

小児科診療 UP-to-DATE

2016年10月5日放送

Clostridium difficile と便移植

東邦大学 微生物・感染症学
教授 舘田 一博

クロストリジウム・ディフィシルは、グラム陽性の芽胞形成性嫌気性桿菌で、抗菌薬関連腸炎の原因としてその増加が注目されています。本菌は、1935年に健常新生児の糞便から分離されたのが最初で、その後1978年に抗菌薬関連の偽膜性大腸炎の原因菌として報告されました。本菌感染症の発症にはトキシンA, トキシンBと呼ばれる毒素が重要ですが、最近になって、第3の毒素としてバイナリー毒素を産生する強毒株が出現し大きな問題となっています。本症の診断法としては、糞便からの分離培養、トキシン検出に加えて、PCRを用いた毒素遺伝子検出などが利用されています。本症に対する抗菌薬療法として、重症例にはバンコマイシン、軽症・中等症にはメトロニダゾールが推奨されています。最近になって、健常人の便を患者の腸管に移植する、いわゆる糞便移植の有用性が報告され注目されています。以下、デフィシル感染症の疫学、臨床的特徴、そして治療についてお話しします。

デフィシル感染症の疫学

2002年以降、北米や欧州各国でCDIのアウトブレイクや重症例の増加が報告されています。欧米で広がっている株は、PCRリボタイピングで027型を示すことから“027株”と呼ばれています。この株は、これまで知られ

REVIEW ARTICLE

CURRENT CONCEPTS

Clostridium difficile — More Difficult Than Ever

Ciarán P. Kelly, M.D., and J. Thomas LaMont, M.D. NEJM 359: 1932, 2008

1883年: Finneyらが偽膜性腸炎について報告(抗菌薬開発の約40年前).

1935年: Hallらが新生児便から“*Bacillus difficillis*”を分離.

1978年: Bartlettらが“*Clostridium difficile*”を偽膜性腸炎の原因として報告.

1980~1990年: toxinA・BのCDI発症における重要性.

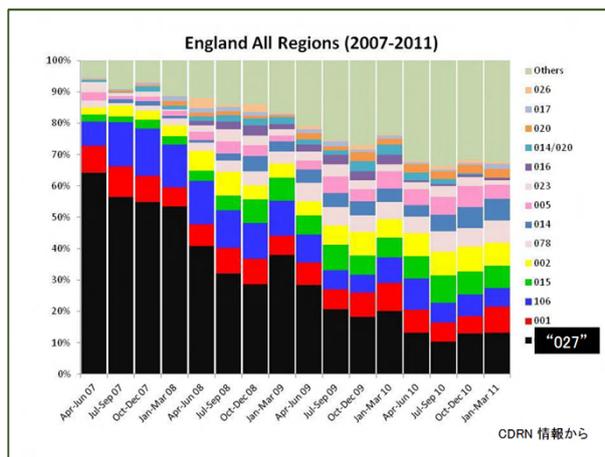
2005年: 北米・ヨーロッパにおける高病原性株の流行.

“*Clostridium difficile* BI/NAP1/027株”

ていたトキシン A やトキシン B の産生亢進に加え、第 3 の毒素“バイナリートキシン”を産生することが特徴です。カナダのケベック州では、2003 年に 027 株の占める割合が 70%を超え、1991 年と比べて発症率が約 4 倍、30 日以内の CDI 関連の死亡率が約 3 倍に増加したことが報告されています。

“027 株”の出現を受けて、欧米において CDI 疫学調査プロジェクトが組織されています。ヨーロッパでは、2008-2009 年の調査で欧州全体としてディフィシル感染症の発症率を患者 1 万人・1 日当たり 4.1 症例、本症関連の死亡率を 8.8%と報告しています。また、027 株によるアウトブレイクを 2 回経験した英国では、各施設で定期的な情報収集を行い、政府主導のサーベイランスを実施しており、2007～2010 年にかけて 027 株の頻度が 55%から 21%に減少したことを報告しています。

一方、本邦におけるディフィシル感染症の疫学情報は欧米に比べて少ないのが現状です。027 株による感染事例は 2005 年にはじめて報告されましたが、本株によるアウトブレイク事例は現在のところ報告されていません。



私どもの病院は約 970 ベットをもつ三次救急対応の施設で、全ての糞便検体に対してディフィシルの培養検査を疫学研究目的で実施しています。その結果、2010 年に提出された入院患者の便培養 1050 検体のうち、毒素遺伝子保有のディフィシル菌が 137 検体 (13.0%) から分離されておりました。この解析の中でバイナリートキシン遺伝子保有菌が 12 株見つかりましたが、幸いなことに、強毒株である 027 株は認められませんでした。

