

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症疫学センター

研究要旨

わが国の感染症サーベイランスは、歴史が長く、ラボと自治体の能力が比較的高い事から、質の高い感染症情報が得られる。ただし、サーベイランスデータは届出によるものであり、そのデータの解釈には、「受診」、「検査」、「報告」の要素に関連したバイアスも考慮する必要がある。サーベイランスは、公衆衛生上、エビデンスに基づく意思決定の観点から重要であるが、わが国に於いては、現在この様なバイアスの可能性に対して対応するガイダンスが無い。

複数の疾患別サーベイランスデータの評価を行い、海外の取り組みと最新のアプローチも考慮した結果、サーベイランスバイアスの影響を抑える為には、以下の対策が適切であると考えられた：1) バイアスの影響が無い、或いは少ないと考えられるデータに限定した解析；2) 適切な分母情報を考慮した解釈；3) 他・複数の情報源と併せた解釈。これらは、疫学的な概念に基づいており、疾患を問わず応用出来るメリットがある。

また、横断的なサーベイランス評価、海外の体制・アプローチの情報収集のプロセスから、わが国のサーベイランスシステムの強みと弱みも浮かび上がってきた。

A. 研究目的

わが国の感染症サーベイランスは、歴史が長く、ラボと自治体の能力が比較的高い事から、質の高い感染症情報が得られる。また、現在運営されている感染症発生動向調査事業から、症例・事例探知と発生動向のモニタリングが可能である。全数サーベイランスは、迅速な対応を必要とする事例探知と言う event-based surveillance (EBS) の目的の要素もあるが、定点と共に「時」、「人」、「場所」のトレンド・分布のモニタリングの役割も果たしている。これらのサーベイランス情報は、継続的な現状把握とリスクアセスメントに重要な材料である。

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「サーベイランスピラミッド」から成り立っており、サーベイランスデータの解釈には、これらの変化による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

(サーベイランスバイアス) による現状を反映しているか、評価を可能にするサーベイランスシステム・体制が求められる。これは、公衆衛生上、エビデンスに基づく意思決定の観点から重要であり、信頼性の高いサーベイランスデータ解釈を行う為の合理的なアプローチを検討した。

また、疾患別のサーベイランスのシステム評価と併せて、横断的、網羅的にわが国のサーベイランスシステムを評価し、システム全体の強みと弱みの整理も重要である。想定外の新興・再興感染症等の脅威が存在する現代、また、2020年の東京オリンピック・パラリンピックに向けて、わが国のサーベイランスシステムの総合的なアセスメントを行う事は、より強化なシステム構築と体制に繋げる為に重要である。

B. 研究方法

昨年度は、定点・全数のサーベイランス対象の複数の疾患を Case examples として、サーベイランスデータ解釈・評価を行い、サーベイランスデータ解釈に於いては、暫定的な提言を提供した。

今年度は、他国の取り組み（最新のサーベイランスアセスメント方法、教訓・提言等）の情報収集に重点を置いた。それらの情報を参考に、わが国のコンテキスト・現状を考慮した上で、サーベイランスデータ解釈のアプローチを確認し、更新した。また、疾患別のサーベイランス評価、そして海外に於いての体制・アプローチの情報収集のプロセスから、わが国のサーベイランスシステム全体の強みと弱みも浮かび上がり、これらの総合的な精査・整理を行った。

（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

サーベイランスに於いて報告数に変化（増減）が見られる場合、サーベイランス従事者は、まず、その増減が実際の疫学状況（罹患率）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による現状を反映しているかを確認する必要がある。これは、実地疫学調査（Field epidemiology）等でも従来から重視されてきたステップであり、真の増加か、「偽陽性」の現象か、まず評価・確認する事が必要で有る。後者は、サーベイランスバイアス、サーベイランスアーチファクト、シュードアウトブレイク等と呼ばれている。例えば、ある疾病の症例報告数の増加が観察された時に、その疾病に対する検査が同時期に保険適用となっていたとしたら、疾病の発生状況（罹患率）に変化が無くても、その疾病の発生頻度が増加したと解釈してしまう可能性が有る。報告数が増加した時期と保険適用となった時期が重なっている為、発生頻度が増加したのか、保険適用によって増加したのか、切り分けて評価する事が困難になってしまう。実際に、この様な状況が、わが国に於いて、RSウイルス感染症（IDWR 2017年第34号注目すべき感染症、「RSウイルス感染症」）やE型肝炎（IASR Vol. 37 p. 134-136: 2016年7月号）に於いて起きたと考えられている。

