

Clostridium (Clostridioides) difficile 感染 (総説) New Engl. J. Med, April 16, 2015

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院 早朝カンファランス 仲田和正 令和元年 9 月

Clostridium difficile Infection (Review Article)

著者

Daniel A. Leffler, M.D., Thomas Lamont, M.D.

Division of Gastroenterology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston

先日医局の皆でケアネット TV の「Dr.岡(秀昭先生)の感染症プラチナレクチャー」の「Clostridium difficile」を見たところ、以前とだいぶ様変わりしているのに大変驚きました。なお従来の Clostridium difficile は厳密な意味で clostridium 属ではないのだそうで 2016 年に Clostridioides difficile の名に変更になりました。

今まで軽症には metronidazole (フラジール)、重症には経口バンコマイシン (静注ではない!) でした。両者とも耐性株は稀でした。

ところが最近 metronidazole 耐性の BI/NAP1/027 株が増えてきて米国ではバンコマイシンが第 1 選択になったというのです。

岡先生によると国内ではまだ metronidazole が有効なので従来通りで良いのでは、とのことでした。

数年前 NEJM に C.difficile 総説が確かあったよなと思い、探したところ 2015 年 4 月 15 日号に CDI (Clostridium difficile infection) の総説があり急遽読んでみました。

著者はハーバードの教育病院であるベス・イスラエル女子補祭病院の医師たちです。

バンコマイシンが効かない場合は fidaxomicin (ダフクリア、変な名前! 200 mg錠 3943.8 円、2018 年薬価収載) も登場しました。

またなんと市中肺炎ならぬ市中 C.difficile が登場、急激に増加しているというのです。

これからは外来で下痢患者を見たら CDI (C. difficile infection) も考慮するのです。

NEJM 総説「C. difficile 感染」要点は次の 15 点です。

- ① Metronidazole は C.difficile の治療薬だが起因菌でもある。
- ② CDI の原因は ABPC, AMPC, Cefem, CLDM, Quinolone が多い。
- ③ CDI の 1/3 は市中感染! 介護施設で CD 芽胞は普遍的 (手、聴診器、ベッド、電話)。
- ④ Clostridium difficile は 2016 年より Clostridioides difficile に変更。
- ⑤ CD はアルコール消毒無効で流水 + 石鹸を。個室隔離・グローブ・ガウン装着、退室後除染。
- ⑥ CD 自体は非侵襲的。産生する外毒素 TcdA, TcdB が大腸炎を起こす。
- ⑦ C.difficile は BI/NAP1/027 株出現により死亡率は 3 倍になった。
- ⑧ 劇症 CDI は W > 15,000、低 Alb、急性腎障害。下痢止まり腹膨隆は toxic megacolon!

- ⑨ CDトキシン検査は下痢便に限る。普通便で検査・治療行な！治療後検査も不要。
- ⑩ CDI 治療は BI//NAP1/027 株がメトロ耐性、バンコ優位に。Fidaxomicin 登場。
- ⑪ Probiotics (ラックビー、ビオフィルミン)が CDI 予防に有効かも。
- ⑫ CDI 軽症はメロ、中等症はメロ or バンコ、重症バンコ±メロ、再発リスク↑はダフクリア。
- ⑬ 再発 CDI にダフクリア。ただし BI/NAP1/027 株の以後の再発は防げない。
- ⑭ 再発 CDI に糞便移植 90%以上有効、合併症なし。Bacteroides と Firmicutes が重要？
- ⑮ トキシノイドから C. difficile ワクチン作成中！

1. Metronidazole は C.difficile の治療薬だが起因菌でもある。

大変驚いたのは、metronidazole (フラジール、アネメトロ)は C.difficile の治療薬
 だけど、稀ですが起因菌にもなると言うのです。

Metronidazole って味方と思ったら敵、敵と思ったら味方。

三国志で言うと裏切りを繰り返す呂布(奉先)みたいな存在です。

先日上野の国立博物館で三国志展をやっていたので見てきました。

小学生や若い女性が多く、周囲の会話を聞いていると皆恐ろしく三国志に詳しいのに
 驚愕しました。ゲームや横山光輝の漫画の功績は偉大です。

お土産に黄色の「黄巾賊バンダナ」を売っていたのには笑ってしまいました。

蒼天已死 (蒼天すでに死す)

黄天當立 (黄天まさに立つべし)

歳在甲子 (歳は甲子に在りて)

天下大吉 (天下大吉)

