



Clostridioides difficile 感染症

森 伸晃[†]

IRYO Vol. 75 No. 3 (270–273) 2021

【キーワード】 クロストリジオイデス・ディフィシル感染症, 抗菌薬関連腸炎, 再発, Nucleic acid amplification test (NAAT) 検査, Clostridioides difficile 感染症

はじめに

クロストリジオイデス・ディフィシル (*Clostridioides difficile*) は, 偏性嫌気性のグラム陽性桿菌 (図1) である。ヒトや動物の腸管内や土壌, 環境中など広く自然界に生息しており, 芽胞を形成することにより環境表面でも数カ月にわたり生存することができる。1935年に新生児の糞便からはじめて分離され, 1970年代後半に抗菌薬関連腸炎の原因菌として報告されて以降, 抗菌薬関連腸炎の代表的な微生物として知られている。

Clostridium属からClostridioides属へ

これまで嫌気性菌の中で, 近縁種でないにもかかわらず属名に*Clostridium*がつく細菌が混在していた。ヒトに病原性をもたらす*Clostridium botulinum* や *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani* は Clostridial cluster II に分類されるが, *Clostridium difficile* は Clostridial cluster IV に分類される。これまで *Clostridium difficile* と呼ばれていたが, 表現型, 化学分類学, 系統発生学に基づくと Peptostreptococcaceae 科に分類され¹⁾, 当初は

Peptoclostridium difficile という呼び名が提案されていたが, これまで臨床の現場などで用いられている *Clostridium difficile* 感染症 (*clostridium difficile infection*: CDI) や *C. difficile* などの呼称がすでに定着し広まっていることを考慮して, 新しい属として *Clostridioides* 属が提案され, *Clostridioides difficile* となった²⁾。

疫学

1) 世界の状況

2000年はじめにカナダのケベック州で *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) の発症率や重症CDIの増加が報告されるようになり, 1991年から2003年にかけて発症率が約4倍 (35.6人から156.3/10万人・人口) に増加し, 30日以内のCDI関連の死亡率が約3倍に増加した³⁾。この増加に関与したのがBI/NAP1/027株である。この株は, トキシンAとやトキシンBの抑制遺伝子である *tcdC* が欠損しているためこれらのトキシンが過剰産生していること, フルオロキノロン耐性であること, バイナリートキシンとよばれる毒素をもつことが特徴である。このBI/NAP1/027に関しては2系統に分かれて拡散していることがわかっており, 1つの系統は

国立病院機構東京医療センター 総合内科・感染症内科 [†] 医師

著者連絡先: 森 伸晃 国立病院機構東京医療センター 総合内科・感染症内科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

e-mail: mori.nobuaki.jf@mail.hosp.go.jp

(2021年5月7日受付, 2021年6月16日受理)

Clostridioides difficile Infection

Nobuaki Mori, NHO Tokyo Medical Center

(Received May 7, 2021, Accepted Jun. 16, 2021)

Key Words: *Clostridioides difficile* infection, antibiotic-associated colitis, recurrence, Nucleic acid amplification test



図1 *Clostridioides difficile*のグラム染色像

米国ピッツバーグを起源とし、もう1つの系統は欧州やオーストラリアでアウトブレイクをおこし大規模に広がったものである。

米国疾病予防管理センター（CDC）では、2013年に続き2019年の報告でも*C. difficile*をurgent threats（差し迫った脅威）の微生物の1つとして挙げている。欧州疾病予防管理センター（ECDC）でもCDIを優先度の高い疾患とし、2008年には、欧州34カ国の状況について調査⁴⁾が行われ、2012年に欧州全体の医療関連感染症に関する調査を行う組織を立ち上げた。BI/NAP 1/027の流行は欧州各国から報告されており、欧州では2005年頃よりBI/NAP 1/027と同様にバイナリートキシンをもつPCRリボタイプ078が増加している。この感染の特徴は、市中感染で若年者が多いこと、そして抗菌薬使用歴がないことである。また家畜の豚から分離される078はヒトから分離される078と遺伝学的に相似していることも報告されている⁵⁾。

