

学部講義4年生「PBL感染症コース」 12/9/2019

感染症の診断



中野隆史

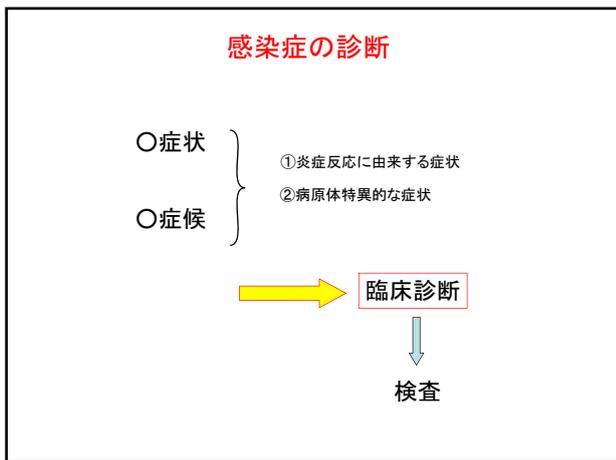
連絡事項

(学生に口頭で連絡の上、本日の司会者に渡してください)

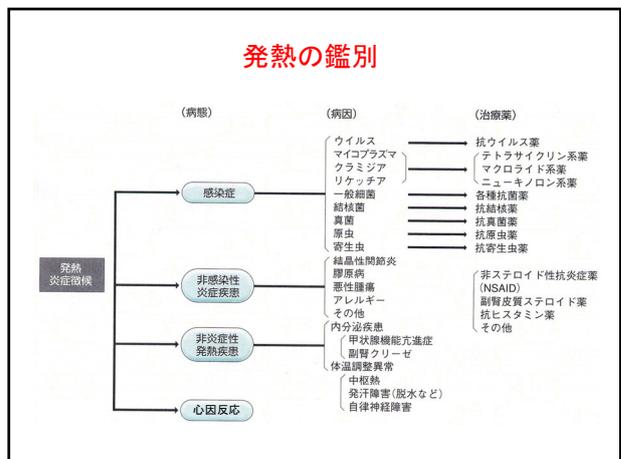
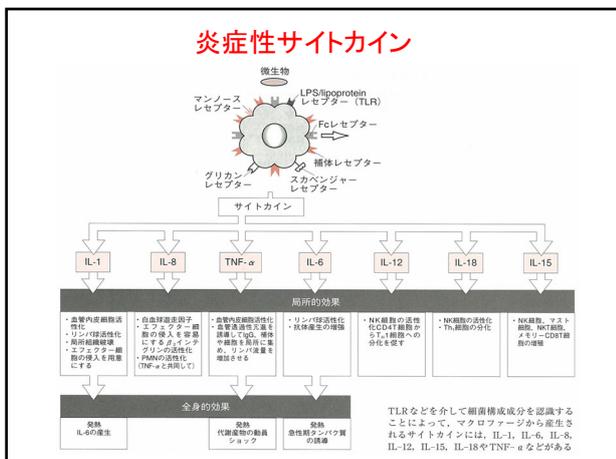
今週金曜午後1時より、シナリオに関する討議を行います。その際、学習項目の発表のうちもっとも興味深かったテーマおよびそこで得られた知識がシナリオの理解にどう役立ったか、あるいはシナリオをどう解析しディスカッションしたか、班ごとに発表していただきます。チュートリアル・自習時間中に各班で発表資料をまとめておいてください。板書・実物投影機・パワーポイントなどの資料提示法が使えます。

また討議の時間、班ごとに着席していただきます。席順に関しては授業の開始時に指示します。

尚、発表の内容・プレゼンテーション技法等はPBLコースの評価の一部とします。



発熱



不明熱 (FUO = fever of unknown origin) の原因

感染性疾患	30~40%
悪性腫瘍	10~25%
膠原病・自己免疫疾患	10~25%
その他 (薬剤熱等)	15~20%
原因不明	5~20%

* (古典的) 不明熱: 38.3°C (101°F) を超える発熱が3週間以上続き、この間に1週間の入院検査をしても診断のつかない場合。

感染症の検査

1. 非特異的な検査法
いわゆる「炎症所見」をみるもの→発熱, 白血球数, CRP, 血沈など
2. 病原体特異的な検査法
 - A. 微生物を分離培養する方法
 - B. 微生物の構成成分が存在すること, あるいは特徴的な形態・染色性で微生物の存在を証明する方法
 - C. 免疫学的診断法 (微生物に対する宿主の反応を見る方法)
血清学的診断法 (抗体を見る)
皮内反応 (細胞性免疫を見る)

