

図15: 下痢

患者数・定点当たり報告数

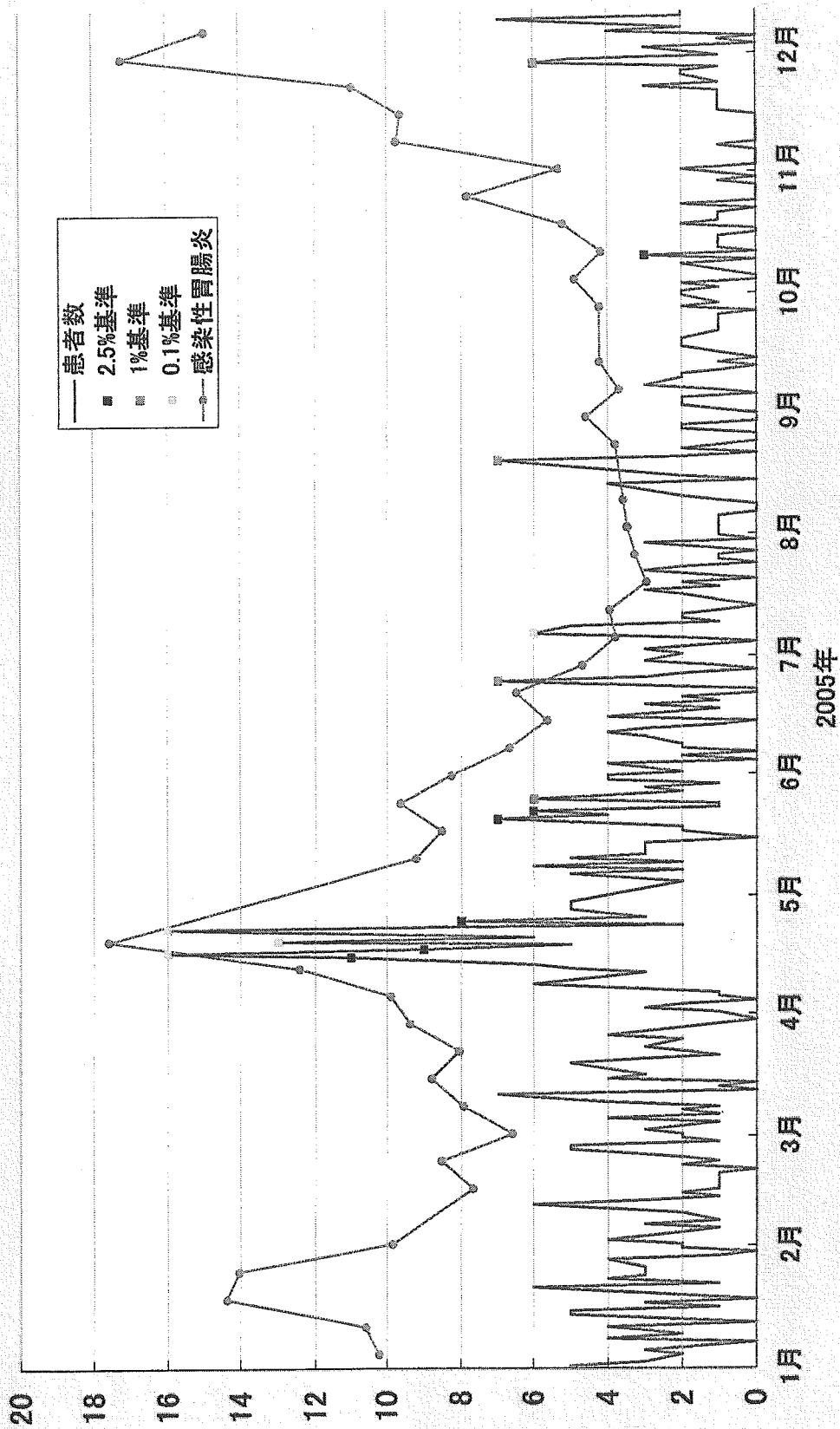


图16: 嘔吐

患者数・定点当たり報告数

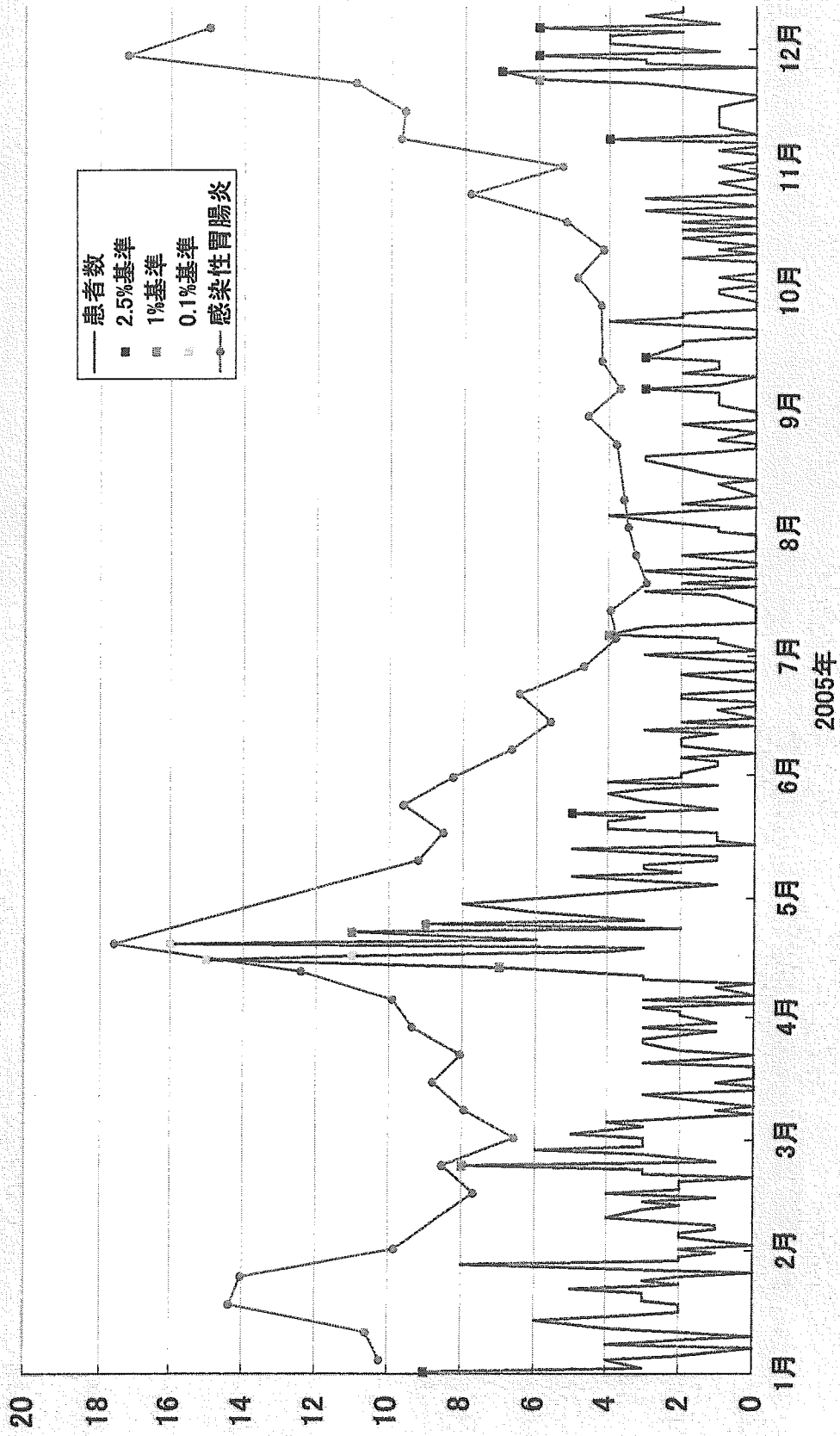


