

症例報告

胃癌術後に発症した高度な溶血を伴う *Clostridium perfringens* 敗血症の1剖検例

愛知県がんセンター消化器外科, 名古屋大学医学部第2外科学講座*

小池 聖彦 小寺 泰弘 山村 義孝 中尾 昭公*

胃癌術後に非外傷性に, *Clostridium perfringens* 敗血症 (Cp 敗血症) が発症し, 数時間の経過で著しい血管内溶血を起こし死亡した症例を経験した. 剖検では肝臓に *Clostridium perfringens* の微小膿瘍を認めるのみで他臓器に感染巣はなく, 消化管からの bacterial translocation による発症と考えられた. 溶血を伴う Cp 敗血症の救命には迅速な診断と治療が不可欠であるため, まれではあるが消化管術後合併症の一つとして認識されるべきと考えられた.

はじめに

広範な血管内溶血を伴う *Clostridium perfringens* 敗血症 (Cp 敗血症) は, 迅速な診断と治療が行われなければきわめて予後不良な疾患である. 我々は胃癌術後に, 数時間の経過で著しい血管内溶血を起こし死亡, 後に Cp 敗血症と診断された症例を経験した. 極めてまれな疾患ではあるが, 救命のためには本症を術後合併症の一つとして認識し, その病態を理解していることが必要である. 臨床経過を呈示し診断・治療に関する文献的考察をくわえ報告する.

症 例

患者: 75歳, 男性, 石材加工業.

家族歴: 特記すべきことなし.

既往歴: 1995年11月, 頸部リンパ節原発の悪性リンパ腫にて入院治療. リンパ節の病理組織診断はびまん大細胞型 (LSG 分類) で, 治療前の診断では Stage Ia (Ann Arbor の病期分類) であった. 化学療法および頸部への放射線照射で寛解し経過観察中であった.

現病歴: 1997年6月16日胃角部小彎の Borrmann 2型の進行胃癌の診断で, 2群リンパ節廓清を伴う幽門側胃切除術を施行し, Billroth 1法で再建した. 病理組織診断は, 中分化型腺癌, pT2(SS), pN0で, 胃癌取扱い規約第13版に基づく総合的進行程度は fStage IB であった. 術後経過は順調で第5病日より経口摂取を開始, 第5病日から第14病日まで発熱も認めなかった.

第14病日に行った血液検査では軽度の貧血以外に異常所見は認めなかった. 第15病日早朝に39.2の発熱を認めたため, スルピリン(125mg)を投与し解熱した. この時点ではWBC 17,500/ μ l と上昇がみられたものの, 発熱以外の愁訴はなく, 理学所見にも異常は認めなかった. そのため術前より留置されていた中心静脈カテーテルの感染が発熱の原因と考え, カテーテルを抜去しその先端を培養に提出した(後に結果は陰性と判明). 同日夕刻より再び発熱がみられ, 22時には39.5

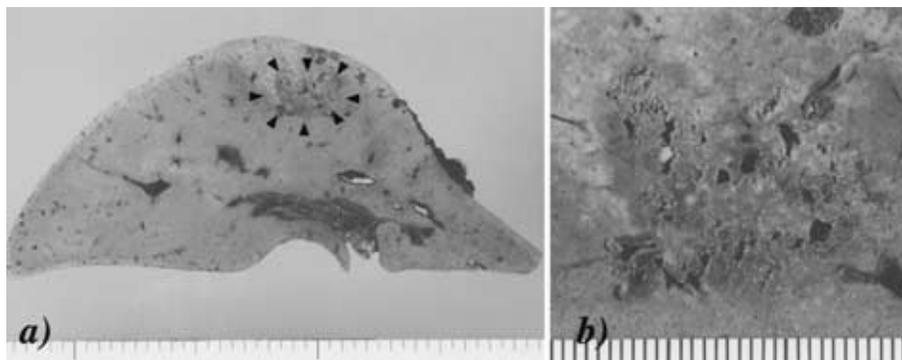
となりスルピリンを投与したが反応せず, 39以上の高熱が続いた. 翌16病日午前3時の時点で眼球結膜の軽度黄染及び洞性頻脈が認められ, 緊急採血でWBCは19,800/ μ l と上昇し, Hbは8.5g/dl と低下していた. また, この際に動脈血培養を施行しており, 数日後にこの検体より *Clostridium perfringens* が同定された. 午前6時頃全身と黄染が増強しヘモグロビン尿がみられ, 呼吸困難が出現した. 急速に呼吸困難, 頻脈が進行し, 午前7時40分に心呼吸停止をきたし, 蘇生を試みたが全く反応なく死亡した. 死亡直前の採血では検体血清は赤色透明で肉眼的に明らかな溶血が認められ, データでも Hb 4.5g/dl と著明に低下し, 間接ビリルビン5.6mg/dl, LDH 7,180U/l, GOT 1,090IU/l, カリウム7.0mEq/l などの値からも広範な血管内溶血の存在が示唆された (Table 1). 全身所見で皮下出血など出血傾向は認めず, 血小板も最終データで $17.6 \times 10^4/\mu$ l と正常で, DIC など凝固系の異常を示唆する所見は存在しなかった. 全経過を通じて血圧は維持されショック症状はなく, 心呼吸停止をきたす直前まで意

<2001年4月25日受理> 別刷請求先: 小池 聖彦
〒466 8550 名古屋市昭和区鶴舞町65 名古屋大学第2外科

Table 1 Laboratory data(POD : post operative day)

| | 14POD (9 : 00 am) | 15POD (9 : 00 am) | 16POD (3 : 00 am) | 16POD (7 : 30 am) |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| WBC (/ μ l) | 6,550 | <u>17,500</u> | <u>19,800</u> | <u>16,000</u> |
| RBC ($\times 10^4$ / μ l) | 347 | 355 | <u>280</u> | <u>122</u> |
| HGB (g/dl) | 10.5 | 10.8 | <u>8.5</u> | <u>4.5</u> |
| HCT (%) | 32.9 | 33.7 | <u>26.5</u> | <u>7.0</u> |
| PLT ($\times 10^4$ / μ l) | 27.9 | 29.9 | 27.4 | 17.6 |
| T.P. (g/dl) | 6.7 | | | <u>13.7</u> |
| Alb (g/dl) | 4.3 | | | 5.3 |
| Urea-N (mg/dl) | 13 | | | 29 |
| Creatinin (mg/dl) | 0.71 | | | 1.35 |
| T-BIL (mg/dl) | 0.6 | | | <u>7.4</u> |
| D-BIL (mg/dl) | | | | <u>1.8</u> |
| GOT (IU/l) | 30 | | | <u>1,090</u> |
| GPT (IU/l) | 49 | | | 175 |
| LDH (IU/l) | 224 | | | <u>7,180</u> |
| ALP (IU/l) | 372 | | | 545 |
| Na (mEq/l) | 138 | | | 140 |
| K (mEq/l) | 3.9 | | | <u>7.0</u> |
| Cl (mEq/l) | 104 | | | 92 |

Fig. 1 a)Gross appearance of the liver. Lesion was observed in the right lobe (arrow heads) b) Spongy area included small abscesses.

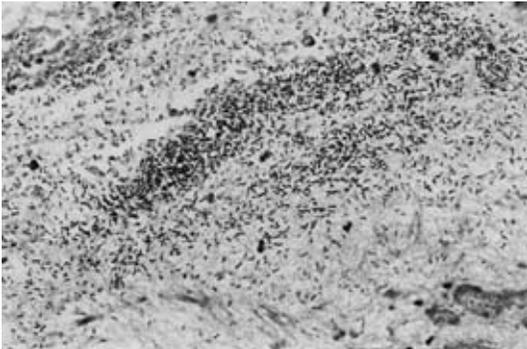


識は完全に保たれていたことも特徴的であった。

剖検所見：死亡 4 時間後に病理解剖を行った。剖検時、黄疸は著明であったが体表面にガス壊疽を疑わせるような皮下気腫の所見を認めなかった。開胸開腹時には胃切除術施行時の操作によると思われる軽度の癒着はみとめられたものの、縫合不全や腹腔内膿瘍を示唆する所見はみられなかった。胃癌の転移を示唆する所見はなく、悪性リンパ腫の再発も認められなかった。肝臓は外観上異常はなかったが、断面で右葉に径 2.5 cm の脆弱な海綿状を呈する微小膿瘍が認められた

