



サーベイランスデータを駆使したアウトブレイクの検知 — 2DCM-webはどのようにして細菌検査を見える化しているか —

ふじ もと しゅう へい
藤 本 修 平
Shuhei FUJIMOTO

はじめに

2011 年 4 月に厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) 検査部門に 2DCM-web (Two-dimensional Color-coded Carrier Mapping web application version) が実装されてから 4 年が経った。これまでに 800 以上の施設が利用し、2015 年に入ってから、毎月 100 施設以上が利用している (2015 年 6 月末日現在)。2DCM-web の概要¹⁾、システムの詳細²⁾、開発の経緯³⁾については他稿に譲り、本稿では、これまでに利用者から、あるいは昨年度より行っている 2DCM-web 実習ワークショップで寄せられた疑問を解くことに重点を置く。その中で、2DCM-web が何を見せているのか、それが、本シリーズの課題である「臨床微生物検査の現状分析と将来展望」に対して何を意味しているのかを考える。

I. 2DCM-web の概要

1. 利用の手順

2DCM-web の利用にはインターネットに接続された Microsoft Windows[®] が使えるパソコンが必要である。しかし、それだけあれば、JANIS 検査部門に参加している施設は、手続きなしで、いつでも無料で利用できる。①通常の報告データ提出時などと同じように「JANIS 参加医療機関専用ログイン」ページからログイン、②還元情報ダウンロードのページに移動、③左上の 2DCM-web とある起動ボタンをクリック、④ 2DCM-web 利用のためのログインボックスに、①と同じ医療機関コード、パスワードでロ

グインすると 2DCM-web の最新版が、自動インストールされ 2DCM-web が起動する。JANIS への利用申出などの手続きは一切無く、いつでも利用が開始できる。

2. 解析対象データと月の途中でのデータ提出

データ解析の対象は、すでに JANIS に提出した報告データに限られるが、月の途中で、その時点までのデータを送信して解析を行うことができる。多くの場合、データを提出した次の日に、遅くとも 2 日後には解析できるようになる。その月の最終データは、確定した段階で、再度送信すれば、上書きされるので問題ない。データ提出回数に制限はない。

3. 2DCM-web の画面

2DCM-web では、数年、数百株にわたる解析を容易に行うことができ、他の方法では見つけることのできない菌の院内拡散を見出すことが可能である^{1,2)}。ここでは、シンプルな例を挙げる (図 1)。解析は原則として 1 菌種を対象として、一定期間の分離菌を、病棟などの場所、患者、分離日時によって平面上に小さな四角と線で描画したものに、感受性検査結果による菌株のグループ分けを色と番号で記し、人の動線も含めて一枚の図にまとめたマップ (2DCM) を作ることで行う。マップの作成は、期間、菌種を指定すれば自動的に行われる。

II. 2DCM-web の感受性 (耐性) パターン グループ分けの謎を解く

2DCM-web では、マップ上の 1 つの分離株に対応する四角に、感受性パターンをグループ分けした



グループ番号とそれに対応するカラーコードが自動的に付けられる。感受性パターンの分類は、一般に考えられているよりも複雑である^{2,3)}。2DCM-webでどのようにして、グループ分けをしているのか、その方法を述べる。

1. グループ分けの概要

2DCM-webのグループ分けに、論理的に曖昧な部分は一切なく、同じ株である可能性がある株を全て拾い上げることができる。しかし、その中には「違う株とは言えないが、同じと言うには根拠が弱い」

という組み合わせも含まれるため、そのような組み合わせを、グループに入れたりグループから外したりする事ができるように『しきい値』を導入している。システムでは、最初に、グループ分けを行う株の全ての2つの株の組み合わせについて2つの株が同じ株かどうかを判定する。そのあと、3つ以上の株を含むグループを作るが、このときは、グループの全てのメンバーが他の全てのメンバーと「同じ株」と判定されているものだけが含まれるグループを作る。詳細を述べる。

