

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）  
分担研究報告書

*Clostridium difficile* 感染症(CDI) の病院サーベイランスに関する研究

研究分担者 荒川 創一（神戸大学大学院医学研究科腎泌尿器科学分野特命教授）  
研究協力者 吉田 弘之（神戸大学医学部附属病院感染制御部副部長）

## 研究要旨

*Clostridium difficile* 感染症(CDI)による腸炎は抗菌薬関連下痢症の 30%前後を占めるとされている。本研究は本症のわが国におけるその発症頻度を明らかにし、その病態や重症度などについても解析を加えることにより、その治療学および感染制御学に寄与するものである。A. 研究目的

本研究では、我が国でのクロストリジウム・ディフィシル感染症 (*Clostridium difficile* infection、以下 CDI) の 2 歳以上入院患者における incidence を推定すること、CDI のハイリスク群を同定することを目的とする。また、*C. difficile* の臨床分離株を得て、薬剤感受性や分子疫学的解析等を行う。

## B. 研究方法

### （対象）

本研究に参加する国公立大学附属病院で以下の基準を満たす入院患者を組み入れる。

- ・ 2 歳以上の入院患者
- ・ 24 時間以上病院に滞在した者（外来のみの患者は除く）

### （症例定義）

以下の条件を満たす患者を CDI と定義する。

1 . 症状：直近 24 時間以内に 3 回以上の軟便、または 24 時間以上の下痢症状の持続

2 . 検査：

- ・ 酵素免疫測定法【イムノクロマト迅速キットを含む】で CD 毒素陽性（毒素陰性で抗原のみ陽性の場合、培養を行い生えてきた菌で CD 毒素陽性を確認）

- ・ 最初から培養し陽性で CD 毒素も陽性

- ・ PCR で CD 毒素遺伝子陽性

のいずれかを満たす。

\*ただし、上記に限らず、CDI と考えられる検体はなるべく培養に供し、*C. difficile* の分離を行うこととする。培養で

得られた菌株はクックドミート培地で保存し、一定期間を置いて、神戸大学医学部附属病院感染制御部 吉田弘之あて郵送する。

神戸大学では、分離株の毒素の証明および解析を行う。

### （実施場所）

本研究に参加する国公立大学附属病院

### （サーベイランスの方法）

本研究においては、糞便という排泄物が検体であり、サンプル収集に患者苦痛は伴わない。また当該患者の便中のクロストリジウム・ディフィシルの存否は第三者にはわからないような試験デザインとする。

### （サーベイランスの実際）

以下のいずれかとする。

全病院サーベイランス：検査部で CD が陽性となった数（分子）をカウントし、全病院入院患者数を分母として、感染率を算定する。

限定病棟ターゲットサーベイランス：調査対象の病棟を選択し、当該病棟における全入院患者をサーベイランスの対象として組み込む。組み込まれた患者は、医療スタ

ップにより CDI の臨床症状の有無を毎日確認されることによりアクティブサーベイランスに編入される。直近 24 時間以内に 3 回以上の軟便または 24 時間以上下痢症状の持続する臨床症状が観察された場合には、CDI であるか否かの検査のため、便検体は臨床検査室に送られる。各下痢症状の発現ごとにただ 1 つの便検体のみ検査されることとする。検査結果所見が最終診断となる。アクティブサーベイランスは退院をもって終了となる。対象病棟は、腫瘍・血液内科、呼吸器内科、小児科、消化器外科、心臓血管外科、以上の 5 種のいずれかとし、いくつ選んでもよい。

#### 倫理面への配慮

本研究は通常の診療の中で行われる糞便を検体とした調査研究であり、全く侵襲性を伴わないこと、および疫学研究のうちの観察研究であり介入研究ではないこと、文部科学省・厚生労働省による「疫学研究に関する倫理指針」の記載のうち、インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則の中の当該方法によることが、研究対象者の不利益とならないこと。当該方法によらなければ、實際上、当該疫学研究を実施できず、又は当該疫学研究の価値を著しく損ねること。に相当する（同意を得る作業が患者に根拠のない不当な不安感を与え同意取得が得られない例が増えると、正確なサーベイランスとはならず、本邦でいまだ CD の罹患実態が不明確な現在、そのようなバイアスがかかる懸念のあるデザインは極めて好ましくないと判断される）ことから、本研究の内容を当該病院内に掲示し、かつホームページに掲載することをもって、同意を得たものとするのが最も妥当と考えられる。ただし、糞便または培養で得られた菌の CD トキシン陽性、トキシン遺伝子が PCR で陽性の場合、得られた菌と臨床情報は登録番号を割り当てることで連結可能匿名化する。

#### C. 研究結果

倫理委員会での承認を待って、2013 年 12 月 1 日から、全国国公立大学附属病院中 27 病院が参画して、試験を開始。2014 年 2 月現在、上記のいわゆる検査室ベースのサーベイランスが順調に進行し、2 月末までに全国から 200 株前後の CD 臨床分離株が収集される見込みである。

#### D. 考察

本研究の準備段階において、2 回の班会議での論議を経て、わが国で最も先進的で均質な医療に取り込んでいる、大学病院という枠における CDI の実態、罹患率が明らかにされることにより、その発症機転の解析、院内感染対策の確立などに大きく寄与することが期待される。CDI は抗菌薬関連下痢症の中でもっとも頻度が高く、海外では binary toxin (二元毒素) を産生する強毒株の蔓延が問題視されている。患者予後にも場合により大きな影響も持つ本症の実態解明と対策の検討は、喫緊の課題である。

#### E. 結論

抗菌薬投与に関連して、あるいは宿主患者の免疫能の低下等により、高頻度に見られる CDI のわが国における本態が初めて系統的に明らかにされ、その予防対策と治療学に寄与する研究と捉えられる。倫理委員会承認等の手続きを経て、2013 年 12 月に研究に着手しており、次年度で、具体的成果が得られる見込みである。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
特になし

2. 学会発表  
特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし