

2005年度 総合診断実習「総論－臨床検査－感染症検査（西堀）」プリント
講義プリント（2005年4月1日、担当：西堀）

I. 感染症の概念

- A. 病原体が病因となって発症する疾患の総称
- B. 病原体が存在しなければ発症せず、病原体を取り除けば完全に治癒する
- C. 感染経路（空気感染、飛沫感染、経口感染、接触感染、血液感染、媒介動物）を断つことができれば完全に予防できる
- D. 但し「病原体の存在＝感染症」ではない
 - 1. 一過性に存在するのみで定着、増殖しない場合→通過菌
 - 2. 定着、増殖するが病原性を持たない場合
 - a) 健常人に対して病原性を持つことがある微生物→保菌
 - b) 健常人に対して病原性を全く持たない微生物→常在
 - 3. 定着、増殖し病原性を持つ場合→感染
- E. 人体に存在しうる微生物の大多数は無害で、病原性を持つものはごく僅かである
- F. 同じ病原体でも、被感染者の免疫力によって発症の有無、経過や予後が異なる

II. 感染症の診断学

A. 病原体の鑑別診断

- 1. 既往歴や感染機会の有無などの病歴
- 2. 特徴的な症状や身体所見

B. 病原体の検査診断

		測定原理の種類				
		形態	培養	特異抗体	特異抗原	遺伝子
病原体の種類	プリオン					X
	ウイルス					
	クラミジア					
	リケッチア					
	マイコプラズマ					
	細菌					
	真菌					
	原虫					
	寄生虫					

- 1. 病原体の検査法はすべてこのマトリックスのどこかに整理できる
- 2. プリオンを除き、感度、特異性、治療効果予測等について遺伝子検査が最も優れていると考えられるが、コストなどの制約を受け、他の検査が用いられる場合も多い
- 3. ただし、技術進歩によるコスト低下で時間と共に右側にシフトしていく傾向にある

C. ヒトの免疫状態の評価

- 1. 症候性の免疫不全状態における免疫力（例：HIV感染症におけるCD4カウント）
- 2. 医原性の免疫不全状態における免疫力（例：骨髄移植時の白血球数）
- 3. 病原体特異的な免疫力（例：感染の既往歴、ワクチン接種歴、特異抗体価、ツベル

IV. 感染症診療の各フェーズで行う診断行為の種類と判断のしかた

A. 感染症の確定診断

1. 診断行為の種類

- a) 病原体の検索……………II. 感染症の診断学のA,Bに該当
- b) 患者の免疫状態の評価……………II. 感染症の診断学のCに該当

2. 判断のしかた

- a) 病原体となりうる外来生物が検出された場合：
 - (1) 病原体の感染力・感染巣での増殖力 $>$ 患者の持つ免疫力
→感染症の原因病原体であると言える
 - (2) 病原体の感染力・感染巣での増殖力 $<$ 患者の持つ免疫力
→感染症の原因病原体であるとは言えない
- b) 鑑別診断でリストアップされた病原体が検出されない場合：
 - (1) 病原体の感染力・感染巣での増殖力 $>$ 患者の持つ免疫力
→その病原体が存在している可能性は否定できない
→帰納的にその病原体が存在していると診断する場合もある
 - (2) 病原体の感染力・感染巣での増殖力 $<$ 患者の持つ免疫力
→その病原体が感染症の原因である可能性はないと言える

B. 治療方針の決定

1. 診断行為の種類

- a) 病原体の評価・感受性試験……………II. 感染症の診断学のA,Bに該当
- b) 患者の免疫状態の評価……………II. 感染症の診断学のCに該当

2. 判断のしかた

- a) 目標：病原体の感染力・感染巣での増殖力 $<$ 患者の持つ免疫力
- b) 病原体の感染力および感染巣での増殖力に対する治療効果の評価
 - (1) 減弱させることができたか、または今後それが期待できるか
 - (2) 増強させる因子を取り除けたか、または今後それが期待できるか
- c) 特異的あるいは非特異的な患者の免疫力に対する治療効果の評価
 - (1) 高めることができたか、または今後それが期待できるか
 - (2) 低下させる因子を取り除けたか、または今後それが期待できるか

C. 感染の拡大防止（防疫あるいは院内感染対策）

1. 診断行為の種類

- a) 病原体の感染力の評価……………II. 感染症の診断学のA,Bに該当
- b) 排菌者の病原体伝播力の評価……………II. 感染症の診断学のCに該当
- c) 被感染者の免疫力の評価……………II. 感染症の診断学のCに該当
- d) 感染ルートの解明……………II. 感染症の診断学のDに該当

2. 判断のしかた

- a) その病原体の感染経路、感染力、感染好発臓器と、被感染候補者の持つ特異的あるいは非特異的な免疫力を考慮し、感染しうる組み合わせについて伝播遮断措置を講じる

- b) すべての感染経路を画一的に遮断することが望ましいが、投入できる医療資源が限られている場合、病原体の感染力が被感染候補者の免疫力を下回る組み合わせについては、対策を省略せざるを得ない場合がある

V. 参考ホームページ

- ◇ 院内診療端末「検査部 臨床検査マニュアル」：例) 細菌検査報告の解釈のポイント(後掲)
- ◇ 教育用資料のページ (西堀担当分野のシラバス及びプリント類のダウンロードが可能) → <http://mn.umin.ac.jp/education.html>
- ◇ 形態検査インターネットサーベイ研究班のページ→<http://survey.umin.ac.jp/>
- ◇ 佐賀医大感染症情報室→<http://www.icl.hsp.saga-med.ac.jp/>
- ◇ 抗菌薬インターネットブック→<http://www.aceart.co.jp/>

細菌検査報告の解釈のポイント

現在は主として塗抹・染色などの形態学的検査と培養検査を組み合わせることで細菌を検出しています。検査室では細心の注意を払って検査していますが、次のような可能性が皆無とは言えませんので、それを踏まえて報告内容を解釈して頂く必要があります。詳しい説明は各項目をクリックしてご覧下さい。

- [病巣にいる細菌が検体に含まれていない場合](#)
- [病巣にいない細菌が検体に紛れ込んだ場合](#)
- [検体の中にいる細菌が塗抹・染色で検出できない場合](#)
- [検体の中にいる細菌が分離培養の段階で発育しない場合](#)
- [分離培養で発育した細菌が詳しい同定や感受性検査の対象とならない場合](#)
- [感受性検査の結果が実際の薬効を反映しない場合](#)

病巣にいる細菌が検体に含まれていない場合

a. 採取法の問題

適切な検体採取法の遵守を怠った場合、たとえば痰の代わりに唾液しか採取できなかった場合などに起こります。白血球が少なく扁平上皮細胞が多い検体は唾液であることが疑われる所見です。

b. 病巣の問題

病巣によっては、いくら注意しても殆ど細菌が採取できない場合もあります。たとえば、結核性胸膜炎によって貯留した胸水から結核菌が検出されることは稀です。

病巣にいない細菌が検体に紛れ込んだ場合

a. 本来無菌的な検体

血液や髄液など、無菌的に採取できるものは、決められた消毒法を順守すればコンタミネーションを最小限にできます。ただし、皮膚をいくら消毒しても、毛根部や汗腺内の常在菌（ブドウ球菌属など）は死滅しないので、穿刺時にそれらが混入する可能性をゼロにすることはできません。

b. コンタミネーションが避けられない検体

喀出痰、気管支洗浄液、中間尿などは、排出経路の常在菌の混入を防ぐ事はできません。ただし決められた採取方法を遵守すれば、混入する常在菌を減らすことができます。したがってこれらの検査では、常在菌の存在を前提として結果を解釈する必要があります。

検体の中にいる細菌が塗抹・染色で検出できない場合

a. 提出までの保管条件

痰や尿を室温保存してしまうなど、採取から提出までの間に不適当な温度で保管すると、常在菌や環境菌が増殖し病原菌が覆い隠されてしまうことがあります。正しい保管温度は[こちら](#)をご覧ください。

b. 塗抹・染色の検出感度

塗抹・染色で病原体を推定できるのは、特徴的な形態を示した菌体が著しく優勢に存在するときに限られます。菌数が少ない場合、検出感度は著しく低く再現性にも限界があります。細菌が塗抹・染色では認められず培養だけで検出される例はよく見られます。

c. グラム染色の精度

またグラム染色性は絶対不変のものではなく、細菌の種類、培養状態、検体の保存状態、抗菌薬投与の有無および染色条件などにより変わります。特にナイセリアなどのグラム陰性球菌（GNC）は脱色されにくいいためグラム陽性球菌（GPC）に、逆にバシラスなどのグラム陽性桿菌（GPR）はグラム陰性桿菌（GNR）に判定されることがあります。

