

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

SARS、バイオテロ、インフルエンザ対策としての
リアルタイム・アウトブレイク・サーベイランス
システム構築のための基礎的研究

(H16-新興-14)

平成16年度 総括・分担研究報告書

平成17年3月

主任研究者

大日 康史

(国立感染症研究所)

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業
「SARS、バイオテロ、インフルエンザ対策としてのリアルタイム・アウトブレイク・
サーベイランスシステム構築のための基礎的研究 (H16 新興-14)」

目 次

I	総括報告		
	大日康史	国立感染症研究所感染症情報センター	1
II	分担報告		
1.	主訴における症候群サーベイランスのための基礎的研究		7
	大日康史	国立感染症研究所感染症情報センター	
	杉浦弘明	医療法人医純会すぎうら医院	
	菅原民枝	筑波大学大学院	
2.	OTC売り上げデータを用いての症候群サーベイランスの試み		35
	谷口清州	国立感染症研究所感染症情報センター	
	大日康史	国立感染症研究所感染症情報センター	
	重松美加	国立感染症研究所感染症情報センター	
	菅原民枝	筑波大学大学院	
3.	The Second Annual International Conference -Crossing Boundaries: Medical Biodefense and Civilian Medicine 報告		97
	村田厚夫	杏林大学医学部救急医学	
4.	早期検知のための症候群サーベイランスのあり方に関する研究		101
	重松美加	国立感染症研究所感染症情報センター	
III	研究成果の刊行に関する一覧表		113
IV	研究成果の刊行物・別刷		117

I 総括報告

平成16年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業
「SARS、バイオテロ、インフルエンザ対策としてのリアルタイム・アウトブレイク・
サーベイランスシステム構築のための基礎的研究(H16-新興-14)」

総括報告書

主任研究者 国立感染症研究所情報センター 大日康史

研究要旨

2001年9月11日のアメリカにおける同時多発テロ、炭疽菌事件以降、バイオテロによる脅威が現実化しており、公衆衛生当局による準備が進められている。その際に最も重要となるのは、より早期にバイオテロの発生を感知するシステムの構築が極めて重要となる。このためにアメリカ(ニューヨーク市やペンシルバニア州など)では既に様々な新しいサーベイランスシステムが構築され、実際に運用され、また評価されている。それらはいずれも、診断された疾患に基づくサーベイランスではなく、自覚症状あるいは主訴に関するサーベイランスであり、症候群サーベイランスと呼ばれている。その対象は多岐にわたり、一般用医薬品、救急外来、救急車要請、健康電話相談で実際に運用されている。

本研究では日本での実施が可能であると考えられる分野に関してはその基礎的な研究を行った。また、海外での実際の運用状況の視察、あるいは研究状況についての意見交換を行った。

一般用医薬品については2002/2004シーズンの総合感冒薬を中心に研究を実施し、2~4週間インフルエンザの流行よりも先行することが明らかにされた。その成果は分担研究報告「OTC売り上げデータを用いたの症候群サーベイランスの試み」としてまとめた。また、2004年11月にボストンで行われた Syndromic Surveillance Conference で An Experimental Over the Counter Drug Surveillance in Japan を学会報告した。また、アメリカの RODS あるいは台湾 CDC で報告、意見交換を行った。

外来受診時の症候群サーベイランスは、個人情報保護上の問題、自動検索ソフト・秘密通信の開発、統計学的なノイズ除去の問題等について検討を加えた。特に、一医療機関に主訴のデータのとりまとめを依頼し、その統計学的な把握に努めた。また暫定的なアラートシステムを開発し、十分に高い感度・特異度を確認した。そこで得られた知見は分担研究「主訴における症候群サーベイランスのための基礎的研究」にまとめられている。

救急車搬送における症候群サーベイランスは、本年度は実施に至っていないが、東京消防庁との協力が進めている。

来年度の研究課題として、総合感冒薬とインフルエンザ流行との関係についての検討を進めると共に、前向きに1週遅れでの OTC 売り上げの情報を収集し、都合1~2週間将来のインフルエンザの流行予測を行う。また、鎮痛剤、あるいは胃痛といった総合感冒薬以外の分野でも後ろ向きの検討を行う。また、外来に関しては自動入力系の開発を行い、通年で、半自動で主訴の情報を収集し、その統計学的な性質を検討する。また、参加医療機関を広く募り、医療機関間の違いを明らかにする。その際に重要になるのは医師やあるいは電子カルテの違いによる、入力方式やワーディングの違いを明らかにする。さらに自動的な解析、情報還元系の開発を開始する。また、MML や HL7 との連携も視野に入れてその可能性を検討する。特に、特定の電子カルテやデータベースの利用医療機関(MML、シーマチャート、RSベース等)、学会(外来小児科学会等)、医師会、地方自治体を通じての協力呼びかけを行っており、来年度の実行が期待される。

救急車搬送における症候群サーベイランスは、来年度の早い時点での本格的な運用を目指している。それが実現すれば日本で初めての常時運用の症候群サーベイランスとなることが期待される。

分担研究者

村田厚夫	杏林大学医学部救急医学助教授
谷口清州	国立感染症研究所感染症情報センター第一室室長
重松美加	国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官

A. 研究目的

2001年9月11日のアメリカにおける同時多発テロ、炭疽菌事件以降、バイオテロによる脅威が現実化しており、公衆衛生当局による準備が進められている。その際に最も重要となるのは、より早期にバイオテロの発生を感知するシステムの構築が極めて重要となる。このためにアメリカ（ニューヨーク市やペンシルバニア州など）では既に様々な新しいサーベイランスシステムが構築され、実際に運用され、また評価されている。それらはいずれも、診断された疾患に基づくサーベイランスではなく、自覚症状あるいは主訴に関するサーベイランスであり、症候群サーベイランスと呼ばれている。その対象は多岐にわたり、一般用医薬品、救急外来、救急車要請、健康電話相談で実際に運用されている。一般用医薬品、健康電話相談は、医療機関への受診前での情報収集であり、救急車要請、救急外来は重症化例をより早期に捉えられるであろう。救急外来に関しては、既に2年間運用されており、その最初の一年のまとめが公表されている¹⁾。本研究事業では日本におけるこうした症候群サーベイランスの構築を目指して、まずはその可能性の検討、あるいはノイズの中からシグナルを抽出する統計学モデルの開発を行う。

B. 方法と材料

前述したように症候群サーベイランスには複数の対象があり、しばしば用いられるものだけでもタイミングの早い順に一般用医薬品、健康電話相談、外来、救急外来、救急車要請、入院がある。これらを具体的に検討し、その可能性を探る。また、日本での実施が可能であると考えられる分野に関してはその基礎的な研究を開始する。

C. 研究結果

◆一般用医薬品

一般用医薬品についての症候群サーベイランスの可能性は高いので本年度の研究として実施

する。その研究成果は分担研究報告「OTC売り上げデータを用いての症候群サーベイランスの試み」としてまとめられ、また、2004年11月にボストンで行われた Syndromic Surveillance Conference に An Experimental Over the Counter Drug Surveillance in Japan を学会報告した。

◆健康電話相談

健康電話相談については、アメリカにおいては Managed Care の多くで外来受診前に電話での相談、および受診の許可を必要としているためにその利用は一般的であるが、そのような手続きを要求しない日本の医療保険制度下ではアメリカほどには一般的ではないために、本年度の検討対象としない。

◆外来

外来受診時の症候群サーベイランスは、日本の医療保険制度下でのフリーアクセスを考慮すると、アメリカでのそれよりはるかに迅速性は高い。また、通常、救急外来を必要とする前に外来受診するのが典型的であるので、その可能性は高い。この段階で、アメリカの RODS の様に電子カルテ等からの自動入力が行うことができれば、その迅速性、確実性は高く、また医療機関側の負担も少ない。しかしながら、診療記録を利用するために、個人情報保護上の問題、自動検索ソフト・秘密通信の開発、統計学的なノイズ除去の問題等課題は多い。本年度は一医療機関に主訴のデータのとりまとめを依頼し、その統計学的な把握に努めた。また暫定的なアラートシステムを開発し、十分に高い感度・特異度を確認した。そこで得られた知見は分担研究「主訴における症候群サーベイランスのための基礎的研究」にまとめられている。

◆救急車搬送

既に東京消防庁が発熱、嘔吐、呼吸困難等20項目の主訴を電子媒体化しており、来年度の早い時点での本格的な運用を目指している。それが実現すれば日本で初めての常時運用の症候群サーベイランスとなることが期待される。

◆救急外来

救急外来時の症候群サーベイランスは、国際的にはアメリカ、台湾で行われているが、日本ではまだ行われていない。救急外来での電子カルテの導入上も低く試験的な実施も難しい。

◆入院

入院時の症候群サーベイランスは、FIFA World Cup の際に実施された経験があるが、入力が Web

であり、医療機関への負担が非常に大きかった。したがって外来受診時と同様に電子カルテ等からの自動入力、実行可能な症候群サーベイランスとして不可欠であると考えられる。本年度では、そのための予備的な交渉を病院側と開始した段階にとどまっている。来年度は、院内感染症対策としての症候群サーベイランスを実施する予定である。

D. 結論

本年度の研究として、結果として一般用医薬品と外来における症候群サーベイランスが、実行可能性があると判断しその基礎的な研究を行った。来年度は、この端緒を本格的な研究に拡大するために、以下の研究を行う予定である。

まず一般用医薬品に関しては、インフルエンザに対して一定の先行をすることが確認されたので、シーズンが変わっても安定的かどうかを確かめる作業を来年度実施する。また、複数年度を実施することから、年末年始の大きな変動も除去する方策を検討することができる。また、前向きに1週遅れでのOTC売り上げの情報を収集し、都合1～2週間将来のインフルエンザの流行予測を行う。また、鎮痛剤、あるいは胃痛といった総合感冒薬以外の分野でも後ろ向きの検討を行う。

また、外来に関しては自動入力系の開発を行い、通年で、半自動で主訴の情報を収集し、その統計学的な性質を検討する。また、参加医療機関を広く募り、医療機関間の違いを明らかにする。その際に重要になるのは医師やあるいは電子カルテの違いによる、入力方式やワーディングの違いを明らかにする。さらに自動的な解析、情報還元系の開発を開始する。また、MMLやHL7との連携も視野に入れてその可能性を検討する。

特に、特定の電子カルテやデータベースの利用医療機関(MML、シーマチャート、RSベース等)、学会(外来小児科学会等)、医師会、地方自治体を通じての協力呼びかけを行っており、来年度の実行が期待される。

救急車搬送に関しては既に情報収集システムが構築されていることから、その解析は容易で、また、テキストマイニングも不要である。日本における本格的な症候群サーベイランスの可能性として最も有力である。来年度は東京消防庁と共同して、そのシステムの開発に当たり、早い段階での実用化を目指す。

救急外来や入院に関しては、外来と同様に自動入力系の開発を行い、通年で、半自動で主訴の情報を収集し、その統計学的な性質を検討する。特に、院内感染感知のための症候群サーベ

ランスも、症候群サーベイランスの有用性を高めることになる。

最後に、新型インフルエンザに関しては、日本でのリアルタイムサーベイランスの構築もさる事ながら、ベトナム等の鳥インフルエンザ流行地域でのサーベイランス構築が新型インフルエンザをより早く感知することができると考えられる。来年度は、そうした観点から国際的な共同研究も推進する予定である。また、本年度の研究交流から台湾での経験と日本での経験は互いに参考になることが明らかにされたので、来年度のシステム開発の状況もふまえて研究交流を継続していく予定である。

E. 健康危険情報

特になし

F. 論文発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

Yasushi Ohkusa, Mika Shigematsu, Kiyosu Taniguchi, Nobuhiko Okabe. An Experimental OTC Surveillance in Japan. 2004 National Syndromic Surveillance Conference. November 3-5, 2004, Boston, USA.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし

参考文献

1) Buehler JW, Berkelman RL, Hartley DM, Peters CJ. Syndromic surveillance and bioterrorism-related epidemics. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:1197-204

Ⅱ 分担報告

平成16年度厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業
「SARS、バイオテロ、インフルエンザ対策としてのリアルタイム・アウトブレイク・
サーベイランスシステム構築のための基礎的研究 (H16-新興-14)」

分担研究

「主訴における症候群サーベイランスのための基礎的研究」

主任研究者	大日康史	国立感染症研究所感染症情報センター
協力研究者	杉浦弘明	医療法人医純会すぎうら医院
	菅原民枝	筑波大学大学院

研究要旨

目的：症候群サーベイランスの一つとして主訴（発熱、発疹、呼吸器症状、下痢、嘔吐）に着目し、その統計学的な性質を明らかにする。

材料と方法：ある内科小児科診療所の協力を得て、2004年1月1日から2005年1月24日までの診療録から、該当する主訴を抽出する。

結果：主訴毎の患者数は、発熱 10950 件、発疹 483 件、呼吸器症状 133340 件、下痢 4389 件、嘔吐 3776 件であった。一人以上の患者を診察した日数は、発熱 614 日、発疹 318 日、呼吸器症状 603 日、下痢 597 日、嘔吐 587 日であった。また、1日当たり最大の患者数は、発熱 90 人、発疹 7 人、呼吸器症状 84 人、下痢 32 人、嘔吐 32 人であった。

考察と結論：主訴の患者発生曲線は、特定の疾患との関連が示唆されておりそれを明らかにしていく必要がある。それによって主訴において症候群サーベイランスをする統計学的な意義を明らかにできる。また、協力医療機関を拡大することによって、より本格的な症候群サーベイランスの実施に向けての基礎的な知見となるであろう。

A. 研究目的

アメリカにおいては症候群サーベイランスの一つの柱として救急外来受診時の主訴の情報を収集し、より迅速なアウトブレイクの把握に努める試みがなされている（参考文献1）。また、HL7を介して常時監視するシステムが稼働している（参考文献2）。医療保険制度の違いもあり、日本ではフリーアクセスが実現しているためにアメリカにおける救急外来は外来受診時に相当すると考えられる。

こうした主訴に基づくサーベイランスは、FIFAワールドカップの際に入院時の症候群サーベイランスが行われた。そこでは、新規入院患者を皮膚・粘膜症状または出血症状、呼吸器症候群、胃腸症候群、神経系症候群、非特異的感染症症候群に分類して把握するものであった。入院時の把握のために正確性という点では外来受診時より優れているが、反面迅速性という点でも外来

受診時より劣っているかもしれない。また、試合の前後のみに実施されたために、そのベースラインをはじめとする統計学的な性質を明らかにするまでは至っていない。本報告では外来受診時の主訴のサーベイランスに向けての基礎的な研究として発熱、発疹、呼吸器症状、下痢、嘔吐の情報を収集するシステムを検討し、加えてその統計学的性質について明らかにするものである。

B. 材料と方法

ある内科小児科診療所の協力を得て、2004年1月1日から2005年1月24日までの診療記録から、該当する主訴を抽出する。具体的には電子カルテから、検索機能を用いて、キーワードを検索、あるいは除外し、毎日の性、年齢別の該当患者数のみを求める。但し、前回の受診から2週間以内の同一個人の受診は一連の受診であると見なし、除外する。

その際に抽出した主訴は、発熱、発疹、呼吸器症状、下痢、嘔吐の5種類である。検索したキーワードは、発熱は熱、呼吸器症状は咳、ぜいぜいあるいは呼吸困難、その他は主訴で検索した。文意上以上否定的な意味であれば除外した。また、咳あるいは呼吸困難においては、喘息の診断がされている患者は除外した。

流行を感知する推定式は、発熱、呼吸器症状、下痢、嘔吐の場合には対数患者数を被説明変数とし、週数ダミー、曜日ダミー、休日明けダミーを説明変数とする最小自乗法で行う。発疹に関しては、同じ(被)説明変数で負の二項分布推定を行う。

アラートは、推定式と実際の患者数の残差が上位2.5%以上である場合に発する。アラートが出る最小の残差が、閾値となる。

このアラートシステムを評価するために次の2つの方法をとる。一つ目はシミュレーションによるもので人為的にデータに大きなショック(標準偏差の3~5倍)あるいは小さなショック(標準偏差の0.1~1倍)のショックを与え、前者をアウトブレイクとして探知、後者を探知しないという意味での感度、特異度を求める。また、もう一つの方法として、前方視的な評価、つまり推定に用いない期間(2005年1月25日から2月24日)で運用し、アウトブレイクを探知する。

C. 結果

この診療所における年間総初診患者数は、2003年で16607件、2004年で17096件、2005年1月24日までで1030件であった。主訴毎の日単位での患者発生曲線を図1-5に示す。この期間の主訴毎の患者数は、発熱10950件、発疹483件、呼吸器症状133340件、下痢4389件、嘔吐3776件であった。一人以上の患者を診察した日数は、発熱614日、発疹318日、呼吸器症状603日、下痢597日、嘔吐587日であった。また、1日当たり最大患者数は、発熱90人、発疹7人、呼吸器症状84人、下痢32人、嘔吐32人であった。

図6-10に患者発生曲線とアラートの関係が示されている。また、表1-5にその日付けを示している。表6は感度・特異度がまとめられている。

図11-15には前方視的な試行の結果

および表6, 7にアラートが出された日付がまとめられている。その解釈の参考資料として図16, 17にこの医療機関におけるインフルエンザと感染性胃腸炎の患者発生曲線を示している。

倫理的配慮

検索に際しては名前、住所、保険証番号等個人を特定化できる情報は参照せず、また、検索は医療機関内で実施し、集計化された患者数のみを分析対象としているために個人が特定化される恐れはない。また、非連結匿名化しているために、患者の同意は必要ではなく、疫学研究に関する倫理指針(平成14年6月17日)(文部科学省/厚生労働省/告示第二号)の対象外である。また、医療・介護関係事業者における個人情報適切な取り扱いのためのガイドライン(平成16年12月厚生労働省)は学術研究を対象外としているために、本研究は該当しない。

D. 考察

いずれの主訴の著名な季節パターンを有しており、疾患の流行との関連性を強く示唆される。例えば、2002/2003シーズンはインフルエンザが流行したシーズンで全国で推定1450万人の罹患者が出た。続く2003/2004シーズンはそれより低調で、全国推定950万人の罹患者、2004/2005シーズンは2005年1月24日の段階で大きな流行は怒っていない。発熱の患者発生曲線はそれに対応している。また、全国で最大の患者が発生した年月日は、毎日患者報告によると2002/2003シーズンは1月20日、2003/2004シーズンは2月2日であったが、発熱の1日当たり最大患者数が観測されたのは2002/2003シーズンは1月20日、2003/2004シーズンは2月9日であった。したがって、発熱はインフルエンザ流行と同じかやや遅れる傾向にあるが、これが地域性によるものか、どうかは今後検討する必要がある。

感度・特異度は、非常に高く、このアラートシステムは満足できる性能を有していると言えよう。若干、標準偏差並みのショックが加わった際の擬陽性率が若干高い(最大で咳の44%)のは今後の課題であろう。

前方視的な検討から、発熱、咳では二月下旬に多くのアラートを認め、これは明らかに今期のインフルエンザが過去数年と比べて非常に遅く、また流行規模も大きかった事によると推測される。また、嘔吐における一月下旬のアラートも、感染性胃腸炎、特にノロウイルス感染症の流行に帰因しているものと推測される。いずれの場合も、自然における感染症の流行を探知しており、少なくとも同規模であれば人工による感染症（バイオテロ）に対しても探知できる能力を有していることが示された。

いずれにしても、こうした関係はより厳密に検討し、外来受診時の症候群サーベイランスと確定診断された疾患との関係を統計学的により一層精密に検討する必要がある。

E. 結論

主訴とインフルエンザ以外にも主訴の患者発生曲線は、特定の疾患との関連を明らかにしていく必要がある。それによって主訴において症候群サーベイランスをする統計学的な意義を明らかにできる。また、協力医療機関を拡大することによって、より地域を網羅した形での症候群サーベイランスの構築、あるいは医療機関間のばらつきを明らかにしていく事は、本格的な症候群サーベイランスの実施に向けての基礎的な知見となるであろう。

F. 健康危険情報

特になし

G. 論文発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし

参考文献

1) Buehler JW, Berkelman RL, Hartley DM, Peters CJ. Syndromic surveillance and bioterrorism-related epidemics. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:1197-204

2) Siegist DW and Tennyson SL, Technologically-Based Biodefense, Potomac Institute for Policy Studies, 2003.

3) 谷口清州,木村幹男,鈴木里和,大日康史, 症候群サーベイランスの実施とその評価に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「大規模感染症発生時における行政機関、医療機関等の間の広域連携に関する研究」平成14年度総括・分担研究報告書,2003.

