

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興研究事業研究事業・[新興・再興
感染症に対する革新的医薬品等開発推進事業])

平成 24-26 年度 分担研究総合報告書

新たな薬剤耐性菌の耐性機構の解明及び薬剤耐性菌のサーベイランスに関する研究
分担課題「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」

東

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

感染対策の電子化による高精度化、高効率化を目的として標準化、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および普及に関する研究を行った。**1)標準化:**「耐性菌条件/警告・案内定義メッセージファイル」の定義書をまとめ、関係標準化組織、関係企業に公開し、意見調整を行った。一定の同意に達した同第 2 版をもとに、最終版として第 3 版を作成し、これに基づいた実証システムを構築した。**2)アルゴリズムの開発:**(2-a) 菌の確率的異常集積警告(PMA)の電算処理負担を軽減した簡易アルゴリズム(PMAL)の開発を行い、これをもとにした -alert matrix の実証システムを作成した。(2-b) 2DCM のカラーコードを耐性度を反映するようにするための方法を研究し、実証システムに実装し、2DCM-web に耐性度によるカラーコードを実装する試験を行った。**3)システム実装等の研究と普及:**(3-a) 2DCM-web の epi-curve 機能等の改良を行った。(3-b) -alert matrix の検証用システムへの実装試験を行った。(3-c) 2DCM-web を改良し、同一耐性パターングループのリストと 2DCM マップ上の分離菌に対応するプロットを容易に結びつける方法の実装試験を行った。(3-d) 2DCM-web の普及を図るため、2DCM-web の実習ワークショップを 3 回開催した(年度内にもう 1 回開催予定; 報告書作成時点)。

A. 研究目的

高度医療は、皮膚粘膜での病原体侵入阻止をはじめとする生体防御能を、カテーテル挿入、抗菌薬投与による常在細菌叢の破壊、瞬き、蠕動、繊毛運動、膀胱機能など生理的運動の障害、免疫の抑制などによって障害する。生体防御能に障害を受けた易感染患者は、生体防御能に障害のない人には感染を起こすことのない非病原菌(弱毒菌)による感染症、日和見感染症を発症する。

日和見感染症の原因となる日和見感染菌は患者の体内、身の回りにいる非病原菌(弱毒菌)である常在菌、環境菌である。強毒菌と

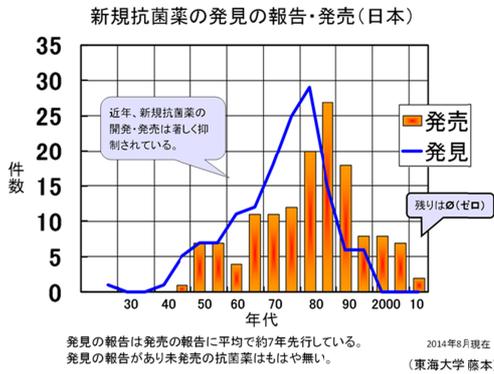
異なり、医療施設内に長時間存在し、そこでは感染の危険が高い高度医療の安全な実施のために抗菌薬が多用されている。そのため、日和見感染菌のうち感性菌は淘汰され耐性菌、中でも、多剤耐性菌、高度耐性菌が選択される。

起因菌と異なり、感染症の起因菌となっていない常在菌、環境菌に対しては免疫による排除が行われないため、ごく少量の耐性菌も確実に選択される。起因菌の治療の度に、その影で日和見感染症の原因となる常在菌、環境菌の中で耐性菌の選択が発生する。

高度医療が生体防御能の障害を生む医療であるかぎり、高度医療の安全な実施と抗菌薬の使用は不可分の関係にあり、同時に、多剤耐性菌、高度耐性菌による日和見感染症、院内感染症とも不可分の関係にある。

さらに、高度医療の対象となっている患者の多くは、一時的であれ、看護、介助、介護の対象となるのが殆どであり、多くの医療従事者に「触れられる」立場であることも、院内感染症のリスクを増加させる。

高度医療と耐性菌による日和見感染症・院内感染症が不可分の関係にあり、高度医療を安全に実施するためには、有効な抗菌薬が不可欠であるが、近年、抗菌薬の開発は著しく低調で、有効な抗菌薬が枯渇している(図1)。

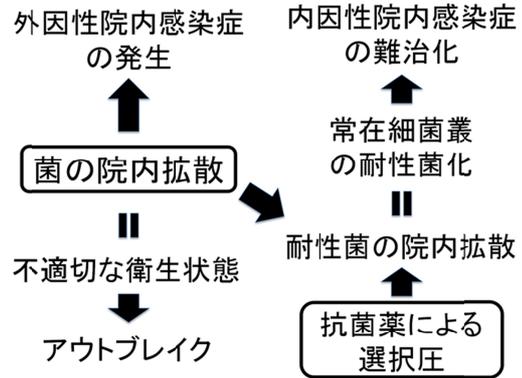


(図1) 新規抗菌薬の発見・報告(2014年8月現在)
最新「抗菌薬」一覧表2004~2014年(Medicament News(株)ライフ・サイエンス監修)と各製薬会社広報をもとに東海大学藤本作成。抗菌薬の開発は著しく低調であり、有効な抗菌薬の枯渇を来している。

今日までに、抗菌薬に対する耐性菌の発生を完全に防ぐ方法は知られていない。有効な抗菌薬が枯渇している現状では、高度医療の安全な実施を継続するために、**抗菌薬開発の促進**も必須であるが、同時に、**生体防御能の障害を制御**、**耐性菌拡散の制御**および**耐性菌による院内感染症の制御**が必要である。

われわれは、耐性菌による院内感染症の抑止(制御)めざして研究を進めてきた。

菌の院内拡散は、不適切な院内感染対策手技を反映しているために、院内感染症アウトブレイクの危険因子である。同時に、内因性院内感染症、耐性菌拡散の最初のステップであり、耐性菌拡散を介して内因性院内感染症の重症化にも働く。このため、菌の院内拡散の抑制は、耐性菌による院内感染症制御において



(図2) 菌の院内拡散と耐性菌による院内感染症
菌の院内拡散と抗菌薬による選択圧は、耐性菌による院内感染症において、中心的な役割を果たしている。
藤本修平、化学療法の領域 2014;30: 224(1108)-238(1122).

抗菌薬の適正使用による選択圧の軽減とともにもっとも重要な要素である(図2)。

日和見感染症の原因菌は、常在菌や環境菌であるために、分離されただけでは異常とは言えないが、菌の院内拡散があれば、問題ということになる。菌は目に見えないために菌の院内拡散の検出は難しそうに見えるが、細菌検査を行えば目で見ることが出来る。菌の院内拡散の調査のために細菌培養をすることは、新たな作業を生むことになるが、日常の細菌検査の結果から異常を見出すことが出来れば、新たな検査は発生しない。

本研究では、日常の細菌検査の結果を活用して、菌の院内拡散の早期発見、可視化(見える化)を実現する方法の開発、実装、普及をおこなった。

B. 研究方法

倫理面への配慮

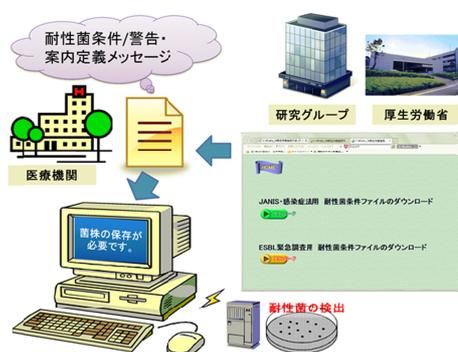
本研究は、東海大学臨床研究審査委員会において「厚生労働省院内感染対策サーベイランス検査部門の精度向上及び効率化に関する研究」(12R-029号)、「院内感染対策の高精度化を目的とした電子システムの研究」(12R-027号)の倫理審査を受け承認を受けた。

耐性菌条件/警告・案内定義メッセージファイルの定義の開発、実装試験

何らかの対応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、病院情報システムなどから、リアルタイムで再検査、菌株の保存、調査の依頼、院内感染対策などについて標準化された適切な警告、案内が当該装置から発信されるように、メッセージファイルの標準化を図った。

将来的に、メッセージファイルを厚生労働省、国立感染症研究所、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公開し、これを、検査機器、検査機器に接続されたデータ管理装置、病院情報システムなどが読み込んで、必要な動作を行うことを想定してメッセージの開発を行った(図3)。



(図3) 耐性菌条件/警告・案内定義メッセージ運用イメージ
厚生労働省、研究グループなどが定義に則ったメッセージを作成しインターネットホームページなどで公開する。医療機関では、メッセージファイルをダウンロードし、メッセージに対応した検査システムなどに読み込まれる。定義ファイルに記載された耐性菌の条件(菌種、検査材料、耐性条件)に一致した耐性菌が検出されると、メッセージファイルに記載された、警告や案内(菌株保存や連絡等)がシステムの画面上に表示され、菌検出の水準での耐性菌への対処が標準化される。

メッセージの定義、公開、意見集約、改訂をへて最終的に実装試験を行った。

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、および、平成 26 年 7 月 23 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 などで行うことの出来る 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。

菌の確率的異常集積警告(PMA)簡易アルゴリズム(PMAL)の開発、PMAL による -alert matrix 検証システムの構築、 -alert matrix の検証用システムへの実装試験

これまでの研究で菌の確率的異常集積警告(Probability-based Microbial Alert; PMA)によって菌の院内拡散、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(Probability-based Microbial Alert)
菌の確率的異常集積の警告



人為的な集積が無いと仮定すると、このような菌の分離が発生する確率を計算できる。計算された確率が十分に低い場合、仮定(帰無仮説)は棄却され、人為的な集積と判断できる。

$$P_{m \geq k} = \sum_{m=k}^n {}_n C_m p^m (1-p)^{n-m}$$

$n =$ $, k =$
 $p =$ baseline rate

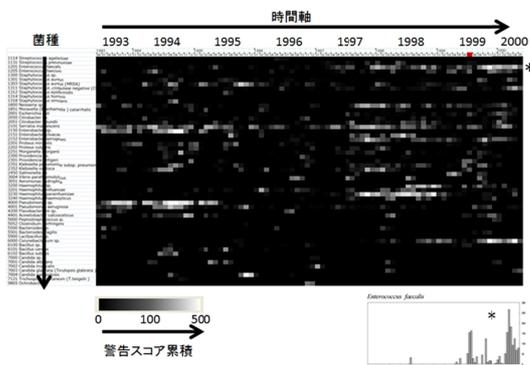
(図4) 菌の確率的異常集積の警告
菌の分離がsporadicである(異常集積がない)という帰無仮説に基づき、検査提出患者数、当該菌陽性患者数、その菌の分離される確率(患者一人あたりの陽性率)から、このような菌の分離が発生する確率を計算し、その確率が低い場合、帰無仮説を棄却する、すなわち、異常集積があると判断する。確実に行うためには、毎日、全病棟の全菌種に対して、異なった観察幅(例; 7日、14日、30日)で確率を計算する必要がある、相当量の電算処理が発生する。

(図4)。

PMA による警告を指標化して月毎に累計した Σ -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 (Σ -alert matrix) 化することで年余にわたる感染対策の状態を俯瞰することを可能とする。

実証用システム (Tokai SHIPL) に Σ -alert matrix の実装を行った。これに、菌種ごとに検査材料別の分離率を同時に表示する仕組み、指定した期間の PMA 警告値の合計によって菌種を並び替える仕組みを加えた。

Σ -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 (図 5)。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るとすれば、JANIS などの全国サーベイランスで PMA、 Σ -alert、 Σ -alert matrix の情報を与えることが適当である。



(図5) 警告スコア累積カラーマトリクス Σ -alert matrix (モノクロ版)

横軸は時間、縦軸は菌種を示している。四角の色はその菌のその月のPMAの警告スコアの累積に対するカラースケールであり、 Σ -alertの棒グラフの高さをカラースケール化したものである。右下の Σ -alertの図に対応する行に*印を付した。この図では、カラースケールの代わりにグレイスケールを用いている。この例では、1995年の中頃から1997年前半に掛けて一時的に菌の院内拡散が減少している(白い部分が減っている)事が分かるが、この施設では、病棟の増築工事を1994年の12月から1996年の4月まで行い、一時的に入院患者数を制限していたことが分かっている。それ以外の期間は明るい部分が多く相当数の院内拡散があることが分かる。

藤本修平、化学療法領域 2014;30: 224(1108)-238(1122).

