

Clostridioides (Clostridium) difficile 感染症 診療ガイドライン

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

國島広之^{1)*}, 大毛宏喜²⁾, 鈴木広道³⁾, 中村 敦⁴⁾, 松元一明⁵⁾
三嶋廣繁⁶⁾, 森 伸晃⁷⁾, 森永芳智⁸⁾, 柳原克紀⁸⁾, 山岸由佳⁶⁾, 吉澤定子⁹⁾

所 属

1. 聖マリアンナ医科大学感染症学講座
2. 広島大学病院感染症科
3. 筑波メディカルセンター病院感染症内科
4. 名古屋市立大学病院感染制御室
5. 慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座
6. 愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学
7. 国立病院機構東京医療センター総合内科
8. 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学
9. 東邦大学医学部臨床研究支援センター/微生物・感染症学講座

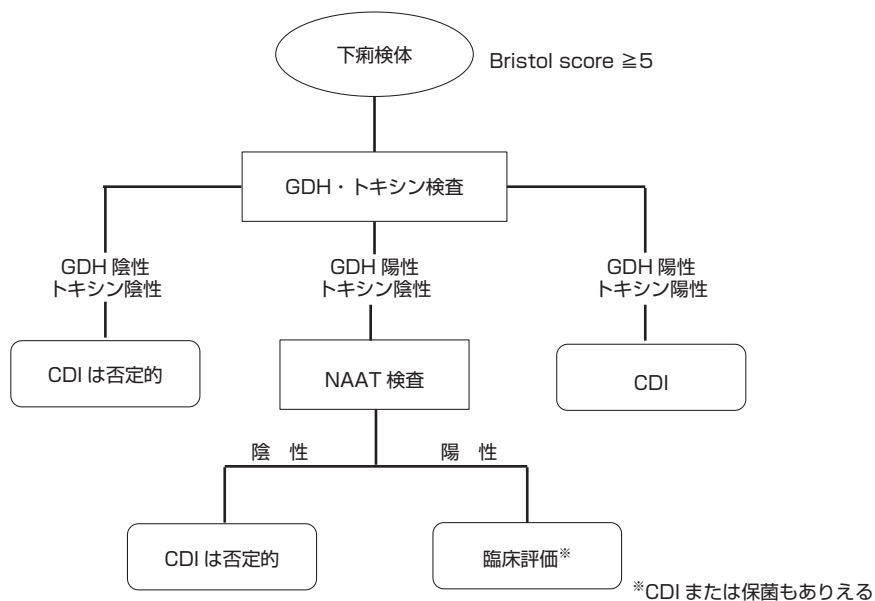
* 委員長

目 次

<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> 検査・治療のフローチャート	820
I. <i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> 感染症診療ガイドライン作成経過	823
II. クリニカルクエスション	
・ CQ：GDH 陽性・トキシン陰性例に遺伝子検査 (nucleic acid amplification test ; NAAT) を 行うことは推奨されるか?	826
・ CQ：抗原検査の結果のみでの CDI を否定しないことは推奨されるか?	828
・ CQ：CDI を疑う場合にはじめから遺伝子検査 (NAAT) を行うことは推奨されるか?	831
・ CQ：ベズロトクスマブ (抗トキシン B 抗体) による CDI の再発抑制は推奨されるか?	835
・ 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?	838
・ 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?	841
・ 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有用か?	843
・ CQ：プロバイオティクス製剤は CDI の治療に抗 <i>C. difficile</i> 薬の併用薬として有用か?	845
・ CQ：プロバイオティクス製剤は CDI 治療後の再発を予防するか?	847
・ CQ：糞便移植：Fecal Microbiota Transplantation (FMT) は再発予防策として推奨できるか?	849
・ CQ：CDI の低減を目的として Antimicrobial stewardship を推進すべきか?	853

Clostridioides (Clostridium) difficile 検査のフローチャート

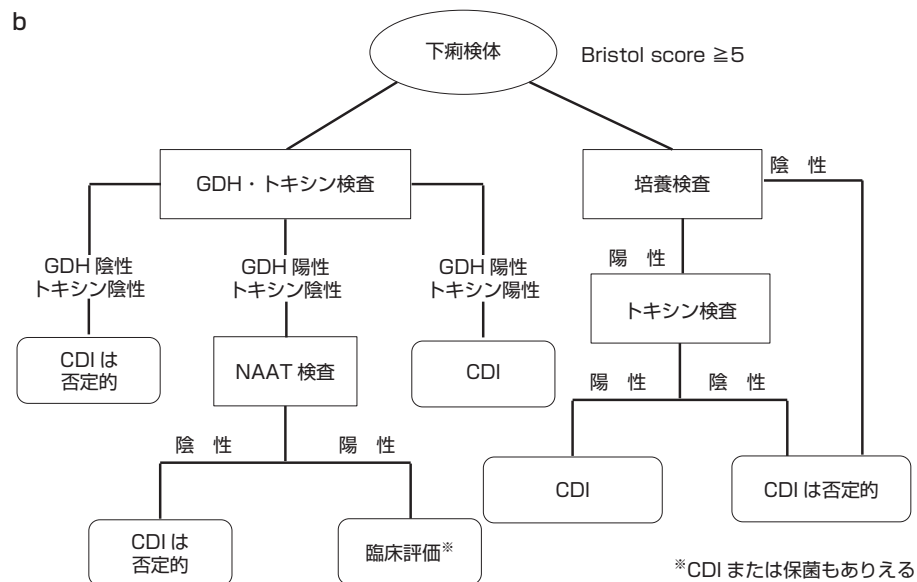
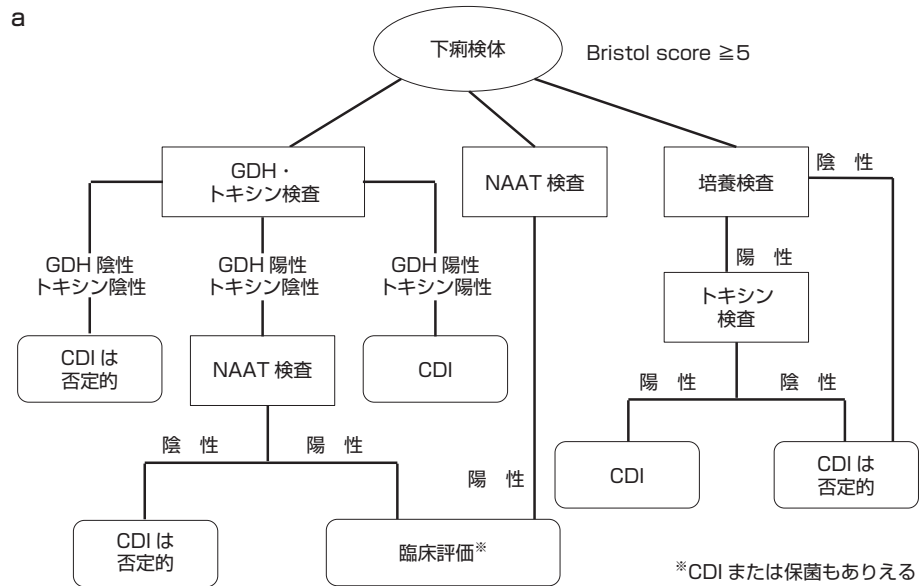
C. difficile 感染症 (CDI) の検査は、最も基本となる培養検査および細胞毒性試験をはじめとして、イムノクロマト法を用いたトキシン検査、GDH とトキシン検査を組み合わせた迅速診断キットおよび、*C. difficile* 毒素遺伝子検査である NAAT 検査がある。NAAT 検査が施行できない施設では、GDH 陽性・トキシン陰性の場合に菌株の分離培養を行い、トキシン産生性を評価する二段階法を行うことができる。なお、本フローチャートで記載したアルゴリズムは、必ずしもそれぞれの施設の特長や考え方を規定するものではないとともに、地域や施設における現状に基づいて、検査法が選択される。いずれの検査も偽陽性・偽陰性がありうることから、丁寧な診断が必要である。



