横行結腸癌の肝転移巣でガス腫瘍像を呈した

*Clostridium septicum*感染症の1例

岐阜県立岐阜病院消化器科

時田 元◇ 清水 勝 大島健次郎 小林成禎

岐阜県立岐阜病院病理診断部 西川佳秋

岐阜県立岐阜病院副院長 高井 哲

岐阜県立岐阜病院名誉院長 高橋善彌太

岐阜大学医学部付属嫌気性菌実験施設

山岡一清 渡辺邦友 上野一恵

概要 意識障害で緊急入院した74才、男性で肝画像診断上特異なガス腫瘍像を呈し、剖検の結果横行結腸癌の肝転移巣に*Clostridium septicum*の感染を認めた1例を報告する。入院時の血液培養で同菌が同定されており、これは本邦で初めてのことである。大腸癌に合併した*C. septicum*感染症の報告例は欧米では散見されるが本邦では極めてまれである。本症例では*C. septicum*の侵入経路として横行結腸癌部が考えられ、経門脈的に肝転移巣に達したと推察されたので、若干の文献的考察を加えて報告する。〔日内会誌 77:1873~1878, 1988〕

緒 言

ガス壊疽 (gas gangrene) は*Clostridium*属菌を起 因 菌 と する *clostridial gas gangrene* と *non-clostridial gas gangrene* に大別されている¹⁾。また菌侵入部位より外傷性と非外傷性にも分類される²⁾が、近年非外傷性に発症する*Clostridium*属菌感染症の報告が増加している。その中の一菌種である*Clostridium septicum*感染症が悪性腫瘍に合併した症例については、1965年Alpernら³⁾により初めて検討されているが、本邦では極めてまれである⁴⁾。今回、著者らは肝画像診断上特異的なガス腫瘍像を呈した*C. septicum*感染症の1例を経験した。本例は剖検で横行結腸癌の肝転移巣に*C. septicum*感染を認め、病因論的にも興味深い例と考えられたので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者： 74才、男性

主訴： 意識障害

家族歴： 兄が直腸癌で手術

既往歴： 昭和62年6月16日、前立腺肥大症の手術

現病歴： 上記疾患で入院中便潜血陽性および貧血を指摘されていた。昭和62年7月9日の検査ではRBC $348 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 9.7g/dl, Ht 30.0%であった。11月下旬から食欲が低下し、12月1日午前11時には意識レベル清明であったが、午後0時頃、意識レベルが低下し嘔吐を来したため当院に午後1時45分来院。来院時意識レベルII-2であり緊急入院した。

入院時現症： 意識レベルII-2、栄養状態不良、体温38.0℃、脈拍110/分不整、血圧98/58

〔昭和63年4月20日受稿〕

A case of nontraumatic *Clostridium septicum* infection with intrahepatic pneumatic tumor and adenocarcinoma of the transverse colon.

Hajime TOKITA, Masaru SHIMIZU, Kenjiro OHSHIMA, Shigeyoshi KOBAYASHI, Yoshiaki NISHIKAWA, Tetu TAKAI and Yoshiyata TAKAHASHI, Gifu Prefectural Gifu Hospital, Gifu

Kazukiyo YAMAOKA, Kunitomo WATANABE and Kazue UENO, Institute of Anaerobic Bacteriology of Gifu University School of Medicine

表1. 入院時検査成績

尿検査		GOT	524 IU/l
glucose	(-)	GPT	86 IU/l
protein	(-)	LDH	3703 IU/l
ketone	(-)	ALP	392 IU/l
urobilinogen	(±)	CPK	382 IU/l
occult blood	(++)	BUN	24 mg/dl
sediments :RBC	2~3/F	Cr	1.1 mg/dl
WBC	8~9/F	amylase	33 U/l
血液検査		ammonia	44 µg/dl
WBC	9500 /mm ³	T-Bil	1.85 mg/dl
RBC	271×10 ⁴ /mm ³	T-P	6.3 g/dl
Hb	5.8 g/dl	fibrinogen	405 mg/dl
Ht	18.9 %	FDP	20~40 µg/ml
Platelet	264000	動脈血ガス分析	
生化学的検査		PaO ₂	61.7 mmHg
Na	134 mEq/l	PaCO ₂	34.2 mmHg
K	3.8 mEq/l	HCO ₃ ⁻	23.2 mEq/l
Cl	96 mEq/l	BE	0.3
blood sugar	106 mg/dl	O ₂ SAT	91.6 %

mmHg, 呼吸数44/分, 眼瞼結膜貧血様, 眼球結膜黄染なし, 瞳孔正円, 対光反射正常, 口腔粘膜乾燥, 表在リンパ節は触知せず, 心雑音なし, 両肺野にラ音をわずかに聴取, 腹部には自発痛なく, 平滑, 軟であり肝, 脾を触知せず, 腸雑音聴取せず, 腹水徴候なし, Blumberg's sign (-), 四肢冷感なし, 四肢および躯幹の皮膚変色および皮下気腫を認めなかった, 神経学的には深部反射正常, 病的反射なし.

