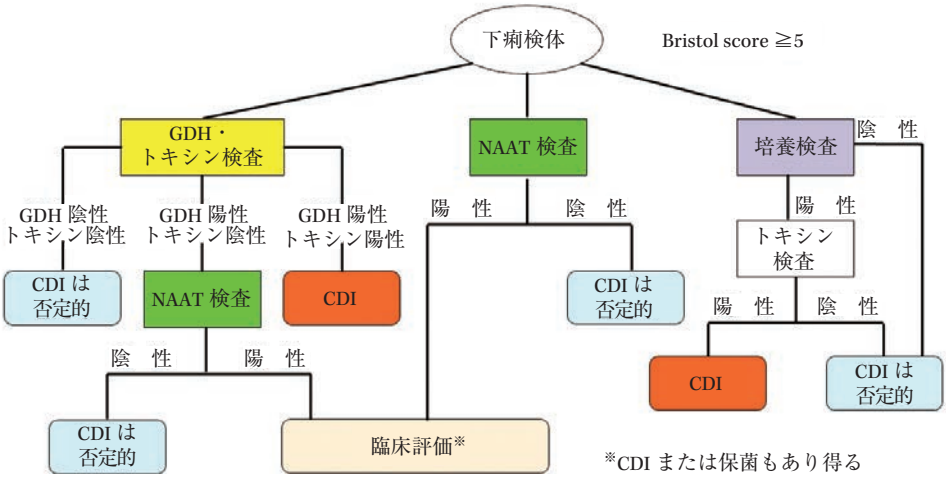
Clostridioides difficile 感染症 診療ガイドライン 2022

公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会
CDI 診療ガイドライン作成委員会編

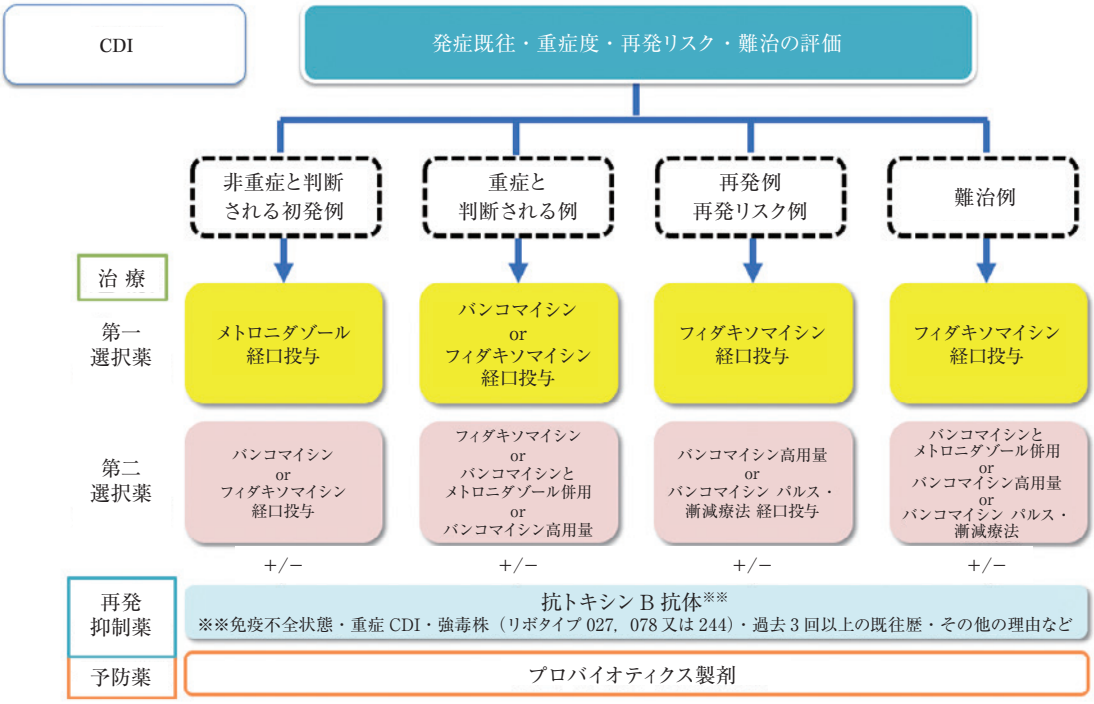
令和５年１月24日

目　次

C. difficile 検査のフローチャート



C. difficile 治療のフローチャート



Ⅰ．作成経過

●作成方針

Clostridioides difficile は医療関連感染として最も多くみられる嫌気性菌であり，下痢症や偽膜性腸炎などの多様な *Clostridioides* infection（CDI）を示すことが知られている．2018 年に *C. difficile* による感染症に対する診療の向上を目的として，日本化学療法学会ならびに日本感染症学会から *Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* 感染症診療ガイドラインが発行され，このたび，新たな知見をもとに改訂し，2022 年版を作成した．

ガイドラインの作成にあたっては，現時点でのエビデンスに基づいて作成し，総論およびクリニカルクエスチョンを記載した．本ガイドラインは日本での *C. difficile* 診療の現状を尊重し，専門家の意見をふまえたうえで推奨を記載した．今回は，各項目の修正のほか，フィダキソマイシンに関する知見や NAAT 検査の普及に伴い，フローチャートを含めて改訂を行った．

本ガイドラインがわが国における *C. difficile* 研究のさらなる発展の端緒となり，本邦からのエビデンス発信を含めた今後の *C. difficile* 診療ガイドラインのさらなる改訂に繋がることを期待する．

●使用上の注意

本ガイドラインは，あくまで *C. difficile* 感染症診療の指針を示した参考資料である．*C. difficile* 感染症のエビデンスが不十分であることも含め，個々の症例での医療行為は，各医療施設の状況や患者背景等を考慮しながら，医療者と患者が協働して選択されるべきであり，本ガイドラインが臨床研究ならびに医療行為を強制したり医療者の裁量を制限するものではない．本ガイドラインにおける保険収載については，それぞれご確認いただきたい．

●COI（利益相反）について

日本化学療法学会および日本感染症学会は，利益相反（COI）委員会を設置し，COI に関する指針ならびに細則に基づき，COI 状態を適正に管理している．以下に，『*Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドライン 2022』編集委員の COI 関連事項を示す．

1）研究助成金等に関する受入状況
2）講演料・原稿料等の受入状況
3）作成委員の個人的収入に関する受入状況

國島広之は，ミヤリサン製薬（株），MSD（株），アステラス製薬（株），塩野義製薬（株），花王（株），富士フイルム富山化学（株）より講演料を受けている．

大毛宏喜は，バイオガイアジャパン（株）より顧問料を受けている．

大毛宏喜は，MSD（株），アステラス製薬（株），テルモ（株）より講演料を受けている．

大毛宏喜は，ウシオ電機（株），岩崎電気（株），（株）エー・イー・エルより研究費を受けている．

大毛宏喜は，塩野義製薬（株），ウシオ電機（株）より奨学寄附金を受けている．

鈴木広道は，（株）ミズホメディー，東洋紡（株），アボットダイアグノスティクスメディカル（株）より研究費を受けている．

中村　敦は，アステラス製薬（株），MSD（株），杏林製薬（株）より講演料を受けている．

三鴨廣繁は，アステラス製薬（株），住友ファーマ（旧　大日本住友製薬）（株），ファイザー（株），MSD（株），第一三共（株），富士フイルム富山化学（株），ミヤリサン製薬（株），杏林製薬（株），ギリアド・サイエンシズ（株），サラヤ（株），（株）ツムラ，Meiji Seika ファルマ（株），サノフィ（株），塩野義製薬（株），日本ベクトン・ディッキンソン（株），（株）フコク，グラクソ・スミスクライン（株），興和（株）より講演料を受けている．

三鴨廣繁は，（株）フコク，積水メディカル（株），Meiji Seika ファルマ（株），ファイザー（株），サラヤ（株），ミヤリサン製薬（株），ロシュ・ダイアグノスティックス（株），あすか製薬（株），東ソー（株），ブルカージャパン（株），アボットダイアグノスティクスメディカル（株），オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス（株），杏林製薬（株）より研究費を受けている．

三鴨廣繁は，旭化成ファーマ（株），塩野義製薬（株），第一三共（株），富士フイルム富山化学（株），住友ファーマ（旧　大日本住友製薬）（株），（株）フコク，（株）モリイより奨学寄附金を受けている．

松元一明は，Meiji Seika ファルマ（株）より講演料を受けている．

松元一明は，Meiji Seika ファルマ（株），住友ファーマ（旧　大日本住友製薬）（株）より研究費を受けている．

松元一明は，塩野義製薬（株）より奨学寄附金を受けている．

森永芳智は，関西ペイント（株），杏林製薬（株）より研究費を受けている．

柳原克紀は，第一三共（株），ビオメリュー・ジャパン（株），MSD（株），アステラス製薬（株），日本ベクトン・ディッキンソン（株），グラクソ・スミスクライン（株），杏林製薬（株）より講演料を受けている．

柳原克紀は，東ソー（株），ミヤリサン製薬（株），富士フイルム富山化学（株），塩野義製薬（株）より研究費を受けている．

柳原克紀は，第一三共（株），住友ファーマ（旧　大日本住友製薬）（株），大鵬薬品工業（株），富士フイルム富山化学（株），ロシュ・ダイアグノスティックス（株），杏林製薬（株）より奨学寄附金を受けている．

山岸由佳は，アステラス製薬（株），ミヤリサン製薬（株）より講演料を受けている．

山岸由佳は，（株）フコク，積水メディカル（株），Meiji Seika ファルマ（株），サラヤ（株），ファイザー（株），ミヤリサン製薬（株），ロシュ・ダイアグノスティックス（株），あすか製薬（株），東ソー（株），ブルカージャパン（株），アボットダイアグノスティクスメディカル（株），オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス（株），杏林製薬（株）より研究費を受けている．

山岸由佳は，旭化成ファーマ（株），塩野義製薬（株），第一三共（株），住友ファーマ（旧　大日本住友製薬）（株），富士フイルム富山化学（株），（株）フコク，（株）モリイより奨学寄附金を受けている．

森　伸晃，吉澤定子は申告すべきものなし．

4）組織に関する受入状況

①日本化学療法学会の事業活動に関連して，資金（寄附金等）を提供した企業名

アークレイマーケティング（株），アース製薬（株），旭化成ファーマ（株），あすか製薬（株），アステラス製薬（株），アストラゼネカ（株），（株）アテスト，（株）アトスメディカル，アボットダイアグノスティクス メディカル（株），アリーアメディカル（株），アルフレッサファーマ（株），イルミナ（株），インスメッド（同），インターナショナルメディカル（株），有限会社インターフェイス，ヴィーブヘルスケア（株），ウシオ電機（株），栄研化学（株），エーザイ（株），（株）エスアールエル，エスエス製薬（株），（株）エトスコーポレーション，MSD（株），MSD アニマルヘルス（株），（株）LSI メディエンス，エルメットエーザイ（株），オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス（株），大塚製薬（株），（株）大塚製薬工場，オックスフォードイムノテック（株），小野薬品工業（株），オリンパス（株），科研製薬（株），関東化学（株），キコーテック（株），キッセイ薬品工業（株），杏林製薬（株），キョーリンメディカルサプライ（株），協和キリン（株），協和発酵（株），極東製薬工業（株），ギリアド・サイエンシズ（株），キリンホールディングス（株），グラクソ・スミスクライン（株），クラシエ製薬（株），（株）グローバル・リンク・マネジメント，（株）ケアコム，KM バイオロジクス（株），健栄製薬（株），興研（株），興和（株），小林化工（株），サーモフィッシャーダイアグノスティックス（株），サーモフィッシャーサイエンティフィック（株），佐藤製薬（株），サノフィ（株），サラヤ（株），沢井製薬（株），参天製薬（株），（株）三和化学研究所，（株）シー・アール・シー，（株）シェアメディカル，ジョンソン・エンド・ジョンソン（株），塩野義製薬（株），シスメックス（株），（株）島津アドコム，シャボン玉販売（株），（株）スクラム，（株）スディックスバイオテック，（株）スマートロボティクス，スリーエムジャパン（株），正晃（株），ゼリア新薬工業（株），千寿製薬（株），第一三共（株），第一三共エスファ（株），（株）ダイコク，大正製薬（株），大日本住友製薬（株），大鵬薬品工業（株），（株）タウンズ，タカラバイオ（株），武田薬品工業（株），武田テバファーマ（株），田辺三菱製薬（株），中外製薬（株），Twist Bioscience，（株）ツムラ，（株）ティ・アシスト，（株）デイエヌエス，帝人ファーマ（株），帝人在宅医療（株），テルモ（株），デンカ（株），（学）東京医科大学，（株）東京未来スタイル，東ソー（株），東洋製薬化成（株），東洋紡（株），東和薬品（株），トーアエイヨー（株），常盤薬品工業（株），鳥居薬品（株），ニールメッド（株），日医工（株），（株）ニチレイ，日科ミクロン（株），日水製薬（株），ニプロファーマ（株），ニプロ（株），日本イーライリリー（株），日本化薬（株），日本ケミファ（株），（株）日本コクレア，日本ジェネリック製薬協会，日本新薬（株），日本製薬（株），日本臓器製薬（株），日本たばこ産業（株），（株）日本微生物研究所，日本ベーリンガーインゲルハイム（株），日本ベクトン・ディッキンソン（株），バイエル薬品（株），ハクゾウメディカル（株），パルステック工業（株），ビオフェルミン製薬（株），ビオメリュー・ジャパン（株），（株）日立ハイテク，（株）ビップグローバル，（株）平山製作所，ファイザー（株），フィッシャー ＆ パイケルヘルスケア（株），富士フイルム富山化学（株），富士フイルムメディカル（株），富士フイルム和光純薬（株），富士レビオ（株），扶桑薬品工業（株），ブリストル・マイヤーズ　スクイブ（株），ブルカージャパン（株），ベックマン・コールター（株），（株）堀場製作所，ホロジックジャパン（株），丸石製薬（株），丸三製薬バイオテック（株），

マルホ（株），（株）ミロクメディカルラボラトリー，（株）ミズホメディー，三井化学（株），（株）ミノファーゲン製薬，ミヤリサン製薬（株），Meiji Seika ファルマ（株），（株）メディコン，メドエルジャパン（株），持田製薬（株），（株）モレーンコーポレーション，（株）八神製作所，（株）ヤクルト本社，（株）ヤマト，ヤンセンファーマ（株），EUROIMMUN Japan（株），吉田製薬（株），ライフテクノロジーズジャパン（株），リオン（株），（株）理研ジェネシス，ロート製薬（株），ロシュ・ダイアグノスティックス（株），（株）ワールドフュージョン，わかもと製薬（株）

②日本感染症学会の事業活動に関連して，資金（寄附金等）を提供した企業名

アークレイマーケティング（株），アース製薬（株），旭化成ファーマ（株），あすか製薬（株），アステラス製薬（株），アストラゼネカ（株），アッヴィ（同），（株）アテスト，（株）アトスメデイカル，アボット ダイアグノスティクス メディカル（株），アリーアメディカル（株），アルフレッサファーマ（株），イルミナ（株），インスメッド（同），（有）インターフェイス，インターナショナルメディカル（株），ウシオ電機（株），栄研化学（株），H.U. フロンティア（株），エーザイ（株），（株）エスアールエル，エスエス製薬（株），SB バイオサイエンス（株），（株）エトスコーポレーション，MSD（株），MSD アニマルヘルス（株），（株）LSI メディエンス，エルメッドエーザイ（株），オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス（株），大塚製薬（株），（株）大塚製薬工場，オックスフォードイムノテック（株），小野薬品工業（株），科研製薬（株），関東化学（株），キコーテック（株），キッセイ薬品工業（株），杏林製薬（株），協和キリン（株），極東製薬工業（株），ギリアド・サイエンシズ（株），キリンホールディングス（株），グラクソ・スミスクライン（株），クラシエ製薬（株），（株）グローバルリンク，（株）ケアコム，KM バイオロジクス（株），健栄製薬（株），口腔常在微生物叢解析センター，興研（株），興和（株），コパンジャパン（株），サーモフィッシャーダイアグノスティックス（株），サーモフィッシャーサイエンティフィック（株），佐藤製薬（株），サノフィ（株），サラヤ（株），沢井製薬（株），サンコーコミュニケーションズ（株），参天製薬（株），（株）三和化学研究所，（株）シー・アール・シー，（株）シェアメディカル，ジョンソン・エンド・ジョンソン（株），塩野義製薬（株），シオノギマーケティングソリューションズ（株），シスメックス（株），（株）島津アドコム，シャボン玉販売（株），（株）スギヤマゲン，（株）スクラム，（株）スディックスバイオテック，（株）スマートロボティクス，スリーエムジャパン（株），正晃（株），積水メディカル（株），ゼリア新薬工業（株），千寿製薬（株），第一三共（株），（株）ダイコク，大正製薬（株），大日本住友製薬（株），大鵬薬品工業（株），（株）タウンズ，タカラバイオ（株），武田テバファーマ（株），武田薬品工業（株），田辺三菱製薬（株），中外製薬（株），Twist Bioscience，（株）つばめ Labo，（株）ツムラ，（株）ティ・アシスト，（株）デイエヌエス，帝人ファーマ（株），帝人在宅医療（株），テルモ（株），（学）東京医科大学，（株）東京未来スタイル，東ソー（株），東洋製薬化成（株），東洋紡（株），東和薬品（株），トーアエイヨー（株），鳥居薬品（株），ニールメッド（株），（株）ニチレイ，日科ミクロン（株），日水製薬（株），ニットーボーメディカル（株），ニプロファーマ（株），ニプロ（株），日本イーライリリー（株），日本化薬（株），日本ケミファ（株），（株）日本コクレア，日本ジェネリック製薬協会，日本新薬（株），日本製薬（株），日本セイフティー（株），日本臓器製薬（株），日本たばこ産業（株），（株）日本微生物研究所，日本ベーリンガーインゲルハイム（株），日本ベクトン・ディッキンソン（株），バイエル薬品（株），バイオ・ラッド・ラボラトリーズ（株），（株）バイロクエスト，ハクゾウメディカル（株），パルステック工業（株），（一財）阪大微生物病研究会，ヴィーブヘルスケア（株），ビオフェルミン製薬（株），ビオメリュー・ジャパン（株），（株）日立ハイテクノロジーズ，（株）日立ハイテク，（株）VIP グローバル，（株）平山製作所，ファイザー（株），フィッシャー ＆ パイケルヘルスケア（株），フィルジェン（株），富士フイルム富山化学（株），富士フイルムメディカル（株），富士フイルム和光純薬（株），フジレビオ（株），扶桑薬品工業（株），ブリストル・マイヤーズ スクイブ（株），ブルカージャパン（株），プロテインシンプルジャパン（株），ベックマン・コールター（株），（株）堀場製作所，ホロジックジャパン（株），丸石製薬（株），丸三製薬バイオテック（株），マルホ（株），（株）ミズホメディー，三井化学（株），（株）ミノファーゲン製薬，ミヤリサン製薬（株），（株）ミロクメディカルラボラトリー，Meiji Seika ファルマ（株），メドエルジャパン（株），持田製薬（株），（株）モレーンコーポレーション，（株）八神製作所，（株）ヤクルト本社，（株）ヤマト，ヤンセンファーマ（株），EURO IMMUN Japan（株），吉田製薬（株），ライフテクノロジーズジャパン（株），リオン（株），（株）理研ジェネシス，ロート製薬（株），ロシュ・ダイアグノスティックス（株），（株）ワールドフュージョン，わかもと製薬（株）

③診療ガイドライン策定に関連して，資金を提供した企業

該当なし.

●作成資金

本ガイドライン作成に使われた資金は，すべて日本化学療法学会および日本感染症学会より拠出された.

●作成主体

公益社団法人　日本化学療法学会
一般社団法人　日本感染症学会

● CDI 診療ガイドライン作成委員会

委員長：國島広之　聖マリアンナ医科大学感染症学講座
委　員：大毛宏喜　広島大学病院感染症科
鈴木広道　筑波大学医学医療系感染症内科学
中村　敦　名古屋市立大学医学研究科臨床感染制御学分野
松元一明　慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座
三鴨廣繁　愛知医科大学医学部臨床感染症学講座
森　伸晃　愛知医科大学医学部臨床感染症学講座
森永芳智　富山大学学術研究部医学系微生物学講座
柳原克紀　長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学
山岸由佳　高知大学医学部臨床感染症学講座
吉澤定子　東邦大学医学部臨床検査医学講座/微生物・感染症学講座

●委員会活動の経過

日本化学療法学会および日本感染症学会理事会で*Clostridioides difficile*感染症に関わるガイドラインの作成が決定され，日本化学療法学会ならびに日本感染症学会担当理事は三鴨廣繁，作成委員長として國島広之が指名された.

令和５年１月24日

●「*Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドライン 2022」作成行程

タイトル	*Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドライン 2022 英語名称：The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of *Clostridioides difficile* infections 2022
目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする． ・*C. difficile* 感染症の発症 ・*C. difficile* 感染症の重症化 ・*C. difficile* 感染症の再発 ・*C. difficile* 感染症による死亡 ・*C. difficile* 感染症の医療関連感染
トピック	*C. difficile* 感染症の診断と治療，感染対策
想定される利用者，利用施設	医師，薬剤師，臨床検査技師，看護師などの医療従事者 *C. difficile* 感染症にかかわるすべての医療施設
既存ガイドラインとの関係	日本化学療法学会ならびに日本感染症学会から2018年に発行された *Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* 感染症診療ガイドラインの改訂版である．
重要臨床課題	重要臨床課題 1：*C. difficile* 感染症の定義 重要臨床課題 2：*C. difficile* 感染症の重症度評価 重要臨床課題 3：*C. difficile* 感染症の再発 重要臨床課題 4：*C. difficile* 感染症の難治例 重要臨床課題 5：*C. difficile* 感染症の検査 重要臨床課題 6：*C. difficile* 感染症の治療 重要臨床課題 7：*C. difficile* 感染症の再発予防 重要臨床課題 8：*C. difficile* 感染症に対するプロバイオティクス製剤 重要臨床課題 9：*C. difficile* 感染症に対する糞便移植 重要臨床課題 10：*C. difficile* 感染症に対する感染対策
エビデンスの検索	**(1) エビデンスタイプ** 既存の診療ガイドライン，システマティックレビュー（SR）およびメタナリシス（MA）論文，個別研究論文をこの順番の優先順位で検索する．個別研究論文としては，ランダム化比較試験，非ランダム化比較試験，観察研究を検索の対象とする． **(2) データベース** ○個別研究論文については，Medline，医中誌 ○ SR/MA 論文については，Medline，医中誌，The Cochrane Library ○既存の診療ガイドラインについては，Guideline International Network の International Guideline Library，米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse **(3) 検索の基本方針** 介入の検索に関しては，PICO フォーマットを用いる． **(4) 検索対称期間** 2000 年～2021 年 12 月末日まで
推奨作成の基本方針	推奨の決定は，作成委員会の審議に基づいた． 推奨の決定には，エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」，「益と害のバランス」のほか，「患者の価値観の多様性」，「経済学的な視点」も考慮して，推奨とその強さを決定した．
最終化	日本化学療法学会および日本感染症学会においてガイドライン草案の内容を発表し，パブリックコメントを募集した．パブリックコメントに対して，ガイドライン作成委員会は各コメントについて診療ガイドラインを変更する必要性を討議して，対応を決定した．

Ⅱ．総　論

C. difficile の細菌学

細菌学的分類

Clostridioides（*Clostridium*）*difficile* は偏性嫌気性の芽胞形成性のグラム陽性桿菌である（図 1）．大きさは 0.5～1.9×3.0～16.9μm で，周鞭毛を持ち液体培地では運動性を有する[1]．周囲の環境に応じて，増殖可能な栄養細胞と厳しい環境に抵抗性の芽胞に形態を変化させる．

細菌界における分類学上は，Bacillota 門―Clostridia 綱―Eubacteriales 目―Peptostreptococcaceae 科に分類される（図 2）．嫌気性菌の分類の中には，命名の歴史的背景から近縁種ではないにもかかわらず属名に *Clostridium* がつく細菌が混在している．そのため，近縁種をグループ化した Clostridial cluster を古典的に用いていたが，近年では遺伝子情報を元に分類が整理され，*C. difficile* は Peptostreptococcaceae 科に，ヒトに病原性を示す *C. botulinum*，*C. perfringens*，*C. tetani* は Clostridiaceae 科に分類される．また，長らく *Clostridium difficile* と呼ばれていた本菌の名称についても議論が進み，Peptostreptococcaceae 科の名称を反映させた *Peptoclostridium difficile* が提唱されたのち[2]，すでに臨床で広く用いている“*C. difficile* infection：CDI”の略称へ及ぶ混乱への可能性を配慮して，*Clostridioides difficile* に変更となった[1]．

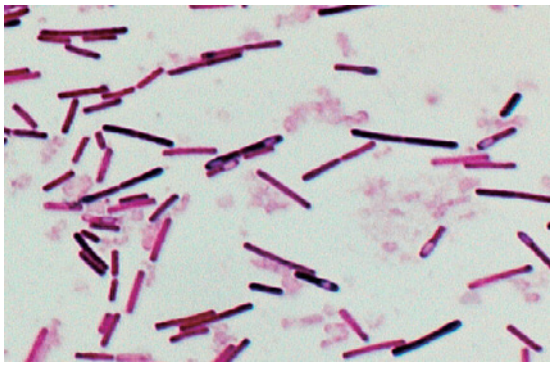


図 1.　*C. difficile* のグラム染色像
グラム陽性に染まる桿菌として観察される．また，写真内の一部の菌には亜偏在性の芽胞が観察されている．

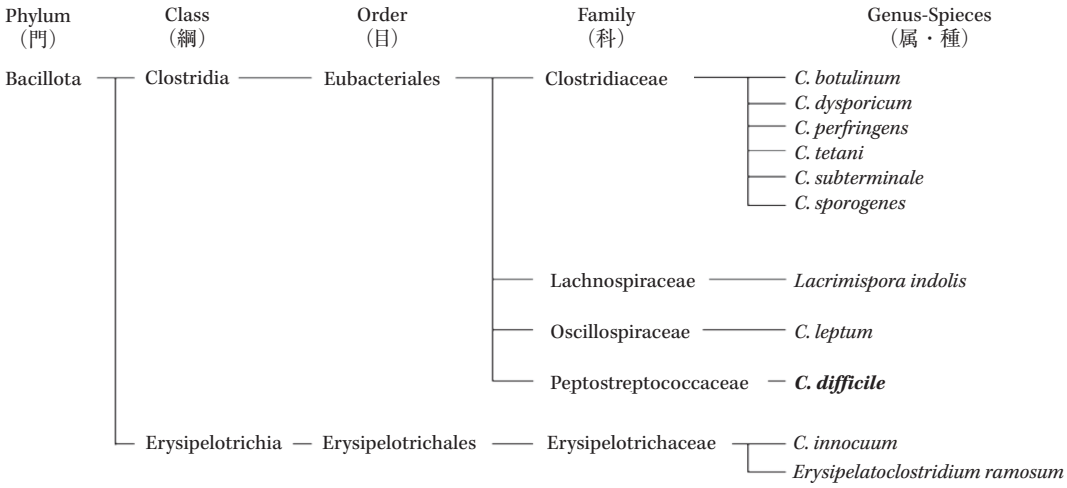


図 2.　*C. difficile* の分類学的位置づけ
過去に *Clostridium* といわれていた菌種との関係を抜粋して提示．

芽胞形成と発芽

生育に不利な状況になると休眠状態の細胞である芽胞を形成する．芽胞の構造は，1コピーの染色体と，必要最小限のmRNAと酵素を含む芯部（コア）を3層で覆う構造をしており，熱，放射線，乾燥，高圧処理，薬剤などに高い抵抗性を示す．

芽胞形成は，外部環境の変化を感知したセンサータンパク質がSpo0Aと呼ばれる転写因子をリン酸化させることから始まる．まず栄養細胞が不等分裂して前芽胞と母細胞とに分かれ，続いて母細胞は前芽胞を包み込み，最終的に成熟した芽胞が母細胞から遊離する．芽胞の中の水分は極めて少なく，極端な乾燥環境は耐熱性を生み出すほか，芽胞殻のスーパーオキシドジスムターゼ活性をもつタンパクが酸素抵抗性に寄与し，システインに富んだ外膜により熱やエタノールなどに安定となる．

一方，芽胞が栄養細胞に戻る際には胆汁酸やグリシンが必要で，これらをCspC受容体が認識し，皮質の分解が進んで周囲から水分が流入することで，コアに保存された遺伝子の発現が活発となる[3]．

発育培地と生化学的性質

一般的な選択培地として，ペプトンをベースとした，他の細菌の発育を阻害するサイクロセリンとセフォキシチンと，炭素源としてフルクトースを含むcycloserine-cefoxitin fructose agar（CCFA）培地[4]を基本とした培地のほか，炭素源をマンニトールに変えたcycloserine-cefoxitin mannitol agar（CCMA）培地も利用される．臨床検体から分離する際には，芽胞からの増殖を促す意味と他の微生物の増殖を阻害する目的で，加熱あるいはアルコールで前処理を行うことが多い．また，胆汁酸を含む培地は芽胞からの発芽に有利である．嫌気的条件下で2〜3日の培養ののち，CCFA培地上では，半透明〜やや白色の，表面粗造，光沢がないコロニーを形成する（図3）．コロニーは，長波長の紫外線により淡い緑色調の蛍光を発する．

図3．CCFA培地上の*C. difficile*コロニー
半透明〜やや白色の，表面粗造，光沢がないコロニーを形成する．

本菌の生化学的特徴として，ブドウ糖，果糖，マンニトールを分解することができるが，アラビノース，ガラクトース，グリコーゲン，イノシトール，イヌリン，乳糖（ラクトース），麦芽糖（マルトース），ショ糖（スクロース）を分解できない[5]．発酵に関連して，酢酸，酪酸，イソ酪酸，イソ吉草酸，吉草酸，イソカプロン酸，イソブタノール，ヘキサール，葉酸，乳酸を産生する．Peptone yeast extract glucose（PYG）培地では多量のガス産生が観察される．水素産生性，アンモニア産生性であるが，硫化水素の産生は菌種による．卵黄加CCFA培地で判定可能なレシチナーゼ反応，リパーゼ反応はともに陰性である．血液寒天培地では溶血せず，インドール反応は陰性である．

*C. difficile*のグルタミン酸脱水素酵素（glutamate dehydrogenase：GDH）は，CDIを診断する際の検出対象とされている．GDHは，NADを補因子としてグルタミン酸をα-ケトグルタル酸とアンモニアに変換する酵素で，トキシン産生の有無にかかわらず高発現している[6]．

表 1.　*C. difficile* のトキシンと関連因子代表的病原因子

病原因子	遺伝子名称	作用	備考
トキシン A（TcdA）	*tcdA*	宿主細胞膜構造の破壊 密着結合の脆弱化（古典的）エンテロトキシン	グルコシルトランスフェラーゼ
トキシン B（TcdB）	*tcdB*	宿主細胞膜構造の破壊 密着結合の脆弱化（古典的）サイトトキシン	グルコシルトランスフェラーゼ
TcdC	*tcdC*	tcdA と tcdB の転写抑制	強毒株では，遺伝子変異があるためトキシン A・B 産生が増加
バイナリートキシン（CDT）	*cdtA/cdtB*	アクチン重合阻害 腸管浮腫	CDTa は ADP リボシルトランスフェラーゼ CDTb は宿主細胞に結合し，CDTa の細胞質内移入を補助

C. difficile 病原因子

病原性を示す *C. difficile* はトキシンを産生する（表 1）．トキシン A（TcdA，分子量 308　kDa）とトキシン B（TcdB，分子量 270　kDa）は，古典的にはトキシン A はエンテロトキシン，トキシン B はサイトトキシンと称され，それぞれ下痢誘導性と細胞傷害性が特徴的とされていたが，両者の間にはアミノ酸レベルで約 48％の相同性があり，いずれもグルコシルトランスフェラーゼ活性を有する[7]．

CDI 発症に関わるのはトキシン A^+B^+ とトキシン A^-B^+ の株で，トキシン A^-B^- の株では臨床症状を伴わない．トキシン A とトキシン B をコードする遺伝子は，これらのトキシン発現に関わる 3 つ遺伝子とともに，19.6　kb の Pathogenicity locus（PaLoc）と呼ばれるトキシン関連遺伝子群に集中して存在している（図 4）[6)8]．トキシン非産生株では，この PaLoc が 75 あるいは 115 bp のノンコーディング配列に置き換わっているため病原性を示さない[9]．トキシン A^+B^- の株はこれまでないとされていたが，通常の PaLoc とは離れた部位にトキシン A 遺伝子（*tcdA*）のみを含んだ PaLoc バリアントの株が見つかっている[10]．

試験管内で増殖させた場合，トキシンは対数増殖期の後期から定常期にかけて最も盛んに産生されるが，定常期後期になるとトキシン産生量が低下する．これは，PaLoc 内に存在するトキシン C 遺伝子（*tcdC*）遺伝子が定常期後期になると高発現し，トキシン A 遺伝子とトキシン B 遺伝子（*tcdB*）の転写を抑制する TcdC の産生量が増加することによる[11]．欧米でアウトブレイクを起こしたリボタイプ 027 株と 078 株では，トキシン A とトキシン B の発現を調節する *tcdC* 遺伝子に変異が起きているため，トキシン産生量が増加している[12)13]．TcdR は PaLoc 内の遺伝子発現の促進，TcdE は菌体外へのトキシン放出過程への関連が推測されている[14]．

翻訳された両トキシンは 4 つの機能的に異なるドメインで構成され，グルコシルトランスフェラーゼドメイン，プロテアーゼドメイン，結合ドメイン，宿主細胞内への輸送に関わるとされるドメインで構成され，病原性を誘導する（図 4）．結合ドメインには，combined repetitive peptides（CROPs）と呼ばれる反復配列があり，宿主細胞への結合に寄与しているとともに，抗体療法の標的にもなっている[15]．受容体として，トキシン A は細胞膜上の糖鎖構造を，トキシン B は chondroitin sulfate proteoglycan 4（CSPG4）[16] と Frizzled ファミリー（FZD）[17] を利用する．トキシン B の CSPG4 への結合には CROPs が，FZD への結合には CROPs に近接した非 CROPs 領域が対応する．両トキシンはエンドサイトーシスにより宿主細胞に取り込まれたのち，プロテアーゼドメインとグルコシルトランスフェラーゼドメインが細胞質内に移動する．続いて，細胞質内のフィチン酸（inositol hexakisphosphate：IP_6）により活性化したロテアーゼにより切断されることで，活性型グルコシルトランスフェラーゼが細胞質内に遊離する[8]．その結果，細胞膜構造維持に必要な代謝に関わる Rho タンパク質がグルコシル化されて不活化し[18]，上皮細胞は正常細胞骨格が維持できずに，細胞傷害ならびにタイトジャンクションの脆弱化が起こる[8]．トキシン A と B の間に，病態形成への関わり方に違いがあるのか結論は出ていないものの，動物モデルで病原性を示すにはトキシン B が必須であることが確認されている[19]．

一部の菌株は，バイナリートキシン（*C. difficile* transferase：CDT）という第 3 のトキシンを産生する．バイナリートキシンは ADP リボシルトランスフェラーゼ活性を有する CDTa と，宿主細胞との結合成分として働く CDTb の機能の異なる 2 つのタンパク質から構成され，コードする遺伝子は PaLoc とは別の Cdt locus（CdtLoc）と呼ばれる遺伝子群に存在する（図 4）[6]．菌体外に放出された CDTb は lipolysis-stimulated lipoprotein receptor（LSR）を受容体として利用し，7 量体の CDTb 上に CDTa が結合する．細胞内に取り込まれたのち，7 量体 CDTb は膜上に移動し，中央に形成される孔を通して CDTa が細胞質内に移動する．CDTa によって ADP リボシル化されたア

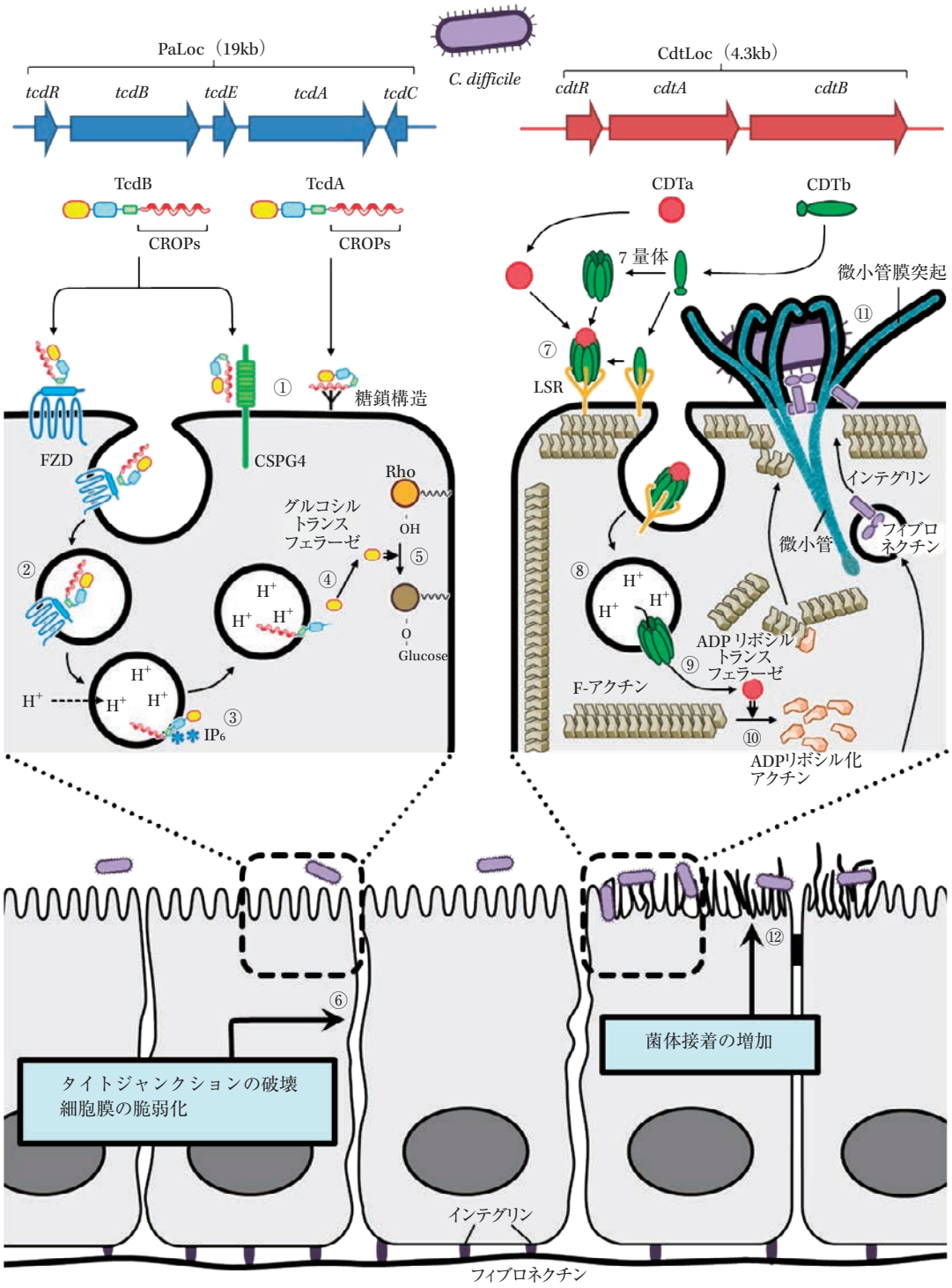


図 4.　*C. difficile* のトキシン作用機序

機能的に異なる 4 ドメインで構成されるトキシン A（TcdA）とトキシン B（TcdB）は，CROPs 領域で細胞膜上の糖鎖構造，CSPG4 に結合する（①）．FZD への TcdB の結合は非 CROPs 領域による．両トキシンは，宿主細胞に取り込まれたのち（②），細胞質内の IP_6 の媒介（③）により切り離された活性型グルコシルトランスフェラーゼが細胞質内に遊離する（④）．その結果，細胞膜上の Rho タンパク質が不活化され（⑤），上皮細胞は正常細胞骨格が維持できずに，細胞傷害ならびにタイトジャンクションの脆弱化が起こる（⑥）．バイナリートキシンは CDTa と CDTb からなり，細胞膜上の LSR に結合した 7 量体の CDTb 上に CDTa が結合する（⑦）．宿主細胞に取り込まれたのち（⑧），CDTb が形成する孔を介して CDTa が細胞質内へ移動する（⑨）．CDTa はアクチンを ADP リボシル化して（⑩）細胞骨格を不安定にする．その結果出現する微小管膜突起は（⑪），菌体の接着に有利に働く（⑫）．