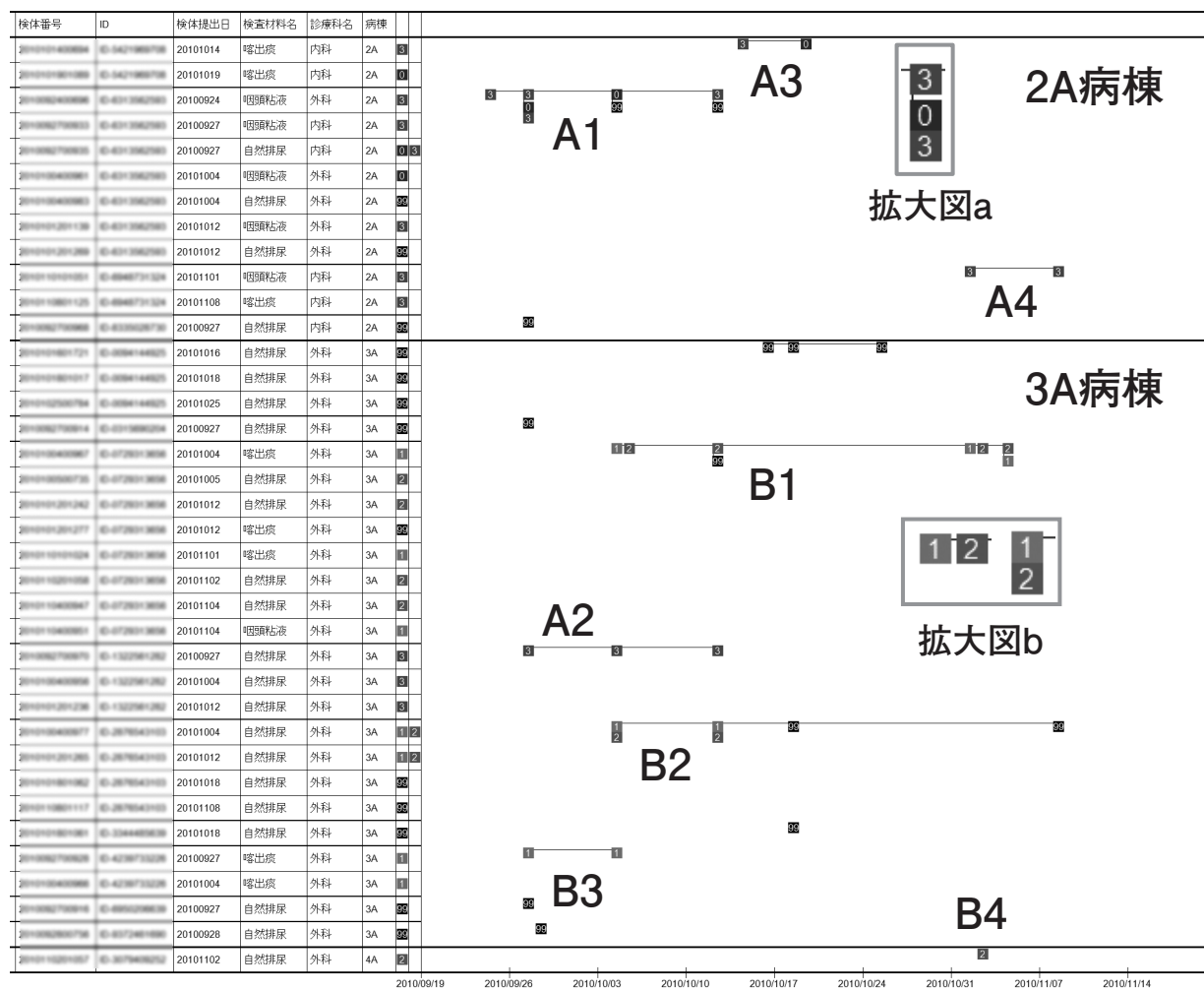


図1 2DCM-webの例

Proteus mirabilis 15日間 (2010/9/24 ~ 2010/11/8) の分離を見た。縦軸は病棟、横軸は時間で、小さな四角の塊は、1つの菌株を表している。この施設では、この期間、特に前半に *P. mirabilis* の分離が増加していた。拡大図 a に示す「3」、あるいは「0」に分類される株が、患者 A1 ~ A4 から、主に 2A 病棟で分離され、拡大図 b に示す「1」、あるいは「2」に分類される株が患者 B1 ~ B3 から 3A 病棟で分離されている。同一患者からの株は線で結ばれている。四角の番号とそれに対応する色は感受性パターンのグループを示している。(本例の A2 の患者の主治医は、A1, A3, A4 の患者の主治医と同じ医師であった。)

(図1は巻末のカラーページに掲載しています)

2. 2つの株が同じ株かどうかを判定する方法と「しきい値」

多くの場合、MICの測定は2倍希釈系で行われており、MICの2倍の差は誤差範囲である³⁾。CLSIのSIR判定において、SとI、IとRの違いはそれぞれMICで2倍の違いであり、これらの違いは誤差範囲となる。これに対して4倍の違いは、一般には誤差範囲とは言えないので、Iの設定がある場合、これをまたいだSとRの違いは有意な違いと言える。そこで、2つの菌株について調べられている薬剤の一つ一つについて調べて行き、1つでもSとRの違いがあれば別の株と判定し、全ての薬剤についてSとRの違いがなければ、別の株とは言えないと判定できる。しかし、SとRの違いは1つもないが、SとRの一致も1つもないという場合もある。さらに、検査材料ごとに、あるいは、診療科によって検査薬剤を変えている場合は、2つの株について

重複して調べられている薬剤が少ないこともあり、一定の数のSとRの一致がある場合と、そうでない場合を区別する必要がある。そこで、「しきい値」を導入し、SとRの一致の数が一定の値「しきい値」より大きい場合に「同じ株」とであると判定し、それよりも小さい場合は別の株であると判定することにした。(図2)

2DCM-webにおいて、しきい値の既定値(default値)は、以下の方法で求めている。菌株の識別に寄与しない抗菌薬、つまり、全ての菌株に対して全て感性、中間、あるいは耐性を示した薬剤、全ての株について他の薬剤と全く同じ感受性パターンを示した薬剤を除いた、グループ分けに役立っている薬剤を「有効薬剤」とし、そのグループ分けの作業で、「有効薬剤」が最も多くSとS、RとRの一致を示した株において、一致した「有効薬剤」の数を「最大一致薬剤数」とし、その1/2の値を、しきい値のdefault値として求め、自動的にマップを作成している。た

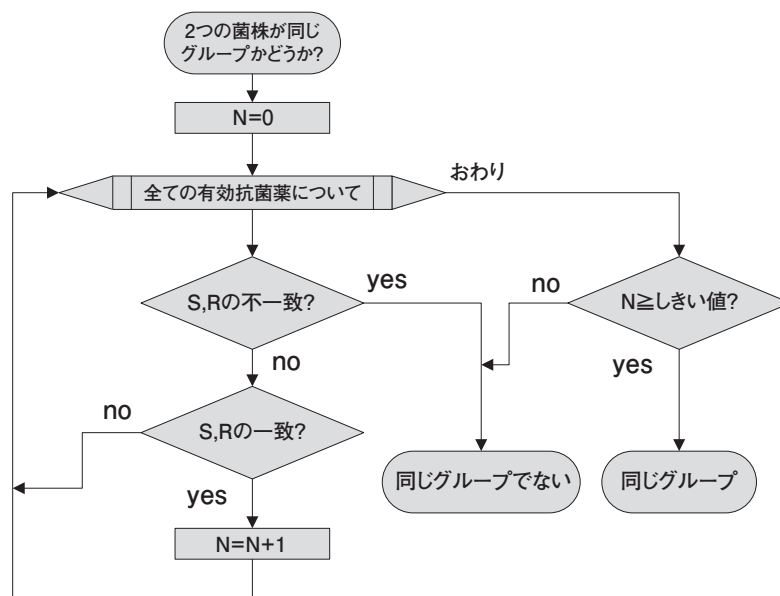


図2 2つの菌株が同じ株かどうか(同じグループかどうか)を判定する方法

SとI、IとRの違いはMICで2倍の違いであり、誤差範囲であるため、SとI、IとRの違いがあっても別の株とは言えない。SとRの違いは有意と考えて良いので、1つでもSとRの違いがあれば、別の株とする。SとRの違いがなければ「別の株」とは言えないが、SとS、RとRの一致が少ない場合、「同じ株」である確からしさが不十分となるため、その一致数(N)を数え、その値が設定した「しきい値」以上の場合に、同じ株(グループ)であると判定する。2DCM-webの場合、しきい値は、自動的に既定値が設定されるが、手動で変更が可能であり、「0」(ゼロ)に設定すれば、同じ株である可能性のある全ての株をもれなく拾う。2DCM-webではSIRで判定しているが、命題(判断)「S,Rの不一致?」を「MICが4倍以上異なる?」、「S,Rの一致?」を「MICが一致」に変えるとMICでの判定となる。



だし、全ての可能性を捨てたくない場合に、しきい値を「0」(ゼロ)に設定することも含めて、手動で変更が可能である。検査材料、診療科によって検査薬剤が異なる場合、いたずらに「しきい値」を大きくすると、それらの間で共通して調べている薬剤の数に依存してグループ分けに検査材料、診療科が影響を与えることがある。例えば、2つの診療科で共通に検査している薬剤の数を超えてしきい値を設定すれば、2つの診療科から出た菌株は必ず別のグループに分けられてしまう。(全ての検体に対して同じ感受性検査をしているのであれば、この問題は発生しない。)

3. 3つ以上の株が同じグループに属するかどうかを判定する方法

グループに含まれる全ての株が、全ての2つの株の組み合わせにおいて、同じ株であると判断されている場合に、それらの株を1つのグループに入れる。そのグループを含む、さらに大きなグループが見つかった場合には、包含される小さい方のグループは消去して大きい方のグループを採用する。ルールはこれだけであるが、総当たりで全ての可能性を落なく調べるのは、数学のグラフ理論で言う「完全グラフ」⁴⁾の検索にあたり、コンピュータを用いても大がかりな処理になる。2DCM-webでは、論理性を失わずに高速化する手順(アルゴリズム)を開発してこの問題を解決している。さらに、全ての薬剤に対して、全く同じ感受性検査結果を示す株が複数あった場合、1つを「代表」として処理を行い、処理が終わった後、他の株も「代表」と同じグループに入れる方法で論理性の維持と高速化を図っている。

4. 1つの株が2つのグループに属する問題

例えばここに3つの株があり、ある薬剤に対する感受性がそれぞれS,I,Rだったとする。Sを示した株とIを示した株は、MICで2倍の違いである可能性があるのも同じ株であるかも知れなく、また、Iを示した株とRを示した株も同様に同じ株であるかも知れないが、Sを示した株とRを示した株はMICで4倍以上の違いがあるので同じ株とは言え

ない。したがって、これら3つを1つのグループに入れるわけには行かないが、Sの株とIの株、Iの株とRの株はそれぞれ同じ株であるかも知れないのでそれぞれのグループを作ってそこに入れなくてはならない。したがって、Iの株は2つのグループに属することになる。検査をしていない薬剤も、検査をすればSであったかもしれないしIであったかもしれないしRであったかもしれないので、このような薬剤を含む株も複数のグループに属することになる。グループ分けの対象となる薬剤が増えると、グループ分けはさらに複雑になり手作業でのグループ分けの障害となる²⁾。このため、この問題を避けて、「S以外」など1つのbreakpointでパターンの分類を行う例が多い^{5~8)}が、誤差をデータとしてそのまま分類に用いることになるので精度を下げていることが予測できる。

2DCM-webでは、SIRのI、検査をしていない薬剤も含めてもれなく論理的に分類する。1つの株が複数のグループに属する場合は、そのまま結果に反映させ、精度を保っている。

Ⅲ. 2次元マップ化

2DCM-webは、菌株の情報を、場所(病棟または診療科)、時間で2次元に展開し、これらに、患者ID、薬剤感受性パターンの情報を重ねて表示している(図3)。

2次元マップの左には、検体の背景情報(検体情報)の表がある。この表には、患者の生年月日、年齢、性別、入院外来の別、入院外来日、検体番号、ID、検体提出日、検査材料名、診療科名、病棟が記されている。IDはJANIS提出の段階で、各施設で暗号化(連結可能匿名化、対応表は参加医療機関のみが知っている)されている。生年月日や入院日、病棟、診療科名があるので、施設内であれば、手許にIDを復号する仕組み(対応表)が無くても、個人の同定は困難ではないだろう。検体番号は各施設がJANISに提出したものが表示されるが、多くの施設は、施設内で用いている検体番号をそのまま提出しているのもので、そうであれば、検査室ではこれを用いて検索することもできる。

検体情報の欄は、右側の2次元マップに対応している。2次元マップに現れている全ての菌株が左側の検体情報にリストされている。検体情報はまず、病棟または診療科によって分けられる。このとき、病棟の情報がないものは外来として扱われる。それぞれのユニットについて、患者IDごとに並び変えた後、検体提出日の若いものから上から下に並べる。つまりそれぞれの患者について、そのユニットで最初に検出した株が一番上に来る。2次元マップでは、その一番上(最初)の株の高さを、そのユニットでのその患者の縦方向の位置として固定し、その後分離された株は、その株と水平線で結び同じ高さに配置をするが、分離時期が同じであるか非常に近いために四角が重なる場合は、水平線から垂線を垂らして下側に配置する。その場合には、四角と四角の間をわずかに離し、垂線がみえるようにすることで、同じ株が複数の感受性パターングループに含まれる場合(後述)と区別できるようにしている(図3)。

感受性検査の誤差や検査をしていない薬剤を考慮に入れてグループ分けを行うと、1つの菌株が複数の感受性パターングループに属する場合が多く発生する。これらを2次元マップ上では、密着した複数の四角で表す(図3)。

IV. カラーコードの割り当て

2DCM-webでは一度に99グループ(0~98)までの感受性パターンの分類、表示を行う。99グループを上回る場合は、集計期間、病棟(診療科)フィルターによって菌株を制限して作図を試みる。また、しきい値の調整が有効である場合もある(一般に、しきい値を大きくするとグループ数が減るが、条件によっては、しきい値を下げた方がグループ数が減ることもある)。

一度に表示されるカラーコードは25までである。26以上のグループがある場合は、まず、0~24のグループにカラーコードが割り当てられ、それ以外のグループには四角枠と数字だけが表示される。他のグループには「ページ」の切り替えで、色を割り当てる25のグループを切り替える。

グループ99は黒に固定されている。グループ99

は、感受性検査が行われていないか、感受性パターンがどのグループにも属さない株に割り当てられる。一方、しきい値が0に設定されている場合、感受性検査が行われていなくても、1つのグループに決まってしまう場合もある(その場合は、2次元マップ上で四角を右クリックし、感受性パターンの分類基準をみると全て未検査でもそのグループに入ることが理解できる)。

V. 2DCM-webの付加機能

2DCM-webには、より多くの情報を可視化するために、2次元マップと連携した付加機能が備わっている。

1. MSSAのブレイクポイントで再カテゴリー化したMRSAの感受性検査の利用

CLSIではMRSAと判定した場合、 β ラクタム剤は全てRと判定することになっている。MRSAであっても、 β ラクタム剤の感受性をMSSAのブレイクポイントで判定すると、S、Iの判定になるものがあり、それらの判定がMSSAと較べて不安定であるわけではない。Rの判定をしているのは、治療効果を考えた上でのことであって、2DCM-webのように感受性検査の結果を疫学目的に用いる場合は、MSSAのブレイクポイントで判定した結果を用いても問題無い。これによって、 β ラクタム剤の種類による感受性パターンの違いによって分類の分解能が向上するため、JANISでは、MICの報告のあるMRSAについては、MSSAのブレイクポイントでSIRを判定したものを疫学用にCSVファイルで返却している。2DCM-webもこの判定を利用することで、報告通りの感受性パターンでは区別のつかない株も見分けることを可能にしている。

2. 2次元マップ上での左クリック、右クリック、耐性菌の警告

検体の背景情報は、2次元マップの左側に表になっているが、主な項目は、マップ上の四角を左クリックするだけで、その場所で見ることができる。四角を右クリックすると同一グループ確認、感受性パ

