

---



---

原 著

---



---

## 抗生物質起因性大腸炎 (Antibiotic-associated Colitis) に関する臨床的研究

会津若松市竹田総合病院消化器科 (病院長: 菊池 良郎)  
 新潟大学医学部内科学第三教室 (主任: 市田文弘教授)  
 稲庭 謙一

Clinical Studies on Antibiotic-Associated Colitis

Kenichi INANIWA

*Department of Gastroenterology, Takeda General Hospital  
 (Director: Yoshiro KIKUCHI)*

*The 3rd Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine  
 (Director: Prof. Fumihiko ICHIDA)*

Immunological examinations were carried out on 63 patients suffering from Antibiotic-associated colitis (AAC) in order to ascertain whether type I allergy or cellular immunity is closely associated with the pathogenesis of AAC. Fecal cultures and colonoscopic observation were also conducted. Colonoscopic features of AAC were divided into three types, Pseudomembranous type (PMC type), Aphthoid type (APH type) and Erosive hemorrhagic type (EH type).

LMT positive rate for causative antibiotics were 0%, 17%, 13% and 8% in PMC, APH, EH and control, respectively. There were no significant differences statistically between the control and the other 3 types. Concerning drug eruption, peripheral eosinophilia and serum IgE level, there were also no significant differences between the control and the other 2 types of APH and EH type. Remarkable infiltration of eosinophils was not observed histologically in the biopsy specimens.

All lesions of the PMC type were found in the rectum, and the lesions extended to the entire colon including rectum were found in the cases more than half of PMC type. Lesions of EH type were mostly found in the transverse colon, but rectal lesions were found only in 33% of EH type. The distribution of APH type lesions were similar to those of PMC type. Cepheids antibiotics caused lesions of APH type in many cases of AAC, whereas many

---

Reprint requests to: Kenichi INANIWA,  
 Department of Gastroenterology, Takeda  
 General Hospital, Aizuwakamatsu City,  
 965, JAPAN.

---

別刷請求先: 〒965 会津若松市山鹿町3番27号  
 竹田総合病院消化器科 稲庭 謙一

penicillins antibiotics caused lesions of EH type.

Concerning fecal cultures findings, *Clostridium difficile* was detected in 21% of AAD, 80% of PMC type, 25% of APH type and 21% of EH type. *Klebsiella oxytoca* was detected in 8% of AAD and 31% of AAC. *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* were found approximately in 10% of cases of AAC and AAD. Fifty five percent of AAD cases and 67% of AAC cases were confirmed with severe disorder of intestinal flora.

These facts examined above suggest that severe disorder of intestinal flora is deeply concerned with the pathogenesis of AAC, and allergy of type I or type IV to administered antibiotics is not responsible for the pathogenesis of AAC.

Key words: Antibiotic-associated colitis, Immunological examinations, colonoscopic findings, fecal cultures findings

抗生物質起因性大腸炎, 免疫学的検査, 大腸内視鏡所見, 糞便の細菌検査

## 要 旨

抗生物質起因性大腸炎(AAC)の発症に起因抗生物質に対するI型アレルギー及び細胞性免疫の関与の有無を知る目的で, AAC 63例について免疫学的検査を行った。また糞便の細菌検査, 大腸内視鏡検査も併せて行った。AACにおける起因抗生物質に対するLMT陽性率は偽膜型0%, アフト型17%, びらん出血型13%, 対照8%であり, 各病型と対照との間に推計学的有意差はなかった。AACのアフト型とびらん出血型では, 蕁麻疹, 末梢血好酸球増多, 血清IgE値ともに対照との間に有意差はみられず, 大腸生検組織像にも著明な好酸球浸潤はみられなかった。大腸内視鏡所見では, 偽膜型は全例ともに直腸に病変がみられ, 半数以上に全大腸にも病変を認めた。びらん出血型は横行結腸に病変が最も多く, 直腸の病変は少なかった。アフト型は偽膜型とよく似た病変分布を示した。抗生物質の種類との関係については, セフェム系抗生物質によるAACではアフト型の病変が多く, ペニシリン系抗生物質のそれではびらん出血型が多かった。糞便中の*clostridium difficile*は偽膜型の80%, アフト型の25%, びらん出血型の21%の症例に検出した。*Klebsiella oxytoca*はAACの31%の症例で, *Staphylococcus aureus*や*Pseudomonas aeruginosa*もAACの10%前後の症例に検出した。以上のことから, AACの発症には起因抗生物質に対するI型及びIV型アレルギーの関与は殆どなく, 腸内細菌叢の極端な乱れが何らかの形で関与しているものと推測した。

## 緒 論

近年, 抗菌力の強い抗生物質が数多く開発され, 感染

症に対する抗生物質による治療は一層の進歩を遂げている。これに伴って, 抗生物質投与による副作用としての下痢及び大腸炎の発症が目されるようになってきた。

抗生物質起因性大腸炎には, その臨床像及び内視鏡像より, 偽膜性大腸炎と急性出血性大腸炎との2つに大きく分けられている<sup>1) 6)</sup>。そのうちの偽膜性大腸炎の原因については, 腸管内での菌交代現象による*Clostridium difficile*の異常増殖及びその毒素によるものとする報告が多い<sup>2) 6)</sup>。一方, 急性出血性大腸炎の原因に関しては種々の説があるが, なお一定の見解に達していない。

