

[原 著]

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

伊東ひろ子・森 慎一郎・樋口晶子・小野剛司・藏野信彦・古田 耕
国立がんセンター中央病院臨床検査部

(平成19年3月26日受付, 平成19年10月7日受理)

わが国最大のがん専門病院である、国立がんセンター中央病院における過去5年間の血液培養の検査成績について後方視的に解析した。検査依頼総数は24,187件、陽性件数は2,625件、陽性率は10.8%であった。グラム陰性桿菌は969株検出され、*Escherichia coli*が20.8% (202株)と最も高い分離率であった。グラム陽性球菌は1,100株検出され、coagulase-negative staphylococci (CNS)が54.5% (600株)と最も高い分離率で、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)は11.8% (130株)であった。嫌気性菌は4.6% (122株)、真菌は3.6% (94株)の分離率であった。その他の菌は、13.0% (340株)の分離率であり、そのほとんどがバチルス属 (78.9%) またはコリネ型菌 (16.7%) であった。コリネ型菌は52株 (27症例) 分離され、その94.2% (49株)は造血器腫瘍患者と小児科患者から分離されていた。コリネ型菌が分離された27症例中22症例 (81.5%)が、造血器疾患による極度の免疫不全状態の患者であった。

Key words: 血液培養, 疾患別分離菌, 悪性腫瘍

序 文

青木ら¹⁾は、市中感染症例の診断や病院感染症のサーベイランスとしての血液培養の重要性を述べている。当院は、がん、白血病などの易感染性患者が大部分を占めるがんを専門とする病院である。易感染性患者にとって感染症は生命予後を左右する重大な合併症であり、起炎菌の同定を待たずに経験的な治療を行う必要があることも多く、臨床分離菌の分布や薬剤感受性を事前に把握しておくことは極めて重要である。特に、血液培養からの分離菌は、コンタミネーションの原因となる一部の皮膚常在菌を除き、多くの場合意味のある起炎菌と判定可能なことから、その推移を経時的に把握する意義は大きい。一方、がん専門病院における血液培養分離菌についてまとめた国内の報告はない。したがって、当院のようながん専門病院から分離される菌の解析成績も、わが国のがん治療の成績向上のために意義あると考え、過去5年間における当院の

患者検体から採取された血液培養から分離された菌について解析を行った。

材料と方法

1. 材料

2001年1月から2005年12月の期間に、国立がんセンター中央病院の微生物検査室に依頼された血液培養検査24,187検体を対象とした。血液検体は、通常1検体につき好気性菌用と嫌気性菌用の2本の培養ボトルに接種した状態で検査室に提出された。

2. 方法

血液培養は、BACTEC 9120 (日本ベクトン・ディッキンソン) を使用し、好気用レズンボトル (92F)、嫌気用レズンボトル (93F) に3~10 ml 接種して6日間培養した。陽性と判定された検体について TSAII (5% ヒツジ寒天/BTB 寒天) 培地 (日本ベクトン・ディッキンソン)、GAM 半流動培地 (日水) などを使用し35°CでCO₂培養を行った。*Staphylococcus* 属、*Enterococcus* 属、腸内細菌、ブドウ糖非発酵菌などの同定は、2001年から2005年1月までセプターシステム (日本ベクトン・ディッキンソン) で行い、2005年2月より Walk Away (デイドベーリング) で行った。*Streptococcus* 属、好気性コリネ型菌 (コリネ型

著者連絡先: (〒104-0045) 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター中央病院臨床検査部
伊東ひろ子
TEL: 03-3542-2511
FAX: 03-3545-3567
E-mail: hiito@ncc.go.jp

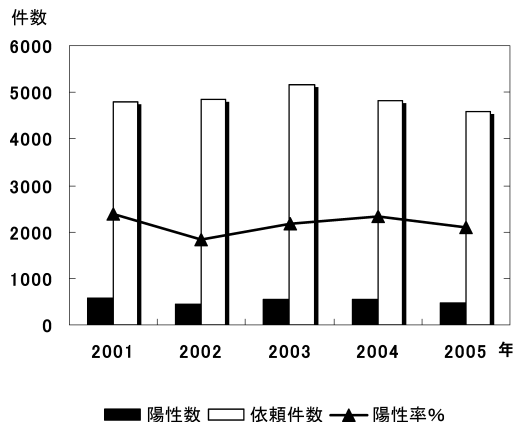


図1. 血液培養陽性率の年次推移

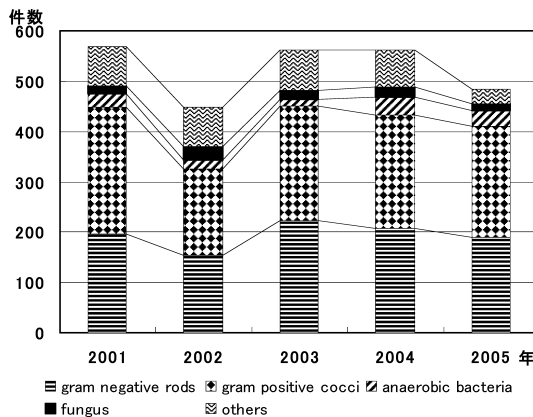


図2. 血液培養からの分離菌群の年次推移

表1. 血液由来分離菌の年次推移

	年	2001	2002	2003	2004	2005	計
Gram negative rode							
<i>Escherichia coli</i>		40	31	35	49	47	202
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		42	16	32	26	42	158
<i>K. pneumoniae</i>		24	19	24	24	21	112
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		23	17	24	11	11	86
<i>Enterobacter cloacae</i>		15	16	11	20	15	77
Others		52	54	97	78	53	334
小計		196	153	223	208	189	969
Ggram positive cocci							
CNS		156	98	125	113	108	600
MRSA		30	12	44	23	21	130
MRSS		19	17	12	21	28	97
<i>Streptococcus anginosus</i> group		16	14	18	7	10	65
<i>Enterococcus faecalis</i>		12	14	7	11	17	61
Others		20	17	22	50	38	147
小計		253	172	228	225	222	1,100
Anaerobic bacteria							
<i>Bacteroides</i> spp.		9	3	2	4	8	26
<i>Bacteroides fragilis</i>		5	7	3	17	9	41
Others		12	8	7	14	14	55
小計		26	18	12	35	31	122
Fungus							
<i>Candida glabrata</i>		6	0	2	5	0	13
<i>Candida albicans</i>		4	6	5	6	8	29
<i>Candida</i> spp.		6	12	11	9	4	42
小計		16	28	18	20	12	94
Others							
		78	77	82	74	29	340
合計		569	448	563	562	483	2,625

K: *Klebsiella pneumoniae* subsp. CNS: coagulase-negative staphylococci

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

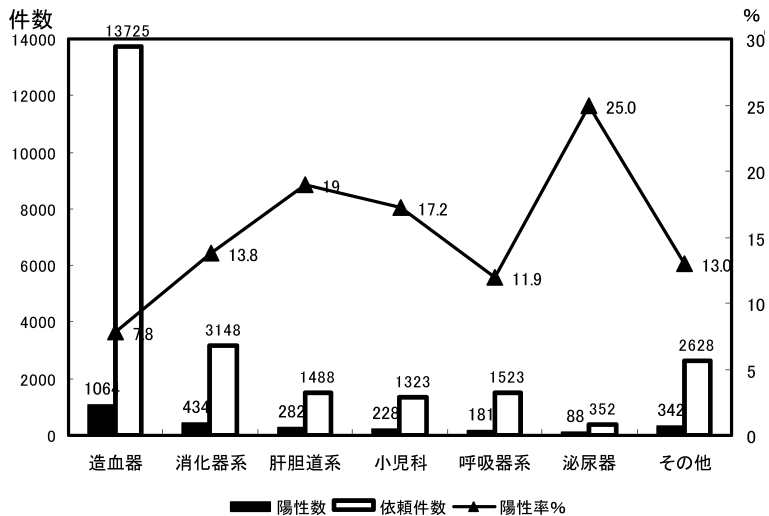


図3. 血液培養成績の疾患別推移

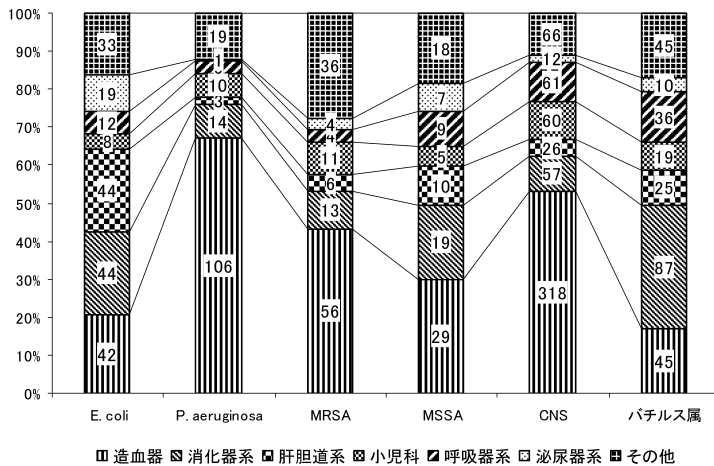


図4. 上位分離菌の疾患別の比較

菌) はBD BBLCRYSTAL GP (日本ベクトン・ディッキンソン) で同定を行った。嫌気性菌の同定はANAI (アムコ) を使用し, *Haemophilus* 属, *Neisseria* 属はHN-20 ラピッド (日水) やヘモフィリス ID4 (日本ベクトン・ディッキンソン) を使用した。真菌については, RapID Yeast Plus (アムコ) とCHROM-ager Candida (日本ベクトン・ディッキンソン) を用いた。