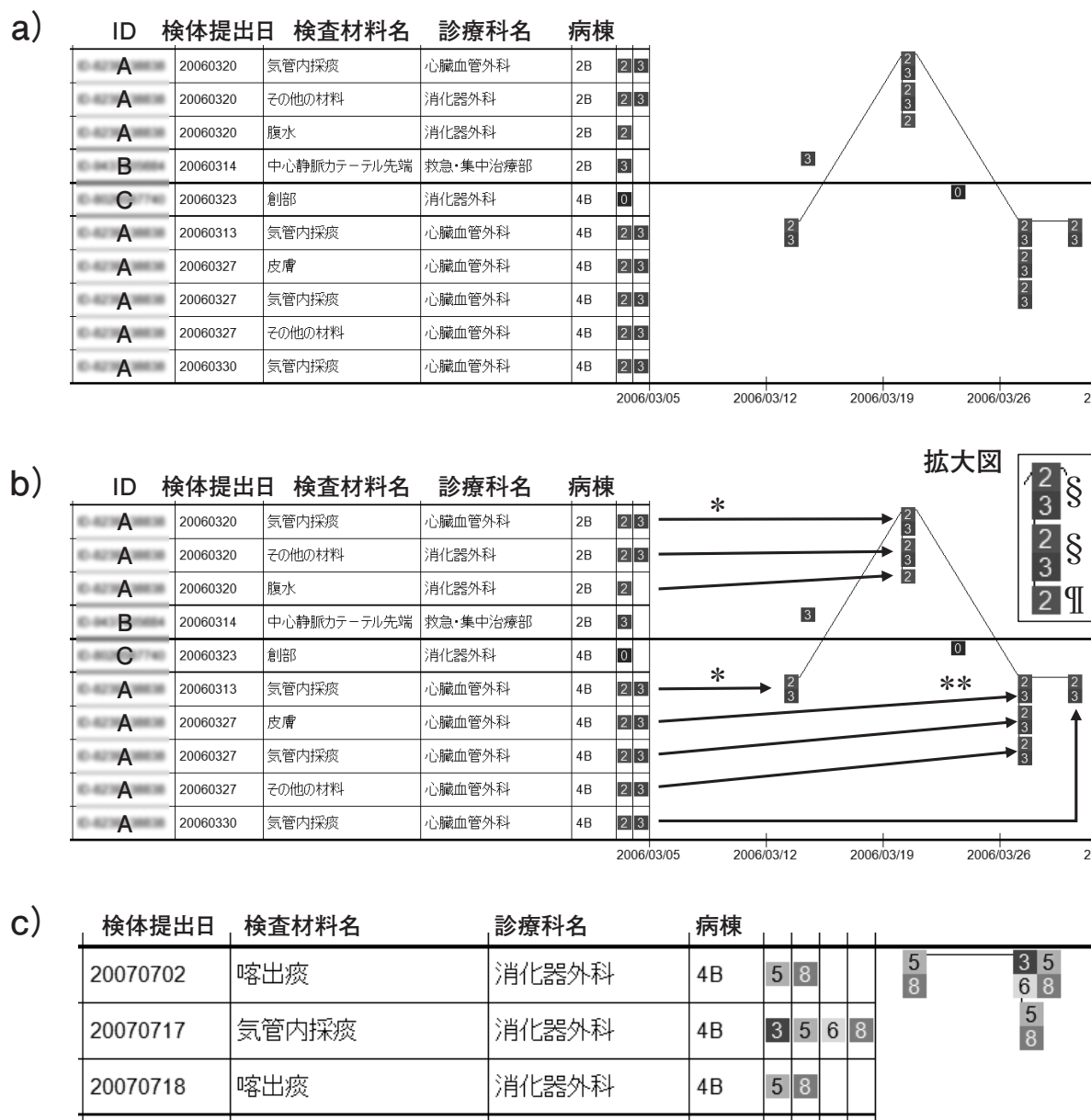


図3 2次元マップ化

a) b) 検体情報の一部と2次元マップを示した。説明のために、IDをアルファベット化し、b)には、拡大図、矢印を加えてある。検体情報は、病棟または診療科（既定値は病棟、任意に指定可能）の区切りごとに、患者ごとに集められ、同じ患者では上から日付の若い順に並べ上下を太線で区切ってある。患者が病棟などの区切りを超えて移動した場合は、それぞれの場所で、同じ患者の検体を日付順に並べている。検体情報の右端には、その菌株の感受性パターングループの番号を、対応するカラーコードの色の四角の中に記したものが並べてある。ある患者のある病棟での最初の検体は、2次元マップにおいて、左側の検体情報と同じ高さ、時間軸の対応する水平位置に配置される（*）。その後分離された同じ患者の検体は同じ高さに配置され、それは、別な病棟に移り、その後もとの病棟に戻った場合も守られる（**）。1つの株が複数のグループに属する時は、密着した四角の集合で表す（拡大図§の2と3）。検体提出日が同じあるいは非常に近く、四角あるいは四角の集合が重なる場合は、下側にずらして配置し、間を最初の株の高さから垂線を下ろして結合し、これらは密着させない（四角と四角の間に短い垂線が見える）。拡大図で2つの§と¶は同じ日に提出されており、それぞれ検査材料が「気管内採痰」、「その他の材料」、「腹水」である。

c) 同じ患者から、感受性検査がわずかに異なる菌種が分離されている。7月2日と7月18日には、5と8のグループに含まれる株が、7月17日には5と8にも含まれるが、同時に3と6にも含まれる株が分離されている。それぞれ含まれるグループの数字と対応するカラーコードで作られた四角が密着した四角の集合として1つの株をあらわしている。17日に分離された株は水平に配置すると重なってしまうため、水平線から下ろした垂線で結ばれて、1日分だけずれた座標位置に配置され、それらの間には上下に隙間があり、隙間に垂線を見ることが出来る。

（図3は巻末のカラーページに掲載しています）

ターンのメニューが現れる。同一グループ確認では、同じ感受性パターングループの菌株の一覧を表示し、それを、検体提出日、ID 病棟、診療科などで自由に並び変えることができる。これによって、菌の拡散をもれなく追うことができる。感受性パターンを選ぶと、その菌株の感受性検査結果と、グループ化した時の基準が表示される。JANIS の「薬剤耐性菌判定基準」(http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard_ver3.1_20150507.pdf)にある、MRSA、VRSA、VRE、PRSP、MDRP、MDRA、CRE、および、「検査部門特定の耐性菌判定基準」(http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard_kensa_ver4.1_20150507.pdf)にある、カルバペネム耐性緑膿菌、第三世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌、第三世代セファロスポリン耐性大腸菌、フルオロキノロン耐性大腸菌については、耐性菌が分離されたことが分かるように、①2次元マップ左側の検体情報の表には、それぞれの耐性菌に対応させた赤、朱、黄などの目立つ色を着色(ファインダーでも確認できる)、②2次元マップ上の菌株を示す四角には、同じ色の○または×(VRSAのように分離された場合、すぐに対応が必要な菌には×がつく)が付けられ、③左クリックの検体情報、右クリックの感受性パターンに具体的な耐性菌の呼称が表示される。(図4)

3. epi-curve 機能

表示されている2次元マップに対応する epi-curve が表示される。epi-curve の集計単位は7日間、14日間、28日間、集計対象として全施設または、特定の病棟(または診療科)、集計方法(数え方)は患者単位、検体単位から選択できる。集計期間-7日間、集計対象-全体、集計方法-患者単位が既定値になっている。

表示設定を特定ユニットにすると、観察視野の上下中心(画面右端の赤矢印)が含まれるユニットが(つまり観察野の中央にあるユニットが)集計の対象となり、全体とそのユニットの集計を自由に切り替えて見られる。epi-curve の棒グラフをクリックするとその期間に対応する2次元マップの範囲が帯状にハイライトされ、その期間に分離された株の特