のスローガンが黄色の布に染め抜かれています。三国志は黄巾賊の乱で始まります。

次男が小学生の頃、三国志マニアでしたので、これを次男のお土産に買ったと
 LINE で伝えたところ「バンダナどういう場面で使えばいいんだ！」との返事でした。

次男の上司も三国志展に行って同じバンダナを買い弁当の風呂敷に使って
 いるとのことでした。三国志展は東京の後、大宰府の九州国立博物館で

令和元年 10 月 1 日から 2 年 1 月 5 日まで開催されるようです。

三国志ファン必見です。

昔、西安(長安)へ家族旅行に行ったのですが旅行前に横山光輝の漫画の
 「三国志」、「項羽と劉邦」、「史記」を子供たちに買い与えたところ

親公認の漫画でしたから兄弟でボロボロになるまで読んでいました。

ストーリーが面白ければ子供は難しい漢字なんて簡単にクリアします。

西安郊外の「鴻門の会(項羽と劉邦の手に汗握る会見の場)」の鴻門(こうもん)に
 行ったところ小さな博物館があり人形が置かれていました。子供らが「あっ、項羽！」

「樊脣(はんかい)！范增(はんぞう)！」と大騒ぎでガイドの張さんが「なんで知ってるんだ？」と不思議がっていました。

張さんに坑儒(秦の始皇帝が400人の儒者を生き埋めにしたところ)の跡に行きたいと言ったら知らなくて怪訝な顔をされました。「焚書坑儒」で教科書にも載っている位ですからてっきり名所旧跡だと思っていました。それでも調べて連れて行ってくれました。コーリャン畑の中に「秦坑儒谷」の石碑があるだけでした。

西安市内で張さんが「あそこが中国人民解放軍の軍医を栽培する学校」と言っていました。まあ、意味は判るので訂正しないでおきました。朝、ホテルの1階に小学3年の次男と降りていったところ10m離れたトイレで張さんがドアを開け放してウンコをしていました。目があったら「やあっ」と笑顔で手を挙げました。次男と二人で目が点でした。中国では用を足す時はドアを開放します。ドアが閉じているのは人がいないことなのです。

上野の三国志展では長江の赤壁で発掘された矢尻が展示されていて大興奮でした。諸葛孔明は不足していた矢を得るため霧の日に藁船を出し、敵側から無数の矢が射かけられて10万本以上の矢をゲットします。展示されている矢尻もその中の1本だったかもしれないとわくわくしました。天井には無数の矢が吊るされていて会場を盛り上げていました。楠木正成も千早城で同じ作戦を行っています。

2008年に河南省安陽市でなんと曹操の墓(曹操高陵)が発掘されその副葬品も展示されていました。盗掘に会っており高価なものはありませんが、副葬品の一つに「魏武王常所用格虎大戟(ぎぶおうつねにもちいるところのかくこだいげき)」と書いた石の札があり、武王は曹操の諱(いみな)ですから曹操の墓と確定したのです。「戟(げき)」とは槍の刃のすぐ下に鎌が横に飛び出したような武器です。

曹操は片頭痛持ちでしたから頭痛のため石枕を使っていました。残念ながらこの石枕は展示されていませんでしたが曹操が実在の人物として実感できドキドキしました。当院に中国から来た曹というナースがいるので「もしかして先祖は曹操？」と聞いたら「わからない」とのことでした(そりゃそうだろう)。日本では曹操ファンは多いのですが中国では嫌われ者です。

耳杯という杯も展示されていて桃園結義で劉備、関羽、張飛が桃の花の下で義兄弟の契りの際に飲んだ杯もこんな形をしていたのかと興味津々でした。中国人は一旦このような義兄弟の仲になると身内と同様、強力な結束力を示します。しかしこの集合以外(補集合)の人に対しては極めて冷淡、敵対的なのです。

身内のだれか一人が金持ちになれば親戚の面倒を見るのは当たり前なのです。
どこの国でも中華街が発達するのはこのような理由です。
となると政界に入れば汚職が起こるのは必然的です。
この辺の、中国人の「集合・補集合」の考え方がわからないとなかなか中国人の
行動は理解できません。一旦親しい仲になると、とことん尽くしてくれます。

以前、中国から留学された先生が、当院に手術を手伝いに来て下さったのですが、
例えば中国の医科大学で、手術を予定していても親友が訪ねてきたら
手術を抜けても許されるというのです。同僚も「それじゃ仕方ないね」と
当然のように許してくれるというのには仰天しました。
三国志は京劇で中国人には小さい頃からお馴染みで、その先生も「桃園結義」を
例にして説明してくれました。

2. CDIの原因は ABPC, AMPC, Cefem, CLDM, Quinolone が多い。

C. difficile の最大リスクは抗菌薬使用です。

CDI は最初 clindamycin 乱用により発生、次に cefem、そして quinolone で
起こるようになった歴史があります。

現在 Ampicillin, amoxicillin, cephalosporins, clindamycin, fluoroquinolones が
最も多いのですが、その他の抗菌薬でもありえます。

逆説的ですが C. difficile 感染を起こす抗菌薬(例えば metronidazole)は治療薬にも
なるのです。

C.difficile を起こす抗菌薬は以下の通りです。

以前、当西伊豆健育会病院で erythromycin (macrolides) を 1 日使ったら
C.difficile になった例があり下記の表を見て macrolides も CDI をそこそこ
起こすんだなと知りました。

【CDI を非常によく起こす (very common)】

- Clindamycin (ダラシン)
- Ampicillin (ピクシリン)
- Amoxicillin (サワシリン、アモリン)
- Cephalosporins
- Fluoroquinolones
(タリビット、クラビット、シプロキシサン、オゼックス、パシル、アベロックス、ジェニナック、グレースビット)

【CDI をそこそこ起こす (somewhat common)】

- other penicillins
- Sulfonamides

- Trimethoprim (バクタの成分)
- Trimethoprim-sulfamethoxazole (ST 合剤、バクタ)
- Macrolides (エリスロシン、クラリス、ジスロマック、ジョサマイ)

【CDI は稀 (uncommon)】

- Aminoglycosides (ゲンタマイシン、ハベカシン、トブラシン、アミカシン)
- Bacitracin (バラマイシンの成分)
- Metronidazole (フラジール) ! ! ! !
- Teicoplanin (タゴシット)
- Rifampin (リファジン)
- Chloramphenicol
- Tetracyclines (ミノマイシン、ヒブアラマイシン、タイガシル)
- Carbapenems (チエナム、フィニハックス、カルヘニン、メロペン、オメガシン、オラペネム)
- Daptomycin (キュビシン)
- Tigecycline (タイガシル)

3. CDI の 1/3 は市中感染！ 介護施設で CD 芽胞は普遍的(手、聴診器、ベッド、電話)。

今回、大変驚いたことのひとつは CDI (Clostridium difficile infection) になんと市中感染 (community acquired infection) が増え始めたというのです。以前家内に「市中肺炎の総説のまとめを読んで」と言ったところ「シチュー？」と聞き返されました。

従来 CDI は院内感染でしたが過去 10 年で市中感染が劇的に増加し最近では新規発症の 1/3 を占めるというのです。外来患者の下痢でも CDI を考える必要があります。下痢と言えば以前西伊豆にいた ALT (assistant language teacher) の友人の名がゲーリーで、日本語で名前を書く時は「下痢」と書いているとのことでした。

CD はグラム陽性で芽胞形成し toxin を産生する嫌気性菌で便→口感染します。かつては腸の共生菌と考えられましたが今は世界的な腸管病原菌と考えられています。CD の芽胞 (spore) は介護施設では普遍的 (ubiquitous) であり、手、聴診器、ベッド、電話、ベッド周辺家具、浴室などに存在するのです。

CDI の市中感染の定義は「感染前 12 週内に介護施設 (health care facility) に宿泊せずに滞在 (no overnight stay) した場合」です。ですから介護施設入所中の CDI は市中感染とは言わないようです。院内感染に較べ市中感染ではより若い患者が多く、はっきりした抗菌薬曝露やリスク因子がないのです。また罹患率、死亡率は院内感染より少ないとのこと。これは患者がより若年であり合併症も少ないためです。しかし市中感染の 40% は入院を要し再発率は院内感染と同様です。

4. Clostridium difficile は 2016 年より Clostridioides difficile に変更。

2016 年に Clostridium difficile の名が Clostridioides difficile に変更になりました。これは細菌の 16SrRNA 遺伝子解析により従来の Clostridium difficile は厳密な意味 (sensu stricto) で Clostridium ではなかったと言うのです。Clostridium 属 (genus) の名称は Clostridium butyricum に限られるべきだそうです。

そこで新たな属名である Clostridioides gen. nov. が提案され正式名を Clostridioides difficile gen. nov. comb. nov. とすることになりました。Gen. nov. とは genus novus (新たな属) です。Novus は形容詞 (新しい) の男性形です。Comb. nov. とは combinatio nova で「新しい組み合わせ」というラテン語です。Nova は形容詞 (新しい) の女性形です。Nova と言えばスペインの南海岸にカルタヘナという街がありますが、この語源はなんと Carthāgō nova (新カルタゴ) でハンニバルの時代に遡るカルタゴの植民地でした。

Clostridium → Clostridioides は、伊勢新九郎長氏、改め北条早雲となったようなものです。小生の先祖は数代遡ったらどこの誰だかわかりませんが、家内の母方の実家が伊勢家と言って室町時代には小笠原流と並ぶ礼法の家元でした。伊勢新九郎 (北条早雲) が先祖にいます。西伊豆から下田へ抜ける途中の箕作というところに深根城という城がありました。早雲は 1498 年この深根城を攻め城内にいた 1000 人余りの兵士、女子供、僧侶に至るまで麩 (皆殺し) にして全員の首を竹竿に刺し城の周囲に並べたとのこと。城跡に行くとその下で首を次々と切ったという榎 (えのき) の大木が今も残っています。現在も近くの寺で毎年供養祭が行われます。小生も寝首をかかれぬよう日々気を付けています。

なお Clostridioides difficile の「difficile」の意味は当初、分離培養が困難 (difficult) であったことから Bacillus difficilis と名付けられ、その後 Clostridium difficile、そして現在は Clostridioides difficile となりました。

5. CD はアルコール消毒無効で流水 + 石鹼を。個室隔離・グローブ・ガウン装着、退室後除染。

CD は芽胞なので熱、酸、抗菌薬に耐性です。CD 自体は非侵襲的であり腸管外感染は極めて稀です。

アルコール消毒は無効であり流水と石鹼が良いそうです。

しかし手のアルコール消毒は簡便で手の衛生に大いに寄与するので今後ともスタンダードとして残るだろうとのこと。

糞便 → 口感染ですから CD 感染患者は個室隔離し医療関係者の入室には手洗い、グローブ、ガウン装着します。退室後の除染も推奨です。

なお結核は「空気感染」であって接触感染はありません。
結核は空中に漂った飛沫核(水分が蒸発して軽くなった結核菌という意味)を吸い込んで発症します。手で触って起こる接触感染ではありません。
ですから結核患者を個室隔離した場合、患者にはサージカルマスクを着け、医療者は N95 マスクを着けますが、手袋、ゴーグル、ガウンは不要です。接触感染でないからです。

飛沫核が $5\mu\text{m}$ 未満が空気感染 (air-borne transmission) します。
空気感染する病原体は「結核、麻疹、水痘」で当西伊豆健育会病院の内科医は「ケツに麻酔」と憶えています。下品で悔しいけど一発で覚えられます。

ロシア語通訳者、故米原万里さんのエッセイを読んだところ、サンクトペテルブルグの冬宮殿前でロシア人ガイドが「1905 年、ここで多くの労働者、革命家がケツを出しました。」と説明しました。皆「へー、そんなの初耳だ」と思いながらも何となく納得してしまったのだそうです。「血の日曜日事件」のことです。あとでそのガイドが血を「ケツ」と発音していたのがわかったとのことでした。

一方、インフルエンザはくしゃみで出た飛沫粒子による「飛沫感染」です。ウイルスの周りに水分が付いて重いのですぐ落下し空中を漂いません。
ですから至近距離の face to face でくしゃみ、咳をされて感染します(汚ねえ!)。
以前、ある女性が歩いて背の高い男性を追い抜こうとしたら、突然男性が横を向いてくしゃみをして、水しぶきを浴びたとのことでした。

6. CD 自体は非侵襲的。産生する外毒素 TcdA、TcdB が大腸炎を起こす。

CD は大腸の共生菌ではありません。腸管病原菌なのです。
CD の増殖に対して大腸は microbiota (微生物叢) で防御されています。
抗菌薬でこの微生物叢が破壊されることにより CD が増殖しますが CD 自体は非侵襲的なのです。
CDI のワクチンはありません(現在開発中!) から予防は抗生物質の管理 (stewardship)、感染拡散予防、probiotics(乳酸菌製剤) 投与くらいしかありません。

CDI では 2 種類の外毒素蛋白、TcdA (toxin clostridium difficile A) と TcdB (Toxin clostridium difficile B) を産生して大腸炎を起こします。
TcdA、TcdB に対する血清 IgG 抗毒素があると抗菌薬で CD が増殖してもなんと無症状なのだそうです。現在このワクチンが開発されつつあります。
加齢もリスクであり 65 歳以上での発症は若年と較べて 10 倍というスタディもあります。
化学療法、重症疾患もリスクになります。

TcdA と TcdB により下痢が起こります。

CD 自体は非侵襲的であり腸管外感染は極めて稀なのです。

この TcdA と TcdB 毒素は guanosine triphosphatases の Rho family (Rho GTPases) を不活化して大腸の細胞死、腸管のバリア機能破壊、Neutrophilic colitis を起こします。

なお C.difficile が大腸で増殖しても発症するとは限りません。

多くの幼児に CD は存在しますが無症状であり、これは幼児の腸に toxin と結合する受容体がないためだそうです。

また幼児に毒性の強い CD が寄生すると後年、免疫ができます。

7. C.difficile は BI/NAP1/027 株出現により死亡率は 3 倍になった。

2000 年代初期から重症 CD 感染が西欧、北米で報告されました。

この分離株は BI/NAP1/027 で、キノロン高度耐性、効果的芽胞 (efficient sporulation)、強力な毒素産生力があり従来の菌株と較べて死亡率は実に 3 倍となりました。

参謀、諸葛孔明 (BI/NAP1/027) により蜀が無敵になったようなものです。

「三顧の礼」により孔明は劉備の参謀になりました。

そう言えば小生も、事務長が羊羹を持って 2 回も来てくれたので

西伊豆健育会病院に参りました (2 回とも虎屋の羊羹だった)。

三国志最後のあたりの諸葛孔明と司馬懿仲達 (しばいちゅうたつ) の智力の限りを尽くした戦いで三国志はクライマックス、最終団円に達します。

今回のラグビーワールドカップで、日本はよもや勝てるとは誰も思わなかったアイルランドに勝利しました。優れた指揮官による戦術、対戦相手の徹底した研究、そして日々の凄まじい鍛錬により体格の劣る日本でもヨーロッパに伍することができるのだなああとひたすら感動しました。

CDI 発生は年によって変動しますが全体的に増加傾向であり米国で 15 例/退院 1000 人、20 例/100,000 人・年です。米国の院内感染で最も多く 2011 年に 453,000 件発生、29,000 件も死亡しています。CDI でこんなに亡くなるとは思ってもみませんでした。新規発生例の約 1/3 は community acquired です。

CD は重症疾患と合併が多く感染自体による死亡率 5%、総死亡率 (all-cause mortality) は 15-20% です。意外に CD の死亡率って高いんだなと驚きました。

NEJM, June 28, 2018 に「入院患者の上部消化管出血予防 (Prophylaxis against Upper Gastrointestinal Bleeding in Hospitalized Patients)」という総説がありました。

このポイントは次のような驚くべきもので安易な PPI、H2 拮抗薬使用に警鐘を鳴らすものでした。これを読んでから小生、PPI の処方を大幅に減らしました。

【NEJM, June 28, 2018 入院患者の上部消化管出血予防要点】

- ・ICU/呼吸器患者/DAPT (dual antiplatelet therapy) の患者では PPI、H2 拮抗薬推奨。
- ・一般患者に PPI、H2 拮抗薬を出すと肺炎、C. difficile が増加する。
- ・C. difficile 感染で PPI は抗菌薬に次ぐリスク因子！！

しかし本日のこの C.difficile 総説では、「制酸薬の CD に対する影響はまだはっきりしない」と言うのです。制酸薬使用により多くの細菌が胃から大腸に到達できるようになります。しかしもともと CD は芽胞を持ち、耐酸性で強酸の胃内で生存可能なのです。

8. 劇症 CDI は W > 15,000、低 Alb、急性腎障害。下痢止まり腹膨隆は toxic megacolon !

劇症 CDI は白血球 > 15,000、低アルブミン、急性腎障害などで、それぞれ緊急大腸切除、死亡の独立したリスク因子です。ただ劇症 CDI のコンセンサスはなく主治医の主観です。Up to date では次のような例を挙げています。

- ・患者の容体が治療数日で改善しない。
- ・血中乳酸値 2.2nmol/L (19.8 mg/dl) 以上。
- ・下痢が減り腹の膨隆が始まったらイレウスによる toxic megacolon を考える。

下痢が減り腹の膨隆が始まったらイレウスによる toxic megacolon を考えるなんて恐ろしい話です。

CDI 再発のリスク因子は加齢、最初の CDI が重症、CD 以外への抗菌薬投与継続です。スコットランドで、450 床のベッドで ceftriaxone、ciprofloxacin のルーチン使用禁止により CDI は 77%も減少したそうです。

Ceftriaxone なんてつい安易に出したくなりますが、antibiogram に沿って、Narrow spectrum の抗菌薬を出さなければいけないなあと思いました。当西伊豆健育会病院ではグラム染色、培養結果から極力 narrow spectrum の抗菌薬を以前から使用、broad spectrum は避けてきましたので都会の病院に比べて色々な耐性菌が少ないのが自慢です。

9. CD トキシン検査は下痢便に限る。普通便で検査・治療行なうな！治療後検査も不要。

CDI の診断は便中トキシンの酵素免疫アッセイが主流です。当、西伊豆健育会病院ではどうしているのだろうと調べてみました。当院で使っているのはアリーアメディカル社の「C.DIFF QUIK CHEK コンプリート」というキットでした。ペルオキシダーゼ標識した C.difficile マウスモノクローナル抗体と、ペルオキシダーゼ標識 C.difficile トキシン A・B ヤギポリクローナル抗体を使用しています。

