

抗 生 剤 起 因 性 大 腸 炎 の 検 討

— 特に急性出血性大腸炎について —

川崎医科大学 内科消化器部門Ⅱ

内田 純一, 藤村 宜憲, 宮島 宣夫
 島居 忠良, 寿満 文彦, 加納 俊彦
 星加 和徳, 伏見 章, 石原 健二
 木原 彊

同 総合診療部

久 本 信 実

(昭和58年2月25日受付)

Clinical and Endoscopic Aspects of Antibiotic-Associated Colitis with Special Reference to Acute Hemorrhagic Colitis

Junichi Uchida, Yoshinori Fujimura
 Norio Miyashima, Tadayoshi Shimazui
 Fumihiko Suma, Toshihiko Kanou
 Kazunori Hoshika, Akira Fushimi
 Kenji Ishihara and Tsuyoshi Kihara

Division of Gastroenterology, Department of Medicine
 Kawasaki Medical School

Nobumi Hisamoto

Department of Primary Care Medicine
 Kawasaki Medical School

(Accepted on February 25, 1983)

過去8年間に抗生剤による大腸炎を11例経験した。いずれも偽膜性大腸炎型ではなく、出血型であった。出血型ではペニシリン系、セフェム系の抗生剤投与と便の性状が水様血性下痢である点で臨床的に診断できる。

便の培養では *Klebsiella oxytoca* が有意に検出された。偽膜性大腸炎で起因菌とされる *Clostridium difficile* と抗生剤起因性出血性腸炎との関係は明らかにできなかった。内視鏡的には帯状またはびまん性の発赤と浮腫が直腸よりもS状結腸や下行結腸に多くみとめられた。

鑑別診断として虚血性大腸炎があり、臨床的にむずかしい。

治療は該当抗生剤の投与中止と補液を主とし、腹痛には抗コリン剤投与で様子をみて良い。

In the last 8 years, 11 cases of antibiotic-associated colitis (AAC) were observed endoscopically in our hospital.

Endoscopically, AAC is divided into pseudomembranous colitis (PMC) type and non-PMC type. And hemorrhagic type is one of the non-PMC type. All of our cases were the hemorrhagic type. This type of AAC can be diagnosed clinically on the basis of the history of administration of antibiotics, penicillins or cepheems, and appearance of frequent watery bloody diarrhea.

The culture of feces revealed that *Klebsiella oxytoca* was detected significantly. However, relationship between *Clostridium difficile* and hemorrhagic type of AAC could not be made clear because anaerobic culture of feces for *Cl. difficile* was not studied in our hospital.

Endoscopically zonal and/or diffuse redness and edema were seen more in the sigmoid and/or descending colon than in the rectum.

It was difficult to distinguish hemorrhagic type of AAC from ischemic colitis clinically.

Discontinuation of administration of reasonable antibiotic may well be a fundamental treatment, and drip infusion of electrolytes and injection of anticholinergic drugs against dehydration and abdominal pain may be given, if necessary.

Key Words ① Antibiotic-associated colitis ② Colonofiberscopy ③ Watery bloody stool

1 はじめに

急性の出血性下痢あるいは粘血便を主訴とする疾患には、古くから知られている細菌性赤痢、アメーバ赤痢のほか、サルモネラ、病原性大腸菌、ブドウ球菌による腸炎があり、さらに最近では、薬剤性腸炎、虚血性腸炎、*Campylobacter jejuni* による腸炎などの報告例も増加し、急性出血性腸炎の原因も多様化してきた。

また、感染性腸炎研究会の全国集計によれば、近年、赤痢として収容される症例のうち、約60%は病原菌陰性群によって占められ、その解明が課題となっている。

このうち、1976年以来、主にAB-PC、AM-PCなどの広域合成ペニシリン剤の服用に関連して、腹痛とともに純血性に近い下痢をきたし、これら抗生剤に耐性の *Klebsiella oxytoca* が純培養に近い状態で検出される症例が報告され、厚生省も医薬品副作用情報で、注意を喚起している^{1),2)}。

急性出血性腸炎の診断に当たっては、我が国では細菌学的検索が最も重要であるが、病歴の

詳細な聴取、とくに海外旅行や抗生剤服用の有無について確認することも大切である。加えて、臨床的に、これら急性出血性腸炎と潰瘍性大腸炎などとの鑑別は必ずしも容易でなく、急性の出血性下痢をみる場合、出来るだけ早期に直腸鏡を含めた大腸内視鏡検査と共に生物学的な検査を実施することがすすめられる。今回、とくに内視鏡センターにおいて観察した出血性腸炎のうち抗生剤投与と関連のある症例につき検討したので、報告する。

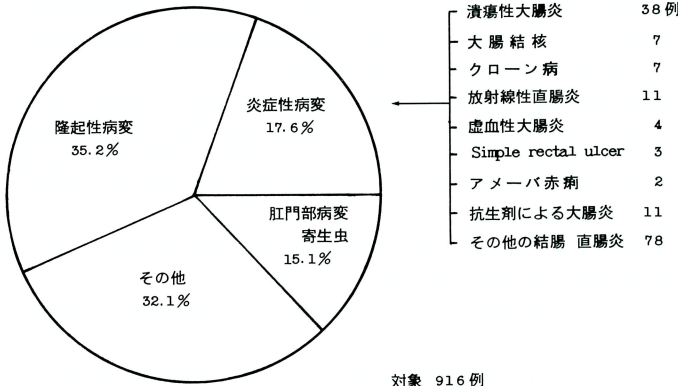
2 症例と臨床所見

本院内視鏡センターで、開設以来、大腸内視鏡検査実施症例1167例のうち有所見例916例あり、炎症性所見例は17.6%であった。そのうち明らかに抗生剤投与と関連した腸炎例が11例あり、いずれも出血性腸炎型で、典型的ないわゆる偽膜性腸炎型は認めなかった(**Table 1**)。先ず症例を2例呈示する。

症例1 27歳、男。主訴は腹痛、粘血便。感冒にて、近医でAmoxicillin 1g/日投与されたところ、4日目に粘血便とtenesmus様症状を来した。大腸ファイバーにて、S状結腸まで

Table 1. Endoscopic classifications in diseases of the large intestine

大腸内視鏡検査症例の疾患別頻度
(昭和49年～昭和57年2月13日)



とくに異常所見をみなかったが、下行結腸より帯状の発赤を認め (Fig. 1), 更に口側に入ると全周性の発赤, 浮腫が強く, 狭窄所見も認められた (Fig. 2). 便培養にて *Klebsiella*

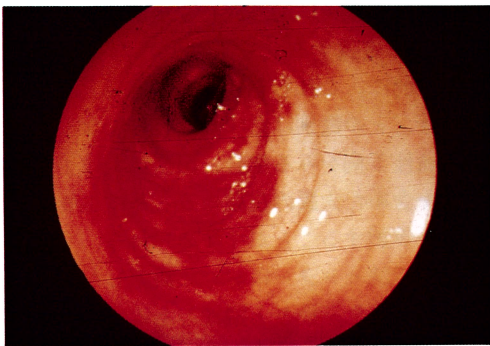


Fig. 1. Zonal redness was seen in the descending colon.

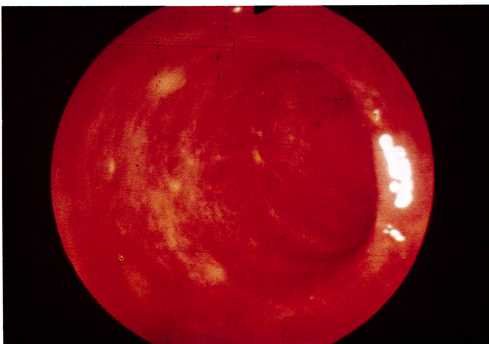


Fig. 2. Diffuse redness and edema were seen in the descending colon.

oxytoca が3(+) 検出された。2週間後の大腸ファイバーにて脾彎曲部まで観察したが, 軽度の発赤を残すのみで狭窄も消失していた。

症例 2 41歳, 女. 主訴は腹痛, 血性下痢. 感冒にて Cefalexin 3g/日内服と Dibekacin 100mg 筋注を3日間行ったのち, 症状改善せず, Amoxicillin 0.75g/日と Dibekacin 100mg をさらに3日間投与されたところ, 腹痛, 下痢, 血性下痢を来し, 来院. 大腸内視鏡検査, 注腸レ線検査を行った。

S状結腸までは短型の CF-1TS₂ にて所見なし. 再び長型の CF-LB3R を挿入して下行結腸に, ほぼびまん性に発赤, 出血, 更に強く凹凸した浮腫状粘膜を認めた. これはいままでに経験した出血性大腸炎とやや異なる所見であった (Fig. 3).

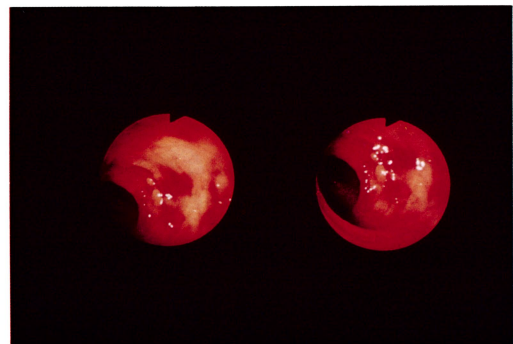


Fig. 3. Diffuse redness, bleeding and uneven mucosa were seen in the descending colon.

ひきつづき, 注腸を行い, 下行結腸下半に軽度 thumb-printing 様所見を認め, 二重造影にて transverse ridging 様所見を見た (Fig. 4).

便培養では *Klebsiella oxytoca* が4(+) に培養された. すなわちこの症例は, 抗生剤投与という点では, 薬剤性腸炎を, X線的には虚血性腸炎にみられる所見を呈した点で興味深い。

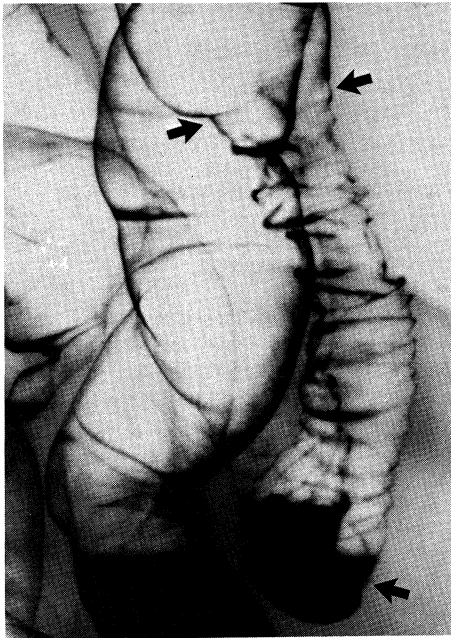


Fig. 4. Upright position in barium enema. The saw-tooth appearance was seen in the descending colon. It looked like a finding of transverse ridging in the acute stage of ischemic colitis.

本院内視鏡センターで経験した抗生剤投与と関連した出血性腸炎 11 例を臨床的にまとめると、性別では、男、4 名、女、7 名で女性に多く認められ、年齢別では、例数が少なく、断定したいが、30 代に多くみられた (**Table 2**)。抗生物質を投与された基礎疾患は、感冒が多くみら

Table 2. Sexes and ages of patients

性 別	
Male	4
Female	7
計	11

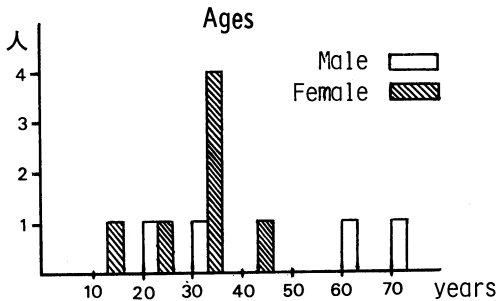


Table 3. Basal diseases

感 冒	5
肺 炎	3
発熱咽頭痛	1
術 前	1
術 後	1
計	11

れ、肺炎では高齢者が多かった (**Table 3**)。投与薬剤は、ペニシリン系が多く 8 例、セフェム系 2 例で、アミノグリコシド系はいずれも単独投与例はなく、これが原因とは考え難く思われた (**Table 4**)。投与方法

は、内服がほとんどであるが、筋注や点滴静注も 1 例ずつあった。投与期間は、ほとんどの例で一週間以内だった (**Table 5**)。臨床症状は腹痛、下痢、下血でとくに水様血性下痢が経過中に生じてくるのが特徴であると思われた。