入院時検査成績(表1): 血液検査では, RBC 271×10⁴/mm³, Hb 5.8g/dlと著明な貧血がみられ, GOT 524IU/l, GPT 86IU/l, LDH 3703IU/l, ALP 392IU/l, CPK 382IU/lと増加を認めた, 心電図上特に異常を認めず, 胸部X線像, 頭部CTスキャン像でも意識障害の原因となる明らかな異常は認められなかった. 仰臥位腹部X線像(図1)では肝臓の部位に直径7×10.5cmのガス腫瘍像を認め, 内部に実質様陰影がやや認められた. 腹部CTスキャン像(図2)でも肝右葉内にCTレベルが-518.8と気体レベルの内部にわずかに梁状構造を認める腫瘍が存在し, 同腫瘍内に気液界面(ニボー)は認められなかった. また少量の腹水, 肝表面にわずかな遊離ガスを認めた. 腹部超音波検査像(図3)でも肝右葉に強エコーを示す腫瘍

図1. 仰臥位腹部X線像: 肝臓に一致する部位に, 内部構造を含む直径7×10.5cmのガス腫瘍像を認める.

図2. 腹部CTスキャン像(単純): 肝右葉内に吸収値-518.8の腫瘍を認める. また少量の腹水, 肝表面にわずかにfree airを認める.

を認め, またその周辺および肝内に複数の高エコーの腫瘍が散在性に存在した.

入院後経過: 全身状態悪く, 抗生物質(Latamoxef, Clindamycin), γ-グロブリン製剤, 補液, 輸血等施行するも意識レベル, 血圧が低下し同日午後11時31分死亡した.

細菌学的検査成績(表2): 入院時に採取された動, 静脈のVacutainer culture tube with SAS(ベクトン, デイキンソン)を用いた培養により,

図3. 腹部超音波検査像：肝右葉内にstrong echoを示す腫瘍（大矢印）とhigh echoを示す腫瘍（小矢印）を認める。

表2. 細菌学的検査成績

入院時動・静脈血培養	<i>Clostridium septicum</i>
剖検時肝壊死組織*	① <i>Clostridium septicum</i>
	② <i>Bacteroides fragilis</i>
	③ <i>Bacteroides ovatus</i>
	④ <i>Serratia marcescens</i>
	⑤ <i>Streptococcus sanguis</i>

*画像診断上ガス腫瘍像を呈していた部位

グラム陽性有芽胞嫌気性菌が分離された。その特徴的な集落形状により *Clostridium septicum* を疑い、岐阜大学医学部付属嫌気性菌実験施設保存の *C. septicum* ATCC12464 を参考菌株として、嫌気性菌の簡易同定キットの一つである ABL Anaerobe Identification system（小林製薬）を用い同定を実施した。その結果、本菌は生化学的性状より *C. septicum* と推定同定された。さらに、本菌の Peptone Yeast Extract Glucose (PYG) 培地での1週間培養後の代謝産物をガスクロマトグラフィーで分析したところ、*C. septicum* の特徴である酪酸と酢酸が確認され、また、本菌の PRAS Chopped meat glucose medium (Scott) での24時間培養菌液のろ液の0.5mlをマウス静脈内に注射したところ、マウスを1時間以内に殺すことができた。以上の結果より、本菌は *C. septicum* と同定された。なお1濃度ディスクを用いる感受性試験成績から、本菌は、アミノ配糖体である Gentamicin を除く、Ampicillin, Piperacillin,

図4. 横行結腸癌：全周性に増殖したBorrmann 2型の進行癌。壊死が著明で潰瘍底部では穿孔を来している。

図5. 横行結腸癌の組織学的所見：a) 壊死巣と癌組織の増殖がみられる。b) 中分化管状腺癌(HE染色, ×100倍)。

Cefazolin, Cefmetazole, Latamoxef, Imipenem, Clindamycin, Erythromycin, Ofloxacin, Fosfomycin, Minocyclineのすべてに非常に感受性であった。

