

2C9 感染症コントロールへのアプローチに関する考察 — 検査室由来情報の活用 —

○津野 正朗（東京都立衛生研究所）

人類と感染症との戦いは、今もなお地球規模で展開しつつあり、人類にとって、感染症のコントロールあるいは撲滅は、大きな課題の1つと言えよう。「患者の治療をする一方で、感染源を絶ち、感染経路を断つことができれば、感染症の撲滅も夢ではない」とは言われるものの、その成功例は未だ限られたものである。

現在、感染症コントロールへのアプローチの1つとして、感染症の発生状況を監視しその流行を予防しようとする様々なサーベイランス事業が行われているが、この事業では、臨床由来の患者および死亡例数に基づく疾病情報が主に利用されてきた。しかし、患者の症状や臨床所見のみに基づいて様々の感染症を鑑別・診断することは必ずしも容易でない。また、複数の病原体が同時に感染して各々に起因する症状が同時に発現した場合など、その診断はさらに難しくなる。したがって、より精度の高い疾病情報を得るために、起因病原体の検索を行なって感染症の発生・診断情報を裏付ける検査室診断が必要になってきた。

また、流行・集団事例の発生時に、感染源や感染経路を究明して適切な対策を講ずるための疫学的解析を行なう上でも、検査室情報の重要性が認識されるようになってきた。

病原体を検出し、それを型別試験や薬剤感受性試験等に供試すると、詳細な病原体の特性情報（病原体情報）が得られる。これは、患者の適正治療を行う上に有用であるばかりでなく、流行・集団事例の認識、感染経路や感染源の究明のための疫学的指標としても活用でき、また、防疫対策や抗生剤使用上の政策を講ずる上に有用な基礎資料ともなる。

最近、感染症サーベイランスの領域においても情報処理のために、コンピュータが利用されるようになってきたが、その検査室由来情報処理へのコンピュータ導入や、同情報の広域的な交換事業等は、未だ始まったばかりの段階であると言えよう。

演者は、感染症サーベイランスおよび関連の領域において、コレラ、腸チフス、パラチフス、赤痢等の検査・法定伝染病を主対象として、細菌学的病因検索を行なっており、1979年以降は、検査室において得られた情報をより有効かつ効率的に活用する目的で、さらに1986年からは、国際的な情報交換への応用にも配慮して、検査室由来情報処理へのコンピュータ導入を試み、その感染症コントロールへの応用について検討を重ねてきた。

今回は、それらの経験に基づいて、検査室由来情報を利用した感染症コントロールへのアプローチについて、今後の課題と戦略を考察する。

国際的な感染症事情の背景

まず、検査室由来の情報の重要性が認識されるようになった国際的背景の1つとして、耐性菌による感染症の集団発生に注目してみたい。

感染症との戦いの歴史上、1928年におけるフレミング(A.Fleming)のペニシリン発見によって、人類はその戦いに大きな転機を見出したと言えよう。すなわち、抗生物質によって病原細菌を直接的に叩くことができるようになった訳である。

以来、数々の抗生剤が産み出され、細菌感染症の患者治療をはじめとする感染症対策に

利用されるようになった。しかし、次々と開発される抗生剤が感染症の抑止に多大の貢献をする一方、これに対する耐性菌、さらには、複数の抗生物質に対する耐性を獲得した多剤耐性菌の出現という、大きな問題を産み出すことにもなった。そして、俗に言う「新薬開発と耐性菌出現のイタチゴッコ」が始まり、感染症対策を講ずる上に新たな課題が提起されることになった訳である。

この2世紀程の間に起こった多剤耐性菌による感染症の集団発生例を振り返ってみると、それは世界の開発途上国を中心に認められる。例えば、細菌性赤痢のパンデミック（大規模流行）は、1968年、グアテマラにおける流行に端を発し、中央アメリカの6ヶ国およびメキシコへと波及した。4年間に及ぶ大流行によって、罹患者数50万人、死者2万人以上の犠牲者が出た。この大流行を引き起こしたのは、サルファ剤、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコールの各抗生物質に対して耐性の赤痢菌であった。

