

# *Clostridioides difficile* 感染症の 再発リスクに関する調査研究

の 野      むら 村      はじめ 肇

キーワード：*Clostridioides difficile*, *Clostridioides difficile* 感染症, 再発リスク

## 要 旨

*Clostridioides difficile* infection (CDI) CDIの再発リスクを検証する目的で、2017年1月1日から2021年12月31日までのCDI発症患者を調査した。全113例のうち、35例を除く78例が登録され（非再発群54例、再発群24例）、両群間における背景因子や再発リスク因子などを比較した。両群間で、年齢や性別、CDI発症前の抗菌薬使用歴などに有意差を認めなかった。初回CDIの治療薬にはメトロニダゾールもしくはバンコマイシンが使用されていたが、両群ともに前者の使用が多かった。初回治療薬の使用割合や総投与量に関しては、両群間で有意差を認めなかった。再発リスク因子のうち、CDI診断後の抗菌薬使用歴に関しては、非再発群4例、再発群8例となり、有意差を認めた（ $p=0.006$ ）。他のリスク因子については両群間で有意差を認めなかった。

## 1) 序 文

本邦の *Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドライン（以下、CDI診療ガイドライン）上、CDIは約30%の患者で再発がみられるとされる<sup>1)</sup>。同ガイドラインでは、65歳以上の高齢者、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などを再発のリスク因子とすることを推奨しているが、特に本邦における再発リスク

因子についての研究報告は少ない。そこで今回、当院入院患者におけるCDI発症例を調査して非再発群と再発群にわけ、患者背景因子やCDIの再発リスク因子とされている項目などを比較検討することとした。

## 2) 材 料 と 方 法

### i) 対象と方法

2017年1月1日から2021年12月31日までの間にCDIを発症した入院患者症例を後ろ向きに調査した。症例の情報は、各々の電子カルテを閲覧して収集した。初回CDIに対して未治療あるいはメトロニダゾール（metronidazole：以下MNZ）

## Hajime NOMURA

島根県済生会江津総合病院 外科  
関西ろうさい病院 外科・乳腺外科(令和5年4月より)  
連絡先：〒660-8511 尼崎市稲葉荘3丁目1番69号  
関西ろうさい病院 外科・乳腺外科

単剤療法やバンコマイシン (vancomycin: 以下 VCM) 単剤療法以外で治療されている症例や治療中に死亡した症例 (CDI を直接死因とする死亡もしくは他疾患を直接死因とする死亡), CDI 診断後 8 週間の経過を追跡できなかった症例もしくは死亡した症例は研究対象から除外した。最終的に登録された症例は, CDI 診療ガイドラインの定義を参考に非再発群と再発群に分け, 両群間において基本的な患者背景因子や CDI の再発リスク因子とされている項目などを統計学的に比較した (CDI 再発の定義は改めて後述する)。

具体的な調査項目は, 1. 年齢, 2. 性別, 3. CDI 診断前の抗菌薬使用歴 (初回診断前 8 週間の使用有無), 4. 初回 CDI の治療薬 (MNZ もしくは VCM), 5. 65歳以上の高齢者数, 6. 慢性腎臓病, 7. 炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎およびクローン病), 8. 経管栄養, 9. プロトンポンプ阻害薬 (proton-pump inhibitor: 以下 PPI) の使用 (初回診断前 8 週間の使用有無および初回診断後 8 週間 (再発の場合は初回再発まで) の使用有無), 10. 本研究で定義した初回 CDI の重症度, 11. CDI 診断後の抗菌薬使用歴 (初回診断後 8 週間 (再発例の場合は初回再発まで) の使用有無), 12. キノロン系抗菌薬への曝露 (初回診断前 8 週間の使用有無および初回診断後 8 週間 (再発の場合は初回再発まで) の使用有無) とした。5~12の調査項目は, 既報において CDI の再発リスク因子とされている項目である<sup>1-7)</sup>。

## ii) CDI の診断および再発・非再発 (群) の定義

患者糞便中または培養分離株中の *Clostridioides difficile* 抗原 (GDH 抗原) および毒素 (toxin A および B) の検出には, TECHLAB C.DIFF QUIK CHEK コンプリー

