

当院における *Clostridium difficile* 感染症発生の推移と感染対策の取り組み

福地 邦彦¹⁾・秋間 悦子²⁾・中根 香織³⁾
宇賀神和久³⁾・田原佐知子³⁾・二木 芳人^{3,4)}

Occurrence of Clostridium difficile Infection in our Hospital and its Control Measures

Kunihiko FUKUCHI¹⁾, Etsuko AKIMA²⁾, Kaori NAKANE³⁾,
Kazuhisa UGAJIN³⁾, Sachiko TAHARA³⁾ and Yoshihito NIKI^{3,4)}

¹⁾Department of Pathology, Showa University Hospital, ²⁾Division of Infection Control, Showa University East Hospital,

³⁾Division of Infection Control, Showa University Hospital,

⁴⁾Division of Clinical Infectious Diseases, Department of Medicine, Showa University Hospital

(2016年10月27日受付・2017年8月2日受理)

要 旨

Clostridium difficile (以下 CD) は CD 関連腸炎の原因となり、水平伝播によるアウトブレイクを発生させる。CD の検出には迅速診断キットが繁用されるが、近年、感度および特異度が改良された製品が開発されている。我々は検査方法の見直しによる CD の検出感度の向上に取り組み、その結果 CD 関連腸炎の診断精度が向上した。しかし検査方法の見直しによる検出感度の向上にも関わらず、水平伝播の疑いによる CD の感染拡大が認められたため、平時の環境整備の見直しに取り組んだ。従来は平時の環境整備に第 4 級アンモニウム塩製剤を使用し、CD 感染症の発症者が発生した際は、患者周囲を次亜塩素酸ナトリウムにて環境消毒していた。今回リウマチ膠原病内科を中心とする病棟において、平時の環境整備にペルオキソ-硫酸水素カリウムを主成分とする複合型塩素系除菌・洗浄剤ルビスタ[®] (以下、RST) を導入し、2 年間で有用性の評価を行った。その結果 RST 導入後に CD の水平伝播は認められなかった。本検討において検査方法と平時の環境整備の見直しは CD の水平伝播抑制に関して一定の有用性を示すことが示唆された。

Key words : *Clostridium difficile*, 抗菌薬関連下痢症, CD トキシン, ペルオキソ-硫酸水素カリウム

はじめに

抗菌薬関連下痢症の主因とされる *Clostridium difficile* (以下 CD) は芽胞形成性のグラム陽性桿菌である。健康人でも腸内に保菌していることがあり、抗菌薬の使用に伴う腸内常在細菌叢の乱れにより、軽度の下痢症から重篤な偽膜性腸炎の発症原因となることが知られている¹⁻³⁾。CD 感染の多くは病棟内の水平伝播の形態をとり、院内で水平伝播によるアウトブレイクをしばしば引き起こす¹⁻³⁾。昭和大学病院および昭和大学病院附属東病院

(以下、当院) では CD 感染の水平伝播の疑いによるアウトブレイクを繰り返し経験したため、近年感染対策の強化に取り組んできた。CD 感染の確定診断の精度向上を目的とした検査方法および平時の環境整備に使用する製品の見直しを行った (昭和大学医の倫理委員会承認 1477 号)。本稿では、7 年間に渡る当院での CD 感染対策の取り組みの中で、CD 感染の発生推移から好発病棟を選定し、平時の環境整備における環境クロスを変更した場合の CD の水平伝播に対する影響について評価した。

¹⁾昭和大学病院臨床病理診断科, ²⁾昭和大学病院附属東病院感染管理部門, ³⁾昭和大学病院感染管理部門, ⁴⁾昭和大学病院感染症内科

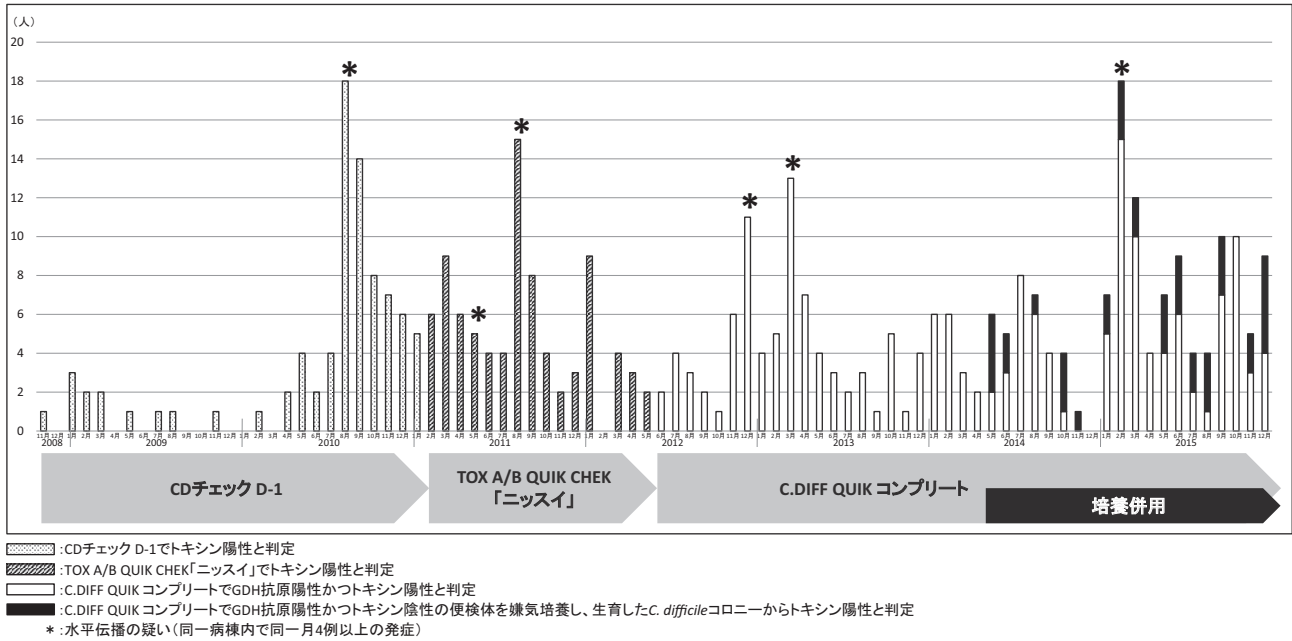


図1 当院における CD 関連腸炎発生数の推移

方 法

方法1：CD 迅速診断キットの変更と CD 感染者数の推移の調査

2008年11月から2015年12月までの当院（昭和大学病院（病床数801床）および昭和大学病院附属東病院（病床数199床））の入院患者を対象に、CD 関連腸炎と臨床診断された感染者数を調査した。CD 関連腸炎の臨床診断基準は、下痢症状を有する患者から提出された糞便を用いた迅速診断検査および培養にて分離したCD からCD トキシンが確認された症例とした。また同一病棟内にて同一月に4例以上の感染者数が認められた場合を水平伝播の疑いと定義し、入院期間に重複がなく、かつ同一病室でない感染者については弧発例と定義した。

迅速診断キットについては2008年11月から2011年1月まではグルタミン酸デヒドロゲナーゼ（以下、GDH）を検出するCD チェック D-1（塩野義製薬株式会社 以下、キットA）を使用した。2011年2月から2012年5月まではCD トキシンを検出するTOXA/B QUIK CHEK 「ニッスイ」（日水製薬株式会社 以下、キットB）を使用した。2012年6月からはトキシンとGDH 抗原の両者を検出可能なC. DIFF QUIK CHEK コンプリート（アリアメディカル株式会社 以下、キットC）を使用し、GDH 抗原とCD TOXIN A/B（以下、トキシン）が両方陽性となった場合のみを陽性とした。2014年5月からはGDH 抗原陽性かつトキシン陰性の際には、糞便の嫌気培養を行い、CD のコロニーが認められたものについては同キットにより再度トキシンの検出を行った（図1）。

