

## 【原著・臨床】

造血器腫瘍患者における *Clostridium difficile* 関連下痢症についての検討

—千葉県がんセンターの5年間の臨床疫学的検討—

酒井 力・熊谷 匡也・高木 敏之

千葉県がんセンター血液化学療法科\*

(平成10年8月27日受付・平成10年12月7日受理)

悪性腫瘍に合併した *Clostridium difficile* 関連下痢症 (CDAD) の臨床疫学的検討を行った。1993年1月から1997年12月の5年間に千葉県がんセンター (316床を持つ) において61件のCDADが発生した。15件の固形癌に伴うCDADは散発的で病棟に偏りなく発生していた。しかし44件 (72.1%) のCDADが1つの病棟 (E4) で発生しており、院内感染の関与が疑われた。興味深いことにE4 (48床を有し造血器腫瘍と肺癌の患者を収容する) には常に10~13例の肺癌患者がいるにもかかわらず44件中43件は造血器腫瘍に伴い、肺癌に伴うCDADは1件のみであった。CDAD発症前の治療は造血器腫瘍45例中35例 (77.8%) に抗菌薬が、37例 (82.2%) に抗癌剤が投与されておりそのうちの10例では抗菌薬は使用されず抗癌剤だけが投与されていた。しかも造血器腫瘍例には anthracyclines と vinca alkaloids (しばしば colonic stasis を招く) が高率に使用されていた。E4で最初にCDADが多発したのは1992年10月であり、一度CDADのoutbreakが起きると *Clostridium difficile* の芽胞 (spore) を環境から根絶させることは困難である。おそらく院内感染、頻繁な抗菌薬の使用、癌化学療法があいまってE4の造血器腫瘍患者の間にCDADの持続的多発が生じているものと考えられる。

**Key words:** *Clostridium difficile* 関連下痢症, 造血器腫瘍, 院内感染, 癌化学療法

1978年に毒素産生性 *Clostridium difficile* が偽膜性大腸炎、別名抗生物質起因性大腸炎の原因であることが証明されて以来<sup>1)</sup>, *Clostridium difficile* 関連下痢症 (以下CDADと略す) は院内感染症として次第に注目されるようになった<sup>2-5)</sup>。さらに近年、抗菌薬のみならず癌化学療法もまたCDADの危険因子であることが明らかになってきた<sup>6-8)</sup>。

6年前われわれは悪性腫瘍に合併したCDADの集中発生を経験し、院内感染と癌化学療法の関与を疑った<sup>9)</sup>。その後も今日に至るまでわれわれの病棟では造血器腫瘍患者の間でCDADが多発している。ところが不思議なことに同じ病棟の肺癌患者にはCDADはほとんど発生していない。その理由を解明するためにわれわれの病棟だけでなく千葉県がんセンター全体におけるCDADの発生状況を検討した。本稿ではその結果を示し造血器腫瘍に伴うCDADの持続的多発の機序を考察する。

## I. 方 法

われわれは便のCDチェック (*Clostridia* の菌体抗原をラテックス凝集法で検出するスクリーニング検査<sup>10)</sup>) が陽性でかつ便の細菌培養で *Clostridium difficile* が分離された下痢をCDADと定義した。すなわちCDチェックが陽性の便を48時間嫌気培養し陽性の場合CDADとした。

1993年1月~1997年12月の5年間に千葉県がんセンター (316床を有する) で観察されたCDAD患者を細菌検査室の記録からピックアップし、患者の診療記録から臨床所見、特にCDADの発症時期・発症場所 (病棟) とCDAD発症前1か月間に行われた治療内容 (抗菌薬と抗癌剤) を調べた。

