

症 例

抗生物質による急性出血性大腸炎の5例

吉村 一彦<sup>1)</sup> 須沢 博一<sup>1)</sup> 丸山 彰彦<sup>1)</sup>  
五味 英一<sup>1)</sup> 草間 昌三<sup>1)</sup> 丸山 雄造<sup>2)</sup>  
百瀬 邦夫<sup>3)</sup> 北原 修<sup>3)</sup> 鳥羽 増人<sup>3)</sup>

- 1) 信州大学医学部第一内科学教室
- 2) 信州大学附属病院中央検査部
- 3) 市立大町総合病院内科

FIVE CASES OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED ACUTE COLITIS

Kazuhiko YOSHIMURA<sup>1)</sup>, Hiroichi SUZAWA<sup>1)</sup>, Akihiko MARUYAMA<sup>1)</sup>,  
Eiichi GOMI<sup>1)</sup>, Shozo KUSAMA<sup>1)</sup>, Yuzo MARUYAMA<sup>2)</sup>,  
Kunio MOMOSE<sup>3)</sup>, Osamu KITAHARA<sup>3)</sup> and Masuto TOBA<sup>3)</sup>

- 1) Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine
- 2) Central Clinical Laboratories, Shinshu University Hospital
- 3) Omachi City Hospital

YOSHIMURA, K., SUZAWA, H., MARUYAMA, A., GOMI, E., KUSAMA, S., MARUYAMA, Y., MOMOSE, K., KITAHARA, O. and TOBA, M. *Five cases of antibiotic-associated acute colitis.* Shinshu Med. J., 29: 447-454, 1981

Five cases of antibiotic-associated acute colitis were presented. Two patients were administered amoxicillin, two were ampicillin and one was cephalotin to the primary disease respectively.

The clinical symptoms were lower abdominal pain, diarrhea, slight fever and subsequent bloody diarrhea. In four cases, these symptoms developed 3-6 days and in one case, they developed 23 days after the administration of antibiotics.

Endoscopically, mucosal edema, erosions and hemorrhage were observed from the rectum to the sigmoid colon.

Symptoms of five patients disappeared by 4-10 days after cessation of the chemotherapy.

Early diagnosis by colonofiberscope in antibiotic-associated colitis is possible and this procedure is very useful for further treatment.

(Received for publication; March 6, 1981)

Key words: 抗生物質 (antibiotics)  
急性大腸炎 (acute colitis)

I 緒 言

近年抗生物質の開発はめざましく、多くの感染症の治療に貢献している。反面安易な多用・乱用などによ

る副作用が増加しその報告も多い。抗生物質による副作用は過敏症、肝障害、腎障害、造血器障害、神経障害などがあげられるが、胃腸障害も少なくない。しかし胃腸障害は比較的軽い副作用のため注目されていない

かった。しかるに欧米では Clindamycin や Lincomycin による副作用としての偽膜性腸炎の報告があいつぎ注目をあびるようになった。本邦では偽膜性腸炎は少ないが、これより軽症の急性出血性腸炎が報告されるようになった。最近我々も抗生物質による出血性大腸炎を5例経験し、内視鏡検査・生検にて追究し得たので若干の考察を加えて報告する。

## II 症 例

症例1：35才，男性。

主訴：下血。

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和55年3月7日感冒に罹患し，某医で Amoxicillin 1g/day を3日間経口投与された。3月14日より腹痛と1日十数回の下痢があり2～3行目より鮮血便となったため信州大学第一内科を紹介された。

現症：体格中等，栄養良，体温36.2°C。血圧148/100mmHg。貧血，黄疸なし。胸部理学的所見異常なし。腹部では下腹部全体に圧痛を認めた。

検査成績(表1)：末梢血液検査で白血球増多，糞便細菌検査で *Klebsiella oxytoca* が純培養状態で検出された。

大腸内視鏡検査：発病2日目の大腸内視鏡検査では，S状結腸から直腸にかけて粘膜は浮腫状で血管の樹枝状構造は消失し，小びらんが多発し，粘膜からにじみ出るような出血がみられた(写真1)。

