

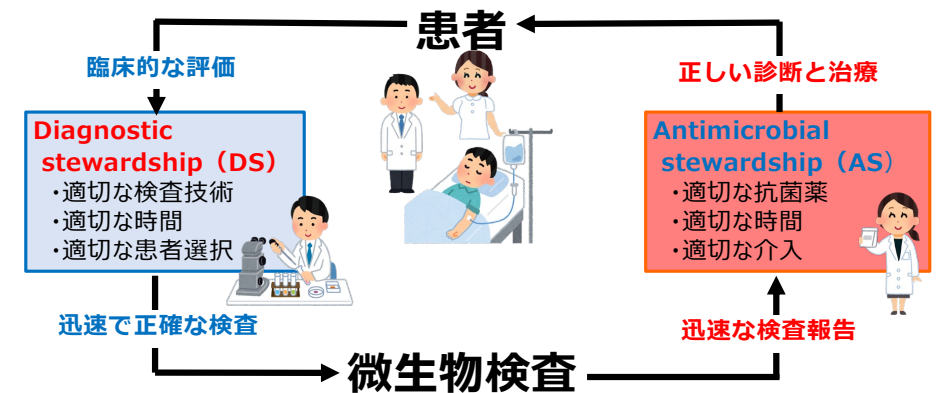
# 感染症診療はチーム戦 ～微生物を軸に考えるAMR対策～

大阪大学大学院医学系研究科  
変革的感染制御システム開発学寄附講座/感染制御学講座  
大阪大学感染症総合教育研究拠点(CiDER)  
大阪大学医学部附属病院感染制御部

山本 剛

1

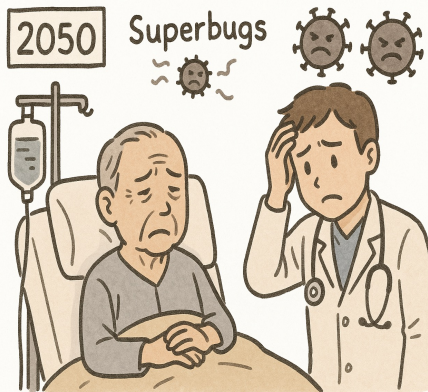
## Diagnostic Stewardship Antimicrobial Stewardship



J Clin Microbiol. 2017 Mar;55(3):715-723.

2

## 薬剤耐性 (AMR) に起因する死亡者数の推定



・2013年現在のAMRに起因する死亡者数は低く見積もって70万人

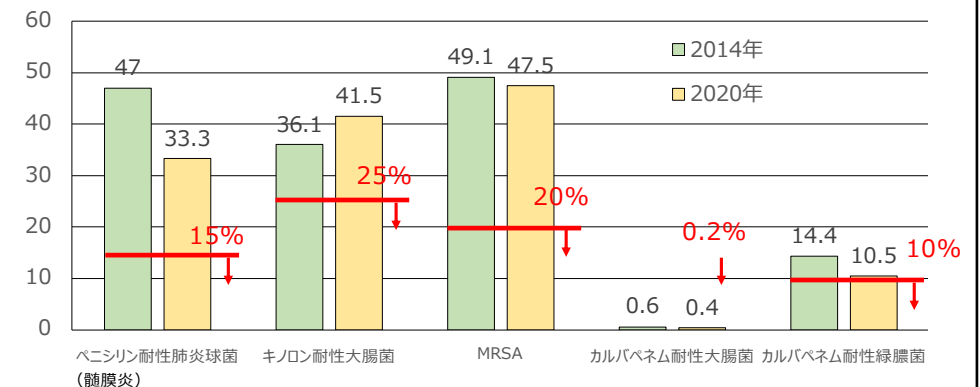
・何も対策を取らないと、2050年には死者が1,000万人（がんを超える）

・欧米での死亡者数は70万人にとどまり、大半の死亡者はアフリカとアジアで発生すると推測

WHOオニールレポート

3

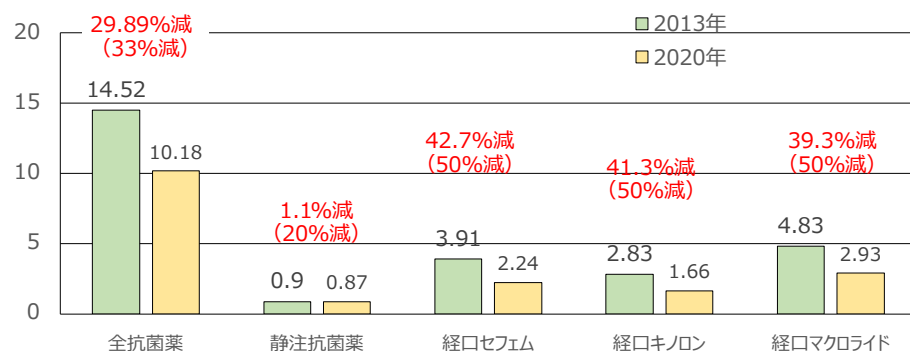
## アクションプラン（2016-2020）成果指標 耐性菌



薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 (NOAR) 2021 より引用し作図

4

## アクションプラン（2016-2020）成果指標 抗菌薬量



薬剤耐性ワナヘルス動向調査年次報告書（NOAR）2021 より引用し作図

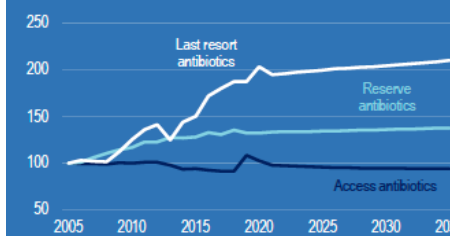
## 薬剤耐性菌発生による代償は大きい

OECD: Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance

### We are exhausting our antibiotic arsenal

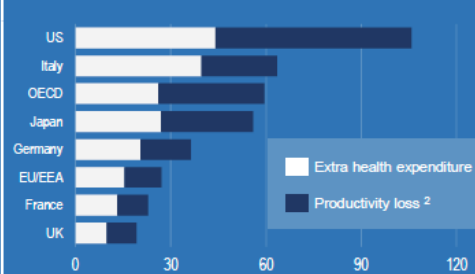
Resistance to last resort drugs in OECD countries could more than double by 2035 compared to 2005.

AMR index (Average AMR in 2005 = 100)



### We pay a high price for inaction

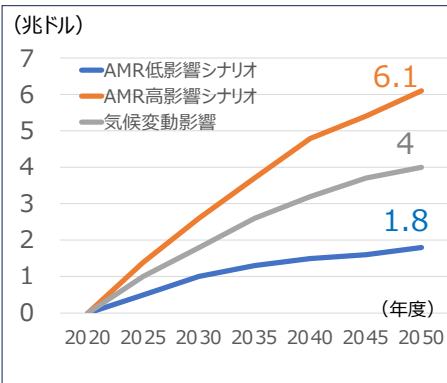
Health and labour cost of resistant infections per year up to 2050, Per capita (USD PPP)



使える抗菌薬がなくなりつつある

医療費は増え、労働力は低下する

## 気候変動と薬剤耐性菌による世界的GDP損失比較



・気候変動と薬剤耐性菌は同等規模の世界的脅威の位置付けである。

・2008～09年の世界金融危機に匹敵する。

・一時的ではなく 持続的に経済を圧迫する。

・低影響シナリオでの対応が必要となる。

・年間投資額の差  
気候変動：5兆ドル  
薬剤耐性菌：数十～数百億ドル

Final Report DRUG-RESISTANT INFECTIONS A Threat to Our Economic Future March 2017 (WORLD BANK GROUP)

OECD: Report: Climate Finance Provided and Mobilised by Developed Countries in 2013-2022  
Global Leaders Group on Antimicrobial Resistance

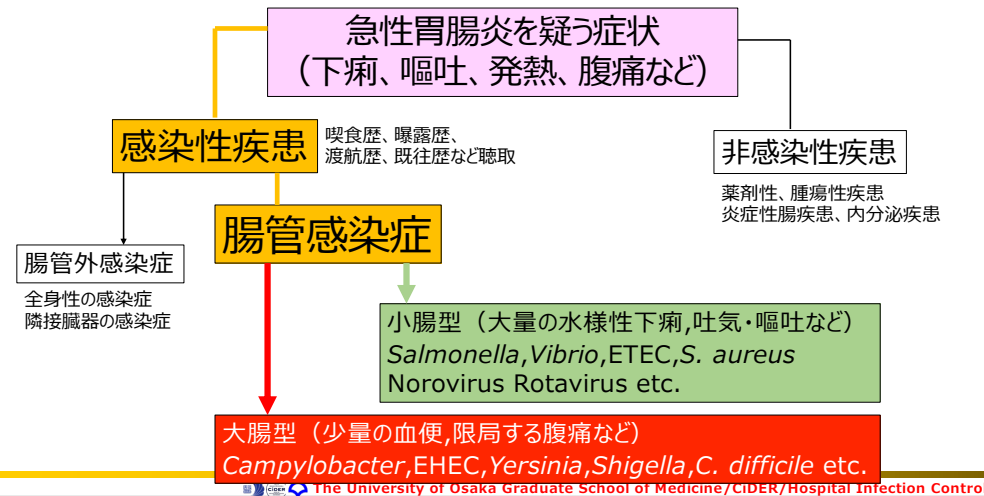
## 医師が最終診断を決めたきっかけ

| 項目        | 最終診断の決め手 | 95% CI    |
|-----------|----------|-----------|
| 病歴        | 76%      | 65.6～85.9 |
| 身体所見      | 12%      | 0～33.0    |
| 臨床検査      | 11%      | 0～31.9    |
| 身体所見と臨床検査 | 24%      | 4.6～42.9  |

診断の殆どが病歴と身体所見で決まる

West J Med 1992 Feb;156(2):163-5.

## 急性胃腸炎の診断フロー



9

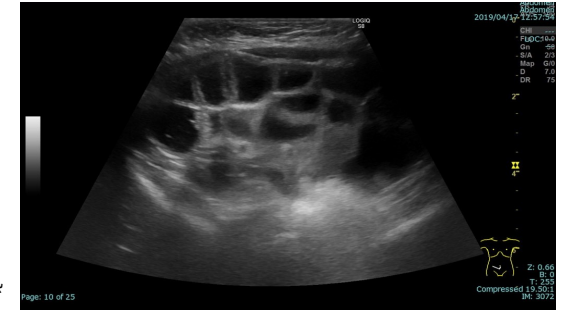
## 1歳1ヶ月の男児 (ノロウイルス胃腸炎)

主訴：嘔吐

既往歴：特記事項なし

現病歴：

X-2日 1回嘔吐あり  
X-1日 2回嘔吐あり  
X日 1回嘔吐、38℃の発熱



小腸の拡張と蠕動運動は低下。  
全体的に水様内容物貯留あり。

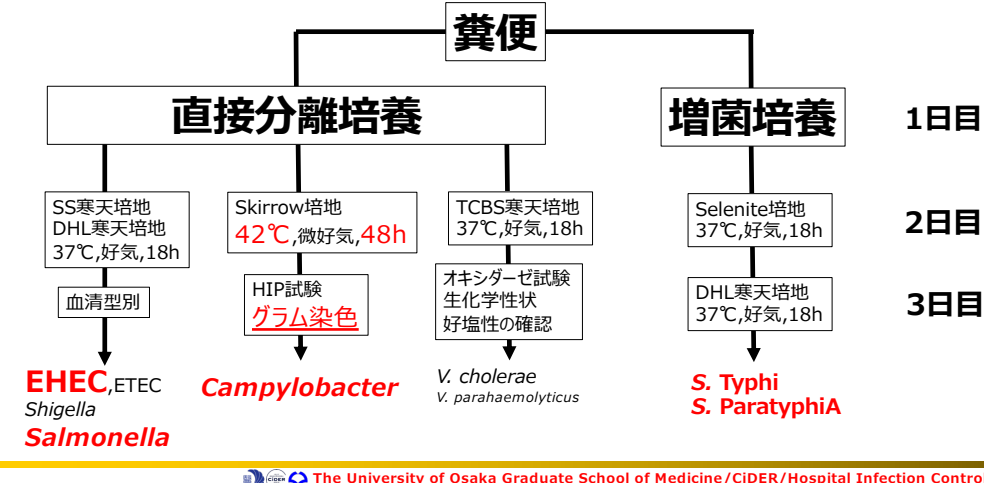
大腸にはガスエコー認めるが、拡張など有意  
変化は指摘できず。



The University of Osaka Graduate School of Medicine/CIDER/Hospital Infection Control

10

## 便培養の検査手順



11

## 6歳7ヶ月の女児 (サルモネラ腸炎)

主訴：発熱、腹痛、嘔吐

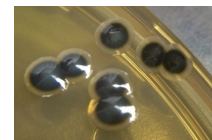
既往歴：特記事項なし

現病歴：

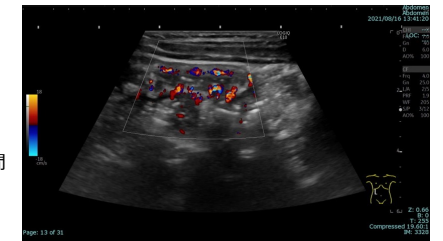
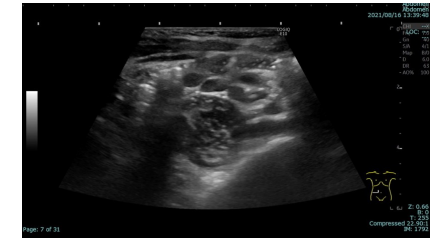
X-1日 AMに頭痛、発熱、腹痛、嘔吐1回  
PM嘔吐、腹痛持続、嘔吐2回  
X日 発熱と間欠的腹痛あり

喫食歴

2日前に生焼けオムライス



回盲部～横行結腸まで壁肥厚あり  
豊富な血流シグナルと回盲部周囲腸間  
膜リンパ節腫大あり  
S/O サルモネラ腸炎



The University of Osaka Graduate School of Medicine/CIDER/Hospital Infection Control

12

## 13歳の男児（カンピロバクター腸炎）

主訴：発熱、腹痛、下痢、嘔吐

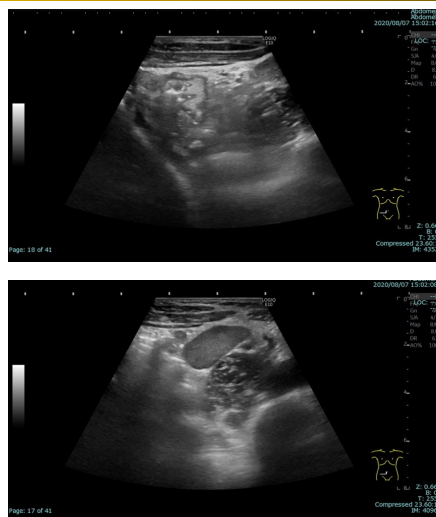
既往歴：特記事項なし

現病歴：

X-2日 発熱、腹痛、下痢5回、嘔吐4回  
カロナルとミヤBMで様子見  
X日 発熱持続、下痢10回に増加  
母が同様の症状あり

喫食歴 生ものや鶏肉の喫食なし

回盲部には約26mm大までの楕円形～円形リンパ節と軽度脂肪輝度上昇  
小腸には水様～泥状便の貯留あり。



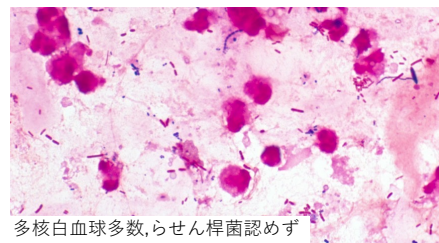
## 5歳4ヶ月の女児

主訴：発熱、下痢

既往歴：特記事項なし

現病歴：

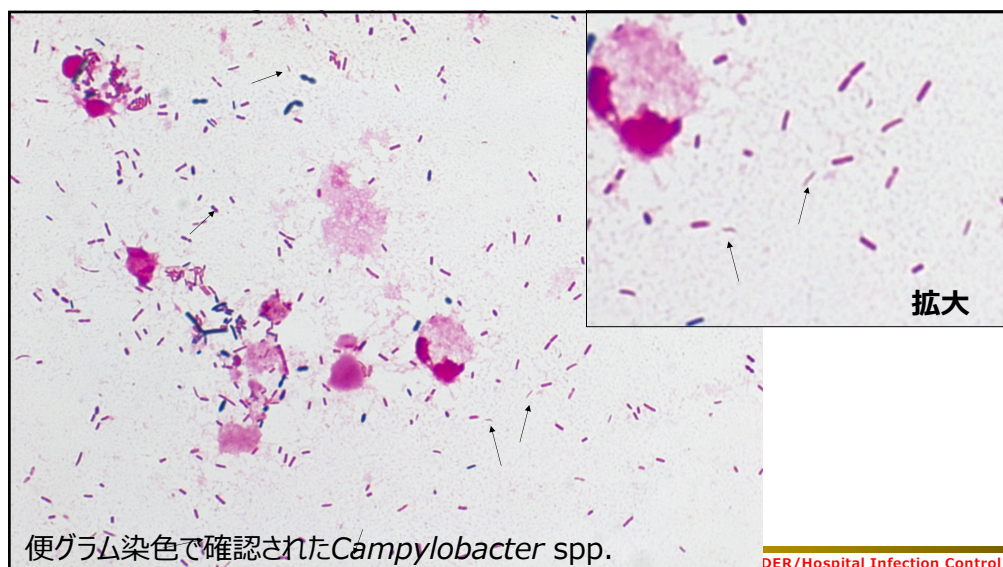
X日 AM 発熱、嘔吐、下痢1回  
PM 発熱、腹痛、下痢3回  
喫食歴 回転寿司、焼鳥、卵焼き etc.  
周囲に類症なし



多核白血球多数、らせん桿菌認めず

## 糞便の遺伝子検査（多項目）

| Result Summary                         |                                                                   |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Bacteria                               |                                                                   |
| ✓ Detected                             | <i>Campylobacter</i>                                              |
| Not Detected                           | <i>Clostridium difficile</i> toxin A/B                            |
| Not Detected                           | <i>Plesiomonas shigelloides</i>                                   |
| Not Detected                           | <i>Salmonella</i>                                                 |
| Not Detected                           | <i>Vibrio</i>                                                     |
| Not Detected                           | <i>Vibrio cholerae</i>                                            |
| Not Detected                           | <i>Yersinia enterocolitica</i>                                    |
| Diarrheagenic <i>E. coli</i> /Shigella |                                                                   |
| Not Detected                           | Enteraggregative <i>E. coli</i> (EAEC)                            |
| Not Detected                           | Enteropathogenic <i>E. coli</i> (EPEC)                            |
| Not Detected                           | Enterotoxigenic <i>E. coli</i> (ETEC) <i>lt/st</i>                |
| Not Detected                           | Shiga-like toxin-producing <i>E. coli</i> (STEC) <i>stx1/stx2</i> |
| ⊗ N/A                                  | <i>E. coli</i> O157                                               |
| Not Detected                           | <i>Shigella</i> /Enteroinvasive <i>E. coli</i> (EIEC)             |
| Parasites                              |                                                                   |
| Not Detected                           | <i>Cryptosporidium</i>                                            |
| Not Detected                           | <i>Cyclospora cayentanensis</i>                                   |
| Not Detected                           | <i>Entamoeba histolytica</i>                                      |
| Not Detected                           | <i>Giardia lamblia</i>                                            |
| Viruses                                |                                                                   |
| Not Detected                           | Adenovirus F 40/41                                                |
| Not Detected                           | Astrovirus                                                        |
| Not Detected                           | Norovirus GI/GII                                                  |
| Not Detected                           | Rotavirus A                                                       |
| Not Detected                           | Sapovirus                                                         |



便グラム染色で確認された*Campylobacter* spp.

## カンピロバクター腸炎における糞便Gram染色の有用性

Pathology (August 2004) 36(4), pp. 343-344

### MICROBIOLOGY

Detection of *Campylobacter* species in faecal samples by direct Gram stain microscopy

Hui Wang\* and David R. Murdoch††

\*Microbiology Unit, Canterbury Health Laboratories, and †Department of Pathology, Christchurch School of Medicine and Health Sciences, University of Otago, Christchurch, New Zealand

BMJ Case Rep.2014; 2014: bcr2013202876.

Images in...

Rapid diagnosis of *Campylobacter jejuni* by stool Gram stain examination

Kazuhiro Kamata,<sup>1</sup> Yasuhiro Tokuda<sup>2</sup>

Sensitivity 89%  
Specificity 99.7%

Gram stain finding of gull-wing-shaped Gram-negative rods has good sensitivity and specificity

Gram染色は低コストで迅速に診断と適切な治療へと結びつける検査



## 微生物検査におけるヒューリスティックの活用

経験則に基づく問題解決・学習・発見の手法。得られる解は最適解とは限らない。

### ヒューリスティックをによる病原体の絞り込みをする

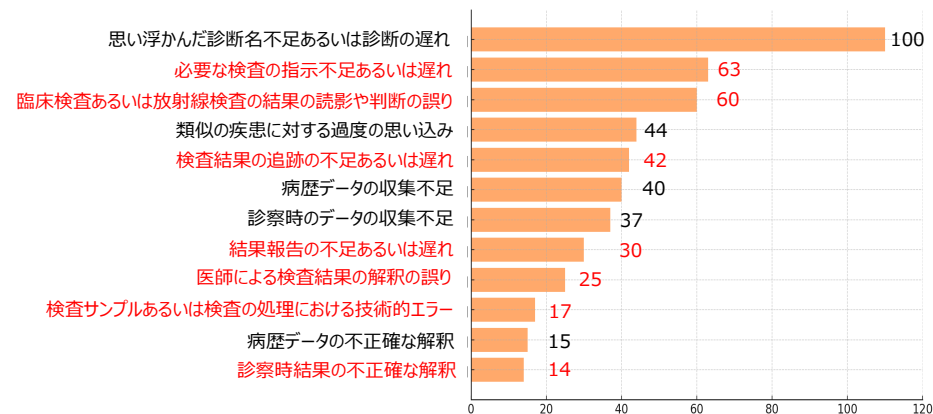
患者の症状や背景情報から絞り込む

- ・陽性結果が臨床症状と一致する場合
- ・陽性結果が臨床症状と一致しない場合
- ・陰性で何も検出されない場合

### ヒューリスティックのリスクを考える

- ・直感的判断が誤りにつながる場合がある（例：パターン認識や直近の症例）
- ・希少疾患や非典型的な症例を見逃す可能性
- ・検査の過剰依存による無駄な検査が増える

## 医師が報告した誤診の原因



500人を超える医師のサンプルにおける病気の診断エラーの考えうる原因。Source: Adapted from L. Landro, "The Key to Reducing Doctors' Misdiagnoses," Wall Street Journal (2017)

## 監視培養・記念培養 臨床的意義が不明確な検査

- ・定期的なカテーテル培養
- ・抜去時のドレーン培養
- ・肺炎モニタリングのための咽頭培養
- ・呼吸器症状のない喀痰培養
- ・固形便による便培養

など

## 糞便培養検査（3 Days Rule）の評価

アメリカ クリーブランドクリニックの調査結果

- ・1,229件の便培養を実施（3日以内980件、4日以降249件）
- ・便培養から細菌性腸炎の優位な菌がどれくらいでるかの調査結果
- ・3日以内 1.8%(18/980)  
*Campylobacter* 11, *Salmonella* 6, EHEC 1, *Shigella* 1, *Aeromonas* 1
- ・4日以降 4.4%(11/249)  
*Campylobacter* 10, *Salmonella* 1
- ・11ヶ月で試薬代と人件費を \$ 8,000以上削減

「入院してから3日を過ぎた便培養および寄生虫学的検査の価値はほとんどない」

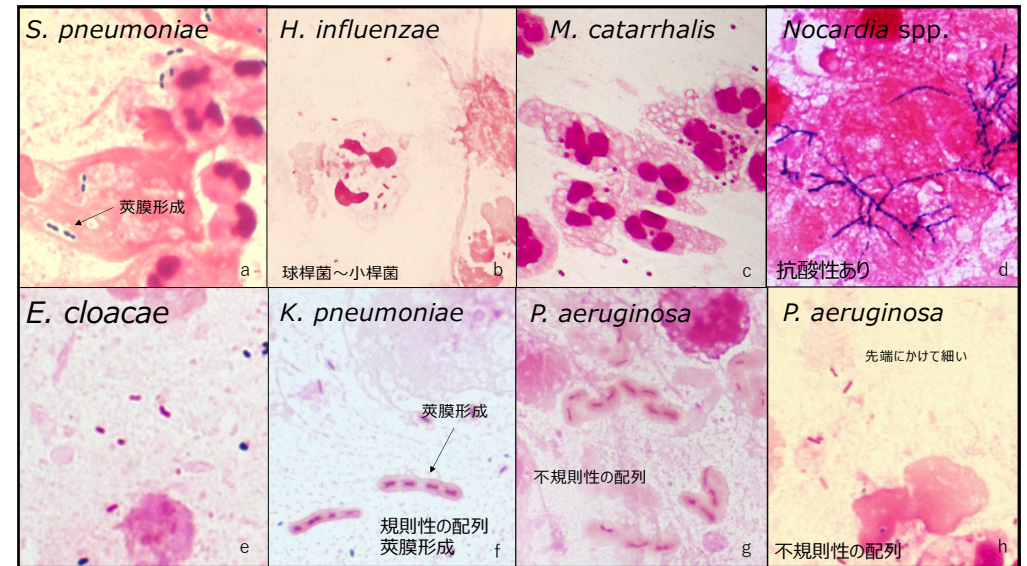
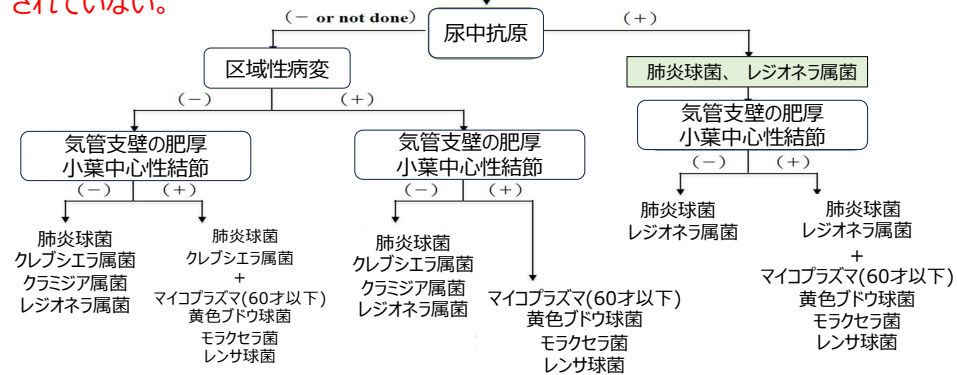
J Clin Microbiol. 2017 Dec;55(12):3350-3354.

## 胸部CT画像所見を用いた肺炎の原因微生物推定

抗菌薬選択は考慮  
されていない。

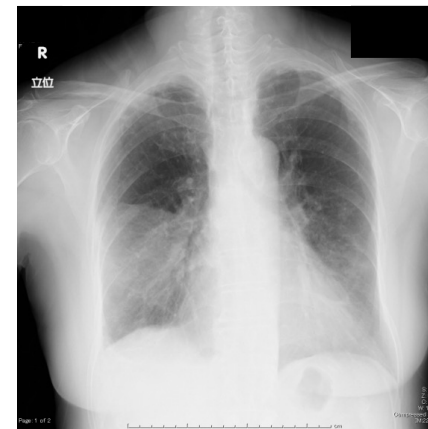
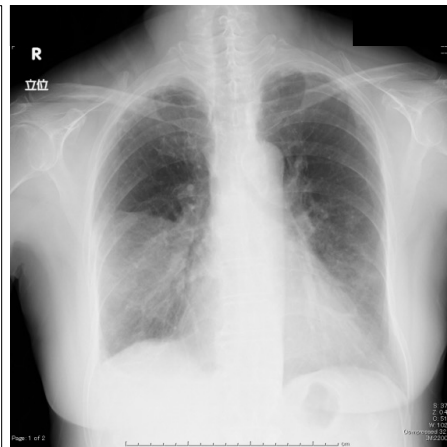
成人市中肺炎

Japanese Journal of Radiology  
(2025) 43:412-421

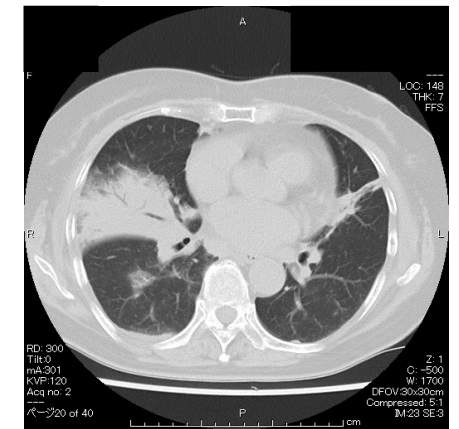


## 症 例

【患者】80代、女性  
【主訴】発熱、咳嗽、嘔吐  
【現病歴】1週間前から上気道症状持続していた。本日悪寒と嘔吐、右胸痛を認めER受診。  
【既往歴】高血圧、高脂血症、気管支喘息  
【薬剤歴】降圧薬（詳細不明）  
【バイタルサイン】全身状態不良、意識障害なし  
体温 39.5℃、脈拍105回/分、  
血圧140/69mmHg、呼吸数 30/min、  
SpO2: 96%(室内気)  
【身体所見】  
咽頭発赤あり、腫脹なし  
呼吸音：右肺にcrackle聴取あり。



右中〜下肺野にシルエットサイン陰性の浸潤影。心拡大無し、CPangle sharp



右中葉にair bronchogramを伴うコンソリデーションあり。左舌区にも浸潤影認める。



## 胸部単純撮影と喀痰Gram染色

### 胸部単純撮影

胸部単純撮影は異常陰影が全て肺炎を指摘するものではない  
 しかし、安価で簡単であることに加えて  
 真の感染症か否か、尤度比（陽性・陰性）について多くの科学的な検討がされて  
 いる

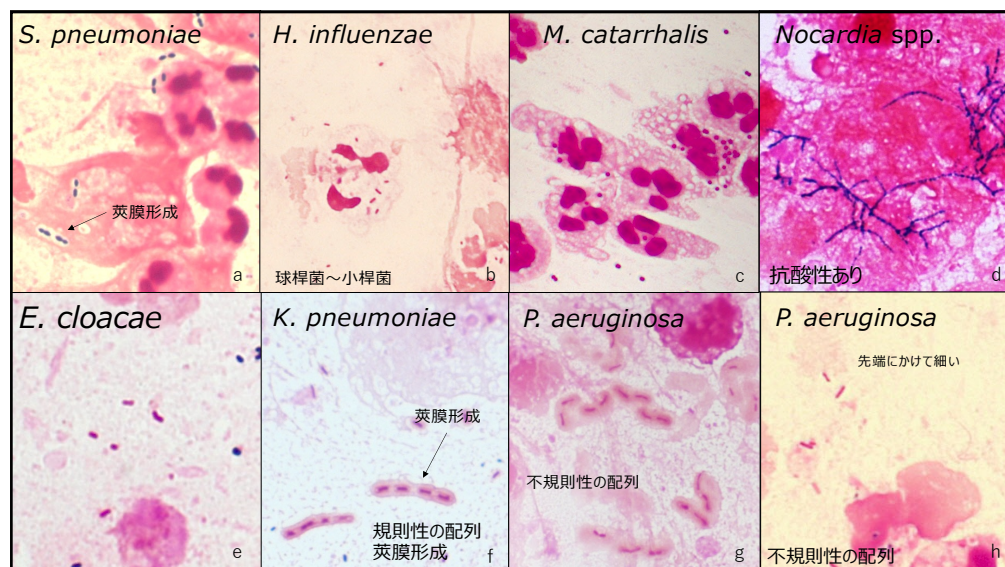
### 喀痰Gram染色

肺炎の部位、病型について指摘するものではない

しかし、安価で簡単であるが、誰でも判読出来ないが、慣れれば原因菌の特定  
 科学的な検討はレントゲン検査に比べて少なく、尤度比は材料の質に左右される

## S/O *Streptococcus pneumoniae*

喀痰 グラム染色 ×1000



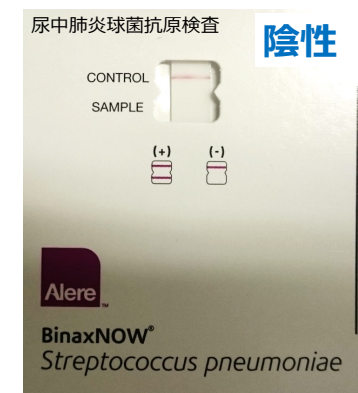
## Gram染色なしで 肺炎の原因菌は推定可能か？

### 1) 肺炎球菌性肺炎の特徴

- ・悪寒戦慄が1回起こる
- ・胸痛がある
- ・大葉性肺炎のパターン
- ・尿中肺炎球菌抗原が陽性

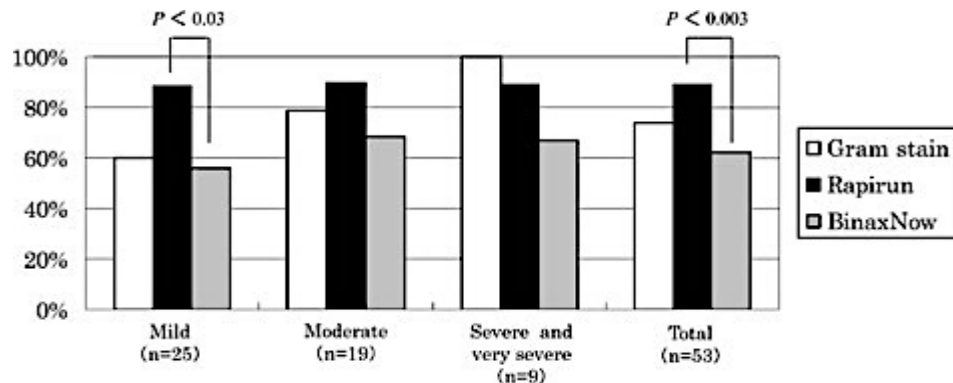
### 2) インフルエンザ菌による肺炎

- ・肺炎球菌性肺炎に比べて緩徐な経過
- ・COPD患者、もしくは喫煙者
- ・悪寒戦慄がない
- ・気管支肺炎のパターン



長尾大志：現場で役立つ呼吸器診療のレシビ

## 肺炎球菌の迅速検査



日呼吸誌 29(4),2013 343-348

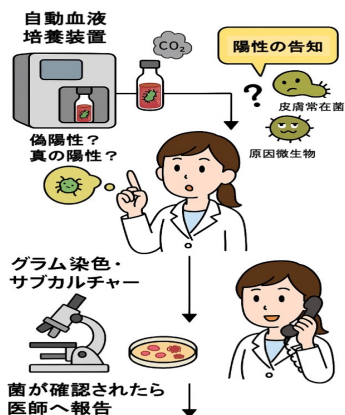
## Gram染色を用いた抗菌薬適正使用

・2018～2020年に日本で行われたVAP208症例の多施設共同研究。  
・グラム染色ガイド下で抗緑膿菌薬と抗MRSA薬の使用が減少した。

| 評価項目                | グラム染色ガイド群<br>(n = 103) | ガイドラインベース群<br>(n = 103) | P値     |
|---------------------|------------------------|-------------------------|--------|
| 臨床効果                | 79 (76.7)              | 74 (71.8)               | <.001* |
| 14日以内の抗菌薬終了率        | 98 (95.1)              | 94 (91.3)               | NA     |
| 28日死亡率              | 14 (11.6)              | 18 (17.5)               | .44    |
| 抗緑膿菌薬の投与            | 72 (69.9)              | 103 (100)               | <.001  |
| 抗MRSA薬の投与           | 63 (61.2)              | 103 (100)               | <.001  |
| escalationをした症例数    | 7 (6.8)                | 1 (1.0)                 | .03    |
| de-escalationをした症例数 | 67 (65.0)              | 79 (76.7)               | .07    |

JAMA Network Open. 2022;5(4):e226136. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.6136

## 血液培養陽性時に報告する意義



### 感染症診断のために必要

- ・感染症認知  
感染症か否かの確認のため
- ・起因菌の確認 (コンタミ含む)  
起因菌が汚染菌かの判断  
Time to Positivity :TTP  
菌種の確認
- ・抗菌薬の妥当性確認  
薬剤感受性の結果解釈

## 2セット採取の必要性 (採血量)

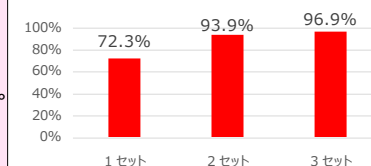
### 検査の感度が高くなる条件

- ・成人では1人あたり40～50ml/回の採血が必要。
- ・血液培養ボトル1本には10ml採取が必要。

必要な条件は

- ①血液培養ボトル1本には10mlは必ず採取する。1回採血量が10ml未満の場合は、複数回に分けて採血する。
- ②トータル採血量は40ml (2本×2セット) となるように採取する。

血液培養のセット別陽性率  
1セットでは感度不足。最低2セット以上。

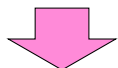


Weinstein et al. Detection of Bloodstream Infections in Adults: How Many Blood Cultures Are Needed? Clin Microbiol. 2007; 45:3545-3548



## 2セット採取の必要性 (コンタミネーションの判断)

- ・消毒不十分での皮膚常在菌混入を極力避ける
- ・穿刺時に針に常在菌がつきやすく、分注時は針を交換。
- ・患者によっては皮膚常在菌が原因となる菌血症が存在する。



真の菌血症であれば、2セットとも陽性になる機会が多い。

- |        |                |
|--------|----------------|
| 2セット陽性 | →可能性高い         |
| 1セット陽性 | →可能性は低いが否定できない |
| 全て陰性   | →菌血症の可能性は低い    |



## 血液培養の供給不足に対する影響 (アメリカ)

| 指標                        | 出荷制限前 | 出荷制限期 | 変化量    |
|---------------------------|-------|-------|--------|
| 血液培養実施率<br>(入院患者あたり)      | 31.3% | 25.7% | -5.6pt |
| 1患者あたり培養本数                | 2.4本  | 1.8本  | -0.6本  |
| 単独培養の割合                   | 2.8%  | 7.9%  | 3.43倍増 |
| 全体の菌血症検出率<br>(1,000入院あたり) | 30.8  | 25.0  | -15.3% |
| <i>S. aureus</i>          | 5.6   | 4.8   | -14%   |
| <i>E. coli</i>            | 8.7   | 6.6   | -24%   |
| <i>S. pneumoniae</i>      | 1.4   | 0.6   | -57%   |

Clin Infect Dis. 2025 Sep 10;ciaf498. doi: 10.1093/cid/ciaf498

## Time to Positivity:TTP の臨床的意義

### 菌量推定

TTPが短いほど初期菌量が多いことを示唆する。重症例や感染源デバイスの強い汚染を示唆する。

### 菌種推定

一般的にGram陰性桿菌や黄色ブドウ球菌ではTTPが短い。コアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) や酵母様真菌、嫌気性菌はTTPが長い傾向にある。

### 予後予測

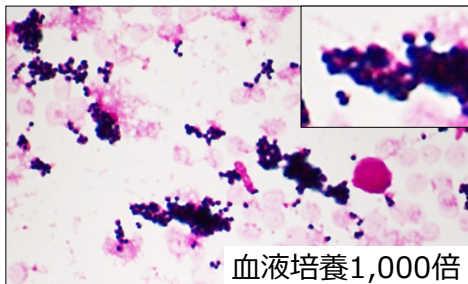
短いTTP (例えば<12時間) は死亡率や重症度と相関するという報告がある。

## 主な起因菌別のTTPとその特徴

| 菌種/群                      | <8時間  | 8~<16時間 | 16~<24時間 | ≥24時間 | 特徴                      |
|---------------------------|-------|---------|----------|-------|-------------------------|
| <i>E. coli</i>            | 39.3% | 35.1%   | 16.5%    | 12.7% | TTPが短い、中央値は<16時間        |
| <i>Pseudomonas</i> spp.   | 1.6%  | 2.8%    | 12.0%    | 4.8%  | TTPは長め (16~<24hが多い)     |
| <i>S. aureus</i>          | 15.5% | 17.4%   | 26.5%    | 15.3% | 中央値は16~<24時間に多い         |
| CNS                       | <1%   | <1%     | 6.5%     | 5.2%  | TTPは長い (汚染と鑑別必要)        |
| <i>S. pneumoniae</i>      | 5.3%  | 6.8%    | 2.4%     | 1.5%  | TTPは短い (中央値<16時間)       |
| β-streptococci            | 13.4% | 9.6%    | 2.3%     | 1.5%  | TTPは非常に短い               |
| <i>Enterococcus</i> spp.  | 3.0%  | 3.8%    | 3.7%     | 1.5%  | 中央値は16~<24時間に多い         |
| 酵母様真菌 ( <i>Candida</i> 等) | <1%   | <1%     | <1%      | 7.0%  | TTPは長い (中央値は≥24h,発育が遅い) |
| 嫌気性菌                      | <1%   | <1%     | 2.7%     | 15.2% | TTPは長い (中央値は≥24h,発育が遅い) |

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (2025) 44:1197-1204

## GPC (cluster) 黄色ブドウ球菌

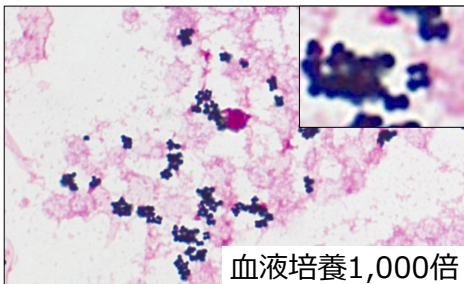


血液培養1,000倍

大きめのCluster形成  
Oozing Signの確認  
菌体の大小不同を認める

全てが治療対象になる

## GPC (cluster) 表皮ブドウ球菌



血液培養1,000倍

小さめのCluster形成  
菌体が大きく、細胞が確認できる

患者背景により治療対象になる

## S. aureusの菌血症とTTP

Clin Microbiol Infect. 2019 Apr;25(4):481-488.

TTPが短いほど感染性心内膜炎 (IE) のリスクと死亡リスクが高い。  
目安としてTTP≤13.7時間が高リスク群

| TTP       | IE発症率 | 30日後の死亡 | 備考                         |
|-----------|-------|---------|----------------------------|
| <10時間     | 11.5% | 高リスク群   | 高菌血症負荷を反映<br>早期死亡リスク大      |
| 10-13.7時間 | 5-6%  | 25.1%   | 短いTTP群は死亡率高い               |
| 13.8-18時間 | 4-6%  | 16.1%   | 最もリスク低い                    |
| >18時間     | 5.58  | 記載なし    | IEリスク増加<br>代謝低下した菌が関与がありそう |

高齢、余命1年未満の基礎疾患あり、MRSA感染、脳卒中・肺炎合併、CRP高値が死亡率のリスク因子として関連している。

## コアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) 菌血症の早期 診断に陽性ボトルの本数とTTPは有用か？

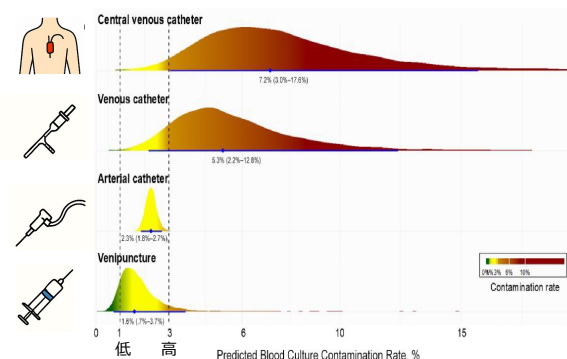
- ・2セット (4本) の血液培養ボトルの陽性本数パターンを5分類し、TTPと臨床情報に基づき菌血症かコンタミネーションかを判断した研究。
- ・CNS血液培養陽性例では、臨床評価に加えて陽性ボトル数のパターンとTTPを組み合わせることで、菌血症か汚染かを早期に鑑別できる。

| 陽性ボトル検出パターン             | TTP<br>(Time to Positivity) | 解釈<br>(菌血症の可能性)      |
|-------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 4本中1本のみ陽性               | 限定なし                        | コンタミネーション<br>(0%)    |
| 同一セット内で2本陽性 (もう1セットは陰性) | 48時間以上                      | コンタミネーション<br>(22.2%) |
| 2セットで各1本陽性または4本中の3本陽性   | 48時間未満                      | 菌血症の可能性あり<br>(64.3%) |
| 4本すべて陽性                 | 限定なし                        | 菌血症を強く疑う<br>(100%)   |

J Infect Chemother 2020;26,672-675.