キット (販売元: コージンバイオ株式会社/製造元: TECHLAB, Inc. USA) を用いた。GDH 抗原・毒素ともに陽性の症例を CDI と診断した。また, GDH 抗原陽性・毒素陰性の場合には便培養検査を行い, *Clostridioides difficile* の検出 (培地で生育したコロニーを用いた *Clostridioides difficile* の確認) 且つ毒素産生陽性の場合にも CDI と診断した。

CDI 再発 (群) の定義は, CDI 診療ガイドラインを参考に, “治療を受けたにもかかわらず, CDI 診断後 8 週間以内に CDI を再度発症したものの” とした。なお, 同ガイドラインには, 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』として厳密には区別すると記載してあるが, 本研究では再燃と再感染の区別は行っていない。非再発 (群) の定義は, “CDI 診断後に治療を受け, 以後 8 週間経過を追跡して CDI を発症しなかったもの” とした。

## iii) 本研究における「重症度」の定義

高熱 (38.5°C 以上) あり, 腹部症状 (腹部膨満や腹痛) あり, イレウスあり, 血行動態不安定あり, 集中治療室 (ICU) での治療中もしくは人工呼吸管理中, の 5 項目のうち 2 項目以上該当した場合を重症と判定した。血行動態不安定とは, CDI 発症時 (発症日および前後日) において, 脈拍数  $\pm 30$ bpm 以上の変動あり, 収縮期血圧  $\pm 30$ mmHg 以上の変動あり, 心房細動など急な不整脈の発生あり, などのうち, 1 項目以上該当する場合とした。

## iv) 統計学的手法

両群間における数値データの比較は, まず Shapiro-Wilk 検定を行い, 両群とも正規分布の

場合は Welch の t 検定, 両群とも非正規分布の場合は Wilcoxon の順位和検定を行った。正規分布と非正規分布の比較においては Welch の t 検定を用いた。また, 両群間の背景因子の比較には Fisher の直接正確検定を用いた。確率値 (probability value : 以下 p 値) やオッズ比 (odds ratio : 以下 OR), 95%信頼区間 (confidence interval : 以下 CI) など, 検定によって得られた結果は小数点第 4 位以下を四捨五入して表記した。p < 0.05であった場合を有意と判定した。統計処理は, 統計ソフト「R」を利用した。

#### v) 倫理基準

本研究は, 島根県済生会江津総合病院研究倫理審査委員会の審議により承認判定を得たうえで実施した (受理番号 R4-1)。

### 3) 結 果

2017年度~2021年度において, 10,000患者入院日数あたりの CDI 罹患率は1.3-5.3 (平均3.0), CDI の再発率は15.8-40.0% (平均30.6%) であった。今回の調査期間中に CDI を発症した症例は113例であり, そのうち35例が研究対象から除外された。35例の内訳としては, 初回 CDI に対して未治療である症例: 11例, MNZ 単剤療法や VCM 単剤療法以外で治療されている症例 (MNZ の投与に連続して VCM の投与が実施されている症例): 10例, CDI を直接死因として死亡した症例: 10例, CDI の治療中に他疾患を直接死因として死亡した死亡: 11例, CDI 診断後 8 週間の経過を追跡できなかった症例もしくはその間に死亡した症例: 2 例であった (上記項目が重複して該当している症例あり)。したがって, 最終的には全78例が登録された。

78例のうち, 非再発群は54例, 再発群は24例 (再発回数 1 回: 11例, 2 回: 8 例, 3 回: 2 例, 4 回: 2 例, 5 回: 1 例) であった。両群の比較を (Table1) に示す。年齢の中央値は非再発群89歳 (47-98歳), 再発群89歳 (62-98歳), 65歳以上の高齢者数は非再発群52例, 再発群23例と, それぞれ両群間で有意差を認めなかった (p=0.451, p=1.000)。性別に関しても, 非再発群: 男性16例/女性38例, 再発群: 男性 9 例/女性15例と, 有意差を認めなかった (p=0.601)。CDI 発症前の抗菌薬使用歴は両群で多くなっており非再発群40例 (74.1%), 再発群18例 (75.0%) であったが, これも有意差は認めなかった (p=1.000)。