图1：発熱

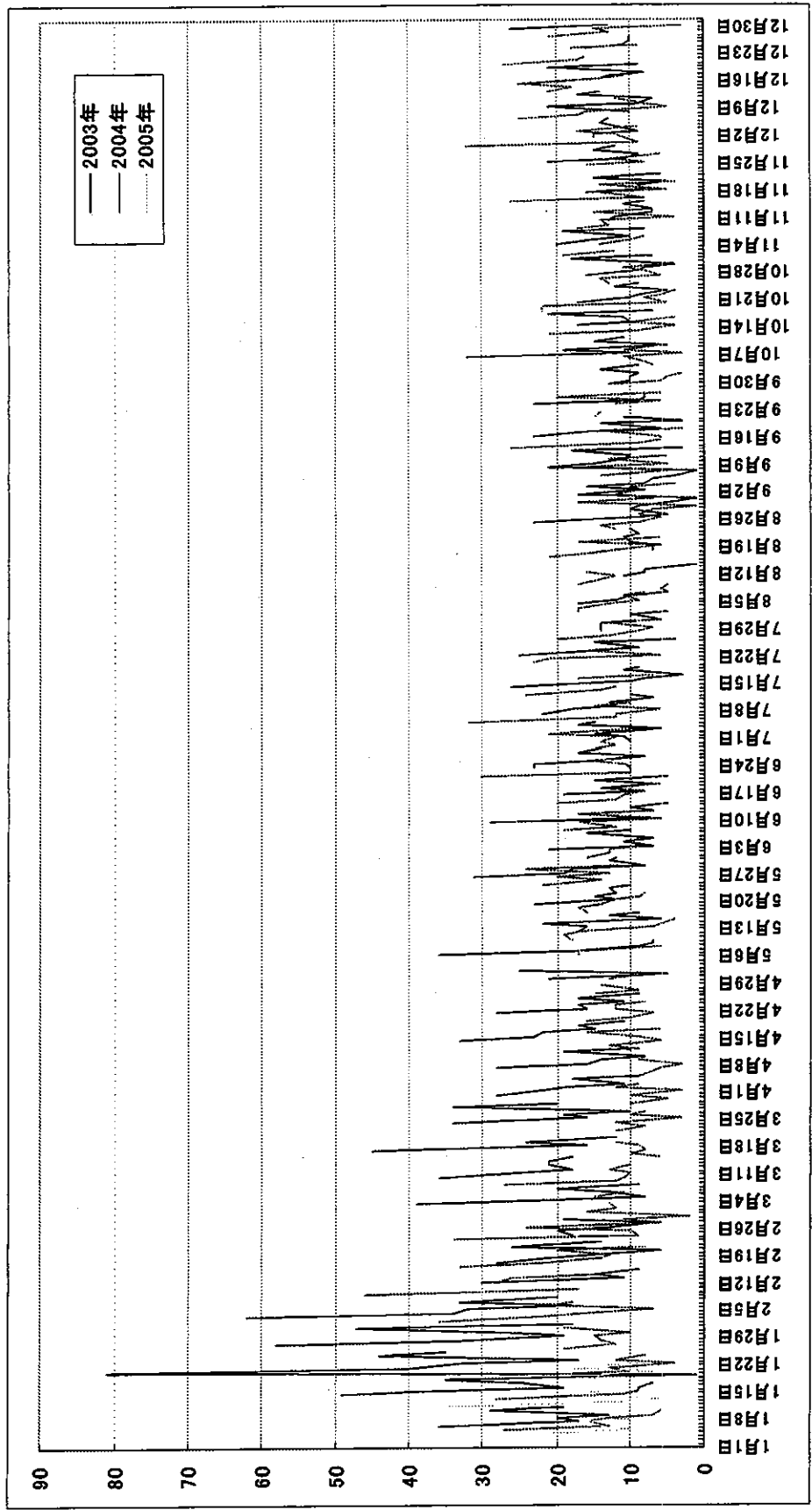


图2: 疣疹

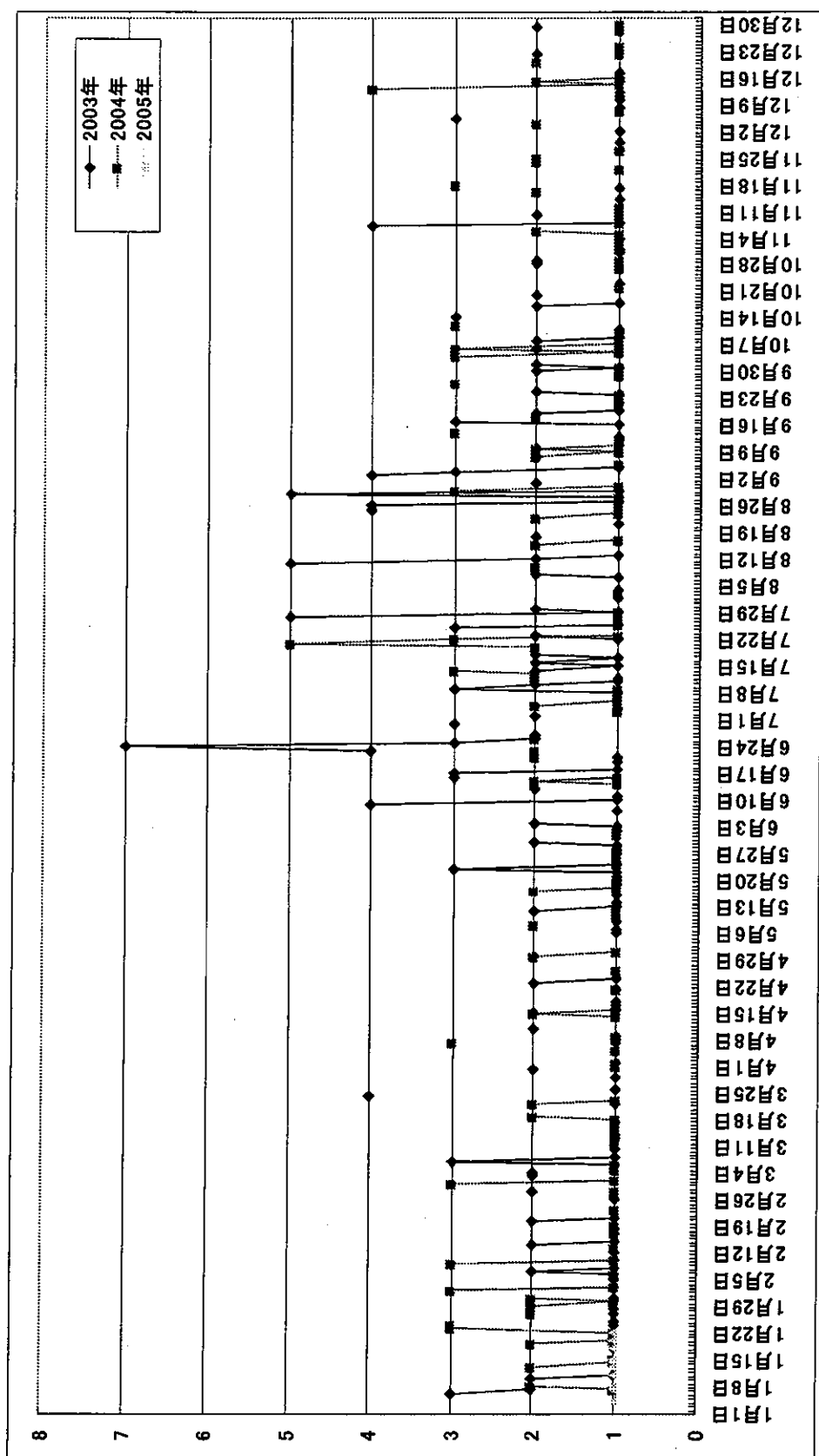
