

コーディネーターへ連絡する。

結果の評価：

それぞれの菌株の薬剤感受性試験の結果は「耐性」あるいは「感受性」のいずれかとして判定する。絶対濃度法を用いている場合は基準濃度での判定結果を用いる。MICを用いて測定する場合は、各施設にて感受性・耐性の基準を定める事とする。尚、報告用紙に記入する際は、感受性には S、耐性には R を用いて表記する（MIC にて I とする場合は R か S かのどちらか各施設にて判定する）。また、複数の方法について評価を希望する場合は、それぞれの結果を別々の用紙に記載する。

結果の解析：

データについては「感度」、「特異度」、「耐性的中率」、「感受性的中率」および「一致率」を計算し評価する。ここで感度とは、SRLN で耐性と判定した株を正しく耐性と判定する割合であり、特異度とは同様に SRLN で感受性とした株を正しく感受性と判定する割合である。耐性的中率とはある菌株を「耐性」と判定した時、その判定が正解である確率であり、同様に感受性的中率とはある菌株を「感受性」とした時の正解率である。一致率は SRLN との判定の一致の割合を示す。

解析結果については個々の解析が終了した時点（結果報告直後）で各施設に個別に通知する他、委員会報告/論文として報告する。委員会報告および論文報告においては施設名を匿名化し、個々の施設が特定されないよう配慮する。

試供検体の処理：

被験菌株は、各施設にて検査終了後廃棄する。

参加証の交付：

日本結核病学会名にて、薬剤感受性試験外部精度評価パネルテストに参加したことを認める証明書を発行する。

その他：

検査の安全性に配慮し、安全キャビネットを使用している施設のみ参加可能とする。

2. 抗酸菌塗抹、培養、同定検査の外部精度評価

【目的】抗酸菌塗抹検査について、人工痰の有用性を検討する。また培養、同定検査パネルテストに必要な準備を行う。

【方法】

人工痰の長期保存性について：

山田らの方法（Yamada S, Mitarai S, Aguiman L, Matsumoto H, Fujiki A. Preparation of mycobacteria-containing artificial sputum for TB panel testing and microscopy of sputum smears. Int J Tuber Lung Dis 2006; 10: 899-905.）によりポリアクリルアミドゲルを基質とする人工痰を作成し、室温、4℃、-20℃にて半年間保存する。保存後の人工痰について、その外観、塗抹標本、染色性、鏡検下所見について新鮮な人工痰と比較検討する。

人工痰の菌含量と塗抹検査の相関：

各陽性度（±、1+、2+、3+）に調整した人工痰に混和された BCG Pasteur 株の菌量を測定し、それぞれの人工痰から作成した塗抹標本から、期待された陽性度が得られているかを複数の検査技師により測定する。人工痰による精度管理の実際：

結核研究所細菌検査科で山田らの方法により作製した人工痰を用い、一般病院 6 施設の検査技師 14 名を対象に、人工痰から作

成した塗抹標本でパネルテストによる精度評価を実施する。テストには-、±、1+、2+、3+の5段階の陽性度を有するスライド5枚をランダムに混合して使用した。一般的な状況下での実践性を評価するため、人工痰作製以外、塗抹標本の作製を含めて全て結核研究所以外の一般病院検査技師による実施、評価とした。

同定検査に用いる標準株のクローニング：

標準株として保存されている抗酸菌について、同定検査に用いる準備としてクローニングを行った。基本的に保存してある菌株を分散後、数段階希釈培養し、一つのコロニーをピックアップしてMiddlebrook7H9+ADC液体培地にて純培養した。培養した菌液の一部(500 μ l)を11,000rpmで1分間遠心し、沈渣をリン酸バッファーで洗滌した後、再度同条件で遠心して、最終的に300 μ lの純水に懸濁する。100°Cで10分間煮沸し、10,000rpmで1分間遠心したあと、上清5 μ lをPCR用検体として用いる。

Weisburgらの方法(Weisburg WG, Barns SM, Pelletier DA, Lane DJ. 16S ribosomal DNA amplification for phylogenetic study. J Bacteriol. 1991; 173: 697-703.)に従い、16S-rDNAの一部を増幅するプライマー(Forward: 5'-GAG AGT TTG ATC CTG GCT CAG-3', Reverse: 5'-TGC ACA CAG GCC ACA AGG GA-3')を用いて一般的な方法でPCRを行い、増幅産物をQIA quick PCR purification kit (Qiagen)にて精製し、PCR産物を鋳型としてHyper variable region A: 5' - CCC ACT GCT GCC TCC CGT AG-3' とHyper variable region B: 5' -TTT CAC GAA CAA CGC GAC

AA-3' について BigDye Terminator v3.1 (Applied Biosystems)によりダイレクトシーケンスを実施した。得られたシーケンスは、Ribosomal Differentiation of Medical Microorganisms (RIDOM)ホームページ上で16S-rDNAの相同性を確認し、98%以上の相同性を以て菌種を同定した。

同定検査を行うべき菌種の決定：

結核菌群を含む抗酸菌群には100種類以上の菌種が存在するため、どの菌種を対象に同定の精度を測るべきかが問題となる。2002年度療研調査、非定型抗酸菌症研究協議会及び国立病院機構長崎神経医療センター等での非結核性抗酸菌分離状況を比較し、抗酸菌の分離頻度から適切な対象菌種を選定する。

3. 抗酸菌検査に関するアンケート調査

【目的】抗酸菌検査に関連し、検査の実施状況や安全管理、精度管理実施状況等を調査し、現在の抗酸菌検査の状況と課題を明確にする。

【方法】全国の病院検査室、検査室センター、検査施設を有する保健所に対してアンケート調査を実施した。対象の選定は2002年度に我々が実施したアンケート調査票を元に、抗酸菌検査を実施している施設に対して行った。このリストのうち、保健所検査室68施設と検査センター135施設は対象リストの全数である。病院(251施設)については、対象の選定は無作為に実施したが、この際検査実施数の多い施設が選択されないことが起こらないよう、検査数にて病院施設を三つに階層化し、それぞれから50施設を目標に選定した。最終的に、病院146施設、検査センター135施設、保健所

68 施設にアンケートを送付した。

C. 研究結果

1. 抗結核薬感受性検査外部精度評価

2002 年度に実施した抗酸菌検査に関するアンケート調査を元に、検査センター72 施設、病院 211 施設の計 283 施設に対して、精度評価研究への参加を文書で依頼した。最終的に検査センター31 施設（保健所 1 施設を含む）、病院 68 施設が研究に参加した。平成 19 年 2 月 28 日現在で検査センター1 施設、病院 2 施設が未回答であり、結果回収率は 97.0%であった。

今回は感受性既知の 10 株の結核菌を各施設に配布した。昨年まで 20 株の結核菌を使用していたが、一度に 20 株の薬剤感受性研を実施するのは、コストやインキュベーターの容量から困難とする施設が多かったため、再現性を評価しないこととしてテストパネルを作成した。パネルの構成と感受性パターンは以下の通りである。

表 1 2006 年度薬剤感受性検査パネルテスト構成

Strain ID	INH	RFP	SM	EB
X-7691	R	R	S	R
XI-206	R	S	R	S
II-67	R	R	S	R
VIII-4284	R	S	R	R
IX-853	R	S	S	R
X-2100	S	R	R	S
XI-148	S	R	S	S
XI-4496	S	R	S	S
X-5049	S	S	R	S
IX-5328	S	S	R	R

R: Resistant, S: Susceptible

結核菌は万国郵便条約に基づく三重包装（国連容器：SAF-T-PAK[®]）にて郵送したが、

基本的に 2-3 日以内に各施設に届いている。継代培養時に 1 施設で 1 株のみ発育不良が報告されたが、雑菌汚染等の報告はなかった。

検査には各施設で通常使用している方法（キット等）が用いられている。やはりコンパクトさや経済性からマイクロタイター法が選択されている場合が多かったが、MGIT AST による迅速法の利用も進んでいた。具体的には、ビットスペクトル SR が 42 施設（43.8%）、ウエルパック S が 32 施設（33.3%）、BACTEC MGIT 960 による MGIT AST が 8 施設（8.3%）、プロスミック MTB-I が 8 施設（8.3%）、1%小川培地が 4 施設（4.2%）、ルシミック MTB-SR と In-House PCR がそれぞれ 1 施設（各 1.0%）で実施されていた。5 施設で複数の方法を用いていたが、これらはプロスミック MTB-I と 1%小川培地の組み合わせが 1 施設、プロスミック MTB-I とウエルパック S が 2 施設、MGIT AST とビットスペクトル SR が 1 施設、MGIT AST とウエルパック S が 1 施設であった。これらの施設については、精度評価は両方の検査法について行ったが、統計的な解析には使用頻度の高い方の結果を使用した。

検査原理としては、比率法によるものが 86 施設（89.6%）と圧倒的であったが、最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration: MIC）を測定する方法も 9 施設（9.4%）で行われていた。

接種菌液調製には、固体培地で培養した結核菌を一旦液体培地に継代し、濃度を調整して接種する方法（66 施設/68.8%）が最も多く用いられており、次に固体培地から集菌した結核菌を分散させて濃度調整し接種する方法（22 施設/22.9%）が多かった。分離液体培地から直接接種している施設も 8 施設（8.3%）あり、これは MGIT AST に対応していた。

菌液調製の際の濁度調整を目視のみで行う施設は 50 施設（52.1%）、比濁計を用いる

施設は 26 施設 (27.1%) あり、両方実施する施設は 17 施設 (17.7%) であった。培地から集菌した結核菌の重量をエーゼから推定し、濁度を確認せずに菌液調製を実施している施設も 3 施設 (3.1%) あった。

各施設から送られた薬剤感受性検査を、SRLN の標準結果と比較して解析した。資料・表 1 は参加施設全体の精度を薬剤別に示したものである。INH では感度平均が 99.7% (80-100) で、特異度平均は 99.4% (60-100) であった。耐性的中率平均が 99.0% (45.5-100)、感受性的中率平均が 99.9% (93.8-100)、一致率平均が 99.5% (80-100) であり、 κ 指数の平均は 0.99 であった。

同様に RFP では感度平均が 97.8% (80-100) で、特異度平均は 98.1% (20-100) であった。耐性的中率平均が 95.8% (29.4-100)、感受性的中率平均が 99.2% (93.8-100)、一致率平均が 97.9% (60-100) であり、 κ 指数の平均は 0.959 であった。SM では感度平均が 91.7% (60-100) で、特異度平均は 89.5% (40-100) であった。耐性的中率平均が 83.6% (35.7-100)、感受性的中率平均が 97.4% (88.2-100)、一致率平均が 90.6% (70-100) であり、 κ 指数の平均は 0.812 であった。最後に EB では感度平均が 93.0% (20-100) で、特異度平均は 89.8% (0-100) であった。耐性的中率平均が 86.6% (25.0-100)、感受性的中率平均が 97.9% (78.9-100)、一致率平均が 91.4% (50-100) であり、 κ 指数の平均は 0.828 であった。 κ 指数からみると、全ての薬剤で平均が 0.8 を越えており、ほぼ標準結果と一致した判定となったが、INH と RFP に比べると、SM と EB の精度は低い傾向があった。

さらに薬剤別の結果を方法毎に示したのが資料・表 2 である。 κ 指数をみると、INH については全ての方法で 0.8 を越えているが、RFP については BrothMIC MTB-I の値が

0.7 とやや低かった。また、SM についてはウエルパック S と BrothMIC MTB-I で 0.8 を下回った。さらに EB では MGIT、BrothMIC MTB-I および 1%小川標準法で κ 指数の平均値が 0.8 以下であった。特に MGIT で EB の感度が平均 45.0%と低く、耐性過小評価の傾向があった。

各精度評価指標の薬剤及び方法による差異 (χ 二乗検定、有意基準 $p < 0.05$) を資料表 3 に示した。全体的に BrothMIC MTB-I とその他の方法の間に有意差が多いように思われた。1%小川標準法とウエルパック S の結果にはどの薬剤でも有意差が見られなかった。

資料表 4 には、薬剤別・方法別の精度のばらつきを評価するため、それぞれの平均値、最頻値及び標準偏差を示した。試みに感度、特異度及び一致率について標準偏差を合計した値も示している。この表からは、他の薬剤に比べて INH、RFP では精度のばらつきが少ないが、RFP で BrothMIC MTB-I の精度の差が施設間で大きい可能性を示している。また SM 及び EB では全体的にばらつきが大きいことが示唆された。

次に、施設別の精度を評価した。資料表 5 に病院及び検査センターのそれぞれの施設について薬剤別にまとめた検査精度を示した。表 6 に示すように、病院と検査センターの精度に有意差はなかったが、資料図 1 に示すように、RFP 及び EB について、病院において精度の低い施設が多い傾向があった。

表 6 病院と検査センターでの薬剤別精度比較

(χ^2 乗検定による p 値)

	INH	RFP	SM	EB
感度	0.5031	0.4106	0.5253	0.0580
特異度	0.3057	0.3154	0.5545	0.8321
耐性的 中率	0.4013	0.2776	0.4521	0.4654
感受性 的中率	0.5031	0.4106	0.5348	0.9272
一致率	0.5080	0.6256	0.8210	0.2416
κ 指数	0.5080	0.6256	0.8210	0.2407

薬剤感受性結果の定点観測上、それぞれの地域に十分な精度を備えた検査室が必要となる。そこで、検体の収集窓口となる病院施設 (n=66) をブロック毎に分け、暫定的に以下の基準を満たした施設数をカウントし、表 7 に示した。

表 7 ブロック別病院施設数と基準を満たす施設数

ブロック	施設数	基準達成数	充足率 (%)
北海道	4	1	25.0
東北	7	4	57.1
関東	18	12	66.7
中部	7	3	42.9
北陸	3	1	33.3
近畿	14	4	28.6
中国	4	4	100
四国	3	2	66.7
九州	6	4	66.7
計	66	35	53.0

暫定的精度基準 (案)

- INH 及び RFP の各感度・特異度 95%以上
- INH、RFP、SM 及び EB の各一致率 90%以上

各ブロックで基準を満たす施設が 50%以下であるのは、北海道、中部、北陸、近畿であった。また、全 96 施設のうち、INH 及

び RFP の感度・特異度が 95%以上で、かつ全薬剤で一致率が 90%以上となったのは 54 施設 (56.3%) であった。

【抗酸菌塗抹、培養、同定検査の外部精度評価】

人工痰の長期保存について検討した。結果として、室温保存、4°C 保存、-20°C (凍結) 保存のそれぞれについて、肉眼での外観は図 2 の様になった。凍結標本でやや基質と細胞成分 (透明部分と白色の部分) が分離したように見えたが、エーゼで攪拌すると他の保存検体と同様になった。また、これらの検体は調製直後の人工痰の外観と同様であった。

次に保存した検体をそれぞれ 1 ループずつ取り、スライド標本を作製した。粘性は新鮮標本と変化なく、塗抹標本の外観、染色性に新鮮標本との差異は認めなかった (図 3)。また、患者標本との比較でも、外観に差はなかった。

さらにチール・ネールゼン染色後の鏡検でも保存検体を相互に比較したが、細胞成分・残渣、繊維成分などに明らかな差はみられず、少なくとも 6 ヶ月保存しても鏡検所見に変化がないことを確認した (図 4)。

次に、人工痰の菌含量と塗抹検査の相関について検討した。海外より結核研究所での研修に参加していた技師 5 名により、陽性度 ±/36 枚、1+/19 枚、2+/19 枚、3+/17 枚のスライドを作製し、元の人工痰中の菌量と、推定される塗抹標本中のスライド相互の陽性度が一致するかどうか判定した。その結果、陽性度が 1 グレード異なる場合までをパネルテストにおける「正解」と考えた場合、±で 3 枚 (8.3% : 3/36) が陰性と判定された以外は、1-3+の陽性度で 100%結果の一致をみた。

表 8 人工痰中と塗抹標本の菌含有量

人工痰	塗抹結果					計
	Neg	±	1+	2+	3+	
±	3	33	0	0	0	36
1+	0	3	16	0	0	19
2+	0	0	1	17	1	19
3+	0	0	0	0	17	17
Total	3	36	17	17	18	91

(黒枠内は正解の範囲)

人工痰による精度管理の実際を評価した。

国立病院機構福岡病院臨床検査科の師岡らによる評価では、人工痰は、粘性、色調等、自然喀出痰とほぼ同じものであった。その中に混在されている抗酸菌は、均等に分散しており、容易に精度管理用の標本作成が可能であった。14名の検査技師を対象として、本人工喀痰による精度管理を実施したところ、2施設の2名の技師において鏡検の判定ミスが確認され、再検している。染色の見難さではなく単なる見逃しであり、再検したところ正確に判定可能であった。

同定検査に用いる標準菌について準備、検討を行った。クローニングは下記の菌種で実施した。

表 9 抗酸菌クローニング対象菌種

ID	Genous	Species
1	<i>Mycobacterium</i>	<i>abscessus</i>
2	<i>Mycobacterium</i>	<i>farcinogenes</i>
3	<i>Mycobacterium</i>	<i>asiaticum</i>
4	<i>Mycobacterium</i>	<i>aurum</i>
5	<i>Mycobacterium</i>	<i>austroafricanum</i>
6	<i>Mycobacterium</i>	<i>celatum type I</i>
7	<i>Mycobacterium</i>	<i>celatum type II</i>
8	<i>Mycobacterium</i>	<i>chelonae</i>
9	<i>Mycobacterium</i>	<i>chitae</i>
10	<i>Mycobacterium</i>	<i>fallax</i>
11	<i>Mycobacterium</i>	<i>fortuitum subsp. fortuitum</i>
12	<i>Mycobacterium</i>	<i>fortuitum type I</i>
13	<i>Mycobacterium</i>	<i>neworleansense</i>
14	<i>Mycobacterium</i>	<i>gallinarum</i>

15	<i>Mycobacterium</i>	<i>gastrii</i>
16	<i>Mycobacterium</i>	<i>gilvum</i>
17	<i>Mycobacterium</i>	<i>gordonae</i>
18	<i>Mycobacterium</i>	<i>haemophilum</i>
19	<i>Mycobacterium</i>	<i>interjectum</i>
20	<i>Mycobacterium</i>	<i>intermedium</i>
21	<i>Mycobacterium</i>	<i>intracellulare</i>
22	<i>Mycobacterium</i>	<i>malmoense</i>
23	<i>Mycobacterium</i>	<i>marinum</i>
24	<i>Mycobacterium</i>	<i>mucogenicum</i>
25	<i>Mycobacterium</i>	<i>nonchromogenicum</i>
26	<i>Mycobacterium</i>	<i>parafortuitum</i>
27	<i>Mycobacterium</i>	<i>peregrinum</i>
28	<i>Mycobacterium</i>	<i>phlei</i>
29	<i>Mycobacterium</i>	<i>pulveris</i>
30	<i>Mycobacterium</i>	<i>scrofulaceum</i>
31	<i>Mycobacterium</i>	<i>smegmatis</i>
32	<i>Mycobacterium</i>	<i>szulgai</i>
33	<i>Mycobacterium</i>	<i>terrae</i>
34	<i>Mycobacterium</i>	<i>thermoresistibile</i>
35	<i>Mycobacterium</i>	<i>triviale</i>
36	<i>Mycobacterium</i>	<i>ulcerans</i>
37	<i>Mycobacterium</i>	<i>xenopi</i>

菌種同定検査に関する外部精度評価を実施する上で、どの菌種を対象とするかを検討した。複数の報告を資料表 10 に示す。どの報告をみても *M. avium* 及び *M. intracellulare* (*M. avium* complex) が約 70~80% を占めており、明確な病原菌としては *M. kansasii* が 10% 前後で続いている。さらに *M. fortuitum*、*M. chelonae*、*M. abscessus* 等の迅速発育菌が続いており、起炎性は不明であるが *M. gordonae* も 2% 以上分離されていた。

【抗酸菌検査に関するアンケート調査】

資料表 11 にアンケート調査票を示す。

最終的に、病院 82 施設(回収率 56.2%)、保健所及び検査センター(検査所等) 71 施設(回収率 35.0%) より回答を得た。

病院施設については、設立主体は国公立 64 施設(78.0%)、私立 10 施設(12.2%)、不明他 8 施設(9.8%) であった。病床数は

439±249床(最大1,493・最少80)であり、うち結核病床は40±43床(最大200・最少0)であった。

対象施設における抗酸菌検査の実施場所は表12の様になっていた。

表12 抗酸菌検査実施検査室のハザードレベル

	病院 (n=61)		検査所等 (n=71)	
	施設数	%	施設数	%
BSL1	64	81.0	18	25.4
BSL2	10	12.7	41	57.7
BSL3	5	6.3	12	16.9

検査所等：保健所及び検査センター

対象施設での抗酸菌検査の実施数は、病院(75施設)で2849±3506(2849-17192)、保健所・検査センター(74施設)で7469±22641(0-120000)であった。検査の種類は表13の様になった。

表13 抗酸菌検査の内容(複数回答)

	病院 (n=78)		検査所等 (n=77)	
	施設数	%	施設数	%
塗抹	78	100	76	98.7
培養	68	87.2	68	88.3
同定	48	61.5	39	50.6
感受性	50	64.1	29	37.7
核酸増幅	39	50.0	12	15.6

安全対策に関して、検査時のマスク着用とその種類は表14の通りである。また、安全キャビネット使用とその種類を表15に示した。

表14 マスク着用とその種類(複数回答)

	病院 (n=78)		検査所等 (n=75)	
	施設数	%	施設数	%
無使用	15	19.2	14	18.7
手術用	16	20.5	14	18.7
防じん用	4	5.1	7	9.3

48 61.5 41 54.7

表15 安全キャビネットとその種類

	病院 (n=74)		検査所等(n=72)	
	施設数	%	施設数	%
無使用	9	12.2	16	22.2
Type A/B1	18	24.3	15	20.8
Type B2	33	44.6	27	37.5
Type B3	12	16.2	12	16.7
不明	2	2.7	2	2.8

検査の現状について質問したところ、ISOの取得については、23施設が取得していると回答し、131施設が取得していないと回答した。取得されているISOの種類は、9001が1施設、14001が12施設であり、検査そのものに関するISO15189の取得は1施設のみであった。また、検査室での抗酸菌検査マニュアルの常備状況を聞いたところ、回答した154施設のうち121施設(78.6%)が常備しており、常備していないのは33施設(21.4%)であった。さらに検査精度管理責任者について聞いたところ、責任者がいると回答した施設は94施設(64.8%)で、いないと回答した施設51施設(35.2%)を上回っていた。精度管理責任者がいない理由は表16の通りであった。

表16 精度管理責任者がいない理由

- ・検体技師の減により確保できない。
- ・絶対技師数/医師数の不足
- ・常勤は1名なので必然的に全て行う。
- ・決めなくてはならない規則がないため。
- ・抗酸菌の精度管理はしていない。
- ・抗酸菌検査については責任者なし。
- ・本庁の検査担当者が精度管理責任者となっているため。
- ・登録衛生検査所ではないため現在はいない。
- ・検体検査がランチでその外部委託業者にいるため。
- ・精度管理に対する認識の低さ

塗抹・培養・同定/感受性検査について、それぞれの施設における検査技師の経験年数を聞いたところ、結果は表 17 の通りであった。

表 17 抗酸菌検査の経験年数 (%)

経験年数	塗抹	培養	同定/ 感受性
1 年未満	11 (2.8)	8 (2.3)	5 (2.2)
1 年以上 2 年 未満	30 (7.8)	28 (8.2)	16 (6.9)
2 年以上 3 年 未満	25 (6.5)	26 (7.6)	17 (7.3)
3 年以上 4 年 未満	38 (9.8)	34 (10.0)	21 (9.1)
4 年以上 5 年 未満	24 (6.2)	19 (5.6)	18 (7.8)
5 年以上 6 年 未満	43 (11.1)	39 (11.4)	24 (10.3)
6 年以上 7 年 未満	24 (6.2)	23 (6.7)	18 (7.8)
7 年以上 8 年 未満	16 (4.1)	13 (3.8)	9 (3.9)
8 年以上 9 年 未満	18 (4.7)	16 (4.7)	12 (5.2)
9 年以上 10 年 未満	8 (2.1)	6 (1.8)	5 (2.2)
10 年以上 15 年 未満	54 (14.0)	45 (13.2)	31 (13.4)
15 年以上 20 年 未満	35 (9.0)	33 (9.7)	26 (11.2)
20 年以上	61 (15.8)	51 (15.0)	30 (12.9)
total	387	341	232

それぞれの抗酸菌検査に関する内部精度管理の実施状況は、表 18 の通りであった。

表 18 抗酸菌検査の内部精度管理

検査項目	精度管理実 施	精度管理非実 施
塗抹	55 (36.7%)	95 (63.3%)
培養	11 (9.2%)	109 (90.8%)
同定	22 (21.2%)	82 (78.8%)
感受性	26 (26.0%)	74 (74.0%)
核酸増幅	40 (44.4%)	50 (55.6%)

表 18 の項目に関して、それぞれの検査法の具体的精度管理方法は以下の通りであった。

塗抹検査

- 陽性・陰性コントロールの使用（頻度は様々であり、染色時毎回、2 週間ごと、1 カ月毎、6 ヶ月に一回、染色液交換時等）
- 染色液作製時に陽性塗抹を確認
- 染色液作成日を記入し、定期的に交換

培養検査

- 陽性菌株を毎日使用する培地に接種
- 既知の検体を使って管理
- 標準菌株もしくは BCG 株による精度管理
- 培地購入時、陽性菌と陰性菌を培養している
- 不定期に BCG で実施または非結核菌で実施
- 自動機のキャリブレーションによる吸光度管理
- MGIT の能書通り
- 培地への品質保証書、汚染率の把握、発育試験
- ロット変更時実施発育試験

同定検査

- ATCC 株菌種を使用キットに接種
- 標準株の同定、ロット毎
- 試薬のロット変更時、抗酸菌標準株にて確認
- 不定期に BCG や非結核菌で実施

感受性検査

- 標準菌，ATCC 菌株使用（ロット変更時、毎回、毎月、年一回）
- 試薬のロット変更時、抗酸菌標準株にて確認
- 感受性株による同時実施
- 外部サーベイへの参加等
- 結核菌薬剤感受性外部精度評価参加
- 品質保証書を用いた評価

検査機器の保守整備について、保守管理手順書を保管している施設（回答 130 施設）は 91 施設（70.0%）で、保管していない施設は 39 施設（30.0%）であった。また、機器管理リストを有する施設（回答 130 施設）は 95 施設（73.1%）で、整備していない施設は 35 施設（26.9%）であった。さらにリストにもとに定期点検を実施している施設（回答 123 施設）は 89 施設（72.4%）で、実施していない施設が 34 施設（27.6%）であった。

薬剤感受性検査に使用されているキットは、表 19 の通りであった。

表 19 薬剤感受性検査に使用している方法

方法	結核菌	非結核性 抗酸菌
ウエルパック S	25	14
ビットスペクトル SR	33	18
BrothMIC	11 (MTB-I) ^a	19 (NTM) ^b
MGIT AST	8	0
ルシミック	2	0
MTB-SR	2	0
小川培地	1	0
その他	2	3

a: 結核菌には BrothMIC MTB-I が使用されていた

b: 非結核性抗酸菌には BrothMIC NTM が使用されていた

抗酸菌検査に関する、臨床対検査室の相互の問い合わせ内容については、資料表 20 及び資料表 21 に示した。また、臨床側から検査室に対して発せられた具体的な質問と、その回答についても表 22 に示した。

D. 考察

【薬剤感受性検査の外部精度評価】

今回の薬剤感受性検査外部精度評価では、前回 2005 年度の約 1.5 倍にあたる 99 施設の参加があった。これは今年度のパネルテストにあたって、被験菌の株数を 20 株から 10 株に減じたこと、参加費を徴収した上で日本結核病学会による参加証を発行し、参加への意志を刺激したことによるものと考え、今後も拡大する必要がある。今年度までの参加依頼は、個々の施設への書面での依頼による方法であったが、今後は学会のホームページや学会誌などを通じて広く参加を呼びかけ、拡大を図る必要があると思われる。

WHO/IUATLD Stop TB Laboratory subgroup では基本的に INH および RFP に対して感度、特異度、再現性を 95% 以上に保つ事を基本とし、主要 4 剤について一致率 90% 以上を目標としている。今回全体としての平均的精度は、INH 及び RFP の感度・特異度が 95% を越えており、全ての被験薬剤に関する一致率も 90% を越えて、WHO/IUATLD Stop TB Laboratory subgroup の提唱する基準を満足するものであった。しかしながら、この基準を満足している施設の数も 54 施設（56.3%）に過ぎず、特に EB では感度 60%、特異度 40% という施設も存在した。これらの施設について全て立入による改善活動を実施することは困難と思われ、来年度にはパネルテスト結果を受けた各施設での改善活動に関する調査を実施する必要があると思われる。

今回用いた結核菌株について、基本的に参加施設間での一致率が 70% を下回ったの

は IX-5328 株のみであり、EB での一致率が 59.4%であった。また、70%を下回らなかったものの、菌株 II-67 において、RFP での一致率が 89.6%とやや低く、SM での一致率が 70.8%と低値であった。IX-5328 株の EB での MIC は 4.0 μ g/ml であり、比率法での基準濃度 2.5 μ g/ml に近いこと、判定に困難があったものと考えられた。また、II-67 株における RFP と SM の MIC はそれぞれ 4.0 μ g/ml と 2.0 μ g/ml であった。これは RFP 耐性としてはやや低いことから、一致率の低下をもたらしたと考えられたが、SM 感受性として高い MIC とは思われず、SM での一致率の低さに疑問が残った。少なくとも 2004 年までの外部精度評価では SM について過小評価（耐性を感受性と判定する傾向）があったが、この株に関しては逆の結果であり、原因ははっきりしない。全体としてみると、今回のパネルテストでは、参加 96 施設で SM 耐性を感受性と判断した（偽感受性）株は 33 株、感受性を耐性と判定した株（偽耐性）は 26 株で、明らかな過小評価の傾向はなく、逆に過大評価の傾向であった。同様に EB についてみると、参加 96 施設で EB 耐性を感受性と判断した（偽感受性）株は 32 株、感受性を耐性と判定した株（偽耐性）は 22 株で、過大評価の傾向であった。これらの傾向は菌株の選定によるものと思われるが、今回これまで 20 株使用していた菌株を 10 株に減じたことにより、1 株の影響が大きく反映されているものと考えられる。

方法別に精度を相互比較評価したところ、今回参加施設数が多かったことから、いくつかの比較にて有意差が認められた。特に BrothMIC MTB-I と他の検査法を比較した場合、例えば BrothMIC MTB-I の RFP に関する精度は、特異度、一致率、 κ 指数でビットスペクトル SR、MGIT AST、ウエルバック S に対して有意に低く、また SM についてもビットスペクトル SR に対して全ての精度因子が有意差を示した。一方最も多く使用さ

れているビットスペクトル SR とウエルバック S の間にも RFP の感度や SM の感度・特異度において有意差があった。全ての方法について全ての精度評価因子で 100%を示している施設が存在することから、これらの精度の差異は施設間でのばらつきによるものと考えられた。

施設間でのばらつきを評価するため、それぞれの精度評価因子について標準偏差を計算し、感度、特異度、一致率についてそれらを合計してみたところ、RFP では BrothMIC MTB-I の値が他の方法に比べて大きく、SM ではウエルバック S と BrothMIC MTB-I が、EB では 1%小川標準法で「偏差」が大きかった。BrothMIC MTB-I は定量的に MIC を評価する方法であり、もとより定性的な比率法とは完全に一致せず、判定保留となる MIC 域が存在する。判定保留の場合の判断は各施設に任せられており、このような精度のふれが生じたものと考えられた。

施設別に精度を評価したところ、今回の参加施設では病院と検査センターでの精度の差は認められなかった。しかし、病院施設に RFP で精度の低い施設が多く認められる傾向があり、何らかの精度改善活動が必要と思われた。

将来の薬剤耐性データ収集システムを考慮した場合、それぞれの地域にいくつかの信頼できる検査施設が必要になる。基本的に日本では病院単位でしか結核菌株を収集できないため、病院施設をブロック毎に評価したところ、北海道、北陸、近畿に基準を満たす施設が少ないことが判明した。特に近畿においては結核罹患数が多く、薬剤耐性サーベイランスでも多くの検体を必要とするため、立入を含む改善活動が必要である。

感染症法の改正により、平成 19 年 6 月 1 日より結核菌株の取り扱いに関する基準が見直される。特に多剤耐性菌については三種病原体等に分類され、運搬の際に各都道

府県の公安委員会の許可が必要になり、輸送中に専門知識を有する者が同伴するなど輸送上の規則も厳しいものとなる。従って、多剤耐性菌を含む結核菌を郵送にて配布することは事実上不可能になると思われ、今後は多剤耐性結核菌を含まない被験パネルを作成する必要に迫られる。しかしながら、「多剤耐性結核」が最初から含まれていないことが知られると、完全な盲検試験とならないため、評価の精度に問題が生じるおそれもある。諸外国で、細菌として多剤耐性結核菌と感受性菌の取り扱いが異なる国はなく、規則の見直しを望みたい。場合によっては、非結核性抗酸菌の配布も考慮したい。

今回、これまでと同様に INH、RFP、SM 及び EB について外部精度評価を実施したが、MGIT AST を利用している施設が増加していることを考慮し、今後は従来の INH、RFP、SM、EB に加えて、Pyrazinamide (PZA) の感受性検査についても外部評価を実施する必要がある。

【抗酸菌塗抹、培養、同定検査の外部精度評価】

今回人工痰の長期保存性について検討した結果により、室温、通常の冷蔵庫程度の温度あるいは凍結状態で、少なくとも 6 ヶ月は保存可能であることが明らかとなった。保存状態は 4℃、室温、凍結の順に良好と思われ、4℃での保存が理想的と思われた。また、保存は塗抹標本の作製に影響しないことが明らかとなり、これは保存や輸送環境の良くない途上国などでパネルテストを実施しようとする場合や、遠方に検体を送付しようとする場合などに好都合であった。

人工痰による塗抹標本の作製は、これまで全て結核研究所内で実施していたが、スライドへの塗抹作業は多くの労力を必要とするため、それぞれの検査室でスライドの準備から実施できれば、中央（結核研究所）

の省力化につながるため、大規模な外部精度評価（パネルテスト）も実施が容易となる。このためには、パネルテスト対象となる検査室でスライドを準備した場合にも十分な精度が保たれていることが重要となるが、今回の結果から、結核研究所以外でスライドを準備してパネルテストを実施してもスライドの精度は保たれることが明らかとなった。先の長期保存性と併せて、外部精度評価の実施を容易にする性質と考えられた。

抗酸菌の同定については、国や地域によって分離頻度がことなることが考えられ、どの菌種を対象にして精度評価を実施すべきかが明確でなかった。今回の研究からは、日本国内での抗酸菌の分離比率が明確となり、抗酸菌分離頻度に従った適切な菌種の選定が可能となった。今回の分離頻度から、少なくとも *M. avium*、*M. intracellulare*、*M. kansasii*、*M. fortuitum*、*M. abscessus*、*M. chelonae* 及び *M. goodii* のうちから主な菌種を選択する必要がある。例えば、*M. avium* あるいは *M. intracellulare*、*M. kansasii*、*M. abscessus*、*M. goodii* に希少菌種を一種類加えて 5 菌種とする、等の選択が適切と考えられた。

【抗酸菌検査に関するアンケート調査】

今回のアンケート調査では、安全管理を含めた抗酸菌検査精度管理の実施状況を中心に調査した。その結果、クラス B2 以上の安全キャビネットを使用しているのは病院で 60.8%、検査所等で 54.2%であった。また BSL2 レベル以上の施設を使って抗酸菌検査を実施している施設は病院で 20%以下であり、検査所等の約 75%に比べて著しく少ないことが判明した。さらに N95 レベルのマスクの着用も 60%程度であり、全く使用していない施設も 20%程度あることから、安全対策に関してさらに徹底が必要と思われた。

検査精度管理については、ISO 15189 を取得している施設は極めて少なく、精度管理責任者がいない施設も 35.2%に上った。これは主に病院施設であると思われるが、基本的に人員不足を理由とする場合が多かった。

現代では、結核の減少に伴って抗酸菌検査を実施する施設が減少して行くことが予想されるが、検査技師の抗酸菌検査年数を調査したところ、経験 10 年以上の技師数が少ないことが示された。これは、抗酸菌検査にベテランが少ないことを示しており、特に経験を必要とする感受性検査等の検査精度に影響を及ぼす可能性がある。

各検査の内部精度管理については、全体として実施している施設よりも実施していない施設数が多い結果であった。明確な理由は不明であるが、先に挙げられた人員不足や方法論的な不備が背景にあるものと考えられた。その証左として、比較的方法が明確な塗抹検査、精度保証に関する研究会や委員会が存在する核酸増幅と薬剤感受性検査では、比較的实施率が高かった。

機器の保守・整備については、検査法よりも高率に実施されており、約 70%の施設が定期点検を実施していた。これもマニュアルが整備されていることに由来するものと思われる。

抗酸菌検査は結核菌の検出を中心に考えられているため、その検査結果と解釈には社会的影響が大きい。そのため、臨床側と検査側の十分な相互理解が必要になる。臨床側からの検査に対する質問内容をみると、例えば塗抹陽性の場合結核菌と判断できるかなど、一般的なテキストに明確に書かれている内容が多い。これは大学や講習での感染症に関する教育が不十分であることを示唆するものであり、日本が未だ結核中万円国であることを考えると、早急な対策を必要とする状況である。また、検査側から臨床側への問い合わせも、検査内容を理解

していれば解決されるものである。電子カルテによる情報の共有は、この状況の改善に有用であることが示されている。

今回の調査では、安全対策の不備、臨床側の検査に対する理解不足が示された。感染症専門家の養成、定期的な研修、検査側と臨床側の日常のコミュニケーションなど、検査精度の向上のためにも対策が必要と思われる。

E. 結論

抗酸菌検査の精度保証に関連して、各検査法の外部精度評価法の開発と実践、および精度管理の実施状況について研究を実施した。

外部精度評価の主たる方法である技術試験法（パネルテスト）に関しては、塗抹検査及び薬剤感受性検査においてその方法をほぼ確立した。特に薬剤感受性検査の精度保証は、結核菌の薬剤耐性サーベイランスシステム構築の点でも重要であるが、一部精度が不十分な施設/地域があり、今後改善活動が必要と考えられた。培養・同定検査に関するパネルテストを実施するための準備段階は進んでいるが、これを運搬・保持するための適切な性質を持った基質の開発（第二世代人工痰）が遅れており、次年度以降の課題として残っている。

各検査室での内部精度管理の状況は、マニュアルの整備や機器の保守の面では比較的良好であるが、実際の検査の精度管理は実践が不十分であることが示された。これは人員の不足や方法論の不備、精度管理に対する認識（法的背景を含む）不足によるものであり、特に病院検査室の精度管理体制の整備が必要と考えられた。

F. 健康危惧情報

特記なし。

G. 研究発表

学会発表

1. 御手洗聡（日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会）：抗酸菌検査施設に対する結核菌薬剤感受性試験外部精度アセスメント．第81回日本結核病学会総会 仙台 2006年4月27, 28日
 2. 山田博之, 御手洗聡, 藤木明子:新規人工喀痰の塗抹検査の精度管理における有効性の検討．第81回日本結核病学会総会 仙台 2006年4月27, 28日
 3. 大友幸二, 御手洗聡:多剤耐性結核菌の他薬剤に関する感受性．第81回日本結核病学会総会 仙台 2006年4月27, 28日
 4. Mitarai S, Otomo K, Yamada H. Three years experiences for the panel test of anti-tuberculosis drug susceptibility testing. 37th World conference on IUATLD. Paris 2006
 5. 正木孝幸, 師岡津代子, 山口 彰, 木村由美子, 松田淳一, 御手洗聡:抗酸菌検査の精度管理．第18回日本臨床微生物学会総会 長崎 2007年2月17, 18日
- 田雅子（結核療法研究協議会）：結核療法研究協議会 2002年結核菌薬剤耐性サーベイランス：検査精度に関する検討 結核 (*in press*)
4. 御手洗聡, 小林郁夫, 阿部千代治, 和田雅子, 鈴木克洋, 高嶋哲也, 川辺芳子, 町田和子, 田野正夫, 瀧川修一, 鎌田有珠, 重藤えり子, 藤井俊司, 森健一, 須山尚史, 矢野修一, 川城丈夫, 尾形英雄:バクテック MGIT 960 結核菌薬剤感受性検査用ミジットシリーズ (MGIT AST) および小川標準法によるイソニアジド低濃度薬剤感受性検査の判定不一致に関する検討 結核 (*in press*)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記なし。

論文発表

1. Yamada S, Mitarai S, Aguiman L, Matsumoto H, Fujiki A. Preparation of mycobacteria containing artificial sputum for TB panel testing and microscopy of sputum smears. Int J Tuber Lung Dis 2006; 10: 899-905.
2. 御手洗聡（日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会）：抗酸菌検査施設に対する結核菌薬剤感受性試験外部精度評価．結核 2006; 81: 501-509
3. 大友幸二, 水野和重, 御手洗聡, 和

表1 パネルテストによる薬剤別の外部精度評価結果

	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	0.997	1.000	0.800	0.978	1.000	0.800	0.917	1.000	0.600	0.930	1.000	0.200
特異度	0.994	1.000	0.600	0.981	1.000	0.200	0.895	1.000	0.400	0.898	1.000	0.000
耐性的中率	0.990	1.000	0.455	0.958	1.000	0.294	0.836	1.000	0.357	0.866	1.000	0.250
感受性的中率	0.999	1.000	0.938	0.992	1.000	0.938	0.974	1.000	0.882	0.979	1.000	0.789
一致率	0.995	1.000	0.800	0.979	1.000	0.600	0.906	1.000	0.700	0.914	1.000	0.500
κ 指数	0.990			0.959			0.812			0.828		

表2 パネルテストによる薬剤感受性検査外部精度評価の薬剤・方法別結果

指標	方法別成績(平均値・最小値・最大値)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	ピットスベクトル-SR			ウエルバックS			MGIT			BrothMIC MTB-i			1%小川標準法			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	0.993	1.000	0.800	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	0.800	特異度	0.985	1.000	0.600	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.994	1.000	0.600	耐性的中率	0.987	1.000	0.455	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.953	1.000	0.625	1.000	1.000	1.000	0.990	1.000	0.455	感受性的中率	0.999	1.000	0.938	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.999	1.000	0.938	一致率	0.989	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.900	1.000	1.000	1.000	0.995	1.000	0.800	κ 指数	0.978			1.000			1.000			1.000			1.000			0.990			RFP																				感度	0.956	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800	0.978	1.000	0.800	特異度	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.700	1.000	0.600	1.000	1.000	1.000	0.981	1.000	0.200	耐性的中率	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.634	1.000	0.455	1.000	1.000	1.000	0.958	1.000	0.294	感受性的中率	0.987	1.000	0.938	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.938	0.992	1.000	0.938	一致率	0.978	1.000	0.900	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.850	1.000	0.800	1.000	1.000	0.900	0.979	1.000	0.600	κ 指数	0.956			1.000			1.000			0.700			0.950			0.959			SM																				感度	0.844	1.000	0.600	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800	0.917	1.000	0.600	特異度	0.970	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.900	1.000	1.000	0.750	1.000	0.600	1.000	1.000	0.800	0.895	1.000	0.400	耐性的中率	0.945	1.000	0.571	1.000	1.000	1.000	0.813	1.000	1.000	0.612	1.000	0.455	1.000	1.000	0.625	0.836	1.000	0.357	感受性的中率	0.952	1.000	0.882	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.992	1.000	0.938	1.000	1.000	0.938	0.974	1.000	0.882	一致率	0.907	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.950	1.000	1.000	0.875	1.000	0.800	1.000	1.000	0.900	0.906	1.000	0.700	κ 指数	0.815			0.791			0.900			0.750			0.900			0.812			EB																				感度	0.963	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.450	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.930	1.000	0.200	特異度	0.881	1.000	0.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.750	1.000	0.200	1.000	1.000	0.000	0.898	1.000	0.000	耐性的中率	0.832	1.000	0.250	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.703	1.000	0.294	1.000	1.000	0.250	0.866	1.000	0.250	感受性的中率	0.989	1.000	0.938	1.000	1.000	1.000	0.838	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.979	1.000	0.789	一致率	0.922	1.000	0.500	1.000	1.000	1.000	0.725	1.000	1.000	0.875	1.000	0.600	1.000	1.000	0.500	0.914	1.000	0.500	κ 指数	0.844			0.921			0.450			0.750			0.750			0.828		
感度	0.993	1.000	0.800	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	0.800																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
特異度	0.985	1.000	0.600	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.994	1.000	0.600																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
耐性的中率	0.987	1.000	0.455	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.953	1.000	0.625	1.000	1.000	1.000	0.990	1.000	0.455																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
感受性的中率	0.999	1.000	0.938	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.999	1.000	0.938																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
一致率	0.989	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.900	1.000	1.000	1.000	0.995	1.000	0.800																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
κ 指数	0.978			1.000			1.000			1.000			1.000			0.990																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
RFP																				感度	0.956	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800	0.978	1.000	0.800	特異度	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.700	1.000	0.600	1.000	1.000	1.000	0.981	1.000	0.200	耐性的中率	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.634	1.000	0.455	1.000	1.000	1.000	0.958	1.000	0.294	感受性的中率	0.987	1.000	0.938	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.938	0.992	1.000	0.938	一致率	0.978	1.000	0.900	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.850	1.000	0.800	1.000	1.000	0.900	0.979	1.000	0.600	κ 指数	0.956			1.000			1.000			0.700			0.950			0.959			SM																				感度	0.844	1.000	0.600	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800	0.917	1.000	0.600	特異度	0.970	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.900	1.000	1.000	0.750	1.000	0.600	1.000	1.000	0.800	0.895	1.000	0.400	耐性的中率	0.945	1.000	0.571	1.000	1.000	1.000	0.813	1.000	1.000	0.612	1.000	0.455	1.000	1.000	0.625	0.836	1.000	0.357	感受性的中率	0.952	1.000	0.882	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.992	1.000	0.938	1.000	1.000	0.938	0.974	1.000	0.882	一致率	0.907	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.950	1.000	1.000	0.875	1.000	0.800	1.000	1.000	0.900	0.906	1.000	0.700	κ 指数	0.815			0.791			0.900			0.750			0.900			0.812			EB																				感度	0.963	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.450	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.930	1.000	0.200	特異度	0.881	1.000	0.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.750	1.000	0.200	1.000	1.000	0.000	0.898	1.000	0.000	耐性的中率	0.832	1.000	0.250	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.703	1.000	0.294	1.000	1.000	0.250	0.866	1.000	0.250	感受性的中率	0.989	1.000	0.938	1.000	1.000	1.000	0.838	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.979	1.000	0.789	一致率	0.922	1.000	0.500	1.000	1.000	1.000	0.725	1.000	1.000	0.875	1.000	0.600	1.000	1.000	0.500	0.914	1.000	0.500	κ 指数	0.844			0.921			0.450			0.750			0.750			0.828																																																																																																																																								
感度	0.956	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800	0.978	1.000	0.800																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
特異度	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.700	1.000	0.600	1.000	1.000	1.000	0.981	1.000	0.200																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
耐性的中率	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.634	1.000	0.455	1.000	1.000	1.000	0.958	1.000	0.294																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
感受性的中率	0.987	1.000	0.938	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.938	0.992	1.000	0.938																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
一致率	0.978	1.000	0.900	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.850	1.000	0.800	1.000	1.000	0.900	0.979	1.000	0.600																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
κ 指数	0.956			1.000			1.000			0.700			0.950			0.959																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
SM																				感度	0.844	1.000	0.600	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800	0.917	1.000	0.600	特異度	0.970	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.900	1.000	1.000	0.750	1.000	0.600	1.000	1.000	0.800	0.895	1.000	0.400	耐性的中率	0.945	1.000	0.571	1.000	1.000	1.000	0.813	1.000	1.000	0.612	1.000	0.455	1.000	1.000	0.625	0.836	1.000	0.357	感受性的中率	0.952	1.000	0.882	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.992	1.000	0.938	1.000	1.000	0.938	0.974	1.000	0.882	一致率	0.907	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.950	1.000	1.000	0.875	1.000	0.800	1.000	1.000	0.900	0.906	1.000	0.700	κ 指数	0.815			0.791			0.900			0.750			0.900			0.812			EB																				感度	0.963	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.450	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.930	1.000	0.200	特異度	0.881	1.000	0.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.750	1.000	0.200	1.000	1.000	0.000	0.898	1.000	0.000	耐性的中率	0.832	1.000	0.250	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.703	1.000	0.294	1.000	1.000	0.250	0.866	1.000	0.250	感受性的中率	0.989	1.000	0.938	1.000	1.000	1.000	0.838	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.979	1.000	0.789	一致率	0.922	1.000	0.500	1.000	1.000	1.000	0.725	1.000	1.000	0.875	1.000	0.600	1.000	1.000	0.500	0.914	1.000	0.500	κ 指数	0.844			0.921			0.450			0.750			0.750			0.828																																																																																																																																																																																																																																																																														
感度	0.844	1.000	0.600	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.800	0.917	1.000	0.600																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
特異度	0.970	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.900	1.000	1.000	0.750	1.000	0.600	1.000	1.000	0.800	0.895	1.000	0.400																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
耐性的中率	0.945	1.000	0.571	1.000	1.000	1.000	0.813	1.000	1.000	0.612	1.000	0.455	1.000	1.000	0.625	0.836	1.000	0.357																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
感受性的中率	0.952	1.000	0.882	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.992	1.000	0.938	1.000	1.000	0.938	0.974	1.000	0.882																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
一致率	0.907	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.950	1.000	1.000	0.875	1.000	0.800	1.000	1.000	0.900	0.906	1.000	0.700																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
κ 指数	0.815			0.791			0.900			0.750			0.900			0.812																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
EB																				感度	0.963	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.450	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.930	1.000	0.200	特異度	0.881	1.000	0.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.750	1.000	0.200	1.000	1.000	0.000	0.898	1.000	0.000	耐性的中率	0.832	1.000	0.250	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.703	1.000	0.294	1.000	1.000	0.250	0.866	1.000	0.250	感受性的中率	0.989	1.000	0.938	1.000	1.000	1.000	0.838	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.979	1.000	0.789	一致率	0.922	1.000	0.500	1.000	1.000	1.000	0.725	1.000	1.000	0.875	1.000	0.600	1.000	1.000	0.500	0.914	1.000	0.500	κ 指数	0.844			0.921			0.450			0.750			0.750			0.828																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
感度	0.963	1.000	0.800	1.000	1.000	1.000	0.450	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.930	1.000	0.200																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
特異度	0.881	1.000	0.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.750	1.000	0.200	1.000	1.000	0.000	0.898	1.000	0.000																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
耐性的中率	0.832	1.000	0.250	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.703	1.000	0.294	1.000	1.000	0.250	0.866	1.000	0.250																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
感受性的中率	0.989	1.000	0.938	1.000	1.000	1.000	0.838	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.979	1.000	0.789																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
一致率	0.922	1.000	0.500	1.000	1.000	1.000	0.725	1.000	1.000	0.875	1.000	0.600	1.000	1.000	0.500	0.914	1.000	0.500																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
κ 指数	0.844			0.921			0.450			0.750			0.750			0.828																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							

