

## 抗酸菌検査施設を対象とした薬剤感受性検査 外部精度評価第8回(2010年度)結果

日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会

### 〔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、感受性検査精度の外部評価を実施する。

### 〔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(詳細は実施プロトコル参照)を実施した。今回、希望施設についてはlevofloxacin(LVFX)の感受性検査精度の評価も実施した。パネルテストには世界保健機関のStopTB partnership sub-groupであるSupra-national Reference Laboratory Network(SRLN)の精度管理で標準化した結核菌株を用い、さらに結核予防会結核研究所抗酸菌レファレンス部細菌検査科で薬剤感受性を確定し、これを標準判定として結果の評価を行った。

### 〔結果〕

2010年度は、結核病学会のインターネットホームページと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82施設(検査センター24施設、病院検査室57施設、地方衛生研究所1施設)の参加を得た。平成23年2月10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検査結果(標準判定および

各菌株の最小発育阻止濃度)は表1のとおりである。82施設に対して全部で結核菌820株を送付したが、1施設について複数の株が発育不良であり、再送付を行った。その他の検査室では発育不良菌は報告されていない。また今回使用した結核菌10株のisoniazid(INH), rifampicin(RFP), streptomycin(SM), ethambutol(EB), LVFXに関するパネル内耐性率は、それぞれ40%, 40%, 50%, 30%, 20%であった。

各施設から送られた薬剤感受性検査結果を、標準判定と比較して解析した。表2は被験菌株・薬剤ごとの標準判定一致施設数を比率で示したものである。INH, RFP, SM, EBについては82施設、LVFXのみ72施設(87.8%)でのデータである。今回、検査対象とした各結核菌について、検査を行ったすべての薬剤で90%以上の施設間判定一致率を示した。

表3に参加施設全体の検査精度(感度, 特異度, 耐性的中率, 感受性的中率, 一致率, kappa指数)を薬剤別に最大値, 最小値, 平均値で示した。平均値としてのINH, RFPおよびSMの感度・特異度・判定一致率は95%を超えており、EBについても各平均は90%を超えていた。しかしながら、精度の低い施設も存在し、INHとRFPの感度・特異度の最小値は75.0%および83.3%であり、

表1 2010年度薬剤感受性検査パネルテスト構成と各薬剤に対する最小発育阻止濃度

Strain ID	INH		RFP		SM		EB		LVFX	
	判定	MIC	判定	MIC	判定	MIC	判定	MIC	判定	MIC
XIV-0200	S	0.25	R	4.0	R	128	S	1.0	S	0.5
XIV-1419	S	0.125	R	1.0	S	1.0	S	1.0	S	0.25
XIV-3111	S	0.25	R	8.0	R	128	S	1.0	S	0.5
XV-0024	R	16	S	<0.03	S	0.5	R	16	S	0.5
XV-0029	S	0.125	R	>32	R	32	S	1.0	S	0.25
XV-0752	R	16	S	<0.03	S	0.25	R	16	S	0.5
XV-1933	R	>32	S	<0.03	R	>128	R	8.0	S	0.25
XV-3412	R	16	S	0.06	S	0.25	S	0.25	S	0.25
XV-6348	S	0.5	S	<0.03	R	4.0	S	1.0	R	8.0
XV-7652	S	0.25	S	<0.03	S	0.25	S	1.0	R	4.0

R: Resistant S: Susceptible MIC: Minimum Inhibitory Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )

INH: isoniazid RFP: rifampicin SM: streptomycin EB: ethambutol LVFX: levofloxacin

MIC: 微量液体希釈法による

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		LVFX	
		標準判定	一致率								
XIV-0200	1	S	1.000	R	1.000	R	1.000	S	0.927	S	0.986
XIV-1419	2	S	0.988	R	0.988	S	0.915	S	0.976	S	0.986
XIV-3111	3	S	1.000	R	1.000	R	1.000	S	0.939	S	1.000
XV-0024	4	R	1.000	S	1.000	S	1.000	R	0.988	S	0.931
XV-0029	5	S	1.000	R	1.000	R	1.000	S	0.915	S	0.986
XV-0752	6	R	1.000	S	1.000	S	1.000	R	0.951	S	0.944
XV-1933	7	R	1.000	S	1.000	R	1.000	R	0.902	S	1.000
XV-3412	8	R	0.988	S	0.988	S	1.000	S	0.951	S	0.986
XV-6348	9	S	0.988	S	1.000	R	0.988	S	0.939	R	0.986
XV-7652	10	S	0.976	S	1.000	S	1.000	S	1.000	R	0.986

表3-a isoniazid, rifampicin, streptomycin, ethambutolに関する施設別・薬剤別の精度評価結果

指標	施設別薬剤感受性検査精度											
	病院検査室 (n=57)			検査センター (n=24)			地方衛生研究所 (n=1)			総計 (n=82)		
	最大値	最小値	平均	最大値	最小値	平均	最大値	最小値	平均	最大値	最小値	平均
<b>INH</b>												
感度	1.000	0.750	0.996	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.750	0.997
特異度	1.000	0.833	0.988	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.833	0.992
耐性的中率	1.000	0.750	0.983	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.750	0.990
感受性的中率	1.000	0.833	0.997	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.833	0.998
一致率	1.000	0.800	0.991	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800	0.994
$\kappa$ 指数	1.000	0.583	0.982	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.583	0.987
<b>RFP</b>												
感度	1.000	0.750	0.996	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.750	0.997
特異度	1.000	0.833	0.997	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.833	0.998
耐性的中率	1.000	0.800	0.996	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800	0.998
感受性的中率	1.000	0.857	0.997	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.857	0.998
一致率	1.000	0.900	0.996	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.900	0.998
$\kappa$ 指数	1.000	0.783	0.993	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.783	0.995
<b>SM</b>												
感度	1.000	0.800	0.996	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800	0.998
特異度	1.000	0.800	0.979	1.000	0.800	0.992	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800	0.983
耐性的中率	1.000	0.833	0.982	1.000	0.833	0.992	1.000	1.000	1.000	1.000	0.833	0.986
感受性的中率	1.000	0.833	0.997	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.833	0.998
一致率	1.000	0.900	0.988	1.000	0.900	0.996	1.000	1.000	1.000	1.000	0.900	0.990
$\kappa$ 指数	1.000	0.800	0.975	1.000	0.800	0.992	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800	0.980
<b>EB</b>												
感度	1.000	0.000	0.924	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.000	0.947
特異度	1.000	0.286	0.945	1.000	0.286	0.958	1.000	1.000	1.000	1.000	0.286	0.949
耐性的中率	1.000	0.375	0.921	1.000	0.375	0.953	1.000	1.000	1.000	1.000	0.375	0.939
感受性的中率	1.000	0.700	0.975	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.700	0.981
一致率	1.000	0.500	0.939	1.000	0.500	0.971	1.000	1.000	1.000	1.000	0.500	0.949
$\kappa$ 指数	1.000	0.000	0.856	1.000	0.194	0.932	1.000	1.000	1.000	1.000	0.000	0.880

表3-b levofloxacinに関する施設別・薬剤別の精度評価結果

指標	施設別薬剤感受性検査精度											
	病院検査室 (n=47)			検査センター (n=24)			地方衛生研究所 (n=1)			総計 (n=72)		
	最大値	最小値	平均	最大値	最小値	平均	最大値	最小値	平均	最大値	最小値	平均
<b>LVFX</b>												
感度	1.000	0.500	0.979	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.500	0.986
特異度	1.000	0.625	0.971	1.000	0.875	0.990	1.000	1.000	1.000	1.000	0.625	0.977
耐性的中率	1.000	0.250	0.942	1.000	0.667	0.970	1.000	1.000	1.000	1.000	0.250	0.948
感受性的中率	1.000	0.833	0.993	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.833	0.996
一致率	1.000	0.600	0.972	1.000	0.900	0.992	1.000	1.000	1.000	1.000	0.600	0.979
$\kappa$ 指数	1.000	0.091	0.917	1.000	0.737	0.974	1.000	1.000	1.000	1.000	0.091	0.937

