

Clinical question 2014年6月30日
JHOSPITALIST Network

Clostridium difficile infection 検査・診断

飯塚病院 総合診療科 作成 松浦良樹

監修 吉野俊平

分野 : 感染症
テーマ : 診断

症例

- 発熱、下痢の精査目的に入院した80歳男性
- ADLは半介助、介護施設入所中。
- 認知症あり、2ヶ月前に誤嚥性肺炎で入院歴あり。
- 旅行歴や食歴など特記事項なし。
- 全身状態は良好、白血球増多、腎機能障害あり。

経過

- 腹部CT検査で下行結腸粘膜肥厚あり。
- CDTトキシン検査3回実施したが、すべて陰性。
- 大腸内視鏡検査で偽膜を認めた。

Clinical Question

- トキシン検査陰性だったらどうすればいい？
- CDIを除外できる方法はないの？

Agenda

1. トキシン検査の感度・特異度
2. トキシン検査繰り返しの意義
3. 大腸内視鏡の意義
4. GDH抗原について
5. ステップアルゴリズム法について

CDIの検査のReference Standard

- **細胞毒性試験**(CCNA; CD cytotoxin neutralization assay)
Vero細胞などを用いてCD toxinによる細胞毒性を観察する手法
⇒ 結構な設備が必要
- **Toxigenic Culture法**(TC法)
嫌気培養で分離されたCDのコロニーで直接Toxin検査を行う手法
便検体よりもtoxin量が多いので、感度が高くなる
⇒ 時間がかかる
- **便検体のPCR**
⇒ ある程度の機器が必要。LAMP法も代用になるかも？
- **臨床的な判断**
⇒ 上記の検査や臨床徴候・経過を複合し、総合的に判断

トキシン検査の感度・特異度

検査法	Sn	Sp	文献	Reference Standard
ImmunoCard Toxins A&B	66.7	95.1	①	TC法 or CCNA
TOX A/B QUIK CHEK(ニッスイ)	54.9	95.5	①	TC法 or CCNA
	46.2	97.6	②	臨床的な判断
VIDAS アッセイキット CDAB	65.4	100	③	臨床的な判断
C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE	57.7	100	④	TC法
	61.9	99.2	⑤	PCR or TC法

※母集団は様々なので、
上下の単純な比較は注意。

- ① J Clin Microbiol 2008;46:3833-35
- ② 日本感染症学会雑誌 2010;84:147-52
- ③ J Clin Microbiol 1993;31:963-7
- ④ 日本臨床微生物学会雑誌 2011;21:253-59
- ⑤ J Clin Microbiol 2010;48:2082-86

Agenda

1. トキシン検査の感度・特異度
2. トキシン検査繰り返しの意義
3. 大腸内視鏡の意義
4. GDH抗原について
5. ステップアルゴリズム法について

トキシン検査繰り返しの意義①

600床の大学病院関連施設

N=396名 CDIが疑われる患者

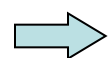
474検体をCDトキシン検査施行(EIA法 A/B検出)

- 78例でトキシン検査を繰り返し施行

⇒結果、陽転化は**1例のみ**。

The American Journal of Medicine. 2006; 119: 356.e7-8.

米国消化管学会
2013ガイドライン



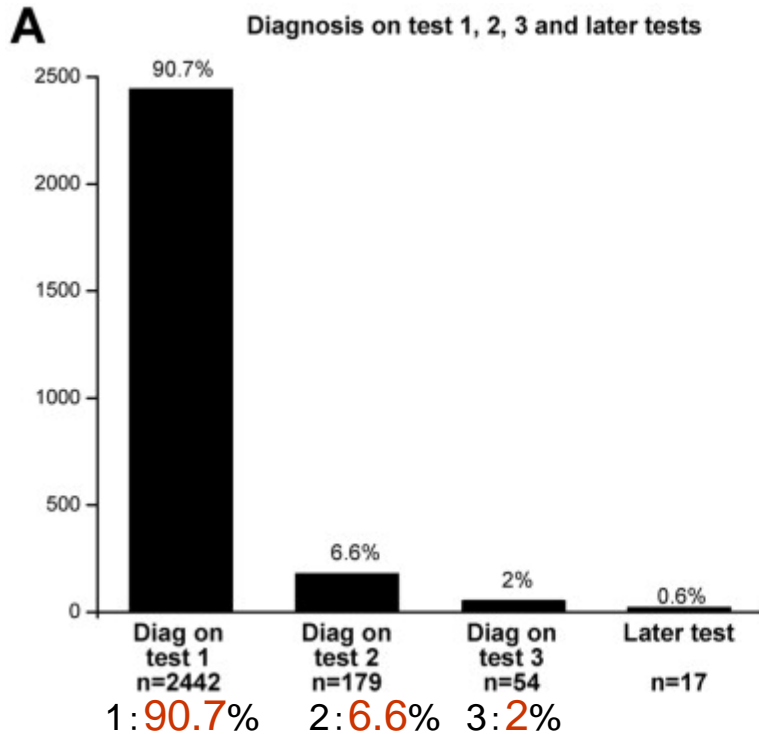
トキシン検査の繰り返いを推奨せず

トキシン検査繰り返しの意義②

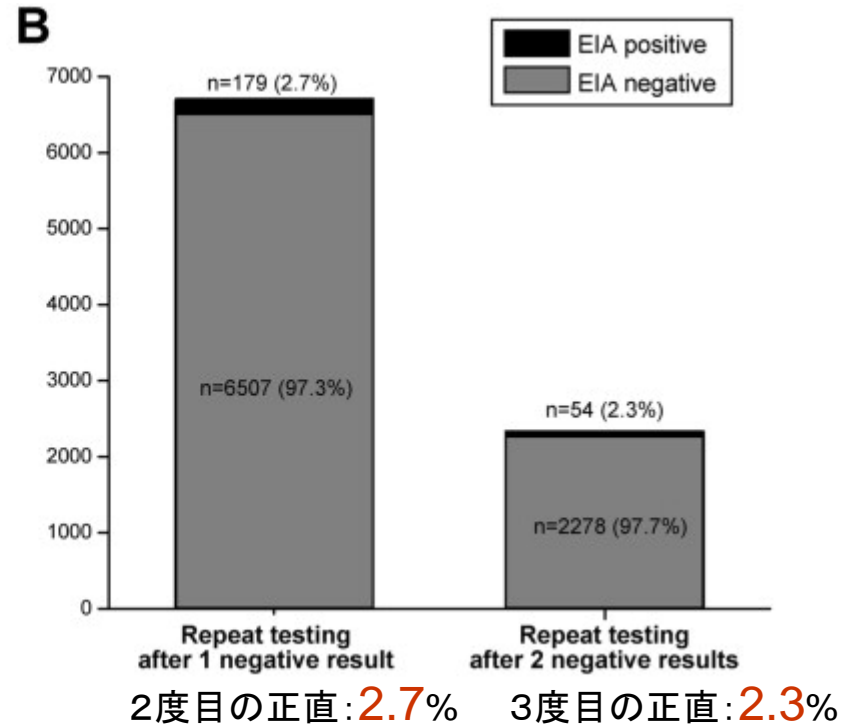
母集団は17,971人、29,373件の下痢episode

CDIの診断は2692例。診断根拠は、「トキシン検査で陽性(繰り返し可)」

CDトキシン検査 (Meridian社の”Premier Toxins A and B EIA”)



