

重篤副作用疾患別対応マニュアル

偽膜性大腸炎

平成 19 年 月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○財団法人日本消化器病学会マニュアル作成委員会

千葉 勉	京都大学消化器内科教授
飯田 三雄	九州大学消化器内科教授
松井 敏幸	福岡大学筑紫病院消化器科教授
鈴木 康夫	東邦大学佐倉病院内科
伊藤 俊之	京都大学医学部附属病院総合臨床教育研修センター講師
檉田 博史	昭和大学横浜市北部病院消化器センター内科准教授
木下 芳一	島根大学消化器内科教授
鳥居 明	東京慈恵医科大学消化器・肝臓内科准教授
溝上 裕士	東京医科大学霞ヶ浦病院消化器内科准教授

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学・臨床薬理学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学教室准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター
大浜 修	医療法人医誠会都志見病院薬剤部長
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院 副薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立国際医療センター薬剤部副薬剤部長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学病院院長・医学部皮膚科教授
-------	-------------------

	池田 康夫	慶應義塾大学医学部長
	市川 高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会運営幹事
	犬伏 由利子	消費科学連合会副会長
	岩田 誠	東京女子医科大学病院神経内科主任教授・医学部長
	上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
	笠原 忠	共立薬科大学薬学部生化学講座教授
	栗山 喬之	千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授
	木下 勝之	社団法人日本医師会常任理事
	戸田 剛太郎	財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院院長
	山地 正克	財団法人日本医薬情報センター理事
	林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※	松本 和則	国際医療福祉大学教授
	森田 寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

偽膜性大腸炎

英語名 : Pseudomembranous colitis

同義語 : *Clostridium difficile* colitis、*Clostridium difficile*大腸炎、*Clostridium difficile*-associated colitis、*C. difficile*症

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

抗生物質の服用により、ある種の菌が異常に増えて、大腸で感染、炎症がみられる「偽膜性大腸炎」^{ぎまくせいだいちょうえん}が引き起こされる場合があります。

抗生物質を服用していて、または、飲み終わって数日経った後で、次のような症状がみられた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「1日2～3回（いつもより回数が多い）のやわらかい便」、「頻ぱんに水のような下痢がおきる」、「粘性のある便」、「お腹が張る」、「腹痛」、「発熱」、「吐き気」など

1. 偽膜性大腸炎とは？

健康な人の大腸内には、様々な細菌がバランスを保って生息していて健康維持に役立っていますが、抗生物質の服用により、正常な腸内細菌のバランスがくずれてある種の菌が異常に増え（菌交代現象）、大腸に炎症（感染性大腸炎）を起こすことがあります。

偽膜性大腸炎とは、内視鏡検査で大腸のかべに小さい円形の膜（ぎまく偽膜）が見られる病態で、そのほとんどがクロストリジウム・ディフィシル菌（*Clostridium difficile*）による感染性大腸炎の1種です。この菌の産生する毒素により、粘膜が傷害されて起こります。この菌の芽胞は胃酸にも強く、口から容易に腸まで到達することが知られており、院内感染のうち最も頻度が高い疾患とも考えられています。主な症状は下痢であり、抗生物質などの服用1～2週後に「1日2～3回（いつもより回数が多い）のやわらかい便」、「頻ぱんに水のような下痢がおきる」、「粘性のある便」、「お腹が張る」、「腹痛」、「発熱」、「吐き気」などが多くの症例で認められます。

偽膜性大腸炎が生じた場合、気づかずに放置すると重症化する場合があります。高齢者や腎不全、がん、白血病などの重篤な基礎疾患をもつ方で発症が多いとされていますので、特に注意が必要です。

2. 早期発見と早期対応のポイント

抗生物質を服用中または服用1～2週間後（特に長期の入院中）に「1日2～3回（いつもより回数が多い）のやわらかい便」、「頻ぱんに水のような下痢がおきる」、「粘性のある便」、「お腹が張る」、「腹痛」、「発熱」、「吐き気」などがみられた場合には、放置せずに医師、薬剤師に連絡をしてください。重症例では、血液の混じった

下痢になることもあります。

腹痛に対して抗生物質を使用した場合にも発症することがあるので、新たな腹痛や水のような下痢が生じた場合には、すぐに医師に連絡してください。また、抗生物質を中止した後に発症することもあります。

受診する際には、服用した医薬品の種類、服用からどのくらいたっているのか、便の状態、症状の種類、程度などを医師に知らせてください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 副作用の好発時期