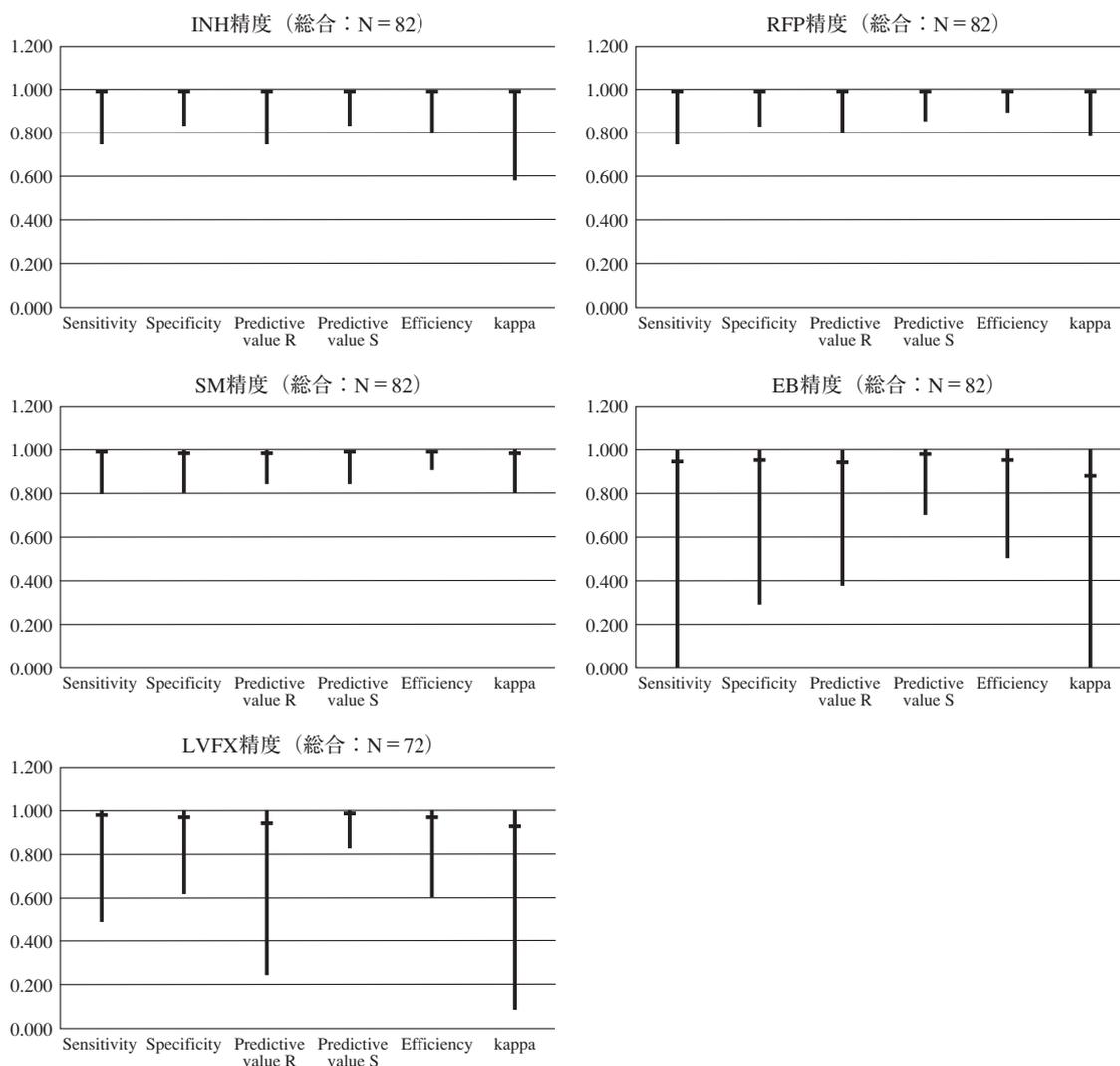


図 薬剤別にみた精度評価因子の最大・最小および平均値 (縦棒の下端が最小値, 上端が最大値, 横棒が平均値を示す)

一致率の最小値はそれぞれ80.0%と90.0%であった。特にEBでは感度の最小値が0%であり、特異度の最小値も28.6%であった(表3-a)。表3-bには同様にLVFXの検査精度を示した。感度および特異度の最大値は100%であり、最小値はそれぞれ50%および62.5%であった。同様に一致率の最大値と最小値はそれぞれ100%と60%であった。感度、特異度、一致率の平均値はすべて95%以上であった。図は全施設について、各精度因子の示した範囲と平均を示している(縦棒の下端が最小値, 上端が最大値, 横棒が平均値を示す)。この図から、平均値は高いもののEBとLVFXについて施設間の検査精度の差が大きいことが明らかである。

表4-aに薬剤別、施設別の検査結果を、精度95%未満および90%未満の施設数とその頻度で示した。病院施設ではINH, RFP, SM, EBについて、一致率が90%以下であったのはそれぞれ1(1.8%), 0, 0, 8(14.0%)施設であった。一方、検査センターでは一致率が90%以

