

An Experimental Study for Syndromic Surveillance Using OTC Sales

Tamie SUGAWARA¹⁾, Yasushi OHKUSA¹⁾, Mika SHIGEMATSU¹⁾, Kiyosu TANIGUCHI¹⁾,
Atsuo MURATA²⁾ & Nobuhiko OKABE¹⁾

¹⁾National Institute of Infectious Diseases, ²⁾Fukuoka Wajiro Hospital

Objectives : We analyzed the possibility of using sales data on over-the-counter (OTC) medicine in syndromic surveillance for early detection and/or prediction of influenza pandemics.

Methods : Data who collected on daily November 2003-April 2004 sales of common cold medication commercially obtained from 600 pharmacies in Japan enrolled in reporting throughout the 2003/04 influenza season. OTC sales data were compared to daily influenza incidence data to determine correlations and predictability. Data included Sentinel Surveillance of influenza, National Surveillance of Dally Influenza Outpatients (Daily Case Reporting : DCR), and Mailing-List-Based Influenza Epidemic Database (MLflu).

Results : The seasonal influenza epidemic peak for 2003-2004 was observed on January 30, February 1, and February 2 for sentinel surveillance, DCR, and MLflu. Sales peaks of OTC medicines occurred twice in 2003-2004 season, once at the end of the year and once on January 27. Peak OTC sales for common cold medication per pharmacy were preceded by 18, 21, and 13 days for sentinel surveillance, DCR, and MLflu. OTC sales successfully explained 74-85% in the variation of influenza incidence which is interpretable as sufficient power of explanation.

Conclusions : OTC sales proved to be a good indicator of real-time surveillance for influenza epidemics. Further analysis on multiyear data is needed to demonstrate the robustness of results. To confirm the advantage in the system of real-time syndromic surveillance, it is also necessary to check explanatory power of OTC sales on the variation of influenza incidence with prospective datasets.

院内感染早期探知のための症候群サーベイランスの基礎的研究

¹⁾ 島根県立中央病院, ²⁾ 国立感染症研究所感染症情報センター

菊池 清¹⁾ 大日 康史²⁾ 菅原 民枝²⁾
谷口 清州²⁾ 岡部 信彦²⁾

(平成 18 年 8 月 10 日受付)

(平成 18 年 12 月 14 日受理)

Key words: syndromic surveillance, nosocomial infection, outbreak

要 旨

目的: 院内感染を早期探知するシステムとして総合病院入院患者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)に着目し, その統計学的な性質を明らかにする。

研究方法と解析: ある総合病院(ベット数 687 床)において, 1999 年 8 月から 2005 年までの診療録から, 入院患者における該当する症状の病院単位での患者数を抽出する。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院内感染に対する感度・特異度を評価する。

結果: 1999 年 8 月から 2005 年までの症状毎の患者数は, 発熱 115,532 件, 呼吸器症状 126,443 件, 下痢 87,923 件, 嘔吐 32,858 件, 発疹 11,212 件であった。また, 前方視的に流行探知を行った 2005 年 1 年間に於ける患者数は, 発熱 23,617 件, 呼吸器症状 23,698 件, 下痢 14,671 件, 嘔吐 5,893 件, 発疹 2,486 件であった。

考察: 当総合病院では 2005 年 1 月 27 日に 8 名のノロウイルスの院内感染があった。今回試行した嘔吐における症候群サーベイランスにおいても 0.1% 基準において流行探知された。したがって, このシステムが院内感染対策として実用化するに値する精度を有していることが確認された。今後は, 病棟, 病室単位での院内感染の探知に関して検討を続ける必要がある。その上で, 次の課題として, 迅速な情報収集, 解析, その結果の還元, 院内感染対応チームによる確認など, 実用化に向けての実験を行う必要がある。また, 市井感染患者の入院と, 院内感染としての発症患者との鑑別を行う機能については, さらなる検討を要する。

[感染症誌 81: 162~172, 2007]

目 的

症候群サーベイランスはもともと, バイオテロを含む新興・再興感染症の早期探知を目的として, アメリカ, 台湾, 韓国など諸外国では既に実用化されている。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)~3)}。日本においても現在, 公的に実施されている症候群サーベイランスは存在しないが, その実験的研究が外来受診時⁴⁾, 一般用医薬品, 救急車で基礎的な研究が進められ⁵⁾, 本研究はこうした症候群サーベイランスの方法論を, その本来の目的であるバイオテロの早期探知とは大きく離れて, 入院患者における感染

症の伝播を早い段階で捉える院内感染対策用への応用の可能性を検討する。入院時の症候群サーベイランスは FIFA ワールドカップの際に行われた⁶⁾⁷⁾が, それは試合の開催地及び東京で試合の前後 2 週間(東京は国内最初の試合前 2 週間前から最後の試合終了後 2 週間まで)に 1 歳以上の緊急入院をモニターするものであった。したがって, あくまでも市中の感染症の動向把握のためであり院内感染対策ではない。本研究のような入院患者の日々の症状の発生状況を監視し, 院内での感染症の発生を早期探知するための症候群サーベイランスは国際的にも初めての試みである。その有用性や統計学的な有効性を検討することが本研究の目的である。

特に, 入院患者の場合には, 外来患者よりも一般的には病態が重く, 診療録に記載される内容もはるかに

別刷請求先: (〒162-8640) 東京都新宿区戸山 1-23-1

国立感染症研究所感染症情報センター

大日 康史

濃い。そのために、そこからの症状の検出も外来受診時よりもより複雑であり、時に困難である。本研究の検討はあくまで暫定的であるが、その成績の評価を試みるものであり、また今後の運用上の問題点も検討する。

研究方法と解析

ある総合病院（総病床数687床）において、1999年8月から2005年までの毎日における全入院患者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、1日単位での該当患者数のみを求める。抽出は、病棟あるいは病室単位ではなく、病院全体とする。

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、本研究は該当しない。

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、それ以外は症状名そのもので検索した。「熱はない」、「下痢になれば」等、現時点では該当症状を呈していない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に、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、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。具体的には、以下の通りである。

ただし、 Y_{ij} は、 t 日における病棟 i での j 番目の症状の患者数である。この尤度 $\prod \prod \text{Prob} [Y_{ij} = y_{ij}]$ を最大化するように α_0^j , α^{w} , α^{d} , α^{e} を求める。

$$\text{Prob}[Y_{ij} = y_{ij}] = \frac{e^{-\lambda_{ij}} \lambda_{ij}^{y_{ij}}}{y_{ij}!} \quad (y_{ij} = 0, 1, 2, \dots)$$

$$\log \lambda_{ij} = \alpha_0^j + \sum_{\text{w}} \alpha^{\text{w}} \text{週数ダミー}_{\text{w}} + \sum_{\text{d}} \alpha^{\text{d}} \text{曜日ダミー}_{\text{d}} + \alpha^{\text{e}} \text{休日明けダミー}_{\text{e}} + \varepsilon_{ij}$$

流行探知は事後的に前方視的に行う。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。流行は、ベースラインから実際の患者数の発生確率が2.5%以下である場合とする。また1%, 0.1%基準も併用する。