Table 4. Antibiotics

ペニシリン系 (AMPC) (ABPC) (PIP) (TAPC)	7
セファロスポリン系 →ペニシリン系 (CEX→AMPC)	1
セファロスポリン系 (CEZ)	1
セファマイシン系 (CET)	1
アミノグリコシド系 (いずれも PC, セフェム系と併用)	2
不 明	1

Table 5. Routes, duration and dosage of administration

投与方法	投与期間	投与量
内 服 9	3日以内 3	<1g 4
点 滴 1	4~7日 5	1~2g 3
筋 注 1	1~2週 2	>2g 3
	2週以上 1	不 明 1
計 11	計 11	計 11

Fig. 5 は Ampicillin 投与による典型的な水様血性下痢便である。しかし、臨床症状のみからは、虚血性腸炎は否定出来ないと考えられた (**Table 6**)。

検査所見では、白血球増多はあまり高度では

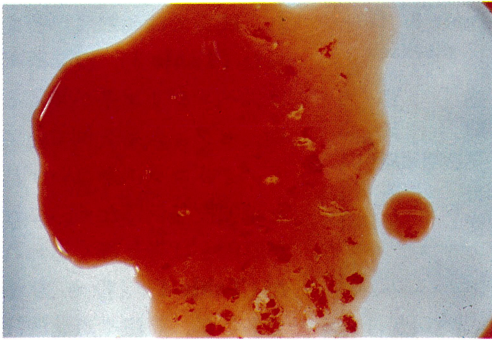


Fig. 5. The typical appearance of feces in antibiotic associated hemorrhagic colitis. (Watery bloody diarrhea)

Table 6. Clinical findings

腹痛	11	100%
下痢	10	91%
下血	11	100%
(特に水様血性下痢)	8	73%

なく、CRPは陽性例、陰性例が同数であった (Table 7)。便培養での *Klebsiella oxytoca* 検出率は、78%であったが、水様血性下痢など典型的な臨床所見を呈した9例のうち、陰性例が2例あった (Table 8)。これは便培養の時期が関係したと思われた。Clostridium difficile を目標とした嫌気性培養は行いえなかった。

Table 7. Laboratory findings

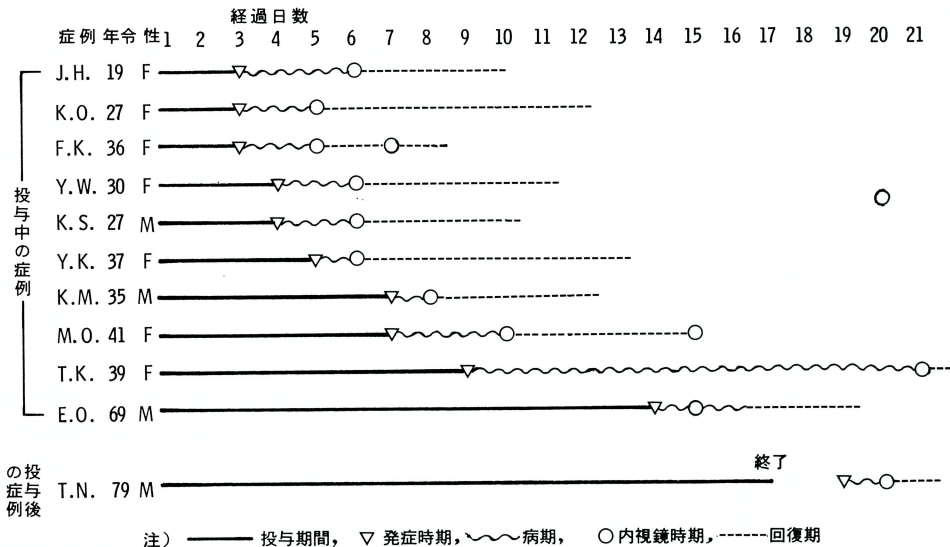
WBC		CRP	
1万以上	6	3.7 mg/dl	2(+) 1
>11000	2	1.8 mg/dl	1(+) 1
<11000	4	0.9 mg/dl	(±) 1
-----		-----	
4600~6800	3	<0.4 mg/dl	(-) 4
9/11		7/11	

