



2015年4月15日放送

「Clostridium difficile 感染症の診断方法」

名古屋市立大学大学院 呼吸器・免疫アレルギー内科学病院教授
中村 敦

はじめに

本日は「*Clostridium difficile* 感染症の診断方法」というタイトルでお話をさせて頂きたいと思います。

Clostridium difficile 感染症という疾患名には、あまり馴染みのない方もおみえになるかも知れません。この疾患は *Clostridium difficile* という細菌が腸管内で毒素を産生し、腸炎や下痢症を引き起こす感染症で、偽膜性腸炎という特異な病像を示す腸炎を起こしたり、中毒性巨大結腸症や腸閉塞など緊急手術を必要とするような重篤な病態に進展する場合があります。

Clostridium difficile 感染症では、加齢、重篤な基礎疾患、制酸剤投与、経管栄養などの危険因子を有する患者様が抗菌薬や抗癌剤の投与を受けることにより、腸内細菌叢の乱れが生じることが発症の引き金になりま

Clostridium difficile 感染症の生態・疫学

- **偽膜性腸炎, 抗菌薬関連腸炎/下痢症の原因菌**
 - ・偏性嫌気性グラム陽性桿菌, 芽胞形成が良好で熱耐性が強い
 - ・自然界では土壌, ペットや家畜から分離
 - ・抗菌薬などの投与で腸内細菌叢が乱れることにより定着
 - ・毒素を産生し腸炎をおこす
- **主要な院内感染病原体**
 - ・健康成人で約10%, 抗菌薬投与患者では20%と高率.
 - ・入院期間の延長とともに増加
 - ・抗菌薬に使用により選択され易く, 芽胞は消毒剤抵抗性
 - ・環境に長期生存しやすく病院環境から高率に分離



す。一方、この細菌は、増殖するのが困難な環境のもとでは芽胞を形成して生き延びようとします。この芽胞は熱耐性やアルコール製剤などの消毒薬に対する抵抗性が高いことから、医療環境に長期にわたり生存しやすいため、主要な院内感染病原体のひとつとして注目されています。

近年、欧米を中心として *Clostridium difficile* 感染症は増加傾向にあり、とりわけ重症例や死亡例が増加してきていることから、米国において *Clostridium difficile* は、MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌と並ぶ主要な医療関連感染の原因微生物として認識されています。

Clostridium difficile 感染症をいち早く診断し、適切な治療を遅滞なく開始することによって患者様の重篤化や死亡を防ぐため、また *Clostridium difficile* 感染症を発症した患者様に対して、速やかに感染対策を実行し、医療施設内での感染伝搬を防ぐために、迅速かつ確かな診断が求められますが、その診断方法については未だ確立の途上にあると言わざるを得ません。

本日は、我が国における *Clostridium difficile* 感染症の診断方法の現状と問題点、今後の展望についてお話しします。

臨床現場での診断方法

Clostridium difficile 感染症は、下痢症の糞便から病原性、すなわち毒素産生性を有する *Clostridium difficile* を検出することによって診断されます。この細菌は健常人で 10%前後、入院患者様では 20%以上に保菌がみられるため、下痢症状がない人の糞便から菌が検出されても、診断的価値が乏しいと考えられます。

したがって、中毒性巨大結腸症など *Clostridium difficile* 感染症の重篤な病態が疑われて、下痢がなくても積極的に原因を究明しなければならないような特殊な場合を除けば、通常は下痢、軟便がみられる患者様を対象として、*Clostridium difficile* 感染症の診断のための検査を行います。

Clostridium difficile 感染症を疑って検体を提出する場合に大切なことは、この菌の検出を目的とした検査であることを微生物検査室へ伝えることです。糞便中には腸内に常在する細菌などのさまざまな菌が存在しています。先に述べましたように *Clostridium difficile* は芽胞形成菌であり、酸素の存在下では発育することが困難な偏性嫌気性菌です。培養検査ではこの菌の特性を利用し、他の菌の発育を阻止して *Clostridium difficile* の培養感度を上げるため、アルコール処理により芽胞を選択し、この菌の発育に適した選択培地を用いて嫌気培養をおこないます。*Clostridium difficile* の検出に適した方法による培養検査を行うために、検査室が検査の目的をきちんと把握することがとても大切です。

さて、培養検査法は菌の検出までに日数を要するため、治療の開始や感染対策の遂行を迅速に判断する手段としては適していません。この点を補うため、糞便中の

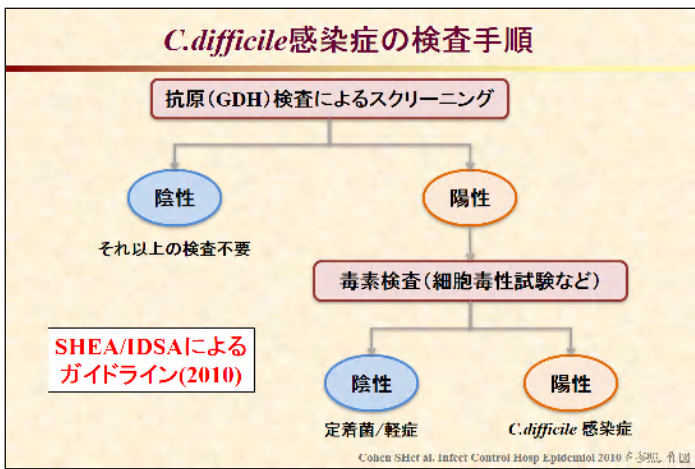
*Clostridium difficile*の抗原や病原因子である毒素を迅速に検出するさまざまなキットが開発され、最近では抗原と毒素の両者を同時に検出する迅速診断キットが臨床現場で広く用いられるようになってきました。しかしこれらの迅速診断法の感度は十分ではなく、とりわけ毒素の検出感度は低いいため、迅速診断キットに頼った下痢症の診断は、*Clostridium difficile*の病原性を過小評価するおそれがあります。より正確に*Clostridium difficile*感染症を診断する感度、特異度の高い検査方法が求められています。

臨床現場での*C. difficile*感染症の診断方法

- 便培養による*C. difficile*の検出
- *C. difficile*抗原(グルタメートデヒドロゲナーゼ:GDH)の検出
- *C. difficile*が産生する毒素(Toxin A, ToxinB)の検出
- 抗原(GDH)と毒素(Toxin A/B)両者の検出
- 毒素遺伝子の検出

検査の手順とポイント

SHEA：米国医療疫学学会および IDSA：米国感染症学会による「成人における*Clostridium difficile*感染症のための臨床実践ガイドライン」では、より効率的に*Clostridium difficile*感染症を診断する手順のひとつとして、まず初めに抗原検査による臨床検体のスクリーニングをおこない、抗原検査が陽性の場合に細胞毒性試験、あるいは分離菌の毒素産生性の確認をおこなう 2 段階アルゴリズムが提唱されて



います。しかし細胞毒性試験や培養検査は一般的な医療機関で広く実施されている検査ではなく、また判定までに 48～96 時間程度の時間を要します。抗原の検出感度についても、従来と比べて改善されたものの、10%程度の偽陰性があると報告されています。我が国では毒素検出感度の低さを補うために、抗原検査が陰性の場合の 2 段階アルゴリズムの流れにおいて、培養検査で発育したコロニーを用いて再度迅速診断キットにより毒素の検出をおこなうことで、感度の改善が得られたとの報告もみられています。しかしこの手順においても診断までのタイム・ラグは避けられず、さらに診断手順の手間やコストの面などの課題が残されおり、実臨床の場で広く応用されるまでに至っていません。

正しい検査結果を得るためには、適正な検体の採取や提出が大切です。形がなく採取が難しい無形便では、おむつや排便シートを活用したり、スポイトやシリンジを用いて採取するなどの工夫をして、十分量の検体を速やかに検査室に提出することが、検査感度を向上させるためにとっても重要になります。

最近では、より少量の検体で感度、特異度が高く、かつ迅速に結果が得られる *Clostridium difficile* 感染症の診断方法として、PCR 法や LAMP 法を用いて便中の毒素遺伝子を検出する方法が開発され、欧米では、2 段階アルゴリズムに代わって広く行われるようになってきています。従来の迅速検査法と比べて、この毒素遺伝子検出法は感度、特異度とも優れた成績が示されています。近い将来、わが国にもこの毒素遺伝子検出法が臨床現場へ導入されることが期待されており、現在そのための臨床研究が進んでいます。一方、この検査方法の問題点として、検査費用が高価である点や偽陽性に留意する必要がある点などが、米国臨床消化器病学会のガイドラインで指摘されています。今後この検査方法が我が国へ導入されるにあたり、検討されるべき課題だと思われます。

おわりに

いずれの検査方法を行う場合においても、検査対象を適切に選択すること、また適正

糞便検体採取, 提出のポイント

- 無形便の採取にはおむつ, あるいは排便シートを活用
- スポイトやシリンジで便を採取
 - ・平皿, 広径の容器に3 ~ 5ml 収容
 - ・スピッツであれば約1/3 ~ 1/2 注入
 - ・綿棒での採取は行わない
- 検体採取後は速やかに提出
 - ・必ずしも嫌気性菌用検体輸送器でなくてもよい

各種迅速検査による成績

	検査方法				
	毒素 単独	抗原 + 毒素	抗原 + 毒素 + 細胞毒性	抗原 + 毒素遺伝子	毒素遺伝子 単独
検体数	432	432	431	432	428
感度	58.3 (42/72)	55.6 (40/72)	83.1 (59/71)	86.1 (62/72)	94.4 (68/72)
特異度	94.7 (341/360)	98.3 (354/360)	96.7 (348/360)	97.8 (352/360)	96.3 (343/356)
全体一致率	88.7 (383/432)	91.2 (394/432)	94.4 (407/431)	95.8 (414/432)	96.0 (411/428)
陽性一致率	68.9 (42/61)	87.0 (40/46)	83.1 (59/71)	88.6 (62/70)	84.0 (68/81)
陰性一致率	91.9 (341/371)	91.7 (354/386)	96.7 (348/360)	97.2 (352/362)	98.8 (343/347)

Novak Weekley SM et al. JGIM 2010.より引用, 一部改変

各種検査方法の比較

検査法	感度	特異度	使用範囲	費用 (\$)	検査法の位置づけ
培養検査	低	中	限定	5-10	診断の手段として不適 毒素産生菌のみが病原菌
分離株毒素 産生検出	高	高	限定	10-30	レファレンス 疫学解析の手段 診断手段としては限定的
細胞毒性 試験	高	高	限定	15-25	レファレンス 診断手段としては限定的
抗原 (GDH) 検査	高	低	広範	5-15	スクリーニングとしての診断手段 確認が必要
毒素検査 (ELA法)	低	高	広範	5-15	Toxin A/Bの検出 感度が低い
毒素遺伝子 検査	高	高	広範	20-50	急性期のみで使用 偽陰性を考慮

Surawicz CM et al. Am J Gastroenterol. 2013.を参照, 作図

な検体を提出することが大原則です。患者様の病状をきちんと把握し、検査室と密にコミュニケーションをとりながら *Clostridium difficile* 感染症の診断を進めていくこと、そして的確な診断に基づいて速やかに治療を開始し、同時に院内感染伝搬の防止に努めることの大切さを改めて強調して、私のお話を終わりたいと思います。