

制状態にある重症患者に何か治療を試みる予定か」と質問され、「炭疽菌感染や smallpox でも同様な反応を起こすと考えられる。免疫機能を活性化させる治療法の開発を試みたい」と返答した。

同様にこのセッションは分子生物学的技術を用いた微生物の同定に関する発表が見られた。最後に USAMRIID が最近行いだした rabbitpox モデルに関する発表があった。以前は monkeypox のエアロゾル実験をやっていたのだが、今回は rabbitpox ウイルスのエアロゾルによる感染の実験モデルである。まだ病理学的な検討は行われていないが、ウサギの場合は、サルとは異なり、viremia が持続すること、死亡原因としては重篤な viral bronchopneumonia と思われることが紹介された。今後はこのモデルを用いて、診断、治療法、あるいはワクチンの効果をチェックする実験などを行うと思われた。ただ軍関連施設でもあり、公開出来ない情報を持っている可能性もあった。

以上、2日間という短い期間であったが、ケン・アリベック氏が中心となったいわゆる「民間レベルでのバイオディフェンス」に関するセミナーであり、このような対応策が必須とされている我々日本にとって参考になるものが多く、参加は非常に有益であった。

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

「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」

分担研究者 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

研究要旨

症候群サーベイランスには確立した定義が無く、各国それぞれに異なる目的と様式を持ったサーベイランスが存在している。これらを比較検討し、バイオテロリズム、原因不明疾患の集団発生、パンデミックの早期検知を目的とした、本邦独自の症候群サーベイランスのコンセプトを検討した。台湾で実用化されたシステムの運営上の問題点や、各国の研究レベルのシステム等の現況および課題から、本邦における症候群サーベイランスは、医療システムや社会構造の違いを反映させ、高い合目的性と効率を持つ、独自の改良を加えたシステムの実用化を目指すことが必要であると考えられた。

A. 研究目的

「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症法, 1999年4月施行)」に基づく感染症サーベイランスは、正確な診断に基づき、受動的に疾患毎の患者発生報告を受ける形になっているため、感染あるいは被害の拡大が速い疾患の集団発生を、迅速に検知する目的には適していない。リアルタイム・アウトブレイク・サーベイランスは、これを補完するために迅速性に主眼を置き、速やかな公衆衛生学的対応のための早期検知を目的として開発されたサーベイランスの手法である。特定の疾患の発生を確認して報告する代わりに、診断のついていない段階での「何らかの健康被害」を報告する症候群サーベイランスのひとつの型で、臨床症状の組み合わせから健康被害の集積、異常な発生状況を早期に検知する。従って従来は、診断技術の限られた軍の野戦病院、あるいはバイオテロリズムなどにおける原因不明の疾患を対象として考案された手法である。現在、この症候群サーベイランスは様々な

形態をとり、各国の利用方法によりその定義も大きく異なってきている。共通する点は「臨床症状」をベースに報告していることだけである。

本邦における症候群サーベイランスの歴史は浅く、平成13年度厚生科学研究費(新興・再興感染症研究事業)「大規模感染症発生時の緊急対応のあり方に関する研究(主任研究者:山本保博)」の一環として、G8九州沖縄サミット(2000年)開催時に、福岡市および宮崎市において5つの急性疾患群について初めて実施された。続いて、厚生科学研究費補助金(特別研究事業)「大規模感染症発生の早期把握のための症候群別サーベイランスシステムの構築に関する予備的研究(主任研究者:木村幹男)」として、同様の5群の症候群について、2002年FIFAワールドカップ韓国・日本の開催期間前後において、1都2県(神奈川、埼玉)の参加を得て実施した。

過去2回の症候群サーベイランスはいずれも医療機関を対象とし、症候群別患者の集積を検知することを目的とし、一方は外来受診時の症候、

他方は重症入院例の診断前の臨床症候を5群に分類し報告した。医療機関受診、あるいは重症化する患者の割合は、疾患により異なりはするが、必ずしも多くない。また、急性感染症は有症状期に至ると多くの場合感染力が強く、サーベイランスによる把握以前にかなりの二次感染者の発生が推測される。従って、ROSの目的である早期把握の視点からは、薬局等で取り扱う市販薬の利用状況、一次医療機関である診療所などでの集積を見る方法が考えられる。また、医療機関からの報告時間の短縮により、迅速性を向上させるアプローチも考えられる。同様の方法で、かつ、より正確性を追求するならば、電子カルテの導入を前提として、救急や一般外来、入院重症例のそれぞれにおいて、各個症例をリアルタイムに報告し、解析する手法も考えられる。

そこで本研究では、米国ボストンで開催された第3回のNational Syndromic Surveillance Conferenceにおいて発表された様々な手法を比較検討し、さらに、実査に台湾において実際に運用されている症候群サーベイランスを参考にして、このサーベイランス導入に際しての本邦において期待する目的を明確にすると共に、最適な手法について考察した。

## B. 研究方法

### 1. 第3回 National Syndromic Surveillance Conference

2004年11月3日、4日の両日、米国ボストンにおいて開催された上記会議において、56のポスター、60以上にのぼる口頭報告の内容を参考に、米国、英国、台湾などの国々で実施されている主だった症候群サーベイランスシステムについて、情報を収集し、その特性や課題を検討した。

### 2. 台湾における症候群サーベイランス

Real-time outbreak and disease surveillance (RODS)や、独自の症候群サーベイランスを実用化している台湾行政院 Center for Disease Control (台湾 CDC)、および主訴による症候群サ

ーベイランスを研究開発している国立台湾大学を訪問し、実用性、運営効率、早期検知の可能性など、運用面での有効性と今後の課題を検討した。

## C. 研究結果

1. National Syndromic Surveillance Conference  
症候群サーベイランスには、Real-time outbreak and disease surveillance (RODS)、National Retail Data Monitor (NRDM)、Public Health Information Network (PHIN)、Electronic Surveillance System for Early Notification of Community-based Epidemics (ESSENCE)、Syndromic Surveillance in New City (NY City モデル)、Early Warning Outbreak Recognition System (EWORS) など米国を中心に多くのグループが乱立している。

(1)RODSはPittsburg大学のWagner教授らと、Carnegie Mellon大学のAuton研究室の連携によるRODSラボラトリーは1999年に設立された。このラボラトリーは研究開発以外に、4つのプロジェクトの基地ともなっており、その中に国家小売情報モニタープログラム(NRDM)とBioWatchサポートプログラムが含まれている。RODSは、2002年冬季オリンピックの際に、ユタ州で利用されたのを始め、2003年8月以降オープンソースの公衆衛生学的サーベイランス用ソフトとして、いずれの団体も自由に利用できるようになった。現在は、ソラリス、リナックス、ウインドウズなどをプラットフォームとして、米国の複数の州(ペンシルベニア、ユタ、オハイオ、ニュージャージー、ミシガン、テキサス、ミシシッピ、カリフォルニアなど)と台湾が使用している。このシステムの特徴は、公衆衛生サーベイランスを構築するためにPHINに対応しており、医療システムその他から自動的にリアルタイムで、定期的集約され、無記名化された情報を解析し、トレンドや集団発生を示唆する異常(アノマリイ)を検知することにある。現在は都市圏での、NRDMのひとつであるOver-the-counter sales

data(OTC)サーベイランス、救急外来の受診情報サーベイランスなどを通じて、風邪、呼吸器疾患、下痢、皮疹の症状についてモニターしているが、地理的情報や、Health Level 7 (HL7)という形式の電子化された患者データが必要であること、個人情報の保護とデータ送信の簡便性や迅速性との兼ね合いなどの問題が残っている。また、米国 CDC と Department of Homeland Security (DHS)の推進する BioWatch プログラムも RODS を利用しており、ロサンゼルス、ヒューストン、エルパソなど7つの大都市区で実施されているが、各都市の従来のサーベイランスとのリソースの競合を避け、かつ相乗効果を生むためには、データフォーマットの統一に加え、RODS を十分に理解した上で、都市ごとに細かな調整が必要であることも明らかになってきている。

このシステムの最大の利点は、すべてシステムが機械的に解析するところであり、最後のアラートが出る時点まで、人的リソースが最少で済むことにある。つまり、HL7 形式電子カルテから、RODS に必要なデータをリアルタイムに自動転送し、主訴から Bayesian classifier を用いて7つの症候群へ分類、関連のデータベースに保存、データウェアハウスの技術を用いて集積し、単変量、また多変量解析の統計学的な異常検知アルゴリズム

を適用して、異常があった場合にシステムが機械的に利用者にアラートを発することにある。また、時間・空間的解析もできる。学会発表資料にあった解析画面例を図1に転載引用した。

一方、統一の HL7 形式のカルテの導入は、既存システムやコスト面から、全米でも必ずしも順調ではなく、また、機械的解析に用いる閾値の設定も、真のアラートを逃さず、かつ誤報を最小限に留めるレベルに調整する点で苦慮している。そのデータの入力状況などから、現在 OTC においては24時間ごとのバッチ送信が行われているなど、リアルタイム性にも改良が必要と報告されていた。(2)カナダの症候群サーベイランスは、Canadian Network for Public Health Intelligence (CNPHI)の主要な要素を成している。CNPHI は、国から地域までの各公衆衛生レベルをつなぎ、系統的対応をとり、感染症の影響を最小限に留めることを目的とした、リアルタイム警報システムの導入を目指している。OTC サーベイランス、救急外来での主訴サーベイランス(ER サーベイランス)、毎日24時間のナース電話健康相談データ、検査室情報などリアルタイムサーベイランスと、従来のサーベイランスを統合して解析し、GPHIN(Global Public Health

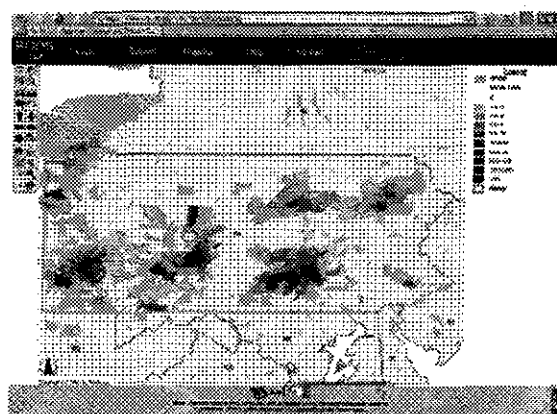
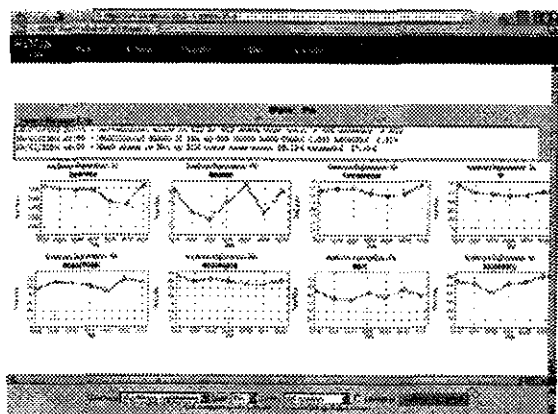


図1. RODS の解析データの例 (<http://openrods.sourceforge.net/>より引用)

Information Network)のアラートや渡航関連警報などと同じ Canadian Integrated Outbreak

Surveillance Centre の警報システムに乗せることで、対策対応への早期情報提供を大学、政府省

庁の協力を得て実用化中である。OTC サーベイランスは、呼吸器、消化器の2症候群について RODS システムを利用して実施され、解析結果は公衆衛生従事者へ提供されている。ER サーベイランスとナース電話健康相談は、各地域、地区が主体となり、トレンドと警報レベルを決定し国へ還元する形を取っている。

(3) ロサンジェルス地区では救急外来での診療ログを、電子メール、あるいはFTPを利用して集め、後ろ向き研究として症候群的患者把握の早期検知の可能性を検討している。流行性疾患を対象とすれば、2003/04 シーズンのインフルエンザを約2週間あまり早く検知できることが分かったが、一定以上の数のクラスターが、地域的、時間的に集積して初めて検知できることと、ファイル形式では報告遅れの管理に限界があり、リアルタイム性が保てないこと、従って地域内流行、あるいは季節的流行の検知はできるが、症状が不明の不慮の事態を検知することは難しく、少人数単位の発生は把握できないと報告した。この地区以外でも、電子カルテからの情報を、直接に解析システムへ自動送信ができない事情のある各国や米国の州においては、症候群サーベイランスのリアルタイム性を追求するために、短いインターバルでのバッチ送信、症例ごとの連続的送信、解析結果のフィードバックの迅速性など、情報交換の方法論が議論された。

(4) 小規模な町での、病院と公衆衛生当局の連携した早期検知のためのサーベイランスの例として、イリノイ州ロックフォードから、外来のトリアージ・ナースが主訴のみをウェブベースのオンライン・システムで入力するリアルタイム方式が、報告された。コンプライアンスの問題点はあるが、タッチスクリーン方式をとり、アラートの解釈と対応決定を、地域当局に配置された疫学ナースが担当し、緊急呼び出しで連絡されることなど、協力体制が確立できれば中小規模都市で活用できると報告された。また、ケンタッキー州の小地区からも、平常時のサーベイランスとして症候群サーベイラ

ンスを実施し、複数の利用方法がある RedBat というソフトウェアを導入することで、病院と公衆衛生当局がそれぞれの決められたデータの解析が可能となり、ほぼリアルタイムにノロウイルスの複数施設での流行が検知されて、介入によりその拡大防止ができた例が報告された。

