

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2014

課題番号：26670347

研究課題名(和文)院内感染の確率過程論的解析

研究課題名(英文)Analysis of nosocomial infections as a stochastic process

研究代表者

松戸 隆之(Matsuto, Takayuki)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：80209577

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 700,000円

研究成果の概要(和文)：院内感染のアウトブレイクを早期に発見するために、月ごとの院内感染菌の検出状況の検討が、多くの病院で行われている。しかし観測された件数を解釈するための系統的な統計学的手順は確立されていない。本研究では院内感染の確率過程論的構造を明らかにするために、新潟大学医歯学総合病院におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)検出状況の時系列を解析した。その結果、MRSA検出の時系列は、Poisson過程の諸性質を満たしていることが明らかとなった。本研究の成果により、観測されたデータの厳密な確率値を計算し、統計学的に評価することが可能となった。

研究成果の概要(英文)：For early detection of outbreaks of nosocomial infections, monthly occurrences of some pathogenic bacteria in wards are analyzed in many hospitals. However, systematic statistical procedures to evaluate these data have not been established yet. We analyzed time series of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) detections in Niigata University Medical and Dental Hospital to elucidate the stochastic structure of nosocomial infections. Our results showed that the time series of MRSA detections satisfies the features of a Poisson process, and enabled the strict calculations of probabilities and statistical evaluations of the observed data.

研究分野：検査診断学

キーワード：院内感染 アウトブレイク 確率分布 ポアソン分布 ガンマ分布

1. 研究開始当初の背景

(1) 院内感染の予防は病院の重要な責務であるが、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) を代表とする病院の環境常在菌では、罹患疾患、合併症、易感染性などの宿主側要因と環境汚染、診療・看護手順などの環境要因の組み合わせにより、偶発的な院内感染としての蔓延性感染が起こり得る。

(2) 院内感染のアウトブレイクは「通常発生しているレベル以上に感染症が増加した状態」を指し、原因として環境要因の悪化が想定される。このためアウトブレイクの早期発見を目的として、主要な院内感染原因菌の定期的な検出状況の集計と検討が院内サーベイランスとして多くの病院で行われている。

(3) 環境常在菌による院内感染は、上述したような偶発的な要因の組み合わせで発生するため、集計された検出件数は確率的に変動する。しかし集計結果をどのように解釈してアウトブレイクを疑うかという厳密な統計学的手順は知られていない。

(4) 一方確率過程論において、互いに独立な稀事象の生起は Poisson 過程としてモデル化され、その統計学的な性質が明らかにされている。

2. 研究の目的

(1) 院内感染の発生が Poisson 過程に従っていることを検証する。

(2) 上記モデルに基づき、統計学的に妥当な、サーベイランスデータ (原因菌の検出状況) の評価手順を確立する。

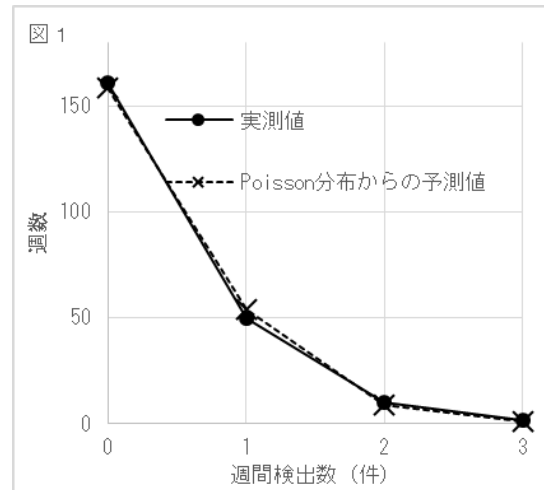
3. 研究の方法

新潟大学医歯学総合病院検査部において 2009 年 1 月から 2013 年 4 月までの間に同定された MRSA 検出履歴のデータから、入院患者の検体で、個々の患者について最初に MRSA が検出された検体提出日の日付を、病棟ごとの時系列として抽出して、解析に用いた。

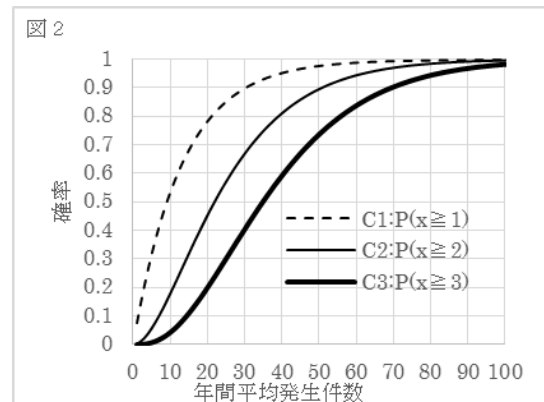
4. 研究成果

(1) 病棟ごとに一定期間内に検出された MRSA の件数の分布について検討した。図 1 に、調査期間 (223 週) 内に 76 件の新規 MRSA が検出された病棟の、週間検出数の分布を示す。実線は実測値であり、破線は平均週間件数 $76/223=0.3408$ 件/週をパラメータとした Poisson 分布による予測値である。Poisson 分布はただ一つのパラメータで決定される分布であり、予測値はこの平均週間件数のみから計算されているにもかかわらず、両者は極めてよく一致している。他病棟のデータについても同様の結果が得られ、また Poisson 分布の再生性から、互いに独立に MRSA 感染が生起していると考えられる個々の病棟の

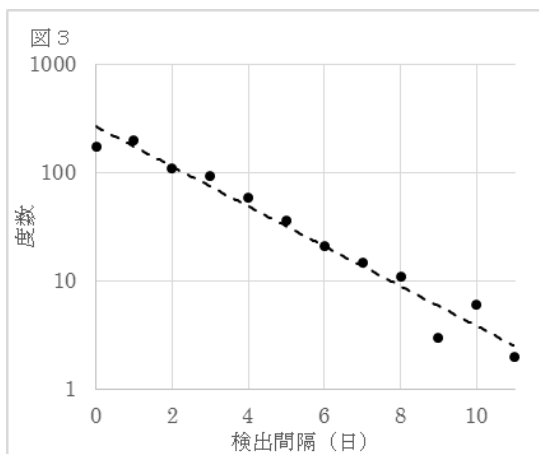
集まりである病院全体についても同様の結果が予想されるが、病院全体の週間検出数も Poisson 分布を示すことが確認された。これらの結果は、アウトブレイクが生じていない蔓延性感染の MRSA 検出過程が Poisson 過程でよく近似されることを示している。



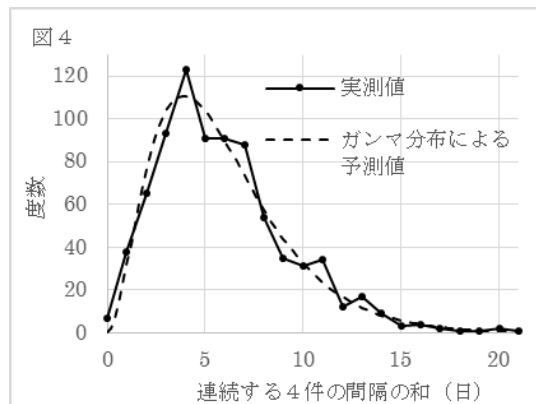
(2) 上記の結果より、任意の病棟において、蔓延性感染を生ずるような特定の病原菌の平均検出数率 (件数/観察期間、以下 λ) を調べておけば、サーベイランスを行った期間 (以下 t) に検出された件数 (以下 n) の確率が厳密に計算できる。すなわち期間 t の間に n 件以上の事象 (菌検出) が見られる確率 $P(x \geq n)$ は、 $1 - (t \lambda)$ をパラメータとする Poisson 分布の $x < n$ の累積確率) として計算され、この計算は市販の表計算ソフトで容易に実行できる。 $P(x \geq n)$ は λ により変動するので、 $t=4$ 週間として、1 件以上 ($P(x \geq 1): C1$)、2 件以上 ($P(x \geq 2): C2$)、3 件以上 ($P(x \geq 3): C3$) の事象が発生する確率を年間平均発生件数 (λ) に対してプロットしたのが図 2 である。このグラフにより、各病棟の λ が分かれば、観測された件数の確率 (実測された以上の事象が発生する確率) が厳密に与えられる。厚生労働省は平成 23 年 6 月 17 日付けの通達 (医政指発 0617 第 1 号) 「医療機関等における院内感染対策について」において、4 週間に 3 件以上の同一菌種による感染症の発病が見られることを、アウトブレイクを疑う基準として示しているが、 λ に依存するその確率値は、図 2 の $C3$ によって与えられる。



(3) サーベイランスでは、一定の期間ごと（通常は月単位）に菌の検出件数（あるいは発症件数）が集計されるが、月単位の集計であっても、その月全体にわたり散発的に検出される場合と、短期間に集中的に検出される場合とでは、状況が異なっているはずである。病院では菌の検出日（あるいは感染症の発症日）は分かっているはずだから、通常の定期的な集計では集計操作により情報が失われてしまっていることになる。一方、互いに独立に事象が生起する Poisson 過程では、事象の生起間隔は指数分布に従うことが知られている。図 3 は病院全体の MRSA の検出間隔の分布を、縦軸を対数目盛としてプロットしたものであるが、実測値は直線によく近似され（破線が回帰直線）、指数分布に従っていることが明らかである。



(4) 指数分布では理論的に時間 0 に対する確率密度が最も高いので、院内感染の菌検出（感染症の発症）は、理論的には、連続して起こりやすいということになる。しかし 2 件の検出は連続的に起こりやすいが、3 件以上連続することは起こり難い。確率論によれば、互いに独立にパラメータ k の指数分布に従って生起する確率変数 k 個の和は、形状母数 k 、尺度母数 $1/k$ のガンマ分布に従う。図 4 は、病院全体の MRSA 検出について、連続する 4 件 ($k=3$) の検出間隔の和の度数をプロットしたものであるが、実測値はガンマ分布による予測値によく一致している。このためを知られば、連続する菌検出の時間間隔の和が生ずる確率（の低さ）をガンマ分布の下側確率として厳密に計算できることになり、日の単位で、アウトブレイク発生の可能性を確率論的に評価することが可能となる。



5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

松戸 隆之、高野 操、「Poisson 過程としての院内感染」、第 61 回日本臨床検査医学会学術集会、2014 年 11 月 25 日、福岡国際会議場（福岡県・福岡市）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松戸 隆之 (MATSUTO, Takayuki)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号：80209577

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：

(4)研究協力者

高野 操 (TAKANO, Misao)

新潟大学・医歯学総合病院・臨床検査技師
長