

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2012年1月11日放送

「Clostridium difficile 関連腸炎」

福岡記念病院 感染制御部長
向野 賢治

クロストリジウム属とCディフィシル

クロストリジウム・ディフィシル感染症（CDI）の話をする前に、クロストリジウム属について少し述べたいと思います。

クロストリジウム属には、クロストリジウム・テタニ（破傷風菌）、クロストリジウム・ボツリナム（ボツリヌス菌）、クロストリジウム・パーフリンゲンズ（ガス壊疽菌）、そしてクロストリジウム・ディフィシルの4つの代表的な菌種があります。

破傷風菌の場合は、たとえば畑で仕事をしていて皮膚が傷ついたりすると、そこから土に含まれていた破傷風菌に感染します。ボツリヌス菌は、たとえば土で汚染した辛子レンコンを食べたりして感染します。ガス壊疽菌は、ウェルシュ菌ともいいますが、交通事故などで傷ができ、そこが土に汚染して感染します。このようにクロストリジウムという菌種は土と関係があります。それはクロストリジウムが芽胞という硬い「種」のような組織を形成して劣悪な環境にも耐えうる能力を持っているからです。さらに、嫌気性菌ですから、発育に酸素を必要とせず土の中に深く生存できます。

今日お話しするクロストリジウム・ディフィシル、以下Cディフィシルと呼びますが、これは土とは関係ありません。しかし、周囲の環境が悪くなるとやはり芽胞を形成して、しぶとく生き残る菌です。嫌気性菌であり腸粘膜の奥深く生存しています。

クロストリジウム属について

	菌種	疾患	特徴
偏性嫌気性菌： クロストリジウム 属	破傷風菌 <i>Clostridium tetani</i>	破傷風	土壌中に存在。外傷を通じて侵入、痙攣性麻痺を起こす
	ボツリヌス菌 <i>Clostridium botulinum</i>	ボツリヌス中毒	辛子レンコンや蜂蜜を介して発症。弛緩性麻痺を起こす
	ウェルシュ菌 <i>Clostridium perfringens</i>	ガス壊疽	外傷などで侵入。ガス産生と壊疽を起こす
	ディフィシル菌 <i>Clostridium difficile</i>	偽膜性腸炎	抗菌薬による菌交代症として有名。最近が高病原性菌が話題

CDI

Cディフィシルは、通常は大腸菌、腸球菌、乳酸菌などの腸内の正常細菌叢の下に隠れており、おとなしくしています。ところが、抗菌薬、とくに広域スペクトルの抗菌薬が使われ、正常細菌叢が破壊され消滅してしまうと、Cディフィシルは「自分の活躍する 때가来た」と元気になり、どんどん増殖し、悪さをします。これを菌交代症とも言います。これはCDIの大きな特徴です。

増殖したCディフィシルはトキシンAとトキシンBという二つの毒素を出します。トキシンAは腸管毒で下痢を引き起こします。トキシンBは細胞毒で、細胞を破壊します。CディフィシルはトキシンAとトキシンBの協同作用で重篤な腸炎を引き起こすと言われています。

CDIを起こしやすい条件、すなわち「危険因子」としては、広域抗菌薬投与以外に、消化器手術後、長期入院、重篤な基礎疾患、免疫不全状態、高齢者などがあります。

いずれにしても臨床現場において、抗菌薬の投与中に新たな発熱、水様性の下痢を認めれば、CDIを疑う必要があります。それ以外の症状として吐き気、食欲不振、腹痛があります。腸の炎症ですから、通常、CRPは上昇し、白血球数も増加します。

CDIが疑われた場合、まず投与中の抗菌薬を中止します。抗菌薬の投与中止により正常細菌叢は回復しCディフィシルの増殖は抑制されます。CDIの約4分の1の症例で抗菌薬の中止だけで症状が改善すると言われています。

診断のためには、トキシンを酵素抗体法で迅速に検出する方法があります。これで陽性と出れば、CDIと診断して、抗菌薬による治療を検討してよいでしょう。

重症のCDIでは、偽膜性腸炎、中毒性巨大結腸症、腸管穿孔など、様々な合併症を引き起こします。偽膜性腸炎は、大腸内視鏡検査で明らかとなります。直径2~5mmの半球状の偽膜が白黄色の隆起として、直腸を中心に多発しているのを観察することができます。中毒性巨大結腸症は、大腸炎が急速に悪化して、腸の動きが止まり、腸内にガスがたまって、大腸が風船のようにふくらんでしまう状態です。こうなると、腸管穿孔を起こす恐れが強くなり、敗血症、腹膜炎を続発して生命が危険にさらされます。

CDIの治療

CDIの治療は、通常メトロニダゾール、あるいはバンコマイシンの10日間投与ですが、アメリカ感染症学会は2010年に次のような、より詳細な治療方針を提案しています。

軽症、中等症では、メトロニダゾールを1回500mg 1日3回 10日-14日間、内服します。

重症例では、バンコマイシンを1回125mg、1日4回 10日-14日間 内服します。重症、合併症例ではバンコマイシンを1回500mg、1日4回内服します。

イレウスのある時はバンコマイシンを経直腸投与します。バンコマイシン500mgを生食100mlに溶解し、6時間毎、停留洗腸します。さらに、メトロニダゾール500mgを8時間毎、点滴静注します。ただし、我が国ではメトロニダゾールの静注剤はありません。乳酸5mmol/L以上、白血球5万以上の時は、大腸切除を考慮します。

治療

- 軽症～中等症では、メトロニダゾールを1回500mg、1日3回10日-14日間、内服
- 重症例では、バンコマイシンを1回125mg、1日4回10日-14日間内服
- 重症、合併症例ではバンコマイシンを1回500mg、1日4回内服します。
- イレウスのある時は経直腸投与。バンコマイシン500mgを生食100mlに溶解し、6時間毎、停留洗腸。それにメトロニダゾール500mgを8時間毎、点滴静注を追加
- 乳酸5mmol/L以上、白血球5万以上の時は、大腸切除を考慮。

CDC, 2005

感染対策のポイント

さて、CDIの特徴が菌交代症であるとお話しましたが、もう一つの大きな特徴は、「CDIは院内感染症である」ということです。CDI患者が発生した場合、ただちに嚴重な感染対策をとる必要があります。

感染対策のポイントは、接触感染対策を取ること、次亜塩素酸ナトリウムによる消毒をすること、広域抗菌薬の使用を慎重にすることの3つです。

Cディフィシルは、接触感染によって病院内に広がってゆきます。

まず、Cディフィシルは便中に排泄されます。したがって、患者の便は大きな感染源です。次に、便によって汚染したすべての環境表面、器具、物品が感染経路となります。また、汚染した医療者の手も感染を媒介します。

これらの感染源を封じ込め、感染経路を遮断するためには、接触予防策および標準予防策を実施することが必要です。

まずCDI患者は個室に収容します。個室がない時は、コホート隔離あるいはカーテン隔離をします。聴診器、体温計、血圧計は患者専用にします。

CDI患者のオムツや陰部のケアでは、手袋とエプロンを着用し、ケア後には流水と石けんでしっかりと手洗いしなければなりません。芽胞形成菌なので、アルコール製剤やヨードは無効です。

CDI患者に使用した器具は、しっかりと洗浄し、次亜塩素酸ナトリウム溶液で消毒する必要があります。次亜塩素酸濃度は1000～5000ppmが推奨されます。ベッド柵、ドアノブなどの高頻度接触表面も清掃消毒します。

隔離は下痢症状が収まるまで実施します。下痢が軽快しても、Cディフィシルはしば

感染対策:3つのポイント

1. 接触予防策+標準予防策を実施
2. 次亜塩素酸ナトリウムによる消毒をすること、アルコールは無効。
3. 広域抗菌薬の使用を慎重に。抗菌薬マネジメントの実行。

らくの間、便の中に排菌されています。したがって、再検査は無意味であり、不要です。しかし、便の感染性はありますので、標準予防策で対応すること、すなわち、オムツのケアでは手袋、エプロンの着用を継続します。

一方、CDIは広域抗菌薬投与により腸管の正常細菌叢が破壊されて発症することが多いですから、広域抗菌薬の慎重投与、あるいはデエスカレーション、スイッチングなどの方法により、普段から抗菌薬の使用量を減らす治療方針を取る必要があります。これをわたしは抗菌薬マネジメントと呼んでいます。

それでは、最近の話題をご紹介します。終わりたいと思います。

最近の話題

もともとCDIの大半は医療関連感染であり、高齢者、抗菌薬投与中の患者に多く見られますが、2001年頃から、CDIの急増が指摘されています。市中感染、とくに健康者、周産期の女性でも増えていることが問題になっております。さらに、CDIの治療失敗例や再発例も増えており、より重篤なCDIも報告されるようになりました。

CDI急増の背景には、感染対策の変化つまり、消毒用アルコール製剤の多用が指摘されています。アルコール製剤の多用により、通常の細菌は死滅しましたが、アルコールに耐性のCディフィシルが環境に残ったというわけです。

CDIが重症化している要因の一つとして、毒性および抗菌薬耐性の強い、高病原性株の流行が指摘されています。この高病原性株はトキシンA、トキシンBの産生量も多く、また、バイナリートキシンという新しいトキシンも産生します。さらに、キノロン耐性が特徴であり、キノロン系抗菌薬使用の増加が高病原性株出現の原因の一つに考えられています。この株は2004年頃から世界的に出現していますが、我が国でもすでに報告があります。

高病原性株は従来株と同様の方法で検出できますが、従来株と区別できる臨床検査法はいまのところありません。しかし、幸いなことに、感染対策も従来株と同様なので、区別は必須ではありません。また治療も従来株と同様ですが、高毒性のためメトロニダゾールに反応が悪いことが指摘されています。

高病原性株への対応として、CDI発生件数、重症度、転帰を監視することが必要です。発生件数や重症症例の増加を認めたときは、まず感染対策の遵守状況を見直しましょう。

高病原性株による感染が疑われた場合には、保健所、地方衛生研究所、国立感染研究

高病原性株NAP1/BI/O27の特徴

- 以前からあったが、稀な分離株だった
- トキシンA、Bの産生量が多い。
“binary toxin”をも有する
- フルオロキノロンに耐性である（以前の株にはなかった）

NAP 1 /BI/O27
NAP1: North American Pulsed Field Type 1
BI : restriction enzyme analysis type
O27: PCR ribotype

CDC, 2010

所に連絡相談することが勧められています。

以上述べてまいりましたように、CDIは近年増加傾向であり、病原性も強くなってきております。各医療施設では十分なCDI対策をとり、アウトブレイクに備える必要があります。

以上でクロストリジウム・ディフィシル感染症CDIの話を終わりにしたいと思います。