その後も世界各地における赤痢の集団発生事例は後を断たず、バングラデシュ（1972-1977）、南インド（1972-1978）、ソマリア（1976）、スリランカ（1976-1982）、モルジブ（1982）、中央アフリカのブルンジ、ルワンダ、ザイールにおいて 1979-1986年、タンザニア（1982-1983）、東インド（1984）、ビルマ（1984-1985）、タイ（1985-1986）、ネパール（1984-1985）、および、ブータン（1984-1985）へと波及していった。

耐性赤痢菌ばかりでなく、その他の耐性菌による腸管感染症の集団発生事例も認められる。例えば、1972年には、メキシコ市およびその近郊において、クロラムフェニコール、アンピシリンおよびその他の抗生物質に耐性のチフス菌による腸チフスのエピソード（流行）があり、患者数は1万人以上に登った。また、クロラムフェニコール耐性のチフス菌は、インドなどにおいて大規模な集団事例を起こした。耐性チフス菌は、ベトナム、タイ、台湾、バングラデシュ、チリ、ペルーにおいても検出されている。この外、耐性コレラ菌による集団事例も、タンザニア、バングラデシュ、ザイールなどで発生した。

耐性菌に起因するこれら集団発生の実態は、患者の臨床診断、病原体の検出およびその薬剤感受性試験成績から得られた情報を総合的に分析することによって明らかにされた。

検査室由来情報を利用した耐性菌サーベイランス

上のような感染症事情を憂慮した WHOは、1973年以降、専門家を交えて、耐性菌の問題を検討し始めた。専門家らは、議論を重ねた末、「適切な耐性菌対策を講ずるためには、主要な細菌に関して信頼できる抗生物質感受性試験情報の入手が不可欠である」との合意に達し、そのためには、「各国および国際的なレベルのサーベイランス活動が必要である」こと、さらに、「WHO がその活動に積極的に関与すべきである」ことを提案した。

こうして、WHOの協力活動によって感染症のコントロールを目指す国際的な耐性菌情報の収集・交換事業が発足することになった。この事業は、正式には始まったばかりであるが、まず参加・協力検査機関を募り、試験法など関連の術式の比較検討を行って、データの比較・解析を可能にし、将来は、世界的な規模のサーベイランス事業へと拡張していく意向である。同時に、検査室情報の生産を左右する検査の精度管理を行い、各国の取扱情報の質的バランスをとることも検討され始めた。

この事業における交換情報は、今のところ、選定された特定の病原細菌の薬剤感受性試験成績のみである。これは、1つには、患者の治療に役立つ情報の収集を第一に考えたためであろう。また1つには、同事業が、各国のコンセンサスを得ながら行なわれるべき性

格のものであるために、当初から手を広げ過ぎて事業の衰退を招くよりは、必要最少限度の情報の取り扱いから始めて、これを定着させることを最優先に考えたが故のことでもあろうと推察する。というのは、演者の経験（後述）からすれば、その他の検査室情報を同時に取り扱うことによって、感染症との戦いに役立つより有用な処理情報が得られ、感染症サーベイランスを一層効果的に支援し得ると考えるからである。

検査室由来情報処理の実際

演者は内外において、細菌性下痢症を中心に、検査室由来情報処理に関する研究およびパーソナルコンピュータを用いた同情報の処理システムの開発を行なってきたが、その舞台あるいは対象となった主な事業は、次のとおりである。

1. 海外旅行者下痢症の健康診断（東京都立衛生研究所）
2. 東京都微生物検出情報の刊行（東京都）
3. 腸チフス・パラチフス情報管理（腸チフス中央委員会、国立予防衛生研究所）
4. 日・タイ医療技術協力「タイ国地域保健活動向上計画」プロジェクト（JICA）
5. 東南アジアの感染症情報交換事業（東南アジア医学情報センター／日本国際医療団）
6. 日・タイ医療技術協力「タイ国国立予防衛生研究所」プロジェクト（JICA）

