

特別講座

BI/NAP1/027 クロストリジウム・ディフィシル 感染症について

加藤 はる

国立感染症研究所 細菌第二部

1. クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*) 感染症とクロストリジウム・ディフィシルについて

クロストリジウム・ディフィシル感染症 (*Clostridium difficile* infection, CDI) は、抗菌薬関連下痢症・腸炎として発症することが多く、高齢者や重篤な基礎疾患を持つ患者において、より頻繁に認められる。クロストリジウム・ディフィシルは、偏性嫌気性菌であり酸素の存在下では増殖しないが、芽胞の状態では酸素、乾燥、および、アルコールなどの消毒薬に耐性であり、医療環境に長期間生存し続ける。さらに、糞便検体とともに排泄されるため、伝播経路の遮断は容易ではなく、医療機関においてアウトブレイク事例がしばしば認められる。本菌の産生する毒素には toxin A, toxin B, および binary toxin が知られ、toxin A と toxin B は本菌の病原性に大きな役割を果たしている。臨床的に問題となるのは、

toxin A 陽性 toxin B 陽性株と toxin A 陰性 toxin B 陽性株であるが、最近フランスから toxin A 陰性 toxin B 陽性株の臨床分離の報告があり、詳しい解析結果が待たれている。Binary toxin は、疫学的に問題となっている BI/NAP1/027 株および PCR ribotype 078 株が toxin A および toxin B とともに本毒素を産生するために注目されている。

2. クロストリジウム・ディフィシル感染症例数の増加と BI/NAP1/027 株の流行

カナダからの報告を皮切りに¹⁾、北米およびヨーロッパで 2000 年を境にクロストリジウム・ディフィシル感染症例数の増加が報告された。特に、重篤な合併症を伴う症例の増加が注目された。本事象に伴い、1990 年代までは散发例からのみ分離されていた BI/NAP1/027 株の分離率が北米および一部のヨーロッパの国で劇的に増加したことが注目された²⁾。本株は、restriction endonuclease analysis (REA) により BI タイプ、パルスフィールドゲル電気泳動 pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) 解析により NAP1 タイプ、PCR ribotyping により 027 タイプと型別され、BI/NAP1/027 株とよばれる^{3,4)}。PCR ribotyping は、英国のグループが積極的に行っているタイピング法であり⁵⁾、001 からナンバリングされ、027 タイプは 27 番目に命名された。前述の 3 タイピング法のほかに、multilocus variable-number tandem-repeat analysis (MLVA), amplified fragment length polymorphism (AFLP), surface layer protein A gene sequence typing (*slpA* ST), および multilocus sequence typing (MLST) においても、大きく同じタイプに分類されることがわか

BI/NAP1/027 クロストリジウム・ディフィシル



毒素産生性

Toxin A 陽性
Toxin B 陽性
Binary toxin 陽性

タイプ

Restriction Endonuclease Analysis (REA) type BI
PFGE type NAP1
PCR ribotype 027

1990 年代までは散发例より分離
2000 年より、カナダ、米国、ヨーロッパの一部で優勢株となり、多くのアウトブレイク事例が報告される
日本では、現在のところ散发例より分離
英国では、近年本菌株分離率の減少傾向が報告される

っている⁶⁾。従って、BI/NAP1/027株の同定は、上記のどのタイピング法によっても可能と考えられるが、BI/NAP1/027株に特異的な surface layer protein A 遺伝子の loop-mediated isothermal amplification method (LAMP) による検出は迅速・簡便な同定法として報告された⁷⁾。

3. BI/NAP1/027 クロストリジウム・デフィシルについて

BI/NAP1/027株は、toxin A 陽性 toxin B 陽性 binary toxin 陽性株である。本株は、他のタイプの菌株と比較して toxin A と toxin B を過剰産生し⁴⁾、その理由のひとつとして、toxin A および toxin B の産生に負の調節遺伝子である *tcdC* の変異^{3, 8)} が関係していると、当初報告された。しかし、比較対照とする菌株の選択によっては、BI/NAP1/027株は毒素産生量に関して必ずしも特殊な菌株ではないとの報告もある。また、本株では芽胞形成能が高いため、医療関連感染を引き起こしやすいのではないかと報告されたが⁹⁾、菌株数を増やして検討すると、必ずしもそうではないという報告がある¹⁰⁾。

4. BI/NAP1/027 流行株における検討

1990年代およびそれ以前に分離された BI/NAP1/027株 (historic isolate) と、2000年以降に分離された BI/NAP1/027流行株 (epidemic isolate) の比較検討が様々なアプローチからなされている。Historic isolate がガチフロキサシンやモキシフロキサシン等のフルオロキノロン系抗菌薬に感性であるのに比較して、epidemic isolate が、ガチフロキサシンやモキシフロキサシンに耐性であることから³⁾、これらのフルオロキノロン系抗菌薬の使用が選択圧となり流行の原因のひとつとなったと推察された。実際に、院内処方レボフロキサシンからガチフロキサシンに変更したところ、クロストリジウム・デフィシル感染症のアウトブレイクが発生したという報告がある¹¹⁾。ガチフロキサシンやモキシフロキサシンは、レボフロキサシンと異なり消化管フローラを主に構成するバクテロイデス等の偏性嫌気性菌に有効なフルオロキノロンであるため、その点か

らも理解しやすい理論であるが、レボフロキサシン使用がアウトブレイク発生と関与したという報告もあり¹²⁾、一元的な説明は難しい。一方で、全ゲノム配列を比較検討する解析等も進んでおり、新しい知見の報告が期待される¹³⁾。

5. BI/NAP1/027株と臨床病態

BI/NAP1/027株により感染した症例が必ずしも重篤な腸炎になるわけではないが、BI/NAP1/027株によるクロストリジウム・デフィシル感染症例と、そうではない株による感染症例を比較すると、BI/NAP1/027株による感染症例では、より重症の下痢症を呈し、クロストリジウム・デフィシル感染がより死亡に関与し、さらに、より再発しやすい、と報告された¹⁴⁾。また、新しく開発されたクロストリジウム・デフィシル感染症治療薬、fidaxomicin の臨床試験では、BI/NAP1/027株ではない菌株による感染症例では、バンコマイシンによる治療群と比較して fidaxomicin 治療群では再発率が優位に低かったのに対し、BI/NAP1/027株による感染症例では、fidaxomicin 治療群とバンコマイシン治療群では再発率に差がなかったと報告された¹⁵⁾。BI/NAP1/027株と臨床病態の関連を考える上で興味あるデータであるが、BI/NAP1/027株ではない菌株によるクロストリジウム・デフィシル感染症例が重症化しないということではない。

6. BI/NAP1/027株の疫学

2000年以降に北米とヨーロッパの一部の国から、BI/NAP1/027株によるクロストリジウム・デフィシル感染症例やアウトブレイク事例が多く報告されてきたが、ヨーロッパのすべての国で BI/NAP1/027株が優勢株であるわけではない¹⁶⁾。さらに、BI/NAP1/027株による大きなアウトブレイク事例が報告されてきた英国からは、近年 BI/NAP1/027株分離率が減少し、それに伴いクロストリジウム・デフィシル感染症例数が減少したと報告されている¹⁷⁾。日本では、複数の散発例からの分離が認められているが¹⁸⁾、現在の限られた調査においては、BI/NAP1/027株によるアウトブレイク事例や劇症腸炎例の報告例は

ない。しかし、世界での BI/NAP1/027 株感染のダイナミックな疫学的変化から考えると、今後日本で本株が流行する可能性もあると思われる。また一方で、日本で BI/NAP1/027 株の明らかな流行が認められていないからといって、日本でクロストリジウム・デフィシル感染症が問題となっていないわけではなく、BI/NAP1/027 株ではない「流行株・優勢株」が存在することを忘れてはいけない。

また、ウシやブタなどの動物におけるクロストリジウム・デフィシル感染や食肉からのクロストリジウム・デフィシル分離が報告され、米国では、BI/NAP1/027 株は市販の食肉等の食品から分離されている¹⁹⁾。日本では、動物におけるクロストリジウム・デフィシル感染に関する検討は現在始まったところである。

おわりに

欧米から発信された BI/NAP1/027 株感染に関する疫学情報が知識として日本へ入ってきて、日本の医療機関においてもクロストリジウム・デフィシル感染症への関心が少し高まったと思われる。しかしながら、臨床現場で、実際にクロストリジウム・デフィシル感染症例において適切に診断、治療が行われ、適切な感染管理が行われているかといえ、必ずしもそうではない現状があることを、まず認識すべきであると考え、

参考文献

- 1) Pepin JL, Valiquette ME, Alary *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.
- 2) Gerding DN, Global epidemiology of *Clostridium difficile* infection in 2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; **31** Suppl 1: S32-34.
- 3) McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, *et al.* An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2433-2441.
- 4) Warny M, Pepin J, Fang A, *et al.* Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005; **366**: 1079-1084.
- 5) Stubbs SL, Brazier JS, O'Neill GL, *et al.* PCR targeted to the 16S-23S rRNA gene intergenic spacer region of *Clostridium difficile* and construction of a library consisting of 116 different PCR ribotypes. *J Clin Microbiol* 1999; **37**: 461-463.
- 6) Killgore G, Thompson A, Johnson S, *et al.* Comparison of seven techniques for typing international epidemic strains of *Clostridium difficile*: restriction endonuclease analysis, pulsed-field gel electrophoresis, PCR-ribotyping, multilocus sequence typing, multilocus variable-number tandem-repeat analysis, amplified fragment length polymorphism, and surface layer protein A gene sequence typing. *J Clin Microbiol* 2008; **46**: 431-437.
- 7) Kato H, Arakawa Y. The use of loop-mediated isothermal amplification method for identification of PCR ribotype 027 *Clostridium difficile*. *J Med Microbiol* 2011; **60**: 1126-1130.
- 8) MacCannell DR, Louie TJ, Gregson DB, *et al.* Molecular analysis of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 isolates from Eastern and Western Canada. *J Clin Microbiol* 2006; **44**: 2147-2152.
- 9) Merrigan M, Venugopal A, Mallozzi M, *et al.* Human hypervirulent *Clostridium difficile* strains exhibit increased sporulation as well as robust toxin production. *J Bacteriol* 2010; **192**: 4904-4911.
- 10) Burns DA, Heeg D, Cartman ST, *et al.* Reconsidering the sporulation characteristics of hypervirulent *Clostridium difficile* BI/NAP1/027. *PLoS ONE* 2011; **6**: e24894.
- 11) Gaynes R, Rimland D, Killum E, *et al.* Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a long-term care facility: association with gatifloxacin use. *Clin Infect Dis* 2004; **38**: 640-645.
- 12) Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, *et al.* A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; **26**: 273-280.
- 13) Stabler RA, He M, Dawson L, *et al.* Comparative genome and phenotypic analysis of *Clostridium difficile* 027 strains provides insight into the evolution of a hypervirulent bacterium. *Genome Biol* 2009; **10**: R102.
- 14) Goorhuis A, Van der Kooij T, Vaessen N, *et al.* Spread and epidemiology of *Clostridium difficile* polymerase chain reaction ribotype 027/toxinotype III in The Netherlands. *Clin Infect Dis* 2007; **45**: 695-703.
- 15) Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, *et al.* Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; **364**: 422-431.
- 16) Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, *et al.* *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; **377**: 63-73.
- 17) Wilcox MH, Shetty N, Fawley WN, *et al.* Changing epidemiology of *Clostridium difficile* infection following the introduction of a national ribotyping-based surveillance scheme in England. *Clin Infect Dis* 2012; **55**: 1056-1063.
- 18) Kato H, Ito Y, van den Berg RJ, *et al.* First isolation of *Clostridium difficile* 027 in Japan. *Euro Surveill* 2007; **12**: E070111-3.
- 19) Songer JG, Trinh HT, Killgore GE, *et al.* *Clostridium difficile* in retail meat products, USA, 2007. *Emerg Infect Dis* 2009; **15**: 819-821.

Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*

Miao He¹, Fabio Miyajima^{2,3}, Paul Roberts^{2,3}, Louise Ellison¹, Derek J Pickard¹, Melissa J Martin⁴, Thomas R Connor¹, Simon R Harris¹, Derek Fairley⁵, Kathleen B Bamford^{6,7}, Stephanie D'Arc^{6,7}, Jon Brazier⁸, Derek Brown⁹, John E Coia⁹, Gill Douce⁹, Dale Gerding¹⁰, Hee Jung Kim¹¹, Tse Hsien Koh¹², Haru Kato¹³, Mitsutoshi Senoh¹³, Tom Louie¹⁴, Stephen Michell¹⁵, Emma Butt¹⁵, Sharon J Peacock^{1,16–18}, Nick M Brown^{17,18}, Tom Riley¹⁹, Glen Songer²⁰, Mark Wilcox²¹, Munir Pirmohamed^{2,3}, Ed Kuijper²², Peter Hawkey²³, Brendan W Wren⁴, Gordon Dougan¹, Julian Parkhill¹ & Trevor D Lawley¹

Epidemic *C. difficile* (027/BI/NAP1) has rapidly emerged in the past decade as the leading cause of antibiotic-associated diarrhea worldwide. However, the key events in evolutionary history leading to its emergence and the subsequent patterns of global spread remain unknown. Here, we define the global population structure of *C. difficile* 027/BI/NAP1 using whole-genome sequencing and phylogenetic analysis. We show that two distinct epidemic lineages, FQR1 and FQR2, not one as previously thought, emerged in North America within a relatively short period after acquiring the same fluoroquinolone resistance-conferring mutation and a highly related conjugative transposon. The two epidemic lineages showed distinct patterns of global spread, and the FQR2 lineage spread more widely, leading to healthcare-associated outbreaks in the UK, continental Europe and Australia. Our analysis identifies key genetic changes linked to the rapid transcontinental dissemination of epidemic *C. difficile* 027/BI/NAP1 and highlights the routes by which it spreads through the global healthcare system.

C. difficile is the most common infectious cause of antibiotic-associated diarrhea and healthcare-related infection in the developed world^{1,2}. Antibiotic treatment and hospitalization are major risk factors for *C. difficile* colonization, which leads to asymptomatic carriage, diarrhea, pseudomembranous colitis or death³. *C. difficile* pathogenesis is associated with the production of the enterotoxins TcdA

and TcdB that are encoded within a pathogenicity locus (PaLoc)⁴. *C. difficile* produces highly resistant and infectious spores, which promote environmental transmission within the healthcare setting⁵ and potentially facilitate spread over greater distances by those in the carrier state⁶.

The global emergence of *C. difficile* infection (CDI) in the past decade followed highly publicized *C. difficile* outbreaks in the United States⁷ and Canada⁸ that were associated with increased rates of disease recurrence and mortality^{7–10}. The outbreaks were caused by a previously uncommon fluoroquinolone-resistant variant of *C. difficile* genotyped as 027/BI/NAP1 (refs. 7,8). Fluoroquinolone-resistant (FQR) *C. difficile* 027/BI/NAP1 is still the most common variant causing CDI throughout North America¹¹. From 2004 to 2006, there were severe *C. difficile* 027/BI/NAP1 outbreaks in the UK. In subsequent years, FQR *C. difficile* 027/BI/NAP1 accounted for >40% of cases across the UK¹² and is now commonly found in continental Europe^{13,14} and, more recently, in Australia¹⁵. Although FQR *C. difficile* 027/BI/NAP1 is widespread in healthcare facilities worldwide, the underlying reasons for its rapid emergence and the subsequent patterns of global spread remain unknown.

To address these questions, we sequenced the genomes of a global collection of *C. difficile* 027/BI/NAP1 ($n = 151$) isolated primarily from hospital patients between 1985 and 2010 (Supplementary Table 1). Illumina reads were aligned to the genome of the *C. difficile* 027/BI/NAP1 strain R20291 (ref. 16). We identified a total of 3,686 SNPs within the 3.8 Mb of non-repetitive core genome (representing 95%

¹Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, UK. ²Department of Molecular and Clinical Pharmacology, University of Liverpool, Liverpool, UK. ³University of Liverpool and Royal Liverpool and Broadgreen University Hospital National Health Service (NHS) Trust, Liverpool, UK. ⁴Department of Pathogen Molecular Biology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK. ⁵Belfast Health and Social Trust, Belfast, UK. ⁶Department of Infectious Diseases and Immunity, Imperial College London, London, UK. ⁷Department of Bacteriology, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK. ⁸Anaerobic Reference Laboratory, Cardiff, UK. ⁹Scottish Salmonella, Shigella and Clostridium difficile Reference Laboratory, Glasgow, UK. ¹⁰Hines VA Hospital, Hines, Illinois, USA. ¹¹College of Medicine, Yonsei University, Seoul, South Korea. ¹²Department of Pathology, Singapore General Hospital, Singapore. ¹³Department of Bacteriology, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan. ¹⁴Department of Microbiology, Immunology & Infectious Diseases, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada. ¹⁵College of Life and Environmental Sciences, University of Exeter, Exeter, UK. ¹⁶Department of Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK. ¹⁷Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK. ¹⁸Health Protection Agency, London, UK. ¹⁹School of Pathology and Laboratory Medicine, The University of Western Australia, Crawley, Western Australia, Australia. ²⁰Department of Veterinary Microbiology and Preventive Medicine, Iowa State University, Ames, Iowa, USA. ²¹Healthcare Associate Infection Research Group, University of Leeds, Leeds, UK. ²²Department of Experimental Microbiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands. ²³School of Immunity and Infection, University of Birmingham, Birmingham, UK. Correspondence should be addressed to T.D.L. (tl2@sanger.ac.uk) or J.P. (parkhill@sanger.ac.uk).

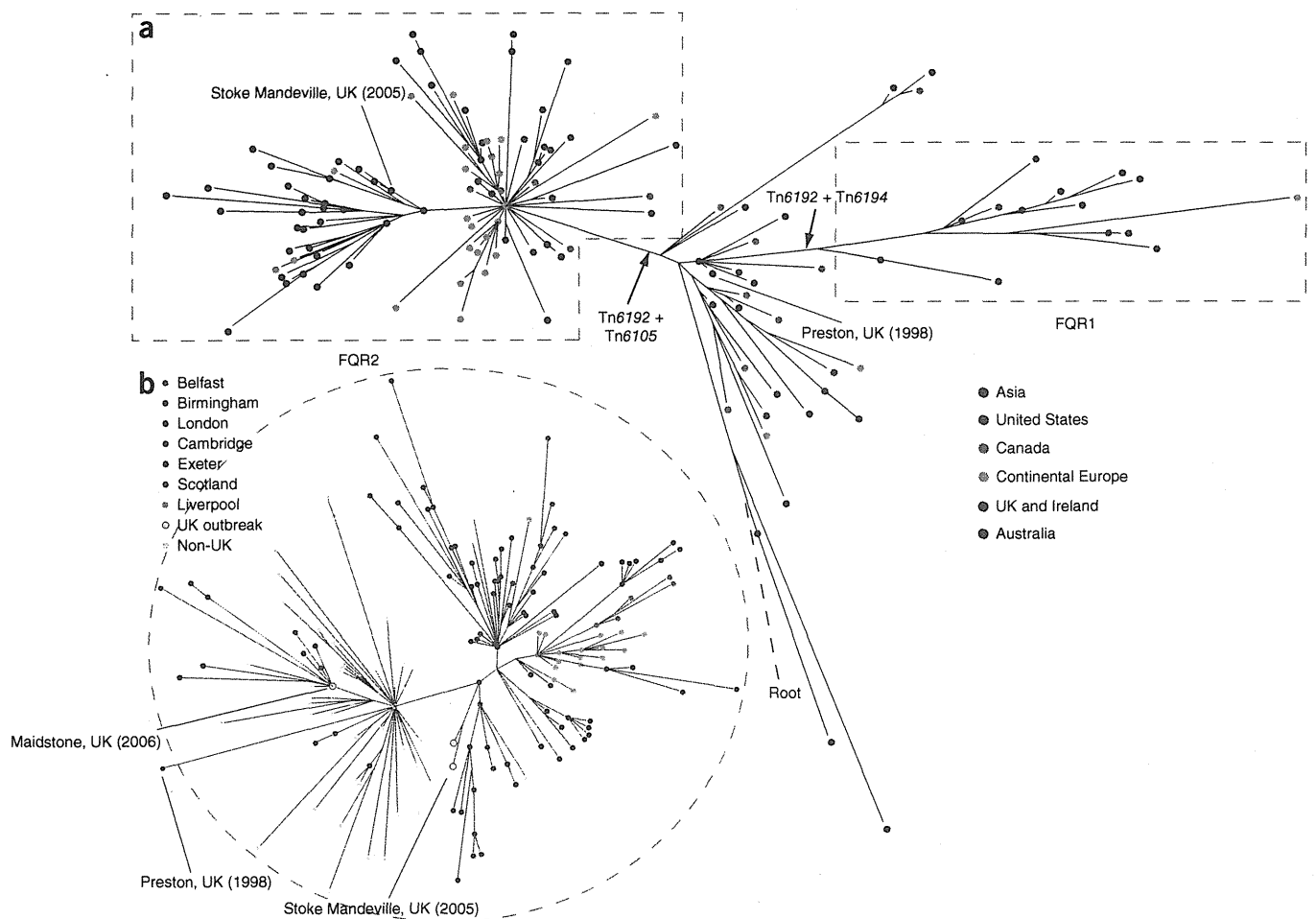


Figure 1 Phylogeny of *C. difficile* 027/BI/NAP1 based on the genotype at core genome SNPs. **(a)** Global phylogeny ($n = 151$ isolates). Colored nodes indicate the geographic source of the isolates. **(b)** Phylogeny of UK isolates ($n = 188$) colored according to geographic source. In **a**, the position of the inferred root is indicated by a dashed line, and dashed outlines in **a,b** enclose the isolates with the *gyrA* mutation encoding p.Thr82Ile associated with fluoroquinolone resistance. Black arrows show the insertion of selected mobile elements.

of the genome). Of these SNPs, 3,150 (85%) were clustered and private to 8 individual isolates, suggesting that these genomic regions were imported from outside the 027/BI/NAP1 lineage (**Supplementary Fig. 1** and **Supplementary Note**). These SNPs were removed, as they could mask the true phylogenetic signal, leaving 536 SNPs for downstream phylogenetic analysis. Other than these import events, homologous recombination has not had a major role in shaping the phylogeny of the global *C. difficile* 027/BI/NAP1 collection (**Supplementary Fig. 2** and **Supplementary Note**).

We generated a maximum-likelihood phylogeny representing the *C. difficile* 027/BI/NAP1 global population structure (**Fig. 1a**). The phylogeny discriminates between >100 distinct genotypes within the global collection and shows limited geographic clustering, implying frequent long-range transmission among humans and, in a limited number of cases, two-way transmission between humans and animals or food sources (**Supplementary Note**). The core genome of *C. difficile* 027/BI/NAP1 exhibits a relatively low level of genetic diversity, consistent with its recent emergence, with very few SNPs defining the major branches in the phylogeny (**Supplementary Fig. 3**). Using three methods, we estimated the mutation rate of *C. difficile* 027/BI/NAP1 to be between 1.47×10^{-7} and 5.33×10^{-7} (95% confidence interval) substitutions per site per year, equivalent to 1–2 mutations per genome per year (**Supplementary Fig. 4**, **Supplementary Table 2**

and **Supplementary Note**). This rate is ~10 times slower than those observed in *Streptococcus pneumoniae*¹⁷ and *Staphylococcus aureus*¹⁸ over similar timescales, possibly owing to the fact that metabolically dormant spores do not accumulate mutations¹⁹.

Notably, the global phylogeny shows the presence of two genetically distinct lineages, which have independently acquired an identical mutation (encoding a p.Thr82Ile alteration) in the DNA gyrase subunit A gene *gyrA* by either mutation or recombination, leading to high-level fluoroquinolone resistance²⁰ (**Fig. 1**). Although both lineages share this mutation, the independent emergence of both lineages is highly supported by maximum-likelihood and Bayesian methods (**Supplementary Figs. 3** and **5**), unequivocally demonstrating that fluoroquinolone resistance has arisen in two epidemic *C. difficile* 027/BI/NAP1 lineages in two separate events. We named these two lineages FQR1 and FQR2. Bayesian analysis estimated that FQR1 and FQR2 emerged recently, with the most recent common ancestors appearing in ~1993 and ~1994, respectively (median estimates of 95% highest posterior density intervals were 1984–1999 for FQR1 and 1986–1999 for FQR2). Near the base of the *C. difficile* 027/BI/NAP1 phylogeny and outside of both FQR lineages are isolates from various global locations (Singapore, Japan, South Korea, Canada, the United States, the UK, Germany and France) and sampling times (1985–2009). To our knowledge, none of the isolates

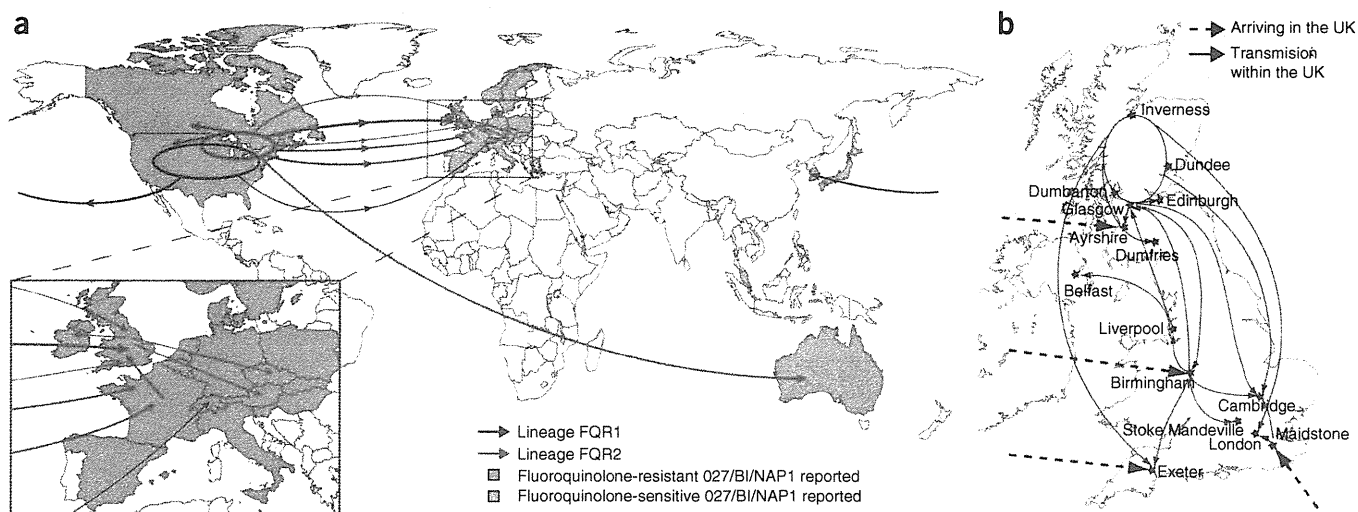


Figure 2 Transmission events inferred for epidemic *C. difficile* 027/BI/NAP1. (a) Global spread (arrows) of lineages FQR1 and FQR2 inferred from phylogeographic analysis (Supplementary Fig. 5). Country color indicates where fluoroquinolone-resistant and fluoroquinolone-sensitive *C. difficile* 027/BI/NAP1 isolates have been reported⁶. The width of the arrow is approximately proportional to the number of descendants from each sublineage. Inset, enlarged view of the transmission within Europe. (b) Inferred arrivals and transmissions of the FQR2 lineage into and within the UK based on phylogeographic analysis (Supplementary Fig. 5) and maximum-likelihood phylogeny (Fig. 1b).

in this part of the phylogeny are associated with major hospital outbreaks, suggesting that these isolates represent the pre-epidemic *C. difficile* 027/BI/NAP1 genetic background from which FQR epidemic lineages emerged.

The FQR1 lineage contains epidemic isolates associated with healthcare-related outbreaks in the United States (Pennsylvania (2001), Oregon (2003), New Jersey (2004), Arizona (2006 and 2007) and Maryland (2007))⁷ and isolates associated with sporadic infections in South Korea²¹ and Switzerland between 2007 and 2010. Bayesian phylogeographic analysis²² indicated that the FQR1 lineage originated in the United States (99% probability). The earliest isolate in the FQR1 lineage is from Pittsburgh, Pennsylvania, in 2001, representing one of the earliest reports of an increase in CDI caused by FQR *C. difficile* 027/BI/NAP1 (refs. 9,23). Thus, FQR1 seems to represent an epidemic lineage that originally emerged in the northeastern United States and was subsequently transmitted to South Korea and Switzerland.

The FQR2 lineage contains the majority of epidemic isolates that show widespread geographic distribution (Fig. 1a). The most notable feature in the FQR2 phylogeny is a star-like topology in the early part of the lineage, which is generally consistent with rapid population expansion from a common progenitor (Supplementary Fig. 5). Two isolates in our collection were found on the node at the base of the star-like topology, one associated with an outbreak in Montreal in 2003 (ref. 24) and the other (with uncertain association with outbreak) from The Netherlands in 2006. Bayesian analysis suggested that the FQR2 lineage also originated in North America (59% probability of the United States and 33% probability of Canada). Notably, all but one Canadian isolate found in this lineage were from Montreal, where FQR *C. difficile* 027/BI/NAP1 outbreaks were initially reported in Canada^{8,10}.

The Bayesian phylogeny²⁵ contains multiple highly supported sublineages of FQR2 associated with distinct geographic locations, suggesting rapid transcontinental dissemination from North America to continental Europe, the UK and Australia. Our analysis shows a single introduction of FQR2 into Australia and at least four separate introductions into continental Europe, including two trans-Atlantic transmission events (one of which reached The Netherlands) and two from the UK, giving rise to present-day isolates in Austria and

Poland²⁶ (Fig. 2a and Supplementary Fig. 5). Similarly, the descendants of the FQR2 lineage were introduced into the UK on at least four occasions, including three trans-Atlantic transmission events from North America and one from continental Europe, leading to a series of highly publicized outbreaks in UK hospitals from 2004 to 2006 (ref. 27).

To investigate the introduction and subsequent spread of *C. difficile* 027/BI/NAP1 within the UK, we analyzed the genomes of a collection of 145 additional UK isolates from healthcare patients (Supplementary Table 3) (in addition to the 43 UK isolates in our global collection). The maximum-likelihood phylogeny of these isolates (Fig. 1b) shows that long-range geographic transmission was frequent and extensive within the UK (Fig. 2b). This collection confirms that FQR2 *C. difficile* 027/BI/NAP1 probably reached the UK on at least four separate occasions, arriving independently in Exeter, Ayrshire and Birmingham from North America and arriving in Maidstone from continental Europe (Figs. 1b and 2b). Its introduction into the Maidstone area likely triggered a large-scale hospital outbreak that affected London and Cambridge²⁷. Despite multiple introductions, the majority of present-day UK isolates (including those from Liverpool, Belfast, Birmingham, London, Cambridge, Exeter and multiple sites in Scotland) are descendants of one sublineage whose earliest representative in our collection is a 2002 Birmingham isolate. This dominant sublineage also underlies the Stoke Mandeville outbreak²⁷ (Figs. 1b and 2b).

The emergence of epidemic *C. difficile* 027/BI/NAP1 has been proposed to be due to genetic changes in the *tcdC* gene of the PaLoc^{4,7,8,28}. However, we discovered only two SNPs in the entire 19.6-kb PaLoc region in our 027/BI/NAP1 collection, both private to a single isolate. Consistent with a previous proposal based on two *C. difficile* 027/BI/NAP1 genomes¹⁶, there was no change within the entire PaLoc region between pre- and post-epidemic isolates of *C. difficile* 027/BI/NAP1 that could explain the emergence of the epidemic strains (Supplementary Note). We provide strong evidence that the acquisition of fluoroquinolone resistance in two distinct lineages is associated with the emergence of *C. difficile* 027/BI/NAP1. We next determined whether there were other genetic changes linked to the

Table 1 Nonsynonymous homoplasic SNPs identified in the core genomes of *C. difficile* 027/BI/NAP1 isolates

Position	Region	SNP	Substitution	Antibiotic ^a
5420	DNA gyrase subunit B (<i>gyrB</i>)	c.1276G>A	p.Asp426Asn	Fluoroquinolone
6310	DNA gyrase subunit A (<i>gyrA</i>)	c.245C>T	p.Thr82Ile	Fluoroquinolone
95412	DNA-directed RNA polymerase β chain (<i>rpoB</i>)	c.1504C>A	p.His502Asn	Rifampicin
95422	DNA-directed RNA polymerase β chain (<i>rpoB</i>)	c.1514G>A	p.Arg505Lys	Rifampicin
103867	Translation elongation factor G (<i>fusA</i>)	c.1363C>A, c.1363C>T	p.His455Asn, p.His455Tyr	Fusidic acid
104117	Translation elongation factor G (<i>fusA</i>)	c.1613C>T	p.Pro538Leu	Fusidic acid
1800920	Two-component response regulator	c.31G>A	p.Glu111Lys	
1802086	Two-component sensor histidine kinase	c.446C>T	p.Thr149Ile	
3170481	S-layer precursor protein (<i>slpA</i>)	c.467G>A, c.467G>T	p.Pro156Leu, p.Pro156Gln	
3170482	S-layer precursor protein (<i>slpA</i>)	c.466G>A, c.466G>T	p.Pro156Ser, p.Pro156Thr	
3938789	Putative membrane protein	c.996A>C	p.Tyr332*	

Positions refer to those in the R20291 genome. The alleles listed relate to the forward strand.

^aAntibiotic to which the substitution confers resistance.

acquisition of fluoroquinolone resistance that could underlie a presumed increase in fitness, contributing to the emergence of the FQR1 and FQR2 lineages. Only two and seven SNPs defined the branches leading to lineages FQR1 and FQR2, respectively. However, besides the *gyrA* mutation (Fig. 1), there were no SNPs shared by both lineages (Supplementary Table 4). Furthermore, there was little evidence that a substantial change in phenotype could result from any of the SNPs that define the FQR1 and FQR2 lineages (Supplementary Table 4 and Supplementary Note), except perhaps the *gyrA* mutation itself. Besides these SNPs and the *gyrA* mutation, we also identified ten nonsynonymous SNPs conflicting with the phylogeny (homoplasic; 1.9% of the total number) that are present mainly within the FQR1 and FQR2 lineages. These ten SNPs affect eight genes associated with antimicrobial resistance or cell surface modification (Table 1, Supplementary Fig. 3 and Supplementary Note). However, these SNPs are only present within a small fraction of the FQR1 and FQR2 isolates, meaning that their presence cannot explain the emergence of *C. difficile* 027/BI/NAP1.

Horizontal gene transfer is a key mechanism driving *C. difficile* evolution^{29,30}. We therefore assembled the *C. difficile* 027/BI/NAP1 genomes and identified widespread acquisition of a range of mobile elements associated with erythromycin, chloramphenicol, tetracycline and aminoglycoside resistance throughout the phylogeny (Supplementary Fig. 3 and Supplementary Note). Notably, we found a class of CTn5-like elements²⁹ in almost all isolates in the FQR1 and FQR2 lineages, where they are inserted in the same genome location in the majority of isolates (Supplementary Fig. 6 and Supplementary Note). The FQR1 and FQR2 lineages both share a common CTn5-like element, which we named Tn6192, which contains genes encoding an ABC transport system, a two-component transcriptional regulator and a predicted DNA-binding protein (Supplementary Table 5). The version found in the FQR2 lineage differs from that in the FQR1 lineage by harboring a contiguous insertion of 15.7 kb in length, Tn6105 (ref. 31), which contains 14 genes, 4 of which are predicted to be DNA-binding proteins or transcriptional regulators (Supplementary Table 5). This element has also acted as a hotspot for further integrations throughout the FQR2 lineage (Supplementary Fig. 6). The presence of Tn6192 is the only other shared genetic trait, aside from the fluoroquinolone resistance-conferring SNP, that differentiates the FQR1 and FQR2 lineages from the pre-epidemic isolates (Supplementary Table 6). It is unknown whether the genes carried by this element have any phenotypic effect on the core genome. However, Tn6192 may have had a role in the success of these lineages.

We show that the separate acquisitions of fluoroquinolone resistance and a conjugative transposon in two distinct lineages of

C. difficile 027/BI/NAP1 are the key genetic changes linked to its rapid emergence during the early 2000s^{7,8}. Furthermore, our data suggest that the acquisition of resistance to commonly used antibiotics is a major feature of the continued evolution and persistence of *C. difficile* 027/BI/NAP1 in healthcare settings. It is notable that fluoroquinolone antibiotics were one of the most commonly prescribed antibiotic classes in North America during the late 1990s and early 2000s³², such that it is during this time that selective pressure for the acquisition and maintenance of fluoroquinolone resistance within healthcare settings would have been at its highest, explaining the near-simultaneous emergence of more than one clone of FQR *C. difficile* 027/BI/NAP1. We also demonstrate the ease and rapidity with which FQR *C. difficile* 027/BI/NAP1 has been transmitted internationally, highlighting the interconnectedness of the global healthcare system, which is facilitated by rapid human travel. Whole-genome sequencing and phylogenetic analysis has been used successfully for clinical transmission studies of methicillin-resistant *S. aureus* within a hospital³³, and, although the low mutation rate of *C. difficile* might pose some limitations, we believe that this approach will have great potential for the study of *C. difficile*. Our analysis provides a genomic framework for understanding the population structure, geographic source, epidemiology and evolution of this highly transmissible healthcare-associated pathogen.

URLs. Path-O-Gen, <http://tree.bio.ed.ac.uk/software/pathogen/>.

METHODS

Methods and any associated references are available in the online version of the paper.

Accession codes. Illumina sequence reads for the *C. difficile* 027/BI/NAP1 global and UK collections were deposited at the European Nucleotide Archive (full lists of accessions are given in Supplementary Tables 1 and 3).

Note: Supplementary information is available in the online version of the paper.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to members of the European Study Group of *Clostridium difficile* (ESGCD), a working group of ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), including F. Barbut, T. Eckmanns, M.L. Lambert, F. Fitzpatrick, C. Wiuff, H. Pituch, P. Reichert, A.F. Widmer, F. Allerberger, D.W. Notermans, M. Delmée, R. Frei, O. Lyytikäinen, A. Ingebretsen and I.R. Poxton. We thank the Wellcome Trust Sanger Institute sequencing and informatics teams. This project was funded by the Wellcome Trust (grants 098051 and 086418), a Medical Research Council New Investigator Research Grant (T.D.L.; grant 93614) and the Scottish Infection Research Network.



We acknowledge funding from the National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre in Liverpool. Both F.M. and P.R. were supported by the Liverpool BRC (Biomedical Research Centre). M.P. is an NIHR Senior Investigator.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

M.H. analyzed the data. T.D.L., M.H., G. Dougan, B.W.W. and J.P. were involved in the study design. F.M., P.R., L.E., D.J.P., M.J.M., D.F., K.B.B., S.D., J.B., D.B., J.E.C., G. Douce, D.G., H.J.K., T.H.K., H.K., M.S., T.L., S.M., E.B., S.J.P., N.M.B., T.R., G.S., M.W., M.P., E.K., P.H. and B.W.W. were involved in isolate collection and DNA extraction. T.R.C. contributed to Bayesian analysis. M.H., J.P., T.D.L., G. Dougan, T.R.C. and S.R.H. contributed to data interpretation. M.H., J.P., T.D.L. and G. Dougan wrote the manuscript.

COMPETING FINANCIAL INTERESTS

The authors declare no competing financial interests.

Published online at <http://www.nature.com/doi/10.1038/ng.2478>.

Reprints and permissions information is available online at <http://www.nature.com/reprints/index.html>.

- Bartlett, J.G. *Clostridium difficile*: progress and challenges. *Ann. NY Acad. Sci.* **1213**, 62–69 (2010).
- Kelly, C.P. & LaMont, J.T. *Clostridium difficile*—more difficult than ever. *N. Engl. J. Med.* **359**, 1932–1940 (2008).
- Kuijper, E.J., Coignard, B. & Tull, P. Emergence of *Clostridium difficile*—associated disease in North America and Europe. *Clin. Microbiol. Infect.* **12** (suppl. 6), 2–18 (2006).
- Warny, M. *et al.* Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* **366**, 1079–1084 (2005).
- Riggs, M.M. *et al.* Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and non-epidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin. Infect. Dis.* **45**, 992–998 (2007).
- Clements, A.C., Magalhaes, R.J., Tatem, A.J., Paterson, D.L. & Riley, T.V. *Clostridium difficile* PCR ribotype 027: assessing the risks of further worldwide spread. *Lancet Infect. Dis.* **10**, 395–404 (2010).
- McDonald, L.C. *et al.* An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N. Engl. J. Med.* **353**, 2433–2441 (2005).
- Loo, V.G. *et al.* A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*—associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N. Engl. J. Med.* **353**, 2442–2449 (2005).
- Muto, C.A. *et al.* A large outbreak of *Clostridium difficile*—associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **26**, 273–280 (2005).
- Pépin, J., Valiquette, L. & Cossette, B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*—associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ* **173**, 1037–1042 (2005).
- O'Connor, J.R., Johnson, S. & Gerding, D.N. *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastroenterology* **136**, 1913–1924 (2009).
- Brazier, J.S. *et al.* Distribution and antimicrobial susceptibility patterns of *Clostridium difficile* PCR ribotypes in English hospitals, 2007–08. *Euro Surveill.* **13** pii: 19000 (2008).
- Bauer, M.P. *et al.* *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* **377**, 63–73 (2011).
- Kuijper, E.J. *et al.* Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill.* **13** pii: 18942 (2008).
- Richards, M. *et al.* Severe infection with *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 acquired in Melbourne, Australia. *Med. J. Aust.* **194**, 369–371 (2011).
- Stabler, R.A. *et al.* Comparative genome and phenotypic analysis of *Clostridium difficile* 027 strains provides insight into the evolution of a hypervirulent bacterium. *Genome Biol.* **10**, R102 (2009).
- Croucher, N.J. *et al.* Rapid pneumococcal evolution in response to clinical interventions. *Science* **331**, 430–434 (2011).
- Harris, S.R. *et al.* Evolution of MRSA during hospital transmission and intercontinental spread. *Science* **327**, 469–474 (2010).
- Pearson, T. *et al.* Phylogenetic discovery bias in *Bacillus anthracis* using single-nucleotide polymorphisms from whole-genome sequencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 13536–13541 (2004).
- Spigaglia, P., Carattoli, A., Barbanti, F. & Mastrantonio, P. Detection of *gyrA* and *gyrB* mutations in *Clostridium difficile* isolates by real-time PCR. *Mol. Cell. Probes* **24**, 61–67 (2010).
- Kim, H. *et al.* Emergence of *Clostridium difficile* ribotype 027 in Korea. *Korean J. Lab. Med.* **31**, 191–196 (2011).
- Lemey, P., Rambaut, A., Drummond, A.J. & Suchard, M.A. Bayesian phylogeography finds its roots. *PLOS Comput. Biol.* **5**, e1000520 (2009).
- Dallal, R.M. *et al.* Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann. Surg.* **235**, 363–372 (2002).
- MacCannell, D.R. *et al.* Molecular analysis of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 isolates from Eastern and Western Canada. *J. Clin. Microbiol.* **44**, 2147–2152 (2006).
- Drummond, A.J. & Rambaut, A. BEAST: Bayesian evolutionary analysis by sampling trees. *BMC Evol. Biol.* **7**, 214 (2007).
- Nyč, O., Pituch, H., Matejkova, J., Obuch-Woszczatynski, P. & Kuijper, E.J. *Clostridium difficile* PCR ribotype 176 in the Czech Republic and Poland. *Lancet* **377**, 1407 (2011).
- Brazier, J.S. *Clostridium difficile*: the anaerobe that made the grade. *Anaerobe* **18**, 197–199 (2012).
- Carter, G.P., Awad, M.M., Kelly, M.L., Rood, J.I. & Lyras, D. TcdB or not TcdB: a tale of two *Clostridium difficile* toxins. *Future Microbiol.* **6**, 121–123 (2011).
- Sebahia, M. *et al.* The multidrug-resistant human pathogen *Clostridium difficile* has a highly mobile, mosaic genome. *Nat. Genet.* **38**, 779–786 (2006).
- He, M. *et al.* Evolutionary dynamics of *Clostridium difficile* over short and long time scales. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 7527–7532 (2010).
- Brouwer, M.S.M., Warburton, P.J., Roberts, A.P., Mullany, P. & Allan, E. Genetic organisation, mobility and predicted functions of genes on integrated, mobile genetic elements in sequenced strains of *Clostridium difficile*. *PLoS ONE* **6**, e23014 (2011).
- Linder, J.A., Huang, E.S., Steinman, M.A., Gonzales, R. & Stafford, R.S. Fluoroquinolone prescribing in the United States: 1995 to 2002. *Am. J. Med.* **118**, 259–268 (2005).
- Köser, C.U. *et al.* Rapid whole-genome sequencing for investigation of a neonatal MRSA outbreak. *N. Engl. J. Med.* **366**, 2267–2275 (2012).





ONLINE METHODS

C. difficile strain collection. The *C. difficile* isolates chosen for this study were characterized as PCR ribotype 027 or 176, REA type BI or PFGE type NAP1 and include 151 isolates from a global collection and 188 isolates from the UK, with an overlap of 43 isolates between the collections. The global collection includes 25 isolates from 2 previous studies^{16,30}. New genome sequencing data were generated for six of these isolates. Details on the isolates are summarized in **Supplementary Tables 1 and 3**. Genomic DNA was extracted as previously described³⁰.

Sequencing, mapping and SNP detection. Paired-end multiplex libraries were created as described¹⁸, and sequencing was performed on the Illumina Genome Analyzer IIX and HiSeq 2000 platforms. The read length was 54 bp for samples Liv1–Liv21, 108 bp for samples Gla001–Gla022 and 76 bp for the remaining samples. All isolates were sequenced to an average coverage of 110-fold across the isolates. Sequencing reads were aligned with the Burrows-Wheeler Aligner (BWA)³⁴ against the genome sequence of the ribotype 027 reference strain R20291 (ref. 16). SNPs were identified with SAMtools³⁵. A coverage cutoff of >5-fold and <3 times the average coverage was set for each individual isolate during SNP detection. Repetitive regions in the reference genome sequence were characterized using REPuter³⁶ and the repeat finder functions in the MUMmer package³⁷. The boundaries of repetitive regions were extended to include the mobile elements in R20291. SNPs falling within these repetitive regions were excluded from analysis. To confirm the alleles at each variant position, SNPs were examined at each position in all sequencing reads in all isolates. An allele was only considered to be valid if supported by all reads (with 5 < coverage ≤ 40) or by >92.5% of the total reads (with coverage >40) covering the position; otherwise it was treated as having missing data. These parameters ensure no false positive SNPs and a false negative rate of ~8% (**Supplementary Fig. 7 and Supplementary Note**).

Phylogenetic analysis. An appropriate evolutionary model (simple GTR (generalized time reversible)) was determined using jModelTest 0.1.1 (ref. 38). Phylogenetic relationships were inferred using three methods: (i) the split-decomposition and neighbor-net methods in SplitsTree4 (ref. 39); (ii) the PHYML program⁴⁰; and (iii) the BEAST program²⁵. In the first two cases, a simple GTR model was used. Neighbor-joining trees (**Supplementary Fig. 2b**) were also constructed with PHYML, and the results were compared. Two non-027/BI/NAP1 *C. difficile* isolates, 630 (ref. 29) and CF5 (ref. 30), were used to root the global phylogeny.

In the BEAST analysis, three clock models (strict, relaxed lognormal and relaxed exponential) and two population models (constant and skyline) were tested initially. The relaxed exponential clock model in combination with the skyline population model was determined to be more suitable on the basis of Bayes factor calculations⁴¹ and was used for later BEAST runs. The program was specified to estimate the time to the most recent common ancestor of taxon groupings. All other parameters were set to default. These analyses were carried out with a chain length of 400,000,000 states with resampling every 20,000 states. Phylogeographic history was also inferred with BEAST using a Bayesian method as described²². The ESS (effective sample size) values were >200 for all parameters.

Accessory genome. For each genome, the unaligned sequencing reads were assembled using Velvet⁴². To assess whether the resulting contigs were unique, each contig with length of >1 kb was searched using BLASTN against the current pan-genome, which was made by concatenating the draft genome

sequences of M7404 and already determined unique contigs. Any unique contigs were added to the pan-genome. If a resulting match had >80% identity and covered >40% of the contig length, the corresponding contig was not considered to be unique and was not added to the current pan-genome. The resulting unique contigs were individually searched against the NCBI bacterial genome database to check for contamination. Filtered unique contigs were added to the genome sequence of M7404 to create a pan-genome. Finally, the sequencing reads from each strain were aligned against the constructed pan-genome to assess the presence and absence of genomic regions in each isolate. Raw Illumina data were also assembled *de novo*. Draft genome sequences were produced for isolates by ordering contigs against a suitable reference sequence. Pairwise genome comparisons were made in the Artemis Comparison Tool⁴³. Key mobile elements and their nomenclature are described in the **Supplementary Note**.

Identification of homoplasic characters and homologous recombination. Homoplasic SNPs were identified by examining the SNP allele pattern across all isolates in relation to the phylogenetic tree. A SNP was considered homoplasic if the allele pattern did not agree with the tree topology. Genomic regions affected by homologous recombination were identified by (i) clusters of SNPs within 2,000-bp windows and (ii) an iterative method to eliminate recombination sites as described¹⁷. The identified homologous recombination blocks were excluded from phylogenetic and population genetic analysis.

Mutation rate estimates. The apparent mutation rate was estimated using three methods: (i) a full maximum-likelihood model assuming rapid expansion, which results in perfect star genealogies, implemented in an R script⁴⁴ (**Supplementary Fig. 8 and Supplementary Note**); (ii) the BEAST program²⁵; and (iii) the Path-O-Gen v1.3 program (see URLs). A maximum-likelihood tree was used in this analysis. BEAST analyses were carried out as stated. The data set used for the second and third methods was the final SNP alignment of the global collection. A final mutation rate was determined by combining the single estimate from the third method and the 95% confidence intervals from the first and second methods⁴⁵.

34. Li, H. & Durbin, R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics* **25**, 1754–1760 (2009).
35. Li, H. *et al.* The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics* **25**, 2078–2079 (2009).
36. Kurtz, S. *et al.* REPuter: the manifold applications of repeat analysis on a genomic scale. *Nucleic Acids Res.* **29**, 4633–4642 (2001).
37. Kurtz, S. *et al.* Versatile and open software for comparing large genomes. *Genome Biol.* **5**, R12 (2004).
38. Posada, D. jModelTest: phylogenetic model averaging. *Mol. Biol. Evol.* **25**, 1253–1256 (2008).
39. Huson, D.H. & Bryant, D. Application of phylogenetic networks in evolutionary studies. *Mol. Biol. Evol.* **23**, 254–267 (2006).
40. Guindon, S. & Gascuel, O. A simple, fast, and accurate algorithm to estimate large phylogenies by maximum likelihood. *Syst. Biol.* **52**, 696–704 (2003).
41. Suchard, M.A., Weiss, R.E. & Sinsheimer, J.S. Bayesian selection of continuous-time Markov chain evolutionary models. *Mol. Biol. Evol.* **18**, 1001–1013 (2001).
42. Zerbino, D.R. & Birney, E. Velvet: algorithms for *de novo* short read assembly using de Bruijn graphs. *Genome Res.* **18**, 821–829 (2008).
43. Carver, T.J. *et al.* ACT: the Artemis Comparison Tool. *Bioinformatics* **21**, 3422–3423 (2005).
44. Morelli, G. *et al.* *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. *Nat. Genet.* **42**, 1140–1143 (2010).
45. Drummond, A.J., Rambaut, A., Shapiro, B. & Pybus, O.G. Bayesian coalescent inference of past population dynamics from molecular sequences. *Mol. Biol. Evol.* **22**, 1185–1192 (2005).

■ Basic ②

疫学とサーベイランス

西岡みどり

国立看護大学校 教授・研修部長

はじめに

疫学は、公衆衛生における感染症対策を主眼に発展してきた歴史がある¹⁻³⁾。疫学手法としてのサーベイランス(surveillance)は、公衆衛生政策を計画、実施、評価するために、必須データを継続的、組織的に収集し、解釈したデータを適時に必要な人々に提供することである¹⁾。医療関連感染サーベイランス(healthcare associated infection surveillance)は、医療関連感染を低減することができる人々に、必要な臨床データを継続的、組織的に収集、解釈し、適時にフィードバックすることである^{1,4)}。病院ではサーベイランスデータを最大限に活用することができれば、感染管理活動をより効果的なものにする事ができる。

本稿では、サーベイランスの目的と種類を述べた後に、実施において考慮すべき事項を解説する。

サーベイランスの目的

①アウトブレイクの察知

サーベイランスを継続的に実施している

と、その施設の通常の発生率(endemic rate)が分かる¹⁻³⁾。Endemic rateは一定の幅をもっており、その範囲で変動する¹⁻³⁾。この変動幅の上限を超えた場合がアウトブレイク(outbreak/epidemic)である¹⁻³⁾。アウトブレイクはサーベイランスを実施していなければ察知することは困難である。

②アウトブレイクの原因推定

疫学では、時と場所と人に関するデータを用いて疾病の原因を探索したり記述したりする¹⁻³⁾。アウトブレイク時にはサーベイランスデータを用い、時と場所と人に関するデータを追加収集し感染発生の原因を推定する。別章で述べられるため詳述しないが、コホート研究や症例対照研究の手法でリスク比またはオッズ比を算出して推定原因のリスクの大きさを数量的に検討することもできる。

③感染対策実践(介入)効果の評価(アウトブレイクの原因確認)

効果を検証する標準手法が無作為割付による比較(randomized control trial)であることは自明であるが、日常の臨床実践において実施群と対照群に分けて効果を検証することは

実際的でない。臨床的に「良いのではないかと判断された対策は、倫理的にも全員に同時に導入される。したがって効果の評価は対策導入前後の比較になることが多い。サーベイランスを継続することで、対策導入前後の感染率変化により効果を評価することができる。

また、アウトブレイク時には、原因と推定される医療機器を消毒したり、使用中止したりした後に、感染率が低下するかどうかを観察し、アウトブレイクの原因であったかどうかを確認することができる。

④感染対策の実践強化

ホーソン工場での実験で明らかにされたように(ホーソン効果)、人間は自分の行動が調査対象になり、特別な存在であると認識することでパフォーマンスが向上する傾向にある。後述するように、サーベイランスは対象を限定して実施される。選定された対象は感染対策上意義の大きい対象とみなされたということであり、医療職は感染対策実践の意義を認識する。サーベイランス対象として観察されているという自覚により感染対策の実践強化が期待される。

⑤外部基準の遵守

サーベイランスの実施は、日本医療機能評価機構の病院機能評価項目にも含まれており、すべての病院において実践することが求められている⁵⁾。したがって、サーベイランスを実施することは病院が果たすべき標準的な責務でもある。

サーベイランスの種類

サーベイランスは、観察集団・指標・デー

タ収集方法により分類できる。なお、標準的なサーベイランスは、以下に詳述する分類においては、対象限定、アウトカム、前向き、積極的サーベイランスである⁴⁾。

①観察集団による分類

観察する集団により、包括的(全病院的、全体)サーベイランス(comprehensive/hospital-wide/total surveillance)と対象限定(ターゲット、部位特異的)サーベイランス(targeted/focused/priority-directed/site-specific surveillance)とに分類できる。

包括的サーベイランスでは、観察対象を全病院や全感染症などと広く設定する。他方、対象限定サーベイランスでは、感染を起こし易く(high risk)、感染率の算出に十分な数があり(high volume)、感染発生時の影響が大きい(問題指向 problem prone; 影響を金銭に換算して high cost という場合もある)集団に限定する。対象限定サーベイランスは、観察対象外のアウトブレイクを見逃す可能性があるが、手法が効率的であり、標準化されたリスク調整手法もあるため感染率の評価がし易い。包括的サーベイランスは、病院全体の状況を把握するのに優れているため、対象限定サーベイランスを実施する前に、期間を限定して実施し、絞り込む対象を検討することができる。

②指標による分類

指標による分類には、結果指標を用いるアウトカムサーベイランス(outcome surveillance)と過程指標を用いるプロセスサーベイランス(process surveillance)とがある。

アウトカムサーベイランスでは、各種の医療関連感染率を指標とするものが一般的であ

る。また、感染を疑う一定の症状を指標とする症候群サーベイランスもアウトカムサーベイランスである。症候群サーベイランスには、中小病院でも実施が推奨されるインフルエンザ様症状サーベイランスや消化器症状サーベイランスなどがある⁶⁾。また、東日本大震災では、検査機能が停止した状況でも症状から必要な感染防止策を導くことができるよう、症候群サーベイランスの実施が推奨された⁷⁾。

プロセスサーベイランスでは、感染の発生を防止することが実証されている実践、たとえば、手指衛生、ワクチン接種、中心静脈ライン挿入時のマキシマルバリアプリコーション(maximal barrier precautions)などの実施(遵守)率を観察する。近年は、単独の実践でなく複数のケアを同時に行うケアバンドルが推奨されている。ケアバンドル(care bundle/high impact intervention)遵守率サーベイランスもプロセスサーベイランスである。

アウトカムサーベイランスの利点は、感染率という感染管理の目的そのものを直接評価できる点であるが、感染が発生するまで待つ必要があるため、介入するには遅すぎる場合がある。プロセスサーベイランスは、目的を直接観察しているわけではないが、実施率が低い場合には、感染するかどうかの結果を待たずに適時に介入することができる。

③データ収集方法による分類

データ収集方法による分類には、前向き(予見的)サーベイランス(prospective surveillance)と後ろ向き(回顧的)サーベイランス(retrospective surveillance)とがある。前向きサーベイランスは、これから起こる感染を観察するため、労力は大きい精度のよいデータが得られる手法である。後ろ向きサー

ベイランスは過去に起こった感染を調査するため、診療録調査などによる方法である。したがって、労力は比較的小さいが記録されていないデータは不明であり、感染判定に必要な情報を十分に得られない可能性がある。

④感染例の発見方法による分類

臨床に「感染例を見つけたら教えてください」などと、電話やメールで報告を求める方法などを消極的(受動的)サーベイランス(passive surveillance)という。他方、臨床現場に自ら出向き、患者を直接観察したり、主治医や受け持ち看護師から情報収集したりする方法を積極的(能動的)サーベイランス(active surveillance)という。前者は、労力は小さいが報告漏れなどが懸念される。

積極的サーベイランスでは、微生物検査結果に基づく病棟ラウンド調査(laboratory based ward liaison surveillance)が取りこぼし少なく、効率的に実施できることが示され⁸⁾、サーベイランスの標準手法となっている⁴⁾。

サーベイランス実施において考慮すべき事項

サーベイランスは何よりもまず、関係者がサーベイランス結果を信用し意義あるものとして受け入れられることが要件である。また、継続的に業務として実施するのであるから、簡便であり、倫理的配慮がなされていることも重要である。以下、この3点について述べる。

①関係者がサーベイランス結果を信用し意義あるものとして受け入れられること

サーベイランスデータを活用して感染を防止すべき人々が、サーベイランス結果を信用

し意義あるものとして受け入れられることができなければ、実践する意味がない。そのために重要な事項には、データ精度の確保、交絡因子の制御、データの慎重な解釈、倫理的配慮の4つがある。

① データ精度の確保

真の医療関連感染を判定しているという判定の妥当性ととも、いつも同じように判定していて判定がぶれないという判定の信頼性が求められる。妥当性を確保するためには、適切な感染判定基準を用いることが必要である。一般的には Centers for Disease Control and Prevention の医療関連感染判定基準が用いられる⁴⁾。しかし、臨床の感染症診断基準とは異なるため、サーベイランスで使用する判定基準については、一方的に用いるのではなく、フィードバックする医療者とよく討議する必要がある。信頼性を確保するためには、一定の手法で継続的に実施することが肝要である。時々頑張らって観察頻度を増やしたりすると感染率の見せ掛けの変動が起こるため、信頼性に影響を与える。

② 交絡因子の制御

感染と関連する交絡因子が適切に制御されていないければ、感染率が上がったのか下がったのかを判断できない。すなわち、交絡因子が適切に制御されていないサーベイランスデータでは、感染率が上がったのがケアに問題があったためであるのか、重症患者が多かったためであるのかが判断できない。

交絡因子は、患者の年齢、性別、糖尿病などの基礎疾患、各種カテーテルの有無や留置期間、外科的手技、ステロイド剤や免疫抑制剤等の使用など、限りなくある。標準的な対象限定サーベイランスでは、特定の医療器具の使用、集中治療室や病棟の種類、出生体重、

術式、患者の術前状態、手術時間、創汚染度などによる影響が調整されている⁴⁾。サーベイランスを実施する際には、標準的な交絡制御を実施することはもちろんであるが、フィードバック対象である医療者が懸念している交絡因子を把握し、適切に制御したデータを提示することが必要である。

③ データの慎重な解釈

サーベイランスデータだけを材料に臨床のケアの質を評価するのは早計である。臨床のケアに問題があるかどうかは、現場観察や関係者の聞き取り、文献なども参考にして総合的な検討をして慎重に解釈すべきである。前述のように、感染率上昇の原因には、対象集団の重症度が増したり、サーベイランスの手法が変わったりする場合がある。その他、微生物検体の採取や検査方法での齟齬があったりする場合もある。

④ 簡便であること

サーベイランスは調査研究ではなく、継続的に実施する日常業務である。したがって、煩雑であったり、労力がかかったりする手法は継続の妨げになる。なるべくシンプルな手法であることが肝要である。そのため、データは調査研究のように関連する事項を漏れなく収集するのではなく、フィードバックデータの算出に必要な不可欠な項目だけに限定して収集する。

⑤ 倫理的配慮がなされていること

サーベイランスの実施においては、いずれの段階においても個人情報の保護が充分になされている必要がある。稀な感染症例の発生時には、個人が特定されないようなフィードバックが必要である。また、職業感染管理に

においては、血液曝露に関するサーベイランスなどで、当該スタッフが特定されるようなことがあってはならない。

おわりに

サーベイランスは、データが活用されなけ

れば徒労に終わる。サーベイランスは実施が推奨されているものの、実施率は高くなく⁹⁾、ハードルの高い活動のひとつである。サーベイランスが、日常の感染管理活動において、効率的に実践されて目的を果たせるよう、手法の洗練と改良が望まれる。

Reference

- 1) Archibald LK et al : Principles of infectious diseases epidemiology. In : Mayhall CG eds, Hospital epidemiology and infection control. 3rd ed. Philadelphia, PA, Lippincott-Williams & Wilkins, 2004, p3-17
- 2) MacMahon B et al : Epidemiology. Principles and Methods. 2nd ed. Philadelphia, PA, Lippincott-Williams & Wilkins, 1996
- 3) Rothman KJ et al : Modern Epidemiology. 3rd ed. Philadelphia, PA, Lippincott-Williams & Wilkins, 2007
- 4) Patient Safety Component, National Healthcare Safety Network (NHSN) <http://www.cdc.gov/nhsn/psc.html>
- 5) 公益財団法人日本医療機能評価機構. 病院機能評価等合板評価項目 V6.0. <http://jcqhc.or.jp/pdf/works/v6.pdf>
- 6) 西岡みどりほか : 「中小規模の医療施設向けサーベイランス手順書(案)」平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「医療機関における感染症伝播に関する研究(主任研究 切替照雄)」分担研究. 2010. www.nih-janis.jp/material/material/ 中小施設サーベイランス手順書案改訂 4 版 .pdf
- 7) 「避難所における感染対策マニュアル」平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究(主任研究者 切替照雄)」<http://www.ncn.ac.jp/img/kansentaisakumannual.pdf>.http://www.dcc.go.jp/nosocomial_infection/pdf/surveillance.pdf
- 8) Clenister HM et al : A study of surveillance methods for detection hospital infection, Public Health Laboratory Service, London, 1992
- 9) 西岡みどりほか : 施設規模・資源別サーベイランス実施状況調査報告書, 「病院施設の規模別の感染対策の実態調査(研究分担者 西岡みどり)」平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「医療機関における感染症伝播に関する研究(主任研究 切替照雄)」分担研究. 2008 年