ここでは, 抗生物質起因性大腸炎(Antibiotic-associated colitis 以下 AAC)の症例について, 薬剤アレルギーの立場から即時型アレルギー因子及び細胞性免疫についての検索を行い, あわせて内視鏡像及び糞便の細菌学的検索も行ったので, その成績を報告する。また抗生物質起因性下痢症(Antibiotic-associated diarrhea, 以下 AAD)の症例についても, その頻度及び糞便の細菌学的検索を行ったので, その大要を報告する。

## 対象および方法

### 1. 対 象

1984年1月より1986年3月までの2年3カ月間に竹田総合病院消化器科において糞便の細菌検査を行った下痢症例は総計956例である。このうち, 抗生物質との関連が推定される下痢症例は401例で, うちAAC 23例, AAD 378例であった。

対象としたAAC例は今回の23例に, それ以前に診断した40例を加えた計63例である。また抗生物質を投与したが下痢や腹痛などの症状の出現をみなかった25例を諸検査の対照とした。

2. 方 法

1) 糞便の細菌検査

嫌気性菌培養は採便時に嫌気ポーターを使用し、培地は栄研化学の CCFA 培地を用い、anaerobic chamber で培養し、主として Clostridium difficile (以下 Cl. difficile) の検出を試みた。また Cl. difficile の毒素は三菱化成 KK の Latex 試薬による凝集反応で行った。

好気性菌培養の際、腸管内の常在菌でも培地に純培養状に増殖することがあり、これらも異常増殖として検出菌に入れた。

2) 大腸 X 線及び内視鏡検査

下痢症例の多くは初診の翌日に直腸鏡と大腸 X 線検査を同時に施行し、異常所見を認めた例は初診から 3～10日以内に大腸内視鏡検査を施行した。しかし、病歴より AAC が疑われる例や下血を主訴とする症例では内視鏡検査を先行させた。また腹痛の強い例や内視鏡観察時に激しい病変を観察した例では、病変部の肛門側の観察のみにとどめて、後日深部まで観察した。

大腸の内視鏡所見は偽膜型 (pseudomembranous type, 以下 PMC), アфта型 (Aphthoid type, 以下 APH) 及びびらん出血型 (Erosive hemorrhagic type, 以下 EH) に分類した。偽膜型はいわゆる偽膜性大腸炎で、黄白色調の半球状隆起が散在性にみられた (Fig. 1)。アфта型では中心は白色調で、周囲に紅暈を伴なう病変を散在性に認めた (Fig. 2)。びらん出血型の多くは粘膜が浮腫状で、充血、発赤及び出血性的変化を認めた (Fig. 3)。

3) アレルギー因子の検討

(1) Leukocyte migration inhibition test (LMT): clausen らの方法に準じ、agarose 平板法を用い、薬剤添加群と無添加群との遊走面積を比較した。判定は migration index (MI) 0.80 以下を陽性とした<sup>8)</sup>。偽膜型 7 例、アфта型 6 例、びらん出血型 16 例、対照 25 例に行った。

(2) 薬疹: AAC の全例及び対照について、病歴及び現症から薬疹出現の有無を調査した。

(3) 末梢血好酸球数: 末梢血液像の検査を行い、白血球分画において好酸球の 6% 以上を好酸球増多とした。

(4) 血清 Ig E 値: Ig E の測定には PRIST (paper radioimmuno sorbent test) kit を使用し、500u/ml 以上を高値とした。

推計学的検定には  $\chi^2$  検定または Fisher の直接確率計算法を用い、 $P < 0.05$  をもって有意差ありとした。

成 績

1. 抗生物質起因性下痢症 (AAD) における臨床的検討

下痢を主訴とした 956 例のうち、抗生物質との関連がない下痢症は 555 例、AAD 378 例、AAC 23 例であった。AAD 378 例のうち糞便の嫌気培養を行ったのは 195 例であり、Cl. difficile の毒素を測定したのは 176 例であった。糞便培養の結果は Table 1 のようである。

すなわち AAD では Cl. difficile が 195 例中 41 例 (21.0%) と最も検出率が高く、このうち 176 例についてその毒素を測定し、30 例 (17.0%) が毒素陽性であった。次いで staphylococcus aureus (以下 St. aureus) 378 例中 49 例 (13.0%), Pseudomonas aeruginosa (以下 Ps. aeruginosa) 378 例中 36 例 (9.5%), Klebsiella oxytoca (以下 K. oxytoca) 378 例中 31 例 (8.2%), Klebsiella pneumoniae の順であり、少数例ながら Aeromonas hydrophila や Yersinia enterocolitica

Table 1 Stool culture of patients with diarrhea

	ADD (378cases)	diarrhea without antibiotics (555cases)	total
St. aureus	49 (13.0%)	15	64
K. oxytoca	31 (8.2%)	3	34
K. pneumoniae	10 (2.6%)	5	15
Ps. aeruginosa	36 (9.5%)	2	38
Cl. difficile	41/195 (21.0%)	0	41

\*1:  $P < 0.001$  \*2:  $P > 0.05$

Table 2 Detected bacteria and mortality rate in patients with AAD

	death within 2M. from diarrhea onset
St. aureus	8/49 (16%)
K. oxytoca	0/31 (0%)
K. pneumoniae	0/10 (0%)
Ps. aeruginosa	16/37 (43%)
Cl. difficile	*1 1/41 (2%)

\*1: detected with Ps. aeruginosa

Table 3 Detected bacteria and administered antibiotics in patients with AAD

	Penicillins	Cephems	Lincomycin	Others	multiple agents	Total
St. aureus	10 (20%)	31 (63%)	0	2	*1 { 6 *2 { 13 (35%) 2	49
Ps. aeruginosa	2	19 (51%)	0	3		37
Cl. difficile	3	35 (85%)	0	1		41
K. oxytoca	10 (32%)	15 (48%)	2	0	4	31
K. pneumoniae	0	6	2	2	0	10

