

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、抗菌薬使用後 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)。

(4) 画像検査所見

偽膜性大腸炎は下痢を主体とするため、他疾患との判別診断が必要である（表 5）。分泌性下痢、病原性大腸菌感染、ウイルス感染による下痢と判別が難しい。さらに、*Salmonella*、*Shigella*、*Staphylococcus aureus*、その他の感染症や炎症性腸疾患との判別も必要である。本症は、形態学的に捉えうるので、内視鏡検査を行えばこれらの区別が容易となる（表 6, 7）。すなわち、偽膜を内視鏡で観察することが本症の確定診断となる。

内視鏡検査による初期像はアフタ様大腸炎（図 1）であり、完成された典型像は白色の盛り上がった小円形の膜（偽膜）を呈する¹⁴⁾（図 2）。この偽膜は壊死物質が盛り上がったもので、鉗子で容易に剥げる。注腸X線検査では小円形透亮像を呈することもある。さらに進行すると偽膜が癒合し、広い面状ないし斑状偽膜を形成する（図 3）。好発部位は直腸、S状結腸であり、内視鏡検査により本症の 9 割が診断可能である¹⁴⁾。まれに深部大腸にのみ偽膜が存在することがある。アフタ様大腸炎を呈した場合、後日の検査で偽膜が確認されることがある。

図 1 クロストリジウム大腸炎（非偽膜型）

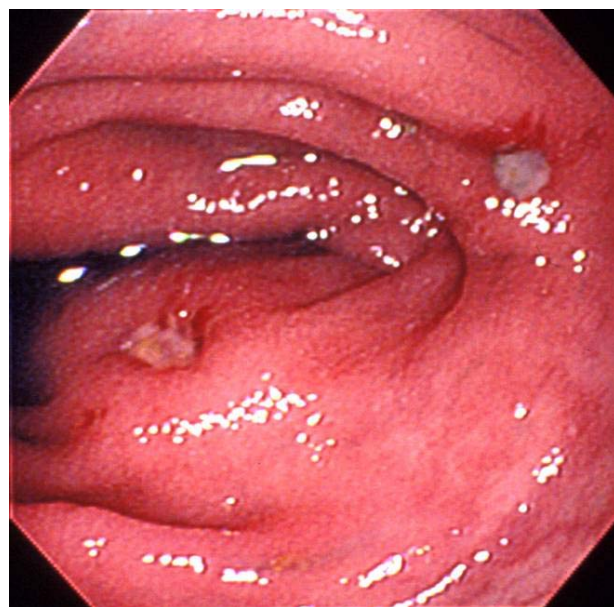
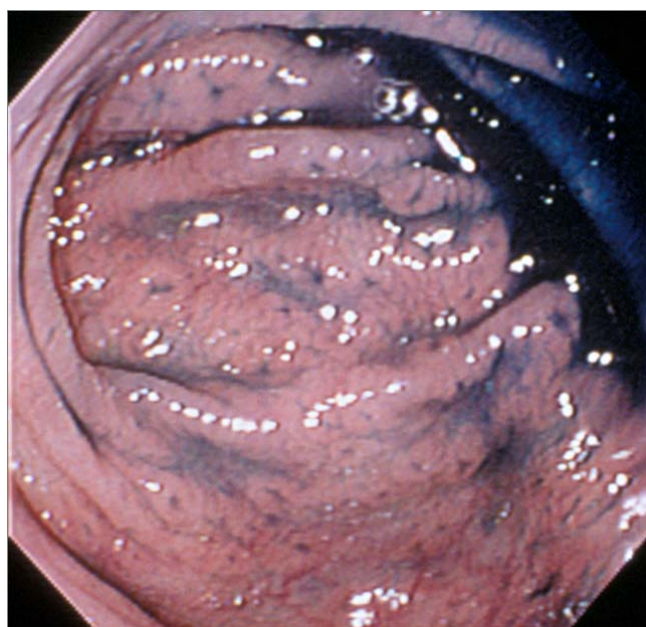


図2 偽膜性大腸炎

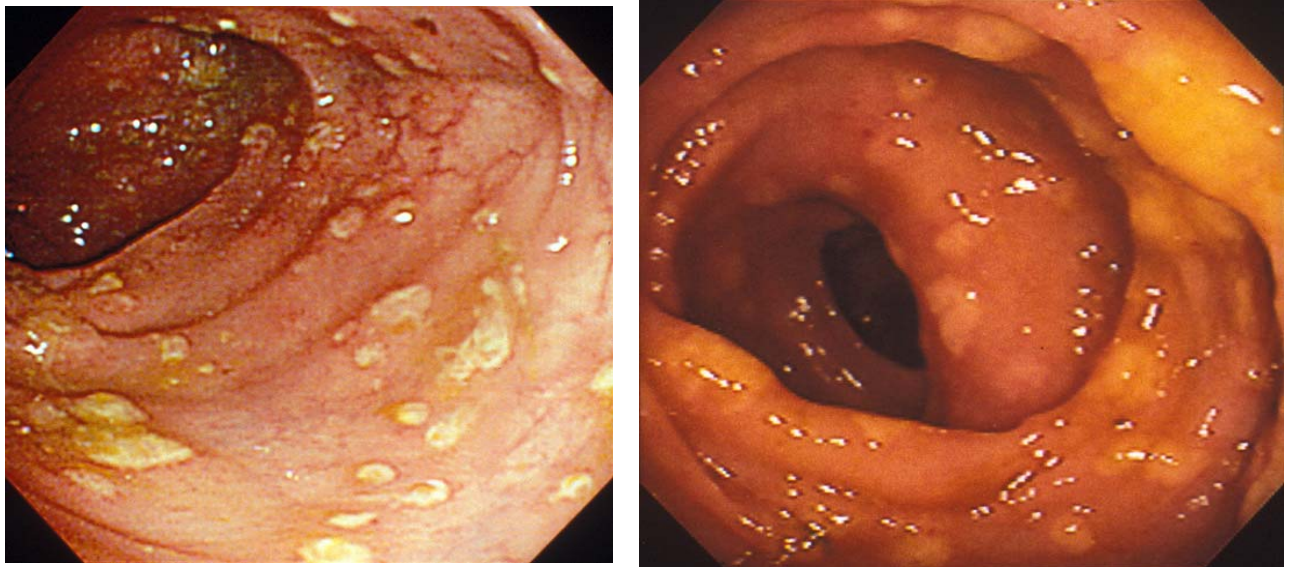
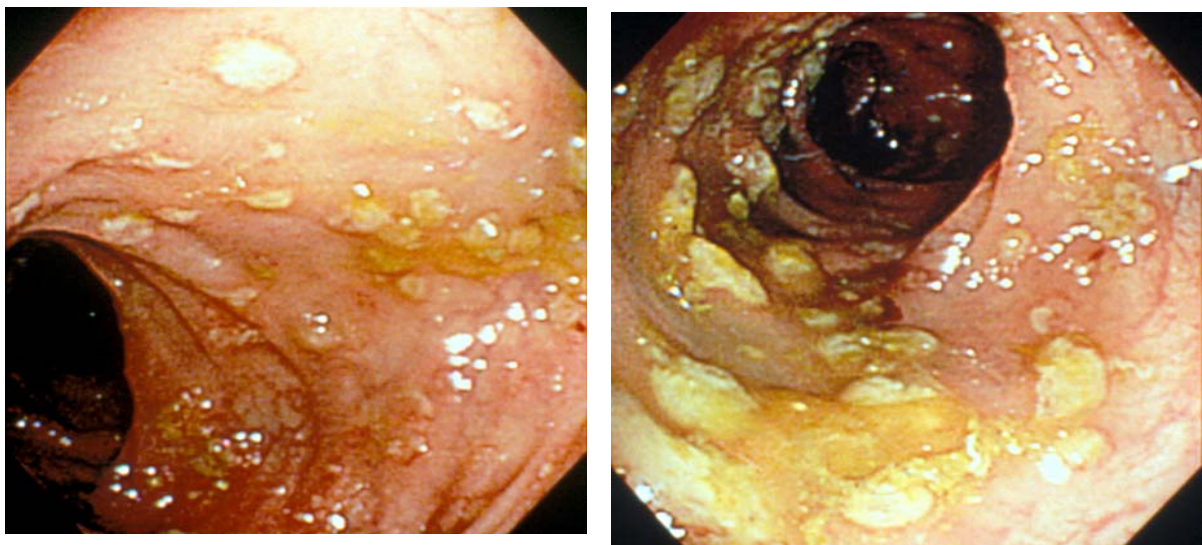


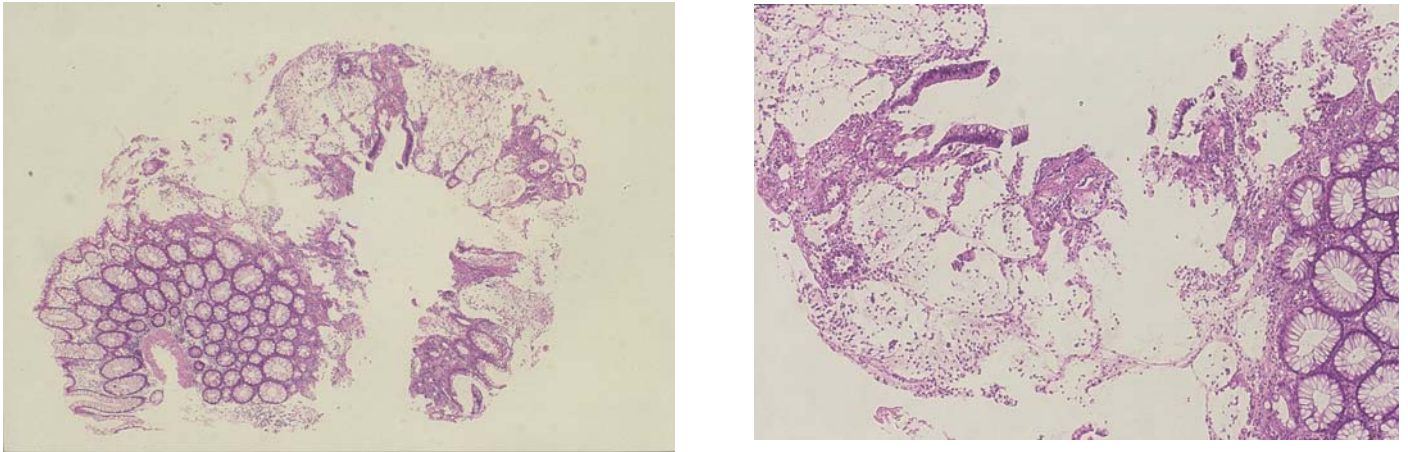
図3 偽膜性大腸炎（進行例）



(5) 病理検査所見

偽膜の生検では、早期にはフィブリン析出と好中球浸潤を伴う斑状の腸管上皮壊死を呈するが、進行するとムチン、フィブリン、白血球、細胞破片の集積により形成された偽膜に覆われたびまん性の上皮壊死と潰瘍を呈する。(図4)

図4 偽膜性大腸炎の生検組織像 (粘液、好中球、上皮残渣がみられる)



(6) 発生機序

発生機序は、抗菌薬投与により正常腸内細菌叢が破壊され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というものである。一部の症例では *C. difficile* 以外の細菌の関与もありうる。すなわち、偽膜性大腸炎の起炎菌が methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の場合もある。

(7) 医薬品ごとの特徴

抗菌薬と関連なしに起こる偽膜性大腸炎はnon-AAPMCと呼称され、抗がん剤、抗ウイルス薬、金製剤などによる偽膜性大腸炎が報告されている^{14,11)}。高齢者、免疫不全、腎不全、心不全、手術侵襲、集中治療管理下、悪性腫瘍、肝硬変、糖尿病、腸虚血症例はAAPMCおよびnon-AAPMCのいずれにおいてもリスクは高い^{4,11,15)}。AAPMCでは抗菌薬の違いによる発症のリスクは異なるが、その臨床症状や内視鏡所見は同様である。一方、non-AAPMCに関しては症例数が少なく、特徴的な所見は未確定である。また、健常人にもAAPMCは発症し、その場合は抗菌薬服用 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。なかには、下痢のない偽膜性大腸炎も報告されている。偽膜性大腸炎では蛋白漏出が起こり、低蛋白血症、低アルブミン血症、低免疫グロブリン血症が出現し、著明な例では浮腫、胸水を呈する。原因不明の急性および慢性下痢、発熱、浮腫の判別診断には本症があげられるべきであ

る。

(8) 副作用発現頻度

偽膜性大腸炎は、内視鏡検査により偽膜を証明する大腸炎の呼称であり、その殆どは*C.difficile*の毒素産生株が原因である⁶⁾。従来、偽膜性大腸炎は術後に発症することが多く、重症で、多くは剖検で診断され、主な病変部は小腸であった。しかし今日その概念は大きく変化した。

現在、最も一般的にみられる偽膜性大腸炎は抗菌薬投与後におこる腸炎で、病変部は大腸で、抗菌薬投与後偽膜性大腸炎(AAPMC)と呼ばれる。AAPMCの頻度は、ある統計では抗菌薬投与を受けた外来患者では0.001~0.003%と少なく、入院患者では0.1~1.0%と数十倍になると見積もられている¹³⁾。抗菌薬投与に伴う下痢は抗菌薬関連下痢症(AAD)と呼ばれ、その10-30%が*C.difficile*感染症である^{9,11)}。前述したように、*C.difficile*の感染症は、*C.difficile*症(CDAD)と呼ばれる腸管感染症の1病型である。*C.difficile*症のなかには、抗菌薬関連大腸炎(AAC)と抗菌薬関連下痢症(AAD)がある。偽膜性大腸炎、抗菌薬関連大腸炎と抗菌薬関連下痢症における*C.difficile*の関与率はそれぞれ100%, 60~75%, 10~30%と推定されている¹⁴⁾。欧米での本菌感染(*C.difficile*症)率は7~12症例/100,000 person-yearで^{5,6)}、発生率は0.1~30症例/1,000症例とされている^{2,7)}。

古い報告では、AAPMC症例の0.4~5%で手術適応となるといわれていたが¹⁴⁾、現在でも手術を必要とする劇症例は1.6~3.2%存在するという¹⁹⁾。その理由は、治療不応重症例、大量出血、麻痺性イレウス、敗血症、多臓器不全、劇症例での中毒性巨大結腸および腸穿孔である。治療不応重症例ではこれらの合併症を併発し致命率を高めるので早期手術が必要といわれている。致命率は2~5%であるが、老人、衰弱症例では10~20%で、中毒性巨大結腸、劇症型では30~80%である^{14,19)}。また、欧米ではAAPMCの多発発生が院内感染として起きたとの報告がある。英国では*C.difficile*症の70%がある特定の毒素産生株(toxigenic S-type 5236)によるとの報告がある¹²⁾。わが国でも院内感染の多発例は報告があるが、その数は少ない^{20,21)}。欧米では偽膜性大腸炎の重症化と大規模な集団発症例が報告され大きな問題とされている²²⁾。集団発症は数千例規模で数百人の死亡例を伴ったとの報告もある²²⁾。その要因は、フルオ

ロキノロン耐性菌の出現と強毒化（NAP1/027）株の出現にある。この菌では toxin A、toxin Bを大量に産出するが、この毒素の産出を規定しているTcd C遺伝子が欠損しているためとされている²²⁾。

3. 判別が必要な疾患と判別方法

(1) 判別が必要な疾患

判別すべき疾患には、虚血性大腸炎、他の感染性大腸炎（アメーバ（図5）、エルシニア（図6）、カンピロバクター（図7）サルモネラ（図8）、病原性大腸菌（図9）、ウイルスなど）、MRSA腸炎（図10）、抗菌薬不耐症、抗菌薬起因性出血性腸炎（図11）、炎症性腸疾患（Crohn病（図12）、潰瘍性大腸炎）などが挙げられる²³⁾。その判別の要点は、内視鏡検査と培養に依存する。内視鏡所見は、出血性腸炎か否か、潰瘍形成の有無、病変の存在部位などによる。偽膜の診断は内視鏡検査で確実に出来るが、非偽膜型の*C.difficile*感染の有無はそれほど特徴的な所見がないため、診断は容易でない。また、他の感染症の診断は、出血や潰瘍、アフタ様潰瘍などから判別を進めることになる²³⁾。

