

総 説

バイオテロに対する薬剤師の役割

林 譲, 齋藤充生, 長谷川隆一

国立衛生研究所

A Role of Pharmacists in Bioterrorism Response and Preparedness

Yuzuru Hayashi, Mitsuo Saito, Ryuichi Hasegawa

National Institute of Health Sciences

Abstract

This article gives a brief review of a role of pharmacists in bioterrorism response and preparedness. The introductory section shows an old strategy in a war from the history of bioterrorism. A general concept of bioweapons is described in the subsequent section. The third section introduces some policies of a city and state in U.S.A. under emergency situations. In the final section, syndromic surveillance systems are shown which use over-the-counter pharmaceutical sales as an early warning about developing public health conditions. Also demonstrated is a method for estimating the geographical route and speed of influenza propagation from the sales of anti-influenza prescription drug at many distant pharmacies in and around Tokyo as a model of disease spread in a bioterrorist attack.

Key words : bioterrorism, pharmacy, pharmacist, drug, FUMI theory

1. はじめに

ロベルト・コッホが、寒天培地やペトリ皿を用いた純粹培養により、炭疽菌、結核菌、コレラ菌を発見したのは19世紀の終わり頃である。この発見により、生きている生物との接触により病気が生じ、さらに伝染するというコンタギオン説(16世紀半ばに提唱)が証明された。コッホ以前には、細菌が病気の

原因であるというメカニズムは知られていなかった。それでも、人間は戦争に勝利するために伝染病を意図的に利用した。たとえば、ペストで死亡した人間をカタパルトで敵の領地に投げ込んだりした(ロシア、1346年)¹⁾。この時代には、瘴気に人が触れることによって病気になるという説(ミアズマ説)があり、死体が放つ悪臭は病気を伝播すると信じられ

ていたからである。

現在の生物兵器は、細菌、リケッチア、ウイルスなどの他に、遺伝子組み換え技術を応用した特殊兵器もあり、実際に使用されたことがある。オウム真理教は1990～1993年に炭疽菌とボツリヌス毒素を散布した。米国では、1984年のRajneeshee教団によるオレゴン州のレストランのサラダバーへのサルモネラ菌の混入、2001年秋の炭疽菌テロなどがある。

バイオテロは現実である。仮想ではない。世界各国で、バイオテロに対する社会的取り組みと科学研究が大規模に行われている。本稿では、これらの中で、薬剤師と薬局・薬店に関する記事を紹介する。バイオテロ事態における薬剤師の役割は重要である。特に、2001年9月11日の同時多発テロ以後の米国では、連邦・州の担当者はそう判断している²⁾。

2. 生物剤とは

大量殺戮に繋がる技術は、核兵器、放射性物質、化学剤、生物剤（生物兵器とも言う）の4つである³⁾。中でも、核兵器と生物剤が広範囲の致死傷をもたらすと考えられるが、核兵器よりも、生物剤の方がテロリストに使

用される可能性が高い³⁾。なぜならば、少しの知識があれば、素人でも生物剤は製造できるし、生産にかかる費用が非常に少ないからである。核兵器で一人の人間を殺すには約2000ドルかかる。サリンなどの化学兵器では約200ドルであるが、生物兵器ではわずか1ドルである⁴⁾。このため、生物剤は、「貧者の核兵器」と言われている。

生物剤は、病原微生物および生物から抽出された毒素の2種類がある⁵⁾。その使用目的は、人を殺すか長期間無力化することにある。毒素は、その効果は小範囲に限定されるが、発病までの潜伏期間は短い。一方、病原微生物の効果は広範囲であるが、その潜伏期間は長い。病原微生物を使った生物剤は、他の兵器とは違って、それ自身が増えるため、二次感染、三次感染を招き、被害が時間と共に増大する。さらに、潜伏期間のため、テロリストは逃亡が容易である。

表1は、バイオテロに使われる可能性が高い生物剤と症状を示す。これらに感染した場合の死亡率は高い。潜伏期間があり、風邪・インフルエンザ様の初期症状を示す生物剤が多い。公衆衛生上最も危険であり最優先の準備対応が必要とされる病原体はカテゴリーAに分類される⁴⁾。カテゴリーB、Cの順で危

表1 バイオテロに使われる可能性が高い生物剤（カテゴリーA）と症状

生物剤	病名	症状
炭疽菌	炭疽症	1～7日程度の潜伏期の後、感冒様症状で発病する。
天然痘ウイルス	天然痘	7～17日の潜伏期の後、倦怠感、発熱、頭痛などの症状で発病する。
ペスト菌	ペスト	1～6日の潜伏期の後、高熱、頭痛、咳そうなどの症状で発症する。
野兎病菌	野兎病	2～10日の潜伏期の後、突然の悪寒、発熱、頭痛、気分不快を起こす。
エボラウイルスなど	ウイルス性出血熱	筋肉痛、頭痛、下痢、嘔吐などの症状がでる。高熱と全身の粘膜からの出血が特徴。

陰度は下がる。表1は、カテゴリー A を記載している。以下、典型的な生物剤を説明する。

炭疽菌は、多くの理由から、生物兵器の帝王と言われている⁴⁾。炭疽菌は毒力が強く、肺炭疽を発症した被害者は90%以上が死亡する。安定な構造である芽胞となれば、保存・運搬が容易である。増殖が旺盛で、培養が簡単である。欠点は、人から人へ直接の感染が起こらないことである。WHO (世界保健機関) は、50キログラムの炭疽菌を人口500万人の都市に上空から散布すると、25万人の死者が出ると計算している⁴⁾。

天然痘ウイルスは人から人へ簡単に感染し、死亡率は30%以上である。天然痘はその破壊力と感染力の強さから、歴史を変えるほどであった。たとえば、ペロポネソス戦争では、戦局に大きな影響を与えたと言われている。WHOは1959年に天然痘根絶計画の正式決定の後、1980年に天然痘の全世界からの根絶を正式に発表した。定期種痘は、日本では1976年に、米国では1972年に中止された。21世紀の今の時代に、天然痘ウイルスが生物剤として使われたら、その被害は計り知れない。日本、米国では、緊急用のワクチンを製造・保存している。しかし、ワクチンはもともと予防に用いられるものであり、治療効果は期待できない。治療薬の候補はあるが、その効果は不明であり、薬剤抵抗性のウイルスが出現する可能性もある⁴⁾。

生物剤は懸濁液として製造されるが、使用に際しては、エアロゾル(空气中に浮遊している微粒子)として空气中に散布される。通常、空气中には多くの微粒子が浮遊しているが、このバックグラウンドの中からテロリストが散布した生物剤を検出する研究が各国で行われている⁶⁾。

3. 非常時における薬剤師の役割

バイオテロ対処に従事する者は、主に、医師、看護師、薬剤師である⁷⁾。口の中の病変が現れる場合もあるので、歯科医師と歯科衛生士も、重要な役割を演じる⁷⁾。生物剤の効果は、家畜などの動物、農作物(アグロテロの場合)などの植物にも及ぶので、獣医師や農業従事者の協力も必要である。広い範囲の専門家がバイオテロリストの発する信号を早期に検出することが望まれる。

急性の感染症にかかった人が感染症専門医を最初に訪ねる可能性は高くない。診察をした医者から照会された専門医が、病因を確定し、発生源を特定し、行政機関がその地域を封鎖するまでかなりの時間がかかり、この間に、多くの患者が発生する可能性がある。バイオテロ事態においては、この遅れは致命的である。そこで、通常時においても、現場の医師は生物剤に暴露された場合の症状を知っていなければならない⁷⁾。このために開発された医療従事者の教育プログラムには、実際の患者を模倣する(standardized patients)ことや感染細菌や毒物に人間のように反応する人型ロボット(computer-driven bio-simulators)が教材として採用されている⁷⁾。

薬剤師は、バイオテロ事態発覚後、薬の配布という重要な役割を演じる。そのため、テロリストの重要な標的は薬局であるとも言われている⁸⁾。薬剤供給の経路が閉ざされると、テロ攻撃の対処が滞るため、薬局は彼らにとって魅力である⁹⁾。

ワシントン州スポーカン(Spokane)市では、次のポリシーを作成した¹⁰⁾：

1. バイオテロが発生した場合、近隣の薬局に、その事実をできる限り早く通報し、予測される患者数を伝える；
2. この薬局は、必要な薬剤を在庫してい

る他の薬局を調べる；

3. この薬局は、在庫のある薬局に連絡し、必要な薬剤を確保する；
4. この薬局は、必要な薬剤を問屋からも確保する。

薬局が、中心的な役割を担っている。自分の地域の病院のベッド数、人工呼吸器、手術室の数なども必須な情報である³⁾。

バイオテロの主要な対処は、病気の診断と薬の供給であり、それぞれ違う専門家が担当する。すると、一つの特定の機関がバイオテロ対処のすべてを担うことには無理がある。事実、米海軍少将 Babb は次のように述べている³⁾。「2001 年秋の炭疽菌によるテロから学んだ教訓の一つは、米国公衆衛生局 (PHS) だけでは、緊急事態に対処できないことである。大規模のバイオテロに際しては、連邦政府は、多く (数千) の医師、看護師、薬剤師などの助けが必要である。」

バイオテロは狭い地域から起こるので、もう一つバイオテロ対処に重要なことは地域レベルでの対処計画である³⁾。

異なった専門性と地域性を融合する一つの強力な方法は、多くの異なった機関が協力してネットワークを作ることにより、バイオテロに一丸となって対処することである。スポーカンでは、病院、薬局、行政機関、消防署、薬問屋などが協力する政策を打ち出した⁸⁾。ネットワークを通して、市における薬剤と医療機器の詳細な在庫目録を正確にかつ迅速に参照できることが、人命救助のキーポイントである。このネットワークを使えば、市外部の機関との協力も効率よく行える。外部からの援助には時間がかかることを考慮し、市自体が最低 24 時間は独自に対処できるだけの体制を確保する。そのために、解毒剤、ワクチン、人工呼吸器、その他の医療物

質などを十分に保有しておく。スポーカンの薬問屋は、生物剤による感染症の治療と予防のための薬剤リスト⁸⁾にある薬剤 (ドキシサイクリン、クロラムフェニコール、ペニシリン、テトラサイクリンなど) の在庫量を 4 週間から 7 週間へ増やすことに同意した⁸⁾。

地域のネットワークの一員としての薬剤師には、もちろん、教育が不可欠である。ケンタッキー州立大学では、テロと災害に対する対処法のトレーニングプログラムを薬剤師に実施している。2006 年の報告²⁾によれば、ケンタッキー州でトレーニングされた薬剤師は 150 名に上り、これは州全体の薬剤師の 5% にあたる。トレーニングされた薬剤師から構築されたローカルネットワークは、テロに対する初動体制、医療従事者の派遣などを行う州全体のネットワークに統合される²⁾。

バイオテロの話題やバイオテロ事態の対処について薬剤師が学ぶことができるウェブサイトは多くある¹⁰⁾。中でも、American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) や American Pharmaceutical Association (APhA) のサイトが、もっとも総合的かつ実践的なバイオテロ情報を薬剤師に提供している。ASHP のユニークな点は、バイオテロ事態における薬剤師の役割、バイオテロの基礎的情報、生物剤のデータに関する文献にアクセスできることである¹⁰⁾。非政府団体では、American Medical Association (AMA) と Johns Hopkins 大学のウェブサイトも有用である¹⁰⁾。

日本においては、生物化学テロ対処政府基本方針として、内閣官房が、感染症対策、ワクチン準備等の保健医療体制の強化、保健医療他関係機関間の連携・発生時対処等の強化、生物剤・化学剤の管理とテロ防止のための警戒・警備の強化、警察・自衛隊・消防・

海保等関係機関の対処能力の強化、国民に対する正確で時宜を得た情報の提供をあげており、これをもとに、内閣官房が、「生物化学テロへの対処について」を定め、「NBCテロ対処現地関係機関連携モデル」を示している¹¹⁾。

また、生物化学テロに特化したものではないが、厚生労働省では、医薬品、食中毒、感染症、飲料水その他何らかの原因により生じる国民の生命、健康の安全を脅かす事態に対して「厚生労働省健康危機管理基本指針」を作成し、これに基づく個別指針として、「医薬品等健康危機管理実施要領」、「食中毒健康危機管理実施要領」、「感染症健康危機管理実施要領」、「飲料水健康危機管理実施要領」等を定めており、情報収集体制、関係部署の役割分担等について規定している。また、実際に、第一線で活動する各地方自治体に対しては、「地域健康危機管理ガイドライン」を示しており、これに基づいて、各地方自治体において、「健康危機管理マニュアル」を作成している¹²⁾。

4. 薬の販売量から把握するバイオテロ

4.1 バイオテロ事態の早期把握

これまでは、テロ・災害時における薬剤師の役割を述べた。以下では、薬剤師の通常の業務から得られる情報により、バイオテロを早期に検出したり、感染が地理的に伝播するパターンの研究を紹介する。

OTC薬と処方薬の販売量は地域住民の健康状態を表していると考えるのが常識的である。テロまたは自然によって引き起こされる病気の典型的な症状に対する薬の販売量データを解析すれば、その病気が病院・医院で診断される前に、検出することが可能である場合もある。このような緊急事態を早期に発見

するための試みは症候群サーベイランスと呼ばれている¹³⁾。

生物剤に接触すると、多くの場合、その初期症状は風邪様である(表1)。風邪様症状が現れた場合、多くの人は病院・医院に行く前に、OTC薬を購入するだろう。もしこの傾向があれば、OTC薬の販売量が急に増えたことにより、バイオテロ事態を早期に検出できるだろう。

バイオテロ事態のデータはないので、インフルエンザを例に挙げ、OTC薬の販売が、患者の受診より先行することを証明した論文を以下に要約する。2003年に、Magruderは、インフルエンザ様症状に対するOTC薬は、同じ症状で医者に診断を受ける時期より、数日早いことを示した¹²⁾。インフルエンザOTC薬とは、リン酸オセルタミビル製剤(タミフル®)ではなく、インフルエンザに典型的な症状(頭痛、全身痛、発熱)を緩和する薬である。彼は、ワシントンDC近郊を6つの地域に分けて、2001~2002年の冬におけるインフルエンザOTC薬の販売量時系列と急性呼吸器疾患の患者数の日変化を比較した。流行時期は、10月頃から3月くらいであり、日本とだいたい同じである。その結果、OTC薬は、患者と医師のコンタクトより、平均3日早いことがわかった。もちろん、このような時間のずれが観測されるのは、特定の薬剤と特定の症状の間だけである¹⁴⁾。

科学として興味深いことに、症候群サーベイランスの先駆けとなる論文は、2001年9月11日よりかなり前の1979年前に公表されている。Welliverら¹⁵⁾は、1976~1977年に、ロサンゼルスの大手中スーパーマーケットチェーンにおけるOTC薬の1週間ごとの販売量と同地域のインフルエンザ患者数を比較した。その結果、風邪OTC薬の販売量ピークは、

インフルエンザ発生のピーク時期（1977年3月中旬から4月上旬）より1週間早いことが観測された。

OTC薬を用いた症候群サーベイランスには次の特徴がある¹⁶⁾：

- 1) 数多くのOTC薬が広い地域で販売され、多くの人が購入している；
- 2) 販売量は、薬毎に、経時的（日毎、週毎など）にデジタルで記録されている；
- 3) 販売量データは、地域に特有な情報を含んでいる；

である。しかし、次の事項を説明する科学的根拠を示さなければならない¹⁶⁾：

- 1) どの薬の販売とどの病気の診断に相関があるか；
- 2) ある薬の販売は、対応する病気の発生より何日先行するのか；
- 3) 解析結果の信頼性を増すために、似たような効果のある薬の販売量時系列をまとめることがあるが、どのような薬をグループ化すれば良いか；

などである。

症候群サーベイランスでは、病院や研究所で病気が確認される前の早期の前駆症状（prodrome）を示唆する代用物に焦点が当てられる¹³⁾。咳止めや熱冷ましのOTC薬以外には、たとえば、救急車の要請、学校の病欠、職場の欠勤、予想外の家畜の死などがある。

代用物の販売量が急激に増大するのを検出するのは、ノイズに埋もれているシグナルの検出と同じ数学が用いられる。一般に、ノイズとシグナルとの境界は、分析化学の基本的概念である検出限界として扱われる¹⁷⁾。そのため、症候群サーベイランスにおける分析化学の役割は重要である。本稿では検出限界の原理などを紹介するだけの紙面はないが、一つだけ例をあげる。インフルエンザの大流行

の早期検出の研究には、分析機器のベースラインノイズの異常な変動を確率論的に検出する理論（FUMI理論）が利用された¹⁷⁾。異常な変動とは、たとえば、通常では0.1%の確率でしか起こらないくらい急激な抗インフルエンザ薬販売量の増大である。

4.2 感染経路と伝播速度の推定

人から人へ感染する病原菌がテロリストにより散布され、住民が罹患した場合、その感染はどのように広がるのだろうか。地理的な伝播パターンがわかれば、早めに初動体制を実行することにより、感染の拡大を阻止し、罹患率と致死率を下げることに繋がる。最近、モデルケースとして、東京近辺でのインフルエンザの伝播パターンを解析する研究を行った¹⁸⁾。

インフルエンザのように人から人への伝染病においては、地理的に隔たっている地区では感染時期がずれている。このずれ（ラグ）は、離れている薬局の抗インフルエンザ薬の販売量ピークにも反映される。そこで、この販売量ピークのラグが求まれば、感染経路と伝播速が推定できる。

図1では、2004年12月～2005年4月のインフルエンザ流行を観測した薬局の位置（●）とその位置でのラグ（日）を示している¹⁸⁾。解析に用いた抗インフルエンザ薬はタミフル®カプセルである。上記のMagruderの研究では、薬と診断のずれを調べた。しかし、図1の研究では、タミフル®は医師の診断により処方されるので、タミフル®販売量がリアルタイムで患者数を表していると考えてよい。

この観測では、東京都練馬区小竹町が最も感染時期が早かった（ラグ=0日）ので、この近辺を感染の始まった地点と仮定し、ここからの感染時期の遅れ（ラグ）を図に示してあ

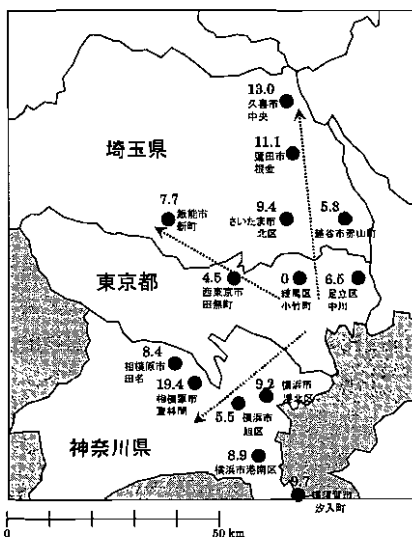


図 1 2004/2005 におけるインフルエンザ感染のラグと経路¹⁶⁾

る。たとえば、インフルエンザ感染は、感染の始まった地点からさいたま市まで達するには9.4日かかった。久喜市まで達するには13.0日であった。図1の全てのラグを見ると、このシーズンは、インフルエンザ感染は東京都心部から郊外へ放射状に広がっていったことがわかる。→は推定された感染経路を示す。これは、電車の線路に沿っている。薬局間の距離を薬局間のラグで割れば、伝播速度が求まる。このシーズンの伝播速度は、平均3.2km/日と計算された。

