

経イレウス管バンコマイシン投与が有効であった術後

Clostridium difficile 腸炎の 1 例

八千代病院外科

石黒 成治 森浦 滋明 小林 一郎
田畑 智丈 松本 隆利 佐藤太一郎

症例は 82 歳の男性 . 内視鏡的胆管造影で肝門部胆管癌と診断された . 閉塞性化膿性胆管炎を合併し , 開腹ドレナージを施行した . 術後 8 日目頻回の下痢を認め , *Clostridium difficile* (以下 , *C. difficile* と略記) の toxinA が検出されたため Vancomycin (以下 , VCM と略記) の経口投与を開始した . 投与後 4 日目激しい腹痛と腹部膨満を認め , 腹部単純 X 線では麻痺性イレウスの像を呈した . イレウス管を挿入し経イレウス管的に VCM を投与した . 翌日には症状が劇的に改善し , イレウス管挿入後 6 日目 toxinA の陰性を確認してイレウス管を抜去した . *C. difficile* 腸炎の治療には VCM の経口投与が有効である . しかし , 炎症が激しく麻痺性のイレウスが呈している際には罹患部に十分届かない . その際には , 経イレウス管的 VCM 投与は非常に有効な手段である .

はじめに

Clostridium difficile (以下 , *C. difficile* と略記) は , 抗生剤投与後下痢症の原因菌として広く認識されている . しかし , その程度は 2 ~ 3 日の抗生剤投与の中断で軽快するものから , 偽膜性腸炎といわれる腸管に虚血性変化をおこす重篤なものまでさまざまである¹⁾ . その治療には Vancomycin (以下 , VCM と略記) の経口投与が有効である²⁾ . しかし , 炎症が激しく麻痺性のイレウスを呈している際には , 経口投与では下部消化管に VCM が十分に届かない可能性がある . 今回われわれは , 経口 VCM 投与に抵抗性の麻痺性イレウスを伴った術後 *C. difficile* 腸炎に対し , イレウス管を挿入し経イレウス管的に VCM を投与し軽快した症例を経験したので報告する .

症 例

症例 : 82 歳 , 男性

主訴 : 全身倦怠感 , 食欲不振

既往歴 : 高血圧 , 胃潰瘍

臨床経過 : 1999 年 12 月 15 日主訴のため近医受診 . 腹部超音波検査にて閉塞性黄疸を認めたため当院に紹介された . 入院時総ビリルビンは 2.3mg/dl , GOT/GPT は 59/63IU/dl , CRP は 1.1mg/dl であった . 内視鏡的

行性胆管造影で肝門部胆管癌が疑われた . 入院後総ビリルビン値は 1.5mg/dl まで減少したため , ドレナージは行わなかった . 2000 年 1 月 4 日右上腹部痛が出現した . GOT : 163IU/dl , GPT : 362IU/dl , 総ビリルビン : 1.3mg/dl , 腹部超音波検査で胆嚢の腫大を認め急性胆嚢炎と診断し経皮経肝胆嚢ドレナージを施行した . 同時に SBT/CPZ 2g/日の投与を行った . ドレナージ施行後も総ビリルビン , CRP の上昇を認めた . 急性閉塞性胆管炎を併発したと思われたため経皮経肝胆道ドレナージを試みたが挿入できなかった . 2000 年 1 月 9 日胆管ドレナージのために開腹した . 総肝管に腫瘤をふれたが , 術中胆道鏡では胆管内の病変は描出できなかった . 胆嚢を摘出し , 2.5mm RTBD チューブを総胆管より左右の胆管にそれぞれ挿入した . 総胆管に 5mm T チューブを挿入した .

術後経過 : 術後は PAPM 1.0g/日の投与を行ない , 術後 5 日目まで続いた . 総ビリルビン値は術後 6 日目 3.0mg/dl まで低下した . 術後 7 日目 , 38.5 の発熱と頂部硬直を認め髄液検査を施行した . 髄液内に多数の好中球を認め , 細菌性髄膜炎と診断した . 胆汁の培養から *E. faecalis* が , また痰の培養から MRSA が検出されており , このどちらかが起因菌であろうと考えられた . とともに VCM のみに感受性を示していたため , 1.0 g/日の静脈内投与を行った . 翌日より便臭のきつい下痢便が頻回に認められた . *C. difficile* の toxinA が検出

< 2001 年 9 月 19 日受理 > 別刷請求先 : 石黒 成治
〒446 8510 安城市東栄町 1 10 13 八千代病院外科

Fig. 1 An Abdominal X-ray film showed a paralytic ileus associated with dilatation of lower small intestine and colon.



されたため、*C. difficile* による腸炎と診断し、VCM 2.0 g/4×/日の経口投与を行った。髄膜炎症状は軽快したが38以上の発熱と1日10回以上の下痢は治まらなかった。VCM 経口投与後4日目、激しい腹痛と腹部膨満を認めた。腹部全体に圧痛を認めたが、筋性防御は認めなかった。白血球は13,600/ μ l、CRPは27.5mg/dlと上昇した。腹部単純X線写真では拡張した小腸、大腸を認め麻痺性イレウスの所見を示していた(Fig. 1)。腹部CT検査では大腸、下部小腸に炎症を認めるが、腹水の貯留、free airは認めなかった。*C. difficile* 腸炎の増悪と診断されたが、麻痺性イレウスのため経口投与では炎症部に十分届かないと考えられたため上部小腸までイレウス管を挿入し、経イレウス管的にVCMを投与した(VCM 500mg、生理食塩水 100mlを6時間おきに投与し、投与後1時間クランプする)。投与翌日には腹部X線上著明な改善を認めた(Fig. 2)。発熱、下痢の回数も減少しイレウス管挿入後6日目*C. difficile* のtoxinAが検出されなくなったため、イレウス管を抜去しVCMの投与も中止した。また、髄膜炎も軽快したためVCMの静脈内投与も中止した(Fig. 3)。VCM投与後血清クレアチニンが2.35mg/dlと上昇し腎障害を認めしたが、投与中止後術前のレベルまで回復した。

Fig. 2 A Long intestinal tube was inserted and vancomycin was given via the tube. An abdominal X-ray film showed dramatically improvement the next day.



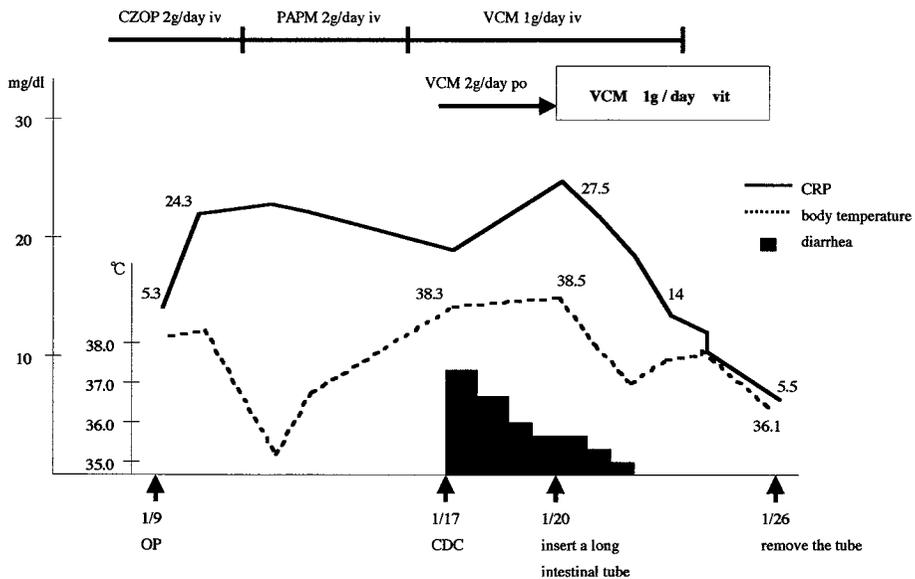
考 察

C. difficile はグラム陽性の偏性嫌気性の桿菌で、大腸から下部小腸にわずかながら常在している。*C. difficile* は抗生剤投与により菌交代現象により増殖し、antibiotics associated diarrheaの原因菌となる。その程度はさまざまに単に抗生剤の投与を中止するのみで軽快するものから、偽膜性腸炎といわれる腸管虚血を伴う重篤なものまで存在する¹⁾。

C. difficile の培養には厳密な嫌気性の環境と大量の検体が必要で通常の嫌気性培養では困難なことが多い。また、偽膜性腸炎といわれる内視鏡所見が得られるのは約50%である³⁾。そのために*C. difficile* 腸炎の診断は、*C. difficile* の作る腸管毒素(toxinA)を検出することにより行われている⁴⁾。

C. difficile 腸炎の治療には、通常VCMが用いられる⁵⁾。欧米ではVCM耐性菌の問題からmetronidazoleが、小児、妊婦を除き⁶⁾first lineとなりつつある。しかし、我が国ではmetronidazoleは*C. difficile* 感染症に対する保険適応が認可されていない。VCMは経口で投与されれば腸管からはほとんど吸収されない。通常0.5gから2.0gを4回に分けて投与する⁵⁾。下痢が止まるまでの期間は平均2.4日から3.2日で⁷⁾90%以上が

Fig. 3 vit : via intestinal tube, CDC : Clostridium difficile colitis , : weight of liquid stool (relative value)



7 日以内に止まる⁹⁾。

炎症が激しくなると急性腹症として発症したり、また中毒性巨大結腸症や麻痺性イレウスを呈するものもある¹⁰⁾¹¹⁾。Lipsett らによると外科的治療が必要となったのは *C. difficile* 感染症の 0.39% であったと報告している¹²⁾。その際には結腸の外画が一見正常であっても結腸全摘を行う必要がある⁵⁾。Lipsett らは左半結腸切除を行った患者の死亡率は 100% であったのに対し、結腸全摘を行った患者の死亡率は 14% であったと報告している¹²⁾。

また、麻痺性イレウスに陥ると、経口的に VCM を投与しても罹患部位に到達しない問題がある。Olson らは、このような重症イレウス患者に対し経鼻胃管からの VCM 投与と VCM 注腸、metronidazole 静注を併用し治療に成功したと報告している¹³⁾。*C. difficile* 感染症は、通常大腸に限局するが、少数ながら小腸にも炎症の存在する例が報告されている¹⁴⁾。大腸に限局しているならば VCM 注腸の効果は期待できるが、本症例のように下部小腸にも炎症の波及している症例では経口に加え注腸を併用しても症状の寛解は望めない。そのため、本例では炎症を起こしている腸に高濃度の VCM が到達しやすいようにイレウス管を挿入して投与を行った。イレウス管挿入により消化管減圧の効果

もあり、挿入後翌日には劇的に症状の改善を見た。

イレウス管を用いた重症 *C. difficile* 腸炎の治療については、University of Michigan の Nostrant が long catheter を用いて治療を行った経験があることを口頭で伝えたと University of California の Silva の論文に記載されているが、文献的に報告されている症例はない¹⁵⁾。重症例には前述の経鼻胃管からの VCM 投与と VCM 注腸、metronidazole 静注を併用して治療を開始し、改善されなければ手術に踏み切る報告例が多い¹³⁾。一般に経鼻チューブを挿入し注入を行う際には、幽門輪を越して挿入する方が強力な腸蠕動刺激を起こし小腸内の輸送が良好であることが知られている¹⁶⁾。Treitz 靭帯を越してイレウス管を挿入し消化管減圧をはかりつつ VCM を投与した方が、胃内に投与し幽門輪からの排泄を待つよりも炎症部位への薬剤の移行が早いことは想像に難くない。事実、イレウス管挿入の際に用いたガストログラフィン空腸内に投与したものは順調に下部に向かって流出したが、胃内のものは停滞傾向であった。重篤な状態であるためいたずらに保存的治療を繰り返すことは避けるべきであるが、薬剤移行が悪く治療に反応せず外科的治療を必要とした症例の中には、イレウス管を挿入し VCM 投与を行うと緩解した症例も存在した可能性がある。本例

