



2017年12月20日放送

「*Clostridium difficile* 感染症の重症度分類」

愛知医科大学病院 感染症科特任教授 山岸 由佳

はじめに

*Clostridium difficile*は無症候性キャリアも一定数存在しますが、一旦感染症を引き起こすとその病態は主に腸管感染症で、時にイレウスや巨大結腸症、死亡例などが報告されています。

*Clostridium difficile*感染症（以下、CDI とします）は通常下痢を伴いますが、その頻度は様々であり、さらに時に腹部症状に乏しい症例も散見されたり、発熱や腹痛なども伴う症例もあり、症状は実に多彩です。一般的にはイレウス症状などで下痢が乏しい症例や、巨大結腸症や腸管穿孔、CDI に起因する死亡などは CDI の中でも重症と解釈されますが、合併症を伴う CDI とも分類されます。現在重症 *Clostridium difficile* 感染症の統一された定義はなく、重症 CDI の定義あるいは重症 CDI のリスク評価項目はさまざまな論文報告や各国のガイドライン独自のものとなっています。

重症 CDI の基準

いくつか重症 CDI の基準をご紹介します。

Zar (ツァー) らはイリノイ大学の症例を検討し、バンコマイシンとメトロニダゾールの治療効果に関するランダム化比較試験において、年齢、体温、アルブミン、白血球数、偽膜性腸炎の有無、ICU 管理の必要性をスコアリングし、2点以上を重症と定義しました¹⁾。

また Neal (ニール) らはピッツバーグ大学における CDI 手術例から重症度を算出し、

重症度を決定する因子と定義 (イリノイ大学)

項目	基準	点数
年齢	>60歳	1
体温	>38.3℃	1
Alb	<2.5 mg/dL	1
WBC	>15,000/μL	1
偽膜性腸炎	あり	2
ICU管理	あり	2

上記の項目のうち2点未満は軽症、2点以上は重症

Zar FA, et al. Clin Infect Dis. 2007 Aug 1;45(3):302-7

免疫抑制プラス慢性疾患、腹部症状、アルブミン、体温、ICU 入室、CT 所見、白血球数、クレアチニン値、腹膜炎徴候、バゾプレッシン投与、人工呼吸管理、意識障害を項目として、スコアをそれぞれ 1~5 点と重みづけし、7 点以上を重症と定義しています²⁾。また、Miller (マイラー) らは CDI 治療に対する反応による重症度評価を提唱し、年齢、CDI 治療中の原因抗菌薬の 1 日以上継続の有無、体温、白血球数、アルブミン、クレアチニン値の各項目が 0-2 点で設定されています³⁾。

これらはそれぞれ各医療機関から提唱されたものですが、昨今は諸外国において CDI に関するガイドラインが提唱されています。各国の主要なガイドラインとして最初に発刊されたのが 2010 年に米国医療疫学学会および米国感染症学会から発刊されたガイドラインです⁴⁾。このガイドラインでは、白血球数の増加 ($>15,000/\mu\text{L}$) およびクレアチニン値の上昇 (\geq 基準値の 1.5 倍) を重症 CDI の基準としています⁴⁾。同じ米国からは 2013 年に米国消化器病学会によって CDI ガイドラインが発刊され、このガイドラインでは、低アルブミン血症 ($<3.0\text{g/dL}$) に加え、白血球数増多 ($>15,000/\mu\text{L}$) あるいは腹部圧痛の有無を重症の基準としています⁵⁾。同一国からのガイドラインの項目に変化がみられた背景として Fujitani らが検証した重症例と非重症例の比較で、低アルブミン血症が重症との関連性が最も高かった (オッズ比 13.69) ことが報告されたことも背景にあるとされています⁵⁾。その後も各国から CDI ガイドラインが発刊されていますが、2014 年に欧州臨床微生物感染症学会から発刊されたガイドラインでは、米国のシンプルな項目だてとは一線を画し、発熱 (中心体温 $>38.5^\circ\text{C}$)、悪寒戦慄 (体温上昇前のコントロール不能な震えや寒気)、不安定な循環動態 (敗血症性ショックの徴候を含む)、腹膜炎徴候 (腸管ぜん動運動音の低下)、イレウス徴候 (嘔吐、排便がない、など)、著明な白血球数増加 ($\geq 15,000/\mu$)、著明な左方移動 (桿状核球増加 $\geq 20\%$)、血清クレアチニン値の上昇 (\geq 基準値の 50%)、血清乳酸値の上昇、偽膜性大腸炎 (内視鏡所見)、大腸の拡張 (画像検査)、腸管壁の肥厚 (画像検査)、腸管周囲脂肪織濃度の上昇 (画像検査)、他の原因では説明のつかない腹水 (画像検査) のうち 1 項目以上を満たす場合を重症 CDI と定義しています⁶⁾。

また、2015 年に発刊された世界救急外科学会による CDI 重症度分類では、体温 ($>38.5^\circ\text{C}$)、白血球数 ($>15,000/\mu\text{L}$)、クレアチニン (急激な上昇)、アルブミン ($<2.5\text{g/dL}$) のうち 1 つ以上合致する場合に重症と診断する基準となっています⁷⁾。2016 年に発刊された豪州感染症学会の CDI 重症度基準では、画像検査所見を踏襲した欧州臨床微生物感染症学会ガイドラインのものと類似した基準となっていますが、悪寒戦慄、呼吸障害が入っていないこと、アルブミンのカットオフは世界救急外科学会と同じ 2.5g/dL であることが欧州臨床微生物感染症学会ガイドラインと異なっています⁸⁾。