Table 8. Cultures of feces

便培養実施例数	9例
positive	4 (+) 556%
	3 (+) 1 }78%
	2 (+) 0 }78%
	1 (+) 1 }78%
negative	2

臨床経過は、ほとんど抗生剤投与中、しかも1週間以内に発症しているが、高齢者では長い投与期間後に発症する傾向がみえた。病期期間はほとんど3~4日間で、診断後、該当薬剤の中止と補液のみで、1週間以内に完治している。すなわち、発症は劇的であるが、全身状態はそれ程悪くなく、予後が良いのが特徴であった。この点いわゆる偽膜性腸炎と異なる点と思われた (Table 9)。

Table 9. Clinical courses in cases of antibiotic associated colitis



また、患者自身、抗生剤の関与を自覚している例が多かった。内視鏡的に経過をみた3例では、再検時、部分的な毛細血管の充血をみるのみに改善しており、生検所見は、特徴的な所見を認めなかった。

内視鏡的な分類は野村らの発表³⁾に準じたがアフタ性大腸炎の type は1例で、硬性直腸鏡検査なので、より口側の観察はできていない。また、この例は *Klebsiella oxytoca* は陰性であり、臨床所見も、やや他の典型的な例と異なっていた。3例にびまん性の病変の肛門側に線状や帯状の発赤、充血をみたが、単独例はなかった。潰瘍形成例は1例も認めなかった (Table 10)。

Table 10. Classifications of endoscopic features

1	びまん発赤	8
2	アフタ様発赤	1
3	線状または帯状発赤	3 (単独例なし)

11例の内視鏡的まとめでは、直腸に病変を有するのが4例あるが、多くはS状結腸より始まり口側に強くびまん性の病変をみた。しかし病変の口側端は1例も確かめていない (Table 11)。

短い大腸ファイバースコープでは病変部まで

達し得ず、長いファイバースコープを使用しなした例があり、技術的な面もあるが、急性出血性腸炎の予想される場合、長いファイバースコープ使用による検査が望ましいと思われた。

3 考 案

薬剤とくに抗生剤投与によって起こる胃障害⁴⁾には、主に上腹部膨満、悪心、嘔吐、食思不振などの胃症状や、便秘、下痢などの腸症状があるが、概して軽い。また頻度は少ないが、アフタ性口内炎や、食道潰瘍⁵⁾なども無視できない。これらはいずれも、抗生剤自身の作用により直接引き起こされる、一次的副作用と考えられている。

一方、抗生剤投与による腸内細菌叢の変化によって起こった二次的副作用のうち、原因菌が明らかにされたものに耐性ブドウ球菌、*Clostridium difficile* による腸炎がある。今回報告した、*Klebsiella oxytoca* と関係のある腸炎についてはなお因果関係が明らかになっていない。急性出血性腸炎に証明される *Klebsiella oxytoca* は発症後2~3日に検出されることが多く、その後は *E. coli* に交代すると言われている⁶⁾。一般に正常者及び非下痢例では便からの *Klebsiella oxytoca* 検出は0~3.9%とされている¹⁾。この菌の病原性については、田村、

Table 11. Summary of endoscopic and bacteriological features

症例	年齢性	病変部位		使用器種	病型	便培養 <i>Klebsiella oxytoca</i>
T. K.	39 F	R	S	proctoscopy	アフタ様発赤	実施せず
E. O.	69 M	Rs		proctoscopy	びまん発赤	(-)
K. O.	27 F	Rs	S	proctoscopy	びまん発赤	(+)
M. O.	41 F		D	ITS ₂ →LB ₃	びまん発赤	4 (+)
F. O.	36 F	R	S	CFLB ₃	線状とびまん発赤	実施せず
Y. W.	30 F		S	CFLB ₃	帯状とびまん発赤	(-)
J. H.	19 F		S (D)	CFLB ₃	びまん発赤	4 (+)
K. S.	27 M		D	CFLB ₃	帯状とびまん発赤	3 (+)
Y. K.	37 F		D	CFLB ₃	びまん発赤	4 (+)
K. M.	35 M	15 cm まで正常, Sより口側?		proctoscopy	不明	4 (+)
T. M.	79 M	60 cm まで正常, Dより口側?		CFITS ₂	不明	4 (+)

