

JSEPTIC クイズ第 30 弾

(2023 年 5 月実施)

J S E P T I C 症例クイズ

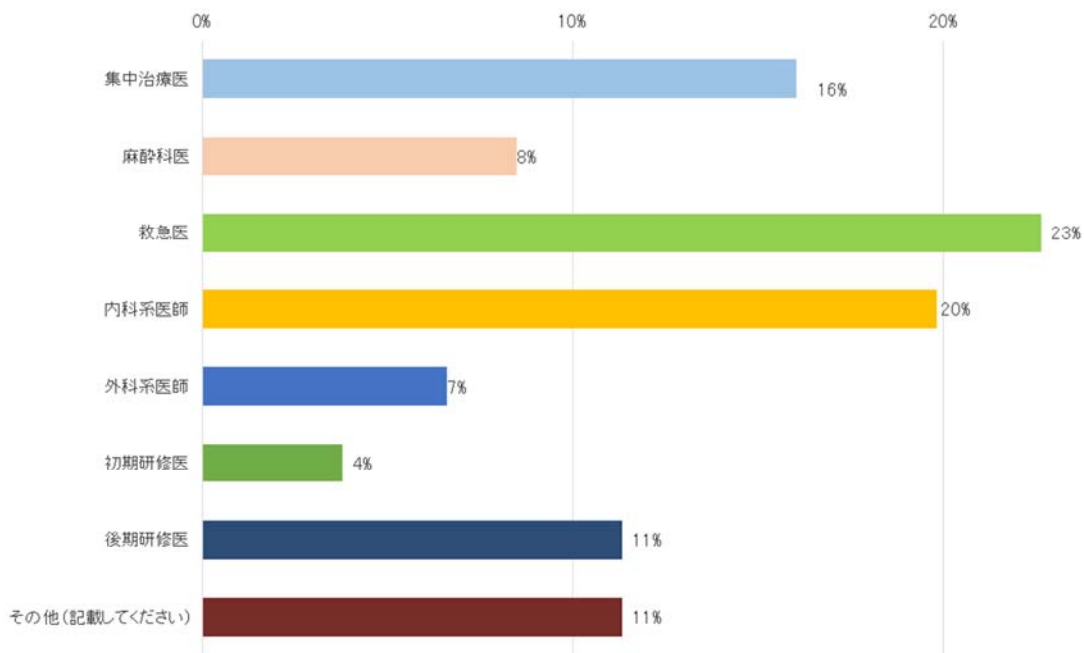
クイズ作成者

東京都立墨東病院 感染症科 後藤 崇夫

解答と解説

今回は 2023 年 6 月 14 日の時点で 106 名の方が解答してくださいました。問題と皆様の解答、正答および解説を掲載いたします。

<解答者内訳>



※その他 (12名)

- ・ 薬剤師 …6名
- ・ 看護師 …3名
- ・ 急性・重症患者看護専門看護師
- ・ 理学療法士
- ・ 不明

以下の症例についてのクイズ 2 問に教えてください。

【現病歴】

86 歳男性。独居で生活は自立している。

来院 3 日前に近所に住んでいる長女が会った時は普段通りであった。来院前日に親戚が訪問した際に、息があがっており病院受診を勧められたが本人が拒否した。来院当日に近所の友人が訪問した際に応答がなかったため、救急要請。救急隊現着時は玄関前の廊下で倒れており意識障害にて搬送となった。病着時のバイタルサインは血圧測定不可（橈骨動脈触知不可、頸動脈触知可）、脈拍 44 回/分、呼吸数 24 回/分、体温測定不可（膀胱温 26.7℃）、意識レベル GCS E4V1M5 であった。

輸液およびノルアドレナリン投与にて収縮期血圧 100mmHg まで上昇、下腹部の膨隆があり超音波検査で膀胱緊満と両側水腎を認めた。32℃まで復温が行われショック、低体温、急性腎後性腎不全の診断で集中治療室に入院した。各種培養提出の上でメロペネム、バンコマイシンの投与、気管挿管、人工呼吸管理、緊急透析が開始された。

入院日より暗赤色の粘液便、その後に中等量の泥状便を繰り返し認めた。

【既往歴】

高血圧

虫垂炎（50 年前に虫垂切除術）

胃 GIST（15 年前に胃部分切除術）

大腸腺腫（複数回の EMR 歴あり）

前立腺肥大症

【内服歴】 なし

（入院前 3 ヶ月以内の病院受診歴はなく、定期的な内服薬服用はない。）

【アレルギー】 薬なし、食べ物なし

【社会生活歴】

喫煙：なし 飲酒：機会飲酒

生活：独居 家族：妻（死去）、長男、長女

ADL：自立 職業：無職

居住：大都市 海外居住歴：なし

旅行：なし 結核曝露歴：なし

【ICU 入室後バイタルサイン】

血圧 148/83mmHg、脈拍 117 回/分、呼吸 24 回/分、体温 34.4℃、SpO₂ 97%

(人工呼吸器：AC-PC モード FiO2 40%、PEEP5)

(NAD0.5γ、ピトレシン投与中、CRRT 開始後)

【ICU 入室時身体所見】

General：中肉中背の高齢男性

頭頸部：眼瞼結膜蒼白なし、眼球結膜黄染なし、頸部リンパ節腫脹なし

胸部：心音整、心雑音なし、wheeze なし、crackles なし

腹部：膨満・軟、全体的に鼓音、腸蠕動音の低下あり、圧痛は評価できない

下腿：関節腫脹なし、浮腫あり、末梢冷感あり

皮膚：皮疹なし

【来院時血液検査】

WBC 3800/ μ L, Hb 9.5g/dL, Plt 13.5万/ μ L

PT-INR 1.42, APTT 29.1sec, Alb 3.7g/dL

Cre 13.02mg/dL, UN 169.3mg/dL

TBil 0.2mg/dL, AST 97U/L, ALT 47U/L

Na 160mmol/L, Cl 131mmol/L, K 7.8mmol/L, IP 15.0 mg/dL, Mg 3.2mg/dL

CK 4198U/L, CK-MB 291U/L, CRP 4.18mg/dL

FT3 0.96pg/mL, FT4 0.8ng/dL, TSH 5.67 μ IU/mL

PH 6.883, pCO2 18.6, HCO3 3.5, Lac 2.4mmol/L, Glu 105

【来院当日の単純CT】

頭部：占拠性病変なし、頭蓋骨骨折なし

頸部～骨盤部：前立腺腫大、膀胱緊満、両側水腎症

直腸～S 状結腸に壁肥厚と周囲脂肪織濃度上昇あり（矢印部分）

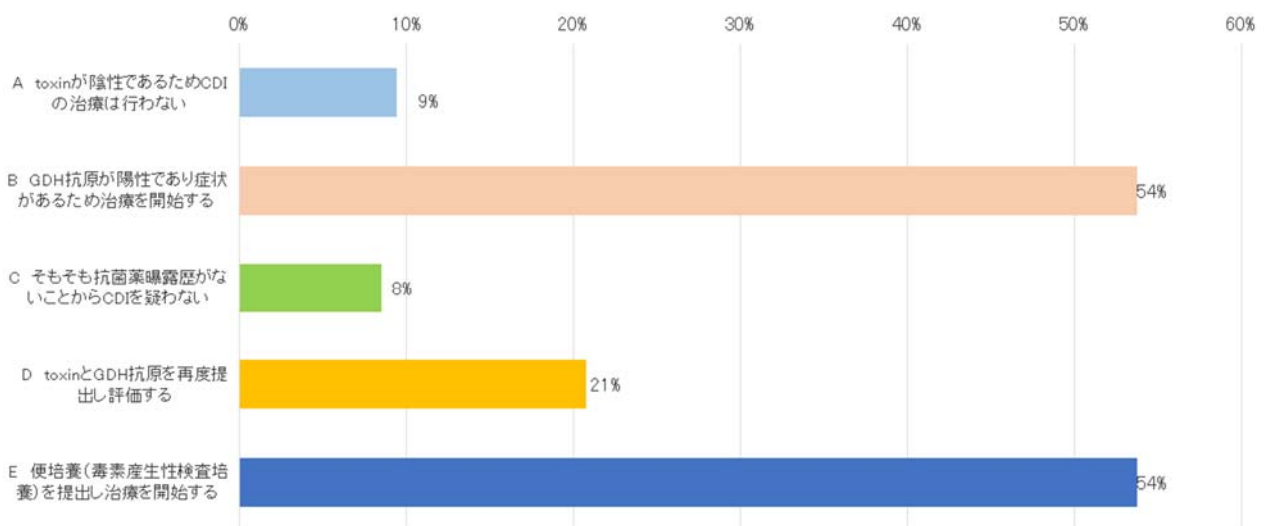


■便の CD toxin は陰性、GDH 抗原は陽性であった。

Q1. 本症例における Clostridioides difficile infection (以下 CDI) の検査結果に基づく解釈につき正しいものを選んでください。(複数回答可)

- A toxin が陰性であるため CDI の治療は行わない
- B GDH 抗原が陽性であり症状があるため治療を開始する
- C そもそも抗菌薬曝露歴がないことから CDI を疑わない
- D toxin と GDH 抗原を再度提出し評価する
- E 便培養 (毒素産生性検査培養) を提出し治療を開始する

<皆様の解答>



Q1. 解答・解説

正答： B, (E)

解説：

*Clostridioides difficile*は芽胞を形成し、時に毒素を産生するグラム陽性の嫌気性菌であり、抗菌薬関連大腸炎など CDI を引き起こすことで知られる。CDI は院内感染症の中で頻度が高く、時に致死的事となることから適切な管理が求められる疾患である。*C. difficile*にはトキシン産生株と非産生株が存在し、通常は保菌していても腸内細菌叢により増殖が抑えられ無症状である。しかし、抗菌薬により正常な腸内細菌叢が破壊されることで増殖し、トキシンが産生されることで腸管粘膜の障害が起こり各種症状を呈する。

CDI は院内感染症として良く知られるが、市中発症の Community-Associated CDI の報告は 2005 年以降で増えており CDI 全体の 20-28%に及ぶと推定されている。(1)

一般的に CDI を引き起こすリスク因子には抗菌薬の使用の他に、PPI や H2 ブロッカー、高齢、入院歴、基礎疾患の重症度、腹部手術歴、経鼻胃管、長期療養施設入所などがある。

経口バンコマイシンが処方された 317 例の Community-Associated CDI 患者からリスク因子を調べたケースコントロール研究では、90 日以内の PPI の使用 (オッズ比 3.5)、90 日以内の抗菌薬暴露 (オッズ比 8.2) が有意なリスク因子として挙げられた。また併存症として腎障害、炎症性腸疾患、悪性腫瘍、先行する MRSA 感染もリスクを上げる因子として報告された。この研究では 90 日以内の抗菌薬暴露が有意なリスク因子として挙げられているものの、CDI の 45%の症例は先行抗菌薬投与を受けていなかったと報告されている。(2)

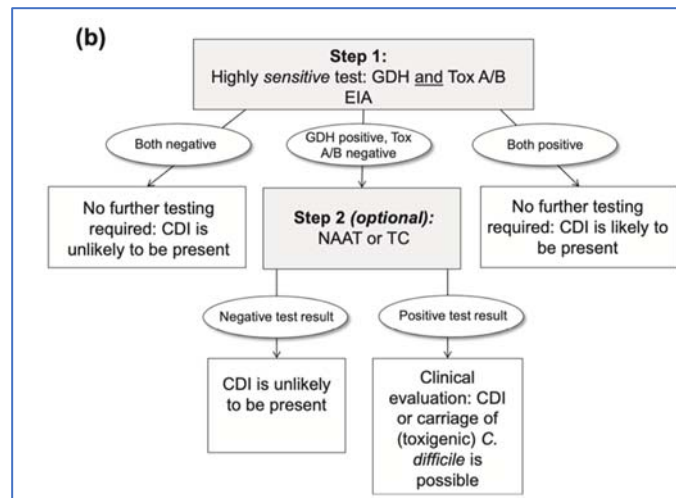
さらに米国 8 州で施行された 984 人を対象とした Community-Associated CDI のサーベイランスでは、多くの患者が先行抗菌薬や外来での医療暴露を受けていたことを受け、不適切な抗菌薬使用や PPI 使用を減らすことと外来での感染対策の実施の重要性が強調された。このサーベイランスにおいても 35%の症例が先行抗菌薬を受けていなかった。(1)

集中治療領域において抗菌薬加療を行う場面は多く、また院内下痢症において CDI の評価はしばしば行われる。入院時の時点で Community-Associated CDI を鑑別に想起すること、さらには明確な抗菌薬暴露がない症例でも CDI の発症があるということを知っておく必要があると考える。(C は誤りとした)

CDI の診断には GDH 抗原検査、toxin 検査など複数の検査が用いられ研究によりゴールドスタンダードが異なる。注意すべきはどの検査も *C. difficile* が体内に存在すること、あるいは毒素産生があることを示すが CDI つまり感染の存在を確定するものではないことであり、そのため臨床判断が重要となる。

欧州臨床微生物学会 (ESCMID) ガイダンスにおいて推奨されている 2step アルゴリズムを以下に示す。

(3)



