



2019年5月1日放送

## 「Clostridioides (Clostridium) difficile 感染症診療ガイドラインのポイント」

愛知医科大学大学院 臨床感染症学教授 三嶋 廣繁

### はじめに

*Clostridioides difficile* は医療関連感染としての原因菌として最も多くみられる嫌気性菌であり、下痢症や偽膜性腸炎などの多様な *C. difficile* infection (CDI) を示すことが広く認知されています。公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会 CDI 診療ガイドライン作成委員会は、2018年10月に CDI に対する診療の向上のために日本の臨床現場の現状を考慮した診療ガイドラインを作成し発表しています。

### CDI の病態

抗菌薬関連下痢症の原因の一つが *C. difficile* です。*C. difficile* は、芽胞を形成する偏性嫌気性グラム陽性桿菌で、健常成人の 5~10%、新生児の 15~70% に無症候性保菌がみられ、土壌、水、家庭のペットなどの環境中にも存在しています。抗菌薬投与中の患者では約 20~30% に保菌しています。CDI は、抗菌薬、プロトンポンプ阻害薬、各種化学療法薬、ステロイド薬などによる腸管内細菌叢・免疫の攪乱、長期療養、食事、ペットなどの環境要因、高齢、炎症性腸疾患や免疫不全などの基礎疾患などの宿主要因など、さまざまな要因によって発症します。また、施設内で発症患者から直接的または医療従事者を介して伝播した外因性感染もあり、院内での集団発生の報告もあります。

CDI の臨床症状は多彩であり、軽度の下痢症から偽膜性腸炎、イレウス、中毒性巨大結腸症、消化管穿孔の他、CDI に伴うショックなどから死に至るケースもまれではあるが存在します。

*C. difficile* の病原性には、腸管毒である toxin A と細胞毒である toxin B の 2 毒素が大きく関与しています。近年、遺伝子が欠損したために toxin A や toxin B の毒素を多量に産生する機序を有する binary toxin 産生株が存在し注目されています。binary toxin 産生株は、特に北米や欧州で流行しているリボタイプ 027 株が注目されています。

が、日本では 027 株のアウトブレイク報告は現在のところありませんが binary toxin 産生株は散発的に検出されています。

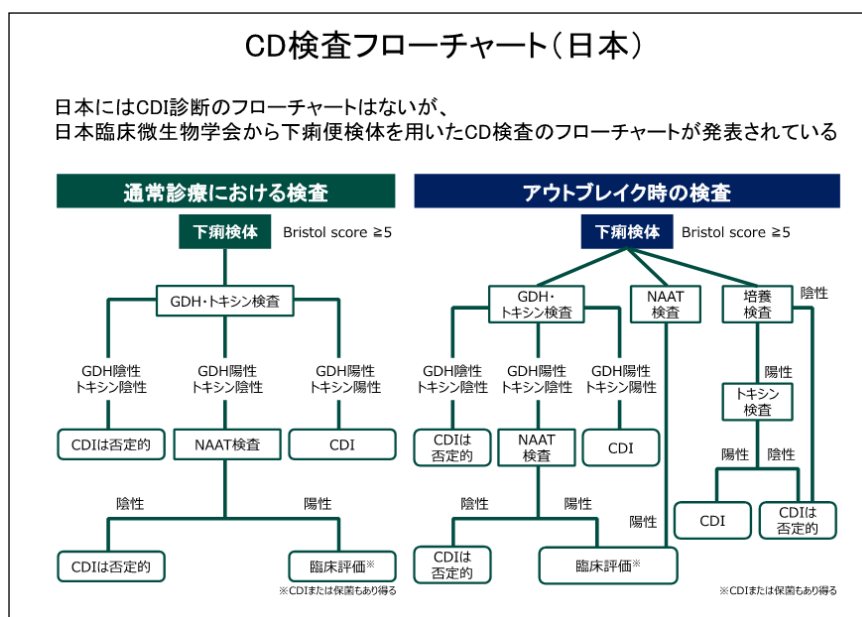
## CDI の診断

*C. difficile* による腸管感染症は、2 歳以上で Bristol Stool Scale 5 以上（表 1）の下痢を認め、CDI 検査にて便中のトキシンが陽性もしくはトキシン産生性の *C. difficile* を分離する、もしくは下部消化管内視鏡や大腸病理組織にて偽膜性腸炎を呈するものと定義されます。下痢は、24 時間以内に 3 回以上もしくは平常時よりも多い便回数で、Bristol Stool Scale 5 以上の便を目安とします。ただし、トキシン産生の有無や CDI の重症度と Bristol Stool Scale スコアは関連しません。なお、日本版ガイドラインでは 2 歳未満の CDI については定義されていません。

表 1 Bristol Stool Scale

スコア	便の性状
1	硬くてコロコロの兔糞状の便
2	ソーゼージ様だが硬い便
3	表面にひび割れのあるソーゼージ状の便
4	表面が滑らかでやわらかいソーゼージ状の便
5	半固形のやわらかい便
6	境界不明、不定形の泥状便
7	固形物を含まない液体状の便

CDI 診断迅速検査は *C. difficile* 抗原であるグルタミン酸脱水素酵素 (GDH) および毒素を検出可能な試薬が有用であるが、GDH 陽性、トキシン陰性の場合には一定の施設条件下で CDI 迅速診断に PCR 法などの遺伝子検査法を用いた検出法が承認され



ており Nucleic Acid Amplification test : NAAT 検査を実施し、陽性の場合には臨床評価で CDI または保菌と判断します。

## CDI の重症度

現在、国際的に重症 CDI の統一された定義はありませんが、年齢やアルブミン、腎機

能、画像所見などが評価項目にあげられています。重症度の決定が必要な最大の理由は治療薬の選択につながるためです。代表的な重症度基準である Zar 基準では、65歳の高齢者かつ低アルブミン血症に起きた CDI はすべて重症に分類されてしまうなど臨床的にも大きな問題がありました。そこで、日本嫌気性菌感染症学会では日本の実情に合致した重症度基準を作成しようという試みがなされ MN 基準が提唱され（表 2）、これが日本版 CDI 診療ガイドラインにも引用されました。

表2

*Clostridioides difficile*感染症 (CDI) の重症度判定基準 (MN基準)

項目/点数	0	1	2	3
年齢	65歳未満	65歳以上	-	-
腹部膨満感もしくは下腹部痛	なし	あり	-	-
体温 (°C)	37未満	37以上 37.5未満	37.5以上 38.5未満	38.5以上
下痢症状 (回/日) (下痢:プリストルスケール5以上)	0~2 (血便があれば 1点加算)	3~9 (血便があれば 1点加算)	10以上 (血便があれば 1点加算)	-
白血球数 (/μL)	12,000未満	12,000以上 15,000未満	15,000以上 20,000未満	20,000以上
eGFR値 (mL/min/1.73m <sup>3</sup> )	80以上	50以上 80未満	30以上 50未満	30未満 もしくは 透析 (HDなど) 患者
血清アルブミン値 (g/dL)	3.0以上	2.5以上3.0未満	2.0以上2.5未満	2.0未満
画像所見 (腸管拡張、壁肥厚、腸管周囲の脂肪組織浸潤像、他の原因で説明できない腹水、偽腫の存在)	なし	-	あり	-

スコア	
軽症	4点以下
中等症	5~9点
重症	10~13点
超重症	14点以上

## CDI の再発

CDI 患者では再発率の高さが臨床上的の問題です。CDI 患者の再発率については CDI 発症患者のうち 25%が再発し、そのうち約 45~65%が再発を繰り返しますが、日本版 CDI 診療ガイドラインでは、再発を「適切な診療を受けたにもかかわらず、CDI 発症後 8 週間以内に CDI を再度発症したもの」と定義し、遺伝子学的に同一菌株による再発を再燃、異なる菌株による再発を再感染、と定義しています。再感染か再燃かといった判断は、アウトブレイク時の原因検索や治療薬の有効性の評価には影響する可能性があります。その判断は遺伝子型の比較により、実臨床における判断は困難であることから再発は再燃と再感染を含めた概念としています。

## CDI 難治例

日本版 CDI 診療ガイドラインでは、「CDI に対する初回治療以降 2 回以上の再発を認める症例」や、「VCM 内服治療、FDX 内服治療にも関わらず、治療終了時までの下痢の改善を認めない例、もしくはショック、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸症、腸穿孔を認め、CDI が原因と考えられる症例」は難治性として定義しています。