病理組織学的検査：生検組織標本では，びらんと粘膜固有層に小円形細胞浸潤が認められた(写真2)。

経過：Prednisolone 30mg/day と輸液，整腸剤により4日後症状は軽快した。

症例2：15才，男性。

主訴：下血。

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和54年2月21日，感冒として某医にて Ampicillin 1g/day を6日間経口投与された。2月27日朝より臍下部の痙攣様疼痛と下痢が出現し，夕方には血便となったため信州大学第一内科を紹介された。

現症：体格中等，栄養良。貧血，黄疸なし。胸部理学的所見異常なし。腹部では左下腹部に圧痛を認めた。

検査成績(表1)：末梢血液検査で白血球増多を認

めた。

大腸内視鏡検査：発病3日目の大腸内視鏡検査ではS状結腸，直腸の全域で粘膜は浮腫状で充血し，多数のびらんからにじみ出るように出血しているのが観察された(写真3)。

経過：抗生物質を中止し，輸液，整腸剤により5日後に症状は軽快した。

症例3：35才，男性。

主訴：下血。

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和54年3月5日，鼠径リンパ節炎として某医にて Amoxicillin 750mg/day を3日間経口投与された。3月7日より悪心，嘔吐，下腹部痛，下痢が頻回におこり後には鮮血便となったため，3月8日，市立大町総合病院内科に入院した。

現症：体格中等，栄養良。脈拍78整，血圧120/80mmHg。貧血，黄疸なし。胸部理学的所見異常なし。腹部では下腹部に圧痛を認めた。

検査成績(表1)：末梢血液で白血球増多，糞便細菌検査で *Klebsiella pneumoniae* が純培養状態で検出された。

大腸X線検査：発病7日目に行ったX線検査では異常を認めなかった(写真4)。

経過：抗生物質の中止と輸液，整腸剤などの対症療法のみで4日後に症状は軽快した。

症例4：54才，女性。

主訴：下血。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：昭和50年より高血圧症で治療中。

現病歴：昭和55年7月5日，健診のため某病院にて胸部X線写真を撮影したところ，左下肺野に coin lesion を指摘され精査の目的で信州大学第一内科を紹介された。気管支造影施行後，気道感染予防のため Ampicillin 750mg/day を経口投与された。抗生物質投与3日目より下腹部痛，下痢，発熱が出現し，血便にも気づいた。

