

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:長期間データが使用できる場合」

中山小児科内科医院 中山裕雄

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 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

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、痙攣)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、1998 年から 2005 年までの診療録から、該当する症状を抽出する。流行探知は前方視的に、2005 年 1 月 1 日以降で 1998 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する。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:1998 年から 2005 年までの症状毎の患者数は、発熱 20513 件、呼吸器症状 42310 件、下痢 5711 件、嘔吐 5731 件、発疹 1401 件であった。前方視的な解析から、発熱、呼吸器症状では 2,3 月に、嘔吐や下痢では 4 月中旬に流行を探知した。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:嘔吐および下痢において、当該都道府県で感染性胃腸炎の流行を発生動向調査における公表(2006 年 5 月 6 日)よりも約 3 週間早く 2006 年 4 月 16 日(嘔吐),18 日(下痢)に探知していた。この情報が直ちに当該診療所に還元され、また地域で共有化される利益は非常に大きいと思われる。

結論:今回、データの検索、取得までは半自動で行えるので、その解析、解析結果の還元まで自動化することが次の段階として必要である。また、地域での協力医療機関を拡大することによって、発生動向調査が扱っている都道府県よりも細かい単位での地域での流行を、リアルタイムに感知し、還元するシステムの開発は非常に重要になると思われる。これらの知見は、国が実施する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、ニューヨーク市で既に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、発疹の情報を収集する症候群サーベイランスが検討され、その統計学的性質について報告されている^{7,8)}。本稿は、それとは別の診療所に同様の解析を行うことによって、外来受診時における症候群サーベイランスの有効性を確認するとともに、この診療所では先の診療所よりも長期の電子カルテの情報が利用可能であるために、そうした長期の情報が利用可能な場合の症候群サーベイランスの統計学的性質を検討できる。

B. 材料と方法

ある内科小児科診療所の協力を得て、1998年から2005年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。

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。

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最小自乗法での予測値とする。発疹に関しては、同じ説明変数及び被説明変数で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その標準偏差の 3 倍以上である場合とする。また 2 倍、4 倍の基準も併用する。

流行探知は前方視的に行う。つまり、2005 年 1 月 1 日以降で 1998 年 1 月 1 日から前日までの日々の患者数の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工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⁹⁻¹²⁾。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工的な患者数増加を 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。前方視的な解析をした半年間で、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、感度は人工的な患者増加に対して流行が探知された割合、特異度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

図 1 から図 5 は、抽出された 2 年半における日単位の各症状の患者発生曲線である。発熱が図 1、呼吸器症状が図 2、下痢が図 3、嘔吐が図 4、発疹が図 5 に示されている。この期間の症状毎の患者数は、発熱 11,896 件、呼吸器症状 16,273 件、下痢 3,672 件、嘔吐 3,485 件、発疹 542 件であった。患者発生曲線から明らかなように発熱、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。

図 6 から図 10 は、2005 年から半年間前方視的に流行探知を行った結果である。観察された患者数が線で、流行が探知された日には線上の丸印で示されている。発熱が図 6、呼吸器症状が図 7、下痢が図 8、嘔吐が図 9、発疹が図 10 に示されている。

図 11 から図 15 は、発熱と呼吸器症状に関しては同時期の当該都道府県における定点あたりインフルエンザ(図 11,12)、下痢、嘔吐に関しては感染性胃腸炎(図 13,14)、発疹に関しては、水痘、伝染性紅斑、手足口病、突発性発疹(図 15)を示している。

最後に図 16 から図 20 には、各症状において人工的に患者数が 1~30 人増加した場合の流行探知の比率が示されている。これは 1~3 人では 1-特異度、10,15,20 人では感度を示している。

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。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、症候群サーベイランスはそれを流行として探知してはならない。

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、流行探知アルゴリズムの開発、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。

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 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、嘔吐および下痢において 4 月中旬に大きな流行を認めた。これは、当該都道府県での発生動向調査では、2006 年 5 月 6 日に始めて公表されている。本システムではそれよりも約 3 週間早く 2006 年 4 月 16 日(嘔吐),18 日(下痢)に探知していた。この情報が直ちに当該診療所に還元され、また地域で共有化される利益は非常に大きいと思われる。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為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、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ことを目的としていない。むしろそれらはベースラインとして、流行探知の基準として用いら

れている。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⁹⁻¹²⁾、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。

またこのことから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の判断は、他の側面をモニターしている別の症候群サーベイランスとの比較が必要不可欠である¹³⁾。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、一部の例外を除いては感度・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ことを示した。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標準偏差にゆめでも感染者が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より細分化する必要があると思われる。他方で特異度は、発疹を除いては十分に高い。もっとも発疹はそもそも1日あたりの患者数が少ないので3例であっても少数ではないと思われる。

呼吸器症状において相対的に多くの流行探知を認めたが、これは喘息の確定診断がなされている患者を含めて分析したためであると思われる。喘息患者は呼吸器症状を伴う感染症に対する感受性、あるいは受診率が高いと考えられるために、それを含めた場合感度は増加すると考えられる。その裏返しで流行探知が多くなる。その扱いについては今後の検討課題である。

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。他方で、発熱、呼吸器症状では、下痢、嘔吐よりも感度が劣るので、性別あるいは年齢別に分析対象を分割して、流行探知を行うことが必要であると思われる。

今回の検討でデータの検索、取得までは半自動で行えるので、その解析、解析結果の還元まで自動化することが次の段階として必要である。また、地域での協力医療機関を拡大することによって、発生動向調査が扱っている都道府県よりも細かい単位での地域での流行を、リアルタイムに感知し、還元するシステムの開発は非常に重要になると思われる。これらの知見は、国が実施する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 for 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. 大日康史・杉浦弘明他 症状における症候群サーベイランスのための基礎的研究 未定稿
9. Mandel KD, Reis B and Cassa C. Measuring Outbreak-Detection Performance by using Controlled Feature Set Simulation, MMWR 130-136,2004.
10. 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>
11. 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.
12. 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.
13. 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.

