

平成 21 年 5 月 28 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2006 年度 ～ 2008 年度

課題番号：18791692

研究課題名（和文） 小児がん患児に対する院内感染予防のための排泄ケアの開発

研究課題名（英文） Development of an Excretory care for the Hospital infection prevention for Pediatric Cancer Patients

研究代表者

村端 真由美（MURABATA MAYUMI）

愛知医科大学・看護学部・講師

研究者番号：30363956

研究成果の概要：

血液腫瘍疾患で抗がん薬治療を受けた 5～15 歳の長期入院中のがん患児を対象に、糞便中の毒素検出、*C. difficile* 分離培養、分離菌株における毒素産生パターンの同定、PCR ribotyping による解析、付添いの状況や手指衛生等に関する調査をした。

がん患児 10 名中 8 名から *C. difficile* が分離され、そのうち 6 名は、入院時には *C. difficile* は分離されなかったが、入院経過中に培養陽性となった。8 名中 5 名から toxin A 陽性 toxin B 陽性の *C. difficile* が分離され、そのうち 2 名は *C. difficile* 関連下痢症/腸炎（*C. difficile* associated diarrhea：CDAD）と診断された。8 名から分離された 9 菌株において PCR ribotyping による解析を行った結果、2 名から分離された 2 菌株は同一タイプであった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,200,000	0	1,200,000
2007 年度	1,100,000	0	1,100,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	300,000	3,600,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：看護学・臨床看護

キーワード：小児がん 長期入院 院内感染 *Clostridium difficile* 排泄ケア 下痢

1. 研究開始当初の背景

Clostridium difficile (以下 *C. difficile* とする) は、芽胞を形成する偏性嫌気性グラム陽性桿菌である。本菌は成人や高齢者における抗菌薬や抗がん薬使用に関連する下痢症/腸炎では *C. difficile* が主要な原因菌である。健康成人でこの菌の消化管保有者は少なく、入院中に院内で *C. difficile* を獲得し、抗菌薬や基

礎疾患などの影響で *C. difficile* 関連下痢症/腸炎を発症する、無症候キャリアになる、あるいは菌が自然消退する経過を経ると考えられている。がん患児は、化学療法のため約 1 年にわたる長期入院を余儀なくされ、抗がん薬治療時には、多くの症例で腹痛や下痢症などを生じる。しかし、小児を対象とした *C. difficile* 関連下痢症および便中 *C. difficile*

保菌率の実態は、ほとんど検討されておらず、がん患児の化学療法中の *C. difficile* 関連下痢症/腸炎の実態はほとんど分かっていない。

本菌は成人や高齢者患者の間で院内感染することがよく知られており、小児では、特に1歳以下に無症候キャリアが多いことが知られ、さらにNICUのような医療現場では院内伝播しやすいことが報告されている。感染予防の基本は手指衛生であるが、近年推奨されている速乾性擦式アルコール手指消毒薬は、*C. difficile* のように芽胞を形成する菌に対して効果が低く、排泄ケアを行なう者の手指などを介して院内感染させる可能性があるため、最近、話題になってきている。

2. 研究の目的

- (1) 化学療法中のがん患児の *C. difficile* 関連下痢症/腸炎の実態を明らかにする。
- (2) 排泄ケアを行なう看護師や家族等の排泄ケア行動の実態を明らかにする。
- (3) 上記(1)(2)の結果から、がん患児に対する簡単で効果的な *C. difficile* 感染 症予防のための排泄ケア方法を明らかにする。
- (4) 上記(3)で明らかになった、簡単で効果的な排泄ケア方法を看護師や家族等に指導後、感染予防の観点から排泄ケア行動が変化するかどうかを評価する。

3. 研究の方法

(1) 対象症例における臨床背景の調査

カルテおよび独自に作成した情報収集用紙を用いて、臨床症状、抗菌薬・抗がん薬の使用状況、検査データの調査を行った。

(2) 検体採取および細菌学的解析

①糞便検体採取のための患児・家族への協力依頼と糞便採取

糞便検体採取時期は、入院時、各クルールの抗がん薬治療後、および下痢症状や発熱の出現時とした。糞便検体の採取は、患児自身または家族に実施を依頼した。

②分離培養および同定

C. difficile は、芽胞処理後、Cycloserine Cefoxin Mannitol Agar [CCMA (日水製薬)] で分離培養後、コロニーの形態、グラム染色所見、CDチェック D-1[®] (シオノギ製薬) で同定を行った。

③Polymerase chain reaction (PCR) による分離菌株の毒素産生パターンの同定 菌株の毒素遺伝子の検討は、toxin A 遺

伝子 (tcd A) の非反復塩基配列、toxin A 遺伝子 (tcd A) の反復塩基配列、toxin B 遺伝子 (tcdB) の非反復塩基配列、binary toxin 遺伝子 (cdt) の非反復塩基配列を PCR で増幅することにより行った。

④PCR ribotyping

分離菌株は、16S rRNA 遺伝子、23S rRNA 遺伝子から選んだプライマーを用いる PCR ribotyping により解析を行った。

(3) 排泄ケア者の手指衛生実施状況と病床環境に関する調査

調査期間中、平均週3~4回、1回2~3時間程度、聞き取り調査と独自に作成した情報収集用紙を用いて、排泄場所、排泄ケア者、患児・家族の手指衛生実施場所・方法、および排泄に関する病床環境に関する観察を行った。

4. 研究成果

(1) 対象の臨床背景

対象は、5歳から15歳まで(平均年齢11.6±3.7歳)の10名の患児でその内訳は、男児4名、女児6名であった。臨床診断名は、急性リンパ性白血病が最も多く、次いでユーイング腫瘍であった。過去1年間に入院経験のある患児は3名であった。平均入院日数は、260±62.4日であった。調査期間中に病棟内にある院内教室(週5日、1日3時間程度)に毎日通っていた患児は、10名中7名であった(表1)。

表1 対象患児の臨床背景

患児	性別	年齢(歳)	診断名	入院日数(日)	過去の入院歴	院内学級への通学有無
A	男	14	骨外ユーイング腫瘍	353	有	有
B	女	14	横紋筋肉腫	245	無	有
C	女	7	急性リンパ性白血病	216	無	有
D	女	13	肝未分化肉腫後肺転移	271	有	有
E	男	15	ユーイング腫瘍	336	有	無
F	女	14	急性リンパ性白血病	293	無	有
G	女	11	ユーイング腫瘍	273	無	有
H	男	8	急性リンパ性白血病	185	無	有
I	女	5	急性リンパ性白血病	173	無	無
J	男	15	悪性リンパ腫	80	無	無

(2) *C. difficile* の分離培養と臨床症状の関連

検討した10名中8名から *C. difficile* が分離された。

検討した10名中、入院時あるいは調査開始時に *C. difficile* 培養陽性であったのは2名、入院時は培養陰性であったが入院中に培養陽性となった患児は6名であった。残りの2名は入院期間中1度も *C. difficile* の分離がされなかった(図1)。

菌株は、全て異なるタイプであった。患児 E 以外の 7 名では経過中複数回採取した検体から *C. difficile* が分離され、各々の患児において分離された *C. difficile* は、全て同一タイプであった。患児 E から分離された A+B+CDT+ 菌株と A+B+CDT- 菌株は、異なる ribotype pattern を示したが、他の 6 検体においては、同一毒素産生パターンの菌株は、常に同じ PCR ribotype であった (図 3)。この患児 E から分離された A+B+CDT+ 菌株を、欧米で多くの院内集団発生の流行株となっている BI/NAP1/027 の標準株と PCR ribotyping により比較検討したところ、異なるタイプであった。