また、剖検時採取された肝の画像診断上ガス腫

図6. 肝の肉眼的所見：肝右葉内に大きな癌転移巣を認め壊死化し、スポンジ様である。さらに両葉に散在性に転移巣を認める。

図7. 肝の組織学的所見：画像診断上ガス腫瘍像を呈した部位。写真左上部から右上部にかけて管状腺癌の増殖がみられ、写真中央部から下部にかけて強い壊死像と気泡腔が観察される（HE染色，×40倍）。

瘤像を呈していた壊死組織より、*C. septicum*を多数分離したが、その外に少数の無芽胞嫌気性菌である*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, および好気性菌である*Serratia marcescens*と*Streptococcus sanguis*も分離された。

主な剖検所見： 横行結腸部に全周性に増殖したBorrmann 2型の進行癌を認め、壊死が著明で潰瘍底部では穿孔をきたしており(図4)、同部を大網が覆っていた。組織学的には粘膜面から漿膜面に達する壊死巣がみられ、非壊死部には中分化管状腺癌の増殖が観察された(図5)。

肝臓は被膜は保たれていたが、両葉に多数の癌転移巣を認めた。断面(図6)では肝の右葉に壊死となった癌転移巣を認め、内容は流動性はなく、

図8. 横行結腸癌壊死組織部のグラム染色像：芽胞を形成するグラム陽性桿菌を認める(グラム染色，×1000倍)。

図9. 肝右葉の気泡腔を有する壊死組織部のグラム染色像：芽胞を形成するグラム陽性桿菌を認める(グラム染色，×1000倍)。

スポンジ様になっていた。同部の組織学的所見(図7)では管状腺癌の浸潤増殖がみられ同時に強い壊死を伴っていた。さらに同部には多数の気泡腔を認めた。剖検により得られた横行結腸癌部壊死組織(図8)および肝右葉の気泡腔を有する壊死組織(図9)のグラム染色を行ったところ芽胞を形成するグラム陽性桿菌の集簇が認められた。剖検診断、1) 横行結腸癌(中分化管状腺癌)、2) 同浸潤転移、肝、3) 菌血症(動、静脈血および肝転移巣から*C. septicum*を検出)、4) 横行結腸癌の穿孔による化膿性腹膜炎。

考 案

本症例は意識障害を主訴として緊急入院し、肝内に画像診断上ガス腫瘍が認められ、入院時の動、

静脈血培養で *C. septicum* による敗血症であると診断された例である。患者は入院後間もなく死亡したが、剖検で横行結腸癌および同肝転移がみられた。ガス腫瘍像を認めた部位は多数の気泡腔を伴った癌壊死巣であり、同部より *C. septicum* が検出された。また横行結腸癌部壊死組織および肝内癌壊死組織に芽胞を形成するグラム陽性桿菌が多数証明された。

ガス壊疽の臨床症状としては四肢または軀幹でのガス産生が一般的であり myonecrosis の型をとることが多い。発病初期には感染した筋肉部痛を訴え、頻脈、熱発を来す。数時間後には myonecrosis の症状が著明となり toxemia の症状がでるが意識障害は来さない。症状が進んだ例では感染を起こした筋肉部に一致した部位の皮膚の変色、浮腫、出血性の Bullae や皮下気腫が特徴的であり、数時間で全身に感染がおよぶとされている²⁾。本症例では体表部には上記のような所見は認められず、ガス産生は肝内の癌転移巣に局限していた。

C. septicum がヒトの腸内に常在しているか否かについては明確にされていない。Furste ら⁵⁾ は腸内常在細菌であり健常人の腸管より分離されると述べているが一方、Drasar ら⁶⁾ は健常人 175 人中 174 人の便中より *Clostridium* 属菌が培養されたが *C. septicum* は分離されなかったと報告している。*C. septicum* は芽胞を形成する死物寄生性、嫌気性ガス産生性グラム陽性桿菌であり⁷⁾、毒素産生能および蛋白分解能をもつグループに属するとされている⁴⁾。

C. septicum 感染症と悪性腫瘍の合併の関係⁵⁾⁷⁾ は Alpern ら³⁾ により最初に報告された。Alpern らは 27 名の *C. septicum* 感染例中 25 例に悪性腫瘍の合併を認め、特にその中の 3 例は *C. septicum* が培養された 1～2 カ月後に消化管の腫瘍の存在が明らかになったとしている。その後 Koransky ら⁸⁾ は血液培養で *C. septicum* が培養された 59 例の症例中 42 例が悪性腫瘍を合併しうち 16 例が白血病、14 例が結腸癌であったと報告している。Katlic ら⁹⁾ も 7 名の *C. septicum* 感染症のすべてが悪性腫瘍を合併しており 4 名が結腸癌、2 名が急性骨髄性白

