

## 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

山岸由佳・三嶋廣繁

愛知医科大学病院感染症科

愛知医科大学病院感染制御部

(2015年10月5日受付)

*Clostridium difficile* (*C. difficile*) は、入院患者における下痢の主要な原因菌であり、欧米では強毒株のアウトブレイクにより、患者の入院期間の延長、重症例や死亡例の増加等が大きな問題となっている。さらに近年では、市中感染や食肉を介した伝播が報告されている。海外では既に国家的なサーベイランスが実施され、*Clostridium difficile* infection (CDI) 予防に関するガイドラインも存在し、感染拡大予防に関して啓発がなされている。

一方で、本邦においては、医療機関からの個別発生状況の報告は見られるものの、大規模な調査研究は行われておらず、強毒株の発生状況を含め、CDI 発生の全体像は明らかになっていない。今回、本邦における CDI の発生、診断および治療実態を調査する目的で2013年4月15日～同年5月31日の調査期間で全国2,537施設に対してアンケートを送付し、321施設より得た回答をまとめた。

病院全体での年間の CDI 患者数では、「1～5例/年」と回答した施設が17.8%と最も割合が多く、「0例/年」と回答した施設が13.1%と次いで多かった。一方で、「101例以上/年」という施設が3.1%あり、施設毎で発生数に大きな差があることが明らかとなった。

また、CDI 患者のうち中毒性巨大結腸症、消化管穿孔、麻痺性イレウス、菌血症、敗血症、クローン病、潰瘍性大腸炎等の重篤な合併症を伴った患者の割合については「0～20%」との回答が62.6%と最も多く、2回以上再発した難治例の割合については、「0～20%」との回答が56.4%と最も多く、重篤な CDI 患者や難治性の CDI 患者が本邦において少ないことが示唆された。

CDI 診断に用いるトキシン検出キットのうち「C. DIFF QUIK CHEK コンプリート」を使用している施設が40%を超え、本邦において最も使用されている診断キットであることが明らかとなった。また、これらのトキシン検出キット等の迅速検査で陽性が出た後に、バンコマイシン (VCM) やメトロニダゾール (MNZ) 等の抗菌薬による治療を早期に開始するという回答が70%以上で得られた。

CDI の治療として、経口 VCM で一番多く処方する用法・用量は「0.5g 1日4回」が42.1%と最も多く、投与期間は「10～14日」が44.2%と最も多かった。また、経口 MNZ で一番多く処方する用法・用量は「250mg 1日4回」が38.3%と最も多く、投与

期間は「10～14日」が46.4%と最も多かった。

CDIの治療として、VCM, MNZ以外に使用する薬剤としては輸液や整腸薬があり、整腸薬の中では、「酪酸菌製剤（ミヤBM<sup>®</sup>細粒，ミヤBM<sup>®</sup>錠）」が40.8%と最も多く、次いで「ビフィズス菌製剤（ビフィダー<sup>®</sup>散2%，ラックビー<sup>®</sup>錠等）」で37.7%，「耐性乳酸菌製剤（エンテロノン<sup>®</sup>-R散，ビオフェルミンR<sup>®</sup>散等）」で25.6%であった。

CDIの感染拡大防止のため、患者の個室隔離の実施の有無については、「行っている」との回答が47.7%，「まれに行う」は25.6%と70%以上の施設で個室隔離を実施していることが明らかとなった。環境消毒に用いる消毒薬の種類については「次亜塩素酸ナトリウム1,000ppm」を使用しているとの回答が68.2%と最も多かった。

本調査による300施設を超えるアンケートの結果から、本邦における医療機関でのCDIの発症数、検査実施のタイミング、および治療方針の実態の一部が明らかとなり、施設間での発生件数の差および治療方針に大きな差があることが明らかとなった。今後更に、海外と同様に、流行株に関する疫学データを集積し、本邦においても、CDI診断および治療のガイドラインの策定が必要であろう。

*Clostridium difficile*は、芽胞を形成する偏性嫌気性グラム陽性桿菌である。入院患者における下痢の主要な原因菌であり、欧米では強毒株のアウトブレイク<sup>1)</sup>により、患者の入院期間の延長、入院費用の増加、死亡例の増加等が大きな問題となっており、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌と並ぶ主要な院内感染症として注目されている。また、近年は市中感染も報告されるようになっており、市中において伝播させるリスクが指摘されている<sup>2)</sup>。既に海外では国家的なサーベイランスが実施され、*Clostridium difficile* infection (CDI) 予防に関するガイドラインも存在し、CDI予防に対する啓発がなされている<sup>3,4,5,6)</sup>。

一方で、本邦においては、医療機関からの個別発生状況の報告は見られるものの、強毒株のアウトブレイクがないことから、大規模な調査研究は行われておらず、CDIの発生、診断および治療状況に関する詳細は不明である。

そこで、本邦におけるCDIの発生、診断および治療実態を調査する目的でアンケートを全国2,537施設に対して送付し、321施設より回答を得た。

アンケートの項目としては「CDIの患者数について」、「CDIの診断方法について」、「CDI治療に関して」および「その他」と4つの項目に分類した。

## 対象および方法

本調査は全国2,537施設に対して、質問票形式で行った。調査期間は2013年4月15日～同年5月31日とし、以下に示す調査内容を記載したアンケート用紙を各施設に郵送し、回収する方法で実施した (Table 1)。アンケートは記名回答 (匿名可能) とした。また、集計を簡略化するため、回答は選択式を採用した (一部の回答については記述形式)。