糞便希釈液を検体添加部に垂らすと、C.difficile の抗原とトキシン(A、B)の二つのラインが出ます。抗原とトキシン(A、B)の二つの有無が判るのです。

なお CD toxin のテストは下痢患者だけに限れとのことです。

普通便でテスト、治療を行うことは推奨できません。

また治療後のテストも不要です。治療が成功しても多くの患者は数週から数ヶ月検査陽性であるからです。

この総説によると便培養は嫌氣的培養が必要なので広く使われていません。

最近では DNA-based test で強毒株(B1/NAP1/027)などが検出できます。

なお Fidaxomicin は、この菌株以外の再発のみを減らせます。

この菌株の再発は減らせないので。

CDトキシンの酵素免疫アッセイと PCR アッセイの陰性尤度比は 95%以上であり

陰性であったら即座に他の原因を検索します。

なお CDI の診断に内視鏡は滅多に使用されませんが炎症性腸疾患との鑑別には有用かもしれません。

10. CDI 治療は BI//NAP1/027 株がメロ耐性、バンコ優位に。Fidaxomicin 登場。

CDI 治療には 1970 年代から経口バンコマイシンとメロニダゾールが主流で

多数の患者に使用したにも関わらず耐性菌は出現しませんでした。

重症例にはバンコマイシンが使用されましたが、軽症から中等症ではその効力は同等だったのです。

しかし過去 10 年、C. difficile に BI/NAP1/027 株が出現しメロニダゾールの

失敗例が急増し最近のデータでは全体的にバンコマイシンの優位性が示されたのです。

下痢消失に関してはメロニダゾール対バンコマイシンで 73%対 81% (P=0.02)

でバンコマイシンが優れていました。

軽症、中等症、重症 CDI いずれもバンコマイシンが優れていたのです。

メロニダゾール(フラジール:250 mg/錠 35.5 円 2019 年)は副作用(中枢・

末梢神経障害、無菌性髄膜炎、中毒性表皮壊死、好中球減少)もありまた

バンコマイシンの薬価(0.5g 散 2536.6 円/瓶 2019 年)が下がってきたこともあって

最近ではバンコマイシンが多用されるようです。

しかし埼玉医大総合医療センターの岡秀昭先生によると国内ではまだメロニダゾール

は有効であるとのことです。フラジール 250 mg錠が 35.5 円、バンコマイシン 0.5g

が 2536.6 円ですからフラジールが使えるというのは有難いことです。

なお 2011 年 fidaxomicin(嫌気性グラム陽性菌に有効な殺菌性多環系抗菌薬)が FDA に承認されました。Phase 3 トライアルで治癒率は fidaxomicin も vancomycin も 治癒率 90% で同等でした。再発率は fidaxomicin 15%、vancomycin 25% でした。Fidaxomicin の再発率は低いですが高価であることから広く使われてはいません。ただし分離菌株の 38% は BI/NAP1/027 株で、その再発率低下は見られませんでした。

国内では Fidaxomicin (ダフクリア: 変な名前! 200 mg錠 3943.8 円 2019 年) が 2018 年 8 月薬価収載になりました。

ダフと言えば家内とモスクワに行った時、ボリショイバレーのジゼルを見たかったのですが日本からはでネット座席予約がいっぱいで、できませんでした。

モスクワに行ってからロシア人ガイドに頼んだところダフ屋から 1 枚 2 万円で手に入れてくれました。しかし 3 階横バルコニー柵席後列で舞台の半分しか見えません。

しかし一つ一つの所作の美しさ、長年の鍛錬による、まるで反重力的なふわりとしたジャンプ、集団群舞の美しさに圧倒されました。18 世紀の西ヨーロッパの貴族文化、教養がここロシアで保存されているのだなあと感動しました。

ロシア文学もこの時に花開いたのです。革命後のロシア文学にはほとんど見るべきものはありません。

ところで fidaxomicin の名称ですが、-micin と -mycin 何が違うのだろうと思い調べてみました。漫画家にも「山上たつひこ」と「山止たつひこ(後の秋元治)」と紛らわしい名前がありました。

-mycin は土壌の actinomycetes、特に streptomyces に由来するものをいうのだそうです。一方、-micin はその他の actinomycetes、特に micromonospora に由来するものを言います。

11. Probiotics (ラックビー、ビオフェルミン) が CDI 予防に有効かも。

Probiotics (乳酸菌製剤: ラックビー、ビオフェルミン等) 使用は安全です。

抗菌薬関連の非感染性下痢では Probiotics が予防に有用かもしれません。

ただし現在予防に対する効果ははっきりせず予防、治療にルーチンの使用は推奨されません。

Probiotics (乳酸菌製剤) が有効かもしれないということは、ヨーグルトや漬物も乳酸発酵ですからこれらでも良いということでしょうか?

12. CDI 軽症は外ロ、中等症は外ロ or バンコ、重症バンコ±外ロ、再発リスク ↑ はダフクリア。

CDI の初回感染は metronidazole か vancomycin 10-14 日で成功率 50% です。

CDI の治療は大雑把に以下の通りです。

検査陽性であっても下痢がなければ治療してはなりません。

【CDI 治療、大雑把には】

- ・まずは使用してきた抗菌薬を中止し軽症はメロニダゾール(フラジール)経口。
- ・中等症はメロニダゾール経口またはバンコマイシン経口、
- ・重症はバンコマイシン経口±メロニダゾール静注
- ・重症で再発リスク高ければ fidaxomicin (ダフクリア)経口。

なお tolevamer はトキシンに結合するポリマーですが、治療に関してはバンコマイシンやメロニダゾールに劣るとのことです。

CDI 治療の詳細は下記の通りです。

【CDI の治療】

- ・無症候例： 症状なし、 治療不要

・軽症例

症状: 軽い下痢・3-5 回/日の下痢 (unformed bowel movement)

無熱、軽い腹部不快感、臨床検査正常

治療: 使用してきた抗菌薬の中止、補液、経過モニター

メロニダゾール 500 mg 1 日 3 回

(国内: フラジール 250 mg/錠、1 回 250 mg 1 日 2 回 10 日間)

・中等症例

症状: 中等度の非血性下痢、中等度腹部不快感、圧痛、嘔気、嘔吐、脱水

WBC > 15,000/mm³, BUN と Cr は正常上限以上

治療: 入院考慮、使用してきた抗菌薬の中止。補液、

メロニダゾール経口 (米国: 500 mg 1 日 3 回)

または第一選択のバンコマイシン経口 (米国 125 mg 1 日 4 回 14 日間)

・重症例

症状: 重症下痢、または血性下痢、偽膜性大腸炎、激しい腹痛、嘔吐、イレウス

体温 > 38.9 度、白血球数 > 2 万/mm³、アルブミン < 2.5 mg/dl、急性腎不全

治療: 入院、経口または経鼻胃管で

バンコマイシン経口 (500 mg 1 日 4 回) ±メロニダゾール静注 (500 mg 3 回/日) または

再発リスク高ければバンコマイシンの代わりに Fidaxomicin (200mg 1 日 2 回を 10 日間)

・合併症: 中毒性巨大結腸 (toxic megacolon)、腹膜炎、呼吸不全、血行動態不安定

治療: 重症感染時のような抗菌薬投与、大腸亜全摘

または回腸瘻造設 (diverting ileostomy) してバンコマイシンによる大腸洗浄、

糞便移植や抗菌薬追加

・初回再発例: 経口バンコマイシン (125 mg 4 回/日、14 日間)

または fidaxomicin 経口 (ダフクリア、200 mg/錠、3943.8 円、200 mg 2 回/日、10 日間)

13. 再発 CDI にダフクリア。ただし BI/NAP1/027 株の以後の再発は防げない。

CDI 再発率は初回感染後が 20%、多数回感染すると 60%にもなりそのコストは初回感染をしのぎます。

CDI の 2 回目再発は fidaxomicin (ダフクリア 200 mg/錠 2019 年現在 3943.8 円、2 回/日を 10 日、米国も同じ)を使用するか、或いは vancomycin で taper/数日毎 pulse を行います。再発を防ぐには vancomycin より fidaxomicin が有効です。ただし BI/NAP1/027 株の再発は fidaxomicin でも防げません。

重症腸炎で vancomycin、fidaxomicin が無効の場合は治療に限られます。劇症感染では大腸切除しますがそれでも死亡率は 80%にも達します。Ileostomy を行い、vancomycin で大腸洗浄 (colonic lavage) が有効なことがあります。

CDI に有効な抗菌薬にはその他に以下のようなものがあります。しかし高コスト、副作用、とりわけ rifaximin は CD に耐性化しやすいことから標準治療で副作用が大きくない限り使用されません。

【CDI にその他有効な抗菌薬:あまり使わない】

- rifaximin (リフキシマ:肝性脳症における高い NH₃ 改善。偽膜性大腸炎に注意、CD に易耐性化)
- nitazoxanide
- ramoplanin
- teicoplanin (タコシット:グリコペプチド系,MRSA に有効)
- tigecycline (タイガシル:テトラサイクリン系)

14. 再発 CDI に糞便移植 90%以上有効、合併症なし。Bacteroides と Firmicutes が重要か？

糞便移植 (fecal microbial transplantation) の歴史は古く 1958 年に出現しましたが最近、C. difficile 再発の安全かつ効果的治療として受け入れられつつあります。(うー、絶対やられたくない・・・)

