

CDI (*Clostridium difficile* infection)

杏林大学医学部感染症学教授

神谷 茂

(聞き手 池田志孝)

CDI (*Clostridium difficile* infection) について以下の点をご教示ください。

- ・ 病院内発症の下痢のうちに占める割合
- ・ 高病原性株 (BI/NAP1/027株) について
- ・ 発症機序
- ・ 新生児におけるCDの保菌率
- ・ トキシンと芽胞について
- ・ 診断法 (特にGDH (glutamate dehydrogenase))
- ・ 予防法

<岡山県開業医>

池田 *Clostridium difficile* infection について、まず院内発症の原因のうちに占める割合という質問ですけれども、どの程度なのでしょう。

神谷 *Clostridium difficile*を、デオフィシル菌もしくは*C. difficile*と呼びさせていただきます。また、デオフィシル菌感染症をCDIと省略させていただきます。

質問は、疫学的なデータが十分ありませんので、難しい質問だと思います。病院内発症の下痢のうち、過半数は薬剤や経管栄養などによる非感染性のも

のです。細菌性の下痢は約30%ぐらいであるといわれています。また、下痢症の患者から分離培養でデオフィシル菌を検出する率は、抗菌薬関連下痢症で2~3割、偽膜性大腸炎の患者で95%以上を示します。偽膜性大腸炎の患者数は、抗菌薬関連下痢症の患者数に比べて非常に少ないことが知られています。

抗菌薬関連下痢症がどの程度、病院内の下痢症に占めるのかというのは、病院ごとによって異なると思います。抗菌薬関連下痢症が病院内発症の細菌

性下痢症の半分であったと仮定しますと、病院内発症下痢症例の3～5%程度がディフィシル菌によるものだと計算されます。抗菌薬関連下痢症の約半数の症例では原因菌がわかっておりませんので、実際のディフィシル菌の占める割合はもう少し高くなることと想われます。

池田 次に発症機序ということですが、最も重要な病原因子はトキシシンということですが、これについてお話いただけますか。

神谷 ディフィシル菌は、トキシシンAとトキシシンBという2つの毒素を産生することが以前からわかっていました。毒素を産生しない無毒株も存在しますが、CDIの発症には有毒株の感染が基盤になっています。また、抗菌薬を投与することによって腸内フローラがかく乱されるのがCDI発症の背景になります。すなわち、抗菌薬を投与して腸内フローラがかく乱されて、ディフィシル菌が異常増殖してトキシシンAとトキシシンBという毒素が産生されることとなります。

トキシシンAは、下痢を起こすエンテロトキシシン活性、トキシシンBは細胞に傷害を与える細胞傷害性を持ちます。また、第三のトキシシンであるバイナリートキシシンの存在も報告されています。

トキシシンA、トキシシンB、いずれもグルコシル・トランスフェラーゼ活性を持ち、GTP結合蛋白質の一種である

ロウ蛋白をグルコシル化することにより、上皮細胞のアクチン細胞骨格に傷害を与え、cell roundingの形態変化や細胞死を引き起こします。

また、このトキシシンは上皮細胞のタイトジャンクションを傷害することにより、上皮細胞のバリア機能が低下します。

さらに、このトキシシンは好中球の浸潤を誘導したり、インターロイキン8、インターロイキン6、インターフェロンγ等々のサイトカインの産生を促進させ、免疫応答を高めることによって細胞傷害を引き起こします。すなわち、*C. difficile*トキシシンは多面的な作用を生体に示すことによって多因子的に病変を形成するといえます。

池田 次に、新生児における*C. difficile*の保菌率についての質問です。

神谷 驚くことに、新生児および1歳未満の乳児のディフィシル菌分離率は100%を示すという報告があります。1～2歳幼児で75%、2～5歳の幼児で30%の分離率を示すという結果が報告され、新生児もしくは乳児、幼児では高い分離率を示すこととなります。しかし、*C. difficile*本菌が陽性でも、新生児ではほとんどCDIは起こりませんし、1歳未満の新生児および乳児におけるCDIの発症率は、成人や高齢者に比べて極めて低く、米国での報告では1,000名の入院者に対して1名程度であると報告されています。

池田 保菌率は高いけれども、宿主側の調子によって、炎症も起こらないし、症状もないということですね。

神谷 おっしゃるとおりです。しかし、この点についての研究は十分進んでいません。トキシンに対するレセプターが1歳未満の新生児、乳児では十分発現していない、ディフィシル菌の感染を防御する α デフェンシンの量が関与するとか、様々な可能性が提唱されていますが、完全には解明されていません。

