

重篤副作用疾患別対応マニュアル

偽膜性大腸炎

令和20年3月
(令和3年4月改定)

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、一般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。

一般財団法人日本消化器病学会

今枝 博之	埼玉医科大学消化管内科教授
中村 志郎	兵庫医科大学炎症性腸疾患学内科部門教授
磯本 一	鳥取大学機能病態内科学教授

(敬称略)

一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
新井 さやか	千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原 拓	東北大学病院薬剤部准教授
萱野 勇一郎	大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤 伸之	福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長
矢野 良一	福井大学医学部附属病院薬剤部副薬剤部長
若林 進	杏林大学医学部附属病院薬剤部

(敬称略)

重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
五十嵐 隆	国立成育医療研究センター理事長
犬伏 由利子	一般財団法人消費科学センター理事
上野 茂樹	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会副部長
薄井 紀子	東京慈恵会医科大学教授
笠原 忠	自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授
木村 健二郎	独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
城守 国斗	公益社団法人日本医師会 常任理事
黒岩 義之	財務省診療所所長

齋藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
島田 光明	公益社団法人日本薬剤師会常務理事
多賀谷 悦子	東京女子医科大学呼吸器内科学講座教授・講座主任
滝川 一	帝京大学医療技術学部学部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
森田 寛	お茶の水女子大学名誉教授 / 堀野医院副院長

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、

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

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

- ・ 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

【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「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

偽膜性大腸炎

英語名 : Pseudomembranous colitis

同義語 : *Clostridioides (Clostridium) difficile* colitis、*Clostridioides (Clostridium) difficile* 大腸炎、*Clostridioides (Clostridium) difficile* infection、*C. difficile* 感染症



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。

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

抗菌薬を服用していて、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。

「頻ぱんあるいは持続性に下痢がおきる」、「粘性のある便」、「お腹が張る」、「腹痛」、「発熱」、「吐き気」など

ぎまくせいだいちょうえん

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、抗菌薬の服用により、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(偽膜)が見られる病態で、そのほとんどがクロストリジオイデス(クロストリジウム)・ディフィシル菌(*Clostridioides (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、抗菌薬などの服用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」、「頻ぱんあるいは持続性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。

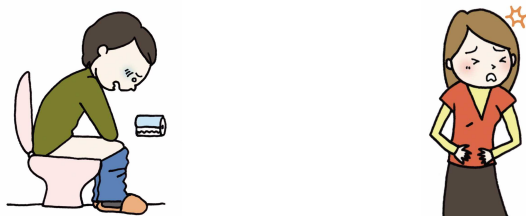
2 . 早期発見と早期対応のポイント

抗菌薬を服用中または服用1～2週間後(特に長期の入院中)に「頻ぱんあるいは持続性に下痢がおきる」、「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。

腹痛に対して抗菌薬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、抗菌薬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「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

(お問い合わせ先)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

<https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>

電話：0120 - 149 - 931 (フリーダイヤル) [月～金] 9時～17時 (祝日・年末年始を除く)

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 *Clostridioides (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* 感染症 (*Clostridioides (Clostridium) difficile* infection : CDI) 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が手指など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)}。 CDI 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みられる。まれに、抗菌薬使用後 1 ~ 2 ヶ月後に CDI 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に付随して起これば、抗菌薬関連の下痢を疑う必要がある。さらに CDI のリスク因子や病態が理解されていれば、より早期の診断につながりやすい。

(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リスク因子である。この他に CDI のリスク因子として、抗菌薬 (セフェム系、クリンダマイシン、アンピシリン、カルバペネム系など) に加え、高齢

者、消化管手術歴、慢性腎臓病や炎症性腸疾患、悪性腫瘍などの重篤な疾患の合併、経管栄養中、プロトンポンプ阻害薬（PPI）やH₂ブロッカーの使用、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の使用、血中25-hydroxyvitamin D濃度低下などが挙げられている⁴⁻¹⁴）。

また、CDI治療後では約20-30%の患者に再発がみられる。再発のリスク因子としては高齢者やCDI診断後の抗菌薬の使用歴、腎不全などの重篤な基礎疾患、PPIの使用などが挙げられている¹²⁻¹⁶）。

CDI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様々に分かれる^{17,18}）。一方、抗菌薬投与が誘引となる下痢症にも種々の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。CDI全体の10～30%がAAD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）抗菌薬投薬上のリスク因子（抗菌薬の種類、投薬期間等のリスク因子）

当初、原因となる抗菌薬として、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¹⁹）。クリンダマイシン、第二、第三世代セフェム系、カルバペネム系抗菌薬や複数の抗菌薬を使用している場合にCDIのリスクが高くなる^{20,21}）。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、フルオロ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CDIの発症頻度が有意に低いことが報告されている^{1,22}）。抗菌薬使用によるCDIの危険度は、2.86倍から6.92倍と見積もられている¹⁹）。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が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、発熱が抗菌薬の使用下に起これば、AADを疑う。さらにCDIのリスク因子や病態が理解されていれば、診断は容易となる。本菌の感染のほとん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

前述したリスク因子を有する者に下痢や発熱が生じた場合、まずCDIを念頭に置く必要がある。特に抗菌薬投与中、または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、CDIの早期診断には、院内でAAD患者を速やかに検査し、確定診断を行う院内体制の構築が必要である。

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。ガイドラインではBristol Stool Form Scale²³⁾が5(半固形の軟らかい便)以上、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を目安と定義されている^{12,14)}。食思不振、腹痛、腹膜刺激症状や発熱を伴うこともある。白血球増多を伴い、ときに著しい増加をきたす。重症例では広範な潰瘍形成をともない血性下痢となる。また、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、胸水を呈することがある。合併症として、蜂窩織炎、敗血症、膿瘍、関節炎、脱水、電解質異常などをきたす。最も重篤な例では、中毒性巨大結腸症(toxic megacolon)を呈し、致命的な病態ともなりうる⁵⁾。

- (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)¹⁸⁾。また、Tonnaらは、*C. difficile* 症を5型に分けている。すなわち、無症候性保菌者、単なる抗菌薬関連下痢症、慢性下痢症で偽膜を欠くもの、偽膜性大腸炎、劇症偽膜性大腸炎である²⁴⁾。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 (toxin B) 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²⁵⁾。

