

表7 JANIS公開データとの比較(MRSA)

抗菌薬	データ数		S%		I%		R%	
	JANIS	集計	JANIS	集計	JANIS	集計	JANIS	集計
GM	23,968	37,851	39	45.3	2	2.9	58	51.8
EM	22,481	29,790	6	6.6	1	0.7	93	92.7
CLDM	22,221	29,065	17	13.3	1	0.7	82	86.1
MINO	24,147	37,316	37	39.0	12	11.2	50	49.8
VCM	24,699	34,606	100	99.5	0	0.1	0	0.4
LVFX	24,304	39,075	8	20.4	1	4.2	91	75.4
ST	19,892	30,614	100	94.7	0	0.2	0	5.1
TEIC	22,568	30,487	100	99.8	0	0.0	0	0.2
LZD	11,865	16,565	100	99.9	0	0.0	0	0.0

表8 JANIS公開データとの比較(E. faecium)

抗菌薬	データ数		S%		I%		R%	
	JANIS	集計	JANIS	集計	JANIS	集計	JANIS	集計
PCG	3,006	4,299	12	9.8	0	0.0	88	90.1
ABPC	3,475	4,180	13	11.2	0	0.1	87	88.6
EM	3,195	3,086	6	6.4	6	5.0	89	88.5
MINO	3,569	5,224	51	52.8	23	20.2	26	27.0
VCM	3,911	4,739	97	91.5	0	1.6	1	6.9
LVFX	3,458	4,884	14	24.0	3	3.0	83	73.0
TEIC	3,570	4,289	100	93.9	0	0.2	0	5.9
LZD	1,747	2,070	99	99.3	1	0.7	0	0.0

表9 JANIS公開データとの比較(S. pneumoniae)

抗菌薬	データ数		S%		I%		R%	
	JANIS	集計	JANIS	集計	JANIS	集計	JANIS	集計
PCG	4,966	2,364	34	66.2	42	23.1	23	10.7
CTX	4,408	2,000	91	91.1	6	5.5	3	3.5
MEPM	3,650	1,833	75	87.6	21	9.7	4	2.7
EM	4,252	1,972	11	20.3	3	2.7	86	77.0
CLDM	3,314	1,521	46	48.8	1	1.1	53	50.0
VCM	4,507	1,994	100	99.0	0	0.0	0	1.0
LVFX	4,012	2,167	96	94.2	1	0.7	4	5.1

2. JANIS 公開データとの比較 (表7~表12)

JANIS 公開データは集計前にデータクリーニングに多くの時間を費やし、正確なデータのみを集計・解析している。しかし、JANIS 収集データは実際に報告されたデータであり、データが正しい、正しくないにかかわらず、臨床に報告され、感染症診断・治療に使用されたデータである。我々は JANIS 公開データの平成21年7月~9月の季報と同一期間の未クリーニングデータを集計し JANIS 公開データと比較した結果、菌種と

抗菌薬の組み合わせにより JANIS 公開データと我々の集計データに差が認められた。

3. MDRP (図1)

平成21年8月、9月の JANIS 収集 *P. aeruginosa* データのうち、MDRP の判定薬剤である IPM、AMK、CPFX の3薬剤の薬剤感受性検査が実施されている菌株 11,541 株について集計を行った。その結果、MDRP は 262 株 (2.3%) であった。判定薬剤のうち2剤耐性の MDRP 予備軍は、

表10 JANIS公開データとの比較(*P. aeruginosa*)

抗菌薬	データ数		S%		I%		R%	
	JANIS	集計	JANIS	集計	JANIS	集計	JANIS	集計
PIPC	25,023	31,589	89	84.6	0	0.9	11	14.5
CAZ	25,612	28,673	83	81.1	6	5.0	11	13.9
IPM	24,648	31,548	73	69.5	6	3.8	21	26.7
MEPM	22,964	26,286	79	76.2	7	5.7	14	18.1
AZT	21,164	23,700	66	67.8	16	13.9	18	18.4
GM	24,603	30,674	82	78.8	11	8.2	7	13.0
AMK	25,559	30,331	94	92.9	3	3.2	3	3.9
LVFX	24,132	31,718	76	68.9	7	5.7	17	25.4
CFPM	18,980	20,622	79	76.9	11	10.1	10	13.0

表11 JANIS公開データとの比較(*E. coli*)

抗菌薬	データ数		S%		I%		R%	
	JANIS	集計	JANIS	集計	JANIS	集計	JANIS	集計
ABPC	21,017	28,416	54	53.4	1	0.9	45	45.8
PIPC	21,311	26,955	63	59.2	5	3.1	32	37.7
CEZ	22,392	28,884	77	71.7	3	2.5	20	25.8
CTX	18,576	22,362	88	86.0	2	1.1	10	12.9
CAZ	22,368	27,156	94	87.7	3	1.1	3	11.2
IPM	21,624	28,534	100	94.4	0	0.2	0	5.3
AZT	18,086	21,864	91	86.6	3	1.4	7	12.1
AMK	22,097	28,157	99	98.2	0	0.8	0	1.0
LVFX	21,367	29,002	71	70.0	1	1.6	27	28.4

表12 JANIS公開データとの比較(*K. pneumoniae*)

抗菌薬	データ数		S%		I%		R%	
	JANIS	集計	JANIS	集計	JANIS	集計	JANIS	集計
ABPC	12,494	16,794	5	4.4	19	8.5	79	87.1
PIPC	12,837	14,634	69	55.9	15	12.3	16	31.8
CEZ	13,461	16,922	90	76.9	1	1.2	8	21.8
CTX	11,180	12,532	95	90.2	1	1.5	4	8.3
IPM	12,962	17,163	100	90.7	0	0.3	0	9.0
AZT	10,804	12,632	95	90.6	1	1.8	4	7.6
AMK	13,299	16,494	100	97.5	0	1.1	0	1.5
LVFX	12,904	17,087	96	86.7	1	1.8	2	11.5

652株(5.6%)であった。MDRP予備軍のうちIPM、CPFXの2薬剤耐性株が最も多く、逆にIPM、AMKの2剤耐性株は少ない結果であった。

4. MDRA (図2)

MDRAについてもMDRPと同様の判定基準を用い、平成21年8月、9月のJANIS収集A. *baumannii*データのうち、判定薬剤であるIPM、

AMK、CPFXの3薬剤の薬剤感受性検査が実施されている菌株869株について集計を行った。その結果、MDRAは5株(0.6%)であった。判定薬剤である3薬剤のうち、CPFXの耐性株は72株(8.3%)と最も高い結果であった。

