

結核治療中に合併したクロストリジウム・ディフィシル感染症の臨床像と再発例に対するバンコマイシン漸減維持療法の有効性に関する検討

¹東條 泰典 ¹田所 明 ³坂東 修二 ⁴横田 恭子
⁵山口 真弘 ²細川 等

要旨：〔目的〕結核患者におけるクロストリジウム・ディフィシル感染症（CDI）の臨床像，再発例に対するバンコマイシン（VCM）漸減維持療法について検討した。〔対象と方法〕当院結核入院患者285例を対象とし，後方視的に検討した。CDI合併例の臨床像を示し，CDI非合併例と比較した。CDI再発例の通常治療，VCM漸減，漸減維持療法の比較した。〔結果〕CDIは35例（12.3%），18.02例/1万入院患者・日に見られ，高齢で栄養不良，合併疾患を複数もっていた。20例（57.1%）が再発し，長期間入院を要し，死亡は10例（28.6%）であった。非合併例との比較では，年齢，性別，Alb，リンパ球，認知症，寝たきり状態，経管栄養，入院後抗菌薬使用，入院期間，死亡に有意差を認めた。再発CDIに対するVCM漸減維持療法群はCDIによる結核治療中断やCDI再発がなかった。〔結論〕結核患者にCDIは高率に発症する。高齢で全身状態が悪く，経過中高率に再発し，入院期間の延長や予後が悪化する。再発例に対するVCM漸減維持療法のCDI再発を抑制し，結核治療の継続に効果がある。

キーワード：結核，クロストリジウム・ディフィシル感染症，バンコマイシン漸減維持療法

はじめに

クロストリジウム・ディフィシル（*Clostridium difficile*: CD）はグラム陽性の芽胞形成性偏性嫌気性菌で，抗菌薬関連腸炎の原因となる。クロストリジウム・ディフィシルが原因となる下痢症，腸炎を総称したものが，クロストリジウム・ディフィシル感染症（*Clostridium difficile* infection: CDI）である。近年，欧米あるいは日本でその増加が注目されており，重症例や再発例の増加も問題となっている^{1)~3)}。

結核治療中のCDI合併頻度は高くないとされていたが^{4)~7)}，以前よりリファンピシン（RFP）が原因とされるCDIはしばしば報告されている^{6)~10)}。

近年，結核患者の高齢化や免疫抑制患者の増加からCDIの合併は増加していると考えられる。また，CDIの

再発例が散見され，治療に難渋することも多く見られる。しかし，結核治療中のCDIの臨床像についての詳細な報告はなく，CDIの再発例についても治療法が確立されていない。

本研究では，当院結核入院患者におけるCDI合併例の臨床像の分析と，再発例に対するバンコマイシン（VCM）漸減維持療法の有効性に関して報告する。

対象と方法

（1）対象

国立病院機構高松医療センターにおいて，2012年1月から2015年12月までの間に結核ユニット病床へ入院した結核患者285例を対象とし，診療録から後方視的に検討した。本研究は国立病院機構高松医療センターにおける倫理委員会の承認を受けた。

¹独立行政法人国立病院機構高松医療センター呼吸器内科，²同内科，³香川大学医学部医学教育学講座，⁴香川県立中央病院感染症科，⁵小豆島中央病院内科

連絡先：東條泰典，独立行政法人国立病院機構高松医療センター呼吸器内科，〒761-0193 香川県高松市新田町乙8
 (E-mail: toujyoy@hosp.go.jp)

(Received 12 Jun. 2017/Accepted 30 Aug. 2017)

(2) 方法

1. CDI合併例の臨床像の解析

期間中に CDIを発症した35例に対し、その発症率を解析した。同期間中の一般病棟入院患者の CDI発症率と比較した。CDI発症患者に関して年齢、性別、入院経路と入院前抗菌薬投与、病名、入院時検査データ、body mass index (BMI)、基礎・合併疾患、入院後の抗菌薬投与、制酸剤投与、結核治療、CDI発症時期、CDIの治療、CDIの再発、入院期間、予後について検討した。CDI発症は、24時間以内に3回以上の下痢症状と便CD抗原・毒素定性検査 (*C.DIFF* QUIK CHEK COMPLETE, TECHLAB, VA, USA) 陽性によって診断した。便CD抗原と毒素の一方のみ陽性の場合、症状などから主治医判断により診断した。CDIの初回治療は主治医判断でメトロニダゾール (MNZ) またはVCMで行い、MNZは250 mg×4回/日または500 mg×3回/日を10日間投与、VCMは125 mg×4回/日を10日～14日間投与とした。全死亡は、入院中に死亡したすべての症例とし、CDI関連の死亡は、CDI再発を含み、CDIと診断されて以後30日以内に敗血症、中毒性巨大結腸症、腸管穿孔を起こした後死亡した症例とした。感染対策は、CDIと診断した患者は可能なかぎり個室隔離とし、不可能な場合はコホーティングした。手指衛生を徹底し、接触感染対策を行った。便器の使用は専用とし、次亜塩素酸を用いた環境管理を行った¹¹⁾。

