

地域中核病院におけるβ-D-グルカン検査の果たす役割

前橋赤十字病院様

ESアナライザー、ファンギテックGテストES

日和見感染症のひとつである深在性真菌症は近年の高齢化や高度医療の普及に伴い、癌や骨髄・臓器移植に伴う処置、HIV感染者などの感染防御能の低下した患者さんを中心に増加傾向にあります。

このたび、本感染症診療におけるβ-D-グルカン検査の果たす役割について、地域の中核病院として前橋赤十字病院様の感染症内科の林俊誠先生、臨床検査技師（微生物検査室）の吉田勝一先生へお話を伺いました。

微生物検査室
吉田 勝一 先生



感染症内科
林 俊誠 先生



Q 貴院内での深在性真菌症の診療体制、検査体制についてお聞かせください。

林先生（感染症内科）：

診療体制は主に三つに分かれています。一つ目は真菌を吸入して感染してしまう患者さんを診る呼吸器内科、二つ目は免疫抑制患者さんを診る血液内科そしてリウマチ・腎臓内科、三つ目は広域抗菌薬を使用した結果として、あるいは重症感染症の結果として深在性真菌症を発症する患者さんを診る集中治療科・救急科が主体となって診療を行っています。私、感染症内科としては、それらの科の診療補助を担っています。HIV感染症など免疫不全を伴う感染症に合併して深在性真菌症患者さんの診療も行っております。

吉田先生（微生物検査室）：

当院の検査体制としては、血液培養と一般細菌培養の各種検体は24時間・365日検査ができるように体制を整えています。β-D-グルカンの検査は月～土曜日まで検査できる体制を整えています。血液培養については、夜間や休日に真菌が陽性になっても主治医に連絡がいくようになっています。β-D-グルカン検査については、微生物検査室で行っております。その理由としては無菌操作に慣れているためで、手技に伴う偽陽性や偽陰性を防ぐ目的です。また、一般培養検査やグラム

染色検査とβ-D-グルカン検査を直結でき、これらの結果を確認できることで、より早く病原体診断をつけられるメリットもあります。

限られた人数で検査しているので、β-D-グルカン検査は午前10時半と15時半にまとめて検査する体制です。ただし、急ぎの検体については随時、1時間以内に結果を出せます。現状約200件/月と、院内化により増加傾向にあり、先生方が気軽に依頼できる検査になっています。

林先生（感染症内科）：

当日に結果が出るなら、一般の血液検査と一緒にオーダーする医師が多く、導入時から倍増している印象があります。

Q 急ぎの検査はどんなケースで依頼が出てきますか？

吉田先生（微生物検査室）：

多いのが、集中治療科・救急科から「ICUに入院されている患者さんのβ-D-グルカンの値を早く知りたい」との依頼で、抗真菌薬を使うかどうかの判断の参考にしたいそうです。あとは外来で、特にリウマチ・腎臓内科から、治療開始の判断を外来診療中に行いたい場合に「急ぎで結果を知りたい」という依頼もあります。

Q 深在性真菌症の補助診断法としてβ-D-グルカン測定を実施されておりますが、診断効率の向上などを考慮した他の検査を含めた院内での何らかの基準などは設定されていますか？

林先生（感染症内科）：

基準はなく、数値を目安として捉えています。抗菌薬適正使用支援チームが抗菌薬を処方している情報を収集している中で、深在性真菌症を疑う病歴、例えばかなりゆっくりとした経過で悪くなっていくような感染症であったり、もともと深在性真菌症の既往がある患者さんや、CT画像検査で肺の空洞影があったりするなど、深在性真菌症の疑いのある病歴があれば通常の培養検査に加えてβ-D-グルカンの検査や真菌の抗原検査、場合によってはPCR検査等を感染症内科から主治医の先生にご提案しています。

吉田先生（微生物検査室）：

β-D-グルカンは血液で簡単に検査ができますが、検査結果が高値であれば培養などの検査も一緒に依頼してもらえると、真菌も含めた培養検査などに対応できます。

Q 提案をする中で、主治医の先生方の反応はいかがでしたか？

林先生（感染症内科）：

反応は2パターンあります。

一つ目は、主治医が深在性真菌症の可能性を全く疑っていなかったときです。関連検査の提案をすることで主治医が最初の一歩を踏み出せるような反応が得られ、患者さんの適切な診断につながっていくパターンです。

二つ目は、主治医がその可能性を疑っていても、実際にどのような検査をいつするのかかわからないときです。次回の採血時のβ-D-グルカン検査を提案し、それが高値であれば次の検査や治療を提案し、具体的なところまで踏み込んだ推奨ができることもあります。私共の提案をきっかけに診療が進んでいく、提案をより具体化して診療が進んでいく、という形です。

Q 実際の診療場面でのβ-D-グルカン検査による奏効事例などがありましたらお聞かせください。

林先生（感染症内科）：

私が直接診た患者さんです。近隣の病院に肺炎ということで受診した患者さんが、感染による肺炎でなく特発性の間質性肺炎、すなわち自己免疫性の肺炎で紹介されました。しかし、CT画像を見てニューモシスチス肺炎（PCP）なのではないかとの疑いを持ちました。PCPについては保険適応になっている検査が少なく、様々な染色検査でも診断が難しいですが、幸いにもβ-D-グルカンを院内で検査できて極めて高値だとわかりました。間質性肺炎であれば高用量・長期間のステロイド治療を行うのですが、一方でPCPではそれを中程度・短期間にとどめて抗微生物薬をしっかり投与するのが標準治療です。方向性の違う治療をせずに済んだ、というβ-D-グルカンの検査の有用性を実感した症例でした。適切な診断ができたことにより、真逆の治療をせずに患者さんが早期に完治した事例になります。この症例は裏側にHIV感染症が隠れていました。間質性肺炎であればかなり高用量のステロイドを投与して免疫を抑制しなければならないのですが、PCPでステロイドをもし使うとしてもそれほど高用量ではなく、できる限

り免疫抑制は最小限にしたいとの違いがあるので、β-D-グルカンの値によってそれを適切に判断できた、というわけです。β-D-グルカンを院内で検査できなければ高用量ステロイド治療によってさらに免疫低下が進み、HIV感染症の病状はさらに悪化していたと思われます。院内検査によって適正な治療のアプローチにつながりました。

日本ではPCPの診断に必要な良い方法が少なく、保険適用の染色検査では病原体が見つからないことも多いです。PCR検査は保険適用外で一般病院では簡単に実施できないので、β-D-グルカンのような検査が診断補助としては役立ちます。

別の症例では、交通事故のために集中治療室に長く入室していた患者さんが発熱をして、血液培養検査と同時にβ-D-グルカン検査が行われました。β-D-グルカンの検査結果は当日判明し極めて高値、何かの深在性真菌症が疑われて抗真菌薬が経験的治療として始まりました。翌日ようやく血液培養からカンジダが検出されて、カンジダ血症の診断がつかしました。β-D-グルカンを院内で行ったことで血液培養よりも早く結果が得られて、適切な治療が早く行われた奏効事例です。推測でもβ-D-グルカン値が高いなどの根拠があると経験的治療の精度が高まると思います。

Q β-D-グルカンの検査が早く結果が得られることは重要ですが、高値の場合、真菌の検出頻度は高いですか？

吉田先生（微生物検査室）：

β-D-グルカンを高値で真菌が検出されるのは、さほど珍しくはありません。そして、真菌が生えてくるには2～3日かかり、長くて4～5日かかる場合もあります。β-D-グルカンを当日に結果が出るのは有用性が高いです。

Q 間質性肺炎はHIV感染でよく起きますか？

林先生（感染症内科）：

HIV感染症がもともとわかっている患者さんには間質性肺炎はまれで、PCPを疑うことが多いと思います。とはいえ、今回の症例は女性で、HIV感染症は男性に多いので、まさかこの方にHIVが感染しているとは近隣の病院では思わなかったのでしょうか。つまり、前医ではPCPは鑑別に入らず、特発性の間質性肺炎を疑ったわけです。



Q HIV と判っていれば感染症も疑いましたか？間質性肺炎とPCPの鑑別は難しいですか？

林先生（感染症内科）：

はい、そう思います。ですが、普段から両疾患を診ている呼吸器内科の医師なら鑑別が可能ですが、一般内科の医師にそれを求めるのはなかなか難しいです。

Q β-D-グルカン検査の院内検査への移行により、抗真菌薬適正使用支援あるいは早期抗真菌薬による治療の早期化、コスト削減などに繋がりましたか？

林先生（感染症内科）：

院内検査への移行は、抗真菌薬のコスト削減が最初の目的でした。例えば深在性真菌症を疑った患者さんに取り敢えず抗真菌薬が開始され、培養が陰性で、かつ外注したβ-D-グルカンが陰性だとわかる3日後まで抗菌薬が投与されていました。必要性の有無に関わらず抗真菌薬が投与されていたので、病院には大きな損失ですし、もし、不必要な患者さんにも投与されていたのなら患者さんにとってもデメリットになります。これをどのように解決するかを考えた時に、少なくともβ-D-グルカンが高値でなければもう少し慎重に様子を見ることで、取り敢えず投与される抗真菌薬が減らせるのではないかと考えたのです。それまでは三日間で6万円位の抗真菌薬の使用になっていたのを、導入コストを考慮しても一症例あたり6万円ずつ損失が減っていけば試薬や検査機器代金のもとがとれると判断しました。実際に院内検査を開始すると、「取り敢えず」という根拠の乏しい投与は減り、コスト削減に繋がっていることも確認できています。

Q 院内検査化のプロセスについてをお聞かせください。

林先生（感染症内科）：

今からお話する三つのハードルを感じていました。私以外の診療医師がβ-D-グルカン検査を院内で行いたいという要望をもってくれるか。検査手技が難度高くなく検査室で実施してくれるか。病院長が必要性を認めて初期コストを容認してくれるか。それぞれに対して理解してもらえるように進めてきました。

全医師にアンケートを取って、現在の検査体制への満足度、β-D-グルカン検査の有用性を調査しました。また、様々な検査機器を見て、院内での使い勝手や精度を十分に検討し、最終的には経営の視点でコスト削減のメリットを病院長と幹部にプレゼンし承認を得た経緯があります。

吉田先生（微生物検査室）：

コスト、抗真菌薬適正使用支援の観点では検査の立場から貢献できていると認識しています。

ある症例では、β-D-グルカンが3桁の非常に高い値を示し、アスペルギルス属がいるのではとの推測もでき、実際、塗抹鏡検で確認できたことの意義は大きかったです。それとは別の外来の患者さんでβ-D-グルカンが70～80 pg/mLの値を示していた時に、ノカルジアが塗抹鏡検で確認できたこともあり、適正使用とその早期化という点で有用な情報を返せたことは役に立っていると思います。特に、カンファレンスで検査当日に検査結果をタイムリーに共有でき、医師や薬剤師にすぐに確認していただけるのは有用です。

Q 抗真菌薬の投与につながるというお話のなかで、適正使用という点で、薬剤感受性の切り口という点ではどのような位置づけになっていますか？

林先生（感染症内科）：

カンジダ属、アスペルギルス属等の薬剤感受性のスタンスについてお話します。本来無菌とされる臓器、血液、腹水、一部その他の検体については、カンジダ属の薬剤感受性試験を院内で行っています。おおよその場合、菌種から一般的な薬剤感受性が想定できるので、これが全例で役立っているわけではありません。しかしながら、予想外の薬剤感受性試験結果が得られることがあります。実際に耐性遺伝子が入っている場合もありますが、やむを得ないテクニカルエラーで同定した菌名が違っている可能性については薬剤感受性試験結果によって気付けます。そういった副次的効果もカンジダ属については得られています。

アスペルギルス属等の糸状真菌の薬剤感受性試験については通常は院内で行っていませんが、どうしても治療上重要な菌であったり重症・難治の糸状真菌感染症の場合は検査を受託してくださる医療機関に依頼して行っています。

Q 感受性の結果が出た後に抗真菌薬をスイッチする場合はありますか？

林先生（感染症内科）：

あります。カンジダ属についてはキャンディン系と呼ばれる抗真菌薬で治療を開始することが多いですが、菌名と薬剤感受性の結果が得られれば、狭域と呼ばれるアゾール系にスイッチしたりします。アゾール系の方が移行性のよい臓器もありますので、狭域化と移行性の最適化の観点から薬剤感受性試験結果を見て適正な抗真菌薬を再度選ぶことになります。

Q JANIS（厚生労働省院内感染対策サーベイ）では、無菌検体では *Candida albicans* と *Cryptococcus neoformans* が報告されています。貴院内での状況はいかがでしょう？

吉田先生（微生物検査室）：

当院でも JANIS に近いデータがあります。*C. albicans*、*C. parapsilosis*などは血液培養全体の2～3%、クリプトコッカス属についても年に1～2回検出されます。

以前は JANIS データも掲載してました。また、年一回アンチバイオグラムを作成する際に検出菌名の一覧も院内で公開していましたが、現在はアンチバイオグラムだけにしております。ここで薬剤感受性の状況も公開しています。主要なカンジダ属の薬剤感受性分布なども同様に公開しています。

Q 真菌による感染症では症状が急激に進み、重症化しやすいと言われていますが、細菌の感染症と比べた場合などで、実際の臨床現場ではどのように感じていますか？

林先生（感染症内科）：

真菌感染症は一般細菌による感染症と比べて重症化・難治化しやすいと思います。ただ、真菌という特性よりも、罹患してしまう患者さんの状態のファクターの方が大きいのではないかと考えています。日和見感染としての深在性真菌症の状態を私達が見ているのではないかと、との考えです。菌が特別にものすごく毒性が強いというよりは、常在菌であるカンジダ属にさえ身体が負けてしまう免疫状態とか、それを生ん

でしまうような医療環境が、どうしても真菌感染症が重症・難治につながりやすいというイメージをもたらしているのではないかと思います。

Q 高齢者や弱っている患者さんが罹り易いということを再認識しました。真菌感染症は、急激に進むことはありますか？

林先生（感染症内科）：

真菌の生育スピードからすると一般細菌より病状の進行はゆっくりなはずですが、急激に状態が悪化することがあり、それはおそらく免疫状態が全く十分でない方であって、戦う力がなくて決着がついてしまう、そういった状態を見ているのだと思います。

Q 真菌による感染症の確定診断と言えば、やはり血液培養と思われるのですが、貴院での血液培養の実施状況（実施頻度や陽性率）、特に真菌の陽性率はいかがでしょうか？

吉田先生（微生物検査室）：

当院は555床で、年間7,000セット前後の血液培養を採取している状況です。去年（2021年）の結果で陽性率は13%、汚染は殆どなく1%以下に抑えられています。真菌は検出菌の2～3%で、一番多いのは*C. albicans*、次に*C. glabrata*、*C. parapsilosis*が年間8例くらい、クリプトコッカス属が1例くらいです。

林先生（感染症内科）：

カンジダ菌血症の場合は全例、血液培養で陰性を確認してもらっています。昨年の実績は83%が陰性となり、残りの17%は陰性を確認できる前に命を失ったり転院された方々でした。

Q 血液培養の場合は確定診断に直結する、抗原検査はある程度菌種を絞れるなどのメリットもありますが、一方で陽性率の低さなどの課題もあると思います。その一方で、β-D-グルカン検査を実施することのメリットはどのようにお考えでしょうか？

林先生（感染症内科）：

多くの真菌血症において血液培養検査とβ-D-グルカン検査は相補的関係にあると思います。陽性判明までの時間はβ-D-グルカン検査の方が優位ですが、β-D-グルカンで決定できない「菌名・薬剤感受性」に関しては血液培養検査が必要になります。血液培養結果が判明するまでの間は、β-D-グルカン検査と真菌抗原検査を組み合わせることによって、菌名や薬剤感受性がある程度推定できる可能性があります。ただ、保険診療上は同時に検査を行った場合は、主たるものみの算定になります。

吉田先生（微生物検査室）：

β-D-グルカン検査は時間の課題を補えることができ、検査側としては質の高い検査結果が出せると考えています。

林先生（感染症内科）：

糸状真菌の場合、血液培養検査と比較すると圧倒的にβ-D-グルカン検査の陽性率が高いので、メリットが高いと思います。

Q 今後の深在性真菌症診療の方向性について、どのようにお考えですか？

林先生（感染症内科）：

日本においては患者さんが年々高齢化しておりますし、また、医療の発達によって免疫抑制剤やカテーテルの使用がどんどん増えて、これから減ることはない時代になります。そのように深在性真菌症のリスクが高い方が増加するにつれ、抗真菌薬の使用の必要性も増加すると予測します。しかしながら、適切な検査に基づいた適切な抗真菌薬の使用は一般細菌の抗菌薬適正使用と全く同じなので、深在性真菌症の診療においては、如何に適切な検査を迅速かつ正確に行えるかが大事になってきて、患者さんの高齢化や医療の高度化に伴って、どんどん要求が高まってくると思います。例えば、新型コロナウイルス感染症で肺炎になった患者さんにおいては、それが治った後にアスペルギルス肺炎になり易いという話も出はじめているので、新たな感染症が発生すれば、そこに自然と深在性真菌症のリスクがついてくるというのも今後の話題になると思います。

Q 高齢化社会のなかでは病院の医療は在宅診療も始まっていますが、一般論として臨床検査の位置づけはどうなっていくと思われるでしょうか？

林先生（感染症内科）：

国の方針は、できるだけ病院に留まる高齢の患者さんを少なくしたい構想があるようで、在宅でご高齢の方が最期まで過ごされる時代になると思います。そうした場合、外来診療で患者さんが待っている間に検査結果がでる必要性が求められると思います。入院ではなく通院で全ての検査が把握できるようにする必要が出てきます。深在性真菌症を疑う在宅の患者さんなら、外来診療にきて、院内でβ-D-グルカンの検査が可能であれば適切な治療につながるでしょう。院外への外注検査を利用しては、外来のその日にはなかなか診断・治療開始ができません。患者さんが在宅に移行するほど、深在性真菌症に関わる院内での検査の必要性が高まると思います。

Q 迅速検査が大切になってきますね。少なくとも外来診療時に検査、診療から薬の処方までこなすということですね？

吉田先生（微生物検査室）：

昨今の状況から深在性真菌症の患者さんは増えていくと思いますし、新型コロナウイルス感染症の状況もあり、リスク増もあり得ます。その時に、検査側としては如何に迅速に対応できて、診断に結び付く有効なツールをどのように組み合わせていくか、臨床側の先生が診断するのに有用である検査結果を出せるようにしたいです。また、新しい技術の導入や改良を行い抗菌薬適正使用につながるように、コスト面も見据え検査体制を整えていきたいと考えています。

