

—— 症例報告 ——

## 分娩後の周産期に発症した重症偽膜性腸炎の1例

野村 栄樹, 菊地 達也, 尾形 洋平  
松本 諒太郎, 矢野 恒太, 齋藤 瑛里  
鈴木 範明, 長崎 太, 川村 昌司  
境 吉孝

**要旨:** 症例は36歳女性。2015年8月に近医産婦人科で第6子を経膈分娩した。妊娠中の経過に問題はなかった。母児の感染予防目的に分娩日と翌日に cefcapene を内服した。分娩翌日より発熱、腹痛、水様下痢が出現した。分娩に伴う感染症が疑われ、その後 piperacillin が投与された。腹痛と下痢が悪化し、分娩3日後に当院紹介となった。

CT検査では大腸の著明な壁肥厚と腹水を認め、便中 *Clostridium difficile* (CD) 抗原が陽性、大腸内視鏡検査で偽膜を確認し重症偽膜性腸炎と診断した。使用していた抗菌薬を中止し、vancomycin 内服で改善を得た。第20病日に退院し、その後再発を認めていない。

1983年～2016年3月まで医学中央雑誌で検索したところ、本邦での周産期女性 CD 菌感染症の報告は本症例をふくめて7例であった。全例で症状出現前に何らかの抗菌薬が投与されていた。多くの周産期女性に抗菌薬が予防投与されており、分娩後の偽膜性腸炎の存在を留意する必要があると考えられた。

### はじめに

偽膜性腸炎は *Clostridium difficile* (CD) 関連下痢症 (CD associated diarrhea: CDAD) の一つで、腸内細菌叢の異常により生じた CD の産生する毒素により発症する病態である<sup>1,2)</sup>。その最大のリスク因子は抗菌薬の投与であるが、他に PPI・免疫調節剤の投与、複数疾患の合併、臓器移植、外科手術、周産期女性、介護施設での長期滞在、低アルブミン血症などが挙げられている<sup>3)</sup>。今回、分娩時に感染予防目的に抗菌薬の投与を受けた周産期女性に発症した重症偽膜性腸炎の1例を経験したので報告する。

### 症 例

【症例】 36歳、女性。

【主訴】 発熱、腹痛、水様下痢。

【家族歴】 特記事項なし。

【既往歴】 33歳より慢性蕁麻疹。

【現病歴】 2015年8月に近医産婦人科で第6子を経膈分娩した。5妊5産でいずれも正常分娩であり、今回の妊娠中の経過も問題はなかった。母児の感染予防目的に分娩日と翌日に cefcapene (フロモックス®) 300 mg 3×1/日を内服した。分娩後より上腹部不快感がみられ、翌日より発熱、腹痛、水様下痢が出現した。分娩に伴う感染症が疑われ、分娩2日後に piperacillin (PIPC: ペントシリン®) 2 g 2×1/日が投与された。腹痛と水様下痢が悪化し、分娩3日後に当院紹介となった。

【入院時現症】 身長 160 cm, 体重 65 kg, 血圧 109/76 mmHg, 体温 38.1 度, 脈拍 99 回/分, 腹部は膨隆・軟, 腹部全体に強い圧痛と反跳痛を認めた。

【入院時検査所見】 (表1) WBC 19,100/μl, CRP 26.56 mg/dl と炎症反応高値, TP 5.0 g/dl, Alb 2.2 g/dl と低蛋白血症を認めた。赤痢アメーバ抗体 100 倍未満, サイトメガロウイルス pp65 抗原は陰性であった。便培養検査では有意菌の検出