カナダや英国は、国をあげてCDI対策に取り組んでいる国である。カナダのオンタリオ州では2013年にCDI発症に公的な報告を義務化したところCDIの発症率は26.7%減少し⁶⁾、カナダ全体でも2009年から2015年にかけて医療関連CDIの発症率は5.9/1万患者・日から4.3/1万患者・日に減少し、BI/NAP 1/027は最も分離頻度の高い株であるものの47%から28%へ減少している⁷⁾。英国では、Mandatory public reporting programsを取り入れ、2007年に

8.8/1万患者・日であった発症率が2010年には3.3/1万患者・日に減少している。このことから、適切な感染管理や診断技術の改善、抗菌薬適正使用など多面的な対策を行うことによりCDIを減らすことができる可能性が示唆されている。

2) 日本の状況

わが国では2018年10月に日本化学療法学会・日本感染症学会からCDIガイドラインが発刊された。しかし国をあげての取り組みは行われておらず、感染症法や厚生労働省の院内感染対策サーベイランス（JANIS）にもCDIは対象疾患として含まれていないため、日本の実情についてはよくわかっていない。2018年に日本のCDIの疫学に関するシステマティックレビュー⁸⁾が行われたが、解析に用いられた研究の58%は単施設からのものである。CDIの発症率は0.8-4.71/1万患者・日であり、欧州の報告（0.7-28.7/1万患者・日）や米国の報告（7.4/1万患者・日）と比べると、同等もしくはやや少ない。またBI/NAP 1/027や078の分離はまれであり、PCRリボタイプ018, 369, 002, 052が主である。2019年に報告された国内12施設で行われた多施設共同前向き研究⁹⁾では、臨床的に重要な下痢患者の便〔24時間以内に少なくとも3回以上の下痢便（ブリストールスケール6もしくは7）を呈する患者〕で、同意を得られた入院患者に対してGDH抗原、トキシン遺伝子などを調査した。この研究では発症頻度は7.4/

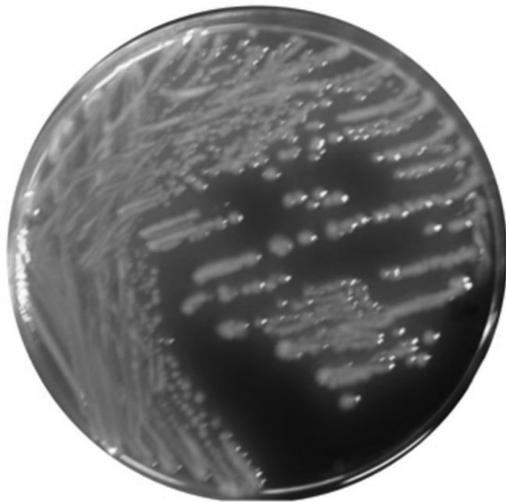


図2 CCMA培地に発育した*Clostridioides difficile*のコロニー

1万患者・日，集中治療室では22.1/1万患者・日と高い数値であった。そのため日本でも適切な患者に検査を行えば発症率は諸外国とほとんど変わらないと考えられる。

● 診断

CDIは過小診断されていることが指摘されており¹⁰⁾，その大きな要因としては医療者がCDIを疑って検査を出さないこととイムノクロマト法のトキシンの感度が低いことが挙げられている。

*C.difficile*の診断は，臨床症状（下痢や発熱など）とトキシンの産生による*C.difficile*の存在を証明することにより行う。また培養には特殊な培地が必要であり，一般的な便培養では分離できない（図2）。トキシンの産生に関しては，イムノクロマト法によりglutamate dehydrogenase (GDH) 抗原とトキシンを評価する検査法が広く用いられている。しかしながらこの検査では，トキシンの感度が60-70%程度といわれているため，GDH抗原陽性/トキシニン陰性の結果を示す患者の中に実際にはトキシニン陽性であることがある。そのため日本のCDIガイドラインでは，トキシニンB遺伝子をPCR法にて検出するNucleic acid amplification test (NAAT) 検査を追加することを推奨し，2019年より保険適応となっている。

● 治療

これまで治療薬は，メトロニダゾールMNZとバンコマイシンVCMの2種類しかなかったが，新規抗菌薬としてフィダキソマイシンFDX，再発予防としてトキシニンBに対するモノクローナル抗体であるベズロトクスマブが使用できるようになった。

FDXは，マクロサイクリック系の新規抗CDI薬である。RNAポリメラーゼに結合することによりRNA合成阻害活性を示す。腸内細菌叢への影響は少なく，腸管内のグラム陰性菌や嫌気性菌にはほとんど活性がない狭域抗菌薬である。またMNZやVCMにはない芽胞形成抑制や芽胞からの発芽抑制効果も報告されている。海外で行われた2つの第Ⅲ相試験^{11) 12)}では，治癒維持率に関してVCMに対して非劣勢を示した（FDX 87.9% vs VCM 86.2%）。また再発率はVCMに対して有意な低下を示している（FDX 14.1% vs VCM 26.0%, $p<0.001$ ）。

ベズロトクスマブは再発抑制を目的に作られた，*C.difficile*のトキシニンBに対するヒト化モノクローナル抗体である。この製剤自体に菌を殺す作用はないため，使用の際には抗CDI薬との併用が必要である。モノクローナル抗体のCDI治療中の患者におけるCDI再発抑制効果および安全性を検討するための2つのプラセボ対照無作為化二重盲検試験¹³⁾が行われ，いずれにおいても投与後12週間のCDIの再発率の低下を認めた（ベズロトクスマブ 15% vs プラセボ 27%）。なお，トキシニンAに対するモノクローナル抗体は，単独の再発抑制効果は認められず，ベズロトクスマブとの併用効果も認められなかった。ベズロトクスマブの投与は，保険給付上の注意として以下の5つに該当するものを対象とするように記載されている [免疫不全状態，重症のCDI，強毒株（リポタイプ027・078・244）への感染，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]。

● おわりに

CDIは医療関連感染症や感染対策の観点で重要な疾患であり，適切な診断，再発リスクを考慮した治療法の選択が重要である。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Yutin N, Galperin. A genomic update on clostridial phylogeny: gram-negative spore formers and other misplaced clostridia. *Environ Microbiol.* 2013 ; **15** : 2631–41.
- 2) Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL et al. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O' Toole 1935) Prevot 1938. *Anaerobe* 2016 ; **40** : 95–9.
- 3) Pepin J, Valiquette L, Alary ME et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2–3: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004 ; **171** : 466–72.
- 4) Bauer M, Notermans D, Van Benthem B. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011 ; **377** : 63–73.
- 5) Goorhuis A, Bakker D, Cover J et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin Infect Dis* 2008 ; **47** : 1162–70.
- 6) Daneman N, Stukel TA, Ma X et al. Reduction in *Clostridium difficile* infection rates after mandatory hospital public reporting : findings from a longitudinal cohort study in Canada. *PLoS Med* 2012 ; **9** : e10011268.
- 7) Katz KC, Golding GR, Choi KB et al. The evolving epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Canadian hospitals during a postepidemic period (2009–2015) . *CMAJ* 2018 ; **190** : E758–65.
- 8) Collins DA, Hawkey PM, Riley TV. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Asia. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013 ; **2** : 21.
- 9) Kato H, Senoh M, Honda H et al. *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection burden in Japan: A multicenter prospective study. *Anaerobe* 2019 ; **60** : 102011.
- 10) Mori N, Yoshizawa S, Saga T et al. Incorrect diagnosis of *Clostridium difficile* infection in a university hospital in Japan. *J Infect Chemother* 2015 ; **21** : 718–22.
- 11) Louie TJ, Miller MA, Mucke KM et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011 ; **364** : 422–31.
- 12) Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA : a double-blind, non-inferiority, randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012 ; **12** : 281–9.
- 13) Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2017 ; **376** : 305–17.