感染症の検査

1. 非特異的な検査法
いわゆる「炎症所見」をみるもの→発熱 (体温), 白血球数, CRP, 血沈など

感染症と非感染性疾患との鑑別を要することがある。

膠原病・自己免疫疾患・アレルギー

悪性腫瘍

など

感染症の検査

2. 病原体に特異的な検査法
 - A. 微生物を分離培養する方法
(長所)
感染症の証明としてもっとも直接的である (cf. コッホの原則)
続けて薬剤感受性試験を行うことができる。
(短所)
培養に手間と時間がかかる。
感染性のある微生物を増殖させるため, バイオセーフティ設備・手技を要する。
細菌の中には培養に時間を要するもの (結核菌 など), 人工培地で培養できないもの (らい菌, 梅毒トレポネーマ など) がある。
ウイルスを分離培養するには感受性のある細胞を常時培養継代しておく必要があり, また分離まで時間がかかるため, 診断としては実際的でない。
常在微生物か感染症起因菌かの鑑別を要する。

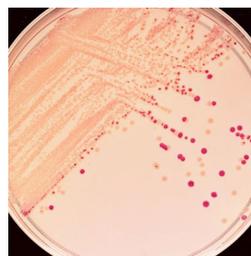
コッホの4原則とヘンレの3原則



Robert Koch (1843 – 1910) learned “relationship of etiologic factor and disease” from Jacob Henle (1809 – 1885), and formulated criteria which provided proof that a specific organism caused a disease.

感染症の検査

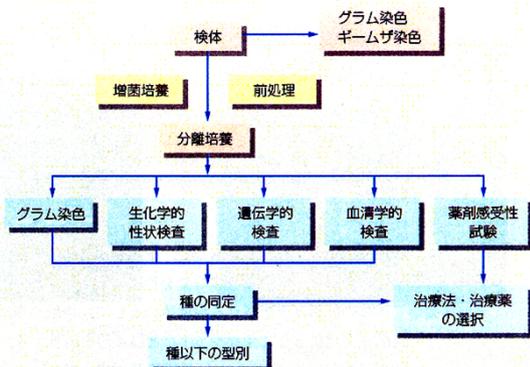
2. 病原体に特異的な検査法
 - A. 微生物を分離培養する方法 (細菌の場合)



ソリビートル加マッコッキー培地による大腸菌の培養 (無色のコロニーはO157:H7, 赤いコロニーは非下痢原性大腸菌)

ディスク法による薬剤感受性試験 (緑膿菌での例)

培養した菌に対する菌種の同定



生化学的性状をもとにした菌種同定キットの例



シスメックス・バイオメュー社製・アビ20Eキット
(腸内細菌科細菌同定用)

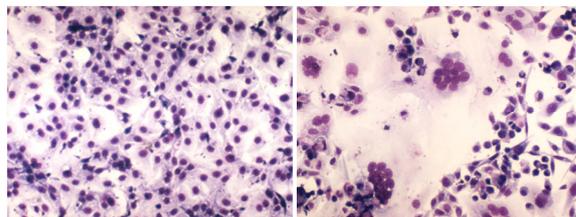


分離菌の血清学的検査



感染症の検査

2. 病原体に特異的な検査法
 - A. 微生物を分離培養する方法(ウイルスの場合)



細胞変性効果 = cytopathic effect (CPE)

感染症の検査

1. 非特異的な検査法

いわゆる「炎症所見」をみるもの→発熱、白血球数、CRP、血沈など
2. 病原体特異的な検査法
 - A. 微生物を分離培養する方法
 - B. 微生物の構成成分が存在すること、あるいは特徴的な形態・染色性で微生物の存在を証明する方法**
 - C. 免疫学的診断法(微生物に対する宿主の反応を見る方法)

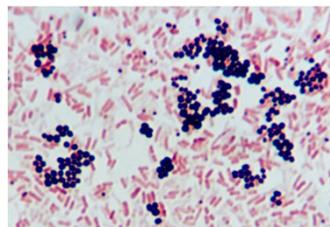
血清学的診断法(抗体を見る)

皮内反応(細胞性免疫を見る)

感染症の検査

2. 病原体に特異的な検査法
 - B. 微生物の構成成分が存在すること、あるいは特徴的な形態・染色性で微生物の存在を証明する方法

検体に含まれる特徴的な形態・染色性の細菌の証明



グラム染色による細菌の観察(黄色ブドウ球菌と大腸菌)

感染症の検査

2. 病原体に特異的な検査法

B. 微生物の構成成分が存在すること、あるいは特徴的な形態・染色性で微生物の存在を証明する方法

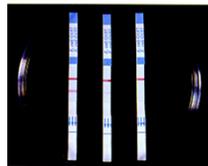
細菌の菌体構成成分を検出する例



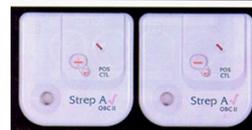
尿中抗原検出による
レジオネラ肺炎迅速診断キット
(POCT = point-of-care testing)

尿中!?

POCT (point-of-care testing) キットの例

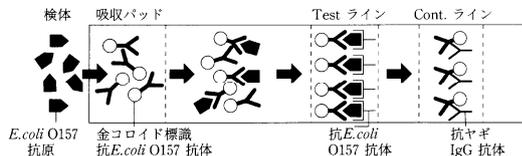
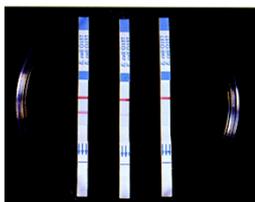


糞便からのE. coli O157検出キット



咽頭ぬぐい液からのA群溶レン菌検出キット

イムノクロマトグラム法の原理



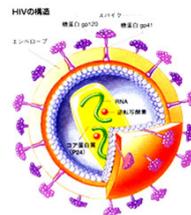
感染症の検査

2. 病原体に特異的な検査法

B. 微生物の構成成分が存在すること、あるいは特徴的な形態・染色性で微生物の存在を証明する方法

ウイルスの場合「構成成分」といえば……

ウイルス粒子は①タンパク質と②核酸
(RNA or DNA)からなるので……



感染症の検査

2. 病原体に特異的な検査法

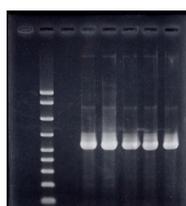
B. 微生物の構成成分が存在すること、あるいは特徴的な形態・染色性で微生物の存在を証明する方法

①ウイルスタンパク質 (抗原) 検出の例



鼻腔ぬぐい液からの
インフルエンザウイルス抗原迅速診断キット

②ウイルス核酸 (DNA or RNA) 検出の例



PCRによるウイルス特異DNAの検出

感染症の検査

1. 非特異的な検査法

いわゆる「炎症所見」をみるもの→発熱、白血球数、CRP、血沈など

2. 病原体特異的な検査法

A. 微生物を分離培養する方法

B. 微生物の構成成分が存在すること、あるいは特徴的な形態・染色性で微生物の存在を証明する方法

C. 免疫学的診断法 (微生物に対する宿主の反応を見る方法)
血清学的診断法 (抗体を見る)
皮内反応 (細胞性免疫を見る)

患者サンプルを鏡検するとグラム陽性球菌が観察され、
培養したところMRSAであった。

感染症起因菌がMRSAであるといえるか？

1) 検体が本来無菌状態であるべきものである場合

→ 動静脈血、胸水、腹水、血管留置カテーテル先端など

2) 鏡検所見を詳細に検討すると常在菌と鑑別できる場合がある

○ 喀痰の場合、扁平上皮細胞と白血球数から、検体の品質が推測できる。
(Miller-JonesによるP痰・M痰の分類、Gecklerのスコア、Q値など)