(Fig. 1). 脾腫、腎腫大があったが、肉眼的に肝臓以外の臓器には膿瘍等の細菌感染巣は認められなかった。病理組織学的所見では肝膿瘍には好中球を中心とした炎症細胞浸潤を認めた。膿瘍壁には多数の大型桿菌がみられ、グラム染色にてグラム陽性桿菌であることが確認された (Fig. 2)。脾臓では赤血球の崩壊による硝子様物質が脾洞内に充満していた。腎臓では糸球体ポーマン囊に好酸性の滲出物を尿細管には好酸性円柱の充満を認め、高度な血管内溶血の所見と考えられた。顕微鏡的な検索でも肝臓以外の臓器に微小膿瘍などの

Fig. 2 Gram staining disclosed gram-positive rods in the liver abscess. Gram, $\times 400$.



細菌感染巣は確認できなかった。以上の所見より死因は肝膿瘍を感染巣とする *Clostridium perfringens* による敗血症と、それに続発した高度の溶血による多臓器不全と推定された。

考 察

Clostridium perfringens は外傷に伴うガス壊疽の起菌としてよく知られているが、この菌は消化管や女性生殖器に常在するため bacterial translocation により、まれではあるが非外傷性に敗血症をおこすとされている¹⁾。Cp 敗血症は健常者に発症することは少なく、糖尿病など慢性消耗性疾患の患者のほか悪性疾患およびその化学療法後など、基礎疾患を有し何らかの免疫障害を伴う患者におこる²⁾。手術侵襲下にも発症し、消化器外科領域では胆嚢摘出術³⁾や脾全摘⁴⁾など胆道系手術に合併した報告が多い。発生頻度は侵襲の大きさと必ずしも相関せず、Bush ら⁵⁾は腹腔鏡下胆嚢摘出術後にも Cp 敗血症が発症した症例を報告し、注目すべき術後合併症のひとつとして注意を喚起している。一方、本邦では、消化管術後の *Clostridium perfringens* による敗血症あるいは肝膿瘍の報告は自験例を含め 2 例を数えるのみであり⁷⁾、その意味では、きわめてまれな合併症とも言える。しかし、本疾患の経過は電撃的であり、自験例も死亡の数日後に血液培養の結果が判明するまで病態は解明されていない。ゆえに、発症しても死因不明のまま終わってしまう症例が存在するであろうことは想像に難くない。

Cp 敗血症はきわめて予後不良な疾患であり、特に広範な溶血を伴う場合、死亡率は 70% ~ 100% と報告されている¹⁾。*Clostridium perfringens* の産生する α 毒素 (phospholipase C lecithinase) は、スフィンゴミエリン

suphingomyeline とレシチン lecithine を加水分解して phosphoryl choline と diglyceride にし、血球および筋細胞の形質膜を溶解するため³⁾広範な血管内溶血をきたす。

何らかの基礎疾患、特に悪性疾患を有する患者に、時間単位で進行する黄疸やヘモグロビン尿あるいは採血した検体の血清が赤色になるほどの血管内溶血を認めるとき Cp 敗血症が疑われる。血管内溶血をおこす疾患の鑑別診断として、血液型不適合血液 (血液型 Rh, ABO 不適合) の輸血副作用、発作性夜間ヘモグロビン尿症、強酸化物質が負荷された G-6-PD 欠損症などがあげられる。最終的な確定診断は菌体の分離培養によるが、結果が得られるまでに時間がかかり、自験例でも最終診断まで患者の死後数日を要している。時期を逸すると予後の悪い疾患であるため、除外診断で直ちに積極的な治療を開始する必要がある。Singer ら⁸⁾は Cp 敗血症の末梢血塗抹グラム染色標本でグラム陽性桿菌の証明が可能であることを報告した。簡便迅速な検査であり、診断の一助として試みるべきであろう。

