

疾患別のサーベイランスのシステム評価

研究分担者 有馬 雄三 国立感染症研究所 感染疫学センター
研究協力者 加納 和彦 国立感染症研究所 感染症疫学センター
木下 一美 国立感染症研究所 感染症疫学センター

研究要旨

【目的】 感染症法に基づく定点と全数サーベイランスから、「時」、「人」、「場所」のトレンド・分布のモニタリングが可能であり、この情報は、現状把握とリスクアセスメントに重要である。ただし、サーベイランスデータは届出によるものであり、「受診」、「検査」、そして「報告」の背景が有り、データ解釈には、これらによるバイアスの可能性も考慮する必要がある。よって、サーベイランスデータに見られるトレンド・分布が、実際の疫学状況を反映しているか、それとも真の発生状況とは異なる他の要因（サーベイランスアーチファクト）による為か、評価を可能にするサーベイランスシステム・アプローチが求められる。これは、エビデンスに基づくリスクアセスメントと意思決定の観点から重要である。国内外の実例と教訓から、サーベイランスデータ解釈の方法を検討した。

【方法】 我が国の定点・全数サーベイランス対象の疾患の実例から、サーベイランスシステムの現状把握と課題を検討した。インフルエンザ、アメーバ赤痢、RSウイルス、HIV、レプトスピラ症、ムンプス、デング熱のサーベイランスデータ解釈・評価を行った。また、海外の感染症の手法も参考にした。

【結果】 サーベイランス対象である複数の感染症を検討した結果、共通する教訓が明らかになった。サーベイランスアーチファクトの影響を最小限に抑える為、主に以下の対策が考えられた。1) 複数の情報源を併せてサーベイランスデータの解釈を行う。複数の情報源を用いた場合、共通してそのアーチファクトが影響を及ぼす可能性が低いと考えられる為である。2) サーベイランスは、基本的に「分子」情報のみが報告されるため、データの解釈には、適切な分母情報（例：検査数、陽性率のデータ、バイアスを除くため制限をかけた一部のデータ解析）が必要である。

【考察】 報告されるサーベイランスデータの背景には、様々なバイアスの可能性が有る。トレンド・分布情報は、リスクアセスメントと意思決定の材料となる為、その解釈・評価を行う場合は、出来る範囲バイアスの影響を除外する事が必要である。現在報告されている我が国のサーベイランスデータをより信頼性の高いリスクアセスメントと意思決定に繋げる為には、1) 複数の情報源と2) 適切な分母情報を活用する事が合理的と考える。「疫学的」に Consistency, Repetition of findings, Denominator の観点で、情報を解釈・評価する事が重要である。

A. 研究目的

我が国では、感染症法に基づく定点と全数サーベイランスが運用されている。全数サーベイランスは、迅速な対応が必要となる集団発生事例探知と言う目的があるが、定点と共に「時」、「人」、「場所」のトレンド・分布のモニタリングも現状把握とリスクアセスメントに重要である。ただし、

サーベイランスデータは届出によるものであり、その背景には、「受診」、「検査」、そして「報告」の流れが有り、サーベイランスデータの解釈には、これらによるバイアスの可能性も考慮する必要がある。よって、サーベイランスデータに見られるトレンド・分布が、実際の疫学状況を反映しているか、それとも真の発生状況とは異なる他の要因

(サーベイランスアーチファクト)による為か、評価を可能にするサーベイランスシステム・アプローチが求められる。これは、公衆衛生上、エビデンスに基づく現状把握とリスクアセスメント、そして意思決定の観点から重要である。より信頼性の高いサーベイランスデータ解釈を行えるアプローチを検討した。

B. 研究方法

我が国における定点・全数のサーベイランス対象の疾患を実例のCase examplesとして選択し、横断的に、サーベイランスシステムの現状把握、問題点、改善案を検討した。昨年度の議題であったRSウイルス感染症、インフルエンザに加え、注目度も高いアメーバ赤痢、HIV、レプトスピラ症、ムンプス、デング熱のサーベイランスデータ解釈・評価を行った。また、他国の取り組みも参考にし、海外からのサーベイランスアセスメント方法、提言も参考にした。これらから、現在の我が国のサーベイランスシステムの現状把握、問題点、改善案等の検討を行った。

(倫理面への配慮)

本調査・研究は、個人を特定する情報は対象とせず、倫理面での問題が生じることは無い。

C. 研究結果

インフルエンザは、5類感染症定点把握疾患であり、全国約5,000カ所の定点医療機関から週単位で患者数が報告されている。2015/16シーズンは、若年層が特にインフルエンザの影響を受けている可能性がシーズン前半に指摘された。複数の情報源を用いて、この可能性を評価した。まず、ウイルス情報からは、当シーズンは、A(H1)pdm09型が主流であり、(2010/11以降最多)、この亜型は、パンデミック当時から、若年層に負荷が高い事が報告されている。また、重症例把握を目的とする入院サーベイランスのインフルエンザ入院患者報告数の年齢群別報告数(人)を、前シーズン、前々シーズンと比較したところ、当シーズンは、他の年齢群と比べ、0~14歳の報告数が最も増加していた事がわかった。また、年齢群別報告数(人)とインフルエンザ推計患者数(万人)の比を前シ

ズン、前々シーズンと比較したところ、当シーズンは、0~14歳においては、7.3であったのに対して、前シーズン、前々シーズンは共に5.7であった。この比においては、他の年齢群では同様な増加はみられなかった(高齢者においては、当シーズンが最下位であった)。更に、2015/16シーズンに5類感染症の急性脳炎(脳症を含む)として届け出られた患者のうち、インフルエンザ脳症に分類された患者数は224例(2016年7月8日現在暫定値)であり、前シーズン(105例)の約2倍であり、15歳未満が占める割合も、過去3シーズンと比べて最多であった。また、海外からも、若年層の重症例が報告されており、世界保健機関もその点については、注視していた(http://www.who.int/influenza/publications/riskassessment_AH1N1pdm09_201602/en/)。この様に、外国の情報も考慮し、複数の情報源を包括的に評価する事から、2015/16シーズンは、若年層においてはインフルエンザの負荷が高かった事が強く示唆された。

複数の情報源の有用性は、アメーバ赤痢においてもみられた。全数届出対象である5類感染症のアメーバ赤痢は、国内感染例の報告数が近年増加している。国内感染例の増加が著明であった2010~2013年には、内視鏡検査で、自覚症状のない大腸粘膜病変のみの症例の増加等から、サーベイランス探知が上昇した可能性が考えられた。ただ、2008年以降、男性の異性間接触が同性間接触を上回っており、アメーバ赤痢の疫学が変化している可能性も考えられた。実際に、国立国際医療センターによる2004年~2013年の継続的な研究においては、近年、検査数は一定しているにもかかわらず、MSMが大半を占めるHIV陽性者と比べ、アメーバ赤痢の抗体陽性率がnon-HIVと女性においては、上昇傾向にあることが報告されている(Yasuaki Yanagawa et al. Am J Trop Med Hyg. 2016.)。更なる研究が必要だが、複数の情報をあわせて評価する事によって、アメーバ赤痢のリスク集団と国内の疫学状況がより明確になった。

幾つかの感染症サーベイランスデータにおいて、分母情報の課題も示唆されており、RSウイルス感染症もその代表例である。検査診断を必須とするRSウイルス感染症は、5類感染症定点把

握疾患である。サーベイランスについては、2003年以降、小児科定点医療機関約3,000カ所（全国の小児科の約10%）からのRSウイルス感染症患者報告数が2015年までほぼ毎年増加した。ただし、報告医療機関数自体も増加していた。毎年秋から春に流行するRSウイルス感染症においては、ある一定の患者を診る小児科医療機関であれば、一年間の間、少なくとも一例は本疾患の患者を診ると想定し、1) 各年、RSウイルス感染症を少なくとも1例報告した定点当たりの報告数、と2) 2008年に少なくとも一例RSウイルス感染症を報告し、その後も継続して2015年まで小児科定点として登録されていた医療機関に限定した、報告数の年次推移を評価した。報告数の推移と比較すると、1) の場合、同様な顕著な増加はみられなかった。また、2) の場合においても、同様に大きな増加は見られず、増加が見られた年は、2009-2010年シーズン（2009年のパンデミックインフルエンザの流行直後）と2012-2013年シーズン（2011年10月のRSV抗原検査の保険適用対象の拡大後）のみであった。実際に、2011年の保険適用拡大は、初めて外来患者も対象者となり、翌シーズンから診療所（外来患者のみが対象）からの報告が大きく増加した。1) の場合、検査が可能になり、報告し始めた施設数の増加のバイアスを調整する事が出来る（報告している施設数当たりの為）。2) の場合、同様に、そもそも当時から検査が可能であった施設のみに制限している為、バイアスの影響を抑えられる。より適切な母集団に限定した感度分析と疫学的な観点から評価した結果、近年の報告数の増加は、サーベイランスアーチファクトの影響が強いと考えられた。

