



2021年8月30日放送

「入院患者の下痢への対応、*Clostridioides difficile*を中心に」

国立病院機構東京医療センター 総合内科医長 森 伸晃

下痢の定義

まず初めに今回のメインテーマであります下痢の定義について確認しておきたいと思います。みなさんは下痢というとどのような性状の便を思い浮かべますか？WHOは下痢の定義を「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、泥状もしくは水様便」としています。ただ、人によって思い浮かべる下痢便の形状は異なるため、例え同じ便を見てもそれが下痢便かどうか患者-医療者間、または医療者間でも認識が異なる可能性があります。これを解消するための臨床現場での有用なツールとしてブリストールツールスケールというものがあります（図1）。これは便の性状を1から7まで規定し、例えばスケール1の便は硬くてコロコロの兔糞状の便、スケール7は固形物を含まない液体状の便と定義しています。これを用いて便の性状を表現すると共通のイメージを持って便の性状を理解することができます。一般的にブリストールツールスケールで6ないしは7が下痢便とされます。

スコア	便の性状	イメージ図
1	硬くてコロコロの兔糞状の便	
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	半固形のやわらかい便	
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	

図1 Bristol Stool Scale イメージ図はWikipediaより

入院患者下痢症の鑑別

下痢症の原因は、感染性と非感染性に分けられます。入院患者の下痢症では、ペンシルバニア大学の先生らが提案した”3日ルール“というのがあります。これは入院3日

を超えて発症した下痢患者の便培養や寄生虫・虫卵の検査からは、原因となる微生物が分離されなかったというデータに基づき、入院3日を超えて発症した下痢に対してはルチンの便培養検査は行わないことが推奨されます。感染性では、入院3日以内に発症する下痢症の場合、市中で感染したウイルスや、サルモネラやカンピロバクターなどの細菌、寄生虫が原因となります。一方入院3日を超えて発症した下痢症の原因は、その多くが *Clostridioides difficile* となります。その他には院内アウトブレイク事例としてノロウイルスなどが報告されています。また近年は市中での *Clostridioides difficile* による下痢症の報告も増加しており、入院患者だけでなく外来患者でも考慮する必要があります。非感染性としては、薬剤、アレルギー、消化不良などが挙げられます。

Clostridioides difficile 感染症 (CDI) について

ここからは、入院中に発症する下痢症で感染性の主な原因である *Clostridioides difficile* 感染症（以下 CDI とします）についてお話していきます。

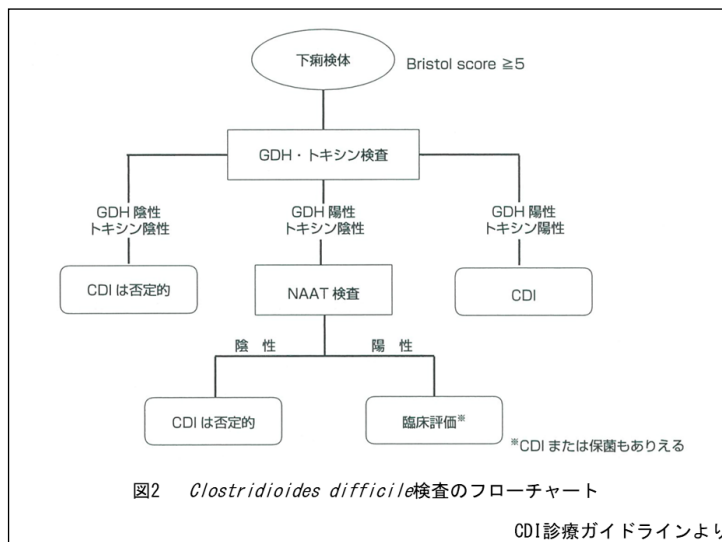
お気づきの方もいらっしゃるかと思いますが、この菌は長らく *Clostridium difficile* と呼ばれていました。近年表現型、化学分類学、系統発生学に基づくと、Peptostreptococcaceae（ペプトストレプトコッカス科）に分類されることがわかり、当初 *Peptoclostridium difficile* が提案されましたが、すでに広く用いられている CDI の略称への影響を考慮して *Clostridioides difficile* となりました。

診 断

CDI の診断は、日本化学療法学会・日本感染症学会による CDI 診療ガイドラインでは、「2歳以上でブリストールスツールスケール5以上の下痢を認め、CDI 検査にて便中のトキシンが陽性もしくはトキシン産生性の *Clostridioides difficile* を分離する、もしくは下部消化管内視鏡検査や大腸病理組織にて偽膜性腸炎を呈するもの」と定義されています。つまり臨床症状と *Clostridioides difficile* のトキシン産生性を確認することの2つが重要となります。わが国では、CDI は過小診断されていることが報告されています。その要因として、医療者が下痢を認識せず検査を行わないことと、汎用されているイムノクロマトグラフ法によるトキシン検査の感度が低いことの2つが挙げられています。

そのため医療者は、24時間以内3回以上を目安として臨床的に有意な下痢を認める患者がいた場合は、CDI を疑う必要があります。現在、わが国ではイムノクロマトグラフ法を用いたトキシン検査と *Clostridioides difficile* の GDH 抗原を同時に測定できる検査キットが広く用いられています。GDH 抗原の感度は約90%と高いものですが、トキシンの感度は45.5~87%と報告によりばらつきはありますが低いものとなっています。そのため GDH 抗原陽性、トキシン陰性の結果が出た場合に、トキシン検査の偽陰性の可

