

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。

(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⁾。

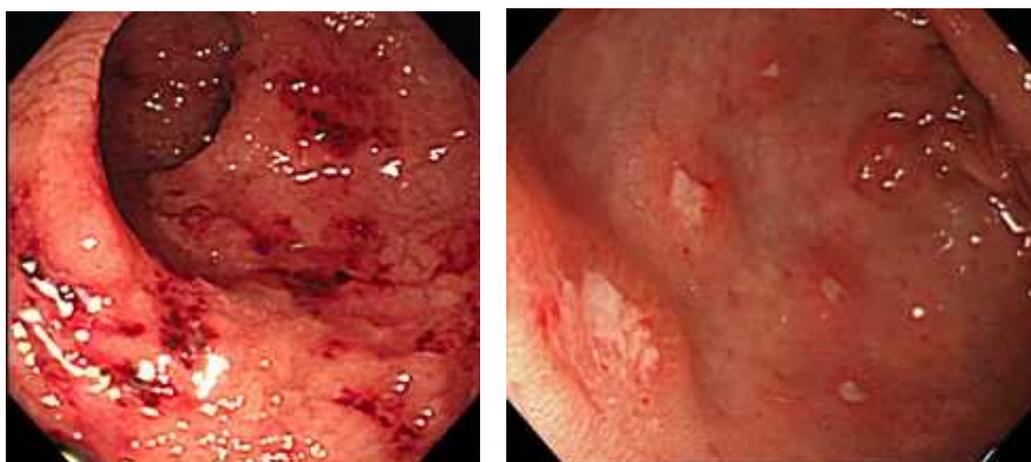
3．判別が必要な疾患と判別方法

(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。

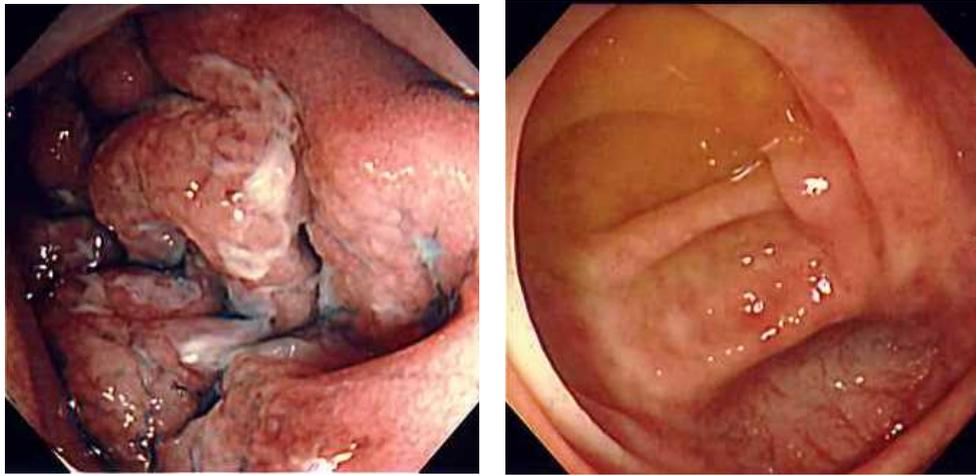


左：直腸に粘液や出血など分泌物の多いきたないびらんを認める。

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。

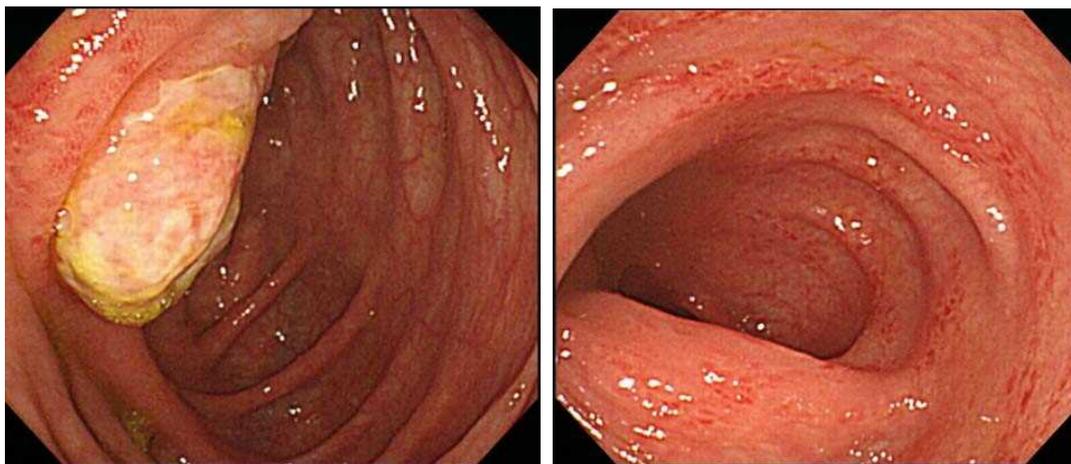


図8 サルモネラ大腸炎