\*1: P&lt;0.01 \*2: P&lt;0.001

を検出した。また、Esherichia coli や Enterococcus が純培養状に増殖している例もあった。

抗生物質との関連がない下痢症では vibrio parahae-molyticus が555例中49例 (8.8%) と最も多く、次いで Campylobacter jejuni 29例, Salmonella 属21例, St. aureus 15例の順であった。なお St. aureus は抗生物質に関連がない下痢症でも15例 (2.7%) と多かったが、AAD との検出率に推計学的有意差を認めた (P<0.001)。その他、Cl. difficile, Ps. aeruginosa および K. oxytoca にも AAD において推計学的に有意に高い検出率をみたが、Klebsiella pneumoniae については両者に有意差はなかった。

つぎに AAD について、糞便の検出菌と基礎疾患の重症度との関係を調べた結果は Table 2 のようである。すなわち下痢発症後2カ月以内に死亡した例では、Ps. aeruginosa を検出した例は37例中16例 (43%)、St. aureus を検出した例は49例中8例 (16%) と多かった。しかし、K. oxytoca を検出した例には死亡例はなく、Cl. difficile を検出した死亡例の1例は Ps. aeruginosa も同時に検出しており、Cl. difficile のみ検出した例にも死亡例はなかった。

従って、Ps. aeruginosa や St. aureus を検出した AAD では基礎疾患に重症が多く、K. oxytoca や Cl. difficile の検出例には重症がほとんどなかったためと考えられる。

また抗生物質投与後の薬疹の出現率については、Ps. aeruginosa 検出例で9.8%、Cl. difficile 検出例で6.4%、St. aureus 検出例で2.0%であり、K. oxytoca 検出例では0%であったが、各検出例の間に推計学的有意差はなかった。

投与された抗生物質と検出された菌との関係については Table 3 のごとくである。Cl. difficile は41例中35例 (85%) がセフェム系抗生物質投与例であった。K.

oxytoca はペニシリン系及びセフェム系抗生物質投与例に多く検出された。また、多剤併用例25例中13例に Ps. aeruginosa が検出され、St. aureus や Cl. difficile の検出率との間に推計学的有意差がみられた。

## 2. AAC の出現頻度

AAC 63例のうち、男性30例、女性33例で性差はなかった (Table 4)。とくに偽膜型は男性4例、女性8例であったが、性差には有意差はなかった (P>0.05)。

AAC の各型の年齢別頻度は、Fig. 4 のように偽膜型は40歳未満にはみられず、高齢層に集中していた。び

Table 4 Sex distribution of AAC

	Male	Female	Total
PMC	4	8	12
APH	10	6	16
E H	16	19	35
Total	30	33	63

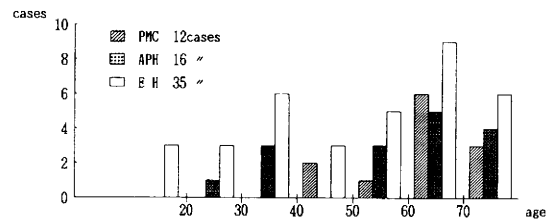


Fig. 4 Age distribution of AAC

らん出血型とアフタ型はともにすべての年齢層にみられ、発症年齢に特異性はなかった。

## 3. AAC におけるアレルギー因子の検討

1) Leukocyte migration inhibition test (LMT): AAC の29例について起因抗生物質に対する LMT を行った

Table 5 Results of LMT

	(+)	(-)	Total
PMC	0	7	7
APH	1 (17%)	5	6
E H	2 (13%)	14	16
Control	2 (8%)	23	25

Table 6 Frequency of drug eruption

	(+)	(-)	Total
PMC	0	12	12
APH	2 (13%)	14	16
E H	1 (3%)	34	35
Control	0	25	25

結果、Table 5 のように偽膜型 7 例では LMT はすべて陰性であり、アフタ型は 6 例中 1 例 (17%)、びらん出血型は 16 例中 2 例 (13%) に LMT が陽性であった。しかし、対照 25 例中 2 例 (8%) に LMT が陽性であり、対照との間に LMT の陽性率に推計学的有意差はなかった。

2) 薬疹：AAC の症例の薬疹の出現率について検討した結果は Table 6 のように、アフタ型 16 例中 2 例 (14%)、びらん出血型 35 例中 1 例 (3%) に薬疹をみたが、偽膜型と対照例では薬疹の出現は認めず、薬疹の出現率には対照例との間に推計学的有意差はなかった。

3) 末梢血好酸球数及び生検組織の好酸球浸潤：AAC 45 例と対照 20 例について、末梢血の好酸球増多の有無について検索した。偽膜型 11 例中 1 例 (9%)、アフタ型 11 例中 2 例 (18%)、対照 20 例中 2 例 (10%) に好酸球増多を認めたが、びらん出血型 23 例には好酸球増多例は存在しなかった。すなわち AAC の各病型と対照との間に推計学的有意差は認めなかった ( $P > 0.05$ )。

