(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6736569号
(P6736569)
(45)発行日　令和2年8月5日(2020.8.5)　(24)登録日　令和2年7月17日(2020.7.17)

(51)Int.Cl.　　F I
G16B 45/00 (2019.01)　　G16B 45/00
C12Q 1/04 (2006.01)　　C12Q 1/04

請求項の数 15　(全 13 頁)

(21)出願番号　特願2017-544958(P2017-544958)
(86)(22)出願日　平成28年3月10日(2016.3.10)
(65)公表番号　特表2018-514015(P2018-514015A)
(43)公表日　平成30年5月31日(2018.5.31)
(86)国際出願番号　PCT/IB2016/051352
(87)国際公開番号　WO2016/142890
(87)国際公開日　平成28年9月15日(2016.9.15)
審査請求日　平成31年1月15日(2019.1.15)
(31)優先権主張番号　62/132,199
(32)優先日　平成27年3月12日(2015.3.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　590000248
コーニンクレッカ　フィリップス　エヌヴェ
ＫＯＮＩＮＫＬＩＪＫＥ　ＰＨＩＬＩＰＳ　Ｎ．Ｖ．
オランダ国　５６５６　アーヘー　アインドーフェン　ハイテック　キャンパス　５２
(74)代理人　100122769
弁理士　笛田　秀仙
(74)代理人　100163809
弁理士　五十嵐　貴裕
(74)代理人　100145654
弁理士　矢ヶ部　喜行

最終頁に続く

(54)【発明の名称】生物の分離株の抗菌剤感受性を表示する方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
サブタイプに特有な表示を生成するための、コンピュータ実装される方法であって、
少なくとも１つの分離株の少なくとも１つの抗菌剤に対する感受性に関する情報を受信するステップと、
前記少なくとも１つの分離株のゲノムサブタイプに関する情報を受信するステップと、
前記感受性に関する情報から前記ゲノムサブタイプごとに得られる、前記少なくとも１つの抗菌剤のそれぞれに対する感受性を表す少なくとも１つの数の、マトリクス構成でのグラフィカルな表示を提供するステップと、
を実行するよう構成されたコンピュータプロセッサを提供するステップを有する、方法。
【請求項２】
前記少なくとも１つの分離株のゲノムサブタイプに関する情報を受信するステップは、
前記少なくとも１つの分離株のゲノムの少なくとも一部を記述するデータを受信するステップと、
シーケンシング動作から受信されたゲノムデータを基準データベースと比較するステップと、
前記比較の結果から前記少なくとも１つの分離株について合致するゲノムサブタイプを特定するステップと、
を有する、請求項１に記載のコンピュータ実装される方法。
【請求項３】

前記少なくとも１つの分離株の少なくとも１つの抗菌剤に対する感受性に関する情報を受信するステップは、前記少なくとも１つの抗菌剤を利用した前記少なくとも１つの分離株についての抗菌剤感受性試験の結果を受信するステップを有する、請求項１に記載のコンピュータ実装される方法。

【請求項４】

前記グラフィカルな表示を提供するステップは、各行が１つのゲノムサブタイプに関連し、各列が１つの抗菌剤に関連する、マトリクス構成で、グラフィカルな表示を提供するステップを有する、請求項１に記載のコンピュータ実装される方法。

【請求項５】

前記グラフィカルな表示を提供するステップは、各列が１つのゲノムサブタイプに関連し、各行が１つの抗菌剤に関連する、マトリクス構成で、グラフィカルな表示を提供するステップを有する、請求項１に記載のコンピュータ実装される方法。

【請求項６】

前記グラフィカルな表示を提供するステップは、マトリクス構成で、色付きのアイテムのグラフィカルな表示を提供するステップを有する、請求項１に記載のコンピュータ実装される方法。

【請求項７】

前記グラフィカルな表示を提供するステップは、列に、数のグラフィカルな表示を提供するステップを有する、請求項１に記載のコンピュータ実装される方法。

【請求項８】

各前記数は、特定の時間フレームにおける人数で示された当該分離株ゲノムサブタイプの患者数であり、当該分離株ゲノムサブタイプについての感受性比が、色付きの又は影付きの円として表示される、請求項１に記載のコンピュータ実装される方法。

【請求項９】

各前記数は、特定の抗菌剤に対する特定のゲノムサブタイプの複数の分離株についての平均感受性である、請求項１に記載のコンピュータ実装される方法。

【請求項１０】

各前記数は、抗菌剤に対するゲノムサブタイプについての感受性対耐性比である、請求項１に記載のコンピュータ実装される方法。

【請求項１１】

サブタイプに特有な表示を生成するための方法を実行するためのコンピュータ実行可能な命令を含むコンピュータ読み取り可能な媒体であって、前記媒体は、

少なくとも１つの抗菌剤に対する少なくとも１つの分離株の感受性に関する情報を受信するためのコンピュータ実行可能な命令と、

前記少なくとも１つの分離株のゲノムサブタイプに関する情報を受信するためのコンピュータ実行可能な命令と、

前記感受性に関する情報から前記ゲノムサブタイプごとに得られる、前記少なくとも１つの抗菌剤のそれぞれに対する感受性を表す少なくとも１つの数の、マトリクス構成でのグラフィカルな表示を提供するためのコンピュータ実行可能な命令と、

を有する、媒体。

【請求項１２】

前記少なくとも１つの分離株のゲノムサブタイプに関する情報を受信するためのコンピュータ実行可能な命令は、

前記少なくとも１つの分離株のゲノムの少なくとも一部を記述するデータを受信するためのコンピュータ実行可能な命令と、

シーケンシング動作から受信されたゲノムデータを基準データベースと比較するためのコンピュータ実行可能な命令と、

前記比較の結果から前記少なくとも１つの分離株について合致するゲノムサブタイプを特定するためのコンピュータ実行可能な命令と、

を有する、請求項１１に記載のコンピュータ読み取り可能な媒体。

【請求項１３】
前記少なくとも１つの抗菌剤に対する少なくとも１つの分離株の感受性に関する情報を受信するためのコンピュータ実行可能な命令は、前記少なくとも１つの抗菌剤を利用した前記少なくとも１つの分離株についての抗菌剤感受性試験の結果を受信するためのコンピュータ実行可能な命令を有する、請求項１１に記載のコンピュータ読み取り可能な媒体。
【請求項１４】
前記グラフィカルな表示を提供するためのコンピュータ実行可能な命令は、各行が１つのゲノムサブタイプに関連し、各列が１つの抗菌剤に関連する、マトリクス構成で、グラフィカルな表示を提供するためのコンピュータ実行可能な命令を有する、請求項１１に記載のコンピュータ読み取り可能な媒体。
【請求項１５】
前記グラフィカルな表示を提供するためのコンピュータ実行可能な命令は、各列が１つのゲノムサブタイプに関連し、各行が１つの抗菌剤に関連する、マトリクス構成で、グラフィカルな表示を提供するためのコンピュータ実行可能な命令を有する、請求項１１に記載のコンピュータ読み取り可能な媒体。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
ここで説明される種々の実施例は、一般的には耐性記録の生成及び表示に関し、より詳細には、サブタイプ分類された生物を用いた耐性記録の生成及び表示に関する。
【背景技術】
【０００２】
感染症（ＩＤ）は、広範な罹患率及び死亡率を引き起こす。１９９８年から２００６年のNationwide Inpatient Sampleの調査は、ＩＤを持つ四千万件の入院を、第一条件と推定した。近年の調査は、ＩＣＵ患者の５１％が感染症に苦しんでおり、集中治療ユニット（ＩＣＵ）患者の７１％が抗菌剤を受けていると推定している。感染症を持つ患者の死亡率は、感染のない患者の２倍である。
【０００３】
更に、院内感染（即ち病院内の患者により受ける感染）は、全ての救急入院の５％で生じていると推定されている。これは年間で二百万件よりも多くに相当し、４５億ドルの追加的な出費に関連する。深刻な肺炎、並びに尿路、血流及び身体のその他の部分の感染症を引き起こし得る。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
多くのタイプの院内感染症は、抗菌剤による攻撃が難しい。抗菌剤は、感染症による死者数を減少させるため、７０年間に亘って集中的に用いられてきた。しかしながら、医薬が広く長期間に亘って用いられるようになり、抗菌剤が死滅させるよう設計された感染性生物が抗菌剤に適応して、医薬の有効性を低下させている。
【０００５】
米疾病対策センター（ＣＤＣ）は、病院において処方された抗菌剤の３０乃至５０％が、不必要又は不適切であるとレポートしている。過剰に処方された及び誤って処方された抗菌剤は、抗菌剤に耐性を持つ細菌によりもたらされる増大する困難性に寄与する。ＣＤＣはまた、病院における処方の実施を改善することが、病院で受ける感染の割合を低減させることを支援するのみならず、個々の患者の結果を改善し、いずれも健康管理コストを低減させ得るとレポートしている。
【０００６】
本概要は、詳細な説明の部分において以下に更に説明される簡略化された形態で概念の選択を導入するため提供される。本概要は、請求される主題の重要な特徴又は基本的な特徴を特定又は除外することを意図したものではなく、請求される主題の範囲を決定する支

援として用いられることを意図したものでもない。

【０００７】

抗菌剤に耐性を持つ細菌の増加に伴い、特に臨床環境において、抗菌剤及び抗菌剤に耐性を持つ感染の改善された管理を可能とする方法及びシステムのニーズがある。

【０００８】

病院の抗菌剤は一般に、病院の微生物学研究所に送られた局所的な細菌の分離株の抗菌剤感受性の定期的な概要である。抗菌剤はしばしば、経験的な抗菌剤治療を選択する際、及び施設内で時間に対する耐性傾向を監視する際における支援として、局所的な感受性率を調査するために、臨床医により用いられる。抗菌剤はまた、施設内の感受性率を比較するため、及び耐性傾向を追跡するために用いられ得る。当該情報を追跡し続けることは、抗菌剤耐性において出現している傾向を監視し、臨床意志決定、感染抑制戦略、及び耐性抑制戦略を支援するために重要である。

【課題を解決するための手段】

【０００９】

種々の実施例は一般的に、ゲノムのサブタイプ情報を用いた耐性記録の生成に関する。より詳細には、幾つかの実施例は、分子疫学及び次世代シーケンシング手法（ＮＧＳ）を利用して、多剤耐性病原体を監視し、これら病原体の耐性を決定し、出現した微生物学的脅威に対する早期の洞察を提供し、抗菌剤処置を推薦する。

