

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591487

研究課題名(和文)強毒株クロストリディウム・デフィシル菌アウトブレイク防止体制構築についての研究

研究課題名(英文)Hospital management of Clostridium difficile infection

研究代表者

芳川 一郎 (YOSHIKAWA, Ichiro)

産業医科大学・大学病院・准教授

研究者番号：60210655

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者長期療養型病院入院患者の35.7%(61名/171名)がクロストリディウム・デフィシル(以下CD)菌のキャリアであった。年齢、性、BMI、入院期間、入院の契機、診断、栄養、合併症、薬物使用歴について多変量解析を行ったところ、プロトンポンプ阻害薬が有意なキャリア化のリスク因子であった。一大学病院入院患者では、直近10年間に307件のCD感染症が発生していた。発生率(/10,000patient days)は、年度別で最少0.72、最大2.13で推移し、同院においては直近10年間にCD感染症の増加やアウトブレイクはなかった。また月別、季節別発生率に大きな差異は認めなかった。

研究成果の概要(英文)：Fecal samples were collected from 171 asymptomatic patients in a long-term care facility for the elderly. A hundred ten (64.3%) were not colonized, and 61 (35.7%) had Clostridium difficile (CD). Data on demographic or clinical information, including age, sex, body mass index, major diagnosis leading to admission, duration of facility stay, medication use of antibiotics, proton pump inhibitors (PPI), H2 blockers, or probiotics, and concurrent diabetes mellitus were studied between CD-colonized and -uncolonized patients. Multivariate analysis showed asymptomatic CD carriage was significant association with PPI use.

Over the study period of the last 10 years, 307 inpatients with CD infection (CDI) were identified at a university hospital. Overall incidence of CDI was 1.44 cases per 10,000 patient-days. CDI incidence did not increase over the study period. CDI incidence was highest in the fall (1.56), followed by the winter (1.48), summer (1.42), and spring (1.29).

研究分野：消化器病

キーワード：クロストリディウム・デフィシル

1. 研究開始当初の背景

(1) 北米、欧州においては 2003 年以後クlostリディウム・デフィシル(以下 CD)菌強毒株(BI/NAP1/027)のアウトブレイクにより多数の死者を出している①。

(2) この北米で流行している菌株は、毒素(toxin A および toxin B) 遺伝子変異株で、変異のない菌株と比較して毒素を多く産生しており、第三の毒素である binary toxin を産生するという特徴を有している②。

(3) 本邦においてもこの強毒株の出現が、2007 年に初めて確認された③。強毒株の出現には、特にニューキノロン系抗菌薬の関与が推定されている。

(4) 院内感染対策は近年重要視されるようになり、本邦においても院内感染サーベイランス(JANIS)が開始された。厚生労働省医政局指導課により平成 19 年 7 月に作成された院内感染対策サーベイランス実施マニュアルでは、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)、多剤耐性緑膿菌(MDRP)、ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(VRSA)はサーベイランスの対象となっているが、この CD 菌強毒株については対象外である。

(5) 入院期間に相関して患者の CD 菌の陽性率が増加することが知られているが本邦での調査報告がなく不明である。今後は本邦でも強毒株が増加する可能性がある。このアウトブレイクを防ぐために、CD 菌起因性下痢を来たした全入院患者を対象に菌株を同定し、使用薬剤を検討することにより感染経路を明らかにし強毒株アウトブレイクを抑制するための方策をたてる必要がある。

2. 研究の目的

(1) 北米、欧州において 2003 年以後 CD 菌の毒素遺伝子の変異した強毒株(BI/NAP1/027)のアウトブレイクにより、病院・介護施設で高齢者を中心に多数の死者が発生している。本邦においても最近この強毒株が確認されているにも関わらず、この菌による下痢症が院内感染であるという認識は本邦においては極めて低い。

(2) 一大学病院におけるこの菌による(強毒株を含む)院内感染の現状をまず把握して、それをもとに適切な院内感染対策を明らかにしアウトブレイクを阻止することがこの研究の目的である。

3. 研究の方法

研究 1

強毒株 CD 菌アウトブレイク防止体制を構築するためにまず、高齢者長期療養型病院において同菌の保有状況を検討した。下痢などの腹部症状を認めていない入院患者 170 名に対して便培養(CD 菌分離培養)検査を行った。得られた同菌のトキシン A、トキシン B を PCR 法で検討した。同菌の保有のリスク因子を検討するため、患者の臨床像、合併症、便採取前 30 日間の薬物使用履歴調査を行い、解析した。

研究 2

一大学病院における入院患者の CD 感染症の発生状況について、2005 年 4 月より 2015 年 3 月の 10 年間について調査した。同時期の patient days から発生頻度を検討した。

4. 研究成果

研究 1

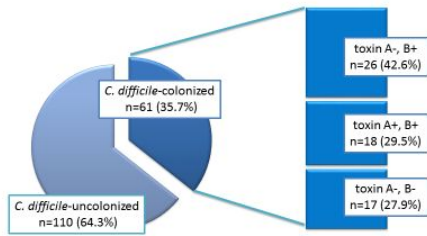
(1) 61 名/171 名(35.7%)において CD 菌が陽性であった。トキシンについては A - B + 26 検体、A + B + 18 検体、A - B - 17 検体であった。トキシン産生 CD 菌の保有率は 44 名/171 名(25.7%)であった。

(2) CD キャリアと非キャリアで臨床像、合併症について検討し比較した。年齢、性、BMI、入院期間、入院の契機、診断、栄養、合併症については両群間で有意な差はなかった。

(3) プロトンポンプ阻害薬服用者においては、プロトンポンプ阻害薬非服用者と比較して有意に CD 菌保有率が高かった($P = 0.044$)。抗菌薬、ヒスタミン受容体拮抗薬、プロバイオティクスにおいては、両群間で差はなかった。