2. CDI発症群と CDI非発症群の比較

同期間中に CDIを発症しなかった250例に対し、CDI発症群と CDI非発症群の年齢、性別、入院経路と入院前抗菌薬投与、病名、入院時検査データ、BMI、基礎・合併疾患、入院後の抗菌薬投与、制酸剤投与、結核治療、CDIの治療、CDI再発、入院期間、予後を比較検討した。

3. 再発例に対する VCM漸減療法、VCM漸減維持療法の比較

CDI再発例に対して、通常の治療を行った8例、VCM漸減療法を行った6例、漸減維持療法を行った6例の効果を比較検討した。通常の治療は2012年1月から2014年1月までの再発全例に行い、VCM漸減療法、VCM漸減維持療法は、2014年2月以後の再発例に主治医の判断で行った。VCM漸減療法は、VCM 125 mgを4回/日・経口7～10日間投与後、VCM 125 mgを2回/日・7日間、VCM 125 mg 1回/日・7日間、VCM 125 mg/日・隔日投与7日間、VCM 125 mg/日・3日おき投与7日間のスケジュールで減量していく方法とした^{11)～13)}。また、VCM漸減維持療法は、漸減療法を行った後、VCM 125 mgを週1回投与で退院あるいは抗結核薬終了まで維持する方法とした (Fig. 1)。比較検討項目は CDIによる結核治療中断、治療後の CDI再発、予後とし、結核治療中断につ

いては患者の状態により主治医が判断した。

4. 統計処理

データは中央値 (四分位範囲) あるいは n (%) で示し、統計学的解析ソフトは、Statcel 3 (OMS出版、日本) を用いた。群間の比較は、 χ^2 検定、Fisherの直接確率検定、Mann-Whitney U-testを用いた。それぞれ $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

期間中の結核入院患者285例のうち、CDI発症は35例 (12.3%) で、その発症状況は図のとおりであった (Fig. 2)。CDI発症者の個室隔離は30/35例、コホーティングのみ2/35例、不明3/35例であった。結核病棟入院患者の CDI発症率は18.02例/1万入院患者・日であり、同期間中の一般病棟の CDI発症率は4.59例/1万入院患者・日であった。CDI発症例の年齢は中央値83 (75–89) 歳、性別は男性14/35例 (40.0%)、女性21/35例 (60.0%) であった。入院経路は病院または施設からの転院22/35例 (62.9%)、自宅からの入院13/35例 (37.1%) で、入院前の抗菌薬は17/35例 (48.6%) が投与されていた。肺結核が29/35例 (82.9%)、粟粒結核と肺結核・結核性胸膜炎の合併が3例ずつであった。入院時血液検査では、Alb 2.9 (2.3–3.2) g/dl、リンパ球実数788.3 (521.2–1482.2) / μ l、Hb 11.6 (9.7–12.9) g/dlが低値であった。BMIは19 (17.3–21.3) と低値であった。基礎・合併疾患は、認知症が16例 (45.7%) と最も多く、次いで寝たきり状態13例 (37.1%)、経管栄養12例 (34.3%) であり、基礎・合併疾患を複数もっている症例は18例 (51.4%) であった。入院後の抗菌薬は19例 (54.3%) に使用されており、その内訳はスルバクタム/アンピシリン (SBT/ABPC) 7例、タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) 2例、セフトリアキソン (CTRX) 1例、カルバペネム系抗菌薬3例、

