

## 再発性腹痛と血便を伴う 89 歳の男性

エミリー・W・ロペス博士：89 歳の男性は、再発性の血便のためにこの病院で精査されました。

現在の検査の 2 年前に、患者は右鼠経ヘルニアの修復術を受けました。その手順から回復した後、彼は右下腹部に断続的な痛みがありました。4 ヶ月前に、彼は排便の際にびまん性の腹痛とそれに続く先天性失神のためにこの病院に入院しました。検査は、左右の下部腹部圧痛および左胸骨境界での収縮期雑音（グレード 2/6）が顕著でした。臨床検査結果を表 1 に示します。

ローレン A. ローラー博士：腹部および骨盤の CT は、経口ではあるが静脈内造影剤の投与後に行われ、下行および S 状結腸に部分的うっ血と壁肥厚を、遠位下行結腸に憩室症を認めた。大動脈および大動脈枝にアテローム性動脈硬化の変化があり、36 mm の腎下部大動脈瘤がありました。胆嚢と総胆管に小さな放射線不透過性の石が存在していました。

ロペス博士：腹部の痛みの減少を伴う、ゆるくて血生ではない数回の排便がありました。経験的経口シプロフロキサシンとメトロニダゾールが処方され、患者は入院 3 日目に退院しました。

2 ヶ月後、患者はこの病院に再入院し、3 週間の進行性の血便と痙攣性のびまん性腹痛があり、睡眠から目覚めました。痛みは排便前に最悪であり、1 日約 5 回発生しました。便中に増加する赤血球が存在した。患者は発熱、食欲不振、吐き気、嘔吐を報告しなかった。検査により、主に下腹部に圧痛が認められ、直腸に赤褐色の柔らかい便が存在し、便潜血陽性でした。臨床検査の結果を表 1 に示します。2U の赤血球を輸血しました。アスピリンは中止され、糞便検体が微生物学的評価のために提出されました。

ローラー博士：静脈および経口造影剤の投与後に行われた腹部および骨盤の CT は、直腸および S 状結腸の壁肥厚と遠位下行結腸の憩室炎を伴わない憩室症を示した。

ロペス博士：経口シプロフロキサシンとメトロニダゾールによる経験的治療が開始されました。入院 2 日目に、糞便の核酸検査でクロストリジオイデスディフィシル（以前のクロストリジウムディフィシル）毒素が陽性でした。シプロフロキサシンは中止されました。3 日後、腹部不快感が持続し、1 日あたり 4~5 回の排便があり、便中に血液と断続的な粘液がありました。バンコマイシンの経口療法が開始され、メトロニダゾールは中止されました。次の 3 日間、排便の頻度は 1 日 2 回に減少し、患者は退院し、2 週間の経口バンコマイシン療法を完了しました。

退院の 2 週間後、排便の頻度は 1 日あたり 4~6 回に増加し、便はますます増えましたが、

腹痛はありませんでした。バンコマイシンの投与量が増加しました。次の週の間、血便を伴う排便の頻度は1日8回に増加し、便の断続的な失禁が生じました。患者はこの病院に3回目の入院となりました。検査では、軽度の両側下腹部圧痛がありました。便潜血陽性であり、*C. difficile* 毒素の検査は陰性でした。他の臨床検査結果を表1に示します。便の培養物は正常な腸内細菌叢を示し、病原菌は認められませんでした。

5日目に、S状結腸内視鏡検査により、S状結腸のびまん性出血、紅斑、うっ血、潰瘍、粘膜傷害が明らかになり、自発的な出血と偽ポリープが認められました。生検も施行されました。

ローレンス・R・ズーカーバーグ博士：翌日、生検標本の病理学的分析により、表面侵食、好中球性陰窩炎、陰窩喪失、および固有層の高密度リンパ形質細胞浸潤を含む、著しく活動的な慢性大腸炎のが明らかになりました。サイトメガロウイルス (CMV) 封入体が免疫染色で検出されました (図 2D)。

ロペス博士：ガンシクロビル療法を開始し、臨床検査結果を表1に示します。次の4日間で、毎日の排便回数の減少はありませんでしたが、血便の数は減少しました。断続的な食欲不振とけいれん性の下腹部痛が発生しました。ガンシクロビルはバルガンシクロビルに切り替えられました。次の6日間で、排便の頻度は1日に2~5回に減少し、食欲不振と腹痛がわずかに減少しました。患者はリハビリテーション施設に転院しました。

2週間後、患者は断続的で、黄色く、悪臭のする排便がありました。1週間後、血便が再発し、翌週に血便が著しく増加した後、患者はこの病院に再入院しました。彼は、食欲の減退、先月の3 kgの体重減少、腹部の左側の圧痛、びまん性脱力の症状がありました。システムレビューは、発熱、その他の出血および打撲、および泌尿生殖器、心肺、筋骨格、および皮膚の症状に対して陰性でした。リハビリテーション施設や同居人に特定の胃腸疾患との sick contact はありませんでした。

患者の病歴は、冠動脈疾患、中程度の大動脈狭窄、高血圧、左心室肥大、慢性腎不全、緑内障、甲状腺結節がありました。彼は大動脈冠動脈バイパス術を受けていた。外来薬には、バルガンシクロビル、シンバスタチン、コレカルシフェロール、ミルタザピン、マルチビタミン、およびラタノプロスト点眼薬、ならびに必要なに応じてアトロピンを含むロペラミドおよびジフェノキシレートが含まれました。薬に対する副作用はありませんでした。

患者は兵役から引退していました。最近の旅行歴はありません。彼は30年前にタバコを最後に使用し、アルコールを飲んだり、違法な物質を使用したりしていませんでした。彼の母親は冠動脈疾患を患い、父親は脳卒中を患っていました。感染症または自己免疫疾患の家族歴はありませんでした。

体温は 36.1° C、心拍数は毎分 89 拍、血圧は 117/58 mm Hg、酸素飽和度は 98%(RA)でし

た。口腔粘膜が乾燥しており、歯列が損なわれているが中咽頭病変のない虚弱な老人でした。心臓の聴診では、左胸骨境界に収縮期駆出性雑音（グレード 2/6）が見られました。腹部の検査で、右下腹部の触診で圧痛が認められたが、膨満感、反跳痛、または臓器腫大は認められなかった。直腸検査では、少数の小さな外痔核のみが認められ、触知可能な裂傷や腫瘍は認められず、直腸緊張がわずかに低下し、粘液を伴う便潜血陽性の淡赤色の軟便が明らかになった。末梢パルスは問題なく、発疹はありませんでした。残りの検査は正常でした。

電解質、乳酸、ビリルビン、アミラーゼ、リパーゼ、トロポニン T の血中濃度と肝機能検査の結果は正常でした。他の検査結果を表 1 に示します。C.difficile 毒素および志賀毒素の便検査は陰性であり、卵および寄生虫の便の検査も同様でした。Entamoeba histolytica 抗体の検査も陰性でした。培養のために便標本が得られた。

ローラー博士：静脈および経口造影剤の投与後に行われた腹部の CT により、びまん性の腸壁肥厚および直腸および結腸全体を含む炎症性変化が明らかになりました。腹部大動脈および大動脈枝に石灰化アテローム性動脈硬化の証拠が再びあり、壁在血栓を伴う 37mm の腎下部腹部大動脈瘤が認められた。

ロペス博士：経口バンコマイシンおよび静脈内ガンシクロビルによる治療が開始されました。患者は 2~3 時間ごとに血便を伴う排便をしました。入院 2 日目に、S 状結腸内視鏡検査により、S 状結腸および直腸にびまん性の重篤な結腸炎症、紅斑、浮腫、および深部潰瘍が認められました。

ukerberg 博士：直腸および S 状結腸の生検標本の病理学的検査は、表面潰瘍形成、固有層の高密度リンパ形質細胞浸潤、および小さなコレステロール塞栓など、重度の活動性慢性大腸炎の証拠を明らかにしました。CMV、単純ヘルペスウイルス 1 型および 2 型、およびアデノウイルスの免疫組織化学染色は陰性であり、CMV 培養と同様でした。

ロペス博士：診断が下されました。

## 鑑別診断

Hacho B. Bohossian 博士：冠動脈疾患のこの 89 歳の男性は、血性下痢と腹痛の数ヶ月の病歴を示しました。血便、腹痛、体重減少、赤血球沈降速度および C 反応性タンパク質レベルの上昇は、患者に慢性炎症性下痢があったことを示唆しています。鑑別診断には、感染、がん、血管の原因、および非感染性の炎症性の原因が含まれます。

## 感染

細菌性病原体に起因する感染性大腸炎は、通常、急性血性下痢の患者の主要な考慮事項であり、この場合に見られる月単位の症状を説明する可能性は低いです。この患者の 2 回目

