

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)
分担研究報告書(平成25年度)

「新たな薬剤耐性菌の耐性機構の解明および薬剤耐性菌のサーベイランスに関する研究」
分担研究「院内感染対策の高精度化を目的とした電子システムの開発と応用に関する研究」

研究分担者	藤本 修平	東海大学医学部基礎医学系生体防御学
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 地域医療医学センター
	八束 眞一	医療法人社団日高会日高病院 臨床検査室
	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
	本間 操	都立松沢病院検査科 臨床検査室
	山下 計太	筑波メディカルセンター病院診療技術部臨床検査科
	静野 健一	千葉市立海浜病院 臨床検査科微生物検査室
	石黒 信久	北海道大学病院 感染制御部
	岩崎 澄央	北海道大学病院 検査・輸血部

研究要旨

医療の高度化に伴い医療機関では易感染患者が大多数を占める様になり、易感染患者に対する安全な医療の実施のために抗菌薬が多用されてきた。易感染患者が罹患する日和見感染症は常在菌や環境菌が起因菌であり、これらの菌は病院内に長時間存在し、さらに免疫による排除が起こらないため、耐性菌が効率よく選択され、院内感染症を難治化させた。このような耐性菌による院内感染症に対しては、感染対策の徹底による菌の院内拡散の制御(抑制)、抗菌薬の適正使用による耐性菌選択圧の制御(抑制)が重要な対策となる。本研究では前年度に引き続き、感染対策の電子化による高精度化、高効率化を目的とし標準化、アルゴリズムの開発、研究成果の実用システムへの実装、実用システムの改良に関する研究を行った。1)標準化:前年度作成した「耐性菌条件/警告・案内定義メッセージファイル」(第1版)に対して主な細菌検査機器メーカー、データ管理装置メーカー、および、保健医療福祉情報システム工業会(JAHIS)から意見収集を行い、改良を加えた第2版を作成、さらに、これを開示して意見聴取を行った。さらに、メッセージを生成するためのインターフェイス、メッセージを読み込むためのインターフェイスの作成に着手した。2)アルゴリズムの開発:菌の異常集積自動検出(PMA)簡易アルゴリズムの精度を上げる改良を行った。3)システム実装等の研究:2DCM-webのepi-curve機能の改良を行い改良版のJANISでの提供を実現した。

A. 研究目的

医療の高度化により、カテーテル挿入、抗菌薬投与による常在細菌叢破壊、腸蠕動/膀胱機能など生理的排除運動の障害などにより侵入門戸での防御を傷害された患者や、細胞性/液性免疫の障害を持つ患者が、病院の中で増加し、それに伴って、日和見感染症が発生し増加した。

日和見感染症の原因となる日和見感染菌は、非病原菌(弱毒菌)である常在菌や環境菌であり、これらは長時間医療施設内に存在

する。医療施設には多くの易感染患者がいるために、高度医療の安全な実施のために抗菌薬が多用されているため、日和見感染菌の内、感性菌は淘汰され耐性菌だけが選択される。繰り返し抗菌薬に暴露されることで多剤耐性菌や高度耐性菌が選択される。

さらに、常在菌や環境菌には、感染症の原因となっていない限り免疫による排除が起こらない。このため治療や予防のために抗菌薬が投与される度に、常在細菌叢や環境において確実に耐性菌の選択が進む。

このようにして、多剤耐性菌、高度耐性菌の選択は、高度医療の実施に伴って発生したものである。

菌の院内拡散は、外因性院内感染症の最初のステップであり、耐性菌の院内拡散にとっても、必須のステップで、抗菌薬による選択圧とともに、重要な因子である。さらに、耐性菌の院内拡散は抗菌薬による選択圧下に、常在細菌叢の耐性菌による置換の原因となり、内因性院内感染症の難治化因子である。また、菌の院内拡散自身が適切でない院内感染対策主義を反映しているものであり、アウトブレイクの危険因子である。

従って、今日の耐性菌時代の院内感染対策において、菌の院内拡散の制御は、抗菌薬の適正使用による選択圧の抑制とともに、重要な院内感染対策である。

ここで言う菌の院内拡散は、日和見感染症の原因となる、日常的に分離される常在菌や環境菌の院内拡散であり、分離そのものは異常ではない。さらに異常な分離であったとしても、菌自体が目に見えないために拡散を検出することは分離培養同定などの臨床細菌検査の結果に頼らなくては出来ない。

私達は、日常の分離菌(臨床細菌検査の結果)を、電算機を用いて詳細に解析することで、菌の院内拡散の異常を検出し、さらに、異常を可視化し、それらによって、院内感染対策を高精度化する方法について研究してきた。

本研究では、電算機を用いた解析をおこなうために必要な、標準化、新規アルゴリズムの開発、新技術の実装について研究を行っている。

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「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」(12R-029号)、「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」(12R-027号)の倫理審査を受け承認を受けた。

耐性菌条件/警告・案内定義メッセージファ

イルの定義、検討、公表準備

対策が必要な耐性菌が検出された場合に、検査機器、検査機器に接続されたデータ管理装置、さらに検査システム、病院システムなどにリアルタイムで、すべての医療機関において共通の警告を表示などさせることを目的としたメッセージを開発する。耐性菌の条件、検出された場合の表示内容、管理上必要な情報などをメッセージファイルとして作成し、それを、各施設がダウンロード出来る様に厚生労働省、感染症研究所、あるいは、その他の行政機関、研究機関、研究団体などがホームページなどに掲示し、各医療機関ではそれらをダウンロードして、各装置、システムに読み込ませることで、耐性菌検出時に適当なメッセージが表示される様に、メッセージの設計を行い、その実証実験を行う。

平成 24 年度、「耐性菌条件/警告・案内定義メッセージファイル」(第 1 版)を開示し、栄研化学(株)、アイテック阪急阪神(株)、日本ベクソン・ディッキンソン(株)、シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス(株)、オネスト(株)、日本ピオメリュウ(株)、セーフマスター(株)、ケー・エス・ディー(株)に意見を求めた。また、JAHIS(保健医療福祉情報システム工業会)医療システム部会検査システム委員会に対して直接説明を行い意見を求めた。

集められた意見を集約して、第 2 版を作成し、同じ会社、機関に意見を求めた。

最終案を元に、実際にメッセージを作成するインターフェイス、読み取るためのインターフェイスの試作に着手した。

細菌検査の精度維持、検体採取、検査、報告の標準化

JANIS 検査部門提出データ(調査表情報)を用いた研究を行うため、厚生労働大臣に申請を行い平成 25 年 2 月 14 日付けで提供の通知を受けた。

提出データを抽出暗号化したファイルを受け取り、研究に必要な情報に限って Excel などで扱うことの出来る CSV ファイルに変換を行った。変換作業には厚生労働省科学研究費補助金によって開発した、「CSV 表分割 002a」、「File Merger 1.00d」、「data converter v400」、

および「項目展開 1.82」を用いた。

菌の異常集積自動検出 (PMA) 簡易アルゴリズムの開発

これまでの研究で菌の異常集積の自動検出 (Probability based Microbial Alert; PMA) によって菌の異常集積、院内感染症アウトブレイクを適切に検出できること、PMA を用いた警告スコア累積 (-alert) によって院内感染対策の問題点を明らかに出来ることなどが分かっており、また、PMA によって 2DCM の精度が向上することが分かっている。

PMA は、2 項分布を用い、菌の分離に偏りが無いという帰無仮説を棄却することによって、菌の異常集積 (院内拡散) を証明、検出する方法である。

PMA は、菌の分離率 (baseline rate)、細菌検査の対象となった患者数、そのうち、特定の菌種が分離された患者数が分かれば、簡単に計算を行うことができるが、一方で、すべての菌について、すべての病棟などのユニットにおける異常集積をもれなく検出するためには、毎日、すべての菌種について、ユニットごとに、さらに異なった集計期間 (7 日、14 日、30 日など) で集計を行う必要があり、相当の計算量になる。

