

## 症 例

パクリタキセルを含む化学療法中に発症した *Clostridium difficile* 腸炎の 1 例

前田由起子 山崎 浩一 菊地 英毅  
原田 敏之 檜澤 伸之 西村 正治

**要旨：**症例は 41 歳男性．呼吸困難を主訴に当科受診，精査の結果左肺 S<sup>1+2</sup> 原発の肺腺癌 T<sub>4</sub>N<sub>3</sub>M<sub>1</sub>，stage IV と診断した．カルボプラチン (CBDCA) とパクリタキセル (PTX) による併用化学療法を開始した．PR となり，4 コース目施行中の day 11 に突然下腹部痛，Grade 3 の粘血性下痢，Grade 2 の嘔吐が出現した．絶食と補液のみにて翌日には症状は軽快したが，便中 *Clostridium difficile* (CD) 毒素陽性，便培養で CD を多数検出し，同菌による腸炎と診断した．文献的には，婦人科癌症例で PTX を含んだレジメで約 2.0% に CD 腸炎が認められたとする報告があり，本症例でも PTX の影響が疑われた．機序としては抗癌剤による腸管粘膜への直接障害や腸内細菌叢への影響が推測されている．重篤なものでは死亡例も散見され，化学療法を行う上で注意が必要と考えられる．

**キーワード：**肺癌，クロストリジウム・ディフィシル腸炎，カルボプラチン，パクリタキセル，化学療法  
Lung cancer, *Clostridium Difficile colitis*, Carboplatin, Paclitaxel, Chemotherapy

## 緒 言

下痢は癌化学療法を行うとき，しばしば認める副作用であり，QOL 低下や栄養状態の悪化を招いて，癌化学療法の継続を困難にする誘因となる．我々は原発性肺癌に対しパクリタキセル (PTX) とカルボプラチン (CBDCA) 併用化学療法中に発症した *Clostridium difficile* (CD) 腸炎の 1 例を経験したので，文献的考察をふまえ報告する．

## 症 例

症例：41 歳，男性．

主訴：呼吸困難．

既往歴：小児喘息．

生活歴：喫煙歴；20 本/日 × 20 年間．飲酒歴；なし．

職業歴：運送業．粉塵吸入歴；なし．

家族歴：父；膀胱癌，糖尿病．

現病歴：平成 13 年夏頃より嘔声が出現し，平成 14 年 7 月初旬には臥位時に呼吸困難が出現したため，7 月 9 日近医を受診した．心タンポナーデと両側胸水を認め，緊急ドレナージの後，精査加療目的で 7 月 19 日当科へ転院となった．

入院時現症：身長 173 cm，体重 48 kg，BMI 16.4，体温 37.2，血圧 94/58 mmHg，脈拍 104 回/分，SpO<sub>2</sub> 97% (室内気)，両側頸部に 1~2 cm の可動性の無いリンパ

節を多数触知した．左上肺野では肺音の減弱を認めたが，心雑音は認めなかった．心窩部正中に約 10 cm の心膜切開術後痕，左右側胸部に各 1 cm のドレーン挿入部痕を認めた．

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血白血球は 8,800/μl と正常範囲内であったが，血沈は一時間値 46 mm と亢進し，CRP も 0.75 mg/dl と炎症反応を認めた．またフィブリノーゲンや，FDP，D-dimer が高値であり凝固線溶系の亢進を認めた．腫瘍マーカーでは，CYFRA，NSE，CEA，SLX が異常高値を示していた．心囊液の細胞診より腺癌細胞を認め癌性心膜炎と診断した．

胸部 X 線写真 (Fig. 1A)：両側胸水および CTR 83% と著明な心陰影の拡大を認めた．さらに左上肺野縦隔側に長径 6 cm 程度の不整形腫瘤影を認めた．

胸部 CT (Fig. 1B, C)：左 S<sup>1+2</sup> から S<sup>3</sup> にかけて縦隔側に辺縁不整な腫瘤が存在し，縦隔・肺門リンパ節と一塊となっていた．気管，左総頸動脈，左鎖骨下動脈を圧排，狭小化し，さらに対側縦隔リンパ節の腫大も認めた．対側の右 S<sup>2</sup> 末梢にも結節影を認め肺内転移を疑ったほか，左副腎，両側腎，傍大動脈リンパ節，左小脳および骨に転移を認めた．左 S<sup>1+2</sup> 原発肺腺癌 T<sub>4</sub>N<sub>3</sub>M<sub>1</sub>，stage IV と診断し化学療法を施行した．

入院後経過 (Fig. 2)：当初 PS 2 であったため CBDCA (AUC 6，day 1) と weekly PTX (60 mg/m<sup>2</sup>，day 1，8，15) 4 週毎の併用化学療法を開始した．2 コース目からは全身状態が改善したため PTX 70 mg/m<sup>2</sup> に増量し，化学療法を継続した．1 コース終了時点で PR の評価となり，CEA の低下も認められた．軽度の骨髄抑制以外，

Table 1 Laboratory data on admission

<u>Hematology</u>		<u>Biochemistry</u>		<u>Serology</u>	
WBC	8,800/ $\mu$ l	TP	6.0 g/dl	CRP	0.75 mg/dl
Neu	78.8%	BUN	16 mg/dl	ESR	46 mm/h
Ly	11.8%	Cr	0.6 mg/dl		
Mo	7.6%	LDH	667 IU/l	<u>Blood gas analysis</u>	
Eos	1.7%	GOT	37 IU/l	pH	7.45
Ba	0.1%	GPT	30 IU/l	PaO <sub>2</sub>	94.9 torr
RBC	434 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	ALP	299 IU/l	PaCO <sub>2</sub>	37.4 torr
Hb	12.8 g/dl	Ch-E	192 IU/l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	25.6 mmol/l
Ht	39.9%	Na	127 mEq/l	BE	2.2 mmol/l
Plt	56.6 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	K	4.7 mEq/l		
		Cl	90 mEq/l	<u>Cytology</u>	
ESR	46 mm			( Pericardial fluid )	
		<u>Tumor markers</u>		Adenocarcinoma	
<u>Coagulation test</u>		CYFRA	22.2 ng/ml		
PT	83.3%	SCC	0.6 ng/ml		
PT-INR	1.12	NSE	31.6 ng/ml		
APTT	29.5 sec	CEA	3,402 ng/ml		
Fib	643 mg/dl	SLX	180.3 U/ml		
FDP	17.0 $\mu$ g/ml				
D-dimer	17.0 $\mu$ g/ml				

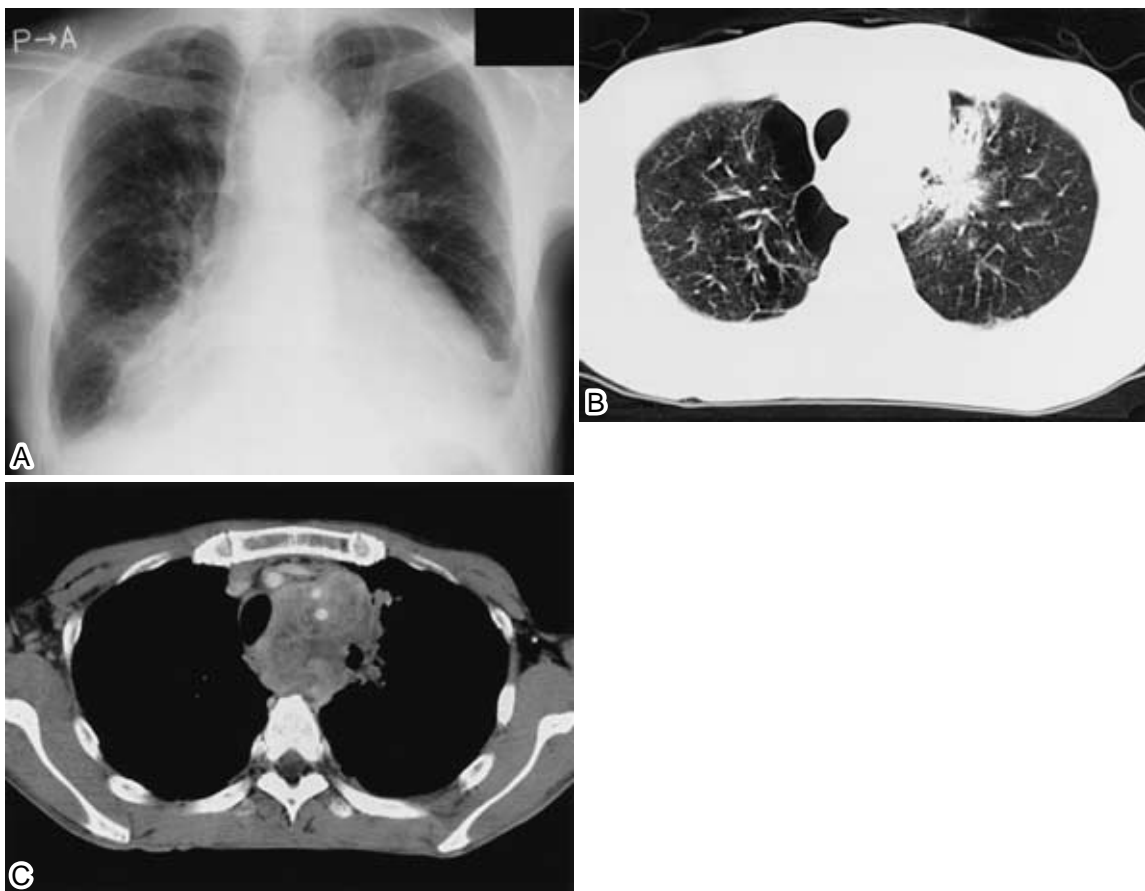


Fig. 1 ( A ) Chest radiography showing bilateral pleural effusion, increased cardiothoracic ratio, and a mass shadow in the left hilum.( B, C ) Chest CT scan showing a mass in the left S<sup>1+2</sup> and mediastinal lymphadenopathy.