(5) 炭疽菌によるバイオテロリズムが公共の場＝ショッピングモールで発生したとの仮定モデルを作成した Nordin らのグループは、感染率が検知の確率を大きく左右し、10%で全例を検知し、5%の感染率に過ぎなかった場合にもその多くが、従来の症候群サーベイランスで、対応可能な期間内に検知が可能であることを示した。

(6) リアルタイム化においてもうひとつの課題である、いかに解析を自動化し、人手をかけずにリアルタイムにフィードバックをするかについて、Dynamic Technology 社は Carnegie Mellon 大学と協力し、バイオテロリズムに絞って不自然なアノマリーの発生を、自然流行などから区別して自動検知するシステムを開発した。また、OTC のデータからインフルエンザシーズンに生じたバイオテロリズムの検知に成功したデータを示した。

(7) ニューヨーク市、ペンシルバニア州、ワシントン DC などでは、独自あるいは他のネットワークの一部として、リアルタイム・アウトブレイク・サーベイランスが導入され、主に救急車要請(要請時)と大手ドラッグストアのチェーンから無償提供されている OTC(翌日)の情報が常にモニターされている。中でも、ニューヨーク市のサーベイランスは長く継続されており、電子化されたカルテを生かし、救急外来のサーベイランスとも組み合わせて解析されている。

(8) Secure Data Network の PHIN は、DHS を始め複数省庁が関与したネットワークで、BioShield、BioWatch、BioSense、Bio Intelligence Center により構成されている。なかでも BioSense は米国 CDC が実務を担当し、バイオテロリズム、感染症の大流行の早期検知、早期対応するためのシステムである。中央と地方の協力が不可欠であり、同一

データの共有、解析解釈情報の提供、記録の保存、統一基準／ガイドラインの保持、一定レベル以上の機能を両者共に持つこと、ソフトウェアの共有、担当者の技量の管理としての認定制などが鍵となる多分野にわたるチームアプローチと位置づけられている。国家安全保障の一環として取り組んでいるもので、2004年の時点で国防省および米軍関連病院の救急外来の情報と、救急車出勤情報、OTC データ、診断検査オーダー、BioWatch ラボの検査結果を収集していた。ICD-9、LOINC を基準コードとして収集データの質管理を行っているが、自由記載の主訴の取り扱い方法などが確立していない。今後、さらに対象とするデータの種類を拡大し、複合的解析を試みる予定であるが、依然として参加の州、病院数が少なく、各地域の10%以上の人口、米国全州をカバーするに至っていない。すでに実用化段階であるが、1~4

日の遅れがデータの処理にかかり、リアルタイム性(現況 1 週間以内の情報提供)が低下しており、システムへの入力から、電子カルテの直接データ送信による改善が必要である。

(9) ESSENCE は 1997 年に開始された、米国国防省 (DoD) が主導するパンデミックの可能性を持つ新興感染症の早期発見のメカニズムであり、一般化にあたり Johns Hopkins University Applied Physics Laboratory (JHU/APL) などとの協力により、1999 年から提唱され運営されている。診断後の疾病発生報告ではなく、患者受診時の情報を収集することで集団発生の早期検知を目指した。第 I 相の、ワシントン DC 周囲の DoD 関連の 104 一次病院と救急外来での救急搬送の、ICD-9 ベース情報の収集から、第 II 相においては全国各地へ拡大し、地域的なイベントも検知するためには官民の相互協力が不可欠と判断された。

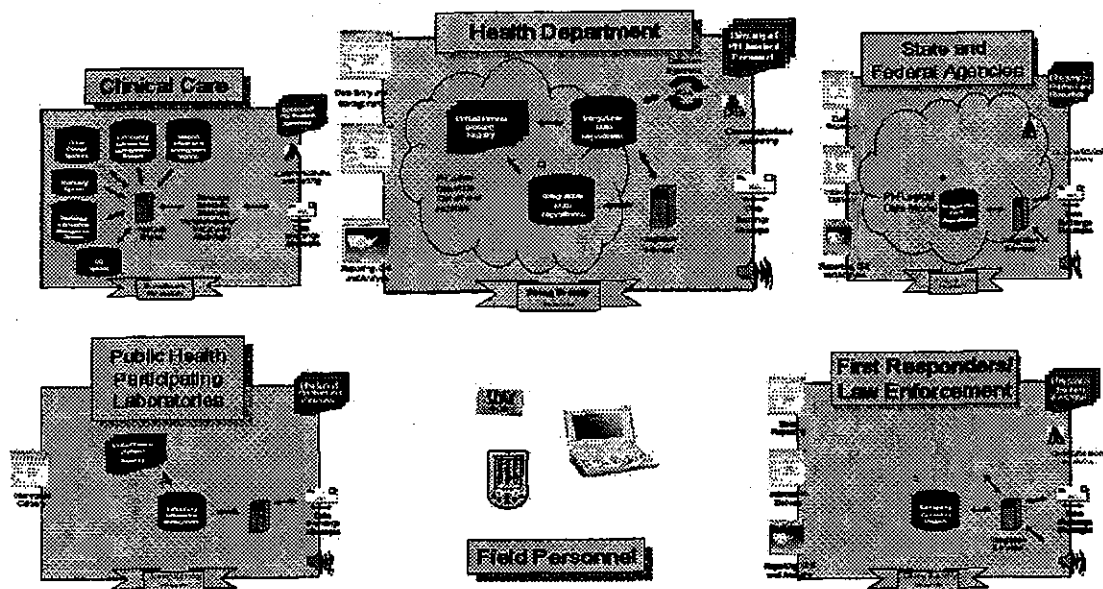


図 2. Public Health Information Network, PHIN 概略図 (国立台湾大学提供資料より)

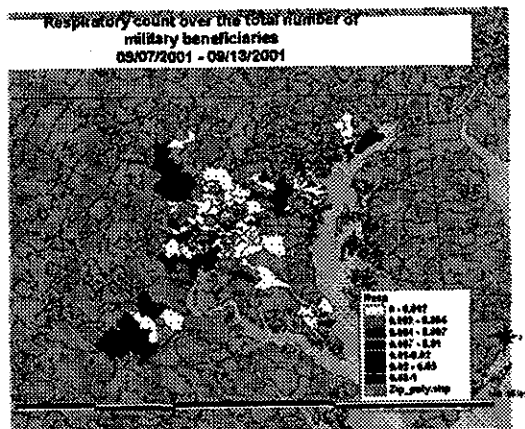
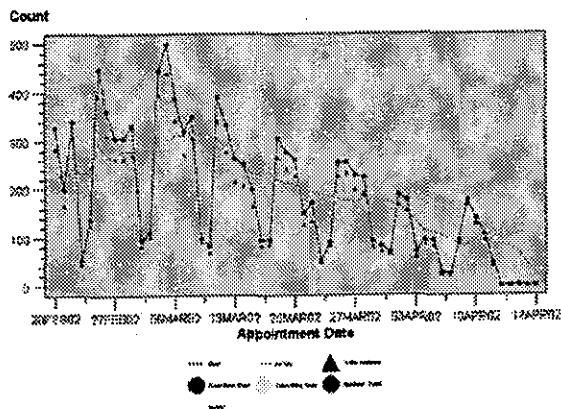


