

コンピュータ介助による抗生物質使用指針

池田憲昭, 山上純*, 竹内昭博*, 宮原英夫*, 鶴田陽和,
佐藤登志郎* (北里大学医学部, 情報工学, *内科学)

1. はじめに

計算機システムの多様化と低廉化, それに伴う一般への普及とともに, 医用CAIシステムは大病院における開発試用的段階から一般臨床医にとっての実用的な医療機器の一つへと変りつつある。膨大多岐にわたる医療情報は現在, 1人の医師によってそのすべてを十分知りつくすことの不可能な段階に至っている。多種類の簡便かつ迅速に扱える実用的なCAIシステムを提供することは, 医師から不要の労力を取除き, 医療の質をより向上させる一助となる。

我々は二数年間, 医師が日常の臨床の場で本当に必要としている情報は何か, またそれらを提供する方式はどのようなものが最適と考えられるかという立場から, いくつかのCAIシステムを作成してきた。それらは, 体液異常の診断と輸液治療指針^{(1), (2)}, 細菌検査室におけるデータベース(未発表), 薬剤情報室における薬剤鑑別⁽³⁾, および今回二に報告する抗生物質の使用指針に関するコンピュータ介助システムである。これらは将来, ハードウェアおよびソフトウェアにおける一定の標準化のもとに, マイクロコンピュータを用いたデータベースのライブラリーとしてまとめられることを目標としている。そのため情報の形態の簡潔さとシステムの規模の制限に考慮を払っている。

医療情報の中でもその膨大さと年々の変化の大きさとで注目されるものに薬剤情報がある。治療に用いられる薬剤の種類はおびただしい数にのぼり, しかも年々新しい薬品が開発使用されるようになると共に, 一方少なからぬ数の薬が種々の理由で使用停止になっている。これら薬剤の使用に精通していることは医師に課せられた義務の一つであるが, 日常の診療に追われる一般臨床医にとっては大きな負担である。中でも抗生物質は診療各科においてもっとも普遍的に用いられる薬剤であり, 種類も多く, 副作用・禁忌も少なくなく, しかも毎年のように改変が行われている。1975年米国で行われた医師の抗生物質使用上の知識のテストでは, 約4000人の平均正解率が68%であったという報告がある⁽⁴⁾。

以下に述べるシステムは, コンピュータにより, 医師による意志決定を介助する形で, 各種感染症治療における抗生物質の最も適切な選択と使用を実現させようとするものである。

2. 抗生物質使用指針システム

2.1 目的

医師の入力する情報——患者のバックグラウンド, および推定された感染部位または起炎菌——から, 起炎菌の推測(感染部位のみの情報しかない場合), 適当な化学療法剤グループの提示, 禁忌条件のチェック, 個別薬剤名の提示のあと, 医師の選択に従って, 抗生物質(抗腫瘍剤を除く)72種類と,

主な他の化学療法剤 12 種, 計 84 種類 (商品名にして 260 種類) に関する情報, すなわち, 一般名, 略名, コード番号, 代表的商品名, 剤型, MIC (minimum inhibitory concentration), 副作用, 禁忌, 一般的投与方法, 投与量, を提供する。意思決定の各段階ではある程度余裕をもちた中広い可能性が与えられ, 医師による選択の自由度が適度に大きく残されている。

対話用文章ファイル及び診断論理ファイル

- C1 感染症の分類 (1.5KB)
- C2 罹患部位による分類と対応する起炎菌と病名 (6.7KB)
- C3 起炎菌による分類と罹患部位 (4.6KB)
- C4 感染症治療のための化学療法グループの分類 (5.1KB)
- C5 副作用、禁忌の分類に化学療法剤のコード番号が対応するリスト (2.8KB)
- C8 患者データ入力のための質問表 (1.8KB)

起炎菌、薬剤情報ファイル

- D1 薬品の適応を決めるための起炎菌の分類とコード番号 (1.8KB)
- D2 細菌等の分類 (6.4KB)
- D3 各薬剤の MIC (5.1KB)
- D4 投与方法と投与量 (7.2KB)
- D5 各薬剤のコード番号、商品名等のリスト (5.1KB)
- D6 各薬剤についての副作用と禁忌 (6.1KB)
- D7 患者症状についての副作用と禁忌 (1.5KB)
- C6 各薬剤グループの 15 種類の禁忌条件 (2.0KB)
- C7 化学療法剤グループ提示 (0.8KB)

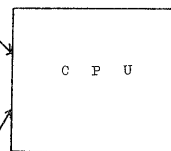


図1 データファイル

2.2 ロジックの作成

抗生物質選択のための論理は, 国内外の多数の成書・文献を参照し, 感染症専門家の意見を聞いた上で, 著者らの合議により作成された⁽⁵⁾。

2.3 ハードウェアと使用言語

横河ヒューレットパッカー社 YHP 21MX ミニコンピュータ および端末装置として テクトロニクス社 TEK 4010 およびハードコピーユニット 463i を使用した。計算機の記憶容量は 64 KB, 磁気ディスク 4.8 MB, リアルタイムオペレーティングシステム RTE-II のもとで Fortran IV によりコーディングされた。

2.4 データファイル

使用されるデータファイルは, 図1に示す如く, 便宜上 C1 ~ C8 および D1 ~ D7 と名付けた 15 のファイルからなる。かつこ内は各ファイルのあおよそのバイト数を示す。これらのうち, C2, C3 および C4 が起炎菌の推定と使用薬剤決定のための枝別れロジックを含む, このシステムのいわばバックボーンを形成するファイルであり, これらは索引付順次アクセスファイルとして使用される。D3, D4, D5, D6, および D7 は, 84 種類の抗生物質に関する詳細な情報を提供するファイルであり, 前もって1つの大きな直接アクセスファイルに変換されて使用される。他のファイルも実際の使用段階でのアクセス速度の増大のため, レコード長の長い直接アクセスファイルに変換されて使用される。

2.5 プログラムの流れ

プログラムの流れを図2に示す。まずファイル C1 (図3参照) により、主たる罹患部位 11 種類 (Q-1) および起炎菌 13 分類 (Q-2) にもとずく質問を行い、感染症の分類を行う。

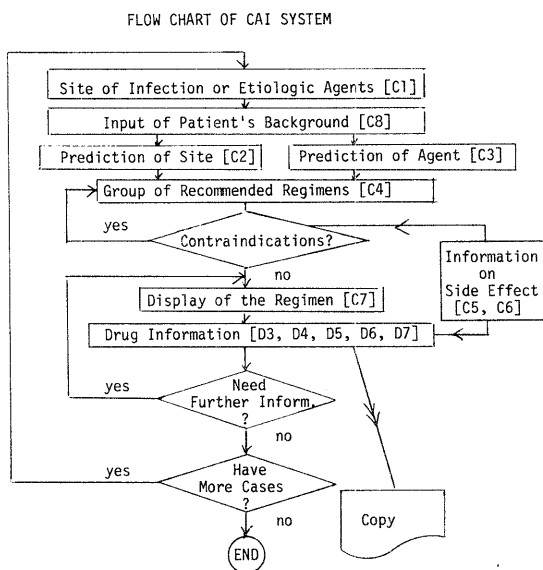


図2 システム流れ図

Group List of Contraindications

- 1 Previous drug allergy by Penicillin
- 2 Previous drug allergy by Cephalosporin
- 3 Allergic (Other drugs, Asthma Bronchiale, Urticaria)
- 4 Positive skin test for Penicillin
- 5 Positive skin test for Cephalosporin
- 6 Pregnant suspected
- 7 Pregnant (2nd trimester)
- 8 Pregnant (3rd trimester)
- 9 Infectious mononucleosis
- 10 Hepatic failure
- 11 Renal failure
- 12 Cardiac failure
- 13 Hearing disturbance
- 14 Infant
- 15 Aged

表1 15種類の禁忌条件

3. 使用例 および 結果

3.1 使用例

症例は 67 才女性、最終的には大腸菌による敗血症と診断されたものである。感染部位と起炎菌の分類を示したコンピュータの質問 (図3) に対して、Q-1 には「心・血管系、敗血症を含む」の「4」を、血液培養でグラム陰性菌を検出したことにもとずいて Q-2 には「グラム陽性・陰性菌」

