

抗菌薬関連下痢症/腸炎の検査法

大阪大学医学部附属病院・臨床検査部
豊川真弘

抗菌薬関連下痢症（AAD）の原因

病原微生物は関与しない

抗菌薬により常在菌（主に嫌気性菌）が減少し、消化機能が低下することによる

- ・炭水化物貯留
→浸透圧性下痢
- ・低級脂肪酸の産生低下
→水分(Na^+)吸収障害

特殊な検査が必要

AADとの関連性？

病原微生物が関与

抗菌薬により常在菌が減少し、病原微生物が増殖・作用（毒素産生など）する

- ・デフィシル菌(*C.difficile*)
- ・ウエルシュ菌(*C.perfringens*)
- ・黄色ブドウ球菌(*S.aureus*)
- ・カンジダ (*Candida spp.*)??
- ・*Klebsiella oxytoca*??

AADの15~25%

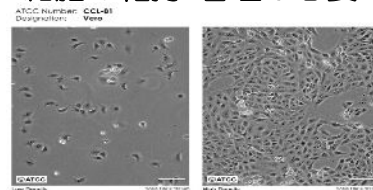
C. difficile 関連下痢症/腸炎

- 病原因子：トキシンA(腸管毒素), トキシンB(細胞毒素)
- *C. difficile* には3種のタイプがある
 - トキシンA産生・トキシンB産生 *C. difficile* (A+B+)
 - トキシンA非産生・トキシンB産生 *C. difficile* (A-B+) } : 病原性あり
 - トキシンA・Bともに非産生の *C. difficile* (A-B-) : 病原性なし
- *C. difficile* が関与する症例は重篤化する傾向が高い
(抗菌薬関連下痢症:15~25%,抗菌薬関連腸炎:50~70%)
- 病変部位：結腸中心
- 重症例：偽膜性大腸炎, 消化管穿孔

C. difficile 関連下痢症 (CDAD) 診断に 有用な検査法

- 細胞毒性試験 (細胞培養法)
糞便中トキシンB活性の検出
利点：感度・特異性が高い (CDAD診断のための標準法),
A-B+株によるCDAD検出可
欠点：結果判定24~48時間後, 細胞の維持・管理が必要

国内では中和試薬入手困難



C. difficile 関連下痢症 (CDAD) 診断に 有用な検査法

- 分離培養検査 (有症者のみ対象)

糞便中の毒素産生 *C. difficile* を検出

利点: 最も検出感度が高い (>細胞毒性試験)

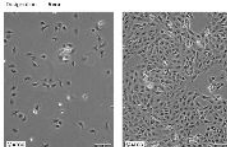
欠点: 結果判定48時間以上

毒素産生性の確認が必須 (細胞毒性試験, PCR法)

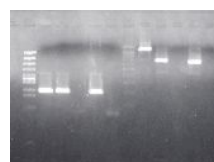


多くの検査室は
毒素産生性の判定困難

培養上清の細胞毒性試験



PCR法による毒素遺伝子検出



国内で利用可能なCDAD検査 (2007年5月まで)

- トキシンA検査 (免疫学的検出法)

糞便中トキシンA抗原の検出

利点: 結果判定1時間以内

問題点: A-B+株によるCDAD検出不可, 検出感度低い

- CDチェックD1 (*C. difficile*産生物質の免疫学的検出法)

糞便中グルタマート・デヒドゲナーゼ (GDH) の検出

利点: 結果判定30分以内

問題点: 毒素非産生株をも検出, 特異性低い

国内で利用可能となったCDAD検査

■ トシツA&B検査 (免疫学的検出法) :2007年6月より発売

TOX A/B QUIK CHEK 「トシツ」

(日水製薬, Tech Lab製)

糞便中トシツA抗原・トシツB抗原の同時検出

結果判定: 30分



仏カード C.デ イイッ

(TFB, Meridian製)

トシツA・B抗原同時検出

承認申請中(発売時期未定)



仏カード C.デ イイッの有用性

(対象) 東京都老人医療センターにおいて *C.difficile* 検査が依頼された

146検体 (患者総数**117名**, 年齢**62~105歳**, 平均**81.1歳**)

(方法) 細胞毒性試験を対照として比較検討

(結果)

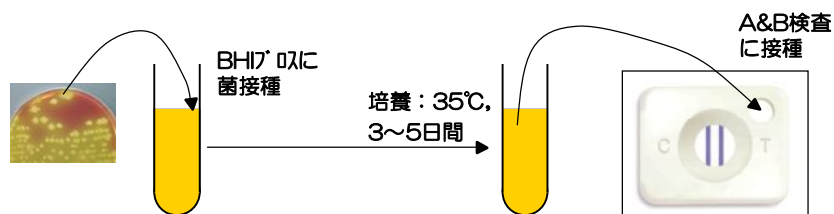
検出感度	特異性	A+B+(n=53), A-B+(n=10)	
老人医療センター(n=146)			
仏カード C.デ イイッ	86.2%	93.8%	90.6% 70.0%
エック (トシツA検出試薬)	60.0%	97.5%	67.9% -
天理よろづ(n=154)			
仏カード C.デ イイッ	57%	92%	69%, 50.0%
エック (トシツA検出試薬)	43%	93%	62% -

トツAおよびB検出試薬（未市販試薬）の特徴

- ・細胞毒性試験よりも検出感度は劣る（57～86%）
 - ・A-B+株によるCDADの50～70%は検出可能
 - ・既存のトツA検出試薬より検出感度が向上
：A+B+によるCDAD（62～68% → 69～90%）
- ただし、6月より市販されている試薬（日水製薬）に関しては不明

トツA&B検査導入のメリット

- 分離菌株の毒素産生性の確認に應用可能



- 分離培養検査のポイント

- ①糞便は充分量採取（5ml・母指頭大以上）：通常容器でOK
- ②アルコール処理により芽胞を選択（等量10ml, 室温で60分）
- ③選択培地に充分量接種（100μl, コラージ棒で塗布）



MRSA腸炎

- 病原因子：エンテロトキシン（腸管毒素）産生
- 病変部位：小腸中心（偽膜性小腸大腸炎の報告あり）
- 消化管手術後（胃切除など）に多い
- 多量の水様性下痢便を呈することが多い
- 細菌学的検査法
分離培養法（糞便）：培養陽性≠MRSA腸炎
検査対象：デファイ川検査陰性の重症下痢症



毒素産生エンテロ菌(*C.perfringens*)下痢症

- 病原因子：エンテロトキシン（腸管毒素）産生
- 食中毒の原因菌
- 高齢者に多い
- 細菌学的検査法（検査室では実施していない）
糞便中エンテロトキシン検出法（PET-RPLA, デノ生研）
分離培養法＋PCR（毒素遺伝子検出：*cpe*）



まとめ

- 抗菌薬関連下痢症の多くは**原因不明**
- 日本のデ ィ ィ ヨ 菌 検 査 は 問 題 あ り
 - A-B+株の存在：糞便中トキソA&B検査の導入
 - ただし、TOX A/B QUIK CHEKの有用性は不明
 - A-B+株によるCDADの検出率は不十分？**
 - 必要に応じて分離培養検査併用
- デ ィ ィ ヨ が 否 定 さ れ た 重 症 下 痢 症
 - 他の微生物（**MRSA, *Candida spp.***）を考慮
- 高 齢 者 で は 毒 素 産 生 ヲ 菌 も 考 慮
 - 特殊な検査（糞便中インテロトキソ検査）が必要