より適切な分母と言う観点からは、検査数、陽性率のデータが解釈には非常に有用である事が知られているが、このデータはアクセスが必ずしも容易ではない。我が国のサーベイランスにおいては、全数届出対象である5類感染症のHIVについては、保健所等で行われている検査数が把握できる。検査数と陽性率をあわせて評価することから、検査行動の変化によるバイアスをより抑える事が出来る。従来の「報告数」や「罹患率」（人口当たりで報告数を調整した数値）の場合、このようなバイアスには対応できない。2007～2014年の検

査数、陽性率を算出したところ、2008年は、HIVの報告数が過去最多であったが、検査数も最多で、陽性率は最下位であった。この傾向から、2008年の報告数の増加は、真の増加より検査行動の変化による報告数の増加が考えられた。また、地理的に比較すると、2007～2014年の間、東京都は検査数（人口10万人当たり163-210 [中央値172]）、陽性率（0.46-0.67% [中央値：0.57%]）が共に高いが、沖縄県は、検査行動が更に高く（人口10万人当たり158-274 [中央値187]）、陽性率は東京都の約半分であった（0.24-0.45% [中央値：0.34%]）。従来から沖縄は、人口当たりのHIV報告数が高い事が（IASR Vol. 36 p. 165-p. 166: 2015年9月号）報告されてきたが、沖縄のHIVの疫学状況の解釈においては、活発な検査行動も考慮することが必要である。時系列的、地理的に報告数を比較する場合は、検査体制・行動を考慮する事が必要である。

地衛研レベルで検査数とその内の陽性数、或いは陽性率を公表しているサーベイランスデータも有る。例えば、沖縄県は、2008～2015年の期間、全数届出対象である4類感染症のレプトスピラ症が疑われた257症例についての検査数と結果の年次推移を提示している（IASR Vol. 37 p. 105-106: 2016年6月号）。2008年と2014年は、検査数（それぞれ56件と54件）と陽性率（同48%と52%）が共に高く、レプトスピラ症の発生が真に高かったことが考えられた。一方、2009年、2012年、2013年は、検査数（それぞれ21件、15件、22件）、陽性率（同33%、25%、32%）が共に低く、発生が真に低かった事が想定された。沖縄における報告数の推移は、検査数と陽性率の割合をあわせて評価した上、真の発生状況を反映している可能性が高いと考えられた。

ムンプスの疫学状況の評価においても「proxy」としての陽性率データは有用であった。ムンプスは、5類感染症定点把握疾患であり、全国約3,000カ所の小児科定点医療機関から週単位で患者数が報告されている。届出基準は、臨床症状のみによる診断である。ただし、全国約500カ所の基幹定点医療機関から報告される、5類感染症の無菌性髄膜炎（ムンプスウイルスを含む多種多様の起因病原体による症候群）は、病原体サーベイランス

により、検出される病原体情報が継続的にモニタリングされている。ムンプス、無菌性髄膜炎、病原体サーベイランスのデータを、2006～2016年（2016年は第1～35週）、併せて解析を行った結果、無菌性髄膜炎の検体から、ムンプスウイルスが検出された数と割合が、ムンプス流行期には、増加する傾向がみられた（IASR Vol. 37 p.185-186: 2016年10月号；IDWR 2016年第23号 注目すべき感染症）。ムンプスの届出は、臨床症状による診断だが、この強い年次推移の相関から、ムンプスの流行は、数年おきに真に起きている事が考えられた。複数の情報源を用いて、適切な分母からの陽性率データと併せて、サーベイランスデータの解釈に役立てることが可能であった。