## 採血部位による血液培養コンタミネーション率の比較

Clin Infect Dis. 2025 Jul 17:ciaf394.



中心静脈カテーテル : 7.2%

末梢静脈カテーテル : 5.3%

動脈カテーテル : 2.3%

静脈穿刺 : 1.6%

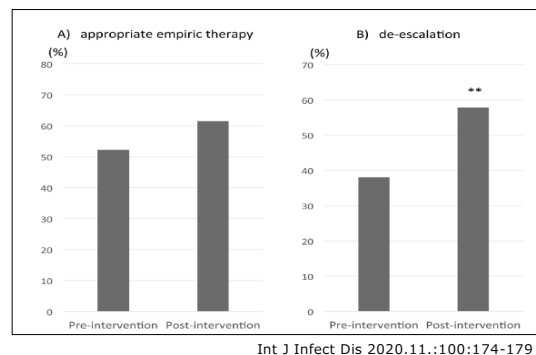
動脈カテーテルからの採血は静脈穿刺と同程度のコンタミ率である

## 血液培養陽性例の介入効果

大阪公立大学病院2017年～18年  
重症度に違いはない

- ・微生物検査室からの報告のみ（前）
  - ・微生物検査室＋感染症医の介入（後）
- を比較検討

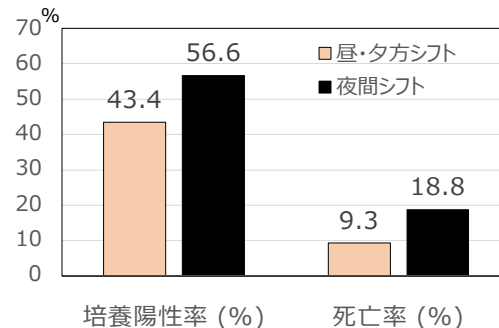
De-escalation率が大幅に増加  
28日後死亡率が減少



微生物検査室から陽性報告時に介入ができると予後改善ができる

## 夜間に血液培養が陽性になると死亡率が高い

2001～2005年のアメリカの急性期総合病院  
血流感染を起こした198名の患者  
検査室（微生物検査室含む）は24時間で運用している



| 起因菌                    | 患者数 | 死亡数<br>(率%) |
|------------------------|-----|-------------|
| MSSA                   | 46  | 5 (11%)     |
| <i>E. coli</i>         | 44  | 5 (11%)     |
| <i>S. pneumoniae</i>   | 36  | 1 (3%)      |
| MRSA                   | 22  | 6 (27%)     |
| <i>E. faecalis</i>     | 14  | 3 (21%)     |
| <i>K. pneumoniae</i>   | 14  | 2 (14%)     |
| <i>P. aeruginosa</i>   | 10  | 2 (20%)     |
| $\beta$ -Streptococcus | 6   | 3 (50%)     |
| <i>C. albicans</i>     | 2   | 1 (50%)     |
| <i>E. cloacae</i>      | 2   | 0 (0%)      |
| <i>S. marcescens</i>   | 2   | 1 (50%)     |
| 合計                     | 198 | 29 (14.6%)  |

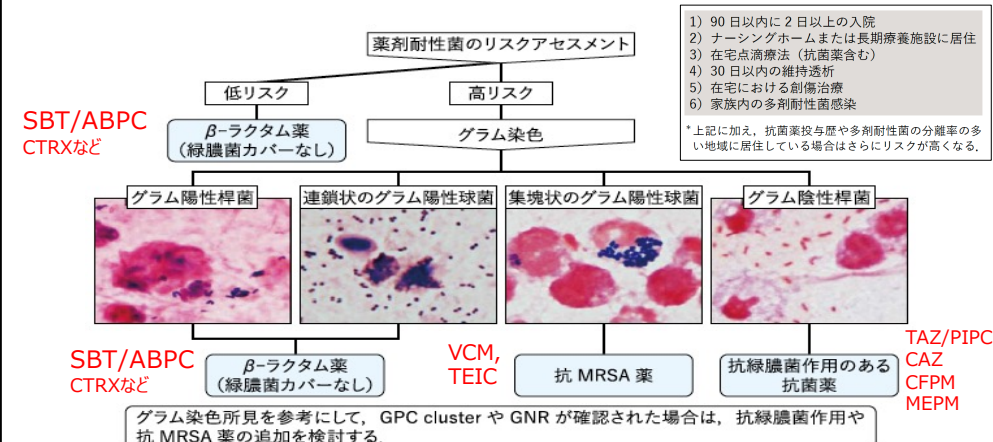
## Gram染色のTATが短くなると死亡率が低い

血液培養陽性となってからGram染色報告までの時間が1時間未満だと死亡率下がる

| 項目             | <1時間群 | ≥1時間群 | P値      |
|----------------|-------|-------|---------|
| 陽性時間 (TTP) (h) | 13.7  | 13.6  | 0.7860  |
| Gram染色TAT (h)  | 0.1   | 3.3   | <0.0001 |
| 死亡率 (%)        | 10.1  | 19.2  | 0.0389  |
| 在院日数 (日)       | 11.0  | 10.5  | 0.6936  |
| 陽性後在院日数 (日)    | 7.9   | 7.7   | 0.7920  |

Am J Clin Pathol 2008;130:870-876. Table1を著者改変

## Gram染色所見を参考にした抗菌薬選択



Critical Care (2018) 22:338



## 微生物検査の適切な解釈により

抗菌薬の適正使用に { 繋げていく  
繋がるようにする

グラム染色から  
血液培養陽性例から } 抗菌薬適正使用支援

正しい診断（感染源のコントロール）と共に、  
正しい薬剤感受性検査の結果を確認する。