PMA による警告を指標化して月毎に累計した -alert は、院内感染アウトブレイクを未然に防ぐ情報を与え、さらに 2 次元マトリクス (-alert matrix) 化することで年余にわたる感染対策の状態を概観することを可能とする。

-alert matrix は、感染対策地域連携などで連携する施設がお互いの状況を俯瞰するのに利用できる。現行のアルゴリズムでは、PMA を算出できるシステムを保有する施設でのみ利用可能であるが、地域連携などで利用すれば、JANIS などの全国サーベイランスで PMA, -alert, -alert matrix の情報を与えることが適当である。

JANIS などの全国サーベイランスでこれらの情報を与えるためには、PMA 算出の計算量を減量することが必須である。

平成 24 年度の研究で、毎日、異なった集計期間で集計を行う代わりに、週一回、木曜日にだけ、14 日間で集計を行うことで計算量が

20 分の一程度に減らせ、ある程度の感度を持たせることが出来ることが分かった。

本年度は、小さな施設の少ない検査数でも、ある程度の感度を得られる方法を検討した。

2DCM-web の改良

平成 24 年度の検討結果に従い、2DCM-web に実装されている epi-curve 機能に集計期間選択などの機能を加えるとともに、表示法などに改良を加えた。検証の後、JANIS への提供を行い、評価を行った。

C. 研究結果

耐性菌条件/警告・案内定義メッセージファイルの定義、検討、公表準備

第 1 版に対する意見収集で、ヘッダの内容、ヘッダ項目の順序、運用イメージの明示などについて指摘を受けた。これらの問題を解決した第 2 版 (別添 1) を作成し、各会社、機関に情報を開示し、意見を求めた。

JAHIS から、「医療情報システムにおける標準化の推進の為に、HL7 等の規格を利用されることをご検討いただけますと、当会としてももう少しお役に立てるかと思えます。」というコメントがあった以外は、特に意見は出なかった。

平成 24 年度研究の成果を用いて、当該のメッセージを生成するためのインターフェイス、読み込みのためのインターフェイスの製作を行っている。

細菌検査の精度維持、検体採取、検査、報告の標準化

平成 25 年 7 月に高度暗号化および圧縮したデータを受け取った。

2011 年 1 月～2013 年 2 月の 14,620,785 レコードについて Excel 読み込み可能な CSV ファイル化した。

その後、CSV ファイル化に用いていたフォーマットファイルに誤りが見つかり、2009 年 1 月～2013 年 2 月のデータ、24,827,781 レコードの再 CSV ファイル化を行い、予め大臣に届け出を行った研究者に、配付を行った。

菌の異常集積自動検出 (PMA) 簡易アルゴリズムの開発

平成 24 年度の研究で、スケールを自動調整することで、木曜日のみ 14 日間の集計でも、オリジナルの「連日、7 日間 14 日間 30 日間の観察幅で」計算を行った場合と類似のデータを得られることが分かった。

但し、検体数の少ない小さな病院では alert matrix で見ると、粒度が下がることが分かった。

問題となる様なアウトブレイクでは、一定期間、菌の院内拡散が続く。そのため、異なった集計期間で、毎日集計を行うことで、菌の院内拡散が繰り返し検出され、alert が大きな値を取るが、週に一回、14 日間だけの集計では、繰り返しの回数が少なく値が小さくなってしまふ。

問題にする必要がある菌の院内拡散では、PMA でより小さな確率を取る、つまり、スポラディックな分離であるという確率 (p 値) がより小さくなることが多い。従来は、 p 値 < 0.01 で 1, p 値 < 0.005 で 2, p 値 < 0.001 で 3 をスコアとして与えている。

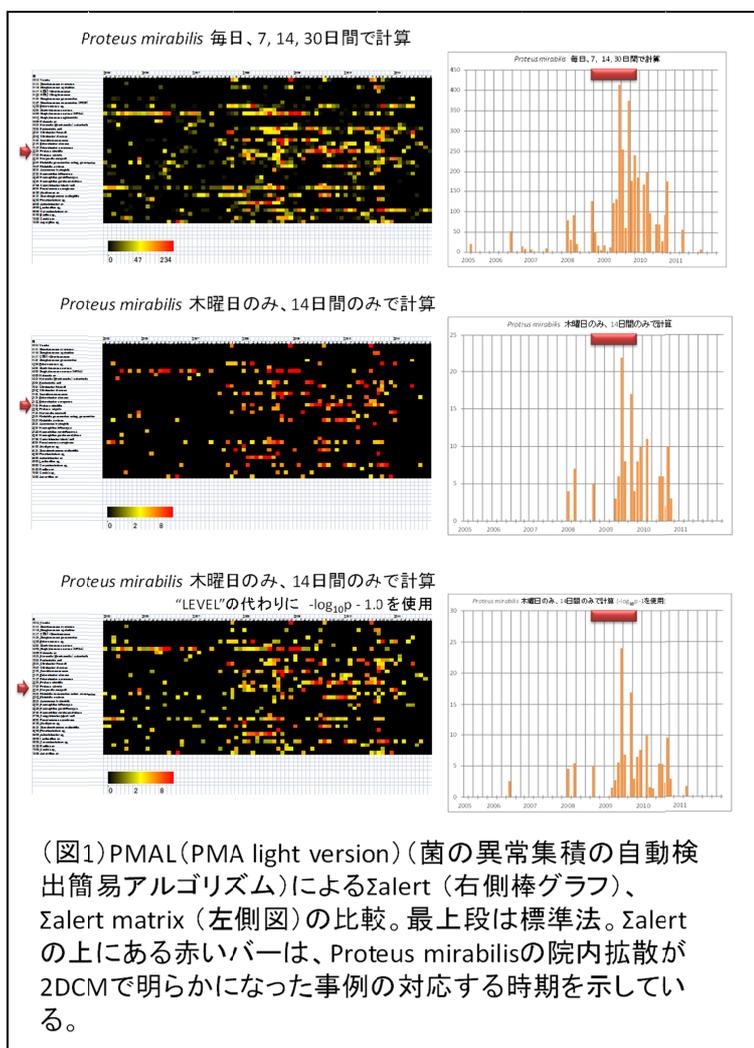
そこで、より確率が低い場合には、より大きな数字が与えられる様に、

$$-\log_{10} p - 1$$

をスコアとして利用した。この方法を用いると、alert matrix でより現法に近い結果が得られる(図 1)。

2DCM-web の改良

epi-curve 機能を中心として機能強化を行い JANIS 検査部門での提供を開始した。これによって、JANIS 実装の 2DCM-web の epicurve 機能の集計は患者単位 / 検体単位、施設全体 /



病棟または診療科別、7/14/28 日間の集計幅が選択できるようになった。epi-curve の棒グラフをクリックすると対応する期間の 2DCM 図に透明な黄色い帯が表示されるようになっており、分離数に変化があった期間に、分離菌にどのような変化があったのか、患者動線との関係はどうなっているかが容易に把握できるようになった。

すでに実装している耐性菌の明示機能 (対応する 2DCM 図上の菌株に警告色の が付され、左側の表にも同じ色が着色される。VRSA のように国内での分離が無く、海外でも非常に希な菌については赤の × 印が付く。)、感受性パターンの表示機能、同じ感受性グループの菌が分離された検体および患者情報の表示機能など JANIS に提出されているデータから菌の院内拡散を可視化するための様々なツールが実装された (図 2)。

本メッセージの定義によって、耐性菌が検出された段階で適切な対応がされる様になると期待できる。

「菌の異常集積自動検出(PMA)簡易アルゴリズム(PMAL)の開発」では異常の検出そのもの、また、それを利用した院内感染対策の長期間の動向を見るもので、必要なデータは現在、JANIS 検査部門に提出されているものだけである。

PMA は病院内の感染対策システムですすでに稼働しているが、計算量が多く、サーベイランスなどでの処理には向かない方法であるが、簡易計算法で、標準法にかなり近い結果が得られるようになってきた。今後、実際のデータで動作の確認を行う必要がある。JANIS などに実装されれば、感染対策の評価、問題点の明示化さらに施設間比較などに有効な方法である。

「2DCM-web の改良」によって、epi-curve の本格的な利用が可能になり、異常の検出をある程度支援できるようになった。JANIS 検査部門で耐性菌の条件を示している菌に対しては、表、および図中で着色などの方法で明示化を行っている。real time ではないが、注意を促す点では有用である。

2DCM-web そのものが、細菌検査技師の有無にかかわらず、耐性菌を含めた菌の院内拡散を確実に可視化する方法であり、感染対策の高精度化に大きく寄与するものであると考える。

「細菌検査の精度維持、検体採取、検査、報告の標準化」は、JANIS 提出データを精査して、サーベイランス、感染対策の元となる細菌検査の精度向上を行うことを目的としており、すでに、長沢光章技師を分担研究者とする臨床検査技師会グループによって解析が進み、機種間差などについての成果が上がっている。

藤本は、さらに、JANIS 検査部門データによって VRE、MRSA などの地域内での拡散を 2DCM の技術によって明らかにする研究を始めている。代表株の自動選択、一施設での複数患者の菌分離状況を簡便に表示する方法の開発などが課題である。すでに、VRE について地域拡散を検出できることを確認してい

る。

E. 結論

電算機を用いた感染対策の高精度化に複数の方法で取り組んでいる。多剤耐性菌のより広汎な拡散など院内感染症自体の変化、有効抗菌薬の枯渇、臨床細菌検査の態勢の変化など院内感染症を取り巻く背景の変化があり、これらは、臨床細菌検査の結果の精査が必要であるにもかかわらず、精査を行う仕組みが失われつつあることを示しており、高精度の自動化が必要であることを示している。

すでに、2DCM-web などの形で成果を上げているが、このような背景を配慮すると、今後も、高精度の自動化を電算機を用いて行う「感染対策の電子化による高精度化」を推し進めて行く必要があると考えた。

電子化によって、感染対策の高精度化、見える化が進むことは医療の安全、国民の安全に直接寄与するが、電子化には同時に効率化が出来るメリットもある。特に、2DCM-web に用いた様な、web アプリケーションなどの方法でサービスを提供することは、個々の病院にシステムを導入する経費に比べ、圧倒的に経済的であり、今後、感染対策の地域連携などを支援するシステムも含めて、同様の提供が考慮されて良いと考えた。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

- 第25回臨床微生物学会総会ワークショップ「JANIS 検査部門参加医療機関の皆さん！！2DCMweb のすべてをお見せします。感受性パターンの自動分類、分離菌の2次元カラーマップ、エピカーブ、多剤耐性菌警告、・・・実データで2DCMwebを体感できる用意をしてお待ちします」
- 化学療法の領域、2014年増刊号、耐性病原体 up-date ~ 耐性メカニズムから治療戦略まで ~、「感染対策サーベイランスにおける新しい取り組み - 耐性菌時代

の院内感染対策と 2DCM-web - 」(発刊
準備中)

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 特願 2008-161030 「菌の異常集積検出
方法および装置、並びに菌異常集積検
出の警告スコア累積のグラフ化方法およ
び装置」、平成 25 年 2 月 1 日登録