

# Endoscopic and Microbiological Study on Antibiotiassociated Diarrhea

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8126">http://hdl.handle.net/2297/8126</a>



## 抗菌剤投与による下痢症に関する研究 — Clostridium difficile 腸炎の大腸内視鏡診断を中心に —

金沢大学医学部内科学第二講座 (主任: 竹田亮祐教授)

稲 松 孝 思

(平成1年5月23日受付)

抗菌剤投与中の下痢例について大腸内視鏡検査, 糞便中 *Clostridium difficile* (*C. difficile*) 及び, その毒素 (ラテックス凝集法による) の検索を行い, 臨床像と対比した. 抗菌剤投与中の下痢例で, *C. difficile* は109/215 (50.7%), 毒素は22/36 (61.1%) に検出された. このうち, 96例で細菌学的検査と大腸内視鏡検査を対比した. 内視鏡的に偽膜性病変を示した全例で *C. difficile* が検出された. 一方, 本菌検出60例のうち, 偽膜性病変を認めたものは51.7%であり, 33.3%は非特異的腸炎像, 10%はほぼ正常であった. *C. difficile* 非検出36例では偽膜性病変を認めた例はなく, 非特異的腸炎33.3%, ほぼ正常30.6%. 抗菌剤投与と直接は関係のない虚血性腸炎, 結腸癌などが36.1%に見られた. *C. difficile* 検出例のうち, 偽膜性大腸炎例は非特異的腸炎例に比して発熱, 白血球増多, 低蛋白血症の程度が重いが, 両群間で *C. difficile* の菌数, 毒素力価に差は見られなかった. 内視鏡像の経過観察, 生検組織像, 剖検例における病変分布の検討などから, *C. difficile* の検出例で, 内視鏡的に偽膜性病変の見られなかった例の中には, 下痢発症早期例, 軽症腸炎例, 偽膜性大腸炎治療過程の例, 不十分な内視鏡検査による偽膜性病変の見落とし例が混在していると思われた. 特に, 左半結腸のみの検査では, 約20%の見落としがあると推定された. 以上の成績から, 抗菌剤投与中に見られる下痢症における *C. difficile* 由来の毒素の病因的役割が確認された. また, 本症診断上の内視鏡の役割について考察した.

---

**Key words** 抗菌剤による腸炎, 偽膜性大腸炎, *Clostridium difficile*, 大腸内視鏡

---

抗菌剤投与に関連してみられる偽膜性大腸炎の発症に *Clostridium difficile* (*C. difficile*) の産生する毒素が重要な役割を果たすことが明らかにされている<sup>10)</sup>. しかし, 抗菌剤投与中に見られる下痢の全てが *C. difficile* によるものではなく, *C. difficile* による腸炎の全てが偽膜性大腸炎の形をとる訳でもない. このため, 臨床診断上の混乱が見られる. この混乱の理由は, 抗菌剤投与中の下痢例の全体像が十分に把握されていないこと, *C. difficile* による腸炎の発症初期, 治療過程, 軽症例の内視鏡像に不明確な点のあること, 経過中の糞便中 *C. difficile* の消長と病態が必ずしも

平行しない例や健康保菌者が存在することなどによる. そこで, 種々の病態における糞便中の *C. difficile* 及びその毒素の保有状況, 抗菌剤投与経過中に下痢がみられ, 偽膜性大腸炎が疑われた症例における糞便中の *C. difficile* 及びその毒素の保有状況と, 大腸内視鏡像, 臨床像との対比, 経過観察, 剖検例の肉眼所見で偽膜性病変を認めた症例の病変分布と発症要因について検討した. さらに, これらの成績をもとに, 抗菌剤投与中の下痢例における *C. difficile* 腸炎の位置付け, *C. difficile* 腸炎の内視鏡像並びに組織像の特徴と経過, 診断上の各検査の役割などについて考察

---

Abbreviations: *C. difficile*, *Clostridium difficile*; CFU, colony forming unit; cmm, cubic millimeter; DIC, disseminated intravascular coagulation; GM, gentamicin; MNZ, metronidazole; MPIP, oxacillin; NFLX, norfloxacin; PIPC, piperacillin; PMC, pseudomembranous colitis; RFP, rifampicin; VCM, vancomycin; WBC, white blood cell

した。

## 材料および方法

### I. 対象患者

東京都老人医療センター（旧称、東京都養育院附属病院）における入院患者で、1979年5月より1985年9月の間に下痢がみられ、その発症に各種抗菌剤投与の関与が疑われた215症例（42～105歳、平均78.4±8.6歳）について糞便中の *C. difficile* の検出を試み、一部の症例では本菌由来の毒素についても検討した。対照として抗菌剤投与中に下痢の見られなかった24症例、抗菌剤が投与されず下痢症状のない29症例についても同様に検索した。

抗菌剤投与中に下痢の見られた215症例のうち、細菌学的検査前後3日以内に大腸内視鏡検査を行った96症例については、内視鏡像、*C. difficile* の有無、臨床像を対比した。検討症例の大部分は高齢者であり、年齢は59歳から95歳、平均78.1±8.3歳であった。症例の基礎疾患は抗菌剤投与の理由となった各種感染症の他に脳血管障害、虚血性心疾患、悪性腫瘍、骨折、慢性肺疾患など的高齢者特有の各種疾患が見られた。

### II. 剖検例の検討

1975年9月～1983年2月の連続剖検例2000例（Y-2001～Y4000）につき、腸管の肉眼所見により斑状～地図状の偽膜性病変の有無を検討した。偽膜性病変の見られた32例につき、病変分布、抗菌剤投与の有無、背景疾患を検討した。これらの32例は53～91歳、平均79.7±7.7歳の男性23例、女性9例であった。基礎疾患として13例に各種悪性腫瘍、10例に肺炎、8例に脳血管障害が見られ、その他にも老年者特有の多様な疾患が見られた。

### III. *C. difficile* の検索

*C. difficile* の検索には患者の糞便を5～10g採取後、半日以内に検査に供したが、培養までの間は4℃に保存した。検体をGAM プイオン（日水、東京）で10段階希釈後、Georgeら<sup>9</sup>の考案による cycloserine-fructose-agar に0.1ml接種し、ガスパック（BBL, U.S.A.）法により2昼夜嫌気培養を行った。培地上の集落の性状、生化学的性状、ガスクロマトグラフィーによる低級脂肪酸産生パターンより<sup>7</sup>、*C. difficile* の同定を行った。菌数はコロニー形成単位（colony forming unit, CFU）で表した。

### IV. *C. difficile* 毒素の検出

糞便中毒素の検出は抗D1毒素（エンテロトキシン）抗体を吸着させたラテックス粒子を用いた凝集反応（三菱化成、横浜、神野氏より提供された）<sup>8,9</sup>により

行った。糞便を0.1M Tris-HCl 緩衝液（pH8.0）により2段階希釈し、ラテックス凝集の見られた最大希釈倍数をもって毒素力価とした。

### V. 大腸内視鏡検査

大腸内視鏡検査は通常の方法によったが、観察範囲は過半数の症例で左半結腸にとどまった。内視鏡所見は、以下の如く分類して記載した<sup>10</sup>。1) 重症偽膜性大腸炎（severe pseudomembranous colitis, severe PMC）、多数の斑状～地図状偽膜性病変をみとめるもの；2) 軽症偽膜性大腸炎（slight PMC）、粘膜の浮腫、発赤、びらんを主体とし、一部にわずかな偽膜性病変をみとめるもの；3) 非特異的腸炎（nonspecific colitis）、粘膜の浮腫、発赤、びらんのみで、偽膜性病変をみとめないもの；4) ほぼ正常（almost normal）、炎症像の不明確なもの；5) その他（others）、腫瘍、縦走潰瘍、憩室などを認め、炎症像があっても、その後の臨床経過などから虚血性腸炎や、放射線性腸炎で説明可能なもの。

### VI. 統計処理

群間の比較は Student's t test, Wilcoxon の順位和検定によった。

## 成 績

### I. 抗菌剤投与、下痢の有無と糞便中の *C. difficile*、毒素保有状況

抗菌剤投与、下痢症状の有無別に、糞便からの *C. difficile* 及びその毒素の検出状況を表1に示した。抗菌剤投与に関連した下痢例の過半数で *C. difficile* が検出されたが、下痢の見られない抗菌剤投与例でも30%、下痢も抗菌剤投与もない例では10%の症例で *C. difficile* が検出された。これに比して、エンテロトキシンの検出率は下痢のある例では *C. difficile* と同様であり、下痢の無い例でも検出率は低いが、少数例で検出された。

### II. 糞便中 *C. difficile* の有無と大腸内視鏡像の対比

下痢の発症に抗菌剤投与の関与が疑われた96例の内視鏡所見ごとに、*C. difficile* の検出状況を表2に示した。*C. difficile* 検出例では、60例中31例（51.7%）に種々の程度の偽膜性病変が見られた。一方、*C. difficile* の検出されなかった63例では、偽膜性病変を認めなかった。

### III. *C. difficile* 検出例の内視鏡的特徴

*C. difficile* 検出例の大腸内視鏡像は表2のように分類できたが、各々について大腸内視鏡像の詳細を述べる。

重症偽膜性大腸炎と分類した症例の典型的な大腸内視

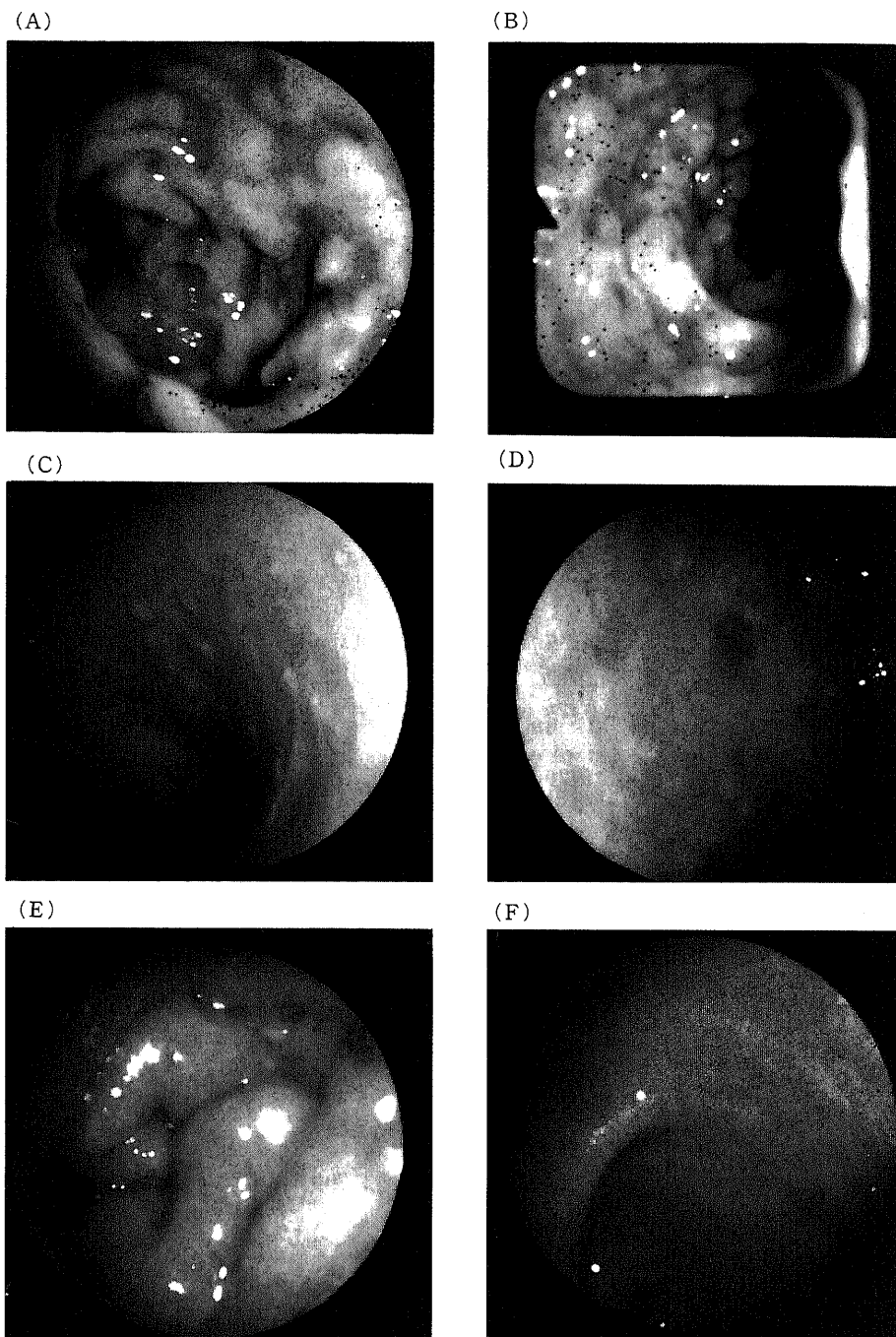


Fig. 1. Endoscopic photographs of colonic mucosa in *C. difficile* colitis in various severities. (A), Typical pseudomembranous plaques which enlarge and coalesce to form large confluent plaques. (B), Typically raised white plaques sized 0.2 to 3mm, which distribute evenly around the colonic wall. (C) and (D), Small numbers of tiny white plaques on the congested and friable mucosa without vascular marking. (E), Marked edema. (F), Granular congested mucosa with impaired vascular marking. In this study, each mucosal changes are classified as follows. (A) and (B), severe pseudomembranous colitis (severe PMC); (C) and (D), slight pseudomembranous colitis (slight PMC); (E) and (F), nonspecific colitis.

