臨床トピックス

Clostridioides（*Clostridium*）*difficile* 感染症診療の新たな展開

中 村　敦*

内 容 紹 介

欧米と比べ遅れていたが，最近本邦においても *Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile*感染症（CDI）に対する関心が高まってきた。CDI の診断・治療，感染管理に関する新たなアプローチが加わり，これらを適切に運用するための本邦のガイドラインの整備が進んできている。さまざまなトピックスを交えながら，本邦の CDI 診療の新たな展開について概説する。

は じ め に

CDI は，毒素を産生する *C. difficile* を獲得した宿主が，抗菌薬や抗がん剤の投与などにより腸内細菌叢が攪乱され，消化管内で活性化し増殖した *C. difficile* に対して，十分な免疫応答が働かずに腸炎や下痢症を発症する疾患である[1]。*C. difficile* は偏性嫌気性菌であり，芽胞の状態で，好気的環境，乾燥，熱および消毒薬などに耐性を示し，医療環境に長期間生存して，しばしば医療関連感染を引き起こす。

CDI の発症には，加齢，重篤な基礎疾患など患者の身体的要因や，抗菌薬・抗がん剤，制酸剤投与，経管栄養などの治療的要因，さらに患者周辺の環境的要因，とりわけ施設の患者背景や診療内容，感染管理能力などが複雑に関与する。最近では医療施設のみならず，市中での感染による CDI も増加してきており，特に青壮年にその傾向が強い[2]。またヒトや環境のみならず，食肉[3]や伴侶動物[4]からも *C. difficile* が検出され，これらを介した感染にも留意する必要がある[5]。

2011 年に続き，2015 年の調査[6]においても，*C. difficile* が医療関連感染の原因微生物の第 1 位に座している米国では，CDI に対する関心がきわめて高い。人口の高齢化やさまざまな治療の飛躍的進歩に伴い免疫力低下者が増加するにつれて，本邦でも CDI の診療や感染管理に対する十分な認識が求められる時代が訪れてきている。

Ⅰ．近年の状況

2000 年以降の欧米での CDI の急増，とりわけ重症例の増加により，CDI は大きな注目を浴びるようになった[7]。米国で発生した集団感染事例の多くは，PCR ribotype（RT）027 株と呼ばれる著しい毒素産生を示す毒素遺伝子変異株に起因しており[8]，欧州各国における院内集団発生でも RT 027 株の関与が認められた。RT 027 株と同様に，toxin A，toxin B と共に binary toxin を産生し強毒株とされる RT 078 株は，牛や豚などの食肉からも検出され，人畜共通感染症として認識する必要がある[3]。

これら RT 027 株や RT 078 株は北米や欧州に

—Key words—
Clostridioides（*Clostridium*）*difficile*，抗菌薬関連下痢症，NAAT，POT 法，非接触型自動消毒システム

* Atsushi Nakamura：名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床感染制御学

表 1　ブリストル・スケール

スコア	便の性状
1	硬くてコロコロの兎糞状の便
2	ソーセージ様だが硬い便
3	表面にひび割れのあるソーセージ状の便
4	表面が滑らかで，やわらかいソーセージ状の便
5	半固形の軟らかい便
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

（筆者作成）

多くみられる一方，アジアには少ないなど，菌型の分布には地域差がある[9]。欧米に比べ，本邦のCDI患者にRT 027株の関与が少ない点について，大豆成分の代謝産物が濃度依存的にRT 027株の増殖と芽胞形成を直接阻害したとする報告など，日本人の食文化との関わりを切り口とした研究も進められている[10]。

CDIの疫学に関する本邦初のシステマティックレビューでは，発生率は1万患者・日当たり0.8～4.71，再発率3.3～27.3%，死亡率3.4～15.1%などと幅が広く[11]，患者層や施設形態の格差に加え，CDIの定義や検出法に関する施設間の相違を反映したものと推察される。12医療施設での前向きコホート研究では，RT 018株が優勢を示し，次いでRT 014株，RT 002株，RT 369株が続き，RT 027株やRT 078株は認められなかった[12]。この報告では，CDI発生率は1万患者・日当たり7.4と，これまでの報告と比べて高く，この発生率は検査の頻度と高い相関を示している。

近年，本邦に新たなCDIの診断・治療が導入され，これらを適切に運用する指針として，2018年に日本化学療法学会／日本感染症学会から「*Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* 感染症診療ガイドライン」[13]（以下，診療ガイドラインと略す）が刊行された。

Ⅱ．診　断

CDIを迅速に診断することは，患者の診療のみならず，医療施設内の感染伝搬を防止するために重要であるが，不要な治療や過度の感染対策を避けるべく，検査対象を適切に選択し，適正な検体を提出することが基本である。本邦では，健常成人の約7%，入院患者の10～20%程度に*C. difficile* の保菌がみられるため，下痢症状がない人から菌の検出が認められても診断的意義は乏しい。

CDIについて先述の診療ガイドラインでは，「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ブリストル・スケール（Bristol Stool Scale：BS）（**表 1**）5以上の下痢を認め，かつCDI検査で便中のトキシンが陽性もしくはトキシン産生性の*C. difficile* を分離するもの，あるいは下部消化管内視鏡や大腸病理組織で偽膜性腸炎を呈するもの」と定義されている。臨床的意義の乏しい保菌の検出という無駄を避けるため，私たちの施設のように，検査室で提出検体をBSに基づいて評価し，適応外の検体の検査を行わない「Reject rule」を実施している施設が増えてきている。

CDI診断のための培養検査は，検出感度は高いものの菌の検出までに時間を要するため，一般の施設では，糞便中の*C. difficile* の抗原（glutamate dehydrogenase：GDH）や，病原因子である毒素を検出する迅速診断法が広く行われている。しかし，迅速診断法による毒素の検出感度は60%程度と低く[14]，*C. difficile* の病原性を過小評価するおそれがある。このため，感度，特異度が高い迅速診断法として便中毒素遺伝子検出法（nucleic acid amplification test：NAAT）が開

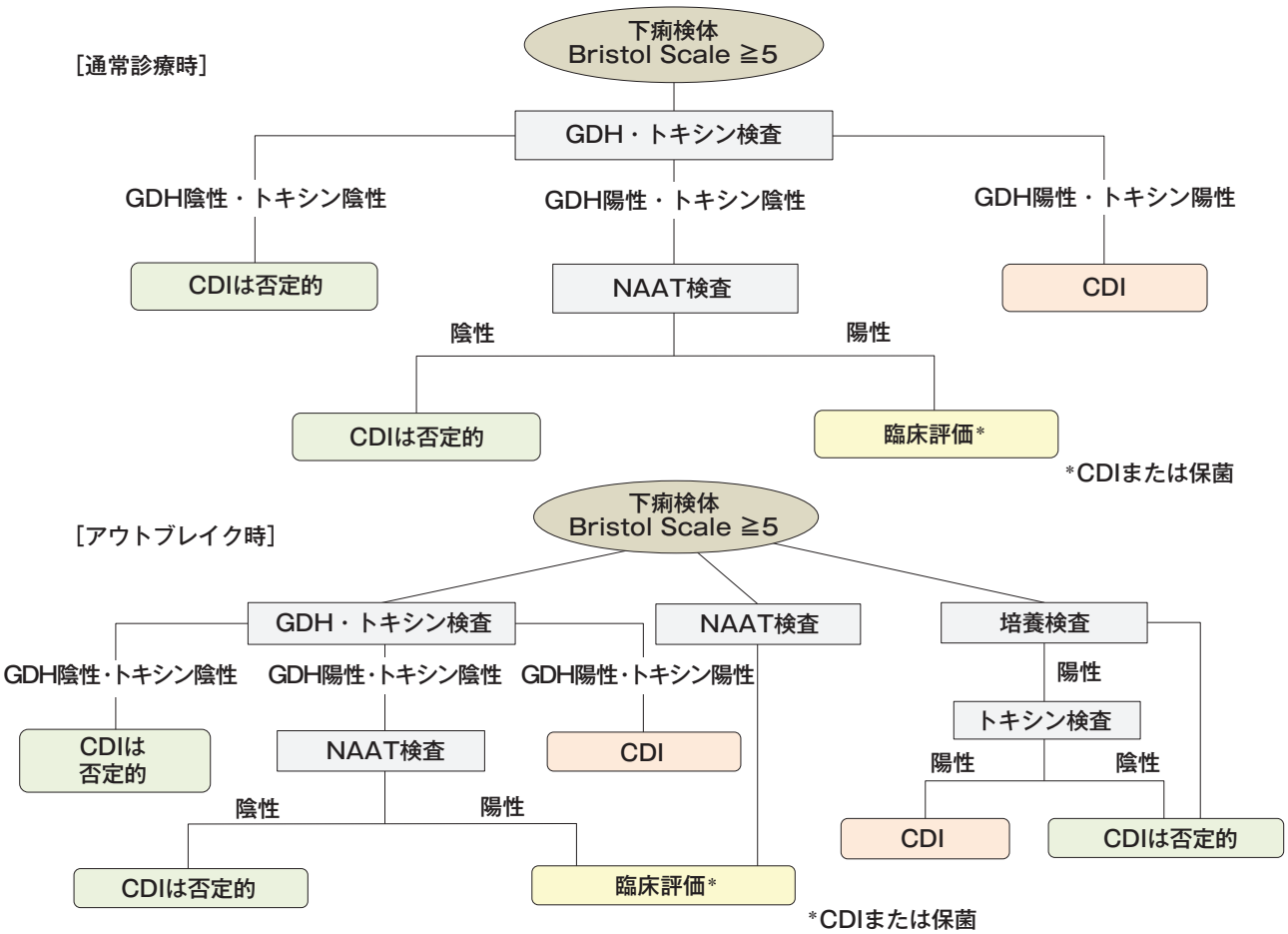


図 1　CDI の検査のフローチャート

（文献 13 より引用）

発され，2019 年 4 月から本邦でも保険適用となった。

NAAT は，検査費用が高いこと，感度が高い反面，偽陽性による CDI の過剰診断の可能性もあることから，本検査の算定は，検体検査管理加算Ⅱ，Ⅲ，Ⅳのいずれか，および感染防止対策加算Ⅰの施設基準を届け出ている保健医療機関で実施した場合に限定され，一般に普及するには課題が残されている。診療ガイドラインでは，アウトブレイク時など迅速な対応が必要な場合を除き，通常の診療では NAAT を，迅速診断法による検査の結果が抗原陽性かつ毒素陰性の場合に実施する検査と位置づけている[13]（**図 1**）。

Ⅲ．治療・予防

CDI と診断した場合には，まず発症のリスク因子を確認し，誘因と考えられる抗菌薬や制酸剤の投与を可能な限り中止する。さらに重症度に応じて，非重症例にはメトロニダゾール（MNZ），重症例にはバンコマイシン（VCM）などの抗 *C. difficile* 薬による治療を考慮する。再発例には VCM ないしフィダキソマイシン（FDX）を，難治例に対しては FDX を第一選択薬とする。重症例や劇症型，すなわち血圧低下，ショック，イレウス，巨大結腸などの合併が疑われる患者には，検査の結果に関わらず，ただちに治療を開始し，絶食，安静，電解質補正などの全身管理に努めると共に，手術適応について検討しておく必要がある。

表2　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	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）	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^3）	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，偽膜の存在）	なし	−	あり	−

