

LETTERS TO THE EDITOR

TO THE EDITOR:

本誌第 14 巻第 2 号に掲載されました丸山篤芳らの“*Clostridium difficile* 関連検査の臨床的有用性の検討”を興味深く拝読いたしました。日本では臨床現場での理解や関心が低い *C. difficile* 関連下痢症 (CDAD) についての貴重な検討と思いました。しかしながら、2 点ほど理解できないところがありましたので、editor のご意見をお伺いいたしたく存じます。

材料と方法で、“ユニクイックは糞便検体から toxin A を高濃度に検出することが可能である”と述べられていますが、ユニクイックの感受性が臨床検体における検討において高くないという報告が多いことは著者らの論文の主旨にも関わるので注目していただきたいと存じます。たとえば、Bentley らによる報告では細胞培養法による糞便検体中の toxin B 検出を gold standard として感受性は 83.1%¹⁾、さらに O'Connor らの報告²⁾ではさらに 50% と報告されています。一方、検体の直接塗抹における白血球観察については、著者らは過去の報告を引用されていませんが、約 1/3 の CDAD 症例でしか認められないと言われています。CDAD 症例における Shanholtzer らの報告³⁾では、内視鏡で偽膜形成が認められた偽膜性大腸炎症例では 45%、培養陽性あるいは糞便中の細胞毒素陽性症例では 30% にしか直接塗抹で多核白血球が認められていません。別の報告⁴⁾では、さらに低く、糞便中の toxin B あるいは toxin A 陽性によって診断された CDAD において 1 視野あたり 1 個の白血球が以上認められた症例は 14%、1 視野あたり 5 個以上では 7% にしかすぎません。著者らは、“糞便中から toxin A や白血球が検出されず、培養検査で毒素産生株が検出される症例は、腸炎を伴わない検体からの分離であるため、存在しても菌量が少ない毒素を活発に産生していない状態の *C. difficile* 毒素産生株を保菌している状態にあるもの”と推測していますが、感受性の高くない 2 検査法による結果が陰性の培養陽性症例を *C. difficile* のキャリアであると結論づけるのは危険ではないかと思います。著者らが述べているように、糞便検体の直接塗抹検査は、白血球の存在以外にも、どんな細菌細胞が優勢か等有用な情報も多く質問者自身も必ず施行しますが、CDAD の診断検査としては非特異的である上に、感受性が低いということを前提にしなければならないと存じます。*C. difficile* の細菌学的検査は (キャリアを調べる目的以外では) 正常な糞便検体には行わないのが常識となっています。著者らの検討で“抗菌薬関連腸炎を疑い *C. difficile* 毒素抗原検査目的で提出された糞便検体”で固形便が 128 検体中 85 検体と多い事実は、著者が述べるとおり検討された病院に勤務されている臨床医の CDAD および検体採取に関する認識理解が低いことを示している可能性があるかと思われそうですが、今回の検討結果から、CDAD 疑い症例からの検体における直接塗抹白血球の臨床的有用性、特に陰性結果であった場合に“臨床症状を伴わない toxin A 陽性例を除外できる”という結論を引き出すことは無理があるのではないかと存じますがいかがでしょうか。反対に、消火管症状のある症例から適切に採取された検体について、toxin A 検出にしても直接塗抹白血球にしても、偽陰性の可能性が低いことを念頭において検査を行い報告することが重要なのではないかと思います。

考察で、“偽膜性腸炎の診断は内視鏡下で偽膜を確認することが重要であるが、症例の 90% 前後において *C. difficile* が検出されるため、内視鏡検査に替わる検査として、糞便検体を用いて短時間で結果が得られるトキシン A 検査の診断的意義は高いと考えられる。”と述べられていますが、“偽膜性腸炎”は病理組織学的診断による病名で偽膜性腸炎の診断のためには内視鏡検査か、手術時あるいは剖検時に偽膜形成が確認される必要がありますので、トキシン A 検査は内視鏡検査に替わる検査にはなりません。一方 *C. difficile* 関連下痢症/腸炎では、内視鏡を行っても偽膜形成が認められない症例は多く、そのような症例では内視鏡検査だけで *C. difficile* 関連下痢症/腸炎を診断することは困難です。以上のことから、内視鏡検査に替わる検査としてトキシン A 検査を行う、というご意見は理解しにくいように思います。

以上2点について、editorのご意見を伺いたいと存じます。

引用文献

- 1) Bentley A. H., N. B. Patel, M. Sidorczuk, et al. 1998. Multicentre evaluation of a commercial test for the rapid diagnosis of *Clostridium difficile*-mediated antibiotic-associated diarrhoea. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 17: 788-790.
- 2) O'Connor D., P. Hynes, M. Cormican, et al. 2001. Evaluation of methods for detection of toxins in specimens of feces submitted for diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J. Clin. Microbiol. 39: 2846-2849.
- 3) Shanholtzer C. J., L. R. Peterson, M. N. Olson, et al. 1983. Prospective study of gram-stained stool smears in diagnosis of *Clostridium difficile* colitis. J. Clin. Microbiol. 17(5): 906-908.
- 4) Savola K. L., E. J. Baron, L. S. Tompkins, et al. 2001. Fecal leukocyte stain has diagnostic value for outpatients but not inpatients. J. Clin. Microbiol. 39: 266-269.

加藤はる（国立感染症研究所細菌第二部）

FROM THE EDITOR:

この論文は、欧米で評価が先行して行われた便の好中球の検査をトキシン A 検査と組み合わせるアプローチでした。検討対象となった検体に関する情報が不十分であることと CD 症診断のための gold standard の検査法が置かれていない検討であったことから、患者の背景、臨床診断、検査結果の報告と治療への反映の有無などのデータを加えた再検討を著者に求めましたが、十分ではありませんでした。受理には検査結果と臨床の付け合わせが必須と考えましたが、質問者も質問の冒頭に書いているように、我が国では疫学関係では優れた論文が報告されるようになったものの、日常的に *C. difficile* (CD) 検査を依頼される患者さん由来の検体についての診断に関わる論文はこれまで目にしたことはありませんでした。これがこの論文の受理となった理由です。この論文では、検査室と臨床との連携が不十分なこともよくわかるでしょう。この論文とエディターへの質疑応答が契機となって、臨床医と検査室が中心となって、我が国での CD 症の検査法の早期の確立またはガイドラインの提案へと展開することを希望します。

計らずもエディターへの質問に対する答えを書くように編集長より依頼がありました。エディターの CD 症の診断のための検査室でのアプローチを考える上で重要な情報を述べ、基本原則(?)を確認することで質問に対する意見に代えさせていただきたいと思います。

CD 症疑いの下痢便の臨床検査は、まず、培養ではなくて簡便性で優れる CD 抗原検査 (CD チェック) でスクリーニングを行う。CD チェック陰性の場合、“限りなく陰性に近い”と報告する。CD チェックは、感度 96% と高感度で、Negative Predictive Value が 99.7% と外国で報告されているからです。日本での検証結果はありません。陽性のものについて、トキシン B 試験を実施して、その結果を報告する。バリエーションにも対応できる方法です。CD チェック陽性例のうち、60% はトキシン B 陽性となり、40% は陰性となるとの報告がジョンホップキンス病院からの報告にあります。日本での検討成績が必要です。CD は下痢の主要な病原菌の一つとして認識され、また、院内感染原因菌としても重要であることは広く認識されるようになりましたが、まだまだ日本でのこの病気に対する関心は低いと言わざるをえません。

CD 症の症例数の増加傾向、重症例の増加傾向が国内外で指摘されている今日、何よりも高感度でできるだけ安価なトキシン B 検査キットの導入、または“トキシン B の検査に対応できる検査機関”の設置が望まれます。

渡邊邦友（岐阜大学生命科学総合実験センター嫌気性菌実験分野）