

第1回堀場雅夫賞審査委員講演

感染症診療と臨床検査



一山 智

Satoshi Ichiyama

京都大学大学院医学研究科
教授
医学博士

分析計の医療分野の応用には、どのような用途への可能性があるのか。本稿では、特に菌血症など重篤な患者の診断補助の可能性が期待できるpH測定の使用について、また感染症診療の最先端診療である検査と感染制御部の実際について述べる。

はじめに

感染症検査は、客観的で技術的なセンシングという意味では、臨床検査の中で最も遅れた分野と言える。臨床の現場における感染症の検査は、生きた細胞が分裂するのを待つ培地に菌が発育するのを目で見るといった行為が必要であり、検査結果の判断に1日、あるいは菌の種類によっては1ヶ月もかかるというもどかしさがつきものである。

感染症の診断と治療の流れとその目的

我々臨床の現場での感染症の診断と治療は、医師が患者の診察をし、その患者から喀痰や血液などの検体を検査技師が受け取り、その解釈を医師が行って診断・治療する。この際の微生物検査には、次の2つの目的がある。

病気を起こしている微生物の確定

何をすれば治るのかという薬剤の確定

この2つを、速く安く正確に決定することが望まれるが、菌の種類も多種多様であり、薬剤の種類も非常に多いため、速くというのが特に難しい。この微生物の確定方法には、(1)塗沫(顕微鏡で見える)、(2)培養(培地に植える)、(3)抗原を見る、(4)遺伝子を見るという4つがある。このうち、抗原や遺伝子を見る方法は、この30年くらいの技術であり、塗沫、培養は100年の歴史がある。

確かに遺伝子を見る方法は速いが、検査費用も高く、また薬剤感受性検査や感染経路の確認には生きた菌も必要のため、遺伝子だけでは対応できない。結局、微生物の検査には目で見るといった培地に植えて育てるという過程を省くことはできず、これらの効率化が求められている。

機器開発の目的と臨床的センスのズレ

ここで、実際開発された検査装置の実例を挙げる。例えば、結核菌を見つける装置と院内感染を引き起こすMRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)を見つける装置とがあったとする。では、どちらを開発した方がニーズがある、ひいては良く売れるだろうか？大半の方がMRSAだと思ってしまうかもしれないが、残念ながら、ニーズがあるのは結核菌を見つける装置である。それは、結核菌は検体の中から一匹でも見つければ、すぐに病気と診断できるが、MRSAを引き起こすブドウ球菌はどこにでもいる常在菌であるため、見つかったからといって特定の病気と診断できないというあいまいさがあるからである。更に、結核菌は分裂に大変時間がかかり、培養で結核菌を特定するのに1ヶ月近くかかるという前提もある。また、結核は全世界で毎年300万人が亡くなり、1000万人が発症している。MRSAは病院で次々に感染していく重要な病気と思われがちだが、あくまで先進国の都会の病気であり、全世界市場で見た時には大きなニーズがあるわけではない。これは、臨床検査の現場の課題と一般的な診療イメージとのズレがよくわかる例であり、感染症に関する検査装置を開発する場合には、このような感染症や微生物に対する知識や臨床的なセンスが問われるということを心に留めておく必要がある。

“病気を引き起こした菌”を判断する基準

菌を検出するに際して、その菌が病気を引き起こした“起炎菌”かどうかを判断するには、以下の条件が必要である。

- 本来無菌である材料(血液・髄液など)から菌を検出した(菌は不問)
- 人間の体には存在しない非常在性病原菌(結核・チフスなど)を検出した(材料は不問)

以上の2つが“臨床的センス”ということになるが、実際の現場では、上記の条件のように明確に判断できる例は少なく、常在菌の混入材料から菌を検出し、グラム染色、画像所見などを総合して判断するケースが多い。このあいまいな領域にこそ、速くて安くて正確なセンサ技術が必要ということになる。

