

滋賀県における血液培養採取状況と分離菌の動向 (2013年から2017年の5年間の成績)

○北 真知子¹⁾、木田 兼以²⁾、佐藤 喜祝³⁾

1) 独立行政法人地域医療機能推進機構滋賀病院 検査部

2) 大津赤十字病院 検査部

3) 独立行政法人地域医療機能推進機構滋賀病院 内科

〒520-0846 滋賀県大津市富士見台16-1

Key words

血液培養、採取セット数、複数セット採取率、陽性率、分離菌

【要約】

滋賀県の基幹病院11施設を対象に、2013年から2017年（各年、1月から6月の6ヶ月間）の5年間における血液培養の採取状況と分離菌に関する調査を実施した。

採取状況について2014年と2017年を比較すると1,000patient-daysあたりの採取セット数の中央値は12.8セットから20.3セット、複数セット採取率の中央値は73.2%から85.1%、陽性率の中央値は12.2%から15.2%で全ての項目において上昇していた。

分離菌については *Escherichia coli* の検出頻度が最も多く、調査期間5年間で全体の18.9%を占めており、他の国内サーベイランスと同様の集計結果であった。また、2013年と2017年を比較すると16.9%から23.2%と有意に増加していた ($p<0.01$)。

抗菌薬の選択を早期に適正化し、エビデンスに基づいた治療を行う為に、血液培養の採取状況や分離菌の動向を知ることは重要であり、今後もサーベイランスを継続していく必要があると考える。

【はじめに】

近年、使用抗菌薬の変化による耐性菌の増加が懸念されるが、血液培養によって感染症の原因菌を明らかにすることは、抗菌薬の最適化にも重要な役割を持つ。厚生労働省は2016年から2020年の薬剤耐性 (Antimicrobial resistance:AMR) アクションプラン¹⁾ の目標のひとつとして抗微生物剤の適正な使用を推進しており、平成30年度の診療報酬改定では抗菌薬適正使用支援加算が新設された。抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team:AST) の業務内容として微生物検査を

適切に行うことや検査結果を活用すること等が記されており、具体的な内容としては血液培養の複数セット採取率の定期的な評価を行うことも挙げられている²⁾。

滋賀耐性菌研究会は、2003年以降エビデンスに基づいた抗菌薬の適正使用と質の高いエンピリック治療を行うことを目的に、血液培養採取状況および分離菌についてのアンケート調査を実施し、他の季刊誌に報告してきた^{3) 4) 5)}。今回我々は、最新の血液培養の動向を把握するため、2013年から2017年の5年間の成績について検討したので報告する。

【対象と方法】

1. 調査対象

調査施設は滋賀県の基幹病院11施設とし、2013年から2015年は9施設、2016年は10施設、2017年は11施設、11施設の病床数の中央値は441床であった。

調査期間は2013年～2017年（各年、1月から6月の6ヶ月間）とした。

2. 調査方法

採取状況に関する調査項目として各施設の病床数、在院患者延べ数、血液培養の全採取セット数、1セットでの提出セット数、陽性セット数についてのアンケート調査をもとに以下の項目を算出した。①1,000patient-daysあたりの採取セット数=各年度の全採取セット数÷在院患者延数×1000、②複数セット採取率=(合計採取セット数-合計1セットでの提出数)÷合計採取セット数×100(%)、③陽性率=陽性セット数÷総セット数×100(%)。調査項目の詳細な定義は大曲らの「パイロットスタディ」⁶⁾および「血液培養検査ガイド」⁷⁾を参考にした。なお、2013年の1,000patient-daysあたりの採取セット数の回答数は9施設中4施設のため、解析からは除外した。

血液培養の分離菌は、月単位、1患者1回として調査を行い、上位10菌種について入院と外来を区別せずに集計した。菌種は5年間の検出総数の多い順にまとめ、各調査年に上位10菌種以内に報告のなかった場合は“ND”と表記した。

3. 統計学的解析

データの解析はFisherの正確検定を用い、p値が0.05未満を有意差ありと判定した。

【結果】

1. 採取状況

1) 1,000patient-daysあたりの採取セット数(図1)

1,000patient-daysあたりの採取セット数の中央値(範囲)は2014年が12.8セット(8.1~34.1セット)、2015年が16.9セット(5.7~39.7セット)、2016年が18.6セット(7.3~43.7セット)、2017年が20.3セット(8.6~43.9セット)であった。

2) 複数セット採取率(図2)