鏡像を図1 (A), (B) に示したが、所見は以下のように総括できる。1) 直径0.2~6 mm程度の黄白色、斑状の偽膜斑が全周性にほぼ均等に分布する。重篤例では偽膜斑は融合し地図状の分布を示す。強い炎症像にもかかわらず内腔の拡張性は比較的保たれている。2) 直腸、S字結腸に最も強い病変を見る例が多いが、さらに口側に比較的限局した病変分布を示す症例もある。病変の限局する症例でも、病変の強さは連続的に移行する。3) 小出血の見られる例もあるが(20例中6例)、多くは明らかな出血を認めず、潰瘍形成を見るものほとんどない。軽症偽膜性大腸炎と診断した症例では、図1 (C), (D) の如く、偽膜斑は軽微であり、内視鏡像の主体は、粘膜の充血、浮腫、粗造な粘膜像、血管透見像の消失などであった。非特異的腸炎群では特徴的な粘膜像を欠き、図1 (E), (F) のごとく、浮腫、発赤、充血、粗造な粘膜像、血管透見像の消失などを見るのみであった。

大腸内視鏡所見ごとに、検出された *C. difficile* の菌

数をみると、重症偽膜性大腸炎群では  $10^{5.40 \pm 2.25}$  CFU/g、軽症偽膜性大腸炎群では  $10^{4.68 \pm 2.31}$  CFU/g、非特異的腸炎群では  $10^{5.91 \pm 1.98}$  CFU/g であり、群間の比較では有意差は見られなかった。また、検察時の糞便中毒素力価と内視鏡像にも一定の関係は認められなかった。

#### IV. 病期と大腸内視鏡像

下痢発症から大腸内視鏡で観察するまでの日数と、大腸内視鏡像との関係を表3に示した。重症偽膜性大腸炎と診断された症例では、発症から4日以内の例はなく、5~8日の症例が8例と最も多かった。これに比べ、非特異的腸炎、ほぼ正常群も発症から5~12日の症例が多いが、4日以内の症例が4例見られた。

内視鏡的に経過を観察し得た重症偽膜性大腸炎12例について、治療内容、内視鏡像の推移、治療前後の *C. difficile* 菌数、毒素力価を表4に示した。内視鏡的に偽膜性大腸炎と診断後、8例で下痢原因となった抗菌剤を中止しているが、4例では同時に存在していた

Table 1. Detection of *C. difficile* and its toxin in patients with diarrhea following antimicrobial chemotherapy and in patients without diarrhea

Patient		Detection rate (%) of	
Administration of antibiotics	Occurrence of diarrhea	<i>C. difficile</i>	<i>C. difficile</i> toxin
+	+	109/215 <sup>a)</sup> (50.7)	22/36 (61.1)
+	-	8/24 (33.3)	2/18 (11.1)
-	-	3/29 (10.3)	1/18 (5.6)

a) Number of positive cases/number of cases tested.

Table 2. Colonoscopic findings and detection of fecal *C. difficile* in cases with antibiotic-associated diarrhea

Colonoscopic finding	Number of cases examined	Number of cases of <i>C. difficile</i> -	
		Positive	Negative
Severe PMC <sup>a)</sup>	20	20	0
Slight PMC	11	11	0
Nonspecific colitis	32	20	12
Others			
Colon cancer	2	1	1
Ischemic colitis	10	2	8
Diverticulosis	2	0	2
Radiation colitis	1	0	1
Ulcerative colitis	1	0	1

a) Pseudomembranous colitis.

他の感染症に対して各種抗菌剤の投与が行われている。12例ではバンコマイシン (vancomycin, VCM) またはメトロニダゾール (metronidazole, MNZ) の経口投与を行った。治療開始後7日目以降に偽膜性病変を確認出来た例は、当初、偽膜斑が地図状に癒合した高度の偽膜性病変を認めた2例のみであるが、経過中急速に偽膜斑の縮小、炎症所見の改善が見られた。また、治癒過程で、微小な偽膜斑の散在(図1(D))や、粘膜の充血、浮腫などの非特異的な炎症像が確認された。並存する感染症のため、抗菌剤投与を中止出来なかった4例では、治療開始後13~20日目でも非特異的な炎症像が見られたが、VCM, MNZのみを投与した7例では、2週間以内に粘膜像の正常化したものが3例、僅かの非特異的な炎症像のみを残すものが4例であった。

治療前後で糞便中の *C. difficile* を検討した11例中

6例は菌が消失し、4例は著しい菌数の減少が見られた。腸炎治癒後も *C. difficile* が残存していた例は、いづれも VCM, MNZ 以外の抗菌剤の投与を受けていた。毒素は6例で検索できたが、いづれも治癒期には消失した。

#### V. *C. difficile* 検出例の生検組織像

下痢発症5日以内に観察し得た4例に共通して見られた生検組織像は、表層・腺管上皮の膨化変性と剝離、杯細胞の減少、粘膜固有層の好中球浸潤、種々の程度の間質浮腫、小出血などであった。2例では表層の粘膜上皮直下にフィブリンの析出が見られた(図2(A))。

偽膜性病変の観察された例は、下痢発症後7日目前後の例が大半であるが、生検組織像の特徴として、表層上皮の脱落、腺管上皮の膨化変性、脱落壊死した腺管を収める陰窩、陰窩の拡張、フィブリンの析出、高

Table 3. Colonoscopic findings and days from onset of diarrhea to the colonoscopic observation

Colonoscopic finding	Number of cases observed	Number of cases					
		Days from onset of diarrhea to the colonoscopic observation					
		1-4	5-8	9-12	13-16	17-20	21-50
Severe PMC	20	0	8	2	2	4	4
Slight PMC	11	1	2	1	2	1	4
Nonspecific colitis and almost normal	26	4	6	7	2	3	4

Table 4. Colonoscopic findings on the therapeutic course of *C. difficile* colitis

Case	Therapy <sup>d</sup>	Colonoscopic findings <sup>a</sup>																Number of <i>C. difficile</i> (Log CFU/g)		<i>C. difficile</i> toxin titer <sup>f</sup>	
		Days from start of the therapy																Before <sup>e</sup>	After <sup>e</sup>	Before <sup>e</sup>	After <sup>e</sup>
Name	Sex <sup>b</sup>	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28					
S.Y.	F	B															4.7	NT <sup>g</sup>	NT	NT	
Y.Y.	F	VCM (GM)	A		B		C					D					5.9	1.8	NT	NT	
K.H.	M	VCM (PIPC)	B										D		D		7.7	8.5	NT	NT	
H.T.	F	VCM (MIPIC)	B											D			7.9	5.8	NT	NT	
K.S.	M	VCM (NFLX)	B												D		7.3	3.3	×1	-	
Y.N.	M	VCM	A		B							D					5.0	<1	NT	NT	
Y.S.	F	VCM	B			D											5.5	<1	NT	NT	
I.M.	M	VCM	B			D											6.3	<1	×2	-	
S.A.	M	VCM	B			N											6.6	2.0	×2	-	
C.M.	F	VCM	B									N					3.5	<1	×1	-	
Y.W.	F	VCM	B			D											7.4	<1	×4	-	
M.S.	M	MNZ	C									N					2.1	<1	×1	-	

a) A, severe PMC with fused pseudomembrane; B, severe PMC with patchy pseudomembrane; C, slight PMC with patchy pseudomembrane; D, nonspecific colitis; N, almost normal.

b) F, female; M, male.

c) Antibiotic in parenthesis is administered for concomitant infections other than the colitis. VCM, vancomycin; GM, gentamicin; PIPC, piperacillin; NFLX, norfloxacin; MNZ, metronidazole.

d) Before therapy.

e) After therapy.

f) The reciprocal of the highest fecal dilution resulting in positive latex agglutination reaction.

g) Not tested.

度の好中球浸潤、壊死組織、フィブリン、変性した好中球などからなる火炎状の偽膜の形成を特徴とした(図2(B), (C)). 重症例では、粘膜表層の脱落が高度で、腺管上皮が脱落し、拡張した陰窩の輪郭がみられたが(図2(B), (C)), 粘膜筋板に炎症の及んだ例はなかった。

治癒期の観察例では浮腫の強い例が多く、再生上皮、少数の円形細胞浸潤、好酸球浸潤、組織球などが観察された(図2(D)). 一部の症例で腺管の配列異常が見られた(図2(D)).

いづれの時期にも、間質の軽度の出血・うっ血が観察された例があったが、虚血性腸炎で見られるような高度なものはなく、病期と一定の関係は見られなかつ

た。

内視鏡的に偽膜性病変を認めなかった症例の生検組織像は、軽度の表層びらん、粘膜上皮下の浮腫、細胞浸潤が主体であり、偽膜形成を見ないこと、炎症の程度の差以外は偽膜のある例の生検像と本質的な差はなかった。

#### VI. 原因薬剤と内視鏡像

*C. difficile* が検出された症例について、偽膜性病変の有無と、下痢発症時の投与抗菌剤の種類を表5に示した。*C. difficile* 腸炎の原因薬として、セフェム系抗生剤が35症例と最も多かったが、このうちの20例(57%)で偽膜性病変が観察された。一方、ペニシリン系抗生剤投与例では、17例中5例(29%)でのみ偽膜性

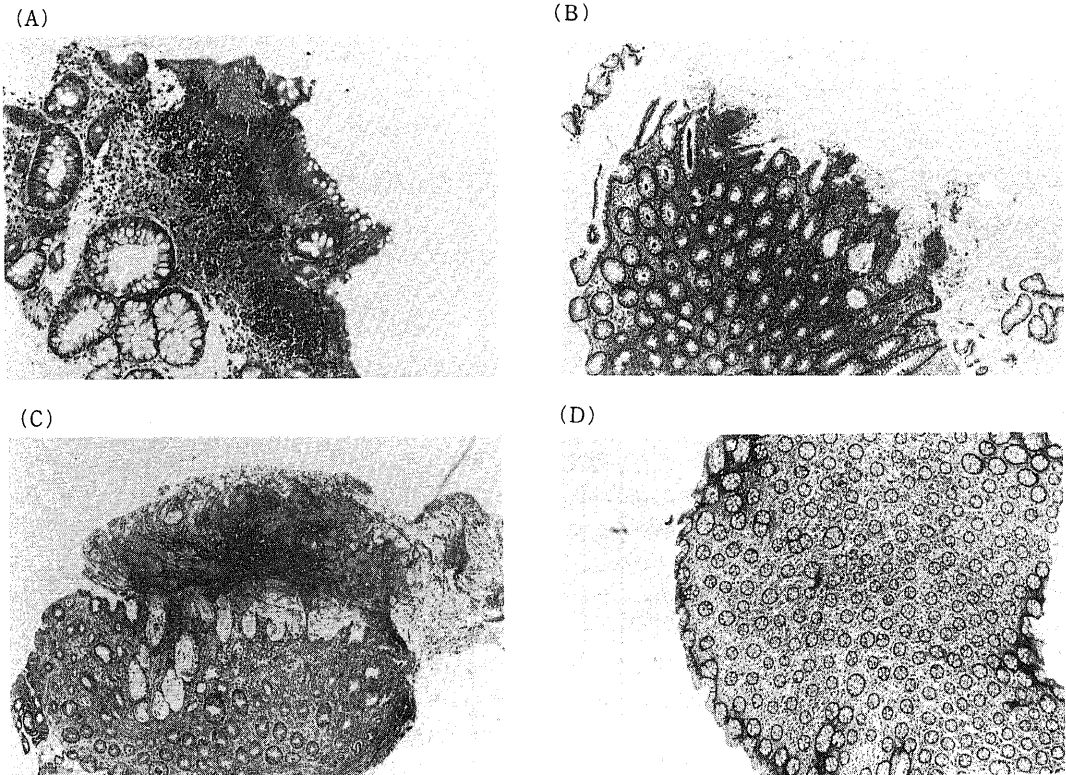


Fig. 2. Microscopic appearances of biopsied colonic mucosa of *C. difficile* colitis on various stages. (A) Colonic mucosa on 3 days after the onset of diarrhea. Submucosal infiltration of granulocytes and accumulation of fibrin, and dilatation of crypts are shown (Hematoxylin and Eosin stain. Original magnification,  $\times 100$ ). (B), Small pseudomembranes on the erosive mucosa. Degenerated epithels inside the crypts, infiltrated neutrophils are seen (Hematoxylin and Eosin stain. Original magnification,  $\times 40$ ). (C), Large pseudomembrane attached tightly on the markedly necrotic mucosa with residual ghost-like outline of the superficial necrotic cryptic mucosa (Hematoxylin and Eosin stain. Original magnification,  $\times 40$ ). (D), Typical appearance of colonic mucosa on healing stage. Regenerating clear distorted crypts are seen in edematous submucosa (Hematoxylin and Eosin stain. Original magnification,  $\times 40$ ).