图1: 発熱

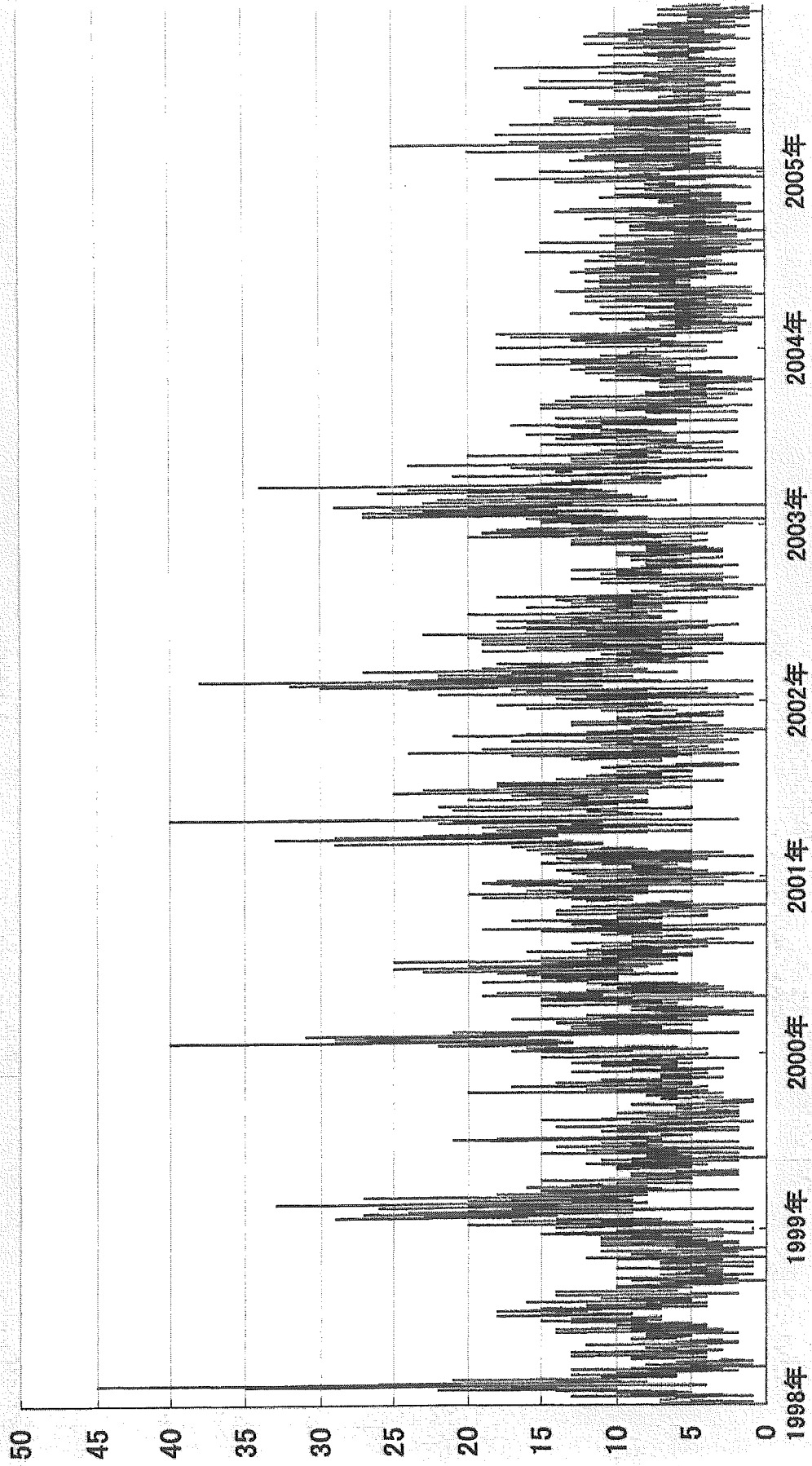


图2:呼吸器症状

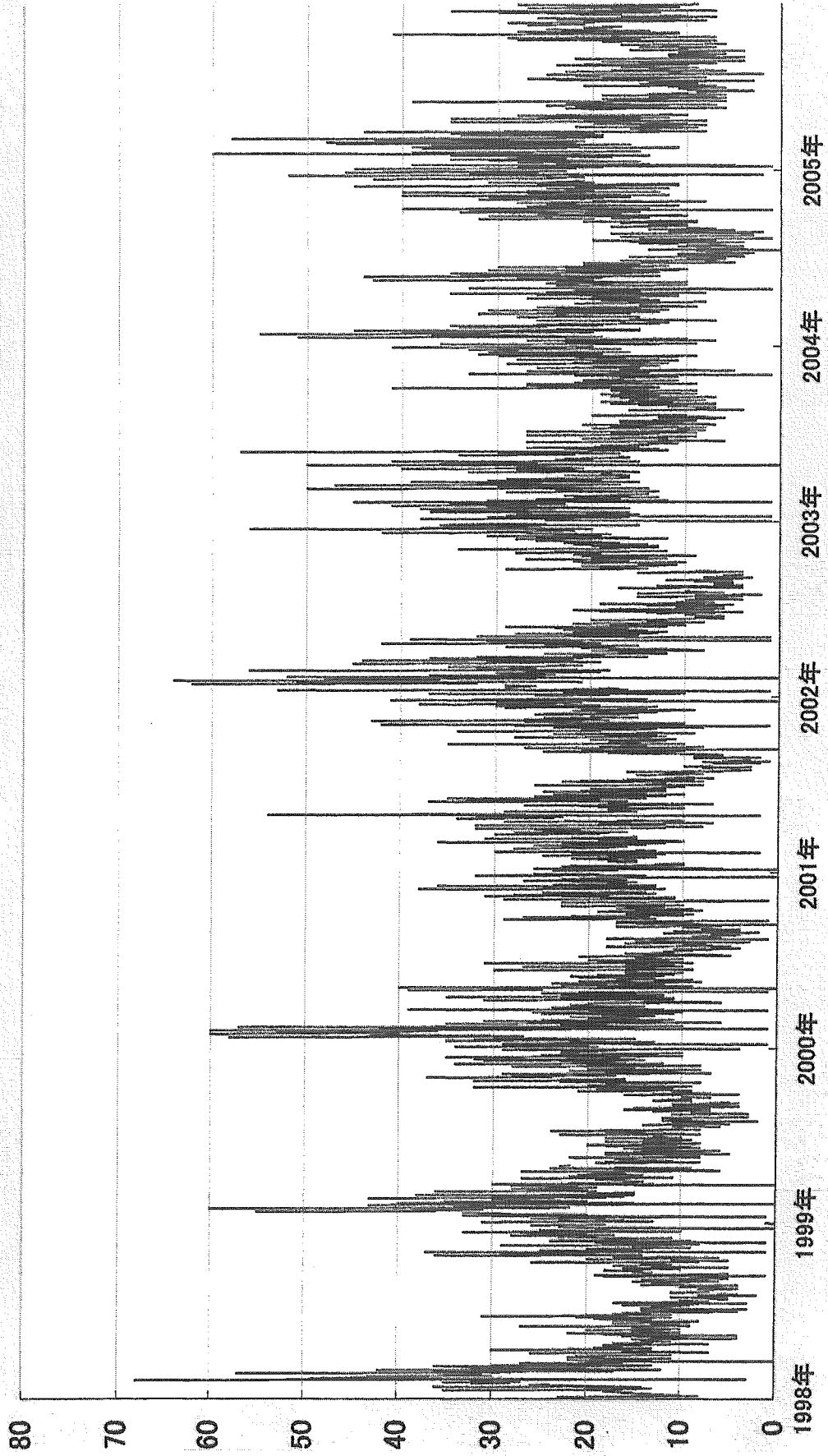


图3:下痢

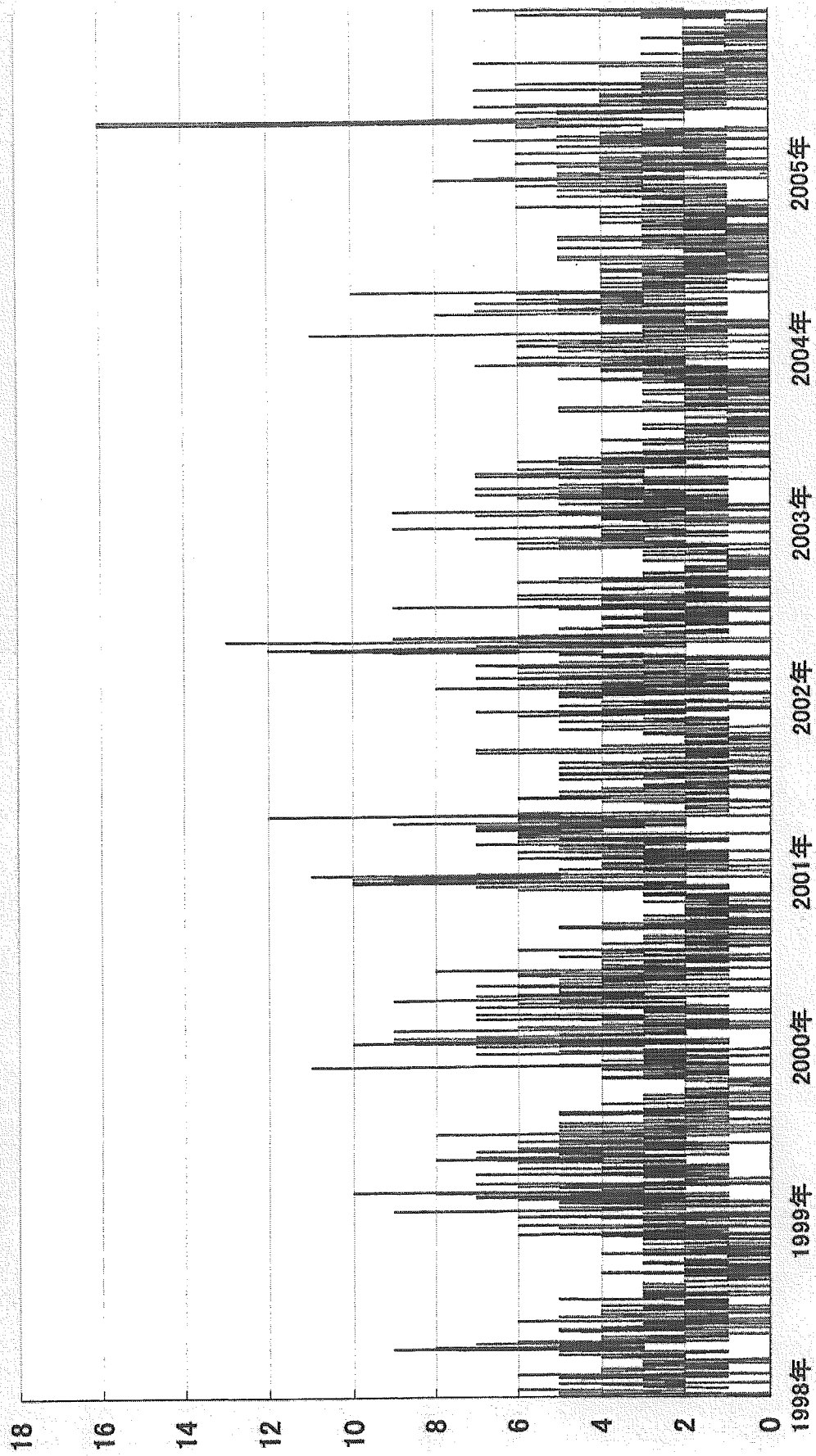


图4: 呕吐

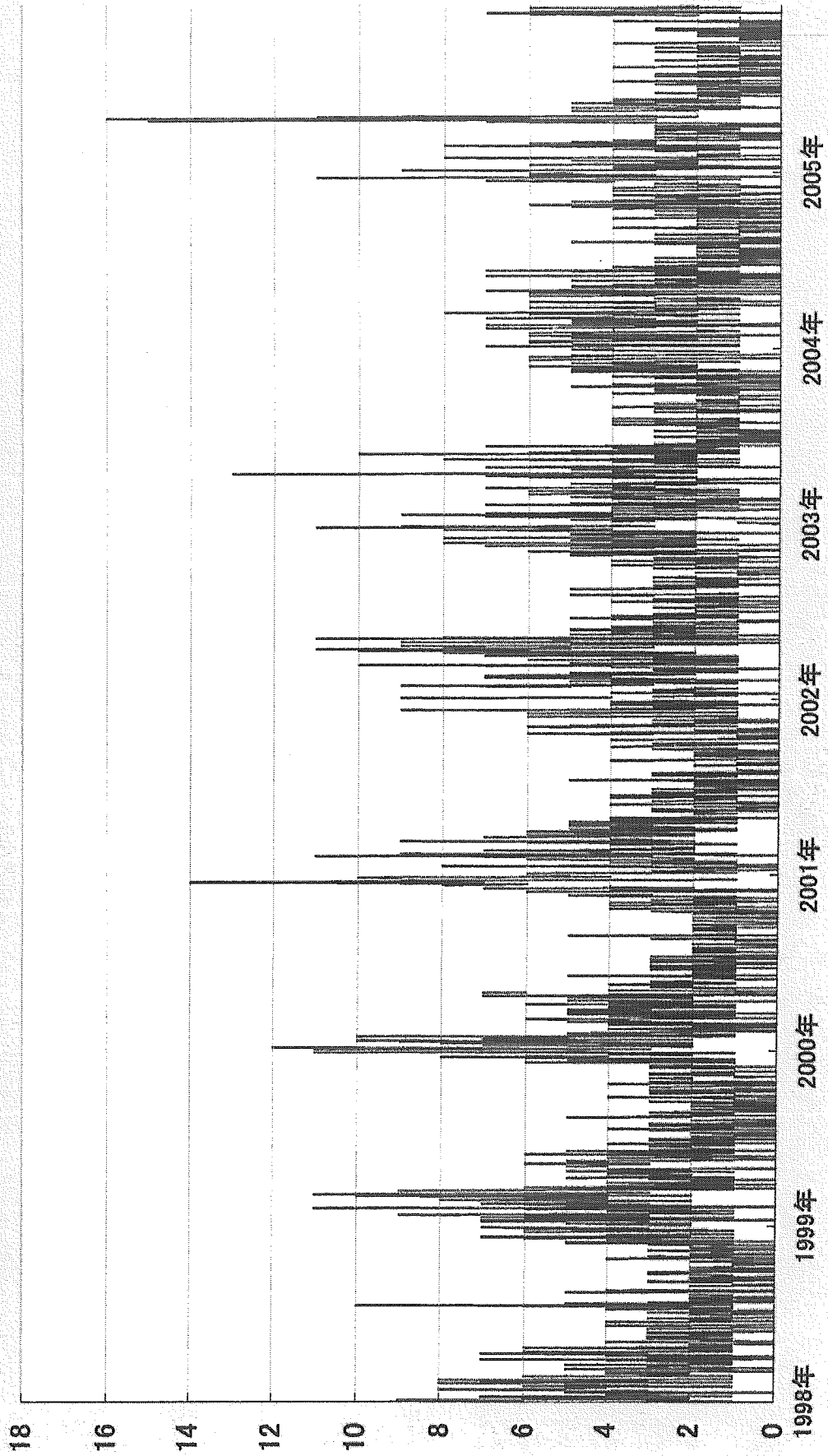