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。

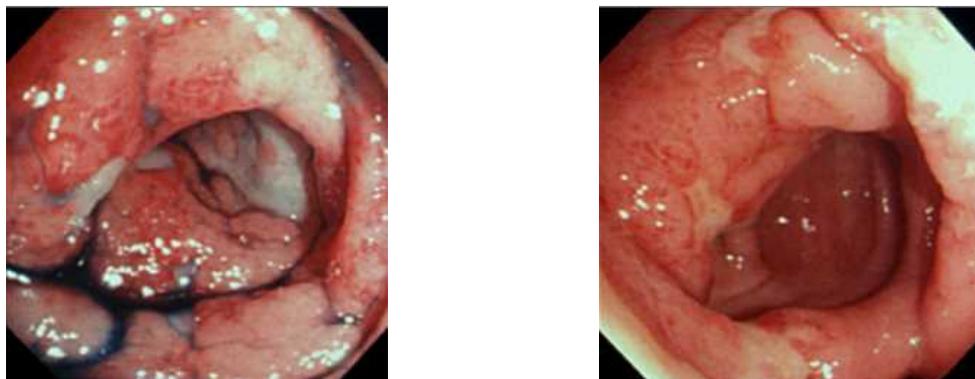


図9 腸管出血性大腸菌（O157）大腸炎（右側結腸）

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。

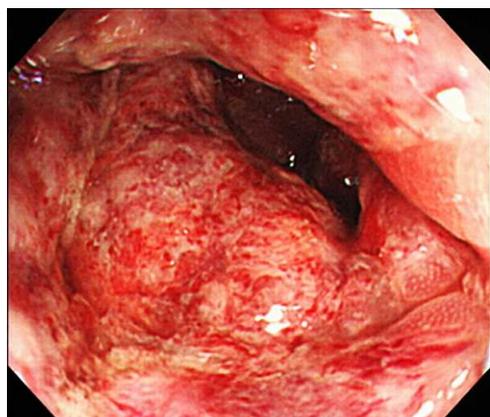


図10 MRSA 腸炎

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。

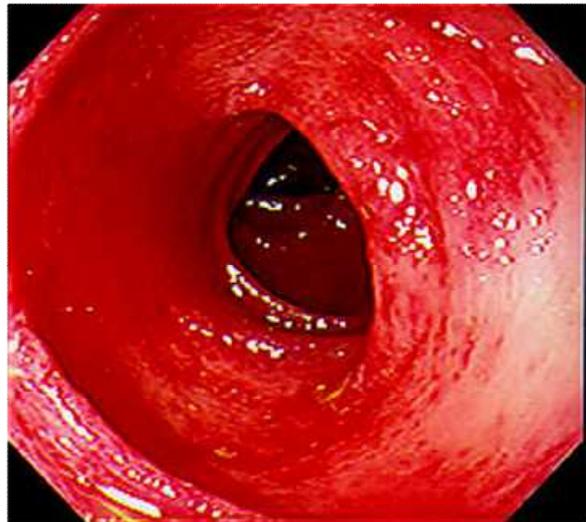
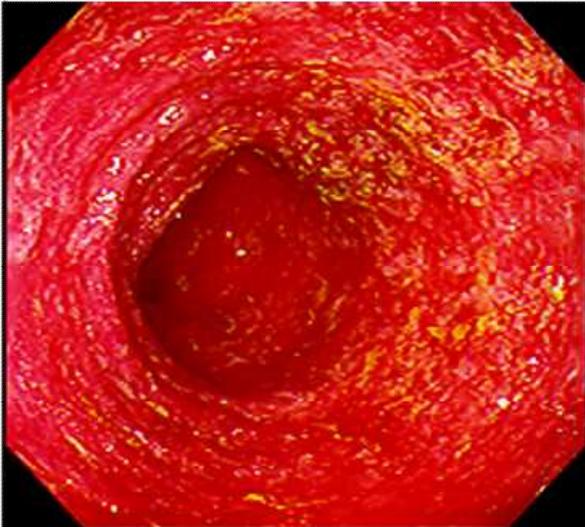
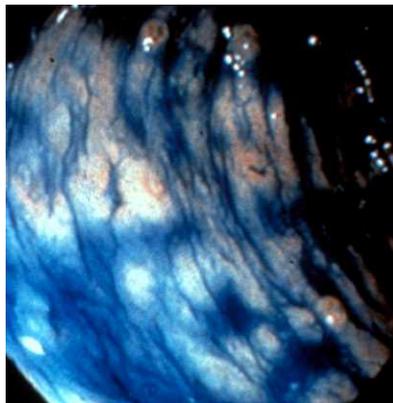
