

〈原 著〉

PCR-ribotype 027 株による *Clostridioides difficile* 感染症アウトブレイクの経験

吉盛奈津美¹⁾・藤本 裕子¹⁾・今井 清隆²⁾・一幡 結²⁾
長谷川香織³⁾・具 芳明^{4,5)}・妹尾 充敏⁶⁾・加藤 はる^{6,7)}

An Outbreak of Clostridioides difficile Infection Caused by PCR-ribotype 027 in a Japanese Hospital

Natsumi YOSHIMORI¹⁾, Yuko FUJIMOTO¹⁾, Kiyotaka IMAI²⁾, Yui ICHIMAN²⁾,
Kaori HASEGAWA³⁾, Yoshiaki GU^{4,5)}, Mitsutoshi SENOH⁶⁾ and Haru KATO^{6,7)}

¹⁾Department of Infection Control, Toyooka Public Hospital, ²⁾Department of Pharmacy, Toyooka Public Hospital, ³⁾Department of Laboratory, Toyooka Public Hospital, ⁴⁾Department of Infectious Diseases, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Sciences, ⁵⁾AMR Clinical Reference Center, National Center for Global Health and Medicine Hospital, ⁶⁾Department of Bacteriology II, National Institute of Infectious Diseases, ⁷⁾Antimicrobial Resistance Research Center, National Institute of Infectious Diseases

(2022年7月15日受付・2022年12月15日受理)

要 旨

日本では、*Clostridioides difficile* PCR-ribotype 027 (RT027) の分離率は低い。私たちは、日本の地域の中核病院で発生した RT027 によるアウトブレイクを経験したので報告する。2019年2月から6月末までに、当院の一病棟 (A 病棟) で 18 例の新しい *C. difficile* 感染症 (CDI) 患者が認められた。アウトブレイクがピークとなった3月の CDI 発生率は、69.9/10,000 patient-days であった。18 患者のうち、11 患者 (12 エピソード) で菌株解析が可能であり 12 菌株すべてが RT027 と同定された。一方、A 病棟以外に入院した CDI 患者からは RT027 は分離されなかったことから、RT027 によるアウトブレイクは A 病棟に限局していたことが明らかとなった。基本的な感染対策の徹底により、7月より A 病棟での CDI 発生率は減少し、同時に RT027 は分離されなくなった。調べた 12 株の RT027 株はすべてガチフロキサシンおよびモキシフロキサシンに感性であり、本アウトブレイク株は、欧米でアウトブレイク流行株 RT027 としては報告されてこなかった、フルオロキノロン感性 RT027 株であった。日本での、RT027 株の疫学や臨床的重要性については、今後の検討が必要である。

Key words : *Clostridioides difficile*, アウトブレイク, PCR-ribotype 027 (RT027)

序 文

Clostridioides difficile (以後 *C. difficile* とする) は、偏性嫌気性有芽胞グラム陽性桿菌である。本菌は、芽胞の形態ではアルコール等の消毒薬、乾燥、酸素の存在に耐性で、医療スタッフの手指を含めた医療環境に生存し続ける。*Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) は、医療

関連感染として重要であり、医療機関や高齢者施設でアウトブレイクが発生すると、対応に難渋する疾患である。日本の医療機関における、非アウトブレイク時の CDI 発生率は、単一施設研究で 6.8/10,000 patient-days (PD)¹⁾、多施設研究で 7.4/10,000 PD²⁾ と、適切な診断・検査がなされれば、欧米と同等であることが報告されている。2002 年から 2003 年より、北米および一部のヨーロッパの多くの医療機関で、PCR-ribotype 027 (RT027) 株によるアウトブレイク事例が頻繁に報告されるようになり、RT027 が優勢株のひとつとなったが、国を挙げて組織的調査や感染対策に取り組んだ国や地域では、RT027 分離率の減少とともに CDI 発生率も減少した^{3~6)}。日本

¹⁾公立豊岡病院組合立豊岡病院感染管理室, ²⁾公立豊岡病院組合立豊岡病院薬剤部, ³⁾公立豊岡病院組合立豊岡病院検査技術科, ⁴⁾東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合臨床感染症学分野, ⁵⁾国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター, ⁶⁾国立感染症研究所細菌第二部, ⁷⁾国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

では、RT027 株の分離率は低く (0-1%)、RT027 株によるアウトブレイク事例についても報告がない^{2,7-9)}。

2019年に、当院のA病棟(46病床)でCDIアウトブレイクが発生し、分離菌株を解析したところ、アウトブレイク流行株はRT027株であった。その経緯や感染対策について報告する。

対象と方法

研究期間と対象

当院は、病床数518床の地域中核総合病院である。CDIアウトブレイク発生が認められた総合診療科を主科とする46床のA病棟を中心に、全病棟で入院3日目に降に発症したCDI症例を対象とした。2019年3月中旬から2019年11月までのCDI患者からの分離株について*C. difficile* 菌株解析を行なった。CDIの発生率・検査頻度については、2018年1月から2019年12月まで2年間において調査した。

症例定義

便の性状がプリストール・スツール・チャート type 5-7である便排泄が24時間に3回以上認められ、糞便中毒素検出検査(toxin EIA)陽性、あるいは、毒素産生性*C. difficile* 分離培養(toxigenic culture, TC)陽性の場合にCDIと診断した。また、当院TC導入前で、毒素陰性グルタメートデヒドロゲナーゼ(GDH)陽性で、TCあるいは*C. difficile* 毒素遺伝子検出検査(nucleic acid amplification test, NAAT)による確認試験を実施しなかったケースにおいては、抗菌薬使用歴があり、CDI以外に明らかな下痢の原因が認められない場合についてCDIと診断した。