定に役立つ。(図4)

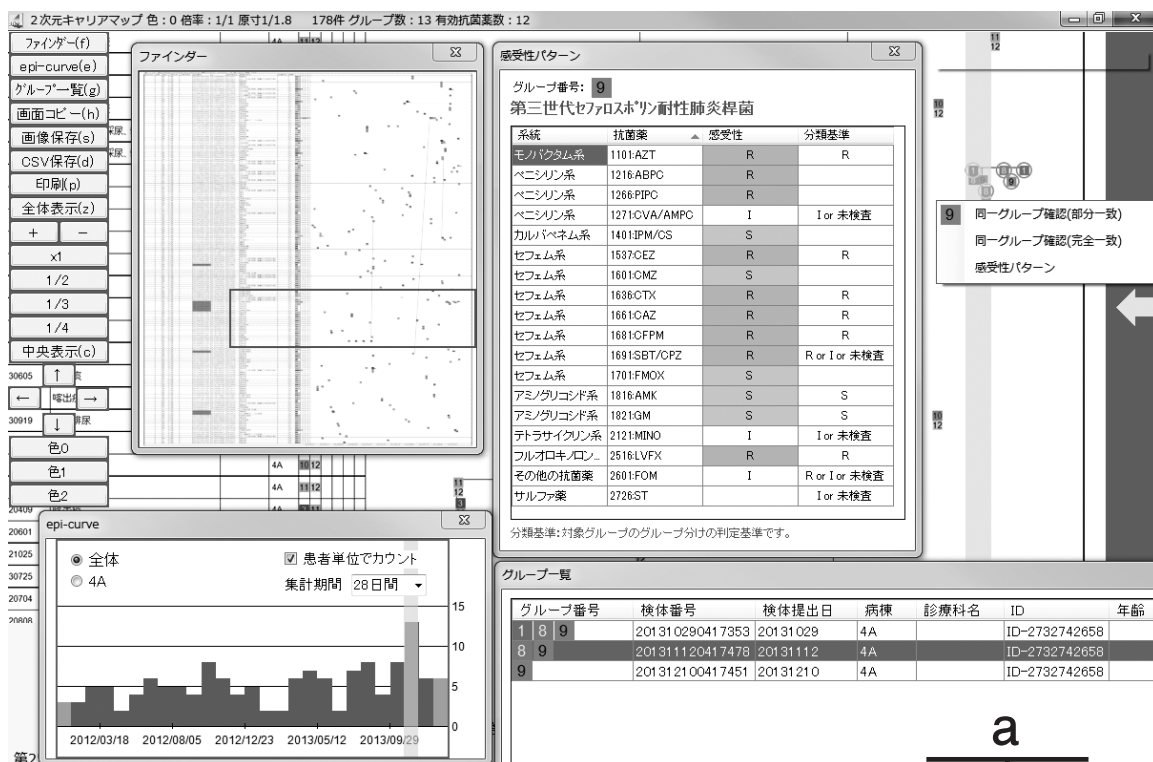
VI. いつ見るか、どう見るか、複数のグループに属する株の解釈

「いろんな株が出ていて訳が分からない。」という声をワークショップなどでしばしば聞く。「訳の分からないものが出てくる内は大丈夫です。アウトブレイクの時には、はっきり分かる菌の拡散が確認できますよ。」と答えることにしている。このほかに、知っておくべきことは、「特定の菌の分離数が増えている時は要注意」、「耐性菌は要注意」という、いわば当たり前のことだけであろう。

分離数が増えるということは、スポラディックに分離されている上に、何らかの上積みがあったということであり、それが、菌の院内拡散による可能性があると考え、2DCM-web によって院内拡散であるのかどうかを確かめるのが適当である。このときに、増える前からの期間から現在までを解析対象として、epi-curve を参考にすると場所の特定を含めて有用である。

耐性菌には3つの意味がある。1つは、耐性菌による院内感染症は、感性菌による場合に較べて治療に抵抗すること、2つめは、抗菌薬による選択圧のある環境では、感性菌に較べて耐性菌の方が拡散する可能性が遙かに高いことである。これらは、一般的な問題であるが、これに対して3つめは、感性菌の分類は不得意という2DCM-web の持つ問題である。例えば、全て感性の菌は、2DCM-web で分類することが不可能である。感染対策の行き届いた施設で、スポラディックに分離されている、緑膿菌、腸球菌を調べると薬剤感受性が高く、2DCM-web では、1つのグループに分類される10以上の株が、パルスフィールド電気泳動では全て別のパターンを示す例を複数観察している。2DCM-web で同じ株かなと思っても、薬剤感受性の高い株で、なおかつ、時間的、空間的な分離数の集積が無い場合は、別の菌株である可能性が高いと考えてその後の経過を追うだけでよいだろう。

複数グループに属する株も、マップの理解を複雑にしている。簡単に言うと、①属しているグループ



検体番号	患者ID	検体提出日	病棟	診療科	検査項目	結果
201310290417353	ID-2732742658	20131029	4A	呼吸器科	気管内探痰	陽性
201311120417478	ID-2732742658	20131112	4A	呼吸器科	喀出痰	陽性
201312020413620	ID-2732742658	20131202	4A	呼吸器科	喀出痰	陽性
201312100417451	ID-2732742658	20131210	4A	呼吸器科	喀出痰	陽性
201312240419743	ID-2732742658	20131224	4A	呼吸器科	気管内探痰	陽性

【第三世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌】

ID ID-2732742658

病棟 4A

診療科

検体提出日 20131112

検査材料名 喀出痰

図4 2DCM-webの付加機能

肺炎桿菌の解析。a. のファインダー中、および、b. の検体情報で検体番号の欄が黄色（黄土色）になっておりJANISで「耐性菌」として扱われている菌が分離されたことが分かる。当該株に対応する四角にも同じ色の丸がついている。a. epi-curveの山の部分をクリックすると当該期間が2次元マップ上で黄色くハイライトされる。その中に、問題となった耐性菌が含まれたので、四角を右クリックし、右クリックメニューで感受性パターンと同一感受性パターングループのグループ一覧（菌株リスト）を見ると、他の患者には広がっていないことが分かる。c. 左クリックで菌株の情報チェックすると、ここにも、問題となる耐性菌であることが検体情報とともに記されている（この施設では病棟の入力はあるが、診療科の入力が行われていない）。

（図4は巻末のカラーページに掲載しています）

が全く同じか、ほぼ同じものは、感受性パターンもより近い株である、②同じ番号を持っている株どうしは、同じ株である可能性が否定できない株であるということである。

VII. 2DCM-webで異なる株が、分子疫学で同じ株であるのは？

本稿の最初に挙げた（図1）の例を、後日、パル

スフィールド電気泳動（PFGE）で解析した。グループ1と2、および、0と3は、PFGEでそれぞれ全く同じパターンを示した。3、1はホスホマイシンが感性、0、2は耐性、0または3、1または2の判定となった株は中間の判定であった。

このような場合、4つの可能性を考えることができる。1つは、プラスミドなどによって、耐性が伝達され、パルスフィールド電気泳動等の方法でそれが検出されない場合である。CREでもそのような現

象が観察されているため、CRE の 2DCM-web 表示を可能にするための方法を検討中である。2つめは、点変異による耐性が生じた場合。3つめは、抗菌薬の存在など菌の置かれた環境によって、感受性に関係する遺伝子の発現に変化が生じ、いわゆる、誘導や適応によって MIC が変化した場合であり、4つめは、検査の精度の問題である。

このような事例について保存した菌株で再検査を行うと、同じ感受性を示すことが多く、プラスミドの脱落、revertant の出現の可能性もあるが、3つめ、4つめの場合の頻度が高いと考えている。いずれにしても、同じ患者からの分離であって、同一株を疑う場合は、再検査が有用な検証となる。

もう一つ別な問題として、I のカテゴリーのない検査結果がある。現在、ST 合剤、Polymixin B、Colistin、黄色ブドウ球菌、腸球菌などに対する Penicillin、Oxacillin 等がこれにあたる。S と R のカテゴリーの MIC の差が 2 倍であるために誤差がグループ分けに持ち込まれる可能性がある。2DCM-web では、現在の所、MIC をそのままグループ分けに使うことができないが、アルゴリズム上は可能である (図 2)。これまでに問い合わせのあった例は、CLSI 2007 で緑膿菌の Piperacillin の例だけであり、CLSI 2012 では、Piperacillin に I のカテゴリーが設けられたため、この個別の問題は回避できている。

図 1 の例は、検査材料の種類によって MIC に 2 倍程度の差が生じており、何らかの環境因子が MIC の測定に影響を与えた、誘導、適応などの可能性が高いと考えた。この例のように中間に位置する株が含まれ、連続性が予測できる時には、菌種、薬剤を考慮して同一株である可能性が高いとするのが適当と考えた。耐性遺伝子の獲得や変異が生じていない場合は、継代培養した株では差が無くなると考えて良い。

おわりに —細菌検査の見える化—

細菌検査は、肉眼で見えない細菌を見えるようにしてくれる検査である (図 5)。しかし、その結果が菌名という文字になり、略号、数字で記された薬剤

感受性検査に抽象化されると、複雑で多様な特性を簡潔に表すことができるようになるのと引き替えに、元の姿を知るために、知識と想像力が必要になる。分離された細菌には、その由来があり、細菌検査の報告にも、病棟、診療科、患者氏名、患者 ID、患者生年月日、患者年齢、検体提出日、検査材料等として検査結果とともに記されているが、その抽象化された情報を、患者さんが暮らし、治療を受け、そこに医療従事者が関与してダイナミックに変化している医療施設の毎日の中に位置づけて具体的に頭に思い浮かべるためには、相応の知識と卓越した想像力が必要である。

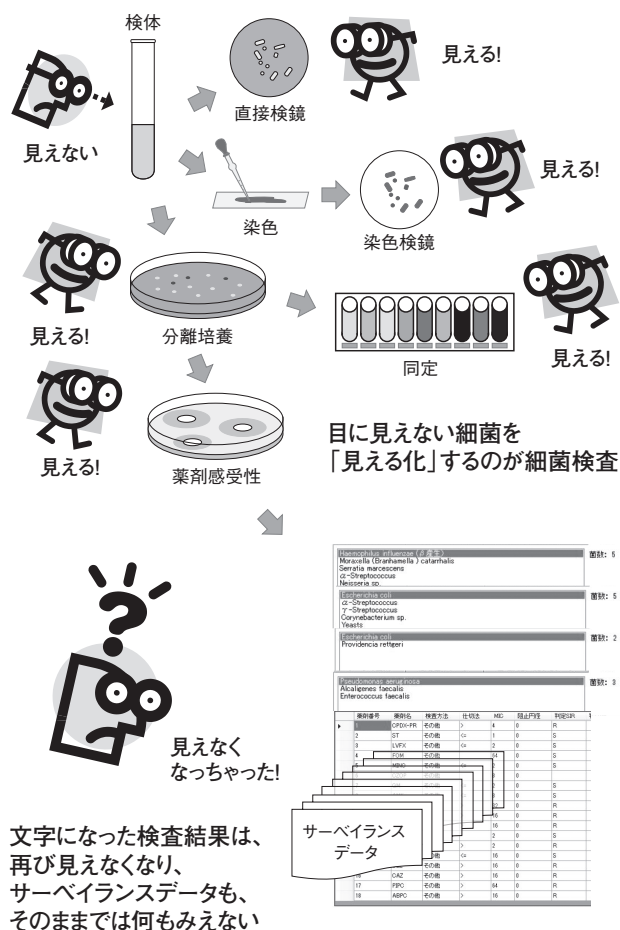


図 5 細菌検査と見える化

細菌検査は、みえない細菌を見えるようにする検査であるが、結果を文字にする事によって抽象化されてしまう。2DCM-web は、抽象化されたデータをもう一度、実世界での菌の分離に近い形で見える化する方法である。

(図 5 は巻末のカラーページに掲載しています)

2DCM-web は、日常の細菌検査をもう一度具体的な姿に戻し、さらに、複数の検査を患者の同一性、菌株の同一性と言う観点から関連づけることで、医療施設内での菌の拡散を可視化する方法である。感受性パターンの分類、2次元マップの作図は自動化されており、epi-curve、右クリック、左クリックによる補助情報の表示により数百株を解析しても、全体の俯瞰から、個々の菌株に関する情報の取得まで、無理なく行うことができる。

私達は、2DCM-web の他にも、菌の異常集積の自動検出（菌の確率的異常集積警告 Probability-based Microbial Alert : PMA）やそれを元にした、 Σ -alert、 Σ -alert matrix^{2, 3)} のように 2DCM-web と同様に、日常の細菌検査結果とその報告に含まれ、JANIS 検査部門提出データにあるような簡単な背景情報だけを用いて、病院内での菌の拡散を感度良く検出し、さらに、感染対策の策定、評価に利用できる情報を得て可視化する方法を開発、実用化してきた。これらは、一旦、抽象化され、解釈（理解）に知識と想像力（再構成力）が必要になった検査情報を、再度可視化する方法であると考えている。

細菌検査は、MALDI/TOFMS、次世代シーケンサの導入によって今後ますます高精度化され、菌同定も詳細になって行くであろう。さらに、塩基配列を元にした系統分類法が採用されるにつれて、表現型、病原性から離れた分類が進む可能性があり、これに従った細菌検査結果は、現在よりもさらに抽象化が進むことになる。検査結果を再可視化することは、サーベイランスデータの活用だけでなく、臨床微生物検査の将来にとっても重要な課題であると考えている。

文 献

- 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.
- 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染対策と 2DCM-web - .化学療法の領域 2014 ; 30 : 224(1108)-238(1122).
- 3) 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.
- 4) A First Course in Graph Theory, DOVER PUBLICATIONS, INC., Mineola, New York. 2012
- 5) Parisi, J. T., Lampson, B. C., Hoover, D. L., and Khan, J. A. "Comparison of epidemiologic markers for *Staphylococcus epidermidis*.", *J Clin Microbiol*, 1986 ; 24 : 56-60.
- 6) Montesinos, I., Salido, E., Delgado, T., Cuervo, M., and Sierra, A. "Epidemiologic genotyping of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by pulsed-field gel electrophoresis at a university hospital and comparison with antibiotyping and protein A and coagulase gene polymorphisms.", *J Clin Microbiol*, 2002 ; 40 : 2119-25.
- 7) Galdart, J. O., Morvan, A., and Solh, N "Phenotypic and molecular typing of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains susceptible to gentamicin isolated in France from 1995 to 1997.", *J Clin Microbiol*, 2000 ; 38 : 185-90.
- 8) Broschat, S. L., Call, D. R., Davis, M. A., Meng, D., Lockwood, S., Ahmed, R., and Besser, T. E. "Improved identification of epidemiologically related strains of *Salmonella enterica* by use of a fusion algorithm based on pulsed-field gel electrophoresis and multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis.", *J Clin Microbiol*, 2010 ; 48 : 4072-82.

臨床微生物検査の現状分析と将来展望 25 — 患者さん中心の医療を実現するために —
「サーベイランスデータを駆使したアウトブレイクの検知
—2DCM-webはどのようにして細菌検査を見える化しているか—」 藤本修平

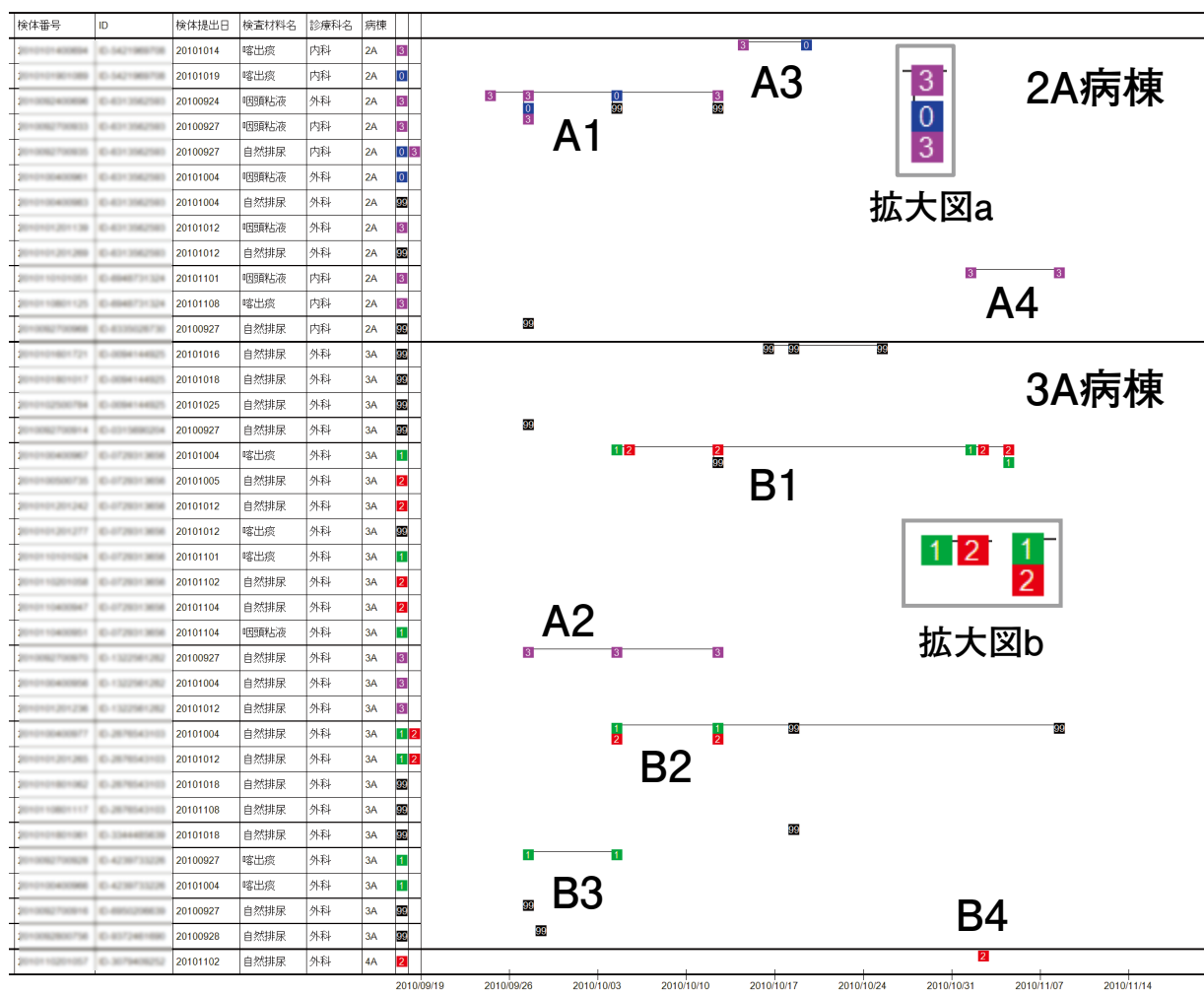


図 1 2DCM-web の例

Proteus mirabilis 15日間 (2010/9/24 ~ 2010/11/8) の分離を見た。縦軸は病棟、横軸は時間で、小さな四角の塊は、1つの菌株を表している。この施設では、この期間、特に前半に *P. mirabilis* の分離が増加していた。拡大図 a に示す「3」、あるいは「0」に分類される株が、患者 A1 ~ A4 から、主に 2A 病棟で分離され、拡大図 b に示す「1」、あるいは「2」に分類される株が患者 B1 ~ B3 から 3A 病棟で分離されている。同一患者からの株は線で結ばれている。四角の番号とそれに対応する色は感受性パターンのグループを示している。(本例の A2 の患者の主治医は、A1, A3, A4 の患者の主治医と同じ医師であった。)

