



2016年4月27日放送

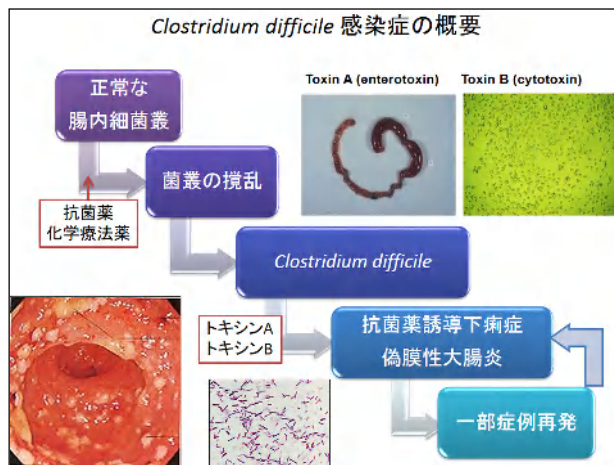
## 「Clostridium difficile 感染症の基礎と臨床

～抗体療法とワクチンも含めて～

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

*Clostridium difficile*は芽胞を有するグラム陰性桿菌であり、健常日本人の8～12%程度に検出され、抗菌薬投与などによる腸内細菌叢の破綻に伴って多くの場合は腸炎を発症させることが知られています。また、*C. difficile*は芽胞を有するため、医療関連感染症の代表的な原因微生物の一つとしても重要です。最近では、医療関連施設内ではなく市中においても *C. difficile*が検出されるようになってきました。” Pubmed” で検索すると *C. difficile*感染症は、1925年に報告されて以降、1980年代に1年に100報程度、以降は年々増加傾向にあり、2014～2015年になると1年に1,000報程度の論文報告があるようになってきました。これらの *C. difficile*に関する論文は、疫学、リスク、病原性、診断、治療、感染対策などに大別することができます。



**Clostridium difficile感染症  
症例数と発生率(米国、2011年)**

	市中		院内	
	推定症例数 (n)	発生率 (n/100,000person)	推定症例数 (n)	発生率 (n/100,000person)
1-17歳	12,500 (10,000-15,000)	17.9 (14.1-21.4)	4400 (3200-5800)	6.3 (4.6-8.3)
18-44歳	35,600 (26,000-39,200)	28.7 (22.9-34.5)	20,800 (16,700-24,800)	18.3 (14.7-21.9)
45-64歳	54100 (45,600-62,600)	65.4 (55.1-75.6)	68,800 (61,000-76,600)	83.1 (73.7-92.5)
≥65歳	60,500 (51,300-69,200)	146.2 (124.0-167.2)	193,300 (183,300-215,300)	481.5 (442.8-520.1)

Lessa FC, et al. N Engl J Med. 2015;372(9):825-834

## 疫学/リスク/病原性

*C. difficile*の疫学に関しては、2000年以降報告が増加し、いわゆる強毒株として知られているBI/NAP1/027株の北米でのアウトブレイクを契機として注目度が高まってきました。欧米ではガイドラインの発表だけではなく、抗菌薬適正使用プログラムや感染管理の徹底などの対策がとられているにもかかわらず、世界的に*C. difficile*感染症は増加傾向にあります。英国では2歳未満の小児は報告対象から外されていますが、小児分離例の報告もないわけではありません。

*C. difficile*感染のリスク因子に関しては、高齢者、抗菌薬投与、プロトンポンプインヒビター投与など多くの因子が挙げられていますが、分離される*C. difficile*株

の病原性によって病態は異なる可能性があります。*C. difficile*が産生する代表的な毒素としてはトキシンAとトキシンBが知られています。トキシンAは*tcdA*遺伝子によりコードされる腸管毒であり、トキシンBは*tcdB*遺伝子によりコードされる細胞毒であることがわかっています。近年、*C. difficile*が産生する第3のトキシンとして*cdtB*遺伝子によりコードされるbinary toxinの存在が明らかにされていますが、binary toxin産生株では、トキシンAおよびトキシンBの産生量も増加し、临床上、症状が重篤化する可能性があるとしてされています。しかし、Binary toxinの病原性の意義は、まだ不明な点が多く、重症*C. difficile*感染症に関係あるかどうかについては議論が分かれているところで、今後の研究成果が待たれるところです。我々も当大学で分離されたbinary toxin産生*C. difficile*株について基礎的および臨床的検討を行ったところ、*tcdA*、*tcdB*、*cdtB*の発現量と細胞毒性は相関を示し