表 1. 入院時検査所見

WBC	19,100/ $\mu$ l	T-bil	0.4 mg/dl	PT	116.2%
RBC	$463 \times 10^4$ / $\mu$ l	AST	19 IU/l	APTT	25.6 秒
Hb	14.5 g/dl	ALT	13 IU/l		
Ht	42.0%	ALP	298 IU/l	赤痢アメーバ抗体	100 倍未満
PLT	$22.3 \times 10^4$ / $\mu$ l	LDH	309 IU/l	CMVpp65 抗原	陰性
		$\gamma$ -GTP	7 IU/l		
TP	5.0 g/dl	BUN	6 mg/dl	便培養検査	有意菌検出なし
Alb	2.2 g/dl	Cr	0.47 mg/dl	便中 CD 抗原	陽性
CRP	26.56 mg/dl	Na	138 mEq/l	便中 CD トキシン	陰性
		K	3.4 mEq/l		
		Cl	105 mEq/l		

CMV: サイトメガロウイルス

CD: *Clostridium difficile*

を認めなかった。便中 CD 抗原が陽性を示した。便中 CD トキシンは陰性であった。

【腹部骨盤部造影 CT 検査】(図 1) 全大腸の著明な浮腫状壁肥厚と腹水を認めた。明らかな腹腔内遊離ガスは認めず、腸管穿孔を示唆する所見は認めなかった。

産婦人科的診察では、子宮および両付属器は分娩後の変化のみで特に異常所見は指摘されなかった。分娩後の虚血性腸炎あるいは何らかの感染性腸炎の疑いとして入院となり絶食で管理し、腹痛の増悪は認めなかった。入院時に検索した便中 CD 抗原が陽性であったため、入院 2 日後に前処置なしで S 状結腸内視鏡検査を施行した。

【S 状結腸内視鏡検査】(図 2) 直腸～S 状結腸に黄色半球状隆起の多発を認め、偽膜性腸炎と診

断した。後に判明した生検病理組織結果でも、軽度の炎症を伴う大腸粘膜、分泌物、フィブリン、壊死組織を認め、偽膜に矛盾しない所見であった。

以上の経過から、CD 感染症ガイドライン<sup>4)</sup> 上重症 (WBC > 15,000/ $\mu$ l) の偽膜性腸炎と診断した。PIPC を中止、vancomycin 500 mg 4×1/日の内服を開始した。内服 3 日後より解熱と腹痛の改善を認め、14 日間投与し炎症反応は陰性化した。第 17 病日に施行した S 状結腸内視鏡検査 (図 3) では偽膜は消失しており、第 18 病日に施行した腹部 CT 検査 (図 4) で深部結腸を含め大腸壁肥厚の改善を確認した。その後の経過は良好で第 20 病日に退院となった。退院後は再発を認めていない。