1. 通常診療における *C. difficile* 検査の考え方 (フローチャート 1)

迅速診断キットで 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である。

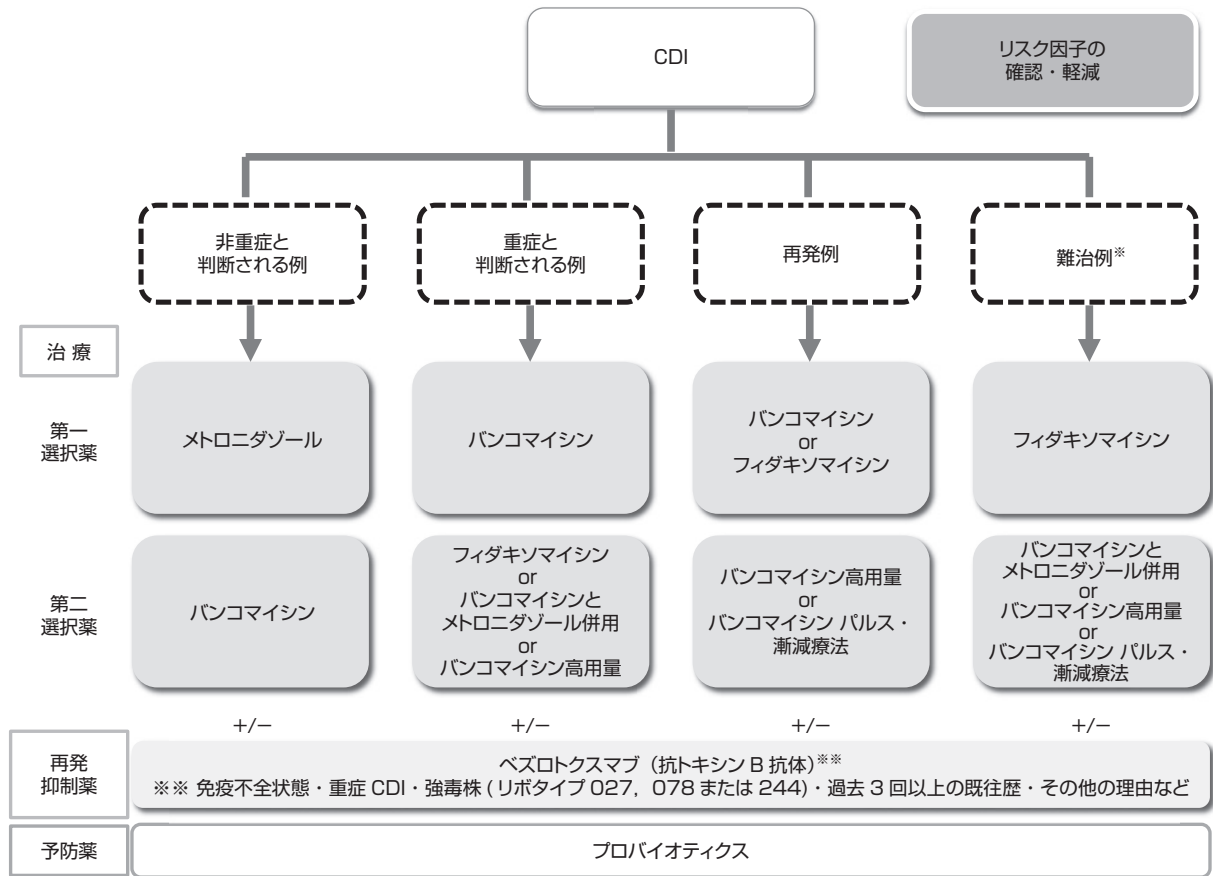
一般的に GDH の感度はある程度高いことが知られており、GDH 陽性・トキシン陽性は CDI、GDH 陰性・トキシン陰性の場合 CDI は否定的となる。一方、糞便検体におけるトキシン検査の感度は低いことから、GDH 陽性・トキシン陰性の結果では、トキシン産生株と非産生株を区別することはできない。したがって、GDH 陽性・トキシン陰性結果の検体を対象として、NAAT 法を行うことにより、トキシン産生であれば病態とともに CDI を判断し、トキシン非産生であれば CDI は否定的で抗 *C. difficile* 薬は不要であり、下痢として他の原因を考慮することとなる。



2. アウトブレイク等における *C. difficile* 検査の考え方 (フローチャート 2a, 2b)

アウトブレイク時、好中球減少患者、移植患者等では、GDH 偽陰性の可能性や保菌者を含めたより広範囲な発生状況の確認、リボタイピングなどの分子疫学的手法を用いた評価が必要となることから、より高い感度を有する NAAT および培養検査をより積極的に施行することを推奨する。培養検査は時間を要するものの、菌株の詳細な解析を行うことができる。施設内で NAAT が検査可能な環境かなどを考慮して、NAAT を当初から施行するか (フローチャート 2a)、GDH・トキシン検査を考慮して NAAT を施行するか (フローチャート 2b) を検討する。

C. difficile 治療のフローチャート



※ 難治例は 2 回以上の再発を繰り返すもの

I. *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療ガイドライン作成経過

1. 作成方針

Clostridioides (Clostridium) difficile は医療関連感染としての原因菌として最も多くみられる嫌気性菌であるとともに、下痢症や偽膜性腸炎などの多様な *Clostridioides (Clostridium) infection* (CDI) を示すことが知られている。本ガイドラインは、*C. difficile* による感染症に対する診療の向上のために作成した。

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。しかしながら、わが国では *C. difficile* に関する疫学は限られていること、メトロニダゾールやバンコマイシンによる抗 *C. difficile* 治療に加えて、プロバイオティクス製剤、抗トキシン B モノクローナル抗体やフィダキソマイシンなどの新規薬剤、糞便移植、諸外国を含め重症度分類や薬剤の用法用量など *C. difficile* 感染症研究に関する国内外のエビデンスは未だ十分でないことを考慮し、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。

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改訂につながることを期待する。

2. 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。日本における *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したりするものではない。

3. 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、COI (利益相反) 委員会を設置し、COI (利益相反) に関する指針に基づき、COI 状態を適正に管理している。以下に、『*Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療ガイドライン』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、MSD (株)、大正富山医薬品 (株) より講演料を受けている。