血病、1 名が乳癌であり、7 名中 6 名が進行性であったとしている。本邦でも Takeyama ら⁴⁾ が結腸癌との合併例を報告している。したがって結腸癌の患者では *C. septicum* 感染症の可能性を考慮にいれる必要があり、また *C. septicum* が血液培養で分離された場合には、潜在的な結腸癌の可能性を考慮する必要がある。また Necrotising enterocolitis との合併も報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。これらの報告は結腸部（特に上行結腸部の報告が多い。）が細菌侵入部であることを示唆しているが、myonecrosis を来す部への感染経路に関しては不明な点が多い³⁾。しかし本症例の場合 *C. septicum* の感染巣は横行結腸癌部と肝内転移巣であり、いずれも癌の壊死部であった。このことは横行結腸から経門脈的に肝に菌が侵入したと考えられる。また肝内では非癌部では *C. septicum* は増殖せず癌転移巣のみで増殖したという事実は Alpern ら³⁾ が推察したように *C. septicum* と腫瘍との親和性を推測させる。Propst ら¹²⁾ は *Clostridium* 属菌と悪性腫瘍の関係について、非病原性の無毒株である *C. butyricum* の芽胞を癌末期患者に注射したところ腫瘍内のみで発芽し腫瘍組織を液化する働きを示したが、正常組織には影響がなかったと報告している。

本症例の最も特徴的な点は臨床的には肝内転移巣で画像診断上ガス腫瘍像を呈したことであり過去の症例報告でも著者らが検索し得たかぎりでは同様な例はない。また臨床細菌学的には血液培養により文献上本邦で初めて *C. septicum* を検出した。*Clostridium* 属菌の発芽には腫瘍の嫌気的解糖作用と死滅組織の低 pH、低い Eh（酸化還元電位）が適しており³⁾、この状態が横行結腸癌肝転移巣で生じたため同部位で *C. septicum* の増殖が起こったものと考えられた。

結 語

横行結腸癌の肝内転移巣に特異的なガス腫瘍像を呈した *Clostridium septicum* 感染症の 1 例を報告した。血液および肝内腫瘍壊死部より *C. septicum* が検出された。同菌は横行結腸癌部より侵入し経門脈的に肝転移巣に到達し、ガス腫瘍像を

呈したと考えられた。

文 献

- 1) 西出和幸, 杉本 侃: ガス生産性感染症 (ガス壊疽). 救急医学 10: 1457, 1986.
- 2) Leung FW, et al: Nontraumatic clostridial myonecrosis: An infectious disease emergency. Ann Emerg Med 10: 312, 1981.
- 3) Alpern RJ, Dowell VR: Clostridium septicum infections and malignancy. JAMA 209: 385, 1965.
- 4) Takeyama M, et al: A case of nontraumatic clostridial gas gangrene occurring in a patient with colon adenocarcinoma, liver cirrhosis, and diabetes mellitus. Acta Pathol Jpn 36: 757, 1986.
- 5) Furste W, et al: Carcinoma of the large intestine and nontraumatic, metastatic, clostridial myonecrosis. Dis Col Rect 29: 899, 1986.
- 6) Drasar BS, et al: Clostridia isolated from feces. J Med Microbiol 9: 63, 1976.
- 7) Collier PE, et al: Nontraumatic clostridium septicum gangrenous myonecrosis. Dis Col Rect 26: 703, 1983.
- 8) Koransky JR, et al: Clostridium septicum bacteremia: Its clinical significance. Amer J Med 66: 63, 1979.
- 9) Katlic MR, et al: Clostridium septicum infection and malignancy. Ann Surg 193: 361, 1981.
- 10) Bignold LP, Harvey HPB: Necrotising enterocolitis associated with invasion by clostridium septicum complicating cyclic neutropaenia. Aust N Z J Med 9: 426, 1979.
- 11) Rifkin GD: Neutropenic enterocolitis and clostridium septicum infection in patients with agranulocytosis. Arch Intern Med 140: 834, 1980.
- 12) Propst A, Möse JR: Die Wirkung apathogener Clostridien auf bösartigen Tumoren. Z Krebsforsch 68: 337, 1966.