複数セット採取率の中央値(範囲)は2013年が70.0%(8.5~91.6%)、2014年が78.0%(10.5~96.0%)、2015年が77.3%(19.8~96.6%)、2016年が82.7%(26.0~96.2%)、2017年が85.1%(62.3~95.1%)であった。

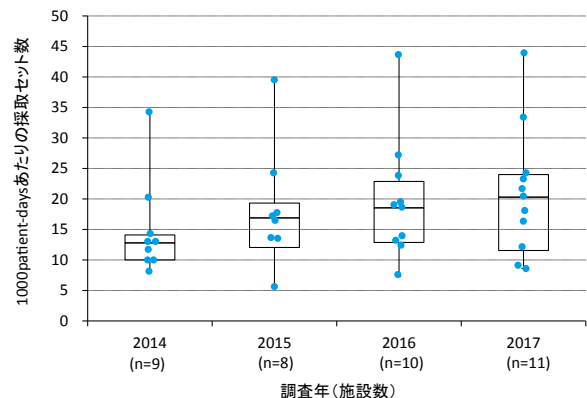


図1 1,000patient-daysあたりの採取セット数

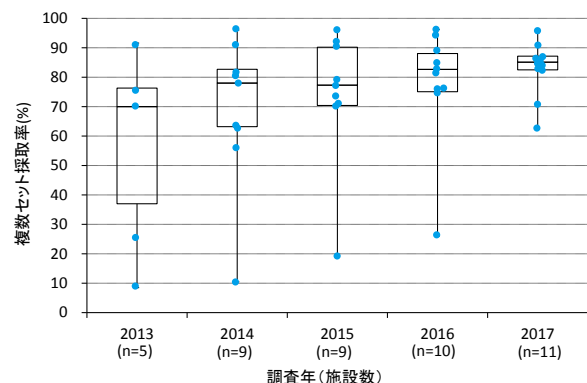


図2 複数セット採取率

3) 血液培養陽性率 (図3)

陽性率の中央値 (範囲) は2013年が12.3% (3.0~21.5%)、2014年が12.2% (7.0~18.0%)、2015年が14.5% (9.4~34.5%)、2016年が11.7% (9.2~20.4%)、2017年が15.2% (7.6~20.4%)であった。

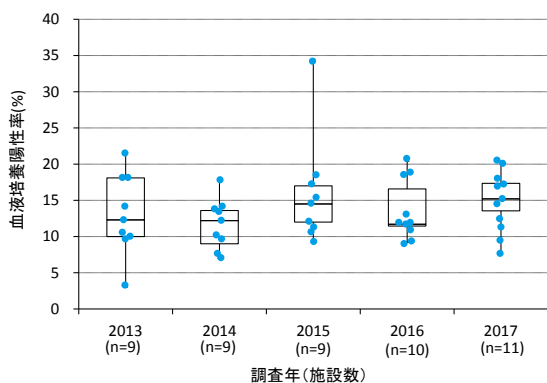


図3 血液培養陽性率

2. 分離菌の内訳 (表1)

調査期間5年間の総検体数は66,655検体、総株数は7,213株であった。5年間で最も多く検出されたのは *Escherichia coli* 1,361株 (18.9%) であり、次いで Coagulase Negative *Staphylococcus* (CNS)

1,122株 (15.6%)、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 428株 (5.9%)、*Klebsiella pneumoniae* 389株 (5.4%)、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 357株 (4.9%) の順であった。菌種別に2013年と2017年を比較すると、第1位の *E. coli* の検出頻度は16.9% (195株) vs 23.2% (392株) ($p < 0.01$)、第2位の CNS は16.6% (191株) vs 22.2% (375株) ($p < 0.01$) で有意な増加が見られた。第3位の MSSA は5.7% (66株) vs 5.7% (97株)、第4位の *K. pneumoniae* は5.6% (64株) vs 5.0% (85株) で有意な変化は認めず、第5位の MRSA は9.5% (109株) vs 4.6% (77株) ($p < 0.01$) で有意な減少が見られた。第6位以下では *Enterococcus faecalis* および *Enterococcus faecium* が毎年上位10位以内に分離されていた。*Streptococcus pneumoniae* は第11位の検出数であり、2013年から2015年の3年間は上位10菌種から外れ、2016年と2017年にはそれぞれ1.4%の検出頻度であった。

表1 血液培養分離菌

菌種	2013年 (%)	2014年 (%)	2015年 (%)	2016年 (%)	2017年 (%)	合計 (%)
<i>E. coli</i>	195 (16.9)	182 (14.3)	306 (20.4)	286 (17.9)	392 (23.2)	1,361 (18.9)
CNS**	191 (16.6)	90 (7.1)	219 (14.6)	247 (15.4)	375 (22.2)	1,122 (15.6)
MSSA***	66 (5.7)	71 (5.6)	109 (7.3)	85 (5.3)	97 (5.7)	428 (5.9)
<i>K. pneumoniae</i>	64 (5.6)	62 (4.9)	82 (5.5)	96 (6.0)	85 (5.0)	389 (5.4)
MRSA	109 (9.5)	65 (5.1)	52 (3.5)	54 (3.4)	77 (4.6)	357 (4.9)
<i>E. faecalis</i>	22 (1.9)	26 (2.0)	59 (3.9)	35 (2.2)	45 (2.7)	187 (2.6)
<i>Bacillus spp.</i>	35 (3.0)	52 (4.1)	43 (2.9)	26 (1.6)	ND*	156 (2.2)
<i>E. faecium</i>	24 (2.1)	21 (1.7)	33 (2.2)	35 (2.2)	16 (0.9)	129 (1.8)
<i>P. aeruginosa</i>	21 (1.8)	23 (1.8)	ND*	23 (1.4)	33 (2.0)	100 (1.4)
<i>Candida spp.</i>	21 (1.8)	20 (1.6)	21 (1.4)	ND*	ND*	62 (0.9)
<i>S. pneumoniae</i>	ND*	ND*	ND*	23 (1.4)	23 (1.4)	46 (0.6)
<i>K. oxytoca</i>	ND*	ND*	ND*	ND*	17 (1.0)	17 (0.2)
<i>B. fragilis</i>	ND*	ND*	16 (1.1)	ND*	ND*	16 (0.2)
Other Organisms	384 (33.3)	440 (34.6)	488 (32.5)	559 (34.9)	438 (26.0)	2,309 (32.0)
総株数	1,153	1,271	1,500	1,602	1,687	7,213
検体数	11,507	12,325	10,695	15,554	16,574	66,655

*ND : 調査年で報告10菌種以下

**CNS : Coagulase Negative *Staphylococcus*

***MSSA : methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

【考 察】

滋賀県の主な医療機関11施設における5年間（2013年から2017年）の血液培養について、採取状況と分離菌の調査を行った。調査対象となる施設数が2013年から2015年の3年間は9施設、2016年は10施設、2017年は11施設と増加したため、検体数等の経年的な評価にはやや影響を及ぼすと思われるが、調査施設が増えたことで滋賀県の医療機関における実情により近づく内容になったと考える。

今回の調査において2014年と2017年を比較すると、1,000patient-daysあたりの採取セット数、複数セット採取率、陽性率の全てにおいて中央値が上昇しており、血液培養検査の重要性が認識され、積極的に行われているということが示された。米国微生物学会のCUMITECHガイドライン（以下CUMITECH）⁸⁾では、1,000patient-daysあたりの採取セット数が103～188セット、陽性率は5～15%が望ましいとしている。しかしながら、大曲らは米国との医療環境の違いや目標値の設定方法についての問題点を指摘し、日本の病院におけるパイロットスタディを行っている⁶⁾。この研究（2009年度）では1,000 patient-daysあたりの採取セット数の中央値（範囲）は25.2（10.4～64.2）セット、複数セット採取率の中央値（範囲）は67.2（50.7～85.2）%、陽性率の中央値（範囲）は13.9（11.0～20.0）%と報告されている。今回我々の調査に参加した11施設には大学病院やがん診療拠点病院、高度救命救急センターといった急性期病床のみならず、地域包括ケア病棟など慢性期の病棟を有する施設が含まれ、病院機能としては多様性に富む。また、病床数においては大曲らの研究対象施設の約半数程度である。このような背景の相違はあるが本調査の2017年の結果と比較すると1,000 patient-daysあたりの採取セット数の中央値（範囲）が20.3（8.6～43.9）セットと少なく、複数セット採取率の中央値（範囲）85.1（62.3～95.1）%と陽性率の中央値（範囲）15.2（7.6～20.4）%は上回るというものであった。調査期間の5年間で上昇傾向にあるとはいえ、血液培養の実施率には向上の余地があることがうか

