

# *Clostridioides difficile*

## 感染対策ガイド(案)

一般社団法人日本環境感染学会  
CDI 対策ガイドライン策定委員会編

## 目 次

I. 作成経過-----	XXX
・ CDI を疑う感染性下痢における感染対策のフローチャート-----	XXX
II. 総 論	
● 細菌学と病態-----	XXX
● 検体採取-----	XXX
● 診断と治療のフローチャート-----	XXX
● CDI 伝播のリスク因子-----	XXX
● 感染対策-----	XXX
III. クリニカルクエスチョン	
● 医療従事者や患者・家族・面会者への教育は CDI の低減に有用か？-----	XXX
● CDI 患者ケア終了時の医療従事者の手指衛生は、流水と石けんのみで良いか？-----	XXX
● CDI 患者の手指衛生は流水と石けんのみで良いか？-----	XXX
● CDI 患者ケア時には長袖ガウンを着用すべきか？-----	XXX
● CDI 患者の接触予防策は、下痢が改善してらやめて良いか？-----	XXX
● CDI 患者の個室隔離ができない時にコホーティングが選択されるか？--	XXX
● 身体に接触する医療機器の専用化は CDI の医療関連感染低減に有効か？ XXX	
● CDI 患者の便器は専用とするべきか？-----	XXX
● CDI 患者の療養環境の消毒において次亜塩素酸ナトリウムは CDI の低減に有効か？-----	XXX
● 患者の退院清掃後の病室において過酸化水素噴霧装置を用いた環境表面殺菌を実施することは推奨されるか？-----	XXX
● CDI 患者の退院後の病室において紫外線殺菌照射機器を用いた環境表面殺菌を実施することは推奨されるか？-----	XXX
● 無症候の入院患者を対象とした保菌検査は有用か？-----	XXX
● アウトブレイク時において、無症候の入院患者を対象とした保菌検査は有用か？-----	XXX
● アウトブレイク時において、病棟閉鎖、病棟稼働制限は推奨されるか？--	XXX
● 環境の微生物検査は CDI 低減に有用か？-----	XXX

- アウトブレイク時に CDI 疑い患者に NAAT 検査は推奨されるか？----- XXX
- アウトブレイク時に CDI 疑い患者に培養検査は推奨されるか？----- XXX
- アウトブレイク時にバンドルアプローチは有用か？----- XXX
- Antimicrobial stewardship (AS) 活動は CDI の低減に有用か？----- XXX

パブリックコメント

## *Clostridioides difficile* 感染対策ガイド作成経過

### ●作成方針

*Clostridioides difficile* は医療関連感染の原因菌として最も多くみられる嫌気性菌である。芽胞を形成することで、施設内伝播することが知られている。本ガイドは、*C. difficile* に対する感染対策の向上のために作成した。

ガイドの作成にあたっては、現時点でのエビデンスに基づいて作成し、総論およびクリニカル・クエスチョンを記載した。加えて、手指衛生を始めとする交差感染対策など、*C. difficile* に関する国内外のエビデンスはいまだ十分でないことを考慮し、本ガイドは日本での *C. difficile* 感染対策の現状を尊重し、専門家の意見を踏まえた上で推奨を記載した。本ガイドがわが国における *C. difficile* 研究の更なる発展の端緒となり、本邦からのエビデンス発信を含めた今後の *C. difficile* 感染対策ガイドの改訂に繋がることを期待する。

### ●使用上の注意

本ガイドラインは、あくまで *C. difficile* 感染対策の指針を示した参考資料である。日本における *C. difficile* 感染症のエビデンスが不十分であることも含め、個々の症例での医療行為やケアは、各医療施設の状況等を考慮しながら、医療者と患者が協働して選択されるべきであり、本ガイドが臨床研究ならびに医療行為を強制したり医療者の裁量を制限するものではない。

### ●COI(利益相反)について

一般社団法人日本環境感染学会は、倫理委員会を設置し、COI(利益相反)に関する指針ならびに細則に基づき、COI 状態を適正に管理している。以下に、『*Clostridioides difficile* 感染対策ガイド』編集委員の COI 関連事項を示す。

- 1) 研究助成金等に関する受入状況
- 2) 講演料・原稿料等の受入状況
- 3) 作成委員の個人的収入に関する受け入れ状況

### ●作成資金

本ガイドライン作成に使われた資金は、すべて日本環境感染学会より拠出された。

### ●作成主体

一般社団法人 日本環境感染学会



## ●CDI 対策ガイドライン策定委員会

委員長

國島広之 聖マリアンナ医科大学 感染症学講座

委員

一木 薫 兵庫医科大学病院 感染制御部/看護部

大毛宏喜 広島大学病院 感染症科

坂本史衣 聖路加国際病院 QI センター感染管理室

佐藤ゆか 愛知医科大学 看護学部感染看護学

鈴木広道 筑波大学 医学医療系感染症内科学

中村 敦 名古屋市立大学 医学研究科臨床感染制御学分野

藤村 茂 東北医科薬科大学大学院薬学研究科 臨床感染症学教室

松元一明 慶應義塾大学 薬学部薬効解析学講座

三嶋廣繁 愛知医科大学大学院医学研究科 臨床感染症学

水谷 哲 大阪警察病院 感染管理センター

森永芳智 富山大学学術研究部医学系 微生物学講座

森美菜子 広島大学病院 感染制御部

山岸由佳 高知大学医学部 臨床感染症学

吉澤定子 東邦大学医学部 臨床検査医学講座/微生物・感染症学講座

(五十音順)

## ●委員会活動の経過

日本環境感染学会理事会で *Clostridioides difficile* 感染対策のガイドラインの作成が決定され、担当理事は森美菜子、作成委員長として國島広之が指名された。

## ●作成工程

タイトル : *Clostridioides difficile* 感染対策ガイド

英語名称 : Japanese Society for Infection Prevention and Control Guide to *Clostridioides difficile* infection prevention and control

エビデンスの検索

(1) エビデンスタイプ

既存の診療ガイドライン、システマティックレビュー (SA) およびメタナリシス (MA) 論文、個別研究論文をこの順番の優先順位で検索する。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。

## (2) データベース

- 個別研究論文については、**Medline**、**医中誌**
- SR/MA 論文については、**Medline**、**医中誌**、**The Cochrane Library**
- 既存の診療ガイドラインについては、**Guideline International Network** の **International Guideline Library**、米国 **AHRQ** の **National Guideline Clearinghouse**

## (3) 検索の基本方針

介入の検索に関しては、**PICO** フォーマットを用いる。

## (4) 検索対象期間

2022 年 3 月末日まで

推奨作成の基本方針 推奨の決定は、作成委員会の審議に基づいた。

推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定した。

最終化 日本環境感染学会学術講演会においてガイドライン草案の内容を発表し、聴衆者からのコメントを募り、パブリックコメントを募集した。日本環境感染学会学術講演会やパブリックコメントに対して、ガイドライン作成委員会は各コメントについて診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定した。

図) CDIを疑う下痢における感染対策のフローチャート

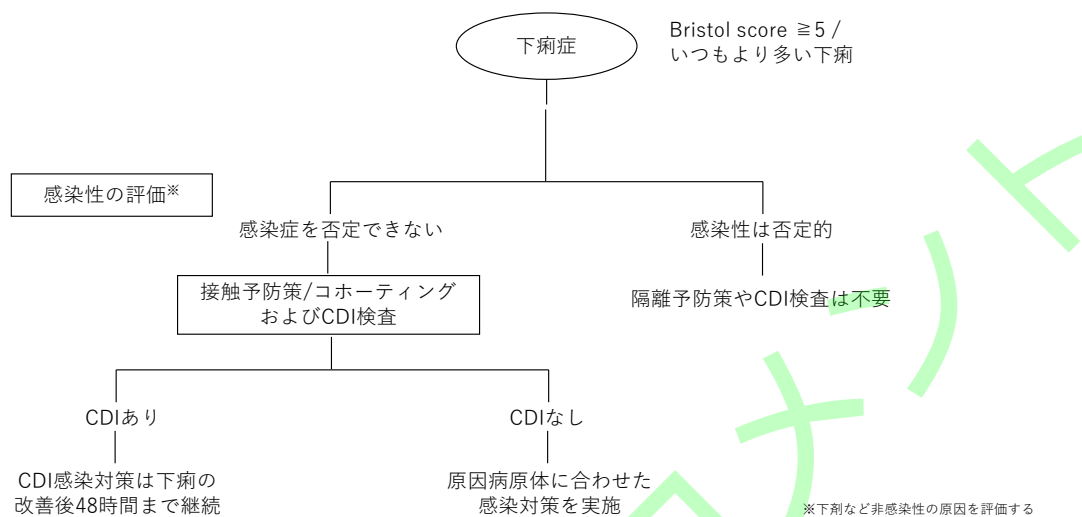


図) CDI を疑う感染性下痢における感染対策のフローチャート

Bristol score  $\geq 5$  の下痢症(24 時間以内に 3 回以上もしくは平常時よりも多い便回数)がみられた際には、緩下薬などの医原性の下痢を始めとして、感染性の有無を判断する。感染性を否定できない場合は、CDI の検査ならびに感染対策を積極的に行うことが推奨される。CDI と診断された場合には、CDI 感染対策は下痢の改善後 48 時間まで継続する。

## 細菌学と病態

### *C. difficile* の基本的な細菌学的性質

#### 細菌学的分類

*Clostridioides difficile* は偏性嫌気性の芽胞形成性のグラム陽性桿菌であり、大きさは  $0.5-1.9 \times 3.0-16.9 \mu\text{m}$  である<sup>1)</sup>。生育に適した環境下では栄養細胞として増殖し、厳しい環境下では最低限の生命活動を維持する芽胞に形態を変化させる。

分類学上は、Firmicutes 門; Clostridia 綱; Eubacteriales 目; Peptostreptococcaceae 科に属する。近年まで *Clostridium difficile* と呼ばれたが、遺伝子学的な解析が進み現在の名称となった<sup>1)</sup>。本菌はヒトの腸管に定着していることがあるが、トキシン(細菌毒素)を産生する株が *C. difficile* 感染症(*C. difficile* infection; CDI)として下痢を起こすことがある。

#### ライフサイクル

本菌は特徴的なライフサイクルを持っており、増殖が可能な活動状態と、休眠状態とに変化することができる。本菌はヒトや動物の腸管内で生息することができ、宿主腸管のように嫌気的で細菌の生命活動に適した環境では、増殖可能な栄養細胞の状態で活動している。宿主体外に排出されると、酸素や乾燥など栄養細胞にとって生育に不利な状況を感じて、休眠状態の細胞である芽胞へ変化する。

芽胞へ変化することで、酸素、熱、放射線、乾燥、高圧処理、薬剤などへの耐性を獲得し、長期に生存することが可能となる。芽胞は、周囲が生育に適した環境になると栄養細胞へ変化し再び増殖を開始する。この芽胞から栄養細胞へと切り替わる現象を発芽という。発芽するためには胆汁酸やグリシンが必要であり、これらを認識すると膜構造が変化して芽胞内に水分が流入し、活発な生命活動が始まる<sup>2)</sup>。

芽胞の不活化には、オートクレーブ(121°C 15 分以上)、乾熱処理(180°C 30 分以上あるいは 160°C 1 時間以上)のほか、ガンマ線滅菌が有効である。消毒薬としては、エタノール、塩化ベンザルコニウムには無効で、次亜塩素酸ナトリウムやグルタルアルデヒド、過酢酸が有効である<sup>3,4)</sup>。また、医療環境用に開発されたノンタッチ環境消毒の技術として、紫外線を照射させる装置、蒸気化過酸化水素を発生させる装置も用いられる<sup>5,6)</sup>。

#### 細菌培養条件

本菌は、通常の培地には発育しないため、専用培地と嫌氣的培養条件の準備が必要となる。糞便検体を用いて培養する場合には、他の細菌の発育を阻害する必要がある。微生物検査では、抗菌薬であるサイクロセリンとセフォキシチンを含む培地を利用することで、他の細菌の発育を阻害しており、フルクトースを含む cycloserine-cefoxitin fructose agar; CCFA 培地と、マンニトールを含む cycloserine-cefoxitin mannitol agar; CCMA 培地が広く利用されている<sup>7)</sup>。培地上に集落として観察されるまでには、嫌氣的条件下で 2~3 日が必要となる。

## C. difficile 病原因子

### トキシン A・トキシン B

C. difficile にはトキシンを産生する株と産生しない株がいる(表 1)。特にトキシン A とトキシン B が重要で、両者は腸管毒性を示し、CDI の主症状である下痢の発症に関わる。両トキシンは CDI 診療での検査対象となっており、イムノクロマト法による抗原検査ではトキシン A ならびに B を、遺伝子検査ではトキシン B 遺伝子を検出している。C. difficile のなかには、両トキシンを産生する株(トキシン A+B<sup>+</sup>株)、トキシン B のみを産生する株(トキシン A-B<sup>+</sup>株)、両トキシンを産生しない株(トキシン A-B<sup>-</sup>株)があり、非産生株が CDI の原因となることはないとされている。なお、トキシン A のみを産生する株は発見されているものの<sup>8)</sup>、臨床では問題となっていない。

トキシンの働きとしては、古典的にはトキシン A をエンテロトキシン、トキシン B をサイトトキシンと呼び、それぞれ下痢誘導性と細胞傷害性が特徴的とされていた。現在では、両者は構造上類似していることがわかっており、いずれも腸管上皮細胞内でグルコシルトランスフェラーゼという酵素活性を示すことで、細胞機能の障害、細胞構造の破壊が起こる<sup>9,10)</sup>。

なお、病原因子ではないが、イムノクロマト法でトキシンとともに検査対象となっているグルタミン酸脱水素酵素(glutamate dehydrogenase; GDH)は、すべての C. difficile 株が共通して保有する酵素である<sup>11)</sup>。

### トキシン産生調節機構

C. difficile には、トキシン A とトキシン B の産生量を調節する機構が備わっており、十分に菌が増殖してしまうと、調節機構をコードする *tcdC* 遺伝子の発現が亢進してトキシン産生に抑制がかかる<sup>12)</sup>。しかしながら、この *tcdC* 遺伝子に変異がある株(*tcdC* 遺伝子アベラント株)があり、この株ではトキシン産生を抑制することができず、過剰に両トキシンを産生する<sup>13,14)</sup>。この遺伝子変異は、欧米でアウトブレイクを起こした株に多くみられた<sup>15)</sup>。

### バイナリートキシン

バイナリートキシン(C. difficile transferase; CDT)という第 3 のトキシンを持つ株が知られている。本トキシンは、腸管上皮の構造を変化させて、菌体の細胞への接着を有利とすることがわかっている<sup>16,17)</sup>。本トキシンがどのように CDI の病態を修飾するのかは明らかとなっていないが、海外に多い本トキシン産生株による CDI では、重症化しやすく、死亡率が高い<sup>15)</sup>。わが国では、重篤な経過をたどる症例がある一方<sup>18)</sup>、通常の経過として治療されたものもあり<sup>19)</sup>、重症度との関係は明らかではない。また、わが国の分離株では、本トキシンの産生と、トキシン A とトキシン B の産生との間に関係は見られない<sup>20)</sup>。

### 強毒株におけるトキシン産生の例

北米ならびに欧州では、市中発症例や高い死亡率を示すクローンが多く、2000 年代に急速に広まった<sup>21,22)</sup>。このクローンのリボタイプは 027 であり(027/BI/NAP1 株)、トキシン産生調節機構の *tcdC* 遺伝子に変異があるために、トキシン A と B の産生が亢進し、さらにバイナリートキシンを産生するという特徴がある<sup>23)</sup>。また、芽胞形成する指向が強く、フルオロキノロン耐性であることも、拡散の背景にあるものと推測されている<sup>23)</sup>。また、リボタイプ 078 も同じような特徴を持ち<sup>24)</sup>、欧州を

中心とした同様のアウトブレイクを起こしている<sup>25)</sup>。

わが国では、渡航回数が多い人に発症した CDI から分離された報告があるが<sup>26)</sup>、このような株は稀である<sup>27)</sup>。

### 菌株識別のための手法

*C. difficile* では、疫学的な調査やアウトブレイクの背景調査などを目的として、菌株のタイピングを行うことがある。タイピングには、*C. difficile* のゲノム構造を解析する手法が用いられ、遺伝子多様性や進化度が評価されるが、その手法は多様である(表 2)。

細菌の全ゲノム DNA を利用して解析する手法として、パルスフィールドゲル電気泳動法 (Pulsed-field gel electrophoresis; PFGE 法)、ならびに Restriction endonuclease analysis; REA 法が用いられる。いずれも、DNA を断片化処理したのち電気泳動を行い、検出されるバンドのパターンをもとに菌株を識別する。これに対し、*C. difficile* 菌株の違いが観察されやすい領域に絞って識別する方法として、PCR リボタイピング、slpA; surface-layer protein A 法がある。これらでは、それぞれの手法に特異的な領域を増幅あるいは制限処理することでタイピングを行う。トキシンタイピングは、トキシン遺伝子領域に絞って解析することによりトキシノタイプ (toxintype) を決定する手法である。

タイピングには特殊な技術や機器が必要なため、ほとんどの場合、解析経験・技術がある施設と協力するか、外部委託を行うこととなる。近年開発された、POT (PCR-based open reading frame typing) 法は、PCR と電気泳動が利用できる施設では解析可能である。しかしながら、国内での利用が中心で海外の報告との比較には難しい側面があるため、今後の知見の蓄積が待たれる。

各タイピングでは、それぞれ異なる部位を解析しているが、中には一定の関連性が見られるものもある(表 3)。また、タイピング結果は菌株名に反映されることがあり、例えば 027/BI/NAP1 株では、027 はリボタイプ、BI は REA 法による分類名、NAP1 はパルスフィールドゲル電気泳動法による分類名を意味している。

## 疫学

### 日本の分離株の特徴

わが国では、リボタイプ 018 が主要な株で<sup>28,29)</sup>、その他 001、014、002、052 などのトキシン A+B+株が比較的多い<sup>20,28-31)</sup>。その他、リボタイプ 369 と散発的にみられるリボタイプ 017 はトキシン A+B+株である<sup>28-30)</sup>。アウトブレイクでは、リボタイプ 014<sup>28)</sup>、018<sup>28)</sup>のトキシン A+B+株が多いが、369<sup>28,32,33)</sup>のようにトキシン A-B+株によるアウトブレイクも見られる<sup>34)</sup>。

欧米に多いリボタイプ 027 と 078 のわが国での分離頻度は稀で 0~1%であり<sup>27)</sup>、バイナリートキシン陽性株は 0~6.8%である<sup>28,35-40)</sup>。市中感染型に関する分子疫学的情報には乏しいが、バイナリートキシン陽性のリボタイプ 019 (トキシン A+B+株) の報告がある<sup>41)</sup>。

### アジアの分離株の特徴



韓国や中国をはじめとして東アジア・東南アジアで、リボタイプ 017 の頻度が比較的高く、アウトブレイクを起こすことがある<sup>42)</sup>。韓国ではリボタイプ 017 に加えて、近年では 018 が増えているほか、001、014/020 もみられる<sup>43,44)</sup>。中国では、リボタイプ 017 以外に 012、014/020、046 が多く<sup>45-47)</sup>、リボタイプ 369 によるアウトブレイクもみられるようになっている<sup>42)</sup>。香港では 002 が多いという報告もある<sup>48)</sup>。

リボタイプ 027 は韓国<sup>49)</sup>ならびに中国<sup>50,51)</sup>で確認されており、中国ではアウトブレイクも起こしている<sup>50)</sup>。アジアで分離されるリボタイプ 027 の株の多くは、欧米で流行している 027 の株とは異なる系統になると考えられている<sup>52)</sup>。リボタイプ 078 とその近縁株(リボタイプ 126 ならびに 127)は、台湾には比較的分離頻度が高い地域があり<sup>53,54)</sup>、中国でも確認されている<sup>51,55)</sup>。

### アジア以外の地域に分離株の特徴

北米ならびに欧州では、2003 年以降リボタイプ 027 (027/BI/NAP1 株)によるアウトブレイクが観察され、分離される株の主要を占めていた時期がある。次第にその割合は減りつつあるが<sup>56-59)</sup>、国や地域によってその影響がまだ強く残っているところがある<sup>56,60,61)</sup>。欧州では、現在でもリボタイプ 027 が最も多く、その他 001、002、014/020、078、126 が主要を占める<sup>60,62)</sup>。米国、カナダでは、リボタイプ 027、014/020、106 の割合が高い<sup>56,63,64)</sup>。オーストラリアではリボタイプ 014/020、002<sup>65)</sup>、チリでは、012、014/020、027、046 の割合が高い<sup>66)</sup>。

バイナリートキシン産生株として、北米ではリボタイプ 027<sup>22,52)</sup>、欧州ではリボタイプ 027 ならびに 078<sup>60,67)</sup>、オーストラリアではリボタイプ 244 の頻度が高い<sup>65)</sup>。

## CDI の病態

### *C. difficile* の伝播経路

CDI 発症の前提として、トキシンを産生する *C. difficile* が腸内環境へ取り込まれることが条件となる。安定した腸内細菌叢は、体外の *C. difficile* を取り込みにくい性質がある。そのため、腸内環境への定着・感染が成立するためには、宿主の腸内細菌叢が不安定となり *C. difficile* を取り込みやすい状態であることと、*C. difficile* に汚染された周辺環境の両方が必要である(図 1)。

腸内細菌叢の不安定性には、抗菌薬や悪性腫瘍への化学療法などの治療、宿主の基礎疾患や免疫状態などが影響する。CDI 患者あるいは、乳児を含む無症候性キャリアとの接触は重要な伝播経路となる<sup>68)</sup>。排泄物の中に含まれる芽胞は、室内や器具などを汚染し、手指等を介してこれらの環境から経口的に摂取される。また、ヒト以外にも愛玩動物や家畜の腸管への定着が確認されるほか<sup>68-70)</sup>、河川、海水、土壌などの環境中にも存在が確認される<sup>23)</sup>。本菌を経口的に摂取しても、CDI に感受性が低い宿主では、排除されるか腸管内に無症候性に定着する<sup>59)</sup>。

### 定着

*C. difficile* はトキシン産生株・非産生株にかかわらず、腸管へ定着が観察され、成人では<2~15%程度である<sup>71-73)</sup>。入院環境での定着率は高く約 30%、長期介護施設などでは約 50%との報告がある<sup>72)</sup>。また、入院が長期化すると定着率も高まる<sup>74)</sup>。

2 歳までの腸管への定着率は、調査により 20~90%と幅があるがきわめて高いことが知られてい

る<sup>71-73, 75-77)</sup>。わが国では、早期新生児で0～2.5%であるが、2歳未満では約30～84%と高く、2～5歳では約20～30%と漸減していく<sup>77, 78)</sup>。基礎疾患がある小児においてはトキシン非産生株、トキシン産生株ともに定着率が高くなる<sup>78)</sup>。トキシン産生株の定着率が高くても乳児ではCDIがほとんどみられないが、その理由としてトキシンが作用するために必要な宿主側因子が未成熟である可能性が考えられている<sup>79)</sup>。同一児であっても時期により分離される株が異なることがある<sup>71, 80)</sup>。

## CDIの臨床像

*C. difficile* による感染症のほとんどは腸炎である。下痢を主症状とし、ときに腹痛や発熱を伴う。発症中の腸管には、偽膜や出血が観察されることがある。まれではあるが、腸管穿孔、巨大結腸症、イレウスを伴うことがある。

わが国のCDI罹患率は、10,000患者・日あたり0.8～7.4<sup>27, 29)</sup>であり、欧州諸国で平均5.5～18.1<sup>60, 61)</sup>、米国で平均7.4<sup>71)</sup>、アジア諸国で5.3<sup>81)</sup>である。我が国の有病率は1000入院あたり0.3～5.5人であり、米国で6.9人である<sup>27)</sup>。わが国では罹患率・有病率ともにやや低めであるが、検査方法の違いや、流行株の違いによる影響が考えられている<sup>27, 81)</sup>。CDIでは再発する症例が多く、適切に治療しても約20～30%で再発がみられる<sup>82, 83)</sup>。CDIの発症者は加齢により上昇し、ほとんどの発症者で、入院、外来、介護施設も含み、医療機関を利用した経歴がある。

*C. difficile* は、腸管外の感染症を起こすことがあり、菌血症、腹腔内感染症、肛門周囲膿瘍、外傷後の創部感染症、尿路カテーテル感染症の報告がある<sup>84-86)</sup>。しかしながら、腸管外CDIの頻度は非常に少なく、全CDIの0.17%である<sup>86)</sup>。腸管外CDIの症例でも、入院中あるいは基礎疾患がある、下痢を伴うという特徴がみられることが多い。また、腸管外の検体からは*C. difficile* を含め、複数菌が分離されることが多い<sup>84-86)</sup>。

CDIは医療施設での発症、あるいは医療施設から退院後に市中で発症する症例が主であるが、市中で発症することもあり、米国での調査では市中関連CDIが45歳未満の若年者に多いことが報告されている<sup>87)</sup>。わが国では市中発症例に関するデータに乏しいが、10,000患者・日あたりの罹患率は医療施設発症の3.11と比較して市中関連は0.2であるという報告や<sup>88)</sup>、100,000患者・年あたり1.4という報告があり<sup>38)</sup>、欧米よりも少ないとみられる。

## 医療環境の汚染

*C. difficile* で汚染された医療従事者や室内環境は、新しい定着・感染につながる。下痢は入院患者ではしばしば認める症状であるが、CDIを疑って検査を進める場合でも、確定診断に至るまでのあいだに適切な対策を行わなければ、医療従事者の手指の汚染率が高まる<sup>89)</sup>。また、CDI患者の担当者の手指は*C. difficile* に汚染されやすい<sup>90)</sup>。CDIの治療が終了し、下痢が収まっている場合でも、患者の皮膚や環境が汚染されている可能性がある<sup>91)</sup>。

CDI患者との同室者では発症リスクが高くなることが知られ、同室期間が長いほど高まる<sup>92)</sup>。また、CDI患者が使用したあとや、抗菌薬の投与歴のある患者が使用したあとの病室の利用者では、感染リスクが高まるように<sup>90, 93)</sup>、環境を介した伝播が起こる。



## 医療経済への影響

CDI 診療に関連する医療経済的な影響が大きい。患者個人レベルでの影響としては、非 CDI 患者と比較して、CDI 患者では総入院費が 1.3～1.8 倍増加し、入院滞在期間が 1.4～1.5 倍延長する<sup>82, 94-97)</sup>(表 4)。

CDI 再発例では、更に医療費が高くなる<sup>82, 98, 99)</sup>(表 5)。わが国の調査によると、CDI 患者が支払う総入院費は、約 2,440,000～3,720,000 円と見積もられている<sup>99)</sup>。試算上、非再発例と比較して、再発例では総入院費で 1,280,000 円以上増加し、入院滞在期間が 20.3 日延長する<sup>99)</sup>。

また、医療施設レベルでの影響としても、アウトブレイクが起きた時の感染対策への費用負担や病床閉鎖などにともなう費用負担が発生する<sup>100)</sup>。アウトブレイクの際には、微生物検査、治療薬、个人防护具、環境などの清掃、人件費に必要な支出の増加と、入院長期化に伴う病床稼働率の低下や、病棟閉鎖に伴う収入の減少が発生すると考えられる<sup>100, 101)</sup>。しかしながら、アウトブレイクの際に必要なコスト試算に関する報告は少なく、オランダの三次医療施設で発生した 027/BI/NAP1 株によるアウトブレイクの報告をみると、損失の内訳は、病床閉鎖に伴う収入減で損失全体の 36%、感染制御部門スタッフによる活動と細菌学的サーベイランスに関わるコストで損失全体の 25%を占めたとされている<sup>100)</sup>。

表 1 トキシン産生性と臨床像との関係

	トキシンの組み合わせ	病原性	腸管への定着
トキシン産生株	トキシン A <sup>+</sup> B <sup>+</sup>	あり	あり
	トキシン A <sup>+</sup> B <sup>-</sup>	あり	あり
トキシン非産生株	トキシン A <sup>-</sup> B <sup>-</sup>	なし	あり

注: 日常診療ではトキシン A<sup>+</sup>B<sup>-</sup>の株はみられない。

表 2 *C. difficile* の主要なタイピング手法

タイピング	解析領域	手法	特徴
PFGE 法	全ゲノム	制限酵素による断片化後、パルスフィールドゲル電気泳動	北米の調査に多く用いられている
REA 法	全ゲノム	制限酵素による断片化後、電気泳動	再現性・判定面で熟練が必要
PCR リボタイピング	16S rRNA と 23S rRNA の間の ITS 領域	特異的プライマーによる PCR 後、増幅産物サイズをデータベースと照合。 3 桁で表すリボタイプを決定	広く利用されている
slpA 法	slpA 遺伝子	タイピングシーケンス 増幅産物の泳動パターン	血清型との相関が良い
MLST 法	7 種のハウスキーピング遺伝子	各遺伝子の配列をデータベースと照合 シーケンスタイプ (ST) を決定	進化上の近接性を示す
POT 法	複数の特定遺伝子	マルチプレックス PCR	国内での利用が中心
トキシノタイピング	トキシン遺伝子	制限酵素処理後 PCR	リボタイプとの相関がみられる

PFGE; Pulsed-field gel electrophoresis, REA; Restriction endonuclease analysis, ITS; internal transcribed spacers, MLST; multilocus sequence typing, POT; PCR-based open reading frame typing

表 3 タイピング所見とトキシン産生性との関係

クレード	リボタイプ	代表的なシー クエンスタイプ (ST)	トキシン産 生性*	備考
1	001	ST3	A+B+	日本に多い
	002	ST8	A+B+	日本に多い
	012	ST54	A+B+	
	014/020	ST2	A+B+	日本に多い
	018	ST17	A+B+	日本に多い
	046	ST35	A+B+	
	106	ST42	A+B+	
2	027	ST1	A+B+CDT+	北米・欧州でのアウトブレイク株
	244	ST41	A+B+CDT+	
3	023	ST5	A+B+	
4	017	ST37	A+B+	アジアに広く分布
	369	ST81	A+B+	日本に多い
5	033	ST11	A-B+CDT+	まれ
	078	ST11	A+B+CDT+	欧州でのアウトブレイク株
	126	ST11	A+B+CDT+	リボタイプ 078 の近縁株
	127	ST11	A+B+CDT+	リボタイプ 078 の近縁株

\*, バイナリートキシン (CDT) は陽性のみ表記

表 4 CDI 患者に必要な入院費

著者	調査期間	地域	デザイン	CDI		対象	
				入院費	入院期間	入院費	入院期間
Vonberg ら <sup>96)</sup>	2006 年 1 月-12 月	ドイツ	CDAD vs non-CDAD	€33,840 (中央値)	27 日 (中央値)	€18,981 (中央値)	20 日 (中央値)
Dubberke ら <sup>94)</sup>	2003 年 1 月-12 月	米国	CDAD vs non-CDAD	\$8,394 (推定値)	—	\$5,940 (推定値)	—
Kyne ら <sup>95)</sup>	1998 年 1 月-12 月	米国	CDAD vs non-CDAD	\$10,489 (推定値)	10.2 日 (推定値)	\$6,820 (推定値)	6.6 日 (推定値)
Yasunaga ら <sup>97)</sup>	2007 年 1 月- 2010 年 12 月	日本	CDAD vs non-CDAD (消化管手術 後)	\$32,376 (推定値)	術後 28 日 (推定値)	\$25,652 (推定値)	術後 19 日 (推定値)

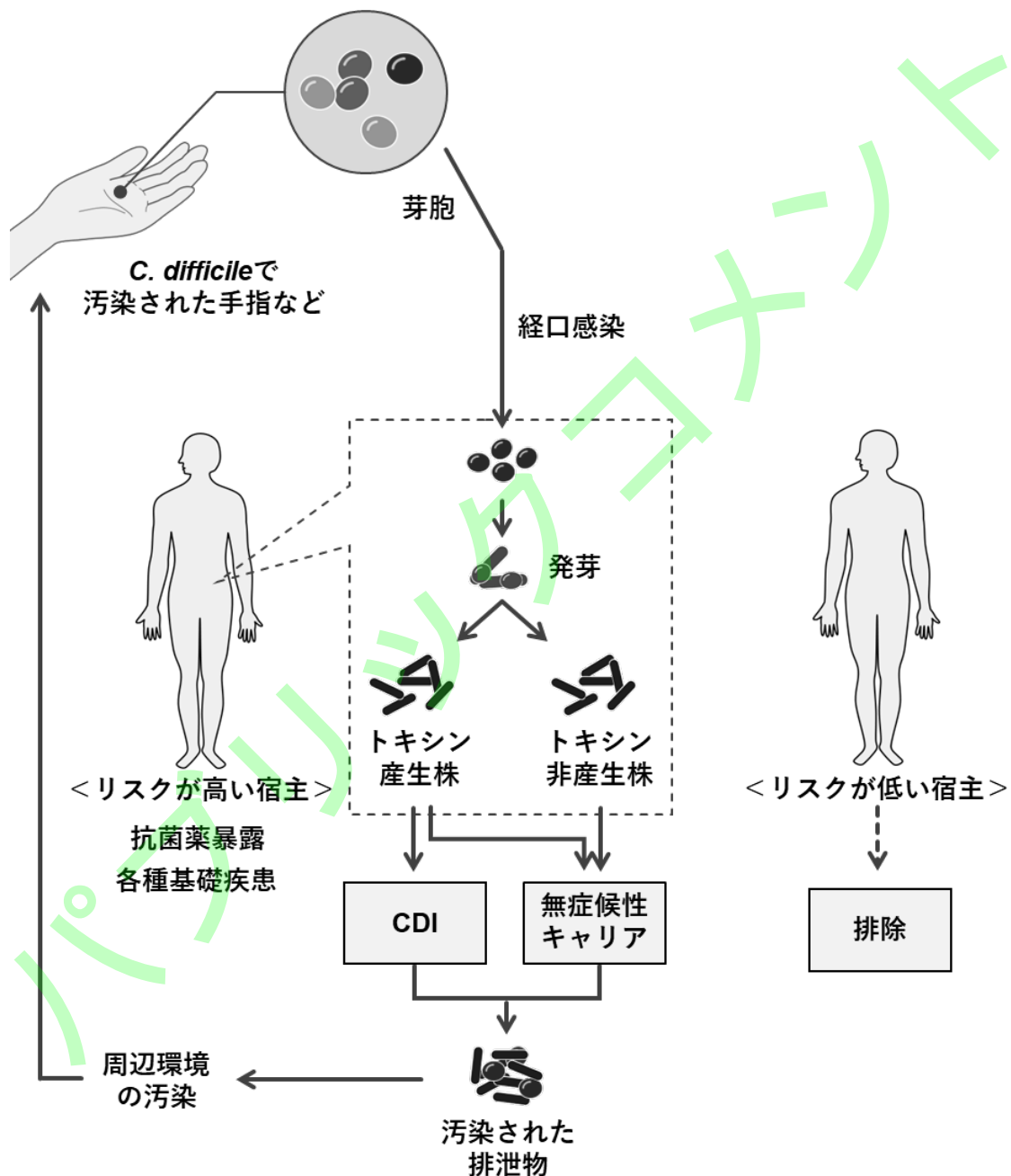
CDAD; *C. difficile*-associated diarrhea

表 5 初回 CDI と再発 CDI に必要な入院費

著者	発表年	地域	初回 CDI		再発 CDI	
			入院費	入院期間	入院費	入院期間
Wilcox ら <sup>98)</sup>	2013 年 9 月 - 2014 年 9 月	英国	£ 6,294 (中央値)	15.5 日 (中央値)	£ 7,539 (中央値)	21 日 (中央値)
Kunishima ら <sup>99)</sup>	2012 年 1 月 - 2016 年 9 月	日本	2,436,019 円 (推定値)	57.8 日 (推定値)	3,720,538 円 (推定値)	78.1 日 (推定値)

図1 *C. difficile* の伝播経路と CDI

芽胞に汚染された手指などを介して腸内環境に取り込まれた *C. difficile* は、腸内細菌叢が乱れた宿主の腸管内で発芽し、栄養細胞となる。トキシン産生株では CDI を発症する可能性がある。トキシン産生株・非産生株のいずれも腸管内に定着し、無症候性キャリアとなることがある。排泄物に混入する *C. difficile* は、芽胞となって環境中で生存することができ、手指などの汚染につながる。腸内細菌叢に乱れないような宿主では、*C. difficile* は腸内に取り込まれないか排除される。



1. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM: Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prevot 1938. *Anaerobe* 2016; 40: 95-9.
2. Paredes-Sabja D, Shen A, Sorg JA: *Clostridium difficile* spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. *Trends in microbiology* 2014; 22(7): 406-16.
3. Leggett MJ, Setlow P, Sattar SA, Maillard JY: Assessing the activity of microbicides against bacterial spores: knowledge and pitfalls. *Journal of applied microbiology* 2016; 120(5): 1174-80.
4. Leas BF, Sullivan N, Han JH, Pegues DA, Kaczmarek JL, Umscheid CA: AHRQ Comparative Effectiveness Technical Briefs. Environmental Cleaning for the Prevention of Healthcare-Associated Infections. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015.
5. Barbut F: How to eradicate *Clostridium difficile* from the environment. *The Journal of hospital infection* 2015; 89(4): 287-95.
6. Marra AR, Schweizer ML, Edmond MB: No-Touch Disinfection Methods to Decrease Multidrug-Resistant Organism Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018; 39(1): 20-31.
7. George WL, Sutter VL, Citron D, Finegold SM: Selective and differential medium for isolation of *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 1979; 9(2): 214-9.
8. Monot M, Eckert C, Lemire A, Hamiot A, Dubois T, Tessier C, *et al.*: *Clostridium difficile*: New Insights into the Evolution of the Pathogenicity Locus. *Scientific reports* 2015; 5: 15023.
9. Abt MC, McKenney PT, Pamer EG: *Clostridium difficile* colitis: pathogenesis and host defence. *Nature reviews Microbiology* 2016; 14(10): 609-20.
10. Aktories K: Bacterial protein toxins that modify host regulatory GTPases. *Nature reviews Microbiology* 2011; 9(7): 487-98.
11. Burnham CA, Carroll KC: Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clinical microbiology reviews* 2013; 26(3): 604-30.
12. Matamouros S, England P, Dupuy B: *Clostridium difficile* toxin expression is inhibited by the novel regulator TcdC. *Molecular microbiology* 2007; 64(5): 1274-88.
13. Carter GP, Douce GR, Govind R, Howarth PM, Mackin KE, Spencer J, *et al.*: The anti-sigma factor TcdC modulates hypervirulence in an epidemic BI/NAP1/027 clinical isolate of *Clostridium difficile*. *PLoS pathogens* 2011; 7(10): e1002317.
14. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, *et al.*: Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005; 366(9491): 1079-84.
15. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Jr., Kazakova SV, Sambol SP, *et al.*: An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *The New England journal of medicine* 2005; 353(23): 2433-41.

16. Haglund CM, Welch MD: Pathogens and polymers: microbe-host interactions illuminate the cytoskeleton. *The Journal of cell biology* 2011; 195(1): 7-17.
17. Schwan C, Kruppke AS, Nolke T, Schumacher L, Koch-Nolte F, Kudryashev M, *et al.*: *Clostridium difficile* toxin CDT hijacks microtubule organization and reroutes vesicle traffic to increase pathogen adherence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014; 111(6): 2313-8.
18. Tagashira Y, Kato H, Senoh M, Nakamura A: Two cases of fulminant colitis due to binary toxin-positive *Clostridium difficile* that are not PCR ribotype 027 or type 078. *Journal of medical microbiology* 2013; 62(Pt 9): 1486-9.
19. Okada Y, Kaku N, Kosai K, Uno N, Morinaga Y, Hasegawa H, *et al.*: Molecular epidemiology of *Clostridioides difficile* and risk factors for the detection of toxin gene-positive strains. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 2019; 25(4): 262-6.
20. Watanabe H, Koizumi Y, Matsumoto A, Asai N, Yamagishi Y, Mikamo H: Association between *Clostridioides difficile* ribotypes, restriction endonuclease analysis types, and toxin gene expression. *Anaerobe* 2018; 54: 140-3.
21. Clements AC, Magalhaes RJ, Tatem AJ, Paterson DL, Riley TV: *Clostridium difficile* PCR ribotype 027: assessing the risks of further worldwide spread. *The Lancet infectious diseases* 2010; 10(6): 395-404.
22. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, *et al.*: A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *The New England journal of medicine* 2005; 353(23): 2442-9.
23. Knight DR, Elliott B, Chang BJ, Perkins TT, Riley TV: Diversity and Evolution in the Genome of *Clostridium difficile*. *Clinical microbiology reviews* 2015; 28(3): 721-41.
24. Gerding DN, Johnson S, Rupnik M, Aktories K: *Clostridium difficile* binary toxin CDT: mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. *Gut microbes* 2014; 5(1): 15-27.
25. Goorhuis A, Bakker D, Corver J, Debast SB, Harmanus C, Notermans DW, *et al.*: Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008; 47(9): 1162-70.
26. 山岸由佳, 塚田明子, 谷浩也, 犬飼崇, 高安正和, 加藤由紀子, 他: Binary toxin 産生遺伝子陽性 *Clostridium difficile* 腸炎の 1 例. *日本外科感染症学会雑誌* 2010; 7(2): 179-83.
27. Riley TV, Kimura T: The Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in Japan: A Systematic Review. *Infect Dis Ther* 2018; 7(1): 39-70.
28. Senoh M, Kato H, Fukuda T, Niikawa A, Hori Y, Hagiya H, *et al.*: Predominance of PCR-ribotypes, 018 (smz) and 369 (trf) of *Costridium difficile* in Japan: a potential relationship with other global circulating strains? *Journal of medical microbiology* 2015; 64(10): 1226-36.



29. 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.
30. Collins DA, Hawkey PM, Riley TV: Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Asia. *Antimicrobial resistance and infection control* 2013; 2(1): 21.
31. 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. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 2015; 21(10): 718-22.
32. Komatsu M, Kato H, Aihara M, Shimakawa K, Iwasaki M, Nagasaka Y, *et al.*: High frequency of antibiotic-associated diarrhea due to toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile* in a hospital in Japan and risk factors for infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(9): 525-9.
33. 佐藤洋子, 加藤はる, 小岩井健司, 酒井力: がんセンターにおける toxin A 陰性 toxin B 陽性 *Clostridium difficile* による下痢症の院内集団発生. *感染症学雑誌* 2004; 78(4): 312-9.
34. 安藤隆, 河野緑, 佐々木十能, 永野裕子, 兼本園美, 平田龍三, 他. 整形外科患者を中心にアウトブレイクを認めた toxinA 陰性 toxinB 陽性 *Clostridium difficile* 株の分子疫学的解析. *日本臨床微生物学雑誌* 2013; 23(3): 186-93.
35. Iwashima Y, Nakamura A, Kato H, Kato H, Wakimoto Y, Wakiyama N, *et al.*: A retrospective study of the epidemiology of *Clostridium difficile* infection at a University Hospital in Japan: genotypic features of the isolates and clinical characteristics of the patients. *J Infect Chemother* 2010; 16(5): 329-33.
36. 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. *Journal of medical microbiology* 2010; 59(Pt 5): 556-62.
37. Kuwata Y, Tanimoto S, Sawabe E, Shima M, Takahashi Y, Ushizawa H, *et al.*: Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolated from a university teaching hospital in Japan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34(4): 763-72.
38. Mori N, Aoki Y: Clinical characteristics and risk factors for community-acquired *Clostridium difficile* infection: A retrospective, case-control study in a tertiary care hospital in Japan. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 2015; 21(12): 864-7.
39. 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(10): 695-703.
40. 原稔典, 古霜麻紀, 小野寺一, 木場由美子, 長岡里枝, 大毛宏喜, 他. 当院で分離された *Clostridium difficile* における Binary toxin 産生遺伝子保有状況. *医学検査* 2015; 64(2): 242-6.
41. 石村さおり, 折田環, 小林敦子, 加藤はる: 症例報告 Binary toxin 産生性 *Clostridioides difficile (Clostridium difficile)* による市中型偽膜性大腸炎の 1 例. *日本臨床微生物学雑誌* 2017; 27(4): 313-9.

42. Collins DA, Riley TV: *Clostridium difficile* in Asia: Opportunities for One Health Management. Tropical medicine and infectious disease 2018; 4(1): 7.
43. Kim J, Kang JO, Kim H, Seo MR, Choi TY, Pai H, *et al.*: Epidemiology of *Clostridium difficile* infections in a tertiary-care hospital in Korea. Clin Microbiol Infect 2013; 19(6): 521-7.
44. Seo MR, Kim J, Lee Y, Lim DG, Pai H: Prevalence, genetic relatedness and antibiotic resistance of hospital-acquired *Clostridium difficile* PCR ribotype 018 strains. International journal of antimicrobial agents 2018; 51(5): 762-7.
45. Huang H, Fang H, Weintraub A, Nord CE: Distinct ribotypes and rates of antimicrobial drug resistance in *Clostridium difficile* from Shanghai and Stockholm. Clin Microbiol Infect 2009; 15(12): 1170-3.
46. Du P, Cao B, Wang J, Li W, Jia H, Zhang W, *et al.*: Sequence variation in *tcdA* and *tcdB* of *Clostridium difficile*: ST37 with truncated *tcdA* is a potential epidemic strain in China. J Clin Microbiol 2014; 52(9): 3264-70.
47. Jin D, Luo Y, Huang C, Cai J, Ye J, Zheng Y, *et al.*: Molecular Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection in Hospitalized Patients in Eastern China. J Clin Microbiol 2017; 55(3): 801-10.
48. Cheng VC, Yam WC, Lam OT, Tsang JL, Tse EY, Siu GK, *et al.*: *Clostridium difficile* isolates with increased sporulation: emergence of PCR ribotype 002 in Hong Kong. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011; 30(11): 1371-81.
49. Kim H, Lee Y, Moon HW, Lim CS, Lee K, Chong Y: Emergence of *Clostridium difficile* ribotype 027 in Korea. Korean J Lab Med 2011; 31(3): 191-6.
50. Jia H, Du P, Yang H, Zhang Y, Wang J, Zhang W, *et al.*: Nosocomial transmission of *Clostridium difficile* ribotype 027 in a Chinese hospital, 2012-2014, traced by whole genome sequencing. BMC genomics 2016; 17: 405.
51. Liu XS, Li WG, Zhang WZ, Wu Y, Lu JX: Molecular Characterization of *Clostridium difficile* Isolates in China From 2010 to 2015. Frontiers in microbiology 2018; 9: 845.
52. He M, Miyajima F, Roberts P, Ellison L, Pickard DJ, Martin MJ, *et al.*: Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. Nature genetics 2013; 45(1): 109-13.
53. Hung YP, Huang IH, Lin HJ, Tsai BY, Liu HC, Liu HC, *et al.*: Predominance of *Clostridium difficile* Ribotypes 017 and 078 among Toxigenic Clinical Isolates in Southern Taiwan. PloS one 2016; 11(11): e0166159.
54. Hung YP, Tsai PJ, Lee YT, Tang HJ, Lin HJ, Liu HC, *et al.*: Nationwide surveillance of ribotypes and antimicrobial susceptibilities of toxigenic *Clostridium difficile* isolates with an emphasis on reduced doxycycline and tigecycline susceptibilities among ribotype 078 lineage isolates in Taiwan. Infect Drug Resist 2018; 11: 1197-203.
55. Jin H, Ni K, Wei L, Shen L, Xu H, Kong Q, *et al.*: Identification of *Clostridium difficile* RT078 From Patients and Environmental Surfaces in Zhejiang Province, China. Infect Control Hosp Epidemiol

2016; 37(6): 745-6.

56. Tickler IA, Goering RV, Whitmore JD, Lynn AN, Persing DH, Tenover FC: Strain types and antimicrobial resistance patterns of *Clostridium difficile* isolates from the United States, 2011 to 2013. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(7): 4214-8.
57. 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(8): 877-81.
58. Cheknis A, Johnson S, Chesnel L, Petrella L, Sambol S, Dale SE, *et al.*: Molecular epidemiology of *Clostridioides (Clostridium) difficile* strains recovered from clinical trials in the US, Canada and Europe from 2006-2009 to 2012-2015. *Anaerobe* 2018; 53: 38-42.
59. Martin JS, Monaghan TM, Wilcox MH: *Clostridium difficile* infection: epidemiology, diagnosis and understanding transmission. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13(4): 206-16.
60. Freeman J, Vernon J, Morris K, Nicholson S, Todhunter S, Longshaw C, *et al.*: Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(3): 248. e9-.e16.
61. Eyre DW, Davies KA, Davis G, Fawley WN, Dingle KE, De Maio N, *et al.*: Two Distinct Patterns of *Clostridium difficile* Diversity Across Europe Indicating Contrasting Routes of Spread. *Clin Infect Dis* 2018; 67(7): 1035-44.
62. Freeman J, Vernon J, Pilling S, Morris K, Nicholson S, Shearman S, *et al.*: The ClosER study: results from a three-year pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes, 2011-2014. *Clin Microbiol Infect* 2017; 24(7): 724-31.
63. Mallia G, Van Toen J, Rousseau J, Jacob L, Boerlin P, Greer A, *et al.*: Examining the epidemiology and microbiology of *Clostridium difficile* carriage in elderly patients and residents of a healthcare facility in southern Ontario, Canada. *J Hosp Infect* 2018; 99(4): 461-8.
64. Karlowsky JA, Adam HJ, Kosowan T, Baxter MR, Nichol KA, Laing NM, *et al.*: PCR ribotyping and antimicrobial susceptibility testing of isolates of *Clostridium difficile* cultured from toxin-positive diarrheal stools of patients receiving medical care in Canadian hospitals: the Canadian *Clostridium difficile* Surveillance Study (CAN-DIFF) 2013-2015. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018; 91(2): 105-11.
65. Eyre DW, Tracey L, Elliott B, Slimings C, Huntington PG, Stuart RL, *et al.*: Emergence and spread of predominantly community-onset *Clostridium difficile* PCR ribotype 244 infection in Australia, 2010 to 2012. *Euro Surveill* 2015; 20(10): 21059.
66. Plaza-Garrido A, Barra-Carrasco J, Macias JH, Carman R, Fawley WN, Wilcox MH, *et al.*: Predominance of *Clostridium difficile* ribotypes 012, 027 and 046 in a university hospital in Chile, 2012. *Epidemiol Infect* 2016; 144(5): 976-9.
67. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, *et al.*: *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377(9759): 63-73.
68. Durovic A, Widmer AF, Tschudin-Sutter S: New insights into transmission of *Clostridium*

*difficile* infection-narrative review. Clin Microbiol Infect 2018; 24(5): 483-92.

69. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, *et al.*: The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. Clin Microbiol Rev 2010; 23(3): 529-49.

70. Gould LH, Limbago B: *Clostridium difficile* in food and domestic animals: a new foodborne pathogen? Clin Infect Dis 2010; 51(5): 577-82.

71. 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): e1-e48.

72. Furuya-Kanamori L, Marquess J, Yakob L, Riley TV, Paterson DL, Foster NF, *et al.*: Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: epidemiology and clinical implications. BMC Infect Dis 2015; 15: 516.

73. 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(4): 478-98.

74. Clabots CR, Johnson S, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN: Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. J Infect Dis 1992; 166(3): 561-7.

75. Al-Jumaili IJ, Shibley M, Lishman AH, Record CO: Incidence and origin of *Clostridium difficile* in neonates. J Clin Microbiol 1984; 19(1): 77-8.

76. Bacon AE, Fekety R, Schaberg DR, Faix RG: Epidemiology of *Clostridium difficile* colonization in newborns: results using a bacteriophage and bacteriocin typing system. J Infect Dis 1988; 158(2): 349-54.

77. Matsuki S, Ozaki E, Shozu M, Inoue M, Shimizu S, Yamaguchi N, *et al.*: Colonization by *Clostridium difficile* of neonates in a hospital, and infants and children in three day-care facilities of Kanazawa, Japan. Int Microbiol 2005; 8(1): 43-8.

78. Furuichi M, Imajo E, Sato Y, Tanno S, Kawada M, Sato S: Characteristics of *Clostridium difficile* colonization in Japanese children. J Infect Chemother 2014; 20(5): 307-11.

79. Eglow R, Pothoulakis C, Itzkowitz S, Israel EJ, O'Keane CJ, Gong D, *et al.*: Diminished *Clostridium difficile* toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor. J Clin Invest 1992; 90(3): 822-9.

80. Rousseau C, Lemee L, Le Monnier A, Poilane I, Pons JL, Collignon A: Prevalence and diversity of *Clostridium difficile* strains in infants. J Med Microbiol 2011; 60(Pt 8): 1112-8.

81. Borren NZ, Ghadermarzi S, Hutfless S, Ananthakrishnan AN: The emergence of *Clostridium difficile* infection in Asia: A systematic review and meta-analysis of incidence and impact. PloS one 2017; 12(5): e0176797.

82. Bouza E: Consequences of *Clostridium difficile* infection: understanding the healthcare burden. Clin Microbiol Infect 2012; 18 Suppl 6: 5-12.
83. Zhang D, Prabhu VS, Marcella SW: Attributable Healthcare Resource Utilization and Costs for Patients With Primary and Recurrent *Clostridium difficile* Infection in the United States. Clin Infect Dis 2018; 66(9): 1326-32.
84. Gupta A, Patel R, Baddour LM, Pardi DS, Khanna S: Extraintestinal *Clostridium difficile* infections: a single-center experience. Mayo Clin Proc 2014; 89(11): 1525-36.
85. Kazanji N, Gjeorgjevski M, Yadav S, Mertens AN, Lauter C: Monomicrobial vs Polymicrobial *Clostridium difficile* Bacteremia: A Case Report and Review of the Literature. Am J Med 2015; 128(9):e19-26.
86. Mattila E, Arkkila P, Mattila PS, Tarkka E, Tissari P, Anttila VJ: Extraintestinal *Clostridium difficile* infections. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2013; 57(6): e148-53.
87. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al.: Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. N Engl J Med 2015; 372(9): 825-34.
88. Honda H, Yamazaki A, Sato Y, Dubberke ER: Incidence and mortality associated with *Clostridium difficile* infection at a Japanese tertiary care center. Anaerobe 2014; 25: 5-10.
89. Sunkesula VC, Kundrapu S, Jury LA, Deshpande A, Sethi AK, Donskey CJ: Potential for transmission of spores by patients awaiting laboratory testing to confirm suspected *Clostridium difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2013;34(3): 306-8.
90. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 1989; 320(4): 204-10.
91. Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Donskey CJ: Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(1): 21-7.
92. Echaiz JF, Veras L, Zervos M, Dubberke E, Johnson L: Hospital roommates and development of health care-onset *Clostridium difficile* infection. Am J Infect Control 2014; 42(10): 1109-11.
93. Sammons JS, Toltzis P, Zaoutis TE: *Clostridium difficile* Infection in children. JAMA pediatrics 2013; 167(6): 567-73.
94. Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, McDonald LC, Fraser VJ: Short- and long-term attributable costs of *Clostridium difficile*-associated disease in nonsurgical inpatients. Clin Infect Dis 2008; 46(4): 497-504.
95. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP: Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2002; 34(3): 346-53.
96. Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M, Schwab F, Zindler S, Gastmeier P: Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. J Hosp Infect 2008; 70(1): 15-20.

97. Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Matsuda S, Fushimi K: The burden of *Clostridium difficile*-associated disease following digestive tract surgery in Japan. J Hosp Infect 2012; 82(3): 175-80.
98. Wilcox MH, Ahir H, Coia JE, Dodgson A, Hopkins S, Llewelyn MJ, *et al.*: Impact of recurrent *Clostridium difficile* infection: hospitalization and patient quality of life. J Antimicrob Chemother 2017; 72(9): 2647-56.
99. Kunishima H, Ito K, Laurent T, Abe M: Healthcare burden of recurrent *Clostridioides difficile* infection in Japan: A retrospective database study. J Infect Chemother 2018; 24(11): 892-901.
100. van Beurden YH, Bomers MK, van der Werff SD, Pompe E, Spiering S, Vandenbroucke-Grauls C, *et al.*: Cost analysis of an outbreak of *Clostridium difficile* infection ribotype 027 in a Dutch tertiary care centre. J Hosp Infect 2017; 95(4): 421-5.
101. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P, *difficile* ESGfC, States EUM, European Centre for Disease P, *et al.*: Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2006; 12 Suppl 6: 2-18.

## 検体採取

CDI の診断には、便検体中のトキシン産生性 *C. difficile* を検出することが大切となる。しかしながら、無症状で保菌している患者もあり、便の質を評価せずに検体採取を行うと適切に CDI を診断できない可能性がある。

検体を採取する患者は、下痢があることを原則とする。しかしながら CDI の患者に多い高齢者では、排便が自立していない場合もあり、実際には便回数を正確に測定できないこともある。そのため、下痢は、24 時間以内に 3 回以上もしくは平常時より多い便回数で、Bristol Stool Scale でスコア 5 以上の便を目安とする<sup>1)</sup>。ただし、重症例では麻痺性イレウスや中毒性巨大結腸症により、下痢が確認できない症例もあることに注意が必要である。

小児での検体採取においても保菌との鑑別が重要となる。特に、2 歳までの腸管での保菌率が極めて高いことには注意が必要で、他の感染性あるいは非感染性の下痢症の原因が除外されていない限り、2 歳未満での CDI 検査は推奨されない<sup>1)</sup>。

下痢の性状は、評価者により表現の方法や認識が異なる。肉眼的性状を客観的に統一するために、Bristol Stool Scale を用いて評価することが勧められている(表 1)<sup>2)</sup>。CDI を疑って検査をする場合には、スコア 5 以上を検査に提出することで、下痢を前提とした CDI 診断フローチャートを適切に利用することができる。

表 1 Bristol Stool Scale

スコア	便の性状
1	硬くてコロコロの兎糞状の便
2	ソーセージ様だが硬い便
3	表面にひび割れのあるソーセージ状の便
4	表面が滑らかでやわらかいソーセージ状の便
5	半固形のやわらかい便
6	境界不明、不定形の泥状便
7	固形物を含まない液体状の便

## 文献

1. Clostridioides(*Clostridium*)*difficile* 感染症診療ガイドライン作成委員会 : Clostridioides(*Clostridium*)*difficile* 感染症診療ガイドライン: 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; 2018.
2. Lewis SJ, Heaton KW: Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol 1997; 32(9): 920-4.



## 診断と治療のフローチャート

CDI の診断と治療については、*Clostridioides difficile* 感染症診療ガイドラインの中で基本的な考え方が示されており、ここでは概略を示す。

### 診断のフローチャート

*C. difficile* 検査のフローチャートで注意すべき点は、フローチャートに記載したアルゴリズムは、それぞれの施設の特性や考え方を規定するものではなく、地域や施設の現状に基づいて検査法が選択されることである。いずれの検査法も、偽陽性・偽陰性がありうるため、検査の特性を理解の上で丁寧に診断することが大切となる。

### 通常診療における *C. difficile* 検査の考え方

Bristol Stool Scale でスコア 5 以上の便を用いて、まずイムノクロマト法による GDH・トキシン検査を行う。便中の *C. difficile* の存在を意味する GDH 検査の感度はある程度高く、トキシン産生性を評価するトキシン検査は感度が低いことが知られている<sup>1)</sup>。両検査が、ともに陰性の場合には CDI は否定的と解釈され、ともに陽性の場合には CDI と解釈できる。しかしながら、GDH 陽性・トキシン陰性の場合には、トキシン検査の偽陰性の可能性もあるため、トキシン産生株と非産生株を区別することはできない。

GDH 陽性・トキシン陰性の場合、遺伝子検査 (Nucleic acid amplification test; NAAT) を行うことでトキシン産生性を評価することができる。NAAT 検査は、トキシン B 遺伝子の存在を検出するもので、感度が高いという特徴がある。NAAT 検査が陰性の場合には CDI は否定的と考え、他の原因を考慮することとなる。NAAT 検査が陽性の場合には CDI と保菌の両方の可能性があるため、臨床的に妥当であるかを再評価したうえで CDI を診断する。

### アウトブレイク等における *C. difficile* 検査の考え方

アウトブレイク時、保菌者を含めたより広範囲は発生状況の確認、分子疫学的手法を用いた評価が必要となることがある。また、好中球減少患者、移植患者等では、GDH 偽陰性の可能性がある<sup>2)</sup>。そのため、より高い感度を有する NAAT 検査ならびに培養検査を積極的に行う。培養検査は時間を要すものの、アウトブレイクの状況を検証していく際に、詳細な菌株解析に利用することができる。施設内で NAAT 検査が利用できるのかどうかとも考慮して、NAAT を当初から施行するか、GDH・トキシン検査を施行するかを検討する。

### 治療のフローチャート

*C. difficile* 治療のフローチャートでは、リスク因子の確認・軽減を行ったうえで、非重症と判断される例、重症と判断される例、再発例、難治例に分けて考えていくこととなっている。治療薬としてメ



トロニダゾール、バンコマイシン、フィダキソマイシン、再発抑制薬としてベズロトクスマブ(抗トキシン B 抗体)、予防薬としてプロバイオティクス製剤がある。

メトロニダゾールには内服薬と注射薬があり、薬価が安いという特徴がある。1 回 500 mg を 1 日 3 回 10 日間経口投与または点滴静注する。副作用として神経毒性があり、高用量あるいは長期投与で発現しやすい。また、薬剤の代謝物が神経毒性を有する可能性もあることから、重度肝障害および腎障害の患者には、減量もしくは投与間隔を開けるなど慎重に投与する。

バンコマイシンには内服薬があり、体内に吸収されにくいいためきわめて高い糞中濃度となる。1 回 125 mg を 1 日 4 回 10 日間経口投与するが、高用量として 1 回 500 mg 1 日 4 回 10 日間経口投与が用いられることがある。また、経腸投与が考慮される症例もある。再発あるいは難治例に、バンコマイシンを徐々に減らしながら投与するバンコマイシンパルス・漸減療法を行うことがある。

フィダキソマイシンは経口薬で、1 回 200 mg を 1 日 2 回 10 日間投与する。優れた再発抑制ならびに治癒維持効果があるため、再発例、難治例の治療薬に位置付けられている。

非重症と判断される例では、第一選択薬としてメトロニダゾール、第二選択薬としてバンコマイシンを用いる。重症と判断される例では、第一選択薬としてバンコマイシン、第二選択薬としてフィダキソマイシン、バンコマイシンとメトロニダゾールの併用、バンコマイシン高用量のいずれかを用いる。再発例では、第一選択薬としてバンコマイシンあるいはフィダキソマイシン、第二選択薬としてバンコマイシン高用量あるいはバンコマイシンパルス・漸減療法を行う。難治例では、第一選択薬としてフィダキソマイシン、第二選択薬としてバンコマイシンとメトロニダゾールとの併用、バンコマイシン高用量、バンコマイシンパルス・漸減療法のいずれかを用いる。

再発抑制薬としてのベズロトクスマブ(抗トキシン B 抗体)は、免疫不全状態・重症 CDI・強毒株(リボタイプ 027、078 または 244)・過去 3 回以上の既往歴・その他の理由などがある場合に検討し、リスクのない患者に対して広く投与することは推奨されていない<sup>1)</sup>。

予防薬としてのプロバイオティクス製剤の使用は、発症リスクを有する患者において利用を検討する。

## 文献

1. Clostridioides(Clostridium)difficile 感染症診療ガイドライン作成委員会 . Clostridioides(Clostridium)difficile 感染症診療ガイドライン: 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; 2018.
2. Erb S, Frei R, Strandén AM, Dangel M, Tschudin-Sutter S, Widmer AF: Low sensitivity of fecal toxin A/B enzyme immunoassay for diagnosis of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. Clin Microbiol Infect 2015; 21(11): 998 e9-e15.

## CDI 伝播のリスク因子

### 【緒言】

伝播を考慮するにあたり、本菌が、環境(自然界や種々の物品、衣類、患者周囲物品など)に生存すること、芽胞の状態では数か月生存し得ること、患者や医療従事者は汚染環境から芽胞あるいは栄養型の状態で容易に獲得し得ること、基本的な伝播は糞口経路であることを理解する必要がある。

### 【微生物学的特性】

本菌は栄養型、芽胞型の両方があり、腸管内では主に栄養型細胞で存在し腸管外ではおよそ 24 時間以内に死滅する<sup>1,2)</sup>。しかし、芽胞型の状態であれば腸管外で数か月生存しさらに芽胞は多くの消毒薬に抵抗性を示す<sup>1,2)</sup>。芽胞状態でヒトに伝播した本菌は芽胞が胃酸に抵抗性を示すことから胃を通過し腸管内に至る。腸管内で芽胞は発芽し、毒素を産生し感染症を引き起こす。芽胞形成菌であることは本菌が他の細菌と異なり伝播のリスクが高い要因の一つである。

*C. difficile* のうち栄養型は室内気の乾燥した表面ではたった 15 分しか生存できないが、湿潤表面では 6 時間程度生存し得る<sup>3)</sup>。一方、芽胞は乾燥、熱、科学的・物理的物質には非常に耐性である。1981 年の報告では病院の床に 5 ヶ月間生存したとされている<sup>4)</sup>。温度変化への対応については、冷蔵や冷凍保存、あるいは解凍の刺激によって栄養型も芽胞型も影響を受けることが見出されている<sup>4)</sup>。

基本的な感染経路は糞口経路であるが、*C. difficile* の芽胞は空気中からも分離されている。Best らは CD50 例の周囲のエアサンプリングを 1 時間実施し、6 例(12%)が陽性となった。いずれも対照を有しない。追試では CD10 例の周囲の 10 時間エアサンプリングした結果、患者の約 70% から空中胞子を検出しその胞子は患者の約 90% の近くの表面で検出されたと報告している<sup>5)</sup>。このことはエアロゾルとして環境中へ拡散し得る可能性があるということを示しこれによって広汎な環境汚染が起こり得ることを示すものである<sup>3)</sup>。

### 【伝播経路】

本菌の伝播様式は主に環境由来、患者由来、医療従事者由来の 3 通りが考えられる<sup>4)</sup>。医療環境からの伝播源は、本菌を有する患者(症候性、無症候性)とヒト以外の由来の 2 つである。

Durovic らは、2007 年から 2017 年に報告された 24 文献を用いて CD 伝播の感染源について調査した<sup>6)</sup>。その結果 67%は医療ケア施設内伝播、37%は市中伝播であった<sup>6)</sup>。医療ケア施設での感染経路は、症候性キャリアとの接触からの伝播が 53.5%、病院環境からの伝播が 40.0%、無症候性キャリアからの伝播が 20.0 であった<sup>6)</sup>。一方市中での感染経路は、小児からの伝播が 30.0%、医療ケア施設に入所中のヒトからの伝播が 30.0%、外来ケア施設 20.0%、家畜や農場からの伝播が 20.0%の順であった<sup>6)</sup>。また医療施設内の感染源となった環境は、トイレ 12%、バスルーム 12%、janitor's equipment rooms 12%、Hoppers 13%、病室のベッド 13%、病室 25%であった<sup>6)</sup>。

患者(保菌者、感染者)からの伝播

CDI 症例と同室に入室していた非 CDI 症例において同室日数や曝露日数がその他の要因とならんで発症リスクとなりうることを示されている<sup>7)</sup>おり、症候性患者は特に主要なリザーバーと考えられている<sup>8)</sup>。環境中がどの程度本菌の芽胞で汚染されるかどうかは CDI 患者の重症度が増すにつれ汚染が増加することが報告されている<sup>9)</sup>

しかしながら、無症候性保菌者は環境汚染の潜在的なリザーバーであると考えられている<sup>10)</sup>菌は正常腸内細菌叢の菌の一部でもあり、保菌率は健常成人では約 3%、入院成人の 20～30%<sup>11)</sup>DI 報告が多い医療施設では 50%程度までが保菌しているという報告<sup>12)</sup>もある。市中においても *C. difficile* 保菌者は一定の割合で存在しており<sup>13)</sup>、いつでも伝播の可能性はある。

患者(保菌者、感染者)周囲の環境の汚染状況

患者の病室における環境表面への拡散に関する研究報告は多くはない。ある調査では、CDI 有症状者の病室では患者周囲環境の 49%が汚染されており、一方、無症状者の病室では 2%が汚染されていたと報告している<sup>14)</sup>。その他の研究では 2.9～75%と非常にばらつきが多い<sup>1)</sup>。さらに *C. difficile* は非保菌者、あるいは非感染者の部屋からも検出され得るが、その検出頻度は非常に低い。

患者周囲のケア用品から *C. difficile* が検出される<sup>3)</sup>。例えば *C. difficile* 患者の電子体温計や汚染された患者周囲物品が *C. difficile* 伝播のリザーバーになる<sup>15)</sup>。ポータブルトイレや電子直腸温計といった何らかの医療器具も *C. difficile* 伝播に関連している<sup>3)</sup>。また、携帯電話や電子モバイルに汚染して伝播した報告がある<sup>16)</sup>。この研究ではアルコールベースの手指消毒剤を使用して手指衛生を実施した臨床医 32 名中 30 名が、携帯電話を使用した後、手が本菌で汚染されていたことが判明している<sup>16)</sup>。

寝具や衣類や履物は *C. difficile* のリザーバーになりえる。Tarrant らは、不適切な洗浄液による洗濯では芽胞が除去できず、周囲に散布され、散発的なアウトブレイクに関与している可能性を示している<sup>17)</sup>。このほかに靴やスリッパ<sup>18)</sup>や医療機関に出入りする車いすがリザーバーになりえる<sup>19)</sup>。

環境汚染と手指の汚染に関して、CDI 患者の手指から *C. difficile* が検出される<sup>3)</sup>が、ケアする職員の手指からも検出される。その検出頻度は患者周囲の環境の汚染程度を示す<sup>20)</sup>。すなわち、環境汚染が 26～50%の場合の手指汚染頻度は 8%、環境汚染が 50%以上の場合の手指汚染頻度は 36%で、手指汚染頻度が 0%となるのは環境汚染が 25%以下の場合であると報告されている<sup>20)</sup>。

このように環境汚染は、*C. difficile* の院内感染に重要な役割を果たしている。例えば *C. difficile* 感染頻度と環境汚染程度は関連性がある<sup>21)</sup>。また、*C. difficile* 感染患者が入室していた部屋に後から入室した患者は *C. difficile* 獲得の高リスクである<sup>22)</sup>。また、部屋の除菌を改善することで、*C. difficile* 感染を減らすことが可能である<sup>23)</sup>といった報告があるからである。

## 不十分な環境整備

患者周囲環境において注意すべき場所は、患者が入室中の部屋におけるベッド柵、オーバーヘッド、ドアノブ、ベッド近くの可動式便器などの高頻度接触面で、日常清掃と次亜塩素酸ナトリウムを用いた消毒を1日1回以上行うことが推奨される<sup>24)</sup>。

環境の管理は適切な清掃や消毒が必要であるが、本菌が芽胞形成菌であり、熱や乾燥、消毒薬に強い抵抗性を示し、乾燥環境表面で長期間生存する特性を理解しておくことが重要である。

CDI 患者が退室した直後と、不適切な清掃・消毒後と、適切な清掃・消毒後における病室内環境の *C. difficile* 汚染状況をみた調査では同じ消毒薬を用いても不適切な清掃では全く除菌効果が見られないことが示されており<sup>25)</sup>、清掃担当者への教育も重要であることを示している。

## コミュニティソースからの伝播

コミュニティソースから病院への *C. difficile* の伝達経路についてはいろいろな報告がある。

ヒトが摂取する食肉や野菜、家畜、ペットから本菌が検出された報告が多数ある<sup>26)</sup>。

動物の保菌状況を調べた研究では、ブタにおける分布状況を調べた検討があり、成豚からの分離率は0.8%と低かった<sup>27)</sup>が、子豚からの分離率は57.5%と極めて高い検出であった<sup>28)</sup>。子豚由来株の26%は全ての毒素遺伝子を保有し、35%はいずれかの毒素遺伝子を保有していた。日本のヒト臨床分離株と同一のリボタイプは認められなかったが、海外でヒトと動物で共通の078が認められ、豚を介して日本へ侵入していることが示唆されている。また、牛も豚と同様に成牛から分離されなかったものの、子牛から17%に分離された。さらに *C. difficile* 分離率が高かった豚の完熟堆肥14検体中5検体(36%)からCDが分離された<sup>29)</sup>。また、スーパーマーケットで購入した野菜242検体では、土が付着した野菜の里芋、玉葱、牛蒡の8検体(3%)から *C. difficile* が分離され、市販食肉286検体中鶏挽肉と鶏レバーの7検体(2.4%)から *C. difficile* が分離されたと報告されている<sup>29)</sup>。海外における食肉の調査では、米国・カナダでは、027型や078型が、牛肉・豚肉・七面鳥肉などの小売の肉(挽き肉やソーセージなど)で検出されたと報告されている<sup>30)</sup>が、*C. difficile* 含有食肉の喫食がCDI発症に直接関連しているかどうかは明らかではない。

伴侶動物(愛玩動物)における疫学調査では、伴侶動物として頻度の高いイヌを対象とした調査ではイヌ204検体中62検体(30.4%)から *C. difficile* が分離されたと報告されており、イヌの年齢による分離率の関連性が見られなかった<sup>31)</sup>。さらに PFGE で同一株と判定された全ゲノム解析による解析では、イヌ由来とヒト由来株で近縁な株が認められ、イヌ-ヒト間での伝播が示唆されるデータが報告されている<sup>31)</sup>。

Loo らは、ヒトからの伝播率とペットからの伝播率を比較しており、ヒトとの接触15例中おそらく(probable)伝播したと思われる症例1例(1.5%)、伝播した可能性がある(possible)症例5例(7.5%)で、ペット接触15例中おそらく(probable)伝播したと思われる症例3例(20%)、伝播した可能性がある(possible)症例1例(6.7%)と報告されている<sup>32)</sup>。また、医療施設・介護施設の入所者を訪問するイヌから027型が分離されたという報告がある。この報告では、027型感染症が多発した医療施設を訪問した際にイヌが感染したのではないかと推測されている<sup>33)</sup>。



環境からの伝播リスクとして、砂場からの伝播がある。小幡らは、40 の砂場の 47.5%から *C. difficile* が分離され、そのほとんどの分離株が臨床分離株と分子疫学上非常に近縁な菌株あるいは特定の菌株が連続的に変異を繰り返して生じた菌株で、砂場で遊ぶ小児への感染源となりえることを報告している<sup>34)</sup>。Perumalsamy らは、6 か月以上にわたり、4 つの医療機関の周辺あるいは屋上の土壌、マルチ、芝生、砂からなる合計 159 のサンプルが採取され、159 サンプルのうち 96 個 (60.4%)から *C. difficile* が分離されたと報告されている<sup>35)</sup>。

#### 【患者由来の伝播】

*C. difficile* 治療歴がある症例で、不十分な治療期間である場合再燃のリスクがあり、CDI 伝播のリスクとなる。且退院した症例においても特に ICU などに加療された既往のある症例では CDI を疑う<sup>36)</sup>。検査が陰性であっても、疑い例には CDI として対応する。

また、患者が認知症などで徘徊し、十分な手指衛生ができていない場合、CDI 伝播リスクとなる。

接触感染対策の解除については意見が分かれるところである。Weber らは少なくとも無症候性となってから 48～72 時間は必要としている<sup>4)</sup>が、無症候性キャリアにおいても皮膚や環境表面から本菌が分離される率は高い<sup>25)</sup>。少なくともアウトブレイク事例では症状が消失後もその患者が退院までは接触感染予防策を遵守する意義もあると考えられる<sup>12)</sup>。

#### 【医療従事者由来の伝播】

不適切な手指衛生は伝播のリスク因子となる。手指衛生においては、一般に用いられるアルコール、クロルヘキシジン、ヘキサクロロフェン、ヨードフォア、トリクロサンなどは殺芽胞性を有していないため芽胞形成菌には無効である。

医療従事者由来の伝播は、CDI 症例をケアした医療従事者ではケアしていない医療従事者と比較して有意に高率に彼らの手指から *C. difficile* が検出されることが明らかとなり、特に手袋未装着で少なくとも 1 回以上接触した場合は伝播リスクは 6.26 (1.27-30.78) ( $p=0.02$ ) と報告されている<sup>37)</sup>。この報告では CDI 症例の日常的なケアでは手袋を着用し、前後での手指消毒が励行されるべきであることをサポートする報告の一つである。

また手袋を使用することで CDI 発生率が減少することが報告されている<sup>38)</sup>。

医療従事者が *C. difficile* 患者 (症候性、無症候性) に対して何らかの医療ケアを行う際に、例えば、直腸温測定のための電子体温計の共有 (プローブカバーが使用されていても持ち手が汚染されている可能性あり)、手指が汚染されている場合の口腔ケアや口腔吸引、食事介助や薬物投与、気管内挿管などの緊急処置、不適切な手指衛生、患者ケア物品の共有、不適切な環境整備であると伝播のリスクがある<sup>24)</sup>。

#### 【参考文献】

1) Kim KH, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva J, *et al.*: Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. J Infect Dis

1981; 143(1): 42-50.