この様な状況に対して、昨年度は、定点・全数のサーベイランス対象の疾患のCase examplesとして、RSウイルス感染症、インフルエンザ、ア

メーバ赤痢、HIV/AIDS、レプトスピラ、ムンプス、デング熱等のサーベイランスデータ解釈・評価を行い、サーベイランスデータ解釈に於いては、1) 複数の情報源と併せてサーベイランスデータの解釈を行う事（複数の情報源を用いた場合、共通してそのバイアスが影響を及ぼす可能性が低いと考えられる為）: 2) 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）が重要で有ると推奨した。

この概念的なアプローチを、海外に於いて実施されている現状等と併せ、更に整理すると、以下の3つのアプローチとして分類する事が出来る：

1. バイアスの影響が無い、或いは少ないと考えられるデータに限定した解析（Restriction）
2. 適切な分母情報を考慮した解釈（Appropriate Denominator）
3. 他・複数の情報源と併せた解釈（Consistency, repetition of findings）

これは、従来からの疫学概念をサーベイランスデータ解釈に活かしたアプローチである。1) 限定した解析に於いては、そのバイアスとなる要因が存在しない、或いは影響が少ないと思われる集団に限定する方法である。そのバイアスの要因を取り除く事によって、独立した形で検討を行う事が可能になる。また、2) 母集団と分母に於いては、疫学に於いては常に念頭に置いておく必要が有るが、「適切な」分母と言う概念は、サーベイランスデータの性質上、特に丁寧に考える必要が有る。輸入感染症であれば、その感染症がエンデミックな地域に渡航する人数の変化によって感染者数は影響を受ける可能性がある。例えば、渡航者数が増えれば、渡航者数当たりの感染リスクが一定であっても、感染者数は増加してしまう。よって、「渡航者」の分母を考慮せずに解釈してしまうとその地域での感染リスクが増加したと誤った解釈をしてしまう可能性が有る。また、同様に、ラボ検査によって探知され届出基準を満たす疾病であれば、発生頻度に変化が無くても、検査体制・感心・行動等の変化によって報告数も影響を受けてしまう。つまり、検査数の分母の変動を考慮せずに検査陽性数の変動のみでサーベイランスデータ

を解釈してしまうと、誤った解釈をしてしまう可能性が有る（感染リスクは、実は変化していない可能性が有る）。検査数と検査陽性率を併せて、この様な適切な分母を考慮する事によって、そのバイアスの影響をある程度「調整」する事が可能になる。最後に、3) 他・複数の情報源と併せた解釈に於いては、他のデータソースでも共通してそのバイアスが影響を及ぼす可能性は低いと想定した場合、有用である。すなわち、共通するバイアスの存在が無い、或いは少ないと考えられる情報源、理想的な情報源であり、また、その様な情報源が多ければ多い程、より信頼性が高いリスク評価になる。

