

座談会

臨床微生物検査の現状分析と将来展望 — 患者さん中心の医療を実現するために —

技術革新がもたらす 今後の微生物検査の展開と課題



語り手

東京医科大学微生物学分野 教授

栄研化学株式会社 前 生物化学第一研究所 所長、現 信頼性保証統括部 統括部長

前 株式会社ミロクメディカルラボラトリー 代表取締役社長

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 中央検査部、臨床感染症科 部長

大 楠 清 文 先生

定 本 伸 也 先生

柳 沢 英 二 先生

米 山 彰 子 先生 (五十音順)

聞き手

東京医科大学微生物学分野 主任教授

松 本 哲 哉 先生

[2015 年 8 月 31 日 収録]

はじめに

松本 本日は「技術革新がもたらす今後の微生物検査の展開と課題」というテーマで、4名の先生方にお話を伺いたと思います。各先生方について簡単に私からご紹介させていただきますが、まず、大楠先生は臨床検査技師としての経験を有し、現在は大学の教授として教育や研究に携わり、各医療施設から起因病原体の検索に関する相談に応じておられます。定本先生は栄研化学で長く研究開発に携わってこられた経験をお持ちで、本日は企業の立場からご

意見をいただきたいと思います。柳沢先生は外注検査センターの社長を最近まで務められ、微生物検査の現場を熟知しておられる立場としてご意見をいただきたいと思います。米山先生は感染症診療および臨床検査のスペシャリストであり、検査の保険点数に関連して国との交渉もされています。本日はそれぞれ立場からご意見を賜りたいと思いますので、どうぞよろしく願いいたします。

I. 新しい微生物検査法開発の最近の動向

松本 まず初めに微生物検査法開発の最近の動向

について、お話しをお聞きしたいと思います。

おそらく今、検査の現場はいろいろと新しい検査法が導入されて大きく変化したところがあれば、まだ全然変わらないところもあると思います。実際に各検査室に導入されているかどうかは別としても、新しい検査法はどんどん開発されてきていますので、開発の方向性や現状をまず確認しておきたいと思います。

最初に、定本先生に詳しくまとめていただいた情報をまず共有させていただければと思います。定本先生、ご紹介いただけますでしょうか。

定本 イムノクロマトについては、インフルエンザの迅速検査が非常に多く使われていて、金額ベースで120億円を超えるくらいの市場規模です。あとはA群溶レン菌や、アデノウイルスの迅速検査が多く使用されています。HCVは輸血関係で使用されていますが、あとはノロウイルス、肺炎球菌、RSウイルス、レジオネラなどに対する検査の使用頻度が高くなっています。イムノクロマト以外のイムノアッセイとなると、高感度イムノアッセイが主体になりますので、肝炎関係、それからHIVなどの割合が非常に大きく、特に現在HCVが検体数、金額ともに断然、飛び抜けている状況です。

遺伝子検査に関しては、日本の場合は輸血関連で、

表1 イムノクロマト法感染症検査市場（2014年）

	金額 (百万円)	検査数 (千件)
インフルエンザ抗原A/B	12,612	19,276
A群レンサ球菌	2,272	3,890
アデノウイルス抗原(咽頭・角膜・鼻腔)	2,056	2,523
HCV抗体	1,191	2,354
ノロウイルス抗原	1,164	2,711
肺炎球菌荚膜抗原	611	706
RSV抗原	599	804
レジオネラ抗原	236	261
その他	2,892	7,668
合計	23,633	40,193

(富士経済 2013臨床検査市場No.1-イムノアッセイ市場-を基に作成)

表2 イムノクロマト法以外のイムノアッセイ
感染症検査市場（2014年）

	金額 (百万円)	検査数 (千件)
HCV抗体	14,476	39,871
HBs抗原	4,838	31,146
HBs抗体	2,640	14,556
HIV抗体1/2	2,306	10,881
その他	15,873	92,821
合計	39,671	189,275

(富士経済 2013臨床検査市場No.1-イムノアッセイ市場-を基に作成)



定本 伸也 先生

HBVとHCVとHIVです。それから結核、STDの淋菌、クラミジア・トラコマチスが市場のほとんどを占めており、あとはパピローマウイルスなどもあります(表1、表2)。

新しい遺伝子検査の項目としては、レジオネラやマイコプラズマ・ニューモニエなどが出てきていますが、まだまだ遺伝子検査の主戦場はHIV、肝炎関係とSTDと結核です。結核も最近になってようやくMACを対象とした検査が使われ始めてきて、使用頻度が非常に高くなってきています(表3)。

次に現在、話題になっているのはマルチプレックスのPCRです。同時に多項目を検出する検査法で、アメリカではFDAの承認も取得しています。特に話題になっているのはバイオファイアというバイオメリュー社が買収した会社の検査法です。この検査法は呼吸器感染症、敗血症・血液感染症、それから、消化器感染症など各種感染症の主な病原体に対応したパネルがあります。大きなものでは二十数種類の病原体が同時に検出でき、既にFDAに承認されて、

表3 遺伝子検査 2014年検査項目別市場

検査項目	保険点数	検査数 (千件)	金額 (百万円)
結核菌	410	1,364	2,262
HCV定量	450	1,005	2,010
HBV定量	287	660	1,160
クラミジア+淋菌	291	596	775
HPV	360	185	420
HIV定量	520	110	360
淋菌	204	43	60
その他		1,065	2,127
合計		5,028	9,174

(富士経済 2014臨床検査市場No.3-細菌・遺伝子・POC・病理検査-を基に作成)

アメリカでは実際に使用されています。(表4)

日本にはまだこの類の製品は入っておらず、セフィエド社の GeneXpert[®] がもうすぐ日本で承認されるかどうかという段階ですので、アメリカではぜひ早く開発や導入が進んでいると思います。

松本 ありがとうございます。アメリカの状況がよくわかりました。一方、ヨーロッパはどうでしょうか？

定本 ヨーロッパは今、CE 承認が鍵となりますが、実際、たどる資料が非常に難しく、調査がなかなかできないのが現状です。質量分析 (MALDI-TOF MS) は、アメリカよりもヨーロッパのほうが進んでおり、設置台数も多いと聞いています。一方、遺伝子検査でどのようなものが広く使われているか、まだ完全に把握できていない状況です。

松本 わかりました。いずれにしても、微生物検査法開発の大きな流れとしては、イムノクロマトも含めた抗原検出か、遺伝子検査、あるいは MALDI-TOF MSが、新しい検査法開発の潮流かと思えます。大楠先生、何か補足説明はありますか。

大楠 遺伝子検査の最近の動向として、核酸抽出の前処理が必要のない全自動型、いわゆる次世代型の遺伝子検査と言われているものには、先ほど定本先生が紹介したような商品が出ています。実は、その次の世代だろうと考えていたのですが、抗原検出のイムノクロマト法に匹敵するようなスピードで実施できる POCT (Point of care testing) 型遺伝子検査の機器・試薬が、来年頃からいくつか販売されるようです。

私が把握しているのは3社あるのですが、1社目は先ほどもご紹介があったセフィエド社の GeneXpert[®] のカートリッジを使用するコンパクトで、バッテリー駆動も可能な Omni というタイプです (図1)。約30分でインフルエンザのA・Bが測定できるということです^{*1}。

2社目はロシュ社の Cobas[®] Liat で液体の試薬がチューブに全部、詰められていて、インフルエンザA・Bが20分で、そして GAS が15分で測定できる商品が販売される予定となっています (図2)^{*2}。

そして、もっと驚くことに3社目のアリーアメディカル社は、スワブをセットしてカートリッジを移動するだけの簡単な操作の後、15分でインフルエンザA・B、8分で GAS という免疫クロマト法に匹敵するようなスピードで測定出来て、しかも検出感度は免疫クロマト法に比べるとおそらく10~100倍くらいといった機器試薬が欧米では既に販売される予定です (図3)^{*3}。



図2 Cobas[®] Liat (Roche社)



図1 GeneXpert[®] Omni (Cepheid社)



