

図6-34: 広島県

定点当たり患者数

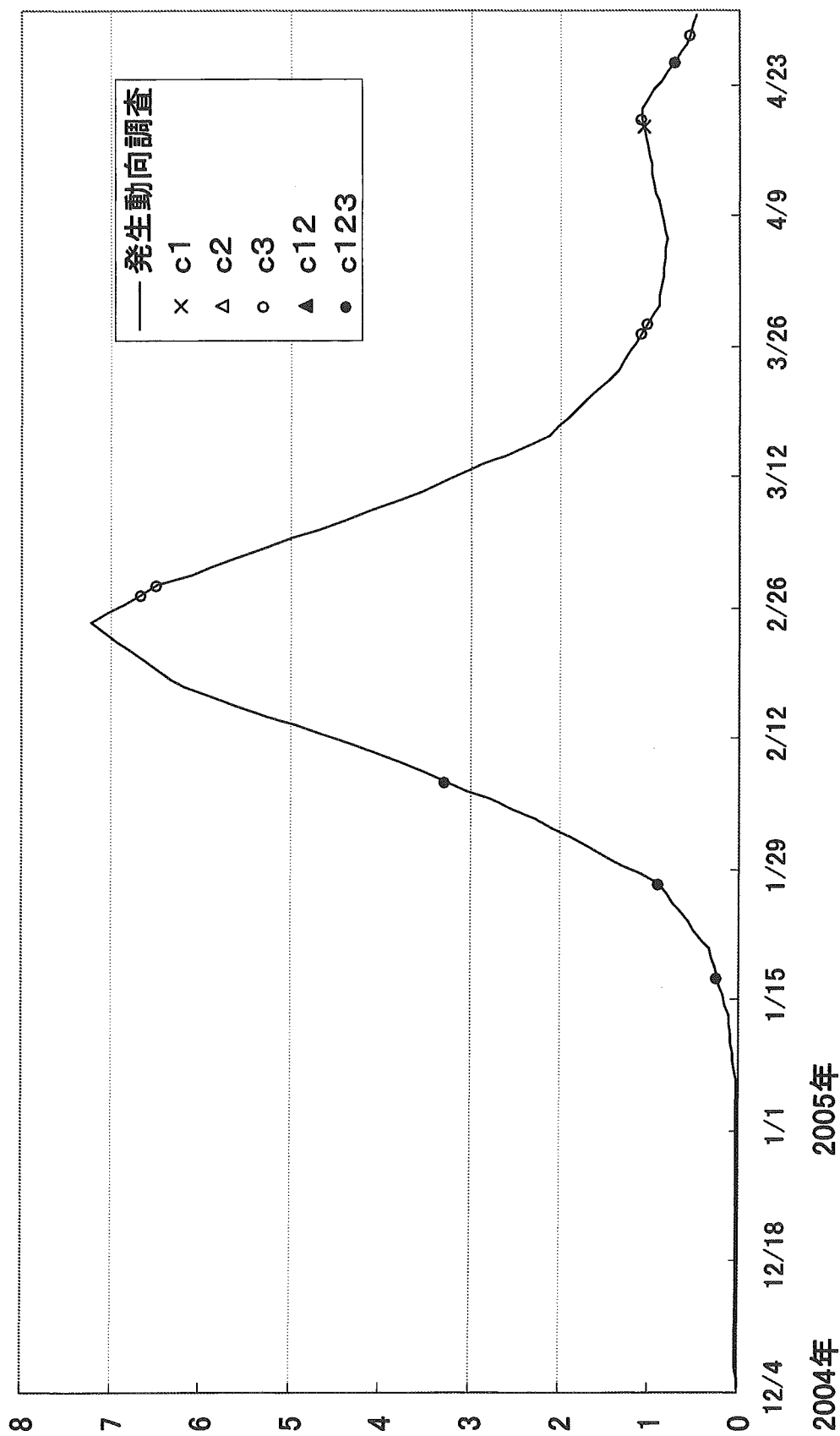


図6-35:山口県

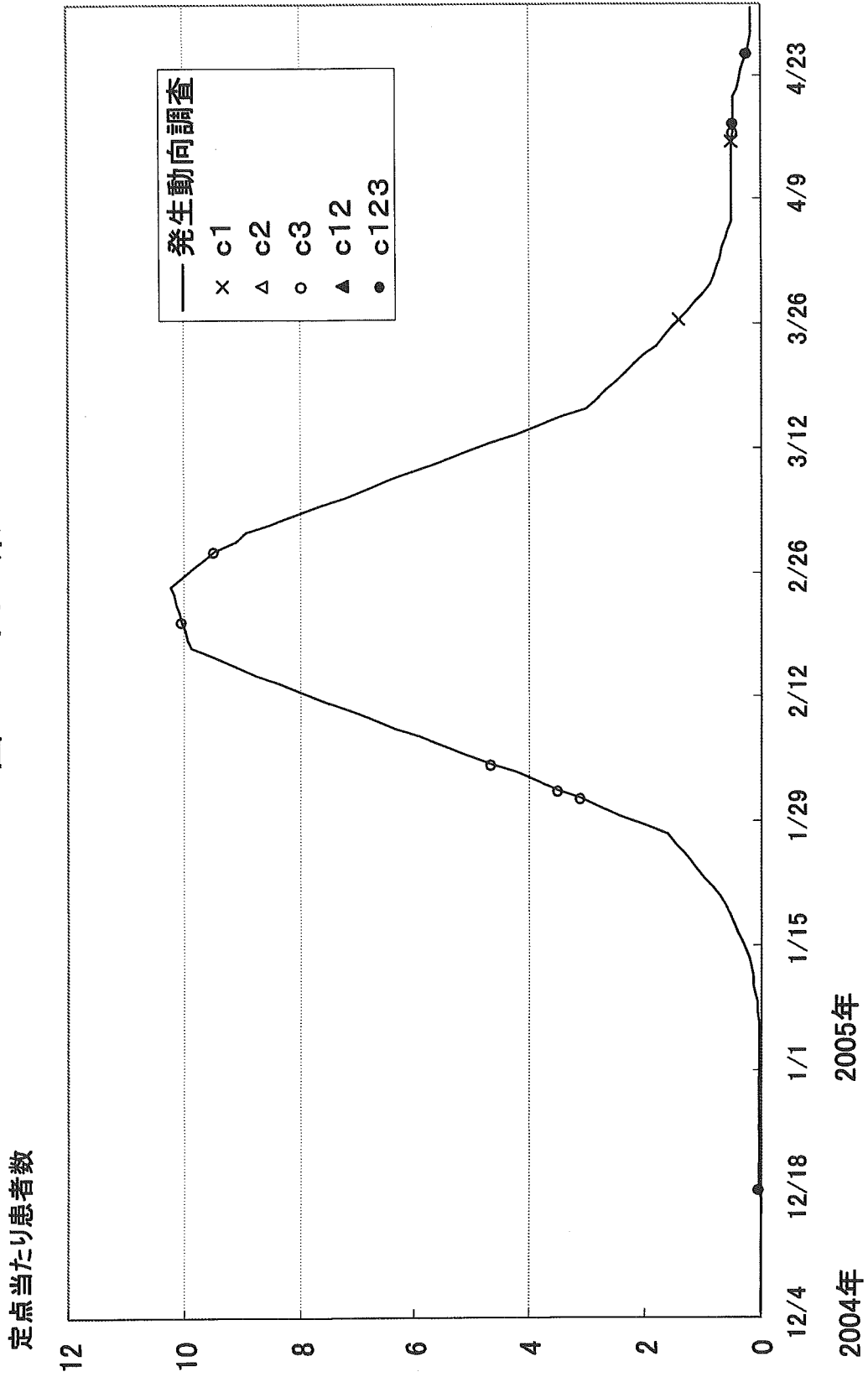


図6-36: 徳島県

定点当たり患者数

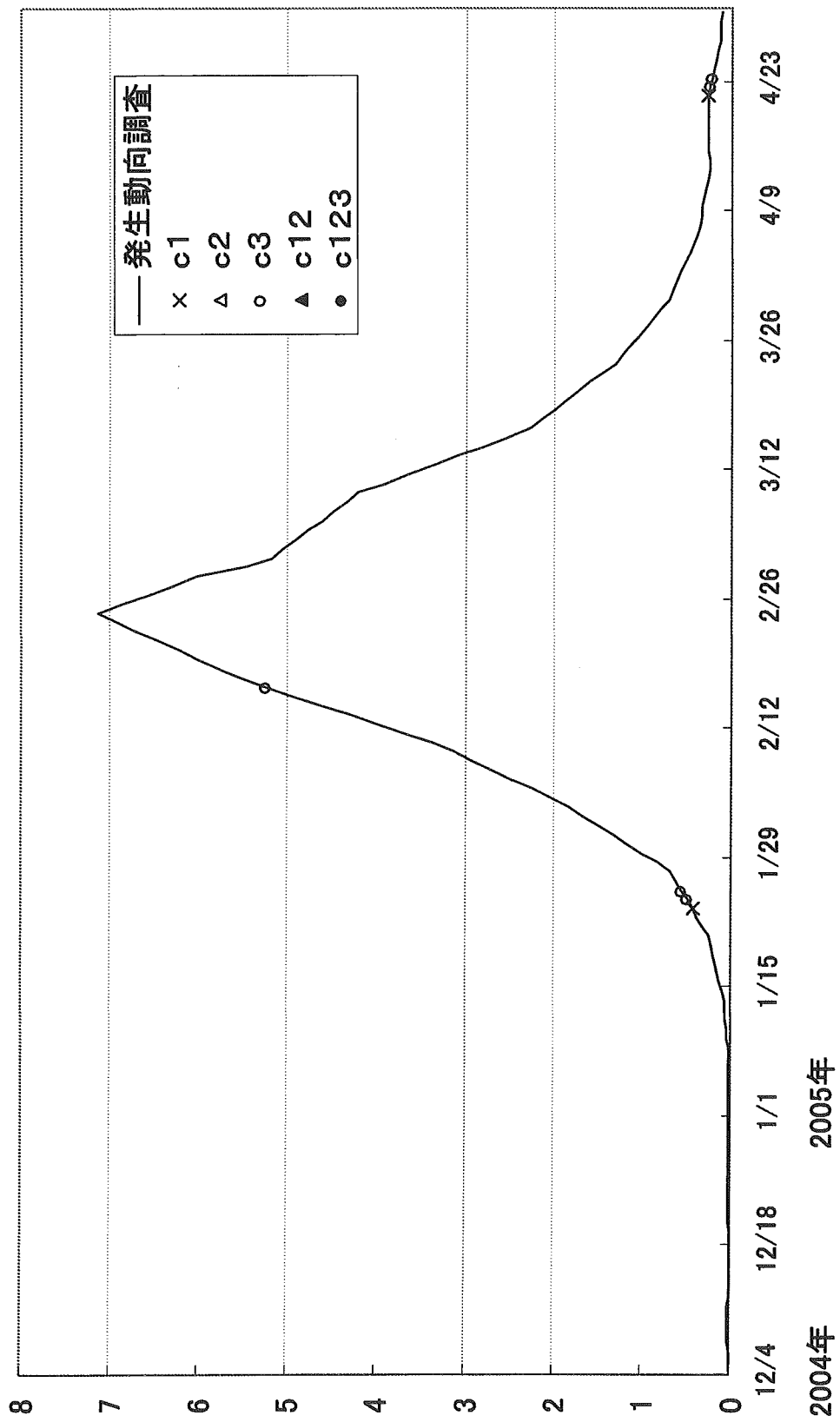


図6-37:香川県

定点当たり患者数

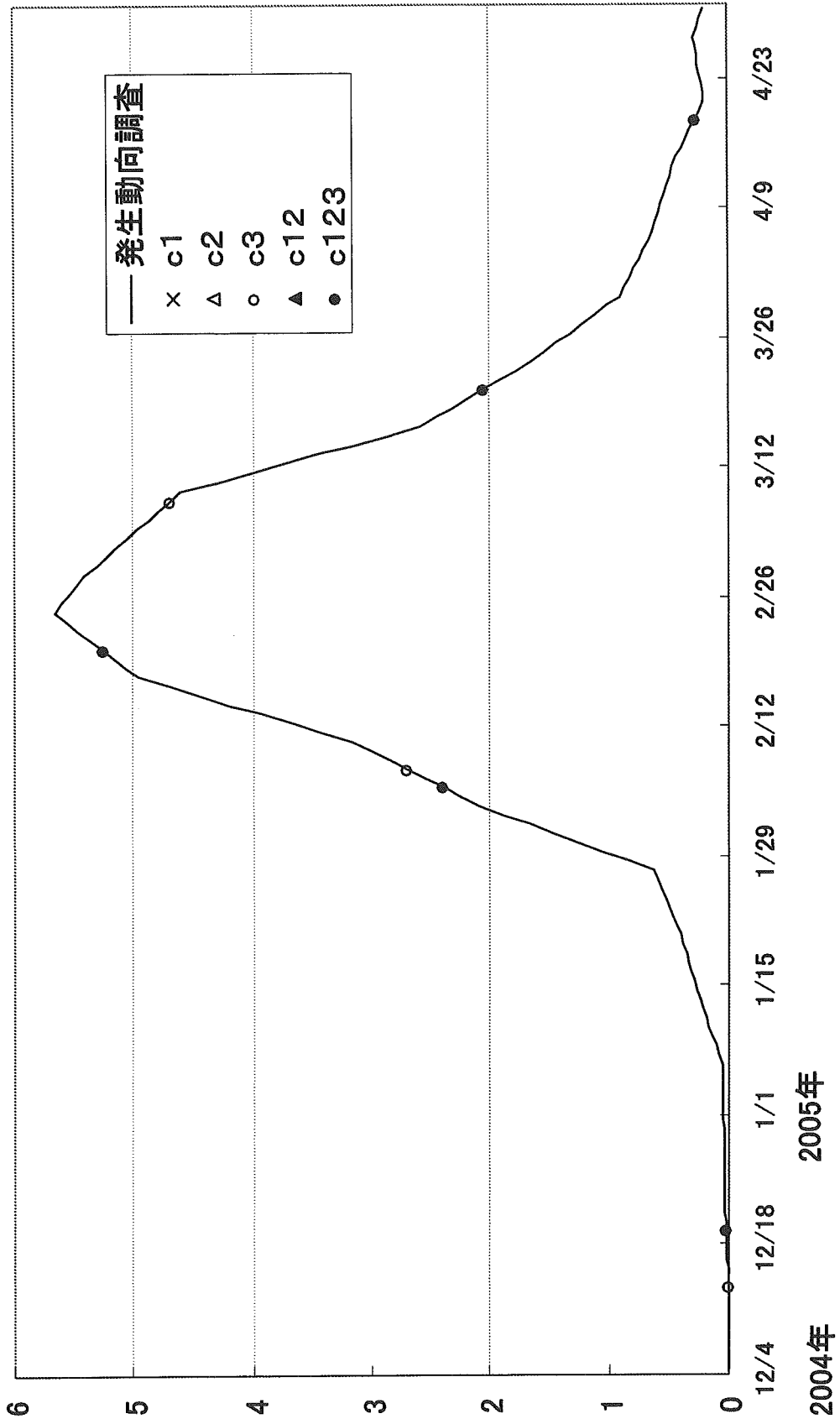


図6-38:愛媛県

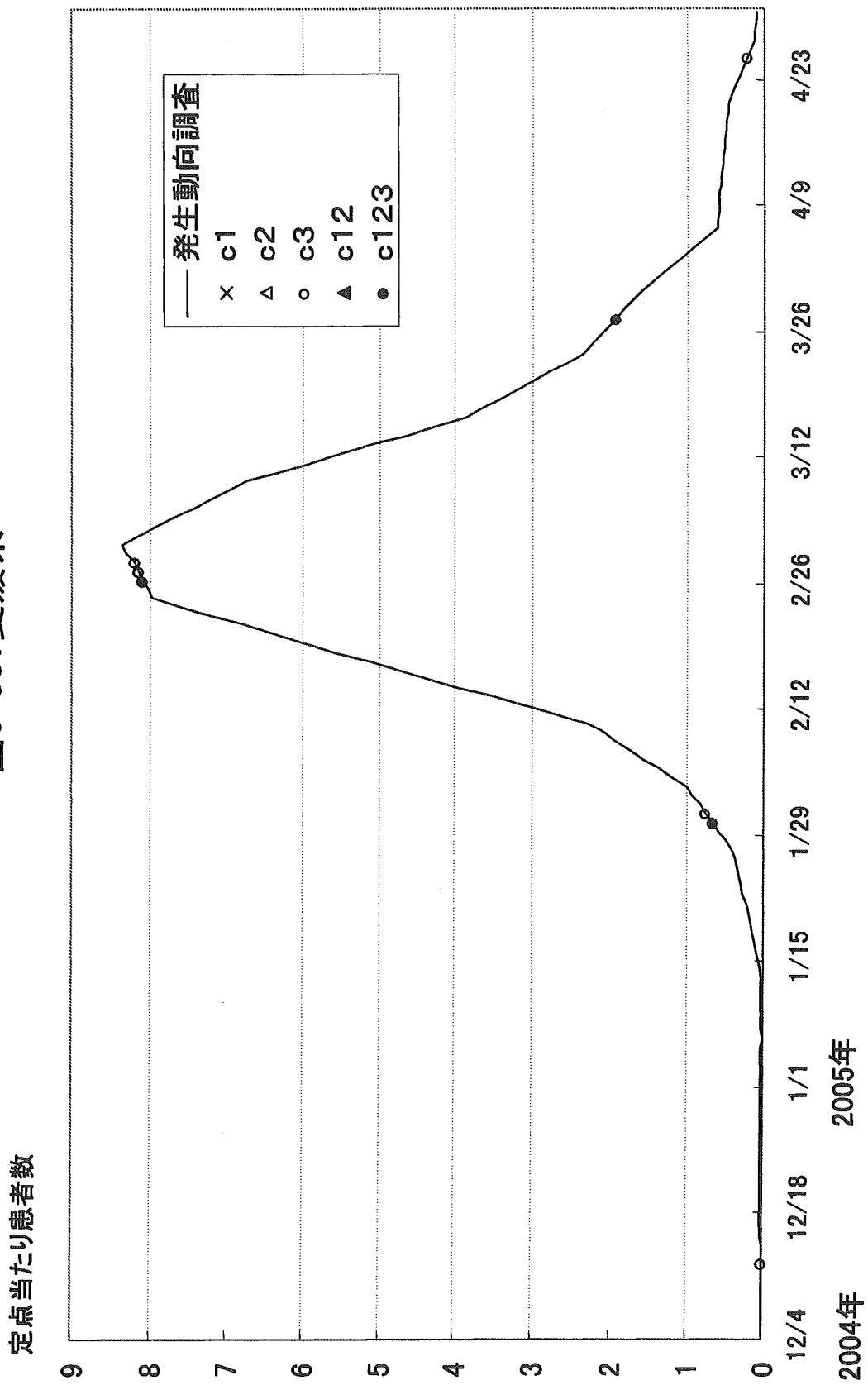


図6-39: 高知県

定点当たり患者数

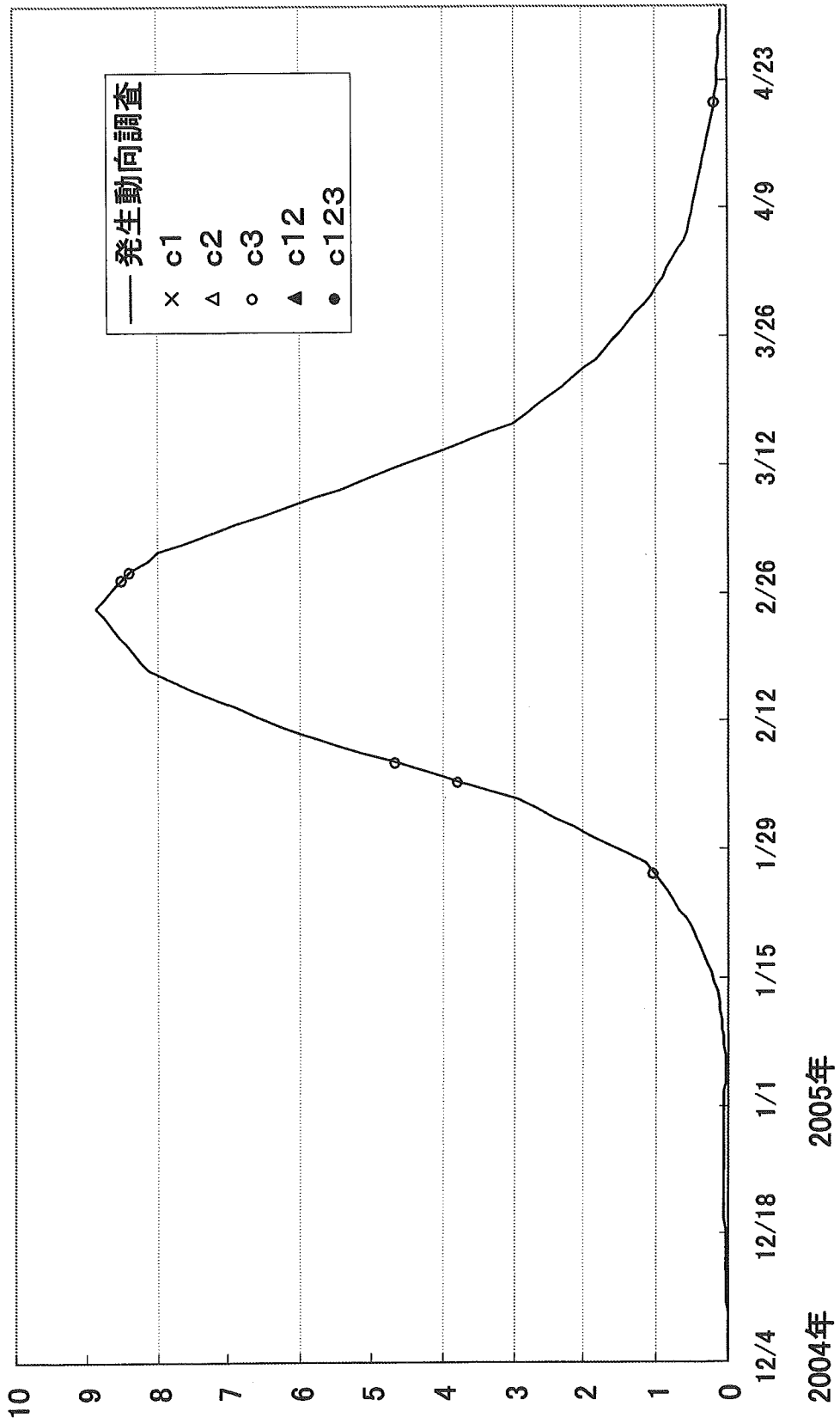


図6-40: 福岡県

定点当たり患者数

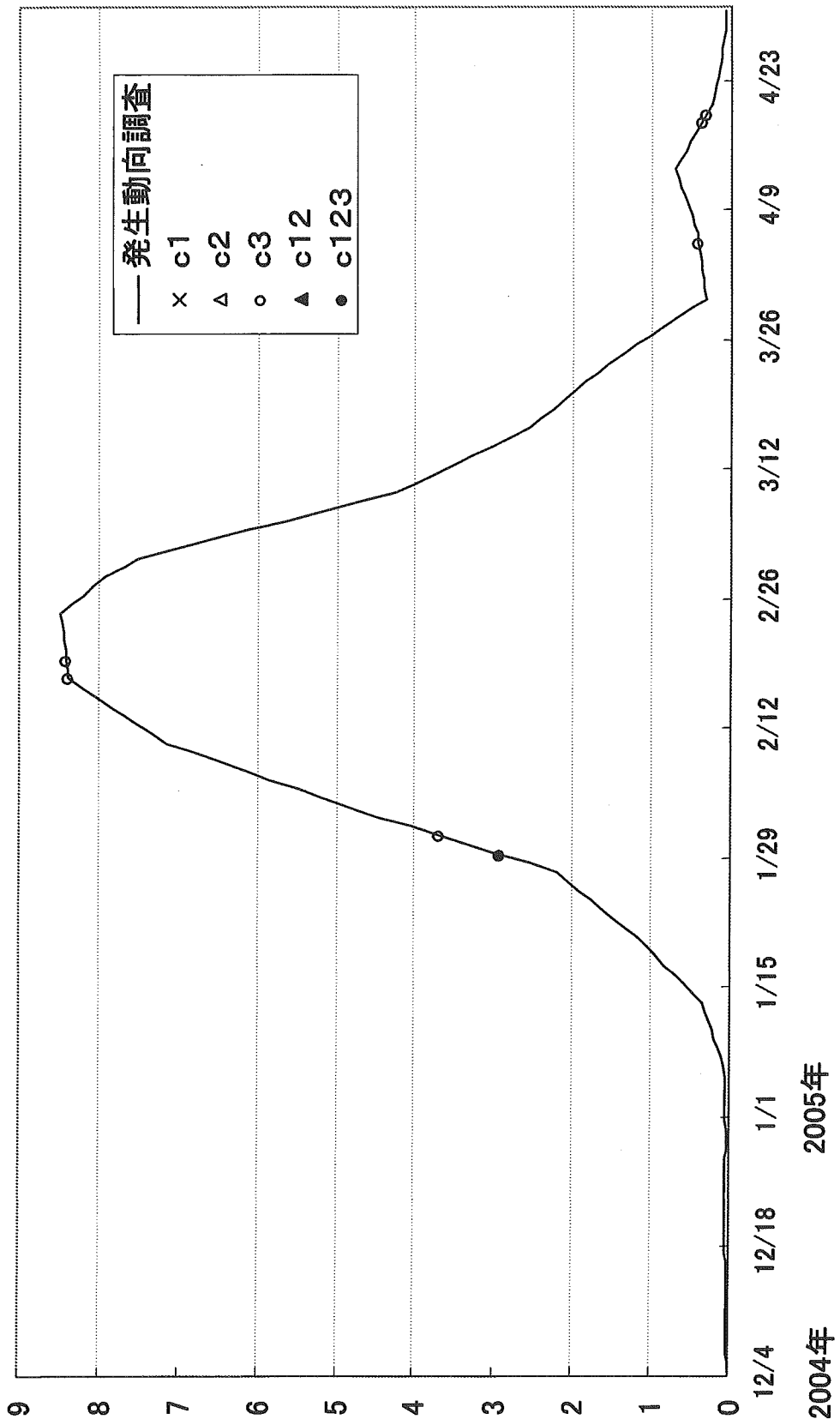


