

糞便中カンピロバクター迅速抗原検査について

Rapid Antigen test to detect *Campylobacter* spp. in stool samples

こ ばやし けんいちろう
小林 謙一郎
Ken-ichiro KOBAYASHI

はじめに

カンピロバクター属菌（主に *Campylobacter jejuni* または *C. coli*）による感染性腸炎（以下、カンピロバクター腸炎）は、国内では細菌性食中毒の半数以上を占め、頻度の高い感染性腸炎である。カンピロバクター腸炎は、抗菌薬を使用せずに対症療法だけでも1週間程度で症状が改善することが多い。しかし、腸炎が重症化した場合や、重症化のリスクが高い患者に対して抗菌薬治療が行われることがある。従来、カンピロバクター腸炎の確定診断は便培養検査で行われてきたが、結果が判明するまで数日間要する。また、便グラム染色による鏡検法は、簡単に結果がすぐに判明するため臨床現場で実施されているものの、検査感度は十分ではない。

このたび、糞便中カンピロバクター迅速抗原検査が令和5年4月に保険適用となった。本検査は、カンピロバクター感染症の体外診断用医薬品で、イムノクロマト法によってカンピロバクター抗原（*Campylobacter jejuni* または *C. coli*）を検出し、15分程度で判定が可能である。

カンピロバクター腸炎の概要と、新たに保険収載になったカンピロバクター迅速抗原検査について解説する。

I. カンピロバクター腸炎について

1. 疫学

1) 原因微生物

カンピロバクター腸炎は、カンピロバクター属菌に汚染された食品、または飲料物の摂取が原因となり発症する。カンピロバクター属には複数の菌種を含むが、ヒトのカンピロバクター腸炎の主な原因は、*Campylobacter jejuni* と *C. coli* である。カンピロバクター属菌は細長いらせん状の菌（ギリシャ語で campylo が湾曲した、bacter が桿菌を意味する）で、運動性のある非芽胞形成性グラム陰性桿菌である（写真1）。カンピロバクター属菌は微好気性、37℃で発育するが、*C. jejuni* は42℃でもっとも良好に発育する¹⁾。

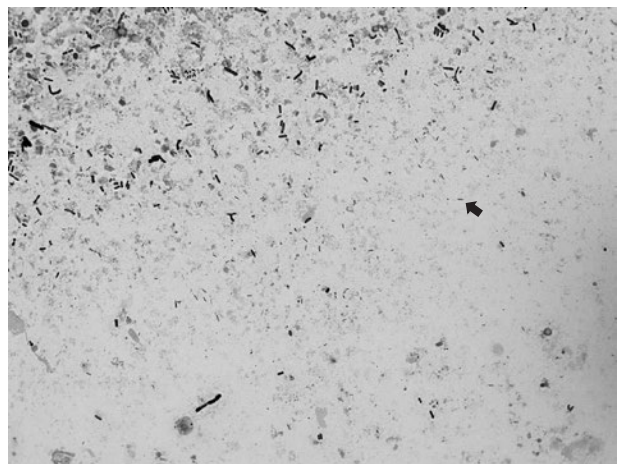


写真1 *C. jejuni* グラム染色

小型のらせん状グラム陰性桿菌（矢印）が多数みられる

（写真1は巻末にカラーで掲載しています）

2) 食中毒としてのカンピロバクター腸炎

カンピロバクター属菌 (*C. jejuni/C. coli*) による食中毒は、近年、国内の細菌性食中毒の中で最も発生件数が多い。厚生労働省の食中毒統計によると、2022年に報告された食中毒総件数962件のうち、細菌によるものは258件で、カンピロバクター食中毒が最多の185件であった。また、過去10年間の件数を月別にみると、5月から10月にかけてカンピロバクター食中毒の件数が多い(図1)²⁾。海外では生乳の飲用による事例が多く発生しているが、国内では生乳は加熱殺菌されて流通しているため、生乳による発生は少ない。一方、国内のカンピロバクター食中毒の原因食品では、鶏刺し、鶏タタキ、牛レバ刺し等の食肉の生食や、加熱不十分な調理による焼き鳥等が多い。近年、牛肉の生食規制強化(2012年)や豚肉生食の販売・提供禁止(2015年)以降も、鶏肉に関する規制が無く、鶏肉の生食による本食中毒の報告が続いている。500個未満という少量の菌数の摂取で感染が成立するといわれ、これは生鶏肉の肉汁1滴に含まれる量である³⁾。

