

## 再発を繰り返した難治性の偽膜性腸炎の1例

尾道市立市民病院  
消化器内科

河合 良成, 宮部 欽生, 大城 勝

**要 旨** 症例は80歳代, 女性. 他院へ入院中に発熱があり, 細菌感染症としてエンピリックに抗生剤が投与された. 投与4日目から腹痛・下痢を発症し, CDトキシン陽性から偽膜性腸炎と診断された. パンコマイシン(VCM)の内服により病状は軽快したが, 投与終了から2週間後に偽膜性腸炎の再発があり, 再びVCM内服を開始した. しかしVCM内服7日目に肝機能障害を認め, 精査加療目的で当院へ転院した. 薬剤性肝障害の可能性も示唆されVCMを中止し, 肝庇護剤やプロバイオティクス製剤により保存的治療を行った. その後病状は軽快していたが, VCM内服中止約2週間後から偽膜性腸炎の再々発を認め, フィダキソマイシン(FDX)内服による治療を行った. 症状改善から2週間は再発無く経過し, 紹介元に転院した. 転院後にはプロバイオティクス製剤は中止されていたが, 1週間後に偽膜性腸炎の再々再発があり, 当院へ再入院した. 再々再発の偽膜性腸炎に対し, プロバイオティクス製剤を再開するとともにFDX内服による治療を開始した. また, 再発抑制薬であるベズロトクスマブの併用も行い軽快した. その後はプロバイオティクス製剤を継続し, 再発は無く経過した. 偽膜性腸炎は一度再発すると高率で再発を繰り返すことが知られている. 従来の治療薬と比較し再発率を有意に減少させる比較的新規の治療薬であるFDX, 再発抑制薬であるベズロトクスマブ, 予防薬であるプロバイオティクスなども, 難治性の偽膜性腸炎の再発抑制に対し有効であると報告されている. これらの薬剤が難治性の偽膜性腸炎に奏効したと考えられる1例を経験したので, 文献的考察を交え報告する.

**Key words** : *Clostridioides (Clostridium) difficile* 偽膜性腸炎 下痢

## はじめに

*Clostridioides (Clostridium) difficile* (CD) は医療関連感染としての原因菌として最も多くみられる嫌気性菌であり, 下痢症や偽膜性腸炎などの多様なCD感染症を示すことが知られている. 偽膜性腸炎は抗菌薬投与などによる腸内細菌叢のバランスの乱れやから, 増殖したCDの産生する毒素により発症する. 抗生剤治療を受けたCD感染症患者のうち約25%が再発し, そのうち約45~65%が再発を繰り返すという報告もある<sup>1)</sup>. 今回われわれは, 再発を繰り返した

難治性の偽膜性腸炎に対して, CD感染症診療ガイドラインに基づいて治療を行った1例を経験したので報告する.

## 症 例

患 者 : 80歳代, 女性.  
主 訴 : 発熱, 腹痛, 下痢.  
既往歴 : 脳梗塞 (28年前). 脳梗塞の再発 (4年前).  
生活歴 : 喫煙 なし, 飲酒 なし.

---

A case of multiple recurrence of intractable *Clostridioides difficile*-associated colitis.  
Department of Gastroenterology, Onomichi Municipal Hospital  
Yoshinari KAWAI, Yoshio MIYABE, and Masaru OSHIRO

現病歴：20XX年1月19日に胸椎(Th12)圧迫骨折で他院へ入院し、保存的加療が行われていた。1月31日から高熱が有り、感染源は特定されてはなかったが、細菌感染症が示唆され、エンピリックにシタフロキサシン(STFX)での治療が開始された。2月3日にも高熱があり、セフトリアキソンNa(CTRX) 1gの点滴静注も行われたが、抗生剤開始から5日目となる2月4日から腹痛、下痢を発症し、便中CDトキシン陽性から偽膜性腸炎と診断された。STFXとCTRXを中止し、バンコマイシン(VCM) 500mg×4回/日 10日間の内服による治療が行われ、一旦病状は軽快した。しかし、VCM終了後16日目である3月11日から再度発熱や下痢の症状が有り、CDトキシン陽性から偽膜性腸炎の再発と診断した。そして3月12日から再度VCM 500mg×4回/日の内服による治療が再開された。症状は改善傾向であったが、3月17日と18日にスパイク熱があり血液検査で肝機能障害を指摘された。精査加療目的で紹介となり、同日当院へ入院した。