初回 CDI の治療薬の選択については, 両群ともに MNZ の使用が多く, 非再発群: MNZ38例/VCM16例, 再発群: MNZ21例/VCM 3 例であったが, それらの使用割合については有意差は認めなかった (p=0.154)。MNZ と VCM の投与量や投与日数については (Table 2) に示す通りである。MNZ の 1 日投与量の中央値は, 非再発群と再発群でそれぞれ1,000mg (500-1,500mg), 1,500mg (750-1,500mg) であった。VCM に関しては, 非再発群500mg (500-2,000mg), 再発群500mg (500-1,000mg) であった。MNZ の投与日数は, 非再発群10日 (3-14日), 再発群13日 (5-20日) であり, VCM については非再発群10日 (7-14日), 再発群14日 (10-14日) となっていた。1 日投与量に投与日数を乗じたものを総投与量として計算すると, MNZ に関しては非再発群12,250mg (3,000-21,000mg), 再発群14,000mg (5,250-30,000mg) となり, 両群間で有意差を認めなかった (p=0.170)。VCM の総投与量は非再発群7,000mg (3,500-20,000mg), 再発群7,000mg (7,000-10,000mg) とこちらも有意差を認め

なかった ( $p=0.207$ )。尚, 初回 CDI の治療薬に MNZ と VCM 以外の治療薬 (例えばフィダキソマイシンなど) は使用されていなかった。

基礎疾患として慢性腎臓病を有している症例や経管栄養が施行されている症例の数は, それぞれ両群間で有意差を認めなかった ( $p=0.273$ ,  $p=1.000$ ) 他, PPI 使用歴やキノロン系抗菌薬への曝露に関してもそれぞれ両群間で有意差を認めなかった ( $p=0.463$ ,  $p=0.365$ )。炎症性腸疾患については, 両群ともに該当症例がなかった。初回 CDI が重症であった症例は, 非再発群 7 例, 再発群 4 例と, 有意差を認めなかった ( $p=0.729$ )。CDI 診断後の抗菌薬使用歴に関しては, 非再発群 4 例, 再発群 8 例であり, 有意差を認めた ( $p=0.006$ /オッズ比 0.165 (95%信頼区間 0.032-0.711))。つまり, 再発群のほうが非再発群に比べて, CDI 診断後に抗菌薬を使用されている症例が多かった。

#### 4) 考 察

CDI の再発リスクに関しては, CDI 診療ガイドラインの他, Kimura ら<sup>2)</sup>や吉田ら<sup>3)</sup>による研究報告なども参考となる。それらによると, 65歳以上の高齢者, CDI 診断後の抗菌薬の使用歴, 腎不全, PPI の使用, 化学療法, CDI の既往, 広域抗菌薬の使用などが再発リスクとして検証されている。しかし, 本邦における CDI 再発リスク因子についての研究報告は少ない現状である。

本研究で定義した「重症度」について, CDI 診療ガイドラインに掲載されている重症度一覧 (以下, 重症度一覧) の IDSA/SHEA (2010)<sup>4)</sup>や三嶋らの基準 (MN 基準)<sup>5)</sup>など既報の基準を使用することを検討した。しかし, CDI 発症時に血液検査が実施されていない症例が約半数を占めた (113例中で血液検査が実施されていたのは63

例:約55.8%) ため, 白血球数や血清アルブミン値などが基準に含まれる既報の重症度を用いることはできなかった。そのため, 重症度一覧にある既報の基準のうち, 患者電子カルテから確実に情報が得られる項目を選択して重症度の項目とした。具体的には 4) - iii) に記載した通り, 38.5°C 以上, 腹部症状あり, イレウスあり, 血行動態不安定あり, ICU での治療中もしくは人工呼吸管理中といった項目となった。また, 血行動態不安定についても, 本研究独自の定義であるため結果の解釈には注意が必要である。いずれにしても, 重症度については現時点で推奨できる分類がなく, 本研究の重症度基準が非重症と重症を適切に分類できているかどうかについては議論の余地は残る。