大毛宏喜は、大日本住友製薬 (株)、ファイザー (株)、大正富山医薬品 (株)、MSD (株) より講演料を受けている。

大毛宏喜は、第一三共 (株)、大正富山医薬品 (株)、塩野義製薬 (株) より奨学寄付金を受けている。

中村 敦は、大正富山医薬品 (株)、ファイザー (株)、MSD (株) より講演料を受けている。

三嶋廣繁は、富山化学工業 (株) より顧問料を受けている。

三嶋廣繁は、アステラス製薬 (株)、MSD (株)、第一三共 (株)、塩野義製薬 (株)、大正富山医薬品 (株)、大日本住友製薬 (株)、ファイザー (株)、Meiji Seika ファルマ (株)、富山化学工業 (株)、旭化成ファーマ (株)、ミヤリサン製薬 (株) より講演料を受けている。

三嶋廣繁は、MSD (株)、大正富山医薬品 (株)、ファイザー (株) より原稿料を受けている。

三嶋廣繁は、旭化成ファーマ (株)、アステラス製薬 (株)、MSD (株)、エネフォレスト (株)、塩野義製薬 (株)、第一三共 (株)、大正富山医薬品 (株)、大日本住友製薬 (株)、武田薬品工業 (株)、富山化学工業 (株)、ファイザー (株)、富士フィルムファーマ (株)、ホロジックジャパン (株)、ミヤリサン製薬 (株)、Meiji Seika ファルマ (株) より奨学寄付金を受けている。

森永芳智は、(株) エスアールエル、大日本住友製薬 (株)、ファイザー (株)、第一三共 (株)、富山化学工業 (株)、アステラス製薬 (株)、三井化学 (株)、MSD (株) より奨学寄付金を受けている。

柳原克紀は、MSD (株)、ファイザー (株)、Meiji Seika ファルマ (株)、第一三共 (株)、大正富山医薬品 (株)、日本ベクトン・ディッキンソン (株)、バイオメリュー・ジャパン (株)、アステラス製薬 (株) より講演料を受けている。

柳原克紀は、(株) エスアールエル、大日本住友製薬 (株)、ファイザー (株)、第一三共 (株)、富山化学工業

(株)、大正富山医薬品(株)、アステラス製薬(株)、三井化学(株)、MSD(株)、塩野義製薬(株)、日本ベクソン・ディッキンソン(株)、(株)日立ハイテクノロジーズ、(株)ベックマン・コールターより奨学寄付金を受けている。

山岸由佳は、大日本住友製薬(株)、大正富山医薬品(株)、MSD(株)より講演料を受けている。

山岸由佳は、MSD(株)、旭化成ファーマ(株)、アステラス製薬(株)、エネフォレスト(株)、塩野義製薬(株)、第一三共(株)、大正富山医薬品(株)、大日本住友製薬(株)、富山化学工業(株)、ファイザー(株)、富士フィルムファーマ(株)、ミヤリサン製薬(株)、Meiji Seika ファルマ(株)より奨学寄付金を受けている。

鈴木広道、松元一明、森 伸晃、吉澤定子は申告すべきものなし。

4. 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。

5. 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

6. 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（筑波メディカルセンター病院感染症内科）

中村 敦（名古屋市立大学病院感染制御室）

松元一明（慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座）

三嶋廣繁（愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学）

森 伸晃（国立病院機構東京医療センター総合内科）

森永芳智（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学）

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（愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学）

吉澤定子（東邦大学医学部臨床研究支援センター/微生物・感染症学講座）

7. 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 *Clostridium difficile* 感染症にかかわるガイドラインの作成が決定され、日本化学療法学会担当理事は三嶋廣繁、日本感染症学会担当理事は柳原克紀、作成委員長として國島広之が指名された。

8. 「*Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療ガイドライン」作成行程

1) タイトル

Clostridioides (Clostridium) difficile 感染症診療ガイドライン

英語名称：The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* Infections

2) 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

3) トピック

C. difficile 感染症の診断と治療, 感染対策

4) 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

5) 既存ガイドラインとの関係

国内における *C. difficile* 感染症に関するガイドラインはないため初版となる。

6) 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の使用

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

7) 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) およびメタアナリシス (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) 検索対象期間

2000 年以降 2018 年 6 月までに掲載。

8) 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。

9) 最終化

日本化学療法学会総会および日本感染症学会学術講演会においてガイドライン草案の内容を発表し, 聴衆者からのコメントを募り, パブリックコメントを募集した。日本化学療法学会総会および日本感染症学会学術講演会の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. クリニカルクエスション

CQ：GDH 陽性・トキシン陰性例に遺伝子検査（nucleic acid amplification test；NAAT）を行うことは推奨されるか？

推奨：GDH 検査が陽性でトキシン検査が陰性の場合，NAAT を行うことを弱く推奨する。

推奨の強さ：弱く推奨する。

コメント：NAAT 保険適用が見込まれている。

1. 背景および本 CQ の重要度

GDH・トキシン検査で GDH 陽性でトキシン陰性の結果が得られた場合，*C. difficile* は存在しているもののトキシン産生株の感度が十分でない可能性がある。また，臨床医は，臨床経過も考慮して総合的に CDI と判断して治療していることも考えられる。

2. PICO

P（患者）：CDI を疑い，GDH 陽性トキシン陰性となった患者（年齢・性別不問）。

I（介入）：NAAT による確認の追加。

C（対照）：NAAT による確認なし（GDH・トキシンの結果のみ）。

O（アウトカム）：トキシン産生 *C. difficile* の検出感度あるいは検出率。

3. エビデンスの要約

海外には，GDH とトキシンをそれぞれ単独で検出する検査法があり，これらと NAAT を組み合わせた診断アルゴリズムを評価した報告がある（表 1）。Planche らによる大規模多施設研究によると，GDH 検査とトキシン検査と NAAT のうち二つを組み合わせた 2 段階アルゴリズム（「スクリーニング検査」→「確認検査」）を用いた場合，GDH 検査でのスクリーニングが陽性の場合に NAAT による確認検査に進むアルゴリズム（GDH 検査→NAAT）が，他の 2 つのアルゴリズム（GDH 検査→トキシン検査，トキシン検査→NAAT）と比較して最も優れた検査特性を示した（感度 91～98%，特異度 96～98% vs GDH 検査→トキシン検査：感度 58～84%，特異度 99%～ vs トキシン検査→NAAT：感度 59～85%，特異度 99%～）¹⁾。また，Walkty らの検討では，2 段階のアルゴリズムよりも GDH 検査→トキシン検査→NAAT の 3 段階のアルゴリズムの場合が優れた感度を示した（感度 70%，特異度 100% vs GDH 検査→トキシン検査：感度 41%，特異度 100% vs GDH 検査→NAAT：感度 68%，特異度 100%）²⁾。これらを含む 13 の論文をまとめたシステマティックレビューによると，確認検査に NAAT を使わないアルゴリズムでの感度は 40～93%，特異度は 97～100% であったのに対し，NAAT を含んだアルゴリズムは感度の面で優れており，感度は 68～100%，特異度は 92～100% であった³⁾。

わが国で使用頻度が高い GDH とトキシンを同時検出する EIA 法を用いたアルゴリズムに限ると，65 歳以上の成人 150 症例 150 検体を対象とした検討では，両抗原の結果が不一致となった検体のうち 72.7% が NAAT 陽性となり，不一致の場合に NAAT の確認検査を加えることで最終的な CDI 診断率が上昇した（NAAT 追加なし 7.3% vs 追加あり 12.7%）⁴⁾。

