

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>

月報

Vol.41 No. 3 (No.481)

2020年3月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

Helicobacter pylori 除菌療法後に発症した致死性劇症型 *Clostridioides difficile* 腸炎の1例3, 重症例2例を含む *C. difficile* 感染症アウトブレイク事例4, イングランドにおける *C. difficile* サーベイランス5, 保健所が感染対策に介入した *C. difficile* 感染症アウトブレイク事例7, ウマにおける *C. difficile* 感染症8, *C. difficile* 感染症の細菌学的検査10, *C. difficile* 感染症に対する糞便移植を含めた治療について12, 保健所の立場からみた *C. difficile* 感染症対策に関する課題13, 国内で報告された新型コロナウイルス感染症確定例12例の記述疫学 (2020年2月3日現在) 14, 2016年と2019年に検査診断されたチクングニア熱症例-愛知県15, 2018/19シーズンに愛知県で分離されたクレード3C.3aに分類される AH3 型インフルエンザウイルス 17

本誌に掲載された統計資料は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所, 地方衛生研究所, 厚生労働省医薬・生活衛生局, 検疫所。

<特集> 日本の *Clostridioides difficile* 感染症

Clostridioides difficile 感染症 (CDI) について

Clostridioides (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。本菌の産生する毒素には、toxin A, toxin B および, binary toxin がある。

C. difficile 感染症 (CDI) は、抗菌薬使用等によって消化管微生物叢が攪乱された状態 (dysbiosis) で発症することが多い消化管感染症である。加齢や基礎疾患などの宿主側因子が発症に影響し、高齢者での罹患が多い。症状は、軽度の下痢から中毒性巨大結腸症や腸閉塞まで幅があることが特徴で、死の転帰をとる症例もある (本号3&4ページ)。内視鏡検査などで消化管に偽膜形成が認められた場合には CDI と診断されるが、偽膜形成が認められない CDI 症例も多い。また、CDI は再発することが多く、再発を繰り返す症例では、治療に難渋する。一方、特に入院患者では無症候性に *C. difficile* を消化管に保有していることが多い。消化

管症状のない人に対しては検査も治療も不要である。

CDI の疫学

欧米では、CDI に対する関心は高く、国を挙げて調査および感染対策がなされている。米国 Centers for Disease Control and Prevention 発行の「米国における薬剤耐性の脅威2019年」では、*C. difficile* は脅威レベル「緊急」の5病原体のひとつとしてリストアップされ、政府主導で感染対策が行われている (<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>)。英国では、2007年より CDI を全数把握疾患としてサーベイランスが開始され、CDI に関する認識の向上が CDI 発生率低下に貢献した (本号5ページ)。対照的に、日本では CDI に関する認識度は低く、医療現場においても行政においても、CDI への感染対策は欧米と比較して著しく遅れている。過去日本では CDI 発生率は低いとされてきたが、最近の多施設前方視的調査において、調査した12病院全体の

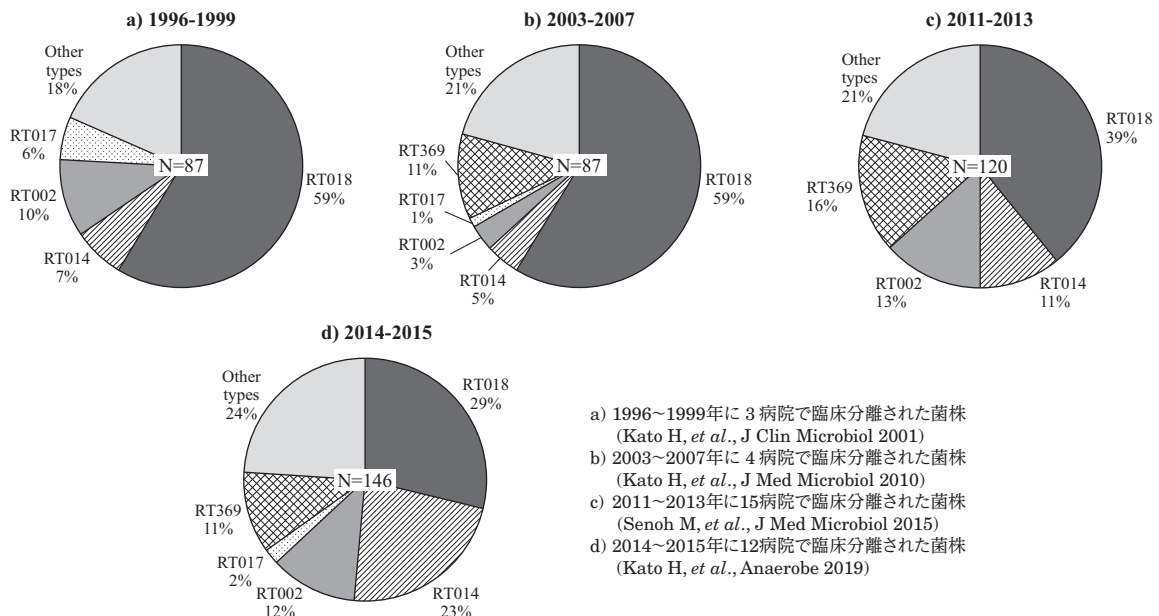


図. 日本の *Clostridioides difficile* 臨床分離株における PCR-ribotype の分布

PCR-ribotype (RT) 018 (RT018のsubtypeを含む), 014および002はtoxin A陽性toxin B陽性binary toxin陰性で, RT017およびRT369はtoxin A陰性toxin B陽性binary toxin陰性であった。Binary toxin陽性株はother typeに含まれる (RT027株はb) およびc) の検討で1株ずつ認められた。

(特集つづき)

CDI 発生率は7.4/10,000 patient-days と欧米同様に高いことが明らかになった。外来下痢患者においてはCDI が疑われないことが多く(本号3ページ), 日本での市中感染の感染実態は不明である。

分子疫学的な見地においては, 2004年以降, 北米やヨーロッパの一部の国から, PCR-ribotype (RT) 027 (BI/NAP1/027) 株による感染の報告が相次ぎ, 世界的に注目された。本RT027株は, 北米を起源とし, フルオロキノロン抗菌薬への耐性を獲得した後に, 短期間でヨーロッパへ広がったことが知られている。日本では, 平成19(2007)年の事務連絡「クロストリジウム・ディフィシルおよび多剤耐性緑膿菌(MDRP)に係る院内感染対策の徹底について」において, RT027株による感染を含めたCDI院内感染対策の徹底について厚生労働省より通知がなされた。しかしながら, RT027は現時点で日本では稀な分離株である(前ページ図)。

日本の分離株では, RT018, RT014, RT002, RT369 および RT017 菌株が75%以上を占める。最優勢タイプはRT018およびそのsubtypeであり, このRT018が優勢である傾向は1990年代から既に認められていた(前ページ図)。RT018臨床分離株は, フルオロキノロンやクリンダマイシン等の抗菌薬に耐性で, 従来使用されてきた抗菌薬による選択圧が本株優勢の要因のひとつと推定される。RT018株は, イタリアや韓国でも優勢で, 重症化との関連が報告されている。RT018株は国内の医療機関内でしばしば感染患者クラスターを形成し, 院内アウトブレイク流行株として重要である(本号7ページ)。一方, RT002株は, 香港での調査で重症化との関連が指摘されているが, 日本でも重症例やアウトブレイク事例が認められ(本号3&4ページ), 今後注目すべき株と考えられる。

獣医学的領域のCDIとワンヘルス

獣医学的領域のCDIにおいてワンヘルスの観点で研究が本格化したのは比較的最近であるが(本号8ページ), 動物のCDI自体は, 以前より様々な産業動物・愛玩動物において研究されてきた。現在までに食中毒事例の報告はないが, 動物におけるCDIおよび*C. difficile*消化管保有は, 食品汚染との関連でも注目されている。

CDIの診断

日本の多施設前方視的調査において, 下痢・腸炎患者におけるCDI検査頻度とCDI発生率の間に明らかな正の相関が認められた。このことから, 下痢・腸炎患者において積極的にCDIを疑って細菌学的検査を行うことの重要性が示された。細菌学的検査法としては, 酵素抗体法による糞便中毒素(toxin A/toxin B)検出およびグルタメートデヒドロゲナーゼ(GDH)検出検査, *C. difficile*培養検査, 糞便中toxin B遺伝子(*tcdB*)検出検査, さらには, *tcdB*検出に加えてbinary toxin 遺伝子検出やRT027推定検出機能のある遺伝子検査法

等があるが, 万能な試験法はない。適切な検査管理のもとに試験法を組み合わせる検査を行い, 臨床症状と総合して診断をすることが必要である(本号10ページ)。

CDIの治療

Dysbiosisの誘引となった抗菌薬使用があれば, 中止・変更を行う。*C. difficile*に対する抗菌薬としては, メトロニダゾール, バンコマイシン, フィダキソマイシンを使用する。繰り返す再発例への新しい治療法として, toxin Bに対するモノクローナル抗体製剤使用や, 日本では臨床研究として糞便移植の実施が導入された(本号12ページ)。一方, 内科的治療に反応しない劇症腸炎例では, 緊急外科治療が必要となる。結腸全摘術, 亜全摘術が行われるが, diverting loop ileostomyにより結腸を温存する術式も行われる。またプロバイオティクスはCDIへの治療効果は認められない。

CDIの予防

抗菌薬や制酸薬の適正使用が, CDI発症リスク軽減として効果がある。

手指衛生に一般的に使用されるアルコール等の消毒薬が*C. difficile*芽胞の状態では無効であること, 入院患者では無症候性キャリアが存在すること, がCDI感染対策において注意すべき点である。有病率が高い場合には, 流水と石けんによる手指衛生が基本である。CDI患者には, 接触予防策を行う。無症候性キャリアも感染源となりうるため, 全入院患者に対する(排泄ケアを中心とした)標準予防策の徹底が重要である。

CDIは, 特に, 高齢患者や抗菌薬治療が必要な患者が多く入院する医療機関・病棟では, ゼロにならない疾患である。アウトブレイクとは, 通常レベルを上回る患者発生のことである。CDIアウトブレイクがいったん発生すると, その対応には困難を極める(本号4&7ページ)。アウトブレイク発生の兆候を察知するためにも, 抗菌薬適正使用の指標とするためにも, 常に, CDI発生率と細菌学的検査頻度のベースラインを把握することが重要である。

高齢患者は複数の医療機関や施設間で移動を繰り返すことが多いため, CDIは地域で感染対策を考えるべき感染症である。特に感染防止対策加算を取得していない中小病院においては, 高齢患者が多い上に, 検査体制も含め感染対策が不十分であることが多いため, CDIに関する注意がより必要である。CDI感染対策において, 保健所をはじめとした自治体による支援の役割は, 今後さらに重要となる(本号13ページ)。

今後の課題

日本でのCDI感染対策における, 最も大きな問題点は, CDIに関する認識・理解の低さにある。医療機関だけではなく, 高齢者施設や自治体等の保健衛生に携わる関係機関での正しい情報の共有が必要である。

＜特集関連情報＞

Helicobacter pylori 除菌療法後に発症した致死性劇症型 *Clostridioides difficile* 腸炎の1例

はじめに

Clostridioides difficile 感染症 (CDI) は抗菌薬やプロトンポンプ阻害剤などの制酸薬などにより、腸管常在菌叢のバランスが崩れ、その中で *C. difficile* が増殖し、産生される毒素により腸管粘膜細胞が障害を受けたことに起因する一連の消化管感染症である。

一方、*Helicobacter pylori* は胃潰瘍・十二指腸潰瘍の発生の主要原因として特定され、また *H. pylori* の除菌が再発胃癌の抑制に寄与することが報告されてきた。国内では複数の専門学会から *H. pylori* の除菌療法の積極的な実施が勧奨されており、現在では潰瘍病変が無くとも慢性胃炎の診断のみで制酸薬と複数の抗菌薬の組み合わせによって除菌療法が保険医療内で行える仕組みが整い、広く一般的に行われるようになってきた。

今回我々はこういった背景のもと、複数回の *H. pylori* 除菌療法を行った後に劇症型 CDI を発症し、集中治療を行ったにもかかわらず残念にも死の転帰をとった症例を経験したので報告する¹⁾。

臨床経緯

症例70代男性

主訴は水様性の下痢と全身倦怠感。2016年に *H. pylori* に対して3次除菌療法 (vonoprazan, amoxicillin, sitafloxacin) を行った。除菌治療終了2日後から水様性の下痢が出現し (第1病日)、症状が改善しないため、第4病日に近医を受診。下痢に対処療法を施されて帰宅となったが、症状改善はなかった。その後、下痢に加えて倦怠感も出現するようになったため、第7病日に再診した。原因不明の下痢症として入院となったが、著しい白血球増多とその後の症状に改善が認められなかったため、敗血症の疑いで翌第8病日に当院救命救急センターに転院搬送となった。既往はA型肝炎に罹患 (48歳)。近医で高脂血症や高尿酸血症などの生活習慣病のフォローを受けていた。

搬送後の当院到着時の理学所見では意識は若干朦朧としており、血圧115/64、心拍数100/分/整、呼吸回数36回/分であった。頭頸部には特記事項なく、胸部聴診上も特記すべき異常所見はなかった。腹部は全体的にやや張っている印象ではあったが、軟らかく、腹部全体に軽度の圧痛を認める程度であった。その他神経学的所見を含めて特記すべき異常を認めなかった。

当院転院時の白血球は70,000/mm³以上と異常高値であり、肝機能障害、腎機能障害、電解質異常から多臓器不全と考えられた。また血小板減少やD-ダイマー、血中FDPの増加から播種性血管内凝固の併存も強く疑われた。腹部CTの画像からは結腸の浮腫性変化を伴

う重層構造が明らかに判別でき、腸管粘膜の何らかの障害を伴う変化の存在が疑われた。

転院時に患者の臨床経過と転院時症状から劇症型 *C. difficile* 腸炎を疑い、患者の便中のグルタメートデヒドロゲナーゼ (GDH) 抗原および toxin A/toxin B が陽性であることを確認し、診断に至った。後日培養検査から、毒素産生性 *C. difficile* の分離を認めた。速やかにメトロニダゾールの経静脈投与 (500mg/8時間毎) と経口バンコマイシンの投与 (500mg/6時間毎) を開始した。これらの治療にもかかわらず徐々に血圧低下をきたしたため、カテコールアミンの投与を行い全身状態の安定化を目指したが、多臓器不全に伴う乳酸アシドーシスの制御が不能となり、血液持続濾過透析を行った。転院当日の夜間に心肺停止となったが、蘇生とエピネフリンの投与で自己心拍再開。その後、腸管壊死に対する対応として、壊死腸管切除術を実施した。人工肛門を造設し手術終了としたが、その後も乳酸アシドーシスの制御が不能な状態が続いた。当院転院翌日 (第9病日) 夕方に再び心停止となり蘇生を行ったが、自己心拍再開せず、死亡確認に至った。

分離 *C. difficile* 菌株に対して解析を行ったところ、toxin A および toxin B は両方とも陽性であるが binary toxin 陰性で、PCR-ribotyping (RT) 解析で002型と同定された。

考 察

現在、*H. pylori* 除菌療法は胃癌予防を目的として日本で広く行われている。関連する学術団体も CDI のリスクに関して注意喚起を行っている。*H. pylori* 除菌療法を行った患者における CDI の発生率は約1%と推定されているが^{2,3)}、除菌療法に関連して現れる下痢症状に関する正確なデータは不足しているのが現状である。故に除菌療法後に下痢症状が認められても、CDI 発症を疑わない臨床医が多いかもしれない。

2000年頃より、ヨーロッパと米国で、RT027 (NAP1/B1/027) やRT078などの binary toxin 陽性の *C. difficile* 菌株が高病原性株として注目されてきた。日本では、RT018 および RT002 が頻りに検出されており、RT018 または RT002 に起因する重度の CDI の報告もある^{4,5)}。香港からの報告では、RT002 は、高齢者における CDI 罹患率と致命率に関連しているため、本株が病原性が高い株であるとの可能性が示唆された⁶⁾。

H. pylori は胃潰瘍および十二指腸潰瘍の主な原因として特定されており、複数の抗菌薬を使用した除菌療法は、再発性胃癌の抑制に寄与すると報告された。

国内ではいくつかの学術団体が、*H. pylori* 除菌療法の予防的実施を推奨している。一般的には除菌療法は安全とみなされているが、CDI の発症の懸念が常にある。

国内でも CDI による死亡例が報告されており^{4,7)}、

除菌療法による劇症型CDIの発症リスクをより認識すべきであろう。特に高齢者において除菌療法を受けた後の下痢などの消化器症状に十分注意を払うことが重要である。

文献

- 1) Nei T, *et al.*, J Infect Chemother 26 (3): 305-308, 2020
- 2) Hudson N, *et al.*, Aliment Pharmacol Ther 9: 47-50, 1995
- 3) Bühling A, *et al.*, Aliment Pharmacol Ther 15: 1445-1452, 2001
- 4) Senoh M, *et al.*, J Med Microbiol 64: 1226-1236, 2015
- 5) Kato H, *et al.*, Anaerobe, 2019 doi: 10.1016/j.anaerobe.2019.03.007
- 6) Wong SH, *et al.*, J Infect 73: 115-122, 2016
- 7) Tagashira Y, *et al.*, J Med Microbiol 62: 1486-1489, 2013

日本医科大学付属病院
 医療安全管理部感染制御室
 根井貴仁
 高度救命救急センター
 萩原 純 瀧口 徹 横堀将司
 金 史英 横田裕行
 国立感染症研究所細菌第二部
 妹尾充敏 加藤はる

<特集関連情報>

重症例2例を含む *Clostridioides difficile* 感染症アウトブレイク事例

はじめに

Clostridioides difficile は、医療関連感染の重要な病原体のひとつである。本菌は、芽胞の状態乾燥やアルコールなどの消毒薬に耐性で、医療関係者の手指を含む医療環境に生存し続けるため、感染対策に難渋する。特に、いったん医療機関や高齢者施設で、*C. difficile* 感染症 (CDI) アウトブレイクが発生すると、患者の苦痛はもちろん、経済的な損失や医療スタッフ業務への負担も大きい。

2014年に、感染防止対策加算1 (480病床) の地域中核病院の内科病棟 (A病棟) において発生したCDIのアウトブレイク事例について報告する。

アウトブレイク経過

47病床のA病棟にて、某日 (Day-1) に1例、翌日 (Day-2) に3例の患者がCDIと診断され、2日間に4例のCDI発症を認めた (図)。この時点で、アウトブレイク

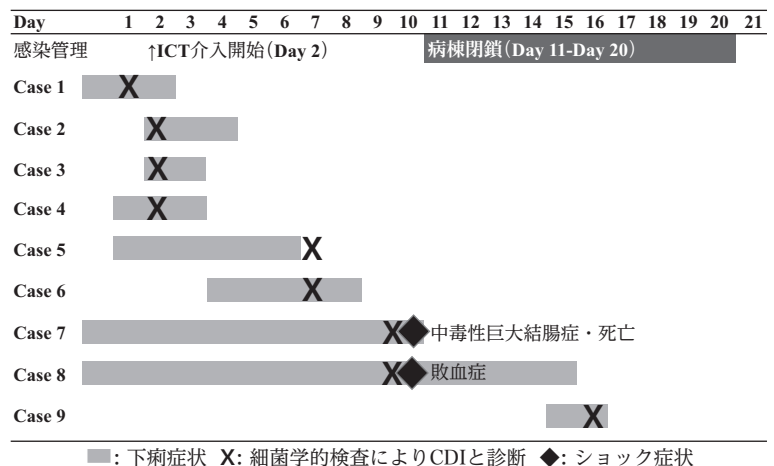
発生と判断され、感染対策チーム (ICT) の介入により、CDI患者の個室収容あるいは集団隔離、手指衛生・環境衛生の徹底などの感染対策強化が開始されたが、Day-7に新たに2例においてCDIを発症した。その3日後 (Day-10) には、引き続きCDIと診断された2例において、CDIによるショック症状が認められた。この2例のうち1例は中毒性巨大結腸症によって翌日 (Day-11) に死亡した。もう1例は、菌血症を併発し、血液培養で *C. difficile* が単独で分離された。同日、緊急でICT会議が行われ、Day-11より病棟閉鎖措置として新規入院を制限し、標準予防策と接触予防策の徹底、消毒・清掃の強化を実施することとなった。病棟閉鎖中のDay-16に、さらに1例がCDIと診断され、20日間に計9例のCDI患者が認められた。A病棟はDay-11からDay-20まで10日間病棟閉鎖を行った。A病棟のアウトブレイク期間を含む病棟閉鎖解除までの1カ月間のCDI発生率は、酵素抗体法 (EIA) による糞便中 *C. difficile* 毒素検出陽性患者数で算出して、59.9/10,000 patient-days であり、非常に高かった。

細菌学的検査に関して

当院の当時のCDI検査アルゴリズムでは、糞便中グルタメドデヒドロゲナーゼ (GDH) 陽性・毒素陽性のケースはCDIと診断し、またGDH陰性・毒素陰性のケースはCDI否定として、どちらのケースでも *C. difficile* 培養検査の依頼があっても培養検査は実施していなかった。GDH陽性・毒素陰性の場合、担当医の依頼があるときのみ培養検査を実施していた。

重症合併症が認められた2例においては、ショック症状を認める前に、既に長期間の下痢症状が続いており、各々CDIを疑って検査が行われていたが、GDH陰性・毒素陰性結果であったためCDIは疑われていなかった。本2例の臨床経過を後方視的に考察すると、GDHおよび毒素の偽陰性結果の可能性が考えられた。

本アウトブレイクを機に、毒素陰性・GDH陽性である下痢患者においては、CDIと同様に感染管理を開始することになった。また、複数の患者で下痢・腸炎



■: 下痢症状 X: 細菌学的検査によりCDIと診断 ◆: ショック症状

図. アウトブレイク経過

を発症し、アウトブレイクが疑われる場合には、EIAと同時に *C. difficile* 培養検査を行うこととした。

C. difficile 菌株解析

分離された *C. difficile* 菌株の解析は、平塚保健福祉事務所、神奈川県衛生研究所、さらに、国立感染症研究所の支援・協力のもとに、行政検査として行われた。重症例2例の糞便および血液からの分離株および、アウトブレイク中の他の3例の糞便由来株3株について解析された。6菌株とも toxin A 陽性 toxin B 陽性 binary toxin 陰性株であり、PCR-ribotype (RT) 002と型別された。

考察

本事例は、内科病棟において発生した CDI 急性アウトブレイクと考えられた。当時の CDI 検査アルゴリズムでは、糞便検体中毒素陰性であれば、確認試験がなされずに CDI が否定されていたケースがあった。毒素産生性 *C. difficile* 分離培養検査と比較すると、毒素検出の感度は41%と低い上、GDH 検出検査の感度も73%と高くはないことが報告されている¹⁾。毒素陰性のケースに加え、重症例2例のように、GDH 陰性・毒素陰性という検査結果から見過ごされ、治療・感染対策開始が遅れたために、重症化およびアウトブレイクにつながった可能性が考えられた。

CDI 本事例の流行株と推定された RT002 株は、日本の医療機関において、優勢株のひとつである²⁾。香港では、RT002 株は最優勢株であり、加えて、重症化との関連が高いという報告がなされている³⁾。本アウトブレイク中に診断された重症例2例において、長期間の抗菌薬使用を含めた宿主側因子、さらに、CDI の診断が遅れたことによる治療開始の遅れは重症化に深く関与していると思われるが、加えて、RT002 株による感染の影響も考えられた。

CDI は高齢者に多い感染症で、高齢者は複数の医療機関や高齢者施設間での移動を繰り返すことが多い。本事例においては、自治体の支援により行政検査が可能となった。CDI 対策は、各々の院内での感染対策はもちろんであるが、地域での感染対策が今後の課題と思われた。

参考文献

- 1) Senoh M, *et al.*, *Anaerobe* 60: 102107, 2019
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.102107>
- 2) Kato H, *et al.*, *Anaerobe* 60: 102011, 2019
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.03.007>
- 3) Wong SH, *et al.*, *J Infec* 73: 115-122, 2016

平塚共済病院

古川奈々 太田久美子 川崎 進
澤海健作 成田和順

神奈川県衛生研究所 古川一郎

国立感染症研究所細菌第二部

妹尾充敏 加藤はる

<特集関連情報>

イングランドにおける *Clostridium difficile* サーベイランス

2002年以降、以前は分離が稀であったがより病原性が高くなった菌株、いわゆる *Clostridium difficile* North American pulsed field type 1 (NAP1)/ribotype 027 が新興し、*C. difficile* 感染症 (CDI) の疫学に根本的な変化をもたらした。この顕著な疫学上の変化は、当初、北米、次にヨーロッパ北部で認められた^{1,2)}。2007/08年には、55,000件以上の CDI 症例がイングランドで報告され、そのうちおおよそ1/4が、従来は本抗菌薬関連感染のハイリスクとは考えられていなかった比較的若い年代における感染であった。その上、「*C. difficile*」の文言が含まれた死亡診断はイングランドとウェールズにおいて毎年増加し、2004年に2,238件だったが、2007年には8,324件になった³⁾。

この CDI の疫学的変化に対応するとともに、重症例や予後の悪い症例を伴う大きなアウトブレイク発生への危惧から、2007年より、すべてのイングランドの National Health Service (NHS) 急性期病院では、2歳以上の CDI の全数報告が義務化された。注目すべきは、このとき CDI の義務減少目標が設定され⁴⁾、CDI 報告数は、月ごとおよび院内感染・市中発症別に公開されたことである。このサーベイランス・システムにより、各病院/医療提供組織 (trust) (イングランド全体で約150施設) は、細菌学的検査により診断された、(入院患者と市中患者の両方の) 全 CDI 症例を報告しなければならなくなった。CDI の診断は、NHS の定めた毒素検出検査を含めた検査アルゴリズム (試験の組み合わせ) による。2007年以降毎年、病院には許容範囲目標 CDI 症例数が決められ、その目標に達しない施設には罰金が科せられる場合がある。

この10年間で、イングランド (および英国全体) における CDI 発生率は著しく減少した。同様に、高い罹患率と致死率を伴う大きな CDI アウトブレイク (多くは *C. difficile* ribotype 027 による) の発生は明らかに減少した。イングランドで30% CDI を減少させる当初の目標をはるかに超え、実際には現在までに最大75%の減少が認められた⁴⁾。2007/08~2012/13年までの間に CDI 発生率は急速に低下した。2012/13年以降も減少し続けているが、急速ではない。全 CDI 発生率の低下は、院内発症例での低下に反映された。しかしながら、市中発症例の減少はそれほど急速ではなかった。実際、市中発症例は、今やすべての症例の約2/3を占める。過去10年間にイングランドで行われた感染予防対策や抗菌薬処方への介入の多くは、病院院内での CDI 発生率の低下に焦点が絞られており、院内発症と市中発症でみられる相対的変化の原因といえよう。ただし、ここでの院内発症と市中発症の分類は、患者に入院歴

があるか否かは考慮されていない。このため、イングランドでのサーベイランスを欧州CDCおよび米国CDCによるサーベイランスと整合させるために、2017年4月より入院歴によるCDIの分類を導入することになった⁴⁾。

CDIの脅威へのNHSによる対応で2番目に重要なことは、*C. difficile*サーベイランス・プログラム強化として、*Clostridium difficile* Ribotyping ネットワーク (CDRN) が設立されたことである (主として、Health Protection Agency, 後のPublic Health Englandより資金提供が行われた)⁵⁾。CDRNはいくつかのイングランドの地域の微生物学研究所により成り立ち、標準化された定義に基づいて提出された下痢便検体について*C. difficile*培養とribotyping解析を行い、タイムリーに(検体提出から1~2週間以内に)結果を返すことを目的としている。時間的、場所的に集積する同一ribotype菌株においては、multi-locus variable repeat analysis (MLVA)による、さらなるタイピング解析がCDRN設立当初より導入された。CDRNは主要な菌株ベースの*C. difficile*サーベイランス・システムのひとつとして認識されている。重要なことは、全ゲノムシーケンス解析を取り入れた画期的な研究により、この10年で*C. difficile*の疫学に関する理解が非常に深まったことである⁶⁻¹⁸⁾。

CDRNは、活動を開始した3年間で計12,603検体を受領し、検体数および国に報告されたCDI事例数における割合は、2007/08年(n=2,109, 3.8%), 2008/09年(n=4,774, 13.2%), 2009/10年(n=5,720, 22.3%)と、年ごとに有意に増加した(p<0.05)⁶⁾。CDRNに提出された検体からの*C. difficile*分離率は90%であり、最初の3年間で11,294菌株のribotyping解析が可能であった。よく分離される10 ribotypeのうち9 typeは2007~10年の間に有意に変化した(p<0.05)。*C. difficile* ribotype 027分離は優位であったが、2007/08年, 2008/09年, 2009/10年で、55%, 36%, 21%と著しく減少した。致命率データは報告によるバイアスの可能性があるものの、2007~10年の間にCDIに関連した死亡例の著しい減少がみられた。様々な要因が考えられたが、その中にはribotype 027による感染が減少したことも含まれた。

まとめると、イングランドでは、(特にribotype 027によって引き起こされた)CDI流行ピーク時の2007年に、包括的なサーベイランス・システムが確立された。CDIを義務報告対象にしたこと、および、菌株のribotyping/MLVA解析は、症例数の激減、さらに、高病原性ribotype 027クローンの蔓延に劇的な変化をもたらした。CDIに関連した死亡例の報告数もCDRNが開始後に減少し始め、*C. difficile* ribotype 027流行株の制御による可能性が高いと考えられた。このような経験は、包括的な国家サーベイランス・プログラムの重

要性を示すものであり、イングランドで認められたようなCDIの減少は他国では減多に達成されていないことを言及したい。

文 献

- 1) Kuijper EJ, *et al.*, Clin Microbiol Infect 12 (suppl 6): 2-18, 2006
- 2) Warny M, *et al.*, Lancet 366: 1079-1084, 2005
- 3) Health Protection Agency and Department of Health, *Clostridium difficile* infection: how to deal with the problem
http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1232006607827, Accessed 4 February 2020
- 4) Public Health England, *Clostridioides difficile*: guidance, data and analysis
<https://www.gov.uk/government/collections/clostridium-difficile-guidance-data-and-analysis-epidemiology>, Accessed 4 February 2020
- 5) Public Health England, *Clostridioides difficile* ribotyping network (CDRN) report
<https://www.gov.uk/government/publications/clostridium-difficile-ribotyping-network-cdrn-report>. Accessed 4 February 2020
- 6) Wilcox MH, *et al.*, Clin Infect Dis 55: 1056-1063, 2012
- 7) WN Fawley, *et al.*, J Clin Microbiol 49: 4333-4337, 2011
- 8) Walker AS, *et al.*, PLoS Med 9 (2): e1001172, 2012
- 9) Didelot X, *et al.*, Genome Biol 13: R118, 2012
<http://doi.org/10.1186/gb-2012-13-12-r118>
- 10) Eyre DW, *et al.*, PLoS One 8 (5): e63540, 2013
- 11) Eyre DW, *et al.*, New Eng J Med 369: 1195-1205, 2013
- 12) Eyre DW, *et al.*, J Clin Microbiol 51: 4141-4149, 2013
- 13) Mawer DPC, *et al.*, Clin Infect Dis 64: 1163-1170, 2017
- 14) Dingle KE, *et al.*, Lancet Infect Dis 17: 411-421, 2017
- 15) Stoesser N, *et al.*, PLoS One 12: e0182307, 2017
- 16) Eyre DW, *et al.*, Clin Infect Dis 65: 433-441, 2017
- 17) Martin JSH, *et al.*, Clin Infect Dis, doi: 10.1093/cid/ciy302, 2018
- 18) Eyre DW, *et al.*, Clin Infect Dis, doi: 10.1093/cid/ciy252, 2018

Leeds Teaching Hospitals,
University of Leeds and
Public Health England
Mark H Wilcox

(抄訳担当：国立感染症研究所
細菌第二部 加藤はる)

<特集関連情報>

保健所が感染対策に介入した *Clostridioides difficile* 感染症アウトブレイク事例

はじめに

2015年、越谷市保健所管内の病院（約250床、感染防止対策加算2）において *Clostridioides difficile* 感染症（CDI）による院内感染が発生したので、経緯と対応について報告する。

アウトブレイクの経緯と対応

X病院において、同一フロアの病棟A（回復期リハビリテーション病棟）および病棟B（一般病棟）の2病棟の入院患者において、11名のCDI患者が認められたため、CDI集団発生として、当保健所へ届出がなされた。11名は、病棟A入院患者5名、病棟B入院患者6名であった。届出のあった同日とその翌日に、保健所職員が病院を訪問し、感染症発生経過および現状、院内感染対策の状況を確認した。CDI患者は全員オムツによる排泄であり、食事は経管栄養か中心静脈栄養であった。経管栄養の単回使用医療用具の使用法、院内感染対策委員会の開催、標準・接触予防策の徹底について助言した。

また、届出日から2週間後に、感染拡大の要因分析、感染拡大防止の具体策、アウトブレイク終息の判断基準等の意見交換を目的とした、X病院と保健所共催による院内感染対策会議を開催した。この会議で、まず、1) CDI症例定義が不明確であり、適切なCDI検査が実施されず見過ごされていた患者がいること、2) 院内でのCDIの治療方針が周知徹底されておらず、バンコマイシン等の処方期間や処方量は主治医の判断に任せられ、特にバンコマイシン治療が長期間継続されている患者がいること、3) 抗菌薬適正使用がなされていないこと、が指摘された。そこで、抗菌薬使用中あるいは最近の使用歴がある患者で下痢症状を認めた場合には細菌学的検査（酵素抗体法による毒素検出、毒素産生性 *C. difficile* 分離培養検査）を行うこと、長期間のバンコマイシン使用は中止し、CDIの治療としては基本的にメトロニダゾールを第一選択薬とし、症状の回復が認められない患者ではバンコマイシンに変更することを決めた。また、国立感染症研究所（感染研）で分離菌株における行政検査を実施することを決定した。

一方、上記会議2日後に多剤耐性緑膿菌（MDRP）による感染症例5名の発生、その3日後にCDI患者1名の糞便検体からバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）が検出されたとの報告があり、CDIに加えて、MDRPやVRE感染に関する治療方針および症例定義の明確化について助言し、CDIアウトブレイク届出日から3週

間後に臨時の立入検査を実施した。立入検査の結果、目的が不明確な抗菌薬の長期投与がされていること、CDIの治療経過をみるため等の不要な検査が頻繁に行われていること、排泄ケアの途中で手袋やオムツ等の物品を取りに行く等の行為により清潔物品が汚染されていること、環境整備やスタッフの手指衛生が不十分であること、院内でCDIを含むすべての感染対策に対する意識が低く命令系統が不明確であることが分かった。抗菌薬の適正使用、ケアに関する手技、標準・接触予防策、CDIに加えMDRPやVRE感染症例定義の見直しについて支援・介入した。

感染研で行われた行政検査では、解析した *C. difficile* 15菌株のうち14菌株が、toxin A陽性toxin B陽性 binary toxin陰性で、同一PCR-ribotype (RT) 018と型別され、X病院内で *C. difficile* RT018が伝播したことが推察された。残りの1株は、他院からX病院に転院時に既に下痢をしていた患者からの分離株で、toxin A陽性toxin B陽性 binary toxin陽性株でRT027であった。前医療機関を所轄する保健所には本件に関して連絡を行った。

当保健所内において、行政検査や立入検査の結果を踏まえ、CDIの感染は2病棟に限らず他の病棟にも拡大していないか確認できていないこと、感染対策の強化によりCDI患者数は徐々に減少しているものの、MDRPおよびVREによる感染症例の新規発生があったこと、X病院からの説明や報告と現状の不一致があり全体像が把握できないこと、保健所の介入後に感染対策がどのように実施されているか改善報告がないこと、保健所が促さないと臨時感染対策委員会が開催されないこと、感染患者発生の探知方法や報告・命令系統が不明であること、が問題点として挙げられ、病院指導、および、感染研の担当部から参加を依頼し勉強会を行うこととなった。

その後、X病院は系列病院グループのInfection Control DoctorやInfection Control Nurse (ICN) による研修や院内ラウンド、感染研担当部が参加しての勉強会および、66日間に及ぶ入院制限や転棟制限等を実施し、届出2カ月後には新規感染患者が2名まで減少した。

しかし、最初のアウトブレイクのピーク4カ月後に、7名の新規CDI患者が認められた。7名は、病棟B入院患者5名、病棟C（一般病棟）入院患者2名であった。また、7名のうち3名は、1回目のアウトブレイク時に発症した患者の再発例であった。X病院は、2回目のアウトブレイクと考え、グループ病院の対策会議における協議やICNの介入、抗菌薬使用の適正使用等による対策を強化した。また、2回目のアウトブレイクの原因は、最初のアウトブレイク中の患者数がいったん減少したため、標準予防・接触予防策の徹底が不十分になっていた可能性が考えられた。

2回目のアウトブレイクから1カ月後に、抗菌薬の適正使用や標準予防・接触予防策、汚物処理の方法について再徹底を図るなどの、院内での感染対策が再度徹底されたことが確認されたため、保健所による支援・介入は終了した。

考察

保健所では様々な感染症対策にかかわるが、本CDIアウトブレイク事例の感染対策で特に注意した点は、1) CDIを疑う患者の探知方法、2) 不適切な抗菌薬使用を避ける、3) 標準予防・接触予防策の徹底、4) オムツ交換の手技、5) 汚物処理室での処理方法、6) 単回使用医療用具の使用方法であった。また、感染研、埼玉県衛生研究所、地域の感染症専門医等からの支援のもと、アウトブレイクの早期終息に向けた対策と今後の対策を踏まえた打ち合わせ、会議、勉強会を頻繁に行い、お互いの共通認識のもとに対応した。

本事例から、病院においては、平時からのCDIに関する臨床像の把握、および適切な検査と感染対策に関する知識と理解、さらに、CDIを含めた感染症全般に関して標準予防策、環境整備、物品の取り扱いの徹底が重要であると再認識した。また、保健所においては、医療機関が相談しやすい顔のみえる関係づくり、医療法担当と感染症法担当の情報共有、病院が実施する院内感染対策の評価、実地疫学調査に関する知識の向上、地域での感染症に対する評価、衛生研究所や感染研、さらには保健所間での連携が重要であると考えている。今後も医療機関が相談しやすい良好な関係を築き、地域全体で感染症対策ができる体制を構築していきたい。

最後に、本事案に関して、御協力いただいた関係機関の皆様にご心より感謝申し上げます。

越谷市保健所

奈良朋代 三澤 修

国立感染症研究所細菌第二部

妹尾充敏 加藤はる

<特集関連情報>

ウマにおける *Clostridioides difficile* 感染症

獣医領域における *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI)

獣医領域におけるCDIは、ウマやブタをはじめネズミ(アレチネズミ科)、モルモット、ハムスター、ウサギ、イヌなど様々な動物種において報告されている^{1,2)}。また、*C. difficile*はウシやヒツジなどの他の家畜³⁾、ニワトリ⁴⁾、北極グマ⁵⁾からも検出されており、これらの動物はreservoirの一種と考えられている。ひき肉やソーセージなどの畜産物、牡蠣、生野菜などの食品からも*C. difficile*が検出されている⁶⁾。国内ではウマ(後述)やブタ⁷⁾でCDIの発症が確認されており、感染例以外にもブタの糞便⁸⁾やその堆肥⁹⁾から*C. difficile*が

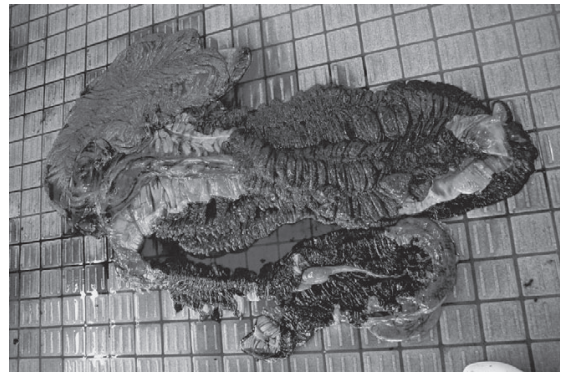


図1. *Clostridioides difficile* 感染馬に認められた腸管病変(大腸)

粘膜上皮細胞は腸管全域で広範囲に壊死しており、高度の充出血が認められた。

検出されている。家畜や食品などからの*C. difficile*の伝播は、ヒトにおける市中感染の増加やワンヘルスの観点から重要であると考えられるが、直接的な関連性を示すデータはなく、*C. difficile*による食中毒の事例も報告されていない¹⁰⁾。日本中央競馬会(JRA)競走馬総合研究所では、2010年に国内で腸炎を発症した競走馬から初めて*C. difficile*を分離するとともに、競走馬の手術後に多く認められる致死性的かつ原因が不明な腸炎、いわゆる「X大腸炎」との関連を明らかにした¹¹⁾。本記事では我々の経験した競走馬におけるCDI症例を含めウマのCDIの疫学を中心に述べたい。

ウマにおけるCDI

ウマのCDIは、1988年に米国で確認された子馬の出血性壊死性腸炎が文献上最初の報告となるが¹²⁾、現在では世界各国で発生がみられる。CDIは、子馬だけでなく成長した馬(成馬)での発生も確認されており、発症と年齢との関連は認められない。また、医療施設内でアウトブレイクを引き起こすことがある一方、野外における孤発例も少なくない。感染は、*C. difficile*の芽胞、または栄養型細胞に汚染されたウマの糞便や環境からの経口摂取(糞口感染)によって起こるとされているが、他の動物やヒトからの伝播の可能性も考慮する必要がある。

ウマのCDIにおける主要なリスクファクターは、ヒトと同様に抗菌薬の投与と考えられている。 β -ラクタム薬、マクロライド、クリンダマイシン、リファンピシンなど様々な抗菌薬の投与とCDIの発症との関連が指摘されており、*Rhodococcus equi*感染症の治療のためにエリスロマイシンとリファンピシンを経口投与されていた子馬の母馬がCDIを発症したケースが報告されている¹³⁾。一方、生後7日未満の子馬のCDIでは抗菌薬の投与歴のない場合も多い¹⁴⁾。

競走馬におけるCDI

JRA競走馬総合研究所では、2010年に国内で初めてウマからの本菌分離以降、2017年までにJRA馬医療施設内で29例のCDI発生を確認している(表)。競走

表. JRA所属競走馬で確認された馬の *Clostridioides difficile* 感染症

症例	発症年	性別	手術歴	入院	転帰	毒素型 ^{b)}	PCR ribotype ^{c)}
1	2010	雄	開腹術	○	安楽死	A ⁺ B ⁺ CDT ⁺	078
2	2010	雌	螺子固定術	○	死亡	A ⁺ B ⁺ CDT ⁺	078
3	2010	雌	結膜フラップ術	○	安楽死	A ⁺ B ⁺ CDT ⁺	078
4	2011	雌	螺子固定術	○	安楽死	A ⁺ B ⁺ CDT ⁺	078
5	2011	雄	開腹術	○	安楽死	A ⁺ B ⁺ CDT ⁺	078
6	2011	雄	開腹術	○	死亡	A ⁺ B ⁺ CDT ⁺	078
7	2011	騮 ^{a)}	去勢(外部施設で実施)	×	死亡	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	hnc08162
						A ⁺ B ⁺ CDT ⁺	078
8	2012	騮	直近の手術歴なし	○	安楽死	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	014
9	2012	雄	直近の手術歴なし	×	安楽死	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	km0429
10	2012	雄	開腹術	○	安楽死	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	078
11	2012	雄	直近の手術歴なし	×	死亡	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	014
12	2013	雄	直近の手術歴なし	×	安楽死	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	014
						A ⁺ B ⁺ CDT ⁺	027
13	2013	雄	関節鏡手術	×	生存	A ⁺ B ⁺ CDT ⁺	rh13124
14	2013	騮	直近の手術歴なし	×	生存	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	014
15	2013	雌	開腹術	○	生存	A ⁺ B ⁺ CDT ⁺	078
16	2013	雌	直近の手術歴なし	×	安楽死	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	c056
17	2013	雄	直近の手術歴なし	×	安楽死	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	056
18	2014	雄	直近の手術歴なし	×	安楽死	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	j41
						A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	014
19	2014	雄	直近の手術歴なし	×	安楽死	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	017
20	2014	雄	直近の手術歴なし	×	安楽死	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	017
21	2014	雄	開腹術	○	死亡	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	c056
22	2014	雌	関節鏡手術	○	死亡	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	002
23	2015	雄	直近の手術歴なし	×	安楽死	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	017
24	2015	雄	直近の手術歴なし	×	安楽死	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	ND
25	2016	雄	直近の手術歴なし	×	安楽死	A ⁺ B ⁺ CDT ⁺	078
26	2016	雄	喉頭形成術	○	安楽死	A ⁺ B ⁺ CDT ⁺	078
27	2017	雄	開腹術	○	安楽死	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	ND
28	2017	雄	直近の手術歴なし	×	死亡	A ⁺ B ⁺ CDT ⁻	ND
29	2017	騮	縫合術(外傷)	×	生存	A+B+CDT-	ND

a) 去勢された馬

b) A: toxin A, B: toxin B, CDT: binary toxin

c) ND: not determined

馬以外でのウマのCDI国内発症例も確認されているが、獣医領域において *C. difficile* の検査を実施している検査施設は限られており、正確な発生状況は不明である。CDIは、ウマの感染性腸炎のなかでは死亡率が高い疾病と言われているが、とりわけ国内の競走馬においては重篤な症例が多く(表, 前ページ図1)、致命率(安楽死を含む)は85%に達する。

JRA馬医療施設内におけるCDIの発生状況は、時期によって変化が認められている。2010~2012年までは11例中8例が術後入院2~4日目に発症しており、そのうち7例がtoxin A, toxin B, およびbinary toxinを産生する、PCR-ribotype (RT) 078による感染であった。RT078は、獣医領域におけるCDIでは従来より問題となっているタイプであるが、国内ではヒトCDIからの分離が稀であるものの、ヒトCDIでもhypervirulent株のひとつとして注目されている。コアゲノムSNPsを用いた分子系統解析から、この時期の入院例から得

られたRT078株は同一のクローンであることが明らかとなり、入院例の多くはRT078株による医療関連感染であったことが強く疑われた(次ページ図2)。なお、同時期に分離され、1株のみ系統樹上の位置が異なるRT078株(次ページ図2のa)は、外部施設で去勢手術を受けた後に下痢を発症し、JRA馬医療施設内へ転院した症例からの分離株である。一方、2013年以降、入院例は18例中5例であり、うち2例のみがRT078株による感染であった(表)。その2株のうち、2013年に分離された1株は、それ以前のRT078株と同じクローンである一方、2016年の分離株は異なるクローンであるとともに、術後入院1日目での発生であり、医療施設外での感染と推測された。

上述のRT078に加え、国内の競走馬からはRT017など国内ヒトCDI症例から頻りに検出されるribotype菌株も分離されている(図2)。コアゲノムSNPs解析より、RT078およびRT017のウマ由来株は、各々、ヒ

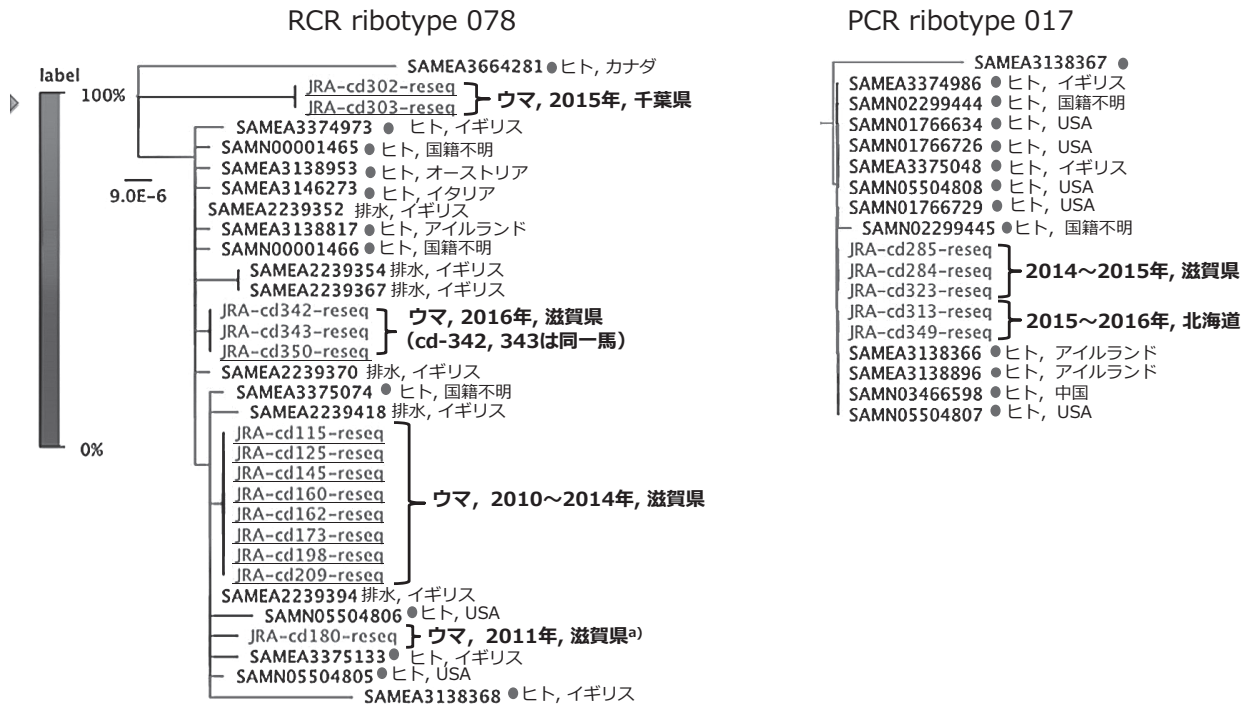


図2. 国内のウマ由来および公開されている*Clostridioides difficile* PCR

ribotype 078およびPCR ribotype 017のコアゲノムSNPsをもとに作成した系統樹。
 a) JRA施設外で実施された手術後に下痢を発症し、治療のために施設内へ転院。
 下線は入院例から分離された株。

ト由来株と非常に近縁であり、ウマ由来株のヒトへの病原性やウマーヒトでの伝播の可能性を明らかにするためにもさらなる調査が必要と考えられる。

参考資料

- 1) Weese JS, *et al.*, J Vet Intern Med 17: 813-816, 2003
- 2) Santiago S, *et al.*, Chapter 15, In Clostridial disease in Animal, 2016
- 3) Knight DR, *et al.*, Front Public Health 20: 164, 2019
- 4) Abdel-Glil M, *et al.*, Anaerobe 51: 21-25, 2018
- 5) Weese JS, *et al.*, Anaerobe 57: 35-38, 2019
- 6) Brown AWW, *et al.*, Gastroenterol Rep 6: 157-166, 2018
- 7) 竹馬 工ら, 日本獣医師会雑誌 70: 516-521, 2017
- 8) Asai T, *et al.*, Vet Med Sci 75: 539-541, 2013
- 9) Usui M, *et al.*, Anaerobe 43: 15-20, 2017
- 10) Candel-Pérez C, *et al.*, Food microbiol 77: 118-129, 2019
- 11) Niwa H, *et al.*, Vet Rec 173: 607, 2013
- 12) Jones RL, *et al.*, J Am Vet Med Assoc 193: 76-79, 1988
- 13) Båverud V, *et al.*, Equine Vet J 30: 482-488, 1998
- 14) Diab SS, *et al.*, Vet Microbiol 167: 42-49, 2013

日本中央競馬会
 競走馬総合研究所 丹羽秀和

<特集関連情報>

Clostridioides difficile 感染症の細菌学的検査

はじめに

Clostridioides difficile 感染症 (CDI) の診断には、臨床症状の他、細菌学的検査が必須である。CDIの細菌学的検査としては、糞便中の毒素 (toxin A and/or toxin B) および *C. difficile* 抗原と呼ばれているグルタメートデヒドロゲナーゼ (GDH) を検出する酵素免疫測定法 (enzyme immunoassay: EIA)、糞便中の毒素遺伝子を検出する遺伝子検出法 (nucleic acid amplification test: NAAT)、糞便中の *C. difficile* を分離培養した後、分離された菌株の毒素産生性を調べる方法 (toxigenic culture: TC) が行われる。それぞれメリットとデメリットがあり (次ページ表)、万全な方法がないのが現状である。それゆえ、各検査法の特徴を理解した上で検査を行うことが正確な診断に繋がると考えられる。

糞便検体と細菌学的検査のタイミング

糞便検体の採取は細菌学的検査の重要なステップの1つであり、適切なタイミングで適量を採取する必要がある。例えば、CDIの抗生薬治療を開始した後に糞便検体を採取しても信頼できる結果は得られない。ま

表. CDIの各細菌学的検査法のメリットとデメリット

細菌学的検査法	検査対象	メリット	デメリット
EIA*	毒素(toxin A and/or toxin B)	コストが低い 検査に要する時間が短い	感度が低い
	GDH****	コストが低い 検査に要する時間が短い	感度は毒素検出より高いがTCより低い 毒素非産生株も陽性になる
NAAT**	毒素遺伝子	感度が高い 特異度が高い 検査に要する時間が短い	コストが高い 診療報酬の算定に制限がある
TC***	毒素産生性 <i>Clostridioides difficile</i>	感度が非常に高い 特異度が高い	検査に要する時間が長い

* Enzyme Immunoassay, 酵素免疫測定法

** Nucleic acid amplification test, 遺伝子検出法

*** Toxigenic culture, 培養にて分離した菌株の毒素産生性を確認する方法

**** グルタメートデヒドロゲナーゼ

た、多くの医療施設で使用されている耳かきサイズの匙がついている検体採取チューブは、採取できる糞便量が少ないため、CDIの細菌学的検査には不向きである。いずれの検査法であっても検体が適切でなければ、信頼できる結果は得られないため、糞便検体はCDIの治療開始前にティースプーン1杯程度(約5g)を採取することを推奨する。

臨床的にCDIを疑った場合、細菌学的検査は必須であるが、治療経過の確認や治療終了の判断としての細菌学的検査は行わない。*C. difficile*は芽胞を作るため、バンコマイシンなどでの治療が終わった後でも腸管内に残存する場合があります、この状態で検査を行うと陽性になることがある。つまり、*C. difficile*の特性上、治療開始後の細菌学的検査は意味がないということになる。同様に、接触予防策から標準予防策への切り替えの指標としての細菌学的検査も行う必要はない。

EIA

糞便中の*C. difficile*の産生した毒素を免疫学的手法にて検出する方法である。作業は比較的簡単で、検査に必要な時間も短いため、多くの医療機関で実施されているが、感度が低い¹⁾という欠点がある。そこで、毒素を検出するより高感度であるGDHがスクリーニング法として使用されているが、毒素非産生株も毒素産生株と同様にGDHを産生することに注意する必要がある。例えば、「毒素陰性、GDH陽性」の場合、感度の違いを理解していれば、糞便中に毒素産生性*C. difficile*が存在する可能性を読み取れるが、感度の違いを知らなければ、毒素非産生性*C. difficile*は存在するが、毒素産生性*C. difficile*は存在しない、と誤った認識をしてしまう危険性がある。また、GDHは毒素検出に比べて感度が高いのは間違いないが、TCと比較すると感度は73%²⁾と低い。

NAAT

糞便中の*C. difficile*の毒素遺伝子などのターゲット遺伝子を増幅させ、検出する方法である。作業は使用する機器により多少異なるが、煩雑さはあまりなく、検

査時間も短い。しかし、コストが高いという欠点がある。感度、特異度ともにEIAより高い³⁾ため、コストの問題をクリアできるのであれば、有用である。ただし、NAATはGDH陽性・毒素陰性検体における確認試験であり、感染防止対策加算1の施設基準を届け出ている保険医療機関での入院患者の検査においてのみ診療報酬が算定されるという制約がある。つまり、GDHでスクリーニングし、陽性であった検体にしかNAATは使用できない。感度がそれほど高くないGDHがスクリーニングの第一段階に据えられている現状を見直す必要がある。また、本検査法の中には、北米やヨーロッパの一部の地域でアウトブレイクを起こし、高病原株として知られているBI/NAP1/027株の推定検出ができる(binary toxin 遺伝子と*tdcD*遺伝子の変異検出による)ものがあるが、CDIの治療や感染対策は、どの型が原因であっても基本的に同じであること、BI/NAP1/027株以外の株であっても重症化することもあれば、アウトブレイクを起こすことも認識すべきである。

TC

*C. difficile*を糞便中から選択培地などを用いて分離培養した後、分離された*C. difficile*の毒素産生性を調べる方法である。現在の細菌学的検査法の中では最も感度が高い²⁾が、EIA、NAATに比べ、結果が得られるまでに時間がかかる。また、感度が高いゆえ、検査の必要のない検体について検査を行うと、過剰診断になることがある。*C. difficile*の培養は、菌名の由来や偏性嫌気性菌であることから、培養が難しいと思われ、敬遠されることがあるが、決して難しいことはなく、その感度の高さは実施を推奨するに値する。

おわりに

現在、CDIの細菌学的検査に関するフローチャートがいくつか示されている。そのアルゴリズムを理解するには、それぞれの検査法の特徴を十分に把握しておかなければならない。また、各検査法の特徴を理解しておけば、2種類以上の検査法を組み合わせるなど、自

施設に最適な検査法や独自のフローチャートを作成することも可能である。万全な検査法がないからこそ、各検査法について知識を深め、最適な検査法を選ぶ必要がある。ただし、上述しているように、いくら検査が正確に行われても、検体の状態や検体採取のタイミングが適切でなければ、結果は信頼できない、ということを再度言及しておきたい。

参考文献

- 1) Crobach MJ, *et al.*, Clin Microbiol Infect, 2016, doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.010
- 2) Senoh M, *et al.*, Anaerobe, 2019, doi: 10.1016/j.anaerobe.2019.102107
- 3) Jamal W, *et al.*, Int J Infect Dis, 2014, doi: 10.1016/j.ijid.2014.10.025

国立感染症研究所細菌第二部 妹尾充敏

<特集関連情報>

***Clostridioides difficile* 感染症に対する糞便移植を含めた治療について**

はじめに

Clostridioides difficile 感染症 (CDI) は抗菌薬使用等により腸内細菌叢の数や種類が減少し、菌交代現象が生ずることにより発症する。CDIの治療は、メトロニダゾールやバンコマイシン等の抗菌薬治療が主流となるが、繰り返す再発例に対しては、近年腸内細菌叢の攪乱 (dysbiosis) を劇的に回復させる糞便移植 (fecal microbiota transplantation: FMT) が欧米で行われるようになった。本稿では、FMT 含めた CDI の治療を概説する。

CDI の治療適応

「2歳以上で、ブリストル便形状スケールが5 (軟便) 以上の下痢を認め、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 *Clostridioides difficile* を分離するか、大腸内視鏡やその病理組織にて偽膜性腸炎を呈する」CDI が治療適応となる¹⁾。

一般的にブリストル便形状スケールは3-5が正常と言われているが、少しでも軟便 (5以上) になれば CDI を疑う。また糞便中トキシン検出の有無や CDI の重症度と便形状は相関しないと報告されている²⁾。世界保健機関 (WHO) は、下痢を「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泥状または水様便³⁾と定義しているが、CDI 患者は排便が自立していない高齢者が多く、便回数が正確に把握できないことも多いため、わずかでも軟便になれば CDI を疑うことが必要である。また、重症例の麻痺性イレウスや中毒性巨大結腸症を呈する場合は下痢を認めないこともあるので注意が必要である¹⁾。

新生児 (生後1か月以内) の無症候性保菌率は70%にのぼり、2歳以下では33%と報告されている。これ

は腸内細菌が未成熟で防御的な細菌叢がないためと言われる⁴⁾。従って、2歳未満の下痢患者では、まずその他の感染症や非感染性下痢症の原因を調べ、異常がなければ CDI 検査は推奨されない。一方、成人でも無症候性キャリアは多いため、症状がなければ便中トキシン陽性でも治療は不要である。また、各種細菌学的検査は偽陰性、偽陽性があるため、症状や経過を鑑みて診断、治療することが重要である。

CDI の治療

CDI の治療の前に、まず使用中の抗菌薬を可能であれば中止し、脱水や電解質の補正が必要であれば輸液を行う。

抗菌薬治療は、外来で治療できる軽症例であればメトロニダゾール (1回500mgを1日3回) を10日間内服が医療経済的に勧められる。ただ、メトロニダゾールに対し副作用を生じる場合や、妊婦・授乳婦にはバンコマイシン (1回125mgを1日4回) を10日間内服させる¹⁾。血清アルブミン3g/dL以下、末梢血白血球数15,000/mL以上、血清クレアチニン1.5mg/L以上、腹部圧痛があるような重症例ではバンコマイシン (1回125mgを1日4回) の10日間内服が勧められる。さらに38.5°C以上の発熱、イレウス、腹部膨満、血圧低下、巨大結腸症、意識障害等の合併症例ではバンコマイシン1回500mgを1日4回内服、メトロニダゾール点滴静注500mgを1日3回内服、胃管投与困難例ではバンコマイシン1回500mg/100mL生理食塩水を1日4回注腸する。それでも奏功しない場合は外科切除も考慮する^{5, 6)}。

初回再発例には、初発時と異なる抗菌薬や超狭域スペクトラムのフィダキソマイシン (1回200mgを1日2回) を10日間経口投与を行う。2回目以降の再発例にはバンコマイシンのパルス・漸減療法 (125mgを1日4回10~14日間, 125mgを1日2回7日間, 125mgを隔日7日間, 125mgを2~3日ごと2~8週間) を行う⁶⁾。ただ、フィダキソマイシンや抗菌薬治療中に単回点滴静注するトキシンBに対するモノクローナル抗体 (ベズロトクスマブ) は再発率を半分に抑制すると報告されているが、バンコマイシンのパルス・漸減療法を含め、いずれも dysbiosis をきたした消化管微生物叢を回復させる治療ではない。

FMTは2013年に van Noodらが単回投与で81%、複数回投与で94%の劇的な再発抑制効果と腸内細菌叢の多様性回復を示した報告⁷⁾を皮切りに世界中に広まっている治療法である。米国やオランダでは全国規模の糞便バンクが設立され、再発性 CDI の治療に用いられている。投与経路は大腸内視鏡による右側結腸への投与と上部消化管内視鏡や経鼻胃管・十二指腸ゾンデからの投与どちらでも有効であると言われている。便は排泄後6時間以内に処理し、30g以上が必要である。また、CDI の治療に嫌気的条件下での便処理は必

須ではなく、新鮮便でも凍結便でも CDI に対する効果も同じと報告されている⁸⁾。当院でも、再発性 CDI 症例に対しドナーが見つからない場合の事態に備え、糞便バンクを用いた FMT を行っている（特定臨床研究 jRCTs041190021）。一方、2019年に米国で骨髄異形成症候群の高齢男性が造血幹細胞移植前後に研究目的で内服した経口カプセルによる FMT 後に基質特異性拡張型βラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌による敗血症を発症し、2日後に死亡した事例が報告された⁹⁾。この死亡事例はドナースクリーニングが適格に行われていれば防ぐことは可能であったと思われ、しかるべき施設で厳格なスクリーニング検査を行った後に FMT を行うことが肝要である。

当院の FMT の現況

当院では、3 回以上再発した CDI 患者 6 例に FMT を施行した。全例下痢症状は改善し、再発していない。また、FMT 後に腸内細菌のα多様性、便中有機酸濃度もドナー便レベルまで回復したことを確認している。1 例劇的に改善した症例を提示する。

90代の女性。既存症：認知症。セフェム系抗菌薬の内服後に下痢を発症。全身状態は悪化し、物盗られ妄想や昼夜逆転といった精神症状が出現。メトロニダゾール、バンコマイシンの内服投与を行うも、6 回再発をきたしたため、FMT 目的で当院に転院となった。転院当時は寝たきりで、話すこともできなかったが、孫の便を移植した結果、2 週間後にはつかまり立ちで歩けるようになり、その後上述の妄想等の精神症状が消失し、テレビのニュースの話までするようになった。また手の震えがとれ、自分で箸を使って食事がとれるまでに改善した。FMT 半年～1 年後には、むしろ便秘がちとなり下剤を内服するようになった。夜間睡眠がとれ、デイケアセンターに通えるようになり、家人の介護の負担も軽減された。便の解析では FMT 後にα多様性がドナーレベルまで回復し、便中の酪酸・酢酸などの短鎖脂肪酸濃度も増加していた。

上述のように FMT は *C. difficile* を eradicate する治療ではなく、腸内微生物叢ならびにその代謝産物を回復させることにより *C. difficile* を制御する治療法である。今後、手法やドナーの選択に改良を重ねる必要があるが、日本でも先進医療を経て、再発を繰り返す CDI に対し FMT が日常診療で行える時代が到来するものと期待される。

文 献

- 1) *Clostridium (Clostridioides) difficile* 感染症診療ガイドライン: 杏林舎, 2018
- 2) Caroff DA, *et al.*, J Clin Microbiol 52: 3437-3439, 2014
- 3) World Health Organization. Health Topics, Diarrhoea
<https://www.who.int/topics/diarrhoea/en/>

- 4) Sammons JS, *et al.*, JAMA Pediatr 167: 567-573, 2013
- 5) Surawicz CM, *et al.*, Am J Gastroenterol 108: 478-498, 2013
- 6) McDonald LC, *et al.*, Clin Infect Dis 66: 987-994, 2018
- 7) van Nood E, *et al.*, N Engl J Med 368: 407-415, 2013
- 8) Cammarota G, *et al.*, Gut 66: 569-580, 2017
- 9) DeFilipp Z, *et al.*, N Engl J Med 381: 2043-2050, 2019

藤田医科大学消化管内科学 大宮直木

<特集関連情報>

保健所の立場からみた *Clostridioides difficile* 感染症対策に関する課題

筆者は、令和元（2019）年度から地域保健総合推進事業（全国保健所長会協力事業）「薬剤耐性（AMR）対策等推進事業」の分担事業者を務めている。本事業班は、保健所に院内感染対策の相談があった場合の対応能力の向上等を目指し、平成25（2013）年度から活動している。

その活動の中で、保健所からの医療関連感染に関する相談を受け付け、事業班員（保健所医師と感染管理専門家で構成）で回答内容を検討し、相談者にアドバイスする事業を継続実施している。相談内容は多彩だが、保健所が医療機関から情報提供を受けて、対応に苦勞する病原体やアウトブレイクに関する相談が多い。その相談内容として、これまで複数の保健所の相談、情報提供があった感染症として *Clostridioides difficile* 感染症（CDI）がある。

この背景として、① *C. difficile* は抗菌薬関連下痢症・腸炎の主要な原因菌であり、日本においても CDI 発生率は低いこと。② CDI は医療関連感染として重要であり、院内アウトブレイクが発生すると対応が容易ではないこと。③ 欧米に比べ日本での CDI の認知度は高くなく、見過ごされている CDI 症例やアウトブレイク事例が多いと推測されるが、日本でもきちんと検査すれば、かなりの頻度で CDI がみつかること、などが考えられる。

ところで、*C. difficile* という名前は、培養困難（difficult）な偏性嫌気性菌であることに由来しているが、保健所での対応を考えると、まさに difficult を感じる課題がある。端的に述べると、CDI は保健所職員にとって、制度や対応の隙間に落ちてしまいがちな感染症である。これまで当事業班に寄せられた相談内容を通して、保健所の立場からみた CDI 対策に関する課題を3点述べる。

- 1) 医療関連感染の院内アウトブレイクの相談は、

平成26 (2014) 年の医療法関連通知に基づいて保健所の医療法担当に寄せられるルートがある。また、感染症法に基づく届出が契機となって、感染症法担当が相談を受けるルートもある。平成30 (2018) 年度に当事業班が保健所を対象に行った調査で、院内感染対応における、医療法、感染症法担当の役割分担、連携について問うと、8割を超える保健所で、感染症法担当と医療法担当が協力して対応していた。

たとえば、院内アウトブレイクの原因として重要なカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) は、感染症法では5類感染症として患者は全数保健所に届け出される。平成26 (2014) 年の医療法関連通知では、CREについて医療機関は保菌者も含めて対応を求められている。すなわち、保健所にとっては、感染症法担当のルートでも、医療法担当のルートでも相談が入りやすく、感染症法担当と医療法担当の連携がとりやすい病原体である。

一方、CDIについては、感染症法の届出疾患ではなく、平成26 (2014) 年の医療法関連通知においても明確な対象とされていない。このため、保健所にCDIの相談があっても、保健所間で取り扱いに差が生じる。平成19 (2007) 年に厚生労働省医政局指導課からCDIに言及した事務連絡も出されているが、その後の院内感染対策通知において、対象から消えているとみなしている保健所もあると考えられる。また、保健所においては感染症法と医療法の担当は分かれていることが多く、その点からもCDIは制度の隙間に落ちてしまう可能性がある。医療機関から、CDIについて保健所に相談したが、感染症法の届出疾患でなく医療法関連通知からも対象疾患として読み取れないことを理由に対応してもらえないという情報が、事業班に届くこともある。

2) 医療関連感染の院内アウトブレイクの相談があった場合の保健所の対応については、たとえばCREであれば、国立感染症研究所感染症疫学センターと当事業班で作成した「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症に関する保健所によるリスク評価と対応の目安について～保健所と医療機関のよりよい連携に向けて～」に保健所対応の指針が示されている。他の多剤耐性菌の相談があった時の保健所の対応の方針も、基本はこの指針に沿ったものになる。

ところが、CDIのアウトブレイク対応は、多剤耐性菌と比べ、検査法が異なること、芽胞を形成し環境を介した伝播の要素が強いこと、手指衛生や消毒の考え方が異なること、保菌者に対する考え方が異なることなど、留意すべき点が多い。特に、CDIに慣れていない中小病院から保健所に相談があった場合は、平常時の対応、アウトブレイク時の対応、それぞれに注意して相談対応する必要があり、保健所の対応能力が追いつかない状況も考えられる。

3) 院内アウトブレイクの相談にあわせて、病院から保健所に検査が依頼されることがある。たとえばCREであれば、平成29 (2017) 年の通知により、CRE感染症の届出を受けた自治体は医療機関に対して菌株の提出を求め、行政検査として耐性遺伝子の解析が実施可能となっている。しかし、「臨床検査」ができる医療機関からCDIのアウトブレイクに際して保健所に行政検査を求められた場合には、その位置づけや目的は必ずしも明瞭ではない。事業班に寄せられたCDIの相談事例でも、医療機関から *C. difficile* の行政検査を求められた保健所への回答について、事業班としてもどのようなアドバイスを返すか苦慮したことがある。

以上の3点の課題は、CREと比較するとCDIに特有なもので、直ちに解決するのは難しいと感じる。一方、これまで当事業班では、保健所が地域の感染症ネットワークに関与する重要性を検討してきたが、保健所のCDI対策に関する課題を解決する方策も、その延長線上にあると思われる。すなわち、平成26 (2014) 年の医療法関連の通知は、保健所に地域の感染症対策ネットワークを把握し、専門家と連携しながら、医療機関のアウトブレイクに適切に対応できる能力を求めている。これはCDIによるアウトブレイク発生時に、保健所が課題を乗り越え、対応能力を向上させるためにも、重要な視点である。

病院、保健所、地方衛生研究所、国立感染症研究所等の関係機関が連携し、地域全体でCDIの平常時および、アウトブレイク時の対応能力が向上することに期待したい。

高知市保健所 豊田 誠

<速報>

国内で報告された新型コロナウイルス感染症確定例12例の記述疫学 (2020年2月3日現在)

2020年1月3日に、中国湖北省武漢市において原因不明の重症肺炎の集積が報告された。これを受けて日本では、1月6日より、疑似症サーベイランス (感染症法第14条第1項に規定する厚生労働省令で定める疑似症) の枠組みの中で、武漢市に関連した肺炎の患者を探知することになった。なお、2月1日に、新型コロナウイルス感染症は指定感染症となった。指定感染症となる前に使用していた症例定義については、「中国湖北省武漢市で報告されている新型コロナウイルス関連肺炎に対する対応と院内感染対策」を参照のこと [新型コロナウイルス (2019-nCoV) 関連情報ページ: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov.html>]。

本稿では、指定感染症へと届出方式が変わった2月1日より以前に、疑似症サーベイランスの枠組みで探知された確定例について、厚生労働省が関係自治体等か

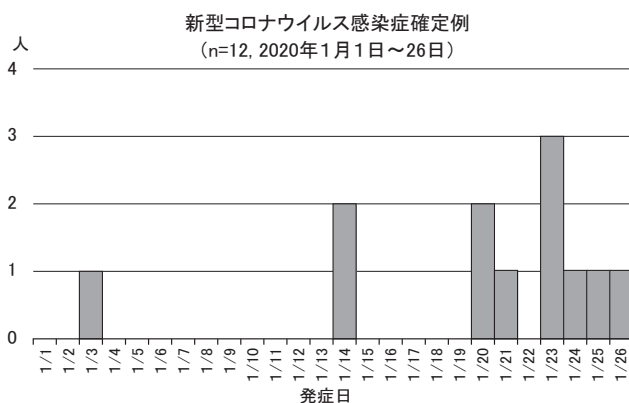


図. 新型コロナウイルス感染症確定例12例の発生状況 (2020年2月3日現在)

ら収集した情報(2月3日現在)を基に記述する。今後、一部の情報については、修正もしくは更新がなされる可能性がある。

なお、武漢市からのチャーター便により帰国した邦人において1月31日までに探知された8例(患者3例、無症状病原体保有者5名)は今回のまとめには含まれない。

2020年1月15日～1月31日の間に、PCR検査により新型コロナウイルスの遺伝子が検出された確定例は12例であった(2020年2月3日現在)。PCR検査は、国立感染症研究所もしくは管轄自治体の地方衛生研究所において実施された。

症例の年齢分布は20代～60代で、20代2例、30代3例、40代5例、50代1例、60代1例、性別は男性6例、女性6例であった。

症例は1月3日～26日に発症していた(図)。症例の居住地は、中国(武漢市)5例、中国(武漢市以外の湖北省)1例、神奈川県、奈良県、大阪府、三重県、京都府、千葉県がそれぞれ1例であった。

12例中9例は武漢市への渡航歴または滞在歴があったが、3例は中国への渡航歴がなかったことから、国内でのヒト-ヒト感染の可能性が高いと考えられる。これら渡航歴のない3例のうち2例は武漢市からの旅行者と業務上接触歴があり、残る1例は武漢市以外の中国からの旅行者と業務上接触歴があった。

確定例12例の検査適応となった時点での症状について、情報が得られている範囲(2月3日12時現在)では、発熱11例(92%)、肺炎12例(100%)、咳8例(67%)、関節痛2例(17%)、咽頭痛2例(17%)であった。また、2月3日12時現在、12例全例が軽快(傾向)または症状が安定している。初発例については1月24日に濃厚接触者の健康観察が終了となっている。

国立感染症研究所

<国内情報>

2016年と2019年に検査診断されたチクングニア熱症例——愛知県

2011～2018年の全国におけるチクングニア熱患者の年間届出数は20例未満であったが、2019年は10月29日現在の累計報告数(第1～42週)がすでに42例に達した¹⁾。愛知県では2011年からほぼ毎年数例の報告があり、うち当所でチクングニアウイルス遺伝子を検出したのは2016年の3例、2019年の4例である(図1)。これら7例の遺伝子検査の概要とウイルス遺伝子の分子疫学解析の結果を報告する。

7例の患者情報は次ページ表のとおり。なお患者1と2は親子、患者5-7は技能実習生とその通訳であった。

チクングニアウイルス検出マニュアルに基づきReal-time RT-PCR法によってチクングニアウイルス遺伝子検査を実施したところ、患者4は尿と血液(全血)から、それ以外の患者は血液(全血)のみからチクングニアウイルス遺伝子が検出された。

患者1-7より採取された全血を検体としてRT-nested PCR法によるチクングニアウイルスE1領域全長(1320nt)の遺伝子検出を試みたところ、患者2を除く6例で増幅が確認された。この領域の塩基配列を決定し、系統樹解析を行った結果、患者3がアジア(Asian)遺伝子型、患者1, 4, 5, 6, 7が東・中央・南アフリカ(ECSA)遺伝子型に分類された(次ページ図2)。患者1の塩基配列は2016年にインドで報告された配列(MG137428)と、患者3の塩基配列は2014年にフィリピンで報告された配列(MF773563)と99%以上の相同性があった。また、2019年にミャンマー輸入例から報告された配列(LC500573, LC500574)と患者5, 6, 7の配列は一致し、患者4の配列は1塩基異なっていた。

チクングニア熱は2004年から始まったケニア東岸およびインド洋諸島での大流行を発端に世界各地で流行した。流行地域の拡大は、それまで主な媒介蚊であったネッタシマカだけでなく、E1-A226V変異に

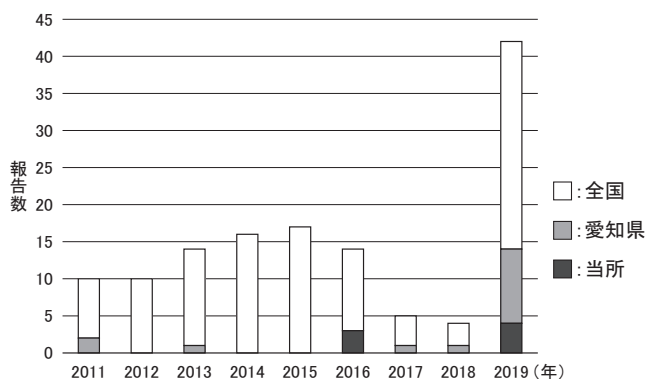


図1. チクングニアウイルスの報告数 (2011年第1週～2019年第42週)

表. 患者情報(2016, 2019年)

報告書	患者	年齢	性別	滞在国	滞在歴	発病日	検体採取日
2016	1	40代	女性	インド	7月10日~25日	7月27日	7月27日
	2	70代	男性		~7月27日	7月26日	8月 1日
	3	30代	女性	ミャンマー	7月24日~8月7日	8月 1日	8月 7日
2019	4	40代	女性	フィリピン	7月11日~15日	7月16日	7月17日
	5	20代	男性		~7月16日	7月17日	7月18日
	6	20代	女性		~8月1日	8月 4日	8月 6日
	7	30代	女性		7月28日~8月3日	8月 7日	8月 8日

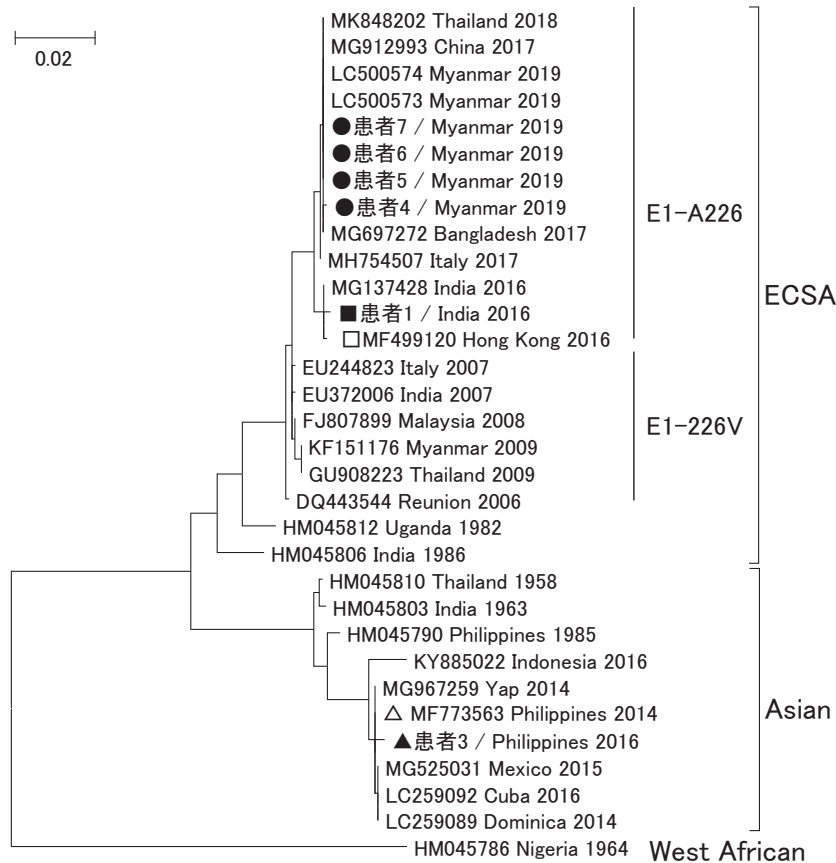


図2. チクングニアウイルスE1遺伝子塩基配列に基づく分子系統樹

よりヒトスジシマカへの感染性が充進されたことが一因とされている²⁾。日本と同じく、ヒトスジシマカのみ生息が確認されているイタリアでは、2007年と2017年に国内感染が発生した。2007年の流行株の多くではE1-A226V変異が認められ、2017年の流行株にその変異はなかったが、ヒトスジシマカが媒介したウイルスの感染性は同等であったことから、ヒトスジシマカへの感染性を充進させるアミノ酸変異がE1-A226V以外にも存在する可能性は高い³⁾。なお、今回解析した6例すべてにE1-A226Vは確認されなかった。

Asian遺伝子型とECSA遺伝子型の世界的な流行はアジア地域を中心に拡大したとされており、2006年以降に日本で報告された患者の渡航先はアジア地域と太平洋諸島で約9割を占める⁴⁾。2020年の東京オリンピック・パラリンピックなどのマスクギャザリング、観光客

や外国人技能実習生の増加などにより、蚊媒介性ウイルス感染症の輸入例がますます増加するリスクがある。また、2019年10月には同じく蚊が媒介するデング熱の国内感染例が2014年以来5年ぶりに報告された。アミノ酸変異による感染性変化の可能性を早期に発見するためには、遺伝子レベルでの流入監視が必要であるが、チクングニアウイルスの遺伝子情報は少なく、アジア地域には詳細な遺伝子情報が入手できない国も存在する。よって、今後も輸入例の分子疫学解析の重要性は増すと考えられる。

文 献

- 1) 感染症発生動向調査週報 (IDWR) : チクングニア熱累積報告数 (2019年10月29日アクセス)
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/data.html>
- 2) 森 嘉生ら, ウイルス 61: 211-220, 2011

- 3) Fortuna C, *et al.*, Euro Surveill 23: 22, 2018
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6152176/>
- 4) Nakayama E, *et al.*, J Travel Med. 25: 1, 2018
<https://academic.oup.com/jtm/article/25/1/tax072/4763690>

愛知県衛生研究所

齋藤典子 皆川洋子 齋藤友睦
 廣瀬絵美 中村範子 安達啓一
 伊藤 雅 安井善宏 松本昌門

<国内情報>

2018/19シーズンに愛知県で分離されたクレード3C.3aに分類されるAH3亜型インフルエンザウイルス

2018/19シーズン（2018年第36週～2019年第35週）に、全国地方衛生研究所で分離同定された後、国立感染症研究所（感染研）に分与されたAH3亜型ウイルス株の遺伝子解析の結果、クレード3C.2a（L3I, N144S, F159Y, K160T, Q311H）に属する株が検出された。その一方で、欧米や中東地域からは2018年11月～2019年6月にかけてクレード3C.3a（L3I, S91N, N144K, F193S）に属する株が検出されている^{1,2)}。本稿では全国的に検出されなかった3C.3a株が愛知県において分離されたため、その詳細を報告する。

愛知県では2018年第42週～2019年第23週までにAH3亜型ウイルスが205株分離された。そのうち40株について遺伝子解析を行ったところ、2019年第11週の3月12日～第14週の4月7日に採取された検体から3C.3a株が7株分離された（図1、次ページ表）。同時期またはその前後に採取された検体からは3C.2a株が33株分離されていることから（図1）、3C.3a株の市中流行は一時的であったと推測された。

当所において分離された2018/19シーズンのAH3亜型インフルエンザウイルス40株のHA遺伝子系統樹解析（近隣結合法）の結果を次ページ図2に示した。なお、国外のAH3亜型インフルエンザウイルス株の

HA遺伝子の配列情報はGlobal Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) EpiFlu database (<https://www.gisaid.org/>) から入手した。33株の3C.2a株は3C.2a1b+I31K群（3C.2a+E62G, K92R, N121K, T131K, H311Q）および3C.2a2に、7株は3C.3aに分類された。当所で分離された3C.3a株の検体採取地域は県西部を除く県内の比較的広範囲に分布していた。また、検体が採取された患者の渡航歴は不明であったこともあり、ウイルスの県内への侵入経路は不明だった。これらの3C.3a株は系統樹上で2つの小クラスターに分類され、欧米で3～5月に採取された株と比較的近縁であった（次ページ図2）。このことから、県内の複数地域に異なる経路で複数の株が侵入したと考えられた。

近年はHA活性が不十分なためHI試験が実施不可能であったAH3亜型分離株が増加しており、2018/19シーズンにおいてもHI試験で亜型同定可能であった分離株は12%（25株）であった。しかし、今回3C.3aに分類された7株すべてが1.0%モルモット赤血球を用いたHA試験において十分な活性を示し、HI試験が実施可能であった。感染研より配布された2018/19シーズンの同定試験用であるワクチン株（A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016:3C.2a1）に対する抗血清を用いたHI試験での3C.3a株のHI価と、それとほぼ同時期に採取された3C.2a株のHI価とで比較した。その結果3C.2a株ではホモ価と比べた抗血清との反応性の低下が8-32倍であったのに対し、3C.3a株では8-256倍の低下を示した（次ページ表）。HA活性を十分に示さなかった分離株の中に3C.3a株が存在しないとは言いきれないが、HI活性を測定可能であった分離株において抗血清との反応性が大きく低下した株は表に示した3C.3a株以外には存在しなかった。

また、感染研にて行われた中和試験において、当所で同定した3C.3a分離株の1株であるA/Aichi/218/2019株は、細胞分離株であるSingapore/INFIMH-16-0019（3C.2a1）およびA/Kansas/14/2017（3C.3a）用抗血清に対して、それぞれ中和抗体価<20（ホモ価

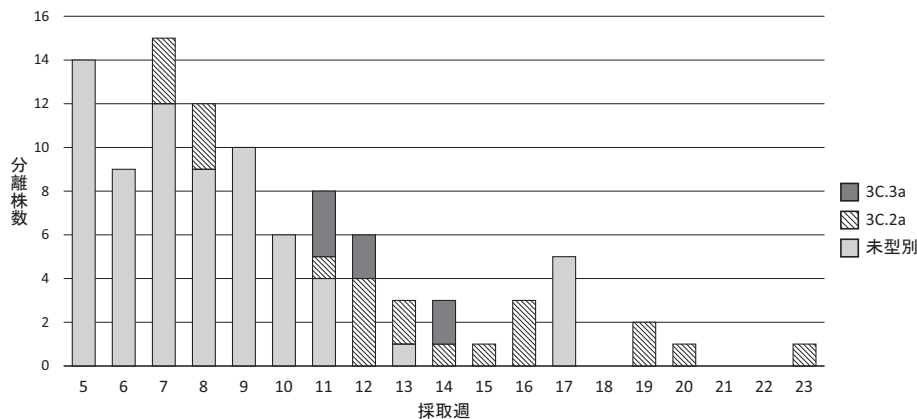


図1. AH3亜型インフルエンザウイルスの採取週別分離状況(2019年第5～23週)－愛知県

表. クレード3C.2a株および3C.3aが採取された患者の疫学情報

クレード	株名	採取日	性別	年齢	HI価/ホモ価
3C.2a	A/Aichi/123/19	1月23日	男	70代	1/16
	A/Aichi/163/19	2月12日	女	10歳未満	1/8
	A/Aichi/167/19	2月12日	男	30代	1/8
	A/Aichi/129/19	2月15日	女	40代	1/32
	A/Aichi/132/19	2月20日	女	40代	1/8
	A/Aichi/173/19	2月22日	女	10歳未満	1/8
3C.3a	A/Aichi/197/19	3月14日	女	10歳未満	1/128
	A/Aichi/201/19	3月18日	女	10歳未満	1/256
	A/Aichi/202/19	3月18日	女	10代	1/256
	A/Aichi/209/19	3月17日	男	10代	1/128
	A/Aichi/218/19	4月 2日	男	30代	1/64
	A/Aichi/226/19	3月12日	女	70代	1/8
	A/Aichi/237/19	4月 7日	男	40代	1/128

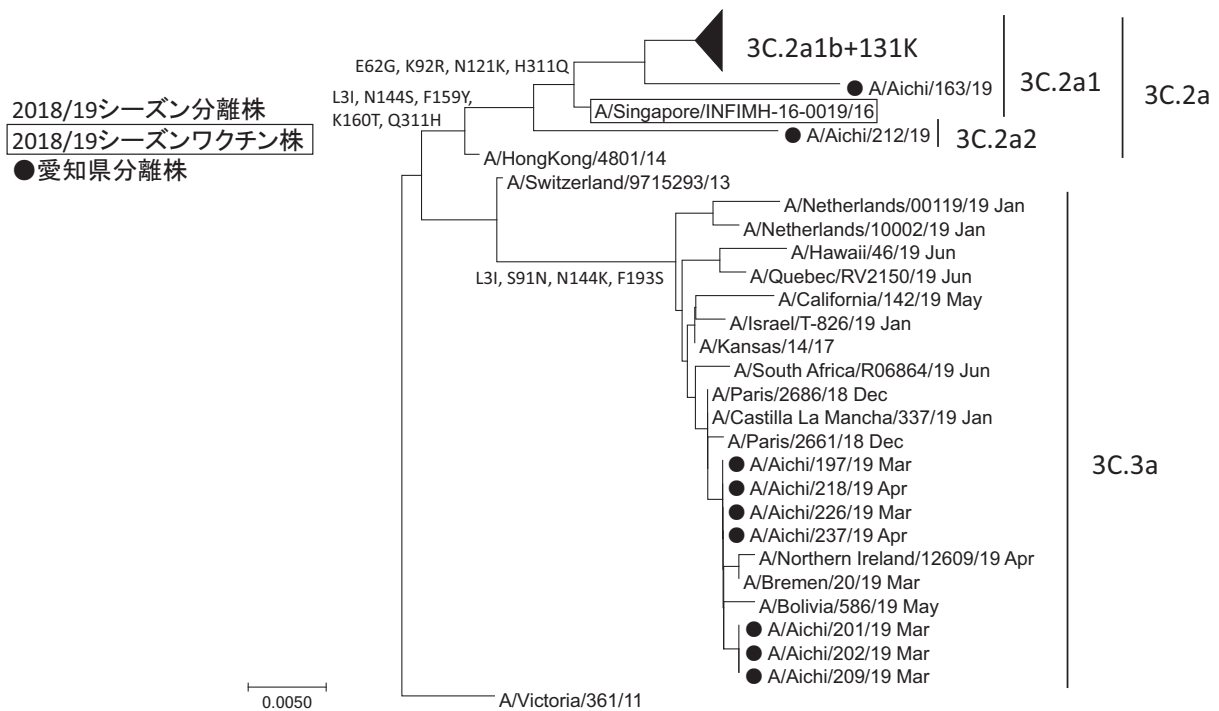


図2. AH3亜型インフルエンザウイルスのHA遺伝子系統樹

160) および20 (同80) を示した (感染症発生動向調査: NESID の病原体検出情報システムによる還元)。このことから、当該株は3C.2a1株との抗原性の違いが示唆された。また、欧米においても同様に3C.2a1bに属する流行株と3C.3aに属する流行株は抗原性が異なることが示されている^{1,3)}。これらのことから、A/Aichi/218/2019株を含む当県分離の3C.3a株は国内流行株(3C.2a1)と抗原性が異なっていると推測された。

2018/19シーズンの終盤以降、3C.3a株は県内で確認されていない。その一方で、欧米等の広い地域で確認されている。また、2019/20シーズンのワクチン株が2018/19シーズンの国内流行株(3C.2a1)と同じクレードに属するSingapore/INFIMH-16-0019 (IVR-186) から3C.3aに属するA/Kansas/14/2017 (X-327)に変更されていることもあり、2019/20シーズン流行

株の動向を注視していく必要があると考えられる。

参考文献

- 1) Influenza virus characterisation, summary Europe, June 2019-ECDC
- 2) 岸田典子ら, IASR 40: 180-185, 2019
- 3) A weekly Influenza surveillance report : 2018-2019 Influenza Season Week 13 ending March 30, 2019-CDC

<https://www.cdc.gov/flu/weekly/weeklyarchives/2018-2019/Week13.htm>

愛知県衛生研究所

齋藤友睦 齋藤典子 皆川洋子
伊藤 雅 安井善宏 松本昌門