

壊死性腸炎と Clostridium difficile

聖マリアンナ医科大学小児科

堀内 勁 宝樹 真理

森 直行 小林 久和

臨床検査学科

中村 正夫 鯉沼 伊都美

研究目的

壊死性腸炎の病因として患児の未熟性とダイビングリフレックスを中心とする腸管の血流減少があげられているが、病原体としては過去においてブドウ球菌、緑膿菌、Klebsiella oxytoca, Clostridium perfringens 等があげられていたが、最近 Clostridium difficile の病原性についても注目されている。我々は新生児早期に仮死、あるいは心停止に陥った児が遅れて激しい腸炎症状を呈した3症例を経験し、しかも全例の糞便から Cl. difficile を分離した。また症例の一部が壊死性腸炎に極めて類似していたことから、Cl. difficile の壊死性腸炎に対する病因としての意義を検討することにした。今回はクロストリジウム腸炎の病像とその流行期と非流行期における cl. difficile の分離率と毒素定量について検討した。

研究対象と方法

1981年9月から11月の3ヶ月間に経験した特異な病像を呈した3例の新生児腸炎と同時期に我々のユニットへ入院していた患児16名と、壊死性腸炎その他の新生児下痢症の発生を見ない1983年11月22日に入院していた患児21名と正常成熟新生児16名である。これらの児の糞便を嫌気ポーターに1g以上採取し、CCFA培地(中塩変法)を用いて培養した。CytotoxinはHella細胞を用いて定量した。また1983年11月22日の検体については enterotoxin を Latex 凝集法を用いて定性的に測定した。

研究結果

表1, 表2に我々の経験した Cl. difficile に

よる腸炎の臨床像と検査所見を示した。3症例とも新生児重症仮死や心停止等のダイビングリフレックスを引き起こす病態の先駆があり、抗生物質の全身投与をうけている。特異な臨床像は悪臭ある膿粘血下痢便と腹満、嘔吐とチアノーゼ、大理石様皮膚、血圧低下等の末梢循環不全症状であった。検査所見としては全例に腸管ループの拡張像を認め、1例に腸壁内ガス像を認めた。便培養からは Cl. difficile が証明され、全例 Cytotoxin 陽性であった。この3例のうち2例は末梢循環不全により死亡したが、1例は2回の交換輸血、ハイドロコーチゾンの投与、バンコマイシンの投与により治癒した。この3例のうち1例のみ剖検できたが、直腸上部に非特異的炎症像を認めその部に一致して剖検材料から Cl. difficile が分離された。この期間に我々のユニットに入院中の他の児の73%から同菌が分離され、しかも Cytotoxin は同菌陽性例の95%に証明され平均27であった。

1983年11月22日の我々ユニットにおける cl. difficile の糞便からの分離率は表3に示すごとく42.8%であり、正常新生児のグループでは31%の分離率であった。なお正常新生児では全員が母乳栄養であり、抗生物質投与を受けたものはない。この分離結果から我々のユニットでの Cl. difficile の体重別、栄養法別、抗生物質投与歴の有無による分離率の比較を χ^2 検定により行った。生下時体重別では各群に有意差はなかったが、栄養法別では混合栄養群に有意に Cl. difficile の分離率が高いことが示された。抗生物質投与については、投与、非投与に分けた場合は特に分離率に差はでなかったが、AB-Pc+GM投与群を Cefem 系抗生物質投与群と比較した場合は、GM+AB-pc 投与群に有意に高く Cl.

difficile が分離された。

Cytotoxin については我々のユニットに入院した者全員が、Cl.difficile の分離の有無に関わらず陰性であったが、正常新生児群では Cl.difficile 陽性者全員に Cytotoxin が証明された。但しその強度は 2 ×, 2 名, 24 ×, 2 名, 25 ×, 1 名と比較的弱毒であった。

Enterotoxin については我々のユニット内では(±)が 2 例, (+)3 例, (++)が 5 例であり、正常新生児では(++)が 5 例であった。

考 察

我々の経験した重篤な新生児腸炎の起因菌として Cl.difficile が証明されたが、その腹部所見臨床像は壊死性腸炎と共通な点がいくつかある。異なる点としては病初期から末梢循環不全が著明で、いわゆる toxic shock の状態に陥っていたことである。しかし第 3 例では腸壁内ガス像が見られる等壊死性腸炎であると言ってもよいと考えられるため、今後壊死性腸炎の病原体として Cl.difficile がどの程度関与するかを検討することは重要な課題であると考えられる。かかる意味で我々は Cl.difficile の新生児糞便からの分離率を検討したが、ユニット内に我々が経験したような流行があると明らかにその分離率は高くなる。しかし非流行時にあっても 42.8% に Cl.difficile が証明されたことは正常新生児からの分離率

31% より明らかに高頻度である。ただし Cl.difficile の分離株による毒性の差が見られ、Cytotoxin の定量では腸炎流行時に一致して強い Cytotoxin の産生株が証明され、非流行時の株では Cytotoxin は陰性であった。また正常新生児から分離された株では中等度の毒素産生であった。以上述べたことから Cl.difficile が病原性を発揮するには、まず強い毒素産生株であることが必要で、しかもダイビングリフレックスを始めとする前駆因子を有する宿主側の条件も問題となると考えられる。今後は壊死性腸炎例について Cl.difficile の証明と Cytotoxin と Enterotoxin の測定とその意義づけの必要性があげられる。

要 約

1981 年 9 月から 11 月の 3 ヶ月間に Cl.difficile による新生児腸炎を経験し、壊死性腸炎と極めてよく似た病像を呈していることがわかった。そのことから壊死性腸炎の病原の 1 つとして Cl.difficile の意義を知る目的で、流行時と非流行時の分離率と毒素測定を行い、その分離率に差があることを証明した。また本菌の Cytotoxin 産生は流行時に分離された株では強く非流行時には低いことを示した。今後壊死性腸炎における Cl.difficile の病原としての意義を明らかにしたい。

新生児 Cl. difficile 感染症の臨床症状

表1

	症例 O T	症例 S Y	症例 S A
1 入院時診断	新生児重症仮死	高K血症による心停止	新生児重症仮死
2	成熟児	未熟児	成熟児
3 発症時間	生後30日	生後29日	生後5日
4 抗生物質の使用	GM+ AB-Pc	GM+ AB-Pc	GM+ AB-Pc
5 栄養法	人工栄養	人工栄養	母乳
6 下痢	悪臭・粘血便	悪臭・粘血便	悪臭・粘血便
7 腹満	(+)	(+)	(+)
8 嘔吐	(+)	(+)	(-)
9 発熱	(-)	(-)	(-)
10 心拍	180	168	120
11 予後	(+)	(+)	(-)
12 大理石様皮膚	(+)	(+)	(+)
13 血圧低下	84 → 34	90 → 52	72 → 64
14 治療	Pc - V Dopamine	Pc - V Dopamine	Vancomycin 交換輸血

表2 Laboratory Data of Neonatal Clostridium
difficile Infection

	O T	S Y	S A
1 WBC	6300	6700	6300
2 Neutrophil (%)	31	74	49
3 St/Neutrophil (%)	74	35	65
4 CRP	(3+)	(+)	(6+)
5 pH	6.99	7.15	7.36
6 PCO ₂	34.2	43.9	43.9
7 BE	-23.3	-13.1	-1.1
8 Stool oculte	(+)	(+)	(+)
9 Stool culture	Cl.difficile	Cl.difficile	Cl.difficile
10 Toxin production	16 X	512 X	32 X
11 Blood culture	neg	neg	neg
12 Rhomanoscopy	N D	Pseudomembrane(-)	N D
13 Abdominal X P	Intestinal dilatation	In testinal dilatation	Pneumatosis

表3 聖マリアンナ医科大学NCUにおけるCl.difficileの常在率

昭和58年11月22日

体重別陽性率

	陽性者数 (陽性率%)	陰性者数 (陰性率%)	計
2500g <	1 (25)	3 (75)	4
2000-2499g	3 (50)	3 (50)	6
1500-1999g	2 (40)	3 (60)	5
<1499g	3 (50)	3 (50)	6
計	9 (42.8)	12 (57.2)	21

栄養法による陽性率

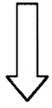
	陽性者数 (陽性率%)	陰性者数 (陰性率%)	計
母乳単独	0 (0)	2 (100)	2
人工栄養	0 (0)	6 (100)	6
混合栄養	9 (69.2)	4 (30.8)	13
計	9 (42.8)	12 (57.2)	21

抗生物質投与による陽性率

	陽性者数 (陽性率%)	陰性者数 (陰性率%)	計
抗生物質非投与	6 (50)	6 (50)	12
抗生物質投与	3 (33.3)	6 (66.7)	9
AB-Pc+GM	3 (75)	1 (25.5)	4
CEFEM系抗生物質	0 (0)	5 (100)	5
計	9 (42.8)	12 (57.2)	21

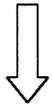
正常新生児のCl.difficileの陽性率

	陽性者数 (陽性率%)	陰性者数 (陰性率%)	計
	5 (31)	11 (61)	16
生後5日以内	2 (20)	8 (80)	10
生後6日以後	3 (50)	3 (50)	6



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

壊死性腸炎の病因として患児の未熟性とダイビングリフレックスを中心とする腸管の血流減少があげられているが、病原体としては過去においてブドウ球菌, 緑膿菌, *Klebsiclla oxytoca*, *Clostridium perflingens* 等があげられていたが, 最近 *Clostridium difficile* の病原性についても注目されている。我々は新生児早期に仮死, あるいは心停止に陥った児が遅れて激しい腸炎症状を呈した3症例を経験し, しかも全例の糞便から *Cl.difficile* を分離した。また症例の一部が壊死性腸炎に極めて類似していたことから, *Cl.difficile* の壊死性腸炎に対する病因としての意義を検討することにした。今回はクロストリジウム腸炎の病像とその流行期と非流行期における *cl.difficile* の分離率と毒素定量について検討した。