

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

「防衛庁における症候群サーベイランスのための基礎的研究」

国立感染症研究所感染症情報センターFETP 三村敬司

国立感染症研究所感染症情報センター 大日康史

要約

目的:防衛庁(陸上自衛隊)での症候群サーベイランスの試みの一つとして日別の患者発生数に着目し、その統計学的な性質を明らかにする。

材料と方法:防衛庁(陸上自衛隊)が保有する2002年12月から2004年8月までの部隊患者発生報告の内、主訴が急性の発熱、呼吸器症状、消化器症状、発疹、神経症状であったものを対象とする。母集団として、ある限られた6000人規模の地域的な集団を抽出した。流行探知はEARSアルゴリズムを基に時系列に沿って行う。流行探知は、実際の患者発生数が予測値よりも残差の標準偏差の3倍以上を上回った場合と定義する。

結果:この母集団では年46回程度で流行が探知された。つまり13日に一回流行が探知された。

考察:このシステムの探知能力は3名以上のクラスターは必ず検出していることから、優れていると判断できよう。したがって、その正確性を増し、また感度を落とさず特異度を上げるために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や地理的な広がりと同じくする他の母集団との比較、EARS以外のアルゴリズムとの比較が必要不可欠であると考えられる。防衛庁での患者発生情報は電子的に記録されるシステムが確立しており、それを本稿のような形で解析評価し続けることは、防衛庁施設近傍の地域で実施される症候群サーベイランスと連動させることで実用性も高くなる。早急にバイオテロ対策の一部として、位置づけられ、活用されることが望まれる。

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、診断された疾患名に

基づくサーベイランスではなく、症状・所見など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。ニューヨーク市では救急外来において既に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⁾。

本研究は、現在諸外国で行われている症候群サーベイランスに相当する症候群サーベイランスに開発を進めるために、防衛庁(陸上自衛隊)での日別の患者発生数の情報を用いて、その統計学的性質、および実現可能性を検討する。

他の情報源と比較して、防衛庁における症候群サーベイランスの必要性は高い。第一に施設自体がテロ対策上重要な拠点であり、テロ行動の標的となりうることから、要員の健康管理だけでなく、迅速な対処行動につながる重要性を秘めている。また防衛庁では既に日々の業務として情報が電子化されて蓄積されており、医療機関での情報収集と比べて、改めて情報収集のためのシステムを開発する必要がない。そのため既存のシステムに追加的に症候群サーベイランスを運用することが可能で、非常に安価に症候群サーベイランスを実施することができる。

他方で、対象が防衛庁職員であることの制約も少なくない。居住地は同じでも大部分は健康で体力のある人間ばかりなので、地域的な流行探知では、医療機関からの情報収集よりも劣る可能性がある。しかし、大人数且つ広範囲の母集団である防衛庁の情報は症候群サーベイランスの情報源として有力であることは言を待たない。

B. 材料と方法

防衛庁(陸上自衛隊)が保有する2002年12月1日から2004年8月31日までの部隊患者発生報告の内、主訴が急性の発熱、呼吸器症状、消化器症状、発疹、神経症状であったものを対象とする。母集団として、ある限られた6000人規模の地域的な集団を抽出した。利用する情報は、日付、認識番号、年令、所属部隊、症状、病歴である。

統計学的検討は、前述の5つの症候群のカテゴリ別に区分した上で日別の患者発生数を対象とする。ベースラインの計算はEARSアルゴリズムに則

って行い、流行探知は実際の患者数が、EARSの推定式からの予測値よりも残差の標準偏差の3倍以上上回った場合と定義する。

当該日の流行探知は、2週間前を参照期間として前方視的に行う。つまり、2週間前から前日までの情報を用いてベースラインの推定を行い、それに基づいて当日の患者数が流行探知の基準を上回ったかどうかで流行探知を判断する。

C. 結果

この20ヶ月間の患者発生数は発熱が152名、呼吸器が5408名、消化器が388名、発疹が702名、神経が234名であった。1日最大は2004年の2月2日の呼吸器症状患者で62名であった。図1に今回の患者発生数を示す。これによると冬期に大きな山があるのに加えて秋期にも比較的大きな山があることが確認される。

表1には、流行探知された頻度が示されている。年に45回以上の程度流行が探知された。つまり2週間に1回以上流行が探知される。

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、本研究は、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。それに比して本研究では、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、本研究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、本研究は、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、ある地域での患者発生における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。⁴⁻⁶⁾

一般に流行探知は患者数等そのものを観察して検討される場合が多いが、その場合には既知の感染症に基づく季節パターンの除去が必要であり、それをベースラインの推定によって実行する。つまりベースラインの推定の精度が、バイオテロあるいは異常な感染症の増加の探知にとって重要になるが、しばしば十分な過去のデータの蓄積がなされておらず、その場合には、本事例のように季節パターンの推定も精度が低くならざるを得ない。

流行探知のアルゴリズムの評価は、本来であれば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。本研究の場合、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く、また既知のバイオテロの経験はないことから、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、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⁹⁻¹³⁾。また、逆に日常的な患者数の変動範囲内の小さなゆらぎを、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、このような誤った探知をするか

どうかでその特異度を求めることも今後必要となってくると思われる。

症候群サーベイランスは本来、症状をモニタリングするもので正確性には劣る。したがって、その正確性を増し、また感度を落とさず特異度を挙げるために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が可能な症候群サーベイランスとしては、一般用医薬品と外来受診の情報を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^{7,8)}。こうした研究とも共同して、より正確で信頼性の高い症候群サーベイランスの構築が必要である。

E. 結論

本稿では防衛庁(陸上自衛隊)の患者発生情報を用いた症候群サーベイランスが十分な感度を有しており、その有効性は非常に高いことが確認された。また、既に防衛庁内では電子記録システムが確立しており、それを本稿のような形で解析評価すれば、手短に大規模の症候群サーベイランスとなる。その実用性も極めて高いので、早急にバイオテロ対策として、位置づけられ、利用されることが可能であると考えられる。

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 for Policy Studies 2003.
- [3] Buehler JW, Berkelman RL, Hartley DM, Peters CJ: Syndromic surveillance and bioterrorism-related epidemics. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(11): 97-204
- [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* 2003; 24: 37-38.
- [6] 谷口清洲,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. 平成 14 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「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」総括・分担研究報告書 2003.
- [7] Ohkusa.Y, Shigematsu M, Taniguchi K, Okabe N: An Experimental OTC Surveillance in Japan. *MMWR* 2005; 54(supplement: 47-52.
- [8] 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」総括報告書 2005.
- [9] Hutwagner L, Browne T, Seeman GM and Fleischauer AT: Comparing Aberration Detection Methods with Simulated Data. *Emerging Infectious Diseases* 2005; 11(2), 314-316.
- [10] Mandel KD, Reis B and Cassa C. Measuring Outbreak-Detection Performance by using Controlled Feature Set Simulation, *MMWR* 130-136, 2004.
- [11] Nordin JD, Goodman MJ, Kulldorff M, Ritzwoller DP, Abrams AM, Kleinman K, et al: Simulated anthrax attacks and syndromic surveillance. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(9), 1394-1398.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.