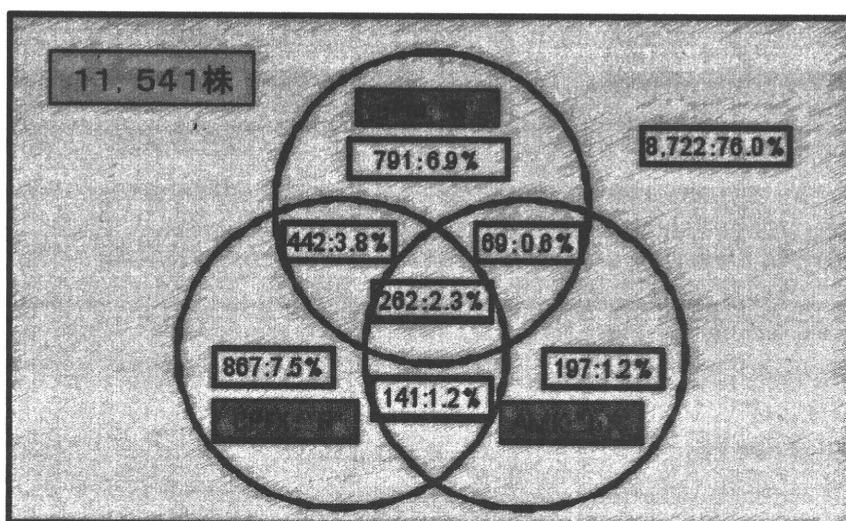


図1 MDRP判定薬剤の感受性分布

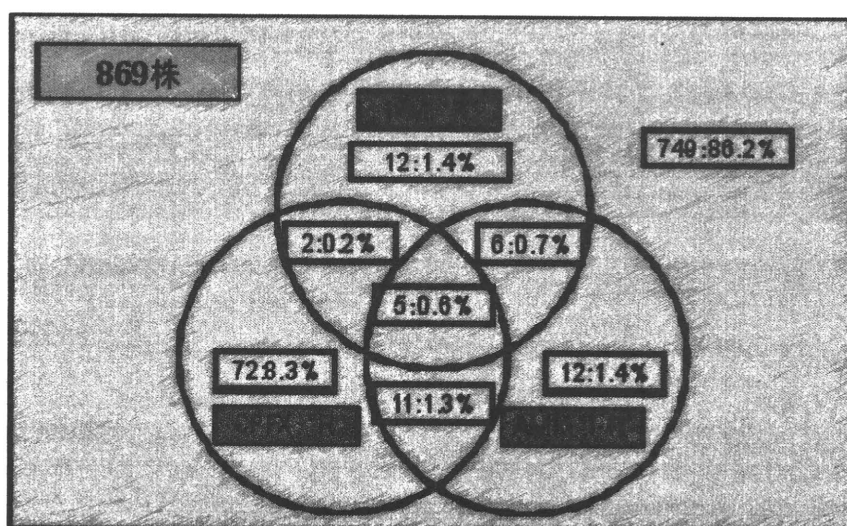


図2 MDRA判定薬剤の感受性分布

5. KPC型カルバペネマーゼ (表 13)

臨床材料より分離された腸内細菌および *Aeromonas* spp. の974株についてKPC産生菌のスクリーニングとして Hodge テストを行ったと

ころ、±も含めた44株(4.5%)が陽性と判定された。今後はKPC耐性遺伝子の検索を行う予定である。

表13 菌種別Hodgeテスト実施菌株および陽性菌株

菌種	試験菌株数	Hodgeテスト 陽性株数 (±含む)	%
<i>E.coli</i>	243		0.0
<i>K.pneumoniae</i>	212		0.0
<i>E.cloacae</i>	151	9	6.0
<i>C.freundii</i>	75	3	4.0
<i>K.oxytoca</i>	74		0.0
<i>E.aerogenes</i>	47	7	14.9
<i>A.hydrophila</i>	38	21	55.3
<i>S.marcescens</i>	34	1	2.9
<i>C.koseri</i>	24		0.0
<i>M. morganii</i>	18		0.0
<i>M.morganii</i>	9		0.0
<i>E.coil</i>	7		0.0
<i>K. pneumoniae</i>	5		0.0
<i>P.rettgeri</i>	5	1	20.0
<i>C.amalonaticus</i>	4		0.0
<i>E.intermedius</i>	4		0.0
<i>E.agglomerans</i>	3		0.0
<i>H.alvei</i>	3	1	33.3
<i>P.vulgaris</i>	2		0.0
<i>S.liquefaciens</i>	2		0.0
<i>S.plymuthica</i>	2	1	50.0
<i>Y.enterocolitica</i>	2		0.0
<i>E.amnigenus 1</i>	1		0.0
<i>E.cancerogenous</i>	1		0.0
<i>E.coil(O26)</i>	1		0.0
<i>E.gergaviae</i>	1		0.0
<i>E.sakazakii</i>	1		0.0
<i>Enterobacter.sp</i>	1		0.0
<i>K.ornithinolytica</i>	1		0.0
<i>P.shigelloides</i>	1		0.0
<i>S. liquefaciens</i>	1		0.0
<i>Salmonella.sp</i>	1		0.0
合計	974	44	4.5

6. アンケート調査結果

1) 施設規模別の回答状況 (図3)

総回答数 298 施設の病床数は、300床以上 400床未満が最も多く 76施設、次いで 400床以上 500床未満が 60施設であった。

2) 薬剤感受性試験実施状況 (図4)

総回答 298 施設のうち、院内で薬剤感受性検査を実施しているのは 275施設 (92.3%) で、その他の施設は外部委託又は未記入であった。したがって、以降の集計は 275施設で行った。

3) 施設規模別スタッフ数 (図 5)

100床以上 200床未満の施設では1~2名、300床以上 400床未満では1~3名、600床以上では2~7名以上と大きな隔たりがみられた。

4) 施設規模別土日勤務状況 (図 6)

200床以上の施設では約20%の施設で何らかの形で土日曜日も勤務を行っていた。

5) 薬剤感受性検査方法の状況 (図 7)

260施設(94.5%)で微量液体希釈法が採用されていた。

6) 薬剤感受性測定装置の使用状況 (図 8)

162施設(58.9%)でWalkAway(シーメンス)、60施設(21.8%)でVitek(シスメックス・ビオメリュー)が使用されていた。

7) 施設規模別薬剤感受性測定装置

測定機器の使用状況は、病床数とは関連が認められなかった。

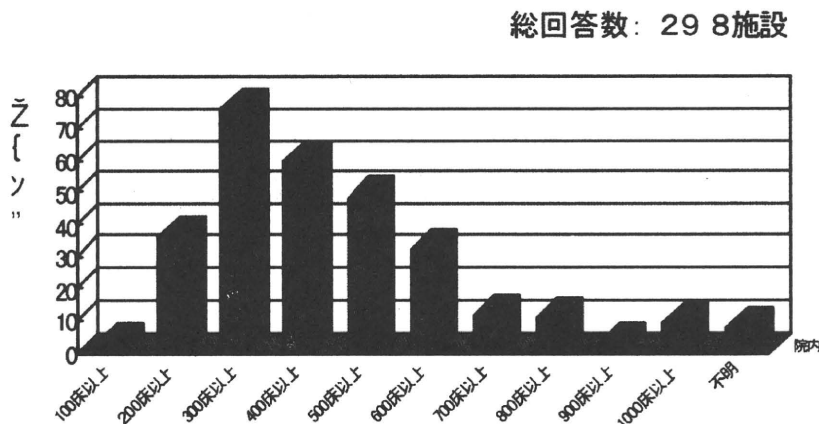


図3. 施設規模別の回答状況

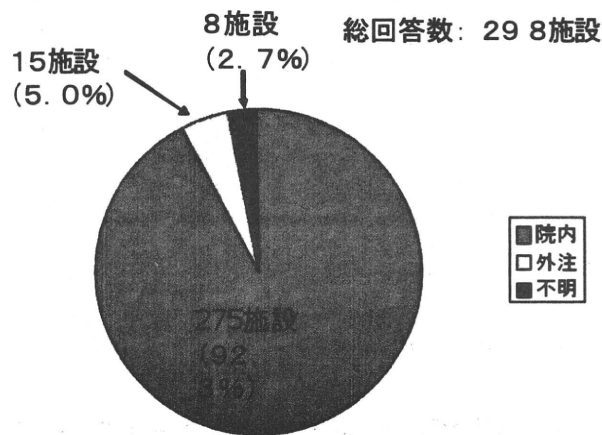


図4. 薬剤感受性試験実施状況

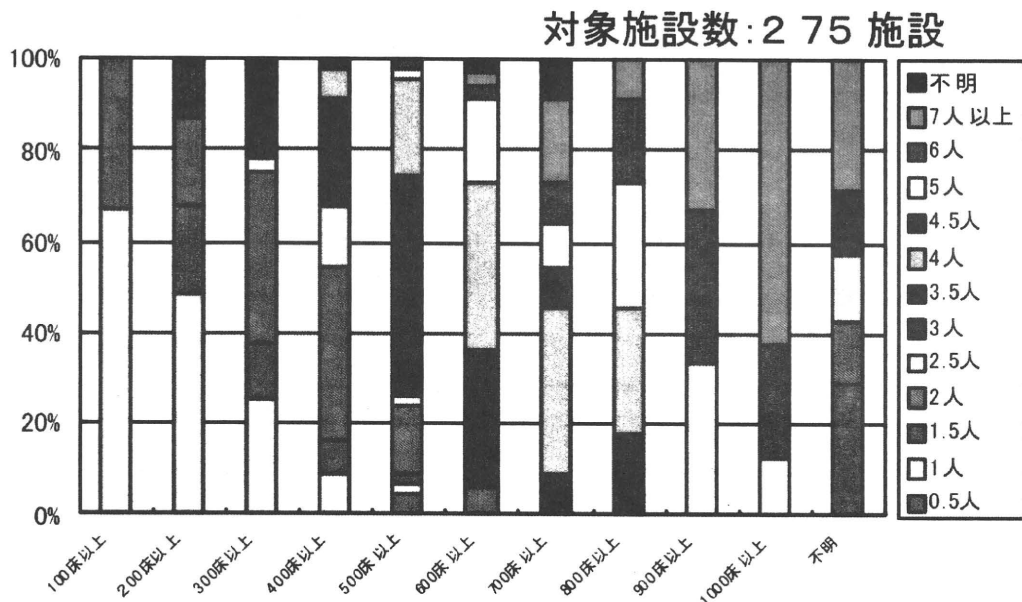


図5. 施設規模別スタッフ数

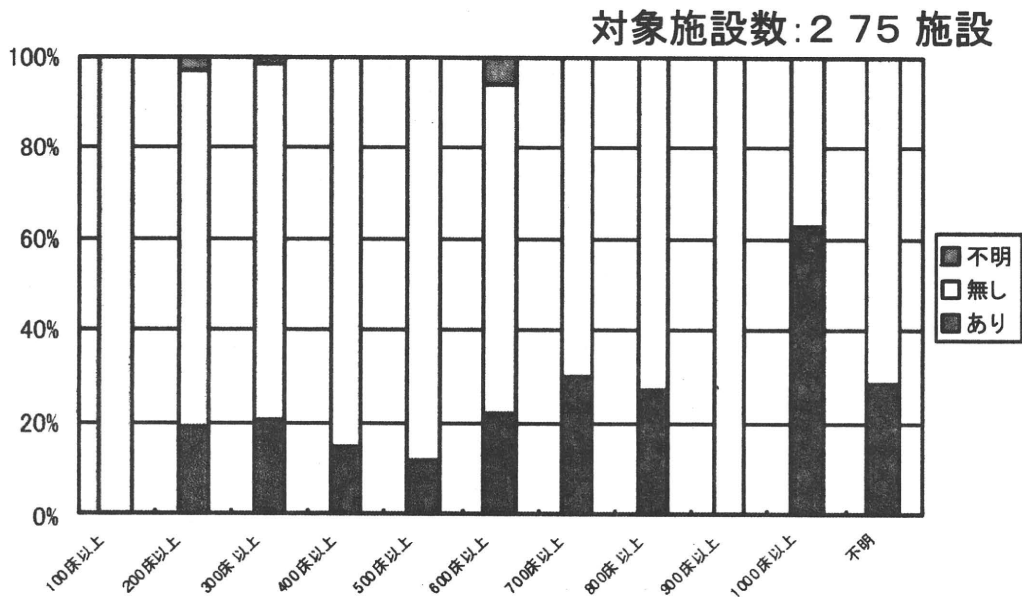


図6. 施設規模別土日勤務状況

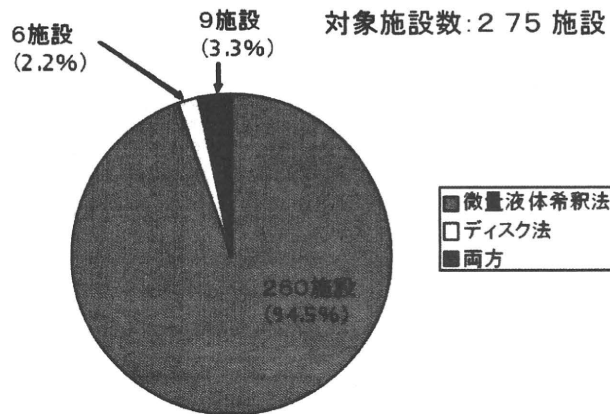


図7. 薬剤感受性試験方法の状況

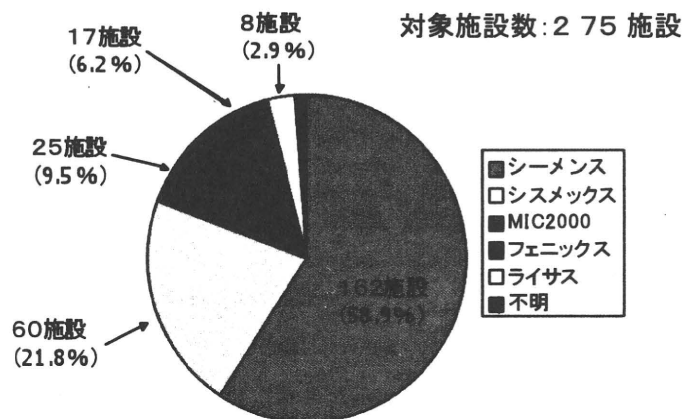


図8. 薬剤感受性測定装置の使用状況

8) 報告可能な耐性菌—グラム陰性菌 (図 9)
 報告 (検査) 可能な耐性菌として、MDRP 93.1%、メタロ-β-ラクタマーゼ 80.0%、AmpC-β-ラクタマーゼ 24.7%で、16S rRNA メチラーゼやプラスミド性キノロン耐性菌の検出は殆ど行われていなかった。

9) 薬剤耐性菌 (グラム陰性菌) の同定方法
 (表 14)

β-ラクタマーゼはニトロセフィン法が 96.8%、アシドメトリー法 0.8%、ESBLs 産生菌はクラブラン酸添加 MIC 法 67.6%、W ディスク法

62.9%、メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌はメルカプトン酸法 83.6%、CAZ の MIC 41.8%、AmpC-β-ラクタマーゼ産生菌は CEZ 耐性 58.8%、ボロニン酸阻害試験 33.8%の施設で実施されていた。遺伝学的検査法 (PCR 法) を実施している施設はわずかであった。

10) 報告可能な耐性菌—グラム陽性菌 (図 10)
 MRSA 99.6%、PRSP 94.9%、VISA 86.9%、VRE (Van タイプ不明) 77.1%、VRE (Van 型別まで) 30.2~35.6%であった。

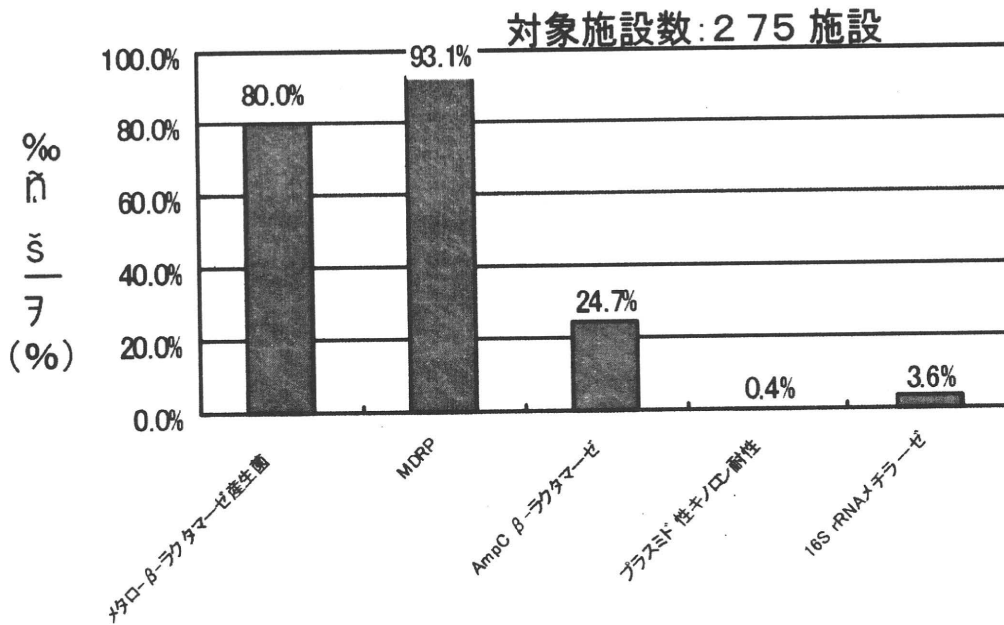


図9. 報告可能な耐性菌(グラム陰性菌)

表14. 耐性菌(グラム陰性菌) 同定法

耐性菌・機軸	報告可能な施設数	実施率	耐性菌同定法					
			方法1	件数1	方法1実施率	方法2	件数2	方法2実施率
β-ラクタマーゼ	253	92.0%	ニトロセフィン	245	96.8%	アシドメトリー	2	0.8%
ESBLs産生菌	256	93.1%	CVA添加MIC	173	67.6%	Wディスク法	161	62.9%
メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌	220	80.0%	メルカプトン酸法	184	83.6%	CAZ \geq 128	92	41.8%
AmpC β-ラクタマーゼ	68	24.7%	CEZ耐性	40	58.8%	ポロン酸阻害試験	23	33.8%
プラスミド性キノロン耐性	1	0.4%			0.0%			0.0%
16S rRNAメチラーゼ	10	3.6%	ABK阻止円無	8	80.0%	AMK / GM耐性+ABK $>$ 5	2	4.0%
<i>H. influenzae</i> eBLNAR	74	26.9%	ABPC \geq 4かつCTX \geq 0.25	66	89.2%	ニトロセフィン	14	18.9%
<i>H. influenzae</i> eBLPACR	62	22.5%	ABPC \geq 4かつCTX \geq 0.25	54	87.1%	ニトロセフィン	14	22.6%
PPNG	36	13.1%	ニトロセフィン	33	91.7%	PCR	1	2.8%
MDRP	256	93.1%	CAZ \geq 128	43	16.8%	メルカプトン法	24	9.4%

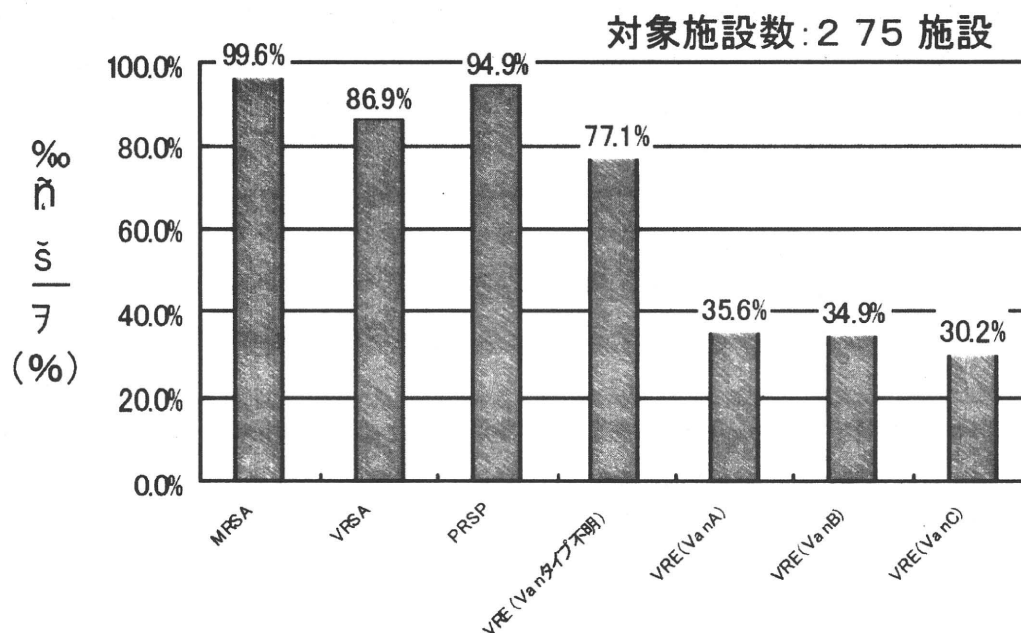


図10. 報告可能な耐性菌(グラム陽性菌)

表15. 耐性菌(グラム陽性菌) 同定法

耐性菌・機構	報告可能な施設数	実生率	耐性菌同定法					
			方法1	件数1	方法1実生率	方法2	件数2	方法2実生率
MRSA	274	99.6%	MPIPC \geq 4, CFX \geq 8	246	89.8%	PBP2検査	40	14.6%
メチシリン耐性NS	261	94.9%	MPIPC \geq 0.5	235	90.0%	CFX \leq 24mm	29	11.1%
VISA	231	84.0%	VCM8~16>	213	92.2%	VCM \geq 16	2	0.9%
VRSA	239	86.9%	VCM \geq 16	225	94.1%	VRスクリーニング培地	15	6.3%
PRSP	261	94.9%	PC判定基準	253	96.9%	MPIPC \leq 19mmの場合MC	12	4.6%
PISP	258	93.8%	PC判定基準	250	96.9%	MPIPC \leq 19mmの場合MC	10	3.9%
VRE (Vanタイプ不明)	212	77.1%	VCM, TEIC濃度で判定	197	92.9%	VRESスクリーニング培地	8	3.8%
VRE (VanA)	98	35.6%	VCM, TEIC濃度で判定	96	98.0%	PCR	17	17.3%
VRE (VanB)	96	34.9%	VCM, TEIC濃度で判定	94	97.9%	PCR	16	16.7%
VRE (VanC)	83	30.2%	VCM, TEIC濃度で判定	79	95.2%	PCR	12	14.5%
VRE (その他のVanタイプ)	39	14.2%	VCM, TEIC濃度で判定	36	92.3%	PCR	2	5.1%

11) 薬剤耐性菌（グラム陽性菌）の同定方法
(表 15)

MRSA、PRSP、VRSA および VRE とともに薬剤感受性検査（MIC）によるものが 89.8%～96.9%の施設で実施されていた。なお、MRSA の判定に PBP2 の検出を行っている施設が 14.6%あった。

12) 内部精度管理の実施状況 (図 11)

実施している施設は 47.1%の施設で、50.4%の施設では実施していなかった。実施している方法として、CLSI 法に基づき菌株等全てマニュアル通りに実施している (1-1) のは 3.9%の施設にすぎなかった。CLSI 法に準拠している施設 (1-2～1-4) は 33.0%であった。

13) 施設規模別内部精度管理実施状況 (図 12)
病床数の多い施設ほど実施率が高く、方法は CLSI 法に準拠した方法で実施されていた。

14) 外部精度管理実施状況 (図 13)

日本臨床衛生検査技師会主催コントロールサーベイおよび日本医師会コントロールサーベイの両者に参加している施設が 64.7%で最も多く、その他の施設はいずれかのコントロールサーベイに参加していた。

15) 精度管理に関する問題点 (図 14)

コストがかかる (61.5%) が最も多く、次いで手間がかかる (33.1%)、耐性の菌株が無い (32.7%)、標準株の入手が困難 (29.8%) などであった。

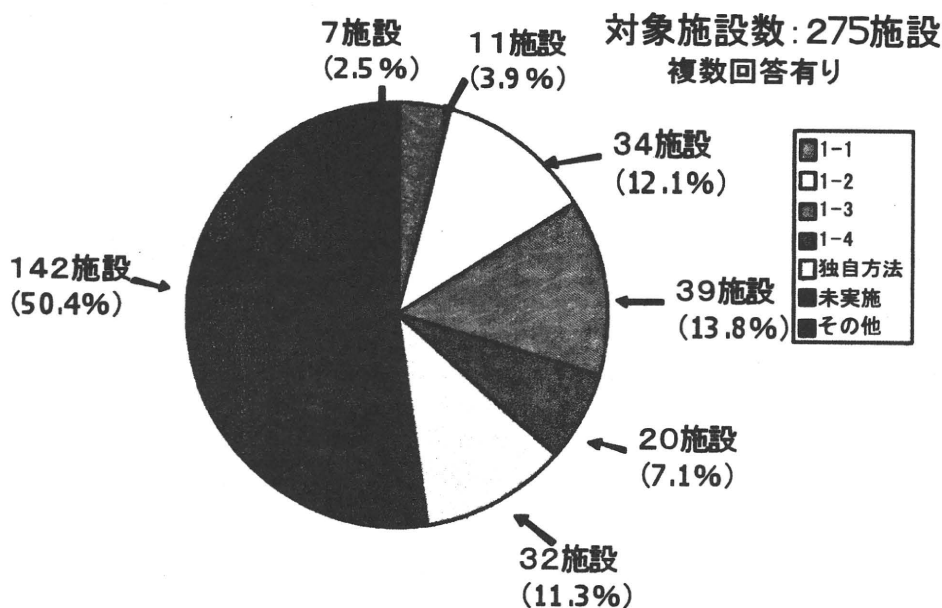


図11. 内部精度管理実施状況

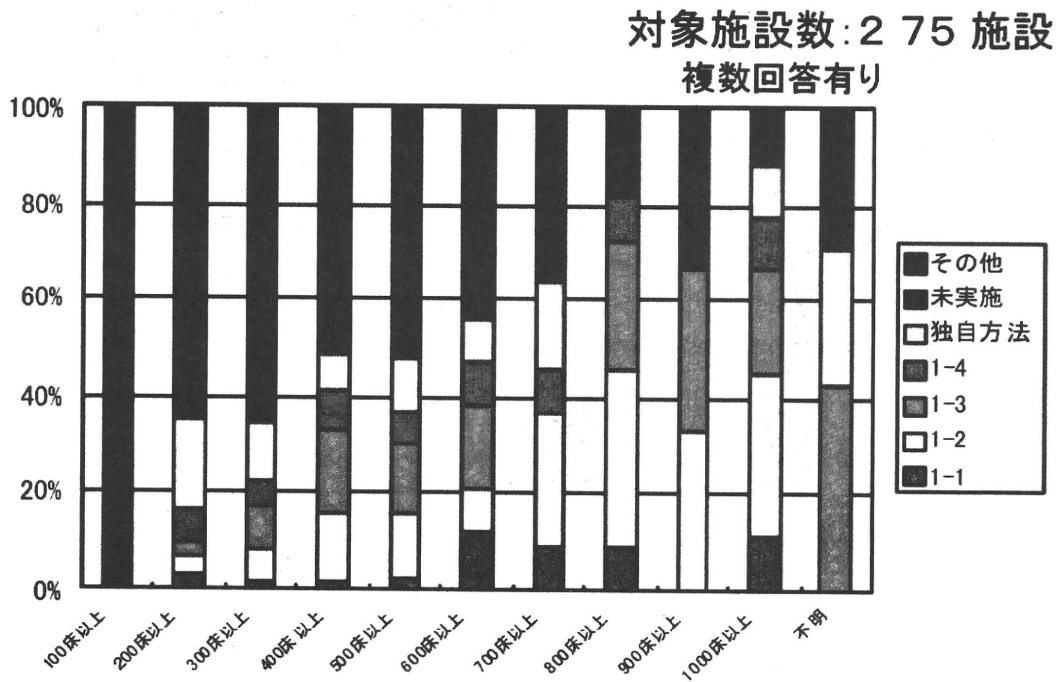


図12. 規模別内部精度管理実施状況

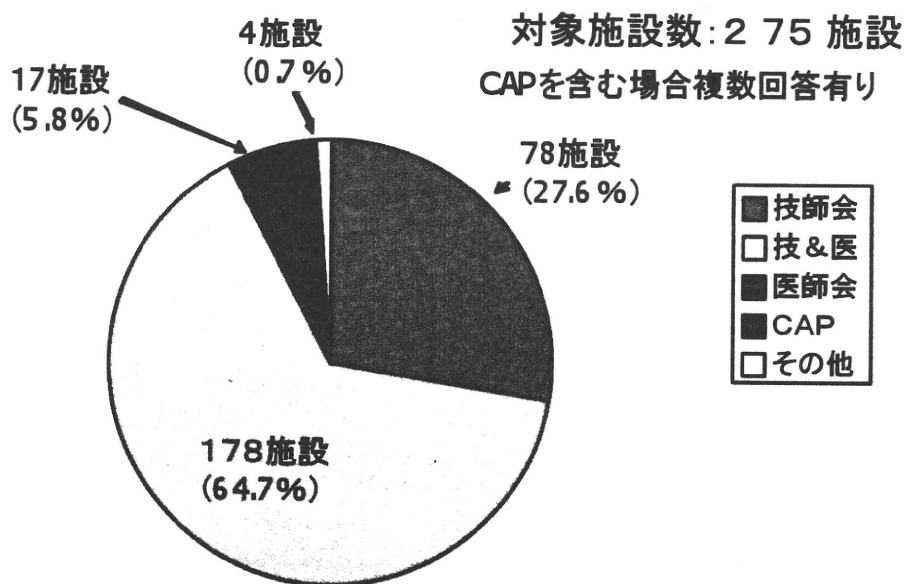
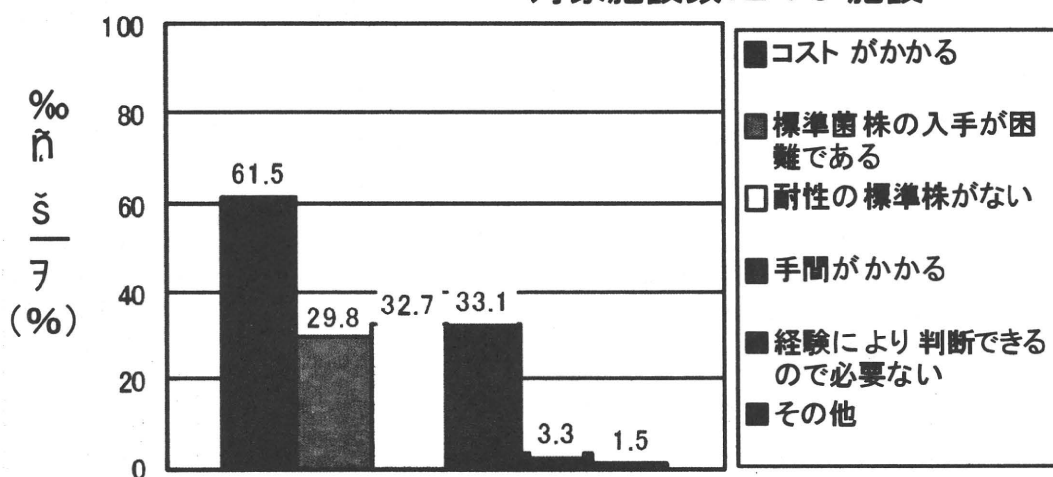


図13. 外部精度管理実施状況

対象施設数: 275 施設



複数回答有り

図14. 精度管理に関する問題点

D. 考察

薬剤感受性成績の年次推移を把握することは感染症治療やアウトブレイク対策に重要である。しかし、この集計データは正しいデータによる情報でなければならない。今回集計した菌種では13年間に於いて大きな薬剤耐性率の変化は認めなかったが、全体的に平成21年の薬剤耐性率に他の年と比較し差が認められた。この差の原因は不明であるが、平成21年から JANIS 参加施設が大幅に増加したために、精度管理の不十分な施設のデータが混入していることも否定できない。今後の課題として、微生物検査の精度管理法の確立は急務であると考え、JANIS 集計データ等を用いた精度管理方法の確立も望まれる。JANIS 公開情報は、我が国の薬剤感受性データとなるものであり、正しいデータを集計・公開することは当然であるが、データクリーニングにより削除されたデータも実際に臨床に報告されているデータであるということを検査室（検査技師）は認識し、

精度管理された正しいデータの報告に努めるべきである。また、JANIS 公開データの集計方法では ESBL や NDM-1 など、感受性成績からだけでは判定できない薬剤耐性菌の集計は困難であり、今後の改善を期待したい。

近年、多剤耐性菌として問題となっている MDRP、MDRA の増加傾向は認められなかったが、2剤耐性の予備軍の動向に今後は注意をしていく必要がある。また、今後問題となる可能性があり監視が必要な KPC 型カルバペネマーゼ産生菌については、スクリーニングテストである Hodge テストは特異度に問題があり、確実なスクリーニング検査と耐性遺伝子の検査が実施できない多くの施設でも判定可能な検査法の確立が必要である。

薬剤耐性菌による感染症、特に多剤耐性菌による感染症は有効な治療薬も少なく、治療に苦慮する症例が多い。今回集計した MDRP、KPC 型カルバペネマーゼ産生菌も有効な治療薬が少なく、

これらの耐性菌による病院感染が発生した場合は大きな問題となることが予想される。今後も全国規模での薬剤耐性菌に関する疫学情報の提供は、薬剤耐性菌検出状況の把握および各施設のローカルデータと比較検討する資料として継続することが必要である。

JANISに参加している施設へのアンケート調査を実施した結果、回収率が54%と低く、アンケート方法の問題あるいは参加施設の意識の低減などに問題があると考えられ、今後も参加施設の現状を把握することはデータの信頼性にも関与することから、継続的に問題点を検討する必要があると思われた。

薬剤耐性菌の検査状況に関しては、感染症法で規定されているMRSA、PRSP、VRE、MDRPは日常業務の薬剤感受性結果(MIC)で判断できることから実施率は99.6%~77.1%と高い状況であった。一方、検出率の低い耐性菌や特殊な検査法を用いるグラム陰性桿菌では、AmpC-β-ラクタマーゼ(24.7%)、16S rRNAメチラーゼ(3.6%)やプラスミド性キノロン耐性菌(0.4%)など実施率が低い結果であった。今後、スクリーニング法や簡易な検出法の開発や普及などを行うとともに、最低限実施すべき薬剤耐性菌検査の制定なども必要と思われる。

また、精度管理の実施状況に関しては内部精度管理の実施率が約半数と低い結果であった。これは、特殊な薬剤耐性菌の精度管理として答えられたものと思われ、日常業務の薬剤感受性の精度管理より低いものと考えられた。実施しない理由として、コスト、手間、標準耐性株の入手などの問題が挙げられており、今後、これらの問題に対しJANIS事業の中でも検討していく必要があると思われた。しかし、外部精度管理は何らかのコントロールサーベイには参加しており、一定の評価が得られると思われた。

E. 結論

13年間に於いて大きな薬剤耐性率の変化や多剤耐性菌として問題となっているMDRP、MDRAの増加傾向は認められなかった。

しかし、JANIS事業にて日本の耐性菌検出状況を正確に把握するためには薬剤感受性試験の内部精度管理実施率を高めるとともに、新規に参加していただく施設に対しては精度管理の実施状況を確認し、データの信頼性を高めることも考慮する必要があると考えられた。

平成 22 年度 厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
「新型薬剤耐性菌等に関する研究」(H21-新興一般-008)

分担研究「厚労省 JANIS 事業の安定運用と改善及び
院内感染対策の高精度化を目的とした電子システムの研究」

平成 22 年度研究報告(分担研究報告)

東海大学医学部基礎医学系生体防御学 藤本 修平

研究要旨

感染対策の高精度化、高効率化によって院内感染症による健康被害を最小化し国民の安全を確保することを目的に、1)検査、検査情報の標準化、2)アルゴリズム等自動化技術の研究、3)アルゴリズムの正当性・有用性の検証、4)システムの開発、5)システムの普及、6)JANIS への応用に関する研究を計画した。本年度は、①「アンチバイオグラムの自動分類と二次元キャリアマップ」(2DCM)の web アプリケーション版(2DCM-web)の JANIS 検査部門参加全施設を対象とした実証試験を行い問題のないことを確認した。掲示板の運用、講習会の開催、利用者アンケートの実施、アプリケーションの改良を行った。2DCM-web が細菌検査の精度向上にも役立つ可能性を見いだした。②JANIS 検査部門の精度向上、効率化を目的とした JANIS 事業データの二次利用による研究のため厚生労働大臣より統計法の規定に基づくデータの提供を受け、解析を始めた。複数施設にまたがる 2DCM 解析の試みを行い、地方に特徴的な耐性パターンが存在する可能性を見いだした。③感染対策に関わる電子化アルゴリズムの検証、精度向上のため、4施設より real time でデータを収集し自動解析するシステムを稼働させ、同時に、当該施設より分離される菌株を検査会社に収集依頼、回収するシステムを作った。回収した菌株の分子疫学的解析、電子データとの突合を行った。分子疫学的解析と電子データで齟齬のあるものは、検査データに何らかの問題があることが分かった。

研究協力者

村上 啓雄： 岐阜大学医学部附属病院生体
支援センター長、地域医療医学
センター教授

八束 眞一： 医療法人社団日高会日高病院
臨床検査室 技師長

都倉 昭彦： 北杜市立塩川病院 病院長

輿石 芳夫： 北杜市立塩川病院 臨床検査科
臨床検査技師

本間 操： 都立駒込病院 臨床検査科 臨
床検査技師

高柳 美伊子： 筑波メディカルセンター病院
診療技術部臨床検査科科长

静野 健一： 千葉市立海浜病院 臨床検査科
微生物検査室 検査技師

A. 研究目的

弱毒、多剤耐性菌による院内感染症は、医療の高度化に伴って出現した新興感染症であ

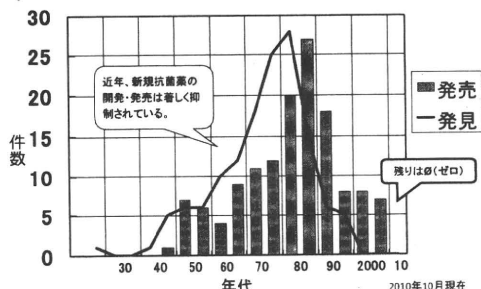
る。

高度先進医療、高度救急救命医療などが浸透し、それに伴って、気管、血管などへのカテーテル挿入、抗菌薬使用、免疫抑制作用のある薬剤の投与などが行われる機会が増え生体防御能に障害のある個体が病院内に占める割合が増加した。

これらの患者は、弱毒の常在菌や環境菌によっても日和見感染症を発症する。常在菌や環境菌に対しては免疫による排除が起こらないため、強毒菌に較べて耐性菌の選択がより起こりやすい。抗菌薬の多用されている医療施設内においては、常在菌や環境菌のうち抗菌薬に感受性を持つ感性菌は抗菌薬によって淘汰され、耐性菌が選択的に残るようになる。中でも、多剤耐性菌、高度耐性菌が残るようになり、これらは、抗菌薬の選択圧があれば、少数の細菌(細胞)が感染しても短時間に多数となり、院内に広がり問題となる。

一方、耐性菌に対抗する新規抗菌薬の開発は低調で、2000 年代に入ってから発売に結

びつ新規抗菌薬の発見は一件もない。2009年7月には、発売を待つ新規抗菌薬は一つもなくなってしまった。新規抗菌薬発見の報告から発売までは平均で約7年掛かっており、今後それに見合う年数は新規抗菌薬の発売は望めないことになる(図1)。



(図1) 日本国内に於ける新規抗菌薬発見の報告、発売件数の年次推移
Medicament News 2022号 付録最新「抗菌薬」一覧表 (2010年7月25日(株)ライフサイエンス)などをもとに東海大学藤本が集計。発見の報告は発売の報告に平均で約7年先行している。発見の報告があり未発売の抗菌薬はもはや無い。

こうした状況の中で、国民の安全を守ってゆくために、1)院内感染症の数を最小化する、2)耐性菌の拡散を最小化することを考えた。耐性菌の拡散を最小化するためには抗菌薬の適正使用による選択圧の低減が有効であり(1-3)、JANIS 事業などにおいてその効果を科学的に証明できるデータを国全体、施設別に提供して行くことが重要である。一方、院内感染症の減少については、標準予防策、経路別予防策などの標準化、啓蒙が進み、一定の成果を上げているが、多剤耐性菌によるアウトブレイクは依然として多く発生している。

本研究では、常在菌、環境菌である弱毒の非病原菌の院内拡散に注目した。これは、1)細菌による外因性院内感染症の最初のステップは菌の水平感染、すなわち、院内拡散である。2)耐性菌の院内拡散も菌の水平拡散によるものである。3)菌の水平感染は不十分な衛生環境を意味することなどより、菌の院内拡散を抑止することが院内感染症の最少化に有効であると考えたことによる。

本研究では、1)検査、検査情報の標準化、2)アルゴリズム等自動化技術の研究、3)アルゴリズムの正当性・有用性の検証、4)システムの開発、5)システムの普及、6)JANIS への応用に関する研究を計画した。

B. 研究方法

1) 検査、検査情報の標準化

①検査の標準化

(ア)臨床検査技師グループに協力し、検査機器の機器間差等の精度管理に参加し、検査の標準化を進める。

(イ)山口先生グループ(古谷先生)と協力し疫学調査に有用な感受性検査薬の調査を進める。

②検査情報の標準化

JANIS 検査部門のデータフォーマット、コード表の統一性を保つことで標準としての価値を維持するために調整を続ける。

2)アルゴリズム等自動化技術の研究

平成21年度科学研究費補助金基盤研究(C) 課題番号 21590553「感染経路の予測を行うコンピュータアルゴリズムの研究」を進めるアルゴリズムの研究に対して、利用できる知識データベースが適切に生成されるように、山口先生グループ(古谷先生)の研究に協力し調整を行う。

3)アルゴリズムの正当性・有用性の検証

①菌の院内拡散に関する前向き研究

SHIPL を改造し、複数施設からの real time で送信されるデータを受信、処理できる仕組みを開発し、稼働させ、これをもとに、電子データ、および菌株の収集を行う。収集した菌株の分子疫学的解析を行い、これと、電子データ解析結果の突合を行う。

②アウトブレイクを経験した施設のデータについての後ろ向き研究

過去に報道、厚労省、地方自治体などの調査でアウトブレイクがあったと判断された施設の過去のデータを電子システムに移植し、アウトブレイクの予見等が適切に行われるか調査を行う。

③拡散の危険性の高い耐性菌の自動検出

耐性の連関を2薬剤についてすべての組み合わせで χ^2 乗検定検証し、さらに、3薬剤以上の組み合わせについて、総当たりで、一定の χ^2 乗値以上で連関させることの出来る組み合わせを連関する耐性として、実際のJANISデータからどのような耐性の組み合わせが発見できるか検討を行う(4)。

4) システムの開発、5) システムの普及

SHIPL、JANIS システムの開発に対する助言、普及に対する調査を行う。

6) JANIS への応用に関する研究

①「アンチバイオグラムの自動分類と二次元キャリアマップ」(2DCM)の web 化、実装試験、改良、利用調査を予定した。最終的に JANIS 検査部門の還元情報の一つとして、JANIS 検査部門参加施設すべてが2DCM を自由に利用できる環境を準備する。アンケートなどで利用促進の方法を検討する。

②菌の異常集積の自動検出を地域レベルで実行し、施設毎の菌の分離の偏りを検出する方法について検討を行う。

C. 研究結果

1) 検査、検査情報の標準化

①検査の標準化

研究に必要な JANIS データ研究利用のため JANIS データ二次利用の手続きを進めた。平成 22 年 2 月 9 日(火)厚生労働大臣より統計法(平成 19 年法律第 53 号)第 33 条の規定に基づく調査票情報の提供を行うという通知を得た。

提供を受けた JANIS 検査部門データのうち JANIS の集計対象となったデータの SIR 判定補正前データに相当する抽出データを Excel で処理可能なデータに変換し、臨床検査技師グループ、東邦大学グループ(山口先生グループ)、感染研グループに配布した。データの概要は以下の通り。

A) 2008 年 1 月～2009 年 12 月まで 24 ヶ月分の検査部提出総データを対象とした。

B) 元のデータは 12,405 ファイル、8,921,797 レコード、平均 517 施設/月、平均 719 検体/月/施設。

C) 分離菌別データ展開後、報告総菌数 9,721,987 (菌コード 9999(コメントのみを含む)、平均 784 分離菌/月/施設(菌コード 9999 を含む))

菌別に主要薬剤 SIR 値と若干の背景情報だけを抽出したデータセットを作成して一部に配布した。

臨床検査技師グループで集計が行われ、検査室から提出されているデータの精度についての検討が進んでいる。一部施設でデータの精度が不十分である可能性があり、詳細な検討が始まっている。

②検査情報の標準化

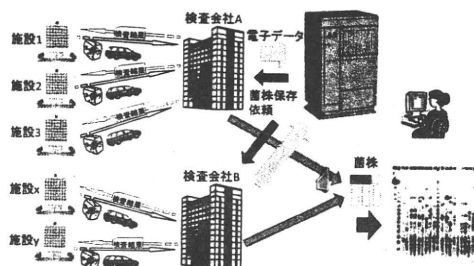
JANIS 事務局に協力し、フォーマット、コード表の改訂時に、過去のバージョン、将来のバージョンと矛盾をきたさないように、フォーマット、コード表およびそれらのバージョン管理を行った。特に、フォーマットのバージョンと、メッセージバージョンの混同に注意を払った。

2) アルゴリズム等自動化技術の研究

山口先生研究グループ古谷先生と調整を行い、データベース作成時に、それぞれの菌の感染源、感染経路などが明らかになるように調整した。当該作業の強化を提案した。

3) アルゴリズムの正当性・有用性の検証

菌の院内拡散に関する前向き研究のため、VPN (virtual private network)とデータベースの切替を利用することで複数施設からのデータを一台のサーバーで安全に受信し解析する仕組みを構築した。感染対策業務支援を目的として SHIPL 形式でデータを提供して頂き、研究目的利用時に匿名化を行うことを決め、4 施設から同意を得た。院内拡散疑い時に検査依頼先外注検査会社から前向きに菌株を収集する方法を調整し、2 検査会社から 4 施設、合計 96 菌株の提供を受けた。すべての菌株を研究用 SHIPL によって背景情報と結合し、菌の異常集積の自動検出、2DCM のデータと結合することが出来た(図 2)。



(図2) 複数施設のデータを台で受信、処理する研究用SHIPLと検査会社からの前向き菌株収集
2検査会社、4施設からの電子データ受信、解析、菌株の収集、分子疫学的解析、電子疫学との実合を始めた。

MRSA (18 株), *Proteus mirabilis* (32 株),
Stenotrophomonas maltophilia (18 株)、

Enterococcus faecalis (14 株)の解析と突合を終了した。さらに、2DCM-web 試行参加施設から菌株および背景情報の提供があり業務支援として MRSA (5 株)の解析を行った。

アンチバイオグラムグループと PFGE(5)、POT 分類(6)が一致しない原因が感受性検査の結果が不安定(MIC で 4 倍以上の差異)なことによる例が、MRSA で 2 例、*Proteus mirabilis* で 2 例見つけた。これら以外では 2DCM-web と分子疫学的検索の齟齬はなかった。齟齬のあった例のうち MRSA、*P. mirabilis* 各 1 例については E-test で感受性を調べ、その結果に従えば、齟齬が生じないことを確認した。

最初に検査を行った施設での再検査が可能であった例では、複数の薬剤で検査結果が不安定であることが分かった。

- 4) システムの開発、5) システムの普及
- 6) JANIS への応用に関する研究

2DCM-web の開発、普及、JANIS 事業への実装のための実証試験を行った。

平成 21 年 12 月 1 日より、実証試験を行った(表 1)。

1. 2DCM-web ホームページにアクセスした施設: 357
2. データ提出をした施設: 202
3. 施設あたりデータ提出量: 平均 11.7 ヶ月分
4. 2DCM-web の施設あたり起動数は平均 8.5 回、2.8 回/月
5. 2DCM-web を利用または利用のためにログインした施設: 226
6. これまでに大きな障害の発生はない。
7. ヘルプデスクの支援も良好。
8. ログイン後のサイトで運用している掲示板もよく利用されている。
9. 感染対策委員会で資料として利用している施設もある。

平成 23 年 1 月 17 日現在

- 3 月末までに、印刷機能の追加を含む機能改善のための改修を終了
- 感受性検査の精度管理に利用できる可能性が出てきた

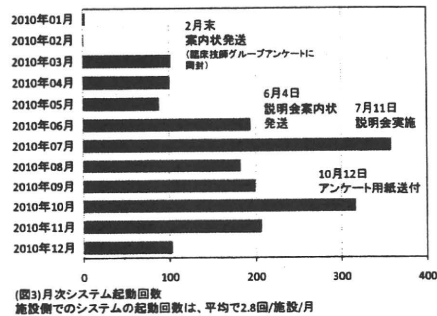
(表 1) 2DCM-web の運用実績

サイトへログイン後、利用者の操作によって 2DCM-web のダウンロード、一時的インストール、2DCM-web の起動が行われる。起動回数は 1 施設 1 月あたり平均 2.8 回であったが、アンケートの発送、説明会案内、説明会の開催などで急増し、その後もとのレベルより少し高いレベルに戻る傾向を示した(図 3)。

平成 23 年 7 月 11 日(日)、国立感染症研究所 戸山庁舎で 2DCM-web 利用講習会を開催した(図 4)。

108 施設から 115 名の参加があった。出欠の回答の中に、地方での説明会開催を希望する声

が多くあった。会場でのアンケートでは事業実装を希望する意見が多かった。

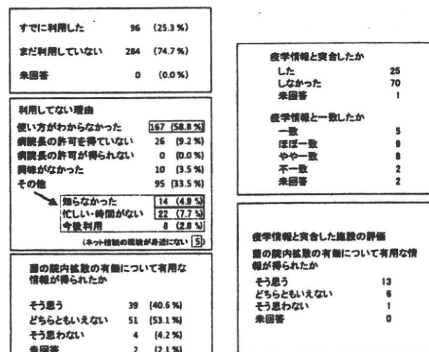


(図 3) 月次システム起動回数
施設側でのシステムの起動回数は、平均で 2.8 回/施設/月



(図 4) 平成 22 年 7 月 11 日 2DCM-web 利用講習会
108 施設 115 名参加

平成 20 年 10 月施設名を公開している JANIS 検査部門参加施設にアンケートを郵送して回収、集計した。560 施設に郵送し 68%、380 施設からの回答を得た(図 5)。



(図 5) 平成 22 年 10 月に行った、JANIS 検査部門参加施設に対するアンケート施設名を公開している 560 施設に郵送し、380 票 (68%) を回収した。