図6-41: 佐賀県

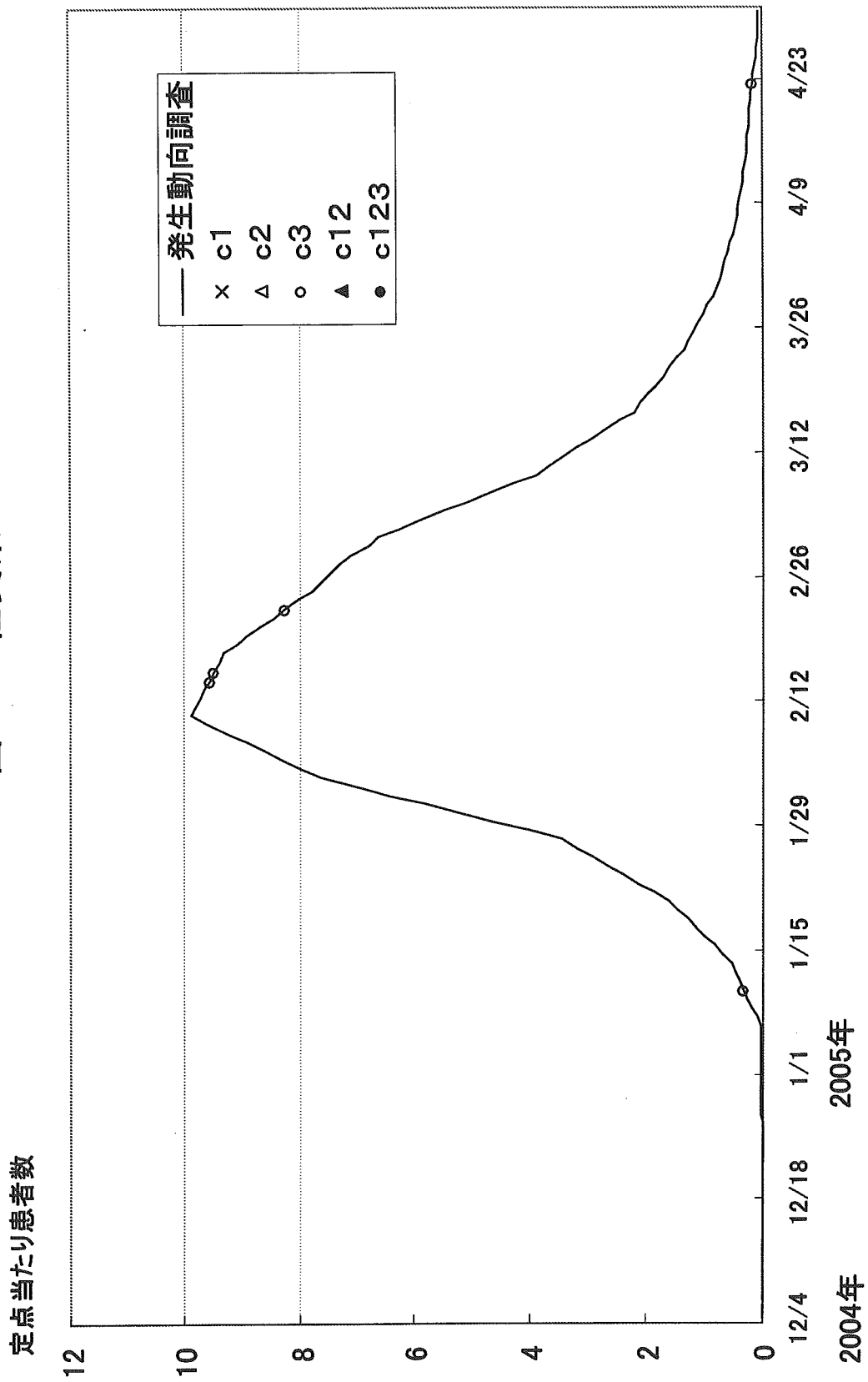


図6-42:長崎県

定点当たり患者数

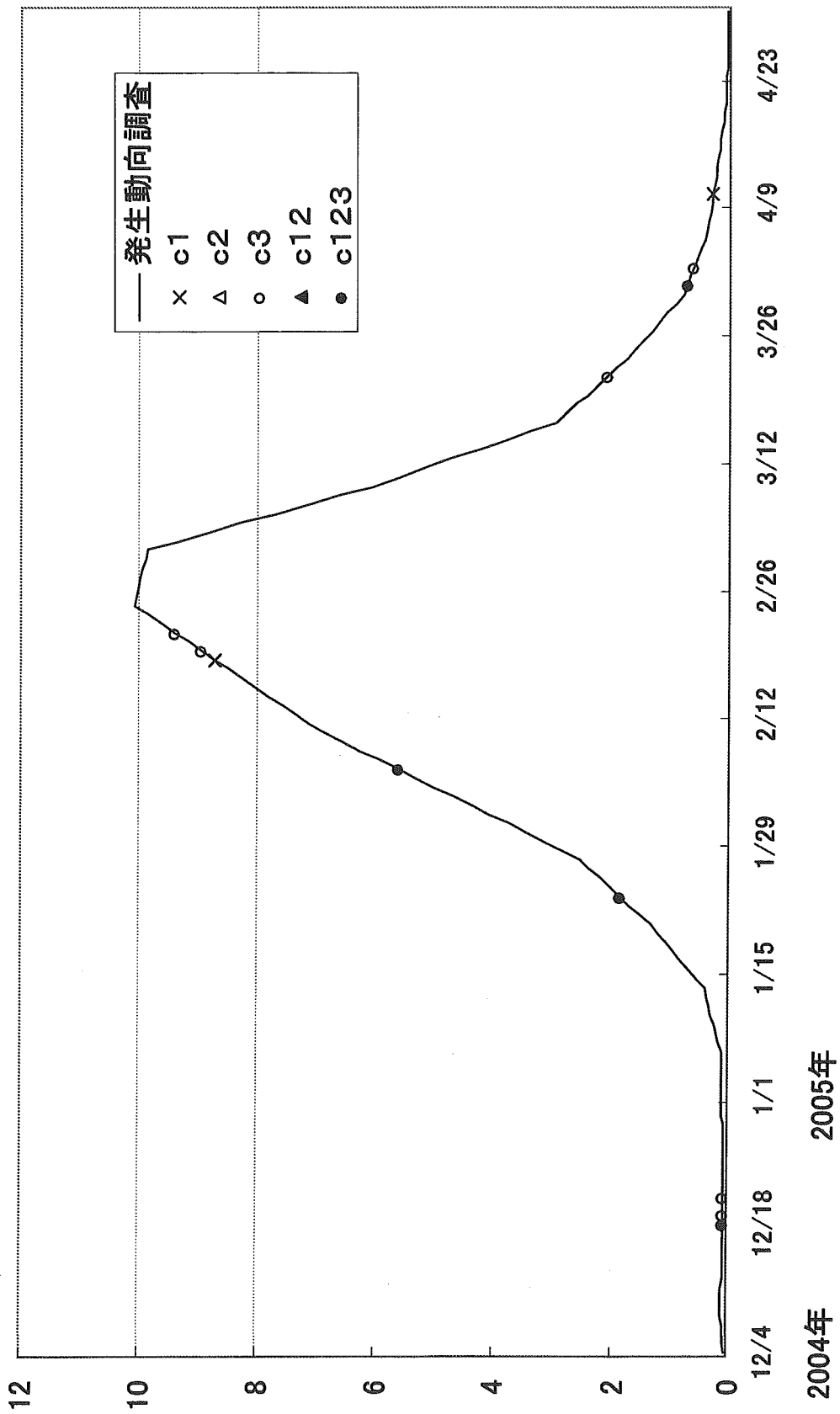