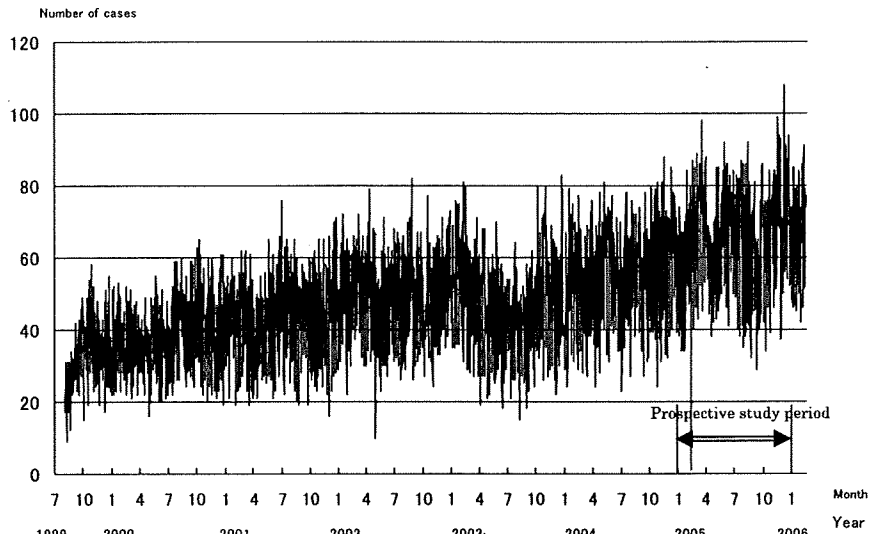
流行探知のアルゴリズムの評価は次のように行う。評価は通常、何らかの意味で確認された事象をゴールドスタンダードとし、それに対する感度・特異度を指標として行われる。本研究の場合、次の2通りの方法で確認する。まず、当総合病院では2005年1月27日に8名のノロウイルスの院内感染が確認・報告されている（菊池清：ノロウイルスとの戦い。出雲保健所での報告2005.）。それをゴールドスタンダードとして、それが検出できたかどうかを検討する。しかしながら一度の経験だけでは精度の確認としては十分ではないので、それを補完するために、仮想的なシミュレーションとしてデータ上の患者数を人工的に大きく増やすことで、つまり大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^{7)~10)}。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人と仮定し、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。また、院内感染の規模が直感的に把握しやすいように、割合ではなく患者の増加数で示す。

倫理的配慮については、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」）。

結 果

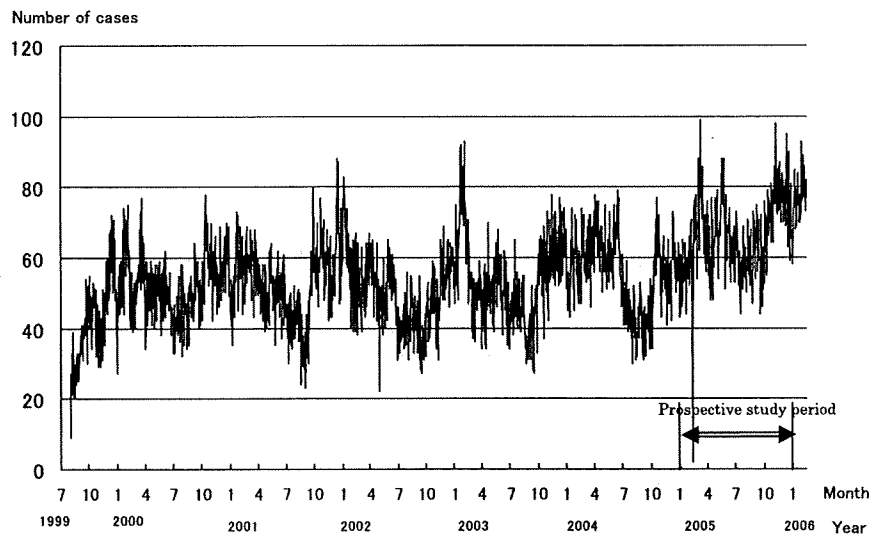
Fig. 1からFig. 5は、抽出された6年半における日単位の各症状の患者発生曲線である。発熱がFig. 1、呼吸器症状がFig. 2、下痢がFig. 3、嘔吐がFig. 4、発疹がFig. 5に示されている。この期間の症状毎の患者数は、発熱115,532件、呼吸器症状126,443件、下痢87,923件、嘔吐32,858件、発疹11,212件であった。また、前方視的に流行探知を行った2005年1年間における患者数は、発熱23,617件、呼吸器症状23,698件、下痢14,671件、嘔吐5,893件、発疹2,486件であった。

Fig. 1 Cases with fever



Note: This line indicates the number of cases with fever since August 1999.

Fig. 2 Cases with respiratory symptoms



Note: This line indicates the number of cases with respiratory symptom since August 1999.

Fig. 6から明らかな様に日々の変動が非常に激しい。これは休日前の退院、休日に外泊をするなどの影響があると考えられる。また、発熱においては緩やかな上昇傾向が認められる。

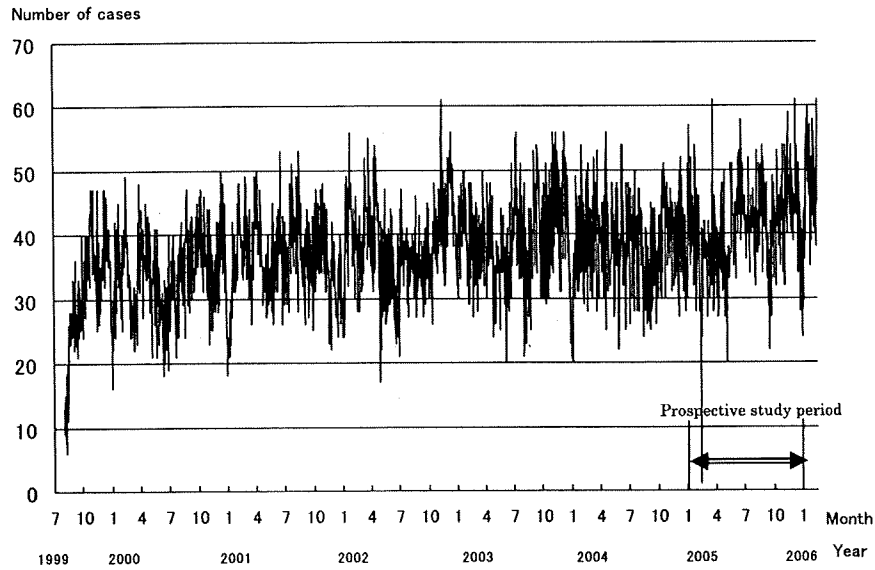
Fig. 6から Fig. 10は、2005年1年間前方視的に流行探知を行った結果である。観察された患者数が線で、流行が探知された日には線上の丸印で示されている。発熱が Fig. 6、呼吸器症状が Fig. 7、下痢が Fig. 8、嘔吐が Fig. 9、発疹が Fig. 10に示されている。

発熱では0.1%基準で3月中旬、5月中旬、8月中

旬、12月初旬で流行探知が認められた。3月中旬での流行探知は、市中のインフルエンザの流行よりも遅いが、これは重症化した患者が対象となる入院の特徴であると推測される。呼吸器症状もパターンとしては発熱と同じであるが、探知された回数は発熱よりもはるかに多い。

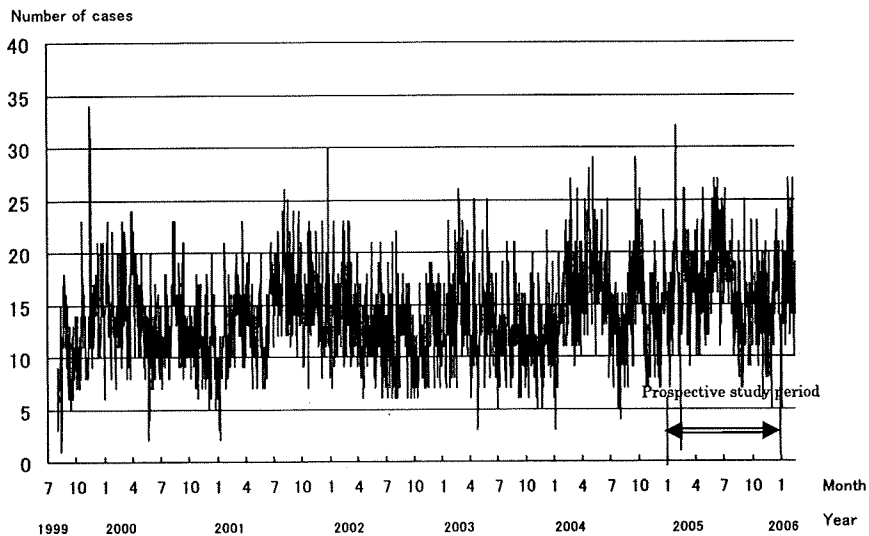
下痢、嘔吐では流行探知は少ない。下痢では1月上旬に、嘔吐は1月下旬に1回ずつ流行探知した。例えば、下痢における3月中旬と12月上旬に60名を超えているが、前者は0.1%基準では流行探知されておら

Fig. 3 Cases with diarrhea



Note: This line indicates the number of cases with diarrhea since August 1999.

Fig. 4 Cases with vomiting



Note: This line indicates the number of cases with vomiting since August 1999.

ず、また、後者は2.5%基準でも流行探知されていない。これは、この時期には例年入院患者においても下痢が多くベースラインが上昇しているためである。

発疹では6月中旬で大きなピークを認め、流行探知されている。また、9月以降においても多くの流行探知を認めた。

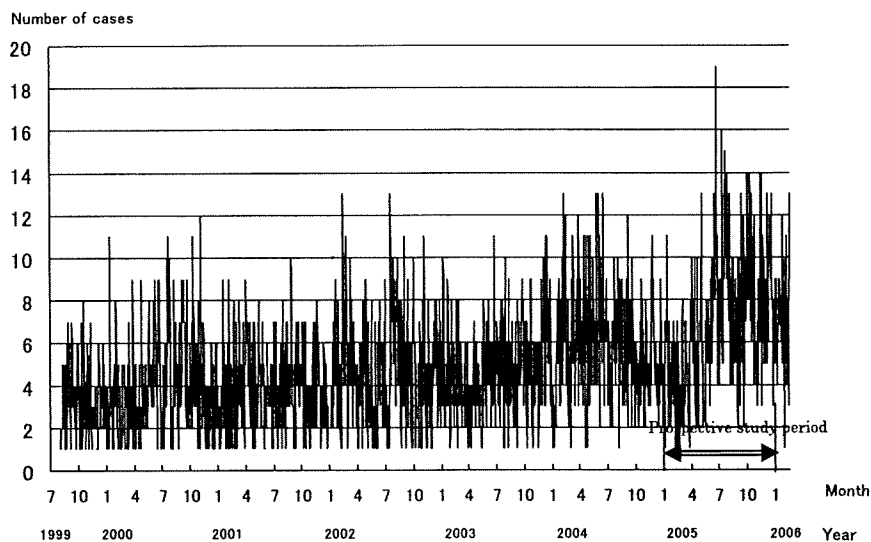
2005年1月27日の確認されたノロウイルスの院内感染は嘔吐において0.1%基準において流行が探知された。

また、Fig. 11からFig. 15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Fig.は日常的なノイズの範囲と仮定された3人以下において1-流行探知率が特異度を示す。逆に、院内感染の発生と仮定された5人以上、では流行探知率が感度を意味している。

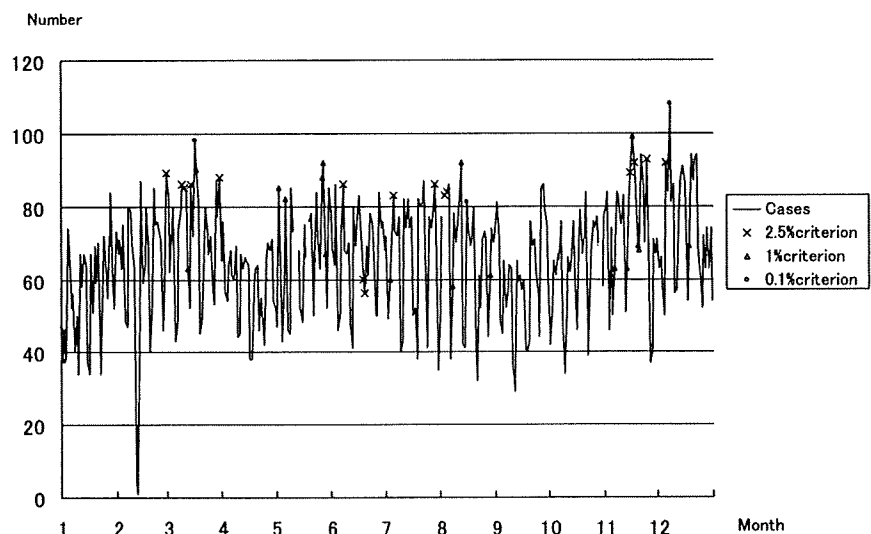
発熱では、追加的な患者数が3人以下であれば特異度は90%を越えている。一方感度は10人程度であれば2.5%基準でも30%程度の確率でしか探知できないが、20人程度であれば75%前後の確率で探知できる。90%の確率で探知するには25人程度の患者数の増加が必要となる。流行探知の基準を0.1%に厳しくすると30人でも70%弱である。呼吸器症状では感度

Fig. 5 Cases with rash



Note: This line indicates the number of cases with rash since August 1999.

Fig. 6 Fever outbreak detection in 2005



Note: This line indicates the number of cases with fever since August 1999. ○, △, and × show the date when the outbreak was detected by 0.1, 1, and 2.5% criteria.

は若干よい。2.5%基準では、90%の確率で探知するには22人程度の患者数の増加が必要となる。流行探知の基準を0.1%に厳しくすると追加的な患者数が30人でも90%弱である。

下痢も呼吸器症状とほぼ同じで、2.5%基準で21人程度の流行を90%の確率で探知できる。0.1%基準では30人程度の規模であればおよそ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。嘔吐では感度が高く、2.5%基準で13人程度の流行を90%の確率で探知できる。0.1%基準では18人程度の規模であればおよそ90%の確率で探知で

きる。

発疹ではさらに感度が高い。発疹は2.5%基準で6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。

考 察

2005年1月27日の8名のノロウイルスの院内感染が、今回試行した嘔吐において0.1%基準において流行が探知されたことから、今回は病院全体の分析であるために病棟単位での分析よりも感度が低いと思われるが、それでもなお院内感染を探知する能力を有して

Fig. 7 Respiratory symptom outbreak detection in 2005

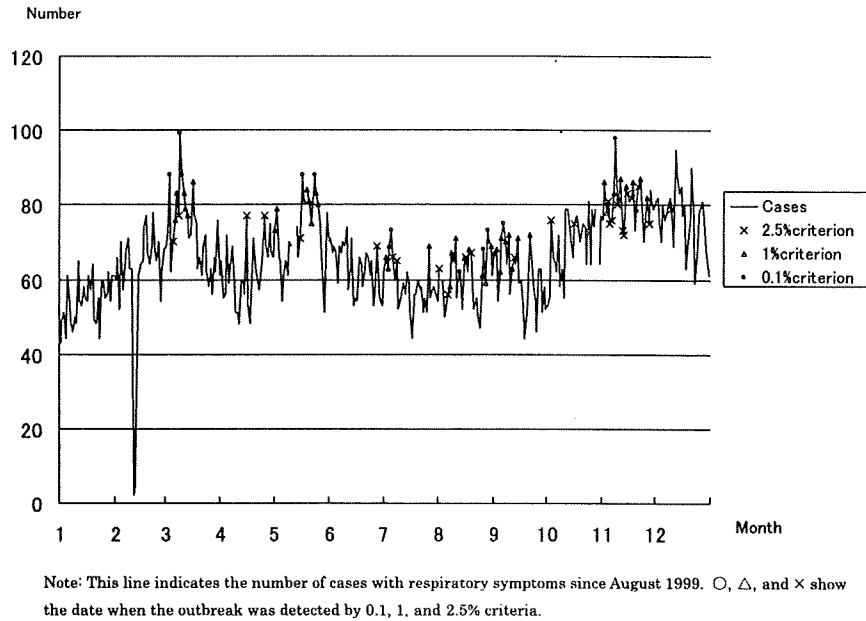
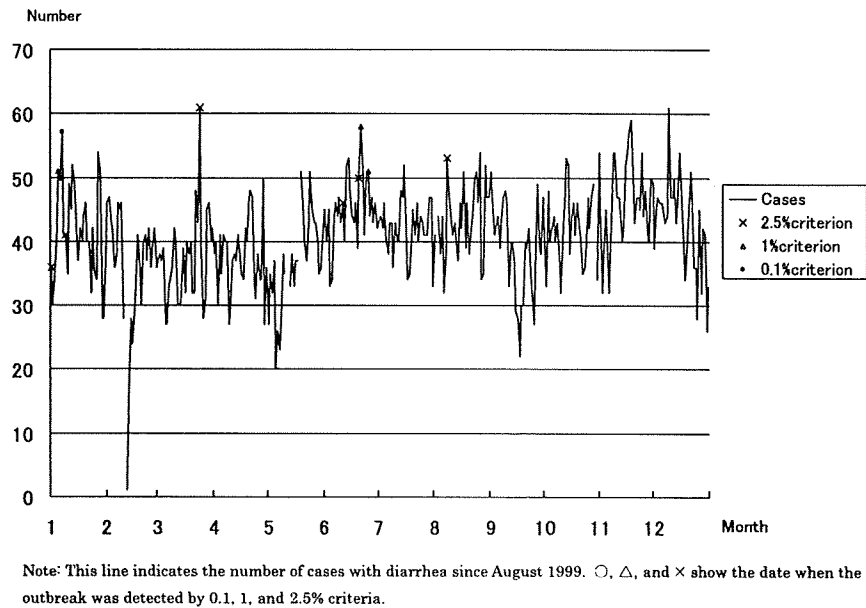


Fig. 8 Diarrhea outbreak detection in 2005

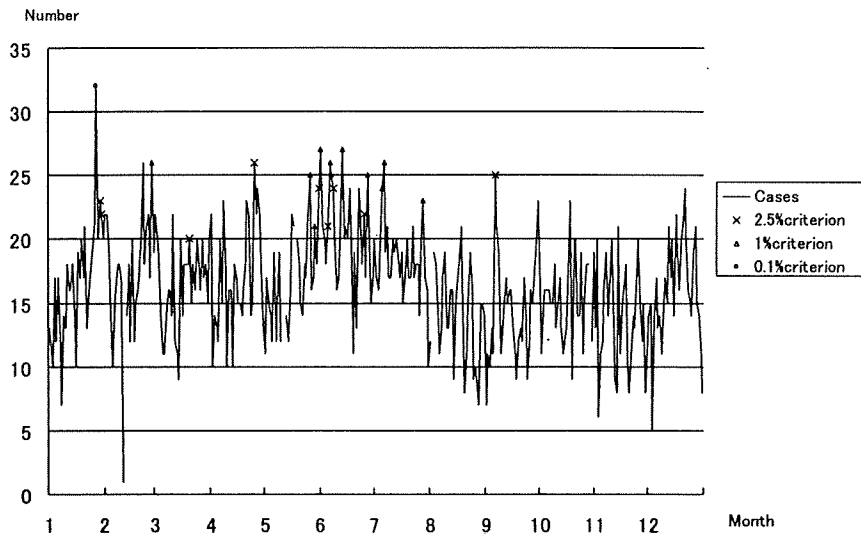


いると思われる。今後病棟あるいは病室ごとに症候群サーベイランスを実施することによって、より感度が増すと思われる。また、5名以上の異常な患者数の増加を院内感染として疑う、とする基準も実際のノロウイルスの院内感染の患者数が8名であったことから目安としては妥当であると考えられる。

これまでの症候群サーベイランスは、外来患者あるいは入院患者の症状から市中での流行探知を目的としていた⁴¹⁾。本研究のように、市中での流行ではなく、院内での流行探知を目的とした症候群サーベイランス

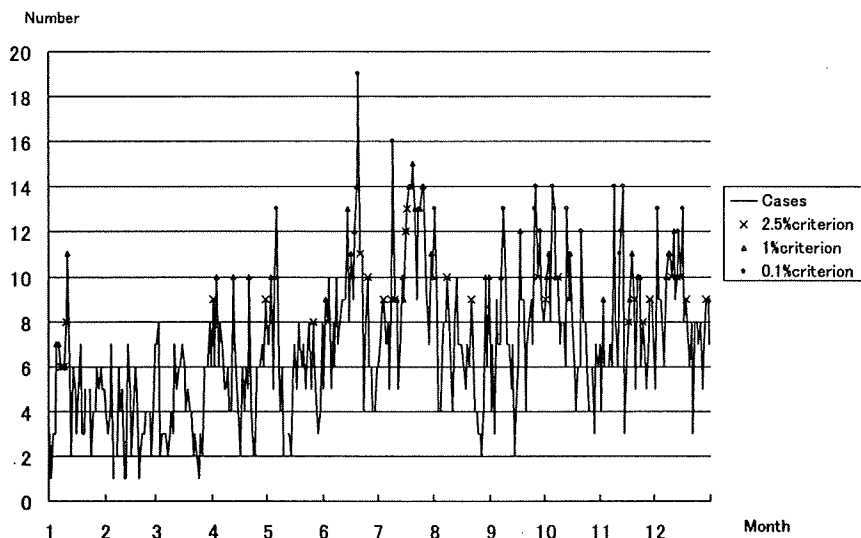
の試みは、国際的にも例を見ない。また、確認された院内感染の事例やシミュレーションの結果から、症候群サーベイランスが院内感染対策のためのサーベイランスとしても有用であることが確かめられたことは、院内感染対策の方法論としてのみでなく、症候群サーベイランスの実用性においても大きな意義があると思われる。また、院内感染の早期探知としても社会的にも非常に重要で、早期の対応によって患者の抑制につながるだけでなく、対象を絞った病原体検査の実施を可能とさせうると期待される。

Fig. 9 Vomiting outbreak detection in 2005



Note: This line indicates the number of cases with vomiting since August 1999. ○, Δ, and × show the date when the outbreak was detected by 0.1, 1, and 2.5% criteria.

Fig. 10 Rash outbreak detection in 2005

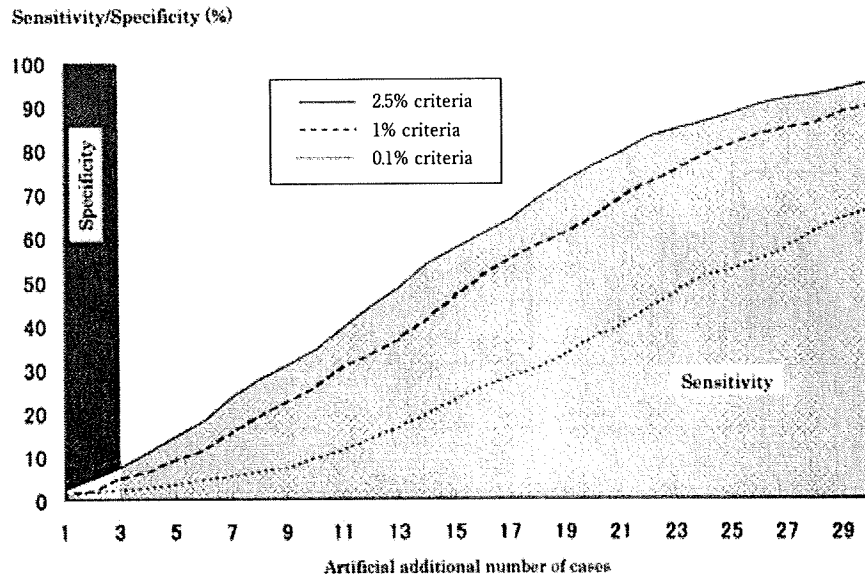


Note: This line indicates the number of cases with rash since August 1999. ○, Δ, and × show the date when the outbreak was detected by 0.1, 1, and 2.5% criteria.

しかしながら残された課題も少なくない。本研究で用いた症状のデータは、全入院患者からの毎日の記録であり、市井感染である入院前（あるいは入院時）の症状と、院内感染である入院後生じた症状であるかを特に区別していない。その意味で、市井感染と、院内感染とを区別していない。例えば、Fig. 6においては発熱患者は2005年3月に増加し、また流行も探知されている。これはこのシーズンの遅くかつ大きなインフルエンザ流行を反映していると推測される。院内感染と市井感染は患者それぞれの入院期間や症状の経過

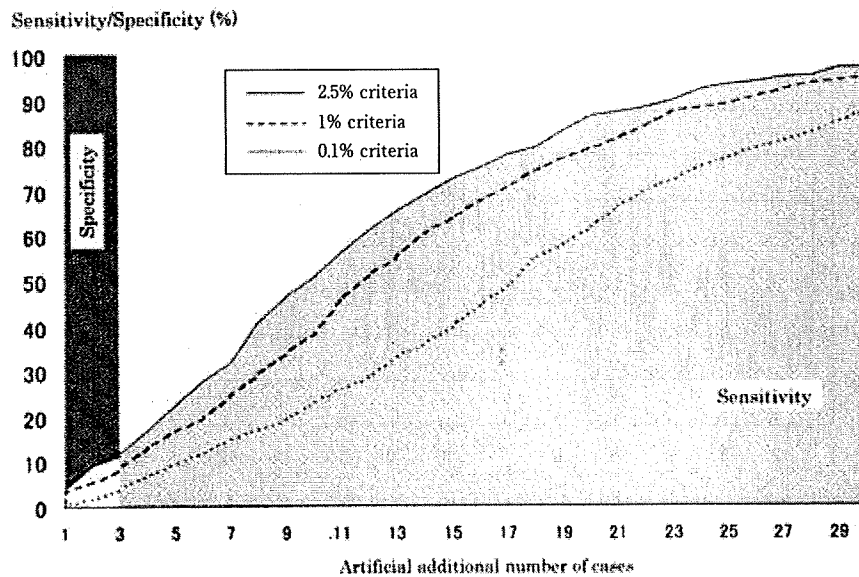
からで原理的には区別が可能であると思われる。ただし本研究での試行は、院内感染の事例も排除されないため、院内感染であるかどうかの特異度は低いものの感度は依然として高い。前述で確認されたノロウイルスの院内感染の事例は、そのことを端的に示していると思われる。その意味で、本研究のシステムは院内感染の探知には有用であるが、院内感染のみをモニターし、市井感染を排除するサーベイランスという意味での院内感染対策サーベイランスではない。しかしながら、院内感染の特異度を上げるために市井感染と院内

Fig. 11 Fever sensitivity and specificity



Note : This figure shows computer simulation results for sensitivity and specificity. Sensitivity is measured by the outbreak detection percentage if additional cases exceed 5. Sensitivity is measured by 100 minus % of outbreak detection if additional cases exceed 5.

Fig. 12 Respiratory symptom sensitivity and specificity



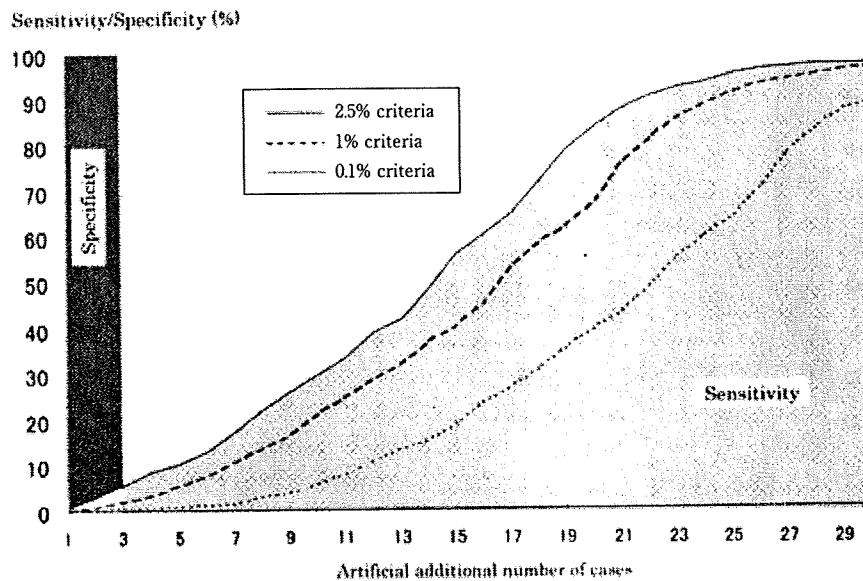
Note : This figure shows computer simulation results for sensitivity and specificity. Sensitivity is measured by the outbreak detection percentage if additional cases exceed 5. Sensitivity is measured by 100 minus % of outbreak detection if additional cases exceed 5.

感染を鑑別する工夫が今後の急務であると思われる。

本研究での流行探知は前方視的に行った。これはあくまでも事後的にはあるが、前向き、つまり将来の情報を用いずに解析を行った。これは実際に症候群サーベイランスを実施した際に、日々情報が更新される環境である。例えば、現在を2005年10月1日とす

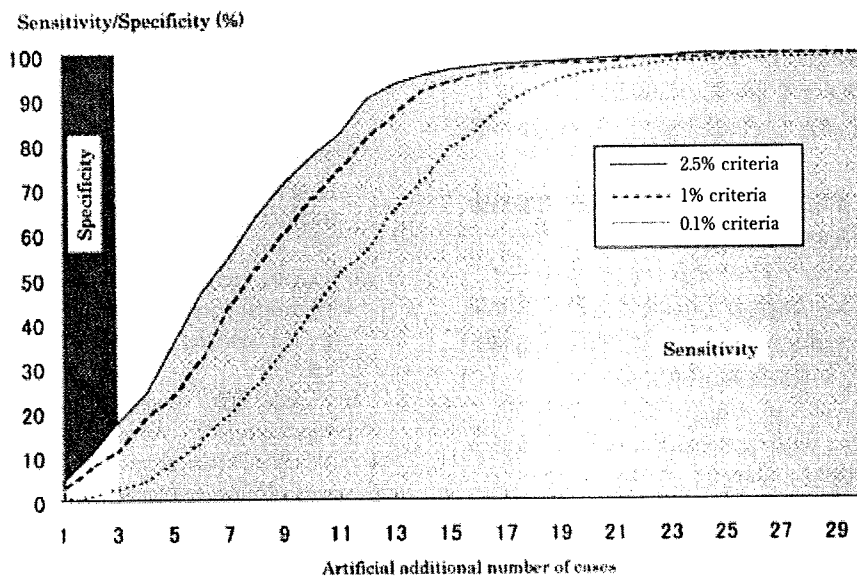
ると、1999年8月1日から2005年9月30日までの情報を用いて2005年10月1日の患者数を推定し、それがベースラインとなる。実際の患者数がそのベースラインからどの程度乖離しているかによって、流行が探知される。こうした前方視的な解析での流行探知は、あくまでも事後的であるので、探知された流行に対して

Fig. 13 Diarrhea sensitivity and specificity



Note : This figure shows computer simulation results for sensitivity and specificity. Sensitivity is measured by the outbreak detection percentage if additional cases exceed 5. Sensitivity is measured by 100 minus % of outbreak detection if additional cases exceed 5.

Fig. 14 Vomiting sensitivity and specificity



Note : This figure shows computer simulation results for sensitivity and specificity. Sensitivity is measured by the outbreak detection percentage if additional cases exceed 5. Sensitivity is measured by 100 minus % of outbreak detection if additional cases exceed 5.

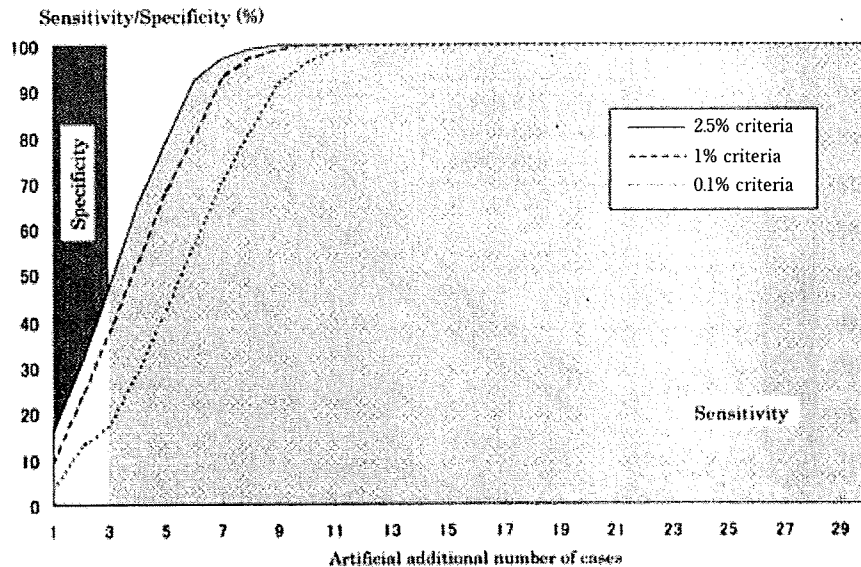
対応をとることはできない。

それを行うには、迅速な情報収集、解析、その結果の還元、院内感染対応チームによる確認、対応といった、前向きでの運用が必要であり、次の課題として取り組む。また、解析、還元も自動的に行うプログラムの開発を行い、すべての作業を病院内で行える体制を

整える。そうならば、情報の収集から解析、流行の探知、対応までを院内で行うことができ、個人情報保護の観点からも望ましい。こうした一連のシステムが、院内感染早期探知のツールとして広く用いられることが期待される。

今回検討を行った総合病院では2006年8月1日を

Fig. 15 Rash sensitivity and specificity



Note: This figure shows computer simulation results for sensitivity and specificity. Sensitivity is measured by the outbreak detection percentage if additional cases exceed 5. Specificity is measured by 100 minus % of outbreak detection if additional cases exceed 5.

