

図19: 下痢における感度・特異度

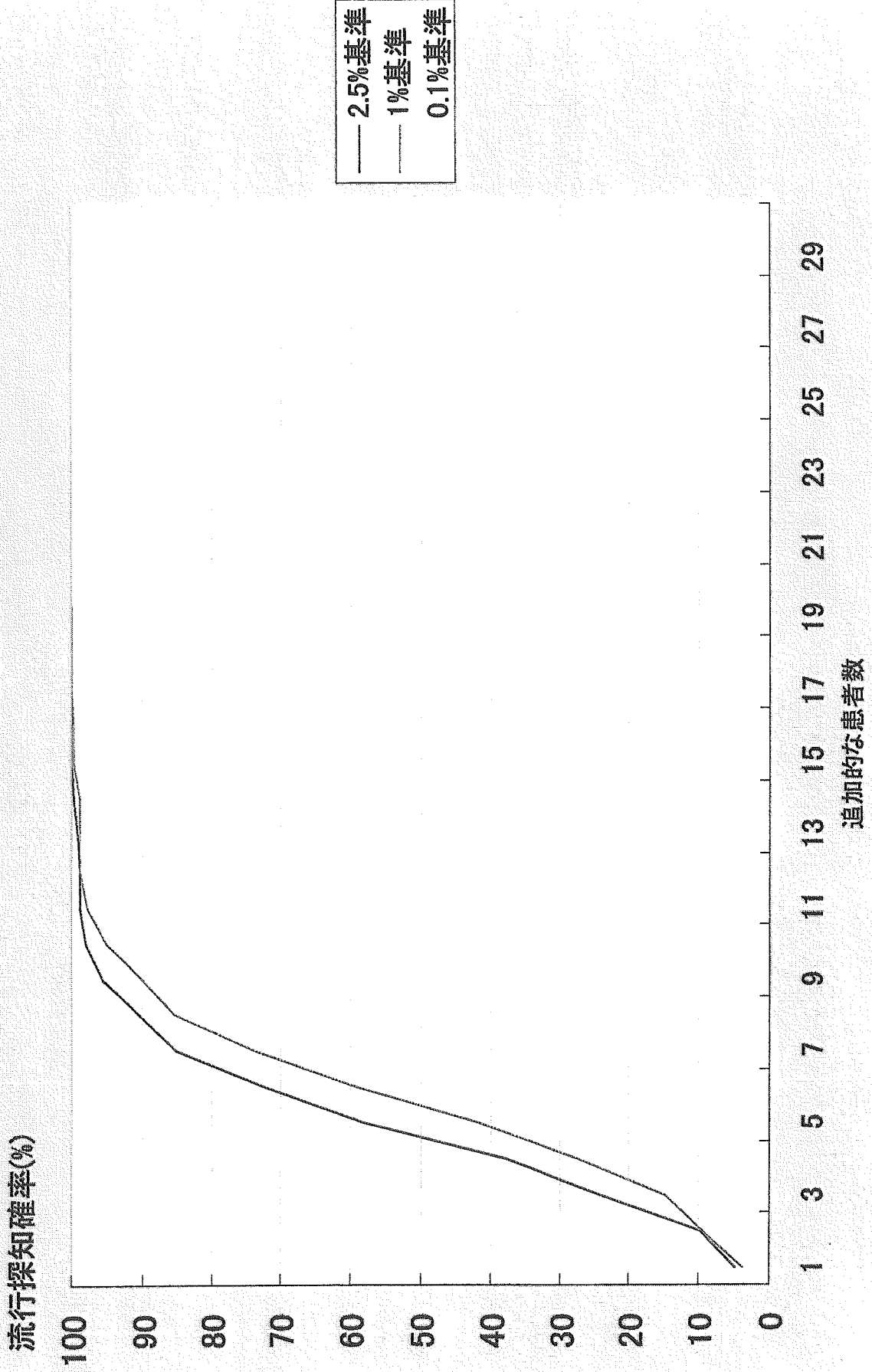


図20: 嘔吐における感度・特異度

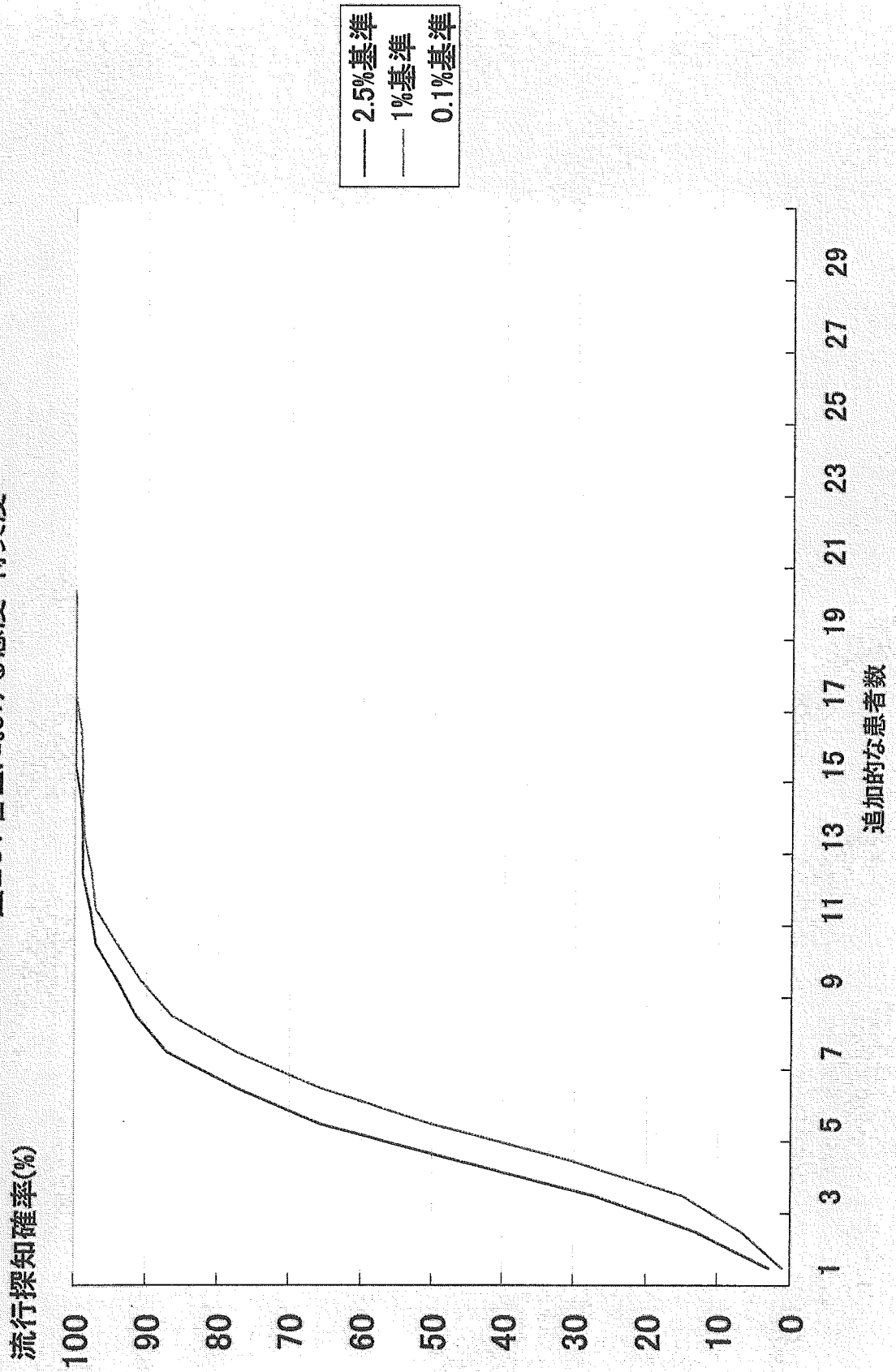
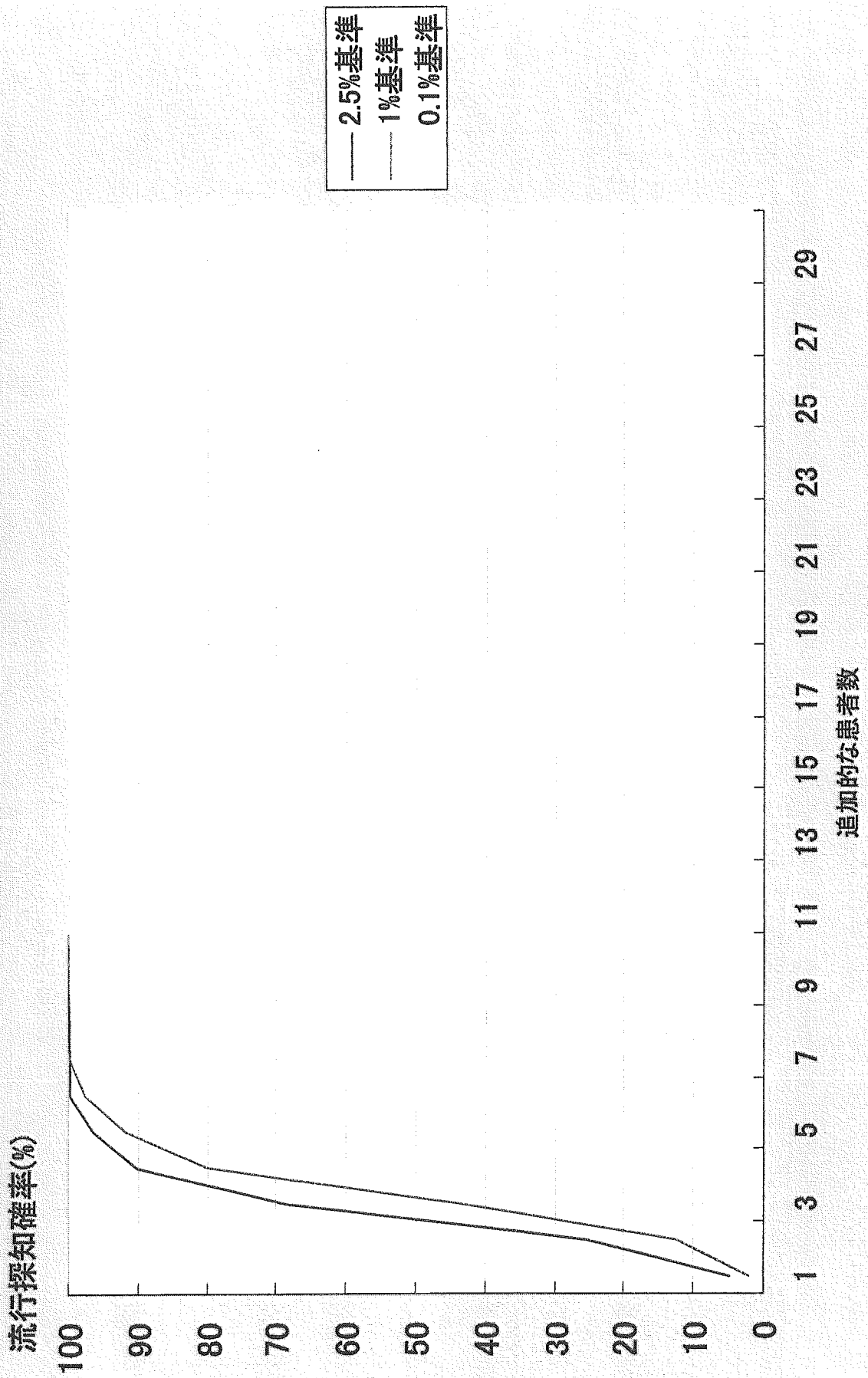


図21:発疹における感度・特異度



平成 17 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)

分担報告書「高齢者が中心の診療所における外来受診時症候群サーベイランスの検討」

児玉和夫 医療法人児玉医院
菅原民枝 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
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、)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:ある内科診療所の協力を得て、2004年2月から2005年12月までの診療録から、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2004年2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2004年2月からの約2年間(内、前方向的に分析された2005年2月からの約一年間)、発熱 326(139)件、呼吸器症状 561(266)件、下痢 154(64)件、嘔吐 233(96)件であった。感度は非常に高く4名程度の患者の集積でも90%以上の確率で探知できるが、特異度は思わしくない。

考察:特異度が低い原因についてはいくつかの理由が考えられるが、今後のデータの蓄積や、流行探知アルゴリズムの検討を加える必要がある。また、特異度を上げるために、他の症候群サーベイランスと併用して地域での流行探知を行うことが重要であると思われる

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。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、嘔吐等の情報を収集する症候群サーベイランスの検討が2004年度から始まっている⁷⁾。

特に、本稿では受診者の中心が高齢者である診療所に関して検討する。このような診療所における症候群サーベイランスの試みは今回が初めてである。高齢者は多くの場合慢性疾患を罹患しており、そのための通院が主であると推測される。ここでモニターする症状の多くは急性の症状であり、慢性疾患との関連が薄い。そのためにこれら急性の症状を呈する患者数は相対的に少

なくなる。また、感染症以外の理由でこれらの症状を呈する患者の割合も高いと推測される。その存在は、症候群サーベイランスにとってはノイズとなる。そもそも高齢者は近年改善されたとはいえ社会的活動が、他の年齢階層と比べて低調であると考えられるので、そこでの感染症のモニタリングの効率に関しても検討する余地がある。他方において、高齢者人口の高まりを受けて、高齢者中心の内科診療所は多いので、そこでの情報を以下に評価し、活用するかは感染症の早期探知にとって重要である。したがって、このような環境において、高齢者中心の内科診療所での症候群サーベイランスの有効性、有用性、統計学的性質を明らかにすることは、症候群サーベイランスにとって意義深い。

B. 材料と方法

ある内科小児科診療所の協力を得て、2004年2月から2005年12月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なし、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2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取扱い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。

症候群サーベイランスが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であるならば、まず過去のパターンを定義しなければならない。過去のパターンはベースラインとして表現され、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分布推定の予測値とする。流行は、推定式からの予測値と実際の患者数の残差が 2.5% である場合とする。また 1%、0.1% 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。

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

本稿は国立感染症研究所医学研究倫理審査を受け、承認されている(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、2004 年 2 月からの約 2 年間で、発熱 326 件、呼吸器症状 561 件、下痢 154 件、嘔吐 233 件であった。内、前方的に分析された 2005 年 2 月からの 11 ヶ月間では、発熱 139 件、呼吸器症状 266 件、下痢 64 件、嘔吐 96 件であった。

抽出された 2 年における日単位の発熱の患者発生曲線が図 1 に、呼吸器症状が図 2 に、下痢が図 3 に、嘔吐が図 4 に示されている。全体的には該当患者数が 0 である日が多いが、発熱、呼吸器症状では冬季に比較的明確なピークがある。下痢や嘔吐においても患者数が少ないために発熱、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。

また、図 5 には前方視的に解析された 11 ヶ月間での発熱の患者発生曲線と、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 6 に、下痢が図 7 に、嘔吐が図 8 に示されている。発熱では、2、3 月に患者数は多いものの、流行探知は 1%基準で認められたに過ぎない。他方で、夏季において 0.1%基準で流行探知が認められている。これは、夏季においてベースラインが下がっているためである。

他方で呼吸症状では3月初旬から中旬にかけて 0.1%基準で流行を探知している。嘔吐、下痢においても患者数は数名であるが 3 月から 4 月にかけて流行を探知している。

3 種類の基準それぞれで感度・特異度が図 9 ~12 まとめられている。全体的に 2.5%基準における得緯度は非常に悪い。一人の患者数の増加に対して、それぞれの症状で 40, 35, 65, 45%の確率で流行として探知してしまう。これは特異度がそれぞれ 60, 65, 35, 55%であることを意味するので、流行探知のおおむね 2,3 回に一回程度しか正しく流行を探知できない。他方で、4 人程度の患者の増加で 0.1%基準においても 90%以上の確率で流行を探知できる。

D 考察

本稿において、初めて高齢者中心のなにか診療所での症候群サーベイランスの可能性を検討した。その結果、感度は非常に高いものの、特異度が低く、これ単独では実用的ではない。

その理由としてまず第一に、症状別の患者数が 0 である日が多く、また最大でも 10 名を超えないためにその意味で患者数の変化に乏しい。こうした高齢者が中心であるというこの診療所の特徴に起因する所がまず考えられる。他方で、この診療所では電子カルテが導入されてまだ 2 年未滿で本稿での実験を行った。その意味で参照すべき過去の情報が十分でないと思われる。例えば、別の診療所での成績では 2 年間で過去の情報としてベースラインを推定すると、はるかに高い特異度が得られることが知られている⁷⁾。した

がって、今後、データが蓄積されていくにつれて特異度も増加すると期待される。第 3 に流行探知アルゴリズムについてである。比較的少数の患者数でも精度の高い流行探知アルゴリズムについて、一層検討をする必要があると思われる。

また、感度を下げずに特異度を高める根本的な方策として、同じ地域の他の医療機関における症候群サーベイランス、あるいは同じ地域での救急車搬送や一般用医薬品売り上げ、あるいは欠席、欠勤者情報といった外来受診時以外の情報源に基づく症候群サーベイランスと、その流行探知の結果を相互に交換し、複数の症候群サーベイランスに同時、あるいは数日内で、流行が探知された場合に、はじめて対応をとるという運用が考えられる¹²⁾。幸いこの診療所は、同じ行政区域に複数の医療機関において外来受診時の症候群サーベイランスが試行されている。そうした地域での流行探知には、当診療所での症候群サーベイランスもその間躰高さで大きな貢献を担うものと期待される。

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,岡部信彦, G8 福岡・宮崎サミット 2000 に伴う症候群サーベイランスの評価 *感染症学雑誌* 2002;76:161-6.
- [5] 鈴木里和,大山卓昭,谷口清洲,木村幹男,John Kobayashi,岡部信彦, 2002 年 FIFA ワールドカップ開催に伴う感染症・症候群別サーベイランス, *IASR Vol.24* p 37-38.
- [6] 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.
- [7] 大日康史 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)」
- [8] Mandel KD, Reis B and Cassa C. Measuring Outbreak-Detection Performance by using Controlled Feature Set Simulation, *MMWR* 130-136,2004.
- [9] Nordin JD, Goodman MJ, Kulldorff M, Ritzwoller DP, Abrams AM, Kleinman K, et al. Simulated anthrax attacks and syndromic surveillance. *Emerg Infect Dis.* 2005 Sep. Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no09/05-0223.htm>
- [10] Buckeridge DL, Burkom H, Moore A, Pavlin J, Cutchis P, Hogan W. Evaluation of syndromic surveillance systems design of an epidemic simulation model. *MMWR* 2004;53(Suppl):137-43.
- [11] Kulldorff M, Zhang Z, Hartman J, Heffernan R, Huang L, Mostashari F. Benchmark data and power calculations for evaluating disease outbreak detection methods. *MMWR* 2004;53(Suppl):144-51.
- [12] Lawson B., lend me your EARS: a step-by-step approach to implementing the early aberration reporting system in a metropolitan public health department. presented at Bio-Detection Surveillance:Early Aberration Reporting System (EARS) Workshop 2005 June.

図1: 発熱

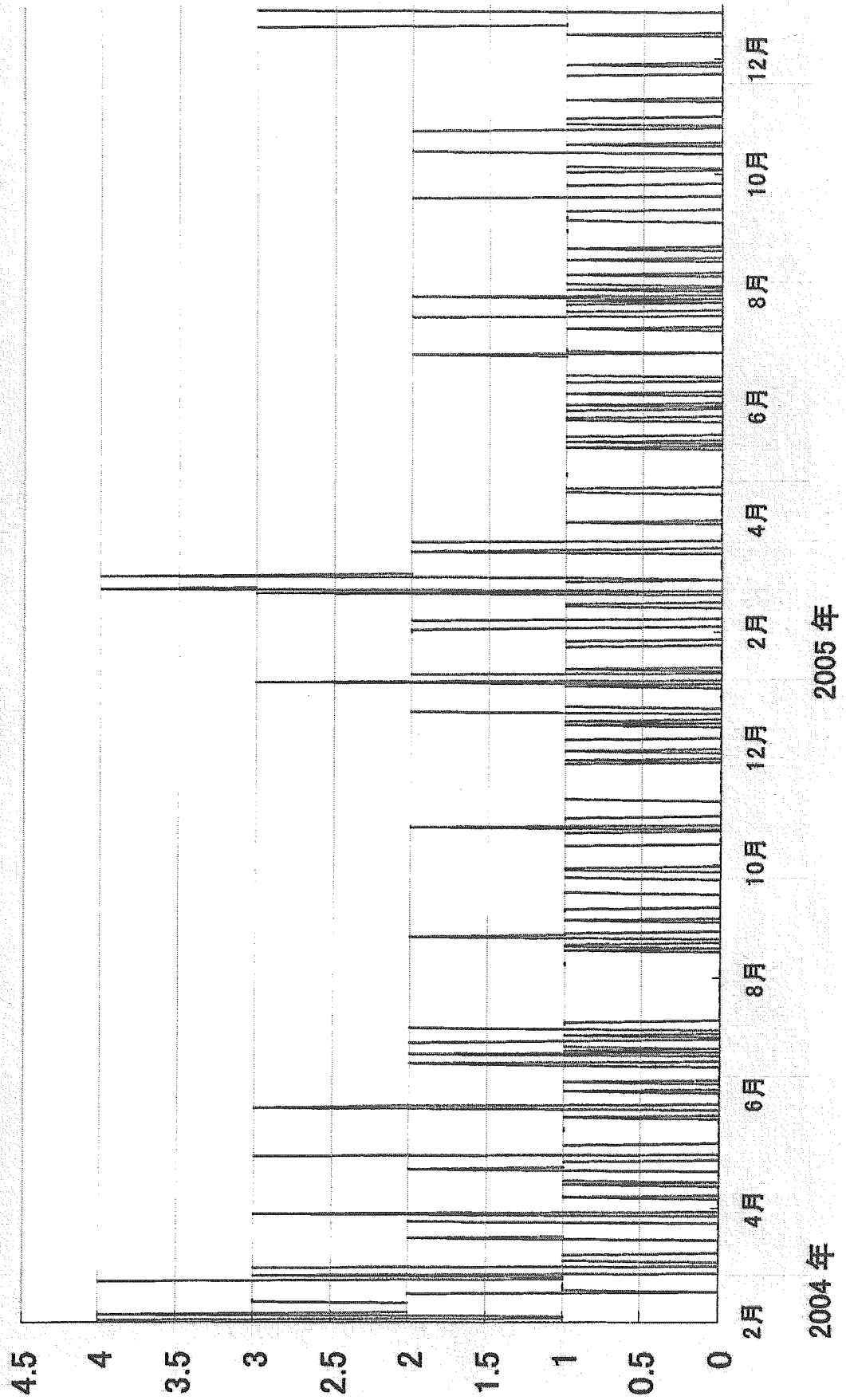


图2:呼吸器症状

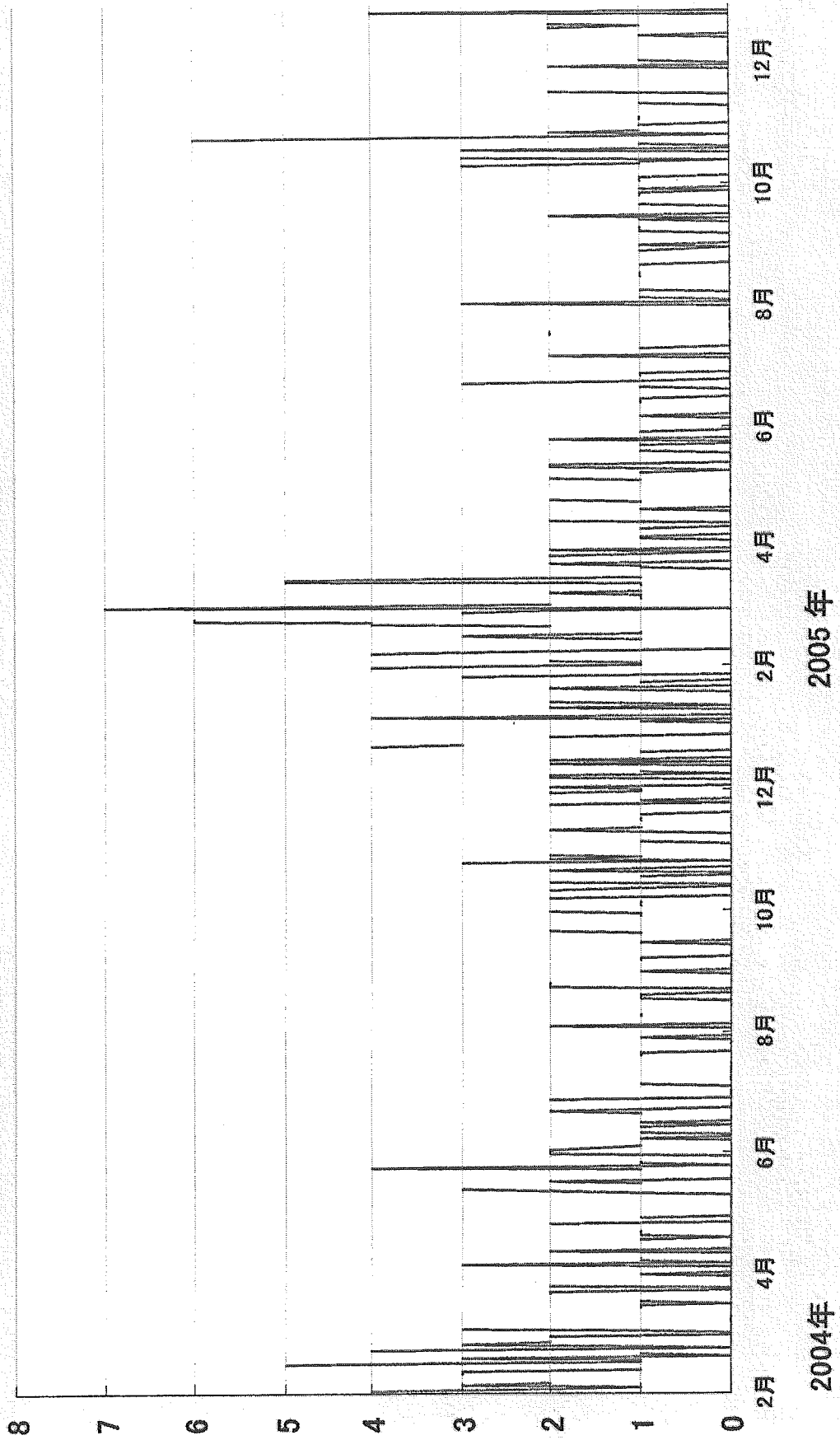


