

さらに、連携 1-2 と関係のないグループを許すことになるため、そのようなグループがグループ外のどのデータを比較データとして良いのかが問題となった。

例えば、国立大学病院機構に属する病院が連携する場合、個々の病院のデータとグループ内の平均を比較するだけでは不十分であり、全国のデータなどと比較することが必要になる。一方、有る施設のデータを他の施設との集計に加えて良いか(公開して良いか)どうかの判断は、システムを利用(参加)する施設に頼らなくてはならない。

グループが自由にできてしまうと、特定のグループごとにデータの公開についての判断を問うことになり、非常に煩雑になる。

そこで、参加する時に、一定の前提条件を付けて、それに、同意することを条件に参加して貰うことを考えた。

当面、全国データ(全施設データ)、全県データ(同県内全施設データ)に加え、平均値などを公開することを条件とするが、医療機関が特定できる可能性を考えて同一県内が一定数未満(例えば3医療機関未満)の場合は、全県データを公開しないことを考えた。

- JANIS 検査部門データ、抗菌薬使用動向調査システムデータの利用

JANIS の集計データに還元情報の 1 つである CSV ファイルを利用する方法については、2DCM-web システムですでに実績がある。2DCM-web システム(Web application と

して、利用時に利用者のパソコンに自動的にインストールされ、終了時に自動的にアンインストールされるシステムで、一般的な Windows のアプリケーションと同じ仕組みで動く)では、2DCM-web システムから直接、JANIS のサーバに接続し、還元情報としてすでに生成されている CSV ファイルをシステムから取り込む仕組みを採用している。

RICSS (仮称) でも最終的にこの方法を採用することが好ましいと考えるが、開発段階で統計調査法に基づく国家統計システムである JANIS に接続することは JANIS システム側のリスクとなるため、採用しない方がよい。

抗菌薬使用動向調査サーバとの接続についても、直接接続が利用者の利便に繋がると考えるが、インターフェイスの実績がない。

そこで、比較的容易に実現でき、利用者の負担も軽減できる方法として、何れのシステムとも、暫定的に CSV ファイルと人手による作業を介した、やりとりを行う事にした (図 3)。

施設が、JANIS 検査部門システムでは、還元情報の 1 つとして設定されている、耐性菌 (月別) をダウンロードして、RICSS (仮称) に読み込ませる動作を想定している。

抗菌薬使用動向調査サーバについても、同様のファイルを開発し、ダウンロード可能にし、これを読み込むことを想定している。

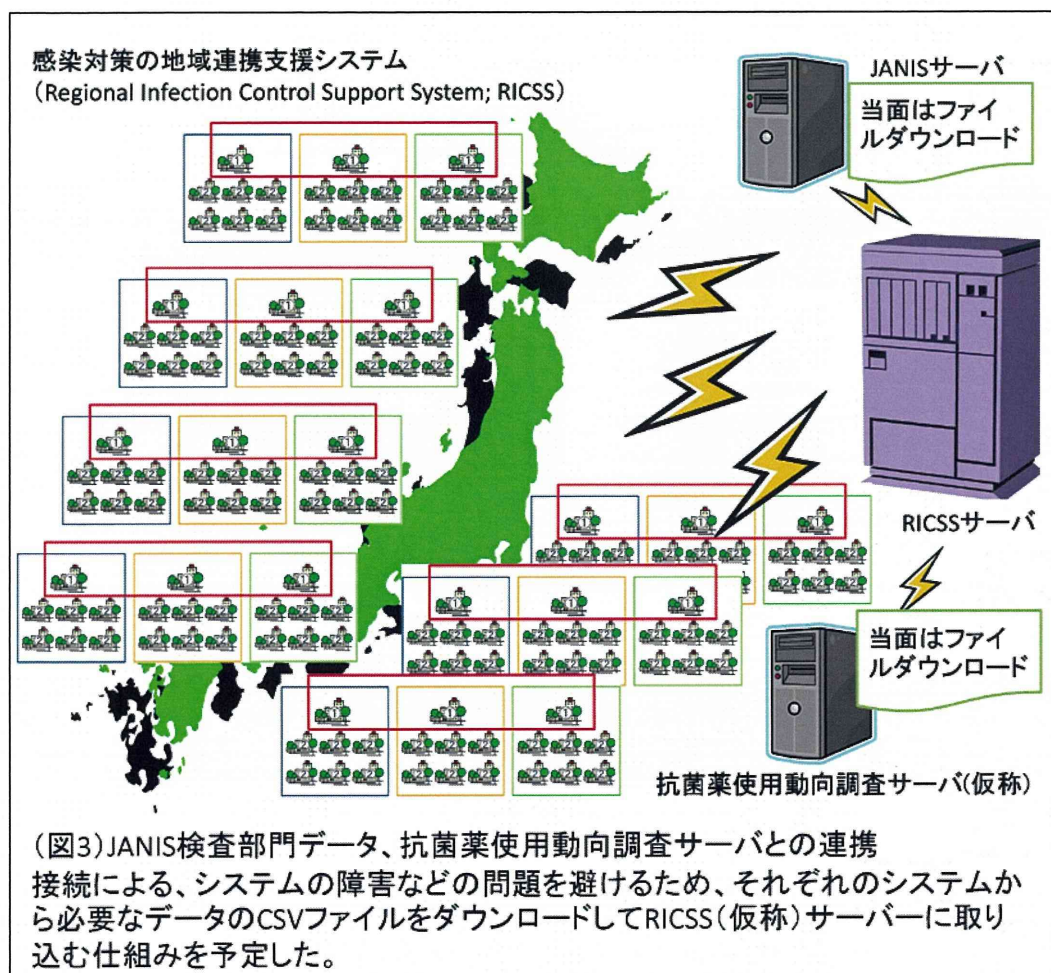
- 開発時および将来発生する、入力・集計項目などの変更に対応するためのインターフェイスの設計法検討

開発時には、様々な更新、改良が発生する。入力項目や埋め込み図の多い RICSS (仮称) のようなシステムにおいて、これを、一般的なグラフィカルユーザーインターフェイス (GUI) に頼った画面要素 (オブジェクト) の配置だけでは、変更時に、系統的に改変ができなくなってしまう。

そこで、オブジェクトの位置、データベース (DB) との関連を DB 上のテーブルとして管理し、系統的な再配置やデータとの結びつきの変更を行うようにすることにした。

● 2DCM-web の普及活動

平成 27 年度は、第 27 回日本臨床微生物学会総会 (仙台) において、実習ワークショップを開催する。今回は、ビデオ、スライドショーによる説明も予定した。さらに、第 31 回日本環境感染学会総会 (京都) において JANIS のワークショップの



一部として予定した。(何れも報告書作成時は予定)

● システムの概要設計と見積もり(概算)積算

システム開発会社にシステムの概要設計とそれに基づく見積もりを依頼して算出した。今回は、抗菌薬使用動向調査サーバとの接続について、当該サーバの開発会社との調整を行っていないため、その部分の調整費等を算定していない。

システム構築費、ハードウェア、ミドルウェア経費の合計は、約1,900万円と算出され、抗菌薬使用動向調査サーバとの接続調整を入れて2,000万円程度と予測した(図4)。