重症度判定 MN 基準

日本からは第 47 回日本嫌気性菌感染症学会総会・学術集会で MN 基準が提唱されまし

た。具体的には、年齢、腹部膨満感もしくは下腹部痛、体温、1日あたりのブリストルスケール5以上を下痢とした場合の下痢の回数、白血球数、eGFR 値、血清アルブミン値、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）の各項目についてそれぞれ0～3点とし、4点以下が軽症、5～9点が中等症、10～13点が重症、14点以上が超重症と分類されます。

これは日本国内の学会レベルでは

Clostridium difficile感染症(CDI)の重症度判定基準 (CDI重症度判定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:ブリストルスケール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 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	-

三嶋廣繁、中村敦、第47回日本嫌気性菌感染症学会総会、一般演題10、2017年3月4日

CDIの重症度分類に関する初めての提唱ですが、先行研究および各国ガイドラインを参考に日本の現状を考量して作成された基準です⁹⁾。しかしながら、項目内容ならびにカットオフ値を決定するには日本国内において十分な症例数に基づいた検証が必要であることは言うまでもありません。そのような背景の中、今回自施設におけるCDIを対象に、28日死亡を予後不良として検証してみますと、先ほどの5つの各国ガイドラインでは2015年世界救急外科学会、2016年豪州感染症学会が、28日死亡例でより高い傾向でありました。また、世界的に頻用されているZarらの基準とMN基準を比較した場合、MN基準では判断項目数が増え、スコアリングシステムも若干煩雑にはなったものの、MN基準を用いてCDIを軽症・中等症と、重症・超重症の2群に分けた場合の検体検査提出後の28日死亡の予後予測についての感度は、Zar基準と比較して高い感度を示しました。

重症度の判断項目

個々の基準における重症度の判断項目をみてみますと、MN基準では項目に年齢がありますが、日本のCDIは65歳以上の割合が多く、8割以上を占める施設が大半であります¹⁰⁾。前述の5つの国際的ガイドラインにはいずれも年齢は項目に採用されていませんが、高齢であることはCDIのリスクでもあり³⁾、重症度基準に年齢を取り入れる場合は同様に年齢を項目に含んでいるATLASスコアのように年齢階級別に重みづけを変えることも有用である可能性があると思われ¹⁵⁾。

また、アルブミン値については代表的な各国の重症度判定項目に含まれていますが、カットオフ値は米国消化器病学会（2013年）、欧州臨床微生物感染症学会（2014年）は3.0g/dL、世界救急外科学会（2015年）、豪州感染症学会（2016年）は2.5g/dLが採用されています。MN基準では3.0g/dL以上、2.5以上3.0g/dL未満、2.0以上2.5g/dL未満、2.0g/dL未満の4段階となっていますが、今回の検証では死亡例2.0g/dLと有意に低値でありましたので、平均値を考慮すると、日本嫌気性菌感染症学会で提唱されたMN基準が推奨する2.5g/dL未満あるいは2.0g/dLという因子が有用である可能性があると思われまます。

おわりに

今回の自験例の調査では、対象期間中にCDIによる巨大結腸症やイレウス、腸管穿孔例が1例も認められなかったことから、重症度による生命予後を判定するための評価項目としてCDIを疑い検体検査を提出した後28日の時点での死亡としましたが、CDIが直接死因であった症例は1例も認められず、今回の検証が重症度判定の妥当性を検証するにあたって患者背景が不十分であったことは否めません。実際、重症CDIの疫学としてCDIに関連したICU入室、腸管切除、死亡の報告をみてみますと、カナダの報告ではICU入室19%、腸管切除術9%、死亡22%¹²⁾、オランダの報告ではICU入室4.3%、腸管切除2%、死亡7.5%¹³⁾、欧州34ヶ国調査ではICU入室1%、腸管切除0.7%、死亡22%¹⁴⁾と報告によってばらつきがあることがわかります。

今後、CDIに対して外科的治療が必要となった症例あるいはCDIが直接死因となった症例なども含めてMN基準の妥当性を評価していくことが期待されます。

参考文献

- 1) Zar FA, et al. Clin Infect Dis. 2007; 45(3): 302-7
- 2) Neal MD, et al. Ann Surg. 2011; 254(3): 423-7
- 3) Miller MK, et al. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. BMC Infect Dis. 2013; 13: 148
- 4) Cohen SH, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31(5): 431-55
- 5) Surawicz CM, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013; 108: 478-498

- 6) Debast SB, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect. 2014; Suppl 2: 1-26
- 7) Sartelli M , et al. WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg. 2015; 10: 38
- 8) Trubiano JA, Cheng AC, Korman TM, et al. Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of *Clostridium difficile* infection in adults and children in Australia and New Zealand. Intern Med J. 2016; 46: 479-493.
- 9) 三鴨廣繁、中村敦. 第47回日本嫌気性菌感染症学会総会 一般演題10、2017年3月4日. 日本嫌気性菌学会雑誌 2017; 47: 41-42
- 10) 山岸由佳、三鴨廣繁. 日本国内における *Clostridium difficile* 感染症の発生状況および治療実態. Jpn J Antibiot. 2015; 68: 345-358
- 11) Hirai Y, et al. Nosocomial *Clostridium difficile* Infection among Patients Over 90 Years Old. J Infect Dis Ther 2017; 5: 5 [Epub ahead of print]
- 12) Dial S, et al. CMAJ 2004 ; 171 : 33-38
- 13) Hensgens MPM. et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 30 587-93
- 14) Bauer M, et al. Lancet 2011; 377: 63-73