これらの内、1～3は国内の、また、4～6は国際的な事業であるが、取り扱った検査室由来情報の多くが定期的に公開される関連の疾病統計等と比較してさらに詳細なものであり、しかも対象事業や検出病原体の如何によって入力／処理を要する情報やその利用目的が異なっていた。さらに、対象疾患によっては、得られた病原体情報の内のどの情報に着目して処理するのが最も効果的であるのかという問題が未だ十分に検討されていない例もあり、各事業への関与を通じて、同情報処理における今後の問題点が浮き彫りにされてきた。また、これを反映して、各情報処理システムの開発には相応の研究や創意工夫を要すると共に、コンピュータの導入に当たって直面する問題点も明らかになってきた。

1. の海外旅行者下痢症の健康診断は、海外渡航者の急増と共に増加する海外輸入下痢症に着目し、患者の糞便を主な検査材料として細菌学的な病因検索を行い、その実態を明らかにしようというものであった。この検査情報の処理のために、まず、検査材料単位で、検査材料・被検者情報、検査成績や付帯情報を入力するデータベース（略称MRFC）を開発した。さらに、分離病原体の詳細な特性情報の処理をするための分離病原体情報処理システム（IRFC）、および、MRFCに蓄積された情報を処理して海外旅行者下痢症の実態を分析するために一連の情報解析システム（MDAシリーズ）を追加開発して、海外旅行者下痢症の実態の分析を試みた。

これら一群のシステムは、手作業によって行なっていたのでは多大の時間と労力を要する大量のあるいは複雑な情報処理作業を随時に可能にし、海外輸入下痢症の実態を詳細に分析できるようになった。その結果、下痢の原因となった起因病原菌の検出状況、複数の病原菌が同時に検出され混合感染が疑われる事例を含む検出病原体の渡航先あるいは地域別特性等々を詳細に分析することができた。さらに、それらのシステムを総合的に応用して大量の蓄積情報を累年／累積処理することによって、複数の国を歴訪した患者の感染国の推定など、従来の解析手法では十分に解析し切れなかった問題にも迫ることができた。

2. の事業は、東京都区の検査機関において得られる感染症に係わる検査情報を、防疫対策上有効に活用する目的で、収集・解析・還元するものである。コンピュータ導入の際に

求められた主機能は、機関別、月別の微生物検出情報の入力、月報と年報の出力といった程度の単純なものであったが、当時は未だ8ビットパーソナルコンピュータの時代であり、適当な既製ソフトウェアも見当たらず、システム(MERT)の自家開発を行なった。

3. の事業は、腸チフス・パラチフス発生情報の管理、流行・集団事件発生時の対策等を行なうもので、今後の感染症サーベイランスの手本ともなり得べきものであった。すなわち、腸チフス・パラチフスは、伝染病予防法に定められた法定伝染病の中に含まれており、我が国においては、1966年に発行された厚生省公衆衛生局長通知「腸チフス対策の推進について」に基づくサーベイランスシステムがある。この事業では、厚生省に報告される全国の患者発生情報と、国立予防衛生研究所において行なわれる分離菌株のフェージ型別成績とが収集・活用されている。また、同事業には既に20年余に及ぶ歴史があり、情報の収集率も極めて高く、さらに、分離菌株のフェージ型別情報が、疫学的に極めて有用な解析用マーカーとして利用できることが証明されていた。この場合は既存の情報カードシステムを踏襲してコンピュータ化を行なった。その結果、フェージ型別情報とその他の外来情報とを組み合わせて処理することによって、見逃されていた集団・流行・再発例等が発見・確認できるようになり、その規模や動向の把握にも応用出来ることが明らかになった。

4. の日・タイ医療技術協力プロジェクトには、現地派遣専門家としても参画した。同国においては既に、各種の疾患の発生状況を全国的に収集し、これを、週報、月報、年報として還元するシステムが定着していたが、それは、臨床情報ベースの疾病情報であった。現地活動の主要舞台は、病院の検査室と公衆衛生検査室を兼ねる県中央病院の付属検査センターのようなラボラトリであった。このラボラトリの特性を生かして、一方で下痢症患者材料からの病原菌検索を行い、他方で、食品、飲料水、環境材料等を検査材料として病原菌やその汚染の指標となる細菌の汚染・分布状況の調査(サーベイ)も行なった。そして、分離した菌株をタイ国公衆衛生省医科学局の中央研究所に持ち込んで、型別試験等に供試し、さらに詳細な特性情報を得よう努めた。このような検査室情報の生産活動の充実がなくては、感染症サーベイランス事業の効果的な支援は難しいと考えたからである。

検査室情報処理については、人海戦術によって(ただし、コンピュータ情報処理と同じ手順で)、臨床治療にも即利用可能な薬剤感受性試験情報の処理法の確立に努めた。これは、臨床側の検査室情報に対する評価が必ずしも高くなく、例えば「薬剤感受性試験成績に興味はあるが、現行の供試薬剤ごとの耐性率情報では患者治療には余り役立たない」との意見があったからである。また、「臨床側で検査室情報への興味が高まれば、ギブ・アンド・テイクの関係で、検査室側で臨床由来の付帯情報を収集することが容易になろう」と考えたからでもある。結局、同試験成績を各薬剤に対する耐性および感受性組み合わせパターンとして分析し、これに分離菌株の型別情報を組み合わせることによって、臨床家が使用薬剤の選定に直接利用することもできる処理結果を得ることに成功した。臨床家には極めて好評であったが、それは、13薬剤を用いた千余菌株の感受性試験成績の処理に、数名がかりで約1カ月を要し、とても手作業で随時に行えるような解析作業ではなかった。これは後に、十分なメモリーを搭載した16ビット仕様のパーソナルコンピュータが導入された時点で、コンピュータプログラム化され、所要時間は、約三百分の一に短縮された。

5. の事業は、東南アジア(主として ASEAN)諸国との間で保健医療に関する情報を交換し、各国における保健医療計画の向上に役立てようとするものであった。このため、詳細

な病原体情報の入力と解析ができ、国際的な情報交換にも応用できる分離病原体情報管理データベース (DEPIDs) の開発等を担当した。これを期に、使用ハードウェアを、日本独自仕様の NEC のものから、世界中で共通に使用できる IBM のものに変更した。

これとほぼ時を同じくして、WPRO (WHO 西太平洋地域事務所) が、パーソナルコンピュータを利用して地区内各国の耐性菌情報を収集する企画が始まった。この収集情報は、既述のとおり薬剤耐性情報に限られており、また、それらが DEPIDs の入力情報の中に含まれていたため、その入力情報を流用して WPRO 向けの資料を作成する実験も行なった。

この活動は、些かの事情があつて、加盟各国へのシステムインストールの半ばにして中断の已む無きに至つたが、この間に、検査室が単独に行なう検査室情報処理から国際的な情報交換への参画までを、一元の入力情報の利用によって賄い得ることが明らかになった。

6. 日・タイ医療技術協力プロジェクトは、変貌する疾病構造を把握し、それを制圧する方策をたてるために、高度の研究機能をも備えたタイ国の中央研究所 (言わば国立衛生研究所) を、同国公衆衛生省医科学局の組織の中に設立しようというものであつた。

これには、活動開始以来 6 年目の現地に派遣された。

現地に赴いてみると、担当関連分野における検査室技術等の向上は目覚しく、上述の前プロジェクト時代のそれに比較して相当のレベルアップがなされていた。そして、これまで各関連分野の技術指導・協力の成果を確認・継承しながら、検査情報やその他の付帯情報の処理・解析ができるコンピュータシステムの開発して、検査室由来情報処理の基礎づくりすると共に、これを感染症サーベイランス事業に応用出来るよう、細菌学および疫学的見地から検査室情報処理の考え方および手法等を指導するに適切な時節が到来していた。

そこで、これまでに行なってきた検査室由来情報処理およびそのためのコンピュータ情報処理システム開発を通じて得た諸経験を総動員し、IBM 系のパーソナルコンピュータを利用して、主要な腸管系病原菌を当面の取扱対象とした、検査室由来病原体情報処理システム (LOIS) の母体の開発および関連の指導を行なった。LOIS は、将来における対象病原体の追加や、分類、型別法の変更等々にも柔軟に対応できる基本設計となっているが、短期の派遣であつたために、任期中の作業は母体となるデータベースの開発に止どまった。しかし、この間に、感染症サーベイランス領域における検査室由来情報の応用に関する関係者の興味と理解が高まり、現在、LOIS 開発の継続に対する強い協力要請があると共に、様々な将来構想が描かれるようになってきている。したがって、これまでの経験を生かして、次に述べる様な完成度の高い検査室由来情報処理の構築を目指して、フォローアップ作業を続けている。