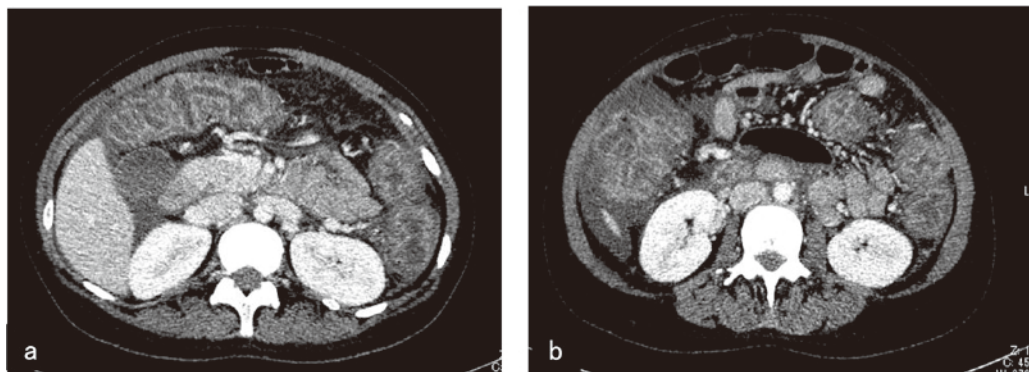


図 1. 入院時腹部骨盤部造影 CT 検査：全大腸の著明な浮腫状壁肥厚と腹水を認めた。

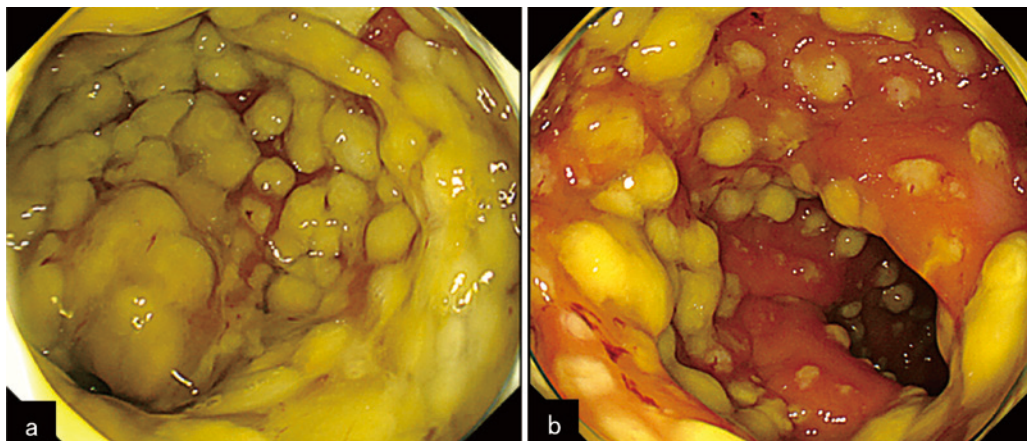


図2. 入院2日目の下部消化管内視鏡検査：前処置なしでS状結腸まで挿入した。直腸(a)はびまん性に、S状結腸(b)には多発性に黄色半球状隆起の偽膜を認めた。

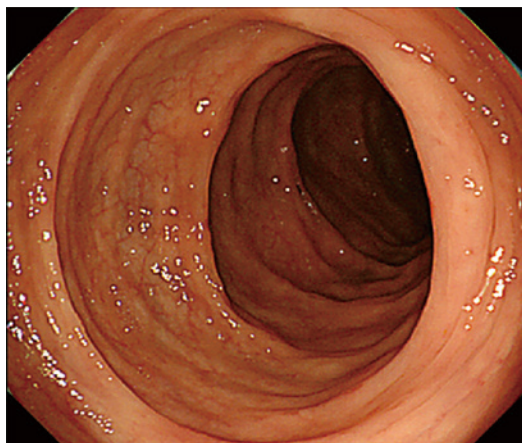


図3. 第17病日に施行したS状結腸内視鏡検査：偽膜は完全に消失していた。

## 考 察

*Clostridium difficile* (CD) は一部の健常者の腸内に定着するグラム陽性偏性嫌気性桿菌である。垂端在性に芽胞を産生するため、環境における高い生残性を有する。本菌保有者は通常何らの症状を呈することはないが、感染症に対する抗菌薬が投与されると、CDの増殖を制御している腸内細菌を含む正常腸内細菌叢が攪乱される結果、本菌の異常増殖と毒素産生が起り、抗菌薬関連下痢症や偽膜性腸炎などのCD菌感染症 (CD infe-



図4. 第18病日に施行した腹部骨盤部造影CT検査：大腸壁肥厚の改善を認めた。

ction: CDI) が発症する<sup>1,2)</sup>。

CDIのリスク因子として、薬剤投与(抗菌薬、PPI、免疫調節剤など)、複数疾患の合併、臓器移植(関節移植、心臓移植、肝臓移植など)、外科手術(特に消化管手術)の既往、炎症性腸疾患、周産期女性、介護施設での長期滞在、低アルブミン血症、抗トキシシンB抗体価の低値などが挙げられている<sup>3)</sup>。これらのうち、発症に抗菌薬投与が基盤となっているため、抗菌薬が最大のリスク因子であると考えられる。本症例は、基礎疾患や併存疾患はなく、リスク因子として抗菌薬投与・周産期女性・低アルブミン血症が合致した。リスクのある具体的な抗菌薬として、clindamycin、 $\beta$ -

ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン薬，第2・3世代セフェム系薬，カルバペネム系薬，フルオロキノロン系薬などで発症頻度が高いとされているが，マクロライド系薬や第1世代セフェム系薬などを含め，ほとんどすべての抗菌薬でCDI発症がみられると報告されている<sup>5~7)</sup>。

抗菌薬投与後，発熱，腹痛，下痢などの症状がみられ，重症のCDIでは激しい下痢，脱水，血便，中毒性巨大結腸症，腸穿孔などが認められ，死亡する症例もある。米国での報告では，CDIの死亡率は1999年の5.7人/100万人から2004年には23.7人/100万人に増加している<sup>3)</sup>。CDIの重症度分類には，米国医療疫学学会（The Society for Health Epidemiology of America：SHEA）および米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America：IDSA）による成人CDIに対するガイドライン（2010年）の基準<sup>4)</sup>が用いられることが多く，① WBC>15,000/ $\mu$ l もしくは② 血清クレアチニン値がベースラインの1.5倍以上が重症とされている。またACG（The American College of Gastroenterology）のガイドライン<sup>8)</sup>では，血清アルブミン値3 g/dl以下かつWBC 15,000/ $\mu$ l以上もしくは腹痛のいずれかを満たせば重症としている。本症例はどちらのガイドラインに当てはめても重症のCDIと判断された。CDIの約3~10%が重症CDIに至るとされ，また稀ではあるが菌血症や膿胸，脳膿瘍，皮膚軟部組織感染症などの腸管外感染症も報告されている<sup>9,10)</sup>。重症CDIは死亡率も高く，早急に適切な診断および治療介入が必要である<sup>11)</sup>。

分娩後の周産期女性はCDIを発症するリスク因子とされている<sup>3)</sup>。1983年~2016年3月まで医学中央雑誌で，「偽膜性腸炎/*Clostridium difficile*」ならびに「周産期/分娩/出産/産褥/妊娠」をキーワードに検索したところ，本邦での周産期女性のCDI報告例は本症例をふくめて7例<sup>12~17)</sup>であった（表2）。経膈分娩後5例，帝王切開後2例で，全例で症状出現前に何らかの抗菌薬が投与されていた。分娩後から症状出現までの期間は2~6日で，本症例は抗菌薬投与後2日目と短期間で症状出現していた。6例に経口 vancomycin

表2. 本邦における周産期女性の偽膜性腸炎の報告例（1983年~2016年3月）

報告年 (西暦)	報告者	年齢	症状	分娩経路	分娩時の抗菌薬 の併用	症状出現 時期	基礎疾患・併存疾患	治療	転帰
1	1996 山田	30	発熱，下痢	経膈分娩	あり	分娩3日目	緑膿菌感染症	経口VCM	分娩27日目 治癒退院
2	2002 山崎	28	発熱，下痢	帝王切開	あり	帝王切開後 3日目	深部膈脈血陰症 中毒性巨大結腸症	手術（大腸全摘術，人工肛門造設術）	治癒退院
3	2006 岩永	31	発熱，腹部膨満	経膈分娩	あり	分娩6日目	なし	経口VCM，経直腸的VCM	分娩17日目 死亡
4	2014 上田	31	発熱，下痢	経膈分娩	あり	分娩3日目	なし	経口MNZ，経口VCM	分娩13日目 治癒退院
5	2015 中村	32	発熱，腹痛，下痢	帝王切開	あり	帝王切開後 2日目	なし	経口VCM，経直腸的VCM，免疫グロブリン， 手術（人工肛門造設術），経ストマのVCM， リネゾリド	手術後18日目 治癒
6	2015 所	36	発熱，腹痛，下痢	経膈分娩 (死産)	あり	分娩5日目	劇症型A群レンサ球菌 菌血症，敗血症性 ショック，DIC	経口VCM	分娩21日目 治癒退院
7	2016 自験例	36	発熱，腹痛，下痢	経膈分娩	あり	分娩2日目	なし	経口VCM	分娩21日目 治癒退院