現症：体格中等，栄養良。貧血，黄疸なし。胸部理学的所見異常なし。腹部では左下腹部に圧痛を認めた。

検査成績(表1)：糞便細菌検査では特に異常を認めない。

大腸内視鏡検査：発病7日目の大腸内視鏡検査では

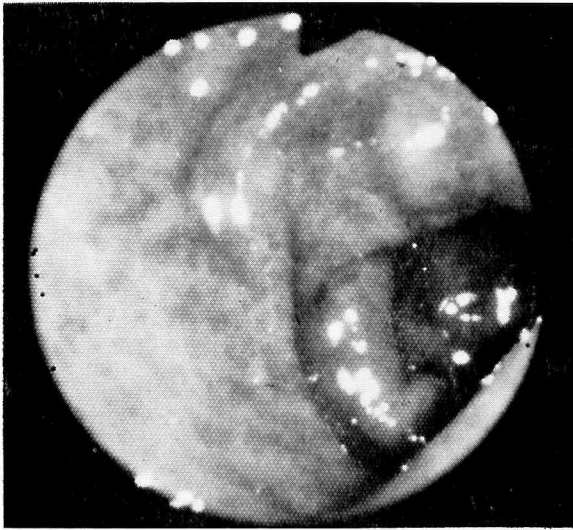


写真1 症例1の内視鏡所見  
第2病日のS状結腸粘膜は浮腫状で  
小びらんが多発しにじみ出るような  
出血がみられる。

写真2 症例1の生検病理組織  
所見  
びらんと粘膜固有層に  
小円形細胞浸潤がみら  
れる。

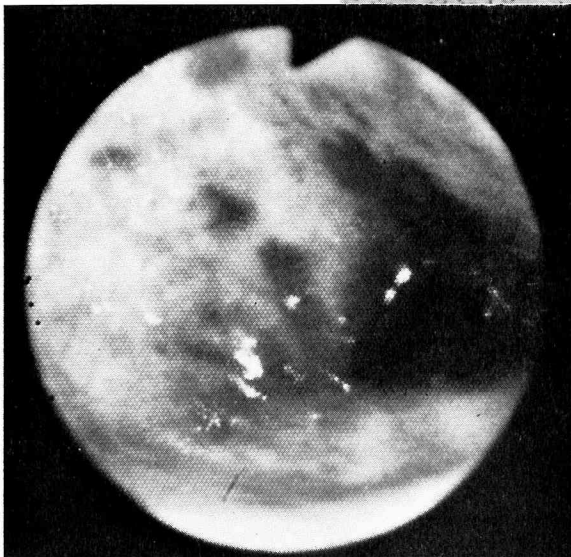
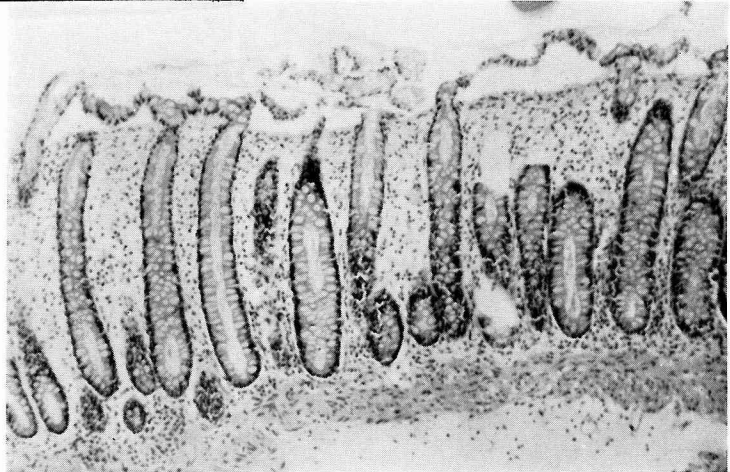


