

原 著

最近5年間の血液培養検査状況

The Recent Trends of Blood Culture

高橋直子 宮島陽子 腰越妙子
Naoko TAKAHASHI, Yoko MIYAJIMA and Taeko KOSHIGOE

要 旨

血液培養は細菌検査室での全検体数の25～30%を占める。2004年から2008年までの血液培養依頼件数は7913件で、陽性件数は861件（陽性率10.9%）であった。年次毎の依頼件数、陽性率とも大きな変動はなかった。5年間で分離された菌種はブドウ球菌44.0%、腸内細菌25.0%、連鎖球菌・腸球菌11.7%、ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌5.2%であった。年次毎の分離菌頻度は同様に推移していた。グラム陽性菌の順位はMRSE, *S. aureus*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. であり、グラム陰性菌の順位は*Klebsiella* spp., *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp. であった。厚生労働省院内感染対策サーベイランスとの比較で、当院はMRSEおよびcoagulase-negative staphylococciの弱毒菌の分離頻度が高い特徴を示した。がん専門病院という患者背景は血液培養からの分離菌種に密接に関係していると思われた。

はじめに

菌血症、敗血症においては早期に適切な治療を行う必要性があり、細菌検査室からの「血液培養陽性」の情報発信はその意味合いから大変重要と考える。

当細菌検査室では血液培養検査は検査総数の平均25%、多い場合で30%を占めている。当院の最近5年間の血液培養検査状況を後ろ向きに調査した。その結果を厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（以下JANISサーベイランス）の年報と比較し若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

2004年1月1日から2008年12月31日までの5年間に新潟県立がんセンター新潟病院細菌検査室に提出された血液培養検査7913件を対象とした。自動血液培養装置は2004年1月から2007年2月まではBact/Alert（オルガノテクニカ社）で、その後2008年12月まではBACT/ALERT 3D（シスメックス社）である。使用培養ボトルはFAボトル好気用、SNボトル嫌気用である。菌株の同定はMicroScan WalkAway 96（DADE BEHRING社）を主に使用したが、他に菌種同定用キットも使用した。集計は全分離菌を対象とした。

結 果

(1) 血液培養依頼件数と陽性件数の推移

血液培養依頼件数は7913件、そのうち陽性件数は861件で平均陽性率は10.9%となった。

年次毎の依頼件数はほぼ同様に推移し、2007年が1663件と若干増加していた（図1）。2007年に増加がみられた理由として2007年5月から検査部の宿直体制試行が開始されたことの影響と考えられた（図2）。陽性率は2004年の12.5%が少し高めであったが、その後の4年間はほぼ同様に推移していた。宿直開始当時の月毎の血液培養検査状況は前年月平均132件（陽性率10.4%）の依頼件数に対し、2007年5月から9月の月平均依頼件数は147件で陽性率は平均14.5%と依頼件数・陽性率ともに増加していた。

(2) 分離菌の状況と年次推移

1) 分離菌の状況

2004年から2008年までの5年間に分離された菌株総数は904株である。

分離菌はグラム陽性菌607株（67.1%）、グラム陰性菌297株（32.9%）とグラム陽性菌が優位であった（表1）。主要分離菌の頻度ではブドウ球菌が398株（44.0%）と最も多く、次いで腸内細菌226株

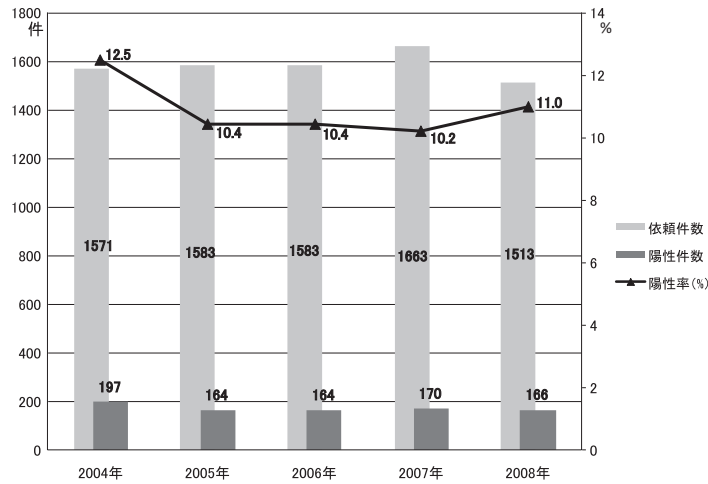


図1 血液培養検査状況の推移 (2004年～2008年)

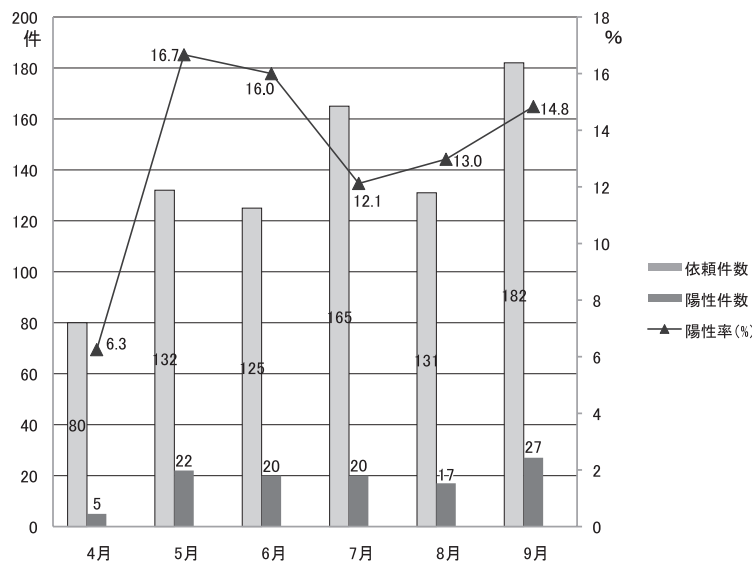


図2 宿直開始当時の血液培養検査状況 (2007年 4月～9月)

(25.0%), 連鎖球菌・腸球菌105株 (11.6%), ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌47株 (5.2%), カンジダ33株 (3.7%)と続いている。具体的な上位菌種はMRSE, *Klebsiella* spp., *E. coli*である (表2)。

2) 分離菌頻度の年次推移

2004年から2008年までの分離菌頻度の年次推移は、大きな変動は認められず、グラム陽性球菌 Gram positive cocci (以下, GPC) がグラム陰性桿菌 Gram negative rods (以下, GNR) に対し優位であった (表3)。嫌気性菌では2004年は分離が無く、2005年から2008年は概ね3%前後で推移していた。真菌は母数が少ないものの、その分離頻度にはばらつきがみられた。

3) 複数菌の分離状況

2004年からの5年間では39件であった。年次毎では2004年に8件, 2005年7件, 2006年8件, 2007年10件, 2008年6件であり, 2菌種が36件, 3菌種が3件で

表1 血液培養からの分離菌の状況 (2004年～2008年)

| | 株数 | % |
|---------------------|-----|-------|
| グラム陽性菌 | | |
| ブドウ球菌 | 398 | 44.0 |
| 連鎖球菌・腸球菌 | 105 | 11.6 |
| 嫌気GPC ^{*1} | 8 | 0.9 |
| カンジダ | 33 | 3.7 |
| GPC他 | 63 | 7.0 |
| 小計 | 607 | 67.2 |
| グラム陰性菌 | | |
| 腸内細菌 | 226 | 25.0 |
| ブドウ糖非発酵菌 | 47 | 5.2 |
| ヘモフィルス他 | 6 | 0.7 |
| 嫌気GNR ^{*2} | 15 | 1.7 |
| GNR他 | 3 | 0.3 |
| 小計 | 297 | 32.9% |
| 合計 | 904 | 100.0 |

* 1 GPC : gram-positive cocci
 * 2 GNR : gram-negative rods

表2 最近5年間の血液培養からの分離菌状況

(株数)

| | 2004年 | 2005年 | 2006年 | 2007年 | 2008年 | 合計 |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|
| グラム陽性菌 | | | | | | |
| MRSE ^{*1} | 66 | 38 | 38 | 46 | 43 | 231 |
| MRS ^{*2} | 11 | 4 | 6 | 6 | 4 | 31 |
| CNS ^{*3} | 7 | 3 | 7 | 0 | 3 | 20 |
| <i>S.epidermidis</i> | 3 | 3 | 3 | 8 | 4 | 21 |
| <i>S.aureus</i> | 3 | 12 | 14 | 8 | 20 | 57 |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 9 | 15 | 11 | 13 | 9 | 57 |
| <i>Bacillus</i> spp. | 13 | 7 | 9 | 8 | 9 | 46 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 8 | 14 | 6 | 5 | 6 | 39 |
| MRSA ^{*4} | 11 | 10 | 6 | 7 | 4 | 38 |
| <i>S.pneumoniae</i> | 0 | 1 | 1 | 3 | 4 | 9 |
| <i>Coryneform bacteria</i> | 2 | 0 | 1 | 4 | 0 | 7 |
| <i>Aerococcus</i> sp. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| <i>Micrococcus</i> sp. | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| 不明GPC ^{*5} | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 不明GPR ^{*6} | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 小計 | 134 | 110 | 102 | 109 | 107 | 562 |
| 嫌気性グラム陽性菌 | | | | | | |
| <i>P.acnes</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| <i>Clostridium</i> spp. | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 3 |
| Anaerobic GPR | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| <i>Eubacterium</i> sp. | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| <i>Peptostreptococcus</i> sp. | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| <i>Propionibacterium</i> spp. | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 3 |
| <i>Lactobacillus</i> sp. | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| <i>G.morbilorum</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 小計 | 1 | 3 | 3 | 1 | 5 | 13 |
| 真菌 | | | | | | |
| <i>Candida</i> spp. | 10 | 2 | 11 | 5 | 5 | 33 |
| グラム陰性菌 | | | | | | |
| <i>Klebsiella</i> spp. | 21 | 21 | 22 | 22 | 20 | 106 |
| <i>E.coli</i> | 22 | 17 | 10 | 18 | 12 | 79 |
| <i>P.aeruginosa</i> | 7 | 1 | 10 | 6 | 8 | 32 |
| <i>Enterobacter</i> spp. | 1 | 2 | 5 | 6 | 7 | 21 |
| <i>Citrobacter</i> spp. | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 3 |
| <i>Serratia</i> spp. | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 7 |
| <i>Yersinia</i> spp. | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| <i>Proteus</i> spp. | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 7 |
| NF-GNR ^{*7} | 4 | 5 | 1 | 0 | 2 | 12 |
| <i>M.morganii</i> | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| <i>S.maltophilia</i> | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 3 |
| <i>H.influenzae</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| <i>Neisseria</i> spp. | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 3 |
| <i>B.parapertussis</i> | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| <i>Moraxella</i> spp. | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 不明GNR | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 小計 | 59 | 51 | 55 | 61 | 54 | 280 |
| 嫌気性グラム陰性菌 | | | | | | |
| <i>Fusobacterium</i> spp. | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| <i>Prevotella</i> spp. | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 3 |
| <i>Bacteroides</i> spp. | 0 | 4 | 3 | 1 | 0 | 8 |
| 不明 Anaerobic GNR | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 小計 | 1 | 5 | 4 | 5 | 1 | 16 |
| 合計 | 205 | 171 | 175 | 181 | 172 | 904 |

*1 MRSE:methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*

*2 MRS:methicillin-resistant CNS

*3 CNS:coagulase-negative staphylococci

*4 MRSA:methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

*5 GPC:gram-positive cocci

*6 GPR:gram-positive rods

*7 NF-GNR:non fermenting gram-negative rods

表3 分離菌の株数と占める割合 (2004年～2008年)

| | 株数 (%) | | | | |
|------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 2004年 | 2005年 | 2006年 | 2007年 | 2008年 |
| GPC | 118 (57.6) | 100 (58.5) | 92 (52.6) | 96 (53.0) | 98 (57.0) |
| GNR | 58 (28.3) | 51 (29.8) | 55 (31.4) | 57 (31.5) | 54 (31.4) |
| 嫌気性菌 | 0 (0.0) | 6 (3.5) | 6 (3.4) | 6 (3.3) | 6 (3.5) |
| 真菌 | 10 (4.9) | 2 (1.2) | 11 (6.3) | 5 (2.8) | 5 (2.9) |
| その他 | 19 (9.2) | 12 (7.0) | 11 (6.3) | 17 (9.4) | 9 (5.2) |
| 合計 | 205 (100.0) | 171 (100.0) | 175 (100.0) | 181 (100.0) | 172 (100.0) |

あった。複数菌分離時の内訳では、外科系診療科からの分離状況に共通することは腸内細菌とその他の菌の組み合わせが多く、内科系診療科からはグラム陽性球菌とその他の菌の組み合わせが多かった。

4) 診療科別培養結果

当院の血液培養の多くは東7病棟（内科の造血器腫瘍患者、小児科の白血病などの免疫不全状態の患者）と西2病棟（がんの化学療法患者）であり、血液培養全体の60%を占めた。

(3) 培養ボトル陽性所要時間

血液培養ボトルが自動機器に投入されてから陽性になるまでの所要時間を後ろ向きに調査をした。最短時間は4時間で、24時間以内に75.2% (112/149) が陽性となり、48時間以内に91.2% (136/149) が陽性となった (図3)。

考 察

(1) 血液培養検査状況と結果

当院において2004年から2008年の5年間に依頼された血液培養検査の陽性率、分離菌状況をJANISサーベイランスと比較した。

当院の血液培養陽性率はJANIS年報（2004年から2006年）¹⁾ の16.1%に比べ10.9%と低かった。

JANIS年報での主要分離菌状況は、ブドウ球菌〔黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、その他のcoagulase-negative staphylococci (以下、CNS) の合計〕が年次毎の平均で41%と最も多く、次いで腸内細菌（大腸菌、*K. pneumoniae*の合計）16%、連鎖球菌・腸球菌（*S. pyogenes*, *S. agalactiae*を除く）6%、緑膿菌4%と続いていた。一方、当院の主要分離菌の内訳もJANIS年報の上位を占める菌種と同様の傾向がみられた。

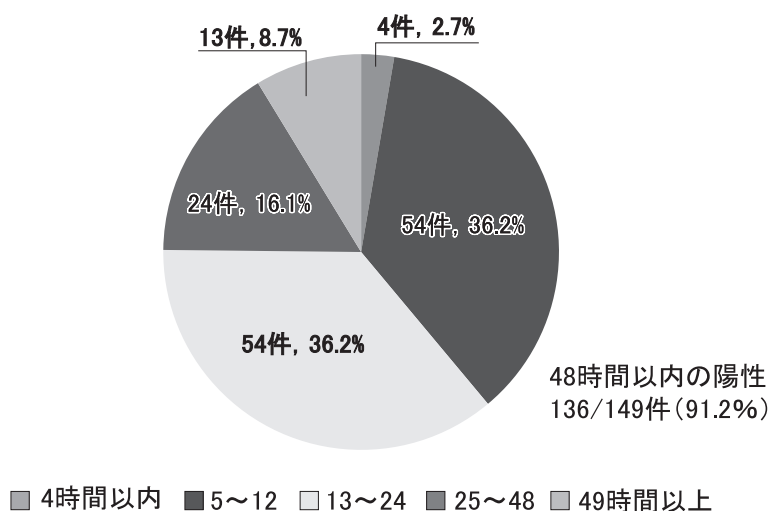


図3 培養ボトル陽性所要時間
(2007年3月～7月)

グラム陽性菌の具体的な菌種は、JANIS年報ではいずれの年も1位 *S. aureus* 2位 *S. epidermidis* 3位 CNSと変わらないが、4位の菌種が *Streptococcus* spp. (*S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*を除く) と *E. faecalis* の2菌種で年によって入れ替わっている。一方、当院の状況は、1位はMRSEであり、2位から4位は *S. aureus*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. で入れ替わっている。グラム陰性菌は、JANIS年報では1位 *E. coli*, 2位 *K. pneumoniae* 3位と4位は *P. aeruginosa* あるいは *Enterobacter* spp. のいずれかである。一方、当院は1位 *Klebsiella* spp., 2位 *E. coli*, 3位 *P. aeruginosa*, 4位は *Enterobacter* spp. となっている。JANISサーベイランスとの比較で、大きく違うことはグラム陽性菌の順位でJANIS年報の1位が *S. aureus* に対して当院の1位はMRSEということである。グラム陰性菌についてはJANIS年報の1位 *E. coli*, 2位 *K. pneumoniae* であることに対し、当院では1位 *Klebsiella* spp., 2位が *E. coli* と菌種がJANISと逆転している。しかし3位, 4位は同様であり、傾向に大きな違いはなかった。

当院の分離菌状況の特徴はCNSの分離頻度が高いことである。MRSEは分離菌の1位であるが、CNSの区分でいうと表2中のCNS, MRS, *S. epidermidis* も一括りになり、その合計は分離菌全体の34%を占める。JANISサーベイランスのCNS区分は分離菌全体の20~25%であることから当院のCNSの分離頻度の高さがわかる。

当院はがん専門病院という事情から易感染性患者が多く、手術、化学療法などに伴いその経過中に菌血症や敗血症に至る場合がある。血液培養検査での細菌、真菌の検出による起原菌の特定は臨床診断、適正な抗菌薬治療上重要と考える。正岡の報告によると、血液疾患における敗血症起原菌として、単一起原菌の60~70%はグラム陽性菌で占められている²⁾。CUMITECH血液培養検査ガイドラインでは、明確な証拠はないものの、血液疾患敗血症におけるグラム陽性菌の頻度増加の原因は、セフェム、カルバペネム系抗生剤の頻用に加え、シタラピンを用いた化学療法時の口腔粘膜障害、遷延する好中球減少状態、中心静脈栄養頻度の増加、フルオロキノロン、ST合剤など抗菌薬の予防投与などが考えられている³⁾。当院で血液培養が依頼される患者の多くは、内科の造血器腫瘍の患者や小児科の白血病などの免疫不全状態の患者、そしてがんの化学療法患者である。これらの患者には、多くの場合免疫不全状態や高度の好中球減少があり、極度の易感染性の状況が推測される。

また、一般的にCNSは汚染菌の可能性があるとみなされるが、「条件を整えば重篤な感染症を引き起

こす可能性もある。CNSは留置された人工の装置の上に留置してバイオフィルムを形成したり、人間の皮膚の上の至るところに生息できる能力を有するため、カテーテル関連敗血症および血液培養偽陽性のどちらの面からも主要な菌種となってくる。」とされている³⁾。さらに、国立がんセンター中央病院の伊東らは、易感染性患者が大部分を占めるがん専門病院では市中感染症がほとんどないと考えられるとしながら、上位の分離菌種はCNSであり、血液からの検出菌では起原菌としての臨床的な意義づけが困難な場合が多い、と報告している⁴⁾。当院も同様の傾向が見られた。

CUMITECH血液培養検査ガイドラインでは2セット採血(2ヵ所部位からの採血)実施が「汚染菌の可能性」を推測できると推奨しているが、当院の場合は2セット採血の定着はしていない。しかし同一患者において複数回にわたる血液培養から繰り返し同一の菌種が分離された場合は、汚染菌として考えられた菌種であっても患者の症状や治療状況などを考慮し起原菌かどうかを総合的に判断することが必要になってくる。

複数菌が同時に分離された件数は2004年からの5年間では39件であり、血液培養陽性件数の4.5%(39/861)を占める。CUMITECH血液培養検査ガイドラインによれば、複数菌による菌血症は比較的まれであり、すべての敗血症事例の4.7%に過ぎないとあり、当院でも同様の結果が得られた³⁾。当院の複数菌分離時の内訳は外科系診療科では腸内細菌とその他の菌が多く、内科系診療科からはグラム陽性菌とその他の菌が多かったが、それぞれに一定の傾向は認められなかった。複数菌による敗血症は汚染菌の混入ではないのか、あるいは真の起原菌のほか汚染菌の混入があるのかなどを、臨床的に解釈することは困難である。患者の背景や基礎疾患の状態なども考慮して総合的に判断することが重要になってくる。

(2) 血液培養陽性報告の迅速対応への取り組み

宿直体制を試行するに当たり、時間外の血液培養依頼数の増加が予想された。血液培養検査の重要性を再確認する事を目的に検査部内で血液培養ボトル陽性までの所要時間(図3)を提示し、少しでも早く培養ボトルを自動機器に投入する必要性を説明した。宿直体制試行以前は、時間外に採取された血液培養検体は翌日細菌検査室に提出され、その時点から培養検査が開始されていた。宿直開始後は血液培養検査に対し時間外も対応し、検体を受け取った時から培養検査を始めている。時間外に陽性になった場合は宿直技師により、「血液培養陽性の中間報告」を行い、同時に陽性検体の処理を進める。この作業により翌朝には担当技師による菌種の中間報告が可

能となった。このため、菌種同定・感受性試験結果の報告も従来に比べ早くなり、診療支援の向上につながっている。

おわりに

がん専門病院である当院の患者の多くは易感染性状態にあり、本来のがん治療と同時に合併症としての感染症対策も重要である。当院の血液培養からの分離菌は弱毒菌、汚染菌として考えられやすいCNSが多く、当院と同様の特色を持つ国立がんセンター中央病院においても、血液培養からの最も多い分離菌がCNSであったことを考えると、がん専門病院という患者背景は分離菌種に密接に関係していると思われた。

最近の5年間は血液培養陽性率、分離菌の頻度に大きな変動はなく推移しているが、今後もその動向を注視し、より迅速で良質な検査を心がけ、診療支援の向上に努めていきたいと考えている。

文 献

- 1) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 公開情報 [2009.8.19]
<http://www.nih-janis.jp/report/index.html>
- 2) 正岡 徹: 発熱性好中球減少症. p28. 株式会社医薬ジャーナル社. 2005.
- 3) 松本哲哉満田年宏訳: CUMITECH血液培養検査ガイドライン: p39-40医歯薬出版. 2007.
- 4) 伊東ひろ子, 森慎一郎, 樋口晶子ほか: 国立がんセンター中央病院における5年間の血液培養検査成績の検討 日本臨床微生物学雑誌. 17(4):284-289.2007.