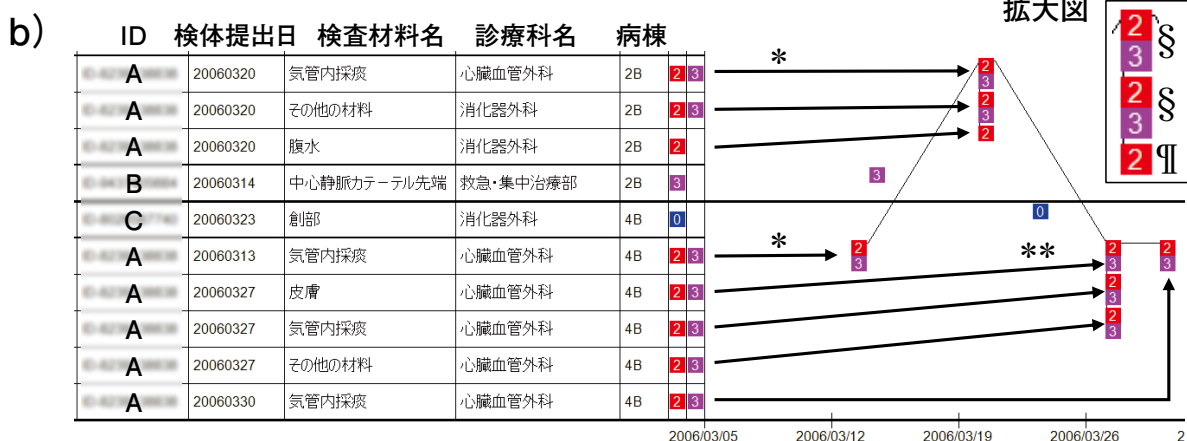
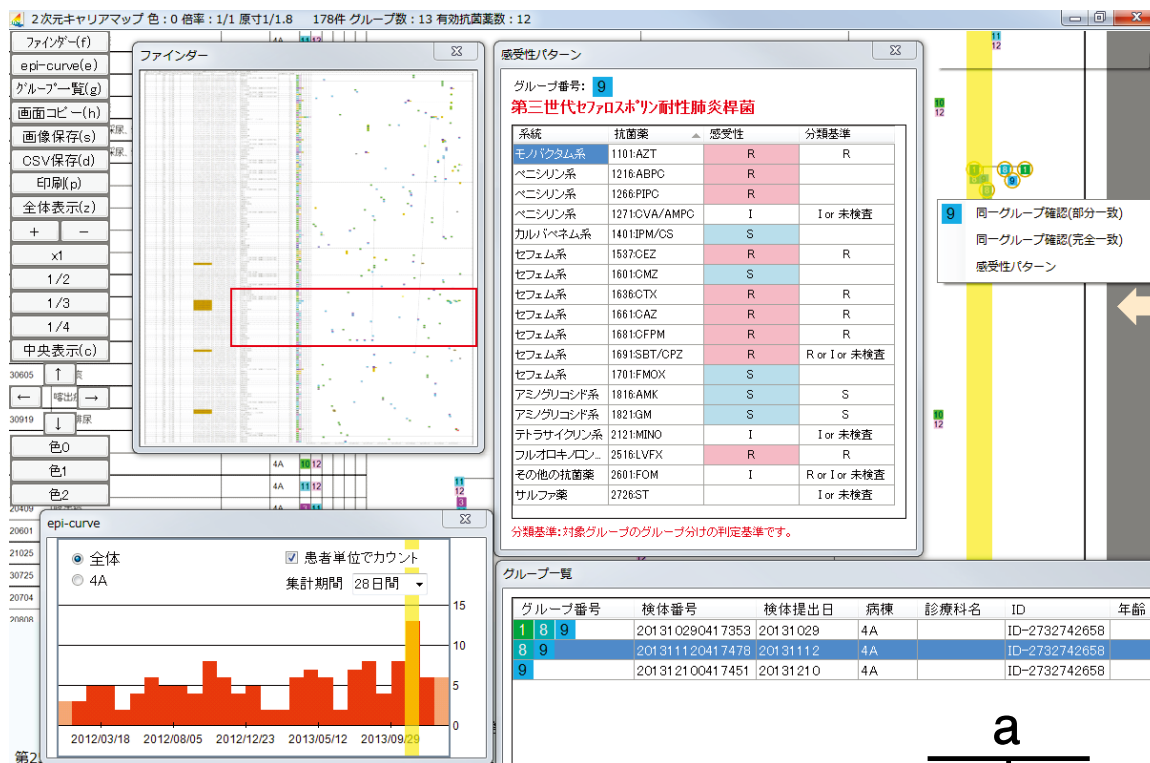


図3 2次元マップ化

a) b) 検体情報の一部と2次元マップを示した。説明のために、IDをアルファベット化し、b) には、拡大図、矢印を加えてある。検体情報は、病棟または診療科（既定値は病棟、任意に指定可能）の区切りごとに、患者ごとに集められ、同じ患者では上から日付の若い順に並べ上下を太線で区切ってある。患者が病棟などの区切りを超えて移動した場合は、それぞれの場所で、同じ患者の検体を日付順に並べている。検体情報の右端には、その菌株の感受性パターングループの番号を、対応するカラーコードの色の四角の中に記したものが並べてある。ある患者のある病棟での最初の検体は、2次元マップにおいて、左側の検体情報と同じ高さ、時間軸の対応する水平位置に配置される（*）。その後分離された同じ患者の検体は同じ高さに配置され、それは、別な病棟に移り、その後もとの病棟に戻った場合も守られる（**）。1つの株が複数のグループに属する時は、密着した四角の集合で表す（拡大図§の2と3）。検体提出日が同じあるいは非常に近く、四角あるいは四角の集合が重なる場合は、下側にずらして配置し、間を最初の株の高さから垂線を下ろして結合し、これらは密着させない（四角と四角の間に短い垂線が見える）。拡大図で2つの§と¶は同じ日に提出されており、それぞれ検査材料が「気管内採痰」、「その他の材料」、「腹水」である。

c) 同じ患者から、感受性検査がわずかに異なる菌株が分離されている。7月2日と7月18日には、5と8のグループに含まれる株が、7月17日には5と8にも含まれるが、同時に3と6にも含まれる株が分離されている。それぞれ含まれるグループの数字と対応するカラーコードで作られた四角が密着した四角の集合として1つの株をあらわしている。17日に分離された株と18日に分離された株は水平に配置すると重なってしまうため、水平線から下ろした垂線で結ばれて、1日分だけずれた座標位置に配置され、それらの間には上下に隙間があり、隙間に垂線を見ることが出来る。



$$\frac{a}{b|c}$$

検体番号	検体提出日	検体提出日	病棟	診療科名	ID	年齢
201310290417353	ID-2732742658	20131029	気管内挿入		4A	
201311120417478	ID-2732742658	20131112	嚔出痰		4A	
201312020413620	ID-2732742658	20131202	嚔出痰		4A	
201312100417451	ID-2732742658	20131210	嚔出痰		4A	
201312240419743	ID-2732742658	20131224	気管内挿入		4A	

【第三世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌】

ID ID-2732742658

病棟 4A

診療科

検体提出日 20131112

検査材料名 嚔出痰

図4 2DCM-webの付加機能

肺炎桿菌の解析。a. のファインダー中、および、b. の検体情報で検体番号の欄が黄色(黄土色)になっておりJANISで「耐性菌」として扱われている菌が分離されたことが分かる。当該株に対応する四角にも同じ色の丸がついている。a. epi-curveの山の部分をクリックすると当該期間が2次元マップ上で黄色くハイライトされる。その中に、問題となった耐性菌が含まれたので、四角を右クリックし、右クリックメニューで感受性パターンと同一感受性パターングループのグループ一覧(菌株リスト)を見ると、他の患者には広がっていないことが分かる。c. 左クリックで菌株の情報チェックすると、ここにも、問題となる耐性菌であることが検体情報とともに記されている(この施設では病棟の入力はあるが、診療科の入力が行われていない)。

