

リンコマイシンによると思われる偽膜性大腸炎の4例

稲松孝思・島田 馨

東京都養育院附属病院内科

(昭和50年11月25日受付)

リンコマイシン(LCM)および、その誘導体であるクリンダマイシン(CLDM)は、副作用の少ない使いやすい抗生剤として広く使用されるようになってきている。時にみられる副作用として下痢や軟便が知られているが、多くは軽症に経過し臨床にあまり問題にされなかった。ところが近年、欧米で本剤使用に伴う偽膜性大腸炎の発症が知られ、多数の報告がみられるようになった。しかし本邦では未だ臨床報告例がみられない。われわれは1974年秋以来、東京都養育院附属病院において、LCMの影響が強く示唆され重篤な経過をたどった偽膜性大腸炎の4例を経験したので報告する。

症 例

症例1 M.S. 91才 女性

体重38kg, 四肢関節拘縮のため寝たきりの患者で、慢性関節リウマチ、貧血、動脈硬化性痴呆、便秘症の診断であった。経過はFig. 1に示すとおりであるが、発熱に対しLCM 600mg, 1日1回の筋注投与が行なわれた。いったん解熱傾向がみられたがLCM投与開始後10日目に39°Cの高熱をみ、著明な白血球増多を認めたため、CET 2g, 1日2回の点滴投与を追加、また自力排便がないため浣腸を行なったところ、水様下痢、茶褐色泥状便が止らなくなった。SBPC投与にきりかえたが発熱は続き、鼓腸出現、電解質バランス狂い、白血球は37,600/mm³まで増加、全身状態は悪化の一途をたどり、下痢発症後7日目に意識障害に伴う誤嚥、窒息によって死亡した。

剖検所見としては、Fig. 2に示すような直径2~5mmの黄白色偽膜が大腸全体に散在するのを認めた。偽膜は直腸、S字結腸とくに密に存在しており、潰瘍や出血は認めなかった。回腸には著明な拡張をみるが偽膜形成は認めなかった。組織所見としてはFig. 3に示すとおり、壊死産物、フィブリン、炎症細胞からなる隆起がみられ、炎症は一部漿膜に及んでいた。他臓器には目立った炎症巣を認めなかった。

症例2 K.H. 88才 女性

著明なるい瘦があり体重は25kgで、全身倦怠感を主訴に入院して来た。食道裂孔ヘルニア、貧血、白内障の診断であったが、胃透視時に少量のバリウムを誤嚥し、予防的にLCM 600mg 1日1回2日間の筋注投与

Fig. 1 Clinical course of case 1(M.S. 91 y. female)

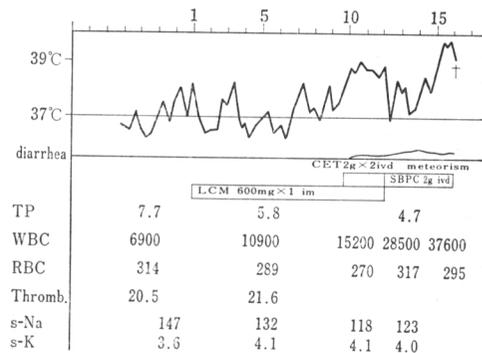


Fig. 2 Autopsy finding of case 1. Pseudo-membranous mucosal changes on the rectum.

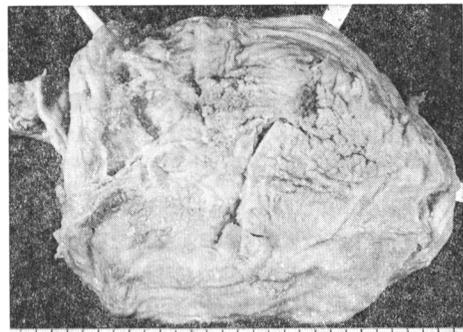
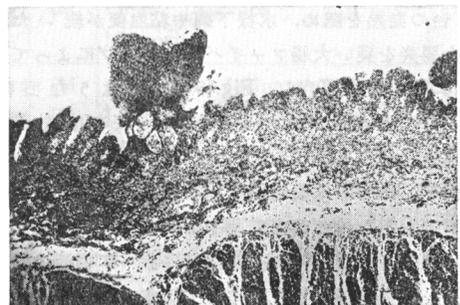


Fig. 3 Histological finding of colon of case 1.



が行なわれた。Fig. 4 に示すとおり、投与開始後7日目に 37.3°C の発熱と下腹部痛があったが便は正常であった。再び LCM 600 mg の筋注投与が2日間行なわれ、いったん解熱をみたが、軟便、泥状便、緑色水様便、粘血便などをみるようになり、時に発熱をみとめた。保存的に対処したが下痢や腹痛は続き鼓腸を呈するようになり、タール便、血尿をみとめ、血小板、血清総蛋白、血清 Na の著減をみて腹部症状の発現後 21 日目に死亡した。

剖検所見では胃粘膜の糜爛と出血を認めるが、小腸や大腸には潰瘍や出血はなく、大腸全体に粘膜の肥厚、偽膜の散在を認めた。偽膜性粘膜変化は直腸やS字結腸にとくに著明であった。

症例 3 S.K. 93才 女性

脳卒中後遺症のため特別養護老人ホームに収容中の体重 46 kg の患者で、頑固な便秘症のため下剤や洗腸を常用していた。37.5°C の発熱と胸部ラ音を認めたため、嚔下性肺炎の診断のもとに LCM 300 mg 1日2回の筋注投与が行なわれた。経過は Fig. 5 に示すとおりであるが、解熱せず6日目には 39°C の高熱があり、その翌日大量の軟便と左下腹部の圧痛、白血球の著増を認めた。ABPC, CER, CBPC などの投与が行なわれたが、不消化便や泥状便や粘液便が続き、軟便を認めてから 18 日目に再び高熱を発してショックに陥り、血液培養によって *Klebsiella* を検出、20 日目に死亡した。

剖検所見では、直腸、S字結腸を中心として大腸全体、一部回盲部に及ぶ黄白色の偽膜の散在を認めた(Fig. 6)。潰瘍や出血はなかった。肺炎は治りかけていた。

症例 4 I.H. 81才 女性

脳卒中後遺症と貧血があり、特別養護老人ホームに収容中の体重 33 kg の患者である。発熱を認め、肺炎の疑いで LCM 600 mg 1日1回の筋注投与が行なわれた。Fig. 7 に経過を示したが、投与7日目に再び発熱し、粘液を含む大量の軟便の排出をみた。翌日当病院に入院したが軽度腹部膨満と左下腹部の圧痛を認めた。抗生剤を CEZ 1g 1日2回の筋注投与に切りかえたが、ときどき 37°C 台の発熱を認め、水様下痢や粘血便が続いた。偽膜性大腸炎を疑い大腸ファイバースコープによって肛門から 35 cm まで観察し、Fig. 8 に示すような直径数 mm の病変を無数に認め、生検によって本症を確認した。以後は抗生剤投与を打ち切りプレドニン 30 mg の注腸投与、経静脈栄養液などで経過を追った。頻回の糞便培養を行なったが赤痢菌やサルモネラや黄色ブドウ球菌は検出されなかった。粘血便は徐々に軽減の傾向をみたが、発症後 33 日目に死亡するまで続いた。

剖検における大腸所見では偽膜性粘膜変化はほぼ治癒

Fig. 4 Clinical course of case 2(K.H. 88 y. female)

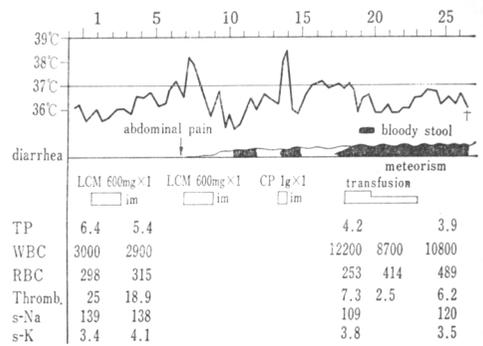


Fig. 5 Clinical course of case 3(S.K. 93 y. female)

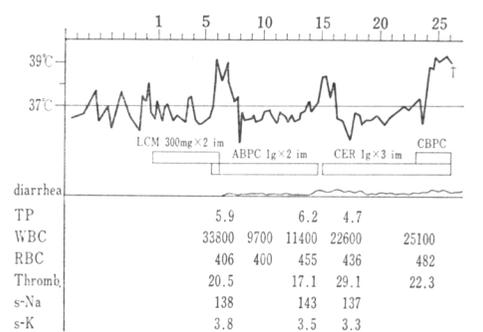


Fig. 6 Autopsy finding of case 3. Pseudo-membranous mucosal changes on the rectum.

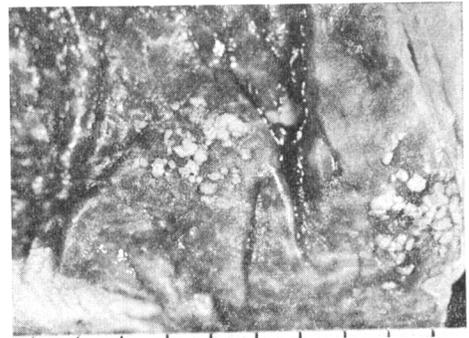


Fig. 7 Clinical course of case 4(I.H. 83 y. female)

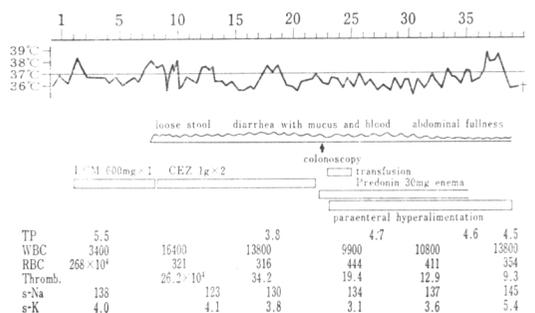
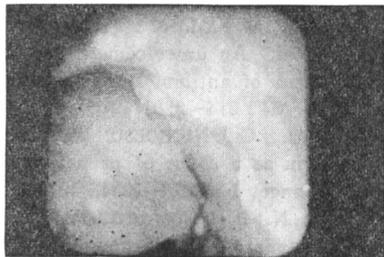


Fig. 8 Endoscopic finding of sigmoid colon of case 4. Biopsied specimens revealed pseudo-membranous mucosal changes.



していた。S字結腸上部に長さ3cmのほぼ全周性の結腸癌を認めたが管腔閉塞には至っていなかった。他臓器には明らかな炎症巣は認められなかった。

考 按

LCM, CLDM 使用に伴う偽膜性腸炎 (Pseudomembranous enterocolitis) に関してはこの数年多数の報告がみられ、その因果関係を示す根拠として、これら薬剤の使用時期に一致して発症すること、LCM 経口投与が広く行なわれるようになるに従って本症の発症が増加したこと²⁾、LCM 投与に伴う下痢の既往のある患者に本剤を再使用したところ、本症を発症し中止により再発しなかったこと³⁾、などがあげられている。われわれの症例についても LCM 投与時期に本症を発症している。また、われわれの病院における剖検例中、偽膜性大腸炎を認めた症例の過半数が下痢の発症時期に一致して LCM の投与を受けており、LCM 投与と本症発症の因果関係

を示唆している。

ここに示した自験例4例の概略を Table 1 に示したが、これまでの報告例¹⁻⁹⁾と対比すると、いくつかの特徴が指摘できる。

① これまでの報告例は各年齢層にまたがっているが、自験例はいずれも80歳以上の超高齢者であり、小柄で、いくつかの基礎疾患を有する全身状態の悪い例であった。② 報告例では過半数が経口投与であり、LCM を600~2,000 mg 投与されており、投与開始から発症までの期間はいろいろであるが、自験例では全て1日600 mg の筋注投与を受けており、投与開始から7~10日目に腹部症状の出現をみている。③ 報告例は予後の良い例が多いが、自験例は元来全身状態の悪いためあって全て死亡している。④ 自験例では、下痢などの腹部症状に伴い著明な白血球増多や高熱を示す例があり、電解質失調や低蛋白血症に陥り死亡しており、予後不良時の定形的な経過と思われる。⑤ 剖検によって病変を確認した3例においては、偽膜形成は直腸、S字結腸を中心として大腸全体に広がっており、小腸にはほとんど偽膜形成を認めない。また、潰瘍や出血を伴わない。

偽膜性腸炎の発症要因として、開腹手術、直腸癌などの閉塞機転¹⁷⁾、腎不全、心不全、重金属中毒、ブドウ球菌感染¹¹⁾、TC¹⁰⁾、CP¹⁰⁾、ABPC、LCM、CLDM などの抗生剤投与などがあげられている²⁾。われわれの症例においては投与時期と発症時期の一致から、LCM により本症が誘発されたと考えられるが、いくつかの基礎疾患、ことに、便秘症、貧血などが発症に一部関与した可能性

Table 1 Outline of 4 cases of pseudo-membranous colitis associated with lincomycin administration

Case	Age	Sex	B. W.	Underlying diseases	Antibiotics			Symptoms	WBC (max)
					dose		route		
1 M. S.	91 y	F.	38 kg	Dementia, Anemia Constipation RA	*LCM 600 mg CET 4.0 g SBPC 4.0 g	11 days 3 days 4 days	IM IV IV	Watery diarrhea (10 th day) Meteorism, High fever	37600
2 K. H.	88 y	F.	25 kg	Hiatus hernia Anemia	*LCM 600 mg CP 1.0 g	4 days 1 day	IM IM	Abdominal pain (7 th day) Fever, Diarrhea Meteorism	12200
3 S. K.	93 y	F	46 kg	Hemiparesis Constipation Pneumonia	*LCM 600 mg ABPC 2.0 g CER 3.0 g	6 days 8 days 11 days	IM IM IM	Abdominal fullness (7 th day) Loose stool, Diarrhea High fever	33800
4 I. H.	81 y	F	33 kg	Hemiparesis Colon cancer Anemia	*LCM 600 mg CEZ 2.0 g	7 days 14 days	IM IM	Loose stool (7 th day) Abdominal fullness Diarrhea with mucus and blood	16400

B. W.—body weight RA—Rheumatoid arthritis

* antibiotic used at the onset of abdominal disorder

が考えられる。また、本症発症後の発熱に対し他の抗生剤を使用しており、これが予後に影響を与えている可能性も考えられる。

LCM 投与による本症の発症機序として PITTMAN⁴⁾ は、本剤の蛋白合成阻害作用による大腸粘膜への直接作用の可能性を指摘している。その根拠として、LCM の腸管における吸収が悪いため、経口投与時に大腸が高濃度の LCM にさらされることなどをあげている。われわれの症例はいずれも筋注投与例であり、この場合に大腸における濃度がどれくらいになるのか今後の検討を要する。

LCM や CLDM は腸管内正常菌叢の大部分を占める嫌気性菌に対して強い抗菌力を示す薬剤であることから、腸内細菌叢の攪乱に伴う特殊な細菌の異常増殖の可能性も指摘されている^{5,11)}。BURBIGE¹²⁾ は本症の発症に腸内嫌気性菌の減少に伴う胆汁酸代謝の変動が関与する可能性から、Cholestyramine を治療に使用し、有効であったと述べている。LCM 投与に伴う腸内嫌気性菌の動態については、諸家¹³⁻¹⁶⁾ の報告に一致がみられておらず、嫌気性菌の影響を論ずる場合、本症発症時の腸内菌叢の定量的検討が今後の課題であろう。また、腸内菌叢の構成に人種差のあることが知られており¹⁸⁾、LCM による本症の発症に地域差があるとすれば、本症の発症に腸内細菌叢の変動が関与する可能性を示す根拠の1つとなり得る。これまでの報告は米豪に偏在しており、今後は他地域における症例の集積がまたれる。

LCM による本症の治療は、早期に気付いて投薬を中止し、輸液などの保存的療法を行なうのが第1であるが、その間もともと存在した感染巣に対して他の抗生剤を使用することの可否が問題となる。この点を明らかにする上で、本症発症の詳細な機序の解明が待たれる。

結 語

LCM 投与に伴う偽膜性大腸炎の4例を報告した。いずれも80歳以上の超高齢者で、貧血、便秘症、脳血管障害などの基礎疾患を有する例であった。LCM 600 mg を4~11日間筋注投与されており、投与開始から7~10日目に下痢や腹痛などの腹部症状の出現をみている。著明な白血球増多や高熱をみる例があり、輸液等の保存的療法にもかかわらず、低蛋白血症、低Na血症などに陥り死亡しており、本症の予後不良時の定形的な経過と思われる。

