

感染制御の地域連携支援と評価のためのツールに関する研究

藤本修平（東海大学医学部基礎医学系生体防御学 細菌学/感染症学・教授）

研究要旨

診療報酬加算にもとづいた感染対策の地域連携を支援するための全国システムである「感染対策の地域連携支援システム：(Regional Infection Control Support System: RICSS)」は、平成28年度から国立国際医療研究センターAMCRC 厚生労働省音の委託事業として事業化された。改修を行いJ-SIPHE (Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology) (感染対策連携共通プラットフォーム) に改称、さらに、医療関連感染サーベイランスを加えて平成31年1月から一般公開された。さらに本研究でデザイン、提言したAMR-desktopは、J-SIPHEのAMR関連情報還元プラットフォームとして実現する予定になった。本研究では、J-SIPHE、JANIS(厚生労働省院内感染対策サーベイランス)を有機的に結びつけて感染制御の地域連携を強力に支援するツールの研究開発を行い、さらに、事業として実装する前段階としてweb上で公開して検証、普及を図った。今年度は、1)これらのシステムやツールのインフラとなり、精度、機能向上に役立つ耐性菌条件警告案内メッセージの公開、普及、改良、2)地域での耐性菌等の拡散状況を可視化する複数施設解析版2DCM-webの公開、普及、改良、3)菌の確率的異常集積の自動検出(PMAL)とPMALを利用し施設内での全菌株の院内拡散を長期間にわたって俯瞰できる Σ -alert matrixのstand-alone版公開、普及、改良、4)これらのツールを有効に安全に利用するため、JANIS検査部門月報全データ(CSV)に含まれる個人情報である生年月日を除くツールの開発、公開、普及を行った。JANIS、J-SIPHEの間を補完し、精度の高い感染対策、耐性菌対策の地域連携を実現する強力なツールが整ったと考えた。これらのツールは全て、「2DCM-web 実習システム」のページ、<http://yakutai.dept.med.gunma-u.ac.jp/project/2dcm/index.html> で公開した。

A. 研究目的

医療現場における耐性菌対策では、1)菌の院内拡散制御、2)抗菌薬による選択圧制御が重要であり、これらを科学的に進めるために、根拠となる3)サーベイランスが必要である。

診療報酬加算にもとづく感染対策の地域連携は、その要件として、感染対策を適切に行うための組織、その組織の活動、感染対策手技の徹底、感染症診療の適正化(診断の適正化と抗菌薬使用の適正化)および、それらの実施に対するアウトカムをサーベイランスによって監視することを求めており、その要件は耐性菌対策そのものである。

平成25年～平成27年、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/新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)研究課題:医療機関における感染制御に関する研究、分担研究

「医療機関における感染対策地域連携を支援するシステムに関する研究」において、「感染対策の地域連携支援システム：(Regional Infection Control Support System: RICSS)」の研究を行い、平成28年度、AMED「研究開発課題名:薬剤耐性菌サーベイランスの強化及びゲノム解析の促進に伴う迅速検査法開発に関する研究:分担研究開発課題名「感染対策の地域連携支援システム(RICSS)」の開発」によって、RICSSのコンピュータシステムとしての開発を行った^(1,2)。RICSSは、平成29年4月から厚生労働省の委託事業として、国立国際医療研究センター(NCGM)AMR臨床レファレンスセンター(AMRCRC)において事業化されJ-SIPHEとして平成31年1月から公開されている。本研究で提案した、RICSSをAMRに関する情報還元の、「one-stop & universal」なプラットフォーム化する点についても、AMRCRCで準備が進められている。

このような状況から、本研究では RICSS (J-SIPHE) の改良に協力をしながら、それとは独立して、J-SIPHE や JANIS を有機的に結びつけるツールの開発により、耐性菌感染制御の地域連携の高精度化を図ることにした。

B. 研究方法

1. 耐性菌条件警告案内メッセージの公開、普及、改良

耐性菌条件警告案内メッセージは、1) MRSA, VRE, MDRP, CRE などの耐性菌を、菌株、薬剤感受性検査結果、検査材料などの情景から定義し、その条件に合った菌が検出された場合に、検査機器等の画面に表示する警告や案内を記述した電子メッセージであり、電子ファイルとして保存して利用する。単に耐性菌の条件を定義するファイルとして利用することもできる。2000 年～2002 年最初の提案をしたが、その後研究を中断、2012 年より厚労科研により研究、提案を再開し⁽³⁾、JAHIS (一般社団法人保健医療福祉情報システム工業会) 検査システム委員会臨床検査システム専門委員会の意見も頂き、2017 年 Ver 4.0 をまとめた⁽⁴⁾。

これにもとづいた、メッセージ作成ツールを公開したが、このツールには、メッセージの仕様にある、耐性菌の包含関係 (カルバペネム耐性緑膿菌は MDRP に含ませるなど) の定義ができない状態であったので、メッセージの仕様に完全対応したメッセージ作成ツールを開発、公開した。

耐性菌条件警告案内メッセージを利用するシステムとしては、既に、JANIS 検査部門に実装されている 2DCM-web があるが、医療機関でない検査機器等のメーカーは、JANIS に参加していないために、動作の確認ができない。一方、2DCM-web 実習システムは、利用に制限がなく、検査機器メーカー等も動作を確認できる。

一定の環境が整ったので、平成 30 年 2 月 16 日、ハンセン病研究センターで説明会を行い、検査機器等への実装を呼びかけた。

さらに、次項の複数施設版 2DCM-web でも耐性菌条件ファイルとして利用できるよ

うにし普及を図った。研究会、学会での発表により普及を図った。インターフェースの改良を行い、最終版を公開した。

2. 複数施設解析版 2DCM-web の公開、普及、改良

施設を超えた耐性菌等の拡散を可視化するために 2DCM を利用できる可能性について研究をしてきた⁽⁴⁾。RICSS に実装することを検討したが⁽⁵⁾、必ずしも特定のシステムと結合する必要が無いため、独立した web application として開発を行い、公開した。

研究会学会での発表により普及を図った。データベースの内蔵により寄大きなデータを扱えるようにし、さらに、取り込んだデータのデータベースでの保存を可能にした。改良版を公開した。

3. PMAL, PMAL にもとづく Σ -alert matrix の公開、普及、改良

「菌の確率的異常集積自動検出」 (Probability-based Microbial Alert: PMA) は、ある期間、ある場所での菌の分離をベースラインレート、検査の対象者数、当該菌陽性者数から 2 項分布を用いて、当該の分離が sporadic に起こる確率を求め、その確率が小さい場合に sporadic であるという帰無仮説を棄却し、対立命題である epidemic であるという命題を採用する方法で菌の異常集積を検出し、菌の院内拡散を早期に発見する。確率の値によって拡散の危険度を指標化し月ごとに集計した者が Σ -alert⁽⁶⁾ であるが、これにカラースケールを用いてヒートマップ (matrix) 化したものが Σ -alert matrix である⁽⁷⁾。PMA, Σ -alert, Σ -alert matrix は、病院内での感染制御システムに実装されている。

元法の PMA は、病棟などのユニット、全病院を対象にそれぞれ 7 日間、14 日間、前 28 日間の観察幅で検体提出者数、陽性患者数を集計し sporadic である場合の確率を計算することを毎日くり返すことで、異なった、異なった区間を 3 つの観察幅でもれなくスキャンするので異状の発見の精度が高い一方で計算量が多い。そのため病院内での感染制御システムで、毎日集計して利用する場合は問題が無いが、一度の処理する場合は、処理時間が長くなり実用的でない。

そこで、地域連携などでこれが利用できるように PMA の処理を軽量化する方法を検討し⁽³⁾、実用化した。軽量化バージョンと言うことで PMA light version: PMAL と呼ぶ。

PMAL および PMAL に基づく Σ -alert matrix を独立して動作する stand-alone 番として開発し、2DCM-web などと同様の web application として公開した。

4. JANIS 検査部門月報全データ (CSV) の生年月日削除ツールの開発と公開、普及

JANIS 検査部門月報全データ (CSV) ファイルは、JANIS 検査部門の還元情報の 1 つで、JANIS 検査部門に参加している施設であれば、全ての施設がダウンロードすることができる。このファイルには、全ての検査結果、検体の背景情報が含まれる。検体番号は匿名化されているが、生年月日は患者本人の生年月日そのまま含まれている。現在の個人情報法護法において生年月日は個人情報と見なされるため、JANIS 検査部門月報全データ (CSV) ファイルは個人情報を含むファイルとなる。