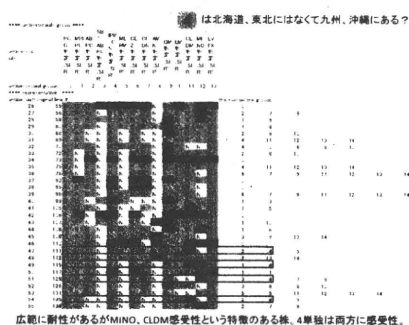
すでに利用したと回答した施設は 96 施設で、研究用サーバーにデータを提出している 202 施設の半数にも及ばなかった。利用していない理由としては使い方がわからなかった、知らなかったが多かった。忙しい、時間がないとい

う回答も 22 回答 (7.7%) 見られた。有用性については有用である 40% に対し、どちらとも言えないが 53%、そう思わないが 4% であったが、疫学情報と突合した施設では、有用だと答える施設が多かった。

試行期間中、大きなシステムのトラブルはなかった。トラブルに対する対策として、掲示板への書き込みがシステム管理会社担当者を含む関係者にメールされるシステムを構築し、これによって休み期間中の対応もある程度可能になる見込みとなった。

平成 23 年 4 月より JANIS 事業のデータベースを用いた稼働を予定している。

JANIS データの研究目的二次利用を開始した。地域、施設を超えた MRSA の二次元キャリアマップの作成を試みた。整理件数が少ないデータではあるが、広範な薬剤に対して耐性があるが、MINO、CLDM の一方または両方に感受性を示す株が九州、沖縄に特徴的である可能性を示すデータが得られた。



(図6)地域施設を超えた二次元マッピングでみつけた特徴的な株

その他

JANIS 事業の支援を行った。JANIS に対する問い合わせ回答支援を行った。精度管理として、JANIS の規格にあわない MIC 値を報告している施設に対して照会を行う作業を支援した。平成 22 年 9 月 3 日、昨年度開発したユーティリティを用いて 234 施設にそれぞれの施設が提出している問題データを添付して問題の修正を促すメールを送信した。

D. 考察

1) 検査、検査情報の標準化

JANIS 検査部門提出データを Excel などで処理可能な形式に変換し臨床検査技師グルー

プ、JANIS 検査部門研究グループに提供した。臨床検査技師グループでの集計で、一部の施設でデータの精度が不十分なことを示唆する集計結果が出ている。精査を要する。月平均 37 万レコードを超えるデータを研究目的で効率よく処理するための方法を確立する必要があると考えた。

2) アルゴリズム等自動化技術の研究

山口先生研究グループ、古谷先生の尽力で *Acinetobacter* 属に対する感染源、感染経路、対策に対する文献調査が終了しており、さらに、*Pseudomonas aeruginosa* について調査が始まっている。感染経路の自動解析と結びつけルデータベースとして利用する場合は多くの菌種の情報が必要となる。最新文献の精査とともに、総説、成書の利用も併用することが必要であると考えた。

3) アルゴリズムの正当性・有用性の検証

分子疫学的検索において、明らかに同一と考えられる菌株が 2DCM において別のグループに振り分けられた例を調べることによって、MIC 値が 4 倍以上異なる不安定な結果が報告されている事例を 82 株の検索中に 2 菌種でそれぞれ 2 例ずつ見いだした。2 菌種各 1 例については E-test で感受性試験を確認し、その結果に従えばそれらが同じグループに属し、齟齬を生じないことが分かった。

報告を行った施設での薬剤感受性試験の再現が可能であった例では、複数の薬剤で MIC 値が 4 倍以上変動しており、器機の整備、植菌量の調整などが不良である可能性が示唆された。一方で、一部の耐性菌で MIC 値が 4 倍以上変動することに対して別の説明も提案されている(7)。

問題となった株には、同じ患者から継続して検出されたものが 2 例含まれこれらでは分子疫学検索を行わなくても感受性検査に問題がある可能性を疑うことが出来た。2DCM(-web) が、MIC 値のぶれを感度良く検出できることから、2DCM-web は細菌検査の精度向上にも役立つと考えた。

4) システムの開発

5) システムの普及

6) JANIS への応用に関する研究

システムは JANIS 事業に実装可能な実用的状

態と判断し、平成 23 年 4 月より JANIS 事業検査部門のデータベースを用いて事業ベースでの最終検証に入る。3 月末までに、印刷機能を含めた改良が終了する予定である。

アンケート調査の結果、2DCM-web を利用する時間がないと答えた施設が約 8%あった。精度の高い感染対策が業務として認知されていないために業務時間を割り振ることが出来ないことが原因だと考えた。精度の高い感染対策を行わないと精度の高い感染対策の必要性が明らかにならないというジレンマが存在する。2DCM-web が事業の一部となることで 2DCM-web を用いた感染対策が業務と認知され、それによって、精度の高い感染対策の必要性が認知され、業務化することを期待する。

アンケート調査ですでに利用したと答えた施設が実際にデータを提出している施設に比べて半数にも満たなかった。試しに使ってみたがまだ実用的な利用に至っていないという理由で利用していないと答えた施設もあったが、多くは、担当者が興味を持って、施設として利用に積極的でないために、公式なアンケートの回答としては利用していないと回答をしたと考えた。精度の高い感染対策が業務化されていないという理由のほか、問題が顕在化することをおそれる姿勢が影響している可能性も否定できない。

2DCM-web のそのほかの課題をまとめた(表 2)。

- JANIS事業との一体化(23年度～)
- システムの周知
- わかりやすいマニュアルの整備
- 拡散事例、利用事例集の整備
- 説明会の開催、教材の作成
- よりわかりやすい表示(表現)法の開発
- 精度向上のための研究

(表2)2DCM-web今後の課題

施設、地域を越えた 2DCM によって、耐性菌の地域集積を高精度で発見できる可能性が出てきた。今後、多くの施設のデータを処理する方法を含めて検討が必要である。

将来的に、地域での抗菌薬使用との関連も見いだせる可能性がある。

E. 結論

JANIS 事業を通じて、科学的なデータにもとづく精度の高い感染対策が普及しつつある。一方で、全国レベル、あるいは施設レベルであっても、電子的に大量のデータを処理することで、これまで表在化していなかった、検査データの精度の問題が顕在化してきた。

サーベイランス、データ処理の高精度化と、検査の高精度化は荷車の両輪のような関係であって、両方が上手く回らないと感染対策の高精度化が実現しないと同時に、一方が進歩することでもう一方の遅れが顕在化するという関係にあることが明らかになってきた。

今後も、標準化、アルゴリズム開発、システム開発によってサーベイランス、データ処理の高精度化をはかり、同時に、臨床検査分野の研究者と協力してより精度の高い感染対策が実現し、国民の安全が確保されるようにする必要があると考えた。

F. 健康危機情報

多剤耐性菌耐性菌による院内感染症が増加する必然性がある状況で抗菌薬の開発が不十分。

G. 研究発表

○ Fifth Decennial International Conference on Healthcare-Associated Infections (March 18-22, 2010) にて、「A Web-based Two-Dimensional Color-coded Carrier Mapping System (2DCMweb) That Can Be Accessed Freely By Surveillance Participants: A New Era of Surveillance Data FeedbackShuhei”, Fujimoto, MD., Ph.D., Misao Honma, CLS, Kentaro Dote, MD., Ph.D.,Yoshichika Arakawa, MD., Ph.D.

○ 動物抗菌薬研究会(2010年4月24日)特別講演「人獣共通細菌データベースの必要性」;藤本 修平.「人獣共通細菌データベースの必要性」.動物抗菌薬会報 2010;32:12-24.に掲載

○ 第 39 回薬剤耐性菌研究会(2010年11月11日)にて、「Web アプリケーション化 2次元キャリアマップ(2DCM-web)の大規模公開試験」、藤本 修平、本間 操、土手 健太郎、荒川 宜親

○ 第26回日本環境感染学会総会(2010年2月19日)にてシンポジウム15 JANIS 検査部門のすべて:医療関連感染対策への活用から研究的解析まで「サーベイランスデータ還元の新時代;2DCM-web の基礎と活用法」、藤本修平, 本間 操, 土手 健太郎, 荒川 宜親

○ 藤本 修平.«antibiogram の自動分類と二次元キャリアマップ(2DCM)」による院内感染対策. IASR.2011;32: 9-10.

○ 藤本 修平.細菌学者の院内感染対策、サーベイランスへの寄与. 感染制御 2010;6: 550-554.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし