

**表 3 サイトビジットの結果  
年代別・全部個室ICUの割合**

~1990	0	(%)
91~00	9	
01~08	10	
09~11	25	

日常検査における薬剤耐性菌の検出方法の確立および薬剤感受性検査の精度管理に関する研究

研究分担者 長沢 光章（東北大学病院 診療技術部）

研究要旨

平成9年から15年間の薬剤耐性率の経年的推移において、*P. aeruginosa* の薬剤耐性率は全ての薬剤において横ばいまたは年々減少傾向にあるが、*Acinetobacter* では PIPC、IPM、LVFX の3薬剤において増加傾向を認めた。また、MDRP および MDRA の検出率は増加傾向ではないが、2剤耐性株がそれぞれ7.6%、4.7%であり今後の動向に注意が必要である。なお、MDRA の判定基準で IPM または MEPM、LVFX または CPFYX となっているが、それぞれの薬剤でやや耐性率や異なることを十分理解しておくことが必要である。また、我々が集計した JANIS 検査部門における MRSA 生データは臨床に報告されたデータであるにもかかわらず、毎年0.1%～0.4%程度の VCM 耐性 MRSA が報告されており、感染症診断・治療に大きな影響を与えていると考える。

以上より、微生物検査室では検査結果の報告の際、目視確認のみならずシステムによる警告機能の導入、薬剤感受性検査の内部精度管理実施率を高めるとともに、JANIS 参加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が必要と考える。

研究協力者

犬塚 和久（JA 愛知厚生連）  
郡 美夫（東京医学技術専門学校）  
佐藤 智明（山形大学医学部附属病院）  
堀 光広（岡崎市民病院）  
静野 健一（千葉市立海浜病院）

JANIS 検査部門から全国規模での薬剤感受性成績が公開情報としてホームページより閲覧可能となった。

昨年、我々が実施したアンケート結果では日常検査における微生物検査の精度管理実施状況は決して満足できるものではないのが現状であった。

A. 研究目的

薬剤耐性菌による感染症の診断・治療において微生物検査は不可欠であり、微生物検査室では迅速かつ精度管理された正確な検査結果を報告することが重要である。

我々は平成9年～平成18年までの11年間、全国の医療機関の協力を得て、日常検査にて実施された薬剤感受性成績を収集して主要検出菌の薬剤耐性率の年次推移を報告してきた。平成19年からは厚生労働省サーベイランス事業である

今回、*Pseudomonas aeruginosa* および *Acinetobacter* spp. の薬剤耐性率の経年的推移、多剤耐性緑膿菌（MDRP）および多剤耐性アシネトバクター（MDRA）の検出状況の推移、MDRA 判定における薬剤による相違について検討した。また、薬剤感受性検査データの精度向上のために JANIS 検査部門の MRSA データについて集計・解析を行い、改善が必要と思われるデータを抽出した。

## B. 研究材料および方法

平成9年(1997年)～平成18年(2007年)の期間は、施設長の承諾を得られた施設から収集した1年間の薬剤感受性成績を集計した。その後においては使用許諾を得た JANIS 検査部門データの平成19年(2008年)9月分のデータ、平成20年(2009年)～平成23年(2011年)については6月～8月のデータを集計した。MDRP については、2008年～2011年の各年7月および8月の2ヶ月間のデータで IPM/CS、MEPM、AMK、LVFX、CPFX のデータが報告されている *P. aeruginosa* 80,943 株について検討した。このうち IPM または MEPM が (R)、AMK が (I または R)、LVFX または CPFX が (R) と判定された株を MDRP とした。また、MDRA についても MDRP と同一期間、同一判定基準で *Acinetobacter* spp. 15,794 株のデータを集計した。なお、MDRP および MDRA の薬剤別耐性率については、平成23年(2011年)6月～8月のデータを集計した。

MRSA データの検討では、施設長の承諾の得られた施設の平成23年6月～8月の3ヶ月間に JANIS 検査部門に報告された MRSA データを対象とし、VCM の薬剤感受性成績について測定機種別、施設別に集計・解析を行った。耐性率の年次推移は集計菌間の同一患者複数回検出例は初回検出菌株を集計し、測定機種別等の詳細解析は集計期間内すべての菌株を集計した。また、MRSA では CLSI で MIC 値に関わらず  $\beta$ -ラクタム系薬は耐性と報告することが規定されており、CEZ、CTM、CMZ、CTX、IPM、MEPM について集計を行った。

## C. 研究結果

### 1. *P. aeruginosa* の薬剤耐性率の経年的推移

全体的に薬剤耐性率の年次推移に大きな差は認められなかったが、IPM、LVFX の2薬剤において2011年の耐性率が2008年と比較しそれぞれ4.2%、4.0%減少していた(図1)。

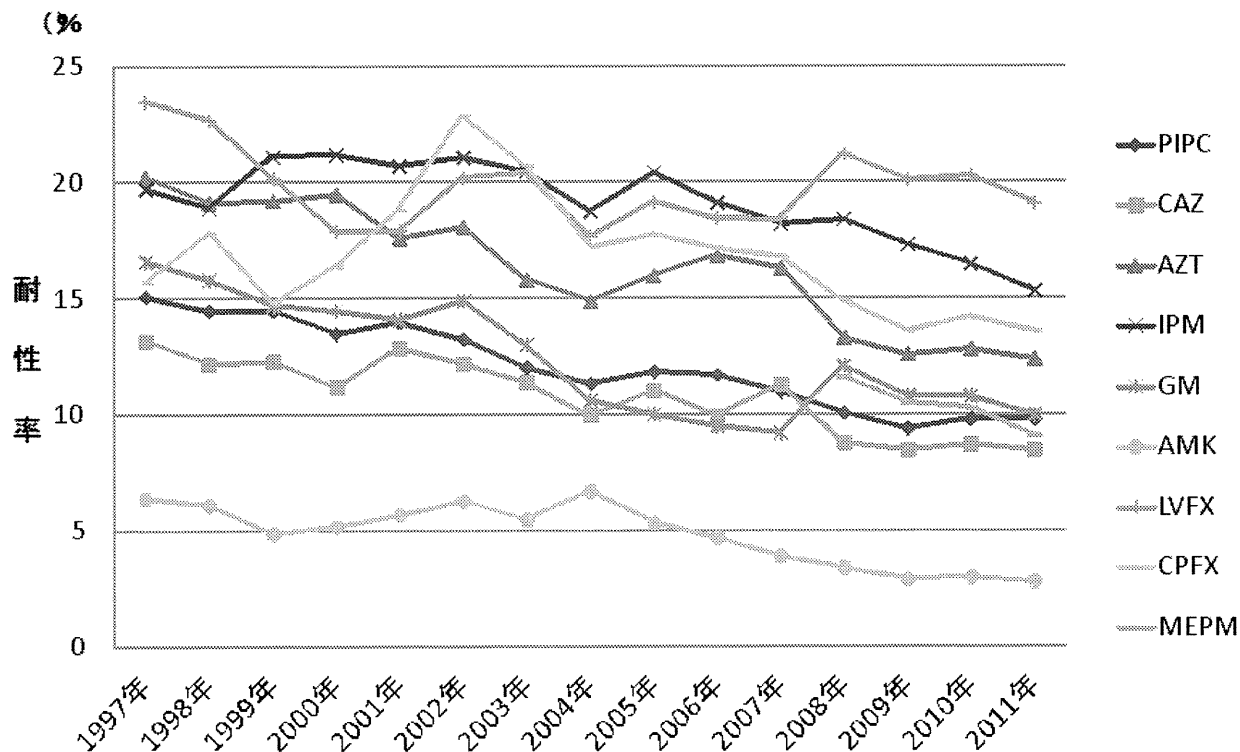


図1. *P. aeruginosa* の薬剤耐性率の経年推移

## 2. MDRP の検出状況

### 1) 薬剤別耐性率

MDRP の判定に用いた薬剤の耐性率は、IPM または MEPM (R) が 16.3%、LVFX または CPFY (R) が 17.2%、AMK (I または R) が 7.0% であった。また、MDRP 判定基準のうち、2 薬剤が耐性基準を満たす菌株、いわゆる MDRP 予備軍の割合は、IPM または MEPM (R)、LVFX または CPFY (R) が 5.4%、IPM または MEPM (R)、AMK (I または R) が 1.0%、LVFX または CPFY (R)、AMK (I または R) が 1.2% であり、いずれかの 2 系統薬剤が耐性を示す菌の割合は 29,003 株中、2,208 株 (7.6%) であった (図 2-1,2)。