(4) 多変量解析によりキャリア化の要因としてプロトンポンプ阻害薬の服用が明らかとなった。オッズ比 2.193 であった。2012 年 2 月 8 日 FDA (The U.S. Food and Drug Administration) Drug Safety Communication により、CD 菌関連下痢症とプロトンポンプ阻害薬の関連性について注意喚起がなされたが、本検討はこれに一致する結果であった。

無症候性CDキャリアの頻度



患者臨床像と合併症

Variable	C. difficile-uncolonized (n=110)	C. difficile-colonized (n=61)	P
Mean age, y, mean (SD)	83 (9.9)	81 (13.2)	0.420
Female sex	79 (71.8%)	38 (62.3%)	0.199
Mean body mass index (SD)	19.4 (3.3) kg/m ²	18.7 (3.1) kg/m ²	0.182
Mean duration of facility stay (SD)	1,112 (1,059) days	1,112 (1,451) days	0.998
Admitted from			0.668
Home	3 (2.7%)	3 (4.9%)	
Other healthcare facility	107 (97.3%)	58 (95.1%)	
Admission reason			0.403
Cerebral vascular disease	71 (64.5%)	38 (62.3%)	
Dementia	14 (12.7%)	3 (4.9%)	
Parkinson's disease	8 (7.3%)	7 (11.5%)	
Amyotrophic lateral sclerosis	3 (2.7%)	2 (3.3%)	
Others	14 (12.7%)	11 (18.0%)	
Nutrition			0.555
Endoscopic gastrostomy	49 (44.5%)	32 (52.5%)	
Nasojejunal tube	28 (25.5%)	19 (31.2%)	
Oral	33 (28.2%)	8 (13.1%)	
Total parenteral nutrition	2 (1.8%)	2 (3.3%)	
Comorbidities			
Diabetes mellitus	25 (22.7%)	8 (13.1%)	0.127
Pressure ulcers	8 (7.3%)	6 (9.8%)	0.571

Data are presented as No. (%) unless otherwise specified.

便採取前30日間の薬物使用歴

	C. difficile-uncolonized (n=110)	C. difficile-colonized (n=61)	P
Antimicrobial	23 (20.9%)	20 (32.8%)	0.086
Gastric acid suppression	55 (50.0%)	38 (62.3%)	0.122
Proton pump inhibitor	21 (19.1%)	20 (32.8%)	0.044
H2 blocker	34 (30.9%)	18 (29.5%)	0.849
Probiotics	8 (7.3%)	8 (13.1%)	0.209

Data are presented as No. (%).

多変量解析 無症候性CDキャリアの要因

Risk factor	Odds ratio	95% CI	P
Female sex	0.841	0.398-1.775	0.649
Age > 85 y	1.275	0.621-2.617	0.508
Body mass index < 18 kg/m ²	1.923	0.921-4.014	0.082
Duration of facility stay > 1 y	0.830	0.377-1.829	0.644
Endoscopic gastrostomy-feeding	1.323	0.640-2.733	0.450
Nasojejunal tube-feeding	0.397	0.097-1.623	0.199
Comorbidity of diabetes mellitus	0.415	0.159-1.080	0.072
Antimicrobial use in last 30 days	1.637	0.766-3.499	0.204
Proton pump inhibitor use	2.193	1.026-4.687	0.043
Probiotics use	2.136	0.722-6.322	0.170

研究 2

2005年4月より2015年3月の10年間に於いて同院では4174回のCDトキシン検査が行われていた。うち陽性検査数は422検体(陽性率10.1%)であった。同一症例、同一のエピソードで複数回検査が行われているものを除外すると、307件のCD感染症が発生していた。

た。年度別発生率推移、月別発生率、季節別発生率を以下に示す。同院においてはこの10年間に於いてCD感染症の増加はなかった。またCD感染症のアウトブレイクはなかった。また月別、季節別発生率に大きな差異は認めなかった。

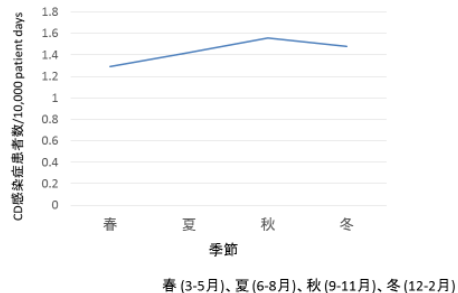
CD感染症の発生率の推移(2005-2014年度)



CD感染症の月別発生率(2005-2014年度)

Month	CD感染症発生率/10,000patient days
1月	1.41
2月	1.49
3月	1.42
4月	1.08
5月	1.35
6月	1.94
7月	1.30
8月	1.04
9月	1.89
10月	1.40
11月	1.40
12月	1.52

CD感染症の季節別発生率(2005-2014年度)



<引用文献>

- ① Waryn M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, Frost E, McDonald LC, Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe, Lancet, 366, 2005, 1079-84
- ② McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN, An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile, N Engl J Med, 353, 2005, 2433-41

③ Kato H, Ito Y, van den Berg RJ, Kuijper EJ, Arakawa Y, Euro Surveill, 11;12(1)、2007、E070111.3

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 1 件)

① Ichiro Yoshikawa, Shinsuke Kumei, Tatsuyuki Watanabe, Keiichiro Kume, and Masaru Harada.

Asymptomatic carriage of Clostridium difficile in a Japanese long-term care facility for the elderly: prevalence and risk factors.

United European Gastroenterology Week 2014 オーストリア ウィーン

2014 年 10 月 22 日

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

芳川 一郎 (YOSHIKAWA, Ichiro)

産業医科大学・大学病院・准教授

研究者番号 : 60210655

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし