

平成 28 年度病院医学教育研究助成成果報告書

報告年月日：平成 29 年 4 月 23 日

研究・研修課題名	消化器外科手術患者におけるクロストリジウムディフィシル感染の状況把握とプロバイオティクスによる感染予防に関する研究
研究・研修組織名（所属）	消化器・総合外科
研究・研修責任者名（所属）	山本徹
共同研究・研修者名（所属）	百留亮治（消化器・総合外科）、平山昂仙（消化器・総合外科） 安田真紀（7B病棟看護師）、林千鶴（7B病棟看護師）

目的及び方法、成果の内容

① 目的（800字程度）

Clostridium difficile (CD) は一部の健常人にも認められる腸内細菌であるが、抗菌薬投与等で腸内細菌叢が乱れると異常増殖し、発熱や頻回の下痢など重篤な病態を招来する。*Clostridium difficile* 感染 (CD infection, CDI) による下痢は CD associated-diarrhea (CDAD) と呼ばれ、抗菌薬投与後に発症する下痢 (antibiotics-associated-diarrhea) の約 20-25%、腸炎の 50-75%の原因を占めるとされている。CDAD の発生病因には、抗菌薬投与、proton pump inhibitor (PPI) や H₂ blocker 投与、長期入院、高齢、基礎疾患の合併などが挙げられ、さらに担癌状態や消化管手術による腸内細菌叢の乱れもリスク因子として認識されている。重症例は劇症型 CDI と呼ばれ、結腸全摘が行われるが、術後死亡率は 30-80% と極めて高い。従って、保菌者や感染患者に対しては、院内感染予防を目的とした対策を講じる必要がある。

消化器外科領域では、予防的抗菌薬投与に伴う CDI が懸念されるが、本邦では欧米と比較して強毒株 (NAP-1/BI/027 株) による CDI が少なく、死亡率は高くない。このような臨床的背景から、消化器癌術後に CDAD を発症し重篤化した症例や、CDAD と術後縫合不全の関連性]等が報告されているものの、消化器癌術後の CDI に関する検討は依然として少なく、十分になされているとは言い難い。消化器外科手術では、術中から予防的抗菌薬投与が行なわれるため、術後の CD 感染リスクが高まる。また、CD は芽胞を形成し病室などに長期に存在しうることから、院内感染を来す。更に腸管切除後患者に CD 感染が生じると下痢や栄養低下のみならず、縫合不全などのリスクを上昇させる危険性がある。そこで、消化管手術患者における術前の CD 保菌率を把握すると共に術後患者における CD 感染率を調査し、更にプロバイオティクスによる CD 感染予防効果を検討する。

② 方法（800字程度）

2014 年 1 月から 2016 年 10 月の間に当科で施行した大腸癌手術症例 185 例を対象に、術後 2 日目に便培養および CD トキシン検査 (glutamate dehydrogenase 抗原、トキシン A/B、C.DIFF QUICK CHECK コンプリート®) を行い、CD 感染リスク因子 (抗菌薬投与歴、術前化学療法の有無、腹部手術歴、長期の入院歴) との関連、術後下痢症状の発生および術後合併症 (Clavien-Dindo IIIa 以上の縫合不全) との関連について検討を行なった。

下痢症状は 1 日 3 回以上の下痢をきたした症例を重症下痢と定義し、CDAD の診断は、1 日 3 回以上の下痢と CD トキシン A/B 陽性の双方を満たすものとした。周術期管理は、術前日にクエン酸マグネシウム (マグコロール P®) 1800ml を用いた機械的な術前腸管処置を行い、術後は、術翌日

から水分摂取、術後 3 日目から食事を開始した。また、周術期の予防的抗菌薬投与はセフトリアム塩酸塩 1g を術直前から術後まで 3 時間毎に、翌日は一回 1g の投与を 2 回行い終了とした。CDAD に対する治療は metronidazole 1500mg/day もしくは vancomycin (VCM) 500mg/day の経口投与を原則 10-14 日間投与した。

上記評価と合併症の関連が認められた場合にプロバイオティクスによる予防効果について検討を行う。方法としては、術前 CD 保菌陽性患者に対して酪酸菌の内服を行ない、術後の CD 感染、臨床症状の発生率や縫合不全のリスク低減後効果について検討する。

③成 果 (データ等の図表を入れて 2000 字程度)

1. 患者背景

対象症例 185 例の患者背景を Table1 に示す。男女比は 112 : 73、平均年齢は 70.7±10.9 歳であった。CDAD のリスク因子と云われる 65 歳以上の高齢者は 142 例(76.7%)で、75 歳以上の超高齢者は 75 例(40.5%)であった。癌の原発部位は右側結腸 57 例(30.8%)、横行結腸 22 例(11.9%)、左側結腸 58 例(31.4%)、直腸 48 例(25.9%)で、術後の TNM 病期は Stage 0, I, II, III, IV がそれぞれ 2 例、46 例、58 例、57 例、22 例であった。術後平均在院日数は 20.9±32.6 日であった。CDAD の発症リスク因子として抗菌薬投与歴 3 例(1.6%)、術前化学療法 10 例 (5.4%)、腹部手術歴 18 例 (9.7%)、入院歴 52 例 (28.1%)がみられたが、高齢者 (65 歳以上) を含めた 5 因子のうちリスク因子を一つも有さない症例は 38 症例 (20.5%) であり、1 因子を有する症例は 100 症例(54.1%)と最も多かった。2 因子を有する症例が 27 例 (14.6%)、3 因子を有する症例が 20 例 (10.8%)に認められたが、4 項目以上を有する症例は認められなかった (図 1)。

2. 術後 CD 陽性症例

術前の CDAD 発症リスク因子 (5 項目) と術後の CDAD、重症下痢の発生および CD 検査結果との関連を Table2 に示す。術後の CDAD は 8 例 (4.32%)にみられ、術前の抗生剤使用歴を有する症例で有意に CDAD が高い傾向が認められた($p = 0.013$)。しかしながら、他のリスク因子との関連は認められず、複数のリスク因子を有する症例でも CDAD 発症が高くなる傾向は認められなかった ($p = 0.421$)。一方、CD 毒素陽性症例は 17 症例 (9.1%)で、高齢症例で有意に高くなる傾向が認められた ($p = 0.027$)。また、CD 感染のリスク因子を 2 項目以上有する症例では、CD 毒素陽性症例の割合が高くなる傾向も認められた($p = 0.031$)。CD 抗原に関しても同様で、高齢者および 2 項目以上のリスク因子を有する症例で陽性患者の割合が有意に高くなる結果が得られた ($p = 0.001$)。

一方、CD 感染の有無を問わない術後重症下痢は 26 症例 (14.1%)に認められたが、高齢、抗生剤使用歴、術前化学療法歴、腹部手術歴のリスク因子との関連は見出されなかった。しかしながら、入院歴を有する症例 52 症例中 12 例(23.1%)に術後重症下痢が発生しており有意に高い結果であった($p = 0.027$)。しかしながら、有するリスク因子の数と重症下痢の発生には関連は示されなかった。

3. 縫合不全と CD 感染

縫合不全に与える患者因子についての検討結果を Table3 に示す。縫合不全は 7 例(3.8%)にみられたが、年齢および性別との関連は認められなかった。腫瘍の局在では、右結腸および横行結腸には縫合不全症例は認められなかったが、左側結腸で 1 例(1.7%)に認められた。更に、直腸では 6 例 (12.7%)に縫合不全がみられ、統計学的に有意に高率であった($p = 0.007$)。大腸癌の進行度 (リンパ節転移の有無) と縫合不全には明らかな関連は認められなかった。術後重症下痢をきたした 26 例中 4 例 (15.4%)に縫合不全が認められ有意に高い結果であった($p = 0.001$)。また、CDAD 発症症例 8 例中 2 例(25%)に縫合不全が認められ、統計学的有意であった($P = 0.001$)。一方、CD 毒素陽性症例では 17 例中 2 例 (11.8%)に縫合不全を認め、発生率が高くなる傾向を認めたものの有意な差はなかった。また、CD 抗原陽性症例においては、29 例中 2 例 (6.9%)に縫合不全を認めたものの、二群間に関連性

