

院内感染が示唆された泌尿器科病棟における *Clostridium difficile* (*C. difficile*) 下痢症の検討

石田健一郎¹, 柚原 一哉¹, 蟹本 雄右¹
石原 哲², 出口 隆²

¹掛川市立総合病院, ²岐阜大学大学院医学研究科医科学専攻病態制御講座泌尿器科学分野

STUDY ON *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-ASSOCIATED DIARRHEA SUSPECTED AS NOSOCOMIAL INFECTION IN UROLOGY WARD

Kenichiro ISHIDA¹, Kazuya YUHARA¹, Yuusuke KANIMOTO¹,
Satoshi ISHIHARA² and Takasi DEGUCHI²

¹The Department of Urology, Kakegawa Municipal Hospital

²The Department of Urology, Graduate School of Medicine, Gifu University

Between June 2000 and January 2001, 11 patients were diagnosed with *Clostridium difficile* (*C. difficile*)-associated diarrhea in the ward of urology at the Kakegawa Municipal Hospital. Of these 11 patients, 10 had exposure to antimicrobial agents, before the onset of diarrhea. All patients' stools were positive for *C. difficile* toxin A. After discontinuing antimicrobial agents with or without administering Vancomycin, they recovered from *C. difficile*-associated diarrhea.

Between January 2001 and September 2002, 17 patients who were diagnosed with *C. difficile*-associated diarrhea in our hospital were classified into two types by PCR ribotyping. Therefore, we suspected a nosocomial outbreak of diarrhea caused by *C. difficile*.

(Hinyokika Kiyō 51: 305-308, 2005)

Key words: *Clostridium difficile*, Nosocomial infection

緒 言

Clostridium difficile (以下 *C. difficile*) は芽胞形成性の嫌気性グラム陽性桿菌であり、抗菌薬や抗癌薬が誘因となって惹き起こされる下痢症/腸炎の主要な原因菌であり、激しい下痢、発熱、腹痛を特徴としている。菌体内の芽胞は感染、高温や各種消毒薬に対する抵抗力が強く、長期に病院内環境に存在し、医療従事者や患者の手指を介して伝播する院内感染の原因菌のひとつとして注目されている。

われわれは掛川市立総合病院泌尿器科病棟において、*C. difficile* 下痢症が多発する経験をしたため、その臨床的検討とその後院内感染が疑われた病院内患者の検出菌から、遺伝子型を応用した疫学的調査を行ったので報告し、また当科における感染対策について考察する。

対 象

2000年6月より2001年1月までの約8カ月間に掛川市立総合病院の泌尿器科が属する病棟(脳神経外科、耳鼻咽喉科との混合病棟)において *C. difficile* 下痢症と26名に診断した。対象は、この期間に *C. difficile* 下痢症と診断した泌尿器科患者11名である。この期間の

泌尿器科入院患者数は286名で泌尿器科入院患者に対する発症頻度は3.8%であった。発症患者の性別、年齢、主な基礎疾患、先行手術、使用抗菌薬の種類、投与開始から発症日までの期間、臨床症状、その治療と結果について検討した。また1997年7月から2002年12月までの当院全病棟におけるCDチェック陽性症例数を調査した。

なお *C. difficile* 下痢症の診断は患者糞便中の *C. difficile* 毒素であるトキシンAを検出するクロストリジウムトキシンA検出キット(ユニクイック®/関東化学)を用いて行った。

また2001年1月から2002年9月までの間に当院全病棟にて発症した *C. difficile* 下痢症患者17名で Simonら¹⁾の方法に従い *C. difficile* 菌株のPCR ribotypingによる遺伝子解析を行った。

結 果

11症例の患者背景をTable 1に示す。11症例のうち男性は8名、女性3名で男性に多く発症していた。これはこの期間の泌尿器科の入院患者が男性248名、女性38名で、男性患者が多いためと考えられる。平均年齢は64.5歳(27~83歳)であった。基礎疾患は前立腺肥大症が5例(45.5%)、腎細胞癌、前立腺癌、サン