の入院中に診断された *C. difficile* 感染の再発は、彼の臨床経過全体を説明できますか？偽膜は、*C. difficile* 疾患または炎症性腸疾患の再発患者では古典的に見られないため、内視鏡検査での偽膜の欠如は再発感染を除外しません。しかし、臨床的に有意な量の出血、内視鏡検査での深部結腸潰瘍、発熱および白血球増加の欠如は、進行中の *C. difficile* 感染では非常にまれです。

この場合、*E. histolytica* および *Strongyloides stercoralis* 感染症を含むいくつかの寄生虫感染症を考慮する必要があります。腸のアメーバ症は亜急性であり、血性下痢は数週間から数ヶ月続き、潰瘍性大腸炎、特に拡散性炎症、もろい粘膜、および潰瘍を模倣する画像診断および内視鏡所見に関連します。*S. stercoralis* 大腸炎は、潰瘍性大腸炎に似ている可能性のある別の寄生虫感染であり、この患者の 2 回目の入院時に特定された軽度の好酸球増加症の原因となります。好酸球増加症は、慢性強虫症によく見られますが、活動性疾患には見られません。さらに、この患者の 3 回目および現在の入院中に認められたバンデミアは、自己感染段階での結腸幼虫の増殖が腸の微小穿孔を引き起こすと発症する可能性があります。

しかし、患者は寄生虫が流行している地域には住んでいませんでした。さらに、この場合、3 つの特徴により寄生虫性大腸炎が診断される可能性は低くなります。陰性の検査室検査、特に *E. histolytica* の血清学的検査が陰性であったこと。寄生体が上行結腸に最も頻繁に影響し、遠方で減衰するのに対し、この患者では直腸および S 状結腸からの大腸炎の進行があったこと。通常、アメーバ症と強虫症では skip 病変が見られるが、今回は内視鏡において連続的な炎症が見られていること。

## 癌

消化管がんは、慢性の消化管出血が少ない患者では考慮すべきです。この患者では、臨床症状と内視鏡所見の特徴により、結腸直腸癌と結腸リンパ腫は考えにくい。しかし、形質細胞疾患と胃腸アミロイドーシスは慢性の血性下痢につながる可能性があります。遊離軽鎖の異常なレベルはアミロイドーシスの可能性を示唆していますが、この発見自体は決定的ではなく、患者の慢性腎臓病または代替炎症プロセスによって説明できます。さらに、この患者には、心不全、神経障害、タンパク尿などのアミロイドーシスに関連する所見はなく、消化管アミロイドーシスの診断を裏付ける組織学的所見もありませんでした。

## 結腸虚血

この患者の腹痛と血性下痢は虚血によるものでしょうか？結腸虚血は、急性の自然治癒可能な血性下痢でありかんがえづらい。直腸および S 状結腸の生検標本の検査に関する所見を考えると、コレステロール結晶塞栓術も考慮すべきです。この患者は血管疾患の病歴および既知の腹部大動脈瘤を有し、彼の大動脈壁血栓はおそらく慢性的で臨床的関連性はほとんどなかったが、大動脈プラークからのコレステロール塞栓による結腸循環不全は考えられます。コレステロール塞栓症の患者は、腹痛と出血を最もよく見られます。好酸球増加症は初期段階で古典的に発症します。しかし、皮膚や腎臓などの他の臓器系の関与がな

いことは珍しいことです。

さらに、この患者が主に直腸病変を有していたという事実は、血管損傷と一致していません。直腸は3つの異なる供給源から血液供給を受けます。上直腸動脈は下腸間膜動脈の延長であり、下行結腸への唯一の血液供給です。内腸骨動脈の枝である中直腸動脈と内陰部動脈の枝である下直腸動脈。したがって、直腸は、結腸虚血イベントを免れます。

### 炎症

炎症は、この患者の病気において最も説明ができる病態です。彼の憩室症既往は、憩室症に関連する分節性大腸炎の可能性を示唆しており、これは持続性血性下痢・腹痛・比較的正常な臨床検査結果・内視鏡で見られる紅斑のもろい粘膜など、今回の症例で見られる特徴の多くを説明できます。憩室症に関連する分節性大腸炎では、炎症は憩室に近い結腸の部分のみが関与しており、炎症を起こした領域の間に健康な粘膜の領域が点在しています。しかしこの患者に見られる結腸の炎症は連続的でした。直腸やS状結腸など、憩室が存在する部分に限定はされていませんでした。また、最終入院時まで結腸全体に炎症が広がりました。