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。

警告の粒度をなるべく落とさずに、計算量を大幅に減らす方法を検討した。さらに、PMAL による Σ -alert matrix 検証システムの構築を行った。

Σ -alert matrix は、これまでアルゴリズムに基づいて、Excel と手作業で作成して来た。これを自動化して実装を行った。

耐性を反映したカラーコードによる 2DCM の開発と実装試験

現在用いられている 2DCM、2DCM-web のカラーコードは、感受性試験の結果を自動分類した際に、グループとして得られた順に付けられた番号に、コンピュータの画面上見分けやすい色のセットを対応させている。

耐性の高い菌株は、院内感染時に難治化の原因となる。また、これまでの研究で、耐性の高い株は、集積のある株とともに、2DCM での菌株識別と分子疫学的検証が良く一致することが分かっており、耐性の高い株を 2DCM 上の色で見分けるようにすることは有用であると考えた。

耐性の高い菌株に寄り目立つカラーコードを与える方法について検討し、検証システムへの実装、動作試験を行い、さらに改良を行った。

2DCM-web の改良/普及

JANIS に実装された 2DCM-web の利用状況の把握および epi-curve 集計期間の検討を行った。専用の検討用プログラムを作成し、試験用データで集計を行って検討した。さらに、特定の耐性菌を明示化する機能を追加した。

2DCM には、同一の耐性パターングループに属する菌株を一覧表にしてみせる仕組みがある。リストは、患者 ID、病棟、検体提出日などで自由に並び替えが出来、これによって、同一菌株の分離を時系列で整理するなどの方法をとることが出来る。現在、2DCM-web では、リスト上の菌株をマップ画面上の情報と結びつけるためには、病棟、検体提出日、IDなどを頼りに手作業で探す必要がある。

今回、リスト上の菌株と 2DCM のマップ画面を、直接結びつける方法を検討した。

耐性菌条件/警告・案内定義メッセージを用いた菌グループによる 2DCM 表示を可能にする方法を検討した。

2DCM-web の普及を図るため、第 25 回日

本臨床微生物学会総会/学術集会、第 89 回北海道医学検査学会、第 26 回日本臨床微生物学会総会/学術集会、において、1)同学会総会・学術集会、2)群馬大学文部科学省特別プロジェクト事業「多剤耐性菌制御のための薬剤耐性菌研究者育成と細菌学的専門教育」(群馬大学・国立感染症研究所・名古屋大学・東海大学)、3)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「医療機関における感染制御に関する研究」(研究代表者 八木哲也)と本研究の共催で、2DCM-web の実習ワークショップを実施した。

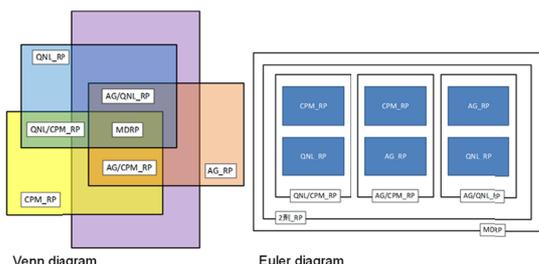
第 30 回日本環境感染学会総会/学術集会でも同様の WS を行う予定である(報告書作成時点)。

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の開発、実装試験

メッセージファイルの定義(仕様)について決定した。

耐性菌の包含関係をどの様のメッセージと



耐性の組み合わせでどのような表示をするか指定する方法

CPM	AG	QNL	category1	category2	category3	category4
S	S	S	Sensitive P			
S	S	R	QNL_RP			
S	R	S	AG_RP			
S	R	R	QNL/AG_RP	QNL_RP	AG_RP	
R	S	S	CPM_PR			
R	S	R	CPM/QNL_RP	CPM_RP	QNL_RP	
R	R	S	CPM/AG_RP	CPM_RP	AG_RP	
R	R	R	MDRP	QNL/AG_RP	CPM/QNL_RP	CPR/AG_RP

(図6)耐性菌の包含関係を表現する方法の検討。Euler図はすべての組み合わせを表現できるわけではない。Venn図は包含関係を表現できない。積み重ね型ブロック図はEuler図と同等となる。耐性の組み合わせと表示を対応させる方法は、全ての包含関係を表現出来るが、包含関係を可視化出来ないために、条件に欠落が生じる可能性がある(全ての組み合わせを指定のことが困難)。

して定義し、さらに、その定義をどの様に可視化してインターフェイスを作成するかが問題となった。

包含関係を表す既知の標準的な方法を検討したが、Venn diagram は、包含関係を表現できない。Euler diagram、stacked block diagram は、すべての組み合わせを表現できない。一方、耐性の組み合わせで表示する菌名を指定する方法では、包含関係を可視化できないという問題が発生することが分かった(図6)。

それぞれの耐性菌名を別個に定義した後、それらの耐性菌名の定義に重複して該当した場合にどちらかあるいは、両方の耐性菌名を表示名として指定する方法を考えた。

この方法では、すべての包含関係をもれなく表し包含関係もある程度可視化できる。この方法を採用することにし、インターフェイスの試作を行った(図7)。

この検討の成果も入れて、耐性菌条件/警告・案内定義メッセージファイル定義書の初版を作成した。

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)、日本ベクトン・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)、日本ビオメリュー(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



(図7)包含関係を指定するインターフェイスの試作。それぞれの耐性菌名を別個に定義した後、それらの耐性菌名の定義に重複して該当した場合にどちらかあるいは、両方の耐性菌名を表示名として指定する方法。組み合わせに落ちが無く、包含関係も可視化できる。

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。

第2版に対する意見収集では内容についての指摘はなく、HL7など標準メッセージ化を助言された。実装を行う各社に個別に意見を求めたところ、現時点では、CSVによる通信とし、将来的にHL7などを考えたいという意見が多かったため、現状のまま、CSVで定義を行うことにした。

検査材料を条件に加えることが出来ると、適用範囲が広がることを考え、これを条件定義に加えた。

包括定義について、例えば、緑膿菌であっても、多剤耐性緑膿菌とカルバペネム耐性緑膿菌、多剤耐性緑膿菌と[カルバペネム耐性緑膿菌+フルオロキノロン耐性緑膿菌]の包含関係など複数のものが関連することがあるために、これらをグループ管理する方法が必要となり、これを、包括グループ名として定義に加えた。

最終的に、第3版(別添資料)を作成し、これをもとに読み込み実証システム(2システム、うち1システム実証支援済み(図16))、作成システム(2システム)を年度内に完成し実証試験を行う(報告書作成時点。)

細菌検査の精度維持、検体採取、検査、報告の標準化

2009年1月～2013年2月のデータ、(提出レコード数24,827,781件)、2013年1月～2014年7月までのデータ(提出レコード数12,384,86件、変換後菌レコード数10,056,840件)をそれぞれExcelなどで処理可能なCSVファイルに変換し、臨床技師会グループでの処理に提供した。

さらに、耐性菌検査について、実施している薬剤の調査を行った。

菌の確率的異常集積警告(PMA)簡易アルゴリズム(PMAL)の開発、PMALによる-alert matrix 検証システムの構築、-alert matrix の検証用システムへの実装試験

