

特集 ■ ICUにおける抗菌薬：new era strategy

微生物検査

一般的な微生物検査から迅速診断検査、
その上手な使い方

藤原 辰也 FUJIWARA, Tatsuya

大阪大学大学院医学系研究科 感染制御学 / 島根大学医学部附属病院 麻酔科 / 感染制御部

松尾 裕央 KURODA, Hirokazu

大阪大学大学院医学系研究科 感染制御学

はじめに 色60%・スミ20% (Y105)

適切な感染症の診断には微生物学的情報が必要不可欠で、それを最大限に生かすためには臨床医と微生物検査室の連携が欠かせない^{1,2)}。昨今ではさまざまな迅速診断検査も導入されているが、その検査の解釈に非感染症内科医を中心に多くの医師が頭を抱えているのが現状である³⁾。本稿では、培養検体がどのように処理され結果報告に至るのか、一般的な微生物検査のフローに加え、近年活用されている迅速診断検査について、症例も踏まえて解説する。

キーワード
グラム染色
培養検査
迅速診断検査

12a ロダンB (以下同)

症例 色80%・スミ30% (以下同)

70歳代の男性 軽自動車の自損事故で救急搬送された。多発肋骨骨折・左血気胸に加え外傷性腸管損傷を認め、腹部については開腹手術が行われ小腸に穿孔を認めたことから、穿孔部位の単純縫合が行われ、腹膜炎として、可及的に洗浄ドレナージに加えてタゾバクタム・ピペラシリンが投与された。

術後5日目にはカテコールアミン漸減、尿量も増加してきたが、術後7日未明に悪寒戦慄を認めた。夜間の当番によって血液培養に加えて、尿・喀痰培養が提出され、タゾバクタム・ピペラシリンからメロペネム、バンコマイシンに抗菌薬が変更された。同日夕方16時頃、バイタルサインは依然として安定しない中、好気ボトルから血液培養 2/2 セット、グラム陰性桿菌を認めたと報告があった。

培養検体提出後の流れ

一般的な微生物検査検体処理の流れ (図1)⁴⁾

● 検体提出初日 13a ロダンB (以下同)

主な検体材料である血液・尿・痰・膿など毎によって観察項目は異なる点はあるが、血液検体を除き、尿・痰・膿などが微生物検査室に届けば肉眼的所見を確認のうえグラム染色、分離培養のための処理に移る。検体提出初日にわかることは多くはなく、グラム染色が診断、微生物の推定には最も寄与するであろう*1。次いで各種検体は、グラム染色後あるいは標準作成と同時に、分離培養のため血液寒天培地などの平板培地に接種される。この際、グラム染色でブドウ球菌が推定された際にはMRSA選択培地を、グラム陰性桿菌

9.5a ロダンB (以下同)

*1
「グラム染色の有用性と注意点」の項を参照。

脚注 9.5a ロダンM
→ベタ
13a H 12w 詰
(以下同)

赤甲 (以下同)

色80%

11a ロダンDB (以下同)

■ 図1 抗酸菌を除く一般的な微生物検査のフロー

5H) 実線はルーチンで実施し、波線は必要に応じてまたは医師の依頼に応じて実施。赤線で遭遇する頻度の高いと想定される一般細菌での検査フローを示した。一般細菌では培養検査開始後（血液培養では血液培養ボトルが陽性になってから）3～4日で感受性結果が報告されるのに対して、嫌気培養の観察は3日目、真菌、特に糸状菌の確認には7日間必要なため、必然的にこれらは同定・感受性まで時間を要する。（文献4より、一部改変）

11a
ロダンM
↓
(14)H
(以下同)

田中 ネーム

・基本 11a ロダンM

・太付るネーム

11a ロダンDB
(以下同)

図版は 0.12 ml
色ベタが囲む
(以下同)

(+10 ml 以内可) ml

212 ml

179 ml

(以内)

であればこの時点で extended spectrum β -lactamase (ESBL) や AmpC 産生の確認のために選択培地を追加する施設もある。

● 検体提出2日目以降 色50% 25%

培地に接種後はコロニー形成まで通常は数十時間必要とするため、コロニーの形状の観察が可能となるのは翌日の検体提出2日目となることが多い。検体提出2日目にコロニーの形状が確認できれば、同定と薬剤感受性検査が実施される。感受性試験の多くは微量液体希釈法で行われ Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) の推奨する標準法⁵⁾に則って感受性結果が示される。この結果は、おおむね検体提出3日目に報告されるが、培養開始から早ければ数時間でコロニーを形成した場合には、この時点で菌名同定と薬剤感受性検査が実施されることで約1日早く結果が反映されることもある。近年は後述の質量分析機の導入により、コロニーさえできていれば、迅速に同定可能な施設も増えてきている。

... 色ベタ

ここまでは血液検体以外の一般的な細菌培養検体の流れとなるが、培地に複数種類のコロニーが発育し単一の微生物が釣菌できない場合や対象となる微生物の発育まで時間を要する場合 (Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis 他、偏性嫌気性菌や真菌、抗酸菌など)、培養条件を満たさないと培養が難しい微生物かどうか (nutritionally variant streptococci や Corynebacterium kroppenstedtii 他) などによる要因に加えて、休日・夜間の施設ごとの微生物検査室の運用体制によって、結果報告まで時間を要する可能性がある。

検査結果の最終報告までは相応に時間を要するが、検体提出から数時間～翌日までに得られている情報もあるため、懸念のある症例の検体については培養の中間結果を微生物室に確認してみるとよいだろう。

赤甲 (以下同)

25% (以下同)

微生物検査

11a ロダンB

■ 血液培養の検査フローと注意点

前述の血液以外の培養検体と異なり、血液培養は数時間から数日の培養期間を必要とするため、その他の検体と比べて結果報告までの時間を要する⁴⁾。血液培養ボトルは、日本ではほとんどの施設で自動検出機械にセットされ⁴⁾、ボトル内で微生物が増殖すれば二酸化炭素が発生し、ボトル底部のセンサーのpHが変化を検知し陽性のシグナルを発する⁶⁾。基本的には血液培養は陽性と判断されて初めて、その他の一般検体同様にグラム染色と分離培養のための培養検査が行われるが、表1に示すように、グラム染色前にも重要なポイントは何点かある。例えば、陽性ボトルが今回の症例のように好気ボトルのみの場合は好気性菌（特にグラム陰性桿菌であれば *Pseudomonas aeruginosa* などのブドウ糖非発酵菌）が示唆される^{7~9)}。