とりわけ、3) の複数の情報源を精査した上でリスク評価と意思決定に於いては、特に近年海外では重視されている傾向が見られた。これは、世界保健機関 (Early detection, assessment and response to acute public health events: Implementation of Early Warning and Response with a focus on Event-Based Surveillance, 2014)、欧州疾病予防管理センター (「ECDC Long-term surveillance strategy 2014-2020」, 2013)、米国疾病予防管理センター (「Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems」, 2001) も推奨している。実際に、米国疾病予防管理センターは、インフルエンザウイルスのパンデミックポテンシャルの新しいリスクアセスメント手法を開発し、複数の情報源を用いた包括的な観点を重視したリスク評価を推奨している (「米国疾病予防管理センター (CDC) の提唱するインフルエンザウイルスのパンデミックリスクアセスメント」 IASR Vol. 36 p. 221-223: 2015年11月号)。また、感染症サーベイランスの代表的な教科書「Infectious Disease Surveillance (Mikanatha et al. 2013)」や、「Transforming Public Health Surveillance (McNabb et al. 2016)」、Public Health Intelligence (Regmi and Gee 2016) 等の最新のサーベイランス教科書に於いても、Multiple sources of information は、リスク評価と意思決定には必須と扱っている。近年、想定外の新興・再興感染症等の脅威も継続して出現しており、従来のサーベイランスのガイダンスから、迅速な探知とリスク評価、意思決定 (そして対応) に結び付ける事をより可能

にする Public Health Intelligence の観点で、複数の情報源を重要としている。

この Public Health Intelligence に直接繋がるサーベイランスが EBS である。EBS に於いては、わが国では、法に基づくあらゆる既知の感染症を含む網羅的な全数報告システム、臨床的に疑わしい段階で届出を求める体制 (全ての 1 類感染症、大部分の 2 類感染症、複数の 5 類感染症: 急性出血熱、急性呼吸器症候群、急性発熱発疹症候群等を含む)、そして all-hazards アプローチの感染症法第 15 条等により、運用されている。感染症発生動向調査事業は、国の法律に基づく仕組みであり、国及び地方自治体によって、予算事業として運用されているのは、継続性・安定運用の観点からは、利点である (制度化に基づく持続可能性が有る)。また、サーベイランスの届出について、同じ届出基準が全国で使用されている為、トレンドや分布モニタにおいても、強みである (全国統一のシステムで有る)。また、国に規定された届出票 (すなわち最小限のデータ要件) があるが、地方が追加的な情報収集を行う余地を残しており、適切な柔軟性もある。

これらの強みを認める一方、EBS のプロセスと概念的な重要性については、明文化された文書や指針がない為、EBS の実際の運用は自治体によって異なる場合がある。また、多くの全数把握対象疾患は医療施設や地方衛生研究所によって確定検査が行われ、特異度の高いシステムとなっているが、症例は医師によって報告されなければならないので、医師の知識、意識、報告に関する動機は届出に影響する。そのような実態の程度を理解する為にも、医療に関連する情報の他のデータと比較する事は、サーベイランスデータの解釈に役立つが、必ずしもその様な体制は成り立っていないのが現状である。また、わが国では、サーベイランスデータがラボ検査の保険適用範囲等の要因によって影響を受ける事がある為、前述の様に傾向の解釈は時に困難な場合がある。適切な分母となる検査数及び陽性率は有用な指標であるが、これらのデータも、現在、容易に入手できる状況ではない。また、現在、法的に明文化されたメカニズムを通じて、特定の症候群を有する未診断症例が、全数把握対象疾患のサーベイランスによっ

て検出され得るが、ラボ診断を含む除外基準が有り、マニュアル作業による負荷が多く、リアルタイム性に乏しく、データの解釈が困難である。

D. 考察

わが国のサーベイランスは、実施体制、データの管理・解析、病原体のサーベイランス、地方自治体との連携体制・ガバナンス、そして情報還元・発信が、国の法律に基づいており、比較的強力な体制を維持してきた。感染症法により運営されている定点と全数サーベイランスからは、時系列的トレンド・地域的分布・リスク集団等のモニタリングが可能であり、この情報は、現状把握とリスク評価に於いて重要な役割を果たしている。一方、届出によるデータである為、「受診」、「検査」、そして「報告」の流れから成り立っており、現在のサーベイランスシステムでは、これらに対して容易に対応するのが困難で有る事も認めざるを得ない。サーベイランスバイアスは、多岐に渡る課題であり、その影響を考慮した上での解釈は、より適切な情報に基づいたリスク評価と意思決定を可能にする為、重要な課題で有る。

