

# 小児科診療における微生物検査外部委託化による影響 — 微生物検査院内実施と外部委託の比較から —

なが い ふみ え いしわだ なる ひこ  
永 井 文 栄<sup>1)</sup>: 石和田 稔 彦<sup>2)</sup>  
Fumie NAGAI Naruhiko ISHIWADA

## 要 旨

近年、経済的理由から微生物検査の外部委託化が進み、千葉県内においても小児科入院施設を有する病院の約40%が外部委託になっている。そこで、小児科診療における微生物検査外部委託化の影響を測る目的で、血液培養陽性症例、新生児敗血症疑い症例を対象に検討を行った。微生物検査が外部委託の病院では院内実施の病院に比べ、患者背景の違いもあるが血液培養検査の陽性率は低く、菌種判明までの平均時間が長かった。両病院とも病初期から比較的広域スペクトルの抗菌薬投与が行われていたが、院内実施病院では培養結果に合わせ抗菌薬を変更していたのに対し、外部委託病院では変更する割合が低かった。すなわち、微生物検査外部委託病院では、培養結果に合わせて抗菌薬変更がしにくく、広域スペクトル初期抗菌薬投与が継続されることが多く、抗菌薬投与日数も長くなる。培養結果判明が遅いと抗菌薬が過剰投与される可能性があり、経済性のみで微生物検査を外部委託することには問題があると考えられた。

## はじめに

近年、経済的理由から微生物検査の外部委託化が進んでいる。患者・家族へ説明の上、安心して納得のいく診療を行っていくには迅速で正確な検査が求められるが、外部委託では、検体の採取から培地塗布までの時間や最終結果報告までの時間が院内実施に比べ長くかかる。微生物検査が外部委託化されたこ

とで、実際、診療に携わる医師に不都合な点や患者・家族に与える不利益はどのようなものなのだろうか。これまで、微生物検査外部委託化による影響に関する検討は病院内全科を対象に検査部から報告されてきた<sup>1)</sup>。しかし、小児科領域では急性感染症患者の割合が多く、感染症の早期診断・早期治療がその予後を左右するため、他科に比べ外部委託化がより大きな影響を及ぼすことが予想される。そこで、小児科診療における微生物検査外部委託化の影響を測る目的で、血液培養陽性症例、新生児敗血症疑い症例を対象に検討を行った。

## I. 方 法

### 1. 院内実施病院と外部委託病院の小児科における血液培養陽性症例の比較検討

2005年11月から2006年7月までの9カ月間で、微生物検査を院内で実施しているA病院と外部委託のB病院の小児科における血液培養陽性症例の血液培養検査陽性率、菌種判明までの時間、抗菌薬治療に及ぼす影響などを検討した。

#### 1) A病院・B病院の血液培養検体の流れ

A病院・B病院とも92F好気用レズンボトルと93F嫌気用レズンボトル各々1本ずつ採取し、血液培養自動分析装置バクテック9240システムを用いている点は共通している。血液培養ボトルは直ちに自動分析装置に装填することが推奨されているため、A病院では検体採取後すぐに臨床検査技師が自動分析装置にセットし、夜間休日時間帯においては医師が

1) 帝京大学ちば総合医療センター 小児科  
☎299-0111 千葉県市原市姉崎 3426-3  
2) 千葉大学大学院医学研究院小児病態学  
☎260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

1) Department of Pediatrics, Teikyo University Chiba Medical Center  
(3426-3 anesaki, Ichihara-shi, Chiba)  
2) Department of Pediatrics, Chiba Graduate School of Medicine  
(1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba)



セットする。そして、技師が陽性を確認した場合、主治医に連絡をとり、治療方針等に関してディスカッションを行っている。一方、B病院では、検体採取後、ボトルは室温に静置し外注機関の回収を待つ。回収は1日1回、月曜から土曜の夕方のみで休日は回収がない。回収された検体はトラックで千葉から東京八王子に運ばれ検査室に到着後、自動分析装置にセットされる。すなわち週末や連休中は2日以上自動分析装置への装填が遅延する可能性がある。そこで、検査センター到着時、検体採取後24時間以上経過している場合はサブカルチャーが施行されている。血液培養結果が陽性の場合、FAXにて病院に連絡が入るが、外部委託機関と医師間の直接のコンタクトはなかなかとりにくい。7日間培養し、陰性サインなら陰性報告がくるが、陰性報告までは菌血症を否定しきれない。

## 2) A病院とB病院の入院患者背景 (表1)

A病院は小児科38床、新生児5床、小児外科28床の計71床で、検討期間中、免疫抑制剤で化学療法を行っていた血液・腫瘍患者数は23人であり、それ以外の入院患者も基礎疾患を持った患者が多かった。B病院は小児科34床、新生児5床の計39床で、小児外科はない。A病院に比べ免疫不全の患者は少なく、検討期間中の血液・腫瘍患者数は13人であった。

## 2. B病院における外部委託前後の新生児敗血症 疑い症例の抗菌薬治療経過の検討

1997年4月から2001年9月までの微生物検査院内実施時と2001年10月から2005年12月までの微生物検査外部委託後での、日齢5未満の敗血症が疑われた新生児で、原因菌が検出されなかった例における抗菌薬投与日数を比較検討した。両群の有意差判定にはt検定を用いた。

表1 A病院・B病院の入院患者背景

	A病院	B病院
小児科病床数	38床	34床
新生児病床数	5床	5床
小児外科病床数	28床	0床
期間中の血液・腫瘍患者数	23人	13人

1) 新生児で敗血症が疑われた症例診療方法のフローチャート (図1)。

新生児敗血症は、初期は臨床症状に乏しく、検査データも必ずしも異常をとらえず、早期診断は難しい。その一方、進行は急激でありしばしば致死的となるため、疑いがあれば検査・治療を進める。

まず、家族に病状を説明し、同意を得たうえで、各種培養検体を採取する。新生児は敗血症の1/3に髄膜炎が合併し、敗血症単独の場合とではその管理が異なるので、髄液検査も施行する。院内検査実施時は髄液塗抹検査が参考になったが、外部委託になってからは検査室に輸送されて培地に塗られるまで室温放置となる。そして、各種検体提出後、すみやかに抗菌薬投与を開始する。母体の感染症がない新生児の場合、血液検査と塗抹検査などの迅速検査で感染症が否定的ならば抗菌薬を使用しないという選択肢ができる。しかし、迅速検査が行えない場合には感染症が否定できないため抗菌薬投与が開始される。抗菌薬はB群レンサ球菌(GBS)、リステリア菌、大腸菌などの腸内細菌をカバーできるように選択する。通常 Ampicillin (ABPC) と Gentamicin (GM) 併用または ABPC と Cefotaxime (CTX) の併用を行う。原因菌が分離された場合には、家族へ説明を行い、検出菌の感受性を参考に抗菌薬を変更し、治療を継続する。中間報告にて原因菌が分離されなかった場合や抗菌薬治療を開始したものの感染を疑う徴候が認められなかった場合には、抗菌薬の減量・中止とする場合もあるが、通常は培養陰性の報告が得られたことを家族に説明し、抗菌薬投与を中止する。このように、臨床の現場では、培養結果が陽性の場合のみならず、陰性の場合でも、その結果

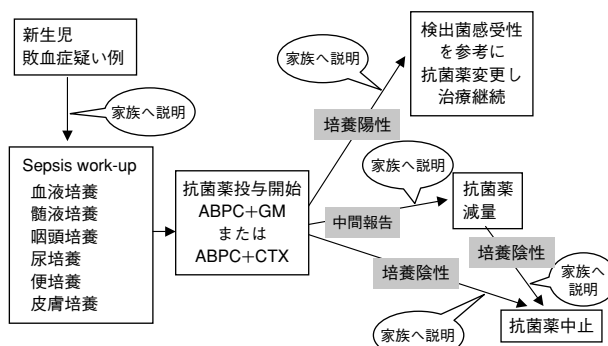


図1 新生児敗血症疑い症例の診療フローチャート

を家族に報告し同意を得たうえで治療方針を決定していくため、可能な限り早く培養結果が得られることが望ましい。

## II. 結 果

### 1. 院内実施病院と外部委託病院の小児科における血液培養陽性症例の比較検討 (表2)

前述したようにA病院・B病院ではベッド数や患者背景に違いがあったが、検討期間中の血液培養検査検体数はA病院385検体・B病院388検体とほぼ同数であった。検討期間中、A病院における血液培養検査陽性率は3.1% (385検体中12検体)、B病院での陽性率は1.5% (388検体中6検体)であった。A病院で血液培養陽性となった全12例の疾患(基礎疾患)、原因菌、菌種判明までの日数(ここでは菌同定までの日数ではなく、菌種が判明し報告を受けた時点までの日数とした)を表に示す(表3)。基礎疾患を有する症例が12症例中8例(67%)あ

り、菌種判明までの日数は0.5日～7日で平均2.3日であった。*Fusobacterium necrophorum* (No.2)と*Porphyromonas gingivalis* (No.6)の嫌気性菌分離例を除くと0.5～4日で平均1.9日であった。抗菌薬は比較的広域スペクトルの抗菌薬で治療が始められており、菌種判明後、変更されている症例が8例(67%)あった。一方、B病院においては、血液培養陽性となった6例のうち、基礎疾患を有する症例は2例(33%)で、菌種判明までの日数は4～6日で平均4.7日であった。初期投与抗菌薬が変更されている症例は6例中3例(50%)であった(表4)。

### 2) B病院における外部委託前後の新生児敗血症疑い症例の抗菌薬治療経過の検討 (表5)

院内で培養検査を実施していた時期においては、初期抗菌薬投与期間は平均3.8日であるのに対し外部委託後は平均5.1日であった( $p<0.001$ )。また、抗菌薬を中止するまでの日数も院内実施時は平均4.5日、外部委託後は平均6.0日であり、外部委託後は抗菌薬投与日数が長くなる傾向にあった( $p<0.001$ )。

表2 A病院・B病院の血液培養結果比較

	A病院 (院内実施)	B病院 (外部委託)
血液培養検査陽性率	3.1% (12/385例)	1.5% (6/388例)
血液培養陽性例中の基礎疾患を有する症例割合	67% (8/12例)	33% (2/6例)
菌種判明までの平均日数	2.3日 (0.5～7日)	4.7日 (4～6日)
菌種判明後の抗菌薬変更割合	67% (8/12例)	50% (3/6例)

表3 A病院：血液培養陽性例

	疾患 (基礎疾患)	菌判明	菌	初期抗菌薬	変更
1	髄膜炎	4日	<i>H.influenzae</i>	CTRX	なし
2	咽後膿瘍	2日	<i>F.necrophorum</i>	PAPM/BP+CTRX	→PAPM/BPのみ
3	腸炎 (無 $\gamma$ グロブリン症)	3日	<i>C.coli</i>	GFLX	→MEPM
4	蜂窩織炎	0.5日	<i>H.influenzae</i>	PAPM/BP	→CTRX
5	肺炎 (胆道閉鎖症)	1日	<i>S.aureus</i> (MSSA)	CAM	→SBT/ABPC
6	歯肉炎 (若年性リウマチ)	7日	<i>P.gingivalis</i>	CTRX	なし
7	敗血症 (巨大血管腫)	1日	<i>S.agalactiae</i>	なし	→ABPC
8	敗血症 (多発奇形)	2日	<i>K.pneumoniae</i>	CZOP	→AZT
9	敗血症 (急性骨髄性白血病)	2日	<i>S.hominis</i>	MEPM	→MEPM+ABK
10	敗血症 (未熟児、肺低形成)	3日	<i>E.coli</i>	ABPC+GM	死亡
11	髄膜炎	1日	<i>H.influenzae</i>	CTRX	なし
12	肺炎 (脳性麻痺)	1日	<i>S.aureus</i> (MRSA)	PAPM/BP+TEIC	→TEICのみ



表4 B病院：血液培養陽性例

	疾患（基礎疾患）	菌判明	菌	初期抗菌薬	変更
1	中耳炎	6日	<i>H.Influenzae</i>	ABPC	→CTRX
2	敗血症（二次性骨肉腫）	4日	<i>Acinetobacter.spp.</i>	MEPM+TOB	→MEPMのみ
3	丹毒	5日	<i>S.pyogenes</i>	SBT/ABPC	→ABPC
4	敗血症（二次性骨肉腫）	4日	<i>Acinetobacter.spp.</i>	MEPM	なし
5	蜂窩織炎	5日	<i>H.influenzae</i>	CTX	なし
6	中耳炎	4日	<i>S.pneumoniae</i> (PISP)	SBT/ABPC	なし

表5 B病院における微生物検査外部委託前後の抗菌薬投与日数の検討

	初期抗菌薬 投与日数	抗菌薬投与 中止までの日数
院内実施時 (1997年4月～2001年9月 n=63)	平均3.8日 (1～7日)	平均4.5日 (1～8日)
外部委託後 (2001年10月～2005年12月 n=42)	平均5.1日 (2～10日)	平均6.0日 (3～10日)

### Ⅲ. 考 察

近年、経済的理由から微生物検査の外部委託化が進んでいる。千葉県内においても小児科入院施設を有する病院の約40%が外部委託になっており、B病院においても2001年9月に微生物検査が外部委託化された。

今回、A病院（院内検査）とB病院（外部委託）小児科における血液培養陽性症例の比較検討を行ったところ、院内実施のA病院では、外部委託のB病院に比較し、血液培養陽性率は約2倍であった。

外部委託病院における陽性率が低かった理由としては、まず第一に血液培養ボトルセット遅延が考えられる。バクテック9240システムは、pH感受性蛍光センサーにより、細菌および真菌が血液培養ボトル内で増殖する際に発生するCO<sub>2</sub>を検出し、培養陽性と判定する方法が採用されている<sup>2,3)</sup>。発育の早い菌の場合には、室温であっても長時間放置するとボトルセット時には菌の対数増殖期を過ぎてしまっており、偽陰性を示す可能性が示唆されている<sup>2-4)</sup>。

そこでやむを得ず遅滞の場合

- ①冷蔵や37℃保管は禁じ、室温保管にする。
- ②機器に装填する前にボトル内の菌の濁りを点検す

る。ボトルによっては菌発育により底の部分の色調変化を示すので、それを確認する。

③遅滞時間の記録を残す。

④48時間以上遅れて装填して結果が陰性となったボトルについては、培養終了時、グラム染色とサブカルチャーを行う。

などの対応策が望ましいとされている<sup>5)</sup>。

B病院の委託先検査センターでは採取より24時間以上経過しているもの、または採取時期が不明な検体は、検体搬入時にサブカルチャーを実施しており、上記理由での偽陰性を防ぐために対策をとっている。

しかし、*Streptococcus pneumoniae*や*Neisseria meningitidis*は菌が産生する自己融解酵素により死滅しやすく、血液培養で偽陰性を生じやすい<sup>6)</sup>。Kimberleら<sup>2)</sup>や川上ら<sup>3)</sup>の実験でもバクテック9240システムへのセットが遅延したボトルで*Streptococcus pneumoniae*や*Neisseria meningitidis*が偽陰性となり、サブカルチャーでも検出できない現象が認められた。両菌とも小児の全身感染症・髄膜炎の起炎菌として重要であるが、このような偽陰性は防ぎきれない。

B病院で血液培養陽性率が低かった第二の理由として、患者背景の違いが挙げられる。A病院では検討期間中の血液・腫瘍患者数も多く、その他の疾患においても免疫抑制剤を使用するような基礎疾患を

もった患者割合が高かった。それに比してB病院は地域拠点病院として一般病院の色が濃く、肺炎・中耳炎・蜂窩織炎といった急性期感染症患者が多かった。実際、血液培養陽性例中の基礎疾患を有する症例の割合もA病院の方が2倍高かった。

菌種判明までの平均日数はA病院の2.3日に比較し、B病院では4.7日と約2倍の時間を要していた。血液培養ボトル装填遅延は、陽性アラームまでの時間延長を招く<sup>2,3)</sup>。また、A病院では血液培養が陽性となった時点のグラム染色で検査技師が起炎菌を予測し、主治医からの臨床情報と合わせてディスカッションすることで最終的な同定結果が出る前に菌種を推定できていた。

菌種判明後の抗菌薬変更割合は、A病院の67%に対して、B病院では50%と低かった。これは、外部委託病院では菌種判明までの日数が長いため、菌種判明時には臨床的に軽快している例が多く、そのまま初期抗菌薬が続行されることに起因していると考えられた。初期抗菌薬は比較的広域スペクトルのものが選ばれ、菌種判明まで継続されるため治療に失敗した症例はなかったが、菌種に合わせて適切な抗菌薬に変更できていない例が認められた。

次に、比較的患者背景にばらつきのない日齢5未満の新生児症例についてB病院での外部委託前後での状況を比較検討した。その結果、敗血症が疑われたが敗血症ではなかった症例では外部委託後検査結果報告までの時間が長いことが診療に影響を与えていた。新生児は臨床症状に乏しいので、なんとなく元気がないというだけでも敗血症を疑う。そこで検査を行うわけだが、微生物検査室が院内にない場合、培養のみならず至急塗抹検査などの迅速検査も行えないことが多い。新生児では胃液の塗抹検査も全身感染症の有無や起炎菌の参考となる。胃液のスミアをグラム染色し、出生直後に陽性球菌が認められればB群レンサ球菌（GBS）などの感染を疑い、1視野5個以上の多核白血球の存在は羊水感染を疑う。生後24時間以降の胃液における多核白血球増多は新生児由来のものと考え肺炎を疑う。微生物検査室での各種塗抹検査から感染症が否定的と考えられれば、抗菌薬投与を行わず経過をみることができる。外部委託病院では、感染症の有無の判断がしづ

らいのため、広域スペクトルの抗菌薬による治療が開始される割合が高いと思われる。さらに、今回の検討の結果、院内で培養検査を実施時期は、初期抗菌薬投与期間は平均3.8日であるのに対し外部委託後は5.1日と有意に長く、抗菌薬を中止するまでの日数も院内実施時は4.5日、外部委託後は6.0日と有意に長くなっていた。新生児は、腎機能が未熟であり、抗菌薬の副作用が出やすく、耐性菌も獲得しやすく、二次性の真菌感染症も多いため、抗菌薬投与は本来最小限におさえたい。しかし、院内実施時に比べ、外部委託後は不要な抗菌薬投与が長期にわたっていたことになる。さらに、入院日数も延長している可能性が示唆される。不要な複数抗菌薬投与や入院日数の長期化を生んでいるとなれば、患者・家族はもちろんのこと、医療経済学的にも微生物検査の外部委託化にはデメリットがあるといえる。また、診療上、外部委託後は家族に対する病状説明に不確定要素が多く、検査結果説明も約1.5日遅れてしまうことになる。家族の不安、医療者の精神的な負担も大きくなる。

## おわりに

以上まとめると、微生物検査が外部委託の病院では院内実施の病院に比べ、患者背景の違いもあるが血液培養検査の陽性率は低く、菌種判明までの平均時間が長かった。両病院とも病初期から比較的広域スペクトルの抗菌薬投与が行われていたが、院内実施病院では培養結果に合わせ抗菌薬を変更していたのに対し、外部委託病院では菌種判明時には臨床的に軽快している場合が多く変更する割合が低かった。

すなわち、微生物検査外部委託病院では以下のような問題がある。

- ①培養結果に合わせて抗菌薬変更がしにくい。
- ②培養結果判明まで初期抗菌薬投与が継続されることが多く、抗菌薬投与日数も長くなる。
- ③家族への病状説明に困る。

培養結果判明が遅いと抗菌薬が過剰投与される可能性があり、経済性のみで微生物検査を外部委託することには問題があると考えられた。

## 文 献

- 1) 林国樹：微生物検査の院内実施における有用性の検討—外部委託から院内実施への転換—。第52回臨床検査医学会総会・第45回臨床化学会年会連合大会 口演
- 2) Kimberle C, TL Lauderdale. et al.: Comparison of Bactec 9240 and Difco ESP blood culture systems for detection of organisms from vials. *Journal of Microbiology*. Mar : 543-549, 1996.
- 3) 川上小夜子ほか：全自動血液培養装置へのボトルセットの遅れが微生物の検出に及ぼす影響について。日本臨床微生物学雑誌 **12** (2) : 86-92, 2002.
- 4) 小林寅喆ほか：血液培養ボトルの自動培養装置への装填遅延が判定結果へ及ぼす影響。日本感染症学会誌 **78** : 959-966, 2004.
- 5) 後藤美江子ほか：血液培養検査の際の手順—採血から培養開始まで。 *Medical Technology* **34** (5) : 454-460, 2006.
- 6) Fischer G.W. et al.: Pneumococcal sepsis with false-negative blood cultures. *Am J Clin Pathol* **78** (3) : 348-350, 1982.