

第46回日本集中治療医学会学術集会
教育セミナー(ランチョン)3 講演録

日時: 2019年3月1日(金) 12:40-13:40

会場: 第3会場(国立京都国際会館 1F アネックスホール1)

血液培養のチカラ

医師が引き出すチカラ/検査技師が引き出すチカラ

座長

井上 茂亮 先生

神戸大学大学院医学研究科外科系講座災害・
救急医学分野 先進救命救急医学部門



演者

志馬 伸朗 先生

広島大学大学院救急集中治療医学



福田 修 先生

国立循環器病研究センター臨床検査部



医師が引き出す血液培養のチカラ

志馬 伸朗 先生

広島大学大学院救急集中治療医学

過去10年、血液培養の採取はICUにおいて標準化された手法になったと思います。血液培養検査の実施がどんどん増えている実感を、臨床現場で感じておられると思います。なぜこんなに血液培養を採るようになったかという、一番大きいのは敗血症ガイドラインの影響でしょう。2016年の日本版敗血症診療ガイドラインあるいはSurviving Sepsis Campaign Guidelineにおいて、血液培養が非常に重要な検査であることが強調されています。2018年に新しくなった敗血症の1時間バンドル(スライド1)¹⁾でも、抗菌薬開始前の血液培養実施がバンドルの要素として明記されています。

(スライド1)

Hour-1 sepsis bundle

1. 乳酸値測定
- 2. 血液培養**
3. 有効な経験的抗菌薬投与
4. 低血圧 or Lactate > 4 なら, 30ml/kg の等張晶質液急速投与
5. 血管収縮薬

(文献1を参考に作成)

血液培養を採るというプラクティスそのものが生命予後の改善に寄与するとのデータもあります²⁾。血液培養を採る時間が遅れると死亡のオッズが上がります。

血液培養によって血液中の病原微生物を同定出来れば、感染症診療の基本である臓器・微生物・重症度のうち微生物を特定でき、さらには微生物の同定によってある程度の感染臓器が分かってきます。さらに、経験的治療を標的治療に変更することが容易になります。血液培養検査が陽性になることによる感染症診療に対するインパクトはとても大きいのです。

ちゃんとした血液培養って?

血液培養検査の全体的な流れを理解して上手く使うことが大事です。そもそも血液培養をどの患者さんにどのような病態で採ればいいのか、そしてどうやって採血し、どうやって保管・運搬して血液培養の機械に持っていか、この点はベッドサイドの医師や看護師が非常に注意を要するポイントです。その後は検査技師さんの仕事になります。もうひとつ大事なことは、結果がでたときにそれが検査室からベッドサイドに適切に報告されて、臨床実践の変容に繋がるといことです。これらを一連の流れとして捉えること、個々の行うべき内容をしっかりと理解することが大事です(スライド2)。

(スライド2)



血流感染マネジメントバンドル³⁾では適切な血液培養施行のための提案がなされています。採血をするときの注意点、血液培養結果がわかるまでにどういう治療を行うのか、陽性になった後にどのように治療を変更するのか、最終的に転帰をどのように評価するのか、などがバンドルに記載されています。そしてAntimicrobial Stewardshipという概念の中での活用、つまり血液培養検査を抗菌薬の適正使用に繋げていくことがとても重要です。

Culture if spikes?

血液培養の適応について考えます。熱が出たら血液培養採取、というのは、おそらく多くの施設で行っておられる実践だと思います。ただ、高い体温のみを血液培養の指標にすることはあまり良い方法ではありません。高い体温のみでは血液培養の陽性尤度比はさほど上がらないのです(スライド3)⁴⁾。体温のみを指標にして血液培養の適応にすることは、無駄採りを増やすリスクに繋がりがねません。

(スライド3)

“高い体温”のみでは陽性率は上がらない

体温閾値	陽性尤度比
≥38℃	1.5(1.2-1.9)
≥38.3℃	1.9(1.4-2.4)
≥38.5℃	1.4(1.1-2.0)
≥39.0℃	1.1(0.8-1.6)
≥40.0℃	0.3(0.1-1.0)

(文献4を参考に作成)

過去の複数の論文をまとめると(スライド4)、ただ単に体温が高いだけでなく、患者さんの状態、バックグラウンド、感染臓器を評価することがより重要といえます。

(スライド4)

菌血症の事前確率が高い状況

- 好中球減少
- 低血圧
- デバイス
- 意識障害
- 外傷、熱傷、蘇生後、髄膜炎、腹膜炎、腎盂腎炎
- 呼吸不全、腎不全
- 悪寒戦慄

敗血症性ショックであれば血液培養の陽性率は69%、急性細菌性髄膜炎であれば53%と非常に高いです⁴⁾。血液培養を採る前に敗血症性ショックや感染臓器の評価を行うことが大事なポイントです。

血液培養施行時のチェックリストの一例を示します(スライド5)。体温上昇に悪寒戦慄を前駆病変として伴っているとき、血管内デバイスの存在や熱傷など菌血症のリスクが高い病態、低血圧や意識障害など敗血症/敗血症性ショック、あるいは急性細菌性髄膜炎を疑わせるような所見を伴うときなど事前確率の高い状況を見極めて血液培養を採るのがよいでしょう。

(スライド5)

血液培養適応チェックリスト

■ 悪寒・戦慄を伴う発熱

または、以下の所見が複数急激に出現した場合単数でも、“重症感”があれば、医師に相談

■ 収縮期血圧 < 90mmHg

■ 意識状態の急激な変化

■ 末梢循環不全: 冷感、チアノーゼ

血液培養とらぬは罪、コンタミも罪

ただし、血液培養を採りすぎるとコンタミネーションのリスクが上がることも知っておかなければなりません。いかに汚染を下げるか考え、対応する必要があります。

コンタミネーションは小児では特に大きな問題です。小児の救急外来において採取した血液培養の42%がコンタミネーションであるという衝撃的なデータがあります⁵⁾。特に外来部門における小児の血液培養陽性率はワクチン普及につれ低下しています。血液培養を採らないのはいけません、コンタミネーションも罪だという認識が必要です。コンタミネーションで一番多いのがコアグラゼ陰性ブドウ球菌: CNSです。CNSは最も多い血液培養の原因菌ですが最も多い汚染菌でもあります。CNSの80%以上がメチシリン耐性、つまり治療においてバンコマイシンなど高価で副作用の強い薬を使わざるを得なくなることが問題です。多くの場合再検が必要となり、コストが上がり、患者さんに不利益を与えるリスクがあります^{6,7,8)}。

コンタミネーションを下げるのがわかっている手技を示します(スライド6)。

(スライド6)

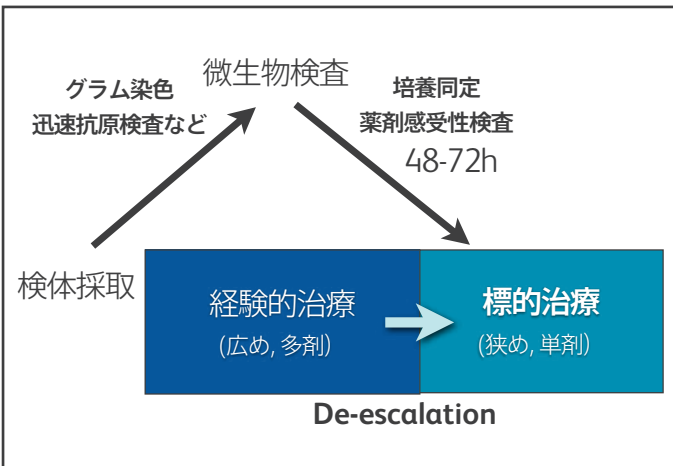
血液培養採取時チェックリスト

- 手洗い(即乾式消毒剤でもよい)
- 滅菌手袋
- 皮膚消毒: クロルヘキシジンエタノール
 - 1回目: 30秒以上かけて
 - 2回目: 30秒以上かけて
- ボトルのゴム栓消毒

チカラを引き出せ!

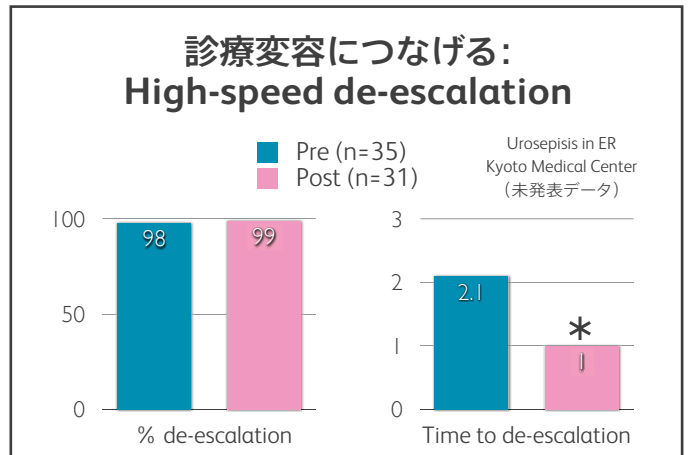
検査結果をいかに治療に反映していくかも大事なポイントです。我々が血液培養をとるのは重症感染症、敗血症において最適治療をしたいからです。血液培養が陽性であれば、結果を治療に反映させて広域多剤を狭域単剤にde-escalationできます。逆にいえば、血液培養の結果はde-escalationに反映させなければなりません(スライド7)。

(スライド7)



de-escalationの達成率は血液培養検査のひとつの転帰指標として評価することができます。出来るだけ早くde-escalationすることも大事です。血液培養検査というツールを使ってICUと検査室が密にコミュニケーションをとることにより、de-escalationするまでの時間を短縮できます(スライド8)。

(スライド8)



血液培養検査は抗菌薬の stewardship に用いるとても重要なツールです。我々は単に血液培養を採取して提出するだけでなく、その結果を活かしてそのチカラを活かして診療内容、特に抗菌薬の適正使用に活かしていかないとはいけません。血液培養のチカラを上手く引き出すことを考えて、血液培養を上手く使っていきましょう。



参考文献

- 1) Levy MM, et al. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Med. 2018;44:925-928.
- 2) Pruibelli L, et al. Delay within the 3-Hour Surviving Sepsis Campaign Guideline on Mortality for Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. Crit Care Med. 2018 Apr;46(4):500-505.
- 3) 東海血流感染ネットワーク血流感染マネジメントバンドル作成ワーキンググループ. 血流感染マネジメントバンドル2018
- 4) Coburn B, et al. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? JAMA. 2012 Aug 1;308(5):502-11
- 5) Murofushi Y, et al. Adverse Economic Impact Associated With Blood Culture Contamination in a Pediatric Emergency Department. Pediatr Infect Dis J. 2018 Aug;37(8):755-758
- 6) Souvenir D, et al. Blood Cultures Positive for Coagulase-Negative Staphylococci: Antisepsis, Pseudobacteremia, and Therapy of Patients. J Clin Microbiol. 1998 Jul; 36(7): 1923-1926.
- 7) Bates DW, et al. Contaminant Blood Cultures and Resource Utilization. JAMA. 1991;265(3):365-369.
- 8) Dawson S, Blood culture contaminants. Journal of Hospital Infection, 2014 May; 87: 1-10.

検査技師が引き出す血液培養のチカラ

福田 修 先生

国立循環器病研究センター臨床検査部

血液培養はどれくらいで陽性になるかとよく聞かれますが、全陽性中の85%くらいが24時間以内、続いて48時間まで培養すれば89%が陽性になるといわれています¹⁾。

ただし、血液培養の陽性化には負に作用する因子があり、例えば血液採取のタイミングや採取量が影響します。基本的には成人であれば培養ボトル1本に対して8-10mL入れてくださいというのがメーカーの推奨ですが、それよりも少なければ感度が下がりますし、沢山入れ過ぎるとむしろ発育が抑えられることもあります。また夜間・休日の機器装填、これは検査部に検体を提出いただいてから装填するまでの時間も含めますが、ここで時間を要した場合には菌の発育に影響することもわかっています。ほかにも細菌検出のアルゴリズムといった機械的なところが主に影響する因子だと言われています。

培養開始の遅れ

検体集荷室に置かれた血液培養ボトルがしばらく放置されている状況は、どこの施設でも時々見かけます(スライド1)。

(スライド1)



こうした血液培養装置へのボトルの装填遅れは菌血症の検出時間を延長させ入院期間の長期化をもたらす^{2,3)}ことがすでにわかっています。

以前、私が在籍していた施設でもボトルをそのまま放置しているということが普通に行われていましたので、提出されたボトルはすぐに装填していこうと言っただけでどんどん陽性率が上がりました。そうした工夫で陽性率を上げていくことができます。

すぐに培養開始できない場合には室温ではなくふらん器を利用すれば機器装填から培養陽性までの時間が中央値で5時間短縮された⁴⁾という報告があります。特に血液培養検査を外部委託しているような施設であれば、状況によっては検体集配が一日に一回、あるいは翌日の集配みたいなこともありえると思いますので、プレインキュベーションを活用していく必要があると考えます。ただし、その場合は自動検出をする血液培養装置への装填をしても検出できなくなることがあるという問題点があります。装填前にすでに微生物が発育している場合、それ以上菌が増えることがなければ血液培養装置では陽性であるにもかかわらず陰性という判定になることがあります。そのため、サブカルチャーといった別途培養をしなければなりません。事前に培養することは非常に良いことですが、自動検出をする血液培養装置を使う場合はむしろ時間がかかってしまうこともありますので、この点は注意が必要です。とはいえ、血液培養は採取されたらすぐに培養開始をすること、そして室温保管は陽性率を下げる可能性があるということをご考慮いただき、可能な限り早く装填しなければなりません。

もしもすぐに血液培養装置への装填が難しい場合、サテライトなブラッドカルチャーができるような体制が大事になると思います。BDのバクテックFX40のような機器を使うのもひとつの手だと思います(スライド2)。

(スライド2)



陽性ボトルの発育パターンを見る

嫌気ボトルのみで培養が陽性になった場合は、嫌気条件下のみで菌が生えることができたというような推測が成り立ちます。すなわち嫌気性菌でないかという予測がこの時点で成り立つわけです。もう一方では好気ボトルだけで陽性になる場合は、好気的な条件下でのみ発育できるような菌種が生えていると推測が成り立ちます。緑膿菌や真菌がこういった生え方をします。こうした陽性ボトルの発育パターンを見ていただければひとつの絞り込みとして使用して頂けると考えます。

溶血あり／ねちよい

我々は陽性ボトルの外観を観察することをします。ワインみたいな色をしていれば「溶血あり」という風に考えます(スライド3)。溶血をする菌種はある程度限定しており *Streptococcus pyogenes*、*Proteus* spp.などはしっかりと溶血を呈します。壊死性筋膜炎が診断上挙がっているようなケースでこのような溶血が認められたら、*S. pyogenes* かもしれないということが推測できると思います。

ボトルネックのところにねっとり血液が落ちてくるような状態を我々は「ねちよい」と言っています(スライド3)。グラム陰性桿菌とくに腸内細菌、あるいは黄色ブドウ球菌もこういった「ねちよい」形で発育してくるのが我々の経験ではっきりとわかっています。UTIを疑っていて、「ねちよい」のであればグラム陰性桿菌が原因かもしれない、あるいはデバイス類が入っているケースであれば黄色ブドウ球菌か

もしれない、ここまで推測することが可能になると考えています。ボトルネックの形状によってこのような所見が活用できると考えています。

(スライド3)



もし集中治療部にサテライトなブラッドカルチャー(スライド2)を一台置いていただけて陽性になったことを我々に連絡をいただければ、その場に出向いて顕微鏡を使わなくても我々の目である程度の絞り込みをさせていただくことができると思います。

塗抹で踏み込む

血液培養が陽性になるよりも先にPCRなどの核酸増幅法を使うような検査手法、あるいは陽性になった後の試料を使って、質量分析などで同定する手法などいろいろ研究されています。ですが今のところ、陽性になった後から報告までの時間が短い検査方法はグラム染色です。もしここで同定菌名あるいは感受性の予測がある程度たつのであれば、グラム染色は非常に大事な検査になります。

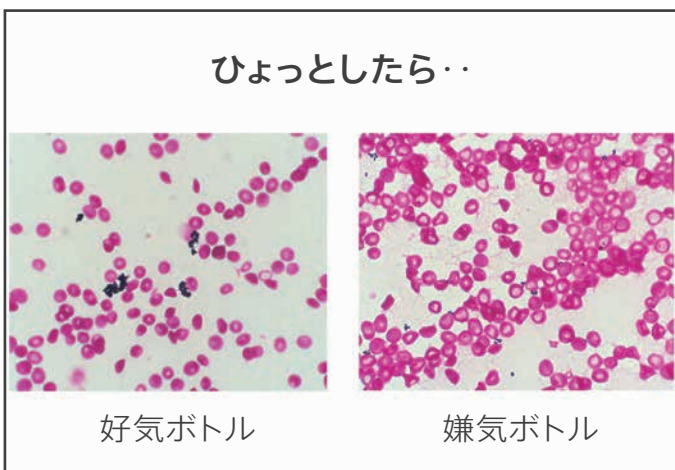
グラム染色で踏み込むということですから、「陽性菌です、陰性菌です」というような情報はもういらないと思います。例えば、グラム陽性球菌であれば、連鎖球菌様なのかブドウ球菌様なのか、ここははっきりとわかります。連鎖球菌様でも腸球菌なのか普通の連鎖球菌、例えば *S. pyogenes* みたいなペニシリンが普通に使えるものなのかどうかという情報を先生方はお知りになりたいと思います。さらに腸球菌様だったとした場合でも *Enterococcus faecalis* なのか *Enterococcus faecium* なのか、これで全く抗菌薬

の選択が変わるはずですので、その辺も塗抹鏡顕で見極められると考えています。

ブドウ球菌様のものも *S. aureus* なのかそれ以外の CNS なのか、これはとても大事なところになってくると思います。顕微鏡で観察して、もこもことしたクラスタの形が見られれば *S. aureus* だろう、そして PPV (Positive Predict Value) が 90% という論文⁵⁾があり、これは使えると思います。

我々はもう少し踏み込みます。好気ボトルと嫌気ボトルが両方陽性になった場合に好気ボトルでももこもことしたクラスタが見られれば、おそらく黄色ブドウ球菌と判定します。好気ボトルのクラスタの大きさと比べて嫌気ボトル側はより小さく、MSSA がこういうパターンになるという傾向を我々は見つけています (スライド4)。このように塗抹の可能性についても先生方にはお知りいただけるとよいと思います。

(スライド4)



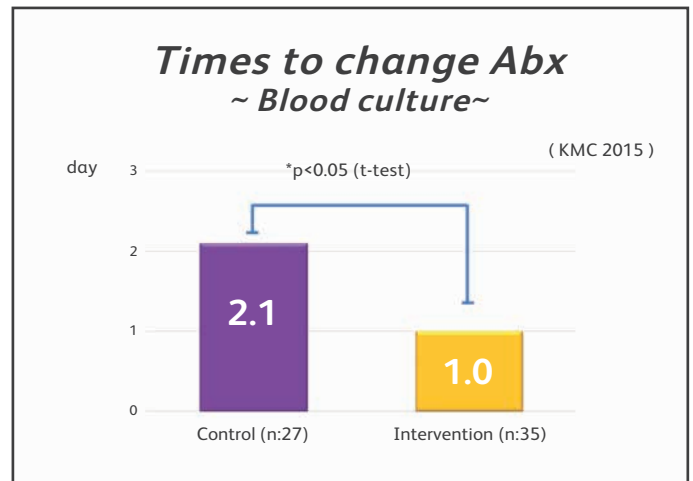
アクセルを踏む! Hi speed de-escalation

重症感染症を考えた場合には、初期抗菌薬をより早期により適切にブロードなりコンビネーションで勝負しないといけません。今の検査技術は残念ながらこのスピードに全く追いつきません。ですが培養結果をより早く伝えることができれば早いタイミングで適切な抗菌薬加療に変更してもらえるかもしれません。これを目標に我々は色々な取組をさせていただきました。

一つ目は、BIK法 (Broth Implement on Kyoto medical center method) と呼んでいますが、このBIK法とは血液培養陽性検体を平板培地に塗り付けるとコロニーを形成するのに 18-24時間かかってしまうところ、液体培地に入

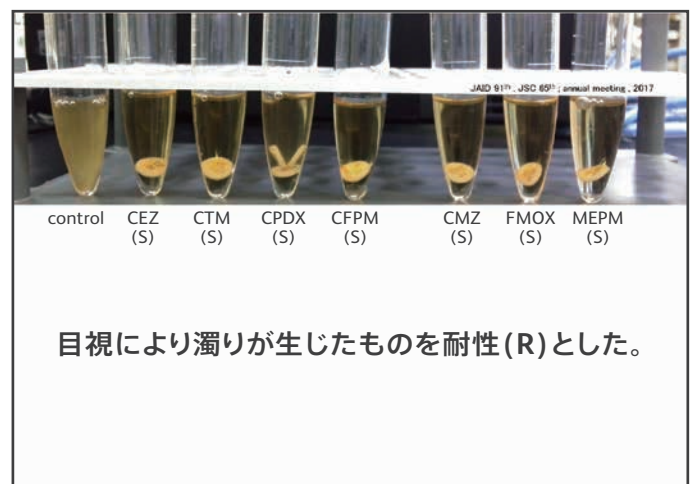
れると2-4時間でしっかりとした菌量を得られます⁶⁾。そしてそのまま自動同定を感受性装置に装填してしまうというようなやり方です。そうしますと、同定・薬剤感受性の結果報告までの日数は2.9日だったものが1.7日に短縮され、先生方の抗菌薬の変更も2.1日だったものが1.0日になりました (スライド5)。

(スライド5)



さらにスピードを上げるためにまた我々は別の取り組みをしました。それがBAD法 (Broth Add Disk method) という方法ですが、このBAD法は血液培養陽性になったものを増菌するときに薬剤が染みこんでいるディスクを入れてしまうという方法 (スライド6) で、これによって迅速感受性検査が可能になります。その結果を先生方に電話を入れることで24時間以内に約9割が標的治療に変更してくれるようになりました。

(スライド6)



Diagnostic Stewardship

我々技師には色々なアイデアやツールがあり、それをどう組み合わせて使うのかは我々技師の腕の見せ所だと思います。Diagnostic Stewardshipに則ってしっかりとした検査を提供できる体制作りは大事だと考えています。そのためにも我々はbench workから離れてbed-sideへ行くことでもっと臨床を学ぶ必要があると思います。

臨床検査技師の多くは恥ずかしがり屋ですので、是非先生方が手を引っ張っていただけるとすごく助かります。そして、はじめに先生方に臨床の印象を伝えていただきたいです。難しいことはわからないこともありますから、「(患者さんが) やばい」というのを伝えて頂ければ非常に助かります。第一走者の先生方から「やばい」というバトンをいただいて我々がDiagnostic Stewardshipという形で先生方に情報提供させていただくことで、いつしかびっくりするようなことが起こるかもしれません。

どんどん加速していく迅速機械がある中で、やはり先生方の考えるビジョンに合うものを構築したいと考えます。どういう機械を選ぶのかは我々技師と例えばBDのような機器メーカー、それと先生方の三者で決めていきたいと考えています。もっともっと臨床に資することができるような検査を構築するためにも、ぜひ我々技師の知恵をご活用ください。

参考文献

- 1) Merel M. C. Lambregts, et al. Time to positivity of blood cultures supports early re-evaluation of empiric broad-spectrum antimicrobial therapy. PLoS One. 2019 Jan 2;14(1) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208819>
- 2) S. E. Beekmann, et al. Effects of Rapid Detection of Bloodstream Infections on Length of Hospitalization and Hospital Charges. J Clin Microbiol. 2003 Jul;41(7):3119-25.
- 3) Takashi Saito, et al. Delayed insertion of blood culture bottles into automated continuously monitoring blood culture systems increases the time from blood sample collection to the detection of microorganisms in bacteremic patients. J Infect Chemother 2009;15:49-53
- 4) Lieven B. van der Velden, et al. Clinical Impact of Preincubation of Blood Cultures at 37°C. J Clin Microbiol, 2011 Jan,89(1):2
- 5) Shigemi Kondo, et al. Morphological identification of Staphylococcus spp. from blood culture bottles based on direct Gram staining. Kansenshogaku Zasshi. 2008 Nov;82(6):656-7.
- 6) 福田修. 薬剤感受性検査の迅速診断. 第27回臨床微生物迅速診断研究会総会 シンポジウム

販売名：BD バクテック FX40 システム
製造販売届出番号：07B1X00003000143

製造販売元

日本ベクトン・ディッキンソン株式会社

〒960-2152 福島県福島市土船字五反田1番地

本社：〒107-0052 東京都港区赤坂4-15-1 赤坂ガーデンシティ

カスタマーサービス ☎ 0120-8555-90 FAX:024-593-3281

bd.com/jp/