### 2) MDRP 検出率

*P. aeruginosa* 80,943 株について検討した結果、MDRP 検出数は 1,984 株、4 年間の平均検出率は 2.5% となり年次的な増加傾向は認めなかった (表 1)。

材料別では、呼吸器系材料、泌尿器系材料からの検出率が高く、それぞれ 42.6%、39.6% であり、全体の約 83% を占めていた (図 3)。

施設別検出状況は、1 施設での検出数が最大 180 株から最少 0 株と施設間によって大きな差を認めた (図 4)。また、検出数の少ない施設において検出された *P. aeruginosa* のうち約 80% とほとんどが MDRP である施設も認め、かつ施設別の年次検出数は各年で差を認めた (図 5、6)。

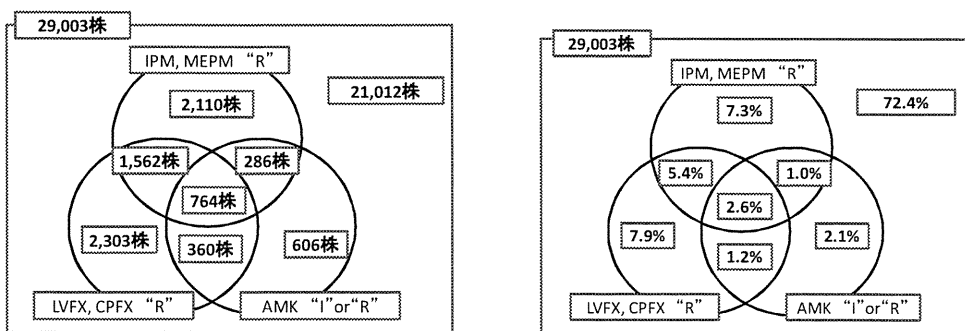


図 2. MDRP 判定薬剤の薬剤感受性分布

表 1. MDRP および MDRA の年度別検出状況

年	<i>P. aeruginosa</i>			<i>Acinetobacterspp.</i>		
	全数	MDRP	%	全数	MDRA	%
2008	17,915	340	1.9	3,297	63	1.9
2009	19,231	575	3.0	3,668	52	1.4
2010	21,820	765	3.5	4,207	69	1.6
2011	21,977	304	1.4	4,622	53	1.1
計	80,943	1,984	2.5	15,794	237	1.5

MDRP : Multi-Drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa*  
MDRA : Multi-Drug Resistant *Acinetobacter spp.*

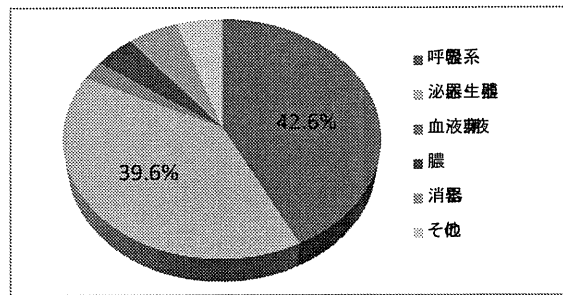


図3. 材料別 MDRP 検出状況 株数：1,984 株

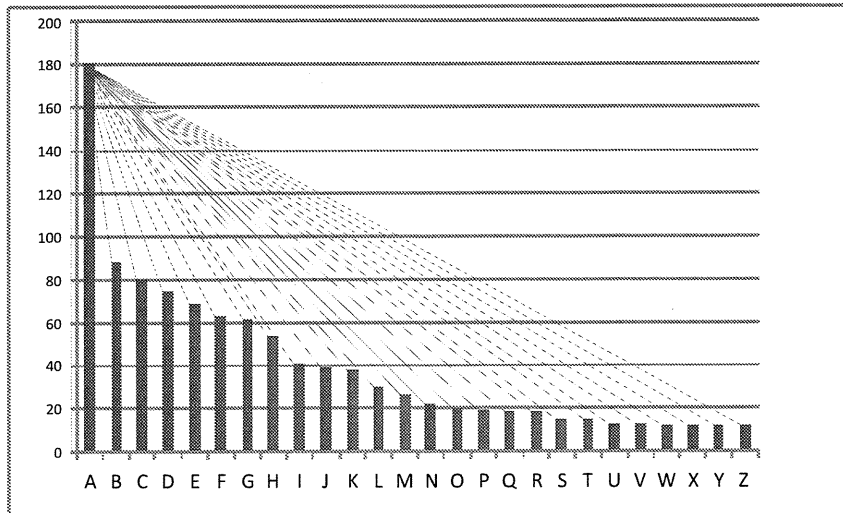


図4. 施設別 MDRP 検出状況

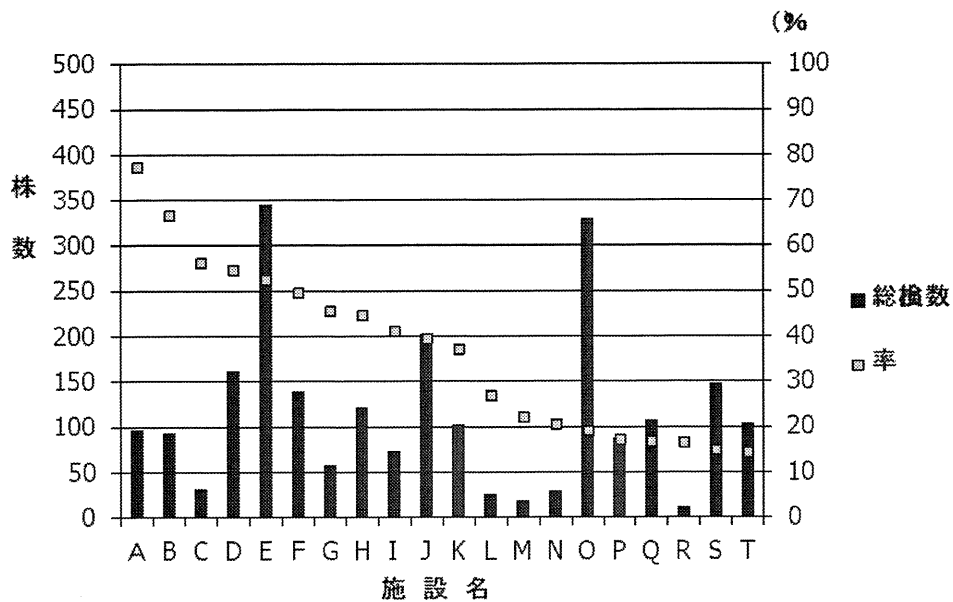


図5. 施設間における MDRP 検出状況

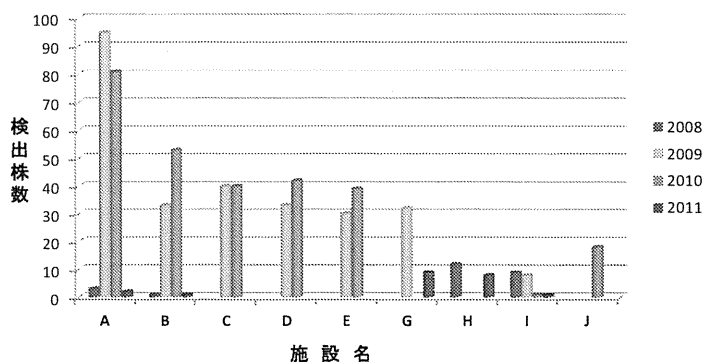


図 6. 施設別年度別 MDRP 検出状況

3. *Acinetobacter* spp. の薬剤耐性率の経年的推移  
 全体的に薬剤耐性率の年次推移に大きな差は認められなかったが、PIPC、IPM、LVFX の 3 薬剤において 2007～2008 年頃より増加傾向を認めた (図 7)。

#### 4. MDRA の検出状況

##### 1) 薬剤別耐性率

MDRA の判定に用いた薬剤の耐性率は、IPM または MEPM (R) が 6.1%、LVFX または CPFY (R) が 13.2%、AMK (I または R) が 4.8%、であった。また、MDRP 判定基準のうち、2 薬剤が耐性基準を満たす菌株、いわゆる MDRA 予備軍の割合は、IPM または MEPM (R)、LVFX または CPFY (R) が 2.4%、IPM または MEPM (R)、AMK (I または R) が 0.9%、LVFX または CPFY (R)、AMK (I または R) が 1.5% であり、いずれかの 2 系統薬剤が耐性を示す菌の割合は、4,633 株中、219 株 (4.7%) であった (図 8-1,2)。

