧痛はなし. 出口部・トンネル部に発赤や腫脹はなく, 出口部に肉芽形成も認めない. 下腿浮腫は認めず.

血液検査所見 : WBC 12,100/ μ L, CRP 8.7 mg/dL と炎症反応の上昇を認めた (表 2).

PD 排液検査所見 : 肉眼的に混濁あり, 排液中白血球数 9,400/ μ L, 好中球 96% と好中球優位の白血球増多を認めた. 細菌培養陰性. 細胞診にて, 核異型やク

ロマチン増加を示す異型細胞を認めたが, 反応性の中皮細胞との鑑別は不能であった.

画像所見 : 胸腹部 CT (図 1) では, 左胸膜の肥厚と被包化胸水, 石灰化を認めた. 脾上極に腫瘤を認め, 腹膜や肝表面に多発結節を認めた.

胸水検査所見 : 血性滲出性. 細菌培養陰性. 細胞診では異型細胞は認めなかった.

入院後経過 : 検査所見より悪性腫瘍が疑われたが, 全身状態不良のため悪性腫瘍に対する精査・治療は行わない方針となった. 腹膜炎に関しては, cefazolin (CEZ) と ceftazidime (CAZ) の腹腔内投与を開始し,

第 7 病日には解熱，第 12 病日には排液中の白血球が 100/ μ L 未満まで改善した（図 2）。入院第 13 日目に，再度 CT を撮影するも所見に変化は認めなかった。入院第 22 日目に退院し CAPD を継続していたが，このころから血性排液がみられるようになっていた。また，退院時も CRP が 2.3 mg/dL と陽性であったが，外来通院中に 6.6 mg/dL まで上昇した。通院中は排液の混濁や発熱は認めなかったことから，悪性腫瘍による炎症反応上昇の可能性が高いと考え経過観察していた。しかし，2011 年 3 月 14 日の定期受診時に 38.3℃ の発熱，排液混濁を認めたため，CAPD 関連腹膜炎として再度入院となった。排液中白血球数 8,300/ μ L，好中球 99% と好中球優位の白血球増多を認めた（表 3）。入院時のバイタルサインは，血圧 126/79 mmHg，脈拍 100 bpm，SpO₂ 99%，呼吸数 16 回/分であった。ただちに CEZ と CAZ の腹腔内投与を行ったが，数時間の経過で血圧が低下，呼吸状態，意識状態が悪化し，入院後約 6 時間で呼吸停止に至った。のちに，排液培養より *Clostridium perfringens* と *Streptococcus mitis* が検出された。薬剤感受性は表 4 に示す。死亡後遺族の同意を得て病理解剖を行った。

病理解剖所見：左下部胸腔内に白色の皮膜を持つ腫瘍性病変があり横隔膜を穿破，脾臓に浸潤していた（図 3A，矢頭）。腸間膜と肝表面に多発する白色の小豆大からうずらの卵大の結節性病変を認めた（図 3B）。組織学的にはいずれの部位も同様であり，紡錘形細胞が不規則に束状の錯綜を示していた（図 4A）。しばしば大型多形核，多核細胞が出現しており，細胞分裂像も多数認めた。肉腫型悪性中皮腫の像であり，Calretinin 染色や Cytokeratin-multi（AE1/AE3）染色が陽性であることも肉腫型の中皮腫として矛盾のない結果であった（図 4B）。また，混濁した腹水と，腹膜炎の炎

症所見は認めたものの，明らかな消化管の異常は認めなかった。

表 3 Laboratory findings on admission (March 14 2011)

CBC		Blood chemistry	
WBC	12,200/mm ³	TP	4.7 g/dL
Neu	84.4 %	AST	16 U/L
Lym	8.7 %	ALT	12 U/L
RBC	267万/ μ L	T-bil	0.1 mg/dL
Hb	8.0 g/dL	AMY	9 U/L
Hct	25.3 %	BUN	72.8 mg/dL
MCV	94.8 fL	Cre	7.18 mg/dL
Plt	33.6万/ μ L	Glu	128 mg/dL
Serological exam		Na	127 mEq/L
CRP	11.9 mg/dL	K	4.0 mEq/L
		Cl	92 mEq/L
		CAPD fluid	
		WBC	8,300/ μ L
		Neu	99 %

表 4 Results of antimicrobial susceptibility testing of *Clostridium perfringens* and *Streptococcus mitis* isolated from peritoneal fluid

Antibiotics	<i>Streptococcus mitis</i>		<i>Clostridium perfringens</i>
	MIC	susceptibility	susceptibility
Penicillin G	0.06	S	—
Ampicillin	0.12	S	S
Cefazolin	0.5	S	S
Cefaclor	0.5	S	—
Cefotiam	0.5	S	S
Ceftriaxone	0.06	S	—
Ceftazidime	—	—	S
Cefepime	0.06	S	—
Imipenem	0.06	S	S
Meropenem	0.06	S	—
Erythromycin	—	—	I
Minocycline	0.12	S	S
Levofloxacin	1	S	S

MIC to *Clostridium perfringens* was not examined.

S : susceptible, I : intermediate, R : resistant

図 3 Macroscopic findings of specimen

A : Neoplastic lesion with a white coating on the outside of the left lung. Arrows indicate the invasion of tumors.

B : Cut surface of the liver. There are a number of white nodules about the size of quail eggs from red beans.

図 4 Histopathology of nodular lesions

A : HE stain. Spindle cells have shown conflicting array of a bundle.

B : Immuno histochemical stain of Calretinin. Malignant cells were positive staining for Calretinin.

表 5 Case reports of *Clostridium perfringens* peritonitis in CAPD patients

症例	年齢	性別	基礎疾患	PD 導入後 期間	腹膜炎の 既往	腹膜炎の 原因疾患	カテーテル 抜去	転帰	報告
1	51	男	高血圧症	4 か月	なし	不明	なし	生存	Perit Dial Int 1984 ³⁾
2	41	男	Fabry 病 腎移植後拒絶反応	不明	不明	気腫性 胆嚢炎	なし	術後 死亡	Perit Dial Int 1997 ⁴⁾
3	70	女	不明	不明	不明	不明	なし	生存	Perit Dial Int 1998 ⁵⁾
4	80	男	不明	約 1 年	なし	不明	なし	生存	Conn Med 2007 ⁶⁾

II. 考 察

本例における腹腔内多発結節は、剖検の結果、肉腫型悪性中皮腫の多発転移と判明した。臨床経過と病理所見より、胸膜中皮腫が横隔膜に浸潤し（図 3A）、腹腔に進展したものと考えられた。さらに、最終的には、CAPD 関連腹膜炎を合併し死に至った。

PD 関連腹膜炎において、複数の腸内細菌、特に嫌気性菌が検出された場合の死亡率は高く、外科的対応の検討が必要である¹⁾。本例で検出された *Clostridium perfringens*（別名 *welchii* 菌）は、嫌気性有芽胞グラム陽性桿菌である。壊死組織から検出されることが多く、ガス壊疽の原因菌として知られている。土中に存在するため、外傷後の重篤な感染症の原因となるが、消化管内、ときに外陰、臀部の皮膚面にも存在する²⁾。*Clostridium perfringens* による PD 関連腹膜炎は海外で 4 例の報告があるのみで³⁻⁶⁾、本邦での報告はわれわれの検索した範囲ではない（表 5）。4 例中 1 例は気腫性胆嚢炎が原因⁴⁾であったが、他の 3 例^{3,5,6)}では原因

が不明であった。また、4 例すべてが *Clostridium perfringens* 単独の感染であった。

一方、*Streptococcus mitis* は口腔内の常在菌であり、上気道や消化管にも存在している。同菌が検出された場合にはタッチ・コンタミネーションによる腹膜炎の可能性はあるが、*Clostridium perfringens* とともに検出されたことから考えると、腹腔内の感染症に由来する腹膜炎であった可能性もある。剖検では、消化管穿孔や憩室炎など、腹膜炎の原因となりうる消化管疾患は証明されなかったが、微小な穿孔や bacterial translocation の可能性については否定できなかった。また、カテーテル出口感染と診断されればその後 60 日以内に腹膜炎を発症するリスクが有意に高いとの報告もあるが⁷⁾、本例では全経過を通じて出口部に感染兆候は認めなかったため、出口部感染から腹膜炎を繰り返していた可能性については否定的であった。

正常な腹膜は血流が豊富であり、一般的には嫌気性菌による腹膜炎はおこりにくく、その頻度は 3% 程度とされている⁸⁾。*Clostridium perfringens* による感染は、外傷後や手術後局所的に組織の循環障害が起きた

部位で生じることが多い。虚血の存在する組織では、食食能や白血球の消化能力をはじめとする免疫能が低下しているとされており⁹⁾、このことが嫌気性菌感染症の発症と関連している。本症例では、細菌性腹膜炎を繰り返したこと、また腹膜に悪性腫瘍が存在したことにより、腹膜組織が障害され虚血状態となり Clostridium perfringens による腹膜炎の温床になった可能性がある。また、非透析患者の悪性腫瘍に関連した感染症に関する報告ではあるが、605 人から得られた 668 の検体のうち 432 検体から嫌気性菌が検出されている¹⁰⁾。腹膜炎においては、48 検体から 72 の嫌気性菌が検出され、うち 11 検体から Clostridium 属が検出された¹⁰⁾。さらに、嫌気性菌菌血症に関する報告によると、嫌気性菌菌血症 805 例中 201 例に悪性腫瘍を認めており、うち 163 例が固形がんであったとの報告がある¹¹⁾。このように、嫌気性菌感染症と悪性腫瘍には強い関連があり、CAPD 関連腹膜炎についても例外でないと考えられる。さらに、先述の報告では、嫌気性菌が検出された 432 検体のうち 231 検体では好気性菌との混合感染を認めている。腹膜炎においては混合感染の率はさらに高く、48 検体から 72 の嫌気性菌と 61 の好気性菌が検出されている¹⁰⁾。本例においても、Clostridium perfringens と Streptococcus mitis との混合感染を認めていた。Clostridium perfringens 感染症は、好気性菌と協同することによって病状が悪化することがあるともいわれており¹²⁾、また劇症型の腹膜炎を起こしたとの報告のある Streptococcus mitis との混合感染であったことも急激な循環動態悪化の一因となった可能性がある¹³⁾。

以上より、本例の CAPD 関連・嫌気性菌腹膜炎は、悪性腫瘍の存在が誘因となった可能性が強いと推察した。CAPD 腹膜炎と悪性腫瘍の関連についての検討はこれまでほとんどなされておらず、病態・予防・治療法を含めた今後の研究の発展が望まれる。

結 語

PD 関連腹膜炎を繰り返し、剖検にて悪性中皮腫と診断された 1 例を経験した。最後は Clostridium perfringens と Streptococcus mitis による腹膜炎を併発し

た非常にまれな、興味深い症例であり報告した。

文献

- 1) Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations : 2010 update. Perit Dial Int 2010 ; 30 : 371-7.
- 2) Darke SG, King AM, Slack WK. Gas gangrene and related infection : classification, clinical features and aetiology, management and mortality. A report of 88 cases. Br J Surg 1977 ; 64 : 104-12.
- 3) Steinhauer HB, Pelz K, Boesken WH, Schollmeyer P. Successful treatment of Clostridium perfringens peritonitis in a CAPD patient. Perit Dial Int 1984 ; 4 : 54-5.
- 4) Mirza MM, Wall BM. Emphysematous cholecystitis in a CAPD patient. Perit Dial Int 1997 ; 17 : 305-7.
- 5) Bibashi E, Kokolina E, Stagou M, Sofianou D, Papadimitriou M. Peritonitis caused by Clostridium perfringens in a CAPD patient. Perit Dial Int 1998 ; 18 : 544-5.
- 6) Seriburi V, Reynolds J. Enteric peritonitis caused by Clostridium perfringens in peritoneal dialysis. Conn Med 2007 ; 71 : 281-3.
- 7) van Diepen AT, Tomlinson GA, Jassal SV : The association between exit site infection and subsequent peritonitis among peritoneal dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 1266-71.
- 8) Vas S. Infections of continuous ambulatory peritoneal dialysis catheters. Infect Dis Clin North Am 1989 ; 3 : 301-28.
- 9) Collee JG. Mechanisms of pathogenicity of anaerobic bacteria of clinical interest. Infection 1980 ; 8 : 113-7.
- 10) Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic infection associated with malignancy. Support Care Cancer 1998 ; 6 : 125-31.
- 11) Ngo JT, Parkins MD, Gregson DB, et al. Population-based assessment of the incidence, risk factors, and outcomes of anaerobic bloodstream infections. Infection 2013 ; 41 : 41-8.
- 12) 高橋久. クロストリジウム蜂巣炎 (ガス壊疽感染症). 別冊日本臨床 感染症症候群 I, 東京 : 日本臨床社, 1997 ; 585-6.
- 13) Mizuno M, Ito Y, Masuda T, et al. A case of fulminant peritonitis caused by Streptococcus mitis in a patient on peritoneal dialysis. Intern Med 2011 ; 50 : 471-4.