は見いだせなかった。

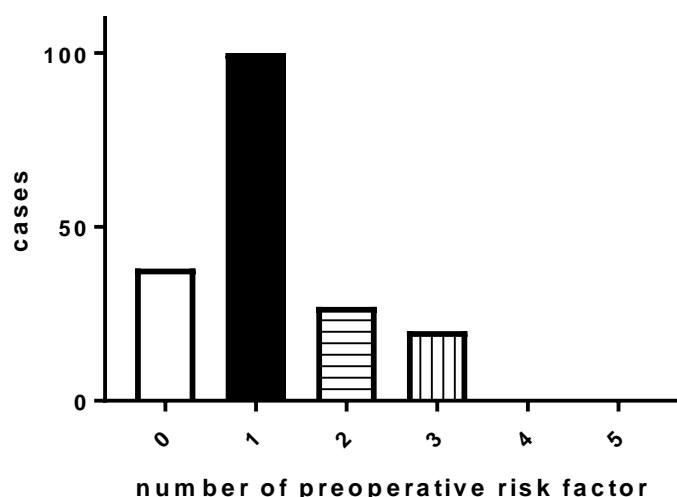
考察：

今回の検討では CD 抗原陽性患者は 15 % であり、他の報告とほぼ同等の頻度であった。また、術後の CDAD は 8 例 (4.3%) に認められ、原因として健常保菌者による予防的抗菌薬投与によるもの、もしくは院内感染による発症の可能性を推測することができる。そのため、術前に保菌者を同定し院内感染予防や治療を行うことで CDAD 発症を予防できる可能性が考えられる。よって、健常保菌者を把握することは意義があると考えられるが、全症例にスクリーニングを行うことはコスト的にデメリットが大きいと考えられる。そのため、限定した対象者でのスクリーニングを行う必要がある。今回の検討では、65 歳以上の高齢者、抗菌薬投与の既往、術前化学療法、腹部手術既往、入院歴の 5 項目について検討を行った。その結果、単項目のみ該当する症例では CD 保菌との関連を示すことはできなかったが、複数項目を有する症例では CD 保菌の割合が有意に高い傾向が認められた。以上のことから、術前リスクを評価した上での CD 保菌者のスクリーニングは有用と考えられた。

大腸癌手術症例において CDAD の発生率は約 0.37% との報告があり、全消化管外科手術症例の発生率 0.28% と比して高い傾向がある。我々の検討では、CDAD の発生率は 4.3 % であり、明らかに高い結果であった。大腸癌術後の縫合不全の危険因子として、様々な報告がなされているが、今回の検討では、術後に下痢症状を示した症例の 15.4%、さらに術後 CDAD を発症した症例の 25% で有意に縫合不全が高い傾向が認められた。このことから、術後下痢が縫合不全を増加させる因子となっている可能性が考えられた。また、術後排便量の増加が縫合不全の要因となっているとの報告もあることから、術後の重症下痢を低減させることで縫合不全の発生を抑制させることができる可能性が考えられる。CD 感染は下痢発生の要因の一つであることからリスク因子評価により高リスク群を把握しスクリーニングを行うことで、保菌者に対する治療や CDI 予防を行っていく必要があると考えられた。

今回、CD 関連下痢と術後の縫合不全に関する関連性が示唆される結果が得られたために、今後は CD 感染高リスク患者を対象にプロバイオティクスによる CD 感染予防とその効果について検討を行っていく予定である。

図1 一人の患者における CDI リスク因子数



Variables	Subgroup	n = 185	
Gender	male	112	60.5%
	female	73	39.5%
Age, years	average	70.7 ± 10.9	
	<65	43	23.2%
	65–75	67	36.2%
	75<	75	40.5%
Tumor Location	Rt. colon	57	30.8%
	Transvers colon	22	11.9%
	Lt. colon	58	31.4%
	Rectum	48	25.9%
Stage (TNM)	0	2	1.1%
	I	46	24.9%
	II	58	31.4%
	III	57	30.8%
	IV	22	11.9%
Hospital stay		20.9 ± 32.6	
Risk factors of CDI	Antibiotic treatment	3	1.6%
	Neo-adjuvant chemotherapy	10	5.4%
	Abdominal surgery	18	9.7%
	Hospitalizaion	52	28.1%
CDAD: <i>clostridium difficile</i> infection			