下の施設数はEBについて2(8.3%)施設のみであった。表4-bにはLVFXについて表4-aと同様の精度評価結果を示した。一致率90%未満の施設は病院検査室群で3(6.4%)施設であり、検査センター群では認められなかった。

LVFXを除くすべての薬剤について一致率が100%であったのは56施設であり、全体の68.3%に相当した。また、INHとRFPについて感度・特異度がともに95%以上であり、さらにINH, RFP, SMおよびEBについて一致率が90%以上であった検査室は69施設あり、全体の84.1%に相当した。

〔考察〕

2010年度の抗結核薬感受性検査外部精度評価を実施し、結果の解析を行った。今回の対象薬剤はINH, RFP, SM, EBおよびLVFXであり、従来の4薬剤に加えてオプションとしてLVFXを新たに追加した。これによって被験薬剤が5種類となったため、すべての薬剤について

表4-a isoniazid, rifampicin, streptomycin, ethambutol に関して施設別・薬剤別にみた95%および90%未満の施設数とその比率

指標	施設別薬剤感受性検査精度													
	病院検査室 (n=57)		検査センター (n=24)		地方衛生研究所 (n=1)		総計 (n=82)							
	0.9未満 施設数 頻度	0.95未満 施設数 頻度												
<b>INH</b>														
感度	1	0.018	1	0.018	0	0.000	0	0.000	0	0.000	1	0.012	1	0.012
特異度	4	0.070	4	0.070	0	0.000	0	0.000	0	0.000	4	0.049	4	0.049
耐性的中率	4	0.070	4	0.070	0	0.000	0	0.000	0	0.000	4	0.049	4	0.049
感受性的中率	1	0.018	1	0.018	0	0.000	0	0.000	0	0.000	1	0.012	1	0.012
一致率	1	0.018	4	0.070	0	0.000	0	0.000	0	0.000	1	0.012	4	0.049
$\kappa$ 指数	4	0.070	4	0.070	0	0.000	0	0.000	0	0.000	4	0.049	4	0.049
<b>RFP</b>														
感度	1	0.018	1	0.018	0	0.000	0	0.000	0	0.000	1	0.012	1	0.012
特異度	1	0.018	1	0.018	0	0.000	0	0.000	0	0.000	1	0.012	1	0.012
耐性的中率	1	0.018	1	0.018	0	0.000	0	0.000	0	0.000	1	0.012	1	0.012
感受性的中率	1	0.018	1	0.018	0	0.000	0	0.000	0	0.000	1	0.012	1	0.012
一致率	0	0.000	2	0.035	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0.000	2	0.024
$\kappa$ 指数	2	0.035	2	0.035	0	0.000	0	0.000	0	0.000	2	0.024	2	0.024
<b>SM</b>														
感度	1	0.018	1	0.018	0	0.000	0	0.000	0	0.000	1	0.012	1	0.012
特異度	6	0.105	6	0.105	1	0.042	1	0.042	0	0.000	7	0.085	7	0.085
耐性的中率	6	0.105	6	0.105	1	0.042	1	0.042	0	0.000	7	0.085	7	0.085
感受性的中率	1	0.018	1	0.018	0	0.000	0	0.000	0	0.000	1	0.012	1	0.012
一致率	0	0.000	7	0.123	0	0.000	1	0.042	0	0.000	0	0.000	8	0.098
$\kappa$ 指数	7	0.123	7	0.123	1	0.042	1	0.042	0	0.000	8	0.098	8	0.098
<b>EB</b>														
感度	9	0.158	9	0.158	0	0.000	0	0.000	0	0.000	9	0.110	9	0.110
特異度	10	0.175	10	0.175	2	0.083	2	0.083	0	0.000	12	0.146	12	0.146
耐性的中率	10	0.175	10	0.175	2	0.083	2	0.083	0	0.000	12	0.146	12	0.146
感受性的中率	9	0.158	9	0.158	0	0.000	0	0.000	0	0.000	9	0.110	9	0.110
一致率	8	0.140	18	0.316	2	0.083	2	0.083	0	0.000	10	0.122	20	0.244
$\kappa$ 指数	18	0.316	18	0.316	2	0.083	2	0.083	0	0.000	20	0.244	20	0.244