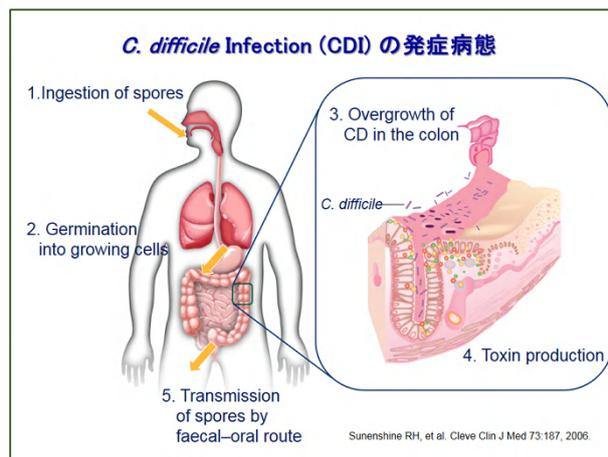
これまでディフィシル感染症の多くは入院患者における抗菌薬関連下痢症として認められてきましたが、近年、市中発症型症例の増加が報告されています。市中感染型感染症は、従来のものと異なり比較的若年者で見られ、中には抗菌薬への曝露歴のない患者における発生もみられていることに注意しなければいけません。

また、食品を介したディフィシルの伝播、特に食肉を介した伝播の可能性が指摘されています。欧州で増加しているリボタイプ 078 株は、仔牛や豚などの家畜から高頻度で分離されることが報告されており、その遺伝子型はヒト由来株と高い相同性を示すことが明らかとなっています。実際に食肉やサラダ用野菜から本菌が分離された例もあり、家畜・食物を介したディフィシルの伝播・蔓延について今後さらに詳細に検討していく必要があります。

ディフィシル感染症の臨床的特徴

ディフィシル感染症の病型としては、軽い下痢から偽膜性腸炎を合併する致死的な重症例まで様々です。多くの症例は、5-10 日の抗菌薬投与後に発症しますが、抗菌薬投与の翌日から発症

する症例、あるいは抗菌薬投与終了ののち1-2か月してから発症する症例も報告されています。本症でみられる下痢の多くは誘因となった抗菌薬の中止で軽快することが多いですが、まれにコレラ様の水様下痢を1日20回以上認めるような重症例も経験されます。下痢に加えて、発熱、白血球増加、腹痛なども高頻度で見られます。特に末梢血の白血球増加は重要な特徴であり、典型例では白血球数が



15,000 を超えることもあります。血液疾患以外で白血球数が 35,000 以上を認めた症例の中の 25%がディフィシル感染症であったという報告もみられます。画像所見として、腹部 CT で腸管壁の肥厚や腸管の拡張がみられることがあり、重症例ではこれらがアコーディオンサインとして観察されます。ディフィシル感染症の超重症型としてみられる toxic megacolon は、急激な大腸の拡張を特徴とし、腸管からの細菌・毒素の吸収、蛋白漏出などと相まって治療抵抗性を示す極めて予後不良の病態であり、腸管切除を余儀なくされる症例も経験されます。

本症の診断には、培養検査、毒素の検出、そして遺伝子診断が応用されています。特にイムノクロマト法を用いた糞便中の毒素の検出は迅速かつ簡便であり、多くの施設で利用されています。本法では、ディフィシル菌が広く保有するグルタミン酸脱水素酵素である GDH の検出によるスクリーニング検査と、ト



キシニンBを検出する迅速法が開発されています。したがって、GDH 陽性であってもトキシニンBが陰性の場合には、非病原性のディフィシルの可能性のあることに注意しなければいけません。また最近では、糞便直接に遺伝子検査を実施できる方法も開発されており、検査の開始から2時間以内に、毒素産生性のディフィシル株の存在に加え、強毒株である 027 株の可能性も検査できる方法が開発されています。

ディフィシル感染症の治療

本症の治療に関しては、バンコマイシンとメトロニダゾールが重要となります。メトロニダゾールとバンコマイシンの有効性に関して、軽症例における有効率はほぼ同等であったのに対し、重症例ではメトロニダゾール 76%に対しバンコマイシンで 97%と、バンコマイシンで有意に高い治療効果が報告されています。最近のガイドラインでは軽症・中等症にはメトロニダゾール、重症例および合併症がみられる場合にはバンコマイシンが推奨されています。通常、治療開始後

2-4 日で反応がみられ、10-14 日間で抗菌薬療法を終了することになります。

最近になって、健康な宿主の腸管内のフローラを移植する、いわゆる糞便移植の効果が注目されています。特にディフィシル感染症では、数か月にわたって再燃・再発が見られる難治例が報告されており、これらの症例に対する糞便移植の有効性が確認されています。糞便移植は現在のところ本邦ではあまり普及しておりませんが、欧米ではディフィシル感染症だけでなく、潰瘍性大腸炎などの炎症腸疾患に対する新しい治療法としても注目されています。具体的には、2 親等以内の親族から得られた便を生理食塩水に懸濁し、これをろ過したのちに患者にファイバースコープを用いて注入することになります。ドナーの糞便を介して新たな感染が生じないか、ウイルス、細菌、寄生虫などの慎重な術前検査のもとにこれが実施されます。ディフィシル感染症の発症が、腸管の常在細菌叢の乱れが原因で発症することからも、糞便移植は難治性・再発性のディフィシル感染症に対する新しい治療法として期待されています。



以上、クロストリジウム・ディフィシル感染症の疫学、臨床、そして治療についてお話しさせていただきました。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>