軽症：4 点以下，中等症：5〜9 点，重症：10〜13 点，超重症：14 点以上
ただし，低血圧，ショック，イレウス，中毒性巨大結腸症がある場合には劇症型と診断

（文献 15 より引用）

診療ガイドラインは重症度の判定について，「現時点で推奨できる重症度分類はない」としている。その理由は，高齢者が大勢を占める本邦の CDI 患者では，欧米の重症度基準で重症と判定され，実際の臨床像と乖離する例がしばしばみられるからである。この問題を解決するために，私たちは本邦の CDI の現状に合致する新たな重症度分類案（MN 基準）（**表2**）を提唱した[15]。

この MN 基準を用いて，CDI 患者を臨床的な重症群（28 日以内に死亡ないし，手術・集中治療室管理を要した）と非重症群の 2 群に分け，後方視的に評価した自施設の成績では，一般に広く用いられる Zar の基準[16]による判定の感度 / 特異度 0.83/0.43 と比べ，MN 基準での感度 / 特異度は 0.83/0.81 と良好な成績を示した。より適切な基準への改良に向けて，現在解析を進めている。自施設では感染制御室が，検査の結果が判明した段階ですみやかに現場へ感染対策を指示すると共に，患者の臨床像を確認して MN 基準による重症度判定を行い，CDI の適正な治療戦略を提案する診療支援を行っている。

さまざまな基礎疾患を併せもつ高齢 CDI 患者が少なくない本邦では，再発・再燃例の治療に難渋することが多く，医療費の増大につながっている[17]。最近，再発例の治療薬として新たに 2 つの薬剤が上市された。先にあげた FDX は，RNA ポリメラーゼ阻害作用を有するマクロサイクリック系経口抗菌薬で，抗菌スペクトラムが狭域なため，服用による腸内細菌叢の撹乱が少ない上に，芽胞形成，毒素産生を共に抑制することにより高い再発抑制効果が示されている[18]。また，*C. difficile* の toxin B に対するヒトモノクローナル中和抗体製剤ベズロトクスマブは，海外のみならず，日本人を対象とした臨床試験においても良好な再発抑制効果が示されている[19]。この薬剤は，免疫不全状態，重症の CDI，強毒株（RT 027，RT 078，RT 244），過去 3 回以上の既往歴，その他の理由により重症化または再発のリスクが高いと判断できる場合など，重症化または再発のリスクが高い CDI 患者が治療対象となる。

このほかに，本邦では未承認であるが海外で承

認あるいは開発中の抗菌薬として，tigecycline, rifaximin, nitazoxanide, cadazolid, ramoplanin, ridinilazole などが，また抗菌薬以外の治療・予防薬としてプロバイオティクスや毒素吸着薬，ウシ型抗体薬やファージ療法などが検討されている[20]。

糞便微生物叢移植治療（FMT），いわゆる糞便移植療法については，海外での再発抑制に関するきわめて良好な成績が報告され[21]，提供された糞便を必要時に使用できるよう，凍結保存する糞便バンクも設立されている。本邦でも先進医療として，2020 年秋から再発性 CDI に対する FMT の有効性，安全性を検討する多施設共同研究が始まっている。ただし診療ガイドラインでは，死亡例など重篤な有害事象が報告されていること，有害事象の発生頻度が明らかでないこと，新たな治療のため，長期的な安全性の評価ができていないことなどから，現時点で有効性のみをもって本治療法を推奨することはできないとしている。

CDI の発症，悪化を予防するため，toxin A, toxin B の中和抗体産生を目標としたトキソイドワクチンが，Sanofi Pasteur 社，Pfizer 社，Valneva 社などで開発され良好な成績を示している[22]~[24]。さらに，*C. difficile* の消化管内への定着を防ぐため，細胞表面分子を標的としたワクチンの開発も進められている[25]。

Ⅳ．感染管理

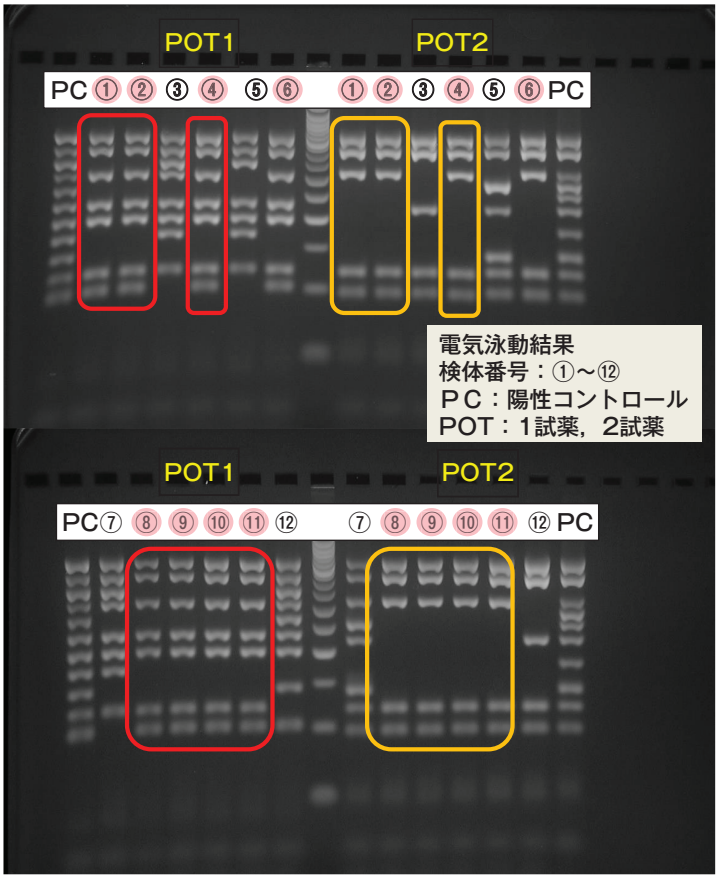
CDI の発症を抑制することと，*C. difficile* の水平伝搬を阻止することが，CDI の感染管理の両輪である。CDI の発症リスクが高いとされる広域スペクトラムや抗嫌気性菌活性を有する抗菌薬，宿主のリスク因子となるプロトンポンプ阻害薬，H_2 受容体拮抗薬などの使用を適正化することが，CDI の発症リスク軽減につながる。特に CDI の既往を有する患者は再発しやすいため，薬剤の選択には注意が必要である。抗菌薬の数，投与量，投与期間が増えるほど CDI のリスクが増加するため，抗菌薬の投与頻度や投与期間ができるだけ最小限となるように努める。これらには抗菌薬適正使用支援チーム（Antimicrobial Stewardship Team：AST）による発生リスク軽減のための活動と，感染管理チーム（Infection Control Team：ICT）による院内伝搬を抑止するための活動が重要な役割を果たす。

自施設では，一般的な AST 活動に加え，先に述べたような重症度判定に基づく CDI の診療支援を，さらに同一集団で複数の患者から *C. difficile* が検出され，水平伝播の可能性がある場合には，ICT 活動の科学的根拠として PCR-based ORF typing（POT）法による型別解析を行っている。CDI のアウトブレイク事例への改善支援を行った際に，自施設で実施した解析結果を参考までに例示する（**図２**）。

C. difficile は，アルコール系消毒薬に抵抗性を示し，直接的，間接的な接触により感染が伝搬することから，CDI 患者は可能な限り個室に隔離し，石鹸と流水による手指衛生の徹底と，手袋とガウンまたはエプロンなどの個人防護具の装着による接触予防策をとる必要がある。個室の運用に限りがある場合には，便失禁がみられる患者や排泄介助が必要な患者から優先的に個室隔離し，多数の患者が発生した場合は CDI 患者同士をコホートする。ただし，コホートされた患者は非コホート患者に比べ重度の CDI を発症し，再発率が高いとの報告もみられており，コホート隔離をする場合には徹底した患者動線の管理が必要である。

CDI 患者の下痢・泥状便が持続しているあいだは隔離・接触予防策を継続するが，下痢症状が消失したあとも便中に *C. difficile* を排出し，環境を汚染させ続ける可能性があるため，下痢が治まってから少なくとも 48 時間は接触予防策を継続することが望ましい。CDI の発生率が高い施設・部署では，CDI の症状が消失したあとも退院まで接触予防策を継続するなど，平時とアウトブレイク時の対応を分けて考える[26]。

芽胞は，患者が収容された環境やケアに使用した器具に *C. difficile* の芽胞が残存していると，水平伝播のリザーバーとなる。多くのガイドラインが，CDI の患者が退室したあとの病室の環境表面の消毒に，少なくとも 1,000ppm 以上の次亜塩素酸ナトリウム液などを用いた清拭を推奨しており，*C. difficile* に汚染された可能性のある場所には，



菌株番号	POT型
①	691-387
②	691-387
③	954-275
④	691-387
⑤	826-343
⑥	691-387
⑦	954-439
⑧	691-387
⑨	691-387
⑩	691-387
⑪	691-387
⑫	1013-275

※ 赤字は同一型

図2　POT 法の例

（筆者作成）

特に 5,000ppm 以上の塩素含有洗浄剤を 10 分以上使用することを推奨しているガイドラインもみられる。ただし，広範囲および高濃度の次亜塩素酸ナトリウムの使用は，人体への影響や材質の劣化等の面から好ましくなく，手指消毒や日常的な環境消毒への使用は避けるべきである。近年登場した複合型塩素系除菌・洗浄剤ルビスタ®（RST）は，塩素臭や金属・プラスチックへの影響も少ないため使用しやすく，*C. difficile* の感染率を減少させたとの報告もある[27]。

患者退出後の病室は，すみやかに清掃と徹底的な消毒を行う。近年，病室の環境消毒に，過酸化水素蒸気（HPV）[28]や UV-C[29]，PX-UV[30]などの紫外線照射が試行され（**図3**），有効な除菌効果が報告されてきている。CDI のアウトブレイク時などには，次亜塩素酸ナトリウムによる環境清拭に加え，これら非接触方式の清掃技術を導入することにより，より効率的かつ効果的な環境の消毒が可能になると思われる。 現在，日本環境感染学会による CDI の感染管理に関するガイドラインの作成が進行中である。

おわりに

本邦における CDI の診断，治療，感染管理に関する新たな展開について紹介した。超高齢社会となり，CDI のリスクが高まっている本邦の今後の展開として，医療者への教育･啓発を通し，CDI の認識を高めること，適切かつ迅速な診断と治療を遂行すること，抗菌薬の適正使用と感染予防策の質を向上させることが大切である。そして，本