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

抗原検査で GDH 陽性かつトキシン陰性の場合には，NAAT を行うことで検出率・検出感度が向上した。

6. 害（副作用）のまとめ

特にない。

7. 害（負担）のまとめ

NAAT を行うために，追加の費用負担が発生する。

表 1. 診断アルゴリズムと検査特性

著者	アルゴリズム	比較基準	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率
Planche 5 ¹⁾ N=10,634	GDH 検査 → トキシン検査	TC*/CCA**	58~84	>99	59~81	>99
	GDH 検査 → NAAT	TC/CCA	91~98	96~98	90~92	96~99
	トキシン検査 → NAAT	TC/CCA	59~85	>99	90~93	>96
Walkty 5 ²⁾ N=428	GDH 検査 → トキシン検査	TC	41	100	100	91
	GDH 検査 → NAAT	TC	68	100	100	95
	GDH 検査 → トキシン検査 → NAAT	TC	70	100	100	95

*toxigenic culture, **cell cytotoxic assay

8. 利益と害のバランスについて

益が害を上回る。

9. 本介入に必要な医療コスト

NAAT を行うためのコストが発生する。

10. 本介入の実行可能性

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？

異なる。

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) : 選択肢の一つとして弱く推奨する。

IDSA 下痢症ガイドライン (2017 年) : 推奨に関する記載なし (表中に選択肢の一つとして記載)。

ESCMID ガイドライン update (2016 年) : 推奨する。

American College of Gastroenterology ガイドライン (2013 年) : 強く推奨する。

文献

- 1) Planche T D, Davies K A, Coen P G, Finney J M, Monahan I M, Morris K A, et al : Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method : a prospective multicentre diagnostic validation study of *C. difficile* infection. *Lancet Infect Dis* 2013 ; 13 : 936-45
- 2) Walkty A, Lagacé-Wiens P R, Manickam K, Adam H, Pieroni P, Hoban D, et al : Evaluation of an algorithmic approach in comparison with the Illumigene assay for laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *J Clin Microbiol* 2013 ; 51 : 1152-7
- 3) Bagdasarian N, Rao K, Malani P N : Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults : a systematic review. *JAMA* 2015 ; 313 : 398-408
- 4) Swindells J, Brenwald N, Reading N, Oppenheim B : Evaluation of diagnostic tests for *Clostridium difficile* infection. *J Clin Microbiol* 2010 ; 48 : 606-8

CQ：抗原検査の結果のみでの CDI を否定しないことは推奨されるか？

推奨：GDH 陽性かつトキシン陰性の場合には、この結果のみで CDI を否定しないことを強く推奨する。

推奨の強さ：強く推奨する。

コメント：下痢があるも、GDH 陰性の場合には CDI ではない可能性が高い。下痢があり、GDH 陽性かつトキシン陽性の場合には CDI と診断できるが、GDH 陽性かつトキシン陰性の場合にはトキシン産生株を検出できていない可能性があるため、臨床評価を加えて総合的に判断する。

1. 背景および本 CQ の重要度

わが国では GDH とトキシンを同時に検出する抗原検査が広く普及し利用されている。GDH 陽性でトキシン陰性の結果が得られた場合、*C. difficile* は存在しているもののトキシン産生株の感度が十分ではない可能性がある。

2. PICO

P (患者)：下痢症状を有し、CDI を疑う患者 (年齢・性別不問)。

I (介入)：抗原検査 (GDH 検査・トキシン検査) の実施。

C (対照)：遺伝子検出法あるいは分離株を用いた toxigenic culture 法・cell cytotoxicity neutralization assay (CCNA) 法。

O (アウトカム)：トキシン産生 *C. difficile* の検出感度あるいは検出率。

3. エビデンスの要約

C. difficile は腸管に定着している可能性があるため、検査を行う患者は下痢の症状があることが必須である。また、検査性能を評価する際には、分離培養した株からトキシンを検出する toxigenic culture 法、培養細胞への傷害性を確認する CCNA 法、あるいは遺伝子検出法を対照基準として評価することが一般的となっている。

このような手段により評価された論文をまとめたシステマティックレビューとメタ解析¹⁻⁶⁾によると (表 1)、GDH 検査の感度は 88~94%、特異度は 89~94% であった。また、トキシン検査の感度は 73~87%、特異度は 97~98% であったが、報告により感度にばらつきがみられた。陰性的中率は GDH 検査で 97~100% と高値であったのに対し、トキシン検査では 79~100% とばらつきがみられた^{1,6)}。

抗原検査の検査性能については、リボタイプが非 027 株で GDH の感度がやや低いとの報告⁷⁾や、軽症例でトキシン検出率が低下するという報告⁸⁾がある。わが国ではリボタイプ 027 株などの海外での重症例と関連が強い株は少ないが、わが国で行われた調査⁹⁻¹²⁾における抗原検査の性能 (表 2) は海外の報告と大差なく、GDH 検査は感度の面で優れ (GDH 検査 80~100% vs トキシン検査 53~79%)、トキシン検査の特異度も高値であった (GDH 検査 93~100% vs トキシン検査 94~100%)。陰性的中率は GDH 検査で優れていた (GDH 検査 83~100% vs トキシン検査 79~88%)。

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

GDH 検査は感度が高く、陰性的中率が高い。

抗原検査は、検査費用・簡便性から汎用性が高い。

6. 害 (副作用) のまとめ

トキシン検査は感度、陰性的中率が高くない。

7. 害 (負担) のまとめ

診断されない CDI 症例への不適切な診療に付随する総医療費が発生している蓋然性がある。

8. 利益と害のバランスについて

害が益を上回る。

表 1. CDI 診断に関する検査法の検査特性に関するシステマティックレビュー・メタ解析のまとめ

検査法	報告者	解析研究数	感度, %*	特異度, %*
GDH 検査	Crobach ら ²⁾	11	88 (60~97)	89 (72~97)
	Shetty ら ⁶⁾	13	92 (80~100)	93 (83~100)
	Burnham ら ¹⁾	7	94 (90~100)	94 (76~98)
トキシン検査	Crobach ら ²⁾	60	73 (32~99)	98 (65~100)
	Planche ら ⁵⁾	18	87 (69~90)	97 (92~100)
	Burnham ら ¹⁾	21	74 (42~99)	98 (84~100)

*カッコ内は範囲

表 2. わが国での研究における CDI 関連検査法の特性のまとめ

検査法	報告者	検体数	感度, %	特異度, %	陽性的中率, %	陰性的中率, %
GDH 検査	Kawada ら ⁹⁾	60	80.0~100	93.3~100	93.8~100	83.3~100
	Morinaga ら ¹¹⁾	231	92.5	94.4	83.1	97.7
トキシン検査	Kawada ら ⁹⁾	60	71.4~78.6	93.8~96.9	90.9~95.7	78.9~83.8
	Kosai ら ¹⁰⁾	118	45.5	94.1	75.0	81.6
	Morinaga ら ¹¹⁾	231	52.8	100	100	87.7

9. 本介入に必要な医療コスト

変わらない。

10. 本介入の実行可能性

抗原検査の偽陰性を補う nucleic acid amplification test ; NAAT の保険収載が見込まれている。

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？

異なる。

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) : 推奨する。

IDSA 下痢症ガイドライン (2017 年) : 推奨に関する記載なし (表中に選択肢の一つとして記載)。

ESCMID ガイドライン update (2016 年) : 推奨する。

American College of Gastroenterology ガイドライン (2013 年) : 強く推奨する。

文献

- 1) 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
- 2) Crobach M J, 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Planche T, Aghaizu A, Holliman R, Riley P, Poloniecki J, Breathnach A, et al : Diagnosis of *Clostridium difficile*

- infection by toxin detection kits : a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2008 ; 8 : 777-84
- 6) Shetty N, Wren M W, Coen P G : The role of glutamate dehydrogenase for the detection of *Clostridium difficile* in faecal samples : a meta-analysis. *J Hosp Infect* 2011 ; 77 : 1-6
 - 7) Tenover F C, Novak-Weekley S, Woods C W, Peterson L R, Davis T, Schreckenberger P, et al : Impact of strain type on detection of toxigenic *Clostridium difficile* : comparison of molecular diagnostic and enzyme immunoassay approaches. *J Clin Microbiol* 2010 ; 48 : 3719-24
 - 8) Erb S, Frei R, Strandén A M, Dangel M, Tschudin-Sutter S, Widmer A F : Low sensitivity of fecal toxin A/B enzyme immunoassay for diagnosis of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* 2015 ; 21 : 998. e9-998. e15
 - 9) Kawada M, Annaka M, Kato H, Shibasaki S, Hikosaka K, Mizuno H, et al : Evaluation of a simultaneous detection kit for the glutamate dehydrogenase antigen and toxin A/B in feces for diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *J Infect Chemother* 2011 ; 17 : 807-11
 - 10) 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
 - 11) 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* 2018 ; 24 : 88-91
 - 12) 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

CQ：CDIを疑う場合にはじめから遺伝子検査（NAAT）を行うことは推奨されるか？

推奨：NAATをはじめから行わないことを弱く推奨するが、アウトブレイク等の際には行うことを弱く推奨する。
 推奨の強さ：弱く推奨する。

コメント：わが国では、医療費に与える影響が不明である。免疫状態が低下している患者では、非CDI下痢症での*C. difficile*定着を検出している可能性を念頭に入れる。

1. 背景および本CQの重要度

GDH検査は毒素産生株と毒素非産生株を区別できず、またトキシン検査は感度が低いなどの課題がある。遺伝子検査は高い感度でトキシン遺伝子を検出することが可能であるが、GDH・トキシン検査を行わずにはじめからNAATを行った場合の検出効率について検討する意義がある。

また、NAATの導入には負の要素（過剰診断の課題、コストの課題）も含まれる。

2. PICO

P（患者）：下痢症状を有し、CDIを疑う患者（年齢・性別不問）。

I（介入）：全例へのNAATの実施。

C（対照）：GDH・トキシンの結果のみ。

O（アウトカム）：トキシン産生*C. difficile*の検出感度あるいは検出率。

3. エビデンスの要約

NAATに関する検査特性をまとめたシステマティックレビューとメタ解析¹⁻³⁾によると（表1）、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（表2）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GDH・トキシン検査の感度・特異度を上回っていた^{1-3,7-9)}。また、NAATの結果を臨床診断と比較した場合も、感度・特異度ともにNAATがGDH検査よりも優れていた（NAAT：感度99.1%、特異度98.9% vs GDH：感度83.8%、特異度94.5%¹⁰⁾。

一方、トキシン検査とNAATを行い、トキシン検査の結果のみが臨床側に還元された臨床研究¹¹⁾をみると、トキシン(-)/NAAT(+)の患者での下痢症状の期間の中央値はトキシン(+)/NAAT(+)より有意に短かったものの（2日 vs 3日）、トキシン(-)/NAAT(-)とは差を認めなかった。また、トキシン(-)/NAAT(+)の患者は、トキシン(+)/NAAT(+)の患者と比較して有意にCDI関連合併症が少なく（0% vs 7.6%）、30日CDI関連死亡率も有意に低かった（0.6% vs 8.4%）（表3）。

免疫不全患者でのCDI診断に関する報告は少ない。高用量の副腎皮質ステロイド投与と白血球減少症がトキシン検査偽陰性となりやすく¹²⁾、一方でNAATの導入により悪性腫瘍患者群でのCDI率が約2倍に増加した¹³⁾。しかしながら、もともと下痢の発症率が高い集中治療や移植、抗癌化学療法を受け入院が長期化している患者では（15～80% vs 短期入院患者、<5%）、CDIよりも非CDI下痢症が多く観察され（CDI、5～25% vs 原疾患治療に関連した非感染性下痢症、70～90%¹⁴⁾）、またこのような患者群では*C. difficile*の定着率も高い¹⁵⁾。そのため、NAATで検出した場合には、定着患者での非CDI下痢症との鑑別の重要性が指摘されている¹⁶⁻¹⁹⁾。

アウトブレイクにおけるNAATの有用性については、メタ解析あるいはシステマティックレビューは見当たらない。しかしながら、NAATの結果をもとに管理されたアウトブレイクを、トキシン検査のみの管理でシミュレーションした場合、検出できていない症例が存在した可能性が報告されている²⁰⁾。

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

性能評価の対照として標準的な検出法、ならびにCDIの臨床診断のいずれを対象基準にした場合においても、NAATは優れた感度と特異度を示す。

免疫不全ではNAATはCDIの感度を向上させる。

アウトブレイク等の際には、NAATは*C. difficile*検出感度を向上させる。はじめから行うことで早期の検出ができ、迅速な対応につながる可能性がある。

表 1. NAAT の検査特性に関するシステマティックレビュー・メタ解析のまとめ

報告者	解析研究数	感度*	特異度*
Crobach ら ¹⁾	4	91 (86~100)	96 (95~100)
Deshpande ら ²⁾	19	90 (88~91)	96 (96~97)
O'Horo ら ³⁾	25	92 (91~94)	94 (94~95)

*カッコ内は範囲

表 2. 国内での研究における NAAT の特性のまとめ

報告者	検体数	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率
Tojo ら ⁶⁾	69	96.7	97.4	ND	ND
Kosai ら ⁴⁾	118	93.9	96.5	91.2	97.6
Morinaga ら ⁵⁾	231	98.1	98.9	96.3	99.4

表 3. 検査結果と臨床経過との関連

	トキシン(+)/NAAT(+)	トキシン(-)/NAAT(+)	トキシン(-)/NAAT(-)	P 値
CDI 関連合併症	7.6%	0.0%	0.3%	<0.001
CDI 関連 30 日内死亡	8.4%	0.6%	0.3%	<0.001

