

Clostridium perfringens による肝ガス壊疽の1剖検例

千葉県がんセンター消化器外科, 同 臨床病理部*

吉田 雅博 竜 崇正 渡辺 一男 藤田 昌宏
本田 一郎 渡邊 敏 川上 義弘 宮内 充
高山 亘 広川 雅之 笹田 和裕 若月 進*

67歳, 女性. 十二指腸癌, 胆嚢癌術後, 発熱, 血尿にて発症, 腹部 X 線および腹部 computed tomography 検査にて肝右葉にガス像を認め, 急激な経過で死亡した. 剖検にて, 全身の諸臓器および筋組織に溶血性の変化が認められた. 病変は肝において著明であり, スポンジ様で崩れやすく, 前区域を中心に直径約10cmの腐敗臭の著しい膿瘍を伴っていた. 組織学的には, 肝実質は大小の気泡腔の形成を伴った壊死に陥り, 同部に多数の大型のグラム陽性桿菌がみられた. 細菌培養にて clostridium perfringens および echerichia coli が同定され, 前者は抗毒素血清検査により α 毒素が確認された.

本症例は悪性腫瘍の手術後であり, さらに術中, 術後放射線照射を施行しており, 免疫力低下状態を背景として発症したものと考えられた.

Key words: gas gangrene of the liver, clostridium perfringens

はじめに

ガス壊疽 (gas gangrene) は Clostridium 属菌を起因菌とするクロストリジウム性 (clostridial gas gangrene) と非クロストリジウム性 (nonclostridial gas gangrene) に大別されている¹⁾. 元来戦傷伝染病として知られていたが近年, 外傷に起因するものばかりではなく, 各種の慢性消耗性疾患の患者において腸管や胆道系などから感染し, 発症する非外傷性の Clostridium 属菌感染症の報告が増加している. 今回われわれは十二指腸癌, 胆嚢癌術後経胆管的に感染し, 肝内ガス腫瘍像を呈した C. perfringens 感染症の1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する.

症 例

患者: 67歳, 女性.

家族歴, 既往歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 胃集検にてポリープを指摘され, 内視鏡, ultrasonography (以下, US) 検査施行. 内視鏡にて十二指腸に腫瘍を認め biopsy の効果は adenocarcinoma であり, 膵頭部癌または十二指腸癌の診断にて当科紹介となった.

検査所見: Computed tomography (以下 CT) にて膵頭部のリンパ節腫脹, magnetic resonance imaging

(以下 MRI) にて肝門部に血管性病変および膵頭部リンパ節腫脹, 血管造影にて肝門部腫瘍および膵頭部腫瘍の診断, 内視鏡的逆行性胆道造影検査にて胆嚢底部の腫瘍を指摘された. 以上の結果より膵頭部癌リンパ節転移, 胆嚢腫瘍の診断にて1990年7月19日手術施行した.

手術所見: 肛門部から膵頭部にかけて連続的に硬い腫瘍を触れ, 転移リンパ節の腫脹と診断, 根治手術不可能と考えられた. また胆嚢底部に硬い腫瘍を触れた. 以上の所見より胆嚢摘出術, 胃切除, 術中照射 (肛門 20Gy, 腹腔動脈周囲 25Gy), 胆管空腸吻合, 胃空腸吻合, 太陽神経節ブロックを施行した. 摘出された胆嚢には病理学的検索により深達度 sm の胆嚢癌が認められた.

術後経過は良好で外照射 18Gy 施行後 8月11日退院となった. しかし, 8月20日頃より発熱が認められるようになり, 9月7日再入院し, CT にて肝膿瘍を認めドレナージ術施行, さらに細菌学的検査で, Enterobacter aerogenes, Citrobacter freundii, C. perfringens が検出され感受性検査結果より PIPC, AMK を投与した. その後解熱し, X 線 CT にて肝膿瘍も縮小し全身状態も改善した.

しかし 9月27日より再び 40℃ の発熱, 血尿が認められるようになった. 皮膚は顔面から前胸部にかけて赤黒色であり, 四肢に著明な発汗を認める. 眼瞼結膜貧

<1992年4月1日受理> 別刷請求先: 吉田 雅博

〒425 焼津市小土1315-1 秋元病院外科

Table 1 Laboratory data

RBC	321×10 ⁴ /mm ³	γ-GTP	81 mIU/ml	PT	16.1 sec
WBC	21.6×10 ³ /mm ³	ALP	15.6 KA	fibrinogen	414 mg/dl
Hb	10.0 g/dl	LAP	363 IU/l	FDP	12.0 μg/ml
Ht	29.3 %	T/D-Bil	23/11 mg/dl	Blood Gas analysis	
PLT	13.3×10 ⁴ /mm ³	LDH	2844 WU	PaO ₂	60.5 mmHg
BUN	16 mg/dl	AMY	65 IU/l	PaCO ₂	30.7 mmHg
Cr	0.6 mg/dl	Na	122 mEq/l	pH	7.27
GOT	438 KU	K	3.9 mEq/l	BE	-12 mEq/l
GPT	119 KU	Cl	89 mEq/l		
ChE	2348 IU/l				

Fig. 1 Abdominal X-ray (a) and CT (b) showed intrahepatic pneumatic tumor.

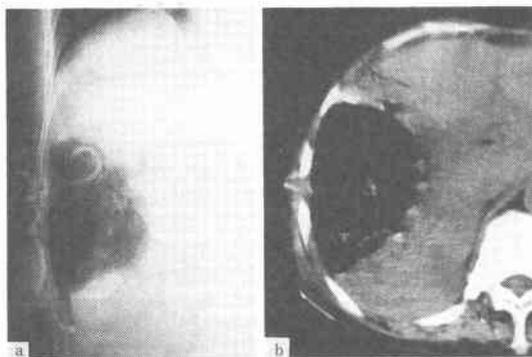


Fig. 2 Gross appearance of the liver. Most area of the right lobe was occupied by spongy emphysematous abscess (black arrows). (white arrow : coagulation necrosis)



血様，眼球結膜に黄染を認めた。頻脈，呼吸促迫があり腹部は膨隆し，上腹部全体に著明な圧痛を認めた。

血液生化学的検査：血液検査では，RBC 321×10⁴/mm³，WBC 21.6×10³/mm³，Hb 10.0g/dl，Ht 29.3%と軽度の貧血と白血球増多を認め，生化学的検査ではGOT 438KU，GPT 119KU，γ-GTP 81mIU/ml，ALP 15.6KA，LAP 363IU/l，T-Bil 23.1mg/dl，D-Bil 11.3 mg/dl，LDH 2,844WUとそれぞれ上昇が認められ，凝固系検査ではPT 16.1sec，fibrinogen 414mg/dl，FDP 12.0μg/mlと，disseminated intravascular coagulation (以下DIC)の傾向を示した (Table 1)。

臨床経過：腹部X線像にて肝右葉の部位に9×12 cmの透亮像を認め (Fig. 1a)，腹部CT像でも肝右葉内に同様の腫瘍が認められた (Fig. 1b)。腫瘍内に気液界面は認められない。再ドレナージ施行し，抗生物質，γ-グロブリン製剤を使用しながら加療を続けたが全身状態改善せず，9月29日4時45分永眠した。

剖検所見：剖検は死後約3時間30分に行われた。肝右葉の3分の1の領域は，スポンジ様の外観を呈しも

ろく崩れやすく，前区域を中心に直径約10cmの腐敗臭の著しい膿瘍を伴っていた。左葉の一部には出血性梗塞がみられた (Fig. 2)。組織学的には，肝実質は大小の気泡腔の年形成を伴った壊死に陥り，同部に多数の大型のグラム陽性桿菌がみられたが，炎症性細胞浸潤は乏しかった (Fig. 3, 4)。臍頭部近傍の十二指腸に隆起形の腫瘍を認めた (Fig. 5)。放射線照射の影響で長径約15mmの大きさであり，外膜への浸潤およびリンパ管侵襲を伴った低分化腺癌病巣がみられた。肝門部と傍臍のリンパ節も，放射線照射の効果と思われる広範で高度の線維化を示し，一部に十二指腸癌の部分と組織学的に同一の腺癌病巣を認めた。臍実質は萎縮と線維化を示していたが，癌病巣は認められなかった。肝，臍，肺の血管内にDICによると思われる血栓形成が認められ，腎臓はショック腎の所見を呈していた。

細菌学的検査成績：9月27日の血液培養によりC. perfringensおよびE. coliが同定され，前者は抗毒素血清検査によりα毒素が確認された。また，肝壊死巣

Fig. 3 The liver showed honeycomb appearance. (Hematoxylin-eosin stain $\times 40$)