憩室症に関連した分節性大腸炎では直腸を温存します。これは、この患者の臨床的特徴を全ては説明できません。

患者の症状から、*C.difficile* 腸炎とCMV 腸炎の両方の診断を説明できますか？潰瘍性大腸炎では、内視鏡検査にて肉眼的に深部潰瘍を認める重度の大腸炎であり、組織学的検査にて構造の乱れおよび形質細胞沈着が一般的に見られます。この患者は、基礎となる潰瘍性大腸炎をずっと患っていたのでしょうか？

### 潰瘍性大腸炎

*C. difficile* 感染は、炎症性腸疾患に最も一般的に関連する感染であり、しばしば疾患の重症度を悪化させます。この患者は、*C. difficile* 感染の発症に関連する抗生物質であるシプロフロキサシンを投与されました。さらに、CMV 腸炎と潰瘍性大腸炎の関連性を示す十分な証拠があります。CMV は、炎症性腸疾患の患者の組織標本に頻繁に見られます。CMV の検出がCMV 再活性化による腸炎の存在を意味するかどうかは議論の余地があります。CMV 再活性化による腸炎は、糖質コルチコイドで治療されている潰瘍性大腸炎患者によく見られます。CMV 腸炎は炎症性腸疾患の経過を複雑にすることが知られています。CMV の検査は、炎症を起こした粘膜表面に対するCMV の親和性の高い悪化した潰瘍性大腸炎患者に推奨されます。CMV が潰瘍性大腸炎の病因に関与しているかどうかは明確にはわかっていません。CMV 腸炎の証拠を示すこの患者の最初の生検結果は、基礎となる潰瘍性大腸炎の存在と一致しています。*C. difficile* 感染とCMV 腸炎は、免疫能の正常な患者に発生し、しばしば有害な結果をもたらすことが示唆されています。

潰瘍性大腸炎は、患者の他の多くの側面を説明できます。制御されていない慢性結腸炎症と細菌転座が原因で、経過の初期の好酸球増加症および疾患の進行に伴うバンデミアと関連することが多い。潰瘍性大腸炎は、異常な免疫グロブリン濃度にも関連しています。最近の研究では、低グロブリン血症、特に高齢患者の IgM 低値に関連している可能性があることがわかっています。また、潰瘍性大腸炎と血栓塞栓症のリスク増加との関連は十分に説明されています。血栓症と言えば通常は静脈血栓塞栓症ですが、潰瘍性大腸炎の患者は動脈血栓症の発生率も高く、このことは大動脈壁血栓とこの症例におけるコレステロール塞栓症を部分的に説明できます。

要約すると、慢性血性下痢、シプロフロキサシンによる治療後の *C. difficile* 腸炎の発症、入院後の CMV 腸炎、および内視鏡的・組織学的所見により、潰瘍性大腸炎が今回の最も可能性の高い診断となります。

#### 臨床印象

ロペス博士: この患者の長期にわたる再発の経過、S 状結腸の周囲および隣接する潰瘍形成、生検での慢性炎症を示唆する所見を考えると、最も可能性の高い診断は潰瘍性大腸炎であると考えました。 *C. difficile* 腸炎は、便検査が陰性であり可能性は低いと考えました。以前の糖質コルチコイド療法の欠如、結腸組織のウイルス染色および培養の陰性、および適切な CMV 療法に対する難治性はまれであるという事実を考慮すると、CMV 腸炎の可能性は低いと考えます。確定診断のため、S 状結腸鏡検査を繰り返して (図 4A および 4B)、追加の組織標本を取得しました。

#### 臨床診断

潰瘍性大腸炎

ハチョ・B・ボッシアン博士の診断

潰瘍性大腸炎

#### 病理学的考察

ズッカーバーグ博士: 生検標本の 3 番目のセットの組織学的検査は、著しく活動的な慢性大腸炎を示しました。陰窩の喪失と斑状の表面びらんと潰瘍形成、リンパ球と形質細胞による固有層の拡大を認めました。好中球の炎症は、陰窩 (好中球性陰窩炎を示す) および表面上皮および固有層に存在しており、顕著な陰窩膿瘍を認めました (図 4C)。鑑別診断には、炎症性腸疾患、感染症、憩室症に伴う分節性大腸炎が挙げられました。感染性腸炎および炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎は、組織学的外観において類似している可能性が