## II. 結 果

検討した5年間に60例において61件のCDADの発生が観察された。これは5年間の全入院患者の0.4%に相当した。1例は2か月の間隔をもって2度CDADを発症したので統計上2件、2例とした。千葉県がんセンターは7つの病棟と1つのICUを持つ。CDADの発生は6つの病棟とICUで観察された。61件のCDADの発症時期と発生場所 (病棟) を造血器腫瘍と固形癌別に示したのが Fig. 1である。固形癌に伴うCDADは散発的に病棟に偏りなく発生していた。東4病棟 (E4) においては44件 (72.1%) の持続的発生が見られた。E4 (48床を有する) には常に30~33例の造血器腫瘍患者と10~13例の肺癌患者が入院しているがE4で発生したCDAD44件中43件は造血器腫瘍に伴うもので、肺癌患者は1例だけであった。

1例は下痢と腹痛で西6病棟へ入院し、大腸内視鏡

\*千葉県千葉市中央区仁戸名町666-2

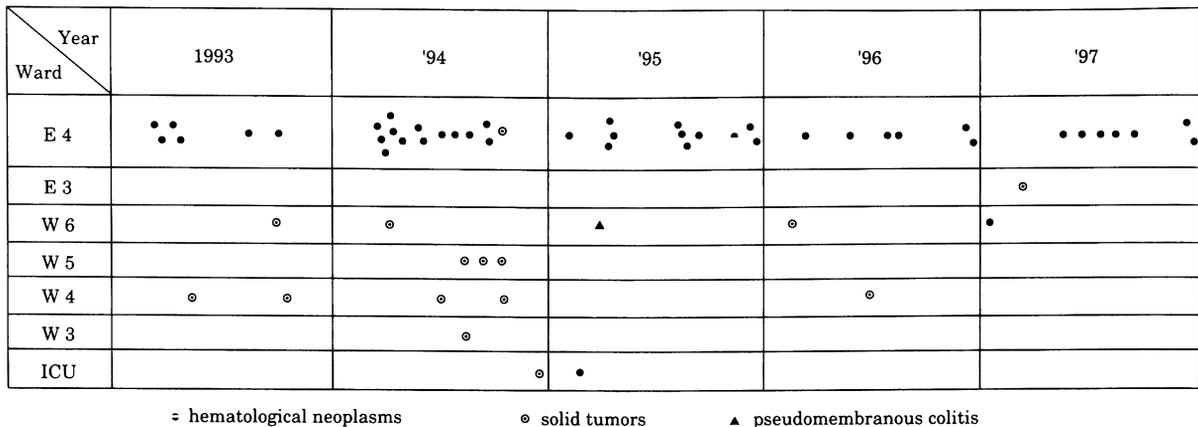


Fig. 1. Geographical and temporal localization of CDAD patients within the Chiba Cancer Center Hospital.

Table 1. Underlying diseases

Hematological neoplasms (N=45)	
Malignant lymphoma	21 cases
Acute myeloid leukemia	9
Acute lymphoblastic leukemia	6
Multiple myeloma	4
Adult T-cell leukemia	3
Myelodysplastic syndrome	2
Solid tumors (N=15)	
Lung cancer	3
Gastric cancer	3
Rectal cancer	3
Soft tissue sarcoma	2
Esophageal cancer	1
Uterine cancer	1
Prostatic cancer	1
Brain tumor	1

検査で偽膜性大腸炎と診断されたが基礎疾患はなく、前医で処方されたABPCが誘因と考えられた。残りの60例の基礎疾患をTable 1に示す。45例(75.0%)が造血管腫瘍でそのなかで悪性リンパ腫が21例と最多であった。5年間のべ入院造血管腫瘍患者におけるCDADの発生率は7.8%である。固形癌は15例でその基礎疾患に特定の癌への偏りは見られない。

CDADの発症時の症状は、下痢に加えて発熱(しばしば40℃に達する)が33例(54.1%)に、嘔吐(1~3日下痢に先行することがある)が18例(29.5%)に、そして腹痛が2例(3.3%)に見られた。

CDAD発症前1か月の間に行われた治療をTable 2に示す。固形癌15例中13例(86.7%)に抗菌薬が、3例(20.0%)に抗癌剤が投与されていた。造血管腫瘍例では抗菌薬の使用は35例(77.8%)、抗癌剤の使用は37例(82.2%)でそのうちの10例は癌化学療法だけを受けていた。

CDAD発症前に投与された抗菌薬をTable 3に示す。造血管腫瘍例でも固形癌例でももっとも多いのは

cephalosporins (CEPs)で、しかも第3世代CEPsが最多であった。固形癌例に比べて造血管腫瘍例ではcarbapenems, aminoglycosides, new quinolones, imidazolesが多く使われていた。3例はvancomycin (VCM)投与中にCDADを発症したが、2例(食道癌と急性白血病)は予防的にVCM(0.5g/日)を内服していてCDADを合併しVCMを2g/日に増やした後改善した。もう1例は悪性リンパ腫の化学療法中にCDADを併発しVCM(1.5g/日)を投与されながら癌化学療法が続行された。CDADは改善したがほんの一過性で、その後再燃し2週後に患者はARDSで死亡した<sup>11)</sup>。

CDAD発症前に使用された抗癌剤の種類と頻度を造血管腫瘍と固形癌で比較したのがFig. 2である。anthracyclinesが29例に使用されているがすべて造血管腫瘍例であった。vinca alkaloidsは18例に投与されており17例が造血管腫瘍で固形癌は1例のみである。

61件のCDADの転帰は、4件は無治療で改善し、55件はVCM投与後に改善し、2件(いずれも造血管腫瘍例)は死の転帰をとった(死亡率3.3%)。造血管腫瘍例に限れば45例全例が個室に隔離されVCMを投与された。43例ではその後下痢は軽減し便培養で*Clostridium difficile*が陰性化し、隔離は解除された。しかし2例(4.4%)はCDADから多臓器不全となり死亡した。

### III. 考 察

われわれのCDADの診断基準では菌が産生する毒素を検索していないので毒素非産生性の*Clostridium difficile*による下痢も含まれる可能性がある<sup>10)</sup>。現在*Clostridium difficile*の毒素を検出する方法は一般化しておらず、われわれは毒素の有無を確認せず前述の診断基準に合致した患者は一刻も早く治療するようにしている。初期対策が肝要な院内感染症の観点からはこの迅速なやり方が実際的であると思われる。

Table 2. Prior treatment before onset of *Clostridium difficile*-associated diarrhea

	Hematological neoplasms (N = 45)	Solid tumors (N = 15)	Total (N = 60)
Antimicrobial agent(s) alone	8 cases	8 cases	16 cases
Cancer chemotherapy alone	10	0	10
Antimicrobial agent(s) plus Cancer chemotherapy	27	3	30
Antimicrobial agent(s) plus Radiotherapy	0	2	2
No treatment	0	2	2

Table 3. Antimicrobial agents used before onset of *Clostridium difficile*-associated diarrhea

Antimicrobial agents	No. of patients with	
	hematological neoplasm	solid tumor
Cephalosporins (CEPs)	14	13
first-generation CEPs	2	1
second-generation CEPs	0	3
third-generation CEPs	12	9
Carbapenems	10	2
Penicillins	6	1
Aminoglycosides	10	3
Clindamycin	2	1
Minocycline	1	0
Oral vancomycin	2	1
Co-trimoxazole	5	2
New quinolones	6	0
Imidazoles	10	0

抗菌薬、特にCEPsがCDADの発症に密接に関連していることは周知のことで<sup>12,13)</sup>、今回のわれわれの検討でもCDAD患者の多くはCDAD発症前に抗菌薬が使用されていた。固形癌に伴うCDADの大部分は抗菌薬が原因と考えられる。しかしE4の造血器腫瘍患者の間で見られる持続的多発(Fig. 1)は院内感染が関与している可能性が大きい。なぜならE4では1992年10月に最初のCDADの多発が生じ<sup>9)</sup>、一度CDADのoutbreakが起きるとその環境から*Clostridium difficile*の芽胞(spore)を根絶させることはきわめて難しいからである<sup>14)</sup>。

