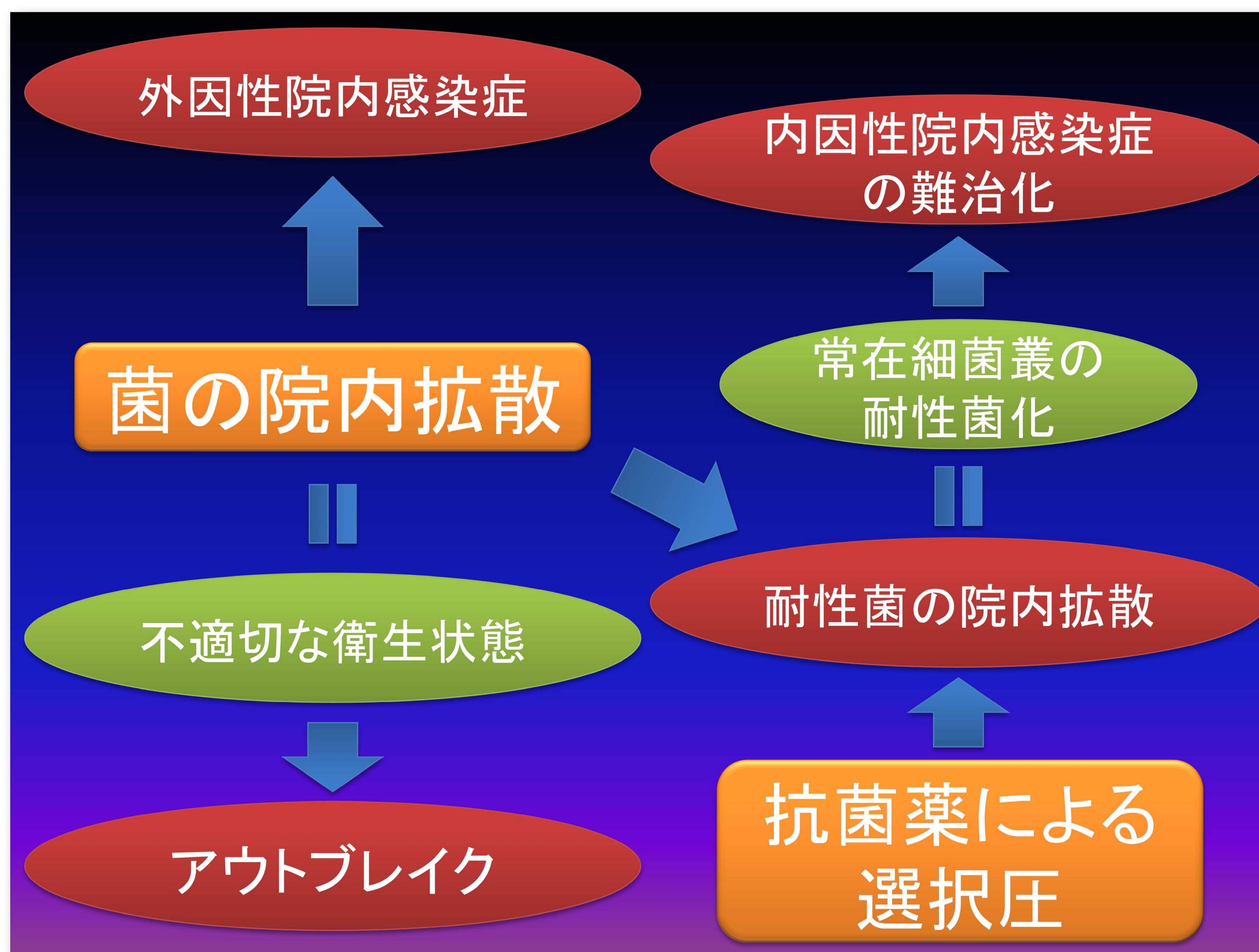


菌の院内拡散と今日の感染対策

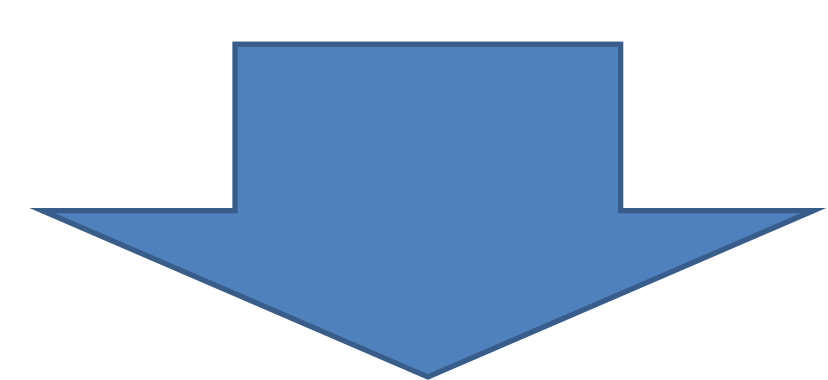
菌の院内拡散は耐性菌による院内感染症において抗菌薬による選択圧とともに重要な増悪因子です。



したがって、今日の感染対策において菌の院内拡散の制御は抗菌薬の適正使用とともに重要な課題ですが、その検出、把握は難しく、検出法と見える化が必要です。

日和見感染症の起因菌が常在菌/環境菌であるため、複数検出されても異常とは言えない。

菌は目に見えないため、院内での感染の有無、拡がりが把握できない。



高精度の院内感染対策による菌の院内拡散の見える化

2DCM-webを使おう

このワークショップには、インターネット接続したパソコンを用意しました。会場から自施設のデータにアクセスして2DCM-webを体験しましょう。

体験用のデータも用意しました。JANIS検査部門に参加していない施設の方も2DCM-webを体験しましょう。

すでに利用されている施設の方で、使い方、解釈の仕方に疑問のある方は、ぜひ、会場の担当者に質問をしてください。

全体の説明を希望する方も、遠慮せずにお申し出下さい。

最大一致薬剤数：すべて菌株の組み合わせでNが最大のものの値

有効抗菌薬：すべての菌株に対して、感受性パターンがS or I or 未検査、R or I or 未検査の抗菌薬、感受性パターンが完全に重複する抗菌薬を除いた、分類に利用出来る抗菌薬

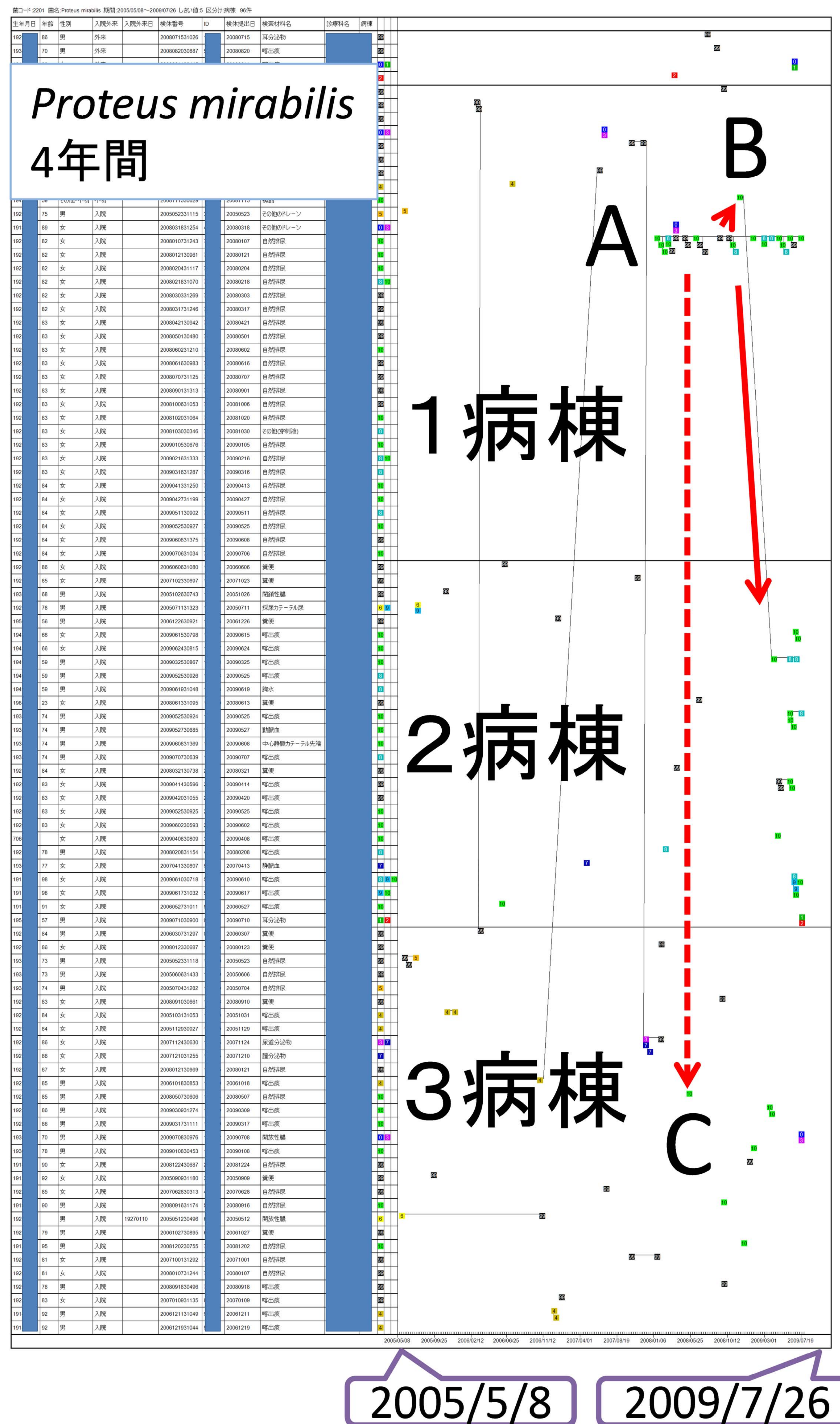
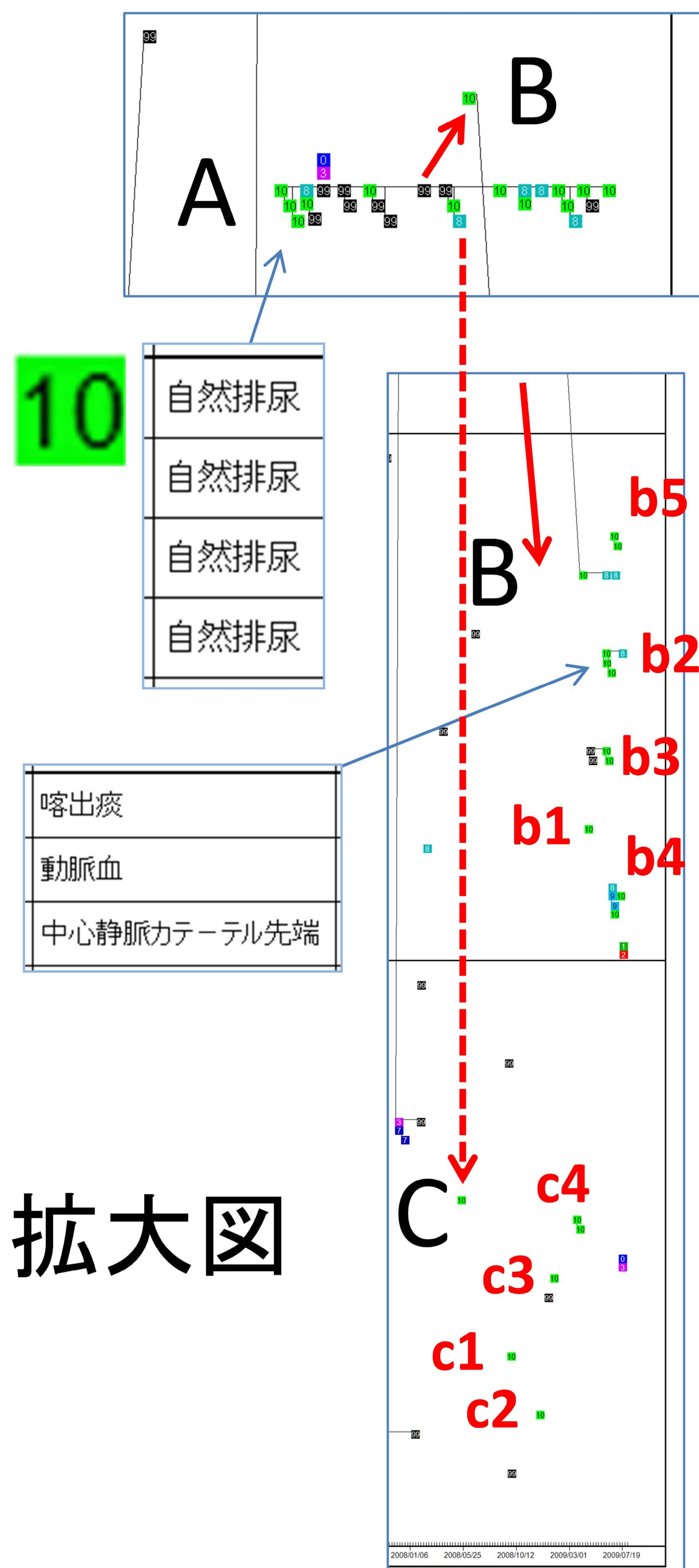
2DCM-webってなに？

2DCM-webは、JANIS検査部門に参加していれば、手続き無し、無料で自由に利用出来る分離菌の解析ツールです。

2DCM-webは、分離菌の感受性パターンを自動分類して、分離菌の感受性パターングループを作り、そのグループにもとづいて色分け(カラーコード化)した分離菌を、患者情報とともに病棟マップに2次元的に表示する2DCMシステムを改良、webアプリケーション化したものです。

2DCM-webは2DCMにepi-curveなど様々な機能を加えた総合的な分離菌解析ツールです。

2DCMの概要



右側に2DCMの例を、左側に右側の図の部分を拡大したものを示しました。ある施設の*Proteus mirabilis*約4年間の分離です。

横軸は時間、縦軸は場所です。

四角は1つの分離菌で、同じ患者さんからの分離菌は線で結ばれます。四角の色と番号は感受性パターンのグループを示します。

この施設では、1病棟の患者Aさんから10番のグループ（黄緑）に分類される株が繰り返し分離されるようになると、この菌が施設内に広がったこと、さらに、2病棟の患者b2さんは、感染症を発症している事が分かります。（実習用データA病院）

2DCMの原理

2DCMは分離菌の感受性パターンを自動的に分類し、その分類にもとづいて色分けした小さな四角を病棟または診療科別、患者さん別に、横軸を時間とした2次元マップに表示するシステムです。

2DCM-webは、これに、epi-curve機能、耐性菌の明示機能、感受性パターン表示機能、感受性パターングループ構成株の表示機能などを組み合わせたJANIS検査部門用のシステムです。それぞれの原理を説明しましょう。

感受性パターンの分類

通常の感受性試験においてMIC 2倍の差は誤差範囲です。従って、CLISのIとS、IとRの差も誤差範囲です。これらは、同じとも違うとも言えず、未検査薬とともに分類を複雑にします。

菌株	PIPC	GM	CPFX		
1	R	I	I	①	株1は、PIPC=R で他がSなので独立した①グループ。株2は、②グループでもあり③グループでもあるけれども、③グループの株5と②グループの株3はCPFXがR≠Sで一緒にできない。
2	S	S	I	②③	
3	S	I	R	②④	
4	S	R	R	④	
5	S	S	S	③	

株3は②グループでもあるけれども、④グループでもあるけれども、②グループの株2と4グループの株4はGMがS≠Rで一緒にできない。これだけでも、十分に複雑です。

グループ化の方法と「しきい値」

感受性パターンの分類を手作業で行うのは大変です。

コンピュータでグループ化をする仕組みについて説明します。

最初に2株が同じグループかどうかを判断する方法を示します。

すべての有効抗菌薬について以下を調べます。

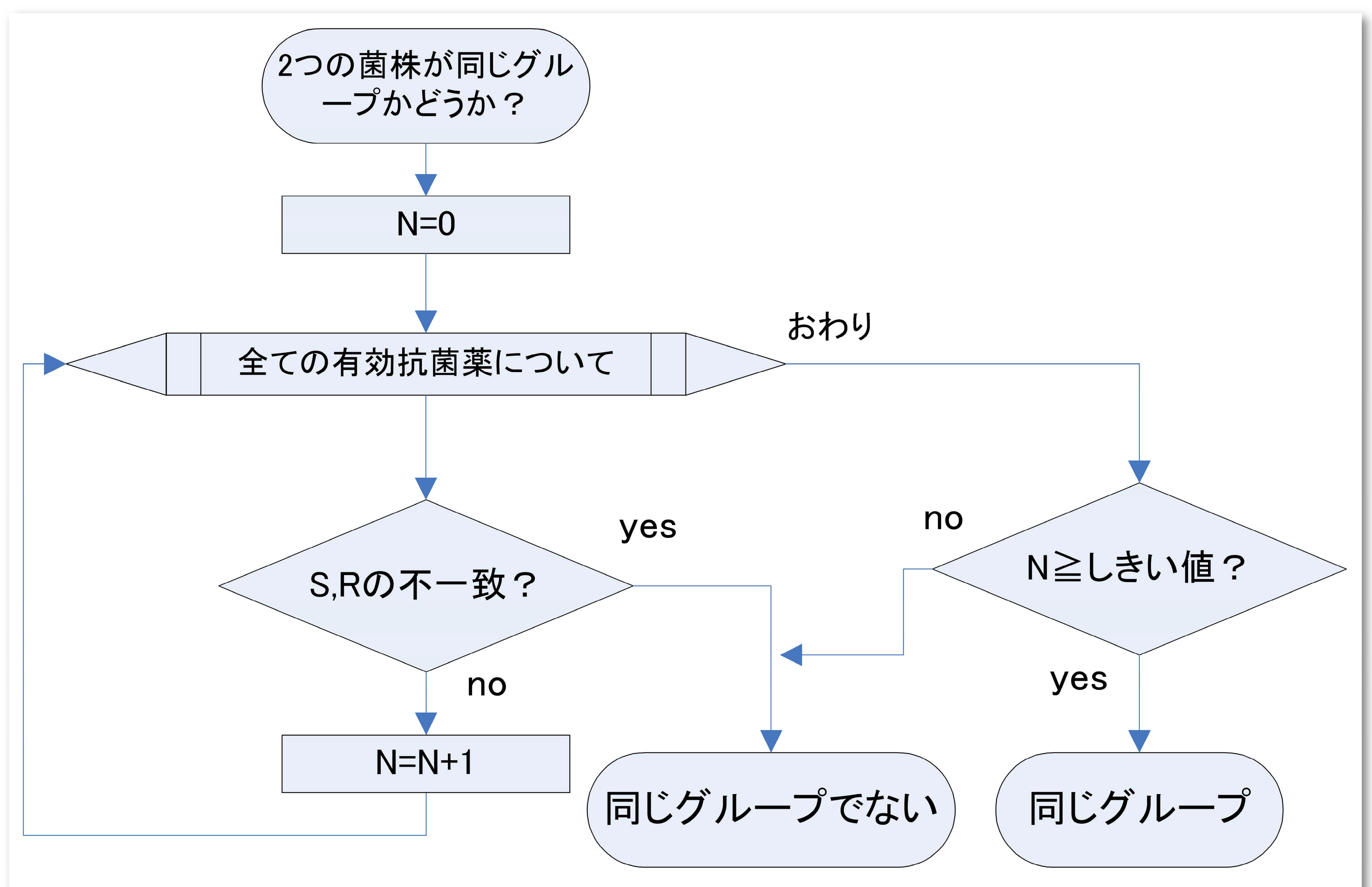
ルールは2つ。

1) 1薬剤でもS, Rの不一致があったら別の株とする。

(SとI、IとRの不一致は誤差範囲なので不問)

2) SとS、RとRの一致が「しきい値」以上だったら同じ株とする。

(SとS、RとRの一致がなくてもS, Rの不一致がなければ同じ株かもしれないので、しきい値は0(ゼロ)も取れる。しきい値は2DCMを開いた時は「最大一致薬数」の1/2に設定される。)



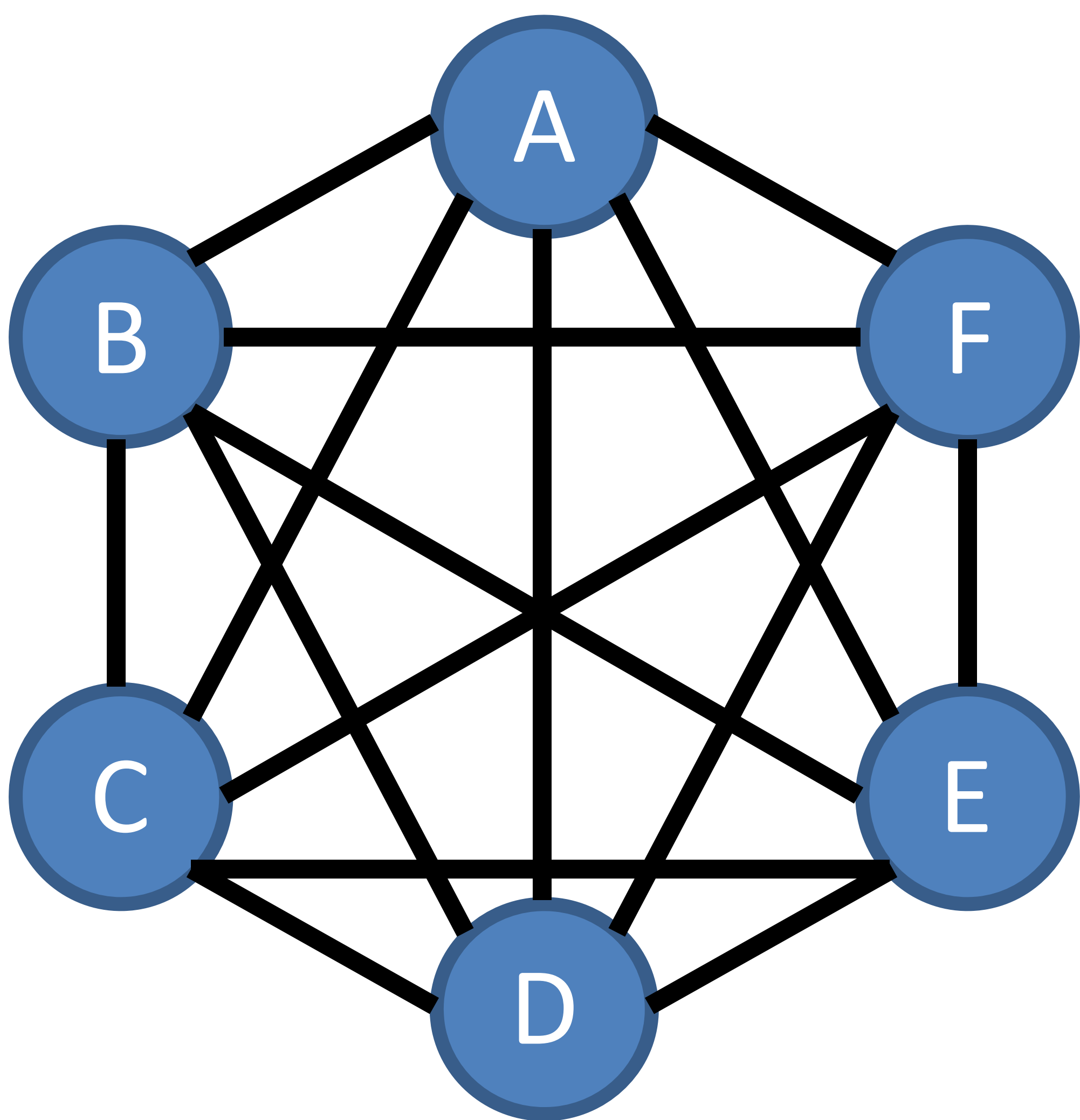
3つ以上のメンバーを持つグループを作る方法

3つ以上のメンバーを含むグループは、総当たりで、同じグループかどうかを判定します。すべてが同じグループ同士であればそれらを1つのグループに入れます。

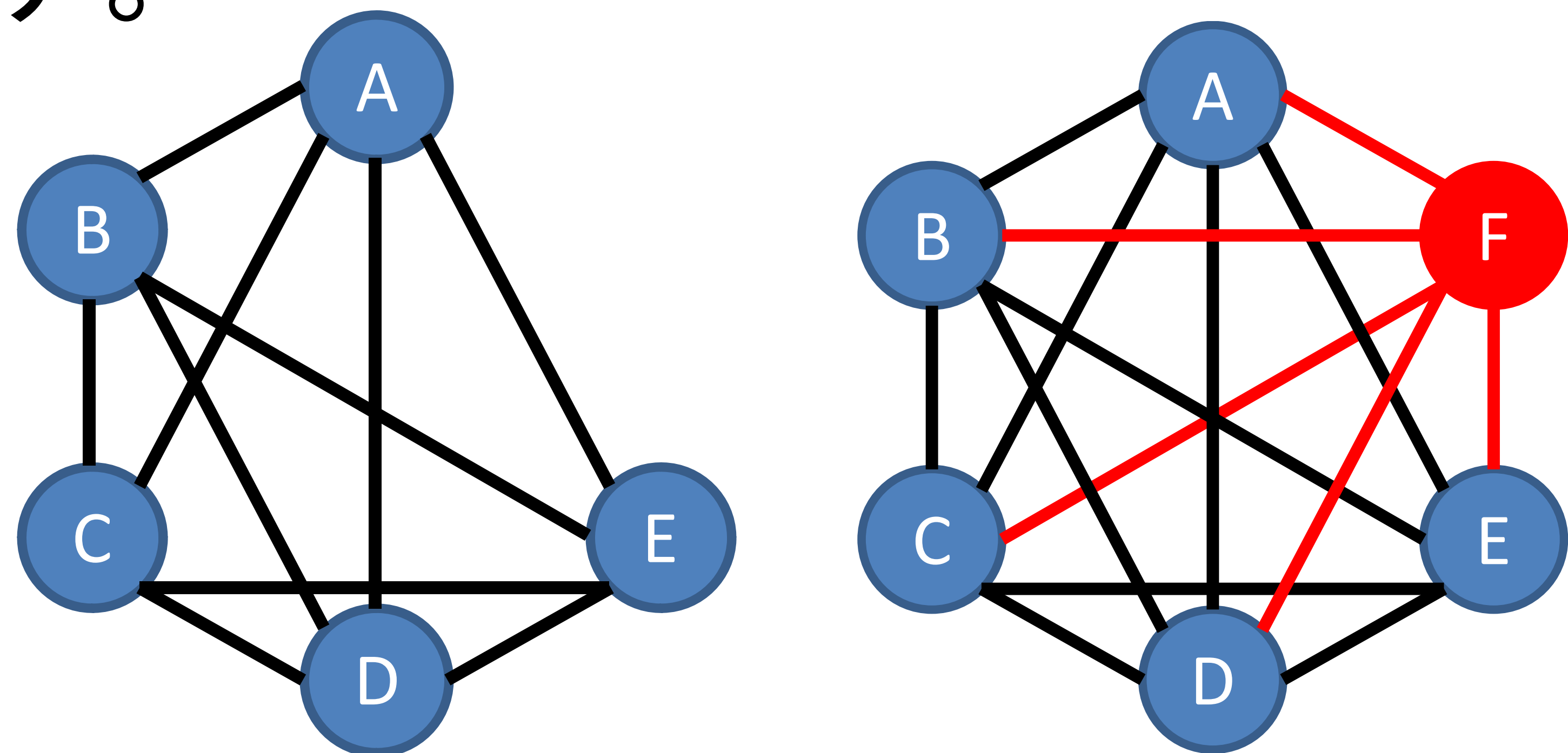
問題は組み合わせの数が多いことです。100株の分類でも、

$$\sum_{k=2}^{100} C_k \cong 1.27 \times 10^{30}$$

になります。スーパーコンピュータを用いても何千万年も掛かってしまいます。



しかし、このような総当たりで、すべてが同じグループに属する組み合わせには、その組み合わせのメンバーで作るどんな小グループのメンバーも、同じようにすべてが同じグループに属するし、逆に、すべての小グループがそのようなメンバーで成り立っていないと、もとの組み合わせは同じグループのメンバーだけで成り立っていないという「当たり前の」特徴があります。



そこで、左のようにメンバーが1つ多いグループを作る時には、すでにグループを作っているものに1つ足すことでは作ることができません。

2つの組み合わせから始めて、一つ一つ足して行けば、すべての組み合わせを試す必要はなく、普通のコンピューターでも処理できることを見出し実用化しました。

これは私達の自慢話です。

2DCM表示の詳細(1)

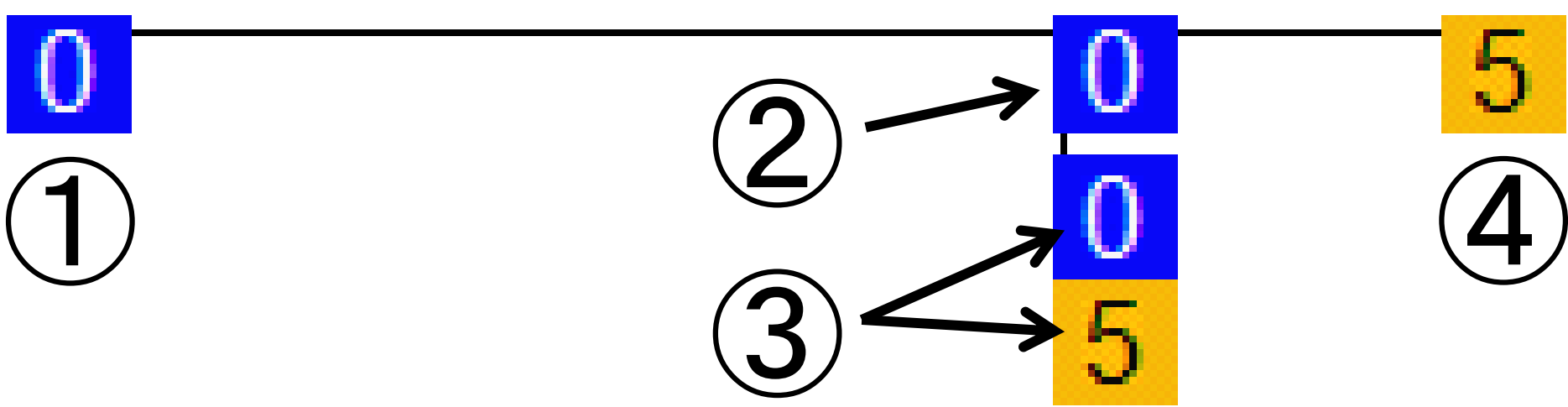
2DCM-webの左上には2DCM表示の概要が表示されます。

2DCM-webのマップの左側に検体情報の一覧が示され、右端に、その検体に対応する四角の色(感受性グループ)が示されます。

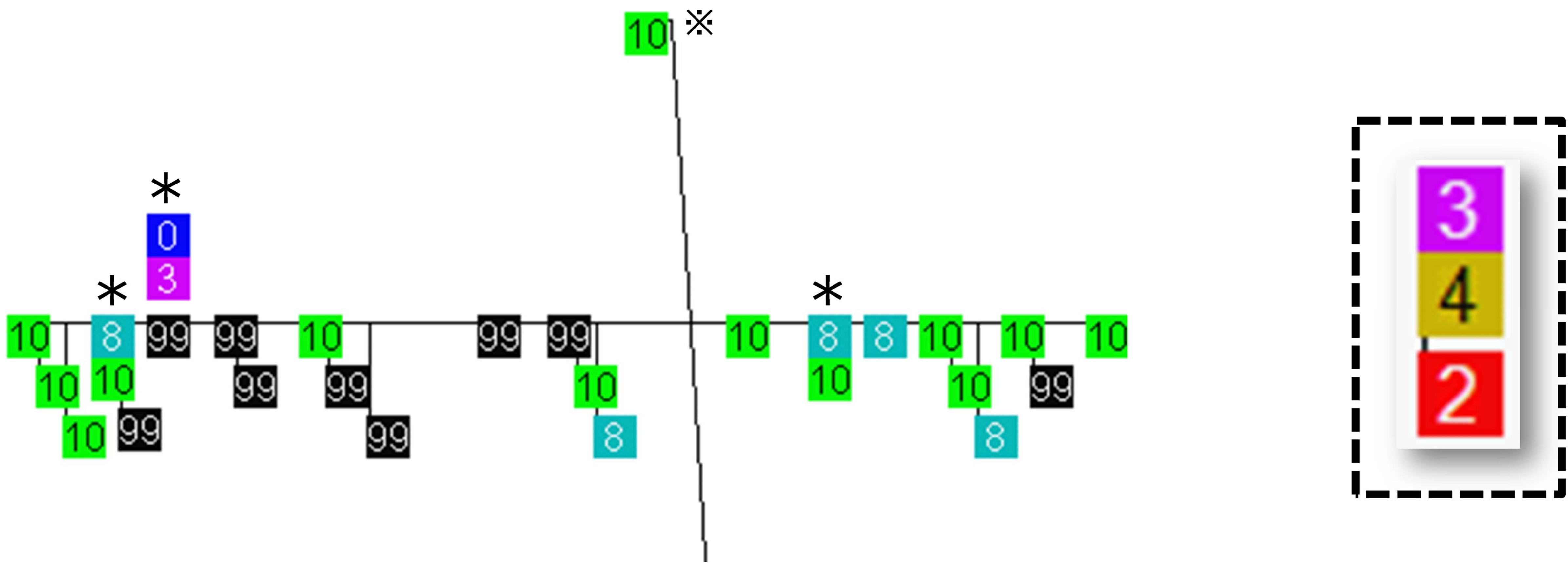
生年月日	年齢	性別	入院外来	入院外来日	検体番号	ID	検体提出日	検査材料名	診療科名	病棟			
19360113	72	男	入院	20081218	200901030119	ID-1904276454	20090105	胸腔ドレーン排液	救急・集中治療部	2A	0		①
19360113	73	男	入院	20081218	200901110092	ID-1904276454	20090113	気管内採痰	救急・集中治療部	2A	0		②
19360113	73	男	入院	20081218	200901110093	ID-1904276454	20090113	胸腔ドレーン排液	救急・集中治療部	2A	0	5	③
19360113	73	男	入院	20081218	200901160320	ID-1904276454	20090116	気管内採痰	救急・集中治療部	2A	5		④

それぞれの行は、1株に対応します。

その患者さんのその病棟での最初の



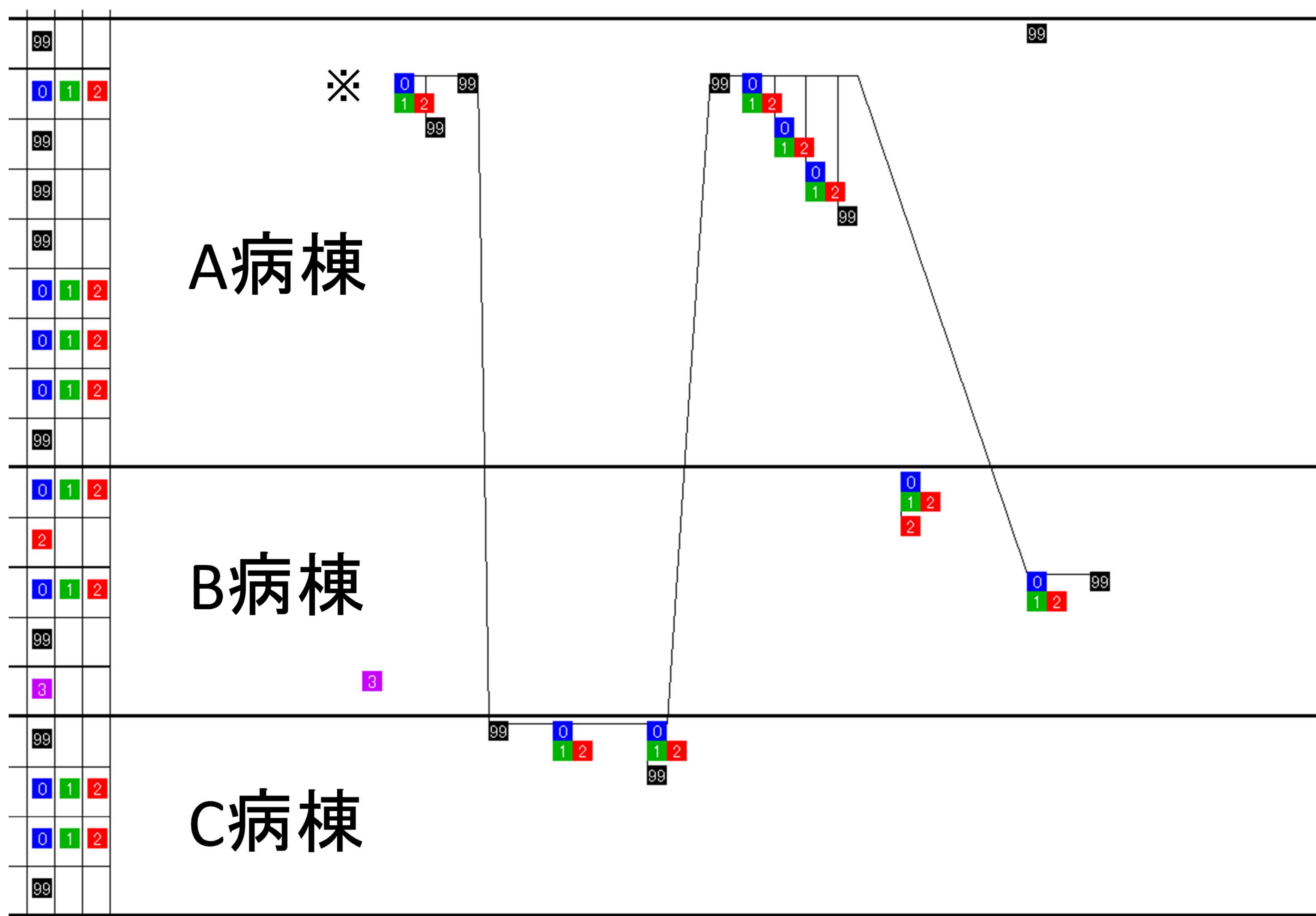
分離株はマップ上の四角と同じ高さになります。それ以降の分離株は、行では下に続きますが、マップ上では水平に配置されます。



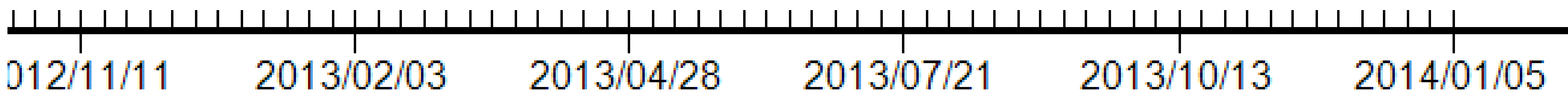
1つの四角が1つの株に対応します。色と番号は感受性グループです。1つの株が複数のグループに分類される時は、密着した四角(*)で示されます。同じ患者さんからの分離菌は水平に配置します。四角が混んでいる時は下側にずらしますが、水平線から垂線を垂らし、必ず他の四角と間を開けます。右点線四角内では、密着している3・4は1つの株、少し離れた2は同じ日に分離された別の株です。別の病棟などに移動した時には病棟の仕切りをまたいで結びます(※)。

2DCM表示の詳細(2)

※の患者さんは、A病棟からC病棟に移動し、その後、A病棟に戻り、さらに、B病棟に移動しています。同じユニットに戻った時には、元と同じ高さに表示され、同じ患者さんからの分離株であることが分かるようになっています。



横軸は時間です。一番下に日付が刻んであります。目盛り線(縦の線)は日曜日ごとに刻んでいます。文字が重ならない間隔で日付が入り、その部分の目盛り線は下側に伸びています。日付も日曜日の日付になります。



(補足) 2DCM-webのMRSAのSIR判定について

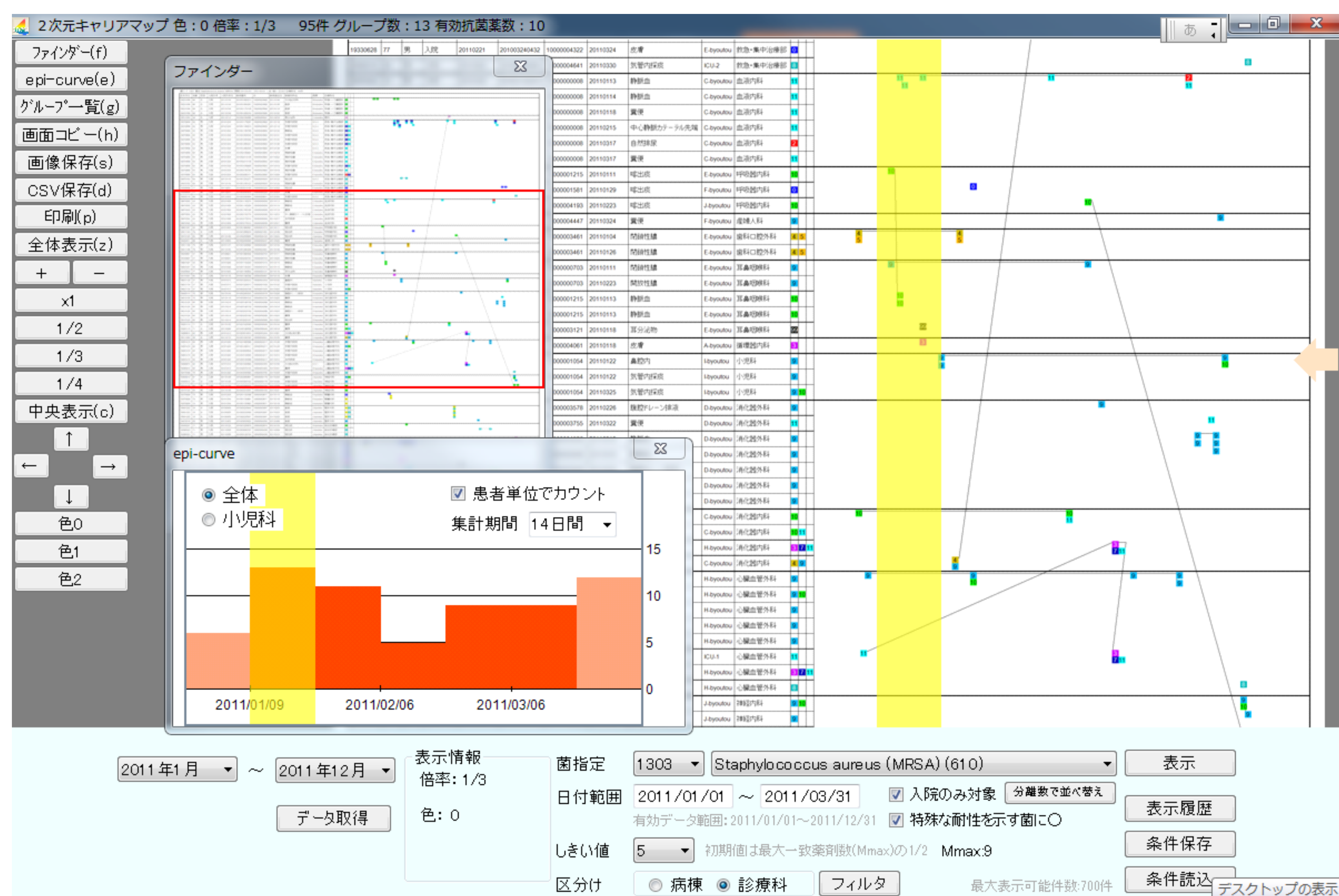
2DCM-webではMRSAの感受性パターン分類の分解能を向上させるため、MICが報告されている場合、MSSAのブレイクポイントにもとづいてMRSAのSIR再判定を行った結果を利用しています。

2DCM-webの便利な機能

画面の左側にメインメニューボタンが並びます。

ファインダーにはいつでもメイン画面の全体の縮小画面が表示されます。

メイン画面は拡大、縮小できます。ファインダー、epi-curveのウィンドウは、メイン画面の外にも移動できます。



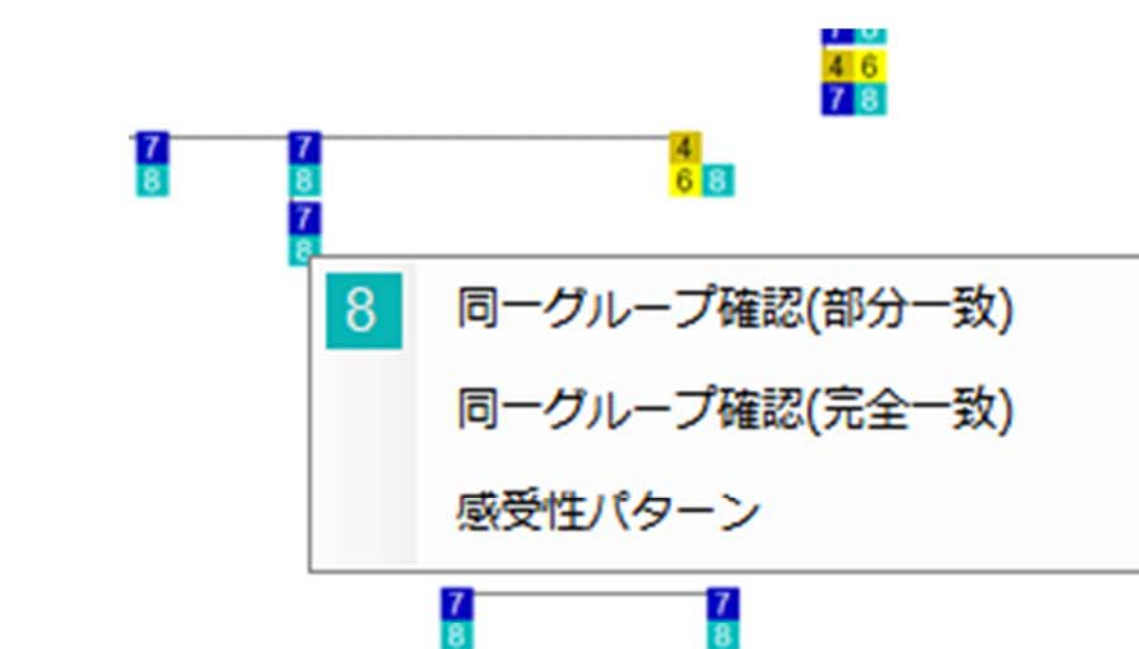
epi-curveは病院全体または、右端矢印の高さの病棟のepi-curveを表示します。epi-curveのバーをクリックすると対応する期間が黄色く光ります。再クリックで黄色い帯は消えます。

四角を左クリックするとその株の背景情報が表示されます。



男	入院	20100827	200911010108	10000002359	20101102	開放性膿	皮膚科
男	入院	20100803	200910130252	10000000260	20101013	嚔出痰	小児科
男	入院	20101013	200910130946	10000001054	20101014	嚔頭粘液	小児科
男	入院	20101013	200910150376	10000001054	20101016	嚔出痰	小児科
男	入院	20101013	200910160349	10000001054	20101016	気管内探痰	小児科
男	入院	20101013	200910210608	10000001054	20101021	嚔頭粘液	小児科
男	入院	20101013	200910210610	10000001054	20101022	気管内探痰	小児科

問題となる耐性菌には丸印が付きます。検体情報の覧の検体番号欄にも警告色（図の例では山吹色）が表示されます。



グループ番号	検体番号	検体提出日	病棟	診療科名	ID	年齢	性別	入院日
7 8	200910260392	20101026	ICU-1	救急・集中治療部	100000003304	82	男	20101010
7 8	200910250157	20101026	ICU-1	救急・集中治療部	100000003304	82	男	20101010
7 8	200910220594	20101022	ICU-1	救急・集中治療部	100000003304	82	男	20101010
7 8	200910150671	20101015	ICU-1	救急・集中治療部	100000003304	82	男	20101010
7 8	200910190394	20101019	ICU-1	救急・集中治療部	100000003304	82	男	20101010
7 8	200911060332	20101106	ICU-1	救急・集中治療部	100000003329	71	女	20101010
7 8	200910160842	20101016	ICU-2	救急・集中治療部	100000003119	84	女	20101010
7 8	200910160915	20101019	ICU-2	救急・集中治療部	100000003119	84	女	20101010
7 8	200910160887	20101019	J-byoutou	整形外科	100000003108	89	女	20100810
7 8	200910230842	20101026	J-byoutou	整形外科	100000003108	89	女	20100810
7 8	200910190141	20101019	J-byoutou	救急・集中治療部	100000002844	85	女	20100810

系統	抗菌薬	感受性	分類基準
モノバクタム系	1101:AZT	S	S or I or 未検査
ペニシリン系	1266:PIPC	S	S
カルバペネム系	1401:IPM/CS	S	S or I or 未検査
セフェム系	1656:CTRX	R	R or I or 未検査
セフェム系	1661:CAZ	S	S or I or 未検査
アミノグリコシド系	1816:AMK	S	S
アミノグリコシド系	1821:GM	S	S or I or 未検査

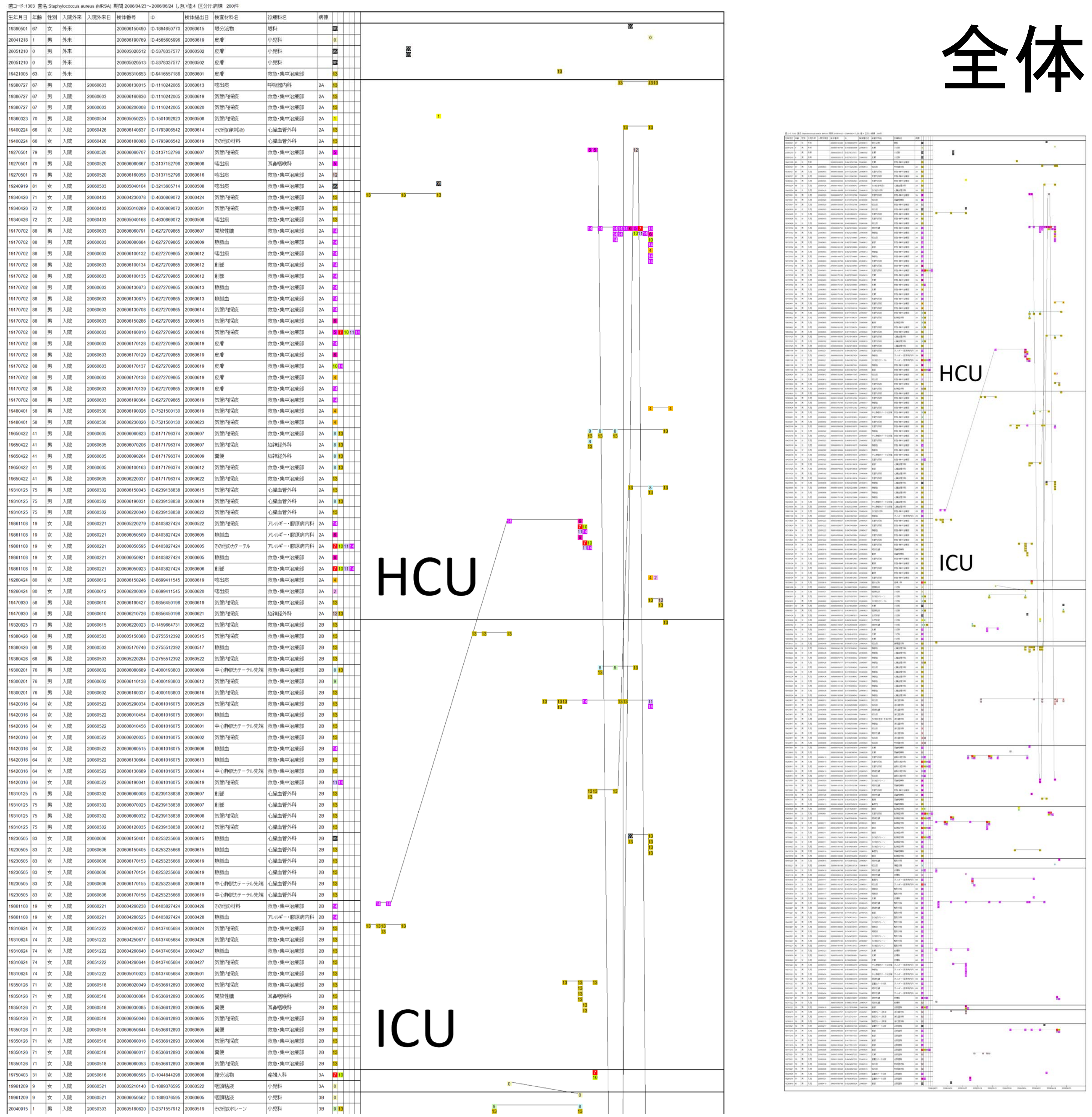
系統	抗菌薬	感受性	分類基準
モノバクタム系	1101:AZT	S	S or I or 未検査
ペニシリン系	1266:PIPC	S	S
カルバペネム系	1401:IPM/CS	R	R
セフェム系	1656:CTRX	R	R
セフェム系	1661:CAZ	S	S or I or 未検査
アミノグリコシド系	1816:AMK	S	S
アミノグリコシド系	1821:GM	I	I or 未検査

四角を右クリックすると、同じ感受性パターンのグループに属する株の一覧や感受性パターンの表示メニューが現れ、いずれかを選択するとそれぞれの表示が行われます。

2DCM-webでこんなことが分かる(1)

MRSAの院内拡散①

MRSA、8週間 200株の解析。
後半に13の株がICUでひろがっています。この株はHCUとICUに関連する患者以外からはほとんど検出されていません。さらに、拡散に1つの診療科が強く関与していることが分かります。拡散前は分離が散発的であり、保菌者、汚染物などの感染源も疑う必要があります。



MRSAの院内拡散②

MRSA、5ヶ月間690株の解析。
外来、小児科病棟では複数の株が見られますが、ICUでは011と1213の株がほとんどです。
011の株は全期間で見られますが、1516の株は期間の途中で持ち込まれ、その後複数の人にひろがっていることが分かります。
このICUは、外部からMRSAが持ち込まれると、ユニット内で拡げてしまう問題が有ったと言えます。
(実習用データB病院)



2DCM-webでこんなことが分かる(2)

緑膿菌の院内拡散？

緑膿菌10ヶ月123株の解析。

ほとんどが1112に分類される株。

1112の株は、感受性の高い株で外来でも分離されており、院内拡散は否定的ですが、10の株はカルバペネム耐性。5名から検出されており、院内拡散が否定できません。

感受性パターン

グループ番号: 11

系統	抗菌薬	感受性	分類基準
モノバクタム系	1101:AZT	S	S or I or 未検査
ペニシリン系	1266:PIPC	S	S
カルバペネム系	1401:IPM/CS	S	S
セフェム系	1661:CAZ	S	S
セフェム系	1681:CFPM	S	S or I or 未検査
セフェム系	1691:SBT/CPZ	I	S or I or 未検査
アミノグリコシド系	1816:AMK	S	S
アミノグリコシド系	1821:GM	S	S or I or 未検査
フルオロキノロン系	2521:CPFX	S	S or I or 未検査

分類基準:対象グループのグループ分けの判定基準です。

感受性パターン

グループ番号: 10

カルバペネム耐性緑膿菌

系統	抗菌薬	感受性	分類基準
モノバクタム系	1101:AZT	S	S or I or 未検査
ペニシリン系	1266:PIPC	S	S
カルバペネム系	1401:IPM/CS	R	R
セフェム系	1661:CAZ	S	S
セフェム系	1681:CFPM	S	S or I or 未検査
セフェム系	1691:SBT/CPZ	S	S or I or 未検査
アミノグリコシド系	1816:AMK	S	S
アミノグリコシド系	1821:GM	I	S or I or 未検査
フルオロキノロン系	2521:CPFX	S	S or I or 未検査

分類基準:対象グループのグループ分けの判定基準です。

感受性パターン

グループ番号: 12

系統	抗菌薬	感受性	分類基準
モノバクタム系	1101:AZT	S	S or I or 未検査
ペニシリン系	1266:PIPC	S	S
カルバペネム系	1401:IPM/CS	S	S or I or 未検査
セフェム系	1661:CAZ	S	S
セフェム系	1681:CFPM	S	S or I or 未検査
セフェム系	1691:SBT/CPZ	I	S or I or 未検査
アミノグリコシド系	1816:AMK	S	S
アミノグリコシド系	1821:GM	S	S or I or 未検査
フルオロキノロン系	2521:CPFX	S	S or I or 未検査

分類基準:対象グループのグループ分けの判定基準です。

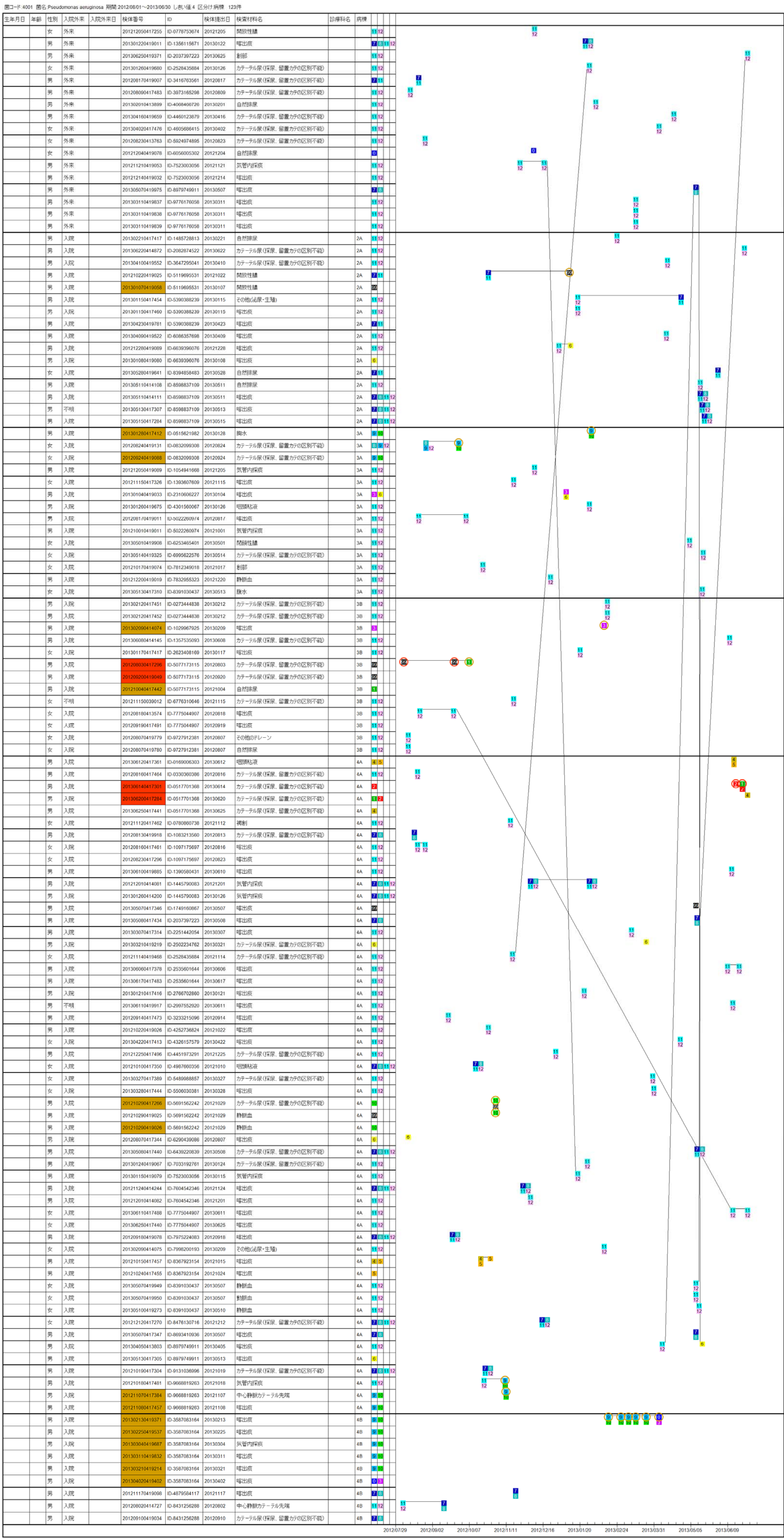
グループ番号	検体番号	検体提出日 ▲(1)	病棟	診療科名	ID	年齢	性別	入院外来日	入院外来	検査材料名
9 10	201209240419088	20120924	3A		ID-06932099308		女		入院	カテーテル尿(採尿、留置カテの区別不能)
10	201210290417266	20121029	4A		ID-5691562242		男		入院	カテーテル尿(採尿、留置カテの区別不能)
10	201210290419026	20121029	4A		ID-5691562242		男		入院	静脈血
9 10	201211070417384	20121107	4A		ID-9668819263		男		入院	中心静脈カテーテル先端
9 10	201211080417457	20121108	4A		ID-9668819263		男		入院	喀出痰
9 10	201301280417412	20130128	3A		ID-0515621982		男		入院	胸水
9 10	201302130419371	20130213	4B		ID-3587083164		男		入院	喀出痰
9 10	201302250419537	20130225	4B		ID-3587083164		男		入院	喀出痰
9 10	201303040419687	20130304	4B		ID-3587083164		男		入院	気管内採痰
9 10	201303110419832	20130311	4B		ID-3587083164		男		入院	喀出痰
9 10	201303210419214	20130321	4B		ID-3587083164		男		入院	喀出痰

グループリスト

選択グループリスト

グループ一覧表示

並び替えリセット



Sばかりなど、感受性の高い株は、感受性パターンによる分類に適しませんが、抗菌薬による選択圧のある環境で、耐性菌と感受性菌が存在する場合、耐性菌の方が院内拡散しやすいため、感受性菌だけが拡散することは考えにくいです。

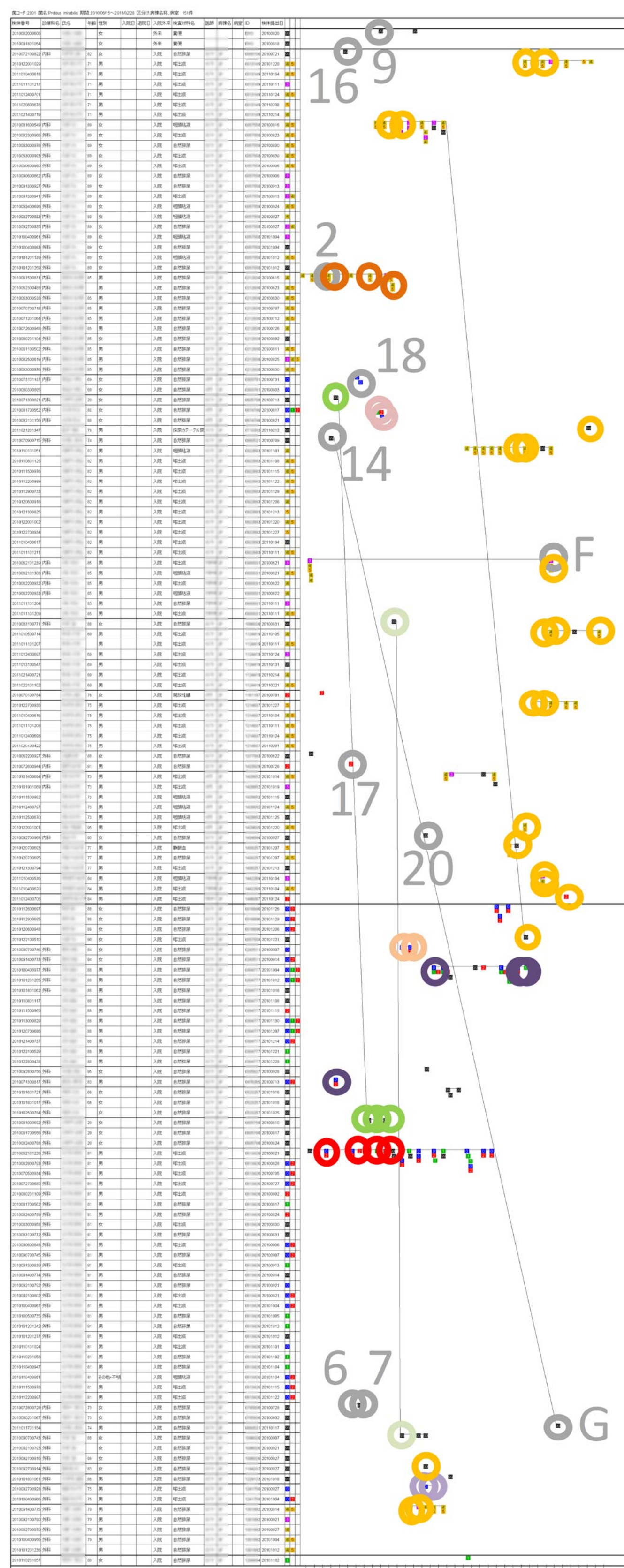
感受性の高い株で、同じパターンの株が外来からも検出される場合には、異常な集積がない限り、経過を見るのでよいでしょう。

本例では、MDRP(赤丸)も検出されています。

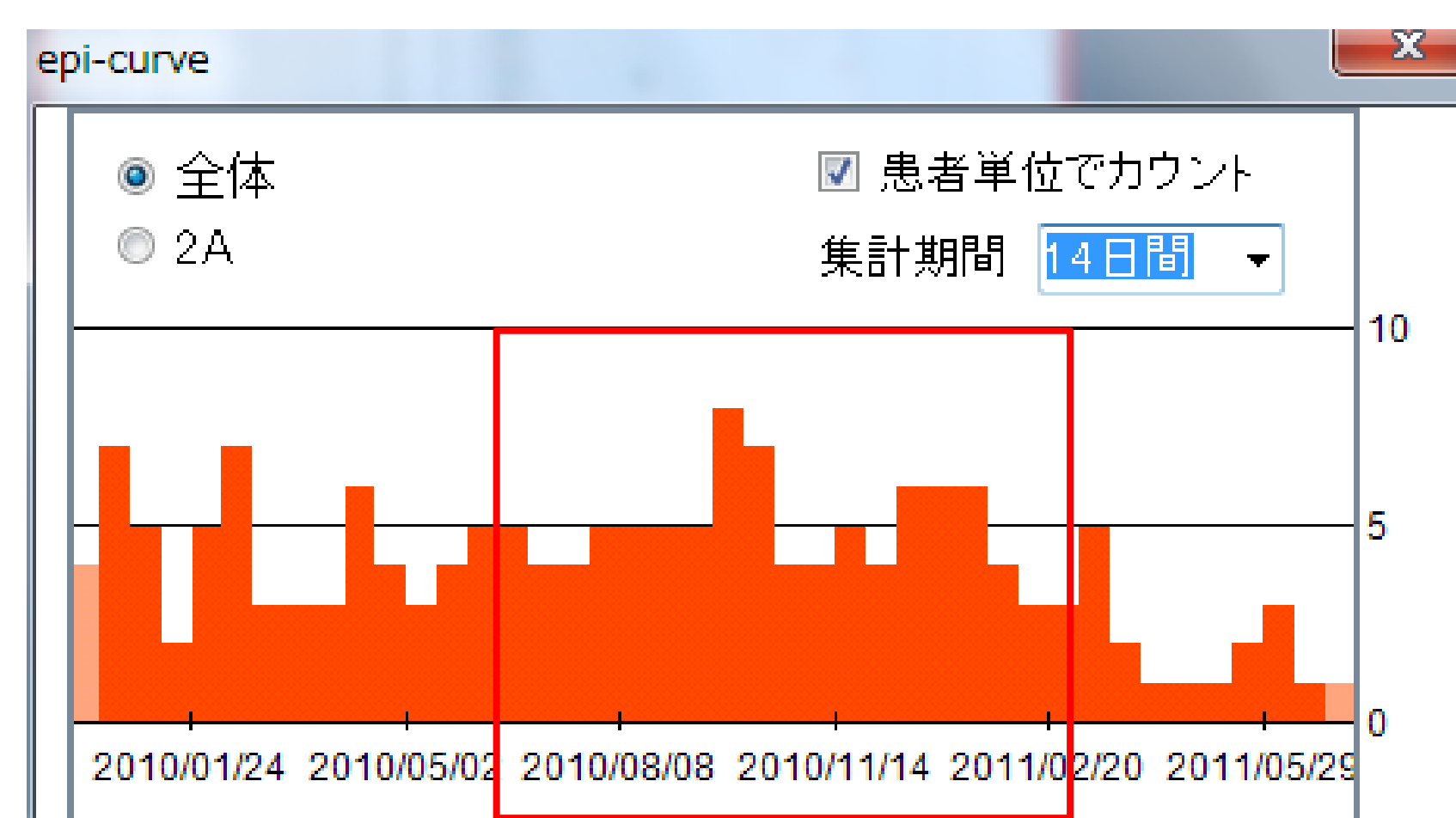
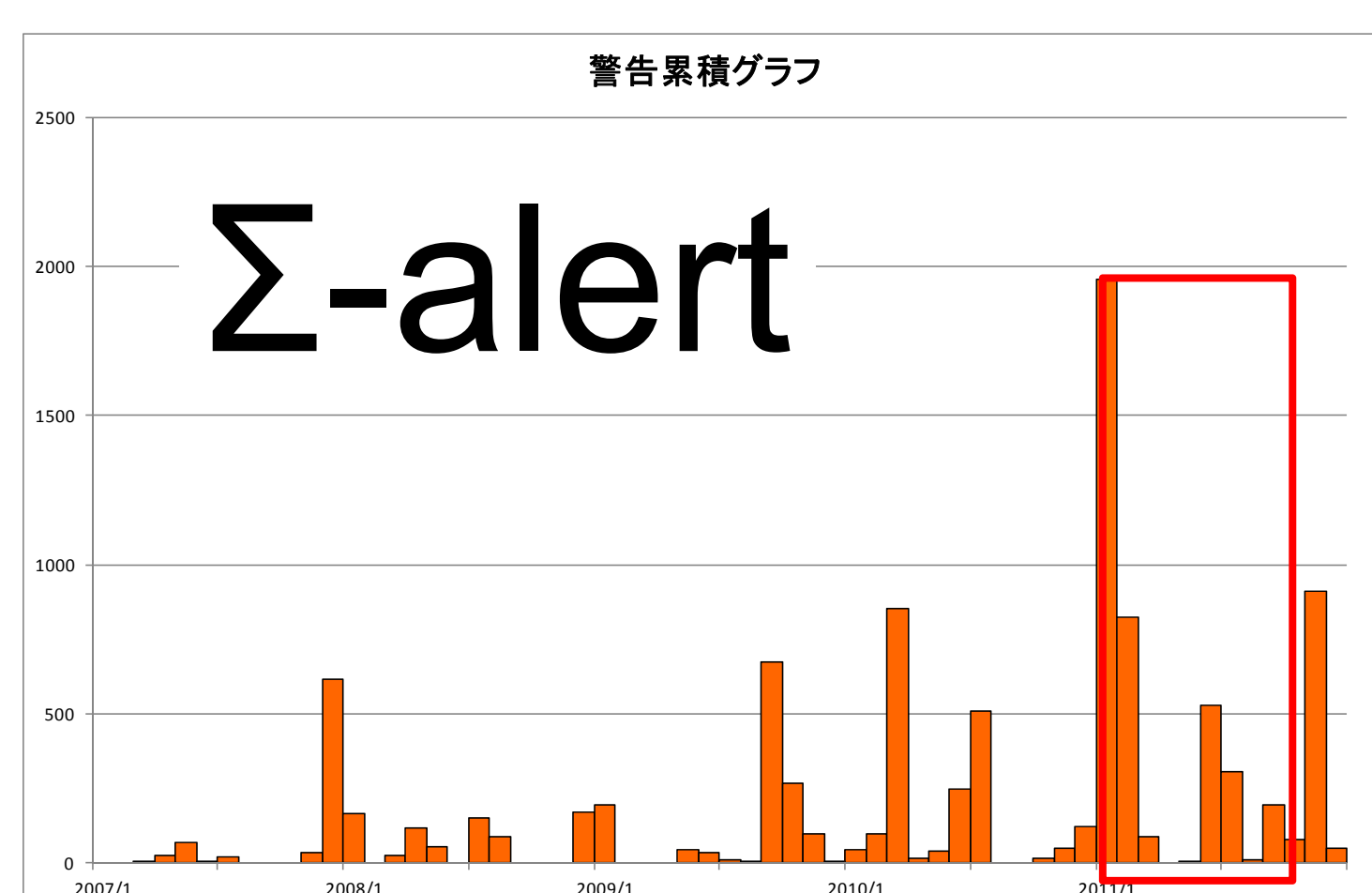
(実習用データD病院)

2DCMと分子疫学

2DCMとパルスフィールド電気泳動、POT法による解析を重ね合わせて2DCMの有用性を検討しました。



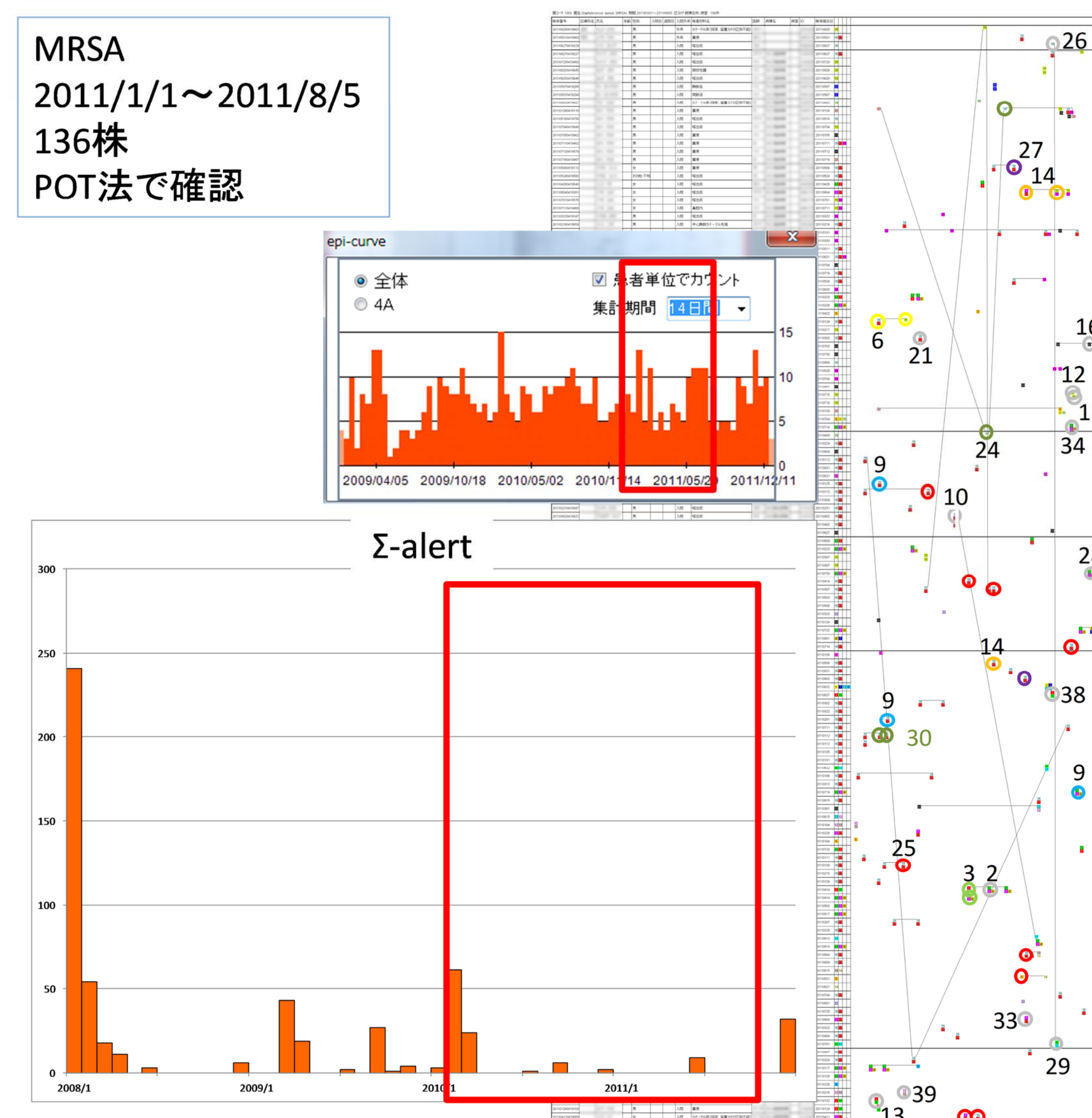
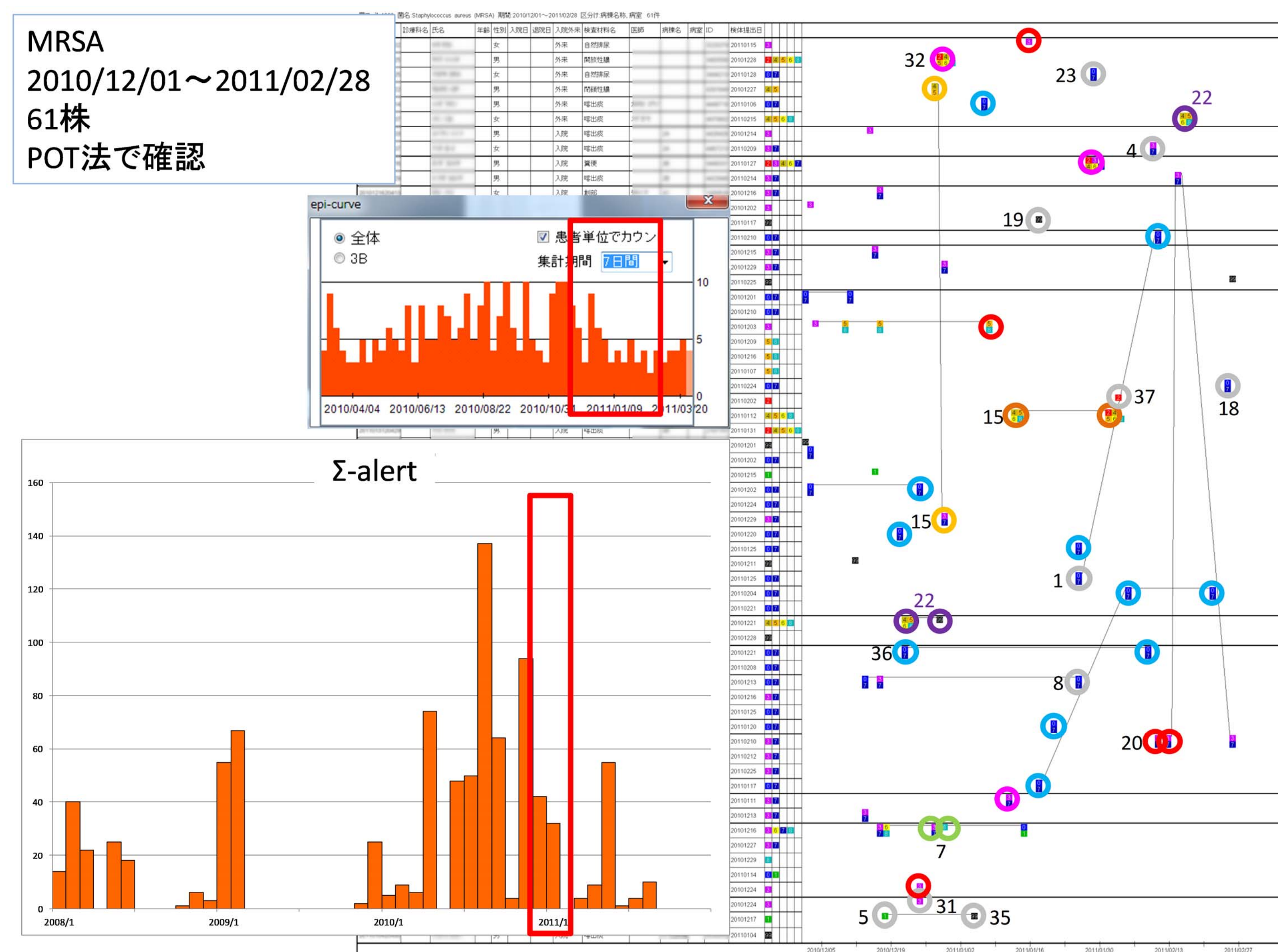
2010/06/15 ~ 2011/02/28 に分離された *Proteus mirabilis* 151株を2DCMで解析したものにパルスフィールド電気泳動(PFGE)の結果を重ねました。同じ色の○印はおなじPFGEパターンを示したものです。灰色で番号、記号のあるものはPFGEで単独パターンです。○印のないものはPFGEで調べてないものです。2DCMとPFGEの結果が良く一致しています。



赤四角：
解析期間

実習データ C病院

下の2例は、MRSAです。2DCMの解析とPOT法の結果を重ねました。○の付け方は上の例と同じです。Σ-alert(2DCM-webの未来参照)やepi-curveで集積がある場合一致率が高く、ない場合は一致率が低いことが分かります。上の例も集積がありました。



実習データ
E病院(左)
D病院(右)

分子疫学で同じ株が異なったグループに分類される場合が有りましたが、再検査の結果、多くの場合、感受性試験のエラーであることも分かりました。

2DCM-webの未来

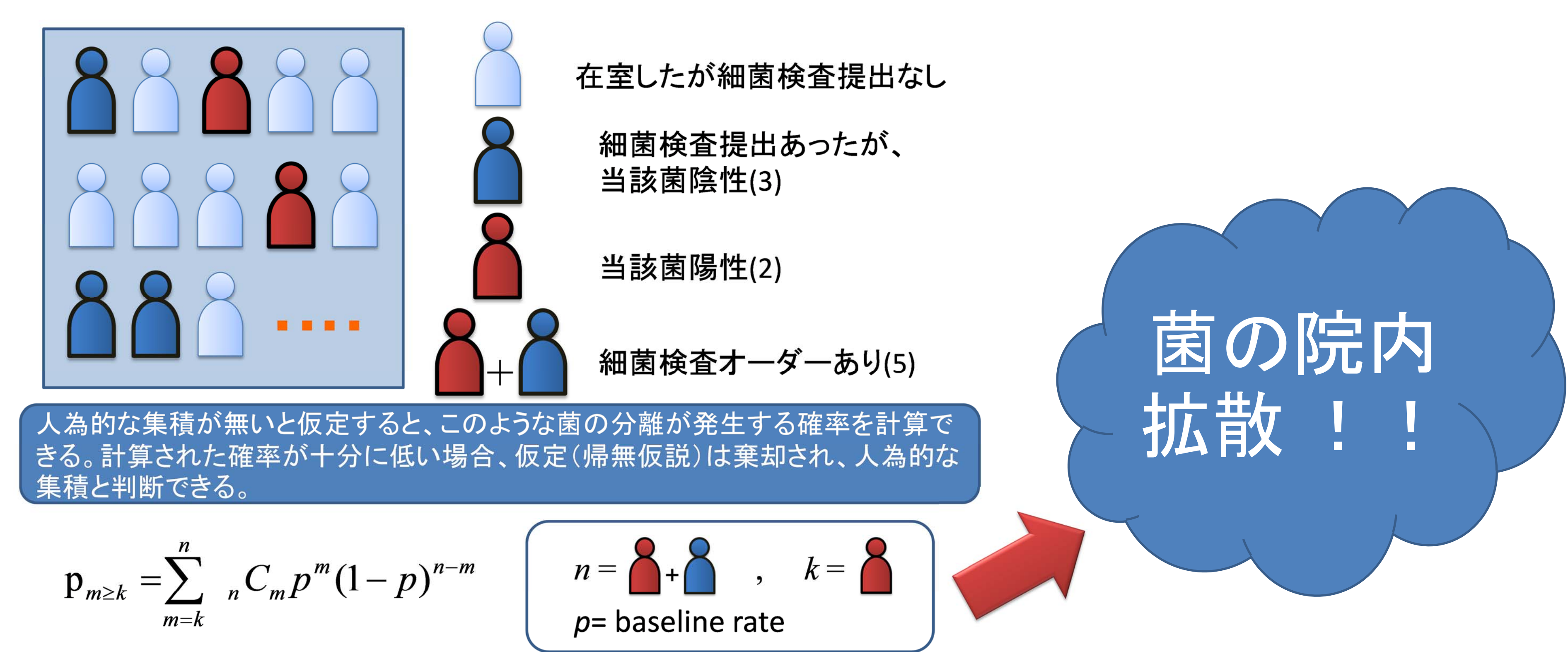
2DCM-webのepi-curveは、菌の検出状況から院内拡散を疑う有力な手がかりになります。しかし、2DCM-webを見るか見ないかは、検査室、感染対策室などで菌の院内拡散（菌の異常な集積）を疑うか疑わないかに掛かっています。

私達は、平時の菌の分離状況（ベースラインレート）と検査をした人数、その菌が検出された人数から、二項分布を用いて、その菌の分離が統計的に平時の検出の範囲内と言って良いのか、異常な集積と考えるべきなのかを自動的に判定する方法「菌の異常集積の自動検出」（PMA; Probability-based Microbial Alert）を開発しました。これによって、すべての菌種の病院全体、特定ユニット、短期、長期のすべての院内拡散を自動的に検出できます。

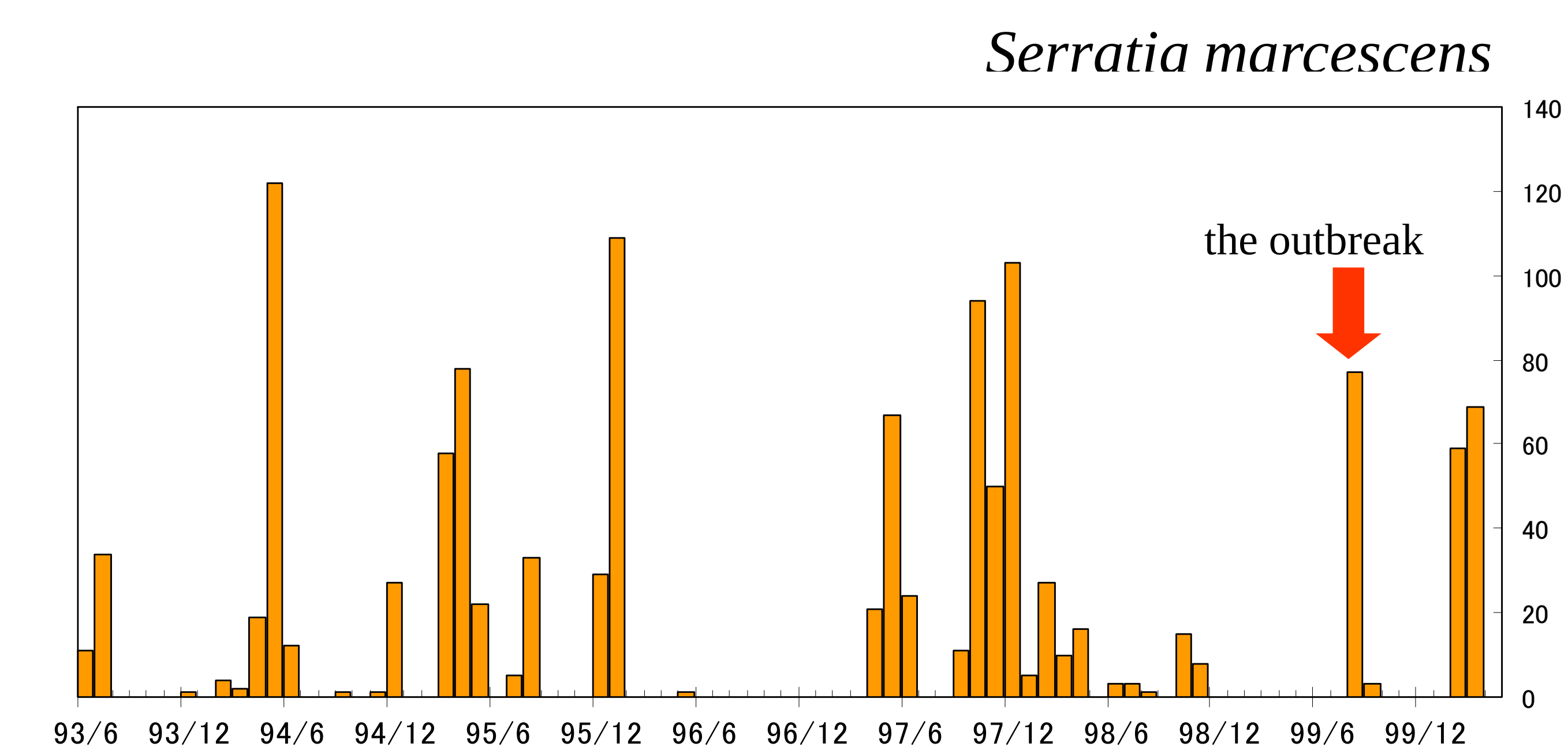
PMAの警告をスコア化（集積なし:0点、異常な集積:1, 2, 3 ; より異常な集積により高いスコア）して棒グラフ（Σ-alert）、カラ-マトリクス化（Σ-alert matrix）する事で、「いつ見るか」、「どれが危ないか」をより高精度で示せます。

現在、PMA、Σ-alert、Σ-alert matrixをJANISなどのサーベイランスに応用する方法の研究を進めています。

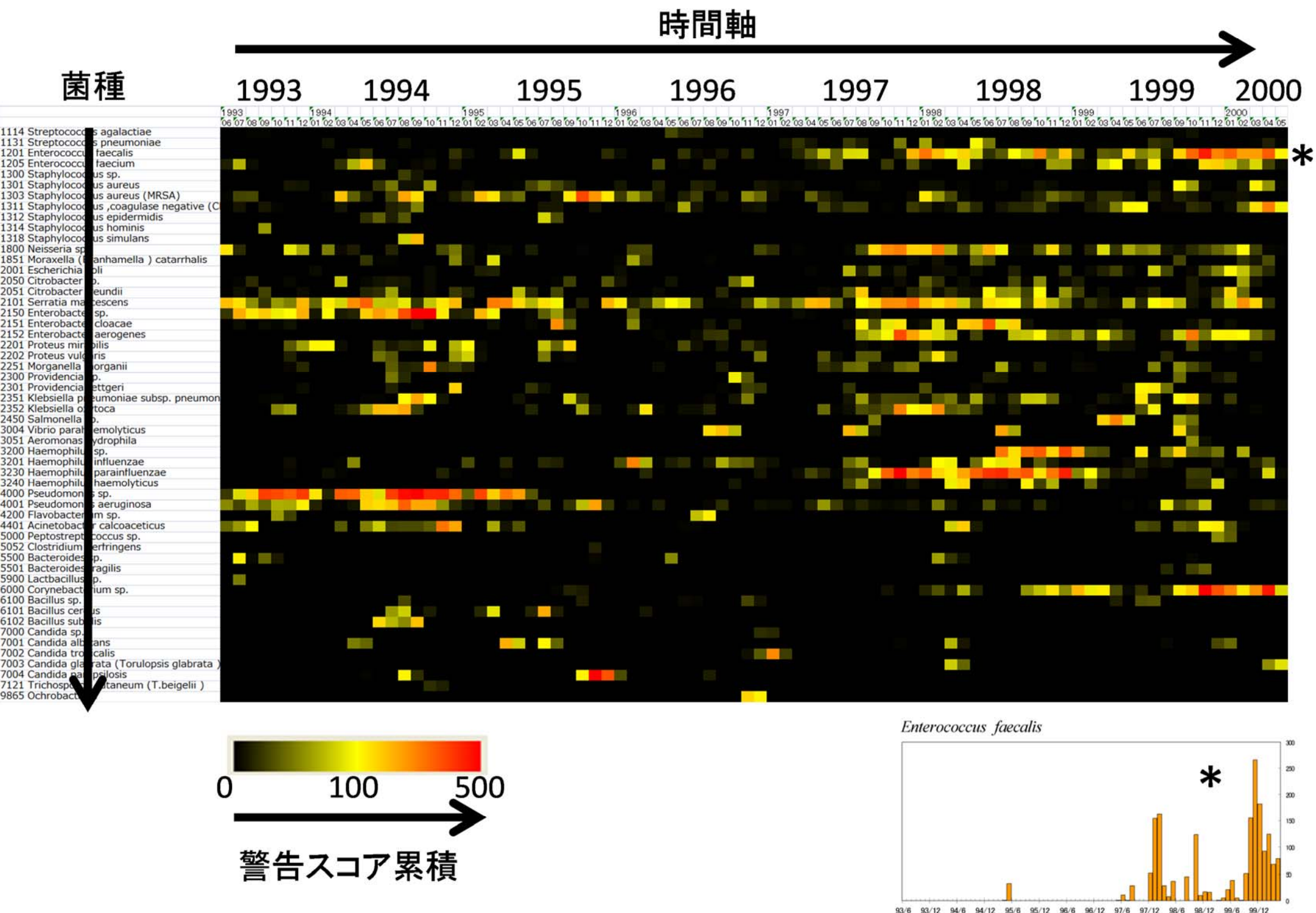
PMA: 統計的に有意な菌の異常集積(院内拡散)を検出します。



Σ-alert: PMAの確率をスコア化して、月毎の院内拡散を棒グラフ化



Σ-alert matrix: 数年分の全菌種の院内拡散を1枚の図で見ます。



Σ-alert matrix による施設の比較

