

抗生物質による薬剤性大腸炎と内視鏡検査

星加 和徳, 大谷 公彦, 鴨井 隆一, 加藤 智弘, 萱嶋 英三, 小塚 一史,
長崎 貞臣, 藤村 宜憲, 宮島 宣夫, 島居 忠良, 内田 純一, 木原 疆

薬剤性腸炎には、出血性腸炎と偽膜性腸炎があるが、最近の7年間に19例の薬剤性腸炎を経験した。出血性腸炎は17例で、偽膜性腸炎は2例であった。出血性腸炎では、性別は男性5例、女性12例であった。年齢は、13歳から79歳に及び平均36歳であった。偽膜性腸炎では、2例とも男性で、年齢は34歳と47歳であった。原因となった抗生物質の種類は、出血性腸炎ではペニシリン系で、偽膜性腸炎ではセフェム系とアミノグリコシッド系の抗生物質であった。出血性腸炎の臨床症状は、下痢や腹痛を伴った突発する出血で、偽膜性腸炎では下痢と腹痛であった。出血性腸炎では、病変部位はS状結腸、下行結腸に多く、内視鏡検査ではびまん性発赤を認め、生検組織では、粘膜固有層に出血を認めた。偽膜性腸炎では、病変部位は下行結腸、横行結腸と全大腸で偽膜を認めた。

(昭和62年9月28日採用)

Clinical Studies of Endoscopic Examination for Antibiotic Associated Colitis

Kazunori Hoshika, Kimihiko Otani, Ryuichi Kamoi, Tomohiro Kato,
Eizo Kayashima, Kazushi Kozuka, Sadaomi Nagasaki, Yoshinori Fujimura,
Norio Miyashima, Tadayoshi Shimazui, Junichi Uchida and Tsuyoshi Kihara

Antibiotic associated colitis is classified into two groups; hemorrhagic colitis and pseudomembranous colitis. During the last 7 years, 19 cases of antibiotic associated colitis were experienced in our clinic; 17 cases of hemorrhagic colitis and 2 cases of pseudomembranous colitis. Among the hemorrhagic colitis cases, 5 were male and 12 were female. They ranged in age from 13 to 79 years, with a mean age of 36 years old. The 2 cases of pseudomembranous colitis were male and they were 34 and 47 years old. Hemorrhagic colitis was induced especially following penicillin therapy and pseudomembranous colitis following cephem and aminoglycoside therapy. The clinical symptoms of the former were sudden onset of anal bleeding with diarrhea and abdominal pain and those of the latter were diarrhea and abdominal pain. In hemorrhagic colitis, lesions were mainly located in the sigmoid and descending colon and the endoscopic findings consisted mainly of diffuse redness. On histological examination of biopsied

specimens obtained from the lesions endoscopically, bleeding was seen in the lamina propria of the colon. In pseudomembranous colitis, lesions were located in the descending and transverse colon in one case and throughout the colon in the other case. Endoscopic examination showed slightly raised fine-yellow patches, so called pseudomembranes. (Accepted on September 28, 1987) *Kawasaki Igakkaishi* 14(2): 245-251, 1988

Key Words ① Antibiotics ② Colitis ③ Endoscopy

はじめに

薬剤性腸炎の中で抗生物質起因性の薬剤性腸炎としては、偽膜性腸炎と出血性腸炎が知られている。当科においても1980年以降薬剤性腸炎を経験するようになり、それらの症例を集計し、分析を加えた。

対 象

1986年までに経験した薬剤性大腸炎で、当科で大腸内視鏡検査が施行された症例を集計した。内視鏡検査のなかで直腸鏡施行例は集計から除外した。

結 果

当科で経験した薬剤性大腸炎は19例であり、年代別では、1980年3例、1981年2例、1982年8例、1983年2例、1984年2例、1985年1例、1986年1例であった。19例のうち出血性腸炎は17例で、偽膜性腸炎は2例であった。

出血性腸炎では、年齢は13歳から79歳に及び、平均36歳であった。年齢別では、10歳代5例、20歳代2例、30歳代5例、40歳代2例、60歳代1例、70歳代2例であった。性別は、男性5例、女性12例であった。抗生物質投与の原因となった疾患は、感冒11例、肺炎2例、外傷2例、尿路感染症1例、虫垂炎1例であった。

抗生物質の種類としては、ペニシリン系抗生物質が10例、セファロsporin系抗生物質が2例、2種類併用が3例で、併用例はいずれもペニシリン系抗生物質との併用であった。投与量は、0.75g投与から4g投与まで様々であっ

