

[総 説]

日本の *Clostridioides difficile* 感染症の分子疫学

加藤はる・妹尾充敏

国立感染症研究所細菌第二部

(令和3年2月16日受付)

日本の *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) に関して現在まで発表された報告のうち、分離菌株のタイプング解析が行われた研究報告について、アウトブレイク事例報告や症例報告も含めて概要し、日本の CDI の分子疫学について概説する。日本の CDI 患者より最優勢に分離される PCR-ribotype (RT) は、RT018 関連タイプ (RT018, RT018', RT018'', RT052 を含む) であり、1990 年代後半からの 20 年間で、この特徴に大きな変化はなかった。多くの調査研究では、RT018 関連タイプ、RT014, RT002, RT369, RT017, RT001 の 6 タイプが 70% 以上を占めていた。RT018 関連タイプ、RT369, および、RT002 は、日本の医療機関におけるアウトブレイクの流行株としても報告されている。Binary toxin (CDT) 陽性株の分離率は、11% と報告された 1 検討以外では、2~6% と低かった。RT027 菌株による院内アウトブレイク事例が 2019 年に 1 件報告されたが、本アウトブレイク事例以外の報告では、RT027 および RT078 の分離は稀であった。日本における、RT027 に代表される CDT 陽性菌株による感染は、北米やヨーロッパとは異なる特徴を有すると考えられた。日本では包括的なサーベイランスが実施されていないため、医療現場だけでなく行政においても、CDI に対する認識度・理解度が低い。日本の CDI 感染実態を把握するために、菌株解析の実施を含めた全国的サーベイランス・システムを構築する必要がある。

**Key words:** *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI), PCR-ribotype (RT), 医療関連感染, アウトブレイク, 日本

日本の *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症 (CDI) について

*Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症 (CDI) は、抗菌薬使用など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。加えて、加齢や基礎疾患などの宿主側因子がその発症に影響する<sup>1)</sup>。*C. difficile* は、芽胞の状態ではアルコール等の消毒薬に耐性であり、感染患者や無症候性キャリアの糞便とともに排泄され、特にオムツ交換などの排泄ケアを必要とする患者ケアにおいて感染管理が難しいことから、医療関連感染として問題となる。高齢者の長期入院、介護施設長期入所が多い日本では、いちど院内 (施設内) アウトブレイクが発生すると対策に難渋する。また、外来診療においても様々なケースで抗菌薬使用等が行われるため、市中感染としても、注目していかねばならない感染症である。

欧米では、CDI に対して、国を挙げて組織的調査や感染対策がなされている。米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) から発行された「米国における薬剤耐性の脅威 2019 年」では、*C. difficile* は脅威レベルが「緊急」

とされる 5 病原体のひとつに、リストアップされている<sup>2)</sup>。英国では、2007 年より、すべての National Health Service (NHS) 急性期病院で、2 歳以上の CDI の全数報告が義務化された。さらに、特記すべき点は、*C. difficile* サーベイランス・プログラム強化として、*C. difficile* Ribotyping ネットワーク (CDRN) が設立されたことである<sup>3)</sup>。対照的に、日本では本感染症に関する認識度・理解度は低く、医療機関においても行政としても、(サーベイランス事業を含む) 感染対策は欧米と比較して著しく遅れている。最近報告された多施設前方視調査において、調査が行われた 12 医療機関における全体の 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り<sup>4)</sup>、日本の医療機関では多くの CDI 患者が見過ごされてきたと推定される<sup>5)</sup>。さらに、国として (自治体として)、CDI 発生率や *C. difficile* 菌株解析のモニタリング調査は行われていないため、全国 (および地域) でまとまったデータはない。本稿では、分離菌株において PCR-ribotyping 解析を中心にタイプング解析が行われ報告されてきた、日本での調査報告、および、アウトブレイク事例報告や症例報告をレビューすることにより、日本の *C. difficile* 分子疫学について概説する。

PCR-ribotype (RT) 018 (smz) 関連タイプについて

Stubbs らのグループが最初に報告した PCR-ribotyping 解析は<sup>6)</sup>、PCR により *C. difficile* の 16S-23S rRNA 遺伝子の intergenic spacer region を増幅し、その増幅サイズ・パターンを比較解析するタイプング法で、プライマーセットや、*C.*

著者連絡先：(〒208-0011) 東京都武蔵村山市学園 4-7-1  
国立感染症研究所細菌第二部  
加藤はる  
TEL: 042-561-0771  
FAX: 042-561-7173  
E-mail: cato@nih.go.jp

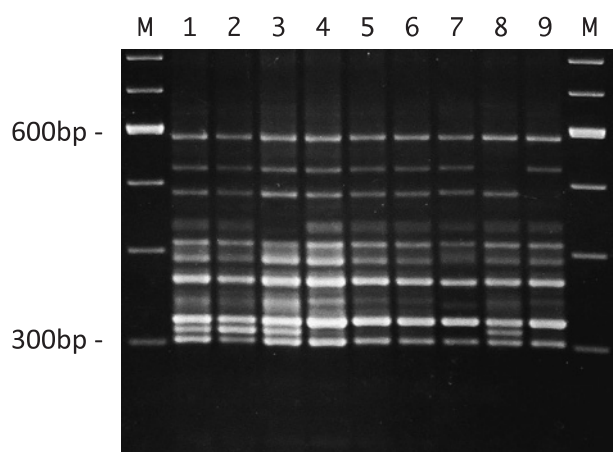


図1. PCR-ribotype (RT) 018 関連タイプの PCR-ribotyping 解析電気泳動像

Lane 1, RT018 (感染研参照株); lane 2, RT018 (Merck Sharp & Dohme Corp. からの分与菌株); lane 3, RT018' (感染研参照株); lane 4, RT018'' (感染研参照株); lane 5, QX239 (Dr. Collins および Dr. Riley からの分与菌株); lane 6 および lane 7, RT052 (Merck Sharp & Dohme Corp. からの分与菌株); lane 8, RT356 (Merck Sharp & Dohme Corp. からの分与菌株); lane 9, RT173 (Merck Sharp & Dohme Corp. からの分与菌株); lane M, 100 bp ladder (DNA サイズマーカー)。

*difficile* 菌株からの DNA 抽出法, capillary gel electrophoresis を含めた増幅プロファイルの検出等の方法に, 各々の実験室で改良が加えられながら, 世界中で広く用いられてきた。

私たちは, 1990 年代から日本の医療機関で優勢であった PCR-ribotype (RT) を, 最初に分離された患者の姓シミズにちなんで, type smz と命名し報告してきた<sup>7-11</sup>。さらに, その後の Miyajima および Roberts らとの共同研究で, type smz が Stubbs らにより報告された RT018<sup>6</sup> に相当することを明らかとした<sup>12</sup>。RT018 は, toxin A 陽性 toxin B 陽性 binary toxin 陰性 (A<sup>+</sup>B<sup>+</sup>CDT<sup>-</sup>) (clade 1/toxinotype 0) である。Senoh らの検討では, 2009 年に発生した 1 医療機関のアウトブレイクにおける流行株が, RT018 とバンドパターンが類似しているものの, intensity の低いバンドで異なっていることが認められ (図 1, 表 1), RT018 (type smz) と区別して RT018' (type ysmz) と命名された<sup>12</sup>。興味深いことに, RT018' は 2012 年~2013 年の調査時にも, 同医療機関入院患者から分離されたが, 同時期に検討した他の医療機関からの分離株には 1 株も認められなかった<sup>12</sup>。