アウトブレイクの定義

当院では、厚生労働省医政局指導課長通知に示された基準を参考に、同一病棟において1か月以内に4例以上のCDI発症が認められた際に、アウトブレイク発生と定義していた。本検討では、後方視的に、前年の月別発生率の平均値と比較して+2SD以上である場合をアウトブレイク状態と定義する計算法により解析した。

CDIの細菌学的検査

2019年3月初旬までは、院内検査技術科で、迅速キット*C. DIFF* QUIK CHEK コンプリート(Abbot)を用いて糞便中毒素およびGDH検出検査(toxin EIA/GDH)を実施していた。2019年3月末に自治体から国立感染症研究所へアウトブレイク対応のための行政検査依頼がなされ、当院で保存していた3月中旬以降に採取した糞便検体の国立感染症研究所への送付が開始された。国立感染症研究所で、送付された糞便検体について、*C. difficile* 分離培養検査および分離菌株におけるPCRによるtoxin B遺伝子検出検査を既に報告されている方法で行った¹⁰⁾。Toxin B遺伝子陽性*C. difficile* の分離が認め

られた検体をTC陽性とした。同年4月中旬に検査技術科スタッフが国立感染症研究所で*C. difficile* 培養技術等の研修を受け、院内検査技術科で*C. difficile* 培養検査を開始した。以降は分離した菌株を国立感染症研究所に送付し、国立感染症研究所で、菌株からPCRによるtoxin B遺伝子検出検査が行われた。同時に、院内検査技術科では分離した*C. difficile* コロニーにおいて*C. DIFF* QUIK CHEK コンプリートを用いて毒素産生性を検討し、結果を臨床現場に報告した。

C. difficile 分離培養と菌株解析

C. difficile の分離培養は、糞便検体のアルコール処理による芽胞選択後、CCMA-EX培地(ニッスイ製薬)で嫌気培養することにより行った¹⁰⁾。分離菌株において、toxin B遺伝子に加え、toxin A遺伝子、binary toxin (CDT) 遺伝子を、既に報告されている方法でPCRによって検出した^{10,11)}。PCR-ribotyping解析は、既に報告されている方法により実施した⁷⁾。RT027と型別された菌株については、ガチフロキサシンおよびモキシフロキサシンに対する薬剤感受性試験をEtest(ビオメリュー)により測定した。試験は試薬会社の取扱説明書に従い実施し、培地は、ブルセラHK寒天培地(RS)(極東製薬工業株式会社)を用いた。分離菌株における、PCRによる毒素遺伝子検出、PCR-ribotyping解析、薬剤感受性試験は、国立感染症研究所で実施した。

結 果

アウトブレイク経過

図1にA病棟におけるCDI流行曲線を示す。Index caseは、2019年1月に多発交通外傷により当院ICU病棟に入院した患者で、同病棟入院中の2月5日にCDIと診断された。CDI内服治療開始後下痢症状は持続していたが、全身状態が回復したため、2月9日にA病棟に転棟した。本患者は2回のCDI再発を認めた。初発と3月初旬の1回目再発時には*C. difficile* 培養検査が実施できなかったが、4月初旬の2回目の再発時の分離菌株においては解析がなされ、菌株はRT027と同定された。本index caseがA病棟へ転棟20日後(2月下旬)に、同病棟の2患者でCDI発症が認められた。また同時期に別の1患者においても他医療機関に転院直後、転院先でCDIと診断された。本患者は転院前にA病棟で既に下痢症状が認められていたが適切な検査が行われないまま転院していた。転院後CDIが判明した患者は、CDI発症時Index caseと同一病室であり、他の2患者が入院していた病室は、Index caseの隣の病室で同室の患者であった。4患者とも担当している看護チームは同一のチームであった。

転院先からの連絡があった時点で、当院での定義によりアウトブレイク発生と覚知し、保健所へ報告した。感

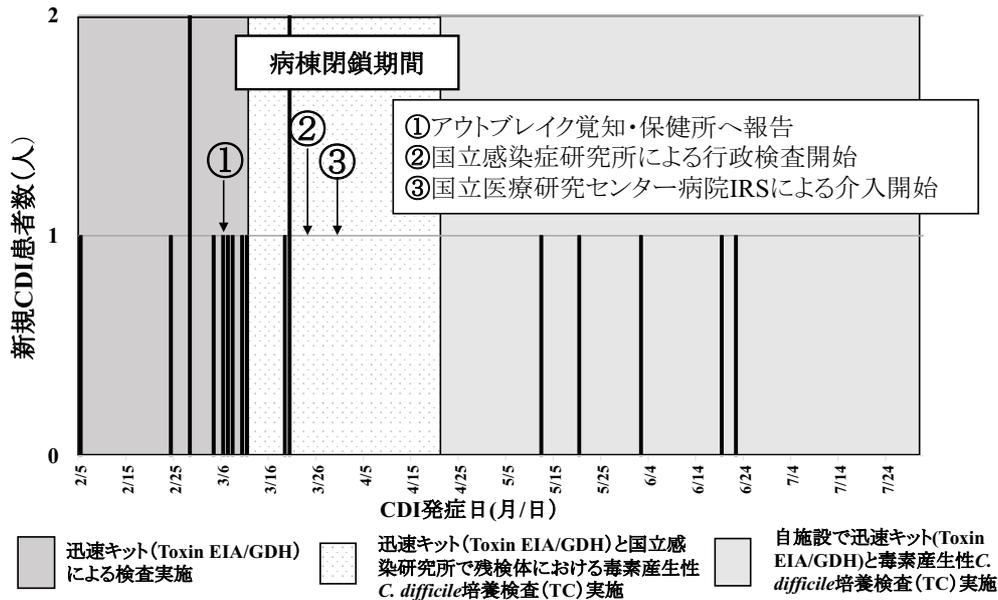


図1 A病棟における2019年2月から7月末までのCDIアウトブレイク流行曲線
 当院で発症し他院転院後に診断されたCDI患者も含む。3月上旬までにCDI初発発症が認められた患者においては、迅速キットのみの検査で診断が行われたが、全症例で毒素陽性であった。

染対策チーム (ICT) や看護部, 感染対策委員会の介入により, 感染対策が開始されたが(後述), A病棟でCDI発症が続いた。3月初旬 (index case 転棟1か月後) には, CDI患者が8例となったためA病棟を閉鎖した。病棟閉鎖後も, 新たなCDI発症が続き, 3月中旬にA病棟でCDIを発症した患者は, 前述の転院後に診断された患者を含めて計13例であった。3月下旬から約1か月間, 再発症例はあったものの, 新しい患者にCDI発症が認められなかったため, 4月下旬に約50日間の病棟閉鎖を解除した。2月から6月末までの5か月間のアウトブレイク中A病棟で計18例のCDI患者を認めた。

A病棟における, 2018年1月から2019年12月までの2年間のtoxin EIA検査によるCDI発生率および検査頻度を調べた。図2に, 10,000 PDあたりの新規発生CDI検査頻度, 同様に10,000 PDあたりのtoxin EIA陽性によるCDI発生率の月別推移を示す。2018年1年間のA病棟の月別発生率の平均は, 2.5/10,000 PDであったが, 2019年2月に15.5/10,000 PDと上昇し, 3月に69.9/10,000 PD, 4月に29.0/10,000 PDと, 2018年の平均値+2SD (10.1/10,000 PD) 以上であった。5月のCDI発生率は7.1/10,000 PDであったものの, 6月には再び15.0/10,000 PDとなった。7月は7.2/10,000 PDとなり, 同月以降は2018年の平均値+2SD未滿となった。検査頻度は, 3月感染ピーク時には307.5/10,000 PDであった。

感染対策に関する問題点と対応

感染対策を実施するにあたり, A病棟における基本

的な感染対策が院内手順書に従って行われているかについて確認したのち問題点を洗い出し, 各問題点に対する対応を講じた(表1)。

アウトブレイク覚知後に, A病棟で行われていた標準予防策・接触予防策について, 確認したところ, 特記すべきことは, ①CDI患者のケア時にアルコール擦式剤で手指衛生を行っていた②CDI患者のケア時にPPEの着用がなされておらず, 着用していても正しい方法と手技で自身を汚染することなく脱衣ができていなかった③おむつ交換時の不潔行為と清潔行為が意識されていなかった点である。

便とともに排泄される *C. difficile* 芽胞にはアルコールによる消毒が無効であることを再教育し, CDI患者のケア時には流水と石鹸を使って手指衛生を行うように再指導を行った。

PPEの着脱順序と手技については医師を含めたA病棟勤務全スタッフに, 連日確認と指導を繰り返した。おむつ交換時には同一患者であっても, 便を処理した後, 手袋を交換することなく清潔なおむつを触るなど, おむつ交換時の不適切な手技が散見されたため, 手順について便処理後には必ず手袋交換をしてから新しいおむつを当てるように指導した。

さらに接触予防策を強化するため, A病棟では, アウトブレイクを覚知した3月上旬より, CDI患者のみを担当する看護師を決め治療やケアに当たった。しかし, その後もCDI発症が続いたため, 接触予防策をさらに徹底する事を目的に, 1病室ごとに点滴などの物品を準

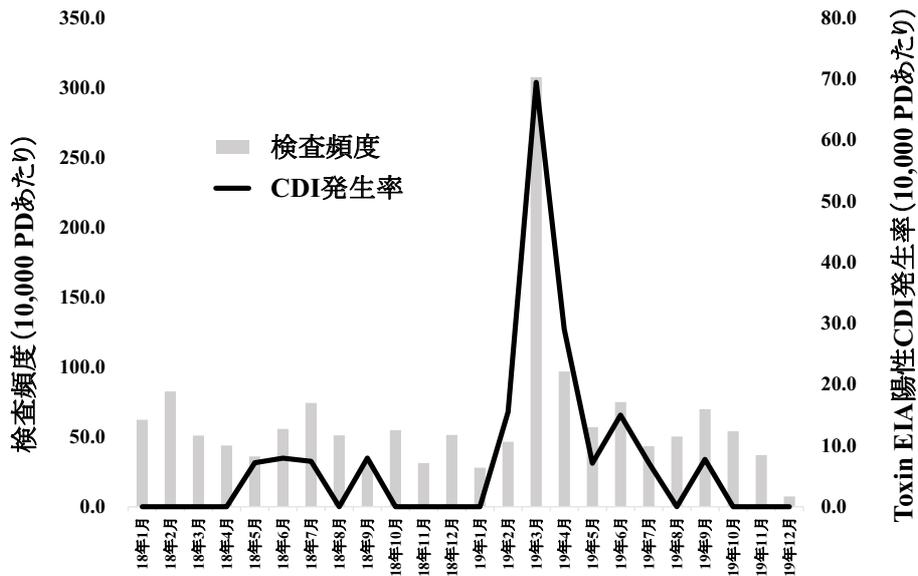


図2 A病棟における2018年1月から2019年12月までのCDI検査頻度(10,000PDあたり)とtoxin EIA陽性によるCDI発生率(10,000PDあたり)
 検査頻度 = (同一期間内に実施したCDI迅速検査数/1か月間のpatient-days) × 10,000
 CDI発生率 = (同一期間内にToxin EIA陽性になった件数/1か月間のpatient-days) × 10,000

備する担当の看護師と、患者に直接接触するケア担当の看護師を配置し、業務内容の細分化と明確化を図った。また、医師からの提案により3月中旬から、A病棟入院患者においてCDIを発症した患者の診療は、1名の専任の医師(CDIドクター)が担当し、より専門的にCDI治療を行うことに加え、診療時の接触予防策を徹底して行なった。実施期間中、CDIドクターは、患者がCDIと診断された時点から、その患者の担当医となり、A病棟に入院中のCDI患者のみを担当した。看護師および医師の専任化は、4月下旬の病棟閉鎖解除2日後まで続けた。

また、A病棟では、院内手順書で定めている1日1回のペルオキソー硫酸水素カリウム(ルビスタ[®], 杏林製薬)を浸漬した環境クロスによる環境整備が実施されていなかった。アウトブレイク中であることから病室だけではなくナースステーションも含めた病棟内すべての箇所を、より適切な療養環境に近づけるため、環境整備の実施回数を1日2回に強化した。同時に環境表面の汚染をむらなく擦りとりとる清拭時のポイントや清拭順番についても、指導を行なった。

退院時の病室の清掃は清掃委託業者が行っていた。委託業者が清掃に使用していたクロスは布製でリユースされているものであり、消毒には薬剤濃度が不明な消毒用アルコールを使用していた。清掃箇所やその順番などを記載した手順書等はなく、内容は口頭で指導している状況であり統一した清掃方法ではない事もわかった。そのため病院側からペルオキソー硫酸水素カリウム含有ク

ロスを提供し、感染対策を考慮した退院時清掃を行うよう、委託業者と契約変更した。

抗菌薬適正使用支援チームが、A病棟入院患者における抗菌薬使用状況について確認したが、当該病棟における2018年1月～3月の使用患者数、使用量及び使用日数とアウトブレイクが発生した2019年1月～3月のそれらとを比較した結果、大きな変化は認めなかった(詳細データは提示していない)。そのため、A病棟の抗菌薬使用に問題はないと判断し、抗菌薬使用制限などの特別な対応は実施しなかった。

外部組織からの支援・介入

3月下旬に、自治体から国立感染症研究所へ依頼があり、行政検査が開始された。国立感染症研究所において糞便検体からの*C. difficile*分離培養と菌株解析が行われた。加えて、国立感染症研究所から、細菌学的検査の検査管理(diagnostic stewardship)を中心に助言・支援があり、当院の検査技術科スタッフが、4月中旬に国立感染症研究所で*C. difficile*培養技術等の研修を受けた。また、4月初旬に、国立国際医療研究センター病院感染症対策支援サービス(IRS)による訪問を受け、感染管理に関する指導を受けた。

***C. difficile* 菌株解析**

2019年3月中旬から11月までの、A病棟を含む全病棟のCDI患者において*C. difficile*培養検査を行なった。2月から6月末日までに発症したA病棟の18例のCDI患者のうち、11患者における12エピソードで菌株解析がなされ、全12株がtoxin A陽性toxin B陽性CDT陽

表1 A病棟においてアウトブレイク発生時に認められた問題点と実施した対策

問題点	対策
<p>1: 細菌学的検査</p> <p>CDIを疑う臨床症状があったにもかかわらず、迅速キットによる検査がなされていない症例が認められた。</p> <p>迅速キットで毒素陰性であっても、後日、CDIと診断される患者が複数認められた。</p>	<p>病棟の医療スタッフ全員対象に、A病棟でのCDIアウトブレイク発生を院内メールで周知、下痢症状のある患者の情報収集とCDI検査の実施を推奨した。</p> <p>検査技術科で感度の高いTCを導入し、迅速キットと併用して検査を行なった。</p>
<p>2: 医療チーム</p> <p>看護師も医師も、CDI患者とそうでない患者を区別なく、担当していた。</p>	<p>CDI担当看護師の専任化と、CDIドクターの設置。1病室に2名の看護師を配置し業務を明確化した。1名のCDI患者担当医師を置き、A病棟内すべてのCDI患者を担当した。</p>
<p>3: 患者隔離</p> <p>CDI患者が、コホートされずに多床室に入院していた。</p>	<p>CDI患者、下痢症状がありCDIが疑われる患者、その他の患者の3グループに分け、それぞれのグループ毎にコホーティングを行った。</p>
<p>4: 手指衛生</p> <p>CDI患者のケア時にも、アルコール擦式剤による手指衛生しか行なっていなかった。</p>	<p>流水と石鹸による、時間(30秒)を掛けての衛生手洗いを指導した。</p>
<p>5: 標準予防策</p> <p>おむつ交換に使用する物品の患者間使い回しや、不適切なタイミングの手袋交換など、オムツ交換の手技が不適切であった。</p> <p>下痢症状のある患者において、多くのスタッフが手袋のみでおむつ交換を行っていた</p> <p>おむつ交換時に使用する物品の洗浄は、ベッドバンウオッシャーを使用していたが、ウオッシャー内での物品の配置が不適切であった。</p> <p>おむつ交換に使用した洗浄後の物品を、45℃の「検体保管庫」で乾燥していた。</p>	<p>おむつ交換手技について再指導した。アウトブレイク終息後も定期的に繰り返し学習できるように、おむつ交換の動画を作成した。</p> <p>下痢症状がある患者のおむつ交換では、ガウンを着用することを徹底した。</p> <p>有効な洗浄が行えるようベッドバンウオッシャーへの物品の入れ方のマニュアルを作成した。</p> <p>乾燥保管庫温度を80℃に設定できる乾燥器の購入と乾燥温度の管理を徹底した。</p>
<p>6: 接触予防策</p> <p>院内手順書等で指導している順番どおりのPPEの着脱衣ができていなかった。着脱手技も不適切であった。</p> <p>CDI患者の病室前室の壁には接触予防策が必要であることがピクトグラムで示されていたが、医療スタッフがその意味を理解していなかったため、接触予防策が講じられていない場面があった。</p>	<p>PPEの着脱順序や手順を毎日指導した。特に脱衣の順番と自身を汚染しない脱衣手技の指導を繰り返し行なった。</p> <p>入室時にはピクトグラムを必ず確認し、とるべき感染対策に応じた必要なPPEを着用するように指導した。手指衛生の方法はアルコール擦式剤か、流水と石鹸か、一目で手指衛生の方法が判別できるような接触予防策ピクトグラムを作成した。</p>
<p>7: 環境整備</p> <p>①院内手順書に定められた1日1回の環境整備が行われていなかった。②環境整備の手順がスタッフによって異なっていた。③退院後の清掃は清掃業者が行っていたが、消毒薬は濃度が不明な消毒用アルコールを薄めたものを使用し最終清掃していた。また、清掃の手順書もなかった。</p>	<p>①毎日1日2回、塩素濃度1,000ppmペルオキソ-硫化水素カリウムを浸漬した環境クロスを使って環境整備を看護師が行った。病室だけでなく、トイレやナースステーションなども同時に環境整備し消毒を行った。②環境整備の手順と清拭の手技の統一を図った(環境整備の手順動画の作成、約1年間に渡り手技も含む環境整備状況の確認)③清掃委託業者にも同じ環境クロスを渡し、退院後の最終清掃時には、それを使った退院後清掃に変更し、清拭の順番や清拭手技も教育した。</p>

性、RT027と同定された。図3に臨床分離された*C. difficile*菌株の代表的PCR-ribotype patternを示す。図4には、入院病棟別、CDI発症月別にRTの分布を示す。RT027株が本アウトブレイクの流行株であったことが明らかである一方、調査期間中にA以外の病棟入院CDI患者からはまったくRT027の分離は認められなかった。また、A病棟においても、閉鎖解除後2か月間に、5例のRT027による新しい感染が認められたが、7月以降RT027は分離されなくなった。RT027菌株以外では、RT014, RT018, RT002が優勢であった。

RT027株12株において、ガチフロキサシンおよびモキシフロキサシンに対する薬剤感受性を調べたところ、12株全株でMIC値が0.5 µg/mL~1.0 µg/mLであり、両薬剤に対して感性であった。

考 察

A病棟におけるCDI発生率

アウトブレイク発生前年の2018年は、TCによる確認試験を実施していなかったため、toxin EIA陽性CDI症例について、2019年の月別発生率(10,000 PDあたり)

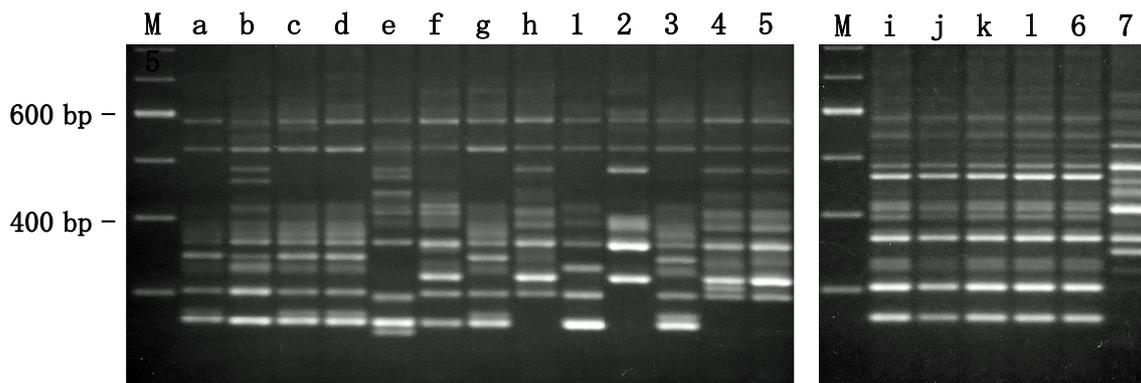


図3 臨床分離された *C. difficile* 菌株の代表的な PCR-ribotype pattern

Lane a から lane l まで、当院臨床分離株；lane 1 から 7 まで、PCR-ribotyping 参照菌株 (lane 1, RT001；lane 2, RT002；lane 3, RT014；lane 4, RT018；lane 5, RT018^{''}；lane 6, RT027；lane 7, RT078)。Lane i から lane l まで、本アウトブレイク事例で分離された RT027 株。

病棟										
A病棟	RT027									
	RT027									
	RT027	RT027**		RT027						
	RT027*	RT027**	RT027	RT027				RT014**		
	RT027*	RT014*	RT027	RT027	RT014*			RT014***		RT002
B病棟	RT014								RT002*	
	RT014								RT018**	
	Other type		Other type	Other type*	RT002	RT014			RT002**	
C病棟									RT018''	
									RT018''	RT018''
	Other type	Other type*						RT014	RT001	Other type* Other type*
D病棟	Other type	RT014	RT002					Other type	Other type*	
E病棟	RT014			RT002					RT369	RT014
その他の病棟	RT014								RT018	RT014
	RT018''								RT018	RT014
	Other type	RT001		RT078	RT018	RT018	RT018''			
CDI発症	2019年									
年月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	

図4 アウトブレイク発生時 2019年3月から11月までに分離された *C. difficile* 菌株の PCR-ribotype (RT)

1 エピソードの発症時に分離された *C. difficile* 菌株の RT を、病棟別、発症月別に示す。

*1 回目の再発時分離株；**2 回目の再発時分離株；***3 回目の再発時分離株。

A 病棟 4 月に 2 回目の再発時の RT027 が分離された患者は、本アウトブレイクの index case と思われたが、分離培養がなされていなかったため、初発時 (2 月) および 1 回目の再発時 (3 月) の分離株 PCR-ribotype は不明。

を 2018 年の発生率の平均値と比較した。2019 年 2 月に、2018 年の平均値 + 2 SD を超え、当院で採用していた定義と同様にアウトブレイク発生と判定された。5 月に発生率が低かったものの、6 月は再びアウトブレイク状態と考えられ、アウトブレイク終息は 7 月と判断された。アウトブレイク終息時期が、RT027 株が分離されなくなった時期と一致したのは、興味深かった。当院で採用していたアウトブレイク定義は、アウトブレイク終息の

判断の指標とならないことがわかった。

RT027 *C. difficile* 株による感染

RT027 株は、フルオロキノロン抗菌薬への耐性変異を獲得した後に、起源と推定される北米からヨーロッパの国々へ大陸を越え⁴⁾、2000 年初頭より北米および一部のヨーロッパの国々で流行株・優勢株となった^{3,4,12)}。日本の医療機関では、非アウトブレイク時において RT027 分離率は低く^{2,7-9)}、さらに、アウトブレイク事例の流行

株としても、RT027ではなく、RT018, RT369, RT002による事例が報告されている^{8,13)}。欧米では、RT027によるアウトブレイクは地域内の複数の医療機関や長期療養施設に広がったが^{3,4,12,14)}、興味深いことに、当院のアウトブレイクでは、RT027による感染例はA病棟の入院患者に限られ、A病棟以外の入院患者からは、調べた限りでRT027は1例も分離されなかった。また、A病棟でRT027に感染し回復した患者が転院した転院先の医療機関において、RT027がひろがったというエピソードもなかった（詳細データは提示していない）。日本での過去のRT027による散発例報告でも、その患者自身においては重篤な合併症を伴ったり再発を認めたりしても、同時期入院の周囲の患者にRT027が伝播したという報告は認められていない^{15~17)}。さらに、当院アウトブレイク流行株も含め、日本で分離報告されたRT027臨床分離株の多くが、欧米で2000年以降に認められたRT027流行株と異なり、ガチフロキサシン感性およびモキシフロキサシン感性であったことは、注目すべきである^{8,15~17)}。Heらのwhole-genome sequence (WGS) 検討では、症例報告がなされた事例からの2株を含む^{15,16)}、5株の日本分離株において解析がなされ、5株ともRT027流行前のRT027遺伝的背景 (pre-epidemic *C. difficile* 027 genetic background) を有すると報告された⁴⁾。A病棟アウトブレイク由来RT027株において、WGS解析はなされていないが、12株ともガチフロキサシンおよびモキシフロキサシンに感性であったこと、他の病棟や転院先の医療機関の患者へひろがらなかったことから、欧米で多くのアウトブレイク流行株として報告されたRT027株とは異なり⁴⁾、フルオロキノロン抗菌薬耐性変異を獲得していない、アウトブレイク株として報告されてこなかったRT027株であると推定された。

A病棟での感染対策における問題点と対応

本アウトブレイクに対応するにあたり、Dubberkeらの提言¹⁸⁾を参考に、まず、A病棟における基本的感染対策 (basic practice) が適切に実践されているか調査し、認められた問題点に対して策を講じることから開始した。

本アウトブレイク対応では、第一に、CDIに罹患していない入院患者、特に他の病棟の入院患者へ感染を広げないことを目的に、接触予防策を見直した。A病棟で指摘された問題点は、ガイドライン等^{18~20)}で既に述べられている事項ばかりであり、CDI患者のケア時にはアルコール擦式剤ではなく流水と石鹸による手指衛生を行うなどの基本的な点から再教育・指導を行う必要があった。特に、適切なタイミングでのPPE使用、正しいPPE着脱順序・手順の習得には、毎日スタッフへ指導を繰り返す必要があり、このような基本的手技の現場での技術指導と実際に実施できているかどうかの確認は、

アウトブレイク終息後も、定期的実施するべきであると考えられた。さらに、看護師の清潔・不潔の業務専任化だけではなく、CDI患者の担当となる医師を専任化し、CDIの治療を専門的・重点的に行うとともに接触予防策の徹底を図った。

加えて、無症候に*C. difficile*を消化管保有している患者や、検査感度の限界からCDIと診断されなかった下痢患者からも、伝播がひろがる可能性があるため²¹⁾CDIの患者を担当するスタッフはもちろんのことCDI患者を担当しないスタッフにも、標準予防策として重要な、PPEの着脱の訓練、おむつ交換手技について繰り返し指導を行ったことは有用であった。

当院では環境整備に、ペルオキソー硫酸水素カリウムを浸漬した環境クロスを使用している。日本の*Clostridioides difficile*感染症診療ガイドライン²⁰⁾では、CDI患者の病室の消毒には1,000 ppm以上の塩素含有の洗浄剤ないし他の殺芽胞剤の使用について記載があるが、Perezらは、1,000 ppm塩素濃度含有の次亜塩素酸ナトリウム溶液により*C. difficile*の芽胞を不活化するには30分以上の浸漬が必要と報告している²²⁾。1,000 ppm塩素濃度含有の次亜塩素酸ナトリウム溶液と同様に、市販のペルオキソー硫酸水素カリウム含有消毒薬のワイプ使用で化学的に芽胞を不活化することはできないため、当院では、物理的に拭き取ることにより芽胞をできるだけ除去する清拭手順を、院内手順書に定めている。A病棟では、毎日の環境整備は不定期にしか行われていなかった。環境整備時にはペルオキソー硫酸水素カリウムを使用していたものの、環境整備の手技やタイミングが不適切であったため、手順動画によるスタッフ教育の上、実施状況の確認を行った。一方、清掃委託業者による患者退院後の最終清掃の業務内容・手順などが、感染管理室によって把握・管理されていなかったことは、大きな問題点であった。また、委託業者スタッフが日常清掃に使用していたクロスや消毒薬における問題を病院側が本アウトブレイク発生前より認識していたにもかかわらず、契約変更につなげられていなかったことも今回のアウトブレイクの一因に繋がったことは否めない。退院時清掃に使用する資材の供給とともに、清掃手順書の整備、現場での委託業者スタッフへの教育も重要であり、組織として感染対策に取り組む重要性を再認識した¹⁸⁾。

述べてきたような標準予防策・接触予防策・環境整備などの基本的感染対策の徹底が本アウトブレイク終息に効果を奏したと考えられた。一方、本検討では、A病棟入院患者における年齢や基礎疾患等の患者背景等の患者宿主サイドのリスク因子については、解析できなかった。また、本検討の限界として、抗菌薬使用状況、環境整備やPPE着脱手技の習得度、環境整備などについて、A病棟と他病棟の比較検討がなされていないことが挙

げられる。

CDI 細菌学的検査

感染管理を進める際に基本となる細菌学的検査にも問題が認められた。当院では、アウトブレイク発生までごく少量の糞便検体しか入らない輸送容器を使っていた。さらに、Toxin EIA 検査、および、GDH 検査の感度は、TC と比較すると、それぞれ 41%、73% と報告され、さらにアウトブレイク時などの CDI 有病率が高いときには、検査の陰性的中率が低下する²³⁾。国立感染症研究所からの指導で、検査感度を上げるために、十分量の糞便検体が採取できる容器に速やかに変更し迅速検査を行うこととした。また、検査感度の限界を考え、より感度の高い TC を導入・開始した。NAAT は、迅速性に優れた検査法であるが、本アウトブレイク対応時、すぐに自施設で導入することは難しく、導入するのであれば民間検査センターへの外部委託検査となり検体採取同日には結果が得られないこと、NAAT では菌株が得られないこと、NAAT は TC と比較して感度 74% と必ずしも感度が高くないとの報告があること²³⁾ から、まず TC の導入を行った。

本事例では、アウトブレイク覚知時までの症例は、培養検査はもちろん、残検体の保存もしていなかったため、アウトブレイク前半における菌株解析ができなかった。このことより、非アウトブレイク時には培養検査を実施していなくても、アウトブレイク発生を疑う状況のときには、培養検査を開始できる体制を整えておくことが重要であり、すぐに培養検査が開始できなくても、迅速キットなどの試験を実施した残検体を保存しておくことにより、後日アウトブレイクの詳細な検討を行うための菌株解析が可能になる事を再確認した。

地域での CDI 感染管理と外部組織からの支援

高齢患者は、複数の医療機関や施設間で移動を繰り返すことが多いため、CDI は地域で感染対策を考えるべき疾患である。本事例においても、転院先からの CDI 診断の情報が、アウトブレイク覚知の契機となったことから、地域での情報共有が重要であることを再認識した。また、本アウトブレイク事例の一部の菌株解析は、自治体を通じて国立感染症研究所で行政検査として行われた。CDI 感染対策に関する、保健所・地方衛生研究所をはじめとした自治体の役割に、今後さらに期待したい。また、国立国際医療研究センター病院の訪問による、客観的な視点での指摘・指導は、感染管理の改善につながった。

結 論

RT027 分離率の低い日本の医療機関で、一病棟に限局した、RT027 株による CDI アウトブレイク発生を経験した。本アウトブレイクを引き起こした RT027 株は、

欧米で注目された RT027 流行株とは異なり⁴⁾、アウトブレイク株として報告されてこなかったフルオロキノロン感性 RT027 株であった。本アウトブレイク発生の要因としては、A 病棟の様々な基本的感染対策の不備が大きいと考えられたが、日本における RT027 感染の疫学や臨床的意義については、今後の検討が必要である。

謝 辞：感染対策についてご指導いただいた国立国際医療研究センター病院 AMR リファレンスセンターの藤友結実子先生、田島太一先生、国際感染症センターの鈴木哲也先生に深く感謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Yoshida J, Kikuchi T, Asano I, Ueno T: *Clostridium difficile* infection relationship to ward-monthly antimicrobial use density and days of treatment: a three-year study. *Jpn J Infect Prev Control* 2016; 31: 92-9.
- 2) Kato H, Senoh M, Honda H, Fukuda T, Tagashira Y, Horiuchi H, *et al.*: *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection burden in Japan: A multicenter prospective study. *Anaerobe* 2019; 60: 102011.
- 3) McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr., Kazakova SV, Sambol SP, *et al.*: An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005; 353: 2433-41.
- 4) He M, Miyajima F, Roberts P, Ellison L, Pickard DJ, Martin MJ, *et al.*: Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nat Genet* 2013; 45: 109-13.
- 5) Wilcox MH, Shetty N, Fawley WN, Shemko M, Coen P, Birtles A, *et al.*: Changing epidemiology of *Clostridium difficile* infection following the introduction of a national ribotyping-based surveillance scheme in England. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1056-63.
- 6) Tickler IA, Obradovich AE, Goering RV, Fang FC, Tenover FC: Changes in molecular epidemiology and antimicrobial resistance profiles of *Clostridioides (Clostridium) difficile* strains in the United States between 2011 and 2017. *Anaerobe* 2019; 60: 102050.
- 7) Kato H, Kato H, Ito Y, Akahane T, Izumida S, Yokoyama T, *et al.*: Typing of *Clostridium difficile* isolates endemic in Japan by sequencing of *slpA* and its application to direct typing. *J Med Microbiol* 2010; 59: 556-62.
- 8) Senoh M, Kato H, Fukuda T, Niikawa A, Hori Y, Hagiya H, *et al.*: Predominance of PCR-ribotypes, 018 (smz) and 369 (trf) of *Clostridium difficile* in Japan: a potential relationship with other global circulating strains? *J Med Microbiol* 2015; 64: 1226-36.
- 9) Mori N, Yoshizawa S, Saga T, Ishii Y, Murakami H, Iwata M, *et al.*: Incorrect diagnosis of *Clostridium difficile* infection in a university hospital in Japan. *J Infect Chemother* 2015; 21: 718-22.
- 10) Kato H, Yokoyama T, Kato H, Arakawa Y: Rapid and simple method for detecting the toxin B gene of *Clostridium difficile* in stool specimens by loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 6108-12.
- 11) Stubbs S, Rupnik M, Gibert M, Brazier J, Duerden B, Popoff M: Production of actin-specific ADP-