表1:5疾患別の患者発生および流行状況

2002年12月～2004年8月

疾患	患者数	流行検出数
発熱症状	152名	11回
呼吸器症状	5408名	7回
消化器症状	388名	22回
発疹	702名	19回
神経症状	234名	17回
合計	6884名	76回

注:この表での流行検出は、3つのEARSアルゴリズム(C1, C2, C3)が同時に異常を検知した日を示している。

“t”という日における患者数を“ x_t ”とすると、C1, C2, C3は次のように定義される。

$$C1 = \frac{x_t - (\bar{x}_t + \sigma_{x_t})}{\sigma_{x_t}} \quad \text{ただし} \quad \bar{x}_t = \frac{x_{t-1} + x_{t-2} + \dots + x_{t-7}}{7} \quad \text{とする。}$$

$$\sigma_{x_t} = \sqrt{\frac{(x_{t-1} - \bar{x}_t)^2 + \dots + (x_{t-7} - \bar{x}_t)^2}{6}}$$

$$C2 = \frac{x_t - (\bar{x}_{t-2} + \sigma_{x_{t-2}})}{\sigma_{x_{t-2}}}$$

$$C3 = \max \left\{ \left[\frac{x_{t-2} - (\bar{x}_{t-4} + \sigma_{x_{t-4}})}{\sigma_{x_{t-4}}} < 2 \right] \frac{x_{t-2} - (\bar{x}_{t-4} + \sigma_{x_{t-4}})}{\sigma_{x_{t-4}}}, 0 \right\}$$

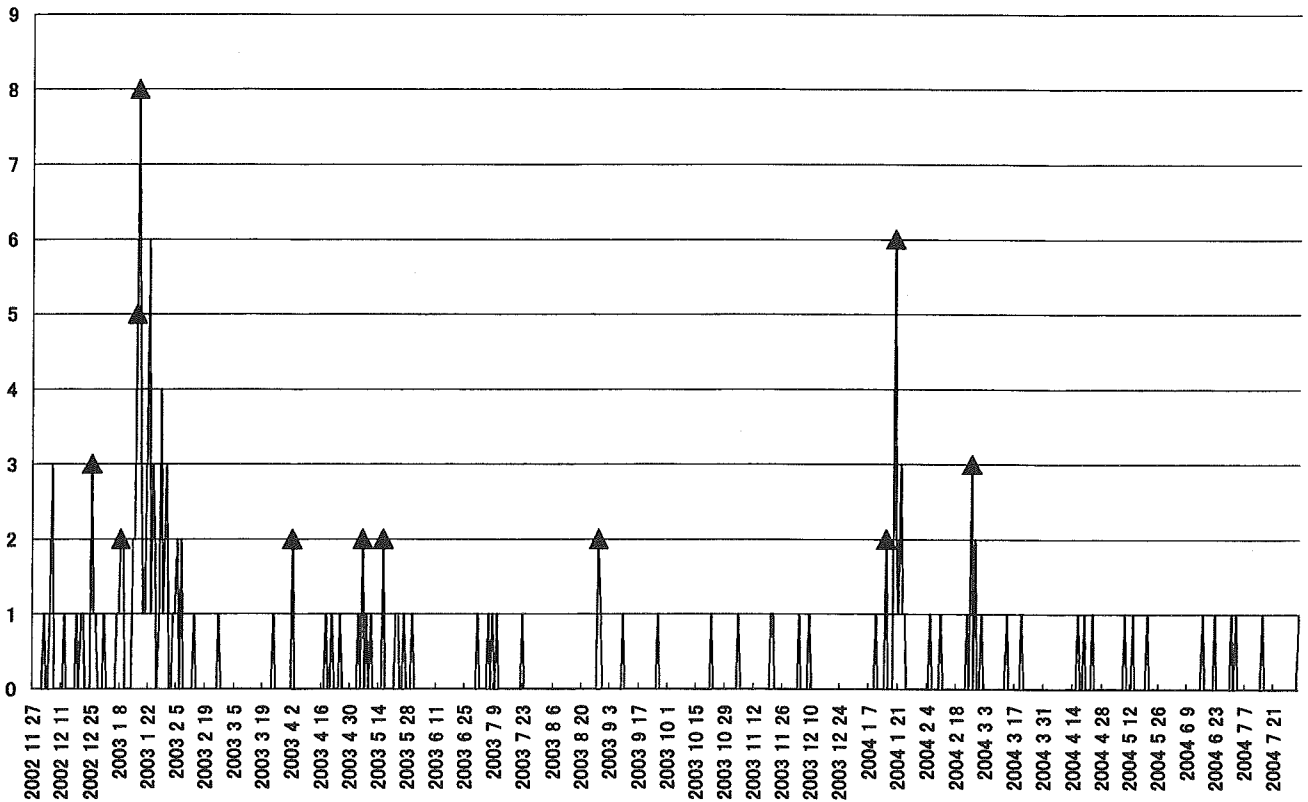
$$+ \max \left\{ \left[\frac{x_{t-1} - (\bar{x}_{t-3} + \sigma_{x_{t-3}})}{\sigma_{x_{t-3}}} < 2 \right] \frac{x_{t-1} - (\bar{x}_{t-3} + \sigma_{x_{t-3}})}{\sigma_{x_{t-3}}}, 0 \right\}$$

$$+ \max \left\{ \frac{x_t - (\bar{x}_{t-2} + \sigma_{x_{t-2}})}{\sigma_{x_{t-2}}}, 0 \right\}$$