方法2：環境クロスの変更による CD 水平伝播に対する影響の評価

2013年10月に環境整備に使用する環境クロスを変更し、2015年9月までの2年間におけるCD 感染者数を調査した。評価対象病棟は、2008年11月から2013年9月までのCD 感染者数の推移の調査から、入院1,000人当たりの感染率が高く、水平伝播による感染拡大が疑われた昭和大学病院附属東病院のリウマチ膠原病内科を中心とする混合病棟（以下、A病棟）とした。

環境クロス変更前の環境整備は第4級アンモニウム塩製剤である環境クロスVロック（ハクゾウメディカル株式会社 以下、QUAT）を使用して患者および医療従事者の高頻度接触面を1日1回清拭した。CD 感染症発生時は、感染管理部門が介入し、下記の対応を行った。まず患者が排泄要介助の場合は原則トイレ付個室の入院とし、排泄自立の場合はトイレ専有化を原則とした。環境および当該患者が触れる可能性のある箇所は0.02%次亜塩素酸ナトリウム（以下、NaOCl）にて1日4回の清拭を行った。

環境クロス変更後の環境整備は1%の環境除菌・洗浄剤ルビスタ®（キョーリンメディカルサプライ株式会社 以下、RST）を使用して患者および医療従事者の高頻度接触面を1日1回清拭した。CD 感染症発生時は0.02% NaOCl から1%RSTに変更して上記同様に1日4回の清拭を行った。

環境クロス変更によるCD 水平伝播に対する影響の評価として、同一検査法による環境クロス変更前後における入院1,000人あたりのCD 感染者数をχ²乗検定によ

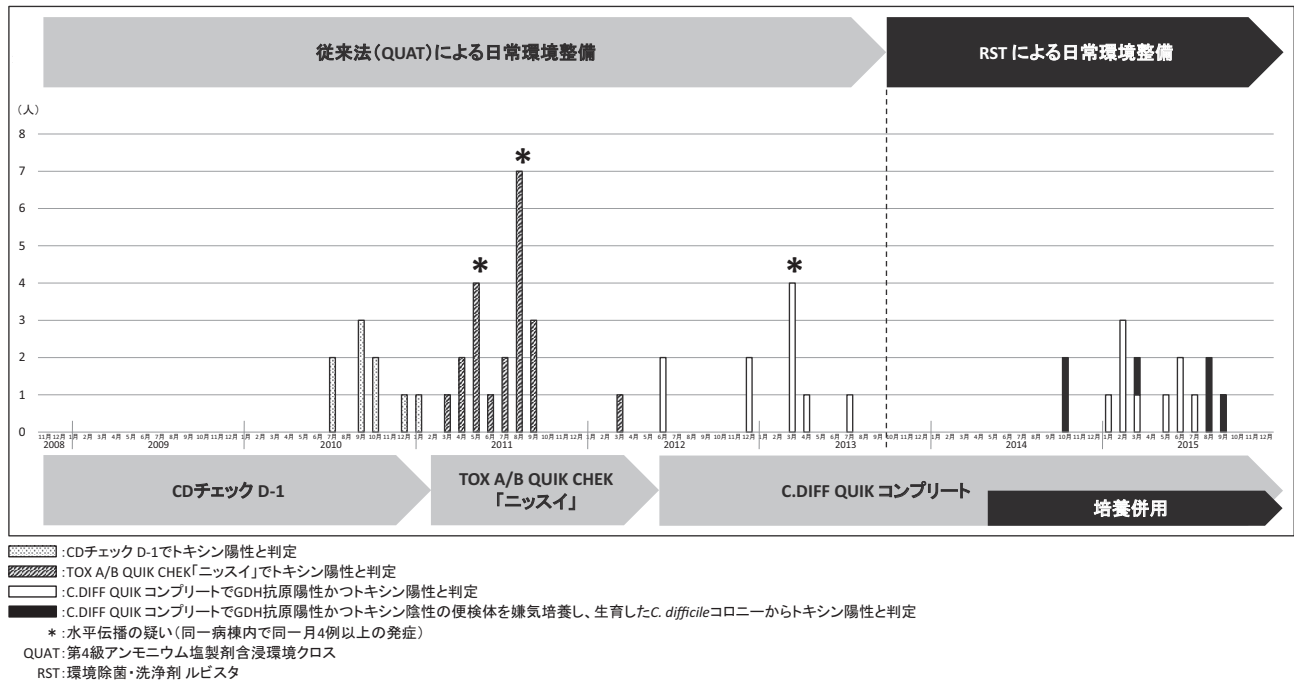


図2 A病棟におけるCD関連腸炎発症数の推移

り比較した。また培養併用による過小評価を考慮し、培養併用によるCD感染者数を評価から除外した。

結 果

1. CD迅速診断キットの変更とCD感染者数の推移

2008年11月から2015年12月において当院でCD感染症と報告されたのは、男性212例、女性187例の計399例であった。迅速診断キット別の例数はキットAにて83例、キットBにて84例、キットC単独にて193例およびキットCと培養併用にて39例であった(図1)。また2008年11月から2013年9月における病棟別の入院患者1,000人あたりの発症率はA病棟が9.3例と最も高かった。さらにリウマチ膠原病内科患者が入院するA病棟における迅速診断キット別の例数はキットAにて9例、キットBにて21例、キットC単独にて19例およびキットCと培養併用にて6例であった(図2)。当院全体の中でCD感染が水平伝播の定義に該当したのは6回であった。2010年8月に消化器一般外科を中心とする混合病棟(以下、B病棟)で9例、2011年5月にA病棟で4例、2011年8月にA病棟で7例、2012年12月にB病棟で4例、2013年3月にA病棟で4例、2015年2月に血液および腎臓内科を中心とする病棟で5例の発生であった。

2. 平時の環境クロス変更によるCDの水平伝播に与える影響

2008年11月から2013年9月までのA病棟のCD感染者数は40例(入院患者1,000人あたり9.3例)であっ

た。環境クロス変更後の2013年10月から2015年9月では、A病棟のCD感染者数は15例(入院患者1,000人あたり7.4例)であった。また、これら15例は全て弧発例であり、水平伝播を疑う発症例およびアウトブレイクは認められなかった。さらに同一検査法の期間における評価として、環境クロス変更前の2012年6月から2013年9月までのA病棟におけるCD感染者数は10例(入院患者1,000人あたり8.1例)であり、1回の水平伝播を疑うアウトブレイクがあった。環境クロス変更後の2013年10月から2015年12月までの同病棟における培養併用による感染者数を除外したCD感染者数は9例(入院患者1,000人あたり4.2例)であり、水平伝播によるCD感染者は認められなかった。環境クロス変更前後で同一検査法の期間における入院患者1,000人あたりのCD感染者数に有意な差は認められなかった。

考 察

今回、2008年11月から2015年12月までの当院における7年間のCD感染対策の取り組みの中で、CD迅速診断キットの変更とCD感染者数の推移および環境クロスの変更による水平伝播防止への影響を評価した。CD迅速診断キットは経年的に改良され検出感度が向上しているため、当院はより感度の高い迅速診断キットを順次導入することで検出感度の向上に取り組んできた。2008年11月から2011年1月まで使用したキットAはグルタミン酸デヒドロゲナーゼのみを検出する検査法であり、トキシンを検出しないことから単独での使用はCD感染

の細菌学的検査としては適切ではないとされる⁴⁾。2011年2月から2012年5月まで使用したキットBはトキシンAに加えてトキシンBの検出が可能となり、また糞便検体の前処理が不要であることや短時間で判定ができるようになった。さらに検出感度の向上のため2012年6月からはGDH抗原とトキシンの両方を検出可能なキットCを導入し、両方を検出したときのみをCD感染陽性とした。しかしGDH抗原陽性かつトキシン陰性と判定された症例が認められ、それら症例の臨床診断と治療において混乱を招いた。加えて水平伝播の疑いによるアウトブレイクの発生が認められた。そこで当院では、迅速診断においてGDH抗原陽性かつトキシン陰性の糞便検体を培養し、CDコロニーが認められた場合に再度トキシン検出を実施する方法を試験的に実施し、トキシン陽性率の上昇が認められることを評価した⁵⁾。この結果を持って迅速診断と糞便培養の併用が臨床的に有用であると判断し、2014年5月からは病院全体においてCD感染の判定を行った。その結果、これまで検出できなかったCD感染にも治療が可能となったが、一方、水平伝播に対する対応が不十分である可能性が示唆されていたため、並行して環境整備の強化に取り組んだ。

CDの感染拡大時の環境消毒においてはNaOClの有用性が報告されており⁶⁾、当院でもCDのアウトブレイク発生時にはNaOClを使用している。一方CDCのガイドラインにおいては、平時の環境整備では消毒薬を用いた環境消毒については積極的な推奨はされていない³⁾。臨床現場においては、CD感染症の発症初期や細菌学的検査で陰性と判定される症例が存在し、見かけ上は平時とされる状況での環境整備が十分ではなく、CDの水平伝播が起こる可能性がある。そこで平時の環境整備に使用する製品として、CD感染対策におけるRSTの有用性を検討した。RSTは次亜塩素酸を活性本体とする塩素系の除菌・洗浄剤であり、有効塩素濃度は1,000 ppmとされ0.1%NaOClと同等の酸化力を有し、基礎研究でのCD芽胞に対する有効性も報告されている⁷⁾。また金属および樹脂等の材質への腐食作用が少なく⁸⁾、塩素ガスの発生が殆ど無い等の特性を有することから、平時の環境整備に有用であると考えられた。そこで、当院におけるこれまでのCD感染症の発生状況から、発症率が高く、水平伝播を疑うアウトブレイクが複数回発生したA病棟において日常環境整備に1%RSTを導入し、2年間にわたりCD感染に対する影響を検討した。その結果、A病棟では1%RST導入後においてCD感染症の発症率が20.4%減少し、水平伝播を疑うCD感染症例は認められなかった。さらに同一検査法の期間での環境クロス変更前後でCD感染者数に有意な差は認められなかったが、変更後において、水平伝播による感染例およびアウトブレイクが認められなかったことから環境表面を介した感

染の防止において一定の有用性が示唆された。なお、1%RST導入後の2014年5月からCDの検査方法において迅速診断と糞便培養の併用を導入しており、CD感染者数が増加していることから、1%RST導入による感染率の減少は実際よりも低く算出されていると想定される。今回の検討では、環境クロス変更前後における入院患者の背景（入院期間、性別、年齢、基礎疾患の有無および治療薬剤等）が異なることから統計学的検定に限界があり、1%RST導入の有用性を評価するためには、これらの患者背景を揃えた条件で、検査方法が確立された状態で再度評価することが必要であると考えられた。今回の検討結果を支持する明確な根拠は不明であるが、1%RSTのCD芽胞に対する有効性⁷⁾、含浸ワイプによる物理的除去を含めた清拭効果⁹⁾および継続的に清拭することによる環境表面上における除菌効果の持続性¹⁰⁾などが寄与したものと推察された。今後は当院にとどまらず、1%RSTが導入されている感染対策で連携している施設のCD感染率などを継続調査することでその有用性を評価する必要があると思われる。本検討により、検査方法の変更および環境整備に1%RSTを使用することはCDの水平伝播抑制に関して一定の有用性が示唆されると考えられた。