R: 直腸 S: S状結腸 D: 下行結腸

坂崎らが腸管 loop テストで出血性腸炎を伴う陽性反応を示したとしているが^{7),8)}, 一般には病原性を否定する論文が多い。最近, 上野⁹⁾は抗生物質による腸炎と嫌気性菌について詳細な検討を加え, 血性下痢症例で同一検体より同時に好気性菌と嫌気性菌の培養を行い, *Klebsiella oxytoca* 陽性例でも *Cl. difficile* が検出され, *Cl. difficile* には数種の毒素が検出されるが, *Klebsiella oxytoca* からは毒素原が検出されないことを明らかにした。

また, 偽膜性腸炎のみでなく, 種々の形の急性出血性腸炎においても *Cl. difficile* が証明されることから, 抗生物質投与に関連した腸炎の原因は *Cl. difficile* による毒素が関与し, 毒素と腸炎の病態がよく一致している点より, *Cl. difficile enterocolitis* という名称を上野は提示している。

そして, *Klebsiella oxytoca* の出現は, 単なる菌交代現象であり, 菌交代症ではないと主張している。一方, 臨床的に(著者らも同様であったが), 抗生物質投与後の出血性腸炎に *Klebsiella oxytoca* が高率に証明される点より *Klebsiella oxytoca* に腸炎の原因を求めんとす

る考え方も強い。しかし, *Klebsiella oxytoca* が証明された症例の殆どが *Cl. difficile* の培養がなされておらないので上野の主張と議論が噛みあわない。著者らは精細に, 組織学的に, また電顕的に抗生物質に起因した急性出血性腸炎例の病変部を検討したが, 菌体の粘膜内侵入像は全く認めなかった。

Klebsiella oxytoca には毒素原が証明されないこと, 細胞内菌体の侵入が認められないことなどから抗生物質投与による腸炎の原因は *Cl. difficile* によると考えてもよいのではなからうか。ともあれ, 我が国における抗生物質の年間推定消費量はペニシリン系, セフェム系でそれぞれ 300 トンを越えており, 今後も, 本症の増加が考えられる。

内視鏡所見は病原菌の生物学的性状, 宿主側の免疫(毒素に対する抗体の有無, 抗体量など), 大腸粘膜の局所免疫などのかかわりあいのなかで種々な病像をとると考えられる。これらの関係の解明には, 細菌学者の協力と原因菌と宿主の免疫動態の解明に平行した内視鏡検査が必要であり, 嫌気性培養施設の全国的な完備が望まれる。

文 献

- 1) 瀬尾威久, 松原義雄: *Klebsiella oxytoca* と血性下痢症. 小児科 20: 267—273, 1979
- 2) 松原義雄, 菱沼義興: 急性出血性腸炎の診断と治療. 内科 44: 770—773, 1979
- 3) 野村幸治, 渡辺正俊, 小田原満, 藤田 潔, 針間 喬, 内田義仁, 藤川佳範, 河野 裕, 竹本忠良: Antibiotic induced colitis の内視鏡的検討. Gastroenterol. Endoscopy 23: 671—676, 1981
- 4) 品川長夫, 花井拓美, 松垣啓司, 石川 周, 由 二郎: 化学療法剤の副作用. 最近の感染症, その変貌と対策. 医学のあゆみ 111: 1062—1069, 1979
- 5) 内田純一, 片岡和博, 石原健二, 荃田祥三, 小堀迪夫, 木原 疆: ドキシサイクリン塩酸塩カプセルによる急性食道潰瘍の一例. Gastroenterol. Endoscopy 20: 253—256, 1978
- 6) 小林 裕: *Klebsiella oxytoca* の臨床. 臨床と細菌 5: 265—269, 1978
- 7) 斎藤 誠, 今川八束, 村田三紗子: *Klebsiella oxytoca* を検出する下痢症. 臨床と細菌 5: 270—276, 1978
- 8) 戸谷徹造: *Klebsiella oxytoca* による急性出血性腸炎, 注目の疾患・問題の領域. 日本臨床 36: 1308—1309, 1978
- 9) 上野一恵: 抗生剤による腸炎と嫌気性菌. 消化器病における細菌学的研究の動向 5: 5—36, 1981