日常的な疾患ではないために治療の開始が遅れる傾向にあり、病状の進行が早いこともあって救命率は低い。早期診断と迅速な治療の開始が不可欠である。治療はまず、1) 感染巣があればデブリードメント、2) ペニシリン系抗生剤を大量投与、3) 高圧酸素療法を施行する。高圧酸素療法は急速な溶血に伴う組織の酸素欠乏を改善し、また嫌気性菌の増殖を抑制する意味でも有効と考えられている⁹⁾。高度な溶血に伴うヘモグロビン尿による尿細管傷害を予防するために尿をアルカリ化し、時間尿量を保つことが腎不全を回避するために必要である。溶血による貧血が進む場合は輸血も考慮する。その他、全身状態の集中管理が必要となるが病態の進行は時間単位であり、予想される症状に対し迅速かつ適切な治療を行い、回復可能な時期を逸しないことが重要である。

Cp 敗血症は、本症を念頭に診断・治療にあたらなければ予後不良であるため、まれではあるが消化管術後合併症の一つとして認識する必要はあると考えられる。

文 献

- 1) Rogstad B, Ritland S, Lunde S et al : *Clostridium perfringens* septicemia with massive hemolysis. *Infection* 21 : 50-56, 1993
- 2) Katlic MR, Derkac WM, Coleman WS : *Clostrid-*

- ium septicum infection and malignancy. Ann Surg 193 : 361 364, 1981
- 3) Becker RC, Giuliani M, Savage RA et al : Massive hemolysis in *Clostridium perfringens* infections. J Surg Oncol 35 : 13 18, 1987
- 4) Fry DE, Klamer TW, Garrison RN et al : Atypical clostridial bacteremia. Surg Gynecol Obstet 153 : 28 30, 1981
- 5) Batge B, Filejski W, Kurowski V et al : Clostridial sepsis with massive intravascular hemolysis : rapid diagnosis and successful treatment. Intensive Care Med 18 : 488 490, 1992
- 6) Bush GW, Clements RH, Phillips M et al : Clostridium perfringens sepsis with intravascular hemolysis following laparoscopic cholecystectomy : a newly reported complication. Am Surg 62 : 326 327, 1996
- 7) Yoshida M, Ryu M, Watanabe K et al : An autopsy case of clostridial gas gangrene of the liver. Jpn J Gastroenterol Surg 25 : 2181 2185, 1992
- 8) Singer AJ, Migdal PM, Oken JP et al : Clostridium perfringens septicemia with massive hemolysis in a patient with Hodgkin 's lymphoma. Am J Emerg Med 15 : 152 154, 1997
- 9) Hitchcock CR, Haglin JJ, Arnar O : Treatment of clostridial infections with hyperbaric oxygen. Surgery 62 : 759 769, 1967

An Autopsy Case of *Clostridium Perfringens* Septicemia with
Massive Hemolysis Following Gastric Surgery

Masahiko Koike, Yasuhiro Koderu, Yoshitaka Yamamura and Akimasa Nakao*
Department of Gastrointestinal Surgery, Aichi Cancer Center Hospital
Department of Surgery II, Faculty of Medicine, Nagoya University*

This report describes about a patient who died of septicemia accompanied with massive hemolysis that occurred after surgery for gastric carcinoma. Blood culture revealed *Clostridium perfringens* to be the causative agent for this septicemia with acute onset and fulminant clinical course. A small liver abscess was found at autopsy with no other apparent focus of infection, so that the route of *Clostridium perfringens* infection was estimated to be translocation from the gastrointestinal tract. Despite its rarity, *Clostridium perfringens* septicemia with massive hemolysis should be recognized as one of possible postoperative complications following gastrointestinal operation, because prompt diagnosis followed by appropriate treatment is essential for saving the patient.

Key words : *Clostridium perfringens*, sepsis, hemolysis

[Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 1295 1298, 2001]

Reprint requests : Masahiko Koike Department of Surgery II, Nagoya University School of Medicine
65 Tsurumai-cho, Showa-ku Nagoya, 466 8550 JAPAN