

# 自動多項目同時遺伝子関連検査システム Verigene<sup>®</sup> システム 敗血症パネル

竹中 玲

株式会社 日立ハイテク アナリティカルソリューション事業統括本部事業戦略本部事業戦略部開発薬事グループ

## The Verigene tests for Gram-positive and Gram-negative organisms in blood culture are multiplex, automated molecular diagnostic test

Rei Takenaka

Hitachi High-Tech Corporation Business Development Dept. Business Strategy Planning Div.  
Analytical & Medical Solution Business Group

### Abstract

Sepsis Panel of Verigene<sup>®</sup> System is an automated multi-item genetic testing system that is able to simultaneously detect bacteria and drug resistance genes for the purpose of selecting therapeutic agents for patients with sepsis.

Verigene<sup>®</sup> System started selling in 2016 and is covered by insurance in June 2017.

Compared to the conventional method that took a long time, the Verigene<sup>®</sup> system enables 24-48 hours earlier than the existing method to identify major bacteria and to rapidly detect drug resistance genes. This enables faster and more effective and appropriate antibacterial drug selection in the treatment for sepsis.

Endotoxin and Innate Immunity 23 : 83~86, 2020

**Key words** : Verigene, 敗血症, 抗菌薬

### はじめに

遺伝子検査は一般的に従来からの培養検査や抗原検査に比べて、高い検出感度を持ち、短時間で結果を出すことができる。そのなかでも、同時多項目遺伝子検査は、多項目の感染因子を一度に検出することができるといったメリットがある。

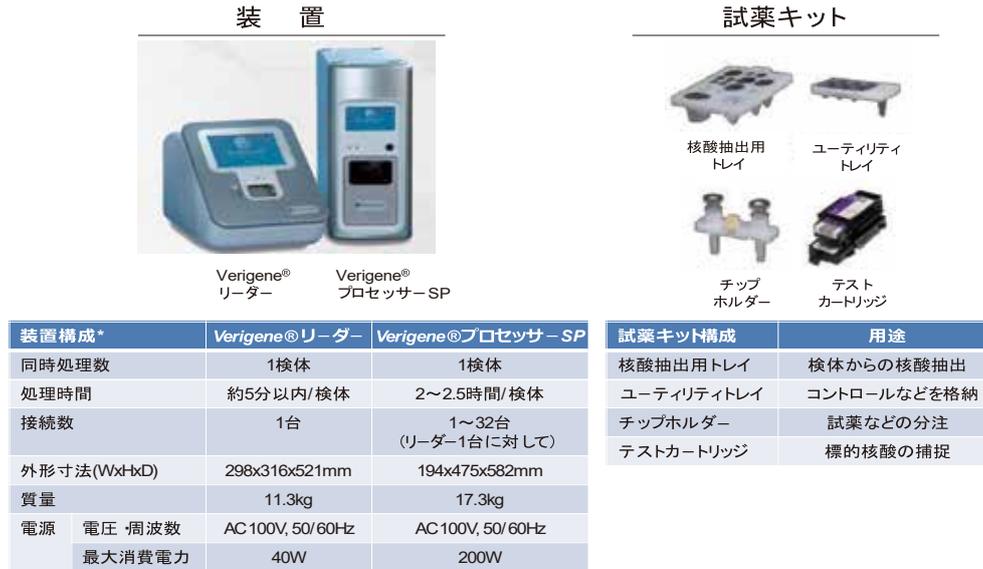
2018年に日本感染症学会感染症遺伝子検査委員会が感染症遺伝子検査について実施したアンケート<sup>1)</sup>では、全自動遺伝子検査システムについてその必要性は認識されているものの、実際にはコストやインフラといった検査室の環境や保険適用がないために導入に至っていない現状がうかがえる。保険については、すべての感染症遺伝子検査に適用されている訳ではない。日本は諸外国に比べ、大幅に遅れているといわれており、早期の保険適用や適用拡大については学会と厚生労働省双方の取り組みが必要である。

施設内で実際の使用に際して、臨床検査技師からあ

がっている声として、「高額な試薬ですべての検体を測定するのは現実的ではない」、「検査対象の検体の選定や検査結果の解釈に感染症専門医との連携が必要である」、「検査結果を臨床医にどのように伝えれば良いのか」といった意見が聞かれる。検査結果の解釈の仕方については、日本感染症学会と日本臨床微生物学会が合同で作成した「多項目遺伝子関連検査の実施指針<sup>2)</sup>」にも関連の記載がある。敗血症などの重症感染症では、検査結果を適正に判断するために、感染症専門医もしくは臨床検査専門医の存在が必須だと明示されており、検査結果の判断については専門性が必要だといえる。

また、臨床医の場合、迅速性を求められる感染症治療では empiric therapy を開始しているケースが多く、検査結果に基づいた適切な抗菌薬への切り替えに迅速かつ適切な情報を入手することは必要不可欠である。

つまり、検査室、感染症専門医、臨床医との連携によって適切な治療をいかに早く開始できるかということが非常に大きなカギとなる。



\*リーダーとプロセッサー-SPは個別販売です。

図 1 Verigene® システムおよびその試薬

今後、こういった課題を踏まえ、製品の特徴を良く理解した上で適切かつ効果的な検査の運用が必要とされる。

## 1. Verigene® システム敗血症パネルの紹介

Verigene® システムの敗血症パネルは血液中の病原性細菌感染および薬剤耐性菌感染の診断補助に用い、BC-GP (グラム陽性菌用)、BC-GN (グラム陰性菌用) の2種類から成る。血液培養試験で陽性となった培養液を検体とし、BC-GP はグラム陽性菌の核酸同定および薬剤耐性遺伝子の検出、BC-GN はグラム陰性菌の核酸同定および薬剤耐性遺伝子の検出を目的とする。検体の前処理はどちらも不要である。

### 1-1. 構成

Verigene® システムは専用の装置と試薬キット (パネル) により構成される (図1)。

#### 1-1-1. 装置

本装置は、Verigene® プロセッサー SP (プロセッサー) と Verigene® リーダー (リーダー) から構成される。プロセッサーは、検体の核酸抽出、核酸増幅、ハイブリダイゼーション反応などの機能を有する自動反応装置である。リーダーは、システムコントロールと散乱光の検出と解析などの機能を有する自動検出解析装置である。プロセッサー1台で1度に処理できる検体は1検体であるが、複数検体を同時に処理する場合は、リーダー1台に対してプロセッサーを最大32台まで接続することができる。

#### 1-1-2. 試薬

検査に必要なすべての消耗品が、試薬キットに準備されている。試薬キットの試薬には、反応に必要な各種試

薬や内部コントロールがすべて充填されている。そのため試薬を事前に準備することなく、すぐに検査を開始することができる。1回の検査で、全項目に対する測定が実施され、全行程は内部コントロールにより管理されている。

### 1-2. 試薬の測定項目

本システムの試薬の測定項目は血流感染症の主要な原因菌と薬剤耐性遺伝子であり (表1)、BC-GP は細菌12、薬剤耐性3の合計15遺伝子、BC-GN は細菌9、薬剤耐性6の合計15遺伝子。

とくに、Verigene® システムの特徴の一つとして検出することが可能な薬剤耐性遺伝子の多さがあげられる。

BC-GP では、MRSA (Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) と MRSE (Methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis*) が保有する *mecA* および VRE (Vancomycin resistant enterococci) が保有する *vanA*, *vanB* を検出することができる。BC-GN では、日本の血流感染症の起原菌で多くみられる CTX-M, IMP を始め KPC, NDM, VIM, OXA といった薬剤耐性遺伝子を同定することが可能である。

例えば、重要視されている薬剤耐性菌の一つである ESBL 産生菌 (Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase 産生菌) の場合、国内外でみられる多くの型は CTX-M であり、主要なサブグループとして、1 グループ、2 グループ、9 グループが全体の9割以上を占めている<sup>3)</sup>。

また、CPE (Carbapenemase-producing Enterobacterales) では、日本で検出される型には IMP が多い。一方、海外は国内と異なり、KPC や OXA などが多く報告されている。海外渡航者の数も多くなっている昨今、広

表 1 敗血症パネルの測定項目

種類	BC-GP	BC-GN
細菌	<i>Staphylococcus</i> 属 <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus lugdunensis</i> <i>Streptococcus</i> 属 <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus anginosus</i> Group <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria</i> 属	<i>Acinetobacter</i> 属 <i>Citrobacter</i> 属 <i>Enterobacter</i> 属 <i>Proteus</i> 属 <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae/Klebsiella variicola</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
薬剤耐性遺伝子	<i>mecA</i> , <i>vanA</i> , <i>vanB</i>	CTX-M KPC, NDM, VIM, IMP, OXA

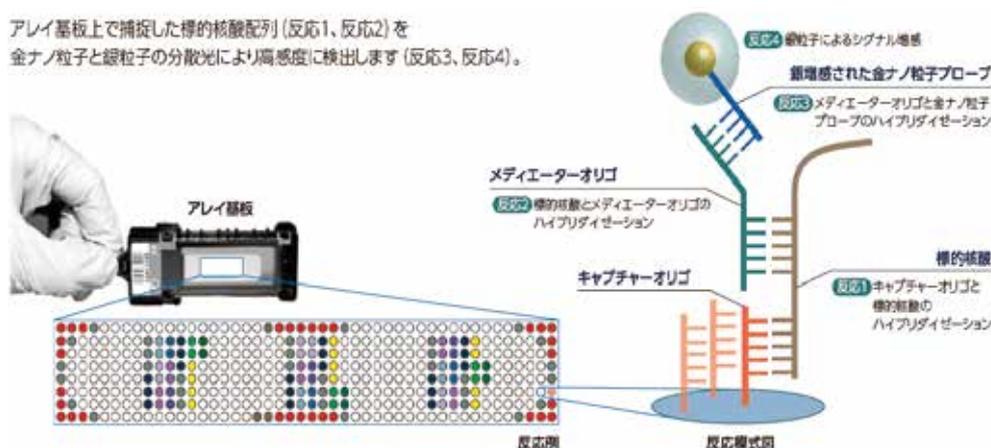


図 2 Verigene® システムの測定原理

く薬剤耐性遺伝子を検出することが望まれる。こういった点においても敗血症パネルは、国内および海外で主流とされる薬剤耐性遺伝子を検出することが可能であり、日本の状況に合致しているといえる。

### 1-3. 測定原理と機序

測定原理は、ガラスのアレイ基板上で相補的な核酸配列の反応特性を利用したハイブリダイゼーションにより、標的核酸を捕捉するマイクロアレイ法である(図2)。

細菌、ウイルスおよび薬剤耐性などに関する多種類の標的核酸(遺伝子)を、一枚のアレイ基板上で同時かつ迅速に捕捉する。捕捉した標的核酸配列を金ナノ粒子と銀粒子により増感し、その散乱光を高感度に検出する。

#### [核酸の抽出から判定までの主な機序]

- ① 核酸の抽出、精製および断片化
- ② ハイブリダイゼーションによる標的核酸の捕捉(アレイ基板上)

- ③ 捕捉された標的核酸とメディエーターオリゴヌクレオチドを介した金ナノ粒子標識プローブとのハイブリダイゼーション
- ④ 銀イオンの金ナノ粒子へのコート(銀増感)
- ⑤ LED光源から634nmの光を照射し、散乱光を計測
- ⑥ 判定アルゴリズムに従い、標的核酸の有無を判定

## 2. Verigeneの有用性

本システムを導入した場合、血液培養試験で陽性が判明後グラム染色試験と併せて約3時間以内に、主要な菌名および薬剤耐性遺伝子情報を、臨床の現場へ報告することができる(図3)。

