

腸管感染症診療の現状についてのアンケート調査

¹⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野, ²⁾ 筑波大学医学医療系感染症内科学,

³⁾ 京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学, ⁴⁾ 富山大学附属病院検査・輸血細胞治療部,

⁵⁾ 国際医療福祉大学医学部感染症学講座, ⁶⁾ 愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

柳原 克紀¹⁾ 賀来 敬仁¹⁾ 鈴木 広道²⁾ 長尾 美紀³⁾
仁井見英樹⁴⁾ 松本 哲哉⁵⁾ 三嶋 廣繁⁶⁾

Key words: genetic testing, questionnaire, gastrointestinal infection

要 旨

近年、海外で一度の測定で数時間以内に腸管感染症の主要な病因微生物および毒素関連遺伝子を検出することができる多項目の全自動遺伝子検査システムが検査現場に導入されており、我が国でも臨床に活用されることが予想される。全自動遺伝子検査システムが導入された際に適切な運用をするためには、腸管感染症の診療および検査の現状と課題を把握することが重要である。それらを把握するために2020年1月～2月に日本感染症学会の会員（医師）を対象にWebアンケートを実施した。回答者の背景としては、感染症専門医が51.3%であり、病床数としては400床以下もしくは無床の施設に勤務している回答者が58.8%を占めた。腸管感染症診療の現状では、検査結果を待たずに抗菌薬を投与することがあると回答したのが88.8%であった。また、腸管感染症の検査で困っていることとして、検査結果が出るまでの時間が長いを選択したのが60.6%、実施できる検査項目が十分でないを選択したのが37.5%であった。腸管感染症検査の現状については、細菌では自施設で検査を実施しているのが半数を超えていた。ウイルスについては、ノロウイルス、ロタウイルス、アデノウイルスは半数以上の施設が自施設で検査を実施していた。しかし、その他のウイルスおよび寄生虫については外注検査の割合が高かった。腸管感染症において多項目の全自動遺伝子検査システムに期待することとして、86.9%が病因微生物の早期特定による治療の適正化を選択していた。また、AMR対策と適切な隔離対策の実施・解除についてもそれぞれ48.1%と45.0%が選択していた。全自動遺伝子検査システムで検査すべきケースとしては、76.9%が重症もしくは重症化を疑うケース、46.9%が入院が必要なケースを選択していた。腸管感染症を疑う全ケースを選択したのも35.0%あった。

〔感染症誌 95:117～121, 2021〕

序 文

腸管感染症は、食中毒や接触感染などを通して全ての人に罹患リスクのある感染症であるが、自然に軽快することが多い。そのため、すべての症例で微生物検査を行う意義は小さいとされており、重症もしくは重症化を疑うケースにおいて原因微生物を特定し適切な治療を行うことが必要である。ただし、検査実施に関する明確な指標が無い場合、どのような条件で検査が実施されているのかは明確でない。

近年、海外で一度の測定で数時間以内に複数の主要な細菌・ウイルス・寄生虫・毒素関連遺伝子を検出することができる多項目の全自動遺伝子検査システムが検査現場に導入されており、従来の検査法よりも優れた感度や費用対効果などが報告されている¹⁾²⁾。我が国においても、複数のメーカーが全自動遺伝子検査シ

テムの上市を目指しており、近い将来臨床に活用されることが予想される。全自動遺伝子検査システムが導入された際に適切な運用をするためには、腸管感染症の診療および検査の現状と課題を把握することが重要であると考え、2020年1月から2月にかけてWebアンケートを実施した。

対象と方法

本調査は、一般社団法人日本感染症学会会員の医師を対象に無記名で行った。回答者の背景を含む選択式（一部書込み式）のアンケートをwebサイト上に作成し、一般社団法人日本感染症学会のメーリングリストでURLを周知して調査した。本アンケートは2020年1月15日に依頼し、同年2月29日を締め切りとした。1問以上回答があったアンケートを有効回答とし、有効回答について設問毎に集計を行った。

Table 1 Affiliated facility of the respondents

	n	(%)
Fellow of the JAID	82	(51.3)
Fellow of the JSLM	6	(3.8)
Nominal number of beds in the institution		
Not less than 800 beds	21	(13.1)
601- 800 beds	15	(9.3)
401 - 600 beds	25	(15.6)
201 - 400 beds	33	(20.6)
101 - 200 beds	25	(15.6)
1 - 100 beds	13	(8.1)
0 bed	23	(14.3)
No response / unknown	5	(3.1)
Microbiology laboratory in hospital	102	(63.8)
Additional reimbursement for infection prevention		
Type 1	92	(57.5)
Type 2	26	(16.3)
No additional reimbursement	38	(23.8)
No response	4	(2.5)

JAID, Japanese Association for Infectious Diseases; JSLM, Japanese Society of Laboratory Medicine

結 果

1. 回答者の背景

回答者の背景を Table 1 に示した。回答者は 160 名であり、そのうち感染症専門医の資格を有しているのは 82 名 (51.3%) であった。病床数としては、201-400 床以上に勤務しているのが 33 名 (20.6%) と最も多く、次いで 101-200 床と 401-600 床が 25 名 (15.6%) であった。また、無床の施設についても 23 名 (14.3%)、15.9%、300-399 床が 12.4% であった。微生物検査室が院内にあると回答したのは 102 名 (63.8%) であった。感染防止対策加算の有無については、加算 1 を取得していると回答したのは 92 名 (57.5%)、加算 2 が 26 名 (16.3%)、加算なしが 38 名 (23.8%) であった。

2. 腸管感染症診療の現状

「腸管感染症の初診において難しいと思う点は何ですか？」の質問に対しては、検査を実施すべきかの判断を選択したのが 73 名 (45.6%) と最も多く、次いで感染性か非感染性かの判断が 71 名 (44.3%)、細菌性・ウイルス性・寄生虫性感染症かの判断が 67 名 (41.2%) であった。また、検査項目の判断と経験的抗菌薬実施の判断が難しいを選択したがそれぞれ 56 名 (35.0%) であった。特に難しいと思う点はないを選択したのは 13 名 (8.1%) であった。

治療については、「検査結果を待たずに抗菌薬を投与することがありますか？」の質問に対して 142 名 (88.8%) が「ある」と回答した。その場合に根拠とする臨床症状としては、菌血症の兆候を選択したのが 105 名 (73.9%) と最も多く、次いで意識障害が 78 名 (48.8%)、血便が 70 名 (43.4%)、発熱が 60 名 (37.5%)

であった。また、腹痛 (36 名, 25.4%)、脱水症状 (35 名, 24.6%)、嘔吐 (18 名, 12.7%)、他検査の結果 (16 名, 11.3%) を選択した人もいた。患者背景としては免疫不全者が 106 名 (74.6%) と最も多く、次いで高齢者が 88 名 (62.0%)、小児が 63 名 (44.4%) であった。また、海外渡航歴を 52 名 (36.6%)、食事歴を 48 名 (33.8%) が選択した。

3. 腸管感染症検査の現状

「腸管感染症検査の意義は何ですか？」の質問に対しては、病原微生物の同定を選択したのが 152 名 (95.0%) と最も多く、次いで隔離対策の実施および解除が 110 名 (68.8%)、感染性か非感染性かの判断が 103 名 (64.4%)、患者や家族の安心が 31 名 (19.4%) であった。検査結果はあまり重視していないを選択した人はいなかった。

腸管感染症検査をオーダーする際に根拠とする臨床情報については、血便を選択したのが 147 名 (91.9%) と最も多く、次いで発熱が 108 名 (67.5%)、菌血症の兆候が 95 名 (59.4%)、腹痛が 89 名 (55.6%) であった。意識障害を選択した人は 58 名 (36.3%)、嘔吐は 54 名 (33.8%)、脱水症状は 41 名 (25.6%)、他検査の結果は 9 名 (5.6%) であった。患者背景では、海外渡航歴 (114 名, 71.3%) が最も割合が高く、次いで免疫不全者 (109 名, 68.1%)、食事歴 (104 名, 65.0%)、高齢者 (104 名, 65.0%)、小児 (94 名, 58.8%) という順番であった。

検査の実施場所については、細菌では多くの種類において自施設で検査を実施しているのが 50% を超えており、特にクロストリディオイデス・ディフィシルについては、105 名 (65.6%) が自施設で検査を実施していた (Table 2)。ウイルスについては、ノロウイルス (129 名, 80.6%)、ロタウイルス (106 名, 66.3%)、アデノウイルス (93 名, 58.1%) は自施設で検査を実施している割合が高かったが、それ以外のウイルスは外注もしくは検査対象外という回答の割合が高かった (Table 2)。寄生虫については、調査した項目についてはいずれも外注で検査を実施しているという回答が 50% 以上であった (Table 2)。

また、今回は検査法の推奨が近年変更されたクロストリディオイデス・ディフィシルの検査の現状を調査した。実施されている検査法としてはイムノクロマト法+培養法が 65 名 (40.6%) で最も多く、次いでイムノクロマト法のみが 34 名 (21.3%)、イムノクロマト法+培養法+遺伝子検査が 20 名 (12.5%) であった。

3. 腸管感染症検査の問題点と遺伝子検査

腸管感染症の検査で困っていることについての質問では、検査結果が出るまでの時間が長いを選択した人が 97 名 (60.6%) と最も多く、次いで実施できる検査

Table 2 Location of gastrointestinal infection testing

Infection	Location of testing (N = 160)			
	In-hospital	Outsourcing	Not testing	No response
Bacterial infection				
<i>Campylobacter</i> infection	93	66	1	0
Shigellosis	87	71	2	0
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> infection	89	69	2	0
<i>Vibrio cholerae</i>	81	71	7	1
Nontyphoid Salmonellosis	90	66	4	0
Typhoid fever	83	71	6	0
Enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> infection	88	69	3	0
Enteropathogenic <i>E. coli</i> infection	70	72	18	0
Enteroinvasive <i>E. coli</i> infection	68	71	20	1
Enterotoxigenic <i>E. coli</i> infection	70	71	18	1
Enterococcal <i>E. coli</i> infection	69	69	19	3
<i>Plesiomonas shigelloides</i> infection	65	63	27	5
<i>Clostridium perfringens</i> infection	80	64	15	1
<i>Yersinia</i> infection	86	64	8	2
<i>Aeromonas hydrophila</i> / <i>sobria</i> infection	77	59	20	4
<i>Staphylococcus aureus</i> infection	91	61	6	2
<i>Clostridioides difficile</i> infection	105	51	2	2
Viral infection				
Norovirus infection	129	20	11	0
Rotavirus infection	106	37	16	1
Adenovirus infection	93	38	28	1
Sapovirus infection	3	68	87	2
Astrovirus infection	3	65	90	2
Enterovirus infection	11	80	68	1
Cytomegalovirus infection	23	110	27	0
Parasite infection				
Cryptosporidiosis	34	92	31	3
Amoebic dysentery	52	85	21	2
Giardiasis	39	90	29	2
Toxoplasmosis	21	108	27	4

項目が十分でないが60名(37.5%)であった。検査法の感度が低いと特異度が低いを選択したのはそれぞれ36名(22.5%)、21名(13.1%)で、特に困っていることはないを選択した人も29名(18.1%)いた。

腸管感染症検査において多項目の全自動遺伝子検査システムに期待することとしては、病因微生物の早期特定による治療の適正化を選択したのが139名(86.9%)と最も多く、次いで迅速な除外診断が98名(61.3%)、薬剤耐性(AMR)対策を選択したのが77名(48.1%)、適切な隔離対策の実施・解除が72名(45.0%)、病因微生物の検査漏れの低減が51名(31.9%)であった。また、多項目の全自動遺伝子検査システムに期待することはないを選択したのは7名(4.4%)であった。

全自動遺伝子検査システムで検査すべきケースについては、重症もしくは重症化を疑うケースを選択したのが123名(76.9%)と最も多く、次いで入院が必要なケースが75名(46.9%)、腸管感染症を疑う全ケ

ス(35.0%)、感染症の除外診断をするケースが43名(26.9%)であった。また、全自動遺伝子検査システムであって検査すべきケースは無いを選択したのは9名(5.6%)であった。

考 察

回答者の背景としては、感染症専門医が51.3%であり、2016年³⁾と2018年⁴⁾に当委員会が実施した感染症遺伝子検査についてのアンケートのときと同じ割合であった。しかし、病床数としては400床以下もしくは無床の施設に勤務している回答者が58.8%を占め、その割合が31.2%³⁾と30.8%⁴⁾であった以前のアンケートのときよりも割合が増えていた。また、感染対策防止加算1を取得している施設に勤務しているという回答は57.5%で取得していないという回答は23.8%であり、それぞれ81.6%と9.0%であった2018年のアンケート⁴⁾とは回答者の背景が異なっていた。これらのことから、中小規模の医療機関の回答者が多かったのが今回のアンケート調査の回答者の特徴であると考え

られる。

腸管感染症診療の現状では、検査結果を待たずに抗菌薬を投与することがあると回答したのが88.8%にのぼっていた。これは、腸管感染症の検査で困っていることについての質問で、60.6%が検査結果が出るまでの時間が長い、37.5%が実施できる検査項目が十分でないということを選択したことと併せて考えると、従来の検査法では臨床現場からのニーズに十分応えられていない可能性が示唆された。

腸管感染症検査の現状については、多くの細菌については自施設で検査を実施しているのが50%を超えており、特にクロストリディオイデス・ディフィシルについては65.6%が自施設で検査を実施していた。一方で、ウイルスについては、ノロウイルスが80.6%、ロタウイルスが66.3%、アデノウイルスが58.1%の施設が自施設で検査を実施していたのに対して、それ以外のウイルスは外注で実施している施設が多かった。クロストリディオイデス・ディフィシル、ノロウイルス、ロタウイルス、アデノウイルスについては、point of care testing (POCT) として活用可能な抗原検査法が普及していることが自施設で検査を実施している割合が高い理由として考えられた。実際に、クロストリディオイデス・ディフィシルの検査の現状においては、単独もしくは他の方法と併用でイムノクロマト法を実施しているという回答が74.4%にのぼっていた。日本臨床微生物学会の遺伝子検査を踏まえたクロストリディオイデス・ディフィシル感染症 (CDI) での検査アルゴリズム⁵⁾および日本化学療法学会・日本感染症学会のCDI診療ガイドラインにおいて⁶⁾、通常診療では抗原検査で glutamate dehydrogenase (GDH) が陽性かつトキシンが陰性の時には遺伝子検査を考慮するとされている。今回のアンケートでは12.5%がイムノクロマト法・培養法・遺伝子検査法を併用していると回答しており、遺伝子検査が普及しつつあることが明らかとなった。

腸管感染症において多項目の全自動遺伝子検査システムに期待することとして、86.9%が病因微生物の早期特定による治療の適正化を選択しており、治療法を選択に直結する検査であると認識されている。AMR対策を48.1%、適切な隔離対策の実施・解除を45.0%が選択したことから、腸管感染症の治療だけでなく感染対策においても多項目の全自動遺伝子検査システムが有用と認識されていることが明らかとなった。全自動遺伝子検査システムで検査すべきケースとしては、76.9%が重症もしくは重症化を疑うケース、46.9%が入院が必要なケースを選択していた。腸管感染症を疑う全ケースを選択したのも35.0%あったものの、基本的には入院が必要となる重症例もしくは重症化する患

者背景が検査対象になると考えられた。なお、全自動遺伝子検査システムに期待することはないという回答は4.4%、全自動遺伝子検査システムで検査すべきケースは無いを選択したのはそれぞれ4.4%と5.6%と非常に低く、わが国においても腸管感染症における全自動遺伝子検査システムへのニーズはあると考えられた。

結 語

今回の調査において、わが国における腸管感染症の診療と検査の現状が明らかとなった。従来の検査法では臨床のニーズに十分に満たされていないと考えられ、多項目の全自動遺伝子検査システムが使用できるようになったときには、多くの施設で導入されることが予想される。ただし、多項目の全自動遺伝子検査システムでは、偽陽性や偽陰性だけでなくターゲットとしている遺伝子の種類を把握した上で、その結果を解釈することが重要である。そのため、今後はどのような症例を対象に検査を実施するのか、血流感染症や呼吸器感染症、中枢神経感染症と同様に「検査結果を適正に判断するために感染症専門医もしくは臨床検査専門医は必須である⁷⁾とするのかなどその運用面について議論をしていくことが必要である。

利益相反自己申告

・鈴木広道は東洋紡株式会社より講演料を受けている。

・松本哲哉はMSD株式会社、ファイザー株式会社より講演料を受けている。

・三嶋廣繁は旭化成ファーマ株式会社、アステラス製薬株式会社、MSD株式会社、杏林製薬株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、サノフィ株式会社、サラヤ株式会社、塩野義製薬株式会社、第一三共株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、株式会社ツムラ、日本ベクトン・ディッキンソン株式会社、ファイザー株式会社、富士フィルム富山化学株式会社、ミヤリサン製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社より講演料を受けている。