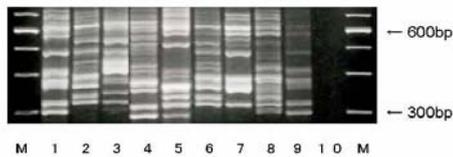


図 3 8 名から分離された 9 株の PCR ribotype pattern

(6) 排泄ケア者の手指衛生実施状況と病棟環境に関する調査

家族の付き添いは、24 時間常時が 7 名、抗がん薬治療期間中のみが 2 名であった。抗がん薬治療中の排泄ケアは、付き添いの家族が行っており、看護師による排泄ケアの実施は観察できなかった。ポータブルトイレを設置している患児は、10 名中 7 名で、そのうち女児 6 名は常時設置しており、残りの男児 1 名は抗がん薬治療中のみ設置していた。使用後のポータブルトイレは、家族が排泄物をトイレへ捨て、その後、ブラシなどの使用はせずに水洗いのみで洗浄し、ベッドサイドへ再び設置していた (表 2)。

表 2 付き添い状況と排泄ケア者及び排泄ケアの状況

患児	付き添い時期	排泄ケア者	排泄場所		ポータブルトイレ処理方法	手袋着用の有無 患児/家族	排泄ケア後の手指衛生方法 患児/家族	
			抗がん剤治療中	治療時以外				
A	抗がん薬治療中	患児・家族	ポータブルトイレ	トイレ	水洗いのみ	無/無	水洗/水洗ウエットティッシュによる手指の清拭	
B	常時							
C	常時							
D	常時							
E	抗がん薬治療中							
F	常時							
G	常時							
H	常時							
I	常時							ポータブルトイレ
J	抗がん薬治療中							患児・家族

水洗 : 数秒間の水洗による水洗い(石けんの使用はなし)
手洗 : 石けんと流水による水洗い

全ての患児や家族は、排泄ケア時にディスポーザブル手袋を使用していなかった。患児や家族の排泄ケア後の手指衛生は、短時間の水洗やウエットティッシュで手指を清拭していた。液体石けんは設置されていたが、ほとんど使用されていないことが観察された。患児が抗がん薬治療中で嘔吐や嘔気、気分不快を訴える場合には、家族は、手洗いが十分に行えず、手指をウエットティッシュで清拭していた場面を観察した。

(7) 考察

C. difficile 感染症は、成人においては多くの検討や報告がなされているが、小児領域においては、検討、報告が少なく、臨床的役割や院内感染においては不明な点が多い。

本検討では、10 名中 8 名で *C. difficile* が分離され、そのうち 2 名で CDAD 発症が認められた。そのうち患児 H では、入院 109 日目に CDAD 発症が認められたが、入院 54 日目においても下痢と発熱が認められ toxin 陽性 *C. difficile* 培養検査陽性であった。最初のエピソードは、*C. difficile* の分離が認められ、下痢はあったものの 1 回 1 日のみで、腹痛はなく、少なくともバンコマイシンによる治療が必要であると判断されなかったが、軽症の CDAD であった可能性が考えられた。そうであれば、2 回目のエピソード(入院 109 日目発症)は、分離菌株が同一タイプであることから再燃であると考えられた。検討数が少なく、発症率をもとめることはできないが、がん治療中の小児において CDAD 発症は稀ではないと考えられた。小児領域では積極的に *C. difficile* の細菌学的検査を行うことが少ないために、CDAD 発症が見逃されている可能性が高いと考えられた。

また、本検討結果から、入院治療中のがん患児において非常に高い割合で *C. difficile* が消化管内で過増殖していることがわかった。特に入院時では *C. difficile* 培養陰性であった 6 名が、入院中に *C. difficile* 培養陽性となったことから、入院中の抗菌薬の使用、加えて抗がん薬の使用が、本菌の消化管内増殖、定着さらに CDAD 発症に大きく影響していると考えられた。

8 名から分離された 9 菌株のうち、2 名から同一バンドパターンを示す菌株が分離されたほかは、6 名からは各々異なる PCR ribotype を示す菌株が得られ、同一クローンが多数の患児に伝播していた事実は認められなかった。

C. difficile を院内獲得し発症することの多い成人とは異なり、小児では、入院時には検出感度以下に消化管保有していた *C. difficile* が入院後の医療処置による腸内フローラの攪乱に伴い過増殖し定着することが多いのかもしれない。