結 果

1. 血液培養成績の年次推移

当院における 2001 年から 2005 年の 5 年間に依頼された血液培養 24,187 件の陽性数は 2,625 件, 陽性

率は 10.9% であった。血液培養成績の年次推移を図 1 に示した。ただし同一ボトルから複数菌が検出された場合はそれぞれの菌種について 1 件とした。5 年間の依頼件数は 2003 年が一番多く (5,155 件), 依頼件数の年間平均は 4,837 件, 平均陽性数は 525 件 (10.8%) であった。

2. 血液培養からの分離菌

5 年間に分離された 2,625 株について, 分離菌別の成績を図 2 に示した。5 年間の分離菌合計の上位菌種は, coagulase-negative staphylococci (CNS), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* であり他の報告と同様であった^{2)~7)}。Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は 130 株 (5%) であっ

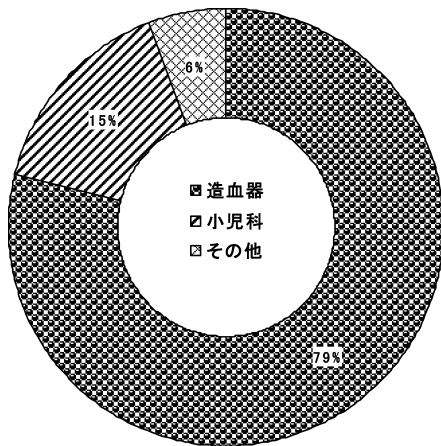


図5. コリネ型菌の疾患別分離率

た。分離菌比率は、グラム陰性桿菌が36.9%、グラム陽性球菌は41.9%、嫌気性菌は4.7%、真菌は3.7%であった。その他の菌は12.9%であった。これらの分離菌群のうち代表的な菌種を表1に示した。

グラム陰性桿菌は969株検出され、その20.8% (202株)が*E. coli*で最も高い分離率であり、次に*P. aeruginosa* (16.3%)であった。グラム陽性球菌は1,100株分離され、CNSが54.5% (600株)と最も高い分離率であり、MRSA 130株 (11.8%), methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 97株 (8.8%)とその大半 (84.0%)をブドウ球菌 (924株)が占めた。嫌気性菌は4.6% (122株)、真菌は3.6% (94株)の分離率であった。また、その他の菌は、13.0% (340株)分離され、その95.6%がバチルス属 (平均78.9%)とコリネ型菌 (平均16.7%)であった。

表2. 好気性コリネ型菌検出症例 (27症例/52検出件数)

症例	基礎疾患	白血球数	同定菌
1	悪性リンパ腫	1.4	<i>Corynebacterium</i> spp.
2	慢性骨髄性白血病	2.0	同定不可
3	食道癌	10.0	同定不可
4	悪性リンパ腫	3.2	同定不可
5	骨髄異形成症候群	4.6	<i>C. pseudogenitalium</i>
6	急性骨髄性白血病	0.3	同定不可
7	急性骨髄性白血病	5.4	<i>C. bovis</i>
8	悪性リンパ腫	0.3	<i>C. aquaticum</i>
9	急性リンパ性白血病	0.1	同定不可
10	骨髄異形成症候群	1.1	<i>C. aquaticum</i>
11	急性リンパ性白血病	18.5	同定不可
12	骨髄異形成症候群	1.4	<i>C. bovis</i>
13	骨髄異形成症候群	0.1	<i>C. aquaticum</i>
14	骨髄異形成症候群	1.1	<i>Corynebacterium</i> spp.
15	慢性骨髄性白血病	0.2	<i>C. aquaticum</i>
*16	両側網膜芽細胞腫	0.3	<i>C. pseudodiphtheriticum</i>
17	悪性リンパ腫	0.1	<i>C. jeikeium</i>
18	悪性リンパ腫	1.2	<i>C. pseudogenitalium</i>
19	膀胱癌	14.3	同定不可
20	急性骨髄性白血病	0.5	<i>C. aquaticum</i>
21	悪性リンパ腫	0.8	<i>C. aquaticum</i>
*22	急性リンパ性白血病	0.8	同定不可
23	悪性リンパ腫	0.2	<i>C. propinquum</i>
24	急性骨髄性白血病	0.1	<i>C. jeikeium</i>
25	胃癌	3.9	<i>C. genitium</i>
26	右網膜芽細胞腫	0.1	<i>C. pseudodiphtheriticum</i>
27	慢性骨髄性白血病	11.9	<i>L. monocytogenes</i>

C: *Corynebacterium* L: *Listeria*

白血球数: $\times 1,000/\mu\text{l}$ 同定キット: BD BBL CRYSTAL GP

*16: *Gordonia* spp. (千葉大学真菌医学研究センターにて菌体脂質分析により同定)

*22: *Tsukamurella* spp. (国立感染症研究所細菌第二部にて16S rRNA塩基配列による系統解析により同定)

5年間の血液培養成績の推移を疾患別に図3に示した。依頼件数は、血液疾患が13,725件と一番多かったが、陽性率は7.8%と最も低かった。一方、依頼件数が一番少ない泌尿器科の陽性率は25.0%と高率であった。5年間に分離された上位菌種6菌種について疾患別の分離内訳を図4に示した。*E. coli*は造血管腫瘍(20.7%,42株)、消化器系腫瘍(21.8%,44株)、肝胆道系腫瘍(21.8%,44株)患者から多く分離された。*P. aeruginosa*(67.0%,106株)、MRSA(43.0%,56株)、MSSA(29.9%,29株)、CNS(53.0%,318株)は造血管腫瘍患者から高率に分離された。パチルス属は消化器系腫瘍患者から高率に分離された。

コリネ型菌の分離は5年間で52株と少ないがその94.2%(49株)は造血管腫瘍患者と小児科患者から分離された(図5)。コリネ型菌分離症例を表2に示した。コリネ型菌が分離された27症例中22症例(81.5%)が白血病、悪性リンパ腫を主とする造血管疾患による極度の免疫不全状態の患者であった。

考 察

当院における2001年から2005年の5年間に依頼された血液培養検査成績について解析した。同様の検索は、佐久ら²⁾、角谷ら⁴⁾、小栗⁶⁾によっても報告されている。佐久らの報告²⁾は21.8%と高かったが他は当院と同様10%前後の成績であった。佐久らの報告²⁾の高いのは、伝染病棟を有する施設の特異性がその要因の一つとも考えられる。当院ががんを専門とする病院であり、市中感染症の来院がほとんどないからと考えられるが、今回の5年間の検索では*Salmonella* spp.は1例も分離されていない。疾患別の分離菌で特徴的なのは、分離数は少ないがコリネ型菌である。われわれは、日常検査の中で呼吸器材料、泌尿器系材料、ドレーン排液、術創部、血液などの臨床材料からコリネ型菌と同定される菌をしばしば経験するが、起炎菌としての臨床的意義づけの困難なことも多い。しかし、コリネ型菌の肺炎の報告や⁸⁾、白血病のような免疫不全状態の患者からの菌血症や敗血症の報告もある^{9)~13)}。

当院においても図5に示すように5年間に分離されたコリネ型菌の94%が造血管腫瘍患者と小児科例から分離されている。これらの症例の多くの患者は高度の好中球減少を伴っていた(表2)。このように極度の免疫不全状態の患者の血液培養から分離されたコリネ型菌は、菌血症や敗血症の起炎菌として重要である可能性が高いと考えられる。

現在、われわれはBD BBL CRYSTAL GP(日本ベ

クトン・ディッキンソン)、API CORYNE(日本バイオメリュー)、Rap ID CB plus System(アムコ)を併用してコリネ型菌の同定を行っているがその結果が一致しないことも多い¹⁴⁾。また、グラム染色やコロニーの形態、生化学的性状^{15),16)}などから市販されている同定キットの結果に疑問をもつコリネ型菌を経験する(表2)。多剤耐性のコリネ型菌が増えていると大塚らの報告^{9),14)}もあり、血液培養などの無菌材料から分離されたコリネ型菌について、16S rRNA塩基配列などの系統解析による菌種の同定や薬剤感受性試験の解析をしていくことも、疫学的には必要であると考えられる。

謝 辞 *Gordonia* spp.の同定をしていただいた千葉大学真菌医学研究センターの矢沢勝清先生、三上襄先生、*Tsukamurella* spp.の系統解析を実施していただいた国立感染症研究所細菌第二部の山根一和先生、本論文のご校閲を賜りました当院臨床検査部の坂本 修臨床検査技師長に深謝いたします。

文 献

- 1) 青木泰子, 岩田 敏, 庄司 路, 他. 2003. 血液培養陽性例をtargetとした感染症サーベイランス. 感染症学雑誌 77: 211-218.
- 2) 佐久一枝, 飯田暢子, 後藤 元, 他. 1999. 東京都立駒込病院における最近10年間の血液培養検査成績の検討. 日本臨床微生物学雑誌 1: 1-5.
- 3) 紺野昌俊, 野々口律子, 後藤 朗, 他. 1984. 血液培養から検出される細菌の動向について. 感染症学雑誌 58: 99-111.
- 4) 角谷まり子, 奈田 俊, 飯田悦夫, 他. 1991. 名古屋大学病院における過去10年間の血液培養成績. 感染症学雑誌 65: 168-173.
- 5) 前澤浩美, 坂本光男, 中澤 靖, 他. 1998. 当科の過去10年間における菌血症例の臨床的検討. 感染症学雑誌 72: 820-826.
- 6) 小栗豊子. 1994. 全身感染症の微生物検査. 臨床と微生物. 21: 246-253.
- 7) 深山牧子. 1994. 細菌血症(敗血症). 臨床と微生物. 21: 254-259.
- 8) 本村和嗣, 真崎宏則, 寺田真由美, 他. 2004. *Corynebacterium propinquum* 呼吸器感染症の3症例. 感染症学雑誌 78: 277-282.
- 9) 津端 貴子, 大塚 喜人. 2005. 第17回日本臨床微生物学会総会ワークショップ: 54
- 10) Schwartz, M. A., S. R. Tabet, A. C. Collier, et al. 2002. Central venous catheter-related bacteremia due to *Tsukamurella* species in the immunocompromised host: A case series and review of the literature. Clin. Infect. Dis. 35: 72-77.
- 11) Elshibly, S., J. Doherty, J. Xu, et al. 2005. Central Line-related bacteraemia due to *Tsukamurella tyrosinosolvens* in a haematology pa-

- tient. The Ulster Med. J. 74: 43-46.
- 12) Lesens, O., Y. Hansmann, P. Riegel, et al. 2000. Bacteremia and endocarditis caused by a *Gordonia* species in a patient with a central venous catheter. Emerg. Infect. Dis. 6: 382-385.
 - 13) Riegel, P., R. Ruimy, D. Briel, et al. 1996. Bacteremia due to *Gordonia sputi* in an immunocompromised patient. J. Clin. Microbiol. 34: 2045-2047.
 - 14) 大塚喜人, 吉部貴子, 室谷真紀子, 他. 2004. 血液培養より検出されたコリネフォルム菌の起炎性判断基準に関する検討. 医学検査 53: 22-27.
 - 15) 小栗豊子. 2004. 臨床微生物検査ハンドブック第2版: 78-79.
 - 16) 村上日奈子, 他. 2003. 第17回日本臨床微生物学会総会ワークショップ: まれな菌?! いざというとき困らないために: 18-36.

Surveillance of Blood Culture Results from Cancer Patients: Five-year Experience in National Cancer Center Hospital

Hiroko Ito, Shinichiro Mori, Akiko Higuchi, Koji Ono, Nobuhiko Kurano, Koh Furuta

Clinical Laboratory, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku Tokyo
104-0045, Japan

We retrospectively surveyed blood culture results from 2001 to 2005 at National Cancer Center Hospital. 2,625 strains out of 24,187 specimens were isolated, and overall positive rate was 9.0%. In these strains, 969 (36.9%) were gram-negative bacteria, 1,100 (41.9%) were gram-positive cocci, 122 (4.6%) were anaerobic bacteria, 94 (3.5%) were fungi, and 340 (13.0%) were others. Among 969 gram-negative strains, the most common species was *Escherichia coli*, which consisted of 202 (20.8%) strains. In 1,100 strains of gram positive cocci, 600 (54.5%) were coagulase-negative staphylococci (CNS), and 130 (11.8%) were methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). In other bacteria, *Bacillus* spp. was 78.9% and coryne form bacteria was 16.7%. 52 strains of coryne form bacteria were isolated from 27 cases, and almost all (49 strains, 94.2%) the strains were isolated from the patients with hematologic malignant disorders (including the patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation) or pediatric patients maladies. Among 27 patients with coryne form bacteria, 22 patients (81.5%) were diagnosed as highly immunocompromised conditions. In cases of coryne form bacteria, the identification of species was often difficult by only with commercially available identification kits. Therefore, nucleic-acid based identification by sequencing of 16S RNA is necessary in cancer center such as our institution.