なお、調査内容の1.1-b)、2-b) : 「下痢症状＋toxin陽性 (GDH陽性は除く)」はGDH (glutamate dehydrogenase : グルタミン酸脱水素酵素) 抗原のみを検出する「C.D. チェック・D-1」などのキットによるGDH抗原陽性例やトキシンとGDH抗原の両方を検出可能な「C. DIFF QUIK CHEK コンプリート」で見られるトキシン陰性&GDH抗原

Table 1. 調査内容

<b>【1. CDI 患者数に関して】</b>
1-a) 診療科全体での直近の年間（1月～12月）の診断名として CDI とついている患者数
1-b) 1-a)のうち下痢症状+toxin 陽性（GDH 陽性は除く）で、経口 VCM（バンコマイシン） or 経口 MNZ（メトロニダゾール）で治療された患者数
2-a) 病院全体での直近の年間（1月～12月）の診断名として CDI とついている患者数
2-b) 2-a)のうち下痢症状+toxin 陽性（GDH 陽性は除く）で、経口 VCM（バンコマイシン） or 経口 MNZ（メトロニダゾール）で治療された患者数
2-c) CDI 患者 <sup>†</sup> の多い診療科（上位3科）の VCM 投与例数および MNZ 投与例数
3) 1-b) <sup>†</sup> , 2-b) <sup>†</sup> の患者のうちで多い、基礎疾患
4) 1-b) <sup>†</sup> , 2-b) <sup>†</sup> の患者のうちそれぞれの年齢層の割合（0-19歳）（20-64歳）（65歳以上）
5) 1-b) <sup>†</sup> , 2-b) <sup>†</sup> の患者のうち、中毒性巨大結腸症、消化管穿孔、麻痺性イレウス、菌血症、 敗血症、クローン病、潰瘍性大腸炎などの重篤な合併症を伴った患者の割合
6) 1-b) <sup>†</sup> , 2-b) <sup>†</sup> の患者のうち2回以上再発した患者の割合
7) 6)の患者のうち直近の CDI 発症から遡り3カ月以内に2回以上 CDI を発症していた難 治性の患者の割合
<b>【2. CDI の診断に関して】</b>
1) CDI を疑った場合の <i>C. difficile</i> トキシン検査実施の有無（GDH 検査は除く）
2) <i>C. difficile</i> トキシン検査で使用されているキット
3) 病院全体（病院全体が不明であれば診療科）での直近の年間（1月～12月）の <i>C. difficile</i> トキシン検査の実施例数
4) 3)で実施した検体に対するトキシンの陽性率（トキシン A のみでも可）
5) トキシン検査の実施のタイミング（最も近いものにチェック） <input type="checkbox"/> 患者が CDI に罹患するリスク因子 <sup>‡</sup> をもっており、下痢が出現した場合 <input type="checkbox"/> 患者が CDI に罹患するリスク因子 <sup>‡</sup> をもっており、下痢の他に腹痛、発熱、画像所見など の CDI を強く疑う所見がある場合 <input type="checkbox"/> 患者が CDI に罹患するリスク因子 <sup>‡</sup> をもっていないも、下痢や他の所見だけでは、トキシン 検査を実施せず、原因となる抗菌薬の変更又は何らかの治療（整腸薬など）を実施しても下 痢が持続する場合
6) CDI を疑った場合の便培養検査実施の有無
7) 病院全体（病院全体が不明であれば診療科）での直近の年間（1月～12月）の <i>C. difficile</i> 便培養検査の実施例数
8) 7)で実施した検体に対する便培養の陽性率

Table 1. 調査内容 (続き)

## 9) 便培養検査の実施のタイミング

- 患者が CDI に罹患するリスク因子<sup>‡</sup>をもっており、下痢が出現した場合
- 患者が CDI に罹患するリスク因子<sup>‡</sup>をもっており、下痢の他に腹痛、発熱、画像所見などの CDI を強く疑う所見がある場合
- 患者が CDI に罹患するリスク因子<sup>‡</sup>をもっていても、下痢や他の所見だけでは、便培養検査を実施せず、原因となる抗菌薬の変更又は何らかの治療 (整腸薬など) を実施しても下痢が持続する場合

## 【3. CDI 治療に関して】

- 1) CDI の治療として、貴院で経口 VCM, 経口 MNZ などを処方する場合
- 2) CDI の治療として、経口 VCM, 経口 MNZ を投与開始するタイミング
- 3) CDI の治療として、経口 VCM, 経口 MNZ を使用する中でそれぞれの一番多く処方する用法・用量, 投与期間
- 4) CDI 患者のうちで、経口 VCM, 経口 MNZ を使用した際の副作用発現率
- 5) CDI の治療として、経口 VCM, 経口 MNZ 以外に投与する薬剤
- 6) 5)で「整腸薬」, 「その他」に回答した場合、それらを投与開始するタイミング
- 患者が CDI に罹患するリスク因子<sup>‡</sup>をもっており、下痢症状が出現したら、すぐに投与開始するが、トキシン検査又は便培養検査を実施し、陽性であった場合は、投与を中止し、VCM or MNZ 単独投与に切り替える
- 患者が CDI に罹患するリスク因子<sup>‡</sup>をもっており、下痢症状が出現したら、すぐに投与開始し、トキシン検査又は便培養検査を実施し、陽性であっても投与を継続する
- その他

## 【4. その他】

- 1) CDI<sup>‡</sup>のリスクが高い入院患者に、予防的に行われる処置
- 2) CDI 患者に対する個室隔離実施の有無
- 3) CDI に対する感染対策の際に用いる消毒薬 (医療器具の消毒は除く)
- 4) バンコマイシン散剤を投与する (患者に服用してもらう) 際に使用している溶媒
- 5) 現在, CDI 治療の際に、現場で感じられている問題点 (課題), 新薬に期待すること (自由記載)

†: CDI のうち下痢症状 + toxin 陽性 (GDH 陽性は除く) で、経口 VCM or 経口 MNZ で治療された患者数

‡: 高齢者/長期入院/抗菌薬長期投与/外科手術後/抗癌剤投与など

陽性例を除外することを意図した。また、2.1) : 「*C. difficile* トキシン検査実施の有無 (GDH 検査は除く)」はGDH抗原のみを検出するキットによる検査例を除外することを意図した。

**Table 2. 病院全体での年間のCDI患者数**

選択肢	回答数	%
0 例/年	42	13.1%
1～5 例/年	57	17.8%
6～10 例/年	29	9.0%
11～15 例/年	25	7.8%
16～20 例/年	24	7.5%
21～30 例/年	28	8.7%
31～40 例/年	30	9.3%
41～50 例/年	15	4.7%
51～60 例/年	7	2.2%
61～70 例/年	6	1.9%
71～80 例/年	4	1.2%
81～90 例/年	4	1.2%
91～100 例/年	0	0.0%
101 例以上/年	10	3.1%
不明	0	0.0%
回答なし	40	12.5%

## 結果

本調査を送付した2537施設のうち321施設から回答を得た (回答率: 12.7%)。

### 1. CDI (*Clostridium difficile* infection) 患者数に関して

#### 1-1. 年間のCDI患者数について (病院全体)

病院全体での年間のCDI患者数では、「1～5例/年」の施設が17.8%と最も割合が多く、「0例/年」と回答した施設が13.1%と次いで多かった。一方で、「101例以上/年」という施設が3.1% (10施設) あった (回答なし: 12.5%) (Table 2)。

#### 1-2. CDI患者の中で多い基礎疾患について (複数回答可)

CDI発症患者の基礎疾患のうち、呼吸器疾患は40.7%、腎疾患 (腎移植以外) が20.4%、脳神経疾患が13.9%、消化器疾患が13.4%であった (Table 3)。

**Table 3. CDI患者の基礎疾患**

選択肢	回答数	%
腎移植	3	1.4%
その他腎疾患	44	20.4%
肝移植	1	0.5%
その他肝疾患	6	2.8%
呼吸器疾患	88	40.7%
脳神経疾患	30	13.9%
消化器疾患	29	13.4%
悪性腫瘍: 消化器系	6	2.8%
悪性腫瘍: 呼吸器系	1	0.5%
悪性腫瘍: 泌尿器科系	0	0.0%
悪性腫瘍: 婦人科系	0	0.0%
悪性腫瘍: 血液・リンパ系	8	3.7%
悪性腫瘍: 耳鼻咽喉科系	0	0.0%
その他の悪性腫瘍	0	0.0%

### 1-3. CDI患者の年齢層の割合について

CDI患者のうち65歳以上の患者が「81-100%」と回答した施設が44.5%と最も割合が多かった(回答なし:33.6%) (Table 4)。

### 1-4. CDI患者のうち中毒性巨大結腸症, 消化管穿孔, 麻痺性イレウス, 菌血症, 敗血症, クロウン病, 潰瘍性大腸炎等の重篤な合併症を伴った患者の割合について

「0-20%」と回答した施設が62.6%と最も割合が多かった。次いで「21-40%」と回答した施設が2.5%, 「41-60%」という施設が1.6%であり, 「61-80%」および「81-100%」と回答した施設はなかった(回答なし:33.3%) (Table 5)。

### 1-5. CDI患者のうち2回以上再発した患者の割合について

「0-20%」と回答した施設が56.4%と最も割合が多く, 「21-40%」と回答した施設が9.7%と続いて多かった。一方で, 「61-80%」という施設が0.6% (2施設), 「81-100%」という施設が0.3% (1施設) あった(回答なし:30.8%) (Table 6)。

## 2. CDIの診断に関して

### 2-1. CDIを疑った場合の*C. difficile* トキシン検査実施の有無 (GDH検査は除く) について

「ほぼ全例実施している」と回答したのは64.5%, 「症例によっては実施している」と回答したのは22.7%であった。一方で, 「実施していない」と回答したのは6.9%であった(回答なし:5.9%) (Table 7)。

Table 4. CDI患者のうち65歳以上の割合

選択肢	回答数	%
0-20%	5	1.6%
21-40%	6	1.9%
41-60%	11	3.4%
61-80%	48	15.0%
81-100%	143	44.5%
回答なし	108	33.6%

Table 5. CDI患者のうち中毒性巨大結腸症, 消化管穿孔, 麻痺性イレウス, 菌血症, 敗血症, クロウン病, 潰瘍性大腸炎等の重篤な合併症を伴った患者の割合

選択肢	回答数	%
0-20%	201	62.6%
21-40%	8	2.5%
41-60%	5	1.6%
61-80%	0	0.0%
81-100%	0	0.0%
回答なし	107	33.3%

Table 6. CDI患者のうち2回以上再発した患者の割合

選択肢	回答数	%
0-20%	181	56.4%
21-40%	31	9.7%
41-60%	7	2.2%
61-80%	2	0.6%
81-100%	1	0.3%
回答なし	99	30.8%

Table 7. CDIを疑った場合の*C. difficile* トキシン検査実施の有無 (GDH検査は除く)

選択肢	回答数	%
ほぼ全例実施している	207	64.5%
症例によっては実施している	73	22.7%
実施していない	22	6.9%
回答なし	19	5.9%

Fig. 1. 使用されている Toxin 検出キット

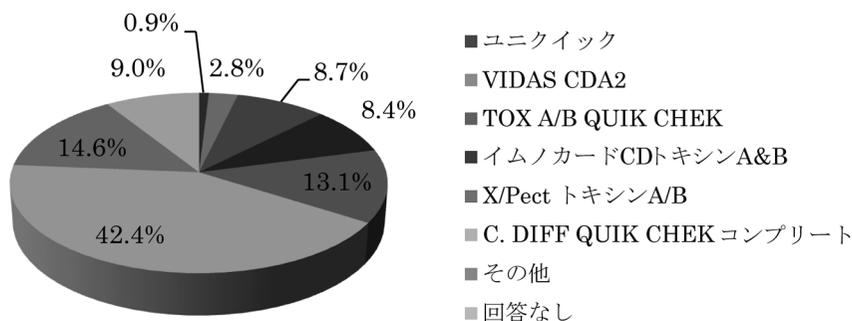
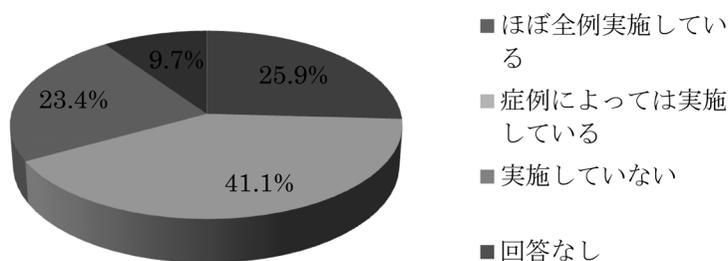


Fig. 2. 便培養検査実施の有無



## 2-2. *C. difficile* トキシン検査で使用されているキットについて (複数回答可)

病院で使用しているトキシン検出キットは「C. DIFF QUIK CHEK コンプリート」が42.4%と最も割合が多く、次いで、「X/Pect トキシン A/B」が13.1%、「TOX A/B QUIK CHEK」が8.7%、「イムノカードCDトキシンA&B」が8.4%であった。「その他」14.6%のうち最も多かったのは「GEテスト イムノクロマト-CD TOX A/B」で全体の5.6%であった (複数回答有) (回答なし：9.0%) (Fig. 1)。

## 2-3. 病院全体での年間のトキシン検査実施例数および陽性率について

病院全体での年間のトキシン検査実施例数について、「101例以上/年」が45.5%と最も割合が多く、次いで多かったのが「1~10例/年」の11.2%、「11~20例/年」の5.3%、「21~30例/年」の4.4%、「0例/年」の4.1%の順であった。また、実施した検査数に対するトキシン検査の陽性率は、「0~20%」が57.9%と最も多く、次いで「21~40%」が17.8%、

「41~60%」が4.1%であった (回答なし：15.9%)。

## 2-4. *C. difficile* 便培養検査実施の有無について

CDIを疑った場合の便培養検査の実施について、「ほぼ全例実施している」と回答した施設が25.9%、「症例によっては実施している」と回答した施設が41.1%、「実施していない」が23.4%であった (回答なし：9.7%) (Fig. 2)。

## 2-5. 病院全体での年間の便培養検査の実実施例数

病院全体での年間の便培養検査の実実施例数について、「101例以上/年」で18.7%と最も割合が多く、次いで多かったのが「1~10例/年」の16.5%、「0例/年」の16.2%の順であった (回答なし：30.5%)。

## 2-6. 便培養検査の陽性率について

実施した検体に対する便培養の陽性率は、「0~20%」が36.5%と最も割合が多く、次いで「21~40%」が11.2%、「不明」が7.5%と回答した。

## 2-7. 便培養検査実施のタイミングについて

便培養検査実施のタイミングとしては「患者が

CDIに罹患するリスク因子をもっており、下痢が出現した場合」が35.5%と最も割合が多く、次いで多かったのが「患者がCDIに罹患するリスク因子をもっており、下痢の他に腹痛、発熱、画像所見等のCDIを強く疑う所見がある場合」の15.6%、「患者がCDIに罹患するリスク因子をもっている、下痢や他の所見だけでは、便培養検査を実施せず、原因となる抗菌薬の変更又は何らかの治療（整腸薬など）を実施しても下痢が持続する場合」の9.7%という順であった。

### 3. CDIの治療に関して

#### 3-1. 抗菌薬（経口バンコマイシン（VCM）、メトロニダゾール（MNZ））を投与するタイミングについて

CDIの治療として、経口VCM、経口MNZを投与開始するタイミングについて、「リスク因子をもっており、下痢が出現したら、速やかにトキシン検査等の簡易検査を実施し、陽性の場合」が73.2%と割合が多く、次いで多かったのが「リスク因子をもっており、下痢が出現した場合」の9.0%、「リスク因子をもっており、下痢が出現したら、便培養検査を実施し、陽性の場合」の7.5%という順であった。

#### 3-2. CDIの治療として、経口VCM、経口MNZを一番多く処方する用法・用量、投与期間について

VCMの用法・用量は「0.5g 1日4回」が42.1%と最も割合が多く、次いで多かったのが「0.125g 1日4回」の36.1%であった。VCMの投与期間は「10～14日」が44.2%と最も多く、次いで多かったのが「6～9日」の27.1%、「5日以内」の6.5%という順であった。

MNZの用法・用量は「250mg 1日4回」が38.3%と最も多く、次いで多かったのが「500mg 1日3回」の24.0%であった。MNZの投与期間は「10～14日」が46.4%と最も多く、次いで多かつ

たのが「6～9日」の15.6%、「5日以内」の2.8%という順であった。

#### 3-3. CDIの治療として、経口VCM、経口MNZ以外に投与する薬剤、投与開始のタイミングについて（複数回答可）

CDIの治療として、経口VCM、経口MNZ以外に投与する薬剤は「輸液」と回答した施設が38.9%であった。整腸薬の中では、「酪酸菌製剤（ミヤBM<sup>®</sup>細粒、ミヤBM<sup>®</sup>錠）」が40.8%と最も割合が多く、次いで「ビフィズス菌製剤（ビフィダー<sup>®</sup>散2%、ラックビー<sup>®</sup>錠、ラックビー<sup>®</sup>微粒N等）」で37.7%、「耐性乳酸菌製剤（エンテロノン<sup>®</sup>-R散、エントモール<sup>®</sup>散、コレポリー<sup>®</sup>R散10%、ピオフィェルミンR<sup>®</sup>散等）」で25.6%、「ラクトミン製剤（アタバニン<sup>®</sup>散、ピオフィェルミン<sup>®</sup>配合散、ラクトミン散「イセイ」<sup>®</sup>等）」が22.1%であった（Table 8）。

整腸薬や輸液を投与するタイミングとしては「患者がCDIに罹患するリスク因子をもっており、下痢症状が出現したら、すぐに投与開始し、トキシン検査又は便培養検査を実施し、陽性であっても投与を継続する。」が52.0%であった。「患者がCDIに罹患するリスク因子をもっており、下痢症状が出現したら、すぐに投与開始するが、トキシン検査又は便培養検査を実施し、陽性であった場合は、投与を中止し、VCM or MNZ単独投与に切り替える」は10.6%、「その他のタイミング」が7.2%であった（回答なし：30.2%）。

#### 3-4. 経口VCM、経口MNZを使用した際の副作用発現率について

VCMを使用した際の副作用発現率は「0～10%」との回答が68.9%と最も割合が多く、次いで多かったのが「11～20%」の2.2%であった。「21～30%」および「31%以上」との回答施設はなかった（回答なし：29.0%）（Fig. 3）。

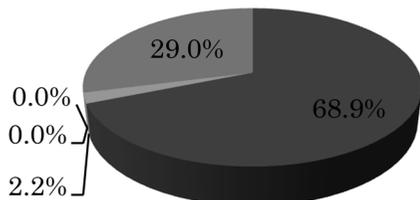
MNZを使用した際の副作用発現率は「0～10%」との回答が57.6%と最も多く、次いで多かったのが

Table 8. CDIの治療として、経口VCM，経口MNZ以外に投与する薬剤

選択肢	回答数	%
酪酸菌製剤	131	40.8%
ビフィズス菌製剤	121	37.7%
耐性乳酸菌製剤	82	25.5%
ラクトミン製剤	71	22.1%
酪酸菌配合剤	58	18.1%
ビフィズス菌配合剤	20	6.2%
耐性乳酸菌配合剤	7	2.2%
カゼイ菌製剤	2	0.6%
有胞子性乳酸菌製剤	1	0.3%
その他	2	0.6%
輸液	125	38.9%

Fig. 3. 副作用の発現率 (VCM)

■ 0-10%    ■ 11-20%    ■ 21-30%  
 ■ 31%以上    ■ 回答なし



「11-20%」の2.2%であった。「21-30%」との回答施設はなかったが、「31%以上」との回答施設は0.6% (2施設) あった (回答なし: 39.6%) (Fig. 4)。

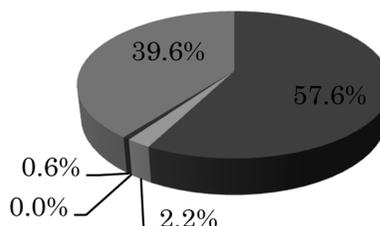
#### 4. その他

##### 4-1. 個室隔離の有無

CDI患者の個室隔離を行っているかについて、「行っている」との回答が47.7%と最も割合が多く、次いで多かったのが「まれに行う」の25.6%であった。「行わない」と回答したのは17.1%であった (回答なし: 9.7%)。

Fig. 4. 副作用の発現率 (MNZ)

■ 0-10%    ■ 11-20%    ■ 21-30%  
 ■ 31%以上    ■ 回答なし



##### 4-2. CDIに対する感染対策の際に用いる消毒薬 (医療器具の消毒は除く) について

CDIに対する感染対策の際に用いる消毒薬 (器具の消毒は除く) として「次亜塩素酸ナトリウム 1,000ppm」を使用しているとの回答が68.2%と最も割合が多く、次いで「次亜塩素酸ナトリウム 5,000ppm」の14.0%の順であった。「その他」と回答したのは7.2%であった (回答なし: 10.6%)。

## 考察

今回アンケートに回答いただいた施設において、施設全体のCDI患者数が「0例/年」の施設か

ら「101例以上/年」という施設があり、CDI患者数に施設間差が非常に大きいことが明らかになった。これは、各施設での抗菌薬の使用状況や患者数が異なる可能性と同時に、各施設でのトキシン検査や便培養検査の実施数自体にも差があることに起因することが考えられる。

また、CDI患者のうち中毒性巨大結腸症等の重篤な合併症を伴った患者の割合や、CDIの再発例の割合が低いことは、BI/NAP1/027株等の強毒株の分布が欧米と異なっていることに起因している可能性がある。しかし、日本やアジアにおいてもBI/NAP1/027株を含めた、バイナリートキシン産生株の散発的な報告はなされており<sup>7)</sup>、今後も流行株の推移に注意すべきであろう。

CDIの診断に使用しているトキシン検出キットに関して、40%以上の施設にて、GDH抗原とトキシンを同時に検出する迅速キット (C. DIFF QUIK CHEK コンプリート：アリーアメディカル) が使用されていることが明らかになった。本アンケートの実施時期や、昨今の学会や論文等の発表状況を踏まえると、現在、本検出キットの使用率は更に増加していると考えられる。GDHは、米国のCDIに関するガイドラインにおいて、一次検査として用いることが推奨されており、一度の検査で抗原と毒素の両項目を短時間で測定できる簡便さから、多くの医療機関で用いられていると考えられる。

CDIの治療に際し、抗菌薬による治療を開始するタイミングとして、トキシン検査等の簡易検査で陽性が出たのちに、治療を早期に開始するという回答が70%以上であった。つまり、臨床現場においては、*C. difficile*の培養結果までは待たず、トキシン検査等の迅速検査の結果を基に、抗菌薬による治療の有無を判断している実態が明らかになった。

用法・用量に関しては、VCMの用法・用量は「0.5g 1日4回」が42.1%と最も割合が多い現状で

あった。0.125g 1日4回と0.5g 1日4回では臨床効果が同等という報告<sup>8)</sup>があるが、医療機関もしくは主治医毎に使用用量が異なっている現状が示唆された。

今後、患者の症状に応じて用量を決める等、院内で取り決める必要があると考える。投与期間においては、欧米のガイドラインと同様に「10～14日」が44.2%と最も割合が多い結果となった。

また、本邦の特徴として、CDIの治療の際にVCMやMNZとは別に、プロバイオティクス製剤を使用している現状が明らかになった。プロバイオティクスについては、抗菌薬投与患者においてCDI発症を予防するという報告や<sup>9)</sup>、比較的安全性の高い薬剤<sup>10)</sup>であることから、本邦でのCDI予防および治療に使用されている実態が明らかになった。

今回、CDI患者の隔離について回答の70%以上の施設がCDI患者の個室隔離の経験があるとの回答であり、80%以上の施設にて次亜塩素酸ナトリウムによる環境消毒を行っているという結果が得られた。これは、英国の「次亜塩素酸ナトリウム推奨濃度1,000ppm (0.1%)」や米国疾病制御予防センターで推奨されている「次亜塩素酸ナトリウム5,000ppm (0.5%)」と合致するものであった。*C. difficile*は芽胞を形成し、芽胞は病室の床やベッドサイド、トイレおよび浴室等に大量に存在することが分かっている。そのような患者から水平伝播を防ぐためには、可能な限り接触予防対策、環境消毒並びに、個室隔離（またはコホート隔離）等を各医療機関・医療従事者が可能な限り実施し、院内での伝播を防ぐ意識を高めていく必要があると考える。

これまで、本邦におけるCDIの実態は不明な部分が多かった。本調査による321施設からのアンケート結果から、本邦における医療機関でのCDIの発症数や治療方針に大きな差があることが明らかとなった。今後、海外と同様に、流行株を含め

た疫学データを集積し、本邦においても、CDI診断および治療のガイドラインの策定が必要であろう。また、CDI治療の一番の課題としては再発率の高さであり、今後再発を抑えることができる新たな治療薬の開発が望まれる。

最後に、CDIを引き起こす最大の要因は感染症治療を目的とした抗菌薬の使用であり、伝播は医療従事者が当事者となりうるということである。医療従事者はこういったCDIの現状を正しく理解し、院内でのアウトブレイクを防止すべく、感染防止マニュアルを徹底し、抗菌薬が適正使用されることを望みたい。

## 謝辞

本調査の実施にあたり、アンケートにご協力いただきました先生方に心より深謝いたします。(アンケート回答時の医療機関名で記載、敬称略)

