

## シリーズ 原因微生物の推定・同定のための検査法 3

## 呼吸器感染症領域について

い がり ひで とし  
猪 狩 英 俊  
Hidetoshi IGARI

### はじめに 肺炎診療のフローチャートを読み解く

原因微生物の推定・同定は、感染症の診療を進める上で欠かせない。グラム染色に代表される旧来からの検査がある一方で、質量分析計や遺伝子を扱う検査が導入され、私たちは日々の診療に利用している。しかし、「その検査法は、本当に患者診療に寄与しているのか？」という視点で振り返ることも時には必要である。

そこで、日本呼吸器学会が昨年発刊した成人肺炎診療ガイドライン 2024<sup>1)</sup> (以下ガイドラインと略す) に着目した。「診療ガイドライン」はエビデンスの総体であり、科学的に検証 (システマティック・レビュー) されたものである。患者と医療従事者が治療方針を決定するための判断材料が記述される。これをベースに原因微生物の推定・同定のための検査法のあり方を読み解く。

肺炎には、①市中肺炎 (CAP: community-acquired pneumonia)、②医療・介護関連肺炎 (NHCAP: nursing and healthcare-associated pneumonia)、③院内肺炎 (HAP: hospital acquired pneumonia) と発症した場所にもとづく分類がある。ガイドライン巻頭には 2 枚の図表が提示され、1 番目が「成人肺炎診療ガイドライン 2024 フローチャート」で 2 番目は「NHCAP/HAP 耐性菌リスク因子」である。

1 番目のフローチャートを簡略化したものが図 1<sup>1)</sup> である。肺炎と診断した場合、「検出微生物 (ウイルス含む) 同定のための検査 (喀痰グラム染色・培養、

抗原検査、核酸検査)」とある。そして、CAP・NHCAP・HAP と分類されると「治療の場と治療薬の決定」を行う。それぞれに共通するのは「敗血症性ショックの有無の判断と重症度の判断」である。さらに NHCAP と HAP では「耐性菌リスクの判断」も追記されている。その耐性菌リスク因子は表 1<sup>1)</sup> となる。

ここを読み解くと、微生物の同定と耐性菌に注意していることが分かる。前者は抗菌薬適正使用、後者は院内感染対策に繋がり、私たちが日々業務とする AST/ICT (抗菌薬適正使用チーム / 院内感染対策チーム) 活動に繋がる。

しかしながら、図 1 に示すように「検出微生物同定のための検査」は、太い実線の縦ラインではなく、横の点線であることにも注目したい。肺炎に代表される呼吸器感染症の治療では、「原因微生物を同定して、抗菌薬を処方すれば治癒する」といった単純な考え方はとっておらず、敗血症性ショック、重症度、耐性菌リスクを考慮した診療を求めていることがわかる。このように微生物検査に注目しながらも、感染症を含むさまざまな医療情報を統合しながら感染症診療が行われている。

### I : 肺炎の原因微生物

ガイドラインでは、CAP・NHCAP・HAP の原因微生物の頻度を示している (表 2)<sup>1)</sup>。エンピリック治療 (「経験的治療」とも呼ばれ、医師が経験に基づいて行う治療) で抗菌薬を選択する際にはたいへん重要な資料である。しかしながら、ガイドラインのシステマティックレビュー (SR: Systematic Review) では 17,095 症例 (56 研究) の CAP を検討しており、

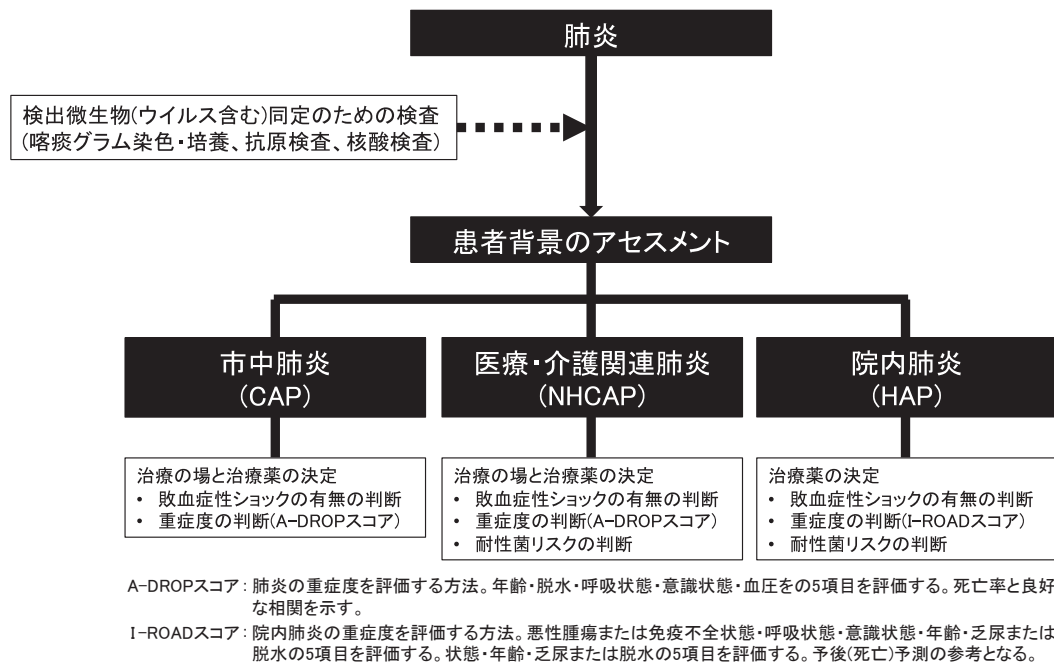


図1 成人肺炎診療ガイドライン 2024 フローチャート (簡略化)

文献1)を参考に著者より作成

表1 NHAP/HAP 耐性菌リスク因子

	NHAP(医療・介護関連肺炎)	HAP(院内肺炎)
臨床背景	経腸栄養 免疫抑制状態 過去90日以内の抗菌薬使用歴 過去90日以内の入院歴 過去1年間の耐性菌検出歴	活動性の低下、歩行不能 慢性腎臓病(透析を含む) 過去90日以内の抗菌薬使用歴
発症時の状況	低アルブミン血症 挿管による人工呼吸器管理を要する	ICUで発症 敗血症/敗血症性ショック
耐性菌高リスクの定義	A-DROP スコア重症・超重症の場合:臨床背景・発生時の状況から1個以上 A-DROP スコア軽症・中等症の場合:臨床背景・発生時の状況から3個以上	I-ROAD スコア中等症・重症の場合:臨床背景・発生時の状況にかかわらず耐性菌高リスクと判断 I-ROAD スコア軽症の場合:臨床背景・発生時の状況から2個以上

A-DROPスコア: 肺炎の重症度を評価する方法。年齢・脱水・呼吸状態・意識状態・血圧をの5項目を評価する。死亡率と良好な相関を示す。

I-ROADスコア: 院内肺炎の重症度を評価する方法。悪性腫瘍または免疫不全状態・呼吸状態・意識状態・年齢・乏尿または脱水の5項目を評価する。予後(死亡)予測の参考となる。

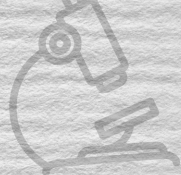
文献1)より転載、一部改変

微生物を検出ができなかった症例が44.1%に及ぶことも示している<sup>1)</sup>。

これを補完する方法として2つの案が提示されている。第1案は、ウイルス検索のための積極的なポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) 検査である。CAPにおけるウイルスの検出頻度は国や研究によって異なるが、16%から30%と報告されており<sup>2~5)</sup>、PCR検査ではエンテロウイル

ス、ライノウイルス、ヒトメタニューモウイルス、RSウイルス等を検出することができる。ウイルス検査はシステム化されており、後述する多項目遺伝子検査で対応できる可能性がある。

第2案は、CAP患者の肺炎病巣から採取した気管支肺胞洗浄液による網羅的細菌叢解析といえる分析であり、この方法により口腔内レンサ球菌やプレボテラ属、フソバクテリウム属などの嫌気性



菌の関与も多いことが示されているが<sup>6)</sup>、一般的な検査室でこの網羅的細菌叢分析を実施することは難しい。

## Ⅱ．肺炎診療における微生物検査の位置づけ

微生物検査に求めていることは何か。本稿のタイトルは原因微生物の推定・同定は当然で、これ以外にもありそうだ。ガイドラインでは、20 個のクリニカルクエスチョン（CQ: Clinical Question）と 13 個の SR を設定しており、臨床的重要課題から設定されたガイドラインの核心部分と考えられる 5 個の CQ を表 3<sup>1)</sup> に示す。

CQ06・CQ09・CQ10 では、緑膿菌やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）をカバーする必要があるか、すなわち、広域抗菌薬や抗 MRSA 薬の併用の是非を問うものである。その回答は、広域抗菌薬の投与や抗 MRSA 薬の併用を行わないことを推奨するものとなっているが、実際の診療現場ではこれらが頻用されており、CQ11 では、de-escalation（広域抗菌薬から狭域抗菌薬に変更すること）を推奨している。そして、CQ19 では、多項目遺伝子検査を推奨するものとなっている。CQ をみる限り、微生物検査は患者診療に役立てることは当然であるが、さらには、抗菌薬を適正に使用することを求めていることが分かる。

表 2 CAP, NHCAP, HAP 原因微生物の頻度

外来・入院を問わない市中肺炎 原因微生物	%	入院患者に限定した市中肺炎 原因微生物	%	医療・介護関連肺炎 原因微生物	%	院内肺炎 原因微生物	%
肺炎球菌	20.0	肺炎球菌	16.2	肺炎球菌	12.4	MRSA	12.9
インフルエンザ菌	10.8	インフルエンザ菌	6.9	肺炎桿菌	7.4	緑膿菌	11.3
肺炎マイコプラズマ	7.5	黄色ブドウ球菌	4.9	MRSA	5.9	MSSA	7.6
肺炎クラミジア	3.3			緑膿菌	5	肺炎桿菌	7.1
モラクセラ・カタラーリス	2.0			インフルエンザ菌	4.9	エンテロバクター 属	5
黄色ブドウ球菌	1.9					ステノトロフォモナス・マルトフィリア	3.2
インフルエンザウイルス	0.7					肺炎球菌	2.9
						アシネトバクター 属	2.9
						セラチア・マルセッセンス	2.8
						インフルエンザ菌	2.5

文献 1) を参考に著者より作成

表 3 原因微生物の同定に関連する CQ と推奨

- CQ06 NHCAP 治療において、緑膿菌をカバーする広域抗菌薬は推奨されるか  
推奨文 緑膿菌をカバーする広域抗菌薬の投与を行わないことを弱く推奨する
- CQ09 HAP 治療において、緑膿菌をカバーする広域抗菌薬は推奨されるか  
推奨文 ルーチンでの抗緑膿菌作用のある広域抗菌薬の投与を行わないことを弱く推奨する
- CQ10 HAP 治療において、抗 MRSA 薬は推奨されるか  
推奨文 初期治療において、ルーチンで抗 MRSA 薬の併用を行わないことを弱く推奨する
- CQ11 HAP 治療において、de-escalation 治療は推奨されるか  
推奨文 de-escalation 治療を行うことを弱く推奨する
- CQ19 肺炎診療において、多項目遺伝子検査は推奨されるか  
推奨文 多項目遺伝子検査を行うことを弱く推奨する

文献 1) を参考に著者より作成



### Ⅲ．原因微生物を推定・同定するための検査

呼吸器感染症の原因微生物を推定・同定するための検査方法を表4に示す。従来からの検査法に加えて、質量分析や核酸増幅法等による遺伝子診断が普及してきた。一方で、ガイドラインが提示する原因微生物とそれに対応する検査方法は表5<sup>1)</sup>となる。この表に対する率直な感想は、「日常診療そのもの」である。確かにグラム染色に代表される塗抹・染色方法は色あせるものではないが、微生物検査の進歩と実際の臨床の間にあるギャップを感じざるを得ない。既存の検査法を改良したものや新規の検査法が登場しており、ここでは代表的な新たな検査法として、質量分析計・遺伝子検査・微生物検査の自動化の3点を挙げる。

### Ⅳ．質量分析計

マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計（MALDI-TOF MS: Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization- Time of Flight Mass Spectrometer、以下質量分析計と略す）を千葉大学医学部附属病院でも導入をしている。これは表4に示す培養・同定の同定部分に相当し、ここでは技術的な部分は省略し、質量分析計が臨床現場に与えた影響を述べる。

当院の取組を図2にまとめる。1日目は、微生物検査室に届いた検体を使いグラム染色と培養検査を行い、2日目になると培地に微生物が発育してくるが、ここまでに変化はない。質量分析計を導入する以前は、グラム染色と培地のコロニー形態を元に推

表4 呼吸器感染症の原因微生物を推定・同定するための主な検査方法（著者まとめ）

- 基本的な検査法
  - グラム染色・鏡検
  - 培養検査
  - 薬剤感受性試験
  - 抗原検出法(イムノクロマト法)
- 遺伝子診断法
  - PCR法
  - LAMP法(Loop-Mediated Isothermal Amplification)
  - Multiplex PCR法
  - 次世代シーケンサー(NGS)
- 補助的検査
  - 血清抗体価測定
  - フローサイトメトリー
- 質量分析(MALDI-TOF MS)

表5 呼吸器感染症の原因微生物と検査方法

	塗抹・染色	培養・同定	血清抗体価	抗原検出	遺伝子検査
一般細菌	◎	◎	×	△	×
肺炎マイコプラズマ	×	△	△	○	○
肺炎クラミジア	×	×	△	×	×
レジオネラ・ニューモフィラ	△	○	△	◎	○
インフルエンザウイルス	×	×	×	◎	○
SARS-CoV-2	×	×	×	◎	◎

◎：標準的な検査法 ○：有用な検査法 △：限定的に用いられる検査法 ×：一般的に用いることがない検査法

文献1)より転載、一部改変

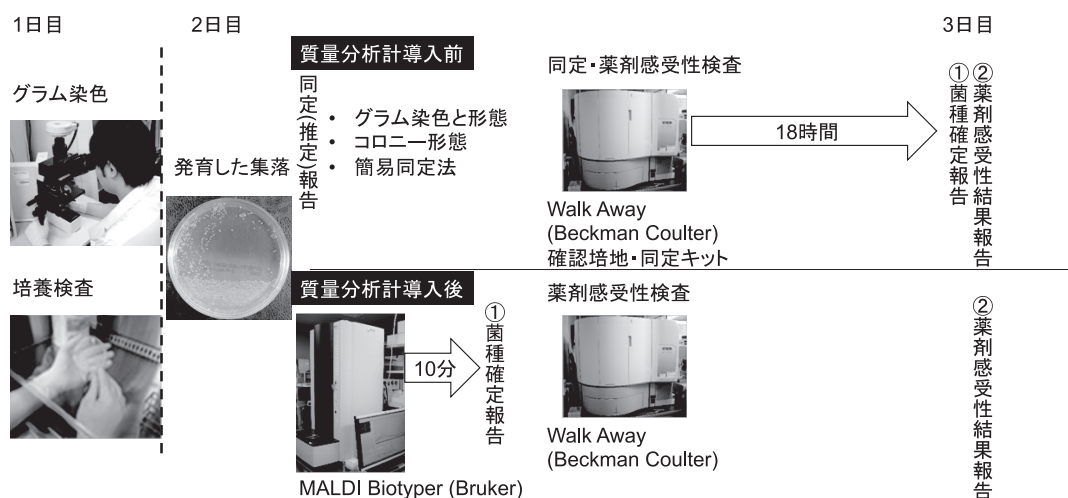
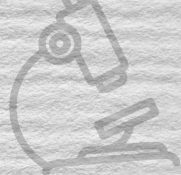


図2 質量分析計の導入で、微生物検査はどのようにかわったか（千葉大学医学部附属病院の場合）

千葉大学医学部附属病院では、質量分析計の導入前は、検体提出3日目に菌種確定報告を行っていた。質量分析計を導入後は、検体提出2日目に菌種が確定する。発育した微生物を質量分析計にセットすると10分で菌種を確定させることができるためである。時間的には、18時間前倒して微生物検査の菌種確定させ、担当医に報告することが可能になった。

（図2は巻末カラーで掲載しています）

定同定報告を行っており、最終的に菌種が確定し、薬剤感受性結果が揃うのは3日目である。一方、質量分析計を導入した後は、2日目に培地に発育したコロニーの一部を採取して、質量分析計にかけてから10分で菌種が判明するため、従来の方法と比べて約18時間早く菌種を確定できる。多くの症例で抗菌薬治療はすでに開始されているため、選定した抗菌薬の妥当性を確認することになる。薬剤感受性検査については従来と同様であり、薬剤感受性検査の結果を確認して必要に応じて抗菌薬を変更する。

血液培養陽性の場合、血液培養陽性ボトルから処理を施すことで、直接質量分析計にセットして菌種確定することもできる。血液培養は、敗血症や重症肺炎を疑って実施することが多く、18時間の短縮効果は大きい。

## V. 遺伝子検査

PCR法やLAMP（Loop-mediated Isothermal Amplification）法などの遺伝子検査は精度が優れた検査法である。CAP関連で利用可能な遺伝子検査には、肺炎マイコプラズマやレジオネラ属のLAMP

法があり、いずれも保険適用がある（表4）。また、インフルエンザウイルスやSARS-CoV-2等のウイルス疾患の遺伝子検査も利用されている。COVID-19の流行は2020年1月に始まり、PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）の資料によれば、2020年7月までに8つ、同年9月には34の核酸増幅法を用いた検査法が承認されている。肺炎マイコプラズマの診断は、咽頭ぬぐい液のイムノクロマト法を用いた抗原検査も利用されており、15分程度で結果が判明し、特異度は90%以上とされるが、感度はそれほど高くない。これに対して、遺伝子検査（LAMP法、PCR法）の精度は高いものの迅速性に課題がある。

## VI. 遺伝子検査の自動化

遺伝子検査では、微生物検査室に搬送された検体を①核酸（DNA/RNA）の抽出、②増幅、③増幅産物の検出、④結果判定と報告といった多段階プロセスを踏む。これらは、時間と労力を要するため、遺伝子検査導入のボトルネックであったが、全自動遺伝子検査システムでは簡単な前処理だけで済ますこ

とができる。GeneXpert システム（セフィエド）は、閉鎖式カートリッジに検体を分注し本体（モジュール）にセットすれば自動的に核酸増幅法がはじまり、自動解析され結果が報告される。閉鎖式のため汚染も最小化ができ、SARS-CoV-2、結核菌（リファンピシン耐性遺伝子を含む）、インフルエンザウイルス、RS ウイルス、MRSA、*Clostridioides difficile* 等のカートリッジが販売されている。

このような自動化は、微生物検査室のリソースが限定される発展途上国での結核対策に急速に導入されている。Xpert MTB/RIF は、*Mycobacterium tuberculosis*（結核菌）の遺伝物質を喀痰サンプルから検出すると同時に、多剤耐性結核の重要指標であるリファンピシン耐性変異を特定するため、世界保健機関（World Health Organization；WHO）の認証を受けている<sup>7)</sup>。

## VII. 多項目遺伝子検査

多項目遺伝子検査は、CQ19 で推奨される検査方法である（表 3）。原因微生物を調べても 44.1%では検出できておらず<sup>1)</sup>、微生物が特定できれば、より適切な治療を選択できる可能性があるものも含まれている。この課題解決のため多項目遺伝子検査が期待される。

COVID-19 の流行を契機に、multiplex PCR 法を用いて核酸同定を同時に行う全自動遺伝子解析装置である FilmArray システム（Bio Fire）を導入する施設が増えた。呼吸器感染症では、FilmArray 呼吸器パネル 2.1 や BioFire 肺炎パネルが利用されている。呼吸器パネル 2.1 では鼻咽頭ぬぐい液を用いて、インフルエンザウイルス、SARS-CoV-2 や RS ウイルス等のウイルス、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア、百日咳菌、バラ百日咳菌の核酸検出が可能である。一方、BioFire 肺炎パネルでは喀痰や気管支肺胞洗浄液を用いて、代表的な一般細菌に加えて、肺炎クラミジア、レジオネラ、マイコプラズマ、インフルエンザウイルスや RS ウイルス等のウイルス、薬剤耐性遺伝子の核酸検出が可能である。ただし、呼吸器パネル 2.1 は診療報酬点数が 963 点と高額であり、症例を選んで行う必要があり、BioFire 肺炎パネルは 2025 年 8 月時

点で保険適用外である。

ガイドラインの SR では、RCT が 1 報と観察研究 29 報を集めている。この結果は、多項目遺伝子検査を用いても①生命予後は改善しない、②抗菌薬使用率の減少は不明確であるなど否定的なものもあるが、③抗菌薬適正使用率を改善させる、④従来法と比較し検出微生物同定率を増加させるなどの肯定的エビデンスもあった。医療費の削減については不明確であり、今後の研究に含みのあるものとなっている。

## VIII. POCT（Point of Care Testing）としての抗原検査

POCT とは、臨床現場即時検査と訳され、表 5 に示されているイムノクロマトグラフィー法を利用した抗原検出検査が POCT に相当するが、近年は POCT に相当するような全自動遺伝子検査も登場している。

ウイルス感染症で病原微生物を分離することは、手技が煩雑で時間を要するため、臨床現場で行われることはなく、一部の感染症でペア血清診断も行われるものの、迅速性に乏しい。そのため、ウイルスの抗原を検出する迅速診断キットが広く使用されており、インフルエンザウイルス、SARS-CoV-2、ヒトメタニューモウイルス、RS ウイルス、ノロウイルス、肺炎マイコプラズマ、A 群  $\beta$  溶血性レンサ球菌などで製品が利用できるようになっている。これらの検査は感度、特異度ともに比較的高いことから、早期診断と治療方針の決定に有用である。

## IX. de-escalation

薬剤耐性菌に対する取組はグローバルな課題である。2016 年の伊勢志摩サミットの G7 首脳宣言でも取り上げられ、厚生労働省も AMR アクションプランを 2016 年と 2023 年に公表し、広域抗菌薬の使用を抑える啓発活動を行っている<sup>8)</sup>。表 3 に示すように、広域抗菌薬を推奨していないにもかかわらず、実際にはさまざまな理由で広域抗菌薬が使用されており、CQ11 で院内肺炎治療において、de-escalation 治療を推奨している。

CQ11 の SR では、観察研究 11 報を解析した結果、de-escalation は院内死亡を減少させ、入院期間や人





工呼吸器装着日数を短縮させ、抗菌薬関連医療費を低下させることがあると分析している。このように、de-escalation は患者の治療にも良好な結果をもたらすものであり、その大前提として原因微生物が特定されている必要がある。

## X. 新型コロナの抗原検査

COVID-19 のパンデミックでは、厚生労働省は 2022 年 8 月以降、新型コロナウイルス感染症の一般用抗原検査キット (OTC) を承認した<sup>9)</sup>。薬剤師のいる薬局やオンラインのサイトから一般用の抗原検査キットを購入し、自ら鼻腔検体や唾液を採取し検査を行う。しかし、微生物検査は検体の採取が検査結果を大きく左右するものであり、いかなる最新の検査機器や検査方法が採用されたとしても、適切な検体を採取することの重要性を強調したい。

## XI. 医療 DX と電子カルテ

2024 年の診療報酬改定の大きな骨格は電子カルテと医療 DX (デジタルトランスフォーメーション) である。ガイドラインも各領域で各学会などが作成し、1 冊の製本や PDF 資料となっている。これを発展させる構想として、WHO は診療情報とガイドラインを連携し、患者と医療者の意思決定支援をする SMART ガイドライン<sup>10)</sup>という概念を提案している。感染症診療において、原因微生物の推定・同定のための検査結果は単独でも有用な情報である。そして、他の医療情報、たとえば敗血症性ショック・重症度・耐性菌リスクと連携することで、より適切で有効に診療につながってくると考える。

## おわりに

原因微生物の推定・同定は感染症診療の基本であり、新規の検査法も次から次へと開発導入されている。一方で、肺炎のガイドラインでは「原因微生物を同定して、抗菌薬を処方すれば治癒する」と

いった図式に加えて、敗血症性ショック・重症度・耐性菌リスクも重視している。原因微生物を確定させて、かつ、さまざまな診療情報を統合させて、感染症の診療方針を決定することがより一層求められてきている。

## 文 献

- 1) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2024 作成委員会. 成人肺炎診療ガイドライン 2024 メディカルレビュー社
- 2) Self WH, Williams DJ, Zhu Y. et al. Respiratory viral detection in children and adults: comparing asymptomatic controls and patients with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis.* 2016;213:584-91.
- 3) Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med.* 2015;373:415-27.
- 4) Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2016;62:817-23.
- 5) Saito A, Kohno S, Matsushima T, et al. Prospective multi-center study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemother.* 2006;12:63-9.
- 6) Nemoto K, Yatera K, Akata K, et al. Comparative study of bacterial flora in bronchoalveolar lavage fluid of pneumonia patients based on their pneumonia subtypes and comorbidities using 16S ribosomal RNA gene analysis. *J Infect Chemother.* 2022;28:1402-9.
- 7) World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506335> (2025 年 7 月 21 日閲覧)
- 8) 厚生労働省. 薬剤耐性 (AMR) 対策について. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html> (2025 年 7 月 21 日閲覧)
- 9) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症の一般用抗原検査キット (OTC) [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_27779.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_27779.html) (2025 年 7 月 21 日閲覧)
- 10) World Health Organization. SMART Guideline <https://www.who.int/teams/digital-health-and-innovation/smart-guidelines> (2025 年 7 月 21 日閲覧)

シリーズ 原因微生物の推定・同定のための検査法 3  
呼吸器感染症領域について 猪狩英俊

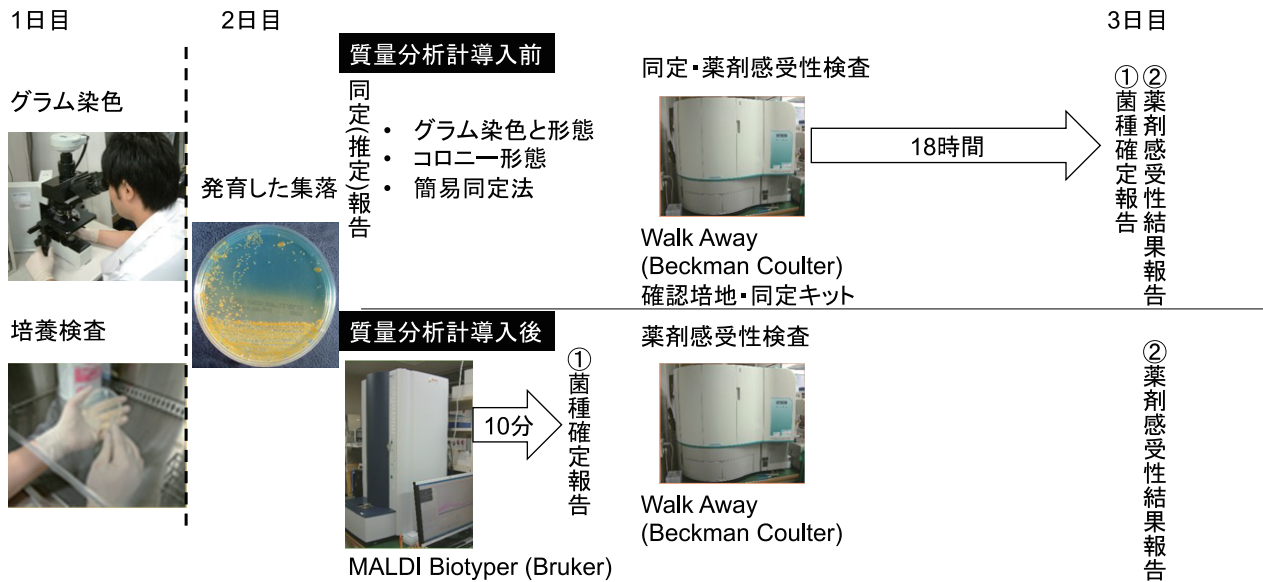


図2 質量分析計の導入で、微生物検査はどのように変わったか（千葉大学医学部附属病院の場合）

千葉大学医学部附属病院では、質量分析計の導入前は、検体提出3日目に菌種確定報告を行っていた。質量分析計を導入後は、検体提出2日目に菌種が確定する。発育した微生物を質量分析計にセットすると10分で菌種を確定させることができるためである。時間的には、18時間前倒して微生物検査の菌種確定させ、担当医に報告することが可能になった。