前項までの、1～3の各システムはデータに JANIS 検査部門月報全データ (CSV) を利用しており、複数施設解析版 2DCM-web では、解析を行う施設に JANIS 検査部門月報全データ (CSV) を集積して解析することを想定している。

安全に JANIS 検査部門月報全データ (CSV) を取り扱い、複数施設解析版 2DCM-web などを有効利用するために、JANIS 検査部門月報全データ (CSV) から生年月日を削除するツールを開発、公開、学会発表などを通じた普及を行った。

C. 研究結果と考察

研究成果の 4 つのツール (ソフトウェア) は、すべて Web アプリケーション化しており、「2DCM-web 実習システム」のページ、<http://yakutai.dept.med.gunma-u.ac.jp/project/2dcm/index.html> で公開した。(ツールは、Microsoft Windows 7 以降、Internet Explore 6 以上または Microsoft Edge の仕様が必要。)

研究成果は、普及のために研究会、学会で発表した。学会発表でのポスターを別添する。

1. 耐性菌条件警告案内メッセージの公開、普及、改良

i. 作成ツールの改修と公開

「研究結果と考察」の冒頭に記したサイトで公開を行った。

ii. 研究会、学会での発表による普及

研究会⁽⁸⁾、学会^(9,10,11) (別添ポスター参照) において、概要を発表し、普及を促した。

iii. 利用可能なシステムの公開

JANIS 検査部門の 2DCM-web に加えて、次項の複数施設解析版 2DCM-web にも、メッセージファイルを耐性菌定義ファイルとして利用する仕組みを提供し、利用の機会が増えるようにした。

このシステムには、広域、長期間のデータから、特定の耐性菌だけをリストする機能が加えられており、地域での特殊な耐性菌のスクリーニングを簡単に実現する。

耐性菌条件警告案内メッセージが本来の意味で役立つためには、細菌検査機器や検査機器に結合したデータ管理装置、細菌検査システムなどが当該メッセージファイルを読み込めるようにすることが必要である。

細菌検査機器、細菌検査システムのベンダーには、学会発表などについて連絡をし、また直接の働きかけも継続している。今後、同様の普及活動が不可欠である。さらに、可能であれば、耐性菌研究センターなどの公的な事業において、耐性菌条件警告案内メッセージ利用システムの実装を呼びかけるなどの方法が採れば普及に弾みがつくと考えた。

昨年度の報告書でも述べたが、これらのシステムへの実装は、細菌検査、耐性菌サーベイランスの精度を向上させるだけでなく、耐性菌対策上も有用である。

一方、これも、昨年の報告書で指摘したが、メッセージ定義の保守、メッセージ名、バージョンの登録を行う組織が必要であり、これも、耐性菌研究センターや JANIS 事務局が当たるのが適切と考えた。

引き続き、検査機器、検査システムベンダー、耐性菌研究センターとうの組織への働き

かけを続ける必要があると考えた。

2. 複数施設解析版 2DCM-web の公開と普及、改良、改良版の公開

2DCM-web をもとに、複数施設分離菌情報を 2DCM 分析できるようにした。データには、JANIS 還元情報の CSV ファイルを使用し、解析を行う施設に複数施設の CSV ファイルを集めて行う仕組みにした⁽¹²⁾。

「研究結果と考察」の冒頭に記したサイトで公開を行った。

研究会⁽⁸⁾で紹介、学会で発表し普及を図った^(10,11,13)。(別添ポスター参照)

より広域、長期間の大きなデータを扱うことができるようにデータベースを内蔵した。

さらに、一度読み込んだデータをデータベースの形式で保存する機能を設け、取り込み時間にとらわれないで柔軟な解析が行えるように改良した。

株数が多く、2DCM 解析ができない場合も、耐性菌条件警告案内メッセージファイルによって定義された菌のリストを CSV ファイルの形で出力できる機能を加え、耐性菌のスクリーニングシステムとしても利用できる様にした。

データベース化したことにより、広域、長期間のデータの解析が可能になり、県単位で年余にわたるデータも取り扱えるようになった。首都圏のある県の 7 年分データを用いて全 VRE の 2DCM 解析が可能で有った。さらに、全国の 3 ヶ月分の VRE の解析も可能で有ることが分かった。

耐性菌条件警告案内メッセージを利用した、菌の絞り込み機能は、複雑な条件が与えられても、短時間に絞り込みがかり、地域での耐性菌分離状況を把握する強力なツールとなる。2DCM によるマッピング、耐性パターン分類も同時に提供されるため、地域連携に非常に有用な方法を提供する。

平成 30 年度、JANIS 還元情報 CSV ファイルの感受性試験結果に SIR に加えて MIC が含まれるようになる予定である。また、別の研究で、より大きなデータの 2DCM 解析を可能にする方法が開発されている(藤本、科研費

による研究)。より長期、より広域の耐性菌拡散を予測し、遺伝子解析などより高精度な解析にスムーズに結びつけることが可能になると考えた。

3. PMAL, PMAL にもとづく Σ -alert matrix の公開

「研究結果と考察」の冒頭に記したサイトで公開を行った。

研究会⁽⁸⁾で紹介、学会で発表し普及を図った^(10,11,13)(別添ポスター参照)。

PMAL, PMAL にもとづく Σ -alert matrix は、長期間(たとえば 10 年間)の全ての菌の院内拡散の状況を 1 枚のチャートにまとめて表現し、さらに直近など指定の期間に多く院内拡散した菌を抽出できるために、地域連携においてお互いの施設の中での菌の拡散状況を俯瞰し、さらに菌の院内拡散の原因を検討するのに良いツールとなる。

4. JANIS 検査部門月報全データ(CSV)の生年月日削除ツールの開発と公開、普及

複数施設解析版 2DCM-web、PMAL、 Σ -alert matrix で用いる JANIS 検査部門月報全データ(CSV)から生年月日削除し、簡単な暗号化などをした上で施設間を安全にデータの交換を可能にするためのツールとして開発し、「研究結果と考察」の冒頭に記したサイトで公開を行った。

研究会⁽⁸⁾で紹介、学会で発表し普及を図った^(10,11,13)(別添ポスター参照)。

個人情報を含むファイルの院外での利用には大きな制限があり、JANIS 検査部門月報全データ(CSV)で唯一の個人情報である生年月日を削除できれば、比較的容易に院外で利用できる。

削除ツールの利用により、データを地域連携の核となる施設に集め、複数施設解析版 2DCM-web、 Σ -alert matrix による解析を行うことで、それぞれの施設、地域での問題を明らかにし、適切な対策を取ることが可能になると考えた。

結 論

耐性菌による院内感染対策の地域連携を支援することを目的に、1) 基盤となる耐性菌条件警告案内メッセージの普及、2) 地域での耐性菌等の拡散を把握するツールとして複数施設 2DCM-web の公開、普及、改良、3) 地域連携でお互いの施設のなかでの菌の院内拡散とその原因を探索するツールである PMAL と PMAL にもとづく Σ -alert matrix の継続利用を可能にする公開、普及、4) 地域の核となる施設に安全にデータを集めるための JANIS 検査部門月報全データ (CSV) の生年月日削除ツールの開発、公開、普及を行った。

J-SIPHE を利用したネットワークの中で、JANIS 還元情報を活用し、より高精度な解析を可能にすることで、JANIS、J-SIPHE を有機的に結びつけ、地域のひいては国内の感染対策、耐性菌対策に大きな力になると考えた。

D. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表
 - 1) 第 47 回薬剤耐性菌研究会, 「耐性菌定義ファイルの標準化と標準化ファイル作成ツールの開発、公開」(2018.11)
<http://yakutai.dept.med.gunma-u.ac.jp/society>
 - 2) 第 57 回日本臨床細胞学会秋期大会, 「院内感染症と耐性菌対策の基礎の基礎 -基礎を理解して耐性菌を制御する-」(2018.11)
<https://www.congre.co.jp/jscc57atm/files/abstracts.pdf>
 - 3) 第 30 回日本臨床微生物学会総会・学術集会, 「耐性菌条件/警告・案内定義メッセージ」の標準化と編集ツールの公開」
 - 4) 第 30 回日本臨床微生物学会総会・学術集会, 「JANIS データを利用して薬剤耐性菌の地域拡散を調べよう:複数施設解析版 2DCM-web と関連ツールの開発と公開」(2019.2)
https://www.societyinfo.jp/jscm2019/guides/files/program_ippan.pdf
 - 5) 第 34 回日本環境感染学会学会総会・学術集会, JANIS データを活用して AMR 対策地域連携を進めよう:地域連携を支援するネットワークツール」地域連携支援ツール

群」の開発と公開(2019.2)

<https://confit.atlas.jp/guide/event/jsipc34/subject/P-715/advanced>

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

文献

1. 藤本修平.地域連携に基づいた医療機関等における薬剤耐性菌の感染制御に関する研究, 分担研究課題: 感染制御の地域連携支援と評価のためのツールに関する研究.厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)平成28年度分担研究報告書 2017;
2. [http://yakutai.dept.med.gunma-u.ac.jp/project/5th_KyouikuSeminar%20\(40.5MB\)v2.pdf](http://yakutai.dept.med.gunma-u.ac.jp/project/5th_KyouikuSeminar%20(40.5MB)v2.pdf),2016.p.185-195
3. 藤本 修平.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.平成24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」(H24-新興 - 一般-010)平成24年度分担研究報告 2013
4. 藤本 修平.「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 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)分担研究報告 2011;
5. 藤本 修平.在宅医療患者等における多剤耐性菌の分離率及び分子疫学解析, 分担研究課題:群馬県内の介護施設等入所者における検体採取(介護施設等入所者からの検体採取等における方法と研究倫理についての検討と整備).厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)平成28年度分担研究報告書 2017;
6. 藤本修平.院内感染を防ぐ細菌院内拡散自動検出法.Medical Technology 2008;36: 682-683.
7. 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).
8. 藤本修平, 谷本弘一, 富田治芳, 八木哲也, 柴山恵吾, 荒川宜親, 村上啓雄.耐性菌定義ファイルの標準化と標準化ファイル作成ツールの開発、公開.第47回薬剤耐性菌研究会,
<http://yakutai.dept.med.gunma-u.ac.jp/society> 2018
9. 藤本修平, 本間操, 八束真一, 大石貴幸, 岩崎澄央, 静野健一, 荻野毅史, 太田浩敏, 八木哲也, 村上啓雄, 柴山恵吾, 荒川宜親.「耐性菌条件/警告・案内定義メッセージ」の標準化と編集ツールの公開.第30回日本臨床微生物学会総会・学術集会,
https://www.societyinfo.jp/jscm2019/guides/files/program_ippan.pdf 2019
10. 藤本修平, 本間操, 八束真一, 大石貴幸, 岩崎澄央, 静野健一, 荻野毅史, 太田浩敏, 八木哲也, 村上啓雄, 柴山恵吾, 荒川宜親.JANISデータを活用してAMR対策地域連携を進めよう:地域連携を支援するネットワークツール「地域連携支援ツール群」の開発と公開.第34回日本環境感染学会学会総会・学術集会, <https://confit.atlas.jp/guide/event/jsipc34/subject/P-715/advanced> 2019
11. 藤本修平. 院内感染症と耐性菌対策の基礎の基礎 —基礎を理解して耐性菌を制御する—.第57回日本臨床細胞学会秋期大会, <https://www.congre.co.jp/jscc57atm/files/abstracts.pdf> 2018
12. 藤本修平. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)平成28年度分担研究報告書: 地域連携に基づいた医療機関等における薬剤耐性菌の感染制御に関する研究, 分担研究課題: 感染制御の地域連携支援と評価のためのツールに関する研究, 2018
13. 藤本修平, 本間操, 八束真一, 大石貴幸, 岩崎澄央, 静野健一, 荻野毅史, 太田浩敏, 八木哲也, 村上啓雄, 柴山恵吾, 荒川宜親. JANISデータを利用して薬剤耐性菌の地域拡散を調べよう: 複数施設解析版2DCM-webと関連ツールの開発と公開.第30回日本臨床微生物学会総会・学術集会,
https://www.societyinfo.jp/jscm2019/guides/files/program_ippan.pdf 2019