Risk factors of CDI		CD Toxin				CD Antigen				CDAD				Diarrhea						
		Negative	Positive	P value		Negative	Positive	P value		Negative	Positive	P value		Negative	Positive	P value				
Elder (>65)	positive	115	87.8%	16	12.2%	106	80.9%	25	19.1%	123	93.9%	8	6.1%	114	87.0%	17	13.0%			
	negative	53	98.1%	1	1.9%	0.027*	50	92.6%	4	7.4%	0.0047*	54	100.0%	0	0.0%	0.063	45	83.3%	9	16.7%
History of antibiotics	positive	2	66.7%	1	33.3%	2	66.7%	1	33.3%	2	66.7%	1	33.3%	2	66.7%	1	33.3%			
	negative	166	98.8%	16	9.5%	0.144	154	91.7%	28	16.7%	0.396	175	104.2%	7	4.2%	0.013*	157	93.5%	25	14.9%
Preoperative chemotherapy	positive	10	100.0%	0	0.0%	10	100.0%	0	0.0%	10	100.0%	0	0.0%	8	80.0%	2	20.0%			
	negative	158	90.3%	17	9.7%	0.301	146	83.4%	29	16.6%	0.161	167	95.4%	8	4.6%	0.489	151	86.3%	24	13.7%
History of abdominal surgery	positive	16	88.9%	2	11.1%	14	77.8%	4	22.2%	17	94.4%	1	5.6%	14	77.8%	4	22.2%			
	negative	152	91.0%	15	9.0%	0.766	142	85.0%	25	15.0%	0.421	160	95.8%	7	4.2%	0.787	145	86.8%	22	13.2%
History of hospital stay	positive	44	84.6%	8	15.4%	111	213.5%	16	30.8%	49	94.2%	3	5.8%	40	76.9%	12	23.1%			
	negative	124	93.2%	9	6.8%	0.068	40	30.1%	12	9.0%	0.079	122	91.7%	5	3.8%	0.590	119	89.5%	14	10.5%
Number of CDI risk factor	< 1	129	93.5%	9	6.5%	121	87.7%	17	12.3%	133	96.4%	5	3.6%	37	96.4%	16	96.4%			
	> 2	39	28.3%	8	47.1%	0.031*	35	74.5%	12	25.5%	0.031*	44	74.5%	3	25.5%	0.421	122	74.5%	16	74.5%
CD: <i>clostridium difficile</i>																				
CDI: <i>clostridium difficile</i> infection																				
CDAD: <i>costridium difficile</i> associated diarrhea																				

Table 3. Relationship between CDAD and post operative complication						
Variables	Subgroup	Negative	Anastomotic leakage			p value
			n = 178	Positive	n = 7	
Age	>65	128	97.7%	3	2.3%	0.097
	<65	50	92.6%	4	7.4%	
Gender	male	107	95.5%	5	4.5%	0.548
	female	71	97.3%	2	2.7%	
Comorbidity (Yes/No)	yes	81	97.6%	2	2.4%	0.376
	no	97	95.1%	5	4.9%	
Tumor location	Right colon	57	100.0%	0	0.0%	0.007*
	Transvers colon	22	100.0%	0	0.0%	
	Left colon	57	98.3%	1	1.7%	
	Rectum	41	87.2%	6	12.8%	
Stage	0 – II	101	96.2%	4	3.8%	0.983
	III – IV	77	96.3%	3	3.8%	
Postoperative diarrhea	yes	22	84.6%	4	15.4%	0.001*
	no	156	98.1%	3	1.9%	
<i>Clostridium difficile</i> infection						
CDAD	yes	6	75.0%	2	25.0%	0.001*
	no	172	97.2%	5	2.8%	
CD Toxin positive	yes	15	88.2%	2	11.8%	0.070
	no	163	97.0%	5	3.0%	
CD Ag positive	yes	27	93.1%	2	6.9%	0.338
	no	151	96.8%	5	3.2%	
CD: <i>clostridium difficile</i>						
CDAD: <i>clostridium difficile</i> associated diarrhea						