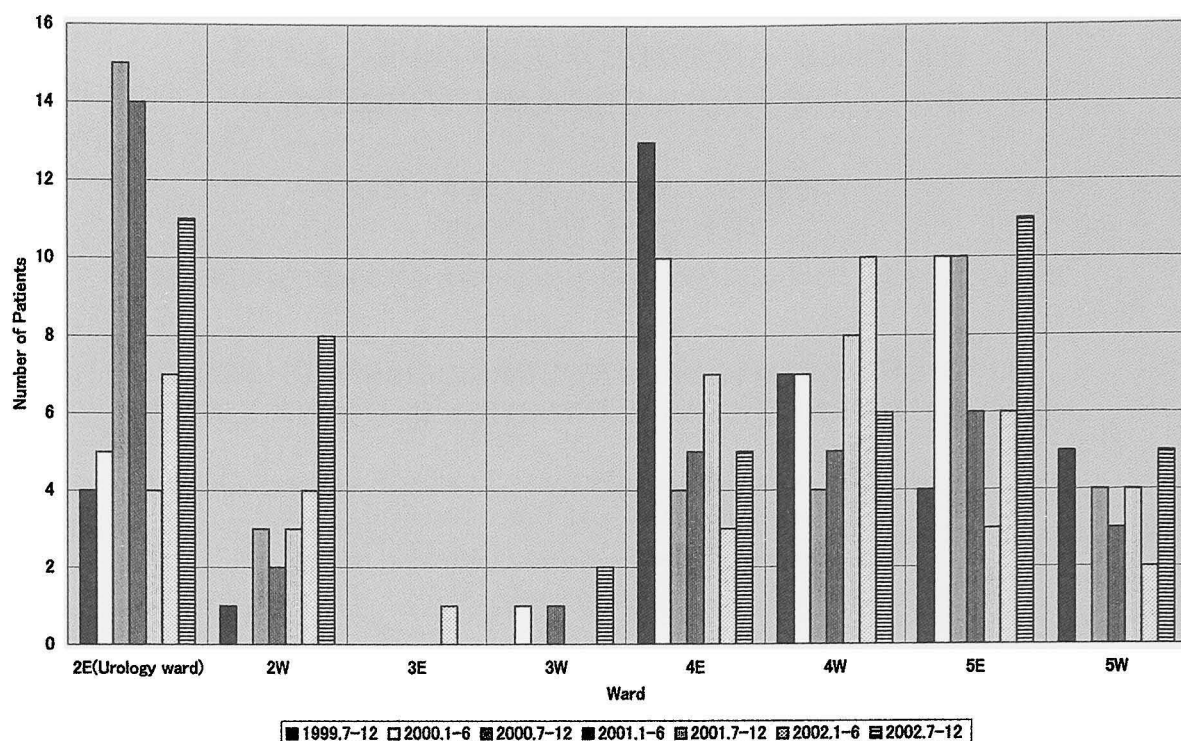


Fig. 1. Frequency of *C. difficile*-associated diarrhea per half a year in our hospital. Frequency of *C. difficile*-associated diarrhea steeply increased in July, 2000 in the ward of urology.

Table 1. Characteristics of 11 patients and risk factors introducing *C. difficile*-associated diarrhea

Case no.	Date of onset	Sex	Age	Under lying disease	Operation	Antimicrobial agents	Duration (day)	Clinical symptoms	Treatment	Prognosis
1	2000/ 6/23	M	50	BPH	TUR-P	CTM 2.0 g	3	diarrhea	VCM	improvement
2	2000/ 6/24	F	51	Renal cell carcinoma	radical nephrectomy	CTM 2.0 g	6	diarrhea, fever, abdominal pain	VCM	recurrence
3	2000/ 9/11	M	83	BPH	TUR-P	IPM/CS 1.0 g	4	diarrhea	VCM	improvement
4	2000/ 9/25	M	81	BPH, pulmonary emphysema	none	none	none	diarrhea, fever, abdominal pain	VCH	improvement
5	2000/10/13	M	71	BPH	TUR-P	CTM 2.0 g	3	diarrhea, fever	none	recurrence
6	2000/10/17	M	70	Prostate cancer	radical prostatectomy	PIPC 2.0 g	5	diarrhea	none	improvement
7	2000/10/26	F	80	staghorn calculus	none	CTM 2.0 g	7	diarrhea	none	improvement
8	2000/11/7	F	58	ureteral stone	TUL	CTM 2.0 g	3	diarrhea, fever	VCM	improvement
9	2000/11/9	M	27	testis tumor	RPLND	CTM 2.0 g	7	diarrhea	VCM	improvement
10	2000/12/10	M	73	BPH	TUR-P	CTM 2.0 g	3	diarrhea, fever, abdominal pain	VCM	recurrence
11	2001/ 1/11	M	65	spermatic varicocele	Varico-celectomy	CTM 2.0 g	3	diarrhea, fever	none	improvement