また、分母情報として、従来はアクセスが困難であった外部のデータも近年入手がより容易に、よりタイムリーになってきた。デング熱が具体的な例である。全数届出対象である4類感染症のデング熱の報告数は、毎年夏～秋に多く、また、年によって報告数の増減がみられる。この季節性や年次変動は、渡航者数の増減によるものか（例えば、夏休みには、多くの渡航者がデング熱流行地域である東南アジアを訪れる；年によっては、大規模イベントが有り、渡航者数が増加する）、現地の疫学状況（東南アジアの多くの地域では、日本の夏～秋が雨期にあたる）を反映している為か、報告数の推移からは評価が困難である。渡航者数の変動の影響を除く為、渡航国別の日本人渡航者数を分母とし、輸入デング熱報告数の推移を解析した。2006年～2014年の輸入デング熱報告数（日本人渡航者10万あたり）の月次推移は、渡航国のデングシーズンのトレンドを反映しており、渡航先の流行状況が、日本人渡航者の感染リスクも影響している可能性が示唆された。フィリピン、タイは6～9月がデング熱のピークシーズンであり、渡航者当たりの報告数もその時期に顕著に増加していた為、渡航者数の増加では説明が出来ない事が示された。また、バリは、主に2～5月がデングシーズン（雨期）であり、この時期は、渡航者数は最多でないものの、渡航者当たりのデング熱報告数は最も多く、分母を考慮した場合、リスクが高い可能性が考えられた。また、年次推移も、デング熱報告数（日本人渡航者10万あたり）は、

渡航先の現地のデング熱報告数の年次推移と相関していた。タイとフィリピン、それぞれ現地のサーベイランスによる、現地でのデング熱報告数の年毎の変動は、日本人渡航者当たりのデング熱報告数の年次推移とほぼ比例していた。渡航者データの適切な分母とあわせることによって、渡航先の流行状況が、日本人渡航者の感染リスクも反映している可能性が示唆された。本解析から、適切な分母を導入する事によって、エビデンスに基づきリスク評価、意思決定、そして具体的なリスクコミュニケーション（渡航者、医療従事者）に繋げる事が可能になった。

海外においては、サーベイランスデータ解釈の課題認識は進んでおり、その対策に関しては、複数の情報源、複数の解析法（バイアスの影響が少ないと思われるデータに制限した感度分析等）、検査数・陽性率を含む適切な分母情報の公表等が用いられている。複数の情報源をあわせて評価する歴史が長い代表例は、インフルエンザであり、その手法は、米国CDC (<https://www.cdc.gov/flu/weekly/fluactivitysurv.htm>)、欧州CDC (<https://flunewseurope.org/>) 等で活用されており、また、「マルチソース」サーベイランスの重要性も具体的に多くの論文で指摘されている（Filleul et al. Eurosurveillance. 2012; Fielding et al. WPSAR. 2013）。また、継続的に報告している施設に限定した解析（Restriction）を行う事は、サーベイランスのトレンド解釈として、海外でも使用されている（Lopez et al. MMWR 2016; Nelson et al. CID. 2016; US CDC “NATIONAL AND STATE HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS STANDARDIZED INFECTION RATIO REPORT.” 2011.）。とりわけ、海外においては、検査数・陽性率のデータは、盛んに報告されており、サーベイランスデータの解釈がより容易である。例えば、エンテロウイルスD68の増加評価においては、検査を行った検体数が一定しているなか、陽性率が上昇している事から、短期的に真のエンテロウイルスD68の増加が示唆された（Dydrak et al. Eurosurveillance. 2016.）。また、日本のRSウイルスサーベイランスとは異なり、米国CDCでは、地域毎に、検査数、陽性率を詳細に公表している（<https://www.cdc.gov/>

surveillance/nrevss/rsv/index.html)。最後に、複数の情報源、検査数・陽性率をあわせたサーベイランスデータ評価として、米国プエルトリコにおける、ジカウイルス感染症の例が有る (Adams et al. MMWR. 2016.)。ジカ熱が疑われた男性、女性、妊娠女性の全てにおいて検査数、陽性率が2016年の夏から上昇し、また、献血者においても同時期に陽性率が増加したことから、真の増加が強く示唆された。

D. 考察

サーベイランス対象である複数の感染症を検討した結果、共通する課題と教訓が明らかになった。まず、報告されるあらゆる感染症のサーベイランスデータの背景には、様々なバイアスの可能性が有る事を認識する必要がある。サーベイランスのデータは、リスクアセスメントと意思決定の材料となる為、その解釈においては、出来る範囲バイアスの影響を取り除く事が重要である。

サーベイランスアーチファクトの影響を最小限に抑える為、主に二つの合理的な対応策が考えられた。1) 複数の情報源と併せてサーベイランスデータ解釈を行う。複数の情報源で検討した場合、全てに共通してそのアーチファクトが影響を及ぼす可能性は低いと考えるからである。既に稼働している複数のサーベイランスシステムを解析し、分布や推移の解釈には、インフルエンザやムンプスの実例から有用性が見られた。インフルエンザは特にその手法の歴史も長く、欧米諸国等では常にマルチソースで評価が行われている。また、アムバ赤痢の様に、継続的に行われている研究・サーベイ情報と併せて、サーベイランスデータを評価する事によって、より信頼性の高い解釈が可能になる。また、複数の情報源を併せて評価を行う場合、サーベイランスデータに影響を及ぼしていると思われるバイアスが少ないと思われる情報を含めるのが大事である。例えば、インフルエンザの2015/16シーズンの場合、小児のインフルエンザの入院患者数の増加を認めたが、更に、急性脳炎の患者からインフルエンザが検出された報告数と、それらを占める小児の割合の増加も認めた。検査フローが通常のインフルエンザサーベイランスとは異なる急性脳炎においても同様な、小児に

特化した傾向が見られ、また、海外でも同様な報告が見られたことから、当シーズンの小児の負荷は強く示唆された。

もう一点は、疫学の基本ではあるが、分母情報である。サーベイランスは、基本的に「分子」情報(「届出数」)のみが報告されるため、報告されたデータの解釈には、2) 適切な分母情報が必須である。検査数、陽性率のデータと併せて解釈する事によって、検査体制・行動を考慮する事が出来る。HIV、レプトスピラ症、ムンプスの発生动向においては、その有用性が示された。時系列的、地理的な分布の比較を行う場合は、検査体制を考慮した解釈が必要であり、報告数の増減が、真の発生状況とは別に検査行動による要因かある程度確認できる。従来サーベイランスデータからの「罹患率」(ある一定の地域と期間における人口当たり報告数)では、このバイアスには対応できない為、検査数と陽性率は、極めて有用なデータと考える。また、諸外国における例も含め、RSウイルスの様に、サーベイランスデータでバイアスが疑われる場合、その影響が低いと思われる一部のデータに制限した(Restriction)感度分析を行う手法も有用である。複数の情報源を用いる理由と同様だが、サーベイランスバイアスが疑われる場合、その影響が少ないと思われる情報に制限して解析を行うアプローチである。最後に、近年、サーベイランス以外のデータの入手もより可能になり、それらの「ビッグデータ」から、Proxy的な分母を用いた解析が可能となってきている。デングの例では、渡航者と言う根本的な分母を使用する事によって、改めて分母情報の重要性が示唆された。

1) 複数の情報源の活用、2) 適切な分母情報を用いる事によって、サーベイランスアーチファクトの影響をより抑えた評価が可能である。「疫学的」に、Consistency, Repetition of findings, Denominatorの観点からデータを解釈し、より信頼性の高いリスクアセスメントと公衆衛生の意思決定に繋げられる。

E. 結論

現在報告されている我が国のサーベイランスデータをより信頼性の高いリスクアセスメントと

意思決定に繋げる為には、幾つか合理的な改善点が考えられた。存在する様々な情報を系統的に、包括的に、疫学的な観点を用いて解析・解釈する事によって、より有意義なリスクアセスメントを行うことが出来る。とりわけ、検査数、陽性率のデータは、特に実用的で重要だと考え、共通認識が必要である。今後も、他国の取り組み等も参考にし、ステークホルダーとの意見交換を通し、我が国のサーベイランスシステムの改善や、さらなる強化を検討する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Fukusumi M, Arashiro T, Arima Y, Matsui T, Shimada T, Kinoshita H, Arashiro A, Takasaki T, Sunagawa T, Oishi K. Dengue Sentinel Traveler Surveillance: Monthly and Yearly Notification Trends among Japanese Travelers, 2006-2014. PLoS Negl Trop Dis. 2016 Aug 19; 10(8): e0004924. doi: 10.1371/journal.pntd.0004924.

Ishikane M, Arima Y, Kanayama A, Takahashi T, Yamagishi T, Yahata Y, Matsui T, Sunagawa T, Nozaki T, Oishi K. Epidemiology of Domestically Acquired Amebiasis in Japan, 2000-2013. Am J Trop Med Hyg. 2016 May 4;94(5): 1008-14. doi: 10.4269/ajtmh.15-0560.

2. 学会発表

有馬雄三：センチネル渡航者サーベイランス：日本人渡航者における輸入デング熱症例の月別・年別動向, 2006-2014。第57回日本熱帯医学会大会（2016年1月5日・一橋大学 一橋講堂（東京都千代田区一ツ橋））

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし