

[講演を終えて]



10年を振り返って

講演 1

講演 2

講演 3

講演を終えて

語句解説

COMS開催事務局後記

最新トピックス

連載 タイエット

検査と私

医の提言

徒然なるままに。

【座長】

- [講演 1] **宮崎 義継** 国立感染症研究所 生物活性物質部長
- [講演 2] **岩田 敏** 慶應義塾大学医学部 感染制御センター 教授/センター長
- [講演 3] **荒川 宜親** 名古屋大学大学院医学系研究科 分子病原細菌学/耐性菌制御学分野 教授

【演者】

- [講演 1] **杉田 隆** 明治薬科大学 微生物学教室 准教授
- [講演 2] **大楠 清文** 岐阜大学大学院医学系研究科 准教授
- [講演 3] **鈴木 里和** 国立感染症研究所 細菌第二部 主任研究官



● 講演 1 について

フロア 真菌培養が必要な検体について教えてください。

宮崎 臨床では、血液や脳脊髄液、閉鎖腔から採取された膿など、無菌であるべき部位で、真菌症の感染が疑われているときに必要になります。

杉田 カンジダは常在菌で、クリプトコックスやアスペルギルスは環境菌だということも考慮に入れておくとよいでしょう。

荒川 皮膚真菌症などの場合は、家畜やペット動物からヒトに感染する事例もあると思います。家畜から感染する真菌症で注意すべきものはありますか。

杉田 深在性の人獣共通感染症はそれほどありませんが、皮膚科領域では水虫ですね。ヒトが感染する水虫と動物が感染する水虫は多少異なるのですが、ウサギが感染する水虫はヒトに感染するという報告が多くあります。真菌の人獣共通化が進んでいると聞いています。

岩田 最近、臨床で使用できる抗真菌薬の種類が増えています。臨床分離された真菌の薬剤感受性試験を実施し、その結果を参考に治療することも多くなってくると思いますが、一般細菌の薬剤感受性試験のように、抗真菌薬には明確なブレイクポイントが示されていないように思います。治療薬の選択という点で、真菌の薬剤感受性検査をどのようにお考えでしょうか。

[講演を終えて]



10年を振り返って

講演 1

講演 2

講演 3

講演を終えて

語句解説

FORUM 開催
事務局後記

最新
トピックス

連載
ダイエット

検査と私

医の提言

徒然なるままに。

杉田 アゾール系薬剤のブレイクポイントはガイドラインに掲載されています。ただし、一部の菌では AUC と一致しない部分もあり、見直しが必要なようです。

宮崎 アムホテリシン B は 50 年の使用経験がありますが、ブレイクポイント MIC 値は決まっていません。ただし、およそのブレイクポイントは約 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ だろ うと言われてい ます。ブレイクポイントを定めているアメリカの CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, 臨床・検査標準協会) では、微量液体希釈法や E テストのような方法で感受性を測っても実際の臨床経過と相関しない場合には、ブレイクポイントとは決定していないようです。

一方、アゾール系薬剤のフルコナゾール、ポリコナゾール、イトラコナゾールは耐性の基準が一応決まっているので、それを参考に治療することになると思います。カンジダは MIC 値がほぼ決まっていますが、アスペルギルスのような糸状菌は判定が難しいこともあり、*in vitro* の検査では薬剤感受性の判定には注意を払っています。

鈴木 細菌の場合は、薬剤耐性を増やさないために抗菌薬を適正に使用することが重要ですが、真菌の薬剤耐性を防ぐにはどうすればいいでしょうか。

杉田 私見になりますが、真菌も適正使用が大切だと思います。文献等によると、使用率が高い医療機関では耐性化率や分離比率が高いようです。ただ、真菌の薬剤耐性化は細菌のようなプラスミド性ではなく、抗がん剤と同様、トランスポーターの過剰発現が最も多く、このようなメカニズムか

ら考えても、やはり薬剤の曝露時間によって耐性化率は上昇すると考えるのが自然ですね。

鈴木 結核の場合、多剤耐性化を防ぐために最初から 2～3 剤を併用投与しますが、真菌にはそのような治療法はあるのでしょうか。

宮崎 ガイドラインに記載されていますが、クリプトコックス脳髄膜炎はアムホテリシン B とフルシトシンを最初から併用します。これは、フルシトシンはクリプトコックス脳髄膜炎に単剤で投与すると、*in vitro* では短期間で耐性化することが古くから知られているためです。それ以外は標準的な治療方法として最初から併用投与で治療することはありません。

アムホテリシン B は殺菌作用が強力なので、耐性化はほとんどありませんが、細菌感染症と同様に、治療の初期に十分量を投与することが基本になります。

杉田 抗真菌薬は 4 系統しかなく、組み合わせが限られるため多剤併用は難しいかもしれません。

フロア 生活環の中で有性世代と無性世代で名前を分けることの本来の意味はどこにあったのでしょうか。

杉田 おそらく顕微鏡で分類していた時代は、有性世代と無性世代で真菌の形状が変わりますので、別物と理解していたと思います。一時期、有性生殖をつくらない真菌のことを不完全菌と呼んでいたこともありました。しかし、遺伝子解析や系統分類が実施されるようになると、一つの真菌に有性世代と無性世代があることが分かったので、有性、無性で区別しなくなったと理解しています。歴史的な背景が大きく関係していると思います。

● 講演 2 について

フロア 薬剤感受性の検査方法にはディスク法や液体培養法などがありますが、理想的な検査方法はあるのでしょうか。また、薬剤感受性も遺伝子検査から変異を調べることは可能になるのでしょうか。

荒川 薬剤感受性試験は特定の培地を使って、*in vitro* で菌に対して薬を作用させ、菌の増殖が抑制できたかを確認するものですので、必ずしも臨床的な効果を保証する試験法ではありません。

臨床医の多くは、Sならば効く、Rなら効かないと単純化して、SかRかが分かればいいと言いますが、実際に投与してRだから効かない、Sだから効くという保証はありません。つまり、薬剤感受性試験の結果は目安にしかならないので、微量液体希釈法とディスク法でどちらが優れているということはないと思います。

例えばA株とB株とで、ある薬のMIC値がB株に対してより、A株に対しての方が高ければ、A株はB株より薬が効きにくいことは分かりますが、効かないという保証はできません。薬剤感受性試験とはこのような試験なのだということを臨床医に十分に理解してもらうことが重要です。

ただし、個人的な印象ですが、微量液体希釈法でも検査会社や機械、機種の違いによりデータに差があると思うことはあります。微量液体希釈法と寒天平板希釈法、ディスク法などを比較すると、微量液体希釈法でMIC値が少し低く出る——感受性が強く出る傾向があるような気はしますが、どれが正しいとはなかなか言えません。最後は薬の体内動態や抗菌作用と菌の組み合わせなどをいろいろ考慮して、判断することになると思います。

大楠 遺伝子検査から薬剤耐性遺伝子を見つける方法についてですが、例えばMRSAであれば耐性遺伝子として*mecA*、VREであれば*vanA*、*vanB*、*vanC*、ESBLは複数見つかりますから、MRSAやVRE、ESBLはいくつかの遺伝子を検査するという考え方はよいと思います。ただし、菌は変異することを考えると、薬剤感受性試験を今後も重視する点は変わりません。

荒川 新しい機械の開発や自動化などにより、今まで人間の経験に頼っていた部分を機械に置き換えれば、業務の省力化や迅速化につながると思います。しかし、そのデータはチェックできる人がいないと意味がありません。今後は質量分析装置やフルゲノムのDNA解析装置などが実用化されると思います。

昔、名古屋大学の細菌検査室に行き、検査技師の仕事を見ることがあったのですが、ある検査技師が培地の臭いをかいで「これはオキシトカだ」と言っているのを聞きました。また、ある人は大動脈瘤の血管の切除部分を培養した菌を塗抹染色後に観察して、「これはフィータスだ」と言って、2～3日後に確認したところ同定検査の結果フィータスだったことがありました。当時はガスクロマトグラフィーのような鼻を持った検査技師がいました。他にも質量分析をせずに、形態と検体の採取部位の情報だけで菌を当ててしまう人もいて、非常に感銘を受けたことがあります。

機械が進歩している一方で、人間の五感を頼りにした技術も維持・継承する必要があると思います。今は機械に頼る傾向がありますが、その点について大楠先生はどのようにお考えですか。

大楠 機械の進歩や技術革新の紹介をしましたが、微生物の同定には検査技師の技量が大きく関わってきます。五感を使った同定は、臨床の医師が五感を使いながら診断するのと同じです。すなわち、今後、技術がどんなに発展しても、微生物を扱う検査技師の技能は大事なのです。検査技師は最低3年は現場で経験を積まないと、臭いやコロニーの感触などから微生物の同定ができるようにはなりません。ミスを少なくするための道具として自動機器やMALDI-TOF MSなどを活用するのは、レベルを保つという意味では重要な手段になると思います。

岩田 新しい技術の応用方法は最も大事です。培養で同定できない検体に利用したり、大量の検体を処理する場合、腸内細菌叢の検査など機器による分析が適している場合もあると思います。しかし、基礎はやはり微生物検査技師の基本的な能力が重視されているということだと思います。

10年を振り返って

講演 1

講演 2

講演 3

講演を終えて

語句解説

COMS開催事務局長後記

最新トピックス

連載 たいエット

検査と私

医の提言

徒然なるままに。

[講演を終えて]



10年を振り返って

講演 1

講演 2

講演 3

講演を終えて

語句解説

FORUM 開催
事務局後記

最新
トピックス

連載
ダイエット

検査と私

医の提言

徒然なるままに。

宮崎 質量分析を使った同定は信頼性が高く魅力的ですが、今の段階でデータベースに登録されていなければ同定できません。データベースは世界的に同様なフォーマットで誰でも使えるのでしょうか。

大楠 検査機器メーカーによってデータベースの構築方法が異なります。1菌種の臨床株を15～20集めて測定し、その菌種に共通するバンドをスコア化する方法と、1菌種の臨床株を10～20、データベースに登録する方法があり、後者は株間の差は無視されています。

また、データベースは固定されており、利用者が触れない場合と、自分でカスタマイズしたデータベースをつくる場合があります。ただし、自分でA菌と登録したデータが本当にA菌なのかは保証できない点に注意が必要です。

なお、データベースは毎年更新されており、一般的なグラム陽性菌／陰性菌はほぼそろっています。抗酸菌は150菌種のうち約100菌種はカバーされています。ただ、嫌気性菌はまだ十分ではなく、今後データベースが追加されると思います。真菌に関しては、酵母様真菌は95%以上で同定できます。糸状菌はどこを採取したかによって波形が異なるため、液体培地で攪拌し、その液を採取して同定すると9割以上の確率で同定できると言われています。ただし、液体培養は時間がかかるため、今後の改善が期待されます。

宮崎 菌の分類や同定は、古典的には生化学的または形態に基づいていましたが、今ではゲノム解析によって行われています。杉田先生、質量分析のパターンは微生物の分類や同定の公式な手段

として世界的なコンセンサスが得られているのでしょうか。

杉田 コンセンサスについては明確なお答えはできませんが、真菌のデータベースは供給されつつあります。個人的な考えですが、さまざまな同定キットが日に日に新しくなっていますが、常に多少の問題点も生じます。おそらくMALDI-TOF MSが発展しても、それでは同定できない菌が必ず出てくるでしょう。そうすると、同定とは何なのか、分類とは何なのかという究極のところの問題になってしまいます。ですから、最初に生物の定義が必要です。定義に基づいた同定は究極の同定ですので、生物学はそのことを考えるべきだと思います。

ただ、検査には、迅速さ、簡便さ、あるいはコストという問題があるため、大学の研究者と現場の医師が求める同定が乖離してしまうのはよくあることです。究極は全ゲノムに基づく同定になると思います。

● 講演 3 について

フロア 微生物の検査を外注している施設でもJANISに参加できますか。また、病床数は200床以上あるけれども検体数は多くない施設であっても問題ないのでしょうか。そして、療養型施設のデータを持っているかについても教えてください。

鈴木 検査を外注している病院もJANISに参加することができますし、実際、すでにそのような病院もあります。参加方法にはさまざまな方法があり、外注先が医療機関とパスワードを共有する

ことで、直接データを JANIS に送信してもらう場合や、外注先がデータのフォーマットをそろえてから病院に送信し、病院が JANIS に送ることもあります。データのフォーマットに関するトラブルなどが発生した際には、事務局が直接外注先に連絡することもあります。

検体数が少ない場合と療養型施設のデータ解釈については同じような問題があると思います。JANIS に参加している医療機関は 8～9 割が急性期型、1～2 割が長期療養型です。検査部門での検証はまだ実施していませんが、全入院患者部門の薬剤耐性菌感染症のサーベイランスでは、急性期型と長期療養型でデータの性質が異なります。長期療養型は、検査部門でも病床当たりの検査数が少なく、検体を採取する際に耐性菌が疑われる患者さんだけが対象となるため、耐性菌の分離率が非常に高く出る可能性があります。

現在は検討段階ですが、将来的には長期療養型と急性期型を平均在院日数で区分して解析し、例えば平均在院日数が 30 日以上長期療養型病院群のみで解析し、箱ひげ図で提示したいと思っています。

宮崎 現在、JANIS に集積されているデータは、日本全体の何割を占めているのでしょうか。

鈴木 JANIS の公開情報集計対象医療機関数は、200 床以上の病院の約 4 分の 1 を占めています。200 床以上の病院は日本の全病床の 6 割を占めているので、全体の 1 割～2 割ぐらいと考えます。ただし、血液から検出される真菌は、急性期病院に多く、逆に中小の病院では検査されていない可能性があります。病院によって患者さんの質が異なるので、単純に倍では計算できないと思います。

岩田 病床数別に見ると 1,000 床前後の病院は約 40% が参加していますが、参加数は増加傾向なのでしょうか。

鈴木 2010 年、2011 年の新規参加医療機関のほとんどが 300 床前後の病院で、病床数が多い病院の加入は約 10 施設でした。理由の一つとして、900 床以上の病院であっても急性期型とは限らず長期療養型などもあるため、検査部門への参加を躊躇している可能性があります。また、大きい病院ほど検査システムの変更が高額になることもあって、

参加数が伸び悩んでいます。特定機能病院の 8 割は JANIS に参加していますが、大学病院の 10% は参加しておらず、今後期待しているのはその部分です。大学病院は各都道府県の中心な病院になるので、参加していただけるような検討が必要だと思います。

大楠 菌の入力ミスはどのように指導していますか。また、施設に赴き、教育的な指導を実施することはありますか。

鈴木 明らかに間違いと分かる場合、例えばバンコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌や肺炎球菌などに対しては自動チェック機能で対応しています。病院からこのようなデータが提出された場合、提出された段階で検査担当者と責任者に「非常に珍しい薬剤耐性菌が分離されたので、データを確認してください」とメールで知らせています。

他にも、1 年に 1 度、年報を集計する際に、1 年間で大腸菌が 1 件も分離されないなど、一般的な病院ではあり得ない分離率に関しても、アルゴリズムに基づいてチェックしています。今はまだマニュアルの状態ですが、電話で確認をお願いして集計しています。

荒川 菌種の区別という点では、バンコマイシン耐性の肺炎球菌など明らかに違う場合や、コリスチン耐性の緑膿菌株かと思ったらステノトロフォモナスだったといった誤同定の場合などの自動チェックは可能性があります。

しかし、そういう組み合わせはたくさんあるので、JANIS のサーベイランスのデータスクリーニングの段階で実施することは、現時点では非常に難しいです。いくつか標的を絞り、JANIS のサーベイランスではなく、研究として一度行ってみて、このような事例の発生率を検証してみるのも 1 つの方法だと思います。

過去にアルベカシン耐性の黄色ブドウ球菌を何百株か選択し調べてみたところ、黄色ブドウ球菌ではなく、エンテロコッカスが混在していた例もあります。ですので、このような調査を実施することも必要だと思います。

10 年を振り返って

講演 1

講演 2

講演 3

講演を終えて

語句解説

COI 開催事務局後記

最新トピックス

連載ダイエット

検査と私

医の提言

徒然なるままに。