偽膜性大腸炎（pseudomembranous colitis：PMC）は *Clostridium difficile*（*C. difficile*）感染による臨床病態であり、院内感染症のなかで最も頻度が高い疾患と考えられている。*C. difficile* 感染がもたらす病態は *C. difficile* 症（*Clostridium difficile*-associated disease：CDAD）と総称され、院内感染が大多数を占める。

C. difficile は嫌気性菌で芽胞を有し、院内感染はこの芽胞を介して経口感染により生じる。病院のベッドや床などにはこの芽胞が広く存在し 20～70% の場所から検出されるとの Wilcox の報告がある¹⁾。この芽胞は通常の室内に数ヶ月から数年間存在しうると考えられている。また、胃酸にも強く、経口的に容易に腸管に到達する。本菌は成人では 2%、老人では 10～20%、乳幼児では最大 50% に無症候性の腸内菌叢集落を作るという^{1,2,3)}。*C. difficile* 症をみると、抗菌薬服用 1～2 週後に下痢（ときに血性）、発熱、腹痛が殆どの症例で見られる。まれに、抗菌薬使用后 1～2 ヶ月後に *C. difficile* 症が認められることもあり注意を要する。

偽膜性大腸炎の早期診断においては、まず下痢や軟便が抗菌薬の使用下に起これば、抗菌薬関連の下痢を疑う必要がある。さらに *C. difficile* 症の危険因子や病態が理解されていれば、診断に近づく。

(2) 患者側のリスク因子

本菌の感染は院内で起こるが、入院が長くなればそれだけ感染の機会が増すと考えられている。McFarland の研究によれば、12 日間入院すれば 21% の患者が *C. difficile* 感染をおこすが、その 63% の患者は無症状という⁴⁾。さらに、有症状者のいる部屋では 49% が培養陽性となる。これに対し、無症状者のみの部屋では 29% が陽性になり、本菌陰性者のみがいる部屋では 8% が陽性となるに過ぎないという⁴⁾。このように、長期の入院は明らかな危険因子である。この他に *C. difficile* 症の危険因子として、抗菌薬（セフェム系、クリンダマイシン、アンピシリンなど）に加え一部の抗がん剤の使用、高齢

者、他の重篤な疾患の合併、長期間の入院、経管栄養中やH₂ブロッカー投与中などが挙げられている^{4,5,6)}。

*C. difficile*症には、多様な病態が知られている。その臨床像は、偽膜性大腸炎（PMC）から非偽膜性大腸炎、さらには下痢を起こさず発熱のみの場合など広く分かれる^{7,8)}。一方、抗菌薬投与が誘引となる下痢症にもさまざまな病態が知られている。一般的に、抗菌薬投与に伴う下痢は抗菌薬関連下痢症（antibiotic-associated diarrhea : AAD）と呼ばれ、原因菌も多様である。*C. difficile*症全体の10～30%が抗菌薬関連下痢症に相当すると推定されている⁵⁾。AADをきたす危険率は、患者が有する基礎疾患の重篤度による。Herrmanはその危険率を臓器障害の多さや臓器障害の種類によって算出した（表1）⁵⁾。その結果、臓器障害の多さにより、感染機会が増加する傾向が明らかであった。

（3）投薬上のリスク因子（投薬量、投薬期間等のリスク因子）

当初、抗菌薬投与後の偽膜性大腸炎（antibiotic-associated pseudomembranous colitis: AAPMC）の原因医薬品として、リンコマイシンやクリンダマイシンが注目されたが、現在ではほとんど全ての抗菌薬が原因医薬品となりうる⁹⁾。広域ペニシリン、第二、第三世代セファロスポリンをはじめとする広域抗菌薬や複数の抗菌薬を使用している場合に*C. difficile*症のリスクが高くなる。一方、その発症のリスクはテトラサイクリン系、マクロライド系、ニューキノロン系では中等度、アミノグリコシド系、メトロニダゾール、バンコマイシンでは低いとされている。欧米における前向き研究によれば、抗菌薬投与期間が3日以内の群で、長期投与群に比較し*C. difficile*症の発症頻度が有意に低いことが報告されている^{1,10)}。抗菌薬使用による*C. difficile*症の危険度は、2.86倍から6.92倍と見積もられている⁹⁾。その機序は、抗菌薬投与により菌交代現象が起こり、腸内細菌の一種で多くの抗菌薬に耐性を有する *C. difficile* が増殖し、本菌の産生するtoxinが腸管粘膜を傷害するためである。また、一部の症例では *C. difficile* 以外の細菌の関与もありうるとされている。

- (4) 患者若しくは家族等の早期に認識しうる症状（医療関係者が早期に認識しうる症状）

偽膜性大腸炎の診断においては、まず下痢や軟便が抗菌薬の使用下に起これば、抗菌薬関連下痢症を疑う。さらに *C.difficile* 症の危険因子や病態が理解されていれば、診断に近づく。本菌の感染の殆どは院内で起こるが、入院が長くなればそれだけ感染の機会が増すと考えられている。

- (5) 早期発見に必要な検査と実施時期

前述した危険因子を有する者に下痢や発熱が生じた場合、*C.difficile* 症を念頭に置く必要がある。特に抗菌薬投与後に症状が起きた場合には、速やかに糞便検査や内視鏡検査を含めた諸検査に進み、確定診断を試みる。以上から、*C.difficile* 症の早期診断は、院内で抗菌薬関連下痢症患者を速やかに検査し、確定診断を行う院内体制の構築にある。

2. 副作用の概要

- (1) 自覚症状

偽膜性大腸炎の臨床症状は多様である。下痢が主体であるが、程度の軽いものから粘液を伴うもの、さらには重篤なものまで多彩である。白血球増多を伴い、ときに著しい増加をきたす。合併症として、蜂窩織炎、敗血症、膿瘍、関節炎、脱水、低蛋白血症、電解質異常などをきたす。重症例（3%）では広範な潰瘍形成をとめない血性下痢となる。食思不振、腹痛、腹膜刺激症状や発熱を伴うこともある。最も重篤な例では、中毒性巨大結腸症（toxic megacolon）を呈し、致死的な病態（死亡率は全体で見ると2~5%、高齢者では10~20%、中毒性巨大結腸症では30~80%）ともなりうる^{5,6)}。

- (2) 他覚症状

感染性腸炎の重症度は、Hullらにより体温、腹部症状、全身症状などの症状によって3段階に分類されている（表2）⁸⁾。また、Tonnaらは、*C.difficile* 症を5型に分けている。すなわち、①無症候性保菌者、②単なる抗菌薬関連下痢症、③慢性下痢症で偽膜を欠くもの、④偽膜性大腸炎、⑤劇症偽膜性大腸炎である¹¹⁾。その臨床的特徴は表3にまとめた。

(3) 臨床検査

*C. difficile*が毒性を示すためには、毒素A (toxin A) と毒素B (toxinB) が必要である。Toxin Aは好中球遊走因子であり、サイトカインの遊離を起こし、水分の過分泌や腸管の出血壊死を起こしうる。Toxin Bは細胞毒で細胞骨格の破壊をもたらす。通常の感染では、toxin Aに対する免疫反応が生じてtoxin Aの作用が急激に低下する。しかし、この免疫反応が低いものでは感染が終結せず、増悪傾向をきたす。また、免疫が不全であれば再発も起こりうる^{6,12)}。実際の検査手順は、後述する。

*C. difficile*の毒素産生株は、*C. difficile*全体の30%程度と考えられ^{7,8)}、培養で本菌を検出することと菌の病原性とは全く異なる。したがって、*C. difficile*の分離培養は、起炎菌の判別には用いられないため、一般的には行われませんが、抗菌薬の感受性や毒素の直接証明には欠かせない。本菌が病原性を有するか否かは毒素を証明して確実となる。特にtoxin B (Tcd B) を組織培養法で検出することが最も確実な根拠 (golden standard) と考えられている^{6,13)}。わが国では、この方法が用いられないためtoxin A (Tcd A) を酵素免疫法で検査することが多い (表4)。最近、toxin Aが陰性でtoxin Bのみを有する株 (分離株の2~3%に存在^{6,13)}) による集団発生が報告され、toxin Bの検査が必要と考えられている。さらにtoxin Bも有しない株が病原性を有するとの報告も見られる。また、毒素産生能が著しく高い変異株 (NAP1/027) の存在も指摘されている (後述)。

診断のための検体保存については、新鮮便 (採取後2時間以内) を用いることが重要で、不可能な場合には、4°Cに保存した検体を2日以内に用いる。細菌培養は、嫌気条件下にCCFA培地ないしCCMA培地を用いて行う。現在頻用されているC.D.チェックは、最も初期に開発されたもので、*C. difficile*の共通抗原であるGDH (glutamate dehydrogenase: グルタミン酸脱水素酵素、D-1抗原) に対する試薬である。簡便で、臨床で用いる機会も多いが、細菌培養と同様に毒素の有無とは無関係であり、非特異反応も多いとされる。Toxin Aに対する試薬 (イムノクロマトグラフィー法であるユニクイックやEIA法であるイムノカードCDトキシンAなど) を用いると毒素産生株の検出特異度が高まる (表4)。