表4-b levofloxacin に関して施設別・薬剤別にみた95%および90%未満の施設数とその比率

指標	施設別薬剤感受性検査精度													
	病院検査室 (n=47)		検査センター (n=24)		地方衛生研究所 (n=1)		総計 (n=72)							
	0.9未満 施設数 頻度	0.95未満 施設数 頻度												
<b>LVFX</b>														
感度	2	0.043	2	0.043	0	0.000	0	0.000	0	0.000	2	0.028	2	0.028
特異度	7	0.149	7	0.149	2	0.083	2	0.083	0	0.000	9	0.125	9	0.125
耐性的中率	7	0.149	7	0.149	2	0.083	2	0.083	0	0.000	9	0.125	9	0.125
感受性的中率	2	0.043	2	0.043	0	0.000	0	0.000	0	0.000	2	0.028	2	0.028
一致率	3	0.064	8	0.170	0	0.000	2	0.083	0	0.000	3	0.042	10	0.139
$\kappa$ 指数	8	0.170	8	0.170	2	0.083	2	0.083	0	0.000	10	0.139	10	0.139

パネル内の耐性率を50%前後に設定する(的中率を適正化するため)ことは困難であった。特にLVFXの耐性菌含有率が20%であったことは、図にも示されたように耐性的中率(Predictive value R)の低下に影響した可能性がある。パネルテストの構成に関して、今後も対象薬剤を増やす可能性があるが、SMやEB耐性結核菌の多くは多剤耐性結核菌であるため、多剤耐性結核菌を使用せずに適正な比率でパネルを構成するのはほとんど不可

能と考えられる。新たな薬剤(PZA等)を追加する場合は、他の薬剤とは独立して結核菌パネルを作成する必要があると考えられるが、株数の増加によるコストの増大を考慮しておく必要がある。

パネルテスト株の準備、輸送および各施設での使用に関連して、1施設から発育不良株の報告を受けたが、今回使用した菌株について他の81施設では少なくとも発育が認められない株は報告されなかった。このことから、

1 施設で認められた発育不良は輸送中の高温や継代培養までの保存状況が影響したものと考えられた。2010年は特に夏の暑さが厳しかったが、基本的に室温で輸送されるゆうパックでは高温による輸送中の菌の活性の低下に配慮する必要が考えられた。今後は外部精度評価を夏期を避けて実施する必要があるかもしれないが、日本の予算年度と結果の回収・解析までの時間を考慮すると、11月以降に実施するのは困難が予想される。

今回パネルテストに使用した結核菌10株について、施設間での標準判定との一致率はすべての被験薬剤に関して90%以上であり、過去の外部精度評価の結果と異なり高い一致率を示した。最小発育阻止濃度の分布についても特に従来と変わりはなく、菌株の選択基準も同じであることから、外部精度評価に参加している施設全体の検査精度が向上していることが一因として考えられた。

外部精度評価の結果は全体として高感度・高特異度を示していると考えられた。INH, RFP, SMおよびEB (HRSE) の平均感度および特異度は94.7%以上であり、SRLNによる精度管理の合格基準 (INHとRFPについて感度・特異度がともに95%以上であり、さらにINH, RFP, SMおよびEBについて一致率が90%以上) を適用した場合の基準達成施設率は84.1%であった。これは2004～

2009年度の基準達成率が54.1～75.6%であったことと比較して、有意差はないものの精度の改善を示していると思われる結果であった。今回新たにLVFXのパネルテストを実施したが、感度、特異度、一致率共に95%以上であり、仮に一致率90%以上を基準とすれば、69施設 (95.8%) が基準を達成していることになり、平均的検査精度はINHやRFPと同等と考えられた。

薬剤別に評価すると、EBで特に精度の低い施設 (感度33%以下) が認められた。今回検査方法の報告を依頼しなかったため、どのような検査法が使用されたか不明であるが、検査過程の見直しを含めて適切な対処が必要と考えられた。

今回で8回目となる結核菌薬剤感受性検査外部精度評価を実施した。2010年度は従来よりも施設間での判定一致が高率であり、それに伴って一定の基準を達成している施設の率も従来よりも高率であった。外部精度評価に参加している施設は毎回ある程度の割合で異なるため、必ずしも全体の検査精度が向上しているとは言えないものの、外部精度評価が検査精度の改善に貢献している可能性が示されたと考える。今回の結果により、さらなる精度の改善が行われることが期待される。

#### 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会

委員長	富岡 治明		
副委員長	御手洗 聡		
委員長推薦委員	阿部千代治	岩本 朋忠	小栗 豊子
	桶谷 典弘	斎藤 肇	健山 正男
	二木 芳人	樋口 武史	藤内 智