国外では, RT018 は, 韓国およびイタリアにおいて優勢であり<sup>13,14</sup>, RT018 による感染と重篤なアウトカムや再発等との関連が報告されている<sup>15-17</sup>。イタリアでは, RT018 は, 2006 年より, それまで優勢であった RT126 と入れ代わって優勢となり, さらにその後, RT018 近縁の新しいタイプ (closely related emergent ribotype) RT356 が認められるようになるが, 両者に高いレベルの薬剤耐性が認められたことから, RT018/RT356 が優勢となる一因として, 抗菌薬使用による選択圧が推察された<sup>14,18</sup>。Whole genome sequence (WGS) 解析によっても, イタリアの RT018 株が抗菌薬選

択圧で地域毎にひろがったことが示された<sup>19</sup>。日本および韓国で分離された RT018, RT018', RT018'' (後述) においても, モキシフロキサシンやクリンダマイシン等に対する耐性が指摘され<sup>4,12,13</sup>, 効果的な抗菌薬適正使用がなされてこなかったことが, RT018 関連タイプ菌株が優勢となった一因と思われた。イタリア以外のヨーロッパでは, 最近, フランスやドイツの医療機関において, RT018 によるアウトブレイク発生が報告され, 注目されている<sup>20,21</sup>。興味深いことに, 北米の 26 医療機関から収集された *C. difficile* 940 菌株における研究では, 2011 年~2012 年の調査期間では RT018/RT356 の分離はなかったが, 2013 年~2014 年および 2015~2017 年の期間では認められるようになり, 新興タイプ (emerging ribotype) として記述された<sup>22</sup>。

一方, 2014 年頃より, バンドパターンが似ているものの RT018 と RT018' と明確に異なるタイプである RT018'' が日本の医療機関で分離されはじめ, RT018 から RT018'' への優勢株のシフトという現象が認められた<sup>4,7,9,12</sup>。私たちは, Collins および Riley から分与された QX239 株について検討し, RT018'' が, QX239 と一致することを確認した (図 1)。後に, Collins らは, 2014 年~2015 年のアジア太平洋地域における検討から, RT018/QX239 が韓国と日本において分離率が高く, 興味深いことに, 検討に参加した日本の医療機関由来株では RT018 は認められず, 対照的に, QX239 は日本以外の 12 か国からの分離菌株には認められなかったと報告した<sup>23</sup>。

別の日本の多施設研究において, RT052 (28%) の分離率が RT018 (19%) より多く, RT052 が最優勢 RT と報告された<sup>24</sup>。RT052 に関して本報告以外では報告がないことから, 私たちは, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. Kenilworth, NJ USA (Merck Sharp & Dohme Corp.) に, 同社で RT018 (2 株), RT052 (2 株), RT365 (2 株), RT173 (1 株) と同定された菌株の分与を依頼し, 国立感染症研究所 (感染研) で参照菌株として使用している RT018, RT018', RT018'', さらに, Collins らから分与された QX239 株との比較検討を行った。電気泳動像を図 1 に示す。類似したバンドパターンであるものの, RT018 (lanes 1, 2), RT018' (lane 3), RT018'' (lane 4), RT356 (lane 8), RT173 (lane 9) の 5 タイプのバンドパターン間には, 明らかな差異が認められた。QX239 (lane 5) は, 前述のように RT018'' (lane 4) と同一であった。RT052 は解析した 2 菌株のうち, 1 株 (lane 6) の泳動パターンは RT018'' (QX239) と同一であったが, もう 1 株 (lane 7) では intensity の弱いバンドにおいてではあるものの, RT018'' と異なるバンドパターンが認められ, 繰り返しの実験で再現性が確認された (図 1)。本解析からは, RT018'' は, イタリアで問題となっている RT356 とは異なることは確認されたが, RT052 に相当するともしないとも結論付けられなかった。そこで, 本稿で日本での RT 分離分布を整理するにあたり, RT018 (type smz), RT018' (type ysmz), RT018'' (QX239), および, RT052 とタイプされた菌株について, RT018 関連タイプとしてまとめ, 図 2 では RT018 と表記した。

表 1. PCR-ribotyping (RT) による菌株解析が行われた CDI アウトブレイク事例

発生年	流行株 RT (毒素産生タイプ)	アウトブレイク菌株のタイピング解析結果概要	文献
2001	RT369 (A <sup>-</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>-</sup> )	1 病棟でアウトブレイク発生が認められ、CDI 患者 28 例のうち検討できた 15 例からの 15 菌株中 10 菌株は、RT369 (type trf) であった。	佐藤洋子ら <sup>43)</sup>
2004-2005	RT018 (A <sup>+</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>-</sup> )	菌株解析を行った 39 例の CDI 患者のうち 28 例が、RT018 (type smz) による感染であった。病棟によって CDI 患者数に偏りはあるものの、小児科病棟以外の 5 病棟すべてにおいて、RT018 による CDI 患者が少なくとも 1 例は認められた。	赤羽貴行ら <sup>11)</sup>
2009	RT018' (A <sup>+</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>-</sup> )/ RT369 (A <sup>-</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>-</sup> )	2009 年のアウトブレイク発生時の CDI 患者由来株で、検討が可能であった 18 菌株のうち、RT369 が 9 菌株、RT018' が 8 菌株であった。同医療機関における 2012-2013 年の非アウトブレイク時の散発例からの分離株を解析したところ、10 菌株中 6 菌株が RT018' であった。	Senoh, M ら <sup>12)</sup>
2010	RT018 (A <sup>+</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>-</sup> )/ RT369 (A <sup>-</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>-</sup> )	1 病棟でアウトブレイク発生が認められ、菌株解析が可能であった同病棟入院 CDI 患者 13 例のうち、8 例が RT018 による感染、5 例が RT369 による感染であった。RT018 による感染例のうち、1 例が CDI によって死亡した。	Senoh, M ら <sup>12)</sup>
2014	RT002 (A <sup>+</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>-</sup> )	1 病棟において 9 例の新しい CDI 患者が続いて認められ、そのうち 1 例は中毒性巨大結腸症で死亡し、もう 1 例は <i>C. difficile</i> による菌血症を伴うショック症状が認められた。重症例 2 例を含む 5 例からの分離株はすべて RT002 であった。	古川奈々ら <sup>34)</sup>
2015	RT018* (A <sup>+</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>-</sup> )	同じフロアの 2 病棟でアウトブレイクが認められ、検討が可能であった 15 菌株のうち、14 菌株が RT018* であった。残りの 1 株は RT027 であったが、RT027 株が分離された患者は他院からの転院時にすでに下痢症状があった。	奈良朋代ら <sup>30)</sup>
2019	RT027 (A <sup>+</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>+</sup> )	1 病棟においてアウトブレイク発生があり、検討できた本病棟入院 CDI 患者からの分離株 11 菌株はすべて、RT027 であった。一方、同時期に同病棟の他の病棟の CDI 患者由来株 5 株においては、RT027 は 1 株も認められなかった。	吉盛奈津美ら <sup>53)</sup>

A<sup>-</sup>B<sup>+</sup>CDT<sup>-</sup>, toxin A 陰性 toxin B 陽性 binary toxin 陰性 ; A<sup>+</sup>B<sup>+</sup>CDT<sup>-</sup>, toxin A 陽性 toxin B 陽性 binary toxin 陰性 ; A<sup>+</sup>B<sup>+</sup>CDT<sup>+</sup>, toxin A 陽性 toxin B 陽性 binary toxin 陽性。

#### 日本の医療機関での PCR-ribotype の分離頻度と変化

日本の医療機関の CDI 患者より分離された菌株について、PCR-ribotyping 解析による 8 検討<sup>4)5)7)~10)12)24)</sup>, multilocus sequence typing (MLST) 解析による 2 検討<sup>25)26)</sup>、報告されたタイピング結果を、検体採取年順に、図 2 にまとめた。毒素非産生株が解析結果に含まれていた報告では、toxin B 陽性株を 100% として集計しなおし、MLST による解析結果は、相当する RT と同じ色で示した。1 施設で行われた 2 検討ではやや偏りがあるものの<sup>5)25)</sup>、8 検討では、RT018 (RT018 関連タイプ, ST17), RT014 (ST2, ST14), RT002 (ST8, ST48), RT017 (ST37), RT369 (ST81), RT001 (ST3) の 6 タイプが 70% 以上を占め<sup>4)7)~10)12)24)26)</sup>、9 検討で RT018 関連タイプが最優勢であった<sup>4)7)~10)12)24)~26)</sup>。CDT 陽性株 (後述) や、米国で最近分離頻度の高い RT106 (A<sup>+</sup>B<sup>+</sup>CDT<sup>-</sup>/clade 1)<sup>22)27)</sup> は、どの検討においても、優勢ではなかった。この日本の RT 分離分布の傾向は、20 年間で大きな変化はなく、地域間における差も認められないと考えられた。全体の RT 分布は、韓国からの報告と類似していた<sup>13)</sup>。図 2 に示さなかった研究のうち、Okada らによる 2012 年~2014 年に 1 施設で行われた研究での分離株では、述べてきた日本優勢タイプに相当する菌株 (RT014, RT002, RT018, RT001) は、RT014 近縁タイプである RT020 を加えても 34% (46/135) でしかなかったが、1 施設での調査という影響があるかもしれない<sup>28)</sup>。一方、Tokimatsu らによる 2013 年~2014 年に 25 医療機関から収集した 167 菌株における RT 解析結果は、RT018 関連タイプが 1 株も認められない等、他の研究結果と大きく異なるため、本稿で考察することが困難であった<sup>29)</sup>。

RT018 関連タイプ、RT002, RT369 は、アウトブレイク

流行株となることも多い。表 1 に、医療機関全体あるいは特定の病棟での CDI 発生率が通常のそれを上回ったことからアウトブレイクと判断され、分離菌株において PCR-ribotyping 解析がなされた報告事例を抜粋しまとめた。RT018 関連タイプによるアウトブレイク流行株においては、優勢株と同様に、RT018, RT018' からシフトし、2014 年以降では RT018\* によるアウトブレイクが多い点は興味深い (表 1)<sup>11)12)30)</sup>。RT018 は、重症例や再発を繰り返す症例からも分離されたが (表 2)、原疾患のための入院中に発症していることが多かった<sup>31)~33)</sup>。2010 年のアウトブレイク例では、RT018 感染による 1 名の死亡例が認められ (表 1)、RT018 関連タイプによる CDI が、医療関連感染として重要であることが、重症例からの視点からも理解できる<sup>12)</sup>。

RT002 株は、RT018 と同様に A<sup>+</sup>B<sup>+</sup>CDT<sup>-</sup> (clade 1/toxinotype 0) である。古川らにより報告された RT002 によるアウトブレイク時には、2 名が同日に CDI によりショックになり、そのうち 1 名が死亡した (表 1)<sup>34)</sup>。一方、Nei らが報告した RT002 による劇症腸炎死亡例は、市中感染であり、*Helicobacter pylori* 除菌治療を含めた外来診療における CDI 診断の重要性が指摘された (表 2)<sup>35)</sup>。RT002 は、ヨーロッパでは、国により差はあるものの、近年頻繁に分離されるタイプのひとつであり<sup>36)</sup>、2011 年~2017 年の米国の調査では、分離頻度が高くなってきた新興タイプとして報告された<sup>22)</sup>。さらに、Wong らは、香港の 2011 年~2013 年の 3 医療機関における前方視研究から、RT002 が最優勢株であったこと、RT002 による感染が重症化と関連していることについて報告し、引き続き、RT002 は注目すべき RT であると考えられた<sup>37)</sup>。

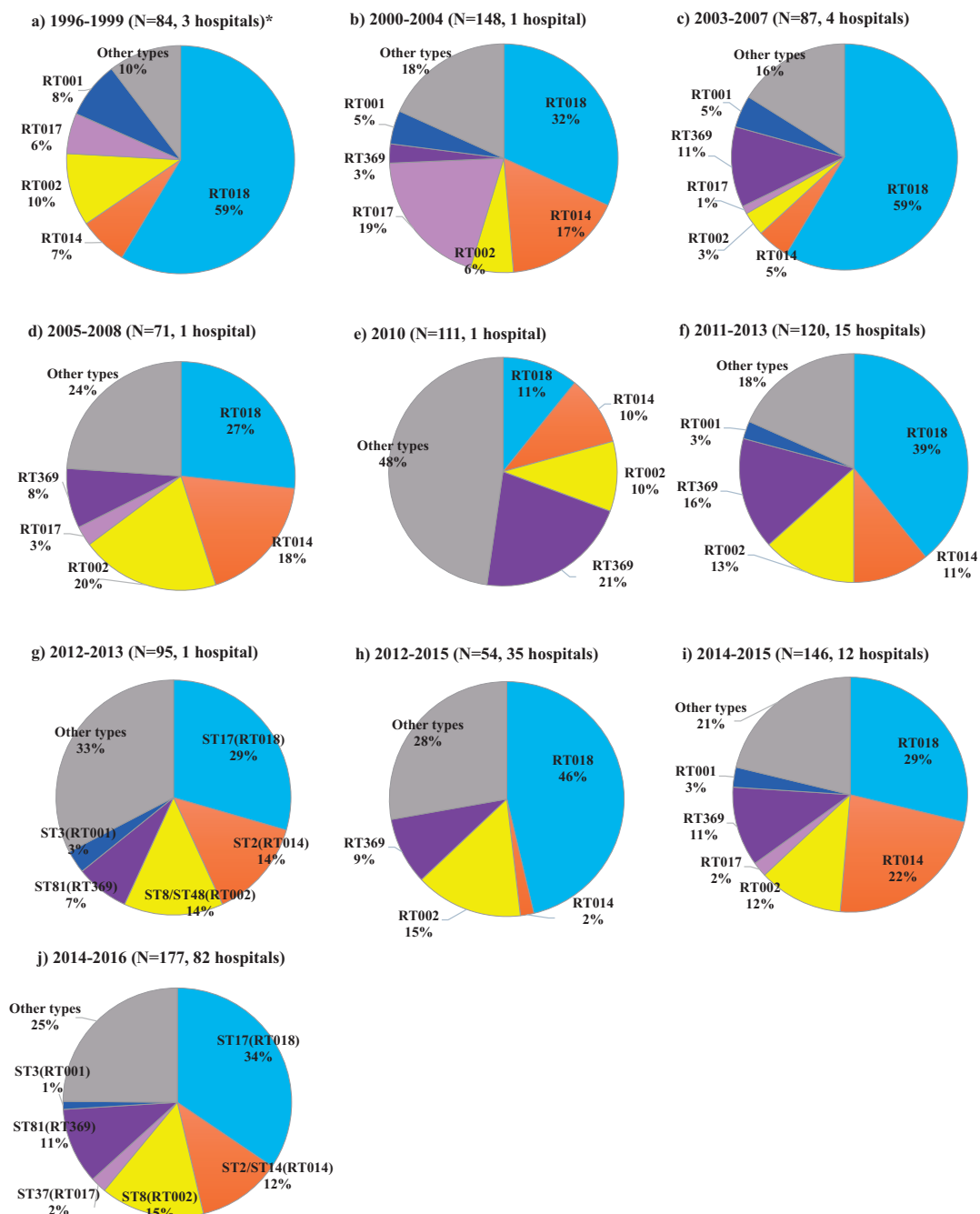


図2. 日本の医療機関における toxin B 陽性 *C. difficile* 菌株の PCR-ribotype (RT) あるいは MLST 分離頻度

\*調査年 (検討菌株数, 検討医療機関数)

毒素非産生株における結果が含まれる報告においては, 毒素非産生株を除いて集計し, RT018, RT014, RT002, RT017, RT369, RT001 の 6 RT (あるいは, それらの 6 RT に対応する MLST), および, その他のタイプ (Other types) の分離率 (%) で提示した。RT018 関連タイプとして, RT018 (type smz), RT018' (type ysmz), RT018'', RT052 とタイプされた菌株を含み, 図では RT018 と表記した (本文および図 1 参照)。

a) CDT 陽性株については検討されていない<sup>7)</sup>; b) CDT 陽性株は 5/148 (3%) で RT027 が 1 株分離された<sup>8)</sup>; c) CDT 陽性株は 2/87 (2%) で RT027 が 1 株分離された<sup>9)</sup>; d) CDT 陽性株は 4/71 (6%) で RT027, RT078 は認められなかった<sup>10)</sup>; e) CDT 陽性株は 12/111 (11%) で RT027 は認められなかった<sup>5)</sup>; f) RT018 (41/47) と RT018' (6/47) をあわせて RT018 と記載。CDT 陽性株は 5/120 (4%) で RT027, RT078 が 1 株ずつ認められた<sup>12)</sup>; g) MLST によるタイピング結果を 35 株の毒素非産生株を除いて集計。CDT 陽性株は 3/95 (3%) で clade 2, clade 5 菌株は認められなかった<sup>25)</sup>; h) ここでは RT052 (15/25) と RT018 (10/25) をあわせて RT018 と記載。CDT 陽性株分離率は記載されていないが RT027, RT078, RT244 は分離されなかった<sup>24)</sup>; i) RT018'' (26/42) と RT018 (16/42) をあわせて RT018 と記載。CDT 陽性株は 3/146 (2%) で RT027, RT078 は認められなかった<sup>4)</sup>; j) MLST によるタイピング結果を 11 株の毒素非産生株を除いて集計。CDT 陽性株は 5/177 (3%) で RT027, RT078 が 1 株ずつ認められた<sup>26)</sup>。

表 2. 分離菌株において PCR-ribotyping (RT) 解析が行われた重症例, 再発症例報告例

発症年	由来検体 分離株 RT (毒素産生タイプ)	症例と臨床経過概要	文献
1997	血液, および初発時, 2 回目の再発時糞便検体 RT018 (A <sup>+</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>-</sup> )	70 歳代女性 広範囲熱傷のため入院し, 植皮術や抗菌薬による治療が行われていた。入院 2 週間後に発熱と下痢症状が認められ, 血液培養および糞便培養において, <i>C. difficile</i> が分離された。バンコマイシン (VCM) 内服および静注の併用により治療が行われた。腸炎においては 2 回再発が認められた。血液からも, 初発時および 2 回目の再発時の糞便検体からも RT018 が分離された。	中村功ら <sup>31)</sup>
2003	初発時, 1 回目の再発時糞便検体 RT018 (A <sup>+</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>-</sup> ) 2 回目の再発時糞便検体 RT014 (A <sup>+</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>-</sup> )	70 歳代女性 直腸癌に対して低位前方切除術が施行され, 術後に抗菌薬が使用された。術後 8 日目に下痢症状と発熱を認め, CDI と診断された。VCM 内服により回復したが, 初発後 2 か月間に 2 回の再発が認められた。初発時および 1 回目の再発時には, RT018 (type smz) <i>C. difficile</i> が分離されたが, 2 回目の再発は, RT014 (type hr) による感染であった。	加藤秀章ら <sup>32)</sup>
2005	初発時, 再発時糞便検体 RT027 (A <sup>+</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>+</sup> )	30 歳代女性 潰瘍性大腸炎の治療目的で入院し, 抗菌薬治療を受けていた。入院 1 か月後に内視鏡検査により直腸に偽膜形成が認められた。消化管症状は軽度で, VCM 内服で回復した。2 か月後に再発し, 内視鏡で全結腸に偽膜形成が観察された。メトロニダゾール (MNZ) 内服による治療が開始されたが, 症状の改善が認められなかったため VCM 内服に切り替えられ回復した。	Kato, H ら <sup>51)</sup>
2007	糞便検体, 手術時切除された回腸末端組織 RT018 (A <sup>+</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>-</sup> )	60 歳代女性 S 状結腸の側方発育型大腸腫瘍に対して内視鏡的粘膜剥離が施行され, 処置前日から翌日まで化学的腸管処置 (抗菌薬使用) が行われた。術後 5 日目より消化管症状が認められ, 10 日目にショック状態となり, 翌 11 日目に大腸全摘が施行された。全結腸, 直腸に偽膜形成が認められた。緊急手術前の診断時に採取された糞便検体, および, 手術により切除された消化管組織から, RT018 <i>C. difficile</i> が分離された。	大倉啓輔ら <sup>33)</sup>
2007	糞便検体 RT368 (A <sup>-</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>-</sup> )	60 歳代男性 直腸癌の再発に対し, 骨盤内臓全摘術 (S 状結腸人工肛門造設, 回腸導管造設) が施行され, 術日と翌日に抗菌薬が使用された。術後 12 日目に発熱があり, 尿路感染症および菌血症と診断され抗菌薬治療が開始された。術後 14 日目に消化管症状が認められ, 内科的治療に反応しないため, 翌朝, 結腸全摘出術が施行された。回腸切離端から人工肛門部まで偽膜形成が認められた。術後, 集中治療が必要であったが回復した。分離菌株は A <sup>-</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>-</sup> で, RT368 (type sgf) であった。	Kato, H ら <sup>9)</sup>
2010/ 2011	Case 1 糞便検体 RT ash1101 (A <sup>+</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>+</sup> )  Case 2 糞便検体 RT ash1101 (A <sup>+</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>+</sup> )	Case 1. 60 歳代男性 皮膚下出血および誤嚥性肺炎の診断で入院し, 抗菌薬治療が行われた。入院 8 日目に下痢症状およびショック症状を認め, ICU での治療が必要となった。下痢発症 28 時間後に死亡した。病理解剖で上行結腸から S 状結腸まで偽膜形成が認められた。  Case 2. 60 歳代女性 Case 1 の CDI 発症 6 週間後に, case 1 が入院していた病棟へ入院し, くも膜下出血に対し手術を受けた。手術 2 週間後, 急性腎盂腎炎および敗血症の治療のため抗菌薬が使用された。18 日間の抗菌薬治療後に下痢症状が認められ, ICU 入室し集中治療が行われたが, 下痢発症 4 日後に死亡した。 両患者から分離された <i>C. difficile</i> は, CDT 陽性で同一 RT 菌株であった。	Tagashira, Y ら <sup>59)</sup>
2012	初発時糞便検体 RT019 (A <sup>+</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>+</sup> )	70 歳代男性 下痢症状を主訴に外来受診し, 脱水による腎機能低下, 神経症状が認められ, 紹介入院した。発症前 2 か月間に抗菌薬使用歴・入院歴がなく, 食中毒が疑われ治療が開始されたが症状が増悪した。内視鏡検査が行われたところ, 偽膜形成が認められ CDI と診断された。MNZ 内服により回復したが, 1 か月後に再発が認められた。	石村さおりら <sup>60)</sup>
2013	糞便検体 RT027 (A <sup>+</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>+</sup> )	30 歳代女性 急性腸炎 (食中毒) の診断で入院し, 抗菌薬治療により回復した。入院 9 日目に敗血症性ショックを発症し, ICU 入室となった。内視鏡検査では直腸に偽膜形成が認められた。VCM および MNZ による治療により回復した。	Nishimura, S ら <sup>52)</sup>
2015	初発時, 2 回目の再発時の糞便検体 RT014 (A <sup>+</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>-</sup> )	80 歳代女性 潰瘍性大腸炎と診断され, 入院治療中に発熱し抗菌薬による治療が行われた。2 か月後に下痢症状を認め, CDI と診断され VCM 内服により回復した。その後, 2 回の CDI 再発が認められたため, 糞便移植 (FMT) が行われた。FMT 施行 5 か月後に潰瘍性大腸炎の再燃が認められたが, CDI の再発は認められなかった。	Nanki, K ら <sup>41)</sup>
2016	糞便検体 RT002 (A <sup>+</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>-</sup> )	70 歳代男性 <i>Helicobacter pylori</i> に対する三次除菌終了 2 日後より, 下痢症状が認められた。外来でプロバイオティクスが処方されたが, 症状が増悪し入院となり, 第 8 病日に敗血症の疑いで転院となった。転院後 CDI と診断され, VCM 内服および MNZ 静注による治療, 多臓器不全に対する治療, 緊急腸管切除術が行われたが, 翌第 9 病日に死亡した。切除された S 状結腸において偽膜形成が認められた。	Nei, T ら <sup>35)</sup>
2017	糞便検体 RT ts0592 (A <sup>+</sup> B <sup>+</sup> CDT <sup>+</sup> )	40 歳代女性 下痢症状, 嘔吐が認められ, 発症翌日に救急搬送, 入院となった。抗菌薬使用歴などのリスクファクターがなく, 急性胃腸炎の診断で抗菌薬治療が行われた。発症 8 日後に, 中毒性巨大結腸症と診断され, 集中治療目的で転院となった。内視鏡検査では全結腸に粘膜炎, 紅斑, 多発性潰瘍などが認められたが, 明らかな偽膜形成はなかった。VCM および MNZ による治療に加え, 挿管管理などの集中治療が行われ回復した。	Oguri, N ら <sup>61)</sup>

A<sup>+</sup>B<sup>+</sup>CDT<sup>-</sup>, toxin A 陽性 toxin B 陽性 binary toxin 陰性; A<sup>-</sup>B<sup>+</sup>CDT<sup>-</sup>, toxin A 陰性 toxin B 陽性 binary toxin 陰性; A<sup>+</sup>B<sup>+</sup>CDT<sup>+</sup>, toxin A 陽性 toxin B 陽性 binary toxin 陽性。

A<sup>+</sup>B<sup>+</sup>CDT<sup>-</sup> (clade 1/toxinotype 0) のうち、日本で行われた調査の多くで分離頻度の高かった RT014 株は、国外でも CDI において分離頻度が高い<sup>13)22)23)36)38)</sup>。日本の健康人ボランティアにおける *C. difficile* の消化管保有率を調べた検討においても、RT014 (type hr) は最優勢 RT であった<sup>39)</sup>。加えて、動物からの分離の報告も多く、ヒト分離 RT014 とブタ分離 RT014 を比較した研究成果から、RT014 におけるワンヘルスの視点での感染対策の重要性を指摘した報告もある<sup>40)</sup>。Nanki らが報告した、繰り返し再発し糞便移植(FMT)が必要であった症例は、RT014 による感染であったが、加齢に加え、潰瘍性大腸炎という宿主側因子の影響が大きかったと思われた (表 2)<sup>41)</sup>。

Toxin A 陰性 toxin B 陽性 CDT 陰性 (A<sup>-</sup>B<sup>+</sup>CDT<sup>-</sup>) 臨床分離株は、一部の菌株を除いて<sup>42)</sup>、多くは toxinotype VIII (clade 4) に属し、toxin A 遺伝子において point mutation により 47 番目のアミノ酸の位置に stop codon が入ることに加え、toxin A 遺伝子の繰り返し配列に約 1.8 kbp の欠損があるという特徴を持つ。私たちが現在まで検討してきた日本分離株で、この特徴を示す菌株は、RT017 (type fr), RT369 (type trf), あるいは RT368 (type sgf) のいずれかにタイプされた<sup>4)7)~10)12)</sup>。A<sup>-</sup>B<sup>+</sup>CDT<sup>-</sup> 菌株において、優勢タイプが RT017 から RT369 へシフトしてきたこと (図 2)、日本のアウトブレイク A<sup>-</sup>B<sup>+</sup>CDT<sup>-</sup> 流行株は、RT017 ではなく RT369 であること (表 1)<sup>12)43)</sup> が注目すべき点であった。RT017 および RT369 の分離頻度は、韓国や中国などのアジアで高く<sup>13)23)</sup>、特に中国の医療機関では ST81 (おそらく RT369 に相当) によるアウトブレイクが報告されている<sup>44)</sup>。中国の ST81 アウトブレイク株でもガチフロキサシン耐性が認められたことから抗菌薬使用による選択圧が考察され、日本での状況と似ていると考えられた<sup>4)44)</sup>。RT017 は、アジアで注目されるが多かったため、アジア起源と推定されたこともあったが、WGS 解析により、RT027 と同様に (後述)、起源は北米であることが明らかとなった<sup>45)</sup>。RT368 は、RT017 や RT369 よりは分離率が低いものの散発例で認められ<sup>4)</sup>、RT368 による CDI のため緊急手術が必要であった症例が報告されている (表 2)<sup>9)</sup>。一方、Okada らの検討でもっとも優勢であった RT047 は<sup>28)</sup>、論文中に明確な記載がないが、A<sup>-</sup>B<sup>+</sup>CDT<sup>-</sup> (clade 4) と考えられる<sup>46)</sup>。私たちが検討してきた日本の A<sup>-</sup>B<sup>+</sup>CDT<sup>-</sup> 臨床分離株において、RT047 は 1 株も認められたことがなく、分離が稀な RT047 が、1 施設で複数患者から分離されたことは興味深い<sup>28)</sup>。