E4の造血器腫瘍に伴うCDADが院内感染症であるとしてなぜ同じE4に入院している肺癌患者にCDADの多発が見られないのであろうか。E4では造血器腫瘍患者と肺癌患者は原則として別々の病室に収容されているがトイレや洗面所は共通であり、造血器腫瘍患者がCDADを合併して隔離された個室に後日肺癌患者が入室することは決してまれではない。また担当医は異なるが看護スタッフは同じである。したがって造血器腫瘍患者も肺癌患者も等しく*Clostridium difficile*に曝されているがなんらかの理由で前者はCDADを発病し後者は発病しないと推測せざるを得ない。前に述べたが癌化学療法はCDADを惹起する危険因子の

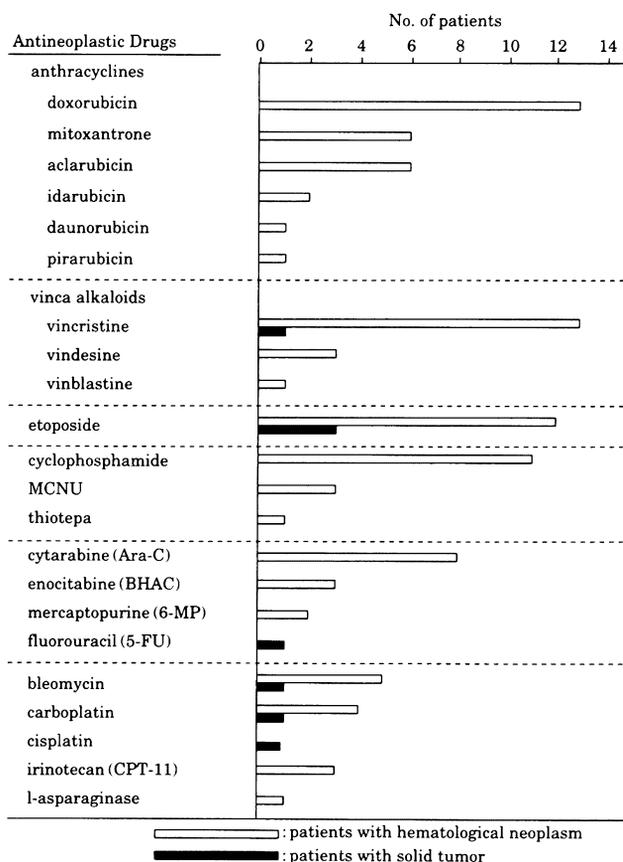


Fig. 2. Antineoplastic drugs used before onset of CDAD. Comparison between hematological neoplasms and solid tumors.

1つと見なされており<sup>6-8)</sup>、oncology unitでのCDADの集中発生<sup>15)</sup>や造血器腫瘍に伴うCDADの多発<sup>16)</sup>が報告されている。ChurchとFazioはCDADの発症にはcolonic stasisが重要な役割をはたしていると述べているが<sup>17)</sup>、vinca alkaloidsには腸の運動を障害する作用があり、ときに麻痺性イレウスを起こすことは周知の事実である。またSatinらは3例のCDADを合併した卵巣癌患者(このなかの1例はCDAD発症前に抗菌薬を投与されていなかった)を報告しているが、3例共doxorubicinとcisplatinによる癌化学療法を受けていたことより彼らはこれら抗癌剤が大腸において変化した細菌叢の修復を遅らせCDADを誘発し