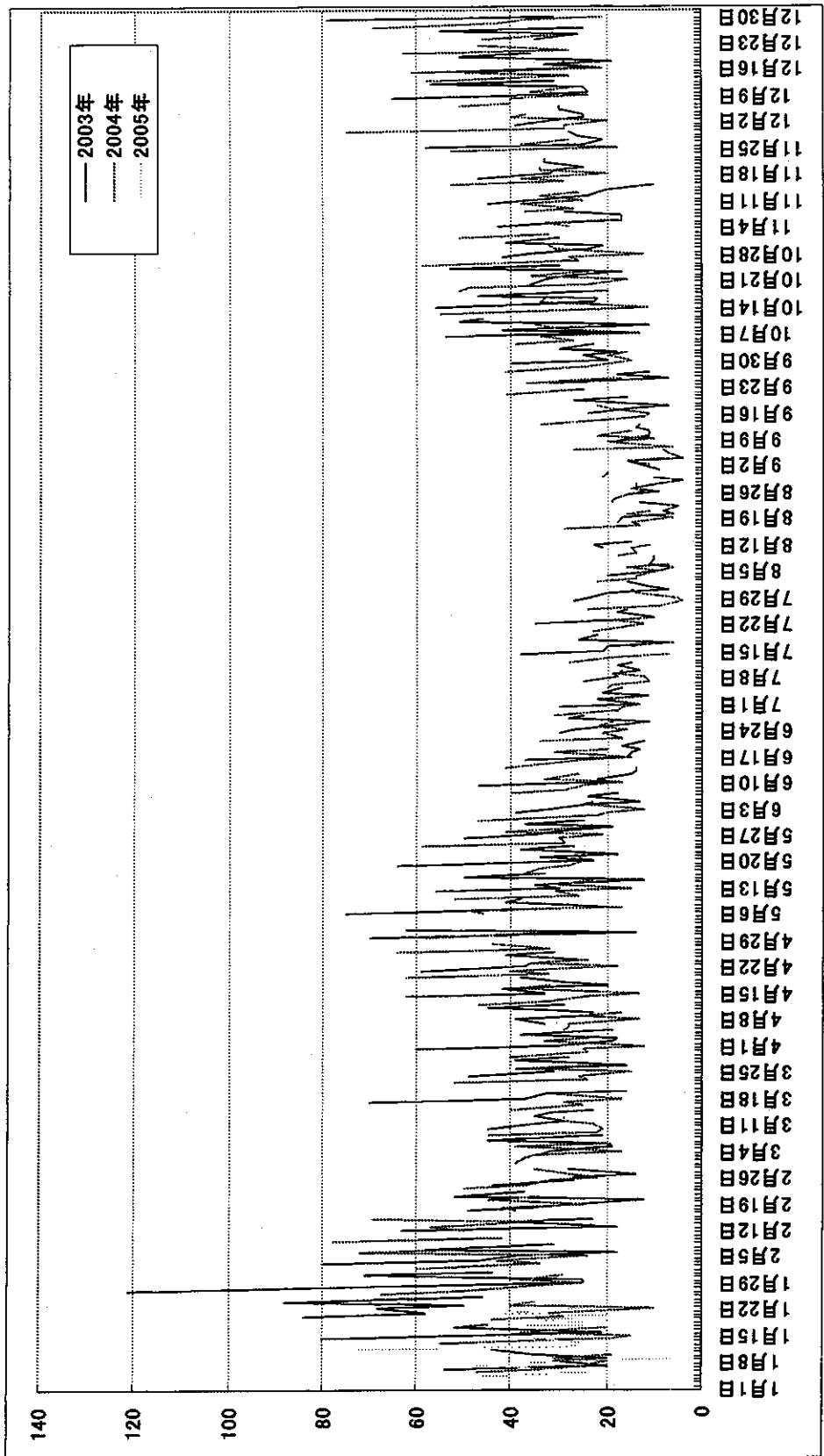
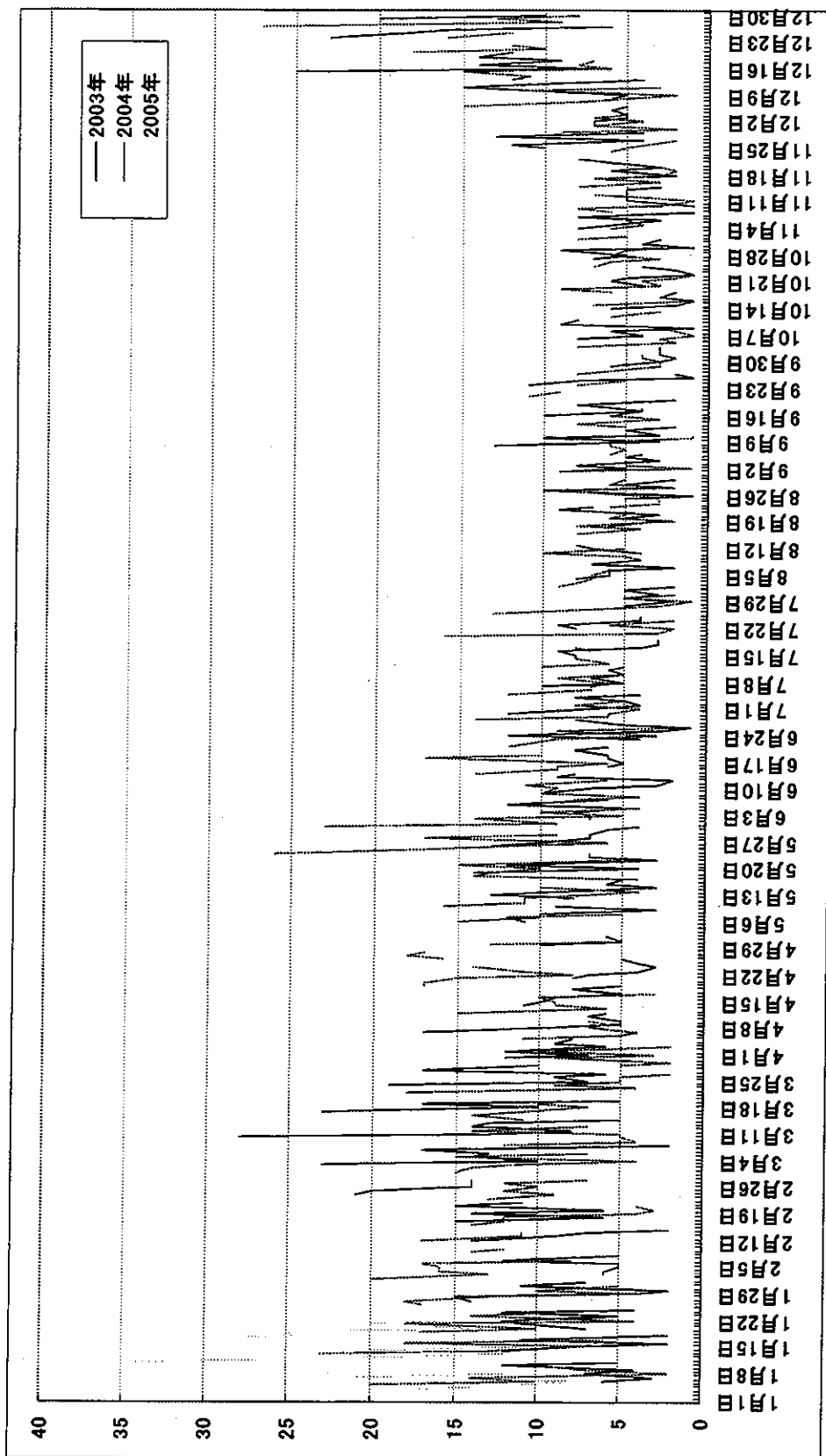