#### CDT 陽性 *C. difficile* について

日本の CDI 患者における、CDT 陽性株の分離頻度は、Mori らの検討ではやや 11% と高いものの<sup>5)</sup>、その他の結果記載のある 9 検討では、2%~6% と低かった<sup>4)8)~10)12)25)26)28)29)</sup>。このことは、欧米で分離頻度の高い RT027 および RT078 の分離率が、日本では低いことが反映されている。

RT027 (ST1) (A<sup>+</sup>B<sup>+</sup>CDT<sup>+</sup>/clade 2) 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、短期間で大陸を越えて広がった hypervirulent 株と称されるタイプで、2004 年前後より、北米やヨーロッパ一部の国から、本 RT 菌株によるアウトブレイクの報告が相次いだ<sup>47)</sup>。ヨーロッ

パでの調査では、2008 年には英国およびアイルランドで RT027 の高い分離率が認められたが、2012 年~2013 年には RT027 (および RT027 近縁の RT176) が優勢である国は、ドイツおよび東欧にシフトしていった<sup>36)48)~50)</sup>。米国の調査では、RT027 はまだ頻繁に分離されるものの分離率が減少し、最近の調査では、もっとも分離率が高かったのは RT106 (前述) であった<sup>22)38)</sup>。日本の RT027 分離については、Sawabe ら、Kato ら、Senoh ら、Aoki らの検討において 1 株ずつ分離報告があった<sup>8)9)12)26)</sup>。表 2 で提示した 2 例の RT027 による感染症例はともに 30 歳代と若く、菌株の病原性 (CDT 産生性など) が患者のアウトカムに影響した可能性はあるものの、調べた限りでは、各々の周囲の入院患者に RT027 が伝播したエビデンスはなかった<sup>51)52)</sup>。一方、2019 年には、RT027 *C. difficile* による院内アウトブレイク事例が認められた (表 1)<sup>53)</sup>。*C. difficile* によるアウトブレイクは複数の病棟を越えて広がることが多いが、本医療機関では、アウトブレイクが発生した病棟以外の病棟における CDI 患者からは RT027 は認められず、1 病棟に局限したアウトブレイクであった点が注目された<sup>53)</sup>。私たちが解析しえた、日本での散発例およびアウトブレイク事例で分離された RT027 株は、すべて、ガチフロキサシンおよびモキシフロキサシンに対して感性であった。さらに、日本分離 RT027 株の一部は、He らの WGS 解析に加えられ、「流行前の遺伝子背景」(pre-epidemic genetic background) を呈していたと報告された<sup>47)</sup>。フルオロキノロン耐性 RT018 関連タイプが優勢である日本で、フルオロキノロン耐性 RT027 が優勢とならない理由は不明である。

*C. difficile* は動物からも分離され<sup>54)</sup>、特に RT078 (ST11) (A<sup>+</sup>B<sup>+</sup>CDT<sup>+</sup>/clade 5/toxinotype V) は、獣医学的領域で研究されてきたが、ヒト CDI からも分離され<sup>36)35)</sup>、最近ではワンヘルスの枠組みから研究が進められている<sup>56)</sup>。日本のヒト CDI における調査では、RT078 は、Senoh ら、Aoki ら、Tokimatsu ら<sup>12)26)29)</sup> の検討において 1 株ずつの分離が報告されただけであり、欧米と比較すると分離率は低い。対照的に、ウマやブタからの動物からの RT078 分離は、日本でも報告がなされた<sup>57)58)</sup>。今後、RT078 に限らず、ヒト CDI の感染管理を考える上で、動物、食品、環境等が、感染源・感染経路として、どのような役割を果たしているのか、広い視点から、かつ、具体的に調べていく必要がある。

表 2 では、RT027 でも RT078 でもない CDT 陽性 *C. difficile* による 4 例の感染報告例を提示する。Tagashira らが報告した 2 例の死亡例は、同一 RT 菌株による感染であり、医療関連感染と考えられた (表 2)<sup>59)</sup>。報告のあった医療機関で、この劇症腸炎例 2 例以外の CDI 患者からの菌株は検討されなかったため、他の患者への本 CDT 陽性株の伝播については不明であった。石村ら、Oguri らが、各々報告した 2 例は、どちらも市中感染であり、少なくとも CDI 発症前 12 週間に抗菌薬使用歴・入院歴などがなかったことが共通している (表 2)<sup>60)61)</sup>。日本における、RT027、RT078 を含めた CDT 陽性株による感染は、北米やヨーロッパとは異なる特徴を有すると考えられ、その実態を把握するためには、市中感染例におけるデータ集積も含め、検討をしていくことが必要と考えられる。

### 分子疫学から考察される今後の課題

北米や、英国をはじめとするヨーロッパの国では RT027 *C. difficile* 流行が問題となる前から、医療関連感染としての CDI に関して問題意識が高かった。RT027 の流行と並行して CDI 発生率やアウトブレイク発生の増加が認められた状況に危機意識を持ち、行政による組織的な CDI 対策を実施した国では、RT027 分離率の減少、分離菌株におけるタイプの多様化、さらに、CDI 患者数の減少が認められた。対照的に、ヨーロッパでも感染対策が立ち遅れた国では、分離菌株において、RT027 (および近縁タイプ) の占める割合が高く、多様性が乏しい状況が続いている。一方、日本では 1990 年代後半から現在までの 20 年間、RT018 関連タイプなどの優勢株の構成に大きな変化がない。このことは、医療現場および行政において CDI に関して認識度・理解度が低く、適切な細菌学的検査の実施、抗菌薬適正使用、自治体による感染対策支援などの CDI 感染管理が不十分である状況が続いていることの反映と考えられる。日本でも、国主導で菌株解析モニタリング調査を含めた包括的サーベイランスを行い、医療機関だけでなく、高齢者施設や自治体等の保健衛生に携わる関係機関と情報共有を行うことが急がれる。

**謝辞:** *C. difficile* 菌株の分与に関し、Dr. D. A. Collins (Edith Cowan University, Australia), Dr. T. V. Riley (Queen Elizabeth II Medical Centre, Australia), および、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. Kenilworth, NJ USA に、深謝する。また、情報提供に関し、梶原由規先生 (防衛医科大学校) に謝意を表す。

**利益相反:** 本報告にあたり、AMED 委託研究開発費 (課題番号 JP20fk0108139) の支援を受けた。

### 文 献

- Honda, H., H. Kato, M. A. Olsen, et al. 2020. Risk factors for *Clostridioides difficile* infection in hospitalized patients and associated mortality in Japan: a multi-centre prospective cohort study. *J Hosp Infect* 104 (3): 350-357.
- U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. 2019. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>
- Wilcox, M. H.. 2020. *Clostridium difficile* surveillance in England (イングランドにおける *Clostridium difficile* サーベイランス). 病原微生物検出情報 (IASR) 41: 39-41. <https://www.niid.go.jp/niid/en/iasr/865-iasr/6538-6481r6503e.html>
- Kato, H., M. Senoh, H. Honda, et al. 2019. *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection burden in Japan: A multi-center prospective study. *Anaerobe* 60: 102011.
- Mori, N., S. Yoshizawa, T. Saga, et al. 2015. Incorrect diagnosis of *Clostridium difficile* infection in a university hospital in Japan. *J Infect Chemother* 21 (10): 718-722.
- Stubbs, S. L., J. S. Brazier, G. L. O'Neill, et al. 1999. 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 (2): 461-463.
- Kato, H., N. Kato, K. Watanabe, et al. 2001. Analysis of *Clostridium difficile* isolates from nosocomial outbreaks at three hospitals in diverse areas of Japan. *J Clin Microbiol* 39 (4): 1391-1395.
- Sawabe, E., H. Kato, K. Osawa, et al. 2007. Molecular analysis of *Clostridium difficile* at a university teaching hospital in Japan: a shift in the predominant type over a five-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26 (10): 695-703.
- Kato, H., H. Kato, Y. Ito, et al. 2010. Typing of *Clostridium difficile* isolates endemic in Japan by sequencing of *slpA* and its application to direct typing. *J Med Microbiol* 59: 556-562.
- Iwashima, Y., A. Nakamura, H. Kato, et al. 2010. A retrospective study of the epidemiology of *Clostridium difficile* infection at a university hospital in Japan: genotypic features of the isolates and clinical characteristics of the patients. *J Infect Chemother* 16 (5): 329-333.
- 赤羽貴行. 2008. CDAD のアウトブレイクが発生したら — 経験事例をもとに. 感染対策 ICT ジャーナル 3 (1): 53-56.
- Senoh, M., H. Kato, T. Fukuda, et al. 2015. Predominance of PCR-ribotypes, 018 (smz) and 369 (trf) of *Clostridium difficile* in Japan: a potential relationship with other global circulating strains? *J Med Microbiol* 64 (10): 1226-1236.
- Byun, J. H., H. Kim, J. L. Kim, et al. 2019. A nationwide study of molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Clostridioides difficile* in South Korea. *Anaerobe* 60: 102106.
- Spigaglia, P., F. Barbanti, M. Morandi, et al. 2016. Diagnostic testing for *Clostridium difficile* in Italian microbiological laboratories. *Anaerobe* 37: 29-33.
- Kim, J., M. R. Seo, J. O. Kang, et al. 2014. Clinical characteristics of relapses and re-infections in *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 20 (11): 1198-1204.
- Bauer, M. P., D. W. Notermans, B. H. van Benthem, et al. 2011. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 377: 63-73.
- Baldan, R., A. Trovato, V. Bianchini, et al. 2015. *Clostridium difficile* PCR ribotype 018, a successful epidemic genotype. *J Clin Microbiol* 53 (8): 2575-2580.
- Freeman, J., J. Vernon, K. Morris, et al. 2015. Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes. *Clin Microbiol Infect* 21 (3): 248.e9-248.e16.
- Dingle, K. E., X. Didelot, T. P. Quan, et al. 2017. Effects of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: an observational study. *Lancet Infect Dis* 17 (4): 411-421.
- Berger, F. K., S. Gfrörer, S. L. Becker, et al. 2019. Hospital outbreak due to *Clostridium difficile* ribotype 018 (RT018) in Southern Germany. *Int J Med Microbiol* 309: 189-193.
- Gateau, C., S. Deboscker, J. Couturier, et al. 2019. Local outbreak of *Clostridioides difficile* PCR-Ribotype 018 investigated by multi locus variable number tandem repeat analy-

- sis, whole genome multi locus sequence typing and core genome single nucleotide polymorphism typing. *Anaerobe* 60: 102087.
- 22) Tickler, I. A., A. E. Obradovich, R. V. Goering, et al. 2019. Changes in molecular epidemiology and antimicrobial resistance profiles of *Clostridioides (Clostridium) difficile* strains in the United States between 2011 and 2017. *Anaerobe* 60: 102050.
  - 23) Collins, D. A., K. M. Sohn, Y. Wu, et al. 2020. *Clostridioides difficile* infection in the Asia-Pacific region. *Emerg Microbes Infect* 9 (1): 42-52.
  - 24) Mikamo, H., N. Aoyama, M. Sawata, et al. 2018. The effect of bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI) in Japanese patients. *J Infect Chemother* 24 (2): 123-129.
  - 25) Kuwata, Y., S. Tanimoto, E. Sawabe, et al. 2015. Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolated from a university teaching hospital in Japan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34 (4): 763-772.
  - 26) Aoki, K., S. Takeda, T. Miki, et al. 2019. Antimicrobial susceptibility and molecular characterisation using whole-genome sequencing of *Clostridioides difficile* collected in 82 hospitals in Japan between 2014 and 2016. *Antimicrob Agents Chemother* 63 (12).
  - 27) Carlson, T. J., D. Blasingame, A. J. Gonzales-Luna, et al. 2020. *Clostridioides difficile* ribotype 106: A systematic review of the antimicrobial susceptibility, genetics, and clinical outcomes of this common worldwide strain. *Anaerobe* 62: 102142.
  - 28) Okada, Y., N. Kaku, K. Kosai, et al. 2019. Molecular epidemiology of *Clostridioides difficile* and risk factors for the detection of toxin gene-positive strains. *J Infect Chemother* 25 (4): 262-266.
  - 29) Tokimatsu, I., K. Shigemura, K. Osawa, et al. 2018. Molecular epidemiologic study of *Clostridium difficile* infections in university hospitals: Results of a nationwide study in Japan. *J Infect Chemother* 24 (8): 641-647.
  - 30) 奈良朋代, 三澤 修, 妹尾充敏, 他. 2020. 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. 病原微生物検出情報(IASR)41: 41-42.
  - 31) 中村 功, 国広誠子, 加藤はる. 2004. *Clostridium difficile* 菌血症の1例. 感染症学雑誌 78 (12): 1026-1030.
  - 32) 加藤秀章, 西 祐二, 大山 展, 他. 2006. 再発を繰り返した *Clostridium difficile* 関連下痢症の1例—分離菌株のPCRリボタイピングによる検討—. 日消誌 103: 168-173.
  - 33) 大倉啓輔, 畑 啓昭, 山口高史, 他. 2019. 化学的腸管処理後に発症し重症合併症を伴った *Clostridioides difficile* 腸炎の1例. 日本外科感染症学会雑誌 16 (4): 235-239.
  - 34) 古川奈々, 太田久美子, 妹尾充敏, 他. 2020. 同一病棟におけるアウトブレイク発生を伴った *Clostridioides difficile* 重症例2例. 日本臨床微生物学会雑誌 30 (2): 74-79.
  - 35) Nei, T., J. Hagiwara, T. Takiguchi, et al. 2020. Fatal fulminant *Clostridioides difficile* colitis caused by *Helicobacter pylori* eradication therapy; a case report. *J Infect Chemother* 26 (3): 305-308.
  - 36) Freeman, J., J. Vernon, S. Pilling, et al. 2020. Five-year Pan-European, longitudinal surveillance of *Clostridium difficile* ribotype prevalence and antimicrobial resistance: the extended ClosER study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 39 (1): 169-177.
  - 37) Wong, S. H., M. Ip, P. M. Hawkey, et al. 2016. High morbidity and mortality of *Clostridium difficile* infection and its associations with ribotype 002 in Hong Kong. *J Infect* 73 (2): 115-122.
  - 38) Snyderman, D. R., L. A. McDermott, S. G. Jenkins, et al. 2020. Epidemiologic trends in *Clostridioides difficile* isolate ribotypes in United States from 2011 to 2016. *Anaerobe* 63: 102185.
  - 39) Kato, H., H. Kita, T. Karasawa, et al. 2001. Colonisation and transmission of *Clostridium difficile* in healthy individuals examined by PCR ribotyping and pulsed-field gel electrophoresis. *J Med Microbiol* 50 (8): 720-727.
  - 40) Knight, D. R., M. M. Squire, D. A. Collins, et al. 2016. Genome analysis of *Clostridium difficile* PCR ribotype 014 lineage in Australian pigs and humans reveals a diverse genetic repertoire and signatures of long-range interspecies transmission. *Front Microbiol* 7: 2138.
  - 41) Nanki, K., S. Mizuno, K. Matsuoka, et al. 2018. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in a patient with ulcerative colitis. *Intest Res* 16 (1): 142-146.
  - 42) Rupnik, M., N. Kato, M. Grabnar, et al. 2003. New types of toxin A-negative, toxin B-positive strains among *Clostridium difficile* isolates from Asia. *J Clin Microbiol* 41 (3): 1118-1125.
  - 43) 佐藤洋子, 加藤はる, 小岩井健司, 他. 2004. がんセンターにおける toxin A 陰性 toxin B 陽性 *Clostridium difficile* による下痢症の院内集団発生. 感染症学雑誌 78: 312-319.
  - 44) Qin, J., Y. Dai, X. Ma, et al. 2017. Nosocomial transmission of *Clostridium difficile* genotype ST81 in a general teaching hospital in China traced by whole genome sequencing. *Sci Rep* 7 (1): 9627.
  - 45) Cairns, M. D., M. D. Preston, C. L. Hall, et al. 2017. Comparative genome analysis and global phylogeny of the toxin variant *Clostridium difficile* PCR Ribotype 017 reveals the evolution of two independent sublineages. *J Clin Microbiol* 55 (3): 865-876.
  - 46) Rupnik, M. 2008. Heterogeneity of large clostridial toxins: importance of *Clostridium difficile* toxinotypes. *FEMS Microbiol Rev* 32 (3): 541-555.
  - 47) He, M., F. Miyajima, P. Roberts, et al. 2013. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nat Genet* 45 (1): 109-113.
  - 48) Davies, K. A., C. M. Longshaw, G. L. Davis, et al. 2014. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis* 14 (12): 1208-1219.
  - 49) Pituch, H., P. Obuch-Woszczatyński, D. Lachowicz, et al.