産生されるトキシン	コード遺伝子	特徴
toxin A	<i>cdtA</i>	腸管毒
toxin B	<i>cdtB</i>	細胞毒
binary toxin		

クロストリジウム・ディフィシル感染症 発症リスク因子	
カテゴリー	因子
1. 腸管内細菌叢・免疫の擾乱	抗菌薬(特にキノロン系薬、第3世代セフェム系のセファロスポリン系薬、セファマイシン系薬、クリンダマイシンなど)
	プロトンポンプ阻害薬・H2ブロッカー投与
	化学療法
	ステロイド投与
2. 環境要因	放射線療法
	長期入院例や長期療養型施設入所者
3. 宿主要因	可能性として: 食事、ペット、家畜
	65歳を超える年齢
	複数の基礎疾患
	周産期の母児
	炎症性腸疾患
	ヒト免疫不全ウイルス(HIV: Human Immunodeficiency Virus)感染
	透析患者

Bobo LD, et al. Chest 140: 1643-1653, 2011

リボタイプ027, 078と病原性	
関係なし	Walk ST, et al. Clin Infect Dis 2012; 55: 1661-1668.
Cross sectional study of 34 (11%) severe cases from among 310 independent cases; 15 covariates evaluated	
027 & 078 NOT associated with Severity	
Severity:	027/078 0.516
	WBC (>12k or < 4k) 0.35
	Albumin 0.18
Validated by 433 independent CDI cases	
関係あり	Walker, AS et al. Clin Infect Dis 2013; 56: 1589-1600.
2,745 consecutive EIA + stool samples	
STRONG association between type (esp. 078 (clade V) and Mortality (30-40% clade specific mortality differences)	

ませんでした。また、*tcdA*、*tcdB*、*cdtB* の発現量および細胞毒性と臨床的重症度評価も相関を示しませんでした。

## 診 断

*C. difficile* 感染症の診断は、臨床現場では糞便を用いた直接毒素検査が主流となっています。毒素検査の中では、PCR 法による検査の感度は90%以上ですが、臨床現場で頻用されている酵素免疫測定法では60~70%の感度であることが問題となっています。最近では *C. difficile* に共通の抗原であるグルタミン酸脱水素酵

Clostridium difficile検査			
検査	検出対象	感度	特異度
分離培養法 <sup>1)</sup>	<i>C. difficile</i>	93-100%	-
トキシンA・B <sup>2)</sup>	トキシンA・B抗原	75-90%	83-98%
GDH検出法 <sup>3)</sup>	GDH	>90%	>90%
トキシン遺伝子	<i>tcdA</i> 、 <i>tcdB</i> 、PaLoc	77-100% <sup>*</sup>	93-100% <sup>*</sup>

\* 各種キットによって感度・特異度は異なる  
 1) Shanholtzer CJ, et al. J Clin Microbiol 30: 1837-0, 1992  
 2) Planche T, et al. Lancet Infect Dis 8: 777-84, 2008  
 3) Shetty N, et al. J Hosp Infect 77:1-6, 2011

素 (GDH) を酵素免疫測定法によりスクリーニングし、さらにトキシン A およびトキシン B の両方も検出するという迅速イムノクロマトグラフィ法が汎用されていると思います。培養検査に関しては、医療経済的には推奨される検査法ではありませんが、実施する場合には、サイクロセリン・セフォキシチン・マニトール寒天培地 (いわゆる CCMA 培地) やサイクロセリン・セフォキシチン・フルクトース寒天培地 (いわゆる CCFA 培地) といった選択培地を用いて嫌気培養を行います。48 時間の嫌気培養で、アメーバ状の黄色集落を形成し、馬小屋臭と表現される独特の臭気を放ちます。ヒトにおいては、1g あたり  $10^5 \sim 10^8$  の菌量で症状を発現させることが多いとされています。

## 治 療

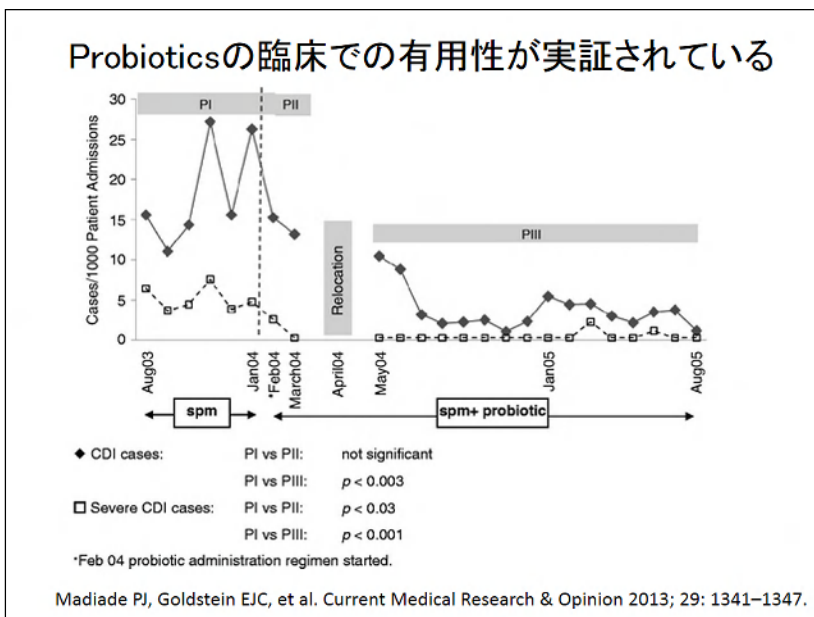
*C. difficile* 感染症の治療に関しては、診断がつく前の段階での *C. difficile* に対する抗菌化学療法は勧められません。抗菌薬等が投与されている場合には、可能な限り原因となり得る抗菌薬を中止することが原則です。欧米における各種ガイドラインでは、初発例で軽症から中等症であればメトロニダゾール、以前に *C. difficile* 感染の既往が確認されている場合または初発例で重症ではバンコマイシンが選択されます。経口あるいは注

Clostridium difficile腸炎の治療に関する 米国医療疫学学会 (SHEA) と米国感染症学会 (IDSA) の勧告			
臨床的定義	裏付けとなる臨床データ	推奨される治療法	勧告の強さ <sup>1</sup>
初回発症、軽症または中等症	白血球数 $\leq 15,000$ 個/ $\mu$ L の白血球増加症かつ血清クレアチニン値 $<$ 発病前の値の1.5倍	メトロニダゾール500mg 1日3回経口投与、10~14日間	A-I
初回発症、重症	白血球数 $\geq 15,000$ 個/ $\mu$ L の白血球増加症かつ血清クレアチニン値 $\geq$ 発病前の値の1.5倍	バンコマイシン125mg 1日4回経口投与、10~14日間	B-I
初回発症、重症、複雑性	血圧低下またはショック、イレウス、巨大結腸	バンコマイシン500mg 1日4回経口または経鼻胃管投与、メトロニダゾール500mg 8時間ごとに静注。完全なイレウスの場合は、バンコマイシン直腸注入の追加を検討する	C-III
初回再発		初回発症時と同様	A-II
2回目再発		漸減および/またはパルス投与法によりバンコマイシン	B-III

Cohen SH, et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(5):431-455.

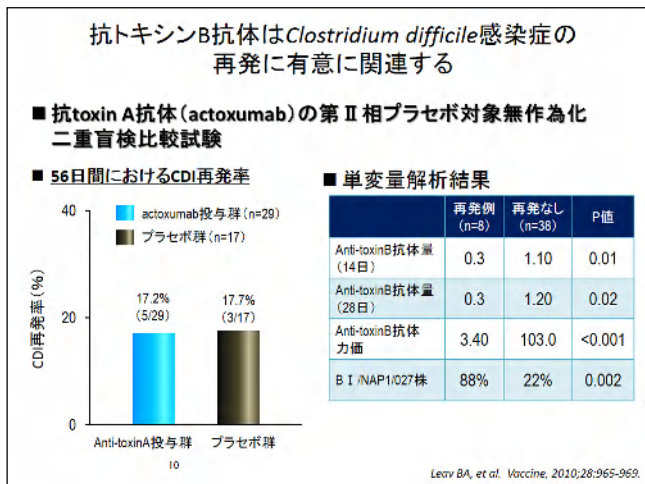
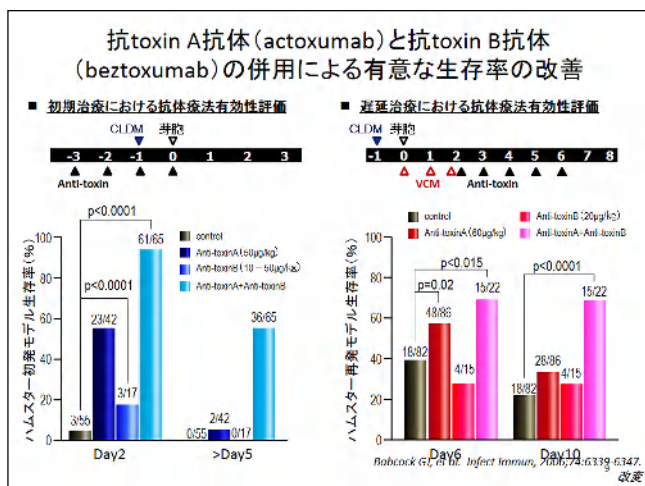


射用メトロニダゾールに加えて、新規薬剤としての fidaxomicin、cadazolid など開発中の新規抗菌薬も多く存在します。プロバイオティクス療法に関しては、その有効性の判断が分かれるところですが、米国の Goldstein らは、*C. difficile* 感染症の治療において全病院的にプロバイオティクス療法を導入したところ *C. difficile* 感染症の全体数、重症例、再発例が減少したという報告も行っています。また、最近になって、究極のプロバイオティクス療法とも考えられる糞便移植療法も注目されています。

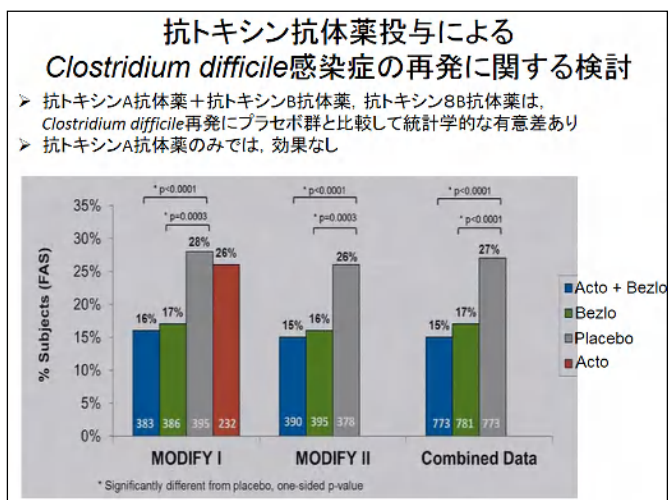


### 抗体療法とワクチン

さらに、最近では、*C. difficile* 感染症の予防としての抗体療法やワクチンも注目されています。現在臨床開発中の抗体療法は、トキシンAおよびトキシンBのモノクローナル抗体を利用した薬剤となっています。これまでの臨床試験結果から、抗トキシンA抗体(アクトキシマブ)と抗トキシンB抗体(ベズトキシマブ)の併用による有意な生存率の改善が得られています。また、抗トキシンB抗体は *C. difficile* 感染症の再発に有意に関連することも明らかになっています。国際共同治験として実施された抗トキシンA抗体



10mg/kg 単独投与群、抗トキシン B 抗体 10mg/kg 単独投与群、抗トキシン A 抗体と抗トキシン B 抗体併用投与群、プラセボ投与群による無作為化・二重盲検・プラセボ対照比較試験の最新のデータによると、抗トキシン A 抗体薬と抗トキシン B 抗体薬併用投与群および抗トキシン B 抗体薬単独投与群では、*C. difficile* 感染症の再発率は、プラセボ群と比較して有意に減少したが、抗トキシン A 抗体薬単独投与群では再発防止効果が認められなかったと報告されています。



