

抗生剤耐性菌の交叉耐性率の類似性に関する多次元尺度構成法： Nonmetric Asymmetric Multidimensional Scaling による試み

牧 祥・初田 泰敏*・石坂 敏彦**・今泉 忠***・岡太 彬訓****

岡山理科大学 フロンティア理工学研究所

*大阪大谷大学 薬学部

**堺市立総合医療センター薬剤・技術局

***多摩大学 経営情報学部 経営情報学科

****立教大学 社会学部 名誉教授

2021年12月15日受理

1. はじめに

薬剤耐性菌の発生や蔓延は深刻な医療問題である。薬剤耐性菌に抗菌薬を処方する場合、薬剤耐性菌同士の交叉耐性率は感染症治療に欠かせない重要な指標として利用される。その数値は常に変化するため、長期間に亘る追跡監視システムの構築が必要であるが、大規模な疾病データの収集は困難で、多剤耐性菌が原因菌と疑われる重症感染症の場合を除けば、これまで積極的にモニタリングされてこなかった。その理由として抗菌薬感受性試験のデータは膨大で、交叉耐性率の算出に多くの手間と時間が要したことが挙げられる。

本研究は岡太・今泉が開発したNonmetric Asymmetric Multidimensional Scaling (以下, NAMS) という独自のデータマイニング手法¹⁾を交叉耐性率の解析に初めて導入し、抗菌薬間の交叉耐性率の類似性に着目した分類と可視化の試みを行った。本手法は医療機関の臨床データから交叉耐性率を迅速に計算し、データの類似性に基づく二次元布置を使って可視化することが出来る。これは薬剤耐性菌の抗菌薬選択の最適化に貢献出来る新技術である。

2. 調査データ

調査に使用したデータは2013年1月から2018年12月までの6年間に堺市立総合医療センターの細菌検査室で薬剤感受性試験を実施した*Pseudomonas Aeruginosa*のデータを使用した。本病院は一般病床480床、感染症病床7床の規模を誇り、三次救急を担う救命救急センターも備えた地域の中核病院である。本病院は2015年7月1日に約3.5km離れた現所在地に移転する大きなイベントがあった。移動前後のデータを比較することで耐性菌の発生と伝播を時系列に検討する。

交叉耐性率の分母の耐性株を10株以上確保するため、データ集計期間は18ヶ月以上とした。闘病期間が

18ヶ月を超える患者や、薬剤感受性試験を複数回受診した患者は、重複して数えることを防止するために、最初の受診データを使って耐性率、交叉耐性率を計算した。

3. 調査の倫理規定

本研究は堺市立総合医療センターの治験審査委員会(承認番号:H30-119)によって承認された。接続可能なデータは匿名化し、すべてのデータは個人が特定される可能性はなく、個人に不利益が及ぶことはない。

4. 耐性率および交叉耐性率

抗菌薬Xに対して感性、中間、耐性を示した菌株数をそれぞれ $N(S_X)$, $N(I_X)$, $N(R_X)$ とした場合の耐性率 RR_X (%)は次式により計算する。

$$RR_X = \frac{N(R_X)}{N(S_X) + N(I_X) + N(R_X)} \times 100$$

基準薬Bに対し耐性を示した株のうち別の抗菌薬Xに対しても耐性を示した株数を $N(R_B \cap R_X)$ とした場合、基準薬Bに対する抗菌薬Xの交叉耐性率 $CRR_{B \leftarrow X}$ (%)は次式で計算した。

$$CRR_{B \leftarrow X} = \frac{N(R_B \cap R_X)}{N(R_B)} \times 100$$

交叉耐性率表は抗菌薬を行項目および列項目に配した正方マトリクスであり、行列のセル要素は行項目に配した基準抗菌薬Bに対する列項目に配した抗菌薬Xの交叉耐性率 $CRR_{B \leftarrow X}$ を表している(パーセント)。

5. 解析結果

移転前(2013年1月1日~2014年6月30日)と移転後(2015年10月1日~2017年3月31日)のNAMS解

表1 抗生剤系統別作用機序

| 略称 | 抗生剤名称 | 系統 | 主な機序 |
|----------|----------------|-------------------|----------------------------|
| AMK | アミカシン | アミノグリコシド系 | タンパク質合成阻害 |
| GM | ゲンタマイシン | | |
| IPM | イミペネム | カルバペネム系 | 細胞壁合成阻害 |
| MEPM | メロペネム | | |
| AZT | アズトレオナム | モノバクタム系 | 細胞壁合成阻害 |
| CAZ | セフトジジム | セファロスポリン系 (セフェム系) | 細胞壁合成阻害 (ペプチドグリカン合成に干渉) |
| CFPM | セフェピム | | |
| CPZ.SBT | スルバクタム・セフォペラゾン | | |
| CPFX | シプロフロキサシン | ピリドンカルボン酸系 | DNA阻害 |
| LVFX | レボフロキサシン | ピペラシリン | |
| PIPC | ピペラシリン | ペニシリン系 (合成ペニシリン) | タゾバクタムは代表的なβラクタマーゼ阻害剤 |
| PIPC.TAZ | タゾバクタム ピペラシリン | | |

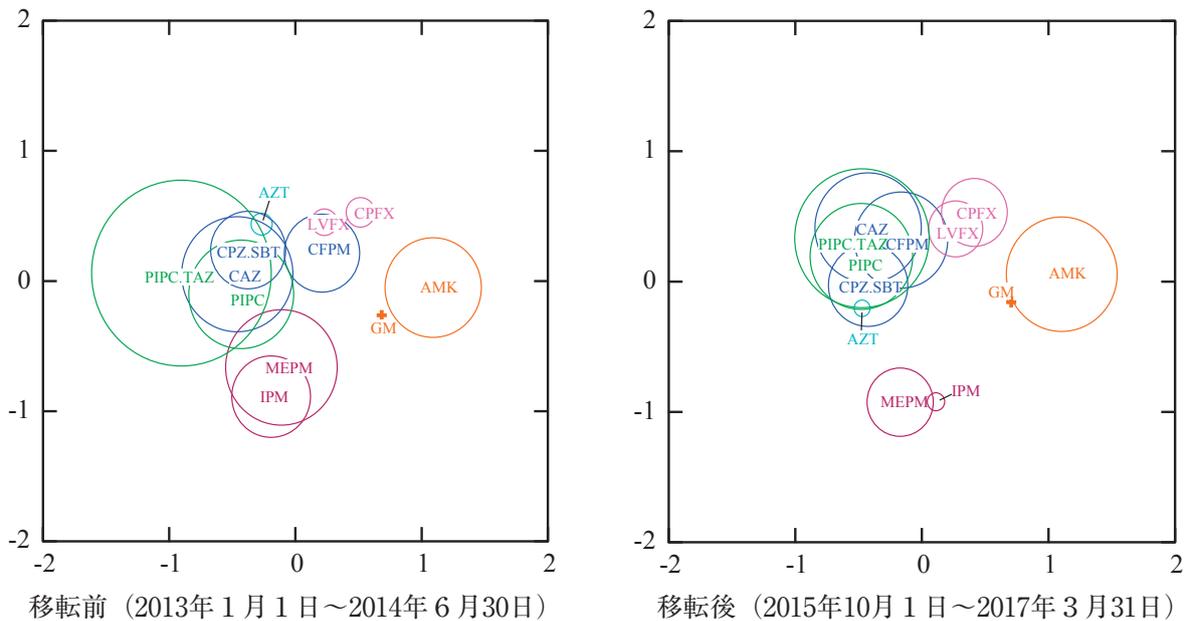


図1 移転前と移転後のNAMS解析結果

析結果を図1にそれぞれ示す。抗生剤の系統別で色分けし、機序を表1に示した。各円の距離はデータの類似性の大きさを示し、円直径はデータ間の相互作用の大きさを示す。

6. 考 察

堺市立総合医療センターの移転により患者の大部分は入れ替わったが、移転前後の布置については、緑色

のペニシリン系抗生剤の円が大きくなった点を除けば、特に大きな変化は見られなかった。また移転後も大きな変化も見られなかった。これは人や器具に付着して運ばれた耐性菌が新病棟に伝播し、瞬く間に再発活性化したことを示している。興味深いことに、図1では各抗生剤は同系統別に近接して示され、作用機序が近い抗生剤同士も近接した配置となった。この傾向は2013年から1月毎にそれぞれ解析した布置でも同様

に確認された。図1の布置はデータ間距離がデータの類似性を表しているため、もし医師が耐性菌への抗生剤選択に迷う場合は、布置の近い抗生剤から優先的に選択すれば効率的な処方期待出来ることを示唆している。

7. 結論

交差耐性率のデータを分類し、薬剤選択に役立つ結果（布置）を得ることが出来た。NAMSによる臨床応用はこれが初の試みであったが、今後、さらなる臨床応用も開発されるかもしれない。本手法が医療従事者に

にとって新しい臨床ツールになることを期待している。

本研究は2021年11月にJournal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (DOI:10.1111/jcpt.13564)に論文を掲載された。詳細はそちらを参照されたい。

参考文献

- 1) Okada, A., Imaizumi, T. Method of PC Multidimensional Scaling Configuration, Kyoritsu Shuppan Co., Ltd., Tokyo, 1994; pp.10-29. *in Japanese*. ISBN4-320-01472-3.