

胃癌および大腸癌術後に発症した *Clostridium difficile* 感染症の検討

- 関連病院におけるアンケート調査の結果から -

太田裕之¹⁾、清水智治¹⁾、園田寛道¹⁾、植木智之¹⁾、三宅 亨¹⁾、目片英治¹⁾、遠藤善裕²⁾、貝田佐知子¹⁾、山口 剛¹⁾、村田 聡¹⁾、山本 寛¹⁾、村上耕一郎¹⁾、赤堀浩也¹⁾、塩見尚礼¹⁾、仲 成幸¹⁾、一瀬真澄、川崎誠康、中村一郎、藤野光廣、土橋洋史、宇治祥隆、安 炳九、池添清彦、八木俊和、龍田 健、東田宏明、井内武和、神谷純広、西村彰一、籠 洋三、長谷川 均、熊野公束、横田 徹、藤田益嗣、林 直樹、山口智弘、飯田洋也、水野 文、貝塚真知子、柿原直樹、佐藤浩一郎、矢澤武史、田中彰恵、小林知恵、生内一夫、谷 眞至¹⁾

1) 滋賀医科大学 外科学講座

2) 臨床看護学講座

Clinical analysis of *Clostridium difficile* infection after surgery for the gastric and colorectal cancer

- from the survey for affiliated hospitals -

Hiroyuki OHTA¹⁾, Tomoharu SHIMIZU¹⁾, Hiromichi SONODA¹⁾, Tomoyuki UEKI¹⁾, Toru MIYAKE¹⁾, Eiji MEKATA¹⁾, Yoshihiro ENDO²⁾, Sachiko KAIDA¹⁾, Tsuyoshi YAMAGUCHI¹⁾, Satoshi MURATA¹⁾, Hiroshi YAMAMOTO¹⁾, Koichiro MURAKAMI¹⁾, Hiroya AKABORI¹⁾, Hisanori SHIOMI¹⁾, Shigeyuki NAKA¹⁾, Masumi ICHINOSE, Masayasu KAWASAKI, Ichiro NAKAMURA, Mitsuhiro FUJINO, Hiroshi TSUCHIHASHI, Yoshitaka UJI, Byonggu An, Kiyohiko IKEZOE, Toshikazu YAGI, Takeshi TATSUTA, Hiroaki TSUKADA, Takekazu IUCHI, Sumihiro KAMITANI, Shoichi NISHIMURA, Yozo EBIRA, Hitoshi HASEGAWA, Kimitsuka KUMANO, Tohru YOKOTA, Masutsugu FUJITA, Naoki HAYASHI, Tomohiro YAMAGUCHI, Hiroya IIDA, Aya MIZUNO, Machiko KAIZUKA, Naoki KAKIHARA, Koichiro SATO, Takeshi YAZAWA, Akie TANAKA, Chie KOBAYASHI, Kazuo HAEUCHI and Masaji TANI¹⁾

1) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

2) Department of Clinical Nursing, Shiga University of Medical Science

Abstract Objective: Retrospectively, we evaluated clinical characteristics of *Clostridium difficile* infection (CDI) after surgery for the gastric and colorectal cancer. **Methods:** We surveyed the sum total of surgery for the gastric and colorectal cancer and picked out postoperative CDI in the Shiga University of Medical Science Hospital and affiliated hospitals in 2014. **Results:** The incidence of CDI after surgery for the gastric and colorectal cancer was 1.2%. In the Shiga University of Medical Science Hospital, CDI occurred in 27 inpatients in all wards, two of them affected CDI after gastrointestinal surgery. **Conclusions:** The incidence of CDI after gastrointestinal surgery in this study was low as well as past reports. In order to perceive precise incidence and clinical influence of CDI, we plan to conduct a perspective clinical trial in cooperation with affiliated hospitals.

Received: January 12, 2016. Accepted: February 23, 2016.

Correspondence: 滋賀医科大学外科学講座 谷 眞至

〒520-2192 大津市瀬田月輪町 mtani@belle.shiga-med.ac.jp

Keyword *Clostridium difficile* infection, nosocomial infection, gastrointestinal surgery

はじめに

Clostridium difficile (CD)を原因菌として発症するディフィシル菌感染症 (*Clostridium difficile* infection: CDI) は予防的抗菌薬の投与や消化器外科手術などを契機に発症し、集団発生や重症化することもあり院内感染対策が重要な感染症である[1, 2]。欧米では強毒株による高い死亡率が問題化しているが、本邦においても消化器癌の切除術後に CDI を発症して重篤化する症例が散見される[3, 4]。本邦における消化器外科手術後の CDI の発生状況については、まとまった報告は少なく[5]、サーベイランスもほとんど行われていないのが現状である。今回我々は関連施設と協同で術後 CDI の発生状況について調査を行った。

方法

滋賀医科大学消化器、乳腺・一般外科および関連施設において 2014 年 1 月から同年 12 月の 1 年間に施行した原発性胃癌および原発性大腸癌切除症例を対象とした。各施設での手術件数、術後 CDI の発生件数、予防的抗生剤の使用状況について郵送によるアンケート調査により結果を集計した。また院内感染としての側面から滋賀医大病院における 2014 年の CDI 発生状況を集計した。CDI の診断は下痢便の検体により CD トキシンが検出された症例とした。

結果

関連施設 36 施設にアンケート調査用紙を郵送し、うち 34 施設より回答用紙を回収した(回収率 94%)。うち解析可能であった 22 施設における 2014 年 1 年間に施行された胃癌手術症例は 538 件、大腸癌手術症例は 1088 件で合計 1626 件であった。CDI の発症は 6 施設(全体の 27.3%) から報告があり、合計 20 件で発生しており、発生割合は 1.2%であった(表 1)。CDI の報告がなかった施設では CDI の検査が行われていない可能性もあり、報告のあった 6 施設(施設 A, C, D, F, H, J) に限定して集計すると発生割合は 2.4% (20 / 844 件) であった。

表 1 関連施設での 2014 年の手術件数と CDI 件数

施設	胃癌手術件数	大腸癌手術件数	総手術件数	CDI 件数
A	42	175	217	2
B	79	122	201	0
C	-	169	169	10
D	61	96	157	2
E	63	82	145	0
F	65	77	142	2
G	53	80	133	0
H	44	50	94	1
I	31	40	71	0
J	24	41	65	3
K	17	35	52	0
L	11	35	46	0
M	16	21	37	0
N	9	15	24	0
O	9	10	19	0
P	5	12	17	0
Q	1	8	9	0
R	2	7	9	0
S	2	7	9	0
T	2	5	7	0
U	1	1	2	0
V	1	0	1	0
合計	538	1088	1626	20

CDI の一因とされる予防的抗生剤の使用状況については、記載回答のあった 21 施設で胃癌手術では第一世代セフェムであるセファゾリンが 10 施設(48%) と最多で、第二世代セフェムのセフォチアムが 5 施設(24%)、ペニシリン系とフロモキシセフ(第二世代セフェム)がそれぞれ 3 施設(14%) と続いた(図 1)。平均投与日数は術当日を含めて 3.3 日であった。

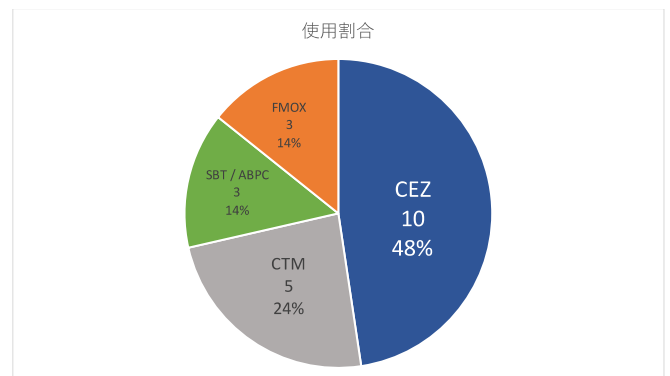


図 1 胃癌手術での予防的抗生剤の使用状況

大腸癌手術においては、第二世代セフェムのセフメタゾールが 15 施設(63%) と最多で、フロモキシセフが 4 施設(19%)、セフォチアムと第三世代セフェムがそれぞれ 2 施設(9.5%) と続いた(図 2)。平均投与日数は 3.5 日であった。

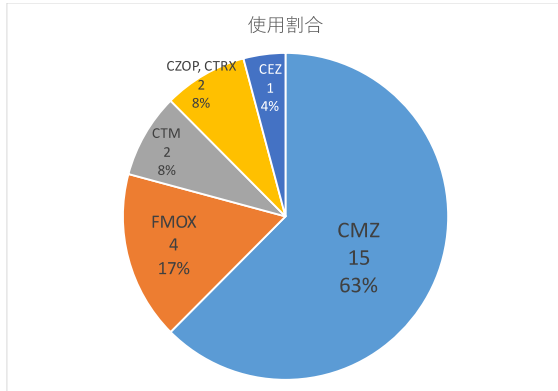


図2 大腸癌手術での予防的抗生剤の使用状況

CDI の報告のあった 6 病院での抗菌薬の投与日数を見ると、胃癌手術では平均 2.2 日、大腸癌手術では平均 2.5 日でありともに短い傾向にあった。

滋賀医大病院における 2014 年の消化器癌術後の CDI 発生件数は 2 件であり、発生割合は 1.3% (2 / 157 件) であった。当科以外の診療科を含めた入院患者全体における新たな CDI 発症件数は 27 件 (重複症例なし) であり、消化器癌術後 CDI の割合は 7.4% (2/27) であった。

考察

Clostridium difficile はグラム陽性偏性嫌気性菌であるが、芽胞の形成により酸素存在下でも生存でき熱やアルコール系消毒薬に抵抗性を示す。通常保菌者は無症状であるが抗菌薬の投与により正常腸内細菌叢が攪乱されると本菌の異常増殖と毒素産生が起りディフィシル菌感染 (*Clostridium difficile* infection) を発症する。CDI は院内発生の下痢症全体の約 30~40%、抗菌薬関連下痢症の約 30% を占め、重症化して内視鏡検査で特徴的な黄白色のプラークを認める場合には偽膜性大腸炎と呼称される [6, 7]。

CDI の診断は便検体による迅速 CD トキシン検査と培養検査を組み合わせて行うことが一般的である。迅速診断では CD toxin A および B の検出をキットにより約 30 分で判定するが、感度は 60%~90% 程度と報告 [8] されており、迅速 CD トキシン検査の結果が陰性であっても臨床的に CDI が疑われる場合には速やかに治療と感染対策を開始する必要がある。また培養検査では健常成人の約 3~5%、入院患者の約 20% とされる無症候性キャリアを検出する可能性がある [1, 9]。

治療法は米国医療疫学学会 (SHEA) と米国感染症学会 (IDSA) が合同で発表しているガイドライン [10] が重症度に応じて記載されており参考になるが、使用中の抗生剤を可能であれば中止することに加えて

メトロニダゾールまたはバンコマイシンの内服が基本である。内服期間は 10 日から 14 日間が推奨されている。腸閉塞や巨大結腸症を伴う重症例ではメトロニダゾールの点滴を加えることが推奨されている。

周術期に手術創部感染 (surgical site infection: SSI) の予防に用いられる抗菌薬については、近々日本外科感染症学会と日本化学療法学会が共同で作成する「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」が刊行予定である。ドラフト版によると対象臓器や術式によって抗菌薬の種類や投与期間に差違を認めるが、SSI のリスクがない患者には上部消化管では CEZ 等の単回投与が、下部消化管では CMZ 等の術後 24 時間以内の投与が主に推奨されている。CDI をきたしやすい抗菌薬としてセフェム系はハイリスクに分類されており [11, 12]、漫然と予防的抗菌薬を使用することは CDI や MRSA 腸炎を含めた抗菌薬関連下痢症および薬剤耐性菌の出現を招きかねない。

CDI の発生リスクとして高齢、長期入院、糖尿病罹患、抗生剤投与、制酸剤や化学療法の投与、経腸栄養チューブの使用などが報告されている [13, 14]。さらに病棟レベルでの発生リスクとして、抗生剤使用量が CDI 発生の強い因子であり、抗生剤使用の多い病棟では抗生剤投与を受けていなくても CDI 発生リスクが高いとの報告もある [15]。

今回のアンケート調査では術後 CDI の報告があった病院は全体の 27.3% にとどまっていたが、術後の下痢症は臨床症状が軽微であることが多く [16]、医療機関の現場によっては迅速 CD トキシン検査が行われていない実情も想起される。また今回の検討では CD トキシン陰性の CDI は含まれておらず、実際の CDI 発生割合は今回の結果よりも高率である可能性がある。院内感染の原因菌であることから医療従事者の意識向上を図り積極的に CD トキシン検査を行うことが重要といえる。今回のアンケート調査による術後 CDI の発生割合は海外の報告と同様に低率であったが、ひとたび発症すると重症化する可能性もあり得る。消化管吻合を伴う消化器癌手術とくに大腸癌手術においては術後の下痢が吻合部腸管の内圧上昇ひいては縫合不全を招く危険性があり得る [17]。

アンケート調査では CDI 発症例について使用した予防的抗生剤や術式、年齢、重症度などについて検討がなされておらず、今後は詳細な発生状況を把握するために大腸癌に対して切除術を受ける患者を対象として、多施設共同前向き観察研究を計画している。本研究では術後下痢症の発生割合、CDI の発生割合、縫合不全を含めた合併症との関連性を主要評価項目とし、リスク候補因子 (年齢、性別、制酸剤、

糖尿病、術前入院日数、抗生剤使用期間など）との
 相関関係を副次的評価項目とする予定である。

結語

関連施設へのアンケート調査による消化管癌術後
 CDI の発生割合は 1.2% であった。今後は多施設共同
 前向き観察研究を計画して術後 CDI の発生状況を詳
 細に検討予定である。

謝辞

アンケート調査に御協力いただきました下記の関連
 施設の先生方および日頃より院内感染症のサーベイ
 ランスに御尽力いただいている滋賀医大病院感染制
 御部のスタッフに深謝いたします。

一瀬真澄：草津総合病院、川崎誠康：ベルランド病
 院、中村一郎：長浜赤十字病院、藤野光廣：奈良市
 立病院、土橋洋史：小松市民病院、宇治祥隆：新古
 賀病院、安 炳九：赤穂市民病院、池添清彦：古賀
 病院 21、八木俊和：JCHO 滋賀病院、龍田 健：啜生
 会脳外科病院、東田宏明：日野記念病院、井内武和：
 豊郷病院、神谷純広：甲南病院、西村彰一：野洲病
 院、植木智之：京都第一赤十字病院、籠 洋三：湖
 東記念病院、長谷川 均：琵琶湖大橋病院、熊野公東：
 喜馬病院、横田 徹：西京都病院、藤田益嗣：マキ
 ノ病院、林 直樹：紫香楽病院、山口智弘：静岡が
 んセンター、飯田洋也：関西医大枚方病院、水野
 文：虎の門病院、貝塚真知子：諏訪中央病院、柿原
 直樹：京都第二赤十字病院、佐藤浩一郎：長浜市立
 湖北病院、矢澤武史：滋賀県立成人病センター、田
 中彰恵：沢井記念乳腺クリニック、小林知恵：生田
 病院、生内一夫：はえうち診療所

文献

- [1] McFarland L V, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 1989;320(4):204-10.
- [2] Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farkas LM, Lee KK, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg*. 2002;235(3):363-72.
- [3] 兼子晋, 松井郁一, 三木健司, 森田恒治, 照屋正則, 上西紀夫. 中毒性巨大結腸症を併発し劇症型を呈した *Clostridium difficile* colitis の 3 例. *日本消化器外科学会雑誌*. 2012;45(7):785-93.
- [4] 松隈聡, 原田俊夫, 河岡徹, 平木桜夫, 福田進太郎, 岡正朗. 結腸癌術後に劇症型 *Clostridium difficile* 腸炎と難治性感染症を伴った 1 例. *日本臨床外科学会雑誌*. 2012;73(6):1465-71.

[5] 田澤賢一, 土屋康紀, 新保雅宏, 山岸文範, 嶋田裕, 塚田一博. 術後に発症した *Clostridium difficile* 関連下痢症の検討. *外科*. 2013;75(1):75-8.

[6] Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med*. 2002;162(19):2177-84.

[7] Wilcox MH. Gastrointestinal disorders and the critically ill. *Clostridium difficile* infection and pseudomembranous colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003 ;17(3):475-93.

[8] Blossom DB, McDonald LC. The challenges posed by reemerging *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2007;45(2):222-7.

[9] Tonna I, Welsby PD. Pathogenesis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Postgrad Med J*. 2005;81(956):367-9.

[10] Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, 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*. 2010;31(5):431-55.

[11] Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(5):2326-32.

[12] 渡邊学, 草地信也, 浅井浩司, 松清大, 齋藤智明, 児玉肇, et al. *Clostridium difficile* 感染症を起しやすいたん菌薬とは. *日本外科感染症学会雑誌*. 2014;11(1):21-5.

[13] Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 1998;40(1):1-15.

[14] Yeom CH, Cho MM, Baek SK, Bae OS. Risk Factors for the Development of *Clostridium difficile*-associated Colitis after Colorectal Cancer Surgery. *J Korean Soc Coloproctol*. 2010;26(5):329-33.

[15] Brown K, Valenta K, Fisman D, Simor A, Daneman N. Hospital Ward Antibiotic Prescribing and the Risks of *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern Med*. American Medical Association; 2015;175(4):626-33.

[16] Gaertner WB, Madoff RD, Mellgren A, Kwaan MR, Melton GB. Postoperative diarrhea and high ostomy output impact postoperative outcomes after elective colon and rectal operations regardless of *Clostridium difficile* infection. *Am J Surg*. 2015;210(4):759-65.

[17] 成井一隆, 渡會伸治, 大田貢由, 清水哲也, 市川靖史, 嶋田紘. *Clostridium difficile* 感染が関与したと考えられた直腸癌術後縫合不全の 1 例. *日本外科感染症学会雑誌*. 2009;6(2):169-72.

和文抄録

【目的】消化器癌術後の CDI の発生状況について検討する。【対象と方法】滋賀医科大学消化器、乳腺・一般外科および関連施設において 2014 年の 1 年間に施行した原発性胃癌および原発性大腸癌切除症例を対象とした。各施設での手術件数、術後 CDI の発生件数、予防的抗生剤の使用状況について郵送によるアンケート調査により結果を集計した【結果】滋賀医大病院と関連施設における消化管癌術後 CDI

胃癌および大腸癌術後に発症した Clostridium difficile 感染症の検討 -関連病院におけるアンケート調査の結果から-
の発症は集計可能な 22 施設のうち 6 施設 (27.3%)
から報告があり、総手術件数 1626 件のうち CDI は 20
件で発生しており発生割合は 1.2%であった。【結語】
関連施設へのアンケート調査による消化管癌術後の
CDI の発生割合は海外の報告と同様に低率であった。
より詳細な発生状況を把握するために今後、多施設
共同前向き観察研究を計画している。