一方、大腸内視鏡検査を施行した AAC 62 例のうち

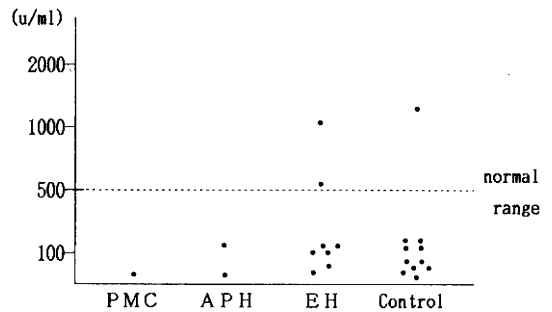


Fig. 5 Titer of serum IgE

53 例に大腸生検を行い、組織学的検索を行った結果では、偽膜型では好中球、脱落上皮細胞、フィブリン、粘液、壊死物質などで構成される偽膜と、粘膜固有層には好中球を主体とする炎症性細胞浸潤を認めた。また、びらん出血型では粘膜固有層に出血と形質細胞、リンパ球の浸潤を認め、アフタ型ではリンパ濾胞の増殖を認めたが、いずれの型にも好酸球の著明な浸潤はみられなかった。

4) 血清 IgE 値：AAC 11 例について血清 IgE を測定した結果では Fig. 5 のようにびらん出血型 2 例と対照 1 例に異常高値を認めたが、偽膜型とアフタ型では血清 IgE の上昇例は存在しなかった。

#### 4. 糞便の細菌学的検査

AAC 63 例中 51 例について糞便の細菌学的検査を行った (Table 7)。その結果、51 例中 34 例 (67%) に腸内細菌叢の異常を推測させる細菌を検出した。そのうち嫌気培養を施行した 23 例では、*Cl. difficile* を検出したのは偽膜型で 5 例中 4 例 (80%)、アフタ型で 4 例中 1 例 (25%)、びらん出血型で 14 例中 3 例 (21%) であった。また *K. oxytoca* を検出したのは偽膜型で 10 例中 2 例 (20%)、アフタ型で 11 例中 2 例 (18%)、びらん出血型で 30 例中 12 例 (40%) であり、びらん出血型での *K. oxytoca* の検出率は他の病型に比して高かった。その他、*St. aureus* は AAC の 10%、*Ps. aeruginosa* は AAC の 6% の症例に検出した。

Table 7 Stool culture of AAC

	Aerobic culture	K. oxytoca	St. aureus	Ps. aeruginosa	others	Anaerobic culture	Cl. difficile
PMC	10	2 (20%)	1	1	2	5	4 (80%)
APH	11	2 (18%)	1	0	1	4	1 (25%)
E H	30	12 (40%)	3	2	2	14	3 (21%)
Total	51	16 (31%)	5 (10%)	3 (6%)	5 (10%)	23	8 (35%)

そこで、AAD における細菌の検出率 (Table 1) と比較すると、St. aureus と Ps. aeruginosa の検出率には殆ど差はなかったが、K. oxytoca の検出率は AAD での8.7%に対し、AAC では31%と高率であった。また、Cl. difficile の検出率は偽膜型では80%で、AAD および AAC のびらん出血型、アフタ型に比して著しく高率であった。

5. 大腸内視鏡像の検討

投与した抗生物質の種類と大腸内視鏡像との関連性を単独投与例について検討した (Table 8)。その結果、ペニシリン系抗生物質による AAC 25例中20例 (80%) がびらん出血型であり、アフタ型は25例中2例 (8%) と少なかった。偽膜型は3例みられ、うち2例は PIPC 投与例で、他の1例は AMPC 投与例であった。セフェム系抗生物質では AAC 24例中、びらん出血型は9例、アフタ型は12例、偽膜型は3例であった。アフタ型の起因抗生物質は14例中12例 (86%) がセフェム系抗生物質によるものであった。

そこで、ペニシリン系抗生物質とセフェム系抗生物質による AAC の病型について比較検討した結果、セフェム系抗生物質ではペニシリン系抗生物質に比して推

計学的にも有意にアフタ型が多く (P<0.01)、逆にペニシリン系抗生物質ではびらん出血型がセフェム系抗生物質よりも有意に多かった (P<0.05)。なおリンコマイシンでは AAC の4例はすべて偽膜型で、他の病型はなかった。

つぎに、単独の抗生物質による AAC のうちで total colonoscopy を施行した37例について、投与した抗生物質の種類と AAC の病変部位について検討した。その結果、ペニシリン系抗生物質による AAC では、21例中17例 (81%) が横行結腸に病変を認めた。次いで下行結腸、S 状結腸の順に病変が多かった。しかし、直腸病変は21例中6例 (29%) だけに観察することができた。セフェム系抗生物質による AAC では16例中14例 (88%) で S 状結腸に病変を観察し、次いで直腸病変を16例中12例 (75%) に認めたが、横行結腸における病変は16例中7例と少なかった。なお、リンコマイシンを投与した例は少数ではあったが、主に直腸、S 状結腸に病変を観察した。

AAC の病型と大腸の病変分布との関係について、total colonoscopy で全大腸を観察した47例について検討した。その結果は Fig. 6 のように、偽膜型では7例すべての主病変は直腸、S 状結腸に存在し、うち4例では盲腸を含む全大腸に病変を認めた。しかし、終末回腸には病変はなかった。びらん出血型では横行結腸の病変が28例中21例 (75%) と多く、次いで下行結腸は28例中16例 (57%)、S 状結腸は28例中14例 (50%) の順に病変を認めたが、直腸病変は28例中8例 (29%) と少なかった。アフタ型は偽膜型とよく似た病変分布を示し、12例中10例 (83%) は直腸に、12例中9例 (75%) は S 状結腸に病変を認めた。しかし、全大腸型は偽膜型より少なく、1例のみであった。