病変が見られた。

#### VII. *C. difficile* 検出例の内視鏡像と臨床像の対比

*C. difficile* の検出された下痢例について、偽膜性病変の有無と腸炎極期の体温、白血球 (white blood cell, WBC) 数、血清総蛋白の関係を図3に示した。発熱については、t 検定で両群間に有意差は見られなかったが ( $p > 0.1$ )、偽膜性病変の見られた群で発熱の程度が強い傾向が見られた。末梢血白血球数は、Wilcoxon の順位検定で有意 ( $p < 0.05$ ) に偽膜性病変のある群で高値を示した。血清総蛋白は、偽膜性病変のある群では t 検定で有意に ( $p < 0.05$ ) 低値を示し

た。

#### VIII. *C. difficile* 非検出例の検討

大腸内視鏡像と対比し得た *C. difficile* 非検出下痢例38例中、糞便培養時すでに、VCM や MNZ を投与されていた例以外には、偽膜性病変を呈した例はなかった。非特異的腸炎が12例で、このうち2例の組織像を検討できたが、浮腫、軽度のびらん、上皮下の細胞浸潤等を認めるのみであった。ほぼ正常な粘膜像を呈するものは11例であった。13例では、抗菌剤投与とは無関係と思われる虚血性腸炎などの各種大腸疾患が発見された。

Table 5. Antibiotics contributed to *C. difficile* colitis in 58 cases

Antibiotic	Total number of cases	Number of cases	
		PMC	non-PMC
Penicillin	17	5	12
Cephem			
1st generation	19	13	6
2nd generation	6	3	3
3rd generation	10	4	6
Lincosamide, rifampicin	3	3	0
Aminoglycoside	2	0	2
Tetracycline	2	2	0
Pyridone carboxylic acid	1	1	0

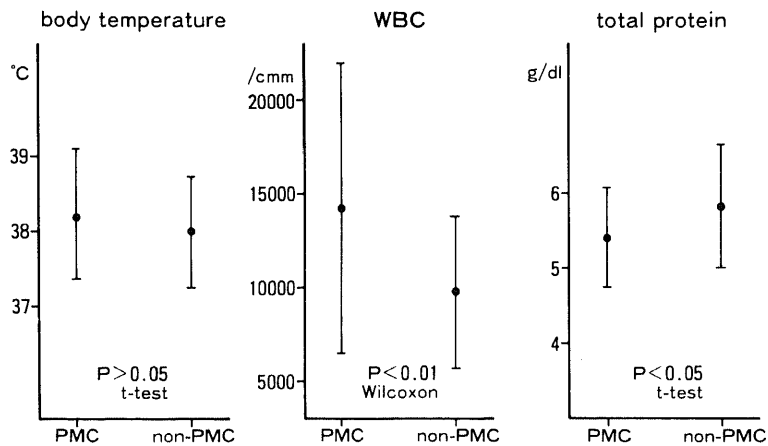


Fig. 3. Body temperature, white blood cell count and serum total protein in patients with *C. difficile* colitis with and without pseudomembranous mucosal changes. PMC, *C. difficile* colitis with colonoscopic pseudomembranous mucosal change; non-PMC, those without pseudomembranous mucosal change, which include nonspecific colitis and almost normal; WBC, white blood cell; cmm, cubic millimeter.

Table 6. Distribution of pseudomembranous mucosal changes in 32 autopsy cases

Site	Presence (%) of pseudomembrane	Cumulative percentage
Rectum	17/30 <sup>a)</sup> * (56.7)	56.7
Sigmoid colon	19/30 * (63.3)	80.0
Descending colon	16/30 * (53.3)	83.3
Transverse colon	15/32 (46.9)	93.8
Ascending colon	11/31 * (35.5)	96.9
Caecum	13/31 * (41.9)	100
Ileum	1/32 ( 3.1)	100

a) Number of pseudomembrane-positive cases/number of cases examined.  
 \* Each part of intestine had been resected operatively in 1 or 2 cases.

Table 7. Predisposing factors of PMC in 32 autopsy cases

Predisposing factor	Number of cases
Antibiotics	32
Obstruction	
Constipation	16
Ileus	5
Ishcemia	
DIC <sup>a)</sup>	13
Shock	8
Laparotomy	3
Renal failure	2

a) Disseminated intravascular coagulation.

これら32例に見られた偽膜性大腸炎の、従来指摘されてきた発症要因<sup>10,12)</sup>の有無を表7に示した。腸管の虚血、腸管内容のうっ滞を示す例が多かった。

考 察

Larson ら<sup>1)</sup>, Rifkin ら<sup>2)</sup>, George ら<sup>3)</sup>により、抗菌剤投与に伴う偽膜性大腸炎の発症に *C. difficile* の産生する毒素が関与している可能性が指摘されて以来、多くの研究報告が出され、本症の概略が明らかにされてきた。今回の多数例の検討成績でも、内視鏡的に偽膜性病変の見られた例では全例に本菌が検出され、VCM や MNZ の経口投与により、多くの症例で数日のうちに下痢は消褪し、内視鏡的にも偽膜性病変は消失、糞便中の *C. difficile* の減少や、その毒素の消失が観察された。諸家の報告<sup>10,14)</sup>と同様であり、偽膜性大腸炎の発症に *C. difficile* の産生する毒素が関与していることを示す成績であった。

しかし、今回の検討でもみられたように、抗菌剤投与中の下痢例で、内視鏡的に非特異的腸炎または、ほぼ正常であっても、54%の例で糞便中に *C. difficile* が検出された。これらの、*C. difficile* が検出されても内視鏡的に偽膜斑を見ない例の生検組織像は、特異性を欠く炎症所見であるが、偽膜性病変を認めない点以外は偽膜性大腸炎例と本質的な差はなかった。臨床徴候を偽膜性病変を認めた例と比較すると、発熱、白血球増多などの全身性の炎症反応はやや軽く、低蛋白血症に陥る程度も軽かった。すなわち、*C. difficile* による腸炎の軽症型と見なすことが出来る。

Gebhard ら<sup>15)</sup>は偽膜性大腸炎の発症早期の内視鏡所見として、微小な偽膜斑の存在を指摘している。今回の著書の成績でも、下痢発症4日以内の内視鏡観察例では、5例中1例でこの様な微小な偽膜斑が観察され

IX. 剖検例における偽膜性病変の分布と発症要因  
 連続剖検例2000例中32例(1.6%)で、斑状~地図状の偽膜性病変が見られた。全例、死亡前に抗菌剤の投与が行われていた。22例では生前に下痢症状が見られ、このうち4例は糞便検査で *C. difficile* が検出されていた。10例では生前に下痢症状は見られず、このうち2例はイレウス症状を呈していた。

これらの症例の病変分布は、全結腸に及ぶもの5例、右半結腸に限局するもの5例、左半結腸に限局するもの10例で、他の12例はスキップ状に左右結腸に病変が見られた。回腸に偽膜性病変を認めたものは、開腹手術後に横行結腸の癒着による狭窄を来し、イレウスに陥った1例のみであった。

大腸の各々の部位ごとに、偽膜性病変を認めた割合を表6に示した。横行結腸より口側にのみ偽膜性病変を認めた例は、16.6%であった。偽膜性病変が右半結腸に限局していた5例のうち3例はイレウスの症例であり、他の2例も下痢程度の軽い例であった。

た。しかし、4例では微小な偽膜性病変も見られず、生検組織像も非特異的な炎症所見を示すのみであった。また、微小な偽膜斑（軽症偽膜性大腸炎に分類した）は11例中8例では発症後9日以降にも観察され、経過観察例の治癒過程でも見られた。すなわち、このような微小な偽膜斑は偽膜性大腸炎の初期像と言うよりも、程度の軽い偽膜性病変と見なすべきと思われる。また、偽膜性大腸炎の初期像としては、粘膜表層の非特異的腸炎像がより本質的と言えよう。

また、偽膜性大腸炎の治癒過程を観察した例で、生検組織像では再生像が明らかでも、内視鏡的には非特異的腸炎としか言い様のない像が見られた例もある。すなわち、内視鏡的に偽膜性病変を認めなかった例の中には、*C. difficile* による腸炎の軽症型、偽膜性大腸炎の初期像、偽膜性大腸炎の治癒過程の例が混在している可能性がある。さらに、*C. difficile* の関与しない抗菌剤による腸炎、たまたま合併した抗菌剤の直接関与しない腸炎、右半結腸を主病変とし、不十分な大腸内視鏡検査による微小な偽膜斑の見落とし例、などの多様な病態が含まれている可能性がある。

抗菌剤非投与例の約10%でも糞便中に *C. difficile* が検出された。Nakamura ら<sup>10)</sup>の報告でも、抗菌剤非投与高齢者の6.4%で本菌が検出されており、欧米の報告<sup>11)12)</sup>よりも健康保菌者の頻度が高い。人種差、食事差などが考えられる。下痢症状のない抗菌剤投与例の *C. difficile* 検出率は約30%であった。現在の培養法の *C. difficile* 検出感度が  $10^1$  CFU/g 程度であることから、抗菌剤投与により、元来は菌数が検出限界以下であった保菌者で本菌が検出されるようになった可能性がある。このような *C. difficile* 保菌者に特定の抗菌剤が投与されることにより、本菌の増殖が起こり、種々の条件下で大量の毒素を産生し、腸炎を発症してくるものと思われる。

以上のことから糞便中に *C. difficile* が検出される例の中には、健康保菌者、抗菌剤投与により *C. difficile* の増加をみるも下痢発症に至らない例、下痢を発症するが軽度の炎症にとどまる例、重篤な偽膜性大腸炎例、などの幅広い病態が含まれていると言える。

下痢発症時の投与抗菌剤の集計で注目されるのは、ペニシリン剤によるものに非特異的腸炎にとどまる例が多く、中止直後に発症する例が散見されたことである。また、VCM を投与しても、下痢原因となった抗菌剤の全身投与を中止できなかった例で、治癒が遅延する傾向が見られた。剖検例の検討では、ショックや血管内凝固症候群などの腸管の循環障害を示唆する病

態や、便秘、イレウス、結腸癌等の腸内容のうっ滞が背景にある症例が多くみられた。また、偽膜性大腸炎の発症が高齢者に多いことが指摘されている。これらの事実は、*C. difficile* の異常増殖、毒素産生、下痢の発症から偽膜性大腸炎へ進展する一連の過程に対して、*C. difficile* そのものに対する抗菌剤の影響のみならず、常在菌叢を構成する他の菌種に対する抗菌剤の影響<sup>13)19)</sup>、宿主側の諸条件<sup>10)21)22)</sup>が複雑に関与していることを窺わせる。

抗菌剤投与中に下痢がみられたが、糞便中に *C. difficile* が検出されなかった38例のうち、23例では大腸内視鏡的に炎症性浮腫や充血、粗造な粘膜像を認めるのみか、殆ど異常が見られなかった。*C. difficile* 無関与例の下痢発症機序は不明と言わざるを得ないが、少なくとも、*C. difficile* が関与しない偽膜性大腸炎は極めて稀なものと言える。*C. difficile* 非検出例のうち13例では虚血性腸炎、結腸癌、憩室病等と診断された。これらの症例では下痢の発症が抗菌剤投与によるものであるか、これらの疾患による下痢が見られた時期に、たまたま抗菌剤が投与されていたに過ぎないのか判断としない。しかし、少なくとも *C. difficile* の関与しない下痢症であったと言える。抗菌剤投与中の下痢例にはこのような症例が混在してくる訳であり、診断上の大腸内視鏡検査の重要性を指摘できる。

剖検例の検討で見られるごとく、腸管の虚血自体が *C. difficile* 腸炎の重症化要因と目される。多田ら<sup>20)</sup>は、偽膜性大腸炎例の粘膜血流量を経時的に測定し、急性期に血流量の減少が見られることを指摘している。血流減少が偽膜性大腸炎の原因であるのか、結果であるのか判断としないが、このような腸管虚血の誘因に抗菌剤の関与している可能性も否定は出来ず、今後更に検討が必要な点であろう。

抗菌剤による下痢症の診断上、大腸内視鏡、糞便中の *C. difficile* とその毒素の検索が重要であるが、全身状態の悪い患者における検査上のリスク、細菌学的検査に特殊な培養条件を要することなどにより、これらの検査がどこでも容易になされるわけではない。また、各々の検査の意味は異なり、それぞれ診断的に一長一短がある。今回の検討では、抗菌剤投与中の下痢患者に、大腸内視鏡検査で偽膜性病変を認めれば、*C. difficile* 腸炎であることがほぼ確実であることが実証された。その内視鏡的特徴については成績の中に述べたが、虚血性腸炎や潰瘍性大腸炎などの鑑別が重要と言える。

剖検例の偽膜性病変の分布は Pesce ら<sup>20)</sup>と類似した成績であるが、内視鏡検査の深部到達度ごとに偽膜性

病変を見出す頻度を推定してみた。直腸のみの観察では56.7%、S字結腸まででは80%、下行結腸まででは83.3%、横行結腸まででは93.8%の症例で診断可能と言うことになる。Tedesco<sup>28)</sup>はS字結腸までの観察では偽膜性病変の見落とされる例のあることを警告しており、Seppäläら<sup>29)</sup>は少数例の検討ながら、直腸のみの観察では過半数が見落とされると述べている。今回の成績からも納得できる見解である。