6. 害（副作用）のまとめ

NAAT が陽性を示してもトキシンが陰性となる症例では、非 CDI 症例と変わらない臨床経過を示し、NAAT のみでの検出は過剰診断となる可能性がある。

免疫不全では高い定着率と非 CDI 下痢症の合併により、NAAT の陽性的中率が低い可能性がある。

7. 害（負担）のまとめ

NAAT を行うことにより、医療費が増加する。

8. 利益と害のバランスについて

益と害が同等か、害が益を上回る（害を推測するためのエビデンスが不足している）。

ただし、アウトブレイク時には益と害が同等か、益が害を上回る。

9. 本介入に必要な医療コスト

医療費が増加する。

10. 本介入の実行可能性

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？

異なる。

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）：NAAT 単独あるいは多段階アルゴリズムの一部として弱く推奨する。アウトブレイク時における NAAT の記載なし。

IDSA 下痢症ガイドライン（2017 年）：選択肢の一つとして推奨する。C. difficile アウトブレイク時における NAAT

の記載なし（ただし、感染性下痢症アウトブレイク時の原因微生物検出に同時多項目核酸検査を推奨するという記載はあり）。

ESCMID ガイドライン update (2016年)：選択肢の一つとして推奨する（ただし、陽性となった場合でもトキシン EIA でトキシン陽性を確認、トキシン陰性の場合には臨床所見を確認し診断する）。アウトブレイク時の分子学的な菌株タイピングについての記載のみ。

American College of Gastroenterology ガイドライン (2013年)：標準検査法として強く推奨する。アウトブレイク時における NAAT の記載なし。

文献

- 1) Crobach M J, 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, Sterneke 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 2018 ; 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) 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
- 8) Planche T, Aghaizu A, Holliman R, Riley P, Poloniecki J, Breathnach A, et al : Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits : a systematic review. Lancet Infect Dis 2008 ; 8 : 777-84
- 9) Shetty N, Wren M W, Coen P G : The role of glutamate dehydrogenase for the detection of *Clostridium difficile* in faecal samples : a meta-analysis. J Hosp Infect 2011 ; 77 : 1-6
- 10) Berry N, Sewell B, Jafri S, Puli C, Vagia S, Lewis A M, et al : Real-time polymerase chain reaction correlates well with clinical diagnosis of *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 2014 ; 87 : 109-14
- 11) Polage C R, Gyorko C E, Kennedy M A, Leslie J L, Chin D L, Wang S, et al : Overdiagnosis of *Clostridium difficile* Infection in the Molecular Test Era. JAMA Intern Med 2015 ; 175 : 1792-801
- 12) Erb S, Frei R, Strandén A M, Dangel M, Tschudin-Sutter S, Widmer A F : Low sensitivity of fecal toxin A/B enzyme immunoassay for diagnosis of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. Clin Microbiol Infect 2015 ; 21 : 998.e9-998.e15
- 13) Kamboj M, Son C, Cantu S, Chemaly R F, Dickman J, Dubberke E, et al : Hospital-onset *Clostridium difficile* infection rates in persons with cancer or hematopoietic stem cell transplant : a C3IC network report. Infect Control Hosp Epidemiol 2012 ; 33 : 1162-5
- 14) Kaltsas A, Simon M, Unruh L H, Son C, Wroblewski D, Musser K A, et al : Clinical and laboratory characteristics of *Clostridium difficile* infection in patients with discordant diagnostic test results. J Clin Microbiol 2012 ; 50 : 1303-7
- 15) 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
- 16) Alonso C D, Kamboj M : *Clostridium difficile* Infection (CDI) in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Curr Infect Dis Rep 2014 ; 16 : 414
- 17) Crobach M J, 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

- 18) Fang F C, Polage C R, Wilcox M H : Point-Counterpoint : What Is the Optimal Approach for Detection of *Clostridium difficile* Infection? J Clin Microbiol 2017 ; 55 : 670-80
- 19) Polage C R, Solnick J V, Cohen S H : Nosocomial diarrhea : evaluation and treatment of causes other than *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2012 ; 55 : 982-9
- 20) Murad Y M, Perez J, Nokhbeh R, Ybazeta G, Dewar B, Lefebvre S, et al : Impact of polymerase chain reaction testing on *Clostridium difficile* infection rates in an acute health care facility. Am J Infect Control 2015 ; 43 : 383-6

CQ：ベズロトクスマブ（抗トキシン B 抗体）による CDI の再発抑制は推奨されるか？

推奨：ベズロトクスマブ（抗トキシン B 抗体）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ベズロトクスマブの使用を弱く推奨する。

CDI の再発リスクが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 の再発抑制を目的として CDI 標準治療薬にベズロトクスマブ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：ベズロトクスマブによって 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 の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、ベズロトクスマブ（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ベズロトクスマブの投与。
- 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、ベズロトクスマブは全身症状および腸管損傷に有効であったが、Actoxumab（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）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、ベズロトクスマブの第 II 相臨床試験におけるプラセボ症例を用いた検討から、トキシン B に対する抗体が再発性 CDI の独立した抑制因子であることが示された³⁾。また、同薬剤の国際共同第 III 相臨床試験において、CDI 標準治療薬に併用することでベズロトクスマブの 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成り、いずれの試験でもベズロトクスマブ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 つの試験のうち MODIFY I 試験では Actoxumab 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ベズロトクスマブ単独と Actoxumab 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%）、ベズロトク

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-ベズロトクスマブ (抗トキシン B 抗体)群 CDI 再発率の差(%)	相対リスク低下率 (%)
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 (リボタイプ 027, 078 または 244)	-10.6%	-33.0%

スマブ単独で 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、ベズロトクスマブの第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 既往歴のある患者、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* 強毒株感染患者が事前設定され、その結果、いずれのサブグループ解析においても CDI の再発率の減少が認められた⁴⁾(表 1)。

ベズロトクスマブの第Ⅲ相臨床試験のうち、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⁴⁾。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えることが示されている⁸⁾。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ベズロトクスマブ 10 mg/kg 群, ③ベズロトクスマブ 10 mg/kg + Actoxumab 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いたってから 12 週間の CDI 再発率は、ベズロトクスマブ群において減少が認められた (ベズロトクスマブ群: 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

ベズロトクスマブの投与により CDI の再発率は有意に低下した。

6. 害 (副作用) のまとめ

ベズロトクスマブ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？

異なる。

12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

2018年8月時点で記載はない。

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 : 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) 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

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：フィダキソマイシンの国内 CDI 患者に対し実施された国内第Ⅲ相試験において、有効性主要評価項目（FAS）である治癒維持率でバンコマイシンに対する非劣性は検証されていないため、使用しないことを弱く推奨する。ただし、フィダキソマイシンは、海外 CDI 患者において、CDI の再発抑制および治癒維持に対して優れていることが示されており、国内 CDI 患者においても再発率はバンコマイシンよりも低く、治癒維持率はバンコマイシンよりも高かった。そのため、再発リスクの高い患者では初期治療薬として推奨できる。

推奨の強さ：使用しないことを弱く推奨するが、再発リスクの高い患者では初期治療薬としての使用も検討される。

コメント：フィダキソマイシンの海外第Ⅲ相 2 試験およびシステムティックレビューより、海外 CDI 患者において、メトロニダゾールおよびバンコマイシンと比較してフィダキソマイシンが有意に CDI の再発を抑制し、治癒維持を達成することが認められている。

1. 背景および本 CQ の重要度

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 CDI は再発することが知られている。そして、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。フィダキソマイシンは CDI に対する高い治癒率のみならず、再発抑制および治癒維持に対し優れていることから、フィダキソマイシンを用いるべきか検討する意義がある。

2. PICO

P（患者）：CDI 患者。

I（介入）：フィダキソマイシンの投与。

C（対照）：メトロニダゾールまたはバンコマイシンの投与。

O（アウトカム）：CDI の再発率。

3. エビデンスの要約

フィダキソマイシンの国内第Ⅲ相試験および海外第Ⅲ相 2 試験（003 試験および 004 試験）がある。国内第Ⅲ相試験においてフィダキソマイシン群は FAS である治癒維持率でバンコマイシンに対する非劣性は検証されていないものの、再発率はバンコマイシンよりも低く、治癒維持率はバンコマイシンよりも高かった（表 1）¹⁾。また、海外第Ⅲ相 2 試験において、フィダキソマイシン群はバンコマイシン群と比較して治癒率において非劣性が示されており、有意に再発率が低く、治癒維持率が高かった（表 2）^{2,3)}。

特に再発率に関しては、海外第Ⅲ相 2 試験の併合解析において、CDI の既往歴（3 カ月以内に 1 回）がある患者においても、フィダキソマイシンは有意に再発を抑制した（表 3）⁴⁾。試験薬投与期間に抗菌薬投与があった被験者での治癒率は、フィダキソマイシン群ではバンコマイシン群と比較して有意に高く、全試験期間で抗菌薬投与があった被験者の再発率は有意に低かった（表 4）⁵⁾。また、システムティックレビューにより、フィダキソマイシン、バンコマイシンおよびメトロニダゾールの 3 薬剤の比較を行った結果、フィダキソマイシンの再発率は、バンコマイシンおよびメトロニダゾールと比較して有意に低かった（表 5）⁶⁾。

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

フィダキソマイシンは、海外第Ⅲ相 2 試験で、バンコマイシンに比べ CDI 治癒率において非劣性が検証されており、有意に再発率が低く、治癒維持率が高かった。また、国内第Ⅲ相試験において非劣性は検証されていないもののフィダキソマイシンの治癒維持率はバンコマイシンに比べて高く、再発率が低かった。

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 試験で認められた主な副作用（1% 以上）は、悪心、嘔吐および便秘であった⁷⁾。また国内第Ⅲ相試験で認められた投与中止にいたった副作用は嘔吐、妄想および心室細動（いずれも 1%）であった⁷⁾。

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	フィダキソマイシン群 n/N (%)	バンコマイシン群 n/N (%)	差 (95% 信頼区間)
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, 16.8)

表 2. フィダキソマイシン海外第Ⅲ相 2 試験の有効性に関する結果

解析対象集団	評価項目	フィダキソマイシン群 n/N (%)	バンコマイシン群 n/N (%)	P 値
003 試験				
mITT	治癒率	253/287 (88.2)	265/309 (85.8)	-
	再発率	39/253 (15.4)	67/265 (25.3)	0.005
	治癒維持率	214/287 (74.6)	198/309 (64.1)	0.006
004 試験				
mITT	治癒率	221/252 (87.7)	223/257 (86.8)	-
	再発率	28/221 (12.7)	60/223 (26.9)	0.0002
	治癒維持率	193/252 (76.6)	163/257 (63.4)	0.001

表 3. CDI 既往患者における CDI 再発率 フィダキソマイシン群 vs バンコマイシン群 (併合解析)

	フィダキソマイシン群 n/N (%)	バンコマイシン群 n/N (%)	P 値
CDI 既往歴あり	13/66 (19.7)	22/62 (35.5)	0.045

7. 害 (負担) のまとめ

海外では高薬価のため、医療経済的な観点からの検討も必要であるとされる。

8. 利益と害のバランスについて

再発リスクが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

なし。

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？

異なる。

平成30年11月20日

表 4. 抗菌薬併用時の CDI 治癒率および再発率 フィダキシマイシン群 vs バンコマイシン群 (併合解析)

	フィダキシマイシン群 n/N (%)	バンコマイシン群 n/N (%)	P 値
治癒率	81/90 (90.00)	81/102 (79.41)	0.04
再発率	15/89 (16.85)	28/96 (29.17)	0.048

表 5. システマティックレビューによる, フィダキシマイシン, バンコマイシンおよびメトロニダゾール治療時の CDI 再発率の比較 (オッズ比)

	オッズ比	95% 信頼区間
フィダキシマイシン vs バンコマイシン	0.47	0.34, 0.65
フィダキシマイシン vs メトロニダゾール	0.42	0.18, 0.96

12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

米国の米国感染症学会 (IDSA) および米国医療疫学学会 (SHEA) ガイドラインでは, フィダキシマイシンは, バンコマイシンとともに CDI の初発および初回再発に推奨されている⁸⁾.

欧州の ESCMID ガイドライン (2014 年) では, フィダキシマイシンは, CDI の初発および初回再発 (または再発リスクあり) には推奨度 B-I とされている⁹⁾.

文献

- 1) Mikamo H, Tateda K, Yanagihara K, Kusachi S, Takesue Y, Miki T, et al : Efficacy and safety of fidaxomicin for the treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in a randomized, double-blind, comparative Phase III study in Japan. J Infect Chemother 2018 : S1341-321X (18) 30157-0
- 2) 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
- 3) 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
- 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) Mullane K M, Miller M A, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears P S, et al : Efficacy of Fidaxomicin Versus Vancomycin as Therapy for *Clostridium difficile* Infection in Individuals Taking Concomitant Antibiotics for Other Concurrent Infections. Clin Infect Dis 2011 ; 53 : 440-7
- 6) Cornely O A, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora-Sita O, Retsa P, Odeyemi I A : 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
- 7) DIFICLIR™ (fidaxomicin) Summary of Product Characteristics (SmPC) for European Union, 2016
- 8) 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
- 9) 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

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、感染対策が重要であるため、弱く推奨する。

推奨の強さ：弱く推奨する。

コメント：CDI患者の治療終了後の糞便中の *C. difficile* 芽胞数が、バンコマイシン群と比較してフィダキソマイシン群で大きく減少すること、およびフィダキソマイシンによる院内環境汚染の抑制効果を示した論文がある。

1. 背景および本 CQ の重要度

C. difficile は芽胞を形成するため、無症候性保菌の入院患者も多い。また病室等の院内環境中でも芽胞状態で長期間存在する。CDIは下痢を主症状とするため、CDIを発症した場合は、発症者に対して接触感染対策を行い、感染拡大に注意する必要がある。フィダキソマイシンは、CDI治療後における糞便中の芽胞数減少、および病室の菌数抑制効果が報告されており、患者および院内状況に応じて投与を検討する意義がある。

2. PICO

P（患者）：CDI患者。

I（介入）：フィダキソマイシンの投与。

C（対照）：メトロニダゾールまたはバンコマイシンの投与。

O（アウトカム）：CDI患者での *C. difficile* の糞便中芽胞数減少および病室での菌数減少。

3. エビデンスの要約

単施設前向き非盲検無作為化試験により、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が認められた（67% vs 14%； $P=0.02$ ）（表1¹⁾。

また、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）の病室において、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%； $P=0.02$ ）（表2²⁾。