結果に示した通り, 再発群において非再発群よりも CDI 診断後の抗菌薬使用歴が有意に多かった。抗菌薬の使用は, 腸内正常細菌叢が乱れることで *Clostridioides difficile* の異常増殖および毒素の産生に繋がるため, CDI 発症のリスクとなっている。再発に関しても, 発症の機序と同様に, 治療後に *Clostridioides difficile* が再発芽・再増殖することが原因であるとされる<sup>9)</sup>。岡ら<sup>10)</sup>は腸内細菌学に関する論文の中で, CDI の発症や再発には正常な腸内細菌叢が重要な抑止力として働いていることを述べているが, CDI 診断後に抗菌薬を使用することは, 腸内細菌叢の回復が阻害されて再発が助長されやすい状況になっているのではないかと考えられる。65歳以上の高齢者数, 腎不全などの重篤な基礎疾患の存在, PPI やキノロン系抗菌薬の使用, 初回 CDI の重症度などに関しては, 既報では CDI の再発リスク因子とされているが, 本研究における非再発群と再発群との比較では有意差を認めなかった。これには, 研究デザインや各種定義はもとより, 今回調査が困

難であった CDI の既往歴や発症原因 (抗菌薬の使用による菌交代現象なのか水平伝播であるのか), *Clostridioides difficile* の菌株, 入院日数などが交絡因子として存在し, 結果に影響を与えた可能性があると考えられる。

初回 CDI の治療薬については非再発群と再発群の両群間で有意差を認めなかったが, MNZ と VCM とともに 1 日投与量や投与日数にばらつきがみられた。当院では, 医師が MNZ や VCM を処方する際, 画面上に CDI に対する標準的な用法用量が一時的に表示される (当院の抗菌薬適正使用支援チームがこのシステムを作成した) ため, 基本的には標準を参考にして用法用量を設定されていると考えられる。それに加え, 重症度や腎機能, 肝機能, CDI の既往の有無などを鑑み, 患者毎に細かな調整がなされていると思われた。しかし, 個々の症例において標準的な用法用量であるかについての判断は困難であった。両群間における MNZ と VCM それぞれの総投与量に関しては, これも有意差を認めなかった。これらの結果からは, 初回 CDI の治療薬に MNZ または VCM を使用することが再発の有無に影響しない可能性も考えられた。泉澤ら<sup>11)</sup>も, *Clostridioides difficile* 感染症における MNZ の有効性を後ろ向

きに検証した論文の中で, 非重症例および重症例ともに MNZ 投与群と VCM 投与群の両群間で再発率に有意差は認めなかったと報告している。また, 伊藤ら<sup>12)</sup>によれば, MNZ や VCM の投与期間が短い, あるいは 1 日の投与回数が少ない症例において CDI の再発率が高いと報告されている。初回 CDI の治療薬の選択と再発の関連を検証するにあたっては, 適切な重症度分類やそれに準じた標準的な薬物療法をもとにした前向き試験の実施が必要不可欠であろうと考えられる。

本研究は, 重症度基準を独自に定義したこと, 初回 CDI の治療薬である MNZ もしくは VCM の投与方法が一定ではなく標準療法であったかの判断が難しいこと, 後ろ向き研究であることなどから, 結果の解釈には慎重さが求められる。しかし, CDI 診断後の抗菌薬使用歴に関しては, 既報の提言と同じく再発の強いリスク因子であることを改めて認識することができた。CDI 再発リスクに関しては, 多施設による大規模な前向き研究や既報リスク因子の後ろ向き研究などによって, 今後さらなるエビデンスの蓄積や構築が必要であると考えられる。

【利益相反】なし

## 引用文献

- 1) CDI 診療ガイドライン作成委員会 編 : *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療ガイドライン, 日本化学療法学会・日本感染症学会, 2018
- 2) Kimura T, Robert S, Sugitani T, Characterization and risk factors for recurrence of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in Japan: A nationwide real-world analysis using a large hospital-based administrative dataset : J Infect Chemother, 25 (8) : 615-620, 2019
- 3) 吉田順一, 菊池哲也, 植野孝子, 又賀明子, 浅野郁代, 田村徹郎, 外科領域と外来における *Clostridioides difficile* 感染症の再発 : 12年間の研究 : 日外感染症学誌, 16 (3) : 173-179, 2019
- 4) L. Clifford McDonald, Dale N. Gerding, Stuart Johnson, Johan S. Bakken, Karen C. Carroll, Susan E. Coffin, 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, 66 : 987-994, 2018

