

## 話題の感染症

# *Clostridioides difficile* 感染症： 糞便移植などの新しい治療法を中心に

## *Clostridioides difficile* infection: latest treatment including fecal microbiota transplantation

おお みや なお き  
大 宮 直 木  
Naoki OHMIYA

## はじめに

*Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) は抗菌薬使用等により腸内細菌叢の数や種類が減少し、菌交代現象が生ずることにより発症する。

アメリカ疾病対策予防センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) 発行の「アメリカにおける薬剤耐性の脅威 2019 年レポート」によれば、CDI 患者は抗菌薬使用の適正化により、2015 年を境に徐々に減少傾向であるが、2017 年のアメリカにおける年間感染者数は 223,900 人、年間死者数は 12,800 人と依然多く、年間の医療コストは 10 億ドルに上る。脅威レベル「urgent (緊急)」の 5 病原体の一つとしてリストアップされ (ちなみに他の 4 つはカルバペネム耐性アシネトバクター、*Candida auris*、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌、薬剤耐性淋菌)、政府主導で感染対策が行われている<sup>1)</sup>。対照的に日本では CDI に関する認識度は低く、医療現場においても行政においても CDI への感染対策は欧米と比べ著しく遅れている。過去日本では CDI 発生率は低いとされてきたが、最近の多施設前方視的調査において、調査した 12 病院全体の CDI 発生率は 7.4/10,000 patient-days と欧米同様に高い事が明らかになった。外来受診する下痢患者においては CDI が疑われないことが多く、日本での市中感染の実態は不明である<sup>2)</sup>。

CDI の治療は、バンコマイシンやメトロニダゾール等による抗菌薬治療が主流となるが、繰り返す再発例に対してはフィダキソマイシンやベズロトクスマブ (トキシン B ヒトモノクローナル抗体)、欧米では腸内細菌叢の攪乱 (dysbiosis) を劇的に回復させ

る糞便移植 (fecal microbiota transplantation: FMT) が行われるようになった。本稿では、FMT を含めた CDI の治療を概説する<sup>2,3)</sup>。

## I. CDI の治療適応

「2 歳以上で、ブリストル便形状スケールが 5 (軟便) 以上の下痢を認め、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 *Clostridioides difficile* を分離するか、大腸内視鏡やその病理組織にて偽膜性腸炎を呈する」CDI が治療適応となる<sup>4)</sup>。

一般的に、ブリストル便形状スケールは 3~5 が正常と言われているが、少しでも軟便 (5 以上) になれば CDI を疑う。また、糞便中トキシン検出の有無や CDI の重症度と便形状は相関しないと報告されている<sup>5)</sup>。世界保健機関 (WHO) は、下痢を「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または水様便」<sup>6)</sup> と定義しているが、CDI 患者は排便が自立していない高齢者が多く、便回数が正確に把握できないことも多いため、わずかでも軟便になれば CDI を疑うことが必要である。また、重症例の麻痺性イレウスや中毒性巨大結腸症を呈する場合は、下痢を認めないこともあるので注意が必要である<sup>4)</sup>。

新生児 (生後 1 ヶ月以内) の無症候性保菌率は 70% にのぼり、2 歳以下では 33% と報告されている。これは腸内細菌が未成熟で防御的な細菌叢がないためと言われる<sup>7)</sup>。従って、2 歳未満の下痢患者では、まずその他の感染症や非感染性下痢症の原因を調べ、それで異常がなければ CDI 検査は推奨されない。一方、成人でも無症候性キャリアは多いため、症状がなければトキシン陽性でも治療は不要であ