○ 好中球やマクロファージなどの貪食細胞の胞体内に菌が存在する場合、
起因菌である可能性は高くなる。

喀痰の品質の評価

表5 Miller & Jones の分類

表示方法	性状
M 1	唾液、完全な粘性痰
M 2	粘性痰のなかに少量の膿性痰を含む
P 1	膿性部分が 1/3 以下の痰
P 2	膿性部分が 1/3~2/3 の痰
P 3	膿性部分が 2/3 以上の痰



P3痰

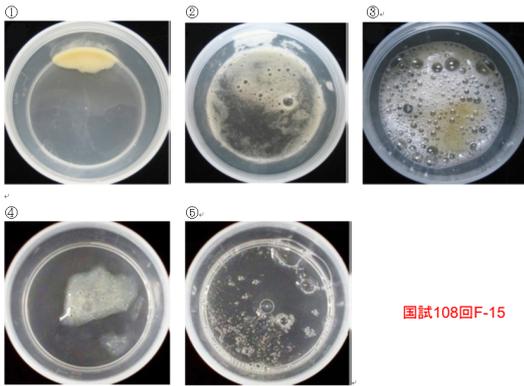
表7 Geckler の分類

グループ	細胞数/1 視野(100 倍で鏡検)	
	白血球(好中球)	扁平上皮細胞
1	<10	>25
2	10~25	>25
3	>25	>25
4	>25	10~25
5	>25	<10
6	<25	<25



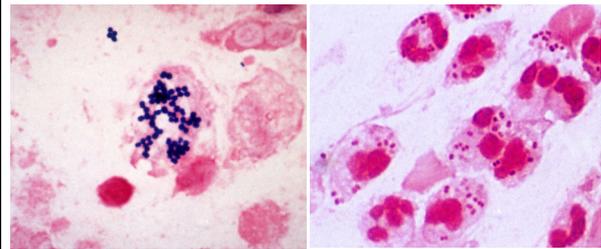
M1痰

適切ではない喀痰は？



国試108回F-15

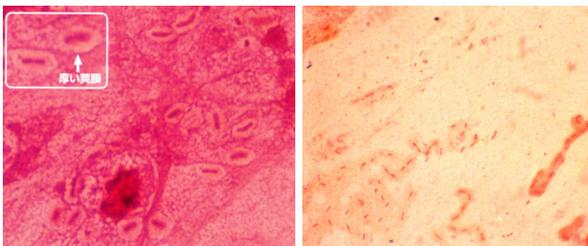
喀痰グラム染色の例①: 炎症細胞内の細菌



Staphylococcus aureus

Moraxella catarrhalis

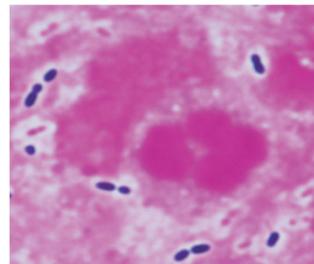
喀痰グラム染色の例②



Klebsiella pneumoniae
(肺炎桿菌)

Pseudomonas aeruginosa
(緑膿菌: ムコイド型)

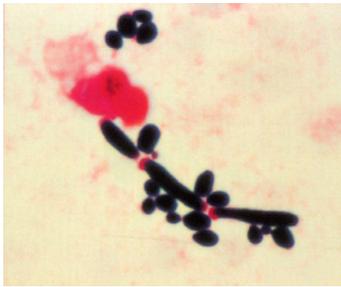
喀痰グラム染色の例③



Streptococcus pneumoniae

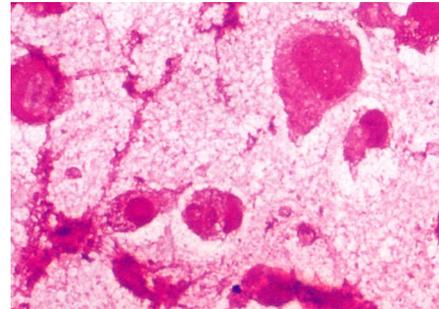
国試108回C-27

喀痰グラム染色の例④



Candida albicans
(真菌)

喀痰グラム染色の例⑤

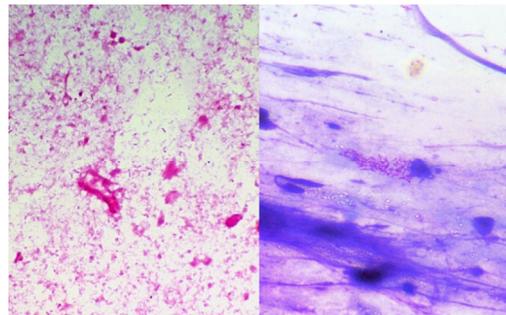


肉眼的にP痰で炎症細胞も多数観察される。なのに有意な細菌がみられない……

喀痰グラム染色で有意な菌が見られない場合……

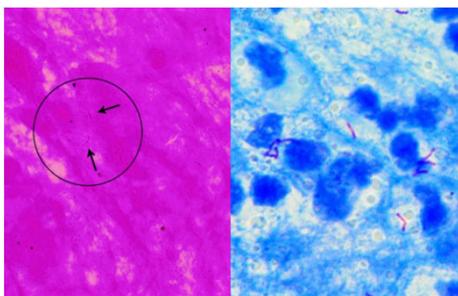
- ①グラム染色で難染性の細菌によるもの
結核菌, 非結核性抗酸菌, レジオネラなど
- ②特殊な細菌によるもの
クラミジア, リケッチア, マイコプラズマなど
- ③ウイルスによるもの
サイトメガロウイルスなど
- ④その他
真菌によるもの(ニューモシスチス・イロペジーなど),
アレルギー機序によるものなど

喀痰グラム染色で有意な菌が見られない場合……



グラム染色 ヒメネス(Gimenez)染色
Legionella pneumophila

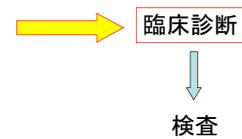
喀痰グラム染色で有意な菌が見られない場合……



グラム染色 抗酸(菌)染色
Mycobacterium tuberculosis

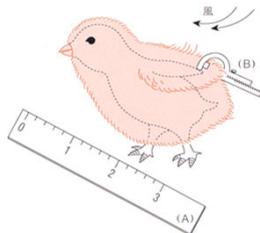
感染症の診断

- 症状 } ①炎症反応に由来する症状
- 症候 } ②病原体特異的な症状



感染症の診断: 臨床検査の限界

① 臨床検査は生きたヒヨコの体長を測るように
ファジーなもの



② 臨床検査はあくまでも

「補助診断」であり、

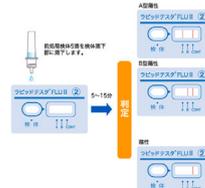
臨床診断で前もって具体的
な疾患名(病原体名)を推定
してから検査しないと、
正しい結果は得られない。

感染症の診断: 臨床検査の限界

Table 1 Comparison of RapidTesta FLU II with cell culture and nested RT-PCR in nasal aspirates and nasal swabs

specimens	Culture 培養法		Nasal Aspirates		Nasal Swabs	
	AHJ (+)	(-)	Sensitivity (95%CI)	(81.2-94.3%)	90.4% (84.9-94.4%)	96.8% (93.9-99.2%)
RapidTesta FLU II	Nasal Aspirates (+)	89	0	100% (100%)	100% (100%)	98.1% (94.4-99.6%)
	Nasal Aspirates (-)	11	85	PPV (95%CI)	100%	98.1% (94.4-99.6%)
RapidTesta FLU II	Nasal Swabs (+)	151	3	NPV (95%CI)	88.5% (80.4-94.1)	84.9% (76.6-91.2%)
	Nasal Swabs (-)	16	90	Efficiency (95%CI)	94.1% (89.6-97.0)	92.7% (88.8-95.5%)

PPV: Positive predictive value 陽性予測値
NPV: Negative predictive value 陰性予測値
CI: Confidence interval 信頼区間



感度90% = 10人中1人は見落とす可能性がある

特異度97% = 陽性者100人中3人はインフルエンザではない可能性がある

Salamat po !



Takashi Nakano MD, PhD