表 2.　非トキシン性病原因子（文献[14,25]より編集）

名称		機能**
機能的名称	タンパク名称*	
IV 型線毛	CD3505-CD3513	接着
鞭毛	FliC，FliD	運動，定着
ポリサッカライド	PSI，PSII，PSIII	抗体誘導
ヒートショックタンパク	GroEL	接着
芽胞制御タンパク	Spo0A	接着
S 層タンパク	SlpA	接着
システインプロテアーゼ	CWP84	SlpA 前駆体の分断
アドヘジン	CWP66	接着
コラーゲン結合タンパク	CbpA など	ECM の認識
フィブロネクチン結合タンパク	FbpA など	ECM の認識
von-Willebrand 因子結合タンパク	CD3038 など	von-Willebrand 因子への結合
ソルターゼ	CD2718	トランスプロテアーゼ活性
Phase-variable cell wall protein	CwpV	菌の集簇，宿主免疫の回避
メタロプロテアーゼ	ZmpI	ECM の分解

*推定タンパクを含む，**推定機能を含む
ECM：extracellular matrix

クチンは重合できず，正常なアクチンの重合も阻害するため構造上の乱れが生じるだけでなく，微小管システムにも影響し，微小管末端の成長により形成される膜突起が発達する[20]．また，細胞外マトリックスタンパク質のリサイクルシステムにも支障が生じ，インテグリンやフィブロネクチンが細胞管腔面の微小管膜突起周囲に集合する．形成された微小管膜突起は，菌体の接着に有利に働く[21]．バイナリートキシンの病態への関わり方の詳細はまだ明らかではないが，本トキシンを産生する株による CDI は，重症化しやすく死亡率が高い[22]．動物実験ではバイナリートキシン単独では CDI 発症にはかかわらないものの，著明な腸管浮腫が観察される[23]．

非トキシン性病原因子として菌の運動や接着にかかわる因子が知られる（表 2）[8)14)24)25]．接着には，細胞表面構造に含まれる cell wall protein（CWP）66 や Spo0A，S 層タンパク，また S 層タンパク形成に携わる酵素である CWP84 が関わっていることがわかっている．ストレスに応答して菌体から産生されるヒートショックタンパクの GroEL は，宿主細胞への接着を促進する．宿主が保有する細胞外マトリックス（extracellular matrix：ECM）関連タンパクへの結合にはフィブロネクチン結合タンパク，コラーゲン結合タンパクが機能する．また，ECM 関連タンパク分解作用をもつメタロプロテアーゼは，侵襲に寄与している可能性が考えられている．IV 型線毛は菌の集簇やバイオフィルム形成に有利に働くほか，生体内では線毛やポリサッカライドに対する抗体産生が確認される．鞭毛は PCR リボタイプ 027 株では腸管組織への接着を促進するが，非流行株ではこの作用はなく，菌株間で異なる可能性がある．鞭毛欠損株ではトキシン A と B の産生が増加することが確認されており，鞭毛の発現とトキシン産生との間には負の相関があることが指摘されている[14]．

菌株タイピング手法

日常診療で分離頻度が高い *C. difficile* 菌株や，流行株の分布には地域的な特徴がある．疫学的・細菌学的な知見を得るには，*C. difficile* のゲノム構造を解析する手法が用いられ，遺伝子多様性や進化度が評価される．

PCR リボタイプ（以降，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．わが国ではリボタイプ 018 などが[26]，海外ではリボタイプ 017，019，023，027，033，078，126，176，244 などがみられ[27]，地域性と調査年代による変動がある．

パルスフィールドゲル電気泳動法（Pulsefield gel electrophoresis：PFGE 法）では，制限酵素により断片化した DNA のパルスフィールドゲル電気泳動上のパターンをもとに菌株間の相同性を評価する．通常 80％を超える相同性は同一型とみなされ，北米での調査を中心に行われている[6]．

Restriction endonuclease analysis（REA）法でも制限酵素により DNA 断片化ののち，電気泳動して菌株間の泳動パターンの違いにより相同性を評価する．PFGE 法よりも DNA 断片が多いため識別能が向上する一方，再現性や正確な判定にはより経験が必要となる[9)27]．

トキシノタイプ（toxinotype）はトキシン遺伝子多型による分類で，トキシン A と B の遺伝子をコードしている PaLoc の遺伝子配列を，制限酵素処理と PCR 法を組み合わせた restriction fragment length polymorphism（RFLP）

法をもとに区分化したものである．基準株であるVPI 10463株をトキシノタイプ0としてギリシャ数字でI～XXXIVまでの34のトキシノタイプが見つかっている[27]．リボタイプによる区分と相関するものも比較的多く，V（リボタイプ078），III（リボタイプ027/126），VIII（リボタイプ017），IV（リボタイプ023）は世界的にも頻度が高い[27]．

シークエンスタイプ（ST）は7種のハウスキーピング遺伝子の塩基配列により分類するMLST法で決定される分類である．ハウスキーピング遺伝子の塩基配列の変化の程度は，進化上の近接性を反映するとされる．STとリボタイプの関連性は弱いものの，同一STで観察されるリボタイプに特徴がみられるものもある[28]．

slpA（surface-layer protein A）法は，*slp*A遺伝子の可変領域の遺伝子配列を解読するか，同領域のPCR増幅産物を制限酵素処理し，既知の電気泳動パターンと照合して決定する．血清型との相関はよいことが特徴であるが，前述のタイピング手法と比較して利用は限られている[29]．

PCR-based open-reading frame typing（POT）法は，サーマルサイクラーと電気泳動が利用可能で，基本的な遺伝子操作の技術があれば実施可能なタイピング法である．専用の試薬が販売されているため，医療機関での利用が増えている[30]．電気泳動のバンドパターンにより割り振られる数値をもとに，POT型が決定される．トキシンを検出するプライマーを含んでいることも臨床的に参考となる．一方で，わが国での利用が主であるため海外疫学データとの比較に限界がある．

その他，近年では次世代型シークエンサーを活用して全ゲノム解析を行い，病原性や流行性の関連を解析することも行われ始めている[31]．リボタイプ027株と078株のトキシノタイプ/シークエンスタイプは，それぞれIII/ST1，V/ST11に分類される．また，これらの解析手法の所見は菌株名に反映されることがあり，例えば027/BI/NAP1株では，027はリボタイプ，BIはREA法による分類名，NAP1はパルスフィールドゲル電気泳動法による分類名を意味している．それぞれのタイピング手法は独立したものであるが，一定の関連性もみられる（表3）[27)32)～36)]．

表3．タイピング間の関連性（文献[27,32～36]を参考に作成）

クレード（Clade）	リボタイプ（RT）	代表的なシークエンスタイプ（ST）	代表的なトキシノタイプ（toxinotype）	トキシン産生性	備考
1	RT001	ST3	0	$A^+B^+CDT^-$	日本に多い
	RT002	ST8	0	$A^+B^+CDT^-$	日本に多い
	RT012	ST54	0	$A^+B^+CDT^-$	
	RT014/020	ST2	0	$A^+B^+CDT^-$	日本に多い
	RT018	ST17	0	$A^+B^+CDT^-$	日本に多い
	RT046	ST35	0	$A^+B^+CDT^-$	日本に多い
	RT106	ST42	0	$A^+B^+CDT^-$	
2	RT027	ST1	III	$A^+B^+CDT^+$	北米・欧州でのアウトブレイク株
	RT244	ST41	IXb	$A^+B^+CDT^+$	
3	RT023	ST5	IV	$A^+B^+CDT^-$	
4	RT017	ST37	VIII	$A^-B^+CDT^-$	アジアに広く分布
	RT369	ST81	VIII	$A^-B^+CDT^-$	日本に多い
5	RT033	ST11	XIa，XIb，XIc	$A^-B^-CDT^+$	まれ
	RT078	ST11	V	$A^+B^+CDT^+$	欧州でのアウトブレイク株
	RT126	ST11	V	$A^+B^+CDT^+$	リボタイプ078の近縁株
	RT127	ST11	VI	$A^+B^+CDT^+$	リボタイプ078の近縁株

アウトブレイクとリボタイプの地域的特徴

北米ならびに欧州を中心に，2003年以降同一クローンによるアウトブレイクが観察され，リスクが低いとされていた医療機関の利用歴がない市中発症例や高い死亡率がみられた[37)38)]．このクローンのリボタイプは027であり（027/BI/NAP1株），トキシンAとBの産生亢進，バイナリートキシン産生，芽胞形成指向，tcdC遺伝子アベラント，フルオロキノロン耐性を特徴とした[31]．また，リボタイプ078も同様のアウトブレイクを起こしている[39]．一方，わが国で観察されるアウトブレイクでは，リボタイプ018が多く，リボタイプ027，078によるアウトブレイクは認められていない[26)40)41)]．

リボタイプ027株は2系統に分かれて世界的に拡散したことがわかっており，一つの系統は米国ピッツバーグを起源とし，米国内でのアウトブレイクと，後に韓国とスイスで散発例となった．もう一つの系統がより大規模で，欧州，オーストラリアでのアウトブレイクを引き起こした[31]．リボタイプで見た*C. difficile*の分布には，地域ごとの

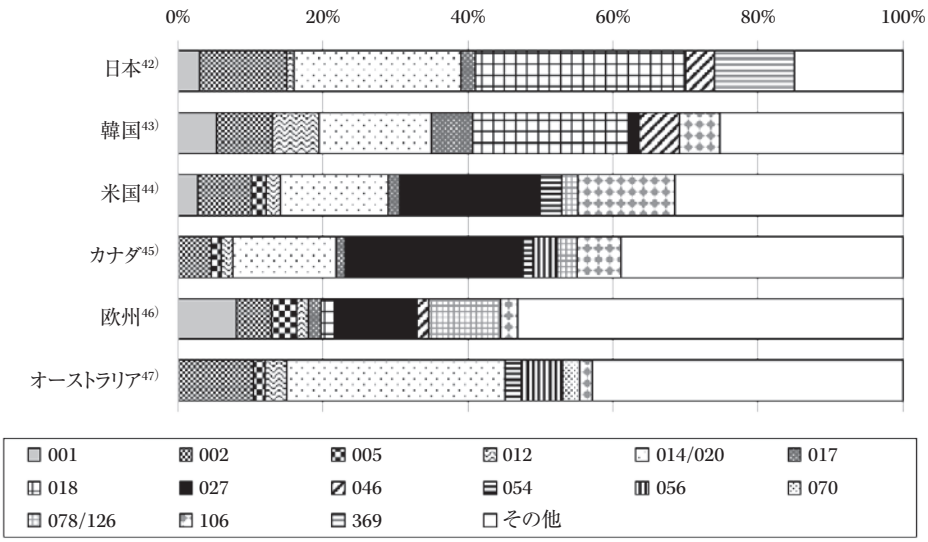


図 5.　地域ごとのリボタイプの特徴

特徴がみられる（図 5）[42)~47)]．リボタイプ 027 と 078 は，アジアでは散発的に観察される程度で，わが国での分離頻度は 0～1％程度である[48)~51)]．アジアと比較すると，欧州・北米のリボタイプ 027 株の割合は高く 20％以上を占める地域もあるが，2010 年頃から徐々に減少しており，他のリボタイプの割合が全体的に増える傾向がみられる[44)52)~54)]．一方，わが国では以前よりリボタイプ 018 の頻度が高いという報告が多く，その他 001，002，014，017，046，369 がよく観察される[40)55)~58)]．またバイナリートキシン陽性株は 0～6.8％であり[48)50)55)59)~64)]，リボタイプ 027 あるいは 078 以外の株がほとんどである[56)]．

抗菌薬・消毒薬への感受性

抗菌薬に対しては，バンコマイシン，メトロニダゾール，フィダキソマイシン，チゲサイクリンには感性を示し，治療に用いられる．β- ラクタム系薬，マクロライド系薬は耐性である．*C. difficile* の薬剤感受性を参考とする際には，主要な薬剤でのブレイクポイント設定が The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing（EUCAST）[65)66)] と Clinical and Laboratory Standards Institution（CLSI）で異なることに注意が必要である．

わが国分離株の薬剤感受性を調査した近年の主な報告では，バンコマイシン，メトロニダゾール，フィダキソマイシンへの感受性は良好である（表 4）[34)67)~71)]．フィダキソマイシンの MIC 範囲は≦0.5μg/mL である[45)67)~70)72)]．モキシフロキサシンには，61.4～66.0％が耐性である[67)68)]．クリンダマイシンにはほとんどの株が耐性を示す[67)68)]．わが国の分離株でのリファマイシン系薬の感受性は良好で，近隣の中国や韓国の分離株では一部耐性のものがいる[34)67)]．国内の薬剤感受性の状況は，2010～2015 年に報告された他の調査[61)73)~76)] と比べても大きな変化はみられていない．しかしながら，一部でバンコマイシンの MIC が 4μg/mL の株[77)] や，メトロニダゾールとフィダキソマイシンでは治療後に薬剤感受性が低下した株[68)78)] の指摘もあるため，国内での継続的な疫学調査が必要である．

東アジア・東南アジア・南アジア・オーストラリアからの分離株での薬剤感受性も同じような傾向がみられる．欧州や北米の調査では，モキシフロキサシンとクリンダマイシンの耐性率がやや低く，一方でバンコマイシンへの感受性が低下した株がみられる[44)45)73)]．

薬剤感受性は，リボタイプにより特徴が異なることがある．フルオロキノロン系薬へは，欧州ならびに北米で分離されるリボタイプ 027 株で高い MIC 値を示す株が多い[58)]．一方，アウトブレイク以前に分離された株ならびにアジア地域で分離される 027 株では低い MIC 値を示す．同様に，リボタイプ 078 株でもフルオロキノロン耐性を示すことが多い．クリンダマイシン，フルオロキノロン系薬に対しては，リボタイプ 018 と 369 は耐性，014 株は感性[53)55)] が多いが，近年ではリボタイプ 014 株でのクリンダマイシン耐性率が高いという報告もなされている[67)]．欧州の調査では，リボタイプに多様性がある地域では薬剤耐性度が低いことが観察されている[46)]．

薬剤の感受性が低下する機序として，バンコマイシンでは細胞壁の安定化や修飾に関わる遺伝子の変異[78)]，メトロニダゾールでは酸化還元反応や鉄代謝の相互作用の変化[79)] のほか，それぞれの薬剤の耐性化に関わるプラスミドの存在も確認されている[80)81)]．その他の薬剤では，フィダキソマイシンでは *rpoB*，*rpoC* の変異[68)]，フルオロキノロ

表 4.　*C. difficile* の薬剤感受性

薬剤		調査概要（地域・菌株数・収集期間）と感受性データ								ブレイクポイント μg/mL	
		日本/韓国/中国[67] n＝140 2005 ～ 2012	日本[68] n＝188 2014 ～ 2016	韓国[34] n＝331 2017	アジア・豪州[69] n＝414 2014 ～ 2015	欧州[70] n＝2830 2011 ～ 2014	米国[71] n＝379 2011 ～ 2012	米国[71] n＝258 2013 ～ 2014	米国[71] n＝303 2015 ～ 2017	EUCAST	CLSI
バンコマイシン	範囲	0.06 ～ 4	0.25 ～ 2	≦0.12 ～ 2	0.25 ～ 4	－	0.5 ～ 4	1 ～ 6	1 ～ 4	感性≦2 耐性＞2	ECV WT≦2 NWT≧4 中間耐性 16
	MIC_{50}	1	0.5	0.5	1	0.5	1	2	2		
	MIC_{90}	2	0.5	1	1	1	4	4	4		
	耐性率*	0.0（R＞8）	0.0（R≧4）	0.0（R＞2）	0.0（R＞2）	0.1（R≧8）	13.6（R＞2）	14.3（R＞2）	5（R＞2）		
メトロニダゾール	範囲	0.06 ～ 0.5	0.12 ～ 2	0.12 ～ 2	0.015 ～ 2	－	0.015 ～ 2	0.015 ～ 1		感性≦2 耐性＞2	感性≦8 中間耐性 16 耐性≧32
	MIC_{50}	0.25	0.5	1	0.25	0.25	0.25	0.25			
	MIC_{90}	0.25	1	2	0.25	1	0.5	0.25			
	耐性率*	0.0（R＞2）	0.0（R≧32）	0.0（R＞2）	0.0（R＞2）	0.2（R≧8）	0（R≧32）	0（R≧32）			
フィダキソマイシン	範囲	0.015 ～ 0.25	＜0.004 ～ 0.5		0.04 ～ 0.5	－				未設定**	設定なし
	MIC_{50}	0.125	0.06		0.125	0.06					
	MIC_{90}	0.25	0.12		0.25	0.125					
	耐性率*	0.0（R≧1）	－		0.0（R＞1）	－					
モキシフロキサシン	範囲	1 ～＞32	1 ～＞128	1 ～＞64	0.5 ～＞32	－	1 ～＞32	1 ～＞32	1 ～＞32	ECOFF 4	感性≦2 中間耐性 4 耐性≧8
	MIC_{50}	16	32	8	2	2	2	2	2		
	MIC_{90}	32	＞128	16	32	32	≧32	≧32	≧32		
	耐性率*	61.4（R≧8）	66（R≧8）	52.0（R≧8）	44.4（R≧8）	35.8（R≧8）	37.5（R≧8）	28.7（R≧8）	17.5（R≧8）		
クリンダマイシン	範囲	0.125 ～＞32	1 ～＞128	0.5 ～＞128	0.015 ～＞32	－	2 ～≧256	2 ～≧256	2 ～≧256	設定なし	感性≦2 中間耐性 4 耐性≧8
	MIC_{50}	＞32	128	64	＞32	8	4	4	4		
	MIC_{90}	＞32	＞128	128	＞32	128	≧256	≧256	≧256		
	耐性率*	70.7（R≧8）	91.5（R≧8）	64.0（R≧8）	80.7（R≧8）	56.6（R≧8）	30.1（R≧8）	41.5（R≧8）	56.8（R≧8）		
チゲサイクリン	範囲					－				ECOFF 0.25	設定なし
	MIC_{50}					0.03					
	MIC_{90}					0.06					
	耐性率*					－					
リファンピシン	範囲					－	≦0.002 ～＞32	≦0.002 ～＞32	≦0.002 ～＞32	ECOFF 0.04	設定なし
	MIC_{50}					0.002	0.002	0.002	0.004		
	MIC_{90}					32	≧32	≧32	0.004		
	耐性率*					－	12.4（R≧32）	12.4（R≧32）	7.9（R≧32）		
リファキシミン	範囲	≦0.002 ～＞32		≦0.002 ～＞128	0.005 ～＞32					設定なし	設定なし
	MIC_{50}	0.03		0.008	0.03						
	MIC_{90}	＞32		＞128	＞32						
	耐性率*	16.4（R≧32）***		24.0（R≧32）	15.5（R≧32）						

EUCAST：The European Committee on Antimicrobial Susceptibillity Testing，CLSI：Clinical and Laboratory Standards Institution，ECOFF：epidemiologic cut-off values，ECV：epidemiologic cut-off value，WT：wild type，NWT：non-wild type

*かっこ内の値は論文中で耐性として取り扱ったブレイクポイント

**設定のために利用可能な調査が多様な結果を示しているため

***わが国分離株に限れば耐性率 0%

ンでは *gyrA*，*gyrB* の変異，クリンダマイシンでは *ermB* の変異，チゲサイクリンでは *tet*（M），*tet*（W）の獲得，リファマイシン系薬では *rpoB* の変異が，感受性低下と関連することが報告されている[78]．

芽胞の不活化には，オートクレーブ（121℃ 15 分以上），乾熱処理（180℃ 30 分以上あるいは 160℃ 1 時間以上）のほか，ホルマリン，ガンマ線滅菌が有効である．一般的な消毒としては，エタノール，塩化ベンザルコニウムには無効で，次亜塩素酸ナトリウムやグルタルアルデヒド，過酢酸が有効である[82)83)]．また，環境の消毒として紫外線照射も用いられる[84)]．

文献

1）Lawson P A, Citron D M, Tyrrell K L, Finegold S M：Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile*（Hall and O'Toole 1935）Prévot 1938. Anaerobe 2016；40：95-9

2）Yutin N, Galperin M Y：A genomic update on clostridial phylogeny：Gram-negative spore formers and other misplaced clostridia. Environ Microbiol 2013；15：2631-41

3）Paredes-Sabja D, Shen A, Sorg J A：*Clostridium difficile* spore biology：Sporulation, germination, and spore structural proteins. Trends Microbiol 2014；22：406-16

4）George W L, Sutter V L, Citron D, Finegold S M：Selective and differential medium for isolation of *Clostridium difficile*. J Clin Microbiol 1979；9：214-9

5）Nakamura S, Nakashio S, Yamakawa K, Tanabe N, Nishida S：Carbohydrate fermentation by *Clostridium difficile*. Microbiol Immunol 1982；26：107-11

6）Burnham C A, Carroll K C：Diagnosis of *Clostridium difficile* infection：an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. Clin Microbiol Rev 2013；26：604-30

7）Aktories K, Schwan C, Jank T：*Clostridium difficile* Toxin Biology. Annu Rev Mcrobiol 2017；71：281-307

8）Abt M C, McKenney P T, Pamer E G：*Clostridium difficile* colitis：Pathogenesis and host defence. Nat Rev Microbiol 2016；14：609-20

9）Rupnik M, Wilcox M H, Gerding D N：*Clostridium difficile* infection：new developments in epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol 2009；7：526-36

10）Monot M, Eckert C, Lemire A, Hamiot A, Dubois T, Tessier C, et al：*Clostridium difficile*：New Insights into the Evolution of the Pathogenicity Locus. Sci Rep 2015；5：15023

11）Matamouros S, England P, Dupuy B：*Clostridium difficile* toxin expression is inhibited by the novel regulator TcdC. Mol iMcrobiol 2007；64：1274-88

12）Carter G P, Douce G R, Govind R, Howarth P M, Mackin K E, Spencer J, et al：The anti-sigma factor TcdC modulates hypervirulence in an epidemic BI/NAP1/027 clinical isolate of *Clostridium difficile*. PLoS Pathog 2011；7：e1002317

13）Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al：Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet 2005；366：1079-84

14）Awad M M, Johanesen P A, Carter G P, Rose E, Lyras D：*Clostridium difficile* virulence factors：Insights into an anaerobic spore-forming pathogen. Gut Microbes 2014；5：579-93

15）Orth P, Xiao L, Hernandez L D, Reichert P, Sheth P R, Beaumont M, et al：Mechanism of action and epitopes of *Clostridium difficile* toxin B-neutralizing antibody bezlotoxumab revealed by X-ray crystallography. J Biol Chem 2014；289：18008-21

16）Yuan P, Zhang H, Cai C, Zhu S, Zhou Y, Yang X, et al：Chondroitin sulfate proteoglycan 4 functions as the cellular receptor for *Clostridium difficile* toxin B. Cell Res 2015；25：157-68

17）Tao L, Zhang J, Meraner P, Tovaglieri A, Wu X, Gerhard R, et al：Frizzled proteins are colonic epithelial receptors for *C. difficile* toxin B. Nature 2016；538：350-5

18）Aktories K：Bacterial protein toxins that modify host regulatory GTPases. Nat Rev Microbiol 2011；9：487-98

19）Lyras D, O'Connor J R, Howarth P M, Sambol S P, Carter G P, Phumoonna T, et al：Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile*. Nature 2009；458：1176-9

20) Haglund C M, Welch M D：Pathogens and polymers：microbe-host interactions illuminate the cytoskeleton. J Cell Biol 2011；195：7-17
21) Schwan C, Kruppke A S, Nölke T, Schumacher L, Koch-Nolte F, Kudryashev M, et al：*Clostridium difficile* toxin CDT hijacks microtubule organization and reroutes vesicle traffic to increase pathogen adherence. Proc Natl Acad Sci USA 2014；111：2313-8
22) McDonald L C, Killgore G E, Thompson A, Owens R C Jr, Kazakova S V, Sambol S P, et al：An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2005；353：2433-41
23) Geric B, Carman R J, Rupnik M, Genheimer C W, Sambol S P, Lyerly D M, et al：Binary toxin-producing, large clostridial toxin-negative *Clostridium difficile* strains are enterotoxic but do not cause disease in hamsters. J Infect Dis 2006；193：1143-50
24) Rineh A, Kelso M J, Vatansever F, Tegos G P, Hamblin M R：*Clostridium difficile* infection：molecular pathogenesis and novel therapeutics. Expert Rev Anti Infect Ther 2014；12：131-50
25) Vedantam G, Clark A, Chu M, McQuade R, Mallozzi M, Viswanathan V K：*Clostridium difficile* infection：toxins and non-toxin virulence factors, and their contributions to disease establishment and host response. Gut Microbes 2012；3：121-34
26) Riley T V, Kimura T：The epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in Japan：A Systematic Review. Infect Dis Ther 2018；7：39-70 doi 10.1007/s40121-018-0186-1
27) Rupnik M, Janezic S：An Update on *Clostridium difficile* Toxinotyping. J Clin Microbiol 2016；54：13-8
28) Janezic S, Rupnik M：Genomic diversity of *Clostridium difficile* strains. Res Microbiol 2015；166：353-60
29) Huber C A, Foster N F, Riley T V, Paterson D L：Challenges for standardization of *Clostridium difficile* typing methods. J Clin Microbiol 2013；51：2810-4
30) Nakaie K, Yamada K, Kuwabara G, Imoto W, Yamairi K, Shibata W, et al：Three-year epidemiological analysis of *Clostridioides difficile* infection and the value of hospital-infection control measures in a tertiary-care teaching hospital in Japan using PCR-based open-reading frame typing. J Infect Chemother 2021；27：179-84
31) Knight D R, Elliott B, Chang B J, Perkins T T, Riley T V：Diversity and Evolution in the Genome of *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Rev 2015；28：721-41
32) Quemeneur L, Petiot N, Arnaud-Barbe N, Hessler C, Pietrobon P J, Londoño-Hayes P：*Clostridium difficile* toxoid vaccine candidate confers broad protection against a range of prevalent circulating strains in a nonclinical setting. Infect Immun 2018；86：e00742-17
33) Rupnik M：*Clostridium difficile* Toxinotypes.
https://www.mf.um.si/mf/tox/
34) Byun J H, Kim H, Kim J L, Kim D, Jeong S H, Shin J H, et al：A nationwide study of molecular epidemiology and antimi-crobial susceptibility of *Clostridioides difficile* in South Korea. Anaerobe 2019；60：102106
35) Wang B, Peng W, Zhang P, Su J：The characteristics of *Clostridium difficile* ST81, a new PCR ribotype of toxin A-B+ strain with high-level fluoroquinolones resistance and higher sporulation ability than ST37/PCR ribotype 017. FEMS Microbiol Lett 2018；365
36) Collins D A, Riley T V：*Clostridium difficile* in Asia：opportunities for one health management. Trop Med Infect Dis 2018；4：7
37) Clements A C, Magãlhaes R J, Tatem A J, Paterson D L, Riley T V：*Clostridium difficile* PCR ribotype 027：assessing the risks of further worldwide spread. Lancet Infect Dis 2010；10：395-404
38) Loo V G, Poirier L, Miller M A, Oughton M, Libman M D, Michaud S, et al：A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2005；353：2442-9
39) Goorhuis A, Bakker D, Corver J, Debast S B, Harmanus C, Notermans D W, et al：Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. Clin Infect Dis 2008；47：1162-70
40) Collins D A, Hawkey P M, Riley T V：Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Asia. Antimicrob Resist Infect Control 2013；2：21

41）Kato H, Kato N, Watanabe K, Yamamoto T, Suzuki K, Ishigo S, et al：Analysis of *Clostridium difficile* isolates from nosocomial outbreaks at three hospitals in diverse areas of Japan. J Clin Microbiol 2001；39：1391-5
42）Kato H, Senoh M, Honda H, Fukuda T, Tagashira Y, Horiuchi H, et al：*Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* infection burden in Japan：A multicenter prospective study. Anaerobe 2019；60：102011
43）Kim D, Kim Y A, Kim J L, Park Y S, Jeong S H, Kim H：Molecular epidemiology and clinical risk factors for rifaximin-non-susceptible *Clostridioides difficile* infection in South Korea：A prospective, multicentre, observational study. J Glob Antimicrob Resist 2021；27：46-50
44）Snydman D R, McDermott L A, Jenkins S G, Goldstein E J C, Patel R, Forbes B A, et al：Epidemiologic trends in *Clostridioides difficile* isolate ribotypes in United States from 2011 to 2016. Anaerobe 2020；63：102185
45）Karlowsky J A, Adam H J, Kosowan T, Baxter M R, Nichol K A, Laing N M, et al：PCR ribotyping and antimicrobial susceptibility testing of isolates of *Clostridium difficile* cultured from toxin-positive diarrheal stools of patients receiving medical care in canadian hospitals：The Canadian *Clostridium difficile* surveillance study（CAN-DIFF）2013-2015. Diagn Microbiol Infect Dis 2018；91：105-11
46）Freeman J, Vernon J, Pilling S, Morris K, Nicolson S, Shearman S, et al：Five-year Pan-European, longitudinal surveillance of *Clostridium difficile* ribotype prevalence and antimicrobial resistance：the extended ClosER study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020；39：169-77
47）Putsathit P, Hong S, George N, Hemphill C, Huntington P G, Korman T M, et al：Antimicrobial resistance surveillance of *Clostridioides difficile* in Australia, 2015-18. J Antimicrob Chemoter 2021；76：1815-21
48）Iwashima Y, Nakamura A, Kato H, Kato H, Wakimoto Y, Wakiyama N, et al：A retrospective study of the epidemiology of *Clostridium difficile* infection at a university hospital in Japan：genotypic features of the isolates and clinical characteristics of the patients. J Infect Chemother 2010；16：329-33
49）Mori N, Yoshizawa S, Saga T, Ishii Y, Murakami H, Iwata M, et al：Incorrect diagnosis of *Clostridium difficile* infection in a university hospital in Japan. J Infect Chemother 2015；21：718-22
50）Sawabe E, Kato H, Osawa K, Chida T, Tojo N, Arakawa Y, et al：Molecular analysis of *Clostridium difficile* at a university teaching hospital in Japan：a shift in the predominant type over a five-year period. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007；26：695-703
51）Kato H, Kato H, Nakamura M, Iwashima Y, Nakamura A, Ueda R：Rapid analysis of *Clostridium difficile* strains recovered from hospitalized patients by using the *slp*A sequence typing system. J Infect Chemother 2009；15：199-202
52）Martin J S, Monaghan T M, Wilcox M H：*Clostridium difficile* infection：epidemiology, diagnosis and understanding transmission. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016；13：206-16
53）Tickler I A, Goering R V, Whitmore J D, Lynn A N, Persing D H, Tenover F C：Strain types and antimicrobial resistance patterns of *Clostridium difficile* isolates from the United States, 2011 to 2013. Antimicrob Agents Chemother 2014；58：4214-8
54）Colomb-Cotinat M, Assouvie L, Durand J, Daniau C, Leon L, Maugat S, et al：Epidemiology of *Clostridioides difficile* infections, France, 2010 to 2017. Euro Surveill 2019；24：1800638
55）Senoh M, Kato H, Fukuda T, Niikawa A, Hori Y, Hagiya H, et al：Predominance of PCR-ribotypes, 018（smz）and 369（trf）of *Clostridium difficile* in Japan：a potential relationship with other global circulating strains? J Med Microbiol 2015；64：1226-36
56）Senoh M, Kato H：Molecular epidemiology of endemic *Clostridioides difficile* infection in Japan. Anaerobe 2022；74：102510. doi 10.1016/j.anaerobe.2021.102510：102510
57）Kato H, Senoh M, Honda H, Fukuda T, Tagashira Y, Horiuchi H, et al：*Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* infection burden in Japan：A multicenter prospective study. Anaerobe 2019；60：102011
58）Martínez-Meléndez A, Morfin-Otero R, Villarreal-Treviño L, Baines S D, Camacho-Ortíz A, Garza-González E：Molecular epidemiology of predominant and emerging *Clostridioides difficile* ribotypes. J Microbiol Methods 2020；175：105974
59）Kato H, Kato H, Ito Y, Akahane T, Izumida S, Yokoyama T, et al：Typing of *Clostridium difficile* isolates endemic in Japan by sequencing of *slp*A and its application to direct typing. J Med Microbiol 2010；59：556-62

60）Mori N, Aoki Y：Clinical characteristics and risk factors for community-acquired *Clostridium difficile* infection：A retrospective, case-control study in a tertiary care hospital in Japan. J Infect Chemother 2015；21：864-7
61）Kuwata Y, Tanimoto S, Sawabe E, Shima M, Takahashi Y, Ushizawa H, et al：Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolated from a university teaching hospital in Japan. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015；34：763-72
62）Tagashira Y, Kato H, Senoh M, Nakamura A：Two cases of fulminant colitis due to binary toxin-positive *Clostridium difficile* that are not PCR ribotype 027 or type 078. J Med Microbiol 2013；62：1486-9
63）Oguri N, Sakuraba A, Morikubo H, Kikuchi O, Sato T, Tokunaga S, et al：Community-acquired fulminant colitis caused by binary toxin-producing *Clostridium difficile* in Japan. Clin J Gastroenterol 2019；12：325-9
64）Saito R, Usui Y, Ayibieke A, Nakajima J, Prah I, Sonobe K, et al：Hypervirulent clade 2, ribotype 019/sequence type 67 *Clostridioides difficile* strain from Japan. Gut Pathogens 2019；11：54
65）European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of mics and zone diameters version 12.0. 2022
66）Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100-s32. 2022
67）Collins D A, Wu Y, Tateda K, Kim H J, Vickers R J, Riley T V：Evaluation of the antimicrobial activity of ridinilazole and six comparators against Chinese, Japanese and South Korean strains of *Clostridioides difficile*. J Antimicrob Chemother 2021；76：967-72
68）Aoki K, Takeda S, Miki T, Ishii Y, Tateda K：Antimicrobial susceptibility and molecular characterisation using whole-genome sequencing of *Clostridioides difficile* collected in 82 hospitals in Japan between 2014 and 2016. Antimicrob Agents Chemother 2019；63：e01259-19
69）Lew T, Putsathit P, Sohn K M, Wu Y, Ouchi K, Ishii Y, et al：Antimicrobial susceptibilities of *Clostridium difficile* isolates from 12 Asia-Pacific countries in 2014 and 2015. Antimicrob Agents Chemother 2020；64：e00296-20
70）Freeman J, Vernon J, Pilling S, Morris K, Nicholson S, Shearman S, et al：The *Clos*ER study：results from a three-year pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes, 2011-2014. Clin Microbiol Infect 2017；24：724-31
71）Tickler I A, Obradovich A E, Goering R V, Fang F C, Tenover F C：Changes in molecular epidemiology and antimicrobial resistance profiles of *Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* strains in the United States between 2011 and 2017. Anaerobe 2019；60：102050
72）Freeman J, Vernon J, Morris K, Nicholson S, Todhunter S, Longshaw C, et al：Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes. Clin Microbiol Infect 2015；21：248.e9-248.e16
73）Oka K, Osaki T, Hanawa T, Kurata S, Okazaki M, Manzoku T, et al：Molecular and microbiological characterization of *Clostridium difficile* isolates from single, relapse, and reinfection cases. J Clin Microbiol 2012；50：915-21
74）Kunishima H, Chiba J, Saito M, Honda Y, Kaku M：Antimicrobial susceptibilities of *Clostridium difficile* isolated in Japan. J Infect Chemother 2013；19：360-2
75）Yamagishi Y, Nishiyama N, Koizumi Y, Matsukawa Y, Suematsu H, Hagihara M, et al：Antimicrobial activity of fidaxomicin against *Clostridium difficile* clinical isolates in Aichi area in Japan. J Infect Chemother 2017；23：724-6
76）Yanagihara K, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku N, Katsumata K, Kosai K：Susceptibility of *Clostridium* species isolated in Japan to fidaxomicin and its major metabolite OP-1118. J Infect Chemother 2018；24：492-5
77）Mikamo H, Aoyama N, Sawata M, Fujimoto G, Dorr M B, Yoshinari T：The effect of bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection（CDI）in Japanese patients. J Infect Chemother 2018；24：123-9
78）Dureja C, Olaitan A O, Hurdle J G：Mechanisms and impact of antimicrobial resistance in *Clostridioides difficile*. Curr Opin Microbiol 2022；66：63-72

79）Deshpande A, Wu X, Huo W, Palmer K L, Hurdle J G：Chromosomal Resistance to Metronidazole in *Clostridioides difficile* Can Be Mediated by Epistasis between Iron Homeostasis and Oxidoreductases. Antimicrob Agents Chemother 2020；64：e00415-20
80）Pu M, Cho J M, Cunningham S A, Behera G K, Becker S, Amjad T, et al：Plasmid acquisition alters vancomycin susceptibility in *Clostridioides difficile*. Gastroenterology 2021；160：941-5.e8
81）Boekhoud I M, Hornung B V H, Sevilla E, Harmanus C, Bos-Sanders I, Terveer E M, et al：Plasmid-mediated metronidazole resistance in *Clostridioides difficile*. Nat Commun 2020；11：598
82）Leggett M J, Setlow P, Sattar S A, Maillard J Y：Assessing the activity of microbicides against bacterial spores：knowledge and pitfalls. J Appl Microbiol 2016；120：1174-80
83）Leas B F, Sullivan N, Han J H, Pegues D A, Kaczmarek J L, Umscheid C A：Environmental Cleaning for the Prevention of Healthcare-Associated Infections（HAI）. Rockville（MD）：Agency for Healthcare Research and Quality（US）, 2015
84）Barbut F：How to eradicate *Clostridium difficile* from the environment. J Host Infect 2015；89：287-95

CDI の病態

病態

C. difficile による感染症のほとんどは腸炎であり，下痢を症状とするほか，ときに腹痛や発熱を伴う．腸管内腔の所見として，偽膜や出血が観察されることがあり，まれに腸管穿孔，巨大結腸症，イレウスを伴うことがある．

CDI の発症には腸管への *C. difficile* の侵入が第一段階で，一般的には CDI 患者との接触，医療機関の利用，無症候性キャリアとの接触が主な伝播経路である[1)2)]．無症候性キャリアの中には，乳幼児の腸管への定着も含まれる[2)]．その他，*C. difficile* は河川，海水，土壌などの環境中にも存在する以外に，愛玩動物や家畜の腸管にも定着が確認されている[2)~7)]．*C. difficile* は，手指等を介してこれらの環境から経口的に摂取される．CDI の発症には，トキシン産生株であることが前提で，さらに腸内細菌叢を攪乱するような抗菌薬や医療行為への曝露，宿主の抗体産生を含む免疫状態が関係する．CDI に感受性が低い宿主では，*C. difficile* は排除されるか腸管内に無症候性に定着する[8)]．