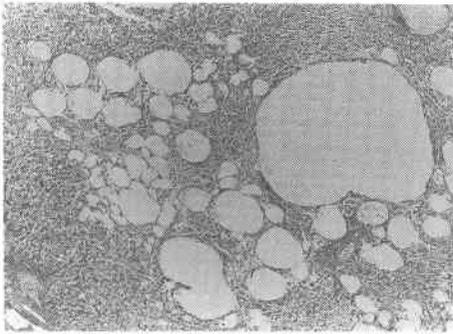
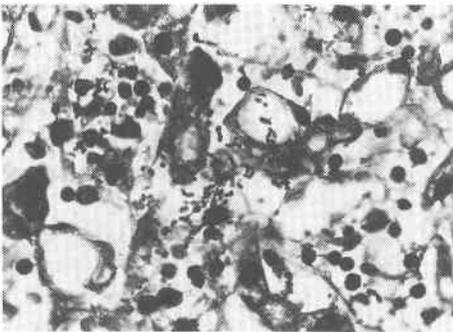


Fig. 4 Cluster of rods in the sinusoid of the liver (Gram stain $\times 250$)



の培養からも同様の結果が得られ、これら2者を主とする敗血症、DIC、ショックにて死亡したものと診断した。

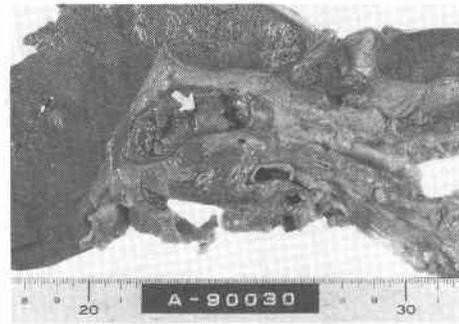
考 察

ガス壊疽菌感染症は1892年、Welchら²⁾により clostridial myonecrosis として初めて報告されて以来幾多の報告がなされており、外傷に起因して激烈な筋肉の壊疽を招来し、戦傷伝染病として注目されてきた。

本邦における Clostridium 属細菌感染症の報告例には腸閉塞術後の腹壁膿瘍症例、鼠径部嵌頓ヘルニア術後汎発性腹膜炎症例³⁾、Welche 菌食中毒⁴⁾、Clostridium 腸炎による散発下痢症⁵⁾、Clostridium 虫垂炎⁶⁾などが散見される。しかし、これまでの報告例は、その大多数が外傷性ガス壊疽や腸炎の報告であり、非外傷性で Clostridium 属による肝膿瘍および敗血症の報告例は自験例を含め4例を数えるのみである^{7)~9)}。

Clostridium 属は元来土壌細菌で、自然界に広く分布し、このうち少数の菌種が強力な菌体外毒素を作って病原性を発揮する。C. tetani, C. botulinum などは

Fig. 5 Gross appearance of the liver and duodenum. (arrow : duodenal cancer)



neurotoxic clostridia とよばれ、抗神経性の毒素を産生し、破傷風や食中毒をきたし、C. perfringens (weichi), C. novyi, C. septicum, C. bifermentans, C. histolyticum, C. fallax など histotoxic な毒素を産生し、通常外傷に感染し筋肉の激烈な壊疽を招来する (histotoxic clostridia-wound infection)。ガス壊疽の病原菌として重要なのは、C. perfringens (type A), C. novyi, C. septicum の3者である¹⁰⁾。C. perfringens は、毒素の種類によりA~E型に分類される。ヒトにおいてガス壊疽、食中毒を起こさせるのはA型である¹⁰⁾。外毒素の本体は、 α 毒素 (phospholipase C), κ と λ 毒素 (protease), μ 毒素 (hya-luronidase), ν 毒素 (desoxyribonuclease) などの酵素であり、ヒトのガス壊疽に最も病原的に意義が深いのが α 毒素であり溶血作用、致死作用、壊疽作用を発揮する¹¹⁾¹²⁾。本症例では、血清学的検査で α 毒素が確認されており、臨床でも、短期間で全身の溶血性変化により黄疸と諸臓器の機能不全が、また肝内に壊疽およびガス貯溜が認められた。ガス壊疽の発症には血管の損傷、虚血、組織の壊死、菌の増殖と十分量の外毒素の産生が必要とされている¹⁰⁾。しかしガス壊疽菌は、土壌および腸管内の常在菌であり、感染した菌が、激烈な進行性のガス壊疽症状を呈するには生体側の基礎疾患が重要な因子となる。慢性消化管潰瘍、悪性腫瘍、糖尿病、免疫不全状態などがその助長因子と考えられる。特に悪性腫瘍との関係に注目した報告例が多い^{13)~17)}。Takeyamaら¹³⁾は、日本病理剖検輯報を6年間集計した結果、本感染症の記載例は22例であり5例(23%)に悪性腫瘍の合併を認めたと述べている。Fryら¹⁸⁾は、肝胆道系に感染しやすいと報告し、その原因として免疫力低下状態では粘膜の細網内皮系が障害され菌が容易

に静脈内に侵入し、門脈菌血症を生じる可能性を示唆している。

本症例は進行した十二指腸癌症例であり、術中、術後に放射線照射を施行したことに加え、胆管空腸吻合術を施行している。腸管内常在菌である *C. perfringens* が胆道系より感染し、免疫能の低下状態を背景にして肝内で急速に増殖し、ガス壊疽の病態を呈し十分量の外毒素が産生され、死に至らしめたものと考えられる。9月7日に肝膿瘍ドレナージを施行した時点ですでに *C. perfringens* は同定されているが、他の菌同様常在菌と考え、さらにドレナージ術および抗生剤投与により膿瘍の縮小、全身状態の改善が認められ、ガス壊疽の病態を示す症状が認められないため経過観察としており、その後急速に進行した病態に対応が遅れる結果となった。

本疾患の診断に関しては、われわれもそうであったが、一般に遅れる傾向にある。Sonnabendら¹⁰⁾は、①中等度の発熱を伴う頻脈、②ビリルビン尿と2~3時間で進行黄疸、③Hb、Htの低下とヘモグロビン尿、④白血球増加、⑤CPK、LDHの上昇、⑥ショック状態にもかかわらず意識が比較的保たれていること、⑦筋肉あるいは皮下組織の握雪感、を診断基準としてあげている。これらの症状は比較的早期のものでありこの時点でガス壊疽が疑われ治療が開始されれば、救命しうる可能性が強い。血液培養は必要不可欠であるが、本症例のような上腹部のガス壊疽で急激に全身性の溶血をきたす場合には時間的に手遅れとなる可能性が強く、腹部単純X線撮影や腹部CTにて肝内ガス産生が認められた時点ではもはや救命率はきわめて低いといわざるをえない。早期の症状から、いかにガス壊疽を疑いうるかが救命のかぎであろう。

ガス壊疽に対する治療法の報告は外傷後の筋、皮下組織に関するものが多いが、上腹部のガス壊疽に関しても基本的には同様である。

① 高圧酸素療法：1961年に Brummelkampら²⁰⁾によって報告されて以来多くの臨床報告がある^{21)~23)}。

② 外科的処置：ドレナージ、できれば開放ドレナージおよび壊死組織の切除。

③ 抗生物質：ペニシリン系の抗生物質が first choice されているが、細菌検査による感受性の高い抗生物質の検討、および混合感染の菌に対する、適切な抗生物質の併用も必要である。

④ 抗毒素血清：以前は重要な治療手段と考えられてきたが、その効果は一時的なものであり、高気圧酸

素療法が導入されてからは、anaphylactic shock や serum sickness の危険性²²⁾もあり、使用すべきでないとする報告が多い²⁴⁾。

これらの治療法によりガス壊疽症の予後の改善はみられてきているが、慢性の基礎疾患を有する患者ではいまだに予後不良な疾患であり、その存在を念頭におき、早く確実に診断し、治療することが必要であると思われた。

文 献

- 1) 西出和幸, 杉本 寿: ガス生産性感染症(ガス壊疽). 救急医 10: 1457-1461, 1986
- 2) Welsh WH, Nuttal GHF: A gastroducing bacillus capable of rapid development in the blood vessels after death. Bull Johns Hopkins Hosp 3: 81-87, 1892
- 3) 永沢善三, 佐伯裕二, 南雲井文夫ほか: 検査室から嫌気性菌を指摘した術後感染の2症例について. 嫌気性菌感染症研 14: 20-25, 1984
- 4) 植村 興: ウェルシュ菌食中毒. 臨と微生物 12: 291-295, 1985
- 5) 稲葉美佐子, 伊藤 武, 坂井千三ほか: ウェルシュ菌によると推定される散発下痢症の細菌学的検討. 感染症誌 57: 676-681, 1983
- 6) 阿部 孝, 松谷光明, 寒川昌明ほか: Clostridium 虫垂炎により腹腔内遊離ガス像を呈した1例. 嫌気性菌感染症研 14: 31-33, 1984
- 7) 中野 修, 大北 実, 三浦正樹ほか: クロストリジウム菌による肝膿瘍の1剖検例. 日内会誌 77: 690-694, 1988
- 8) 横行結腸癌の肝転移巣でガス腫瘍像を呈した Clostridium septicum の1例. 日内会誌 77: 1873-1878, 1988
- 9) 万代光一, 森脇昭介, 土井原博義ほか: 悪性腫瘍に併発したガス壊疽(Clostridium perfringens 感染症)の2剖検例. 病理と臨 7: 119-124, 1989
- 10) 平野清寿: クロストリジウム属. 戸田忠雄, 武谷健二編. 戸田新細菌学. 第26版, 南山堂, 東京, 1976, p397-402
- 11) 逢坂 昭: ウェルシュ菌の α 毒素と血栓症. 代謝 19: 223-238, 1982
- 12) Wyne JW, Armstrong D: Clostridial septicemia. Cancer 29: 215-221, 1972
- 13) Takeyama M, Mori H, Nagareda T 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: 757-764, 1986
- 14) Cabrera A, Tsukada Y, Rickren JW: Clostridial gas gangrene and septicemia in malignant disease. Cancer 18: 800-806, 1965

- 15) Alpern RJ, Dowel VR Jr: Clostridium septicum infections and malignancy. JAMA 209 : 385-388, 1969
- 16) 舟田 久, 真智俊彦, 松田 保: 腫瘍性血液疾患に合併した嫌気性菌血症. 嫌気性菌感染症研 17 : 12-23, 1987
- 17) Katlic MR, Derkac WM, Coleman WS: Clostridium septicum infection and malignancy. Ann Surg 193 : 361-364, 1981
- 18) Fry DE, Klamer TW, Garrison RN: Atypical clostridial bacteremia. Surg Gynecol Obstet 153 : 28-30, 1981
- 19) Sonnabend O, Sonnabend W, Rauh G et al: Clostridieninfektionen mit und ohne manifeste Gasgangrane Schweiz. Med Wschr 107 : 1209-1224, 1977
- 20) Brummelkamp WH, Hoogendijk L, Boerema I: Treatment of anaerobic infectins (clostridial myosis) by drenching the tissues with oxygexn under high atomospheric pressure. Surgery 49 : 299-302, 1961
- 21) Gibson MB, Davis FM: Hyperbaric oxygen therapy in the management of clostridium perfringens infections. NZ Med J 99 : 617-620, 1986
- 22) 岡田芳明: 嫌気性感染症; ガス壊疽. 救急医 2 : 411-416, 1978
- 23) 杉本 寿, 澤田祐介, 吉岡敏治ほか: 嫌気性菌感染症(ガス壊疽)に対する高圧酸素療法. 整外と災外 2 : 143-153, 1980

An Autopsy Case of Clostridial Gas Gangrene of the Liver

Masahiro Yoshida, Munemasa Ryu, Kazuo Watanabe, Yoshihiro Fujita, Ichiro Honda, Satoshi Watanabe, Yoshihiro Kawakami, Mitsuru Miyauchi, Wataru Takayama, Masayuki Hirokawa, Kazuhiro Sasada and Susumu Wakatsuki*

The Division of Gastroenterological Surgery and Surgical Pathology*, Chiba Cancer Center Hospital

An autopsy case of clostridial gas gangrene of the liver is reported. A 67-year-old woman, being treated by surgery and irradiation for double cancer consisting of duodenal cancer and gall bladder cancer suddenly developed a high fever and hematuria. Abdominal X-ray and computed tomography revealed an intrahepatic pneumatic tumor. Autopsy revealed systemic hemolysis in the muscles and organs. The liver appeared spongy, and histologically showed coagulation necrosis with colonies of gram-positive rods. Cultures of the blood and liver abscess yielded Clostridium perfringens and Escherichia coli.

Reprint requests: Masahiro Yoshida Department of Surgery, Akimoto Hospital
1315-1 Kohiji, Yaizu, 425 JAPAN