図17: 発疹

患者数・定点当たり報告数

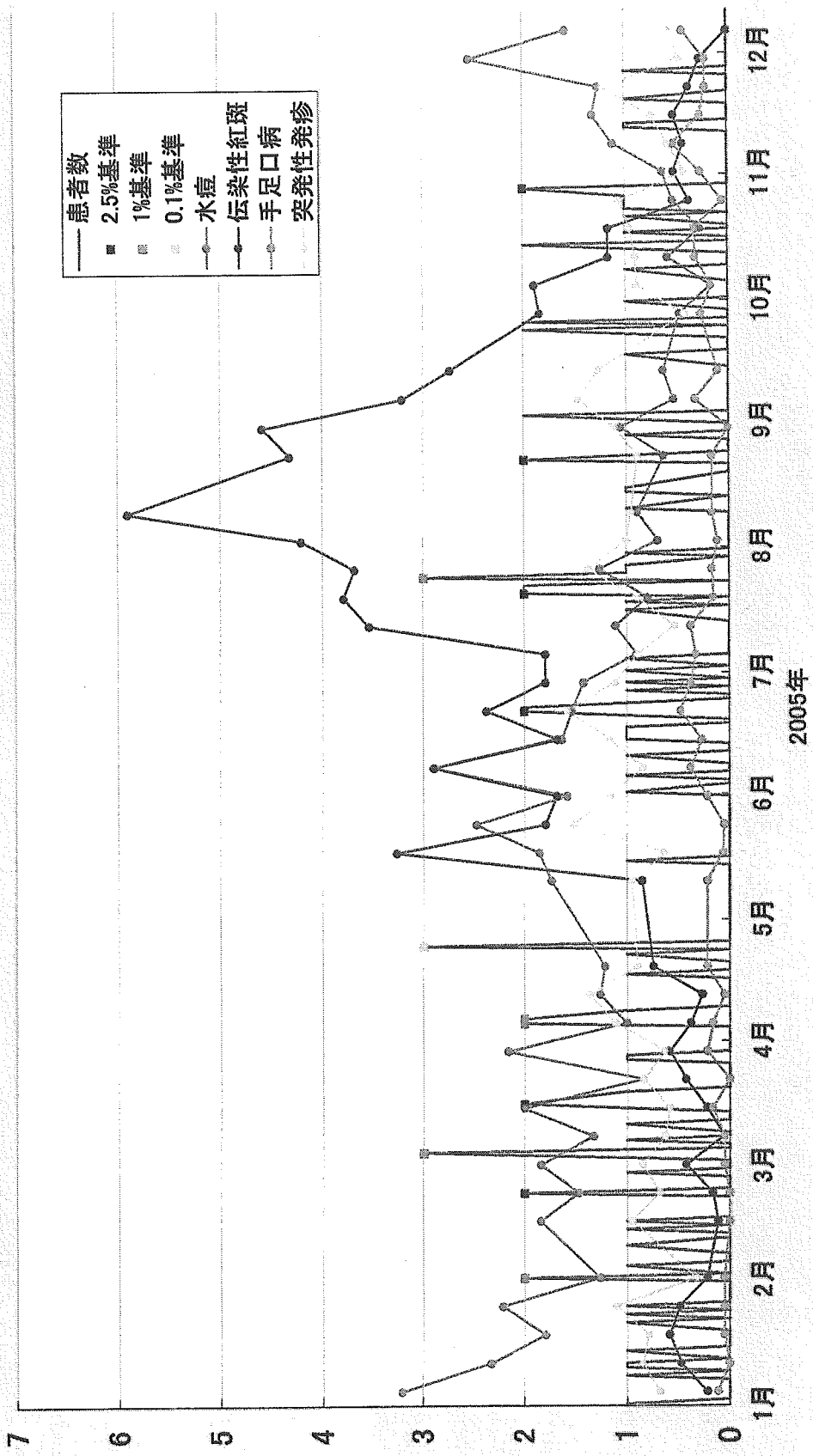


図18: 発熱における感度・特異度

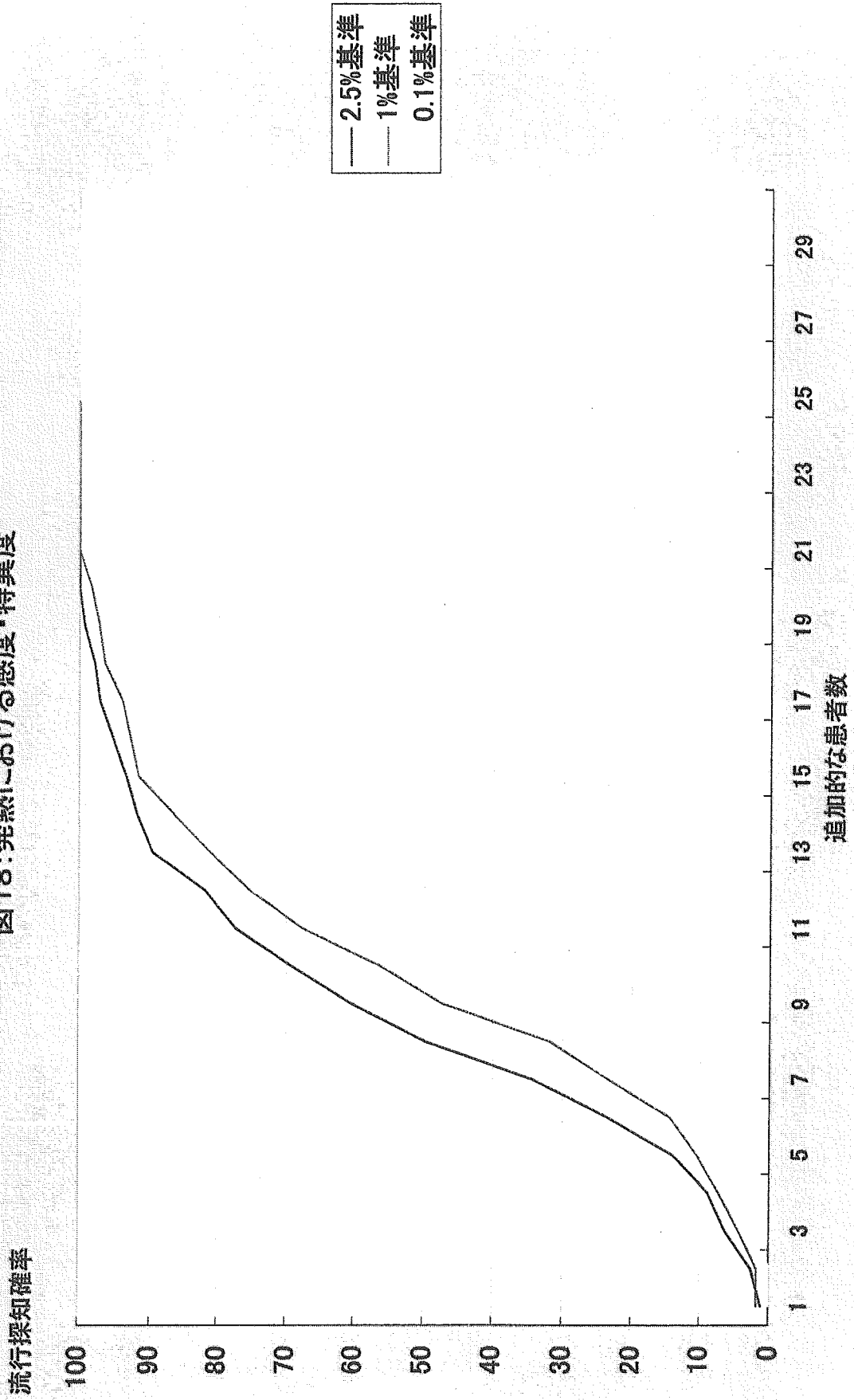


图19:呼吸器症状における感度・特異度

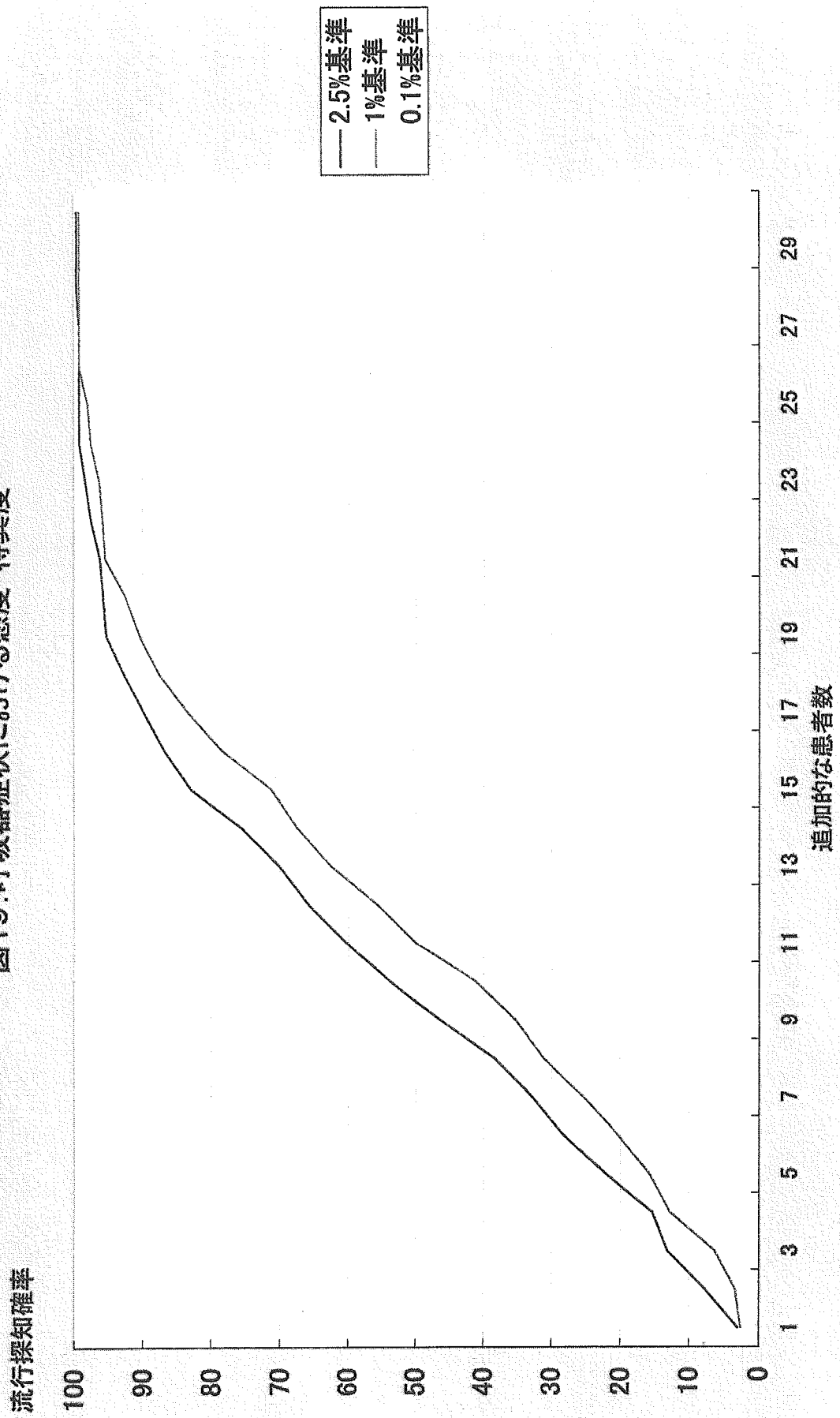


図20: 下痢における感度・特異度

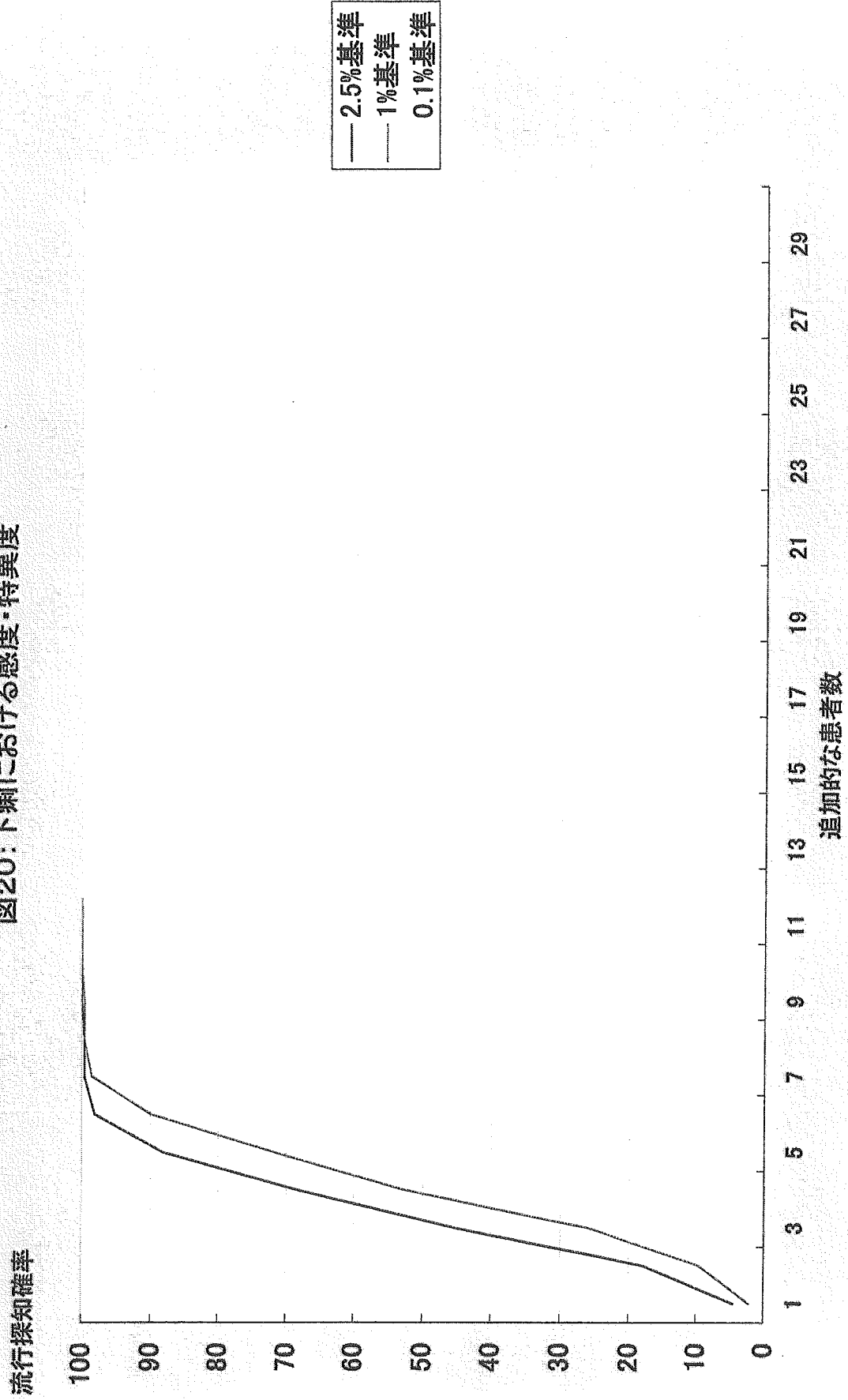


図21:嘔吐における感度・特異度

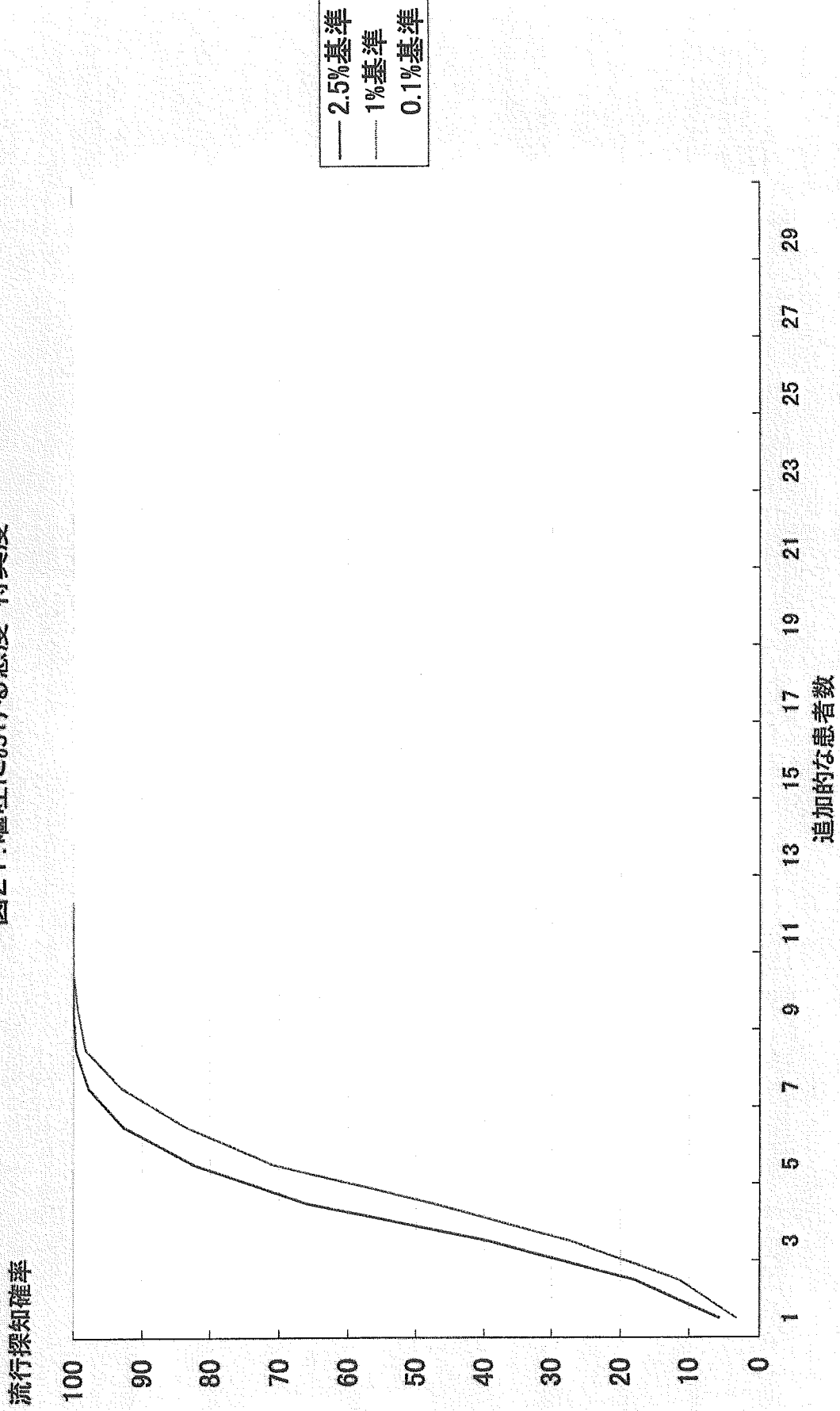
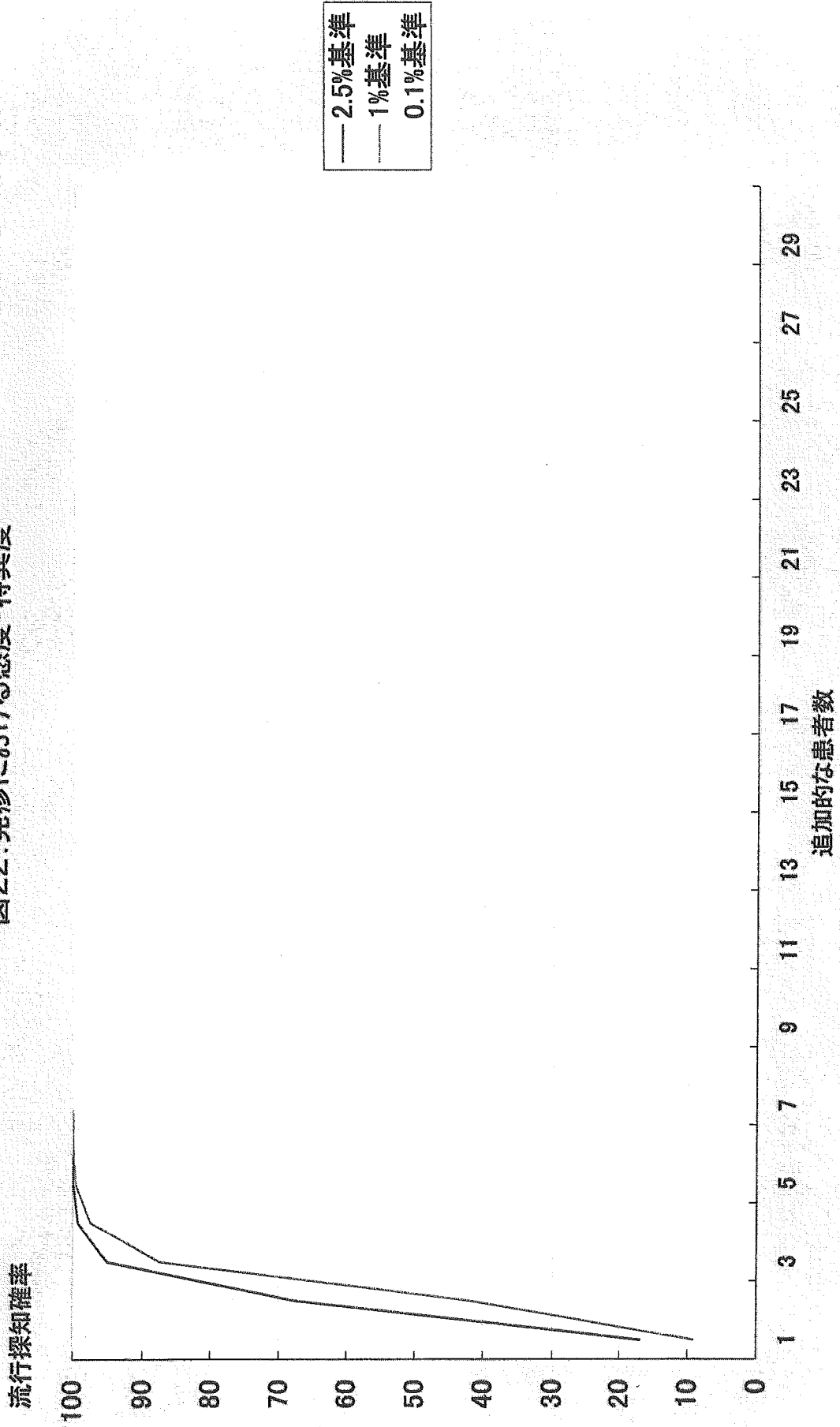