上に紹介した2つの方法は、集団のデータを扱うので、特定の個人の症状を扱うことはない。そのため、個人情報保護法には抵触しないので、利用する情報を集めやすいのが利点である。

5. おわりに

本稿は、バイオテロにおける薬剤師、薬局・薬店の役割を記述している文献からの抜粋を紹介した。多くの関連文献を網羅した総

説ではないが、米国のバイオテロ対策が本格的であることを確認できるだろう。読者のバイオテロに対する関心が高まれば、本稿の第一の目的は達せられる。

米国は、薬剤師、薬学生などから構成される専門家チームを連邦管轄下に結成し、国内のどこで発生したテロに対しても、化学的予防、ワクチンを供給できるように訓練している⁹⁾。実際に出勤すれば、彼らには給料が支払われるし、必要経費（移動、宿泊に要する費用など）も全て支払われる。日本も、専門家チームを組織・訓練し、一定の試験に合格した者には、その資格を認定する制度が必要かもしれない。感染症危機管理コンサルティングを行う大学発ベンチャー企業（株式会社AVSS）が設立されたのは、日本の新しい傾向であろう。

薬の販売量時系列の解析から、バイオテロの早期検出と感染症の伝播パターン（経路と速度）の推定が可能であることも紹介した。地域住民の健康状態を看視し、その異常を早期に発見するための指標として薬の販売量が積極的に使われる日が近いうちに来るだろう。

引用文献

- 1) History of bioterrorism. Texas Department of State Health Services, (2007)
- 2) Armitstead JA, Burton DC: J. Telemed. Telecare. 12 Suppl 1, 3-5, (2006)
- 3) Teeter D, Terriff C: J. Am. Pharm. Assoc. (Wash.) 42, S52-S53, (2002)
- 4) 山内一也, 三瀬勝利: 忍び寄るバイオテロ, 日本放送出版協会, (2003)
- 5) 井上尚英: 生物兵器と化学兵器, 中公新書, (2003)
- 6) 早川健太郎, 久島士郎, 林 譲: 第24回エアロゾル科学・技術研究討論会要旨集, 233-234, (2007)

- 7) McKinney WP, Wesley GC, Sprang MV, Troutman A : Public Health Rep. 120 Suppl 1, 42-47, (2005)
- 8) Terriff CM, Tee AM : Am. J. Health Syst. Pharm. 58, 233-237, (2001)
- 9) Pharmacy personnel needed for bioterrorism response teams : Am. J. Health Syst. Pharm. 59, 1408, (2002)
- 10) Misita CP, Boosinger AB, Kendrach MG : Ann.Pharmacother. 37, 132-135, (2003)
- 11) 首相官邸 websiteNBC テロ関連対策 <http://www.kantei.go.jp/jp/saigai/terojiken/nbc.html>
- 12) 厚生労働省 website 健康危機管理について <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/kenkou/index.html>
- 13) Henning KJ : What is syndromic surveillance?, MMWR 53, 7-11, (2004)
- 14) Magruder SF : Johns Hopkins APL Technical Digest 24, 349-353, (2003)
- 15) Welliver RC, Cherry JD, Boyer KM, Deseda-Tous JE, Krause PJ, Dudley JP, Murray RA, Wingert W, Champion JG, Freeman G : Pediat. Res. 13, 1015-1017, (1979)
- 16) Magruder SF, Lewis SH, Najmi A : Florio, E., MMWR 53, 117-122, (2004)
- 17) Ijuin K, Kusu F, Matsuda R, Hayashi Y : YAKUGAKU ZASSHI 126, 283-287, (2006)
- 18) Kobari T, Kondo S, Tanaka H, Ijuin K, Takeuchi H, Sato H, Iwaki K, Ishii F, Matsuda R, Hayashi Y, Yajima T : J. Health Sci. 53, 722-729, (2007)

別刷請求先

林 譲

国立衛生研究所

〒158-8501 世田谷区上用賀 1-18-1

TEL : 03-3700-1141

FAX : 03-3707-6950

E-mail : fumi@nihs.go.jp