

人獣共通細菌データベースの必要性

藤本修平

東海大学医学部基礎医学系生体防御学（〒 259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143）

1. はじめに

医学の進歩によって 20 年ほど前には治療が困難であった様々な重症疾患の治療が可能になりそれらの疾患の予後は著しく改善した。これを可能にした高度先進医療では、呼吸、循環、血液浄化、水・電解質・栄養管理などのために様々な人工物の挿入が行われ、このことが、免疫抑制作用のある薬剤の使用、高齢者の増加とともに易感染患者を増加させた。易感染患者は非病原菌によって日和見感染症を発症する。日和見感染菌は常在菌や環境菌であり、抗菌薬が多用されている病院環境に長時間存在するため、これらの菌のうち感性菌は淘汰され耐性菌、中でも多剤耐性菌、高度耐性菌が選択される。このため、今日の日和見感染症は多剤耐性菌、高度耐性菌による難治感染症となる。もう一方で、新規抗菌薬の開発は著しく不調で、有効な治療薬の枯渇が目前に迫っている。筆者らはこの問題に、感染対策の高精度化、高効率化によって対峙することを考えた。具体的には、電子化による高精度化によって、①院内感染症の抑制、②耐性菌の拡散抑制を効率的に行うことを計画し、その実現のために、①標準化、②電算化手法（アルゴリズム）の開発を進め、複数のシステムを開発してきた。耐性菌の拡散の問題は、人由来菌だけの問題ではなく、広く地球環境に関わるもので、中でも人を含む動物の腸管などに存在する常在細菌の耐性化は大きな問題である。したがって、これらを一元的に扱うことができるデータベースの構築は重要な課題である。本稿では、最初に人の日和見感染症、耐性菌の選択、抗菌薬

開発の状況などの問題について概説する。次に、これに対して筆者らが行ってきた感染対策の高精度化・電子化について述べ、高精度化・電子化によって得られる効果について理解頂けるようにする。

2. 日和見感染症とは何か

病原体は、気道、便などの常在細菌叢、感染病巣、保菌者、環境などの感染源（reservoir）から排泄門戸（portal of exit）、感染経路（mode of transmission）を介して侵入門戸（portal of entry）に至り、生体は侵入門戸で病原体に暴露される。病原体は付着、侵入、定着、増殖、細胞内侵入、毒素生産などの病原性を発揮して（顕性）感染症や不顕性感染をおこす。このような病原体の病原性と表裏一体をなしているのが生体側（宿主側）の生体防御能である（図 1）。

生体防御能のうち、侵入門戸での防御は最初の大きな防護壁となる。健常な皮膚や粘膜の存在は物理的障壁となり、さらにそれらの持つ生理的機能、常在細菌叢の存在が病原菌から生体を防御する。液性、細胞性、貪食細胞などのいわゆる免疫機能も一部は S (M) ALT (skin (mucosa) associated lymphoid tissue) あるいは分泌型 IgA などによって侵入門戸においても生体防御能を発揮するが、これらのいわゆる免疫機能は侵入門戸が破られた後に生体防御の主役となる。

侵入門戸での生体防御能の基本は皮膚や粘膜が健常であることである。皮膚は外傷や熱傷によっても破られるが、血管カテーテル、ドレインの挿入などは皮膚を破り、物理的障壁としての機能

感染の全体像と細菌の病原性

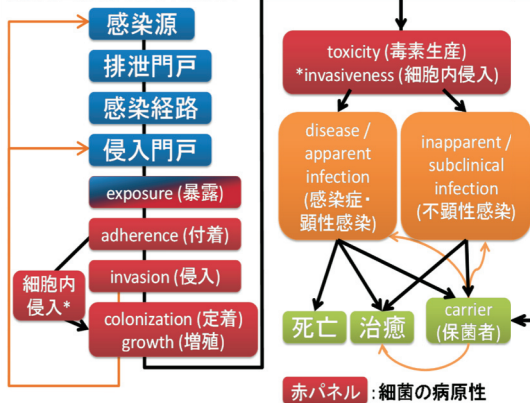


図1 感染の全体像と細菌の病原性

病原体は感染源から排泄門戸、感染経路を介し、侵入門戸で生体に暴露する。さらに、赤パネルで示した様々な病原性によって感染症、不顕性感染を引き起こす。病原性と表裏一体をなして生体を感染症から守る仕組みを生体防御能と呼ぶ。

を損なう。目においては瞬きや、流涙が異物の侵入を防いでおり、これらの機能の損失は防御能の損失となる。気道では粘液、繊毛運動が異物の侵入を防いでいるが、気管内への挿管は気道粘膜の内側に行われ、挿管チューブの内面には粘液分泌細胞も繊毛もないため、これらの防御機能は働かない。常在細菌叢や小腸において速い蠕動運動によって内容が小腸を短時間に通過することも防御機能を担う。腸管の手術後など蠕動運動が不十分な状態で抗菌薬が長期間投与されると常在細菌叢が破壊され、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が選択的に増殖し、さらに蠕動が不十分なため腸炎を発生させるのに十分な毒素を生産する時間が与えられるため、MRSA腸炎が発生する。これは、蠕動運動の障害(イレウス状態)と常在細菌叢の破壊(菌交代現象)が重なって起こる現象である。泌尿生殖器系では膣の常在細菌叢(乳酸桿菌)、膀胱のflushing action、尿道括約筋によるバリアーなどが知られる。神経性疾患による膀胱機能の障害(残尿の増加)、尿道カテーテルの挿入はこれらの防御機能を損なう。

侵入門戸が破られた後、生体防御の主役はいわゆる免疫機能に移る。生体防御能を損なうあらゆる行為が易感染性を生む。健康な人の全ての生体

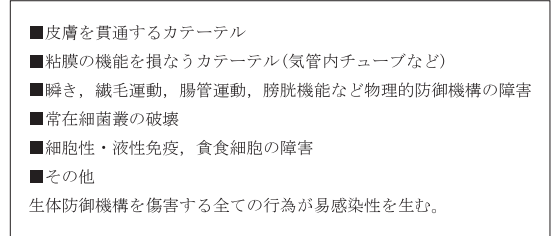


図2 易感染性を生む行為

1. 生体防御能に対抗する菌側の仕組みを「病原性」と呼ぶ。(細菌の病原性に対抗する生体側の仕組みを「生体防御能」と呼ぶ。)
2. 健康な人の生体防御能に打ち勝って感染症を起こす菌を「病原菌・強毒菌」と呼ぶ。
3. 生体防御能に欠陥のある個体を「易感染患者」という。
4. 生体防御能に欠陥があるために「病原菌」でない菌が起こす感染症を「日和見感染症」と呼び、その菌を「日和見感染菌」と呼ぶ。

図3 日和見感染症の定義

防御能に打ち勝って感染症を発症させる菌を「病原菌」・「強毒菌」と呼ぶ。生体防御能に欠陥がある状態を易感染性と呼び、生体防御能に欠陥がある患者(易感染性のある患者)を易感染患者と呼ぶ。このような患者は病原菌で無い菌、「非病原菌」・「弱毒菌」によっても感染症を発症する。そのような感染症を「日和見感染症」と呼び、その原因となる菌を「日和見感染菌」と呼ぶ(図2)(図3)。我々の周りにもっともふんだんに存在する非病原菌(弱毒菌)は常在細菌で、次に多く接するのは環境菌である。このため、日和見感染菌は常在菌と環境菌にほぼ限定される。

3. 多剤耐性菌による難治院内感染症の増加は不可避

病院内では抗菌薬が多用されており、患者の体内に常在する常在菌のうち抗菌薬が有効な感性菌は淘汰され耐性菌が選択的に残るようになる。また、抗菌薬は尿や便にも排泄され、環境菌においても耐性菌の選択が生ずる可能性がある。

一般に耐性菌は感性菌に比べて発育が悪く、感

性菌と耐性菌が共存する環境では耐性菌は細菌叢から脱落するかあるいは、絶対的少数となつて残る。このような状態で起因菌に関する治療が行われた場合、感性菌がほとんどであるので抗菌薬によってその数が十分に少なくなれば患者は治癒に向かうことが多い。さらに、その後耐性菌が増殖して病勢が復活することがあったとしても患者が治癒するか不幸な転機をとるまで治療が行われるため、起因菌において耐性菌の選択が個体レベルで発生することは少ない。しかし、常在菌や環境菌に対しては生体防御機能が機能しないためごく少数の耐性菌も選択され耐性菌が感性菌に置き換わると言うことが起こる。耐性菌の選択は、常在細菌叢、あるいは、環境菌で起こる現象なのである。

病院内では日和見感染症の原因となる常在細菌、環境菌のうち抗菌薬の有効な感性菌は淘汰され、耐性菌、中でも多剤耐性菌、高度耐性菌は選択を受けやすく病院内に残りやすい。多剤耐性菌、高度耐性菌が蔓延するのはこのような理由による。今日、臨床分離される多剤耐性緑膿菌 (MDRP) の多く、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の一部は現存する全ての抗菌薬に耐性を示す。これらの菌による院内感染症が発生すると抗菌薬による治療は困難になる。

今日、院内感染症を取り巻く状況は多剤耐性菌による難治感染症の問題に加えて、人口構成の高齢化が生んだ有病者の増大と医療費負担人口の減少による医療福祉経済の破綻、さらに、過剰な株式経済の圧力による新規抗菌薬の開発抑制に伴う有効な抗菌薬の枯渇という問題を抱えており事態は深刻である (図 4)。

4. 有効な抗菌薬の枯渇

これまで各種抗菌薬が発売されてきたがいずれの抗菌薬に対しても耐性菌が見いだされ、臨床上の問題になってきた [1,2]。耐性菌が出現し問題になるとそれを克服する新規抗菌薬が開発されて耐性菌に対する対策として用いられてきた [1,2]。現在、新規抗菌薬の開発は著しく低調である。日本における新規抗菌薬の発見の報告と発売を 5 年ごとにまとめた (図 5)。新規抗菌薬の発見の報

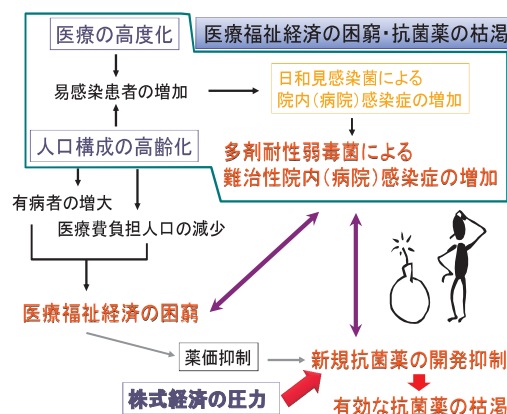


図 4 院内感染症を取り巻く諸問題

医療の高度化、人口構成の高齢化により多剤耐性菌による難治院内感染症は不可避の問題となった。同時に人口構成の高齢化は医療福祉経済を破綻に追い込み、さらに、株式経済の圧力によって有効な抗菌薬が枯渇している。

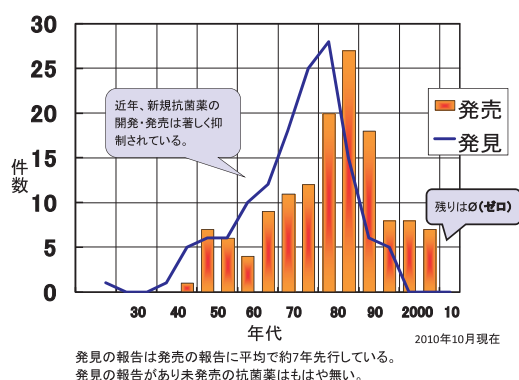


図 5 新規抗菌薬の発見の報告・発売 (日本)

日本における新規抗菌薬の発見の報告、発売を 5 年ごとにまとめた。新規抗菌薬の発売は 1980 年代にピークがありその後減少傾向である。2000 年代に入ってから発売に結びつく発見の報告は一件もない。発見の報告は発売に平均約 7 年先行している。現在発見の報告があっても発売待ちの新規抗菌薬は一件もなくなっている。

告から発売までの平均が約 7 年であること、2000 年代に入ってから発売に結びつく新規抗菌薬発見の報告が一件もないことから、これから平均で 7 年程度は新規抗菌薬の発売が期待できない。これは、日本国内だけでなく、米国でも [3]、全世界的にも [4] 同様である。さらに、製薬会社は 1980 年代末より新規抗菌薬開発に消極的で一方で 1990 年代には米国で製薬会社の数が 1/3 程度まで減少

する合併が進み、2000年代に入ってから、残った製薬会社がさらに開発から離脱する状況となっている [5]。細菌感染症はすべての人が罹患する可能性のある疾患であるにもかかわらずその治療薬である抗菌薬が orphan drug 化しつつあり深刻な状況である。

5. 感染対策の高精度化

このような状況の中で国民の安全を確保するためには、抗菌薬への依存を軽減した感染対策が必要である。私はこれを、①院内感染症そのものを抑制する、②耐性菌の拡散を抑制することによって実現できると考えた。これらは科学的方法によるべきでそのためには科学的データの収集が不可欠である。感染症に関わる科学的データは感染症、感染症の原因となる病原体の経時的な観察であるサーベイランスによって行われる。従来の人手によるサーベイランスには膨大な労力が必要であり、米国のサーベイランスの標準とされていた NNIS [6] も病院全体、年間通しての SENIC project [7] の教訓からユニット、感染症を限定し、さらに、サンプル期間のみのサーベイランスであったため施設間比較は出来たが異常の検出は出来なかった。

医療福祉経済が破綻をきたしていることを考え、効率的に科学的データを収集、解析することが必要であると考えた。

コンピューターは様々な産業を効率化してきた実績があり、感染対策にかかる科学的データの収集、解析の効率化にも有用であることは容易に予測できた。しかし、コンピューターによる処理にはコンピューターにデータを入力すること、入力したデータを利用するための手続き（アルゴリズム）をコンピューターに入力することが必要である。前者にはデータの標準化が必要で、後者にはアルゴリズムの開発が必要である。さらに、異なった施設間でデータを交換するためにはネットワーク上での安全なデータ交換が必要となる。

電子化（コンピュータ化）によって感染対策の科学的データの効率的収集と解析を行うために、①標準化、②アルゴリズム（データ処理のための

感染対策の高精度化：

精度の高い科学的データによって、例えば、日常の細菌検査の結果を詳細に調べることで、感染対策の問題点を明らかにし、感染対策を適正化し、感染症による健康被害を最小化すること。

科学的データに基づいて、

- 1) 院内感染症を抑制する
- 2) 耐性菌の拡散を抑制する

①科学的データの効率的収集：電子化・標準化

②科学的データの効率的解析：電子化手法(アルゴリズム)の開発

図6 感染対策の高精度化の方法と実現のための要件

電算化手法) 開発を行い、これによって、日常の臨床細菌検査の結果として出力される分離菌情報詳細に調べることで感染対策を適正化し、感染症による健康被害を最小化することを、感染対策の高精度化(図6)と呼び実現を目指した。

(1) 標準化

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(JANIS; <http://www.nih-janis.jp/>)は、平成12年(2000年)から厚生労働省が実施している統計調査法に基づく調査である。JANISには検査部門、全入院患者部門、SSI部門、ICU部門およびNICU部門がある。参加施設は原則200床以上の大病院であるが一部中小規模の施設も含まれている。このうちで検査部門(JANIS Clinical Laboratory Subdivision; JCLS)には現在600施設が参加している。200床以上の施設(病院)の20%、500床以上では実に40%の施設が参加する大規模サーベイランスである。

JCLSではJANIS検査部門標準フォーマット(JCLSフォーマット)とJANISコードが用いられており、参加施設は毎月、培養陰性を含む全細菌検査データを安全を確保した方法でインターネットを介して厚生労働省に送信する。厚生労働省では48時間以内、実際には数時間以内にデータの自動集計を行いpdfファイル、csvファイルで集計データを還元する。現在国内で販売されているほとんどすべての細菌検査装置、それらに接続されたデータ管理装置はJCLSフォーマットでデータを出力する機能を持っており、参加施設は

日常の細菌検査を行うだけでサーベイランスデータを作成することが出来る。

病院情報機器の多くがインターネットに接続されていないため、参加施設ではJCLSフォーマットに変換されたデータをUSBメモリーなどに移しインターネットに接続されたパソコンからデータを送信している。ネットワークの安全性が高まり、コンセンサスが得られれば将来的にはこのような操作は不要になり、また、リアルタイムでのサーベイランスも現在の技術レベルで実現できる状態である。JCLSは参加施設数、全データ送信、自動化、標準化のいずれをとっても国の内外に類を見ない大規模、高精度、自動化サーベイランスとなった。

JANIS サーベイランスは厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「薬剤耐性菌による感染症のサーベイランスシステムの構築に関する研究」(主任研究者 荒川宜親, 平成9年～)によって準備され、JCLSフォーマットや各種コード表もこの中で開発された。サーベイランスの目的、データ収集の目的が、院内感染症のモニタリングであるべきか、同時に感染症診断治療に役立つデータの収集であるべきか議論があったが、電算機技術の進歩を鑑みてあえて1つに絞らず汎用性を持たせてフォーマットを決定した。このため、現在、JANIS サーベイランスで必須とされている項目以外にも多くの項目が含まれている。フォーマットの他に、菌コード、薬剤コード、検査材料コード、検査法コード、診療科コードなど様々なコードが使用されているが、これらは、JANIS事務局、国立感染症研究所によって管理されており、JANISの運営を支援する厚生労働省科学研究費補助金による研究班が管理を支援している。さらに、これらのフォーマットやコードを他の標準でも利用できるように全世界で唯一のコード(OID)をフォーマットやコードに与えた(<http://www.nih-janis.jp/material/oid.html>)。OIDも同じ研究班によって維持されている。

JCLSフォーマットには、病棟、主治医などの患者背景情報が含まれるため、全国サーベイランスだけでなく施設(病院)内での感染対策にも同じデータセットで対応できると考えた。

国立大学共通ソフト「感染症管理システム」(National University Infection Control System; NU-ICS) [8] はJCLSフォーマットを拡張したデータセット(NUICSフォーマット)をさらに医療保健情報交換の標準であるHL7 V 2.3で定義したメッセージを用いて病院システム(HIS)からデータの収集を行った。

中小規模病院感染症監視システム(SHIPL; 開発当初はSmall and medium-size Hospital Infection Primary Lookout 現在はStandardized Hospital Infection Primary Lookout)は、厚生労働省科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)「院内感染の防止のための監視体制の整備、細菌検査室の機能向上に関する研究」(主任研究者 山口恵三, 平成15年～)によって、外注検査会社に細菌検査を頼っている中小規模病院(病床数200未満)を対象に開発を行った。国立大学共通ソフト「感染症管理システム」で開発したNUICSフォーマットをさらに改良したSHIPLフォーマットを採用した。SHIPLフォーマットはJCLSフォーマットを包含し、JCLSフォーマットにある項目についてはJCLSフォーマットに準拠している。SHIPLでは施設と外注検査会社の間で行われる検体、伝票の輸送、検査結果の報告の流れに注目し、報告情報の標準化、安全な通信の確保(ネットワーク環境の整備)を行ない、検査室を病院内に持ちさらに病院システムを持つ大病院と同等の細菌検査データ収集の自動化を実現した。現在、SHIPLは大病院の検査システム、病院システムとも接続可能になり汎用の感染症監視システムになっている。

このようなシステム稼働によって、JCLSフォーマットはde factoスタンダード化している。さらに、SHIPLのフォーマットもJCLSフォーマットに準拠し、少数項目を拡張したものであるために、検査機器、データ管理装置からの自動出力が容易である。国内の主な検査会社はデータの送信に対応しており、院内感染対策に関わるデータの標準となっている。

標準化が進むと、①他の機器で用いたデータがそのまま利用できるようになり入力効率化が実現する、②変換に伴う誤差、誤りが減り精度向上

に結びつく、③システムの汎用性が高まり、効率の開発、運用が可能になる、④複数の施設間でデータの比較が出来るようになる、⑤大規模のデータ比較が可能になり精度の向上に役立つ、⑥過去のデータに対しても n 対 m の変換を n 対 1 の変換に減らすことが出来、過去データの利用も進む、などの利点がある。さらに、細菌検査のデータの標準化を人、動物共通で進めれば、地球規模、全環境での状況の把握が可能になり、科学的にも、人、動物、環境の安全確保の上でも大きな役割を果たすことが期待できる。

(2) アルゴリズムの開発（電子化による高精度化がもたらすもの）

効率的なデータ収集が可能になると、膨大なデータが集積される。膨大なデータに有用なものが多く含まれていることは容易に推測出来るが、データ量が膨大になると人の目と手で有用な情報を取り出すことは困難になる。電算機を用いてデータを処理するためには適切な電算化手法つまりアルゴリズムの開発が必要である。これまでに開発、実装を行った①菌の異常集積の自動検出、②警告スコア累積、②アンチバイオグラムの自動分類と2次元キャリアマップの3つの技術について述べる。

日和見感染菌の起因菌は、常在菌、環境菌である。これらは、常に分離される可能性の有る菌で分離されたからといってそれだけでは問題にはならない。①検出されてはならない材料からの分離、②菌の院内拡散、③特殊な耐性を持った菌の分離が問題となる。検出されてはならない材料からの分離とは、例えば本来無菌的である髄液などの材料からこれらの菌が培養された場合で、分離されただけでほぼ感染症の成立を示唆する。

②の菌の院内拡散とは一人の患者から別の患者に菌が運ばれて広がることを指す。感染源は常在細菌叢あるいは病巣であり、感染先も常在細菌叢あるいは生体防御能の破綻した部位である。院内感染症が患者自身の常在菌によって発生した場合を内因性 (endogenic)、それ以外の場合を外因性 (exogenic) と呼ぶ。常在細菌叢から生体防御能の破綻した部位に菌が感染し、感染症を発症した

場合は外因性院内感染症の発生となり、それだけで問題となる。一方、菌の院内拡散では耐性菌も拡散の対象となる。病院内では抗菌薬が多用されているため、感性菌は拡散した先で淘汰される可能性があるが耐性菌は選択的に維持される可能性が高い。このようにして院内で拡散した耐性菌によって内因性院内感染症が発生した場合、これも医療によってもたらされた難治感染症と考えなくてはならない。同時に、特殊な耐性菌の拡散定着も同様にして発生する。常在菌の院内拡散は、院内感染症において重要な役割を果たしている。

常在菌の院内拡散は、もう一方で、例えば、もっとも大きな常在細菌叢である便中の菌が、別の患者に感染するというような現象の存在を意味する。不適切な感染対策あるいは衛生管理を意味しており、outbreak の温床となり得る状態を反映する。菌の院内拡散を的確に検出し、評価することが院内感染の減少に重要な役割を果たすと考えた。

ア. 菌の異常集積の自動検出

菌の異常集積の自動検出 [9] は、二項分布を用いた帰無仮説による偏りの証明である。その菌が散在的 (sporadic) に分離される頻度 (baseline rate) と検査対象となった人数、その菌が陽性に出た人数がわかると、そのような分離が全く偶然だけに支配された場合、そのような分離 (事象) が発生する確率は二項分布 (binomial distribution) によって求められる。二項分布は non-parametric test で特定の分布によらず、少数サンプルでも確実に確率を求めることが出来る。ただしこれを実用的に行うためには、毎日、おのこのユニットについて、それぞれすべての菌種について、複数の異なった集計期間で集計を行い確率を計算することが必要である。細菌検査の結果が自動的に入力され、それを毎日計算することの出来るシステムが必要となるが、実現すれば、人為的な集積を感度よく検出することが出来る (図 7)。

イ. 警告スコア累積

菌の異常集積の自動検出が、菌の院内拡散を感度よく検出することが出来ることから、outbreak を発生前に予測できる可能性があると考えた。

MRSA院内拡散検出例の疫学・分子疫学的解析

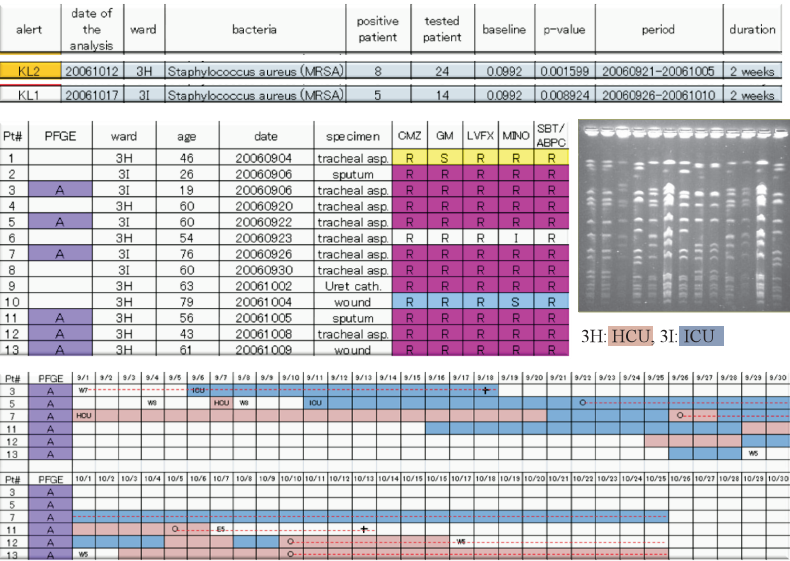


図 7 菌の異常集積の自動検出によって outbreak が検出された例
ICU と HCU で MRSA の異常集積が検出された。13 株の MRSA のうち 10 株が同じ薬剤感受性パターンを示し、その 10 株のうち、6 株は、パルスフィールド電気泳動で、同一株と同定された。これら同一株の感染者は ICU、HCU の滞在期間が重複し、患者動線上も outbreak が裏付けられた。

5 名の患者死亡を伴う *Serratia marcescens* による outbreak を経験した施設の過去 6 年間の全検査データ 6 万件をシステムに移植し、この施設に outbreak の 6 年前からシステムが導入されていた状態を模擬再現してデータを得た。菌の異常集積の自動検出は、異常を検出すると警告を出す。警告レベル 3 を sporadic である確率が 1/1,000 未満、レベル 2 は 1/500 未満、レベル 1 は 1/100 未満としてこれらの警告レベル値を月ごとに合計（累積）したものを警告スコア累積として指標化し、棒グラフにプロットした。

当該施設では outbreak の発生する以前から半年ないし一年に一度 *Serratia marcescens* の院内拡散を繰り返していたことがわかった。当該施設の MRSA、緑膿菌についても同様の解析を行ったところ、同施設では当該時期に院内感染対策において注目すべきとされていたこれらの菌種については 1995 年頃までは院内拡散が見られるものの、その後は、大きな院内拡散がなく、感染対策が行き届いていたことがわかる。この施設は問題に気

づけば的確な対応が出来る状態にあったと判断した（図 8）。

Serratia marcescens の院内拡散時には警告スコア累積が 100 程度まで上昇している。これは、もっともレベルの高いレベル 3 に換算しても月に 30 回以上の警告が出ることを意味しており、一方、警告のないときには、数ヶ月以上まったく警告が出ない状態が続いていることから、この施設が菌の異常集積の自動検出を利用可能な状態であった場合、*Serratia marcescens* の院内拡散にあらかじめ気づき適切な対策が行われ、outbreak は未然に防止できたと考えた。被害者となった 5 名の命も失われずにすんだと考えた。

さらにこの施設の各種細菌の院内拡散状況を同様の方法で調べたところこの施設では近年便からよく分離される細菌が院内拡散を繰り返していることがわかった（図 9）。この方法で感染対策上の問題点を明らかに出来ることが示唆された。

現在、院内拡散を繰り返す菌を警告スコア累積を利用して拾い出し、それらに共通する因子を取

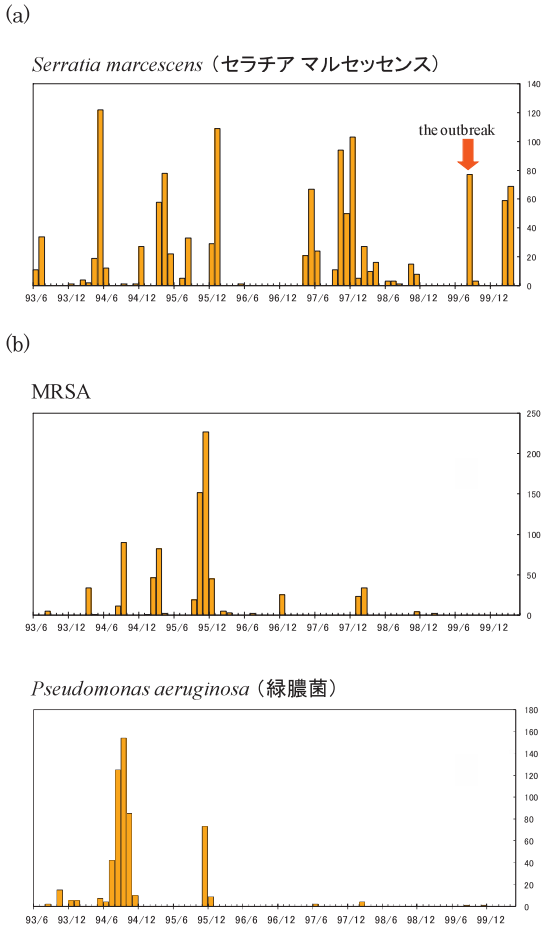


図8 セラチアによる outbreak の遡上の検討 (retrospective study)

Serratia marcescens による outbreak を経験した施設の過去6年間の全検査データ 60,591 件をシステムに移植した。菌の異常集積自動検出の警告スコアを月ごとに集計した指標 (警告スコア累積) を棒グラフにプロットした。(a) セラチアのプロット, (b) 同施設, 同時期の MRSA, 緑膿菌のプロット。

り出すことによって, 自動的に感染対策に対する具体的な助言を与えるシステムを開発している。

ウ. アンチバイオグラムの自動分類と2次元キャリアマップ

細菌は月単位と言った比較的短い期間に大きな変異を起こすことはなく, 薬剤感受性などの形質はこの範囲では安定している。一方, 長期間で見ると, 突然変異, 接合伝達などによって様々な形質を生じる。これを利用したアンチバイオグラム

(antibiogram) の分類は表現系による同一菌株同定の基本的方法とされている [10]。同一菌株が病院内で拡散すると同一の薬剤感受性の菌株が検出されるが, 市中からの持ち込みの場合は, 様々な薬剤感受性の菌株が検出されることが多い。もとなるデータは日常臨床検査で行われているものでよく, 疫学調査のために余分な経費がかからない利点がある。一方で, 結果が安定しない, 分類に労力がかかるなどの問題も指摘されている [11]。問題の一つは, CLSI の SIR 判定基準で S と I, I と R の差は MIC 値で2倍であり MIC 測定の誤差範囲内であることである [12,13]。I を独立したカテゴリーとして扱うと結果は不安定になり, 一方, I を S でもあるかもしれないし R でもあるかもしれないとすると分類が非常に困難になる (図 10)。

検査が行われていない薬剤も I と判定された薬剤同様 S であるかもしれないし R であるかもしれないため, I の問題と同様にグループ分けを複雑にする。

日常の臨床検査では 20 近い薬剤が検査されており, これを論理的に分類することは, 実際にはほとんど不可能に近い。一般的には数薬剤を選んで判定をするようなことが行われてきた。

電算機を用いて論理的にかつ効率的に分類を行うアルゴリズムを開発し, さらに, これを2次元のマップとして表現するアルゴリズムと組み合わせ, 菌の院内拡散を視覚的, 直感的に把握する方法を開発した (図 11)。これを用いると, 患者動線による解析と菌の院内拡散の状態把握が同時に出来る。また, 感染源の推定 (図 12) や感染経路の推定, 感染対策の評価にも利用できることが明らかになった。

このようなアルゴリズムは, すでに, SHIPL などのシステムに実装され [14], 高精度の感染対策を実現することが可能となっているが, このようなシステムを導入する施設は必ずしも多くはない。これは, 高精度の感染対策を行うことで病院内で発生している問題が明らかになり, 院内感染症のリスクも正しく評価することが出来るようになり, 院内感染対策, 感染対策の高精度化に適正な投資が行われる良循環が考えられる一方で

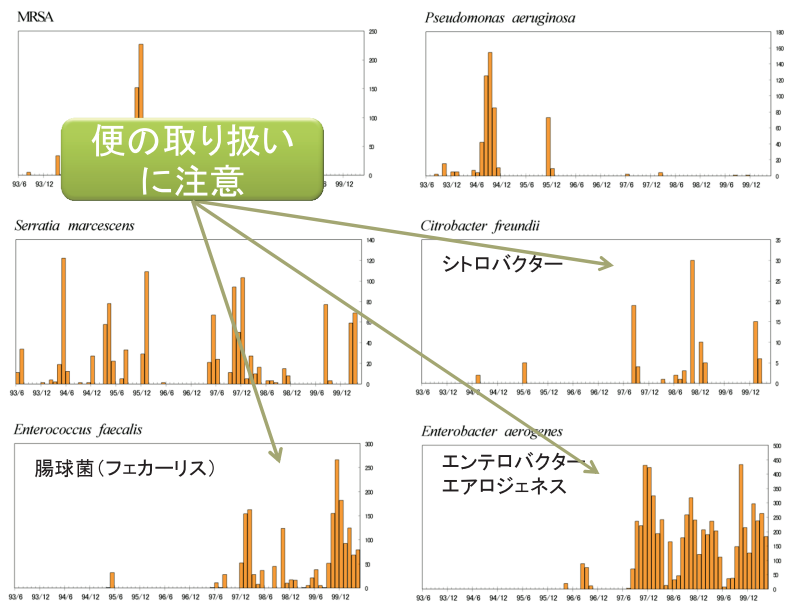


図 9 各種細菌の院内拡散状況

警告スコア累積を各種細菌について調べることによって感染対策上の問題点を知ることが出来る。

菌株	PIPC	GM	OPFX
1	R	I	I
2	S	S	I
3	S	I	R
4	S	R	R
5	S	S	S

①
②④
②③
③
④

注) 一般に、SとI、IとRの
ブレイクポイントのMIC
の違いはx2であり、測定
誤差範囲である。従って、
分類の基準に使うべきで
ない(IはSでもRでもある)。

図 10 antibiogram の整理においてグループ分けが一意に決まらない例

- i. 菌株 1 は、PIPC に R で他の菌株は S なので、他のどの株とも別の株であると言って良い。
 - ii. 菌株 2 は、GM に S であるので、GM に R の菌株 4 とは別の株と言って良い。
菌株 3 とは、S と R の不一致がないので同じ株であるかもしれない。
菌株 5 とは、S と R の不一致がないので同じ株であるかもしれない。
 - iii. 菌株 4 は GM に R であるので菌株 5 とは別の株と言って良い。
菌株 3 とは、S と R の不一致がないので同じ株であるかもしれない。
- 従って、菌株 2 は②グループの菌株 3 と同じ菌株かもしれない、同時に④グループの菌株 5 と同じ株であるかもしれない。菌株 3 は同時に、③グループの菌株 4 と同じグループであるかもしれない。

高精度の感染対策を行わない限り、院内感染症のリスクを正しく評価できないばかりか、院内感染症であるかどうかの判定も不十分となることによる。高精度の感染対策を行わない限り、高精度の院内感染が必要であることが理解しにくいという問題の存在が感染対策の高精度化の障壁となっていると考えた。

この問題を解決して高精度の院内感染対策を普及させるために施設を良循環に引き込む必要があると考えた。これには、適切なインセンティブとともにリスクを正しく認知できるように高精度の感染対策を無償で導入することが適当と考え、先の 2DCM を web アプリケーション化して JANIS 参加機関に無償で提供することを計画した。

現在、JANIS 検査部門参加機関のうち参加を公表している 560 施設に対して web アプリケーション化したシステム (2DCM-web) を公開して運用試験を行っている。このような方法による情報還元は海外からのアクセスにも対応できるもので、将来的に国際的なサーベイランスへの応用も期待できる。

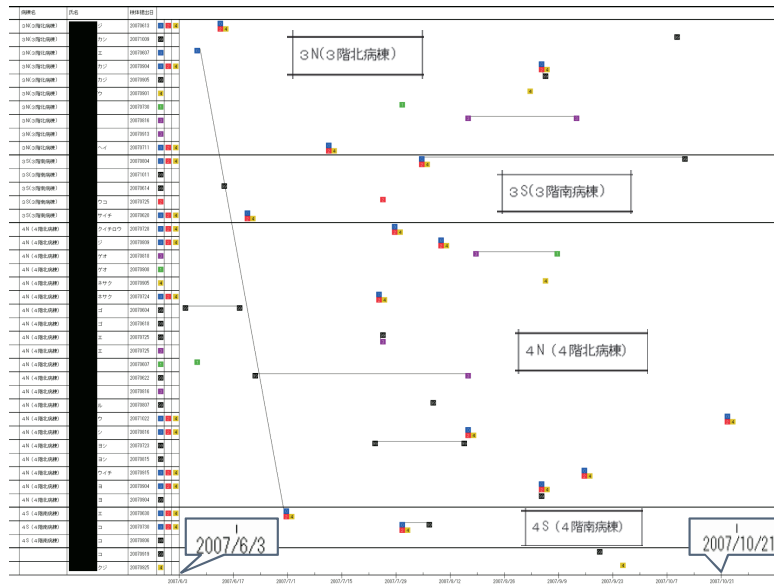
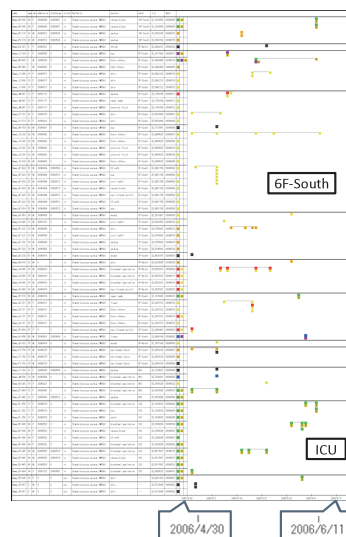


図 11 アンチバイグラムの自動分類と 2 次元カラーコードマップ (2DCM)

(a) 横軸は時間、縦軸は病院内の場所や診療科などのユニットを示す。互いに接した小さな四角の集合はひとつの分離菌を示し、それぞれの四角の色はその株が属するアンチバイグラムのグループのカラーコードである。同一患者からの分離菌は線で結んである。同じユニット内の同一患者からの分離菌は水平に配置し水平線で結合される。患者が別のユニットに移った場合はユニットの仕切りを越えて斜めの線で結合される。

短期間(5 週) (MRSA)



5週分のMRSAのアンチバイオグラムの解析。
“6F-South”と“ICU”で同一耐性パターン
ループの集積が見られた。

“6F-South”では黄色の
カラーコードの菌の集積が
見られる

“ICU”では緑、黄土色のカ
ラーコードの菌の集積が
見られる

図 12 2DCM 解析例

6F-South, ICU 以外の病棟では様々なカラーコードで示されるアンチバイグラムのグループに属する MRSA が分離されているが、6F-South, ICU ではそれぞれ黄色、緑黄土色のカラーコードで示されるアンチバイグラムのグループに属する MRSA が複数の患者から分離されている。さらに、ICU では一定期間ごとに監視培養が行われているため、同じ株が出続けていれば継続的に検出されるはずであるが間隔が開いて検出されていることから、職員、環境などに感染源があることが示唆される。

6. まとめ

今日、感染対策が抱える問題、その対策の一つとして進めている電子化による感染対策の高精度化について述べた。日和見感染症の原因は、人の腸管などに定着している常在菌や環境菌であり、これらの菌の病原性、耐性の動向が日和見感染症の治療、予後に大きな影響を及ぼす。常在菌、環境菌は環境と自由な交通を持っており、家畜などの動物の常在菌、飼育環境を含む全地球環境と密接な関連があると考えられる [2,4,15,16]。

本稿では電子化によって施設（病院）内での菌の集積、拡散を高精度で観察できることを示した。同じ方法で、動物環境を含めた環境全体の細菌の動態を観察することが可能である。

感染対策の高精度化の中で、院内感染症の抑止とともに科学的データによって耐性菌の拡散を抑止することを目標に挙げた。耐性菌の拡散抑止は抗菌薬の適正使用によって実現できることが、病院環境、社会全体、あるいは、動物環境で明らかになってきている [17-20]。JANIS において耐性菌分離率の全国動向、施設間差、施設内動向を明らかにして、抗菌薬適正使用の指標とすることが行われているが、動物環境を含めた環境での耐性菌の動向についても同様に把握することが必要である。

今後、動物の細菌検査についても標準化、電子化を進め効率的なデータの収集、解析が行えるようにすることは、獣医科学分野における安全管理の上で重要であると考えられる。一方、動物環境を含めた全地球環境での細菌、特に耐性菌の分離状況、拡散状況の把握は、人、地球環境の安全上重要である。人においては JANIS (JCLS) を中心とする報告方法の標準化が進み、これによって収集されたデータの解析法も確立されている。これらを鑑みると、人獣共通の細菌検査データ報告の標準化を行い、人獣共通細菌データベースを構築することがもっとも現実的である。

今後の課題として、動物由来菌に関する菌コードの拡張、動物薬に対応した抗菌薬コードの拡張、検査材料などを含めた菌の背景情報の拡張などの

作業が考えられる。動物検査も人と同じ外注検査会社が人と同じ検査機器を用いて行うことが多くなっており、外注検査会社も標準化には積極的である。報告フォーマットの拡張が必要になるであろうが、現在の JCLS の固定長による報告は適当な時期に XML など置き換えられるべきであり、HL7 による CDA 化等を機会に人獣共通として行くことが適当であると考えられる。時機を逸しないように早期からの準備が必要である。

(本稿は厚生労働省科学研究費補助金「H21- 新興 - 一般 -008」, 科学研究費補助金基盤研究 (C) 21590553 によって実施した成果を含む。)

引用文献

- 1) Karen B: Why it is important to continue anti-bacterial drug discovery. ASM News, 70, 282-287 (2004)
- 2) Palumbi SR: Humans as the world's greatest evolutionary force. Science, 293, 1786-1790 (2001)
- 3) Taubes G: The bacteria fight back. Science, 321, 356-361 (2008)
- 4) Nathan C: Antibiotics at the crossroads. Nature, 431, 899-902 (2004)
- 5) David MS, Steven JP, John EE Jr: Antibiotic discovery; state of the state. ASM News, 70, 275-281 (2004)
- 6) Emori TG, Culver DH, Horan TC, Jarvis WR, White JW, Olson DR, Banerjee S, Edwards JR, Martone WJ, Gaynes RP, et al.: National nosocomial infections surveillance system (NNIS); description of surveillance methods. Am J Infect Control, 19, 19-35 (1991)
- 7) Haley RW, Quade D, Freeman HE, Bennett JV: The SENIC Project. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project). Summary of study design. Am J Epidemiol, 111, 472-485 (1980)
- 8) 藤本修平, 池 康嘉, 酒巻哲夫, 森下靖雄, 村上啓雄 他: 国立大学医学部附属病院共通ソフト「感染症管理システム」の開発 (Universal

- Infection Control Computer System for National University Hospitals.). 医療情報学, 22: 546-547 (2002)
- 9) 藤本修平: 院内感染を防ぐ細菌院内拡散自動検出法. Medical Technology, 36, 682-683 (2008)
- 10) Hospital Infection (4th. ed): Bennet JV, Brachman PS ed., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA. (1988)
- 11) Hospital Epidemiology and Infection Control, 3rd ed.: C Glen Myahall ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. (2004)
- 12) Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition: Clinical and Laboratory Standards Institute, (2007)
- 13) Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard-Ninth Edition: Clinical and Laboratory Standards Institute, (2007)
- 14) 八束真一, 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, 37, 362-366 (2009)
- 15) Gilliver MA, Bennett M, Begon M, Hazel SM, Hart CA: Antibiotic resistance found in wild rodents. Nature, 401, 233-234 (1999)
- 16) Martinez JL: Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. Science, 321, 365-367 (2008)
- 17) 里村秀行, 尾高郁子: 当センターにおける耐性菌の動向と特定抗菌薬使用届の運用体制の確立. 第19回日本臨床微生物学会総会抄録集, 122 (2007)
- 18) Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE: Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother, 53, 1983-1986 (2009)
- 19) Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P: The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. N Engl J Med, 337, 441-446 (1997)
- 20) Boerlin P, Wissing A, Aarestrup, FM, Frey J, Nicolet J: Antimicrobial growth promoter ban and resistance to macrolides and vancomycin in enterococci from pigs. J Clin Microbiol, 39, 4193-4195 (2001)

Need for a Human-Animal Bacterial Database

Shuhei FUJIMOTO

Tokai University School of Medicine, 143 Shimokasuya, Isehara-shi, Kanagawa, 259-1193

討 論 (座長: 澤田拓士, 日獣大)

質問 (浅井鉄夫, 動薬検)

- ①セラチアの過去に遡ってデータを入れたとき, リスクが上がったり下がったりということが挙がっていたが, その要因はどういうものか。
- ②プロテウスの症例。尿にしか出てこない人と, 全身性に出てくる人とがいたが, 尿にしか出なかつ

た人はどのような状態か。

答 (藤本修平)

- ①セラチアに関しては, 医療側の人員または患者さんの入れ替わりによって起こるケースが多くあげられる。
- ②膀胱に機能障害, カテーテルが入るなどが考えら

れる。全身性疾患の患者は血管にカテーテルを侵入門戸として院内感染を起こす。

質問 (佐藤静夫, 科飼研)

最近では、コンプライアンスの考え方が普及し、医療関係のデータ開示患者の同意が必要とされるようになったが、今回、紹介頂いた調査関係のデータの募集によって、この問題はどのように処理されるのか。

答 (藤本修平)

厚生省にデータは集まる。データ提供者の個人情報 は暗号化し、匿名化している。倫理に関するガイドラインが厚生労働省、文部科学省で規定されているので、これに基づき、データを出したい人は施設の許可を得なくてもデータを出せる。データを渡す場合は匿名化して渡す形をとっている。このシステムに関する規定は今後変わっていくと思われる。依頼した所からデータを渡すことをして、匿名化して渡している。

質問 (江口正志, 畜安研)

臨床検査センターで動物由来菌の同定等の検査を実施している。これらの成績は、発表になったシステムの中に蓄積されているのか。

答 (藤本修平)

動物由来のものは蓄積していない。データは検査会社が保持している可能性があるため、人間の医療のように既に動いているシステムに持ち込めば、あまり手間をかけなくても、動物由来のデータを蓄積できると考えられる。

質問 (秋庭正人, 動衛研)

食中毒菌に関する情報は地方衛研から厚労省および感染研に集められているが、今後これらの情報が JANIS に取り入れられる要素はあるのか。

答 (藤本修平)

食中毒菌の情報を JANIS に取り入れる予定はないが、将来的に取り込むことは可能である。