

Clostridium difficile 及び北米流行型 B1/NAP1/027 株について

◆*C. difficile* の一般的特徴◆

- ・ 1980年代より抗菌薬関連下痢症や偽膜性大腸炎の起原菌として認識されるようになった。(各種の抗菌薬に生来耐性や抵抗性を示す傾向がある。)
- ・ 各種の毒素(エンテロトキシンA、サイトトキシンB、バイナリートキシン)などを産生し、細胞機能を障害し、下痢等の腸炎症状や腸粘膜壊死、偽膜性大腸炎などを引き起こす。(無毒株もある。)
- ・ 乳飲豚等家畜の腸炎の起原菌として獣医領域でも知られている。
- ・ 本菌は糞便に多く含まれる為、糞便の処理時の衛生手技や汚染防止策(標準予防策、接触感染予防策)の徹底が重要。
- ・ これまでは、抗菌薬関連下痢症や腸炎などを発症しても、高齢者などを除き、死亡する事例は稀であった。
- ・ 健常人の糞便からも分離される事はあるが常在菌ではなく、健常人では本菌による感染症(下痢、腸炎など)発症のリスクは低いとされて来た。

◆本菌の問題点◆

- ・ 偏性嫌気性菌であるため、嫌気培養をしないと分離できず、国内の医療施設の一般的な検査室の多くでは手間や経費の問題などで、本菌の分離・同定を実施していない。
- ・ 市販されている毒素検出キットでは、エンテロトキシンAを産生しない株などを検出できないなど、いずれも一長一短あり。
- ・ 芽胞を作る為、アルコール系やクロルヘキシジン等の通常の消毒薬や煮沸滅菌に耐え、院内感染対策を実施する上で支障となる。

◆北米地域で流行している強毒型 *C. difficile* の特徴◆

- ・ 北米地域等で広がり問題となっている B1/NAP1/027 株(学術文献では、epidemic strain とも記載される)は、毒素 AB の産生量が多く、またバイナリートキシンを産生する等の理由から、感染症を発症すると、従来型の *C. difficile* による感染症と比べ、重症な経過をたどり、死亡率が極端に高くなる。(先の ICAAC では、発症すると死亡率が20-30%になった施設もありと報告されていた。)
- ・ B1/NAP1/027 株は、院内感染症の起原菌としての側面とともに、普通の生活をしてきた健常人でも発症し死亡した事例も北米地域で発生しており、市中感染症起原菌としての側面も警戒する必要がある。また家族内感染も警戒する必要がある。
- ・ B1/NAP1/027 株は、シプロフロキサシンに加え、ガチフロキサシンやモキシフロキサシンなどのフルオロキノロン(国内ではニューキノロンと呼ばれる事が多い。)にも耐性を獲得しており、これらのフルオロキノロンの投与が本菌の選択圧や腸炎の誘因になりうると指摘されている。最近、オランダ等欧州各国でも同様のフルオロキノロン耐性の強毒株が複数の施設で確認され問題となっている。

◆国内での分離状況◆

- ・ B1/NAP1/027 株が、2005年に中部地区の医療施設で1例確認され、また、2001にも関東地区でも1例分離されていた事が保存株の解析から確認された。後者は、市中感染症として発症していた。

◆これまでおよび今後の対応◆

- ・ 医療施設に対する本菌に関する注意喚起。(感染症関連の学会等で報告を計画。HP作成は一部完了)
- ・ 本菌の本邦への侵入、蔓延状況の調査・把握。(厚生労働科学研究班等での対応を考慮)
- ・ 本菌の感染症が疑われる症例での検査の推奨。(国内施設での蔓延を未然に防止する観点から、臨床微生物学会、環境感染学会、感染症学会などで注意喚起。)
- ・ 本菌の簡便な試験検査法の開発。たとえばLAMP法等。(開発中)
- ・ 強毒型株による腸炎などが疑われ、死亡事例を含めた重篤例、難治例に対する相談体制(感染研にて対応を検討)

【参考文献】

1. Pepin, J, L. *et al.* 2004. *CMAJ* 171:466-72.
2. Loo, VG *et al.* 2005. *N Engl J Med* 353:2442-9.
3. McDonald, L. C., *et al.* 2005. *N Engl J Med* 353:2433-41.
4. Dial S, *et al.* 2005. *JAMA* 294:2989-95.
5. MacCannell DR, *et al.* 2006. *J Clin Microbiol.* 44(6):2147-52.
6. McDonald LC, *et al.* 2006. *Emerg Infect Dis* 12:409-15.
7. Kuijper EJ, *et al.* *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (5):827-830
8. Kato, H. *et al.* 2005. *J Clin Microbiol.* 43:6108-6112.