目標に、情報収集、解析、還元までを全自動化されたシステムの前向きでの運用を開始する。また、その還元情報にもとづいて対応するスタッフも確保される。これは、院内感染対策のみならず市中での流行探知も含めても、電子カルテを用いての症候群サーベイランスの最初の実用化例として特筆に値し、その成果が期待される。

謝辞：本研究は平成 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)」(代表：大日康史国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官)の研究成果の一環である。

文 献

- 1) Henning KJ: What is Syndromic Surveillance? MMWR 2004; 53 (Suppl) : 7-11.
- 2) Siegist DW, 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) 大日康史, 杉浦弘明, 菅原民枝, 谷口清州, 岡部信彦: 症状における症候群サーベイランスの基礎的研究. 感染症誌 2006; 80 (3): 366-75.
- 5) 大日康史: 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)」.
- 6) 鈴木里和, 大山卓昭, 谷口清州, 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: 37-8.
- 7) 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.
- 8) Mandel KD, Reis B, Cassa C: Measuring Outbreak-Detection Performance by using Controlled Feature Set Simulation. MMWR 2004; 130-6.
- 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.

Preliminary Trial of Syndromic Surveillance to Early Detection of Nosocomial Infection Outbreak

Kiyoshi KIKUCHI¹, Yasushi OHKUSA², Tamie SUGAWARA², Kiyosu TANIGUCHI² & Nobuhiko OKABE²¹Department of Pediatrics, Shimane Prefectural Central Hospital, ²National Institute of Infectious Diseases

Objective : To detect nosocomial outbreaks early we construct syndromic surveillance for inpatients with fever, respiratory symptoms, diarrhea, vomiting, or rash and evaluate it statistically.

Methods and Materials : In hospital using electronic medical records since August 1999, we studied the number of inpatients with a certain symptoms from 1999 to 2005. To prospectively detect outbreaks after January 1, 2005, we first estimated the baseline using data from August 1, 1999 to the day before any given day. We then predicted the number of patients on the day and judge whether an outbreak has occurred, evaluating this by checking its sensitivity and specificity to detect outbreaks other than those with previous patterns.

Results : From August 1999 to December 2005, 115,532 patients had fever, 126,443 respiratory symptoms, 87,923 diarrhea, 32,858 vomiting, and 11,212 rash. In 2005, in prospective detection, 23,617 had fever, 23,698 respiratory symptoms, 14,671 diarrhea, 5,893 vomiting, and 2,486 rash.

Discussion : This hospital had a nosocomial Noro virus outbreak on January 27, 2005. Syndromic surveillance identified an outbreak of vomiting at a 0.1% criterion. Our system thus detects nosocomial outbreaks and is of practical use. The next step will be ward-by-ward examination, after which we will experiment with rapid information collection, analysis, reports of results, and investigation by infection control teams.

外来受診時における症候群サーベイランス
のための基礎的研究
— 1年間の運用成績 —

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

医療と社会

2007年3月 Vol.16 No.4

財団法人 医療科学研究所

外来受診時における症候群サーベイランスのための基礎的研究 — 1年間の運用成績 —

中山 裕雄¹⁾ 大日 康史²⁾ 菅原 民枝²⁾ 谷口 清州²⁾ 岡部 信彦²⁾

- 目的：**症候群サーベイランスの一つとして外来受診時における症状（発熱，呼吸器症状，下痢，嘔吐，発疹）に着目し，サーベイランスの統計学的な性質を明らかにする。
- 材料と方法：**1998年から2005年までの電子カルテのデータを用いて，該当する症状を抽出する。2005年1月1日以降において，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とで，当該サーベイランスにおける流行探知を前方視的に行う。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：**1998年から2005年までの症状毎の患者数は，発熱20,513件，呼吸器症状42,310件，下痢5,711件，嘔吐5,731件，発疹1,401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。また，保健所等における対応を迅速にとることができ，流行拡大の抑制に寄与すると期待される。
- キーワード** 症候群サーベイランス，電子カルテ，感染症，早期探知，新型インフルエンザ

1. 目的

2001年9月11日のアメリカにおける同時多発テロ，炭疽菌事件は，バイオテロによる脅威が現実となったものであり，その後の世界情勢はさらに蓋然性が高まったと考えられる状況で，各国にお

いて公衆衛生当局による対策が進められている。その際に最も重要なキーとなるのは，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，そして評価されている。それらの新しいサーベイランスシステムとはいずれも，これまでの診断された疾患に基づくサーベイランスではなく，症状・症候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。

¹⁾ 中山小児科内科医院

²⁾ 国立感染症研究所感染症情報センター

サーベイランスの対象は、一般用医薬品、救急外来、救急車要請、健康電話相談など多岐にわたり、諸外国ではすでに実際に運用されている (Henning, 2004 ; Siegist and Tennyson, 2003)。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サーベイランスである。たとえば救急外来に関しては、ニューヨーク市で既に4年間運用されており、最初の1年のまとめがすでに公表されている (Heffernan *et al.*, 2004)。日本とアメリカでは医療制度や医療保険制度の違いがあるため、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は早いと考えられる。

著者らは日本において、G8福岡・宮崎サミット (松井 他, 2002)、FIFA ワールドカップの際に試験的に症候群サーベイランスを行っている (鈴木 他, 2003 ; 谷口 他, 2003)。G8福岡・宮崎サミットでは、感染症発生動向調査での届け出疾患が出血性・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され集計された。これは日本においては初めての症候群サーベイランスの試みであり、迅速な情報収集の方法、実施期間等で多くの知見を得、それがその後の日本における症候群サーベイランスの実験や試みを行う際の基礎となったという意味で高く評価される。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。入院時の把握としたために、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は外来受診時より劣っている可能性がある。また、この時には試合が行われた都市において開催された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) のみに実施されたものであり、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には至らなかった。

これらの経験を踏まえ、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を検討し、その統計学的性質についての報告がされている (大日, 2006 ; 大日 他, 2006)。本研究は、さらにそれをすすめ、これまでの研究を行った医療機関とは別の医療機関において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さらに確認した。加えて今回対象とした医療機関ではより長期の電子カルテ情報が利用可能であるために、より安定的に季節的な流行パターンを考慮することが可能となると期待される。

2. 材料と方法

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。当該電子カルテは著者自作のものである。但し、前回の受診から2週間以内の同一個人を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、本研究は該当しない。なお、本研究は国立感染症研究

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」）。

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、それぞれ発熱は熱、呼吸器症状は咳、呼吸困難、それ以外は症状名そのものをキーワードとして検索した。なお、文意上否定的な意味でこれらのキーワードが用いられている場合（例えば、「熱は出なかった」）は非該当とした。

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をより早期に探知するため、まず過去のパターンの定義が必要である。過去のパターンはベースラインとして表現され、患者数を被説明変数とし、疫学週数（1～52, 53週）の別を示すダミー、曜日別の別を示すダミー、休日明けを示すダミーを説明変数とするポアソン分布推定の予測値とした。流行は、実際の患者数が発生する確率が1%以下の場合に探知すると定義した。また、2.5%あるいは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した。したがって運用期間は2005年1年間である。

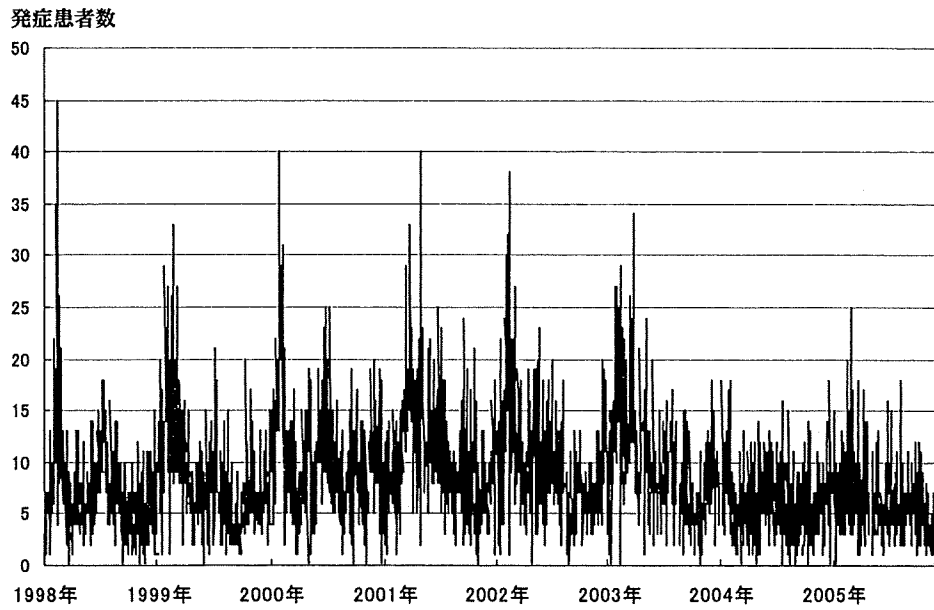
流行探知のアルゴリズムの評価は次のように行った。評価は通常、何らかの意味で確認された事象をゴールドスタンダードとし、それに対する感度・特異度を指標として行った。本研究の場合、過去のパターンから逸脱した流行（バイオテロを含む）を検出することを目的とするので、確認された過去のパターンから逸脱した流行の時期や規模の情報が必要となる。しかしながら、それを明確に定義することは難しく、また幸いなことに、国内に

において具体的な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、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方法をとった（Hutwagner *et al.*, 2005 ; Mandel, Reis and Cassa, 2004 ; Nordin *et al.*, 2005 ; Buckeridge *et al.*, 2004 ; Kulldorff *et al.*, 2004）。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た。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10～30人とし、小さなショックの場合では患者数増加を1～3人と想定した。発疹の場合には患者数が非常に少ないので大きなショックを3人以上、小さなショックを1人とした。いずれも、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た。前方視的な解析をした1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した。

また、2005年の当該地域ではインフルエンザの遅れた大きな流行、感染性胃腸炎の時季はずれの流行があったので、こうした明らかな過去のパターンから逸脱した流行と、本研究での流行探知との関連も合わせて検討する。また、参考のために発疹においても、発生動向調査における水痘、伝染性紅斑、手足口病、突発性発疹の定点あたり患者数と比較する。

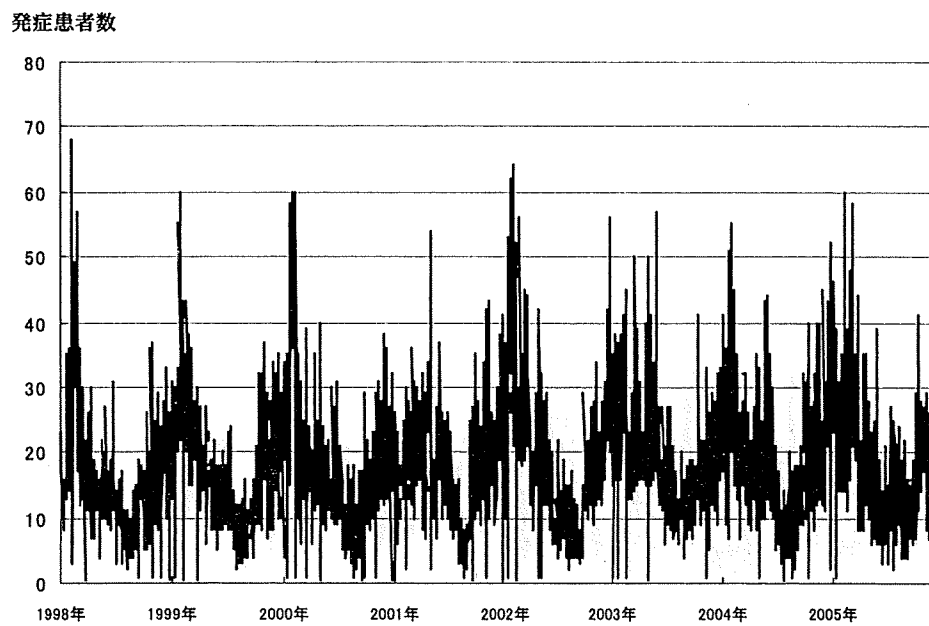
3. 結果

図1から図5は、抽出された8年間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



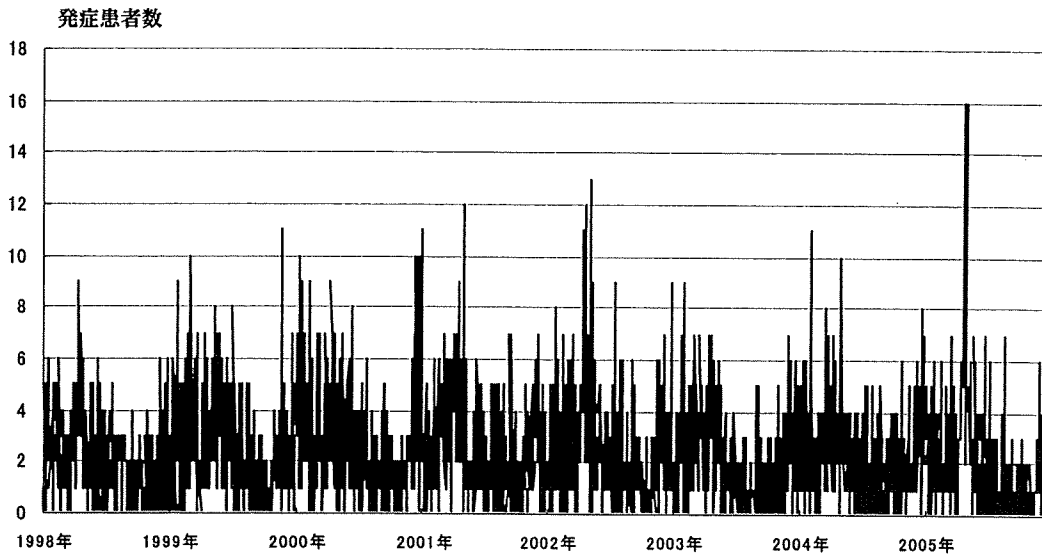
注：毎日の発熱患者数を示している。

図1 8年間の毎日の発症患者数（発熱）



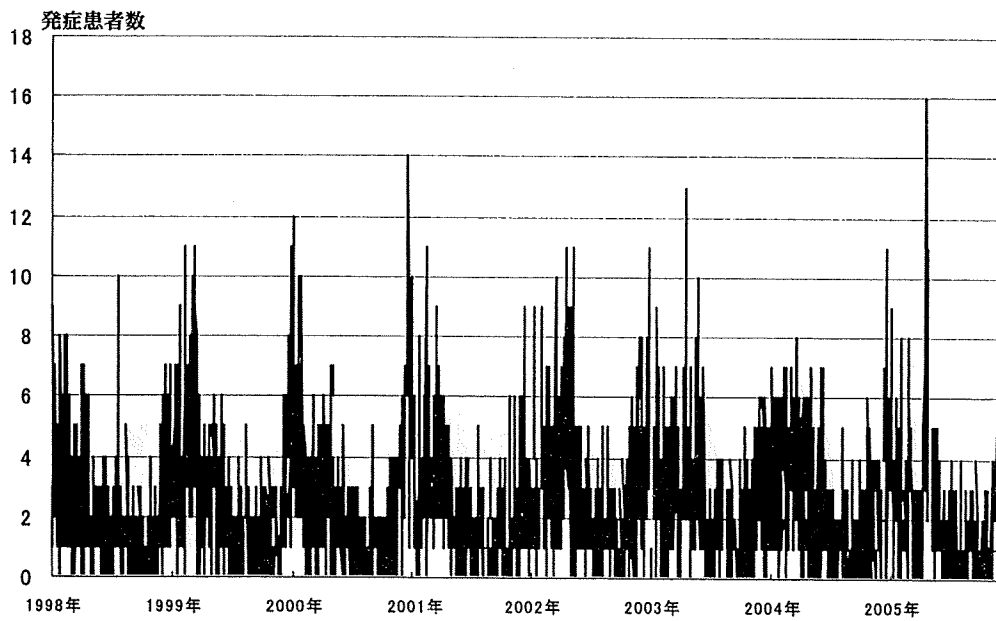
注：毎日の呼吸器症状を呈する患者数を示している。

図2 8年間の毎日の発症患者数（呼吸器症状）



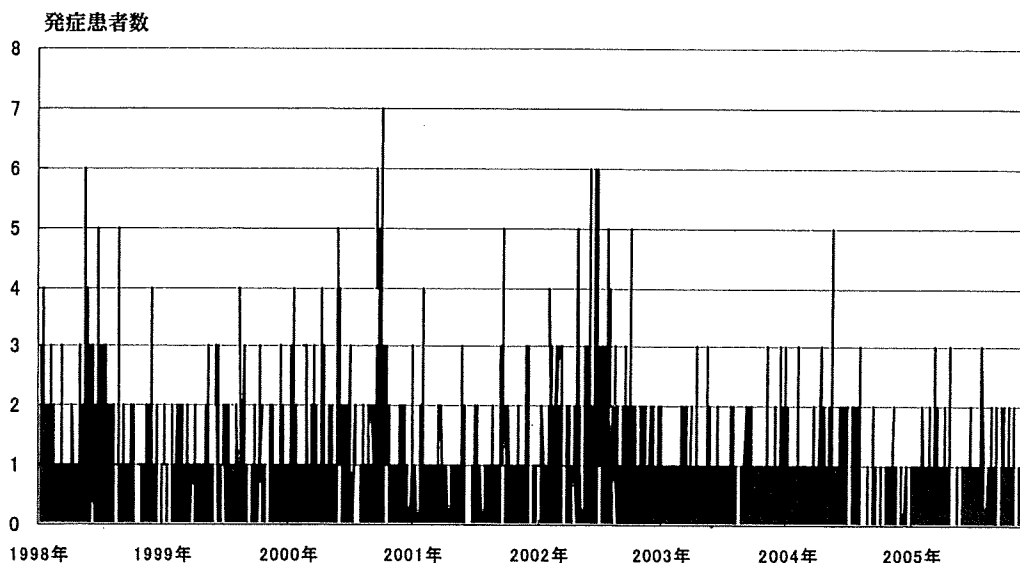
注：毎日の下痢患者数を示している。

図3 8年間の毎日の発症患者数（下痢）



注：毎日の嘔吐患者数を示している。

図4 8年間の毎日の発症患者数（嘔吐）



注：毎日の発疹患者数を示している。

図5 8年間の毎日の発疹患者数（発疹）

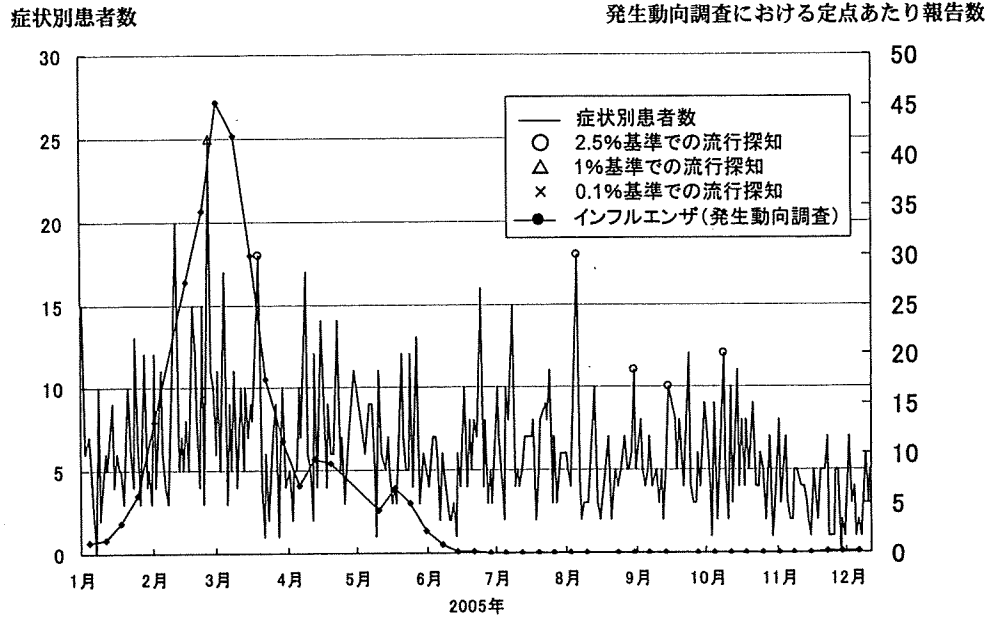
疹が図5に示されている。この期間の症状毎の患者数は、発熱20,513件、呼吸器症状42,310件、下痢5,711件、嘔吐5,731件、発疹1,401件であった。患者発生曲線から明らかなように発熱、呼吸器症状は冬季に明確なピークがある。また、下痢と嘔吐においても発熱、呼吸器症状ほど明確でないものの冬季に高い。また春も比較的高い。発疹は夏に若干高い。いずれの場合でも日々の変化が激しい。

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。また、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、下痢、嘔吐に関しては感染性胃腸炎、発疹に関しては、水痘、伝染性紅斑、手足口病、突発性発疹を示している。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、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（発疹の場合には1人）では1－特異度、10,15,20人では感度を示している。図から下痢、嘔吐（発疹）では、10(4)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流行探知の基準を2.5%にゆりても感染者が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。他方で特異度は、発疹以外では2人であっても90%を越えている。

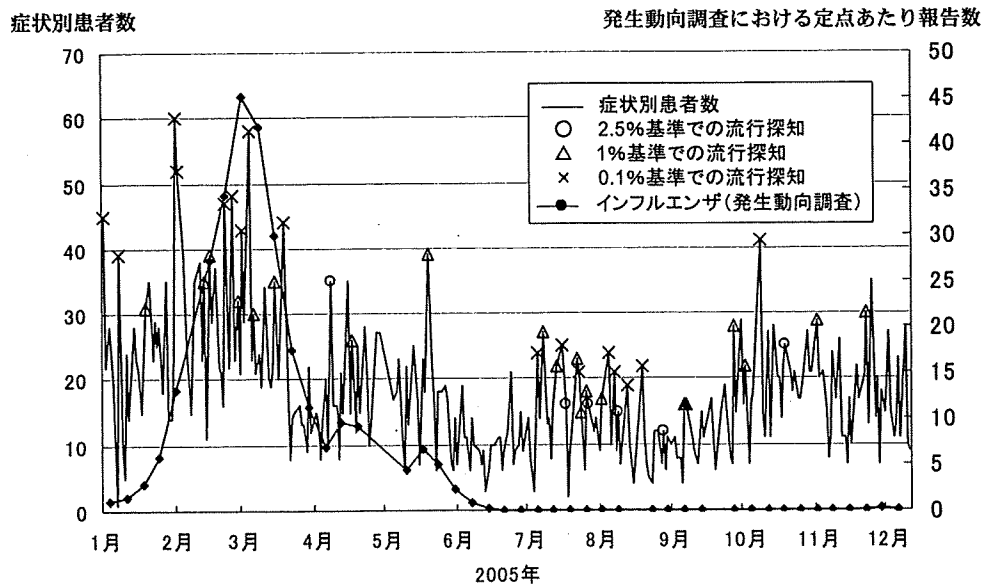
4. 考察

日本において本格的な症候群サーベイランスとして最初にFIFAワールドカップの際に行われた。この時に医療機関からの直接にインターネットを通じての登録を実現し、医療機関、地方自治体、国との一元的な情報共有のプラットフォームが構築され、迅速な対応に寄与したと思われる。一



注：毎日の発熱患者数を「症状別患者数」に、発生動向調査における定点あたり報告数を日次に変換したものを「インフルエンザ（発生動向調査）」に示している。

図6 2005年での流行探知（発熱）と発生動向調査（インフルエンザ）



注：毎日の呼吸器症状患者数を「症状別患者数」に、発生動向調査における定点あたり報告数を日次に変換したものを「インフルエンザ（発生動向調査）」に示している。

図7 2005年での流行探知（呼吸器症状）と発生動向調査（インフルエンザ）