注意点として、装填までに時間を要して微生物がすでに増殖していた場合には変化率を読み取れず偽陰性となる⁹⁾ことがある。そのため、血液培養ボトルは採取後迅速に自動検査機器に装填することが望ましい¹²⁾。逆に、自動検出機器で陽性シグナルが出ていてもグラム染色・分離培養いずれも陰性の偽陽性も報告されている。そこには、白血病、高炭酸ガス血症、アシドーシスといった宿主側の要因および、発育が遅い、培養が難しい微生物、嫌気性菌、*Streptococcus pneumoniae* のような自己融解しうる微生物、先行抗菌薬使用の影響を受けた細菌などといった微生物側の要因がある^{12~14)}。自動検出機器から陽性シグナルがカルテにひもづいて陽性報告のみ転送される施設もあるため、陽性となったがグラム染色所見など微生物検査室から連絡がない場合は、まだ検査がなされていないのか偽陽性の可能性があるのかどうか、確認してみるとよいだろう。

13a B太 B10
(以下同)
色ベタ (以下同)

*2
装填・培養が12時間以上
遅れる場合、25℃を超え
ない温度での保存する¹¹⁾。

表1 血液培養ボトル陽性時に評価する所見とその臨床的な意義

陽性ボトルの発育状況	所見	疑われる微生物や病態
好気・嫌気ボトルの別	いずれからも発育 好気ボトルのみ発育 嫌気ボトルのみ発育	通性嫌気性菌 (Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Enterococcus spp., E. coli など腸内細菌目細菌) 好気性菌 (Bacillus, Pseudomonas aeruginosa などブドウ糖非発酵菌, Candida など) 偏性嫌気性菌
陽性時間	陽性までの時間 陽性までの時間差	コンタミネーションでは菌量が少ないため陽性に至るまでの時間が長い 末梢血と比べカテーテル血のほうが2時間以上早く陽性: カテーテル関連血流感染症の診断基準の1つ
多量のカス産生	ボトルのゴム栓部分の膨隆	グラム陽性桿菌: Clostridium を示唆 グラム陰性桿菌: 腸内細菌目細菌 (E. coli, Klebsiella など)
臭い	悪臭あり	嫌気性菌が示唆
溶血	ボトル内の血液が黒色調に変色	β溶血性レンサ球菌, S. pneumoniae, Bacillus spp., C. perfringens など

- 日本ではほとんどの施設で血液培養ボトルは BACTEC (BD Diagnostic System), BACT/ALERT (bioMérieux Inc.), Versa TREK (TREK Diagnostic System) などの自動検出機械に装填される。
- 通性嫌気性菌は好気・嫌気両ボトルに発育することが多いが、偏性好気性菌は好気ボトルのみ、偏性嫌気性菌は嫌気ボトルのみに発育することが多い¹⁾。
- 血液培養が陽性となるまでの時間を time to positivity (TTP) と呼び、真の菌血症では TTP が短く (12.7 時間)、コンタミネーションでは TTP が長い (20.6 時間) と報告されている。ただし、真の菌血症であってもブドウ糖非発酵菌やコアグラウゼ陰性ブドウ球菌, Bacteroides 属, Candida 属では TTP は長くなり、それぞれ真の菌血症時の TTP の中央値は 16.9 時間、16.3 時間、28.8 時間、40.0 時間であったとされ、微生物の発育速度にも依存する³⁾。
- カテーテル血と末梢血の血液培養の時間差は differential time to positivity (DTP) と呼ばれ、条件として、カテーテル血と末梢血同量の血液量で同時に培養が開始されていることが必要である。DTP はカテーテル関連血流感染症の診断基準の1つ⁴⁾ではあるが、カテーテル逆血からの採血によりコンタミネーションも増加する⁵⁾こと、また他疾患を除外できるわけではないことに留意が必要である。
- 溶血所見は BD バクテック™21 嫌気用レズンボトルでは血球を溶血させるので、微生物に関係なく溶血所見が認められる。加えて、溶血所見はメタノール固定標本の Gram 染色でも溶血し背景の赤血球が消失することが確認できるが、火災固定時には火災固定そのもので溶血してしまうため、Gram 染色で溶血を評価する際には固定方法を確認しておく必要がある¹⁾。

グラム染色の有用性と注意点

グラム染色は簡便かつ安価で、塗抹から観察まで 20～30 分程度で評価できる迅速性にも優れた検査である^{15, 16)}。グラム染色は大まかにグラム陽性球菌・桿菌・グラム陰性桿菌・球菌に分け適切なスペクトルの抗菌薬選択の手がかりとなる¹⁶⁾。肺炎、尿路感染症、皮膚・軟部組織感染症、髄膜炎などでグラム染色所見を参考にすることで狭域かつ安全に初回抗菌薬を選択できた^{16, 17)}と報告されている。また、人工呼吸器関連肺炎 ventilator-associated pneumonia (VAP) と心不全といった非感染性疾患の鑑別が悩ましい症例において、喀痰から微生物を認めなければ VAP の陰性的中率 91% と有用な検査である¹⁸⁾。

一方、グラム染色の限界もあり、1つが検出感度の問題である。検体中に微生物が少なければ検出できず最小検出感度は検体によっても異なるが菌量が $10^4 \sim 10^5$ cfu/mL 必要^{19, 20)}とされている。微生物の種類によって

も感度に違いがあり、成人の細菌性髄膜炎の髄液グラム染色の感度についての研究⁶⁾では S. pneumoniae は 90%, Haemophilus influenzae は 86% と高いが、Listeria monocytogenes では約 30% 程度まで感度が低下すると報告されている。加えて、検体が異なれば、同じ S. pneumoniae でも喀痰では 62% まで検出感度は低下する²¹⁾。また、Mycoplasma, Chlamydia 属など細胞壁をもたない微生物や細胞内に偏在する Legionella 属は基本的にグラム染色では検出できない²²⁾。

さらに、グラム染色は評価者の主観的要素が含まれる検査でもある。前述のグラム染色の有用性を報告した研究¹⁶⁾は、グラム染色に習熟した医師がいる施設で実施されたものであるため、自身の染色所見の解釈は微生物検査技師のほうと擦り合わせてトレーニングしておく必要はあるだろう。

染色自体の技術的な問題や所見解釈の誤りだけでなく、Acinetobacter 属や Clostridium 属, Bacillus 属などは、時としてグラム

陰性菌がグラム陽性に、グラム陰性菌がグラム陽性に、通常と逆に染色される可能性もある²³⁾ので検査の限界として理解しておく必要はある。

なお、いわゆる“食食像”についてだが、喀痰材料では食食の有無で肺炎の有無を区別できず、特に莢膜をもつ S. pneumoniae は食食されにくい²⁴⁾。尿検体の好中球機能も尿 pH の低下と高浸透圧によって低下する²⁵⁾ことも知られている。したがって、食食像で安易に感染の有無を判断しないほうが無難である。

症例 (続き)) E 80% + S 30%
好気ボトルから 2/2 セットグラム陰性桿菌を認めたため、ブドウ糖非発酵菌である P. aeruginosa や Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia が原因微生物として想定された。検査室と相談し Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometer (MALDI-TOF MS) で血液培養ボトル検体を用いて Direct MALDI-TOF MS を実施したところ、高スコアで S. maltophilia と同定されたため ST 割合を追加した。

迅速診断検査 rapid diagnostic test (RDT)

微生物の同定には従来、生化学的性状に加え、コロニーの形態、臭気、溶血パターンが用いられてきた。前述のとおり、菌名の同定までには従来 2 日以上は必要であったが、近年、微生物のタンパク質成分の分子量的情報を用いて同定する MALDI-TOF MS による質量分析法や、FilmArray®, Verigene®, GeneXpert® などの多項目遺伝子迅速診断機器が活用され始め、培地に発育したコロニーや髄液などの臨床検体そのものから直接的に、わずか数時間で菌種同定や、薬剤耐性遺伝子の検出が可能となった²⁶⁾。

これらの RDT が個々の症例において有効

に活用されるのは、contamination の判断、感染臓器の推定と精査、抗菌薬の選択に影響する^{27, 28)}という点にある。例えば、グラム陽性ブドウ球菌がコアグラウゼ陰性ブドウ球菌 coagulase-negative staphylococci (CNS) と同定され contamination と判断できれば、不要な抗菌薬投与、検査の施行を避けることができ、グラム陽性レンサ球菌が腸球菌と同定されれば、腹部の感染源の精査に進むことができるかもしれない²⁸⁾。さらには、薬剤耐性遺伝子の検出、例えばメチシリン耐性遺伝子である mecA やバンコマイシン耐性腸球菌のプラスミド性の遺伝子である vanA, vanB を有無を確認することでバンコマイシンの適正使用に寄与し得る²⁹⁾。

その恩恵はグラム陽性菌のみならず、グラム陰性桿菌の症例でも、微生物そのものの同定や薬剤耐性遺伝子の検出により抗菌薬の変更にも寄与した^{28, 30, 31)}という報告もある。

ICU に入室するような敗血症性ショックですでに広域抗菌薬が経験的治療に選択されている場合には限定的となるかもしれないが、提示した症例のように、同定がつくことでカバーする微生物そのものか、薬剤耐性を意識して別の機序の抗菌薬に変更するかの選択の決め手になる可能性がある。

以下、代表的な MALDI-TOF MS, FilmArray, Verigene, GeneXpert の特徴や注意点を解説する。

MALDI-TOF MS

MALDI-TOF MS は培地に発育したコロニーをターゲットプレートに塗布しマトリックスを加えて分析機内でレーザーにより微生物のタンパク質がイオン化・脱離させ真空管内を移動させ、真空管内を移動した飛行時間から質量を換算することでマススペクトルを作成し、ライブラリーデータと比較することで菌名同定を行う (図 2)^{1, 32~34)}。E バグ (以下同)

MALDI-TOF MS は従来の同定に比べて

5H> 図2 MALDI-TOF MS (VITEK MS®)での同定の流れ

MALDI-TOF MSでは、名前のとおりマトリックスの支援を必要とする。①培地に発育した目的の微生物のコロニーを採取する。②これをターゲットプレートに薄く塗布する。③その上からマトリックスを加える。マトリックスにはα-cyano-4-hydroxy cinnamic acidやsinaphinic acidなど、ベンゼン環をもつ有機化合物が使用される。④ターゲットプレートを質量分析機にセットする。ターゲットにレーザーが照射され、マトリックスであるベンゼン環がレーザー光を吸収しH⁺（プロトン）を供給することで微生物のタンパク質がイオン化されることに加え、レーザー光によって急速に加熱されることで気相へのガス化（脱離）される。⑤正電荷を帯びた静電場を通して加速され真空管に入り、真空管内で検出器に向かって移動する。質量の小さな分子が最も速く、次第に質量の大きな分子が検出器に到達する。検出器に到達した飛行時間から質量を換算することでマススペクトルを作成し、ライブラリーデータと比較することで微生物を同定が同定される（ここではEscherichia coliが同定されている）。

(以上) 98↑
179↑

平均1.45日早く菌名同定が可能³⁵⁾で、培養検査との一致率も84.1～93.6%³²⁾と優れている。ただし、得られたマススペクトルをライブラリーデータと比較して菌名同定するため、ライブラリーデータに乏しい微生物の菌名同定は難しく、コロニーが小さい場合やムコイドを形成している場合は微生物の量が少なくなることから菌名同定できないことがある^{28, 34)}。

● Direct MALDI-TOF MS → 50%
コロニー形成を待つことなく血液培養陽性ボトルから直接微生物名を同定する手法である。血液培養の試料には微生物の他に血球やヒト由来のタンパクを多く含むため培養液を直接MALDI-TOF MSに塗布して解析はできない

ため、指定の試薬キットで前処置する必要があり、処理に30分程度時間は要する^{34, 36)}。細菌同定の培養との一致率は60～99%で、グラム陽性球菌、特にviridans StreptococcusをS. pneumoniaeと誤同定すること、複数菌の場合は混合スペクトルをライブラリーに照合することが難しいことから菌名同定の信頼性に欠ける³⁷⁾という注意点がある。

FilmArray (FA)

マルチプレックスPCRを原理として血液培養陽性検体や髄液などから細菌・ウイルス・薬剤耐性遺伝子などをコロニー形成を待つことなく検体そのものから核酸同定を全自動で1時間以内に行うことができる(表2)。検体材料ごとに使用する試薬パネルは異なり、こ

表2 各パネルの同定可能な微生物と薬剤耐性遺伝子

パネル	グラム陰性菌	グラム陽性菌	真菌	ウイルス	薬剤耐性遺伝子
血液培養	A. calcoaceticus-baumannii complex Bacteroides fragilis Haemophilus influenzae Neisseria meningitidis Pseudomonas aeruginosa Stenotrophomonas maltophilia Enterobacteriales spp. Enterobacter cloacae complex Escherichia coli Klebsiella aerogenes Klebsiella oxytoca Klebsiella pneumoniae group Proteus spp. Salmonella spp. Serratia marcescens	Staphylococcus spp. Staphylococcus aureus Staphylococcus epidermidis Staphylococcus lugdunensis Streptococcus spp. Streptococcus agalactiae Streptococcus pyogenes Streptococcus pneumoniae Enterococcus faecalis Enterococcus faecium Listeria monocytogenes	Candida albicans Candida auris Candida glabrata Candida krusei Candida parapsilosis Candida tropicalis Cryptococcus neoformans Cryptococcus gattii		IMP KPC OXA-48-like NDM VIM mcr-1 CTX-M mecA/C MREJ vanA/B
髄膜炎・脳炎	E. coli H. influenzae L. monocytogenes N. meningitidis S. agalactiae S. pneumoniae		C. neoformans/gattii	Cytomegalovirus Enterovirus herpes simplex virus 1,2 Human herpesvirus 6 Human parechovirus varicella zoster virus	
呼吸器	(細菌) Bordetella parapertussis Bordetella pertussis Chlamydia pneumoniae Mycoplasma pneumoniae			Adenovirus Coronavirus 229E, HKU1, NL63, OC43 SARS-CoV-2 human metapneumovirus Human rhinovirus / enterovirus influenza A virus influenza A virus A/H1, A/H3, A/H1-2009 influenza B virus parainfluenza virus 1, 2, 3, 4 respiratory syncytial virus	
関節感染症	Bacteroides fragilis Citrobacter spp. Enterobacter cloacae complex E. coli H. influenzae Kingella kingae K. aerogenes K. pneumoniae group Morganella morganii N. gonorrhoeae Proteus spp. P. aeruginosa Salmonella spp. S. marcescens	Anaerococcus prevotii/vaginalis Clostridium perfringens Cutibacterium avidum/granulosum E. faecalis E. faecium Finegoldia magna Parvimonas micra Peptoniphilus Peptostreptococcus anaerobius S. aureus S. lugdunensis Streptococcus spp. S. agalactiae S. pneumoniae S. pyogenes	Candida spp. Candida albicans		IMP KPC NDM OXA-48-like VIM CTX-M mecA/C MREJ vanA/B

執筆時点(2025年1月)において日本で保険収載されている血液培養、髄膜炎・髄膜炎、呼吸器、関節感染症の各パネルで検出可能な微生物および薬剤耐性遺伝子を示した。血液培養陽性検体、髄液、鼻咽喉ぬぐい液、関節液検体そのものから検査実施可能である。

ここでは、血液培養、髄膜炎・脳炎、肺炎、関節感染症パネルについて解説する^{38, 39)}。

●血液培養パネル $\approx 70\%$

血液培養陽性ボトルから表2に示した微生物、薬剤耐性遺伝子の検出が可能である³⁸⁾。従来の生化学的手法やMALDI-TOF MSによる同定と比較した場合、菌血症の主な微生物やESBLの遺伝子の主要な遺伝子であるCTX-Mやカルバペネマーゼ、mecAなどの主要な薬剤耐性遺伝子に対して95%以上の感度⁴⁰⁾を示している。ただし、同定できる微生物はDirect MADLI-TOF MSと比べて制限があることに加えて、複数菌の場合は、培養検査と比較すると、一致率は83%程度となる。これらには、パネルに収録されていない微生物を検出できないこと、培養では発育してこない死菌の検出による偽陽性が影響している^{36, 40)}。

●髄膜炎・脳炎パネル $\approx 70\%$

内科的緊急疾患である髄膜炎・脳炎において、すべての微生物を包括すると検出感度90%、特異度97%⁴¹⁾と優れ、対象を同時に広く検出できる⁴²⁾。このことは、免疫不全者や乳幼児など、想定される病原体が広範に及ぶ場合に結果が抗微生物薬の選択に寄与することが期待される⁴³⁾。

ただし、髄液の培養検査での微生物学的診断をreference standardとした場合には、S. pneumoniae, S. agalactiaeに関してはそれぞれ11.4%と4%の偽陽性⁴⁰⁾が報告されている。そのため、RDTで仮にS. pneumoniaeを検出したとしても、髄液のグラム染色でそれらしいグラム陽性球菌を認めず、髄液の培養陰性の場合にRDTの結果のみを信頼してよいのかどうかは懸念が残るのではないだろうか。加えて、S. pneumoniaeやHSV-2の検出感度は高いとされる一方で、E. coli, L. monocytogenes, H. influen-

zaeなどの個別の検査感度は約70%程度と低く、Enterovirus, C. neoformans/gattii⁴⁰⁾においても偽陰性^{40, 44)}が報告されていること、細菌性髄膜炎を引き起こすすべての病原体を網羅しているわけではないことから、本パネルで微生物が検出されなかったことで安易に感染性の髄膜炎・脳炎を除外してはならない⁴⁵⁾ことは留意しておく必要がある。

●呼吸器パネル $\approx 70\%$

influenza virus A, B, respiratory syncytial virus (RSV), human metapneumovirus (hMPV), Adenovirusの5つのウイルスについて感度80~100%^{46~48)}、SARS-COV2の陽性一致率も98%⁴⁹⁾、Bordetella parapertussis, B. pertussis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniaeの陽性一致率も85%以上⁵⁰⁾とされている。臨床的には不適切な抗菌薬の使用の削減に寄与する。

小児入院例を対象とした後方視的研究⁵¹⁾では、病原微生物の同定は87.2%でなされ、抗菌薬使用期間の短縮(8.56±5.13 vs. 12.82±9.62日)している。また、成人の市中肺炎でもウイルス性肺炎の頻度は22%⁵²⁾と高く、高齢者・糖尿病・慢性閉塞性肺疾患chronic obstructive pulmonary disease (COPD)などの基礎疾患がある場合はRSVなどで重症化し、急性呼吸促進症候群acute respiratory distress syndrome (ARDS)に至る^{53, 54)}こともあるため、この原因検索の一助となることが期待される。実際、成人例でも本パネルの使用により抗菌薬の早期中止に寄与した⁵⁵⁾とされる報告もあるが、この報告では酸素投与されていた症例は全体の約1/5程度であり、ICUに入室するような重症例ではないことは注意を要する。また、本パネルには肺炎の主要な原因微生物であるS. pneumoniaeやH. influenzae, Legionella pneumoniaeが含まれていない⁴⁶⁾。ウイルスと細菌の共感染による肺炎もあることや、

鼻咽頭や口腔咽頭におけるウイルスの検出は、上気道に限定した感染やその回復期の過程をみているだけで、目の前の症例の肺炎の原因微生物でない可能性もある⁵²⁾ため、本パネルでウイルスを検出したからといって、抗菌薬を終了可能かどうかは慎重に判断しなくてはならない。

●関節感染症パネル $\approx 70\%$

前向きに採取された1544検体について、細菌については培養、耐性遺伝子について感度88.4~90.9%^{56, 57)}、薬剤耐性遺伝子で陽性一致率100%⁵⁸⁾を示し、培養が陰性であった淋菌性関節炎の診断や小児の関節炎の主要な病原微生物の1つでKingella kingaeの迅速な同定に有用^{58, 59)}とされる。一方、パネルに含まれない微生物を含むと感度は56%と報告されており、この原因はS. epidermidisといったCNSやCutibacterium acnesを検出できない^{60, 61)}という点にある。そのため、術後3か月以内の早期人工関節感染症では、S. epidermidisを含む複数菌が病原微生物として考えられる際には本パネルの有用性は限定的となる⁶²⁾。

Verigene

Verigeneは多項目遺伝子迅速診断機器で、敗血症パネルのVerigene血液培養グラム陽性菌・薬剤耐性核酸テスト(BC-GP)とVerigene血液培養グラム陰性菌・薬剤耐性核酸テスト(BC-GN)が利用可能である³⁰⁾。表3に示す細菌と薬剤耐性遺伝子を3時間以内に同定することができる^{30, 31, 63)}。BC-GPは、単一菌の場合、89.6%以上、BC-GNでは80.5~93.8%で菌の同定が可能であるが、複数菌ではそれぞれ62.5%、77.8%に低下する³¹⁾。

BC-GNを活用することで院内のグラム陰性菌血症患者において、ICU在室日数(12日 vs. 16.2日)、30日死亡率(8.1% vs.

表3 Verigeneで同定可能な細菌と薬剤耐性遺伝子

カートリッジ	細菌	薬剤耐性遺伝子
BC-GP	Staphylococcus spp. S. aureus S. epidermidis S. lugdunensis Streptococcus spp. S. pneumoniae S. pyogenes S. agalactiae S. anginosus group Enterococcus faecalis E. faecium Listeria spp.	mecA vanA vanB
BC-GN	Acinetobacter spp. Citrobacter spp. Enterobacter spp. Proteus spp. Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Klebsiella oxytoca Pseudomonas aeruginosa Serratia marcescens	CTX-M KPC NDM VIM IMP OXA

グラム陽性またはグラム陰性で使用するカートリッジが異なるため、カートリッジ選択にGram染色を必要とする。使用するカートリッジの違いからグラム陽性菌とグラム陰性菌両者の複数菌が原因の場合には片方のみしか検出できない⁵¹⁾。

19.2%)、多剤耐性菌に関連した死亡率(12.5% vs. 63%)が有意に低いことが報告されており、ここではESBL陽性の結果が抗菌薬変更に寄与した³¹⁾とされている。

Gene Xpert

GeneXpertは血液や痰、便検体などを試薬と混合し機器へ挿入することで核酸抽出・PCR増幅・検出までの全行程を約1時間で行うことができる⁶⁴⁾。体外診断用として7種類利用可能だが今回はXpert MRSA/SAとXpert C.difficileについて解説する。

●Xpert MRSA/SA $\approx 70\%$

Xpert MRSA/SA BCはS. aureusのStaphylococcal protein (spa)とSCCmec-orfX junctionとmecAを標的にReal time PCRによってMRSA/MSSA/CNSを区別可能である。感度はMSSAで97.5%、MRSAで

表4 FilmArray, Verigene, GeneXpertの同定時間と利用可能な検査

	FilmArray	Verigene	Gene Xpert
利用可能な パネル カートリッジ キット	BioFire 血液培養パネル BioFire 呼吸器パネル BioFire 髄膜炎・脳炎パネル BioFire 消化管パネル BioFire 肺炎パネル BioFire 関節感染症パネル	Verigene グラム陽性菌・ 薬剤耐性核酸テスト Verigene グラム陰性菌・ 薬剤耐性核酸テスト	Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus「セフィエド」 Xpert MTB/RIF「セフィエド」 Xpert MRSA/SA BC「セフィエド」 Xpert C.difficile「セフィエド」 Xpert Xpress SARS-CoV-2「セフィエド」 Xpert MRSA/SA Nasal「セフィエド」 Xpert CT/NG「セフィエド」
検体セットから同定まで	～1時間	～3時間	～1時間

Verigene(写真)は <https://www.hitachi-hightech.com/jp/ja/sinews/technology/b001/> より

97.5%⁶⁵⁾とされており、mecAの検出によ
って治療最適化までの時間短縮が可能である。

Xpert C. difficile

Xpert C. difficileは2018年から保険適応
となった⁶⁶⁾。適応前までClostridioides dif-
ficile 腸炎の診断にこれまで、酵素免疫測定
法 enzyme immunoassay (EIA) によるグ
ルタミン酸脱水素酵素 glutamate dehydroge-
nase (GDH) と toxin 検査しかできず toxin
の検出感度が低いことが問題となっていたが、
toxin のPCRが可能となりガイドライン⁶⁶⁾
のClostridioides infection (CDI) の検査
フローにも組み込まれるようになった。検査
感度は78～91%，特異度は94～96%と
されている。ただし、偽陽性によりCDIの
過剰診断についても問題視されている^{66, 67)}。
これを避けるためには、少なくとも下痢便以
外は提出しないよう注意が必要である⁶⁶⁾。

迅速検査の活用と 微生物検査室との連携

ここまで培養検体提出後の従来の検査と近年
活用されてきているRDT(表4)について解
説してきた⁶⁸⁾。時間経過の中で得られる情
報も都度更新されていくのも微生物検査の醍
醐味であるが、微生物検査を臨床に活用する
ためには、特性と限界を理解したうえで、臨
床にどう生かしたいのかを明確化しておく必
要がある。RDTについては、自施設での採
用があるか、採用がある場合はそれをどのよ

うな症例で行うかは微生物検査室とすり合わ
せをしておきたい。

RDTが優れる点は、結果が迅速に出る点
にある。前述のとおり、髄液などの臨床検体
そのものから、および培地上のコロニーから
生化学的検査を踏まえることなく菌種同定が
可能となるばかりか、一部の薬剤耐性遺伝子
を検出することで感受性の推定も可能となっ
た。これにより、血液培養から認めたブドウ
状グラム陽性球菌は菌名が同定されるばかり
かmecA次第で標的治療を定めることも可
能^{65, 69)}となるだろう。ただし、グラム陰性
桿菌については注意を要する。なぜなら、こ
れらはESBLやカルバペネマーゼなどのβラ
クタマーゼ以外にも細胞膜の透過性低下や排
出ポンプなどの複数の耐性機構を有するため、
耐性遺伝子は薬剤耐性機構の一部でしかな
い^{65, 70)}ためである。例えば、メロペネムで
治療されている敗血症性ショックの症例でグ
ラム陰性桿菌を血液培養から認めた場合、提
示した症例のようにグラム陰性桿菌がS.
maltophilia といった別の機構の抗菌薬を要
する場合や、P. aeruginosa とRDTで同定
された場合でも、IMPといったカルバペネ
マーゼの薬剤耐性遺伝子を認めた場合には早
期の抗菌薬変更に寄与する一方で、P. aeru-
ginosa と同定され、IMP型カルバペネマー
ゼの遺伝子をもたないことがわかったとして
も、ICUに入室するような重症例では、
RDTの結果を根拠にしたde-escalationは難
しく、実際の感受性結果を待ったほうがよい

場面が多いのではなかろうか。

そのため、グラム陰性桿菌の早期の抗菌薬
の適正化にはRDTに頼るのみではなく、い
かに感受性結果までの時間を短縮させるかも
鍵となる。これには、培養開始までの時間短
縮(病棟保存・搬送時間、検査室時間内の搬
送、時間外に血液培養陽性となった際に血液
寒天培地などに接種)も間接的に寄与する^{70, 71)}
ことから、自施設での検体搬送と検体処置・
運用の体制も確認しておきたい。また、方法
は割愛するがrapid antimicrobial suscepti-
bility testingを行うことも一法で、高額な
機器の導入することなく、最短4時間で感
受性試験が実施可能ではある⁷²⁾。

また、微生物検査室に臨床情報が伝わって
いなければ微生物が同定できないこともある
のも知っておくとよいだろう。例えば、開胸
術後のMycoplasma hominisやMycobac-
terium chimaeraによる縦隔炎の同定には、
時に嫌気培養や抗酸菌検査が培養に必要とな
る。それは、単なる創部培養と書いてあるラ
ベルだけでは検査室は拾いきれない。症例の
臨床情報を共有することで必要な培養条件を
揃えることが可能となるため、疑われる感染
臓器と何を疑っている微生物を検査室と共有
するとよいだろう。

文献

1. Robin Patel. The Clinician and the Microbiology Laboratory. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 9th ed. E-book 194-210.
2. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell SE et al. Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2024 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clin Infect Dis. 2024 Mar 5 : ciae104. PMID : 38442248
3. Blaschke AJ, Hersh AL, Beekmann SE et al. Unmet diagnostic needs in infectious disease. Diagn Microbiol Infect Dis. 2015 Jan ; 81(1) : 57-9. PMID : 25456043
4. 小栗 豊子, 三澤 成毅, 西山 宏幸ら. 検査材料別検査法と検出菌. Clinical Microbiology Handbook 臨床微生物検査ハンドブック第5版 : 49-104
5. CLSI M100. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 34th Edition.
6. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. Clin Microbiol Rev. 1997 Jul ; 10(3) : 444-65. PMID : 9227861
7. Ruiz-Giardin JM, Martin-Diaz RM, Jaqueti-Aroca J, Garcia-Arata I, San Martin-Lopez JV, Sáiz-Sánchez Buitrago M. Diagnosis of bacteraemia and growth times. Int J Infect Dis. 2015 Dec ; 41 : 6-10. PMID : 26482387
8. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009 Jul 1 ; 49(1) : 1-45. PMID : 19489710
9. Snyder SR, Favoretto AM, Baetz RA et al. Effectiveness of practices to reduce blood culture contamination : a Laboratory Medicine Best Practices systematic review and meta analysis. Clin Biochem. 2012 Sep ; 45(13-14) : 999-1011. PMID : 22709932
10. 小林 真, 山本 真理子, 長谷川 美幸他. 血液培養ボトルの自動培養装置への装填遅延が判定結果へ及ぼす影響. 2004. 78(11) : 959-66.
11. Ling CL, Roberts T, Soeng S et al. Impact of delays to incubation and storage temperature on blood culture results : a multi-centre study. BMC Infect Dis. 2021 Feb 12 ; 21(1) : 173. PMID : 33579205
12. Ebihara Y, Kobayashi K, Watanabe N et al. False-positive blood culture results in patients with hematologic malignancies. J Infect Chemother. 2019 May ; 25(5) : 404-6. PMID : 30685110
13. Khan M, Siddiqi R, Konopleva M et al. Increased peripheral leukemia blasts leading to false-positive blood culture. Blood Cells Mol Dis. 2017 May ; 64 : 8-9. PMID : 28285097
14. Turan DR, Kuruoglu T, Gumus D et al. Evaluation of Factors that may Cause False Positive Growth Signals in Blood Cultures-As the Word 'Factors' will Include Both Microbial and Patients as well as Others. Int J Clin Med Microbiol. 2018 ; 3 : 137
15. Gracia LS. 2010. Staining Procedure, 3.2.1. Gram Stain. In: Clinical Microbiology Procedure Handbook. Vol1, 3rd ed. AMS Press, Washington DC.
16. Yoshimura J, Ogura H, Oda J. Can Gram staining be a guiding tool for optimizing initial antimicrobial agents in bacterial infections? Acute Med Surg. 2023 Jun 24 ; 10(1) : e862. PMID : 37362034
17. Ito H, Tomura Y, Oshida J et al. The role of gram stain in reducing broad-spectrum antibiotic use : A systematic literature review and meta-analysis. Infect Dis Now. 2023 Sep ; 53(6) : 104764. PMID : 37482245
18. O'Horo JC, Thompson D, Safdar N. Is the gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis. Clin Infect Dis. 2012 Aug ; 55(4) : 551-61. PMID : 22677711
19. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. Clin Infect Dis. 2004 Apr 15 ; 38(8) : 1150-8. PMID : 15095222
20. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004 Nov 1 ; 39(9) : 1267-84. PMID : 15494903
21. Rein MF, Gwaltney JM Jr, O'Brien WM et al. Accuracy of Gram's stain in identifying pneumococci in sputum. JAMA. 1978 Jun 23 ; 239(25) : 2671-3.

- PMID : 77336
22. Miyashita N. Atypical pneumonia: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Respir Investig*. 2022 Jan ; 60(1) : 56-67. PMID : 34750083
23. Rand KH, Tillan M. Errors in interpretation of Gram stains from positive blood cultures. *Am J Clin Pathol*. 2006 Nov ; 126(5) : 686-90. PMID : 17050065
24. Shimoda M, Saraya T, Yonetani S et al. The significance of bacterial engulfment in Gram-stained sputum in patients with respiratory infections. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr ; 97(14) : e0150. PMID : 29620628
25. Gargan RA, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W. Effect of pH and osmolality on in vitro phagocytosis and killing by neutrophils in urine. *Infect Immun*. 1993 Jan ; 61(1) : 8-12. PMID : 8418067
26. Apisarnthanarak A, Bin Kim H, Moore LSP et al. Utility and Applicability of Rapid Diagnostic Testing in Antimicrobial Stewardship in the Asia-Pacific Region : A Delphi Consensus. *Clin Infect Dis*. 2022 Jun 10 ; 74(11) : 2067-2076. PMID : 34665855
27. French K, Evans J, Tanner H et al. The Clinical Impact of Rapid, Direct MALDI-ToF Identification of Bacteria from Positive Blood Cultures. *PLoS One*. 2016 Dec 30 ; 11(12) : PMID : 28036369
28. Clerc O, Prod'homme G, Vogne C et al. Impact of matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry on the clinical management of patients with Gram-negative bacteremia : a prospective observational study. *Clin Infect Dis*. 2013 Apr ; 56(8) : 1101-7. PMID : 23264363
29. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA et al. Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction-Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing. *Clin Infect Dis*. 2015 Oct 1 ; 61(7) : 1071-80. PMID : 26197846
30. Suzuki H, Hitomi S, Yaguchi Y et al. Prospective intervention study with a microarray-based, multiplexed, automated molecular diagnosis instrument (Verigene system) for the rapid diagnosis of bloodstream infections, and its impact on the clinical outcomes. *J Infect Chemother*. 2015 Dec ; 21(12) : 849-56. PMID : 26433422
31. The VERIGENE® System [Molecular Diagnostics] - Diasorin. [(accessed on 28 March 2024)]. Available online : <https://int.diasorin.com/en/molecular-diagnostics/tools/verigene-system>.
32. Seng P, Drancourt M, Gouriet F et al. Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Infect Dis*. 2009 Aug 15 ; 49(4) : 543-51. PMID : 19583519
33. Bizzini A, Greub G. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, a revolution in clinical microbial identification. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Nov ; 16(11) : 1614-9. PMID : 20636422
34. Patel R. MALDI-TOF MS for the diagnosis of infectious diseases. *Clin Chem*. 2015 Jan ; 61(1) : 100-11. PMID : 25278500
35. Tan KE, Ellis BC, Lee R et al. 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*. 2012 Oct ; 50(10) : 3301-8. PMID : 22855510
36. Croxatto A, Prod'homme G, Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *FEMS Microbiol Rev*. 2012 Mar ; 36(2) : 380-407. PMID : 22092265
37. Faron ML, Buchan BW, Ledebore NA. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for Use with Positive Blood Cultures : Methodology, Performance, and Optimization. *J Clin Microbiol*. 2017 Dec ; 55(12) : 3328-38. PMID : 28855303
38. ビオメリュージャパン臨床事業部. 遺伝子検査関連製品. 全自動遺伝子解析装置・専用試薬 BioFire® FilmArray®. <https://www.biomerieux-jp.net/clinical/c025.php>
39. 野口 稜, 瀧川 正紀, 浅見 涼子他. 急性期高齢者専門医療病院における FilmArray 装置導入による臨床的効果の検討. *日本臨床微生物学会*. 2023 ; 33(1) : 44-51
40. Peri AM, Ling W, Furuya-Kanamori L et al. Performance of BioFire Blood Culture Identification 2 Panel (BCID2) for the detection of bloodstream pathogens and their associated resistance markers : a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *BMC Infect Dis*. 2022 Oct 20 ; 22(1) : 794. PMID : 36266641
41. Tansarli GS, Chapin KC. Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel : a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Mar ; 26(3) : 281-90. PMID : 31760115
42. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM et al. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol*. 2016 Sep ; 54(9) : 2251-61. PMID : 27335149
43. van de Beek D, Brouwer MC, Koedel U, Wall EC. Community-acquired bacterial meningitis. *Lancet*. 2021 Sep 25 ; 398(10306) : 1171-83. PMID : 34303412
44. D) Trujillo-Gómez J, Tsokani S, Arango-Ferreira C, Atehortúa-Muñoz S, Jimenez-Villegas MJ, Serrano-Tabares C, Veroniki AA, Florez ID. Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections : A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *EclinicalMedicine*. 2022 Feb 14 ; 44 : 101275. PMID : 35198914
45. Kitagawa D, Kitano T, Uchihara Y et al. Impact of Multiplex Polymerase Chain Reaction Test in Patients With Meningitis or Encephalitis. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Dec 18 ; 10(12) : ofad634. PMID : 38156045
46. Babady NE. The FilmArray® respiratory panel: an automated, broadly multiplexed molecular test for the rapid and accurate detection of respiratory pathogens. *Expert Rev Mol Diagn*. 2013 Nov ; 13(8) : 779-88. PMID : 24151847
47. Huang HS, Tsai CL, Chang J et al. Multiplex PCR system for the rapid diagnosis of respiratory virus infection : systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Oct ; 24(10) : 1055-63. PMID : 29208560
48. Doern CD, Lacey D, Huang R, Haag C. Evaluation and implementation of FilmArray version 1.7 for improved detection of adenovirus respiratory tract infection. *J Clin Microbiol*. 2013 Dec ; 51(12) : 4036-9. PMID : 24068007
49. Creager HM, Cabrera B, Schnaubelt A et al. Clinical evaluation of the BioFire® Respiratory Panel 2.1 and detection of SARS-CoV-2. *J Clin Virol*. 2020 Aug ; 129 : 104538. PMID : 32650276
50. Leber AL, Everhart K, Daly JA et al. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Respiratory Panel 2 for Detection of Viruses and Bacteria in Nasopharyngeal Swab Samples. *J Clin Microbiol*. 2018 May 25 ; 56(6) : e01945-17. PMID : 29593057
51. Kitano T, Nishikawa H, Suzuki R et al. The impact analysis of a multiplex PCR respiratory panel for hospitalized pediatric respiratory infections in Japan. *J Infect Chemother*. 2020 Jan ; 26(1) : 82-5. PMID : 31383498
52. Jain S, Self WH, Wunderink RG et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015 Jul 30 ; 373(5) : 415-27. PMID : 26172429
53. Linder KA, Malani PN. RSV Infection in Older Adults. *JAMA*. 2023 Sep 26 ; 330(12) : 1200. PMID : 37676666
54. Shah RD, Wunderink RG. Viral Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clin Chest Med*. 2017 Mar ; 38(1) : 113-125. PMID : 28159154
55. Brendish NJ, Malachira AK, Armstrong L et al. Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC) : a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2017 May ; 5(5) : 401-11. PMID : 28392237
56. Esteban J, Salar-Vidal L, Schmitt BH et al. Multicenter evaluation of the BIOFIRE Joint Infection Panel for the detection of bacteria, yeast, and AMR genes in synovial fluid samples. *J Clin Microbiol*. 2023 Nov 21 ; 61(11) : e0035723. PMID : 37877730
57. Pascual S, Noble B, Ahmad-Saeed N et al. Potential value of a rapid syndromic multiplex PCR for the diagnosis of native and prosthetic joint infections : a real-world evidence study. *J Bone Jt Infect*. 2024 Feb 28 ; 9(1) : 87-97. PMID : 38601005
58. Salar-Vidal L, Chaves C, Dianzo-Delgado IT et al. Multicenter evaluation of BioFire JI panel related to improved microbiological diagnostics on acute osteoarticular infections. *Int J Med Microbiol*. 2023 Nov ; 313(6) : 151588. PMID : 37925748
59. Salar-Vidal L, Chaves C, Dianzo-Delgado IT et al. Multicenter evaluation of BioFire JI panel related to improved microbiological diagnostics on acute osteoarticular infections. *Int J Med Microbiol*. 2023 Nov ; 313(6) : 151588. PMID : 37925748
60. Hoffman T, Kriger O, Cohen S et al. Real-Life Experience and Diagnostic Utility of the BioFire Joint Infection PCR Panel in Bone and Joint Infections : Analysis of a Prospective Validation Study. *Infect Dis Ther*. 2023 May ; 12(5) : 1437-1443. PMID : 37129850
61. Lee RA. Clinical performance evaluation of the BioFire Joint Infection Panel. *J Clin Microbiol*. 2024 Nov 13 ; 62(11) : e0102224. PMID : 39382308
62. Schoenmakers JWA, de Boer R, Gard L et al. First evaluation of a commercial multiplex PCR panel for rapid detection of pathogens associated with acute joint infections. *J Bone Jt Infect*. 2023 Jan 18 ; 8(1) : 45-50. PMID : 36756306
63. Liborio MP, Harris PNA, Ravi C et al. Getting Up to Speed : Rapid Pathogen and Antimicrobial Resistance Diagnostics in Sepsis. *Microorganisms*. 2024 Sep 3 ; 12(9) : 1824. PMID : 39338498
64. BECKMAN COULTER. GenXpert® システム. <https://www.beckmancoulter.co.jp/dx/product/molecular-diagnostics/GeneXpert/>
65. Yamada K, Imoto W, Shibata W et al. Impact of antimicrobial stewardship with the Xpert MRSA/SA BC assay at a tertiary hospital in Japan. *J Infect Chemother*. 2023 Jul ; 29(7) : 693-9. PMID : 37028799
66. 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会. CDI 診療ガイドライン作成委員会編. Clostridioides difficile 感染症診療ガイドライン 2022. S63
67. Polage CR, Gyorke CE, Kennedy MA et al. Overdiagnosis of Clostridium difficile Infection in the Molecular Test Era. *JAMA Intern Med*. 2015 Nov ; 175(11) : 1792-801. PMID : 26348734
68. Opota O, Jaton K, Greub G. Microbial diagnosis of bloodstream infection : towards molecular diagnosis directly from blood. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Apr ; 21(4) : 323-31. PMID : 25686695
69. Nguyen DT, Yeh E, Perry S et al. Real-time PCR testing for mecA reduces vancomycin usage and length of hospitalization for patients infected with methicillin-sensitive staphylococci. *J Clin Microbiol*. 2010 Mar ; 48(3) : 785-90. PMID : 20071556
70. Giacobbe DR, Giani T, Bassetti M et al. Rapid microbiological tests for bloodstream infections due to multidrug resistant Gram-negative bacteria : therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jun ; 26(6) : 713-722. PMID : 31610299
71. 日馬由樹, 犬塚和久, 舟橋恵二他. 病院の検査室における血液培養検査対応の現状. *日本臨床微生物学会*. 2019 ; 29(2) : 36-9
72. European committee on antimicrobial susceptibility testing. Rapid AST directly from blood culture bottles. https://www.eucast.org/rapid_ast_in_bloodcultures