2015. Hospital-based *Clostridium difficile* infection surveillance reveals high proportions of PCR ribotypes 027 and 176 in different areas of Poland, 2011 to 2013. *Euro Surveill* 20 (38).
- 50) Novakova, E., M. Stefkovicova, M. G. Kopilec, et al. 2020. The emergence of *Clostridium difficile* ribotypes 027 and 176 with a predominance of the *Clostridium difficile* ribotype 001 recognized in Slovakia following the European standardized *Clostridium difficile* infection surveillance of 2016. *Int J Infect Dis* 90: 111-115.
- 51) Kato, H., Y. Ito, R. J. van den Berg, et al. 2007. First isolation of *Clostridium difficile* 027 in Japan. *Euro Surveill* 12 (1): E070111.070113.
- 52) Nishimura, S., T. Kou, H. Kato, et al. 2014. Fulminant pseudomembranous colitis caused by *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in a healthy young woman in Japan. *J Infect Chemother* 20: 729-731.
- 53) 吉盛奈津美, 藤本裕子, 今井清隆, 他. 2020. PCR-ribotype 027 株による *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI) アウトブレイク事例. 第 35 回日本環境感染学会総会・学術総会 抄録 O34-2.
- 54) Weese, J. S. 2020. *Clostridium (Clostridioides) difficile* in animals. *J Vet Diagn Invest* 32 (2): 213-221.
- 55) Goorhuis, A., D. Bakker, J. Corver, et al. 2008. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin Infect Dis* 47 (9): 1162-1170.
- 56) Knight, D. R., B. Kullin, G. O. Androga, et al. 2019. Evolutionary and genomic insights into *Clostridioides difficile* sequence type 11: a diverse zoonotic and antimicrobial-resistant lineage of global one health importance. *mBio* 10 (2): e00446-19.
- 57) Niwa, H., H. Kato, S. Hobo, et al. 2013. Postoperative *Clostridium difficile* infection with PCR ribotype 078 strain identified at necropsy in five Thoroughbred racehorses. *Vet Rec* 173 (24): 607.
- 58) Usui, M., Y. Nanbu, K. Oka, et al. 2014. Genetic relatedness between Japanese and European isolates of *Clostridium difficile* originating from piglets and their risk associated with human health. *Front Microbiol* 5: 513.
- 59) Tagashira, Y., H. Kato, M. Senoh, et al. 2013. Two cases of fulminant colitis due to binary toxin-positive *Clostridium difficile* that are not PCR ribotype 027 or type 078. *J Med Microbiol* 62 (Pt 9): 1486-1489.
- 60) 石村さおり, 折田 環, 小林敦子, 他. 2017. Binary toxin産生性 *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*) による市中型偽膜性大腸炎の 1 例. *日本臨床微生物学会誌* 27 (4): 93-99.
- 61) Oguri, N., A. Sakuraba, H. Morikubo, et al. 2017. 2019. Community-acquired fulminant colitis caused by binary toxin-producing *Clostridium difficile* in Japan. *Clin J Gastroenterol* 12 (4): 325-329.

## *Clostridioides difficile* infection in Japan: Molecular epidemiology

Haru Kato, Mitsutoshi Senoh

Department of Bacteriology II, National Institute of Infectious Diseases

We overview the molecular epidemiology of *Clostridioides difficile* infection (CDI) in Japan by reviewing articles including outbreak reports and case reports, in which typing analysis was performed on recovered *C. difficile* isolates. The most common PCR-ribotype (RT) associated with CDI in Japan was RT018-related type, including RT018, RT018', RT018", and RT052, which has not significantly changed during the 20 years from the late 1990s. In most studies, RT018-related type, RT014, RT002, RT369, RT017, and RT001 accounted for more than 70%. In addition, RT018-related type, RT369, and RT002 have been reported to cause outbreaks in Japanese hospitals. Isolation rate of binary toxin (CDT)-positive strains was low (2-6%), except in one study (11%). While there was a report of a nosocomial outbreak due to RT027 *C. difficile* in 2019, isolation of RT027 as well as RT078 was rare in endemic settings. Infections by CDT-positive *C. difficile* such as RT027 in Japan, may have different features from those in North America and Europe. Comprehensive surveillance for CDI has not been implemented in Japan, resulting the low awareness and understanding of CDI not only in healthcare settings but also in administrative settings. In order to understand the CDI burden in Japan, a nationwide strain-based surveillance system is needed.