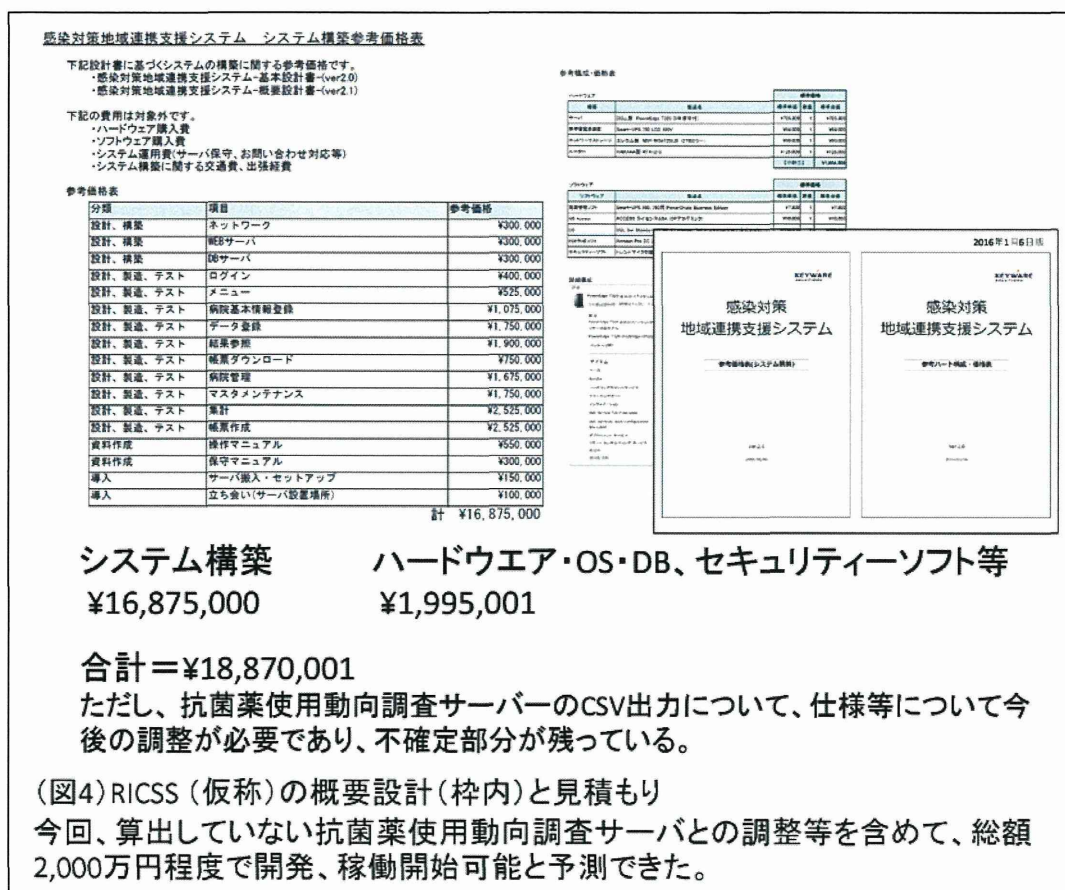
D. 考察

「感染対策の地域連携支援システム(RICSS: Regional Infection Control Support System)」(仮称)の研究開発、設計、構築費の見積もり(概算積算)を行った。

最終的に、様々な連携グループを同時に支援し、県レベル、国レベルでの感染対策の実施とそのアウトカムについての調査システムともなるシステムを設計でき、その稼働までに必要な経費は2,000万円程度と予測できた。

● グループ管理の方法に関する検討

連携グループの階層的データ構造を排除することで、連携1-2、1-1、県単位、国単位などの連携、調査だけでなく、国立病院機構、国立大学病院、公立・私立大学病



院、大学附属病院群、医師会、医療・法人等グループ病院群、研究会などのグループによる自由な連携や調査を可能にした。

グループを自由にすることによって、登録、管理、集計に新たな問題が発生したが、それぞれに解決策を見出す事ができた。

情報の管理を伴うため、施設の登録、管理には人手による一定のチェックが必要であるが、電算システム設計とともに、これらの管理についてもシステムの一部として検討をしたことにより、運用時のトラブルが減少できたと考えた。

参加希望施設は、基本グループの登録、その構成医療機関の登録を行うことでシステムに参加が可能になるが、当面、参加時に、国レベル、県レベルの集計にデータを提供し、その集計結果が個々の医療機関が特定されない方法で公開されることに同意することを参加の条件とすることを考えた（県レベルでは医療機関が3未満の場合は公開しないなどの施設の特定を避ける配慮を行う）。

それぞれのグループは、それぞれのグループの個々の医療機関のデータ、および、グループ全体の平均値などのデータと、県レベル、国レベルの平均値などのデータを参照できるようにする。

これらにより、柔軟で円滑な運用が実現できると考えた。

参加施設は、RICSS（仮称）に1回データを提出するだけで、任意の様々なグループでの活用が可能となる。

同じ仕組みは、行政的なデータ解析等に於いても利用でき、特定の機能、特徴を持った施設だけの集計なども、データの安全を確保した適当なインターフェイスを作れば可能になる。

今回の改良によって、RICSS（仮称）の利用価値が高くなったと考えた。

- JANIS 検査部門データ、抗菌薬使用動向調査システムデータの利用

RICSS（仮称）のデータ入力の負担を軽減し、同時に、既存データの活用、標準化されたデータの保全のために、JANIS 検

査部門データ、抗菌薬使用動向調査データを利用する仕組みを検討した。

開発時の障害により、それぞれのシステムに負担を掛ける可能性を軽減し、さらに、システム開発の負担も軽減するために、開発当初は、利用者がそれぞれのシステムから、必要な情報を含んだ CSV ファイルをダウンロードし、そのファイルを、RICSS（仮称）に読み込ませる方法を採用した。

将来的には、保健医療福祉情報システム工業会 JAHIS などの定める、標準的な情報交換手続き規則に則った通信での情報交換を行うのが好ましいと考えるが、その基礎として、CSV ファイルによる通信で要件を確実にすることは良いと考える。

CSV と人手を介したファイルの移動によって稼働させた後は、適当な時期に、JANIS 検査部門にすでに実装されている 2DCM-web システムのように、CSV ファイルの受け渡しを自動化するステップを置き、その後、標準的通信手続きでの通信を実現する事を提案する。

- 開発時および将来発生する、入力・集計項目などの変更に対応するためのインターフェイスの設計法検討

開発時に、仕様の更新、改良は必ず発生する。システム開発において、アルゴリズムとともに重要なのは、人と電算機のインターフェイスであり、多くの開発では、開発作業の大半がこのインターフェイスに費やされる。

今日、人と電算機のインターフェイスはボタンなどの GUI（Graphical User Interface）の要素と文字入力、表示部分などの要素（オブジェクト）からできており、これを、どの様に用い、どの様に画面に配置するかがシステムの使いやすさ、ひいてはシステムの価値に影響する。

RICSS（仮称）は、多くの入力要素、出力（表示）要素を持つシステムであり、これらの配置とデータとの結びつきを管理する方法

は、使いやすさ、改良のしやすさに大きな影響を与える。改良などの変更に必要な労力が必要になると、変更を避けるようになり、良いシステムの開発に結びつかない。

RICSS(仮称)の開発では、オブジェクトの配置、データとの結びつきに積極敵意データベースを利用して、変更を加えやすくすることを予定した。

● 2DCM-web の普及活動

2DCM-web は、すでに JANIS 検査部門の一部として稼働している。菌が、いつ、どこで、誰から分離されたかを、感受性パターンの自動分類による菌株の識別とともに提供するもので、菌の院内拡散を一目で理解できる 2 次元カラーマップを JANIS 検査部門提出データを利用して瞬時に作成するシステムである。

JANIS 検査部門参加施設は、いつでも、手続き無しで無償で利用できるが、2 次元マップ自体が、一般的でなく、感受性パターンの自動分類も、利用するのは容易であるが、その原理を理解しようとするのが難解であるため、「とっつきにくい」とされている。

2DCM-web 実習ワークショップでは、第 25 回日本臨床微生物学会総会の協力によって作成した、実習システムと群馬大学文部科学省特別プロジェクト「多剤耐性菌制御のための薬剤耐性菌研究者育成と細菌学的専門教育」の協力で整備した 7 台のノートパソコン、自習書、説明パネル群(24 枚)を用い、説明指導協力者数名とともに説明、実習を行う。

昨年度末の第 30 回日本環境感染学会総会・学術集会(平成 27 年 2 月 20 日～21 日、神戸)でのワークショップには、164 組 204 名の実習者が、一組あたり 21 分の実習を行った。

今年度の、第 27 回日本臨床微生物学会総会(仙台)では、3 日間連続で開催する予定で同程度の参加者を見込み、協力者の助言によって、スライドショーも行う予定である。

2DCM-web の普及により、菌の院内拡

散が可視化され、これによって、院内感染が未然に防がれること、また、リスク認知によりより確実な院内感染対策が行われることが期待できる。

2DCM-web は、出力した印刷物、あるいは、ID、パスワードの共有によるデータの相互閲覧を通じ、感染対策の地域連携を高精度化するツールになると考えた。

● システムの概要設計と見積もり(概算)積算

システムの稼働までに必要な経費は 2,000 万円程度と算出できた。加算 1-2 連携、1-1 連携のみを支援するシステムは、参加施設管理などの部分は簡略化できるが、同一の入力インターフェイス、DB を必要とするため、構築には 1,000 万円近い費用が必要である。