図 3. ESSENCE の解析データの例

(<http://www.geis.fhp.osd.mil/GEIS/SurveillanceActivities/ESSENCE/ESSENCE.asp> より引用)

収集情報は、軍および民間病院の救急外来患者情報、OTC 売り上げ、学校欠席情報、動物保健データなどで、アクセス制限付きのウェブサイトを通じて提供される。症候群は ICD-9 コードを基準に決定され、呼吸器、消化器、神経学的、皮膚(出血)、皮膚(感染)、発熱、意識障害の 7 群に分類され、特に地理的情報を重要視する。過去のデータを元に閾値が計算され、中央データベースに集められたデータは自動的に解析される。この閾値決定は現在も試行錯誤が続けられており、発生アラート数により調整している。情報の還元は ArcView ソフトウェアを利用し、zip コードを利用して地理空間的表現で提供している。現在は、世界各地の米国陸海空軍と国境警備隊の大半が導入しているが、民間との協力は一部大学とコロンビア、バージニア、メリーランドなどの州に留まっている。

(10) カナダのモンゴメリー州においては、ESSENCE をそれぞれの疫学者が自分のデスクトップから利用するアルゴリズムを考案し、報告したが、機械的アラートの閾値の設定、異常の判定に用いる特性の選定など問題点が残っている。地方が中心となり、少ない疫学者によって情報の解析、調査、対応の判断をしなければならない場合には、このようなアルゴリズムが必須であることは明らかで、機械的アラートと人の判断をどのように組み合わせるかが課題であるとしている。

(11) ノースカロライナ州からは、サーベイランスと対応の連続性をどのように確保するかについて、主な病院を結んだ救急外来の症候群サーベイランスと積極的調査を題材に報告された。症候群サーベイランスは、救急外来受診患者の基本情報を 2001 年から集め、Early Aberration Reporting System を導入して自動解析による機械的アラートを出す仕組みを構築した。また同時に、州の方針として各病院は職員として、2003 年から公衆衛生疫学者(疫学看護師)をひとり配置し、このアラートの真偽や公衆衛生学的インパクトを、検査結果やコミュニティ感染症情報を参照に即時判断し、全病院あるいは地域へアラートは発令することで、誤報の減少と集団発生の見逃しを防ぐ機構をつけた。

(12) このほかに、オランダでは軽症例の多いウエストナイル熱患者の早期把握、オーストラリアでは 2003 年ワールドカップ・ラグビーのハイプロファイル・イベントの際の臨時迅速サーベイランス、韓国ではバイオテロリズムの早期発見のための恒常的サーベイランス、香港では小児施設における流行性疾患のモニター手法としての経験が報告された。

## 2. 台湾における症候群サーベイランス

台湾 CDC が、国のサーベイランスとして、あるいは研究ベースで実施しているサーベイランスには 6 種類がある。①法に基づく全数報告(第一





Syndromic Surveillance in Taiwan, 2000/5~2004/12

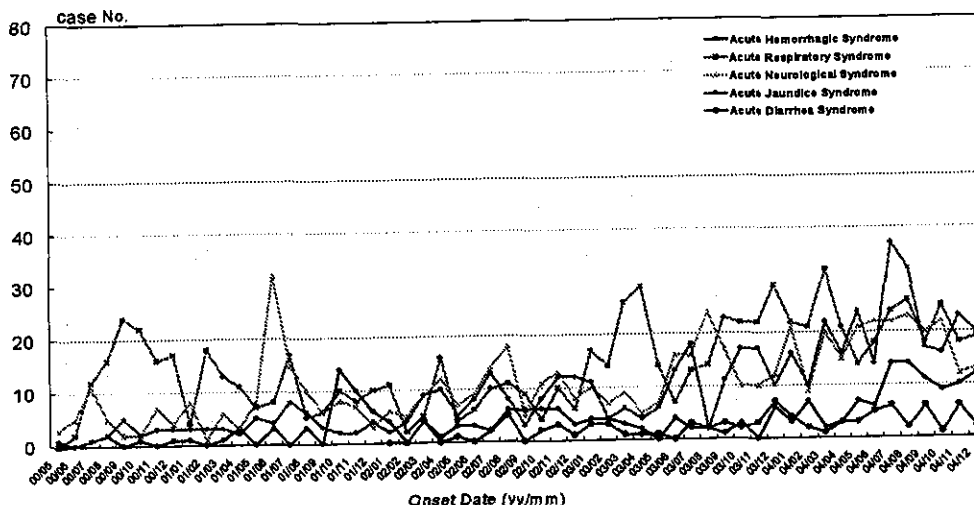


図5. 台湾の症候群サーベイランスデータ (台湾 CDC 提供)

国立台湾大学を中心としたグループは、電子カルテからのデータを自動転送し、主訴をベースとするリアルタイム症候群サーベイランスの可能性を検討している。現在このグループには 189 の救急外来を持つ病院と 2 市立病院が参加している。救急外来での主訴の入力、診察後の医師による入力、その後の検査結果が、将来的にはひとつの電子カルテとして病院内で共有される予定であるが(図6)、現時点では、図7に示すようなタッチ画面方式の外来入力システムが独立して試行さ

れている(Jen-Ai 病院)。米国と異なり、ICD-9 は普及していてもカルテの主訴欄は 46%が無記載であり、記載があっても 60%は中国語で主訴が記載されるため、言語変換を独自に開発中である。この理由から、RODSの全国的導入には限界があるとしている。現在は英文、中文併記の形をとっている。ナチュラルランゲージを用い、WanFang(萬芳)病院を核に電子カルテからの自動送信、自動解析を行っており、ARIMA モデルをベースに利用して基準値を決定している。