図3 Alere[™] I (Alere社)

*1 <http://www.cepheid.com/us/genexpert-omni> (引用2015/11/30)

*2 <http://molecular.roche.com/instruments/Pages/cobasLIATsystem.aspx> (引用2015/11/30)

*3 <http://www.alere-i.com/en/index.html> (引用2015/11/30)

表 4 同時多項目遺伝子検出システム

メーカーシステム	BioFire Filme Array	Serosep EntericBio realtime	GenMark ePlex	BD MAX	Nanosphere Verigene system	Cepheid GeneXpert
概要	カードリッジに液体試薬とサンプルを注入後、測定ユニットにセット、測定時間は1hr、1カードリッジ/ユニット x 8ユニット	便サンプルを抽出用アンプルへ懸濁し、自動検体処理装置へセット、処理完了後にサーマルサイクラーへセットする。判定までは自動。 測定時間は3hr-48サンプル処理時のハンスオンタイムは40min。 FDA承認済み	カードリッジにサンプルを注入後、測定ユニットにセット。 1システムに対し、6サンプル測定可能な測定ユニットが8ユニット(計24サンプル)まで接続可能測定時間は60-90min。 FDA承認済み(○)	サンプルチューブ、試薬、カードリッジを本体へセット、アッセイ判定は自動。 1.24サンプル/run、測定時間についてはカードリッジにより異なるが約3hr。 FDA承認済み(○)	カードリッジ、試薬を検体処理ユニットにセットし、サンプルを注入する。サンプル処理後にカードリッジを取り出して読み取り装置へセットし結果を得る。 ユニットは2.4、1.6個の3機種がラインナップされている。 測定時間は0.5-3hr。 FDA承認済み(○)	検体をカードリッジへ注入し、測定器のモジュールへセット。 結果報告まで自動で行われる。測定器のモジュールは2.4、1.6個の3機種がラインナップされている。 測定時間は0.5-3hr。 FDA承認済み(○)
(呼吸器感染症用パネル)	Respiratory Panel Adenovirus Coronavirus HKU1 Coronavirus NL63 Coronavirus 229E Coronavirus OC43 Human Metapneumovirus Human Rhinovirus/Enterovirus Influenza A Influenza A/H1 Influenza A/H3 Influenza A/H1-2009 Influenza B Parainfluenza 1 Parainfluenza 2 Parainfluenza 3 Parainfluenza 4 Respiratory Syncytial Virus <i>Bordetella pertussis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>		Respiratory Pathogen Panel 呼吸器感染症用パネル 20以上のウイルス、細菌が標的	StaphSR (○) <i>Staphylococcus aureus</i> /MRSA MRSA XT (○) mecC, new MREJ types	Respiratory Pathogens Flex Test Adenovirus Human Metapneumovirus Influenza A Influenza A H1 Influenza A H3 Influenza B Parainfluenza 1 Parainfluenza 2 Parainfluenza 3 Parainfluenza 4 Rhinovirus RSV A RSV B <i>Bordetella</i> Group <i>Bordetella holmesii</i> <i>Bordetella pertussis</i>	Xpert MRSA (○) 鼻腔スワブからのMRSA検出 Xpert MRSA/SA Nasal Complete (○) 鼻腔スワブからのS. aureusとMRSA検出 Xpert Flu (○) Influenza A Influenza A 2009 H1N1 Influenza B Xpert MTB/RIF (○) MTB RIF-Resistance Mutations Xpert Flu/RSV XC (○) Influenza A Influenza B RSV
Lower Respiratory Tract infection Panel 開発中						
(血流感染症用パネル)	Blood Culture Identification Panel /Gram-Positive Bacteria Enterococcus <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> /Antimicrobial Resistance Genes mecA vanA/B KPC /Gram-Negative Bacteria <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter cloacae complex</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus</i> <i>Serratia marcescens</i> /Yeast <i>Candida albicans</i> <i>Candida glabrata</i>		Blood Culture Identification GP Panel グラム陽性菌による血流感染症用パネル 20以上の細菌と薬剤耐性が標的 Blood Culture Identification GN Panel グラム陰性菌による血流感染症用パネル 25以上の細菌と薬剤耐性が標的 Fungal Pathogen Panel 真菌による血流感染症用パネル HCV Genotyping Panel HCV 1a,1b,2a/c,2b,3,4,5,6のタイプインジ	Gram-Positive Blood Culture Test (○) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus lugdunensis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus anginosus Group</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i> NDM <i>Micrococcus spp.</i> <i>Listeria spp.</i> mecA vanA vanB Gram-Negative Blood Culture Test (○) <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Proteus spp.</i>	Xpert MRSA/SA BC (○) MRSA <i>S. aureus</i> Xpert vanA (○) VRE Xpert vanA/vanB VRE Xpert Carba-R KPC NDM VIM OXA48 IMP-1	