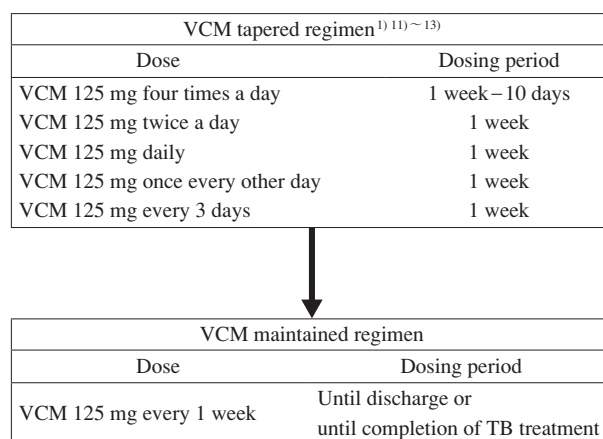


Fig. 1 VCM, tapered and then maintained, regimen
VCM: Vancomycin

2 剤以上の抗菌薬使用 6 例で、抗菌薬投与期間は 7 (5–8) 日であった。制酸剤は 18/35 例 (51.4%) に使用されていた。結核治療は全例 RFP を使用していた。CDI 発症時期は結核治療開始後 18 (11.5–36.5) 日であった。CDI の初回治療は 30 例 (85.7%) が MNZ, 4 例 (11.4%) が VCM で行われており、1 例 (2.9%) が無治療であった。CDI 治療の副作用は見られなかった。CDI の再発は 20 例 (57.1%) に見られ、2 回以上の再発も 8 例あった。MNZ は 19/30 例再発、VCM は 1/4 例再発したが、統計的に有意差はなかった。入院期間は 95 (58–156) 日、全死亡は 10 例 (28.6%)、CDI 関連の死亡はなかった (Table 1)。

CDI 発症群と CDI 非発症群との比較では、患者背景として年齢と性別、入院時血液検査のうち Alb, CRP, リンパ球実数、基礎・合併疾患のうち認知症、寝たきり状態、経管栄養、入院後の抗菌薬使用、予後は入院期間と全死亡に有意差を認めた。入院前の場所や入院前の抗菌薬使用、BMI、糖尿病、胃切除、ステロイド使用、制酸剤使用、RFP 使用には有意差を認めなかった (Table 2)。

CDI 再発例 20 例のうち、通常治療 8 例、VCM 漸減療法 6 例、漸減維持療法 6 例の比較では、通常治療と VCM 漸減療法群で CDI による結核治療中断と治療後の CDI 再発が散見されたが、漸減維持療法群で CDI による結核治療中断と維持療法後の CDI 再発がなかった。しか

し 3 群間で CDI による結核治療中断、治療後の CDI 再発、死亡について統計的な有意差は認めなかった (Table 3)。

考 察

入院患者の CDI 発症率は国によってばらつきがあるが、3.11 例/1 万入院患者・日 (日本, 2010–2012 年)¹⁴⁾, 4.1 例/1 万入院患者・日 (欧州 34 カ国, 2008–2009 年)³⁾, 6.1 例/1 万入院患者・日 (米国, 2007–2008 年)¹⁵⁾ と報告されている。また、韓国の多施設集計における結核治療中の CDI 発症は、19,080 例の結核治療患者中 54 例、その発症率は 2.83 例/1,000 人で、他の抗菌薬治療と比較しても低くないと報告されている¹⁶⁾。日本における結核治療中の CDI 発症率の報告はこれまでなく、本論文が初の報告である。当院結核入院患者における CDI の発症は 35/285 例 (12.3%) で、発症率は 18.02 例/1 万入院患者・日であった。同時期の当院一般病棟における CDI 発症率は 4.59 例/1 万入院患者・日であり、従来の入院患者の CDI 発症率の報告と同程度であったことと比較すると、結核入院患者における CDI 発症はかなり高率であった。CDI の発症状況は、おおむね散発的に発生しているが、一部同時期に複数例の発生も見られた。これは単一施設の入院患者の検討であること、韓国の多施設集計¹⁶⁾

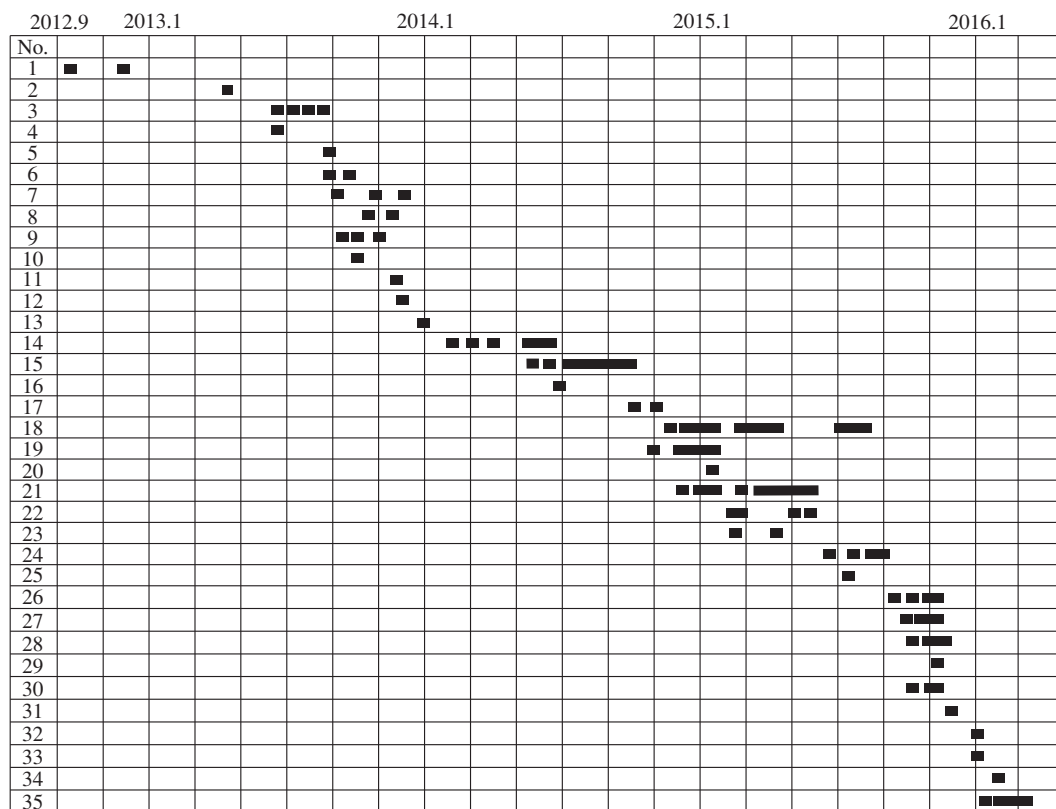


Fig. 2 Occurrence of CDI in our tuberculosis units (n=35)
 ■ Duration of CDI treatment

Table 1 Clinical characteristics and clinical outcomes of patients with CDI during tuberculosis treatment (n=35)

Characteristic	Median (IQR) or n/N (%)	Characteristic	Median (IQR) or n/N (%)
Age (year)	83 (75–89)	Complications	
Sex : Female	21/35 (60.0)	Dementia	16/35 (45.7)
Hospitalization course		Diabetes mellitus	8/35 (22.9)
Hospital or nursing home	22/35 (62.9)	Pneumonia	7/35 (20.0)
Patient's home	13/35 (37.1)	Respiratory failure	4/35 (11.4)
Antibiotics use before hospitalization	17/35 (48.6)	Steroid use	3/35 (8.6)
Diagnosis		Post gastrectomy	3/35 (8.6)
Pulmonary TB	29/35 (82.9)	Bedridden state	13/35 (37.1)
Miliary TB	3/35 (8.6)	Tube feeding	12/35 (34.3)
Tuberculous pleurisy	3/35 (8.6)	Two or more	18/35 (51.4)
Blood examination		CDI onset from TB treatment (days)	18 (11.5–36.5)
Alb (g/dl)	2.9 (2.3–3.2)	First treatment regimen	
CRP (mg/dl)	6.24 (3.29–8.84)	MNZ	30/35 (85.7)
WBC (/μl)	6900 (5600–9300)	VCM	4/35 (11.4)
Lym (/μl)	788.3 (521.2–1482.2)	No medication	1/35 (2.9)
Hb (g/dl)	11.6 (9.7–12.9)	Recurrence of CDI	
HbA1c (%)	5.8 (5.5–6.2)	No recurrence	15/35 (42.9)
BMI (kg/m ²)	19 (17.3–21.3)	Once	12/35 (34.3)
Antibiotics use after hospitalization	19/35 (54.3)	Twice or more	8/35 (22.9)
Antibiotics dosing period (days)	7 (5–8)	Days of hospitalization (days)	95 (58–156)
Antacid use	18/35 (51.4)	Prognosis	
TB treatment		Survival	25/35 (71.4)
HREZ	12/35 (34.3)	Death	10/35 (28.6)
HRE	22/35 (62.9)	Death associated with CDI	0/35 (0)
RE+LVFX	1/35 (2.9)		

Incidence of CDI during TB treatment 35/285 (12.3%), 18.02 cases per 10,000 patient-days

CDI: *Clostridium difficile* infection, IQR: interquartile range, TB: tuberculosis, H: isoniazid, R: rifampicin, E: ethambutol, Z: pyrazinamide, LVFX: levofloxacin, MNZ: metronidazole, VCM: vancomycin**Table 2** Comparison between CDI and Non-CDI patients

Characteristic	CDI (n=35) Median (IQR) or n/N (%)	Non-CDI (n=250) Median (IQR) or n/N (%)	p value
Age	83 (75–89)	80 (68–86)	0.044*
Sex (female)	21/35 (60.0)	97/250 (38.8)	0.017**
Hospitalization course: Hospital or nursing home	22/35 (62.9)	116/250 (46.4)	n.s.**
Antibiotics use before hospitalization	17/35 (48.6)	106/250 (42.4)	n.s.**
Blood examination			
Alb (g/dl)	2.9 (2.3–3.2)	3.2 (2.5–3.8)	0.017*
CRP (mg/dl)	6.24 (3.29–8.84)	3.56 (0.98–6.99)	0.011*
WBC (/μl)	6900 (5600–9300)	6500 (5100–8500)	n.s.*
Lym (/μl)	788.3 (521.2–1482.2)	963.3 (657.0–1317.7)	0.001*
Hb (g/dl)	11.6 (9.7–12.9)	11.7 (10.4–13.1)	n.s.*
HbA1c (%)	5.8 (5.5–6.2)	5.7 (5.4–6.2)	n.s.*
BMI (kg/m ²)	19 (17.3–21.3)	19.3 (17.6–21.6)	n.s.*
Days of hospitalization (days)	95 (58–156)	48 (32–80)	<0.001*
Complications			
Dementia	16/35 (45.7)	68/250 (27.2)	0.025**
Diabetes mellitus	8/35 (22.9)	56/250 (22.4)	n.s.**
Pneumonia	7/35 (20.0)	32/250 (12.8)	n.s.**
Respiratory failure	4/35 (11.4)	34/250 (13.6)	n.s.**
Steroid use	3/35 (8.6)	23/250 (9.2)	n.s.**
Post gastrectomy	3/35 (8.6)	9/250 (3.6)	n.s.**
Bedridden state	13/35 (37.1)	54/250 (21.6)	0.043**
Tube feeding	12/35 (34.3)	44/250 (17.6)	0.020**
Antibiotics use after hospitalization	19/35 (54.3)	88/250 (35.2)	0.029**
Antacid use	18/35 (51.4)	98/250 (39.2)	n.s.**
RFP use	35/35 (100.0)	244/250 (97.6)	n.s.**
Death	10/35 (28.6)	33/250 (13.2)	0.019**

RFP: rifampicin *Mann-Whitney U-test, ** χ^2 test, n.s.: not significant

Table 3 20 patients of recurrent CDI with CDI treatment and outcomes

Case	CDI treatment	VCM maintenance	TB treatment interruption caused by CDI	CDI recurrence after treatment	Prognosis
1	MNZ → MNZ → VCM → MNZ	×	○	○	Death
2	MNZ → VCM	×	×	×	Death
3	MNZ → MNZ	×	×	×	Survival
4	MNZ → VCM	×	○	×	Death
5	MNZ → VCM → VCM	×	○	○	Death
6	MNZ → MNZ → MNZ	×	○	○	Survival
7	MNZ → MNZ	×	×	×	Survival
8	MNZ → MNZ	×	×	×	Survival
9	MNZ → VCM* → VCM* → VCM* → MNZ	×	○	○	Survival
10	MNZ → VCM → VCM*	×	×	×	Survival
11	MNZ → VCM*	×	×	×	Survival
12	MNZ → VCM*	×	×	×	Death
13	MNZ → VCM → VCM*	×	×	×	Survival
14	VCM → VCM* → VCM	×	○	○	Survival
15	MNZ → MNZ → VCM → VCM**	○	×	×	Survival
16	MNZ → VCM → VCM**	○	×	×	Death
17	MNZ → VCM + MNZ iv → VCM**	○	×	×	Survival
18	MNZ → VCM* → VCM → VCM**	○	×	×	Death
19	MNZ → VCM → VCM**	○	×	×	Survival
20	MNZ → VCM → VCM → VCM**	○	×	×	Survival
Normal therapy vs. VCM tapered therapy vs. VCM, tapered and then maintained, therapy		n.s.***	n.s.***	n.s.***	n.s.***

Case 1–8: normal therapy

Case 9–14: VCM tapered therapy

Case 15–20: VCM, tapered and then maintained, therapy

iv: intravenous injection, *VCM tapered therapy, **VCM, tapered and then maintained, therapy,

***Fisher's exact test, n.s.: not significant

における CDI 患者の平均年齢は 68.3 歳で、合併症をもつ患者が 50% 程度であったことに比較して、当院の CDI 患者の年齢中央値は 83 歳とより高齢で、合併症を 2 つ以上もつ患者が 18/35 例 (51.4%) と多く、全身状態がより悪かったこと、当院の結核病棟は閉鎖空間（結核ユニット）であり、感染管理を徹底したが、院内伝播があった可能性が示唆された。日本は世界に類を見ない高齢化社会になっており、結核患者の高齢化も進んでいる¹⁷⁾。それに伴って、他国の結核患者より日本の結核患者のほうが、より寝たきりなど全身状態の悪い患者が多いと推測される。また、日本は結核の中蔓延国であり、先進諸国より結核罹患率が高い¹⁸⁾。これらから結核治療中の CDI 合併は、他の先進諸国より日本でより多く、今後結核医療にとって大きな問題となりうる可能性がある。

CDI 発症患者の背景は、高齢で栄養状態が悪く、基礎・合併疾患をもち、それらを複数もっている者も多かった。入院経路は病院や施設からの転院が多く見られ、入院前に 48.6%、入院後に 54.3% で抗菌薬が使用されていた。入院後の抗菌薬使用は、広域ペニシリンや第 3 世代セフェム系、カルバペネム系抗菌薬が多く使用され、2 剤以上の抗菌薬使用も 6 例見られた。また、全例で RFP が使用されていた。CDI の治療は第一選択として MNZ

を多く用いているが、57.1% が再発しており、複数回の再発も多く見られた。CDI 発症群と CDI 非発症群との比較では、CDI 発症群が有意に高齢で女性に多く、Alb やリンパ球実数が有意に低いことから栄養状態がより悪かった。CDI 発症群は認知症や寝たきり状態、経管栄養を行っている者が有意に多く、半数以上が複数併存していた。入院経路や入院前の抗菌薬使用に有意差を認めなかったが、入院後の抗菌薬使用が CDI 発症群で有意に多かった。さらに CDI 発症群は入院期間が有意に長く、全死亡数も有意に多かった。このように全身状態の悪さや合併症の多さが入院期間の延長につながり、ひいては死亡数の増加につながっている可能性が示唆された。RFP の使用が原因とされている結核治療中の CDI が以前から複数報告されているが^{6)~10)}、今回の検討では RFP の使用について CDI 群と非 CDI 群で有意差を認めなかった。以上の結果より結核治療中の CDI の発症は、RFP の使用より、合併した感染症に対する抗菌薬使用や低下した全身状態が主な原因となる可能性が示唆された。CDI 発症のリスクファクターとしては抗菌薬使用、高齢、長期入院での環境汚染、制酸剤、炎症性腸疾患、臓器移植、化学療法、慢性腎臓病、免疫抑制剤、アウトブレイク中のコンタクト、経管栄養が報告されている¹⁾。今回の検討

