〈報告〉

Toxin A 陽性 *Clostridium difficile* 感染症と系統別抗菌薬の関連性高野 尊行¹⁾・中園 健一¹⁾・薄井啓一郎²⁾・仲澤 恵³⁾
梅田 啓⁵⁾・池野 義彦⁴⁾・中丸 朗¹⁾・阿久津郁夫⁴⁾*Classes of Antibiotics Closely Related to Toxin A-Positive Clostridium difficile Infection*Takayuki KOHNO¹⁾, Kenichi NAKAZONO¹⁾, Keiichirou USUI²⁾, Megumi NAKAZAWA³⁾,
Akira UMEDA⁵⁾, Yoshihiko IKENO⁴⁾, Akira NAKAMARU¹⁾ and Ikuo AKUTSU⁴⁾¹⁾Department of Pharmacy, ²⁾Department of Clinical Laboratory, ³⁾Department of Nursing,
⁴⁾Department of Internal Medicine, Nasu Red Cross Hospital,
⁵⁾Department of Internal Medicine, International University of Health and Welfare Shioya Hospital

(2013 年 12 月 17 日 受付・2014 年 4 月 2 日 受理)

要 旨

海外では *Clostridium difficile* 感染症 (CDI) 発症と、いくつかの抗菌薬の投与の関連性が示唆されている。そこで、当院の患者を対象とし、系統別抗菌薬投与と CDI 発症との関連性について検討を行った。2005 年 7 月から 2007 年 12 月までに、CDI が疑われ *C. difficile* toxin A (CD toxin A) 検査を実施した全ての患者のカルテ調査を行った。CD toxin A 陽性のケース群と陰性のコントロール群で、系統別抗菌薬投与による CDI 発症のリスクを比較検討した。対象期間に下痢を発症し CDI が疑われ、CD toxin A 検査を行った患者は 269 例であった。ケース群では、抗菌薬投与 56 例、抗菌薬未投与 3 例、コントロール群では、それぞれ 169 例と 41 例であった。多重ロジスティック回帰分析にて比較し調整オッズ比 (AOR) を算出した結果、有意に CDI 発症を上昇させた抗菌薬は、フルオロキノロン系 (AOR, 9.0 [95% confidence interval, 2.7-29.9]), 第 2 世代セファロスポリン (AOR, 7.2 [95% confidence interval, 2.4-22.1]), 第 3 世代セファロスポリン (AOR, 4.1 [95% confidence interval, 1.4-11.8]) であった。今後、多施設による研究および個々の抗菌薬と CDI 発症の関連性の調査を行う必要があると考えられた。

Key words : *Clostridium difficile* 感染症, toxin A, 抗菌薬

緒 言

近年、*Clostridium difficile* は、抗菌薬の使用時に発症する下痢の主要菌であり、院内感染を起こす原因菌の一つであることから、臨床上的大きな問題となっている。*C. difficile* 感染症 (CDI) は、病棟内でのアウトブレイクも報告されており、個室隔離などの接触感染の予防対策がとられる。すなわち、CDI 発症は、死亡率の上昇、入院期間の延長、また医療費の増大につながる。しかし、治療に有効な抗菌薬は、バンコマイシンおよびメトロニダゾールの経口内服と限られている。*C. difficile* より産

生される腸管毒素の検出率は、抗菌薬関連下痢症で 15% から 25%、偽膜性腸炎では 95% 以上である¹⁾。毒素産生型 *C. difficile* の保菌率は、健康成人で 3% から 8% であるが、抗菌薬の使用により 20% まで上昇することが報告されている²⁾。

CDI 発症の危険因子として、抗菌薬、腎不全、在院日数、プロトンポンプインヒビター (PPI)、制酸薬、性別、年齢が報告されている^{3,4)}。CDI 発症に関与する最大の危険因子は抗菌薬であり、なかでも、フルオロキノロン系、セファロスポリン系、 β ラクタマーゼ配合 β ラクタム薬、マクロライド系、クリンダマイシン、イミペネムの使用が特に CDI を発症しやすいことが報告されている⁵⁻⁹⁾。しかし、いずれの報告も海外で調査された

那須赤十字病院 ¹⁾薬剤部, ²⁾臨床検査部, ³⁾看護部, ⁴⁾内科,
⁵⁾国際医療福祉大学塩谷病院内科

研究であり、本邦における報告は少ない。

そこで CDI 発症が疑われ *C. difficile* が産生する腸管毒素の一つである *C. difficile* toxin A (CD toxin A) 検査を行った当院の患者を対象とし、系統別抗菌薬投与と CDI 発症との関連性についてレトロスペクティブな検討を行った。

対象および方法

1. 対 象

当院(旧大田原赤十字病院)にて、2005 年 7 月から 2007 年 12 月までに下痢を発症し、CDI が疑われ CD toxin A 検査を実施した全ての患者を対象とした。

2. 診断基準

CDI の診断は、24 時間以内に 3 回以上の下痢を生じ、CD toxin A 検査で陽性を示した患者とした。CD toxin A 検査には、クロストリジウムトキシン A 検出キット「ユニクイック®」(酵素免疫測定法、感受性 90.4%, 特異性 97.8%)関東化学社製を用いた。

但し、細菌培養による *C. difficile* の検出、および内視鏡による偽膜性腸炎の病理学的診断は行わなかった。

3. ケース群

ケース群は、CD toxin A 陽性患者とした。また、被疑薬は下痢発症時までに 48 時間以上投与されていた抗菌薬とした。但し、複数の抗菌薬が経時的に使用されていた場合は、下痢発症時に最も近く 48 時間以上継続投与された抗菌薬を被疑薬とし、抗菌薬が併用されていた場合は、全ての抗菌薬を被疑薬とした。

4. コントロール群

コントロール群は、CD toxin A 陰性患者とした。また、被疑薬はケース群と同様の方法で決定した。

5. 検討項目

系統別の抗菌薬投与による CDI 発症の危険因子をケース群とコントロール群で比較検討した。患者背景は、年齢、性別、在院日数、既往歴(冠動脈疾患、心不全、腎不全、脳梗塞、糖尿病)、薬剤(PPI, H₂ ブロッカー、胃粘膜保護薬、制酸薬、止瀉薬、整腸薬、免疫抑制剤)、経管栄養について調査した。但し、薬剤と経管栄養は、1 ヶ月以内に使用されていたものとした。抗菌薬以外の CDI 発症の危険因子として、腎不全、在院日数、PPI、制酸薬、性別、年齢が報告されているため^{3,4)}、患者背景より抗菌薬投与に対する調節因子を選択し、系統別抗菌薬投与時の調整オッズ比(AOR)を算出した。また、同時に内服抗菌薬、注射抗菌薬投与時の AOR を算出した。

6. 統計学的処理

患者背景因子の比較には、*t* 検定、ウェルチの検定、 χ^2 検定、フィッシャーの直接確率検定を用い、両側検定で $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。AOR 算出に用

いる調節因子は、患者背景より単変量解析で $p < 0.1$ の場合、調節因子として選択した。多重ロジスティック回帰分析にて CD toxin A 検査の結果を従属変数、系統別抗菌薬投与と調節因子を独立変数とし AOR を算出した。また、CD toxin A 検査の結果を従属変数、内服抗菌薬、注射抗菌薬と調節因子を独立変数とし AOR を算出した。解析ソフトは、SPSS® Statistics 17.0, IBM 社製を使用した。

7. 倫理規定

本研究を発表するに当たり、那須赤十字病院の臨床研究倫理委員会の承認(承認番号: 臨 13002)を得た。

結 果

2005 年 7 月から 2007 年 12 月までに CDI 発症が疑われ CD toxin A 検査を行った患者は 269 例であった。ケース群は抗菌薬投与 56 例、抗菌薬未投与 3 例の計 59 例であり、コントロール群は抗菌薬投与 169 例、抗菌薬未投与 41 例の計 210 例であった(図 1)。また、抗菌薬の使用が 48 時間未満の使用に留まった患者は認めなかった。

ケース群とコントロール群を比較すると、CDI 発症の危険因子である抗菌薬投与は、抗菌薬が投与されない患者と比べ、オッズ比(OR)は 4.5 (95% confidence interval [CI], 1.3–15.2; $p < 0.01$)であり、抗菌薬投与により CDI 発症のリスクは有意に上昇した。両群間の患者背景について、単変量解析を行った結果、制酸薬に有意な差が認められた。また調節因子として、単変量解析で $p < 0.1$ の基準を満たした、年齢、制酸薬を選択した(表 1)。

抗菌薬と CDI 発症との関連性を明らかにするために、選択された調節因子を用いて、多重ロジスティック回帰分析を行った。抗菌薬間で AOR に有意な差が認められた抗菌薬は、フルオロキノロン系(AOR, 9.0 [95% CI, 2.7–29.9]; $p < 0.01$)、第 2 世代セファロスポリン(AOR, 7.2 [95% CI, 2.4–22.1]; $p < 0.01$)、第 3 世代セ

図 1 研究デザイン

CDI: *Clostridium difficile* infection, CD toxin A: *Clostridium difficile* toxin A.

表1 患者背景

	コントロール群 n=210	ケース群 n=59	単変量解析 p Value
抗菌薬治療-n(%)			
なし	41 (19.5)	3 (5.1)	
内服薬	22 (10.5)	13 (22.0)	
注射薬	147 (70.0)	44 (74.6)	
ペニシリン系	26 (12.4)	4 (6.8)	
第1世代セファロスポリン	8 (3.8)	1 (1.7)	
第2世代セファロスポリン	26 (12.4)	16 (27.1)	
第3世代セファロスポリン	34 (16.2)	15 (25.4)	
第4世代セファロスポリン	10 (4.8)	2 (3.4)	
カルバペネム系	34 (16.2)	5 (8.5)	
フルオロキノロン系	13 (6.2)	11 (18.6)	
アミノグリコシド系	8 (3.8)	0 (0.0)	
その他	28 (13.3)	6 (10.2)	
年齢-平均値(±SD)	73.8(±17.8)	78.1(±16.0)	p=0.10*
年齢-n(%)			
<60 yrs	35 (16.7)	8 (13.6)	
60-69	27 (12.9)	6 (10.2)	
70-79	47 (22.4)	14 (23.7)	
80-89	74 (35.2)	13 (22.0)	
≥90	27 (12.9)	18 (30.5)	
性別-n(%)			p=0.35
男性	121 (57.6)	30 (50.8)	
女性	89 (42.4)	29 (49.2)	
CD toxin 検査日までの在院日数-days	30.1	27.0	p=0.37
CD toxin 検査日までの在院日数-n(%)			
≤14 days	138 (65.7)	40 (67.8)	
15-28	48 (22.9)	15 (25.4)	
29-42	13 (6.2)	3 (5.1)	
>42	11 (5.2)	1 (1.7)	
基礎疾患-n(%)			
冠動脈疾患	16 (7.6)	3 (5.1)	p=0.77
心不全	27 (12.9)	5 (8.5)	p=0.36
腎不全	17 (8.1)	5 (8.5)	p=0.86
脳梗塞	46 (21.9)	10 (16.9)	p=0.41
糖尿病	34 (16.2)	11 (18.6)	p=0.66
投薬歴-n(%)			
PPI	33 (15.7)	12 (20.3)	p=0.40
H ₂ ブロッカー	93 (44.3)	22 (37.3)	p=0.34
制酸薬	15 (7.1)	10 (16.9)	p=0.02*
胃粘膜保護薬	25 (11.9)	9 (15.3)	p=0.49
止瀉薬	18 (8.6)	7 (11.9)	p=0.44
整腸薬	49 (23.3)	18 (30.5)	p=0.26
免疫抑制薬	18 (8.6)	5 (8.5)	p=0.98
経管栄養-n(%)	28 (13.3)	13 (22.0)	p=0.10

* p<0.10. SD: 標準偏差, CD: *Clostridium difficile*, PPI: プロトンポンプインヒビター.

ファロスポリン(AOR, 4.1 [95% CI, 1.4-11.8]; p<0.01)であった(表2).

一方, ペニシリン系(AOR, 1.5 [95% CI, 0.4-5.8]), 第1世代セファロスポリン(AOR, 1.8 [95% CI, 0.2-17.6]), 第4世代セファロスポリン(AOR, 2.5 [95%

CI, 0.4-14.6]), カルバペネム系(AOR, 1.5 [95% CI, 0.4-5.2])では有意な差が認められなかった. 尚, アミノグリコシド系は, CDI 発症例がなかったため, OR, AOR を求めることができなかった(表2). 多重ロジスティック回帰分析のモデル χ^2 検定の結果は p<0.01 と

表2 非抗菌薬投与と系統別抗菌薬投与による CDI 発症の関連性

	OR (95% CI)	p Value	AOR (95% CI)	p Value
ペニシリン系	1.6 (0.4-6.2)	p=0.49	1.5 (0.4-5.8)	p=0.56
第1世代セファロスポリン	1.4 (0.1-13.1)	p=0.78	1.8 (0.2-17.6)	p=0.62
第2世代セファロスポリン	6.4 (2.2-18.9)	p<0.01	7.2 (2.4-22.1)	p<0.01
第3世代セファロスポリン	4.5 (1.6-12.9)	p<0.01	4.1 (1.4-11.8)	p<0.01
第4世代セファロスポリン	2.2 (0.4-12.7)	p=0.39	2.5 (0.4-14.6)	p=0.32
カルバペネム系	1.4 (0.4-4.9)	p=0.58	1.5 (0.4-5.2)	p=0.53
フルオロキノロン系	7.9 (2.5-25.4)	p<0.01	9.0 (2.7-29.9)	p<0.01
アミノグリコシド系	ND (ND)	ND	ND (ND)	ND
その他	1.7 (0.6-4.9)	p=0.35	1.7 (0.6-5.1)	p=0.32

CDI: *Clostridium difficile* infection, OR: オッズ比, AOR: 調整オッズ比, CI: 信頼区間, ND: no data.

表3 非抗菌薬投与と内服薬および注射薬投与による CDI 発症の関連性

	OR (95% CI)	p Value	AOR (95% CI)	p Value
内服抗菌薬	8.6 (2.2-33.0)	p<0.01	9.2 (2.4-35.8)	p<0.01
注射抗菌薬	4.5 (1.3-15.2)	p=0.02	4.7 (1.4-16.0)	p=0.01

CDI: *Clostridium difficile* infection, OR: オッズ比, AOR: 調整オッズ比, CI: 信頼区間.

有意で, Hosmer-Lemeshow の検定結果は $p=0.80$ であり良く適合していた. また, 判別率的中率は 79.9% であった.

内服抗菌薬と注射抗菌薬と比較すると, CDI 発症の AOR は, 内服抗菌薬 (AOR, 9.2 [95% CI, 2.4-35.8]; $p<0.01$), 注射抗菌薬 (AOR, 4.7 [95% CI, 1.4-16.0]; $p=0.01$) であった (表3). 多重ロジスティック回帰分析のモデル χ^2 検定の結果は $p<0.01$ と有意で, Hosmer-Lemeshow の検定結果は $p=0.33$ であり良く適合していた. また, 判別率的中率は 78.1% であった.

考 察

今回, CD toxin A を検査した全患者をケース群とコントロール群に分類し, 系統別抗菌薬投与が CDI の発症に関連しているか検討した. その結果, 多重ロジスティック回帰分析により, 第2世代セファロスポリン, 第3世代セファロスポリン, フルオロキノロン系, 抗菌薬内服投与が CDI 発症を有意に増加させることが明

らかとなった.

CDI の発症機序は, 抗菌薬の投与により腸管内の菌交代現象が起こり, 定着した *C. difficile* が有意に増殖することにより, CD toxin A および B の産生に伴う腸上皮細胞や粘膜の障害と炎症を生じる. フルオロキノロン系抗菌薬で CDI の発症リスクが高い要因として, 抗菌スペクトルが腸内細菌まで含まれていることから常在腸内細菌叢のバランスが乱れ, フルオロキノロン系に耐性の *C. difficile* が選択的に増殖することに起因すると考えられた. すなわち, フルオロキノロン系は, 全24例中14例が経口剤で使用されており, 消化管の腸内細菌叢を乱したことで, また注射剤では, 患者が高齢であり腎機能が低下しているため便中排泄率が上昇し¹⁰⁻¹²⁾, CDI 発症が増加したことが示唆された.

今回, Nelson ら⁷⁾の報告と同様, 第2世代セファロスポリン, 第3世代セファロスポリンが, CDI 発症のリスクを上昇させた. その要因として, これらの抗菌薬はともに, *C. difficile* に抗菌活性を有さないことが起因していると考えられた.

一方, ペニシリン系は, CDI 発症との関連性は認められなかった. その要因として, 海外に比べ本邦の投与量および投与回数が少ないことが腸内細菌叢のバランスを崩しにくかったこと, また Lin ら¹³⁾は, アンピシリン-スルバクタムもバンコマイシンやメトロニダゾールと同様 *C. difficile* に 100% 薬剤感受性があったことを報告している. 当院においてもペニシリン系抗菌薬の *C. difficile* に対する抗菌活性が保たれていることが考えられたが, 症例数を増やした検討が必要であった.

第1世代セファロスポリン, 第4世代セファロスポリンは, CDI 発症のリスクを上昇させる傾向が認められたが, 両剤ともに有意な差は得られなかった. その要因として, 第1世代セファロスポリン, 第4世代セファロスポリンともに症例数が少ないことが起因したと考えられた.

カルバペネム系の使用頻度は, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* や multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* などの院内感染症の原因として重要視されているが, CDI 発症との関連性は認められなかった. Baxter ら⁹⁾の報告では, イミペネムの投与が CDI 発症のリスクを上昇させることを報告しているが, Lin ら¹³⁾は, エルタペネム, イミペネム, メロペネムの薬剤感受性を 13%, 16%, 92% と報告している. カルバペネム系抗菌薬は CDI 発症リスクに差異が生じる可能性があり, 個々の薬剤で調査する必要があると考えられた.

投与経路別の差異の検討では, 内服抗菌薬 (AOR, 9.2 [95% CI, 2.4-35.8]), 注射抗菌薬 (AOR, 4.7 [95% CI, 1.4-16.0]) であり, 内服投与時の CDI 発症のリスクが高いことが明らかとなった. 内服抗菌薬は, 直接腸内に

抗菌薬が達することから、腸管内の薬物濃度が上昇し、CDI 発生のリスクが高くなったと思われる。特に、内服抗菌薬の投与症例 21 例中、10 例がフルオロキノロン系であったことが内服抗菌薬の CDI 発生のリスクを高めたと考えられた。

一方、フルオロキノロン系、セファロスポリン系、 β ラクタマーゼ配合 β ラクタム薬、マクロライド系、クリンダマイシン、イミペネムの投与が CDI の要因になりやすいことが報告されているが^{5~9)}、これは、*C. difficile* がこれらの抗菌薬に自然耐性または薬剤耐性を獲得していることが考えられる。今回の結果は、これまでの報告と同様の傾向が認められた。

また、本邦での CDI 治療には、通例メトロニダゾール、またはバンコマイシンが経口投与される。重症 CDI 患者には、米国ではメトロニダゾールの注射薬が使用されるが、平成 26 年 1 月現在、本邦で認可されておらず、本治療法は困難である。したがって、イレウスや悪性腫瘍などによる消化管閉塞や術後の患者で経口投与が困難な症例では、第 2 世代セファロスポリン、第 3 世代セファロスポリン、フルオロキノロン系の使用を可能な限り避け、CDI 発症を防止することが入院期間の短縮、医療費の削減に寄与すると考えられた。

本研究では、CDI の危険因子の中で抗菌薬を中心に検討したが、CDI の発症には宿主側の CD toxin 受容体の発現数や血中の抗体価との関係も報告されている^{14,15)}。しかし、今回の研究は、レトロスペクティブな調査であり、日常診療で記載された内容より調査を行ったことから、検討することはできなかった。また、CD toxin B のみを産生する *C. difficile* の関与も、2% から 5% 存在することが報告されているが¹⁶⁾、今回の検出キットでは CD toxin A しか検出しておらず、CD toxin B のみを産生する症例を含めることができなかった。今後、症例数を増やした多施設による研究と、CD toxin B も検出可能な測定法で個々の抗菌薬と CDI 発症の関連性の調査を行う必要性が示唆された。

謝 辞：稿を終えるにあたり、ご指導賜りました明治薬科大学 薬剤情報解析学 岸野史志 教授、薬効学 菱沼 滋 准教授、薬剤情報解析学 大野恵子 准教授、実務教育部門 松本邦洋 講師に深謝致します。

利益相反について：利益相反なし。

文 献

- 1) Bartlett JG: *Clostridium difficile*: history of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. Clin Infect Dis 1994; 18 (Suppl 4): S265-72.
- 2) Bartlett JG: Antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1992; 15(4): 573-81.
- 3) Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL: Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect 2008; 70(4): 298-304.
- 4) Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D: Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. CMAJ 2004; 171(1): 33-8.
- 5) Johnson S, Samore MH, Farrow KA, Kilgore GE, Tenover FC, Lyras D, et al.: Epidemics of diarrhea cause by clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. N Engl J Med 1999; 341(22): 1645-51.
- 6) Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al.: Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005; 41(9): 1254-60.
- 7) Nelson DE, Auerbach SB, Baltch AL, Desjardin E, Beck-Sague C, Rheal C, et al.: Epidemic *Clostridium difficile*-associated diarrhea: role of second- and third-generation cephalosporins. Infect Control Hosp Epidemiol 1994; 15(2): 88-94.
- 8) Gurwith MJ, Rabin HR, Love K: Diarrhea associated with clindamycin and ampicillin therapy: preliminary result of a cooperative study. J Infect Dis 1977; 135(Suppl): S104-10.
- 9) Baxter R, Ray GT, Fireman BH: Case-control study of antibiotic use and subsequent *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29(1): 44-50.
- 10) Rohwedder R, Bergan T, Thorsteinsson SB, Scholl H: Transintestinal elimination of ciprofloxacin. Chemotherapy 1990; 36(2): 77-84.
- 11) 石田裕一郎, 桜井 磐, 岡本日出数, 高橋孝行, 森田雅之, 松本文夫: 腎機能低下患者における pazufloxacin 注射薬の体内動態. 日化療会誌 2000; 48(8): 645-53.
- 12) 中島光好, 梅村和夫, 小菅和仁, 植松俊彦: Pazufloxacin 注射薬の臨床第 I 相試験. 日化療会誌 1999; 47(S-1): 141-75.
- 13) Lin YC, Huang YT, Tsai PJ, Lee TF, Lee NY, Liao CH, et al.: Antimicrobial susceptibilities and molecular epidemiology of clinical isolates of *Clostridium difficile* in taiwan. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55(4): 1701-5.
- 14) Eglow R, Pothoulakis C, Itzkowitz S, Israel EJ, O'Keane CJ, Gong D, et al.: Diminished *Clostridium difficile* toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor. J Clin Invest 1992; 90(3): 822-9.
- 15) Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP: Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. Lancet 2001; 357: 189-93.
- 16) Ernst JK, Christina MS: *Clostridium difficile* infection. Lancet 2008; 371: 1486-8.

〔連絡先〕〒324-8686 栃木県大田原市中田原 1081-4
那須赤十字病院薬剤部 高野尊行
E-mail: t.kouno@nasu.jrc.or.jp

Classes of Antibiotics Closely Related to Toxin A-Positive *Clostridium difficile* Infection

Takayuki KOHNO¹⁾, Kenichi NAKAZONO¹⁾, Keiichirou USUI²⁾, Megumi NAKAZAWA³⁾,
Akira UMEDA⁵⁾, Yoshihiko IKENO⁴⁾, Akira NAKAMARU¹⁾ and Ikuo AKUTSU⁴⁾

¹⁾*Department of Pharmacy,* ²⁾*Department of Clinical Laboratory,* ³⁾*Department of Nursing,*

⁴⁾*Department of Internal Medicine, Nasu Red Cross Hospital,*

⁵⁾*Department of Internal Medicine, International University of Health and Welfare Shioya Hospital*

Abstract

The association of antibiotics with *Clostridium difficile* infection (CDI) has been extensively described. However, few reports have described cases in Japanese patients. Therefore, the association between CDI and each class of antibiotics was examined in our hospital. The medical records of all patients were examined in whom *C. difficile* toxin A (CD toxin A) testing for suspected CDI was performed during the period from July 2005 to December 2007. The risk of developing CDI was evaluated by comparing the groups of CD toxin A-positive patients and negative patients as the control group. Onset of diarrhea during the period was evaluated by a survey of the medical records of 269 cases. Diarrhea occurred in 56 patients who received antibiotics and in 3 patients who did not receive antibiotics in the CD toxin A-positive group, but in 169 cases and 41 cases, respectively, in the control group. Comparison of the two groups found that the classes of antibiotics which increased CDI significantly were fluoroquinolones (adjusted odds ratio [AOR], 9.0 [95% confidence interval, 2.7–29.9]), second-generation cephalosporins (AOR, 7.2 [95% confidence interval, 2.4–22.1]), and third-generation cephalosporins (AOR, 4.1 [95% confidence interval, 1.4–11.8]). A multi-center study and a survey of the relevance of CDI and specific antibiotics are needed.

Key words : *Clostridium difficile* infection, toxin A, antibiotics