大腸は大腸微生物叢 (colonic microbiota) により細菌侵襲に対し抵抗があり、この微生物叢が C. difficile の病原性を決定する鍵です。経口抗菌薬に短期曝露されるだけでも微生物叢の多様性 (diversity) は失われ何カ月にも及びます。抗菌薬を中止することが糞便中の微生物叢回復には最善の方法です。しかし回復にはなんと 12 ヶ月以上かかります。

糞便中の何が *C.difficile* に抵抗するのかよくわかりませんが phyla Bacteroides (バクテロイデス門)と Firmicutes が重要な因子 (critical components) のようです。特に再発性 CDI で経口または経直腸による健康成人の糞便移植と抗菌薬中止は 90%以上で有効で、今までこれによる感染合併症はありません。

Firmicutes なんて細菌は小生初めて聞いたのでなんだろうと調べてみました。ヒト腸内細菌の 99%以上が Firmicutes , Bacteroides, Proteobacteria, Actinobacteria の 4 つの門 (phylum) に属するのだそうです。

ヒトの学名は脊索動物門 哺乳綱 霊長目 ヒト科 ヒト属 ヒト (*Homo sapiens*) 種です。例えば大腸菌の命名規約は次の通りです。

Enterobacteriaceae って Family (科) の名前だったのかと今回初めて知りました。そう言えば学生の時、お茶の水大との合コンで、小生、ブータンからの留学生ということにしておこうと「*Escherichia coli*」と名乗ったことがありました。

【大腸菌の分類階級と学名】

•ドメイン (domain)		Bacteria
•門 (phylum)		Proteobacteria
•綱 (class)	接尾辞-ia	Gammaproteobacteria
•目 (order)	接尾辞-ales	Enterobacteriales
•科 (family)	接尾辞-aceae	Enterobacteriaceae
•属 (genus)		<i>Escherichia</i>
•種 (species)		<i>Escherichia coli</i>

CDI 治療のトライアルでバンコマイシン投与の後、経鼻十二指腸管からの糞便移植は再発性 *C.difficile* に対し、バンコマイシン単独よりも優れていました。また *C.difficile* の一次感染にたいしても糞便移植の研究が進んでおり promising です。糞便の代わりに糞便中細菌を培養してカプセルに入れて投与する方法も再発 *C.difficile* に有効でした。

15. トキソイドから *C. difficile* ワクチン作成中！

トキソイドの TcdA, TcdB による動物の免疫実験によると *C.difficile* 血清 IgG 抗毒素は有効でヒトでもワクチンを作れる可能性があります。

再発 *C. difficile* のトキシンに対する monoclonal 抗体による受動免疫は有効、安上がり (cost effective) かもしれません。

現在トライアルが進行中で効果、安全性を確認しています。

15,000 人にトキシイドワクチンを 3 回に分けて投与、3 年間観察します。。
しかし抗毒素により C.difficile の colonization が防げるわけではありませんから
患者の隔離はやはり必要です。

それでは NEJM 総説「C. difficile 感染」要点 15 の怒涛の反復です。

- ① Metronidazole は C.difficile の治療薬だが起因菌でもある。
- ② CDI の原因は ABPC, AMPC, Cefem, CLDM, Quinolone が多い。
- ③ CDI の 1/3 は市中感染！介護施設で CD 芽胞は普遍的(手、聴診器、ベッド、電話)。
- ④ Clostridium difficile は 2016 年より Clostridioides difficile に変更。
- ⑤ CD はアルコール消毒無効で流水＋石鹼を。個室隔離・グローブ・ガウン装着、退室後除染。

- ⑥ CD 自体は非侵襲的。産生する外毒素 TcdA、TcdB が大腸炎を起こす。
- ⑦ C.difficile は BI/NAP1/027 株出現により死亡率は 3 倍になった。
- ⑧ 劇症 CDI は W>15,000、低 Alb、急性腎障害。下痢止まり腹膨隆は toxic megacolon！
- ⑨ CD トキシン検査は下痢便に限る。普通便で検査・治療行な！治療後検査も不要。
- ⑩ CDI 治療は BI//NAP1/027 株がメトロ耐性、バンコ優位に。Fidaxomicin 登場。

- ⑪ Probiotics (ラックビー、ビオフェルミン)が CDI 予防に有効かも。
- ⑫ CDI 軽症はメロ、中等症はメロ or バンコ、重症バンコ±メロ、再発リスク↑はダフクリア。
- ⑬ 再発 CDI にダフクリア。ただし BI/NAP1/027 株の以後の再発は防げない。
- ⑭ 再発 CDI に糞便移植 90%以上有効、合併症なし。Bacteroides と Firmicutes が重要？
- ⑮ トキシイドから C. difficile ワクチン作成中！