のように開腹術後の全身状態不良の患者に手術侵襲を避けることができた点は非常に意識があり、経イレウス管的なVCM投与はイレウスを伴う重症 *C. difficile* 腸炎患者の治療に、有効な治療法であると考えられた。

文 献

- 1) Gorenek L, Dizer U, Besirbelioglu B et al : The diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated diarrhea. *Hepatogastroenterology* 25 : 343 348, 1999
- 2) Cleary RK : *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis : clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum* 41 : 1435 1449, 1998
- 3) Gerding DN, Olson MM, Peterson LR et al : *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study. *Arch Intern Med* 146 : 95 100, 1986
- 4) 石郷潮美, 浅野裕子, 入山純司ほか : 試薬及び及び試験機器の検討 *Clostridium difficile* 性下痢症/腸炎における迅速診断用 ToxinA 検出キットの有用性. *臨と微生物* 26 : 867 869, 1999
- 5) Gerding DN : Treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Curr Top Microbiol Immunol* 250 : 127 139, 2000
- 6) Fekety R : Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 92 : 739 750, 1997
- 7) Teasley DG, Gerding DN, Olson MM et al : Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 2 : 1043 1046, 1983
- 8) Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M et al : Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 22 : 813 818, 1996
- 9) Fekety R, Silva J, Kauffman C et al : Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin : comparison of two dosage regimens. *Am J Med* 86 : 15 19, 1989
- 10) Triadafilopoulos G, Hallstone AE, Acute abdomen as the first presentation of pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 101 : 685 691, 1991
- 11) Trudel JL, Deschenes M, Mayrand S : Toxic-megacolon complicating pseudomembranous enterocolitis. *Dis Colon Rectum* 38 : 1033 1038, 1995
- 12) Lipsett PA, Samantaray DK, Tam ML et al : Pseudomembranous colitis : a surgical disease? *Surgery* 116 : 491 496, 1994
- 13) Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT et al : Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982 1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15 : 371 381, 1994
- 14) Tsutaoka B, Hansen J, Johnson D et al : Antibiotic-associated pseudomembranous enteritis due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 18 : 982 984, 1994
- 15) Silva J Jr : Update on pseudomembranous colitis. *West J Med* 151 : 644 648, 1989
- 16) Ledebøer M, Masclee AA, Coenraad M et al : Antroduodenal motility and small bowel transit during continuous intraduodenal or intragastric administration of enteral nutrition. *Eur J Clin Invest* 29 : 615 623, 1999

A Case of Clostridium Difficile Enterocolitis Successfully Treated with
Vancomycin Administered Via Long Intestinal Tube

Seiji Ishiguro, Shigeaki Moriura, Ichiro Kobayasi, Tomotake Tabata,
Takatoshi Matsumoto and Taichiro Sato
Department of Surgery, Yachiyo Hospital

We report a case of *Clostridium difficile* (CD) enterocolitis successfully treated with vancomycin (VCM) administered via long intestinal tube. An 82-year-old man was referred to the hospital because of obstructive jaundice. He was diagnosed as hilar cholangiocarcinoma by endoscopic retrograde cholangiography. For acute obstructive suppurative cholangitis, we attempted percutaneous transhepatic bile duct drainage, but failed, necessitating a laparotomy for drainage. RTBD tubes were inserted into the left and right hepatic ducts through the stricture of the hilar bile duct and bile juice was drained extracorporally. On postoperative day 8, excessive diarrhea was observed and toxin A of CD was positive from stool specimens. Oral VCM (2.0g/day) was started, but severe abdominal pain and distension occurred 4 days thereafter. Abdominal X-ray showed paralytic ileus. We inserted a long intestinal tube to administer. The man's condition improved dramatically the next day, and the tube was removed after 6 days. Oral administration with VCM is effective in treating CD enterocolitis, but in paralytic ileus, orally administered VCM does not reach the site of intestinal inflammation, long intestinal tube may thus present a viable alternative in refractory CD enterocolitis.

Key words : clostridium difficile enterocolitis, long intestinal tube, vancomycin

[Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 92 - 96, 2002]

Reprint requests : Seiji Ishiguro Department of Surgery, Yachiyo Hospital
1-10-13 Touei-cho, Anjyou-shi, 446-8510 JAPAN