平成19年2月26日

荒川宜親(感染研 細菌第二部)

Clostridium difficile対策のための基本的事項

国立感染症研究所 細菌第二部 荒川宜親

1. Clostridium difficile感染症監視のための日常的な取り組み、留意点

1. 細菌学的検査

(ア) 現在日本の病院検査室で利用できる細菌学的検査には、糞便中のtoxin A検出検査と、C. difficileの分離培養検査がある。糞便検体中のtoxin A検出キットは、感度が低いこと、toxin A陰性toxin B陽性株による感染は診断できないこと、および院内感染の調査には菌株の解析が必要であることから、分離培養を併用する事がすすめられる。

(イ) 抗菌薬や抗がん薬に関連した下痢症／腸炎が臨床的に疑われた場合は、かならず上記細菌学的検査を行う。

2. 感染予防策

(ア) 抗菌薬（特に消化管フローラを構成する嫌気性菌に有効な抗菌薬）や抗がん薬を使用している症例の消化管症状に注意する。

(イ) 標準予防策、接触予防策の徹底（特に下痢症例の看護・介護）

3. 環境の衛生管理

(ア) 糞便で汚染されやすい場所は、通常の洗剤を用いて十分な拭き取り清掃を行う。

(イ) 複数の症例に使用する医療器具、特に内視鏡の消毒には留意する。

2. C. difficileのアウトブレイク時の対応（北米流行型BI/NAP1/027型株でも基本は同じ）

1. 細菌学的検査

個々の症例における検査は、非アウトブレイク時と同じであるが、アウトブレイクが疑われた場合は特に、分離培養検査を積極的に行うことが必要である。一定期間の症例数が明らかに増加した場合は、分離菌株における毒素産生能やタイピング等の解析が必要となる。

2. 感染予防策

(ア) 抗菌薬（特に消化管フローラを構成する嫌気性菌に有効な抗菌薬）の処方に注意する。

(イ) 接触予防策の徹底

① 感染症例の個室収容あるいはコホーティングを行う。症例が多くコホーティングができない場合は、病棟ごと個別管理する。

② 患者に接する際に手指衛生（医療スタッフおよび患者本人）を徹底する（流水と洗剤で洗い流すことが基本で、速乾性擦り込み式アルコール消毒剤だけでは不十分であるという認識が必要である）。

③ 感染症例の排泄ケア等の看護・介護の際には使い捨て手袋、ガウンを着用する。

3. 環境の衛生管理（消毒等）

(ア) 糞便で汚染されやすい場所や頻りに接触する場所を中心に清掃を頻りに行う。

(イ) 環境清浄に安全に使用でき、芽胞に有効な消毒薬がないが、現時点においては次亜塩素酸ナトリウムの使用がすすめられている。

3. 重篤な合併症を伴ったC. difficile関連腸下痢症／腸炎症例への対応（BI/NAP1/027型株でも基本は同じ）

1. 細菌学的検査

糞便検体中の毒素検出を行うと同時に、C. difficile分離培養検査を必ず行い、菌株の詳細な解析を行うことが必要である。

2. 感染予防策

基本的には、アウトブレイク時の対応と同様に行う。

3. 環境の衛生管理（消毒等）

基本的には、アウトブレイク時の対応と同様に行う。

4. その他、必要な件

1. 日本の医療現場では、C. difficile関連腸下痢症／腸炎およびC. difficileによる院内感染に関する認識・関心が未だ低い傾向が見られるので、見過ごされている症例やアウトブレイク事例が多いと予想される。臨床現場での関心を高めることが必要である。

2. 病院臨床検査室で、人的、経済的、技術的な問題から、十分な検査ができない場合が多い。外部の検査センターに検査依頼せざるを得ない病院も少なくないが、検査センターで、どの程度、信頼できる検査が行われているか不明である。保険点数の見直しも含め、検査を充実させる必要がある。