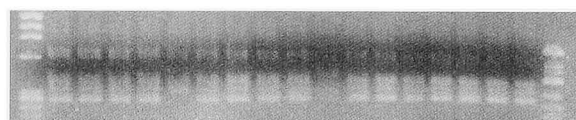
ゴ状結石，尿管結石，精巣腫瘍，精索静脈瘤が1例（9%）ずつであった。前立腺肥大症の1例を除いては抗菌薬が術後感染予防目的で投与されていた。抗菌薬で多く使用されていたのは，セフェム系であり，CTMが8例（72.7%）に投与されていた。投与開始から発症日までの期間は3～7日間で平均4.4日間であった。*C. difficile* 下痢症の症状としては11例全例で下痢を認め，発熱（6/11），腹痛（3/11）を伴う患者も認められた。下痢は1日5～15回，発熱は最高39.0℃と高熱の症例も認めた。*C. difficile* 下痢症診断後，全

例ただちに抗菌薬投与を中止し，さらに7例には vancomycin (VCM) 1 g/day の経口投与を行うことで全例症状は回復したが，3例で再発を認めたため VCM の再投与が必要であり，その結果全例回復した。

1997年7月から2002年12月までの当院全病棟における CD チェック陽性症例数を Fig. 1 に示す。泌尿器科が属する 2E 病棟では，半年ごとの集計で4～5例であった陽性症例数は2000年7月より約3倍となり，アウトブレイク発生と考えられた。また病棟の性格上，発生数にばらつきがあり，また発症時期にも各病

Table 2. Characteristics of 17 patients who were diagnosed with *C. difficile*-associated diarrhea in our hospital and classified into two types by ribotyping

Case no.	Sex	Age	Date	Ward	Type
1	F	73	2001/ 4/10	2E	Type A
2	M	75	2001/ 5/ 2	2E	Type A
3	F	77	2001/ 5/ 1	3W	Type A
4	M	77	2001/ 7/16	4W	Type A
5	F	87	2001/11/11	4W	Type B
6	M	87	2002/ 3/12	4E	Type A
7	F	60	2002/ 3/19	2E	Type A
8	M	74	2002/ 3/22	4W	Type A
9	M	96	2002/ 4/ 3	4E	Type A
10	M	82	2002/ 4/24	2W	Type B
11	M	49	2002/ 4/24	5E	Type A
12	M	69	2002/ 5/ 2	4W	Type A
13	F	85	2002/ 5/24	2E	Type A
14	M	78	2002/ 6/28	4W	Type A
15	F	85	2002/ 9/ 5	4W	Type A
16	M	51	2002/ 9/ 5	2W	Type A
17	F	82	2002/ 9/ 6	2W	Type A

**Fig. 2.** PCR ribotype patterns. This depicts the amplification profile obtained with 2 different PCR ribotypes. Lanes 1 to 4, 6 to 9 and 11 to 17, type A; lanes 5 and 10, type B; lane M*, Marker 4 ($\phi \times 174$ /Hae III digest); and lane M**, Marker 9 ($\phi \times 174$ /Hinf I digest).

棟ごとに偏りがみられた。

また PCR ribotyping の結果 (Table 2), 当院全病棟において発症した *C. difficile* 下痢症患者より, 単独分離に成功した17株のうち15株は同一のパターンを示し, 残りの1株も同一のパターンを示したことより (Fig. 2), 当院には少なくとも2種類の株が存在していることが確認された。

考 察

抗菌薬投与後に発症する下痢症の起因菌の1つとして *C. difficile* がある。 *C. difficile* 検出が偽膜性腸炎と同義であると誤解されがちであるが, 健常者の15%程度に検出され²⁾。入院患者の中でもかなりの無症候保菌者が存在するものと考えられる。また *C. difficile* による腸炎は抗菌薬関連下痢症のうち10~25%に関与している³⁾。軟便程度の軽症例から激しい下痢を起こして大腸粘膜に多数の偽膜性病変を形成し, 高熱, 白血球増多を伴う偽膜性腸炎の重症例まで幅広い病変をと

る。

C. difficile はトキシン産生株であり, トキシンの検出法は培養細胞を用いて細胞変性効果の有無を見る方法を標準としてキット化されている。CD チェックは迅速性, 簡便性に優れている反面, 毒素そのものを検出しているのではないことから非特異凝集が見られるなど問題点も指摘されている⁴⁾。

本症はいわゆる compromised host に発症しやすく, 高齢者に好発するとされているが, われわれの経験した症例では65歳以上が63.6%であり, これまでの報告と一致していたが, 20代の若い発症例も認めた。基礎疾患では悪性疾患が3例 (27.2%), 良性疾患が8例 (72.7%) で特に悪性疾患に多く発症しているということではないようである。明田ら⁵⁾によると先行手術が長時間に及ぶ症例あるいは出血量が多い症例, つまりは手術による侵襲度の大きい症例に比較的多く発症しやすく, 術後低蛋白血症や内分泌系のストレスなどから相対的な免疫不全状態が生じやすく, その状況で長期抗菌薬投与が行われるため本症を発症しやすくなると報告している。

使用抗菌薬の種類については, 当時術後感染予防目的で使用頻度が高かった CTM が8例 (72.7%) で使用されていたが, 泌尿器科が属する病棟において他科では PIPC などの抗菌薬が頻用されており, 抗菌薬の種類と本症発症との間に明らかな関連があるとはいえないと思われた。また投与開始から発症日までの期間は3~7日間で平均4.4日間であった。明田ら⁵⁾は5~19日間, 平均9.43日間と報告しているが, それと比較するとわれわれの経験した症例では短期間の投与で発症していた。

治療は投与中の抗菌薬をただちに中止することであるが, 基礎疾患によっては抗菌薬投与を中断できない状況もあり, 複数の抗菌薬にリンコマイシン, クリンダマイシンが含まれているときはそれらを中止する。含まれていなければ異なる系統への変換を試みる⁶⁾。また止痢剤の投与は *C. difficile* の毒素を停滞させてしまうおそれがあり, 行わない方がいい。薬物療法としては VCM の1~2g の経口投与が一般的であり, われわれが経験した症例でも11例中7例に投与し速やかに症状は軽快したが3例に再発を認めた。その原因は不明だが, 体内の除菌が不完全な状態での VCM 投与中止, 病室の清掃が不十分で, この菌に汚染されたままであったことが一因として考えられる。

C. difficile は菌体内に芽胞を持ち, 芽胞は高温や乾燥, 種々の消毒薬に抵抗力が強い。病院環境に長期に存在し医療従事者や患者の手指を介して伝播する院内感染の原因菌の1つとして近年注目されており, 当科が属する病棟においても2000年7月よりアウトブレイクが起こったと考えられた。Fig. 1によると泌尿器科

が属する病棟 (2E) では、半年ごとの集計で4~5例であった陽性患者数は2000年7月より約3倍となり、アウトブレイクと考えられる状態となったが、その後感染対策を施し一時的に減少した。具体的には The Practice Parameters Committee of the American College Gastroenterology より *C. difficile* 下痢症の院内感染防止のためのガイドライン⁷⁾、1) 抗菌薬の適正使用 (厳正な適応の選択、投与期間の短縮など)、2) すべての患者に接する前後での手洗いの励行、3) 患者の糞便に対する適切な処置法の徹底、4) 患者に接する際の使い捨て手袋の使用、5) *C. difficile* に汚染された物品に対する次亜塩素酸ナトリウム、グルタルアルデヒド、エチレンオキシドガスによる消毒、6) 医療スタッフに対する本症の特徴とその疫学に関する教育、啓蒙といった点を参考とした。なお患者の隔離については、以上の予防処置を行えば隔離をしなくても本症発症頻度に明らかな差はないという報告⁷⁾もあり施行しなかった。当院全病棟の合計発症数は1999年7月から12月までの間に34例、以後半年ごとに33、40、36、29、33、48例であり、2001年1月より感染対策を施し、院内全体の陽性症例数は2001年7月からの半年間では29例まで減少させられたが2002年1月以降再び増加傾向にある。

医療従事者の保菌状況については調査していないためわからないが、感染対策を施したことでCDチェック陽性症例数が減少したことから、医療従事者の手指を介して伝播されていた可能性が示唆された。また再びCD陽性症例数が増加した背景には病室内の*C. difficile*の完全除去がなされなかったこと、また時間がたつとともに医療従事者の本疾患に対する危険性の認識が薄れ、患者の糞便に対する処置や使い捨て手袋の使用が不適切となっていた可能性があり、感染防止対策の徹底が必要と考えられた。

院内感染を証明するためには分離菌株の遺伝子解析が必要となる。そのためアウトブレイク発生後の2001年1月から2002年9月の間に嫌気培養を行い、遺伝子型についてPCR ribotypingを実施し、菌株の同一性について検討した。当院全病棟において発症した*C. difficile*下痢症患者より、単独分離に成功した17株のうち15株は同一株で、残りの2株も同一株であった。調べた限り当院では2種類の株が存在していることがわかり、院内感染であることが示唆された。われわれが経験した症例11例での遺伝子解析は施行できなかったが、同一株であった可能性が高いと考えられた。

結 語

1. 2000年7月~2000年12月に泌尿器科病棟において*C. difficile*下痢症がアウトブレイクを起こした。
2. 当該病棟の感染対策の結果、患者発生は一時的に減少した。
3. 全体では*C. difficile*下痢症は再び増加傾向にあり、感染対策の継続が必要と思われた。
4. その後院内で嫌気培養された*C. difficile*17株の遺伝子解析の結果、2種類の株(15株、2株)による院内感染であると考えられた。

文 献

- 1) Stubbs SL, Brazier JS, O'Neill GL, et al.: PCR targeted to the 16S-23S rRNA gene intergenic spacer region of *Clostridium difficile* and construction of a library consisting of 116 different PCR ribotypes. *J Clin Microbiol* **37**: 461-463, 1999
- 2) 上野一恵, 小林とよ子, 渡辺邦友: 薬剤性腸炎 (細菌学的立場から). *臨成人病* **14**: 1039-1049, 1984
- 3) Bartlett JG: *Clostridium difficile*: history of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. *Clin Infect Dis* **18**: 265-272, 1994
- 4) 安達桂子: 微生物迅速検査法の進歩と功罪 CDチェック 臨と微生物 **22**: 687-691, 1995
- 5) 明田浩司, 伊村昌記, 堀川一浩, ほか: 院内感染が疑われた整形外科手術後の偽膜性大腸炎. *臨整外* **33**: 1163-1167, 1998
- 6) 高久史磨, 尾形悦郎: 新臨床内科学. 第7版, pp 651-653, 医学書院, 東京, 1997
- 7) Fekety R: Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* **92**: 739-750, 1997
- 8) Sanderson P and Richardson D: Do patients with *Clostridium difficile* need to be isolated? *J Hosp Infect* **36**: 157-158, 1997
- 9) 石郷潮美, 入山純司, 浅野裕子: *Clostridium difficile*性下痢症/腸炎と院内感染. *医学検査* **47**: 1555-1559, 1998
- 10) 山田 稔, 河上登紀子, 淀江君恵, ほか: 当院における *Clostridium difficile* (CD) 下痢症の臨床的検討—院内感染との関連を含めて—. *松江病医誌* **4**: 9-13, 2000
- 11) 喜多裕之: 社会集団としての学生集団における *Clostridium difficile* の消化管保有および伝播. *防菌防黴* **32**: 105-113, 2004

(Received on November 16, 2004)
(Accepted on January 24, 2005)