一方、同じ小児における *C. difficile* 消化管保有の検討で、NICUに入院中の新生児における検討では、ほとんどの分離菌株が同一タイプであり単一クローンが新生児間で院内伝播していた。このNICU新生児における検討と、がん患児における本研究の結果に大きな差異が得られた理由のひとつに、今回検討した小児病棟では排泄ケアをすべて各々の患児の家族が行っていたことに対し、NICUでは医療スタッフが行っていたことが考えられる。このことは、排泄ケアを中心とした医療行為により *C. difficile* が院内伝播されていくことを強く示唆している。一方、小児病棟では院内学級や遊びで、患児同士が接触する機会が多いこと、排泄ケアが教育された医療スタッフではなく、患児の家族によって行われることが多く環境が汚染されやすいこと等、成人・高齢者病棟とは異なる状況があり、一般病棟とは異なる視点で院内感染対策を考える必要があると考えられる。

今回、2名の患児間で同一タイプの菌株が分離され、今回調べていないが病棟環境の汚染や入院症例の消化管保有を含め、水平伝播の可能性が考えられた。本菌株は毒素非産生株であったこともあり発症しなかったが、毒素産生株が複数の患児に伝播していれば、下痢症を発症しアウトブレイクに発展していた可能性も考えられた。特に、がん治療を行っている小児のようにCDAD発症の高いリスクファクターをもつ患者における看護ケアにおいては、日頃からその発症を考慮した感染予防対策が重要であると考えられる。

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)

[雑誌論文] (計3件)

- ① 村端真由美、加藤はる、小児病棟で見過ごされやすい腸管感染症 *Clostridium difficile* 関連下痢症/腸炎とその予防ケアの検討、感染防止、17、46-54、2007 査読有
- ② 村端真由美、小椋正道、矢野久子、和田順子、寺島宏、脇本幸夫、溝上雅史、出口隆生、熊本忠史、駒田美弘、加藤はる、長期入院がん患児における *Clostridium difficile* 消化管保有と排泄ケア者の手指衛生の検討、日本嫌気性菌感染症研究、37 52-8、2007、査読有
- ③ 村端真由美、加藤はる、矢野久子、長期入院がん患児における *Clostridium difficile* 消化管保有と院内伝播に関する検討、日本感染症学雑誌、82(5)、p419-425、2008)、査読有

[学会発表] (計5件)

- ① 村端真由美、小椋正道、矢野久子、和田順子、脇本幸夫、溝上雅史、出口隆生、熊本忠史、駒田美弘、加藤はる、長期入院しているがん患児からの *Clostridium difficile* 検出と排泄介助の実態、第22回日本環境感染学会総会、2007年2月24日、横浜市
- ② 村端真由美、小椋正道、矢野久子、和田順子、寺島宏、脇本幸夫、溝上雅史、出口隆生、熊本忠史、駒田美弘、加藤はる、長期入院がん患児における *Clostridium difficile* 消化管保有と排泄ケア者の手指衛生の検討、第37回日本嫌気性菌感染症研究会、2007年3月3日、奈良市
- ③ 村端真由美、小椋正道、矢野久子、和田順子、脇本幸夫、溝上雅史、加藤はる、長期入院がん患児における *Clostridium difficile* 消化管保有と下痢症発症についての検討、第81日本感染症学会総会、2007年4月10日、京都市
- ④ 村端真由美、加藤はる、小児病棟で見過ごされやすい腸管感染症 *Clostridium difficile* 関連下痢症/腸炎とその予防ケアの検討、感染防止、第102回感染防止研究会、2007年5月26日、名古屋市
- ⑤ Mayumi MURABATA、Haru KATO、Hisako YANO、Masamichi OGURA、Junko WADA、Yukio WAKIMOTO、Masashi MIZOKAMI、Takao DEGUCHI、Tadashi KUMAMOTO、Yoshihiro KOMADA、*Clostridium difficile*-associated diarrhea in pediatric cancer patients、Second International *Clostridium difficile* Symposium、2007年6月8日、Slovenia

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村端真由美 (MURABATA MAYUMI)

研究者番号 : 30363956