入院時現症：身長 147 cm, 体重 37.9 kg, 意識は清明, 体温36.9℃, 血圧152/85 mmHg, 脈拍78回/分・整, SaO<sub>2</sub>=96%(room air), 胸部に異常なし, 腹部は平坦軟, 圧痛なし, 腫瘤は触知せず。

直腸指診で腫瘤は触知せず, 粘液便付着あり。

血液生化学検査(入院時)：WBC=10300/ $\mu$ L, Neut.=96.9%, Hb=10.5g/dL, PLT=15.8万/ $\mu$ L, CRP=13.29mg/dL, AST=511U/L, ALT=536U/L, LDH=300U/L, ALP=1121U/L,  $\gamma$ GTP=212U/L, T.Bil.=0.8mg/dL, D.Bil.=0.4mg/dL, BUN=20.3, Cr=0.64mg/dL, Na=130mmol/L, K=3.5 mmol/L, Cl=101mmol/L, AMY=88U/L. 炎症反応の上昇と肝機能障害を認めた(表1).

表1. 血液生化学所見(入院時)：炎症反応の上昇と肝機能障害を認めた。

### 血液生化学所見(入院時)

【血算】		【生化学】			
WBC	10300 / $\mu$ L	GRP	13.29 mg/dl	BUN	20.3 mg/dl
neut	96.9 %	AST	511 U/l	Cr	0.64 mg/dl
RBC	3.53 $\times 10^6$ / $\mu$ L	ALT	536 U/l	Na	130 mmol/l
Hb	10.5 mg/dl	LDH	300 U/l	K	3.5 mmol/l
MCV	90.9 fl	ALP	1121 U/l	Cl	101 mmol/l
Plt	158 $\times 10^3$ / $\mu$ L	$\gamma$ GTP	212 U/l	AMY	88 U/l
		T.Bil	0.8 mg/dl		
		D.Bil	0.4 mg/dl		



図1. CT検査：軽度の肝脾腫はあるが、結石や腫瘍などは認めず。

CT検査：肺野には炎症所見は無し。肝腫大軽度あり。肝管結石などは認めず。直腸のびまん性浮腫状壁肥厚あり(図1)。

腹部超音波検査：肝実質に脈管輝度の上昇が軽度あるが、胆管結石や腫瘍などの器質的異常所見は無し(図2)。

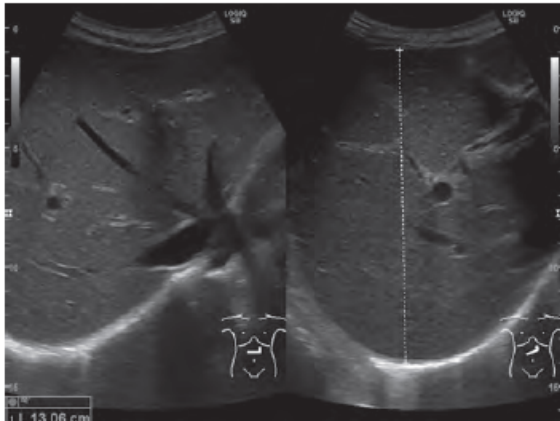
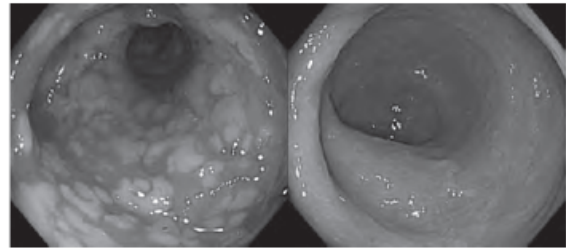


図2. 腹部超音波検査：軽度の肝障害の所見は有り。

入院後の経過：3月18日に当院へ入院。薬剤性肝障害の可能性が示唆されるためVCMは中止し、プロバイオティクス製剤である酪酸菌（宮入菌）（*Clostridium butyricum*）の内服により治療を開始した。入院後は発熱や腹痛は無く、3月20日から食事を開始した。3月21日には下痢も軽快しており、炎症反応や肝機能障害も改善傾向であった。3月27日にはCDトキシン陰性となっていたが、3月31日から発熱や下痢の症状再燃があり、CDトキシン陽性となっており、偽膜性大腸炎の再々発と診断した。入院時に提出したDLST（リンパ球幼若化試験）でVCMは陰性であったが、初発時と再発時に既に使用された後に再々発しており、VCMが無効な可能性も示唆され、4月2日からフィダキソマイシン（FDX）200mg×2回/日10日間内服による治療を開始した。4月12日には症状も軽快しており、CDトキシンも陰性で、肝機能障害も改善傾向であった。4月19日には内視鏡上も偽膜性腸炎の所見が軽快していることを確認した（図3）。その後の病状も落ち着いており、4月26日に紹介元に転院した。

#### 下部消化管内視鏡検査



4月1日

4月19日

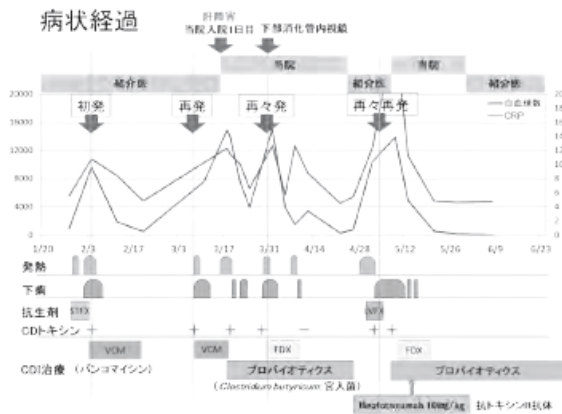
図3. 内視鏡検査所見：再々発時（4月1日）には直腸粘膜に典型的な偽膜形成を認めた。FDX内服による治療終了後8日目（4月19日）には偽膜消失し治癒が確認された。

転院後の経過：病状軽快しておりプロバイオティクス製剤である酪酸菌（宮入菌）は転院後中止され、プロバイオティクス製剤無しで経過観察されていた。5月2日に高熱があり、細菌感染症が疑われレボフロキサシン（LVFX）500mg×1回/日による内服加療が開始され、一旦は解熱していた。しかし、5月8日から発熱、腹痛、下痢などの症状が有り、CDトキシン陽性を指摘された。偽膜性腸炎の再々再発と診断され、難治性の偽膜性腸炎として当院へ再紹介となった。

当院再入院後の経過：5月9日に当院へ再入院となり、当院でもCDトキシン陽性を確認した。難治例としてFDX 200mg×2回/日10日間の内服による治療を開始した。CDIの重症度は、年齢（80歳）、アルブミン値（2.2g/dL）、白血球数（WBC=29400/ $\mu$ L）、偽膜性腸炎（内視鏡で偽膜形成あり）から、Zar score 5点で重症CD感染症と診断される上に、過去3回以上のCD感染症の既往歴もあることから、CD感染症の再発リスクが高い状態と判断された。CD感染症診療ガイドラインでも、CD感染症の再発抑制にベズロトクスマブ（抗トキシンB抗体製剤）の使用が弱く推奨されており、5月14日にはベズロトクスマブ（商品名：ジーンプラバ）を10mg/kgで単回投与した。5月19日まででFDX内服は終了したが、