・柳原克紀は日本ベクトン・ディッキンソン株式会社、ピオメリュー・ジャパン株式会社より講演料を受けている。

・鈴木広道はアボットダイアグノスティクスメディカル株式会社、積水メディカル株式会社、東洋紡株式会社、株式会社ミズホメディ、デンカ株式会社より研究費を受けている。

・仁井見英樹はシスメックス株式会社、株式会社日立製作所、三井化学株式会社より研究費を受けている。

・松本哲哉はキュービー株式会社より研究費を受けている。

・三嶋廣繁はあすか製薬株式会社、MSD株式会社、

株式会社大塚製薬工場, サラヤ株式会社, 積水メディカル株式会社, 株式会社ティ・アシスト, 東ソー株式会社, 富山化学工業株式会社, ニットーボーメディカル株式会社, バイエル薬品株式会社, ファイザー株式会社, 株式会社フコク, ブルカーージャパン株式会社, ミヤリサン製薬株式会社, Meiji Seika ファルマ株式会社, ロシュ・ダイアグノスティック株式会社より研究費を受けている。

・柳原克紀は東洋紡株式会社, 富士フィルム富山化学株式会社より研究費を受けている。

・三嶋廣繁は旭化成ファーマ株式会社, アステラス製薬株式会社, MSD 株式会社, 塩野義製薬株式会社, 第一三共株式会社, 大正富山医薬品株式会社, 大日本住友製薬株式会社, 富士フィルム富山化学株式会社, ミヤリサン製薬株式会社より奨学寄付金を受けている。

・柳原克紀は杏林製薬株式会社, 東ソー株式会社, ロシュ・ダイアグノスティック株式会社より奨学寄付金を受けている。

文 献

- 1) Zhang H, Morrison S, Tang YW : Multiplex polymerase chain reaction tests for detection of pathogens associated with gastroenteritis. Clin Lab Med. 2015 ; 35 : 461-86.

- 2) Freeman K, Mistry H, Tsertsvadze A, Royle P, McCarthy N, Taylor-Philips S, *et al.* : Multiplex tests to identify gastrointestinal bacteria, viruses and parasites in people with suspected infectious gastroenteritis: a systematic review and economic analysis. Health Technol Assess. 2017 ; 21 : 1-188.
- 3) 柳原克紀, 賀来敬仁, 鈴木広道, 仁井見英樹, 三嶋廣繁, 松本哲哉, 他 : 感染症遺伝子検査についてのアンケート調査結果. 感染症誌 2018 ; 92 : 331-8.
- 4) 柳原克紀, 賀来敬仁, 鈴木広道, 長尾美紀, 仁井見英樹, 松本哲哉, 他 : 感染症遺伝子検査についての第2回アンケート調査結果. 感染症誌 2020 ; 94 : 297-303.
- 5) 賀来満夫, 三嶋廣繁, 柳原克紀, 石井良和, 大楠清文, 大塚喜人, 他 : *Clostridium difficile* 毒素遺伝子検査を踏まえた検査アルゴリズム. 日臨微生物会誌 2017 ; 27 : 222-6.
- 6) 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会 : *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療ガイドライン. 感染症誌 2018 ; 92 : 819-54.
- 7) 多項目遺伝子関連検査の実施指針について [Internet] Available from : https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2012_sepsis_1.pdf.

Results of the 1st Questionnaire Survey on the Gastrointestinal Infection

Katsunori YANAGIHARA¹⁾, Norihito KAKU¹⁾, Hiromichi SUZUKI²⁾, Miki NAGAO³⁾,
Hideki NIIMI⁴⁾, Tetsuya MATSUMOTO⁵⁾ & Hiroshige MIKAMO⁶⁾

¹⁾Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, ²⁾Department of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, ³⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine Kyoto University, ⁴⁾Clinical Laboratory Center, Toyama University Hospital, ⁵⁾Department of Infectious Diseases, International University of Health and Welfare, ⁶⁾Department of Clinical Infectious Diseases, Aichi Medical University

A technology of genetic analysis for gastrointestinal infection has been developed. By using such technology, we can detect the pathogens earlier than the conventional microorganism tests. However, it is necessary to think about operation of such technology. Furthermore, it is important to understand the current status of diagnosis of gastrointestinal infection to think about it. The first questionnaire survey for diagnosis of gastrointestinal infection was conducted among member physician of the Japanese Association for Infectious Diseases (JAID) between January and February, 2020.