従来法と比べると結果報告までの時間を1~2日短縮することが可能となる。

敗血症などの血流感染症では、抗菌薬投与の遅れが患者死亡率に大きく影響する。

とくに、薬剤耐性菌(多剤耐性菌)感染患者に対する

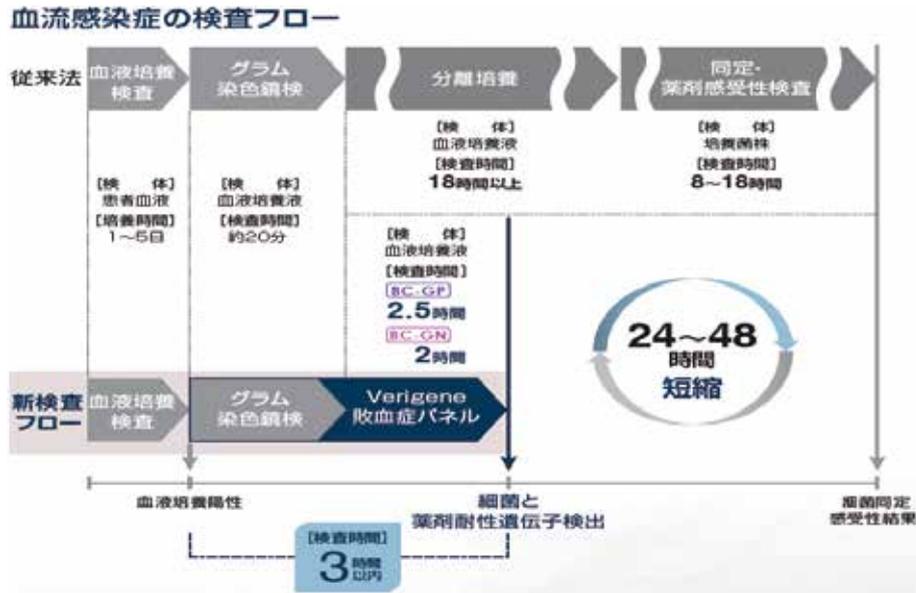


図 3 Verigene<sup>®</sup> システムの検査のワークフローにおける位置づけ

適正かつ有効な抗菌薬による治療は重要である。また、早期に適切な抗菌薬へ変更することは、不適切な抗菌薬の長期投与による薬剤耐性菌の誘発を防ぐことにもなり、院内感染対策上においても重要である。

敗血症パネルと従来法を比較した日本の介入試験において血液培養試験開始から結果報告までの検査時間は3.84日から21.7時間と短縮された。

その結果、抗菌薬の費用は患者一人あたり¥8,505から¥3,618と約半分に削減、30日死亡率は13%から3%の約1/4に減少したことが報告されている<sup>4)</sup>。

### おわりに

Verigene<sup>®</sup> システムの敗血症パネルは敗血症診療における起因菌の同定および薬剤耐性遺伝子の検出に非常に有用な検査である。敗血症パネルの導入により従来法に比べて、1~2日早く検査結果を出すことができる。期待できる効果として、有効な狭域スペクトラムの薬剤に切り替えることが可能になる。また、薬剤耐性遺伝子を検出した場合、感受性薬剤に切り替えることができる。

その結果として、病態の早期改善、死亡率の低減、薬剤耐性菌の感染制御に貢献することができると考えら

れ、医療経済的にも投薬費用の削減や、治療・入院費用の削減などが見込まれる。

### 文 献

- 1) 柳原克紀, 賀来敬仁, 鈴木広道, 他: 感染症遺伝子検査についてのアンケート調査結果. 感染症誌 92: 331~338, 2018
- 2) 一般社団法人日本感染症学会 感染症遺伝子検査委員会, 一般社団法人日本臨床微生物学会 感染症領域新規検査検討委員会: 多項目遺伝子関連検査の実施指針 (2018年4月1日改訂)
- 3) Suzuki S, Shibata N, Yamane K, et al.: Change in the prevalence of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan by clonal spread. J Antimicrob Chemother 63: 72-79, 2009
- 4) 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 21: 849-856, 2015