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

バンコマイシン投与と比較して、フィダキソマイシン投与により糞便中の *C. difficile* 芽胞数が有意に減少した。また、メトロニダゾールまたはバンコマイシン投与と比較して、フィダキソマイシン投与により病室内の *C. difficile* 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臨床試験で認められた主な副作用（1%以上）は、悪心、嘔吐および便秘であった³⁾。

7. 害（負担）のまとめ

海外では高薬価のため、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について

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。

表 1. CDI 患者における治療終了後 2 週間後の糞便中 *C. difficile* 芽胞数 フィダキソマイシン群 vs バンコマイシン群

	フィダキソマイシン群 (%)	バンコマイシン群 (%)	P 値
<i>C. difficile</i> 芽胞数減少患者の割合 ($2 \log_{10}$ CFU/g 以上の減少)	67	14	0.02

表 2. 入院病室における *C. difficile* の陽性率

	フィダキソマイシン群 (%)	メトロニダゾール/バンコマイシン群 (%)	P 値
陽性率 (部屋)	36.8	57.6	0.02
陽性率 (サンプリング箇所)	17.3	25.8	0.02

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？

異なるらない.

12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

2018 年 3 月時点で記載はない.

文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) DIFICLIR™ (fidaxomicin) Summary of Product Characteristics (SmPC) for European Union, 2016

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による予防を推奨する。

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投与は推奨しえ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いる。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、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²⁾、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、AAD や腸内細菌叢の改善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³⁾、*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⁴⁾。

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。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 *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 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？

異なる。

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⁶⁾。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) 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 : 375-80
- 3) 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
- 4) 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
- 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 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：本推奨は 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、バンコマイシンもしくはメトロニダゾールによる抗 *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 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。

「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有用か？」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。急性膀胱炎を対象とした *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？

異なる。

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 治療後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 に対するバンコマイシン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。

10. 本介入の実行可能性

実現可能である。

平成30年11月20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？

異なる。

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(2B, 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. Scand J 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 ; 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, 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

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。

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)。

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 6. 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よいが、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⁸⁾や、免疫抑制状態⁹⁾、合併症を有する症例¹⁰⁾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¹¹⁾
 - 誤嚥による窒息死⁹⁾
 - 誤嚥性肺炎による死亡^{10, 12, 13)}
 - 下部消化管穿孔¹⁴⁾
 - ノロウイルス感染¹⁵⁾
- 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, 13, 16~19)}

表 1. FMT の CDI 再発予防効果に関する統合解析

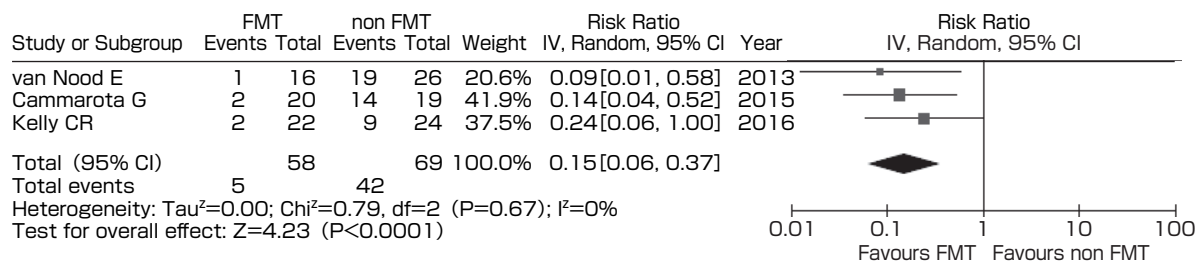
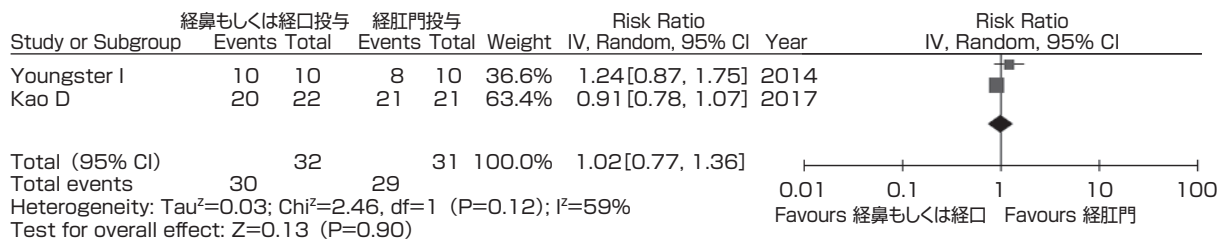


表 2. FMT の投与経路と再発予防効果に関する統合解析



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²⁰⁾。

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^{21, 22)}。

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 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg485>) では、CDI 再発例で抗菌薬や他の治療法が有効でなかった場合にのみ、FMT の実施を検討するとしている。また、IDSA/SHEA ガイドライン 2017 では、複数回の CDI 再発例で適切な抗菌薬治療が有効でなかった場合に強く推奨している。

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, Dini 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) Brumbaugh D E, De Zoeten E F, Pyo-Twist A, Fidanza S, Hughes S, Dolan S A, et al : An Intra-gastric Fecal Microbiota Transplantation Program for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* in Children is Efficacious, Safe, and Inexpensive. *J Pediatr* 2018 ; 194 : 123-7
 - 9) 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
 - 10) Friedman-Korn T, Livovsky D M, Maharshak N, Aviv Cohen N, 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
 - 11) Solari P R, Fairchild P G, Noa L J, Wallace M R : Tempered enthusiasm for fecal transplant. *Clin Infect Dis* 2014 ; 59 : 319
 - 12) Baxter M, Ahmad T, Colville A, Sheridan R : Fatal Aspiration Pneumonia as a Complication of Fecal Microbiota Transplant. *Clin Infect Dis* 2015 ; 61 : 136-7
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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 Multi-center Experience. *J Clin Gastroenterol* 2016 ; 50 : 398-402
 - 19) 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
 - 20) 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

- 21) 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
- 22) 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、広義の抗菌薬適正使用支援（Antimicrobial stewardship：AS）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AS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）：AS活動。

C（対照）：AS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や⁴⁾、広義のAS活動として胃酸抑制薬の中止、感染症コンサルテーション、適切および早期からのバンコマイシン投与が行われる⁵⁾。慢性期の医療施設においてもAS活動により、CDIの発生率は3.6から1.2/10,000 patient days（ $P=0.001$ ）に減少がみられたと報告されている⁶⁾。

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？

異なる。

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 (A- II), ACG (Strong recommendation, high-quality evidence), ESCMID (IB), WSES (IB) で強く推奨されている。

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, 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
- 5) Welch H K, Nagel J L, Patel T S, Gandhi T N, Chen B, De Leon J, et al : Effect of an antimicrobial stewardship intervention on outcomes for patients with *Clostridium difficile* infection. Am J Infect Control 2016 ; 44 : 1539-43
- 6) Tedeschi S, Trapani F, Giannella M, Cristini F, Tumietto F, Bartoletti M, et al : An Antimicrobial Stewardship Program Based on Systematic Infectious Disease Consultation in a Rehabilitation Facility. Infect Control Hosp Epidemiol 2017 ; 38 : 76-82