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

6) Roshan Razik, Amir Rumman, Zoya Bahreini, Allison McGeer, Geoffrey C Nguyen, Recurrence of *Clostridium difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease: The RECIDIVISM Study : Am J Gastroenterol, 111 : 1141-1146, 2016

7) T Larrainzar-Coghen, D Rodriguez-Pardo, M Puig-Asensio, V Rodríguez, C Ferrer, R Bartolomé, et al, First recurrence of *Clostridium difficile* infection: clinical relevance, risk factors, and prognosis : Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 35 : 371-378, 2016

8) 三嶋廣繁, 中村 敦, *Clostridium difficile* 感染症 (CDI) の重症度判定基準の作成の試み : 日嫌気性菌感染症会誌, 47 : 41-42, 2017

9) 金崎晶雄, 消化器領域で重要な微生物感染症の特徴 (4) 嫌気性菌, クロストリジウムディフィチル感染症 : 臨床消化器内科, 36 (3) : 206-301, 2021

10) 岡 健太郎, 高橋志達, 神谷 茂, *Clostridium difficile* 腸炎とプロバイオティクス : 腸内細菌誌, 29 (4) : 177-185, 2015

11) 泉澤友宏, 金子知由, 永野裕子, 佐藤萌子, 宮本桂子, 菅野みゆき, 他, *Clostridioides difficile* 感染症における metronidazole の有効性の検証 : 日化療会誌, 70 (2) : 210-216, 2021

12) 伊藤嘉英, 清水智也, 長谷川雅哉, *Clostridium difficile* 関連下痢症の治療におけるバンコマイシン散, メトロニダゾール錠および注射剤の投与期間と再発率の検討 : 医療薬, 44 (2) : 90-93, 2018

Table 1 : Comparison of patient characteristics

		All (n=78)		P-value	OR (95%CI)
		Non-recurrence group (n=54)	Recurrence group (n=24)		
	1. Median age, years old	89 (47-98)	90 (62-98)	0.451	
	2. Male / Female, n	16 / 38	9 / 15	0.601	0.705 (0.230-2.226)
	3. Use of antimicrobial before CDI, n	40	18	1.000	0.953 (0.257-3.198)
	4. Administration for CDI: MNZ / VCM, n	38 / 16	21 / 3	0.154	0.344 (0.058-1.406)
Risk factor for CDI	5. Age ≥ 65 years old, n	52	23	1.000	1.129 (0.018-22.709)
	6. Chronic kidney disease, n	16	4	0.273	2.087 (0.566-9.734)
	7. Inflammatory bowel disease, n	0	0	NA	
	8. Tube feeding, n	19	9	1.000	0.906 (0.301-2.820)
	9. Use of PPI, n	28	15	0.463	0.650 (0.211-1.911)
	10. Severe CDI, n	7	4	0.729	0.748 (0.167-3.881)
	11. Use of antimicrobial after CDI, n	4	8	0.006	0.165 (0.032-0.711)
	12. Use of quinolone antimicrobial, n	3	3	0.365	0.417 (0.052-3.369)

- CDI : *Clostridioides difficile* infection
- MNZ : metronidazole
- VCM : vancomycin
- PPI : proton-pump inhibitor
- OR : Odds ratio
- CI : confidence interval
- NA : not available

Table 2 : Administration for CDI

		Non-recurrence group (n=54)		Recurrence group (n=24)	
		MNZ (n=38)	VCM (n=16)	MNZ (n=21)	VCM (n=3)
Median of -	-Daily dose, mg	1000 (500-1500)	500 (500-2000)	1500 (750-1500)	500 (500-1000)
	-Duration of administration, day	10 (3-14)	10 (7-14)	13 (5-20)	14 (10-14)
	-Total dosage, mg	12250 (3000-21000)	7000 (3500-20000)	14000 (5250-30000)	7000 (7000-10000)