能性があり、この結果のみでは CDI を否定することができません。ガイドラインではそのような場合は、トキシン B の遺伝子検査を行うことが推奨されています (図 2)。この遺伝子検査は 2019 年に保険適用となっています。トキシンの遺伝子検査が実施できない場合は、臨床判断となります。また培養検査で分離したコロニーを用いてトキシン検査を行う方法を実施している医療機関もあります。



治療

CDI の治療に関しては、様々な国や学会などからガイドラインが出されています (図 3)。ただし、いずれのガイドラインも重症例と非重症例にわけ治療法を記述していますが、現時点では統一された重症度分類はありません (図 4)。各種ガイドラインや文献で取り上げられている、バイタルサインを含む臨床データ、検査データ、画像データの項目を加味して重症度を判断する必要があります。

治療薬は従来、メトロニダゾールとバンコマイシンの 2 薬剤だけでしたが、2000 年代前半に北米で分離された BI/NAP1/027 株の登場により、CDI の重症例や死亡例が増加したことや、CDI の再燃例では患者ケアや医療経済的に大き

非重症 CDI 初期治療	
日本化学療法学会・日本感染症学会 2018	・メトロニダゾール500mg1日3回10日間
米国感染症学会/米国病院疫学学会 (IDSA/SHEA) 2017	・バンコマイシン散125mg1日4回10日間 ・フィダキソマイシン200mg1日2回10日間
米国感染症学会/米国病院疫学学会 (IDSA/SHEA) 2021	・フィダキソマイシン200mg1日2回10日間
米国消化器病学会 (ACG) 2021	・バンコマイシン散125mg1日4回10日間 ・フィダキソマイシン200mg1日2回10日間
欧州微生物感染症学会 (ESCMID) 2014	・メトロニダゾール500mg1日3回10日間

図3 CDIガイドラインによる初期治療

重症 CDI	
日本化学療法学会・日本感染症学会 2018	・規定なし
米国感染症学会/米国病院疫学学会 (IDSA/SHEA) 2017	・白血球数 1.5万/mm3以上 もしくは ・血清Cr>1.5 mg/dL
米国消化器病学会 (ACG) 2021	
欧州微生物感染症学会 (ESCMID) 2014	以下の重症サインが1つ以上ある場合 <ul style="list-style-type: none"> ・体温>38.5°C ・悪寒戦慄 ・血行動態不安定 ・腹膜炎の兆候 ・イレウスの兆候 ・白血球数>1.5万/mm3 ・左方移動 ・血清Crがベースの1.5倍 ・乳酸値上昇 ・偽膜性腸炎 ・腸管拡張 ・腸管壁の肥厚 ・腸管周囲の脂肪織濃度上昇 ・腹水

図4 CDIガイドラインによる重症度定義

な影響を与えることから、再発や重症例に対する治療が課題となっていました。そのような中、新たに2つの薬剤が使用できるようになっています。1つ目はフィダキソマイシン、2つ目はベズロトクスマブです。

フィダキソマイシン

フィダキソマイシンは、マクロライド系抗菌薬で *Clostridioides difficile* に対して抗菌効果を持ち、腸内細菌叢には影響が少ない狭域抗菌薬です。栄養体に対する効果だけでなく、芽胞からの発芽抑制などの効果も報告されており、再発率が他の薬剤より低いことが報告されています。2017年に改訂された米国感染症学会/米国医療疫学学会 (IDSA/SHEA) から出された CDI ガイドラインでは、初回 CDI の第一選択薬はこれまでメトロニダゾールでしたが、バンコマイシンとフィダキソマイシンに変更されています。さらに2021年に治療に関して部分改訂されたものでは、フィダキソマイシンを第一選択薬とし、バンコマイシンやメトロニダゾールは代替薬となっています。さらに2021年に改訂された米国消化器病学会から出された CDI ガイドラインでも、非重症・重症例における第一選択薬としてバンコマイシンと並んでフィダキソマイシンが挙げられており、現在 CDI の治療において最も注目されている薬剤です。

ベズロトクスマブ

ベズロトクスマブはトキシン B に対するモノクローナル抗体であり、CDI の治療を行っている際に投与を行います。過去3回以上の CDI の既往歴があることや免疫不全状態など再発リスクが高い患者などが使用対象となっています。大きな有害事象は報告されていませんが、背景に鬱血性心不全のある患者では心不全のリスクが増加するという報告もありますので、心不全の既往がある患者に投与する場合は注意が必要となります。高価な薬剤ではありますが、その再発抑制効果から費用対効果に優れているとする報告が複数出ています。しかしながら包括医療費支払い制度 (DPC) を採用している病院にて使用する場合には、費用面での負担は大きくなります。

その他の治療法

海外では糞便移植療法による再発予防効果が示されていますが、日本ではまだ先進医療として承認された段階であり、臨床成績が待たれるとともに治療法としてどのような形で導入されるかこれからの課題となっています。また最近注目されているのがバンコマイシンの予防投与です。CDI の罹患歴があり、再発リスクが高い患者に対して抗菌薬を投与する際にバンコマイシンを予防投与をすることによって CDI の再発を抑制することが示唆されており、今後再発予防の一つの戦略となる可能性があります。しかしながらその投与量や投与日数に関してはまだ定まっていないことから、適切な投与方法については検討して必要があります。

最後に

本日は、入院患者の下痢の対応、特に *Clostridioides difficile* に関する診断や治療についてお話をさせていただきました。適切に診断することを意識し、再発を意識した治療戦略が重要となっています。