未知の感染症発生時のリスクコミュニケーション

黒田恵美^{1,2} 西岡みどり²

1 国立国際医療研究センター病院 2 国立看護大学校

キーワード▶リスクコミュニケーション 未知の感染症 新型インフルエンザ SARS

◀ 要 旨 ▶

近年、未知の感染症を想定した危機管理策が強化されてきた。リスクコミュニケーション (risk communication; RC) は感染症危機管理における有効策として注目されている。未知の感染症発生時における RC の実施に際しての重要事項を明らかにすることを目的に文献検討を行なった。PubMed, 医学中央雑誌, および厚生労働科学研究成果データベースを用い, 検索された英論文 27 件と和論文 47 件を検討した。RC を実施するための前提条件として, システム, 資金, 人員, 訓練が不可欠であること, 具体的内容として, 発生状況と対策に関する情報交換が必要であることが示唆された。また, 同時に配慮すべき事項として, 不安対応や倫理的配慮が重要であることが示唆された。未知の感染症発生時の RC を推進するために, RC 実施に関する体制整備とともに RC 担当者への教育が急務であり, 今後, 更なる RC の実証的研究が必要であると考えられた。

◀ Abstract ▶

Possible crisis management countermeasures that deal emerging infectious disease have been strengthened in recent years. Risk communication (RC) has attracted attention as an effective means in crisis management countermeasures against infectious diseases. This time, literature searches were made to clarify the important matters in the conduct of RC at onset of an emerging infectious disease. After searching information from PubMed, Japana Centra Revuo Medicina, and MHLW Grants : Database of the Health and Labour Ssiences Reseach, 27 and 47 research papers written in English and Japanese, respectively, were examined. As a result, suggestions were made that a system, funds, manpower, and training were essential as prerequisites for the conduct of RC and that, specifically, it was necessary to exchange information concerning the epidemic situation of the infection and preventive measures against the infections. Furthermore, it was also suggested as a matter of consideration that relevant responses to the anxiety of patient, personnel, and persons concerned, and to the ethical issues were important. In order to promote RC at onset of an emerging infectious disease, it is imperative to consolidate the systems of RC conduct as well as to provide training to the personnel in charge of RC, and it is considered important to conduct further empirical researches into RC.

I. 緒 言

近年, リスクコミュニケーション (risk communi-

cation : RC) が, 感染症危機管理において有効策として注目されている。2002年に発生した重症急性呼吸器症候群 (SARS) や高病原性鳥インフルエンザ A/H5N1, 2009年のインフルエンザ A/H1N1 パンデミ

Risk Communication at the Time of Emerging Infectious Disease Outbreak

Emi Kuroda^{1,2}, Midori Nishioka² : 1 National Center for Global Health and Medicine (〒 162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1), 2 National College of Nursing, Japan

ックを契機に、世界各国で未知の感染症を想定した危機管理策が強化されてきた¹⁻⁴⁾。RCの概念は、1970年代に表面化した環境汚染や食の安全確保に関する問題および自然災害などのリスク問題から始まった。1980年代までの米国において、RCの概念はデータ開示を目標とした第1段階、情報提供を目標とした第2段階、相互に共通の情報基盤を持ち意見交換を行なうことを目標とした第3段階の順に発展してきた⁵⁾。米国研究評議会(National Research Council; NCR)では、RCを「リスク情報を個人、機関、社会の間で共有し、その情報を適時適切に管理することで危機を未然に防ぎ、被害を最小限に限定するための双方向的な情報や意見の交換」と定義している⁶⁾。日本でも1980年代より健康危機管理における行政の文書にRCの推進が示されるようになり、厚生労働省が発表した「新型インフルエンザH1N1対策総括会議報告書」においてもRCの重要性が示唆され、有効策として推奨されている⁷⁾。しかし、未知の感染症発生時のRCの実施に際して、重要事項が何であるかについてはほとんど明らかになっていない。また、系統的な文献レビューも行なわれていない。

そこで、本研究では、未知の感染症発生時におけるRCの実施に際しての重要事項を明らかにすることを目的に文献検討を行なった。

II. 目的

未知の感染症発生時におけるRCの実施に際しての重要事項を明らかにする。

III. 用語の定義

未知の感染症：感染症法第6条の新感染症と同義とした。すなわち、「人から人に伝染すると認められる疾病であって、既に知られている感染性の疾病とその病状又は治療の結果が明らかに異なるもので、当該疾病にかかった場合の病状の程度が重篤であり、かつ、当該疾病のまん延により国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがあると認められるもの⁸⁾」である。

リスクコミュニケーション：組織や個人の間における未知の感染症に関する情報の交換

IV. 方法

PubMed, 医学中央雑誌, および厚生労働科学研究成果データベースを用い、それぞれ全年の文献を検索した。

検索キーワードを表1に示す。文献の採用基準は、RC実施に際しての重要事項に関する記述があるものとし、除外基準は、RCに関する具体的な記述がないものとした。

検索され基準に合致したPubMedよりの論文27件¹⁻⁴⁹⁻³¹⁾と、医学中央雑誌より38件^{32-50,53-56,60-70,73,75-77)}および厚生労働科学研究成果データベースよりの9件^{51,52,57-59,71,72,74,78)}の、和文計47件の論文について、RCを実施する上で重要とされる事項を検討した。

V. 結果および考察

文献検討の結果、RC実施に際しての重要事項は「RC実施の前提条件」「RC実施の具体的内容」「RC実施と同時に配慮すべき事項」に分類できた。この分類に沿って27件の英文論文の一覧を表2に、47件の和文論文の一覧を表3に示す。文献の年代は2000～2010年で2009年以降に急増していた。感染症の種類は新型インフルエンザ(A/H1N1を含む)が32件と最も多く、SARSが13件、バイオテロが7件であった。以下、文献検討の結果と考察を述べる。

1. RC実施の前提条件

RC実施の前提条件として、システムを挙げた文献は41件、資金は7件、人員は11件、訓練は42件であった。システムでは迅速に情報交換するための体制づくり^{55,58,59)}や、病院内外における連絡体制の整備が重要であることが指摘されていた^{63,70)}。また、資金では新型インフルエンザ対策などの情報提供や教育啓発活動を行なうために必要とされることが示唆されていた^{67,74)}。人員では感染症専門家の配置^{34,60)}や、緊急支障時の人員の確保³⁵⁾、情報交換を円滑に行なうための人脈づくりが重要であるとされていた⁷³⁾。訓練では情報共有のシミュレーションや研修が不可欠であることが指摘されていた³⁷⁻⁵⁹⁾。

したがって、未知の感染症発生時にRCを実施できるようにするために、事前のシステムづくりや訓練、人員や資金確保が急務であると考えられた。

表 1 未知の感染症発生時のリスクコミュニケーションに関する文献検討における検索キーワード

PubMed	医学中央雑誌	厚生労働科学研究 成果データベース
risk communication	リスクコミュニケーション	リスクコミュニケーション
"risk communication"	"リスクコミュニケーション"	"リスクコミュニケーション"
"crisis communication"	"クライシスコミュニケーション"	"クライシスコミュニケーション"
"emergency communication"	"クライシスマネジメント"	"クライシスマネジメント"
"public health communication"	"健康危機管理"	"健康危機管理"
	"情報共有"	"情報共有"
Communication	コミュニケーション	
"Hospital Communication Systems"	"病院コミュニケーションシステム"	
"Persuasive Communication"	"説得的コミュニケーション"	
"Nonverbal Communication"	"非言語的コミュニケーション"	
"Communication methods"	"学際的コミュニケーション"	
"Confidentiality"	"言語行動"	
Emerging infectious disease	未知の感染症	
"Communicable Disease, Emerging"	"新興感染症, 新感染症"	
"Infectious Disease, Emerging"	"国際的感染症, 輸入感染症"	
"Diseases, Emerging Infectious"		
Biological Terrorism	バイオテロ	
"Biological Terrorism"	"バイオテロ, バイオテロリズム"	
"bioterrorism"	"生物テロ"	
SARS	SARS	
"SARS-Associated Coronavirus"	"SARS"	
"Urban SARS-Associated Coronavirus"	"重症急性呼吸器症候群"	
"SARS-Related Coronavirus"		
"Severe Acute Respiratory Syndrome Virus"		
"SARS Coronavirus"		
"SARS-CoV"		
influenza	インフルエンザ	
"influenza h1n1"	"インフルエンザウイルス A 型 H1N1 亜型"	
"H1N1 Virus"	"新型インフルエンザ H1N1"	
"Swine-Origin Influenza A H1N1 Virus"	"インフルエンザウイルス A 型 H5N1 亜型"	
"influenza h5n1"	"鳥インフルエンザ H5N1"	
"H5N1 Virus"		
"avian Influenza A H5N1 Virus"		

新型インフルエンザ A/H1N1 は, 2011 年 4 月よりインフルエンザ (H1N1)2009 に名称変更された。

PubMed の "" は MeSH 用語。

医学中央雑誌の "" はシソーラス用語。

表2 未知の感染症発生時のリスクコミュニケーション実施に際しての重要事項 (英文論文 27 件)

著者	発表年	感染症	リスクコミュニケーション実施に際しての重要事項							
			RC実施の前提条件			RC実施の具体的内容		RC実施と同時に配慮すべき事項		
			システム	資金	人員	訓練	発生状況	対策	不安対応	倫理的配慮
Covello VT, <i>et al.</i> ¹⁾	2001	ウエストナイル熱 バイオテロ	○			○			○	
Maunder R ⁹⁾	2004	SARS			○	○			○	
Straus SE, <i>et al.</i> ¹⁰⁾	2004	SARS				○			○	○
Keselman A, <i>et al.</i> ¹¹⁾	2005	バイオテロ							○	
Lazarus R, <i>et al.</i> ¹²⁾	2006	バイオテロ					○			
Barnitz L, <i>et al.</i> ¹³⁾	2006	新型インフルエンザ					○			
Heideman M, <i>et al.</i> ¹⁴⁾	2007	-				○			○	
Goutard F, <i>et al.</i> ¹⁵⁾	2007	鳥インフルエンザ					○			
Elledge BL, <i>et al.</i> ²⁾	2008	鳥インフルエンザ							○	
Lam PY ¹⁶⁾	2008	鳥インフルエンザ	○					○		○
Siu W ¹⁷⁾	2008	鳥インフルエンザ							○	
Wray RJ, <i>et al.</i> ¹⁸⁾	2008	新興感染症	○							
Friedman D, <i>et al.</i> ¹⁹⁾	2008	-	○					○	○	
Polivka BJ, <i>et al.</i> ²⁰⁾	2008	-				○	○	○		
Ahmad A, <i>et al.</i> ²¹⁾	2009	SARS	○			○				
Voeten HA, <i>et al.</i> ²²⁾	2009	SARS 鳥インフルエンザ	○				○	○	○	
Vaillancourt JP ²³⁾	2009	鳥インフルエンザ	○			○				
Yen MY, <i>et al.</i> ²⁴⁾	2009	急性出血性結膜炎	○							
Chomel BB, <i>et al.</i> ²⁵⁾	2009	人獣共通感染症 バイオテロ		○						
Gresham L, <i>et al.</i> ²⁶⁾	2009	新型インフルエンザ A/H1N1					○			
Echevarría-Zuno S, <i>et al.</i> ²⁷⁾	2009	新型インフルエンザ A/H1N1					○			
Shigemura J, <i>et al.</i> ²⁸⁾	2009	新型インフルエンザ A/H1N1							○	
Yamamoto Y, <i>et al.</i> ³⁾	2009	-	○			○				
Peng EY, <i>et al.</i> ⁴⁾	2010	SARS				○			○	○
Choi WS, <i>et al.</i> ²⁹⁾	2010	新型インフルエンザ A/H1N1	○							
Sprung CL, <i>et al.</i> ³⁰⁾	2010	新型インフルエンザ	○	○		○				
Joynt GM, <i>et al.</i> ³¹⁾	2010	新型インフルエンザ	○	○	○	○				

新型インフルエンザのみの表記は、新型インフルエンザ全般を示す。鳥インフルエンザのみの表記は、鳥インフルエンザ全般を示す。新型インフルエンザ A/H1N1 は、2011 年 4 月よりインフルエンザ (H1N1) 2009 に名称変更されている。

2. RC 実施の具体的内容

RC 実施の具体的内容として、発生状況に関する情報獲得の必要性が記載されていた文献は 29 件、対策に関する情報提供の必要性が記載されていた文献は 25 件であった。また、情報獲得や提供の手段としてサーベイランスの強化やメディア活用の重要性を示唆した文献がそれぞれ 12 件あった。発生状況では、病

院内外の患者数やアウトブレイク情報を獲得するために、サーベイランスの活用が有効であることが示唆されていた^{54, 60, 75)}。また、対策に関する情報は全ての人に滞りなく提供することが不可欠であり、マスメディアの活用も推奨されていた^{38, 48, 74)}。

表3 未知の感染症発生時のリスクコミュニケーション実施に際しての重点事項 (和文論文 47件)

著者	発表年	感染症	リスクコミュニケーション実施に際しての重点事項								
			RC実施の前提条件			RC実施の 具体的内容		RC実施と同時に 配慮すべき事項			
			システム	資金	人員	訓練	発生状況	対策	不安対応	倫理的配慮	
貞本 ³²⁾	2000	バイオテロ	○			○					
岩崎 ³³⁾	2003	SARS	○				○	○	○	○	
下内 ³⁴⁾	2003	SARS	○			○	○	○	○	○	
上田 ³⁵⁾	2003	SARS	○		○	○		○			
濱田 ³⁶⁾	2004	SARS		○		○					
志方 ³⁷⁾	2004	バイオテロ	○			○	○	○			
吉川 ³⁸⁾	2004	鳥インフルエンザ BSE,SARS					○	○	○		
谷口 ³⁹⁾	2004	新型インフルエンザ	○			○					
宮川 ⁴⁰⁾	2005	SARS	○		○	○	○	○			○
今村, 他 ⁴¹⁾	2006	SARS	○				○	○	○	○	
岡部 ⁴²⁾	2006	-	○	○	○	○	○	○			○
川名, 他 ⁴³⁾	2006	新型インフルエンザ 鳥インフルエンザ A/H5N1	○			○	○	○			
丸井 ⁴⁴⁾	2007	-				○					
砂川, 他 ⁴⁵⁾	2008	鳥インフルエンザ SARS				○					
箱崎, 他 ⁴⁶⁾	2008	鳥インフルエンザ A/H5N1				○			○		
出口, 他 ⁴⁷⁾	2008	バイオテロ, 天然痘	○			○					
阿部, 他 ⁴⁸⁾	2008	新型インフルエンザ	○			○		○	○		
山口, 他 ⁴⁹⁾	2008	新型インフルエンザ	○		○	○	○	○			
丸井 ⁵⁰⁾	2008	新型インフルエンザ							○		
仲井, 他 ⁵¹⁾	2008	-	○		○	○					
野添, 他 ⁵²⁾	2008	-					○				
神谷 ⁵³⁾	2009	新型インフルエンザ	○			○	○	○			
川名 ⁵⁴⁾	2009	新型インフルエンザ	○			○	○	○			
玉記 ⁵⁵⁾	2009	新型インフルエンザ	○						○		
山内, 他 ⁵⁶⁾	2009	新型インフルエンザ					○				
箱崎, 他 ⁵⁷⁾	2009	新型インフルエンザ					○		○		
田中, 他 ⁵⁸⁾	2009	新型インフルエンザ	○			○		○			
佐藤, 他 ⁵⁹⁾	2009	新型インフルエンザ				○					○
西藤, 他 ⁶⁰⁾	2009	新型インフルエンザ A/H1N1	○				○				
細田, 他 ⁶¹⁾	2009	新型インフルエンザ A/H1N1	○			○		○			
平田 ⁶²⁾	2009	新型インフルエンザ A/H1N1	○						○		
四宮, 他 ⁶³⁾	2009	新型インフルエンザ A/H1N1	○			○	○	○			
黒須 ⁶⁴⁾	2009	新型インフルエンザ A/H1N1	○			○	○	○			
重村, 他 ⁶⁵⁾	2009	新型インフルエンザ A/H1N1							○		
箱崎 ⁶⁶⁾	2009	新型インフルエンザ A/H1N1							○		
寺田 ⁶⁷⁾	2009	新型インフルエンザ A/H1N1		○		○					
今村, 他 ⁶⁸⁾	2009	鳥インフルエンザ, BSE					○	○	○		○
吉川, 他 ⁶⁹⁾	2009	-							○		
加来 ⁷⁰⁾	2009	-	○			○	○	○			
佐藤, 他 ⁷¹⁾	2009	-	○		○	○					
光石, 他 ⁷²⁾	2009	-									○
岩田, 他 ⁷³⁾	2010	新型インフルエンザ		○					○		
丸井, 他 ⁷⁴⁾	2010	新型インフルエンザ		○		○	○	○			
遠藤 ⁷⁵⁾	2010	新型インフルエンザ A/H1N1	○			○	○	○			
四宮, 他 ⁷⁶⁾	2010	新型インフルエンザ A/H1N1	○			○					
尾身, 他 ⁷⁷⁾	2010	新型インフルエンザ A/H1N1	○		○	○					○
工藤, 他 ⁷⁸⁾	2010	-	○		○	○					

新型インフルエンザのみの表記は新型インフルエンザ全般を示す。鳥インフルエンザのみの表記は鳥インフルエンザ全般を示す。
 新型インフルエンザ A/H1N1 は 2011 年 4 月よりインフルエンザ (H1N1) 2009 に名称変更された。

3. RC 実施と同時に配慮すべき事項

RC 実施と同時に配慮すべき事項として、不安対応を挙げた文献は 27 件、倫理的配慮は 12 件であった。不安対応では 26 件中 9 件が新型インフルエンザ、8 件が SARS、2 件がバイオテロに関するものであった。また倫理的配慮では 12 件中 6 件が SARS に関するものであり、隔離に伴う人権問題や個人情報保護に関わるものであった^{4,10,33,34,40,41)}。今後、新型インフルエンザに進展する可能性のある高病原性鳥インフルエンザ A/H5N1 は、致死率が 44% と報告されている⁷⁹⁾。SARS も発生当初は致死率が 50% と報告され⁸⁰⁾、医療従事者を中心に集団発生したことが問題となった⁸¹⁾。幸いにも SARS の国内発生はなかったが、致死率の高い未知の感染症は患者だけでなく医療従事者にとっても大きな脅威であったことがうかがえる。

したがって、RC を実施するには、不安対応や倫理的配慮が重要であると考えられた。

以上のように未知の感染症が発生する前に、RC 実施のためのシステム、資金、人員、訓練の整備を強化することが必要と考えられる。また、RC 実施に際しての不安対応や倫理的配慮ができるよう RC 担当者への教育が急務であると考えられる。

今後は、未知の感染症発生時における RC の実施を推進するために、RC の実証的研究が必要と考えられる。

VI. 結論

1. RC を実施するための前提条件として、システム、資金、人員、訓練が不可欠であることが示唆された。

2. RC 実施の具体的内容として、発生状況とその対策に関する情報の交換が必要であり、サーベイランスとマスメディアを積極的に活用することが効果的であることが示唆された。

3. RC 実施と同時に配慮すべき事項として、不安対応や倫理的配慮が重要であることが示唆された。

4. 未知の感染症発生時の RC を推進するために、RC の実施に関する体制整備とともに RC 担当者への教育が急務であり、今後、更なる RC の実証的研究が必要と考えられた。

本研究は、平成 23 年度厚生労働科学研究補助金による新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究

(主任研究者切替照雄)」の分担研究「病院施設の規模別の感染対策の実態調査(研究分担者西岡みどり)」の一部として実施した。

文献

- 1) Covello V.T. *et al.*: Risk communication, the West Nile virus epidemic, and bioterrorism; Responding to the communication challenges posed by the intentional or unintentional release of a pathogen in an urban setting. *J Urban Health*, 78(2), 382-91, 2001.
- 2) Elledge, B.L. *et al.*: Implications of public understanding of avian influenza for fostering effective risk communication, *Health Promot Pract*, 9(4), 54-59, 2008.
- 3) Yamamoto Y. *et al.*: Current problems arising from not having biosafety level 4 laboratories in Japan, *Nippon Eiseigaku Zasshi*, 64(4), 806-10, 2009.
- 4) Peng E.Y. *et al.*: Population-based post-crisis psychological distress; An example from the SARS outbreak in Taiwan. *J Formos Med Assoc*, 109(7), 524-32, 2010.
- 5) 関澤 純: リスクコミュニケーションとは何か, 公衆衛生, 68(7), 508-512, 2004.
- 6) National Research Council (NCR): *Improving Risk Communication*, National Academy Press, 1989.
- 7) 厚生労働省: 新型インフルエンザ (A/H1N1) 対策総括会議報告書, 2010.
- 8) 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 (最終改正: 平成二三年八月三十日法律第百五号), 2011.
- 9) Maunder, R.: The experience of the 2003 SARS outbreak as a traumatic stress among frontline healthcare workers in Toronto; Lessons learned, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 359(1447), 1117-1125, 2004.
- 10) Straus, S.E. *et al.*: Severe acute respiratory syndrome and its impact on professionalism; Qualitative study of physicians, behaviour during an emerging healthcare crisis. *BMJ*, 329(7457), 83, 2004.
- 11) Keselman, A. *et al.*: Toward a framework for understanding lay public's comprehension of disaster and bioterrorism information, *J Biomed Inform*, 38(4), 331-44, 2005.
- 12) Lazarus, R. *et al.*: Distributed data processing for public health surveillance, *BMC Public Health*, 6, 235, 2006.
- 13) Barnitz, L. *et al.*: The health care response to pandemic influenza, *Ann Intern Med*, 145(2), 135-7, 2006.
- 14) Heideman, M. *et al.*: Preparedness for allied health professionals; Risk communication training in a rural state, *J Allied Health*, 36(2), 72-6, 2007.
- 15) Goutard, F. *et al.*: Conceptual framework for avian influenza risk assessment in Africa; The case of Ethiopia, *Avian Diseases*, 51(s1), 504-506, 2007.
- 16) Lam, P.Y. *et al.*: Avian influenza and pandemic