

Clostridioides (Clostridium) difficile 感染症

クロストリディオイデス(クロストリジウム)ディフィシル [以下 *C. difficile*] は医療関連感染の原因菌として最も多くみられる嫌気性菌です。*C. difficile* による感染症 [以下 CDI] は下痢を主症状として、特に抗菌薬使用時に発症します。再発や難治化することもあり、重症化すると死に至るケースもあります。また、当院採用薬ではありませんが2017年12月に初めての CDI 予防薬(バズロトクスマブ)、2018年10月に新しい CDI 治療薬(フィダキソマイシン)が発売されたこともあり、CDI 診療は感染症・化学療法の領域で注目されています。このようななか、2018年10月に日本化学療法学会と日本感染症学会より合同で『*Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療ガイドライン』の初版が発表されました。そこで、今回『*Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療ガイドライン』を中心に CDI について知見を得たので以下の通りまとめました。

CDI の病態

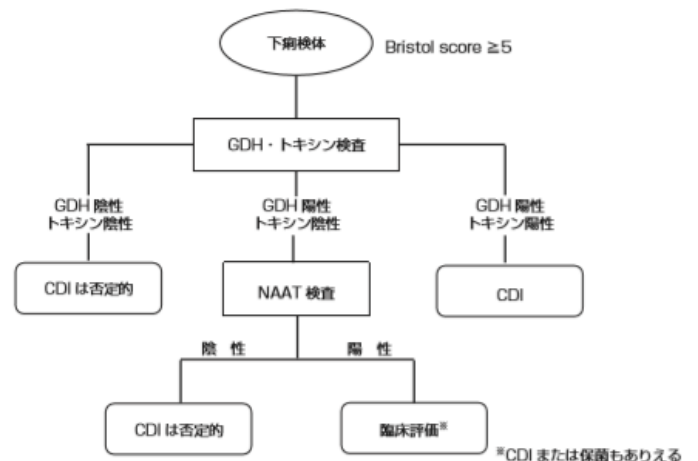
CDI による感染症のほとんどは腸炎であり、下痢を主症状とするほか、時に腹痛や発熱を伴います。腸管内腔の所見として、偽膜や出血が観察されることがあり、まれに腸管穿孔、中毒性巨大結腸症、麻痺性イレウスを伴うことがあります。CDI の発症には腸管への *C. difficile* の侵入が第一段階で、一般的には CDI 患者との接触、医療機関の利用、無症候性キャリアとの接触が主な伝播経路です。無症候性キャリアの中には、乳幼児の腸管への定着も含まれます。その他、*C. difficile* は河川、海水、土壌などの環境中にも存在する以外に、愛玩動物や家畜の腸管にも定着が確認されています。*C. difficile* は、手指等を介してこれらの環境から経口的に摂取されます。CDI の発症には、トキシン産生株であることが大前提で、さらに腸内細菌叢を攪乱するような抗菌薬や医療行為への曝露、宿主の抗体産生を含む免疫状態が関係します。CDI に感受性が低い宿主では *C. difficile* は排除されるか腸管内に無症候性に定着します。

CDI の診断

CDI は微生物検査の結果だけでは診断することは難しく、臨床的な状況を踏まえる必要があります。

C. difficile は腸管に定着していることがあるので、CDI と診断するためには下痢症状が伴うことが必須です。しかし、下痢の判断は評価者の主観によるばらつきが出やすいため、ブリストル便形状スケールタイプ5以上を CDI の検査対象とします。まず、糞便検体を用いたイムノクロマト法での GDH 及び毒素(トキシン)の検出が標準的に行われます。GDH はすべての *C. difficile* で産生される酵素であり、トキシン産生株・非産生株共に陽性となるため特異性は低いです。しかし、一般的に GDH の感度はある程度高いことが知られており、GDH 陽性・トキシン陽性は CDI、GDH 陰性・トキシン陰性の場合 CDI は否定的となります。一方、糞便検体におけるトキシン検査の感度が低いことから、GDH 陽性・トキシン陰性の結果では、トキシン産生株・非産生株を区別することができません。その場合、*C. difficile* 毒素遺伝子検査である NAAT 検査を行うことにより、トキシン産生であれば病態とともに CDI を判断し、トキシン非産生であれば CDI は否定的で抗 *C. difficile* 薬は不要であり、下痢として他の原因を考慮することになります。

表1. 通常診療における *C. difficile* 検査のフローチャート



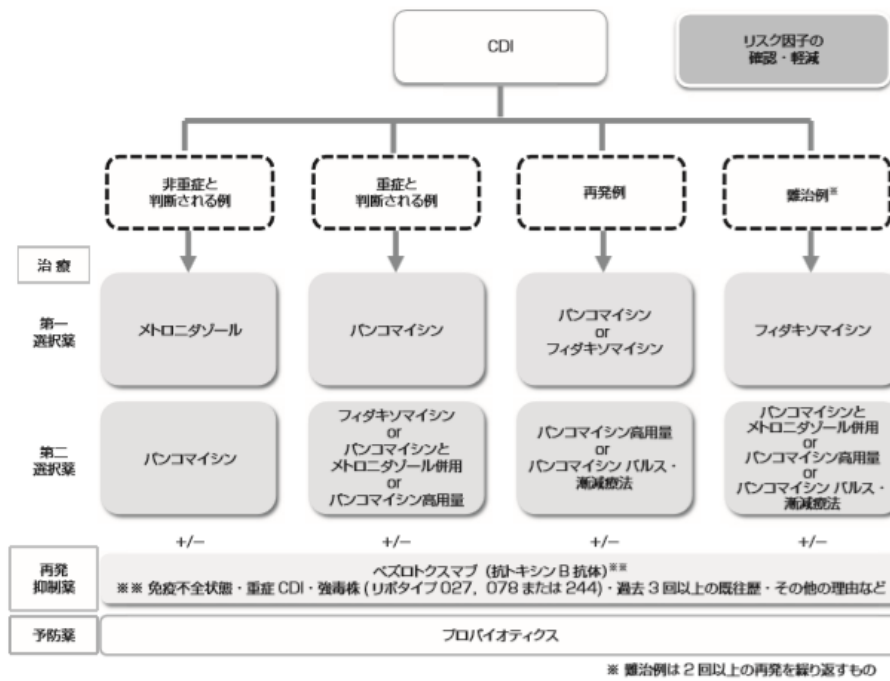
CDI の治療

C. difficile 腸炎の場合、原因として疑われてい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 の改善が見られない場合には *C. difficile* に対する標的治療薬を行います。表2、表3のように、初発の非重症例ではメトロニダゾール(フラジール内服錠;以下 MNZ)、重症例ではバンコマイシン(バンコマイシン散;以下 VCM)が推奨されています。MNZ と VCM の有効性の違いを明らかにするためにメタ解析が行われており、VCM は MNZ に対して臨床効果、再発率、副作用発現率において有意差はありませんでした。2 剤の使い分けの理由として、非重症例と重症例に分けて臨床効果のサブグループ解析が行われた結果、重症例において VCM は MNZ に対して有意差がありました。非重症例では両者の有効性に有意な差はみられず、VCM 投与の場合 VCM 耐性腸球菌発現増加につながる可能性があること、MNZ の方が VCM より薬価が安いことなどより MNZ が推奨されています。当院採用薬ではありませんが 2018 年に発売されたフィダキソマイシンは再発リスクの高い例と難治例において初期治療薬として推奨されています。プロバイオティクスは「宿主に有益な作用をもたらす生きた微生物」と定義される製剤です。プロバイオティクス製剤は CDI の単独治療としては推奨されませんが、抗 *C. difficile* 薬の併用薬としてはエビデンスが十分ではないものの CDI の症状の軽減に期待されています。

表2. 初発(非重症、重症)、再発時におけるメトロニダゾールとバンコマイシンの推奨

		推奨	推奨の強さ (確実性)
初 発	非重症と判断 した場合	・メトロニダゾールを1回 500 mg 1日 3回 10日間経口投与または点滴静注する。	実施することを強く推奨する (A)
		・メトロニダゾールに対するアレルギーや副作用によりメトロニダゾールが使用できない場合、妊婦や授乳婦の場合は、バンコマイシンを1回 125 mg 1日 4回 10日間経口投与する。	実施することを強く推奨する (A)
	重症と判断し た場合	・バンコマイシンを1回 125 mg 1日 4回 10日間経口投与する。	実施することを強く推奨する (A)
		・バンコマイシンに対するアレルギーや副作用よりバンコマイシンが使用できない場合は、メトロニダゾールを1回 500 mg 1日 3回 10日間経口投与または点滴静注する。	実施することを弱く推奨する(B)
再 発	—	・バンコマイシン 1回 125 mg 1日 4回投与で効果が得られない場合、ショック、低血圧、中毒性巨大結腸症、麻痺性イレウスの場合は、バンコマイシンを1回 500 mg 1日 4回 10日間投与もしくは1回 500 mg/100ml 生理食塩液 1日 4回 10日間経腸投与を考慮する。	実施することを弱く推奨する(C)
		・バンコマイシンの投与により効果が認められない場合、メトロニダゾールの併用を考慮する。	実施することを弱く推奨する(C)
		・バンコマイシンを1回 125 mg 1日 4回 10～14日間経口投与する。	実施することを弱く推奨する(B)
		・バンコマイシン 1回 125 mg 1日 4回投与で効果が得られない場合、ショック、低血圧、中毒性巨大結腸症、麻痺性イレウスの場合は、バンコマイシンを1回 500 mg 1日 4回 10～14日間投与もしくは1回 500 mg/100ml 生理食塩液 1日 4回 10～14日間経腸投与を考慮する。	実施することを弱く推奨する(C)
		・再発が何度も続く場合、バンコマイシンのパルス・漸減療法を考慮する。	実施することを弱く推奨する(C)

表 3. CDI 治療のフローチャート



CDI に対する感染予防策

C. difficile は糞便に多く含まれており、主な伝搬経路は糞便の経口投与を含めた接触感染です。CDI 患者及び CDI が疑われる患者は可能な限り個室に隔離し、手指衛生の徹底と手袋とガウンまたはエプロンなどの个人防护具の装着による接触予防策を取ります。個室隔離が困難な場合には CDI 患者同士をコホートします。患者の部屋に入室する際には、医療従事者のみならず訪問者にも手指衛生と个人防护具の着用を徹底させます。CDI 患者のケアをしている医療従事者の手指は *C. difficile* で汚染されていることが報告されており、手指衛生を遵守することは最も重要な感染対策のひとつです。芽胞形成状態の *C. difficile* はアルコールに対し非常に強い抵抗性を示すため、アルコール含有製剤による手指衛生より石鹸と水による手指衛生の方がより効果的とされています。隔離・接触予防策は CDI 患者の下痢が消退するまでの期間は実施する必要があります。可能であれば下痢症状が消退した後も少なくとも 48 時間は接触予防策を継続することが望ましいとされています。

C. difficile の芽胞は患者が収容された環境やケアで使用した器具を汚染し、これらは *C. difficile* の伝搬のリザーバーになります。塩素含有の洗浄剤を用いて CDI の感染率の高い病棟の環境汚染を減少させることにより CDI の発生率を低下させたとの報告があります。推奨されている次亜塩素酸ナトリウムの濃度と使用対象を表 4 に示します。消化管内視鏡の消毒には過酢酸やグルタラル、フタラルなどの高水準消毒薬を用います。

病室の環境消毒は、過酸化水素蒸気、1,000ppm の塩素発生剤、過酢酸ワイプの 3 種類の消毒が有効とされています。

表 4. 次亜塩素酸ナトリウムの濃度と使用対象

使用濃度	消毒対象	備考
1,000ppm	汚染したリネン・器材 便器	洗浄後に 30 分以上浸漬 浸漬が困難なものは洗浄後に清拭
	汚染した環境	清拭 錆びやすい材質のものは清拭後水拭き
5,000~10,000ppm	排泄物	含浸した布などで汚れを拭き取り