图3:下痢

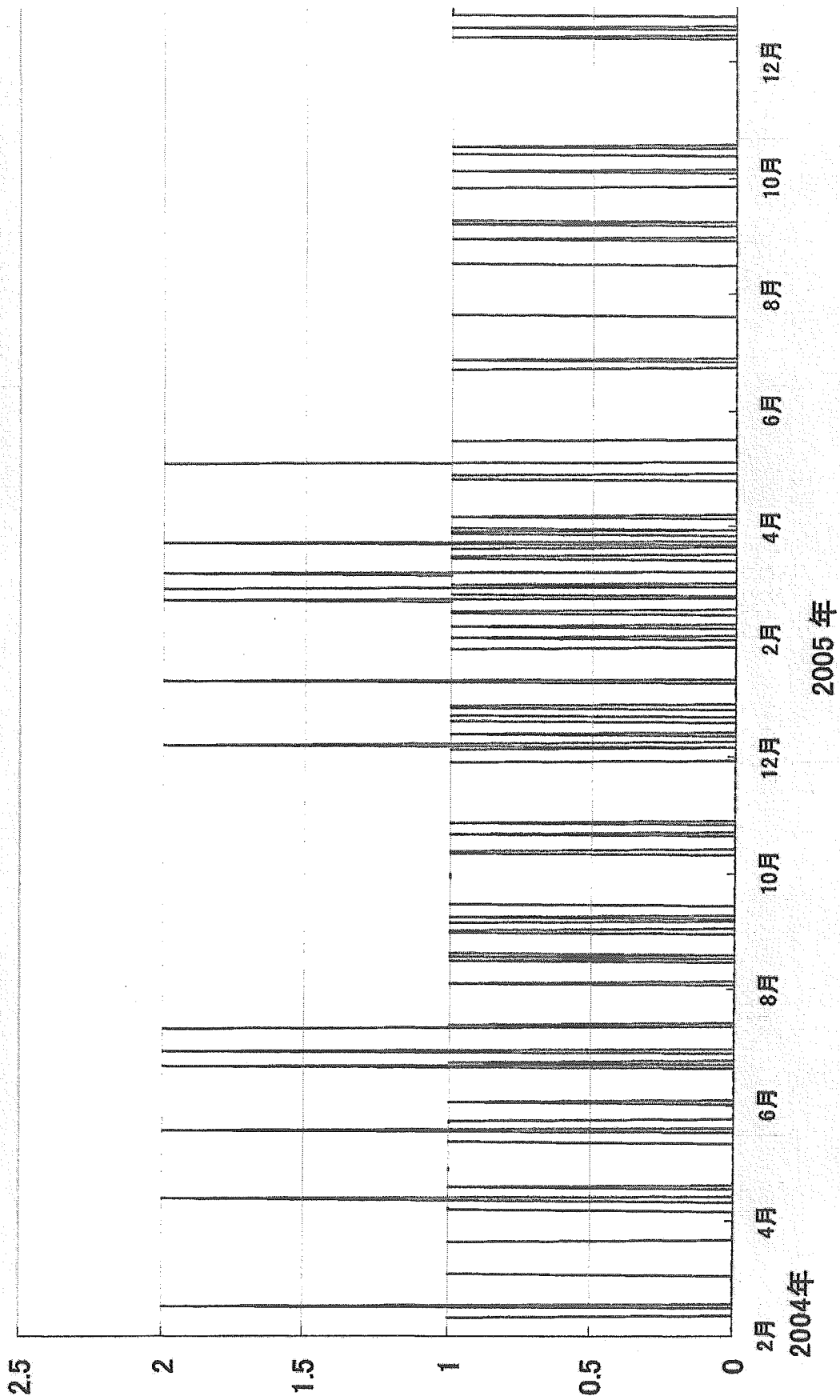


图4:下痢

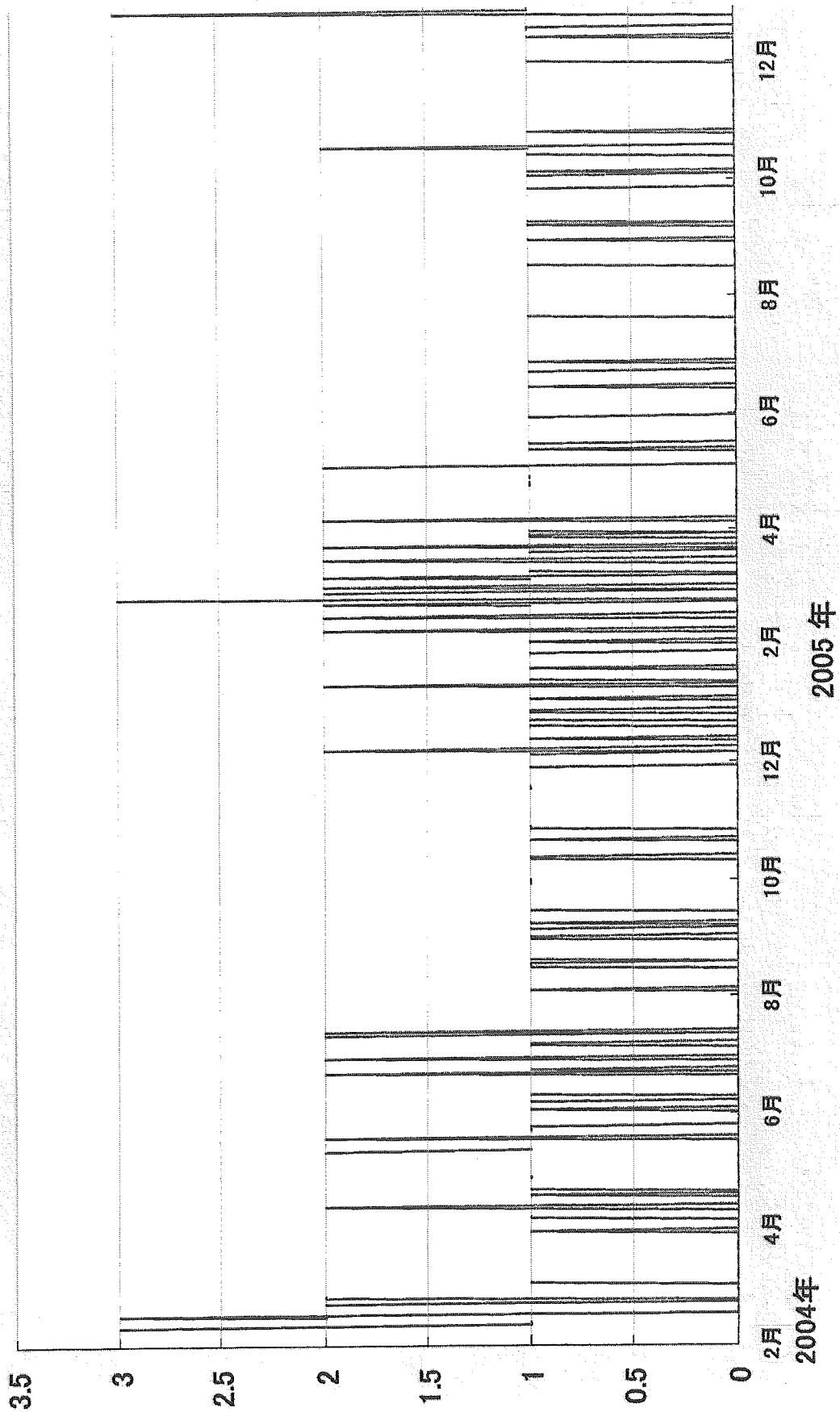