本論文の内容の一部は、第31回日本環境感染学会総会・学術集会（2016年2月）で発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Miller MA: Clinical management of *Clostridium difficile*-associated disease. Clin Infect Dis 2007; 45 (Suppl 2): S122-8.
- 2) Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al.: Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013; 108: 478-98.
- 3) Rutala WA, Weber DJ; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC): Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008: Centers for Disease Control and Prevention, 2008.
- 4) 泉田さゆり, 加藤秀章, 橋本政治, 中村 誠: トキシンA検出キット, D1抗原検出キット及び培養法による *Clostridium difficile* 検出の比較検討. 日消誌 2005; 102: 1004-9.
- 5) 森下良美, 宇賀神和久, 津田祥子, 望月照次, 詫間隆博, 福地邦彦: *Clostridium difficile* 迅速診断キットの運用評価—分離菌株を用いたToxin検出感度の向上—. 医学検査 2015; 64(2): 216-20.
- 6) Eckstein BC, Adams DA, Eckstein EC, Rao A, Sethi AK, Yadavalli GK, et al.: Reduction of *Clostridium Difficile* and vancomycin-resistant *Enterococcus* contamination of environmental surfaces after an intervention to improve cleaning methods. BMC Infect Dis 2007; 217: 61.
- 7) Lawley TD, Croucher NJ, Yu L, Clare S, Sebahia M, Goulding D, et al.: Proteomic and genomic characterization of highly infectious *Clostridium difficile* 630 spores. J Bac

- teriol 2009; 191: 5377-86.
- 8) 岡上 晃, 小澤智子, 小倉憂也, 野島康弘, 菊野理津子, 白石 正: 複合型塩素系除菌・洗浄剤の各種環境表面素材に対する影響に関する検討. 環境感染誌 2015; 30(5): 325-30.
- 9) 小倉憂也, 小澤智子, 野島康弘, 菊野理津子: 複合型塩素系除菌・洗浄剤の各種病原微生物に対する有効性. 環境感染誌 2015; 30(6): 391-8.
- 10) 河口義隆, 尾家重治, 古川裕之: MDRP および MDRA に対する複合型塩素系除菌・洗浄剤の有効性. 環境感染誌 2016; 31(6): 366-9.

[連絡先: 〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8
昭和大学病院臨床病理診断科 福地邦彦
E-mail: kfukuchi@med.showa-u.ac.jp]

Occurrence of Clostridium difficile Infection in our Hospital and its Control Measures

Kunihiko FUKUCHI¹⁾, Etsuko AKIMA²⁾, Kaori NAKANE³⁾,
Kazuhisa UGAJIN³⁾, Sachiko TAHARA³⁾ and Yoshihito NIKI^{3,4)}

¹⁾Department of Pathology, Showa University Hospital, ²⁾Division of Infection Control, Showa University East Hospital,

³⁾Division of Infection Control, Showa University Hospital,

⁴⁾Division of Clinical Infectious Diseases, Department of Medicine, Showa University Hospital

Abstract

Clostridium difficile (CD) causes CD-associated diarrhea and often causes an outbreak due to horizontal transmission. The sensitivity and specificity of detection of a rapid enzyme immunoassay, which is usually used for detection of CD, was recently improved. We tried to improve the sensitivity of detection in CD by changing the examination method, and as a result, the diagnostic accuracy of CD-associated diarrhea improved. Despite the improvement of the sensitivity of detection, the spread of CD infection was observed. Next, we tried to improve the daily environmental cleaning. Conventionally, we used the wipes immersed in quaternary ammonium compounds for daily environmental cleaning, and when CD infection was confirmed, the environmental surface around the patients was disinfected with sodium hypochlorite. We introduced a complex-type chlorine-based disinfectant cleaner, which contains potassium peroxydisulfate as the main component (RUBYSTA[®], RST) in the ward of the main department of rheumatic disease and evaluated the effectiveness of the products for 2 years. As a result, we observed no horizontal transmission of CD after introduction of RST. It was suggested that the improvement of the detection methods of CD and environmental cleaning are effective in reduction of horizontal transmission of CD.

Key words: *Clostridium difficile*, antibiotic-associated diarrhea, CD toxin, potassium peroxydisulfate