3. 全国の病院におけるアウトブレイク時の菌株解析および非アウトブレイク時の流行株モニタリングを常時行うことのできるリファレンス施設の整備が重要である。

北米地域で流行している強毒型 *Clostridium difficile* について

2007年3月15日 第四回院内感染対策中央会議 資料 荒川宜親

背景

- ◆ 2003年以降、北米地域で、*C. difficile*による腸炎や死亡事例が増大。
- ◆ 北米地域の *C. difficile* 感染症例からB1/NAP1/027株が高頻度に分離される。

北米流行型B1/NAP1/027株の特徴

- ◆ 毒素の産生量が増大するなどの理由から症状が重篤化しやすい。
- ◆ 毒素産生量が多い為、市中感染症としての発症も想定する必要がある。
- ◆ シプロフロキサシンとともにガチフロキサシンなどのフルオロキノロンに耐性を獲得しているため、それらの抗菌薬の投与が、*C. difficile*感染症の誘因になりうる。

*C. difficile*に関する一般的な問題点

- ◆ 院内感染症の起因菌として問題。
- ◆ 芽胞を形成する為、アルコールをベースとした一般的な消毒薬や煮沸消毒が無効。
- ◆ 偏性嫌気性菌であるため、菌の培養検査に手間がかかる。

*C. difficile*に関する国内の状況

- ◆ 欧米と比べ、*C. difficile*感染症に対する認知度や警戒感が全般的に低い。
- ◆ 2症例から、北米流行型株が検出され、いずれもシプロフロキサシンに耐性を示したが、ガチフロキサシン、モキシフロキサシンに感受性を示した。
- ◆ 1症例については、市中感染症として発症した。

欧州各国でもB1/NAP1/027株が確認されており、今後の世界的な蔓延が懸念される。

参考資料

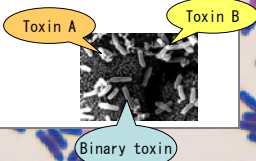
北米流行型 *Clostridium difficile* 強毒株の世界的な流行拡大と日本における出現

国立感染症研究所 細菌第二部
加藤はる、荒川宜親

1

Clostridium difficile 関連疾患 (CDAD)

1. *Clostridium difficile* (偏性嫌気性有芽胞グラム陽性桿菌) によって引き起こされる。
2. 軽度の下痢から、イレウス、消化管穿孔まで、症状に幅がある。
→ 重篤な症状をひきおこすことがある。
→ 入院症例では、無症候で消化管保有する場合も多い。
2. 再発例が多い。
→ 治療を困難なものとしている。
3. 院内感染の原因となる。
→ しばしば院内集団発生となる。



2

カナダ、ケベックにおけるCDAD症例数の増加に関する報告 (Pepin, J, L. et al. 2004. CMAJ 171:466-72.)

- ① CDAD症例数の増加
1991年: 35.6症例/10万人 → 2003年: 56.3症例/10万人
- ② 65歳以上の高齢者におけるCDAD症例数の増加
1991年: 102.0人/10万人 → 2003年: 866.5 /10万人
- ③ 合併症 (巨大結腸、消化管破裂、緊急腸切除が必要、ショック) が認められた症例の増加
1991年-1992年: 7.1% → 2003年: 18.2%
- ④ CDADと診断されてから30日以内に死亡した症例の増加
1991年-1992年: 4.7% → 2003年: 13.8%

3

米国 National Hospital Discharge Survey (NHDS) を基にした短期入院型の病院におけるCDAD症例数増加に関する報告

(McDonald LC, et al. 2006. Emerg Infect Dis 12:409-15.)

- ① 退院時記録に診断名としてCDADが記録された症例
- ② 1996年: 82,000症例 → 2003年: 178,000症例*
1996年: 31症例/10万人 → 2003年: 61症例/10万人
- ③ 退院時記録に診断名としてCDADが記録された症例の退院数に対する割合
1996年: 0.10% → 2003年: 0.38%
- ④ 1996年から2003年までの8年間にわたる全記録における年齢別の退院時記録に診断名としてCDADが記録された症例
ア. 65歳以上: 228症例/10万人
イ. 45歳-64歳: 40症例/10万人
ウ. 15歳-45歳: 11症例/10万人
エ. 15歳未満: 9症例/10万人

* メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症の1999年から2000年にかけての年間症例数は、米国short-stay hospital退院時記録からの報告で120,000症例と報告されている。

4

近年CDAD症例、特に重症例が増加した原因として考えられる要因

(McDonald LC, et al. 2006. Emerg Infect Dis 12:409-15.)