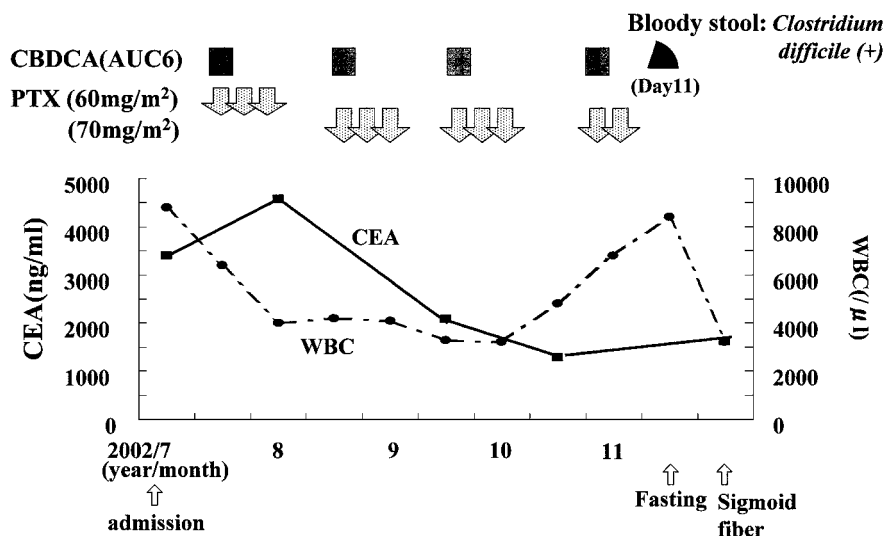


Fig. 2 Clinical course

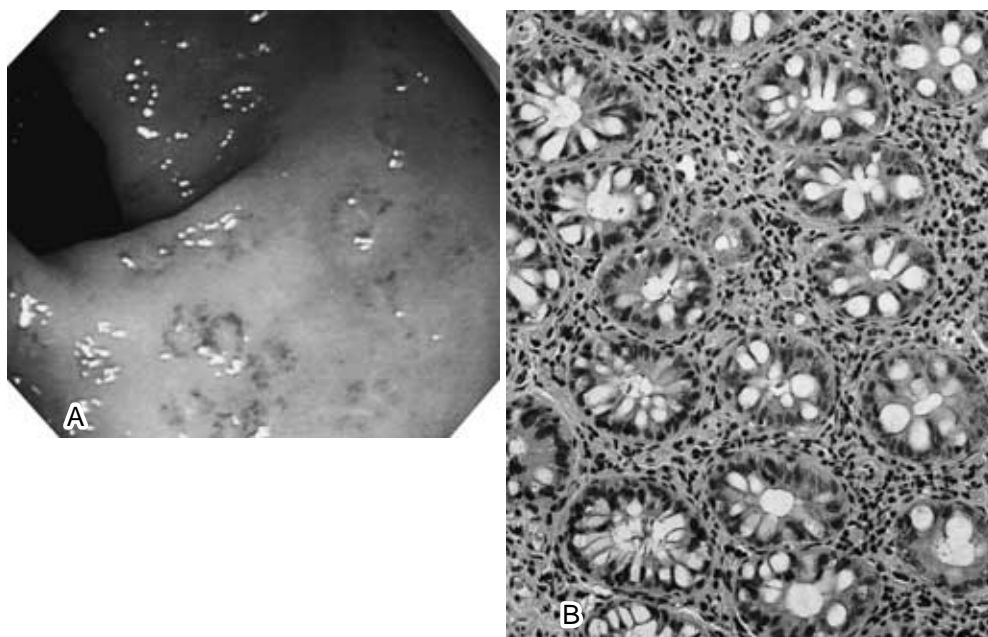


Fig. 3 ( A ) Colonoscopic findings showing edema and eruption of mucosa in the rectum and sigmoid colon. ( B ) A sigmoid colon biopsy specimen shows shedding of goblet cells, atrophic glands, and inflammatory cell infiltrations( H.E. stain.  $\times 200$  )

消化器症状を含め特に副作用を認めなかったが、4コース目の day 11 に突然下腹部痛、Grade 3 の粘血性下痢、Grade 2 の嘔吐が出現した。WBC 8,500/ $\mu$ l ( Neutrophil 85% ), CRP 陰性であり、絶食と補液のみにて翌日には症状は軽快したが、下痢の際に行った便中 CD 毒素が陽性であり、便培養で *Clostridium Difficile* ( CD ) を多数検出したことから、CD 腸炎と診断した。便培養では CD のほか、*Klebsiella oxytoca* と *Citrobacter freundii* を多数認

める一方、*Enterococcus* は少数であり、腸内細菌叢の変化を認めた。

発症後 4 日目に施行した大腸ファイバー所見では、S 状結腸から直腸にかけて、粘膜の浮腫と色素沈着を認めた ( Fig. 3A )。同部からの生検組織所見では goblet 細胞の脱落、上皮の再生性変化と一部に腺管の萎縮を認め、上皮・固有層に多核球を含む炎症細胞浸潤を伴っていた ( Fig. 3B )。偽膜はこの時点では認めず、軽度の腸炎の

Table 2 Reported cases of *Clostridium difficile* colitis associated with carboplatin or paclitaxel chemotherapy

Author (Reference)	Year	No. of cases (%)	Age (mean)	Neoplasm	Chemotherapy (No. of cases)	Prognosis
1. Husain A <sup>3)</sup>	1998	13 (2.3%)	59.7	Gynecological ca.	PTX (4)	Cured
		11 (20%)	47.5		PTX + CDDP (9)	
2. Resnik E <sup>4)</sup>	1999	1	66	Ovarian ca.	PTX + CBDCA	Dead (sepsis)
3. Rose PG <sup>5)</sup>	1999	1	N.D	Gynecological ca.	PTX + CBDCA	Unknown
4. Ang P <sup>6)</sup>	2000	1	51	Breast ca.	PTX	Cured
5. Yamazawa K <sup>7)</sup>	2001	1 (2.0%)	50	Uterine body ca.	PTX + CBDCA	Cured
6. Wong AS <sup>8)</sup>	2001	1	73	Lung ca.	CBDCA + VNR	Dead (toxic megacolon)
7. Present case		1	41	Lung ca.	PTX + CBDCA	Cured

