

## 〔臨床報告〕

## Drug Associated Colitis の 1 例

東京女子医科大学外科 (主任: 織畑秀夫教授)

講師 齋藤 正 光  
サイ トウ マサ ミツ

松村総合病院外科

遠藤健七郎・中條 明夫・星 竹敏  
エンドウケンシチロウ ナカシヨウ アキオ ホシ タケ トシ

(受付 昭和54年9月4日)

## はじめに

抗生物質による治療中に発生する腸炎については、以前より偽膜性腸炎として知られており、中でも Clindamycin や Lincomycin によるものは数多く報告されている。最近では薬剤投与と密接な関連をもつて発生する大腸炎を Drug Associated Colitis あるいは Drug Induced Colitis などと呼んでいるが、最近その1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者: K.W. 48歳男性 (公務員)

主訴: 腹痛・血性便

家族歴・既往歴: 特記事項なし

現病歴: 昭和54年5月15日左側足趾多発性軟骨性外骨腫の手術目的にて某整形外科医院に入院、翌16日同医院にて腰麻下に骨切除術を受ける。5月15日入院時より Ampicillin 1g/日経口投与6日間、および5月16日より Cephalothin 2g/日経静脈投与5日間受ける。5月20日午後6時頃より腹痛を伴う血性便が出現、以後約14回同様の排便をみ、翌21日当科を紹介され入院する。

現症: 体格中等度、栄養良好、血圧154/94mm

Hg, 脈拍108/分, 整, 緊張良好, 体温37.0°C, 眼球結膜・脛結膜異常なし。胸部には理学的異常所見なく、腹部には臍を中心に著明な圧痛と自発痛を認め、Blumberg 徴候(+)であった。

入院時検査成績(表1): 白血球増多, 網状赤血球増加, 血液像で好中球増多, 赤沈促進, CRP 陽性等の異常をみるにすぎない。また腹部単純X

表1 入院時検査成績

RBC	462 × 10 <sup>4</sup>	T-P	6.8g/dl
WBC	12200	α <sub>1</sub> -Gl	5.6%
Ht	43.5%	α <sub>2</sub> -Gl	8.6
Hb	14.2g/dl	β-Gl	11.6
網状赤血球数	19%	γ-Gl	14.7
血小板数	19.9 × 10 <sup>4</sup>	A/G	1.45
血液像		MG	4.2
Eos	0%	TTT	0.2u.
Bas	0.5	ZTT	3.6u.
Mon	6.0	CCLF	(-)
Ly	11.5	GOT	24KU
St	6.5	GPT	17KU
Seg	75.5	Al-P	6KAU
赤 沈	15mm/h	LDH	116wu
	39mm/2h	T-cholest	191mg/dl
尿		Na	137mEq/L
タンパク	(-)	K	3.9mEq/L
糖	(-)	Cl	102mEq/L
アセトン	(-)	Ca	4.2mEq/L
BUN	17mg/dl	ASLO	(-)
Creat	0.9mg/dl	CRP	(+)

Masamitsu SAITO M.D. Dept. of Surgery, Tokyo Women's Medical College (Director: Prof. Hideo ORIHATA) Dept. of Surgery, Matsumura General Hospital, Kenshichiro ENDO, M.D., Akio NAKAJŌ, Taketoshi HOSHI Dept. of Surgery, Matsumura General Hospital: "A Case of Drug Associated Colitis"

\* 現在松村総合病院外科

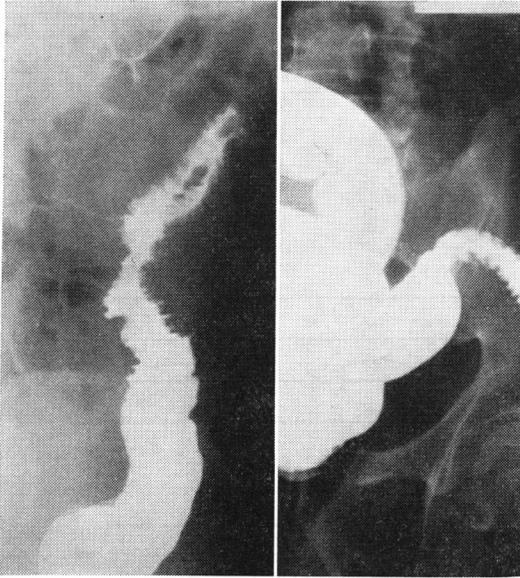


写真1 注腸X線検査所見（半充盈像）S状結腸・下行結腸移行部（写真右），下行結腸・脾彎曲部付近（写真左）

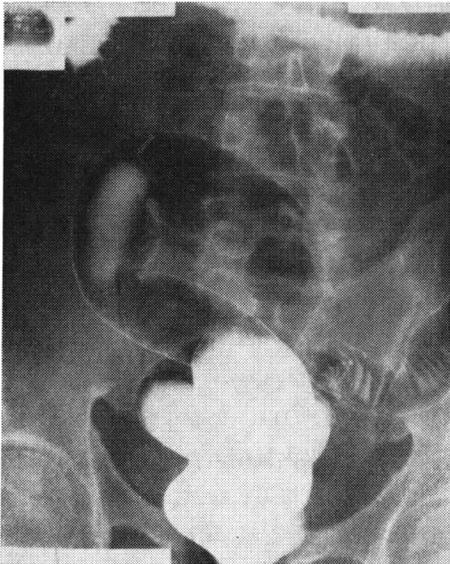


写真2 注腸X線検査所見（二重造影像）

線像には特記すべき異常所見みられない。

**注腸X線検査：**発症後2日目に施行したが、直腸、S状結腸の充盈および二重造影像に異常なく、S状結腸、下行結腸移行部付近より口側の結腸に充盈像で壁の不整・拡張不良の所見を認め、

二重造影像で Haustra の消失を認めた（写真1，2）。

**直腸鏡検査：**発症後1日目（入院時）に行つたが、直腸内に血性便を認めるのみで、肛門より約15cm 口側までの範囲の直腸粘膜に異常を認めなかつた。

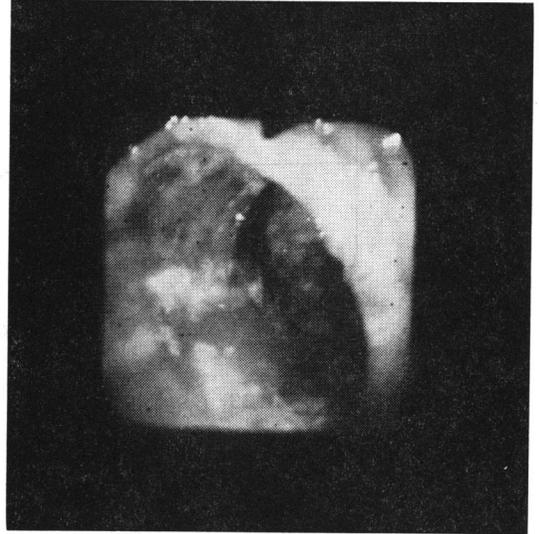


写真3 大腸内視鏡検査所見

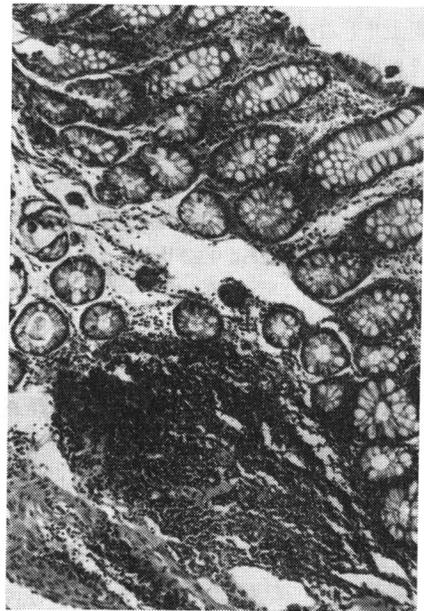


写真4 大腸直視下生検像（HE. 弱拡大）

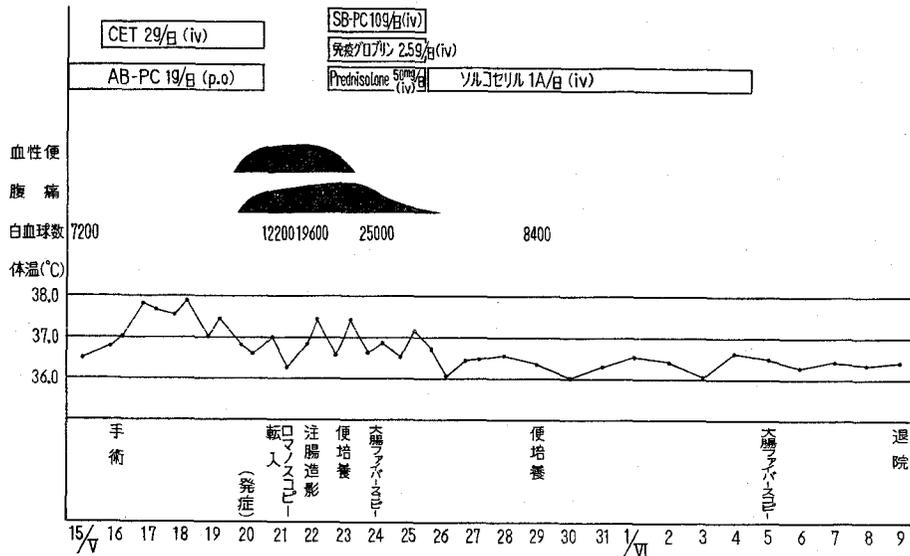


図1 経過

**大腸内視鏡検査(CF-MB3)**: 発症後4日目に施行したが、直腸に異常所見なく、肛門より約40cmのS状結腸(下行結腸移行部付近)にビマン性の発赤を認め、血液と粘液の混じった便が少量認められた(写真3)。疼痛激しいためそれ以上の観察はできなかつた。同部位からの生検組織診では粘膜上皮に殆ど変化がなく、粘膜固有層で軽度炎症性細胞浸潤をみる出血像が認められた(写真4)。

**経過**(図1): 絶食、輸液療法、前医の抗生物質の中止にもかかわらずなお血性便の頻回の排出と、圧痛、Blumberg徴候陽性を伴う腹痛が続くため、発症後3日目よりSB-PC(皮内テスト陰性)、 $\gamma$ -グロブリン、副腎皮質ホルモンの経静脈投与を併用し(3日間のみ)、血性便の排出が消退すると共に腹痛も次第に軽減し、発症後6日目には腹痛の消失をみた。便の細菌培養は経過中2回施行。いずれもKlebsiella(卍)、E. Coli(卍)で、KlebsiellaはAB-PCに耐性を示していた。発症後16日目に2回目の大腸内視鏡検査を施行し、肛門より約50cmの範囲(下行結腸の一部まで)に全く異常所見を認めなかつた。発症後20日目に治癒退院した。

## 考 按

薬剤投与に関連して発生するいわゆる Drug Associated Colitis (DAC) は、特に偽膜性腸炎については古くから報告がみられる<sup>1)</sup>。(なお偽膜形成の有無に関しては、それが単に重症度の差を意味するものかは不明であるが、病理学的に三段階に分類している報告もみられる<sup>2)</sup>)。その原因的薬剤としては Lincomycin, Clindamycin, Tetracycline, Ampicillin, Erythromycin, Cephalixin 等をはじめとして数多くの抗生物質が報告されている<sup>3)~10)</sup>。本例では Cephalothin, Ampicillin の両剤が関与したものと考えられた。

抗生物質による DAC の発生機序としては、①抗生物質による腸内細菌叢の変化や、②抗生物質が大腸粘膜に直接障害を及ぼす場合等が考えられているが<sup>9)11)</sup>、最近組織培養にて Hela 細胞などに対して cytopathic effect を示す toxin を産生する Clostridium difficile の腸管内での異常増殖が認められ、本疾患の原因として注目されている<sup>12)13)14)</sup>。また近年免疫学的検討を加えている報告がみられ<sup>8)15)16)</sup>、宿主側の免疫能や薬剤過敏性も関与している可能性も推測されている。

抗生物質の投与から DAC 発症までの期間は4

～9日であることが多く、経口、非経口を問わず惹起されるという<sup>17)</sup>。DACの臨床像はTedesco<sup>18)</sup>によれば下痢、血便、腹痛、発熱が主要症状で、偽膜形成の有無にかかわらずみられるという。中江ら<sup>10)</sup>は非偽膜例では肉眼的に血便が著明であり、全身状態は良好であるのに対し、偽膜例では血便は著明でなく重篤例が多いとしている。

DACの注腸X線検査所見としては、偽膜形成例では、小円形～楕円形の小隆起状透亮像や粗大鋸歯状～thumb-printing状辺縁像を示すが<sup>5)7)19)</sup>、非偽膜例では非特異的な所見しかえられないという<sup>5)19)</sup>。自験例でも半充盈像で壁の不整、拡張不良、二重造影でHaustraの消失等を認めたにすぎず、診断には次に述べる内視鏡検査が必要となる。

DACの内視鏡検査所見は多種多様であるが、大腸粘膜の浮腫、充血、出血、隆起性黄白色斑点等が挙げられている<sup>4)18)</sup>。検査に当つては早期に、しかも非偽膜例では直腸に病変のみられないことがあるとの指摘もあり<sup>10)20)</sup>、大腸fiberscopeを用いるべきである。自験例でも入院時直腸鏡検査では出血源不明で、大腸fiberscopeによる検査でS状結腸に出血性病変を見出した。診断の時期と共に大腸内視鏡検査の有用性を改めて反省させられた。

便の細菌培養は他の細菌性大腸炎との鑑別に必要であるが、E. ColiやKlebsiellaが検出されることが多く(自験例でも同様の成績であった)。抗生物質による腸内細菌叢の変化ではあるが、本症の原因といいきれないという<sup>20)21)</sup>。近年は前述の如くClostridium difficileが重要な細菌であるといわれている<sup>12)13)14)</sup>。

DACの治療は、関連抗生物質の中止と対症療法で殆どの例は治癒するとされるが、時に副腎皮質ホルモン投与が有効であるとの報告もあり、またClostridium difficileの産生するtoxinの検出された例にはVancomycinの使用が有効であったとの報告もみられる<sup>12)</sup>。自験例では副腎皮質ホルモン、γ-グロブリン製剤、SB-PCの短期間使用と、絶食、輸液等にて臨床像の改善をみた。ま

たDACが急性腹症に極めて酷似するため開腹術を考慮したとの報告もあるが<sup>23)</sup>、自験例でも腹膜炎を考えた時期もあり、早期診断が外科的療法を避ける上で重要なものと考えられた。

#### おわりに

48歳男性で、術後感染症予防のためにCephalothin, Ampicillinの投与を受け、6日目に発症したDrug Associated Colitisの1例を経験し、早期診断には大腸内視鏡検査が必要であり、また早期診断は不要な開腹術を避ける上で重要であったことを痛感した。

拙筆に当り御校閲を賜った織畑秀夫教授に感謝すると共に、病理学的御指導を賜った順天堂大学医学部病理学教室桑原紀之助教授、本例の診療に御協力賜った井刈義憲博士に感謝いたします。

#### 文 献

- 1) Reiner, L. et al.: Arch Pathol 54 39～67 (1952)
- 2) Price, A.B.: J. Clin Path 30 1～12 (1977)
- 3) Scott, A.J. et al.: Lancet 2 1232～1234 (1973)
- 4) Wells, R.F.: Ann Intern Med 81 547～548 (1974)
- 5) Robert, J. et al.: Diagnostic Radiology 111 519～524 (1974)
- 6) 稲松孝思・他: Chemotherapy 24 519～523 (1976)
- 7) 多田正太・他: Gastroenterological Endoscopy 18 770～777 (1976)
- 8) 酒井秀明・他: Progress of Digestive Endoscopy 12 207～210 (1978)
- 9) 吉田佐知子・他: Progress os Digestive Endoscopy 12 211～212 (1978)
- 10) 中江遵義・他: 消化器外科 2 613～615(1979)
- 11) Pittman, F.E. et al.: Arch Intern Med 134 368～372 (1974)
- 12) Rifkin, G.D. et al.: Lancet 2 1103～1107 (1977)
- 13) Larson, H.E. et al.: Lancet 2 1312～1314 (1977)
- 14) Bartlett, J.G. et al.: Gastroenterology 75 778～782 (1978)
- 15) 浪久利彦・他: 日消病会誌 72 50～54 (1975)
- 16) 佐々木道子・他: Gastroenterological Endoscopy 21 208～215 (1979)

- 17) **Tedesco, F.J.:** Am J Dig Dis **20** 295~297 (1975)
  - 18) **Tedesco, F.J.:** Am J Dig Dis **21** 26~32 (1976)
  - 19) **Nolan, D.J. et al.:** Proc Roy Soc Med **69** 621~623 (1976)
  - 20) **戸谷徹造:** 日本臨床 **36** 1308~1309 (1978)
  - 21) **小林 裕:** 臨床と細菌 **5** 265~269 (1978)
  - 22) **Tedesco, F.J. et al.:** Arch Surg **110** 481~484 (1975)
-