写真3 症例2の内視鏡所見  
第3病日のS状結腸粘膜は浮腫状で  
充血し、多数のびらんからにじみ出  
るような出血がみられる。

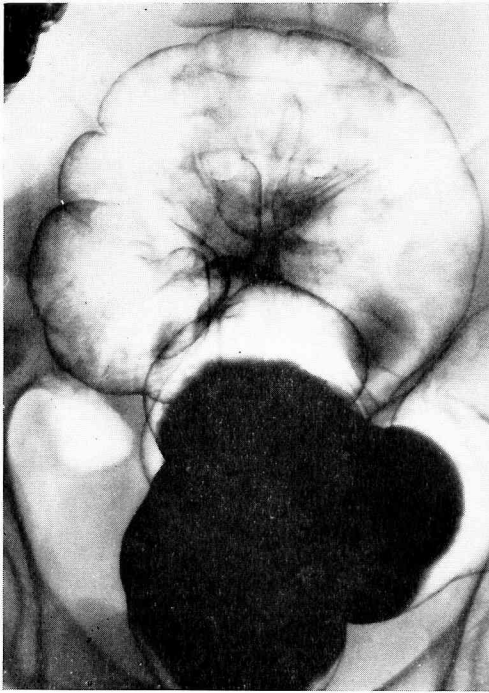


写真4 症例3の大腸X線像  
第7病日の注腸X線写真では  
異常を認めない。



写真5 症例4の内視鏡所見  
第7病日のS状結腸粘膜は浮腫状で中心に白  
苔を有する円形の小びらんが散在してみられ  
る。

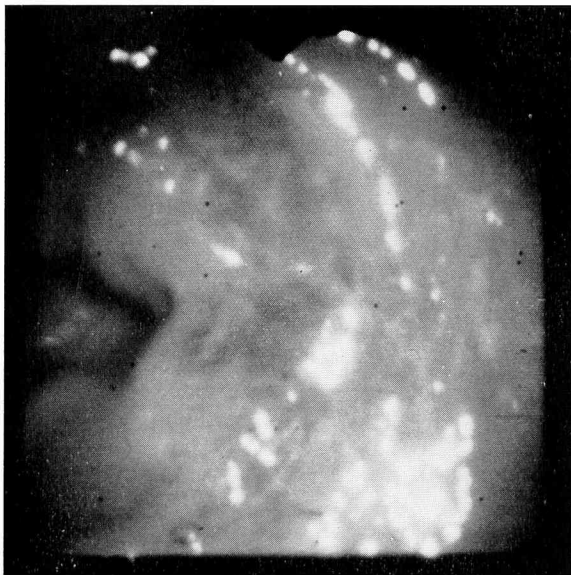


写真6 症例5の内視鏡所見  
第7病日の直腸粘膜は浮腫状で散在性  
に小びらんと出血を認める。

抗生物質による急性出血性大腸炎

表1 検査成績

症例		1	2	3	4	5
末梢血	赤血球数 ( $\times 10^4$ )	523	602	499	440	362
	血色素 (g/dl)	16.8	17.8	17.7	12.7	10.7
	ヘマトクリット (%)	49.0	50.5	49.5	37.4	34.0
	白血球数	12,400	12,100	16,700	3,900	7,100
尿	蛋白質	(-)		(-)		(+)
	糖	(-)		(-)		(-)
	ウロビリノーゲン	(正+)		(正+)		(正+)
糞便細菌培養		<i>Klebsiella oxytoca</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	normal flora	
化学検査	総蛋白質		7.3 g/dl	8.2 g/dl		5.5 g/dl
	アルブミン		4.5 g/dl	4.4 g/dl		2.9 g/dl
	総ビリルビン		1.1 mg/dl			0.7 mg/dl
	ALP		8.1 KAU	62 IU/l		40 IU/l
	GOT		22 KU	11 IU/l		20 IU/l
	GPT		11 KU	5 IU/l		10 IU/l
	LDH		91 IU/l	89 IU/l		100 IU/l

表2 抗生物質による出血性大腸炎例一覧表

症例	年齢・性別	基礎疾患	抗生物質		症状	白血球数	便細菌培養	治療	症状消失までの期間
			投与量	投与方法					
1	35才・男	感冒	Amoxicillin 1g 3日	経口	腹痛 下血	12,400	<i>Klebsiella oxytoca</i>	副腎皮質ホルモン	4日
2	15才・男	感冒	Ampicillin 1g 6日	経口	腹痛 下血	12,100		対症療法	5日
3	35才・男	鼠径リンパ節炎	Amoxicillin 750mg 3日	経口	悪嘔 心吐痛 腹下血	16,700	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	対症療法	4日
4	54才・女	気管支造影後の感染予防	Ampicillin 750mg 3日	経口	腹痛 下血熱	3,900	normal flora	放置	5日
5	78才・女	気管支肺炎	Cephalotin 4g 9日 2g 14日	静注	腹痛 下血	7,100		新鮮血輸	10日

S状結腸粘膜は浮腫状で小びらんが散在して認められたが直腸には異常所見はみられなかった(写真5)。

病理組織学的検査：S状結腸粘膜生検標本では症例1と同様にびらんと粘膜固有層に小円形細胞浸潤が認められ、さらに毛細血管の拡張も認められた。

経過：全身状態は良好で下痢、下血、腹痛などの症状も改善しつつあったため、抗生物質の投与を中止したまま経過を観察したところ症状は軽快した。

症例5：78才、女性。

主訴：下血。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：30年前より喘息で治療中。

現病歴：昭和55年1月10日より発熱、咳嗽、呼吸困難が出現したため、14日市立大町総合病院内科に入院し、気管支肺炎としてCephalotin 4g/dayを9日間、2g/dayを14日間経静脈投与された。呼吸器症状は改善傾向にあったが2月5日より腹痛を訴え頻回の大量下血が出現した。