診断のためには、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℃に保存した検体を2日以内に用いる。*C. difficile* の毒素産生株は、*C. difficile* 全体の30%程度と考えられ^{17,18)}、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定となる。

わが国では、通常はtoxin A/B に対する酵素免疫法と *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) に対する酵素免疫法を同時に測定できるキットが用いられ、迅速な診断が可能である。GDH陰性ならばCDIを否定できると考えられるが、GDH陽性でtoxin A/B陰性の場合には、PCR法による毒素検出遺伝子検査(nucleic acid amplification testing: NAAT) を施行する^{12,13,14)}。NAATとはtoxin Bをコードとしている *tcdB* を標的としたPCR法を用いて検出する方法で、感度・特異度ともに高い(表4)^{26,27)}。

また、毒素産生性 *C. difficile* 培養 (Toxigenic culture for *C. difficile*: TC) 検査はCCFA (cycloserine-cefoxitin-fructose agar) 培地を用いて嫌気培養を

行い、陽性株で毒素産生を検査する方法である。感度・特異度とも非常に高く、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(ゴールドスタンダード)と考えられている²⁷⁾。また、細胞毒素試験(cell cytotoxicity neutralization assay : CCNA)は検体中の *C. difficile* toxin の有無を直接調べる検査で、感度が高くゴールドスタンダードと考えられている²⁷⁾。しかし、いずれの検査も施行できる施設が限られており、結果判定まで数日を要する。

C. difficile のゲノム構造を解析する手法としてリボタイプは 16S rRNA と 23S rRNA 遺伝子に挟まれた領域(ITS 領域)の多様性を PCR 法を利用して分類したもので、3桁の数字で表す。海外ではリボタイプ 017、019、023、027、033、078、126、176、244 などがみられ^{28,29)}、北米や欧州では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^{30,31)}。わが国ではリボタイプ 018、001、014、002、017、369 などがみられ、地域性がある。

(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)。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³²⁾(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³²⁾。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 クロストリジオイデス（クロストリジウム）大腸炎（非偽膜型）



図2 偽膜性大腸炎

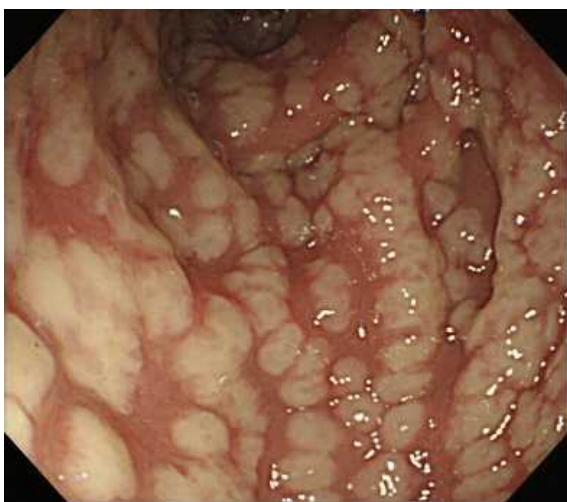


図3 偽膜性大腸炎（進行例）：重症化し広範囲に癒合した偽膜の形成



(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、抗菌薬と関連なしに起こる偽膜性大腸炎としては抗がん剤、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が^{24,32)}、症例数が少なく、特徴的な所見は未確定である。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、腸虚血症例では抗菌薬との関連の有無にかかわらずリスクは高い^{4,11,18)}。また、健常人にも偽膜性大腸炎は発症し、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みられる。なかには、下痢のない偽膜性大腸炎も報告されている。

(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、病変部は大腸である。その頻度は、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% と数百倍になると見積もられている³³⁾。CDI のなかには、抗菌薬関連大腸炎(AAC)と AAD がある。偽膜性大腸炎、AAC と AAD 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³²⁾。欧米での本菌感染率は 7 ~ 12 症例 / 100,000 person -year で⁵⁾、発生率は 0.1 ~ 30 症例 / 1,000 症例とされている^{2,15)}。

低血圧やショック、イレウス、中毒性巨大結腸をきたす劇症例は 3 ~ 8% 存在する³⁴⁾。さらに偽膜性大腸炎症例の 0.4 ~ 3.5% で手術適応となる³⁴⁾。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 ~ 11% 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^{32,34-36)}。また、欧米では偽膜性大腸炎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 CDI 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²⁵⁾。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^{33,37)}。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³⁷⁾。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 遺伝子に変異が起きているためとされている³⁷⁾。一部の菌株はバイナリー-toxin (*C. difficile* transferase : CDT) という第 3 の toxin を産生し、芽胞形成指向もみられる³⁸⁾。本 toxin を産生する株による CDI は重症化しやすく、死亡率が高い。また、リボタイプ 078 も同様にアウトブレイクを起こしている³⁹⁾。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^{40,41)}。わが国でのリボタイプは 018 が多く、リボタイプ 027 や 078 によるアウトブ

レイクはみられていない。重症化および死亡のリスク因子として高齢、基礎疾患、低アルブミン血症、白血球増多、腎機能の悪化、リボタイプ(027、002)などがあげられている⁴²⁻⁴⁷⁾。

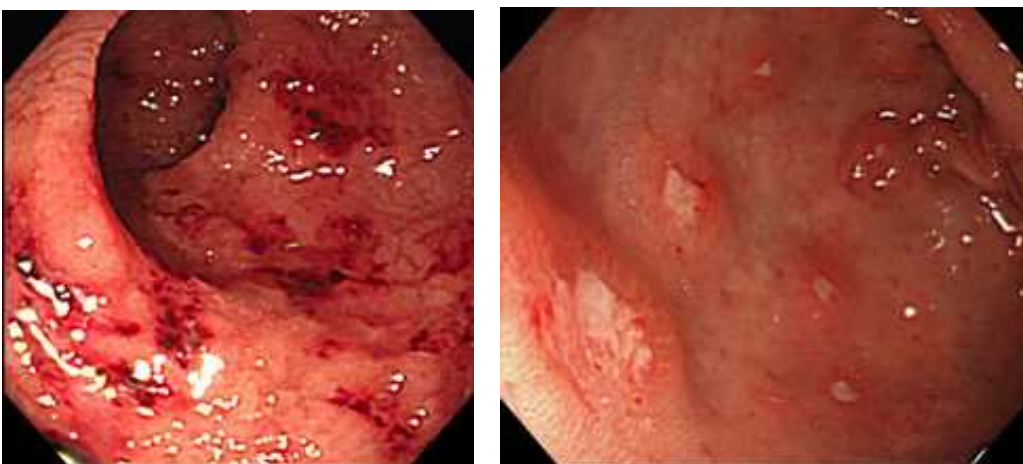
3．判別が必要な疾患と判別方法

(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⁴⁸⁾。その判別の要点は、内視鏡検査と便培養に依存する。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⁴⁸⁾。