図5: 発熱における流行探知

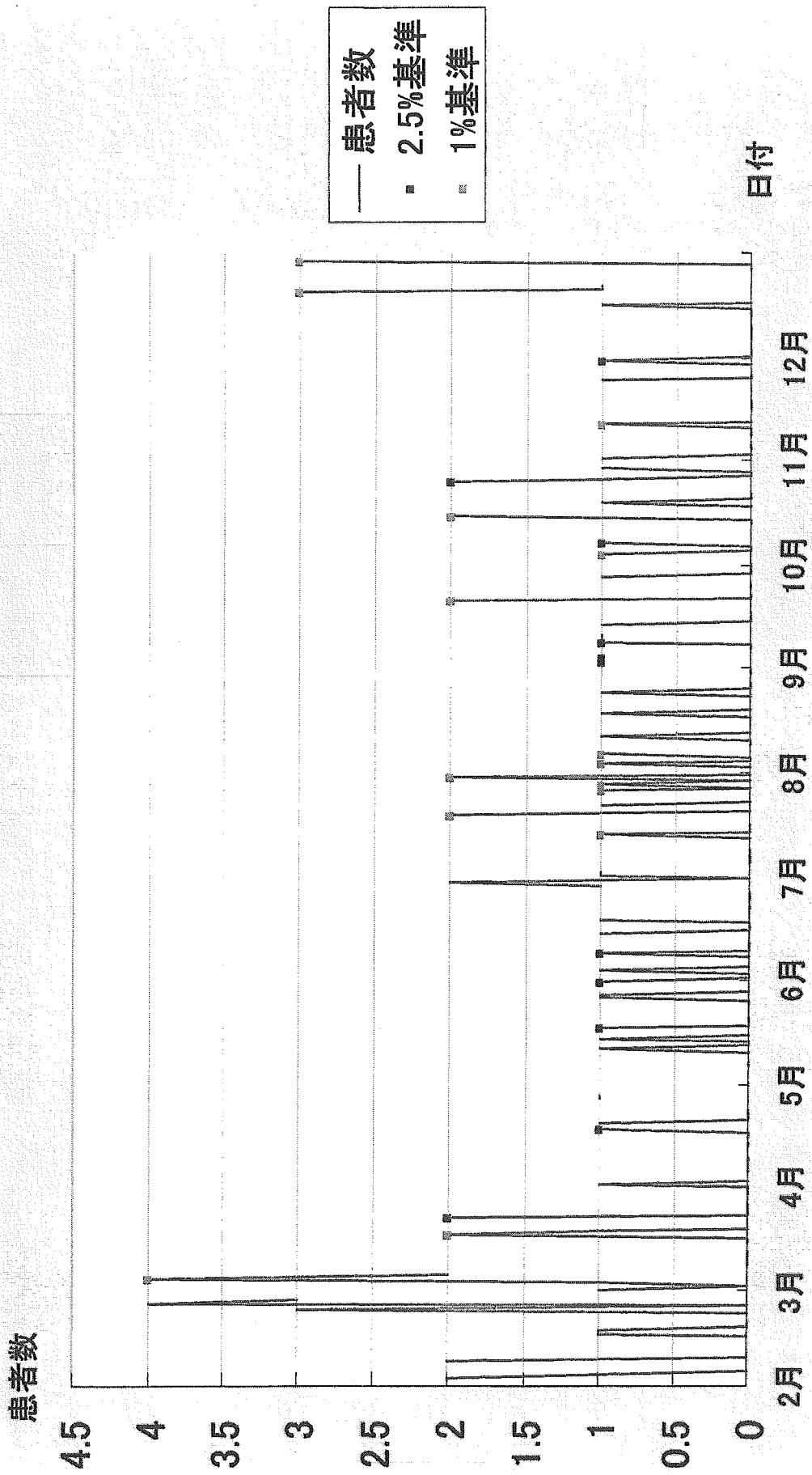
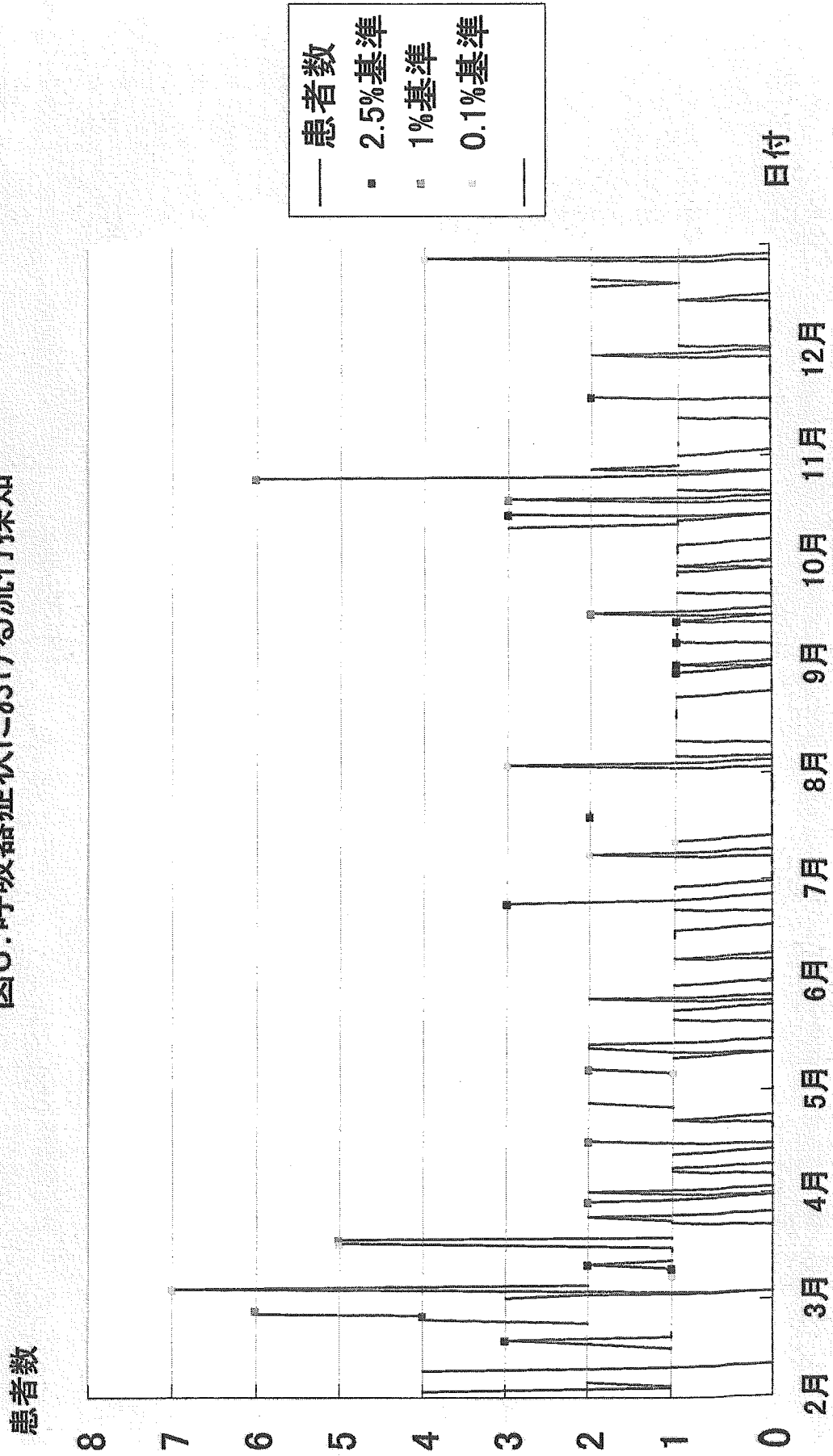