図6-43: 熊本県

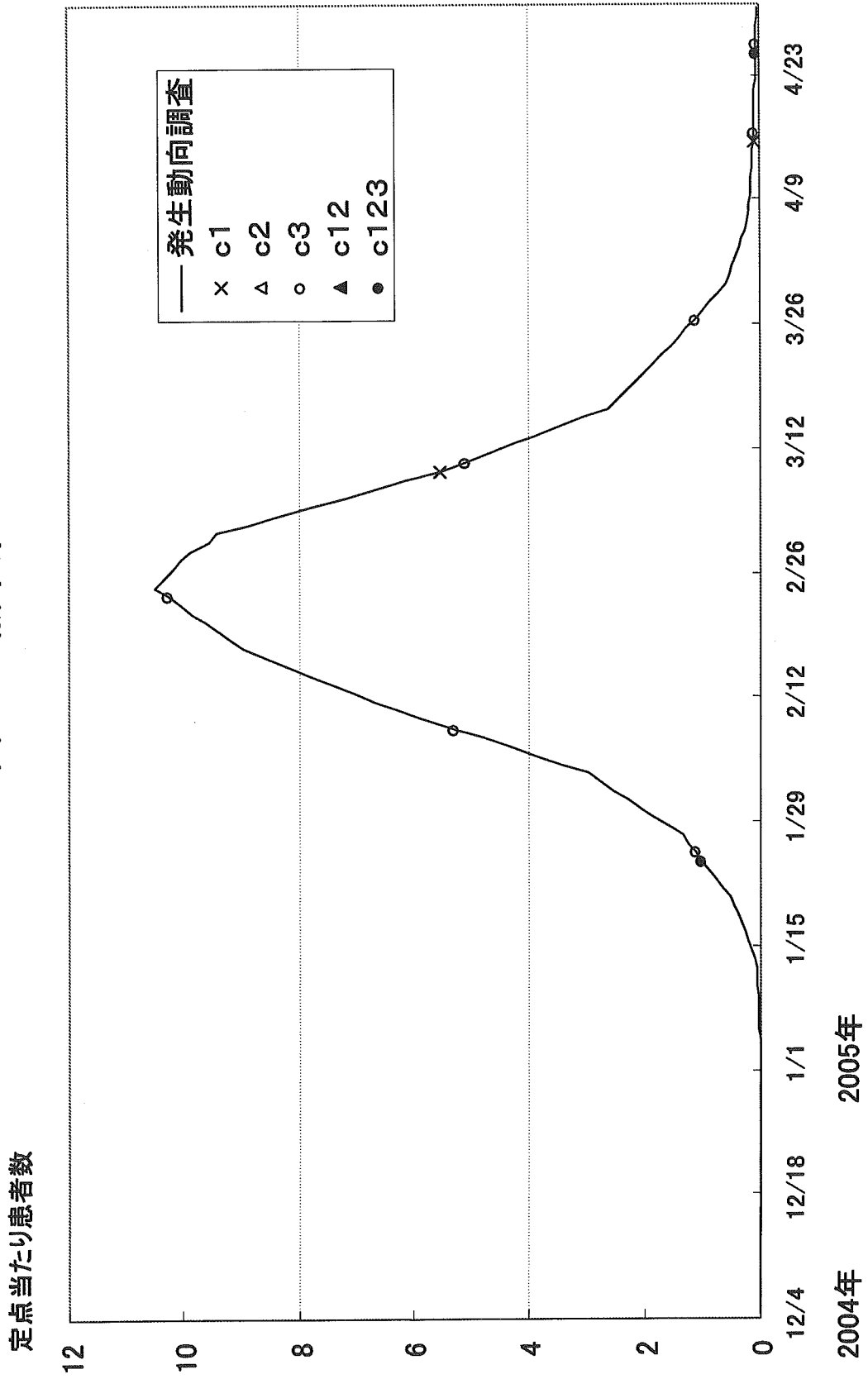


図6-44: 大分県

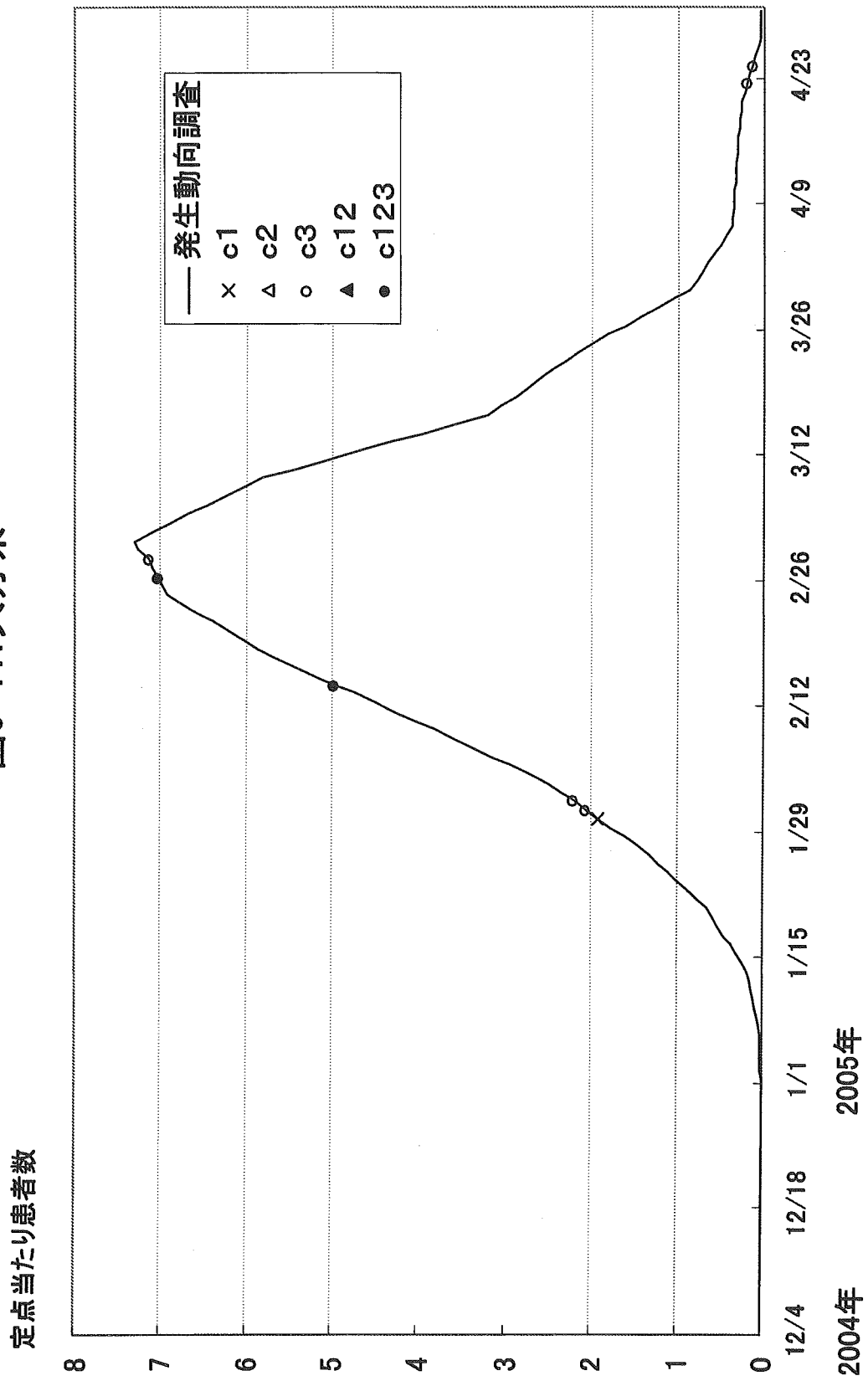


図6-45: 宮崎県

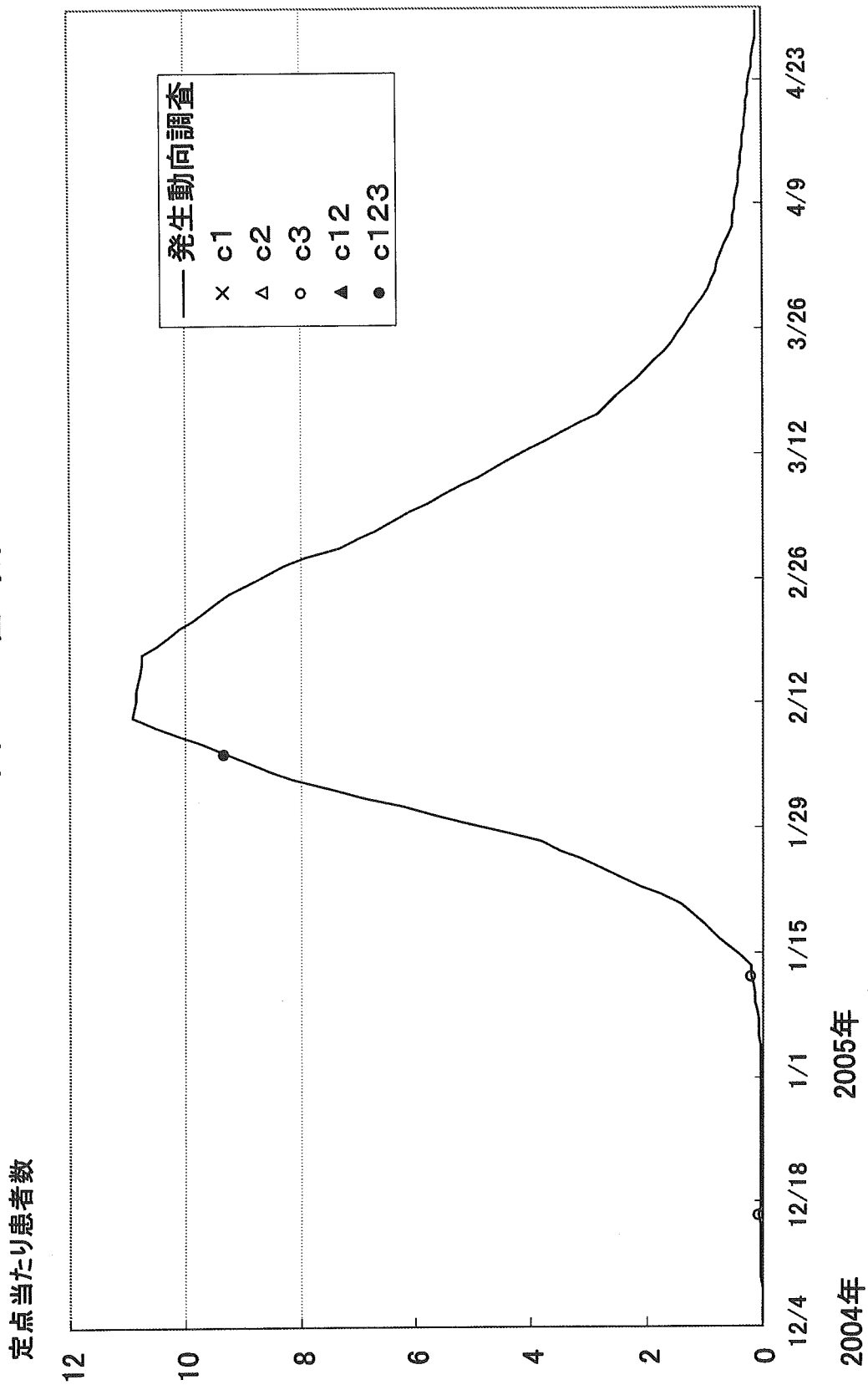


図6-46: 鹿児島県

定点当たり患者数

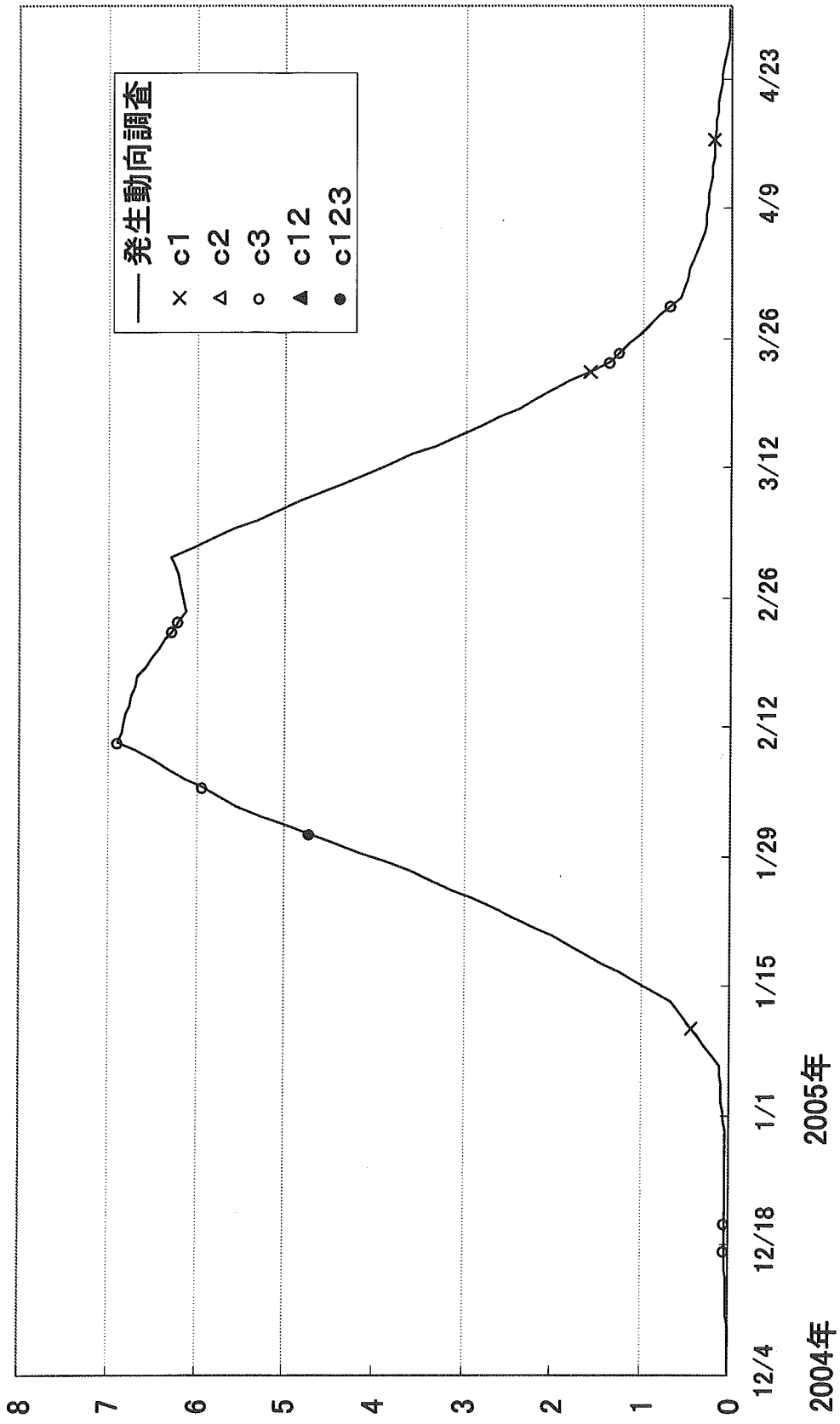
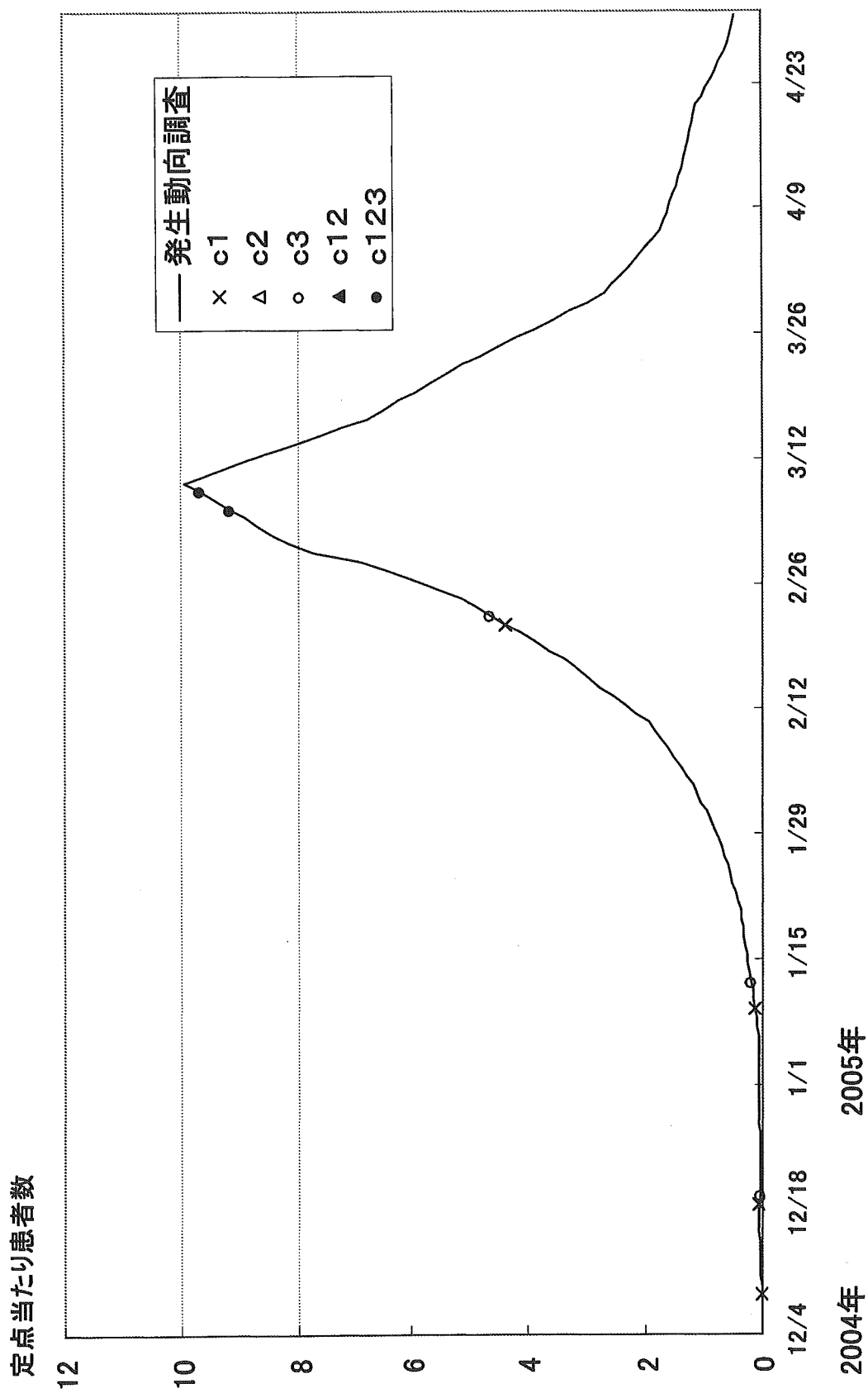


図6-47: 沖縄県



平成 17 年度厚生労働科学研究費(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

分担報告書「外来受診時における症候群サーベイランスのための基礎的研究:運用一年間の評価」

杉浦弘明	医療法人医純会すぎうら医院
大日康史	国立感染症研究所感染症情報センター
菅原民枝	国立感染症研究所感染症情報センター
谷口清州	国立感染症研究所感染症情報センター
岡部信彦	国立感染症研究所感染症情報センター

要約

目的:症候群サーベイランスの一つとして特定の症状(発熱、呼吸器症状、下痢、嘔吐、発疹)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、2003 年から 2005 年までの診療録から、該当する症状を抽出する。発熱と呼吸器症状は患者数が多いので、性別ごとに分析する。流行探知は前方視的に、2005年1月1日以降で2003年1月1日から前日まで情報を用いてベースラインの推定を行い、それに基づいて翌日の患者数を評価して行う。このシステムの有効性を確かめるために、過去のパターンから逸脱した流行(バイオテロを含む)に対する感度・特異度を評価する。

結果:症状毎の患者数は3年間(内、2005年一年間)、発熱 13201(4274)件、呼吸器症状 15325(4862)件、下痢 4082(1297)件、嘔吐 4504(1228)件、発疹 583(132)件であった。前方視分析から、発熱、呼吸器症状では2,3月に、嘔吐や下痢に1月に流行を探知した。一部の例外を除いて感度・特異度は非常に高く、このシステムは満足できる性能を有していることが確認された。

考察:前方視分析での探知は、インフルエンザの遅くかつ大規模な流行、また、感染性胃腸炎、特にノロウイルス感染症の流行に起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たと推測されるが、少なくとも同規模であればバイオテロ等も含む人工的な曝露による感染症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。

結論:今後は協力医療機関を拡大することによって、地域での流行を感知することができるか否かを検証する必要があると思われる。また、各医療機関の電子カルテシステムの相違に対する対応、症状の記入方法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。

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

構築である。このためにアメリカや台湾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^{1,2)}。一般用医薬品や健康電話相談での症候群サーベイランスは、医療機関への受診前でのサーベイランスであり、救急車要請や救急外来での症候群サーベイランスは重症化例をより早期に捉えられる。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1年のまとめが公表されている³⁾。日本とアメリカでは医療制度や医療保険制度の違いもあり、日本では医療機関への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よりも日本での外来受診の方がより受診のタイミングが早いと考えられる。

症候群サーベイランスは、我が国においてはG8 福岡・宮崎サミット⁴⁾、FIFA ワールドカップの際に症候群サーベイランスが行われた^{5,6)}。G8 福岡・宮崎サミットは、感染症発生動向調査での届け出疾患を出血性・皮膚病変症候群、呼吸器症候群、胃腸炎症候群、神経系症候群、非特異的症候群に分類しなおし集計しており、対象患者という意味では従来の感染症発生動向調査を越えるものではなかった。本格的な症候群サーベイランスの最初となるFIFAワールドカップの症候群サーベイランスでは、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と考えられる。また、FIFAワールドカップでは試合が行われた都市でその期間およびその前後2週間(東京都は日本での全試合日程の期間及びその前後2週間)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らなかった。本稿はこうしたこれまでの経験を踏まえ、外来受診時の症状のサーベイランスに向けての基礎的な研究として発熱、呼吸器症状、下痢、嘔吐、発疹の情報を収集する

症候群サーベイランスを検討し、加えてその統計学的性質について明らかにする。

B. 材料と方法

ある内科小児科診療所の協力を得て、2003年1月1日から2005年6月30日までの診療記録から、該当する症状を抽出する。具体的には電子カルテの検索機能を用いて、特定の症状のキーワードを検索し、診療日毎の性別と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見直しは除外する。

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、観察研究であるために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)では、患者の同意は必要ではないとされている。さらに、医療・介護関係事業者における個人情報情報の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、本稿は該当しない。

検索した症状は、発熱、呼吸器症状、下痢、嘔吐、発疹の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、呼吸困難、それ以外は症状名そのもので検索した。文意上否定的な意味は除外した。また、咳あるいは呼吸困難においては、喘息と診断がされている患者は除外した。なお、発熱と呼吸器症状では患者数が多く感度が低下する事が知られている⁷⁾ので男女別に分析を行う。

流行を感知するためのベースラインは、発熱、呼吸器症状、下痢、嘔吐の場合には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ポアソン推定での予測値とする。流行は、推定式からの予測値と

実際の患者数の差が 0.1%であった場合とする。また 2.5,1%の基準も併用する。

流行探知は前方視的に行う。つまり、2005 年 1 月 1 日以降で 2003 年 1 月 1 日から前日まで情報を用いてベースラインの推定を行い、それに基づいて翌日の患者数が上記の基準を上回るかどうかで流行が探知されたかどうかを判断する。

推定されたベースラインは、既知の感染症の例年並の流行パターンをとらえていなければならないため、前方視的に運用した 2005 年の半年間において感染症発生動向調査での小児科における 5 類定点報告疾患との関連を検討する。感染症発生動向調査は週単位であるので、症候群サーベイランスも週単位で合算し、診察した日数で除した週平均患者数として比較する。また、感染症発生動向調査は都道府県単位でのみ公表されているので該当する都道府県での流行状況と比較する。比較については、各症状の週あたり患者数を当該都道府県における 5 類定点報告疾患定点あたり患者数に回帰させ、そのベータ係数で影響を評価する。ベータ係数は 15%の確率で生じる 1 標準偏差だけ既知の感染症の患者数が増加した場合に、どの程度のその症状の患者数が増えるかを示すもので、1 であれば 15%の確率で生じる程度にその症状の患者数が増加する事を意味する。1 以上であれば、15%以下の確率でしか生じない程にその症状の患者数が極端に増加する事を意味し、逆に 1 以下であれば 15%以上の確率で生じる程度のわずかしかならその症状の患者数が増加しないことを意味している。

流行探知のアルゴリズムの評価は次のように行う。評価は通常、何らかの意味で確認された事象をゴールドスタンダードとし、それに対する感度、特異度を指標として行われる。本稿の場合、過去のパターンから逸脱した流行(バイオテロを含む)を検出することを目的とするので、確認された過去のパターンから逸脱した流行の時

期や規模の情報が必要となる。しかしながら、それを明確に定義することは難しいし、また幸いなことに、既知のバイオテロの経験はない。そこで仮想的なシミュレーションとしてデータ上の患者数を人為的に大きく増やすことで、つまり大きなショックをデータに与えることで、過去のパターンから逸脱した流行を起こし、それを感知したかどうかでその感度を確認する⁸⁻¹¹⁾。また、逆に日常的な患者数の変動の範囲内の小さなショックを、過去のパターンから逸脱した流行として検出してはいけないので、そうした誤った探知をするかどうかでその特異度を求める。具体的には大きなショックの場合での人為的な患者数増加を 5,10,15,20,30 人とし、小さなショックの場合では患者数増加を 1,2,3 人と想定する。前者を流行として探知するという意味での感度、後者を探知しないという意味での特異度として求める。前方視分析される半年間で、流行が探知されていない日を対象にシミュレーションを行い、感度の場合には人為的な患者増加に対して流行が探知された割合、特異度の場合には探知されなかった割合で示す。

◆ 倫理的配慮

本研究は、感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認を得ている。(平成 17 年 3 月 30 日付受付番号 57「電子カルテ遠隔検索システムを用いた症候群及び疾患別リアルタイム・サーベイランス・システム構築のための基礎的研究」)。

C. 結果

対象の内科小児科診療所における症状毎の患者数は 3 年間で、発熱 13201 件、呼吸器症状 15325 件、下痢 4082 件、嘔吐 4504 件、発疹 583 件であった。内、前方視的分析がされる 2005 年一年間では、発熱 4274 件、呼吸器症状 4862 件、

下痢 1297 件、嘔吐 1228 件、発疹 132 件であった。

抽出された 3 年における日単位の発熱(男女別)の患者発生曲線が図 1,2 に、呼吸器症状(男女別)が図 3,4 に、下痢が図 5 に、嘔吐が図 6 に、発疹が図 7 に示されている。図から明らかのように発熱、呼吸器症状は冬季に明確なピークがある。また、下痢と嘔吐においても発熱、呼吸器症状ほど明確でないものの冬季に高い。また春も比較的高い。発疹は夏に若干高い。いずれの場合でも日々の変化が激しい。

また、図 8,9 には発熱における前方視分析の結果として、2005 年に流行が探知された日付が丸印で示されている。また、同様に呼吸器症状が図 10,11 に、下痢が図 12 に、嘔吐が図 13 に、発疹が図 14 に示されている。前方視的に解析された 1 年間における流行探知は 0.1%基準で、発熱(男性)が 8 回(女性は 4 回)で最多、呼吸器症状(男性)が 6 回(女性は 3 回)、下痢は 4 回、嘔吐は 3 回探知され、発疹は 0 回であった。但し流行探知基準を 2.5%にあげると発疹では一回探知されている。探知された発熱、呼吸器症状での流行は 2,3 月、嘔吐や下痢の流行は 1 月であった。

表 1 は各症状の患者数を小児科における 5 類定点報告疾患に回帰したベータ係数を示している。表から、発熱は感染性胃腸炎、インフルエンザの順で流行を有意に反映している。下痢は感染性胃腸炎の流行を有意に反映している。嘔吐は、感染性胃腸炎、インフルエンザ、水痘の順で流行を有意に反映している。発疹は伝染性紅斑、風疹、水痘の順で流行を有意に反映している。呼吸器症状の患者数を有意に説明する小児科における 5 類定点報告疾患の流行はない。

3 種類の基準それぞれで感度・特異度が図 15 ~21 まとめられている。流行探知の基準を 0.1% とすると、人為的な患者一人の増加は 95%以上の確率で流行探知しない。3 人に増えても 90%以上の特異度を持つ。逆に感度は、嘔吐、下痢で

は 10 人の増加に対して 80%程度の感度を持つが、発熱においては 80%を探知できるのは 13 人、呼吸器症状では 15 人の患者増加が必要である。20 人の患者が増加すると全ての症状で 95%以上の感度を持つ。

流行探知の基準を 2.5%まで上げると、特異度は大きく低下する。患者が 3 人増加した場合、発疹以外の症状では特異度は 80~85%まで低下し、発疹では約 50%を割り込む。逆に感度は高い。下痢、嘔吐では 10 人の増加に対しては 95%程度の感度を持つ。発熱、呼吸器症状では 90%程度の感度を持つ。

D. 考察

日本における最初の本格的な症候群サーベイランスである FIFA ワールドカップの際に行われた症候群サーベイランスは、入院時に行われておりそのために迅速性はやや乏しい。他方本稿は、現在アメリカや台湾で既に実用化されている、過去のパターンから逸脱した流行をより早期に探知するための症候群サーベイランスを目指している。

また、G8 福岡・宮崎サミットあるいは FIFA ワールドカップの際の症候群サーベイランスは、事前に流行探知アルゴリズムを設定しておらず、事後的に検討したにすぎない。その意味でこれらは自動的な流行探知よりもむしろデータ収集に主眼がおかれていたと思われる。それに比して本稿では、前方視的に探知アルゴリズムを設定し運用した際の、流行探知、またその統計学的性質を検討している。実際の症候群サーベイランスは、日々データが更新され、それを評価する前方視的な環境であるために、本稿ではそうした実際の運用環境において探知アルゴリズムの性質を評価している。

したがって、本稿は、現在国際的に主流となっている過去のパターンから逸脱した流行の早期探知を目的とする症候群サーベイランスとして、

外来受診時での症候群サーベイランスを日本で初めて試みたものであり、また、その探知アルゴリズムを実際の状況に即した環境で統計学的に検討した研究であると位置づけられる。

表 1 にまとめられているように、推定されたベースラインを小児科における 5 類定点報告疾患との比較した結果、感染性胃腸炎患者数の変化は、下痢患者数に大きな影響を与え、嘔吐、発熱の順で影響を及ぼす。また、インフルエンザ患者数の変化は、発熱、嘔吐の順で影響を及ぼす。呼吸器症状についても、表で示した小児科における 5 類定点報告疾患の流行を反映していないが、これに流行性角結膜炎、細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎、マイコプラズマ肺炎を加えると、呼吸器症状患者数は感染性胃腸炎（ベータ係数 0.725、確率値 0.03）、伝染性紅斑（ベータ係数 0.545、確率値 0.04）の順で流行を有意に反映している。その場合、あてはまりを示す自由度修正済み決定係数は 0.943 と非常に高く、F検定の確率値も 0.003 となり非常に良好な推定結果となる。全体的には呼吸器症状も含めて F検定の確率値から、推定されたベースラインは、小児科における 5 類定点報告疾患を有意に反映していると結論づけられる。

この分析はあくまで地域の流行と各症状の患者数を対応させたもので、その対象となる医療機関も発生動向調査と本稿での調査と一致しているわけではなく、直線的な関係にはない。そのため若干直感的に反する場合が散見される。例えば、呼吸器症状患者数がインフルエンザ流行を有意に反映していない（ベータ係数 0.219、確率値 0.34）。これはインフルエンザ流行期以外でも呼吸器症状患者数が多く見られることによると推測される。いずれにしても、規則的な例年並みの症状患者数は、地域の感染症発生動向調査での小児科における 5 類定点報告疾患患者数を反映しているものの、それに含まれない情報を含んでいる。その意味でも症状に着目して症候群サーベイランスを行うことが、過去のパタ

ーンから逸脱した流行を早期探知にとってより重要である事を示唆していると思われる。

流行探知の基準として 3 種類の基準を検討したが、感度、特異度の観点から標準偏差の 3 倍が妥当であると暫定的に考えられる。この基準は例えば EARS^{12,13)}でも基準として採用されている。仮に対象とする系列が正規分布にしたがうならば、その確率は 0.0135% であり、740 日、つまり 2 年強に 1 回の頻度で生じる事象を流行探知としている。もっとも、対象系列は正規分布ではないので、そのとおりとはならない。また、標準偏差の 4 倍、2 倍も想定し、検討した。これは系列が正規分布にしたがうならば、0.003%、2.275% であり、それぞれ 87 年、44 日に 1 度の頻度で流行を探知することに相当する。

前方視的に運用した結果、発熱と呼吸器症状では 2,3 月に多くの流行探知を認めた。これは明らかに 2004/2005 シーズンのインフルエンザが過去数年と比べて遅く、また流行規模も大きかった事によると推測される。また、嘔吐や下痢における 1 月の流行探知も、感染性胃腸炎、特にノロウイルス感染症の流行に起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たと考えられるが、少なくとも同規模であればバイオテロも含む人工的な曝露による感染症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。

症候群サーベイランスにおける流行探知は、過去のパターンから逸脱した流行の早期探知を目的としているので、通常の例年並の流行パターンを反映してはならない。例えば、インフルエンザの毎年の流行パターンで表現される部分は、過去のパターンから逸脱した流行ではないので、それを探知してはならない。したがって、症候群サーベイランスにおける流行探知は感染症発生動向調査や学級閉鎖・休校状況といった既知の感染症そのものの流行状況を説明するものではない。もちろん、例年とは異なる異常な流行はこのシステムによって探知される。例えば季節はず

れの流行や大きな流行は探知されなければならない。したがって、感染症の流行状況と症候群サーベイランスでの流行探知との関係を、事前に想定することはできない。こうしたことから、症候群サーベイランスのシステムの評価は、そうした既知の感染症の流行状況との関係ではなく、人工的に過去のパターンから逸脱した流行を、仮想的にある症状を持つ数名の患者が受診したと想定し、それを探知できるかどうかで判断するのが一般的であり⁸⁻¹¹⁾、本稿もそれを踏襲した。したがって、本稿における流行探知と感染症発生動向調査や学級閉鎖・休校状況といった既知の感染症そのものの流行状況を対比することは適切な評価基準ではない。

症候群サーベイランスは、過去のパターンから逸脱した流行の早期探知を目的としている以上、前方視的に運用され、探知された流行が、誤っているかどうかを既知の感染症そのものの流行状況から判断することはできない。つまり、既知の感染症そのものの流行状況によって説明されなくても、直ちにその探知が誤りであることを意味しない。こうした症候群サーベイランスによる流行探知が誤っているかどうかは、他の側面をモニターしている症候群サーベイランスとの比較が必要不可欠である¹⁴⁾。日本においてはこのような比較可能は症候群サーベイランスとしては、一般用医薬品と救急車搬送の情報を用いた症候群サーベイランスが試験的に行われている⁷⁾が、現在まだ比較検討が可能な段階ではなく、これは今後の課題としたい。

本稿は、感度・特異度は非常に高く、このシステムは満足できる性能を有していると示唆された。下痢、嘔吐、発疹では、10人規模の流行も80%程度で探知される。発熱と呼吸器症状は探知の基準を2標準偏差にゆるめても感染者が10人の場合には25%程度、20人でも呼吸器症状では70%を越えない。80%程度の感知には30人規模の流行が必要となる。したがって、これらの症状に関しては年齢等でより細分化する必要がある

と思われる。他方で

E. 結論

本稿で行ったシステムは、十分な感度あるいは特異度を有しており、その実用性は非常に高いことが確認された。今後は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し、地域での流行を感知することができるか否かをさらに検証する必要があると思われる。また、各医療機関の電子カルテシステムの相違に対する対応、症状の記入方法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] Henning.K.J., what is Syndromic Surveillance ?.MMWR 2004;53(Suppl):7-11
- [2] Siegist DW and Tennyson SL, Technologically-Based Biodefense, Potomac Institute fro Policy Studies, 2003.
- [3] Buehler JW, Berkelman RL, Hartley DM, Peters CJ. Syndromic surveillance and bioterrorism-related epidemics. Emerg Infect Dis. 2003;9:1197-204
- [4] 松井珠乃,高橋央,大山卓昭,田中毅,加來浩器,小坂健,千々和勝巳,岩城詩子,岡部