

症例報告

胃全摘術後に発症した最重症型偽膜性腸炎の1例

赤崎卓之，辻本広紀，菅澤英一，伊藤 希，平木修一，堀口寛之，野村信介，兼松恭平，山本順司，上野秀樹

防医大誌 (2017) 42 (1) : 27 - 33

要旨：症例は64歳男性。進行胃癌の診断にて開腹胃全摘術を施行した。術後第1病日より発熱，黄色水様便，および腎機能障害を認め，術後第3病日朝に突然の心肺停止を来した。蘇生により心拍は再開し，人工呼吸管理による集中治療を要した。臨床経過から偽膜性腸炎等の感染性腸炎を疑い検査を施行したが，病原微生物を同定することはできなかった。病状は敗血症性ショックから多臓器不全に至り，第5病日に永眠された。剖検では全結腸に偽膜形成が確認され，最重症型偽膜性腸炎と判断した。

索引用語： 偽膜性腸炎 / 胃全摘術 / 予防的抗菌薬

緒 言

偽膜性腸炎 (PMC) は抗菌薬投与等に伴い腸内細菌叢に変化が生じ，病原微生物が増殖あるいは毒素を産生することによって引き起こされる腸管の炎症であり，腸管粘膜に偽膜形成を呈する薬剤関連性腸炎である。本疾患の原因として，偏性嫌気性グラム陽性桿菌であるクロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*: CD) による感染が知られている。

今回，我々は胃全摘術後早期から発熱，水様性下痢を呈し，敗血症性ショック，多臓器不全に至り，術後第5病日に永眠された1例を経験した。剖検時には全結腸に偽膜形成を伴う腸管壁の肥厚を認めたことから，敗血症の原因はPMCと考えられた。

症 例

患者：64歳の男性。

主訴：嚥下困難，体重減少。

現病歴：平成25年4月頃より主訴が出現したため近医を受診した。上部消化管内視鏡検査で4型進行胃癌を指摘されたため，当科に紹介となった。審査腹腔鏡を含む術前検査にて，根治

切除が可能と判断され，手術目的で入院となった。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙 20本×44年，飲酒 ビール 1本 / 日。

家族歴：父 胃癌，母 虚血性心疾患。

身体所見：165 cm，54 kg，その他異常所見を認めなかった。

血液検査所見：CA19-9 320.5 ng/ml と高値を認めた以外に異常所見を認めなかった。

術前画像所見：上部消化管内視鏡検査では，胃体中部から下部にかけて全周性の4型腫瘍を認め，生検にて低分化腺癌が検出された。

上部消化管造影検査では，胃体部から胃角部にかけて全周性に粘膜の粗造と拡張不良を認めた。

造影 CT 検査では，胃体下部から幽門前庭部に全周性の壁肥厚，および内腔の狭小化を認めたが，所属リンパ節転移や遠隔転移を疑わせる所見はなかった。

審査腹腔鏡所見：腫瘍は胃体部から胃角部の小弯側に主座を有し，漿膜面への露出が疑われたが，周辺臓器への直接浸潤は認められなかつ

た。また、明らかな腹膜播種を指摘できず、腹腔洗浄細胞診は陰性であった。

開腹手術所見：肝転移や腹膜播種を疑わせる所見はなかった。第2群リンパ節郭清および脾臓摘出を伴う開腹胃全摘術を施行し、Roux-en-Y法にて再建した。手術時間は228分、出血量は835gであった。

病理組織所見：占居部位：MULD 肉眼分類 p Type:4 大きさ：110×95mm 組織型（一般型）：por2> sig, tub2, tub1 深達度：pT4a 間質浸潤：sci INF:c ly:3 v:1 pN:3b pPM:0（4mm）pDM:0（9mm）pStage IIIC

術後経過：術後経過を図1に示す。予防的抗生薬はCEZ 2g/日を術当日と術後第1病日に投与した。術後第1病日から38℃を超える発熱を認め術後第3病日まで遷延した。また術後第2病日より黄色水様便、および腎機能障害を認めた。原因検索のために胸腹部CT検査を実施したが、胸水と無気肺を認めたものの、腹部に明らかな異常所見は指摘できなかった（図2A）。術後第3病日の朝に突然の心肺停止を来

し、直ちに心肺蘇生が施行され蘇生開始から25分後に心拍再開が確認された。その後、集中治療室へ入室とし人工呼吸管理下に集学的治療を継続した。身体所見上腹部膨満を認め、多量の水様性下痢が持続していたことから抗菌薬関連腸炎の存在を疑い、便培養及びCDトキシン測定を施行したが、いずれも有意な所見は得られなかった。また直腸鏡検査においても偽膜形成等の異常所見は確認できなかった。術後第3病日に施行された胸腹部CT検査では、前日と比較して胸腹水の増量と結腸壁の浮腫状肥厚を認めた（図2B）。臨床的に抗菌薬関連性腸炎を疑い、経鼻胃管からバンコマイシン1.5g/日の投与を開始した。また、腎機能障害に対しては持続血液濾過透析（CHDF）を導入した。集学的治療を継続したが、敗血症性ショックから多臓器不全へと急速に進行し、術後第5病日に永眠された。

剖検所見：大腸全体にわたり偽膜形成を伴う腸管壁の肥厚を認め（図3）、PMCと診断した。病理組織学的に大腸粘膜の壊死組織内には

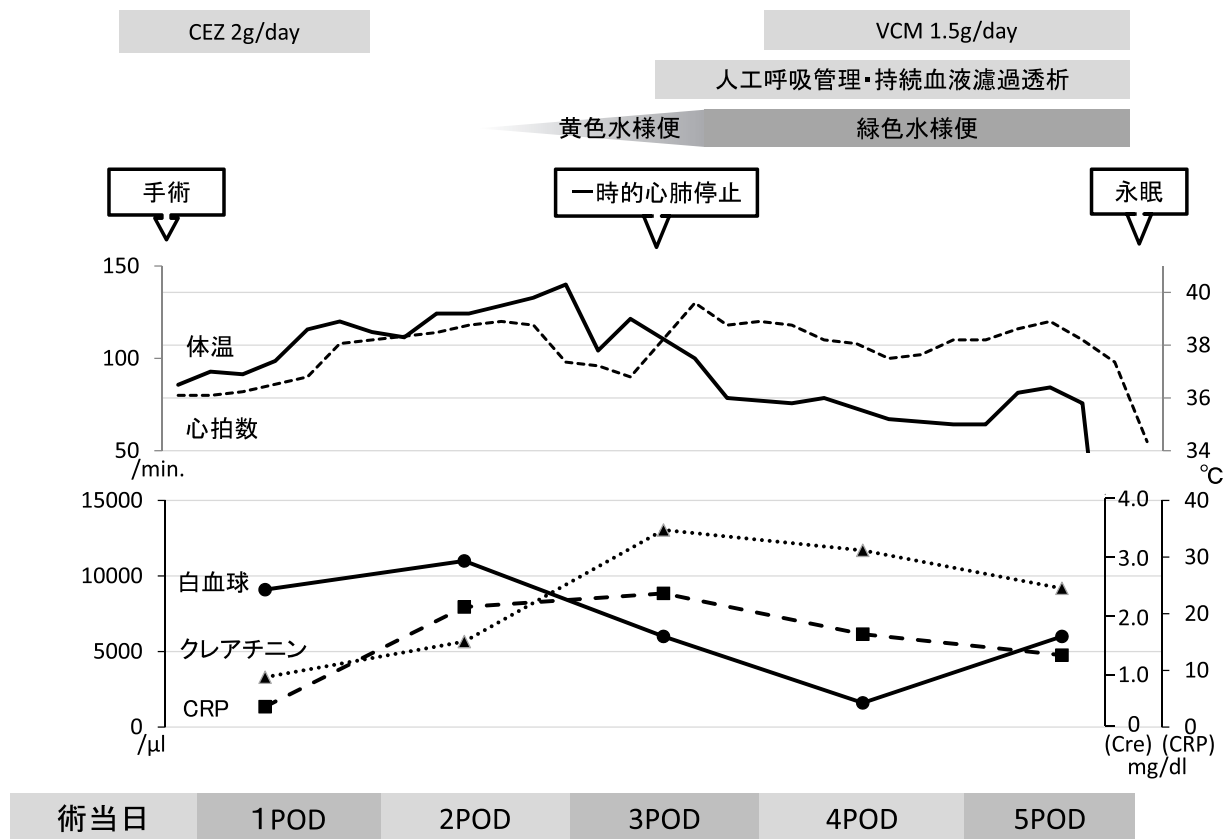


図1. 術後臨床経過

球菌及び桿菌が少数観察されたが、剖検時に再度提出した便培養検査においてはCDあるいは

MRSA等の病原性微生物は同定されず、CDトキシシンも検出されなかった。大腸粘膜表層には

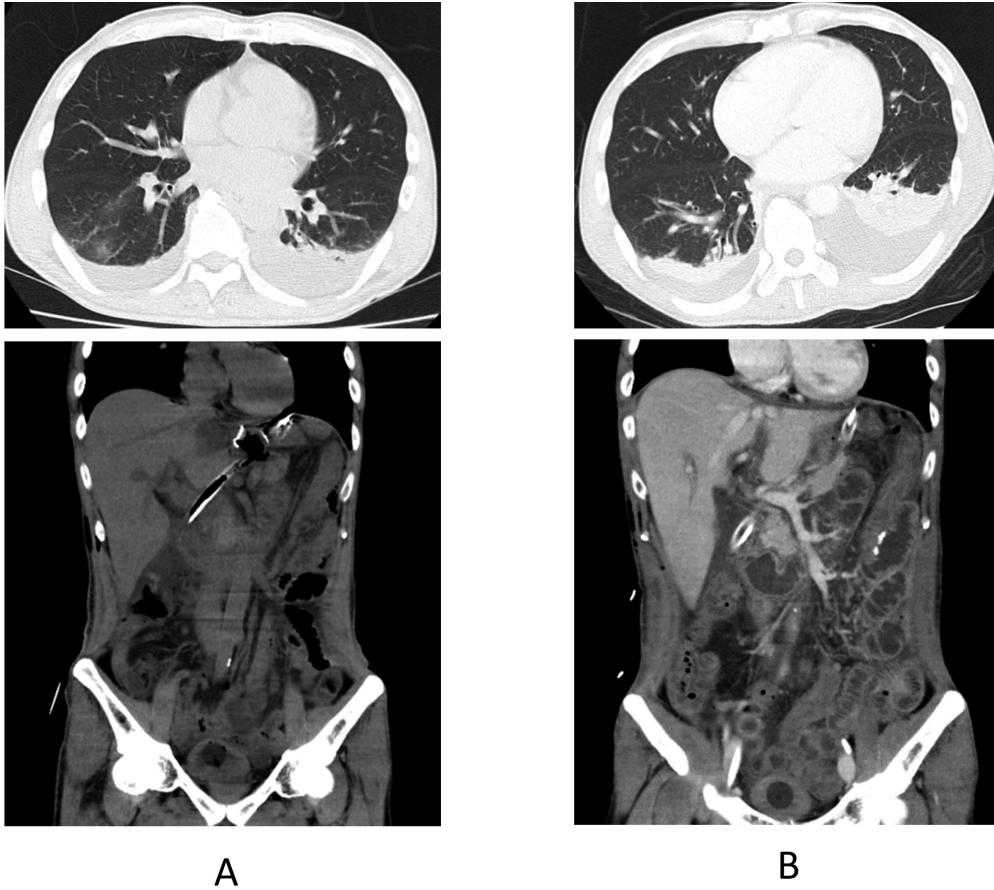


図2. 胸腹骨盤CT所見

第2病日に撮影されたCTでは、左側優位の無気肺及び胸水貯留を認めるものの、腹腔内に感染源となり得る異常所見は指摘できなかった(A)。第3病日、心肺蘇生後に撮影されたCTでは、無気肺及び胸水が軽度増悪傾向であった。また、消化管の壁肥厚及び腸液の貯留が認められたが、術後縫合不全や腹腔内膿瘍を疑わせる所見は明らかでなかった(B)。

