

抗酸菌検査施設を対象とした薬剤感受性検査 外部精度評価 2009年度結果

〔目 的〕

結核菌薬剤感受性検査を実施している施設を対象として、結核菌の薬剤感受性検査精度を評価する。

〔方 法〕

感受性検査結果既知の結核菌10株を用いたパネルテスト（詳細はプロトコル参照）。

〔結 果〕

2009年度は、結核病学会のインターネットホームページ、結核病学会雑誌にて外部精度評価パネルテストへの参加を呼びかけた。結果として、計85施設（検査センター26施設、病院検査室57施設、地方衛生研究所2施設）の参加を得た。平成22年3月31日現在で全施設から回答を受領している（回収率100%）。

今回は耐性既知の10株の結核菌を各施設に配布した。結核菌パネルの構成と感受性パターン（標準判定）は表1のとおりである。85施設に対して、全部で結核菌850株を送付したが、送付先で発育しなかった株は認められなかった。

各施設での検査法は、比率法を採用しているのが73施設（85.9%）、最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration: MIC）を採用しているのが12施設（14.1%）であり、昨年度の結果（それぞれ90.5%と9.5%）に比べてMICを採用する施設の割合が多かった。具体的には、ビットスペクトルSRが31施設（36.5%）で最多であり、ウエルバックSが28施設（32.9%）、BACTEC MGIT 960によるMGIT ASTが11施設（12.9%）、BrothMIC MTB-Iが12施設（14.1%）、1%小川培地が3施設（3.5%）で使用されていた。

各施設から送られた薬剤感受性検査を、標準結果と比較して解析した。表2は被験菌株・薬剤ごとの判定一致施設数を比率で示したものである。isoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EB) についてはすべての

菌株で、また streptomycin (SM) についても10株中8株で80%以上の一致率を示した。しかし、IX-5328株とX-8249株についてSMでの一致率が58.8%であり、80%を下回った。IX-5328株については昨年度もパネルテストで使用しており、昨年度の結果ではSMでの一致率が48.8%であったことから、総合的検査精度が上昇していた。

表3に参加施設全体の精度を薬剤別に示した。全体としてINHとRFPの判定一致率は95%を超えており、SMおよびEBについても一致率平均は90%を超えていた。しかしながら、INHとRFPで感度が最低75%となった施設があり、これは表4に示すとおり、2施設（2.4%）が感度90%以下であったことによるものであり、これらの施設のうち1施設はRFPの特異度が83%であった。RFPの感度が90%以下の施設が1施設あり、同施設はSMの感度も40%で参加施設中最低であった。SMでの感度が90%以下であった理由は、前述の2株（IX-5328およびX-8249）について、ともに感受性と判定した施設が多かった（35施設）ことによる。

表1 2009年度薬剤感受性検査パネルテスト構成

Strain ID	INH	RFP	SM	EB
IV-62	R	S	S	S
IX-3775	R	S	S	R
IX-5328	S	S	R	R
X-1649	R	S	S	R
X-2100	S	R	R	S
X-8249	S	S	R	S
XI-119	S	R	S	S
XI-1451	S	R	R	S
XI-1859	R	S	R	R
XI-3000	S	R	S	S

R: Resistant S: Susceptible

INH: isoniazid RFP: rifampicin

SM: streptomycin EB: ethambutol

表2 被験菌株に関する薬剤ごとの判定一致施設率

菌株	ID	INH		RFP		SM		EB	
		標準判定	一致率	標準判定	一致率	標準判定	一致率	標準判定	一致率
IV-62	1	R	1.000	S	1.000	S	1.000	S	1.000
IX-3775	2	R	0.988	S	1.000	S	1.000	R	0.988
IX-5328	3	S	1.000	S	0.988	R	0.588	R	0.894
X-1649	4	R	1.000	S	1.000	S	0.988	R	0.988
X-2100	5	S	0.976	R	1.000	R	1.000	S	0.988
X-8249	6	S	0.988	S	1.000	R	0.588	S	0.976
XI-119	7	S	0.988	R	1.000	S	1.000	S	0.965
XI-1451	8	S	1.000	R	0.988	R	0.988	S	0.976
XI-1859	9	R	0.988	S	0.988	R	1.000	R	0.929
XI-3000	10	S	0.988	R	1.000	S	0.976	S	0.941

表3 参加施設全体での薬剤別検査精度

	INH			RFP			SM			EB		
	平均値	最大値	最小値	平均値	最大値	最小値	平均値	最大値	最小値	平均値	最大値	最小値
感度	0.994	1.000	0.750	0.997	1.000	0.750	0.833	1.000	0.400	0.950	1.000	0.000
特異度	0.990	1.000	0.833	0.996	1.000	0.833	0.993	1.000	0.800	0.975	1.000	0.333
耐性的中率	0.988	1.000	0.800	0.995	1.000	0.800	0.993	1.000	0.800	0.973	1.000	0.500
感受性的中率	0.997	1.000	0.857	0.998	1.000	0.857	0.876	1.000	0.625	0.975	1.000	0.600
一致率	0.992	1.000	0.900	0.996	1.000	0.900	0.913	1.000	0.700	0.965	1.000	0.600
κ 指数	0.983			0.993			0.826			0.926		

表4 施設別・薬剤別検査精度結果

指標	病院検査室 (n=57)				検査センター (n=26)				地方衛生研究所 (n=2)				総計 (n=85)			
	0.9未満		0.95未満		0.9未満		0.95未満		0.9未満		0.95未満		0.9未満		0.95未満	
	施設数	頻度	施設数	頻度	施設数	頻度	施設数	頻度	施設数	頻度	施設数	頻度	施設数	頻度	施設数	頻度
INH																
感度	2	0.035	2	0.035	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	2	0.024	2	0.024
特異度	5	0.088	5	0.088	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	5	0.059	5	0.059
耐性的中率	5	0.088	5	0.088	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	5	0.059	5	0.059
感受性的中率	2	0.035	2	0.035	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	2	0.024	2	0.024
一致率	0	0.000	7	0.123	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	7	0.082
κ 指数	7	0.123	7	0.123	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	7	0.082	7	0.082
RFP																
感度	0	0.000	0	0.000	1	0.038	1	0.038	0	0.000	0	0.000	1	0.012	1	0.012
特異度	2	0.035	2	0.035	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	2	0.024	2	0.024
耐性的中率	2	0.035	2	0.035	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	2	0.024	2	0.024
感受性的中率	0	0.000	0	0.000	1	0.038	1	0.038	0	0.000	0	0.000	1	0.012	1	0.012
一致率	0	0.000	2	0.035	0	0.000	1	0.038	0	0.000	0	0.000	0	0.000	3	0.035
κ 指数	2	0.035	2	0.035	1	0.038	1	0.038	0	0.000	0	0.000	3	0.035	3	0.035
SM																
感度	31	0.544	31	0.544	12	0.462	12	0.462	0	0.000	0	0.000	43	0.506	43	0.506
特異度	3	0.053	3	0.053	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	3	0.035	3	0.035
耐性的中率	3	0.053	3	0.053	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	3	0.035	3	0.035
感受性的中率	31	0.544	31	0.544	12	0.462	12	0.462	0	0.000	0	0.000	43	0.506	43	0.506
一致率	20	0.351	32	0.561	9	0.346	12	0.462	0	0.000	0	0.000	29	0.341	44	0.518
κ 指数	32	0.561	32	0.561	12	0.462	12	0.462	0	0.000	0	0.000	44	0.518	44	0.518
EB																
感度	10	0.175	10	0.175	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	10	0.118	10	0.118
特異度	6	0.105	6	0.105	3	0.115	3	0.115	0	0.000	0	0.000	9	0.106	9	0.106
耐性的中率	6	0.105	6	0.105	3	0.115	3	0.115	0	0.000	0	0.000	9	0.106	9	0.106
感受性的中率	10	0.175	10	0.175	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	10	0.118	10	0.118
一致率	7	0.123	16	0.281	0	0.000	3	0.115	0	0.000	0	0.000	7	0.082	19	0.224
κ 指数	16	0.281	16	0.281	3	0.115	3	0.115	0	0.000	0	0.000	19	0.224	19	0.224

表 5 検査方法および薬剤別検査精度

指標	ビットストベクトル SR (n=31)			ウエルパックス S (n=28)			MGIT AST (n=11)			BrothMIC MTB-I (n=12)			1 % Ogawa (n=3)			総計		
	Mean	最大値	最小値	Mean	最大値	最小値	Mean	最大値	最小値	Mean	最大値	最小値	Mean	最大値	最小値	Mean	最大値	最小値
INH																		
感度	1.000	1.000	1.000	0.982	1.000	0.750	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.994	1.000	0.750
特異度	1.000	1.000	1.000	0.988	1.000	0.833	0.970	1.000	0.833	0.986	1.000	0.833	1.000	1.000	1.000	0.990	1.000	0.833
耐性の中率	1.000	1.000	1.000	0.986	1.000	0.800	0.964	1.000	0.800	0.983	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.988	1.000	0.800
感受性的中率	1.000	1.000	1.000	0.990	1.000	0.857	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.997	1.000	0.857
一致率	1.000	1.000	1.000	0.986	1.000	0.900	0.982	1.000	0.900	0.992	1.000	0.900	1.000	1.000	1.000	0.992	1.000	0.900
κ 指数	1.000			0.970			0.962			0.983			1.000			0.983		
RFP																		
感度	0.992	1.000	0.750	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.997	1.000	0.750
特異度	1.000	1.000	1.000	0.994	1.000	0.833	0.985	1.000	0.833	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.996	1.000	0.833
耐性の中率	1.000	1.000	1.000	0.993	1.000	0.800	0.982	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.995	1.000	0.800
感受性的中率	0.995	1.000	0.857	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.998	1.000	0.857
一致率	0.997	1.000	0.900	0.996	1.000	0.900	0.991	1.000	0.900	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.996	1.000	0.900
κ 指数	0.993			0.993			0.981			1.000			1.000			0.993		
SM																		
感度	0.690	1.000	0.400	0.979	1.000	0.800	0.873	1.000	0.600	0.817	1.000	0.600	0.867	1.000	0.600	0.833	1.000	0.400
特異度	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.950	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.993	1.000	0.800
耐性の中率	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.953	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.993	1.000	0.800
感受性的中率	0.777	1.000	0.625	0.982	1.000	0.833	0.903	1.000	0.714	0.854	1.000	0.714	0.905	1.000	0.714	0.876	1.000	0.625
一致率	0.845	1.000	0.700	0.989	1.000	0.900	0.936	1.000	0.800	0.883	1.000	0.800	0.933	1.000	0.800	0.913	1.000	0.700
κ 指数	0.690			0.979			0.873			0.767			0.867			0.826		
EB																		
感度	1.000	1.000	1.000	0.982	1.000	0.750	0.659	1.000	0.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.950	1.000	0.000
特異度	0.962	1.000	0.667	0.994	1.000	0.833	1.000	1.000	1.000	0.931	1.000	0.333	1.000	1.000	1.000	0.975	1.000	0.333
耐性の中率	0.957	1.000	0.667	0.993	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.942	1.000	0.500	1.000	1.000	1.000	0.973	1.000	0.500
感受性的中率	1.000	1.000	1.000	0.990	1.000	0.857	0.834	1.000	0.600	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.975	1.000	0.600
一致率	0.977	1.000	0.800	0.989	1.000	0.900	0.864	1.000	0.600	0.958	1.000	0.600	1.000	1.000	1.000	0.965	1.000	0.600
κ 指数	0.953			0.978			0.699			0.915			1.000			0.926		