苫小牧市立病院 中野 剛，登別厚生年金病院(現JCHO登別病院) 横山豊治，北海道大学病院 石黒信久，岩崎澄央，医療法人社団慶友会 吉田病院 横田欽一，一般財団法人厚生会 仙台厚生病院 玉川有紀，本田芳宏，東北大学病院 遠藤史郎，徳田浩一，賀来満夫，中通総合病院 菅原 厚，大館市立総合病院 池島 進，高橋義博，置賜広域病院組合 公立置賜総合病院 稲毛 稔，地方独立行政法人山形県・酒田市病院機構日本海総合病院 齊藤宗一，社会福祉法人 恩賜財団済生会 龍ヶ崎済生会病院 木村昌代，海老原次男，筑波メディカルセンター病院 鈴木広道，済生会宇都宮病院 小村賢祥，足利赤十字病院 高橋孝行，群馬大学医学部附属病院 徳江 豊，富士重工工業健康保険組合 太田記念病院 佐藤吉壮，医療法人 刀水会 齋藤記念病院 齋藤 卓，医療法人 秀和会 秀和総合病院 小野 宏，医療法人社団 誠馨会 千葉メディカルセンター 瀧澤史佳，東京大学医科学研究所附属病院 安達英輔，鯉淵智彦，がん・感染症センター 都立駒込病院 味澤 篤，岩井整形外科内科

病院 鯉田 勲，公益財団法人東京都保健医療公社 荏原病院 角田隆文，日本赤十字社医療センター 安藤常浩，東邦大学医療センター大橋病院(施設名のみ)，国家公務員共済組合連合会 東京共済病院 高際 淳，東京医科大学病院 中村 造，社会福祉法人 浄風園 中野江古田病院 加藤賢一郎，公益財団法人 東京都保健医療公社 豊島病院 足立拓也，公益財団法人 東京都保健医療公社 多摩北部医療センター 藤田 明，東京医科大学八王子医療センター 藤井 毅，社会医療法人財団 大和会 東大和病院 神楽岡治彦，医療法人社団 亮正会 総合高津中央病院 中尾正行，社会保険横浜中央病院(現JCHO横浜中央病院) 勝呂 元，社会福祉法人恩賜財団 済生会横浜市南部病院 宮沢直幹，医療法人社団 明芳会 横浜旭中央総合病院 内田美穂子，樋川志織，武藤英知，独立行政法人国立病院機構 神奈川病院 大渡由美子，富山大学 医学部 田代将人，鳴河宗聡，山本善裕，財団 医療法人 藤田記念病院 宮崎良一，福井大学医学部附属病院 岩崎博道，医療法人厚生会 福井厚生病院(施設名のみ)，長野市民病院 中島英恵，JA 長野厚生連 佐久総合病院 岡田邦彦，信州大学医学部附属病院 金井信一郎，岐阜市民病院 米田尚生，岐阜大学医学部附属病院 渡邊珠代，村上啓雄，社会医療法人 蘇西厚生会 松波総合病院 小林建司，岐阜赤十字病院 伊藤陽一郎，医療法人社団 志仁会 三島中央病院 鈴木 衛，市立島田市民病院 谷尾仁志，碧南市民病院 杉浦誠治，医療法人 横山胃腸科病院 横山 正，国家公務員共済組合連合会 東海病院 三宅忍幸，聖霊病院 金森雅彦，小牧市民病院 長瀬 仁，社会保険滋賀病院(現JCHO滋賀病院) 坂野祐司，社会医療法人 誠光会 草津総合病院 中村文泰，医療法人社団 順和会 京都下鴨病院(施設名のみ)，国家公務員共済組合連合会 舞鶴共済病院 野口 正，公益財団法人 田附興風会 医学研究所 北野病院 羽田敦子，北大阪医療生活協同組合 十三病院 河井和彦，特

定医療法人清翠会 牧病院 佐藤睦哉, 大阪府立急性期・総合医療センター 大場雄一郎, 扇田千代, 社会医療法人 愛仁会リハビリテーション病院 磯島さおり, 大阪医科大学附属病院 浮村 聡, 独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター 山本よしこ, 近畿大学医学部附属病院 吉田耕一郎, 近畿大学医学部 堺病院 森口直彦, 独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 露口一成, 社会医療法人 生長会 ベルランド総合病院 川村真代, 神戸アドベンチスト病院 辻 芳之, 特定医療法人 浩生会 舞子台病院 衣笠誠二, 兵庫医科大学病院 竹末芳生, 独立行政法人国立病院機構 奈良医療センター 玉置伸二, 社会福祉法人 恩賜財団 済生会中和病院 仁木陽一, 大和高田市立病院 伴 信之, 医療法人 共済会 清水病院 (施設名のみ), 川崎医科大学附属川崎病院 沖本二郎, 笠岡第一病院 中村淳一, 特定医療法人 社団同仁会 金光病院 牧 佳男, 独立行政法人国立病院機構 福山医療センター 下江敬生, 市立三次中央病院 山口伸二, 医療法人 和同会 広島パークヒル病院 小熊信夫, 独立行政法人 地域医療機能推進機構 徳山中央病院 長谷川博康, 福岡県済生会福岡総合病院 長崎洋司, 九州大学病院 門脇雅子, 下野信行, 福岡大学病院 高田 徹, 戸川温, 橋本丈代, 小林加奈江, 医療法人 徳洲会 福岡徳洲会病院 児玉亘弘, 社会保険 直方病院 坂本茂, 社会医療法人 天神会 新古賀病院 富永正樹, 独立行政法人国立病院機構 大牟田病院 若松謙太郎, 長崎大学病院 柳原克紀, 日本赤十字社 長崎原爆病院 橋口浩二, 社会医療法人 財団白十字会 佐世保中央病院 木下 昇, 独立行政法人国立病院機構 長崎川棚医療センター 本田章子, 医療法人 起生会 表参道 吉田病院 田中不二穂, 医療法人 杏章会 矢部広域病院 山崎洋二, 宮崎大学 高城一郎, 鹿児島市医師会病院 濱崎順一郎, 鹿児島大学病院 川村英樹, 中頭病院 新里 敬。

## 文献

- 1) PÉPIN, J.; L. VALIQUETTE, M.-E. ALARY, *et al.*: *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 171: 466~472, 2004
- 2) JEN, M. H.; S. SAXENA, A. BOTTLE, *et al.*: Assessment of administrative data for evaluating the shifting acquisition of *Clostridium difficile* infection in England. *J. Hosp. Infect.* 80: 229~237, 2012
- 3) PEARSON, A.: Historical and changing epidemiology of healthcare-associated infections. *J. Hosp. Infect.* 73: 296~304, 2009
- 4) LESSA, F. C.; C. V. GOULD, L. C. McDONALD, *et al.*: Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. *Clin. Infect. Dis.* 55 (Suppl. 2): S65~70, 2012
- 5) BAUER, M. P.; E. J. KUIJPER, J. T. VAN DISSEL: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin. Microbiol. Infect.* 15: 1067~1079, 2009
- 6) COHEN, S. H.; D. N. GERDING, S. JOHNSON, *et al.*: 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.* 31: 431~455, 2010
- 7) HE, M.; F. MIYAJIMA, P. ROBERTS, *et al.*: Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nat. Genet.* 45: 109~113, 2013
- 8) FEKETY, R.; J. SILVA, C. KAUFFMAN, *et al.*: Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. *Am. J. Med.* 86: 15~19, 1989
- 9) JOHNSTON, B. C.; S. S. MA, J. Z. GOLDENBERG, *et al.*: Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 157: 878~888, 2012
- 10) GUAMER, F. & G. J. SCHAAFSMA: Probiotics. *Int. J. Food Microbiol.* 39: 237~238, 1998

## Recent epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Japan

YUKA YAMAGISHI and HIROSHIGE MIKAMO

Department of Clinical Infectious Diseases,  
Aichi Medical University Hospital  
Department of Infection Control and Prevention,  
Aichi Medical University Hospital

*Clostridium difficile* (*C. difficile*) is a major pathogen for diarrhea in hospitalized patients and because of outbreak of highly virulent strain in EU and US, increased length of hospital stay and increased numbers of severe patients and deaths have become major challenges. In recent years, transmissions through community-acquired or food-borne infections are reported. National surveillance has been already performed overseas. Guidelines for preventing *C. difficile* infection (CDI) is available, and education activities are promoted for preventing the infection spread.

Meanwhile, in Japan, medical hospitals are reporting individual CDI incidence, however, a large-scale research has not been conducted up to the present date and therefore the entire status of CDI including infection of the highly virulent strain has yet to be revealed.

This time, we performed a questionnaire-based survey at 2,537 hospitals nationwide between April 15, 2013 and May 31, 2013 to investigate CDI incidence, diagnosis and treatment. Valid responses were obtained from 321 hospitals.

Regarding the annual number of CDI patients at all the hospitals, the highest group of hospitals responding “1 to 5 patients a year” was 17.8%, and the second highest group of hospitals responding “no patients a year” was 13.1%. In contrast, there was a group of hospitals with “more than 101 patients a year”, which was 3.1%. This indicates that there was the difference in the CDI incidences among hospitals.

According to the questionnaire results, a highest group of hospitals responding “0–20%” for CDI patients with serious complication such as toxic megacolon, gastrointestinal perforation, ileus paralytic, bacteremia, sepsis, crohn's disease, and ulcerative colitis was 62.6%, and for CDI patients with recurrence more than one, a group of hospitals answering “0 to 20%” was 56.4%, which was the highest. This suggested that there was only a small number of serious CDI patients and recurrence CDI patients in Japan.

For rapid toxin detection kit used in CDI diagnosis, a group of hospitals using “C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE” was over 40%, which showed that the kit was a major product used in Japan. And a group of institutions responding that they will start antibacterial medication such as vancomycin (VCM) and metronidazole (MNZ) as soon as after rapid diagnostic test, *etc.* showing positive results was over 70%.

As for CDI treatment, a highest group of hospitals answering that VCM is administered orally at a dose of “0.5 g four times daily” was 42.1%, and a group of hospitals responding “10 to 14 days” for administration period was 44.2%, which was the highest.

A highest group of hospitals answering that MNZ is administered orally at a dose of “250 mg four times daily” was 38.3%, and a group of hospitals responding “10 to 14 days” for

administration period was 46.4%, which was the highest.

Apart from VCM and MNZ, probiotics are also used for CDI treatment, “butyric acid bacterium” accounted for 40.8% in the probiotics group, which was the highest, followed by “bifidobacteria” 37.7% and “resistant lactic acid bacterium” 25.6%.

To prevent the spread of CDI, 47.7% of the hospitals responded that the patients are “isolated”, while 25.6% answered the patients are “sometimes isolated”, which means that more than 70% of patients are “isolated or sometimes isolated”. As to what type of antiseptic drug is used for sterilizing hospital, 68.2% of the hospitals answered that they are using “sodium hypochlorite 1,000ppm”.

The survey more than 300 hospitals have revealed not only the CDI incidences, timing of toxin test, and part of the actual therapeutic strategy at medical institutions in Japan but also the difference in the CDI incidences and therapeutic strategy among hospitals. In the future, epidemiological data on epidemic strain will be accumulated more in Japan as are done overseas, and guidelines for CDI diagnosis and treatment will need to be formulated.