

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590635

研究課題名(和文)院内感染対策コンピューターアルゴリズムの精度検証と改良

研究課題名(英文)Systemic Evaluation of Two-dimensional Carrier Mapping System.

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：日常の細菌検査の結果のみを利用して菌の院内拡散を可視化する電子システムの精度を、多数株を用いゴールドスタンダードである分子疫学的方法によって検証した。アウトブレイク事例2例を含む21事例の423株について遺伝子の解析を行い、電子システムが導いた結論と突合した。電子システムの識別失敗率は、約30%で、感性菌が多く識別の困難な散発例が殆どであったことを考えると、十分な識別率と考えた。精度に影響を与える因子についての詳細な検討から、多数の因子の内、分離株の耐性率が有意な影響を与えることが分かった。電子化システムによる耐性菌感染対策に科学的根拠を与えることが出来たと考えた。

研究成果の概要(英文)：Systemic Evaluation of Accuracy of Two-dimensional Carrier Mapping System. Accuracy of computerized infection control system which visualize intra-hospital bacterial dissemination was investigated using molecular epidemiological methods as the gold standard. 423 bacterial strains from 21 cases including two outbreak cases were analyzed. The computer system based results of analysis were compared with the molecular epidemiological results. An overall strain distinction failure rate was about 30% and evaluated as fair concerning the strains are mainly form sporadic cases and containing fully susceptible strains which the system cannot distinguish. The bacterial resistant rate alone was identified as an influential factor over the failure rate. The results provide scientific foundation for the computerized visualization of intra-hospital bacterial dissemination.

研究分野：細菌学・感染症学・感染疫学・電算化システム

キーワード：感染対策 電子システム 2DCM 分子疫学 精度検証

1. 研究開始当初の背景

高度先進医療の実現は、皮膚粘膜での防御機構、瞬き、咳嗽、蠕動、膀胱機能などの生理的防御能、常在細菌叢による防御、さらに、貪食細胞系、細胞性、液性免疫の障害を生み、常在菌、環境菌などの非病原・弱毒菌による日和見感染症を生じさせる。このために、高度先進医療では抗菌薬による感染症の予防、治療が不可欠であるが、このことが、一方で、常在菌、環境菌での耐性菌の選択を進めることになり、結果として、多剤耐性、高度耐性菌による難治日和見感染症を生むことになった。現在すでに複数の菌種で、既存のすべての抗菌薬に耐性を示す菌株が一定頻度で臨床分離されるようになってきている。さらに、抗菌薬の開発停滞、医療福祉経済の困窮が問題を複雑にしている。

コンピューターシステムは、多くの分野で、効率化、高精度化を同時に実現する事を可能にしてきた。私達は、院内感染対策の効率化、高精度化を目的としたコンピューターシステムの開発に取り組み、これを実現するために、メッセージの標準化とともに、菌の院内拡散の早期発見(藤本, Medical Technology, 2008⁽¹⁾)、感染経路(rout)追跡(藤本, IASR, 2011⁽²⁾; 藤本 H21~23 基盤研究(C)「感染経路の予測を行うコンピューターアルゴリズムの研究」)、感染経路(mode)の予測を行うコンピューターアルゴリズムの開発を行ってきた(藤本 H21~23 基盤研究(C))。これらは、院内で用いる院内感染対策システム(藤本他, 医療情報学, 2002)、全国サーベイランスシステム(藤本, IASR, 2011)に実装され、その利用成果も報告されるようになってきている(八束他, Medical Technology, 2009 他)。

これらは既存の知識、原理に基づいて、数学的手法、統計的手法をもちいた研究/開発として行われ来たため、系統的に検証されたことがない。

システムを利用する事ができる施設に限られていたこと、さらに、ゴールドスタンダードとなる分子疫学的解析や動線調査などのマクロ疫学的解析を日常的に実施できる施設がほとんど無いことが障害になったと考える。