起炎菌が既知 (Q-2 に対する答が 0 以外) であればファイル C3 にもとずき、また起炎菌が未知であれば感染部位に関する答 (Q-1) に従ってファイル C2 にもとずき、それを感染症治療のための化学療法剤グループの分類の提示 (ファイル C4) を行う。医師がそのうちの 1 つを選択すると、選択された薬剤グループに対する 15 種類の禁忌条件 (ファイル C6 ; 表 1) と患者のバックグラウンドデータを照合し、副作用若しくは禁忌の有無をチェックし、もしあれば医師にその旨を警告すると共に、別の薬剤グループの選択を指示する。もしなければ、選択された化学療法剤グループに属する抗生物質が提示され、医師の要求に応じて各薬剤の詳細な情報が表示され、医師はそれらのうち適当なものをリードコピーにとり治療時の参考とするこ

の「1」を入力した。

次に患者のバックグラウンドに関する質問(図4)に対して、年齢、性別、体重および、アレルギーの有無、各種基礎疾患の有無を、ある場合は1、無い場合は0により答える。これらの質問はのちに禁忌のチェックのために用いられる。

コンピュータは最初の質問に対する答に従って、感染部位に対応する起炎菌と病名を表示する(図5)。この場合、感染部位は心・血管系であり、その中には細菌性心内膜炎、感染症による心包炎、縦隔洞炎、敗血症がある。

このそれぞれについて細菌と番号が表示されている。医師はグラム陰性菌が血中より出ている事実にもとずき、敗血症を疑い「2」を入力した。

コンピュータはファイルC4からグラム陰性菌に対する抗生物質による治療方針として適切な抗生物質グループを提示する(図6)。これは第1選択およびそれに代わるいくつかの代替的選択からなり、最終

選択は医師の決定に委ねられる。この例では第1選択がペニシリン系・セファロsporin系であり、これに代わるものとしてアミノグリコシド系、ホリド系が示されている。ここで医師はペニシリン系の「広域ペニシリン」の使

CLASSIFICATION OF DISEASES CAUSED BY BIOLOGIC AGENTS

- Q-1 DISEASES CLASSIFIED BY MAIN SITE OF INFECTION
 - 1 SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE
 - 2 UPPER RESPIRATORY REGION
 - 3 LUNG AND RELATED TISSUES
 - 4 HEART AND BLOOD VESSELS(INCL. SEPSIS)
 - 5 DIGESTIVE TRACT
 - 6 INTRAABDOMINAL ORGANS(EXCL KIDNEY PELVIS URETER BLADDER URETHRA)
 - 7 GALLBLADDER AND BILEDUCT
 - 8 URINARY TRACT(INCL KIDNEY PELVIS URETER BLADDER URETHRA)
 - 9 GENITAL ORGAN
 - 10 BONES AND JOINTS
 - 11 NERVOUS SYSTEM
- Q-2 DISEASES CAUSED BY SPECIFIC MICROORGANISMS
 - 0 UNKNOWN ETIOLOGIC AGENT
 - 1 COMMON GRAMPOSITIVE AND NEGATIVE BACTERIA
 - 2 TUBERCULOSIS
 - 3 VENEREAL DISEASES
 - 4 TOXIN PRODUCING BACTERIA
 - 5 MYCOBACTERIA EXCEPT TB
 - 6 SPIROCHETA EXCEPT SYPHILIS
 - 7 MISCELLANEOUS BACTERIA
 - 8 MYCOPLASMA
 - 9 FUNGUS
 - 10 RICKETTSIA
 - 11 VIRUS
 - 12 PROTOZOA
 - 13 WORMS

****PLEASE ANSWER : Q1 = 4
 ****PLEASE ANSWER : Q2 = 1
 ****PUSH 'PAGE' KEY FOR NEXT DISPLAY ****

図3

***** PLEASE GIVE THE INFORMATION OF THE PATIENT

P1 : AGE BY YEARS ----- 67
 P2 : MALE(1) OR FEMALE(2) ----- 2
 P3 : WEIGHT BY KGM (IF UNKNOWN WRITE '0') ----- 41

***** PLEASE ANSWER BY YES(1) OR NO(0), IF HE(SHE) HAS

C1 : PREVIOUS DRUG ALLERGY BY PENICILLIN ----- 0
 C2 : PREVIOUS DRUG ALLERGY BY CEPHALOSPORIN ----- 0
 C3 : ALLERGIC (OTHER DRUGS, ASTHMA BRONCHIALE, URTICARIA) --- 0
 C4 : POSITIVE SKIN TEST FOR PENICILLIN ----- 0
 C5 : POSITIVE SKIN TEST FOR CEPHALOSPORIN ----- 0
 C6 : PREGNANCY SUSPECTED ----- 0
 C7 : PREGNANCY (1ST TRIMESTER) ----- 0
 C8 : PREGNANCY (2ND TRIMESTER) ----- 0
 C9 : INFECTIOUS MONONUCLEOSIS ----- 0
 C10: HEPATIC FAILURE ----- 0
 C11: RENAL FAILURE ----- 0
 C12: CARDIAC FAILURE ----- 0
 C13: HEARING DISTURBANCE ----- 0

***** PUSH 'PAGE' KEY FOR NEXT DISPLAY *****

図4 患者のバックグラウンドに関する質問

04 HEART AND BLOOD VESSELS

1 BACTERIAL ENDOCARDITIS

COMMON: STREPTOCOCCUS VIRIDANS(01), STAPHYLOCOCCUS AUREUS(01),
ENTEROCOCCUS(02)

RELATIVELY COMMON: DIPLOCOCCUS PNEUMONIAE(01),
ANEROBIC STREPTOCOCCUS(01)

2 PERICARDITIS CAUSED BY INFECTION

ACUTE BENIGN: COXACKIE B TYPE(8) ECHO, MUMPS VIRUS(13)

TUBERCULOUS: MYCOBACTERIUM TUBERCULOSA(04)

PYOGENIC: STREPTOCOCCUS(1), STAPHYLOCOCCUS(01)

MYCOTIC: FUNGUS INFECTION(07)

OTHER INFECTION SYPHILITIC(14), PARASITIC(13)

3 MEDIASTINAL INFECTION

SUPPURATIVE MEDIASTITIS GRAMPOSITIVE(01) OR NEGATIVE(02)

BACTERIA

4 SEPSIS, BACTEREMIA

BLOOD CULTURES ARE NEEDED FOR ETIOLOGIC AGENTS

GRAMPOSITIVE BACTERIA(01)

GRAMNEGATIVE BACTERIA(02)

PSEUDOMONAS, PROTEUS, SERATIA(03)

図 5

PLEASE ANSWER BY WRITING

NUMBER OF POSSIBLE ETIOLOGIC AGENT --- 2

***** PUSH 'PAGE' KEY FOR NEXT DISPLAY *****

用を決め、その番号「3」を入力した。この段階で禁忌がチェックされ、もしも該当するようであれば警告が出され、医師は別の選択を要求される。この場合は禁忌条件はなく、このグループに属する4つの薬剤、アンピシリン、シクラシリン、クタシリン、アモキシシリンが表示される。医師はアンピシリンについての情報を要求し、「1」を入力した。もしもすべての薬剤について知りたい場合は「0」を入力する。

アンピシリンに関する各種の情報が図7に示す如く表示される。

THE FOLLOWING REGIMEN OF ANTIBIOTICS WILL BE RECOMMENDED TO THE GIVEN ETIOLOGIC AGENT(3)

GRAMNEGATIVE (1)

PRIMARY REGIMENS

1 PENICILLIN

BROAD SPECTRUM PENICILLIN (3)

2 CEPHALOSPORINS

CEPHALOSPORIN(PER OS)(6)

CEPHALOSPORIN(PARENTERAL)(7)

ALTERNATIVES

1 AMINOGLYCOSIDES

AMINOGLYCOSIDES(11)

AMINOGLYCOSIDES(ESP PSEUDOMONAS, PROTEUS) (03)

2 POLYPEPTIDES(13)

CHOSEN DRUG WILL BE CHECKED AGAINST THE TABLE OF CONTRAINDICATION

PLEASE CHOOSE THE GROUP OF ANTIBIOTICS YOU WANT TO USE

AND WRITE THE NUMBER(1-27)

---- GROUP OF DRUG : 3 ; BROAD SPECTRUM PENICILLIN

*** NEXT DISPLAY WILL GIVE INFORMATION OF DRUG *****

**** PUSH 'PAGE' KEY FOR NEXT DISPLAY *****

YOUR CHOSEN DRUGS ARE :

----- DRUG GROUP NO 3 -----

1 AMPICILLIN

2 SYCRACILLIN

3 HETACILLIN

4 AMOXICILLIN

**** CHOOSE A NUMBER YOU WANT TO KNOW THE DETAILED INFORMATION

**** IF YOU NEED ALL, WRITE '0' : 1

***** DRUG INFORMATION *****

* GENERIC NAME : AMPICILLIN AB-PC 132

* COMMERCIAL NAME : PENTREX
VICCILLIN
CILLERAL

* ROUTE AND ADMINISTRATION :

--ROUTE OF PREFERENCE : BOTH

--PER OS : FOR GENERAL USE

ADULT 500 - 2000 MG/DAY 4 - TIMES/DAY

CHILD 20 - 50 MG/DAY 4 - TIMES/DAY

--PARENTERAL : IM, IV

ADULT 500 - 2000 MG/DAY 2 - 4 TIMES/DAY

CHILD 25 - 50 MG/DAY 2 - 4 TIMES/DAY

* ADVERSE REACTION

(1) IMPORTANT :

01 ALLERGIC REACTION

(1) ANAPHYLACTIC SHOCK, COLLAPSE IN 5-120 MIN

(2) IMMEDIATE AND ACCELERATED URTICARIA, URTICARIA IN 2-24HOURS

(3) SERUM SICKNESS-LIKE DISEASE URTICARIA FEVER, ARTHRALGIA

IN 1-3weeks

(4) CHRONIC RECURRENT URTICARIA VARIABLE

(5) EXANTHEMA :MORBILLIFORM EXANTHEMA, IN 5-10DAYS

(6) HEMOLYTIC ANEMIA COOMBS-POSITIVE ANEMIA, VARIABLE

(2) LESS IMPORTANT :

06 ENTERITIDIC SYMPTOM

(1) ABDOMINAL PAIN

(2) DIARRHEAL PAIN

11 FEVER

27 INDURATION AND PAIN AT THE SITE OF INJECTION

図 6

図 7

No.	Sex	Age	Diagnosis	Used Drugs	Drugs Selected by the System	
1	female	40	pneumonia	SBPC GM EM	Penicillin Cephalosporin Aminoglycoside	△
2	male	48	cholecystitis	ABPC	Broadpenicillin Cephalosporin Aminoglycoside	○
3	female	60	sepsis SLE	CEZ GM	Broadpenicillin Cephalosporin Aminoglycoside Polypeptide	○
4	male	42	pneumonia pancreatic cancer	AB-PC AMK	Broadpenicillin Cephalosporin Macroride Aminoglycoside	△
5	female	71	miliary TBc	SM+INH+REP	SM IHN PAS REP CS KM	○
6	female	54	cholecystitis	CEZ DKB AMK	Broadpenicillin Cephalosporin Aminoglycoside	○
7	female	94	sepsis	AMK CEZ	Broadpenicillin Cephalosporin Aminoglycoside Polypeptide	○
8	female	79	COLD bronchitis chronic heart failure	GM+SB-PC	Broadpenicillin Aminoglycoside Polypeptide	○
9	male	75	bronchitis	GM SBPC	Penicillin Cephalosporin Macroride Aminoglycoside	○
10	male	76	bronchopneumonia	AB-PC DKB	Penicillin Cephalosporin Aminoglycoside Polypeptide	○

3.2 使用結果

以上に述べた手順により、北里大学病院内科病棟医の数名により、カルテに記載された症例に対して、実際に使用された抗生物質とこのシステムを用いて得られた指針との対照が行われた。結果の一部を表2に示す。表中○は、両者間の良い一致を示し、△は一部不適合を示す。

3.3 使用者の意見

このシステムを使用した医師により大凡次のような点が指摘された。

- (1) 化学療法の成書を見るよりは速かに、その症例について必要かつ十分な情報を得られ、かなり狭い範囲から選択することが出来る。
- (2) 禁忌による拒否など、医療の安全性のためにも有用であると思われる。
- (3) 合併症の場合など、2種類の感染症に共通の薬剤を採り出す作業を医師が行わねばならないのは煩雑であり、この部分もコンピュータに任せたい。