図5 アメーバ大腸炎

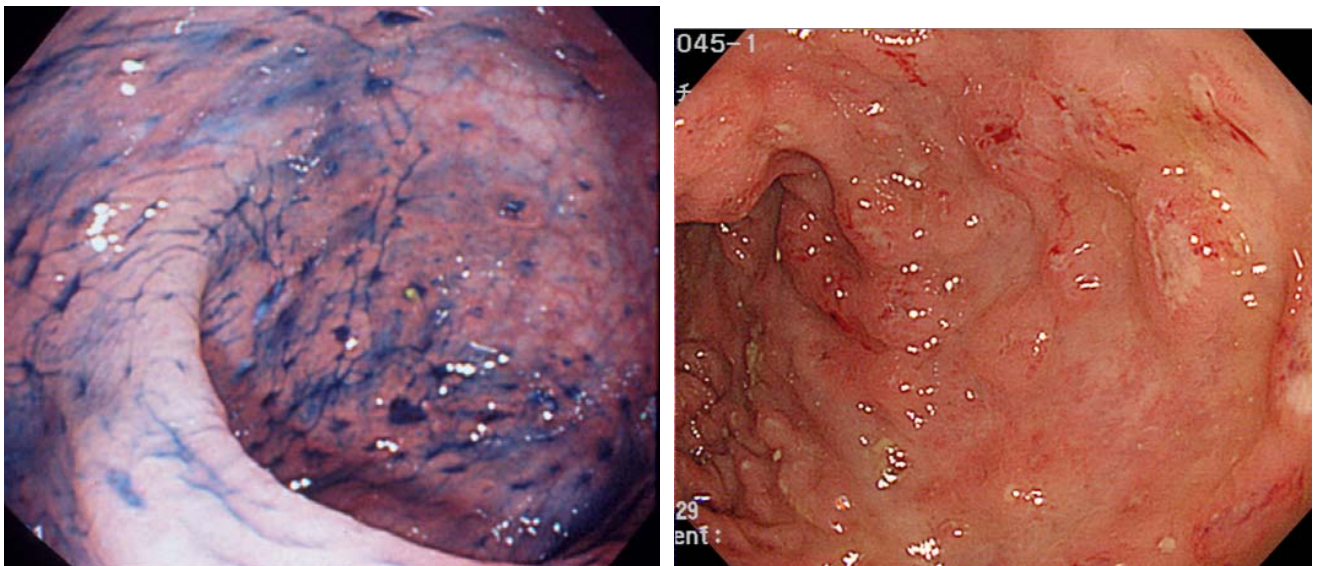


図6 エルシニア腸炎

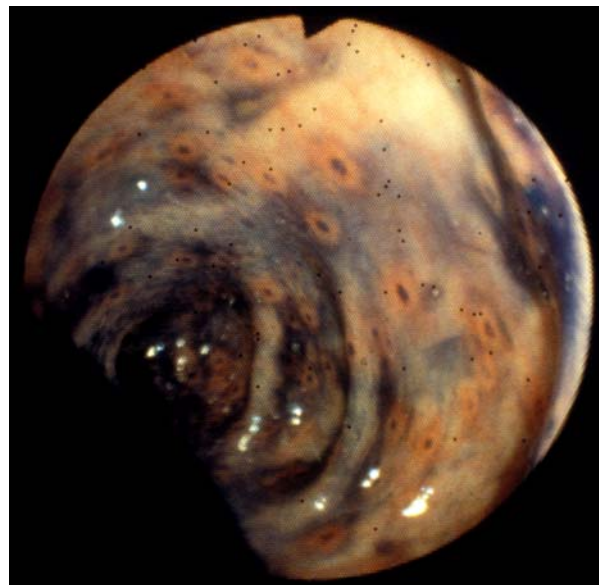
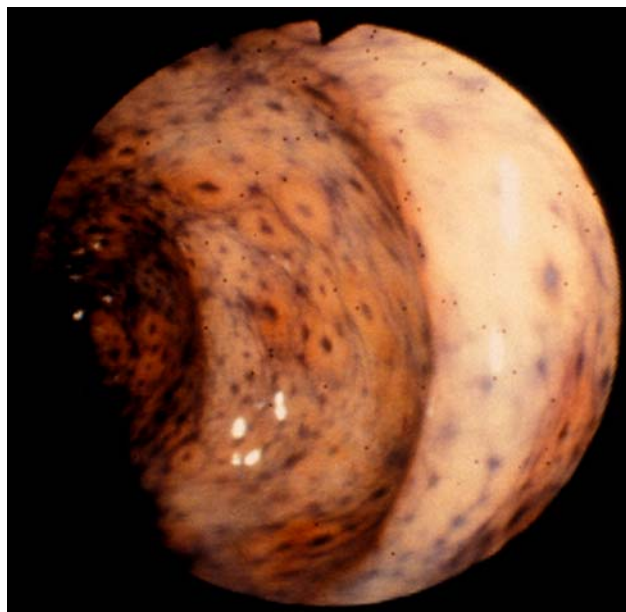


図7 カンピロバクター大腸炎

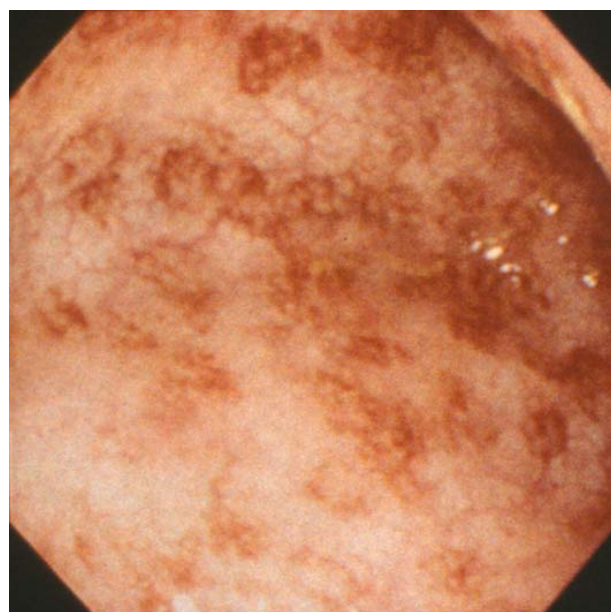
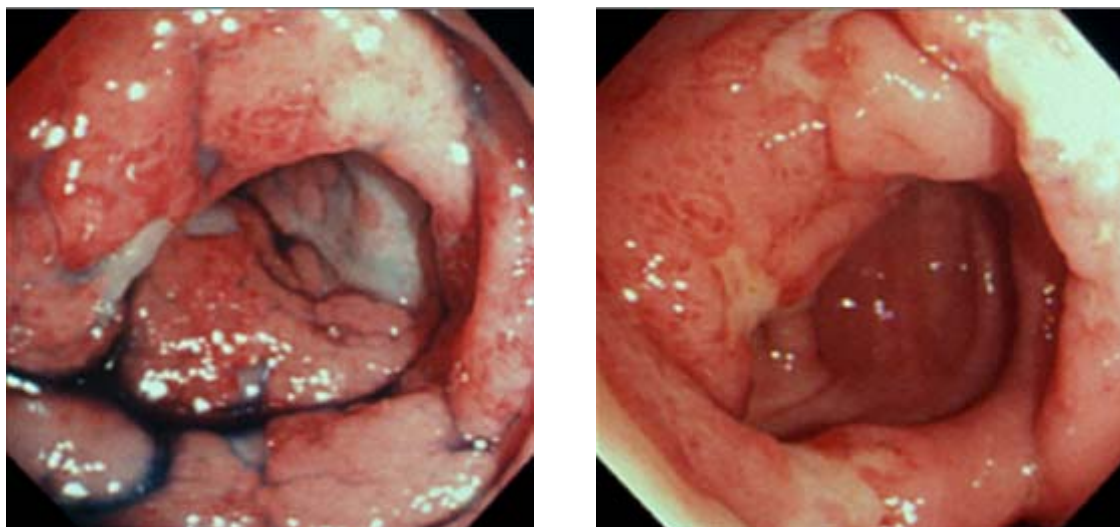


図8 サルモネラ大腸炎



右側、大腸の高度病変
(潰瘍性大腸炎との鑑別)

図9 腸管出血性大腸菌 (O157) 大腸炎 (右側結腸)

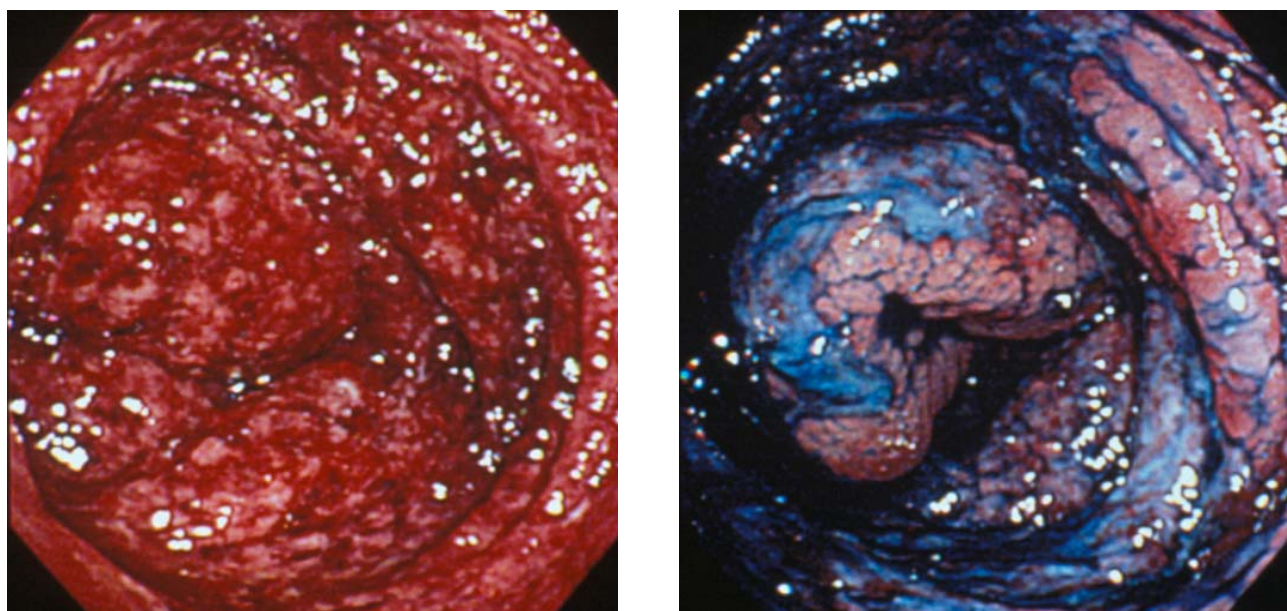


図10 MRSA 腸炎

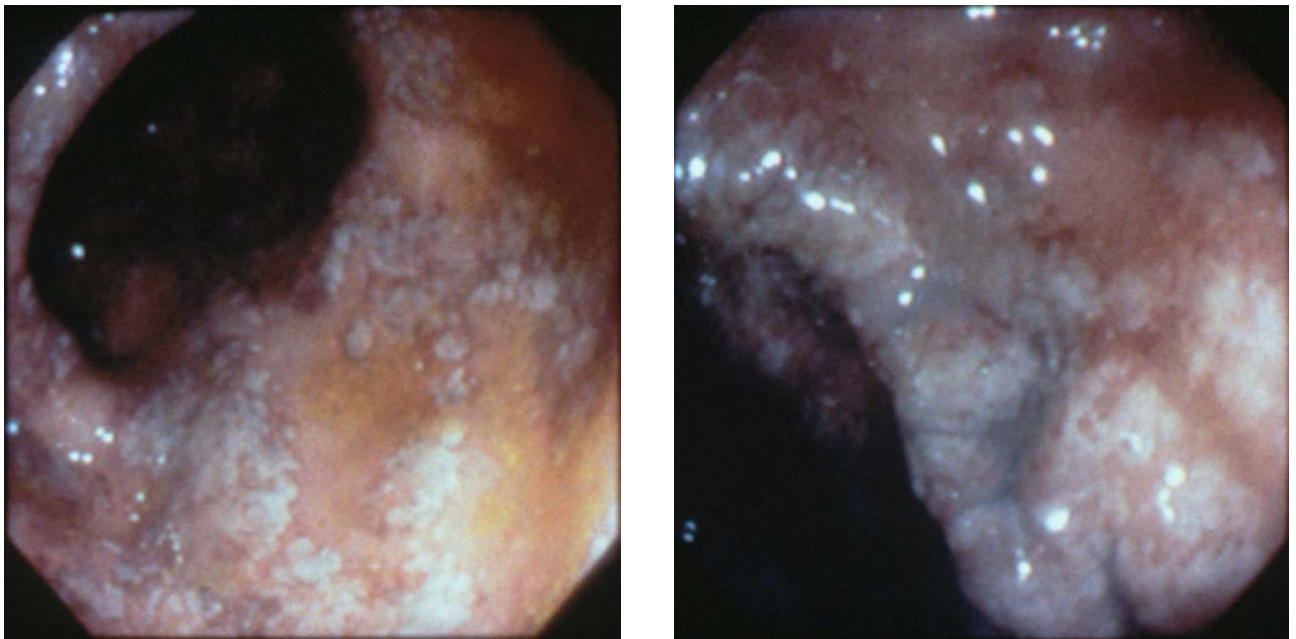


図11 合成ペニシリンによる出血性大腸炎

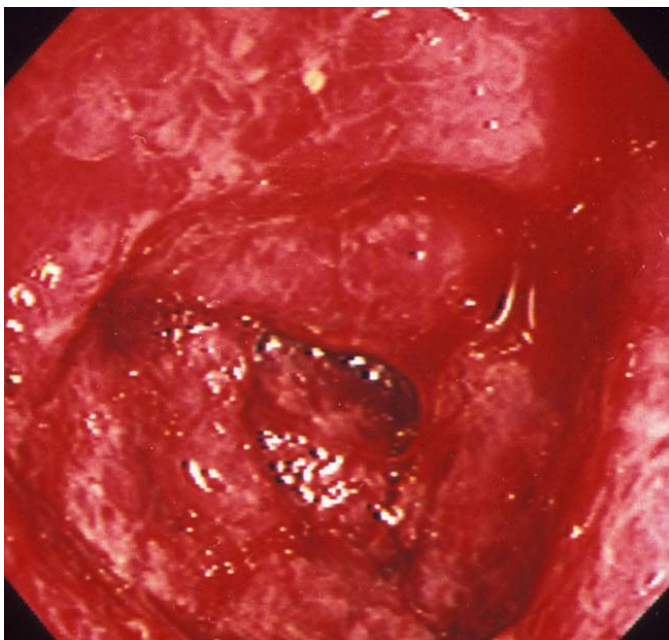
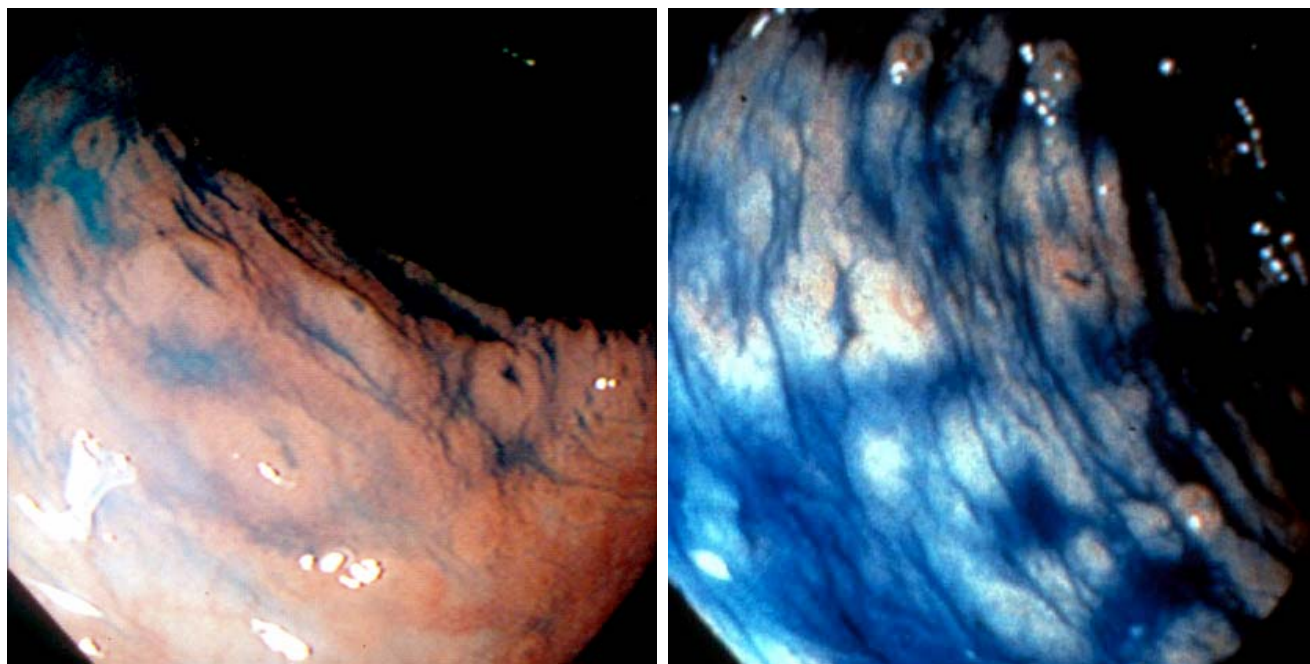


図12 Crohn病(大腸にアフタ様潰瘍多発)



(2) 判別方法

細菌学的検査が本症の確定診断をもたらす。糞便からの*C. difficile*の検出は嫌気性下の培養が必要で困難なことが多く、培養困難(difficult)であることが、この菌の命名の由来になっている。これまでは、C D CHECK・D-1がtoxinを捉えると考えられていたので本検査による*C. difficile*感染診断が一般的であった。しかし、既に述べたようにこの検査がtoxinの存在を指摘できないことが判明したのでtoxinを直接証明する検査を行うようになった。抗菌薬投与後偽膜性大腸炎では*C. difficile* toxinが90~95%に検出されるとされている¹³⁾。一般検査では末梢血、電解質、CRP、赤沈、血清蛋白、アルブミン、免疫グロブリンを含めて検査する。

4. 治療方法

(1) 治療の原則

*C. difficile*症の診断が確定するか、または疑われる場合には、まず第一に発症の契機となった抗菌薬の投与を可能な限り中止することである^{1, 24-27)}。同時に、合併症を含めた患者の全身状態の評価も重要である²⁶⁾。病状により抗菌薬中止が困難な場合は*C. difficile*症を生じにくい抗菌薬へ変更を行う²⁴⁻²⁷⁾。*C.*