図5 アメーバ大腸炎

周辺隆起を伴う不整できたない白苔を伴う潰瘍が散在、直腸や盲腸に好発する。

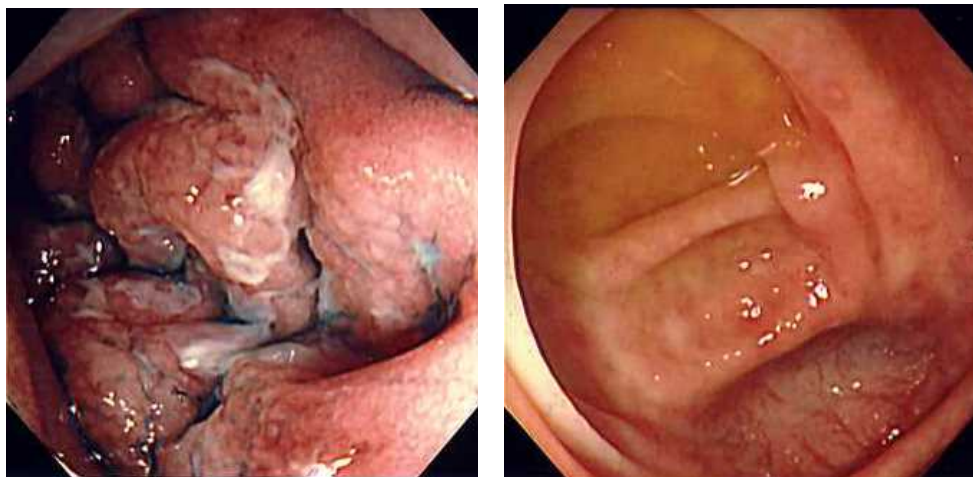


左：直腸に粘液や出血など分泌物の多いきたないびらんを認める。

右：直腸に典型的なたこいぼ様潰瘍を認める。

図6 エルシニア腸炎

主に右側結腸にアフタが散在する。終末回腸には頂部にびらん小潰瘍を形成した半球状隆起が散在する。



左：回腸末端に頂部にびらんを伴う腫大したパイエル板を認める。

右：盲腸に散在性にアフタ様病変を認める。

図7 カンピロバクター大腸炎

回盲弁に浅いびらん、潰瘍を認める。大腸全体にも点状・斑状の発赤や浮腫、粘膜内出血、アフタ、びらんや小潰瘍が散在する。

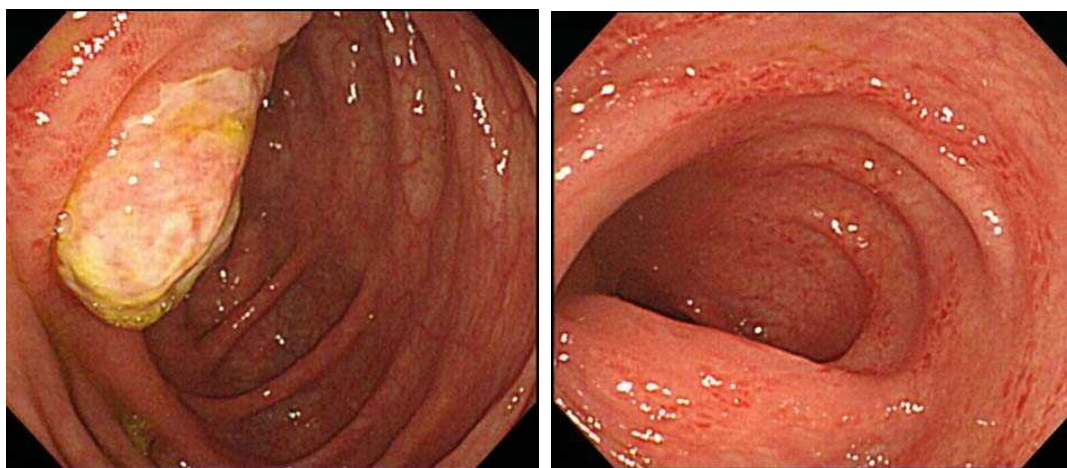


図8 サルモネラ大腸炎

回盲弁を含めた終末回腸、右側結腸を中心に発赤、血管透見不良、浮腫、粘膜内出血、びらん、アフタ、不整形潰瘍を認める。

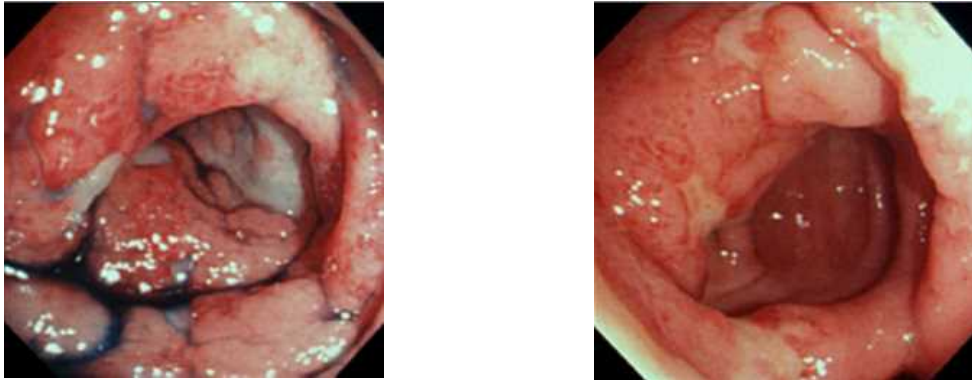


図9 腸管出血性大腸菌（O157）大腸炎（右側結腸）

多くは右側結腸ほど炎症が強く、浮腫、発赤、びらん、小潰瘍、出血を認め、しばしば連続性になる。左側結腸では縦走性のびらんや潰瘍を約半数に認める。

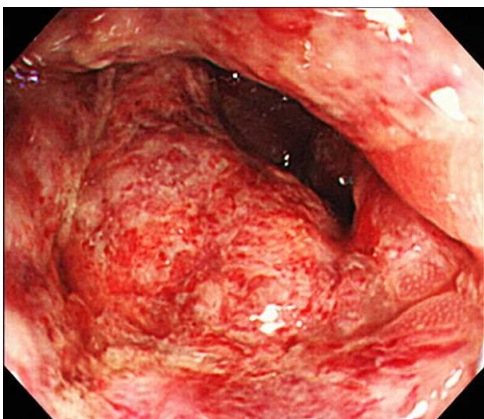


図10 MRSA 腸炎

回盲弁の発赤腫大、終末回腸の出血、びらんを認める。右側結腸を中心に、浅い潰瘍、発赤、びらんを認め、著明な偽膜形成の報告もある。



図1 1 合成ペニシリンによる出血性大腸炎

上行結腸から下行結腸にびまん性の発赤、浮腫、粘膜内出血を認める。浅く不整形で時に縦走の潰瘍を認める。

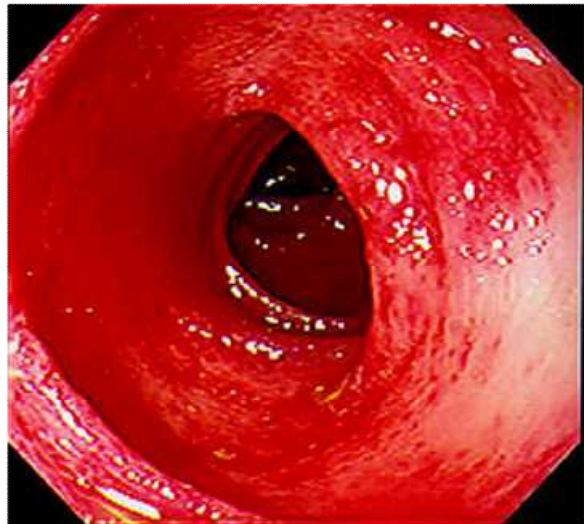
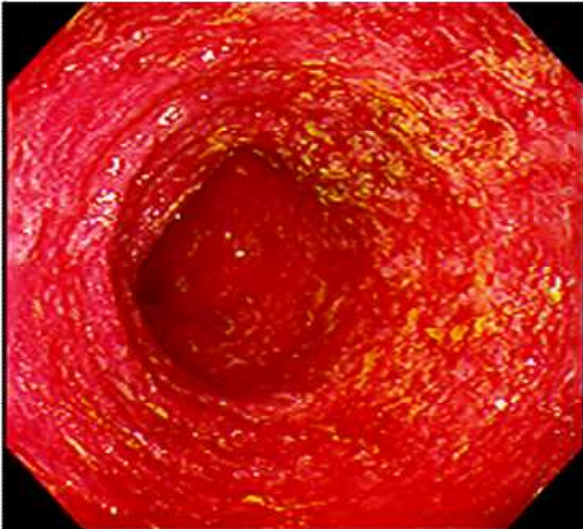
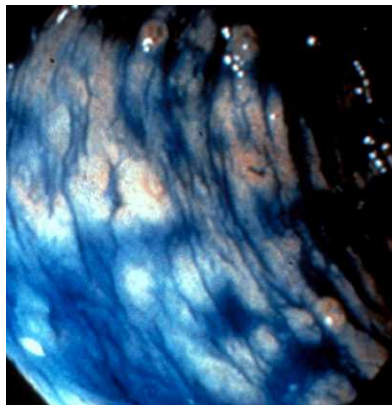
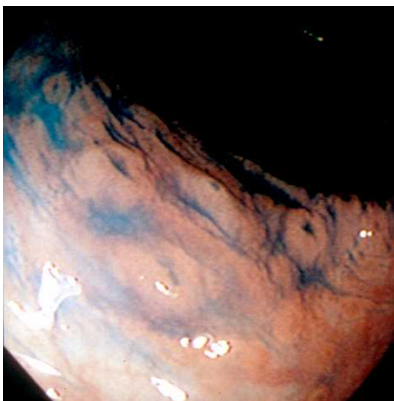


図1 2 Crohn 病 (大腸にアフタ多発)

縦走潰瘍や敷石像、不整形~類円形潰瘍、多発するアフタを認める。