また、サーベイランスバイアス評価が重要である事を認める一方（バイアスによる影響の検討、或いはバイアスを除外、考慮した上での解釈）、現在わが国に於いては、具体的・系統的に対応するガイダンスが無いのが現状である。サーベイランスの観点から、現場でも可能な、合理的なアプローチが必要である。複数の疾患別サーベイランスデータの評価を行い、他国の取り組みと最新のアプローチも考慮した結果、サーベイランスバイアスの影響を抑える為には、以下の対策が適切であると考えられた：1) バイアスの影響が無い、或いは少ないと考えられるデータに限定した解析；2) 適切な分母情報を考慮した解釈；3) 他・複数の情報源と併せた解釈。どれも、疫学概念を活かした手法であり、サーベイランス従事者が、疾患を問わず使用出来る事がこのアプローチの利点である。また、既存のデータとその他の情報源へのアクセス等、体制やキャパシティ（人材、資金等含め）も考慮し、複数のアプローチから選択が可能である事も、当手法のメリットである。相対的、質的な評価法で有る為、SOP的なガイドラ

インとしては運用が困難で有ると考えるが、アプローチとしては、重要なガイダンスのツールになり得る為、ステークホルダーと更に検討し、わが国のサーベイランスシステム・体制の改善に繋げる事が可能だと考える。

実際に、現在のシステムを改善する為の措置が計画されており、最新のシステム改訂では、インフルエンザの検査結果に関係なく、2016年から検査データが取得される様になった（2.の適切な分母情報の確保）。この様な陰性データは、症例がないことと検査を実施していない事を区別し、検査数と陽性率の傾向を確認することは、検査行動の変化によるサーベイランスバイアスを考慮した解釈を可能にする。また、症候群サーベイランスに於いては、Multiple sources of information の概念と、現在海外に於いて推奨されている症候群サーベイランスの考え方に基づいて、既存のサーベイランスシステムを補完するものとして、疾患の増加の無い事の再確認等の状況把握（Situational awareness）として活用が検討され始めている。

また、横断的なサーベイランス評価、そして海外に於いての体制・アプローチの情報収集のプロセスから、わが国の感染症サーベイランスシステム全体の強みと弱みも複数浮かび上がってきた。これらは、日本のサーベイランスシステム・体制の改善と強化に向けて、重要な今後の課題である。

E. 結論

わが国の感染症サーベイランスは歴史が長く、制度化に基づく継続性、全国統一のシステム、ラボと地方自治体の強力な能力等、複数の強みを認める。一方、あらゆる要因により影響を受けるサーベイランスデータに於いて、その様なバイアスに必ずしも対応は出来ていない。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、3つの具体的なアプローチを提案した。これらは、従来からの疫学的な概念に基づいており、疾患を問わず応用出来る事が、大きなメリットである。今後、このツールに関して、自治体を含むステークホルダーと検討し、わが国のサーベイランスシステムの改善と更なる強化に繋げる事が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kanayama A, Arima Y, Matsui T, Kaku K, Kinoshita H, Oishi K. Epidemiology of Imported Malaria Cases in Japan, 2006-2014: A Sentinel Traveler Surveillance Approach. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Nov; 97(5): 1532-1539. doi: 10.4269/ajtmh. 17-0171.

Kanou K, Arima Y, Kinoshita H, Ito H, Okuno H, Saito N, Sunagawa T, Kimura H, Matsui T, Oishi K. Respiratory syncytial virus surveillance system in Japan: assessment of recent trends, 2008-2015. In press, 2018. *Japanese Journal of Infectious Diseases.*

2. 学会発表

Yuzo Arima, Tamano Matsui, Kazuhiko

Kanou, Hitomi Kinoshita, Tomimasa Sunagawa, Kazunori Oishi. A more systematic approach to interpreting infectious disease surveillance data in Japan. 21st International Epidemiological Association (IEA), World Congress of Epidemiology (WCE2017). 大宮. 2017 (ポスター)

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