VCM：バンコマイシン，MNZ：メトロニダゾール

投与、2例に経直腸的 vancomycin 投与が行われ、2例に外科手術が施行されていた。中村ら<sup>16)</sup>の報告した症例は、フルオロキノロン耐性の BI/NAP1/027 株による重症 CDI であった。この症例は、既往のない若年女性が帝王切開後に CDI を発症し、metronidazole や vancomycin、免疫グロブリンを投与するも改善せず、腸管穿孔を起こしている。外科的治療を行い、vancomycin の注腸投与や linezolid の点滴も使用し、救命し得た症例であった。また、岩永ら<sup>14)</sup>の報告した症例は、正常経膈分娩後より cefcapene を投与、その後熱発あり各種抗菌薬を投与した後、偽膜性腸炎と診断、経腸・経口の vancomycin 投与を行うも多臓器不全が進行し分娩 17 日目で死亡している。

米国では周産期女性の CDI 発症が年間約 300 例 (0.7 例/100,000 分娩) であるとされ、なかには重篤な経過を辿る例も報告されている<sup>18,19)</sup>。発症のリスク因子として抗菌薬投与 (多剤 > 単独)、帝王切開、絨毛羊膜炎が挙げられている<sup>18)</sup>。欧米では、2002 年以降強毒型 CD によるアウトブレイクが起き、大きな問題となっている<sup>20)</sup>。本強毒株は BI/NAP1/027 型で、トキシン A、トキシン B の他に第 3 のトキシンであるバイナリートキシンを産生する。日本での報告は極めて稀であるが、上述<sup>16)</sup>の症例のように今後本邦でも増加する可能性があり得る。本症例の便中 CD トキシンは陰性であった。CD トキシンおよび CD 抗原の検出には現在いくつかのキットがあり、使用しているものがトキシン A 検出キットかトキシン A/B 検出キットか理解しておく必要がある。また薬剤投与の影響や少ない菌量の場合、偽陰性となる可能性があり、その解釈に注意が必要である<sup>21)</sup>。当院のキットはトキシン A/B を検出対象としたものであり、結果は偽陰性であった可能性が示唆された。また、バイナリートキシンについての検査は行っていない。

CDI に対する標準的な治療は、使用中の抗菌薬の中止、metronidazole あるいは vancomycin の経口投与である<sup>12)</sup>。しかし薬物による治療が奏功しない場合や腸管穿孔などの重症例では、外科的治療を考慮する必要がある。重症 CDI の治療薬と

しては経口 vancomycin の使用が推奨されている。vancomycin 125 mg を 1 日 4 回、10~14 日間使用するのが一般的である。しかしながら、反応が乏しい場合には十分なエビデンスはないが、vancomycin の 1 回量を 500 mg に増量して使用する場合もある。経口摂取困難な症例に対しては、metronidazole の静注薬や vancomycin の注腸を併用した治療法が用いられている<sup>2)</sup>。また metronidazole 膈錠の直腸内投与による代替法が用いられることもある。しかしながら重症例での十分な実績はない。vancomycin 注腸療法は、特にイレウスをきたした症例に対して有効であると考えられる。また、近年重症難治例に対しては欧米で糞便移植の有効性が報告されており<sup>22)</sup>、最近本邦でも有効例が報告されている<sup>23)</sup>。

vancomycin などの治療によっても改善がみられない場合や中毒性巨大結腸症、腸管穿孔など特に重症例では外科的治療が必要となってくる<sup>11)</sup>。しかしながら外科的加入の必要性や至適時期、術式の選択についてははまだ議論されているところである。

本症例は重症偽膜性腸炎の診断のもと、vancomycin 125 mg の 1 日 4 回内服投与で症状が徐々に改善、3 日目に解熱がみられた。本症例は分娩日と翌日に cefcapene 内服、さらにその後 piperacillin が経静脈投与されたことが CDI 発症と増悪に関与したものと考えられた。ほとんどの周産期女性 (91%) に感染症予防のための抗菌薬投与が行われているとの報告<sup>3)</sup> もあり、分娩後の女性における CDI 発症を留意しなくてはならないと思われる。

## 結 語

分娩時に予防的抗菌薬投与を受け、その翌日に症状が出現し全大腸の著明な壁肥厚と腹水を認めた重症偽膜性腸炎の 1 例を経験した。多くの周産期女性に感染症予防のための抗菌薬投与が行われていることを認識し、分娩後の女性においてときに重篤な CDI の発症が起こり得ることを留意しなければならぬと考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## 文 献

- 1) 神谷 茂: Clostridium difficile 感染症の疫学. 日本外科感染症学会雑誌 **10**: 743-749, 2013
- 2) Viswanathan VK et al: Clostridium difficile infection. An overview of the disease and its pathogenesis, epidemiology and interventions. Gut Microbes **1**: 234-242, 2010
- 3) Hookman P et al: Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. World J Gastroenterol **15**: 1554-1580, 2009
- 4) Cohen SH et al: Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious disease society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol **31**: 431-455, 2010
- 5) Bartlett JG: Narrative review: The new epidemic of Clostridium difficile-associated enteric disease. Ann Intern Med **145**: 758-764, 2006
- 6) Mohan SS et al: Lack of value of repeat stool testing for Clostridium difficile toxin. Am J Med **119**: 356, 2006
- 7) Pepin J et al: Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis **41**: 1254-1260, 2005
- 8) Surawicz CM et al: Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. Am J Gastroenterol **108**: 478-498, 2013
- 9) Lechuz JG et al: Extra-intestinal infections caused by Clostridium difficile. Clin Microbiol Infect **7**: 453-457, 2001
- 10) Mattila E et al: Extraintestinal Clostridium difficile Infections. Clin Infect Dis **57**: e148-e153, 2013
- 11) 森 伸晃: 重症 Clostridium difficile 感染症の病態と治療. 日本外科感染症学会雑誌 **10**: 751-756, 2013
- 12) 山田 聡 他: 産褥期に発病した重症偽膜性腸炎の一例. 日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会雑誌 **44**: 339, 1996
- 13) 山崎由紀子 他: 帝王切開後に深部静脈血栓症および偽膜性腸炎を併発した1症例. 産婦人科の進歩 **54**: 532, 2002
- 14) 岩永康之 他: 産褥熱で発症し急激な転帰をとった偽膜性腸炎の一例. 日本集中治療医学会雑誌 **13**: 243, 2006
- 15) 上田明子 他: 経陰分娩後に Clostridium difficile 関連腸炎を発症した一例. 現代産婦人科 **63**: S54, 2014
- 16) 中村 造 他: 【クロストリジウム・デフィシル感染症】症例提示 重症クロストリジウム・デフィシル感染症. 化学療法の領域 **31**: 52-56, 2014
- 17) 所 伸介 他: 当院で経験した劇症型 A 群レンサ球菌感染症「分娩型」の一例. 滋賀県産科婦人科雑誌 **7**: 55-60, 2015
- 18) Unger JA et al: The emergence of Clostridium difficile infection among peripartum women: a case-control study of a C.difficile outbreak on an obstetrical service. Infect Dis Obstet Gynecol doi: 10.1155/2011/267249, 2011
- 19) Kuntz JL et al: Trends in Clostridium difficile infection among peripartum women. Infect Control Hosp Epidemiol **31**: 532-534, 2010
- 20) Kuijper EJ et al: Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect **12**(suppl 6): 2-18, 2006
- 21) 神谷 茂: デイフィシル菌感染症の基礎と臨床. Modern Media **56**: 233-241, 2010
- 22) Zainah H et al: Intestinal microbiota transplantation, a simple and effective treatment for severe and refractory Clostridium difficile infection. Dig Dis Sci **60**: 181-185, 2015
- 23) 阿曾沼邦央 他: 重症難治性 Clostridium difficile 感染症に対して便移植 (fecal microbiota transplantation) が著効した1例. 日本消化器病学会雑誌 **113**: 55-62, 2016