A. 何回目で陽性になったか



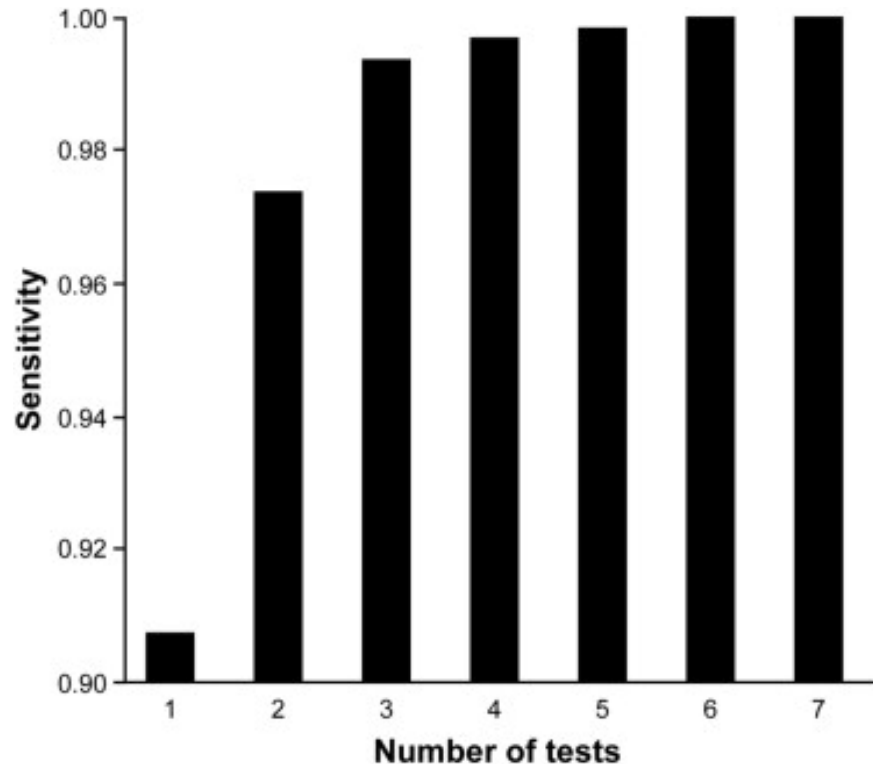
B. 繰り返し検査実施した場合の陽性率

トキシン検査繰り返しの意義②

繰り返し検査では、
おおよそ**3回目**で感度は頭打ちとなる。

※注意

この感度の母集団はCDI全体ではなく、
「何度も繰り返してトキシン検査陽性になって
CDIと判断された症例全体」
である。つまり、
CCNAやTC法、PCRなどで陽転化するような、
「便トキシン迅速検査で検出できない程度の
トキシン量しか含有しない便検体」
は入らない。



トキシン検査繰り返しの意義②

この文献から読み取ること

①繰り返し検査はルーチンで行えるほど期待値は高くない。

※2度目、3度目の検査で陽性になるのは、2%ちょっと。

②繰り返し検査は、検査前確率が高ければ実施も否定されない

※検査前確率が低ければ、いくら特異度が高くても偽陽性のリスクとなる

③いくら事前確率が高くても、3度までであきらめる。

Agenda

1. トキシン検査の感度・特異度
2. トキシン検査繰り返しの意義
3. 大腸内視鏡の意義
4. GDH抗原について
5. ステップアルゴリズム法について

大腸内視鏡の意義

109名のcytotoxin陽性患者のうち、51%に偽膜あり

Arch Intern Med. 1986; 146(1): 95-100.

トキシン陰性でも事前確率が高い場合は検討の余地あり

- 抗菌薬治療に反応がない場合、下痢が少ない、麻痺性イレウスなど、非典型的な症状を呈しているときなども。

Agenda

1. トキシン検査の感度・特異度
2. トキシン検査繰り返しの意義
3. 大腸内視鏡の意義
4. GDH抗原について
5. ステップアルゴリズム法について

GDH抗原

グルタミン酸デヒドロゲナーゼ

- ・ 細胞膜表面に存在し、各菌種によりアミノ酸配列が異なる。
- ・ いろいろな株の *C.difficile* の共通抗原を標的とする。

C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE®

- 2011年、日本で発売開始(アリーアメディカル)。
- GDH抗原とToxin A/Bが同時に測定できる。
- GDH抗原は高感度で培養法と90%以上で一致
- キットで簡便、非常に迅速(30分程度)



GDH抗原の検査精度

	Sn	Sp	NPV	Reference Standard
①	96.7	96.4	96.4	培養陽性
②	93.3	100	93.7	培養陽性
③	>90%			培養陽性

①添付文書

②日本臨床微生物学会雑誌 2011;21(4):253-59

※母集団は、大学病院でのCDI疑い56検体

③Journal of Hospital Infection 2011;77(1):1-6

※13文献からのmeta-analysis

つまり、GDH抗原とは

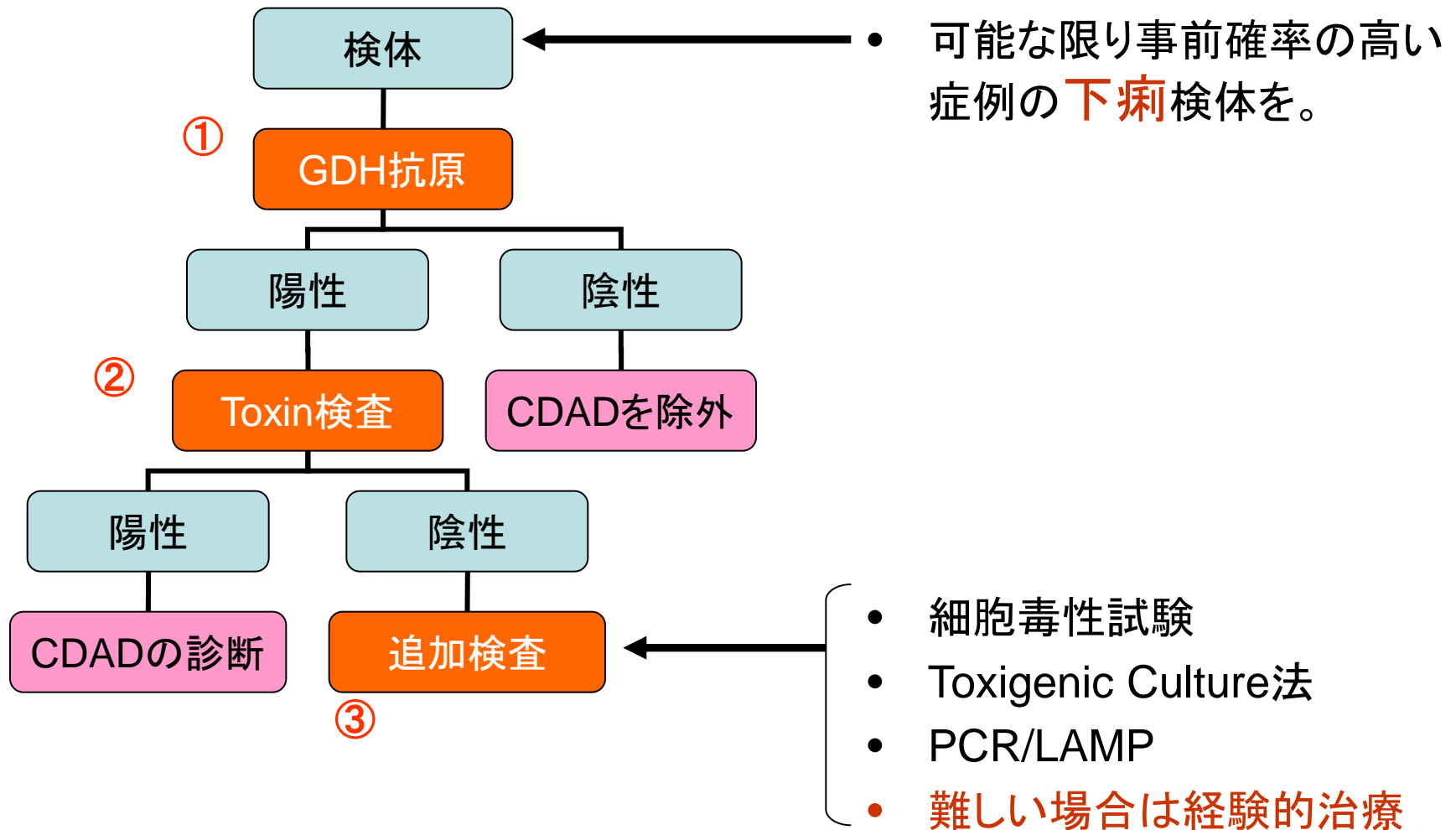
- ・ *C.difficile*の存在証明に高い精度を誇る
- ・ ただし、toxin産生株かどうかは分からない
- ・ 陰性なら *C.difficile*がない可能性が高い

※事前確率にもよる

Agenda

1. トキシン検査の感度・特異度
2. トキシン検査繰り返しの意義
3. 大腸内視鏡の意義
4. GDH抗原について
5. ステップアルゴリズム法について

GDH抗原を活用したステップアルゴリズム



Take Home Message

- **検査前確率**を出来るだけ高めて検査に臨む
- 繰り返シトキシソ、大腸内視鏡は**事前確率次第**
- **GDH抗原検査**を上手くスクリーニングに用いる