

シンポジウム 1-4

Clostridium difficile 腸炎とプロバイオティクス

岡健太郎

ミヤリサン製薬(株) 研究部

Clostridium difficile は芽胞形成性のグラム陽性偏性嫌気性細菌で、主に抗菌薬投与後に下痢や偽膜性腸炎などの *C. difficile* 関連症 (*C. difficile* - associated disease, CDAD) を引き起こす原因菌として知られている。本菌は一部の健常者の腸内に定着する常在菌の1種であり、通常は他の腸内細菌により抑制されているが、抗菌薬の投与により正常腸内細菌叢が攪乱されると異常増殖と毒素 (toxin A および toxin B など) 産生を引き起こし、CDAD が発症する。抗菌薬関連下痢症 (Antibiotic-associated diarrhea, AAD) の内、5～20%が本菌によるものと考えられており、治療には原因抗菌薬の中止とバンコマイシンまたはメトロニダゾールの経口投与が有効であるが、10～20%に再発が認められ、近年では再発を繰り返す症例が問題となっている。

CDAD は、腸内に定着した常在性 *C. difficile* によるものの他に、保菌健常者や CDAD 発症者の糞便を介した接触感染が主な感染経路であり、特に芽胞を形成する菌であることから、長期間に渡って環境中に生残して院内感染や再発の感染源となることが考えられる。特に入院患者では、本菌の検出率は入院期間と相関することが知られている。また、芽胞は抗菌薬に抵抗性であることから、再発例の一部では、治療後に芽胞の形態で腸内に生残して再発を引き起こすものと考えられる。従って、CDAD あるいは再発性 CDAD の治療および予防法としては、原因抗菌薬の中止やバンコマイシンまたはメトロニダゾールの経口投与による治療、接触感染予防策や環境清掃などによる一般的な感染予防法に加え、抗菌薬の使用制限による正常腸内細菌叢の攪乱防止や、何らかの方法による正常腸内細菌叢の維持および早期回復が重要となる。

これまでに、正常腸内細菌叢の維持および早期回復を目的としたプロバイオティクスによる予防の有効性が多数の研究者により報告されており、CDAD の治療および予防においては、主に抗菌薬の補助療法としてプロバイオティクス製剤等が使用されている。プロバイオティクスには、免疫調節作用や腸管バリア機能の促進作用など色々な作用があることが報告されているが、特に病原菌の生育を抑える作用と腸内細菌叢を正常化する作用があるという点において、理論的に *C. difficile* 感染症の予防に最も適したものの一つであると考えられる。本シンポジウムでは、CDAD に対するプロバイオティクスの効果について、臨床研究および基礎研究の両面から、その有効性と根拠を紹介する。

Probiotics for *Clostridium difficile*-associated disease

Kentaro Oka

Research Laboratory, Miyarisan Pharmaceutical Co., Ltd.

Clostridium difficile is a Gram-positive, obligately anaerobic, spore-forming bacillus which is the causative pathogen for pseudomembranous colitis (PMC) and is also associated with a large proportion of inpatient cases of antibiotic-associated diarrhea (AAD). Although *C. difficile* is known as a member of normal intestinal microbiota and its growth is inhibited by other intestinal bacteria under the normal conditions, a disruption of intestinal microbiota by administration of antibiotics allows *C. difficile* to overgrow and produce toxins (e.g., toxin A and toxin B) leading to *C. difficile*-associated disease (CDAD). Withdrawal of antibiotics and/or administration of oral vancomycin or metronidazole are effective for CDAD. However, recurrent cases are observed in 10 to 20% of CDAD and have become a difficult clinical problem.

Main reservoirs of *C. difficile* are asymptomatic colonized persons and CDAD patients. *C. difficile* is transmitted through the fecal-oral route and can survive in a hospital environment for a long time in a spore form. It has been reported that the prevalence of *C. difficile* colonization is correlated to the duration of hospitalization. Some parts of recurrent cases are due to the same strain of *C. difficile* that caused the first episode by persistence in intestine after the antibiotics treatment. Therefore, in treatment and prevention of CDAD and/or recurrent CDAD, the preventing a disruption of intestinal microbiota by a restriction of antibiotic use and the maintenance or restoring a normal microbiota are important, in addition to the treatment by oral vancomycin/metronidazole and the prevention by general contact precaution and environmental cleaning.

Probiotics are used for treatment and prevention of CDAD mainly as an adjunction to the antibiotics therapy for purpose of maintenance or restoring of normal intestinal microbiota and its efficacy has been reported by many researchers. It is known that probiotics have a several different action to confer a health benefit on the host, such as a modulation of intestinal immune function and an enhancement of intestinal epithelial barrier function. In addition, in the viewpoint that probiotics have an inhibitory effect on the growth of pathogens and a restoring effect on intestinal microbiota, they are seemed as one of most theoretically suitable agent for prevention of CDAD. In my presentation, the efficacy of probiotics on CDAD with the data from clinical and basic studies reported to date will be introduced.