罹患率と有病率

10,000 患者入院日数あたりの CDI 罹患率は，欧州諸国で平均 5.5（範囲 0～36.3）[4)]，米国で平均 7.4[9)]であるのに対し，アジア諸国で 5.3[10)]，わが国では 0.8～7.4 である[11)]．集中治療室では 22.2 とさらに高くなる[12)]．有病率は米国での調査では 1,000 入院あたり 6.9 人であるのに対し，わが国では 0.3～5.5 人である[11)]．諸外国と比較して，わが国の罹患率・有病率が同じかやや低めである背景には，流行株の分布や主な検出手法の違いも影響しているものと推測されている[10)11)]．なお，CDI 発症者の約 95％には入院や外来，介護施設を含めて医療機関を利用した経歴がある[13)14)]．CDI 発症率は加齢により上昇するが，米国の調査では市中関連 CDI が 45 歳未満の若年者に多いことが報告されている[14)]．

腸管外 CDI の頻度は非常に少なく，フィンランドでの調査によると全 CDI の 0.17％である[15)]．腸管外 CDI として，菌血症，腹腔内感染症，肛門周囲膿瘍，外傷後の創部感染症，尿路カテーテル感染症の報告がある[15)~17)]．このような症例でも，入院中あるいは基礎疾患がある，下痢を伴うという特徴がみられ，微生物検査では複数菌が分離されることが多い[15)~17)]．

定着

C. difficile による腸管へ定着がみられる．新生児から乳児までの無症候性の定着率は高く，20％程度から高いものでは 90％との報告がある[9)18)~22)]．同一宿主であっても時期により異なる株が観察されることがあり，トキシン産生株，非産生株のどちらの定着も観察される[9)23)]．その後，2～3 歳になるまでに定着率は 1～3％となる[9)18)19)]．成人での定着率は，医療機関への受診歴がない場合＜2～15％である[9)18)19)]．入院環境や長期介護施設などでは，定着率が高率となり，前者で約 30％まで，後者で約 50％までの定着率の報告がある[18)]．入院の長期化と定着率には正の相関がみられる[24)]．

定着率が高い乳児で CDI がほとんどみられない理由として，腸管上皮上のトキシン A が結合する受容体が十分に発現していないことが影響していると考えられているが[25)]，分子レベルでの確認や他のトキシンについては十分に解明されていない．

文献

1）Curry S R, Muto C A, Schlackman J L, Pasculle A W, Shutt K A, Marsh J W, et al：Use of multilocus variable number of tandem repeats analysis genotyping to determine the role of asymptomatic carriers in *Clostridium difficile* transmission. Clin Infect Dis 2013；57：1094-102

2）Durovic A, Widmer A F, Tschudin-Sutter S：New insights into transmission of *Clostridium difficile* infection-narrative review. Clin Microbiol Infect 2018；24：483-92

3）Gould L H, Limbago B：*Clostridium difficile* in food and domestic animals：a new foodborne pathogen? Clin Infect Dis 2010；51：577-82

4）Freeman J, Bauer M P, Baines S D, Corver J, Fawley W N, Goorhuis B, et al：The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. Clin Microbiol Rev 2010；23：529-49

5）Knight D R, Elliott B, Chang B J, Perkins T T, Riley T V：Diversity and Evolution in the Genome of *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Rev 2015；28：721-41

6) Thanissery R, McLaren M R, Rivera A, Reed A D, Betrapally N S, Burdette T, et al：*Clostridioides difficile* carriage in animals and the associated changes in the host fecal microbiota. Anaerobe 2020；66：102279
7) Knight D R, Riley T V：Genomic Delineation of Zoonotic Origins of *Clostridium difficile*. Front Public Health 2019；7：164
8) Martin J S, Monaghan T M, Wilcox M H：*Clostridium difficile* infection：epidemiology, diagnosis and understanding transmission. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016；13：206-16
9) McDonald L C, Gerding D N, Johnson S, Bakken J S, Carroll K C, Coffin S E, 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 2018；66：987-94
10) Borren N Z, Ghadermarzi S, Hutfless S, Ananthakrishnan A N：The emergence of *Clostridium difficile* infection in Asia：A systematic review and meta-analysis of incidence and impact. PloS One 2017；12：e0176797
11) Riley T V, Kimura T：The epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Japan：A systematic Review. Infect Dis Ther 2018；7：39-70. doi 10.1007/s40121-018-0186-1
12) Kato H, Senoh M, Honda H, Fukuda T, Tagashira Y, Horiuchi H, et al：*Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* infection bur-den in Japan：A multicenter prospective study. Anaerobe 2019；60：102011
13) Chitnis A S, Holzbauer S M, Belflower R M, Winston L G, Bamberg W M, Lyons C, et al：Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. JAMA Intern Med 2013；173：1359-67
14) Lessa F C, Mu Y, Bamberg W M, Beldavs Z G, Dumyati G K, Dunn J R, et al：Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. N Eng J Med 2015；372：825-34
15) Mattila E, Arkkila P, Mattila P S, Tarkka E, Tissari P, Anttila V J：Extraintestinal *Clostridium difficile* infections. Clin Infect Dis 2013；57：e148-53
16) Gupta A, Patel R, Baddour L M, Pardi D S, Khanna S：Extraintestinal *Clostridium difficile* infections：a single-center experience. Mayo Clin Proc 2014；89：1525-36
17) Kazanji N, Gjeorgjievski M, Yadav S, Mertens A N, Lauter C：Monomicrobial vs polymicrobial *Clostridium difficile* Bacteremia：A Case Report and Review of the Literature. Am J Med 2015；128：e19-26
18) Furuya-Kanamori L, Marquess J, Yakob L, Riley T V, Paterson D L, Foster N F, et al：Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization：epidemiology and clinical implications. BMC Infect Dis 2015；15：516
19) Surawicz C M, Brandt L J, Binion D G, Ananthakrishnan A N, Curry S R, Gilligan P H, et al：Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013；108：478-98
20) Al-Jumaili I J, Shibley M, Lishman A H, Record C O：Incidence and origin of *Clostridium difficile* in neonates. J Clin Microbiol 1984；19：77-8
21) Bacon A E, Fekety R, Schaberg D R, Faix R G：Epidemiology of *Clostridium difficile* colonization in newborns：results using a bacteriophage and bacteriocin typing system. J Infect Dis 1988；158：349-54
22) Matsuki S, Ozaki E, Shozu M, Inoue M, Shimizu S, Yamaguchi N, et al：Colonization by *Clostridium difficile* of neonates in a hospital, and infants and children in three day-care facilities of Kanazawa, Japan. Int Microbiol 2005；8：43-8
23) Rousseau C, Lemée L, Le Monnier A, Poilane I, Pons J L, Collignon A：Prevalence and diversity of *Clostridium difficile* strains in infants. J Med Microbiol 2011；60：1112-8
24) Clabots C R, Johnson S, Olson M M, Peterson L R, Gerding D N：Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients：evidence for colonized new admissions as a source of infection. J Infect Dis 1992；166：561-7
25) Eglow R, Pothoulakis C, Itzkowitz S, Israel E J, O'Keane C J, Gong D, et al：Diminished *Clostridium difficile* toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin a receptor. J Clinl Invest 1992；90：822-9

CDI の定義

Executive Summary

1. *C. difficile* による腸管感染症は，2 歳以上で Bristol Stool Scale 5 以上（表 1）の下痢を認め，CDI 検査にて便中のトキシンが陽性もしくはトキシン産生性の *C. difficile* を分離する，もしくは下部消化管内視鏡や大腸病理組織にて偽膜性腸炎を呈するものと定義する．なお，本ガイドラインでは 2 歳未満の CDI については定義しない．
2. 下痢は，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で，泥状もしくは水様便を目安とする．
3. 下痢を認めずにイレウスや中毒性巨大結腸症を来すことがある．
4. 疫学調査の際には感染時期や発症状況によって，CDI を表 2 のように定義する．

表 1.　Bristol Stool Scale

スコア	便の性状
1	硬くてコロコロの兎糞状の便
2	ソーセージ様だが硬い便
3	表面にひび割れのあるソーセージ状の便
4	表面が滑らかでやわらかいソーセージ状の便
5	半固形のやわらかい便
6	境界不明，不定形の泥状便
7	固形物を含まない液体状の便

表 2.　サーベイランス時の CDI の定義

日本語表記	英語表記	定義
医療施設発症 CDI	Healthcare facility-onset（HO）CDI	入院後 3 日を超えて発症．10,000 患者・日あたりの症例数．
市中発症医療施設関連 CDI	Community-onset，healthcare facility-associated（CO-HCFA）CDI	医療関連施設から退院後 28 日以内に市中で発症．1,000 入院患者あたりの症例数．
市中関連 CDI	Community-associated（CA）CDI	過去 12 週以内に入院歴がなく市中で発症．

Literature Review

C. difficile は医療関連の感染性下痢症を起こす代表的な菌であり，近年では市中発症例も報告されている．まれに菌血症や創部感染などの腸管外感染症の報告もあるが，頻度は CDI の 0.17％程度[1]であり，多くは腸管感染症である．*C. difficile* はトキシンを産生することにより感染症を起こすが，無症状で *C. difficile* を保菌している患者もいる．その割合は，医療機関など受診歴のない患者では 2％未満[2]，急性期病院の入院患者では 20％前後と報告されている[3)4)]．このような無症候性の保菌患者やトキシン非産生の *C. difficile* は治療対象とならないため，CDI の診断には臨床症状と検査所見の両方を確認することが重要である．

近年小児における CDI 発症率の増加が報告されている．一般的に 12 カ月未満の乳児は腸管内に *C. difficile* を保菌している．その多くはトキシン非産生株で，腸管への定着は一時的であり年齢があがるにつれて保菌率は減少してくる[5)~7)]．そのため 2 歳までは保菌率が高いため，他の感染性もしくは非感染性の下痢症の原因が除外されていない限り 2 歳未満での CDI 検査は推奨されない．

下痢の性状については，観察者によって表現や認識が異なるため Bristol Stool Scale[8]にて評価することを推奨する．CDI を疑った際には，Bristol Stool Scale 5 以上の便を検査に提出する．ただしトキシン産生の有無や CDI の重症度と Bristol Stool Scale スコアは相関しない[9]．世界保健機関（World Health Organization：WHO）は下痢の定義[10]を“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で，泥状もしくは水様便”としている．これに準じて海外のガイドライン[11)12)]では CDI の定義に“24 時間以内に 3 回以上の下痢”という文言が含まれている．しかしながら，CDI の患者は排便が自立していない高齢者も多く，実際には便回数を正確に測定できないこともある．そのため本ガイドラインでは，排便回数測定が難しい場合には回数に固執せず，便の性状を評価し CDI 検査を行うことを推奨する．また重症例ではイレウスや巨大結腸症を呈し，下痢を認めない例もあるため注意が必要である．

わが国の CDI に関する疫学情報は限られており，今後疫学情報を蓄積していく必要がある．また国際的なデータと比較できるように言葉を定義した[11)12)]．特に HO-CDI に関しては各施設で把握しておくことが望ましい．

文献

1）Mattila E, Arkkila P, Mattila P S, Tarkka E, Tissari P, Anttila V J：Extraintestinal *Clostridium difficile* infections. Clin Infect Dis 2013；57：e148-53

2）Aronsson B, Möllby R, Nord C E：Antimicrobial agents and *Clostridium difficile* in acute enteric disease：epidemiological data from Sweden, 1980-1982. J Infect Dis 1985；151：476-81

3）McFarland L V, Mulligan M E, Kwok R Y, Stamm W E：Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 1989；320：204-10

4）Curry S R, Muto C A, Schlackman J L, Pasculle A W, Shutt K A, Marsh J W, et al：Use of Multilocus variable number of tandem repeats analysis genotyping to determine the role of asymptomatic carriers in *Clostridium difficile* transmission. Clin Infect Dis 2013；57：1094-102

5）Rousseau C, Lemée L, Le Monnier A, Polane I, Pons J L, Collignon A：Prevalence and diversity of *Clostridium difficile* strains in infants. J Med Microbiol 2011；60：1112-8

6）Jangi S, Lamont J T：Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants：implications for disease in later life. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010；51：2-7

7）Sherertz R J, Sarubbi F A：The prevalence of *Clostridium difficile* and toxin in a nursery population：a comparison between patients with necrotizing enterocolitis and an asymptomatic group. J Pediatr 1982；100：435-9

8）Lewis S J, Heaton K W：Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol 1997；32：920-92

9）Caroff D A, Edelstein P H, Hamilton K, Pegues D A；CDC Prevention Epicenters Program. The Bristol stool scale and its relationship to *Clostridium difficile* infection. J Clin Microbiol. 2014；52：3437-9

10）World Health Organization：Diarrhoea.
http://www.who.int/topics/diarrhoea/en/

11）McDonald L C, Gerding D N, Johonson S, Bakken J S, Carroll K C, Coffin S E, et al：Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children：2017 update by the Infectious Diseases Society of America（IDSA）andSociety for Healthcare epidemiology of America（SHEA）. Clin Infect Dis 2018；19；66：e1-48

12）Tschudin-Sutter S, Kuijper E J, Durobic A, Vehreschild M J G T, Barbut F, Eckert C, et al：Guidance document for pre-vention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect 2018：10；1051-4. doi：10.1016/j.cmi.2018.02.020

CDI の検査

Executive summary

1. CDIの検査として，glutamate dehydrogenase（GDH）・トキシン検査とNucleic Acid Amplification Test（NAAT）が行われる．
2. 保菌患者が一定の割合で認められるため，下痢症状がない人の検査で菌が検出されても診断的意義は乏しい．便検体は Bristol Stool Scale 5〜7 の性状の検体を用いる．
3. NAAT 法が抗原検査よりも検出感度が高く，診断貢献ばかりではなく，感染制御的な側面からも利点がある．全自動機器が普及しており，ルーチン検査に取り入れることも容易である．

Literature review

CDI は，腸管内において毒素産生 *C. difficile* が腸炎や下痢症を引き起こす感染症である．一般的には，「下痢などの症状を呈し，糞便検査で *C. difficile* 毒素ないし毒素産生性の *C. difficile* が陽性，または内視鏡的あるいは病理学的に偽膜性腸炎の所見を認めるもの」と定義される．偽膜性腸炎の診断として，下部消化管内視鏡検査による偽膜形成の確認ができれば，*C. difficile* が原因菌であると推定できる．実際は，内視鏡検査そのものを行わない患者のほうが多く，偽膜を形成しない腸炎もあるため，GDH・トキシン検査や NAAT 等の非侵襲的な手法を中心に診断を進めていくことが多い．保菌患者が一定の割合で認められるため，下痢症状がない人の検査で菌が検出されても診断的意義は乏しい．そのため，便検体は Bristol Stool Scale 5〜7 の性状の検体を用いる．GDH・トキシン検査では，*C. difficile* が特異的に産生する酵素であるグルタミン酸脱水素酵素とトキシンを検出対象としている．GDH は，*C. difficile* の毒素産生性の有無にかかわらず陽性となる．現在は GDH とトキシンを同時に検出するキットが利用されている．また，GDH のみ陽性で臨床経過と乖離がある場合，糞便検体でのトキシン検出の感度が低いことも考慮すべきである．NAAT はトキシン遺伝子を検出対象としている．NAAT に関する検査特性をまとめたレビューとメタアナリシス[1)〜3)]によると，NAAT は感度 87〜91%，特異度は 94〜96%で，報告間でのばらつきは小さかった．わが国で行われた調査[4)〜6)]の結果も海外の報告と大差なく，感度 94〜98%，特異度 97〜99%であった．これらは抗原検査の感度・特異度を上回っていた．海外のガイドラインでは，NAAT を推奨しているものが多い[7)〜9)]．一方，NAAT 検査においても偽陰性があることに留意する必要がある[10)]．わが国でも，新型コロナウイルス感染症のパンデミックに伴い核酸検査機器が広く普及したことや検査結果の解釈に関する理解が進んだことをふまえ，海外の状況も考慮して抗原検査を実施せずに NAAT を行えるように検査のフローチャートを改訂した（図 1）．NAAT のほうが抗原検査よりも検出感度が高く，これまでの方法では見逃していた *C. difficile* が検出され，患者本人への診断貢献ばかりではなく，感染制御的な側面からも利点がある．全自動機器が普及しており，ルーチン検査に取り入れることも容易である．

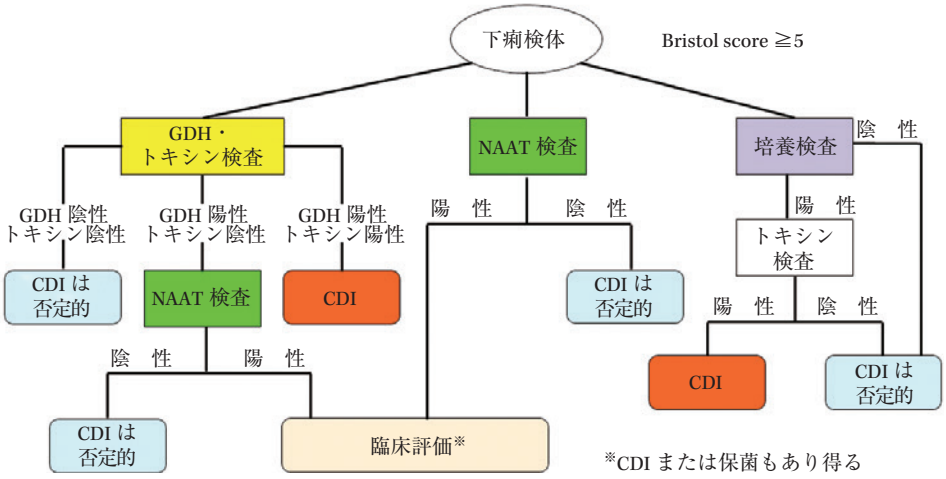


図 1.　*C. difficile* 検査のフローチャート

GDH・トキシン検査を行い，その結果に基づいて NAAT を組み合わせるアルゴリズムも選択できる．一般的に

GDH の感度はある程度高いことが知られており，GDH 陽性・トキシン陽性は CDI，GDH 陰性・トキシン陰性の場合 CDI は否定的となる．一方，糞便検体におけるトキシン検査の感度は低いことから，GDH 陽性・トキシン陰性の結果では，トキシン産生株と非産生株を区別することはできない．したがって，GDH 陽性・トキシン陰性結果の検体を対象として，NAAT 法を行うことにより，トキシン産生であれば病態とともに CDI を判断し，トキシン非産生であれば CDI は否定的で抗 *C. difficile* 薬は不要であり，下痢として他の原因を考慮することとなる．NAAT が施行できない施設では，GDH 陽性・トキシン陰性の場合に菌株の分離培養を行い，トキシン産生性を評価する二段階法を行うことができる．本フローチャートで記載したアルゴリズムは，必ずしもそれぞれの施設の特性や考え方を規定するものではないとともに，地域や施設における現状に基づいて，検査法が選択される．

NAAT の問題点として検査費用が高いこと，偽陽性のために CDI と過剰診断する可能性が指摘されてきた．米国の 65 歳をモデルとしたシミュレーションでは，ICER を指標とする費用対効果では，「NAAT のみ」が最も優れており，医療経済効果も示された[11]．NAAT による過剰診断の課題については，適切な診断を支援する diagnostic stewardship が有効である．検査を行ううえで配慮すべきこととして，非下痢性便検体への検査の回避[12]，*C. difficile* の定着が多い小児における検査の必要性の検討[12][13]などがある．また，結果を解釈する過程においても，感染症医が介入することで過剰な治療が抑制できた[14]．

抗原検査と NAAT の特徴を表 1 に示す．

表 1.　検査法の種類と特徴

原理/検査法	検出対象	感度	特異度	迅速性	コスト
酵素免疫測定法（EIA）	GDH	○	○	◎	◎
	トキシン	△	○	◎	◎
トキシン遺伝子検出法（全自動機器を含む）	トキシン遺伝子	◎	○	◎	○

文献

1）Crobach M J T, Dekkers O M, Wilcox M H, Kuijper E J：European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases（ESCMID）：Data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection（CDI）．Clin Microbiol Infect 2009；15：1053-66

2）Deshpande A, Pasupuleti V, Rolston D D, Jain A, Deshpande N, Pant C, et al：Diagnostic Accuracy of Real-time Polymerase Chain Reaction in Detection of *Clostridium difficile* in the Stool Samples of Patients With Suspected *Clostridium difficile* Infection：A Meta-Analysis. Clin Infect Dis 2011；53：e81-90

3）O'Horo J C, Jones A, Sternke M, Harper C, Safdar N：Molecular Techniques for Diagnosis of *Clostridium difficile* Infection：Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clin Proc 2012；87：643-51

4）Kosai K, Iwanaga Y, Akamatsu N, Okada Y, Kaku N, Uno N, et al：Performance evaluation of the Verigene® *Clostridium difficile* nucleic acid test, an automated multiplex molecular testing system for detection of *C. difficile* toxin. J Infect Chemother 2017；23：674-7

5）Morinaga Y, Akamatsu N, Matsuda J, Tateno H, Tomaru T, Tanaka A, et al：Diagnostic utilities of a fully automated molecular test for toxigenic *Clostridium difficile*. J Infect Chemother 2017；24：88-91

6）Tojo M, Nagamatsu M, Hayakawa K, Mezaki K, Kirikae T, Ohmagari N：Evaluation of an Automated Rapid Diagnostic Test for Detection of *Clostridium difficile*. PLoS One 2014；9：e106102

7）Crobach M J T, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer E M, Dekkers O M, et al：European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases：update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2016；22（Suppl 4）：S63-81

8）Surawicz C M, Brandt L J, Binion D G, Ananthakrishnan A N, Curry S R, Gilligan P H, et al：Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. Am J Gastroenterol 2013；108：478-98

9）McDonald L C, Gerding D N, Johnson S, Bakken J S, Carroll K C, Coffin S E, 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 2018；66：

e1-48
10）Senoh M, Kato H, Honda H, Fukuda T, Tagashira Y, Horiuchi H, Chiba H, et al：Performance of laboratory tests for detection for *Clostridioides difficile*：A multicenter prospective study in Japan Anaerobe. 2019；60：102107. doi：10.1016/j.anaerobe.2019.102107
11）Xuan S, Zangwill K M, Ni W, Ma J, Hay J W：Cost-Effectiveness Analysis of Four Common Diagnostic Methods for *Clostridioides difficile* Infection. J Gen Intern Med 2020；35：1102-10
12）Klatte J M, Selvarangan R, Jackson M A, Myers A L：Reducing Overutilization of Testing for *Clostridium difficile* Infection in a Pediatric Hospital System：A Quality Improvement Initiative. Hosp Pediat 2016；6：9-14
13）Kociolek L K, Bovee M, Carter D, Ciolino J D, Patel R, O'Donnell A, et al：Impact of a Healthcare Provider Educational Intervention on Frequency of *Clostridium difficile* Polymerase Chain Reaction Testing in Children：A Segmented Regression Analysis. J Pediatric Infect Dis Soc 2017；6：142-8
14）Guinta M M, Bunnell K, Harrington A, Bleasdale S, Danziger L, Wenzler E：Clinical and economic impact of the introduction of a nucleic acid amplification assay for *Clostridium difficile*. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2017；16：77

CDI のリスク因子

Executive Summary

1. 高齢であることと抗菌薬の使用はCDI発症の重要なリスク因子である．
2. 過去の入院歴，消化管手術歴，慢性腎臓病や炎症性腸疾患などの基礎疾患，経鼻経管栄養の使用，制酸薬［プロトンポンプ阻害薬（PPI），ヒスタミンH2受容体拮抗薬（H2RA）］の使用はCDI発症のリスク因子として考慮する．
3. 外来の下痢患者で抗菌薬使用歴がある場合は，CDI検査を考慮する．

Literature review

CDIは臨床医がその存在を疑って検査することによって初めて診断がつく疾患である．しかしわが国ではその検査頻度が低いため，過小評価されていることが問題となっている．そのためCDI発症のリスク因子を理解することは，CDI検査実施率や診断率の向上につながると考えられる．

システマティックレビューやメタアナリシス[1)~5)]では，CDI発症に関するさまざまなリスク因子が報告されている．Ezeらによるシステマティックレビューで挙げられたリスク因子は26項目にものぼる[4)]．その中でも高齢者，さまざまな基礎疾患，入院歴，抗菌薬の使用，制酸薬の使用は多くの研究でリスク因子として取り上げられている．なお日本のCDI疫学に関するシステマティックレビュー[5)]では，高齢者，重篤な基礎疾患，抗菌薬の使用，PPIの使用，消化管手術前の長期入院など，コホート研究では低アルブミン血症や検査前の入院日数がリスク因子として挙げられている[6)]．

高齢者はCDI発症のリスクであることが以前より報告されている[1)4)7)8)]．また近年はリボタイプ027株の罹患リスクにも挙げられている[2)]．一方で，高齢であることはさまざまな基礎疾患の存在や入院歴，入院期間の延長などとも関連しており[9)]，さまざまなリスク因子のサロゲートマーカーともいえる[10)]．基礎疾患に関しては，慢性腎臓病や炎症性腸疾患，悪性腫瘍などが発症リスクとして挙げられている[4)]．炎症性腸疾患患者におけるCDI発症は，腸内フローラの乱れ，抗菌薬や免疫抑制剤の使用，入院歴などの要素が関連していると考えられ[11)]，特に潰瘍性大腸炎患者のCDI発症者数は増加している[12)13)]．さらにCA-CDIでは重要なリスク因子の一つとして報告されている［オッズ比（OR）3.72；95%信頼区間（CI）1.52～9.12］[3)]．過去3カ月以内の入院歴は，トキシン産生 *C. difficile* の定着リスクであり［リスク比（RR）1.63；95% CI 1.13～2.34］，トキシン産生 *C. difficile* を保菌している患者ではCDI発症リスクが高いこと（RR 5.86；95% CI 4.21～8.16）がメタアナリシスにて報告されている[14)]．消化管手術歴のある患者はCDI発症率の高い集団であることが，前向きコホート研究やシステマティックレビューで報告されている[15)~17)]．消化管手術後のCDI発症は0.7～1.8%と他の手術後と比較して高く，食道・胃手術後でOR 2.14（95% CI 1.05～4.35），下部消化管手術後でOR 2.01（95% CI 1.06～3.08）である．一方でわが国の包括医療費支払制度（Diagnosis Procedure Combination：DPC）のデータを利用した解析[17)]では，消化管術後のCDI発症は0.28%と海外の報告に比べると低いが，過小評価されている可能性もある．

CDI発症のリスク因子は，宿主因子以外に外的因子も考慮する必要がある．抗菌薬の使用は，正常な腸内フローラを乱すためCDI発症の病態と深く関わっている．複数のシステマティックレビューやメタアナリシスにて抗菌薬の使用はCDI発症のリスク因子として挙げられている[4)19)~22)]．特にクリンダマイシンやカルバペネム系薬，セファロスポリン系薬，フルオロキノロン系薬はCDI発症との関与が報告されている．またSlimingsらのHO-CDIに関するメタナリシスではβ-ラクタマーゼ阻害薬配合のペニシリン薬もリスク因子として報告されている（OR 1.54；95% CI 1.05～2.24）．各抗菌薬の発症リスクを比較したランダム化比較試験がなされ，それらをまとめたメタアナリシス[19)22)]ではクリンダマイシンはセファロスポリン系薬やペニシリン系薬（RR 3.92；95% CI 1.15～13.43）よりも，カルバペネム系薬はフルオロキノロン系薬（RR 2.44；95% CI 1.32～4.49）やセファロスポリン系薬（RR 2.24；95% CI 1.46～3.42）よりもCDI発症に関与している（表1）．

制酸薬に関しては，11件のシステマティックレビューとメタアナリシスが報告されている（PPIが8件[23)~30)]，H2RAが1件[31)]，制酸薬全般が2件[32)33)]）．メタアナリシスにてPPIの使用は統計学的にCDI発症のリスク因子として評価されている一方で論文間の異質性も高いため，その評価はまだ定まっていない（表2）．また2016～2017年に行われたPPIの使用とCDI発症に関する複数のメタアナリシスの解析では[34)]，Bradford Hillの判断基準にて評価した場合，各論文間の患者背景が異なることや観察研究における交絡因子のコントロールが難しいため因果関係を証明できないとしている．

表 1.　抗菌薬による CDI 発症リスクの比較[22)]

Comparison	No. of RCTs	No. of patients	RR（95% CI）	I^2（%）	I^2 subgroup（%）
Cephalosporins vs. all	35	10,703	1.09（0.84-1.42）	27	83.3
Cephalosporins vs. penicillins/ carbapenems/fluoroquinolones	29	9,312	1.10（0.84-1.44）	36	94.1
Cephalosporins vs. other[a]	6	1,391	1.00（0.33-3.06）	0	0
Cephalosporms vs. penicillins	11	2,246	**2.36（1.32-4.23）**	0	NA
Cephalosporins vs. fluoroquinolones	8	2,203	**2.84（1.60-5.06）**	0	NA
Cephalosporins 4G vs. 3G	7	2,153	1.06（0.39-2.89）	0	NA
Cephalosporins 3G vs. 1/2 G	4	2,509	0.47（0.17-1.29）	20	NA
Carbapenems vs. all	22	10,956	**2.26（1.64-3.11）**	0	0
Carbapenems vs. penicillins/ cephalosporins/fluoroquinolones	19	7,997	**2.32（1.67-3.24）**	0	0
Carbapenems vs. other[b]	3	2,959	1.48（0.42-5.23）	26	62.4
Carbapenems vs. penicillins	4	1,322	2.53（0.87-7.41）	0	NA
Carbapenems vs. cephalosporins	10	4,497	**2.24（1.46-3.42）**	0	NA
Carbapenems vs. fluoroquinolones	5	2,178	**2.44（1.32-4.49）**	0	NA
Meropenem vs. imipenem	2	537	0.62（0.08-5.00）	0	NA
Fluoroquinolones vs. all	20	8,104	**0.52（0.37-0.75）**	0	46.6
Fluoroquinolones vs. carbapenems/ cephalosponns/penicillins	17	6,894	**0.49（034-0.70）**	0	69.3
Fluoroquinolones vs. other[c]	3	1,210	2.05（0.38-11.05）	0	0
Fluoroquinolones vs. penicillins	4	2,513	1.34（0.55-3.25）	0	NA
Penicillins vs. all	24	7,682	**0.48（0.32-0.72）**	0	0
Penicillins vs. carbapenems/ cephalosporins/fluoroquinolones	19	6,066	**0.52（0.34-0.79）**	0	0
Penicillins vs. other[d]	5	1,616	**0.31（0.10-1.00）**	0	0
Clindamycin vs. all	5	1,146	**3.92（1.15-13.43）**	0	NA
Linezolid vs. all[e]	5	4,151	0.99（0.44-2.26）	0	NA
Vancomycin vs. all[e]	5	4,196	1.16（0.45-2.99）	0	NA

RCTs：randomised controlled trials, RR：relative risk, Cl：confidence interval, NA：not applicable, 4G：fourth-generation, 3G：third-generation, 1/2G：first-/second-generation.
Statistically significant associations are shown in bold.
[a] Tetracycline, clindamycin, linezolid, aminoglycosides.
[b] Tigecycline, aztreonam.
[c] Aztreonam, macrolides, tigecycline.
[d] Macrolides, clindamycin.
[e] The comparisons refer to RCTs comparing linezolid or vancomycin with other anti-Gram-positive antibiotics only.
（出典）Reprinted from Int J Antimicrob Agents., 48（1）, Vardakas KZ, Trigkidis KK, Boukouvala E, Falagas ME., *Clostridium difficile* infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials：a systematic review and meta-analysis., 1-10., Copyright（2016）Elsevier B.V. and International Society of Chemotherapy., with permission from Elsevier.

表 2.　PPI 使用の CDI 発症リスクに関するシステマティックレビューとメタアナリシス

デザイン	発表年	評価論文数	N	リスク比もしくはオッズ比	95%CI	I^2（%）	文献
S	2007	12	18,468	OR 1.94	1.37 ～ 2.75	—	(32)
M	2012	23	288,620	RR 1.69	1.40 ～ 1.97	91.9	(23)
S/M	2012	47	—	OR 1.65	1.47 ～ 1.85	89.9	(24)
M	2012	30	202,965	OR 2.15	1.81 ～ 2.55	87.0	(25)
M	2012	42	313,000	OR 1.74	1.47 ～ 2.05	85.0	(33)
M	2016	23	186,033	OR 1.81	1.52 ～ 2.14	82.0	(26)
S	2016	33	342,532	OR 1.69 ～ 3.33	—	—	(27)
S/M	2017	12	74,132	OR 1.386	1.15 ～ 1.67	42.8	(28)
M	2018	50	342,532	OR 1.26	1.12 ～ 1.39	80.6	(29)
S/M	2018	67	303,235	OR 2.34	1.94 ～ 3.82	93.0	(30)

略号：M；メタアナリシス，S；システマティックレビュー，RR；risk ratio，OR；odds ratio.

表 3.　CDI 発症のリスク因子

高齢者	システマティックレビュー[1, 4, 5, 8] メタアナリシス[2, 3] 前向きコホート研究[7]
抗菌薬の使用	メタアナリシス[3, 19, 20, 22, 40] システマティックレビュー[4, 21]
過去の入院歴	メタアナリシス[14]
消化管手術歴	前向きコホート研究[15, 16] システマティックレビュー[17]
炎症性腸疾患や慢性腎臓病などの基礎疾患	メタアナリシス[3] システマティックレビュー[4, 11, 12] 後向きコホート研究[13]
経鼻経管栄養	システマティックレビュー[35]
PPI の使用	メタアナリシス[23～26, 28～30] システマティックレビュー[27]
H2RA の使用	メタアナリシス[28, 31]
NSAID の使用	メタアナリシス[36]
25（OH）D の血中濃度低下	メタアナリシス[37]

H2RA はメタアナリシス（5 件の観察研究）にて CDI 発症のリスク因子として報告されている（OR　1.44；95% CI 31）1.22～1.70）．また抗菌薬投与を受け H2RA も使用している入院患者では CDI 発症のリスクが高くなる［number needed to harm 58（95% CI 37～115）］．制酸薬間での CDI 発症を比較したメタアナリシス[28]では，PPI が H2RA に比べて 38.6% リスクが増加すると報告している．経鼻経管栄養は，その行為が入院中に医療者によって行われるため *C. difficile* を獲得する可能性があることと食物線維の欠如が *C. difficile* の増加につながるという観点から CDI の発症と関連すると考えられている[35]．Wijarnpreecha らのシステマティックレビュー（11 件の観察研究）[35]では，経鼻経管栄養の RR は 1.87（95% CI　1.06～3.28）で，そのうちコホート研究と症例対照研究に限ったメタアナリシスでは RR 1.9（95% CI 1.05～3.77）であった．Permpalung らのメタアナリシス[36]で，非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）使用歴は CDI 発症のリスクとなると報告している（OR　1.41；95% CI　1.06～1.87）．またそのサブグループ解析では，非選択的 NSAID の使用や 50 歳以上の患者でよりリスクが上がるが，NSAID の使用期間は影響しないという結果であった．近年炎症性腸疾患の患者で 25-hydroxyvitamin（OH）D の血中濃度が高いと CDI の発症が低いことが報告され，25（OH）D 濃度と CDI の発症に関して注目が集まっている．メタアナリシス[37]が行われ，非 CDI 患者に比べて CDI 患者では 25（OH）D の血中濃度が低く，25（OH）D の血中濃度が低い患者群（＜20　ng/mL）では重症 CDI となる OR が 1.61（95% CI 1.02～2.53）であった．CDI に対して 25（OH）D が免疫調整因子として働くと考えられているが，そのメカニズムに関してはまだよくわかっていない．

わが国における CA-CDI の疫学についてはよくわかっていないが，海外では 2000 年以降 CA-CDI の報告が増加しており[38][39]，CA-CDI 発症のリスク因子に関する 3 件のメタアナリシスが報告されている[3][20][40]．Furuya-Kanamori ら[3]は，抗菌薬の使用（OR 6.18；95% CI 3.80～10.04）とコルチコステロイドの使用（OR 1.81；95% CI 1.15～2.84）が CA-CDI 発症のリスクであると報告した．また炎症性腸疾患（OR 4.11；95% CI 1.78～9.49）や腎不全（OR 2.59；95% CI 1.2～5.59），血液悪性腫瘍（OR 1.74；95% CI 1.01～3.01），糖尿病（OR 1.14；95% CI 1.04～1.26）を背景疾患にもつ患者は CA-CDI 発症と関連していた．また残りの 2 件のメタアナリシス[20][40]は抗菌薬の系統別の解析であり，OR が最も高かった抗菌薬はクリンダマイシン（OR　20.43；95% CI　8.50～49.09[20]，OR　16.8；95% CI　7.5～37.88[40]），次にフルオロキノロン系薬（OR 5.65；95% CI 4.38～7.28[20]，OR 5.50；95% CI 4.26～7.11[40]）であった．ペニシリン系薬やマクロライド系薬，ST 合剤といった抗菌薬は関連性が低かった．このように抗菌薬の使用は CA-CDI の発症リスク因子と考えられるが，CA-CDI は HO-CDI に比べて，抗菌薬の使用率が低い（78% vs 94%）という報告[38]もあり，抗菌薬の使用がない例もあることは留意しておく必要がある．わが国は医療機関へのアクセスもよく，外来で抗菌薬が処方される機会が多いため一定の CA-CDI が存在すると考えられる．そのため抗菌薬使用歴のある下痢患者を外来で診た場合は CDI 検査を考慮する．

文献

1) Bignardi G E：Risk factors for *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 1998；40：1-15
2) Vardakas K Z, Konstantelias A A, Loizidis G, Rafailidis P I, Falagas M E：Risk factors for development of *Clostridium difficile* infection due to BI/NAP1/027 strain：a meta-analysis. Int J Infect Dis 2012；16：e768-73
3) Furuya-Kanamori L, Stone J C, Clark J, McKenzie S J, Yakob L, Paterson D L, 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 2015；36：132-41
4) Eze P, Balsells E, Kyaw M H, Nair H：Risk factors for *Clostridium difficile* infections-an overview of the evidence base and challenges in data synthesis. J Global Health 2017；7：010417
5) Riley T V, Kimura T：The Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Japan：A systematic review. Infect Dis Therapy 2018；7：39-70
6) Honda H, Kato H, Olsen M A, Reske K A, Senoh M, Fukuda T, Tagashira Y, et al：Risk factors for *Clostridioides difficile* infection in hospitalized patients and associated mortality in Japan：a multi-centre prospective cohort study. J Hosp Infect 2020；104：350-57
7) Loo V G, Bourgault A M, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al：Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. N Engl J Med 2011；365：1693-703
8) Kee V R：*Clostridium difficile* infection in older adults：a review and update on its management. Am J Geriatr Pharmacother 2012；10：14-24
9) Ananthakrishnan A N：*Clostridium difficile* infection：epidemiology, risk factors and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011；8：17-26
10) Asempa T E, Nicolau D P：*Clostridium difficile* infection in the elderly：an update on management. Clin Interv Aging 2017；12：1799-809
11) Goodhand J R, Alazawi W, Rampton D S：Systematic review：*Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2010；33：428-41
12) Navaneethan U, Venkatesh P G, Shen B：*Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease：Understanding the evolving relationship. World J Gastroenterol 2010；16：4892-904
13) Singh H, Nugent Z, Yu B N, Lix L M, Targownik L E, Bernstein C N：Higher Incidence of *Clostridium difficile* infection among individuals with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2017；153：430-8.e2
14) Zacharioudakis I M, Zervou F N, Pliakos E E, Ziakas P D, Mylonakis E：Colonization with toxinogenic *C. difficile* Upon hospital admission, and risk of infection：a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2015；110：381-90
15) Krapohl G L, Morris A M, Cai S, Englesbe M J, Aronoff D M, Campbell D A Jr, et al：Preoperative risk factors for post-operative *Clostridium difficile* infection in colectomy patients. Am J Surg 2013；205：343-7
16) Abdelsattar Z M, Krapohl G, Alrahmani L, Banerjee M, Krell R W, Wong S L, et al：Postoperative burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2015；36：40-6
17) Harries R L, Ansell J, Codd R J, Williams G L：A systematic review of *Clostridium difficile* infection following reversal of ileostomy. Colorectal Dis 2017；19：881-7
18) Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S, Fushimi K：The burden of *Clostridium difficile*-associated disease following digestive tract surgery in Japan. J Hosp Infect 2012；82：175-80
19) Slimings C, Riley T V：Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection：update of systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2014；69：881-91
20) Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston D D, Sferra T J, et al：Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics：a meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2013；68：1951-61
21) Thomas C, Stevenson M, Riley T V：Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea：a systematic review. J Antimicrobl Chemother 2003；51：1339-50
22) Vardakas K Z, Trigkidis K K, Boukouvala E, Falagas M E：*Clostridium difficile* infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials：a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2016；48：1-10

23) Janarthanan S, Ditah I, Adler D G, Ehrinpreis M N：*Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy：a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012；107：1001-10
24) Tleyjeh I M, Bin Abdulhak A A, Riaz M, Alasmari F A, Garbati M A, AlGhamdi M, et al：Association between Proton Pump Inhibitor Therapy and *Clostridium difficile* Infection：A Contemporary Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2012；7：e50836
25) Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, Rolston D D K, Jain A, Deshpande N, et al：Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012；10：225-33
26) Arriola V, Tischendorf J, Musuuza J, Barker A, Rozelle J W, Safdar N：Assessing the risk of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection with proton pump inhibitor use：a meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2016；37：1408-17
27) Abramowitz J, Thakkar P, Isa A, Truong A, Park C, Rosenfeld R M：Adverse Event reporting for proton pump inhibitor therapy. Otolaryngol Head Neck Surg 2016；155：547-54
28) Azab M, Doo L, Doo D H, Elmofti Y, Ahmed M, Cadavona J J, et al：Comparison of the hospital-acquired *Clostridium difficile* infection risk of using proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor antagonists for prophylaxis and treatment of stress ulcers：a systematic review and meta-analysis. Gut Liver 2017；11：781-8
29) Cao F, Chen C X, Wang M, Liao H R, Wang M X, Hua S Z, et al：Updated meta-analysis of controlled observational studies：proton-pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 2018；98：4-13
30) Oshima T, Wu L, Li M, Fukui H, Watari J, Miwa H：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 2018；53：84-94
31) Tleyjeh I M, Abdulhak A B, Abdulhak A A B, Riaz M, Al-Tannir M, Garbati M A, et al：The association between histamine 2 receptor antagonist use and *Clostridium difficile* infection：a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2013；8：e56498
32) Leonard J, Marshall J K, Moayyedi P：Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol 2007；102：2047-56
33) Kwok C S, Arthur A K, Anibueze C I, Singh S, Cavallazzi R, Loke Y K：Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics：meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012；107：1011-9
34) Villafuerte-Gálvez J A, Kelly C P：Proton pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection：association or causation? Curr Opin Gastroenterol 2018；34：11-8
35) Wijarnpreecha K, Sornprom S, Thongprayoon C, Phatharacharukul P, Cheungpasitporn W, Nakkala K：The risk of *Clostridium difficile* associated diarrhea in nasogastric tube insertion：A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis 2016；4：468-72
36) Permpalung N, Upala S, Sanguankeo A, Sornprom S：Association between NSAIDs and *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea：A Systematic Review and Meta-Analysis. Can J Gastroenterol Hepatol 2016；3：7431838-9
37) Furuya-Kanamori L, Wangdi K, Yakob L, McKenzie S J, Doi S A R, Clark J, et al：25-Hydroxyvitamin D Concentrations and *Clostridium difficile* Infection：A Meta-Analysis. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2017；41：890-5
38) Khanna S, Pardi D S, Aronson S L, Kammer P P, Orenstein R, St Sauver J L, et al：The epidemiology of communityacquired *Clostridium difficile* infection：a population-based study. Am J Gastroenterol 2012；107：89-95
39) Chitnis A S, Holzbauer S M, Belflower R M, Winston L G, Bamberg W M, Lyons C, et al：Epidemiology of communityassociated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. JAMA Intern Med 2013；173：1359-67
40) Brown K A, Khanafer N, Daneman N, Fisman D N：Meta-Analysis of Antibiotics and the Risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. Antimicrob Agents Chemother 2013；57：2326-32

再発の定義

Executive summary

本ガイドラインでは，再発を「適切な診療を受けたにもかかわらず，CDI 発症後 8 週間以内に CDI を再度発症したもの」と定義し，遺伝子学的に同一菌株による再発を再燃，異なる菌株による再発を再感染，と定義する．再感染か再燃かといった判断は，アウトブレイク時の原因検索や治療薬の有効性の評価には影響する可能性があるが，その判断は遺伝子型の比較により，実臨床における判断は困難であることから再発は再燃と再感染を含めた概念とする．

Literature review

CDI を適切に治療しても約 30％の患者で再発がみられ[1)~3)]，初感染後の再発は 10～20％であるのに対し，再発例が再発する頻度は高く，40～65％に及ぶことが報告されている[4)5)]．再発には再燃と再感染が含まれ，再燃は同じ菌株によるものにより，再感染は新しい菌株の感染により CDI を再発するものとされる．Figueroa らによる報告では，初回 CDI 発症例または初回再発例（3 カ月以内に発症の既往が 1 回以内）で治療終了後 1 カ月以内に再発がみられた 90 例のうち 75 例（83％）が同一菌株による再燃で，15 例（17％）が新規菌株による再感染であったとされるが[3)]，再感染による再発は約半数にみられるとする報告もある[1)6)7)]．Durovic らの報告によると，治療後 8 週以降に再発し定義上再感染と判断された症例においても 45.8％の症例が同一菌株による感染であったことが報告されている[8)]．同様に，近年の報告では Barbar らが National Healthcare Safety Network（NHSN）の定義に基づき 56 日以内の再発を再燃，57 日以降の再発を再感染として Whole Genome Cequencing（WGS）により遺伝子学的な疫学調査を行ったが，NHSN で再感染と判断されたものの 72.4％は遺伝学的に関連のある株により，再燃と判断されたもののうち 23.3％は遺伝子学的に関連がない株による再感染だったことが報告されている[9)10)]．

このような場合，患者が同一の場所に滞在している場合等で汚染された環境などから新規に同一菌株に再感染する場合と，内因的に同一菌株が再燃する場合の双方が考えられるが，これらの判別は困難である．

再発する時期としては，Figueroa らによる報告では，CDI 治療後再発までの期間は平均 12.6 日であったとされる[3)]．Johnson らの報告では，再発までの期間は再燃の場合が 14.5 ±10 日，再感染の場合が 42.5 ±39 日とされる[1)]．抗トキシン B 抗体であるベズロトクスマブの第 III 相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験，MODIFY Ⅰおよび MODIFY II）では，プラセボ群の再発率は MODIFY Ⅰ：28％（109/395 例），MODIFY II：26％（97/378 例）であり，7 割の症例が 4 週以内に再発していた[11)]．このように，再発する時期としては，治癒後 2 週間前後と比較的早期に再発することが多いため，「CDI 発症後 8 週間以内に CDI を再度発症した場合を再発と定義する」ことは適切であると考える．

関連する他の診療ガイドラインにおける記載

American College of Gastroenterology（ACG），European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases（ESCMID），Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology（APIC）におけるガイドラインでは，CDI の再発について，「適切な診療を受けたにもかかわらず，CDI 発症又は治療後 8 週間以内に CDI を再度発症したもの」と定義している[5)12)~16)]．一方，2017 年に発表された Society for Healthcare Epidemiology of America（SHEA）/Infectious Diseases Society of America（IDSA）ガイドラインでは，「初回陽性結果から 2～8 週間の間に再度 CDI と診断されるもの」，と定義されている[17)]．また，2019 年の World Society of Emergency Surgery（WSES）によるガイドラインでは，「症状が改善し治療終了してから 8 週間以内に再度発症したもの」，と定義されている[18)]．

文献

1）Johnson S：Recurrent *Clostridium difficile* infection：causality and therapeutic approaches. Int J Antimicrob Agents 2009；33（Suppl 1）：S33-6
https://doi.org/10.1016/S0924-8579 (09) 70014-7

2）Pépin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I：Management and Outcomes of a First Recurrence of *Clostridium difficile*-Associated Disease in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2006；42：758-64
https://doi.org/10.1086/501126

3) Figueroa I, Johnson S, Sambol S P, Goldstein E J, Citron D M, Gerding D N：Relapse versus reinfection：recurrent *Clostridium difficile* infection following treatment with fidaxomicin or vancomycin. Clin Infect Di 2012；55：104-9
https://doi.org/10.1093/cid/cis357
4) McFarland L V, Elmer G W, Surawicz C M：Breaking the cycle：Treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol 2002；97：1769-75
https://doi.org/10.1016/S0002-9270 (02) 04195-3
5) Surawicz C M, Brandt L J, Binion D G, Ananthakrishnan A N, Curry S R, Gilligan P H, et al：Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013；108：478-98
https://doi.org/10.1038/ajg.2013.4
6) Wilcox M H, Fawley W N, Settle C D, Davidson A：Recurrence of symptoms in *Clostridium difficile* infection--relapse or reinfection? J Hosp Infect 1998；38：93-100
https://doi.org/10.1016/S0195-6701（98）90062-7
7) Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit J C：Epidemiology of Recurrences or Reinfections of Clostridium Epidemiology of Recurrences or Reinfections of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. J Clin Microbiol 2000；38：2386-8
8) Durovic A, Widmer A F, Frei R, Tschudin-Sutter S：Distinguishing *Clostridium difficile* Recurrence from Reinfection：Independent Validation of Current Recommendations. Infect Control Hosp Epidemiol 2017；38：891-6
https://doi.org/10.1017/ice.2017.119
9) Barbar R, Brazelton J N, Carroll K C, Lewis S, Bourdas D, Tembo A, et al：Molecular Epidemiology and Genetic Relatedness of *Clostridioides difficile* Isolates in Pediatric Oncology and Transplant Patients Using Whole Genome Sequencing. Clin Infect Dis 2022 Jun 8：ciac459. doi：10.1093/cid/ciac459. Online ahead of print
10) National Healthcare Safety Network（NHSN）：Multidrug-Resistant Organism & *Clostridioides difficile*（MDRO/CDI）Infection Surveillance and LabID Event Reporting Module. 2022
11) Wilcox M H, Gerding D N, Poxton I R, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al：Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2017；376：305-17
https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602615
12) Association Professionals in Infection Control & Epidemiology. Guide to the Elimination of *Clostridium difficile* in Healthcare Settings. 2010
13) Debast S B, Bauer M P, Kuijper E J, Allerberger F, Bouza E, Coia J E, et al：European society of clinical microbiology and infectious diseases：Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2014；20：1-26
https://doi.org/10.1111/1469-0691.12418
14) van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang E H, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al：European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases：2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Microbiol Infect 2021；27：S1-21
https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.038
15) Kelly C R, Fischer M, Allegretti J R, LaPlante K, Stewart D B, Limketkai B N, et al：ACG Clinical Guidelines：Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. Am J Gastroenterol 2021；116：1124-47
https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001278
16) Dubberke E R, Carling P, Rn R C, Curtis J, Loo V G, Mcdonald L C, et al：Strategies to Prevent *Clostridium difficile* Infections in Acute Care Hospitals：2014 Update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014；35：628-45
https://doi.org/10.1086/676023
17) McDonald L C, Gerding D N, Johnson S, Bakken J S, Carroll K C, Coffin S E, 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 2018；66：987-94

https://doi.org/10.1093/cid/ciy149
18）Sartelli M, Di Bella S, Mcfarland L V, Khanna S, Furuya-kanamori L, Abuzeid N, et al：2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2019；14：1-29

再発のリスク因子

Executive summary

高齢（65 歳以上），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の存在，CDI の既往，プロトンポンプ阻害薬（PPI）の使用，医療関連 CDI（発症前 3 カ月以内の入院歴），を再発のリスク因子とすることを推奨する．

Literature review

CDI を適切に治療しても約 25％の患者で再発がみられることが知られており，CDI の再発リスク因子を理解することは再発防止に貢献することが期待される．複数のシステマティックレビューおよびメタアナリシスで関連が示されている再発リスク因子を選択したが，各研究における交絡因子等の影響は否定できず，今後大規模な前向き研究が必要と考えられる．

CDI の再発リスク因子に関する報告のまとめを表 1 に示す．初回感染同様に，高齢，CDI 以外に対する抗菌薬の使用が存在する場合にリスクが高くなり，CDI の既往があると再発率はさらに高くなる[1)～4)]．Chakra らによるシステマティックレビューでは，再発に関する報告が 24 件レビューされ，年齢（9 件），CDI 診断時以降の抗菌薬の使用歴（7 件），PPI の使用（3 件）がリスク因子となることが報告されている[5)]．同様に，Deshpande らによるシステマティックレビューでは 33 件がレビューされ，年齢が 65 歳以上（RR 1.63；95％ CI 1.24～2.14；p＝0.0005），CDI 治療後の抗菌薬の使用（RR 1.76；95％ CI 1.52～2.05；p＜0.00001），PPI の使用（RR 1.58；95％ CI 1.13～2.21；p＝0.008），腎不全（RR 1.59；95％ CI 1.14～2.23；p＝0.007），キノロン系薬の使用（RR 1.42；95％ CI 1.28～1.57；p＜0.00001）がリスク因子として示されている[6)]．また，2021 年に報告された van Rossen らによる 136 件の臨床研究におけるシステマティックレビューでは，高齢，医療関連 CDI，入院の既往（発症前 3 カ月以内），PPI の使用，再発の既往が再発のリスクファクターとされている[7)]．

Tariq らによるメタアナリシスでは 16 件の観察研究が評価され，制酸薬の使用がリスク因子（OR 1.52；95％ CI 1.20～1.94；p＜0.001）であることが報告されている[8)]．

一方，わが国における報告では，Kimura らによるシステマティックレビューで再発に関して 12 件の報告がレビューされているが，再発リスクについて示したものは 2 件のみであり，悪性腫瘍，ICU への入院，PPI 使用がリスクとされている[9)]．Mikamo らは複数の病院から得られた診療報酬明細書データベースを用いた後方視的研究で，65 歳以上，セファロスポリン系薬の使用，複数の基礎疾患の存在（≧10 個），消化器外科手術が再発のリスク因子であることを報告している[10)]．リスク因子を採点化することで再発のリスクを予想する手法もいくつか報告されているが，いずれも検証の規模が小さかったり，判定方法が複雑であったりするため確立された手法は示されておらず，今後より簡便な手法で大規模に前向きに調査する必要があると思われる[1)11)～16)]．その他のリスク因子としては，Abdelfatah らによる後ろ向きコホート研究でステロイドの使用[17)]，Larrainzar-Coghen らによる前向きコホート研究で経管栄養[18)]，McDonald らによる後ろ向きコホート研究で長期入院がリスク因子とされている[19)]．Matsumoto らは，CDI の再発を認めた 14 例と認めなかった 39 例の後ろ向き観察研究において，再発例では抗癌薬とステロイドの投与開始までの日数が有意に短かったことを報告しており，CDI 発症後はこれらの薬剤の投与は可能な限り延期することを推奨している[20)]．また，近年では，宿主因子として炎症性腸疾患を有す患者では CDI の再発を含めた発症が多いことが報告されている[21)22)]．一方，菌株の特性が再発に関与することもあり，近年欧米を中心に流行している 027/BI/NAP1 株では再発率が増加することが報告されているが[23)]，本邦での流行は報告されていない．CDI はしばしば複数回再発し，トキシン A 抗体の産生が乏しいといった宿主免疫が再発に関与するといった報告があるが[24)]，近年トキシン B が病原性に強く関与していることが示され[25)]，さらに CDI に対するトキシン A またはトキシン B モノクローナル抗体投与の第 II 相プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験では，トキシン B に対する抗体がある場合に再発が抑制されたことが示された（多変量解析にて OR 0.11，p＝0.05）[26)]．前述のモノクローナル抗体の第 III 相試験（MODIFY I および II）では，トキシン B に対する抗体を投与することで再発が有意に抑制されたことが報告されている[27)]．一方，治療薬による再発の頻度については，フィダキソマイシンがバンコマイシンに比較して有意に再発を抑えたことが海外では報告されている[28)29)]．また，再発を繰り返す CDI 患者の腸内フローラは多様性が乏しいことが知られており[30)]，CDI 発症後の抗菌薬の使用は再発のリスクを高める．CDI 治療後に腸内環境が回復しない患者では再発を繰り返すことがあり，近年腸内フローラを整えることを目的として糞便移植が試みられることがある．

令和 5 年 1 月24日

表 1.　CDI 再発のリスク因子

高齢（65 歳以上）	メタアナリシス[32] システマティックレビュー[5～7, 33] 前向きバリデーション研究[1] 後ろ向き観察研究[10, 34]
抗菌薬の使用（初回 CDI 治療時における抗菌薬の併用または治療後の使用）	メタアナリシス[32] システマティックレビュー[5, 6, 35] 前向きバリデーション研究[1] 後ろ向き観察研究[10]
腎不全などの重篤な基礎疾患の存在	前向きバリデーション研究[1] メタアナリシス[36] システマティックレビュー[6, 35] データベース解析[37]
CDI の既往	システマティックレビュー[7] ランダム化比較試験[38, 39] ランダム化比較試験のメタアナリシス[28] 前向き観察研究（国際共同）[40]
プロトンポンプ阻害薬の使用	システマティックレビュー[5～7, 35] メタアナリシス[8, 32, 41, 42] 後ろ向き症例対象研究[43]
初回 CDI の重篤度	前向きバリデーション研究[1] 長期集団ベースコホート研究[15]
抗トキシン A 抗体が低値	前向き観察研究[24]

関連する学会における記載

ESCMID ガイドラインでは，高齢（65 歳以上），CDI の既往，医療関連 CDI（発症前 3 カ月以内の入院歴），CDI 診断後の抗菌薬の使用歴，PPI の使用を再発のリスク因子としている[31]．一方，IDSA/SHEA ガイドラインでは，高齢（65 歳以上），CDI の既往，免疫不全宿主（免疫抑制剤の使用など），重症 CDI，強毒株による感染（RT 027/078/244）を再発のリスク因子としている[4]．

文献

1）Hu M Y, Katchar K, Kyne L, Maroo S, Tummala S, Dreisbach V, et al：Prospective Derivation and Validation of a Clinical Prediction Rule for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. Gastroenterology 2009；136：1206-14
https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.12.038

2）Drekonja D M, Amundson W H, Decarolis D D, Kuskowski M A, Lederle F A, Johnson J R：Antimicrobial use and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. Am J Med 2011；124：1081.e1-7
https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.05.032

3）Nair S, Yadav D, Corpuz M, Pitchumoni C S：*Clostridium difficile* colitis：factors influencing treatment failure and relapse-a prospective evaluation. Am J Gastroenterol 1998；93：1873-6
https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00541.x

4）Johnson S, Lavergne V, Skinner A M, Gonzales-Luna A J, Garey K W, Kelly C P, et al：Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America（IDSA）and Society for Healthcare Epidemiology of America（SHEA）：2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. Clin Infect Dis 2021；73：e1029-44
https://doi.org/10.1093/cid/ciab549

5）Abou Chakra C N, Pepin J, Sirard S, Valiquette L：Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection：A systematic review. PLoS One 2014；9：e98400
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098400

6）Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston D D K, Hernandez A V, et al：Risk Factors for Recurrent *Clostridium difficile* Infection：A Systematic Review and Meta-Analysis. Infect Control Hosp Epidemiol

2015；36：452-60
https://doi.org/10.1017/ice.2014.88

7）van Rossen T M, Ooijevaar R E, Vandenbroucke-Grauls C M J E, Dekkers O M, Kuijper E J, Keller J J, et al：Prognostic factors for severe and recurrent *Clostridioides difficile* infection：a systematic review. Clin Microbiol Infect 2022；28：321-31
https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.026

8）Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi D S, Khanna S：Association of Gastric Acid Suppression with Recurrent *Clostridium difficile* Infection：A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med 2017；177：784-91
https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0212

9）Riley T V, Kimura T：The Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in Japan：A Systematic Review. Infect Dis Ther 2018；7：39-70
https://doi.org/10.1007/s40121-018-0186-1

10）Mikamo H, Kondo T, Okuyama K, Marcella S W, Ruzicka D J：Incidence of and risk factors for recurrent *Clostridioides difficile* infection in Japan using a claims database：A retrospective cohort study. Anaerobe 2020；61：102139
https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.102139

11）Shields K, Araujo-Castillo R V, Theethira T G, Alonso C D, Kelly C P：Recurrent *Clostridium difficile* infection：From colonization to cure. Anaerobe 2015；34：59-73
https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2015.04.012

12）Kelly C P：Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? Clin Microbiol Infect 2012；18：21-7
https://doi.org/10.1111/1469-0691.12046

13）Zilberberg M D, Reske K, Olsen M, Yan Y, Dubberke E R：Development and validation of a recurrent *Clostridium difficile* risk-prediction model. J Hosp Med 2014；9：418-23
https://doi.org/10.1002/jhm.2189

14）D'Agostino R B Sr, Collins S H, Pencina K M, Kean Y, Gorbach S：Risk estimation for recurrent *Clostridium difficile* infection based on clinical factors. Clin Infect Dis 2014；58：1386-93
https://doi.org/10.1093/cid/ciu107

15）Eyre D W, Walker A S, Wyllie D, Dingle K E, Griffiths D, Finney J, et al：Predictors of first recurrence of *Clostridium difficile* infection：Implications for initial management. Clin Infect Dis 2012；55：77-87
https://doi.org/10.1093/cid/cis356

16）Hebert C, Du H, Peterson L R, Robicsek A：Electronic health record-based detection of risk factors for *Clostridium difficile* infection relapse. Infect Control Hosp Epidemiol 2013；34：407-14

17）Abdelfatah M, Nayfe R, Nijim A, Enriquez K, Ali E, Watkins R R, et al：Factors Predicting Recurrence of *Clostridium difficile* Infection（CDI）in Hospitalized Patients：Retrospective Study of More Than 2000 Patients. J Investig Med 2015；63：747-51

18）Larrainzar-Coghen T, Rodriguez-Pardo D, Puig-Asensio M, Rodríguez V, Ferrer C, Bartolomé R, et al：First recurrence of *Clostridium difficile* infection：clinical relevance, risk factors, and prognosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016；35：371-8
https://doi.org/10.1007/s10096-015-2549-9

19）McDonald E G, Milligan J, Frenette C, Lee T C：Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent *Clostridium difficile* infection. JAMA Intern Med 2015；175：784-91
https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.42

20）Matsumoto K, Kanazawa N, Shigemi A, Ikawa K, Morikawa N, Koriyama T, et al：Factors Affecting Treatment and Recurrence of *Clostridium difficile* Infections. Biol Pharm Bull 2014；37：1811-5
https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00492

21）Razik R, Rumman A, Bahreini Z, McGeer A, Nguyen G C：Recurrence of *Clostridium difficile* Infection in

Patients with Inflammatory Bowel Disease：The RECIDIVISM Study. Am J Gastroenterol 2016；111：1141-6
https://doi.org/10.1038/ajg.2016.187

22）Nitzan O, Elias M, Chazan B, Raz R, Saliba W：*Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease：role in pathogenesis and implications in treatment. World J Gastroenterol 2013；19：7577-85
https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i43.7577

23）Marsh J W, Arora R, Schlackman J L, Shutt K A, Curry S R, Harrison L H：Association of relapse of *Clostridium difficile* disease with BI/NAP1/027. J Clin Microbiol 2012；50：4078-82
https://doi.org/10.1128/JCM.02291-12

24）Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly C P：Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. Lancet 2001；357：189-93
https://doi.org/10.1016/S0140-6736 (00) 03592-3

25）Lyras D, O'Connor J R, Howarth P M, Sambol S P, Carter G P, Phumoonna T, et al：Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile*. Nature 2009；458：1176-9
https://doi.org/10.1038/nature07822

26）Gupta S B, Mehta V, Dubberke E R, Zhao X, Dorr M B, Guris D, et al：Antibodies to Toxin B Are Protective Against *Clostridium difficile* Infection Recurrence. Clin Infect Dis 2016；63：730-4
https://doi.org/10.1093/cid/ciw364

27）Wilcox M H, Gerding D N, Poxton I R, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al：Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2017；376：305-17
https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602615

28）Crook D W, Walker S A, Kean Y, Weiss K, Cornely O A, Miller M A, et al：Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection：Meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clin Infect Dis 2012；55：93-103
https://doi.org/10.1093/cid/cis499

29）Louie T J, Miller M A, Mullane K M, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al：Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2011；364：422-31
https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910812

30）Chang J Y, Antonopoulos D A, Kalra A, Tonelli A, Khalife W T, Schmidt T M, et al：Decreased Diversity of the Fecal Microbiome in Recurrent *Clostridium difficile* —Associated Diarrhea. J Infect Dis 2008；197：435-8
https://doi.org/10.1086/525047

31）van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang E H, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al：European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases：2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Microbiol Infect 2021；27（Supl 2）：S1-21
https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.038

32）Garey K W, Sethi S, Yadav Y, DuPont H L：Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 2008；70：298-304
https://doi.org/10.1016/j.jhin.2008.08.012

33）Abou Chakra C N, Pepin J, Valiquette L：Prediction tools for unfavourable outcomes in *Clostridium difficile* infection：A systematic review. PLoS One 2012；7：e30258
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030258

34）Pepin J, Alary M E, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, et al：Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2005；40：1591-7

35）Eze P, Balsells E, Kyaw M H, Nair H：Risk factors for *Clostridium difficile* infections-an overview of the evidence base and challenges in data synthesis. J Glob Health 2017；7：010417
https://doi.org/10.7189/jogh.07.010417

36）Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Phatharacharukul P, Edmonds P J, Kaewpoowat Q, Mahaparn P, et al：Chronic kidney disease and end-stage renal disease are risk factors for poor outcomes of *Clostridium difficile* infection：a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pract 2015；69：998-1006

https://doi.org/10.1111/ijcp.12672
37）Bauer M P, Hensgens M P M, Miller M A, Gerding D N, Wilcox M H, Dale A P, et al：Renal Failure and Leukocytosis Are Predictors of a Complicated Course of *Clostridium difficile* Infection if Measured on Day of Diagnosis. Clin Infect Dis 2012；55（Suppl 2）：S149-53
https://doi.org/10.1093/cid/cis340
38）Louie T J, Miller M A, Mullane K M, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al：Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2011；364：422-31
https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910812
39）Fekety R, Mcfarland L V, Surawicz C M, Richard N, Clinical S, Diseases I, et al：Recurrent *Clostridium difficile* Diarrhea：Characteristics of and Risk Factors for Patients Enrolled in a Prospective, Randomized, Double-Blinded Trial. Clin Infect Dis 1997；24：324-33
40）Bauer M P, Notermans D W, van Benthem B H B, Brazier J S, Wilcox M H, Rupnik M, et al：*Clostridium difficile* infection in Europe：a hospital-based survey. Lancet 2011；377：63-73
https://doi.org/10.1016/S0140-6736（10）61266-4
41）Janarthanan S, Ditah I, Adler D G, Ehrinpreis M N：*Clostridium difficile*-Associated Diarrhea and Proton Pump Inhibitor Therapy：A Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 2012；107：1001-10
https://doi.org/10.1038/ajg.2012.179
42）Oshima T, Wu L, Li M, Fukui H, Watari J, Miwa H：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 2018；53：84-94
https://doi.org/10.1007/s00535-017-1369-3
43）Rotramel A, Poritz L S, Messaris E, Berg A, Stewart D B：PPI Therapy and Albumin are Better Predictors of Recurrent *Clostridium difficile* Colitis than Choice of Antibiotics. J Gastrointest Surg 2012；16：2267-73
https://doi.org/10.1007/s11605-012-2037-9

重症度の定義

Executive summary

重症度に関する定義は多々あるが，国内外で統一された重症度分類はない．

Literature review

CDI の症状は通常下痢を伴うが，その頻度はさまざまであり，さらに時には腹部症状に乏しい症例も散見され，発熱や腹痛なども伴う症例もあり症状は多彩である．一般的には麻痺性イレウス症状などで下痢が乏しい症例や，中毒性巨大結腸症，腸管穿孔，CDI に起因する死亡などは CDI の中でも重症と解釈されるが，これらは合併症を伴う CDI とも分類される．現在，重症 CDI の統一された定義はなく，各種ガイドラインや各施設などから提唱されているものが参考になる．

代表的な各国のガイドラインを示す（表 1）．SHEA/IDSA ガイドライン（初版 2010 年[1]，最新 2017 年版[2]）では身体所見，白血球数増多，腎機能低下，画像所見である．同国から発刊されている ACG の CDI ガイドライン（初版 2013 年[3]，最新 2021 年版[4]）では腎機能ではなく血清アルブミン値が項目になっている．ESCMID ガイドラインは 2014 年版[5]から 2021 版[6]に改訂された．2014 年版では，重症腸炎を伴う CDI のエピソード（1 つ以上の特異的徴候・状）または複雑性 CDI（重症な全身状態やショック，ICU 入室が必要，腸切除あるいは死亡）をたどる症例を重症 CDI とし，重篤な腸炎の徴候を伴わない CDI で，年齢（≧65 歳），重篤な併存疾患のある患者，集中治療室（ICU）入院，または免疫不全のある患者においては重症 CDI のリスクが高いことを示していた[5]．2021 年版では，発熱，著しい白血球数増多，血清クレアチニン上昇のいずれかを重症 CDI とし，また，大腸の膨張，大腸周囲脂肪の膠着，大腸壁の肥厚（低拡大の壁肥厚を含む）を画像診断で確認できる場合はそれらを補助項目としている[6]．さらに低血圧，septic shock，血清乳酸値上昇，イレウス，中毒性巨大結腸症，腸管穿孔，激烈な経過の症例を重症複雑性 CDI（または劇症型 CDI）とした[6]．外科系の World Society of Emergency Surgery（WSES）からは 2015 年に策定され 2019 年にアップデートされているが，発熱，白血球数増多，血清クレアチニン値上昇，アルブミン低値が項目となっている[7]．国内からは 2017 年に MN 基準が提唱された．項目は 8 項目あり，各項目についてそれぞれ 0〜3 点とし，4 点以下が軽症，5〜9 点が中等症，10〜13 点が重症，14 点以上が超重症と分類される[8]．これは日本国内の学会レベルでは CDI の重症度分類に関する初めての提唱であるが，先行研究および各国ガイドラインを参考に日本の現状を考量して作成された基準である[8]．しかしながら，項目内容ならびにカットオフ値を決定するには日本国内において十分な症例数に基づいた検証が必要である[9]．各国のガイドラインは，臨床データ（年齢，体温，腹部所見，循環動態など），検査データ（白血球数，血清アルブミン値，腎機能），画像データが組み合わされスコアリング化されているが，その項目やカットオフ値，配点された点数はさまざまである．

一方で，各研究者からはこれまでにいくつかの重症度基準が提唱されてきた．Zar らはイリノイ大学の症例を検討し，バンコマイシンとメトロニダゾールの治療効果に関するランダム化比較試験において，各項目の必要性をスコアリングし 2 点以上を重症と定義した[10]．また Neal らはピッツバーグ大学における CDI 手術例から重症度を算出し定義した[11]．Miller らは CDI 治療に対する反応による重症度評価を提唱し，年齢，CDI 治療中の原因抗菌薬の 1 日以上の継続の有無，体温，白血球数，血清アルブミン，クレアチニン値の各項目が 0〜2 点で設定され，1〜10 点の点数ごとに予測治癒率が記載されている[12]．この重症度は ATLAS スコアと呼ばれている．

このように重症度の定義がさまざまであるが，いくつかの重症度スコアリングシステムの妥当性について検討がなされている．アウトカム指標としては死亡，ICU 入室または外科的治療の必要性などとなっている．Mulherin らは CDI 入院 64 症例を後方視的に評価し，ATLAS スコアの 4 以上，5 以上，6 以上の症例が SHEA/IDSA 基準での重症例に該当し，ATLAS スコアの感度は 58.3〜87.5%，特異度は 67.5〜87.5%で，ATLAS スコアは重症度の評価に有用であると報告されている[13]．また，Hernández-García らはメキシコ内の 2 つの医療機関において CDI 102 症例における ATLAS スコアを用いた重症度の前方視的観察研究を行った結果，スコア 8〜10 の死亡率 100%，スコア 3 以下は 100%が生存例で，スコア 4〜7 が腸切除の必要性と良好な関連性が認められたと報告している[14]．また Figh らは CDI 入院症 271 例を対象に後方視的に Velazquez-Gomez らが提唱した重症度スコアインデックス[15]と ATLAS スコアを検証し，Velazquez-Gomez スコアインデックス（Pearson の相関係数 $r = 0.9536$，$p = 0.002$）を ATLAS スコア（同 $r = 0.9103$，$p = 0.0001$）ともに死亡と良好な相関を示しており，平均 ATLAS スコアは生存例 3.3，死亡例 5.2 であったと報告している[16]．

しかし最近になって単施設のコホート研究では全体の予測能は低いことが明らかとなっている[17]．Perry らは，

表 1.　重症度一覧

		各種ガイドライン				Zar ら[10]（2007）	Neal ら[11]（2011）	Miller ら[12]（2013）	三鴨ら[8]（2017）（MN 基準）
		IDSA/SHEA[2]（2018）	ACG[4]（2021）	ESC-MID[6]（2021）	WSES[7]（2019）				
患者背景	年齢（歳）					＞60；1		60 ～ 79；1，≧80；2	≧65；1
	免疫抑制±慢性疾患						あり；1		
	CDI 治療中の原因抗菌薬の 1 日以上の継続の有無							あり；2	
身体所見	発熱（℃）			○（＞38.5）	○（＞38.5）	＞38.3；1	＞38.5；1	≧37.6，＜38.5；1，≧38.6；2	≧37.0，＜37.5；1，≧37.5，＜38.5；2，≧38.5；3
	下痢（回/日）								≧3，＜9；1，≧10；2（ただし血便があればそれぞれ 1 点加算）
	腹部症状（腹部膨満，腹痛）						あり；1		いずれかあり；1
	腹膜炎/穿孔			○	○		あり；3		
	イレウス	○	○	○	○				
	低血圧など血行動態不安定	○	○	○	○				
	ショック	○		○					
	意識変容						あり；5		
臨床検査所見	白血球数（/μL）	≧15,000	≧15,000	≧15,000	≧15,000	＞15,000；1	＞15,000 または ＜1,500±桿状核球＞10%；2	≧16000，＜25000；1，≧25000；2	≧12000，＜15000；1，≧15000，＜20000；2，≧20000；3
	血清クレアチニン	≧1.5× 基礎値	＞1.5 mg/dL	≧1.5× 基礎値	≧133 μM/L または 1.5× 基礎値		基礎値の ＞×1.5；2	≧1.58，＜2.35；1，≧2.36；2	
	eGFR 値（mL/min/1.73 m^2）								≧50，＜80；1，≧30，＜50；2，＜30；3
	血清アルブミン（g/dL）				＜2.5	＜2.5 g/dL；1	＜3.0；1	≧2.6，＜3.5；1，≦2.5；2	≧2.5，＜3.0；1，≧2.0，＜2.5；2，＜2.0；3
	血清乳酸塩（mmol/L）			増加					
画像所見	偽膜性大腸炎			○		あり			画像所見（腸管拡張，壁肥厚，腸管周囲の脂肪組織浸潤像，他の原因で説明できない腹水，偽膜の存在）あり；2
	CT 所見（腸管壁肥厚，腸周囲の脂肪組織浸潤）			○			所見（腸全体の腸炎所見，腹水±腸管壁肥厚）あり；2		
	原因不明の腹水								
	巨大結腸/大腸膨満	○	○	○					
治療	ICU 治療					あり；2	あり；1		
	バゾプレッシン投与						あり；5		
	CDI による人工呼吸管理						あり；5		
重症度分類		1 つ以上合致；重症	1 つ以上合致；重症	1 つ以上合致；重症	1 つ以上合致；重症	2 点以上；重症	1 ～ 3 点；軽症～中等症，4 ～ 6 点；重症，7 点以上；重症かつ複雑性	0 ～ 10 点；各点ごとに治癒率予測（例；0 点；100%，7 点 64.4%，10 点；49.2%）	4 点以下；軽症，5 ～ 9 点；中等症，10 ～ 13 点；重症，14 点以上；超重症

緑：重症 CDI 項目
ピンク：劇症型 CDI 項目

13 文献，14 スコアリングシステム（IDSA[2]，IDSA 劇症型[2]，McEllistrem[18]，Belmares[19]，Zar[10]，Gujja[20]，Lungulescu[21]，Na[22]，Jardin[23]，Welfare[24]，Kassam[25]，Toro[26]，Miller[12]，Kulaylat[27]）を用いて，米国 3 大学病院の 3,646 名の＞18 歳 CDI 患者を対象に，診断から 30 日以内の ICU 入室，腸切除または死亡を項目として評価を行った．その結果，多くのスコアリングシステムは重症 CDI を過大評価していることが判明し，最終的には Toro[26]，Miller（通称 ATLAS スコア）[12]のスコアリングシステムは他のスコアと比較して高い陽性予測値を示した[28]．しかしこれら 2 つのスコアリングシステムでさえ，感度が上がるにつれ正の予測値が急激に減少したことが示されている．全体として項目数が多いことも影響しており，本検討では再現性がありかつ高く正確な予測能を有するモデルはなかったとしており，重症と非重症を分類することには使用可能であるが，予後とは確実に関連していなかったためスコアリングシステムを用いて治療薬を選択することの臨床的有用性は疑問視されている[28]．国内のスコアリングシステムについては Yamada らが国内単施設における CDI 診断 102 例において死亡率が MN 基準を用いた重症度（OR 4.2；95% CI 1.2～14.9；p＝0.023）と有意に関連していることを報告している[29]．

Zhang らは，医学データベースにおいて重症 CDI の臨床的予測因子について記述されている研究を系統的に検討（死亡率を調査した 16 研究，非死亡率を調査した 15 研究）し，一般的なリスク因子は合併症，白血球数，血清アルブミン値，年齢，血清クレアチニン値，集中治療室への入室などであったこと，臨床的ガイドラインで最も一般的な重症 CDI 基準は白血球数の上昇で，次いで，血清アルブミン値の低下と血清クレアチニン値の上昇であったことを報告している[30]．さらに Zhang らは，調査対象となった研究は患者数が少なく後方視的検討がほとんどで，さらに欧米の施設からの報告が多かったこと，重症 CDI の定義はさまざまであり普遍的に受け入れられる定義を定めるための標準化された前方視的多施設研究および患者の転帰に関するデータの集積が必要であることを述べている[30]．このように重症度の定義はさまざまであり，それを検証した研究の指標となっている死亡についても，CDI が直接死因となっていない場合も多いことから，重症度を確立することは現時点で難しい．

