

平成18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

「防衛省における症候群サーベイランスのための基礎的研究」

三村敬司 自衛隊学校
金谷泰宏 防衛医科大学校防衛医学研究センター
大日康史 国立感染症研究所感染症情報センター

要約

目的:防衛省(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:防衛省(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。防衛省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、防衛省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の開発を進めるために、防衛省(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、防衛省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。また防衛省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、対象が防衛省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省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

防衛省(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、年齢、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

一別に区分した上での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。

今回の対象は壮健な自衛官がほとんどであるので、EARSアルゴリズムに加えて、標準偏差がゼロのときには0.4を代入することで流行探知の補正を行った。

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

本稿では防衛省(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、既に防衛省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、手短か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。

(三村さんへ: 来年度の構想についても言及して頂ければ幸甚です)

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(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. 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、パイロテロ、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。

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

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

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

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

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

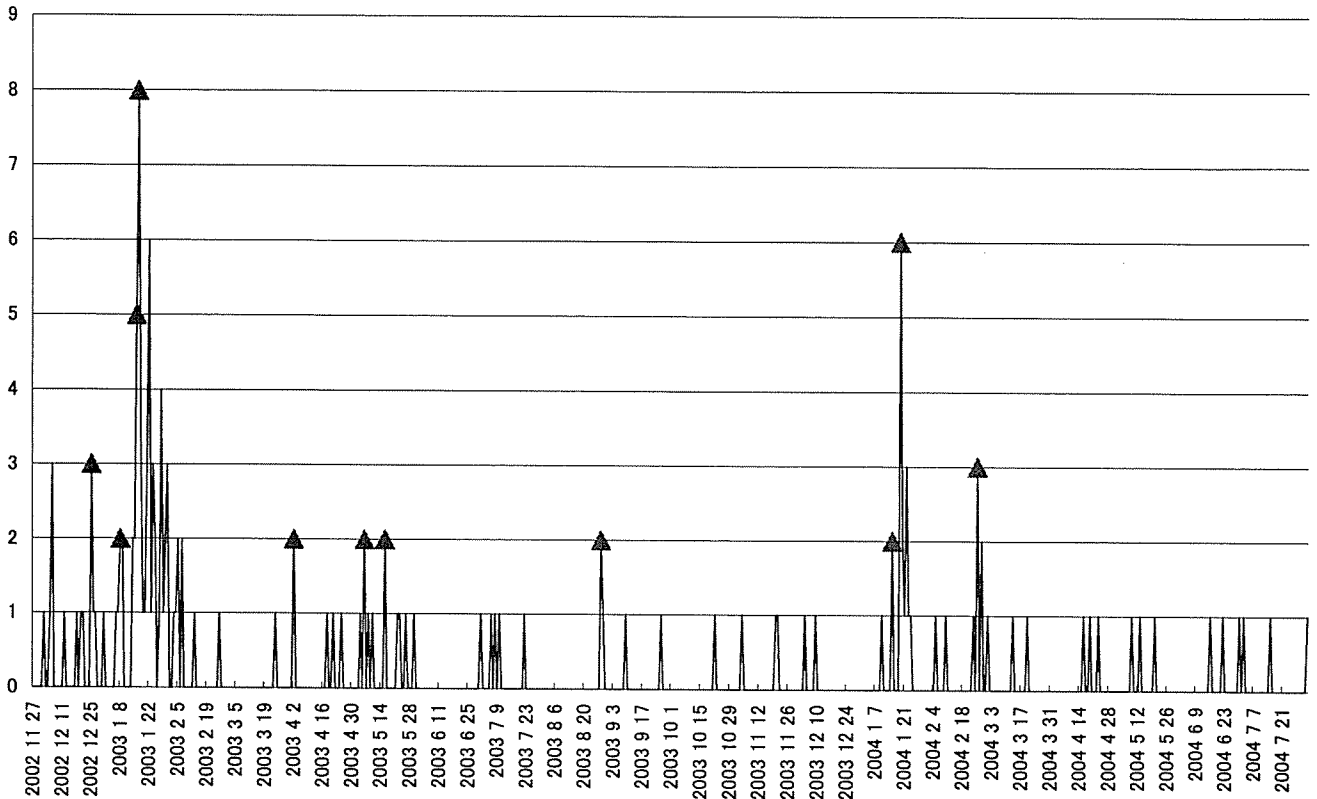
$$+ \max \left\{ \frac{x_t - (\bar{x}_{t-2} + \sigma_{x_{t-2}})}{\sigma_{x_{t-2}}}, 0 \right\}$$