PTX, Paclitaxel; CBDCA, Carboplatin; CDDP, Cisplatin; CPA, Cyclophosphamide

所見であった。

## 考 察

CD 腸炎は、クリンダマイシン、セフェム系やアンピシリンなどの抗菌薬が原因として有名である<sup>1)</sup>が、抗癌剤による発症も散見されている<sup>2)</sup>。自験例では、前医にて緊急ドレナージの際セファゾリン 1g を 1 日 2 回、2 日間点滴投与、その後セフジニル 300 mg/日を 7 日間内服されていた。その際下痢などの消化器症状はなく、投与が腸炎発症の 4 カ月前であることから、これらのセフェム系が CD 腸炎の主因とは考えにくい。一方 CBDCA は発症の 11 日前、PTX は発症の 3 日前に投与していた。発症 4 週間以内に使用していた薬剤はこの 2 剤のみであり、これらの抗癌剤が腸内細菌叢に影響を与え CD 腸炎の誘因となった可能性が高いと考えられた。

現在までに報告された PTX または CBDCA による CD 腸炎を Table 2 に示す<sup>3)-8)</sup>。1998 年以降 PTX を含んだレジメが大部分を占めており、発症率は PTX の標準的な用量で 2.0~2.3%、高用量では 20% 発症したとする報告がある<sup>3)</sup>。PTX の頻度が多い理由として、抗癌剤が腸管粘膜へ広範な炎症を引き起こすことに加えて、同時投与されるステロイドが CD 腸炎の危険度を増す可能性が推測されている<sup>1)</sup>。さらに、特に高用量の使用においては、遷延する血液毒性が CD 腸炎の更なる発症リスクとなる可能性も考えられる<sup>1)</sup>。PTX の投与間隔は tri-weekly の報告が大部分を占める<sup>4)-8)</sup>が自験例は weekly 投与であった。投与間隔による発症率の差は明らかでなく今後の症例の蓄積が必要である。また抗癌剤投与から発症までの期間は 9 日から 4 週間と様々であり、各報告における PTX の総投与量も不明である。ほとんどの症例ではバンコマイシンまたはメトロニダゾールによる治療に反応し治癒するが、再発例や死亡例も報告されており、早期の対処が必要である。

抗癌剤投与中の CD 腸炎の発症機序はいまだ明確ではないが、CD 菌、担癌患者である宿主、抗癌剤の 3 つの要因が推察される。CD 菌は有芽胞嫌気性菌で、芽胞の状態で大気中に数カ月存在し、胃酸にも抵抗性で、生きて腸管まで達する。入院患者で菌保有率が高く、また患者の病室からは多数の CD 菌が検出されることが知られており、院内感染の原因菌となりえる<sup>9)</sup>。一方、抗癌剤の投与は、腸管炎症を引き起こし、腸内細菌叢に変化を来たすとの報告<sup>10)</sup>もある。PTX は、投与後 11 日以内にヒト腸管上皮細胞を有糸分裂期に停止させ、腸管上皮細胞を壊死に陥らせる<sup>11)</sup>。このような腸内環境の変化が CD 菌の増殖を引き起こす可能性が高いものと推測される。CD 菌の腸管内増殖は、毒素を産生し、毒素は好中球の浸潤をもたらし、サイトカインを遊離、水分の過分泌、出血性壊死をきたす。本症例では、同時期の腸炎発症者がいないことから院内感染は否定的で、4 カ月以内に抗生剤の使用歴もなかった。原因として抗癌剤、特に報告の多い PTX が疑われるが、長期の入院加療が CD 菌の暴露につながった可能性も否定できず、感染管理の面でも注意が必要と考えられた。

## ま と め

原発性肺癌に対する CBDCA と PTX 併用化学療法中に発症した CD 腸炎の 1 例を経験した。PTX を含んだレジメで 2% 程度の発症が報告され、稀ではあるが死亡例もあり、癌化学療法をおこなう上で注意が必要である。

## 引用文献

- 1) Kelly CP, Pothoulakis C, Lamont JT: *Clostridium difficile* colitis. *New Eng J Med* 1994; 330: 256-257.
- 2) Aland A, Glatt AE: *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: A review. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 109-113.

- 3 ) Husain A, Aptaker L, Barakat R, et al : Gastrointestinal toxicity and Clostridium difficile diarrhea in patients treated with paclitaxel-containing chemotherapy regimens. Gynecol Oncol 1998 ; 71 : 104 - 107.
- 4 ) Resnik E, Lefevre CA : Fulminant Clostridium difficile colitis associated with paclitaxel and carboplatin chemotherapy. Int J Gynecol Cancer 1999 ; 9 : 512 - 514.
- 5 ) Rose SG, Fusco N, Fluellen L, et al : Tolerance of twenty-four hour paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in ovarian, peritoneal and fallopian tube carcinoma. Int J Gynecol Cancer 1999 ; 9 : 448 - 451.
- 6 ) Ang P, Cheong WK, Khoo KS : Pseudomembranous colitis in a patient treated with paclitaxel for carcinoma of the breast : A case report. Ann Acad Med Singapore 2000 ; 29 : 132 - 134.
- 7 ) Yamazawa K, Kanno H, Sekiya S, et al : Life-threatening Clostridium difficile-associated diarrhea induced by paclitaxel-carboplatin combination chemotherapy. Acta Obstet Gynecol Scand 2001 ; 80 : 768 - 769.
- 8 ) Wong AS, Lam CSP, Tambyah PA : Fatal Chemotherapy associated Clostridium difficile infection - a case report. Singapore Med J 2001 ; 42 : 214 - 216.
- 9 ) 渡邊邦友, 田中香お里 : 偽膜性腸炎( Clostridium difficile 症 の 一 病 型 ). 日本臨床 2003 ; 61 増刊 2 : 475 - 480.
- 10 ) Kamthan AG, Howard W, Bruckner W, et al : Clostridium difficile diarrhea induced by cancer chemotherapy. Arch Intern Med 1992 ; 152 : 1715 - 1717.
- 11 ) Hruban RH, Yardley JH, Boitnott JK, et al : Taxol toxicity. Cancer 1989 ; 63 : 1944 - 1950.

#### Abstract

### A case of *Clostridium difficile colitis* associated with paclitaxel and carboplatin chemotherapy for lung cancer

Yukiko Maeda, Koichi Yamazaki, Eiki Kikuchi, Toshiyuki Harada,  
Nobuyuki Hizawa and Masaharu Nishimura

First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine

A 41-year-old man admitted complaining of dyspnea was found to have lung adenocarcinoma ( T<sub>4</sub>N<sub>3</sub>M<sub>1</sub>, stage IV ) originating from S<sup>1+2</sup>. He underwent chemotherapy with carboplatin ( CBDCA ) and paclitaxel ( PTX ) and partial remission was obtained. However, on the 11th day of the fourth course of chemotherapy, he developed lower abdominal pain, grade 3 bloody diarrhea and grade 2 vomiting. The stool contained *Clostridium difficile* ( CD ) toxin and stool culture revealed *C. difficile* growth. We diagnosed CD colitis. Fortunately his symptoms recovered by fasting and fluid replacement until the next day. It has been reported that CD colitis occurs in approximately 2% of patients with gynecological cancers receiving PTX-including chemotherapy. We thus speculate that the CD colitis of the present case was due to PTX. Although the mechanism of CD colitis by chemotherapeutic agents remains undetermined, direct damage to intestinal mucosa or changes in intestinal bacterial flora are possible. As severe CD colitis can be life threatening, we have to be aware of the possibility of it occurring in patients undergoing chemotherapy.