文献

1）Cohen S H, Gerding D N, Johnson S, Kelly C P, Loo V G, McDonald L C, et al：Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults：2010 update by the society for healthcare epidemiology of America（SHEA）and the infectious diseases society of America（IDSA）. Infect Control Hosp Epidemiol 2010；31：431-55

2）McDonald L C, Gerding D N, Johnson S, Bakken J S, Carroll K C, Coffin S E, 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 2018；66：e1-48

3）Surawicz C M, Brandt L J, Binion D G, Ananthakrishnan A N, Curry S R, Gilligan P H, et al：Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013；108：478-98

4）Kelly C R, Fischer M, Allegretti J R, LaPlante K, Stewart D V, Limketkai B N, et al：ACG Clinical Guidelines：Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. Am J Gastroenterol. 2021；116：1124-47

5）Debast S B, Bauer M P, Kuijper E J：European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases：European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases：update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2014；20（Suppl 2）：1-26

6）van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang E H, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al：European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases：2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Microbiol Infect 2021；27（Suppl 2）：S1-21

7）Sartelli M, Di Bella S, McFrland L V, Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, et al：2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2019；14：8

8）三鴨廣繁，中村　敦：*Clostridium difficile* 感染症（CDI）の重症度判定基準の作成の試み．日本嫌気性菌感染症学会雑誌 2017；47：41-2

9）山岸由佳，萩原真生，三鴨廣繁：日本における *Clostridium difficile* 感染症例の新しい CDI 重症度スコアリングシステム“MN 基準”の評価．日本嫌気性菌感染症学会雑誌 2017；47：66-75

10) Zar F A, Bakkanagari S R, Moorthi K M, Davis M B：A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007；45：302-7
11) Neal M D, Alverdy J C, Hall D E, Simmons R L, Zuckerbraun B S：Diverting loop ileostomy and colonic lavage：an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. Ann Surg 2011；254：423-7
12) Miller M K, Louie T, Mullane K, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al：Derivation and validation of a simple clinical bedside score（ATLAS）for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. BMC Infect Dis 2013；13：148
13) Mulherin D W, Hutchison A M, Thomas G J, Hansen R A, Childress D T：Concordance of the SHEA-IDSA severity classification for *Clostridium difficile* infection and the ATLAS bedside scoring system in hospitalized adult patients. Infection 2014；42：999-1005
14) Hernández-García R, Garza-González E, Miller M, Arteaga-Muller G, Galván-de los Santos A M, Camacho-Ortiz A：Application of the ATLAS score for evaluating the severity of *Clostridium difficile* infection in teaching hospitals in Mexico. Braz J Infect Dis 2015；19：399-402
15) Velazquez-Gomez I, Rocha-Rodriguez R, Toro D H, Gutierrez-Nuñez J J, Gonzalez G, Saavedra S：A severity score index for *Clostridium difficile* infection. Infect Dis Clin Pract 2008；16：376-8
16) Figh M L, Zoog E S L, Moore R A, Dart B W 4th, Heath G, Butler R M, 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 2017；83：1347-51
17) van Beurden Y H, Hensgens M P M, Dekkers O M, Le Cessie S, Mulder C J J, Vandenbroucke-Grauls C M J E：External validation of three prediction tools for patients at risk of a complicated course of *Clostridium difficile* infection：disappointing in an outbreak setting. Infect Control Hosp Epidemiol 2017；38：897-905
18) McEllistrem M C, Carman R J, Gerding D N, Genheimer C W, Zheng L：A Hospital Outbreak of *Clostridium difficile* Disease Associated with Isolates Carrying Binary Toxin Genes. Clin Infect Dis 2005；40：265-72
19) Belmares J, Gerding D N, Parada J P, Miskevics S, Weaver F, Johnson S：Outcome of metronidazole therapy for *Clostridium difficile* disease and correlation with a scoring system. J Infect 2007；55：495-501
20) Gujja D, Friedenberg F K：Predictors of serious complications due to *Clostridium difficile* infection. Aliment Pharmacol Ther 2009；29：635-42
21) Lungulescu O A, Cao W, Gatskevich E, Tlhabano L, Stratidis J G：CSI：a severity index for *Clostridium difficile* infection at the time of admission. J Hosp Infect 2011；79：151-4
22) Na X, Martin A J, Sethi S, Kyne L, Garey K W, Flores S W, et al：A multi-center prospective derivation and validation of a clinical prediction tool for severe *Clostridium difficile* infection. PLoS One 2015；10：e0123405
23) Jardin C G, Palmer H R, Shah D N, Le F, Beyda N D, Jiang Z, et al：Assessment of treatment patterns and patient outcomes before vs after implementation of a severity-based *Clostridium difficile* infection treatment policy. J Hosp Infect 2013；85：28-32
24) Welfare M R, Lalayiannis L C, Martin K E, Corbett S, Marshall B, Sarma J B：Co-morbidities as predictors of mortality in *Clostridium difficile* infection and derivation of the ARC predictive score. J Hosp Infect 2011；79：359-63
25) Kassam Z, Cribb Fabersunne C, Smith M B, Alm E J, Kaplan G G, et al：*Clostridium difficile* associated risk of death score（CARDS）：a novel severity score to predict mortality among hospitalized patients with *C. difficile* infection. Aliment Pharmacol Ther 2016；43：725-33
26) Toro D H, Amaral-Mojica K M, Rocha-Rodriguez R, Gutierrez-Nuñez J：An innovative severity score index for *Clostridium difficile* infection：a prospective study. Infect Dis Clin Pract 2011；19：336-9
27) Kulaylat A S, Buonomo E L, Scully K W, Hollenbeak C S, Cook H, Petri W A Jr, et al：Development and Validation of a Prediction Model for Mortality and Adverse Outcomes Among Patients With Peripheral Eosinopenia on Admission for *Clostridium difficile* Infection. JAMA Surg 2018；153：1127-33
28) Perry D A, Shirley D, Micic D, Patel C P, Putler R, Menon A, et al：External Validation and Comparison of

Clostridioides difficile Severity Scoring Systems. Clin Infect Dis 2021；ciab737
29）Yamada Y, Miyazaki M, Kushima H, Komiya Y, Matsuo K, Uchiyama M, et al：Association between disease severity according to "MN criteria" and 30-day mortality in patients with *Clostridioides difficile* infection. J Infect Chemother 2022；28：757-61
30）Zhang V R Y, Woo A S J, Scaduto C, Cruz M T K, Tan Y Y, Du H, et al：Systematic review on the definition and predictors of severe *Clostridioides difficile* infection. J Gastroenterol Hepatol 2021；36：89-104

難治例の定義

Executive summary

本ガイドラインでは以下のいずれかに該当する場合を難治例として定義する．

1. CDI に対する初回治療以降，2 回以上の再発例
2. バンコマイシン内服治療，フィダキソマイシン内服治療にもかかわらず，治療終了時までの下痢の改善を認めない例，もしくはショック，腸閉塞，巨大結腸症，腸穿孔を認め，CDI が原因と考えられる例

Literature review

CDI において，難治例に対する明確なコンセンサスは得られていない[1)~3)]．難治例とは，標準的な抗 *C. difficile* 薬治療を用いても，再発を繰り返し根治が難しい例，もしくは臨床症状の改善が得られない場合が挙げられる．標準的な抗 *C. difficile* 薬治療とは，わが国ではメトロニダゾール内服/点滴治療，バンコマイシン内服治療，新たにフィダキソマイシン内服治療が保険適用になっており，これら 3 剤による治療となる．

1. CDI に対する初回治療以降，2 回以上の再発例

CDI 治療後の再発例に対して治療を行った場合，初回 CDI と比較して再燃しやすい[4)~6)]．再発回数は再発性 CDI 発症のリスク因子となり[5)7)]．再発因子の中でも，65 歳以上であることは，2 回以上の再発性 CDI を発症しやすいことが示されている[4)]．Fekety らは過去 2 回以上の再発歴がある場合，有意に再発しやすくなり（OR 3.87；95% CI 1.12～13. 34；p＝0.03），再発率は 5 割を超えることを報告している．

メトロニダゾール内服治療とバンコマイシン内服治療の比較において再発率に差はない一方で[8)]，フィダキソマイシン内服治療は有意に再発率が低いことが示されており[9)10)]，再発例に対しても 2 回目の再発率が，バンコマイシン内服治療群と比較し有意に少なかったこと（20% vs 36%，p＝0.045）が報告されている[4)]．また，過去の観察研究において，バンコマイシンパルス内服療法，バンコマイシン漸減療法は，CDI の再発予防に有用であることが報告されており[7)11)]，再発を繰り返す場合において一般的に実施されている[12)]．ベズロトクスマブ（抗トキシン B ヒトモノクローナル抗体）[13)]は高い再発予防効果があり，わが国では，2 回以上の再発を繰り返す CDI の場合などに保険適応となっている．

以上の点をふまえ，CDI に対する初回治療以降，2 回以上の再発例は，標準的な用法・用量による抗 *C. difficile* 治療薬の治療での治癒が困難と考えられ，難治例として定義した．

2. バンコマイシン内服治療，フィダキソマイシン内服治療にもかかわらず，治療終了時までの下痢の改善を認めない例，もしくはショック，巨大結腸症，腸穿孔を認め，CDI が原因と考えられる例

バンコマイシン内服治療とフィダキソマイシン内服治療による比較では，治療反応性は同等である[9)10)]．一方で，メトロニダゾール内服治療は重症と判断された場合の CDI において，他の抗 *C. difficile* 薬と比較し死亡率が高いことが報告されている[8)14)]．メトロニダゾール内服治療での臨床症状の改善が得られない場合，バンコマイシン内服治療への変更が一般的に行われている[15)]．抗 *C. difficile* 薬による CDI の治療効果は，主に下痢回数[9)10)16)17)]，およびその他の CDI に伴う症状・所見の変化[18)19)]により判断される．バンコマイシン内服治療，フィダキソマイシン内服治療の症状改善までの中央値は約 3 日程度であり[9)20)]，バンコマイシン内服治療では，治療開始 6 日目までに治療反応性が認められることが報告されている[16)21)]．

バンコマイシン内服治療における過去の無作為比較試験では，81～98%で治療反応性が得られたことが報告されており[9)10)16)17)19)22)23)]，フィダキソマイシンにおける過去の無作為二重盲検比較試験では 88～92%で治療奏効性が得られたことが報告されている[9)10)]．治療抵抗性の因子として，Bauer らは 2 つの無作為二重盲検比較試験より，白血球 15,000/μL 以上，および血清クレアチニン値上昇（1.5 mg/mL 以上）を示している[24)]．ただし，これらのバンコマイシン内服治療，フィダキソマイシン内服治療に対する治療効果を検証した臨床研究では，巨大結腸症，腸閉塞，ショックなどの重篤な病態は除外されている．

バンコマイシン内服治療，フィダキソマイシン内服治療に治療抵抗性の場合において，免疫グロブリン投与[25)]，バンコマイシン高用量治療[26)]，糞便移植[27)]は明確な治療効果が示されていない．低アルブミン血症（2.5 g/dL 未満），90 回/分を超える心拍数，平均動脈血圧 60 mmHg 未満，白血球 15,000/μL 以上，およびベースラインより 1.5 倍以上の血清クレアチニン値上昇，体温 38℃以上のうち，3 つ以上を満たす重篤な場合では，バンコマイシン高用量治療およびメトロニダゾール点滴治療により予後の改善が示されているが[28)]，治療 10 日目での治療奏効率はバンコマ

イシン内服治療群で61%，バンコマイシン内服治療およびメトロニダゾール点滴治療群で57%であったと報告されている．Sailhamer らは，後ろ向き観察研究において，CDI により集中治療を要する場合，もしくは CDI により結腸切除を要する場合，死亡率は 35%（69/199）であり，結腸手術が予後改善因子であったと報告しており[29]，システマティックレビューにおいても，重篤な場合において結腸手術の有効性が示されている[30]．ただし，外科手術の治療効果については，いずれも後ろ向き観察研究から得られた結果であり，今後の検証が必要である．

以上により，バンコマイシン内服治療，フィダキソマイシン内服治療にもかかわらず，治療終了時までの下痢の改善を認めない例，もしくはショック，腸閉塞，巨大結腸症，腸穿孔を認め，CDI が原因と考えられる例を難治例として定義した．

文献

1）Debast S B, Bauer M P, Kuijper E J：European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases：European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases：update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2014；20：1-26

2）McDonald L C, Gerding D N, Johnson S, Bakken J S, Carroll K C, Coffin S E, 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 2018；66：e1-48

3）Surawicz C M, Brandt L J, Binion D G, Ananthakrishnan A N, Curry S R, Gilligan P H, et al：Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013；108：478-98

4）Cornely O A, Miller M A, Louie T J, Crook D W, Gorbach S L：Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection：fidaxomicin versus vancomycin. Clin Infect Dis 2012；55（Suppl 2）：S154-61

5）Fekety R, McFarland L V, Surawicz C M, Greenberg R N, Elmer G W, Mulligan M E：Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea：characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. Clin Infect Dis 1997；24：324-33

6）Lübbert C, Zimmermann L, Borchert J, Horner B, Mutters R, Rodloff A C：Epidemiology and Recurrence Rates of *Clostridium difficile* Infections in Germany：A Secondary Data Analysis. Infect Dis Ther 2016；5：545-54

7）McFarland L V, Elmer G W, Surawicz C M：Breaking the cycle：treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol 2002；97：1769-75

8）Li R, Lu L, Lin Y, Wang M, Liu X：Efficacy and Safety of Metronidazole Monotherapy versus Vancomycin Monotherapy or Combination Therapy in Patients with *Clostridium difficile* Infection：A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2015；10：e0137252

9）Louie T J, Miller M A, Mullane K M, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al：Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2011；364：422-31

10）Cornely O A, Crook D W, Esposito R, Poirier A, Somero M S, Weiss K, et al：Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA：a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2012；12：281-9

11）Majors D, Ellis P：Risk Factors for Recurrent *Clostridium difficile* Infections and Strategies to Decrease Readmissions in a Community Hospital. Hosp Pharm 2015；50：1003-10

12）Pépin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I：Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2006；42：758-64

13）Wilcox M H, Gerding D N, Poxton I R, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al：Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2017；376：305-17

14）Stevens V W, Nelson R E, Schwab-Daugherty E M, Khader K, Jones M M, Brown K A, et al：Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With *Clostridium difficile* Infection. JAMA Intern Med 2017；177：546-53

15）Pépin J, Alary M E, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, et al：Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2005；40：1591-7

16）Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl A M, Graninger W：Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1996；22：813-8
17）Zar F A, Bakkanagari S R, Moorthi K M, Davis M B：A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007；45：302-7
18）Fehér C, Múñez Rubio E, Merino Amador P, Delgado-Iribarren Garcia-Campero A, Salavert M, Merino E, et al：The efficacy of fidaxomicin in the treatment of *Clostridium difficile* infection in a real-world clinical setting：a Spanish multi-centre retrospective cohort. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017；36：295-303
19）Johnson S, Louie T J, Gerding D N, Cornely O A, Chasan-Taber S, Fitts D, et al：Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection：results from two multinational, randomized, controlled trials. Clin Infect Dis 2014；59：345-54
20）Guery B, Menichetti F, Anttila V J, Adomakoh N, Aguado J M, Bisnauthsing K, et al：Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older（EXTEND）：a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. Lancet Infect Dis 2018；18：296-307
21）Al-Nassir W N, Sethi A K, Nerandzic M M, Bobulsky G S, Jump R L, Donskey C J：Comparison of clinical and microbiological response to treatment of *Clostridium difficile*-associated disease with metronidazole and vancomycin. Clin Infect Dis 2008；47：56-62
22）Daley P, Louie T, Lutz J E, Khanna S, Stoutenburgh U, Jin M, et al：Surotomycin versus vancomycin in adults with *Clostridium difficile* infection：primary clinical outcomes from the second pivotal, randomized, double-blind, Phase 3 trial. J Antimicrob Chemother 2017；72：3462-70
23）Boix V, Fedorak R N, Mullane K M, Pesant Y, Stoutenburgh U, Jin M, et al：Primary Outcomes From a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Trial of Surotomycin in Subjects With *Clostridium difficile* Infection. Open Forum Infect Dis 2017；4：ofw275
24）Bauer M P, Hensgens M P, Miller M A, Gerding D N, Wilcox M H, Dale A P, et al：Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of *Clostridium difficile* infection if measured on day of diagnosis. Clin Infect Dis 2012；55（Suppl 2）：S149-53
25）Abougergi M S, Broor A, Cui W, Jaar B G：Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe *Clostridium difficile* colitis：an observational study and review of the literature. J Hosp Med 2010；5：E1-9
26）Fekety R, Silva J, Kauffman C, Buggy B, Deery H G：Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin：comparison of two dosage regimens. Am J Med 1989；86：15-9
27）Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al：European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut 2017；66：569-80
28）Rokas K E, Johnson J W, Beardsley J R, Ohl C A, Luther V P, Williamson J C：The Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin is Associated With Improved Mortality in Critically Ill Patients With *Clostridium difficile* Infection. Clin Infect Dis 2015；61：934-41
29）Greenstein A J, Byrn J C, Zhang L P, Swedish K A, Jahn A E, Divino C M：Risk factors for the development of fulminant *Clostridium difficile* colitis. Surgery 2008；143：623-9
30）Stewart D B, Hollenbeak C S, Wilson M Z：Is colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis life saving? A systematic review. Colorectal Dis 2013；15：798-804

CDI の治療（メトロニダゾール・バンコマイシン・フィダキソマイシン）

Executive Summary

表 1.　初発（非重症，重症），再発時におけるメトロニダゾール，バンコマイシン，フィダキソマイシンの推奨

		推奨	推奨の強さ（確実性）
初発	非重症と判断した場合	・メトロニダゾールを 1 回 500 mg 1 日 3 回 10 日間経口投与または点滴静注する。	実施することを強く推奨する（A）。
		メトロニダゾールに対するアレルギーや副作用によりメトロニダゾールが使用できない，または妊婦や授乳婦の場合 ・バンコマイシンを 1 回 125 mg 1 日 4 回 10 日間経口投与する。 再発リスクを有する場合または上記の場合 ・フィダキソマイシンを 1 回 200 mg 1 日 2 回 10 日間経口投与する。	実施することを強く推奨する（A）。
	重症と判断した場合	・バンコマイシンを 1 回 125 mg 1 日 4 回 10 日間経口投与する。 再発リスクを有する場合 ・フィダキソマイシンを 1 回 200 mg 1 日 2 回 10 日間経口投与する。	実施することを強く推奨する（A）。
		・バンコマイシン，フィダキソマイシンに対するアレルギーや副作用により両者が使用できない場合は，メトロニダゾールを 1 回 500 mg 1 日 3 回 10 日間経口投与または点滴静注する。	実施することを弱く推奨する（B）。
		ショック，低血圧，中毒性巨大結腸症，麻痺性イレウスの場合は，バンコマイシンを 1 回 500 mg 1 日 4 回 10 日間経口または経鼻胃管投与，もしくは 1 回 500 mg/100 mL 生理食塩液を 1 日 4 回 10 日間経腸投与する。メトロニダゾール点滴静注の併用を考慮する。	実施することを弱く推奨する（C）。
再発	—	・フィダキソマイシンを 1 回 200 mg 1 日 2 回 10 日間経口投与する。 ・バンコマイシンを 1 回 125 mg 1 日 4 回 10 ～ 14 日間経口投与する。	実施することを弱く推奨する（B）。
		・ショック，低血圧，中毒性巨大結腸症，麻痺性イレウスの場合は，バンコマイシンを 1 回 500 mg 1 日 4 回 10 ～ 14 日間経口または経鼻胃管投与，もしくは 1 回 500 mg/100 mL 生理食塩液を 1 日 4 回 10 ～ 14 日間経腸投与する。メトロニダゾール点滴静注の併用を考慮する。	実施することを弱く推奨する（C）。
		・再発が何度も続く場合，バンコマイシンのパルス・漸減療法を考慮する。	実施することを弱く推奨する（C）。

Literature Review

a.　非重症，重症時の薬物療法

非重症，重症時に推奨する薬物療法を決定するために，2018 年に本委員会では CDI に対するバンコマイシンとメトロニダゾールの有用性について，RCT（ランダム化比較試験）をもとにメタアナリシスを実施した[1]．その結果，メトロニダゾールに対するバンコマイシンの治療成功率はリスク比（RR）1.08，95% CI 0.99～1.17，再発率は RR 0.86，95% CI 0.62～1.18，副作用発現率は RR 0.66，95% CI 0.2～1.77 であった．次に，非重症群と重症群に分けサブグループ解析を行った．非重症群は RR 1.09，95% CI 1.00～1.19，重症群における治療成功率は RR 1.19，95% CI 1.02～1.39 であった．すなわち，全症例ならびに非重症群の治療成功率において両群間に有意な差は認められなかったが，重症群ではバンコマイシンのほうがメトロニダゾールに比べて治療成功率が有意に高いことが示された．メトロニダゾールは上部消化管から速やかに吸収され[2]，その一部が大腸に移行するため，消化管から吸収されないバンコマイシンと比べると糞中濃度はかなり低くなることが示されている[3]．そのため，バンコマイシンよりも治療効果が低くなった可能性が考えられた．

2018 年のメタアナリシス以降，バンコマイシンとメトロニダゾールの RCT は実施されていない．また，フィダキソマイシンとメトロニダゾールの RCT はなく，両群間におけるメタアナリシスは実施できなかった．

今回，本委員会では CDI に対するバンコマイシンとフィダキソマイシンの有用性について RCT をもとにメタアナリシスを実施した[4]．その結果，バンコマイシンに対するフィダキソマイシンの治癒維持率は RR 1.18，95% CI 1.09～1.26 であった．次に，初発群と再発群，非重症群と重症群に分けサブグループ解析を行った．初発群は RR 1.19，95% CI 1.09～1.29，再発群は RR 1.21，95% CI 0.98～1.49 であった．非重症群は RR 1.18，95% CI 1.07～1.29，重症群は RR 1.23，95% CI 0.93～1.64 であった．つまり，全症例ならびに初発群，非重症においてフィダキソマイ

シンのほうがバンコマイシンに比べて治癒維持率が有意に高いことが示された．この理由として，治療成功率は両群間で有意な差はないものの，再発率は全症例（RR 0.59；95% CI 0.47～0.75），初発群（RR 0.54；95% CI 0.40～0.73），非重症群（RR 0.61；95% CI 0.45～0.84），重症群（RR　0.41；95% CI 0.23～0.72）においてフィダキソマイシンのほうがバンコマイシンに比べて有意に低い結果であったことが挙げられる．フィダキソマイシンはバンコマイシンと比べて post-antibiotic effect を有し効果持続時間が長く[5]，抗菌スペクトルが狭く腸内細菌叢の変動が小さい[6)～10)]．加えて，*C. difficile* の芽胞形成および発芽後の生育を抑制することが報告されている[11)～13)]．このような理由によりフィダキソマイシンの再発率が低くなった可能性が考えられた．

2018 年に発行したガイドラインでは海外のガイドライン[14)～16)]と異なり，非重症例においてメトロニダゾールを推奨した．最近，国内において，後方視的に非重症例におけるバンコマイシンとメトロニダゾールの治療成功率，再発率が比較された．Misawa らは，バンコマイシンとメトロニダゾールの治療成功率はそれぞれ 75.0%，77.8%であり，再発率はそれぞれ 16.7%，6.1%と報告した[17]．さらに，泉澤らは，治療成功率はそれぞれ 97.2%，88.9%であり，再発率はそれぞれ 17.1%，10.0%と報告した[18]．両報告において治療成功率，再発率に有意な差はなく，ガイドラインの妥当性が示された．

メトロニダゾールの利点として薬価が安い点が挙げられる．前向き観察研究により経口メトロニダゾールまたは経口バンコマイシンが投与された両者において，バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）の発現率は同等であったことが報告されているが[19]，バンコマイシンの使用量増加は VRE の発現が増加する可能性がある[14]．したがって，前回同様，今回のガイドラインでも，非重症と判断された場合はメトロニダゾールを第一選択薬として推奨した．なお，メトロニダゾールが経口投与不可の場合は経静脈投与を考慮する．また，重症と判断された場合はバンコマイシンを第一選択薬として推奨した．加えて，メタアナリシスによりフィダキソマイシンは初発群，非重症群においてバンコマイシンより有意に治癒維持率が高く，再発率が低いことが示された[4]．そこで，今回新たに初発の非重症例において再発リスクを有する場合はフィダキソマイシンを推奨した．さらに，重症群では治癒維持率に有意差はなく，再発率でフィダキソマイシンのほうがバンコマイシンより有意に低かったので[4]，重症例においてフィダキソマイシンをバンコマイシンと同様，第一選択薬として推奨し，再発リスクを有する場合はフィダキソマイシンを推奨した．

有害事象発現率についてもメタアナリシスを実施した．その結果，バンコマイシンとフィダキソマイシンの間に有意な差は示されなかった[4]．フィダキソマイシンは通常消化管からは吸収されず，エステラーゼにより加水分解され，未変化体もしくは代謝物として糞中に排泄される．主代謝物の OP-1118 はフィダキソマイシンよりは弱いものの抗菌活性を示す．消化管からフィダキソマイシンが吸収された場合，生体内のエステラーゼで加水分解されるため，蓄積はないと考えられるが，その際の OP-1118 の体内動態に関しては不明である．臨床研究において肝・腎障害患者におけるフィダキソマイシンの安全性は確認されている[20]．

b．メトロニダゾールの神経毒性

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構（PMDA）によるメトロニダゾール錠の審査報告書には，重篤な中枢・末梢神経障害の副作用（中枢神経障害 10 例，末梢神経障害 5 例）は投与期間が 10 日を超える症例のみに認められており，さらに，使用実態調査において投与量が 1,500 mg/日未満の患者と比較して，1,500 mg/日以上の患者で副作用発現率が高い傾向があることから，投与期間が 10 日を超える場合や 1,500 mg/日以上の高用量投与時には，副作用の発現に対する注意喚起が必要であると記載されている．犬における基礎検討においても，メトロニダゾールの毒性は高用量または長期投与により発現することが示されている[21]．実際，わが国における 34 例の報告では脳症発現までの平均投与期間は 61.3 日（2～210 日），総投与量は 95.9 g（3.0～367.5 g）であり[22]，さらに，海外の報告ではメトロニダゾールの総投与量 25～1,080 g[23]，21～135 g[24]において神経障害が発現している．したがって，メトロニダゾールは高用量，長期投与により副作用が発現しやすくなるため，非重症の初発例にのみ推奨した．一方で，メトロニダゾールにより中枢神経毒性が発現した 64 例の平均投与日数は 54 日，平均 1 日投与量は 719 mg（250～2,000 mg），平均総投与量は 93.4 g（0.25～1,095 g）であり，投与量ならびに投与期間はさまざまであり，これらが副作用発現と関連しない可能性も報告されている[25]．その原因の一つとして，肝・腎疾患時の血中濃度上昇が考えられる．メトロニダゾールは主に肝臓で水酸化，酸化，グルクロン酸抱合により代謝される．そして，その代謝物は主に腎臓から排泄される．

Child-Pugh 分類 C の患者に 1 回 500 mg 1 日 3 回 14 日間投与し（初発），その 3 週間後に再発し，同じ用法・用量で 14 日間投与した際に脳症が発現した報告がある[26]．さらに，肝硬変の患者にメトロニダゾールを 1,500 mg/日で投与開始後，19 日目に神経毒性が発現した報告もある[27]．メトロニダゾールの area under the curve（AUC）は，Child-Pugh 分類 A および B の患者で健康成人の約 1.5 倍，Child-Pugh　C の患者では約 2 倍に増大することが報告

されている[28]．実際，総投与量 60 g，投与日数 55 日を超え，神経毒性が発現した Child-Pugh 分類 C の患者で，血中濃度が 35.1μ g/mL と高値であったことが示されている[29]．重度肝障害患者では，血中濃度が上昇するので副作用発現に十分注意する必要がある．一方で，重度腎障害患者でも脳症の発現が報告されている[30]．メトロニダゾールは腎機能低下により AUC は変化しないが，その主代謝物であるヒドロキシメトロニダゾール（活性代謝物）および酸代謝物は，腎機能の低下に伴い，AUC が増大する[31]．メトロニダゾールの代謝物が神経毒性を有する可能性が報告されており[32]，重度腎障害患者でも副作用発現に十分注意する必要がある．メトロニダゾールは重度肝障害および腎障害時の患者には，減量もしくは投与間隔を空けるなど慎重に投与すべきである．

c．バンコマイシンの通常投与量

バンコマイシンの投与量を検討した報告によると，1 回 125 mg 1 日 4 回投与群と 1 回 500 mg 1 日 4 回投与群では有効性に差がないことが示されている[33]．さらに，Lam ら[34]は重症 CDI の患者に対して，バンコマイシンの投与量が≦500 mg/日群と＞500 mg/日群に分け，治癒率はそれぞれ 64％と 60％（$P=0.76$），再発率は 12％と 2％（$P=0.09$）であったことを報告している．したがって，ルーチンに 1 回 125 mg を超えた投与量は推奨しない．わが国における *C. difficile* に対するバンコマイシンの MIC_{90} は 0.5μg/mL であり[35)36]，バンコマイシン 1 回 125 mg 1 日 4 回経口投与時の糞中濃度は，この MIC_{90} の約 30～10,000 倍になり[37)～39]，必要十分量投与されていると考えられる．

d．バンコマイシンの高用量投与と経腸投与

バンコマイシンの 1 回 500 mg 1 日 4 回投与を推奨する質の高いエビデンスはないが，多くのガイドラインで[40)～45]，ショック，低血圧，中毒性巨大結腸症，麻痺性イレウスの患者には 1 回 500 mg 1 日 4 回投与が推奨され，経験的にも実施されてきた．しかし，バンコマイシンを高用量で投与しても無効であったり再発が繰り返されたりする場合は，*C. difficile* に対するバンコマイシン耐性の可能性を考え，他剤の使用を考慮する．経口投与ができない患者においては，経腸投与が行われ，後方視的研究において，Kim ら[46]は，重症患者にバンコマイシンを経腸投与し，47 例中 33 例（70％）で有効であったことを示し，Akamine ら[47]（26 例），Saffouri ら[48]（17 例），Apisarnthanarak ら[49]（9 例），Olson ら[50]（8 例），Shetler ら[51]（8 例），Malamood ら[52]（24 例）も経腸投与の有用性を報告している．多くの論文[47)～50]で，1 回 500 mg 1 日 4 回で経腸投与されていたが，1 回 250～1,000 mg 1 日 2～4 回の投与法もあり，用法・用量について一定の見解は得られていない．一方，フィダキソマイシンの経腸投与に関する報告はない．

Gonzales ら[38]は，バンコマイシンを経口投与した場合，糞中濃度は 1 回 125 mg 投与に比べて 500 mg 投与で高値を示し，1 日の排便回数が 3 回以下の患者より 4 回以上の患者で糞中濃度が低下することを示している．下痢の回数が多い患者では，糞中濃度が低くなる可能性があり，治療効果が得られない場合は，増量を考慮する必要がある．

腎障害患者で，腸管上皮細胞が障害を受けている患者に，1 回 500 mg 1 日 4 回投与した場合，血中トラフ濃度が 30μg/mL 以上に到達していることが報告されている[53]．さらに，Pettit ら[54]はバンコマイシン血中濃度上昇のリスク因子として，500 mg/日を超える投与量，腸管病変，腎機能障害などを挙げており，腸管病変，腎機能障害のある患者に高用量投与する場合で，バンコマイシンの副作用が疑われれば血中濃度の確認を考慮する．

e．メトロニダゾールとバンコマイシンの併用療法

Bass ら[55]は重症患者において経口バンコマイシンと併用療法の有効率はそれぞれ 57％，65％であり，有意差（$P=0.49$）がなかったことを報告している．一方，Rokas ら[56]は重症患者において経口バンコマイシンと併用療法の致死率はそれぞれ 36％，16％であり，有意な差（$P=0.03$）が認められたことを報告している．両報告とも後方視的研究であり，単剤療法と併用療法の有効率に関する RCT はない．今後，さらなる検討が必要である．現状，バンコマイシンにより効果がない重症 CDI の治療法は限られており，併用療法は選択肢の一つと考えられる．一方，フィダキソマイシンの併用療法に関する報告はない．

f．バンコマイシンのパルス・漸減療法

表 2 にバンコマイシンのパルス・漸減療法の具体的な方法を 2 つ示す．Tedesco ら[57]は，数回の再発例（22 例）に対して，パルス・漸減療法を行うことにより，その後，再発がなかったことを報告している．McFarland ら[58]は，観察研究により，バンコマイシンのパルス・漸減療法で，有意にその後の再発率が低下することを示している．しかし，フィダキソマイシンなど他の薬物と比較した試験，ならびに安全性のデータはない．また，バンコマイシンの使用量増加は VRE の発現が増加するリスク因子と考えられている[14)59]．その他の治療法が上手くいかなかった時の代替療法の一つと考えられる．

表 2.　パルス・漸減療法

	投与法
①[40]	1 回 125 mg 1 日 4 回 10 ～ 14 日間　→　1 回 125 mg 1 日 2 回 1 週間 →　1 回 125 mg 1 日 1 回 1 週間　→　1 回 125 mg 2 ～ 3 日に 1 回 2 ～ 8 週間
②[45]	1 回 125 mg 1 日 4 回 1 週間　→　1 回 125 mg 1 日 3 回 1 週間 →　1 回 125 mg 1 日 2 回 1 週間　→　1 回 125 mg 1 日 1 回 1 週間 →　1 回 125 mg 2 日に 1 回 1 週間　→　1 回 125 mg 3 日に 1 回 1 週間

文献

1）Igarashi Y, Tashiro S, Enoki Y, Taguchi K, Matsumoto K, Ohge H, et al：Oral vancomycin versus metronidazole for the treatment of *Clostridioides difficile* infection：meta-analysis of randomized control trials. J Infect Chemother 2018；24：907-14

2）Kelly C P, Pothoulakis C, LaMont J T：*Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 1994；330：257-62

3）Carlson T J, Gonzales-Luna A J, Garey K W：Fulminant *Clostridioides difficile* Infection：A Review of Treatment Options for a Life-Threatening Infection. Semin Respir Crit Care Med 2022；43：28-38

4）Tashiro S, Mihara T, Sasaki M, Shimamura C, Shimamura R, Suzuki S, et al：Oral fidaxomicin versus vancomycin for the treatment of *Clostridioides difficile* infection：A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect Chemother 2022；28：1536-45

5）Babakhani F, Gomez A, Robert N, Sears P：Postantibiotic effect of fidaxomicin and its major metabolite, OP-1118, against *Clostridium difficile*. Antimicrob Agents Chemother 2011；55：4427-9

6）Tannock G W, Munro K, Taylor C, Lawley B, Young W, Byrne B, et al：A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin（OPT-80），causes less alteration to the bowel microbiota of *Clostridium difficile*-infected patients than does vancomycin. Microbiology（Reading）2010；156：3354-9

7）Chilton C H, Crowther G S, Freeman J, Todhunter S L, Nicholson S, Longshaw C M, et al：Successful treatment of simulated *Clostridium difficile* infection in a human gut model by fidaxomicin first line and after vancomycin or metronidazole failure. J Antimicrob Chemother 2014；69：451-62

8）Louie T J, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M, et al：Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection（CDI）and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. Clin Infect Dis 2012；55（Suppl 2）：S132-42

9）Zhanel G G, Walkty A J, Karlowsky J A：Fidaxomicin：A novel agent for the treatment of *Clostridium difficile* infection. Can J Infect Dis Med Microbiol 2015；26：305-12

10）Tomas M E, Mana T S C, Wilson B M, Nerandzic M M, Joussef-Piña S, Quiñones-Mateu M E, et al：Tapering courses of oral vancomycin induce persistent disruption of the microbiota that provide colonization resistance to *Clostridium difficile* and vancomycin-resistant Enterococci in mice. Antimicrob Agents Chemother 2018；62：e02237-17

11）Housman S T, Thabit A K, Kuti J L, Quintiliani R, Nicolau D P：Assessment of *Clostridium difficile* burden in patients over time with first episode infection following fidaxomicin or vancomycin. Infect Control Hosp Epidemiol 2016；37：215-8

12）Chilton C H, Crowther G S, Ashwin H, Longshaw C M, Wilcox M H：Association of fidaxomicin with *C. difficile* spores：effects of persistence on subsequent spore recovery, outgrowth and toxin production. PLoS One 2016；11：e0161200

13）Ajami N J, Cope J L, Wong M C, Petrosino J F, Chesnel L：Impact of oral fidaxomicin administration on the intestinal microbiota and susceptibility to *Clostridium difficile* colonization in mice. Antimicrob Agents Chemother 2018；62：e02112-17

14）van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang E H, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al：European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases：2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Microbiol Infect 2021；27（Suppl 2）：S1-21

15）Johnson S, Lavergne V, Skinner A M, Gonzales-Luna A J, Garey K W, Kelly C P, et al：Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America（IDSA）and Society for Healthcare Epidemiology of America（SHEA）：2021 focused update guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Infect Dis 2021；73：e1029-44
16）Kelly C R, Fischer M, Allegretti J R, LaPlante K, Stewart D B, Limketkai B N, et al：ACG clinical guidelines：Prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. Am J Gastroenterol 2021；116：1124-47
17）Misawa K, Iketani O, Enoki Y, Taguchi K, Uno S, Uwamino Y, et al：Retrospective study of the efficacy and safety of metronidazole and vancomycin for *Clostridioides difficile* infection. J Infect Chemother 2021；27：1407-12
18）泉澤友宏，金子知由，永野裕子，佐藤萌子，宮本佳子，菅野みゆき：*Clostridioides difficile* 感染症における metronidazole の有効性の検証．日化療会誌 2022；70：210-6
19）Al-Nassir W N, Sethi A K, Li Y, Pultz M J, Riggs M M, Donskey C J：Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. Antimicrob Agents Chemother 2008；52：2403-6
20）Vehreschild M J G T, Taori S, Goldenberg S D, Thalhammer F, Bouza E, van Oene J, et al：Fidaxomicin for the treatment of *Clostridium difficile* infection（CDI）in at-risk patients with inflammatory bowel disease, fulminant CDI, renal impairment or hepatic impairment：a retrospective study of routine clinical use（ANEMONE）. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018；37：2097-106
21）Evans J, Levesque D, Knowles K, Longshore R, Plummer S：Diazepam as a treatment for metronidazole toxicosis in dogs：a retrospective study of 21 cases. J Vet Intern Med 2003；17：304-10
22）加藤英明，宗佐博子，森　雅亮，金子　猛：メトロニダゾール誘発性脳症 2 例の症例報告および国内 32 例の文献的考察．感染症誌 2015；89：559-66
23）Patel K, Green-Hopkins I, Lu S, Tunkel A R：Cerebellar ataxia following prolonged use of metronidazole：case report and literature review. Int J Infect Dis 2008；12：e111-4
24）Bahn Y, Kim E, Park C, Park H C：Metronidazole induced encephalopathy in a patient with brain abscess. J Korean Neurosurg Soc 2010；48：301-4
25）Kuriyama A, Jackson J L, Doi A, Kamiya T：Metronidazole-induced central nervous system toxicity：a systematic review. Clin Neuropharmacol 2011；34：241-7
26）Knorr J P, Javed I, Sahni N, Cankurtaran C Z, Ortiz J A：Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with endstage liver disease. Case Reports Hepatol 2012；2012：209258
27）Yamamoto T, Abe K, Anjiki H, Ishii T, Kuyama Y：Metronidazole-induced neurotoxicity developed in liver cirrhosis. J Clin Med Res 2012；4：295-8
28）Muscará M N, Pedrazzoli J Jr, Miranda E L, Ferraz J G, Hofstätter E, Leite G, et al：Plasma hydroxy-metronidazole/metronidazole ratio in patients with liver disease and in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1995；40：477-80
29）Horlen C K, Seifert C F, Malouf C S：Toxic metronidazole-induced MRI changes. Ann Pharmacother 2000；34：1273-5
30）Arik N, Cengiz N, Bilge A：Metronidazole-induced encephalopathy in a uremic patient：a case report. Nephron 2001；89：108-9
31）Houghton G W, Dennis M J, Gabriel R：Pharmacokinetics of metronidazole in patients with varying degrees of renal failure. Br J Clin Pharmacol 1985；19：203-9
32）Bradley W G, Karlsson I J, Rassol C G：Metronidazole neuropathy. Br Med J 1977；2：610-1
33）Fekety R, Silva J, Kauffman C, Buggy B, Deery H G：Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin：comparison of two dosage regimens. Am J Med 1989；86：15-9
34）Lam S W, Bass S N, Neuner E A, Bauer S R：Effect of vancomycin dose on treatment outcomes in severe *Clostridium difficile* infection. Int J Antimicrob Agents 2013；42：553-8
35）Yamagishi Y, Nishiyama N, Koizumi Y, Matsukawa Y, Suematsu H, Hagihara M, et al：Antimicrobial activity

of fidaxomicin against *Clostridium difficile* clinical isolates in Aichi area in Japan. J Infect Chemother 2017；23：724-6