【００１０】

一般的に、対象となる病原体及びその他の微生物は、種々の抗菌剤に対する感受性を（即ち逆に言うと耐性を）調べるため培養され試験される。培養された病原体は配列決定され（例えば全ゲノム配列決定、対象を絞った配列決定等により）、これら病原体のゲノムデータ（例えばFasta配列ファイル）が公的にアクセス可能な又は私的なゲノムデータのデータベースに対して比較され、試験された病原体の特定のサブタイプが識別される。次いで、サブタイプに応じた感受性／耐性データが、新規なユーザインタフェースを用いてユーザに提示される。

【００１１】

幾つかの実施例は、サブタイプに特有な表示を生成するための、コンピュータ実装される方法に関する。該方法は、少なくとも１つの分離株の少なくとも１つの抗菌剤に対する感受性に関する情報を受信するステップと、前記少なくとも１つの分離株のサブタイプに関する情報を受信するステップと、サブタイプにより組織化された前記少なくとも１つの分離株の前記少なくとも１つの抗菌剤に対する感受性のグラフィカルな表示を提供するステップと、を実行するよう構成された、コンピュータプロセッサを提供することを含む。

【００１２】

一実施例においては、前記少なくとも１つの分離株のサブタイプに関する情報を受信するステップは、前記少なくとも１つの分離株のゲノムの少なくとも一部を記述するデータを受信するステップと、シーケンシング動作から受信されたゲノムデータを基準データベースと比較するステップと、前記比較の結果から前記少なくとも１つの分離株について合致するサブタイプを特定するステップと、を有する。

【００１３】

一実施例においては、前記少なくとも１つの分離株の少なくとも１つの抗菌剤に対する感受性に関する情報を受信するステップは、前記少なくとも１つの抗菌剤を利用した前記少なくとも１つの分離株についての抗菌剤感受性試験の結果を受信するステップを有する。一実施例においては、前記サブタイプにより組織化された前記少なくとも１つの分離株の前記少なくとも１つの抗菌剤に対する感受性のグラフィカルな表示を提供するステップは、各行が１つのサブタイプに関連し、各列が１つの抗菌剤に関連する、マトリクス構成で、グラフィカルな表示を提供するステップを有する。他の実施例においては、前記サブタイプにより組織化された前記少なくとも１つの分離株の前記少なくとも１つの抗菌剤に対する感受性のグラフィカルな表示を提供するステップは、各列が１つのサブタイプに関連し、各行が１つの抗菌剤に関連する、マトリクス構成で、グラフィカルな表示を提供す

るステップを有する。

【００１４】

一実施例においては、前記サブタイプにより組織化された前記少なくとも１つの分離株の前記少なくとも１つの抗菌剤に対する感受性のグラフィカルな表示を提供するステップは、マトリクス構成で、色付きのアイテムのグラフィカルな表示を提供するステップを有する。一実施例においては、前記サブタイプにより組織化された前記少なくとも１つの分離株の前記少なくとも１つの抗菌剤に対する感受性のグラフィカルな表示を提供するステップは、マトリクス構成で、数のグラフィカルな表示を提供するステップを有する。一実施例においては、各前記数は、特定の時間フレームにおける人数で示された当該分離株の患者数であり、当該分離株についての感受性比が、色付きの又は影付きの円として表示される。一実施例においては、各前記数は、特定の抗菌剤に対する特定のサブタイプについての感受性対耐性比が導出された、分離株の数である。一実施例においては、各前記数は、抗菌剤に対するサブタイプについての感受性対耐性比である。一実施例においては、各前記数は、特定の抗菌剤に対する特定のサブタイプの複数の分離株についての平均感受性である。一実施例においては、各前記数は、調査されている期間における当該サブタイプの発生率である。

【００１５】

他の態様においては、種々の実施例は、サブタイプに特有な表示を生成するための方法を実行するためのコンピュータ実行可能な命令を含むコンピュータ読み取り可能な媒体に関する。前記媒体は、少なくとも１つの抗菌剤に対する少なくとも１つの分離株の感受性に関する情報を受信するためのコンピュータ実行可能な命令と、前記少なくとも１つの分離株のサブタイプに関する情報を受信するためのコンピュータ実行可能な命令と、サブタイプにより組織化された前記少なくとも１つの分離株の前記少なくとも１つの抗菌剤に対する感受性のグラフィカルな表示を提供するためのコンピュータ実行可能な命令と、を有する。

【００１６】

一実施例においては、前記少なくとも１つの分離株のサブタイプに関する情報を受信するためのコンピュータ実行可能な命令は、前記少なくとも１つの分離株のゲノムの少なくとも一部を記述するデータを受信するためのコンピュータ実行可能な命令と、シーケンシング動作から受信されたゲノムデータを基準データベースと比較するためのコンピュータ実行可能な命令と、前記比較の結果から前記少なくとも１つの分離株について合致するサブタイプを特定するためのコンピュータ実行可能な命令と、を有する。

【００１７】

一実施例においては、前記少なくとも１つの抗菌剤に対する少なくとも１つの分離株の感受性に関する情報を受信するためのコンピュータ実行可能な命令は、前記少なくとも１つの抗菌剤を利用した前記少なくとも１つの分離株についての抗菌剤感受性試験の結果を受信するためのコンピュータ実行可能な命令を有する。一実施例においては、前記サブタイプにより組織化された前記少なくとも１つの分離株の前記少なくとも１つの抗菌剤に対する感受性のグラフィカルな表示を提供するためのコンピュータ実行可能な命令は、各行が１つのサブタイプに関連し、各列が１つの抗菌剤に関連する、マトリクス構成で、グラフィカルな表示を提供するためのコンピュータ実行可能な命令を有する。他の実施例においては、前記サブタイプにより組織化された前記少なくとも１つの分離株の前記少なくとも１つの抗菌剤に対する感受性のグラフィカルな表示を提供するためのコンピュータ実行可能な命令は、各列が１つのサブタイプに関連し、各行が１つの抗菌剤に関連する、マトリクス構成で、グラフィカルな表示を提供するためのコンピュータ実行可能な命令を有する。