(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、培養困難であることが、この菌の命名の由来になっている。下痢を認める患者で、GDH と toxin A/B に対する酵素免疫法を測定し、いずれも陽性の場合には CDI と診断する。GDH 陽性で toxin A/B 陰性の場合には、NAAT を施行し、陽性ならば CDI と診断する^{12,13,28)}。GDH が陰性であっても臨床的に強く CDI が疑われる場合は NAAT を施行する。もしくは大腸内視鏡や生検病理組織で偽膜を認めれば CDI と診断する¹²⁾。これらの検査が陰性でも CDI が疑われる場合には 7 日間あけて GDH と toxin A/B に対する酵素免疫法を再検査することを考慮する¹³⁾。また、TC 検査や CCNA の施行が可能な施設ならば検査する。

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²⁵⁾。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

CDI 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, 49-52)}。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⁵¹⁾。病状により抗菌薬中止が困難な場合は CDI を生じにくい抗菌薬へ変更を行う⁴⁹⁻⁵²⁾。*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、補液を実施する⁵²⁾。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, 49-52)}。

我が国での標準的な治療法としては、バンコマイシン (vancomycin) あるいはメトロニダゾール (metronidazole) の内服である¹²⁾。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⁵³⁾、軽症・中等症にはメトロニダゾール、重症例ではバンコマイシ

ンが中心となる。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が、メトロニダゾールは容易に上部消化管より吸収されるため、嘔気、金属味、神経症状などの副作用に留意する⁴⁹⁾。妊婦や授乳中の女性、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にはバンコマイシンを投与する。