現症：体格中等、栄養良。結膜は貧血性であるが黄疸はない。胸部では呼吸延長を認め、腹部では下腹部に圧痛を認めた。下肢に浮腫を認めた。

検査成績(表1)：尿蛋白陽性、末梢血液検査で中等度の貧血と低蛋白血症を認めた。

大腸内視鏡検査：発症7日目の大腸内視鏡検査ではS状結腸から直腸にかけて粘膜は浮腫状で樹枝状血管構造は消失し、散在性に小びらんと出血を認めた(写真6)。

経過：下血出現後も抗生物質投与は2日間続けられ症状は増悪傾向を示した。下血が大量かつ頻回であったため、止血剤投与に加え新鮮血輸血1,000mlを行った。抗生物質の投与中止10日目には下血は止まり症状も軽快した。

以上、症例1～5の概略を表2に示した。

### III 考 察

抗生物質の副作用としての腸炎は、古くは腹部手術の術後合併症としての偽膜性腸炎が知られていたが<sup>1)</sup>、近年Clindamycin<sup>2)3)5)</sup>やLincomycin<sup>6)7)</sup>の投与に関連した症例が多くなるに従って抗生物質の副作用と考えられるようになってきた。Clindamycinによる腸炎の発生頻度は軽い下痢程度のもも含めると21%、また偽膜性腸炎は10%にも達するとする報告もある<sup>2)</sup>。その病因については現在なお不明な点が多い

が、Bartlett<sup>5)8)</sup>らは実験モデルの作成に成功し、Clindamycinに耐性を示すClostridium difficileが産生するenterotoxinが腸粘膜を損傷するために腸炎が発生すると主張した。またBogomoletz<sup>3)</sup>はClindamycinによる偽膜性腸炎の粘膜固有層にフィブリン血栓が存在することに注目し腸粘膜の虚血との関連性を指摘した。

そのほかに薬剤およびその代謝産物の大腸粘膜の直接障害、アレルギーおよび過敏症<sup>9)</sup>、免疫学的機序<sup>10)</sup>、などがあげられるが、まだ一定の結論に達していない。

最近合成ペニシリンによる出血性大腸炎の患者の糞便細菌検査において、Klebsiella oxytocaを純培養状態で検出したとする報告が多く<sup>11)12)15)16)</sup>、本菌をその病原菌と考えるか、菌交代現象の結果出現したと考えるかは意見の一致をみない。症例1ではKlebsiella oxytocaを、症例3ではKlebsiella pneumoniaeを純培養に近い状態で検出しており、菌交代現象が本症の発生に関係している可能性は十分考えられる。

本邦では偽膜性腸炎は比較的に稀でより軽症の急性出血性腸炎の報告が多く、その原因薬剤はPenicillin G<sup>16)</sup>、Amoxicillin<sup>13)</sup>、Ampicillin<sup>9)10)12)14)16)19)</sup>、Cephalotin<sup>18)19)</sup>、Cephalexin<sup>10)19)20)</sup>、Tetracycline<sup>15)18)19)</sup>、Lincomycin<sup>2)5)10)18)19)21)</sup>、Clindamycin<sup>6)7)10)22)</sup>、Chloramphenicol<sup>15)22)</sup>、Rifampicin、Streptomycin<sup>22)</sup>などが知られており、その投与から発病までの期間は3～15日であり、戸谷<sup>11)</sup>は急性出血性腸炎の80%が抗生物質投与3日目以内に発病したと報告している。症例1～4でも抗生物質の投与から発病までは3～7日であり比較的短期間である。しかし症例5のように約3週間投与された後、突然の大量下血で発病し、原因薬剤が中止されない限り症状は増悪し続ける場合がある。

本症の臨床症状は、腹痛、下痢にはじまり、著しい場合には血便、発熱を伴うようになる。また全身状態の悪い患者、ことに老年者においては発生頻度も高く重症になりやすいといわれており<sup>6)20)22)</sup>、抗生物質の副作用としての出血性大腸炎を念頭に置き、早期に診断しすみやかに原因薬剤を中止し適切な治療を行うことが必要である。

大腸X線検査所見は偽膜を形成するものでは直径2～7mmの多数の卵円形あるいは円形の透亮像を認める<sup>21)23)25)</sup>。偽膜を形成しないものでも“spasm”、“transverse ridging”、“thumb printing”のように虚血性腸炎にみられるような所見を認めるという報

告<sup>25)</sup>もあるが、特異的な像を得られない場合も多い。症例3では発病後7日目に大腸X線検査を行ったが特異的な所見を得られなかった。これは本症例の入院初期に多量の下血があったため検査をひかえX線検査までの期間が長くなったことも考えられる。この点で本症の診断には比較的前処置の簡単な内視鏡検査の方が早期に行うことができるため有用である<sup>21)</sup>。

本症の内視鏡所見は粘膜の浮腫、充血、樹枝状血管構造の消失、びらんなどのように非特異的な所見を呈するものから、偽膜を形成するものまで多彩である。また症例1, 2のように粘膜全体からにじみ出るように出血する所見を呈するものもある。このように多彩な内視鏡所見を呈するのは、症状発現から原因薬剤投与中止までの期間、個体の全身状態、発病から内視鏡検査を行うまでの期間などに差があり、本症の種々の病期をとらえているためと考えられる。

本症の初期には病変は直腸、S状結腸に限局するといわれており<sup>20)21)</sup>、診断に際してはX線検査よりも内視鏡検査による下部大腸の観察のみでも十分であると思われる。

病理組織学的所見は偽膜性腸炎ではフィブリンを含

む滲出物、粘膜における単核球、多核白血球の浸潤、杯細胞の増加などが特徴的である<sup>23)24)</sup>。偽膜を形成しないものでは特異的な所見はないが好酸球の浸潤を認めたとする報告もある。

治療は第一に原因と考えられる抗生物質をただちに中止することである。大部分は原因薬剤を中止し、対症療法を行うだけで短期間に改善する。また副腎皮質ホルモンの内服や注射も試みられ効果があるとされている<sup>6)21)</sup>。症例1では Prednisolone 30mg/day の経口投与を行い効果があったと思われる。このほかに本症が菌交代症によるという考えから Vancomycin の経口投与も試みられている<sup>26)</sup>。

#### IV 結 語

抗生物質による急性出血性大腸炎の5例を報告し、その病因、症状、X線および内視鏡所見、治療などにつき若干の考察を加えた。

本論文の要旨は1980年8月、第16回日本消化器内視鏡学会甲信越地方会(松本)で発表した。

#### 文 献

- 1) Reiner, L., Schlesinger, M. J. and Miller, G. M. : Pseudomembranous colitis following aureomycin and chloramphenicol. Arch Pathol Lab Med, 54 : 39-67, 1952
- 2) Tedesco, F. J., Barton, R. W. and Alpers, D. H. : Clindamycin-associated colitis. Ann Intern Med, 81 : 429-443, 1974
- 3) Bogomoletz, W. V. : Fibrin thrombi, a cause of clindamycin-associated colitis? Gut, 17 : 483-487, 1976
- 4) Marr, J. J., Sans, M. D. and Tedesco, F. J. : Bacterial studies of clindamycin-associated colitis. Gastroenterology, 69 : 352-358, 1975
- 5) Bartlett, J. G., Chang, T. W., Gurwith, M., Gorbach, S. L. and Onderdonk, A. B. : Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. N Engl J Med, 298 : 531-534, 1978
- 6) 稲松孝思, 島田 馨 : リンコマイシンによると思われる偽膜性大腸炎の4例. Chemotherapy, 24 : 519-523, 1976
- 7) 山本登司, 昌子正実, 小西文雄, 杉原健一, 浅野 哲 : 偽膜性大腸炎の1治験例. 胃と腸, 12 : 235-239, 1977
- 8) Bartlett, J. G., Onderdonk, A. B., Cisneros, R. L. and Kasper, D. L. : Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of clostridium in hamsters. J Infect Dis, 136 : 701-705, 1977
- 9) 浪久利彦, 山口毅一, 北見啓之, 高橋芳郎, 山田隆治, 橋本英明, 吉川保雄, 織田貫爾, 佐藤 誠 : リンパ球刺激試験陽性を示した薬剤による急性大腸炎の1症例. 日消会誌, 72 : 136-140, 1975
- 10) 佐々木道子, 浜田義之, 小田原満, 渡辺正俊, 青山 栄, 藤田 潔, 針間 喬, 犬童伸行, 竹本忠良 : 抗生物質投与による大腸炎, とくに内視鏡所見について. Gastroenterol Endosc, 21 : 208-215, 1979
- 11) 戸谷徹造 : Klebsiella oxytoca による急性出血性腸炎. 日臨, 36 : 1308-1309, 1978

