

[原 著]

Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) 導入前後のコストと同定時間に関する検証

清祐麻紀子¹⁾・山下有加¹⁾・山崎美佳¹⁾・木部泰志¹⁾
諸熊由子¹⁾・下野信行²⁾・堀田多恵子¹⁾・康 東天¹⁾³⁾

¹⁾ 九州大学病院検査部

²⁾ 九州大学病院グローバル感染症センター

³⁾ 九州大学大学院医学研究院臨床検査医学分野

(平成 29 年 8 月 1 日受付, 平成 30 年 3 月 14 日受理)

Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) は従来の同定法と比較し, 低コスト, 迅速, 簡便, 高性能が特徴である。九州大学病院では 2013 年 1 月より VITEK MS (ビオメリュー・ジャパン株式会社) を導入した。国内において MALDI-TOF MS のコストに関する報告はなく, 我々は VITEK MS 導入前後におけるコストと同定時間を比較検証した。

VITEK MS 導入前後 (2011 年, 2015 年) について, 好気性菌, 嫌気性菌, 酵母様真菌を対象に同定キットと VITEK MS を用いた件数をカウントした。2011 年, 2015 年の検体数は 25,178 件, 25,994 件, 同定件数は 3,425 件, 26,951 件であった。コスト比較は, 試薬コスト, 経費コスト (試薬コスト+検査コスト), トータルコスト (試薬コスト+検査コスト+メンテナンスコスト) を算出し, 同定時間は反応時間も含めた平均時間を算出した。

VITEK MS 導入後, 従来の同定キットの使用率は 62.6% 減少し, VITEK MS による同定が 26,112 件と増加した。VITEK MS 導入後, 1 件あたりの同定時間は平均 848.9 分から 45.3 分と約 13.4 時間短縮した。試薬コストと経費コストはわずかに減少していたが, トータルコストは増加していた。

VITEK MS 導入により迅速同定が可能になるが, 同定件数が増加する影響と, メンテナンスコストの加算によりコスト削減には繋がっていない。VITEK MS 導入のメリットは迅速同定と菌種レベルの報告が簡便に実施できる同定精度の向上であり, これらは適切な抗菌薬の選択や, 感染管理にも有用な情報になると考えられた。

Key words: MALDI-TOF MS, VITEK MS, コスト, 同定時間

序 文

微生物の同定に Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) を用いた方法が導入され, その

特徴を活かした運用や臨床効果が注目されている。MALDI-TOF MS は従来の同定法や遺伝子同定と比較しても同等の精度を有している¹⁾²⁾。さらに, 従来の同定機器や同定キットに比べて同定可能菌種数が多いことも特徴であり, 菌種同定に時間を要する嫌気性菌や酵母様真菌, 抗酸菌の同定も可能である³⁾。操作性も簡便であり, コロニーを用いた同定時間は約 10 分という迅速同定も特徴である。また, 必要な試薬や物品も少なく, VITEK MS において必要な試薬は専用のターゲットスライドと VITEK MS CHCA (マトリックス試薬), MS-FA (酵母様真菌用ギ酸試薬) であり,

著者連絡先: (〒812-8582) 福岡市東区馬出 3-1-1

九州大学病院検査部

清祐麻紀子

TEL: 092-642-5757

FAX: 092-642-5755

E-mail: kiyosuke@med.kyushu-u.ac.jp

1件あたりの同定コストは低い。したがって、機器本体の初期投資額は約3,000万円と高額であるが、1件あたりのコストは安いコスト削減が予想され、数年で導入利益があがる印象をもつ。海外においてMALDI-TOF MSを用いた経済効果に関連する報告^{4)~6)}は複数あるが、国内において経済効果を検証した報告はない。九州大学病院では2013年1月よりVITEK MS (バイオメリュウ・ジャパン株式会社)を導入し、原因菌同定のための第一選択機器として運用を開始した。今回、我々は実際にVITEK MSを導入した前後のコストの変動と同定時間を当院のデータから検証した。

九州大学病院 細菌検査室の概要

九州大学病院は平成28年3月31日現在のデータでは、病床数1,275床、外来のべ患者数705,515名(1日当たり2,903名)、入院のべ患者数414,075名(1日当たり1,131名)の高度急性期病院である。九州大学病院検査部は2006年にISO15189を取得し、細菌検査室では日常検査に加え、トランスレーショナルリサーチに関する検査を実施する安全性検証ユニットも加えた業務を10名のスタッフ(うち、認定臨床微生物検査技師3名)で365日日勤業務を行っている。

当院の同定検査は、主に試験管培地を用いた手法を中心に、バイテック2、その他の同定キットを採用していたが、2013年1月より第一選択機器としてVITEK MSを導入し検査業務の運用見直しを開始した。VITEK MSを用いた嫌気性菌の同定は2014年より開始したため、本研究の対象期間はVITEK MS導入前の2011年と導入後の2015年とした。また、対象期間におけるコロニー釣菌条件の変更はない。

対象と方法

2011年と2015年の検体数は25,178件と25,994件であり、最終報告した好気性菌、嫌気性菌、酵母様真菌は18,807件と17,343件であった。対象の同定キットは、2011年は、バイテック2 GN、バイテック2 GP、バイテック2 YST (バイテックID:バイオメリュウ・ジャパン株式会社)、API Coryne、API 20 Strep、API 20 C AUX (API:バイオメリュウ・ジャパン株式会社)、IDテスト・HN-20ラビッド「ニッスイ」、IDテスト・EB-20「ニッスイ」、IDテスト・NF-18「ニッスイ」(IDテスト:日水製薬株式会社)、Rap ID ANAII (株式会社アムコ)とし、2015年はVITEK MSを追加した。同定キットを用いた同定件数は、試薬の購入実績から算出し、コストはそれぞれの年の税

込み価格で算出した。

コスト算出はTranら⁴⁾の方法を参考に、1. 試薬コスト(Reagent cost)、2. 経費コスト(Expense cost): 試薬コスト+検査コスト(Examination cost)、3. トータルコスト(Total cost): 試薬コスト+検査コスト+メンテナンスコスト(Maintenance cost)を計算した。試薬コストには試験管培地のコストは含まれていない。ただしKligler寒天培地、シモンズ・クエン酸塩培地、VP半流動培地、SIM培地、リジン脱炭酸培地、オルニチン脱炭酸培地、King A培地、King B培地、アセトアミド培地、5%乳糖培地、OF培地、マルトース培地のコストは試験管培地コストとして別途算出した。検査コストは、1件あたりの同定に必要な作業時間(分)×1分あたりの技師の平均給料×同定件数とした。作業時間は菌液調整の準備と結果判定時間を合計し、10名の技師の手技を平均した時間を算出した。給与は厚生労働省の臨床検査技師初任給資料をもとに技師の経験年数から算出した基本給与を平均し、1分あたりの給与として算出した。

VITEK MS導入前後の同定時間は、作業時間に加え、添付文書に記載された反応時間を含む平均時間を算出した。

結 果

1. 試薬コスト: Reagent cost

2011年と2015年の同定件数は3,425件と26,951件であった。従来の同定キットの試薬コストをFigure 1, Table 1に示す。1件あたりのコストはバイテックIDは2,193円、APIは1,190円、ID testは669円、Rap ID ANAは1,356円、VITEK MSは103円であった。VITEK MS導入後の従来の同定キット数は、バイテックIDは46.9%、APIは42.2%、IDテストは70.1%、Rap ID ANAIIは89.7%の減少を認め、試薬コストは62.6%の減少を認めた。VITEK MSも加えた2015年の試薬コストは10.3%減少し、約50万円の削減を認めた。

2. 経費コスト(試薬コスト+検査コスト): Expense cost = Reagent cost+Examination cost

従来の同定キットの検査コスト、経費コストを比較したところ(Table 1)、検査コストは76.2%の減少、経費コストは64.5%の減少を認めた。VITEK MSも加えた検査コストは59.2%の増加、経費コストは0.5%の減少であった。同定件数は7.9倍増加し、VITEK MSを用いた同定件数が増加していた。VITEK MSを除き比較した場合、検査コストも経費コストも大幅な削減を認めるが、VITEK MSの同定

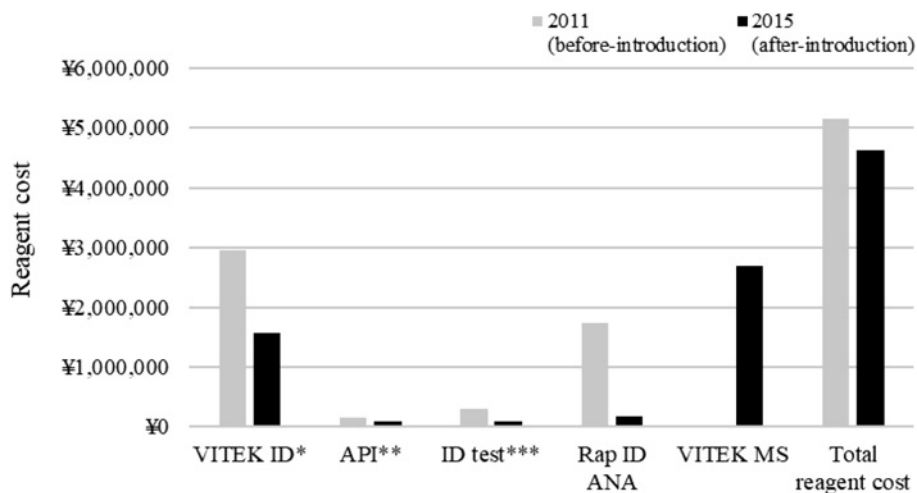


Figure 1. Comparison of reagent cost comparison between before and after introduction of VITEK MS

VITEK ID*: Vitek 2 GN, Vitek 2 GP, Vitek 2 YST card

API**: API Coryne, API 20 Strep, API 20 C AUX

ID test***: ID test・HN-20rapid [NISSUI], ID test・EB-20 [NISSUI], ID test・NF-18 [NISSUI]

Table 1. Comparison of reagent cost, examination cost and expense cost comparison between before and after introduction of VITEK MS

	Identification number		Reagent cost		reduction rate (%)	Examination cost		reduction rate (%)	Expense cost		reduction rate (%)
	2011	2015	2011	2015		2011	2015		2011	2015	
VITEK ID*	1,560	500	¥2,950,794	¥1,567,739	46.9	¥274,560	¥88,000	67.9	¥3,225,354	¥1,655,739	48.7
API**	135	74	¥157,553	¥91,100	42.2	¥59,400	¥32,560	45.2	¥216,953	¥123,660	43.0
ID test***	450	125	¥296,063	¥88,657	70.1	¥148,500	¥41,250	72.2	¥444,563	¥129,907	70.8
Rap ID ANA	1,280	140	¥1,746,461	¥179,520	89.7	¥366,080	¥40,040	89.1	¥2,112,541	¥219,560	89.6
Total #	3,425	839	¥5,150,871	¥1,927,016	62.6	¥848,540	¥201,850	76.2	¥5,999,411	¥2,128,866	64.5
VITEK MS	-	26,112	-	¥2,692,046	-	-	¥1,148,928	-	-	¥3,840,974	-
Total ##	3,425	26,951	¥5,150,871	¥4,619,062	10.3	¥848,540	¥1,350,778	-59.2	¥5,999,411	¥5,969,840	0.5

Examination cost: mean identification time per isolate (minutes)×mean base technologist salary (per minute)×number of isolates identified

Expense cost: Reagent cost + Examination cost

VITEK ID*: Vitek 2 GN, Vitek 2 GP, Vitek 2 YST card

API**: API Coryne, API 20 Strep, API 20 C AUX

ID test***: ID test・HN-20rapid [NISSUI], ID test・EB-20 [NISSUI], ID test・NF-18 [NISSUI]

Total#: The total except VITEK MS.

Total##: The total including VITEK MS.