图3：咳



痢下：4图



吐 嗝 : 5 图

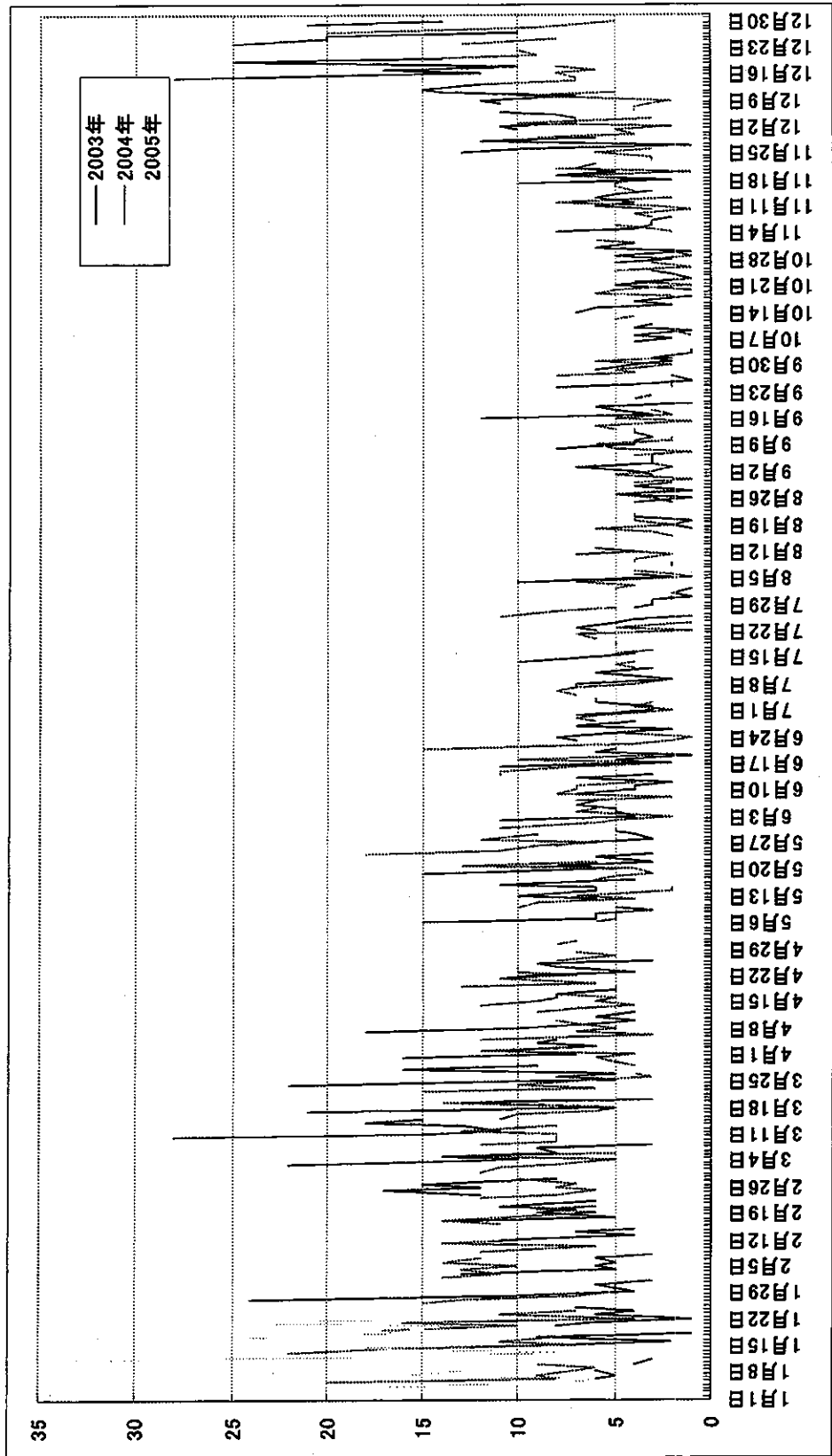


図6: 発熱におけるアラート

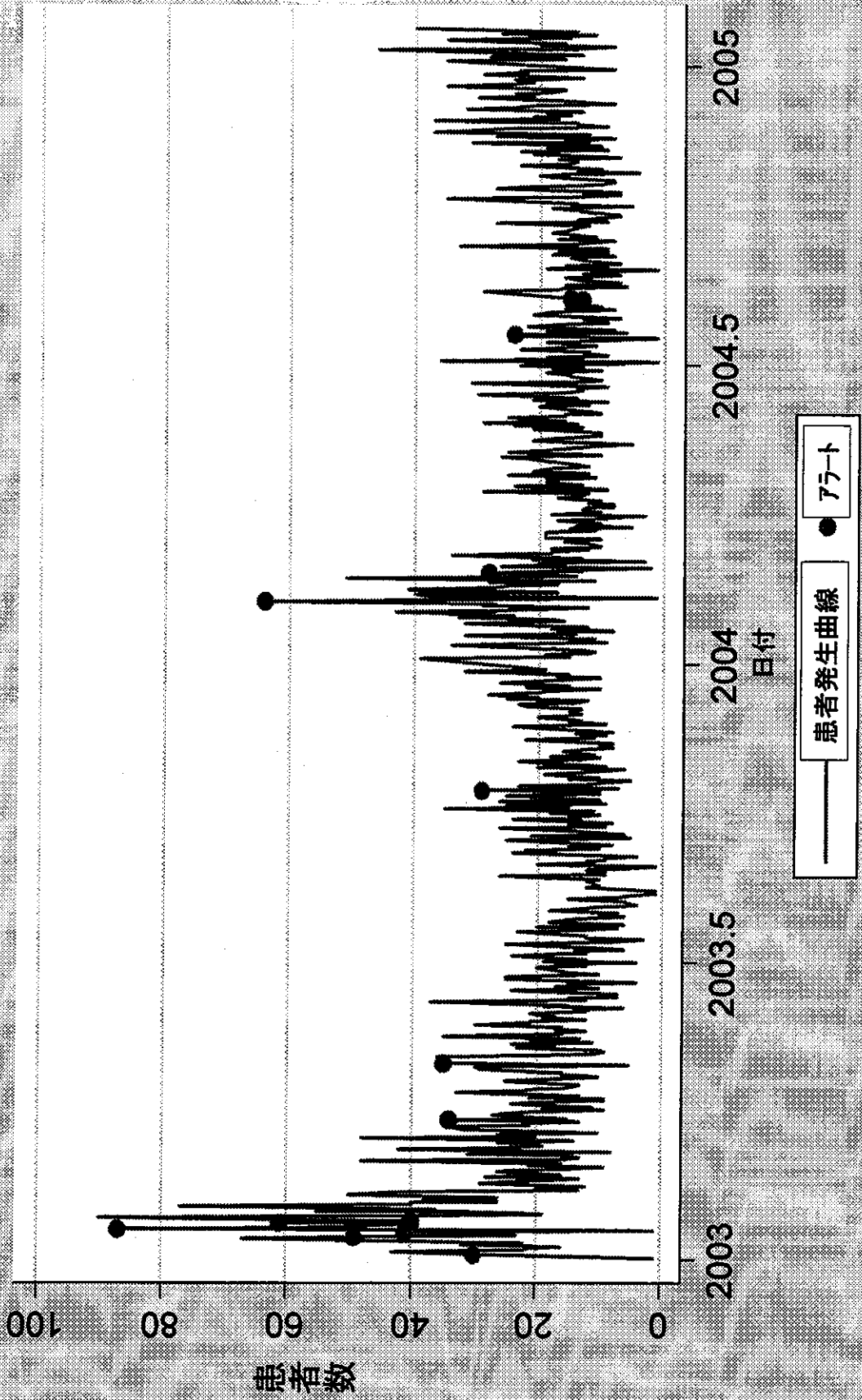


表1：発熱におけるアウトブレイク探知

年	月	日	曜日	患者数	閾値
2003	1	4	6	30	25.02592
2003	1	15	3	49	42.04901
2003	1	18	6	41	30.18966
2003	1	20	1	87	79.97473
2003	1	23	4	40	29.70684
2003	1	24	5	61	53.39369
2003	1	25	6	40	34.95128
2003	5	2	5	35	32.3973
2003	10	17	5	29	28.78937
2004	2	9	1	64	61.50103
2004	2	26	4	28	23.0634
2004	7	21	3	24	19.38461
2004	8	10	2	14	12.77252
2004	8	11	3	13	11.98568
2004	8	12	4	15	7.314056