图5: 差疹

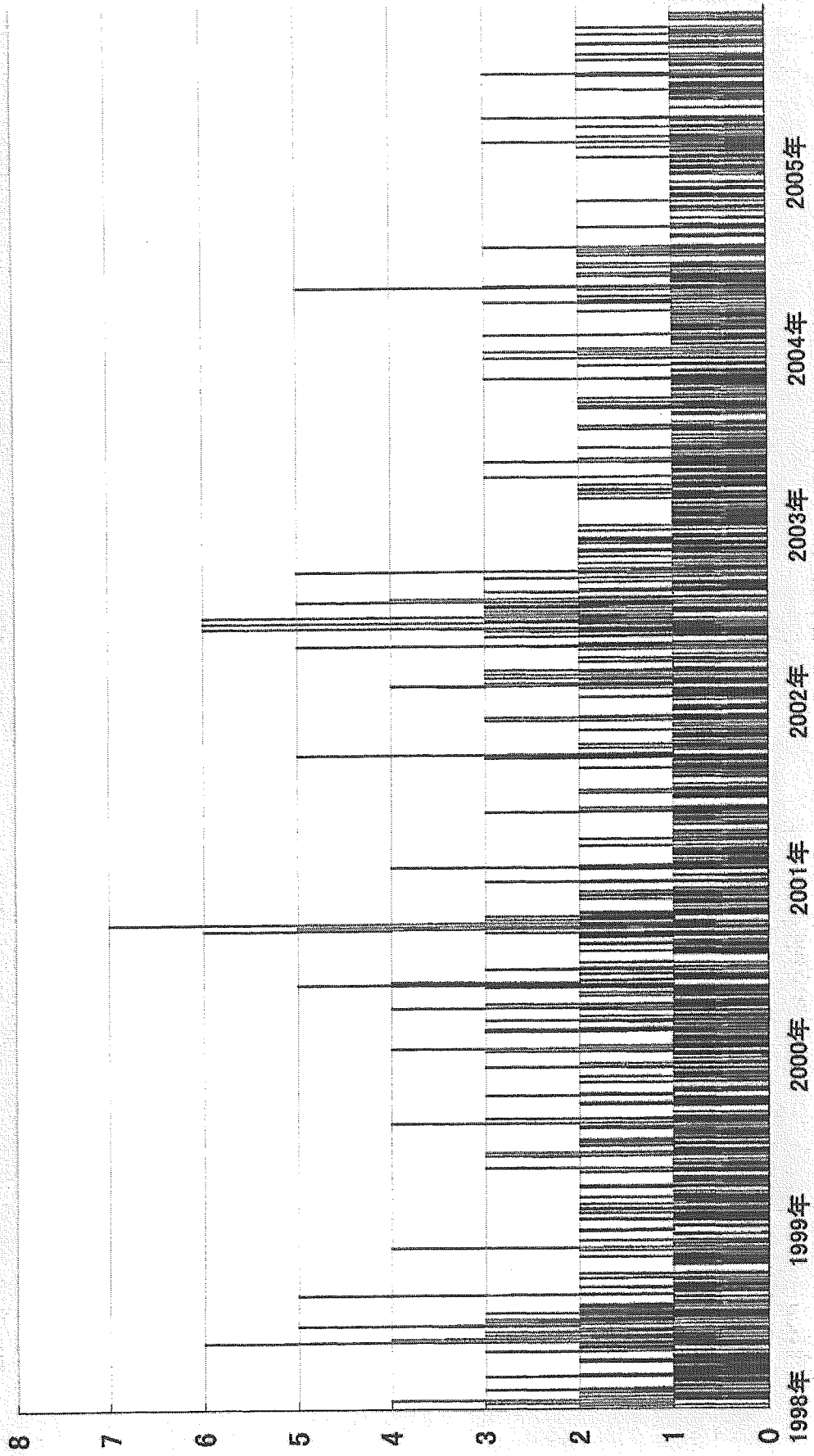


图6: 痙攣

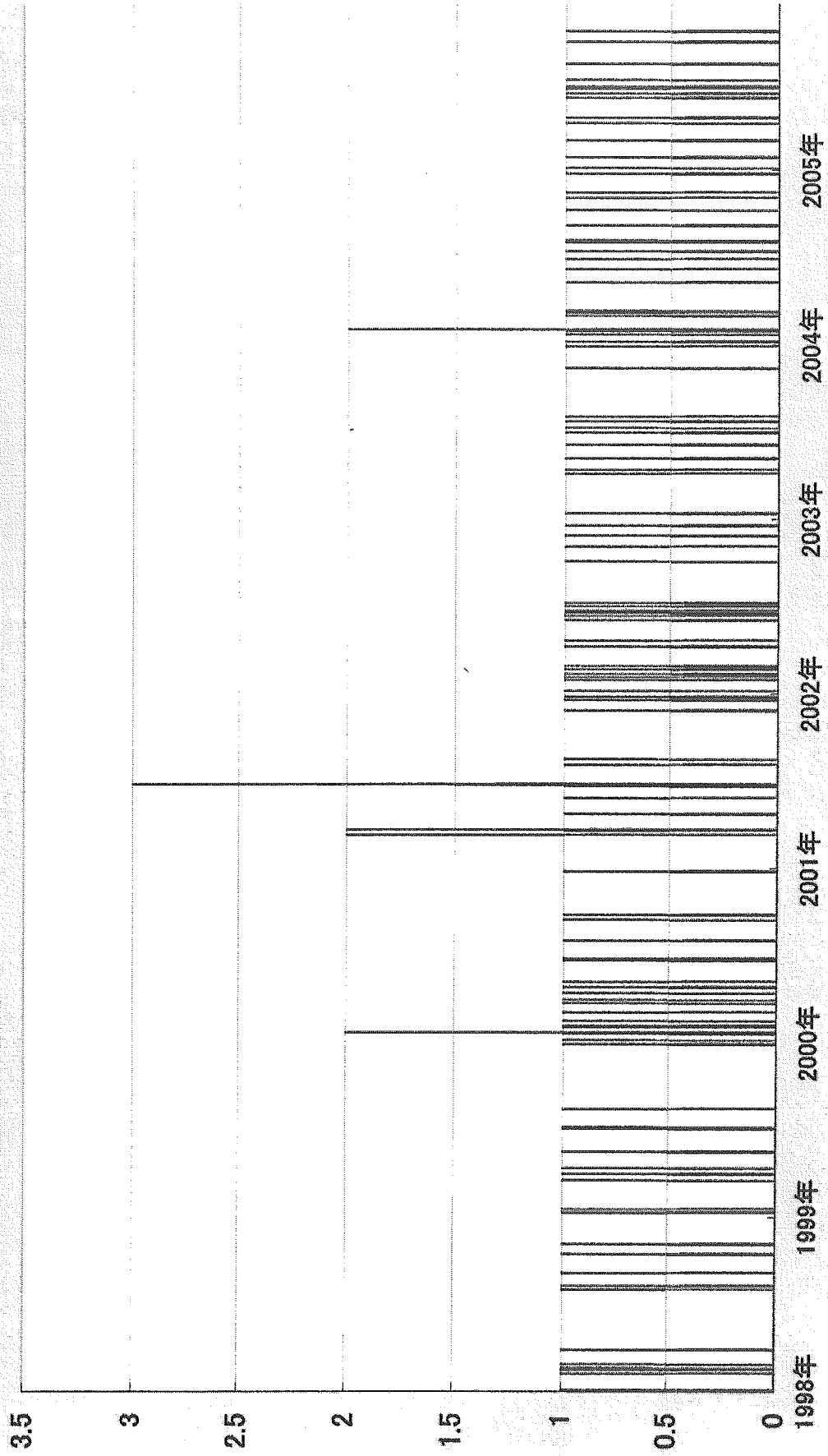


図7: 発熱

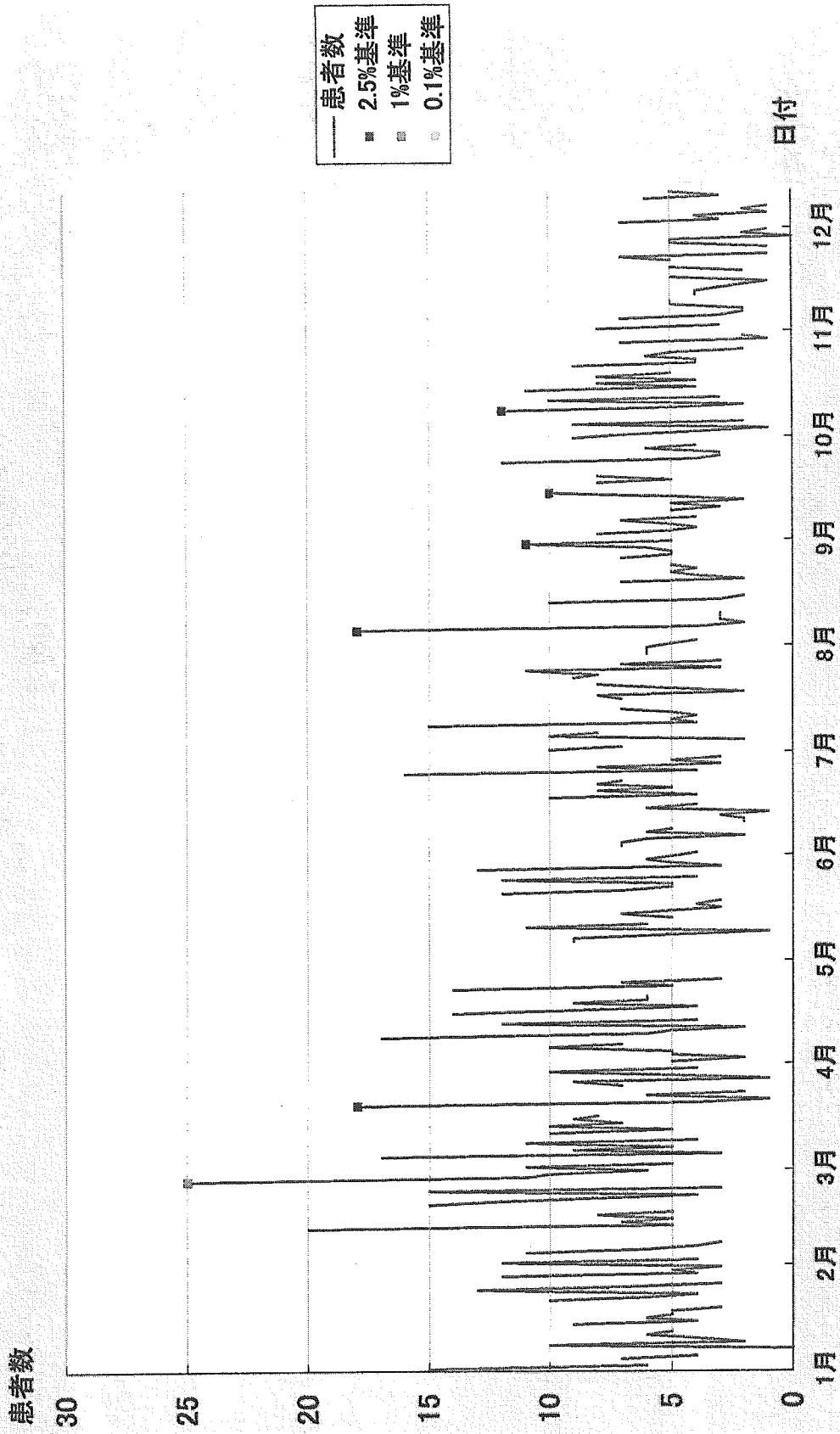


图8:呼吸器症状

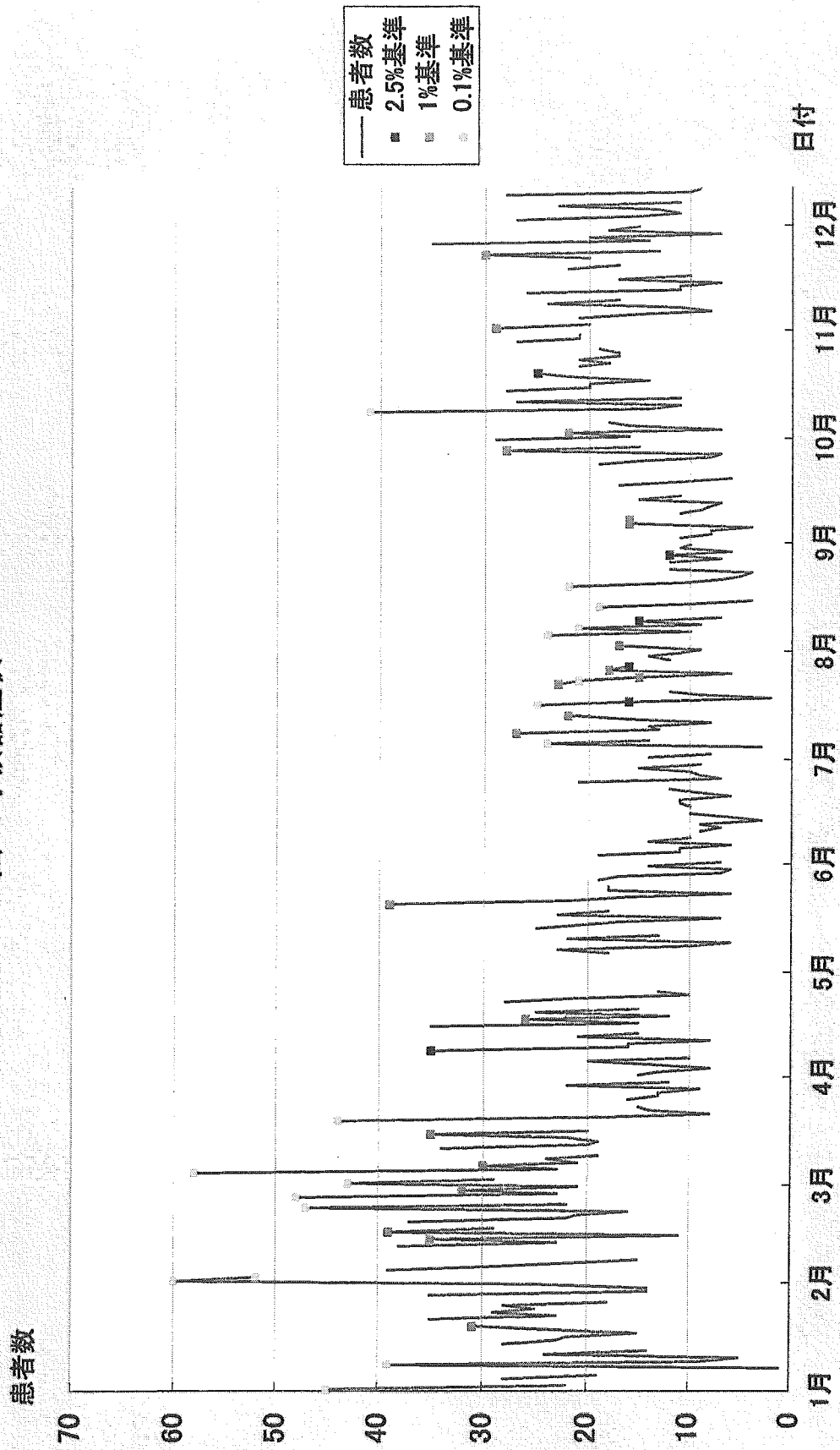


图9:下痢

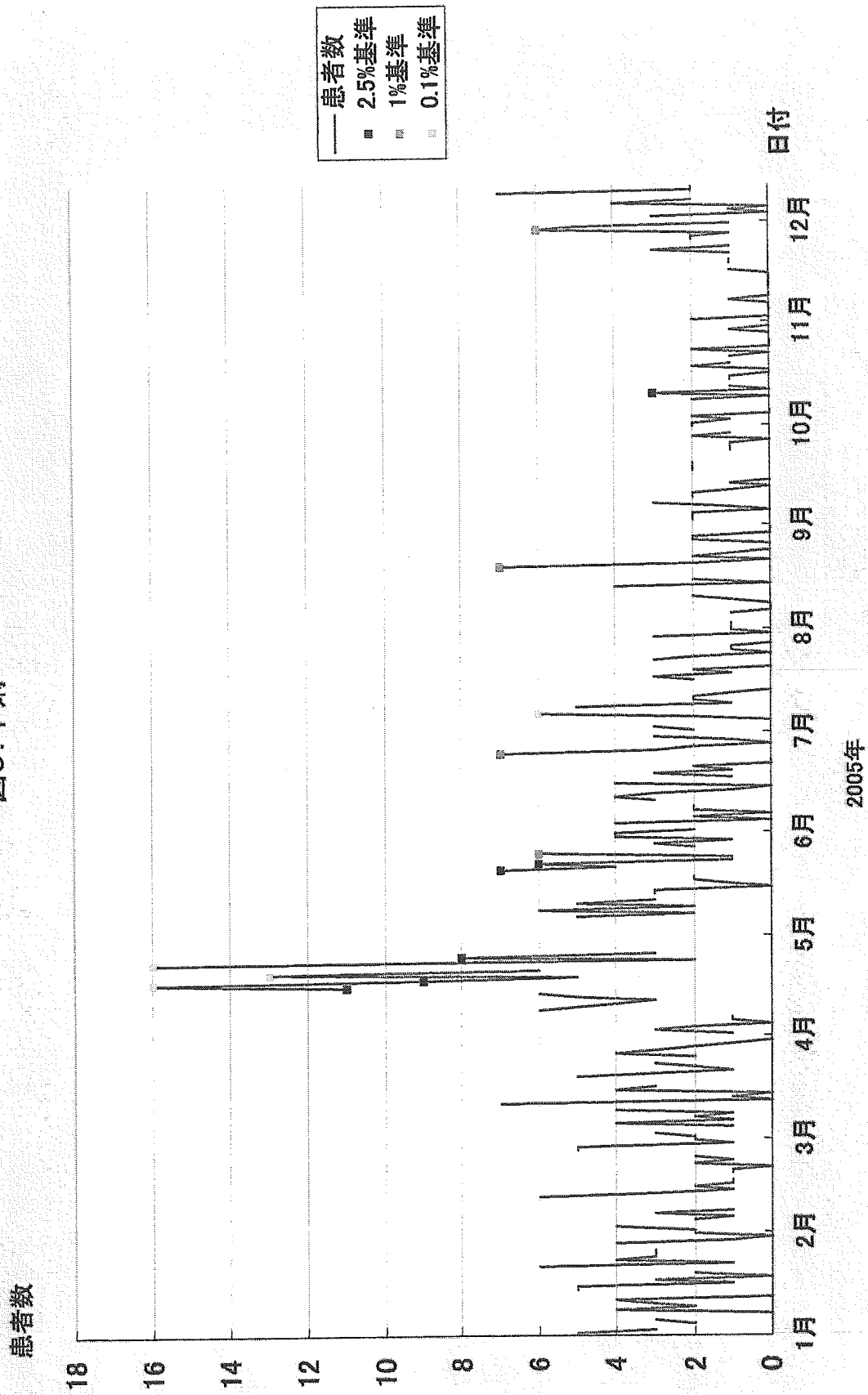
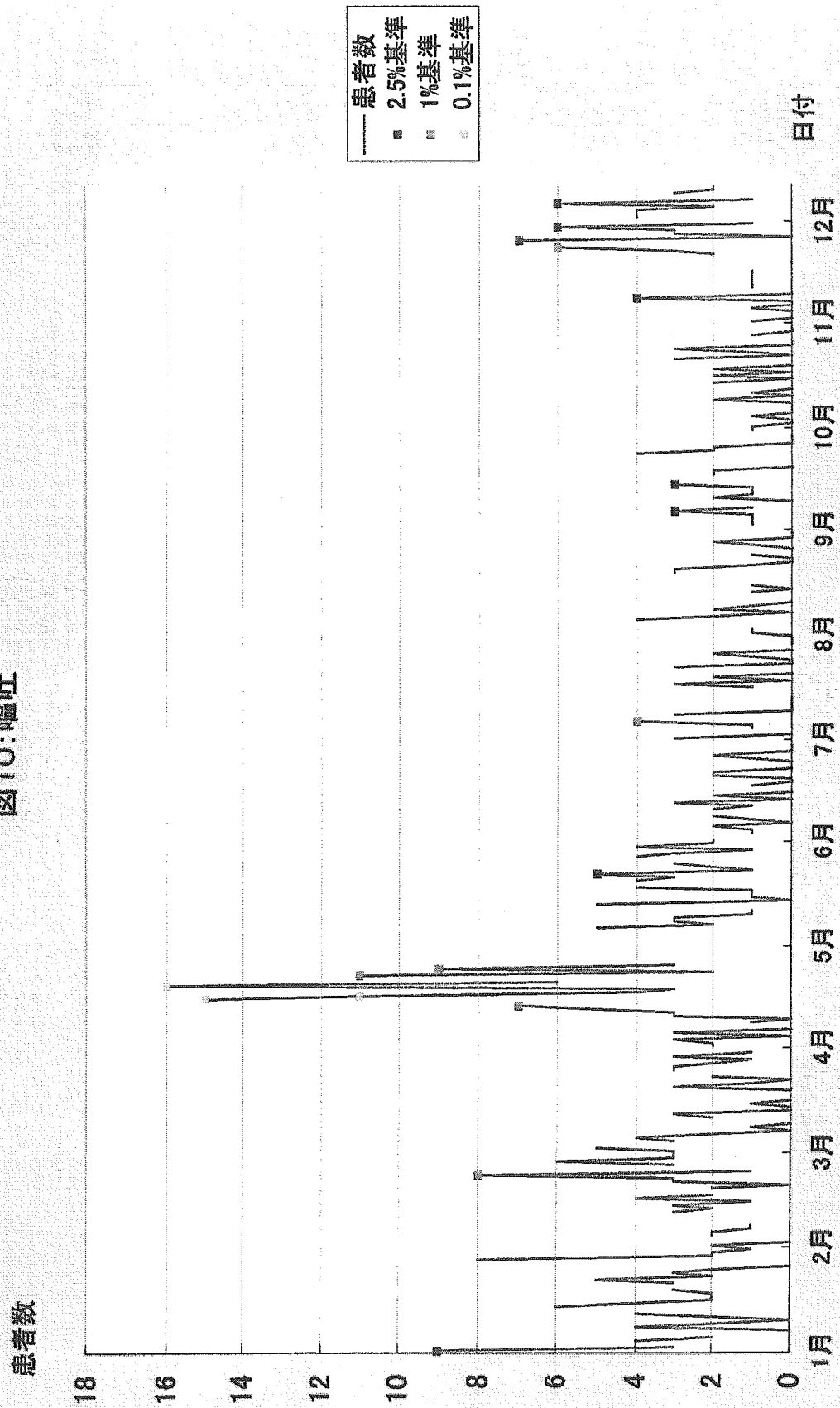