2) Fekety R, Kim KH, Brown D, Batts DH, Cudmore M, Silva J: Epidemiology of antibiotic-associated colitis; isolation of *Clostridium difficile* from the hospital environment. Am J Med 1981; 70(4): 906-8.

3) Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E: Role of hospital surfaces in transmission of emerging healthcare-associated pathogens. In: Rutala WA, editor. Disinfection, sterilization, and anti-sepsis. Washington, DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc; 2010.

4) Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E: Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: Norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. Am J Infect Control 2010; 38(5 Suppl 1): S25-S33.

5) Best EL, Fawley WN, Parnell P, Wilcox MH: The potential for airborne dispersal of *Clostridium difficile* from symptomatic patients. Clin Infect Dis 2010; 50(11): 1450-7.

6) Durovic A, Widmer AF, Tschudin-Sutter S: New insights into transmission of *Clostridium difficile* infection – narrow review. Clin Microbiol Infect 2018; 24(5): 483-92.

7) Echaiz JF, Veras L, Zervos M, Dubberke E, Johnson L: Hospital roommates and development of health care-onset *Clostridium difficile* infection. Am J Infect Control 2014; 42(10): 1109-111.

8) Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J: *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16(8): 459-77.

9) Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP: Healthcare costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2002; 34(3): 346-53.

10) Brooks SE, Veal RO, Kramer M, Dore L, Schupf N, Adachi M: Reduction in the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in an acute care hospital and a skilled nursing facility following replacement of electronic thermometers with single-use disposables. Infect Control Hosp Epidemiol 1992; 13(2): 98-103.

11) Samore MH, De Girolami PC, Tlucko A, Lichtenberg DA, Melvin ZA, Karchmer AW: *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. Clin Infect Dis 1994; 18(2): 181-7.

12) Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RLP, Donskey CJ: Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. Clin Infect Dis 2007; 45(8): 992-8.

13) Tartof SY, Rieg GK, Wei R, Tseng HF, Jacobsen SJ, Yu KC: A Comprehensive Assessment Across the Healthcare Continuum: Risk of Hospital-Associated *Clostridium difficile* Infection Due to Outpatient and Inpatient Antibiotic Exposure. Infect Control Hosp Epidemiol 2015; 36(12): 1409-16.

14) McFarland L V, Mulligan EM, Kwok YYR, Stamm EW: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 1989; 320(4): 204-10.

- 15) Johnson S, Gerding DN, Olson MM, Weiler MD, Hughes RA, Clabots CR, *et al.*: Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. *Am J Med* 1990; 88(2): 137-40.
- 16) Badr RI, Badr HI, Ali MN: Mobile Phones and Nosocomial Infections. *Int J Infect Control* 2012; 8(2): 1-5.
- 17) Tarrant J, Jenkins RO, Laird KT: From ward to washer: The survival of *Clostridium difficile* spores on hospital bed sheets through a commercial UK NHS healthcare laundry process. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018; 39(12): 1406-11.
- 18) Janezic S, Mlakar S, Rupnik M: Dissemination of *Clostridium difficile* spores between environment and households: Dog paws and shoes. *Zoonoses Public Health* 2018; 65(6): 669-74.
- 19) Jencson AL, Cadnum JL, Wilson BM, Donskey CJ: Spores on wheels: Wheelchairs are a potential vector for dissemination of pathogens in healthcare facilities. *Am J Infect Control* 2019; 47(4): 459-61.
- 20) Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, Arbeit RD, Karchmer AW: Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Med* 1996; 100(1): 32-40.
- 21) Fawley WN, Parnell P, Verity P, Freeman J, Wilcox MH: Molecular epidemiology of endemic *Clostridium difficile* infection and the significance of subtypes of the United Kingdom epidemic strain. *J Clin Microbiol* 2005; 43(6): 685-96.
- 22) Shaughnessy M, Micielli R, Depestel D, *et al.*: Evaluation of hospital room assignment and acquisition of *Clostridium difficile* associated diarrhea (CDAD), 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy and the Infections Disease Society of America. Washington, DC. Abstract K-4194, 2008
- 23) Boyce JM, Havill NL, Otter JA, McDonald LC, Adams NMT, Cooper T, *et al.*: Impact of hydrogen peroxide vapor room decontamination on *Clostridium difficile* environmental contamination and transmission in a healthcare setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 9(8): 23-9.
- 24) APIC Implementation Guide: Guide to preventing *Clostridium difficile* infections. The Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, 2013.
- 25) 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; 7: 1-6.
- 26) Doyle ME: *Clostridium difficile* as a risk associated with animal sources. Food Research Institute 2013: 1-18.
- 27) Asai T, Usui M, Hiki M, Kawanishi M, Nagai H, Sasaki Y: *Clostridium difficile* Isolated from the Fecal Contents of Swine in Japan. *J Vet Med Sci* 2013; 75(4): 539-41.

- 28) Usui M, Nanbu Y, Oka K, Takahashi M, Inamatsu T, Asai T, *et al.*: Genetic relatedness between Japanese and European isolates of *Clostridium difficile* originating from piglets and their risk associated with human health. *Front Microbiol* 2014; 5(OCT): 1–8.
- 29) Usui M, Kawakura M, Yoshizawa N, San LL, Nakajima C, Suzuki Y, *et al.*: Survival and prevalence of *Clostridium difficile* in manure compost derived from pigs. *Anaerobe* 2017; 43: 15-20.
- 30) Gould LH, Limbago B: *Clostridium difficile* in Food and Domestic Animals: A New Foodborne Pathogen? *Clin Infect Dis* 2010; 51(5): 577-82.
- 31) Usui M, Suzuki K, Oka K, Miyamoto K, Takahashi M, Inamatsu T, *et al.*: Distribution and characterization of *Clostridium difficile* isolated from dogs in Japan. *Anaerobe* 2016; 37: 58–61.
- 32) Loo VG, Brassard P, Miller MA: Household Transmission of *Clostridium difficile* to Family Members and Domestic Pets. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37(11): 1342-8.
- 33) Lefebvre SL, Arroyo LG, Weese JS: Epidemic *Clostridium difficile* Strain in Hospital Visitation Dog. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(6): 1036-7.
- 34) 小幡 葵: 砂場における *Clostridium difficile* の汚染状況. 金沢大学十全医学会雑誌 2007; 116: 36-40.
- 35) Perumalsamy S, Putsathit P, Riley TV: High prevalence of *Clostridium difficile* in soil, mulch and lawn samples from the grounds of Western Australian hospitals. *Anaerobe* 2019; 60: 102065.
- 36) Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Kollef MH: *Clostridium difficile* recurrence is a strong predictor of 30-day rehospitalization among patients in intensive care. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36(3): 273-9.
- 37) Landelle C, Verachten M, Legrand P, Girou E, Barbut F, Buisson CB: Contamination of healthcare workers' hands with *Clostridium difficile* spores after caring for patients with *C. difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35(1): 10-5.
- 38) Sunenshine RH, McDonald LC: *Clostridium difficile*-associated disease: New challenges from an established pathogen. *Cleve Clin J Med* 2006 ;73(2): 187-97.



## CDI の感染管理

CDI の感染管理においては、患者の発症リスクを軽減させて発症予防に努めることと、*C. difficile* の感染経路を遮断することが対策の両輪となる。CDI の発症予防には、広域スペクトラムや抗嫌気性菌活性を有する抗菌薬など CDI の発症リスクが高い抗菌薬の使用を適正化することと、宿主のリスク因子の低減につとめることが大切であり、とりわけ CDI の既往歴がある患者は再発しやすいため、薬剤の選択には注意が必要である。また CDI 患者から他の患者への水平伝播を防ぐために適正な感染予防対策や排泄物処理、環境清掃を遂行することが大切である。医療関連感染から病院を守るためには、抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial stewardship team: AST) による発生リスク低減のための活動と、感染管理チーム (Infection control team: ICT) による院内伝播を抑止するための活動の両者が重要な役割を果たす。

### 1. 宿主の発症リスクの軽減

CDI を発症する患者のほとんどは発症前に抗菌薬の先行投与がなされている。とりわけセファロスポリン系薬、キノロン系薬、クリンダマイシンなどの抗菌薬は CDI の発症リスクが高い薬剤とされてきたが、バンコマイシンやメロニダゾールなどを含むあらゆる抗菌薬が CDI を惹起する可能性がある<sup>1)</sup>。抗菌薬数、投与量、投与期間が増えるほど CDI のリスクは増加するため、抗菌薬の投与頻度や投与期間を最小化するように努める必要がある。CDI の既往歴がある患者は再発しやすいため、薬剤の選択には特に注意が必要である。CDI 発生の低減に対する AS 活動のメタ解析では 32% の減少を認め、AS 活動が有効であったとの報告がなされている<sup>2)</sup>。

加齢、過去の入院歴や消化管手術歴、炎症性腸疾患や慢性腎臓病などの基礎疾患といった CDI の発症リスクは除くことはできないが、AST が抗菌薬以外のリスク軽減のために介入できることとして、プロトンポンプ阻害薬や H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬などの制酸薬の中止が挙げられる。また抗菌薬の使用制限にとどまらない感染症診療の支援や、CDI を疑った場合の早期の検査、治療の推進なども広義の AS 活動といえる。

### 2. 感染予防策

*C. difficile* は糞便中に多く含まれており、糞便の経口感染を含む接触感染が主たる伝搬経路となる。したがって CDI 患者および CDI が疑われる患者は原則として個室に隔離し、スタッフは手指衛生の徹底と手袋とガウンまたはエプロンなどの个人防护具の装着などの標準予防策に加え接触予防策をとって対応する。排泄物の取扱いには特に注意が必要である。個室隔離が困難な場合には CDI 患者同士をコホートする。また医療従事者のみならず訪問者が患者の部屋に入室する際にも、手指衛生と个人防护具の着用を徹底させる。CDI に対するこれらの感染対策は、平時とアウトブレイク時の対応を分けて考えるとよい<sup>3)</sup>。

#### (1) 患者の配置

CDI の発生率は一人床より二人床で高く、*C. difficile* 培養陽性の同室者に曝露した後に感染リスクが増加することが報告されており<sup>4)</sup>、CDI ないし CDI が疑われる患者は可能な限り個室に収容することがさまざまなガイドラインで広く推奨され、専用のトイレや手洗いなどの設備を備えた個室へ収容することが理想的とされている。一人床が限られている場合には、便失禁のある患者から優先的に個室へ収容し、患者が多数で個室への収容が不可能な場合には CDI 患者同士をコホートする<sup>5)</sup>。ただしコホートされた患者は非コホート患者に比べ重度の CDI を発症し、再発率が高いとの報告もみられており<sup>6)</sup>、コホート隔離をする場合には徹底した患者動線の管理が必要である。また CDI が疑われた患者を対象とした前向き研究では、患者が CDI と診断されるまでに 2 日を要し、その間に患者と接触した医療従事者の 69% が手指に *C. difficile* を獲得していた<sup>7)</sup>。したがって CDI が疑われる場合には、患者の検査結果が得られるまでの間も隔離・接触予防策をとることが望ましい。

## (2) 手指衛生と手袋

CDI 患者のケアをしている医療従事者の手指は *C. difficile* で汚染されていることが以前より知られており<sup>8)</sup>、手指衛生の遵守は最も重要な感染対策の 1 つである。芽胞形成状態の *C. difficile* はアルコールに対し非常に強い抵抗性を示すため、石鹼と流水による手指衛生の方がアルコール含有製剤よりも *C. difficile* の除去に効果的である<sup>9)</sup>。一方、アルコール含有製剤を用いた手指消毒の増加が必ずしも CDI の増加に結び付かなかったとの報告<sup>10)</sup>もみられ、医療機関によっては平時から CDI 患者のケアに石鹼と流水による手指衛生の徹底を求めることが難しい環境の施設もしばしばみうけられる。しかし少なくとも *C. difficile* の感染率が増加している場合やアウトブレイク時などには、ケアなどで患者に接触した後の石鹼と流水による手洗いを徹底させるべきである。

*C. difficile* の感染率が増加した施設で適切な手袋の使用を教育、徹底した結果、CDI の発生率が介入前の 7.7 症例/1,000 退院患者から介入後の 1.5 症例/1,000 退院患者へと明らかに低下したとの報告<sup>11)</sup>があり、適切な手袋の使用は重要な感染対策のひとつである。

## (3) 隔離・接触予防策の解除

隔離・接触予防策は CDI 患者の下痢や泥状便が持続している間は継続する。下痢症状が消失した後も便中に *C. difficile* を排出し、環境を汚染させ続ける可能性がある患者は治療終了後に再燃するリスクが高いため、可能であれば下痢が治まってから少なくとも 48 時間は接触予防策を継続することが望ましい。

隔離を延長することが CDI の頻度を減少させたとするエビデンスはなく、すべての CDI 患者が退院するまで隔離予防策を延長することは現実的ではない。しかし CDI 患者の下痢が治癒した時点で大部分の患者の便から *C. difficile* が検出されなくなったにもかかわらず皮膚と環境のそれぞれ 60%、37% に汚染がみられ、治療終了 1～4 週間後には皮膚や環境の汚染率は再上昇したとの報告もみられる<sup>12)</sup>。したがって感染対策が実施されているにもかかわらず CDI の発生率が高いままである場合には、CDI の症状が消失した後も退院まで隔離・接触予防策を継続することが推奨され

る。

### 3. 環境の管理

#### (1) 環境の清拭

*C. difficile* で汚染された患者の周囲環境やケアに使用した器具は *C. difficile* が水平伝播するリザーバーとなる。塩素含有の洗浄剤を用いて CDI の感染率の高い病棟の環境汚染を減少させることにより CDI の発生率を低下させたとの報告がみられている<sup>4)</sup>。CDI の患者が退室した後の病室の環境表面は少なくとも 1,000ppm 以上の次亜塩素酸ナトリウム液などを用いた清拭がさまざまなガイドラインで推奨されており、特に *C. difficile* に汚染された可能性のある場所には 5,000ppm 以上の塩素含有の洗浄剤を 10 分以上使用することを推奨しているガイドラインもある<sup>13)</sup>。ただし広範囲および高濃度の次亜塩素酸ナトリウムの使用は、人体への影響や材質の劣化等の面から好ましくなく、手指消毒や日常的な環境消毒への使用は避けるべきである。また次亜塩素酸ナトリウム希釈液を用いる前には、有機物質を除去するために環境表面をきれいにするのが肝要である<sup>3)</sup>。近年登場した複合型塩素系除菌・洗浄剤は塩素臭や金属・プラスチックへの影響も少ないため使用しやすく、CDI の感染率を減少させたとの報告もある<sup>14)</sup>。

#### (2) 環境の消毒

患者が退出した後は、速やかに病室の清掃、徹底した消毒を行なう。病室の環境消毒には、過酸化水素蒸気、1,000ppm の塩素発生剤、過酢酸ワイプの 3 種類の消毒が有効であったとの報告がある<sup>15)</sup>。病室の消毒について、Rutala らは紫外線 (UV-C) 照射が過酸化水素蒸気と比べ短時間で *C. difficile* を除菌できたと報告している<sup>16)</sup>。また CDI の発生率が高かった Mayo clinic ではターミナル清掃にキセノンパルス紫外線 (PX-UV) 照射を 6 ヶ月間試験導入した結果、CDI の発生率は対照群の半数以下に減少し、この減少効果は以後 2 年持続された<sup>17)</sup>。さらに Kato らが検討したシステマティックレビューによれば、過酸化水素は次亜塩素酸塩に比べ *C. difficile* による環境汚染の頻度を大幅に減少させ、他の消毒法より院内感染 CDI の発生率を低下させた。また紫外線照射も次亜塩素酸塩に比べ院内感染 CDI の発生率を大幅に減少させている<sup>18)</sup>。これら非接触方式の清掃技術は CDI のアウトブレイク時に効率的な環境の除菌効果を期待できる。

米国のある研究では、医療機関で CDI の発症を減少させた環境サービスモデルを他の医療機関へ適応した結果、CDI の発症が 1,000 患者・日あたり 0.49 から 0.00 へと減少したとし ( $P = 0.02$ )、環境清掃を担当する業者がその役割を認識して環境清掃を実践するよう教育することが CDI の発症率の減少に有用であったと報告している<sup>19)</sup>。ただし環境清掃を担当する業者は人員の入れ替わりが多く、適切な清掃と消毒の技術について頻繁に教育する機会をもつことが必要とされる<sup>3)</sup>。

#### (3) リネンの管理

*C. difficile* に汚染されたシーツ等のリネン類は、感染性リネンとして、表面の汚れなどが飛散しないよう静かにビニール袋に入れ封をし、取り扱う。

表 CDIの感染管理のまとめ

患者の発症リスク低減	
抗菌薬の管理	発症リスクの高い薬剤の適正化、投与頻度・期間の最小化
制酸薬の管理	プロトンポンプ阻害薬、H2受容体拮抗薬使用の適正化
ASTによる活動	抗菌薬、制酸薬の適正化に向けた医師への教育、提言、介入
感染者からの水平伝播防止	
患者配置	個室収容もしくはコホーティング
感染予防策	石鹸と流水による手指衛生、手袋・ガウンを着用した接触予防策
環境の清掃	次亜塩素酸ナトリウム液、複合型塩素系除菌・洗浄剤を用いた清拭
環境消毒	紫外線照射、過酸化水素蒸気など非接触方式の清掃技術の活用
ICTによる活動	医療従事者や患者・家族・面会者に対する感染予防策の教育

#### 【文献】

- 1) Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ: Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. J Antimicrob Chemother 2012; 67(3): 742-8.
- 2) Bauer D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, *et al.*: Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonization with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2017; 17(9): 990-1001.
- 3) 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(6): 628-45.
- 4) Mayfield JL, Leet T, Miller J, Mundy LM: Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2000; 31: 995-1000.
- 5) 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.
- 6) Islam J, Cheek E, Navani V, Rajkumar C, Cohen J, Llewelyn MJ: Influence of cohorting patients with *Clostridium difficile* infection on risk of symptomatic recurrence. J Hosp Infect 2013; 85(1): 17-21.
- 7) Sunkesula VC, Kundrapu S, Jury LA, Deshpande A, Sethi AK, Donskey CJ: Potential for transmission of spores by patients awaiting laboratory testing to confirm suspected

- Clostridium difficile* Infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34(3): 306–8.
- 8) McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 1989 26; 320(4): 204-10.
  - 9) Oughton MT, Loo VG, Dendukuri N, Fenn S, Libman MD: Hand hygiene with soap and water is superior to alcohol rub and antiseptic wipes for removal of *Clostridium difficile*. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30(10): 939-44.
  - 10) Boyce JM, Ligi C, Kohan C, Dumigan D, Havill NL: Lack of association between the increased incidence of *Clostridium difficile*–associated disease and the increasing use of alcohol-based hand rubs. Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27(5): 479-83.
  - 11) Johnson S, Gerding DN, Olson MM, Weiler MD, Hughes RA, Clabots CR, *et al.* : Prospective controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. Am J Med 1990; 88(2): 137-40.
  - 12) Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Donskey CJ: Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 21-7.
  - 13) 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(4): 478-98.
  - 14) 三浦美穂: *Clostridium difficile* 感染症に対する複合型塩素系除菌・洗浄剤の導入による制御効果. 久留米医学会誌 2017; 80: 51–6.
  - 15) Doan L, Forrest H, Fakis A, Craig J, Claxton L, Khare M: Clinical and cost effectiveness of eight disinfection methods for terminal disinfection of hospital isolation rooms contaminated with *Clostridium difficile* 027. J Hosp Infect 2012; 82(2): 114-21.
  - 16) Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ: Room decontamination with UV radiation. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(10): 1025-9.
  - 17) Sampathkumar P, Folkert C, Barth JE, Nation L, Benz M, Hesse A, *et al.*: A trial of pulsed xenon ultraviolet disinfection to reduce *Clostridioides difficile* infection. Am J Infect Control 2019; 47(4): 406-8.
  - 18) Kato H, Hagihara M, Asai N, Shibata Y, Yamagishi Y, Iwamoto T, *et al.*: A systematic review and meta-analysis of decontamination methods to prevent hospital environmental contamination and transmission of *Clostridioides difficile*. Anaerobe 2022; 73: 102478.
  - 19) Daniels T, Earlywine M, Breeding V: Environmental services impact on health care-associated *Clostridium difficile* reduction. Am J Infect Control 2019; 47(4): 400-5.



## CQ:医療従事者や患者・家族・面会者への教育は CDI の低減に有用か？

**推奨:**医療従事者や患者・家族・面会者への教育は CDI 低減に有用である。

**強さ:**教育を行うことを弱く推奨する。

**コメント:***C. difficile* を含む感染症教育は、学生教育から始まり、医療に従事してからは職種の特殊性に応じて、また経験年数やこれまで教育をうけたかどうかの教育回数に応じて、医療現場のニーズに合った教育を継続的に行うことが重要である。アウトブレイク時には、*C. difficile* 伝播予防の教育と啓発を行い対策の強化を図る。CDI を発症した患者・家族・面会者への教育は、入院中の感染対策への理解と協力を得るためと患者・家族・面会者を介する伝播を予防するために重要である。また退院時の教育は、患者・家族の日常生活指導のために必要である。

### 1. 背景および本 CQ の重要度

2014 年国公立大学附属病院感染対策協議会による病院感染対策ガイドライン改訂第 4 版より *C. difficile* の項目が記載され、2018 年に改訂された(改訂第 5 版)<sup>1)</sup>。また 2018 年日本化学療法学会、日本感染症学会による *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療のガイドラインが公表され<sup>2)</sup>、日本の *C. difficile* 診療における診断から治療、管理の方向性が明確になった。これらの指針に基づいた医療従事者や患者・家族・面会者への *C. difficile* 教育は、診断、治療、管理等の施設間差を少なくせるとともに *C. difficile* 伝播の低減に寄与できる可能性があり重要である。

### 2. PICO

P(医療従事者および患者・家族・面会者):CDI 患者を担当する医療従事者および CDI 患者とその家族、面会者。

I(介入):CDI に関する教育を行う。

C(対象):教育を行わなかった場合。

O(アウトカム):医療関連施設内や家庭内における *C. difficile* の伝播を低減させる。

### 3. エビデンスの要約

欧米では、CDI 患者数増加とともに医療関連施設内でのアウトブレイクが<sup>3-5)</sup>、またナースিংホームなど市中における CDI 患者の増加やリザーバーとしての保菌者の役割が問題になっている<sup>6-9)</sup>。CDI を疑わない事による誤った診断や診断の遅れが、対応の遅れにも繋がるため、*C. difficile* に関する医療従事者や患者、家族、訪問者への教育は非常に重要とされ、各種ガイドライン等に教育の項目が記載されている<sup>10)</sup>。

日本では、2013 年全国の医学部・医科大学 80 大学、看護学部・看護大学 235 大学、薬学部・薬科大学 74 大学に実施された *C. difficile* に関する学生教育の調査では、「*C. difficile* の感染対策」に関する講義実施率は、医学部・医科大学 76%、看護学部・看護大学 36%、薬学部・薬科大学 62%であった<sup>11)</sup>。また 2013 年に実施された全国 2,537 病院の「*C. difficile* 感染症の発生状況および治療実態」のアンケート調査では、CDI 発症数、検査タイミング、治療方針の実態において施設間で大きな差があることが判明した<sup>12)</sup>。日本でもガイドラインに沿った医療従事者への教育、啓発は、適切な診断、治療、管理等の実施に繋がり、*C. difficile* 伝播の低減に寄与できる可能性があり重要である。

医療従事者への教育内容には、*C. difficile* の菌と感染症の理解、診断に必要な検査(実施タイミング、検査の流れ、結果の解釈)、伝播形式(糞口感染や環境では数か月以上生存し環境表面や手からの伝播リスク等)、手指衛生(アルコール消毒無効と流水、液体石鹸の重要性)、接触予防策(個室隔離と个人防护具の適切な着脱等)、環境清掃、抗菌薬適正使用の重要性、治療についてなど基本的な知識<sup>13-15)</sup>を職種ごとに教育する。

職種では、医師・歯科医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師、放射線技師だけでなく施設に関わるすべての職種に対して教育をおこなう。特に環境清掃を担当するスタッフ教育は重要である<sup>16-18)</sup>。清掃担当スタッフへの教育と清掃強化により Ramphal ら<sup>18)</sup>は、発症率が 1000 patient days あたり 0.27 から 0.21 に減少したと報告している。また Eisler らは清掃担当スタッフを含む多職種への教育と患者ケア、抗菌薬適正使用、環境清掃の複合した強化で対策開始後 2 年以内に発症率が 1000 patients days あたり 2.53 から 0.31 に減少したと報告している<sup>18)</sup>。

またアウトブレイク時には、日頃からの対策に加えて、全ての可能な対策を同時に再強化するバンドルの有効性が報告されている<sup>14,16,17,19,20)</sup>。バンドル導入で 1000 patient days あたり Muto らは 4.8 から 3.0<sup>21)</sup>、Weiss らは 37.28 から 14.48<sup>22)</sup>、Bommiasamy らは 11.2 から 4.8<sup>23)</sup>へと発症率の減少を認めている。報告によってバンドルに含まれる対策は異なるが、強化項目としては、手指衛生、環境清掃、発症者の隔離と接触予防策、抗菌薬適正使用、医療従事者への教育、発症患者の早期発見、迅速な診断体制などを採用している報告が多い<sup>20)</sup>。

医療従事者への教育・啓発は、アウトブレイク時の強化だけでなく、非アウトブレイク時でも継続して実施する必要がある。

患者とその家族に行う教育は、発生時(入院中)と退院時におこなう。発生時教育は、CDI の理解と医療関連施設内での伝播予防を目的に行う。具体的には、CDI とはどんな感染症か、特に患者に直接的な接触(オムツなどの排泄物の処理等)と患者周囲環境への間接的な接触(ベッド周囲、トイレ等)により手が汚染され伝播することを説明す



る<sup>14,15,24)</sup>。伝播予防には、アルコール製剤が無効なため流水と液体石鹸による手指消毒を励行すること<sup>13,25-27)</sup>、個室管理が必要であること、家族や面会者も個室入室時には、手袋、ディスポエプロンの个人防护具の着用が医療従事者に準じて必要であること<sup>14,24,26,27)</sup>、患者が使用した個室内のトイレは患者専用にすること<sup>24,27)</sup>等を理解してもらい協力を得る。家族には次亜塩素酸による洗濯物の消毒やオムツの取り扱いなど具体的な衛生行動について指導する<sup>28,29)</sup>。CDI 患児のおむつを介した伝播事例で、付き添い家族がオムツを廃棄する汚物室から繰り返し *C. difficile* が検出された報告があり<sup>30)</sup>、付き添い家族へのオムツ取り扱いの教育は特に重要である。また、医療関連施設内で患者発生が増加した場合(アウトブレイク)には、スタッフ教育と同時に患者や家族への教育も強化する。

退院時教育には、家庭での伝播予防(保菌者からの伝播も含む)と再発予防を目的に行う。下痢や軟便がある間は、手袋やディスポエプロンの个人防护具着用は医療従事者に準じることが望ましく可能な範囲で着用を推奨する。また患者が使用した後のトイレのドアノブ、水洗レバーや便座の次亜塩素酸による清拭消毒を行うこと、家庭での洗濯物やオムツの取り扱いについての注意事項、抗菌薬使用により再発することがあるため処方薬以外に手持ち抗菌薬を安易に内服しないこと<sup>24)</sup>、再発を回避するため医療機関を受診した際には CDI であったことを担当医に伝えること等を教育する<sup>31)</sup>。

教育の中では、流水と液体石鹸による手指衛生教育は最も重要で、スタッフおよび患者教育を6か月間おこなったところ有意に患者の手指衛生実施率は増加し CDI 発生率は減少した報告がある<sup>32)</sup>。

#### 4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

C

##### 5. 益のまとめ

教育により発生率低下が期待できる

##### 6. 害(副作用)のまとめ

特になし

##### 7. 害(負担)のまとめ

教育に費やす時間

##### 8. 利益と害のバランスについて

発生率低下が期待できる観点から、利益が害を上回る

9. 本介入に必要な医療コスト

人件費、教育材料費など

10. 本介入の実行可能性

実行可能

11. 患者・家族・面会者、医師・看護師・その他メディカルスタッフで評価が異なる介入であるか？

患者・家族・面会者への教育と医師・看護師・その他メディカルスタッフなど医療従事者に対する教育は異なる。また医療従事者では、職種の特殊性に合わせた教育をおこなう。

12. 関連する他の診療ガイドライン等における推奨

ガイドライン	教育を行う対象者	推奨レベル
ESCMID2018 ガイダンス <sup>16)</sup>	医療従事者、患者、家族、面会者	強く推奨
日本化学療法学会/日本感染症学会 2018 診療ガイドライン <sup>2)</sup>	家族、面会者	NA
Scottish Health Protection Network 2017 ガイダンス <sup>33)</sup>	医療従事者、面会者	強く推奨
APIC2013 ガイド <sup>34)</sup>	医療従事者、患者、家族、面会者	NA
Public Health Agency of Canada 2013 ガイダンス <sup>26)</sup>	医療従事者、患者、家族、面会者	NA
ASID/AICA2011 ガイドライン <sup>27)</sup>	医療従事者、患者、家族、面会者	NA

NA; Not applicable

ESCMID; European society of clinical microbiology and infectious diseases (欧州臨床微生物感染症学会)

APIC; Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (米国感染管理従事者学会)

ASID; Australasian Society for Infectious Diseases

AICA; Australian Infection Control Association

## 文献

- 1) 国公立大学附属病院感染対策協議会：病院感染対策ガイドライン 2018 年版，じほう，東京. 2018.
- 2) 日本化学療法学会、日本感染症学会：*Clostridioides(Clostridium)difficile* 感染症診療ガイドライン，杏林舎，東京. 2018.
- 3) Kelly CP, LaMont JT: *Clostridium difficile*—More difficult than ever. N Engl J Med 2008; 359: 1932-40.
- 4) Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley N, *et al.*: The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 529-49.
- 5) Badger VO, Ledeboer NA, Graham MB, Edmiston CE: *Clostridium difficile*: Epidemiology, pathogenesis, management, and prevention of a recalcitrant healthcare-associated pathogen. J Parenter Enter Nutr 2012; 36: 645-62.
- 6) Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RLP, Donskey CJ: Asymptomatic carrier are a potential source for transmission of endemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. CID 2007; 45: 992-8.
- 7) Viswanathan VK, Mallozzi MJ, Vedantam G: *Clostridium difficile* infection. Gut Microbes 2010; 1: 234-42.
- 8) Lanzas C, Dubberke ER: Effectiveness of screening hospital admissions to detect asymptomatic carriers of *Clostridium difficile*: A modeling evaluation. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35: 1043-50.
- 9) Ziakas PD, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Grigoras C, Pliakos EEP, Mylonakis E: Asymptomatic carriers of toxigenic *C. difficile* in long-term care facilities: A meta-analysis of prevalence and risk factors. PloS ONE 2015; 10(2): e0117195 1-14.
- 10) Balsells E, Filipescu T, Kyaw MH, Wiuff C, Campbell H, Nair H: Infection prevention and control of *Clostridium difficile*: a global review of guidelines, strategies, and recommendations. J Glob Health 2016; 6(2): 020410.
- 11) 木津純子，堀 誠治，岩田 敏：医学部・看護学部・薬学部における感染制御教育の実態. 環境感染誌 2015; 30(3): 202-6.
- 12) 山岸由佳，三鴨廣繁：日本国内における *Clostridium difficile* 感染症の発生状況および治療実態. Jpn J Antibiot 2015; 68: 345-58.
- 13) Goldstein EJC, Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, Trick W, Dresser L, *et al.*: Pathway to prevention of nosocomial *Clostridium difficile* Infection. CID 2015; 60: S148-S158.
- 14) Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P, *et al.*: Infection

control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 2-20.

- 15) Dubberke E: Strategies for prevention of *Clostridium difficile* infection. J Hosp Med 2012; 7: S14-S17.
- 16) Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild MJGT, Barbut F, Eckert C, *et al.*: Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect 2018; 24: 1051-4.
- 17) Salgado CD, Mauldin PD, Fogle PJ, Bosso JA: Analysis of an outbreak of *Clostridium difficile* infection controlled with enhanced infection control measures. Am J Infect Control 2009; 37: 458-64.
- 18) Ramphal L, Suzuki S, McCracken IM, Addai A: Improving hospital staff compliance with environmental cleaning behavior. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2014; 27: 88-91.
- 19) Martinez FJ, Leffler DA, Kelly CP: *Clostridium difficile* outbreaks: prevention and treatment strategies. Risk Manag Healthc Policy 2012; 5: 55-64.
- 20) Barker AK, Ngam C, Musuuza JS, Vaughn VM, Safdar N: Reducing *Clostridium difficile* in the inpatient setting: A systematic review of the adherence to and effectiveness of *C. difficile* prevention bundles. Infect Control Hosp Epidemiol 2017; 38: 639-50.
- 21) Muto CA, Blank MK, Marsh JW, Vergis EN, O'Leary MM, Shutt KA, *et al.*: Control of an outbreak of infection with the hypervirulent *Clostridium difficile* BI strain in a university hospital using a comprehensive "bundle" approach. CID 2007; 45: 1266-73.
- 22) Weiss K, Boisvert A, Chagnon M, Duchesne C, Habash S, Lepage Y, *et al.*: Multipronged intervention strategy to control an outbreak of *Clostridium difficile* infection (CDI) and its impact on the rates of CDI from 2002 to 2007. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30: 156-62.
- 23) Bommasamy AK, Connelly C, Moren A, Dodgion C, Bestall K, Cline A, *et al.*: Institutional review of the implementation and use of a *Clostridium difficile* infection bundle and probiotics in adult trauma patients. Am J Surg 2018; 215: 825-30.
- 24) Mitchell BG, Russo PL, Race P: *Clostridium difficile* infection: nursing considerations. Nursing Standard 2014; 28: 43-8.
- 25) Crogan NL, Evans BC: *Clostridium difficile*: An emerging epidemic in nursing homes. Geriatr Nurs 2007; 28: 161-4.
- 26) Public Health Agency of Canada: Infection prevention and control guidance for management in acute care settings. 2013.
- 27) Stuart RL, Marshall C, McLaws ML, Russo PL, Harrington G, Ferguson JK:

ASID/AICA position statement – Infection control guidelines for patients with *Clostridium difficile* infection in healthcare settings. *Healthcare Infection* 2011; 16: 33-9.

- 28) 渡邊勇七, 齊藤広幸, 阿部 悟, 黒澤 梢, 江戸崇人, 紺野芳男, 他. *Clostridium difficile* 感染症アウトブレイク後、当院 ICT の CDI 感染対策の検証. 全自病協雑誌 2019; 58: 362-6.
- 29) 石井 幸: *Clostridium difficile* 病態・診断・治療における新たな展開 感染制御の実際. 臨床と微生物 2015; 42: 61-5.
- 30) 村端真由美, 加藤はる, 笈西一樹, 矢野久子: がん患児入院病棟の療養環境の *Clostridium difficile* による汚染. 環境感染誌 2015; 30: 22-7.
- 31) CDC: *Clostridium difficile*(*C.diff*). <https://www.cdc.gov/cdiff/index.html>
- 32) Pokrywka M, Buraczewski M, Frank D, Dixon H, Ferrelli J, Shutt K, *et al.*: Can improving patient hand hygiene impact *Clostridium difficile* infection events at an academic medical center? *AJIC* 2017; 45: 959-63.
- 33) Scottish Health Protection Network: Guidance on prevention and control of *Clostridium difficile* infection(CDI) in health and social care settings in Scotland. Scottish Guidance No6 2017 edition
- 34) APIC implementation guide: Guide to prevention *Clostridium difficile* infections 2013. <https://apic.org/professional-practice/implementation-guides/>

**CQ:** CDI 患者ケア終了時の医療従事者の手指衛生は、流水と石けんのみで良いか？

**推奨:** CDI 患者ケア終了時の医療従事者の手指衛生は、流水と石けんでの手指衛生実施後、擦式アルコール手指消毒薬の手指衛生の実施を弱く推奨する。

**強さ:** 実施することを弱く推奨する。

**コメント:**

CDI 患者の皮膚やベッド周囲の環境、および CDI 患者のケアや診療等を行う医療従事者の手指は、*C. difficile* で汚染されていることが報告されている。芽胞形成状態の *C. difficile* は、アルコールに対して強い抵抗性を示す。擦式アルコール手指消毒薬の手指衛生(以下、ABHR)は *C. difficile* の除去効果は乏しく、流水と石けんでの手指衛生(以下、S/W)は *C. difficile* の除去効果は高いことが報告されている。そのため、CDI 患者ケア終了時、手袋を外した後の医療従事者の手指衛生は、S/W を実施することが推奨される。さらに、耐性菌の伝播リスクを低減させるため、S/W 実施後は、ABHR を実施することが推奨される。これらの推奨は、無症候性 CD キャリアにも適用される。

CDI 患者ケア後、医療従事者に推奨される手指衛生は S/W であり、このことは複数のガイドラインで一致している。しかし、ABHR については、ガイドラインによって見解が異なっている<sup>1)</sup>。SHEA/IDSA ガイドライン<sup>2)</sup>と APIC ガイド<sup>3)</sup>では、CDI 患者ケア後の医療従事者の手指衛生は、アウトブレイク下では ABHR あるいは S/W を、非アウトブレイク下では S/W を推奨している。しかし、アウトブレイクの定義は、施設によって異なり、さらに耐性菌伝播の観点からも手指衛生を検討する必要があるため、本学会では、アウトブレイク下と非アウトブレイク下に分けずに手指衛生を推奨する。

## 1. 背景および本 CQ の重要度

手指衛生は、人の手を介した病原体の伝播を予防する重要な感染予防策である。CDI 患者ケア時の手指衛生方法は、*C. difficile* の除去効果に加え、耐性菌伝播の観点からも検討する必要がある。ABHR は、*C. difficile* の除去効果は低い<sup>4)</sup>が、目に見える汚染が手がない場合、耐性菌をはじめとした病原体の除去効果は高い。CDI 患者ケア終了時、手袋を外した後の医療従事者の手指衛生について、S/W とその後の



ABHR を推奨することは、*C. difficile* だけではなく耐性菌の伝播リスクの低減のためにも意義がある。

## 2. PICO

P(医療従事者):CDI 患者ケア, 検査・診察終了時の医療従事者

I(介入):手袋を外した後の S/W とその後の ABHR

C(対照):手袋を外した後の S/W

O(アウトカム):耐性菌の伝播リスク

## 3. エビデンスの要約

*C. difficile* は、芽胞形成菌のため、消毒薬に強い抵抗性を示す。ABHR と S/W の除去効果の比較では、ABHR は *C. difficile* の除去効果は乏しく、S/W は ABHR よりも *C. difficile* の除去効果が高いことが報告されている<sup>4,6)</sup>。Oughton らによるボランティアを対象とした手指衛生の無作為化クロスオーバー比較試験では、*C. difficile* の除去効果が最も高かったのは、普通石けんとぬるま湯による手指衛生であり、次いで普通石けんと水による手指衛生、抗菌石けんとぬるま湯による手指衛生、アルコールでの拭き取りであった。一方、ABHR では、*C. difficile* の除去効果は低かった<sup>4)</sup>。また、Jabbar らがボランティアを対象に実施した調査では、ABHR 後に手指に残存している *C. difficile* は、握手により容易に他者の手指に伝播することが報告されている<sup>5)</sup>。

CDI 患者および無症候性 CD キャリアの皮膚やベッド周囲環境は、*C. difficile* で汚染されている<sup>6-11)</sup>。患者の手指衛生前に、CDI 患者 28 例中 9 例(32%)の手指、無症候性 CD キャリア 16 例中 6 例(38%)の手指から、*C. difficile* が検出された<sup>6)</sup>。CDI 患者の皮膚は、手指だけではなく、前腕、胸腹部、陰部も *C. difficile* で汚染されており、汚染された皮膚に触れた後の手袋には、*C. difficile* が容易に付着することが報告されている<sup>11)</sup>。CDI 患者および無症候性 CD キャリアのベッド周囲環境は、*C. difficile* で汚染されており、CDI 患者のベッド周囲環境は、無症候性 CD キャリアのベッド周囲環境よりも *C. difficile* で汚染されていることが報告されている<sup>7,9,11)</sup>。

このように、CDI 患者および無症候性 CD キャリアの皮膚やベッド周囲環境が *C. difficile* で汚染されていることから、CDI 患者をケアする医療従事者の手指は、*C. difficile* で汚染される<sup>9-10,12)</sup>。CDI 患者をケアする医療従事者の手指は、患者周囲の環境に触れる頻度が高いほど *C. difficile* で汚染されることが報告されている<sup>10)</sup>。CDI 患者をケアする医療従事者 35 人中、ケア前に 1 人の手指から *C. difficile* が検出され、



ケア後には新たに 20 人の手指から *C. difficile* が検出された。この調査では、患者接触時に手袋を使用していなかった 16 人中 14 人の手指からは、ケア後に S/W を実施したにもかかわらず *C. difficile* が検出され、手袋を使用していた医療従事者からは *C. difficile* が検出されなかった<sup>9)</sup>。手袋の未使用は、医療従事者の手指が *C. difficile* で汚染される重要なリスクファクターであるが、CDI 患者との接触頻度が多い場合には、手袋を使用しても医療従事者の手指は *C. difficile* で汚染されることが報告されている<sup>12)</sup>。

以上から、CDI 患者および無症候性 CD キャリアのケア終了時、手袋を外した後の手指衛生は、*C. difficile* の除去効果が高い S/W が推奨される。しかし、S/W は、シンクへのアクセスや手指衛生に要する時間の問題から、手指衛生アドヒアランスを低下させる懸念がある。CDI 患者ケア後の S/W 実施率は 14.2%であり、多変量解析において、患者ゾーンからシンクまでの距離は、S/W 実施率と関連していた (adjusted OR, 0.90; 95%CI, 0.84-0.97;  $p=.01$ )<sup>13)</sup>。S/W は手指衛生アドヒアランスの低下をきたしやすいため、手指衛生のモニタリングが必要である。

さらに、CDI 患者および無症候性 CD キャリアのケア終了時の手指衛生は、*C. difficile* の除去効果に加え、耐性菌伝播の観点からも検討する必要がある。主な耐性菌として、*C. difficile* と VRE の共感染が報告されている<sup>14-17)</sup>。CD 毒素産生株 158 例中、VRE との共感染は 88 例 (55.7%) であり、さらに、共感染している 88 例では、非共感染の CDI 患者群よりも MRSA, *Acinetobacter* spp. の共感染が有意に高かった ( $p=.002$ ,  $p=.006$ )<sup>15)</sup>。CD 毒素産生株と非毒素産生株で VRE との共感染の割合を調べた調査では、共感染は、全体で 158 例中 19 例 (12.1%)、毒素産生株 88 例中 15 例 (17.0%)、非毒素産生株 70 例中 4 例 (5.7%) であり、毒素産生株と非毒素産生株における VRE との共感染の割合には有意差がみとめられた ( $p<.05$ )<sup>17)</sup>。医療従事者においては、MRSA 保菌率は 5%前後であり、医療従事者の中でも、患者と接触する頻度が高い看護師や看護補助者は、他の医療職者よりも MRSA 保菌率が高いことが報告されている<sup>18-20)</sup>。ABHR は、目に見える汚染が手にない場合、耐性菌をはじめとした病原体の伝播防止に有効であり<sup>21-25)</sup>、ABHR の導入により、MRSA および VRE の感染率が有意に減少したことが報告されている<sup>21-22,24)</sup>。以上より、耐性菌伝播のリスクを低減させる観点から、CDI 患者ケア終了時には、S/W の実施後、ABRH を実施することが推奨される。

S/W は、ABHR よりも手荒れを引き起こしやすく、S/W と ABHR の同時使用は、通常は推奨されていない<sup>16-27)</sup>。S/W は、皮脂を取り除くため、皮膚の刺激や乾燥をきた

しやすい。CDI 患者をケアする医療従事者は、通常よりも S/W の頻度が増すため、手荒れを引き起こしやすい状況にあるといえる。そのため、手指のスキンケアも同時に行っていく必要がある。

近年、患者の療養生活の場は拡大している。在宅で CDI 患者のケアを担っている家族の手指衛生および個人防護具の着用は、医療従事者に準ずることが望ましく、家族への教育が必要である。

#### 4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

C(専門家の推奨)

#### 5. 益のまとめ

*C. difficile* および耐性菌の伝播リスクの低減

#### 6. 害(副作用)のまとめ

S/W の推奨は、手荒れを引き起こしやすい。

#### 7. 害(負担)のまとめ

S/W は、シンクへのアクセスや手指衛生に要する時間を要する。

#### 8. 利益と害のバランスについて

*C. difficile* と耐性菌の伝播予防の観点から益が害を上回る。

#### 9. 本介入に必要な医療コスト

通常の感染対策にかかる費用である。

#### 10. 本介入の実行可能性

実行可能である。

#### 11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

## 12. 関連する他のガイドラインにおける推奨

表 各種ガイドラインにおけるCDIに対する医療従事者の手指衛生

	手指衛生	推奨レベル
WSES2019ガイドライン <sup>28)</sup>	CDI患者と接触した後は、S/Wを行う	1B
IDSA/SHEA2017ガイドライン <sup>2)</sup>	日常的あるいはエンデミックの状況下では、CDI患者と接触し、手袋を外した後は、S/WあるいはABHRを行う	強い推奨
	アウトブレイクの状況下では、CDI患者と接触し、手袋を外した後は、S/Wを行う	弱い推奨
APIC2013ガイド <sup>3)</sup>	アウトブレイク時以外において、CDI患者と接触し、手袋を外した後に、ABHRよりもS/Wを行うことを推奨しない	NA

WSES ; 世界急診外科学会  
IDSA/SHEA ; 米国感染症学会/米国医療学会  
APIC ; 米国感染管理疫学専門家協会  
NA ; Not applicable

## 文 献

- 1) Balsells E, Filipescu T, Kyaw MH, Wiuff C, Campbell H, Nair H: Infection prevention and control of *Clostridium difficile*: a global review of guidelines, strategies, and recommendations. J Glob Health 2016; 6(2): 1-18.
- 2) 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): e1-e48.
- 3) Carrico RM, Bryant K, Lessa F, Limbago B, Fauerbach LL, Marx JF *et al.*: Guide to Preventing *Clostridium difficile* Infections. APIC 2013: 32-6.
- 4) Oughton MT, Loo VG, Dendukuri N, Fenn S, Libman MD: Hand hygiene with soap and water is superior to alcohol rub and antiseptic wipes for removal of *Clostridium difficile*. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30(10): 939-44.
- 5) Jabbar U, Leischner J, Kasper D, Gerber R, Sambol SP, Parada JP, *et al.*: Effectiveness of alcohol-based hand rubs for removal of *Clostridium difficile* spores from hands. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(6): 565-70.
- 6) Kundrapu S, Sunkesula V, Jury I, Deshpande A, Donskey CJ: A randomized trial of soap and water hand wash versus alcohol hand rub for removal of

- Clostridium difficile* spores from hands of patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35(2): 204-6.
- 7) Kim KH, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva Jr J, *et al.*: Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. J Infect Dis 1981; 143(1): 42-50.
  - 8) Fekety R, Kim KH, Brown D, Batts DH, Cudmore M, Silva Jr J: Epidemiology of antibiotic-associated colitis; isolation of *Clostridium difficile* from the hospital environment. Am J Med 1981; 70(4): 906-8.
  - 9) McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE: Nosocomial Acquisition of *Clostridium Difficile* Infection. N Engl J Med 1989; 320(4): 204-10.
  - 10) Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, Arbeit RD, Karchmer AW: Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. Am J Med 1996; 100(1): 32-40.
  - 11) Bobulsky GS, Al-Nassir WN, Riggs MM, Sethi AK, Donskey CJ: *Clostridium difficile* skin contamination in patients with *C. difficile*-associated disease. Clin Infect Dis 2008; 46(3): 447-50.
  - 12) Landelle C, Verachten M, Legrand P, Girou E, Barbut F, Buisson CB: Contamination of healthcare workers' hands with *Clostridium difficile* spores after caring for patients with *C. difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35(1): 10-5.
  - 13) Deyneko A, Cordeiro F, Berlin L, Ben-David D, Perna S, Longtin Y: Impact of sink location on hand hygiene compliance after care of patients with *Clostridium difficile* infection: a cross-sectional study. BMC Infect Dis 2016; 16(203): 1-7.
  - 14) Donskey CJ, Ray AJ, Hoyer CK, Fuldaer PD, Aron DC, Salvator A, *et al.*: Colonization and infection with multiple nosocomial pathogens among patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24(4): 242-5.
  - 15) Fujitani S, George WL, Morgan MA, Nichols S, Murthy AR: Implications for vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization associated with *Clostridiumu difficile* infections. Am J Infect Control 2011; 39(3): 188-93.
  - 16) McKinley L, Becerra B, Moriarty H, Short TH, Hagle M, Reymann A, *et al.*: Vancomycin-resistant *Enterococcus* co-colonization rates with methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in critically ill veterans. Am J Infect Control 2016; 44(9): 1047-9.
- 17) Özsoy S, İlki A: Detection of Vancomycin-resistant enterococci(VRE) in stool specimens submitted for *Clostridium difficile* toxin testing. Braz J Microbiol. 2017; 48(3): 489-92.
  - 18) Amorim ML, Vasconcelos C, Oliveira DC, Azevedo A, Calado E, Faria NA, *et al.*: Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal colonization among patients and healthcare workers in a Portuguese hospital: a pre-intervention study toward the control of MRSA. Microb Drug Resist 2009; 15(1): 19-26.
  - 19) Verwer PE, Robinson JO, Coombs GW, Wijesuriya T, Murray RJ, Verbrugh HA, *et al.* : Prevalence of nasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in healthcare workers in a Western Australian acute care hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31(6): 1067-72.
  - 20) Sassmannshausen R, Deurenberg RH, Köck R, Hendrix R, Jurke A, Rossen JWA, *et al.*: MRSA Prevalence and Associated Risk Factors among Health-Care Workers in Non-outbreak Situations in the Dutch-German EUREGIO. Front Microbiol 2016; 7(AUG): 1-8.
  - 21) Gopal Rao G, Jeanes A, Osman M, Aylott C, Green J: Marketing hand hygiene in hospitals-a case study. J Hosp Infect 2002; 50(1): 42-7.
  - 22) Gordin FM, Schultz ME, Huber RA, Gill JA: Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based handrub. Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26(7): 650-3.
  - 23) Vernaz N, Sax H, Pittet D, Bonabry P, Schrenzel J, Harbarth S: Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and *Clostridium difficile*. J Antimicrob Chemother 2008; 62(3): 601-7.
  - 24) Kaier K, Hagist C, Frank U, Conrad A, Meyer E: Two time-series analyses of the impact of antibiotic consumption and alcohol-based hand disinfection on the incidences of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and *Clostridium difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30(4): 346-53.
  - 25) Gagné D, Bédard G, Maziade PJ: Systematic patients' hand disinfection: impact on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection rates in a community

hospital. J Hosp Infect 2010; 75(4): 269-72.

- 26) Boyce JM, Kelliher S, Vallande N: Skin irritation and dryness associated with two hand-hygiene regimens: soap-and-water hand washing versus hand antiseptics with an alcoholic hand gel. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21(7): 442-8.
- 27) Kampf G, Löffler H: Dermatological aspects of a successful introduction and continuation of alcohol-based hand rubs for hygienic hand disinfection. J Hosp Infect 2003; 55(1): 1-7.
- 28) Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, *et al.*: 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2019; 14(8): 1-29.

## CQ: CDI 患者の手指衛生は流水と石けんのみで良いか？

**推奨:** CDI 患者の手指衛生は、流水と石けん(以下, S/W)での手指衛生を弱く推奨する. 日常的にS/Wが困難な患者には, S/W の代替として, 単回使用のワイプなどによる手指の拭き取りをすることも可能である.

**強さ:** 実施することを弱く推奨する.

### コメント:

CDI 患者の手指は, *C. difficile* で汚染されていることが報告されている. CDI患者は, 手指を介して環境や医療従事者, 他の患者に *C. difficile* を伝播させるリスクを有する. 擦式アルコール手指消毒薬の手指衛生(以下, ABHR)は *C. difficile* の除去効果が乏しく, 流水と石けんでの手指衛生は *C. difficile* の除去効果が高いことが報告されている. そのため, CDI 患者の手指衛生は, S/W を実施することが推奨される. さらに, 入院患者には耐性菌が定着しやすいこと, 耐性菌と CD を同時に保菌している患者が報告されていることから, 耐性菌の伝播リスクを低減させるため, S/W 実施後は, ABHR を実施することを考慮する.

パフォーマンス・ステータス(Performance Status; 以下, PS)が低く, S/W が困難な患者に対しては, S/W の代替として, ウエットティッシュなどによる手指の拭き取りが推奨される.

これらの推奨は, 無症候性 CD キャリアにも適用される.

### 1. 背景および本 CQ の重要度

入院患者の手指は, しばしば医療関連感染を引き起こす病原体で汚染されていることが報告されている. CDI 患者の手指が *C. difficile* で汚染されている場合, *C. difficile* は, CDI 患者の手指を介して, 環境や医療従事者, 他の患者に伝播する. そのため, CDI 患者の手指衛生を促進することは重要である. *C. difficile* はアルコールに強い抵抗性を示し, S/W は *C. difficile* の除去効果が高いため, CDI 患者の手指衛生として S/W を推奨することは, *C. difficile* 伝播予防において意義がある. 患者の PS の状況により, 日常的な S/W が困難な場合には, ウエットティッシュなどにより, 物理的に手指の汚れを拭き取ることを推奨することは, *C. difficile* 伝播予防において意義がある.



## 2. PICO

P(患者): CDI 患者

I(介入): S/W あるいは PS の低い患者に対するウェットティッシュなどによる手指の拭き取り

C(対照): S/W あるいは PS の低い患者に対するウェットティッシュなどによる手指の拭き取りの未実施

O(アウトカム): *C. difficile* の伝播のリスク

## 3. エビデンスの要約

MRSA, VRE, アシネトバクター属菌, グラム陰性菌などの医療関連感染を引き起こす病原体は, 患者の手指, 腕, 腹部, 陰部などの皮膚から検出されることが報告されている<sup>1-5)</sup>. 患者の皮膚に定着している病原体は, 患者のベッド周囲からも検出される<sup>3-5)</sup>. 同様に, CDI 患者および無症候性 CD キャリアの皮膚やベッド周囲環境は, *C. difficile* で汚染されていることが報告されている<sup>2,6-13)</sup>. 入院後 48 時間以上を経過した患者 100 例を対象にグローブジュース法で手指の検出菌を調査した結果, 39%の患者の手指から1種類以上の病原体が検出され, *C. difficile* は 14 例の患者の手指から検出された<sup>2)</sup>. 患者の手指衛生前に, CDI 患者 28 例中 9 例(32%)の手指, 無症候性 CD キャリア 16 例中 6 例(38%)の手指から, *C. difficile* が検出された<sup>13)</sup>.

患者の手指から病原体が検出されることがあるため, 患者の手指衛生は, 病原体の伝播を予防する上で重要である, しかし, 患者の手指衛生は十分に行われていない現状がある. 入院患者は, 入院中の手指衛生の重要性を認識しているが, 入院中の療養生活では, 自宅での生活よりも手指衛生を実施できていないと回答したことが報告されている<sup>2)</sup>. 看護師は患者の手指衛生の重要性を認識しているが, 患者に手指衛生の重要性を説明する行動をとっている看護師は, 半数であったことが報告されている<sup>14)</sup>.

このような背景から, 患者や家族の手指衛生を促進する取り組みが始められており, 取り組みにより MRSA, VRE, *C. difficile* の感染率が低下したことが報告されている<sup>15-17)</sup>. 患者の手指衛生を促進するバンドルとして, 食事前の患者の手指衛生の促進, ケアユニットごとの患者の手指衛生強化の取り組み, 訪問者への手指衛生のリマインドを実施した結果, 介入前後で CDI 感染率が有意に低下した( $p = .0009$ )<sup>15)</sup>. 医療従事者に対する取り組みとして, 患者の手指衛生を促進する教育を実施した結果, 教育介入前後で, 患者の手指衛生の機会は有意に上昇し( $p < .0001$ ), CDI の標準化罹患

比(Standardised Incidence Rate: ;SIR)は有意に低下した( $p < .05$ )<sup>16)</sup>. 両者の取り組みでは, 患者の手指衛生は, S/W とベッドサイドでのアルコール含有ウェットティッシュによる手指の拭き取りが行なわれた. これらの報告は, 単施設での報告であるが, 患者の手指衛生を促進することは *C. difficile* の伝播を予防するために重要であるといえる.

CDI 患者および無症候性 CD キャリアの手指衛生は, S/W が推奨される. ABHR と S/W の除去効果の比較では, ABHR は *C. difficile* の除去効果は乏しく, S/W は ABHR よりも *C. difficile* の除去効果が高いことが報告されている<sup>13,18-19)</sup>. 患者の PS により S/W が困難である場合は, S/W の代替として, ベッドサイドでのウェットティッシュなどによる手指の拭き取りが推奨される.

さらに, CDI 患者および無症候性 CD キャリアの手指衛生は, *C. difficile* の除去効果に加え, 耐性菌伝播の観点からも検討する必要がある. 主な耐性菌として, *C. difficile* と VRE の共感染が報告されており<sup>20-23)</sup>, さらに, *C. difficile* と VRE の共感染群では, 非共感染の CDI 患者群よりも MRSA, *Acinetobacter* spp.の共感染が有意に高いことが報告されている<sup>15)</sup>. そのため, CDI 患者が S/W を実施した後に, ABHR を実施することは, 耐性菌伝播のリスクを低減させることにつながる可能性がある.

患者に必要な手指衛生の場面としては, 4 つの場面(創部やデバイスに触れる前後, 食事の前, 排泄の後, 病室に入る前後)が提唱されている<sup>24)</sup>. さらに患者に必要な手指衛生の場面として, この 4 つの場面に, 医療スタッフが病室に入室した場面を加えた5場面の試みも行われている<sup>25)</sup>.

#### 4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

C(専門家の推奨)

#### 5. 益のまとめ

患者の S/W, PS の低い患者のウェットティッシュなどによる手指の拭き取りを促進することは, *C. difficile* の伝播のリスクを低減させることが期待できる.

#### 6. 害(副作用)のまとめ

特記すべき害はない.

#### 7. 害(負担)のまとめ

特記すべき害はない.

## 8. 利益と害のバランスについて

益が害を上回る.

## 9. 本介入に必要な医療コスト

通常の感染対策にかかる費用である.

## 10. 本介入の実行可能性

実行可能である.

## 11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる.

## 12. 関連する他のガイドラインにおける推奨

表 各種ガイドラインにおけるCDIに対する患者の手指衛生

	手指衛生	推奨レベル
IDSA/SHEA2017ガイドライン <sup>26)</sup>	患者の皮膚に定着している芽胞を低減させるため、患者に手洗いとシャワー浴を行うことを勧奨する	Good Practice Recommendation
APIC2013ガイド <sup>27)</sup>	CDI伝播を低減させるため、患者に手指衛生の実施を含む実施可能な予防策の理解を促す	NA

IDSA/SHEA ; 米国感染症学会/米国医療学会  
APIC ; 米国感染管理疫学専門家協会  
NA ; Not applicable

## 文 献

- 1) Chang S, Sethi AK, Eckstein BC, Stiefel U, Cadnum JL, Donskey CJ: Skin and environmental contamination with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among carriers identified clinically versus through active surveillance. Clin Infect Dis 2009; 15;48(10): 1423-8.
- 2) Istenes N, Bingham J, Hazelett S, Fleming E, Kirk J: Patients' potential role in the transmission of health care-associated infections: Prevalence of contamination with

bacterial pathogens and patient attitudes toward hand hygiene. Am J Infect Control 2013; 41: 793-8.

- 3) Lemmen SW, Häfner H, Zolldann D, Stanzel S, Lütticken R: Distribution of multi-resistant Gram-negative versus Gram-positive bacteria in the hospital inanimate environment. J Hosp Infect 2004; 56(3): 191-7.
- 4) Hayden MK, Blom DW, Lyle EA, Moore CG, Weinstein RA: Risk of hand or glove contamination after contact with patients colonized with vancomycin-resistant *enterococcus* or the colonized patients' environment. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29(2): 149-54.
- 5) Stiefel U, Cadnum JL, Eckstein BC, Guerrero DM, Tima MA, Donskey CJ: Contamination of hands with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after contact with environmental surfaces and after contact with the skin of colonized patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2011; 32(2): 185-7.
- 6) Kim KH, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva Jr J, *et al.*: Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. J Infect Dis 1981; 143(1): 42-50.
- 7) Fekety R, Kim KH, Brown D, Batts DH, Cudmore M, Silva Jr J: Epidemiology of antibiotic-associated colitis; isolation of *Clostridium difficile* from the hospital environment. Am J Med 1981; 70(4): 906-8.
- 8) McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE: Nosocomial Acquisition of *Clostridium Difficile* Infection. N Engl J Med 1989; 320(4): 204-10.
- 9) Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, Arbeit RD, Karchmer AW: Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. Am J Med 1996; 100(1): 32-40.
- 10) Bobulsky GS, Al-Nassir WN, Riggs MM, Sethi AK, Donskey CJ: *Clostridium difficile* skin contamination in patients with *C. difficile*-associated disease. Clin Infect Dis 2008; 46(3): 447-50.
- 11) Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Donskey CJ: Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(1): 21-7.

- 12) Jury LA, Guerrero DM, Burant CJ, Cadnum JL, Donskey CJ: Effectiveness of routine patient bathing to decrease the burden of spores on the skin of patients with *Clostridium difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2011 ;32(2): 181-4.
- 13) Kundrapu S, Sunkesula V, Jury I, Deshpande A, Donskey CJ: A randomized trial of soap and water hand wash versus alcohol hand rub for removal of *Clostridium difficile* spores from hands of patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35(2): 204-6.
- 14) Burnett E: Perceptions, attitudes, and behavior towards patient hand hygiene. Am J Infect Control 2009; 37(8): 638-42.
- 15) Pokrywka M, Feigel J, Douglas B, Grossberger S, Hensler A, Weber D: A Bundle Strategy Including Patient Hand Hygiene to Decrease *Clostridium difficile* Infections. Medsurg Nurs 2014; 23(3); 145-64.
- 16) Pokrywka M, Buraczewski M, Frank D, Dixon H, Ferrelli J, Shutt K, *et al.*: Can improving patient hand hygiene impact *Clostridium difficile* infection events at an academic medical center? Am J Infect Control 2017 ;45: 959-963.
- 17) Sunkesula VCK, Kundrapu S, Knighton S, Cadnum JL, Donskey CJ: A randomized trial to determine the impact of a 5 moments. Am J Infect Control 2017 ;45: 551-3.
- 18) Oughton MT, Loo VG, Dendukuri N, Fenn S, Libman MD: Hand hygiene with soap and water is superior to alcohol rub and antiseptic wipes for removal of *Clostridium difficile*. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30(10): 939-44.
- 19) Jabbar U, Leischner J, Kasper D, Gerber R, Sambol SP, Parada JP, *et al.*: Effectiveness of alcohol-based hand rubs for removal of *Clostridium difficile* spores from hands. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(6): 565-70.
- 20) Donskey CJ, Ray AJ, Hoen CK, Fuldaer PD, Aron DC, *et al.*: Colonization and infection with multiple nosocomial pathogens among patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24(4): 242-5.
- 21) Fujitani S, George WL, Morgan MA, Nichols S, Murthy AR: Implications for vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization associated with *Clostridium difficile* infections. Am J Infect Control 2011; 39(3): 188-93.
- 22) McKinley L, Becerra B, Moriarty H, Short TH, Hagle M, Reymann A, *et al.*: Vancomycin-resistant *Enterococcus* co-colonization rates with methicillin-resistant

*Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in critically ill veterans. Am J Infect Control 2016; 44(9): 1047-9.

- 23) Özsoy S, İlki A: Detection of Vancomycin-resistant enterococci(VRE) in stool specimens submitted for *Clostridium difficile* toxin testing. Braz J Microbiol 2017; 48(3): 489-92.
- 24) Sunkesula VCK, Knighton S, Zabarsky TF, Kundrapu S, Higgins PA, Donskey CJ: Four Moments for Patient Hand Hygiene: A Patient-Centered, Provider-Facilitated Model to Improve Patient Hand Hygiene. Infect Control Hosp Epidemiol 2015; 36(8). 986-9.
- 25) Sunkesula VCK, Kundrapu S, Knighton S, Cadnum JL, Donskey CJ: A Randomized Trial to Determine the Impact of an Educational Patient Hand-Hygiene Intervention on Contamination of Hospitalized Patient's Hands with Healthcare-Associated Pathogens. Infect Control Hosp Epidemiol 2017; 38(5). 595-7.
- 26) 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): e1-e48.
- 27) Carrico RM, Bryant K, Lessa F, Limbago B, Fauerbach LL, Marx JF *et al.*: Guide to Preventing *Clostridium difficile* Infections. APIC 2013: 32-6.