*difficile*が産生する毒素の排出を遅延させ、腸管粘膜傷害の促進と病態の悪化を招く恐れがある止痢剤や、コデイン、モルヒネといった腸管運動抑制剤は使用しない。また、脱水症状が認められる場合は適宜、輸液を実施する²⁷⁾。抗菌薬の中止や変更によっても症状の改善が認められない場合や、明らかな腸炎、偽膜を伴い全身症状を呈する場合、基礎疾患を有する場合には、薬剤による治療を実施する^{1,24-27)}。

*C. difficile*の除菌治療としてバンコマイシン (vancomycin) の投与を行う。またはメトロニダゾール (metronidazole) の投与も有効との報告もある (我が国においては適応外)。両薬剤の有効率はいずれも 90%以上とほぼ同等で 3 日以内に症状の改善が期待されるとの報告があるが²⁸⁾、バンコマイシン投与例ではバンコマイシン耐性菌株出現の可能性がある。また、メトロニダゾールはバンコマイシンに比べ安価であることから、欧米ではメトロニダゾールの投与が優先されている。しかし、メトロニダゾールは上部消化管より容易に吸収されるため、嘔気、金属味、神経症状などの副作用が生じる場合がある²⁴⁾。

我が国での標準的な投与方法は確立されていない。メトロニダゾール投与による除菌を行うことが望ましいとの報告もある。妊婦や授乳中の女性、若年者、メトロニダゾールの副作用が生じた場合、あるいはメトロニダゾール投与が無効な場合 (通常 3~5 日で効果が発現しない場合) にはバンコマイシンに変更する。いずれの医薬品も経口投与が原則で、効果も高いとされているが、イレウスや重症例ではメトロニダゾールの静脈内投与²⁹⁾ やバンコマイシンの注腸投与³⁰⁾ が施行されることがある。バンコマイシンの静脈内投与は、腸管内腔への薬剤移行が少ないため一般的には行われ²⁴⁾ない。

(2) 治療例

軽症の場合：原因である抗菌薬投与を中止するか、偽膜性大腸炎を引き起こしにくいとされるアミノグリコシド系、マクロライド系、ニューキノロン系などの抗菌薬への変更のみで、20~25%の患者は自然に症状が改善する。また、下痢症状によって脱水傾向や電解質バランス異常があれば積極的に補液を併用する。

中等症の場合：抗菌薬投与の中止によっても改善しない場合や抗菌薬中止が不可能な場合には、メトロニダゾール 250 mg を 1 日 4 回あるいは 500 mg

を1日3回、10日～14日間連日内服させる。メトロニダゾール内服が無効な場合や服用不能な場合には、バンコマイシン 125 mgを1日4回10日～14日間内服させる²⁵⁻²⁷⁾(表8)。

重症の場合：バンコマイシン 250～500 mgを1日4回10日～14日間内服させる²⁷⁾。さらに状態が悪化して経口投与が困難な場合は、メトロニダゾール 500 mgの1日3～4回の静脈内投与^{24,25)}(国内未承認)とバンコマイシン 500 mgの1日4回の経鼻胃管からの投与を併用する(表8)。麻痺性イレウスの状態では腸管輸送能が低下し、投与医薬品が小腸に停滞し吸収され、十分量のメトロニダゾールやバンコマイシンが病変部である大腸まで到達しないため、メトロニダゾールの点滴と共にバンコマイシンの注腸投与の併用が有効とされる。0.5～1 gのバンコマイシンを1～2 Lの生理的食塩水に溶解しバルーン付きのカテーテルで4時間～8時間毎に注腸投与し60分間バルーンで貯留させる³¹⁾。更に重症のイレウスや中毒性巨大結腸症に陥った場合は、メトロニダゾールの点滴とバンコマイシンの注腸投与に大腸内視鏡による吸引によって減圧術を併用することが有用とされている³²⁾。以上の医薬品投与や処置で改善しない場合や中毒性巨大結腸症ないし穿孔をきたした場合は、回盲部を含めた大腸全摘術を施行する。

(3) 再感染時の治療例

初発患者の90%以上でメトロニダゾールとバンコマイシンの治療が有効であるにもかかわらず、20～30%近くの患者が再度症状を繰り返すといわれている³³⁾。1回目の再燃時には、初回感染時に施行したメトロニダゾールの投与方法を同様に繰り返す。改善の認められない場合や2回目の再燃時には、バンコマイシンの投与を試みる。更に何度かの再燃を繰り返す場合には、バンコマイシンの125 mgの1日4回投与を1週間、次の1週間は1日2回投与、次の1週間は1日1回投与、次の1週間は隔日投与で4週間にわたって減量投与する方法と^{25,27)}、バンコマイシンの125～500 mgを2日～3日毎に3週間にわたって間欠的に投与する方法²⁷⁾、減量投与方法のあとに間欠投与方法を組み合わせる方法などが勧められている³⁴⁾(表9)。あるいは、バンコマイシンと、毒素の吸着作用を有するコレステラミンを併用する方法³⁵⁾、バンコマイシンとリファンピシンの併用投与³⁶⁾、乳酸菌製剤などのprobiotics(消化管内の細菌

叢を改善し、宿主に有益な作用をもたらさうる有用な微生物と、それらの増殖促進物質）併用投与などが報告されている³⁷⁻⁴⁰⁾（表9）。更に最近、細菌毒素に対する免疫グロブリン投与の有効性も報告されている⁴¹⁾。

（4）予防法

高齢者や長期入院患者、各種合併症を有する患者、重症患者では、本症の発症リスクが高いことを念頭に置き、安易な抗菌薬使用を慎むことが最も重要である。明らかな効果は不明ではあるが、抗菌薬投与に際してはprobioticsの併用投与が偽膜性大腸炎発症の予防効果を有する可能性がある⁴²⁾。 *C. difficile*の芽胞は環境中に長期間存在することから、医療スタッフは全ての患者に接する前後毎に頻回に手洗いを励行すること、汚物処理に際しては使い捨て手袋を使用することなどが重要である。本症患者が発生した場合は、可能な限り患者を個室管理とし、医療スタッフが本症患者に接する際は使い捨てガウンと手袋を使用し、使用した医療機器や室内の消毒を徹底することなどが重要である。

5. 典型症例

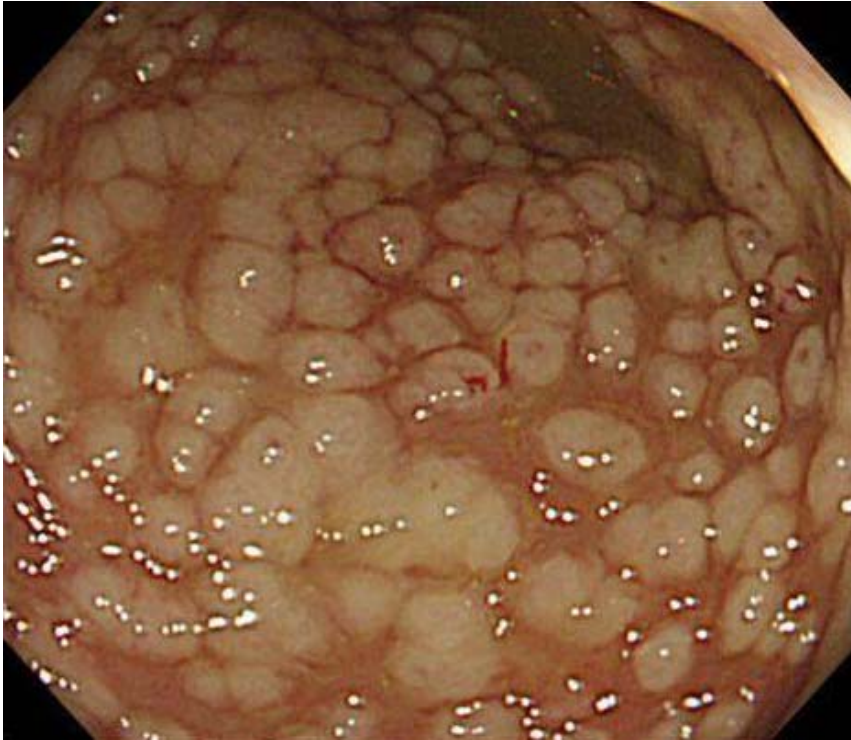
【症例】70歳代 男性

患者は著明な食欲不振による体重減少（身長 175cm、体重 35.5 kg）を来しており、全身検査にて胸部異常陰影を指摘され精査のため入院となった。入院時より発熱を認め、各種画像検査と気管支鏡検査による組織検査によって肺癌に合併した閉塞性肺炎と診断した。肺炎に対して、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム（ABPC/SBT）1日6gの静脈内投与を開始したところ、投与開始4日後から高熱と腹痛、頻回の水様下痢を発症した。

大腸内視鏡検査では盲腸、S状結腸、直腸に偽膜形成を多数認めた（写真1）。症状発症後施行した便培養ではいずれも *Clostridium difficile* の培養は陰性であったが、臨床経過と大腸内視鏡所見より偽膜性大腸炎と診断した。