フィダキソマイシン (fidaxomicin) は、*C. difficile* に選択的抗菌活性を持つマクロライド系抗菌薬であり、*C. difficile* 芽胞形成、毒素産生を抑制する。抗菌スペクトラムが狭く消化管からほとんど吸収されない。海外ではメトロニダゾールやバンコマイシンよりもフィダキソマイシンが有意に再発を抑制したとの報告があり^{13,14,54)}。バンコマイシンとの比較試験では治癒維持率も有意に高いことが確認された⁵⁴⁾。

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⁵⁵⁾ やバンコマイシンの注腸投与⁵⁶⁾ が施行されることがある。フィダキソマイシンを重症例の選択薬剤として推奨しているガイドラインもある^{13,14)}。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ない⁴⁹⁾。

(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、フルオロ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⁵⁰⁻⁵²⁾ (表 7)。

重症の場合：バンコマイシン 125～500 mg を 1 日 4 回 10 日～14 日間内服させる⁵²⁾。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^{49,50})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 7)。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方法がある⁵⁷)。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も有用とされている⁵⁸)。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) 再発 CDI 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%近くの患者が再発を繰り返すといわれている⁵⁹)。表 8 に再発 CDI の治療例を示す。メトロニダゾールが無効または非耐容、副作用出現時にはバンコマイシン 125mg 4 回/日 経口 10 ~ 14 日 を検討する。また、バンコマイシン 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^{50,52})、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⁵²)、減量投与のあとに間欠投与を組み合わせる方法がある⁶⁰)。フィダキソマイシン (400mg/日投与) は再発率低減が期待できる薬剤のため、再発リスクの高い患者の初期治療としても有用である^{12,13,54})。

乳酸菌製剤などのプロバイオティクス (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し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きた⁶¹⁻⁶⁴) が、プロバイオティクス製剤の種類や用量のエビデンスは十分とはいえない。また、本邦のガイドラインではプロバイオティクス製剤単独治療は推奨されていない¹²)。

通常の抗菌薬による CDI 治療に追加して、抗 *C. difficile* toxin B ヒトモノクローナル抗体ベズロトクスマブ (bezlotoxumab) 10mg/kg を 60 分かけて単回点滴静注する方法が再発防止に有用である⁶⁵⁾。ただし、本邦ではベズロトクスマブ投与の選択にあたっては、重症化あるいは再発リスクが高いと判断した場合に限られている。

糞便移植 (fecal microbiota transplantation: FMT) は、再発性 CDI に対し予防効果を有し、幾つかの海外のガイドラインで推奨されている⁶⁶⁾。本邦において CDI に対する FMT の症例数が少なく、長期安全性の評価は未だ論じることができないが、FMT では腸内細菌叢の異常 (dysbiosis) を改善させる効果がある。

(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。抗菌薬投与に際してはプロバイオティクス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^{63,67)}。また、抗菌薬適正使用支援活動が CDI の減少対策として推奨される¹²⁾。*C. difficile* の芽胞は環境中に長期間存在することから、無症候性保菌の入院患者の存在を念頭におき、医療スタッフは患者に接する前後毎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必要である。

5 . 典型症例

【症例】70 歳代 男性

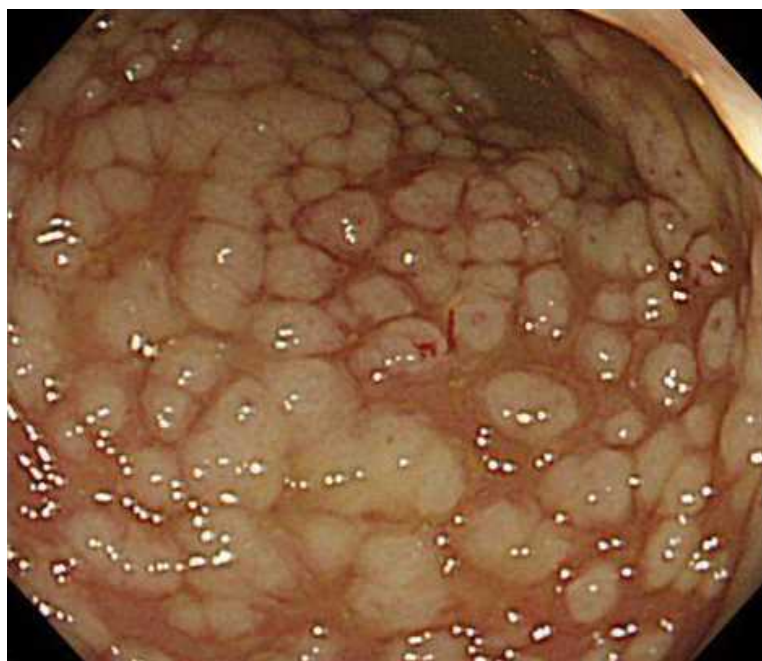
患者は著明な食欲不振による体重減少 (身長 175cm、体重 35.5 kg) を来しており、全身検査にて胸部異常陰影を指摘され精査のため入院となった。入院時より発熱を認め、各種画像検査と気管支鏡検査による組織検査によって肺癌に合併した閉塞性肺炎と診断した。肺炎に対して、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム (ABPC/SBT) 1 日 6 g の静脈内投与を開始したとこ

ろ、投与開始 7 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中 GDH、CDtoxin いずれも陽性であり、CDI による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 125 mg の 1 日 4 回内服を 10 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 16.9 mg/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の付着を多数認めた。

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

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、 裏急後重	軽度 白血球増多	ほとんどのなし
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

Hull MW, et al. Can Fam Physician 2004; 50: 1536-40, 1543-5

表3 *Clostridioides difficile* 感染症の臨床病型

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 (CDIの10%)	腹痛、内視鏡で典型的偽膜あり
5 劇症 (CDI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 各種 *Clostridioides difficile* 検査の特徴

検査法	所要時間	特徴
GDH (CD抗原検出)	< 30分	感度が高いが特異度やや低い
Toxin A/B	< 30分	感度低いが特異度高い
NAAT (毒素検出遺伝子検査)	2時間	感度・特異度とも高い 偽陽性(保菌)の可能性あり
細胞毒素試験 (CCNA)	1日	感度も高い、特異度が高い ゴールドスタンダード
培養検査	2日以上	最も高感度 時間を要する、専用培地が必要
毒素産生性 <i>C. difficile</i> 培養 (TC)	3日	最も感度が高い、特異度も高い ゴールドスタンダード
大腸内視鏡		直腸～S状結腸の観察でも十分である 偽膜が確認できれば信頼度高い