图10: 嘔吐



2005年

图11: 発疹

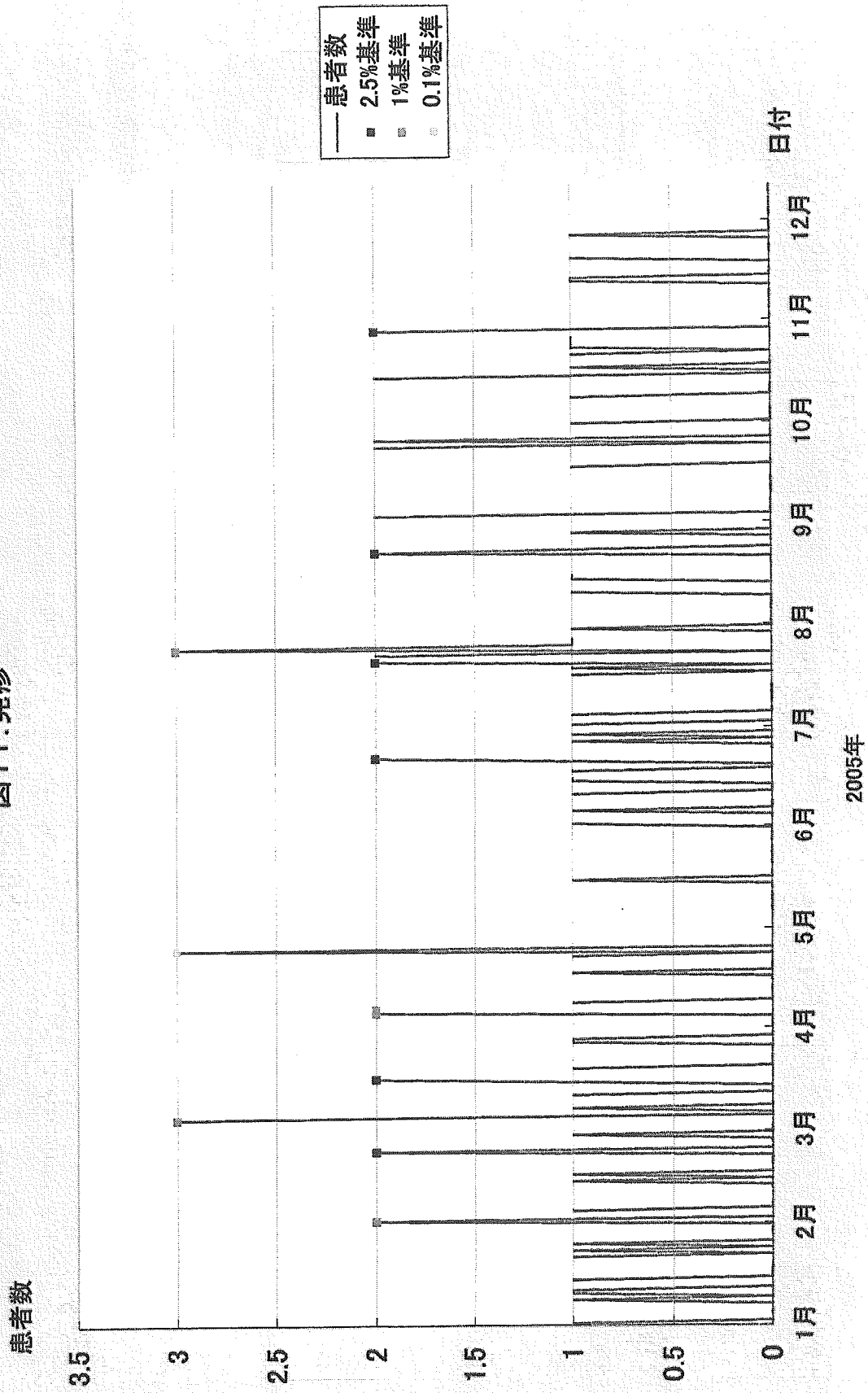


図12: 痙攣

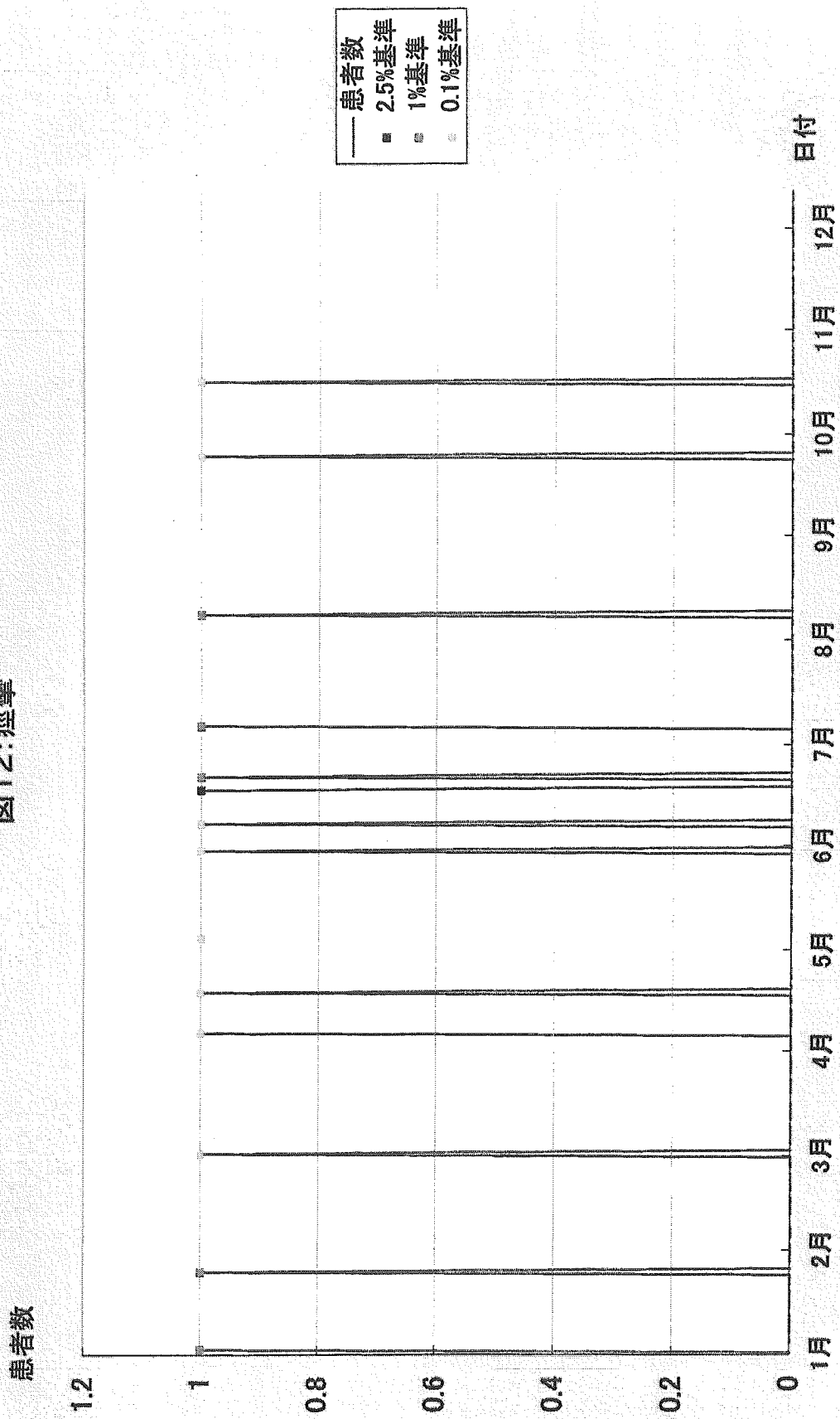


図13: 発熱

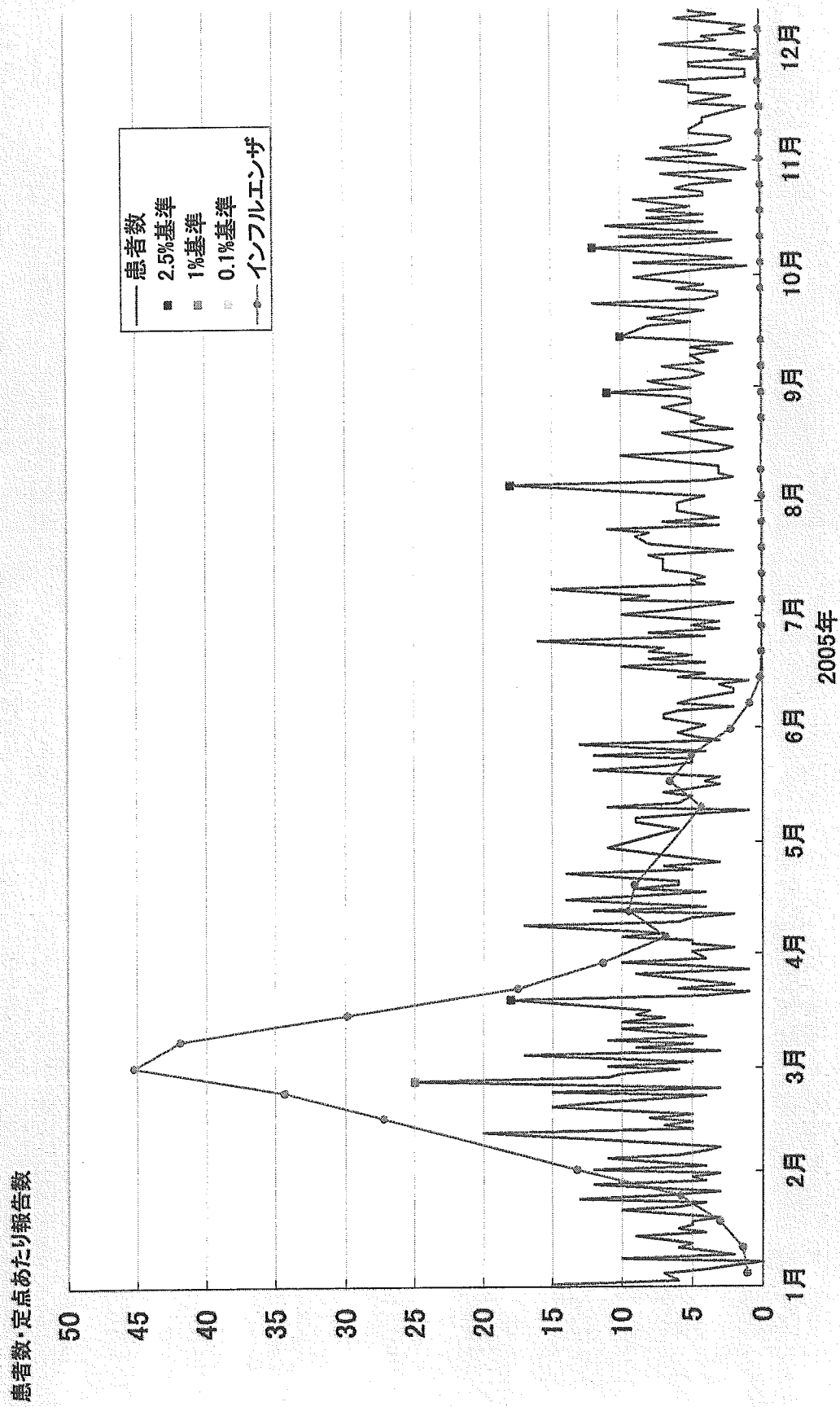


図14:呼吸器症状