ワクチンに関しては、サノフィ社のワクチンが既に臨床試験中であり、ファイザー社も臨床試験に備えて準備を進めています。

## 感染対策

*C. difficile* 感染の施設内伝播を起こさないようにするためには、標準予防策に加えて徹底した接触予防策が重要になります。そのため *C. difficile* 感染患者を原則として隔離することも重要ですが、個室数が限られている日本の病院では全患者を隔離できないケースも多いと推定されます。したがって、*C.*

### *Clostridium difficile* 感染対策 (国公立大学附属病院感染対策協議会)

#### 感染制御(手指衛生と接触予防策)

- ① *Clostridium difficile* 感染者 (CDI) 患者の部屋に入室する際に、医療従事者や訪問者は手袋 (AI) とガウンまたはエプロン (AII) を着用する。
- ② 手指衛生の実践を徹底する (AII)。
- ③ アウトブレイクや *C. difficile* の感染率が増加している施設では、CDI 患者へのケアや接触した後は石けん(または抗菌石けん)と流水による手洗いを行うとともに、訪問者へも指導する (BIII)。
- ④ CDI 患者には接触予防策を適用した個室を提供する (BIII)。個室が利用できない場合には患者をコホーティングし、各患者に対し専用便器を使用する (CIII)。
- ⑤ CDI 患者の下痢が持続している間は接触予防策を継続する (CIII)。
- ⑥ 感染制御を目的とした定期的な無症候性キャリア (患者または医療従事者) の同定は推奨されない (AIII)。またこのような患者に対する治療は有効ではない (BI)。

#### 環境管理

- ① 直腸用電子体温計をディスポーザブルの体温計へ代替するなど、環境における *C. difficile* の汚染源を同定し取り除くことにより、CDI の発生頻度が減少する (BII)。
- ② CDI の発生率が高いエリアの環境の汚染に対し、塩素含有の洗浄剤または他の殺芽胞剤剤を使用する (BII)。
- ③ *C. difficile* を想定した定期的な環境調査は推奨されない (CIII)。

#### 抗菌薬使用制限

- ① 抗菌薬の投与頻度や投与期間、特定の抗菌薬の使用を制限する (AII)。
- ② 使用制限の対象とする抗菌薬として、セファロスポリン系薬やキノロン系薬、クリンダマイシンの使用制限は術後の予防投与を除いて極めて有用である (CIII)。

国公立大学附属病院感染対策協議会：3. 病原体別ガイドライン (6) クロストリジウム・ディフィシル感染症

国公立大学附属病院感染対策協議会病院感染対策ガイドライン(医科) (改訂第4版)、平成26年2月13日、pp90-96

*difficile* 感染症の予防においては、手袋着用と手指衛生を確実に実施することが重要です。手指衛生においては、一般に用いられるアルコール、クローロヘキシジンなどは殺芽胞性を有していないため *C. difficile* のような芽胞形成菌には無効です。これを理解した上で、*C. difficile* 感染対策においては、石けんと流水、あるいは石けんと消毒薬などによって、物理的に菌を除去し菌量を減らすことを意識することが重要です。

*C. difficile*感染症患者の環境周辺において注意すべき場所は、患者が入室中の部屋におけるベッド柵、オーバーヘッド、ドアノブ、ベッド近くの可動式便器、モニターなどの高頻度接触面などであり、日常清掃に加えて次亜塩素酸ナトリウムなどを用いた消毒を1日1回以上行うことも推奨されています。*C. difficile*感染患者の接触感染対策の解除については意見が分かれるところです。文献的には少なくとも無症候性となつてから48～72時間は必要とされていますが、*C. difficile*無症候性キャリアが存在すると皮膚や環境表面から本菌が分離される率は高いため、アウトブレイク時などでは症状が消失後もその患者が退院までは接触感染予防策を厳しく遵守する意義も高いと考えられています。