ABPC/SBT 投与を中止し、抗菌薬をセフトジジム(CAZ)、アミカシン(AMK)に変更、バンコマイシン 500 mg の1日4回内服を14日間行った。バンコマイシン投与3日後には症状の改善を認め、2週間後に再度施行した大腸内視鏡検査で偽膜は完全に消失し、正常粘膜面を呈していることを確認した。

血液検査値 : Na 133 mEq/mL, K 4.1 mEq/mL, Cl 95 mEq/mL, BUN 11 mg/dL,
Cr 0.4 mg/dL, TP 6.5 g/dL, Alb 2.2 g/dL, T-cho 136 mg/dL, AST 113 IU/L,
ALT 108 IU/L, LDH 418 IU/L, ALP 921 IU/L, LAP 105 IU/L, γ-GTP 148 IU/L,
T.Bil 0.7 mg/dL, WBC 10300/μL, RBC 250X10⁴/μL, Hb 7.5 g/dL, Ht 23.3 %,
Plt 65.1X10⁴/μL, ESR 68 mm/h, CRP 16.92mg/dL



図の説明 :

患者の S 状結腸内視鏡像 ; S 状結腸全域の浮腫状粘膜面に黄白色調の偽膜附着を多数認めた。

6. 引用文献・参考資料

○引用文献

- 1) Wilcox M. Clostridium difficile infection and pseudomembranous colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 17: 475-493 (2003)
- 2) Kyne L, Farrell RJ, Kelly CP. Clostridium difficile. *Gastroenterol Clin North Am.* 30: 753-77 (2001)
- 3) Viscidi R, Willey S, Bartlett JG. Isolation rates and toxigenic potential of Clostridium difficile isolates from various patient populations. *Gastroenterology.* 81: 5-9 (1981)
- 4) McFarland LV, Mulligan ME, Kwork RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. *N Engl J Med.* 320: 204-10 (1989)
- 5) Herrman M. Diarrhea associated with antibiotics – the underestimated illness. *Verdauungskrankheiten.* 19: 220-233 (2001)
- 6) 渡邊邦友、田中香里。偽膜性腸炎 (Clostridium difficile 症の一病型)。 *日本臨床* 61:475-480 (2003)
- 7) Gerding DN. Disease associated with Clostridium difficile infection. *Ann Intern Med.* 110: 255-7 (1989)
- 8) Hull MW, Beck PL. Clostridium difficile-associated colitis. *Can Fam Physician.* 50: 1536-40, 1543-5 (2004)
- 9) Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 51: 1339-50 (2003)
- 10) Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med.* 162: 2177-2184 (2002)
- 11) Tonna I, Welsby PD. Pathogenesis and treatment of Clostridium difficile infection. *Postgrad Med J.* 81(956): 367-9 (2005)
- 12) Brazier JS, Fitzgerald TC, Hosein I, et al. Screening for carriage and nosocomial acquisition of Clostridium difficile by culture: a study of 284 admissions of elderly patients to six general hospitals in Wales. *J Hosp Infect.* 43: 317-9 (1999)
- 13) Lembcke B, Kist M, Lentze MJ, et al. Antibiotic-associated diarrhea: Incidence, risk factors of antibiotics and patients, pathophysiology and differential diagnosis – an interdisciplinary approach to a common problem. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 92: 751-759 (2003)
- 14) 千葉満郎。抗生物質による腸炎、偽膜性腸炎。 *消化器疾患最新の治療 2003-2004* 戸田剛太郎他 (編) 南江堂 190-192 (2003)
- 15) Andrejak M, Schmitz J-L, Tondriaux A, et al. The clinical significance of antibiotic-associated pseudomembranous colitis in the 1990s. *Drug Saf.* 6; 339-349 (1991)
- 16) Hirschhorn LR, Trnka Y, Onderdonk A, et al. Epidemiology of community-acquired diarrhea. *J Infect Dis.* 169: 127-33(1999)
- 17) Levy DG, Stergachis A, McFarland, et al. Antibiotics and Clostridium difficile diarrhea in the

- ambulatory care setting. *Clin Ther.* 22: 91-102 (2000)
- 18) McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 97: 1769-75 (2002)
- 19) Dallal RM, Harbercht BG, Boujoukas AJ, et al. Fulminant *Clostridium difficile* : an underappreciated and increasing cause of death and complication. *Ann Surg.* 235: 363-372 (2002)
- 20) 石田建一郎、柚原一哉、蟹本雄右、他. 院内感染が示唆された泌尿器科病棟における *Clostridium difficile* (*C. difficile*) 下痢症の検討. *泌尿紀要* 51:305-308 (2005)
- 21) Kato H, Kato N, Watanabe K, et al. Analysis of *Clostridium difficile* isolates from nosocomial outbreaks at three hospitals in diverse areas of Japan. *J Clin Microbiol.* 39: 1391-5 (2001)
- 22) Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreak of severe disease in North America and Europe. *Lancet.* 366(9491): 1079-84 (2005)
- 23) 松井敏幸、永江隆、真武弘明、他. 感染性大腸炎の鑑別診断—感染性腸炎間の鑑別と薬剤性腸炎との鑑別. *胃と腸.* 37:311-330 (2002)
- 24) Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med.* 330: 257-62 (1994)
- 25) Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med.* 162: 2177-84 (2002)
- 26) Surawicz CM, McFarland LV. Pseudomembranous colitis: causes and cures. *Digestion.* 60: 91-100 (1999)
- 27) Gonne J, Pardi DS. *Clostridium difficile*: an update. *Compr Ther.* 30: 134-40 (2004)
- 28) Zimmerman MJ, Bak A, Sutherland LR. Review article: treatment of *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 11:1003-12 (1997)
- 29) Pelaez T, Alcalá L, Alonso R, et al. Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 46: 1647-1650 (2002)
- 30) Bartlett JG. Treatment of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Rev Infect Dis.* 6(supp 1): S325-S241 (1984)
- 31) Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjuvant intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis.* 35:690-696 (2002)
- 32) Shetler K, Nieuwenhuis R, Wren SM, et al. Decompressive colonoscopy with intracolonic vancomycin administration for the treatment of severe pseudomembranous colitis. *Surg Endosc.* 15: 653-659 (2001)
- 33) Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, et al. Recurrent *Clostridium* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin Infect Dis.* 24: 324-333 (1997)
- 34) Oldfield EC. *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: Risk factors, diagnostic methods, and treatment. *Reviews in Gastroenterological disorders.* 4(4): 186- 195 (2004)

- 35) Taylor NS, Bartlett JG. Binding of Clostridium difficile cytotoxin and vancomycin by anion-exchange resins. *J Infect Dis.* 141: 92-87 (1980)
- 36) Buggy BP, Fekety R, Silva J Jr, et al. Therapy of relapsing Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis with the combination of vancomycin and rifampin. *J Clin Gastroenterol.* 9: 155-159 (1987)
- 37) Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, et al. Saccharomyces boulardii protease inhibits the effects of Clostridium difficile toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun.* 67: 302-307 (1999)
- 38) McFarland I, Surwicz C, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease. *JAMA.* 271: 1913-1918 (1994)
- 39) Surwicz C, McFarland I, Greenberg RN, et al. The search for a better treatment Clostridium difficile disease: use of high-dose vancomycin combined with Saccharomyces boulardii. *Clin Infect Dis.* 31: 1012-1017 (2000)
- 40) Gorbach SI, Chang TW, Goldin B, et al. Successful treatment of relapsing Clostridium difficile colitis with Lactobacillus GG. *Lancet.* 2: 1519 (1987)
- 41) Leung DY, Kelly CP, Boguniewicz M, et al. Treatment with intravenously administered gamma globulin of chronic relapsing colitis induced by Clostridium difficile toxin. *J Pediatr.* 118: 633-637 (1991)
- 42) Dendukuri N, Costa V, McGregor M, et al. Probiotic therapy for the prevention and treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ.* 173(2): 167-170 (2005)