感染経路(rout)追跡を行う2DCM-web(「アンチバイオグラムの自動解析」と「2次元キャリアマップ」)を組み合わせた自動描画アルゴリズムをwebアプリケーション化し厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)の参加施設が自由に利用できるようにしたものが JANIS 参加施設に公開され、当該アルゴリズムの妥当性について、MRSA など限られた菌についての分子疫学的解析との比較が発表されるようになってきたが、アルゴリズムの精度を高めることを目的にした解析や、他のアルゴリズムについては、動作確認のための検証や予備研究を本研究者がおこなっているのみである。

今後、感染対策にコンピューターシステムを利用して行くために、既存の手法との積極的な比較、精度の検証、それに基づいた改良が必須である。

2. 研究の目的

感染対策コンピューターシステムの開発は ongoing で行われており、すでに、病院内システム、全国サーベイランスに実装され稼働しているが、用いられているアルゴリズムの精度に関する系統的な検証は十分に行われていない。今後の利用促進、改良のためにも系統的検証が必須である。本研究では、分子疫学的解析およびマクロ疫学的解析をゴールドスタンダードとして、アルゴリズムの精度の検証を試みる。検証環境が検証の障壁となっていたが、複数施設の細菌検査結果をリアルタイムで取得・自動解析し、必要に応じて菌株の収集を行うことができるシステムが利用可能になり、同時に分子疫学的解析も可能となったため本研究を計画した。

3. 研究の方法

データ収集と解析: 研究協力外注検査会社2社とセキュリティーの保証された回線で接続、4研究協力施設(途中で1施設脱落)の細菌検査結果をリアルタイムで収集し、検証するアルゴリズムを実装した電子解析システム(Tokai-SHIPL)で自動解析を行った。

菌株収集と解析: 解析システムの解析結果、警告を参考に、検証に必要な菌株の収集を外注検査会社に依頼し菌株の収集を行う。収集した菌株をパルスフィールド電気泳動(PFGE)、POT法(phage-derived ORF typing)などの分子疫学的解析法を行った。

アルゴリズムの精度検証と改良: それぞれのコンピューターアルゴリズムによって、異常、有意、と判断された分離株について分子疫学的解析と突合することにより特異性を確認し、一方、分子疫学的解析上、異常、有意とされたもののアルゴリズムによる判断を検討して感度の検証を行う。アルゴリズムの問題点を考察し、改良の検討を行った。

4. 研究成果 【成果の総括】

本研究は、分子疫学的解析をゴールドスタンダードとした電子解析システムによる「電子疫学」の網羅的な最初の解析である。

合計 21 事例について電子解析システムによる解析、分子疫学解析を行った。事例の選択は、アウトブレイク事例と、コントロールとなる平常期を選定する予定であったが、はっきりした事例は、*Proteus mirabilis* 1 事例、MRSA 1 事例に止まった。部分的に、局在的な菌の拡散がある事例は複数含まれた。

アウトブレイク事例が不十分であり、多くの因

子との相関を調べたのにもかかわらず有意な因子は分離株の耐性率、1 因子を見出したに止まったが、大規模な分子疫学的データとの比較による 2DCM の識別率についての一定の知見が得られたことは大きな成果と考える。

今回の検討は統計的疫学によったが、記述的疫学的手法により再検討を行うことも重要であると考えた。

【結果の具体的内容】

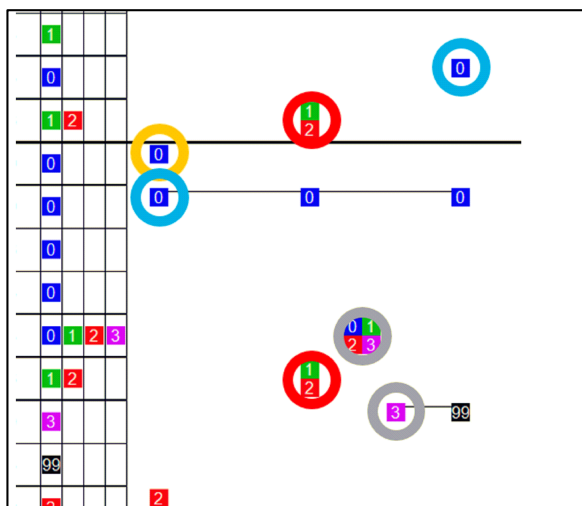
分子疫学解析は合計 423 株について行い、内 247 株は PFGE による解析、176 株は、POT 法による解析を行った。POT 法で実施した株の内 30 株は PFGE も実施したが、菌の識別に齟齬がなかったため、POT 法で結果を採用し、PFGE 解析株には加えなかった。

分析対象の菌種内訳は、*Acinetobacter* sp. 29 株、*Escherichia coli* 44 株、*Enterococcus faecalis* 32 株、*Enterococcus faecium* 8 株、GBS (*Streptococcus agalactiae*) 9 株、*Klebsiella pneumoniae* 12 株、MRSA 155 株、*Proteus mirabilis* 78 株、*Pseudomonas aeruginosa* 21 株、*Serratia marcescens* 6 株、*Stenotrophomonas maltophilia* 29 株であった。

電子解析システムでは、2DCM 法 (2-Dimensional color-coded Carrier Mapping system; 2 次元キャリアマップ法)⁽²⁾による解析、PMA (Probability-based Microbial Alert; 菌の確率的異常集積)⁽¹⁾による解析をおこなった。

【電子解析システムデータと分子疫学的検索の突合】

菌株収集を行った期間について、2DCM 解析、PMA 解析を行った。2DCM 解析の結果に、分子疫学的解析の結果を重ねて作図を行った。分子疫学的解析の結果、同じ菌株と判断した株に同じ色の丸を、2DCM のカラーコードを囲んで重ねた(図 1)。



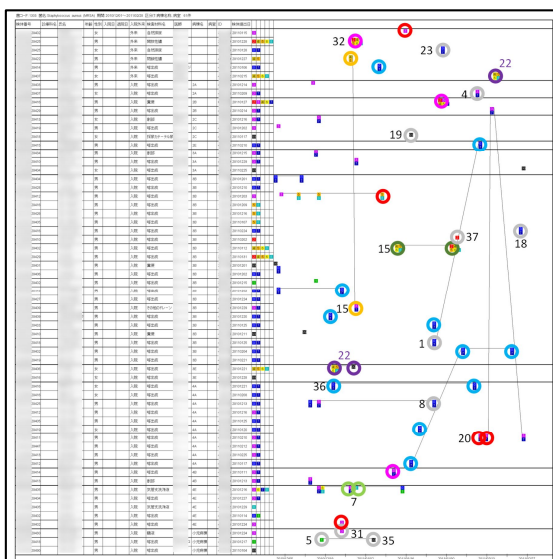
(図1) 2DCMと分子疫学データの突合
分子疫学データで同一株と判断した株に同じ色の丸を、2DCM のカラーコードに重ねて作図した。灰色は、グループを作らなかった株に付した。

当該期間について PMA 解析を行い、警告レベル(1~3)を値 1~3 として指標化し、期間中の警告値の合計、一日あたりの警告値を求めた。

解析対象となった期間の分子疫学的解析の対象にならなかった菌株も含めた全ての菌株の SIR 判定の結果(S, I, R)のそれぞれの件数をもとめ、R 以外の割合 non-S rate (NSR)を耐性度の指標とした。また、同様にして、R-rate、S-rate も求めた。

【2DCM の精度検証】

2DCM と分子疫学データの突合により、実際に菌の拡散のある事例では、非常に高い一致が見られることが分かった(図 2)。



(図2) 2DCMと分子疫学データがよく一致している例
MRSAの1例。菌の院内拡散が、良くとらえられている。

一方、集積のない例、特に感受性株が多く分離されている場合は、殆ど、一致を見ない例も多く見られた。

分子疫学データと 2DCM の一致を客観化するために 2DCM が識別に失敗する率を求めた。

解析対象となった期間の分子疫学的解析の対象になった全ての菌株数を母数とした。2DCM で同じ感受性パターングループに分類されていながら、分子疫学データにおいて別の株と同等されたものについて、該当する 2DCM の感受性パターングループの株を全て識別失敗と判定した失敗率(失敗率 1)、を株数の少ない方のグループを識別失敗と判定した失敗率(失敗率 2)を求めた。

今回の解析対象全体の失敗率は、失敗率 1 で 0.47(SD 0.25)、失敗率 2 では 0.31(SD 0.20)であった。

【2DCM の識別失敗に与える因子の検索】

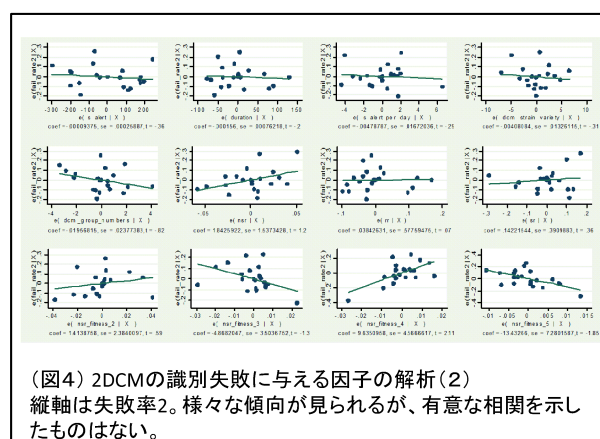
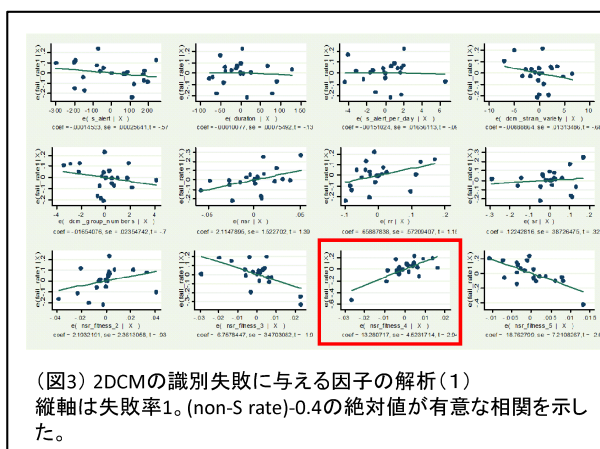
失敗率を指標に、解析期間、PMA の警告値の合計、一日あたりの警告値、2DCM 解析時の感受性パターン数、同感受性パターングループ

数、non-S rate (NSR)、R-rate、S-rate が与える影響を調べた(図3)。失敗率1の解析において、NSR が小さい時、および、大きい時に失敗率が上昇したため、一定値を除いた後に絶対値を求めて、その値を中心位にデータを折りたたむ方法で指標化したところ、 $|(NSR-0.4)|$ において有意な正の相関を認めた(図3)。これは、NSR が0.4の時に識別失敗が最小になることを示している。

PMAの警告値、一日あたりの警告値は、今回の集計では有意な相関がなかった。

2DCM解析時の感受性パターン数、同感受性パターングループ数は正の相関を示したが有意な相関ではなかった。失敗率2についても同様の解析を行った(図4)。

様々な傾向が見られているが、有意な相関を示したものはない。



【考察】

本研究は、「分子疫学」を基準(ゴールドスタンダード)として「電子疫学」の網羅的な検証を行った最初の研究である。合計21事例、423株の分子疫学を行ったが、アウトブレイク事例は2例にとどまった。

アウトブレイクのほとんど無い対象に於いても、識別失敗例だけを除いた識別失敗率(失敗率2)は0.3程度であり、アウトブレイクがない状況では、殆どが感受性株である場合も多いことを

考えると、十分な特異度であると考えた。

失敗率を下げる因子として、集団としての耐性度が一定の幅にあることが重要であることが分かった。2DCMでは菌株の識別に感受性パターンを用いているため、識別に一定の耐性が必要になる。このため、耐性度が余り低いと、識別能が悪くなり、一方、Rが極端に多くなりSがあまりない状況になる識別能が下がる。今回の解析では0.4の時に失敗率が最小になるという結果であった。

アウトブレイクに事例では、Rの割合も増加するが、一方でアウトブレイクであるために、拡散する菌株の種類も耐性株が多くなるため、特異度が高く保たれることが観察されている。今回は、アウトブレイクが少なかったため、統計的な有意差を導くことが出来なかったが、今後の課題として、さらに期間、病棟などを限定して解析することも考えられる。

今回は、アウトブレイクが2件のみであったので感度についての十分な検討は出来なかったが、2例では的確にPMAによる警告が出ていた。

本研究の協力対象とした施設は、すでに、電子化した感染対策システムを持っており、アウトブレイクを回避していたことがアウトブレイク事例が少なかった原因である可能性があると考えた。

その中で、小さな院内拡散はdescriptiveに検出されており、そのような院内拡散においては、電子疫学と分子疫学が良く一致しており、2DCMによる識別失敗も余り発生していない。

今後、記述的な手法で、再度因子を洗い出し、また、集積が検出されている病棟と、それ以外の病棟の比較などにより、得られたデータの再検討を行うことがよいと考えた。

引用文献

1. 藤本修平, 院内感染を防ぐ細菌院内拡散自動検出法, (2008) Medical Technology, 36: 682-683.
2. 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, (2011) IASR, 32: 9-10.

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2件)

1. 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 2015;25(1): 1-9.
2. 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

[学会発表] (計 7 件)

1. 藤本修平 富田治芳 柴山恵吾 八木哲也 石黒信久 本間操 八束眞一 大瀧博文 岩崎澄央 荒川宜親 村上啓雄.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!。第 30 回日本環境感染学会総会、2015 年 2 月 20 日~21 日(実習 WS のため、会期中常設開催、ポスター発表)、神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)
2. 藤本修平 富田治芳 柴山恵吾 八木哲也 本間操 八束眞一 大瀧博文 宮木祐輝 山田貴子 岩崎澄央 石黒信久 荒 宜親 村上 啓雄.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 26 回日本臨床微生物学会総会、2015 年 1 月 31 日~2 月 1 日(実習 WS のため、会期中常設開催、ポスター発表)、京王プラザホテル(東京都新宿区)
3. 八束眞一 岩崎澄央 成清一郎 高橋正樹 関原哲夫 藤本修平 安藤義孝.感染制御における微生物検査室の意義 . 第 30 回日本環境感染学会総会、2015 年 2 月 21 日、神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)
4. 岩崎澄央 小山田玲子 山田武宏 藤本修平 石黒信久.二次元キャリアマップ(2DCM)を用いた MRSA の院内伝播スクリーニングの有用性の検討.第 30 回日本環境感染学会総会、2015 年 2 月 20 日、神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)
5. 藤本 修平 本間 操 石黒 信久 山田 貴子 大瀧 博文 宮木 祐輝 岩崎 澄央 八束 眞一 村上 啓雄.「JANIS 検査部門参加医療機関の皆さん!! 2DCM-web 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 2DCM-web を体感できる用意をしてお待ちします。」.第 25 回日本臨床微生物学会総会、2014 年 2 月 1 日~2 日(実習 WS のため、会期中常設開催、ポスター発表)、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)
6. 藤本修平 村上啓雄 岩崎澄央.JANIS 検査部門 2DCM-web ワークショップ(WS) . 第 89 回北海道医学検査学会、2014 年 9 月 27 日(土)~28 日(日)(実習 WS のため、会期中常設開催、ポスター発表)、岩見沢市民会館/文化センター「まなみーる」(北海道岩見沢市)
7. 藤本 修平 本間 操 村上 啓雄 荒川 宜親.教育講演 11:「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

[図書] (計 1 件)

- 藤本 修平 院内感染症制御のための監視システム、(2012) 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資料、pp. 41-58. (yakutai.dept.med.gunma-u.ac.jp/project/ 20120810.pdf)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 2 件)

名称:「菌の異常集積検出方法および装置、並びに菌の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」

発明者:藤本修平

権利者:群馬大学

種類:特許

番号:第 5189906 号

出願年月日:平成 20 年 6 月 19 日

取得年月日:平成 25 年 2 月 1 日登録

国内外の別:国内

名称:「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」

発明者:藤本修平

権利者:群馬大学

種類:特許

番号:第 5568816 号

出願年月日:平成 20 年 6 月 19 日

取得年月日:平成 26 年 7 月 4 日登録

国内外の別:国内

[その他]

なし

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

研究者番号:90241869