でも入院後の抗菌薬使用, 高齢や経管栄養, 結核ユニットという閉鎖空間での長期入院や発症患者とのコンタクトが当てはまるものであった。

CDIを合併した入院患者は CDIを合併しなかった群に比較して死亡率が2.74倍であり, CDIを防止することによって院内死亡数を1.72%減少させると報告されている¹⁹⁾。また, CDIの再発は非常に多く, 20~60%程度と報告されている^{20) 21)}。再発の原因は腸内細菌叢のバリア機構が弱まっている患者にCDが再感染するか, コロニゼーションしたCDが再発することである¹⁾。本研究の結果やこれまでの報告から, CDIの治療特に再発を抑制することで, 入院期間の短縮と予後の改善が期待できる。欧米ではCDI再発例の治療として, VCM漸減療法^{11)~13)}や, 最近Fidaxomicin²²⁾, 糞便移植^{23) 24)}, CDトキシンに対するモノクローナル抗体療法²⁵⁾なども試みられている。このうちFidaxomicinや糞便移植, CDトキシンに対するモノクローナル抗体療法は, わが国で現在のところ使用できず, CDI再発例の治療選択肢はVCM漸減療法のみである。今回われわれはCDI再発例に対してVCM漸減維持療法を試みた。MNZあるいはVCMによる通常治療とVCM漸減療法, 漸減維持療法3群の比較では, 通常治療と漸減療法のみではCDI再発や結核治療中断が見られたが, 漸減維持療法を行うことで治療中断や再発がなかった。3群間に有意差はなかったが, CDIの再発例に対するVCM漸減維持療法はCDIの再発を抑制し, 結核治療の継続に効果がある可能性が示唆された。VCM漸減維持療法は再感染したCDを治療することとコロニゼーションしたCDを減少させる効果により再発を防ぐと推測される。今後日本でもCDI再発例の治療選択肢にFidaxomicinや糞便移植, CDトキシンに対するモノクローナル抗体療法が導入されるかもしれないが, VCM漸減維持療法はこれらの治療と比較してコスト面や倫理面で有利な可能性がある。本研究ではVCM漸減療法と漸減維持療法を行う際, 初期投与期間を1週間~10日として減量しているが, IDSAのガイドライン¹¹⁾では初期投与期間が10~14日となっており, これが再発率を高めた可能性は否定できない。また, 再発例に対してVCM投与量を増量することも有効であったかもしれない。再発例に対するVCM漸減維持療法の有効性の証明は今後の課題であり, さらなる検証が必要である。

結 論

結核治療中のCDIは高率に発症し, 今後日本の結核医療に大きな問題となる可能性がある。結核治療中のCDIは, 合併する感染症に対して抗菌薬を使用した患者や, 高齢で栄養状態が悪く, 基礎疾患をもつ全身状態の悪い患者に発生する。経過中高率に再発し, 入院期間の

延長や予後の悪化につながる。再発例に対するVCM漸減長期維持療法はCDIの再発を抑制し, 結核治療の継続に効果を発揮する可能性がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) Leffler DA, Lamont JT: *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med. 2015 ; 372 : 1539-1548.
- 2) Pépin J, Valiquette L, Alary ME, et al.: *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ. 2004 ; 171 : 466-472.
- 3) Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al.: *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011 ; 377 : 63-73.
- 4) 芥川 寛, 高田 興, 江頭由太郎, 他: 抗結核薬投与中に発症した偽膜性腸炎の4例. 日本消化器学会雑誌. 2004 ; 101 : 890-894.
- 5) Kim J, Kang JO, Kim H, et al.: Epidemiology of *Clostridium difficile* infections in a tertiary-care hospital in Korea. Clin Microbiol Infect. 2013 ; 19 : 521-527.
- 6) Jung SW, Jeon SW, Do BH, et al.: Clinical aspects of rifampicin-associated pseudomembranous colitis. J Clin Gastroenterol. 2007 ; 41 : 38-40.
- 7) Chen TC, Lu PL, Lin WR, et al.: Rifampin-associated pseudomembranous colitis. Am J Med Sci. 2009 ; 338 : 156-158.
- 8) Fournier G, Orgiazzi J, Lenoir B, et al.: Pseudomembranous colitis probably due to rifampicin. Lancet. 1980 ; 7 : 101-102.
- 9) Boriello SP, Jones RH, Phillips I: Rifampicin-associated pseudomembranous colitis. Br Med J. 1980 ; 281 : 1180-1181.
- 10) Nakajima A, Yajima S, Shirakura T, et al.: Rifampicin-associated pseudomembranous colitis. J gastroenterology. 2000 ; 35 : 299-303.
- 11) Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al.: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol. 2010 ; 31 : 431-455.
- 12) Tedesco FJ, Donald G, Fortson WC: Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Am J Gastroenterology. 1985 ; 80 : 867-868.
- 13) McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM: Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterology. 2002 ; 97 : 1769-1775.
- 14) Honda H, Yamazaki A, Sato Y, et al.: Incidence and mortality

- associated with *Clostridium difficile* infection at a Japanese tertiary care center. *Anaerobe*. 2014 ; 25 : 5–10.
- 15) Zilberberg MD, Tabak YP, Sievert DM, et al.: Using electronic health information to risk-stratify rates of *Clostridium difficile* infection in US hospitals. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2011 ; 32 : 649–655.
 - 16) Lee YM, Huh KC, Yoon SM, et al.: Incidence and clinical outcomes of *Clostridium difficile* infection after treatment with tuberculosis medication. *Gut Liver*. 2016 ; 10 : 250–254.
 - 17) 結核予防会：「結核の統計2016」, 結核予防会, 東京, 2016.
 - 18) World Health Organization (WHO): Global tuberculosis report, WHO, Geneva, 2016, 181–185.
 - 19) Wenisch JM, Schmid D, Tucek G, et al.: A prospective cohort study on hospital mortality due to *Clostridium difficile* infection. *Infection*. 2012 ; 40 : 479–484.
 - 20) McFarland LV, Surawicz CM, Rubin M, et al.: Recurrent *Clostridium difficile* disease: epidemiology and clinical characteristics. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 1999 ; 20 : 43–50.
 - 21) Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, et al.: Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clinical Infectious Diseases*. 1997 ; 24 : 324–333.
 - 22) Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011 ; 364 : 422–431.
 - 23) Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, et al.: Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J gastroenterology*. 2013 ; 108 : 500–508.
 - 24) Burke KE, Lamont JT: Fecal transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in older adults: a review. *J Am Geriatrics Soc*. 2013 ; 61 : 1394–1398.
 - 25) Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al.: Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med*. 2010 ; 362 : 197–205.

Original Article

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFECTION DURING TUBERCULOSIS TREATMENT, AND A PROPOSAL FOR USING TAPERED AND THEN MAINTAINED VANCOMYCIN THERAPY FOR RECURRENT *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* INFECTION¹Yasunori TOJO, ¹Akira TADOKORO, ³Shuji BANDO, ⁴Kyoko YOKOTA,⁵Masahiro YAMAGUCHI, and ²Hitoshi HOSOKAWA

Abstract [Background/Objectives] *Clostridium difficile* infection (CDI) is steadily rising worldwide in incidence and the severity of CDI has increased in recent years. CDI is known to develop after antibiotic administration, but tuberculosis (TB) medication is not commonly associated with its development. We herein describe the characteristics of patients with CDI during TB treatment, and propose a method for administering vancomycin (VCM) therapy, which is tapered and then maintained, for recurrent CDI.

[Materials and Methods] We retrospectively evaluated 285 TB patients admitted to our hospital between January 2012 and December 2015. We analyzed the clinical characteristics of patients with CDI during TB treatment, and we conducted a comparison between CDI and non-CDI patients. Furthermore, we evaluated the effectiveness of VCM therapy, tapered and then maintained, for recurrent CDI. The regimen for administering VCM therapy, tapered and then maintained, was as follows: 125 mg four times a day for 1 week–10 days, 125 mg twice a day for 1 week, 125 mg daily for 1 week, 125 mg once every other day for 1 week, 125 mg every 3 days for 1 week, and finally 125 mg every 1 week until discharge or the completion of TB treatment.

[Results] A total of 285 TB patients were included in this study. CDI developed in 35 of these 285 TB patients (12.3%) with a CDI incidence of 18.02 cases per 10,000 patient-days. Many CDI patients had a previously identified risk profile with factors such as advanced age, undernutrition, and multiple comorbidities. Twenty of the 35 CDI patients had a recurrence (57.1%), and there were also multiple recurrences. CDI patients required long-term hospitalization and 10 of the 35 patients died (28.6%). Comparison between the 35 CDI

patients and 250 non-CDI patients revealed significant differences in age, sex, albumin, lymphocytes, dementia, bedridden state, tube feeding, antibiotics use after hospitalization, length of hospitalization, and the death rate ($p < 0.05$). VCM therapy, tapered and then maintained, for recurrent CDI did not interrupt the treatment of TB, nor was there CDI recurrence after this maintenance therapy regimen.

[Conclusions] CDI tends to develop during TB treatment in patients with poor general conditions and advanced age. There is a high CDI recurrence rate in patients receiving TB treatment and deaths are common. VCM therapy, tapered and then maintained, for recurrent CDI suppresses CDI recurrence and is effective and useful for continuation of TB treatment.

Key words: Tuberculosis, *Clostridium difficile* infection, VCM therapy tapered and maintained

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Takamatsu Medical Center; ³Associate Professor, Department of Medical Education, Kagawa University Faculty of Medicine; ⁴Department of Infectious Diseases, Kagawa Prefectural Central Hospital; ⁵Department of Internal Medicine, Shodoshima Central Hospital

Correspondence to: Yasunori Tojo, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Takamatsu Medical Center, 8 Otsu, Shinden-cho, Takamatsu-shi, Kagawa 761-0193 Japan. (E-mail: toujyoy@hosp.go.jp)