<p><i>Candida krusei</i> <i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida tropicalis</i></p>	<p><i>Citrobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. KPC NDM CTX-M VIM IMP OXA</p> <p>Yeast Blood Culture Test <i>Candida albicans</i> <i>Candida dubliniensis</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Candida krusei</i> <i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida tropicalis</i> <i>Cryptococcus gattii</i> <i>Cryptococcus neoformans</i></p>	<p>Enteric Bacterial Panel (○) <i>Salmonella</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Shigella</i> spp./EIEC stx1/2</p> <p>Extended Enteric Panels 開発中 Norovirus Rotavirus Adenovirus <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Vibrio</i> spp. <i>Aeromonas</i> spp.</p> <p>Enteric Parasite Panel 開発中 <i>Giardia lamblia</i> <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>Entamoeba histolytica</i></p> <p>Viral panel 開発中 Norovirus Rotavirus</p> <p>Cdiff (○) Toxin B</p>	<p>Enteric Pathogens Test (○) <i>Campylobacter</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia enterocolitica</i> Norovirus Rotavirus stx1 stx2</p> <p>Clostridium difficile Test (○) Toxin A Toxin B PCR Ribotype 027</p>	<p>Xpert C. difficile (○) <i>C. difficile</i></p> <p>Xpert C. difficile/Epi (○) <i>C. difficile</i> <i>C. difficile</i> 026 Strain</p> <p>Xpert Norovirus (○) Norovirus</p>	<p>Xpert MRSA/SA SSTI (○) 皮膚・軟部組織からのMRSA/SAの検出</p> <p>Xpert EV エンテロウイルス性髄膜炎</p> <p>Xpert HPV HPVハイリスク型及び16、18/45/52/58タイプ</p> <p>Xpert CT/NG (○) <i>Chlamydia trachomatis</i>/<i>Neisseria gonorrhoeae</i></p> <p>Xpert CT <i>Chlamydia trachomatis</i></p> <p>Xpert GBS <i>Streptococcus agalactiae</i></p> <p>Xpert GBS LB (○) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Lim)培養からの検出</p> <p>Xpert BCR-ABL Monitor 慢性骨髄性白血病治療効果モニタリング</p> <p>Xpert Fil&FV 血栓症の遺伝的リスク評価</p>
<p>腸管感染症パネル、その他)</p> <p>Gastrointestinal Panel 腸管感染症用パネル 細菌、ウイルス、寄生虫が標的</p> <p>Gastro Panel 1 <i>Salmonella</i> Stx1 Stx2 <i>Shigella</i> <i>Campylobacter</i></p> <p>Gastro Panel 2 <i>Salmonella</i> Stx1 Stx2 <i>Shigella</i> <i>Campylobacter</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Giardia</i></p> <p>Clostridium difficile</p>	<p>Gastrointestinal Pathogen Panel 腸管感染症用パネル 細菌、ウイルス、寄生虫が標的</p>	<p>Enteric Bacterial Panel (○) <i>Salmonella</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Shigella</i> spp./EIEC stx1/2</p> <p>Extended Enteric Panels 開発中 Norovirus Rotavirus Adenovirus <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Vibrio</i> spp. <i>Aeromonas</i> spp.</p> <p>Enteric Parasite Panel 開発中 <i>Giardia lamblia</i> <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>Entamoeba histolytica</i></p> <p>Viral panel 開発中 Norovirus Rotavirus</p> <p>Cdiff (○) Toxin B</p>	<p>Enteric Pathogens Test (○) <i>Campylobacter</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia enterocolitica</i> Norovirus Rotavirus stx1 stx2</p> <p>Clostridium difficile Test (○) Toxin A Toxin B PCR Ribotype 027</p>	<p>Xpert C. difficile (○) <i>C. difficile</i></p> <p>Xpert C. difficile/Epi (○) <i>C. difficile</i> <i>C. difficile</i> 026 Strain</p> <p>Xpert Norovirus (○) Norovirus</p>	<p>Xpert MRSA/SA SSTI (○) 皮膚・軟部組織からのMRSA/SAの検出</p> <p>Xpert EV エンテロウイルス性髄膜炎</p> <p>Xpert HPV HPVハイリスク型及び16、18/45/52/58タイプ</p> <p>Xpert CT/NG (○) <i>Chlamydia trachomatis</i>/<i>Neisseria gonorrhoeae</i></p> <p>Xpert CT <i>Chlamydia trachomatis</i></p> <p>Xpert GBS <i>Streptococcus agalactiae</i></p> <p>Xpert GBS LB (○) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Lim)培養からの検出</p> <p>Xpert BCR-ABL Monitor 慢性骨髄性白血病治療効果モニタリング</p> <p>Xpert Fil&FV 血栓症の遺伝的リスク評価</p>
<p>Gastrointestinal Panel 腸管感染症用パネル 細菌、ウイルス、寄生虫が標的</p> <p>Central Nervous System Panel 中枢神経系感染症用パネル 細菌、ウイルス、真菌が標的</p>	<p>Enteric Bacterial Panel (○) <i>Salmonella</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Shigella</i> spp./EIEC stx1/2</p> <p>Extended Enteric Panels 開発中 Norovirus Rotavirus Adenovirus <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Vibrio</i> spp. <i>Aeromonas</i> spp.</p> <p>Enteric Parasite Panel 開発中 <i>Giardia lamblia</i> <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>Entamoeba histolytica</i></p> <p>Viral panel 開発中 Norovirus Rotavirus</p> <p>Cdiff (○) Toxin B</p>	<p>Enteric Pathogens Test (○) <i>Campylobacter</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia enterocolitica</i> Norovirus Rotavirus stx1 stx2</p> <p>Clostridium difficile Test (○) Toxin A Toxin B PCR Ribotype 027</p>	<p>Xpert C. difficile (○) <i>C. difficile</i></p> <p>Xpert C. difficile/Epi (○) <i>C. difficile</i> <i>C. difficile</i> 026 Strain</p> <p>Xpert Norovirus (○) Norovirus</p>	<p>Xpert MRSA/SA SSTI (○) 皮膚・軟部組織からのMRSA/SAの検出</p> <p>Xpert EV エンテロウイルス性髄膜炎</p> <p>Xpert HPV HPVハイリスク型及び16、18/45/52/58タイプ</p> <p>Xpert CT/NG (○) <i>Chlamydia trachomatis</i>/<i>Neisseria gonorrhoeae</i></p> <p>Xpert CT <i>Chlamydia trachomatis</i></p> <p>Xpert GBS <i>Streptococcus agalactiae</i></p> <p>Xpert GBS LB (○) <i>Streptococcus agalactiae</i> (Lim)培養からの検出</p> <p>Xpert BCR-ABL Monitor 慢性骨髄性白血病治療効果モニタリング</p> <p>Xpert Fil&FV 血栓症の遺伝的リスク評価</p>	

松本 その検査法は現在、試作段階ですか。それとも既に使用されているのですか。

大楠 アメリカではこのアリーア メディカル社の機器・試薬はすでに2,000台以上販売されたというような裏情報が入ってきていますが、定かではありません。

いずれにしても、POCTに遺伝子検査が活用されつつあるというのが、感染症検査の最新の潮流かと思えます。今後は、マイコプラズマ、レジオネラ、*C. difficile*、ノロウイルスなどの病原体が単項目の検出として10～15分以内で検査できるようなPOCT型の遺伝子検査と、一方では疾患別に想定される病原体20～30種類を網羅的に検索ができるSyndrome-basedな遺伝子検査というのが、遺伝子検査の双方の潮流ではないかと思えます。

松本 POCT型の3つはすべてPCR法ですか。

大楠 最初の2つはPCR法を原理としていますが、3社目のアリーア メディカル社の機器はNEARという等温遺伝増幅法を使っています。LAMP法のように一定の温度で反応が進み、増幅効率も高いので8～15分とハイスピードなのだと思います。

松本 POCTといえば基本的にはイムノクロマトが主流で抗原検出がほとんどでしたが、もう遺伝子検査まで、POCTとしての利用を目的に開発されてくるかもしれないということですね。

大楠 はい、そうですね。

松本 定本先生、検査法の開発に携わっておられる立場として、これらの印象はどうでしょうか。

定本 大楠先生がおっしゃるとおりで、今年出始めたばかりの情報だと思います。私たち企業の研究開発の立場からすると、イムノクロマトは非常に特異

性が高く、アフィニティが高い抗体を開発しなければいけません。それがものすごく大変なのですが、遺伝子の場合はプライマーを組むだけでいいのです。配列は分かっているので、プライマーを組むだけですから、非常に開発は楽だと思います。

ただ、これまでは非常に高額な機器を購入しなければいけませんでした。最近ではより価格の低い製品が出てきています。最初に先生がご紹介になったGeneXpert[®]の次世代、Omniは、今聞いている情報では装置自体が2800ドルくらい、30万円を切ってしまうので、本当にPOCTとして臨床現場などに使われるようになる可能性があり、私たちメーカーからすると非常に脅威ですね。

松本 ただし検査のターゲットとなる病原体は基本的には、インフルエンザなどポピュラーな病原体がほとんどですよ。

大楠 最初に開発が進んでいるのはそういう傾向だと思います。

松本 大楠先生は企業からも検査法の開発に関する相談を受けていると思いますが、特殊な病原体をターゲットにして開発している検査法はありますか。

大楠 まだないと思います。

松本 基本的にはやはりポピュラーな病原体ですか。

大楠 そうですね。あとは疾患別の網羅的なものに関しては、一部特殊な病原体、一覧表(表5)にあったようなものもあります。

定本 大楠先生、一方で、網羅的にマルチプレックスで増幅をかけて、何か引っかける、二十何項目も一度にやるというもの、このようにターゲットを決めて1項目で検査、POCTのようなものと、今後はどちらが主流になるのでしょうか。

表5 検出可能な病原体の種類

商品名	FilmArray [®] Respiratory Panel (RP)		xTAG [™] respiratory Viral panel	
販売元	BioFire社(バイオメリュー社)		Luminex	
検出原理	フィルムアレイ法		蛍光マイクロビーズアレイ法	
検出数	21		20	
病原体名	RSV	Metapneumovirus	RSV Type A	Metapneumovirus
	Influenza A	Rinovirus/Enterovirus	RSV Type B	Rinovirus
	Influenza A (H1)	Adenovirus	Influenza A	Enterovirus
	Influenza A (H3)	CoV NL63	Influenza A (H1)	Adenovirus
	Influenza A (H1N1)	CoV 229E	Influenza A (H3)	Influenza A (H5)
	Influenza B	CoV OC43	Influenza B	SARS CoV
	Parainfluenza 1	CoV HKU1	Parainfluenza 1	CoV NL63
	Parainfluenza 2	Bocavirus	Parainfluenza 2	CoV 229E
	Parainfluenza 3	<i>Bordetella pertussis</i>	Parainfluenza 3	CoV OC43
	Parainfluenza 4	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Parainfluenza 4	CoV HKU1



大楠 清文 先生

大楠 私は両方ともに主流になっていくのではないかと思います。ただ、網羅的なものに関しては問題点として、後で米山先生から伺えるのではないかと思います。日本の場合には保険点数です。すなわち、網羅的な病原体の検査は、保険収載されるかが、今後普及していくかどうかの一番のハードルです。

一方、ターゲットを絞った遺伝子検査は、おそらく既に免疫クロマト法などで保険点数が付いているので、測定法の違いが考慮されてうまく点数が付いていくのではないかと思います。ですから、POCT型の遺伝子検査のほうが先に開業医院やクリニックで導入が進む可能性があります。

また、開業医院、クリニックや小さい病院では、外注検査所へ培養検査を出すリスク、つまり検体搬送中に菌が死滅して培養でうまくカバーできないような病原体の検査に関しては、こういったPOCT型の検査が逆に検出感度・特異度が高くなるので、導入していくメリットも大きいと思います。

松本 それでは検査法開発の動向という話題に戻って、MALDI-TOF MSのことを伺いたと思います。もう日本にも少しずつ導入されてきていますが、現在どれくらいの施設で使用されているかわかりますか。

大楠 昨日、ちょうど質量分析に関する会議がありました。質量分析装置は2種類ありますがMALDI Biotyper (プルカー社) が約70数カ所、VITEK MS (ビオメリュー社) が約20施設、したがって、両方で約100施設においてすでに導入されている状況です。

松本 今後も国内にどんどん入ってくるのでしょうか。

大楠 各施設が購入のための予算申請をどんどん出している状況のようです。今、一番普及が進んでいるのは九州地区で、既にすべての(旧)国立大学病院に入っています。その他、日赤関係の病院や検査センターにおいて、これからおそらく全国的に導入されていくのではないかと予想しています。

松本 もしMALDI-TOF MSを微生物検査室に導入すると、同定結果がすぐに判明するので、検査の手順ががらっと変わってしまうと思います。すでに導入した施設では何か変化は起こってきているのでしょうか。

大楠 そうですね。例えば、一般的な翌日培養で生えてくるような細菌に関しては、同定が当日中に行われるので以前より1~2日早くなっている状況です。嫌気性菌や発育が難しいようなものは、その培養期間自体が長くかかるのですが、発育が難しい菌は菌量が多く採れないので、同定キットでの同定が難しい現状からすると、2~3日以上は同定にかかる時間が短くなっている状況です。

松本 これまでの話をまとめますと、遺伝子検査、抗原検出、MALDI-TOF MSを中心にいろいろな検査法が開発されて、基本的にはポピュラーな病原体に関してはこれらを導入すれば、かなり早く迅速に検査ができる状況になってきていると思います。

II. 経済的側面から見た検査

松本 米山先生、これまでの話を聞かれて、医療現場のニーズを考慮して、こういう検査法が開発されたら導入してみたいというものはありますか。

米山 MALDI-TOF MSはうちも新病院になったら入れようかと考えています。どのように既存の検査法と一緒に使っていくか、あるいは使い分けていくか、そういったところを知りたいです。

あとは、マルチプレックスを含めいろいろな遺伝子検査に関しては、臨床現場でニーズの高いもの、興味を持たれているものが多いと思います。ですが、診療報酬が付くかどうかというところが大きな問題です。保険点数が付いてもコストが収入に見合わず不採算では、広く用いられるようにはなりません。

松本 柳沢先生、実際に微生物検査を実施する立場として、新しく開発されている検査法をどのように感じておられますか。

柳沢 確かに質量分析などは、一部の外注検査センターも購入を始めたのですが、結局は全部の検査に当てはめてこれを使うとなると、外注検査センターでは3台とか4台なければ無理です。そうすると、実際には今のコストには合わないです。機械の投資が3000万円近くかかりますので、これを3台となると、1億くらい投資しなければいけません。

現在、すでに購入している施設は結核などを中心に実施しようとしているようですが、まだデータベースがきちんとできていないので、今、結核研究所と一緒に3社が菌を集めてデータベースを作ろうとしています。統一したデータベースでないと意味がないので、私が辞める前に会を作ったので、今、やっていると思います。

確かにMALDI-TOF MSは1回あたりの検査コストは安いのですが、最初の投資が現在の微生物の診療報酬点数と比べると高いです。

私共も1年以上データを取って見たのですが、どうしてもレーザーが何万発かで交換しなければいけません。

そのコストを考えると、投資したときに民間の検査会社で経営的にやっていけるかという問題があります。私共は、1年間データだけ取って返しました。

今後、1000万台くらいで購入されれば、価格も下がってもう少し普及すると思います。また、耐性の有無まで検査できるようになれば、臨床的にもさらに価値が上がると私は思います。

その意味ではVerigene[®] (ナノスフェア)などの検査法が、同じ投資をしても臨床には菌名と耐性遺伝子が報告できるので、治療方針が決まります。

それと、WalkAway[®] (ベックマン・コールター)は、パネルが、感受性と同定が一パネルになっているものがあるので、このまま使っていると、ベースアップになってしまいます。

バイテック (シスメックス)だとパネルが、同定と感受性と別パネルの場合は経営的には合うかもしれません。

Ⅲ. 感受性検査の動向

松本 栄研化学もこのような状況の変化を見据えて、同定をMALDI-TOF MSで行った場合の、感受性検査用に用いるキットを何か考えていませんでしたか。

たか。

定本 私どもは、感受性はいわゆるプレート法、コンベンショナルプレートをやっていました。

ブルカーさんと一緒に手を組んで、同定はMALDI-TOF MSで、感受性は私どものコンベンショナルなフローズンプレート、ドライプレートなどの組合せを提案しています。今、通常用いる98ウェルの倍にした192ウェルのMIC測定用プレートの開発をしています。

どうしてもMALDI-TOF MSは先ほどあったように、非常に早く同定が出てしまうため、感受性も早くできないかということ进行现场からのご要望としていただきます。お手元の192 iX、「iX」と書いて「イクス」と読んでいるのですが、これは新しく作った感受性検査システムです。

カイネティックの測定は1時間ごとに画像で読みにいきますので、1時間ごとに培養の状況を確認していきます。現在は早いもので4時間、時間がかかるものは5～6時間でMRSAなど耐性菌の判定ができます。せっかく同定が早く検査できるようになったので、感受性も早くということで、今、努力している最中です。

今、私どもは、耐性菌だけでなく通常の感受性菌も早く検査できないか研究を進めている最中です。

松本 この検査法は実際に、国内の病院で使用されているのでしょうか。

定本 13施設くらい入っています。

柳沢 新しいものですか。

定本 そうです。ドライプレート‘栄研’(192プレート)という、384ウェルのものを半分の大きさにしたものです。192ウェルありますので、MICのパネルにしても22～23薬剤は載ります。

松本 例えば血培を想定したときに、培養陽性のアラートが出たら、直接MALDI-TOF MSで同定して、かつ、新しい薬剤感受性検査法を実施する組合せが考えられます。そうすると、陽性のアラートが出てから、例えば5～6時間で同定も感受性結果も報告できるということになるのでしょうか。

定本 それについてはすでにいろいろな施設からの報告がありますが、血培陽性後の検体を遠心・集菌後に検査をすることでまずまずの成績が得られています。

大楠 CLSI (Clinical and Laboratory Standards In-



柳沢 英二 先生

stitute : 臨床・検査標準協会)も今年の会議で Ad Hoc 委員会が立ち上げられて、血液培養で陽性になった段階で、薬剤感受性試験を直接実施できないかとの検討が進んでいます。

その背景には、質量分析計が登場したことで、培養液から直接に菌種の同定が早くできるので、同時に薬剤感受性試験も培養液からできればとの流れになったのだと思います。実際、日本の検査技師さんの中には、迅速に検査結果を返したいとすごく熱意のある技師さんの施設は今でもそうやって報告しているのです。ただし、サブカルチャーをした後に、通常どおりに再度、薬剤感受性試験を行うので二重に試薬コストがかかっている状況です。

CLSI が今後、標準法を定めて、この薬剤とこの菌種の場合には迅速にやった方法で報告してよいというお墨付きを出せば、さらに患者診療に貢献できるワークフローになると考えています。

松本 新しい検査法は確かにすごく優れていると思います。ただし先ほど従来法と併せてダブルで実施していると言われましたが、本当に精度が保証されていれば、従来法を行う必要はなく、コストも下げられるかもしれません。そのあたりはどうなのでしょう。

大楠 これは現在、具体的な方法と再現性や精度管理を含め、標準化に向けた検討が進んでいるところですので、次回の CLSI 会議 (2016 年 1 月開催) である程度明らかになってくると思います。

定本 そうです。その精度管理株を使って品質管理は行っています。

現在 CLSI が推奨している方法だと、96 ウェルの

サイズを使って標準化されているので、実際はウェルの大きさが小さく 50 μ L と半分の量しか入らないのです。ただ、それでも同時に精度管理株も使用して評価しているので、問題ないと考えています。

CLSI が 8 月に 1st edition で M52、Verification of Commercial Microbial Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing Systems というガイドラインを出してきました。大楠先生のご指摘のとおり、今、こうしたシステムについても、適切な精度管理が求められるようになってきましたのでメーカーとしては改めて評価を行って商品化を進めたいと考えています。

柳沢 精度管理については、検査機器自体で濁度をチェックできるようにしていただければいいですね。現状の方法では技師が濁度を測っても個人差がでます。機械が濁度をチェックして、一定濃度になったらスタートすると個人差が無くなり精度管理ができると思います。

松本 これまでお話しいただいたように、新しい検査法についてもすでに精度管理の標準化を含めた体制が整ってきているようですね。ところで、いろいろと新しい検査法が開発されていますが、理想的には検体をほとんど前処理なくキットに入れ、専用の機器にセットしてしまえば、短時間で同定結果や感受性結果も出せるようになるかもしれません。もしそうしたことが例えばベッドサイドできるようになったら、かなり有用な検査法になると思いますが、どうでしょうか。

米山 そうですね。

松本 場合によっては、検査技師さんの手を借りず看護師や医師がその場で検査を実施して、例えば 2 時間後には結果が出るというようなことも、十分に考えられるかもしれません。

このようにさまざまな検査法が開発されて、その恩恵を受けられるようになることは歓迎すべきことだと思います。ただし、従来どおりの検査法をそのまま続けていく施設も少なくないと思われます。そうすると微生物検査の施設間の格差が大きくなっていく可能性もあるかと思っています。例えば外注の検査センターとしては、これから先、どのような状況になっていくと予想されますか。

柳沢 たぶん MALDI-TOF MS が、何ヵ所か購入していますので使用していくと思います。ただ、すべ

てやるかというのは難しいですね。先ほど松本先生がお話されたように流れを変えないと、例えば MALDI-TOF MS を担当する係というように、専任を設けて仕事をしない限り個々の検査技師が必要に応じて行くと、機器の順番待ちのようになってしまうと思います。

今までですと1人で同定から感受性までできましたが、その流れを変えることになると思います。ただ、何回も言いますが本当にコストが合うかということをしちんと試算しないといけないと思います。そうでなくても、微生物検査が一番利益が見込めない領域なので、どうしても現実論として、「じゃあ、微生物検査はやめるか」という話をされてしまいます。

IV. 検査法の保険適応の現状

松本 お金の話が出たので、米山先生に関連する話をお伺いしたいと思います。

経済面からみた検査については、診療報酬の影響も大きいと思われませんが、現在の状況はどうなのでしょう。

米山 今、診療報酬は非常に厳しいと思うので、来年の改定も、どのようになるか少し心配しています。前は、採血料や微生物検査の一部が上がりましたが、それ以外は分野によっては少しずつ切り下げられました。

次回も同じように厳しい改定かもしれません。医療費上昇を嫌って新しい検査が導入されないということはないかもしれませんが、点数が決まるときに、どれくらい医療費に影響があるかということやはり勘案されると思います。

そういう状況で、今、マルチプレックスの遺伝子検査が薬事を通るかどうか、また保険点数がどうなるかは非常に注目されるかと思っています。

海外ではどうでしょうか。マルチプレックスはたぶんコストが高いと思いますが、診療報酬上というか、経済的にうまくいっているのかどうか、いかがでしょうか。

定本 一部の情報ではありますが、アメリカでは CPT コードに基づく最大支払い料は3～5種類の病原体をターゲットとするマルチプレックスで174.58ドル、6～11種類では290.45ドル、12～25種類ならば567.18ドルという額が設定されています。



米山 彰子 先生

ですから、広範囲のマルチプレックスだったら7万円ほどの費用を国は設定しているということですね。セフィエドの GeneXpert[®] などだと175ドルくらい、2万円弱くらいです。

米山 やはり、そのように項目数によって段階的に点数を付けるようにしないと、うまくいかないと思います。今までマルチプレックスのようなものに保険点数が付いたことがないので、どのような形で国が通してくれるかということが、今後、国内への導入に影響が大きいと感じます。

大楠 もととの欧米の検査のスタイルと日本の違いがあって、例えば呼吸器系のは DFA (direct fluorescent antibody : 直接蛍光抗体法) のような形で7～10項目をいっぺんに、抗体を垂らして顕微鏡で見てという方法があります。あとはウイルスに関しても、培養法をずっとやってきているという背景があるので、そういった人件費や感度の問題などから、遺伝子検査にどんどん移り変わっていきます。

それに対して保険点数というか、欧米では点数とは言わないのかもしれませんが、認可されていくという背景、日本とは少し違うバックグラウンドがある気がします。

松本 もし DPC で診療されている場合は、1回の検査で600ドルなどといった7万円を超える高額な検査は、普通あり得ないですね。医師も余程の根拠がなければ、そのような検査をオーダーすることは難しいと思います。

米山 そうですね。

大楠 今、結核菌はどれくらいでしたか。遺伝子検

査として確か400点?かなり高いですね。

定本 結核が410点です。

大楠 したがって、1項目でそれだけの点数を付けてくれているので、項目が20であれば、最低でも700~800点くらい付けてもらえれば導入可能ではないかと思います。

現在の、マルチプレックス法の試薬の米国での販売価格が100~200ドルくらいです。日本に入ってくると、どれくらいになるのかは分かりませんが、機器が日本円に換算すると約400万円、試薬が1~2万円の間ということになると、おそらく1,000点近くの保険点数を付けてもらえるのであれば、普及していく可能性はあるかと思います。

その網羅的な検出が、試薬代だけではなくて、その検査によって不必要な抗菌薬の投与が減るとか、施設内感染の防止につながる、入院期間が短くなる、あるいは適切な抗菌薬の治療が進むといった医療経済的なインパクトを考えれば、保険点数を付けてもらえるメリットは十分あるのではないかと思います。

米山 医療関連感染に対する経済的な面は、診療報酬ではカバーしてくれないですね。それは感染防止対策加算でやってくれと言われます。あくまでも患者さんの診療に役に立つものに点数を付けてくれる。確かに無駄な検査をしなくて済む、無駄な抗菌薬を使わなくて済むなど、そういったところは十分主張できます。私たちが学会から何か申請するときには、そういったことを十分説明するようにしています。

大楠 複数項目の同時測定自体に保険点数が付きにくいことに関しては、実はCBC (complete blood count: 全血球計算) はある意味、マルチプレックスですよ。

米山 まあ、そうですね。

大楠 測定項目がいっぱいある。でも、一つの機器・試薬で全部を同時にやっているのですが、それに準じた形で感染症の病態別(症候別)に想定される病原体を同時に測定するといったものを、既に認められているCBCのような概念で考えてもらえるといいのかなと、個人的には思います。

保険点数に関する考え方として同定検査で、今、質量分析法は機器への初期投資と毎年の保守契約を含めると、かなり高額になるので、これまでの同定とは別に「迅速同定」のような保険点数の枠組みを

作っていただき、点数を高く設定してもらえるといいかと思います。

点数を2倍にするのか3倍にするといいのかは分からないのですが、その「迅速同定」もやはり適切な抗菌薬の治療につながる、不必要な抗菌薬を使わなくても済む、あるいは最適治療までの時間も短くなり入院期間が短くなる。すなわち、迅速同定の結果、使用する薬剤のコストが下がるので、その分、高い点数を付けてもメリットがあるというようなデータを示していく必要があると思います。

米山 そうですね、迅速同定の「迅速」の基準をうまく決めることができて保険点数を付けられると「迅速同定」という項目が成り立つ可能性はありますね。

松本 実際は、血培の陽性検体などについては迅速検査を用いる価値があると思いますが、その他一般的な細菌検査や単なる保菌のスクリーニングまでそのような検査法を用いてしまうと明らかに医療コストは増大すると思います。なので、医師は検査の目的や適応を理解した上で新旧の検査法を使い分けてオーダーしていただくようにしていただければと思います。

おそらく今後はマルチの遺伝子検査について、保険適用が認められるかどうかによって、感染症検査の流れが大きく変わってくると思います。検査センターのほうでも、そういう遺伝子検査を受けたりしておられるのでしょうか。

柳沢 それは受けています。ただし、保険適用になっていないものは、どうしても実費のような形になってしまいます。

米山 それはマルチではなくて、単品が多いですよ。

柳沢 単品というか、マルチでやろうと思えばマルチでもできます。ただ、どうしてもコストが高くなってしまいます。本当は診療報酬点数が認められれば、それに合わせることになるのですが、今はメリットが出ないものと、どうしても購入価格に対して何回で終わりになるかという計算から価格が決まります。

松本 ただ、外注センターでも、例えばMALDI-TOF MSを結構取り入れているところがありますよね。それは当然、コスト面を考慮しても導入すべきという判断だったのでしょか。

柳沢 赤字でも、抗酸菌は時間がかかりますので、それだけ実施するという考えです。ルーチンで完全に実施しているところは、センターではまだないかと思います。ルーチンですべて実施する場合はセンターでは、1台ではこなさきれないです。

松本 まだ現時点では、コストを考えると不利なわけですね。

柳沢 そうですね。あとは、真菌だけをやるかとか病原体を絞ってやる方法も考えられます。今は、抗酸菌はどうしても時間がかかるので、同定だけしようかということ動いているところが多いですね。

米山 診療報酬の点数が付くときに、いくら病院でコストが掛かるからといっても、結局、厚労省が見ているのは衛生検査所のコストなのです。衛生検査所は低くコストを抑えてやっておられるので、それ以上には点数は付かないというのが現実かと思います。

柳沢 そうなのです。これは話してはいけないことかもしれませんが、価格競争しなければ一番いいのです。どうしても、価格競争になりますから診療報酬点数の考え方も実勢価格という考えになってまいります。

米山 市場実勢価格は検査センターの価格ですよ。

柳沢 結局、技術の安売りをしているだけで、患者さんのメリットは何もないのです。本当は病院との価格交渉の際に「きちんと検査をするために、これ以上、下げられません」と言うことが大切です。ただ、病院は安くしてもらったと言いますが、診療報酬点数が落ちれば、結果的におたがい苦しくなり良質な検査ができません。

米山 悪循環になってしまいますね。

柳沢 結局、安くすると、利益を確保するためにはどこかで手を抜くかということしか、方法が現実にはなくなってしまいますよね。

ですから、「検査の質を保つためには本当に安くはできません。安くできるなら、院内で教えますから実施してください」というほうが、私は患者さんのためになると思います。

松本 そのように利益を生み出せない検査をやっているのは、微生物検査だけですか。

米山 そうでもないです。でも、微生物が分野としては……。

柳沢 一番きついですね。

米山 あとは例えば造血器腫瘍の抗原検査です。

柳沢 他はトータル的にはまだいいですね。

米山 ああいったものもやればやるほど赤字だけれども、仕方ないからやっている。

松本 金銭的に見合わないのですね。

米山 でも、検査センターはその値段内で収まるように何とかやっているの、診療報酬上はなかなか改善されない。

松本 そこはやはり矛盾がありますね。

柳沢 確かに試薬を安く購入するなど、工夫できる部分はあるのです。ただ、それでも実際にはほとんど利益を生み出せない状況に陥っています。結局、大手のセンターなどは、一部は赤字でも、トータルで黒字でしたらよいという考え方なのです。

米山 トータルで黒字だったらいいということですね。

松本 分かりました。経済的な面は避けては通れない部分ですが、いろいろな事情が背景にあることが理解できました。

V. 新しい検査法の導入にあたって

松本 結局、いろいろな検査法が開発されることで、良い面はたくさんあると思います。ただし無条件に新しい検査法をどんどん取り入れるべきという話にはならないと思います。今後の導入に向けて何か注意点があれば教えていただければよろしいでしょうか。

定本 私の立場からは非常に難しいです。先ほど柳沢先生がおっしゃったように、まだ実際の感受性や同定感受性の機械といっても、やっと CLSI がこういう精度管理をきちっとやれとガイドラインを出したばかりです。いまだになかったというのが不思議なくらいですが、どうしてもマニュアルの操作が精度管理の中にたくさん入ってきます。

柳沢先生に伺ったときも言われましたが、実際の ISO などではインキュベーションの温度の精度管理をしろといっても、こうしたフルオートシステムだと温度の精度管理の記録も取れないなどの問題があります。

ですから、ISO などに準拠した温度管理などをメーカーとしては、どうギャランティーするかというのを今一生懸命やっています。実際お使いになる施設では、管理の面でも見ていかないと、培養温度



松本 哲哉 先生

などは結構影響が出るかなと思います。

柳沢 標準温度計を入れるところがないですね。ISOは標準温度計で定期的に測定しなさいとありますが、標準温度計を入れられるように機器自体がなっていません。

大楠 私はいつも講演でお話しするのですが、遺伝子検査は、感染症検査の主役にはなれないと思いますし、質量分析はあくまでも菌種同定の1つのツールにすぎません。やはり「生き物」を扱っている検査なので、グラム染色を含めた塗抹検査がこれからもすごく重要です。培養を必ず行っていくことも大事です。

そこに抗原検査と遺伝子検査が補助的なものとして活用される。ただし、抗原検査はこれまでイムノクロマト法だったものが、今後はPOCT型の遺伝子検査も入ってくる。そして、網羅的な遺伝子検査がある。これらはあくまで塗抹や培養を支えて補完していくような、「脇役」としての位置付けではないかと思います。

グラム染色は迅速にいろいろな細菌を推定できるだけではなく、炎症所見、そして検体の精度管理を行ううえで今後も極めて重要な検査です。つまり、マルチプレックス検査の原点はグラム染色だといっても過言ではありません。さらに、検査技師さんが検体を採れるような状況になりつつあるので、適切な検体採取を臨床微生物検査技師が自ら行えるような環境が整備されていけば、検査の迅速性と質の両方がアップして、よりよい感染症診療に繋がっていくのではないかと思います。

強調しておきたいことは、遺伝子検査や質量分析

などの最新の検査法だけに目を向けるのではなく、適切な検体採取と鏡検をしっかりと行うことが臨床微生物検査の原点であることを再認識して、今まで以上に培養に関しても、臨床情報に基づいて想定される病原体を分離して、薬剤感受性試験もやっていくことが、何より重要ではないかと考えます。

松本 今、大楠先生から指摘されたことはかなり大切なことだと思います。どんなにすごい検査機器を導入しても、検体の質が悪いと、どのような検査をやろうが信頼できない結果が出てきます。特に喀痰と言いながら唾液のようなものが出されれば、どんなに迅速だろうが、感受性がきちんと調べられようが、ほとんど意味がありません。ただしうちの病院でもあてはまることですが、良質の検体ばかりが提出されているわけではないので、難しい課題だと思います。

米山 これは基本的なことですが、検査室からもどんどん臨床側とコミュニケーションを取って、そのあたりのことを伝えていくしかないと思います。

松本 米山先生のご施設では、明らかに質が悪い検体が提出された場合は、検査部側からドクターに、良質の検体の再提出を求めたりすることはあるのでしょうか。

米山 実際はそこまではなかなかできていないです。

松本 当院もそこまではできていないのが現状です。ましてや検査センターになると、再提出の要求はさらにやりづらいですね。

柳沢 以前は返していました。でも、病院はお金を患者さんからいただいてしまっていますので、検査を取りやめることはできません。今は輸送時の温度管理などを全部チェックして問題がないことを確認した上で、検体の質に対してコメントで返しています。

喀痰の質に問題があることなどをコメントとして記載すれば、臨床の先生が読んでいただけるだろうと思っています。

また、あまりよくない検体は、「結果は参考までにしてください」というコメントを入れています。

技師ができるのはそこなのです。自分たちが見ておかしいものを、「こういう条件でおかしいですよ」と臨床に返さないといけないと思います。日本の場合は、実際に検体を採るところを臨床の先生は見えないと思うのです。

看護師さんも患者さんに渡して、例えば患者さん

は喀痰が採れなければ、唾液でも入れたり、おしっこだって、どのような温度になっていたか分からない状態で来ます。

ですから、尿で細胞が多くて、白血球が少ない場合はたぶん保存の仕方が悪いのだと思います。ですから、コメントに「温度条件、保存の仕方が保たれていないかもしれませんので参考にしてください」という言葉を入れます。

松本 確かに対応が難しいですね。医師によってはこちらの意図が十分に理解してもらえず、怒ってしまう人もいます。

柳沢 以前、院内のときは医局で勉強会をして、「こうですから、こういう影響がある」と言ってできたのですが、検査センターでは施設数が多いので、すべての施設に勉強会はできませんからコメントで対応します。「コメントを書いてくれてありがとう」とは言われることはありますが、「そんなことを書くな」という先生はいません。

臨床の先生は患者さんが目の前にいますから真剣なのです。ですから、検査で得た情報で、おかしいものはおかしいと返したほうが、患者さんにとってもプラスになるので、それは技師としてやらないといけないと思います。

松本 新しい技術の開発も大事ですが、検体の質をきちんと担保した上で、検査を行うことが前提だと思います。

検査技師の方は、グラム染色をすれば検査に値するかどうかの判断は付けられると思います。でも、検査を行う価値がないような検体でも通常の検査が行われる場合も少なくないので、まずはその部分を改善することが重要なのだと思います。

少し話題を変えたいと思いますが、これから先、検体を検査機器に入ればあとは自動的に必要な検査をやってくれて、ほとんど検査技師の方が関わらなくても良いといったシステムが完成する可能性もありますが、どのように感じられるでしょうか。

柳沢 私自身は、そうなれば良いと思っています。今はそれが無いから検査センターがあるのですが、ベッドサイドでできれば、おそらく一番患者さんのためになると思います。

ただ、私たちはその検査に対して感度がどうかとか、正確にできているかどうかをきちんとしていかないと、例えばノロウイルスでも感度が100コピー

でもマイナスになってしまうものがあります。国では5コピー以下まで測定するようになっていますが、今のキットだと100コピー以上ないと陽性にならないものが、当然のように発売されています。

たぶんこれは臨床検査技師会が職能団体としてやらなければいけないのですが、各メーカーの機械を発売する前に、どのくらいの感度かを技師が知って、臨床に伝えることをすべきです。そうしない限り、陰性は陰性として臨床は判断します。何の方法実施してマイナスだということと、きちんと感度のことを伝えないと、誤った方向に行ってしまうと思います。

ノロウイルスの場合は機種によって、すごく差があります。そのまま、方法も何も関係なく報告していたら、誤った対応をしてしまうことがあると思います。

松本 臨床検査技師の関与という面でいうと、どんどん自動化が進んでしまったら、検査室から臨床検査技師がほとんどいなくなってしまうのではないかと危惧されるのですが。

大楠 いや、それはないと私は思います。やはり患者の近くで、POCTとして行われる検査でも、検査技師が検体採取から携わることが大切ですし、検体の質や検査の内容、そして先ほどお話ししたような検査の感度や特異度などについてのアドバイスも、臨床微生物検査技師が検査全般のプロフェッショナルとして、現場で臨床と一緒にタイアップしていくことがすごく重要だと思います。

すみ分けといいますか、病院の中央検査室や外注検査センターで実施するもの、ベッドサイドでやるものは、測定する項目は違っても、検体の精度管理、検出法・試薬など全てを検査技師が管理できるような状況で、検査が行われるというのが、すごく望ましいのではないかと思います。

米山 ベッドサイドの機械といっても、なかなかグラム染色に相当する情報は得られないでしょうし、菌量についても情報が無い。ですから、単にベッドサイドで機械に喀痰を入れて、菌名が出てきたら、それをどう解釈するかというのは臨床的には非常に危ないと思います。

大楠 そうですね。POCTで行われるような遺伝子検査は、その項目が検出されることによってすぐに治療方針が決まる、あるいは隔離するといったもの、結核菌のように隔離プラス転院しないといけない

など、そういった病原体がメインになると思います。

米山 いるだけで意味付けできるような菌ですよな。

大楠 はい、そのようなもの POCT としてどんどん進んでいくのであって、肺炎球菌やインフルエンザ菌のような常在菌としても存在する菌種では、グラム染色・鏡検のほうが重要性は高いです。既存の日常検査法と遺伝子検査でやるものは、すみ分けをしていかないといけないのではないかと思います。

柳沢 感受性などを測定しないと、耐性菌も分からないですからね。

松本 検査法の開発の大まかな方向性や課題については、ある程度理解できたように思います。これから先は多少、現実からかけ離れた話になっても良いのですが、こういった検査法が本当は現場として欲しいとか、求められるのではないかというのがもしあれば、教えてください。

大楠 LAMP 法がマルチプレックスで行われると素晴らしいと考えています。すなわち、病原体の検出がシングルで行われているものが、複数の病原体、例えば、結核菌と MAC と *M. kansasii*、そして反応阻害の検地を行う内部精度管理をすべて同時に行うことが可能になります。あとは、自動的な核酸抽出も含めて、増幅、検出まであまり手を介さないでできるような商品が出てくると、すごくいいのではないかと。これは全体的なものというよりは、栄研化学さんに対する希望です（笑）。

柳沢 今、少なくなったといっても、結核の結果が出るのに、どんなにやっても 1 カ月以上かかっています。そうすると治療してから 1 カ月後の結果なので、この間に耐性を作ってしまったかもしれません。

結核を遺伝子で実施するのであれば、耐性遺伝子も実施できるようになれば、例えば 3 日後にできれば、すごく治療価値が出てくると思います。私もいろいろ試しましたが、変異株ができてしまい、なかなかうまくいかないで挫折してしまいましたが、本当はそれが患者さんのためにはすごく役に立つと私は思います。

例えば 4 剤を投与しても、耐性をもともと持っていれば、治療によって耐性菌を作ってしまう。突然変異で耐性化する菌ほど、もう少し早く、遺伝子などで実施できれば意味がないのではないかと思います。

今の一般細菌の感受性はまだ 4 日目が出ます。もちろん、急性期では間に合っていないですが、データがあるから、この菌が出てきたら、アンチバイオグラムを見ながら、どのくらいの耐性かというのは分かっていると思います。ただ、抗酸菌はなかなか、それができないのです。

ですから、栄研化学さんが開発していただけることを希望いたします。

米山 きょうの話題からは少し外れるかもしれませんが、ウイルスの PCR になかなか診療報酬が付かなくて困っています。

今、免疫不全や移植後の患者さんが非常に増えていますが、HHV-6、EB ウイルス、サイトメガロウイルスなどの診断に PCR が求められていて、検査センターでやっていただいています。そういったものに診療報酬が付かないのです。それは、薬事承認された診断薬がないためで、各学会、内保連（内科系学会社会保険連合）経由で要望しても門前払いされる状況になっています。

PCR ですから、方法としては確立されたものですし、プライマーがあればできるのですが、診療報酬が付くためには、薬事の通ったキットができないと先に進まない。それが今、臨床側が非常に困っていることです。

内保連の検査関連委員会でも、各学会に、どのような項目が必要か調査しましたが、HHV-6、アデノ、パルボ、単純ヘルペス、JC ウイルス、BK ウイルスなど、たくさんの要望がありました。今の診療報酬の制度下ではメーカーさんがこれらを地道に一つ一つ、キット化して薬事を通して、保険点数を付けていくしかありません。それが何とかならないのかと思っています。

大楠 先ほどの網羅的なキットを開発している、例えば Film Array[®]（バイオフィア社）などは、一応、想定しているようです。免疫不全患者の感染症パネルということで、開発のほうに入ってきているとは思いますが。企業の製品戦略としては、数多くの商売が見込めないの、やはり第 1 に呼吸器系、第 2 に腸管系、そして次にはたぶん中枢神経系がくると思います。

松本 かなり免疫不全患者感染症は診断が難しいですからね。

米山 そうですね。PCR でしか診断がつかない場

合が結構あるのですが、診療報酬上カバーされていないところなので困っています。

松本 方法論的にはそんな難しくないでしょうが。

米山 方法論は確立したものですよね。

大楠 あとは定量性が必要な検査でもあります。一部、EBウイルスやサイトメガロウイルスは潜伏感染との鑑別が必要となりますし、免疫不全の患者さんでは病勢や治療効果の判定のために時系列でウイルスを定量的に追っていく必要があるということを含めると、定性+定量が必要だと思います。

米山 確かに定量が必要なものもありますね。

松本 移植後とか、免疫不全が高度な患者さんにとっては起因病原体を正確に診断できる検査法はすごくありがたい検査になると思います。しかしまだ現実的には免疫不全患者は感染リスクが高いという理由で、多種類の抗菌薬を併用して予防的に投与しながら感染症の発症を抑える方法が少なからず用いられていると思います。

米山 その中で発症してきたものに対して、何とかPCRで、自前に対応している状態ですよ。

松本 そうですね。免疫不全の感染症の起因病原体の診断は、確かに経済的な面からいうと開発の優先度は低いかもしれませんが、臨床現場でのニーズはすごく高いと思われます。

米山 ニーズは高いですね。ただ、企業として引き合うかというところ、そこは分かりません。

松本 これまでいろいろなご発言をいただいて、微生物検査が置かれた現状と、これから何が求められているかについて私もよく理解することができました。

Ⅵ. これからの微生物検査に期待するもの

松本 それでは最後に微生物検査の将来を見据えて、自由なご発言で結構ですので、お一人ずつご意見をいただければと思います。

定本 私たちは研究開発をしていて、新しいものを作ることが使命だと考えています。しかし、現実にはずっとお話しいただいているような医療コストという問題があります。新しいものを作る場合、ほとんどがすでにある検査を改善するとか速くするとか、感度を上げることが重視されるのですが、私たちが開発を進めていく上で「コストを上げては駄目」ということが前提になるのです。

医療の状況、医療保険や保健行政が難しい状況にあることは十分承知しているのですが、新しい技術を投入して、コストは下げるとするのは非常に大変なことです。

今、マスコミでもずいぶん騒がれていますが、医療費が拡大しているのは先進医療、要するに医療技術が上がってきたから、コストが上がってきているのだと言われています。われわれ企業の間からすると「それは当たり前でしょう」となるのですが、そのへんのバランスをどう考えるのかというのが、企業の立場としては非常に悩ましいところです。

大楠 私は検査体制についての改善が必要だと考えています。各病院の臨床微生物検査技師さんがすごく少ないので、1人、2人でかなりいろいろな検査をやっているのが現状です。そうすると、やりたくてもマンパワー的にできる検査とできないものがあり、同定結果に関しても、臨床医とのコンサルテーションに応じる時間を取ることもなかなかできない状況にあります。

ですから、一つは地域連携のようなスタイルで、各県や各地区の国立大学病院もしくは大きな病院が中心となって、相談窓口のような形の連携を取っていく。その中で、質量分析装置や遺伝子検査機器のようなものを使わせてもらう。その使用許可や同定結果に関してはお互いに念書ではないですが、依頼元の責任によって報告を行うなどあらかじめ取り決めをしておく。

こうした連携は同定検査だけでなく、グラム染色像の解釈に関しても、いろいろなネットワーク機器がこれだけ発達しているので、顕微鏡にプレパラートを載せて、リアルタイムにビデオ会議が開けるような体制を整えてあげると、最終的には患者さんに対するメリットがあるのではないかと考えています。

こういったように検査技師さんたちが連携していくことで、お互いの技能や経験が深まって、より患者さんに貢献できるのではないかと思います。技術論ではないですけども、体制論というか、連携ですね。そういったことがもっと行われていくのではないかと思います。

米山 今のお話にも関連しますが、分析機器が進歩し自動化が進むと、だんだん技師さんが理論的に考えながら同定する技術が衰えていくのではないのでしょうか。今後、さらに遺伝子検査が導入され、POCT

的なものが発達していくと、そうした傾向がますます進んでいくと思います。

検査結果を解釈して診療に用いる医師も、十分な知識や能力が求められます。技術革新が進む中で、技師も医師も検査技術なり診断能力なり、しっかりと考えていく能力を維持しなければいけないのではないかと思います。

柳沢 まだはっきりしない部分があるのですが、今まで病院と検査センターを経験してみて、やはり検査センターは検体の質を保つのは、どうしても1日遅れることになります。ですから、逆に中小の病院に検査センターの専門にやっている人たちが入ることも、私自身としては考えていったほうがいいのではないかと思います。

今は多くの検体をまとめて検査する考えですが、そうではなくて、逆に病院の中に入って、その一部がセンターの人が補うことをしないと、検査の質を担保することはなかなか難しいと思います。

先日、タイに行ったときに、先ほど大楠先生が言ったとおり、タイは小さい病院ではできない検査を、大きな病院に依頼すると決まっているのです。そんなに進んでいるとは思わなかったのですが、びっくりしました。ですから、大きな病院から報告書や薬剤耐性菌のデータが来るようになっていきます。

今後は、特にベッドサイドで利用可能な機械ができてくると、例えば看護師さんが実施して、「何だか分からないけれども、こういう結果でした」と結果が評価無しに報告されるようになると、間違いがあっても、そのままになってしまうと思います。

きちんと知識を持った人が検査を行う場へ行って直接やるということのほうが必要ではないかと思えます。

松本 私は、この前、ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases : 欧州臨床微生物感染症学会議) に行ったときに、血培で陽性になった菌をいかに迅速に正確に検査するかというテーマの講演を聴いて、印象に残ったことがあります。その演者が言うには、各種の新しい検査法が開発されて、検査結果を返すまでの時間は明らかに短縮することができた。しかしその仕組みを本当に生かすためには、1日24時間、1年365日、微生物検査をきちんと支えるスタッフの体制が不可欠であり、単に新しい機械を導入するだけでは意味がないという内容でした。

微生物検査の領域でもこれからすごい検査がいろいろと開発され導入されることになると思います。それを検査室側がどのように活用できるかが重要な課題になると思います。

今後、新しい検査法を導入するにあたっては、個々の医療施設や検査施設の状況に合った形で導入が進められると思いますが、施設間の格差が広がりすぎるのも問題かと思えます。そこで、参考になるのが他の施設の状況や、学会などが打ち出す考え方だと思います。残念ながら、検査に関しては多施設の連携やネットワークというのはまだうまく機能しているとは言い難いのが現状ですので、日本臨床微生物学会などがリーダーシップを取って、情報の共有を促進するとともに、指針などを出していくことが重要かと思われます。

きょうはそれぞれ立場が異なる先生方から非常に貴重なお話を伺うことができました。今回の内容をそれぞれの検査の現場で参考にさせていただければと思います。本日はどうもありがとうございました。