36）Yanagihara K, Akamatsu N, Matsuda J, Kaku N, Katsumata K, Kosai K：Susceptibility of *Clostridium* species isolated in Japan to fidaxomicin and its major metabolite OP-1118. J Infect Chemother 2018；24：492-5

37）Baird D R：Comparison of two oral formulations of vancomycin for treatment of diarrhoea associated with *Clostridium difficile*. J Antimicrob Chemother 1989；23：167-9

38）Gonzales M, Pepin J, Frost E H, Carrier J C, Sirard S, Fortier L C, et al：Faecal pharmacokinetics of orally administered vancomycin in patients with suspected *Clostridium difficile* infection. BMC Infect Dis 2010；10：363

39）Thabit A K, Nicolau D P：Impact of vancomycin faecal concentrations on clinical and microbiological outcomes in *Clostridium difficile* infection. Int J Antimicrob Agents 2015；46：205-8

40）McDonald L C, Gerding D N, Johnson S, Bakken J S, Carroll K C, Coffin S E, 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 2018；66：e1-48

41）Trubiano J A, Cheng A C, Korman T M, Roder C, Campbell A, May M L, 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 2016；46：479-93

42）Sartelli M, Malangoni M A, Abu-Zidan F M, Griffiths E A, Di Bella S, McFarland L V, et al：WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2015；10：38

43）Debast S B, Bauer M P, Kuijper E J；European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Socity of Clinical Microbiology and Infectious Diseases：update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2014；20（Suppl 2）：1-26

44）Surawicz C M, Brandt L J, Binion D G, Ananthakrishnan A N, Curry S R, Gilligan P H, et al：Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013；108：478-98；quiz 499

45）Wilcox M H：Updated guidance on the management and treatment of *Clostridium difficile* infection. Public Health England 2013
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/321891/Clostridium_difficile_management_and_treatment.pdf#search＝%27Public+Health+England+Updated+guidance+on+the+management+and +treatment%27

46）Kim P K, Huh H C, Cohen H W, Feinberg E J, Ahmad S, Coyle C, et al：Intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis. Surg Infect（Larchmt）2013；14：532-9

47）Akamine C M, Ing M B, Jackson C S, Loo L K：The efficacy of intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis：a case series. BMC Infect Dis 2016；16：316

48）Saffouri G, Khanna S, Estes L, Pardi D：Outcomes from rectal vancomycin therapy in patients with *Clostridium difficile* infection. Am J Gastroenterol 2014；109：924-5

49）Apisarnthanarak A, Khoury H, Reinus W R, Crippin J S, Mundy L M：Severe *Clostridium difficile* colitis：the role of intracolonic vancomycin? Am J Med 2002；112：328-9

50）Olson M M, Shanholtzer C J, Lee J T Jr, Gerding D N：Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991. Infect Control Hosp Epidemiol 1994；15：371-81

51）Shetler K, Nieuwenhuis R, Wren S M, Triadafilopoulos G：Decompressive colonoscopy with intracolonic vancomycin administration for the treatment of severe pseudomembranous colitis. Surg Endosc 2001；15：653-9

52）Malamood M, Nellis E, Ehrlich A C, Friedenberg F K：Vancomycin Enemas as Adjunctive Therapy for *Clostridium difficile* Infection. J Clin Med Res 2015；7：422-7

53）Yamazaki S, Suzuki T, Suzuki T, Takatsuka H, Ishikawa M, Hattori N, et al：An extremely high bioavailability of orally administered vancomycin in a patient with severe colitis and renal insufficiency. J Infect Chemother

2017；23：848-51

54）Pettit N N, DePestel D D, Fohl A L, Eyler R, Carver P L：Risk factors for systemic vancomycin exposure following administration of oral vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection. Pharmacotherapy 2015；35：119-26

55）Bass S N, Bauer S R, Neuner E A, Lam S W：Comparison of treatment outcomes with vancomycin alone versus combination therapy in severe *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 2013；85：22-7

56）Rokas K E, Johnson J W, Beardsley J R, Ohl C A, Luther V P, Williamson J C：The addition of intravenous metronidazole to oral vancomycin is associated with improved mortality in critically ill patients with *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2015；61：934-41

57）Tedesco F J, Gordon D, Fortson W C：Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Am J Gastroenterol 1985；80：867-8

58）McFarland L V, Elmer G W, Surawicz C M：Breaking the cycle：treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol 2002；97：1769-75

59）Tomas M E, Mana T S C, Wilson B M, Nerandzic M M, Joussef-Piña S, Quiñones-Mateu M E, et al：Tapering courses of oral vancomycin induce persistent disruption of the microbiota that provide colonization resistance to *Clostridium difficile* and vancomycin-resistant enterococci in mice. Antimicrob Agents Chemother 2018；62：e02237-17

CDI 患者に対する感染対策

Executive summary

CDI 患者および CDI が疑われる患者は可能な限り個室に隔離し，手指衛生の徹底，手袋とガウンまたはエプロンなどの個人防護具の装着による接触予防策をとる．個室隔離が困難な場合には CDI 患者同士をコホートする．患者の部屋に入室する際には，医療従事者のみならず訪問者にも個人防護具を着用させる．アウトブレイク時や *C. difficile* の感染率が増加している施設では，ケアなどで患者に接触した後には石鹸と流水による手洗いを行うとともに，訪問者への指導を行う．

Literature review

CDI の発生率は一人床より二人床において高く（7% vs 17%），*C. difficile* 培養陽性の同室者に曝露した後に感染リスクが増加する[1]．CDI ないし CDI が疑われる患者は可能な限り個室に収容することが広く推奨され，専用のトイレや手洗いなどの設備を備えた個室へ収容することが理想的であるとされている[2)~6)]．ICU 全室を手洗い設備を備えた個室へ改修した結果，CDI 発生率が 43%低下（95% CI 7%～65%）との報告もみられる[7]．CDI が疑われた患者 100 人を対象とした前向き研究では，20 名の患者が CDI と診断されるのに 2.07 日を要し，その間に患者と接触した医療従事者の手の 69%が *C. difficile* を獲得していた[8]．CDI が疑われる患者に対しても，陰性検査結果が得られるまでの間は隔離・接触予防策をとって対応することが望ましい．

一人床が限られている場合には，便失禁のある患者を優先的に個室へ収容する[9)10)]．個室隔離が不可能な場合には CDI 患者同士をコホートする[10]．各患者には個別の便器を使用させ[2]，指定されたスタッフが管理することが望まれる[5)6)]．コホートされた患者は，非コホート患者に比べて重度の CDI を発症し（オッズ比 1.95；95% CI 1.10～3.46；$P=0.022$），再発率が高い（オッズ比 3.94；95% CI 1.23～12.65；$P=0.021$）との報告 11）もあり，コホート隔離をする場合には徹底した患者動線の管理が必要である．

CDI 患者のケアをしている医療従事者の手指は *C. difficile* で汚染されていることが報告されており[1]，手指衛生を遵守することは最も重要な感染対策の一つである．芽胞形成状態の *C. difficile* はアルコールに対し非常に強い抵抗性を示す．アルコール含有製剤による手指衛生では *C. difficile* の除去効果は乏しく，石鹸と流水による手指衛生のほうがより効果的であるが[12]，アルコール含有製剤を用いた手指消毒が増えても CDI の増加に結びつかなかったとの報告もある[13]．手袋使用に関する集中的な教育プログラムを実施した結果，CDI の発生率は介入前の 7.7 症例/1,000 退院患者から介入後の 1.5 症例/1,000 退院患者へと明らかに低下した[14]との報告があり，手袋の適切な使用は重要な感染対策の一つである．

文献

1）McFarland L V, Mulligan M E, Kwok R Y, Stamm W E：Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 1989；320：204-10

2）Cohen S H, Gerding D N, Johnson S, Kelly C P, Loo V G, McDonald L C, et al：Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults：2010 update by the society for healthcare epidemiology of America（SHEA）and the infectious diseases society of America（IDSA）. Infect Control Hosp Epidemio 2010；31：431-55

3）Stuart R L, Marshall C, McLaws M L, Boardman C, Russo P L, Harrington G, et al：ASID/AICA position statement—infection control guidelines for patients with *Clostridium difficile* infection in healthcare settings. Healthc Infect 2011；16：33-9

4）Surawicz C M, Brandt L J, Binion D G, Ananthakrishnan A N, Curry S R, Gilligan P H, et al：Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013；108：478-98

5）Sartelli M, Malangoni M A, Abu-Zidan F M, Griffiths E A, Di Bella S, McFarland L V, et al：WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2015；10：38

6）Vonberg R P, Kuijper E J, Wilcox M H, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P, et al：Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2008；14（Suppl 5）：2-20

7）Teltsch D Y, Hanley J, Loo V, Goldberg P, Gursahaney A, Buckeridge D L：Infection acquisition following intensive care unit room privatization. Arch Intern Med 2011；171：32-8

8) Sunkesula V C, Kundrapu S, Jury L A, Deshpande A, Sethi A K, Donskey C J：Potential for transmission of spores by patients awaiting laboratory testing to confirm suspected *Clostridium difficile* Infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2013 34：306-8

9) Dubberke, E R, Carling P, Carrico R, Donskey C J, Loo V G, McDonald L C, et al：Strategies to Prevent *Clostridium difficile* Infections in acute care hospitals：2014 Update. Infect Control and Hosp Epidemiol 2014；35：628-45

10) McDonald L C, Gerding D N, Johnson S, Bakken J S, Carroll K C, Coffin S E, 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 2018；66：987-94

11) Islam J, Cheek E, Navani V, Rajkumar C, Cohen J, Llewelyn M J：Influence of cohorting patients with *Clostridium difficile* infection on risk of symptomatic recurrence. J Hosp Infect 2013；85：17-21

12) Oughton M T, Loo V G, Dendukuri N, Fenn S, Libman M D：Hand hygiene with soap and water is superior to alcohol rub and antiseptic wipes for removal of *Clostridium difficile*. Infect Control Hosp Epidemiol 2009；30：939-44

13) Boyce J M, Ligi C, Kohan C, Dumigan D, Havill N L：Lack of association between the increased incidence of *Clostridium difficile*-associated disease and the increasing use of alcohol-based hand rubs. Infect Control Hosp Epidemiol 2006；27：479-83

14) Johnson S, Gerding D N, Olson M M, Weiler M D, Hughes R A, Clabots C R, et al：Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. Am J Med 1990；88：137-40

CDI 患者に対する接触予防策の継続期間

Executive summary

CDI 患者に対し，下痢・泥状便（BSS 5 以上）が持続している間は接触予防策を継続する．可能であれば，下痢が治まってから少なくとも 48 時間は接触予防策を継続することが望ましい．

Literature review

CDI 患者に対する感染予防策では，少なくとも下痢が消退するまでの期間は標準予防策に接触予防策を追加して実施することが必要とされてきた[1)2)]．最近のガイドラインでは下痢が治まってから少なくとも 48 時間は隔離・接触予防策を継続すべきであるとするものが増えてきている[3)~5)]．

27 人の CDI 患者を対象とした前向き研究では，患者の鼠径部，胸部，腹部，前腕および手を含む複数の皮膚部位は頻繁に *C. difficile* に汚染され，胸部・腹部の皮膚汚染は下痢の消失後も持続し，下痢の消失から皮膚培養が陰性化するまでの中央値は 7 日（95% CI 3～9 日）であった[6)]．

また CDI 患者 52 人を対象とした前向き研究では，下痢が治癒した時点（平均 4.2 日）までに大部分の患者の便から *C. difficile* 検出が不可能なレベルまで抑制されたが，この時点の皮膚や環境への汚染率はそれぞれ 60%，37%であった．56%の患者が無症候性キャリアとなり，治療終了時点でさらに低下した皮膚や環境への汚染率も治療終了 1～4 週間後には再び 50%以上まで上昇した[7)]．

下痢症状が消失した後も便中に *C. difficile* を排出し，環境を汚染させ続ける可能性がある患者は治療終了後に再燃するリスクが高い．一方，CDI を発症したことがない無症候保菌者は *C. difficile* の芽胞を排泄し得るものの，芽胞の数や汚染の程度は CDI 発症患者と同等ではないとの報告もある[8)]．このような無症候保菌者を検索，隔離することを支持するエビデンスはない．隔離を延長することが CDI の頻度を減少させることを示した研究も現時点ではみられてはおらず，すべての CDI 患者が退院するまで隔離予防策を延長することを標準化する根拠はない．また治療した CDI 患者の隔離解除の判定などを目的として繰り返し便検査を行うことは推奨されていない[9)]．ただし，CDI に標準的な感染対策が実施されているにもかかわらず CDI の発生率が高いままである場合には，CDI の症状が消失した後も退院まで隔離・接触予防策を継続することが推奨される[9)10)]．

関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

APIC 2013[1)]のガイドおよび ACG 2013[2)]のガイドラインでは下痢が消失するまでの間を，ASID/AICA 2011[3)]，WSES 2015[4)]，IDSA/SHEA 2017[10)]のガイドラインや ESCMID 2018[18)]のガイダンスでは下痢が消失した後の少なくとも 48 時間後までの間を隔離・接触予防策の継続期間として推奨している．

文献

1）Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology：Guide to Preventing *Clostridium difficile* Infections. 2013

2）Surawicz C M, Brandt L J, Binion D G, Ananthakrishnan A N, Curry S R, Gilligan P H, et al：Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013；108：478-98

3）Stuart R L, Marshall C, McLaws M L, Boardman C, Russo P L, Harrington G, et al：ASID/AICA position statement-infection control guidelines for patients with *Clostridium difficile* infection in healthcare settings. Healthc Infect 2011；16：33-9

4）Sartelli M, Malangoni M A, Abu-Zidan F M, Griffiths E A, Di Bella S, McFarland L V, et al：WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2015；10：38

5）Tschudin-Sutter S, Kuijper E J, Durovic A, Vehreschild M J G T, Barbut F, Eckert C, et al：Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect 2018；24：1051-4

6）Bobulsky G S, Al-Nassir W N, Riggs M M, Sethi A K, Donskey C J：*Clostridium difficile* skin contamination in patients with *C. difficile*-associated disease. Clin Infect Dis 2008；46：447-50

7）Sethi A K, Al-Nassir W N, Nerandzic M M, Bobulsky G S, Donskey C J：Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. Infect

Control Hosp Epidemiol 2010；31：21-7

8）Samore M H, Venkataraman L, DeGirolami P C, Arbeit R D, Karchmer A W：Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. Am J Med 1996；100：32-40

9）Dubberke E R, Carling P, Carrico R, Donskey C J, Loo V G, McDonald L C, et al：Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals：2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014；35：628-45

10）McDonald L C, Gerding D N, Johnson S, Bakken J S, Carroll K C, Coffin S E, 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 2018；66：987-94

CDI における環境消毒

Executive summary

定期的なCDI患者の病室の消毒には1,000 ppm以上の塩素含有の洗浄剤ないし他の殺芽胞製剤を使用する．患者が退出した後には，速やかな清掃と徹底的な消毒を行う．

Literature review

C. difficile の芽胞は患者が収容された環境やケアで使用した器具を汚染し，これらが *C. difficile* の伝播のリザーバーとなる．塩素含有の洗浄剤を用いてCDIの感染率の高い病棟の環境汚染を減少させることによりCDIの発生率を低下させたとの報告がある[1)2)]．

環境に用いる有効塩素濃度は各施設における塩素製剤の有用性と塩素の腐食性，臭気，過敏症などのデメリットとのバランスから考える必要があるが，CDIの患者が退室した後の病室の環境表面は少なくとも1,000 ppm以上の次亜塩素酸ナトリウム液などを用いた清拭が推奨されている[3)~5)]．特に *C. difficile* に汚染された可能性のある場所には5,000 ppm以上の塩素含有の洗浄剤を10分以上使用することを推奨しているガイドラインもある[6)]．次亜塩素酸ナトリウム希釈液を用いる前には，有機物質を除去するために環境表面をきれいにすることが重要である[7)]．次亜塩素酸ナトリウムの濃度と使用対象を表1に示す．

消化管内視鏡の消毒には過酢酸やグルタラール，フタラールなどの高水準消毒薬を用いる．2%グルタラールは比較的安価で用手洗浄での使用も可能であるが，芽胞に対して15分の作用時間では期待される消毒効果が得られないとする報告[8)]があり，消化管内視鏡等の消毒を行う場合には30分以上の浸漬時間を要する．吸入による呼吸障害や接触による皮膚障害などの毒性，洗浄効率を考慮すれば，可能な限り自動洗浄消毒装置を用いた洗浄・消毒が望ましい．消毒後は十分な洗浄を行い消毒薬が残留しないように留意する．

広範囲および高濃度の次亜塩素酸ナトリウムの使用は，人体への影響や材質の劣化等の面から好ましくなく，手指消毒や日常的な環境消毒への使用は避けるべきである．複合型塩素系除菌・洗浄剤は，溶液中で主成分のペルオキソ一硫酸水素カリウム（酸化剤）が，配合成分の一つである塩化ナトリウムを酸化することにより次亜塩素酸を生成するもので，塩素臭や金属・プラスチックへの影響も少ないため使用しやすい．CDIの感染対策として1,000 ppmの次亜塩素酸ナトリウム液による清拭からこの薬剤を用いた清掃方法に切り替えた結果，感染率が減少したとの報告[9)]もある．ただし，本薬剤は温度の影響を受けやすく室温保存で徐々に有効塩素濃度が低下するため，有効期間は1週間とされている[10)]．さらに本薬剤は環境除菌・洗浄剤であり，現時点では次亜塩素酸ナトリウムを使用すべき器具消毒の代用にならないことに留意[11)]して使用する必要がある．

病室の環境消毒について過酸化水素蒸気，ドライオゾン，1,000 ppmの塩素発生剤，マイクロファイバークロス，マイクロファイバークロスと塩素発生剤の併用，高温加熱乾燥蒸気噴霧による洗浄と消毒液との併用，蒸気洗浄，過酢酸ワイプの8種類の消毒方法を検討した無作為化前向き研究では，過酸化水素蒸気，1,000 ppmの塩素発生剤，過酢酸ワイプの3種類の消毒が有効であった[12)]．病室の除菌について，Rutalaらは2～5時間を要する過酸化水素蒸気と比べて，紫外線（UV-C）照射では視界内および物体の後ろの汚染された *C. difficile* が15～50分以内の短時間で除菌され，その効果はUV反射壁コーティングとUV-Cの併用により5～10分以内とさらに短時間で得られたと報告している[13)14)]．CDIが高頻度に発生していたMayo clinicでは，ターミナル清掃にキセノンパルス紫外線（PX-UV）照射を6カ月間試験導入した結果，CDIの発生率は対照群の半数以下に減少し，この効果は以後2年間持続した[15)]．

またKatoらが検討したシステマティックレビューによれば，過酸化水素は次亜塩素酸塩に比べて *C. difficile* によ

表1.　次亜塩素酸ナトリウムの濃度と使用対象

使用濃度	消毒対象	備考
1,000 ppm	汚染したリネン・器材 便器	洗浄後に30分以上浸漬 浸漬が困難なものは洗浄後に清拭
	汚染した環境	清拭 錆びやすい材質のものは清拭後水拭き
5,000 ～ 10,000 ppm	排泄物	含浸した布などで汚れを拭き取り

る環境汚染の頻度を大幅に減少させ（オッズ比 0.12；95% CI　0.07～0.23；P＜0.00001），他の消毒法より院内感染 CDI の発生率を低下させた（オッズ比 0.52；95% CI 0.28～0.96；P＝0.04）．また紫外線照射も次亜塩素酸塩に比べて院内感染 CDI の発生率を大幅に減少させた（オッズ比 0.43；95% CI 0.25～0.74；P＝0.002）[16]．これら非接触方式の清掃技術は CDI のアウトブレイク時に効率的な環境の除菌効果を期待できる．

環境清掃を担当する業者は人員の入れ替わりが多いため，適切な清掃と消毒の技術について頻繁に教育する機会をもつ必要がある[7]．

文献

1）Mayfield J L, Leet T, Miller J, Mundy L M：Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2000；31：995-1000

2）Wilcox M H, Fawley W N, Wigglesworth N, Parnell P, Verity P, Freeman J：Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 2003；54：109-14

3）Cohen S H, Gerding D N, Johnson S, Kelly C P, Loo V G, McDonald L C, et al：Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults：2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America（SHEA）and the Infectious Diseases Society of America（IDSA）. Infect Control Hosp Epidemiol 2010；31：431-55

4）Stuart R L, Marshall C, McLaws M L, Boardman C, Russo P L, Harrington G, et al：ASID/AICA position statement-infection control guidelines for patients with *Clostridium difficile* infection in healthcare settings. Healthc Infect 2011；16：33-9

5）Vonberg R P, Kuijper E J, Wilcox M H, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P, et al：Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2008；14（Suppl 5）：2-20

6）Surawicz C M, Brandt L J, Binion D G, Ananthakrishnan A N, Curry S R, Gilligan P H, et al：Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013；108：478-98

7）Dubberke E R, Carling P, Carrico R, Donskey C J, Loo V G, McDonald L C, et al：Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals：2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014；35：628-45

8）Wullt M, Odenholt I, Walder M：Activity of three disinfectants and acidified nitrite against *Clostridium difficile* spores. Infect Control Hosp Epidemiol 2003；24：765-8

9）三浦美穂：*Clostridium difficile* 感染症に対する複合型塩素系除菌・洗浄剤の導入による制御効果．久留米医会誌 2017；80：51-6

10）木津純子，高木　奏，黒田裕子，前澤佳代子，松元一明，堀　誠治：複合型塩素系除菌・洗浄用製剤の安定性と色調の変化．日環境感染会誌 2014；29：411-6

11）今井清隆，一幡　結，吉盛奈津美，長谷川香織，木瀬大輔，辻井聡容：クロストリジウム・ディフィシル感染症へのペルオキソ一硫酸水素カリウム配合除菌・洗浄剤の感染防止効果に関する評価．医療薬 2017：43：279-84

12）Doan L, Forrest H, Fakis A, Craig J, Claxton L, Khare M：Clinical and cost effectiveness of eight disinfection methods for terminal disinfection of hospital isolation rooms contaminated with *Clostridium difficile* 027. J Hosp Infect 2012；82：114-21

13）Rutala W A, Gergen M F, Weber D J：Room decontamination with UV radiation. Infect Control Hosp Epidemiol 2010；31：1025-9

14）Rutala W A, Gergen M F, Tande B M, Weber D J：Rapid hospital room decontamination using ultraviolet（UV）light with a nanostructured UV-reflective wall coating. Infect Control Hosp Epidemiol 2013；34：527-9

15）Sampathkumar P, Folkert C, Barth J E, Nation L, Benz M, Hesse A, et al：A trial of pulsed xenon ultraviolet disinfection to reduce *Clostridioides difficile* infection. Am J Infect Control 2019；47：406-8

16）Kato H, Hagihara M, Asai N, Shibata Y, Yamagishi Y, Iwamoto T, et al：A systematic review and meta-analysis of decontamination methods to prevent hospital environmental contamination and transmission of *Clostridioides difficile*. Anaerobe 2022；73：102478. doi：10.1016/j.anaerobe.2021.102478

Ⅲ．クリニカルクエスチョン

CQ：医療経済性の面から NAAT を施行すべきか？

推奨：NAAT を行うことを弱く推奨する．

コメント：わが国では NAAT の具体的な医療費への影響が不明であるが，海外では医療経済的有用性の報告がある．

NAAT 陰性の場合には，除外診断による医療費削減が期待できる．検査について理解した感染症医や検査医が関与することにより NAAT による過剰な医療費増加が抑制できる．

1. 背景および本 CQ の重要度

NAAT 実施のために必要な核酸増幅装置の導入した施設が増えている．トキシン検査よりも費用がかかるが，優れた検出感度によりもたらされる経済的有益性について検討する意義がある．

2. PICO

P（患者）：CDI を疑う患者.
I（介入）：NAAT の実施.
C（対照）：NAAT の不実施.
O（アウトカム）：医療経済性.

3. エビデンスの要約

検査の方法と医療経済性との関係についての米国で行われた研究では，「NAAT のみ」，「トキシン検査のみ」，「GDH/トキシン検査ののち NAAT（GDH/トキシン検査→NAAT）」，「GDH 検査ののちトキシン検査（GDH→NAAT）」，などを比較し，Incremental cost-effectiveness ratio（ICER）を指標とする費用対効果では「GDH→NAAT」が最も優れ，続いて「NAAT のみ」が優れていた[1]．別の米国からの報告で，「NAAT のみ」，「GDH/トキシン検査」，「GDH/トキシン検査→NAAT」，「トキシン検査のみ」，を比較した研究では，「GDH/トキシン検査→NAAT」の 2 ステップアルゴリズムが治療開始までの時間を最も短縮し，不要な治療も減少するため，費用が抑えられた[2]．さらに，米国の 65 歳をモデルとしてシミュレーションを行い，直接・間接の医療費，寿命までの生活の質を考慮した医療経済性を評価した研究では，「NAAT のみ」，「GDH 検査ののちトキシン検査（GDH→トキシン検査）」，「GDH→NAAT」，「NAAT ののちトキシン検査（NAAT→トキシン検査）」を比較しており，ICER を指標とする費用対効果では「NAAT のみ」が最も優れ，2 ステップアルゴリズムの中では「GDH→NAAT」が最も優れていた[3]．

NAAT は特異度が高く，NAAT で陰性の場合に後日の NAAT 再検査で陽性となるのは 0.05％ときわめて低かった[4]．NAAT 陰性による除外診断がもたらす医療経済的効果についての報告をみると，NAAT 陰性の結果による影響は，結果判明後の CDI 治療薬投与期間の短縮[5)6)]，追加検査の抑制[5)6)]，入院期間の短縮[7)]をもたらし，医療費が抑制された．一方，トキシン検査では，結果が陰性の場合でも CDI 治療薬が継続されやすいため，NAAT との検査費用の差額は抗菌薬費用により相殺された[5)]．

NAAT による過剰診断の課題については，適切な診断を支援する diagnostic stewardship が有効との報告が多い．検査を行ううえで配慮すべきこととして，非下痢性便検体への検査の回避[8)]，*C. difficile* の定着が多い小児における検査の必要性の検討[8)9)]，入院後の期間で高まる検査陽性率[10)]などがある．また，感染症医などのコンサルテーションを含む教育的介入[9)11)~13)]や適切な検査オーダーのための整備[8)12)14)]などによる diagnostic stewardship は，検査件数，CDI 診断数を抑制することから医療費の削減効果につながった．一方で，diagnostic stewardship による検査・診断数の抑制自体は死亡率や再入院率には影響を及ぼさなかった[11)]．また，結果を解釈する過程においても，感染症医が介入することで過剰な治療が抑制できた[5)]．

国内の医療費についてはデータが乏しい．日常診療とアウトブレイク等での医療経済的な影響についてのエビデンスが存在しない．より正確に医療経済への影響を評価するには国内の CDI の頻度と医療事情を加味した検討が必要である．

令和 5 年 1 月24日

4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

C.

5. 益のまとめ

「NAAT のみ」あるいは「GDH → NAAT」は医療経済的に優れる可能性がある．ただし，国内では医療費への具体的な影響が不明である．

6. 害（副作用）のまとめ

NAAT 導入による過剰診断は，diagnostic stewardship により抑制することができる．

7. 害（負担）のまとめ

NAAT を行うことにより，検査実施費用が増加する．

8. 利益と害のバランスについて

益と害が同等か，益が害を上回る（害を推測するためのエビデンスに不足している）．

9. 本介入に必要な医療コスト

国内では医療費への影響が不明である．

10. 本介入の実行可能性

核酸増幅装置を導入した施設が増えており，NAAT の検査体制が確立されれば実行可能である．

11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異ならない．

12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

IDSA/SHEA ガイドライン（2017 年）：経済的視点からの記述なし．
IDSA/SHEA ガイドライン update（2021 年）：経済的視点からの記述なし．
IDSA 下痢症ガイドライン（2017 年）：経済的視点からの記述なし．
ESCMID ガイドライン update（2014 年）：経済的視点からの記述なし．
ESCMID ガイドライン update（2016 年）：経済的視点からの記述なし．
ESCMID ガイドライン update（2021 年）：経済的視点からの記述なし．
American College of Gastroenterology ガイドライン（2013 年）：経済的視点からの記述なし．
American College of Gastroenterology ガイドライン update（2021 年）：経済的視点からの記述なし．

文献

1）Schroeder L F, Robilotti E, Peterson L R, Banaei N, Dowdy D W：Economic evaluation of laboratory testing strategies for hospital-associated *Clostridium difficile* infection. J Clin Microbiol 2014；52：489-96
2）Bartsch S M, Umscheid C A, Nachamkin I, Hamilton K, Lee B Y：Comparing the economic and health benefits of different approaches to diagnosing *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2015；21：77.e1-9
3）Xuan S, Zangwill K M, Ni W, Ma J, Hay J W：Cost-Effectiveness Analysis of Four Common Diagnostic Methods for *Clostridioides difficile* Infection. J Gen Intern Med 2020；35：1102-10
4）Nistico J A, Hage J E, Schoch P E, Cunha B A：Unnecessary repeat *Clostridium difficile* PCR testing in hospitalized adults with *C. difficile*-negative diarrhea. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013；32：97-9
5）Guinta M M, Bunnell K, Harrington A, Bleasdale S, Danziger L, Wenzler E：Clinical and economic impact of the introduction of a nucleic acid amplification assay for *Clostridium difficile*. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2017；16：77
6）Peppard W J, Ledeboer N A：Implementation of Polymerase Chain Reaction to Rule Out *Clostridium difficile*

Infection Is Associated With Reduced Empiric Antibiotic Duration of Therapy. Hosp Pharm 2014；49：639-43

7）Sewell B, Rees E, Thomas I, Ch'ng C L, Isaac M, Berry N：Cost and Impact on Patient Length of Stay of Rapid Molecular Testing for *Clostridium difficile*. Infect Dis Ther 2014；3：281-93

8）Klatte J M, Selvarangan R, Jackson M A, Myers A L：Reducing Overutilization of Testing for *Clostridium difficile* Infection in a Pediatric Hospital System：A Quality Improvement Initiative. Hosp Pediatr 2016；6：9-14

9）Kociolek L K, Bovee M, Carter D, Ciolino J D, Patel R, O'Donnell A, et al：Impact of a Healthcare Provider Educational Intervention on Frequency of *Clostridium difficile* Polymerase Chain Reaction Testing in Children：A Segmented Regression Analysis. J Pediatric Infect Dis Soc 2017；6：142-8

10）Kobayashi M, Sako A, Ogami T, Nishimura S, Asayama N, Yada T, et al：Validation of the 3-day rule for stool bacterial tests in Japan. Intern Med 2014；53：533-9

11）Sullivan E L, Majumdar R, Ortiz C, Riggs P K, Crum-Cianflone N F：The impact of changing reflexive to clinicianordered *Clostridioides difficile* polymerase chain reaction（PCR）testing for indeterminate cases：Cost savings without associated adverse events. Infect Control Hosp Epidemiol 2020；41：684-90

12）Wang E W, Weekley A, McCarty J, Koo H, Lembcke B, Al Mohajer M：Impact of a division-wide bundle on hospitalacquired *Clostridioides difficile* cases, antibiotic days of therapy, testing appropriateness, and associated financial costs. Avicenna J Med 2021；11：27-32

13）Yen C, Holtom P, Butler-Wu S M, Wald-Dickler N, Shulman I, Spellberg B：Reducing *Clostridium difficile* Colitis Rates Via Cost-Saving Diagnostic Stewardship. Infect Control Hosp Epidemiol 2018；39：734-6

14）Madden G R, Cox H L, Poulter M D, Lyman J A, Enfield K B, Sifri C D：Cost Analysis of Computerized Clinical Decision Support and Trainee Financial Incentive for *Clostridioides difficile* Testing. Infect Control Hosp Epidemiol 2019；40：242-4

CQ：抗トキシンB抗体によるCDI再発抑制は推奨されるか？

推奨：抗トキシンB抗体（ベズロトクスマブ）によるCDIの再発抑制効果は認められているが，CDI再発リスクの低い患者においては，使用は強く推奨されない．一方，CDIの再発リスクの高い患者においてはCDIの再発抑制を目的とした抗トキシンB抗体の使用を弱く推奨する．
CDI再発リスクの高い患者においては，薬価基準の一部改正に伴う留意事項に注意したうえで，CDI再発抑制を目的としてCDI標準治療薬に抗トキシンB抗体を併用することを弱く推奨する．

推奨の強さ：弱く推奨する．

コメント：抗トキシンB抗体によってCDIの再発抑制は可能であるが，本推奨はCDI患者において再発リスクの高い患者（CDI既往歴のある患者，65歳以上の高齢者，免疫不全患者，重症CDI患者）への投与を弱く推奨するものである．リスクのない患者に対して広く投与を推奨するものではない．また，保険診療上において厚生労働省から出された薬価基準の一部改正に伴う留意事項（以下参照）に留意し，使用されるべきである．

参考：薬価基準の一部改正に伴う留意事項

本製剤の使用に当たっては，重症化又は再発のリスクが高いクロストリジウム・ディフィシル感染症を対象とすること．本製剤の使用に当たっては，次のアからオまでのうち該当するものを診療報酬明細書の摘要欄に記載し，オを選択する場合には，重症化又は再発のリスクが高いと判断した理由を記載すること．なお，65歳以上であること，又は過去2回以下の既往歴があることのみでは重症化又は再発のリスクが高いとは認められない．

ア　免疫不全状態
イ　重症のクロストリジウム・ディフィシル感染症
ウ　強毒株（リボタイプ027，078又は244）への感染
エ　過去3回以上の既往歴
オ　その他の理由により重症化又は再発のリスクが高いと判断できる場合

1. 背景および本CQの重要度

CDIの再発は，臨床現場において予後の悪化や原疾患治療の妨げとなることがある．バンコマイシンやメトロニダゾールによってCDIの治療が行われた後，一定の割合で再発を起こすことが知られている．しかしながら，CDI治療に用いられるバンコマイシンやメトロニダゾールの再発抑制効果に関するエビデンスは乏しく，CDIの再発抑制を目的とし，抗トキシンB抗体を用いるべきか検討の意義がある．

2. PICO

P（患者）：CDI患者．
I（介入）：CDI治療標準抗菌薬に加えて抗トキシンB抗体の投与．
C（対照）：CDI治療標準抗菌薬のみの投与．
O（アウトカム）：再発リスク因子別CDIの再発率（再発抑制効果）．

3. エビデンスの要約

トキシンBに関する基礎的なエビデンスとして，トキシンAよりも重要な役割を担い，単独で腸管損傷や全身性の臓器障害を引き起こすことが報告されている[1]．また，トキシンの病原性と抗体のCDI予防・治療における役割を検討した試験において，抗トキシンB抗体は全身症状および腸管損傷に有効であったが，抗トキシンA抗体単独では有効性を示さなかったことが報告されている[2]．

臨床的なエビデンスとして，抗トキシンB抗体（ベズロトクスマブ）の第II相臨床試験において，抗トキシンB抗体が再発性CDIの独立した抑制因子であることが示された[3]．また，同薬剤の第III相臨床試験において，CDI標準治療薬に併用することで抗トキシンB抗体のCDI再発抑制効果が示された[4]．この試験はMODIFY I試験とMODIFY II試験の2つの無作為化試験からなり，いずれの試験でも抗トキシンB抗体投与群ではプラセボ群と比較して有意な再発抑制効果を示した（MODIFY I再発率：17% vs 28%，MODIFY II再発率：16% vs 26%）．2つ

表 1.　部分集団別 CDI 再発率の差および相対リスク低下率

	プラセボ群–抗トキシン B 抗体群 CDI 再発率の差（%）	相対リスク低下（%）
CDI 既往歴あり	− 16.1%	− 39.2%
65 歳以上の高齢者	− 16.0%	− 50.9%
免疫不全患者	− 12.8%	− 46.8%
重症 CDI 患者	− 11.7%	− 52.4%
強毒株（027 株）	− 10.4%	− 30.6%

の試験のうちMODIFY I試験では抗トキシンA中和抗体単独での再発抑制効果を検討したがその効果はなく（26% vs 28%），また両試験で検討した抗トキシンB抗体単独と抗トキシンA抗体併用群の再発抑制効果には差がみられなかったことから（MODIFY I 再発率：17% vs 16%，MODIFY II 再発率：16% vs 15%），抗トキシンB抗体単独で CDI の再発抑制が可能と考えられた．

CDI 治療に関するエビデンスとして，既往歴のある患者，高齢者において CDI の治療効果が低いことや加齢が CDI の治療に影響を及ぼすことが報告されている[5)~7)]．

CDI の再発に関しては，抗トキシンB抗体の第 III 相臨床試験において，CDI 再発高リスク群と考えられる患者群を対象にサブグループ解析が実施されている[4)]．高リスク群には，CDI 罹患歴のある患者，65 歳以上の高齢者，免疫不全患者，Zar スコアによる重症 CDI 患者，*C. difficile* 強毒素株感染患者が事前設定され，その結果，*C. difficile* 強毒素株感染患者群を除くいずれのサブグループにおいても有意な CDI 再発抑制効果が認められた[8)]（表 1）．

抗トキシンB抗体の第 III 相臨床試験は，国際共同治験として MODIFY I 試験と MODIFY II 試験の 2 試験が実施されている[4)]．日本からは MODIFY II 試験において 35 施設からエントリーがなされており，95 例の日本人患者が登録された．本結果は MODIFY II 試験における日本人サブグループ解析結果として報告されており，ベズロトクスマブが日本人における再発性 CDI の新たな治療選択肢となり得ることが示されている[9)]．本試験では，CDI が診断され，かつ，標準抗菌薬治療が開始された患者を対象に多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験として 3 群間［①プラセボ群，②抗トキシンB抗体 10 mg/kg 群，③抗トキシンB抗体 10 mg/kg＋抗トキシンA抗体（*C. difficile* トキシンAに対するモノクローナル抗体，国内未承認）10 mg/kg 群］の CDI 再発率を比較評価した．主要評価項目である現エピソードの臨床的治癒に至ってから 12 週間の CDI 再発率は，抗トキシンB抗体群において有意な減少が認められた（抗トキシンB抗体群：21%，プラセボ群：46%，P＝0.0393）．

4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

A.

