

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月31日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590553

研究課題名（和文） 感染経路の予測を行うコンピュータアルゴリズムの研究

研究課題名（英文） Development of Novel Computer Algorithms for Prediction of Mode of Transmission and Rout of Propagation in Nosocomial Infections.

研究代表者

藤本 修平（FUJIMOTO SHUHEI）

東海大学・医学部・教授

研究者番号：90241869

研究成果の概要（和文）：アウトブレイクを経験した3施設、経験していない5施設の過去データの解析から、感染源・感染経路（mode of transmission）を予測する方法として、新規に開発した、「警告スコア累積カラーマトリクス」が有用であることを明らかにした。4施設からの電子情報、菌株の収集によって、菌の異常集積、高度耐性、感染源となる患者の存在の情報が2DCMによる拡散経路（route of propagation）の予測精度を上げるために有用であることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Retrospective analysis of bacterial test results of three facilities with, and five facilities without, nosocomial infection outbreak incident proved a novel algorithm generating “ Σ -alert matrix” useful. Prospective analysis of bacterial test results data together with molecular analysis of corresponding bacterial strains suggested that abnormal accumulation of bacteria, isolation of highly drug resistant strains, and existence of a patient who may serve as a reservoir are important factors to improve precision of 2DCM algorithm which visualizes routes of propagation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：コンピュータアルゴリズム・予測・感染対策・感染経路・院内感染・電子疫学・可視化

1. 研究開始当初の背景

院内感染症は高度先進医療を実施する中

で、弱毒菌による日和見感染症として発症する。今日、これらの起因菌の多くは多剤耐性菌であり、一方で、これに有効な新規抗菌薬

は枯渇しており、このことが高度先進医療の安全な実施、発展を脅かしている。

菌の院内拡散は不適切な衛生状態を反映しており、院内感染アウトブレイクの危険因子である。同時に、外因性院内感染症の最初のステップであり、薬剤耐性菌の院内拡散においても、抗菌薬使用による選択圧とともに重要なステップである。さらに、内因性院内感染症においても、常在細菌叢の耐性菌による置き換えを通じて、その難治化の原因となる。

従って、菌の院内拡散を抑止することが、院内感染対策上重要課題となる。

2. 研究の目的

菌の院内拡散を抑止するためには、感染経路を予測し、これに対して対策を行うことが必要になる。

本研究では、これまでの研究成果に立脚し、1) 感染源、感染経路（接触、飛沫などの mode of transmission）、2) 菌分離の分布、患者動線に基づく地理的、具体的な感染経路（拡散経路： route of propagation）を明らかにするコンピュータアルゴリズムの研究を行う。1) によって、その病院で強化すべき感染対策（例えば、手洗い、おむつの衛生的取り扱いなど）が明らかになる。2) によって具体的な問題（例えば特定ユニット内での問題、水、空調、給食など common vehicle、注射薬や器具の汚染による感染の指摘など）が明らかになる。具体的な対策が、客観的なデータに基づいて、科学的方法によって指摘できることにより院内感染の抑止の強力な手段となる。

3. 研究の方法

本研究は、東海大学臨床研究審査委員会における疫学研究倫理審査を受審し承認を受け、「疫学研究に関する倫理指針」（平成14年6月17日（平成16年12月28日全部改正）（平成17年6月29日一部改正）（平成19年8月16日全部改正）文部科学省・厚生労働省）、「ヘルシンキ宣言」に従って行った。

（1）遡上の解析

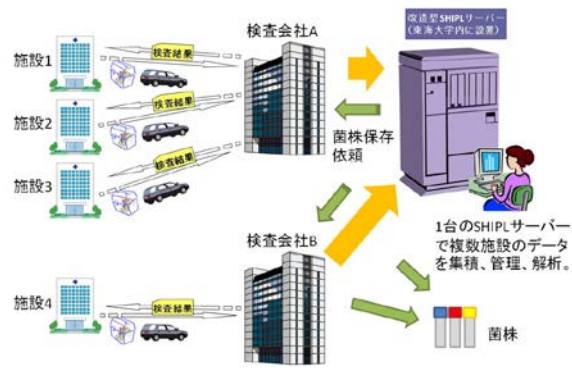
新聞報道などで報じられた重大なアウトブレイクを経験した3施設およびそのような経験のない5施設の合計約20万件の匿名化した細菌検査データを匿名化したID、病棟、検査日、検査材料などの情報とともに各施設から電子媒体で提供受けた。