図22:発疹における感度・特異度



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
テム構築のための基礎的研究(H16-新興-14)

分担報告書「総合病院外来における症候群サーベイランスの基礎的研究」

菊池清 島根県立中央病院小児科
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:総合病院外来診療部門における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:ある総合病院の協力を得て、1999年8月から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1999年8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:1999年8月から2005年まで(内、2005年)の症状毎の患者数は、それぞれ82824(13459),109995(15970),47129(7647),32022(5117),16269(2560),10825(2038)であった。前方視的な解析から、発熱、呼吸器症状では2,3月に流行を探知した。下痢、嘔吐、発疹、痙攣では感度・特異度は非常に高い。また、発熱、呼吸器症状での感度は低い。

考察:発熱、呼吸器症状では、年齢群あるいは性別に標本を分割した症候群サーベイランスを試行することが必要である。

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、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)}。それらは診療所であり、地域の中核的な医療を担う総合病院ではない。本稿ではこれまでの試みを総合病院で行うことにより、規模の大きい総合病院における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。この総合病院では、総合病院

としては最も長期に電子カルテが運用されており、そうした意味で、今後広がるであろう総合病院も含めた電子カルテからの自動的な症状群サーベイランスのための、技術的、法的、統計学的な基礎づけを与えるものとなるであろう。

また、同一行政区域内に同総合病院も含めて、3 つの医療機関がこのプロジェクトに参加している。限定的ではあるが複数の医療機関が参加することによって、各医療機関個別では漏れてしまう可能性の高い地域内での流行探知の可能性についても検討できる。

B. 材料と方法

ある総合病院の協力を得て、1999 年 8 月から 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。

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%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1999年8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

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、痙攣が図6に示されている。この期間の症状毎の患者数は、発熱82824件、呼吸器症状109995件、下痢47129件、嘔吐32022件、発疹16269件、痙攣10825件であった。また、前方視的に流行探知を行った2005年一年間における患者数は、発熱13459件、呼吸器症状15970件、下痢7647件、嘔吐5117件、発疹2560件、痙攣2038件であった。図から明らかな様に日々の変動が非常に激しい。これは主に曜日の効果であると思われる。

図7から図12は、2005年1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7、呼吸器症状が図8、下痢が図9、嘔吐が図10、発疹が図11、痙攣が図12に示されている。

発熱、呼吸器症状は 2, 3 月で高いがこれはこのシーズンの遅いインフルエンザの流行を反映している。また、発熱では夏に、また、呼吸器症状では 10 月以降患者が多い。下痢、嘔吐では 1 月と 12 月にやや多い。これは感染性胃腸炎の流行を反映していると推測される。発疹は 11 月末に多くの患者を認めた。痙攣では 6 月中旬と 10 月中旬に多くの患者を認めた。

流行探知は、発熱や呼吸器症状では多い。ただし 0.1% 基準では、その多くが 2 月中旬から 3 月中旬に集中し、このシーズンでのインフルエンザの遅い流行が、過去の流行パターンと著しく乖離していると判断され、アラートが発せられた。下痢は 2 月にやや多いものの、嘔吐は 2 月では少なく、むしろ 12 月に多い。

最後に図 13 から図 18 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。この図は 3 人以下の日常的なノイズの範囲であれば、では 1- 流行探知率が特異度を示す。逆に、10, 15, 20 人以上といった新型インフルエンザあるいはバイオテロで求められている規模の追加的な患者数に対しては、流行探知率が感度を示している。

発熱では、追加的な患者数が 3 人以下であれば特異度は 90% を越えている。特に、1% より厳しい基準では特異度は 95% を越えている。一方感度は 10 人程度であれば 2.5% 基準でも 50% 程度の確率でしか探知できないが、20 人程度であれば 90% 前後の確率で探知できる。流行探知の基準を 0.1% に厳しくすると 20 人でも 70% 程度であり、90% の確率で探知するには 30 人程度の患者数の増加が必要となる。呼吸器症状では感度はさらに悪い。2.5% 基準であっても、追加的な患者数が 30 人でもようやく 80% を越える程度である。

下痢では、2.5% 基準で 15 人程度の流行を 90% の確率で探知できる。0.1% 基準でも 20 人

程度の規模であれば 90% の確率で探知できる。嘔吐はさらに数人小さな流行規模でも探知できる。

発疹、痙攣は感度が高い。発疹は 2.5% 基準で 10 人程度の流行を 90% の確率で探知できる。0.1% 基準でも 15 人程度の規模であれば 90% の確率で探知できる。痙攣では、2.5% 基準で 8 人程度の流行を 90% の確率で探知できる。0.1% 基準でも 10 人程度の規模であれば 90% の確率で探知できる。

D 考察

新型インフルエンザ対策あるいはバイオテロ対策で求められている精度と比較して発熱、呼吸器症状では感度が低い。したがって、年齢群別あるいは男女別に患者を分けて分析する事が必要になると思われる。

他方で、発疹、痙攣は感度は良好である。分析対象を分割することは、患者の集積を見逃す可能性を高めるので、発熱、呼吸器症状では患者を分割しての分析は必要ないと思われる。

全体的に感度が他の診療所での検討した場合よりも劣るのは、単に外来患者総が多いことに加えて、総合病院では多くの医師がその診察に係わり、その分、否定語等の表現に多くのパターンがあることが考えられる。このことは、総合病院での電子カルテを用いての症候群サーベイランスにとっては不可避であるので、自動的な否定語の特定、学習等のソフトの開発が必要であると考えられる。

流行探知の基準として 3 種類の基準を検討したが、感度と特異度のトレードオフがあるので、どの基準がベストという分けではなく、互いに補完的に使用すべきであると考えられる。

今回検討した総合病院は、感染症 12 床を含む総病床数が 687 床で、県内唯一の救命

救急センターを備えている地域医療の中核を担っている。当該行政区域では、本稿で検討したものと同様の外来受診時の症候群サーベイランスが今回検討した総合病院を含め3ヵ所で試行されている。この3医療機関での、アラート情報の一致等の検討を行う。

E. 結論

本稿で行ったシステムは、下痢、嘔吐、発疹、痙攣で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。いずれにしても、総合病院の外来診療においても症候群サーベイランスが実施可能であることを確認し、また、一部の課題が残るもののその実用性も確認された。

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、医療機関等と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 InfectDis.* 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.

图1: 発熱

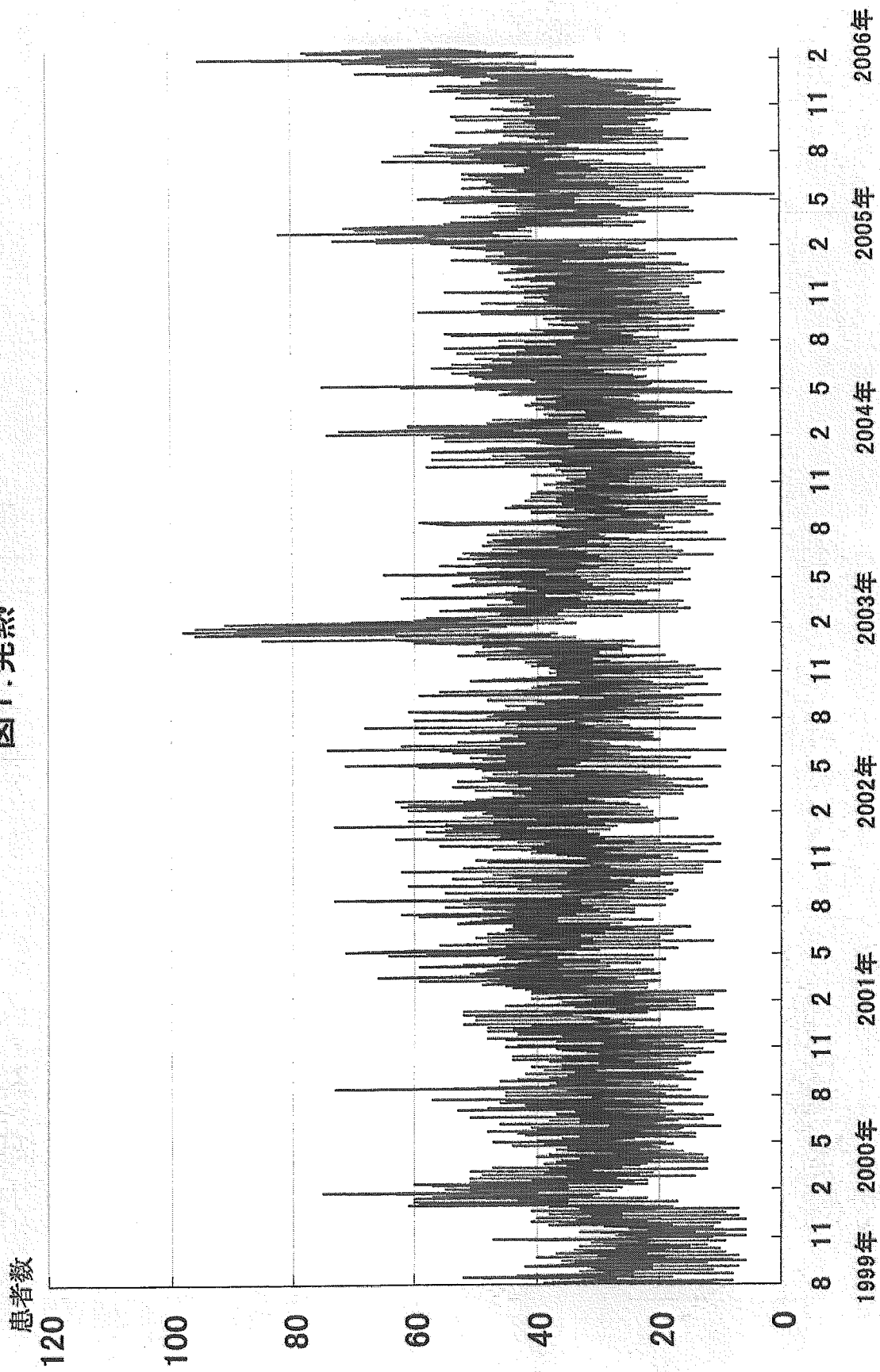


图2:咳

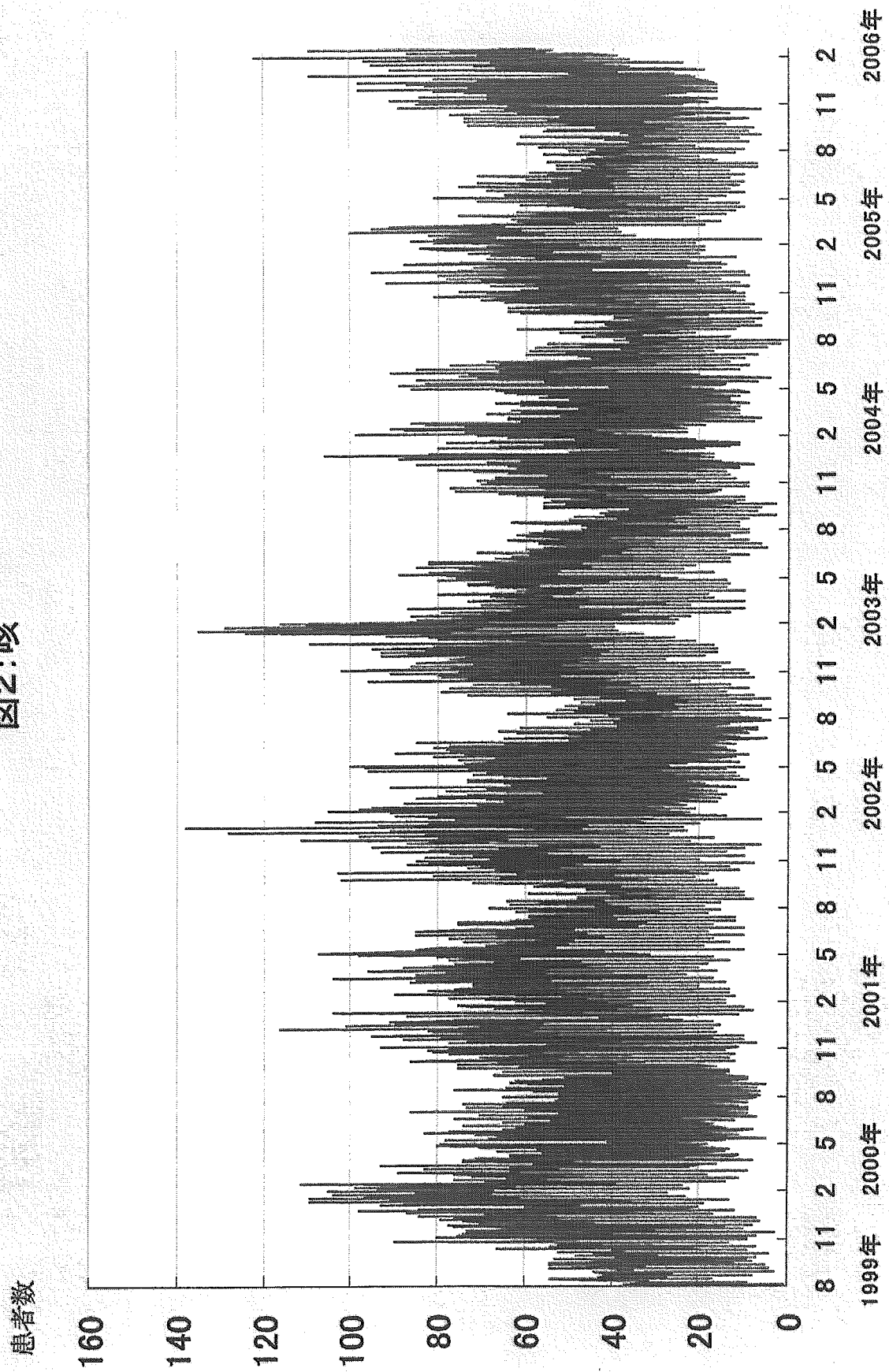


图3: 下痢

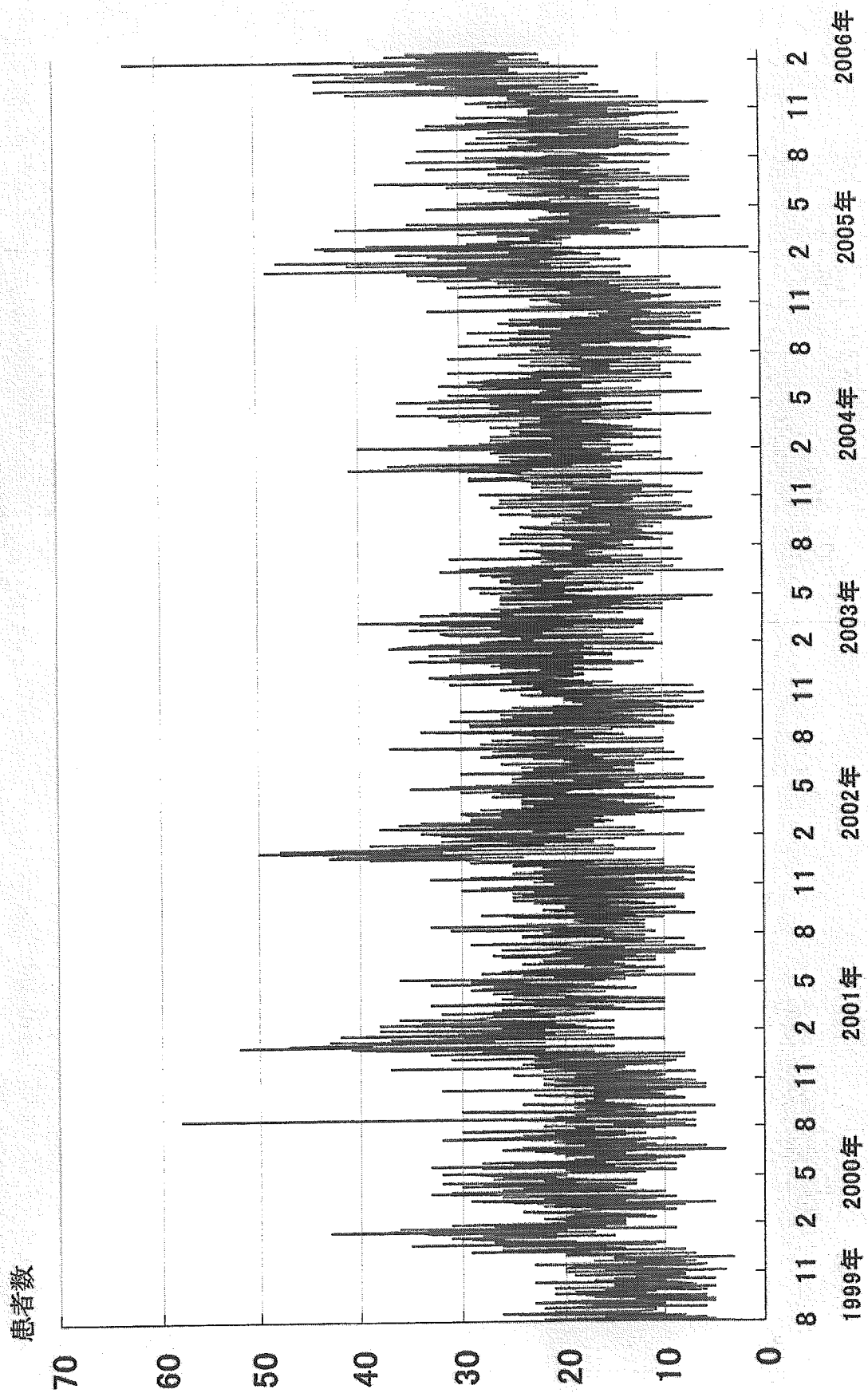


图4: 嘔吐

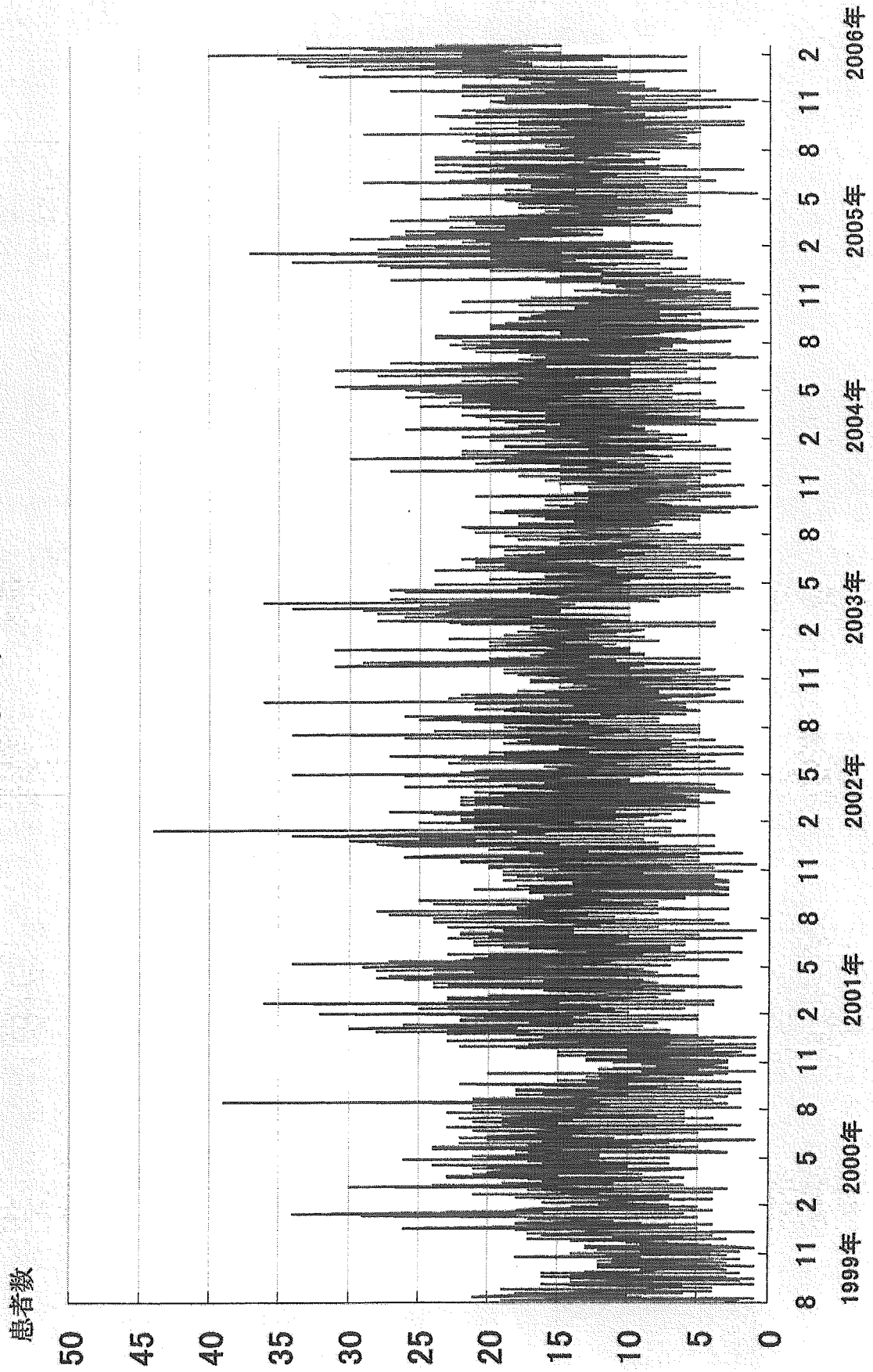


図5: 発疹

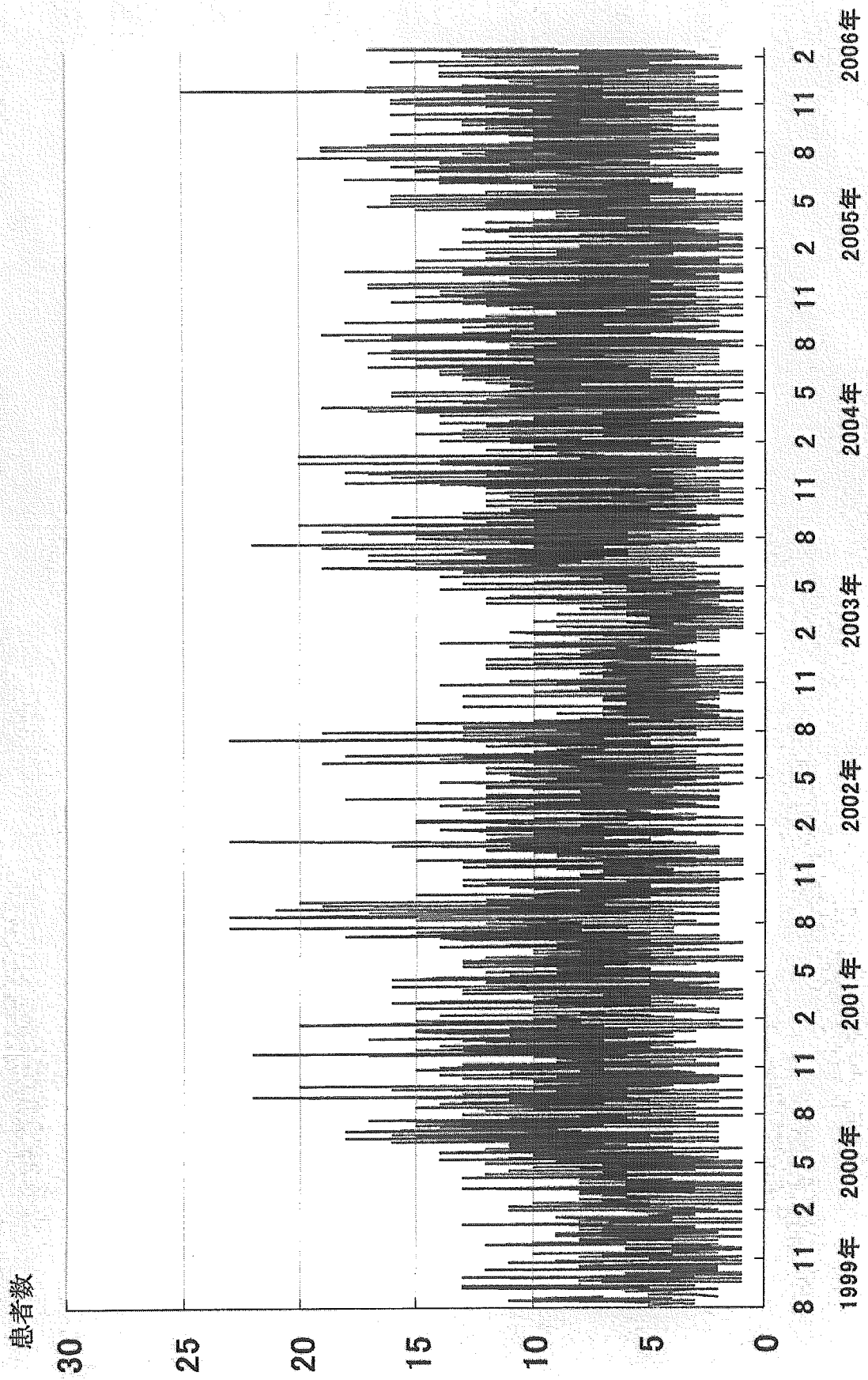


図6: 痙攣