図6:呼吸器症状における流行探知



2005年

図7：下痢における流行探知

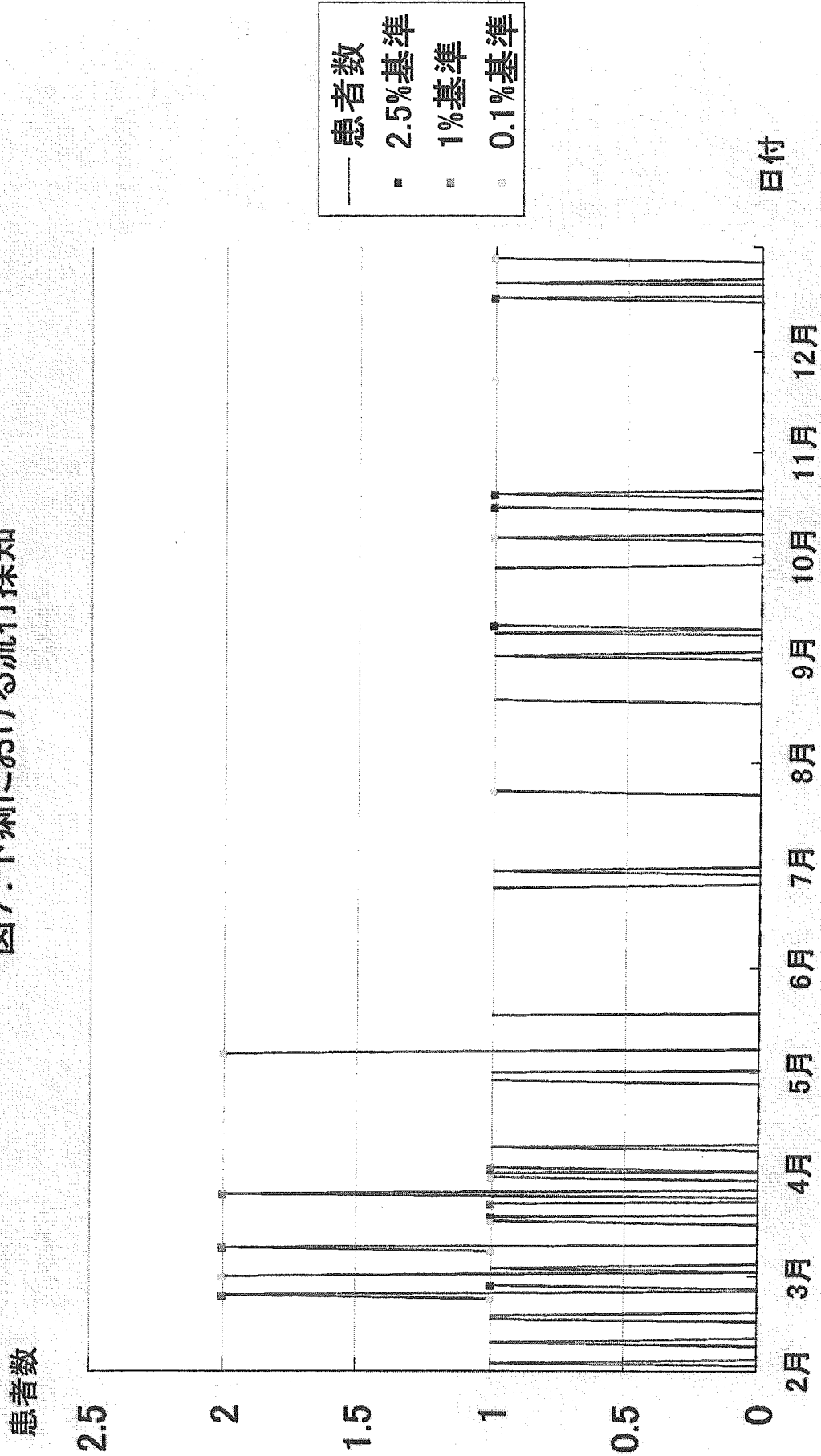
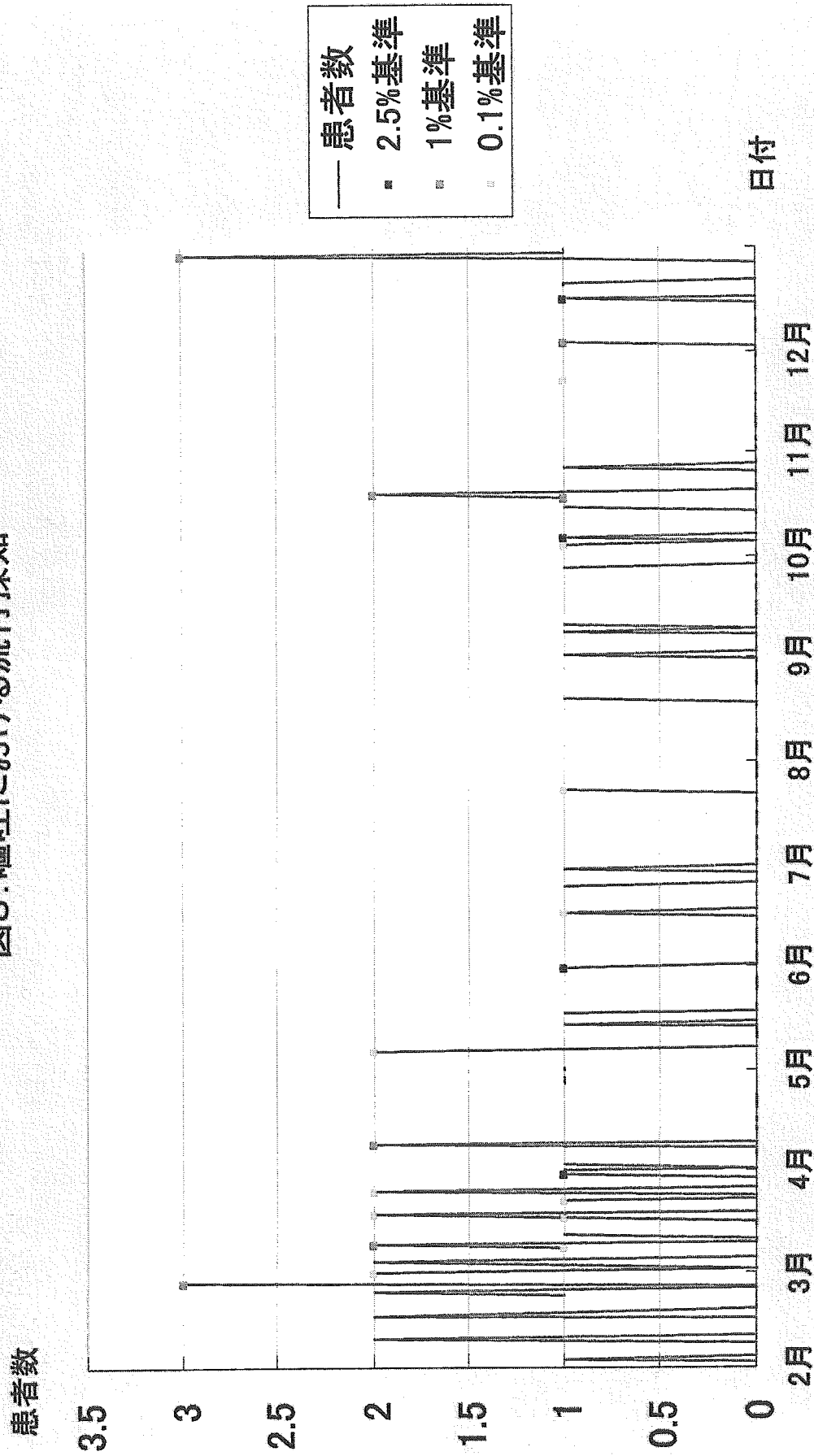


図8: 嘔吐における流行探知



2005年

図9: 発熱における感度・特異度

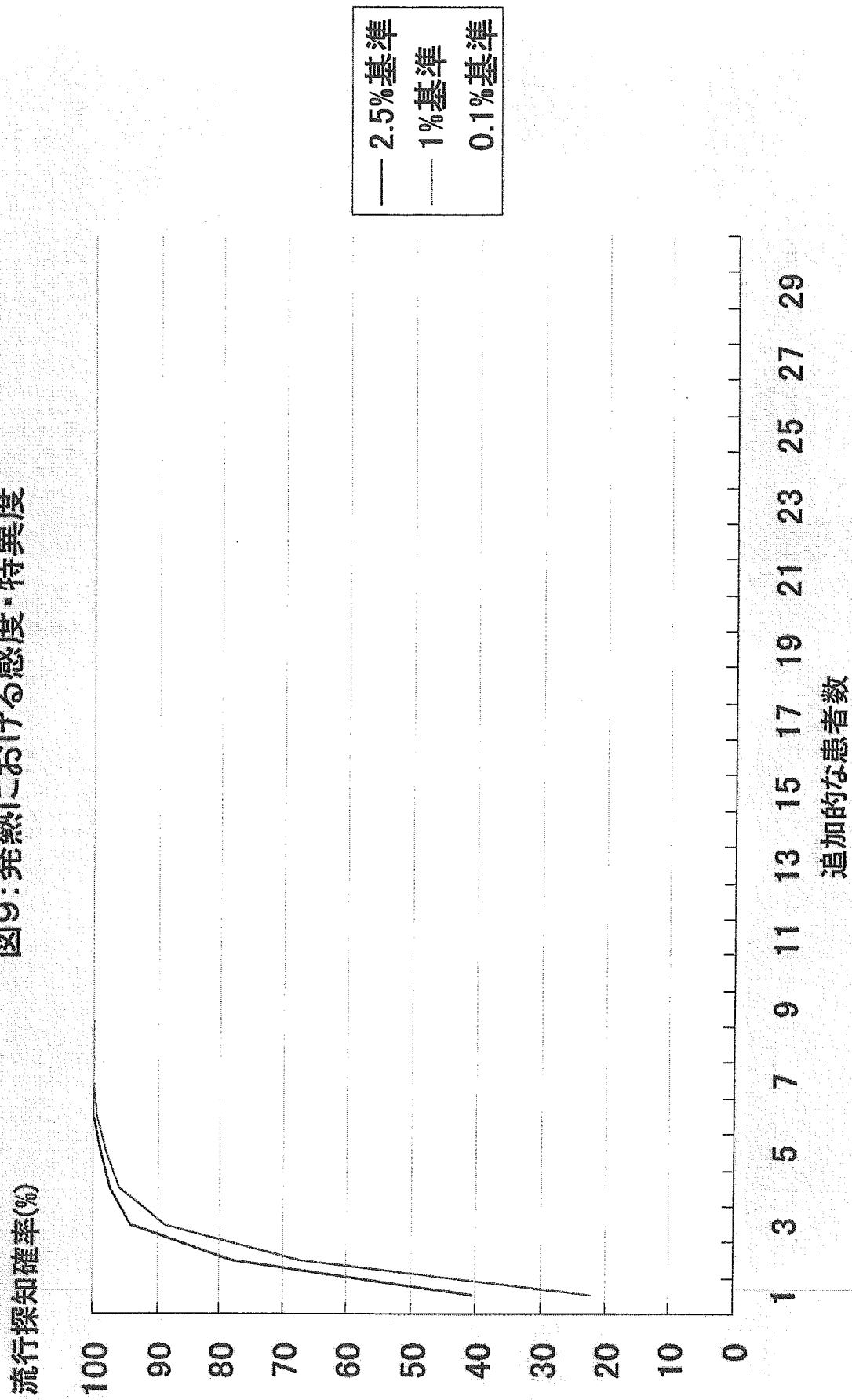


図10: 呼吸器症状における感度・特異度

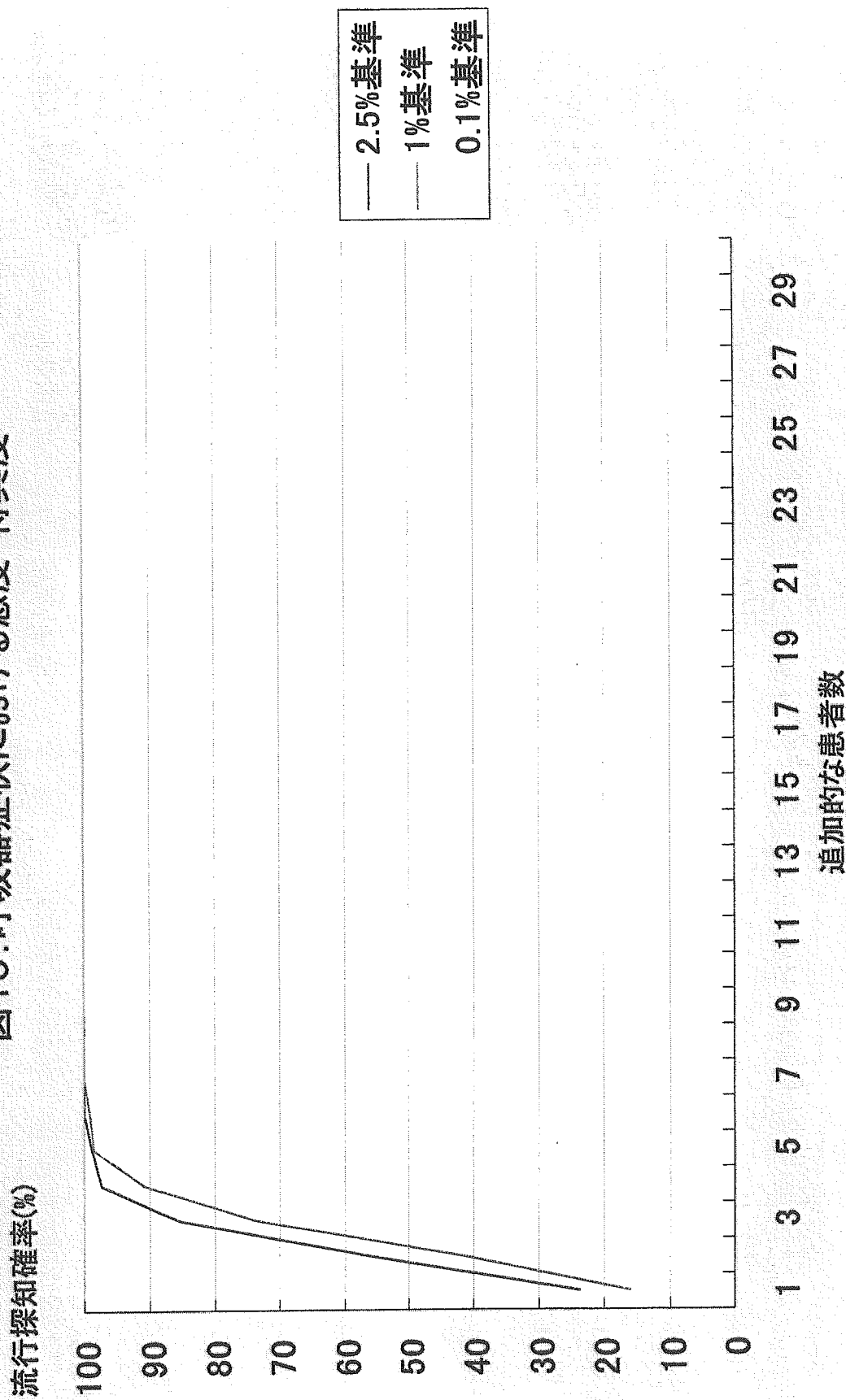


図11：下痢における感度・特異度

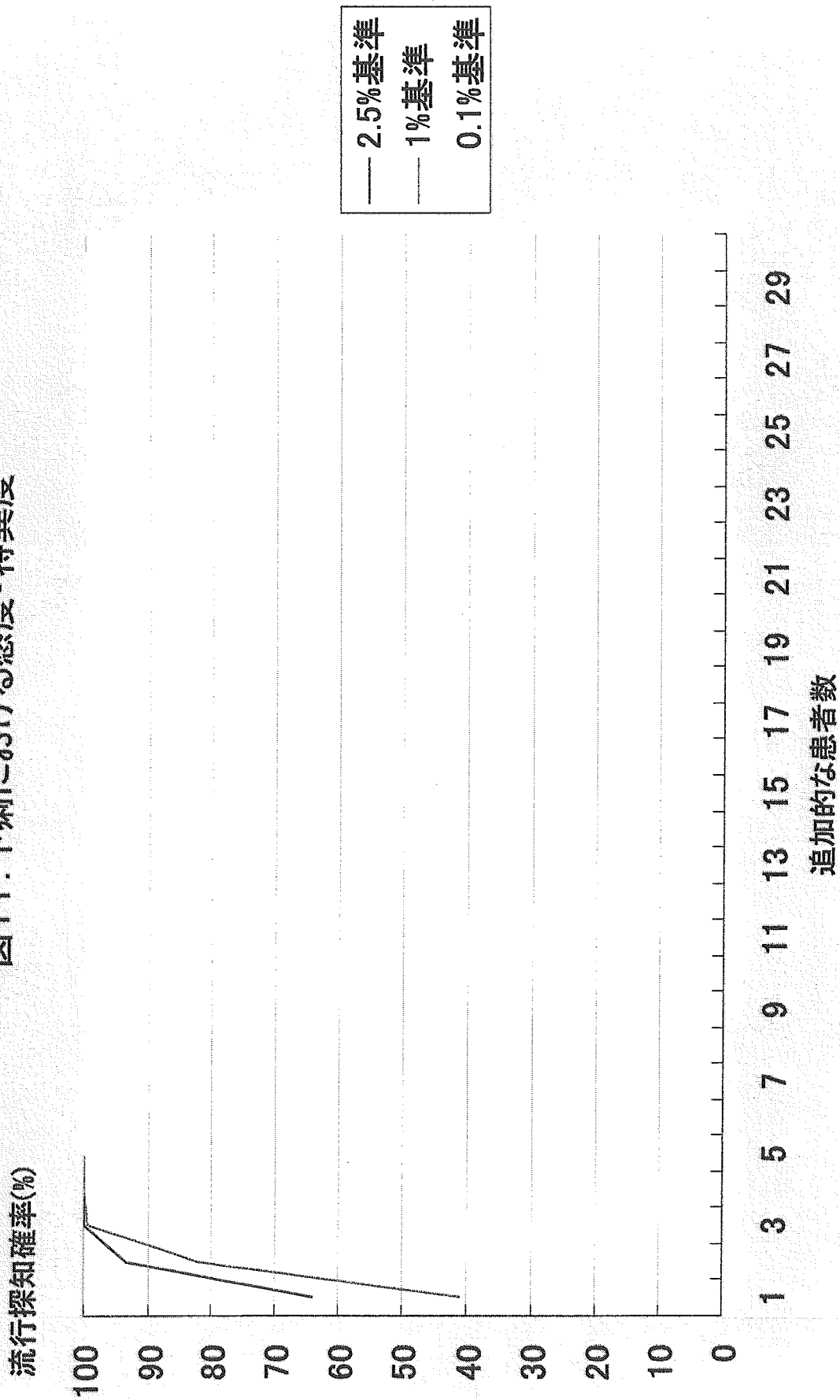


図12: 嘔吐における感度・特異度