##### 2) MDRA 検出率

*Acinetobacter* spp. 15,794 株について検討した結果、MDRA 検出数は 237 株であり 4 年間の平均検出率は 1.5% で年次的な増加傾向は認めなかった (表 1)。

材料別では、呼吸器系材料からの検出率が全体の約 75% を占めていた (図 9)。

施設別検出状況は、1 施設での検出数が最大 14 株から最少 0 株と施設間によって大きな差を認めた (図 10)。また、検出数の少ない施設においても検出された *Acinetobacter* spp. のうち約 40% と高率に MDRA である施設も認めた (図 11)。施設別での年次検出数は各年で差を認めた。以上より、MDRA は MDRP と同様に施設内で院内感染による広がりが疑われた。

#### 5. MDRA 判定における薬剤による相違

##### 1) IPM と MEPM

IPM および MEPM とともに耐性 (R) は 320 株、IPM (R)・MEPM (S) が 12 株、IPM (S)・MEPM (R) が 24 株であった (表 2)。

##### 2) LVFX と CPFY

LVFX および CPFY とともに耐性 (R) は 151 株、LVFX (R)・CPFY (S) が 0 株、LVFX (S)・CPFY (R) が 75 株であった (表 3)。

##### 3) AMK と GM

AMK および GM とともに耐性 (R) は 216 株、AMK (S)・GM (R) が 309 株、AMK (R)・GM (S) が 13 株であった (表 4)。

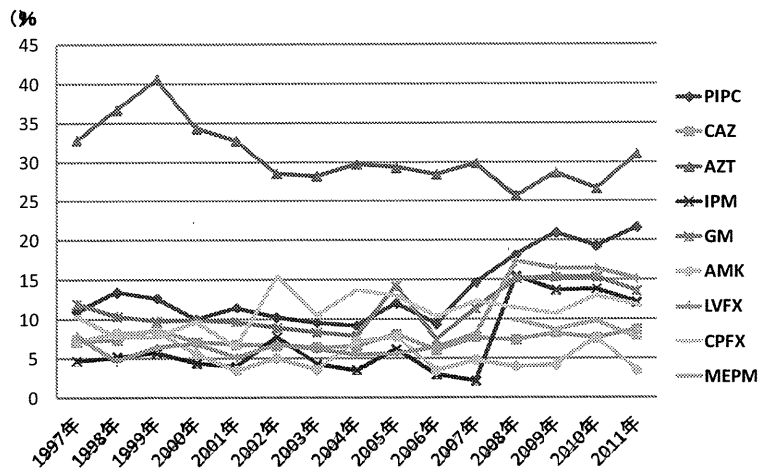


図 7. *Acinetobacter* spp. の薬剤耐性率の経年推移

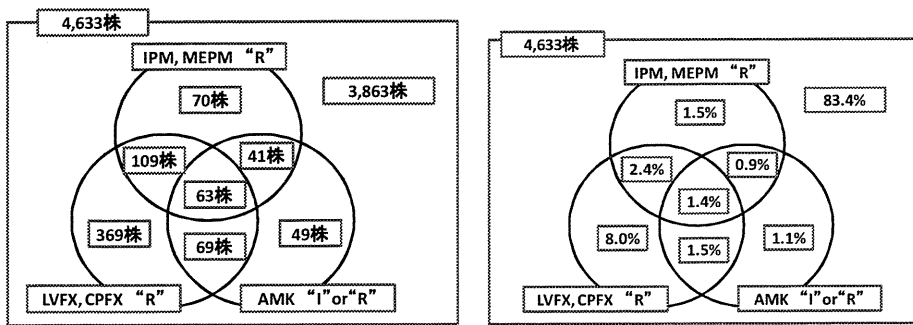


図 8. MDRA 判定薬剤の薬剤感受性分布

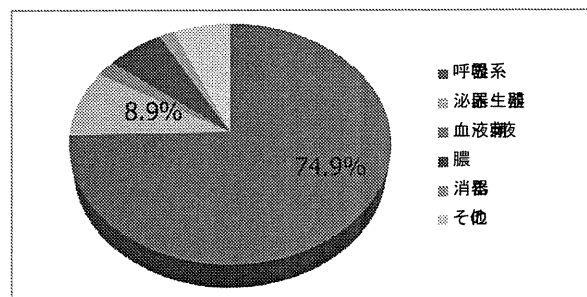


図 9. 材料別 MDRA 検出状況 株数：237 株

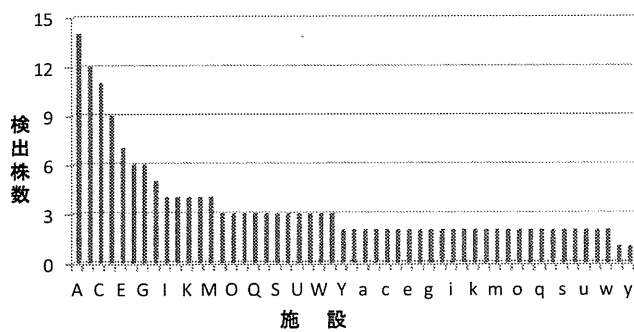


図 10. 施設別 MDRA 検出状況

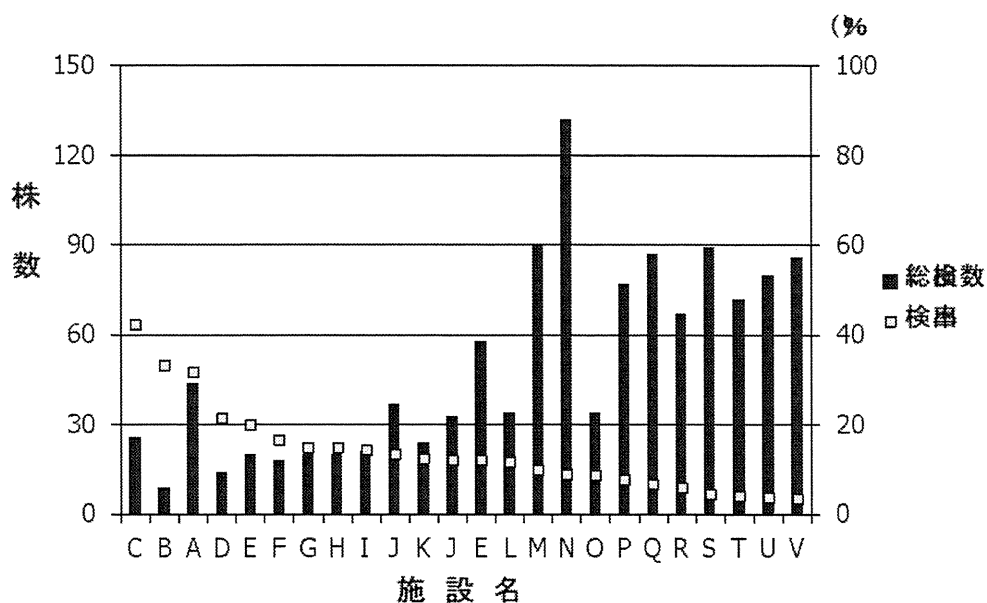


図 11. 施設間における MDRA 検出状況

表 2. MDRA 判定における薬剤による相違 -IPM と MEPM-

		IPM			
		R	I	S	総計
MEPM	R	320	7	24	351
	I	9	7	24	40
	S	12	8	2737	2757
	未施	668	13	2173	2854
	総計	1009	35	4958	6002

表 3. MDRA 判定における薬剤による相違 -LVFX と CPFV-

		CPFV				
		R	I	S	未施	総計
LVFX	R	151	3		920	1074
	I	93	13	10	161	277
	S	75	50	2206	2264	4595
	総計	319	66	2216	3345	5946

表 4. MDRA 判定における薬剤による相違 -AMK と GM-



		AMK				
		R	I	S	未施	総計
GM	R	216	84	309	362	971
	I	10	6	128	20	164
	S	13	27	3920	517	4477
	総計	239	117	4357	899	5612