- ribosyltransferase (binary toxin) by strains of *Clostridium difficile*. FEMS Microbiol Lett 2000; 186: 307-12.
- 12) Giancola SE, Williams RJ 2nd, Gentry CA: Prevalence of the *Clostridium difficile* BI/NAP1/027 strain across the United States Veterans Health Administration. Clin Microbiol Infect 2018; 24: 877-81.
 - 13) 古川奈々, 太田久美子, 妹尾充敏, 加藤はる: 同一病棟におけるアウトブレイク発生を伴った *Clostridioides difficile* 重症例 2 例. 日本臨床微生物学会雑誌 2020; 30(2): 74-9.
 - 14) Cassir N, Delarozière JC, Dubourg G, Delord M, Lagier JC, Brouqui P, et al.: A regional outbreak of *Clostridium difficile* PCR-Ribotype 027 Infections in Southeastern France from a single long-term care facility. Infect Control Hosp Epidemiol 2016; 37: 1337-41.
 - 15) Kato H, Ito Y, van den Berg RJ, Kuijper EJ, Arakawa Y: First isolation of *Clostridium difficile* 027 in Japan. Euro Surveill 2007; 12: E070111.3.
 - 16) Sawabe E, Kato H, Osawa K, Chida T, Tojo N, Arakawa Y, et al.: Molecular analysis of *Clostridium difficile* at a university teaching hospital in Japan: a shift in the predominant type over a five-year period. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 695-703.
 - 17) Nishimura S, Kou T, Kato H, Watanabe M, Uno S, Senoh M, et al.: Fulminant pseudomembranous colitis caused by *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in a healthy young woman in Japan. J Infect Chemother 2014; 20: 729-31.
 - 18) Dubberke ER, Carling P, Carrico R, Donskey CJ, Loo VG, McDonald LC, et al.: Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35(Suppl 2): S48-65.
 - 19) McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al.: Clinical Practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018; 66(7): 987-94.
 - 20) 公益社団法人 日本化学療法学会, 一般社団法人日本感染症学会 CDI 診療ガイドライン作成委員会編. *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療ガイドライン, 2018.
 - 21) Crobach MJT, Vernon JJ, Loo VG, Kong LY, Pechine S, Wilcox MH, et al.: Understanding *Clostridium difficile* colonization. Clin Microbiol Rev 2018; 31: e00021-17.
 - 22) Perez J, Springthorpe VS, Sattar SA: Activity of selected oxidizing microbicides against the spores of *Clostridium difficile*: relevance to environmental control. Am J Infect Control 2005; 33(6): 320-5.
 - 23) Senoh M, Kato H, Honda H, Fukuda T, Tagashira Y, Horiuchi H, et al.: Performance of laboratory tests for detection for *Clostridioides difficile*: A multicenter prospective study in Japan. Anaerobe 2019; 60: 102107.
- 〔連絡先〕 〒668-8501 兵庫県豊岡市戸牧 1094
 公立豊岡病院組合立豊岡病院安全管理部感染管理室
 吉盛奈津美
 E-mail: natsumi-yoshimori@toyookahp-kumiai.or.jp]

An Outbreak of *Clostridioides difficile* Infection Caused by PCR-ribotype 027 in a Japanese Hospital

Natsumi YOSHIMORI¹⁾, Yuko FUJIMOTO¹⁾, Kiyotaka IMAI²⁾, Yui ICHIMAN²⁾,
 Kaori HASEGAWA³⁾, Yoshiaki GU^{4,5)}, Mitsutoshi SENOH⁶⁾ and Haru KATO^{6,7)}

¹⁾Department of Infection Control, Toyooka Public Hospital, ²⁾Department of Pharmacy, Toyooka Public Hospital, ³⁾Department of Laboratory, Toyooka Public Hospital, ⁴⁾Department of Infectious Diseases, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Sciences, ⁵⁾AMR Clinical Reference Center, National Center for Global Health and Medicine Hospital, ⁶⁾Department of Bacteriology II, National Institute of Infectious Diseases, ⁷⁾Antimicrobial Resistance Research Center, National Institute of Infectious Diseases

Abstract

The prevalence of *Clostridioides difficile* PCR-ribotype 027 (RT027) is low in Japan. We report an outbreak caused by RT027 that took place in a regional core hospital in Japan. From February to June in 2019, there were 18 new patients with *C. difficile* infection (CDI) in ward A. The peak of the outbreak was in March when the CDI incidence was 69.9/10,000 patient-days. Of the 18 CDI patients in ward A, specimens from 12 episodes on 11 patients were available for the analysis, and all 12 isolates were identified as RT027. Since RT027 was not recovered from any CDI patients from other wards, it was suggested that the outbreak was confined to the single ward. By thoroughly implementing basic infection control, the incidence of CDI in ward A decreased, and RT027 has not been recovered since July 2019. All 12 RT027 isolates were susceptible to moxifloxacin and gatifloxacin, suggesting that RT027 strain responsible for the outbreak represents the pre-epidemic RT027 genetic background from which the epidemic RT027 lineages emerged. Further studies are needed to clarify the epidemiology and clinical significance of RT 027 *C. difficile* in Japan.

Key words: *Clostridioides difficile*, outbreak, PCR-ribotype 027 (RT027)