Step1 で GDH 抗原検査と toxin 検査を行い、両者が陽性であれば CDI の診断、両者が陰性であれば CDI は考えにくいと評価する。

本症例のように GDH が陽性で toxin が陰性であった場合には、Step2 (optional である) として核酸増幅検査 (Nucleic acid amplification testing:以下 NAAT) あるいは毒素産生性検査培養 (Toxigenic culture : 以下 TC) を行う。

NAAT は単一検査では感度が最も高いが検査費用や偽陽性の問題が指摘されている。現状国内でも施行できる施設は限られている。TC は選択培地で 48 時間以上嫌気培養を行うことで毒素産生の *C. difficile* を検出する方法で、感度・特異度ともに高い。結果判明まで数日要する点が欠点であり、特に集中治療室での全身状態が不安定な患者においてはこの結果を待ち治療開始を遅らせるべきではないと考える。(ガイドラインでの立ち位置は optional であり国内で実施している施設としていない施設に分かれることも想定されるため E は括弧付きの正解とした)

実臨床において GDH 陽性/toxin 陰性という状況はしばしば経験する。toxin 陽性と同様に定型通り 10 日間の治療をするか、抗菌薬投与期間や症状に応じて適宜変更するのかを比較検討した研究は過去にない。toxin 陰性であっても TC において toxin が検出されることがあり、治療する場合は toxin 陽性と同様の治療期間を全うすることが現実的と考える。

本症例は頻回な下痢をきたしていること、後日 TC で toxin が検出されたことから CDI の診断に至った。

■本症例での経過

入院時培養結果は以下の通りであった

血液培養 2set : 陰性

喀痰培養 : 常在菌 3+

尿培養 : 陰性

入院 5 日目にメロペネム、バンコマイシンを終了した。

腹部膨満と腹部 XP で腸管拡張を認めたため腹部単純 CT を施行し麻痺性イレウスの診断。

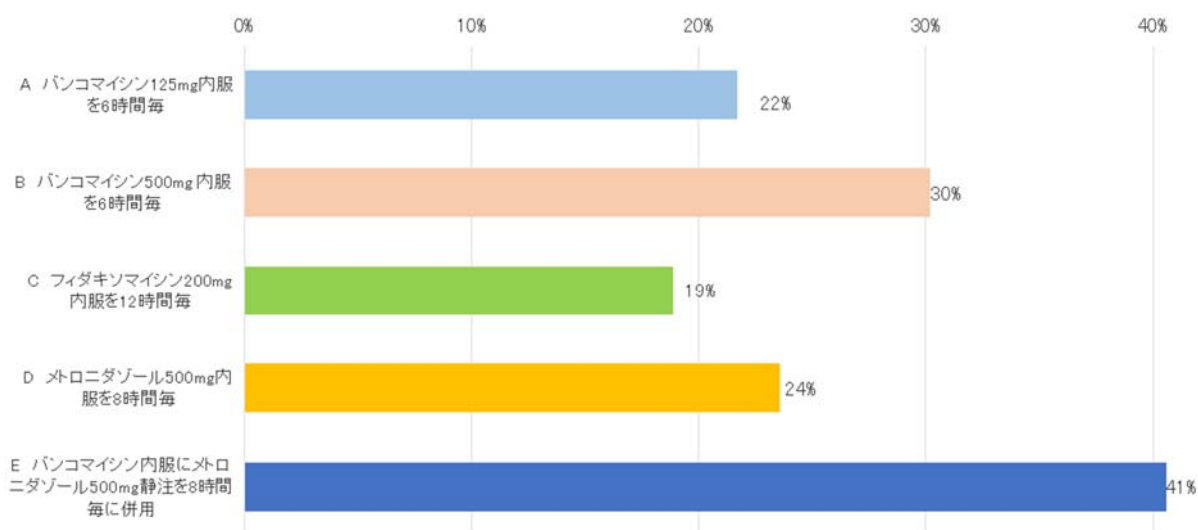
横行結腸径は 5cm であった。

入院 6 日目にイレウス管を留置した。ノルアドレナリンは継続中である。

Q2. 本症例における CDI の内科的治療として正しいものを選んでください。(複数回答可)

- A バンコマイシン 125mg 内服を 6 時間毎
- B バンコマイシン 500mg 内服を 6 時間毎
- C フィダキソマイシン 200mg 内服を 12 時間毎
- D メトロニダゾール 500mg 内服を 8 時間毎
- E バンコマイシン内服にメトロニダゾール 500mg 静注を 8 時間毎に併用

<皆様の解答>



Q2. 解答・解説

正答： B、E

解説：

CDI は 2021 年の IDSA ガイドラインにおいて以下の 4 つに分類される。治療推奨について以下に示す。
(4)

- CDI (初回)
- CDI 再発 (再発 1 回目)
- CDI 再発 (再発 2 回目以降)
- Fulminant CDI (劇症型)

Table 1. Recommendations for the Treatment of *Clostridioides difficile* Infection in Adults

Clinical Presentation	Recommended and Alternative Treatments	Comments
Initial CDI episode	Preferred: Fidaxomicin 200 mg given twice daily for 10 days Alternative: Vancomycin 125 mg given 4 times daily by mouth for 10 days Alternative for nonsevere CDI, if above agents are unavailable: Metronidazole, 500 mg 3 times daily by mouth for 10–14 days	Implementation depends upon available resources Vancomycin remains an acceptable alternative Definition of nonsevere CDI is supported by the following laboratory parameters: White blood cell count of 15 000 cells/ μ L or lower and a serum creatinine level <1.5 mg/dL
First CDI recurrence	Preferred: Fidaxomicin 200 mg given twice daily for 10 days, OR twice daily for 5 days followed by once every other day for 20 days Alternative: Vancomycin by mouth in a tapered and pulsed regimen Alternative: Vancomycin 125 mg given 4 times daily by mouth for 10 days Adjunctive treatment: Bezlotoxumab 10 mg/kg given intravenously once during administration of SOC antibiotics ^a	... Tapered/pulsed vancomycin regimen example: 125 mg 4 times daily for 10–14 days, 2 times daily for 7 days, once daily for 7 days, and then every 2 to 3 days for 2 to 8 weeks Consider a standard course of vancomycin if metronidazole was used for treatment of the first episode Data when combined with fidaxomicin are limited. Caution for use in patients with congestive heart failure ^b
Second or subsequent CDI recurrence	Fidaxomicin 200 mg given twice daily for 10 days, OR twice daily for 5 days followed by once every other day for 20 days Vancomycin by mouth in a tapered and pulsed regimen Vancomycin 125 mg 4 times daily by mouth for 10 days followed by rifaximin 400 mg 3 times daily for 20 days Fecal microbiota transplantation Adjunctive treatment: Bezlotoxumab 10 mg/kg given intravenously once during administration of SOC antibiotics ^a The opinion of the panel is that appropriate antibiotic treatments for at least 2 recurrences (ie, 3 CDI episodes) should be tried prior to offering fecal microbiota transplantation Data when combined with fidaxomicin are limited. Caution for use in patients with congestive heart failure ^b
Fulminant CDI	Vancomycin 500 mg 4 times daily by mouth or by nasogastric tube. If ileus, consider adding rectal instillation of vancomycin. Intravenously administered metronidazole (500 mg every 8 hours) should be administered together with oral or rectal vancomycin, particularly if ileus is present	Definition of fulminant CDI is supported by: Hypotension or shock, ileus, megacolon

The recommendations are based the 2017 guidelines and these current focused guidelines. Abbreviations: CDI, *Clostridioides difficile* infection; SOC, standard of care.
^aBezlotoxumab may also be considered for patients with other risks for CDI recurrence but implementation depends upon available resources and logistics for intravenous administration, particularly for those with an initial CDI episode. Additional risk factors for CDI recurrence include age >65 years, immunocompromised host (per history or use of immunosuppressive therapy), and severe CDI on presentation.
^bThe Food and Drug Administration warns that “in patients with a history of congestive heart failure (CHF), bezlotoxumab should be reserved for use when the benefit outweighs the risk.”

治療方法が異なるため、CDI を診断した際にはどこに該当するのか認識することが重要である。まず、通常の CDI (初回) の治療としては「フィダキソマイシン 200mg 内服を 12 時間毎」が推奨されており、代替として「バンコマイシン 125mg 内服を 6 時間毎」があげられている。フィダキソマイシンは国内でも 2018 年より販売開始となっており、院内採用がなければバンコマイシンを使用するのが良いと考える。フィダキソマイシン、バンコマイシンがどちらも使用できない場合で、非重症例においては、代替薬として「メトロニダゾール 500mg 内服を 8 時間毎」が選択肢となる。

Fulminant CDI の定義は低血圧、ショックあるいはイレウス、巨大結腸症を伴う CDI であり、本症例はショック、イレウスを呈しており Fulminant CDI に該当する。横行結腸径が 6cm 未満であることから巨大結腸症の診断には至らない。

Fulminant CDI の治療は「バンコマイシン 500mg 内服を 6 時間毎」が推奨となりバンコマイシンの量が通常と異なる。さらに「イレウスがある際にはバンコマイシンの注腸を考慮する」「特にイレウスがある場合において、バンコマイシンの経口あるいは注腸に加えてメトロニダゾール 500mg 静注 8 時間毎を併用すべきである」と推奨されている。

ここでフィダキソマイシンの記載がない理由としては、初回 CDI におけるバンコマイシンとフィダキソマイシンの効果を比較した研究の対象から Fulminant CDI が除外されていることが挙げられる。Fulminant CDI は稀であり、現時点ではフィダキソマイシンの使用を支持するデータがないため実臨床での導入は推奨に至らないと考える。(C は誤りとした)

メトロニダゾール静注の併用療法の推奨の背景に重症患者におけるメトロニダゾール静注の併用がバンコマイシン内服単独に比べて院内死亡率を改善させたという観察研究がある。(5)しかしあくまで単施設の後方視的観察研究であることには注意が必要であり、また別の研究では、バンコマイシン単剤と比較して予後を改善させなかったという研究もでてくる。(6)ガイドライン通り強く推奨されるものなのかは議論の余地があるものの、現時点では治療の選択肢としておさえておくべきであると考え。また今回は設問としていないが Fulminant CDI への治療として Diverting loop ileostomy による外科的治療がある。Fulminant CDI に対して Loop ileostomy から結腸へ順行性にバンコマイシンの投与を行い、過去に同施設で結腸切除を行なった患者と比較した研究では、loop ileostomy 群で死亡率が有意に低かったと報告されている。(7)この研究を含め過去の研究ではサンプル数が少ないため現時点でガイドラインにおける具体的な推奨はなく、実臨床では内科的治療が奏功しなかった場合に検討する必要があると考える。

最後に便移植について述べる。便移植は、健康なドナーからの便を腸内細菌叢が破綻した患者の腸内に投与するもので、主に再発症例に対して治療候補となる。(国内では保険適応外である。)観察研究で効果があるとされながら臨床比較研究での効果にはばらつきがある。このことを踏まえ実施されたシステムティックレビューメタアナリシスでは、13 の臨床研究で計 610 名の CDI 再発患者が対象となった。便移植 (単回) での治癒は 439 名であったが、異質性が高く、統計学的に有意な効果は示されなかった。複数回の実施においても同様であり、観察研究で示されているほどの効果はないと結論づけられた。(8)冒頭で紹介した 2021 年の IDSA ガイドラインにおいても CDI 再発 (再発 2 回目以降) においてのみ記載があるが、再発 2 回目まで (初回を含めると合計 3 回まで) は便移植を行う前に適切

な抗菌薬加療を行うこととされている。

本症例は市中発症の Fulminant CDI の診断で高容量のバンコマイシン内服（イレウス管より投与）とメトロニダゾール静注の併用を行い全身状態は改善した。入院約 3 週間で集中治療室を退室、約 3 ヶ月後に退院となった。

Take Home Message

- ・入院時の下痢は市中発症の CDI を鑑別に上げる必要がある
- ・先行抗菌薬投与がなくても CDI は起こりうる
- ・Fulminant CDI は稀であるが集中治療医は治療の選択肢を知り検討できる必要がある

■引用文献

1. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, Winston LG, Bamberg WM, Lyons C, et al. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med.* 2013;173(14):1359-67.
2. Dial S, Delaney JA, Schneider V, Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ.* 2006;175(7):745-8.
3. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, 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.
4. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, 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(5):e1029-e44.
5. Rokas KE, Johnson JW, Beardsley JR, Ohl CA, Luther VP, Williamson JC. 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(6):934-41.
6. Wang Y, Schluger A, Li J, Gomez-Simmonds A, Salmasian H, Freedberg DE. Does Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin Improve Outcomes in *Clostridioides difficile* Infection? *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2414-20.
7. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, Simmons RL, Zuckerbraun BS. 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(3):423-7; discussion 7-9.
8. Tariq R, Pardi DS, Bartlett MG, Khanna S. Low Cure Rates in Controlled Trials of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2019;68(8):1351-8.

■参考文献

INTENSIVIST Vol. 11 No.1 2019 重症感染症 2. p75-85 偽膜性腸炎