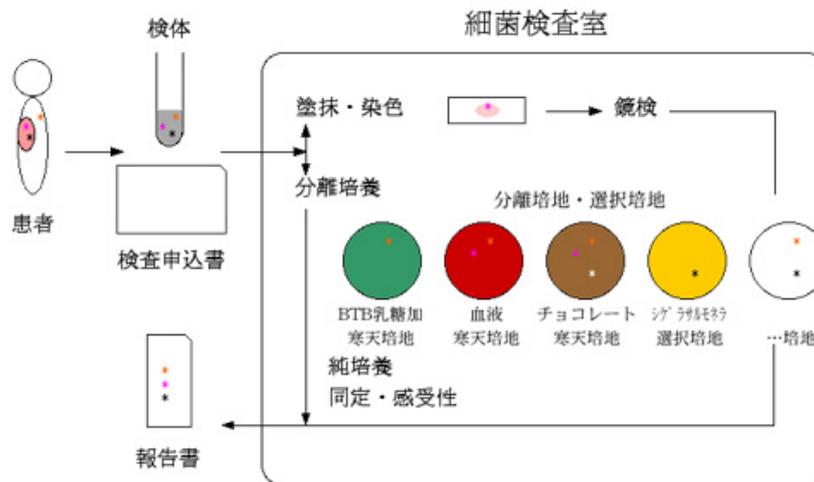
d. 直接塗抹検査と培養結果の不一致

血液など本来無菌的な材料はその緊急性から、グラム染色性と形態・配列をみて可能であれば菌を推定し中間報告するようにしています。しかし直接塗抹のグラム染色には上に説明したような限界があり、稀に培養結果との不一致を生じることがあります。

検体の中にある細菌が分離培養の段階で発育しない場合

a. 細菌検査における分離培養

次の図に細菌検査の流れを示しますが、同定および感受性検査を行うためには、複数の菌種が含まれ得る検体から、それぞれの細菌を純培養の状態にすることが不可欠です。そのため、検体に含まれる菌種に応じて複数種類の培地に検体を接種し、発育したコロニーを形態学的に識別して釣菌するという操作が行われており、この過程を「分離培養」と呼びます。この段階で発育しない細菌は培養検査による検出ができないので、たとえば塗抹・染色で検出されているのに、培養結果に現れないということが起こります。



b. 提出までの保管条件

痰や尿を室温で長時間保存してしまった、あるいは腐敗臭などから嫌気性菌が疑われるにも拘わらず嫌気ポーターに採取しなかったなど、採取から提出までの間に不適当な条件で保管すると、病原菌が死滅したり、常在菌や環境菌が増殖して病原菌が覆い隠されてしまう可能性があります（特に淋菌，肺炎球菌，インフルエンザ菌など）。なお、適切な検体容器や保管温度については[こちら](#)をご覧ください。

c. 抗生物質の影響

抗生物質の投与開始後に採取された検体では、生体内と異なって抗生物質が代謝を受けないため、残留した抗生物質により次のような影響を受けている可能性があります。なお当院で採用している血液培養用のカルチャーボトルには、抗生物質を吸着する物質が入っていますが、100%取り除くことはできないうえ、決められた量以上に検体を入れると効果が薄れます。

- 目的とする病原菌が死滅してしまう。
- 耐性菌が選択され細菌叢が変化してしまう。これには病巣では発現していなかった耐性遺伝子の発現が採取後に誘導される場合も含まれる。

d. 発育の条件

菌種によって発育できる培地および培養条件はさまざまです。たとえば、クロストリジウムなどの偏性嫌気性菌は通常の好気条件では発育できません。検査室では、検体の種別毎に最適と考えられるデフォルトの培地の組み合わせを決めています。それ以外の培地については、申込み時に付記された目的菌種や臨床診断から必要と判断した場合に限って接種します。したがってオーダー時には適切な検体容器に採取のうえ、必ずこれらの情報を入力して頂くか、お気軽に検査室にご相談頂くことをお勧めします（ご連絡先は[こちら](#)）。

分離培養で発育した細菌が詳しい同定や感受性検査の対象とならない場合

a. 常在細菌

分離培地上の性状で常在細菌と判断されたコロニーは、詳しい同定や感受性検査を行わない場合があります。報告書には「 α -streptococcus」（＝ α 溶連菌）のように記載されるので、臨床的に病原性が疑われる場合には追加指示して頂く必要があります。また便では、病原性を持つ可能性のない常在細菌と判断された場合には、詳しい同定や感受性検査を行わず、報告書への記載も省略あるいは簡略化されます。

b. コンタミネーション

分離培地上のコロニーの性状と数でコンタミネーションと判断されたコロニーは、詳しい同定や感受性検査を行わない場合があります。報告書には「Enterobacteriaceae」（＝腸内細菌）のように記載されるので、臨床的に病原性が疑われる場合には、追加指示して頂く必要があります。なお自然排泄尿や留置カテーテル尿では 10^5 /ml未満、カテーテルで清潔に導尿した場合は 10^4 /ml未満の菌量の場合にコンタミネーションと判断します。

c. 感受性検査の薬剤選択

特に指示がない場合は、菌種毎に予め決められた薬剤（→[感受性検査薬剤一覧](#)をご参照下さい）について感受性検査を行います。それ以外の薬剤について検査が必要な場合は、追加の指示をお願いします。

感受性検査の結果が実際の薬効を反映しない場合

a. 細菌以外の病原体

細菌検査の測定法で検出できる病原体は細菌と一部真菌です。細菌検査で何らかの細菌が検出されたか否かに拘わらず、ウイルス、クラミジア、リケッチア、他の真菌、原虫等が真の病原体である可能性を常に考慮する必要があります。

b. 病巣に存在する細菌との不一致

次のような場合、病巣に存在する細菌が報告書に掲載されない可能性や、病巣にいない細菌が報告書に掲載される可能性があります。詳しい説明は各項目をクリックしてご覧下さい。

- [病巣にいる細菌が検体に含まれていない場合](#)
- [病巣にいない細菌が検体に紛れ込んだ場合](#)
- [検体の中にいる細菌が塗抹・染色で検出できない場合](#)
- [検体の中にいる細菌が分離培養の段階で発育しない場合](#)

c. 非病原性細菌

通常は病原性を持たない細菌が実は病原細菌であった場合、その細菌が分離培養で検出されたとしても、詳しい同定や感受性検査が実施されない可能性があります。詳しい説明は各項目をクリックしてご覧下さい。

- [分離培養で発育した細菌が詳しい同定や感受性検査の対象とならない場合](#)

d. MIC値と薬効

感受性検査の結果は、MIC（minimum inhibitory concentration、最小発育阻止濃度）の値が低いものから、S（Susceptible、感性）、I（Intermediate、中間）、R（Resistant、耐性）の3段階に分けられ、その閾値をブレイクポイント（感受性か耐性かの分かれ目となる濃度＝常用量で到達可能な濃度）と呼びます。ただし以下のように、MIC値から予測した臨床効果と、実際の臨床効果が一致しない場合もあります。

- MICがいくら高くても、病巣の抗生物質濃度をそれより高くすれば有効な筈ですが、実際にはMICがある値以上になると、臨床的な効果が殆ど期待できません。この理由は、生体内で到達可能な抗生物質の濃度に限界があることその他、静菌的効果が生体外より減弱すること、あるいは静菌的効果だけでは生体への攻撃力を抑制しきれないことなどが推測されますが、あまりよく分かっていません。そこで、臨床的に有効であった事例から検出された細菌のMICを参考に、ブレイクポイントが定められています。したがってMICがブレイクポイントより低くても、臨床的には有効でない可能性もあり得ます。
- 臨床検査ではブレイクポイントを挟んで数点しか測定していないので、「～以下（ \leq ）」と報告書に記載されている場合、その抗生物質のMICの真の値はもっと低い可能性があります。
- 生体内の感受性は生体外での実験結果と異なる可能性があります。たとえば慢性閉塞性肺疾患（COPD）に持続感染しやすい緑膿菌は、マクロライド系抗生物質に対しほぼ100%の耐性を示すに

もかわらず、低用量持続投与によって生命予後を改善できることが分かっています。

e. 真の起炎菌株

抗生物質の投与によって、最初は目立たなかった耐性菌が優勢となり、期待した薬効が得られない場合があります。異なる菌種間で起こった場合は菌交代現象と呼びますが、同じ菌種でも感受性の異なる細菌（これを便宜的に異なる「株」と呼んでいます）が存在する場合は、いつの間にか感受性だけが変化したように見えます。感受性検査の結果にしたがって抗生物質を選択したにも拘わらず、同じ菌種が検出され続けた場合には、このような現象を疑う必要があります。

f. 医原性異常細菌叢

偽膜性大腸炎など医原性異常細菌叢が形成されるために発症する疾患は、その原因となった抗生物質の投与を中止するだけで、復活した常在菌が病原菌を駆逐し、軽快する場合があります。病原菌に対して抗生物質を投与すると、却ってそのような正常化の動きを妨げ、治癒を遅らせる可能性もあります。

g. 患者の免疫力

感染症の予後を決めるうえで、適切な抗生物質療法と同じかそれ以上に重要な因子は患者の免疫力であり、日和見感染の増加に伴います。その傾向は強くなっています。常在菌による感染症は、常在菌が病原性を獲得したために起こる訳ではなく、通常備わっている常在菌に対する免疫力が、患者においては何らかの原因により障害されることが主因と考えられます。今のところ、障害を受けた免疫力を回復させる特異的治療法はないので、感染症の治療は、どうしても病原体への攻撃が中心になってしまいます。しかし、抗生物質の投与は、病原体の増殖力を弱めると同時に、患者の免疫力にも何らかの医原性障害をきたす可能性があり、両者の得失を考慮して選択する必要があります。また経過から免疫力を障害するリスク因子が推測される場合は、それらをできるだけ取り除き、必要な支持療法を十分に施しながら、生体本来の回復力による免疫状態の改善を期待する、という考え方も視野に入れて治療方針を検討する事が大切です。

当ホームページに関するご質問、ご意見は検査部細菌検査室（内線 5 6 2 1）までお願いします