## CQ: CDI 患者ケア時には長袖ガウンを着用すべきか？

推奨：CDI を診断された患者、または CDI が疑われる患者との接触時には、個人防護具 (Personal Protective Equipment: PPE) の着用を推奨するが、ガウンのタイプについて、長袖または袖なしのどちらを選択するべきかについては、明確に推奨できる根拠はない。CDI 患者ケア時の長袖ガウン着用を弱く推奨する。

推奨の強さ：弱く推奨する

コメント: PPE の着用が CDI 対策として有効であったとする報告の多くは、手袋のみまたは手袋と長袖ガウンの使用である。しかし、PPE 着用のみに焦点を当てて CDI の伝播を評価したものは極めて少ないため、PPE 着用の有無や PPE の種類 (長袖または袖なし、材質) による CDI 予防効果を、エビデンスをもとに議論することは難しい。しかし、*C. difficile* は CDI 患者の皮膚や患者周囲の環境表面に多数存在し、これらに接触した医療者の手指や白衣を汚染している。PPE の着用は、患者や環境表面との直接接触を理論上防止し、*C. difficile* による汚染の機会を減少できる可能性があり、CDI 患者や患者周囲環境に接触する際には PPE の着用を推奨する。体幹を保護する PPE に関しては、長袖ガウンと袖なしエプロンの効果の違いは明確ではない。患者との接触状況やそれぞれの使用状況におけるリスクを考慮して選択する。

### 1. 背景および本 CQ の重要度

CDI の主な感染経路は、患者や患者周囲環境との直接接触や、*C. difficile* で汚染した手指や物品を介した間접接触により、*C. difficile* 芽胞を経口的に摂取する感染である。したがって、医療者の手指や白衣の *C. difficile* 汚染を防ぐために、PPE を着用することは、CDI の伝播防止につながる可能性がある。

わが国では、接触予防策における体幹を保護する PPE については、長袖ガウン、袖なしエプロンの両者が利用されている。長袖ガウンは、腕や襟などの顔面以外の体のほとんどの部分を保護できる利点があるが、着脱に時間を要する、暑い、価格が高いという欠点がある。一方、袖なしエプロンは長袖ガウンに比べて、着脱が容易、価格が安いという利点があるが、肩や腕は露出している。CDI 予防策における PPE の着用や PPE の種類が CDI 伝播予防策にどの程度影響するのかは、あきらかではなく検討に値する。

### 2. PICO

P(施設的要件): CDI 患者病室

I(介入): 医療者が手袋と袖なしエプロンを着用後に入室

C(対照): 医療者が手袋と長袖ガウンを着用後に入室

O(アウトカム): CDI の感染率または減少率、*C. difficile* の残存数



### 3. エビデンスの要約

*C. difficile* は CDI 患者の皮膚や患者に使用した器具、CDI 患者周囲の環境に多数存在し<sup>1-6)</sup>、患者に使用した器具や医療者の白衣からも検出されている<sup>7)</sup>。また、CDI 患者をケアした医療従事者の手指は、CDI ではない患者をケアした手指と比べて高率に *C. difficile* が検出されている<sup>8-9)</sup>。*C. difficile* の手指汚染についての報告では、糞便との接触(オッズ比: 2.78、95%信頼区間: 1.42-5.45、 $P=0.003$ )、および手袋を使用せずに接触(OR: 6.26、95% CI: 1.27-30.78、 $P=0.02$ )が独立したリスク因子であった<sup>8)</sup>。また、すべての患者の体液や排泄物を取り扱う際の手袋の着用を徹底したところ、CDI 発生率が 1,000 退院患者数あたり、7.7 例から 1.5 例に有意に減少したことが報告されている<sup>10)</sup>。以上より、手袋の着用は、医療従事者の手指が *C. difficile* で汚染されることを防ぎ、CDI の伝播を低下させる可能性があるため、CDI 患者の接触時には強く推奨される。

手袋以外の PPE の効果については、長袖ガウンを併用した報告が多いが、これらの研究は、PPE 以外にも手指衛生や環境消毒、隔離および/またはコホーティング、抗菌薬の適正使用などの多面的な介入を実施した結果を示しており<sup>11)</sup>、CDI 患者と接触時の PPE の有効性のみを評価した文献は極めて少なく、どの介入が最も効果的であったかを判断することは困難である。また、CDI を対象とした長袖ガウンと袖なしエプロンの比較についての報告も見当たらない。一方、エボラ出血熱、重症急性呼吸器症候群(SARS)、コロナウイルス感染症(COVID-19)などの高感染性疾患の、医療従事者の曝露と PPE の着用の関連について、長袖ガウンは袖なしエプロンよりも汚染から保護する可能性があることが報告されている<sup>12)</sup>。

*C. difficile* 予防バンドルの遵守と有効性のレビューでは、26 の研究において介入前後の比較で CDI 発生率の低下と関連していた<sup>13)</sup>。バンドル内容は、手指衛生と環境清掃が最も使用された対策で、隔離および/またはコホーティングが続いている。そのほかにも、スタッフ教育や抗菌薬適正使用、システムの変更などが実施されていた。PPE の着用が含まれる接触予防策については 73% (19/26) の研究で実施されていた。

以上より、手袋および長袖ガウン/袖なしエプロンなどの PPE 着用による CDI 予防効果を評価した質の高いエビデンスは存在しないものの、PPE を着用することで、*C. difficile* 患者やその周囲環境と医療者が直接または間接接触による感染の機会が減少する可能性があり、手指衛生や環境消毒、隔離/コホーティング、抗菌薬適正使用など、その他の有効とされる CDI 対策とともに PPE を着用を実施することが強く推奨される。ただし、CDI 対策において、長袖ガウンと袖なしエプロンのどちらを選択するべきかを結論づけることは出来ない。PPE の選択については、患者や糞便汚染の可能性が高い環境との接触状況により判断する。特に糞便との接触や、*C. difficile* が高率に検出される部位(肛門、陰部、鼠径部)<sup>14)</sup>に密着する可能性がある排泄や陰部のケア時には、長袖ガウンの着用が望ましい。

### 4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

#### B(各種ガイドラインにおける推奨)

### 5. 益のまとめ

医療者が PPE を着用することで、*C. difficile* の手指や衣類の汚染を防ぐまたは減少し、他患者への感染の機会が理論的に減少する。

#### 6、害(副作用)のまとめ

PPE 着用に関わる

接触予防策は患者に不安や抑うつ、屈辱感などの患者の心理面への影響が懸念される。

#### 7、害(負担)のまとめ

個人防護具の適切な着脱方法について、医療者の指導およびその遵守を評価する必要がある

#### 8、利益と害のバランスについて

CDI 伝播予防の観点から益が害を上回る。

#### 9、本介入に必要な医療コスト

通常の接触予防策にかかる費用である。

#### 10、本介入の実行可能性

実行可能である。

#### 11、患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

#### 12、関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SHEA/IDSA ガイドライン(2017)<sup>13</sup>: CDI 患者ケア時の手袋、ガウンの着用を強く推奨する

ESCMID ガイダンス: 強く推奨する<sup>14</sup>: CDI 患者ケア時の手袋、ガウンの着用を強く推奨する

APIC ガイド(2013)<sup>15</sup>: 推奨レベルの記載なし

#### 参考文献

1. Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Donskey CJ: Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 21-7.
2. Kim KH, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva J, *et al.*: Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. J Infect Dis 1981; 143: 42-50.
3. Feldman J, Yaretsky A, Alterman P: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 1989; 320(4): 204-10.
4. Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E: Role of hospital

- surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. Am J Infect Control 2010; 38: S25–S33.
5. Manian FA, Meyer L, Jenne J. *Clostridium difficile* contamination of blood pressure cuffs: a call for a closer look at gloving practices in the era of universal precautions. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 180-2.
  6. Brooks S, Khan A, Stoica D, Griffith J, Friedeman L, Mukherji R, et al.: Reduction in vancomycin-resistant *Enterococcus* and *Clostridium difficile* infections following change to tympanic thermometers. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19(5): 333-6.
  7. C. Perry, R. Marshall, E. Jones: Bacterial contamination of uniforms. Journal of Hospital Infection 2001; 48: 238–41.
  8. Landelle C, Verachten M, Legrand P, Girou E, Barbut F, Brun-Buisson C: Contamination of healthcare workers' hands with *Clostridium difficile* spores after caring for patients with *C. difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35(1): 10-5.
  9. Shrestha SK, Sunkesula VCK, Kundrapu S, Tomas ME, Nerandzic MM, Donskey CJ: Acquisition of *Clostridium difficile* on Hands of Healthcare Personnel Caring for Patients with Resolved *C. difficile* Infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2016; 37(4): 475–7.
  10. Johnson S, Gerding DN, Olson MM, Weiler MD, Hughes RA, Clabots CR, et al.: Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. Am J Med 1990; 88:137–40.
  11. Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild MJGT, Barbut F, Eckert C, et al.: Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect 2018; 24(10): 1051-4.
  12. Verbeek JH, Rajamaki B, Ijaz S, Sauni R, Toomey E, Blackwood B, et al.: Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. Emergencias 2021; 33(1): 59–61.
  13. Barker AK, Ngam C, Musuuza J, Vaughn VM, Safdar N: Reducing *Clostridium difficile* in the inpatient setting: A systematic review of the adherence to and effectiveness of *C. difficile* prevention bundles. Infect Control Hosp Epidemiol 2017; 38(6): 639-50.
  14. 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: 987-994.
  15. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. Guide to Preventing *Clostridium difficile* Infections 2013

## CQ: CDI 患者の接触予防策は、下痢が改善したらやめて良いか？

推奨：CDIを診断された患者、またはCDIが疑われる患者に対して、接触予防策の実施を強く推奨するが、接触予防策の実施期間について明確に推奨できる根拠はない。下痢が解消してから少なくとも48時間を目安とする。

推奨の強さ：CDIを診断された患者またはCDIが疑われる患者に対する接触予防策の適応を強く推奨する。

コメント：CDIを診断された患者またはCDIが疑われる患者に対する接触予防策には、専用トイレと手洗い設備を備えた個室隔離、機器や物品の専用化、入退室時のPPEの着脱、環境消毒等が含まれる。個室の数が限られている場合は、CDI患者を集団でコホート隔離する。これらの接触予防策は、CDIを診断された患者またはCDIが疑われる患者に適応することを推奨するが、接触予防策の開始時期や中止時期に関する根拠は乏しく、明確な推奨はない。

### 1. 背景および本CQの重要度

*C. difficile*で汚染された病院環境は、*C. difficile*のリザーバーとなり得る。したがって、CDIが疑われる患者を早期に探知し、速やかに接触予防策を適応する必要がある。予防策の解除時期については、下痢が消失して48時間経過までを推奨するガイドラインはあるものの、48時間に明確な根拠は見当たらず、接触予防策の開始や解除時期など対策の適応期間についての議論は少ない。接触予防策適応期間について検討する意義は高い。

### 2. PICO

P(患者): CDIを発症した患者

I(介入): 個室/コホーティング隔離を実施する

C(対照): 個室/コホーティングを実施しない

O(アウトカム): CDIの伝播率

### 3. エビデンスの要約

*C. difficile*は芽胞形成菌のため、消毒薬には強い抵抗性があり、医療環境下において長期間生存し、乾燥した環境下では5ヵ月以上生存していることが報告されている<sup>1-3)</sup>。

CDI患者の病室は、無症候性保菌者や*C. difficile*陰性者の病室よりも*C. difficile*による汚染率が高く<sup>3-6)</sup>、CDI患者ケア後の手指衛生もより高いことが報告されている<sup>7)</sup>。また、52名のCDI感染患者の便検体、皮膚および環境を調査では、下痢が回復するまでの平均日数は4.2日で、下痢回復の時点までにほとんどの患者の糞便サンプルで検出不能なレベルであったが、下痢回復時点における皮膚と環境の汚染率はそれぞれ60%、37%と高かったことが報告されている<sup>8)</sup>。CDI治療薬である、フィダキソマイシンは殺芽胞性があり、CDI治療時

の、下痢の回復までの時間短縮に関連している可能性がある。CDI 入院患者の治療後の病室の汚染を比較した研究では、メトロニダゾールおよび/またはバンコマイシンで治療された患者よりも、フィダキソマイシンで治療された患者は、環境汚染が低かったことが報告されている<sup>9,10</sup>。個室隔離の効果に関しては、ICU を手洗い設備を備えた個室のみに改修したところ、抗菌薬の使用など、他の潜在的な交絡因子については検討されていないものの、CDI 発生率が 43% (95%CI:7%-65%) 低下したという報告や<sup>11</sup>、1 人部屋よりも 2 人部屋に収容された患者は CDI 獲得率が高い傾向にあった(17%対 7%;  $P=0.08$ )<sup>4</sup>。

隔離またはコホーティングは、CDI の感染制御バンドル戦略としてよく使用されている<sup>12-16</sup>。入院患者の *C. difficile* 予防バンドルの遵守と有効性のレビューでは、26 の研究において介入前後の比較で CDI 発生率の低下と関連していた。バンドル内容は、手指衛生と環境清掃が最も使用された対策で、隔離および/またはコホーティング、PPE の着用、スタッフ教育、抗菌薬適正使用、システムの変更などが実施されていた<sup>17</sup>。接触予防策の適応期間については、下痢発生時点、CDI を疑って時点、CDI が診断された時点から開始され、接触予防策中止時期は、下痢消失や退院までなど様々であった<sup>17</sup>。

CDC ガイドライン<sup>18</sup>では、CDI 罹病期間中の接触予防策を推奨しており、SHEA/IDSA ガイドライン<sup>19</sup>、APIC ガイド<sup>20</sup>、ESCMID/ESGCD ガイダンス<sup>21</sup> WSES ガイドライン<sup>22</sup>では、下痢が解消してから少なくとも 48 時間までの接触予防策の継続を推奨している。しかし、接触予防策の適応期間について評価したデータは見当たらず、接触予防策を延長すると CDI 発生率が低下することを示す研究もないため、接触予防策の実施期間に関して明確な推奨はできない。

CDI を診断された患者または CDI が疑われる患者に対する接触予防策の実施は、下痢が解消してから少なくとも 48 時間が目安となると考えるが、CDI に対する標準的な感染制御対策の実施にもかかわらず、CDI 率が高いままである場合は、環境汚染による伝播を考慮し、退院するまで隔離を伴う接触予防策を延長することを検討する必要がある。今後さらなる評価が期待される。

#### 4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

##### B(各種ガイドラインにおける推奨)

#### 5. 益のまとめ

CDI を診断された患者または CDI が疑われる患者に対して、接触予防策の実施することで CDI の伝播防止が期待できる

#### 6. 害(副作用)のまとめ

接触予防策の開始時期や解除時期について、どのくらいの期間実施することが CDI 伝播防止に有効であるかが明らかでないため、過剰な対策の実施による人的負担や対策に要するコスト上昇、患者の不安や抑うつ、屈辱感などの患者心理面への影響の可能性がある。



## 7、害(負担)のまとめ

個室隔離に伴う個室費用や PPE の費用が必要である。

## 8、利益と害のバランスについて

CDI 伝播予防の観点から益が害を上回る。

## 9、本介入に必要な医療コスト

個室隔離に伴う個室費用や PPE の費用が必要である。

## 10、本介入の実行可能性

実行可能である。

## 11、患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

## 12、関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

CDC 2007 <sup>19)</sup>	APIC 2013 <sup>20)</sup>	IDSA/SHEA 2017 <sup>21)</sup>	ESCMID 2018 <sup>22)</sup>	WSES 2019 <sup>23)</sup>
罹病期間中	下痢消失 48 時間まで	下痢の消失 48 時間まで	排便が正常に戻って 48 時間後まで	下痢消失 48 時間まで

## 参考文献

1. Kramer A, Schwebke I, Kampf G: How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis 2006; 6: 130.
2. Chemaly RF, Ghantoui SS, Simmons S, Dale C, Rodriguez M, Gubb J, *et al.*: The role of the healthcare environment in the spread of multidrug-resistant organisms: update on current best practices for containment. Ther Adv Infect Dis 2014; 2: 79-90.
3. Kim KH, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva J, *et al.*: Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. J Infect Dis 1981; 143(1): 42-50.
4. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 1989; 320: 204-10.
5. Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, Arbeit RD, Karchmer AW: Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium*



*difficile* diarrhea. Am J Med 1996; 100: 32-40.

6. Dubberke ER, Reske KA, Noble-Wang J, Thompson A, Killgore G, Mayfield J, *et al.*: Prevalence of *Clostridium difficile* environmental contamination and strain variability in multiple health care facilities. Am J Infect Control 2007; 35(5): 315-8.
7. Shrestha SK, Sunkesula VCK, Kundrapu S, Tomas ME, Nerandzic MM, Donskey CJ: Acquisition of *Clostridium difficile* on Hands of Healthcare Personnel Caring for Patients with Resolved *C. difficile* Infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2016; 37(4): 475-7.
8. Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Donskey CJ: Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 21-7.
9. Biswas JS, Patel A, Otter JA, Wade P, Newsholme W, van Kleef E, *et al.*: Reduction in *Clostridium difficile* environmental contamination by hospitalized patients treated with fidaxomicin. Journal of Hospital Infection 2015; 90: 267-70.
10. Davies K, Mawer D, Sarah Walker A, Berry C, Planche T, Stanley P, *et al.*: An Analysis of *Clostridium difficile* Environmental Contamination During and After Treatment for *C. difficile* Infection. Open Forum Infect Dis 2020; (11): 1-9.
11. Teltsch DY, Hanley J, Loo V, Goldberg P, Gursahaney A, Buckeridge DL: Infection acquisition following intensive care unit room privatization. Arch Intern Med 2011; 171: 32-8.
12. Muto CA, Blank MK, Marsh JW, Vergis EN, O'Leary MM, Shutt KA, *et al.*: Control of an outbreak of infection with the hypervirulent *Clostridium difficile* BI strain in a university hospital using a comprehensive "bundle" approach. Clin Infect Dis 2007; 45(10): 1266-73.
13. Weiss K, Boisvert A, Chagnon M, Duchesne C, Habash S, Lepage Y, *et al.*: Multipronged intervention strategy to control an outbreak of *Clostridium difficile* infection (CDI) and its impact on the rates of CDI from 2002 to 2007. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30(2): 156-62.
14. Evans ME, Kralovic SM, Simbartl LA, Jain R, Roselle GA: Effect of a *Clostridium difficile* infection prevention initiative in Veterans Affairs acute care facilities. Infect Control Hosp Epidemiol 2016; 37: 720-2.
15. Waqar S, Nigh K, Sisler L, Fanning M, Tancin S, Brozik E, *et al.*: Multidisciplinary performance improvement team for reducing health care-associated *Clostridium difficile* infection. Am J Infect Control 2016; 44(3): 352-4.
16. Koll BS, Ruiz RE, Calfee DP, Jalon HS, Stricof RL, Adams A, *et al.*: Prevention of hospital-onset *Clostridium difficile* infection in the New York metropolitan region using a collaborative intervention model. J Healthc Qual 2014; 36(3): 35-45.
17. Barker AK, Ngam C, Musuuza J, Vaughn VM, Safdar N: Reducing *Clostridium difficile* in the inpatient setting: A systematic review of the adherence to and effectiveness of *C. difficile* prevention bundles. Infect Control Hosp Epidemiol 2017; 38(6): 639-50.
18. Centers for Disease Control and Prevention: Guideline for Isolation Precautions:

Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings 2007.

<https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html>

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): e1–48.
20. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. Guide to Preventing *Clostridium difficile* Infections 2013
21. Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild MJGT, Barbut F, Eckert C, *et al.*: Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect 2018; 24(10): 1051-4.
22. Sartelli M, Di Bella S, McFarland L V., Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, *et al.*: 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2019; 14(1): 1-29.

## CQ: CDI 患者の個室隔離ができない時にコホーティングが選択されるか？

推奨：CDI 患者は、他の耐性菌検出患者とは別にコホーティングを実施することを弱く推奨する。

強さ：実施することを弱く推奨する。

コメント：CDI 疑い患者含め、CDI 患者は原則として個室収容が推奨されるが、個室収容が困難な場合にはコホーティングが推奨される。なお、コホーティングの際にはポータブル便器を各患者に供与し、患者動線及びケアの流れを明確に取り決め、その他の耐性菌患者とは別に管理することが推奨される。

### 1. 背景および本 CQ の重要度

CDI 疑い患者含め、CDI 患者を隔離することは、過去のエビデンスに基づき各種ガイドラインで推奨されており、国内外の医療施設で実践されている<sup>1-3)</sup>。CDI 患者の周囲環境は *C. difficile* の芽胞により汚染されていることが知られており<sup>4-7)</sup>、原則的には個室隔離が望ましいが、施設の構造設備上個室隔離が困難な場合がある。そのような際には、CDI 患者を集団隔離するコホーティングが行われるが、コホーティングにより再発率は増加するとの報告も見られ<sup>8)</sup>、コホーティングの有用性については検討する意義がある。

### 2. PICO

P(患者): CDI を発症した患者

I(介入): コホーティングを実施する

C(対照): コホーティングを実施しない

O(アウトカム): CDI 伝播及び再発率

### 3. エビデンスの要約

CDI 患者の周囲環境は *C. difficile* の芽胞により汚染されていることが知られているが、非 CDI 患者や非 CDI 患者の病室からも *C. difficile* は検出されることがあり、その機序として長期間環境に存在する芽胞が関与していることが報告されている<sup>4)</sup>。芽胞は数週間から数カ月間環境に生存可能であり<sup>9,10)</sup>、環境の汚染強度に準じて医療従

事者の手指も汚染されることから<sup>9)</sup>、CDI 患者を早期に検出し、適切な感染対策を行うことは伝播を防止する上で重要である。隔離対策を行うことの有用性については、いくつかのコホート研究が行われている。McFarland らは、前向きコホート研究により CDI 患者を 2 人床に収容した場合、同室者に伝播する比率が高いことを示している<sup>4)</sup>。Teltsch らは、12 人床を 2 室有す集中治療室を 24 床の個室に改築した際に、感染対策上問題となる微生物の検出状況の推移を調査し、改築後に *C.difficile* の検出率が 43% 減少したことを示している<sup>11)</sup>。このように、CDI 疑いを含め CDI 患者は可能な限り個室に収容することが広く推奨され、専用のトイレや手洗いなどの設備を備えた個室へ収容することが理想的であるとされている<sup>1,3,12-14)</sup>。一方、施設の構造設備上個室隔離が困難な場合がある。そのような際には、便失禁のある患者を優先的に個室に収容し<sup>1,15)</sup>、その他の CDI 患者を集団隔離するコホーティングが行われるが、コホーティングにより感染率が高くなる可能性にも注意が必要である。Islam らは CDI 患者をコホーティングした際の再発率について後ろ向きに調査したが、多変量解析の結果、コホーティングした患者において再発率が有意に高かったことを示している (OR: 3.94; 95% CI: 1.23-12.65; p=0.021)<sup>8)</sup>。このような結果を踏まえて、コホーティングする際には原則としてポータブル便器を各患者に供与し、患者動線及びケアの流れを明確に取り決め、その他の耐性菌患者とは別に管理することが推奨される<sup>1,13,16)</sup>。

#### 4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

##### B (各種ガイドラインにおける推奨)

#### 5. 益のまとめ

CDI 疑い患者含め、CDI 患者をコホーティングすることは各種ガイドラインでも推奨されており、CDI の伝播を軽減できる可能性がある。

#### 6. 害(副作用)のまとめ

コホーティングを実施することにより、再発率が高くなる可能性がある。

#### 7. 害(負担)のまとめ

CDI 患者は他の耐性菌患者とは別にコホーティングする必要があり、コホーティングを実践することにより、病床稼働率に影響を及ぼす可能性がある。

## 8. 利益と害のバランスについて

コホーティングを実践することにより、病床稼働率に影響を及ぼす可能性があるが、CDIを発症した際の患者への負担及び医療経済的影響を勘案した場合、益が害を上回る。

## 9. 本介入に必要な医療コスト

感染対策が必要な微生物ごとにコホーティングを実施することにより、空床となる病床が生じる可能性がある。

## 10. 本介入の実行可能性

施設においてコホーティングの体制が構築されれば実行可能である。

## 11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

コホーティング又は個室管理については、施設ごとに基準が異なる可能性がある。

## 12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

関連する各種学会のガイドラインにおける記載を表に示す。多くの学会において、原則として個室収容が推奨されており、個室収容が困難な場合にコホーティングが推奨されている<sup>1,3,12,14,17</sup>。

表 各種ガイドラインにおけるCDIに対する隔離対策

	隔離対策	推奨レベル	隔離対策期間
日本化学療法学会/日本感染症学会ガイドライン 2018 <sup>3)</sup>	個室収容、もしくはコホーティング	NA	下痢・泥状便（BSS 5以上）が持続している間 可能であれば下痢消失後少なくとも48時間経過するまで
IDSA/SHEA 2017 ガイドライン <sup>1)</sup>	個室収容、もしくはコホーティング	C-III	下痢消失後48時間経過するまで
APIC 2013ガイド <sup>14)</sup>	個室収容、もしくはコホーティング	NA	下痢消失後48時間経過するまで
ACG 2013ガイドライン <sup>17)</sup>	個室収容、もしくはコホーティング	強い推奨	下痢症状が消失するまで
ASID/ACIPC 2019ポジションペーパー <sup>18)</sup>	個室収容、もしくは多人床でポータブルトイレ使用及び接触感染対策の徹底	NA	下痢消失後48時間経過するまで
ESCMID 2018ガイダンス <sup>2)</sup>	個室収容、もしくは多人床でポータブルトイレ使用及び接触感染対策の徹底	強い推奨	下痢消失後48時間経過するまで

ACG ; 米国消化器学会  
IDSA/SHEA ; 米国感染症学会/米国医療疫学会  
ASID/ACIPC ; オーストラリア感染症学会/オーストラリア感染管理学会

APIC ; 米国感染管理・疫学専門家協会  
ESCMID ; 欧州臨床微生物学会  
NA ; Not applicable

## 参考文献

- 1) 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): e1–48.
- 2) Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild MJGT, Barbut F, Eckert C, *et al.*: Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect 2018; 24(10): 1051-4.
- 3) 日本化学療法学会・日本感染症学会: CDI診療ガイドライン. 2018.
- 4) McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY SW: Nosocomial Acquisition of *Clostridium Difficile* Infection. N Engl J Med 1989; 320: 204-10.
- 5) Samore MH, Venkataraman L, Degirolami PC, Arbeit RD, Karchmer AW: Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. Am J Med 1996; 100(1): 32-40.
- 6) Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RLP, Donskey CJ: Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. Clin Infect Dis 2007; 45(8): 992-8.
- 7) Otter JA, Yezli S, Frepath GLF, Otter JA, Yezli S, French GL: The Role Played by Contaminated Surfaces in the Transmission of Nosocomial Pathogens. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011; 32(7): 687-99.
- 8) Islam J, Cheek E, Navani V, Rajkumar C, Cohen J, Llewelyn MJ: Influence of cohorting patients with *Clostridium difficile* infection on risk of symptomatic recurrence. J Hosp Infect 2013 ; 85(1): 17-21.
- 9) Kim AK, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva J, *et al.*: Isolation of *Clostridium difficile* from the Environment and Contacts of Patients with Antibiotic-Associated Colitis Published by : Oxford University Press Stable. J Infect Dis 1981; 143(1): 42-50.
- 10) Gerding DN, Young VB, Donskey CJ: Mandell, Douglas, & Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases, 9th ed. J.E.Bennett RD& MJB (eds. ., editor.) ELSEVIER; 2019. 2933–2946 p.



- 11) Teltsch DY, Hanley J, Loo V, Goldberg P, Gursahaney A, Buckeridge DL: Infection acquisition following intensive care unit room privatization. Arch Intern Med 2011; 171(1): 32-8.
- 12) Care QH, Department of Health, Public Health England, Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, *et al.*: ASID/AICA position statement – Infection control guidelines for patients with *Clostridium difficile* infection in healthcare settings. Clin Microbiol Infect 2014; 16(6): 207-30.
- 13) Sartelli M, Bella S Di, Mcfarland L V, Khanna S, Furuya-kanamori L, Abuzeid N, *et al.*: 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides ( Clostridium ) difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2019; 14: 1-29.
- 14) APIC: Guide to Preventing Clostridium difficile Infections. 2013.
- 15) Dubberke ER, Carling P, Rn RC, Curtis J, Loo VG, McDonald LC, *et al.*: Strategies to Prevent *Clostridium difficile* Infections in Acute Care Hospitals : 2014 Update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35: 628-45.
- 16) Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P, *et al.*: Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 2-20.
- 17) 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(4): 478-98.

## CQ：身体に接触する医療機器の専用化は CDI の医療関連感染低減に有効か？

推奨：CDI 患者に使用される体温計など医療機器および聴診器の専用化もしくはディスポーザブルの使用を弱く推奨する。

コメント：医療機器・器材の消毒薬は、一般にグルタルアルデヒドやフタラールなどの高水準消毒薬のほか、ペルオキソー硫酸水素カリウムが用いられる。これらは殺芽胞効果を有する。

### 1、 背景および本 CQ の重要度

CD の院内感染対策は、その芽胞の伝播拡大を抑えることである。CDI 感染者が使用するトイレ（ドアノブや各種スイッチ、ペーパーホルダーなどを含む）および便失禁者におけるおむつ交換や陰部洗浄を含めた排便介助に伴う周囲への拡散に注意しなければならない。また、パルスオキシメーターや血圧計のカフ、心電計のリードも *C. difficile* 芽胞により高頻度（75%～100%）に汚染されることが明らかになった<sup>1</sup>。CDI 患者は個室隔離されるが、患者のみならず、その病室内のあらゆる環境表面にも *C. difficile* 芽胞が汚染していることを考慮する必要がある。したがって CDI 患者に使用する尿器や便器のほか、パルスオキシメーター、体温計（非接触型を除く）<sup>2,3</sup>、血圧計のカフ<sup>4</sup>および聴診器<sup>5</sup>を専用化にすることが望ましい。一般に *C. difficile* 芽胞に対し殺菌作用を示す消毒薬は次亜塩素酸ナトリウムやグルタルアルデヒド、ペルオキソー硫酸水素カリウムなどであるが、次亜塩素酸ナトリウムは金属材料を含む電子医療機器には使用できない。ディスポーザブルのもので代用できるものは、その利用が望ましい。

### 2、 PICO

P（患者）：CDI 患者

I（介入）：医療機器・器材の消毒および専用化の実施

C（対照）：医療機器・器材の消毒および専用化の未実施

O（アウトカム）：CDI の院内感染事例の減少

### 3、 エビデンスの要約

パルスオキシメーターや電子体温計、聴診器など医療機器・器材の専用化による CDI 発症の軽減に関するメタ解析などは報告されていないが、体温計をディスポーザブルのものに変更したところ、*C. difficile* -associated

diarrhea (CDAD)の院内発症が有意に低下した ( $P < 0.05$ )との報告がある<sup>3)</sup>。病院内における *C. difficile* 芽胞の伝播は、fecal-oral ルートであり、医療従事者や CDI 患者などの手指および医療器具類を介して成立<sup>6)</sup>するため、接触感染予防策を講ずる必要がある。実際に便器や直腸体温計などを介した伝播報告がある<sup>7)</sup>。このように CDI 患者と接触した医療器具・器材に芽胞が付着し、汚染され続ける可能性が高いと考えられるため、これらを他の患者と共用することは避けるべきである。デイスポーザブルで対応できない医療機器・器材は、CDI 患者の専用とし、別の患者に用いる場合、適宜消毒を行う。その消毒薬として、1%ペルオキソ-硫酸水素カリウムは金属腐食性が少なく、室温 20 分の暴露で *C. difficile* 芽胞を  $10^5$  CFU/mL 減少させるとの報告がある<sup>8)</sup>。

- 4、アウトカム全般に対するエビデンスの質  
C.
- 5、益のまとめ  
*C. difficile* 芽胞の伝播低減が期待される。
- 6、害（副作用）のまとめ  
芽胞に効果を示す高水準消毒薬は人体への影響が強いため、器材における残留に注意する。また消毒の際は十分な換気と皮膚への接触を予防する対策が必要である。
- 7、害（負担）のまとめ  
高水準消毒薬やペルオキソ-硫酸水素カリウムは比較的高価である。
- 8、利益と害のバランスについて  
益が害を上回る。
- 9、本介入に必要な医療コスト  
消毒薬およびデイスポーザブル体温計のコストがかかる。
- 10、本介入の実行可能性  
実現可能である。
- 11、患者・家族・コメディカル・医師・看護師・その他メディカルスタッフで  
評価が異なる介入であるか？

異なる。

## 1 2、関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

IDSA と SHEA の *C. difficile* 臨床診療ガイドライン 2017 において、ノンクリティカルな医療機器・器材の専用化を強く推奨している<sup>9)</sup>。

## 文献

- 1) Gibson CV, Swindell JE, Collier GD: Assessment of prehospital monitor/defibrillators for *Clostridioides difficile* contamination. *Prehosp Disaster Med* 2021; 36: 412-3.
- 2) Brooks S, Khan A, Stoica D, Griffith J, Friedeman L, Mukherji R, *et al.*: Reduction in vancomycin-resistant *Enterococcus* and *Clostridium difficile* infections following change to tympanic thermometers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19(5): 333-6.
- 3) Jernigan JA, Siegman-Igra Y, Guerrant RC, Farr BM: A randomized crossover study of disposable thermometers for prevention of *Clostridium difficile* and other nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 494-9.
- 4) Manian FA, Meyer L, Jenne J: *Clostridium difficile* contamination of blood pressure cuffs: a call for a closer look at gloving practices in the era of universal precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 180-2.
- 5) Vajravelu RK, Guerrero DM, Jury LA, Donskey CJ: Evaluation of stethoscopes as vectors of *Clostridium difficile* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 96-8.
- 6) Martin JSH, Monaghan TM, Wilcox MH: *Clostridium difficile* infection: epidemiology, diagnosis and understanding transmission. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 206-16.
- 7) Brooks SE, Veal RO, Kramer M, Dore L, Schupf N, Adachi M: Reduction in the incidence of *Clostridium difficile* –associated diarrhea in an acute care hospital and a skilled nursing facility following replacement of electronic thermometers with single-use disposables. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 98-103.
- 8) 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 Bacteriol* 2009; 191(17): 5377–86.
- 9) 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 society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the

infectious diseases society of America (IDSA). Clin Infect Dis 2018; 66(7): e1-e48.

パンデミックアウトブレイク

## CQ:CDI患者の便器は専用とすべきか？

推奨: CDI 患者が使用する便器は専用とすることを弱く推奨する。

強さ: CDI 患者が使用する便器を専用とすることが、CDI のリスクを低減することを示す弱いエビデンスが存在する。

コメント: 複数の疫学調査により便器の共有が CDI のリスクを高める可能性が示されている。また、*C. difficile* を含む便器の水を流したあとに、便座や貯水槽等の環境表面から *C. difficile* が検出されることを示す実験結果が少数存在する。いずれも質の高いエビデンスではないが、便器の共有が *C. difficile* の伝播に関与する可能性を示唆していることから、CDI 患者が使用する便器は専用とすることが勧められる。

### 1. 背景および本 CQ の重要度

CDI による疾病負荷は高く、近年は欧米の医療施設を中心にリボタイプ 027 株や 078 株などの強毒株によるアウトブレイクも報告されている<sup>12)</sup>。CDI 患者が使用する便器を専用にするとは、*C. difficile* で汚染された環境を介した伝播を防ぐことにつながる可能性があり、検討に値する。

### 2. PICO

P(施設的要件):CDI 患者が使用する便器

I(介入):CDI 患者が専用の便器を使用

C(対照):CDI 患者と非 CDI 患者が便器を共有

O(アウトカム):CDI 発生率

### 3. エビデンスの要約

栄養型の *C. difficile* は空気中では 15 分程度、湿潤環境でも 6 時間程度しか生存することができないが、芽胞の状態では乾燥、熱、消毒に耐え、環境表面で約5か月間生存可能である<sup>13)</sup>。環境表面に存在する *C. difficile* は容易に手指や物品に付着することが知られており<sup>45)</sup>、これらを介して *C. difficile* 芽胞を口から摂取した場合に感染が起こる。

複数の疫学調査により、便器の共有が CDI のリスクを高める可能性が示されている<sup>69)</sup>。また、意図的に *C. difficile* 芽胞を添加した便器の水を、蓋を開けた状態で流した場合、飛沫が生じることによって便座、貯水槽、便器に近い床の上などの環境表面が *C. difficile* で汚染されるこ



とを示す実験結果が報告されている<sup>10,11)</sup>。検出された菌量は、選択分離培地 1 枚あたり 1～3CFU と少量ではあるが、トイレの使用によって環境汚染が生じることが分かる。ただし、便器の洗浄方式によって生じる飛沫の量は異なると考えられるため、すべての便器について同様の環境汚染が生じるとは言えない。また、CDI 在宅で CDI を再発した 8 名の患者宅の便座からスポンジを使用して採取した 30 検体中 8 検体(27%)から *C. difficile* を検出したという報告がある<sup>12)</sup>。

このように CDI 患者が使用した便器およびその周辺の環境表面は *C. difficile* 芽胞で汚染される可能性が高く、感染源となった可能性を示す疫学調査結果が報告されていることから、CDI 患者が使用する便器は専用することが勧められる。

#### 4、アウトカム全般に対するエビデンスの質

C(低い)

#### 5、益のまとめ

CDI 患者が専用の便器を使用することにより、便器およびその周辺環境表面との接触による *C. difficile* の伝播を防ぐことができる可能性が高い。

#### 6、害(副作用)のまとめ

害はないと考えられる。

#### 7、害(負担)のまとめ

専用のトイレまたはポータブルトイレ(便器)を準備する必要性が生じる。

#### 8、利益と害のバランスについて

*C. difficile* により汚染されている可能性が高い環境表面との接触を防ぐという点で益が害を上回ると考えられる。

#### 9、本介入に必要な医療コスト

ポータブルトイレ(便器)の購入費用あるいはトイレの増設費用が発生し得る。

## 10、本介入の実行可能性

実行可能である。

## 11、患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

## 12、関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

米国疾病対策センターは CDI 患者を専用のトイレのある個室に収容することを推奨している<sup>13)</sup>。

## 文献

- 1) Goorhuis A, Bakker D, Corver J, Debast SB, Harmanus C, Notermans DW, *et al.*: Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. Clin Infect Dis 2008; 47(9): 1162-70.
- 2) Endres BT, Dotson KM, Pobleto K, McPherson J, Lancaster C, Basseres E, *et al.*: Environmental transmission of *Clostridioides difficile* ribotype 027 at a long-term care facility; an outbreak investigation guided by whole genome sequencing. Infect Control Hosp Epidemiol 2018; 39(11): 1322-9.
- 3) Buggy BP, Wilson KH, Fekety R: Comparison of methods for recovery of *Clostridium difficile* from an environmental surface. J Clin Microbiol 1983; 18: 348-52.
- 4) Jump RLP, Pultz MJ, Donskey CJ: Vegetative *Clostridium difficile* survives in room air on moist surfaces and in gastric contents with reduced acidity: a potential mechanism to explain the association between proton pumps inhibitors and *C difficile*-associated diarrhea. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51(8): 2883-7.
- 5) Kim AK, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva J, *et al.*: Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated diarrhea. J Infect Dis 1981; 143: 42-50.
- 6) Feldman J, Yaretzky A, Alterman P: Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med. 1989; 320(4): 204-10.
- 7) Samore MH, Venkataraman L, Degirolami PC, Arbeit RD, Karchmer AW: Clinical and

molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. Am J Med 1996; 100(1): 32-40.

- 8) Fawley WN, Wilcox MH: Molecular epidemiology of endemic *Clostridium difficile* infection. Epidemiol Infect 2001; 126: 343-50.
- 9) Jia H, Du P, Yang H, Zhang Y, Wang J, Zhang W, *et al.*: Nosocomial transmission of *Clostridium difficile* ribotype 027 in a Chinese hospital, 2012–2014, traced by whole genome sequencing. BMC Genomics 2016; 17: 405.
- 10) Best EL, Sandoe JA, Wilcox MH: Potential for aerosolization of *Clostridium difficile* after flushing toilets: the role of toilet lids in reducing environmental contamination risk. J Hosp Infect 2012; 80: 1-5.
- 11) Aithinne KAN, Cooper CW, Lynch RA, Johnson DL: Toilet plume aerosol generation rate and environmental contamination following bowl water inoculation with *Clostridium difficile* spores. Am J Infect Control 2019; 47: 515-20.
- 12) Shaughnessy MK, Bobr A, Kuskowski MA, Johnston BD, Sadowsky MJ, Khoruts A, *et al.*: Environmental Contamination in Households of Patients with Recurrent *Clostridium difficile* Infection. Appl Environ Microbiol 2016; 82(9): 2686-92.
- 13) Centers for Disease Control and Prevention: Strategies to Prevent *Clostridioides difficile* Infection in Acute Care Facilities: <https://www.cdc.gov/hai/prevent/cdi-prevention-strategies.html>. accessed October 24, 2019.

**CQ: CDI 患者の療養環境の消毒において次亜塩素酸ナトリウムは CDI の低減に有効か？**

推奨： CDI 発生の低減を目的とした次亜塩素酸ナトリウムによる環境消毒を推奨する。

強さ：弱く推奨する。

コメント： *C. difficile* はアルコール抵抗性を示すことから CDI の環境消毒には塩素含有の消毒薬などの殺芽胞製剤による清拭が多くのガイドラインで推奨されている。次亜塩素酸ナトリウムによる環境清掃の導入により CDI の発生率が減少したとの報告が多数みられる。

### 1、背景および本 CQ の重要度

*C. difficile* は芽胞形成性を有し環境に長期残存するため、適切な環境清掃がなされなければ環境を介した水平伝播による CDI の発生リスクとなり得る。*C. difficile* はエタノールや四級アンモニウム塩などの消毒薬に抵抗性を示すのに対し、殺芽胞効果を有する次亜塩素酸ナトリウムによる CDI の環境清掃は有効性が期待できる。

### 2、PICO

P（施設要件）： CDI 患者が入室した病室

I（介入）：次亜塩素酸ナトリウムによる患者周囲の環境清掃

C（対照）：エタノール、塩化ベンザルコニウムなどの非殺芽胞剤による患者周囲の清拭消毒

O（アウトカム）：*C. difficile* の残存数、CDI の感染率または減少率

### 3、エビデンスの要約

CDI 患者が治療によって下痢が消失し便から *C. difficile* 検出がみられなくなった時点においても、患者の皮膚や周囲環境は *C. difficile* で汚染されており<sup>1)</sup>、患者が収容された環境や患者のケアに使用した器具は *C. difficile* の伝播のリザーバーとなり得る。次亜塩素酸ナトリウムによる CDI 患者の環境清拭により *C. difficile* 残存数が減少したとの報告<sup>23)</sup>や、CDI の感染率の高い病棟の環境汚染を減少させるために環境清掃に用いる消毒剤を中性洗剤や第四級アンモニウム塩系消毒剤から塩素含有の洗浄剤に切り替えることにより CDI の発生率が低下したとの報告がみられる<sup>47)</sup>。急性期病院における CDI 発生への介入に関する 46 の研究のシステマティックレビューでは、塩素系消毒剤による高頻度接触面の 1 日 1~2 回の消毒と病室の最終清掃を含む介入が最も効果的に CDI の発生率を 45~85%減少させた<sup>8)</sup>。

一方、10 種類の殺芽胞ワイプの *C. difficile* の芽胞の除去効果を比較検討した報告<sup>9)</sup>では、5 分以内の接触時間で高い殺芽胞活性を示したワイプは 5,000ppm の次亜塩素酸ナト

リウム含侵ワイプのみであり、他のワイプは別の環境表面に芽胞を移動させた。これまでに海外のガイドラインでは CDI の患者が退室した後の病室の環境表面は少なくとも 1,000ppm 以上の次亜塩素酸ナトリウム液などを用いた清拭が推奨され<sup>10-12)</sup>、特に *C. difficile* に汚染された可能性のある場所には 5,000ppm 以上の塩素含有の洗浄剤を 10 分以上使用することを推奨するガイドラインもみられる<sup>13)</sup>。

しかしこのような高濃度の次亜塩素酸ナトリウムは金属やリネン類などの腐食や脱色、臭気、過敏症など人体へのデメリットもあるため、塩素含有洗浄剤の有効塩素濃度については各施設における塩素製剤の有益性とこれらの有害性とのバランスから考える必要がある。2017 年に update された IDSA/ SHEA のガイドラインでは、CDI のアウトブレイク時や高い発生率が持続している場合、同一病室で繰り返し CDI が発生する場合など、患者環境からの *C. difficile* の水平伝搬を阻止すべき状況において、その他の対策とともに次亜塩素酸ナトリウムによる環境清拭を考慮することとしている<sup>14)</sup>。

複合型塩素系除菌・洗浄剤は、溶液中で主成分のペルオキシ-硫酸水素カリウム（酸化剤）が、配合成分の一つである塩化ナトリウムを酸化することにより次亜塩素酸を生成するもので、種々の耐性菌やネコカリシウイルスなどの除菌効果が示されている<sup>15-17)</sup>。また塩素ガスの発生が少なく<sup>18)</sup>金属や樹脂素材への影響も少ないため使用しやすい<sup>19)</sup>。CDI の感染対策として 1,000ppm の次亜塩素酸ナトリウム液による清拭から複合型塩素系除菌・洗浄剤を用いた清掃方法に切り替えた結果、感染率が減少したとの報告<sup>20)</sup>もある。ただし、この薬剤は温度の影響を受けやすく室温保存で徐々に有効塩素濃度が低下するため、有効期間は 1 週間とされている<sup>21)</sup>。さらに本薬剤は環境除菌・洗浄剤であり、現時点では次亜塩素酸ナトリウムを使用すべき器具消毒の代用にならないことに留意<sup>22)</sup>して使用する必要がある。

CDI の環境清掃に過酸化水素水の噴霧や紫外線照射などの非接触方式による環境消毒あるいはこれらと次亜塩素酸との併用の有効性が報告されており<sup>23,24,25)</sup>、アウトブレイク時の環境消毒にはこれらを導入するのも選択肢のひとつである。ただしこれらの清掃方法は患者および医療スタッフを移動させる必要があり、日常の清掃に置き換わるものではないことを認識する必要がある。

#### 4、アウトカム全般に対するエビデンスの質

##### C（専門家の推奨）

#### 5、益のまとめ

環境表面からの *C. difficile* の除去効果、CDI の感染率の低減が期待できる。

#### 6、害(副作用)のまとめ

高濃度の次亜塩素酸ナトリウムの使用により、臭気、過敏症など人体への悪影響が懸

念される。

#### 7、害(負担)のまとめ

高濃度の次亜塩素酸ナトリウムの使用により、金属性の医療器材やリネン類などの腐食、脱色による費用負担が発生する可能性がある。

#### 8、利益と害のバランスについて

環境を介した *C. difficile* の伝播防止の観点から益が害を上回る。

#### 9、本介入に必要な医療コスト

通常の感染管理の費用と労務の範囲内である。

#### 10、本介入の実行可能性

実行可能である。

#### 11、患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

#### 12、関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

米国感染症学会 (IDSA) /米国医療疫学学会 (SHEA) では、CDI のアウトブレイク時や高い発生率が持続している場合、同一病室で繰り返し CDI が発生する状況において、その他の対策とともに次亜塩素酸ナトリウムによる環境清拭を考慮することとしている (弱い推奨、低いエビデンスの質)<sup>13)</sup>。欧州微生物感染症学会 (ESCMID) におけるガイドラインでは、CDI の伝播を減少させるために CDI 患者の部屋の環境殺芽胞剤による毎日の消毒と最終消毒の導入を推奨する (アウトブレイク時：強い推奨、低いエビデンスの質、エンデミック時：弱い推奨、低いエビデンスの質)<sup>26)</sup>。世界緊急手術学会 (WSES) のガイドラインでは CDI 患者の発生が持続している患者エリアの環境浄化のための次亜塩素酸ナトリウム溶液による消毒を推奨している (推奨度の記載なし)<sup>27)</sup>。



次亜塩素酸ナトリウムによる環境清拭		推奨レベル
日本化学療法学会/ 日本感染症学会 ガイドライン 2018	定期的な病室の消毒には1,000ppm以上の塩素含有の洗浄剤ないし他の殺芽胞製剤を使用 患者が退出した後には速やかな清掃と徹底的な消毒 次亜塩素酸ナトリウム希釈液を用いる前には、有機物質を除去するために環境表面をきれいに	NA
IDSA/SHEA2017 ガイドライン	CDIのアウトブレイク時や高い発生率が持続している場合、同一病室で繰り返しCDIが発生する状況において、その他の対策とともに次亜塩素酸ナトリウムによる環境清拭を考慮	弱い推奨 低いエビデンスの質
ESCMID2018ガイドライン	CDIの伝播を減少させるためにCDI患者の部屋の環境に殺芽胞剤による毎日の消毒と最終消毒の導入を推奨	アウトブレイク時： 強い推奨 低いエビデンスの質 エンデミック時： 弱い推奨 低いエビデンスの質
WSES2019ガイドライン	CDI患者の発生が持続している患者エリアの環境浄化のための次亜塩素酸ナトリウム溶液による消毒を推奨	NA

## 文献

- 1) Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Donskey CJ: Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 21-7.
- 2) 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; 7: 61.
- 3) Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ: Efficacy of different cleaning and disinfection methods against *Clostridium difficile* spores: importance of physical removal versus sporicidal inactivation. Infect Control Hosp Epidemiol 2012; 33(12): 1255-8.
- 4) Mayfield JL, Leet T, Miller J, Mundy LM: Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2000; 31: 995-1000.
- 5) Wilcox MH, Fawley WN, Wigglesworth N, Parnell P, Verity P, Freeman J: Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 2003; 54: 109-14.
- 6) Hacek DM, Ogle AM, Fisher A, Robicsek A, Peterson LR: Significant impact of terminal room cleaning with bleach on reducing nosocomial *Clostridium difficile*. Am J Infect Control. 2010; 38(5): 350-3.
- 7) Orenstein R, Aronhalt KC, McManus JE Jr, Fedraw LA: A targeted strategy to wipe out *Clostridium difficile*. Infect Control Hosp Epidemiol 2011; 32(11): 1137-9.

- 8) Louh IK, Greendyke WG, Hermann EA, Davidson KW, Falzon L, Vawdrey DK, *et al.*: *Clostridium difficile* Infection in acute care hospitals: Systematic review and best practices for prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; 38(4): 476-48.
- 9) Siani H, Cooper C, Maillard JY: Efficacy of "sporicidal" wipes against *Clostridium difficile*. *Am J Infect Control* 2011; 39(3): 212-8.
- 10) Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, *et al.*: Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 431-55.
- 11) Stuart RL, Mbbs CM, Dip G, Boardman C, Russo PL, Harrington G, *et al.*: ASID/AICA position statement-infection control guidelines for patients with *Clostridium difficile* infection in healthcare settings. *Healthc Infect* 2011; 16: 33-9.
- 12) Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P, *et al.*: Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 :2-20.
- 13) 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.
- 14) 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 19; 66(7): 987-94.
- 15) 小倉憂也, 小澤智子, 野島康弘, 菊野理律子: 複合型塩素系除菌・洗浄用製剤の各種微生物に対する有効性. *環境感染誌* 2015; 30(6): 391-8.
- 16) 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.
- 17) Ikeda Y, Shigemura K, Nomi M, Tabata C, Kitagawa K, Arakawa S, *et al.*: Infection control following an outbreak of expanded-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from catheter-associated urinary tract infection. *Jpn infect Dis* 2018; 71: 158-61.
- 18) 中川博雄, 今村政信, 伊藤潤一, 馬場安里, 室高広, 佐々木均, 他. BCG膀胱内注入療法後の適切な排尿処理に関する検討. *日病薬会誌* 2017; 53(7): 859-62.
- 19) 岡上晃, 小澤智子, 小倉憂也, 野島康弘, 菊野理律子, 白石正: 複合型塩素系除菌・洗浄用製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.

- 20) 三浦美穂: *Clostridium difficile*感染症に対する複合型塩素系除菌・洗浄剤の導入による制御効果. 久留米医学会誌 2017; 80: 51-6. .
- 21) 木津純子, 高木奏, 黒田裕子, 前澤佳代子, 松元一明, 堀 誠治: 複合型塩素系除菌・洗浄用製剤の安定性と色調の変化. 環境感染誌 2014; 29 (6): 411-6.
- 22) 今井清隆, 一幡結, 吉盛奈津美, 長谷川香織, 木瀬大輔, 辻井聡容: クロストリジウム・ディフィシル感染症へのペルオキソー硫酸水素カリウム配合除菌・洗浄剤の感染防止効果に関する評価. 医療薬学 2017; 43(5): 279-84.
- 23) Anderson DJ, Moehring RW, Weber DJ, Lewis SS, Chen LF, Schwab JC, *et al.*: CDC Prevention Epicenters Program: Effectiveness of targeted enhanced terminal room disinfection on hospital-wide acquisition and infection with multidrug-resistant organisms and *Clostridium difficile*: a secondary analysis of a multicentre cluster randomised controlled trial with crossover design (BETR Disinfection). Lancet Infect Dis 2018; 18(8): 845-53.
- 24) Barbut F: How to eradicate *Clostridium difficile* from the environment. J Hosp Infect 2015; 89(4): 287-95.
- 25) Kato H, Hagihara M, Asai N, Shibata Y, Yamagishi Y, Iwamoto T, *et al.*: A systematic review and meta-analysis of decontamination methods to prevent hospital environmental contamination and transmission of *Clostridioides difficile*. Anaerobe. 2022; 73: 102478.
- 26) Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild MJGT, Barbut F, Eckert C, *et al.*: Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect 2018; 24: 105.
- 27) Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, *et al.*: 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2019; 14: 8.

**CQ: CDI 患者の退院清掃後の病室において過酸化水素噴霧装置を用いた環境表面殺菌を実施することは推奨されるか？**

推奨: CDI 患者の退院後に病室を過酸化水素噴霧装置で消毒することを弱く推奨する。

強さ: 実施しないことを弱く推奨する。CDI 多発事例では検討される。

コメント: 患者病室における日常および退院時清掃は人の手作業により実施されていたが日常退院時清掃の遵守率は低いことも多く、病棟で過酸化水素ドライミスト発生装置を使用し、その前後において *C. difficile* の芽胞による汚染が有意に減少していることも報告されている。わが国における検討数は少ないものの、適切な安全対策を施した上で実施する。

### 1. 背景および本 CQ の重要度

CDI は HAI の原因菌として多くみられる。*C. difficile* は乾燥した環境下に長期間生存し、医療環境は清掃・消毒を確実に実施する必要があるが、清掃による環境整備だけでは手作業による拭き残しの危険性が生じる。通常の清掃消毒に補完する目的で、過酸化水素噴霧装置による消毒を実施することにより環境の清浄化および新規入院患者の CDI の発生するリスクの低減につながる事が推測され、過酸化水素噴霧装置の使用を検討する意義はある。

### 2. PICO

P(施設的要件): CDI の患者退院後の病室

I(介入): 過酸化水素噴霧装置による病室内消毒

C(対照): 消毒薬を用いた手作業による病室内清拭消毒

O(アウトカム): *C. difficile* の残存数、CDI の感染率、または減少率

### 3. エビデンスの要約

*C. difficile* は芽胞形成菌のため、消毒薬には強い抵抗性があり、医療環境下において長期間生存し、乾燥した環境下では 5 ヶ月以上生存していることが報告されている<sup>1)</sup>。汚染した病院環境は、医療関連感染の原因菌である *C. difficile* のリザーバーとな

り得るため、汚染減少のためには確実な環境清掃が求められる<sup>2)</sup>。

近年、退院清掃後の環境に残存する *C. difficile* や薬剤耐性菌が新たに入院する患者に伝播するリスクが指摘されている<sup>3,4)</sup>。Shaughnessy らの報告では、CDI の患者が入室していた病室が新たに CDI を発症する独立した危険因子であった(HR 2.35、95%CI 1.21-4.54)<sup>3)</sup>。これは退院清掃後も、病室の高頻度接触表面が *C. difficile* で汚染されていることが原因であり、手作業による拭き残しが起こるためである。

従来、患者病室における日常および退院時清掃は人の手作業により実施されていたが、Carling は、日常退院時清掃の遵守率は 30%と低いことを指摘している<sup>5)</sup>。CDI の患者が退院した後、清掃者に清掃を実施させ、その前後で *C. difficile* の残存を調べた調査では、電話機やコールボタン、ドアノブなどは清掃前後で菌数の変化がなかった<sup>6)</sup>。人の手作業による清掃消毒は汚染の減少はするものの、不完全であり、完全に排除することはできないことが推測される。また、手作業では、消毒薬の希釈間違いや環境クロスの汚染など資器材の管理に関する不備も懸念される。

これらの問題点を補完するために、米国や英国では、蒸気化過酸化水素の使用により、環境表面に生存する *C. difficile* を含む微生物を殺滅する対策が実施されている<sup>7)</sup>。HPV は、環境表面の消毒を自動化するシステムであり<sup>8)</sup>、過酸化水素を蒸気化し、噴霧することで微生物を殺滅することができる。また、手作業と比較しムラのない環境消毒が可能であり、感染予防効果が期待できる(写真 1)。

過酸化水素は、広い抗微生物スペクトルを有し、グラム陽性菌、グラム陰性菌、ウイルス、結核菌、芽胞に対して効果を有する<sup>9)</sup>。そして、近年、HPV の使用により、*C. difficile* による病室内環境汚染が減少した報告や、CDI 発生率が低減した報告が複数発表されている<sup>10)</sup>。また、高齢者病棟で過酸化水素ドライミスト発生装置(写真 2)を使用し、その前後において *C. difficile* の汚染が有意に減少していることも報告されている<sup>11)</sup>。

多剤耐性菌(Multidrug-Resistant Organism:MDRO)および *C. difficile* の獲得を減らすために HPV による環境汚染を評価した調査では、MDRO および CDI 患者が退院した後、病室消毒を従来の清掃に HPV を併用したところ、新たに入院してきた患者への感染リスクが 64%減少した。CDI は有意ではないものの、減少を認めた(RR0.00、 $p=0.30$ )<sup>12)</sup>。通常の清掃に追加して HPV を使用した研究では、通常の清掃に比較して CDI 発生率が 2.28→1.28(対 1000 患者日)で有意に減少している報告もある( $p<0.05$ )<sup>13)</sup>。

これら、*C. difficile* による環境汚染や CDI 発生率の低減を認める報告がある一方で、



2018 年に報告された、上記 2 つ<sup>12,13)</sup>を含めたシステマティックレビューとメタアナリシスでは<sup>14)</sup>、有意差を認めるまでには至っていない。研究数が少ないため、今後の研究が待たれる。

これまで、医療器具を介したアウトブレイクが多く報告されている<sup>15)</sup>。使用後の洗浄消毒が十分にできていないことが原因である。HPV は病室に残存した病原体を除去できるが、HPV を実施している時に、汚染した医療器具を同時に消毒することで、医療器具の汚染をリセットできる副次的メリットも期待できる。

#### 4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

C(専門家の推奨)

#### 5. 益のまとめ

手作業による環境表面の清拭消毒と比較して、ノータッチ法の過酸化水素噴霧装置による殺菌はヒューマンエラーの発生が無く、噴霧により環境表面の隅々まで過酸化水素がいきわたることで、環境表面の付着菌の残存が少ないことが確認されており、CDI 発症率の減少が見込まれる。また、人の手による清拭消毒では手順書の作成・教育等の徹底に加え、相当の作業労務時間が掛かるのに対し、過酸化水素噴霧装置においては労働の負荷軽減が見込める。

#### 6. 害(副作用)のまとめ

環境表面上の殺菌に限られる為、物が重なり合った場合など、対象物が曝露していないと効果がみられない。したがって、リネン類やカーペット床の繊維内部における殺菌効果は認められない。

#### 7. 害(負担)のまとめ

過酸化水素噴霧後に入室するには過酸化水素濃度を減少させねばならないため、濃度低下時間 1.5 時間から 3 時間が必要とされる。また、過酸化水素噴霧装置を稼働するにあたり、室内を無人にし更に密閉空間とする必要があり、使用場所が病室等の個室に限られる。

#### 8. 利益と害のバランスについて

CDI 発症リスクの観点から益が害を上回る。



9. 本介入に必要な医療コスト

過酸化水素噴霧装置本体及び専用のケミカル費用が発生する。清掃に関する部分の代わりではなく、清掃経費に追加される。

10. 本介入の実行可能性

実行可能である。

11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

他の診療ガイドラインにおける推奨はない。

文献

- 1) Chemaly RF, Ghantoji SS, Simmons S, Dale C, Rodriguez M, Gubb J, *et al.*: The role of the healthcare environment in the spread of multidrug-resistant organisms: update on current best practices for containment. *Ther Adv Infect Dis* 2014; 2: 79-90.
- 2) Hota B: Contamination, disinfection, and cross-colonization: are hospital surfaces reservoirs for nosocomial infection? *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1182-9.
- 3) Shaughnessy MK, Micielli RL, DePestel DD, Arndt J, Strachan CL, Welch KB, *et al.*: Evaluation of hospital room assignment and acquisition of *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32(3): 201-6.
- 4) Mitchell BG, Dancer SJ, Anderson M, Dehn E: Risk of organism acquisition from prior room occupants: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2015;91: 211-7.
- 5) Carling PC: Optimizing Health Care Environmental Hygiene. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30: 639-60.
- 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; 7: 1-6.
- 7) Weber DJ, Rutala WA, Anderson DJ, Chen LF, Sickbert-Bennett EE, Boyce JM: Effectiveness of ultraviolet devices and hydrogen peroxide systems for terminal room

8)file:///C:/Users/noriko%20shinkai/Desktop/%E9%81%8E%E9%85%B8%E5%8C%96%E6%B0%B4%E7%B4%A0%E6%96%87%E7%8C%AE%E6%9C%80%E6%96%B0/Bioquell%E3%80%80Q%EF%BC%8D10.pdf (2019 年 8 月閲覧)

10) Anderson DJ, Chen LF, Weber DJ, Moehring RW, Lewis SS, Triplett PF, *et al.*: Enhanced terminal room disinfection and acquisition and infection caused by multidrug-resistant organisms and *Clostridium difficile* (the Benefits of Enhanced Terminal Room Disinfection study): a cluster-randomised, multicentre, crossover study. Lancet 2017; 389: 805-14.

12) Passaretti CL, Otter JA, Reich NG, Myers J, Shepard J, Ross T, *et al.*: An evaluation of environmental decontamination with hydrogen peroxide vapor for reducing the risk of patient acquisition of multidrug-resistant organisms. Clin Infect Dis 2013; 56: 27-35.

14) Marra AR, Schweizer ML, Edmond MB: No-Touch Disinfection Methods to Decrease Multidrug-Resistant Organism Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018; 39: 20-31.

15) Kanamori H, Rutala WA, Weber DJ: The Role of Patient Care Items as a Fomite in Healthcare-Associated Outbreaks and Infection Prevention. Clin Infect Dis 2017; 65: 1412-9.

**CQ: CDI 患者の退院後の病室において紫外線殺菌照射機器を用いた環境表面殺菌を実施することは推奨されるか？**

推奨: CDI 患者の退院後に病室を紫外線殺菌照射機器で消毒することを弱く推奨する。

強さ: 実施しないことを弱く推奨する。CDI 多発事例では検討される。

コメント: 環境清掃は通常、外部委託業者が担当するが、人員の入れ替わりが多いため、頻繁に教育する必要がある。ただし、多くの医療施設では人手不足の問題も深刻であるため、環境衛生の質を標準化する意味でも人手による清掃後の紫外線照射の実施を弱く推奨する。  
わが国における検討数は少ないものの。適切な安全対策を施した上で実施する。を追記。

## 1. 背景および本 QC の重要度

多くの研究で 50%以上の環境表面が適切に清掃されていない<sup>1,2)</sup>との報告があるが、汚染された環境表面は重要な医療関連病原体の伝播の潜在的原因を提供し、*Clostridioides difficile* も例外ではなく病院内の伝播に貢献していると言われている<sup>3-8)</sup>。昨今、耐性菌への注目の高まりを受けて医療現場での環境を通しての交差感染を抑えるため、米国を中心に世界では紫外線照射機器(以下、UV-C 機器)が普及してきている。UV-C 機器は、清掃後の病室内や高頻度接触面に対して紫外線の UV-C を照射する機器であり、清拭後でも環境表面に残存する可能性のある病原性微生物を消毒できるテクノロジーを有する。このような機器は No touch automated room disinfection system(以下、NTD システム)などと呼ばれ、UV-C 機器以外には、蒸気化過酸化水素噴霧機器(以下、HPV 機器)がある。Rutala らは 2~5 時間を要する HPV 機器と比べ、UV-C 機器では視界内および物体の後ろの汚染された *C. difficile* が 15~50 分以内の短時間で除染され、その効果は UV 反射壁コーティングと UV-C 機器の併用により 5~10 分以内とさらに短時間で得られたと報告している<sup>9,10)</sup>。

## 2. PICO

P(患者): CDI 患者退院後の病室。

I(介入): 日常/最終清掃後に、紫外線照射による病室内消毒

C(対照): 日常/最終清掃のみの実施。

O(アウトカム): *C. difficile* の残存数、CDI の感染率、または減少率

## 3. エビデンスの要約

大学病院内で CDI 発症率を追跡した研究では、UV-C 機器の使用が 25%の CDI 発生率の低減に寄与し、直接的な医療費に関しても(推定年間約 1400 万~2000 万円分)削減したとの報告がある<sup>11)</sup>。従来懸念されていた光が直接届かない影の部分への照射効果も、UV-C 機器の機種によっ

ては、直接照射部分の 1/2 以上の減少率を担保できる程度に性能が向上している<sup>9,12)</sup>。

ただし、*C. difficile* を始めとする微生物への効果について、1m 以上の照射距離になると急激に除菌効果が減少するという機種<sup>13,14)</sup>があるなど、機器ごとに効果が異なるため、その性能(照射距離および照射時間における微生物減少率)や機器本体の費用、ランニングコストなど個々の能力を比較した上で、施設に適した機器を選択する必要がある。RCT 加える。

#### 4. アウトカム全般に対するエビデンスの質 C(専門家の推奨)

#### 5. 益のまとめ

UV-C 照射により CDI の発症率は有意に低下した(25%)。

#### 6. 害(副作用)のまとめ

紫外線 UV-C は人体に有害なため、照射時は人のいない状態で作動させる必要がある。有毒物質の残留性はない。

#### 7. 害(負担)のまとめ

UV-C 機器の購入負担はあるが、操作は容易で短時間で実施可能である。

#### 8. 利益と害のバランスについて

CDI 発症リスクの観点から益が害を上回る。

#### 9. 本介入に必要な医療コスト

UV-C 機器の購入コストは発生するが、12 ヶ月の介入期間で CDI を 21 症例防止し、推定で、約 1400 万～2000 万円(約\$134,568.～\$191,604)の医療コストを削減したとの報告がある。

#### 10. 本介入の実行可能性

実行可能である。

#### 11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異ならない。

#### 12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

APIC Implementation Guide(2013)で推奨されている。

#### 文献

- 1) Anderson RE, Young V, Stewart M, Robertson C, Dancer SJ: Cleanliness audit of clinical surfaces and equipment: who cleans what? J Hosp Infect 2011; 78(3): 178-81.

- 2) Carling PC, Parry MF, Bruno-Murtha LA, Dick B: Improving environmental hygiene in 27 intensive care units to decrease multidrug-resistant bacterial transmission. *Crit Care Med* 2010; 38(4): 1054-9.
- 3) Weber DJ, Anderson D, Rutala WA: The role of the surface environment in healthcare-associated infections. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26(4): 338-44.
- 4) Rutala WA, Weber DJ: Disinfectants used for environmental disinfection and new room decontamination technology, *Am J Infect Control* 2013; 41(5 Suppl): S36-S41.
- 5) Weber DJ, Anderson DJ, Sexton DJ, Rutala WA: Role of the environment in the transmission of *Clostridium difficile* in health care facilities. *Am J Infect Control* 2013; 41(5 Suppl): S105-S110.
- 6) Otter JA, Yezli S, Salkeld JAG, French GL: Evidence that contaminated surfaces contribute to the transmission of hospital pathogens and an overview of strategies to address contaminated surfaces in hospital settings. *Am J Infect Control* 2013; 41(5 Suppl): S6-S11.
- 7) Gebel J, Exner M, French G, Chartier Y, Christiansen B, Gemein S, *et al.*: The role of surface disinfection in infection prevention. *GMS Hyg Infect Control* 2013; 8(1): Doc10.
- 8) Donskey CJ: Does improving surface cleaning and disinfection reduce health care-associated infections? *Am J Infect Control* 2013; 41(5 Suppl): S12-19.
- 9) Rutala WA., Gergen MF, Weber DJ: Room decontamination with UV with radiation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(10): 1025-9.
- 10) Rutala WA, Gergen MF, Tande BM, Weber DJ: Room decontamination an ultraviolet-C device with short ultraviolet exposure time. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35(8): 1070-2.
- 11) Pegues DA, Han J, Gilmar C: Impact of ultraviolet germicidal irradiation for no-touch terminal room disinfection on *Clostridium difficile* infection incidence among hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; 38(1): 39-44.
- 12) Kanamori H, Rutala W.A., Gergen M.F., Weber D.J: Patient room decontamination against Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using a fixed cycle-time ultraviolet-C device and two different radiation designs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37(8): 994-6.
- 13) Nerandzic MM, Thota P, Sankar C T, Jencson A, Cadnum JL, Ray AJ, *et al.*: Evaluation of a Pulsed Xenon Ultraviolet Disinfection System for Reduction of Healthcare-Associated Pathogens in Hospital Rooms. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36(2): 192-7.
- 14) Cadnum JL, Jencson AL, Gestrich SA, Livingston SH, Karaman BA, Benner KJ, *et al.*: A comparison of the efficacy of multiple ultraviolet light room decontamination devices in a radiology procedure room. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019; 40(5): 158-63.

## CQ: 無症候の入院患者を対象とした保菌検査は有用か？

推奨: 実施しないことを強く推奨する。

強さ: 実施しないことを強く推奨する。

コメント: *C. difficile* はヒト腸管に保菌しうることから、CDI を発症していない無症候者からも毒素産生株を含む *C. difficile* が検出される。移植患者等における必要性については個々に検討されるものの、現在のところ、*C. difficile* 保菌者における CDI 発症および伝播リスクは明らかではない。加えて、*C. difficile* 保菌者に対する抗 *C. difficile* 薬の効果、手指衛生や隔離予防策、環境消毒などの伝播対策が有効であるというエビデンスは乏しい。

### 1. 背景および本 CQ の重要度

*C. difficile* は感染症としてだけでなく、保菌者としても検出されることが知られている。*C. difficile* 保菌者は、発症および伝播リスクを有する可能性があることから、*C. difficile* 保菌および CDI における影響を明らかにすることは意義がある。

### 2. PICO

P(施設的要件): *C. difficile* 感染症を診療する施設

I(介入): 患者を対象とした保菌検査

C(対照): 保菌検査を行わない

O(アウトカム): *C. difficile* 感染症の発症率、伝播防止

### 3. エビデンスの要約

*C. difficile* は広く保菌者がみられる病原微生物である。従来の報告では入院患者の 7~18% にみられるとともに、保菌者の皮膚や周囲の環境からも *C. difficile* が検出される<sup>1)</sup>。入院時における *C. difficile* 保菌リスクは、入院歴、CDI 罹患歴、副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制療法、維持透析患者に多くみられ、入院中における保菌リスクは、入院歴およびプロトンポンプ阻害薬および H2 阻害薬の投与歴や抗癌化学療法、抗菌薬投与などが挙げられる<sup>2)</sup>。白血病患者では急性骨髄性白血病から RT 014/20 および 027 の保菌者が多く、複数の抗菌薬投与歴や入院歴であった<sup>3)</sup>。高齢者では



抗菌薬投与歴<sup>4)</sup>、急性期病院における老年科の検討では、9.8%から *C. difficile* 保菌がみられ、CDI 既往および栄養障害(MUST: Malnutrition Universal Screening Tool  $\geq 2$ )がリスク因子であった<sup>5)</sup>。保菌者の経過としては、入院時保菌者のうち 78%が退院時にも保菌しており、セファロスポリン系薬の使用が保菌と関連していた<sup>6)</sup>。ドイツにおける高齢者施設を対象とした検討では、4.6%(11/240)の入所者が *C. difficile* を保菌しており、CDI の既往および 3 ヶ月以内の入院歴がリスクとしてみられた<sup>7)</sup>。米国における高齢者施設では、対象の 51%(35/68)からトキシン産生性 *C. difficile* がみられ、CDI 既往および抗菌薬投与がリスクであった<sup>8)</sup>。高齢者施設と急性期病院における検討では、急性期病院の 22.4%、高齢者施設患者の 18.8%から *C. difficile* 保菌がみられ、共通のリスク因子としては抗菌薬投与歴およびプロトンポンプ阻害薬投与歴がみられた<sup>9)</sup>。

*C. difficile* 保菌者は CDI 発症リスクとなりうるということがいくつか報告されている。*C. difficile* 保菌者における CDI 発症リスクについての検討では、対象 220 人のうち、21 人(9.6%)の保菌者では、8 例(38.1%)は CDI となり、199 の非保菌者では 4 例(2.0%)が CDI を発症した(HR 23.9; 95%CI, 7.2-79.6 ;  $P < .0001$ )<sup>10)</sup>。ICU における入院時の保菌(RR 8.62)および、入院後の保菌(RR 10.93)は、有意に CDI 発症の単独のリスクとしてみられた<sup>11)</sup>。肝硬変患者では、19.8%から入院時 *C. difficile* が検出され、入院期間中、25%に CDI が発症がみられた<sup>12)</sup>。造血細胞移植 112 例では 21 例(19%)に *C. difficile* 保菌がみられ、うち 13 人(62%)が移植後に CDI を発症した<sup>13)</sup>。一方、わが国における現状も含めて、これらの患者の基礎疾患の評価、重症度や転帰、RT による相違などは必ずしも十分には明らかではない。

*C. difficile* 保菌者は CDI 伝播リスクとなりうるということがいくつか報告されている。MLVA 解析を用いた検討では、CDI 伝播要因の 29%(16/56)は保菌者由来であるとともに、保菌者のベッド由来の伝播も 2 例みられた<sup>14)</sup>。474 患者における 1549 スワブの検討において、50/474(10.6%)が PCR 陽性となり、MLVA 解析を含めた検討では、患者の 20%は保菌者から伝播したことが示唆された<sup>15)</sup>。高齢者施設における毒素産生性 *C. difficile* 保菌率は 14.6%、有症候者と保菌者の分離株は遺伝学的に同一であり、保菌は有症状の CDI の伝播において重要である可能性がある<sup>16)</sup>。一方、高齢者施設でも同様に保菌がみられるものの、基礎疾患、抗菌薬投与歴や PPI など一般的な *C. difficile* のリスク因子は有意ではなかったとの報告もある<sup>17)</sup>。保菌者調査で検出された *C. difficile* からはその遺伝的多様性から、*C. difficile* 獲得にあたり未特定の複数の経路が存在する可能性が示唆されている<sup>9)</sup>。カナダでの全ゲノムシーケンシングを用いた感染患者と保菌患者の伝播パターンの検討では、保菌者も伝播要因のひとつとな

っているものの、当時の強毒株(NAP1/027/ST1 株)の分離頻度が重要な因子と考察されている<sup>18)</sup>。したがって、CDI 患者の保菌者も伝播の要因のひとつとはなることが示唆されているものの、地域における *C. difficile* 株による相違、患者や医療施設の背景などを含めて不明なことがある。

*C. difficile* 保菌者に対する対応については、少数ながら報告されている。保菌患者 4.8% (368/7599 患者)に接触予防策を施行した場合、4 週間あたり 7%の HA-CDI の減少が見られ、ARIMA を用いた時系列予測では、HA-CDI は 62.4%予防されることが示唆されている<sup>19)</sup>。保菌者に対するメロニダゾールもしくはバンコマイシンおよびプラセボの投与では、メロニダゾールでは効果がみられず、バンコマイシンでは一時的な陰性化がみられたものの、その後の *C. difficile* 保菌率が高いことが報告されている<sup>20)</sup>。

#### 4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

##### C(専門家の推奨)

#### 5. 益のまとめ

患者の *C. difficile* 保菌および対策の効果について明らかにすることができる。

#### 6. 害(副作用)のまとめ

不要な抗 *C. difficile* 薬を行う場合は、薬剤の副作用がみられる可能性がある。

#### 7. 害(負担)のまとめ

*C. difficile* 保菌者検査は、便を用いて検体を採取し、培養法、イムノクロマト法を用いた迅速診断検査、NAAT 検査などを用いて行われる。保菌者検査においてもトキシン産生性の *C. difficile* を評価する必要があるものの、保菌者を対象とした検査法は確立されていない。これらの検査に関わる費用負担および、患者が *C. difficile* 陽性であった場合の感染対策上の対応に苦慮することが予想される。

#### 8. 利益と害のバランスについて

CDI 発症および伝播リスクが必ずしも明らかではない現状では、害が益を上回ると考えられる。

9. 本介入に必要な医療コスト

*C. difficile* 検査および治療、対策に関わる費用が必要である。

10. 本介入の実行可能性

現時点での日常診療においては、低いと考えられる。

11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

IDSA/SHEA ガイドラインでは、「There are insufficient data to recommend screening for asymptomatic carriage and placing asymptomatic carriers on contact precautions (no recommendation).」と記載されている<sup>21)</sup>。ESCMID ガイドラインでは、「We do not recommend screening for *C. difficile* to identify colonized/carrier patients as a way of altering the risk of developing CDI in either colonized subjects or other patients and thus reducing CDI rates (conditional recommendation, low level of evidence in the endemic setting).」と記載されている<sup>22)</sup>。米国移植細胞治療学会のガイドラインでは、「if a patient is found to be a carrier of *C. difficile* but without CDI, then contact precautions are recommended (BII). The treatment of asymptomatic carriers is not recommended because the risks and benefits for this approach are not known (DIII).」と記載されている<sup>23)</sup>。

文献

- 1) Donskey CJ, Kundrapu S, Deshpande A: Colonization versus carriage of *Clostridium difficile*. Infect Dis Clin North Am 2015; 29(1): 13-28.
- 2) Crobach MJT, Vernon JJ, Loo VG, Kong LY, Péchiné S, Wilcox MH, *et al.*: Understanding *Clostridium difficile* Colonization. Clin Microbiol Rev 2018; 31(2).
- 3) Ford CD, Lopansri BK, Webb BJ, Coombs J, Gouw L, Asch J, *et al.*: *Clostridioides difficile* colonization and infection in patients with newly diagnosed acute leukemia: Incidence, risk factors, and patient outcomes. Am J Infect Control 2019; 47(4): 394-9.
- 4) Ryan J, Murphy C, Twomey C, Paul Ross R, Rea MC, MacSharry J: Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* in an Irish continuing care institution for the elderly: prevalence and characteristics. Ir J Med Sci 2010; 179(2): 245-50.

- 5) Behar L, Chadwick D, Dunne A, Jones CI, Proctor C, Rajkumar C, *et al.*: Toxigenic *Clostridium difficile* colonization among hospitalised adults; risk factors and impact on survival. J Infect 2017; 75(1): 20-5.
- 6) Dubberke ER, Reske KA, Seiler S, Hink T, Kwon JH, Burnham CA: Risk Factors for Acquisition and Loss of *Clostridium difficile* Colonization in Hospitalized Patients. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59(8): 4533-43.
- 7) Arvand M, Moser V, Schwehn C, Bettge-Weller G, Hensgens MP, Kuijper EJ: High prevalence of *Clostridium difficile* colonization among nursing home residents in Hesse, Germany. PLoS One 2012; 7(1): e30183.
- 8) Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL, Donskey CJ: Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. Clin Infect Dis 2007; 45(8): 992-8.
- 9) Mallia G, Van Toen J, Rousseau J, Jacob L, Boerlin P, Greer A, *et al.*: Examining the epidemiology and microbiology of *Clostridium difficile* carriage in elderly patients and residents of a healthcare facility in southern Ontario, Canada. J Hosp Infect 2018; 99(4): 461-8.
- 10) Baron SW, Ostrowsky BE, Nori P, Drory DY, Levi MH, Szymczak WA, *et al.*: Screening of *Clostridioides difficile* carriers in an urban academic medical center: Understanding implications of disease. Infect Control Hosp Epidemiol 2019; 41(2): 149-53.
- 11) Tschudin-Sutter S, Carroll KC, Tamma PD, Sudekum ML, Frei R, Widmer AF, *et al.*: Impact of Toxigenic *Clostridium difficile* Colonization on the Risk of Subsequent *C. difficile* Infection in Intensive Care Unit Patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2015; 36(11): 1324-9.
- 12) Chen Y, Gu H, Lv T, Yan D, Xu Q, Gu S, *et al.*: Longitudinal investigation of carriage rates and genotypes of toxigenic *Clostridium difficile* in hepatic cirrhosis patients. Epidemiol Infect 2019; 147: e166.
- 13) Kubiak J, Davidson E, Soave R, Kodiyanplakkal RP, Robertson A, Besien KV, *et al.*: Colonization with Gastrointestinal Pathogens Prior to Hematopoietic Cell Transplantation and Associated Clinical Implications. Transplant Cell Ther 2021; 27(6): 499.e1-499.e6.
- 14) Curry SR, Muto CA, Schlackman JL, Pasculle AW, Shutt KA, Marsh JW: Use of

- multilocus variable number of tandem repeats analysis genotyping to determine the role of asymptomatic carriers in *Clostridium difficile* transmission. Clin Infect Dis 2013; 57(8): 1094-102.
- 15) Sheth PM, Douchant K, Uyanwune Y, Larocque M, Anantharajah A, Borgundvaag E, *et al.*: Evidence of transmission of *Clostridium difficile* in asymptomatic patients following admission screening in a tertiary care hospital. PLoS One 2019; 14(2): e0207138.
  - 16) Halstead FD, Ravi A, Thomson N, Nuur M, Hughes K, Brailey M, *et al.*: Whole genome sequencing of toxigenic *Clostridium difficile* in asymptomatic carriers: insights into possible role in transmission. Halstead FD, *et al.*, J Hosp Infect 2019; 102(2): 125-34.
  - 17) Rivera EV, Woods S: Prevalence of asymptomatic *Clostridium difficile* colonization in a nursing home population: a cross-sectional study. J Gen Specif Med 2003; 6(2): 27-30.
  - 18) Kong LY, Eyre DW, Corbeil J, Raymond F, Walker AS, Wilcox MH, *et al.*: *Clostridium difficile*: Investigating Transmission Patterns Between Infected and Colonized Patients Using Whole Genome Sequencing. Clin Infect Dis 2019; 68(2): 204-9.
  - 19) Longtin Y, Paquet-Bolduc B, Gilca R, Garenc C, Fortin E, Longtin J, *et al.*: Effect of Detecting and Isolating *Clostridium difficile* Carriers at Hospital Admission on the Incidence of *C. difficile* Infections: A Quasi-Experimental Controlled Study. JAMA Intern Med 2016; 176(6): 796-804.
  - 20) Johnson S, Homann SR, Bettin KM, Quick JN, Clabots CR, Peterson LR, *et al.*: Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1992; 117(4): 297-302.
  - 21) 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): e1-e48.
  - 22) Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild MJGT, Barbut F, Eckert C, *et al.*: Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect 2018; 24(10): 1051-4.

- 23) Alonso CD, Maron G, Kamboj M, Carpenter PA, Gurunathan A, Mullane K, *et al.*:  
American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #5-Management  
of *Clostridioides difficile* Infection in Hematopoietic Cell Transplant Recipients.  
Transplant Cell Ther 2022; 28(5): 225-32.

パシフィック・ユニバーシティ



**CQ:**アウトブレイク時において、無症候の入院患者を対象とした保菌検査は有用か？

推奨:

有用性についてのエビデンスが不十分であり、アウトブレイク時において、保菌者検査および隔離予防策は推奨しない。

強さ:実施しないことを弱く推奨する。

コメント:アウトブレイク時における他の予防策の実施にも関わらず、改善が認められない場合において、地域の専門家と協議の上で実施することは選択肢となる。

### 1. 背景および本 CQ の重要度

*C. difficile* は 4-15%で健常人の腸管内に保菌しており<sup>1)</sup>、半数が毒素産生株である<sup>2)</sup>。入院患者では健常人と比較し保菌率が高く、アウトブレイクがあった病棟では特に高率であること(30.1% vs. 6.5%,  $p = 0.01$ )<sup>3)</sup>が報告されている。また、非保菌者と比較し、保菌者は経過中の CDI 発症のリスクが高いことが示されている[相対リスク 5.86 (95% CI, 4.21 to 8.16)]<sup>4)</sup>。無症候性毒素産生 *C. difficile* 保菌者の周囲環境は高率に毒素産生 *C. difficile* に汚染されており<sup>5)</sup>、無症候性毒素産生 *C. difficile* 保菌者は伝播による CDI の原因となることが示されている<sup>6-8)</sup>。また、他の報告<sup>9)</sup>では、NAP1/027/ST1 株の保菌者は他の患者の CDI 発症リスクと関連することが指摘されている。このため、アウトブレイク時において、保菌者検査および隔離予防策は CDI 低減に対する可能性があり、有用性について検討する意義はある。

### 2. PICO

P(施設的要件):CDI がアウトブレイクしている病棟・病室内

I(介入):毒素産生 *C. difficile* の有無に対する保菌者検査および隔離予防策

C(対照):保菌者検査および隔離予防策の未実施

O(アウトカム): CDI の発生率

### 3. エビデンスの要約

Longtin et al らは、カナダの急性期医療施設において救急外来からの 7599 名の入院患者に対して毒素産生 *C. difficile* 保菌に対する検査及び保菌者(4.8%, 368 名)

に対する接触予防策を実施し、コントロール期間と比較し有意に CDI の率が減少したと報告している(3.0/10 000 患者日数 vs. 6.9/10 000 患者日数,  $p<0.001$ )<sup>10)</sup>。また追加検討において、保菌検査及び隔離予防策により、施設における接触予防策の一時的な増加が認められたが、その後の CDI の減少に伴い減少したと報告している<sup>11)</sup>。

Linsenmeyer らは、CDI が高頻度であった米国の退役軍人病院の外科病棟において、毒素産生 *C. difficile* 保菌に対する検査及び保菌者(3.1%, 24 名)に対する接触予防策を実施し、CDI の減少を報告している(10.9/10,000 患者日数 vs. 3.0/患者日数)<sup>12)</sup>。Barker らはシミュレーションモデルによる検討により、毒性産生 *C. difficile* に対する感染対策の効果を検証し、環境清掃(68.9%,  $p<0.01$ )及び保菌検査(35.7%,  $p<0.01$ )が単一の対策として効果的であったと報告している<sup>13)</sup>。一方で、Paquet-Bolduc らは、アウトブレイク時において 4 病棟 114 名に対してスクリーニングを実施し、15 名(13%)より毒素産生 *C. difficile* を検出したが、コントロールと比較し CDI の発生(中央値, 7.0 vs. 7.5 名)及びアウトブレイク期間(26.5 vs. 34.0 日)は変化しなかったと報告している<sup>14)</sup>。

#### 4. アウトカム全般に対するエビデンスの質 C(専門家の推奨)

#### 5. 益のまとめ

単施設における介入前後比較において、入院患者による毒性産生 *C. difficile* の有無に対するアクティブスクリーニング及び隔離予防策により、CDI の減少が示されている。

#### 6. 害(副作用)のまとめ

接触予防策の実施に伴う医療者の患者の医療施設内での活動制限が発生する。医療の質の低下、患者の精神状態の悪化などのリスクとなる<sup>15-17)</sup>。

#### 7. 害(負担)のまとめ

検査の実施及び接触予防策の実施に対する医療者の労務負担が発生する。

#### 8. 利益と害のバランスについて

益が害を上回る明確なデータは得られていない。

#### 9. 本介入に必要な医療コスト

CDIを疑わない患者に対する毒素産生 *C. difficile* 検査費用及び、保菌者に対する接触予防策の費用が発生する。

#### 10. 本介入の実行可能性

実行可能である。

#### 11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

#### 12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

欧州微生物感染症学会 (ESCMID) におけるガイドラインでは、アウトブレイクにおいても患者もしくは医療者を対象とした保菌検査は実施しないことを推奨している<sup>18)</sup>。米国感染症学会 (IDSA)/米国医療疫学学会 (SHEA) ガイドラインでは、患者に対する保菌検査及び保菌者に対する隔離予防策の実施の是非については知見が不十分であるとしている<sup>19)</sup>。世界救急外科学会 (WSES) ガイドラインでは保菌者に対する接触予防策を推奨している<sup>20)</sup>。

#### 文献

- 1) Crobach MJT, Vernon JJ, Loo VG, Kong LY, Pechine S, Wilcox MH, *et al.*: Understanding *Clostridium difficile* Colonization. Clin Microbiol Rev 2018; 31(2).
- 2) Kato H, Kita H, Karasawa T, Maegawa T, Koino Y, Takakuwa H, *et al.*: Colonisation and transmission of *Clostridium difficile* in healthy individuals examined by PCR ribotyping and pulsed-field gel electrophoresis. J Med Microbiol 2001; 50(8): 720-7.
- 3) Ziakas PD, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Grigoras C, Pliakos EE, Mylonakis E: Asymptomatic carriers of toxigenic *C. difficile* in long-term care facilities: a meta-analysis of prevalence and risk factors. PLoS One 2015; 10(2): e0117195.
- 4) Zacharioudakis IM, Zervou FN, Pliakos EE, Ziakas PD, Mylonakis E: Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2015; 110: 381-90.

- 5) Biswas JS, Patel A, Otter JA, van Kleef E, Goldenberg SD: Contamination of the Hospital Environment From Potential *Clostridium difficile* Excretors Without Active Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36(8): 975-7.
- 6) Curry SR, Muto CA, Schlackman JL, Pasculle AW, Shutt KA, Marsh JW, *et al.*: Use of multilocus variable number of tandem repeats analysis genotyping to determine the role of asymptomatic carriers in *Clostridium difficile* transmission. *Clin Infect Dis* 2013; 57(8): 1094-102.
- 7) Eyre DW, Cule ML, Wilson DJ, Griffiths D, Vaughan A, O'Connor L, *et al.*: Diverse sources of *C. difficile* infection identified on whole-genome sequencing. *N Engl J Med* 2013; 369(13): 1195-205.
- 8) Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL, Donskey CJ: Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2007; 45(8): 992-8.
- 9) Kong LY, Eyre DW, Corbeil J, Raymond F, Walker AS, Wilcox MH, *et al.*: *Clostridium difficile*: Investigating Transmission Patterns Between Infected and Colonized Patients Using Whole Genome Sequencing. *Clin Infect Dis* 2019; 68: 204-9.
- 10) Longtin Y, Paquet-Bolduc B, Gilca R, Garenc C, Fortin E, Longtin J, *et al.*: Effect of Detecting and Isolating *Clostridium difficile* Carriers at Hospital Admission on the Incidence of *C difficile* Infections: A Quasi-Experimental Controlled Study. *JAMA Intern Med* 2016; 76: 796-804.
- 11) Xiao Y, Paquet-Bolduc B, Garenc C, Gervais P, Trottier S, Roussy JF, *et al.*: Impact of Isolating *Clostridium difficile* Carriers on the Burden of Isolation Precautions: A Time Series Analysis. *Clin Infect Dis* 2018; 66(9): 1377-82.
- 12) Linsenmeyer K, O'Brien W, Brecher SM, Strymish J, Rochman A, Itani K, *et al.*: *Clostridium difficile* Screening for Colonization During an Outbreak Setting. *Clin Infect Dis* 2018; 67(12): 1912-4.
- 13) Barker AK, Alagoz O, Safdar N: Interventions to Reduce the Incidence of Hospital-Onset *Clostridium difficile* Infection: An Agent-Based Modeling Approach to Evaluate Clinical Effectiveness in Adult Acute Care Hospitals. *Clin Infect Dis* 2018; 66(8): 1192-203.
- 14) Paquet-Bolduc B, Gervais P, Roussy JF, Trottier S, Oughton M, Brukner I, *et*

- al.*: Detection and Isolation of *Clostridium difficile* Asymptomatic Carriers During *Clostridium difficile* Infection Outbreaks: An Exploratory Study. Clin Infect Dis 2018; 67(11): 1781-3.
- 15) Tran K, Bell C, Stall N, Tomlinson G, McGeer A, Morris A, *et al.*: The Effect of Hospital Isolation Precautions on Patient Outcomes and Cost of Care: A Multi-Site, Retrospective, Propensity Score-Matched Cohort Study. J Gen Intern Med 2017; 32(3): 262-8.
  - 16) Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA: Safety of patients isolated for infection control. JAMA 2003; 290(14): 1899-905.
  - 17) Abad C, Fearday A, Safdar N: Adverse effects of isolation in hospitalised patients: a systematic review. J Hosp Infect 2010; 76(2): 97-102.
  - 18) Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild M, Barbut F, Eckert C, *et al.*: Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect 2018; 24(10): 1051-4.
  - 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): e1-48.
  - 20) Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, *et al.*: 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2019;14(1): 1-29.

## CQ:アウトブレイク時において、病棟閉鎖、病棟稼働制限は推奨されるか？

推奨:

アウトブレイク時において、病棟閉鎖、病棟稼働制限は推奨しない。

強さ:実施しないことを弱く推奨する。

コメント:稼働可能病床は、陽性者の隔離、コホーティングに伴う病床制限、感染対策による医療従事者の業務負担増加に対する院内支援体制を考慮し対応を行う。

### 1. 背景および本 CQ の重要度

*C. difficile* は、CDI 患者の療養環境から、長期間継続し検出する<sup>1,2)</sup>。*C. difficile* の芽胞は環境のみならず、ケアで使用した器具や、医療従事者の手指を汚染し伝播のリザーバーとなる<sup>3,4)</sup>。Tanner らは多施設研究において、*C. difficile* を含む薬剤耐性菌に対して接触予防策による感染対策を行った部屋 (32%)のみならず、接触予防策を行わなかった部屋からも 12%で薬剤耐性菌が検出された事を報告している<sup>5)</sup>。Dumford らは CDI アウトブレイクの環境調査で、医師の業務エリア (31%)、看護師の業務エリア (10%)、ポータブル機器 (21%) で *C. difficile* の汚染があったことを報告しており<sup>6)</sup>、Ziakas らはアウトブレイクにおいて、無症候性 *C. difficile* 保菌が優位に増加したと報告している(30.1% vs. 6.5%,  $p = 0.01$ )<sup>7)</sup>。病棟閉鎖や病棟稼働制限により、伝播のリスクを下げることで、CDI の低減が見込める可能性があり検討する意義はある。

### 2. PICO

P(施設的要件):CDI がアウトブレイクしている病棟・病室内

I(介入):稼働病棟の制限、病棟閉鎖

C(対照):稼働病棟の制限、病棟閉鎖の未実施

O(アウトカム): CDI の発生率

### 3. エビデンスの要約

感染症のアウトブレイクにおいて、病棟閉鎖や稼働制限は経験的に用いられるが、有用性についての症例対象研究などの手法を用いた検討は行われていない<sup>8)</sup>。Nagar らは CDI アウトブレイクにおいて、感染対策の一環として大部屋の収容人数を 6



名から4名に減らして対応したと報告しており<sup>9)</sup>、Ratnayakeらは、アウトブレイク病棟を閉鎖し対応したと報告している<sup>10)</sup>。Rhinehartらは、米国の822名のAPIC会員(Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology)を対象としたアンケート調査において、感染症のアウトブレイク対応で新規入院患者の停止など病棟稼働制限は22.6%の会員で経験しているが、CDIが原因とした病棟稼働制限を経験した会員はいなかった<sup>11)</sup>。結論として、CDIアウトブレイクにおいて、病棟閉鎖や稼働制限の効果を明確に示した研究成果は示されていない。

一方で、CDI患者は個室隔離もしくは、個室隔離が困難な場合にはCDI患者同士のコホートが感染対策として必要であり、対策に伴い稼働可能病床が限られることがある。また、接触予防策は医療従事者の業務負担を増加させ<sup>12)</sup>、中でもCDI患者に対する感染対策は負担が大きいことが報告されている<sup>13, 14)</sup>。感染対策による医療従事者の業務負担増加、業務量増加に対する他病棟からの支援体制を考慮し、稼働できる病床については個別事例で対応を行うことが必要である。

#### 4. アウトカム全般に対するエビデンスの質 C(専門家の推奨)

#### 5. 益のまとめ

CDI発生率低下に対して、病棟閉鎖や病棟稼働制限による明確な効果を示した研究成果は示されていない。

#### 6. 害(副作用)のまとめ

病棟閉鎖や病棟稼働制限により、当該病棟へ入院できない患者が、他の病棟へ入院することになり、医療水準の低下に繋がる可能性がある。

#### 7. 害(負担)のまとめ

稼働制限、病棟閉鎖に伴う入院患者数の減少による診療報酬の減少が発生する。

#### 8. 利益と害のバランスについて

益が害を上回る明確なデータは得られていない。

#### 9. 本介入に必要な医療コスト

本介入において、追加で必要な医療コストは発生しない。

#### 10. 本介入の実行可能性

実行可能である。

#### 11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

#### 12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

CDIに関する他のガイドラインで、病棟閉鎖もしくは病棟稼働制限に対しての記述はない。

#### 文献

- 1) Reigadas E, Vazquez-Cuesta S, Villar-Gomara L, Onori R, Alcala L, Marin M, *et al.*: Role of *Clostridioides difficile* in hospital environment and healthcare workers. *Anaerobe* 2020; 63.
- 2) Verity P, Wilcox MH, Fawley W, Parnell P: Prospective evaluation of environmental contamination by *Clostridium difficile* in isolation side rooms. *J Hosp Infect* 2001; 49(3): 204-9.
- 3) Jullian-Desayes I, Landelle C, Mallaret MR, Brun-Buisson C, Barbut F: *Clostridium difficile* contamination of health care workers' hands and its potential contribution to the spread of infection: Review of the literature. *Am J Infect Control* 2017; 45(1): 51-8.
- 4) Sunkesula VC, Kundrapu S, Jury LA, Deshpande A, Sethi AK, Donskey CJ: Potential for transmission of spores by patients awaiting laboratory testing to confirm suspected *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34(3): 306-8.
- 5) Tanner WD, Leecaster MK, Zhang Y, Stratford KM, Mayer J, Visnovsky LD, *et al.*: Environmental Contamination of Contact Precaution and Non-Contact Precaution Patient Rooms in Six Acute Care Facilities. *Clin Infect Dis* 2021; 72(Suppl 1): S8-S16.
- 6) Dumford DM, Nerandzic MM, Eckstein BC, Donskey CJ: What is on that keyboard? Detecting hidden environmental reservoirs of *Clostridium difficile*

during an outbreak associated with North American pulsed-field gel electrophoresis type 1 strains. Am J Infect Control 2009; 37(1): 15-9.

- 7) Ziakas PD, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Grigoras C, Pliakos EE, Mylonakis E: Asymptomatic carriers of toxigenic *C. difficile* in long-term care facilities: a meta-analysis of prevalence and risk factors. PLoS One. 2015; 10(2): e0117195.
- 8) Wong H, Eso K, Ip A, Jones J, Kwon Y, Powelson S, *et al.*: Use of ward closure to control outbreaks among hospitalized patients in acute care settings: a systematic review. Syst Rev 2015; 4: 152.
- 9) Nagar A, Yew P, Fairley D, Hanrahan M, Cooke S, Thompson I, *et al.*: Report of an outbreak of *Clostridium difficile* infection caused by ribotype 053 in a neurosurgery unit. J Infect Prev 2015; 16(3): 126-30.
- 10) Ratnayake L, McEwen J, Henderson N, Nathwani D, Phillips G, Brown D, *et al.*: Control of an outbreak of diarrhoea in a vascular surgery unit caused by a high-level clindamycin-resistant *Clostridium difficile* PCR ribotype 106. J Hosp Infect 2011; 79(3): 242-7.
- 11) Rhinehart E, Walker S, Murphy D, O'Reilly K, Leeman P: Frequency of outbreak investigations in US hospitals: results of a national survey of infection preventionists. Am J Infect Control 2012; 40(1): 2-8.
- 12) Barker AK, Codella J, Ewers T, Dundon A, Alagoz O, Safdar N: Changes to physician and nurse time burdens when caring for patients under contact precautions. Am J Infect Control 2017; 45(5): 542-3.
- 13) Guillemin I, Marrel A, Beriot-Mathiot A, Doucet C, Kazoglou O, Luxemburger C, *et al.*: How do *Clostridium difficile* infections affect nurses' everyday hospital work: A qualitative study. Int J Nurs Pract 2015; 21 Suppl 2: 38-45.
- 14) Hessels AJ, Kelly AM, Chen L, Cohen B, Zachariah P, Larson EL: Impact of infectious exposures and outbreaks on nurse and infection preventionist workload. Am J Infect Control 2019; 47(6): 623-7.

## CQ:環境の微生物検査は CDI 低減に有用か？

推奨：アウトブレイク時において、環境検査は実施しないことを弱く推奨する。

強さ：実施しないことを弱く推奨する。

コメント：環境清掃・消毒の適正性の評価として推奨される。アウトブレイク時において病棟・病室の稼働制限が発生した際、十分な清掃・消毒後に病棟・病室の稼働制限を解除する際の検査としても考慮できる。

### 1. 背景および本 CQ の重要度

高頻度接触面などの環境汚染は、毒素産生 *C. difficile* の伝播の原因となり<sup>1)</sup>、環境表面清掃、消毒は CDI 発生を低下させるが、清掃、消毒が十分でない場合がある<sup>2)</sup>。清掃、消毒による立会い指導に加えて、環境清掃・消毒後、もしくは前後の環境汚染を示すことは客観的指標となりうる。以上より、環境の微生物検査は CDI 低減の有用性について検討する意義はある。

### 2. PICO

P(施設的要件): CDI がアウトブレイクしている病棟・病室内

I(介入): 毒素産生 *C. difficile* の有無に対する環境検査

C(対照): 環境検査の未実施

O(アウトカム): CDI の発生率

### 3. エビデンスの要約

Eckstein らの報告では、CDI 患者が入室していた部屋を研究スタッフが清掃した場合、9 部屋中 1 部屋のみから毒素産生 *C. difficile* を検出したのに対して、通常の清掃スタッフが清掃した場合、9 部屋全てから毒素産生 *C. difficile* が検出されたと報告している<sup>3)</sup>。

環境清掃・消毒の適正性を客観的に評価する方法として、1) 直接的観察指導 と 2) 環境検査が行われる<sup>4,5)</sup>。環境検査は更に蛍光塗料検査<sup>6)</sup>や ATP (Adenosine triphosphate) ふき取り検査<sup>7)</sup>など、拭き取りの適正性を簡易的に迅速・安価に観察する方法と、培養検査や核酸増幅検査により毒素産生 *C. difficile* を検出する微生物方法に分けられる<sup>8)</sup>。

環境中の微生物検査における基準検査法はアルコール処理及び CCFA や CCMA-EX などの選択分離を用いた培養検査法である。*C. difficile* の分離により直接的に環境汚染の確認が可能であると共に、PCR リボタイピング、パルスフィールド電気泳動法 (PFGE)、PCR-based ORF Typing (POT 法)、Restriction endonuclease analysis 法 (REA)、トキシノタイプ、multilocus sequence typing (MLST)、surface-layer protein A 法 (slpA)、multilocus variable-number tandem-repeat analysis (MLVA)、全ゲノムシーケンシング(WGS)などを追加で用いることで疫学調査に寄与しうる。採取法として、*C. difficile* ではフロックタイプを用いた場合でもスワブによる採取では検出率が低く、スポンジもしくはコンタクトプレート法による採取で検出率が良いと報告されている<sup>9-11)</sup>。培養法の難点として、発育に時間がかかるため毒素産生 *C. difficile* の分離までに時間を要し、迅速に結果を得ることができない。

近年、核酸増幅法検査が毒素産生 *C. difficile* の高感度迅速検査として用いられるようになり<sup>7)</sup>、培養と同等以上の検出率を示すことが示されているが<sup>12)</sup>、近年わが国でも認可され、急性期医療施設で用いている *C. difficile* 核酸検査は糞便を対象としており、これらの全自動遺伝子検査装置を用いた環境検査での実用性については知見が不十分である。またこれらの迅速核酸増幅検査は検査費用が高額であることから、環境検査として普遍的に用いることは現時点では困難である。

蛍光塗料検査、ATP (Adenosine triphosphate) ふき取り検査は直接毒素産生 *C. difficile* の検出を行うことができないが、市中病院においても感染対策に手法として既に幅広く普及しており、簡易的にその場で結果を判定することができる。Deshpande らは、ATP 値と *C. difficile* 培養陽性率の相関について調査し、ATP 値と培養陽性率は有意に相関し、ATP 値が 250 RLU 未満の場合には同部位から培養陽性率は 3%であったのに対して、それ以上では 19%であったと報告している<sup>7)</sup>。Sitzlar らは蛍光塗料を用いた環境検査による介入を行う前後における培養陽性率を調査し、前後において 14%減少 ( $p=0.006$ )したことを報告している<sup>6)</sup>。

#### 4. アウトカム全般に対するエビデンスの質

C(専門家の推奨)

#### 5. 益のまとめ

現時点では、環境検査を独立因子として CDI の発生率低下に関する十分な知見は得られていないが、環境清掃・消毒の適正性について客観的に評価でき、環境清掃・

消毒における不備の箇所を確認できることで、特にアウトブレイク時には、CDI 発症率の減少に対して有効性が見込まれる。

6. 害(副作用)のまとめ

環境検査であり患者への害(副作用)もしくは対象となる環境表面、機器などに対する害はない。

7. 害(負担)のまとめ

環境からの採取、検査の実施に対する医療者の労務負担が発生する。

8. 利益と害のバランスについて

環境からの採取、検査の実施に対する医療者の労務負担を上回る有益性について十分に示されていない。

9. 本介入に必要な医療コスト

環境中の毒素産生 *C. difficile* の有無に対する検査費用が発生する。

10. 本介入の実行可能性

実行可能である。

11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

米国感染症学会 (IDSA) / 米国医療疫学学会 (SHEA) ガイドライン及び CDC の感染対策指針では環境清掃・消毒の評価を推奨し、方法として蛍光塗料、ATP 拭き取り法を示している。

文献

- 1) Weber DJ, Anderson D, Rutala WA: The role of the surface environment in healthcare-associated infections. Curr Opin Infect Dis 2013; 26(4): 338-44.
- 2) Carling PC: Optimizing Health Care Environmental Hygiene. Infect Dis Clin North Am 2016; 30(3):639-60.



- 3) Barker AK, Alagoz O, Safdar N: Interventions to Reduce the Incidence of Hospital-Onset *Clostridium difficile* Infection: An Agent-Based Modeling Approach to Evaluate Clinical Effectiveness in Adult Acute Care Hospitals. Clin Infect Dis 2018; 66(3): 1192-203.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention: Options for Evaluating Environmental Cleaning: Appendix B Objective Methods for Evaluating Environmental Hygiene: <https://www.cdc.gov/HAI/toolkits/Appendices-Evaluating-Environmental-Cleaning.html#b>. accessed June 7, 2022.
- 5) 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): e1–48.
- 6) Sitzlar B, Deshpande A, Fertelli D, Kundrapu S, Sethi AK, Donskey CJ: An environmental disinfection odyssey: evaluation of sequential interventions to improve disinfection of *Clostridium difficile* isolation rooms. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34(5): 459-65.
- 7) Deshpande A, Sitzlar B, Fertelli D, Kundrapu S, Sunkesula VC, Ray AJ, *et al.*: Utility of an adenosine triphosphate bioluminescence assay to evaluate disinfection of *Clostridium difficile* isolation rooms. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34(8): 865-7.
- 8) Grainger RJ, Stevens NT, Humphreys H: Approaches to the detection of *Clostridioides difficile* in the healthcare environment. J Hosp Infect 2019(4): 375-81.
- 9) Claro T, Daniels S, Humphreys H: Detecting *Clostridium difficile* spores from inanimate surfaces of the hospital environment: which method is best? J Clin Microbiol 2014; 52(9): 3426-8.
- 10) Engelhardt NEP, Foster NF, Hong S, Riley TV, McGeachie DB: Comparison of two environmental sampling tools for the detection of *Clostridium difficile* spores on hard bathroom surfaces in the hospital setting. J Hosp Infect 2017; 96(3): 295-6.
- 11) Otter JA, Havill NL, Adams NM, Cooper T, Tauman A, Boyce JM: Environmental sampling for *Clostridium difficile*: swabs or sponges? Am J Infect Control 2009; 37(6): 517-8.
- 12) MacDougall LK, Broukhanski G, Simor A, Johnstone J, Mubareka S, McGeer A, *et al.*: Comparison of qPCR versus culture for the detection and quantification of

*Clostridium difficile* environmental contamination. PLoS One 2018; 13(8): e0201569.

パンパシフィック  
ヘルスケア

## CQ:アウトブレイク時に CDI 疑い患者に NAAT 検査は推奨されるか？

推奨:アウトブレイク時には CDI 疑い患者に NAAT 検査を実施することを弱く推奨する。

強さ:実施することを弱く推奨する。

コメント: 我が国でも NAAT が保険収載され臨床現場に導入された。NAAT は感度が高く、その迅速性から早期診断に基づく感染対策を可能とするため、アウトブレイク時には有用である。問題点として検査費用が高いこと、NAAT 単独の検査では CDI を過剰診断する可能性があることに留意する。

### 1. 背景および本 CQ の重要度

CDI は、24 時間以内に 3 回以上もしくは平常時よりも多い便回数で、便性状は Bristol stool scale 5 以上の便であり、CDI 検査にて便中のトキシンが陽性もしくはトキシン産生性の *C. difficile* を分離、もしくは下部消化管内視鏡や大腸病理組織にて偽膜性腸炎を呈した場合に診断される<sup>1)</sup>。*C. difficile* は偏性嫌気性菌であり、培養検査は菌検出までに日数を要するため、治療の開始や感染管理の遂行を迅速に判断する手段としては適していない。*C. difficile* の存在を迅速に確認するために糞便中の *C. difficile* の抗原(glutamate dehydrogenase: GDH)やトキシンを検出するキットが開発され、最近では GDH と毒素の両者を検出する迅速診断キットが臨床現場において汎用されている。しかし、これらの迅速診断法の感度は 62.9 - 100%、特異度は 67.7 - 92.2% と十分ではないとする報告もあり<sup>2-4)</sup>、本検査のみに頼った下痢症の診断は *C. difficile* の病原性を過小評価する可能性があるため、より正確な CDI の診断法が求められてきた。より感度、特異度が高く、かつ迅速に結果が得られる診断法として、PCR 法などの遺伝子検査法を用いた検出法[Nucleic acid amplification test(NAAT)]が開発され、わが国でも 2019 年 4 月に糞便中の *C. difficile* トキシン B DNA の検出を使用目的とした検査が保険適用された。迅速かつ簡便に結果が得られる一方で、NAAT はその感度の高さから、CDI を発症していない毒素遺伝子保有株も検出する可能性が懸念されるが<sup>5)</sup>、アウトブレイクのような状況下では陽性的中率が上昇することが推測され、NAAT 検査実施の有用性については検討する意義がある。

## 2. PICO

P(患者): CDI が集団発生した状況における CDI 疑い患者

I(介入): NAAT 検査を実施する

C(対照): GDH・トキシン検査のみを実施する

O(アウトカム): CDI の診断及び感染対策における有用性

## 3. エビデンスの要約

NAAT は酵素免疫測定法 (EIA 等) によるトキシン検査に比較して感度が高いことが知られているが<sup>1,3,4,6)</sup>、分離菌の毒素産生性の確認を実施する **Toxigenic culture (TC)** 法と比較して感度は劣り、毒素遺伝子保有株の保菌を反映する場合もあるため<sup>7,8)</sup>、診断の際には CDI の診断基準を満たす臨床症状の確認が必須である。また、NAAT が単独で陽性である場合よりも、糞便中にトキシンが検出される、もしくは細胞毒性検査で陽性となる場合には死亡率や再発率が高いといった報告があり、NAAT 単独で陽性である場合の臨床的意義については慎重に判断する必要がある<sup>9-12)</sup>。このように、通常診療における CDI の診断に NAAT を用いる場合は CDI としての臨床所見を満たすことに十分留意する必要があるが、医療関連施設における感染対策においては NAAT の結果を用いた対策が有効であったとする報告がみられる。Catanzaro らは、CDI と診断された患者をレトロスペクティブに調査し、EIA 法によるトキシン A/B 検査と PCR 法を比較したが、PCR 法を用いた群において有意に患者隔離期間が短かったことを報告している<sup>13)</sup>。前向きに行われた研究としては、Longtin らは、888 例の患者から得られた 1321 件の糞便検体を対象に NAAT 単独及び 3step 法 (GDH→トキシン検査→CCA; 細胞毒性検査) による CDI の診断結果を比較した。NAAT 陽性により院内で CDI が診断されたのは 85 件であったのに対し、トキシン/CCA 検査により CDI が診断されたのは 56 件であり、NAAT を用いることによりトキシン検査では見逃されている症例に対しても対策が可能になることを報告している<sup>9)</sup>。Guerrero らによる報告では、GDH と PCR により診断された 132 例の CDI 患者において、32% の症例で下痢便中のトキシンは陰性であったが、トキシン陽性例と陰性例において重症度や再発率に差はなく、トキシン陰性例で死亡例も認めた。また、遺伝子学的検討ではトキシン陰性例であっても環境汚染を引き起こすことが示されており、より感度の高い PCR 法等を用いることは感染対策に有用であることが報告されている<sup>14)</sup>。一方、アウトブレイクにおける NAAT の有用性については、2018 年に欧州微生物学会 (ESCMID) のワーキンググループによるシステマティックレビューが報告されている<sup>4,15)</sup>。この報告では、CDI のアウ

トブレイク時の検査として、2 ステップ法 (GDH もしくは NAAT によるトキシン遺伝子検査、その後便中トキシン検査を行う、もしくは GDH とトキシン検査を行い、GDH 陽性トキシン陰性の場合に NAAT もしくは TC 法を行う) の実施が強く推奨されている。

#### 4. アウトカム全般に対するエビデンスの質 C(専門家の推奨)

#### 5. 益のまとめ

CDI の診断に NAAT は優れた感度と特異度を示す。アウトブレイクの際には、NAAT を実施することにより早期に治療や感染対策の実施が可能となり、伝播の防止につながる可能性がある。

#### 6. 害(副作用)のまとめ

NAAT が陽性を示しても便中トキシンが陰性となる症例では、非 CDI 症例と変わらない臨床経過を示すことが報告されており、NAAT のみによる検査は過剰診断となる可能性がある。

#### 7. 害(負担)のまとめ

NAAT の実施により医療費が増加する可能性がある。

#### 8. 利益と害のバランスについて 益が害を上回る。

#### 9. 本介入に必要な医療コスト

我が国でも NAAT が臨床現場に導入されつつあるが、検査機器導入および検査体制等の施設基準を満たす場合、検査費用は保険診療により賄うことが可能である。

#### 10. 本介入の実行可能性

施設において NAAT の検査体制が構築されれば保険診療により実行可能である。NAAT が利用可能ではない施設は、NAAT が利用可能な施設に相談することも一案である。

11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

米国の the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC) による CDI 予防に向けたガイドでは、NAAT の実施は単価が高くても相対的に検査の施行回数や治療、感染対策を考慮した場合に費用対効果は良好である可能性が示唆されている<sup>16)</sup>。欧州微生物学会 (ESCMID) のワーキンググループによるシステマティックレビューでは、CDI のアウトブレイクの際の検査として、2 ステップ法 (GDH もしくは NAAT によるトキシン遺伝子検査、その後便中トキシン検査を行う、もしくは GDH とトキシン検査を行い、GDH 陽性トキシン陰性の場合に NAAT もしくは TC 法を行う) の実施が強く推奨されている<sup>4,15)</sup>。

参考文献

- 1) 日本化学療法学会・日本感染症学会. CDI診療ガイドライン. 2018.
- 2) Dubberke ER, Han Z, Bobo L, Hink T, Lawrence B, Copper S, *et al.*: Impact of clinical symptoms on interpretation of diagnostic assays for *Clostridium difficile* infections. J Clin Microbiol 2011; 49(8): 2887-93.
- 3) 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):e1-48.
- 4) Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, *et al.*: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases : update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2016; 22: S63-81.
- 5) Gateau C, Couturier J, Coia J, Barbut F: How to diagnose infection caused by *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2018; 24(5): 463-8.
- 6) 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(4): 478-98.