1. 使用する抗菌薬使用の変化
ニューキノロン系抗菌薬処方の変更が誘因となり集団発生が起きた事例が報告されている。
2. 感染予防方法の問題
近年、アルコール・ベースの速乾性手指消毒薬の使用が推奨されてきたが、アルコール消毒は*C. difficile*の芽胞に無効である。
3. 新しい流行株の出現

5

ケベックの12病院において認められたCDAD1703症例 (1719エピソード) を検討した結果

(Loo, VG *et al.* 2005. N Engl J Med 353:2442-9.)

1. CDADは22.5症例/1000入院に認められた。
2. 1703症例のうち、110症例がICUでの治療を、33症例が消化管切除術を必要とし、117症例がCDADが原因で死亡した。
3. 分離された*Clostridium difficile* 157菌株を調べたところ、129株(82.2%)が同一のpulsed field gel electrophoresis (PFGE) 解析により同一タイプであり、binary toxin遺伝子(*cdt*)が陽性であった。
4. コントロール症例と比較して、より多くのCDAD症例でニューキノロンおよびセファロスポリン抗生薬が処方されていた。

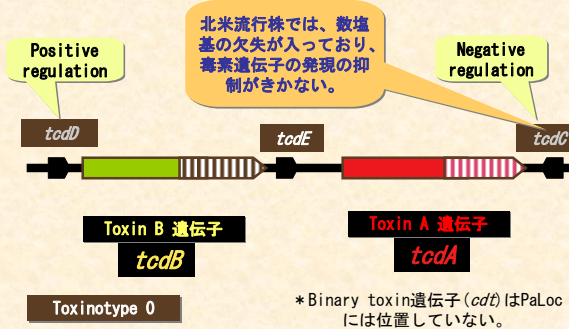
6

2002-2003年より、カナダ、米国で大流行している菌株の細菌学的特徴

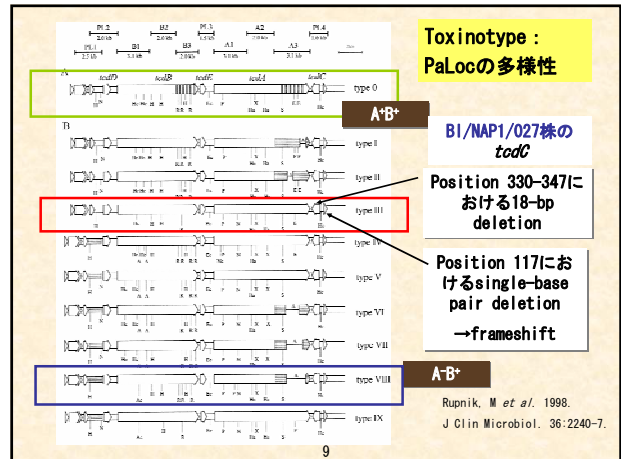
1. 毒素遺伝子変異型 Toxinotype III
2. Toxin Aおよびtoxin Bの産生量が*in vitro*で多い。毒素 (toxin Aおよびtoxin B) 産生において負の調節をしている遺伝子*tcdC*に変異がある。
3. Binary toxin (actin specific ADP-ribosyltransferase) を産生する。
4. 様々なタイピング解析により同一のタイプに属す。
 - Restriction Endonuclease Analysis (REA)によりtype BI
 - Pulsed field gel electrophoresis (PFGE) 解析によりtype NAP1 (North America PFGE type 1)
 - PCR ribotypingによりtype 027
5. BI/NAP1/027株は1984-1990年にも少数分離されている。
→まったく新しく出現した菌株ではないらしい

7

C. difficile の Pathogenicity locus (PaLoc)



8



9

2000年から2003年の間に米国の6州における8医療施設で認められた院内集団発生における分離株について調べたところ、8施設すべてにおいてBI/NAP1株が認められ、5施設では半数以上の分離菌株がBI/NAP1株であった。

Table 1. Isolates of *Clostridium difficile* According to Health Care Facility and the Proportion of Isolates Belonging to the BI/NAP1 Strain.

Health Care Facility	Date of Onset of Outbreak	No. of Isolates Tested	BI/NAP1 Strain no. (%)
Georgia	Oct. 2001	46	29 (63)
Illinois	July 2003	14	5 (43)
Maine, Facility A	March 2002	13	7 (63)
Maine, Facility B	July 2003	48	32 (62)
New Jersey	June 2003	12	9 (75)
Oregon*	April 2002	30	3 (10)
Pennsylvania, Facility A	2000-2001	18	7 (39)
Pennsylvania, Facility B	Oct. 2003	6	3 (50)
Total		187	95 (51)

* Isolates were not collected until after the peak of the outbreak.