今回、最終的に設計したシステムは、1-2 連携、1-1 連携、県レベルの連携、国レベルでのサーベイランスに加えて、任意のグループでの連携、サーベイランスを可能にするものであるが、2 倍しない見積もり積算となった。

JANIS 参加施設数を RICSS(仮称)利用の可能性のある施設とした場合、構築に必要な費用は、現在でも 1 施設あたりに直せば 1 万数千円であり、平成 27 年度新規参加の施設も算定すればおそらく、1 万円程度になる。

さらに、平成 25 年 7 月 1 日現在、加算 1 は 1,052 施設、2 は 2,560 施設(合計 3,612 施設)が施設基準の届出をしており(中医協 総-8-1、平成 26 年 9 月 10 日)、これら全てが RICSS(仮称)を利用した場合、**構築に必要な費用は一施設あたり約 5,500 円**である。たとえ、その維持に、人件費などを含めて毎年同額が掛かったとしても、施設あたりの月ごとの負担額は 500 円未満である。

感染防止対策地域連携加算はすでに支払いの行われている制度であって、国民、患者の負担に見合う成果があることが望ましい。

1-2 連携、1-1 連携のあり方は、要件、チェックリストとして一定の基準が示されているが、実施状況、そのアウトカムについては、発足当時いくつかの報告が行われたのみである。

1-2 連携において、加算 1 の病院は、2 の病院あるいは 1-1 連携する他の病院から情報を集め、お互いに比較検討するための資料を作ることが望ましいと考えるが、チェックする項目が多岐にわたり、手作業で集計、還元するためには多くの労力を要する。

本研究において、加算 1 の病院の負担を軽減し、同時に、県レベル、自由なグループによる連携を支援し、さらに、県レベル、国レベルでの感染対策の実施状況とそのアウトカムについての調査（サーベイランス）システムとなるシステムを比較的低価格で構築できることを示した。

加算 1 病院の負担を軽減し、地域間の差を軽減し、国民、患者の負担に見合った、感染対策の実施が行われ、それによって、期待した効果が得られているかを知るためにも有用なシステムになると考えた。

適当な運営母体のもとで RICSS（仮称）が実現し、JANIS などと有機的に結びつくことで、高精度で標準化された院内感染対策が実現すると考えた。

E. 結論

「感染対策の地域連携支援システム（Regional Infection Control Support System; RICSS）（仮称）」の実現は、JANIS 事業と相俟って、経済的に効率よく、院内感染対策の高精度化、標準化を叶える。さらに、行政に対して、施策の根拠となる有用な情報をもたらす。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 鈴木 智之, 土屋 麻由美, 丹羽 隆, 渡邊 珠代, 太田 浩敏, 深尾 亜由美, 藤

本 修平, 村上 啓雄: 当院における MRSA 感染制御活動の経済的評価に関する検討, 環境感染誌 2015;30: 91-96.

2. 学会発表

1) 藤本 修平: JANIS 検査部門 2DCMweb 体験・相談 ワークショップ、第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会 2016.1.30(仙台)

2) 渡邊珠代、藤本修平、村上啓雄. 岐阜県における感染対策の地域連携に関するサーベイランス解析と感染対策の地域連携支援システム構想、第 88 回日本細菌学会総会ワークショップ、2015.3.26、岐阜.

3) 渡邊珠代、藤本修平、村上啓雄. 岐阜県における感染対策の地域連携に関するサーベイランス解析と感染対策の地域連携支援システム構想、第 88 回日本細菌学会総会、2015.3.27、岐阜.

G. 知的財産権の出願・登録状況

- 特願 2013-011915 「アンチバイオグラム分類方法および装置、2 次元キャリアマップ作成方法および装置、並びに感染対策指標の評価方法および装置」、平成 26 年 7 月 4 日登録

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・教授)

研究要旨

Clostridium difficile 感染症 (Infection) (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。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。

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。国内で、国公立大学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。

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)

A. 研究の目的

(1) 本研究では、我が国での 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。

(2) 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。

B. 研究方法

① *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、CDI 発症率を算定する。

② 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み、CDI の発症率を算出する。

【対象】

- 2 歳以上の入院患者で 24 時間以上病院内に滞在した者 (外来のみの患者は除く)
- ②の対象病棟は以下とした。
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

【症例定義】

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: PCR 【できれば Real-time PCR】で CD 毒素遺伝子陽性、または酵素免疫測定法 【イムノクロマト迅速キットを含む】で CD 毒素陽性のいずれかによる CD の確認。

(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)

倫理面への配慮

[個人情報保護の方法]

個人情報、検査結果などの記録、保管は第三者が直接患者さんを識別できないよう登録時に定めた登録番号を用いた。また得られた記録は、インター

ネットに接続していない外部記憶装置に記録し、得られた資料については神戸大学医学部附属病院感染制御部の鍵のかかる保管庫に保管した。

[研究参加による利益・不利益]

以下のように説明した。

利益・・・「本調査に参加いただいた患者さん個人には特に利益と考えられるようなことはありませんが、調査結果が的確な腸炎の治療につながる可能性があります。」

不利益・・・「カルテからのデータ収集のみであるため、特にありません。」

[研究終了後のデータの取り扱いについて]

以下のように説明した。

「今回の研究に使われるデータが医学の発展に伴って、他の病気の診断や治療に新たな重要な情報をもたらす可能性があります。このため、データ等を研究終了後も保存させていただき、新たな研究等に使用させていただきたいと思っています。その場合にも、上記のように全ての患者さんの情報を匿名化してデータを扱い、データが使い切られるまで厳重に保管いたします。ただし、本研究終了後にデータを廃棄することを望まれていらっしゃる場合には、下記 [問い合わせ窓口]までご連絡ください。この場合には、個人を特定できない状態で速やかに廃棄させていただきます。なお、保存させていただいたデータを用いて新たな研究を実施する際には、その研究について、医学倫理委員会で再度、審査を受けることとなっております。」

[研究成果の公表について]

以下のように説明した。

「研究成果が学術目的のために論文や学会で公表されることがありますが、その場合も、患者さんの個人情報の秘密は厳重に守られますので、第三者に患者さんの個人情報が明らかになることはありません。」

[研究参加の取り止めについて]

以下のように説明した。

「いつでも可能です。参加を辞退されたい場合には、下記 [問い合わせ窓口]までご連絡ください。参加辞退の希望を受けた場合、それ以降、患者さんのデータを本研究に用いることはありません。しかしながら、同意を取り消した時、すでに研究成果が論文などで公表されていた場合のように、結果を廃棄できない場合もあります。」

C. 研究結果

(1) 2013年12月から2014年3月31日の4か月間に全国の国公立大学附属病院のうち、26病院において、全病院サーベイランスすなわち、検査部で便検索によりCD (*Clostridium 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、感染発症率を算定した。

(表1)

・ (表 1)

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	感染発症率
1	12	12	12	6,039	0.20%
2	2	2	2	3,640	0.05%
3	7		7	6,789	0.10%
4	4	2	4	3,312	0.12%
5			17	5,112	0.33%
6	4	3	4	5,237	0.08%
7	3	5	3	5,646	0.05%
8	21	18	21	5,673	0.37%
9	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	17	18	10,651	0.17%
14	16	9	16	4,053	0.39%
15	6	4	6	5,736	0.10%
16	5	4	13	3,790	0.34%
17	5	5	5	3,828	0.13%
18	16	15	16	6,864	0.23%
19	5	4	5	3,872	0.13%
20	2	2	2	808	0.25%
21			1	2,552	0.04%
22	10	10	10	5,097	0.20%
23	4	4	4	3,817	0.10%
24	16	16	16	6,140	0.26%
25	12	13	13	5,614	0.23%
26	26	26	26	5,067	0.51%
合計	200	195	252	120,749	0.21%

臨床背景 (n=207)

- 偽膜性腸炎発症率 37件 (16.4%)
- 選択治療薬 VCM 75件 (36.2%)
MNZ 69件 (33.3%)
有効：無効=139：5
無効症例は全て

MNZ投与

- 転帰 死亡症例 18例
(VCM:MNZ=7:7)
ただし、CDIとの因果関係は不明
- ・ 並存疾患 糖尿病;23、
心不全;14、
腎不全;6、
COPD;4、
その他;87
内訳：悪性腫瘍;20、
血液疾患;14、
高血圧;10、
肺炎;7、
関節リウマチ;5
無記入;73

(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
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、①腫瘍・血液内科、②呼吸器内科、③小児科、④消化器外科、⑤心臓血管外科、以上の5種のいずれかとした。(表2)

(表 2)

プロトコール②(集計期間:平成26年6月1日～11月30日)																											
プロトコール②		①腫瘍				②呼吸器				③小児科				④消化器				⑤心臓血管				合計					
参加大学	対象	集計日	患者	菌株数	入院患者数	感染率	患者	菌株数	入院患者数	感染率	患者	菌株数	入院患者数	感染率	患者	菌株数	入院患者数	感染率	患者	菌株数	入院患者数	感染率	患者	菌株数	入院患者数	感染率	
HK	①	12/10	8	8	109	7.34%														8	8	109	7.34%				
KY	①③	12/11	2	1	214	0.93%					4	4	613	0.65%					0	0	170	0.00%	6	5	997	0.60%	
KG	①②		1	0	56	1.78%	1	1	97	1.03%										2	1	153	1.31%				
KT	①②	12/9					1	1	469	0.21%										1	1	469	0.21%				
TYIK	①	12/1	2	1	104	1.92%														2	1	104	1.92%				
OSIT	①	12/1	7	6	156	4.49%														7	6	156	4.49%				
YKIT	①②③	12/19	1	1	265	0.38%	0	0	443	0.00%	1	1	320	0.31%						2	2	1028	0.19%				
KB	④														2	2	596	0.34%		2	2	596	0.34%				
8大学		計	21	17	904	2.32%	2	2	1009	0.20%	5	5	933	0.54%	2	2	596	0.34%	0	0	170	0.00%	30	26	3612	0.83%	

施設別毒素遺伝子の検出結果 (表 3)

施設	株数	ToxA	ToxB	Binary
1	12	11	12	0
2	2	2	2	1
4	2	2	2	0
6	3	3	3	0
7	5	5	5	1
8	18	11	18	0
9	2	2	2	0
10	7	4	5	0
11	3	3	3	0
12	12	11	12	0
13	16	12	16	2
14	8	4	4	0
15	4	3	4	0
17	4	4	4	1
18	5	2	3	1
19	15	14	15	0
21	4	2	3	0
22	2	2	2	0
24	10	2	3	0
25	4	3	4	1
26	16	16	16	1
27	13	13	13	1
28	18	15	18	1
	185	146	169	10
		78.92%	91.35%	5.41%

D. 考察

- 各大学における CDI の感染率は 0.04%～0.51% (全体で 0.21%) であった。
- CDI からの偽膜性腸炎の発生率は 16.4% であった。
- 治療薬の選択は VCM(36.2%)、MNZ(33.3%) がほぼ同率であった。
- 強毒素 (Binary toxin) 遺伝子保有株は全国で散見されたが、発生頻度は 5.41% (10/185

株) と低く、地域特異性もなかった。(表 3)

- 限定病棟ターゲットサーベイランスでは、腫瘍血液内科の感染率が高く (2.32%)、全体では全病院サーベイランスよりも高い感染率 (0.83%) であった。

対象菌株における DiversiLab (rep-PCR) による疫学的遺伝子タイピング

Repetitive sequence-based PCR (rep-PCR) 法とは細菌・真菌などの同一種内における多様性を検索す

る方法のひとつである。すべての微生物には、共通してそのゲノム内の非翻訳領域に、特有のパターンを持って繰り返される数種類の繰り返し配列 (rep 配列) が存在する。この rep 配列が存在する数や位置は菌株に特有であり、遺伝的にも非常によく保存されていることが知られている。

【Rep-PCR による対象菌株の疫学解析】

- 国内での同一株と思われる集団は存在していなかった。(図 1)
- 地域に限局した株あるいは単一大学での同

一株による大きな out break は認められなかった。

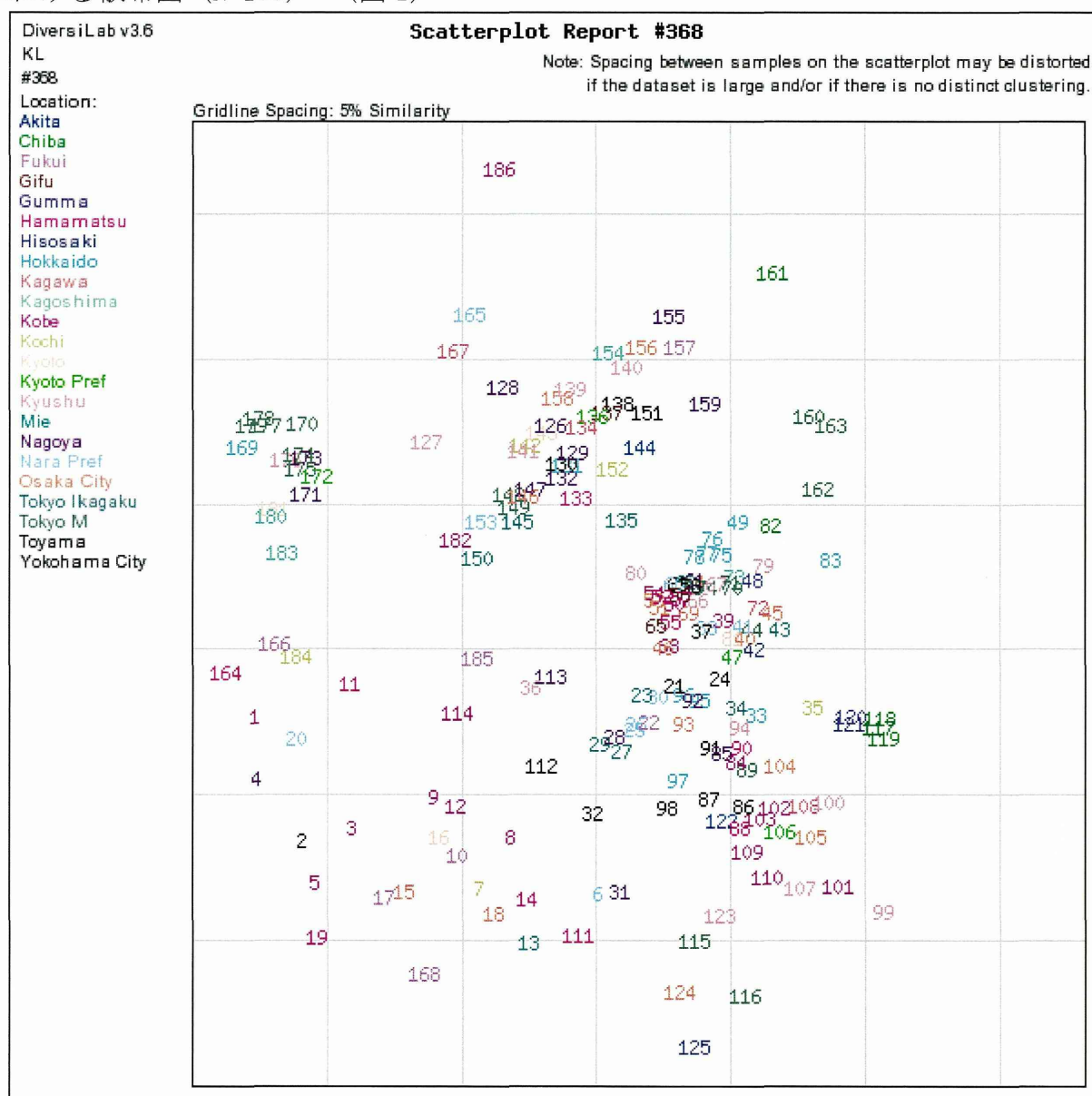
(図 2.3)

E. 研究発表

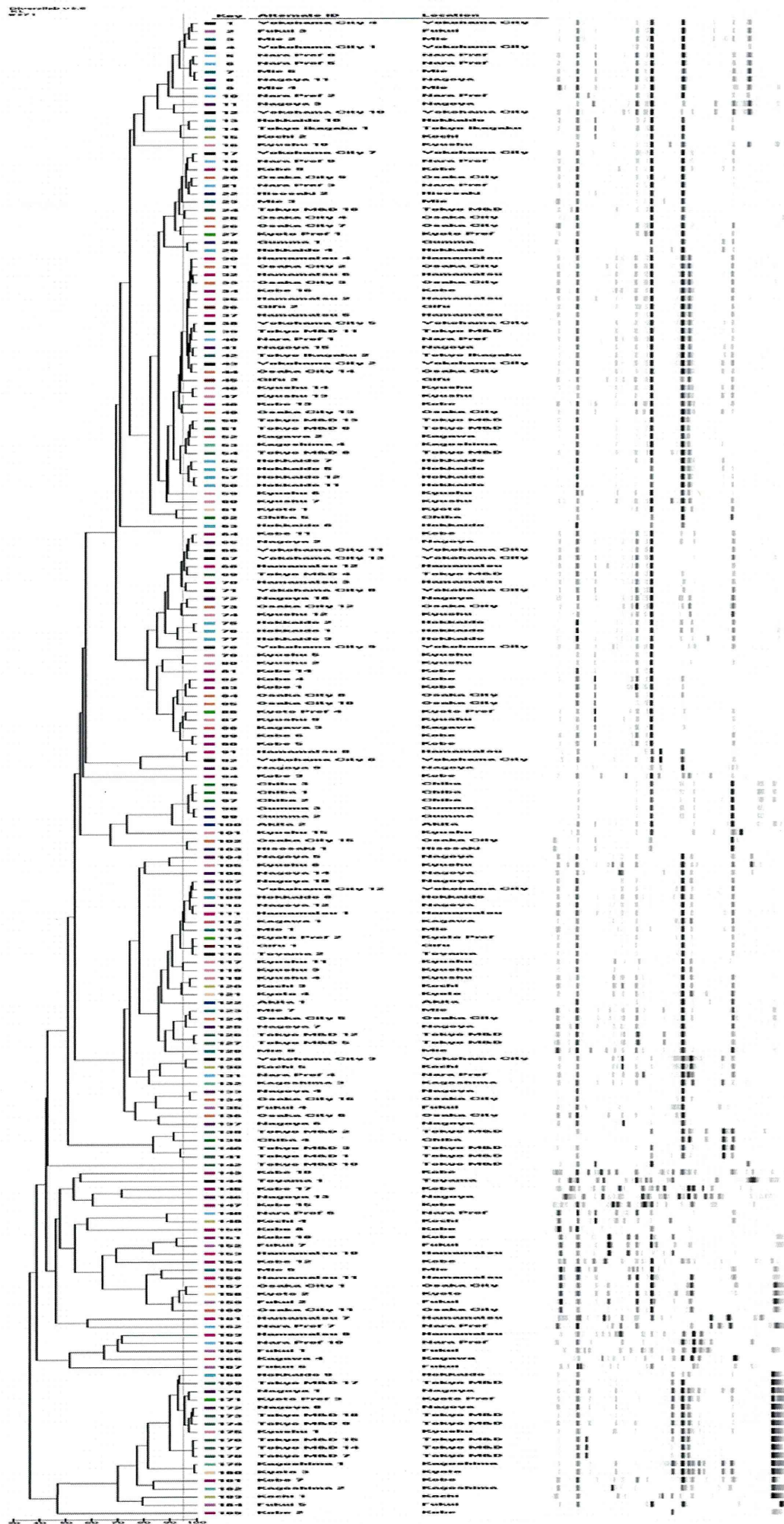
1. 論文発表：英文論文として投稿予定
2. 学会発表：第 64 回日本化学療法学会総会に発表予定

F. 知的財産権の出願・登録状況：なし

全株における散布図 (N=185) (図 1)

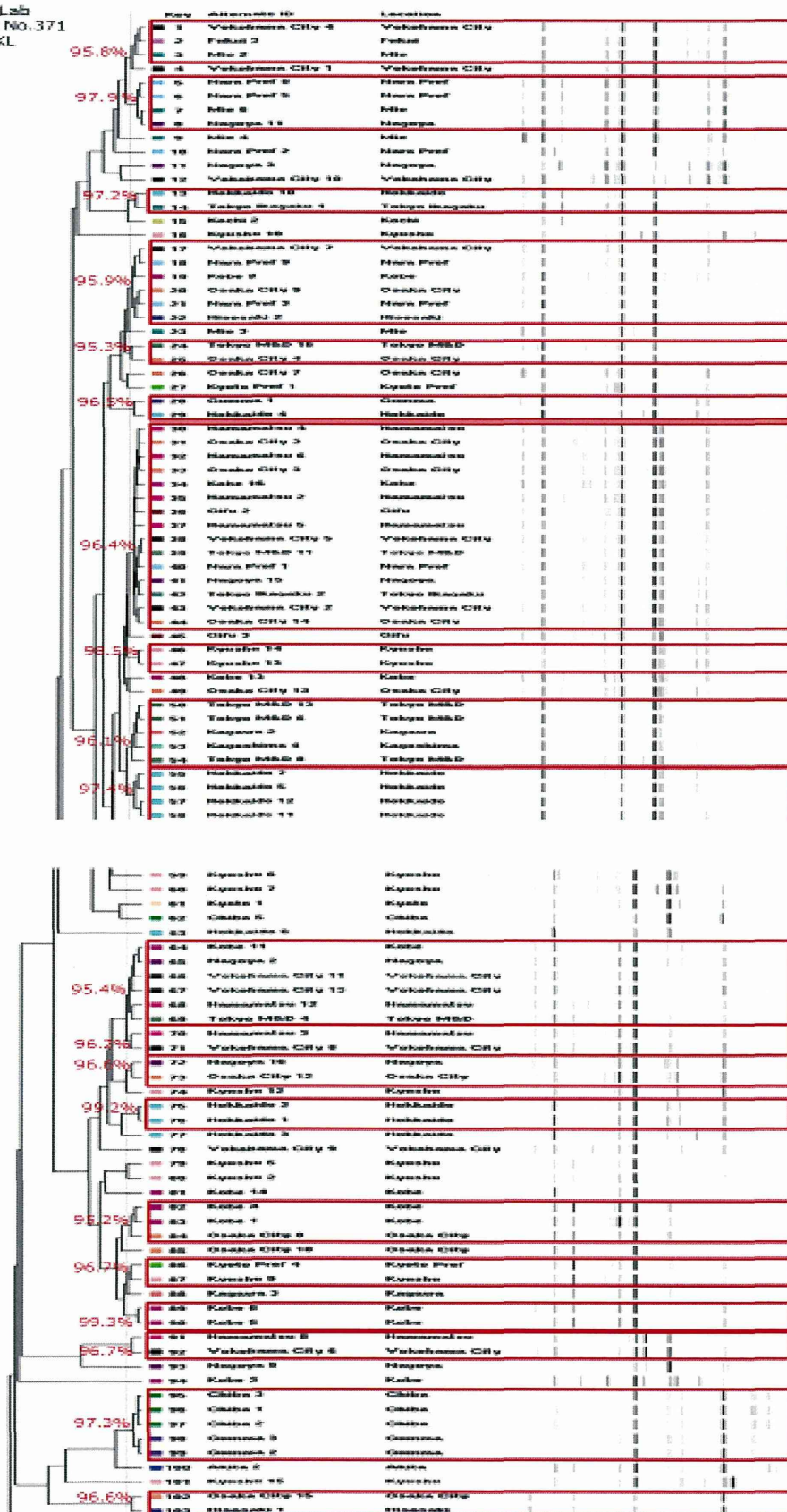


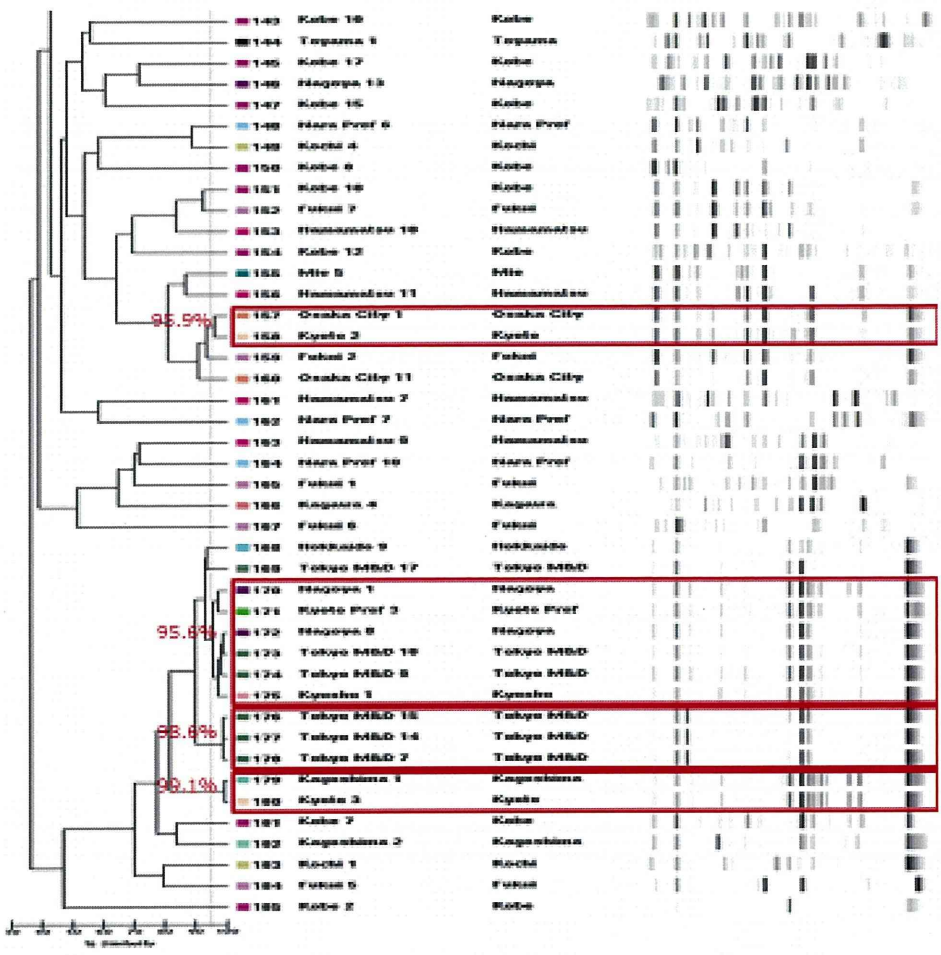
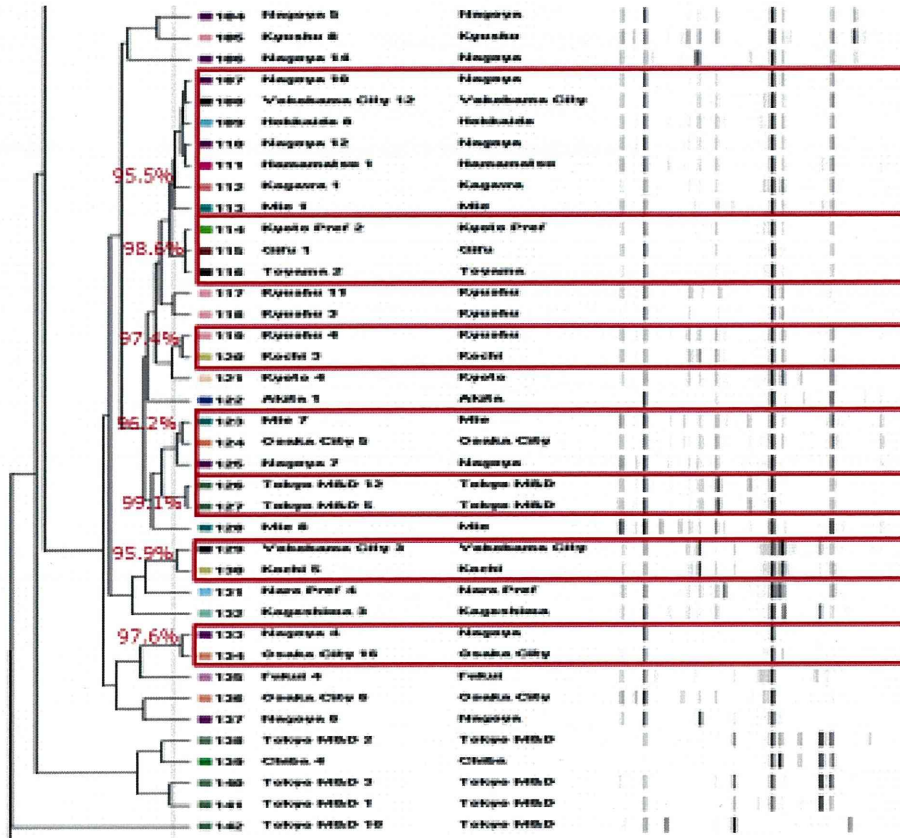
全株における系統樹 (N=185) (図 2)



全株における系統樹による相同性の比較 (N=185) (図 3)

DiversiLab
Report No. 371
解析: KL





重篤な *Clostridium difficile* 感染症へのアプローチに関する研究

研究分担者 中村 敦

(名古屋市立大学大学院医学系研究科・共同研究教育センター・病院教授)

研究要旨

重篤、難治な *Clostridium difficile* 感染症 (CDI) に対応するためのガイドを欧米の知見を参考として作成し、重篤症例を見据えた診断、治療、感染管理などの指針を提案した。今後、これらの指針について我が国の臨床疫学解析のデータと照合し、我が国独自の指針を策定してゆく必要がある。

A. 研究目的

今世紀になって CDI は北米やヨーロッパを中心に増加傾向にあり、とりわけ強毒株とされる 027 株、078 株などによる重症例や死亡例が増加してきたことから、CDI の診断、治療、感染管理に対する関心が急速に高まってきた。

我が国の国公立大学附属病院感染対策協議会では病院感染対策ガイドラインを作成しており、その改訂第2版で CDI を取り上げている。欧米とは異なり、現時点では我が国における CDI の重篤例や死亡例は散発的な発生にとどまっている。しかし人口の高齢化、様々な治療の飛躍的進歩とともに免疫力低下者が増加しており、今後の重篤、難治な CDI の増加する可能性を見据えて、重篤、難治な CDI への対応を含めた対応を提案する。

B. 研究方法

重篤例のアウトブレイクを経験した欧米を中心とした地域から発信されているさまざまな学術論文に記載された知見や、種々のガイドラインを参照し、今後我が国において重症、難治例が増加し、対応に迫られた場合に活用できるようガイドを作成した。

現時点での標準的な対応については、国公立大学附属病院感染対策協議会の病院感染対策ガイドラインなどで参照が可能のため、今回のガイドでは簡略な記載にとどめた。

C. 研究結果

重症・難治 *C. difficile* 感染症への対応に関するガイドの要点を以下に記載する。

1) 疫学

2000 年を境に CDI の病像は変貌し、発生頻

度の増加とともに死亡例、重症例、再発例が増え、小児や周産期患者、市中発症患者が診られるようになった。さらに Metronidazole (MNZ) の投与による治療失敗例、再発例も増加してきている。

北米や欧州各国で広がった重症型の CDI の多くが同一タイプの強毒型の毒素遺伝子変異株 (BI/NAP1/027) であることが明らかとなった。この 027 株と同様の強毒株とされる 078 株は牛や豚などの食肉からも検出され、人畜共通感染症としての認識も必要である。

強毒株とされる 027 株、078 株などは toxin A、toxin B とともに binary toxin を産生する。しかしこれらの菌型あるいは binary toxin を産生する株が、必ずしも重症化を来すとはいえず、分離菌の解析から重篤化の予測は困難である。

このような菌型は北米や欧州に多くアジアには少ないなどの地域差がある。

2) 診断

CDI を早期に診断し、適切な治療を遅滞なく開始することによって患者の重篤化や死亡を防ぐと同時に、CDI を発症した患者に対し速やかに感染対策を実行することにより医療施設内での感染伝搬を防ぐことが大切である。CDI を的確に診断するためには、適切な検査対象の選択と適正な検体採取と提出、検査室との密な連携が重要である。

CDI の迅速、的確な診断法として、現在我が国で行われている糞便培養検査や便中 *C. difficile* 抗原 (glutamate dehydrogenase: GDH) や毒素の迅速診断法は十分とはいえず、臨床的な判断で対応せざるを得ないのが実情である。

より感度、特異度が高く、かつ迅速に結果が

得られる診断法としてPCRやLAMP法を用いた便中毒素遺伝子検出法(Nucleic acid amplification test: NAAT)が開発され、欧米ではCDIの診断法として2段階アルゴリズムに代わって広く行われている。このNAATの問題点としてコストがかかる点に加え、偽陽性に留意する必要がある点などが指摘されており、今後の我が国での導入にあたって検討すべき課題である。

3) 治療

CDIの初期治療では、誘因と考えられる抗菌薬の使用をできるだけ早急に中止するとともに、抗CDI薬の投与を考慮するが、重症ないし複雑性のCDIが疑われた場合には、検査結果に拘らず速やかなエンピリック治を開始することが勧奨される。米国のガイドラインでは低アルブミン血症に加え白血球増多ないし腹部圧痛の有無を重症度の基準とし、複雑性にはCDIによるICU入室、高熱、精神状態の変化や白血球数著明な異常、乳酸高値、臓器不全なども加えている。

標準的治療における抗CDI薬の選択は、軽症ないし中等症にはMTZ、重症にVancomycin(VCM)、複雑性にはVCMの高用量の投与を推奨している。重症かつ複雑性のCDIに対してVCM経口投与に加えMTZの経静脈投与やVCM経直腸的投与の併用を推奨し、さらに昇圧剤を必要とする血圧低下、敗血症ないし臓器不全の兆候など手術治療を考慮すべき状態を挙げている。

CDIでは治療終了後の再発・再燃がしばしばみられ、再発に有効な治療、再発をおこしにくい治療が求められている。CDIの再発例の治療について、

- ・VCMの漸減、間欠投与
 - ・リファマイシン系抗菌薬の併用投与
 - ・腸内細菌移植(便移植)療法
 - ・Fidaxomicin治療による再発抑制効果
 - ・Tolevamerによる毒素吸着療法
 - ・*C. difficile*毒素中和抗体療法
- などの有用性を紹介した。

4) 感染管理

CDIの発生防止、感染管理の質を向上させるために、それぞれの医療施設において①CDIに対する認識を高めるための職員への教育・啓発、②*C. difficile*の検出精度の向上、③抗菌薬の適正使用、管理によるCDIの発生防止、④標準予防策・接触予防策、隔離予防策、適切な汚物処理などによるCDIの伝搬防止、⑤サーベイラ

ンスによるベースラインの把握とアウトブレイクの察知、⑥施設に見合ったマニュアルの整備、などに取り組むことが大切である。米国におけるCDIの予防戦略では、①すべての急性期病院が行うべき基本的な予防対策(表6)と、②基本的な防止対策でコントロールできない場合に施設内の部署、集団に対しておこなう特別な対策、の2つのカテゴリーに分けて対応する。

CDIの発生率が施設の目標よりも高いままである場合には、新たに発生したCDI患者の配置や接触予防策や手指衛生、環境・機器の清掃が適正に行われているかどうかなどのリスクを評価して問題部署のリーダーや医療従事者とのミーティングを行い、CDIの蔓延を改善させる可能性のある場面を特定する。また検査ないし検査法に変化がないかについて検査室とコミュニケーションをはかる必要がある。

基本的な推奨事項の遵守を確実にすることに加えて、CDI防止プログラムに特別な対策を追加していくのであるが、基本的戦略を超えたこれらの戦略の推奨は根拠となるデータの質が必ずしも高いとはいえず、その実施については各医療施設で個々に検討されるべきである。また、個別またはグループごとに対策を段階的に実施する、あるいは第1段階の対策を実践しても改善しない場合に次の段階の対策を追加していくなどさまざまなアプローチが考えられるが、CDIのリスク評価に基づいて優先項目を選択するべきである。

環境の消毒について、*C. difficile*の芽胞に有効な消毒法として、過酸化水素(HPV)、ドライオゾン、塩素発生剤とマイクロファイバークロスの併用、高温加熱乾燥蒸気噴霧による洗浄と消毒液との併用、蒸気清浄、過酢酸含有ワイプなどについて検討した成績では、HPV、塩素発生剤、過酢酸含有ワイプの有効性が統計学的に有意であった。短波長紫外線はHPVと比べ除染に要する時間を1/3に短縮させ、ナノ構造紫外線反射壁コーティングの併用はこれをさらに1/5に短縮させることから、CDIのアウトブレイク時における効率的な環境の除染における効果が期待できる。

D. 考察

我が国においては、これまでCDIに対する認知度、関心度はあまり高くなく、学術的にも一部の識者による研究や、少数の散発的な報告にとどまって、全国規模あるいは一定規模の地域におけるサーベイランスも行われてこなか

った。このため CDI について重症度などの臨床像はもちろん、その発生頻度すらも十分に把握されておらず、診断、治療上の我が国固有の問題点についても十分な考察がなされてこなかった。

最近それぞれ国公立大学附属病院感染対策協議会と日本化学療法学会が中心となって CDI に関する全国規模の疫学調査が行われた。その成績は現在解析途上であり、今回のガイド作成にあたり、海外のエビデンスに基づく指針を我が国の臨床疫学解析のデータと照合し、我が国独自の指針を策定することはできなかった。

今後は今回のガイドを我が国の臨床疫学データや重篤例の臨床像の収集・解析と照合し我が国固有のガイドを作成してゆく必要がある。

E. 結論

重症例、難治例、再発例の適切な診断と病状把握の基準、治療戦略と感染対策について、重症・難治 *Clostridium difficile* 感染制御及びア

ウトブレイク対策のためのガイドを作成した。今後、我が国の実情に沿ったガイドに改訂していく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表
 1. シンポジウム：クロストリジウム・デ
イフィシル 関連腸炎の治療－
Clostridium difficile 感染症の再発に対
するアプローチ。第 63 回日本化学療
法学会総会（2015。6、東京）
 2. 外科感染症入門講座： *Clostridium
difficile* 感染症。第 28 回日本外科感染
症学会（2015。12、名古屋）
 3. *Clostridium difficile* 感染症の感染管理。
第 222 回 ICD 講習会（2015。12、名古
屋）

G. 知的財産権の出願・登録状況：なし

重症・難治 *Clostridium difficile* 感染制御及びアウトブレイク対策 のためのガイド

名古屋市立大学大学院医学研究科共同研究教育センター 感染制御室
中村 敦

1. はじめに

Clostridium difficile 感染症 (CDI) は腸管内で毒素を産生した *C. difficile* が腸炎や下痢症を引き起こす感染症である。*C. difficile* は芽胞の状態では好气的環境、乾燥、熱及び消毒薬などに耐性を示し、環境表面に長期間生存する。その病原性は toxin A、toxin B、binary toxin という 3 種類の毒素に由来すると考えられているが、これらをもたない毒素非産生株も存在し、我が国の健常成人の 7%程度が消化管に *C. difficile* を保有しているといわれる。

加齢、重篤な基礎疾患、制酸剤投与、経管栄養などの危険因子を有する患者において、抗菌薬や抗癌剤などの投与を受け腸内細菌叢が攪乱される状況下で *C. difficile* が定着あるいは獲得されると、消化管内で増殖し CDI を発症する。すなわち CDI の発症には患者自身の内的要因と周囲環境などによる外的要因の両者が密接に関与しており、両者が関わる度合いは施設環境や患者層、診療内容により異なってくる (図 1)。

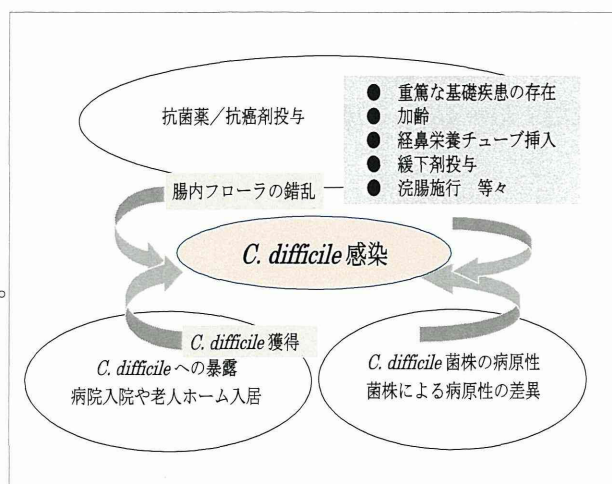


図1. CDIの発症に関与する因子 (文献1より引用)

今世紀になって CDI は北米やヨーロッパを中心に増加傾向にあり、とりわけ強毒株とされる 027 株、078 株などによる重症例や死亡例が増加してきたことから、CDI の診断、治療、感染管理に対する関心が急速に高まってきた。米国では *C. difficile* は MRSA と並ぶ主要な医療関連感染の原因微生物として認識されるようになり、CDC はカルバペネム耐性腸内細菌科細菌などと並ぶ耐性菌の脅威として *C. difficile* を挙げ警戒を促している。

我が国の国公立大学附属病院感染対策協議会では病院感染対策ガイドラインを作成しており、その改訂第 2 版で CDI を取り上げている。欧米とは異なり、現時点では我が国における CDI の重篤例や死亡例は散発的な発生にとどまっている。しかし人口の高齢化、様々な治療の飛躍的進歩とともに免疫力低下者が増加しており、今後の重篤、難治な CDI の増加する可能性を見据えて、海外の知見を参考に重篤、難治な CDI への対応を含めた対応を提示する。

2. 疫学

2003年からカナダおよび米国においてCDIの急激な増加、重篤な合併症例および死亡例が報告され始めた。2000～2003年にかけて米国で発生した集団感染事例の菌株の解析の結果、多くが同一タイプの強毒株であることが明らかとなった。この毒素遺伝子変異株（BI/NAP1/027株）は毒素の産生量が高くキノロン耐性を示し、この変異株による感染群は他の株による感染群と比べて重篤な症例が多くみられた。その後の調査により欧州各国でも同株が確認され、大陸を越えた感染拡大が懸念された。

この027株と同様の強毒株とされる078株は牛や豚などの食肉からも検出され、人畜共通感染症としての認識も必要である。強毒株とされる027株、078株などはtoxin A、toxin Bとともにbinary toxinを産生する。しかしこれらの菌型あるいはbinary toxinを産生する株が、必ずしも重症化を来すとはいえず、分離菌の解析から重篤化の予測は困難である。このような菌型は地域差があり、027株は北米や欧州、078株も欧州に多くアジアには少ない（表1）。

現在までのところ我が国では027株によるCDIは孤発例にとどまり、アウトブレイクの流行株にはなっていない。

2000年を境にCDIの病像は変貌してきた。すなわち発生頻度の増加とともに死亡例、重症例、再発例が増え、小児や周産期患者、市中発症患者がみられるようになった（表2）。さらにMetronidazole（MNZ）の投与による治療失敗例、再発例も増加してきている。

strain	国・地域
027	米国, カナダ, オランダ, アイルランド, ドイツ, チリ
078	オランダ, スペイン, ドイツ, フランス
017	中国, 韓国, オランダ, スコットランド, 日本
018	日本, 韓国
014	米国, スペイン, フランス, 日本, 中国, 韓国
001	中国, 日本, 韓国, 英国, スペイン, ドイツ, スコットランド
002	日本, 香港, 韓国

表1. PCR ribotypeの各国の流行状況（文献13より引用）

CDI	Pre-2000	2000-present	Reference
The data presented below are representative; specific references are thus provided where appropriate.			
Rate (USA)—all adults	5.5 cases/10,000 population (2000)	11.2 cases/10,000 population (2005)	142
Rate (USA)—elderly (>65)	13.7 cases/10,000 population (1993)	38.8 cases/10,000 population (2004)	143
Mortality (USA)	5.7 per million (1999) 1.2% (2000)	23.7 per million (2004) 2.2% (2004)	142, 144
Mortality (Canada)	4.5% (1991)	22% (2004)—outbreak associated	145
Risk factors	Antibiotics, age, multiple co-morbidities, immune-compromising conditions, IL-8 polymorphism	Antibiotics, age, multiple co-morbidities, immune-compromising conditions, IL-8 polymorphism, PPIs (?)	5, 97
Recurrence	~20% after first episode	~33% (and up to 45% for multiple episodes)	23
Outbreaks	Infrequently associated with NAP1/027 strains	Frequently associated with NAP1/027 strains, especially in the USA, Canada, UK	5
Community-acquired	<1 case/100,000 population (UK) 1994 8–12 cases/100,000 population (USA)	22 cases/100,000 population (2004); U. K. 6.9 cases/100,000 population (2006); Connecticut 7.6 cases/100,000 population (2005); Philadelphia	82, 83, 146
CDI in children, young adults and peripartum women (USA)	Children: 7.24 cases/10,000 hospitalizations (1997) Peripartum women: 0.02% (1985–1995)	Children: 12.8 cases/10,000 hospitalizations (2006) Peripartum women: 24 cases reported (2003–2009)	14, 94

表2. 2000年を境としたCDIの変貌（文献6より引用）

3. 診断

CDI を早期に診断し、適切な治療を遅滞なく開始することによって患者の重篤化や死亡を防ぐと同時に、CDI を発症した患者に対し速やかに感染対策を実行することにより医療施設内での感染伝搬を防ぐことが大切である。CDI は、「下痢などの症状を呈し糞便検査で *C. difficile* 毒素ないし毒素産生性の *C. difficile* が陽性、または内視鏡的あるいは病理学的に偽膜性腸炎の所見を認めるもの」と定義される。入院患者の 10~20%程度に *C. difficile* の保菌がみられるため、下痢症状がない人の検査で菌が検出されても「陽性」としての診断的意義は乏しい。一方、CDI を疑って検体を提出する場合には、*C. difficile* の検出を目的としていることを検査室へ伝えてこの菌の検出に適した培養検査を行うことが「偽陰性」を回避する上で重要である。

培養検査は菌検出までに日数を要するため、治療の開始や感染管理の遂行を迅速に判断する手段としては適していない。この弱点を補うべく *C. difficile* の存在を迅速に確認するために糞便中の *C. difficile* の抗原(glutamate dehydrogenase: GDH)や病原因子である毒素を検出するキットが開発され、最近では GDH と毒素の両者を検出する迅速診断キットも開発され臨床現場で汎用されている。しかしこれらの迅速診断法の感度は十分ではなく、とりわけ毒素の検出感度は低いため、本検査のみに頼った下痢症の診断は *C. difficile* の病原性を過小評価する可能性があり、より正確な CDI の診断法が求められてきた。

欧米のガイドラインでは、より効率的な CDI の診断手順のひとつとして、まず GDH によるスクリーニングをおこなった後、抗原陽性例に対して細胞毒性試験あるいは分離菌の毒素産生性の確認をおこなう 2 段階アルゴリズムが提唱されている。しかし細胞毒性試験や培養検査は一般の医療機関で広く実施されておらず、また判定までに 48~96 時間程度の時間を要する。GDH の検出感度についても、以前より改良されたものの 10%程度の偽陰性があると報告されている。

毒素検出感度の低さを補うために、我が国においても GDH スクリーニングによる 2 段階アルゴリズムの流れで、培養検査で発育したコロニーを用いて迅速診断キットにより再度毒素の検出をおこなうことにより高い感度が示されたとの報告も見受けられている。しかしこの方法では診断までのタイム・ラグは避けられず、さらに診断手順の手間やコストの面などから一般の施設に広く応用されるに至ってはならず、臨床的な判断で対応せざるを得ないのが実情である。

より感度、特異度が高く、かつ迅速に結果が得られる診断法として PCR や LAMP 法を用いた便中毒素遺伝子検出法 (Nucleic acid amplification test: NAAT) が開発され、欧米では CDI の診断法として 2 段階アルゴリズムに代わって広く行われるようになってきている (表 3)。近い将来我が国においても NAAT の臨床現場への導入が期待されるが、NAAT の問題点としてコストがかかる点に加え、偽陽性に留意する必要がある点などが指摘されており、今後の導入にあたって検討すべき課題であろう。各検査の特徴を表 4 に示す。いずれにしても適切な検査対象の選択と適正な検体の提出が正しい診断の基本となる。