た。投与方法は、経口投与が15例あり、筋肉注射と点滴静脈内投与が1例、筋肉注射1例であった。投与日数は、1日間から17日間までで、平均4.3日間投与されていた。抗生物質の投与開始後何日目で下血が出現したかをみると、2日目から20日目にかけて、平均5.9日目に下血が出現していた。

症状では、下血、腹痛、下痢が認められた。下血は全例に認められ、16例では下血の期間が明らかで、その期間は2日間から7日間で平均3.6日間であった。1例では2から9日間のいずれかであるが何日間かを特定できなかった。腹痛は15例に認められ、下痢も15例で確認できた。

偽膜性腸炎は2例で、34歳と47歳例でいずれも男性であった。

抗生物質投与の原因となった疾患は、外傷と腹膜炎であった。抗生物質の種類は、いずれの症例もセフェム系とアミノグリコシッド系の両者が併用されていた。投与方法は、静脈内投与と腹腔内注入であった。投与日数は、23日と55日間で、それぞれ46日目と39日目で下痢が発症していた。

症状は、下痢と腹痛が認められ、34歳男性例では下血が2日間認められた。47歳男性例では下血は認めていない (Table 1)。

出血性腸炎では、内視鏡検査は下血出現後1日目から7日目にかけて施行され、平均3.5日目に施行されていた。観察範囲は、S状結腸までが7例、下行結腸までが7例、横行結腸までが1例、盲腸までが2例であった。

病変部位は、下行結腸4例、S状結腸・下行結腸2例、S状結腸2例、上行結腸1例、下行結腸・横行結腸1例、直腸・S状結腸1例、直

Table 1. Cases of antibiotics associated colitis

Case	Age	Sex	Primary disease	Antibiotics	Bloody stool	Abdominal pain	Diarrhea
1	27	F	Common cold	ABPC	4 days	+	+
2	19	F	Common cold, Injury	CEZ	3 days	+	+
3	27	M	Common cold	AMPC	3 days	+	+
4	17	M	Common cold		3 days	+	+
5	41	F	Pneumonia	CEX, AMPC	4 days	+	+
6	38	F	Common cold	AMPC	2 days	+	+
7	74	F	Urinary tract infection	CZX	5 days	-	-
8	30	F	Common cold	ABPC	4 days	+	+
9	48	M	Common cold	ABPC	4 days	+	+
10	79	M	Pneumonia	PIPC, GM	3 days	-	+
11	36	F	Common cold	TAPC	5 days	+	+
12	19	F	Injury		4 days	+	+
13	60	F	Common cold	AMPC, BAPC	7 days	+	+
14	13	F	Appendicitis	AMPC	2 days	+	+
15	34	M	Injury	BAPC	2 days	+	+
16	36	F	Common cold		2-9 days	+	+
17	14	F	Common cold	ABPC	3 days	+	+
18	34	M	Injury	CFX, DKB, CPZ, LMOX	2 days	+	+
19	47	M	Peritonitis	CET, TOB	-	+	+

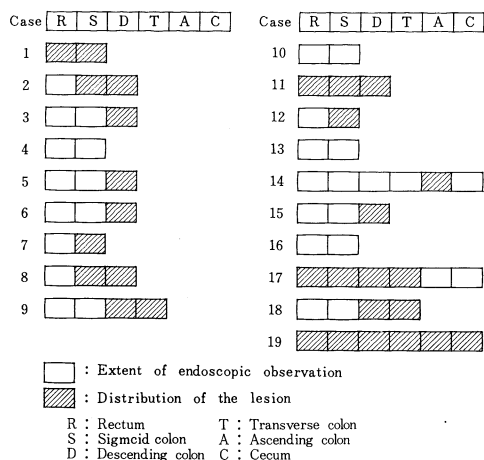


Fig. 1. Extent of endoscopic observation and distribution of the lesion of antibiotics associated colitis

腸・S状結腸・下行結腸1例, 直腸・S状結腸・下行結腸・横行結腸1例, 下行結腸より口側4例であった。重複した部位でみると, 直腸3例, S状結腸7例, 下行結腸9例, 横行結腸2例, 上行結腸1例であった。

偽膜性腸炎では, 内視鏡検査は症状発現後3日目と50日目に施行されていた。観察範囲は, 横行結腸までと盲腸までであった。

病変部位は, 下行結腸・横行結腸と全大腸であった (Fig. 1)。

出血性腸炎の内視鏡所見は, 全周にわたるびまん発赤6例, びまん発赤と帯状発赤2例, びまん発赤と線状発赤1例, 帯状発赤3例, 散在性発赤1例であった。生検は8例で施行され, 7例では粘膜固有層に出血を認めた。Figure 2は, 41歳女性例の下血発現後2日目の内視鏡像で下行結腸のびまん性発赤を認めている。この例では, 肺炎にてケフレックス, パセトシンを投与され, 投与11日目に下血が出現した。2日目の内視鏡像ではびまん性発赤を認めたが7日目の内視鏡像では軽快していた。

偽膜性腸炎の内視鏡所見は, 1~3mm大の淡黄色の偽膜が散在し, 生検で偽膜が確認された。Figure 3は, 47歳男性例の下痢発現後50日目の直腸の内視鏡像で偽膜が認められる。この例では, 腹膜炎のためケフリン, ドブラマ

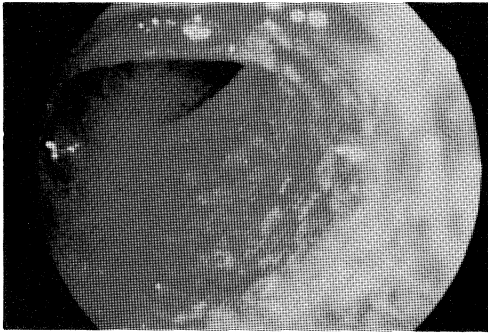


Fig. 2. Endoscopic examination of antibiotics associated colitis
Diffuse redness is observed in the descending colon.

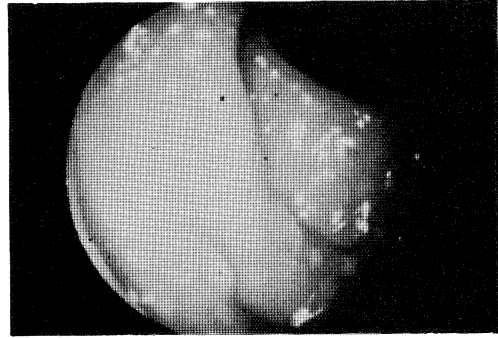


Fig. 3. Endoscopic examination of antibiotics associated colitis
Pseudomembrane is observed in the rectum.

イシンが投与されていたが、39日目より下痢が出現した。その後一時軽快したが再び1日に10行程度の下痢が出現し、最高1日25回の水様性下痢を認めた。50日目の内視鏡検査では、全大腸に偽膜を認めバンコマイシンを投与した。バンコマイシン投与直後から下痢は1日2行程度になり、1週間で下痢は消失した。62日目の内視鏡検査では、偽膜は消失していた (**Table 2**)。

Table 2. Endoscopic findings of antibiotics associated colitis

Case	Location	Endoscopic finding
1	R, S	Diffuse redness (2nd day after onset)
2	S, D	Diffuse redness (3rd day after onset)
3	D	Diffuse and zonal redness (3rd day after onset)
4	D→	Unknown (4th day after onset)
5	D	Diffuse redness (2nd day after onset)
6	D	Diffuse redness (2nd day after onset)
7	S	Zonal redness (4th day after onset)
8	S, D	Diffuse and zonal redness (4th day after onset)
9	D, T	Diffuse redness (5th day after onset)
10	D→	Unknown (1st day after onset)
11	R, S, D	Linear and diffuse redness (2nd day after onset)
12	S	Diffuse redness (3rd day after onset)
13	D→	Unknown (6th day after onset)
14	A	Zonal redness (6th day after onset)
15	D	Zonal redness (4th day after onset)
16	D→	Unknown (2nd day after onset)
17	R, S, D, T	Sporadic redness (7th day after onset)
18	D, T	Pseudomembrane (3rd day after onset)
19	R, S, D, T, A, C	Pseudomembrane (50th day after onset)

出血性腸炎の検査所見では、10例で白血球

数が10000/μlを超えていたが、7例は正常範囲内であった。血沈は、4例において亢進していた。CRPは5例で陽性であった。便培養は、15例で施行され12例で *Klebsiella oxytoca* が検出された。

偽膜性腸炎の検査所見では、白血球増多は認めなかった。47歳男性例ではCRP陽性と血沈の軽度亢進を認めた。便培養では、34歳男

性例で *Klebsiella oxytoca* が検出されたが *Clostridium difficile* はいずれの例でも確認できなかった (**Table 3**)。

内視鏡的に経過を追うことのできた症例は、出血性腸炎では3例、偽膜性腸炎では1例であった。出血性腸炎の3例では、初回内視鏡検査は3日目、2日目、2日目に施行され、それぞれ17日目、7日目、6日目に内視鏡で経過が

追われ平均10日目に治癒が確認された。偽膜性腸炎では、初回内視鏡検査は50日目に施行され、62日目の内視鏡検査で治癒が確認された。

考 察

治療の目的で投与された薬剤により消化管に障害がおこることは以前より知られていたが、近年の抗生物質の普及により抗生物質に起因する大腸炎が新しい臨床単位として注目されてきた。その頻度は、多田ら¹⁾によれば消化器外来患者の約0.2%である。著者ら²⁾の集計では下部消化管疾患入院患者の1.4%、下部消化管出血性病変入院患者の3.8%であった。抗生物質による薬剤性腸炎には、出血性腸炎^{3)~5)}と偽膜性腸炎^{6),7)}があり、本邦においては出血性腸炎の方が発生頻度が高い。⁸⁾

年齢をみると、出血性腸炎では年齢はすべての年齢層で見られるが平均年齢は30歳から40歳にかけてが多く、^{3)~5)}自験例も同様であった。偽膜性腸炎では高齢者に好発するといわれ

ているが、自験例では比較的若年者に認められた。

性別では、出血性腸炎は女性に好発すると言われ、^{1),3)~5)}自験例でも女性に多かった。偽膜性腸炎では性差はみられない。

抗生物質投与の原因となった基礎疾患の内訳をみると、出血性腸炎では感冒が最も多く、肺炎など呼吸器疾患が多い。^{1),3)}偽膜性腸炎でも同様の傾向がある。

起因薬剤では、出血性腸炎ではペニシリンが過半数以上を占めていた。^{1),3),5)}抗生物質の投与方法としては、経口、筋肉注射、静脈注射のいずれの方法でも発生しており、また、その投与量も様々であった。偽膜性腸炎ではセフェム系あるいはリンコマイシンが多い。

抗生物質の投与日数は出血性腸炎では5日後の報告が多い。^{3),5)}抗生物質投与後より発症までの期間をみると、出血性腸炎は7日以内の報告が多く自験例も同様であったが、偽膜性腸炎では約1週間から約3週間とやや長めの傾向があるが自験例では更に長く1カ月を越えていた。

臨床症状としては、出血性腸炎は下血、下痢、腹痛が突発し、偽膜性腸炎では下痢が比較的緩徐に発症するのが特徴である。

診断のための内視鏡検査は、発症直後では患者の状態も悪く必ずしも十分な検査が実施できるとは限らず、自験例では下行結腸までの観察にとどまった例が多い。しかし、注腸造影では病変の指摘できない例もあり、診断のための検査として色調の変化をとらえることのできる内視鏡検査の役割は重要で、特に、早期大腸内視鏡検査の有用性は高い。¹⁾

内視鏡所見としては、偽膜性腸炎では淡黄色の偽膜を認める。偽膜は円形でわずかに隆起し、密に発生すると偽膜が融合すると言われていた。偽膜は比較的柔らかいものの剥離することは難しいとする報告¹⁾がある一方、脆く剥げやすく、充血斑がみられるとの報告⁷⁾もあり一定していないが、著者らの経験ではさほど剥離

Table 3. Laboratory data of antibiotics associated colitis

Case	WBC/ μ l	CRP mg/dl	ESR mm/1hr	Klebsiella oxytoca
1	10300	1.0	8	+
2	10600	0.2	16	4+
3	13400	3.7	33	3+
4	5700	0.4	10	
5	6800	6.8	102	4+
6	10700	0.4	10	4+
7	20800	1.4	85	—
8	10200	0.4	5	—
9	19400	2.8	8	2+
10	6100	9.8	85	4+
11	4600	0.4	15	
12	7500			+
13	14200		18	4+
14	3300		19	—
15	10600	0.3	5	4+
16	8400			3+
17	18400	0.3	3	3+
18	4400			3+
19	8800	6.5	52	

は困難でなかった。生検では、偽膜のみが採取されると正確な診断ができず、偽膜下の組織とその周辺粘膜の組織を採取すべきであり、生検材料では偽膜が確認され、粘膜固有層の破壊・欠損や出血は著明ではない。⁷⁾

出血性腸炎では、突発する下血のため虚血性大腸炎との鑑別が重要である。虚血性腸炎では縦走のびらん、潰瘍を特徴とし壊死物質の付着が高度であるとか、出血性粘膜のほかにも病変の一部に粘膜の褪色や潰瘍からなる壊死性変化が観察されるなど、粘膜壊死所見が認められる。生検組織では、粘膜全体の変性、壊死、固有腺管の脱落、消失が著明で、出血も高度であり粘膜全層に及び、粘膜壊死の所見が認められる。^{4),5)}

一方、出血性腸炎では、びまん性発赤あるいは半周性の発赤などが認められ、明るい発赤を主とし、壊死物質の付着は軽度で、生検組織では粘膜の構築は保たれ、固有腺管の変性脱落も軽度で、粘膜固有層に出血を認め、本疾患の発生機転は、一次的に粘膜内の毛細血管が傷害されることによって生じるものと推測されている。虚血性腸炎とのこれらの差は3日以内の検査で明らかであり、早期の検査が有用である。^{4),5)}

病変範囲は、出血性腸炎では下行結腸、横行結腸に多いとの報告が多いが、自験例ではS状結腸、下行結腸に多かった。偽膜性腸炎では、

全大腸に病変がみられる例が最も多い。¹⁾

治癒期間は、出血性腸炎では約10日、偽膜性腸炎では約30日と報告されているが、¹⁾ 自験例では偽膜性腸炎の治癒までの期間が遅かった。偽膜性腸炎では、病変が治癒に向かうと偽膜が剝離し、陰窩内の貯溜物の放出や粘膜上皮の再生が進行し、間質構造が温存されているために粘膜再生は早く、通常大腸では新生細胞は増殖帯から粘膜表層に達するのに6日を要し、10日ほどで内視鏡的に正常粘膜に復するとされ、⁷⁾ 自験例でも初回検査後12日目の検査で偽膜は消失し正常粘膜に復していた。

便培養による *Clostridium difficile* と *Klebsiella oxytoca* の検出については、偽膜性大腸炎は *Clostridium difficile* による菌体外毒素が起因物質となり発症し、出血性腸炎における *Klebsiella oxytoca* の検出は抗生剤投与に伴う一時的な菌交代現象と考えられている。⁴⁾

治療方法は、出血性腸炎、偽膜性腸炎ともに抗生物質の中止と腸管の安静であるが、偽膜性腸炎では vancomycin の投与が治療期間を短縮する。⁶⁾

結 語

13年間に19例の薬剤性腸炎を集計して検討し、文献的考察を加えた。

文 献

- 1) 多田正大, 田中義憲, 渡辺能行, 梶原 譲, 傍島淳子, 川本一祐, 魚住玄通, 川井啓市: 抗生物質による薬剤性大腸炎の臨床. 胃と腸 18: 133-143, 1983
- 2) 星加和徳, 長崎貞臣, 宮島宣夫, 内田純一, 木原 彊: 下部消化管出血性病変と内視鏡検査. 川崎医学会誌 10: 305-315, 1984
- 3) 島本史夫, 岩越一彦, 林 勝吉, 阿部和夫, 平田一郎, 大柴三郎, 正木秀博, 西尾雅行: 薬剤性腸炎の検討一特に内視鏡所見と大腸粘膜の粘液組成の変化について一. Gastroenterol. Endosc. 28: 710-716, 1986
- 4) 五十嵐正広, 勝又伴栄, 山本佳正, 大川博之, 岡田豊次, 広門一考, 岡部治弥, 中 英男: 虚血性大腸炎と薬剤性出血性腸炎の急性期における内視鏡および生検組織学的検討. Gastroenterol. Endosc. 27: 933-946, 1985
- 5) 佐竹儀治, 高橋 寛, 山村光久, 藤田力也, 岡本平次: 薬剤性出血性大腸炎と虚血性大腸炎との内視鏡的, 病理学的比較検討. Gastroenterol. Endosc. 27: 344-350, 1985

- 6) 稲松孝思, 島田 馨, 浦山京子, 安達桂子, 田中喜久子, 日野恭徳, 武藤徹一郎: 偽膜性大腸炎. 胃と腸 18: 117—124, 1983
- 7) 渡辺英伸, 堀向文憲, 岩淵三哉, 本山悌一, 石原法子: 偽膜性腸炎 病理の立場から. 胃と腸 18: 125—131, 1983
- 8) 喜田 剛, 田島 強: 抗生物質関連腸炎の内視鏡像. 最新医 38: 2468—2474, 1983