5. 益のまとめ

抗トキシンB抗体の投与により CDI の再発率は有意に低下した．

6. 害（副作用）のまとめ

抗トキシンB抗体の投与による主な副作用は，悪心 8 例（1.0%），頭痛 6 例（0.8%）および疲労 5 例（0.6%）であった．

7. 害（負担）のまとめ

単回点滴静注で，患者の QOL に関する負担は少ない．一方で，高薬価のため，医療経済的な観点からの検討が必要である．

8. 利益と害のバランスについて

再発を繰り返す可能性のある再発リスクの高い患者においては，益が害を上回る．

9. 本介入に必要な医療コスト

CDI 標準治療抗菌薬に追加で投与するため，薬剤コストが増加する．

10. 本介入の実行可能性

実現可能である.

11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異ならない.

12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

スペインのマルチソサイエティ（SEQ，SEMI，SEDAR）ガイドラインでは，再発リスクの高いCDIに対してバンコマイシンを投与する場合は，ベズロトクスマブの併用（バンコマイシン＋ベズロトクスマブ）を推奨し，フィダキソマイシンを投与する場合は併用（フィダキソマイシン±ベズロトクスマブ）を検討することとしている[10].

文献

1）Carter G P, Chakravorty A, Pham Nguyen T A, Mileto S, Schreiber F, Li L, et al：Defining the roles of TcdA and TcdB in localized gastrointestinal disease, systemic organ damage, and the host response during *Clostridium difficile* infections. mBio 2015；6：e00551

2）Steele J, Mukherjee J, Parry N, Tzipori S：Antibody against TcdB, but not TcdA, prevents development of gastrointestinal and systemic *Clostridium difficile* disease. J Infect Dis 2013；207：323-30

3）Gupta S B, Mehta V, Dubberke E R, Zhao X, Dorr M B, Guris D, et al：Antibodies to toxin B are protective against *Clostridium difficile* infection recurrence. Clin Infect Dis 2016；63：730-4

4）Wilcox M H, Gerding D N, Poxton I R, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al：MODIFY I and MODIFY II. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2017；376：305-17

5）Kelly C P：Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? Clin Microbiol Infect 2012；18（Suppl 6）：21-7

6）Louie T J, Miller M A, Crook D W, Lentnek A, Bernard L, High K P, et al：Effect of age on treatment outcomes in *Clostridium difficile* infection. J Am Geriatr Soc 2013；61：222-30

7）Shin J H, High K P, Warren C A：Older is not wiser, immunologically speaking：Effect of aging on host response to *Clostridium difficile* infections. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2016；71：916-22

8）ジーンプラバ®添付文書

9）Mikamo H, Aoyama N, Sawata M, Fujimoto G, Dorr M B, Yoshinari T：The effect of bezlotoxumab for prevention ofrecurrent *Clostridium difficile* infection（CDI）in Japanese patients. J Infect Chemother 2018；24：123-9

10）Bouza E, Aguado J M, Alcalá L, Almirante B, Alonso-Fernández P, Borges M, et al：Recommendations for the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection：An official clinical practice guideline of the Spanish Society of Chemotherapy（SEQ），Spanish Society of Internal Medicine（SEMI）and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation（SEDAR）. Rev Esp Quimioter 2020；33：151-75. doi：10.37201/req/2065.2020

CQ：初発 CDI の治療は MNZ で良いか？

推奨：再発リスクや重症化リスクのない非重症の初回 CDI に対する治療に対しては，メトロニダゾールを使用することを弱く推奨する．

推奨の強さ：弱く推奨する．

コメント：近年の各種 CDI 治療ガイドラインでは，非重症の初回 CDI 治療としてメトロニダゾールを代替薬として位置づける場合がみられるが，わが国と欧米諸国における流行株の特性が異なることなどをふまえると，メトロニダゾールの有効性に関するエビデンスに関して結論づけることは困難である．一方，重症例や再発リスク，重症化リスクがある例では有効性が劣ることは明らかであるため，臨床評価を適切に行い使用することを推奨する．

1. 背景および本 CQ の重要度

IDSA/SHEA による CDI 診療ガイドラインにおいて，軽症から中等症の CDI の初回治療法は変遷を遂げてきている．2010 年にはメトロニダゾール 500 mg を 1 日 3 回内服することが A-I 推奨とされていたが，2017 年にはバンコマイシンもしくはフィダキソマイシンによる治療が Strong/High として推奨され，メトロニダゾールは代替薬となった．さらに 2021 年にはフィダキソマイシンが推奨薬となり，バンコマイシンがその代替薬，メトロニダゾールはバンコマイシンの代替薬となった[1)~3)]．一方，2018 年に発出された JSC/JAID による CDI 診療ガイドラインでは，メトロニダゾールが第一選択薬として推奨されている．CDI の疫学的な背景が日本と海外では異なることもふまえると，非重症の CDI に対する初回治療としてメトロニダゾールが適切かどうか，検討することは意義がある．

2. PICO

P（患者）：初回 CDI 症例（成人）．
I（介入）：メトロニダゾールによる治療．
C（対照）：メトロニダゾール以外による治療．
O（アウトカム）：有効性評価（治癒率，再発率）．

3. エビデンスの要約

2000 年以降のメトロニダゾールを対象としたランダム化比較試験（RCT）は，比較する対照薬を日本既承認薬とし，成人の初回 CDI 治療とした場合，以下の 2 件が報告されている．2007 年の Zar らの報告では，CDI 症例 150 例を対象とし，メトロニダゾール 250 mg 1 日 4 回とバンコマイシン 125 mg 1 日 4 回が比較されているが，重症例ではバンコマイシンの治癒率が有意に高かったものの（29/38 例 vs 30/31 例，p＝0.02），軽症例では有意差が示されなかった（37/41 例 vs 39/40 例，p＝0.36）．なお，この報告ではメトロニダゾールの投与量が標準よりも低用量であることに留意する[4)]．Johnson らによる 2014 年の報告は，trevamer（毒素結合性ポリマー）とバンコマイシン 125 mg 1 日 4 回，メトロニダゾール 375 mg 1 日 4 回を比較した国際共同研究であるが（それぞれの登録症例数；563 例，266 例，289 例），軽症例，中等症例，重症例いずれにおいても，メトロニダゾールとバンコマイシンで有意差は示されなかった（軽症；78.7％ vs 82.7％，p＝0.54，中等症；73.9％ vs 82.2％，p＝0.14，重症；66.3％ vs 78.5％，p＝0.059）．なお，本研究において分離された菌株は BI 株が最も多かったとされる（184/772 株，24％）[5)]．

一方，2000 年以降の軽症～中等症の CDI を対象とした治療に関するシステマティックレビュー（SR）としては，2017 年の Chochrane Library における 22 の臨床試験（総症例数 3,215 例）を解析した報告があり，バンコマイシンのメトロニダゾールに勝る有効性が示されているものの，メトロニダゾールは安価であり，有効性の差はそこまで大きくないという旨が記載されている[6)]．Beinortas らによる network meta-analysis では，メトロニダゾールの有効性は 13 種類の治療薬のうち 11 位であり，サブグループ解析ではフィダキソマイシンに有意に劣ることが示されており，初回治療に用いないことが推奨されている[7)]．Okumura らによる network meta-analysis においても，治癒率は有意にフィダキソマイシンがメトロニダゾールより高かったことが示され［odds ratio（OR）1.77；95％ credible interval（CrI）1.11，2.83］，再発率についてもフィダキソマイシンがメトロニダゾールよりも有意に低かったとされている（OR 0.44；95％ CrI 0.27，0.72）[8)]．その他にも，メトロニダゾールはその他の治療薬に比較して有効性等の評価で劣るといった報告がいくつかみられている[9)~15)]．一方，Manthey らの SR の結果では，軽症～中等

症であればメトロニダゾールが推奨されるが，5〜7日経っても臨床的な改善がみられない場合にはバンコマイシンに変更すること，再発のリスクファクターを有す場合には初回からバンコマイシンかフィダキソマイシンを使用することが推奨されている[16]．また，松元らによるCDIに対するバンコマイシンとメトロニダゾールの有効性に関するメタアナリシスの結果では，バンコマイシンはメトロニダゾールに対して，臨床効果はリスク比1.08，95% CI 0.99〜1.17，再発率はリスク比0.86，95% CI 0.62〜1.18，副作用発現率はリスク比0.66，95% CI 0.25〜1.77で両群間に有意な差は認められなかったとされる[17]．Liらによる SRにおいても軽症〜中等症の場合はメトロニダゾールとバンコマイシンは同等に有効であることが示されており[18]，その他の報告でも治療薬間で大きな差はなかったことが示されている[19)20]．Appanealらによるメトロニダゾールで治療された初回軽症CDI症例3,656例を対象としたコホート研究では，治癒率は89.8%で，65歳以下の症例ではメトロニダゾールとバンコマイシンで有効性評価項目について有意差は認められなかった；全死亡率［ハザード比（HR），0.29（95% CI 0.06〜1.38）］，CDI再発［HR，0.62（95% CI　0.26〜1.49）］．しかし，高齢，重篤な基礎疾患，低アルブミン血症などではメトロニダゾールの有効性は劣ったと報告されている[21]．

海外における報告でメトロニダゾールの有効性が示されにくい背景として，流行するリボタイプ（RT）による影響が考慮される．メトロニダゾールはRT027には有効性が低下することが知られており，RT027，RT106，RT001に対してはMICが高いとされる[22)23]．また，RT027/078/244は再発のリスクファクターとなることも知られている[24)25]．フィダキソマイシンはバンコマイシンよりも腸内細菌叢を乱しにくく，芽胞を作りにくいことから，再発が低く抑えられることが示唆されており[26]，複数のRCTにおいても有効性が示されている[27)~29]．しかしながら，これらの試験は再発のリスクファクターとして知られるRT027/078/244が比較的に多くみられる地域において実施されていることに留意する．日本においては，加藤らにより2014年から2015年に実施された多施設共同研究で12施設から得られた146株が解析され，RT018/018”が29%と最も多く，次いでRT014（23%），RT002（12%），RT369（11%）の頻度が多く，RT027，RT078は検出されなかった[30]．また，フィダキソマイシン国内第III相試験で得られたCDI症例由来188株の次世代シーケンサーによる全ゲノム解析では，ST17（推定RT018，61株，32.4%）が最も多く，ST8（推定RT002，26株，13.8%），ST2（推定RT014/020/076/220，21株，11.2%）が続いた．RT027と推定されるST1，RT078と推定されるST11は共に1株分離されたのみであった[31]．これらの報告をふまえると，わが国においては，RT027やRT078などの強毒株の分離頻度は極めて少ないと考えられ，軽症〜中等症のCDIに対するメトロニダゾールの治療効果は海外と同様に評価することは適切ではない可能性も考えられる．

4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

C.

海外におけるメトロニダゾールと他の治療薬の比較試験に関するエビデンスは蓄積されているが，わが国におけるメトロニダゾールによる治療のエビデンスは十分ではない．

5. 益のまとめ

メトロニダゾールはフィダキソマイシンやバンコマイシンに比較して，薬価が安価である．また，バンコマイシンは使用に伴いVRE等が保菌されるリスクに留意する必要があり[20)32]，フィダキソマイシンは*rpoB*の突然変異により耐性化を来すことに注意が必要である[33]．わが国における*C. difficile*のメトロニダゾールへの耐性に関しては，青木ら，加藤らの報告では耐性は認められておらず[30)31]，メトロニダゾールを初回治療に用いることによりVREの保菌や，難治性CDIの治療の際に重要なフィダキソマイシンの耐性化リスクを減少させることが可能となる．

6. 害（副作用）のまとめ

消化器症状，味覚異常，長期投与による神経毒性がみられる場合がある．

7. 害（負担）のまとめ

重症化リスク，再発リスクのある症例では，バンコマイシンやフィダキソマイシンに比較して有効性が劣る可能性がある．

8. 利益と害のバランスについて

わが国におけるメトロニダゾールによる治療のエビデンスは不足しているが，強毒株の検出状況等をふまえると，

再発リスクや重症化リスクのない非重症の初回 CDI の治療に対しては，益が害を上回る．

9. 本介入に必要な医療コスト

バンコマイシン，フィダキソマイシンに比べて安価である．

10. 本介入の実行可能性

実現可能である．

11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異ならない．

12. 関連する他のガイドラインにおける推奨

近年のガイドラインは，強毒株の流行を受けて，CDI の再発防止を念頭に各種推奨内容が示されている．IDSA/SHEA および ESCMID は，2021 年にガイドラインを更新し，フィダキソマイシンを初回治療の第 1 選択薬，バンコマイシンはその代替薬，メトロニダゾールはバンコマイシンの代替薬とした[3)34)]．一方，WSES は 2019 年にガイドラインを更新し，メトロニダゾールを軽症～中等症の初回 CDI 治療薬として推奨（推奨レベル IIA）し，バンコマイシンはメトロニダゾールに反応しない場合に推奨している（推奨レベル IA）[35)]．ACG も 2020 年にガイドラインを更新し，重症ではない CDI に対する初回治療はバンコマイシン（強い推奨，エビデンスレベル低），フィダキソマイシン（強い推奨，エビデンスレベル中）とし，メトロニダゾールも各種リスクが低い場合には推奨されている（強い推奨，エビデンスレベル中）[36)]．

文献

1）Cohen S H, Gerding D N, Johnson S, Kelly C P, Loo V G, McDonald L C, et al：Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults：2010 update by the society for healthcare epidemiology of America（SHEA）and the infectious diseases society of America（IDSA）. Infect Control Hosp Epidemiol 2010；31：431-55
https://doi.org/10.1086/651706

2）McDonald L C, Gerding D N, Johnson S, Bakken J S, Carroll K C, Coffin S E, 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 2018；66：987-94. doi：10.1093/cid/ciy149

3）Johnson S, Lavergne V, Skinner A M, Gonzales-Luna A J, Garey K W, Kelly C P, et al：Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America（IDSA）and Society for Healthcare Epidemiology of America（SHEA）：2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. Clin Infect Dis 2021；73：e1029-44. doi：10.1093/cid/ciab549

4）Zar F A, Bakkanagari S R, Moorthi K M L S T, Davis M B：A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007；45：302-7. doi：10.1086/519265

5）Johnson S, Louie T J, Gerding D N, Cornely O A, Chasan-Taber S, Fitts D, et al：Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection：Results from two multinational, randomized, controlled trials. Clin Infect Dis 2014；59：345-54. doi：10.1093/cid/ciu313

6）Nelson R L, Suda K J, Evans C T：Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017；3：CD004610. doi：10.1002/14651858.CD004610.pub5

7）Beinortas T, Burr N E, Wilcox M H, Subramanian V：Comparative efficacy of treatments for *Clostridium difficile* infection：a systematic review and network meta-analysis. Lancet Infect Dis 2018；18：1035-44. doi：10.1016/S1473-3099（18）30285-8

8）Okumura H, Fukushima A, Taieb V, Shoji S, English M：Fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* infection：A network meta-analysis. J Infect

Chemother 2020；26：43-50. doi：10.1016/j.jiac.2019.07.005

9) Le P, Nghiem V T, Mullen P D, Deshpande A：Cost-Effectiveness of Competing Treatment Strategies for *Clostridium difficile* Infection：A Systematic Review. Infect Control Hosp Epidemiol 2018；39：412-24. doi：10.1017/ice.2017.303

10) Burton H E, Mitchell S A, Watt M：A Systematic Literature Review of Economic Evaluations of Antibiotic Treatments for *Clostridium difficile* Infection. Pharmacoeconomics 2017；35：1123-40. doi：10.1007/s40273-017-0540-2

11) Rao K, Malani P N：Diagnosis and Treatment of *Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* Infection in Adults in 2020. JAMA 2020；323. doi：10.1001/jama.2019.3849

12) Cornely O A, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora-Sita O, Retsa P, Odeyemi I A O：Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections：a meta-analysis and indirect treatment comparison. J Antimicrob Chemother 2014；69：2892-900. doi：10.1093/jac/dku261

13) Vardakas K Z, Polyzos K A, Patouni K, Rafailidis P I, Samonis G, Falagas M E：Treatment failure and recurrence of *Clostridium difficile* infection following treatment with vancomycin or metronidazole：a systematic review of the evidence. Int J Antimicrob Agents 2012；40：1-8. doi：10.1016/j.ijantimicag.2012.01.004

14) Sarna K V, Gross A E：Vancomycin Versus Metronidazole for Nonsevere *Clostridioides difficile* Infection：Are the Data Adequate to Change Practice? Ann Pharmacother 2019；53：845-52. doi：10.1177/1060028019829764

15) Allegretti J R, Marcus J, Storm M, Sitko J, Kennedy K, Gerber G K, et al：Clinical Predictors of Recurrence After Primary *Clostridioides difficile* Infection：A Prospective Cohort Study. Dig Dis Sci 2020；65：1761-6. doi：110.1007/s10620-019-05900-3

16) Manthey C F, Eckmann L, Fuhrmann V：Therapy for *Clostridium difficile* infection-any news beyond Metronidazole and Vancomycin? Expert Rev Clin Pharmacol 2017；10：1239-50. doi：10.1080/17512433.2017.1362978

17) Igarashi Y, Tashiro S, Enoki Y, Taguchi K, Matsumoto K, Ohge H, et al：Oral vancomycin versus metronidazole for the treatment of *Clostridioides difficile* infection：Meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect Chemother 2018；24：907-14. doi：10.1016/j.jiac.2018.08.003

18) Li R, Lu L, Lin Y, Wang M, Liu X：Efficacy and safety of metronidazole monotherapy versus vancomycin monotherapy or combination therapy in patients with *Clostridium difficile* infection：A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015；10：1-14
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137252

19) Drekonja D M, Butler M, MacDonald R, Bliss D, Filice G A, Rector T S, et al：Comparative Effectiveness of *Clostridium difficile* Treatments：a systematic review. Ann Intern Med 2011；155：839-47. doi：10.7326/0003-4819-155-12-201112200-00007

20) Zilberman-Itskovich S, Youngster I, Lazarovitch T, Bondarenco M, Toledano L, Kachlon Y, et al：Potential impact of removing metronidazole from treatment armamentarium of mild acute *Clostridioides difficile* infection. Future Microbiol 2019；14：1489-95. doi：10.2217/fmb-2019-0157

21) Appaneal H J, Caffrey A R, Laplante K L：What Is the Role for Metronidazole in the Treatment of *Clostridium difficile* Infection? Results from a National Cohort Study of Veterans with Initial Mild Disease. Clin Infect Dis 2019；69：1288-95. doi：10.1093/cid/ciy1077

22) Brazier J S, Fawley W, Freeman J, Wilcox M H：Reduced susceptibility of *Clostridium difficile* to metronidazole. J Antimicrob Chemother 2001；48：741-2. doi：10.1093/jac/48.5.741

23) Baines S D, O'Connor R, Freeman J, Fawley W N, Harmanus C, Mastrantonio P, et al：Emergence of reduced susceptibility to metronidazole in *Clostridium difficile*. J Antimicrob Chemother 2008；62：1046-52. doi：10.1093/jac/dkn313

24) Gerding D N, Kelly C P, Rahav G, Lee C, Dubberke E R, Kumar P N, et al：Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence. Clin Infect Dis 2018；67：649-56. doi：10.1093/cid/ciy171

25) Wilcox M H, Gerding D N, Poxton I R, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al：Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2017；376：305-17. doi：10.1056/NEJMoa1602615

26）Louie T J, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M, et al：Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection（CDI）and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. Clin Infect Dis 2012；55：132-42. doi：10.1093/cid/cis338

27）Louie T J, Miller M A, Mullane K M, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al：Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2011；364：422-31. doi：10.1056/NEJMoa0910812

28）Guery B, Menichetti F, Anttila V J, Adomakoh N, Aguado J M, Bisnauthsing K, et al：Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older（EXTEND）：a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. Lancet Infect Dis 2018；18：296-307. doi：10.1016/S1473-3099（17）30751-X

29）Cornely O A, Crook D W, Esposito R, Poirier A, Somero M S, Weiss K, et al：Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA：a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2012；12：281-9. doi：10.1016/S1473-3099（11）70374-7

30）Kato H, Senoh M, Honda H, Fukuda T, Tagashira Y, Horiuchi H, et al：*Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* infection burden in Japan：A multicenter prospective study. Anaerobe 2019；60：4-7. doi：10.1016/j.anaerobe.2019.03.007

31）Aoki K, Takeda S, Miki T, Ishii Y, Tateda K：Antimicrobial susceptibility and molecular characterisation using wholegenome sequencing of *Clostridioides difficile* collected in 82 hospitals in Japan between 2014 and 2016. Antimicrob Agents Chemother 2019；63：e01259-19. doi：10.1128/AAC.01259-19

32）Reinke C M：ASHP therapeutic position statement on the preferential use of metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. Am J Heal Pharm 1998；55：1407-11. doi：10.1093/ajhp/55.13.1407

33）Peng Z, Jin D, Kim H B, Stratton C W, Wu B, Tang Y W, et al：Update on antimicrobial resistance in *Clostridium difficile*：Resistance mechanisms and antimicrobial susceptibility testing. J Clin Microbiol 2017；55：1998-2008. doi：10.1128/JCM.02250-16

34）van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang E H, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al：European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases：2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Microbiol Infect 2021；27：S1-21. doi：10.1016/j.cmi.2021.09.038

35）Sartelli M, Bella S D, Mcfarland L V, Khanna S, Furuya-kanamori L, Abuzeid N, et al：2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2019；14：1-29. doi：10.1186/s13017-019-0228-3

36）Kelly C R, Fischer M, Allegretti J R, LaPlante K, Stewart D B, Limketkai B N, et al：ACG Clinical Guidelines：Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. Am J Gastroenterol 2021；116：1124-47. doi：10.14309/ajg.0000000000001278

CQ：フィダキソマイシンを初発 CDI 患者の初期治療薬として使用すべきか？

推奨：再発リスクの高い患者への初期治療薬としてフィダキソマイシンを使用することを弱く推奨する．

コメント：初発の CDI に対するフィダキソマイシンとバンコマイシンのランダム化比較試験にて，フィダキソマイシンはバンコマイシンに対して治癒率は非劣勢で，再発率は低かったことが報告されている．
国内急性期病院の医療費請求データベースによる検討では，CDI の再発による医療費の増加や入院期間の延長が報告されており，CDI の再発抑制は unmet medical needs の一つである．国内でのメトロニダゾールやバンコマイシン治療後の CDI 再発率は，定義や患者背景にばらつきはあるものの 3.3～27.3％であることを考慮すると，再発リスクの高い患者への初回治療は弱く推奨される．

1. 背景および本 CQ の重要度

近年 CDI の発症は，腸内フローラの多様性の低下と関連があることが知られるようになり，腸内フローラを乱さず，再発を防ぐような治療戦略が求められている．フィダキソマイシンは，腸内フローラへの影響が少なく，芽胞形成抑制効果が報告されており，国内外で流行株の違いはあるものの，治療効果や再発抑制，費用対効果，抗菌薬適正使用の観点からフィダキソマイシンの位置づけを考慮することは重要と考え，本ガイドラインの CQ として取り上げた．

2. PICO

P（患者）：初発 CDI の患者（成人）．
I（介入）：フィダキソマイシンの投与．
C（対照）：メトロニダゾールもしくはバンコマイシンの投与．
O（アウトカム）：CDI の治癒率，治癒維持率，再発率．

3. エビデンスの要約

初発 CDI に対するフィダキソマイシンとバンコマイシンの治療効果を比較した 2 つのランダム化比較試験[1)2)]では，フィダキソマイシンの治癒率はバンコマイシンと同等であった．またフィダキソマイシンはバンコマイシンに比べて，再発率は低く，治癒維持率（一定期間再発のない臨床的治癒率）は高かった．国内第 III 相試験[3)]ではバンコマイシンに対して有効性主要評価項目である治癒維持率で非劣勢を示していないが，治癒維持率自体はバンコマイシンより高かった（表 1）．また，再発リスクのある高齢者に対するフィダキソマイシン延長投与（5 日目までは 200 mg 1 日 2 回，以降 25 日目まで 200 mg を 1 日おき投与，総投与量は通常投与と同量）とバンコマイシンのランダム化比較試験[4)]がなされており，治癒維持率はフィダキソマイシン延長投与群で有意に高く（オッズ比 1.62；95％ CI 1.04～2.54；p＝0.03），90 日後再発率も低い（オッズ比 0.29；95％ CI 0.14～0.60；p＝0.00073）ことが報告されている（表 2）．

初回 CDI に対するフィダキソマイシンとメトロニダゾールの治療効果を比較したランダム化比較試験はなく，ネットワークメタアナリシス[5)]にてフィダキソマイシンとメトロニダゾールの治療効果が比較されている．それによるとフィダキソマイシンはメトロニダゾールと比較して臨床的治癒率（オッズ比 1.77；95％ CI 1.11～2.83），治癒維持率（オッズ比 2.39；95％ CI 1.65～3.47）ともに有意に高く，再発率は有意に低い（オッズ比 0.44；95％ CI 0.27～0.72）．

海外と国内でフィダキソマイシンの薬価は異なるが，バンコマイシンと比較すると高薬価である．しかしながら米国におけるマルコフモデルを用いた費用対効果の解析では，初回 CDI においてフィダキソマイシンはバンコマイシン費用対効果に優れると報告されている[6)]．国内におけるフィダキソマイシンの費用対効果の評価は，メトロニダゾールによる治療失敗後のフィダキソマイシンとバンコマイシンの比較[7)]のみであるが，フィダキソマイシンが費用対効果に優れていると報告されている．

4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

A.

表 1.　フィダキソマイシン国内第 III 相試験の有効性に関する結果

解析対象集団	評価項目	FDX※群（%）	VCM※群（%）	差（95%CI）
FAS※	治癒率	87/104（83.7）	95/108（88.0）	−4.4%（−13.8，5.0）
	再発率	17/87（19.5）	24/95（25.3）	−4.9%（−16.7，7.0）
	治癒維持率	70/104（67.3）	71/108（65.7）	1.2%（−11.3，13.7）
PPS※	治癒率	81/91（89.0）	88/96（91.7）	−2.6%（−11.3，6.0）
	再発率	12/75（16.0）	21/87（24.1）	−6.6%（−18.6，5.4）
	治癒維持率	63/85（74.1）	66/95（69.5）	3.9%（−9.1，16.9）

※FAS（full analysis set；最大の解析対象集団），PPS（per protocol set；プロトコル遵守集団），
FDX：フィダキソマイシン，VCM：バンコマイシン

表 2.　フィダキソマイシン延長投与群とバンコマイシン投与群における有効性に関する結果

評価項目	評価タイミング	Ex-FDX※群（%）	VCM※群（%）	オッズ比（p 値）
臨床的反応	12 日目	142/177（80.2）	147/179（82.1）	0.91（0.721）
	治療終了 2 日目	138/177（78.0）	147/179（82.1）	0.81（0.399）
再発	40 日目	3/177（1.7）	30/179（16.8）	0.09（＜0.0001）
	55 日目	7/177（4.0）	32/179（17.9）	0.20（＜0.0001）
	90 日目	11/177（6.2）	34/179（19.0）	0.29（0.00073）
治癒維持率	治療終了 30 日目	124/177（70.1）	106/179（59.2）	1.62（p＝0.03）
	治療終了 40 日目	133/177（75.1）	106/179（59.2）	2.10（0.0013）
	治療終了 55 日目	124/177（70.1）	99/179（55.3）	1.91（0.038）
	治療終了 90 日目	116/177（65.5）	92/179（51.4）	1.80（0.0070）

※Ex-FDX：フィダキソマイシン延長投与，VCM：バンコマイシン

5. 益のまとめ

初回 CDI に対するフィダキソマイシン投与は，バンコマイシンと比較して治癒維持率は同等で，再発率は有意に低い．

6. 害（副作用）のまとめ

フィダキソマイシンの投与により海外第 III 相 2 試験で認められた副作用（1%以上）は，悪心，嘔吐および便秘であった．また国内第 III 相試験で認められた投与中止に至った副作用は嘔吐，妄想および心室細動（いずれも 1%）であった．

7. 害（負担）のまとめ

フィダキソマイシンはバンコマイシンに比べて高薬価である．マルコフモデルを用いた解析ではフィダキソマイシンが費用対効果に優れていることが報告されているが，国内の実情に則した医療経済的な検討も必要である．

8. 利益と害のバランス

国内でのメトロニダゾールやバンコマイシン治療後の CDI 再発率は，定義や患者背景にばらつきはあるものの 3.3〜27.3%[8)9)] である．フィダキソマイシンの初回 CDI に対する治療効果は，バンコマイシンとほぼ同等であり，再発率は低い．また副作用は他治療薬と大きな違いはない．

国内急性期病院の医療費請求データベースによる検討[10)] では，CDI が再発すると再発がない場合と比較して入院費用が約 120 万円高く，入院期間が約 2 倍延長することが報告されており，再発リスクの高い患者に対する投与は利益が害を上回る．

9. 本介入に必要な医療コスト

なし．

10. 本介入の実行可能性

実行可能である．

令和 5 年 1 月24日

11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異ならない.

12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

米国感染症学会（IDSA）および米国医療疫学学会（SHEA）ガイドライン[11]では 2021 年に治療の項が改訂され，初回治療でバンコマイシンよりもフィダキソマイシンを使用することを推奨している（conditional recommendation，moderate certainty of evidence）．これは 2 つの RCT，2 つの非劣勢 RCT の結果に基づく．ただし非盲検試験のデザイン，および一部アウトカムのイベント数が少ないことによる不正確性の問題でありエビデンスレベルは中程度とされる．

2021 年に改訂された米国消化器病学会（ACG）ガイドライン[12]では，非重症初回例ではバンコマイシン（strong recommendation, low quality of evidence），フィダキソマイシン（strong recommendation, moderate quality of evidence）を，低リスク例ではメトロニダゾール（strong recommendation, moderate quality of evidence）を推奨している．重症初回例では，バンコマイシン（strong recommendation, low quality of evidence），フィダキソマイシン欧州微生物感染症学会（ESCMID）ガイドライン[13]では 2021 年に治療の項が改訂され，初回治療でフィダキソマイシンを推奨している（strong recommendation, moderate level of evidence）．またフィダキソマイシンの使用が限定される場合は，患者を層別化し 65 歳以上かつ 1 つ以上のリスク因子（例えば，医療関連 CDI，過去 3 カ月以内の入院歴，抗菌薬継続使用，CDI の診断時以降 PPI の使用，CDI の既往歴）をもつものにフィダキソマイシン投与を推奨とする．

文献

1）Louie T J, Miller M A, Mullane K M Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al：Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2011；364：422-31. doi/full/10.1056/NEJMoa0910812

2）Cornely O A, Crook D W, Esposito R, Poirier A, Somero M S, Weiss K, et al：Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA：a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2012；12：281-9. doi：10.1016/S1473-3099（11）70374-7

3）Mikamo H, Tateda K, Yanagihara K, Kusachi S, Takesue Y, Miki T, et al：Efficacy and safety of fidaxomicin for thetreatment of *Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* infection in a randomized, double-blind, comparative Phase III study in Japan. J Infect Chemother 2018；24：744-52. doi：10.1016/j.jiac.2018.05.010

4）Guery B, Menichetti F, Anttila V-J, Adomakoh N, Aguado J M, Bisnauthsing K, et al：Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older（EXTEND）：a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. Lancet Infect Dis 2018；18：296-307. doi.org/10.1016/S1473-3099（17）30751-X

5）Okumura H, Fukushima A, Taieb V, Shoji S, English M：Fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* infection：A network meta-analysis. J Infect Chemother 2020；26：43-50. doi：10.1016/j.jiac.2019.07.005

6）Chen J, Gong C L, Hitchcock M M, Holubar M, Deresinski S, Hay J W：Cost-effectiveness of bezlotoxumab and fidaxomicin for initial *Clostridioides difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2021；27：1448-54. doi：10.1016/j.cmi.2021.04.004

7）Okumura H, Ueyama M, Shoji S, English M：Cost-effectiveness analysis of fidaxomicin for the treatment of *Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* infection in Japan. J Infect Chemother 2020；26：611-8. doi：10.1016/j.jiac.2020.01.018

8）Riley T V, Kimura T：The Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in Japan：A Systematic Review. Infect Dis Ther 2018；7：39-70. doi：10.1007/s40121-018-0186-1

9）Kato H, Senoh M, Honda H, Fukuda T, Tagashira Y, Horiuchi H, et al：*Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* infection burden in Japan：A multicenter prospective study. Anaerobe 2019；60：102011. doi：10.1016/j.anaerobe.2019.03.007

10）Kunishima H, Ito K, Laurent T, Abe M：Healthcare burden of recurrent *Clostridioides difficile* infection in Japan：A retrospective database study. J Infect Chemother 2018；24：892-901. doi：10.1016/j.jiac.2018.07.020

11）Johnson S, Lavergne V, Skinner A M：Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America（IDSA）and Society for Healthcare Epidemiology of America（SHEA）：2021 focused update guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Infect Dis 2021；73：e1029-44. doi：10.1093/cid/ciab549

12）Kelly C R, Fischer M, Allegretti J R, LaPlante K, Stewart D B, Limketkai B N, et al：ACG Clinical Guidelines：Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. Am J Gastroenterol 2021；116：1124-47. doi：10.14309/ajg.0000000000001278

13）van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang E H, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al：European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases：2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Microbiol Infect 2021；27：（Suppl 2）S1-21. doi：10.1016/j.cmi.2021.09.038

CQ：アウトブレイク時等における院内感染減少にフィダキソマイシンの投与は有用か？

推奨：院内感染対策の観点から，フィダキソマイシンを使用することを弱く推奨する．

コメント：アウトブレイク時等，医療機関内で多くのCDI患者が発生すると，患者周囲環境が汚染される頻度が上がり，さらに二次感染が起きやすくなる．フィダキソマイシンを使用することで二次感染が減ることは証明されていないが，バンコマイシンやメトロニダゾールと比較して，フィダキソマイシンを使用することにより，CDI患者の糞便中や周囲環境中の芽胞数が減少することが報告されている．そのため，患者隔離や接触予防策，環境整備など基本的な感染対策を実施したうえで，フィダキソマイシンを使用することを弱く推奨する．

1. 背景および本CQの重要度

Clostridioides difficile はアルコールなどの消毒剤に耐性をもつ芽胞を形成し，環境中，特にCDI患者の周囲で長期に生存することが知られている．CDI患者は糞便1 gあたり 10^4～10^7 の *C. difficile* を排泄[1]し，直接的または間接的に周囲の環境を汚染し得る．そして環境中の芽胞の存在が，医療機関内での二次感染につながる．CDIの医療関連感染防止のために，CDI患者の隔離と適切な接触予防策，環境整備を行うことが重要であることは論をまたない．一方でCDIの治療薬であるフィダキソマイシンは，*in vitro* にて芽胞からの発芽抑制効果[2]があることや，糞便中の芽胞を減少させることが報告[3]されている．そのため，アウトブレイク時等で医療機関内の環境が汚染されやすい状況では，フィダキソマイシンを使用することによってCDI患者から排泄される芽胞数が減少し，環境汚染ひいては医療関連感染を減少させる可能性があることが期待されるため，本ガイドラインのCQとして取り上げた．

2. PICO

P（患者）：CDI患者（成人）．
I（介入）：フィダキソマイシンを使用．
C（対照）：メトロニダゾールもしくはバンコマイシンを使用．
O（アウトカム）：同一病棟内CDI二次感染者数の減少，CDI患者の糞便中または周囲環境の芽胞数の減少．

3. エビデンスの要約

フィダキソマイシンの使用によってCDIの医療機関内二次感染者数が減少するかということについて言及した研究はなく，CDI患者の糞便中や周囲環境の芽胞数を評価した報告に限られる．

単施設前向き非盲検化無作為化試験[4]により，CDI初発患者の治療終了約2週間後の糞便中 *C. difficile* 芽胞数において，フィダキソマイシン群はバンコマイシン群と比較して，より多くの患者でベースラインからの減少（2 $\log_{10}$ CPU/g 以上）が認められた（67% vs 14%：$p=0.02$）．

単施設前向き観察研究[5]では，メトロニダゾールまたはバンコマイシン投与入院患者66人（2012年4～9月）とフィダキソマイシン投与入院患者68人（2012年10月～2014年6月）の病室内環境汚染率を評価し，フィダキソマイシン群は，メトロニダゾールまたはバンコマイシン群と比較して有意に *C. difficile* の陽性率が低かった（36.8% vs 57.6%：$p=0.02$）．

英国4病院で行われた前向き観察研究[6]では，CDI患者の周囲環境から *C. difficile* が分離される割合は，フィダキソマイシン群はメトロニダゾール/バンコマイシン群と比較して，治療開始4～5日目，9～12日目で有意に低いことが示された（表1）．しかしながら治療終了後では差はみられなかった（表2）．CDI患者の糞便中の *C. difficile* 陽性率は，メトロニダゾール/バンコマイシン群と比較して，フィダキソマイシン群は治療開始4日目以降で低くなり，9～12日目で統計学的有意に低下した（15% vs 55%，$p=0.03$）．陽性検体の芽胞数は，治療中は差がみられなかったが，治療終了後は一貫してフィダキソマイシン群のほうが2～4 $\log_{10}$ CFU/mL 少なかった．また患者の皮膚における芽胞数は両群で差がみられなかった．

4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

C.

