Clostridioides difficile感染症に対する 新たな治療戦略

館田一博

要 旨

近年、*Clostridioides (Clostridium) difficile*感染症 (*Clostridioides (Clostridium) difficile* infection : CDI) が注目されている。欧米では、トキシンA・Bに加え、バイナリー毒素を産生する強毒株が増加し、問題となっている。従来、CDIに対する治療薬としては、バンコマイシンが中心であったが、最近になり、メトロニダゾール注射薬、フィダキソマイシン経口薬ならびにトキシンB中和モノクローナル抗体が臨床応用されている。本稿では、臨床で使われているCDI治療薬に加え、現在開発中の新規薬剤、ワクチンならびにプロバイオティクス等について概説する。

(日内会誌 108 : 1469~1474, 2019)

Key words *Clostridioides difficile*, パイプライン, ワクチン, プロバイオティクス

はじめに

*Clostridioides (Clostridium) difficile*はグラム陽性の芽胞形成性嫌気性菌で、抗菌薬関連腸炎の原因として注目されている。本菌は、1935年に健常新生児の糞便から分離されたのが最初の報告で、その後、1978年に抗菌薬関連の偽膜性大腸炎 (pseudomembranous colitis) の原因菌として報告された。*C. difficile*感染症 (*C. difficile* infection : CDI) の発症には、トキシンA・Bが重要であるが、2002年以降、第3の毒素 (バイナリートキシン) を産生する強毒株 (BI/NAP1/027株) が出現し、大きな問題となっている。米国では、年間50万人がCDIを発症、そのうち、約20%が再発を起し、年間15億ドルの医療費の増大に関連しているとされる¹⁾。CDIに対する

抗菌薬療法として、バンコマイシン及びメトロニダゾールが推奨されているが、最近になり、新しい治療薬フィダキソマイシンが、また、再発予防薬として、トキシンBを中和するヒト型モノクローナル抗体が臨床応用されている。

1. 発症病態から考える CDIの治療法・予防法 (図1~3)

経口的に接種された*C. difficile*の芽胞① (図1: 赤丸, 図2) が腸管内で発芽し (図1: 青い桿菌)②, 毒素 (図1: 黄丸) の産生を開始する③。バイナリー毒素は腸管上皮細胞に作用し、突起様構造物を誘導する²⁾。この突起に絡みつくように菌の付着が亢進し、さらなる毒素の産生が生じる。毒素は細胞障害を引き起こすと共

東邦大学微生物・感染症学講座, 東邦大学医療センター大森病院感染管理部, 東邦大学医療センター大森病院臨床検査部微生物検査室
The Cutting-edge of Medicine ; New strategies against *Clostridioides difficile* infections.

Kazuhiro Tateda : Department of Microbiology and Infectious Diseases, Toho University, Japan, Infection Control Section, Toho University Medical Center Omori-Hospital, Japan, Clinical Microbiological Section of Laboratory Medicine, Toho University Medical Center Omori-Hospital, Japan

図1 *C. difficile*感染症の発症病態（推定シエーマ）（著者作成）

IL-1 β : interleukin-1 β , TNF- α : tumor necrosis factor- α , IL-8 : interleukin-8

図2 *C. difficile*培養液中に観察される芽胞

（石井利明，佐々木雅一（東邦大学医療センター大森病院））

菌体（青色）と共に，赤色に染色された芽胞が観察される（メラー染色）。

図3 *C. difficile*による偽膜性腸炎患者にみられた白色偽膜

（島田長人（東邦大学医療センター大森病院））

に④，粘膜細胞から炎症性メディエーターの産生を誘導する⑤．好中球遊走因子の産生に反応して感染局所への好中球の集積が始まる⑥．腸管内腔への多数の好中球の集積により，本症に特徴的な偽膜形成が生じる⑦（図3）．菌は糞便中に排出されると共に⑧，一部が腸管内に残存し，保菌状態となる⑨．腸内細菌叢の攪乱によ

る“colonization resistance”の低下に伴い，CDIの再発が生じることになる②．

2. 現在利用されている治療薬

2018年11月，「*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)が発表された³⁾。本邦における治療薬の推奨に関しては、本ガイドラインを参考にしていきたい。また、CDIに関する総説が本誌107巻11号に掲載されており、あわせてご一読いただければと思う⁴⁾。

1) バンコマイシン (vancomycin)

バンコマイシンの経口投与は、CDIに対する治療法として最も広く使用されている。本剤は、1956年に*Amycolatopsis orientalis*から分離されたグリコペプチド系抗菌薬であり、芳香族アミノ酸を含む7個のアミノ酸ペプチド側鎖にアミノ糖が付加された分子量約1,500の物質である。本邦では、1981年より、骨髄移植時の消化管内殺菌を目的に経口投与が開始され、1991年にMRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 感染症に対して注射用バンコマイシンの使用が承認された。バンコマイシンの作用機序は、細胞壁ペプチドグリカンの合成阻害で、細胞壁合成酵素 (penicillin binding protein : PBP) の基質 (ムレイン) に結合することで、細菌の細胞壁合成を障害する。バンコマイシンは、好気性・嫌気性を問わず、グラム陽性菌に対して優れた抗菌力を示す。従来、軽症CDIに対してはメトロニダゾール、中等症～重症例に対してはバンコマイシンが投与されることが多かった。しかし、2018年のIDSA/SHEA (*Clostridium difficile* - Infectious Diseases Society of America/Society for Healthcare Epidemiology of America) ガイドラインでは、臨床試験のメタ解析結果をもとに、重症度にかかわらず、第一選択薬としてバンコマイシンが推奨されている⁵⁾。

2) メトロニダゾール (metronidazole)

メトロニダゾールは、ニトロイミダゾール系の抗原虫薬であり、トリコモナス感染症の治療薬として広く使用されてきた。その後、嫌気性菌等他の細菌に対しても抗菌活性を有することが確認され、臨床適応が拡大された薬剤であ

る。現在では、ランブル鞭毛虫、赤痢アメーバならびに*Helicobacter pylori*の二次除菌療法として経口薬が使用されている。2014年に注射薬が承認され、CDI治療薬として利用できるようになった (アネメトロ[®] : Pfizer社)。本剤は、嫌気性環境下で増殖する病原微生物が有する特異的な酵素によって還元され、ニトロソ化合物 (R-NO) に変化し、抗菌活性を発揮する。この変化体がフリーラジカルとしてDNA (deoxyribonucleic acid) 二重鎖切断等の細胞傷害活性を有し、殺菌作用を示すと考えられている。本剤の副作用としては、消化器症状 (悪心及び心窩部不快感等)、金属味、舌苔ならびに暗赤色尿等が知られている。長期投与で中枢性・末梢性の神経学的合併症 (痙攣、小脳症状ならびに末梢神経障害等) が発症することがあり、注意する必要がある。

3) フィダキソマイシン (fidaxomicin)

フィダキソマイシン (ダフクリア[®] : Astellas社) は、*Dactylosporangium aurantiacum*の産生物質として発見された18員環マクロライド骨格を有する新規の化合物である。本剤は、細菌RNA (ribonucleic acid) ポリメラーゼ阻害作用を有する新規の抗菌薬で、抗菌スペクトルが狭く、腸内細菌叢を攪乱しにくく、*C. difficile*に対して選択性の高い抗菌作用を示すことが特徴である⁶⁾。また、芽胞形成及びトキシン産生を阻害するという特性を有していることも注目される。フィダキソマイシンの適応菌種は、本剤に感性を示す*C. difficile*であり、適応症は感染性腸炎 (偽膜性大腸炎を含む) である。感染性腸炎 (偽膜性大腸炎を含む) への使用にあたっては、CDIかどうかの検査を実施すると共に、本剤の必要性を慎重に判断することが重要となる。通常、成人には、1回200 mgを1日2回経口投与する。

4) ベズロトクスマブ (bezlotoxumab)

2017年、*C. difficile*の産生するトキシンBに対するヒトモノクローナル抗体として承認された(ジーンプラバ®:MSD社)⁷⁾。本剤の適応は、CDIの再発抑制であり、10 mg/kgを60分かけて単回点滴静注する。前述したように、CDIは再発しやすい疾患であり、海外の報告では、CDIを発症した患者の約20%が再発し、そのうち、半数が再発を繰り返すとされている。CDIの発症において、トキシンBは重要である。ベズロトクスマブは、トキシンBに対して高親和性を有し、毒素活性を中和するが、本抗体自体は抗菌活性を有しておらず、他の抗CDI薬との併用が基本となる。CDI標準治療抗菌薬投与中のCDI患者を対象とした第III相国際共同試験において、本剤の単回投与による再発の抑制効果が認められている。

3. 新規治療・予防薬パイプライン

1) 開発中抗菌薬

(海外承認・日本未承認薬を含む)^{8~10)}

(1) tigecycline

tigecycline (タイガシル®:Pfizer社)は、ミノサイクリンの誘導体として開発されたグリシルサイクリン系の新しい抗菌薬であり、本邦においては、多剤耐性菌感染症に対して適応が得られている。本剤は、多剤耐性腸内細菌、MRSAと共に嫌気性菌に対する抗菌活性が強く、*C. difficile*に対するMIC(minimum inhibitory concentration)₉₀は0.06~0.25 µg/mlと報告されている。症例数は少ないものの、難治性重症CDIに対するtigecycline治療例が報告されている。今後、適切な臨床試験のなかで、本剤の有効性及び適切な投与方法について、さらに検討していく必要がある。

(2) rifaximin

rifaximinはリファンピシン誘導体で、細菌のRNAポリメラーゼのrpoB部位に結合して細菌の転写を阻害し、抗菌活性を発揮する(*C. difficile*に対するMIC₉₀:0.081 µg/ml)。本剤は、腸管からの吸収率が低いことが特徴であり(0.4%)、糞便中の濃度は8,000 µg/mlに達する。米国では、既に旅行者下痢症に対する治療薬として承認されている。本剤のCDIに対する有効性は、再発性CDIに対する症例報告として観察されているのみであるが、その抗菌活性、高い糞便中濃度から、抗CDI薬として期待される抗菌薬である。耐性の獲得に関しては、リファンピシンとはメカニズムが異なる可能性が考えられているが、詳細に関しては、今後の検討が必要である。

(3) nitazoxanide

nitazoxanide (Romark Laboratories社)はtizoxanide化合物で、細菌から原虫、ウイルスまで幅広い微生物に対し、抗微生物活性を示す薬剤である。経口投与で66%が便中に排出されることが知られており、小児のジアルジア症及びクリプトスポリジウム症の治療薬として米国で承認されている。本剤は*C. difficile*に対する抗菌活性を有しており、メトロニダゾールやバンコマイシンと比較した検討が進んでいる。

(4) cadazolid

cadazolid (Actelion Pharmaceuticals社)は、フルオロキノロン薬とオキサゾリジノン薬をハイブリッドさせた新しい抗菌薬であり、細菌のタンパク合成及び遺伝子複製を抑制する。*C. difficile*に対しては、芽胞形成及びトキシン産生を抑制し、殺菌的に作用する。第II相試験において、再発率の抑制が確認されており、第III相試験が終了した段階である。

(5) MCB3681

MCB3681 (Morphochem社)は、フルオロキノロン薬とオキサゾリジノン薬のハイブリッド型抗菌薬である。本剤の水溶性は高く、注射薬として、重症CDI治療への応用が期待されている。

表 C. difficile感染症に対する新しい治療戦略（抗菌薬・ワクチンを除く）（文献8～10）

治療薬分類	特徴	文献
1. プロバイオティクス・細菌叢置換		
(1) Bio-K	3種のラクトバチルス属細菌を含むプロバイオティクス製剤	Maziade PJ, 2015
(2) VSL3	ラクトバチルス・ビフィドバクテリウム8菌種を含む製剤	Selinger CP, 2013
(3) HOWARU Restore	4種の細菌を含むプロバイオティクス製剤	Ouwehand AC, 2014
(4) SER-109	ヒト糞便より得られた芽胞製剤	Khanna S, 2016
(5) CBM588	<i>Clostridium butyricum</i> 製剤	Isa K, 2016
(6) RBX2660	健康人の便より得られた細菌の浣腸用製剤	Orenstein R, 2016
(7) CP101	健康人の便から培養された細菌をカプセル化した製剤	Staley C, 2017
(8) VP20621	毒素非産生性C. difficile M3株の芽胞製剤	Gerding DN, 2015
2. ウシ型抗体（経口投与）	高濃度の抗C. difficile毒素抗体を含む乳製剤	Hutton MI, 2017
3. 毒素吸着薬	腸管内に存在する毒素を吸着する製剤 (CASAD™, GT267-004)	Johnson S, 2014
4. ラクトフェリン製剤	外分泌液中に高濃度で存在する鉄結合性糖蛋白	Otake K, 2018
5. βラクタマーゼ製剤	<i>B. licheniformis</i> βラクタマーゼ経口製剤によりβラクタム薬分解	Kokai-Kun JF, 2017
6. ファージ療法	C. difficileを溶菌させるファージ治療	Fortier LC, 2018

る。第I相試験で安全性が確認されており、第II・III相試験を計画中である。米国FDA（Food and Drug Administration）は、本剤を迅速審査対象薬（qualified infectious disease product）に指定している。

(6) LFF571

LFF571（Novartis Pharmaceuticals社）は、半合成のチオペプチドでタンパク合成阻害によりグラム陽性菌に対して抗菌活性を示す。第II相試験において高い腸管内濃度が確認されている。また、バンコマイシンとの比較において、高い治癒率（90.6% vs. 78.3%）及び低い再発率（19% vs. 25%）が報告されている。

(7) ramoplanin

ramoplaninは、細菌のペプチドグリカンに結合して細胞壁合成を阻害する。本剤は腸管から吸収されず、腸管内に存在するC. difficileを殺菌する。芽胞に対する殺菌性も確認されており、保菌者対策としての有用性も期待されている。第II相試験では、CDIに対してバンコマイシンと同等の有効性が確認されており、米国FDAから第III相試験の実施が承認されている。

(8) ridinilazole（SMT19969）

ridinilazole（Summit Therapeutics社）は、細菌分裂を阻害する狭域スペクトル・非吸収性の薬剤である。第II相試験では、バンコマイシンと比較し、CDIに対して高い有効性及び低い再発率が示されている。追加の臨床試験において、フィダキソマイシンとの比較試験が実施されており、現在、解析中である。

2) ワクチン

C. difficileは、腸管内に無症候性に保菌されることも多く、この保菌がCDIの発症及び再発・再燃に重要な役割を果たす。また、トキシンに対する抗体価が本症の発症及び再発に関与することが報告されている。この点で、保菌あるいは再発のリスクの高い宿主をどのように守るかは重要であり、複数のワクチンの有効性試験が進行中である。

(1) VLA84（IC84）

無毒化されたトキシンA・Bを用いたワクチンであり、これまでに第I・II相試験が実施されている（Valneva™社）。ワクチン接種群で両毒素に

対する抗体価の上昇が83%で観察されている。

(2) ACAM-CDIFF™

トキシンA・Bに対するワクチンであり、第I・II相試験が終了し、良好な抗体価の上昇が確認されている（Sanofi社）。第III相試験の実施の詳細に関しては不明であるが、暫定的にペンディングの状態となっている。

(3) PF-06425090

遺伝子改変技術により作製されたトキシンA・Bを用いたワクチンであり、第III相試験まで実施されている（Pfizer社）。0.5 mlを筋注で3回投与する。CDIの発症に対してどのような効果があるのかに関しては、未だ公開されていない。

(4) CDVAX

*C. difficile*の芽胞をターゲットとして開発された経口ワクチンである。他のワクチンと異なり、粘膜免疫を直接活性化することが期待されている。現時点において、第I相試験が終了している。

おわりに

CDIに対する治療法・再発予防法に関する新しい動向を表にまとめて示した。欧米に比べて、本邦の重症CDI発生率はそれほど高くないと考えられている。しかし、2020年東京オリンピック・パラリンピック等の国際行事を契機に、高病原性株や耐性菌の増加が生じる可能性も十分に考えられる。CDIに対する治療法及び予防法の基礎研究を推し進めると共に、その疫学及び臨床研究に関して、引き続き、議論していかなければならない。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：舘田一博；講演料（アステラス製薬，ファイザー）

文献

- 1) Zimlichman E, et al : Health care-associated infections : a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. JAMA Intern Med 173 : 2039–2046, 2013.
- 2) Schwan C, et al : *Clostridium difficile* toxin CDT hijacks microtubule organization and reroutes vesicle traffic to increase pathogen adherence. Proc Natl Acad Sci USA 111 : 2313–2318, 2014.
- 3) 日本化学療法学会，日本感染症学会：Clostridioides (*Clostridium*) *difficile*感染症診療ガイドライン。CDI診療ガイドライン作成委員会編。2018.
- 4) 大毛宏喜，他：Clostridioides *difficile*感染症。日内会誌 107 : 2261–2268, 2018.
- 5) McDonald LC, 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.
- 6) Louie TJ, et al : Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 364 : 422–431, 2011.
- 7) Wilcox MH, et al : Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med. 376 : 305–317, 2017.
- 8) Petrosillo N, et al : Novel antimicrobials for the treatment of *Clostridium difficile* infection. Front Med (Lausanne). 5 : 96, 2018. doi : 10.3389/fmed.2018.00096. eCollection 2018.
- 9) Goyal H, et al : New and emerging therapies in treatment of *Clostridium difficile* infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 30 : 589–597, 2018.
- 10) Dieterle MG, et al : Novel therapies and preventative strategies for primary and recurrent *Clostridium difficile* infections. Ann N Y Acad Sci 1435 : 110–138, 2019. doi : 10.1111/nyas.13958.