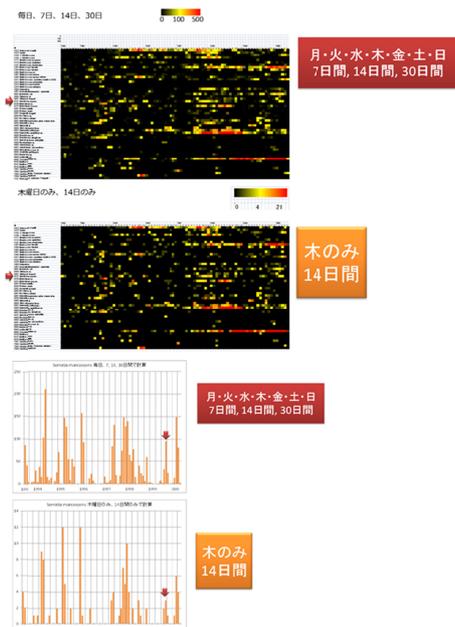
効率的に計算ステップを減らすため、現行の全ユニットに対して、「連日、7日間 14日間



(図8) PMAL処理手順の開発
週7日、それぞれ、7日間、14日間、30日間で計算する原法(PMA; Probability-based Microbial Alert)に対して、集計期間、集計日を減らした処理手順を用い、電算処理負担の軽減を図ったPMA light version (PMAL)の開発を行った。最終的に、木曜日のみ、14日間での処理で一定の検出が可能であることが分かった。

30日間の観察幅で、計算を行う方法を、観察幅を14日間のみ、週の内木曜日のみ、さらに、木曜日のみ+特定の観察幅でのみ計算を行う方法を簡易アルゴリズムの候補とし(図8)、それぞれから得られるデータを比較した。

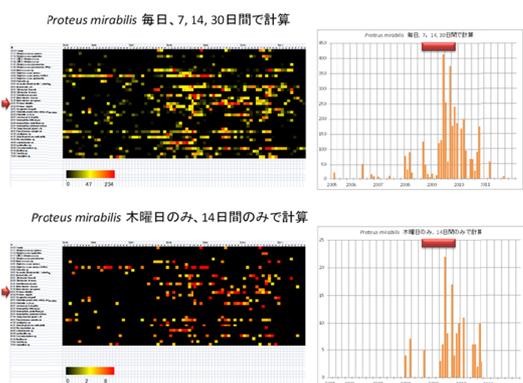
カラースケールの標準化などを行い、最終的に、木曜日のみ14日間観察幅のみの簡易アルゴリズムでも、アウトブレイクも、アウトブレイク以前の院内拡散も良く検出できることが分かった(図9)。



矢印の部分でSerratia marcescensのアウトブレイクがあった。

(図9) 木曜日14日間だけの集計一定数の検体提出のある施設ではこの方法で対応できることが分かった。

小病院では検査数が少ないため、集計を簡易化すると問題の見落としに結びつく可能性があるため、小病院(120床)のデータを検討した。検討を行った病院では *Proteus mirabilis* のアウトブレイクを経験している。アウトブレイクは検出できるが、originalの方法に比べて粒度が不十分となることが分かった(図



(図10) 検体数の少ない施設の木曜日14日間だけの集計
病院規模が小さく検体数の少ない施設では、粒度が不十分になることが分かった。

10)。

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、 Σ -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

う。
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。

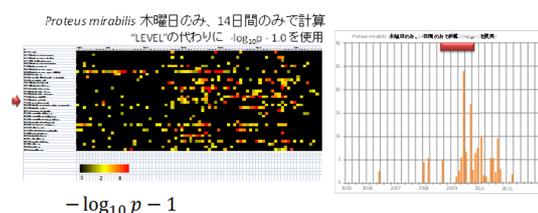
そこで、より確率が低い場合には、より大きな数字が与えられる様に、

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

をスコアとして利用した。この方法を用いると、 Σ -alert matrix でより現法に近い結果が得られる(図 11)。

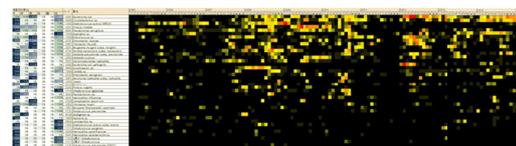
[Σ -alert matrix 実装]これまでアルゴリズムに基づいて Excel を用いて手作業で作成していた Σ -alert matrix を実証用システム(Tokai

SHIPL) に実装した Σ -alert matrix の改良実装を行った。本実装では、1)それぞれの菌種の検査材料別分離割合をパーセントとグレースケールで表示し、また、任意期間の PMA 警告レベル(スコア)の合計による並び替えを可能にしたために、確率的な異常集積(院内拡散)の状況を俯瞰出来るだけでなく、異常集積(院内拡散)を繰り返している菌種について、良く分離される検査材料を知ることによって感染経路、感染対策のヒントをえることができる(図 12-a,



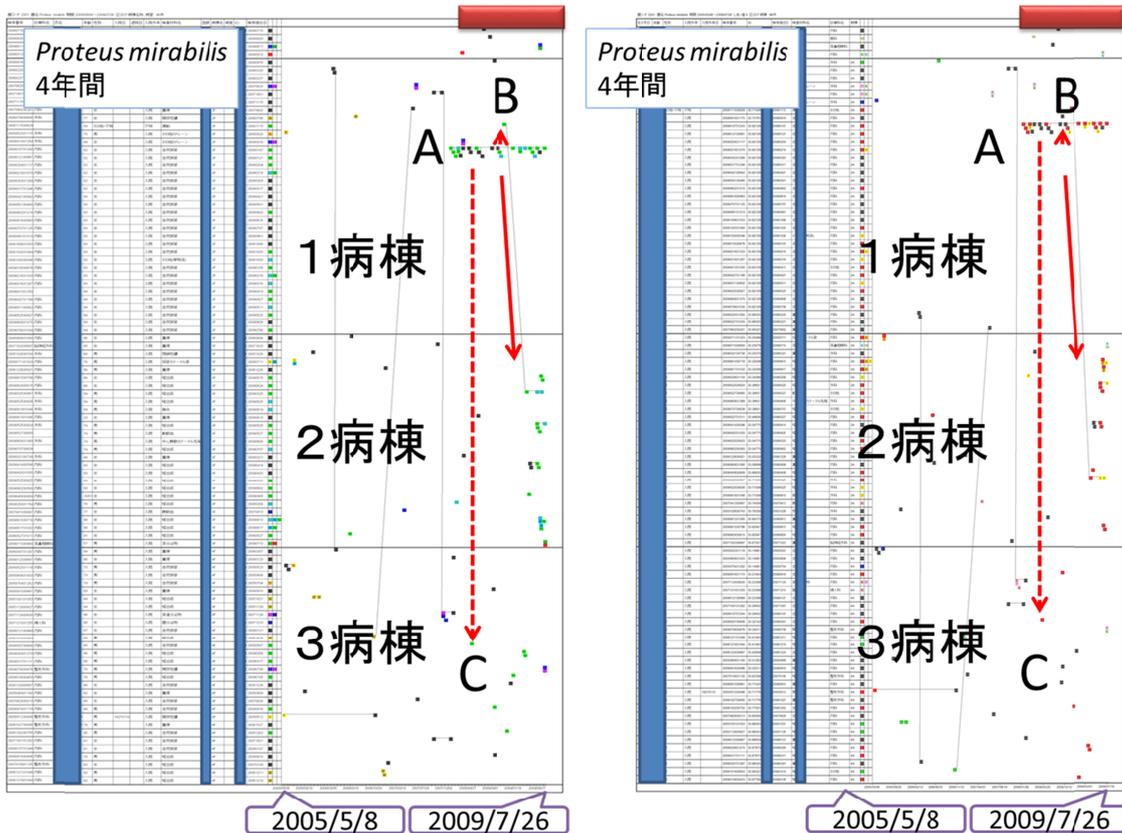
(図11) 対数スコアを用いた、検体数の少ない施設の木曜日14日間だけの集計
 p 値<0.01 で 1, p 値<0.005 で 2, p 値<0.001 で 3 のスコア代わりに、対数を用いたスコアを用いることで原法に近い結果を得ることが出来る。