【００１８】

一実施例においては、前記サブタイプにより組織化された前記少なくとも１つの分離株の前記少なくとも１つの抗菌剤に対する感受性のグラフィカルな表示を提供するためのコンピュータ実行可能な命令は、マトリクス構成で、色付きのアイテムのグラフィカルな表

示を提供するためのコンピュータ実行可能な命令を有する。一実施例においては、前記サブタイプにより組織化された前記少なくとも１つの分離株の前記少なくとも１つの抗菌剤に対する感受性のグラフィカルな表示を提供するためのコンピュータ実行可能な命令は、マトリクス構成で、数のグラフィカルな表示を提供するためのコンピュータ実行可能な命令を有する。一実施例においては、各前記数は、特定の時間フレームにおける人数で示された当該分離株の患者数であり、当該分離株についての感受性比が、色付きの又は影付きの円として表示される。一実施例においては、各前記数は、特定の抗菌剤に対する特定のサブタイプについての感受性対耐性比が導出された、分離株の数である。一実施例においては、各前記数は、抗菌剤に対するサブタイプについての感受性対耐性比である。一実施例においては、各前記数は、特定の抗菌剤に対する特定のサブタイプの複数の分離株についての平均感受性である。一実施例においては、各前記数は、調査されている期間における当該サブタイプの発生率である。

【００１９】

限定するものではない実施例を特徴付けるこれらの及びその他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明を読むことにより、及び関連する図面を参照することにより、明らかとなるであろう。以上の一般的な説明及び以下の詳細な説明はいずれも単に例であり、請求される限定するものではない実施例を制約するものではないことは、理解されるべきである。

【００２０】

限定するものではなく包括的なものではない実施例が、図を参照しながら説明される。

【図面の簡単な説明】

【００２１】

【図１】耐性記録生成のための方法の実施例を示す。

【図２】耐性記録生成のための装置の実施例の模式的な表現を示す。

【図３】一実施例により生成されるサブタイプに特有な耐性記録の例を示す。

【発明を実施するための形態】

【００２２】

図面において、異なる図を通して同様の参照文字は、一般的に対応する部分を示す。図面は必ずしも定縮尺ではなく、動作の原理及び概念に対して強調が為されている。

【００２３】

以下に、特定の実施例の一部を形成し該実施例を示す添付図面を参照しながら、種々の実施例がより完全に説明される。しかしながら、実施例は多くの異なる形態で実装されることができ、ここで開示された実施例に限定されるものと解釈されるべきではなく、これら実施例は、本開示が完全なものとなり、当業者に実施例の範囲を完全に伝えるよう提供されるものである。実施例は、方法、システム又は装置として実施され得る。従って、実施例は、ハードウェア実装、完全にソフトウェアの実装（それでもプロセッサのような支持ハードウェア上で動作するものと理解されるであろう）、又はソフトウェア及びハードウェアの態様を組み合わせた実装の形をとり得る。それ故、以下の詳細な説明は、限定する意味で解釈されるべきではない。

【００２４】

本明細書における「一実施例」又は「実施例」への参照は、実施例に関連して記載された特定の特徴、構造又は特性が、少なくとも１つの実施例に含まれることを意味する。本明細書の各所における「一実施例において」なる語句の出現は、必ずしも全てが、同一の実施例を参照しているわけではない。

【００２５】

以下の説明における幾つかの部分は、コンピュータメモリ内に保存された持続性信号における動作の象徴的な動作の表現に関して示される。これらの記述及び表現は、データ処理分野における当業者によって、他の当業者に動作の実態を最も効果的に伝えるために用いられる手段である。斯かる動作は典型的には、物理量の物理的な操作を必要とする。通常、必須ではないが、これらの量は、保存、転送、結合、比較又は操作されることが可能な電気、磁気又は光学信号の形をとる。時に原則として一般的な使用の理由のため、これ

ら信号をビット、値、要素、記号、キャラクタ、用語、数等として示すことが便利である。更に時には、物理量の物理的な操作を必要とするステップの特定の構成を、一般性を損なうことなく、モジュール又はコード装置として示すことが便利である。

【００２６】

しかしながら、これら及び同様の語はいずれも、適切な物理量に関連すべきであり、これら量に適用される単なる便利なラベルである。以下の議論から明らかなように、他の具体的に言及されていない限りは、本明細書を通して、「処理」、「計算」、「算出」、「決定」又は「表示」等のような語を用いた議論は、コンピュータシステムメモリ、レジスタ又はその他の情報記憶、伝送又は表示装置内で物理（電子的な）量として表現されたデータを操作及び変換する、コンピュータシステム又は同様の電子計算装置の動作及び処理を示す。

【００２７】

種々の実施例は、ソフトウェア、ファームウェア又はハードウェアで実施化され得る処理ステップ及び命令を含み、ソフトウェアで実施化される場合には、種々のオペレーティングシステムにより用いられる種々のプラットフォーム上にダウンロードされても良く、斯かるプラットフォームから動作させられても良い。

【００２８】

ここで記載される種々の実施例は、ここでの動作を実行するための装置に関する。当該装置は、必要な目的のために特に構成されたものであっても良いし、又はコンピュータに保存されたコンピュータプログラムにより選択的に起動又は再構成される汎用コンピュータを有していても良い。斯かるコンピュータプログラムは、限定するものではないが、フロッピー（登録商標）ディスク、光ディスク、ＣＤ－ＲＯＭ、光磁気ディスク、読み取り専用メモリ（ＲＯＭ）、ランダムアクセスメモリ（ＲＡＭ）、ＥＰＲＯＭ、ＥＥＰＲＯＭ、磁気又は光カード、特定用途向け集積回路（ＡＳＩＣ）、又は電子命令を保存するのに適しコンピュータシステムバスにそれぞれが結合されるいずれかのタイプの媒体のような、コンピュータ読み取り可能な記憶媒体に保存されても良い。更に、本明細において言及されるコンピュータは、単一のプロセッサを含むものであっても良いし、向上した計算能力のため複数プロセッサ設計を利用するアーキテクチャのものであっても良い。ここで用いられる「プロセッサ」なる語は、マイクロプロセッサ、フィールドプログラマブルゲートアレイ（ＦＰＧＡ）、ＡＳＩＣ及びその他の、ここで説明される処理機能を実行することが可能ないずれかの同様の装置を含むことは理解されよう。更に、ここで用いられる持続性機械読み取り可能な媒体は、揮発性メモリ装置（例えばＳＲＡＭ及びＤＲＡＭ）及び不揮発性メモリ装置（例えばフラッシュ、磁気、光メモリ）の両方を含むが、一時的な信号は除外するものであることは理解されよう。

【００２９】

ここで示される処理及び表示は、本質的にいずれの特定のコンピュータ又はその他の装置に関連するものではない。種々の汎用システムがここでの教示に従うプログラムと共に用いられることができ、又は、必要な方法ステップを実行するようにより特殊化された装置を構築することも便利であり得る。これらの種々のシステムのために必要とされる構造は、以下の説明から明らかであろう。更に、種々の実施例は、ここではいずれの特定のプログラミング言語も参照して説明されない。ここで記載される教示を実装するためには、種々のプログラミング言語が用いられることができ、特定の言語に対する以下のいずれの参照も、実施化及び最良の形態の開示のために示されるものである。

【００３０】

更に、本明細において用いられる言語は、原則として可読性及び教示的な目的のために選択されたものであり、本発明の主題を表現又は制限するために選択されたものではない。従って、本開示は、請求項に開示された本発明の範囲を説明する意図のものであって、限定する意図のものではない。

【００３１】

便利にも、抗菌剤は、医師の知識及び以前の経験に基づいて患者に投与される。これに

対し、幾つかの実施例は、ＮＧＳ技術及び抗菌剤感受性についての試験の組み合わせを通して、対象の生物の特定のサブタイプに対して適切な抗菌剤を特定する。生物のサブタイプに基づいて生成された抗菌剤のプロファイルは、医師が患者プロファイルに従って最も適切な抗菌剤を投与することを支援するのみならず、抗菌剤のコストを低減し、患者のケアを改善する。

【００３２】

図１は、耐性記録生成のための方法の例のフロー図である。本例においては、少なくとも１つの抗菌剤に対する少なくとも１つの分離株の感受性についての情報を計算装置が受信すると、処理が開始される（ステップ１００）。該計算装置はまた、少なくとも１つの分離株のサブタイプに関する情報を受信する（ステップ１０４）が、以下に議論されるように、当該情報は、上述した感受性の情報の受信に先立って受信されても良いし、同時に受信されても良い。当該情報を用いて、該計算装置は、サブタイプにより組織化された少なくとも１つの抗菌剤に対する少なくとも１つの分離株の感受性の表示を提供する。以下に更に詳細に議論される一実施例においては、該表示は、サブタイプにより分離株が組織化された、複数の抗菌剤に対する複数の分離株の感受性を含む。

【００３３】

少なくとも１つの抗菌剤に対する少なくとも１つの分離株の感受性（ステップ１００）は、種々の方法で取得され得る。幾つかの実施例においては、該情報は、斯かる情報の供給源からネットワーク接続を介して受信される。他の実施例においては、該情報は、該分離株に対する１つ以上のマイクロスキャン抗生物質感受性試験（抗菌剤拡散に基づくＥ試験若しくは寒天及び培養液希釈法に基づく最小阻止濃度決定等）を実行することにより、又は、検査室情報管理システム（ＬＩＭＳ）から斯かる試験からのデータを取得することにより、決定される。幾つかの実施例においては、成長を防止した抗生物質の最小濃度が、最小阻止濃度（ＭＩＣ）を表し、少なくとも１つの分離株の感受性が、所定のＭＩＣと相関する定量的又は定性的な試験により決定されても良い。幾つかの実施例においては、例えば分離株に対する平均感受性レベル、又は、例えば培養液希釈試験についてのプラスマイナス１の倍数濃度のような感受性レベルの範囲を決定するため、試験結果が後処理される。

【００３４】

分離株のサブタイプを決定するため、種々の手法が用いられ得る（ステップ１０４）。一実施例においては、対象の分離株のゲノムをシーケンシングするため、ＭＬＳＴ（multilocus sequence typing）が用いられる。ここでのＭＬＳＴの議論は解説の目的のものであり、ＡＬＦＰ（amplified fragment length polymorphism）、ＰＦＧＥ（pulsed-field gel electrophoresis）、リボタイピング、ＰＣＲベースの指紋法、ＭＬＥＥ（multilocus enzyme electrophoresis）のような他のＮＧＳ技術の、単独での又は１つ以上のものを互いに組み合わせての利用を妨げるものではないことは、理解されるべきである。

【００３５】

ＭＬＳＴは、６乃至１０個のハウスキーピング遺伝子（ハウスキーピング遺伝子の正確な数は対象とする特定の微生物に依存する）のシーケンスを用いて細菌種の分離株を特徴付けるための手順である。各ハウスキーピング遺伝子について、細菌種内に存在する種々のシーケンスが、明確な対立遺伝子として割り当てられ、各分離株について、該６乃至１０個のハウスキーピング遺伝子のそれぞれにおける対立遺伝子が、該分離株の対立遺伝子プロファイル又はシーケンスタイプ（ＳＴ）を定義する。例えば、７個のハウスキーピング遺伝子を持つ種は、７個の遺伝子座における対立遺伝子に対応する７個の一連の整数により明確に特徴付けられることができる。

【００３６】

ＭＬＳＴにおいて、対立遺伝子間のヌクレオチドの数の差は無視され、シーケンスは、単一のヌクレオチド部位において異なるか多くの部位において異なるかにかかわらず、所与の異なる対立遺伝子を与えられる。その論理的根拠は、新たな対立遺伝子に帰着する単一の遺伝的事象は、点変位（単一のヌクレオチド部位のみを変化させる）により、又は組

み換え交換（しばしば複数の部位を変化させる）により、生じ得ることである。対立遺伝子間のヌクレオチドの数の差に応じて重み付けすることは、単一の遺伝的事象の結果としてヌクレオチドの変化を扱うことによるよりも、対立遺伝子をより異なるものとして誤って考慮することとなる。

【００３７】

該処理を継続すると、ＮＧＳ操作の結果が、シーケンスファイル（例えばFastqシーケンスファイル）である。シーケンシングの出力は典型的には、ＢＷＡ又はSamtoolのような公的に利用可能なツールを用いて基準シーケンスに整合させられるか、又は幾つかの実施例においては、ＶＥＬＶＥＴのようなデノボのアセンブリを実行されて、より長い連続的なシーケンスをもたらすようにされても良い。

【００３８】

シーケンスデータが整合され及び／又はアセンブリされると、その結果はゲノム情報の公的な又は私的なデータベースと比較されて、分離株の特定のサブタイプが特定されても良い。斯かるデータベースのひとつはPubMLSTデータセットであり、http://pubmlst.org/において利用可能な分子タイピング及び微生物多様性についてのオープンソースの公的なデータベースである。PubMLSTは、定義されたハウスキーピング遺伝子及びそのサブタイプを持つ細菌の宿主を含む。

【００３９】

整合／アセンブリステップの結果は、当該種についてのPubMLST基準に基づいて選択されたハウスキーピング遺伝子のセットに対してBlast検索される。照合アルゴリズムは、１００％合致（即ち識別及び長さの両方）の場合のみ合致する遺伝子を特定し、当該遺伝子に対立遺伝子番号を割り当て、当該種のハウスキーピング遺伝子の全てについて対立遺伝子番号を計算する。対立遺伝子番号の組み合わせが、シーケンシングされた分離株にサブタイプを割り当てるために用いられる。以上の議論はＮＧＳ技術に焦点を当てたものであるが、用いられるシーケンシングデータを生成するために、その他の多くの潜在的な手法が用いられ得ることを、当業者は認識するであろう。

【００４０】

種々の抗菌剤に対するサブタイプの感受性の表示（ステップ１０８）は、各分離株についての感受性／耐性プロファイル（ステップ１００）とともに、種々の分離株についてのサブタイプ情報（ステップ１０４）を利用する。一実施例においては、例えば特定の抗菌剤に対する感受性がある／耐性があると見出された分離株の割合を示す、抗菌剤及びサブタイプのマトリクスが生成され表示される。一実施例においては、各サブタイプの平均の感受性が計算され、各サブタイプ及び／又は各抗菌剤についての閾値として用いられる。

【００４１】

幾つかの実施例は、病院において特定された各サブタイプのマトリクスを表すが、操作者は、特定されたサブタイプのサブセット又は試験された抗菌剤のサブセットを表すようインタフェースを構成しても良い。例えば、サブセットが操作者によって明示的に選択されても良いし、又は解析及び表示のための特定の時間ウィンドウを規定することにより暗黙的に選択されても良い（例えば最近６ケ月からの全ての分離株の耐性記録）。

【００４２】

以上の議論におけるステップの順序は、必ずしも標準的なものではないことは、当業者には明らかであろう。例えば、分離株は、１つ以上の抗菌剤に対する感受性の試験の前に、該試験と同時に、又は該試験の後に、サブタイプ決定されても良いことは、当業者は認識するであろう。更に、実施例は典型的に複数のサブタイプに関するため、１つの分離株は、１つ以上の他の分離株のサブタイプ決定及び試験の前に、該決定及び試験と同時に、又は該決定及び試験の後に、サブタイプ決定及び感受性の試験を為されても良い。更に他の実施例は、初期表現の後にグラフィカルな表示を更新するよう継続し、続いてサブタイプ決定及び／又は試験される分離株の追加を可能とする。

【００４３】

図２は、耐性記録生成のためのシステムの例のフロー図である。本実施例においては、

計算ユニット２００は、少なくとも１つの分離株についての抗菌剤感受性データのデータ源２０４及びゲノムデータのデータ源２０８と通信する。

【００４４】

計算ユニット２００は、種々の実施例において種々の形をとり得る。ここで説明される実施例による使用に適した計算ユニットの例は、デスクトップ型コンピュータ、ラップトップ型コンピュータ、仮想コンピュータ、サーバコンピュータ、スマートフォン、タブレット、ファブレット等を含む。データ源２０４、２０８もまた、限定するものではないが、構造化データベース（例えばＳＱＬデータベース）、非構造化データベース（例えばHadoopクラスタ、NoSQLデータベース）、又はその他の種々の計算ユニット（例えばデスクトップ型コンピュータ、ラップトップ型コンピュータ、仮想コンピュータ、サーバコンピュータ、スマートフォン、タブレット、ファブレット等）上で動作するデータ源を含む、種々の形をとり得る。計算ユニットは、種々の実施例において、異種のものであっても良いし、又は同種のものであっても良い。幾つかの実施例においては、データ源２０４は、少なくとも１つの抗菌剤に対する少なくとも１つの分離株の感受性を決定及び保存する試験設備の一部であっても良い。幾つかの実施例においては、データ源２０８は、公的に又は私的にアクセス可能なゲノムデータのデータベースであっても良い。

【００４５】

該システムの構成要素は、種々の実施例において異種のもの又は同種のものである種々のネットワーク技術を用いて、相互接続されても良い。適切なネットワーク技術は、限定するものではないが、有線ネットワーク接続（例えばEthernet（登録商標）、gigabit Ethernet（登録商標）、トークンリング等）及び無線ネットワーク接続（例えばBluetooth（登録商標）、802.11x、３Ｇ／４Ｇ無線技術等）を含む。

【００４６】

動作時には、計算ユニット２００は、少なくとも１つの抗菌剤に対する少なくとも１つの分離株の感受性に関する情報を探すため、抗菌剤データ源２０４にクエリ送信する。抗菌剤データ源２０４は、分離株に対して斯かる試験が実行されているため、又は斯かる試験を実行した機器から直接に又は間接的に（即ちデータ入力又は伝送を通して）斯かる情報を受信しているため、斯かる情報を持っていても良い。

【００４７】

動作時には、計算ユニット２００は、少なくとも１つの分離株、しばしば（必須ではない）抗菌剤データ源２０４に対するクエリの対象でもある分離株のサブタイプに関する情報を探すため、ゲノムデータ源２０８にクエリ送信する。ゲノムデータ源２０８は、ローカルに保存された斯かる情報を持っていても良いし、又は必要に応じて関連するサブタイプ情報を得るため他の計算ユニットに接触しても良い。

【００４８】

１つ以上の分離株について要求された感受性データ及びサブタイプデータを受信すると、計算ユニット２００は、以下に更に詳細に議論されるような、サブタイプデータと組み合わせた感受性データのグラフィカルな表現を生成するように処理を進める。

【００４９】

以上に議論されたように、計算ユニット２００は、最初にデータ源２０４、２０８のいずれかにアクセスしても良いし、又は両方のデータ源に同時にアクセスしても良い。幾つかの実施例においては、計算ユニット２００は、操作者に対してローカルであり、即ち操作者によりアクセスされるローカルエリアネットワーク上に位置している。他の実施例においては、計算ユニット２００は、ワイドエリアネットワーク又はインターネットのような更に他のネットワーク接続（図示されていない）によってアクセスされ、グラフィカルな表現が、斯かるネットワーク接続を通して操作者に供給される。これらの実施例においては、計算ユニット２００は、斯かるリモートにアクセスされる装置に慣例となっているセキュリティ及びウェブサーバ機能を含む。

【００５０】

図３は、ここで説明される原理により生成されたサブタイプ特有の耐性記録の例を示す

。当該特定の複数のサブタイプの耐性記録は、片利共生的（即ち無害）のものであり得るが本例においては病原性である、ヒトの腸内で見出された細菌である、E.faeciumについてのものである。

【００５１】

各行は、ＭＬＳＴシーケンス型により特定された、E.faeciumのサブタイプである。各列は、特定された抗菌剤に対する当該特定のサブタイプの感受性を示す。本実施例においては、この結果のマトリクスにおける各エントリは影付きの円及び数字であるが、エントリが数字、影付きの円、色等である他の実施例も存在することは、理解されるべきである。

【００５２】

当該特定の実施例においては、各マトリクスのエントリにおける多様性は自身を補強し、即ち、当該特定の抗菌剤に対するサブタイプの感受性／耐性比を表す数が、円の影付きのレベル、並びに該数の色、及び該円及び影付きの色にも反映される。小さい数（即ち耐性のあるサブタイプを示す）は、部分的に影付きとされた円としても表現され、大きな数（即ち感受性のあるサブタイプを示す）は、異なる色範囲によって、より全体が影付きとされた円としても表現され。更に、当該特定の範囲において、感受性のある及び耐性のあるサブタイプは、完全な色で表現され、種々の抗菌剤に対して中間的な感受性を持つサブタイプ（即ち特に感受性が高くなく特に感受性が高くもない）は、より小さな強度で表現される。

【００５３】

それ自体によって又はその他の変形例（例えば、以上に議論されたように、高さ、色等に関して、各列が数値を反映する、列の３次元マトリクス）によって以上の特徴のいずれかのサブセット又は組み合わせに依存するいずれのインタフェースもが、種々の実施例に組み込まれても良いことは、当業者には明らかであろう。斯かるとり得る変形例の全ての包括的な列挙は及び／又は議論はスペースの制限によりできないが、これら変形例はここで説明された種々の実施例の間で利用され得ることは、理解されよう。

【００５４】

例えば、各サブタイプ対各抗菌剤についての感受性－耐性データは、感受性－耐性比の値に基づいて色符号化されたものであっても良い円（塗りつぶし又は塗りつぶしなし）として表示されても良い。他の実施例においては、これら円は、利用可能なデータに基づいて計算された百分率に基づいて強調表示されても良い。他の実施例においては、感受性－耐性比が計算された分離株の数が表示され、これまでの知識に基づいた特定の株についての最良の薬剤を専門家に通知しても良い。

【００５５】

以上の議論は、複数のサブタイプ／複数の抗菌剤の耐性記録に限定されたが、ここで議論される方法及びシステムは、病原性、神経障害、関節痛、副作用、及びその他の患者の挙動又は患者の臨床統計（例えば罹患率）の表現型相関の表示のためにも有用となることは、当業者には明らかであろう。また、以上の議論は生物のサブタイプに焦点を当てたものであるが、種々の実施例は、限定するものではないが亜株を含む、ゲノムデータ、遺伝子型の特性又は表現型の特性に依存する、微生物のいずれの認識された下位分類の解析における利用のために適していることも、当業者には明らかであろう。

【００５６】

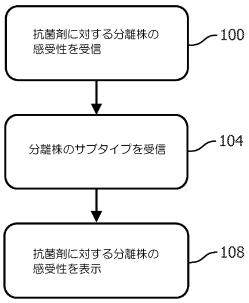
本発明の実施例は例えば、本発明の実施例による方法、システム及びコンピュータプログラム製品のブロック図及び／又は動作説明を参照しながら以上に説明されている。ブロックに示される機能／動作は、いずれのフロー図に示される順序とは異なる順序で実行されても良い。例えば、連続して示された２つのブロックは実際には、含まれる機能／動作に依存して、略同時に実行されても良く、又はこれらブロックは時々逆の順序で実行されても良い。更に、フロー図に示されたブロックの必ずしも全てが実行される及び／又は動作させられる必要はない。例えば、或るフロー図が機能／動作を含む５個のブロックを持つ場合、これら５個のブロックのうち３個のみが実行され及び／又は動作させられても良

い。本例においては、これら５個のブロックのうち３個のいずれかが実行され及び／又は動作させられても良い。

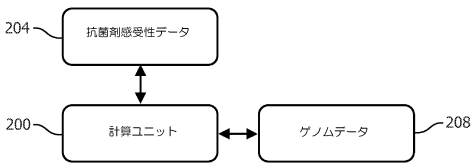
【００５７】

本明細に示された１つ以上の実施例の説明及び図示は、請求される本発明の範囲をいずれの態様においても限定又は制約することを意図したものではない。本明細に示された実施例、例、及び詳細は、所有権を譲渡し、請求される実施例の最も好適な例を他者が利用することを可能とするのに十分であると考えられる。請求される実施例は、本明細に示された実施例、例、及び詳細に限定されるものと解釈されるべきではない。合わせて図示及び記載されているか、別個に図示及び記載されているかにかかわらず、種々の特徴（構造的なもの及び方法的なもののいずれも）は、特徴の特定のセットを備えた実施例を実施するために選択的に包含又は省略されることを意図されている。本明細の記載及び説明により示されたことにより、当業者は、請求される実施例のより広い範囲から逸脱しない本明細において実施化される一般的な本発明の概念のより広い態様の精神内である変形、変更及び代替実施例を想到し得る。

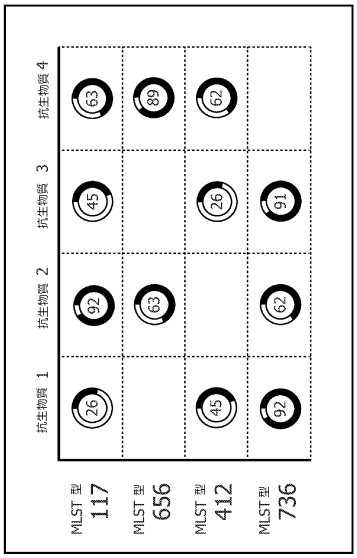
【図１】



【図２】



【図３】



フロントページの続き

(72)発明者　カマラカラン　シサーサン
オランダ国　５６５６　アーエー　アインドーフェン　ハイ　テック　キャンパス　ビルデイング　５
(72)発明者　マイゴウダ　プラモッド
オランダ国　５６５６　アーエー　アインドーフェン　ハイ　テック　キャンパス　ビルデイング　５
(72)発明者　リン　ヘンリー
オランダ国　５６５６　アーエー　アインドーフェン　ハイ　テック　キャンパス　ビルデイング　５
(72)発明者　チョターニ　ソニア
オランダ国　５６５６　アーエー　アインドーフェン　ハイ　テック　キャンパス　ビルデイング　５

審査官　塩田　徳彦

(56)参考文献　特開２００５－２２８１７１（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｇ１６Ｂ　　５／００－９９／００
Ｇ１６Ｈ　１０／００－８０／００
Ｇ０６Ｑ　１０／００－９９／００
Ｃ１２Ｑ　　１／０４