2. 臨床像

1) カンピロバクター腸炎の臨床経過

カンピロバクター腸炎は、ほとんどの症例が暴露後2～5日の潜伏期間を経て発症する。サルモネラ(12～72時間)やノロウイルス(12～48時間)など、他の感染性腸炎と比べるとやや潜伏期間が長い。カンピロバクター腸炎の典型的な経過では、腹痛や下痢といった消化器症状が出現する約1日前から発



図1 月別カンピロバクター食中毒件数

2013年～2022年の期間に発生した、
月別のカンピロバクター食中毒総件数

出典:「食中毒統計資料、過去の食中毒発生状況」(厚生労働省)より作成
(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/04.html#4-2)

熱(時に高熱)、筋肉痛、関節痛や頭痛といった非特異的の症状がみられる。下痢症状は、軟便から頻回の水様便、時に血便が混じることもあり、幅広い症状を呈する。通常、症状は1週間以内に自然軽快する。症状改善後も菌が便中に長期間排出されることがあり、ノルウェーのある研究では、抗菌薬治療を受けずにカンピロバクター腸炎から回復した45人中8人(18%)の患者では、症状改善後も平均38日間(中央値33日、範囲:6～72日)便から菌が確認された⁴⁾。しかし、カンピロバクター腸炎がヒトからヒトへ感染することはまれで、菌が長期間便に排出されても周囲への影響は少ない。

2) 合併症

急性期の合併症として、髄膜炎、胆嚢炎、心外膜炎、心筋炎、化膿性関節炎等がまれにみられる。菌血症が確認されるのは、カンピロバクター腸炎の1%未満であり、免疫力が低下している者や高齢者で頻度が高い⁵⁾。ギランバレー症候群(GBS)は急性期以降の重要な合併症である。腸炎発症1～3週間後に神経症状がみられる。米国では、カンピロバクター腸炎の約1,000人に1人が発症すると推定されている⁶⁾。

3) 他の感染症や感染性腸炎との鑑別

カンピロバクター腸炎の患者が消化器症状出現前に受診した場合、前述のように発熱などの非特異的な症状しかみられないため、インフルエンザや髄膜炎等、他の熱性疾患と鑑別が難しい場合がある。筆者が発熱を伴う急性下痢症患者を診察する時、食事歴や渡航歴と同じように、発熱と消化器症状出現の時系列を詳しく問診するようにしている。下痢が出現する前に発熱等の前駆症状がみられている場合、カンピロバクター腸炎を疑う。

3. 微生物検査

便培養検査や、便をグラム染色し顕微鏡で観察する方法(鏡検法)が、従来から広く実施されている。最近では、網羅的迅速遺伝子検査(FilmArray[®]法、バイオメリュー社)を実施する医療施設もある。カンピロバクター迅速抗原検査については後述する。

培養検査では、CCDA(charcoal-cefoperazone-deoxycholate agar)培地やSkirrow培地などの選択培地に検体を塗布し、42℃の微好気条件で2～3日間培養し、分離・同定を行う。一方、鏡検法は直ぐに

結果を得られるものの、菌の検出感度は40%程度⁷⁾であり、グラム染色による鏡検法で菌が見えなくてもカンピロバクター腸炎を否定することはできない。

4. 治療

他の感染性腸炎と同様に、補液と電解質の補正が治療の中心となる。経口補液で対応できることが多いが、脱水が高度の場合は点滴による補液が必要である。発症早期に抗菌薬治療を行うことによって、1日程度症状を短縮するという報告⁸⁾もあるが、ほとんどのカンピロバクター腸炎は軽症のまま自然軽快するため、基本的に抗菌薬治療を必要としない。

抗菌薬治療は、重症例や重症化リスクの高い患者（高齢者、妊婦、免疫不全者）に対して検討される。重症例とは、高熱、血便、大量の下痢の存在などで症状が強い、腸管外合併症あり、症状が悪化傾向である、1週間以上症状が持続する、などの場合である⁹⁾。

抗菌薬治療は、アジスロマイシンが第一選択薬である。通常、アジスロマイシンは1日1回500mg3日間、あるいは、症状が改善するまで使用される。第二選択薬はフルオロキノロン系抗菌薬があるが、近年、世界中でフルオロキノロン耐性が問題になっているため、第一選択薬としては使用しづらい状況である。特に、東南アジアにおいて耐性化が顕著で、タイに派遣された米国軍人を対象とした研究では、

シプロフロキサシンに対して89%が耐性であった¹⁰⁾。一方、国内で2011年から2013年の間に食肉由来株、およびヒト由来株を用いた研究によると、食肉由来株の約30%、ヒト由来株の約50%がキノロン系抗菌薬耐性であった¹¹⁾。

II. カンピロバクター迅速抗原検査について

糞便中カンピロバクター抗原定性検査キット（以下、抗原キット）が令和5年4月に保険適用となった。抗原キットはイムクロマト法によって、カンピロバクター抗原（*Campylobacter jejuni* または *C. coli*）を検出し、カンピロバクター感染症の体外診断用医薬品で、15分程度で判定が可能である。

1. 抗原キットの仕組みと方法

抗原キットには、綿棒、検体浮遊液チューブ、試料濾過フィルター、テストデバイスが含まれている。操作手順を図2に示す。綿棒で採取された糞便検体を検体浮遊液に希釈した場合、約10～20倍に希釈される。テストデバイスには滴下窓と判定窓がある。判定窓にはテストラインとコントロールラインの2本のバンドがあり、テストラインには抗カンピロバクターモノクローナル抗体（マウス）、コントロールラインには抗マウス免疫グロブリン抗体（ウサギ）が固定されている。滴下窓と判定窓の間には、

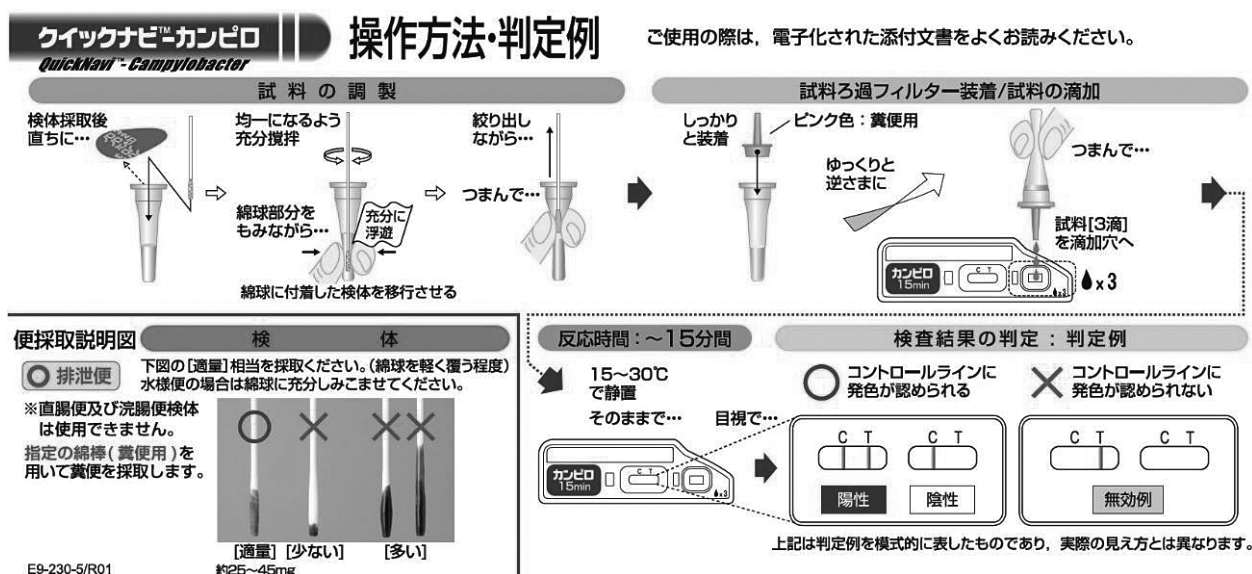


図2 抗原検査の手順(デンカ株式会社より提供)

(図2は巻末にカラーで掲載しています)



写真2 カンピロバクテリ迅速抗原検査キット
(クイックナビ-カンピロ®)

判定窓に2本のラインが確認でき、陽性の判定である

(写真2は巻末にカラーで掲載しています)

抗カンピロバクテリモノクローナル抗体(マウス)結合着色ラテックス粒子を含んだコンジュゲートパッドがある。カンピロバクテリ抗原が検体に含まれていれば、カンピロバクテリ抗原と抗体結合着色ラテックスが免疫複合体を形成し、テストラインの抗カンピロバクテリ抗体に捕捉され、判定窓に陽性ラインが現れる(写真2)¹²⁾。

2. 抗原キットの性能

2014年6月から2015年10月までに国内12医療機関で腸炎様症状を呈して受診した患者227例(227検体)を対象として、抗原キットの性能、および臨床的有用性が評価された¹²⁾。

1) 抗原キットと培養法や Polymerase chain reaction test (PCR法)との相関

227例の年齢は0歳児から90歳、男性は58%であった。症状の出現から検体の採取まで平均2.5日(0日から16日)で、培養の結果、陽性86検体(*C. jejuni* 68検体、*C. coli* 18検体)、陰性141検体であった。培養法を対象とすると、抗原キットの陽性一致率(感度)75.6%、陰性一致率(特異度)98.6%、全体一致率86.9%、陽性的中率97.0%、陰性的中率86.9%であった(表1)¹²⁾。また、PCR法を対象とすると抗原キットの陽性一致率(感度)73.0%、陰性一致率(特異度)99.3%、全体一致率88.8%、陽性的中率98.5%、陰性的中率84.8%であった(表2)。

2) 抗原キットの検出感度

最小検出感度試験では、*C. jejuni*で $7.8 \times 10^4 \sim 1.6 \times 10^5$ CFU/mL、*C. coli*で 2.5×10^6 CFU/mLまで検出された。

表1 培養法を対照とした抗原キットの相関性

		培養		合計
		陽性	陰性	
抗原キット	陽性	65	2	67
	陰性	21	139	160
	合計	86	141	227

表2 PCR法を対照とした抗原キットの相関性

		PCR		合計
		陽性	陰性	
抗原キット	陽性	65	1	66
	陰性	24	134	158
	合計	89	135	224

(文献12)を基に筆者が作成)

3) 抗原キットの交差反応

*C. jejuni*と*C. coli*以外のカンピロバクテリ属およびカンピロバクテリ類縁菌であるアルコバクテリ属菌との交差反応試験において*C. upsaliensis*のみ 1.0×10^9 CFU/mLで陽性反応がみられた。本研究中では、サルモネラ属菌、赤痢菌、腸管出血性大腸菌による症例が複数みられたが、抗原キットとの交差反応は確認されなかった。

4) 抗原キットのまとめ、注意点

陽性的中率が培養法との比較で97%と高く、抗原キットが陽性であれば、ほぼカンピロバクテリ腸炎と考えられる。抗原キットの利点は数分間で検査を実施できるので、患者の受診当日にカンピロバクテリ腸炎の診断、必要時に治療を開始する事が出来る。

しかし、抗原キットは培養検査や遺伝子検査と比べると感度は低く、菌量が少量(10^4 CFU/mL以下)の場合は抗原キットが陰性になることが確認されている。抗原キットが陰性の場合、培養検査等の他の検査を実施し総合的に判断する必要がある。

おわりに

カンピロバクテリ腸炎の概要と、新たに保険収載となったカンピロバクテリ迅速抗原検査について解説した。カンピロバクテリ腸炎は、臨床医が一般内科外来でよく遭遇する疾患の一つである。抗原キットの登場により、検査のための特別な機器や場所がなくても、カンピロバクテリ腸炎の検査・診断が容易になることが期待される。しかし、抗原キットで検査を行う場合は糞便検体が必要で、現時点では直

腸スワブを本検査に用いることができない。外来診療で患者から糞便検体を採取するのは困難な場合があり、直腸スワブなど簡単に検体を採取できる方法が望まれる。

文 献

- 1) Schlossberg D. シュロスバーグの臨床感染症学2018.
- 2) 厚生労働省. 食中毒発生状況. 厚生労働省.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/04.html#4-2.
- 3) Acheson D, Allos BM. *Campylobacter jejuni* infections: update on emerging issues and trends. *Clinical infectious diseases* 2001; **32**(8): 1201-1206.
- 4) Kapperud G, Lassen J, Ostroff SM, Aasen S. Clinical features of sporadic *Campylobacter* infections in Norway. *Scandinavian journal of infectious diseases* 1992; **24**(6): 741-749.
- 5) Skirrow M, Jones D, Sutcliffe E, Benjamin J. *Campylobacter* bacteraemia in England and Wales, 1981-91. *Epidemiology & Infection* 1993; **110**(3): 567-573.
- 6) Nachamkin I, Allos BM, Ho T. *Campylobacter* species and Guillain-Barre syndrome. *Clinical microbiology reviews* 1998; **11**(3): 555-567.
- 7) Ho DD, Ault MJ, Ault MA, Murata GH. *Campylobacter* enteritis: early diagnosis with Gram's stain. *Archives of internal medicine* 1982; **142**(10): 1858-1860.
- 8) Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, Ekdahl K. A meta-analysis on the effects of antibiotic treatment on duration of symptoms caused by infection with *Campylobacter* species. *Clinical Infectious Diseases* 2007; **44**(5): 696-700.
- 9) Ruiz-Palacios GM. The health burden of *Campylobacter* infection and the impact of antimicrobial resistance: playing chicken. The University of Chicago Press; 2007: 701-703.
- 10) Mason CJ, Sornsakrin S, Seidman JC, et al. Antibiotic resistance in *Campylobacter* and other diarrheal pathogens isolated from US military personnel deployed to Thailand in 2002–2004: a case–control study. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines* 2017; **3**: 1-7.
- 11) 大石明, 村上光一, 江藤良樹, 世良暢之, 堀川和美. 食肉およびヒトの便から分離した *Campylobacter jejuni/coli* の薬剤感受性試験並びに耐性遺伝子変異の検討. *感染症学雑誌* 2015; **89**(2): 244-253.
- 12) 立川夏夫, 吉村幸浩, 清水恒広, et al. 腸炎を呈した患者に対する新規カンピロバクター抗原迅速診断キットの評価. *感染症学雑誌* 2017; **91**(2): 145-150.

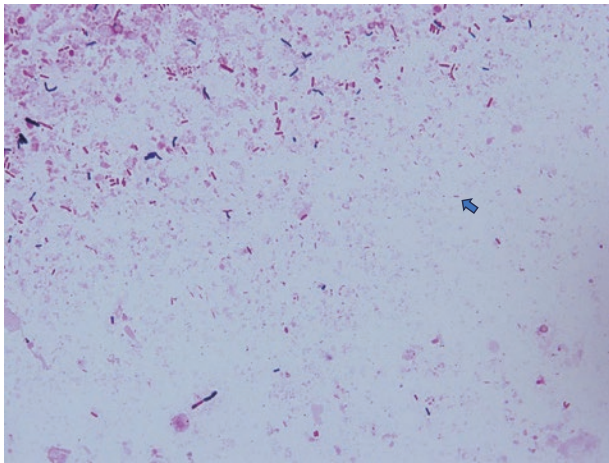


写真1 C. jejuni グラム染色

小型のらせん状グラム陰性桿菌(矢印)が多数みられる



写真2 カンピロバクター迅速抗原検査キット (クイックナビ-カンピロ®)

判定窓に2本のラインが確認でき、陽性の判定である

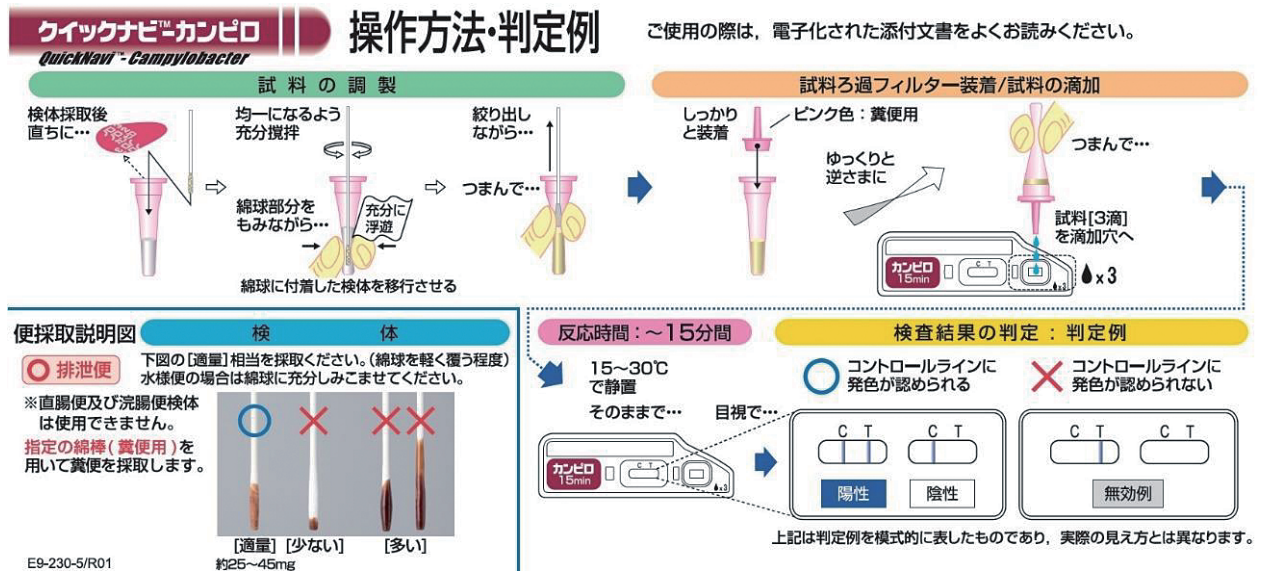


図2 抗原検査の手順(デンカ株式会社より提供)