- 12) 青木美博, 西山昭嗣: アンピシリンによる出血性大腸炎. *Gastroenterol Endosc* 20: 755, 1978
- 13) 戸谷徹造, 天野富貴子, 加藤孝治: 血性水様便並びに腹痛を伴う *Klebsiella* 菌による下痢症について. *感染症誌*, 51: 241, 1977
- 14) 今井千尋, 小林祥男, 尾野徹男, 河野能子: 既知病原菌陰性の下痢症における臨床的および細菌学的検討 (第2報) —既往に AB-PC の使用されていた下痢症について—. *感染症誌*, 51: 241, 1977
- 15) 森川嘉郎, 春田恒和, 小林 裕, 角田沖介, 寺本忠司, 伸西寿男, 田村和満, 坂崎利一: 下痢症における *Klebsiella pneumoniae* biovar *oxytoca* の意義について. *感染症誌*, 51: 241-242, 1977
- 16) 斉藤征史, 加藤俊幸, 丹羽正之, 小越和栄: 抗生物質が原因と考えられる急性腸炎の3例 —内視鏡所見を中心に—. *Gastroenterol Endosc*, 21: 1119-1126, 1979
- 17) 兼重順次, 神野健二, 山本春美, 福島正樹, 荒木文雄: アンピシリン起因性出血性大腸炎の4例. *胃と腸*, 14: 691-695, 1979
- 18) 中江遵義, 羽山恒人: Drug-associated colitis について. *Gastroenterol Endosc*, 20: 754, 1978
- 19) 中江遵義, 大嶋憲三, 天野雅敏, 田村公之, 井口 幹, 羽山恒人, 石井 享: Drug-associated colitis について—とくに内視鏡所見を中心に—. *Gastroenterol Endosc*, 21: 134, 1979
- 20) 吉田佐知子, 王 伯銘, 勝 健一, 望月和子, 辻 昭雄, 名尾良憲, 岡野富美子, 篠宮正樹: Cephalexin 内服によって粘血便をきたしたと思われる三歳児の1症例. *Progress of Digestive Endoscopy*, 12: 211-212, 1978
- 21) 多田正大, 横江信義, 竹村周平, 山口 希, 田中多恵子, 川井啓市: 抗生物質投与中に発生した大腸炎の4症例. *Gastroenterol Endosc*, 18: 770-777, 1976
- 22) 島田 馨: クリンダマイシンによる偽膜性腸炎. *日臨*, 36: 1312-1313, 1978
- 23) Tedesco, F. J., Stanley, R. J. and Alpers, D. H.: Diagnostic features of clindamycin-associated pseudomembranous colitis. *N Engl J Med*, 290: 841-843, 1974
- 24) Stanley, R. J., Melson, G. L. and Tedesco, F. J.: The spectrum of radiographic findings in antibiotic-related pseudomembranous colitis. *Radiology*, 111: 519-524, 1974
- 25) Toffler, R. B., Pingoud, E. G. and Burrell, M. I.: Acute colitis related to penicillin and penicillin derivatives. *Lancet*, 2: 707-709, 1978
- 26) Tedesco, F. J., Richard, M., Gurwith, M., Christie, D. and Bartlett, J. G.: Oral vancomycin for antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Lancet*, 2: 226-228, 1978

(56.3.6 受稿)