インフルエンザ最流行日は2003年は1月20日、2004年は2月9日である。

曜日は1：月曜日、2：火曜日・・・

図7：発疹におけるアラート

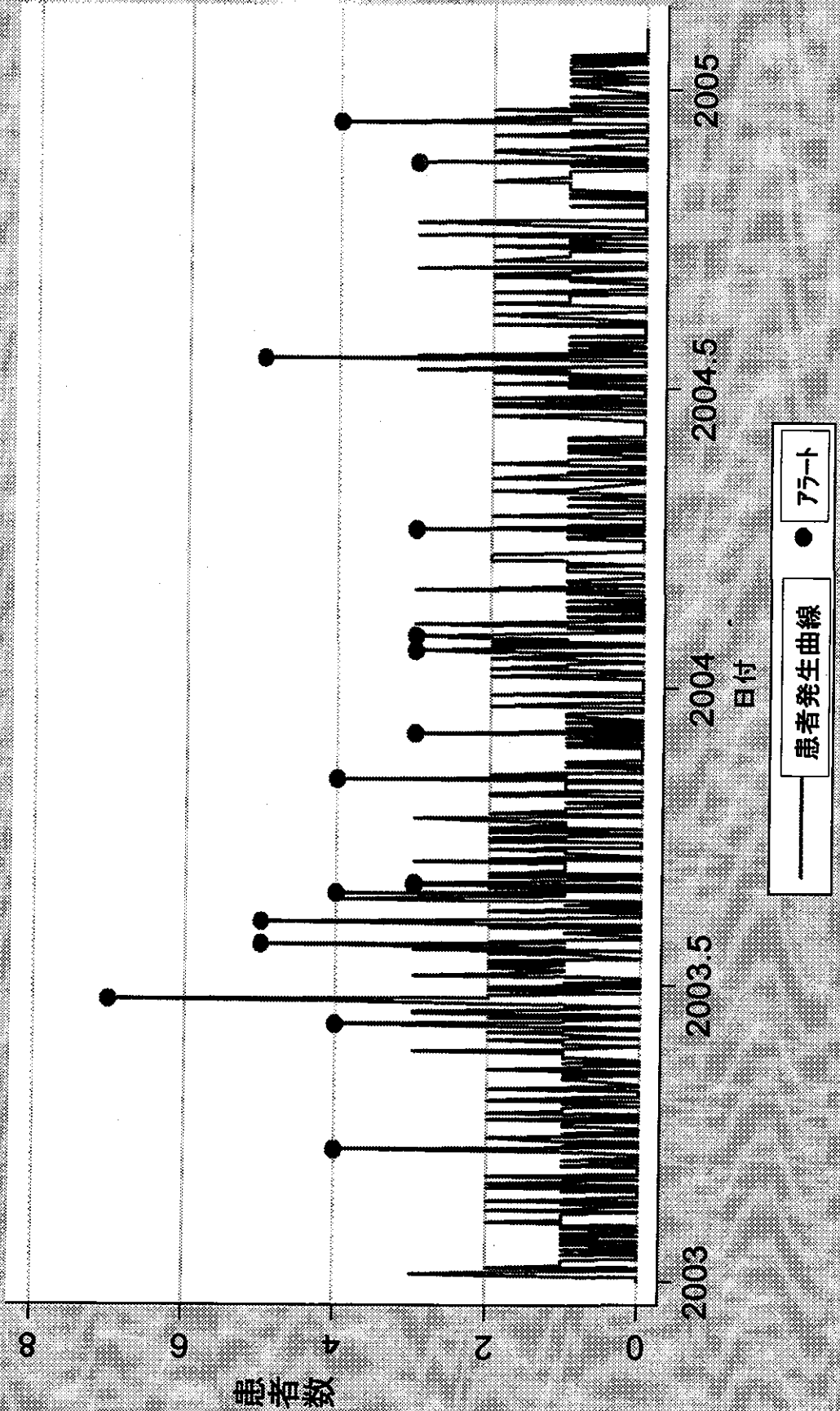


表2: 発疹におけるアウトブレイク探知

年	月	日	曜日	患者数	閾値
2003	3	24	1	4	3.227497
2003	6	9	1	4	3.090999
2003	6	24	2	7	3.91785
2003	7	28	1	5	3.500492
2003	8	11	1	5	3.726198
2003	8	29	5	4	3.884205
2003	9	3	3	3	2.99518
2003	9	4	4	3	2.683746
2003	11	7	5	4	3.320561
2003	12	5	5	3	2.564576
2004	1	24	6	3	2.456378
2004	4	7	3	3	2.829156
2004	7	21	3	5	3.479744
2004	11	18	4	3	2.284321
2004	12	13	1	4	3.500491

図8: 咳におけるアラート