Medlas-SHIPL[®]を改造し、複数の施設のデータを同時に管理・解析できるようにした。（Tokai-SHIPL）

施設から提供を受けた電子情報を同じく施設から提供を受けた菌、抗菌薬、材料、病棟等のコード表に従い、JANIS 検査部門データフォーマット準拠、SHIPL フォーマットに変換を行ったのち Tokai-SHIPL のデータベースに移植した。データは、「2項分布による菌の異常集積の自動検出」の自動解析を行い、警告スコアを菌種、期間、病棟などの補助情報とともに取り出し、アルゴリズムの開発、検証に用いた。

（2）前向き解析

研究協力施設4施設の検査情報を検査会社を介して Tokai-SHIPL に自動的に蓄積するシステムを構築した。データは、自動的に解析され、「2項分布による菌の異常集積の自動検出」による警告に基づいて2DCM 解析を行った。菌の院内拡散を疑った事例について、検査会社に前向きの菌株収集を依頼し、菌株の回収を行った。



回収した菌株は、POT 法、パルスフィールド電気泳動法 (PFGE) などの分子疫学的解析を行い、2DCM (two dimensional carrier mapping) のデータ、その元となった細菌検査結果と突合を行った。突合でデータ間に齟齬を認めた場合は、E-test などを用いて感受性検査の確認を行った。必要に応じて、菌の再同定を行った。

（3）新規アルゴリズムの開発

mode of transmission を明らかにするために、2項分布による菌の異常集積の自動検出の警告スコアを累積した警告スコア累積を合計、増加率、直近での増加などでランキングする方法を検討した。さらに、多菌種、長期間の累積警告スコアを、俯瞰でき、情報量を維持したまま表示する仕組みとして、カーブスケールを用いて菌種、時間マトリクス上にプロットする方法（「警告スコア累積カラ

マトリクス)」を開発し評価した。

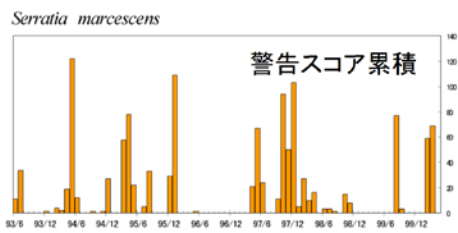
4. 研究成果

(1) mode of transmission の推測

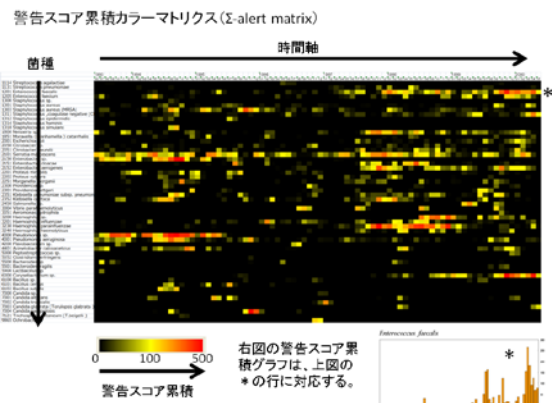
2 項分布による菌の異常集積の自動検出の警告スコアを累積した警告スコア累積を合計、増加率、直近での増加などでランキングした。全期間の増加率は、解析期間に依存して観察している現象が異なることがあり、合計、あるいは、直近の増加率が有用であることが分かった。

一方、これらのスコア化、ランキングを行うことによって、菌の異常集積の動向に関する可視性がむしろ低下する、つまり、「何を見ているのか分からない」状況が生じることも明らかになった。可視性を持たせる方法について検討を行った。

多菌種、長期間の警告スコア累積を可視化する方法を検討した。警告スコア累積は、一つの菌種の数年間にわたる院内拡散の状況を一枚の棒グラフで見ることができる(下図)。

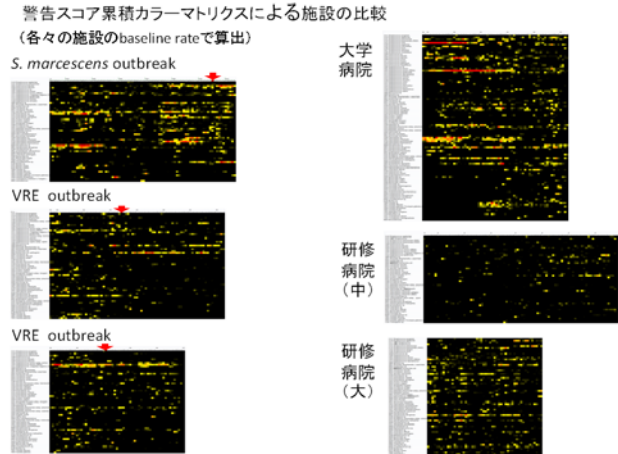


しかし、多菌種、病院で分離される全菌種についてその状態を見るためには数十枚のグラフが必要になり、俯瞰に適さない。そこで、横軸に時間、縦軸に菌種を取り、棒グラフの棒の高さをカラースケールで表すことによってマトリクス化を行った(「警告スコア累積カラーマトリクス」 下図)。