血液培養検査の流れ

まず無菌である血液の場合は、図1のような酸素の入っているボトルと入っていないボトルに同一の検体を採取して、液体培地に浸透させて培養する。

微生物には空気を嫌う嫌気性菌と空気を好む好気性菌があるため、まずその分類確認を行う。この時、薬液はpH指示薬を使用する。菌が増殖するとpHは下がり薬液の色が変わるので、その変化を目で見て判断する。図1の場合は、空気のあるボトルの色が緑から黄色に変化しているため、大腸菌やブドウ球菌などに代表される好気性菌が発育しているということがわかる。



図1 血液培養検査(pH感知による菌検出)

この色の変化を確認するための培養まで、通常約1日必要であるが、血液培養が陽性的の場合、その患者は大変な重篤であり早期治療しなければ、1日というタイムラグで患者を失う危険性もある。

この重要な判断を行うセンシングの部分の色に頼るだけでなく、更に適切なセンシング技術があれば、またこのセンシングが数時間で行うことができれば多くの患者の命を救うことが可能となる。

図1の変色したボトルから検体を取り出し、グラム染色した上で顕微鏡で観察を行った時、青く染まっていれば、これを“グラム陽性球菌”と判断することができる(図2)。ここでわかるのはグラム染色で青く染まるということだけであるため、正確な菌名までは確定できず、グラム陽性だけでなくグラム陰性桿菌などもあり、更にカンジダのようにサイズの大きな菌なども考えられる。菌名を決めるためには、目視での菌の大きさや、カタラーゼ反応など多様な操作で判断を行う。そのために菌を培養してコロニーを作る場合もあるので、菌名を決めるために更に1日必要となることを考えると、この部分でもより早い判断が求められる。

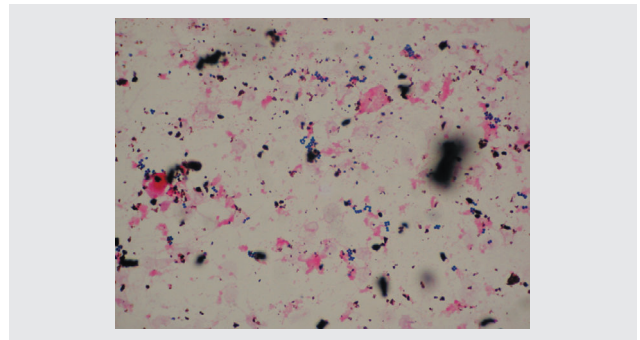


図2 血液培養液のグラム染色(グラム陽性球菌顕微鏡写真)

非常在性の病原菌

次に、本来人間の体には存在していない非常在性病原菌の場合について述べる。チールネルゼン染色では、酸・アルカリ・アルコールに強い抵抗力をもつ抗酸菌が赤色に染まる(図3)。例えば、結核菌はその抗酸菌の一つであるが、抗酸菌があればすぐにPCR(遺伝子検査:ポリメラーゼ連鎖反応)をかけて結核菌かどうか同定することになる。

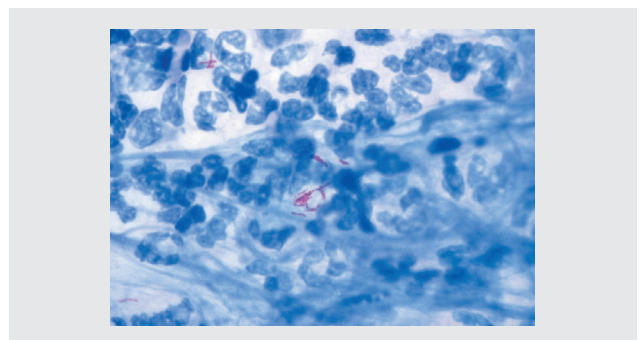


図3 チールネルゼン染色

特に今世界で問題になっているのは、薬剤に対する耐性のある多剤耐性結核菌である。日本の場合、結核の初診の方の0.8%が保有している。少ない比率に見えるかもしれないが、5年前は0.2%だったことを考えると4倍に増えている。エイズ患者の方は特にこの結核菌に感染することが多いが、エイズで多剤耐性結核にかかると、この8割の人が8週で亡くなってしまふ。

今後、日本ではエイズ患者が増えると言われており、この結核菌の発見も重要な項目であるが、この検査方法も培養によるもので数週間を要することには変わりがない。

常在菌の混入材料からの検査

次に確定の難しい常在菌の混入材料からの検査の手順について述べる。

例えば、結核菌なら存在だけで起炎菌が確定する。血液培養でブドウ球菌が出ても確定する。しかし、肺炎で喀痰からブドウ球菌が出ても起炎菌とは確定できない。それは、ブドウ球菌がもともと口中に常にいる常在菌だからである。まず我々は、検体の材料である喀痰を肉眼で評価するが、患者は息が苦しいので唾液を出すこととなる。ある唾液性の検体(図4a)からブドウ球菌が出ても結果として採用はしないが、図4bのような膿性のものから出た菌なら次の検査に進むこととなる。これもまた“目で見る”という原始的判断によるものである。

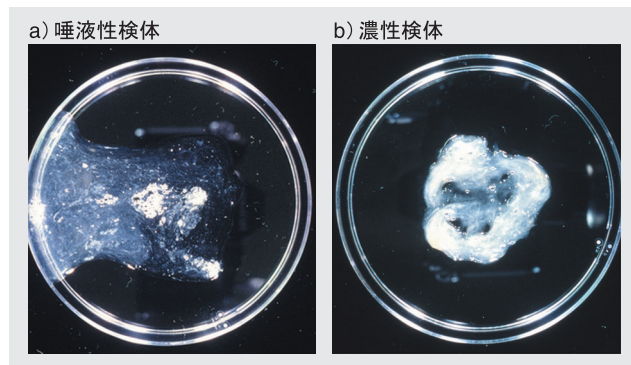


図4 検体の肉眼的観察

次に、検体の良し悪しをグラム染色して顕微鏡で観察する(図5)。図5aの検体は、多くの扁平上皮を含んでいる。扁平上皮は口中にあるものであり、肺に扁平上皮はありえないので、肺炎の場所から採取できていないことを表す。逆に図5bの検体は白血球ばかりであるので、感染症の場所から取れたとわかる。この判断も目で見て行わなければならない。

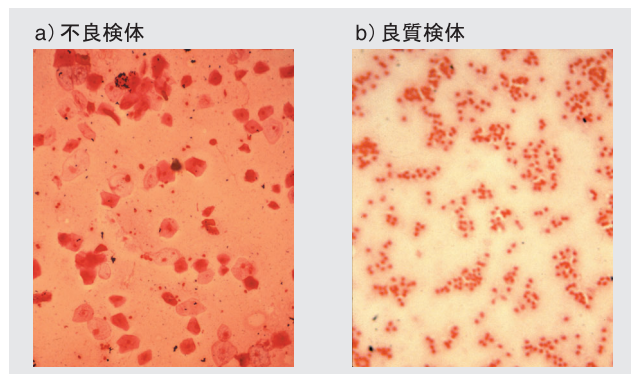


図5 グラム染色(×100)

この2つの検体を拡大すると、不良検体には扁平上皮の回りに多種類の菌が生えているのが(図6)、逆に良質の検体には特定の菌だけが存在しているのがわかる(図7)。良質の検体の場合は白血球の回りにブドウ球菌だけが存在するので、感染症のブドウ球菌だと特定できる。これを培養すると不良検体からはさまざまな菌が発育する(図8)、良質の検体からはこのブドウ球菌しか発育しない(図9)。

我々は実際に、こういう方法で起炎菌を確定するが、これらの作業もすべて目の作業といえる。実際の臨床の検体は、このように喀痰や便や尿などという検体が一番多く、それらをすべて目で見て振り分けていく作業が必要である。

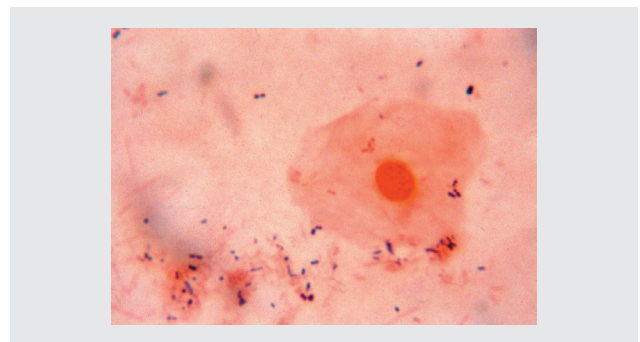


図6 不良検体のグラム染色(×1000)

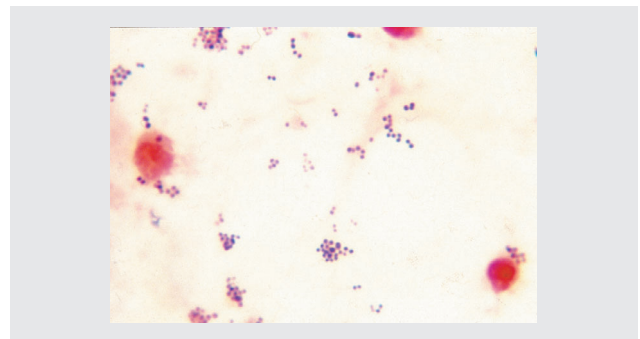


図7 良質検体のグラム染色(×1000)

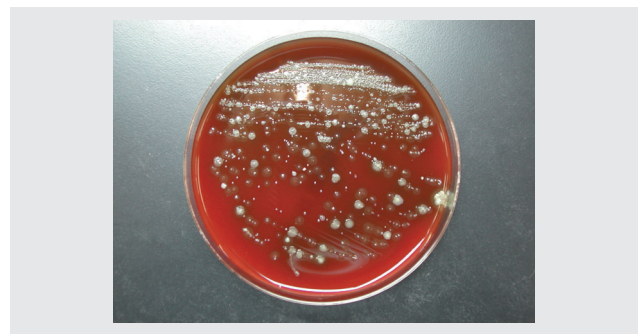


図8 不良検体の培養結果(常在菌叢)



図9 良質検体の培養結果

薬剤の確定と薬剤感受性検査

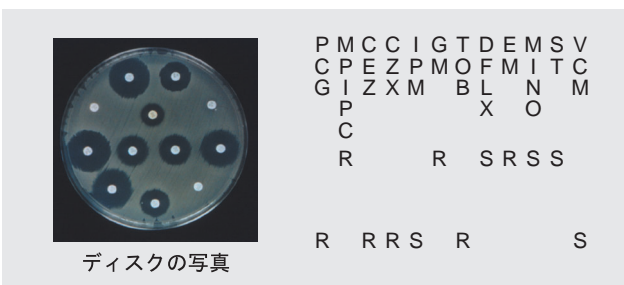
菌名が確定すれば、次にどんな薬を使えば菌の発育を抑えられるか、つまり病気が治るのかという薬を決める検査が必要となる。臨床の現場では、全世界でNCCLS^{*1}の勧告に従って薬剤を検査している。

*1: NCCLSはNational Committee of Clinical Laboratory Standard(米国臨床検査標準委員会)というNationを冠した米国の組織であったが現在では“NCCLS”として国際的な標準化組織に発展している。

抗生物質には非常に多くの種類があるが、その中でも最も信頼性があり最も安全で最も安い抗生物質を、NCCLSが微生物によって検査すべき優先順位をつけてデータとして整理している。我々は、この優先順位に従って薬剤が効くかどうかを見ていく。

図10に、薬剤感受性検査を示す。

この検査方法も、培地に菌を塗り、抗生物質が染み込んだ紙を培地に置いて、発育を抑えている直径を見るという大変原始的な方法である。発育阻止円が大きければS(センシティブ)、発育阻止円のないもの、あるいは小さいものをR(レジスタンス)とNCCLSが定めている。しかし、この定められた直径のミリ数だけでは効果があるかないかのための判断となり、発育を抑えている薬の試験管内での濃度や適用量を確認することはできない。



ディスクの写真

図10 薬剤感受性検査

そこで図11のように、並べられた試験管の底に、あらかじめ乾燥した抗生物質が塗られたものを使用する。ここでは、各縦の1列が濃度の異なる同じ抗生物質で、各列ごとに異なる抗生物質が塗られており、真ん中を1 μg/mLとして上に1,4,8,16下方向には0.5、0.25、0.125、0.06 μg/mLと設定されている。ここに一定量の菌液を植えることで、その菌に対してどの程度の量があれば効果があるのかという最小発育阻止濃度を確認できる。

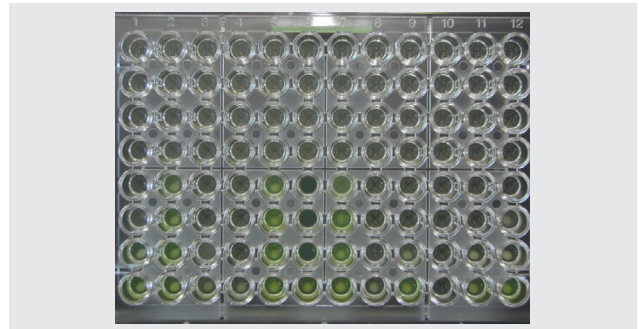


図11 微量液体希釈法による最小発育阻止濃度(MIC)測定

図11は、緑膿菌の場合である。この状態で1日置き、そして翌日1 μg/mLのところまで発育を抑えているなら、この菌に対するこの抗生物質の最小発育阻止濃度は1と報告される。しかしこの方法も、薬液が濁っているかいないかを1日置いて目で判断するという人の目に頼る検査方法となる。緑膿菌の場合、ダブリングタイム(微生物が分裂して2倍の大きさになるまでの時間)は10~20分程度である。その間にpHなど、培地の組成は変わっていると思われる。そしてこれら一連の作業を行って、菌名を決める、薬剤を決める、という2つの目的が達成されるが、菌名を決めるために1日、薬剤を決めるために1日、合計2~3日かかってしまう。これらが短時間に正確に測定・検知されれば、大きな進歩だと考えられる。

京都大学医学部附属病院 感染対策チームの活動

ここでは、現在の医療の現場における感染対策の実際について述べる。

院内感染とは、病院を中心に広がる病気であり、日本はもちろん世界中の病院で大変な問題になっている。そのために薬剤師や医師、看護師、検査技師が一体となって感染対策チーム、感染制御部を独立して作っているというのが世界の医療体制の流れである。そして、日本では遅ればせながらも京都大学医学部附属病院が国内で最初に感染制御部を作っている。おそらく、京都大学というわが国でも最高レベルの環境で感染症の診療を行っているのは我々だけであろう。

図12に、感染対策チーム(ICT)の活動の仕組みを示す。

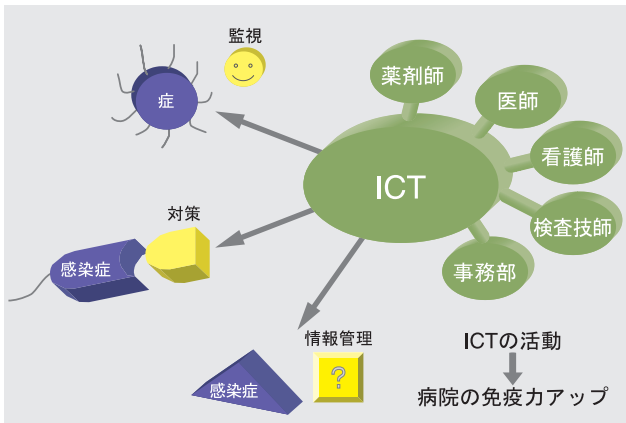


図12 感染対策チームの活動の仕組み

次に、我々感染症対策チームと、わが国のさまざまな感染症治療の間にある大きなギャップと現状について述べる。感染症というものは、外科、内科、小児科などあらゆる診療科で発生するものであるにもかかわらず、どの科にも感染症の専門家はおらず、それぞれの科の先生が、見よう見まねで感染症対策をしているのが現状である。そのため、感染症専門のチームを作ってすべての科を対象に活動することに大きな意味がある。我々感染制御部は専門の棟を持っていないが、外科で術後の傷が膿んだと言っては出かけ、内科で移植後の感染症が出たと言っては出かけて検査を行っている。

実際、わが国ではまだまだ感染症に対する意識が低く、効果的でない治療や患者の予後を左右する誤った判断がなされていることも多い。細菌検査での異常により感染症であるということが予測できるので、検査データが重要となる。

我々感染制御部10人は、毎朝微生物検査の結果データをコンピュータでチェックし、感染症の疑いのあるものに対しては各科の患者の所まで出かけていって対応している。

先日も赤ちゃんがショック状態で仮死状態のところに出向いたが、担当の産婦人科の主治医はおろおろしているばかりであった。実際には、本来無菌材料である血液からキャンピロバクターという非常にめずらしい菌が発見され、治療には我々のような感染症の専門家でなければ対応できない事例であった。

図13は、1年間の我々の活動の結果を一覧にしたものであるが、我々は血液培養検査の結果を非常に重視している。それは血液から菌が出れば感染症が確定するからであり、これが全636件のうち半分近くを占めていた。やはり検査結果から感染症と判断するというのが一番重要で、血液培養検査の他にもさまざまな検査で感染症治療を行っている。

2002.1~2002.12 全636件

■ 検査結果	500 (79%)
血液培養陽性	286
他無菌検体陽性	88
薬剤耐性菌	47
異常高値 (β DC / ET)	32
特別な結果	18
特別な菌	17
抗酸菌	8
抗原検査陽性	4
■ コンサルト	98 (15%)
Dr.より	97
Ns.より	1
■ 薬剤使用状況より	28 (4%)
■ その他	10

図13 ICTの活動の結果

症例の内訳を見てみると、外科系が多く、特に移植外科が単科で最も高い。中でも移植手術後の感染症が非常に多い(図14)。

(629 症例)

年齢	: 中央値	57歳	(0-91)
性別	: 男/女	339/290	
診療科	: 外科系(移植外科除)	258	(41%)
	: 内科系	199	(32%)
	: 移植外科系	122	(19%)
	: 小児科+未熟児センター	54	(8%)
患者背景	: 担癌患者	275	(44%)
	: 術後1ヶ月以内	169	(27%)
	: 移植後(造血器、肝)	131	(21%)
	: CVカテーテル挿入有	237	(38%)

図14 症例の内訳

ちなみに、世界的な症例として肝移植に付随して感染症になる可能性は50%以上と言われている。このように患者の背景が移植をしたとか、癌であったとか、手術を受けたとか、リスクの高い状態で感染症が起きるのであり、多くの場合は、極めて重篤である。致命率も極めて高く、血液培養結果が陽性であれば、世界的な高度先進治療をする医療機関でもその30%は1ヶ月以内に死亡する結果が出ている。いかに早く血液培養が陽性であるかわかり、いかに速く適切な対応をするかということで患者の予後が全く変わってくるということがわかる。では我々が対応した例のうち、どういう病気が多かったかということ、1年で感染症があった471例の中で、手術後に腹膜炎になったというものが96例、体にカテーテルが入っているために感染症になったものが84例、肺炎が75例、皮膚からの感染が36例、尿路感染が30例などがあるが、これらの感染症の中で致命率が高く、しかし努力すれば治る可能性のあるものが、菌血症である。菌が血液に入ってしまった菌血症291例に絞って、

一体菌がどこから入ったのか、その感染経路を分類してみると、最も多いものがカテーテルから血液に菌が感染した例が21%、手術後に腹膜炎を起こすものが14%、皮膚から、つまり傷口が膿んで感染したというものが11%、人工呼吸器からの感染が8%で、これだけで半数を占めるが、実はこれらの共通項が「皮膚を破った」という医療行為に伴うものであることがわかる。加えて、カテーテルは必要ではあるが、菌のついたものなどは即刻抜かなければならない。しかし、実際には患者の容態が変わらないとそのカテーテルに菌がついているかどうかわからない。例えば、このカテーテルに菌が入ったとわかれば光る、あるいは色が変わるなどの機能があれば、引き抜く判断になる。

しかし実際には、カテーテルを入れて熱が出た場合、「カテ熱」と判断され、カテーテルさえ抜けばそれで問題ないと思われるケースも多い。実際には菌が体内に入っており、カテーテルを抜くだけではなく、原因菌に応じた抗菌薬の投与が必要となる。そのような基本的な判断がなされないのも、基本的な検査の重要性が理解されていないためであり、もっと早く菌血症が発見される技術が確立され、適切な薬剤が手早く確認されるようになる必要がある。

やはり薬剤感受性検査に2日も3日もかかっていたのでは、適切な抗菌薬を適切な量投与するという当たり前のことが定着しない。

我々はこれまで述べたように、菌名を決める、効果的な薬剤とその量を検査によって決めるということを行って、感染症に詳しくない各科の先生方に指導・介入を行ってきた。その結果、無駄な薬や診療・検査が減少している。図15に指導・介入の結果を示す。

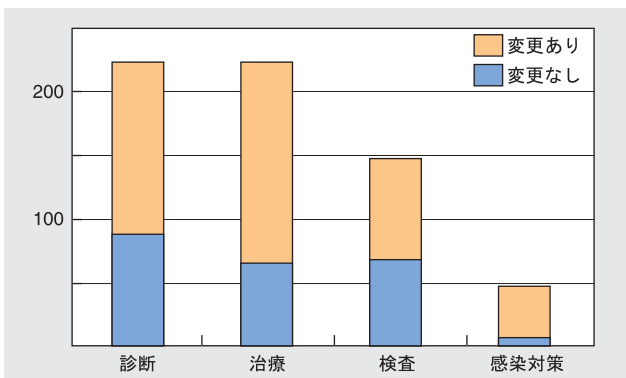


図15 指導・介入の結果

日本の健康保険制度は、どんな診療もやればやっただけすべて支払われるという出来高払いである。しかし、京都大学附属病院では診療費用を定額制に変更した。肺炎と決まれば50万円。後は何をやっても誰も何も払ってくれないので、無駄な検査はすべて赤字になるという仕組みである。従って、意味のある効果の高い検査をして無駄な検査を減らす、その中身が大切になってくる。

図16に示す例から見れば、喉の唾液からの培養検査がどんどん減り、血液培養のような緊急で意味のある検査が増えてきているということがわかる。

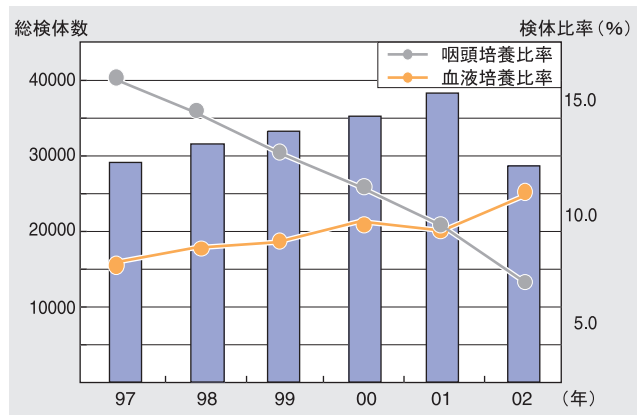


図16 咽頭培養と血液培養の比率変化

実際我々の活動によって致命的な症例の死亡率も大きく減少しており、患者を助けながら、無駄も減らすことができる。こういう活動が評価され、最近では各科の先生からコンサルテーションを求められる例も増えてきている。それは、実際に患者さんの命を救っているという実績を認められた成果だと確信している。

おわりに

医者と技師、そして機器メーカーの技術とで、重篤な患者をいかに早く診断して、低コストで確実に命を救うかが、これが日本全体の医療の質の向上にもつながると信じている。堀場製作所の高い技術が、我々の「目で見ると」という判断を補助してくれるような形で提供されれば、更に大きな効果があると期待している。

<堀場雅夫賞審査委員講演会(2004年7月7日)より抜粋>