表3 パネルテストによる外部精度評価結果の薬剤別精度の方法間での差異 (p value<0.05のみ)

比較対象	INH						RFP					
	感度	特異度	R的中率 ^a	S的中率 ^b	一致率	κ 指数	感度	特異度	R的中率	S的中率	一致率	κ 指数
ビットスペクトルSR vs BrothMIC MTB-I												
ビットスペクトルSR vs MGIT												
ビットスペクトルSR vs 1%小川標準法												
ビットスペクトルSR vs ウエルバックS							0.0224			0.0224		
BrothMIC MTB-I vs MGIT								0.0013	0.0007		0.0013	0.0013
BrothMIC MTB-I vs 1%小川標準法								0.0204	0.0133			
BrothMIC MTB-I vs ウエルバックS		0.0439	0.0439		0.0439	0.0439		<0.0001	<0.0001		<0.0001	<0.0001
MGIT vs 1%小川標準法												
MGIT vs ウエルバックS												
1%小川標準法 vs ウエルバックS												

比較対象	SM						EB					
	感度	特異度	R的中率	S的中率	一致率	κ 指数	感度	特異度	R的中率	S的中率	一致率	κ 指数
ビットスペクトルSR vs BrothMIC MTB-I	0.0009	<0.0001	<0.0001	0.0008	0.0029	0.0029						
ビットスペクトルSR vs MGIT	<0.0001	0.0203	0.0238	<0.0001	0.0233	0.0233	<0.0001			<0.0001	<0.0001	<0.0001
ビットスペクトルSR vs 1%小川標準法				0.0477								
ビットスペクトルSR vs ウエルバックS	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001								
BrothMIC MTB-I vs MGIT					0.0086	0.0086	<0.0001	0.0342	0.0077	<0.0001	0.0138	0.0138
BrothMIC MTB-I vs 1%小川標準法					0.0436	0.0436						
BrothMIC MTB-I vs ウエルバックS								0.0162	0.0114		0.0355	0.036
MGIT vs 1%小川標準法							0.0012				0.004	
MGIT vs ウエルバックS										0.0034		
1%小川標準法 vs ウエルバックS										<0.0001	<0.0001	<0.0001

a. 耐性的中率, b. 感受性的中率

表4 パネルテストによる薬剤感受性検査外部精度評価の薬剤・方法別結果

指標	方法別成績(平均値・最小値・最大値)												総計					
	ピットスベクトル-SR			ウエルパックス			MGIT			BrothMIC MTB-I					1%小川標準法			
	平均値	最頻値	標準偏差	平均値	最頻値	標準偏差	平均値	最頻値	標準偏差	平均値	最頻値	標準偏差	平均値	最頻値	標準偏差	平均値	最頻値	標準偏差
INH																		
感度	0.993	1.000	0.031	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.020
特異度	0.985	1.000	0.062	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.071	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.045
耐性的中率	0.987	1.000	0.084	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.000	0.953	1.000	0.133	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.067
感受性的中率	0.999	1.000	0.010	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.006
一致率	0.989	1.000	0.034	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.035	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.025
κ指数	0.978	1.000	0.068	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.071	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.050
感度・特異度・一致率合計			0.127			0.000			0.000			0.106			0.000			0.091
RFP																		
感度	0.956	1.000	0.083	1.000	1.000	0.035	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.100	1.000	1.000	0.066
特異度	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.035	1.000	1.000	0.000	0.700	0.600	0.177	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.117
耐性的中率	1.000	1.000	0.000	0.988	1.000	0.066	1.000	1.000	0.000	0.634	0.455	0.238	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.143
感受性的中率	0.987	1.000	0.026	0.998	1.000	0.011	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.031	1.000	1.000	0.021
一致率	0.978	1.000	0.042	1.000	1.000	0.025	1.000	1.000	0.000	0.850	0.800	0.089	1.000	1.000	0.050	1.000	1.000	0.064
κ指数	0.956	1.000	0.083	1.000	1.000	0.049	1.000	1.000	0.000	0.700	0.600	0.177	1.000	1.000	0.100	1.000	1.000	0.129
感度・特異度・一致率合計			0.125			0.095			0.000			0.266			0.150			0.248
SM																		
感度	0.844	0.800	0.097	0.965	1.000	0.074	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.071	1.000	1.000	0.100	1.000	1.000	0.103
特異度	0.970	1.000	0.071	0.826	1.000	0.197	0.900	1.000	0.107	0.750	0.600	0.183	1.000	1.000	0.100	1.000	1.000	0.166
耐性的中率	0.945	1.000	0.136	0.754	1.000	0.248	0.813	1.000	0.200	0.612	0.455	0.246	1.000	1.000	0.188	1.000	1.000	0.226
感受性的中率	0.952	0.938	0.030	0.990	1.000	0.023	1.000	1.000	0.000	0.992	1.000	0.022	1.000	1.000	0.031	1.000	1.000	0.032
一致率	0.907	0.900	0.043	0.895	0.900	0.092	0.950	1.000	0.053	0.875	0.800	0.076	1.000	0.900	0.058	0.900	0.900	0.072
κ指数	0.815	0.800	0.086	0.791	0.800	0.183	0.900	1.000	0.107	0.750	0.600	0.151	1.000	0.800	0.115	0.800	0.800	0.145
感度・特異度・一致率合計			0.211			0.363			0.160			0.330			0.258			0.342
EB																		
感度	0.963	1.000	0.075	0.974	1.000	0.065	0.450	1.000	0.262	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.187
特異度	0.881	1.000	0.237	0.948	1.000	0.137	1.000	1.000	0.000	0.750	1.000	0.271	1.000	1.000	0.500	1.000	1.000	0.219
耐性的中率	0.832	1.000	0.252	0.916	1.000	0.184	1.000	1.000	0.000	0.703	1.000	0.270	1.000	1.000	0.375	1.000	1.000	0.232
感受性的中率	0.989	1.000	0.024	0.994	1.000	0.020	0.838	0.833	0.069	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.000	1.000	1.000	0.051
一致率	0.922	1.000	0.115	0.961	1.000	0.071	0.725	0.700	0.131	0.875	1.000	0.136	1.000	1.000	0.250	1.000	1.000	0.129
κ指数	0.844	1.000	0.229	0.921	1.000	0.142	0.450	0.400	0.262	0.750	1.000	0.271	1.000	1.000	0.500	1.000	1.000	0.259
感度・特異度・一致率合計			0.427			0.272			0.393			0.407			0.750			0.535

表5 パネルテストによる薬剤感受性検査外部精度評価の施設別・薬剤別結果

指標	病院検査室 (n=66)				検査センター (n=30)				総計 (n=96)			
	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	
INH												
感度	0.994	1.000	0.800		1.000	1.000	1.000		0.997	1.000	0.020	
特異度	1.000	1.000	0.800		0.986	1.000	0.600		0.994	1.000	0.045	
耐性的中率	0.994	1.000	0.625		0.982	1.000	0.455		0.990	1.000	0.067	
感受性的中率	0.999	1.000	0.938		1.000	1.000	1.000		0.999	1.000	0.006	
一致率	0.997	1.000	0.900		0.993	1.000	0.800		0.995	1.000	0.025	
κ 指数	0.994	1.000	0.800		0.986	1.000	0.600		0.990	1.000	0.050	
RFP												
感度	0.983	1.000	0.800		0.971	1.000	0.800		0.978	1.000	0.066	
特異度	0.977	1.000	0.200		0.986	1.000	0.600		0.981	1.000	0.117	
耐性的中率	0.947	1.000	0.294		0.982	1.000	0.455		0.958	1.000	0.143	
感受性的中率	0.993	1.000	0.938		0.990	1.000	0.938		0.992	1.000	0.021	
一致率	0.980	1.000	0.600		0.979	1.000	0.800		0.979	1.000	0.064	
κ 指数	0.960	1.000	0.200		0.957	1.000	0.600		0.959	1.000	0.129	
SM												
感度	0.925	1.000	0.600		0.907	1.000	0.800		0.917	1.000	0.103	
特異度	0.891	1.000	0.400		0.900	1.000	0.400		0.895	1.000	0.166	
耐性的中率	0.824	1.000	0.357		0.862	1.000	0.357		0.836	1.000	0.226	
感受性的中率	0.975	1.000	0.882		0.971	1.000	0.938		0.974	1.000	0.032	
一致率	0.908	1.000	0.700		0.904	1.000	0.700		0.906	0.900	0.072	
κ 指数	0.817	1.000	0.400		0.807	1.000	0.400		0.812	0.800	0.145	
EB												
感度	0.891	1.000	0.200		0.979	1.000	0.800		0.930	1.000	0.187	
特異度	0.903	1.000	0.000		0.893	1.000	0.000		0.898	1.000	0.219	
耐性的中率	0.854	1.000	0.250		0.892	1.000	0.250		0.866	1.000	0.232	
感受性的中率	0.957	1.000	0.000		0.960	1.000	0.000		0.979	1.000	0.051	
一致率	0.897	1.000	0.500		0.936	1.000	0.500		0.914	1.000	0.129	
κ 指数	0.794	1.000	0.000		0.871	1.000	0.000		0.828	1.000	0.259	