Flow chart of Syndromic surveillance system in Taiwan

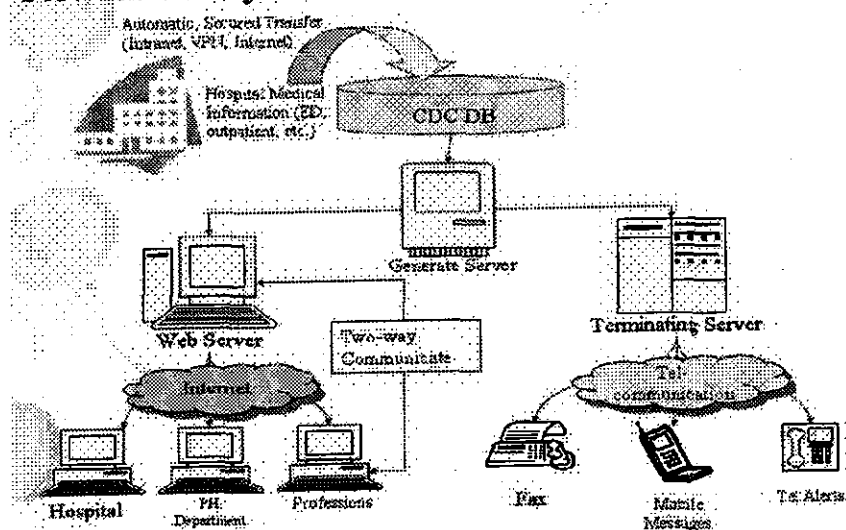


図6. 台湾大学が想定する症候群サーベイランスシステムの情報の流れ



ために、クラスターを検知するのにかにより、情報の収集元と適当なシステムが変わる。また、継続的に平時のサーベイランスとして実施するか、イベントがある際に臨時に実施するかによっても、アラートの基準設定やリアルタイム性をどの程度追及できるかなどが変化してくる。

本邦の症候群サーベイランスは、リアルタイム・サーベイランスを目指しており、バイオテロリズム、パンデミック、広域集団発生などの拡大を未然に防ぐことが目的である。したがって、季節的流行の疾患などは、定点サーベイランスに譲り、新興感染症の第一例の検知は臨床現場の高い診断能力に期待し、サーベイランス対象をバイオテロリズムやパンデミックの可能性を持つ感染症に絞って、小規模なクラスターを早期検知することで、健康被害を最小限に抑えるための公衆衛生学的対応をタイムリーに導入することが求められている。医療システムのより低層、あるいはより早い段階でクラスターを検知できれば、対策実施までに時間的余裕が提供できる。この目的からは、医療機関受診前の売薬からの把握、救急外来あるいは救急搬送、一次病院の一般外来からの情報が望ましい。この発想は、ESSENSE、RODSなどと共有するもので、確定診断した第一例目の把握を目指す台湾 CDC とは大きく異なる。しかしながら、本邦においては電子カルテの導入が大きく遅れていることと、諸外国に比べ、非常に制限の大きい個人情報保護の考え方がある。全国統一した電子カルテの導入は、コストの問題がある以外に、台湾とは異なり、主訴をとした記載がきちんと外来カルテにされているにもかかわらず、それが日本語(=漢字)であり、ICD-9 が臨床現場で普及していないなど、米国のシステムをそのまま導入することには無理がある。

国立台湾大学は HL7 が普及するまでの間、XML をベースに、既存の電子カルテから、ナチュラルランゲージを駆使し、表現のゆれも取り込んだ漢字表記の主訴を用いて症候群分類をする方

法を検討している。本邦における方向性も、これと同じ形での実現性が高いと考えられる。電子カルテからの自動送信によるデータの入手以外には、新たな入力という人的リソースの省力化は不可能であり、すでに導入された多種多様な電子カルテの形式を統一するにも時間を要すると考えられるので、汎用性のある XML によって特定フィールドのデータを読み出し、自動送信する手法を検討することが現実的であると考えられる。

SARS などの場合、感染力の強い期間、R 値などを考慮して数日の遅れは許容できるとしても、バイオテロリズムに使用した疾患が、インフルエンザの様な特性を持っていた場合、数時間単位の遅れが問題となることもありえる。リアルタイム性は高いほどよいことになり、個人情報も、最低限クラスターの同定が可能となる特徴、「時、人、場所」は公衆衛生学的対応のために必要となる。つまり、推定感染日、発症日、年齢、性別、職業、検査項目と結果、臨床転帰、渡航歴、居住地などは、クラスターの特性を決定するために、患者と 1 対 1 対応の情報が一連のストリングで得られることが必要となる。

では、リアルタイム・サーベイランスはハイ・プロフィール・イベントなど、人の交流が活発化する時期だけの、アドホックな実施で良いのであろうか。現在の日本の方式では、米国、台湾がすでに持っているバックグラウンド・データ、すなわち平常と判断する基準値および異常の判定をする閾値の推計に必要な情報量が不足している。比較するものが無いなら、判断は人の経験に頼るしかなく、バイアスは避けられない。本邦には、このような判断のできる疫学専門家の数が明らかに不足している。科学的エビデンスの不足した情報では、政策的判断を含む公衆衛生学的対応を取る際に説得力を欠く。また、ベースライン無しには、他の既存サーベイランスとの統合的解析による、信頼性のある予測モデルの確立においても比較ができず、障害となる。したがって、このサーベイランスも

平時から継続してデータを収集しておく必要があり、コンプライアンスを維持するためには、データの電子化、自動送信、一部自動解析と省力化が鍵となる。

電子カルテの普及率が低い現時点で、救急外来や一次病院の外来のように、日常業務が著しく繁忙な領域において、全国的かつ継続的な患者情報のサーベイランスを導入することは、先ず不可能である。しかるに、不測の事態はいつ起こるか不明である。したがって、小規模トライアル・サーベイランスを実施し、独自のシステムの改良を続け確立を目指すとともに、すでに存在しているデータ、たとえば電子化されている医薬品の小売情報や、毎日報告される救急搬送情報などをリアルタイムに入手する方法を、平行して模索してゆくことが必要である。

#### E. 結論

電子カルテの普及状況、個人情報の定義および取り扱い規範が各国により異なるため、患者カルテから直接情報を入手するという、米国、欧州、台湾などで用いられている手法を、そのまま本邦へ導入することは困難であると考えられた。しかしながら、個人情報を含まない OTC、患者主訴の情報、救急車搬送情報などを利用することで、診断前の患者情報を早期に把握できる可能性があることも確認された。本研究班における症候群サーベイランスの目的は、バイオテロリズムおよびパンデミックの早期検知にあるため、診断確定例の

正確な報告以外に、受診前の患者動向、外来初診・軽症例のクラスター把握、重症例の早期検知の各段階に、費用対効果の高い、省力で、報告のコンプライアンスが高い、継続可能なシステムを構築することが重要であると考えられる。この観点からは、各国、各研究者と最新の情報を交換し、引き続き、外来での主訴サーベイランスや、重症患者の電子カルテサーベイランスの開発とともに、すでにある電子情報の OTC などを有効に、よりリアルタイムに利用する方法も検討を続け、本邦独自のリアルタイム・サーベイランスの確立を図る必要があると考えられる。

#### F. 健康危険情報

特記なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

- 1) 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.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。



### Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
重松美加 岡部信彦	重症急性呼吸器症候群(SARS)	国立感染症研究所学友会	感染症の辞典	朝倉書店	東京	2004	117-120

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohkusa.Y	Policy evaluation for the subsidy for influenza vaccination in elderly	VACCINE	forthcoming		
大日康史	インフルエンザの流行状況把握システム	季刊インフルエンザ	vol.6,no.1	51-60	2005
大日康史	パンデミックプランニングの最先端:数学的モデルの政策への応用	季刊インフルエンザ	vol.6,no.1	61-69	2005
大日康史, 重松美加, 谷口清州	2003/04シーズンのインフルエンザ流行のインパクト	病原微生物情報	vol.25, No.11	8-9	2004.11
大日康史, 菊池宏幸	確率数理モデルを用いたSARS対策の評価 大阪の事例の検討	厚生指標	vol.51	34-41	2004
大日康史	全殺処分か、予防的ワクチネーションか? 鳥インフルエンザ防疫策に関する数理モデルからの評価	鶏卵肉情報		68-74	2004.5.25
谷口清州	インフルエンザの最新動向	調剤と情報	10(11):	1482-1486	2004
樽井武彦, 村田厚夫	新興感染症に対する感染制御ガイドライン	救急・集中治療	16(5)	514	2004
村田厚夫	Infection Control-感染症対策は万全か? -	救急・集中治療	16(5)	515-523	2004
榊 聖樹, 山口芳裕, 村田厚夫, 島崎修次	一この感染症を見逃さないために- Aeromonas感染症	救急・集中治療	16(5)	531-537	2004

村田厚夫	ミサイル防衛システム－ Toll-like receptors II－	救急・集中治療	16(5)	611	2004
村田厚夫	Med -Wires [41]「新興感染症 －ウイルスの反撃」	医薬の門	44(4)	112-117	2004
村田厚夫	Emerging Infectious Diseases －増え続ける感染症への挑戦 －	救急・集中治療	16(12)	1437-1438	2004
村田厚夫	術後の呼吸感染対策	外科	67(2)	157-160	2005
重松美加, 岡部信彦	SARSとインフルエンザ－疫学	臨床と微生物	31 (1)	59-64	2004
重松美加, 谷口清州	流行感染症の脅威: 最新情報 とその対策－エイズ, 肝炎, ATL, 梅毒・クラミジア, SARS, インフル エンザ, 結核－第2章注目され る感染症の最新情報2. 呼吸器 感染 A. SARS の脅威 (1) 流行と疫学	臨床病理レビ ュー特集(東京: 臨床病理刊行 会)	129	78-85	2004
重松美加, 岡部信彦	SARS流行2002～2003、そして 2004	臨床と研究 (大同学館)	81 (12)	1-7	2004

## IV 研究成果の刊行物・別刷



# 重症急性呼吸器症候群

## Severe acute respiratory syndrome (SARS)

### 概要

中国南部の広東省を起源とした、重症な非定型性肺炎の世界的規模の集団発生が、2003年に急性呼吸器症候群 (SARS) の呼称で報告され、これが新型コロナウイルスが原因であることが突き止められた。わが国においては、同年4月に新感染症に、ウイルスが特定された6月に指定感染症に指定され、2003年11月5日より感染症法の改正に伴い、第1類感染症としての報告が義務づけられるようになった。前回の集団発生は、2002年11月16日の中国の症例に始まり、台湾の症例を最後に2003年7月5日にWHOによって終息宣言が出されたが、32の地域と国にわたり8000人を超える症例が報告された。

### 【疫学】

SARSは2002年11月16日に、中国南部広東省で非定型性肺炎の患者が報告されたのに端を発し、北半球のインド以東のアジアとカナダを中心に、32の地域や国々へ拡大した。中国では初期に305人の患者（死亡例5人）が発生し、2003年3月の始めには旅行者を介してベトナムのハノイ市での院内感染や、香港での院内感染を引き起こした。同年3月12日にWHOは、全世界に向けて異型肺炎の流行に関する注意喚起 (Global Alert) を発し、本格的調査を開始した。3月15日には、原因不明の重症呼吸器疾患として severe acute respiratory syndrome (SARS) と名づけ、「世界規模の健康上の脅威」と位置づけ、異例の旅行勧告も発表した<sup>1)</sup>。

報告症例数は、2002年11月～2003年8月に中国を中心に8098人で、うち774人が死亡している。1707人(21%)の医療従事者の感染が示すように、医療施設、介護施設などヒト-ヒトの接触が密な場合に、集団発生の可能性が高いことが確認されている(表参照)。起因病原体の特定のためのWHOを中心とした各国の協力と、古典的「隔離と検疫」対策を用いて収束がはかられ、2003年4月16日の新型のSARSコロナウイルス(SARS-CoV)特定に続き、7月5日終息宣言が出された。

2003年9月にシンガポール、12月に台湾と続いて孤発の実験室内感染が報告されたが、2004年1月に入り中国広東省において、3例の市中感染が疑われる症例が報告された。さらに、2004年4月に中国で実験室内感染と思われる例をきっかけに、合計9例の患者発生が確認されたが、大規模な拡大はくいとめられている。

SARS-CoVの院内感染であったこともあり、症例のほとんどは成人で小児の患者数は少ない。2003年5月末における中国のデータでは、罹患率が20～29歳で最も高く、人口10万人当たり2.92、次いで40～49歳(2.15)、30～39歳(1.87)の若年成人に高く、50歳以上の年齢群ではすべて1.8以下、10歳未満は0.16であった<sup>2)</sup>。発症者の約80%は軽快するが、およそ20%が重症化し、予後は年齢や基礎疾患の有無により異なる。男女差や人種差は、各集団発生が生じた地域の状況によって異なり、疾患特性を指摘することは難しい。

SARSの起源、感染経路、病原性、不顕性感染の有無、病態生理、季節的流行の可能性など不明な点が依然多い。集団発生においては「スーパースプレッダー」と呼ばれる、多数への感染伝播に関与した有症状の患者の存在が注目されているが、そのメカニズムは解明されていない。

わが国では、集団発生期間中に報告のあった可能性例16例と疑い例52例すべてが、他の診断が

表 重症急性呼吸器症候群 (SARS) の国別報告数のまとめ (2002年11月1日～2003年7月31日、9月26日改訂)