以上のことから、抗菌剤投与中の下痢症の診断における大腸内視鏡の有用性として以下の点が指摘できる。1) 機器、術者さえあれば何処でも実施可能である。2) 緊急検査として有用で、抗菌剤投与関連の下痢例で偽膜性病変が見られれば、*C. difficile* 腸炎の重症型と考えて大過ない。3) 偽膜性大腸炎の重症度判定、治癒判定に有用である。4) 大腸の他疾患との鑑別が可能である。

細菌学的検査は、下痢の発症に *C. difficile* が関与していることを証明する重要な検査である。糞便中の *C. difficile* 定量培養で、 $10^5 \sim 10^7$  CFU/g 検出されれば、*C. difficile* 腸炎の可能性が高いが、菌数と重症度との間には明らかな相関は見られず、治癒期にも検出される例や、健康保菌者の存在が検査成績の評価を難しくしている。毒素の定量は病態を最も反映すると考えられるが<sup>27,28)</sup>、従来からの毒素活性を見る方法、すなわち、培養細胞に対する細胞変性効果の観察によるサイトトキシン活性の測定や、腸管ループテストによるエンテロトキシン活性の測定は、煩雑で臨床的には応用できない。今回用いたラテックス凝集反応による毒素抗原力価の測定<sup>30)</sup>は、簡便で迅速性に優れているが、重症度との相関が見られず、まれに下痢の見られない症例でも検出された。本測定法については、エンテロトキシン抗原特異性に疑問を呈する見解<sup>29,30)</sup>もあり、更に検討が必要と思われる。しかし、治癒期に *C. difficile* が検出される例でも、ラテックス凝集の見られない例が大部分であり、下痢の有無との相関は *C. difficile* の検出よりも優れている。手技の簡便性、結果判明の迅速性を考慮すると、臨床的には有用性の高い検査と言えよう。

## 結 論

抗菌剤投与中の下痢について、糞便中の *C. difficile* および、ラテックス凝集法による毒素の検索を行い、大腸内視鏡像、生検組織像と対比した。また、剖検例について偽膜性病変の分布、背景疾患を検討し、以下の結論を得た。

1. 抗菌剤投与中に見られた偽膜性大腸炎は、ほと

んどが *C. difficile* による腸炎であった。

2. *C. difficile* による腸炎の重症型は偽膜性大腸炎の形をとり、軽症型は非特異的腸炎ないしは内視鏡的に捉えられない程度の病変しか示さなかった。

3. 抗菌剤投与中の下痢症例の中には、*C. difficile* の関与しない症例があるが、偽膜性病変を示す例は稀であった。

4. 抗菌剤投与経過中の下痢発症例の中には他の原因による下痢例が混在しており、鑑別上注意を要した。

5. *C. difficile* 腸炎の急性期は非特異的腸炎または微小な偽膜斑の形成にとどまった。同様の病変は軽症例、治癒過程でも見られた。

6. 偽膜性病変は結腸各部位に分布するが、80%以上の例で左半結腸に病変が見られた。

7. 偽膜性大腸炎の発症要因として腸管虚血、腸内容のうっ滞が高頻度に見られた。

これらの成績に基づいて、抗菌剤投与中の下痢例における大腸内視鏡検査、細菌学的検査の診断的役割について考察した。

## 謝 辞

本研究の遂行にあたっては現東大医科学研究所島田馨教授の終始変わらぬ御指導、御鞭撻を受けた。また、東大第一外科武藤徹一郎助教授、自治医大外科金沢暁太郎教授、当院の日野恭徳先生、安達桂子氏を始めとする皆様の御協力に深く感謝するものである。また御校閲を賜った金沢大学第2内科竹田亮祐教授に深甚の謝意を表します。

## 文 献

- 1) Larson, H. E., Parry, J. V., Price, A. B., Polby, J. & Tyrrell, D. A.: Undescribed toxin in pseudomembranous colitis. Br. Med. J., 1, 1246-1248 (1977).
- 2) Rifkin, G. D., Fekety, F. R., Silva, J. & Sack, R. B.: Antibiotic-induced colitis. Implication of a toxin neutralized by *Clostridium sordellii* antitoxin. Lancet, 2, 1103-1106 (1977).
- 3) George, R. H., Symonds, J. M., Dimock, F., Brown, J. D., Arabi, Y., Shinagawa, N., Keighley, M. R. B., Alexander-Williams, J. & Burdon, D. W.: Identification of *Clostridium difficile* as a cause of pseudomembranous colitis. Brit. Med. J., 1, 695 (1978).
- 4) Bartlett, J. G., Chang, T. W., Gurwith, M., Gorbach, S. L. & Onderdonk, A. B.: Antibiotic associated colitis due to toxin producing clostridi-