4. 考察

本システムの問題点を以下に列挙しておく。

- (1) 薬剤の適応の決定方法は、C2, C3 および C4 のファイルに含まれている枝別れ論理に依るもので、想定される起炎菌と感染部位にもとづいて行ういわば「標準臨床経験的」なものであり、更にきめ細かな形に改訂する余地があると思われる。
- (2) 3.3-(3) で指摘された、合併症に対する共通薬剤の選択を行えるよう改訂する必要がある。
- (3) MIC のデータが不備であるため現在のシステムではこれを用いていない。将来は規準化された MIC のデータに基づく治療剤の決定がなされることか望ましい。
- (4) 特に小児科の用量は、各薬剤により表現がまちまちであり、これが何らか

の形で統一されることが望ましい。

このシステムがより実用性・有効性を発揮するためには、システム自体の改良と共に、薬剤自体の情報も統一・整備される必要があるであろう。

さて、我々のシステムと類似した目的をもつCAIシステムとして、Stanford 大学で開発された MYCIN システムがある(6)。これは人工知能の手法によって medical consultation を行おうとする試みの実用化としておそらく最初のものであろうと思われる。我々のシステムが感染症の診断・治療という一連の医療作業のうち、主として後半に主体を置いているのに対し、MYCIN ではその全体、特に前半に大きなウェイトが置かれている。我々の使用経験によれば、このシステムは多少その対象とする領域は限定されているが、診断および薬剤選択の「論理」を explicit に使用者に明示する "Explanation system" により、大きな教育的効果と「論理」検討の手段を与えてくれる。一方、「人工知能」の面からの興味とは別に、現実の臨床場にある医師の立場からみると、いくつかの難点が指摘される。お1に、十分な培養データのない診療初期の時点においては通常 consultation が行詰り、情報はほとんど提供されない。医師にとっては、むしろ、感染部位のみしか分っていないといった、十分なデータの無い時点において、不確定ではあっても多くの可能性を明示することによってその後の診療行為の指針となるような情報が提供されることを望むのではないだろうか。お2に、MYCIN は現在のところ consultation 時間がやや長くかかりすぎる(平均 20~40 分)ようである。たとえ計算機速度が増しても、実用性の増大のためルールの数が多くなるとすると、この難点は解消が困難であるかもしれない。お3に、これも現在のところはかなり大型の、しかも INTERLISP などの特定のソフトウェアを備えた計算機を必要とするが、将来的には大きな問題ではないであろう。

以上の難点があるとはいえ、AI 的方法によるアプローチは、現時点における実用性の観点のみからの早急な判断を下されるべきではない。我々は、むしろこの方法を「論理」の選択と評価の手段として利用していきたいと考えている。

5. おわりに

本システムは、冒頭に述べた各種 CAI システムと共に、現在マイクロコンピュータへの移植と論理の改訂・増補作業が行われている。いかなる分野で、またいかなる CAI の形式が真に実用的であるかが明確にされていくことと思われる。

なお、この研究の一部は、厚生省特定研究・自己免疫疾患調査研究費の一部を用いてなされた。

6. 参考文献

- (1) H. Tsuruta, N. Ikeda, T. Wada, T. Sato, and F. Marumo: A computer-

- assisted system for fluid therapy. Proc. MEDIS '78, 213-216, 1979
- (2) T. Sato, N. Ikeda, H. Tsuruta, F. Marumo, J. Suzuki, and T. Wada : Computer-assisted diagnosis and treatment of body fluid disturbances. *Automedica* (in press).
 - (3) 宮原英夫, 竹内昭博, 山上純 : ミニコンピュータを利用した薬剤同定システム, *医用電子と生体工学*, Vol. 16, No. 6, 24-28, 1978.
 - (4) H. C. Neu and S. P. Howrey : Testing the physician's knowledge of antibiotics use. *N. Engl. J. Med.*, 293, 1291-1295, 1975.
 - (5) A. I. Braude : *Antimicrobial Drug Therapy*. Saunders, Philadelphia, 1976.
 - (6) E. H. Shortliffe : *Computer-Based Medical Consultation: MYCIN*. Elsevier, New York, 1976.