

[委員会報告]

黄色ブドウ球菌薬剤耐性検査の臨床における適正使用に関して

一般社団法人 日本臨床微生物学会
理事長 松本 哲哉
感染症領域新規検査検討委員会 委員長 三嶋 廣繁
副委員長 柳原 克紀
石井 良和
大楠 清文
大塚 喜人
大曲 貴夫
川村 英樹
國島 広之
鈴木 広道
中村 竜也
細川 直登
柳沢 英二

1) 背景

黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* による血流感染症は重症患者が多く、特に Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) による感染は死亡率が高いため、黄色ブドウ球菌が疑われる場合には、経験的治療として抗 MRSA 薬による治療が推奨されている。しかしながら、抗 MRSA 薬の第一選択薬としても使用されることがあるバンコマイシンは Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対してセファゾリンより効果が劣ることが報告されているため、黄色ブドウ球菌の早期の β -ラクタム薬耐性の検査結果が望まれている。また、本邦における黄色ブドウ球菌中の MRSA の割合は、2010 年から 2018 年の間に 57.6% から 47.5% までの減少傾向がみられていたが¹⁾²⁾、減少率が鈍化しており 2020 年には 48.1%²⁾ となっている。先進国の中でも高い状態を維持しており、抗菌薬の適正使用の推進が必要となっている。

黄色ブドウ球菌の β -ラクタム薬耐性の診断基準は、オキサシリンもしくはセフォキシチンに対する感受性試験となるが、判定までに時間を要するため、さらなる抗菌薬の適正使用のためには、より迅速な診断が重要である。

迅速診断は、血液培養液から検査が可能である *mecA* 遺伝子の検出及び Penicillin binding protein2' (PBP2') を検出するイムノクロマト法が存在する。イムノクロマト法は新たに承認された検査法となる。また、分離培養を行った寒天培地上のコロニーからは、上記2法に加えてラテックス法を用いることが可能である。施設の状況に合わせて、黄色ブドウ球菌 β -ラクタム薬耐性の迅速検査が可能となるよう、各検査の概説を述べるとともに、実際の臨床現場における使用の指針を述べる。

2) *mecA* 遺伝子検査の概説

本邦で薬事承認されている *mecA* 遺伝子検査は、全自動遺伝子解析装置用の試薬となる。直接、血液培養液及び寒天培地上のコロニーから β -ラクタム薬耐性の検査が可能である。検出時間は最短約 30 分で、*mecA* 遺伝子を検出し、判定が可能となる。薬剤感受性試験との性能試験では、陽性一致率、陰性一致率共に 100%であった³⁾。

また、*mecA* 遺伝子及び、黄色ブドウ球菌の特異的な遺伝子を同時に検出することで、MRSA を判定する試薬も薬事承認されている。検出対象と時間は機種によって異なるが、血液培養液もしくは寒天培地上のコロニーが直接検出対象となり、約 30~67 分で遺伝子を検出し、判定が可能となる。いずれの機種でも同定・薬剤感受性試験との性能試験では全体一致率が 100%であった⁴⁾⁵⁾。

3) イムノクロマト法の概説

本邦で薬事承認されたイムノクロマト法は、血液培養液もしくは寒天培地上のコロニーから直接、黄色ブドウ球菌の β -ラクタム薬耐性の検査が可能となる試薬である。約 30 分で PBP2' を検出し、判定が可能となる。黄色ブドウ球菌が確認された血液培養液 109 検体から実施した場合の性能試験の結果では、感受性試験との陽性一致率は 98%、陰性一致率は 100%であった⁶⁾。

4) ラテックス法の概説

本邦で薬事承認されているラテックス法は、寒天培地上のコロニーから直接黄色ブドウ球菌の β -ラクタム薬耐性の検査が可能となる試薬である。約 15 分で PBP2' を検出し、判定が可能となる。薬剤感受性試験との性能試験では、陽性一致率は 98~99%、陰性一致率 89~100%であった⁷⁾。

5) 臨床現場における適切な使用方法について

血液培養の検査は「血液培養検査ガイド」⁸⁾等を参考に実施する。患者から採取した血液を血液培養ボトルに充填し、自動培養装置等で培養を行う。陽性となった血液培養液は、グラム染色及び分離培養を行い、同定薬剤感受性試験を実施する。

β -ラクタム薬耐性の迅速診断は、血液培養液からのグラム染色でブドウ球菌像が確認された場合に実施する。一般的に感度が高い *mecA* 遺伝子検査が優先されることが望ましく、院内で遺伝子検査が実施できない状況においては、特別な装置を必要としないイムノクロマト法により判定を行うことが期待される。一方、メチシリン耐性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌にも *mecA* 遺伝子保有株及び PBP2' 産生株が存在することから、MRSA 診断は質量分析等の同定検査の結果を併せて総合的に判断することが望ましい。

複数株が存在している血液培養液では感受性株と耐性株が混在している可能性があるため、分離後の検査が必要である。また、すでに血液培養液から分離培養が実施され、寒天培地上のコロニーが使用できる状況においては、コロニーから検査を実施することを推奨する。この場合、*mecA* 遺伝子検査、イムノクロマト法に加えてラテックス法も用いることが可能である。

6) 臨床的意義について

mecA 遺伝子検査、イムノクロマト法及びラテックス法は、薬剤感受性試験及び同定検査と合わせて使用する必要があるが、血液培養液からの診断が可能となれば、薬剤感受性試験よりも2日早く治療方針を確定することが可能であり、抗菌薬適正使用による早期の治療効果、不要な薬剤投与の回避、さらには耐性菌選択リスクの低下といった効果が期待される。

7) 診療体制構築に関する今後の展望について

今回、血液培養液からの検査にイムノクロマト法が追加されることで、多くの施設で黄色ブドウ球菌の薬剤耐性の診断と治療がより迅速に、適切に行われることにつながると考えられるが、より感度が高く簡易な検査試薬や、血液からの直接検出が可能となる検査試薬の開発が期待される。

文献

- 1) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業。“公開情報 2014 年 1~12 月年報（全集計対象医療機関）院内感染対策サーベイランス検査部門【CLSI2012 施行版】”。2015.(参照 2020-7-30)。
- 2) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業。“公開情報 2020 年 1~12 月年報（全集計対象医療機関）院内感染対策サーベイランス検査部門【入院検体】”。2021.(参照 2020-7-30)。
- 3) 「ジーンキューブ[®] *mecA*」添付文書、第 3 版、東洋紡株式会社。（参照 2022-1-4）
- 4) 「ジーンキューブ[®] MRSA」添付文書、第 1 版、東洋紡株式会社。（参照 2022-1-4）
- 5) Xpert MRSA/SA BC「セフィエド」添付文書、第 1 版、バックマン・コールター株式会社。（参照 2022-1-4）
- 6) 「Q ライン極東 PBP2'」相関性試験成績。極東製薬工業株式会社 社内資料。
- 7) 「MRSA-LA「生研」」添付文書、第 4 版、デンカ株式会社。（参照 2022-1-4）
- 8) 日本臨床微生物学会。血液培養検査ガイド。日本臨床微生物学雑誌。2013, 23 (S1)。

参考

「Q ライン極東 PBP2'」相関性試験成績

【一般的名称及び製品名など】

一般的名称	ブドウ球菌キット
製品名	Q ライン極東 PBP2'
体外診断用医薬品	承認番号 30100EZ00006000
承認年月日	2019 年 6 月 25 日

【使用目的】

培養液、菌懸濁液又は分離培地上のコロニー中の、黄色ブドウ球菌のペニシリン結合蛋白 2' (PBP2') の検出 (MRSA 感染の診断補助)

【相関性試験成績】

黄色ブドウ球菌を含む血液培養液、又は寒天培地上で発育した黄色ブドウ球菌のコロニーを使用した Q ライン極東 PBP2' と薬剤感受性試験 (セフォキシチン) との相関性試験の結果、及び Q ライン極東 PBP2' の検体種間の相関性試験を行った結果は以下の通りです。

(1) 寒天培地上のコロニーを使用した Q ライン極東 PBP2' と薬剤感受性試験の相関性試験

		薬剤感受性試験		合計
		陽性	陰性	
Q ライン極東 PBP2' (寒天培地上のコロニー)	陽性	55	0	55
	陰性	0	54	54
合計		55	54	109

(2) Qライン極東 PBP2' における検体種間の相関性試験

		寒天培地上のコロニー		合計
		陽性	陰性	
血液培養液	陽性	54	0	54
	陰性	1	54	55
合計		55	54	109

(3) 血液培養液を使用した Qライン極東 PBP2' と寒天培地上のコロニーを使用した薬剤感受性試験の相関性

		薬剤感受性試験		合計
		陽性	陰性	
Qライン極東 PBP2' (血液培養液)	陽性	54	0	54
	陰性	1	54	55
合計		55	54	109