表 1.　治療開始後の環境中に少なくとも 1 カ所以上で *C. difficile* が分離された割合

	FDX※	MNZ/VCM※	p 値
治療前	65%	75%	0.42
2 ～ 3 日目	56%	47%	0.37
4 ～ 5 日目	30%	50%	0.04
6 ～ 8 日目	36%	48%	0.14
9 ～ 12 日目	22%	49%	0.005

※FDX：フィダキソマイシン，MNZ：メトロニダゾール，VCM：バンコマイシン

表 2.　治療終了後の環境中に少なくとも 1 カ所以上で *C. difficile* が分離された割合

	FDX※	MNZ/VCM※	p 値
治療終了時	43%	46%	1.00
治療終了時＋1 ～ 3 日目	50%	38%	1.00
治療終了時＋7 日目	24%	38%	0.37
治療終了時＋14 日目	50%	53%	1.00
治療終了時＋28 日目	43%	58%	0.65

※FDX：フィダキソマイシン, MNZ：メトロニダゾール，VCM：バンコマイシン

5. 益のまとめ

メトロニダゾールやバンコマイシンの使用と比較して，フィダキソマイシンの使用により糞便中の芽胞数は有意に減少し，その効果は治療中から治療終了後に至るまで継続した．またメトロニダゾールやバンコマイシンの使用と比較して，フィダキソマイシンの使用により治療期間中は病室内環境中の芽胞検出率が低かった．

6. 害（副作用）のまとめ

フィダキソマイシンの投与により海外第 III 相 2 試験で認められた副作用（1%以上）は，悪心，嘔吐および便秘であった．また国内第 III 相試験で認められた投与中止に至った副作用は嘔吐，妄想および心室細動（いずれも 1%）であった．

7. 害（負担）のまとめ

海外と国内でフィダキソマイシンの薬価は異なるが，メトロニダゾールやバンコマイシンと比較すると高薬価である．そのため，二次感染をどれくらい予防できるかということをふまえて医療経済的な観点からの検討も必要である．

8. 利益と害のバランス

医療関連感染が起きると患者への負担だけでなく，感染対策に必要な人的，物的負担が大きくなるため，院内感染対策の観点から益が害を上回る．

9. 本介入に必要な医療コスト

なし．

10. 本介入の実行可能性

実行可能である．

11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異ならない．

12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

2021 年 12 月時点で記載はない．

文献

1）Mulligan M E, Rolfe R D, Finegold S M, George W L：Contamination of a hospital environment by *Clostridium difficile*. Curr Microbiol 1979；3：173-5
2）Allen C A, Babakhani F, Sears P, Nguyen L, Sorg J A：Both fidaxomicin and vancomycin inhibit outgrowth of *Clostridium difficile* spores. Antimicrob Agents Chemother 2013；57：664-7
3）Babakhani F, Bouillaut L, Gomez A, Sears P, Nguyen L, Sonenshein A L：Fidaxomicin Inhibits Spore Produc-

tion in *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2012；55（Suppl 2）：S162-9

4）Housman S T, Thabit A K, Kuti J L, Quintiliani R, Nicolau D P：Assessment of *Clostridium difficile* Burden in Patients Over Time With First Episode Infection Following Fidaxomicin or Vancomycin. Infect Control Hosp Epidemiol 2016；37：215-8

5）Biswas J S, Patel A, Otter J A, Wade P, Newsholme W, van Kleef E, et al：Reduction in *Clostridium difficile* environmental contamination by hospitalized patients treated with fidaxomicin. J Hosp Infect 2015；90：267-70

6）Davies K, Mawer D, Walker A S, Berry C, Planche T, Stanley P, et al：An Analysis of *Clostridium difficile* Environmental Contamination During and After Treatment for *C. difficile* Infection. Open Forum Infect Dis 2020；7：ofaa362

CQ：抗菌薬投与患者における CDI の予防にプロバイオティクス製剤は標準治療として有用か？

推奨：CDI の発症リスクを有する患者において，プロバイオティクス製剤のルーチンによる予防は積極的には推奨できない．

推奨の強さ：実施することを弱く推奨する．

コメント：本推奨は，抗菌薬投与などの CDI の発症リスクを有する患者へのプロバイオティクス製剤のルーチンによる投与は推奨し得るまでではないものの，症例により総合的に投与を検討することとする．

1. 背景および本 CQ の重要度

プロバイオティクスは「宿主に有益な作用をもたらす生きた微生物」と定義される製剤である．プロバイオティクス製剤は，腸内細菌叢の多様性の維持を含む改善により，抗菌薬投与による腸内細菌叢の減少を伴う CDI を含む抗菌薬関連下痢症（AAD）に対して効果を有することが示されており，CDI の予防にプロバイオティクス製剤を用いられるか検討する意義がある．

2. PICO

P（患者）：CDI 発症のリスクを有する患者．
I（介入）：プロバイオティクス製剤の投与．
C（対照）：プロバイオティクス製剤の投与がない．
O（アウトカム）：CDI 発症の予防．

3. エビデンスの要約

本 CQ にかかわる臨床的なエビデンスとして，CDI の予防に関するコクランレビューでは RCT による 31 報について，プラセボ群では 4.0%，プロバイオティクス投与群では 1.5%に CDI が発生し，プロバイオティクス製剤の投与により CDI の発生が減少（RR 0.40；95% CI 0.30～0.52）すると報告されている[1]．また，対照とする CDI の発生が 5%を超える 13 報では，コントロール群では 11.6%に対して，プロバイオティクス群は 3.1%とより減少（RR 0.30；95% CI 0.21～0.42）がみられたとしている．

一方，プロバイオティクス製剤に関する検討は，CDI の定義に加えて，用いられる *Saccharomyces boulardii*，*Lactobacillus rhamnosus*，*Lactobacillus acidophilus*，*Lactobacillus casei*，*Clostridium butyricum*，*Bifidobacterium bifidum* などの菌種や菌株，菌量がさまざまであり，一概に推奨される十分なエビデンスではないことに留意する必要がある．

S. boulardii は，CDI に関する多くの有用性を示す検討が行われていることに加えて[2]，まれながら血管留置カテーテル感染症などの真菌血症の報告があり[3]，重症患者や免疫不全には慎重に投与する必要がある．

これらの CDI に関する検討に加えて，抗菌薬関連下痢症（AAD）や腸内細菌叢の改善に関することなどを含めた報告がみられる．*C. butyricum* は，*C. difficile* の芽胞の発芽および増殖を抑制し[4]，*Helicobacter pylori* の除菌療法における検討ではコントロール群と比較して，偏性嫌気性菌数の維持および下痢症状を含む腹部所見が少ないことが報告されている[5]．また近年では CDI の疾患モデル動物において，宿主の免疫細胞や抗菌ペプチドの誘導[6]，代謝産物による毒素産生性の抑制[7]や，フィダキソマイシンの併用効果[8]等の作用が示唆されている．

4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

B.

5. 益のまとめ

プロバイオティクス製剤を投与することにより，CDI の発症率の低下がみられる．

6. 害（副作用）のまとめ

プロバイオティクス製剤は一般的に高い安全性を有する．まれに菌血症の報告がみられることに留意する必要がある．急性膵炎を対象とした *L. acidophilus* などの 6 種のプロバイオティクスを用いた検討では，有意に腸管虚血お

よび死亡率の増加がみられたと報告されている[9].

7. 害（負担）のまとめ

安価であり患者への負担は少ない.

8. 利益と害のバランスについて

CDI 発症リスクを有する患者においては，益が害を上回る.

9. 本介入に必要な医療コスト

製剤としての医療コストは増すものの安価である.

10. 本介入の実行可能性

実現可能である.

11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異ならない.

12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

日本では，CDI においてプロバイオティクス製剤により，腸内細菌叢の回復に資するとしている[10]．海外の各ガイドラインでは，CDI の予防にはエビデンスは十分ではないとして必ずしも推奨されていない.

文献

1）Goldenberg J Z, Yap C, Lytvyn L, Lo C K, Beardsley J, Mertz D, et al：Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2017；12：CD006095

2）Carstensen J W, Chehri M, Schønning K, Rasmussen S C, Anhøj J, Godtfredsen N S, et al：Use of prophylactic *Saccharomyces boulardii* to prevent *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients：a controlled prospective intervention study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018；37：1431-1439

3）Roy U, Jessani L G, Rudramurthy S M, Gopalakrishnan R, Dutta S, Chakravarty C, et al：Seven cases of *Saccharomyces* fungaemia related to use of probiotics. Mycoses 2017；60：375-380

4）Woo T D, Oka K, Takahashi M, Hojo F, Osaki T, Hanawa T, et al：Inhibition of the cytotoxic effect of *Clostridium difficile* in vitro by *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 strain. J Med Microbiol 2011；60：1617-25

5）Shimbo I, Yamaguchi T, Odaka T, Nakajima K, Koide A, Koyama H, et al：Effect of *Clostridium butyricum* on fecal flora in *Helicobacter pylori* eradication therapy. World J Gastroenterol 2005；11：7520-4

6）Hayashi A, Nagao-Kitamoto H, Kitamoto S, Kim C H, Kamada N：The Butyrate-Producing Bacterium *Clostridium butyricum* Suppresses *Clostridioides difficile* Infection via Neutrophil-and Antimicrobial Cytokine-Dependent but GPR43/109a-Independent Mechanisms. J Immunol 2021；206：1576-85

7）Oka K, Osaki T, Hanawa T, Kurata S, Sugiyama E, Takahashi M, et al：Establishment of an Endogenous *Clostridium difficile* Rat Infection Model and Evaluation of the Effects of *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 Probiotic Strain. Front Microbiol 2018；9：1264. doi：10.3389/fmicb.2018.01264

8）Hagihara M, Ariyoshi T, Kuroki Y, Eguchi S, Higashi S, Mori T, et al：*Clostridium butyricum* enhances colonization resistance against *Clostridioides difficile* by metabolic and immune modulation. Sci Rep 2021；11：15007. doi：10.1038/s41598-021-94572-z

9）Besselink M G, van Santvoort H C, Buskens E, Boermeester M A, van Goor H, Timmerman H M, et al：Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis：a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008；371：651-659

10）Japanese Society of Chemotherapy Committee on guidelines for treatment of anaerobic infections；Japanese Association for Anaerobic Infection Research：Chapter 2-12-7. Anaerobic infections（individual fields）：antibiotic-associated diarrhea and enterocolitis. J Infect Chemother 2011；17（Suppl 1）：137-9

CQ：プロバイオティクス製剤は CDI の治療に抗 *C. difficile* 薬の併用薬として有用か？

推奨：プロバイオティクス製剤は CDI の治療に有効とする十分なエビデンスはみられない.

推奨の強さ：実施しないことを弱く推奨する.

コメント：CDI の単独治療としてプロバイオティクス製剤を推奨しない．加えて，通常の抗 *C. difficile* 薬にプロバイオティクス製剤を併用することを否定することではない.

1. 背景および本 CQ の重要度

プロバイオティクスは「宿主に有益な作用をもたらす生きた微生物」と定義される製剤である．プロバイオティクス製剤は，腸内細菌叢の多様性の維持を含む改善により，抗菌薬投与による腸内細菌叢の減少を伴う抗菌薬関連下痢症（AAD）や CDI に対して効果を有することが示されている．実際にプロバイオティクス製剤は，CDI 発症を契機として投与することがあり，CDI を発症した患者に対して有効か検討する意義がある.

2. PICO

P（患者）：CDI 患者.
I（介入）：プロバイオティクス製剤の投与.
C（対照）：プロバイオティクス製剤の投与がない.
O（アウトカム）：CDI の症状の軽減.

3. エビデンスの要約

本 CQ にかかわる臨床的なエビデンスとして，VCM もしくは MNZ による抗 *C. difficile* 治療に，*S. boulardii* の併用に関する RCT では再燃例で有効（RR 0.43；95% CI 0.20～0.97）とする報告もあるものの，初回治療時に有用とする検討は少ないのが現状である[1].

CDI を含めた抗菌薬関連下痢症（AAD）に関する検討では，31 報のメタアナリシスにおいて重症の下痢症が減少（RR 0.52；95% CI 0.36～0.75）するとの報告がある[2]．少数の検討ながら，CDI の治療に際してプロバイオティクス製剤を用いた RCT では，CDI に伴う下痢が有意に減少したと報告されている[3].

また，CDI の原因となる抗菌薬投与からプロバイオティクス製剤の投与開始のタイミングに関する 19 報のメタアナリシスにおいて，抗菌薬投与からプロバイオティクス製剤開始が 1～2 日では RR 0.32（95% CI 0.22～0.48），3～7 日では RR 0.70（95% CI 0.40～1.23）と報告されている[4]．したがって，プロバイオティクス製剤を投与する場合は，より早期から投与することが必要である.

CQ1 と同様に，プロバイオティクス製剤に関する検討は，CDI の定義，用いられる菌種や菌株，菌量がさまざまであることに留意する必要がある.

4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

C.

5. 益のまとめ

プロバイオティクス製剤を投与することにより，エビデンスは十分ではないものの，CDI の症状の軽減がみられることが期待される.

6. 害（副作用）のまとめ

プロバイオティクス製剤は一般的に高い安全性を有する．免疫不全患者では，まれに菌血症の報告がみられることに留意する必要がある．急性膵炎を対象とした *Lactobacillus acidophilus* などの 6 種のプロバイオティクスを用いた検討では，有意に腸管虚血および死亡率の増加がみられたと報告されている[5].

7. 害（負担）のまとめ

安価であり患者への負担は少ない.

8. 利益と害のバランスについて

CDI 患者においては，益が害を上回る.

9. 本介入に必要な医療コスト

製剤としての医療コストは増すものの安価である.

10. 本介入の実行可能性

実現可能である.

11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異ならない.

12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

日本では，CDI においてプロバイオティクス製剤により，腸内細菌の回復を資するとしている[6]．海外の各ガイドラインでは，CDI の治療にはエビデンスは十分ではないとして必ずしも推奨されていない.

文献

1）Pillai A, Nelson R：Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008；1：CD004611

2）Hempel S, Newberry S J, Maher A R, Wang Z, Miles J N, Shanman R, et al：Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea：a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012；307：1959-69

3）Barker A K, Duster M, Valentine S, Hess T, Archbald-Pannone L, Guerrant R, et al：A randomized controlled trial of probiotics for *Clostridium difficile* infection in adults（PICO）. J Antimicrob Chemother 2017；72：3177-80

4）Shen N T, Maw A, Tmanova L L, Pino A, Ancy K, Crawford C V, et al：Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection：A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. Gastroenterology 2017；152：1889-900.e9

5）Besselink M G, van Santvoort H C, Buskens E, Boermeester M A, van Goor H, Timmerman H M, et al：Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis：a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008；371：651-9

6）Japanese Society of Chemotherapy Committee on guidelines for treatment of anaerobic infections；Japanese Association for Anaerobic Infection Research：Chapter 2-12-7. Anaerobic infections（individual fields）：antibiotic-associated diarrhea and enterocolitis. J Infect Chemother 2011；17（Suppl 1）：137-9

CQ：プロバイオティクス製剤は CDI 治療の再発を予防するか？

推奨：プロバイオティクス製剤は CDI の再発予防に推奨される十分なエビデンスはみられない.

推奨の強さ：実施しないことを弱く推奨する.

コメント：本推奨は CDI の再発予防としてプロバイオティクス製剤の投与を推奨するものではない．一方，CDI の再発予防には選択肢が限られるのが現状であることから, プロバイオティクス製剤の投与を検討することはできる.

1. 背景および本 CQ の重要度

CDI の再発は約 20％程度にみられ，患者の QOL 低下および医療費の増大を伴うことが知られている．再発予防として，糞便移植やトキシン B ヒトモノクローナル抗体が有効であるものの，軽症の CDI を含め広く対象とすることは困難であることから，CDI の再発予防を目的としてプロバイオティクス製剤を用いられるか検討する意義がある.

2. PICO

P（患者）：CDI 発症の再燃リスクを有する患者.
I（介入）：プロバイオティクス製剤の投与.
C（対照）：プロバイオティクス製剤の投与がない.
O（アウトカム）：CDI 再燃の予防.

3. エビデンスの要約

本 CQ にかかわる臨床的なエビデンスとして，CDI に対する VCM 治療を行っている患者にプラセボもしくは *Saccharomyces boulardii* を投与した検討では，CDI の再燃はプラセボ群では 50％，*S. boulardii* 群では 17％（p＝0.05）であったと報告されている[1]．*Lactobacillus plantarum* 299v を用いた検討では，CDI の再燃率はプラセボ群は 67％，*L. plantarum* 299v 群は 36.3％（p＝0.37）と報告されている[2]．CDI のプロバイオティクス製剤に関するメタアナリシスでは再発に関する 6 報において，*S. boulardii* 群の 2 報では再発率の低下が認められたものの，その他の 4 報では再発率の低下は認められなかったと報告されている[3].

4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

B.

5. 益のまとめ

一部のプロバイオティクス製剤では，CDI の再燃率の低減がみられる.

6. 害（副作用）のまとめ

プロバイオティクス製剤は一般的に高い安全性を有する．免疫不全患者では，まれに菌血症の報告がみられることに留意する必要がある．急性膵炎を対象とした *Lactobacillus acidophilus* などの 6 種のプロバイオティクスを用いた検討では，有意に腸管虚血および死亡率の増加がみられたと報告されている[4].

7. 害（負担）のまとめ

安価であり患者への負担は少ない.

8. 利益と害のバランスについて

CDI 再発患者においては，益が害を上回る.

9. 本介入に必要な医療コスト

製剤としての医療コストは増すものの安価である.

令和 5 年 1 月24日

10. 本介入の実行可能性

実現可能である.

11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異ならない.

12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

日本では，CDI においてプロバイオティクス製剤により，腸内細菌の回復を資するとしている[5]．海外の多くのガイドラインでは，CDI の予防にはエビデンスは十分ではないとして必ずしも推奨されていない．WSES のガイドラインでは，非免疫不全者における再発例に対して補助的治療として考慮することが推奨されている（IIB，Weak recommendation，moderate-quality evidence）[6]．

文献

1）Surawicz C M, McFarland L V, Greenberg R N, Rubin M, Fekety R, Mulligan M E, et al：The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease：use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. Clin Infect Dis 2000；31：1012-7

2）Wullt M, Hagslätt M L, Odenholt I：*Lactobacillus plantarum* 299v for treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea：a double-blind, placebo-controlled trial. ScandJ Infect Dis 2003；35：365-7

3）McFarland L V：Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol 2006；101：812-22

4）Besselink M G, van Santvoort H C, Buskens E, Boermeester M A, van Goor H, Timmerman H M, et al：Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis：a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008 23；371：651-9

5）Japanese Society of Chemotherapy Committee on guidelines for treatment of anaerobic infections；Japanese Association for Anaerobic Infection Research：Chapter 2-12-7. Anaerobic infections（individual fields）：antibiotic-associated diarrhea and enterocolitis. J Infect Chemother 2011；17（Suppl 1）：137-9

6）Sartelli M, Di Bella S, McFarland L V, Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, et al：2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2019；14：8. doi：10.1186/s13017-019-0228-3

CQ：糞便移植：Fecal Microbiota Transplantation（FMT）は再発予防策として推奨できるか？

推奨：FMT は再発性 CDI に対して高い再発予防効果を有する．上部消化管経由と下部消化管経由との比較では有効性に差は認めない．一方これまでのいずれの RCT も症例数が少ない．また重篤な有害事象の報告が複数あるものの，その発生頻度は明らかでない．長期的な安全性評価も必要である．現時点で有効性のみをもって本治療法を推奨することはできない．

推奨の強さ：現時点で本治療法を弱く推奨しない．

1. 背景および本 CQ の重要度

CDI の再発はわが国においても予後への悪影響や在院日数の延長，医療コストの上昇が報告されている重要な課題である[1]．再発対策として海外で実施されている FMT は，英国のガイドライン等で推奨されている．重症型 CDI による死亡例が報告されている国では，FMT への期待が大きいものの，わが国ではほとんど実施されていないのが現状である．わが国で実施する意義があるのかを評価する必要がある．

2. PICO

P（患者）：CDI 再発症例.
I（介入）：FMT.
C（対照）：非 FMT.
O（アウトカム）：CDI 再発予防効果.

3. エビデンスの要約

2013 年以降で，FMT に関する RCT を 7 論文抽出しえた．このうち FMT と non FMT との比較を行ったものが 3 論文[2)~4)]であった．このうちの一つ[4)]はドナーからの FMT と自分の便による自己移植との比較で，二重盲験でありエビデンスレベルが高いと考えられた．また投与経路による有効性の違いや[5)6)]，新鮮便と凍結便を比較したもの[7)]もあった．

2019 年の World Society of Emergency Surgery（WSES）ガイドライン[8)]では適切な抗菌薬治療にもかかわらず複数回の再発を来す症例には選択肢となりえる（弱い推奨・質の低いエビデンス）としている．2021 年の European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases（ESCMID）ガイドライン[9)]では弱い推奨で，エビデンスは中等度ながら RCT のいずれもが盲検でないこと，症例数が少ないことを指摘している．2021 年の米国のガイドライン[10)]ではベズトロクスマブとの併用で言及しているに過ぎない．

CDI 再発予防効果については，3 つの RCT による統合解析の結果，有意（p<0.0001）に高い有効性が証明された（表 1）．

表 1.　糞便移植の再発予防効果に関するメタ解析

Study or Subgroup	FMT Events	FMT Total	non FMT Events	non FMT Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
van Nood E	1	16	19	26	20.6%	0.09 [0.01, 0.58]	2013
Cammarota G	2	20	14	19	41.9%	0.14 [0.04, 0.52]	2015
Kelly CR	2	22	9	24	37.5%	0.24 [0.06, 1.00]	2016
Total (95% CI)		58		69	100.0%	0.15 [0.06, 0.37]	
Total events	5		42				

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.79$, df = 2 (P = 0.67); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 4.23 (P<0.0001)

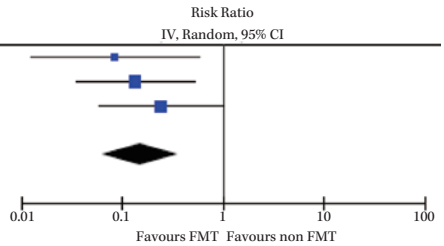
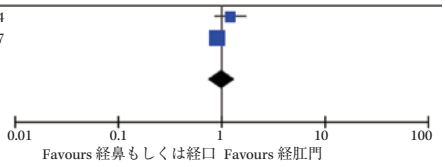


表 2.　糞便移植の移植経路（経口vs経肛門）と再発予防効果に関するメタ解析

Study or Subgroup	経鼻もしくは経口投与 Events	Total	経肛門投与 Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Youngster I	10	10	8	10	36.6%	1.24 [0.87, 1.75]	2014
Kao D	20	22	21	21	63.4%	0.91 [0.78, 1.07]	2017
Total (95% CI)		32		31	100.0%	1.02 [0.77, 1.36]	
Total events	30		29				

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.03$; $Chi^2 = 2.46$, df = 1 (P = 0.12); $I^2 = 59\%$
Test for overall effect: Z = 0.13 (P = 0.90)



次に投与経路による再発予防効果については，2 つの RCT の統合解析で差を認めないという結果であった（表 2）.

安全性については，抽出した RCT のいずれにおいても，FMT に起因した重篤な有害事象はなかった．これまで報告された有害事象は別項に列挙する.

4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

有効性は高いエビデンスレベルで証明されているとして良いが，安全性については，症例数が少なく評価困難と考える.

5. 益のまとめ

FMT は CDI 再発例に対して再発予防効果を有する．また小児[11]や，免疫抑制状態[12]，合併症を有する症例[13]においても有効であったとの報告がある.

6. 害（副作用）のまとめ

これまでに報告された FMT に起因する重篤な有害事象は以下のとおりである.

・敗血症性ショックによる死亡[14]
・誤嚥による窒息死[12]
・誤嚥性肺炎による死亡[13][15][16]
・下部消化管穿孔[17]
・ノロウイルス感染[18]

また重篤ではないものの，さまざまな有害事象が報告されている.

・嘔吐・下痢・腹部不快感[2][16][19]～[22]

7. 害（負担）のまとめ

特になし.

8. 利益と害のバランスについて

RCT の症例数がいずれも少数のため，安全性の評価は困難である．また複数の重篤な有害事象が報告されているが，その出現頻度は明らかでない．したがって再発予防効果と安全性とのバランスを論じることができない．また長期観察による評価が行われていない点を危惧する報告もある[23].

9. 本介入に必要な医療コスト

FMT はその他の薬物治療と比較して安価であるとの報告がある[24][25].

10. 本介入の実行可能性

ドナー便の確保，安全性評価，投与プロトコールが確立しておらず，実行困難である.

11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

有効性を知る医療者に対して，患者・家族の心理的抵抗や不安感が大きいことが予想される.

12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

・NICE ガイダンス（英国）https://www.nice.org.uk/guidance/ipg485
・IDSA/SHEA ガイドライン 2017，2021
・WSES ガイドライン 2019
・ESCMID ガイドライン 2021

文献

1）Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S, Fushimi K：The burden of *Clostridium difficile*-associated disease following digestive tract surgery in Japan. J Hosp Infect 2012；82：175-80
2）van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal E G, de Vos W M, et al：Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2013；368：407-15
3）Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbò S, Dinoi G, Costamagna G, et al：Randomised clinical trial：faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. Aliment Pharmacol Ther 2015；41：835-43
4）Kelly C R, Khoruts A, Staley C, Sadowsky M J, Abd M, Alani M, et al：Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection：A Randomized Trial. Ann Intern Med 2016；165：609-16
5）Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson R G, Kaplan J L, Smith M B, et al：Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors：a randomized, open-label, controlled pilot study. Clin Infect Dis 2014；58：1515-22
6）Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan G G, et al：Effect of Oral Capsule-vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection：A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017；318：1985-93
7）Lee C H, Steiner T, Petrof E O, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, et al：Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection：A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016；315：142-9
8）Sartelli M, Di Bella S, McFarland L V, Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, et al：2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides*（*Clostridium*）*difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2019；14：8
9）van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang E H, Bouza E, Hristea A, Guery B, Krutova M, et al：European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases：2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. Clin Microbiol Infect 2021；27（Suppl 2）：S1-21
10）Johnson S, Lavergne V, Skinner A M, Gonzales-Luna A J, Garey K W, Kelly C P, et al：Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America（IDSA）and Society for Healthcare Epidemiology of America（SHEA）：2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. Clin Infect Dis 2021；73：e1029-44
11）Brumbaugh D E, De Zoeten E F, Pyo-Twist A, Fidanza S, Hughes S, Dolan S A, et al：An Intragastric Fecal Microbiota Transplantation Program for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* in Children is Efficacious, Safe, and Inexpensive. J Pediatr 2018；194：123-7
12）Kelly C R, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, et al：Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. Am J Gastroenterol 2014；109：1065-71
13）Friedman-Korn T, Livovsky D M, Maharshak N, Cohen N A, Paz K, Bar-Gil Shitrit A, et al：Fecal Transplantation for Treatment of *Clostridium Difficile* Infection in Elderly and Debilitated Patients. Dig Dis Sci 2018；63：198-203
14）Solari P R, Fairchild P G, Noa L J, Wallace M R：Tempered enthusiasm for fecal transplant. Clin Infect Dis 2014；59：319
15）Baxter M, Ahmad T, Colville A, Sheridan R：Fatal Aspiration Pneumonia as a Complication of Fecal Micro-

biota Transplant. Clin Infect Dis 2015；61：136-7
16）van Beurden Y H, de Groot P F, van Nood E, Nieuwdorp M, Keller J J, Goorhuis A：Complications, effectiveness, and long term follow-up of fecal microbiota transfer by nasoduodenal tube for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. United European Gastroenterol J 2017；5：868-79
17）Patel N C, Griesbach C L, DiBaise J K, Orenstein R：Fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection：Mayo Clinic in Arizona experience. Mayo Clin Proc 2013；88：799-805
18）Schwartz M, Gluck M, Koon S：Norovirus gastroenteritis after fecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridium difficile* infection despite asymptomatic donors and lack of sick contacts. Am J Gastroenterol 2013；108：1367
19）Kelly C R, de Leon L, Jasutkar N：Fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection in 26 patients：methodology and results. J Clin Gastroenterol 2012；46：145-9
20）Lee C H, Belanger J E, Kassam Z, Smieja M, Higgins D, Broukhanski G, et al：The outcome and long-term follow-up of 94 patients with recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection using single to multiple fecal microbiota transplantation via retention enema. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014；33：1425-8
21）Aroniadis O C, Brandt L J, Greenberg A, Borody T, Kelly C R, Mellow M, et al：Long-term Follow-up Study of Fecal Microbiota Transplantation for Severe and/or Complicated *Clostridium difficile* Infection：A Multicenter Experience. J Clin Gastroenterol 2016；50：398-402
22）Gweon T G, Kim J, Lim C H, Park J M, Lee D G, Lee I S, et al：Fecal Microbiota Transplantation Using Upper Gastrointestinal Tract for the Treatment of Refractory or Severe Complicated *Clostridium difficile* Infection in Elderly Patients in Poor Medical Condition：The First Study in an Asian Country. Gastroenterol Res Pract 2016；2016：2687605
23）Li Y T, Cai H F, Wang Z H, Xu J, Fang J Y：Systematic review with meta-analysis：long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. Aliment Pharmacol Ther 2016；43：445-57
24）Arbel L T, Hsu E, McNally K：Cost-Effectiveness of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection：A Literature Review. Cureus 2017；9：e1599
25）Quraishi M N, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N, et al：Systematic review with meta-analysis：the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. Aliment Pharmacol Ther 2017；46：479-93

CQ：CDI の低減を目的として Antimicrobial stewardship を推進すべきか？

推奨：医療施設における CDI の低減のために，広義の Antimicrobial stewardship 活動が有効であるとの報告がある．

推奨の強さ：実施することを強く推奨する．

コメント：本推奨は，抗菌薬投与など CDI の発症リスクを有する患者への Antimicrobial stewardship を推奨するものである．

1. 背景および本 CQ の重要度

抗菌薬適正使用支援（AS）は，感染症を専門とする多職種による支援活動により，適切な抗菌化学療法を行い，患者の予後を改善するとともに，CDI を含めた抗菌薬投与に伴う有害事象などを最小限にとどめることを目的としており[1]，わが国でもより一層の活動が期待されている[2]．CDI の対策としても AS 活動の有用性が認められるか検討する意義がある．

2. PICO

P（患者）：CDI 発症のリスクを有する患者．
I（介入）：Antimicrobial stewardship 活動．
C（対照）：Antimicrobial stewardship 活動がない．
O（アウトカム）：CDI の減少．

3. エビデンスの要約

本 CQ にかかわる臨床的なエビデンスとして，AS に関するメタアナリシスでは CDI について，計 11 報をまとめており，32％の減少（IR 0.78；95％ CI 0.53～0.88；P＝0.0029）がみられたと報告されている[3]．CDI に対する AS 活動として広域抗菌薬の削減が行われ[4)5)]，慢性期の医療施設において，CDI の発生率は 3.6 から 1.2/10,000 patient days（P＝0.001）に減少[6]，地域病院での医療関連 CDI が 0.84 から 0.28/1,000 患者日数と有意に減少（P＝0.035）がみられた[7]．多施設共同の介入前後においても，広域抗菌薬の使用量，コストの削減ならびに，CDI の減少が報告されている[8]．また，地域における抗菌薬適正使用について，急性期病院だけでなく，慢性期病院や高齢者施設を含めた地域における抗菌薬適正使用は，医療関連ならびに市中感染 CDI の減少につながることが数理モデルで示唆されている[9]．

医療施設での CDI マネージメントには適切な診断，リスク因子の確認ならびに低減，抗 *C. difficile* 薬の選択や，予防が重要である．CDI に対する適正治療としては，胃酸抑制薬の中止，感染症コンサルテーション，適切に VCM が投与され[10]，薬剤師によるガイドラインに準拠する支援が（介入前：42％ vs 介入後：58％；P＝0.02）されている[11]．適正治療には適切な診断（Diagnostics Stewardship）が欠かせないことから，自動警告支援も行われている[12]．

CDI への対応を含め AS 活動を行うことは必須であるものの，AS 活動の内容を含めさらなるエビデンスの蓄積が求められる．

4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

A.

5. 益のまとめ

AS 活動により，CDI の減少がみられる．

6. 害（副作用）のまとめ

抗菌薬・抗癌薬・制酸剤中止による有害事象．

7. 害（負担）のまとめ

AS 活動による患者へ害（負担）はない.

8. 利益と害のバランスについて

CDI 発症リスクを有する患者においては，益が害を上回る.

9. 本介入に必要な医療コスト

感染症を専門とする人材の育成と確保が必要である.

10. 本介入の実行可能性

実現可能である.

11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異ならない.

12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

CDI における AS 活動は，IDSA（good practice recommendation），WSES（IB）で推奨されている.

文献

1）Barlam T F, Cosgrove S E, Abbo L M, MacDougall C, Schuetz A N, Septimus E J：Implementing an Antibiotic Stewardship Program：Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis 2016；62：e51-77

2）8 学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会：抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス．日化療会誌 2017：65：650-87

3）Baur D, Gladstone B P, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, Tacconelli E, et al：Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection：a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2017；17：990-1001

4）Patton A, Davey P, Harbarth S, Nathwani D, Sneddon J, Marwick C A：Impact of antimicrobial stewardship interventions on *Clostridium difficile* infection and clinical outcomes：segmented regression analyses. J Antimicrob Chemother 2018；73：517-26. doi：10.1093/jac/dkx413

5）So M, Mamdani M M, Morris A M, Lau T T Y, Broady R, Deotare U, et al：Effect of an antimicrobial stewardship programme on antimicrobial utilisation and costs in patients with leukaemia：a retrospective controlled study. Clin Microbiol Infect 2018；24：882-8

6）Tedeschi S, Trapani F, Giannella M, Cristini F, Tumietto F, Bartoletti M, Liverani A, et al：An Antimicrobial Stewardship Program Based on Systematic Infectious Disease Consultation in a Rehabilitation Facility. Infect Control Hosp Epidemiol 2017；38：76-82

7）Moffa M A, Walsh T L, Tang A, Bremmer D N：Impact of an antimicrobial stewardship program on healthcare-associated *Clostridium difficile* rates at a community-based teaching hospital. J Infect Prev 2018；19：191-4

8）Al-Omari A, Al Mutair A, Alhumaid S, Salih S, Alanazi A, Albarsan H, et al：The impact of antimicrobial stewardship program implementation at four tertiary private hospitals：results of a five-years pre-post analysis. Antimicrob Resist Infect Control 2020；9：95. doi：10.1186/s13756-020-00751-4

9）Rhea S, Jones K, Endres-Dighe S, Munoz B, Weber D J, Hilscher R, et al：Modeling inpatient and outpatient antibiotic stewardship interventions to reduce the burden of *Clostridioides difficile* infection in a regional healthcare network. PLoS One 2020；15：e0234031. doi：10.1371/journal.pone.0234031

10）Welch H K, Nagel J L, Patel T S, Gandhi T N, Chen B, De Leon J, Chenoweth C E, et al：Effect of an antimicrobial stewardship intervention on outcomes for patients with *Clostridium difficile* infection. Am J Infect Control 2016；44：1539-43

11）Bishop P A, Isache C, McCarter Y S, Smotherman C, Gautam S, Jankowski C A：Clinical impact of a

pharmacist-led antimicrobial stewardship initiative evaluating patients with *Clostridioides difficile* colitis. J Investig Med 2020；68：888-92

12）Dunn A N, Radakovich N, Ancker J S, Donskey C J, Deshpande A：The Impact of Clinical Decision Support Alerts on *Clostridioides difficile* Testing：A Systematic Review. Clin Infect Dis 2021；72：987-94

IV. 薬剤情報

メトロニダゾール内服錠

効能・効果	1. トリコモナス症（腟トリコモナスによる感染症） 2. 嫌気性菌感染症 〈適応菌種〉 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス属，プレボテラ属，ポルフィロモナス属，フソバクテリウム属，クロストリジウム属，ユーバクテリウム属 〈適応症〉 ・深在性皮膚感染症 ・外傷・熱傷および手術創等の二次感染 ・骨髄炎 ・肺炎，肺膿瘍 ・骨盤内炎症性疾患 ・腹膜炎，腹腔内膿瘍 ・肝膿瘍 ・脳膿瘍 3. 感染性腸炎 〈適応菌種〉 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル 〈適応症〉 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む） 4. 細菌性腟症 〈適応菌種〉 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス・フラジリス，プレボテラ・ビビア，モビルンカス属，ガードネラ・バジナリス 〈適応症〉細菌性腟症 5. ヘリコバクター・ピロリ感染症 〈適応菌種〉本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ 〈適応症〉 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症，ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎 6. アメーバ赤痢 7. ランブル鞭毛虫感染症
用法・用量	1. トリコモナス症（腟トリコモナスによる感染症） 通常，成人にはメトロニダゾールとして，1 クールとして，1 回 250 mg を 1 日 2 回，10 日間経口投与する． 2. 嫌気性菌感染症 通常，成人にはメトロニダゾールとして 1 回 500 mg を 1 日 3 回または 4 回経口投与する． 3. 感染性腸炎 通常，成人にはメトロニダゾールとして 1 回 250 mg を 1 日 4 回または 1 回 500 mg を 1 日 3 回，10〜14 日間経口投与する． 4. 細菌性腟症 通常，成人にはメトロニダゾールとして，1 回 250 mg を 1 日 3 回または 1 回 500 mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与する．

用法・用量	5. ヘリコバクター・ピロリ感染症 アモキシシリン水和物，クラリスロマイシンおよびプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合，通常，成人にはメトロニダゾールとして1回250 mg，アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）およびプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回，7日間経口投与する． 6. アメーバ赤痢 通常，成人にはメトロニダゾールとして1回500 mgを1日3回10日間経口投与する．なお，症状に応じて1回750 mgを1日3回経口投与する． 7. ランブル鞭毛虫感染症 通常，成人にはメトロニダゾールとして1回250 mgを1日3回5〜7日間経口投与する．
副作用	胃腸障害，肝胆道系障害，末梢神経障害，中枢神経障害，無菌性髄膜炎，中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，急性膵炎，白血球減少，好中球減少，出血性大腸炎など．
重要な基本的注意	末梢神経障害，中枢神経障害等の副作用があらわれることがあるので，特に10日を超えて本剤を投与する場合や1,500 mg/日以上の高用量投与時には，副作用の発現に十分注意すること．

メトロニダゾール点滴静注用

効能・効果	1. 嫌気性菌感染症 〈適応菌種〉 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス属，プレボテラ属，ポルフィロモナス属，フソバクテリウム属，クロストリジウム属，ユーバクテリウム属 〈適応症〉 ・敗血症 ・深在性皮膚感染症 ・外傷・熱傷および手術創等の二次感染 ・骨髄炎 ・肺炎，肺膿瘍，膿胸 ・骨盤内炎症性疾患 ・腹膜炎，腹腔内膿瘍 ・胆嚢炎，肝膿瘍 ・化膿性髄膜炎 ・脳膿瘍 2. 感染性腸炎 〈適応菌種〉 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル 〈適応症〉 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む） 3. アメーバ赤痢
用法・用量	通常，成人にはメトロニダゾールとして1回500 mgを1日3回，20分以上かけて点滴静注する．なお，難治性または重症感染症には症状に応じて，1回500 mgを1日4回投与できる．
副作用	胃腸障害，肝胆道系障害，末梢神経障害，中枢神経障害，無菌性髄膜炎，中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，急性膵炎，白血球減少，好中球減少など．
重要な基本的注意	中枢神経障害，末梢神経障害等の副作用があらわれることがあるので，特に10日を超えて本剤を投与する場合は，副作用の発現に十分注意すること．

バンコマイシン散

効能・効果	1. 感染性腸炎 〈適応菌種〉 バンコマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA），クロストリジウム・ディフィシル 〈適応症〉 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む） 2. 骨髄移植時の消化管内殺菌
用法・用量	1. 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）用時溶解し，通常，成人1回0.125～0.5 g（力価）を1日4回経口投与する． なお，年齢，体重，症状により適宜増減する． 2. 骨髄移植時の消化管内殺菌用時溶解し，通常，成人1回0.5 g（力価）を非吸収性の抗菌剤および抗真菌剤と併用して1日4～6回経口投与する． なお，年齢，体重，症状により適宜増減する．
副作用	胃腸障害，ショックなど．
重要な基本的注意	偽膜性大腸炎等の腸管病変が重篤でかつ高度の腎障害患者（血液透析中等）では，本剤の経口投与により蓄積を起こす可能性があり，バンコマイシン塩酸塩の静脈内投与で報告されているものと同様な副作用が発現する危険性があるので注意すること．

フィダキソマイシン

効能・効果	1. 感染性腸炎 〈適応菌種〉 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル 〈適応症〉 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）
用法・用量	通常，成人にはフィダキソマイシンとして1回200 mgを1日2回経口投与する．
副作用	アナフィラキシー（頻度不明），胃腸障害など．
重要な基本的注意	本剤の使用にあたっては，耐性菌の発現等を防ぐため，原則として感受性を確認すること．