たのではないかと推測している<sup>18)</sup>。われわれの CDAD を合併した造血器腫瘍患者 45 例中 10 例 (22.2%) が CDAD 発症前に癌化学療法だけを受けており (Table 2), E4 に入院している造血器腫瘍患者の 60% あまりは悪性リンパ腫でその治療には vinca alkaloids と anthracyclines が不可欠であること, そして CDAD を合併した造血器腫瘍例の内悪性リンパ腫例がもっとも多いこと (Table 1) より E4 の造血器腫瘍に伴う CDAD の発症にこれら抗癌剤が重要な役割をはたしていることが示唆される。今回検討した症例には麻痺性イレウスは見られなかったが, われわれは以前 vincristine による麻痺性イレウスから CDAD を発症さらに腹膜炎に進展して死亡した症例を経験している<sup>9)</sup>。当センターでは肺癌の化学療法には主に cisplatin と etoposide が用いられている。他方, 卵巣癌患者と soft tissue sarcoma 例にはしばしば anthracyclines が使用されるが, それらの患者が入院している西 3 および東 3 病棟では CDAD の多発は見られていない (Fig. 1)。おそらく *Clostridium difficile* に汚染されている E4 の環境 (院内感染), 易感染性のために頻繁に使用される抗菌薬, そして大腸の機能を障害する癌化学療法の 3 つがあいまって E4 の造血器腫瘍患者の間に CDAD の持続的多発が生じているのであろう。

CDAD の nosocomial outbreak の報告は欧米では多いがなぜか本邦では少なく, 文献検索したがわれわれの以前の報告<sup>9)</sup>しか見いだせなかった。しかし本当にわが国で CDAD の集中発生が少ないのか否かは慎重に議論すべき問題であり, 診断の技術上の問題で実態が隠されている可能性は否定できない。他の患者・医療従事者・環境への *Clostridium difficile* の伝播・拡散を最小限にするためには CDAD 患者を素早く診断し強力に治療することが推奨されている<sup>19,20)</sup>。われわれは 1993 年の早い時期にはまだ CDAD に関する知識と経験が乏しく診断に手間どり 1 例を失った。死の転帰をとったもう 1 例は前述の VCM 投与中にもかかわらず CDAD が再燃した症例で, CDAD を治すためには癌化学療法を一時中止する必要があることを教えている。最近われわれは前述の診断基準を満たす患者はただちに個室に隔離しガウンテクニックを使い手洗いを励行し VCM (1.5~2 g 日) を投与するようにしている。

悪性腫瘍, 特に造血器腫瘍では種々の原因で下痢が発生するが医者は常に CDAD を念頭に入れて検査を行い, もし CDAD と判明したらその患者を治療するだけでなくただちに院内感染対策にも努めなければならない。近い将来 *Clostridium difficile* の毒素 (Toxin A) を迅速かつ簡単に検出する検査法が一般化される<sup>21)</sup>, それによりわが国の CDAD の実態が解明され院内感染対策が大きく前進することを期待している。

## 謝 辞

千葉県がんセンター臨床検査部細菌検査室の佐藤洋子氏およびスタッフ一同に深謝いたします。

この論文は第 46 回日本化学療法学会総会において発表し, 編集委員会より学会誌に投稿するよう推薦を受けたものである。

## 文 献

- 1) Bartlett J G, Chang T W, Gurwith M et al.: Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 298: 531~534, 1978
- 2) Malamou-Ladas H, O'Farrell S, Nash J Q, et al.: Isolation of *Clostridium difficile* from patients and the environment of hospital wards. *J Clin Pathol* 36: 88~92, 1983
- 3) Nolan N P M, Kelly C P, Humphreys J F H, et al.: An epidemic of pseudomembranous colitis: Importance of person to person spread. *Gut* 28: 1467~1473, 1987
- 4) McFarland L V, Mulligan M E, Kwok R Y Y, et al.: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 320: 204~210, 1989
- 5) Samore M H, Venkataraman L, DeGirolami P C, et al.: Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Med* 100: 32~40, 1996
- 6) Cudmore M A, Silva J, Fekety R, et al.: *Clostridium difficile* colitis associated with cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 142: 333~335, 1982
- 7) Kamthan A G, Bruckner H W, Hirschman S Z, et al.: *Clostridium difficile* diarrhea induced by cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 152: 1715~1717, 1992
- 8) Anand A, Glatt A E: *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: A review. *Clin Infect Dis* 17: 109~113, 1993
- 9) 酒井 力, 熊谷匡也, 高木敏之, 他: 癌患者における *Clostridium difficile* colitis の集中発生—癌化学療法と院内感染の関与—。癌と化学療法 20: 2413~2416, 1993
- 10) Kelly W F, Wait K J, Gilligan P H: Evaluation of the latex agglutination test for detection of *Clostridium difficile*. *Arch Pathol Lab Med* 116: 517~520, 1992
- 11) 酒井 力, 後藤茂正, 中世古知昭, 他: VACOP-B 療法中の悪性リンパ腫患者に多発した間質性肺炎—その成因をめぐって—。癌と化学療法 25: 423~426, 1998
- 12) Manabe Y, Vinetz J M, Moore R D, et al.: *Clostridium difficile* colitis: An efficient clinical approach to diagnosis. *Ann Intern Med* 123: 835~840, 1995
- 13) Anand A, Bashey B, Mir T, et al.: Epidemiology, clinical manifestations, and outcome of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Gastroenterol* 89: 519~523, 1994
- 14) Kelly C P, Pothoulakis C, LaMont J T: *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 330: 257~262,