あります。しかし、顕著な陰窩膿瘍および慢性の炎症は、潰瘍性大腸炎の診断に有利です。憩室症に関連する分節性大腸炎は、組織学的外観において潰瘍性大腸炎と類似している場合があります、場合によっては 2 つが互いに関係がある可能性があります。ただし憩室症に関連する分節性大腸炎は通常それほど重症ではなく、憩室疾患の領域に限定されます。これらから考えて、潰瘍性大腸炎が診断として最も考えられます。

実証された *C. difficile* 腸炎、CMV 感染、憩室症、および可能性のある虚血を含む結腸傷害は、症候性潰瘍性大腸炎の発症に関わっている可能性があります。つまり、結腸の免疫応答を変化させ、自己免疫反応を刺激したのでしょうか。

#### 病理診断

潰瘍性大腸炎。

#### 経過議論

Ashwin N. Ananthakrishnan 博士：炎症性腸疾患の発症は一般的に若年成人期に発生することが多いですが、炎症性腸疾患の全患者のうち 65 歳以上の患者が増加傾向であり、新たに診断を受けた患者のうち最大 15% を占めます。さらに、入院している患者でこの状態となっている割合が高いです。感染、虚血性腸炎、癌などが存在する可能性は、若い患者よりもこの年齢の方が高い。そのため、確定診断に至るまでに診断の遅れを減らすために内視鏡検査を行うことが不可欠であるため、臨床的特徴を有する患者の炎症性腸疾患の疑いの高い指標を維持することが重要です。免疫老化による患者 25,26 人、特に炎症性腸疾患の高齢患者は診断後 1 年以内に手術を受ける可能性が高くなります。

#### 急性重症潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎の患者の最大 3 分の 1 で、診断後 14 カ月以内に急性重症潰瘍性大腸炎として知られる劇症症状が現れ、グルココルチコイドの静脈内投与ための入院となります。潰瘍性大腸炎の第一歩の治療はグルココルチコイド静脈内療法を開始であるが、罹患者の最大 3 分の 1 が十分な臨床反応を示さず、インフリキシマブまたはシクロスポリンのいずれかによる救助療法を受けている。反応のない患者では投与 5 日間までが望ましい。緊急入院を必要とする潰瘍性大腸炎患者の中で、手術の遅れは転帰の悪化に関連している。感染のリスクに関して免疫抑制療法の使用に関連するリスクとプラセボとを比較すると、この集団の年齢は若い患者よりも大きくありません。さらに、炎症性腸疾患の高齢患者では効果的な治療を適切に開始することが重要です。なぜなら、持続的な疾患活動性と長期にわたるグルココルチコイドの使用は、それ自体が感染および死亡のリスクを高める可能性があるからです。

潰瘍性大腸炎患者における CMV 感染の役割は議論されていますが、CMV 感染が重症また

は治療抵抗性の潰瘍性大腸炎患者において重要な病原性の役割を果たしていることがますます明らかになっています。グルココルチコイドに抵抗性のある急性重度潰瘍性大腸炎には CMV 腸炎が併発しています。そのような場合、CMV 腸炎の診断には、炎症を起こした結腸の生検が必要です。グルココルチコイドに反応する潰瘍性大腸炎患者において、CMV 治療の利点は確立されていません。しかし、グルココルチコイド難治性潰瘍性大腸炎または大腸炎症の高い患者患者に対しては 75 から 100%に効果的です。

#### フォローアップ

ロペス博士：本症例では潰瘍性大腸炎の確定診断となり、静脈内グルココルチコイド療法が開始されました。バンコマイシンとガンシクロビルは中止されました。炎症マーカーが減少しました。しかし、患者は 2~3 時間ごとに排便を続け、断続的な血便を伴いました。彼は可動性が制限され、食欲不振が悪化しました。彼は虚弱すぎて手術を受けることができないと考えられていました。インフリキシマブ療法が検討されましたが、残念ながら誤嚥性肺炎が発生し、患者の臨床状態が悪化しました。彼は活発に感染していたため、インフリキシマブ注入は控えられました。患者の虚弱、病気の重症度、および治療の選択肢が限られていることを考えると、彼のケアは緩和治療に移行しました。彼は睡眠中、22 日目に病院にて死亡しました。

#### 解剖学的診断

潰瘍性大腸炎。