プロバイオティクス製剤である酪酸菌（宮入菌）は内服継続した。その後は偽膜性腸炎の症状の膜落ち着いており、6月8日に紹介元に転院した。再転院後はプロバイオティクス製剤である酪酸菌（宮入菌）を継続していたが、その後は偽膜性腸炎の再発は無く経過している（表2）。

表2. 病状経過：今回の一連の病状経過を表に示した。



## 考 察

*Clostridioides (Clostridium) difficile* (CD) 感染症による腸炎および下痢症は、抗菌薬起因性腸炎もしくは偽膜性腸炎として知られており、腸管内で毒素を産生したCDにより引き起こされ、発熱や下痢を主症状とした腸管感染症である。偽膜性腸炎は抗菌薬投与に伴う菌交代の結果として生じるため、臨床現場で抗菌薬投与時に注意すべき病態であり、院内感染対策上も重要である。CD 保菌率は健康人で5～15%、入院中患者では50%以上との報告もあり、入院患者の抗菌薬投与に関連する下痢症状は3～29%に上るとされ、CDは抗菌薬関連偽膜性大腸炎の90～100%の原因菌とされる<sup>2)</sup>。

CD 保菌者が抗菌薬を使用することで腸内細菌叢が攪乱され、偽膜性腸炎を発症する。抗菌薬治療から1週間以内に発症することが多いが、抗菌薬終了

後2ヶ月はリスクが持続する。また、65歳以上の高齢者は若年者と比較して10倍以上の偽膜性腸炎発症リスクがあるとの報告もある<sup>3)</sup>。本症例も80代と高齢の入院患者でCD 保菌していたところに、エンピリックに抗菌薬が投与され、腸内細菌叢の攪乱から5日目に発症したと思われる。

診断としては糞便中のトキシン A/B (CD トキシン)、CD 抗原 (GDH) を検出する迅速診断キットが広く用いられており、当院でもこれらの迅速キットを使用している<sup>4)</sup>。

重症度を評価する確立した指標は無いが<sup>5)</sup>、高齢の院内発症であり重症に準じてVCM 内服による治療が開始されており、CD 感染症診療ガイドライン<sup>6)</sup>に基づいて適切に治療が行われ、一旦病状は軽快していたが、VCM 終了16日目に偽膜性腸炎の再発した。再発の際に肝機能障害の合併があり当院へ紹介入院となったが、すでに7日間内服しており、下痢などのCD 感染症の症状は軽快し、全身状態も安定していたことから、再発予防薬としてプロバイオティクス製剤である酪酸菌（宮入菌）の内服を開始した。

プロバイオティクス製剤にはCD 感染症の発症予防に関するエビデンスはあり、治療に関する有用性を指摘した報告はいくつかあるものの、十分なエビデンスがあるとは言いがたいとされている<sup>7)</sup>。本症例でもプロバイオティクス製剤を開始したにもかかわらず、投与から約2週間後に再々発を来たした。

再発を繰り返しており、難治性としてCD 診療ガイドラインの治療フローチャート（表3）に従って、フィダキソマイシン (FDX) による治療を行った。FDXは我が国では2018年に保険収載され、VCMと比較して治癒率の非劣性、また再発率の有意な減少が示された新規のCD 治療薬である<sup>8)</sup>。FDXの治療後にはプロバイオティクス製剤も継続しており、紹介元に転院していた。

しかし、転院後にプロバイオティクス製剤は中止となっていた上に、発熱を契機にレボフロキサシン

(LVFX) が投与され、偽膜性腸炎の再々再発を来たした。このことから、プロバイオティクス製剤は発症予防に有効である可能性が示唆された。

再々再発を契機に当院へ再紹介となったが、CD 感染症診療ガイドラインに従って、治療薬としては FDX による治療を開始すると共に、プロバイオティクス製剤も再開した。また、過去に 3 回の偽膜性腸炎の発症があること、難治性で再発を繰り返していることから、再発抑制薬としてベズロトクスマブ (抗トキシン B 抗体) による治療適応と判断した。ベズロトクスマブは CD 感染症の有意な再発抑制効果が示されており<sup>9)</sup>、CD 感染症診療ガイドラインでも再発リスクが高い患者に CD 感染症の再発抑制を目的としたベズロトクスマブの使用が弱く推奨するとされている。従来の治療薬に加え、比較的新規の治療薬である FDX、再発抑制薬であるベズロトクスマブにより難治性の偽膜性腸炎に対する新たな治療選択肢が提供された。

本症例では偽膜性腸炎の再発を繰り返したが、FDX、ベズロトクスマブ、プロバイオティクス製剤などによる治療が奏効し、その後の再発は無く経過している。しかし、依然として CD 感染症の再発率は決して低く無いことから、抗生剤の適正使用など CD 感染症のリスクを軽減することに加え、CD 感染症リスクの高い患者にはプロバイオティクス製剤を使用し、発症予防を行うことが大切であると考えた。

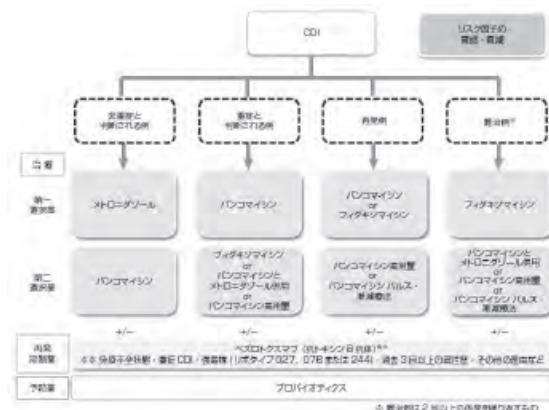
結 語

再発を繰り返した難治性の偽膜性腸炎の 1 例を経験し、偽膜性腸炎の発症予防、再発も念頭に置いた適切な治療、再発予防の必要性を改めて認識させられた。

文 献

- 1) E Bouza : Consequences of *Clostridium Difficile* Infection: Understanding the Healthcare Burden. Clin Microbiol Infect 2012 Dec;18 Suppl 6:5-12.
- 2) 安藤朗, 馬場重樹 : *Clostridium Difficile* 感染症の現状. 日本大腸肛門病会誌 71 : 456-469, 2018.
- 3) Pepin J, Valiquette L, Alary ME 他 : *Clostridium Difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003 : a changing pattern of disease severity. CMAJ 171 : 466-472, 2004.
- 4) 江川綾香, 小林さおり, 森三郎他 : 当院における便 CD 毒素検出状況. 尾道市立市民病院医学雑誌, 30 : 9-12, 2017.
- 5) Lamont J, Kelly C, & Bakken J. : *Clostridium Difficile* infection in adults: Clinical manifestations and diagnosis. E. L. Baron (Ed.), UpToDate.Retrieved October 8, 2018.
- 6) 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会. *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療ガイドライン. 日本化学療法学会雑誌 Vol. 66 No. 6 645-690,2018.
- 7) AK Barker, M Duster, S Valentine : A randomized controlled trial of probiotics for *Clostridium difficile* Infection in adults (PICO). J Antimicrob Chemother 72 ; 3177-80,2017.
- 8) Thomas J, Mark A, Kathleen M 他 : Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium Difficile*

表3. CD治療のフローチャート



- Infection. N Engl J Med 364: 422-31,2011.
- 9) Wilcox M, Gerding D, Poxton I 他 :  
Bezlotoxumab for prevention of recurrent  
*Clostridium Difficile* infection. N Engl J Med  
376 :305-17,2017.