表 5 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						
<i>Staphylococcus aureus</i>	左～右	-	±	- ~ +	±	- ~ +
<i>Bacillus cereus</i> <i>Clostridium perfringens</i>						
炎症性・組織侵入性						
<i>Salmonella enteritidis</i>	右～左	+ ~ -	+	- ~ +	+	+ ~ †
<i>Campylobacter jejuni / coli</i>	左～右	+ ~ -	+	- ~ +	† ~ +	- ~ +
<i>Clostridioides difficile</i>	左～右	- ~ +	+	+	-	- ~ +
<i>Entamoeba histolytica</i>	直腸、右	+ ~ -	+	+	-	-
<i>Enterohemorrhagic E.coli (EHEC)</i> (<i>Vibrio parahemolyticus</i>)	右～左	+	+	+	+ ~ -	† ~ +
全身性 (菌血症)						
<i>Yersinia enterocolitica</i>	右	-	+	+	- ~ +	+ ~ -
<i>Salmonella typhi</i> <i>Campylobacter fetus</i>						

松井敏幸. 胃と腸 2002; 37: 311-320 の改変

表 6 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	-	- ~ +	+	+
抗菌薬起因性					
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	+ ~ -	- ~ +	- ~ +	+ ~ -

表 7 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
3. vancomycin 125 ~ 500mg	4 回/日 経口			10 ~ 14 日(重症例)
4. fidaxomicin 200mg	2 回/日 経口			10 日
5. metronidazole 500mg	3 ~ 4 回/日		点滴静注	
+vancomycin 500mg	4 回/日 経鼻胃管			10 ~ 14 日

表 8 再発性偽膜性大腸炎の薬物治療

1. vancomycin 125mg	4 回/日	経口	10 ~ 14 日
metronidazole が無効または非耐容、副作用出現時			
2. vancomycin パルス漸減療法			
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
3. vancomycin 間欠投与法			
125~500mg	1 回/2~3 日	経口	21 日
4. fidaxomicin 200mg	2 回/日	経口	10 日

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) Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 40: 1-15 (1998)
- 7) Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J, et al. Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 36: 132-41 (2015)
- 8) Eze P, Balsells E, Kyaw MH, et al. Risk factors for *Clostridium difficile* infections — an overview of the evidence base and challenges in data synthesis. *J Glob Health.* 7:010417 (2015)
- 9) Riley TV, Kimura T. The Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Japan: a systematic review. *Infect Dis Ther.* 7:39-70 (2018)
- 10) Balram B, Battat R, Al-Khoury A, et al. Risk factors associated with *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 13:27-38 (2019)
- 11) Oshima T, Wu L, Li M, et al. Magnitude and direction of the association between *Clostridium difficile* infection and proton pump inhibitors in adults and pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 53: 84-94 (2018)
- 12) *Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドライン. CDI 診療ガイドライン作成委員会(編), 日本化学療法学会 (2018).
- 13) McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 66: E1-68 (2018).
- 14) Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European society of clinical microbiology and infectious diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 20:1–26 (2014)
- 15) Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, et al. Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PloS One.* 9: e98400 (2014)
- 16) Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 36: 452-60 (2015)
- 17) Gerding DN. Disease associated with *Clostridium difficile* infection. *Ann Intern Med.* 110: 255-7 (1989)

- 18) Hull MW, Beck PL. *Clostridium difficile*-associated colitis. *Can Fam Physician*. 50: 1536-40, 1543-5 (2004)
- 19) Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 51: 1339-50 (2003)
- 20) Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 69: 881-91 (2014)
- 21) Vardakas KZ, Trigkidis KK, Boukouvala E, et al. *Clostridium difficile* infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 48: 1-10 (2016)
- 22) Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med*. 162: 2177-2184 (2002)
- 23) Heaton KW, O'Donnell L. An officeguide to whole-gut transit time. Patients' recollection of their stoolform. *J Clin Gastroenterol*. 19;28-30 (1994)
- 24) Tonna I, Welsby PD. Pathogenesis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Postgrad Med J*. 81(956): 367-9 (2005)
- 25) 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)
- 26) 中野有泰. 発熱・下痢 - 偽膜性腸炎. *medicina*.56; 42-45 (2019)
- 27) 長谷川真也、田頭保彰、本田 仁. 偽膜性腸炎 - *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection (CDI) への臨床的アプローチ - . *INTENSIVIST* 11;75-85 (2019)
- 28) Rupnik M, Janezic S. An Update on *Clostridium difficile* toxinotyping. *J Clin Microbiol*. 54; 13-18 (2016)
- 29) Clements AC, Magahaes RJ, Tatem AJ, et al. *Clostridium difficile* PCR ribotype 027: assessing the risks of further worldwide spread. *Lancet Infect Dis*. 10;395-404 (2010)
- 30) Loo VG, Poirier L, Miller M, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile* associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*. 353; 2442-2449 (2005)
- 31) Riley TV, Kimura T. The epidemiology of *Clostridium difficile* Toxinotyping. *J Cli Microbiol*. 54; 13-18 (2015)
- 32) 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)
- 33) 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)
- 34) Adams SD, Mercer DW. Fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Curr Opin Crit Care*.13; 450-5 (2007).
- 35) Takahashi M, Mori N, Bito S. Multi-institution case-control and cohort study of risk factors for the development and mortality of *Clostridium difficile* infections in Japan. *BMJ Open*. 4:e005665 (2014)