池田 次にトキシンと芽胞についての質問です。

神谷 ディフィシル菌は芽胞を産生します。芽胞というのは、酸、アルカリ、好気状態、高温、低栄養状態など様々なストレス環境に対して耐性です。私たちはすでに本菌の芽胞産生とトキシン産生が関連していることを実験的に報告しています。

CDIの患者に対して適切な治療が行われたとしても、約5%程度で再発が報告されています。抗菌薬に耐性を示すディフィシル菌の芽胞が腸管内に残存し、その後、菌の増殖がみられトキシンが産生されることが再発性CDIの基盤といえます。

池田 次に、一番メインになると思いますけれども、診断法、特にglutamate dehydrogenaseについてという質問です。

神谷 臨床診断が、CDIの診断には

重要であると思います。抗菌薬治療の後に下痢、腹痛、発熱などの所見が見られた場合にはCDIを疑うということが重要です。また、大腸内視鏡検査で大腸粘膜における偽膜形成を観察することも補助診断といえます。

質問にありましたCDIの実験室内診断について、簡単に概略を述べさせていただきます。現在、6種類の検査法が報告されています。

1つは、菌を分離培養するという方法です。

2つ目は、トキシンAおよびBの細胞毒性をチェックするという細胞毒性試験です。

3つ目が、質問にありましたGDHと略されるglutamate dehydrogenaseという*C. difficile*抗原を検出する方法です。従来、ラテックス凝集法で検出する方法は低感度であることが報告されています。また、無毒株のディフィシル菌、ボツリヌス菌、スポロジェネス菌、ペプトストレプトコッカスなどの細菌もGDHを産生しますので、特異性の点で劣ります。しかし、後述のGDH抗原とトキシンの同時検出キットでは、イムノクロマト法が使用されているため、感度が増しています。

4つ目は、*C. difficile*のトキシン検出法で、トキシンAのみ、もしくはトキシンAまたはトキシンBを検出するキットです。本法は簡便かつ迅速であり、特異度が高い検査法ですけれども、

十分な感度を持たないという点が指摘されています。加えて、近年問題となっています、トキシンAを産生しないで、トキシンBだけを産生する株の正確な検出ができないという欠点もあります。

5つ目は、近年発売された迅速診断キットで、GDHの抗原とトキシンAまたはトキシンBを同時に検出するものです。本法はイムノクロマト法でGDHを検出するため、高い感度を有しています。また、トキシンAもしくはBを検出することによって特異性を加えることを目的としています。米国の保健疫学学会および米国感染症学会の策定しましたクリニカル・プラクティス・ガイドラインでは本法の使用が推奨されています。

最後の方法はPCR法で、トキシンAまたはBをターゲットとした遺伝子検出法です。高い感度と特異性を持つため、新たなゴールドスタンダードといわれています。近いうちに、簡便なPCR法キットが臨床的に使用することが可能となるものと期待されています。

池田 最後に予防法について簡単にお話したいと思っています。

神谷 ディフィシル菌は芽胞を産生します。したがって、過酷な環境でも本菌は生残することが可能です。トイレ、ベッド、フロアなどの様々な病院内環境に本菌芽胞は生残し、長期入院

者などへの感染源となります。これらの病院内環境の清掃、消毒に努めることがCDIの予防に重要です。フロアやベッド等の病棟環境から採取された29検体中、4検体の約14%から本菌が分離培養されたとの報告もあります。

また、医療従事者および患者の手指に本菌が付着している可能性がありますので、手洗いの励行やディスポーザブル手袋を使用したふん便の衛生的処理を行います。加えて、経管チューブや内視鏡の清潔管理にも留意する必要があります。

医師はディフィシル菌の病原性を十分理解して、CDI発症の原因となるような不適切な抗菌薬処方を行わないことが重要です。

池田 特に、ディフィシル菌に特異的な消毒法とか、そういったものはありますか。

神谷 本菌は芽胞を形成しますので、アルコールでは全く消毒されません。したがって、通常の消毒薬ではなしに、殺菌力の強いグルタルアルデヒドや塩素系の薬剤を使って消毒することが大切ですし、CDI患者のふん便およびふん便が付着した衣類、おむつなどに関しては、ディスポーザブル手袋を使用して衛生的処理を行うことが推奨されます。

池田 どうもありがとうございました。