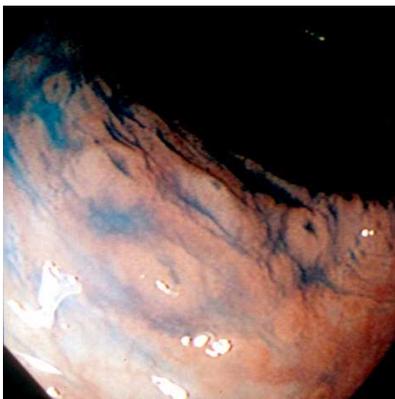


図1 2 Crohn 病 (大腸にアフタ多発)

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

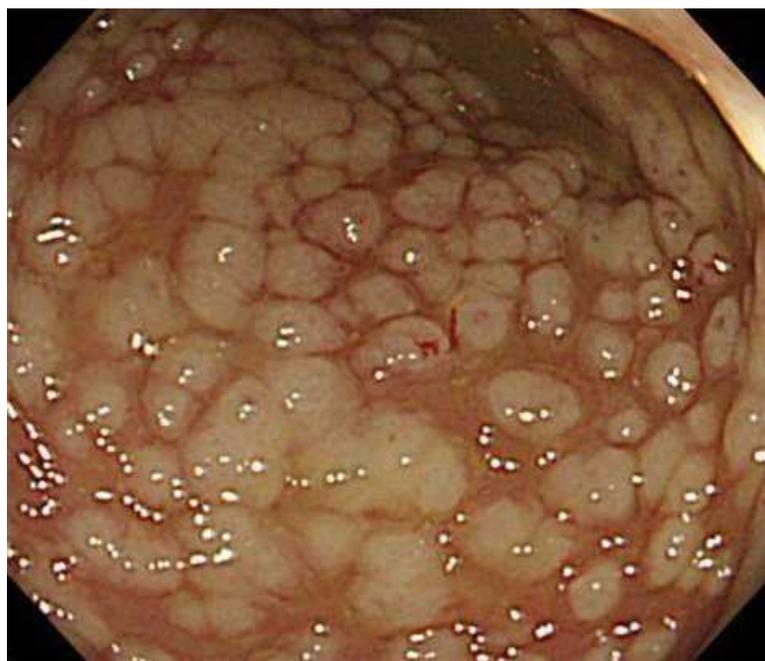
患者は著明な食欲不振による体重減少 (身長 175cm、体重 35.5 kg) を来しており、全身検査にて胸部異常陰影を指摘され精査のため入院となった。入院時より発熱を認め、各種画像検査と気管支鏡検査による組織検査によって肺癌に合併した閉塞性肺炎と診断した。肺炎に対して、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム (ABPC/SBT) 1 日 6 g の静脈内投与を開始したとこ

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