Table 8 Colonoscopic features and administered antibiotics

	PMC	APH	E H	Total
Penicillins	3	*1 { 2	*2 { 20	25
Cephems	3	{ 12	{ 9	24
Lincomycin	4	0	0	4
	10	14	29	53

\*1 : P<0.01

\*2 : P<0.05

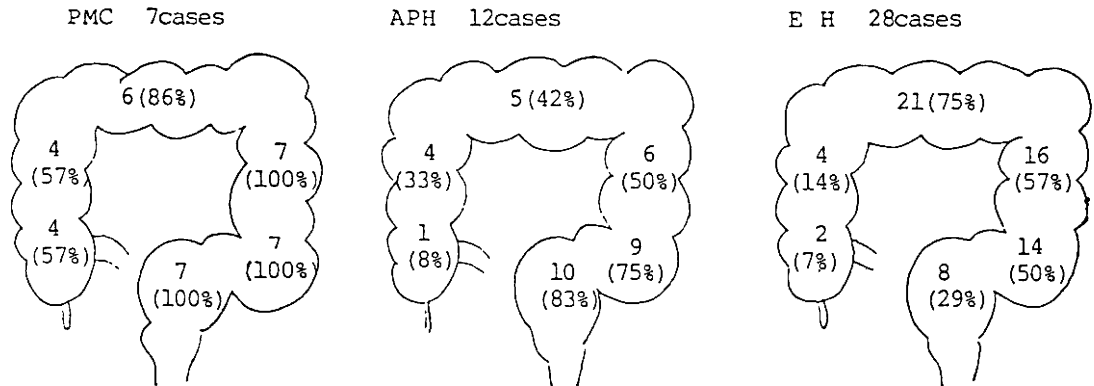


Fig. 6 The site of lesion of AAC

## 考 按

1950年代より抗生物質の使用量が増加するとともに、その副作用としての抗生物質に関連した下痢（AAD）、および大腸炎（AAC）が問題となってきている。その出現頻度については、欧米では AAD 8~21%<sup>9)~12)</sup>、AAC 2.5~10%<sup>9)~11)</sup>と報告されている。しかし、本邦では AAD 0.1~0.93%<sup>33)~34)</sup>と欧米に比べて発症率が極めて低い。その点を明らかにする目的で、当院の内科系入院患者で主に第三世代のセフェム系抗生物質の投与をうけた147例について調査した結果では、抗生物質投与後5行/日以上の下痢をきたしたのは8例（5.4%）で、本邦の報告よりも発症率が高いが、欧米のそれよりは低かった。

また、抗生物質投与後下痢をきたした401例のうち、AACと診断し得たのはわずか23例に過ぎず、他の多くの症例は血便などはなく、大腸内視鏡検査でも大腸粘膜は正常であった。従って、臨床経験する AAC の実数は AAC と確診した例数の10倍以上に及ぶことが推測できた。

AAC の臨床症状としては数行/日~20行/日以上頻回の下痢、血便や発熱をきたすものまで多彩である。また大腸内視鏡像でも粘膜の軽度発赤例、びまん性の発赤及び粘膜の出血例、潰瘍形成例、アフタ様発赤例や偽膜形成例など多彩な所見を呈する。

従来から諸家により幾つかの AAC の形態学的分類がなされてきた。欧米では、AAC を Pseudomembranous colitis と Nonspecific colitis に別け<sup>3)~13)</sup>、本邦では偽膜性大腸炎と急性出血性大腸炎に大別して論じられている。野村らは大腸内視鏡像によって Pseudomembranous colitis type と Non-Pseudomembranous colitis type に分け、後者をさらに Nonspecific type, Aphthoid colitis type および Linear ulcer or linear erosion type に分類している<sup>14)</sup>。最近、宮岡らは大腸内視鏡像から 1. 偽膜型、2. びらん出血型、3. アフタ型に分類している<sup>15)</sup>、この分類に準じて AAC を分類した。

AAC の発症機序に関しては、Larson<sup>2)</sup>や Bartlett<sup>3)~6)</sup>が偽膜性大腸炎患者の糞便中より *Cl. difficile* の毒素を見出し、偽膜性大腸炎の原因はこの毒素によると報告して以来、現在でもこの説が多くの支持を得ている。

しかし、本邦に多いびらん出血型やアフタ型では *Cl. difficile* の検出率は低い<sup>1)~17)</sup>。自験例では *Cl. difficile*

の検出率は偽膜型で80%であったが、アフタ型で25%、びらん出血型では21%に過ぎなかった。従ってびらん出血型、アフタ型の AAC では、可成りの例でその原因が *Cl. difficile* 以外であることが考えられる。

びらん出血型やアフタ型の AAC の発生機序に関しては、1) *Cl. difficile* の毒素<sup>18)</sup>、2) 腸内細菌叢の変化<sup>19)</sup>、3) *K. oxytoca* 及びその菌体成分<sup>20)</sup>、4) 抗生物質のアレルギー<sup>21)~24)</sup>、その他ウイルス説、胆汁酸代謝異常など幾つかの説があるが、一定の見解は得られていない。

今回、AAC について糞便の細菌学的検討及びアレルギー因子の検討を行うとともに、臨床に意外に多い AAC について糞便の細菌学的検査を行った。

AAD の約半数例において、*Cl. difficile*、*St. aureus*、*Ps. aeruginosa*、*Koxytoca* などを検出し、これらの細菌の検出率は抗生物質との関連がない下痢症と比較して推計学的に有意に高かった。従ってこれらの細菌は AAC に特異的に検出率が高く、AAD の発症に有意に関与しているものと考えた。