- 36) Kassam Z, Cribb Fabersunne C, Smith MB, et al. *Clostridium difficile* associated risk of death score (CARDS): a novel severity score to predict mortality among hospitalised patients with *C. difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 43: 725-33 (2016)
- 37) 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)
- 38) Knight DR, Elliott B, Chang BJ, et al. *Diversity and evolution in the genome of Clostridium difficile.* *Clin Microbiol Rev.* 28:721-41 (2015)
- 39) Goorhuis A, Bakker D, Corver J et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain traction ribotype 078. *Clin Infect Dis.* 47:1162-1170 (2008)
- 40) 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)
- 41) 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)
- 42) Fujitani S, George WL, Murthy AR. Comparison of clinical severity score indices for *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 32: 220-8 (2011)
- 43) Miller MA, Louie T, Mullane K, et al. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. *BMC Infect Dis.* 13: 148 (2013)
- 44) Figh ML, Zoog ESL, Moore RA, et al. External validation of Velazquez-Gomez severity score index and ATLAS scores and the identification of risk factors associated with mortality in *Clostridium difficile* infections. *Am Surg.* 83: 1347-1351 (2017)
- 45) Stewart DB, Hollenbeak CS. *Clostridium difficile* colitis: factors associated with outcome and assessment of mortality at a national level. *J Gastrointest Surg.* 15: 1548-55 (2011)
- 46) Labbé AC, Poirier L, Maccannell D, et al. *Clostridium difficile* infections in a Canadian tertiary care hospital before and during a regional epidemic associated with the BI/NAP1/027 strain. *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 3180-7 (2008)
- 47) Wong SH, Ip M, Hawkey PM, et al. High morbidity and mortality of *Clostridium difficile* infection and its associations with ribotype 002 in Hong Kong. *J Infect.* 73: 115-22 (2016)
- 48) 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)
- 49) Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med.* 330: 257-62 (1994)
- 50) Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med.* 162: 2177-84 (2002)
- 51) Surawicz CM, McFarland LV. Pseudomembranous colitis: causes and cures. *Digestion.* 60: 91-100 (1999)
- 52) Gonenne J, Pardi DS. *Clostridium difficile*: an update. *Compr Ther.* 30: 134-40 (2004)
- 53) Zimmerman MJ, Bak A, Sutherland LR. Review article: treatment of *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 11 :1003-12 (1997)

- 54) Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora-Sita O, Retsa P, Odeyemi IA. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother.* 69:2892-900 (2014).
- 55) Pelaez T, Alcalá L, Alonso R, et al. Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin. *Antimicro Agents Chemother.* 46: 1647-1650 (2002)
- 56) Bartlett JG. Treatment of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Rev Infect Dis.* 6 (Suppl 1): S325-S241 (1984)
- 57) Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjuvative intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis.*35:690-696 (2002)
- 58) 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)
- 59) Fekety R, McFarland LV, Surwicz 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)
- 60) Oldfield EC 3rd. *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: Risk factors, diagnostic methods, and treatment. *Rev Gastroenterol Disord.* 4: 186-195 (2004)
- 61) 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)
- 62) 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)
- 63) 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)
- 64) Shen NT, Maw A, Tmanova LL, et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology.* 52:1889-1900 (2017).
- 65) Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med.* 376:305-317 (2017).
- 66) Trubiano JA, Cheng AC, Korman TM, et al. Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of *Clostridium difficile* infection in adults and children in Australia and New Zealand. *Intern Med J.* 46:479-93 (2016)
- 67) 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)

參考資料

- 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 diarrhea: 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.* 78: 920-925 (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) 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)
- 17) Zabolotny B, Meterissian SH. Pseudomembranous colitis. *J Am Coll Surg.* 201: 142 (2005)
- 18) Eggertson L. Quebec reports *C. difficile* mortality statistics. *CMAJ.* 173: 139 (2005)
- 19) Arroyo LG, Rousseau JD, Staempfli H, Weese JS. *Clostridium difficile*-associated disease. *J Vet Intern Med.* 19: 299 (2005)
- 20) Tonna I, Welsby PD. Pathogenesis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Postgrad Med J.* 81(956): 367-9 (2005)
- 21) Surawicz CM. Antibiotic-associated diarrhea and pseudomembranous colitis: are they less common with poorly absorbed antimicrobials? *Chemotherapy.* 51 Suppl 1: 81-9 (2005)
- 22) Schroeder MS. *Clostridium difficile*—associated diarrhea. *Am Fam Physician.* 71: 921-8 (2005)

- 23) Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, et al. *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *C. difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterology*. 128: 764-70 (2005)
- 24) Brook I. Pseudomembranous colitis in children. *J Gastroenterol Hepatol*. 20: 182-6 (2005)
- 25) Bricker E, Garg R, Nelson R, et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 25: D004610 (2005)
- 26) Oldfield EC 3rd. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: risk factors, diagnostic methods, and treatment. *Rev Gastroenterol Disord*. 4: 186-95 (2004)
- 27) Akutagawa H, Takada K, Egashira Y, et al. 4 cases of pseudomembranous colitis due to antituberculous agents]. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 101: 890-4 (2004)
- 28) Stalam M, Kaye D. Antibiotic agents in the elderly. *Infect Dis Clin North Am*. 18: 533-49 (2004)
- 29) O'Connor KA, Kingston M, O'Donovan M, et al. Antibiotic prescribing policy and *Clostridium difficile* diarrhea. *QJM*. 97: 423-9 (2004)
- 30) 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)
- 31) Johal SS, Hammond J, Solomon K, et al. *Clostridium difficile* associated diarrhea in hospitalized patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut*. 53: 673-7 (2004)
- 32) Probert CS, Jones PR, Ratcliffe NM. A novel method for rapidly diagnosing the causes of diarrhea. *Gut* 53: 58-61 (2004)
- 33) Makins R, Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2: 421-9 (2003)
- 34) Frenz MB, McIntyre AS. Reducing delays in the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* diarrhea. *QJM*. 96: 579-82 (2003)
- 35) Savidge TC, Pan WH, Newman P, et al. *Clostridium difficile* toxin B is an inflammatory enterotoxin in human intestine. *Gastroenterology*. 125: 413-20 (2003)
- 36) Jabbar A, Wright RA. Gastroenteritis and antibiotic-associated diarrhea. *Prim Care*. 30:63-80, vi (2003)
- 37) 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)
- 38) Sugiyama Y, Ohni M, Sudoh N, et al. Recurrent colitis with different causes. *J Am Geriatr Soc*. 51: 723-4 (2003).
- 39) Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 51: 1339-50 (2003)
- 40) Watanabe K, Tanaka K. [Pseudo-membranous colitis] *Nippon Rinsho*. 61 Suppl 2: 475-80 (2003)
- 41) Beaugerie L, Flahault A, Barbut F, et al. Antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* in the community. *Aliment Pharmacol Ther*. 17: 905-12 (2003)
- 42) Vasa CV, Glatt AE. Effectiveness and appropriateness of empiric metronidazole for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 98: 354-8 (2003)
- 43) Wilkins TD, Lyerly DM. *Clostridium difficile* testing: after 20 years, still challenging. *J Clin*