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。

ただし標準偏差 $\sigma_x = 0$ のときは $\sigma_x = 0.4$ として計算する。

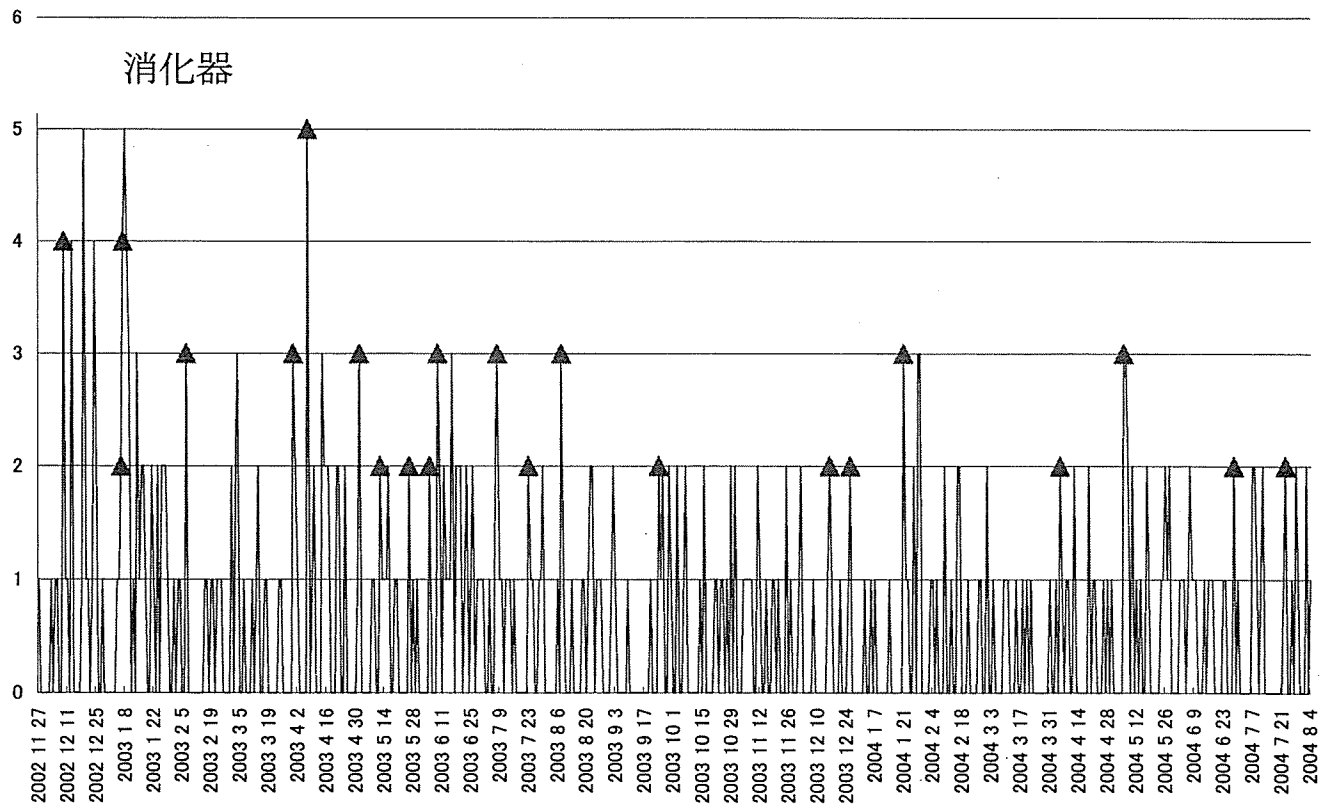
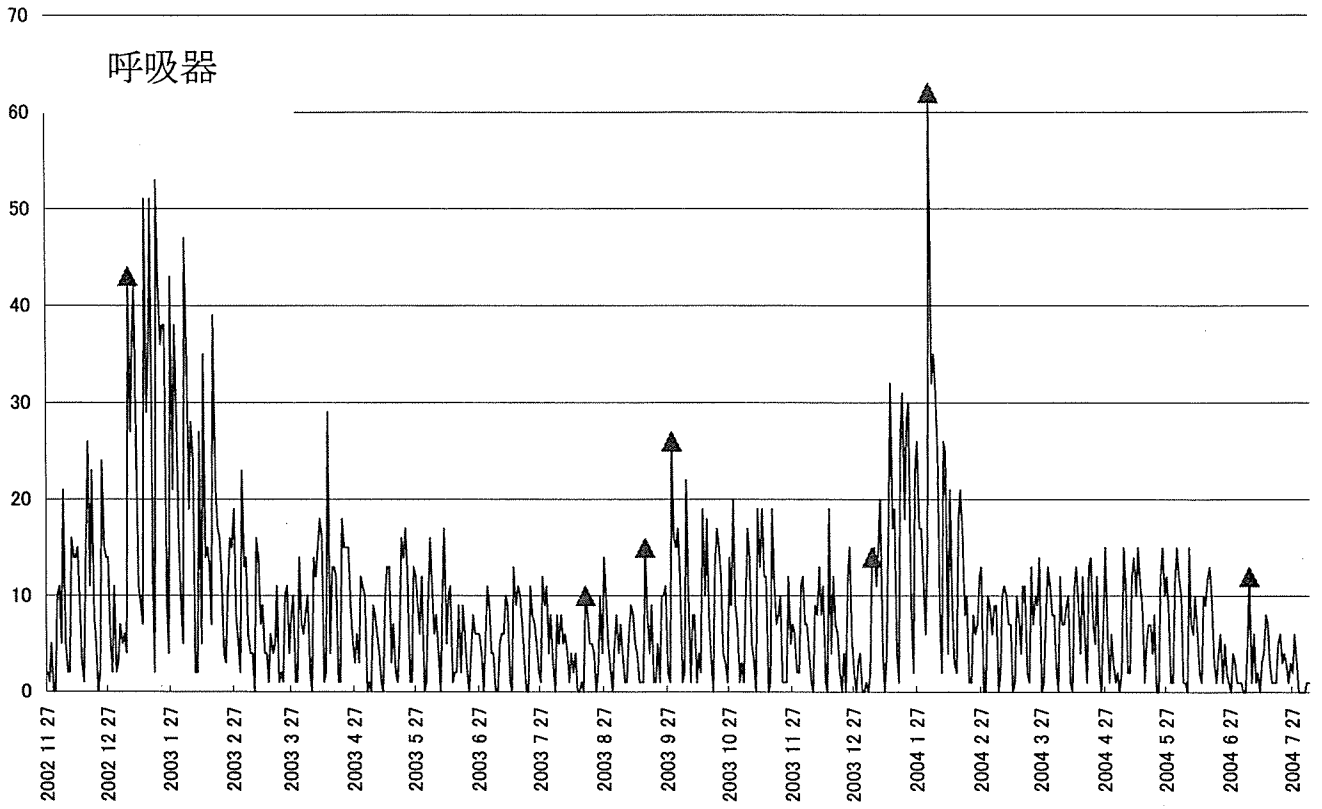
図1:患者数の推移

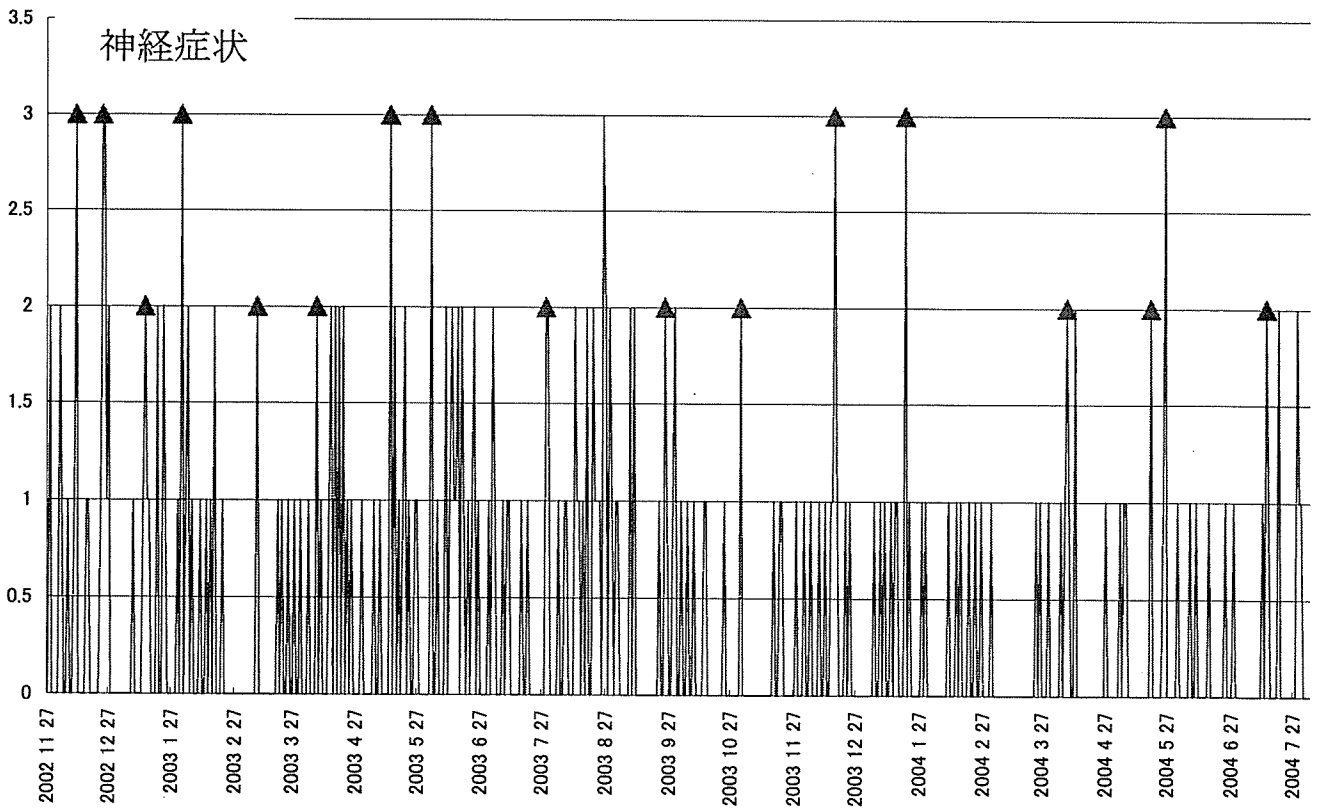
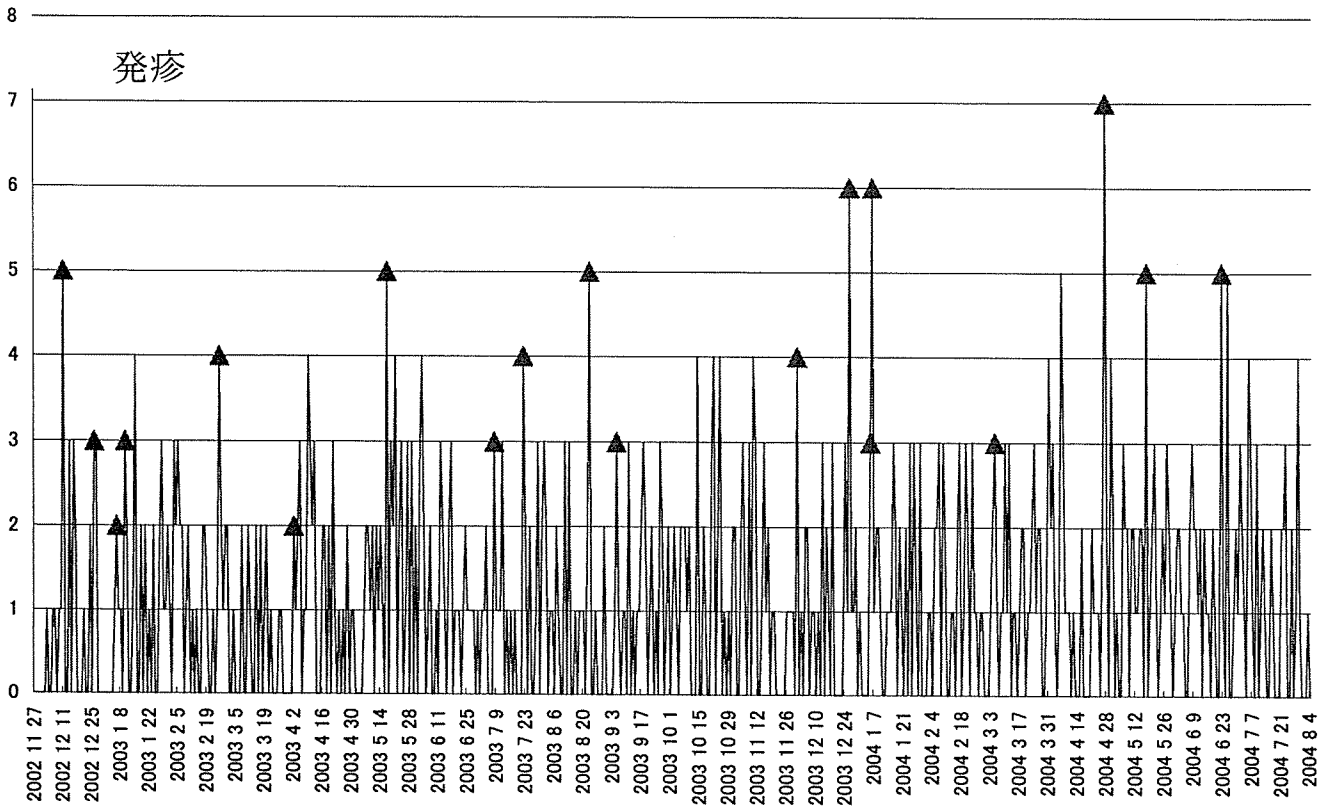
日毎の発熱患者数にアラートを重ねて表示する。



▲ ←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 18 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「動物由来感染症に対する症候群サーベイランス」

佐藤克 佐藤獣医科
井上智 国立感染症研究所獣医科学部
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:動物由来感染症がヒトに感染する前の段階で検知することを目的にペットにおける症候群サーベイランスを試みる。

方法:ある獣医病院の協力を得て、そこでの症状に合致した患畜数を動物の種類毎、飼育場所(室内、室外)毎に毎日 fax で送信する形で調査を行った。対象の動物の種類は、イヌ、ネコ、鳥、豚、エキゾチック(外来野生動物)、報告対象症状は、発熱、消化器症状、呼吸器症状、神経系症状、異常行動、皮膚症状とした。調査は 2006 年 5 月 30 日から実施し、2007 年 1 月 12 日までを集計し、解析する。流行探知の解析は EARS を適用する。

結果:報告件数はイヌで 146 件、ネコで 55 件、エキゾチックアニマルで 2 件であった。EARS での異常な患畜の増加が観察されたのは 26 回でであった。種類、症状別ではイヌの皮膚症状が 11 回で最も多くついでイヌの消化器であった。

考察:ヒトで見られるような曜日別特徴はなかった。イヌの皮膚症状に関しては一定の時間的な集積が認められた。協力獣医機関へのヒアリングから負担も大きくはなく、サーベイランスとして常時実施が可能であると判断された。今後はこの成果を踏まえて実験の拡大が望まれる。

A. 研究目的

2006 年 11 月に本邦で 37 年ぶりに狂犬病の患者が相次いで 2 件発生し、動物由来感染症に対する関心が一気に高まった。狂犬病に関しては、検疫法の改正を受けて、数理モデルでの対策評価が行われてきたが^{1, 2)}、そこでの主要な結論はその早期探知の重要性であった。動物由来感染症がヒトに感染する前に動物での流行の段階で探知し、対策に生かすことができれば、ヒトの健康においても大きな貢献となる。そこで、日本では初めての試み

として獣医部門、特にヒトとの接触が濃厚なペットにおける症候群サーベイランスを構築するための基礎的な研究を行う。

B. 材料と方法

ある獣医病院の協力を得て、そこでの症状に合致した患畜数を動物の種類毎、飼育場所(室内、室外)毎に毎日 fax で送信する形で調査を行った。対象の動物の種類は、イヌ、ネコ、鳥、豚、エキゾチック(外来野生動物)、報告対象症状は、発熱、消化器症状

(下痢、嘔吐)、呼吸器症状(咳、くしゃみ、鼻水、呼吸困難)、神経系症状(痙攣、麻痺、跛行)、異常行動、皮膚症状(脱毛、びらん、発疹)とした。調査票は図1参照。

調査は2006年5月30日から実施した。本稿では2007年1月12日までを集計し、解析する。流行探知の解析はCDCが推奨しているEARSを適用する^{3,4)}(EARSのアルゴリズムに関しては図2参照)。指標としてはC1, C2, C3 個別と同時にそれらが全て同じ日に以上を探知したC123も併用的に用いる。

◆倫理的配慮

本稿はヒトを研究対象としてないので倫理的問題は発生しない。

C. 結果

報告件数はイヌで146件、ネコで55件、エキゾチックアニマルで2件であった。その発生状況を図2に示す。曜日別の状況は、全体、イヌ、ネコを図3-5に示す。

動物毎症状毎の発生状況及びEARSでの解析結果が図6-17に示されている。そのまとめが表1にある。それによるとEARSでの異常な患畜の増加が観察されたのは26回で、内C3のみでの検出が10回、C123、つまりC1, C2, C3が同時に異常な患畜の増加を認められたのが16回であった。種類、症状別ではイヌの皮膚症状が11回で最も多くついでイヌの消化器であった。

D 考察

イヌ、ネコ以外の対象患畜はほとんどなかった。ヒトで見られるような曜日別特徴はなかった。件数が1例以上観察されたのはイヌの消化器、神経系、皮膚症状およびネコの消化器のみであった。

流行曲線から明確な季節性は確認できな

かったが、イヌの皮膚症状に関しては一定の時間的な集積が認められた。EARSで検出された異常な患畜数の増加の多くは一頭であり、また期間も短いこともあり、こうした解析アルゴリズムの妥当性、有用性に関する評価は現時点では難しいように思われた。

E. 結論

協力獣医機関へのヒアリングから負担も大きくはなく、サーベイランスとして常時実施が可能であると判断された。

その結果を受けて、報告協力獣医機関をさらに拡大し10機関での実験が2007年1月25日から実施している。そこから地域的な特徴、季節的な特徴を見いだすことが期待される。また、そうした情報収集、解析の省力化、自動的な毎日の情報還元を支援する一連のシステムの開発がこの実験の継続、評価には不可欠であると考えられた。

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] 井上智, 「我が国における狂犬病予防対策の有効性評価に関する研究」, 厚生労働科学研究補助金(特別研究事業), 2005.
- [2] 大日康史・井上智「我が国の飼育犬に狂犬病が侵入した場合の伝播と流行拡大の数理モデルによる解析」家畜衛生学雑誌 vol. 32, pp. 9-11, 2006

- [3] Hutwagner L, Thompson W, Seeman GM, Treadwell T. The bioterrorism preparedness and response Early Aberration Reporting System (EARS). *J Urban Health*. 2003;80:89-96.
- [4] Hutwagner L, Browne T, Seeman GM and Fleischauer AT. Comparing Aberration Detection Methods with Simulated Data, *Emerging Infectious Diseases*, 2005 11(2),314-316.

図 1 調査票

月 日 (曜日)

		発熱	消化器 症状 <small>下痢、嘔吐、</small>	呼吸器 症状 <small>咳、くしゃみ、 鼻水、呼吸困難</small>	神経系 症状 <small>痙攣、麻痺、 跛行</small>	異常行動	皮膚症状 <small>脱毛、びらん、 発疹</small>
犬	室内	件	件	件	件	件	件
	室外	件	件	件	件	件	件
猫	室内	件	件	件	件	件	件
	室外	件	件	件	件	件	件
鳥	室内	件	件	件	件	件	件
	室外	件	件	件	件	件	件
豚	室内	件	件	件	件	件	件
	室外	件	件	件	件	件	件
エキゾチック <small>(外来野生動物)</small>	室内	件	件	件	件	件	件
	室外	件	件	件	件	件	件

- 記入について：
- (1) 該当ない場合は、空欄にしてください。
 - (2) 該当する症状が複数の場合にはそれぞれにご回答願います。死亡も含めてください。
 - (3) 診察日は記入後感染研までファクシミリをお願いいたします。

図 2 EARS

t 日における患者数を x_t とするとき、 $C1$ 、 $C2$ 、 $C3$ を次のように定義する。

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

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

とする。

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

$$C3 = \max \left\{ 1 \left[\frac{x_{t-2} - (\bar{x}_{t-4} + \sigma_{x_{t-4}})}{\sigma_{x_{t-4}}} < 2 \right] \frac{x_{t-2} - (\bar{x}_{t-4} + \sigma_{x_{t-4}})}{\sigma_{x_{t-4}}}, 0 \right\}$$