C1, C2, C3 がともに2より大きい場合を異常検出と定義する。

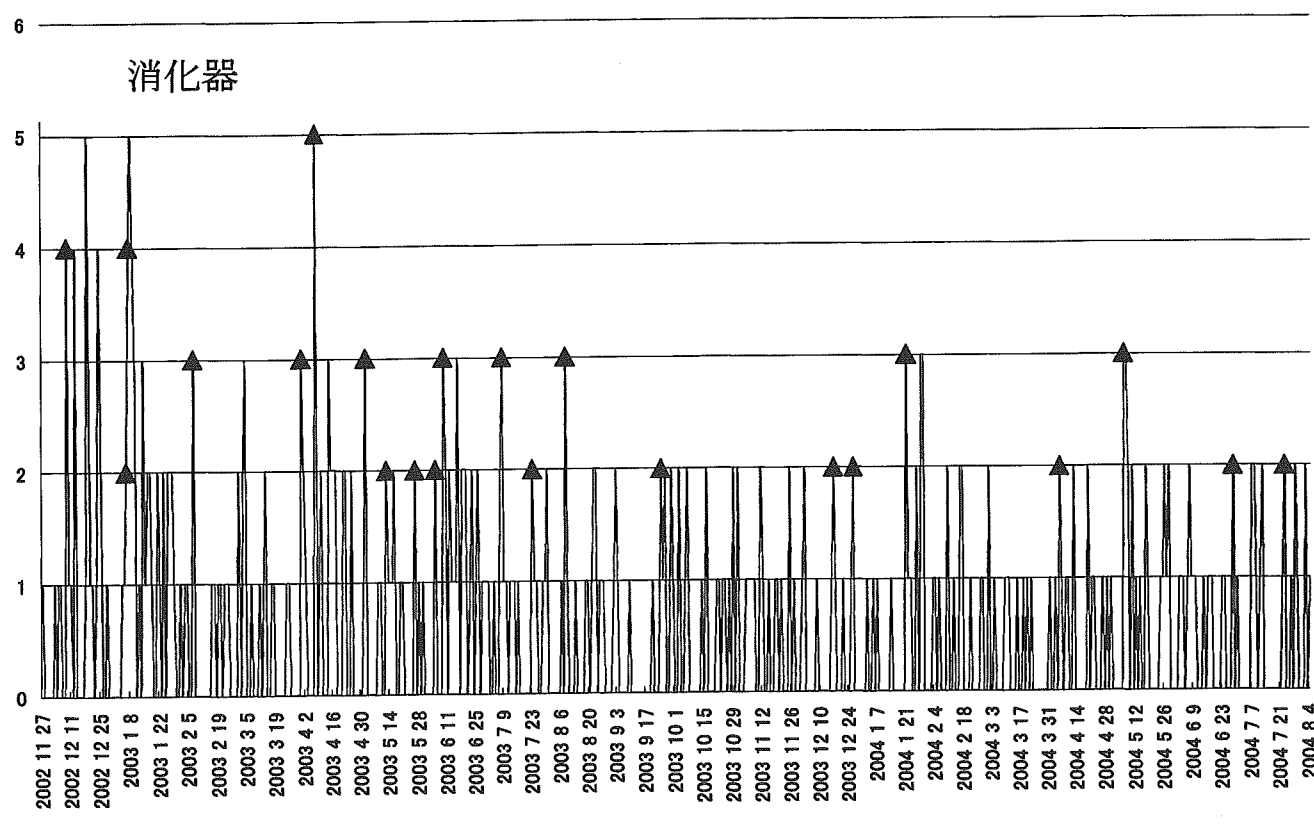
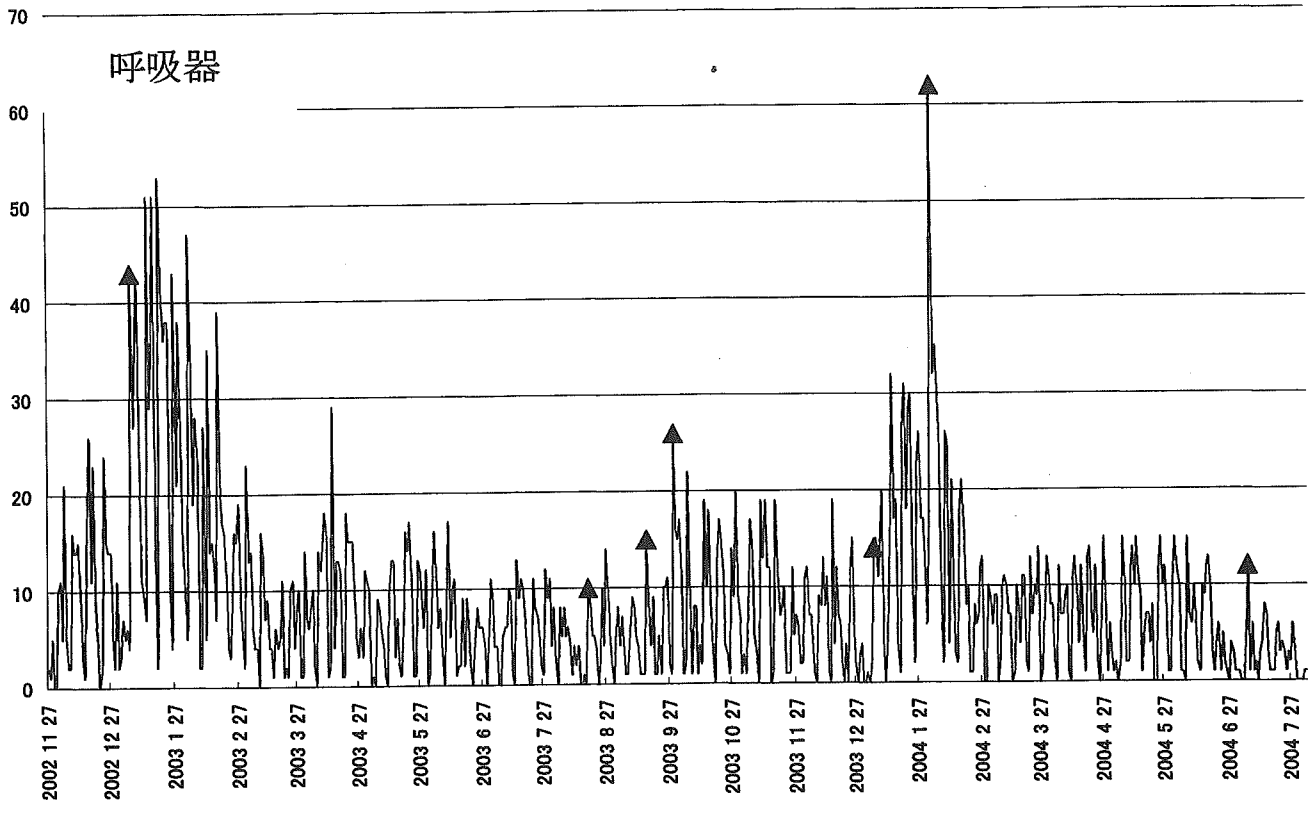
図1:患者数の推移

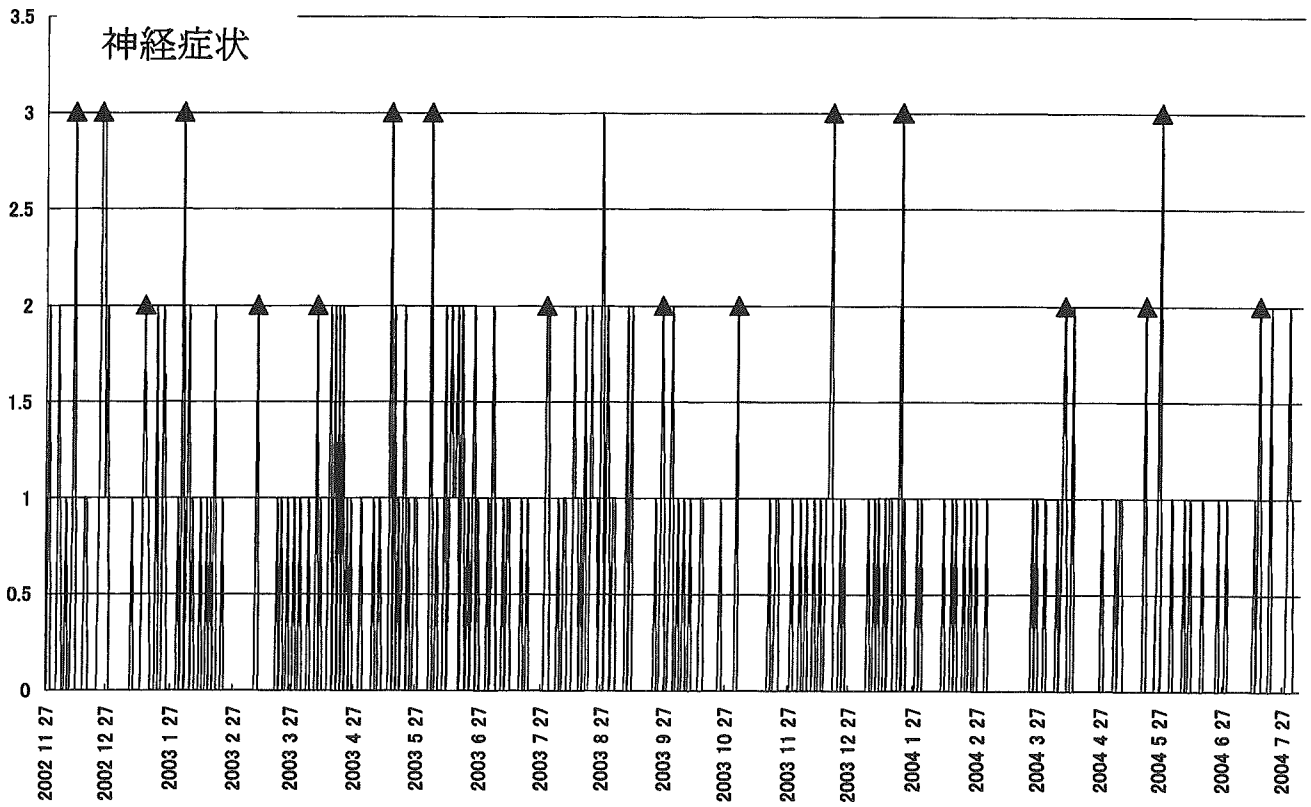
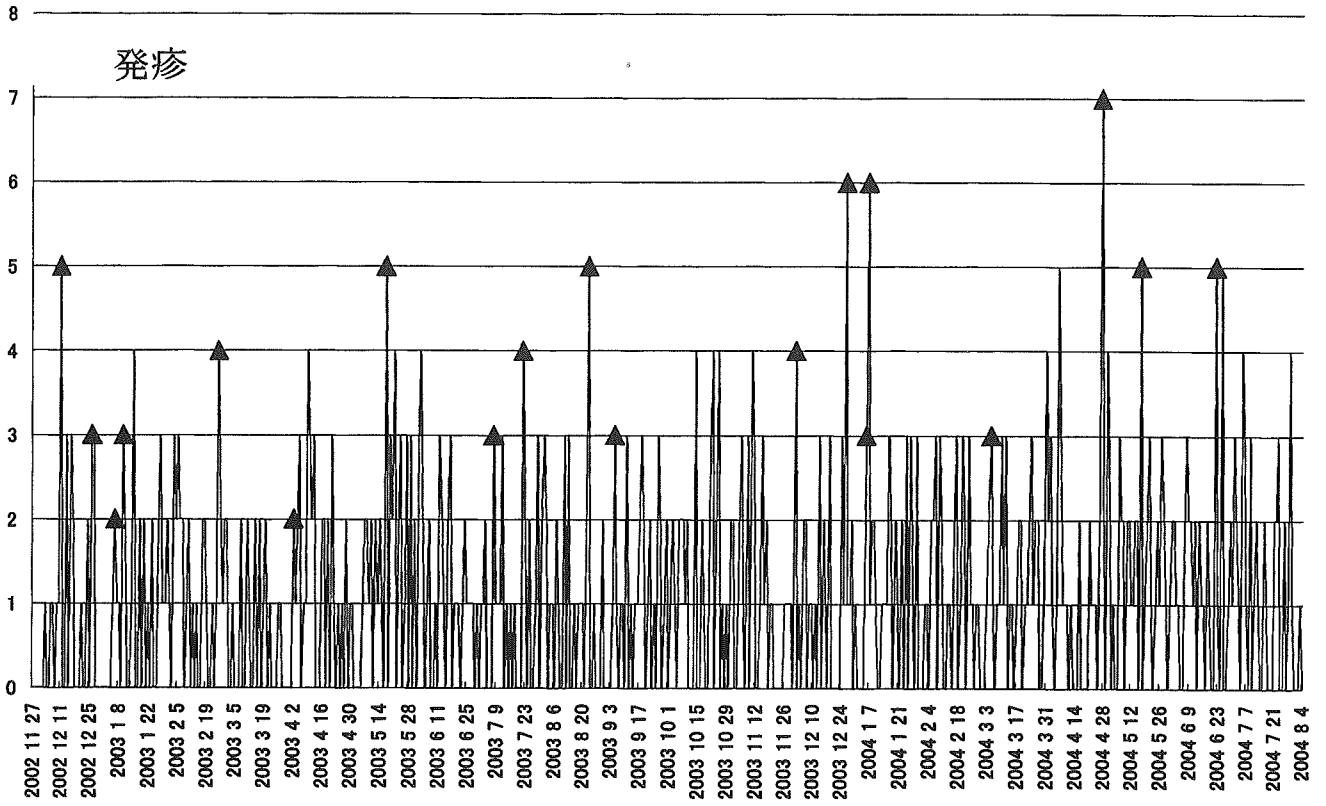
日毎の発熱患者数にアラートを重ねて表示する。