件数を加えた場合、検査コストは増加する結果となった。

Table 2. Total cost analysis

	2011	2015	Cost savings
Reagent cost	¥5,150,871	¥4,619,062	- ¥531,809
Examination cost	¥848,540	¥1,350,778	+ ¥502,238
Maintenance cost	¥38,010	¥940,896	+ ¥902,886
Total cost [#]	¥6,037,421	¥6,910,736	+ ¥873,315
Culture media cost*	¥676,725	¥78,290	- ¥598,435
Total cost [#] + Culture media cost*	¥6,714,146	¥6,989,026	+ ¥274,880

Total cost[#]: Reagent cost + Examination cost + Maintenance cost

Culture media cost* except Reagent cost

Table 3. Analysis of the Identification Time

	Mean Identification Time per Isolate (minutes)	Identification Number		Total Identification Time (minutes)	
		2011	2015	2011	2015
VITEK ID*	1,448	1,560	500	2,258,880	724,000
API**	1,556	135	74	210,060	115,144
ID test***	255	450	125	114,750	31,875
Rap ID ANA	253	1,280	140	323,840	35,420
VITEK MS	12	-	26,112	-	313,344
Total	-	3,425	26,951	2,907,530	1,219,783
Mean [#]	-	-	-	848.9	45.3

Mean[#]: mean base identification time per sample

3. トータルコスト (試薬コスト+検査コスト+メンテナンスコスト) : Total cost= Reagent cost + Examination cost + Maintenance cost

2011年のメンテナンスコストはバイテック2の修理費用(ディスプレイエラー)のみであり、38,010円と低額であった。2015年はVITEK MSのファインチューニング、メンテナンス、修理費用の940,896円であった。VITEK MS導入後のトータルコストは873,315円増加していた(Table 2)。

また、試薬コストに含まれていない試験管培地コストは、2011年は676,725円、2015年は78,290円であり、598,435円の削減を認めた。したがって、試験管培地コストも考慮に入れた場合、2015年のコストは274,880円増加する結果となった(Table 2)。

4. 同定時間

VITEK MS導入前後の同定時間を検証した(Table 3)。2011年の1件あたりの平均同定時間は848.9分、2015年は45.3分であり、803.6分(13.4時間)の短縮を認めた。

考 察

MALDI-TOF MSは国内で2011年8月に医療機器としての届出が行われ、2017年5月の時点で国内の約200施設に導入されている。従来の機器にはない特徴からその運用や臨床効果が注目されているが、実際のVITEK MS導入前後におけるコストと同定時間を比較検証した。

検証の結果、VITEK MSの導入により、従来の同定キットの使用率は62.6%減少し約320万円のコスト削減を認めたが、VITEK MSに約270万円の試薬コストがかかっていた。同定件数は7.9倍増加しており、その96.9%はVITEK MSによる同定であった。VITEK MSの1件当たりのコストは103円と低額であり、作業時間は2分と短い、同定件数の増加により検査コストが増加したことが判明した。VITEK MS導入以前は、重要な起炎菌は菌種までの同定を行い、その他は菌種レベルの簡易同定のものも多かった。しかし、VITEK MS導入後は容易にVITEK MSを使用する機会が増えたために同定件数が増加したと考えて

いる。

また、VITEK MSは精密機器であり、精度保証のためには定期的なファインチューニングが必須である。メンテナンスは専門業者に実施してもらう必要があり、レーザーやポンプも使用頻度に従い交換する必要がある。今後、VITEK MSの使用年数に従い高額な部品の交換も必要になるため、メンテナンス費用はさらに高額になる可能性もある。

一方、同定時間の検証では従来の同定キットの平均同定時間は878分、VITEK MSは12分であり、VITEK MSを使用することで、866分(14.4時間)の短縮が可能となっていた。2015年の1件あたりの平均同定時間は804分(13.4時間)の短縮を認め、VITEK MS導入により迅速な報告が可能になったことが示された。

VITEK MSのメリットである1件あたりの低コストを考慮すると、高額な機器も数年で導入利益がある印象をもつが、実際の集計では、VITEK MS導入後は同定件数が増加することによる影響と、メンテナンスコストの加算によりトータルコストは増加していることが判明した。しかし、VITEK MSを用いることで迅速同定が可能になることも判明した。したがって、VITEK MS導入のメリットはコスト削減ではなく、迅速同定と菌種レベルの報告が簡便に実施できる同定精度の向上であり、これらは適切な抗菌薬の選択や、感染管理にも有用な情報になると考えられる。実際、感染症診療においてMALDI-TOF MSを用いて原因菌を迅速に同定し、さらにAntimicrobial Stewardship Teamにより介入することが臨床的にも経済的にも有用であることが報告されている^{7)~9)}。当院においても、VITEK MS導入時より血液培養陽性ボトルからの迅速同定を実施し、グラム染色結果と同時に菌種名を報告する運用を開始した。また、臨床に有用な情報を積極的に発信していくことはコスト以上のメリットがあると考え、検査材料を培養した翌日の午前中には菌名報告が可能な運用とした。国内でもAntimicrobial Stewardshipによる介入で臨床効果の改善が報告されており¹⁰⁾、MALDI-TOF MSの導入との相乗効果が期待される。また、当院では、VITEK MS導入後、同定時間が減少したかわりに疫学解析や遺伝子検査の時間を確保し、VITEK MS導入効果を活かす微生物検査の運用へ移行させている。

コスト算出方法を引用したTranら⁴⁾の報告では、MALDI-TOF MS導入による試薬コストの削減は87.8%であり、当院の10.3%減少と大きく異なっている。当院の2011年の報告件数に対する同定キットの

使用率は低く、一般細菌で13.0%、嫌気性菌で7.0%、酵母様真菌で5.0%であった。当院は試験管培地による同定を多く採用していたため、従来より1件あたりのコストが抑えられていたことも影響していると考えられている。Geら⁵⁾の報告では、従来法とMALDI-TOF MSを用いた際の同定までの時間を比較しており、好気性菌で7.93倍の迅速性を報告しており、平均コストも1件あたり2.29ドル削減し、さらに廃棄物は6倍減少したことも報告している。Tranら⁴⁾の報告では、145日迅速な報告が可能となり、最終的なトータルコストは5割削減で、1年間で102,424ドルの試薬と検査コスト削減を報告している。初期投資は高額であるが、同定時間の短縮とコスト削減には有効であるというこれらの報告とは異なり、本検証では同定時間の短縮は認められたが、検査コストとトータルコストは増加する結果となった。また、本検証において薬剤感受性検査のコストや再検査に関する詳細なカウントが考慮されていないことは今後の課題と考える。

当院では、VITEK MS導入後、VITEK MS V3.0ナレッジベースに従う再検基準以外に、コロニー形態やグラム染色像、患者背景から推定する予想推定菌と合わない場合や、まれな菌種の再検には遺伝子検査を併用している。また、別法による確認が必要になることが多い菌種があり、VITEK MSでは属グループとして表示される*Aeromonas* spp., *Enterobacter* spp., 生化学的性状の確認が必要な*Pseudomonas* spp., *Raoultella* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., ファインチューニングの影響を受けやすい*Enterococcus* spp.については従来の同定キットを併用することがある。これらはデータの蓄積に伴いVITEK MSの同定可能菌種に移行する予定であり、今後の再検数は減少できると考えている。再検ルールを見直していくことで従来の同定キットの使用数も減少させることが可能であり、今後も複数のステップを経て、コスト削減についても取り組んでいきたい。

国内で初めて、MALDI-TOF MS導入前後のコストに関する検証を行った。当院の検証では、VITEK MSは1件あたりは低コストで迅速同定が可能な機器であるが、トータルコストの削減には繋がっていなかった。しかし、迅速報告と高精度の結果報告が可能になることで、臨床への貢献が期待できるメリットがある。感染症診療においてMALDI-TOF MSを用いて原因菌を迅速に同定し、Antimicrobial Stewardshipにより介入することでさらに臨床的、経済的効果が期待される。

謝辞：コスト算出のための集計に協力いただいた正晃株式会社 本松哲也様に感謝致します。

利益相反：申告すべき利益相反なし。

文 献

- 1) Cherkaoui, A, J Hibbs, S Emonet, et al. 2010. Comparison of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry methods with conventional phenotypic identification for routine identification of bacteria to the species level. *J. Clin. Microbiol.* 48 (4): 1169-1175.
- 2) Deak, E, CL Charlton, AM Bobenchik, et al. 2015. Comparison of the Vitek MS and Bruker Microflex LT MALDI-TOF MS platforms for routine identification of commonly isolated bacteria and yeast in the clinical microbiology laboratory. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 81 (1): 27-33.
- 3) Chen, JH, WC Yam, AH Ngan, et al. 2013. Advantages of using matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry as a rapid diagnostic tool for identification of yeasts and mycobacteria in the clinical microbiological laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 51 (12): 3981-3987.
- 4) Tran, A, K Alby, A Kerr, et al. 2015. Cost Savings Realized by Implementation of Routine Microbiological Identification by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry. *J. Clin. Microbiol.* 53: 2473-2479.
- 5) Ge, MC, AJ Kuo, KL Liu, et al. 2017. Routine identification of microorganisms by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: Success rate, economic analysis, and clinical outcome. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 50 (5): 662-668.
- 6) Tan, KE, BC Ellis, R Lee, et al. 2012. Prospective evaluation of a matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system in a hospital clinical microbiology laboratory for identification of bacteria and yeasts: a bench-by-bench study for assessing the impact on time to identification and cost-effectiveness. *J. Clin. Microbiol.* 50 (10): 3301-3308.
- 7) Huang, AM, D Newton, A Kunapuli, et al. 2013. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin. Infect. Dis.* 57: 1237-1245.
- 8) Wenzler, E, DA Goff, JE Mangino, et al. 2016. Impact of rapid identification of *Acinetobacter Baumannii* via matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry combined with antimicrobial stewardship in patients with pneumonia and/or bacteremia. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 84 (1): 63-68.
- 9) Patel, TS, R Kaakeh, JL Nagel, et al. 2016. Cost Analysis of Implementing Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry Plus Real-Time Antimicrobial Stewardship Intervention for Bloodstream Infections. *J. Clin. Microbiol.* 28: 55 (1): 60-67.
- 10) Niwa, T, Y Shinoda, A Suzuki, et al. 2012. Outcome measurement of extensive implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital. *Int J Clin Pract* 66 (10): 999-1008.

Validation study of changes in cost and identification time before and after introduction of MALDI-TOF MS

Makiko Kiyosuke¹⁾, Yuka Yamashita¹⁾, Mika Yamasaki¹⁾, Yasushi Kibe¹⁾, Yuiko Morokuma¹⁾,
Nobuyuki Shimono²⁾, Taeko Hotta¹⁾, Dongchon Kang^{1) 3)}

¹⁾Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Kyushu University Hospital

²⁾Center for the Study of Global Infection, Kyushu University Hospital

³⁾Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences

Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) is a cost-saving, rapid, easy and high-quality method compared with the conventional methods. In Kyushu University Hospital, VITEK MS (one of the models of MALDI-TOF MS from bioMerieux Japan) was introduced in January 2013. This is the first report on the cost of microbial tests and identification time using MALDI-TOF MS in Japan. We compared procedure time, identification time and costs in 2011 and 2015 or before and after VITEK MS introduction. The numbers of identification of aerobes, anaerobes and yeasts were counted. While the specimens in 2011 and 2015 were almost the same, 25,178 and 25,994, respectively, the identification number in 2011 and 2015 were 3,425 and 26,951, respectively. We determined the reagent cost, expense cost (reagent cost plus examination cost), total cost (expense cost plus maintenance cost) and identification time (examination time plus reaction time). After introduction of VITEK MS, the usage of conventional identification kits decreased by 62.6%. However, the identification by VITEK MS increased up to 26,112. The identification time per strain decreased from 848.9 to 45.3 minutes (about 13.4 hours). Reagent and expense costs slightly decreased, but the total cost increased. Introducing VITEK MS, we've become able to identify a larger number of specimens more rapidly and precisely, but it did not lead to cost savings when considering maintenance cost. The merit of introduction on VITEK MS is the improvement of accuracy, which enables us to select appropriate antibiotics and to launch effective infection control.