-b)。

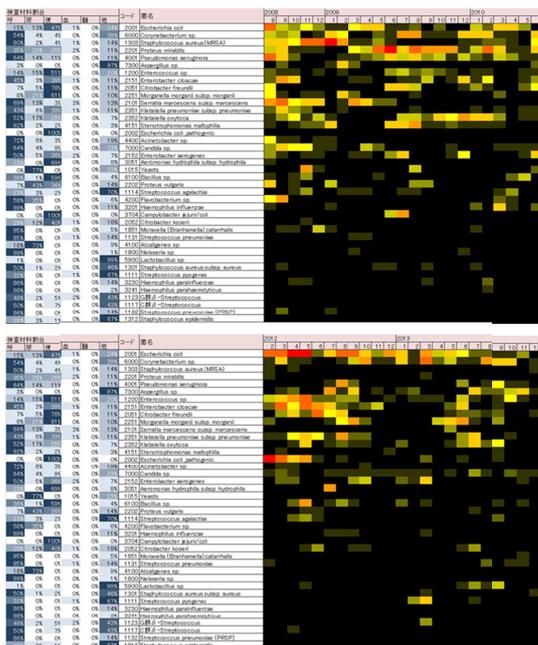


検査材料割合	呼吸器	便	血	髄	他	コード	菌名	2012
15%	13%	27%	1%	0%	0%	2001	Escherichia coli	2
54%	4%	4%	0%	0%	39%	6000	Corynebacterium sp.	3
80%	2%	4%	1%	0%	14%	1303	Staphylococcus aureus (MRSA)	4
35%	26%	26%	2%	0%	11%	2201	Proteus mirabilis	
61%	14%	11%	0%	0%	11%	4001	Pseudomonas aeruginosa	
3%	0%	0%	0%	0%	92%	7200	Aspergillus sp.	
14%	15%	51%	0%	0%	0%	1200	Enterococcus sp.	
45%	3%	38%	1%	0%	11%	2151	Enterobacter cloacae	
7%	5%	78%	0%	0%	11%	2051	Citrobacter freundii	
8%	21%	61%	0%	0%	10%	2251	Morganella morganii subsp. morganii	
69%	13%	3%	3%	0%	13%	2101	Serratia marcescens subsp. marcescens	
43%	0%	33%	1%	0%	11%	2351	Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae	
52%	17%	25%	0%	0%	7%	2352	Klebsiella oxytoca	
92%	2%	2%	0%	0%	3%	4151	Stenotrophomonas maltophilia	
0%	0%	100%	0%	0%	0%	2002	Escherichia coli pathogenic	
72%	0%	3%	0%	0%	19%	4400	Acinetobacter sp.	
64%	4%	9%	0%	0%	53%	7000	Candida sp.	
50%	5%	36%	2%	0%	7%	2152	Enterobacter aerogenes	
23%	0%	69%	0%	0%	8%	3051	Aeromonas hydrophila subsp. hydrophila	
0%	72%	0%	0%	0%	2%	1015	Yersinia	
30%	1%	53%	0%	0%	4%	6100	Bacillus sp.	
7%	43%	36%	0%	0%	14%	2202	Proteus vulgaris	

(図12-a) Σ -alert matrix 実装システム
PMA警告レベル合計による並び替え(任意期間)(上段)と検査材料別の分離割合の表示(中段)を機能に加えた。中段は10年分の菌の確率的異常集積(院内拡散)の状況を示す。



(図13) 現行カラーコードと耐性度カラーコードの比較
 現行カラーコード(左)によって特定菌株の拡散が理解出来るが、耐性度カラーコード(右)ではさらに、菌株の耐性度が分かり、より危険な拡散を視覚的にとらえることが出来るようになっている。



(図12-b) Σ -alert matrix 実装システムの実出力(部分)
 上段は、図の左側近傍で強いシグナルを示す菌種が呼吸器由来検体に多いこと、下段は同様の菌種が便由来検体に多いことが分かり、感染経路の推測に役立つ。

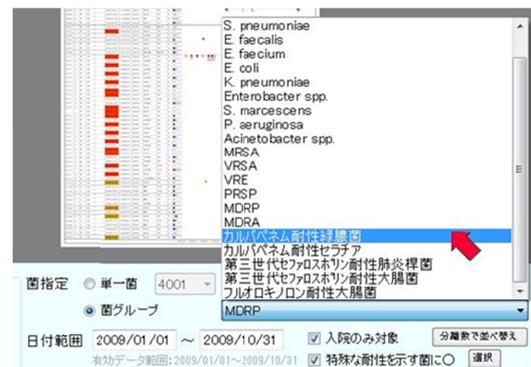
耐性度を反映したカラーコードによる 2DCM

の開発と実装試験

2DCM において、耐性度の高い菌に対して、より目立つカラーコードを与え、より危険な菌の拡散を明示化する機能を加えた(図 13)(平成 26 年度分担研究報告書に詳細を記載)。2DCM では、耐性菌の拡散ではより菌株の分別能が上がる事が分かっているため、この機能は、分別能の高い株を明示化する効果もある。

2DCM-web の改良/普及

【epi-curve 集計期間の多様化/指定耐性菌の明示化】epi-curve の集計期間について、7 日間、14 日間、28 日間を比較した。実際の事例では、デ



(図16) 耐性菌条件/警告・案内定義メッセージを用いた菌グループによる2DCM-webの表示

ータの数、アウトブレイクの性格などから、7日間、14日間、28日間それぞれに検出出来る事象に特徴があることが分かったため、集計期間を選択できるようにすることが適当と結論し、切り替え可能なインターフェイスを試作した。また、MDRP などの特定の耐性菌に対応する2DCM-web マップ上の四角に丸を付ける(VRSA など検出が非常に危険なものには×付ける)機能を持たせた(図 14)。

【感受性パターングループからの2DCMマップへのジャンプ機能】同一感受性パターングループ株リストの行を選択すると、2DCM マップ上で、該当する菌株に対応する部分がハイライトされる機能(図 15)を加えた。同リストはリスト上の任意の項目で並び替えを自由に行うことが出来るので、病院、病棟、診療科、あるいは個人での時系列の分離状況をマップに戻ってみる事が出来ると、拡散状況の把握に役立つ。

【菌グループ表示】耐性菌条件/警告・案内定義メッセージを用いた菌グループによる2DCM表示を可能にした(図 16)。複数菌種に渡る検索も可能になるため、マップ上に菌名を表示することが必要になった。右クリックで表示されるダイアログボックスに菌名を表示する様にした(図 17)

【2DCM-web 実習ワークショップの開催】

グループ番号	株番号	株抽出日	病棟	診療科名	ID	年齢	性別	入院外年月日	入院外来	種別	
10	11	201310020	20131002	10F-South	心臓血管外科	ID_2330058	69	男	20051216	入院	発見
10	11	2013110112	20131101	10F-South	心臓血管外科	ID_2330058	69	男	20051216	入院	発見
10	11	20131106097	20131106	10F-South	心臓血管外科	ID_2442496	65	男	20060909	入院	発見
10	11	20131004062	20131004	6F-South	皮膚科	ID_4525965	67	女	20061102	入院	発見
10	11	20131120303	20131121	6F-South	皮膚科	ID_4736804	65	女	20061205	入院	発見
10	14	20131110663	20131116	7F-South	泌尿器科	ID_7843079	74	女	20060824	入院	発見
10	15	20131102020	20131102	9F-South	脳神経外科	ID_2000722	61	男	20000722	入院	発見
10	14	20131110024	20131110	9F-South	泌尿器科	ID_2000479	35	女	20001110	入院	発見
10	13	20131120020	20131120	9F-South	消化器外科	ID_4918134	67	男	20060905	入院	発見
10	14	20131214039	20131214	8F-South	脳神経外科	ID_4521658	85	女	20061102	入院	発見
10	14	20131210025	20131212	8F-South	脳神経外科	ID_4521658	85	女	20061102	入院	発見
10	14	2013124029	20131124	8F-South	脳神経外科	ID_4521658	85	女	20061102	入院	発見
10	14	20131240011	20131124	7F-South	泌尿器科	ID_7843079	74	女	20061122	入院	発見
10	13	20131027072	20131003	8F-South	脳神経科	ID_2413192	29	男		入院	検出
10	14	20131213072	20131213	8F-South	脳神経外科	ID_3566081	74	女	20061129	入院	検出



出典	施設	診療科	ID
血液内科	8F-South	11	
血液内科	8F-North	20	
泌尿器科	9F-South	11	
泌尿器科	9F-South	14	
消化器外科	9F-South	17	
消化器外科	9F-South	17	

(図15) 同一感受性パターングループ菌株リストからのジャンプリストから行を選ぶと、当該菌株がマップ上で点滅ハイライトされ、図自体もその部分に移動する。現在、表部分の着色、さらにハイライト部の周りに丸を描画し、位置をよりわかりやすくする改良を行っている。

2DCM-web 実習ワークショップを、学会総会、他の研究班と共催で行った。



(図18) 2DCM-web実習ワークショップポスターの一部(上段)、平成26年2月第25回日本臨床微生物学会総会(名古屋:写真左上)、平成26年9月第89回北海道医学検査学会(岩見沢:写真右上)、平成27年1月第26回日本臨床微生物学会総会(東京:写真左下)平成27年2月第30回日本環境感染学会総会(神戸:会場デザイン、2月20日(金)、21日(土)に実施予定)

100 m²程度の会場に、実習用システムをインストールしたパソコン7台、ディスプレイ、プリンターを用意して行った。毎回数名の臨床検査技師、医師が実習の指導に当たり、ポスターパネルによる詳細説明と実習システムによる実習を行った(図 18)。

D. 考察

高度医療の実施と耐性菌による日和見感染症・院内感染症は不可分の関係にあり、高度先生医療の安全な実施には、耐性菌による院内感染症の制御が不可欠である。

現在、耐性菌に有効な抗菌薬は枯渇しており、高度医療の安全な実施のためには、抗菌薬開発の促進とともに、耐性菌の拡散制御、耐性菌による院内感染制御、さらに、生体防御能の障害の制御が必要となっている。

われわれは、耐性菌による院内感染の制御

を目指し、そのために、日常の細菌検査の結果から、菌の院内拡散の早期発見、可視化を実現する方法について研究をしてきた。

本研究において 3 年間の成果として、耐性菌を細菌検査の水際で確実に補足するための方法として **耐性菌条件/警告・案内定義メッセージファイルの定義の開発、実装試験**を行い、検査機器メーカー、標準化業界団体の同意の下に、標準化を図り、さらにその実用性について検証を行った。**細菌検査の精度維持、検体採取、検査、報告の標準化のために、JANIS 検査部門提出データの解析を臨床検査技師グループなどと協力して行った。**菌の院内拡散の早期発見、拡散状況の評価、共通拡散経路の推測、対策立案のため、**確率的菌異常集積警告 (PMA) 簡易アルゴリズム (PMAL) の開発、PMAL による -alert matrix 検証システムの構築、-alert matrix の検証用システムへの実装試験**をおこない、JANIS 検査部門への実装を目指した。より危険性の高い菌の院内拡散を明示化する方法の 1 つとして、**耐性を反映したカラーコードによる 2DCM の開発と実装試験**を行った。さらに、既に JANIS 検査部門に実装されている、**2DCM-web の改良/普及**をおこなった。何れも、3 年間を通して、研究(準備)、開発、検証を行い、実用化、あるいは、実用化の実証を行うことが出来た。

耐性菌条件/警告・案内定義メッセージファイルの定義の開発、実装試験

現在も、細菌検査機器、検査機器に接続されたデータ管理装置には特定の耐性菌が検出された場合に何らかの警告を行う機能が備わっているものが多い。しかし、設定されてなかったり、設定が更新されていない、警告機能が切られているなどの理由から、検出が問題となる耐性菌が見落とされる例が相当数存在する。また、個々の装置はそれぞれの機種に依存した耐性菌の定義方法を持っており、共通の定義方法は存在していない。

JANIS 検査部門に VRSA など、検出そのものが深刻な問題となる耐性菌が報告されることがあり、それに対して問い合わせをしても菌株の保存が行われていない例が多いことが問題とされている。

感染症法、JANIS 等では検出が問題となり

得る耐性菌の定義、呼称を公開して、検出された場合の届け出などの方法を定めているが、これらは、適宜、更新が行われており、警告機能を持った装置であっても、その定義ファイルを、担当の業者などがその都度書き換えて行く必要がある。

今回の定義ファイルは、菌種、耐性の条件、検査材料などの条件と、その条件に合致した菌が検出された場合に発せられる、警告、および案内を、その問題レベル(問題の深刻さによって、重要度 1~5 に分類)とともに定義を行うものである。

既に、検査機器メーカー、標準化業界団体 (JAHIS) に一定の同意を得ており、実証試験完了後、必要な調整を行った後、説明会など適当な方法で公開を進める。

本研究では、耐性菌条件/警告・案内定義メッセージ定義書 [Ver.3.0] の確定、これに基づいた読み込み試験用のインターフェイス 2 種(2DCM-web で利用できるもの、院内感染対策システム実証システム[Tokai SHIPL]に実装したもの)を作成するとともに、入力用のインターフェイスに関する研究を行い、研究成果にもとづいたインターフェイスを実装した、メッセージ作成インターフェイス 2 種 ([Tokai SHIPL] 上で動作するもの、独立して動作し、機器メーカーへの提供や、JANIS 検査システムへの提供を予定するもの)を作成した。

メッセージが普及することにより、耐性菌の検出が確実に行われるようになるとともに、特定の耐性菌を求めた調査のデザインも容易になると考える。

同じメッセージは、2DCM での菌グループ表示にも利用出来る様にした。これにより、2DCM (2DCM-web) で特定の耐性菌の拡がりだけを長期間にわたって調べることが可能になる。また、複数菌種の、作図も可能になり、検査材料を限定した作図も可能となる。前者は、腸内細菌科菌などで問題となっている、プラスミドを介し、同様の耐性パターンが複数菌種に拡がる様な事例の検索にも利用可能であると考えた。

細菌検査の精度維持、検体採取、検査、報告の標準化

JANIS 検査部門の提出データは、1 ヶ月約

60万検体、約50万株にのぼる大規模データである。電子データとして標準化されているが、もととなる検体の採取方法、保存・輸送方法、検査方法、検査結果の報告の方法については標準化が不十分な部分が存在する。

JANISには、2011年現在でも、200～499床の施設の38%、500床～899床で71%、900床～で73%の医療機関が参加しており(JANIS_newsletter_extra_201309.pdf)、その多くが検査部門に参加していること、病院規模の大きい施設の方がより多くの細菌検査を提出していることが予測できること、日本の総病院数は8,500程度(2011年)であること、そのうち200床以上が2,500程度であることを、2011年のJANIS参加医療機関数が全部門で950程度、検査部門で650程度(2014年末では1,300程度、検査部門で900程度)であったことを考えると、JANIS検査部門は施設数で全病院の10%、検体数では日本の病院で検査される検体の40%以上の検体のデータを収集していると予測できる。

日本の病院で検査される検査の一定数の検査結果が収集されている場合、検査値の母集団から外れる測定値には、何らかの意味がある可能性が高く、解析の継続が必要である。

JANIS検査部門のデータフォーマットは固定長のデータからなる固定長のレコードで、レコード区切り以外に、区切り記号を含まないため、文字型データではあるが、可読性は低く、また、そのままでは、Excel®などの表計算ソフト、データベースソフトに読み込むことが出来ない。

われわれは、厚生労働科学研究費によって、JANIS検査部門の提出データなどの固定長データをカンマ区切りなどのCSVファイルに変換し、さらに、項目間を結びつけて、Excel®などで処理を可能にするための複数のツールを開発してきた。

本研究においても、これらのツールを活用し、データの処理を行い、解析に供した。

JANISのデータは、いわゆるビッグデータの1つとなり、今後も、多くの情報を提供するであろうが、もう一方で、平均値などの算出は容易であるが、データの特徴を捉えてその中に含まれる複数の因子の影響を考察するためには、

多くのデータの中からそのような特徴を見出す方法の検討が必要になる。

巨大データの中から、特徴のあるデータを取り出すための、あるいは、データの特徴を見出すための仕組みの開発が必要である。

菌の確率的異常集積警告(PMA)簡易アルゴリズム(PMAL)の開発、PMALによる-alert matrix 検証システムの構築、-alert matrixの検証用システムへの実装試験

PMA(Probability-based Microbial Alert)は、2項分布を用いた帰無仮説の棄却により菌がsporadicに分離されていることを否定し、異常な集積、epidemicな菌の分布があることを統計的に示すものである。

今回の研究では、これに基づいて導かれる-alert matrixの実装、専用の院内感染対策システムを用いなくても、PMA、PMAに基づく-alert、-alert matrixを利用出来るように、計算量を減らした軽量版PMA light version; PMALのアルゴリズム開発、実証システムの作成を行った。

開発当初、JANISサーバーでの処理を想定していたが、JANISの大規模化、国際化など、サーバー負担の増大が予測されるため、2DCM-webのようなwebアプリケーションによって、処理を行うことを検討した。

処理対象のデータは、2DCM-webの場合と同じ、JANIS還元情報のCSVファイルを利用できる。ベースラインデータのローカルコンピューターへの保存などの工夫を行うことで、webアプリケーション化を可能にする方法で検証システムの開発を行った。

本方法は、確率的に問題となる菌の分離を指摘するだけの方法であるので、実際には問題となる菌の院内拡散以外のものを検出したり、あるいは、確率的には問題とならない問題を見落とす可能性があることを周知した上で、異常検出のツールとして公開することが可能であると考えた。

耐性度を反映したカラーコードによる2DCMの開発と実装試験

2DCMは、時間-場所(病棟等)の2次元平面上に、感受性パターンのグループで色づけした菌株に対応する四角を表示する。これに、

患者動線、菌株の感受性グループを加えた 4 つの変数を 2 次元空間に展開している。

今回、菌株の耐性度の多寡を感受性グループの判定に用いた抗菌薬に対する感受性が S 以外のものの割合 (Non-S Rate; NSR) を指標にランク付けし、NSR が高いものから目立ちやすいカラーコードを与える仕組みを加えた。

これによって、2DCM は、5 つの変数を 2 次元空間に展開できるようになった。

抗菌薬による選択圧がある医療環境では、感性菌よりも耐性菌の方が選択されやすく、同じ様な操作が感性菌と耐性菌に対して施されている場合、感性菌だけが院内拡散をする可能性は低く、むしろ耐性菌が感性菌に較べて院内拡散をし易い。

耐性菌の院内拡散は、難治性の院内感染症の発生に結びつき、感性菌の拡散よりも直接重大な問題に結びつきやすい。

さらに、2DCM に特有の問題として、耐性のほとんど無い菌は、正しく分類できず、異なった菌株でも同じ菌株と判断される場合があり、無視してよいことが多い。

これらの理由から、2DCM において、耐性度を第 5 の変数として表示に導入することは有意義であると考えた。

過去のアウトブレイクについて、耐性度によるカラーコードを用いた 2DCM 解析を行うと、アウトブレイク前のスポラディックな株は一般に NSR が低く、アウトブレイク株は NSR が高いことが分かった。

2DCM-web に導入可能な方法で実証システムを開発しているため、モニター利用者の検証を経て、JANIS への実装を提案したい。

2DCM-web の改良/普及

2DCM-web の改良を目的に、複数の検討、開発を行った。epi-curve 機能の機能向上、特定の耐性菌の明示化機能については、既に実装済みで、利用者からは有用であるという評価を得ている。

同一感受性パターングループのり菌株リストは、同一株と予測できる株の経時的な分離状況、同一ユニット内での分離状況を表の形式

で一覧できるので有用であるが、一方、これと 2DCM-web のマップ上の情報を結びつける方法は、表の内容を頼りにマップ上を探す以外にはない。今回、リストの行を選択すると、マップ上の対応する部分がフラッシュする機能を持たせた。現在、さらにその部分を大きくマークする方法、マップ左側の菌株の属性表示領域にもマークする方法を検討している。有用な仕組みであるので、モニター利用者の検証を経た後、実装を行う予定である。

菌グループによる表示は、の項で触れた様に、耐性菌条件/警告・案内定義メッセージを利用したものであるが、耐性菌に限らず、検査材料での絞り込み、MRSA と MSSA の同時表示などにも利用できる。ユーザーによる耐性菌条件/警告・案内定義メッセージの作成が出来るようになると利用価値が広がるので、同メッセージ作成のための独立した入力インターフェイスの web アプリケーション化も同時に進める予定である。モニター利用者の検証を経た後、実装したい。

[2DCM-web の実習ワークショップの実施]

すでに、3 つの学会総会でワークショップを実施した。毎回、ワークショップの能力一杯までの実習者を得ており、経験者からはすぐに利用したいという感想を得ている。また、後から開かれたワークショップでは、実際に有用で、日常的に利用していると言う声も多く聞いた。ワークショップの開催は一定の成果を上げたと考えた。

ワークショップで、JANIS 参加について、あるいは具体的にデータ提出の方法を見せて欲しいといった問い合わせ、要望も多くあり、コーディネータ(ファシリテータ)がこれに対応した。

JANIS について、パソコンを前に理解する機会が無いため、2DCM-web の実習と合わせて、JANIS についてパソコンを利用して理解する機会を設けること、あるいは、2DCM-web ワークショップがそのような役割を兼ねて行くことが必要であると考えた。

適当な方法で、同様の普及活動を続けて行くことが好ましいと考えた。

E. 結論

3 年間の研究により、1) 耐性菌条件/警告・

案内定義メッセージファイルの定義の開発、実装試験、2) 菌の確率的異常集積警告(PMA)簡易アルゴリズム(PMAL)の開発、3) PMALによる-alert matrix 検証システムの構築、4) -alert matrix の検証用システムへの実装試験、5) 耐性を反映したカラーコードによる2DCMの開発と実装試験、6) 2DCM-web の改良/普及、7) 細菌検査の精度維持、検体採取、検査報告の標準化の基礎資料の作成を行った。

これらの成果は、JANIS への実装などを通して、菌の院内拡散の可視化を促し、耐性菌による院内感染症の制御をシステム上から支える仕組みになると考えた。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nomura, T, Tanimoto, K, Shibayama, K, Arakawa, Y, Fujimoto, S, Ike, Y, and Tomita, H. "Identification of VanN-type vancomycin resistance in an *Enterococcus faecium* isolate from chicken meat in Japan.", (2012) Antimicrob Agents Chemother, 56, 6389-92;

Inamasu T, Sudo K, Kato S, Deguchi H, Ichikawa M, Shimizu T, Maeda T, Fujimoto S, Takebayashi T, Saito T. Pandemic influenza virus surveillance, Izu-Oshima island, Japan. Emerg Infect Dis, 2012; 18: 1882-5.

D. Minh Nguyen, Hiroshi Deguchi, Manabu Ichikawa, Tomoya Saito, and Shuhei Fujimoto "An Analysis on Risk of Influenza-Like Illness Infection in a Hospital Using Agent-Based Simulation.", (2014) Public Health Frontier, 3, 63-74.

藤本 修平.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-.化学療法の領域 2014;30: 224(1108)-238(1122).

藤本 修平.耐性菌と戦う臨床細菌検査の有効活用法 -電子化による感染対策の高精度化-.日本臨床微生物学会雑誌 2014;25(1): 1-9.

2. 学会発表

平成 24 年度群馬大学文部科学省特別プロジェクト事業「多剤薬剤耐性菌制御のための薬剤耐性菌研究者育成と細菌学的専門教育」第1回薬剤耐性菌制御のための教育セミナー、「院内感染症制御のための監視システム」(平成 24 年 8 月 10 日)

第 61 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、第 59 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会合同学会 共催セミナー「新時代の耐性菌サーベイランス-耐性菌の拡がりを実タイムで見える化する-」(平成 24 年 10 月 12 日)

IDweek 2012 (2012 年 10 月 18 日),” -alert matrix” A Novel Color Matrix Display of Intra-hospital Bacterial Dissemination, Shuhei Fujimoto, Nobuo Murakami, Yoshichika Arakawa, and Keigo Shibayama

第 41 回薬剤耐性菌研究会、-alert matrix (菌の異常集積警告スコア累積カラーマトリクス)、藤本 修平、村上 啓雄、荒川 宜親、柴山 恵吾(平成 24 年 10 月 26 日)

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」

第 26 回日本臨床微生物学会総会ワークショップ「2DCM-web ワークショップです。JANIS 検査部門参加中、参加予定の皆さん、是非のぞいてください。」

第 30 回日本環境感染学会総会ワークショップ「JANIS 検査部門参加中、参加予定の皆さん!! 30 分で 2DCM-web が分かって使えるようになる WS(ワークショップ)です。参加中の皆さんは医療機関コードとパスワードを持って集合！」

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

特願 2013-011915 「アンチバイオグラム 分類方法および装置、2次元キャリアマップ作成方法および装置、並びに感染対策指標の評価方法および装置」、平成26年7月4日登 録