剖検によって、3例ではS字結腸、直腸を主として大腸全体に偽膜の散在をみた。ステロイド注腸投与を行なった1例では、死亡時には粘膜病変はほぼ軽快していた。

なお本稿にかかげた症例1, 2, 3については第23回

日本化学療法学会総会において報告した。

文 献

- 1) ECKER, J. A.; R. G. WILLIAMS, J. E. MC KITTRICK & R. M. FAILING: Pseudomembranous enterocolitis. An unwelcome gastrointestinal complication of antibiotic therapy. *Amer. J. Gastroent.* 54: 214~228, 1970
- 2) SCOTT, A. J.; G. I. NICHOLSON & A. R. KERR: Lincomycin as a cause of pseudomembranous colitis. *Lancet* 1: 1232~1234, 1973
- 3) VITERI, A. N.; P. H. HOWARD & W. P. DYCK: The spectrum of lincomycin-clindamycin colitis. *Gastroenterology* 66: 1137~1144, 1974
- 4) PITTMAN, F. E.; J. C. PITTMAN & C. D. HUMPHREY: Colitis following oral lincomycin therapy. *Arch. Intern. Med.* 134: 368~372, 1974
- 5) BENNER, E. J. & W. H. TELLMAN: Pseudomembranous colitis as a sequel to oral lincomycin therapy. *Amer. J. Gastroent.* 54: 55~58, 1970
- 6) MANASHIL, G. B. & J. A. KERN: Nonspecific colitis following oral lincomycin therapy. *Amer. J. Gastroent.* 60: 394~399, 1973
- 7) TULLY, T. E. & S. B. FEINBERG: A reappearance of antibiotic-induced pseudomembranous enterocolitis. *Radiology* 110: 563~567, 1974
- 8) SCHAPIRO, R. L. & A. NEWMAN: Acute enterocolitis. A complication of antibiotic therapy. *Radiology* 108: 263~268, 1973
- 9) DAVIS, J. S.: Severe colitis following lincomycin and clindamycin therapy. *Amer. J. Gastroent.* 62: 16~23, 1974
- 10) REINER, L.; M. J. SCHLESINGER & G. M. MILLER: Pseudomembranous colitis following aureomycin and chloramphenicol. *Arch. Path.* 54: 39, 1952
- 11) PROHASKA, J. V.: Pseudomembranous enterocolitis. *Arch. Surg.* 79: 197~206, 1959
- 12) BURBIGE, E. J. & F. D. MILLIGAN: Pseudomembranous colitis. Association with antibiotics and therapy with cholestyramine. *J. A. M. A.* 231: 1157~1158, 1975
- 13) POLTER, D. E.; J. D. BOYLE, L. G. MILLER & S. M. FINEGOLD: Anaerobic bacteria as cause of the blind loop syndrome. A case report with observations on response to antibacterial agents. *Gastroenterology* 54: 1148~1154, 1968
- 14) GORBACH, S. L.; G. SPANKNEBEL, L. WEINSTEIN, A. G. PLANT, L. NAHAS & R. LEVITAN: Studies of intestinal microflora. VIII. Effect of lincomycin the microbial population of the human intestine. *J. Infect. Dis.* 120: 298~304, 1969
- 15) 伊藤機一: 腸内細菌叢の変動に関する研究, 第1報, 抗生剤服用による健康人ふん便菌叢およびふん便ウロピリン体, ビルビリン比の変動. 感染症学雑誌 46: 367~376, 1972

- 16) 望月 泉, 清水保夫, 磯貝和俊, 西浦常雄, 二宮敬字, 渡辺邦友, 三和敏夫, 上野一恵, 鈴木祥一郎: Lincomycin と Clindamycin の嫌気性菌に対する抗菌作用, 統報。Chemotherapy 22 : 1052~1056, 1974
- 17) GOUL, S. J. M. & V. T. MCGOVERN: Pseudomembranous colitis. Gut 6 : 207~212, 1965
- 18) UENO, K.; P. T. SUGIHARA, K. S. BRICKNELL, H. R. ATTEBERY, V. L. SUTTER & S. M. FINE-GOLD : Comparison of characteristics of gram negative anaerobic bacilli isolated from feces of individuals in Japan and the United States: in Anaerobic Bacteria-Role in Disease, edited by A. BALOWS, R. M. DEHAAN, V. R. DOWELL & L. B. GUZE. Illinois Thomas, pp.135, 1974

PSEUDO-MEMBRANOUS COLITIS ASSOCIATED WITH LINCOMYCIN

TAKASHI INAMATSU and KAORU SHIMADA
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Four cases of pseudo-membranous colitis associated with lincomycin were described. They were highly aged Japanese with several underlying diseases, such as anemia, constipation or cerebral vascular disease. These patients showed loose stool, abdominal pain or watery diarrhea after intramuscular lincomycin therapy at daily dose of 600 mg for 4~11 days. Symptoms were fever, leucocytosis, meteorism, and diarrhea, followed by hypoproteinemia and hyponatremia. Prognosis was poor in all these cases.

At autopsy, pseudo-membranous mucosal changes were revealed all over the colon, particularly in the rectum and sigmoid colon. In a patient treated with predonisolone, pseudo-membranous changes proven by endoscopy, almost disappeared at the autopsy finding.