る。また、各種細菌学的検査は偽陰性、偽陽性があるため、症状や経過を鑑みて診断、治療することが重要である。

## II. CDIの治療

CDIの治療の前に、まず使用中の抗菌薬を可能であれば中止し、脱水や電解質の補正が必要であれば輸液を行う。

### 1. 抗菌薬治療

抗菌薬治療は、外来で治療できる軽症例であればメトロニダゾール（1回 500 mg 1日 3回）10日間内服が医療経済的に勧められる。ただし、メトロニダゾールに対し副作用を生じる場合や、妊婦・授乳婦にはバンコマイシン（1回 125 mg を1日 4回）10日間内服させる<sup>4)</sup>。血清アルブミン 3g/dL以下、末梢血白血球数 15,000/mL以上、血清クレアチニン 1.5 mg/L以上、腹部圧痛があるような重症例では、バンコマイシン（1回 125 mg を1日 4回）10日間内服が勧められる。さらに 38.5℃以上の発熱、イレウス、腹部膨満、血圧低下、巨大結腸症、意識障害等の合併症例ではバンコマイシン 1回 500 mg を1日 4回内服、メトロニダゾール点滴静注 500 mg を1日 3回、内服や胃管投与困難例ではバンコマイシン 1回 500 mg/100mL生理食塩水を1日 4回注腸する。それでも奏功しない場合は外科切除も考慮する<sup>8)</sup>。

初回再発例には、初発時と異なる抗菌薬や超狭域スペクトラムのフィダキソマイシン（1回 200 mg 1日 2回）10日間経口投与を行う。2回目以降の再発例にはバンコマイシンのパルス・漸減療法（125 mg 1日 4回 10-14日間、125 mg 1日 2回 7日間、125 mg 隔日 7日間、125 mg 2-3日毎 2-8週間）を行う<sup>8)</sup>。

ただ、フィダキソマイシンや抗菌薬治療中に単回点滴静注するトキシシン B に対するモノクローナル抗体（ベズロトクスマブ）は、再発率を半分に抑制すると報告されているが、バンコマイシンのパルス・漸減療法を含め、いずれも dysbiosis を来した消化管微生物叢を回復させる治療ではない。

### 2. 糞便移植

ヒトの腸管には 1,000 種を超える腸内細菌が口腔内から肛門に至るまで幅広く生息しており、その総

数は 100 兆個を超えるといわれている。近年、次世代シーケンサーの登場により、培養によらない腸内細菌叢の網羅的な解析が可能になると、腸内細菌叢の異常が多くの疾患に関与していることが判明し、腸内細菌叢と疾患のかかわりが注目されるようになった。腸内細菌叢の攪乱である dysbiosis は、感染性腸炎をはじめとする腸管の感染症のみならず、炎症性腸疾患や肝臓疾患、糖尿病やメタボリックシンドロームなどの代謝疾患、自閉症などの精神疾患など、腸管外の様々な疾患にも関与していることが明らかになってきた。腸内細菌をターゲットとした治療としては、以前よりプロバイオティクスやプレバイオティクスが薬剤やサプリメントとして用いられているが、近年では dysbiosis を回復させる FMT が新たな治療選択肢として注目されている。ただし、現時点で有効性が確立されているのは CDI のみである。

CDI に対する FMT は、近代医学ではアメリカの Eiseman らが偽膜性腸炎に対する効果を 1958 年に発表したのが最初で<sup>9)</sup>、次いでスウェーデンの Schwan らは嫌氣的に調整された便を用いた FMT の再発性 CDI に対する有効性を 1983 年に発表した<sup>10)</sup>。2000 年頃より、高病原性株の出現により重症例含め CDI 患者数は増加し<sup>11)</sup>、2013 年にオランダの van Nood らが FMT 単回投与で 81%、複数回投与で 94% の劇的な CDI 再発抑制効果と、腸内細菌叢の多様性回復を示した報告<sup>12)</sup> を皮切りに、FMT は一気に世界中に広まった。アメリカやオランダでは全国規模の糞便バンクが設立され、再発性 CDI の治療に用いられている。2017 年に発刊された米国医療疫学学会（The Society for Healthcare Epidemiology of America: SHEA）／米国感染症学会（The Infectious Diseases Society of America: IDSA）の改訂ガイドラインでは、2 回以上の再発例にはバンコマイシン漸減療法、バンコマイシン後のリファキシミン、フィダキソマイシンと並んで FMT が推奨されている<sup>8)</sup>。2021 年に公開された欧州臨床微生物感染症学会（European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease: ESCMID）の成人 CDI に対する治療ガイダンスでは、初期治療は可能な限り dysbiosis の原因となった抗菌薬を中止した上で、第一選択肢はフィダキソマイシン、第二選択肢はバンコマイシン、どちらも使えない場合はメトロニダゾール

となっている。ベズロトクスマブ（トキシシン B ヒトモノクローナル抗体）はうつ血性心不全患者には使用注意だが、高齢（65 歳以上）かつ医療施設発症、3 か月以上の長期入院、抗菌薬併用、酸分泌抑制剤投与などの再発リスクの高い場合で、フィダキソマイシンが使えない場合は使用を検討する。2 回以上再発した際の第一選択肢は FMT、重症難治性 CDI に対してはバンコマイシンまたはフィダキソマイシン、外科治療、および FMT やチゲサイクリン点滴静脈内投与も考慮となっている<sup>13)</sup>。2021 年に公開された The American College of Gastroenterology のガイドラインでも、2 回以上の再発例は FMT が勧められ、また劇症型でバンコマイシンやメトロニダゾール点滴静注に不応性で、外科治療を躊躇する状況では FMT が勧められている<sup>14)</sup>。Ianiro らは再発性 CDI 患者 290 人（抗菌薬治療群 181 人、FMT 治療群 109 例）を前向きコホート研究で比較したところ、血流感染症は抗菌薬群 22% に比し、FMT 群は 5% と低く、在院日数でも抗菌薬群 27.8 日に比し FMT 群は 13.4 日と少なく、90 日後の生存率も抗菌薬群 61% に比し、FMT 群は 92% と高かったと報告している<sup>15)</sup>。

#### ・FMT の方法

ドナーは 60 歳未満が望ましいとされ、記述式の間診と FMT 前 4 週間以内の採血、便検査によるスクリーニングが必要である。便は排泄後 6 時間以内に処理し、重量としては 50 g 以上、最低でも 30 g が必要である。具体的には生理食塩水で機械または手動的に混和、濾過する。凍結する場合はグリセロールを終濃度 10% で添加し -80℃ で凍結、FMT 直前に 37℃ の湯浴で融解して 6 時間以内に使用する。CDI の FMT においては嫌気的条件下での便処理は必須ではなく、また新鮮便でも凍結便でも CDI に対する効果は同じと報告されている。投与経路は大腸内視鏡による右側結腸への投与と、上部消化管内視鏡や経鼻胃管・十二指腸ゾンデからの投与どちらでも有効であると言われているが、2021 年に公開された The American College of Gastroenterology の CDI の予防・診断・治療ガイドラインでは、大腸内視鏡下投与が勧められている<sup>14)</sup>。また、CDI に対する FMT 前には抗菌薬で *Clostridioides difficile* の菌量を減らしておくことが勧められ、具体的には FMT 前に少なくとも 3 日間はバンコマイシンか

フィダキソマイシンで治療し、FMT 直前 12-48 時間前に抗菌薬は中止することが推奨されている<sup>16)</sup>。

#### ・FMT の偶発症

FMT 後に腹痛、腹鳴、下痢が生じることがあるが、程度は軽く 1 週間ほどで改善される。誤嚥性肺炎、発熱、注腸投与による肛門周囲膿瘍が報告されている<sup>16)</sup>。重篤なものでは、アメリカで骨髄異形成症候群の高齢男性が造血幹細胞移植前後に、研究目的で内服した経口カプセルによる FMT 後に、基質特異性拡張型  $\beta$  ラクタマーゼ (extended spectrum  $\beta$ -lactamase: ESBL) 産生大腸菌による敗血症を発症し、2 日後に死亡したと報告された<sup>17)</sup>。この死亡事例はドナースクリーニングが的確に行われていれば防ぐことは可能であったと思われ、しかるべき施設で厳格なスクリーニング検査を行った後に、FMT を行うことが肝要である。

### Ⅲ. 当院の CDI に対する FMT の現況

当院ではドナーが見つからない場合の事態に備え、糞便バンクを用いた FMT を行っている（特定臨床研究 jRCTs041190021）。これまで、3 回以上再発した CDI 患者 6 例に FMT を施行した。全例下痢症状は改善し、再発していない。また、FMT 前はドナーに比べ腸内細菌の  $\alpha$  多様性 (Shannon index) は有意に低値であったが、FMT 後は徐々に改善し、48 週間後にはドナーレベルまで回復していた (図 1)。また、便中有機酸濃度も FMT 8 週間後には酢酸、プロピオン酸、酪酸ともドナー便レベルまで回復したことを確認している (図 2)<sup>18)</sup>。一例劇的に改善した症例を提示する。

90 歳代の女性。既存症：認知症。セフェム系抗生剤の内服後に下痢を発症。全身状態は悪化し、物盗られ妄想や昼夜逆転といった精神症状が出現。メトロニダゾール、バンコマイシンの内服投与を行うも、6 回再発を来したため、FMT 目的で当院に転院となった。転院当時は寝たきりで、話すこともできなかったが、孫の便を移植した結果、2 週間後にはつかまり立ちで歩けるようになり、その後上述の妄想等の精神症状が消失し、テレビのニュースの話までできるようになった。また手の震えがとれ、自分で箸を使って食事がとれるまでに改善した。FMT 半年～1 年後にはむしろ便秘がちとなり、下剤を内

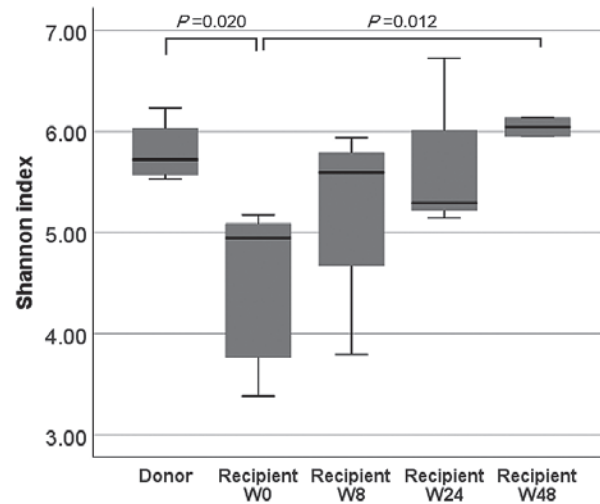


図1 再発性クロストリジウム・ディフィシル腸炎に対する糞便移植前後便中腸内細菌の $\alpha$ 多様性 (Shannon index) の変化 (文献18)より転載)

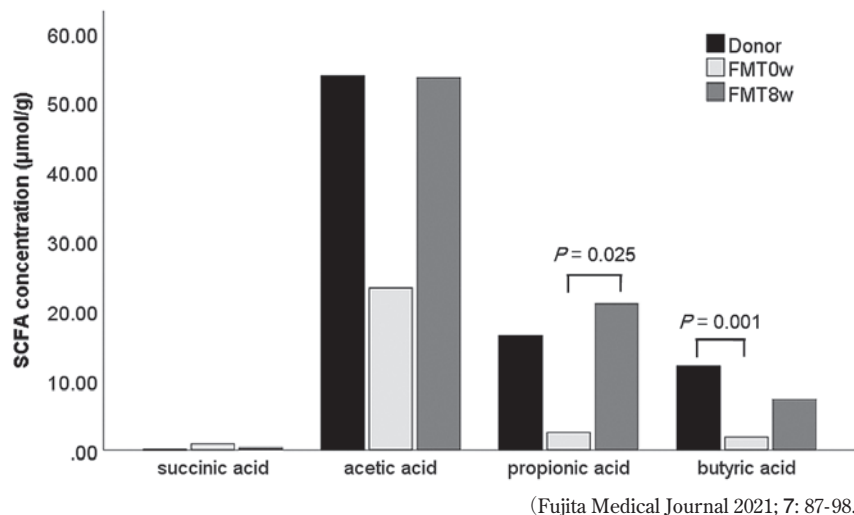


図2 再発性クロストリジウム・ディフィシル腸炎に対する糞便移植前後便中短鎖脂肪酸の変化 (文献18)より転載)

服するようになった。夜間眠れるようになり、デイケアセンターにも通えるようになり、家人の介護の負担も軽減された。便の解析では、FMT後に $\alpha$ 多様性がドナーレベルまで回復し、便中の酪酸・酢酸などの短鎖脂肪酸濃度も増加していた<sup>2, 18, 19)</sup>。

## おわりに

FMTはCDIに対しては腸内細菌叢の構成や多様性、代謝産物を改善させ、疾患のみならず患者のQOLまで向上させ、家族の介護の負担も軽減させる。今後、手法やドナーの選択に改良を重ねる必

要はあるが、日本でも再発を繰り返すCDIに対しFMTが日常診療で行える時代が到来するものと期待される。

## 文 献

- 1) 2019 AR Threats Report. CDC Antibiotic/Antimicrobial Resistance (AR/AMR)
- 2) 国立感染症研究所、厚生労働省健康局、結核感染症課。〈特集〉日本のClostridioides difficile感染症。病原微生物検出情報(月報) Infectious Agents Surveillance Report (IASR) 2020; 41 No.3 (No.481)。
- 3) 大宮直木. 特集：消化管疾患と感染の最前線15. 糞便移植療法の最近の話題. 診断と治療 2022; 110: 927-932.

- 4) CDI診療ガイドライン作製委員会(日本化学療法学会、日本感染症学会). Clostridium (Clostridioides) difficile 感染症診療ガイドライン: 杏林舎, 2018.
- 5) Caroff DA, Edelstein PH, Hamilton K, et al. The Bristol stool scale and its relationship to Clostridium difficile infection. *J Clin Microbiol* 2014; **52**: 3437-3439.
- 6) Organization WH. Health Topics, Diarrhoea. <https://www.who.int/topics/diarrhoea/en/>.
- 7) Sammons JS, Toltzis P, Zaoutis TE. Clostridium difficile Infection in children. *JAMA Pediatr* 2013; **167**: 567-573.
- 8) McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018; **66**: 987-994.
- 9) Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; **44**: 854-859.
- 10) Schwan A, Sjolín S, Trottestam U, et al. Relapsing Clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces. *Lancet* 1983; **2**: 845.
- 11) He M, Miyajima F, Roberts P, et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated Clostridium difficile. *Nat Genet* 2013; **45**: 109-113.
- 12) van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013; **368**: 407-415.
- 13) van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, 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.
- 14) Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile Infections. *Am J Gastroenterol* 2021; **116**: 1124-1147.
- 15) Ianiro G, Murri R, Sciume GD, et al. Incidence of Bloodstream Infections, Length of Hospital Stay, and Survival in Patients With Recurrent Clostridioides difficile Infection Treated With Fecal Microbiota Transplantation or Antibiotics: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2019.
- 16) Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017; **66**: 569-580.
- 17) DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, et al. Drug-Resistant E. coli Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med* 2019; **381**: 2043-2050.
- 18) Osaki HJ, Y.; Koyama, K.; Omori, T.; Horiguchi, N.; Kamano, T.; Funasaka, K.; Nagasaka, M.; Nagakawa, Y.; Shibata, T.; Ohmiya, N. Clinical response and changes in the fecal microbiota and metabolite levels after fecal microbiota transplantation in patients with inflammatory bowel disease and recurrent Clostridioides difficile infection. *Fujita Medical Journal* 2021; **7**: 87-98.
- 19) Gotoh K, Sakaguchi Y, Kato H, et al. Fecal microbiota transplantation as therapy for recurrent Clostridioides difficile infection is associated with amelioration of delirium and accompanied by changes in fecal microbiota and the metabolome. *Anaerobe* 2022; **73**: 102502.