

Clostridium difficile 感染症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 (*Clostridium difficile* infection、以下 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、CDI 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

これまで、CDI に関するわが国での疫学的研究はほとんどなく、その罹患率、診断・治療の実態、重症病態の解析、転帰などの詳細は推定の域を出ておらず、治療に当たる際には海外の文献に頼るほかはなかった。

国内で、国公立大学附属病院という質の揃った多施設でデータを集積し、客観的な状況を把握することは、今後の本症臨床における医学的意義において大きいものがあるといえる。

本研究では、わが国での CDI の 2 歳以上入院患者における Incidence (発生率) 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ことにより以下のことが明確にできると思われる。

- 1) *C. difficile* の保菌率が明確になり、その院内感染防止等に資することができる。
- 2) CDI を的確に診断することにより、当該患者を適切な治療に結びつけることができ、その腸炎の早期治癒が期待できる。
- 3) *C. difficile* サーベイランスにより、わが国における CDI の発症率を知ることができ、本症への今後の対応や院内感染対策に寄与できる。

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。

(1) 全病院サーベイランス：検査部で *C. difficile* 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。

(2) 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、医療スタッフにより 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 CDI 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 29 病院が参画した。

サーベイランスの進捗状況

(1) 全病院サーベイランス

検査部で *C. difficile* 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。

期間；2013 年 12 月 1 日～3 月 31 日

研究参加大学病院(29 大学)

北海道大学；弘前大学；東北大学；秋田大学；筑波大学；群馬大学；千葉大学；東京大学；東京医科歯科大学；東京大学医科学研究所；横浜市立大学附属市民総合医療センター；富山大学；福井大学；浜松医科大学；名古屋大学；岐阜大学；三重大学；名古屋市立大学；京都大学；京都府立医科大学；奈良県立医科大学；大阪市立大学；徳島大学；香川大学；高知大学；九州大学；宮崎大学；鹿児島大学；神戸大学(主管)

研究参加大学病院(29 大学)で、調査期間中の全入院患者数は 124,484 人。対象症例数(陽性数)262 件、分離菌株数 205 株を収集し、疫学的調査を実施中である。

現時点で明らかとなっている感染率は、表 1 に示すように、全入院患者の 0.21%であった。その感染患者の臨床的背景等は解析中であり、次年度に報告予定である。

(2) 限定病棟ターゲットサーベイランス

期間；2014 年 6 月 1 日～2014 年 11 月 30 日
参加大学数 9 大学で、21 症例を収集し、現在臨床的背景を含め疫学的解析を行っている。

(3) その他(図 1)

イムノクロマト迅速キットで CD 毒素陰性で抗原(GDH)のみ陽性の検体を培養し、生えてきた菌で CD 毒素陽性を確認した。その結果、対象となった 40 検体中、培養で生菌を得た(コ

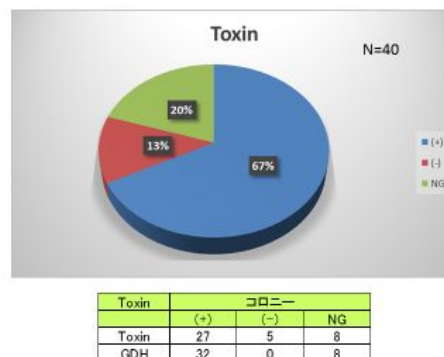
口ニ +) のは 32 株であり 8 検体では生菌が得られなかった。得られた 32 株の毒素産生を表 1：全病院サーベイランス

施設番号	送付調査票	送付菌株	CD陽性患者数	全入院患者数	感染率
01	12	12	12	6,039	0.20%
02	2	2	2	3,640	0.05%
03	7		7	6,789	0.10%
04	4	2	4	3,312	0.12%
05			17	5,112	0.33%
06	4	3	4	5,237	0.08%
07	3	5	3	5,646	0.05%
08	21	18	21	5,673	0.37%
09	2	2			
10	7	7	7	3,766	0.19%
11	11	3	11	5,844	0.19%
12	13	12	13	5,537	0.23%
13		17	18	10,651	0.17%
14	16	9	16	4,053	0.39%
15	6	4	6	5,736	0.10%
16					
17	5	4	13	3,790	0.34%
18	5	5	5	3,828	0.13%
19	16	15	16	6,864	0.23%
20					
21	5	4	5	3,872	0.13%
22	2	2	2	808	0.25%
23			1	2,552	0.04%
24	10	10	10	5,097	0.20%
25	4	4	4	3,817	0.10%
26	16	16	16	6,140	0.26%
27	12	13	13	5,614	0.23%
28	36	36	36	5,067	0.71%
29					
合計	219	205	262	124,484	0.21%

検索したところ、27 株では毒素陽性で、5 株で毒素陰性であった。なお、これら 32 株を再度イムノクロマト迅速キットにかけたところ、全株で GDH 陽性であった。それらの結果をまとめたのが図 1 であり、イムノクロマト法で GDH 陽性・毒素陰性の 40 検体中、培養で毒素が陽性となったのは 67% という成績である。

図 1：

GDH (positive) toxin (negative) の下痢便から分離された CD 培養株の toxin 陽性率
— 神戸大学医学部附属病院 —



D. 考察

本研究の班会議での論議を経て、わが国で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を及ぼす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。

G. 研究発表

1. 論文発表
特記すべきことなし。
2. 学会発表
特記すべきことなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。