(McDonald, L. C., *et al.* 2005. N Engl J Med 353:2433-41.)

10

北米で流行しているBI/NAP1/027株は新しいニューキノロン抗生薬に耐性であることが注目されている。

Table 2. Resistance of Current BI/NAP1 *Clostridium difficile* Isolates, Current Non-BI/NAP1 Isolates, and Historic BI/NAP1 Isolates to Clindamycin and Fluoroquinolones.*

Antimicrobial Agent	Current BI/NAP1 Isolates (N=24)	Current Non-BI/NAP1 Isolates (N=24)	P Value†	Historic BI/NAP1 Isolates (N=14)	P Value‡	
Clindamycin	no. with intermediate resistance or resistant (%)	19 (79)	1.0	no. with intermediate resistance or resistant (%)	10 (71)	0.7
Levofloxacin	24 (100)	23 (96)	1.0	14 (100)	1.0	
Garofloxacin	24 (100)	10 (42)	<0.001	0	<0.001	
Moxifloxacin	24 (100)	10 (42)	<0.001	0	<0.001	

* The fluoroquinolones are levofloxacin, moxifloxacin, and garofloxacin. Current BI/NAP1 isolates are those obtained since 2001, and historic BI/NAP1 isolates are those obtained before 2001.
† The P value is for the comparison between BI/NAP1 and non-BI/NAP1 isolates.
‡ The P value is for the comparison between current and historic BI/NAP1 isolates.
§ A minimal inhibitory concentration breakpoint of not more than 2 µg per milliliter was used for the definition of susceptibility, on the basis of the recommendations of the Clinical Laboratory Standards Institute for trovafloxacin.

McDonald, L. C., *et al.* N Engl J Med 353:2433-41. 2005.

同様にニューキノロン系抗生薬の処方変更後にアウトブレイクが発生したという報告がいくつかの病院からなされている。

Gaynes, R., *et al.* 2004. Clin Infect Dis 38:640-5.

Muto, C. A., *et al.* 2005. Infect Control Hosp Epidemiol 26:273-80.

11

北米流行BI/NAP1/027株の欧州への拡大？

米国、カナダだけではなく、オランダ、英国、フランス、ベルギーでもPCR ribotype 027株によるoutbreakが報告され、大陸を越えた感染拡大が注目されている。

1. Kuijper EJ, *et al.* Emerg Infect Dis 2006; 12 (5):827-830
2. Smith, A. Euro Surveill 2005; 10(6):E050630.2
3. Coignard B, *et al.* 2006; Euro Surveill 2006; 11(9):E060914.1
4. Delmée M, *et al.* Euro Surveill 2006; 11(9):E060914.2

12

国内症例 1 : 30歳女性

基礎疾患：潰瘍性大腸炎

2005年

3/18 LVFX 3/19-3/31 CZOP

5/27-6/2 LVFX

ステロイドを使用していた。

3/15 消化管症状の悪化のため近医より紹介入院

4/3 粘液便出現。

4/15 退院前の下行結腸までの内視鏡検査で偽膜形成(直腸部)が認められ、バンコマイシンによる治療(x 10 days)開始し、同日退院。消化管症状は改善した。

4/30 内視鏡検査を行ったところ、偽膜は消失し、潰瘍性大腸炎も治癒傾向が認められた。

5/10 下痢症状が認められた。

5/16 再度入院。

5/17 全結腸を観察する内視鏡検査で再び偽膜形成(盲腸部から直腸まで全結腸)を認めた。

5/18 メトロニダゾール内服治療を開始した。

5/24 臨床症状の改善がなくS状結腸まで内視鏡で観察したところ、偽膜が認められたため、バンコマイシン内服(x 15 days)に変更した。

5/29 下痢症状改善。

6/7 下行結腸まで内視鏡で観察したところ、偽膜は消失していた。

<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=11111>

13

再発時に採取された検体の細菌学的検査(内視鏡洗浄液を遠心しペレットを使用)

1. 洗浄液中toxin A陽性(EIA)
2. 洗浄液中toxin B陽性(細胞培養法)
3. *C. difficile*培養 陽性
 - Toxin A陽性toxin B陽性
 - Binary toxin 遺伝子(*cdtB*)陽性
4. 洗浄液検体から抽出したDNAにおける検出
 - Nested PCRによるtoxin B遺伝子検出陽性
 - Loop-mediated isothermal amplification (LAMP)によるtoxin B遺伝子検出陽性
5. 洗浄液検体一晚増菌培養液における検出
 - LAMPによるtoxin B遺伝子検出陽性

分離菌株におけるLAMPによる*cdtB*検出

Kato, H. *et al.* 2005.
J Clin Microbiol.
43:6108-6112.

14

本症例より分離された*C. difficile*菌株と北米流行株における*slpA* sequence typingによる比較解析結果

菌株	Sequence	Position
初発時分離株	3305822 1 MRKKLADPSSGLVLSASAPVFAEMSVETGGDQVTVQSVKANEQKQLLDS	68
	3305823 1 MRKKLADPSSGLVLSASAPVFAEMSVETGGDQVTVQSVKANEQKQLLDS	68
	3305824 1 MRKKLADPSSGLVLSASAPVFAEMSVETGGDQVTVQSVKANEQKQLLDS	68
再発時分離株	3305822 121 VTSLLVNLN1GGSAKWTSS:GEVEMGPGGNAPISAWMSMDVDTPT	180
	3305823 121 VTSLLVNLN1GGSAKWTSS:GEVEMGPGGNAPISAWMSMDVDTPT	180
	3305824 121 VTSLLVNLN1GGSAKWTSS:GEVEMGPGGNAPISAWMSMDVDTPT	180
CDCより分与されたBI/NAP1/027参考菌株	3305822 181 DSFEAVLTKGAMTKKGLVCGTYSGLPAGATKTEIVLGSOTELAKLLET	248
	3305823 181 DSFEAVLTKGAMTKKGLVCGTYSGLPAGATKTEIVLGSOTELAKLLET	248
	3305824 181 DSFEAVLTKGAMTKKGLVCGTYSGLPAGATKTEIVLGSOTELAKLLET	248

本症例からの分離菌株は、PCR ribotypingおよびmultilocus variable number of tandem repeats analysis (MLVA)によってもNAP1/027株と同定された。

15

tdcC (部分) の遺伝子配列の比較

Strain	Position 117におけるsingle-base pair deletion → frameshift	Position 196におけるstop codon	Position 330-347における18-bp deletion
VPI 10463株	ATGTTTCTAANAAATGAGGTTAGGATTTACTATGAGGAAAGGAGCTTAAAG		
本症例分離株	ATGTTTCTAANAAATGAGGTTAGGATTTACTATGAGGAAAGGAGCTTAAAG		
CDCより分与されたBI/NAP1/027参考菌株	ATGTTTCTAANAAATGAGGTTAGGATTTACTATGAGGAAAGGAGCTTAAAG		

16

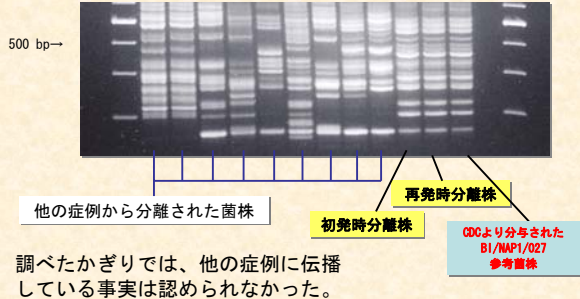
NAP1/027株と本症例分離菌株におけるclindamycinおよびfluoroquinoloneの薬剤感受性検査結果

Antimicrobial agent	MIC (μg/ml) against:		
	初発時分離株	再発時分離株	CDCより分与されたBI/NAP1/027参考菌株
Clindamycin	1.0	2	1.5
Giprofloxacin	>32	>32	>32
Getifloxacin	0.5	0.5	>32
Moxifloxacin	0.5	0.5	>32

MIC測定はE-testにより行い、培地はブルセラHK/RSを使用した。

17

本症例と同じ病院に入院していた*C. difficile*関連下痢症例から分離された菌株と北米流行BI/NAP1/027株のPCR ribotype pattern



18

国内症例2：31歳 男性

入院歴なし

2001年

4月上旬 耳鼻咽喉科外来で急性咽喉炎と診断され、CFPN-P1内服 (X4日)。

5月上旬 水様下痢がはじまり、急性感冒と診断され、FOM内服 (X4日)。

5月22日、23日には下痢に加えて、血便が認められた。

6月6日 下痢症状が持続するため内科検査入院。

6月7日 細菌学的検査：糞便検体中toxin A陽性、

*C. difficile*培養陽性 (A+B*CDT*)

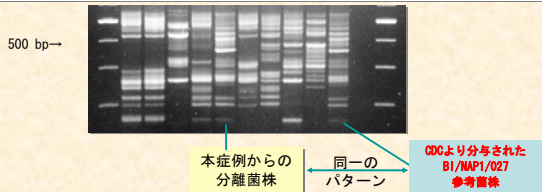
内視鏡検査：低い隆起性アフタ散在

好中球浸潤感染性所見

抗菌薬関連下痢症と診断された。バンコマイシン等の抗菌薬は処方されず、プロバイオティクス等による治療により1週間で症状は回復した。

19

本症例と同じ病院に入院していた*C. difficile*関連下痢症例から分離された菌株と北米流行BI/NAP1/027株のPCR ribotype pattern



1. 本症例からの分離菌株はNAP1/027株と同定された。
2. 北米流行株とは異なり、ガチフロキサシン、モキシフロキサシンに感性であった。
3. 本症例は市中感染症と考えられた。
4. 本症例の入院後、他の入院症例に伝播した事実は認められなかった。

20

市中感染症としてのCDAD

英国 General Practice Research Database (GPRD) を基にしたCDAD市中感染と制酸剤 (proton pump inhibitorおよびH₂ receptor antagonist) との関連についての報告 (Dial S, et al. 2005. JAMA 294:2989-95.)

1. 外来症例においてCDAD症例が増加
1994年：1症例/10万外来症例 → 2004年：22症例/10万外来症例
2. 1994年から2004年にかけて、全体で抗菌薬処方は減少しているが、proton pump inhibitorsの処方は増加

カナダにおけるPCR ribotype 027株の解析についての報告

(MacCannell DR, et al. 2006. J Clin Microbiol. 44(6):2147-52.)

アルベルタ (カルガリー) では、市中感染例からの分離株373株のうち62株 (16.6%) が、PCR ribotype 027株であり、市中感染症例は平均年齢が院内感染症例より若かった。

入院症例以外でもCDAD、NAP1/027感染を疑う必要がある。

21

感染予防対策

1. *C. difficile*を獲得し感染症を発症する**宿主側のリスク**を軽減
2. *C. difficile*の**感染経路**を遮断

NAP1/027菌株による院内感染に対する対策と、NAP1/027菌株以外の流行株による院内感染に対する対策は、基本的に同じである。

22

その前に！

院内感染予防対策を考える前に
正しく臨床診断、検査がなされているか
確認してみてください

1. あなたの病院では、CDADに関する認識と理解が不足しているために、臨床診断がなされず見過ごされている症例が多くありませんか？
2. あなたの病院では、*C. difficile*が院内感染の原因となることを知らない医療スタッフが多くありませんか？
3. あなたの病院では、細菌学的検査のための臨床検体が適切に採取され、検査依頼が適切にされていますか？
 1. どのように検体を採取して、どんな輸送容器を使用するのか決まっていますか？医師や看護師は知っていますか？
 2. バンコマイシン等の抗菌薬内服がはじまってから検体採取していますか？
4. あなたの病院の検査室では、CDADの細菌学的検査としてどのような検査を行っていますか？あるいは、どのような検査を行っているのか (行うことができるのか)、医師や看護師は知っていますか？

<http://www.nih.go.jp/niid/bac2/C.difficile/>

23

抗菌薬（広域スペクトラム抗菌薬、抗嫌気性菌作用のある抗菌薬）の使用（処方）制限が感染予防に効果がある。
特に、CDADIに既に罹患歴のある症例は再発しやすいので抗菌薬の使用には注意。

Matched univariate analysis of risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea

Risk factor	Odds ratio	95% confidence interval	p value
Fluoroquinolone	13.5	3.1 to 58.8	<0.01
Clindamycin	3.1	1.0 to 9.4	0.05
Piperacillin/tazobactam	1.9	0.7 to 5.1	0.24
Cephalosporins	0.6	0.2 to 1.7	0.32
All other antibiotic drugs	1.6	0.7 to 4.1	0.28

M. E. McCusker, Emerging Infect Dis 9:730-733. 2003

C. difficile感染症を誘発しやすい抗菌薬とし

古典的な誘因抗菌薬
・アンピシリン
・セフェム系抗菌薬
・クリンダマイシン



最近注目されている誘因抗菌薬
ニューキノロン

対策：伝播経路の遮断 (by CDC)

- CDAD症例の個室収容／コーホーティング
便失禁のある症例や自分でトイレで排泄できない症例から優先的に個室収容する。
- 接触予防策
 - CDAD症例の排泄物を扱う際には、使い捨てプラスチック手袋を使用する。
 - 医療スタッフの手洗いは、まず、石けんと流水で物理的に洗うことが基本で、速乾性アルコール製剤はそのあと使用する。（アルコールは芽胞には無効であることに注意）
- 環境清掃消毒
C. difficileの芽胞を不活化し病院環境の消毒に安全に使用できる消毒薬がないので、現在のところ、次亜塩素酸Na（ブリーチなど）を使用することが勧められている。
- 医療機器の消毒
内視鏡等の消毒に留意。

以下の場合には、NAP1/027株による流行のはじまりを疑って分離菌株を調べる必要がある。

- 再発を繰り返す症例や、重篤な合併症を伴う症例や死亡例が認められたとき
- CDAD症例数が増加したとき（一定期間の症例数が2倍に増加など）

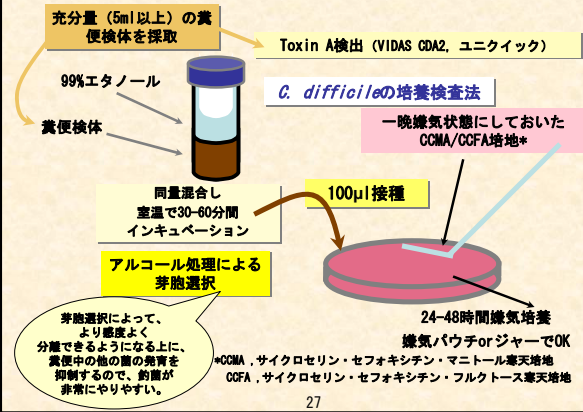
しかしながら、

- 日本の病院では、そもそも見過ごされているCDAD症例が多いので、症例数の増減がわからない場合が多い。
- 分離培養検査を行っていない病院が多いので、菌株の解析ができない。
- 現在使用されている糞便中toxin A検出検査は感度が良好とは言えない。

まず、

- 臨床現場におけるCDADIに対する認識と理解を深める必要がある。
- 病院検査室で細菌学的検査を行う態勢を整える必要がある。
- 一定期間（1-3ヶ月間）にどのくらいのCDAD発症があるのか把握しモニタリングする。

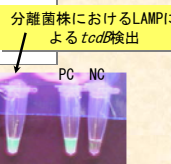
C. difficileの一般的な検査・検出法



C. difficileの簡便な遺伝子検出法

再発時に採取された検体の細菌学的検査（内視鏡洗浄液を遠心ペレットを使用）

- 洗浄液中toxin A陽性 (EIA)
- 洗浄液中toxin B陽性 (細胞培養法)
- C. difficile培養 陽性
 - Toxin A陽性toxin B陽性
 - Binary toxin 遺伝子 (cdt) 陽性
- 洗浄液検体から抽出したDNAにおける検討
 - Nested PCRによるtoxin B遺伝子検出陽性
 - Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) によるtoxin B遺伝子検出陽性
- 洗浄液検体一晩増菌培養液における検討
 - LAMPによるtoxin B遺伝子検出陽性



Kato, H. et al. 2005. J Clin Microbiol. 43:6108-6112.

C. difficileに関して当面必要な対応等

医療関係者、医療現場への情報提供、注意喚起

- 医療現場に対するC. difficile感染症に関する一般的な情報提供
- 医療現場に対する北米流行型C. difficile感染症に関する注意喚起
- 医療現場におけるC. difficile対策に関する情報の提供と支援

検査・解析の支援、検査法等の開発研究

- 医療現場におけるC. difficile感染症の病原体診断の支援 (含、情報提供)
- 重篤な感染症事例より分離されたC. difficileの検査・解析の支援

発生動向の把握と監視体制の強化

- 医療施設におけるC. difficileによる感染症事例の動向の把握
- C. difficile重篤感染症事例の把握体制の構築