○参考資料

- 1) Yassin SF, Young-Fadok TM, Zein NN, et al. Clostridium *difficile*-associated diarrhea and colitis. *Mayo Clin Proc.* 76: 725-30 (2001)
- 2) Bouza E, Munoz P, Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by Clostridium *difficile*. *Clin Microbiol Infect.* 11 Suppl 4: 57-64 (2005)
- 3) Starr J. Clostridium *difficile* associated diarrhoea: diagnosis and treatment. *BMJ.* 331(7515): 498-501 (2005)
- 4) Stoddart B, Wilcox MH. Clostridium *difficile*. *Curr Opin Infect Dis.* 15: 513-8 (2002)
- 5) Lembcke B, Kist M, Lentze MJ, et al. Antibiotic-associated diarrhea: Therapeutic aspects and practical guidelines – an interdisciplinary approach to a common problem. *Praxis.* 92: 809-816 (2003)
- 6) Stalam M, Kaye D. Antibiotic agents in the elderly. *Infect Dis Clin North Am.* 18: 533-49 (2004)
- 7) Wolf PL, Kasyan A. Images in clinical medicine. Pseudomembranous colitis associated with Clostridium *difficile*. *N Engl J Med.* 353: 2491 (2005)
- 8) Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis.* 42 Suppl 1:S5-12 (2006)
- 9) Surawicz CM. Treatment of recurrent Clostridium *difficile*-associated disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 1: 32-8 (2004)
- 10) Canny G, Drudy D, Macmathuna P, et al. Toxigenic C. *difficile* induced inflammatory marker expression by human intestinal epithelial cells is asymmetrical. *Life Sci* [Epub ahead of print] (2005)
- 11) Noren T. Outbreak from a high-toxin intruder: Clostridium *difficile*. *Lancet.* 366(9491): 1053-4 (2005)
- 12) Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of Clostridium *difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis.* 5: 549-57 (2005)
- 13) Das P. Infectious disease surveillance update. *Lancet Infect Dis.* 5: 475-6 (2005)
- 14) Dendukuri N, Costa V, McGregor M, Brophy JM. Probiotic therapy for the prevention and treatment of Clostridium *difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ.* 173: 167-70 (2005)
- 15) Adachi S, Oura G, Hirui C, et al. Study on the diarrhea in patients with percutaneous endoscopic gastrostomy--influence of Clostridium *difficile* on the diarrhea] *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 102: 484-5 (2005)
- 16) 宇野篤、他. 著明な低蛋白血症がみられた non-antibiotic-associated pseudomembranous colitis の一例. *消化管と吸収* 13: 92-94 (1991)
- 17) Bouza E, Munoz P, Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by Clostridium *difficile*. *Clin Microbiol Infect.* 11 Suppl 4: 57-64 (2005)
- 18) Zabolotny B, Meterissian SH. Pseudomembranous colitis. *J Am Coll Surg.* 201: 142 (2005)
- 19) 牧山和也. 偽膜性腸炎。カレント内科 12 大腸疾患 吉田豊ほか(編)、金原出版、東京 pp17-25 (1997)
- 20) Eggertson L. Quebec reports C. *difficile* mortality statistics. *CMAJ.* 173: 139 (2005)

- 21) Arroyo LG, Rousseau JD, Staempfli H, Weese JS. Clostridium difficile-associated disease. *J Vet Intern Med.* 19: 299 (2005)
- 22) Tonna I, Welsby PD. Pathogenesis and treatment of Clostridium difficile infection. *Postgrad Med J.* 81(956): 367-9 (2005)
- 23) Surawicz CM. Antibiotic-associated diarrhea and pseudomembranous colitis: are they less common with poorly absorbed antimicrobials? *Chemotherapy.* 51 Suppl 1: 81-9 (2005)
- 24) Schroeder MS. Clostridium difficile--associated diarrhea. *Am Fam Physician.* 71: 921-8 (2005)
- 25) Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, et al. Clostridium difficile toxoid vaccine in recurrent C. difficile-associated diarrhea. *Gastroenterology.* 128: 764-70 (2005)
- 26) Brook I. Pseudomembranous colitis in children. *J Gastroenterol Hepatol.* 20: 182-6 (2005)
- 27) Bricker E, Garg R, Nelson R, et al. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 25: D004610 (2005)
- 28) Oldfield EC 3rd. Clostridium difficile-associated diarrhea: risk factors, diagnostic methods, and treatment. *Rev Gastroenterol Disord.* 4: 186-95 (2004)
- 29) Akutagawa H, Takada K, Egashira Y, et al. 4 cases of pseudomembranous colitis due to antituberculous agents]. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 101: 890-4 (2004)
- 30) Stalam M, Kaye D. Antibiotic agents in the elderly. *Infect Dis Clin North Am.* 18: 533-49 (2004)
- 31) O'Connor KA, Kingston M, O'Donovan M, et al. Antibiotic prescribing policy and Clostridium difficile diarrhoea. *QJM.* 97: 423-9 (2004)
- 32) Sato H, Kato H, Koiwai K, et al. A nosocomial outbreak of diarrhea caused by toxin A-negative, toxin B-positive Clostridium difficile in a cancer center hospital] *Kansenshogaku Zasshi.* 78: 312-9 (2004)
- 33) Johal SS, Hammond J, Solomon K, et al. Clostridium difficile associated diarrhoea in hospitalized patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut.* 53: 673-7 (2004)
- 34) Probert CS, Jones PR, Ratcliffe NM. A novel method for rapidly diagnosing the causes of diarrhoea. *Gut* 53: 58-61 (2004)
- 35) Makins R, Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2: 421-9 (2003)
- 36) Frenz MB, McIntyre AS. Reducing delays in the diagnosis and treatment of Clostridium difficile diarrhoea. *QJM.* 96: 579-82 (2003)
- 37) Savidge TC, Pan WH, Newman P, et al. Clostridium difficile toxin B is an inflammatory enterotoxin in human intestine. *Gastroenterology.* 125: 413-20 (2003)
- 38) Jabbar A, Wright RA. Gastroenteritis and antibiotic-associated diarrhea. *Prim Care.* 30:63-80, vi (2003)
- 39) McCoubrey J, Starr J, Martin H, et al . Clostridium difficile in a geriatric unit: a prospective

- epidemiological study employing a novel S-layer typing method. *J Med Microbiol.* 52(Pt 7): 573-8 (2003)
- 40) Sugiyama Y, Ohni M, Sudoh N, et al. Recurrent colitis with different causes. *J Am Geriatr Soc.* 51: 723-4 (2003).
- 41) Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 51: 1339-50 (2003)
- 42) Watanabe K, Tanaka K. [Pseudo-membranous colitis] *Nippon Rinsho.* 61 Suppl 2: 475-80 (2003)
- 43) Beaugerie L, Flahault A, Barbut F, et al. Antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* in the community. *Aliment Pharmacol Ther.* 17: 905-12 (2003)
- 44) Vasa CV, Glatt AE. Effectiveness and appropriateness of empiric metronidazole for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 98: 354-8 (2003)
- 45) Wilkins TD, Lyerly DM. *Clostridium difficile* testing: after 20 years, still challenging. *J Clin Microbiol.* 41: 531-4 (2003)
- 46) Thomas C, Stevenson M, Williamson DJ, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: epidemiological data from Western Australia associated with a modified antibiotic policy. *Clin Infect Dis.* 35: 1457-62 (2002)
- 47) Joyce AM, Burns DL. Recurrent *Clostridium difficile* colitis. Tackling a tenacious nosocomial infection. *Postgrad Med* 112:53-4, 57-8, 65 passim (2002)
- 48) Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med.* 162: 2177-84 (2002)
- 49) Morris AM, Jobe BA, Stoney M, et al. *Clostridium difficile* colitis: an increasingly aggressive iatrogenic disease? *Arch Surg.* 137: 1096-100 (2002)
- 50) Tal S, Gurevich A, Guller V, et al. Risk factors for recurrence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in the elderly. *Scand J Infect Dis.* 34: 594-7 (2002)
- 51) Periman P. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 347: 145; author reply 145 (2002)
- 52) Yamakado S. [Antibiotic-associated colitis in senile patients] *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 39: 271-3 (2002)
- 53) Buchner AM, Sonnenberg A. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in a large population of hospitalized US military veterans. *Dig Dis Sci.* 47: 201-7 (2002)
- 54) Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 34 6: 334-9 (2002)
- 55) Triadafilopoulos G. Images in clinical medicine. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med.* 346 : 333 (2002)
- 56) Poxton IR, McCoubrey J, Blair G. The pathogenicity of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect.* 7: 421-7. Review. (2001)
- 57) Delmee M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. *Clin Microbiol Infect.* 7: 411-6 (2001)

- 58) Barbut F, Petit JC. Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections. *Clin Microbiol Infect.* 7: 405-10. Review. (2001)
- 59) Kyne L, Farrell RJ, Kelly CP. Clostridium difficile. *Gastroenterol Clin North Am.* 30: 753-77, ix-x (2001)
- 60) Klingler PJ, Metzger PP, Seelig MH, et al. Clostridium difficile infection: risk factors, medical and surgical management. *Dig Dis.* 18: 147-60 (2000)
- 61) Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. Clostridium difficile--Associated diarrhea: A review. *Arch Intern Med.* 161: 525-33 (2001)
- 62) Wilcox M, Minton J. Role of antibody response in outcome of antibiotic-associated diarrhoea. *Lancet.* 357(9251): 158-9 (2001)
- 63) Olofinlade O, Chiang C. Cytomegalovirus infection as a cause of pseudomembrane colitis: a report of four cases. *J Clin Gastroenterol.* 32: 82-4 (2001)
- 64) Saima Aslam, Richard J Hamill, Daniel M Musher. Treatment of clostridium difficile-associated disease: old therapies and new strategies *Lancet Infect Dis.* 5: 549-557 (2005)
- 65) Bouza E, Munoz P, Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by Clostridium difficile. *Clinical Microbiol infect.* 11(Suppl.4):57-64 (2005)
- 66) Schroeder MS. Clostridium difficile-Associated Diarrhea American Family Physician. 71: 921-928 (2005)
- 67) Joyce AM, Burns DL. Recurrent Clostridium difficile colitis. Tackling a tenacious nosocomial infection. *Postgraduate Medicine.* 112: 53-4, 57-8, 65 passim (2002)