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

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

$C1$ 、 $C2$ 、 $C3$ が 2 より大きい場合を異常検出と定義する。

図3：曜日別件数（全種類、全症状）

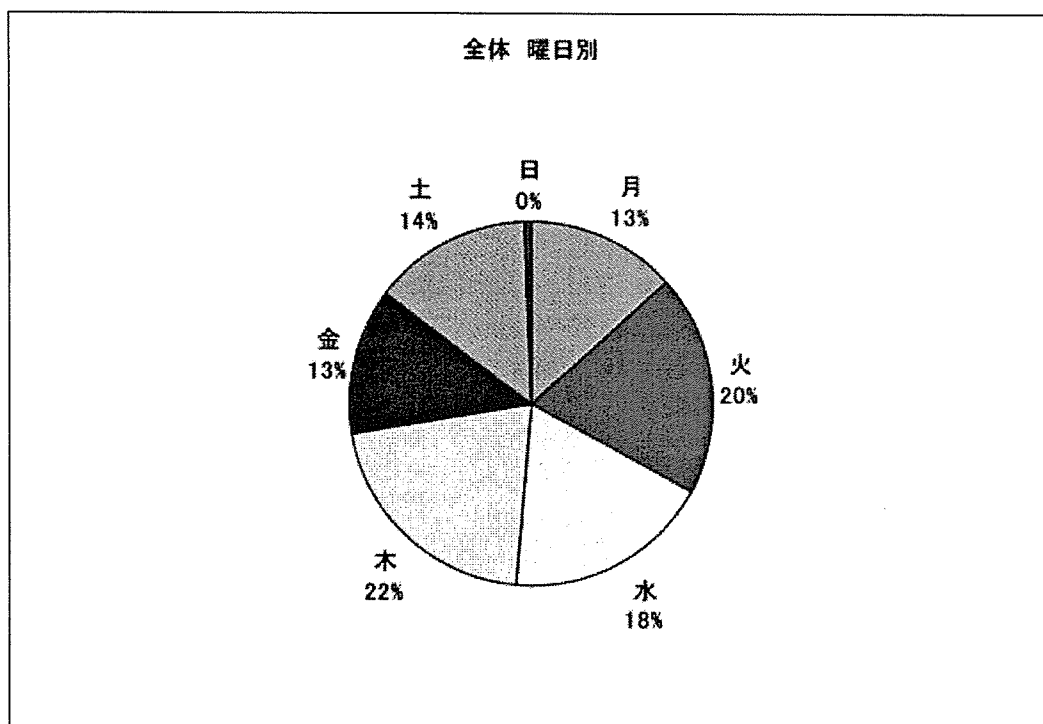


図4：曜日別件数（イヌ、全症状）

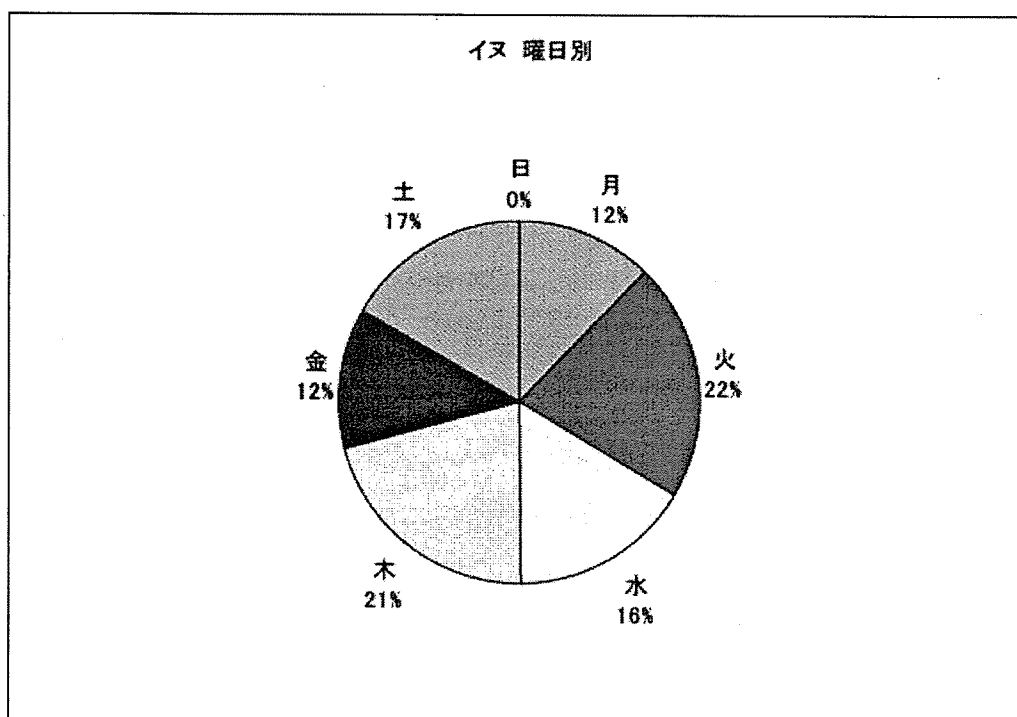


図5：曜日別件数（ネコ、全症状）

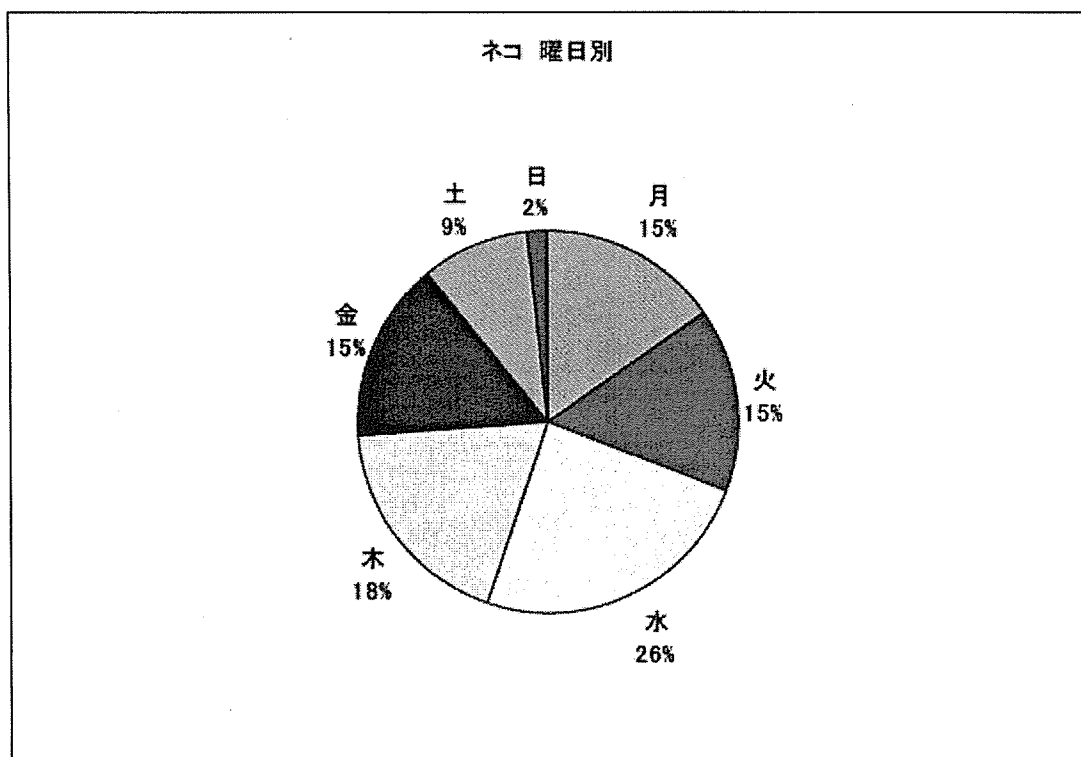


図6：イヌ：発熱

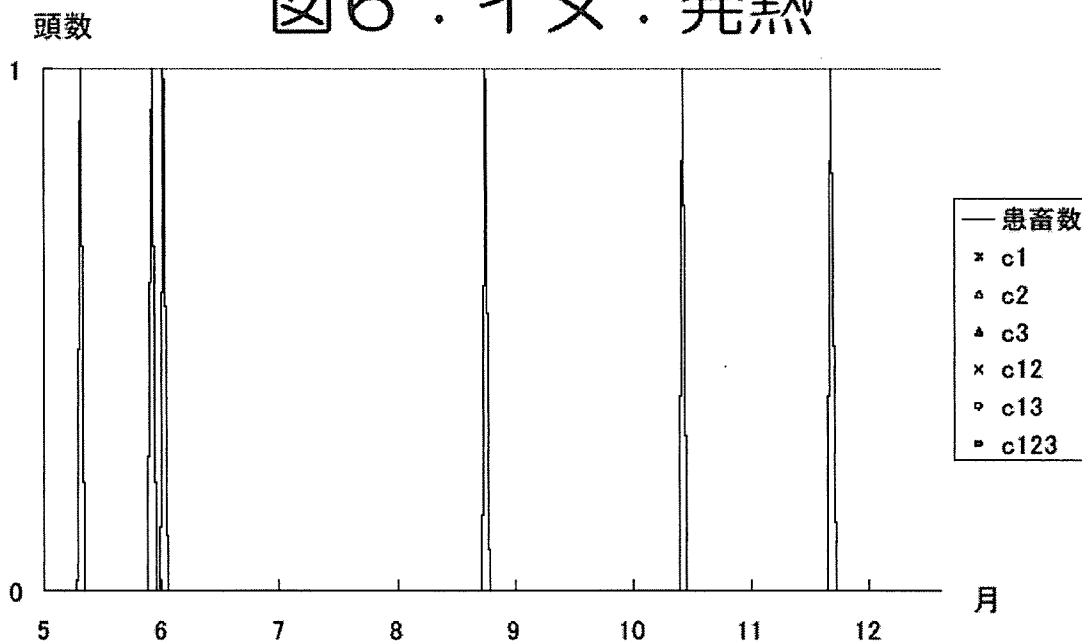


図7：イヌ：消化器

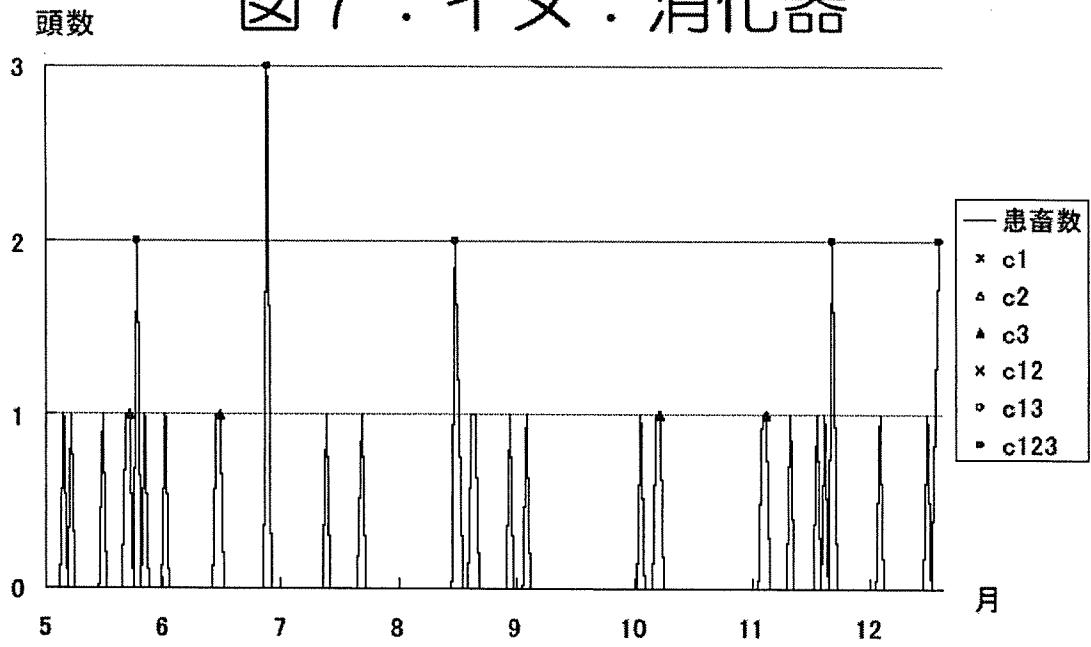


図8：イヌ：呼吸器