- 1994
- 15) Brunetto A L, Pearson A D J, Craft A W, et al. : *Clostridium difficile* in an oncology unit. Arch Dis Child 63: 979~981, 1988
- 16) Heard S R, Wren B, Barnett M J, et al.: *Clostridium difficile* infection in patients with haematological malignant disease: Risk factors, faecal toxins and pathogenic strains. Epidem Infect 100: 63~72, 1988
- 17) Church J M, Fazio V W: A role for colonic stasis in the pathogenesis of disease related to *Clostridium difficile*. Dis Colon Rectum 29: 804~809, 1986
- 18) Satin A J, Harrison C R, Hancock K C, et al.: Relapsing *Clostridium difficile* toxin-associated colitis in ovarian cancer patients treated with chemotherapy. Obstet Gynecol 74: 487~489, 1989
- 19) Jobe B A, Grasley A, Deveney K E, et al.: *Clostridium difficile* colitis: An increasing hospital-acquired illness. Am J Surg 169: 480~483, 1995
- 20) McFarland L V: Nosocomial acquisition and risk factors for *Clostridium difficile* disease. In Updates on *Clostridium difficile* (Rambaud J C, LaMont J T, ed.), p.37~50, Springer, Paris, 1996
- 21) 加藤はる, 加藤直樹: *C. difficile* 性下痢症 腸炎の検査法と疫学調査のためのタイピング法。化学療法の領域 14: 982~990, 1998

### Sustained outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea among patients with hematological neoplasm: A clinico-epidemiological study at Chiba Cancer Center Hospital, 1993~1997

Chikara Sakai, Kyoya Kumagai and Toshiyuki Takagi

Division of Hematology and Chemotherapy, Chiba Cancer Center Hospital,  
666-2, Nitona-cho, Chuo-ku, Chiba 260-0801, Japan

A clinico-epidemiological study of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) complicating malignancies was performed. A total of 61 episodes of CDAD were identified during the period between January 1993 and December 1997 at the 316-bed Chiba Cancer Center Hospital. Forty-four episodes (72.1%) of CDAD had occurred in a single ward (E 4-ward) and, interestingly, all but one CDAD in E 4-ward developed in patients with hematological neoplasm even though there were always 10 to 13 inpatients with lung cancer in the same ward. Of 45 cases of hematological neoplasms, 37 (82.2%) had received cancer chemotherapy and 10 were treated with antineoplastic drugs alone before the onset of CDAD. Furthermore, anthracyclines and vinca alkaloids, which often induce colonic stasis, were given exclusively to the patients with hematological neoplasm. The combination of nosocomial infection, frequent usage of antimicrobial agents and cancer chemotherapy most likely accounts for the sustained outbreak of CDAD among the patients with hematological neoplasm in E 4-ward of the Chiba Cancer Center Hospital.