地域	累積報告数			年齢の中央値(範囲)	死亡者数 <sup>a</sup>	致死率(%)	輸入例(%)	医療従事者の感染者数(%)	最初の「可能性例」の発症日	最終の「可能性例」の発症日
	女	男	計							
オーストラリア	4	2	6	15(1~45)	0	0	6(100)	1(16)	2003/2/26	2003/4/1
カナダ	151	100	251	49(1~98)	43	17	5(2)	109(43)	2003/2/23	2003/6/12
中国	2674	2607	5327 <sup>b</sup>	保留	349	7	NA	1002(19)	2002/11/16	2003/6/3
香港(中国特別行政区)	977	778	1755	40(0~100)	299	17	NA	386(22)	2003/2/15	2003/5/31
マカオ(中国特別行政区)	0	1	1	28	0	0	1(100)	0(0)	2003/5/5	2003/5/5
台湾(中国)	218	128	346	42(0~93)	37	11	21(6)	68(20)	2003/2/25	2003/6/15
フランス	1	6	7	49(26~56)	1	14	7(100)	2(29) <sup>c</sup>	2003/3/21	2003/5/3
ドイツ	4	5	9	44(4~73)	0	0	9(100)	1(11)	2003/3/9	2003/5/6
インド	0	3	3	25(25~30)	0	0	3(100)	0(0)	2003/4/25	2003/5/6
インドネシア	0	2	2	56(47~65)	0	0	2(100)	0(0)	2003/4/6	2003/4/17
イタリア	1	3	4	30.5(25~54)	0	0	4(100)	0(0)	2003/3/12	2003/4/20
クウェート	1	0	1	50	0	0	1(100)	0(0)	2003/4/9	2003/4/9
マレーシア	1	4	5	30(26~84)	2	40	5(100)	0(0)	2003/3/14	2003/4/22
モンゴル	8	1	9	32(17~63)	0	0	8(89)	0(0)	2003/3/31	2003/5/6
ニュージーランド	1	0	1	67	0	0	1(100)	0(0)	2003/4/20	2003/4/20
フィリピン	8	6	14	41(29~73)	2	14	7(50)	4(29)	2003/2/25	2003/5/5
アイルランド	0	1	1	56	0	0	1(100)	0(0)	2003/2/27	2003/2/27
韓国	0	3	3	40(20~80)	0	0	3(100)	0(0)	2003/4/25	2003/5/10
ルーマニア	0	1	1	52	0	0	1(100)	0(0)	2003/3/19	2003/3/19
ロシア	0	1	1	25	0	0	NA	0(0)	2003/5/5	2003/5/5
シンガポール	161	77	238	35(1~90)	33	14	8(3)	97(41)	2003/2/25	2003/5/5
南アフリカ	0	1	1	62	1	100	1(100)	0(0)	2003/4/3	2003/4/3
スペイン	0	1	1	33	0	0	1(100)	0(0)	2003/3/26	2003/3/26
スウェーデン	3	2	5	43(33~55)	0	0	5(100)	0(0)	2003/3/28	2003/4/3
スイス	0	1	1	35	0	0	1(100)	0(0)	2003/3/9	2003/3/9
タイ	5	4	9	42(2~79)	2	22	9(100)	1(11) <sup>c</sup>	2003/3/11	2003/5/27
英国	2	2	4	59(28~74)	0	0	4(100)	0(0)	2003/3/1	2003/4/1
米国	14	15	29	33(0~83)	0	0	28(97) <sup>d</sup>	0(0)	2003/2/24	2003/7/13 <sup>e</sup>
ベトナム	39	24	63	43(20~76)	5	8	1(2)	36(57)	2003/2/23	2003/4/14
計			8098		774	9.6	143	1707(21)		

<sup>a</sup> SARSが死亡原因の症例だけを含む、<sup>b</sup> 46症例が性別不明、<sup>c</sup> 他の地域で罹患した医療従事者も含む、<sup>d</sup> 1症例の感染経路は不明、<sup>e</sup> 米国は当初、WHOの症例定義と異なる定義を用いていたが、2003年7月5日以降に発症した症例については、SARS可能性例だけを報告している。

つき取り下げられたか、あるいはSARS対策専門委員会でSARSの可能性が否定されている<sup>3)</sup>。

### 【病原体】

コロナウイルス科ヒトコロナウイルスは一本鎖RNAウイルスで、軽症のかぜ様症状の約30%の原因となっていると考えられていたが、重症化の報告はほとんどなかった。SARSは、この科に属する新型のコロナウイルス(SARS-CoV)により引き起こされる、全身性の感染症である<sup>4)</sup>。このウイルスは、杓子状の突起が表面にあるエンベロープをもち、ウイルス核酸そのものに感染性があることが知られ、29000~31000ヌクレオチドの

塩基をもつとされている<sup>5)</sup>。ブタ、マウス、ニワトリ、七面鳥などに呼吸器系、消化管、肝臓、神経系などの病気を起こす動物コロナウイルスのあることも知られているが、SARS-CoVは、これらとは遺伝子的にも大きく異なる(図参照)。一般的に、コロナウイルスは変異しやすいことも知られており、ワクチンや治療薬の開発上の今後の問題点とされている。

感染経路は、飛沫および接触(糞口)感染が主体とされるが、空気感染の可能性を含め依然議論の余地がある。最も一般的には、感染性のある飛沫への曝露を伴う密接なヒト-ヒトの接触で伝播

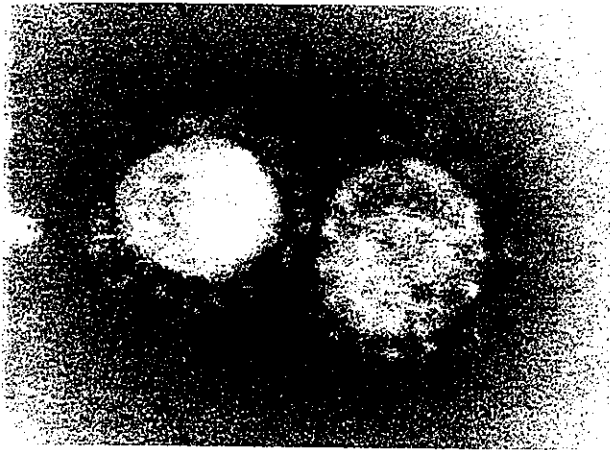


図 SARS コロナウイルスの電子顕微鏡像 (国立感染症研究所 SARS 診断グループ 提供)

していると考えられ、医療従事者や介護者などの場合は、感染性のある血液をはじめとした体液への直接的接触も考えられる<sup>1)</sup>。ヒトで感染源となるのは有症者だけで、現在までのところ発症前の患者が感染源となったという報告は確認されていない。動物の媒介(ハクビシン、タヌキ、ネズミ、他)、食品の媒介も示唆され、消化器症状を伴う例も多くみられることから、糞口感染が主体ではないかとの議論もある<sup>6)</sup>。野生動物の感染伝播に果たす役割については依然結論は出ていない。

#### 【臨床症状・徴候】

潜伏期は2～10日、平均5日であるが、より長い潜伏期の報告もまれにある<sup>2)</sup>。SARSの自然経過としては、発病第1週に、発熱、悪寒戦慄、筋肉痛など、突然のインフルエンザ様の前駆症状で発症する。疾患特異的な症状や症状群は確認されていない。発熱歴が最も頻繁に報告されるが、初期の検温ではみられないこともありうる。発病第2週には非定型肺炎へ進行し、咳嗽(初期には乾性)、呼吸困難がみられる。下痢は発病第1週にもみられるが、一般的には第2週目により多く報告されている。最大70%の患者が、血液や粘液を含まない、大量の水様性下痢を発症する<sup>6)</sup>。発症者の約80%はその後軽快するが、なかには急速に呼吸促進と酸素飽和度の低下が進行し、ARDS(急性呼吸窮迫症候群)へ進行し死亡する例もある。約20%が集中治療を必要とする。感染の伝播は主に発病第2週の間起こる<sup>6,7)</sup>。

SARSに特異的な血液学的、生化学的パラメータはないが、病状とともに進行するリンパ球減少、血小板減少、APTTの延長、LDH上昇、血清電解質の異常などが複数の研究により報告されている。ALT、AST、CPKの上昇の報告はあまり多くない<sup>7)</sup>。

無症候の場合もほとんどの患者で、最も早期で第3～4病日に胸部レントゲン、あるいはCT上の変化がみられる。典型的な所見では、細葉の変化の所見や斑状影が偏側の末梢肺野に始まり、陰影の増多またはすりガラス様陰影へ進行する。移行性の陰影もある。さらに進行した病期では、時に自然気胸、気縦隔、胸膜下線維症や嚢胞性変化などを含む所見がみられることがある<sup>8)</sup>。

病理組織像は、間質性浮腫や線維化、細葉への間質液の浸潤、下肺野の無気肺などが主体のARDS(急性呼吸窮迫症候群)の所見を示す<sup>9)</sup>。

成人例では、胸部所見、症状から、インフルエンザ、マイコプラズマ、レジオネラなどをはじめとした肺炎が鑑別対象となる。また、既知のコロナウイルスの活動期は季節的にこれらの患者が増加する時期と重なることから、診断時には十分な注意が必要である。小児例では、これ以外にもRSウイルス感染なども鑑別対象となる。

SARSの致死率は、感染者の年齢、基礎疾患、感染経路、曝露したウイルスの量、国によって大きく異なる。全体としてはおよそ9.6%(2003年9月)と推計されているが、24歳未満では1%未満、25～44歳で6%、45～64歳で15%、65歳以上で50%以上となっている。男性であること、基礎疾患の存在も高致死率のリスク因子とされている<sup>10)</sup>。SARSの可能性があると判断された人のうち、10～20%が呼吸不全などで重症化しているが、80～90%の人は発症後6～7日で軽快している。1カ月以上人工呼吸治療を続けても死亡する例がある。

無熱の発症や、細菌性の敗血症または肺炎の併発のような非定型的な発症の仕方が、高齢者における問題点として特に取り上げられている。一般にこの年齢層は、免疫力の低下や基礎疾患を伴っていることが多く、他の年齢層より頻繁に医療施

設を利用するなど、院内感染伝播の事例に発生につながっている。また、小児におけるSARSの報告頻度は低く、12歳未満では咳嗽、鼻汁のみなど、より軽症のものが多い。妊娠中のSARS感染は、妊娠初期では流産の、妊娠後期では母体の死亡の増加につながる例のあることが報告されている。

### 【病原診断】

SARS-CoV検査法としては、ウイルス分離、RT-PCR法、LAMP法、血清抗体測定が実施可能であるが、病原体診断によるSARSの早期診断は現段階では困難である。病原体検査陰性そのまま感染を否定するものではなく、診断は臨床所見に加え、感染曝露歴の有無、他疾患の除外により行われなければならない。臨床検体としては、糞便、喀痰、鼻咽腔ぬぐい液、血清などを用いるが、検体採取時期により検出率に影響が出る。また各検査法には、下記のような特徴があり<sup>11)</sup>、安全上の問題から、P3施設以外でのSARS-CoVの取扱いは行わないこととなっている。

①ウイルス分離：検体からウイルスそのものを分離検出するため、確実な診断が可能であるが、感度が低く、時間を要する。

②RT-PCR法：SARS-CoVのDNAを検出する迅速な検査法で、特異度も高いとされるが、感度が十分といえず、陰性結果がSARSの否定にはならない。病期によりウイルス排泄量が異なるため検出感度が影響され、発症後10日前後が最も高い。

③血清抗体価測定：ELISA、IFA、NTの3種類があり、いずれも急性期と回復期のペア血清を用いて検査を行う。現在使用可能な方法では、第20病日で約60%、第30病日で95%程度の陽性率であるため、回復期血清の採取は発病3週目以降が推奨される。

### 【治療・予防】

有効な根治療法はまだ確立されていない。病初期には鑑別診断を急ぐとともに、症状の緩和と胸部レントゲン所見の改善を目的として、一般の細菌性肺炎を対象に、広域スペクトラムの抗菌薬療

法を行う。肺病変が進行する場合は、酸素投与や人工呼吸器などによる患者管理が必要となる。海外では抗ウイルス薬であるリバビリンの静脈内注射、ステロイド剤の併用療法、インターフェロン療法などに効果が期待できるとの報告もあるが、治療効果が確認されていない<sup>1)</sup>。

患者の早期検知と即時隔離、接触者の自宅隔離（検疫）以外には、特に有効な予防措置はない。一般的呼吸器感染症の予防策として手洗い、うがい、マスク着用、体力や免疫力の増強をはかる、人込みへの外出を控えるなどがあげられる<sup>1,7)</sup>。

### ◆引用文献

- 1) Communicable Disease Surveillance and Response, World Health Organization : Severe acute respiratory syndrome (SARS) : Status of the outbreak and lessons for the immediate future, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2003.
- 2) Chinese Center for Disease Control and Prevention, The People's Republic of China : Overview of epidemics and responses to the severe acute respiratory syndrome (SARS) in the People's Republic of China. Chinese Center for Disease Control and Prevention, The People's Republic of China, 2003.
- 3) 国立感染症研究所・感染症情報センター SARS対策チーム : 病原微生物検出情報月報 24(7), 2003.
- 4) Christian D et al : *N Engl J Med* 348 : 1967-1976, 2003.
- 5) Marco AM et al : *Science* 300(5624) : 1399-1404, 2003.
- 6) Donnelly CA et al : *Lancet* 361(9371) : 1761-1766, 2003.
- 7) World Health Organization : Alert, verification and public health management of SARS in the post-outbreak period. 14 August 2003. [<http://www.who.int/csr/sars/postoutbreak/en/>]
- 8) Wong KT et al : *Radiology* 228 : 401-406, 2003.
- 9) John MN et al : *Lancet* (On line) May 16, 2003.
- 10) Department of Communicable Disease Surveillance and Response, World Health Organization : Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS) WHO/CDS/CSR/GAR/2003.11, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2003. [<http://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf>]
- 11) WHO Communicable Disease Surveillance & Response : Sampling for Severe Acute Respiratory Syndrome diagnostic tests. 29 April 2003. [<http://www.who.int/csr/sars/sampling/en/>]

[重松美加・岡部信彦]