▲ ←三角の赤い表示は、その日付の患者数がそれ以前の患者発生と比してアラートレベルに達したことを示している。

以下、呼吸器、消化器、発疹、神経症状について示す





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「2005/2006 シーズンにおけるインフルエンザによる患者数の迅速把
握事業（毎日患者報告）の暫定的な概要と課題」

分担研究者 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 大日康史
国立感染症研究所感染症情報センター 重松美加

要約

目的：平成 17 年度の「インフルエンザによる患者数の迅速把握事業（毎日患者報告）」（以後、毎日患者報告）の概要を報告し、また、発症日別報告医療機関数を推定し、発症日別報告医療機関当たり患者数を試作し検討する。

方法：発症日と受診日のずれの分布から報告医療機関数、および患者数を推定し、その比として発症日別報告医療機関あたり患者数をもとめる。特に直近でまだ未受診者がいる段階で最終的な患者数を推定する。

結果と考察：発症日別報告医療機関あたり患者数にすることによって発症日別患者数の直近での急激な落ち込みはある程度は回避される。しかしながらなお、医療機関からの報告遅れによる落ち込みは解消されない。残念ながら毎日患者報告では報告日をデータとして持っていないために、その補正や再現そのものできない。

結論：平成 17 年度の毎日患者報告は平成 18 年 3 月 15 日をもって無事に完了した。発症日別患者数が直近で急激に低下する問題は、本シーズンでは解決したが、報告日と診察日のずれも ML インフルエンザ流行前線情報データベースの情報を活用すれば克服可能であると思われる。

A. 緒言

平成 17 年度の「インフルエンザによる患者数の迅速把握事業（毎日患者報告）」（以後、毎日患者報告）は、健感発第 1024001 号（平成 17 年 10 月 24 日）に基づき、平成 17 年 11 月 1 日から実施された。この事業は、平成 11 年度より現行の発生動向調査事業を補完し、より迅速な患者発生状況の把握を目的として、各都道府県のインフルエンザ定点（5000 定点）のうち約

1 割の医療機関の協力を得て実施している。実施要領に基づき、インターネットを使用して、厚生労働省へ毎日報告を行うことを原則とした。日曜等休診日の場合には報告を必要とせず、入力設備が無い場合には保健所等で代行入力を実施することとした。収集情報は、毎日解析を実施し、全国的な情報（当日の発生数、対前日比、対前週比）としてインターネットを通じ公開し（<http://www.flu.msi.co.jp/graph/>）、

都道府県情報については本事業関係者のみの公開とした。

本年度の調査項目は、診察日、外来患者数に加えて発症日、迅速診断キット試行の有無とその結果（陽性、陰性）を調査している。本報告書ではシーズン途中ではあるが2月16日時点での概要を報告する。また、発症日別報告医療機関数を推定し、発症日別報告医療機関当たり患者数を試作し検討する。

B. 方法

報告医療機関数（0報告含む）、発症日別患者数、診察日別患者数、診察日別医療機関あたり患者数、外来患者総数に占めるILI患者数の割合、診察日別患者数と発症日別患者数の比較、発症日別報告医療機関当たり患者数、週当たり発症日別報告医療機関当たり患者数、診察日別報告医療機関当たり患者数と発症日別報告医療機関当たり患者数、発症日別キット陽性率（陽性患者数／キット実施患者数）、発症日別キット陽性数、診察日別キット陽性率で検討する。

発症日別医療機関当たり患者数を先行研究¹⁾に従って以下のように定義する。発症日から受診日までの日数の分布を $g(d)$ 、 x 日の診療医療機関数を $f(x)$ 、 t 日を発症日とする患者総数を $h(t)$ として、発症日別医療機関当たり患者数を $h(t)/(g(0)f(t)+g(1)f(t+1)+g(2)f(t+2)+g(3)f(t+3)+g(4)f(t+4)\cdots)$ として定義する。ここで分母の次数は $g(d)$ が十分に低くなるまでの期間とする。ただし、 t が直近の場合には $h(t)$ が確定しないので $h(t)$ の代わりにその推定値 $h(t)/(g(0)+g(1)+\cdots+g(T-t))$ とする。

ここで、 T はデータの最終日とする。

用いるデータはシーズン途中であるが2月16日時点での登録されているデータとする。

C. 結果

結果は、それぞれ図1～図12に示されている通りである。

D. 考察

図6からも明らかのように、診察日に基づく激しい曜日効果は薄れ、流行状況を的確に把握することが可能になる。反面、発症から受診まで最大で4日のずれが生じる。換言すれば、ある発症日の患者数は4日間を経過しなければ確定しない。また、診察日の場合には明確であった医療機関当たりの標記が自明ではない。そのために本年度は発症日毎の患者数そのものを標記した。そのために、常に直近の発症日の患者数は大幅に低下し、これが流行のピークが3、4日前であったという印象を常に与える。これは重大なミスリーディングであり、苦情の多い点である。これは発症日と診察日のずれという問題に加えて、1,2日程度の報告遅れが、直近での患者数の急激な低下に拍車をかける。

前者については、発症日と診察日のずれの分布が知られているのでそれで調整することは常に可能である。後者については、報告遅れの分布の情報が必要である。しかしながら、本システムでは診察日と発症日の情報は収集されているが、報告日の情報が収集されていないために、報告の遅れを補正することができない。幸いなことにMLインフルエンザ流行前線情報データベースは、診察日、発症日、報告日が区別され

ているので、報告のずれを測定、補正することができる。この検討は次の課題である。残念ながら、毎日患者報告では報告日が登録されていないために、事後的にも報告遅れを検証することができない。

E. 結論

平成 17 年度の「インフルエンザによる患者数の迅速把握事業（毎日患者報告）」は平成 18 年 3 月 15 日をもって無事に完了した。運用上の大きなトラブルはなかったが、発症日別患者数が直近で急激に低下する問題は、強く指摘された。この問題は本シーズンでは解決しなかったが、報告日と診察日のずれも ML インフルエンザ流行前線情報データベースの情報を活用すれば克服可能であると思われる。

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・登録情報

(予定を含む)

特になし

参考文献

- 1) 谷口清州他 2004/2005 シーズンにおけるインフルエンザによる患者数の迅速把握事業（毎日患者報告）の暫定的な概要と課題 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 「効果的な感染症動向調査のための国及び県の発生動向調査の方法論の開発に関

图1: 報告医療機関数(0報告含む)

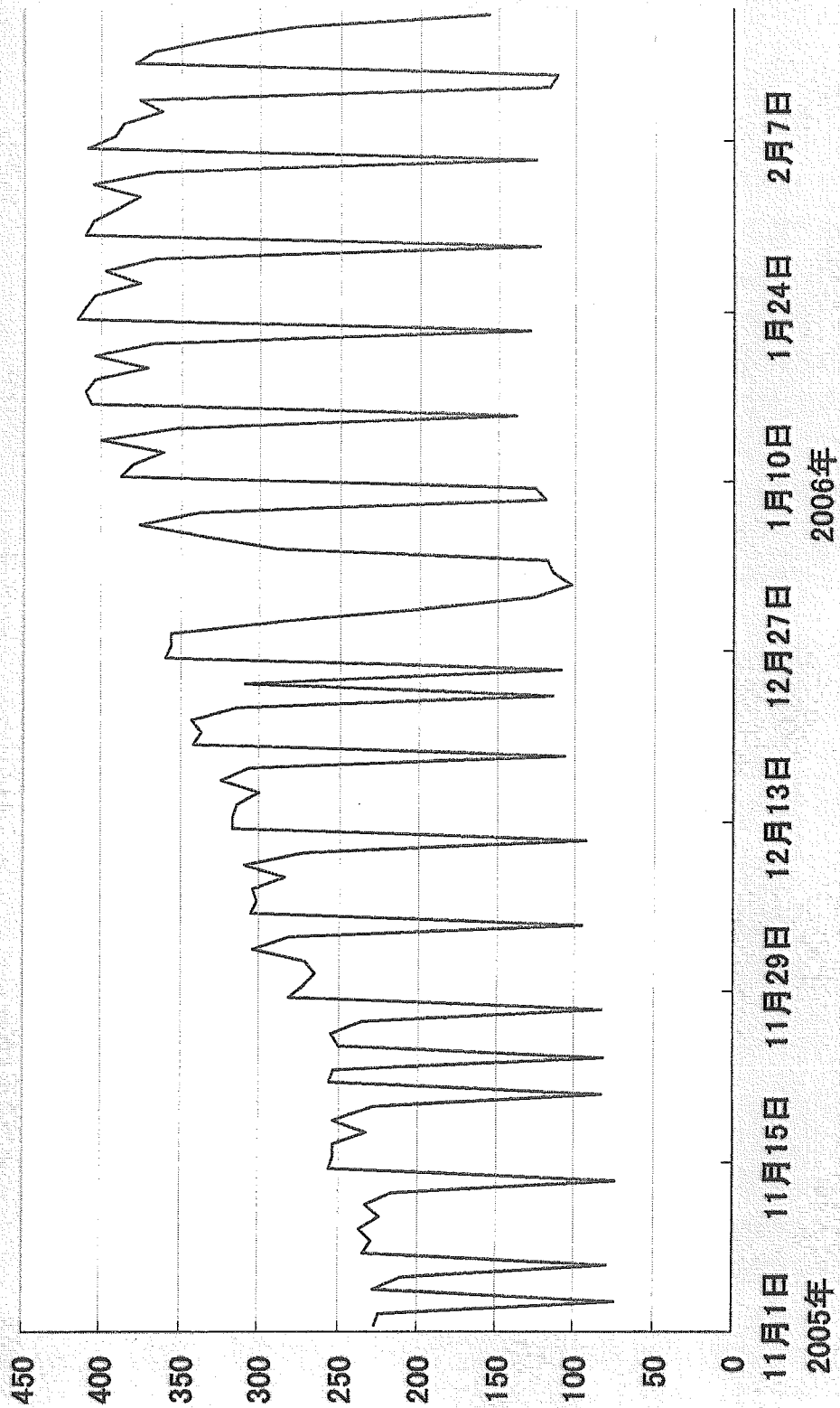


图2: 発症日別患者数

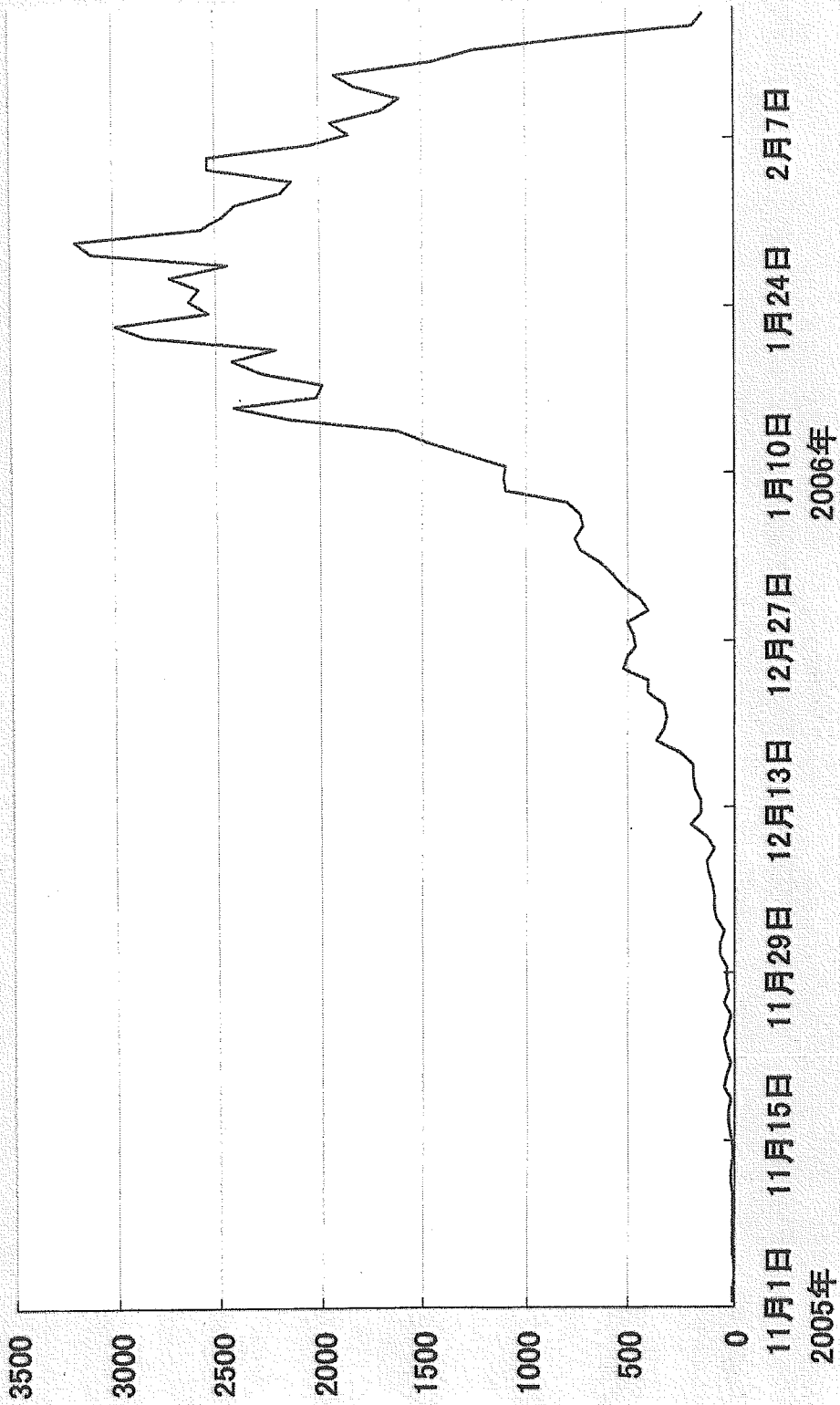


図3: 診察日別患者数

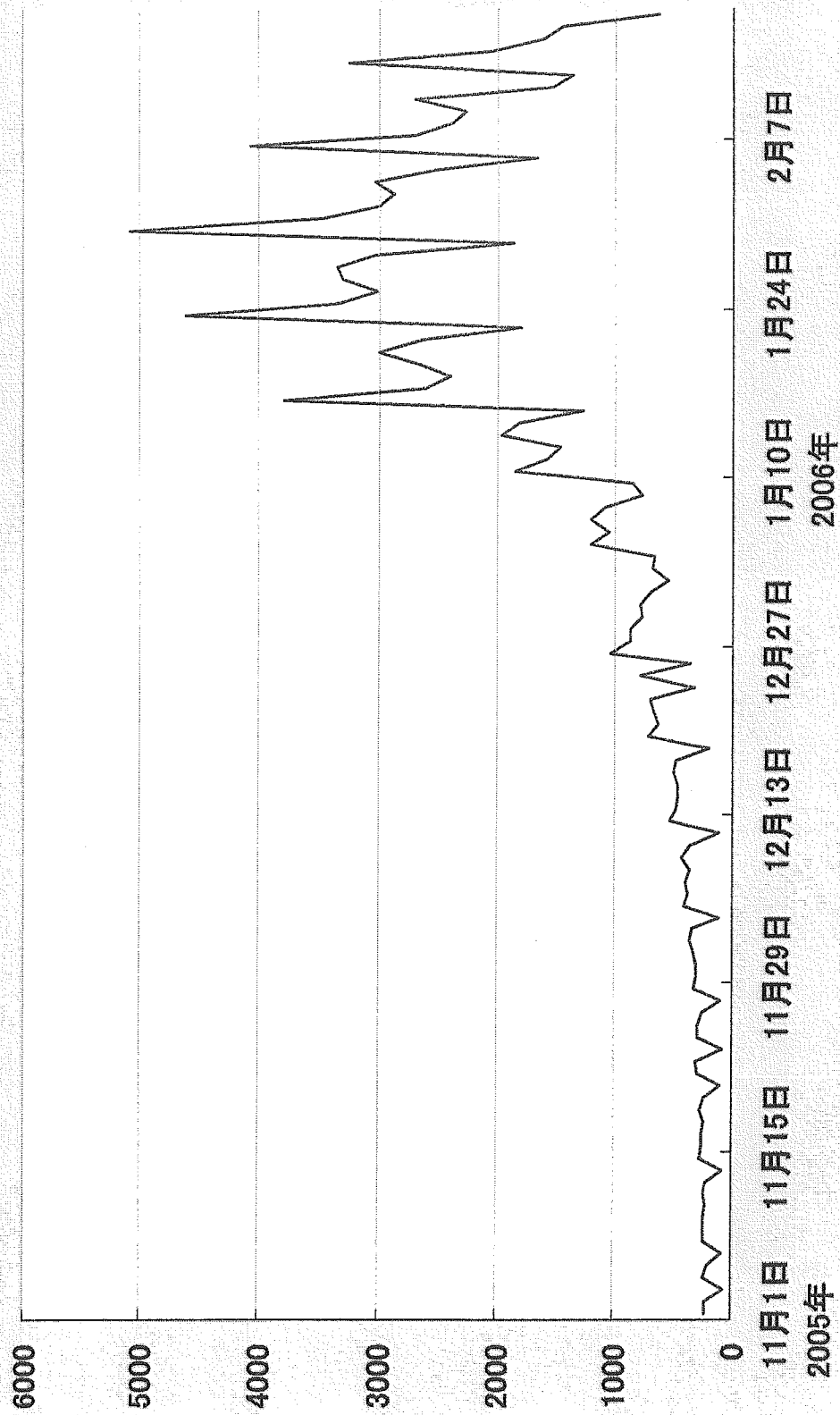


図4: 診察日別医療機関あたり患者数

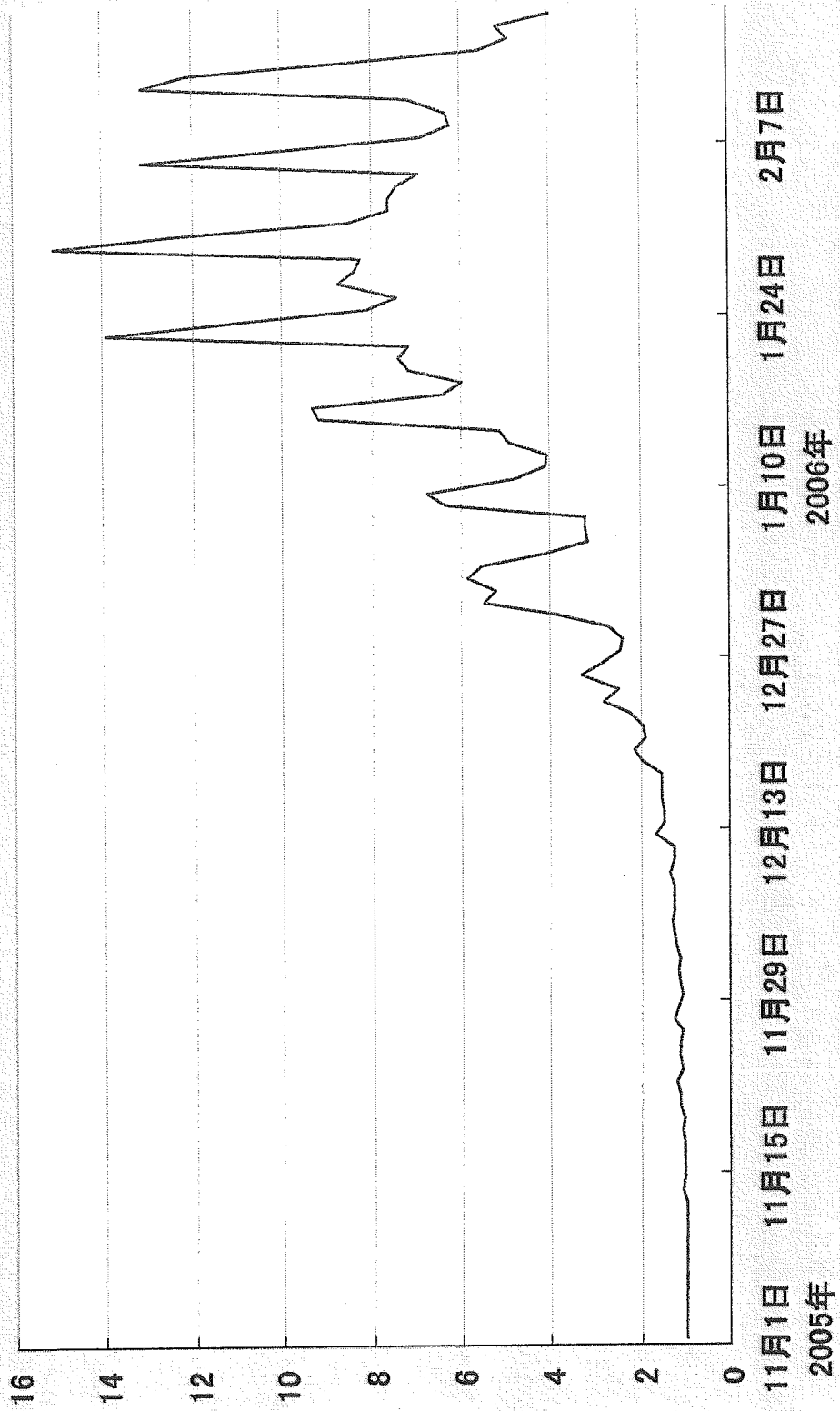


図5: 外来患者総数に占めるII患者数の割合

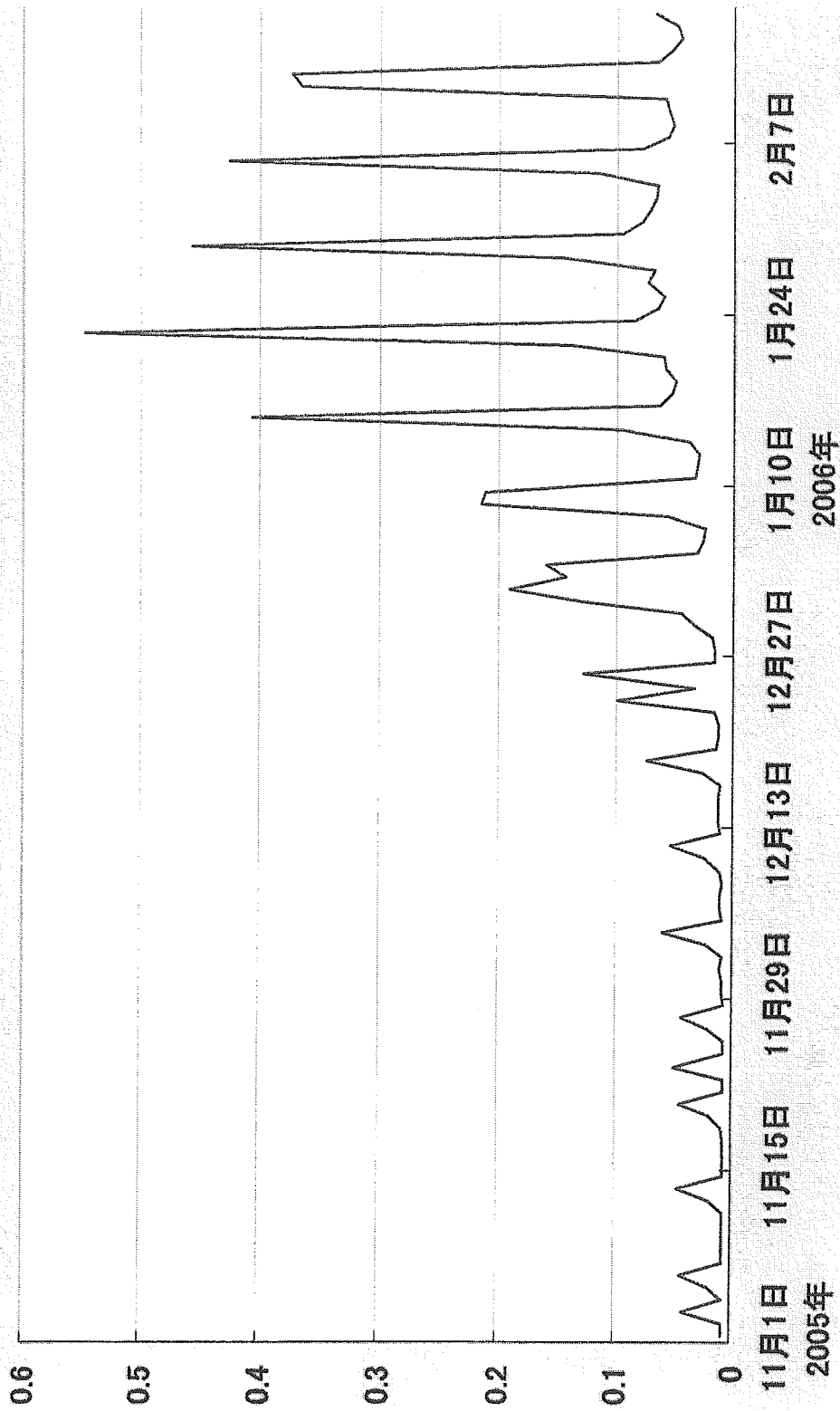


図6: 発症日別患者数と診察日別患者数の比較

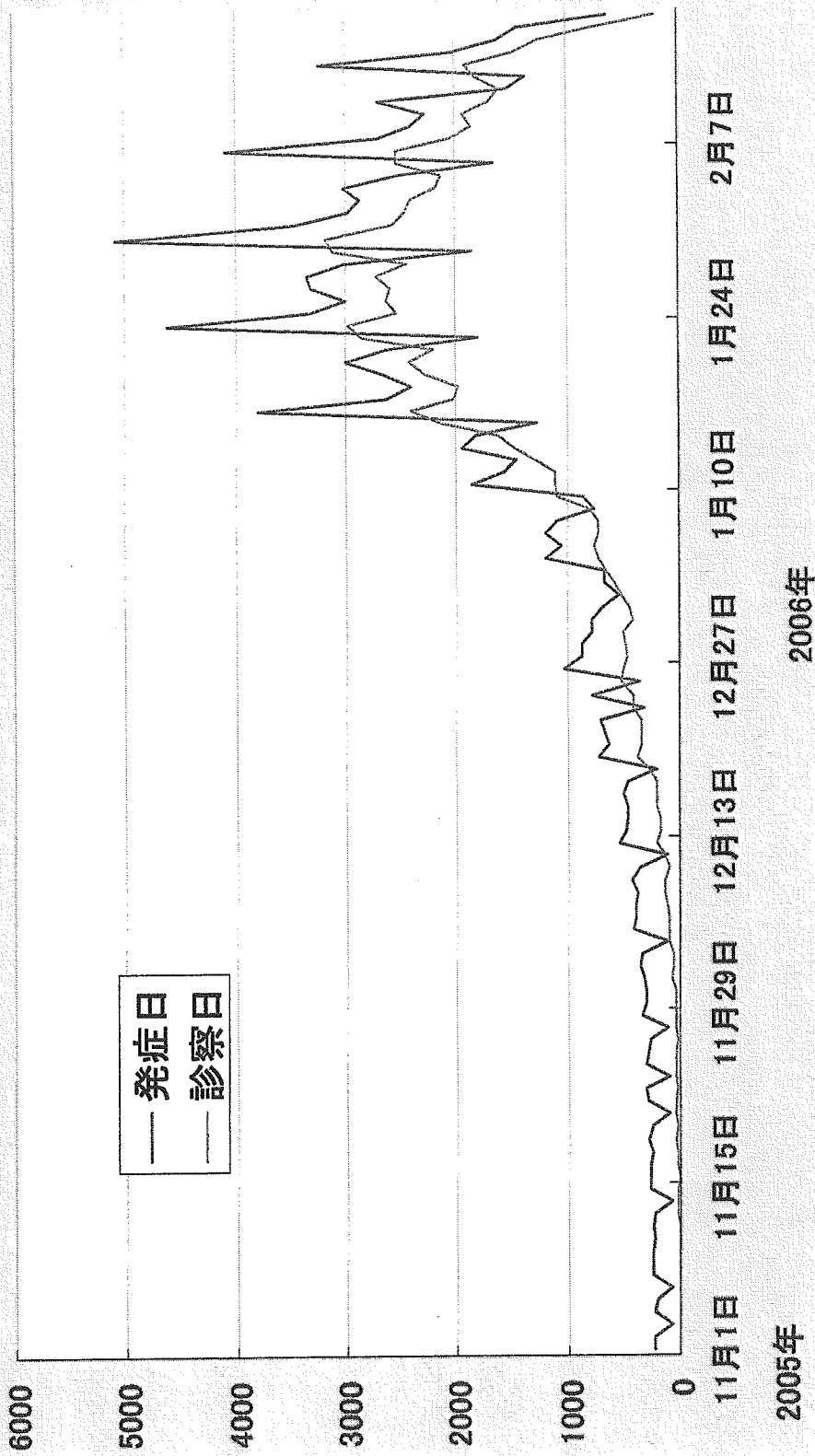


図7: 発症日別報告医療機関当たり患者数

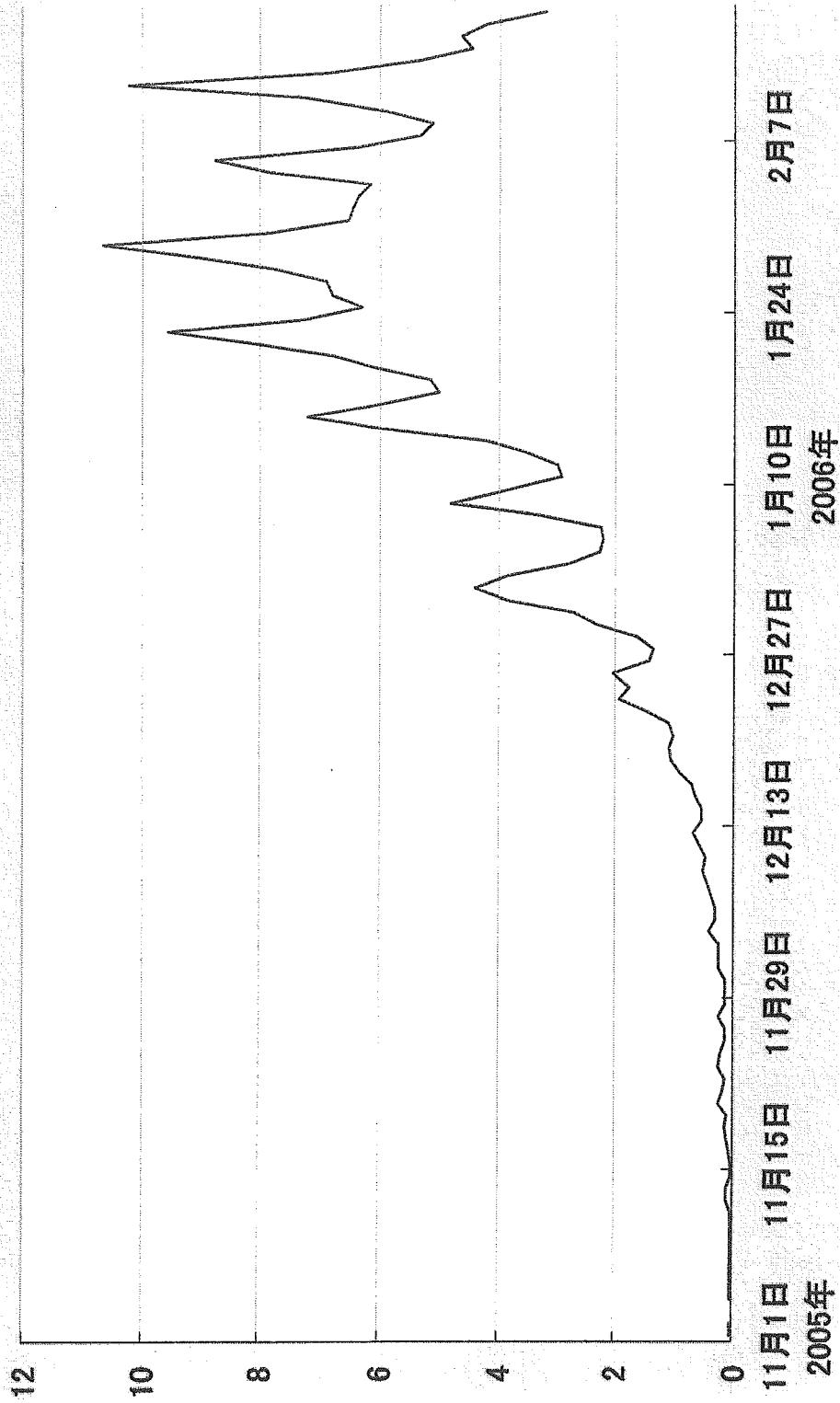


図8: 週当たり発症日別報告医療機関当たり患者数

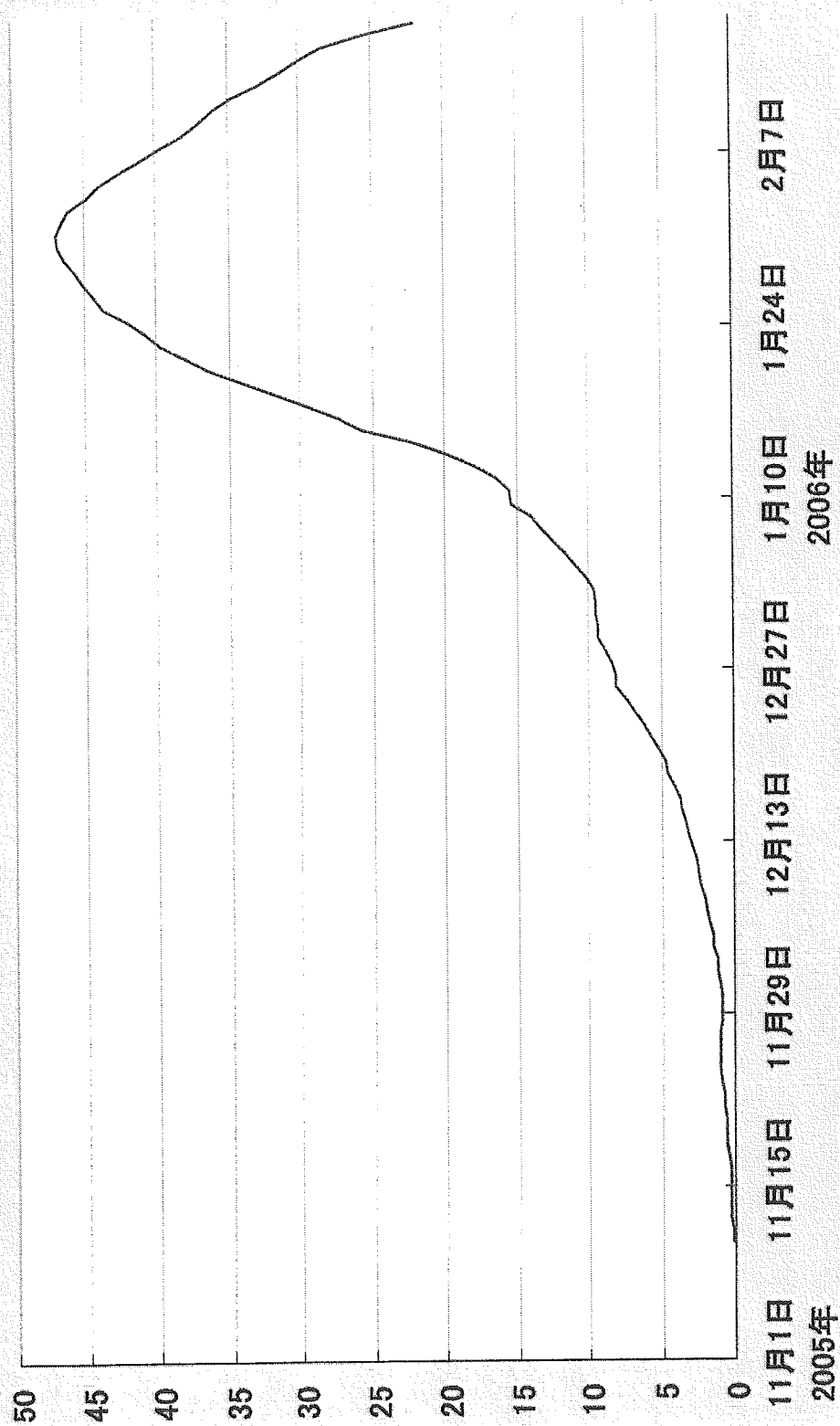


図9: 診察日別報告医療機関当たり患者数と発症日別報告医療機関当たり患者数