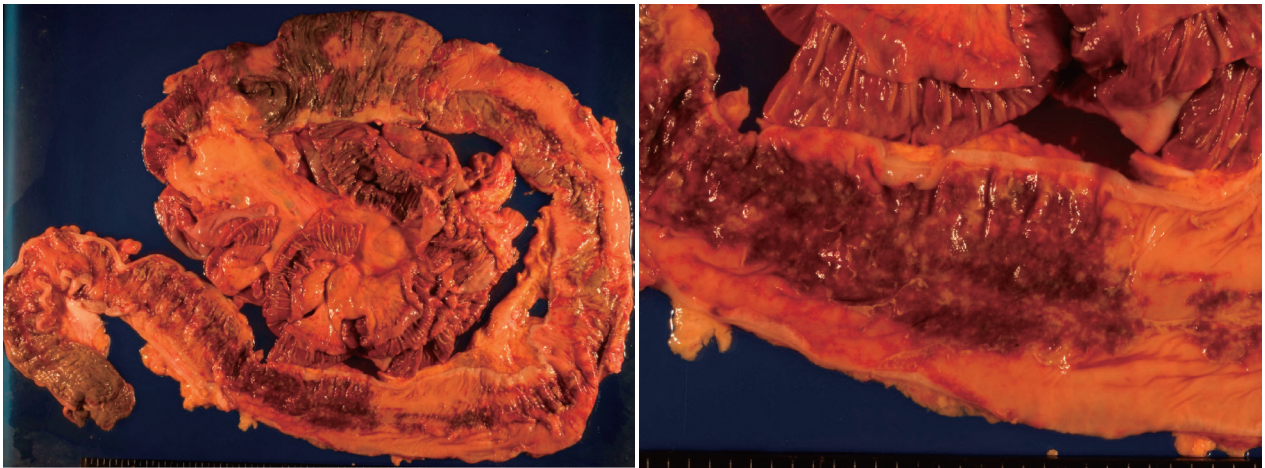


図3. 剖検時の腸管の所見

大腸全体の粘膜組織に壊死性的変化が見られ、特に盲腸、S状結腸から直腸にかけて偽膜形成を伴っており、偽膜性大腸炎の所見である。

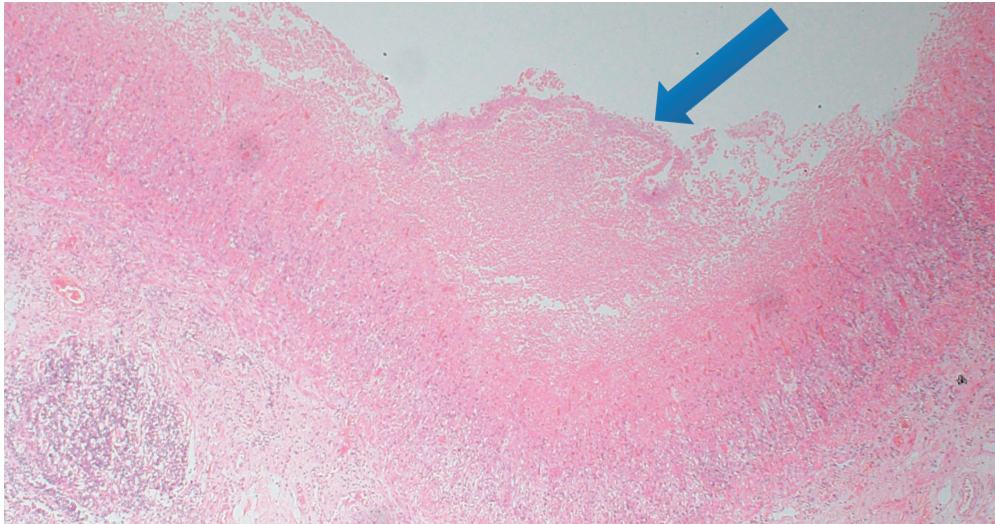


図4. 剖検時の腸管のミクロ所見
大腸全体の粘膜表層にフィブリン析出と壊死組織による偽膜形成が認められた。

フィブリンの析出と壊死組織による偽膜の形成が認められ偽膜性腸炎に矛盾しない所見であった。(図4)