図3　自施設での環境消毒の実施例
A：PX-UV 照射の準備，B：病室の HPV 噴霧消毒

（筆者提供）

邦の CDI の疫学情報がさらに蓄積され，これらに基づく日本固有の診断・治療・感染管理が整備されることを期待している。

利益相反

筆者は，アステラス製薬株式会社，MSD 株式会社，杏林製薬株式会社において，利益相反を有している。

文　献

1) 朝岡みなみほか：話題のくすり ベズロトキスマブ．日本病院薬剤師会雑誌 2018；**54**（7）：878-881.
2) Lessa FC, et al：Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. New Eng J Med 2015；**372**：825-834.
3) Songer JG, et al：*Clostridium difficile* in retail meat products, USA, 2007. Emerg Infect 2009；**15**（5）：819-821.
4) Koene MG, et al：*Clostridium difficile* in Dutch animals：their presence, characteristics and similarities with human isolates. Clin Microbiol Infect. 2012；**18**：778-784.
5) Rabold D, et al：The zoonotic potential of *Clostridium difficile* from small companion animals and their owners. PLoS One 2018；**13**（2）：e0193411.
6) Magill SS, et al：Changes in prevalence of health care-associated infections in U.S. hospitals. New Engl J Med 2018；**379**（18）：1732-1744.
7) Pépin J, et al：*Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003：a changing pattern of disease severity. CMAJ 2004；**171**（5）：466-472.
8) Warmy M, et al：Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet 2005；**366**：1079-1084.
9) 森伸晃：クロストリジウム・ディフィシル感染症の疫学．化学療法の領域 2015；**31**（1）：26-31.
10) Tanaka Y, et al：Equol inhibits growth and spore formation of *Clostridioides difficile*. J Appl Microbiol 2019；**127**：932-940.
11) Riley TV, et al：The Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in Japan：a systematic review. Infect Dis Ther 2018；**7**（1）：39-70.
12) Kato H, et al：*Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* infection burden in Japan：A multicenter prospective study. 2019；**60**：102011.
13) 日本化学療法学会・日本感染症学会：*Clostridioides*

（*Clostridium*）*difficile*感染診療ガイドライン．*Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* 感染診療ガイドライン作成委員会編．東京．2018.
14) Novak-Weekley SM, et al：*Clostridium difficile* testing in the clinical laboratory by use of multiple testing algorithms. J Clin Microbiol 2010；**48**（3）：889–893.
15) 三鴨廣繁ほか：*Clostridium difficile* 感染症（CDI）に関する重症度判定基準の試み．嫌気性菌感染症誌 2017；**47**：41-42.
16) Zar FA, et.al：A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect 2007；**45**（3）：302-307.
17) Kunishima H, et al：Healthcare burden of recurrent *Clostridioides difficile* infection in Japan：a retrospective database study. J Infect Chemother 2018；**24**（11）:892-901.
18) Louie TJ, et al：Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2011；**364**（5）：422-431.
19) Mikamo H, et al：The effect of bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection（CDI）in Japanese patients. J Infect Chemother 2018；**24**（2）：123-129.
20) 館田一博：*Clostridioides difficile* 感染症に対する新たな治療戦略．日内会誌 2019；**108**（7）：1469-1474.
21) Giau VV, et al：Recent advances in the treatment of C. *difficile* using biotherapeutic agents. Infect Drug Resist 2019；**12**：1597–1615.
22) 松岡治ほか：日本人成人を対象とした*Clostridium difficile* トキソイドワクチンの安全性と免疫原性．日本化学療法学会雑誌 2017；**65**（2）：183-191.
23) Inoue M, et al：A phase 1 randomized study assessing safety and immunogenicity of two 3-dose regimens of a *Clostridium difficile* vaccine in healthy older Japanese adults. Vaccine 2019；**37**：2600-2601.
24) Bézay N, et al：Safety, immunogenicity and dose response of VLA84, a new vaccine candidate against *Clostridium difficile*, in healthy volunteers. Vaccine 2016；**34**（23）：2585-2592.
25) Broecker F et al.：Multivalent display of minimal *Clostridium difficile* glycan epitopes mimics antigenic properties of larger glycans. Nat Commun 2016；**7**：11224.
26) Dubberke ER, et al.：Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals：2014 update. Infect Control and Hosp Epidemiol 2014；**35**（6）：628-645.
27) 今井清隆ほか：クロストリジウム・ディフィシル感染症へのペルオキソ一硫酸水素カリウム配合除菌・洗浄剤の感染防止効果に関する評価．医療薬学 2017；**43**（5）：279–284.
28) Doan L, et al. Clinical and cost effectiveness of eight disinfection methods for terminal disinfection of hospital isolation rooms contaminated with *Clostridium difficile* 027. J Hosp Infect 2012；**82**（2）：114-121.
29) Rutala WA, et al. Room decontamination with UV radiation. Infect Control Hosp Epidemiol 2010；**31**（10）:1025–1029.
30) Sampathkumar P, et al：A trial of pulsed xenon ultraviolet disinfection to reduce *Clostridioides difficile* infection. Am J Infect Control 2019；**47**（4）:406-408.