がえる。また、複数セット採取率については中央値において大曲ら⁶⁾の研究を上回ったものの最小値は62.3%に留まっていた。松村らは医師（特に研修医）、看護師を中心とした研修会の実施や感染症診療支援で介入することによって、2セット採取率と陽性率が増加したと報告している⁹⁾。血液培養を複数セット採取することは感染症診療において基本的かつ重要事項であり、各施設において積極的な介入が望まれる。

陽性率については5年間の中央値はCUMITECHの推奨している5～15%の範囲内にはほぼ含まれていた。しかし、5%以下または15%以上の施設も認めたことから、各施設で採取状況や分離菌種をもとに調査、検討されることは必要であると考え

る。さらに今回の調査の中で汚染率についてのアンケートも実施したが、回答のあった施設は各年において数施設のみであった為、集計から除外した。しかしながら、このアンケート調査の結果から汚染率を算出して評価できているのは一部の施設だけであるということがわかった。血液培養検査ガイド⁷⁾の中でも統一した算出方法がないことが問題点とされており、いくつかの方法が紹介されている。これによると検査室で得られるデータから自動的に算出できるものは一部であり、それ以外は臨床判断に頼らざるを得ないということになる。このことが汚染率の算出を容易にできなくしているのではないかと推測される。2018年4月の診療報酬改定において抗菌薬適正使用支援加算が新設されたこと²⁾、ASTを設置する施設が増えると予想され、この活動を通して各施設での汚染率の評価が進められていくことが期待できる。加えてその他の精度管理指標についても各施設における調査が定期的に行われることで、さらなる血液培養の改善が見込まれると考える。

検出菌種については5年間の総計で*E. coli*の検出頻度が最も高かった。上位検出菌種については厚生労働省院内感染対策サーベイランス（Japan Nosocomial Infections Surveillance: JANIS）¹⁰⁾

をはじめとする他の国内サーベイランスとほぼ同じ集計結果であり、我々の過去の調査と比較しても大きな変化は認めなかった^{3) 4) 5)}。さらに、*E. coli*の2017年の検出頻度は2013年と比較して増加していた ($p < 0.01$)。 *E. coli*は敗血症の原因として頻度の高い尿路感染をはじめとする様々な感染症に關与する菌である。感染症診療の適正化に伴い感染巣の検索や抗菌薬の適正使用が求められ、血液培養の採取状況が改善されたことにより、本菌の検出頻度が増加したことが考えられる。また、近年ESBL産生菌が多く検出されることが問題視されており、我々の調査でも年々増加を認めていることから^{3) 4) 5)}、敗血症患者の初期治療における抗菌薬の選択には十分な注意が必要と言える。また、昨今の医療の多様化に伴い、敗血症患者からのESBL産生菌の検出は、必ずしも長期入院患者に限られたことではないことも念頭に置く必要がある¹¹⁾。

検出頻度第2位のCNSは*E. coli*と同様に5年間を通してその順位を保っており、2017年は2013年と比較して増加していた ($p < 0.01$)。CNSは皮膚の常在菌の代表的な菌種であることから、血管内留置カテーテル関連血流感染症 (catheter-related bloodstream infection: CRBSI) の主要な原因菌であるが、採血時の汚染が問題となることがある。Weinsteinらは血液培養から検出されたCNSのうち81.9%が採血時の汚染であったと報告しており¹²⁾、押谷らは感染例が30%前後であったと報告している¹³⁾。CNSを起因为と判定するには、複数セット採取に加えて複数セット陽性であることや、血管内留置カテーテルの挿入歴の有無等も考慮しなければならない¹²⁾¹³⁾。また、血管内留置カテーテル先端の培養結果や、differential time to positivity (DTP) による評価も有用である⁷⁾。

検出頻度第3位以下のほとんどの菌種については5年間を通して大きな変化を認めなかったが、第5位のMRSAについて、2017年は2013年と比較して減少していた ($p < 0.01$)。しかしながらMRSAが敗血症の起因为となった場合、使用可能な抗菌薬は限られ

治療は容易ではない為、今後の傾向には注意すべきである。2014年以降は感染管理の意識の高まりによる減少とも考えられるが、MRSAやESBL産生菌のような耐性菌が検出された場合には、感染管理の観点だけでなく抗菌薬の適正使用支援も積極的に行っていくことが必要とされる。また、検出頻度こそ低いが*S. pneumoniae*が2016年から上位10菌種の中に入ってきている。近年、我が国では乳幼児および高齢者を中心に肺炎球菌ワクチン接種率が高まってきており¹⁴⁾、その効果が期待されている。また、米国においては5歳未満の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の罹患率に対するワクチンの有効性が証明されるとともに、間接的な効果として成人のIPDの有病率も低下したと報告されている¹⁵⁾。本調査においても*S. pneumoniae*の今後の動向に注目する必要があると思われる。

今回の調査では、集計上の負担を軽減するために上位10菌種に限定して検討した。検出頻度下位の菌種は、上位10菌種に含まれなかった年もあった場合は正確に集計できていないため、今後は全菌種を報告するシステムを構築する必要がある。

【まとめ】

2013年から2017年の滋賀県における血液培養の採取状況と分離菌の状況を把握することができた。今回の調査期間では、採取状況が向上し、血液培養が積極的に行われていることが確認できた。また、分離菌については*E. coli*及びCNSが上位を占め、いずれも検出率が有意に増加していることが判明した。これらの最新の現状を把握することで、適切な抗菌薬治療を行うための重要なデータを提示できた。今後もサーベイランスの内容を充実させ、より臨床に有意義なデータとなるよう検討を重ねる予定である。

【謝辞】

本研究にあたりご協力いただきました各施設の担当者様、並びに本研究を支えて頂きました大正富山医薬品株式会社に深謝いたします。

■文 献

- 1) 厚生労働省ホームページ:薬剤耐性 (AMR) アクシンプラン (本体), 2018年6月22日更新版. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujiyouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>
- 2) 厚生労働省ホームページ:平成30年度診療報酬改定関係資料 (医科・調剤), 2018年6月22日更新版. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujiyouhou-12400000-Hokenkyoku/0000196432.pdf>
- 3) 木田兼以, 他:「滋賀県における微生物検査結果の解析と地域サーベイランスの必要性について-2003年から2010年の過去8年間の結果から-」, 滋賀医学, 2012; 34: 44-53.
- 4) 西尾久明, 他:「滋賀県における微生物検査分離菌と薬剤感受性検査の動向 (2011年と2012年の成績)」, 滋賀医学, 2013; 35: 39-47.
- 5) 中野博之, 他:「滋賀県における微生物検査分離菌と薬剤感受性検査の動向 (2013年と2014年の成績)」, 滋賀医学, 2016; 38: 37-44.
- 6) 大曲貴夫, 他:「日本の病院における血液培養採取状況および陽性率の実態調査-パイロットスタディ-」, 日本臨床微生物学雑誌, 2012; 22: 13-19.
- 7) 日本臨床微生物学会:血液培養検査ガイド, 日本臨床微生物学会編, 南江堂, 東京, 2013.
- 8) Baron, E.J. *et al.*: “Cumitech 1C Blood Cultures IV” Baron, E.J. (ed.), American Society Microbiology, Washington, D.C. 2005. (松本哲哉, 満田年宏 訳, CUMITECH血液培養ガイドライン, 医歯薬出版, 東京, 2007.)
- 9) 松村康史, 他:「地域中核病院における血液培養2セット採取促進活動と培養陽性率の増加」, 日本臨床微生物学雑誌, 2010; 20: 169-176.
- 10) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業ホームページ:公開情報 (検査部門), 2018年6月22日更新版. Available from: <https://janis.mhlw.go.jp/report/kensa.html>
- 11) 山口 征 啓, 他:「Extended-spectrum β -lactamase産生 *Escherichia coli* による敗血症患者の背景および治療効果に関する検討」, 日化療会誌, 2009; 57: 502-507.
- 12) Weinstein M.P. *et al.*: “The Clinical Significance of Positive Blood Cultures in the 1990s: A Prospective Comprehensive Evaluation of the Microbiology, Epidemiology, and Outcome of Bacteremia and Fungemia in Adults,” *Clin.Infect.Dis.*, 1997; 24: 584-602.
- 13) 押谷洋平, 他:「当院において血液培養で検出されたコアグラ-ゼ陰性ブドウ球菌についての検討」, 感染症誌, 2012; 86: 1-6.
- 14) 西順一郎:「侵襲性肺炎球菌感染症とワクチンによる予防」, モダンメディア2013; 59巻11号: 273-283.
- 15) CDC: “Direct and Indirect Effects of Routine Vaccination of Children with 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Incidence of Pneumococcal Disease—United States, 1998-2003,” *MMWR* 54(36):893-897.