今後の感染症サーベイランスを支える検査室由来情報処理システム

演者は、上に述べたような体験から、感染症サーベイランス領域における検査室情報処理について多くの知識を得た。そのためのツールとしてコンピュータの導入が必要であるとの実感も得た。したがって、現在手掛けている LOIS の構築は、これまでに行なってきた研究と情報処理システム開発の集大成であるとも言える。また、この LOIS 開発に関与したタイ国公衆衛生省医科学局の関係者からの要望や将来構想は、今後の感染症サーベイランスのあり方と発展すべき検査室情報処理の方向を見事に示していると考えられるので、それらに基づいて、今後の感染症サーベイランスに求められる検査室由来情報処理システムについて要点を列挙しておく。

基礎環境づくり：感染症および病原体の研究。検査機能の充実。検査の標準化と精度管理
被検者・検査材料情報、臨床情報等、付帯／外来情報の収集状況の改善。
公衆衛生検査室活動の強化とサーベイ機能の確立。

疫学解析用マーカーとして利用できる病原体特性情報の研究・選別。

人材の養成：システムの実務的運用を支える人材とシステムの維持・保守を担当する人材。
疫学解析の専門家、生情報取扱現場の有識責任者、オペレータ、
システムの維持・管理責任者。

対象病原体の拡張：腸内細菌から臨床細菌、その他の細菌へ。

病原細菌からウイルス、寄生虫へ。

対象疾病も、細菌性感染症からウイルス感染症、寄生虫感染症へ。

システムの普及等：医科学局の各地方センターへのシステムソフトウェアの分与。

(将来における全国ネットワーク化の基礎づくり。)

将来は、近隣諸国からのソフトウェア分与要請にも応える。

システム機能の拡張：分類集計・解析機能の強化、情報還元用資料(週・月・年報等)出力。

国際情報交換事業(WHO, CDC, SEAMIC等)への資料出力。

システム規模の拡張：分類集計システム、情報解析システムから、アドバイス・システム、
意志決定支援システム、そして感染症情報戦略システムへ。

他システムとの連携：従来型疫学(疾病)統計情報システムとの連携。

おわりに

人類と感染症との戦いの中で、細菌性感染症との戦いは抗生物質の出現によって一段落ついたとも言われるが、しかし、病原体に直接攻撃をかけるような根本的な治療法がないウイルス性感染症、病態や感染・発病のメカニズムさえ解明できないその他の感染症、さらに新たに発見される感染症や病原体等々と変貌する疾病構造を考えると、人類と感染症との戦いは今後も長らく続くものと推察される。感染症サーベイランスは、人間の社会集団における感染症の発生状況を継続的に監視すると共に、異常な多発・流行等の原因を究明して防疫対策の方針を示すため、あるいは、その流行予防のために行なう、地道な活動であるが、疾病の発生が病原体に起因するという感染症の特性や、近年における検査室技術等の発展・向上を配慮すれば、臨床および検査室由来の両情報を有効に処理・活用することによって、感染症サーベイランスをより効果的に行うことができるものとする。

また、交通機関が高度に発達した現在、一研究所、あるいは一国単位のいわゆるローカルなサーベイランスでは広域的な感染症の流行等に対処できるべくもなく、したがって、サーベイランス情報の国際的交換事業の発展が望まれる。このためにも、コンピュータ導入に際しては、世界的に共通使用できるハードウェアを選定すると共に、情報の重複入力を要さず、一元入力情報の多目的利用を配慮すべきであろう。

このような諸事情を念頭におけば、時には、病態や病原因子あるいは疫学解析用のマーカーさえ解明されていない病原体の情報まで取り扱わなければならない検査室由来情報処理システムの開発は、同じコンピュータ化であっても専ら作業の合理化指向に基づいて行なわれるコンピュータOA化とは趣を異にし、多彩な情報の入力やアプリケーションの柔軟性を優先的に配慮したものにならざるを得ないと考える。