## CDI の治療

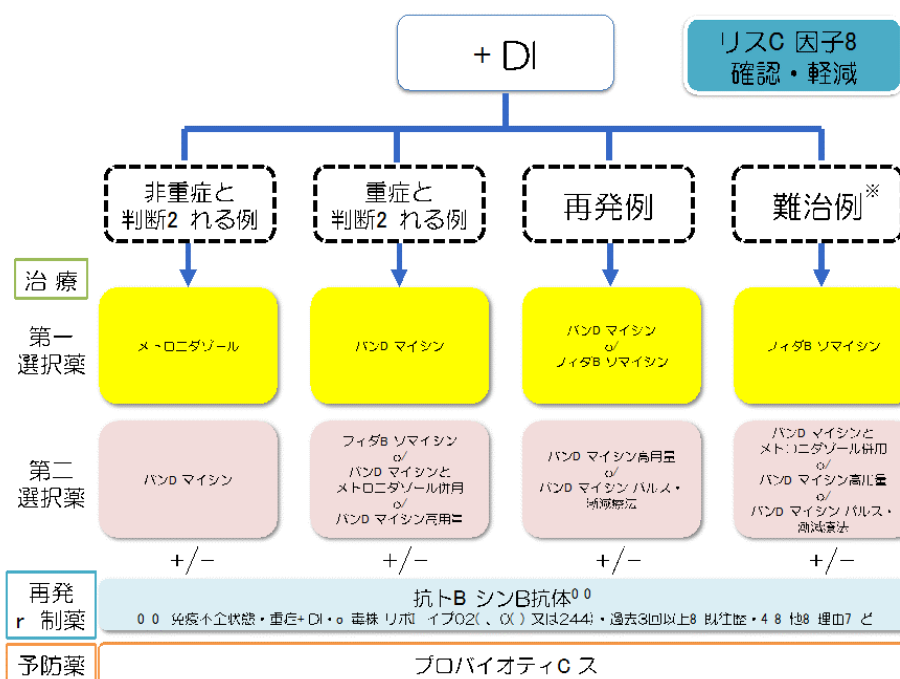
*C. difficile* 腸炎の場合、原因として疑われる抗菌薬を中止すると、10~20%症状が改善します。抗菌薬投与中止が困難である場合や、抗菌薬中止後も CDI の改善がみられない場合には *C. difficile* に対する標的治療薬を行います。日本版 CDI 診療ガイドラインの CDI 治療の項目内では、MNZ と VCM の 2 薬剤が標準的です。いずれも腸管内

で十分な抗菌活性を有することが重要であり、VCMは経静脈投与では腸管内への移行が不良なため無効であり、経口投与を選択します。MNZは経口薬、静注薬とも効果があります。初発例（軽症・中等症）ではMNZ（経口または静注）を用いて、初発例（重症例）や再発例ではVCM（経口）を用いて治療します。その場合、完全なイレウスの場合にはVCM直腸注入を検討します。2剤の位置づけの理由として、軽症・中等症でのVCM内服とMNZ内服のメタアナリシスにおいて臨床的有効性に差がみられないこと、VCM投与の場合VCM耐性腸球菌出現リスクが高まること、MNZ内服の方がVCM内服に比べ安価であることなどがあげられます。CDI治療薬として2018年国内でFDXが使用可能となりました。FDXは国内第3相試験でVCMに対する非劣性は検証されていませんが再発率はVCMより低く、治癒維持率はVCMより高かったことから再発リスクの高い症例では初期治療薬として推奨されます。なお、腸管ぜん動抑制薬はCDI患者における症状を悪化させる可能性が高いため使用しないことが推奨されます。

### CDIの再発予防

CDIの再発を繰り返す場合はVCM漸減療法やヒトモノクローナル抗体（ベズロトクスマブ）の使用を検討します。ベズロトクスマブによるCDIの再発抑制効果は認められています。日本版CDI診療ガイドラインではCDI再発リスクの低い患者においては、ベズロトクスマブの使用は強く推奨されません。一方、CDIの再発リスクの高い患者においてはCDIの再発抑制を目的とした抗トキシンB抗体の使用は弱く推奨されています。CDI再発リスクの高い患者においては、薬価基準の一部改正に伴う留意事項に注意した上で、CDI再発抑制を目的としてCDI標準治療薬にベズロトクスマブを併用することが弱く推奨されています。

CDI患者では、腸内細菌叢のバランスが破綻しており（dysbiosis）、欧米では糞便移植の有用性が指摘され積極的に治療に应用されるようになっていきます。しかし、治療において



<sup>0</sup> 難治例は2回以上8 再発を繰り返す3 例8

はプロバイオティックスの有用性を指摘した論文報告はいくつかありますが、十分なエビデンスがあるとは言い難いのが現状です。しかし、プロバイオティックスによる CDI の予防についてはエビデンスがあります。プロバイオティックスによる予防に関するメタアナリシスでは、早期における投与開始がより有用と示唆されていることから、日本版 CDI ガイドラインでは、CDI 予防におけるプロバイオティックスの有用性に言及しています。

### おわりに

最後に、日本版の CDI 診療ガイドラインが、日本における *C. difficile* 研究のさらなる発展の端緒となることをガイドラインの作成委員の一人として期待しています。また、将来的には CDI 感染対策に特化したガイドラインの作成も望まれます。