## 6. MRSA データの検討

### 1) MRSA の VCM 耐性率の年次推移

平成 9 年～平成 18 年の日臨技データの集計では平成 14 年が 1.9%、平成 16 年が 0.4%の耐性率であったが、このデータは記入用紙に記入したデータを収集したため、誤記入等も考えられる。JANIS データを使用している平成 19 年以降も毎年 0.1%～0.4%程度の VCM 耐性 MRSA (VRSA) が報告されていた (表 5、図 12)。

### 2) 方法別 MRSA の VCM 非感受性菌数

対象期間の MRSA の VCM 非感受性菌数 (カテゴリ: I または R) を測定方法別に示した。非感受性菌として報告された数は測定方法に偏りがみられ、マイクロスキャン W/A、IS60 (ドライプレート)、KB ディスク法で他の方法に比べ多

かったが、全体では非感受性菌の報告は減少傾向が認められた (表 6)。

### 3) 施設別 MRSA の VCM 非感受性菌数

集計期間に JANIS 検査部門にデータを報告した施設は約 650 施設であった。その内、集計期間に 1 株でも非感受性菌を報告した施設は 40 施設 (6.2%) であり、集計期間の 3 ヶ月間毎月非感受性菌を報告した施設も 4 施設あった (表 7)。

### 4) MRSA の $\beta$ -ラクタム系薬のカテゴリ報告

CLSI では MRSA の  $\beta$ -ラクタム系薬の感受性成績は、MIC 値に関わらず耐性と報告することが規定されている。しかし、実際には表 7 に示したように、耐性以外の報告が認められ、特に CMZ、CTX、IPM、MEPM の耐性率が低い結果であった (表 8)。

表 5. MRSA の VCM 耐性率の年次推移

年	平成 9 年	10 年	11 年	12 年	13 年	14 年	15 年	16 年	17 年	18 年	19 年	20 年	21 年	22 年	23 年
菌数	7521	11688	61549	99854	46612	41688	72388	61836	57550	45759	11864	23554	23997	27011	27481
耐性%	0	0	0	00	00	19	00	04	00	00	00	04	04	02	01
集計	日臨技										JANIS 用		JANIS 用データ		

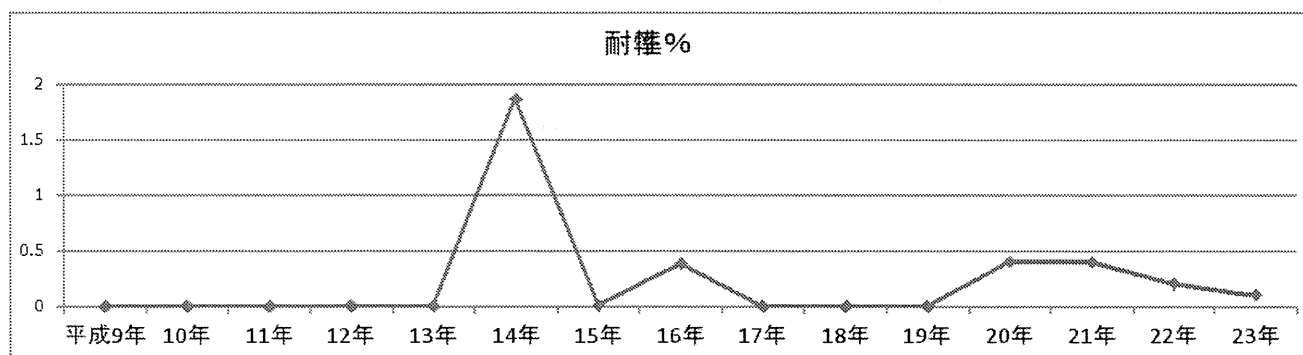


図 12. MRSA の VCM 耐性率の年次推移 (耐性率%)

表 6. 方法別 MRSA の VCM 非感受性菌報告数

方法	平成30年	平成31年	平成32年
マイクロキャンW/A	12	7	4
オートスキャン4		1	
IS60(ドライブプレート)	20	12	1
VITEK2	5	1	
ライサス	1		
IA20MIC(ローズプレート)	3	3	
目視Kプレート)	0		
その他M測定法	0	2	1
センシディスク	3	3	7
KBディスク	14	13	7
合計	58	42	20

表 7. 施設別 MRSA の VCM 非感受性菌報告数

施設	平成毎月	平成毎月	平成毎月	施設	平成毎月	平成毎月	平成毎月
施設	1			施設1	1		
施設		1		施設2	1		
施設	3	1	1	施設3	2		
施設			1	施設4	1		
施設	1			施設5	2	1	
施設			1	施設6			1
施設	1	2		施設7		2	1
施設	1			施設8	2	1	6
施設		2		施設9			2
施設0		2		施設0		1	1
施設1	2			施設1	5	6	4
施設2	1			施設2		1	0
施設3	1		1	施設3	2	3	1
施設4	1			施設4		1	
施設5		1		施設5	1		
施設6	1	1		施設6		1	
施設7	2			施設7	20	12	未提
施設8	1			施設8	1		
施設9	1			施設9		1	
施設0			1	施設0	3	3	未提

表 8. 年別 MRSA の  $\beta$  - ラクタム系薬耐性率

抗薬	年度	平成年	平成年	平成年
CEZ	総数	24,319	27,324	28,287
	耐性%	93.2	92.9	92.8
CTM	総数	16,111	18,728	19,702
	耐性%	91.8	91.6	92.0
CMZ	総数	6,696	8,112	8,245
	耐性%	78.1	77.3	75.0
CTX	総数	5,542	5,160	4,218
	耐性%	66.3	59.0	47.7
IPM	総数	25,041	28,248	28,656
	耐性%	84.4	84.3	84.1
MEPM	総数	10,585	12,361	11,521
	耐性%	74.8	72.7	70.5

#### 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。今回は、*P. aeruginosa*、*Acinetobacter* および MRSA を中心に 15 年間の推

移と精度管理に焦点を絞って検討を行った。

*P. aeruginosa*においては、薬剤耐性率は全ての薬剤において横ばいまたは年々減少傾向にあり、MDRPも増加傾向は無いが、2剤耐性株が7.6%あり今後の動向に注意が必要である。

また、MDRAの検出率も1.1%~1.9%で横ばい状態であるが、PIPC、IPMおよびLVFXが耐性化傾向を示していることや2剤耐性株が4.7%あることからMDRAの増加に注意が必要である。

MDRAの判定基準でIPMまたはMEPM、LVFXまたはCPFXとなっているが、それぞれの薬剤でやや耐性率や異なることを十分理解しておくことが必要である。なお、AMKの代用としてGMを用いると2倍以上の検出率になってしまうためにアミノグリコシドはAMKで判定する必要がある。

微生物検査の精度の検証のためにJANIS検査部門で国内に報告例の無い“稀な耐性を示す菌”として警告対象となっているMRSAの非感受性菌の検出状況およびCLSIの判定基準の順守状況について集計を行った。JANIS検査部門の公開データではMRSAのVCMは100%感受性となっているが、公開データは疑義結果を削除した集計結果である。しかし、我々が集計したJANIS検査部門の生データは臨床に報告されたデータであり、感染症診断・治療に大きな影響を与えることが考えられる。検査方法別の非感受性菌検出状況は、機器の使用割合も考慮する必要があるため、今回の結果で非感受性菌と判定しやすい装置、言いかえればMRSAのVCMのMIC値が高い装置とは断定できない。施設別の集計では、集計期間に毎月VCM非感受性菌を報告している施設もあり、微生物検査担当技師は結果報告の前に必ず結果を確認することが重要である。

MRSAのβ-ラクタム系薬のカテゴリー判定については、*Staphylococcus*属の判定基準しかシステム上持たない施設があることが原因の一つと考えられる。システムの改修は容易ではないと思うが、医師が報告データに基づき抗菌薬を選択することを考えれば、正しい判定基準を使用し報告

すべきである。特に、MRSAのβ-ラクタム系薬はCLSIの判定基準を順守しない場合、耐性を感受性と報告することとなり大きな問題となることを認識すべきである。

## E. 結論

15年間にお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、MDRPやMDRAのアウトブレイクが疑われる施設があることやJANISに送られてくる生データにおいてVRSAなどの結果が含まれており、目視確認のみならずシステムによる警告機能の導入が必要である。

今後、JANIS事業におい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必要性和考える。

F. 健康危機情報：なし

G. 研究発表：執筆中

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

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 23 年度研究報告(分担研究報告)

藤本 修平 (東海大学医学部基礎医学系生体防御学)

## 研究要旨

感染対策の高精度化、高効率化を目的とし、①2DCM-web の JANIS 事業への移行、改良、② JANIS 事業データの二次利用による研究のために統計法の規定に基づくデータ提供を受け、許可を受けた他の分担研究者への配布、VREの全国レベルの2DCM解析、③菌株の分子疫学的解析、電子データとの突合、④耐性菌の条件と検出された場合の警告・案内内容を定義したメッセージの標準化、および、⑤耐性菌サーベイランスの国際連携に関する調整をおこなった。成果は、院内感染症の抑止、耐性菌の拡散抑止に貢献するとともに、院内感染症、耐性菌拡散、耐性菌の国際情勢の理解に重要な役割を果たし、院内感染症による健康被害を最小化し国民の安全の確保に貢献する。

## 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

興石 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

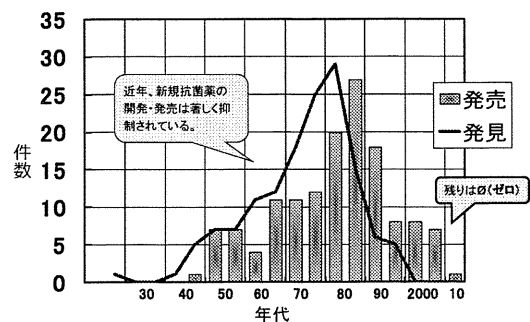
## A. 研究目的

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。

高度先進医療の発達、普及に伴って、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を受けている生体防御能に障害のある易感染患の病院内に占める割合が増加し、弱毒の常在菌や環境菌によって発症する日和見感染症が多

発するようになった。高度先進医療では日和見感染症の予防、治療のために抗菌薬の使用が不可欠で、医療施設内では抗菌薬が多用されている。日和見感染菌は、医療施設内で常在菌、環境菌として繰り返し抗菌薬に暴露される。常在菌、環境菌には免疫による排除が働かないため、感性菌が淘汰されると耐性菌が確実に選択され、日和見感染症を難治化させている。

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く新規抗菌薬の発見は一件もない。現在発売を待っているいわゆる pipeline 上の抗菌薬は無い。新規抗菌薬発見の報告から発売までは平均で約 7 年かかる。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 2058号 付録最新「抗菌薬」一覧表(2011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)院内感染症の抑止、2)耐性菌の拡散の抑止が必要であると考えた。

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(5,7,10)、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。菌の院内拡散は、1)外因性院内感染症の最初のステップであり、2)耐性菌の院内拡散に対しても、抗菌薬による選択圧の存在下、必須のステップであり、3)内因性院内感染症に対しても、常在細菌叢の耐性菌化によって、その難治化に関わり、4)さらに、菌が一人の患者から別の患者に移るといふ、非衛生的な状態の結果であり、院内感染症のリスクとなる。菌の院内拡散を抑止することによって、これらの問題が解決することになり、院内感染症の最少化に有効であると考えた。

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

### 倫理面への配慮

本研究は、東海大学臨床研究審査委員会において倫理審査を受け、①「厚生労働省院内感染対策サーベイランス検査部門の精度向上及び効率化に関する研究」(臨審委(受)第09R-090号)、②「2DCM-webの開発と有用性の検証」(臨審委(受)第09R-091号)、③「感染対策の高精度化に関する新技術の応用、実証のための研究」(臨審委(受)第09R-092号)について承認を得て行った。JANIS 提出データの研究目的利用については、統計法(平成19年法律第53号)第33条の規定に基づき厚生労働大臣に申出を行い、厚生労働省発政0329第21号によって調査票情報の提供を

受けて行った。

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)webアプリケーション版(2DCM-web)のJANIS事業への移行、改良

昨年度までに開発、大規模実証試験を済ませた2DCM-webシステム(13)をJANIS事業サーバー上に移し、JANIS事業に提出された各施設のデータによって、2DCM-webによる解析ができるようにした。さらに、③の研究の成果を活かし、エピカーブ表示機能、耐性菌の明示化機能の開発、実装、評価を行い、最終的に事業サーバー上での動作を目指した。

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

倫理面への配慮の項で挙げた方法で厚生労働大臣より提供を受けたデータをこれまでの研究で開発したデータ加工ツール群(12)(8)(3)(4)を用いて、エクセルなどによる処理ができるように加工を行い、許可を得た研究者に配布するとともに、VREについて全国データを用いた2DCM解析を行った。

③感染対策に関わる電子化アルゴリズムの検証、精度向上のための研究

昨年度までに構築したデータ収集、菌株収集システム(14)によって集めた菌株の分子疫学的解析をpulse field electrophoresis (1)、POT法(6)によって行った。

④検査が行われた時点でリアルタイムで警告を出すための標準化に関する研究

国内で検出されたことのない耐性菌、国内での検出がまれな耐性菌、動向の監視が必要な耐性菌について、検出時に自動検査機器、データ管理装置などから、再検査、菌株保存、注意喚起などのメッセージを出力させ、サーベイランスデータの精度向上を図るために、耐性に関する条件、検出時に出力する警告・案内を電子ファイル、電文の形式として標準化するための「メッセージ定義」を行い、将来的に、JANIS事務局などより、電子ファイルなどによって、耐性菌の条件、検出時の警告・案内をこの標準形式で通知できるようにする。JANIS参加施設などは、この電子ファイルなどを自施設の検査機器に読み込ませることで、常に最新の

条件、警告・案内メッセージを利用する事ができるようになる。メッセージ標準化と並行して、検査機器メーカー、データ管理装置メーカーとの調整を開始した。

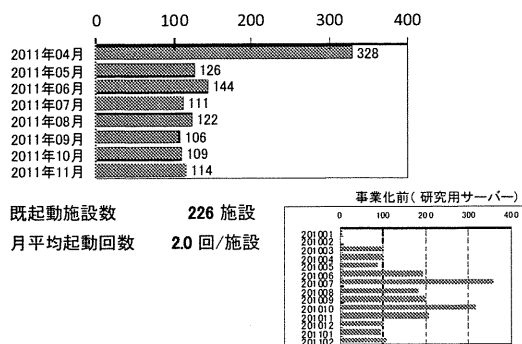
⑤耐性菌サーベイランスの国際連携に関する調整

中国全国の耐性菌サーベイランスの報告会として行われた、The National Conference on Bacterial Resistance, June 18th Beijing での講演を機会に、北京大学、上海同済大学の関係者と自動化全国サーベイランスの構築について調整した。

C. 研究結果

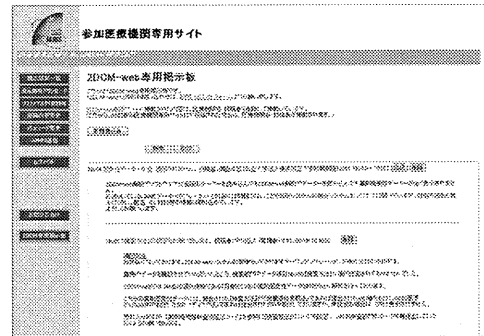
①「アンチバイオグラムの自動分類と二次元キャリアマップ」(2DCM)web アプリケーション版(2DCM-web)の JANIS 事業への移行、改良

大規模実証試験(14)で、改良を行ったシステムを平成 23 年 4 月 1 日より JANIS 事業サーバーに事業の一部として稼働させた。事業化後、平成 23 年 4 月は一時的にシステムの起動回数(2DCM-web では起動の度にサーバー上のアプリケーションが一時的に利用者のコンピューターにインストールされそのまま起動され、終了後は自動的にアンインストールされるためダウンロード回数が起動回数と等しくなる。)が増加したが、5 月以降は研究用サーバーでの起動回数とほぼ同じ、一月あたり 100 余件となった。一度でも起動したことのある施設数は平成 23 年 11 月までに 226 施設で、起動を行っている施設の月平均起動回数は 1 施設あたり 2 回であった(図 2)。



(図2) 2DCM-webの起動状況  
JANIS事業統合前後の月別2DCM-web起動回数と事業化前の2DCM-web起動回数をサーバー上の記録からもとめた。(平成23年11月現在)

研究用サーバーに引き続き、JANIS 事業としては初めての掲示板の運用も開始した。(図3)



(図3) 掲示板の運用  
JANIS事業では初めてのとなる掲示板の運用を研究用サーバーから引き継ぎ開始した

後に述べる『③感染対策に関わる電子化アルゴリズムの検証、精度向上のための研究』において、2DCM-web で同じグループの菌の院内拡散が疑われる事例において、多剤耐性菌の拡散、まれな耐性菌の拡散、特定菌の集積、継続的に同じ菌を排出している患者(reservoir)の存在する場合に、実際に菌の院内拡散が存在する可能性が高く、また、院内感染対策上重要であることが、明らかになってきたので、これらの条件を加味した、2DCM-web での解析が可能になるように、

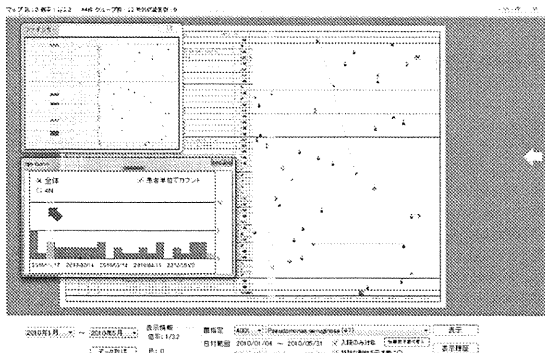
- a) エピカーブ(epi-curve)表示機能
- b) まれあるいは注意を要する耐性菌の明示機能

を 2DCM-web に追加するための開発を行った。

- a) エピカーブ(epi-curve)表示機能

epi-curve の集計期間は 1 週として開発を行った。開発中の改良点は以下の通り。

- 1) 外来を含めない集計を加えた。
- 2) 検出患者数による集計を加えた。
- 3) epi-curve と 2DCM-web 本図の時間関係が分かる機能を設けた。



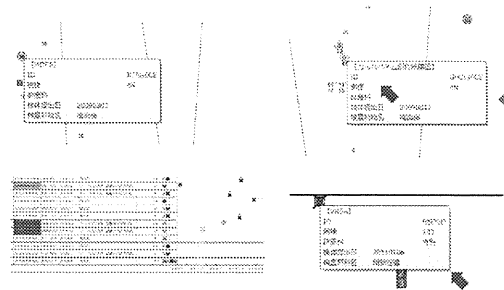
(図4) 2DCM-webのepi-curve表示機能  
本図の左下にepi-curveが表示される。epi-curve上で左クリックすると対応する時期が黄色い帯で示される。

外来を含めるかどうかは本図の下部のチェックボックスによって選択する。エピカーブをクリックすると対応する期間(1週間)が黄色い帯で表示され、エピカーブと2DCM-web本図の時間軸の照合ができる(図4)。エピカーブは特定のユニット(病棟または診療科)のみの集計と、全病棟の集計をエピカーブ上のラジオボタンで選択する。

b) まれあるいは注意を要する耐性菌の明示機能

JANISでの耐性菌の定義を参考に、まれ、あるいは注意を要する耐性菌に対応する2DCM-web本図上の色四角に丸をつける機能を追加した。開発中の改良点は以下の通り。

- 1) データ量が増えた場合でも問題とする菌の検出が明瞭となるように本図左側の属性リスト上にも着色をするようにした(図5)。
- 2) 複数の条件に合致する菌に(例えばMDRPは、MDRPとカルバペネム耐性緑膿菌に合致する)対して、どの耐性を優先して表示するかを指定できるようにした(図5)。
- 3) VRSAのように、確認が必要な耐性菌に対しては×を付けるようにした(図5)。

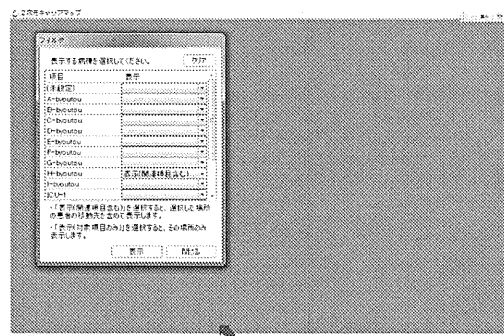


(図5) 2DCM-webのまれあるいは注意を要する耐性菌の明示機能  
上左:MDRP(赤丸)、上右:カルバペネム耐性緑膿菌(橙丸)。MDRPは同時にカルバペネム耐性緑膿菌であるが、MDRPが優先される。同時に表示される耐性もある。  
左下:検体番号の表示域にも着色して小さな図でも耐性菌が目立つようにした。  
右下:確認が必要な耐性菌に対しては赤×を付けるようにした。

さらに、複数の改良を行った。同一アンチバイオグループに属する検体一覧の複数条件による並べ替え機能を付加した(図6)。部分ユニットの表示機能を設けた(図7)。



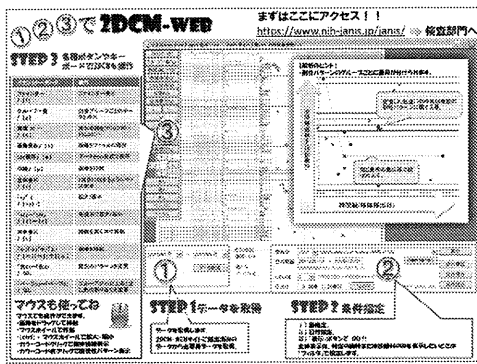
(図6) 2DCM-web同一グループ一覧並べ替え機能  
複数条件での並べ替えを可能にした。昇順、降順はトグルする。リセットボタンで元に戻る。



(図7) 特定ユニット表示機能  
全病棟の表示が大きすぎる場合に、グループ分け条件を変えないまま、部分的な表示ができる機能を追加した。

簡易マニュアルを作成した。利用者のコンピューターの脇に置くA4判1枚のマニュアルを作成した(図8)。





(図8) 簡易マニュアル  
コンピュータの脇に置いて操作手順の参考にできるA4判1枚のマニュアルとした

② JANIS 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

2010年1月～2011年8月のデータの提供を受けた。9,490,802レコードのデータが含まれた。JANISのデータは1レコードに複数の菌株に対するデータを含むため、菌株別のデータファイルに展開後、さらに、エクセルなどで処理ができるように、感受性に関する情報を抗菌薬の順を決めて並べ替え、さらに、月別、菌種別のファイルに分けて、一度に表として開けるように処理を行った。複数種類のファイル形式を作成した。もっとも、簡単に扱えるファイルは、属性情報の他は菌コード、検査材料、SIRによる感受性判定結果のみで、エクセルなどでも容易に開くことができる(図9)。

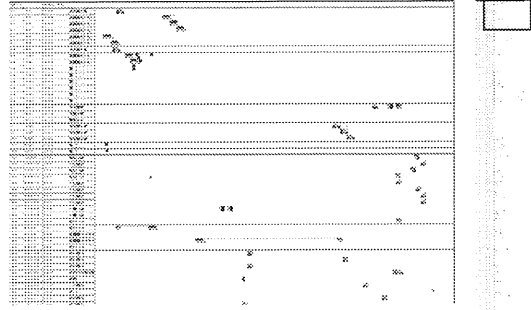
これらのデータは、臨床検査技師会研究グループなどあらかじめ届け出た研究者に厳重に暗号化の上配布した。

検査機関	検査材料	検査項目	検査結果	検査日時	検査場所	検査内容	検査結果	検査場所	検査内容
10000001	10000001	10000001	10000001	10000001	10000001	10000001	10000001	10000001	10000001
20000001	20000001	20000001	20000001	20000001	20000001	20000001	20000001	20000001	20000001
30000001	30000001	30000001	30000001	30000001	30000001	30000001	30000001	30000001	30000001
40000001	40000001	40000001	40000001	40000001	40000001	40000001	40000001	40000001	40000001
50000001	50000001	50000001	50000001	50000001	50000001	50000001	50000001	50000001	50000001
60000001	60000001	60000001	60000001	60000001	60000001	60000001	60000001	60000001	60000001
70000001	70000001	70000001	70000001	70000001	70000001	70000001	70000001	70000001	70000001
80000001	80000001	80000001	80000001	80000001	80000001	80000001	80000001	80000001	80000001
90000001	90000001	90000001	90000001	90000001	90000001	90000001	90000001	90000001	90000001
10000002	10000002	10000002	10000002	10000002	10000002	10000002	10000002	10000002	10000002
11000002	11000002	11000002	11000002	11000002	11000002	11000002	11000002	11000002	11000002
12000002	12000002	12000002	12000002	12000002	12000002	12000002	12000002	12000002	12000002
13000002	13000002	13000002	13000002	13000002	13000002	13000002	13000002	13000002	13000002
14000002	14000002	14000002	14000002	14000002	14000002	14000002	14000002	14000002	14000002
15000002	15000002	15000002	15000002	15000002	15000002	15000002	15000002	15000002	15000002
16000002	16000002	16000002	16000002	16000002	16000002	16000002	16000002	16000002	16000002
17000002	17000002	17000002	17000002	17000002	17000002	17000002	17000002	17000002	17000002
18000002	18000002	18000002	18000002	18000002	18000002	18000002	18000002	18000002	18000002
19000002	19000002	19000002	19000002	19000002	19000002	19000002	19000002	19000002	19000002
20000002	20000002	20000002	20000002	20000002	20000002	20000002	20000002	20000002	20000002
21000002	21000002	21000002	21000002	21000002	21000002	21000002	21000002	21000002	21000002
22000002	22000002	22000002	22000002	22000002	22000002	22000002	22000002	22000002	22000002
23000002	23000002	23000002	23000002	23000002	23000002	23000002	23000002	23000002	23000002
24000002	24000002	24000002	24000002	24000002	24000002	24000002	24000002	24000002	24000002
25000002	25000002	25000002	25000002	25000002	25000002	25000002	25000002	25000002	25000002
26000002	26000002	26000002	26000002	26000002	26000002	26000002	26000002	26000002	26000002
27000002	27000002	27000002	27000002	27000002	27000002	27000002	27000002	27000002	27000002
28000002	28000002	28000002	28000002	28000002	28000002	28000002	28000002	28000002	28000002
29000002	29000002	29000002	29000002	29000002	29000002	29000002	29000002	29000002	29000002
30000002	30000002	30000002	30000002	30000002	30000002	30000002	30000002	30000002	30000002

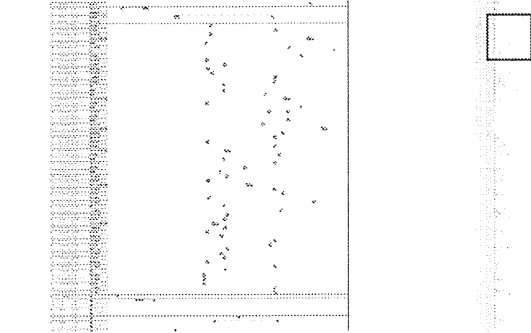
(図9) JANIS事業データの二次利用  
2010年1月～2011年8月までのJANISデータの提供を受けた。9,490,802レコードが含まれた。エクセルなどで利用できるように加工を行い、届け出を行っている研究者に配布した。もっと簡単に開ける様に加工したデータの例。

VREについてJANIS提出データを用いた全国レベルでの2DCM解析を行った。MIC値の報告があったVRE(*Enterococcus faecium*)653株を解析対象とした。

一般には施設毎に異なる株が広がっていることが確認でき、一部地方では同一株の拡散が疑われた(図10)。



(図10-1) JANIS事業データの二次利用によるVRE全国レベル2DCM解析 MIC報告のあった*Enterococcus faecium* 653株の解析。右側図の赤四角内が上図。施設毎に区切っている。上5施設は同地方で同じ株の拡散が疑われる。他の施設では、施設毎に異なった株が広がっていることが分かる。



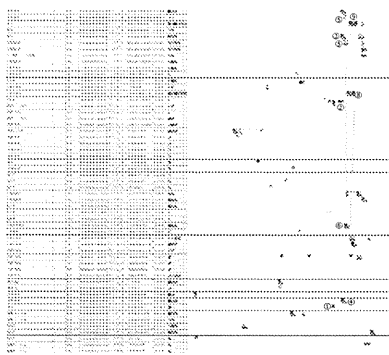
(図10-2) JANIS事業データの二次利用によるVRE全国レベル2DCM解析 MIC報告のあった*Enterococcus faecium* 653株の解析。右側図の赤四角内が上図。同一施設内で数種、おもには1種の菌株の拡散があることが分かる。

しかし、一方で平成22年にVRE(*E. faecium*)を報告している施設は全国で36施設に過ぎず、地方での拡散を議論するには不十分であった。

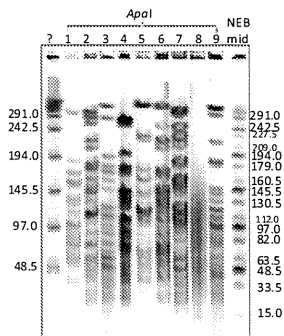
③ 感染対策に関わる電子化アルゴリズムの検証、精度向上のための研究

昨年度に引き続き、収集した菌株の解析と電子データの突合を勧めた。

感受性が高い株では、アンチバイオグラムのグループ分けが行われにくく、pseudo-outbreakとなる例があることが分かった(図11)。



(図11-1) *Acinetobacter baumannii* のpseudo-outbreak  
感受性(図11-3)の低い株では耐性パターンでは分類ができず同じ株に見えるが、PFGE(図11-2)では異なった株であることが証明できる。



(図11-2) *Acinetobacter baumannii* のpseudo-outbreak  
図11-1の①～⑨がlane 1～9に対応。すべて異なる株であることが分かる。

	AZT	PPC	SET/ASP/CLP	CTR <sup>+</sup>	GAZ	AMP	UM	MRK	LYN	ST	FMOS/SPD
①	32	32	3	0.19	32	4	2	1.5	0.5	8	9
②	0	4	0.75	0.19	0	1.5	3	1.5	0.525	0.125	2
③	16	12	1	0.125	12	3	2	1.5	0.19	0.125	1
④	16	8	1	0.19	12	2	3	2	0.125	0.19	0.5
⑤	8	12	1.5	0.19	3	0.75	1.5	0.5	0.084	0.047	0.35
⑥	16	16	1.5	0.19	3	2	2	1.5	0.19	0.19	0.5
⑦	16	6	0.75	0.19	0	1.5	3	1.5	0.19	0.19	1.5
⑧	16	8	1.5	0.19	8	2	1.5	0.084	0.084	0.684	0.5
⑨	24	12	1.5	0.19	16	2	2	1.5	0.084	0.125	0.5

(図11-3) *Acinetobacter baumannii* のpseudo-outbreak  
図11-1の①～⑨に対応。最下段は当該施設でのSIR判定。最上段は、e-testによる再検査結果、中段はe-testの判定。いずれの判定でも①以外は、グループが分かれなことが分かる。

一方、これらの株の中にも、MIC 値で4倍以上の違いのあるものも見つかかり、MIC 値の利用によって分類を行うことができることも分かった(図11-3)。

#### ④検査が行われた時点でリアルタイムで警告を出すための標準化に関する研究

メッセージとしてXMLを用いる、あるいは、さらに、HL7 CDA 化を行うことも考慮したが、実稼働に必要な検査機器メーカーの対応の容

易さを考慮して、CVS によるメッセージとすることにした。

標準化の前提として、コード(vocabulary)はすべて JANIS コードを用いることにした。

耐性菌の条件は、論理を展開した式を用いることが一般的に行われているが、可読性、実行時の速度の点などを考慮して、カッコの使用を含めて代数、論理学で用いられる式の形式を採用し、演算の優先順位もそれに従うことにした。

条件にあった耐性菌が検出された場合に機器類が表示するメッセージは、例えば、「日本国内で検出されたことのない薬剤耐性を持った菌です。菌株を保存し、検査の確認を行ってください。同様の結果が得られた場合、確認等に相談が必要な場合は、JANIS 事務局(電話 xxx-xxxx-xxxx)に連絡ください。」というような具体的な内容を持たせることにした。

2DCM-web で『まれあるいは注意を要する耐性菌の明示機能』を加える際、複数の耐性菌の条件に合致する菌株に対して、警告の羅列でなく、適切な警告・案内メッセージを出す必要があることが分かった。警告の優先順位を包含関係としてオイラー図の論理で表現する方法を検討した。

実行時には、条件を要素とする集合の2つの要素の組み合わせとしてすべての組み合わせの包含関係を調べればよいことが分かったが、落ちなく記述することが難しい場合のあることを考え、オイラー図を用いたインターフェイスの作成を計画した。

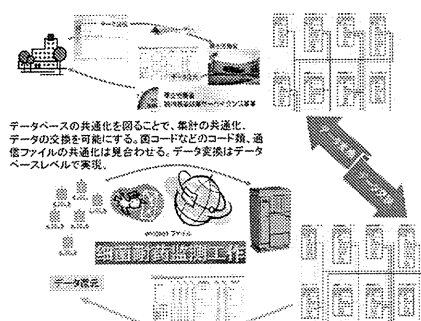
#### ⑤耐性菌サーベイランスの国際連携に関する調整

現在、北京市を中心に WHONET のファイルを用いた耐性菌サーベイランスが菌株ベースで行われている。

北京大学のグループは JANIS 検査部門サーベイランスシステムの移植を考えていたが、自動機器の整備状況などを考えると、現実的でないと考えた。

現在の WHONET ファイルによる情報収集を利用して、ファイルを自動的に JANIS 検査部門サーベイランスシステムのDBと同じDB構造

のDBに読み込むことにより互換性を取る方法を上海同済大学の情報科学科と検討している(図12)。



(図12)耐性菌サーベイランスの国際連携に関する調整  
北京大学、上海同済大学と調整を進めている。現在のWHONETファイルによる情報収集を利用して、ファイルを自動的にJANIS検査部門サーベイランスシステムのDBと同じDB構造のDBに読み込むことにより互換性を取ることを計画している。

## D. 考察

### ①「アンチバイオグラム自動分類と二次元キャリアマップ」(2DCM)webアプリケーション版(2DCM-web)のJANIS事業への移行、改良

2DCM-webのJANIS事業への移行は、特に問題なく行うことができた。月間の総起動数100余回、既起動施設数200余施設、起動している施設の月平均起動回数2回は、問題となる菌の異常集積をきっかけとして、確認のために起動が行われていると考えると妥当な回数であろう。利用の減少があれば、適当なタイミングで広報活動を強化する必要があるだろう。

掲示板の運用を始めたが、研究用サーバーでの運用と較べて利用が活発でない。心配されたいたずらなどのトラブルはない。掲示板はQ and Aの元になる知識の積み重ねを利用者と共有できる点で優れていると考える。普及のための広報活動が必要である。

2DCMの精度を上げるため、異常集積の検出、耐性菌の明示化を行った。前者は、epi-curve機能によっているが、今後の課題として、区間をまたぐ集積について、現在の1週単位以外の集計、あるいは、「菌の異常集積の自動検出」(9)による検出などを検討する必要がある。「菌の異常集積の自動検出」は、計算に多くの資源を必要とするため、アルゴリズムの改良、あるいは、簡易アルゴリズムの開発によって実用化する必要がある。今後検討が

必要である。

耐性菌の明示化は、JANISで用いられている、国内での検出がない、あるいは、まれな確認が必要な耐性菌、監視が必要な耐性菌などに対して、2DCM-web画面上で明示化するようにしたものであるが、明示の論理を確認する中で、包含関係にある耐性菌の扱いを決める必要が生じた。これは、④項の標準化の項と共通の問題であり、標準化に際しても包含関係を組み込むことにした。

耐性菌を一定の基準で表示することは重要であるが、一方で、個体の中で生じる変異に伴う耐性の場合、耐性化が段階的に進む場合も観察され、このような場合にどの段階から警告を出すかは今後の課題である。

2DCM-webの導入は、高精度の感染対策を利用可能にすることで問題の認知を促すことを目的にした。利用しない限りは問題の認知が進まないため、利用への動機づけがなされないという問題がある。起動回数などを参考に今後も、利用を動機づける活動が必要であろう。

### 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

JANIS検査部門へのデータ提出件数(レコード数)は20ヶ月で9,490,802件であり、月あたり47万件程度に達している。エクセルなどの表計算ソフトで扱えるデータとしては限界を超えているため、月別、菌種別などのファイルに分けて処理がしやすいように工夫をしてきた。

個々の研究者に対しては、個人情報保護の立場から、必要最小限の情報を配布するようしてきたが、今後、さらに扱いやすく、なおかつ、個人情報の保護、データの保全、安全確保がしやすい、加工法、提供法を検討する必要がある。

一方、現状でも、表計算ソフトなどで容易に開ける状態での提供を行っているにもかかわらず、データ量、あるいは、JANISのデータであるというだけの理由で、十分な研究目的利用が行われていない傾向がある。利用を促す情報提供を強化する必要がある。

ある。

バンコマイシン耐性腸球菌 (*Enterococcus faecalis*) の全国レベルでの 2DCM 解析によって、施設をまたがった一部地域で同一株の拡散が疑われた。また、施設毎にそれぞれ特有の感受性パターンを示す株が広がっていることも明らかになった。一方、一施設に複数の感受性パターンの株がそれぞれに広がっている例も見られた。このような例では、地域に複数の株が流通している可能性が高いが、該当する施設と同じ地域の施設からは VRE の報告が行われておらず、VRE の報告が不十分であるか、参加施設数が少ないことが原因と考えた。

現在、JANIS 検査部門サーベイランスシステムへのデータ報告は、検査システムでの検査結果をすべて報告することが一般的で、VRE についても例外でないとする、参加施設数が不十分であることあるいは、中小規模病院の参加がほとんど無いことが原因となっている可能性が考えられた。

### ③感染対策に関わる電子化アルゴリズムの検証、精度向上のための研究

感受性の高い、例えば、すべての抗菌薬に対して感受性のある株は、耐性パターンで分類することは困難か不可能である。

一方、病院のような抗菌薬による選択圧のある場所において耐性菌と感受性菌が同時に存在しているとすれば、感受性菌だけが院内拡散をする可能性は非常に低い。

したがって、アンチバイオグラムグループが同じ感受性が高い菌が複数見つかったとしても院内拡散を強く疑う必要は論理的にない。これを裏付けるデータが得られた。

一方、感受性の高い株であっても、MIC 値に 4 倍以上の違いがあることがあり、MIC 値を用いた分類によって精度向上が図れることも分かった。

菌の異常集積が見られた場合に、菌の院内拡散が観察されること(11)、同一株が長期間にわたって分離された患者を感染源にしたアウトブレイクが観察されたこと(13)を合わせて、多剤耐性菌の拡散、まれな耐性菌の拡散、特定菌の集積、継続的に同じ菌を排出している患

者(reservoir)の存在があつて、同一アンチバイオグループ株が複数発見された場合に院内拡散の危険が高いと考えた(表1)。

2DCMの解釈に関し、

1. 「菌の異常集積の自動検出」で異常集積がある場合
2. 同じ耐性パターンの菌に時間的、空間的集積がある場合
3. 繰り返し同じ菌(株)が分離される患者の存在する場合
4. 多剤耐性菌である場合

に、院内拡散の危険が高く、このような場合に、2DCMで同じ耐性パターングループに属する菌が複数分離された場合は、特に注意が必要である。

(表1) 2DCMの精度を上げる解釈法

### ④検査が行われた時点でリアルタイムで警告を出すための標準化に関する研究

JANIS に対してバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA) のような、確認が必要な耐性菌の報告があった場合、データの提出時に、エラーとして警告が発生する。しかし、エラーの発生は提出一定時間後に再度 JANIS の当該ページにログインをするか、還元情報を開かない限り施設側には伝わらない。また、施設側にそれが伝わっても、菌の検出後、最長で1ヶ月半以上が経過しており、すでに菌株が捨てられていることがほとんどで、確認の方法がない。

過去においては、すべての検査結果を細菌検査技師が確認した後システムに送信していたが、自動化の進歩、外注化、検査技師のローテーション化などによって確認が行われなくなったり、あるいは、不十分になっている。

各検査機器やそれらに結合されたデータ管理装置には異常な検査結果を指摘する仕組みが組み込まれているが、必ずしも上手く機能していない。

JANIS では、確認が必要な耐性菌、警戒が必要な耐性菌、一般的な耐性菌の耐性条件と、検出された場合の対処法を定義している。これらは、必要に応じて、慎重に変更が加えられる。

特殊な耐性菌の国内での拡散状況の把握のため、菌株の収集や検出の報告が求められることがある。

施設では、これらの変更や、新しい求めに対して、目視などで対応するか、方法があれ