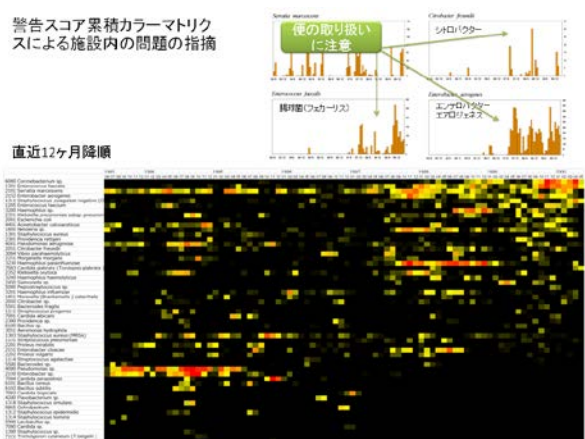
重大なアウトブレイクを経験した 3 施設、

症アウトブレイクを繰り返していたが、感染対策の徹底でアウトブレイクを経験しなくなった大学病院、良好な感染対策が行われてきたが、近年、研修医の増加とともに小アウトブレイクを経験するようになった中規模の研修病院、ほぼ同様状態で小アウトブレイクが散発している大規模研修病院の 4~7 年分のデータを警告スコア累積カラーマトリクスで解析した(下図)。

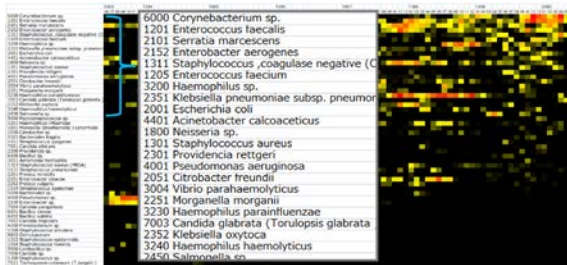


重大なアウトブレイクを経験した施設では、アウトブレイクの原因となった菌以外にも多くの菌種で院内拡散があったことが分かる。さらに、このことから、見逃されているアウトブレイクの潜在も考慮する必要があると考えた。小アウトブレイクをくり返していた大学病院は、感染対策の強化とともに菌の院内拡散が激減したことが分かる。良好な感染対策が行われてきた中規模の研修病院では、研修医の増加とともに、菌の院内拡散の増加があったことが分かる。

直近 12 ヶ月の警告スコア累積合計でランキングし、降順に作図することで警告スコア累積マトリクスの右上の象限に直近でスコアの高いマトリクスがマップされる(下図)。



このときに上位菌種が直近の感染対策、衛生状況で院内拡散を繰り返した菌であり、これらの菌種に注目するとともに、これらの菌に共通の問題（感染源、感染経路）を見だし、施設の問題点として対策を実施することが可能となる(下図)。



(2) route of propagation の推測

2DCM の利用によって菌の院内拡散を可視化することが可能になっている。一方、2DCM は、菌の耐性パターンによって、菌の分類をしているため一見、同じ菌が拡散して見えているようにマップされても、実際には異なる菌株で院内拡散ではないことが起こりうる。

パルスフィールド電気泳動法、POT 法などの分子疫学的解析は、菌をより高分解能で識別することが可能で、疫学の gold standard となっている。

2DCM で菌の院内拡散と認識された事例について菌株の分子疫学的解析を行い、突合を行った結果、菌の時間的空間的集積が診られる場合（菌の異常集積のある場合）、分離されている菌株の耐性度が高い場合、同じ株（菌種）が繰り返し分離される患者（感染源と考える）が存在する場合には、2DCM での解析結果と分子疫学的解析がよく一致することが明らかになった。

今後、2DCM 解析の精度を向上するために、これらの条件を加味して解析を行うことが必要と考えた。

(3) まとめ

本研究で、完全な自動化だけでなく、元データの可視性を保つことが必要であることが分かった。可視性を保ちながら、全分離菌の数年間分の院内拡散の状況を簡単に把握できる方法（アルゴリズム）「警告スコア累積カラーマトリクス」の開発、検証を行うことができた。これにより mode of transmission の推測が可能となり、より効率的な感染対策が可能になると考えた。同時に、警告スコア累積カラーマトリクスにより、複数の施設の感染対策の状況を俯瞰することができることも分かった。施設の感染対策の

客観的評価に利用できると考えた。

今後、システムへの実装、評価を行う必要があると考えた。

route of propagation については、既存の 2DCM の精度を向上させる方法を見出すことができた。菌の異常集積、耐性度を自動的に検出する方法はすでに存在する。さらに、同じ菌が繰り返し分離される患者の存在は、2DCM で検出できる情報であるので、今後、これらをさらに有機的に結合する方法を検討することで、精度の向上を図ることができると考えた。

本研究の成果は、細菌検査の結果を詳細に解析することによって、院内感染対策の問題点を明らかにすることができることを示す。これまでの研究では、細菌検査結果の解析は、異常の検出にとどまっており、日常の保険診療の範囲で得られる情報から、感染対策の問題点の指摘、改善のための方策策定に必要な情報さらに、方策の評価に利用できる情報が得られるようになったことは、感染対策上重要である。

一方、route of propagation の推測では、分子疫学的方法が gold standard であることは間違いなく、今後、さらに多くの事例について、検査情報を電子的に処理した結果と、分子疫学的解析の突合を進め、電子的解析（アルゴリズム）の精度（感度および特異性）を向上させて行くことが必要であると考え

る。このような、細菌検査結果の自動取得を前提とした感染対策アルゴリズムの開発は、これまでに、データマイニングによる、院内感染症増加要因の検索が行われているのみで、本研究で用いたような rule based algorithm によるシステムの研究、開発は行われていない。本邦から世界に向けて発信できる成果である。

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 4 件）

- ① 藤本 修平. 「antibiogram の自動分類と二次元キャリアマップ(2DCM)」による院内感染対策. IASR 2011;32: 9-10. [査読あり]
- ② 藤本 修平. 細菌学者の院内感染対策、サーベイランスへの寄与. 感染制御 2010;6: 550-554. [査読無し]
- ③ 藤本 修平. 人獣共通細菌データベースの必要性. 動物抗菌会報 2010;32: 12-24. [査読無し]

- ④ 八東眞一，高橋正樹，阿久澤まさ子，藤本修平. 【感染管理に役立つ基礎知識 今すぐできる検査室の貢献】 外注検査を感染対策に効率的に取り入れる方法 Medical Technology(0389-1887), 2009; 37: 362-366. [査読無し]

[学会発表] (計 6 件)

- ① S.Fujimoto, Misao Honma, Nobuo Murakami, Yoshichika Arakawa. “Visualizing intra-hospital bacterial dissemination.”. 第 85 回日本細菌学会総会(2012/3/38 長崎市)
- ② 藤本 修平, 本間 操, 村上 啓雄, 荒川 宜親. “サーベイランスデータをどのように活用するか -こんなデータは危ない; 注意が必要なデータとその解析法”. 第 27 回日本環境感染学会総会(2012/2/3 福岡市)
- ③ S.Fujimoto, Misao Honma, Satowa Suzuki, Yoshichika Arakawa. “2DCM-web, a New Era of Surveillance Feedback.”. the National Conference on Bacterial Resistance. (2011/6/18 Beijing, China)
- ④ S.Fujimoto, Misao Honma, Kentaro Dote, Yoshichika Arakawa. “Entering a New Era of Surveillance Feedback: An Open Trial of a Web-based Two-dimensional Color-coded Carrier Mapping System (2DCM-web) by National Surveillance Participants.” (2011/4/3, Dallas, Texas, USA)
- ⑤ 藤本修平. 「サーベイランスデータ還元の新時代; 2DCM-webの基礎と活用法」. 第 26 回日本環境感染学会総会. (パシフィコ横浜 (2011/2/19 横浜市))
- ⑥ Shuhei Fujimoto, Misao Honma, Kentaro Dote, Yoshichika Arakawa. “A Web-based Two-Dimensional Color-coded Carrier Mapping System (2DCM-web) That Can Be Accessed Freely By Surveillance Participants: A New Era of Surveillance Data Feedback.”. Fifth Decennial International Conference on Healthcare Associated Infections 2010. (2010/3/21. Atlanta, Georgia, USA)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤本 修平 (FUJIMOTO SHUHEI)
東海大学・医学部・教授