考 察

PMCは抗菌薬や抗腫瘍薬の投与を契機として腸内細菌叢に不均衡が生じ、これらの原因薬剤の影響を受けにくい病原微生物が残存・増殖することで発症すると考えられている。本疾患の大部分はCD感染によって引き起こされることが知られているが、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Klebsiella oxytoca*, *Clostridium innocuum* 等、CD以外の病原微生物がPMCの発症に関与したとの報告も少数存在する¹⁻³⁾。自験例では、CD以外の起因菌が関与した可能性を考慮する必要があるが、臨床経過中及び剖検時に提出された便培養検査において、いずれの病原微生物も検出されておらず、起因菌を同定するに至らなかった。

米国においては2000年から2005年の間に、CD感染症の入院患者数が倍増していることが報告され⁴⁾、2011年には45万3000人のCD感染症が発症し、そのうち2万9300人が死亡したと推測されている⁵⁾。さらにカナダや欧州においても同様の傾向が認められ、CD感染症の発生頻度は世界的に急増していると考えられている^{6, 7)}。

周術期管理における予防的抗菌薬の投与は、術後の手術部位感染のリスクを減少させる一方

で、PMCのリスク因子となり得る。本症例において、胃全摘術時の予防的抗菌薬の投与は、術当日と術後第1病日の2日間のみであったが、術後第2病日には水様性下痢を生じ、術後第3病日には心肺停止に至るという非常に急速かつ重篤な経過を呈した。ただし、本例では胃全摘術施行の7日前に施行された審査腹腔鏡検査の術後にも2日間のCEZ(2g/日)の予防抗菌薬投与が行われており、これがPMCの発症リスクを増加させた可能性も否定できない。また、担癌状態、高齢、胃酸分泌低下等もPMCのリスク因子となることが報告されており⁸⁾、本症例ではこのような原因が複合的に発症に関与した可能性がある。

本症例においても、術後第2病日にはCD感染を念頭に便培養検査とCD毒素検査を実施したが、CD感染を証明するには至らなかった。表1にCD感染症の主な診断検査法を列記した。これら検査法の中で、最も診断精度の高い検査はToxin遺伝子検出法とされており、欧米では最も推奨されているが⁹⁾、本邦では一般臨床の現場には普及していない。Toxin A, B同時検出法は、簡便且つ迅速な診断法であるが、感度が50~90%と不十分であり、本検査が陰性であってもCD感染を否定することはできない^{10, 11)}。自験例では施行しなかったが、近年では1次スクリーニングとして、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ(GDH)検出法が推奨されて

表1. CD感染症の主な診断検査法

検査法	原理	検出対象	利点	欠点
① toxin 遺伝子検出法	核酸増幅法	toxin 遺伝子	感度・特異度共に高く、比較的迅速に診断可能	本邦の一般臨床には普及していない
② toxinA 検出法	酵素免疫測定法	toxinA 抗原	比較的迅速に診断可能	toxinA (-)・B (+) 株検出不能
③ toxinB 検出法	細胞培養法	toxinB 活性	特異度が高い	培養細胞が必要で迅速性に欠く
④ toxinA,B 検出法	酵素測定法	toxinA 及び B 抗原	迅速・簡便	toxinA と B を区別不可感度と陽性的中率が不十分 (50~90%)
⑤ GDH 検出法	酵素免疫測定法	Glutamate dehydrogenase	感度が高く、迅速に診断可能	陽性的中率が不十分 (毒素非産生株も検出)
	ラテックス凝集法			
⑥ 分離培養法	分離培養 + トキシン産生試験	トキシン産生 Clostridium difficile	感度・特異度共に高い	迅速性に欠く保菌者も検出される

表2. CD感染症の重症度分類と推奨治療法

Surawicz, C. M.: Am J Gastroenterol. 108: 478-498, 2013¹²⁾ より引用・改変

重症度	基準	治療
軽症～中等症	下痢を認め、重症・最重症の基準に当てはまらないもの	メトロニダゾール500mgを1日3回、もしくはバンコマイシン125mgを1日4回いずれも経口摂取で10日間
重症	血清 Alb < 3 g/dl に加えて以下のいずれか。 ・WBC > 15000/ μ l ・腹部圧痛	バンコマイシン125mgを1日4回経口摂取で10日間
最重症	以下のいずれか。 ・CD感染症にてICU入室 ・昇圧剤に関わらず血圧低下 ・発熱 > 38.5℃ ・イレウス、または腹部膨満 ・意識変容 ・WBC > 35000/ μ l または < 2000/ μ l 未満 ・血清 Lac > 2.2mmol/l ・臓器不全 (人工呼吸, 腎不全)	バンコマイシン500mgを経口及び経腸投与1日4回かつメトロニダゾール500mgを8時間毎に点滴静注, 手術
再発性	治療完了後8週間以内に再発したCD感染症	メトロニダゾール投与, もしくはバンコマイシンパルス投与

いる⁹⁾。GDHはすべてのCD菌が特異的に産生する酵素で、感度/陰性的中率(85~100%)に優れているとされる¹¹⁾。

Surawiczら¹²⁾が報告した、CD感染症の重症度分類と推奨治療法を表2に示す。この分類に従うと自験例では4項目を満たしており最重症(Severe and complicated disease)に分類される。この場合には、バンコマイシン経口投与(500mg, 1日4回)、メトロニダゾール点滴静注(500mg, 8時間毎)、バンコマイシン注腸投与(500mg/500ml生食, 1日4回)が推奨されている。自験例では、CD感染の確定診断が得られていないものの、術後第4病日にはバンコマイシンの経管投与を開始した。しかし後方視

的には、胃全摘後の麻痺性イレウスの状況での経鼻胃管的な薬剤の注入の有効性は充分でなかったと考えざるを得ない。臨床経過から抗菌薬の変更の可否を判断する時間的余裕はなかったことを鑑みると、より早期のCD感染の治療の開始と慎重なバンコマイシン投与経路の選択が肝要であったと考えられる。

最重症CD感染症の治療法として、手術が重要な選択肢の1つと位置付けられている^{13,14)}。Surawiczら¹²⁾によれば、①昇圧剤投与を要する血圧低下、②敗血症あるいは多臓器不全合併、③精神症状合併、④WBC \geq 50000/ μ l かつ乳酸 \geq 5 mmol/L、⑤5日間の保存的加療に抵抗性であることが手術を考慮すべき状態とし

て示されている。ただし、手術のタイミングや具体的な術式に関して明確な基準はなく、術後死亡率が24~80%と高率であることを考慮する必要もある⁴⁾。上記基準に照らせば自験例でも外科的介入を考慮すべき状態にあったと考えられるが、治療過程ではPMCの確診が得られなかったこと、病勢の進行が急激であったことから、積極的に手術を選択することができなかった。

結 語

胃全摘術後早期に最重症PMCが発症し、結果的に救命できなかった1例を経験した。近年、CD感染症は世界的に増加傾向にあり、欧米で推奨されているToxin遺伝子検出法の導入等、診断の精度向上と迅速化のための方策が望まれる。CD感染の診断精度が十分でない現状では、臨床所見からCD感染を疑った場合には、その感染が証明できなくても、早期より積極的に治療を開始する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 北畑裕司, 中村公紀, 岩橋 誠, 中森幹人, 尾島敏康, 山上裕機: 術後早期に再建胃置回腸のMRSA偽膜性腸炎をきたした食道癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 **72**: 2524-2529, 2011.
- 2) 藤田和恵, 本多宣裕, 栗原武幸, 大場秀夫, 沖本二郎: MRSAによる偽膜性腸炎の1例. 感染症学雑誌 **78**: 905-909, 2004
- 3) 斎藤英胤, 三浦総一郎, 金 真淑, 小松弘一, 沢口健太郎, 渡辺 守, 朝倉 均, 土屋雅春: *Klebsiella oxytoca* 及び *Clostridium innocuum* を検出した偽膜性大腸炎の1例. 日本消化器病学会雑誌 **84**: 909-914, 1987
- 4) Lee, D. Y., Chung, E. L., Guend, H., Whelan, R. L., Wedderburn, R. V., and Rose, K. M.: Predictors of mortality after emergency colectomy for *Clostridium difficile* colitis: an analysis of ACS-NSQIP. *Ann. Surg.* **259**: 148-56, 2014.
- 5) Lessa, F. C., Mu Y., Bamberg, W. M., Beldavs, Z. G., Dumyati, G. K., Dunn, J. R., Farley, M. M., Holzbauer, S. M., Meek, J. I., Phipps, E. C., Wilson, L. E., Winston, L. G., Cohen, J. A., Limbago, B. M., Fridkin, S. K., Gerding, D. N. and McDonald, L. C.: Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States. *N. Engl. J. Med.* **372**: 825-834, 2015.
- 6) Loo, V. G., Poirier, L., Miller, M. A., Oughton, M., Libman, M. D., Michaud, S., Bourgault, A. M., Nguyen, T., Frenette, C., Kelly, M., Vibien, A., Brassard, P., Fenn, S., Dewar, K., Hudson, T. J., Horn, R., Rene, P., Monczak, Y. and Dascal, A.: A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N. Engl. J. Med.* **353**: 2442-2449, 2005.
- 7) Bauer, M. P., Notermans, D. W., van Benthem, B. H., Brazier, J. S., Wilcox, M. H., Rupnik, M., Monnet, D. L., van Dissel, J. T., Kuijper, E. J., Kuijper, E., Coignard, B., Tull, P., the E. S. G. for *C. difficile* (ESGCD), E. member states and the E. C. for D. P. and C. (ECDC), Kelly, C., LaMont, J., Warny, M., Pepin, J., Fang, A., McDonald, L., Killgore, G., Thompson, A., Loo, V., Poirier, L., Miller, M., Rupnik, M., Wilcox, M., Gerding, D., Smith, A., Kuijper, E., van den Berg, R., Debast S., Kuijper, E., Barbut, F., Brazier, J., Barbut, F., Delmee, M., Brazier, J., Bauer, M., Kuijper, E., van Dissel, J., E. S. of C. M. and I. Diseases, Paltansing, S., van den Berg, R., Guseinova, R., Visser, C., van der Vorm, E., Kuijper, E., Bidet, P., Lalande, V., Salauze, B., Kato, H., Kato, N., Watanabe, K., Stubbs, S., Rupnik, M., Gibert, M., Brazier, J., Duerden, B., Popoff, M., Stubbs, S., Brazier, J., Neill, G. O., Duerden, B., Rupnik, M., Avesani, V., Janc, M., von Eichel-Streiber, C., Delmee, M., McDonald, L., Coignard, B., Dubberke, E., Song, X., Horan, T., Kutty, P., the A. H. C. *difficile* S. W. Group, Knaus, W., Draper, E., Wagner, D., Zimmerman, J., Maldonado, G., Greenland, S., Barbut, F., Mastrantonio, P., Delmee, M., Brazier, J., Kuijper, E., Poxton, I., Lyytikäinen, O., Turunen, H., Sund, R., Soes, L., Molbak, K., Strøbaek, S., Soler, P., Nogareda, F., Cano, R., Vonberg, R., Schwab, F., Gastmeier, P., Debast, S., van Leengoed, L., Goorhuis, A., Harmanus, C., Kuijper, E., Bergwerff, A., Goorhuis, A., Bakker, D., Corver, J., Alvarez-Perez, S., Blanco, J., Songer, J., Trinh, H., Killgore, G., Thompson, A., McDonald, L., Limbago, B., Jhung, M., Thompson, A., Killgore, G., Goossens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R., Elseviers, M., E. P. Group, Pépin, J., Routhier, S., Gagnon, S., Brazeau, I., Henrich, T., Krakower, D., Bitton, A., Yokoe, D., Sailhammer, E., Carson, K., Chang, Y., Goorhuis, A., Van der Kooi, T., Vaessen, N., Sundram, F., Guyot, A., Carboo, I., Green, S., Lilaonitkul, M., Scourfield, A., Pepin, J., Alary, M., Valiquette, L., McFarland, L., Elmer, G., Surawicz, C., Moshkowitz, M., Ben-Baruch, E., Kline, Z., Shimoni, Z., Niven, M., and Konikoff, F.: *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet.* **377**: 63-73, 2011.
- 8) Loo, V. G., Bourgault, A. M., Poirier, L., Lamothe, F., Michaud, S., Turgeon, N., Toye, B., Beaudoin, A., Frost, E. H., Gilca, R., Brassard, P., Dendukuri, N., Beliveau, C., Oughton, M., Brukner, I., and Dascal, A.: Host and Pathogen Factors for *Clostridium difficile* Infection and Colonization. *N. Engl. J. Med.* **365**: 1693-1703, 2011.
- 9) Cohen, S. H., Gerding, D. N., Johnson, S., Kelly, C. P., Loo, V. G., McDonald, L. C., Pepin, J., Wilcox, M. H., Society for Healthcare Epidemiology of America, and Infectious Diseases Society of

- America.: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults.: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **31**: 431-455, 2010.
- 10) 杉町光彦, 福富由美子, 宇木 望, 草場耕二, 永沢善三 : *Clostridium difficile* toxin A/B のイムノクロマトグラフィー法および酵素免疫蛍光測定法による検出精度の比較検討. *Sysmex J.* **35** : 29-37, 2013.
- 11) 豊川真弘 : 【クロストリジウム・ディフィシル感染症】クロストリジウム・ディフィシル感染症の検査診断法. 化学療法の領域 **31** : 40-46, 2014.
- 12) Surawicz, C. M., Brandt, L. J., Binion, D. G., Ananthakrishnan, A. N., Curry, S. R., Gilligan, P. H., McFarland, L. V., Mellow, M., and Zuckerbraun, B. S.: Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am. J. Gastroenterol.* **108**: 478-499, 2013.
- 13) 垣内慶彦, 新田泰樹, 赤在義浩, 大原利憲 : 手術にて救命した重症偽膜性腸炎の2例. 日本臨床外科学会雑誌 **74** : 3057-3062, 2013.
- 14) 菅澤英一, 辻本広紀, 間嶋 崇, 帖地憲太郎, 小野 聡, 市倉 隆, 相田真介, 望月英隆 : 大腸亜全摘により septic shock より離脱しえたものの救命不可能であった偽膜性大腸炎の1例. 日本消化器外科学会雑誌 **39** : 111-115, 2006.

A case of severe and complicated pseudomembranous colitis after total gastrectomy

Takayuki AKASAKI, Hironori TSUJIMOTO, Hidekazu SUGASAWA, Nozomi ITO, Shuichi HIRAKI, Hiroyuki HORIGUCHI, Shinsuke NOMURA, Kyohei KANEMATSU, Junji YAMAMOTO and Hideki UENO

J. Natl. Def. Med. Coll. (2017) **42** (1) : 27 – 33

Abstract: A 64-year-old man underwent total gastrectomy after staging laparoscopy for advanced gastric cancer. He developed watery diarrhea, elevated body temperature, and renal dysfunction after the surgery and had a sudden cardiopulmonary arrest on postoperative day 3. He was rescued by immediate cardiopulmonary resuscitation and was treated with continuous intensive care; however, he died from septic shock and progressive multiple organ dysfunction on postoperative day 5. Infectious enteritis, such as pseudomembranous colitis, was suspected to be the cause of sepsis, but it could not be confirmed by bacteriological examination. Pseudomembrane formation in the colorectum was confirmed on autopsy, and the patient was finally diagnosed with pseudomembranous colitis.

Key words: pseudomembranous colitis / gastrectomy / prophylactic antibiotic drags