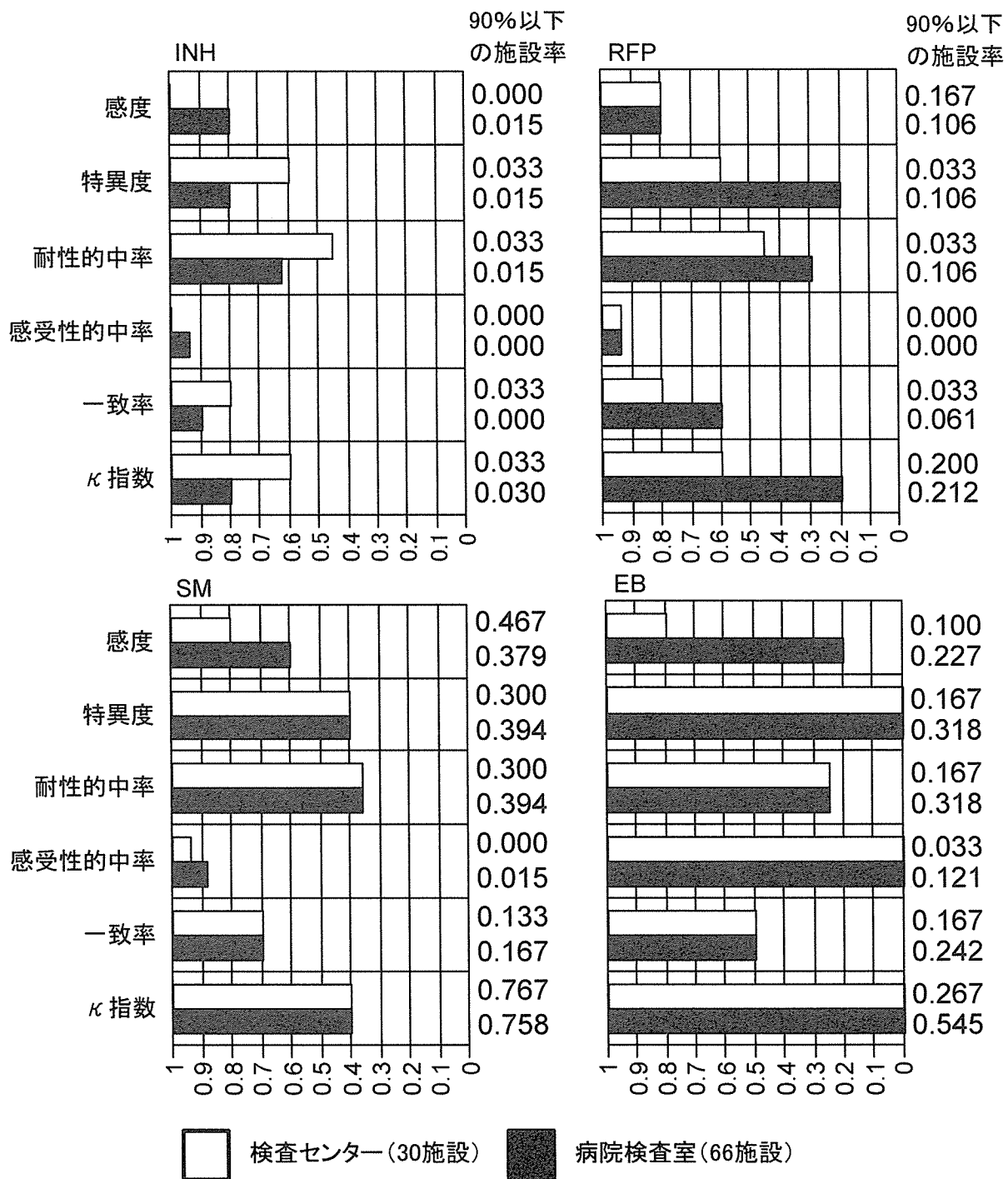


図1 パネルテストによる病院及び検査センターの施設別・薬剤別検査精度

グラフは、各評価基準について、それぞれの施設での最低から最高までの値の幅を示している。各グラフ右の数字は、精度90%を下回る施設の割合を示している。

図2 長期保存（6ヶ月）による人工痰の外観の変化

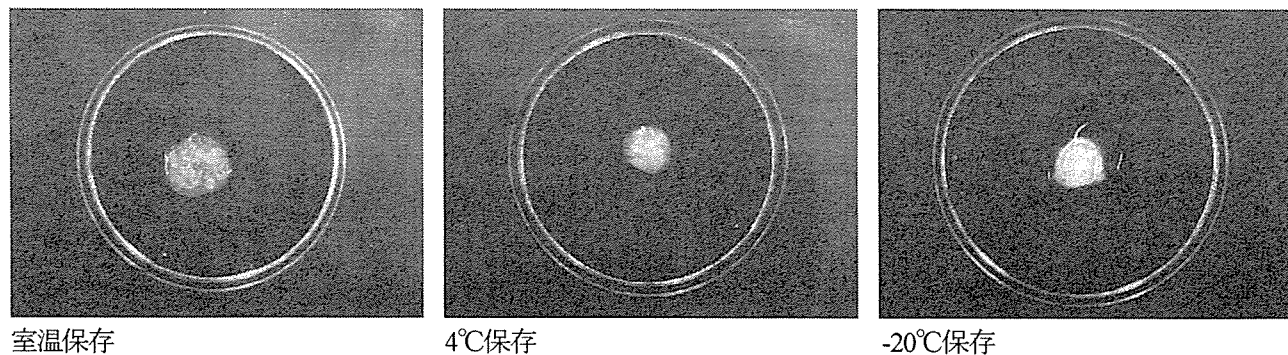
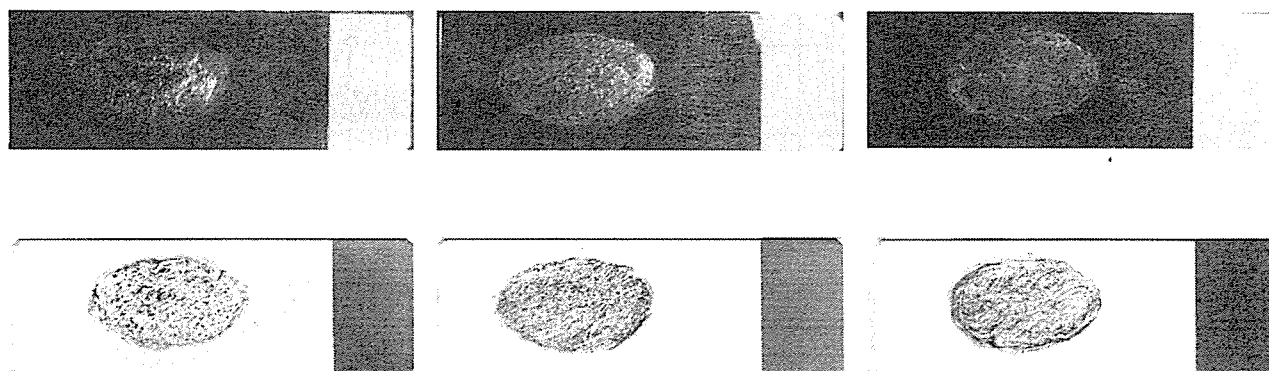
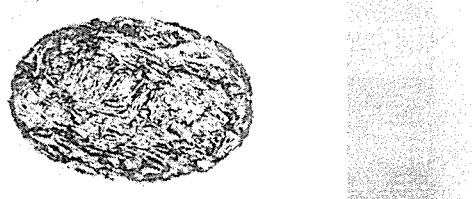


図3 長期保存（6ヶ月）検体による塗抹スライド



上下とも：（左から）室温保存、4°C保存、-20°C保存



患者検体によるスライド

図4 長期保存（6ヶ月）検体による塗抹スライド（鏡検：400x）