表5に薬剤別・検査方法別の結果を示した。ビットスペクトルSRによるSMの感度が平均で69%と低く、 κ 指数も0.8未満であった。同様にBrothMIC MTB-IによるSMの感度も平均81.7%であり、 κ 指数も0.8未満であった。EBについてはMGIT ASTの感度が平均65.9%であり、感度0%の施設も1施設認められた。 κ 指数は平均0.699であった。

〔考 察〕

今回のパネルテストでは、Supra-national Reference Laboratory Network (SRLN) で毎年実施されている薬剤感受性検査外部精度保証プログラムに使用され、少なくとも80%以上の一致が得られた菌株を使用した。IX-5328株とX-8249株についてSMでの判定一致率が58.8%であり、80%を下回った。これらの株は、SRLN内部の精度管理でも一致率がそれぞれ80%および90%であり、やや判定に困難がある可能性はあると考えられた。しかしながら、今回参加した施設の中では、正確に耐性と判定している施設のほうが多く、昨年のように感受性判定施設が耐性判定施設（正解）を上回ることにはなかったことから、検査精度は昨年よりも向上していると思われる。

検査方法（キット）別に見た場合、INHとRFPの感受性検査については特に方法間の差異は認められなかったものの、SMの判定に関連して、全体の平均に対してビットスペクトルSRとBrothMIC MTB-Iの感度および κ 指数が相対的に低かった。ビットスペクトルSRは一般に耐性に判定されやすいといわれているが、今回は感受性側に判定される傾向があったと思われる。またBrothMIC MTB-Iで感度が低かったのは、3施設でIX-5328株あるいはX-8249株のMICを低く判定したためと考えられた。過去に報告された同様の誤判定でも、BrothMIC MTB-IのMICデータに1～3管分の濃度差が

認められており、MIC測定を正確に実施することの困難性が示されたものと考えられた。

EBの判定に関して、MGIT ASTで特に感度が低く、MGIT ASTを使用していた11施設のうち8施設で何らかの偽感受性判定が認められた。これは主にIX-5328株での正答率が27.2%しかなかったことによる。同株はSRLNでは90%の一致が認められており、BrothMIC MTB-Iで測定したMICは8 $\mu\text{g/ml}$ である。昨年の同じ株に対する正答率は16.7%であり、改善は認められるものの、他の方法では見られない傾向が続いていることから、MGIT AST特有の問題と考えられた。

今回のパネルテストでは、すべての薬剤について一致率が100%であった施設（完全一致）は31施設（36.5%）であった。同様に一致率90%以上であった施設の数には52施設（61.2%）であった。IX-5328株とX-8249株をSMの評価から除外した場合、一致率が90%以上であった施設の数には75施設（88.2%）となり、完全に一致したのは62施設（72.9%）となった。多くの施設でSMに関するエラーが合格基準に達しない理由と考えられた。

今回のパネルテストにおいても、INHとRFPの感度・特異度は平均95%を超えており、また一致率もすべての薬剤で平均90%を超えていた。総合的には十分な精度と考えられたが、やはりいくつかの施設で精度が不十分な場合があり、パネルテストの結果による検査手順の改善が行われることが期待される。

〔付 記〕

今回の薬剤感受性検査外部精度評価のための調査は、日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会がその委員会活動の一環として実施したものである。また、この精度評価のための一連の実地の作業は、筆者（同委員会副委員長）が中心になって進めている。