- 7) Gerding DN, Young VB, Donskey CJ: Mandell, Douglas, & Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases, 9th ed. J.E.Bennett RD& MJB (eds. ., editor.) ELSEVIER; 2019.
- 8) Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RLP, Donskey CJ: Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. Clin Infect Dis 2007; 45(8): 992-8.
- 9) Longtin Y, Trottier S, Brochu G, Paquet-bolduc B, Garenc C, Loungnarath V, *et al.*: Impact of the Type of Diagnostic Assay on *Clostridium difficile* Infection and Complication Rates in a Mandatory Reporting Program. Clin Infect Dis 2013; 56(1): 67-73.
- 10) Kaltsas A, Simon M, Unruh LH, Son C, Wroblewski D, Musser KA, *et al.*: Clinical and laboratory characteristics of *Clostridium difficile* infection in patients with discordant diagnostic test results. J Clin Microbiol 2012; 50(4): 1303-7.
- 11) Polage CR, Gyorke CE, Kennedy MA, Leslie JL, Chin DL, Wang S, *et al.*: Overdiagnosis of *Clostridium difficile* Infection in the Molecular Test Era. JAMA Intern Med 2015; 175(11): 1792-801.
- 12) Kumar S, Pollok R, Muscat I, Planche T: Diagnosis and outcome of *Clostridium difficile* infection by toxin enzyme immunoassay and polymerase chain reaction in an island population. J Gastroenterol Hepatol 2017; 32(2): 415-9.
- 13) Catanzaro MR, Cirone JB: Real-time polymerase chain reaction testing for *Clostridium difficile* reduces isolation time and improves patient management in a small community hospital. Am J Infect Control 2012;40(7):663-6.
- 14) Guerrero DM, Chou C, Jury LA, Nerandzic MM, Cadnum JC, Donskey CJ: Clinical and infection control implications of *Clostridium difficile* infection with negative enzyme immunoassay for toxin. Clin Infect Dis 2011; 53(3): 287-90.
- 15) Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild MJGT, Barbut F, Eckert C, *et al.*: Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect 2018; 24(10): 1051-4.
- 16) APIC: Guide to Preventing Clostridium difficile Infections. 2013.

## CQ:アウトブレイク時に CDI 疑い患者に培養検査は推奨されるか？

推奨:アウトブレイク時には CDI 疑い患者に培養検査を実施することを弱く推奨する。

強さ:実施することを弱く推奨する。

コメント: TC (Toxigenic culture) 法は CDI 診断のゴールドスタンダードとされる検査法の1つであり、PCR 法などの遺伝子検査法[Nucleic acid amplification test (NAAT)]が使用できない状況下では、糞便中の GDH 陽性、トキシン A/B 陰性である場合の CDI の診断に有用である。さらに、アウトブレイク等では PFGE、POT、リボタイピング、MLVA、全ゲノムシーケンスなどの分子疫学的手法を用いた評価が必要となることがあり、培養検査を実施することで菌株の詳細な解析が可能となり、疫学情報の蓄積に有益である。一方、培養検査は時間を要し、便検体からの迅速検査に加えて TC の費用が追加で発生する。また、TC の詳細な手法については確立されておらず、検査室によって手法が異なる場合があることに留意する。日本臨床微生物学会が提唱する検査アルゴリズムでは、アウトブレイク等では、GDH 偽陰性の可能性や保菌者を含めたより広範囲な発生状況の確認、リボタイピングなどの分子疫学的手法を用いた評価が必要となることがあることから、より高い感度を有する NAAT および培養検査をより積極的に施行することが推奨されている。

### 1. 背景および本 CQ の重要度

CDI は、24 時間以内に 3 回以上もしくは平常時よりも多い便回数で、便性状は Bristol stool scale 5 以上の便であり、CDI 検査にて便中のトキシンが陽性もしくはトキシン産生性の *C. difficile* を分離、もしくは株消化管内視鏡や大腸病理組織にて偽膜性腸炎を呈した場合に診断される<sup>2)</sup>。糞便の検査としては、酵素免疫測定法 (EIA) を測定原理としたイムノクロマトグラフィ法による糞便中のクロストリジオイデス・ディフィシル抗原 (グルタメートデヒドロゲナーゼ (GDH)) 及び毒素 (トキシン A、B) の検出試薬を用いたものが一般的に用いられているが、毒素検出感度が低いことが知られている<sup>3,4)</sup>。したがって本検査のみに頼った下痢症の診断は *C. difficile* の病原性を過小評価する可能性があり、より正確な CDI の診断法が求められてきた。欧米のガイドラインにおいては、はじめに GDH や NAAT 等によるスクリーニングを実施した後、トキシン検査を行い、トキシン陰性である場合に必要に応じて毒素産生性の確認 (Toxigenic culture; TC や、初回の検査が GDH のみである場合には NAAT) を実施する段階式的アルゴリズムが提唱されている<sup>3,4)</sup>。わが国でも 2019 年 4 月に糞便中の *C. difficile* トキシン B DNA の検出を使用目的とした検査が保険適用され、実臨床において利用可能となっている。迅速かつ簡便に結果が得られる一方で、NAAT はその感度の高さから、CDI を発症して

いない毒素遺伝子保有株も検出する可能性が懸念されるが<sup>5)</sup>、アウトブレイクのような状況下では陽性的中率が上昇することが推測され、日本化学療法学会/日本感染症学会の CDI 診療ガイドラインにおいてもアウトブレイク等の際には NAAT をはじめてから行うことが強く推奨されている<sup>2)</sup>。一方、NAAT を導入するための体制が整っていない施設が散見される現状もあることから、臨床的に CDI が疑われるにもかかわらず、GDH 陽性、トキシン A/B 陰性の場合には TC の実施により CDI を診断する場合がある。アウトブレイク等の状況下では、診断の的確性に加えて対策の迅速性も求められることから、培養検査実施の有用性については検討する意義がある。

## 2. PICO

P(患者): CDI が集団発生した状況における CDI 疑い患者

I(介入): 培養検査を実施する

C(対照): 培養検査を実施しない

O(アウトカム): CDI の診断及び感染対策における有用性

## 3. エビデンスの要約

CDI 診断のゴールドスタンダードとして挙げられる検査法には、TC と細胞毒性試験がある<sup>3,4,6)</sup>。細胞毒性試験は CDI 診断の際の標準法として位置づけられているが<sup>6)</sup>、この検査を実施するには培養細胞を維持管理するための設備や技術が必要であり、通常の検査室では実施困難であることが多い。一方、TC の手法については、確立された方法は認められていない。概要としては、糞便検体より分離された *C. difficile* について、細胞毒性検査やトキシン A/B 酵素免疫測定法 (EIA 等)、NAAT によるトキシン A/B 遺伝子検査法を行うことであるが<sup>4)</sup>、汎用性からは EIA 法が用いられることが多い。実際に TC を実施するに当たり、EIA に用いるための検体の準備方法 (液体培養の培養液を用いるのか、分離菌株を用いて菌液を調整するのか等) については種々の報告があるが、確立された方法は示されていない<sup>7-9)</sup>。Chang らは、液体培養法と固形培地を用いた培養法でトキシン陽性率を比較したが、液体培養法を用いた場合で検出率が高く (液体培養法陽性率 26/68 件; 38% VS 固形培地法陽性率 23/68 件、34%)、迅速に検出可能であったことを報告している<sup>7)</sup>。一方、日常診療においては固形培地に発育した菌株がしばしば用いられるが、谷野らは EIA 法に用いる菌液の濃度は McF 4.0 以上である場合に PCR 法と比較して感度特異度ともに 100% となったことを報告している<sup>8)</sup>。アウトブレイク等の際には、流行の終結に向けた迅速な対応が必要であり、近年わが国においても保険適応となった NAAT が CDI の診断には用いられることが望ましいが<sup>2)</sup>、NAAT を導入するための体制が整っていない施設が散見される現状にある。アウトブレイクの際に、TC を含め

た *C. difficile* の培養を行うことの意義についてまとめたメタ解析は見当たらないが、欧州微生物学会 (ESCMID) のワーキンググループによるシステマティックレビューでは、CDI のアウトブレイクの際の検査として、2 ステップ法 (GDH もしくは NAAT によるトキシン遺伝子検査、その後便中トキシン検査を行う、もしくは GDH とトキシン検査を行い、GDH 陽性トキシン陰性の場合に NAAT もしくは TC 法を行う) の実施が強く推奨されている。一方、GDH 陽性、トキシン A/B 陰性例に対して積極的に TC を実施することは、NAAT 同様にしばしば保菌を検出する可能性が懸念されるが、保菌も伝播の要因となることが報告されている。Riggs らは、長期療養施設における前向き研究で保菌者も伝播の要因となることを報告しており<sup>10)</sup>、Blixt らも多施設共同の前向きコホート研究により病院内で保菌者が伝播の要因となることを報告している<sup>11)</sup>。このような現状を踏まえて、日本化学療法学会/日本感染症学会が発行した CDI 診療ガイドラインにおいては、アウトブレイク等では、GDH 偽陰性の可能性や保菌者を含めたより広範囲な発生状況の確認、リボタイピングなどの分子疫学的手法を用いた評価が必要となることがあることから、より高い感度を有する NAAT 及び培養検査をより積極的に施行することを推奨している<sup>2)</sup>。培養検査は時間を要し、便検体からの迅速検査に加えて TC の費用が追加で発生するものの、菌株の詳細な解析を可能とし、疫学情報の蓄積のためにも実施が望ましいと考える。

#### 4. アウトカム全般に対するエビデンスの質 C(専門家の推奨)

#### 5. 益のまとめ

TC は CDI 診断のゴールドスタンダードとして挙げられる検査法の1つであり、NAAT が使用できない状況下では糞便中の GDH 陽性、トキシン A/B 陰性である場合の CDI の診断に有用である。さらに、アウトブレイク等ではリボタイピングなどの分子疫学的手法を用いた評価が必要となることがある。培養検査を実施することで菌株の詳細な解析が可能となり、疫学情報の蓄積に有益である。

#### 6. 害(副作用)のまとめ

培養検査は時間を要し、便検体からの迅速検査に加えて TC の費用が追加で発生する。また、TC の詳細な手法については確立されておらず、検査室によって手法が異なる場合がある。

#### 7. 害(負担)のまとめ

培養検査の実施により医療費が増加する可能性がある。また、検査結果を得るまでに時間を要し、手法が検査室によって異なる可能性がある。

8. 利益と害のバランスについて

アウトブレイクの際には、益が害を上回る。

9. 本介入に必要な医療コスト

便検体からの迅速検査に加えて TC の費用が追加で発生する。

10. 本介入の実行可能性

施設において検査体制が構築されれば実行可能である。

11. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

TC については検査室によって異なる可能性がある。

12. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

米国感染症学会 (IDSA) 及び米国医療疫学学会 (SHEA) のガイドラインでは、アウトブレイクの際の TC の有用性に関する記載は認められない<sup>3)</sup>。APIC(米国感染管理疫学専門家協会) のガイドでは、TC は検査に日数を要し、技術の習熟度に左右されることから、通常診療では実用性に乏しい可能性があるが、検査法の性能評価等のゴールドスタンダードとしての利用や、アウトブレイク等の際の調査の補助検査としては利用可能であることが示されている<sup>12)</sup>。ESCMID のワーキンググループによるシステマティックレビューでは、CDI のアウトブレイクの際の検査として、2ステップ法(図 1.a,b)の実施が強く推奨されている<sup>4,13)</sup>。

## 参考文献

- 1) 賀来満夫, 三鴨廣繁, 柳原克紀, 石井良和, 大楠清文, 大塚喜人, 他. *Clostridium difficile* 毒素遺伝子検査を踏まえた検査アルゴリズム. 日本臨床微生物学会誌 2017; 27(4): 222-4.
- 2) 日本化学療法学会・日本感染症学会: CDI診療ガイドライン. 2018.
- 3) 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): e1-48.
- 4) Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, *et al.*: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases : update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2016; 22 Suppl 4: S63-81.
- 5) Gateau C, Couturier J, Coia J, Barbut F: How to diagnose infection caused by *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2018; 24(5): 463-8.
- 6) Gerding DN, Young VB, Donskey CJ: Mandell, Douglas, & Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases, 9th ed. J.E.Bennett RD& MJB (eds. ., editor.) ELSEVIER; 2019.
- 7) Chang T, Gorbach SL: Rapid Identification of *Clostridium difficile* by Toxin Detection. J Clin Microbiol 1982; 15(3): 465-7.
- 8) 谷野洋子, 木村武史, 牛山正二, 倉橋智子, 京谷憲子, 山田幸司, 他. Toxigenic cultureを用いた毒素産生*C.difficile*検出の基礎的検討. 医学検査 2015; 64(6): 680-5.
- 9) Prehn J Van, Beurden YH Van: Diagnostic yield of repeat sampling with immunoassay , real-time PCR , and toxigenic culture for the detection of toxigenic *Clostridium difficile* in an epidemic and a non-epidemic setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015; 34(12): 2325-30.
- 10) Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RLP, Donskey CJ: Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. Clin Infect Dis 2007; 45(8): 992-8.
- 11) Blixt T, Gradel KO, Homann C, Seidelin JB, Schønning K, Lester A, *et al.*: Asymptomatic Carriers Contribute to Nosocomial *Clostridium difficile* Infection: A



Cohort Study of 4508 Patients. *Gastroenterology* 2017; 152(5): 1031-1041.e2.

- 12) APIC. Guide to Preventing *Clostridium difficile* Infections. 2013.
- 13) Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild MJGT, Barbut F, Eckert C, *et al.*: Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(10):1051-4.

パブリックコメント

## CQ:アウトブレイク時にバンドルアプローチは有効か？

推奨:複数の対策を同時に行うことを弱く推奨する

強さ:実施することを弱く推奨する

コメント:アウトブレイクの際にバンドルの有効性を検討する無作為比較試験は存在しない。また報告によってバンドルの項目、具体的な対策の内容、遵守率の評価法、病棟の背景などが異なる。このためバンドルの有効性は期待できるものの、どの対策を実施すべきかを推奨することは困難である。バンドルの内容はそれぞれの施設の実情に応じて行われる。

### 1. 背景および本 CQ の重要度

CDI 対策には手指衛生、個室隔離、環境消毒など様々な手段がある。CDI 発生率低下のために、これら有効と考えられる対策がバンドルとして複数行われてきた。アウトブレイクが起きた際にもバンドルを活用することで、早期の収束が期待される。本稿では 2000 年以降に報告された論文を対象に、アウトブレイク時のバンドルアプローチの有効性に関する systematic review を行った。

### 2. PICO

P(事象):CDI アウトブレイクにおける

I(介入):バンドルアプローチを実施する

C(対照):バンドルアプローチを実施しない

O(アウトカム):CDI 発症率の低下

### 3. エビデンスの要約

CDI のアウトブレイク時バンドルアプローチを実施した群と、非実施群とを比較する無作為試験は実施困難である。複数の対策を同時に行うことで有効性を検討した報告は、2000 年以降 9 件検索し得た<sup>19)</sup>。それぞれの検討でバンドルに含まれている対策の数は 8 つから 3 つと幅がある。各スタディの対策の内訳を表 1 に示す。対策を行った結果、CDI 発生率の減少率は、28.4%<sup>6)</sup>から 85.5%<sup>11)</sup>と幅があるものの、いずれの検討においても CDI の発生率は有意に減少しており、バンドルの有効性が示されている。なお、対策の数との相関関係は認めなかった。

全ての検討で実施されていた対策は環境消毒で、手指衛生も殆どの検討で実施されていた。ただしそれぞれの対策の具体的な内容はスタディによって異なる。例えば環境消毒では、消毒の頻度を重視したものもあれば消毒薬の種類に焦点

をあてたものもある。加えて対策の遵守度の評価方法も様々である。手指衛生の遵守度は直接観察法や擦式アルコール手指消毒薬の消費量など複数の方法で評価されている。しかしアウトブレイク時は流水と石鹸による手指衛生が推奨されており<sup>10)</sup>、擦式アルコール手指消毒薬の消費量がバンドル遵守率の評価項目として適切か疑問である。以上より、本 **systematic review** から、どの対策が有効性が高く、バンドルに何を加えるべきかを推奨するのは困難である。手指衛生のエビデンスを先頭に記載。

4. アウトカム全般に対するエビデンスの質  
C(専門家の推奨)
5. 益のまとめ  
複数の対策を同時に行うことで、より早期のアウトブレイク収束が期待できる。
6. 害のまとめ  
個別の対策がアウトブレイク収束にどの程度有効であるかが明らかでないため、過剰な対策の実施による人的負担や対策に要するコスト上昇の可能性がある。
7. 益と害のバランス  
多くの報告で実施されている対策を選択して実施することで、人的負担や対策に要するコスト上昇のデメリットを上回る効果が期待できる。
8. 本介入に必要な医療コスト
  - ① 環境消毒
  - ② 手指消毒薬
  - ③ 個人防護具
9. 本介入の実行可能性  
実行可能である。
10. 患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？  
異なる。
11. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨  
米国感染症学会 (IDSA) / 米国医療疫学学会 (SHEA) のガイドライン<sup>10)</sup>と欧州微生物感染症学会 (ESCMID) のガイドライン<sup>11)</sup>では、アウトブレイク時の個別の対策

の有効性については述べているものの、バンドルアプローチについては言及していない。世界緊急手術学会(WSES)のガイドライン<sup>12)</sup>では、アウトブレイク時のバンドルアプローチに、抗菌薬適正使用、手指衛生、個室隔離、環境消毒を含むことを推奨している。

表1. 各スタディで実施したバンドルに含まれる対策

	環境消毒	手指衛生	個室/コホーティング	接触予防策	抗菌薬適正使用	職員教育	システム導入	患者教育	物品の個別化
Oleastro <sup>1)</sup> 2014	○	○	○	○	○	○	○	○	
Weiss <sup>3)</sup> 2009	○	○	○	○	○	○	○	○	
Muto <sup>2)</sup> 2007	○	○	○	○	○	○	○		
Hanna <sup>4)</sup> 2000	○	○	○	○		○			○
Valiquette <sup>5)</sup> 2007	○		○		○	○			○
Wong-McClure <sup>6)</sup> 2013	○	○	○	○	○				
Apisathanarak <sup>7)</sup> 2004	○	○		○		○			
Färber <sup>8)</sup> 2017	○	○	○		○				
Salgado <sup>9)</sup> 2009	○	○		○					

順番はバンドルでの採用率順ではなく、感染対策の基本順に記載。

○の記載がない場合は、常時行えていることを前提としているか確認。

## 【文献】

- 1) Oleastro M, Coelho M, Gião M, Coutinho S, Mota S, Santos A, *et al.*: Outbreak of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 - the recent experience of a regional hospital. BMC Infect Dis 2014; 14(1): 1-9.
- 2) Muto CA, Blank MK, Marsh JW, Vergis EN, O'Leary MM, Shutt KA, *et al.*: Control of an outbreak of infection with the hypervirulent *Clostridium difficile* BI strain in a university hospital using a comprehensive "bundle" approach. Clin Infect Dis 2007; 45(10): 1266-73.
- 3) Weiss K, Boisvert A, Chagnon M, Duchesne C, Habash S, Lepage Y, *et al.*: Multipronged Intervention Strategy to Control an Outbreak of *Clostridium difficile* Infection (CDI) and Its Impact on the Rates of CDI from 2002 to 2007 . Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30(2): 156-62.
- 4) Hanna H, Raad I, Gonzalez V, Umphrey J, Tarrand J, Neumann J, *et al.*: Control of nosocomial *Clostridium difficile* transmission in bone marrow transplant patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21(3): 226-8.
- 5) Valiquette L, Cossette B, Garant MP, Diab H, Pepin J: Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. Clin Infect Dis 2007; 45 Suppl 2: S112-21.
- 6) Wong-McClure RA, Ramírez-Salas E, Mora-Brenes N, Aguero-Sandí L, Morera-Sigler M, Badilla-Vargas X, *et al.*: Long term effect of infection control practices and associated factors during a major *Clostridium difficile* outbreak in Costa Rica. J Infect Dev Ctries 2013; 7(12): 914-21.
- 7) Apisarnthanarak A, Zack JE, Mayfield JL, Freeman J, Dunne WM, Little JR, *et al.*: Effectiveness of environmental and infection control programs to reduce transmission of *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2004; 39(4): 601-2.
- 8) Färber J, Illiger S, Berger F, Gärtner B, Müller L, Lohmann CH, *et al.*: Management of a cluster of *Clostridium difficile* infections among patients with osteoarticular infections. Antimicrob Resist Infect Control 2017; 6(1): 1-12.
- 9) Salgado CD, Mauldin PD, Fogle PJ, Bosso JA: Analysis of an outbreak of *Clostridium difficile* infection controlled with enhanced infection control measures. Am J Infect Control 2009; 37(6): 458-64.
- 10) 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): e1-e48.

- 11) Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild MJGT, Barbut F, Eckert C, *et al.*: Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect 2018; 24(10): 1051-4.
- 12) Sartelli M, Di Bella S, McFarland L V., Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, *et al.*: 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2019; 14(1): 1-29.



## CQ: Antimicrobial stewardship (AS) 活動は CDI の低減に有用か？

推奨： CDI の発症を低減させるために AS 活動を強く推奨する。

強さ：実施することを強く推奨する。

コメント：CDI の発症のリスク因子として抗菌薬の使用が挙げられており、システマティックレビューやメタ解析により、AS 活動（不必要な抗菌薬の中止、適切な抗菌薬選択、投与量や投与期間の最適化など）が CDI の発症を低減させることが報告されている。

### 1、背景および本 CQ の重要度

Antimicrobial stewardship (AS) 活動は、感染症ならびに抗菌化学療法を専門とする多職種が集まりチームで抗菌薬の適正使用を支援する活動である。AS 活動は耐性菌対策、患者予後ならびに QOL の改善、副作用の回避、医療コストの低減を目的としている。CDI の発症には抗菌薬の使用がリスクとなるため、AS 活動が CDI 発症の低減に有用であるかどうか検討する必要がある。

### 2、PICO

P (患者)： CDI 発症リスクのある患者

I (介入)： AS 活動を実施している

C (対象)： AS 活動を実施していない

O (アウトカム)： CDI 発症の低減

### 3、エビデンスの要約

CDI 発症のリスク因子として抗菌薬の使用、プロトンポンプ阻害薬の使用などが挙げられている。抗菌薬の使用は腸内細菌叢を乱すために CDI 発症と深く関与している<sup>1)</sup>。フルオロキノロン系薬、セファロスポリン系薬などは CDI 発症との関与が示されており<sup>2,3)</sup>、カルバペネム系薬はフルオロキノロン系薬（リスク比 2.44 : 95%CI 1.32-4.49）やセファロスポリン系薬（リスク比 2.24 : 95%CI 1.46-3.42）よりも CDI 発症に関与していることも報告されている<sup>4)</sup>。また、抗菌薬の使用量増大、長期投与、併用抗菌薬数の増加は CDI の発症リスクとなる<sup>5)</sup>。したがって、不必要な抗菌薬の中止、適切な抗菌薬選択ならびに投与量や投与期間の最適化など AS 活動の実施により、CDI の発症を低減させることは論理的に可能である。

2017 年に Cochrane により、入院患者を対象に AS 活動が CDI の発症に影響を

及ぼすかどうかシステマティックレビューが実施された。その結果、エビデンスレベルは低いが、AS 活動により CDI の発症は低減することが示された（中央値 -48.6%、四分位範囲 -80.7%～-19.2%、研究 7 件）<sup>6)</sup>。他のシステマティックレビュー、メタ解析においても、AS 活動を実施することにより発症率が 0.68（95%信頼区間 0.45～0.88、 $p=0.0029$ ）まで低減した報告<sup>7)</sup>、さらに、リスク比が 0.48（95%信頼区間 0.38～0.62、 $p<0.00001$ ）まで低減した報告<sup>8)</sup>がある。

以上、システマティックレビューやメタ解析により、AS 活動は CDI 発症を低減させるための手法として最も有用な取組みの 1 つであることが示されており、実施を強く推奨する。

CDI の発症を低減させる AS 活動として抗菌薬適正使用以外に、患者の状態により酸分泌抑制薬の中止、抗菌薬使用時におけるプロバイオティクス製剤の併用投与、ベズロトクスマブの投与が検討されている。

プロトンポンプ阻害薬、ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬はシステマティックレビューやメタ解析により CDI 発症のリスク因子として挙がっており、プロトンポンプ阻害薬の方がヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬より 38.6% リスクが増加することも報告されている<sup>9)</sup>。近年、プロトンポンプ阻害薬の適正使用を推進するために、プロトンポンプ阻害薬適正使用プログラムが作成され、実施され始めている<sup>10-12)</sup>。プロトンポンプ阻害薬の不適切な使用は中止するべきであるが、プロトンポンプ阻害薬の中止や他剤への変更による CDI 発症低減に関するエビデンスは未だなく、今後の研究が待たれる。また、カリウムイオン競合型アシッドブロッカーなどの新しい作用機序のプロトンポンプ阻害薬でも、CDI 発症のリスク因子となる可能性が考えられる<sup>13,14)</sup>。今後、症例数を増やしたさらなる研究が必要である。

2017 年に Cochrane により、抗菌薬が投与された成人および小児の CDI 発症をプロバイオティクス製剤が予防するかどうかメタ解析が実施された<sup>15)</sup>。その結果、抗菌薬とプロバイオティクス製剤を併用すると、リスク比 0.40（95%信頼区間 0.30～0.52、 $p<0.00001$ ）まで発症率を低減させた。さらに、プロバイオティクス製剤による副作用の発現率が増加することはなく、免疫抑制状態または重度の衰弱状態の患者を除いて、抗菌薬とプロバイオティクス製剤を短期間併用投与することは、安全かつ有効であることが示された。ただし、プロバイオティクス製剤の菌種、菌株、菌量は様々であり、いずれかのプロバイオティクス製剤を推奨する臨床的に十分なエビデンスはない<sup>16)</sup>。また、免疫抑制患者で菌血症の発現<sup>17)</sup>、急性膵炎患者で死亡率の増加<sup>18)</sup>の報告がある。

国内で販売されている CDI 治療薬にはメトロニダゾール、バンコマイシン、フィダキソマイシンがある。システマティックレビュー、メタ解析において、フィダキソマイシンはバンコマイシンよりオッズ比 0.47、95%信頼区間 0.37-0.60

と有意に再発率が低いことが示され<sup>19)</sup>、さらに、フィダキソマイシンはメトロニダゾールよりオッズ比 0.42、95%信頼区間 0.18-0.96 と有意に再発率が低いことが報告されている<sup>19)</sup>。したがって、CDI の再発を低減するためにはフィダキソマイシンの選択が考慮される。

国内第Ⅲ相試験により、ベズロトクスマブの CDI 再発抑制効果はプラセボと比べ有意に高いことが示されている<sup>20)</sup>。Gerding らは、再発リスク因子として、65 歳以上の高齢者、CDI の既往歴、免疫不全患者、重症 CDI 患者、リボタイプ 027/078/244 への感染を挙げ、リスク因子がない場合、ベズロトクスマブはプラセボと同等の CDI 再発抑制効果であったが、リスク因子が 1 つまたは 3 つ以上ある場合、それぞれ 14.2%、24.8%再発率を低減させることを報告している<sup>21)</sup>。

以上、プロトンポンプ阻害薬の不適切使用の中止、必要に応じた抗菌薬使用時のプロバイオティクス製剤の併用、フィダキソマイシンによる CDI 治療、再発リスクの高い患者へのベズロトクスマブの投与は CDI 発症の低減につながると考えられるが、これらを含めた AS 活動が CDI 発症の低減に有用かどうか調査した研究はなく、今後の検討課題である。

#### 4、アウトカム全般に対するエビデンスの質

##### A

#### 5、益のまとめ

AS 活動により CDI の発症は低減される。

#### 6、害（副作用）のまとめ

抗菌薬の中止や変更に伴い再燃の可能性がある。

#### 7、害(負担)のまとめ

AS 活動により患者への害（副作用）はない。

#### 8、利益と害のバランスについて

AS 活動により CDI 発症を低減できるため、益が害を上回る。

#### 9、本介入に必要な医療コスト

感染症ならびに抗菌化学療法を専門とする人材の育成と確保が必要であり、そのための費用が発生する。

#### 10、本介入の実行可能性

実行可能である。

11、患者・家族・コメディカル・医師で評価が異なる介入であるか？

異なる。

12、関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

	推奨レベル
日本化学療法学会/日本感染症学会ガイドライン 2018 <sup>22)</sup>	強い推奨
ACG ガイドライン 2013 <sup>23)</sup>	Strong medication、high-quality evidence
IDSA/SHEA ガイドライン 2017 <sup>24)</sup>	Strong recommendation、moderate-quality evidence
ESCMID ガイダンス 2018 <sup>25)</sup>	Strong recommendation、moderate-quality evidence
WSES ガイドライン 2019 <sup>26)</sup>	Strong recommendation、moderate-quality evidence

文献

- 1) Piacenti FJ, Leuthner KD: Antimicrobial stewardship and *Clostridium difficile* associated diarrhea. J Pharm Pract 2013; 26(5): 506-13.
- 2) Dingle KE, Didelot X, Quan TP, Eyre DW, Stoesser N, Golubchik T, *et al.*: Effects of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: an observational study. Lancet Infect Dis 2017; 17(4): 411-421.
- 3) Marufu O, Desai N, Aldred D, Brown T, Eltringham I: Analysis of interventions to reduce the incidence of *Clostridium difficile* infection at a London teaching hospital trust, 2003-2011. J Hosp Infect 2014; 89(1): 38-45.
- 4) Vardakas KZ, Trigkidis KK, Boukouvala E, Falagas ME: *Clostridium difficile* infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2016; 48(1): 1-10.
- 5) Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, van Wijngaarden E: Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2011; 53(1): 42-8.
- 6) Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, *et al.*: Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev 2017; 2(2): CD003543.

- 7) Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, *et al.*: Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(9): 990-1001.
- 8) Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML: Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(7): 1748-54.
- 9) Azab M, Doo L, Doo DH, Elmofti Y, Ahmed M, Cadavona JJ, *et al.*: Comparison of the Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection Risk of Using Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2 Receptor Antagonists for Prophylaxis and Treatment of Stress Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Gut Liver* 2017; 11(6): 781-8.
- 10) Davis KW, Hanners RE, Lockwood SM: Implementation of a proton pump inhibitor stewardship program. *Am J Health Syst Pharm* 2017; 74(12): 932-7.
- 11) Wahking RA, Steele RL, Hanners RE, Lockwood SM, Davis KW: Outcomes from a pharmacist - led proton pump inhibitor stewardship program at a single institution. *Hosp Pharm* 2018; 53(1): 59-67.
- 12) Kandel CE, Gill S, McCready J, Matelski J, Powis JE: Reducing co-administration of proton pump inhibitors and antibiotics using a computerized order entry alert and prospective audit and feedback. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 355.
- 13) Otsuka T, Sugimoto M, Inoue R, Ohno M, Ban H, Nishida A, *et al.*: Influence of potassium-competitive acid blocker on the gut microbiome of *Helicobacter pylori*-negative healthy individuals. *Gut* 2017; 66(9): 1723-5.
- 14) Nei T, Hagiwara J, Takiguchi T, Yokobori S, Shiei K, Yokota H, *et al.*: Fatal fulminant *Clostridioides difficile* colitis caused by *Helicobacter pylori* eradication therapy; a case report. *J Infect Chemother* 2020; 26(3): 305-8.
- 15) Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, *et al.*: Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12(12).
- 16) Ma Y, Yang JY, Peng X, Xiao KY, Xu Q, Wang C: Which probiotic has the best effect on preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea? A systematic review and network meta-analysis. *J Dig Dis* 2020; 21(2): 69-80.
- 17) Doron S, Snyderman DR: Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis* 2015; 60 Suppl 2: S129-34.
- 18) Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, *et al.*: Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis:

a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 371(9613): 651-9.

- 19) Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora-Sita O, Retsa P, Odeyemi IA: Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. J Antimicrob Chemother 2014; 69(11): 2892-900.
- 20) Mikamo H, Aoyama N, Sawata M, Fujimoto G, Dorr MB, Yoshinari T: The effect of bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI) in Japanese patients. J Infect Chemother 2018; 24(2): 123-9.
- 21) Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, Lee C, Dubberke ER, Kumar PN, *et al.*: Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence. Clin Infect Dis 2018; 67(5): 649-56.
- 22) *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症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: 日本化学療法学会/日本感染症学会, 東京, 2018.
- 23) 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(4): 478-98.
- 24) 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): e1-48.
- 25) Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild MJGT, Barbut F, Eckert C, *et al.*: Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. Clin Microbiol Infect 2018; 24(10): 1051-4.
- 26) Sartelli M, Di Bella S, McFarland L V., Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, *et al.*: 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2019; 14(1): 1-29.