- a. N. Eng. J. Med., 298, 531-534 (1978).
- 5) **Bartlett, J. G.** : Antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Rev. Infect. Dis., 1, 530-539 (1979).
  - 6) **George, W. L., Sutter, V. L., Citron, D. & Finegold, S. M.** : Selective and differential medium for isolation of *Clostridium difficile*. J. Clin. Microbiol., 9, 214-219 (1979).
  - 7) **Holdeman, L. V., Cato, E. P. & Moore, W. E. C.** : Anaerobe Laboratory Manual, 4th edition. p79-86, Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, 1977.
  - 8) **Banno, Y., Kobayashi, T., Watanabe, K., Ueno, K., & Nozawa, Y.** : Two toxins (D-1, D-2) of *Clostridium difficile* causing antibiotic-associated colitis; purification and some characterization. Biochem. Int., 2, 629-635 (1981).
  - 9) **Peterson, L. R., Holter, J. J., Shanholtzer, C. J., Garrett, C. R. & Gerding, D. N.** : Detection of *Clostridium difficile* toxin A (enterotoxin) and B (cytotoxin) in clinical specimens. Evaluation of latex agglutination test. Am. J. Clin. Pathol., 86, 208-211 (1986).
  - 10) 稲松孝思, 島田 馨, 日野恭徳, 武藤徹一郎: 抗生剤投与による偽膜性大腸炎の大腸内視鏡像について. Progress of Digestive Endoscopy, 21, 33-37 (1982).
  - 11) **Goulston, S. J. M. & McGovern, V. J.** : Pseudomembranous colitis. Gut, 6, 207-212 (1965).
  - 12) **Ecker, J. A., Williams, R. G., Mckittrick, J. E. & Failing, R. M.** : Pseudomembranous enterocolitis - An unwelcome gastrointestinal complication of antibiotic therapy. Am. J. Gastroenterol., 54, 214-228 (1970).
  - 13) **Keighly, M. R. B., Burdon, D. W., Arabi, Y., Williams, A. J., Thompson, H., Youngs, D., Johnson, M., Bentley, S., George, R. H. & Mogg, G. A. G.** : Randomized controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhoea. Br. Med. J. 2, 1667-1669 (1978).
  - 14) **Teasley, D. G., Olson, M. M., Gebhard, R. L., Gerding, D. N., Peterson, L. R., Schwartz, M. J. & Lee, J. T., Jr.** : Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis, Lancet, II, 1043-1046 (1983).
  - 15) **Gebhard, R. L., Gerding, D. N., Olson, M. M., Peterson, L. R., McClain, C. J., Ansel, H. J., Shaw, M. J. & Schwartz, M. L.** : Clinical and endoscopic findings in patients early in the course of *Clostridium difficile*-associated pseudomembranous colitis. Am. J. Med., 78, 45-48 (1985).
  - 16) **Nakamura, S., Mikawa, M., Nakashio, S., Takabatake, M., Okado, I., Yamakawa, K., Serikawa, T., Okumura, S. & Nishida, S.** : Isolation of *Clostridium difficile* from the feces and the antibody in sera of young and elderly adults. Microbiol. Immunol., 25, 345-351 (1981).
  - 17) **Brettell, R. P. & Wallence, E.** : *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. J. Infect., 8, 123-128 (1984).
  - 18) **Aronsson, B., Möllby, R. & Nord, C. E.** : Antimicrobial agents and *Clostridium difficile* in acute enteric disease. Epidemiology data from Sweden. J. Infect. Dis., 151, 476-481 (1985).
  - 19) **Rolfe, R. D., Helebian, S. & Finegold, S. M.** : Bacterial interference between *Clostridium difficile* and normal fecal flora. J. Infect. Dis., 143, 470-475 (1981).
  - 20) **Borriello, S. P. & Barclay, F. E.** : Colonization resistance to *Clostridium difficile* infection. Microecol. Ther., 14, 75-87 (1984).
  - 21) **Aronsson, B., Möllby, R. & Nord, C. E.** : Diagnosis and epidemiology of *Clostridium difficile* enterocolitis in Sweden. J. Antimicrob. Chemother., 14, Suppl. D. 85-95 (1984).
  - 22) **Chang, T. W., Sullivan, N. M. & Willkins, T. D.** : Insusceptibility of fetal intestinal mucosa and fetal cells to *Clostridium difficile* toxins. Acta Pharmacol. Sci., 7, 448-453 (1985).
  - 23) 多田正大, 川井啓市: 粘膜血流からみた偽膜性大腸炎の発生機序. 日老医誌, 24, 344-347 (1987).
  - 24) **Pesce, C. M., Colacino, R. & Martelli, M.** : Autopsy study of Pseudomembranous colitis. Characteristics of the affected population and antibiotics involved. Acta Gastroenterol. Belg., 47, 58-63 (1984).
  - 25) **Tedesco, F. J.** : Antibiotics associated with *Clostridium difficile* mediated diarrhea and/or colitis. In Borriello, S. P. (ed.), Antibiotic Associated Diarrhea and Colites, 1st ed., p4-8, Martinus

Nijhoff Publishers . Boston. 1984.

26) Seppälä, K., Hjelt, L. & Sipponen, P. : Colonoscopy in the diagnosis of antibiotic-associated colitis. *Scand. J. Gastroenterol.*, **16**, 465-468 (1981).

27) Viscidi, R., Willey, S. & Bartlett, J. G. : Isolation rates and toxigenic potential of *Clostridium difficile* isolates from various patient populations. *Gastroenterology*, **81**, 5-9 (1981).

28) Gerding, D. N., Oslon, M. M., Peterson, L. R., Teasley, D. G., Gebhard, R. L., Schwartz, M. L. & Lee, Jr, J. T. : *Clostridium difficile*-

associated diarrhea and colitis in adults. *Arch. Intern. Med.*, **146**, 95-100 (1986).

29) Lyerly, D. M. & Wilkins, T. D. : Commercial latex test for *Clostridium difficile* toxin A does not detect toxin A. *J. Clin. Microbiol.*, **23**, 622-623 (1986).

30) Kamiya, S., Nakamura, S., Yamakawa, K. & Nishida, S. : Evaluation of a commercially available latex immunoagglutination test kit for detection of *Clostridium difficile* D-1 toxin. *Microbiol. Immunol.*, **38**, 177-181 (1986).

### Endoscopic and Microbiological Study on Antibiotic-associated Diarrhea

Takashi Inamatsu, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med. Soc.*, **98**, 674—685 (1989)

**Key words** antibiotic-associated diarrhea, pseudomembranous colitis, *Clostridium difficile*, colonoscopy

#### Abstract

Colonoscopic view, fecal *Clostridium difficile* (*C. difficile*) and its toxin (by latex agglutination test), and clinical features in patients with diarrhea following antimicrobial chemotherapy were investigated. *C. difficile* was positive in 50.7% of 215 patients, and the toxin was positive in 61.1% of 36 patients with diarrhea studied. Colonoscopic study and detection of fecal *C. difficile* were performed almost simultaneously in 96 patients. Colonoscopic views in *C. difficile*-positive 60 patients were pseudomembranous colitis (PMC) in 51.7%, nonspecific colitis in 33.3%, and almost normal in 10%. Out of *C. difficile*-negative 36 patients, PMC was not observed at all. Cases of nonspecific colitis, almost normal, and the other colonic abnormalities were 12 (33.3%), 11 (30.6%), and 13 (36.1%), respectively; the other colonic abnormalities included ischemic colitis, cancer, and diverticulosis, to which antimicrobial agents would not have contributed. Clinical observation on *C. difficile*-positive patients revealed that fever, leucocytosis, and hypoproteinemia were more severe in patients with pseudomembranous mucosal changes, than in patients without them. Cell counts and toxin titers of *C. difficile* were not different between the two groups. Follow-up study on colonoscopic appearance, histological findings of biopsied specimens, and study on the distribution of pseudomembranous mucosal changes in autopsy cases revealed that those *C. difficile*-positive patients without pseudomembrane consisted of early stage of PMC, slight *C. difficile* colitis, healing stage of PMC, overlooked tiny pseudomembrane; cases of overlooked pseudomembrane by insufficient observation up to left hemicolon were estimated to be about 20%. These observations confirmed the pathogenic role of toxin of *C. difficile* in antibiotic-associated diarrhea. Furthermore, the diagnostic role of colonoscopic study was discussed.