また、AAD においては *Cl. difficile* は21%、*Cl. difficile* の毒素は17%と検出率が低かった。しかし抗生物質に関連がない下痢555例において、*Cl. difficile* またはその毒素を検出した例は全く存在しなかった。従って、*Cl. difficile* は約20%の AAC の症例に関しては下痢発症に何らかの関係があるものと思われる。

AAC についての糞便の細菌検査に関しては、*Cl. difficile* は偽膜型で5例中4例（80%）と高率に検出されたが、びらん出血型やアフタ型では検出率が低かった。*K. oxytoca* の検出率は偽膜型やアフタ型では約20%であったが、びらん出血型では30例中12例（40%）と検出率が高かった。一方、抗生物質との関連がない下痢症においては *K. oxytoca* がほとんど検出されないことから、*K. oxytoca* とびらん出血型の AAC とは密接な関係があるものと推測した。

その他の菌として、*St. aureus* を10%に、*Ps. aeruginosa* を6%の症例に検出した。*St. aureus* については Batts や George とも AAC の原因菌としている<sup>25)</sup>、*Ps. aeruginosa* に関する文献例はほとんどない。自験例については、本菌は重篤な基礎疾患をもつ例に多く、AAC の6%、AAD の9.7%の症例に検出されており、また多剤併用例に多いということが特徴的であった。

AAC は女性に多いといわれている<sup>14)~26)~28)</sup>、自験例では男30例、女33例で性差はなかった。欧米では偽膜

型が AAC の60~73%と多いが<sup>31) 28)</sup>、本邦例では18~28%と少ない<sup>1) 17) 18) 29)</sup>。偽膜型はまれに乳幼児にもみられるとの報告はあるが<sup>30) 31)</sup>、一般的には高齢者または重篤な基礎疾患を有する例に多いとされている。

自験例では AAC の偽膜型はアフタ型やびらん出血型とは異なった年齢分布を示し、従来の報告例と同様に高齢者に集中してみられた。しかし、AAC 発症後2カ月以内に死亡した重篤な基礎疾患を有すると思われる4例 (AAC の6.3%) では偽膜型は1例しかみられず、他の3例はびらん出血型であった。したがって、従来より偽膜型は基礎疾患の重症な例に多いとされてきたが、今回の研究では重症例にもびらん出血型が多く存在することが明らかになった。

非偽膜型の AAC の発症機序として、アレルギーの関与を示唆する文献は多い。急性出血性大腸炎の X 線像が虚血性大腸炎のそれに類似していることから、その発症機序を粘膜下層の血管攣縮による循環不全であるとする説があり<sup>19) 26)</sup>、原因として腸管局所のアレルギーが示唆されている。その他、LST 陽性例、末梢血好酸球増多例など、アレルギーを示唆する報告例は多い<sup>17) 20) 24) 31)</sup>。しかし、LST については陰性の報告例もみられ<sup>27) 32)</sup>、一定の見解に達していない。

今回検討した AAC における起因抗生物質に対する LMT の陽性率は偽膜型0%、アフタ型17%、びらん出血型13%であったが、対照でも8%に陽性例がみられており、各病型と対照との間に推計学的有意差はなかった。従って抗生物質そのものに対する個体の細胞性免疫の成立はなく、AAC の発生にIV型アレルギーの関与は殆どないものと考えた。

またI型アレルギーの関与については、血清 IgE 高値例はびらん出血型8例中2例 (25%) にみられたが、対照11例中1例 (9%) との間に推計学的有意差はなかった。偽膜型は1例、アフタ型は2例しか測定できなかったが、いずれも血清 IgE 値は正常域であった。末梢血の好酸球増多についても、偽膜型9%、アフタ型18%、びらん出血型0%であったが、対照10%との間に推計学的有意差はなかった。また AAC の大腸生検による組織像でも著明な好酸球増多例は1例もなく、I型アレルギーの関与を思わせる所見はなかった。また、I型とIV型以外のアレルギー反応の関与も考えられる薬疹の出現率は偽膜型0%、アフタ型12.5%、びらん出血型3%で、対照は0%であったが、各病型と対照との間には推計学的有意差はなかった。従って薬疹の出現と AAC との間に関連がなかったことから、皮膚アレルギーと

AAC 発症とは関係がないものと推測できる。

Total colonoscopy による AAC の全大腸の観察では、びらん出血型は直腸病変が少なく、逆に横行結腸に病変を有する例が多く、諸家の報告と一致した<sup>15) 32)</sup>。偽膜型は全例とも直腸に病変を認めたが、上行結腸と盲腸に病変をみた例は約半数であった。また病変の強さも、直腸では偽膜が密で、深部に進むにつれて偽膜は粗となり、逆行性に病変が進展するように思われた。また、終末回腸には病変がみられなかった。これは回盲弁による毒素逆流の阻止作用によるのか、大腸と回腸とで毒素に対する免疫機構に差があるかについては不明である。またアフタ型は直腸に病変が多く、偽膜型とよく似た病変分布を示した。

抗生物質の種類による AAC の病変部位の差異については、ペニシリン系抗生物質では確かに横行結腸に病変が多く、直腸病変は少なかった。しかし、セフェム系抗生物質ではその88%の症例が S 状結腸に病変がみられ、次いで直腸、下行結腸の順であった。また、投与した抗生物質の種類と AAC の病型との関係については、ペニシリン系抗生物質による AAC にはびらん出血型の病変がセフェム系抗生物質のそれよりも推計学的に有意に多かった ( $P < 0.05$ )。また逆にセフェム系抗生物質による AAC にはペニシリン系抗生物質のそれに比してアフタ型の病型が多かった ( $P < 0.01$ )。

このように抗生物質の種類によって AAC の病変部位および病型に差異が生ずる原因については不明であるが、抗菌スペクトルムの差異によるとすれば、その結果として惹起される腸内細菌叢の変化の違いによる現象として理解できるであろう。しかし確証は得られていない。今後の研究に待たなければならない。

## 結 論

AAC の発症に起因抗生物質に対するアレルギーの関与の有無を知る目的で免疫学的検討を行い、併せて糞便の細菌検査および大腸内視鏡検査を行って、以下の結論を得た。

1. AAC の起因抗生物質に対する LMT の陽性率は偽膜型0%、アフタ型17%、びらん出血型13%、対照8%で、推計学的有意差はなかった。また薬疹、末梢血好酸球増多、血清 IgE 値についても各病型と対照との間に推計学的有意差はなかった。

2. AAC の大腸内視鏡所見として、偽膜型は全例とも直腸に病変がみられ、びらん出血型は横行結腸に病変を多く認めた。セフェム系抗生物質による AAC はア



フタ型が多く、ペニシリン系抗生物質のそれにはびらん出血型が多かった。

3. *Clostridium difficile* は AAC の偽膜型の 80%、アフタ型の 25%、びらん出血型の 21%、AAD の 21% の症例に検出した。また *Klebsiella oxytoca* は AAC の 31% の症例に検出した。

4. AAC の発症には起因抗生物質に対する I 型および IV 型アレルギーの関与はなく、腸内細菌叢の極端な乱れが本症の発症に関与しているものと推測した。

本論文の要旨の大意は第 69 回日本消化器病学会（1983 年、山口）のシンポジウムで報告した。稿を終るにあたり、御指導、御校閲をいただいた新潟大学医学部第三内科市田文弘教授に深謝します。また種々御示唆をいただいた富沢峰雄講師および LMT について御協力いただいた吉益 均博士に感謝します。

#### 参 考 文 献

- 1) 小池光正, 林 繁和: 抗生物質による大腸の急性粘膜炎変. *Gastroenterological Endoscopy*, **26**: 2126~2129, 1984.
- 2) Larson, H.E., Parry, J.V., Tyrrell, D.A., et al.: Undescribed toxin in pseudomembranous colitis. *Br. Med. J.*, **1**: 1246~1248, 1977.
- 3) Bartlett, J.G., Chang, T.W., Taylor, N.S., et al.: Colitis induced by *clostridium difficile*. *Rev. Infect. Dis.*, **1**: 370~378, 1979.
- 4) Bartlett, J.G., Moon, N., Onderdonk, A.B., et al.: Role of *clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology*, **75**: 778~782, 1978.
- 5) Bartlett, J.G., Willey, S.H., Chang, T.W., et al.: Cephalosporin-associated pseudomembranous colitis due to *clostridium difficile*. *J.A.M.A.*, **242**: 2683~2685, 1979.
- 6) Bartlett, J.G., Onderdonk, A.B., Cisneros, R.L., et al.: Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of *clostridium* in Hamsters. *J. Infect. Dis.*, **136**: 701~705, 1977.
- 7) 桜井幸弘: 薬剤性出血性大腸炎の現況. *Progress of Digestive Endoscopy*, **28**: 34~38, 1986.
- 8) 吉益 均: 薬剤性肝障害の臨床的研究 — 自験例 211 例からの解析 —. *肝臓*, **26**: 189~200, 1985.
- 9) Tedesco, F.J., Barton, R.W. and Alpers, D.H.: Clindamycin associated colitis a prospective study. *Ann. Intern. Med.*, **81**: 429~433, 1974.
- 10) Condon, R.E. and Anderson, M.J.: Diarrhea and colitis in Clindamycin-treated surgical patients. *Arch. Surg.*, **113**: 794~797, 1978.
- 11) Neu, H.C., Prince, A., Neu, C.O., et al.: Incidence of diarrhea and colitis associated with clindamycin therapy. *J. Infect. Dis.*, **135**: 120~125, 1977.
- 12) Beavis, J.P., Parsons, R.L. and Salfeld, J.: Colitis and diarrhea: a problem with antibiotic therapy. *Br. J. Surg.*, **63**: 299~304, 1976.
- 13) Robert, H.: Antibiotic-associated colitis. *Med. J. Aust.*, **1**: 47~48, 1980.
- 14) 竹本忠良, 野村幸治: 薬剤性大腸炎. *臨床成人病*, **11**: 1233~1236, 1981.
- 15) 宮岡正明, 古賀 清, 芦澤真六, 他: 薬剤関連性腸炎 — 抗生物質関連性腸炎の内視鏡像を中心に —. *Progress of Digestive Endoscopy*, **28**: 49~53, 1986.
- 16) 渡部英伸, 伊津野稔: 薬剤性腸炎 — 病理学的立場から. *臨床成人病*, **14**: 23~28, 1984.
- 17) 多田正大, 田中義憲, 川井啓市, 他: 抗生物質による薬剤性大腸炎の臨床. *胃と腸*, **18**: 133~143, 1983.
- 18) 荒井泰道, 松本純一, 近藤忠徳, 他: 抗生剤による急性出血性大腸炎に関する研究 — 特に *Clostridium difficile* について —. *日消会誌*, **82**: 78~85, 1985.
- 19) Schapiro, R.L. and Newman, A.: Acute enterocolitis. *Diag. Radiology*, **108**: 263~268, 1973.
- 20) 岡崎和一, 宮尾昌宏, 山本泰明: 抗生物質起因性出血性大腸炎の成因と病態. *Gast. Enter. Endoscopy*, **26**: 2123~2126, 1984.
- 21) 齊藤征史, 丹羽正之, 小越和栄, 他: 抗生物質が原因と考えられる急性腸炎の 3 例. *Gast. Enter. Endoscopy*, **21**: 1119~1126, 1979.
- 22) 鈴木紘一, 他: 急性出血性大腸炎の発生機序 — 腸管局所即時型アレルギーの関与について —. *日消会*

- 誌, 80: 1977, 1983.
- 23) 浪久利彦, 山口毅一, 佐藤 誠, 他: 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.
- 24) 中野正美, 高橋信一, 青柳利雄, 他: 抗生物質による出血性大腸炎. 杏林医学会誌, 15: 99~104, 1984.
- 25) George, W.L.: Antimicrobial agent-associated colitis and diarrhea.: Historical background and clinical aspects. Rev. Infect. Dis. 6 (suppl.): 208~213, 1984.
- 26) 多田正大, 西村伸治, 川井啓市, 他: 薬剤性大腸炎に関する臨床的研究. 日消会誌, 78: 1047~1057, 1981.
- 27) 小川欽治, 辻本 豪, 疋田義太郎: Ampicillin 起因性大腸炎の10例. 医療, 35: 919~926, 1981.
- 28) Mogg, G.A.G., Keighley, M.R.B., George, R.H., et al.: Antibiotic-associated colitis: a review of 66 cases. Br. J. Surg., 66: 738 ~ 742, 1979.
- 29) 金城福則, 上江州正則, 川平 稔, 他: 偽膜性大腸炎の2例. Gast. Enter. Endoscopy, 25: 1101~1107, 1983.
- 30) Schussheim, A. and Goldstein, E.J.C.: Antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Dig. Dis. Sci., 23: 321~326, 1978.
- 31) Schwartz, J.N., Hamilton, J.P., Fekety, R., et al.: Ampicillin-induced enterocolitis: Implication of toxigenic clostridium perfringens type C. J. Pediatr., 97: 661~663, 1980.
- 32) Sakurai, Y., Tsuchiya, H., Uchikoshi, T., et al.: Acute right-sided hemorrhagic colitis associated with oral administration of ampicillin. Dig. Dis. Sci., 24: 910~915, 1979.
- 33) 稲松孝思, 磯崎泰介, 岡 慎一, 他: 感染症の化学療法の進歩と反省. 副作用の現状. 日本臨床, 44: 947~950, 1986.
- 34) 国井乙彦: 第三世代セフェム系抗生物質, 一般副作用. 診断と治療, 71: 1342~1347, 1983.

(昭和62年3月13日受付)

稲庭論文付図

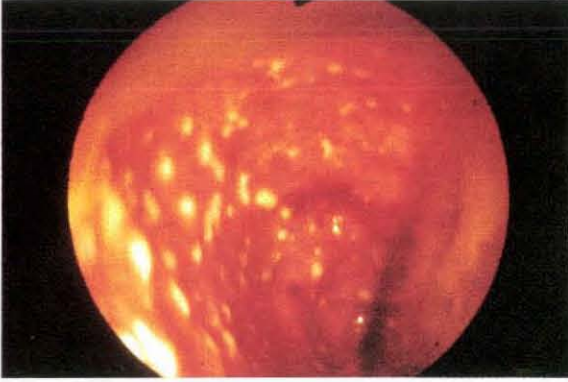


Fig. 1 Pseudomembranes appear as slightly raised yellowish-white patches

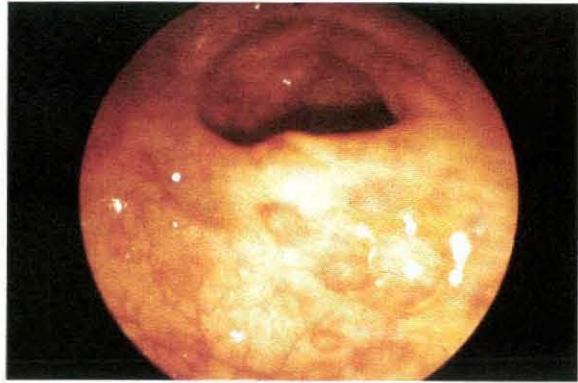


Fig. 2 Endoscopic picture shows erosions with surrounding red-halo in aphthoid type

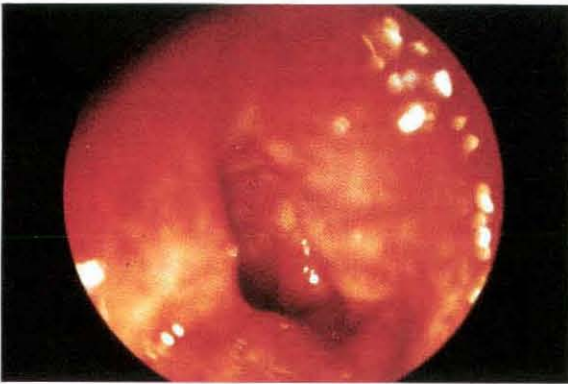


Fig. 3 Endoscopic picture shows inflamed mucosa with diffuse hyperemia and hemorrhage in erosive hemorrhagic type