Microbiol. 41: 531-4 (2003)

- 44) 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)
- 45) Joyce AM, Burns DL. Recurrent *Clostridium difficile* colitis. Tackling a tenacious nosocomial infection. *Postgrad Med* 112:53-4, 57-8, 65 passim (2002)
- 46) Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med.* 162: 2177-84 (2002)
- 47) Morris AM, Jobe BA, Stoney M, et al. *Clostridium difficile* colitis: an increasingly aggressive iatrogenic disease? *Arch Surg.* 137: 1096-100 (2002)
- 48) 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)
- 49) Periman P. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 347: 145; author reply 145 (2002)
- 50) Yamakado S. [Antibiotic-associated colitis in senile patients] *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 39: 271-3 (2002)
- 51) 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)
- 52) Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 34 6: 334-9 (2002)
- 53) Triadafilopoulos G. Images in clinical medicine. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med.* 346 : 333 (2002)
- 54) Poxton IR, McCoubrey J, Blair G. The pathogenicity of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect.* 7: 421-7. Review. (2001)
- 55) Delmee M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. *Clin Microbiol Infect.* 7: 411-6 (2001)
- 56) Barbut F, Petit JC. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clin Microbiol Infect.* 7: 405-10. Review. (2001)
- 57) Kyne L, Farrell RJ, Kelly CP. *Clostridium difficile*. *Gastroenterol Clin North Am.* 30: 753-77, ix-x (2001)
- 58) Klingler PJ, Metzger PP, Seelig MH, et al. *Clostridium difficile* infection: risk factors, medical and surgical management. *Dig Dis.* 18: 147-60 (2000)
- 59) Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*—Associated diarrhea: A review. *Arch Intern Med.* 161: 525-33 (2001)
- 60) Wilcox M, Minton J. Role of antibody response in outcome of antibiotic-associated diarrhea. *Lancet.* 357(9251): 158-9 (2001)
- 61) Olofinlade O, Chiang C. Cytomegalovirus infection as a cause of pseudomembrane colitis: a report of four cases. *J Clin Gastroenterol.* 32: 82-4 (2001)
- 62) 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)
- 63) 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)
- 64) Schroeder MS. *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea *American Family Physician.* 71: 921-928

(2005)

- 65) Joyce AM, Burns DL. Recurrent *Clostridium difficile* colitis. Tackling a tenacious nosocomial infection. *Postgraduate Medicine*. 112: 53-4, 57-8, 65 passim (2002)
- 66) 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)
- 67) Villafuerte-Gálvez JA, Kelly CP. Proton pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection: association or causation? *Curr Opin Gastroenterol*. 34: 11-18 (2018)
- 68) Anjewierden S, Han Z, Foster CB, et al. Risk factors for *Clostridium difficile* infection in pediatric inpatients: a meta-analysis and systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 40: 420-426 (2019)
- 69) Dharbhamulla N, Abdelhady A, Domadia M, et al. Risk factors associated with recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Clin Med Res*. 11:1-6 (2019)
- 70) Marsh JW, Arora R, Schlackman JL, et al. Association of relapse of *Clostridium difficile* disease with BI/NAP1/027. *J Clin Microbiol*. 50:4078-82 (2012)
- 71) Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, et al. Relationship between bacterial strain type, host biomarkers, and mortality in *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 56: 1589-600 (2013)
- 72) Wilson V, Cheek L, Satta G, et al. Predictors of death after *Clostridium difficile* infection: a report on 128 strain-typed cases from a teaching hospital in the United Kingdom. *Clin Infect Dis*. 50: e77-81 (2010)
- 73) 安藤朗, 馬場重樹. III. *Clostridium difficile* 感染症の現状. *日本大腸肛門会誌* 71:456-469 (2018)
- 74) Clements AC, Magalhaes RJ, Tatem AJ, et al. *Clostridium difficile* PCR ribotype 027: assessing the risks of further worldwide spread. *Lancet Infect*. 10:395-404 (2010)
- 75) Loo V, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*. 353;2442-2449 (2005)
- 76) Collins DA, Hawkey PM, Riley TV. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Asia. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2;21 (2013)
- 77) 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;1391-1395 (2001)
- 78) Vardakas KZ, Konstantelias AA, Loizidis G, et al. Risk factors for development of *Clostridium difficile* infection due to BI/NAP1/027 strain: a meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 16:e768-773 (2012)

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法 第68条の10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を列記したもの。
- 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。
- 2) 医薬品医療機器等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. 23.0 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
2017年度 (2020年 4月集計)		クラリスロマイシン	10
		アモキシシリン水和物	7
		レボフロキサシン水和物	5
		セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物	3
		イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム	2
		イリノテカン塩酸塩水和物	2
		セツキシマブ（遺伝子組換え）	2
		セファゾリンナトリウム	2
		セフメタゾールナトリウム	2
		タクロリムス水和物	2
		タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	2
		ドリペネム水和物	2
		ボノプラザンフマル酸塩	2
		メロペネム水和物	2
		その他	31
	合計	76	
2018年度 (2020年 4月集計)		レボフロキサシン水和物	7
		タクロリムス水和物	6
		クラリスロマイシン	5
		セファゾリンナトリウム	3
		プレドニゾン	3

	イキサゾミブクエン酸エステル	2
	エベロリムス	2
	シスプラチン	2
	セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム	2
	セフトリアキソンナトリウム水和物	2
	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	2
	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤	2
	ニボルマブ（遺伝子組換え）	2
	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	2
	ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）	2
	ミコフェノール酸 モフェチル	2
	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	2
	メロペネム水和物	2
	リツキシマブ（遺伝子組換え）	2
	その他	36
	合 計	88

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「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.23.0 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

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成 27 年度～令和元年度の 5 年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位 5 位）を列記したものの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1 つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver. 23.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類 87）における分類で、3 桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成 27～令和元年度 （令和 2 年 8 月集計）	偽膜性大腸炎	主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの(613)	12
		合成抗菌剤(624)	5
		主としてグラム陽性菌，マイコプラズマに作用するもの(614)	2
		主としてグラム陽性菌に作用するもの(611)	1
		合計	20

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

（<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>）