表 1 患者背景ごとの抗菌薬関連下痢症（AAD）発症危険率

| 発症危険率(%) | | |
|-------------------------|------|---------|
| 平均的な危険率 | 37.2 | |
| 他の臓器障害ない患者 | 18.9 | |
| 多臓器障害患者 (3臓器ないしそれ以上) | 57.1 | P<.0001 |
| 胃腸疾患患者 | 60.2 | |
| 多臓器障害 | 72.5 | P<.0001 |
| 1臓器障害 | 17.9 | |
| 代謝障害患者 | 37.9 | |
| 多臓器障害 | 47.0 | P<.0001 |
| 1臓器障害 | 12.5 | |
| うつ状態/消耗性疾患 | 54.3 | P<.0001 |
| 多臓器障害 | 67.3 | |
| 1臓器障害 | 22.2 | |

Herrman M. Verdauungskrankheiten 2001;19:220-233

表 2 感染性腸炎重症度 (Hull MW, et al⁸⁾)

| 項 目 | | | | |
|-----|----|-------------------------------------|-------------|-------------------------------|
| 重症度 | 体温 | 腹部症状 | 検査所見 | 全身症状 |
| 軽 症 | 正常 | 下痢、腹痛、 離急後重 | 軽度 白血球増多 | ほとんどなし |
| 中等症 | 発熱 | 水様便、腹痛、 腹部圧痛 | 白血球増多 著明 | 脱水、嘔吐 |
| 重 症 | 発熱 | 急性腹症、 麻痺性イレウス、 重症例では 下痢は減少 | アシドーシス | 敗血症、頻脈、 多臓器不全、 中毒性巨大結腸症 |

表 3 *C. difficile* 症の臨床病型

| 感染の種類 | 特 徴 |
|--|--------------------------|
| 1 無症候性保菌者 (健常者の 5%、1 週間入院患者の10%、 4 週間入院患者の50%) | 非常に多い、感染者は保菌者となる |
| 2 単なる抗菌薬関連下痢症 (AADの20%) | 抗菌薬治療中に多い、 抗菌薬中止により回復 |
| 3 偽膜のない下痢症 (20%は 深部大腸にのみ病変あり) | 発熱などの全身症状白血球増多 |
| 4 偽膜性大腸炎 (CDADの10%) | 腹痛、内視鏡で典型的偽膜あり |
| 5 激 症 (CDADの3%) | 腸管穿孔、中毒性巨大結腸症や死亡の危険 |

Tonna I. Postgraduate Med 2005; 81: 367-369

表 4

*C.difficile*症の検査法

| | Cytotoxin-a ssay | ラテックス 凝集試験 | 酵素免疫 反応 | 免疫結合 反応 | 培養 |
|-----------|--|----------------|----------------------|------------|--|
| 対象 | Toxin B 非毒素 GDH (glutamate dehydrogenase) | | Toxin A Toxin A+B | Toxin A | <i>C. difficile</i> 毒素産生株 毒素非産生株 |
| 検査時間 | 1日 | 30分 | 4時間 | 30分 | 3日 |
| 臨床的 価値 | 特異度最高 感度も高い | 特異度低い 感度低い | 感度高い 特異度高い | 不明 | 感度高く 特異度高い |
| 利益 | Golden standard | 迅速、容易 | 比較的容易 精密 | 迅速 | 多発時に有用 |
| 不利益 | 細胞培養必要 時間が長い | 毒素産生不明 感度低値 | 細胞培養より 感度が低い | 詳細未検討 | 健常人にも陽性 培養設備必要 |

Lembcke B. Praxis 2003; 92: 751-759

表 6

感染性腸炎の鑑別

| | 病変部位 (右側/左側) | 出血 | びらん | 潰瘍 | びまん性 発赤 | 浮腫 |
|---------------------------------|-----------------|-----|-----|-----|------------|------|
| 非炎症性・毒素性 | | | | | | |
| Staphylococcus aureus | 左～右 | — | ± | — | ± | —～+ |
| Bacillus cereus | | | | | | |
| Clostridium perfringens | | | | | | |
| 炎症性・組織侵入性 | | | | | | |
| Salmonella enteritidis | 右～左 | +～— | + | —～+ | + | +～++ |
| Campylobacter jejuni/coli | 左～右 | +～— | + | —～+ | ++～+ | —～+ |
| Clostridium difficile | 左～右 | —～+ | + | + | — | —～+ |
| Entamoeba histolytica | 直腸, 右 | +～— | + | + | — | —～+ |
| Enterohemorrhagic E.coli (EHEC) | 右～左 | + | + | + | | ++～+ |
| 全身性 (菌血症) | | | | | | |
| Salmonella typhi | | | | | | |
| Campylobacter fetus | | | | | | |
| Yersinia enterocolitica | 右 | — | + | + | —～+ | +～— |

松井敏幸. 胃と腸 2002; 37: 311-320

表 7

薬剤性腸炎の鑑別

| 腸炎 | 病変部位 (右側/左側) | アフタ | びらん・潰瘍 | びまん性 発赤 | 浮腫 |
|-----------|-----------------|-----|--------------|------------|-----|
| NSAIDs腸炎 | | | | | |
| 潰瘍型 | 右 | +~- | +~- | -~+ | -~+ |
| 腸炎型 | 左~右 | - | -~+ | + | + |
| 抗生物質起因性 | | | | | |
| 出血性腸炎 | 右 | - | + | | + |
| 偽膜性腸炎 | 左 | + | +(白苔・偽膜) | -~+ | - |
| MRSA腸炎 | 左 | -~+ | -~+ | + | +~- |
| その他の薬剤性腸炎 | 左~右 | +~- | -~+ | -~+ | +~- |

松井敏幸. 胃と腸 2002; 37: 311-320

表 8. 偽膜性大腸炎の薬物治療

| | |
|-------------------------|---------------------------------------|
| 1. metronidazole 250mg | 4回/日 経口 または 500mg 3回/日 10~14日 |
| 2. vancomycin 125mg | 4回/日 経口 10~14日(1が無効または非耐容、 副作用出現時) |
| 3. vancomycin 250~500mg | 4回/日 経口 10~14日(重症例) |
| 4. metronidazole 500mg | 4回/日 点滴静注 (vancomycin と併用) |
| vancomycin 500mg | 4回/日 経鼻胃管 10~14日(経口) |

表 9.

再発性偽膜性大腸炎の薬物治療

1. 初回再発 初回と同治療を行う
2. 再発(2回目以後)

vancomycin 減量法

| | | | |
|-------|--------|----|-----|
| 125mg | 4 回/日 | 経口 | 7 日 |
| 125mg | 2 回/日 | 経口 | 7 日 |
| 125mg | 1 回/日 | 経口 | 7 日 |
| 125mg | 1 回/隔日 | 経口 | 7 日 |

vancomycin 間欠投与法

| | | | |
|-----------|-----------|----|------|
| 125~500mg | 1 回/2~3 日 | 経口 | 21 日 |
|-----------|-----------|----|------|

vancomycin, cholestyramine 併用

| | | | |
|----------------------|-------|----|------|
| vancomycin 125~250mg | 4 回/日 | 経口 | |
| cholestyramine 4g | 3 回/日 | 経口 | 14 日 |

vancomycin, rifampicin 併用

| | | | |
|------------------|-------|----|--------|
| vancomycin 125mg | 4 回/日 | 経口 | |
| rifampicin 300mg | 2 回/日 | 経口 | 7~14 日 |

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したものの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらないことに留意。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 10.0に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

| 年度 | 副作用名 | 医薬品名 | 件数 |
|------------------------|------------|--------------|----|
| 平成17年度 (平成18年10月集計) | 偽膜性大腸胃炎（N） | 塩酸イリノテカン | 1 |
| | | アモキシシリン | 1 |
| | | セフジニル | 1 |
| | | メシル酸パズフロキサシン | 1 |
| | | 合 計 | 4 |

※ 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/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.10.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。下記に偽膜性大腸炎に関連する MedDRA 用語を示す。また、近頃開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) では「偽膜性大腸炎 (SMQ)」が提供されており、これを用いると MedDRA でコーディングされたデータから包括的に該当する症例を検索することができる。

| 名称 | 英語名 |
|--|--|
| ○PT：基本語 (Preferred Term) 偽膜性大腸炎 | Pseudomembranous colitis |
| ○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 偽膜性小腸結腸炎 偽膜性大腸炎 偽膜性腸炎 偽膜性直腸結腸炎 偽膜斑 | Enterocolitis pseudomembranous Pseudomembranous colitis Enteritis pseudomembranous Pseudomembranous proctocolitis Pseudomembranous patch |