

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。この尤度関数 $Prob [Y_{ij} = y_{ij}]$ を最大化するように $\alpha_0^i, \alpha_1^i, \alpha_2^i, \alpha_3^i$ を求める。

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

$$\log \lambda_{ij} = \alpha_0^i + \sum_k \alpha_k^i \text{週数ダミー}_i + \sum_k \alpha_k^i \text{曜日ダミー}_i + \alpha_3^i \text{休日明けダミー}_i + \epsilon_{ij}$$

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

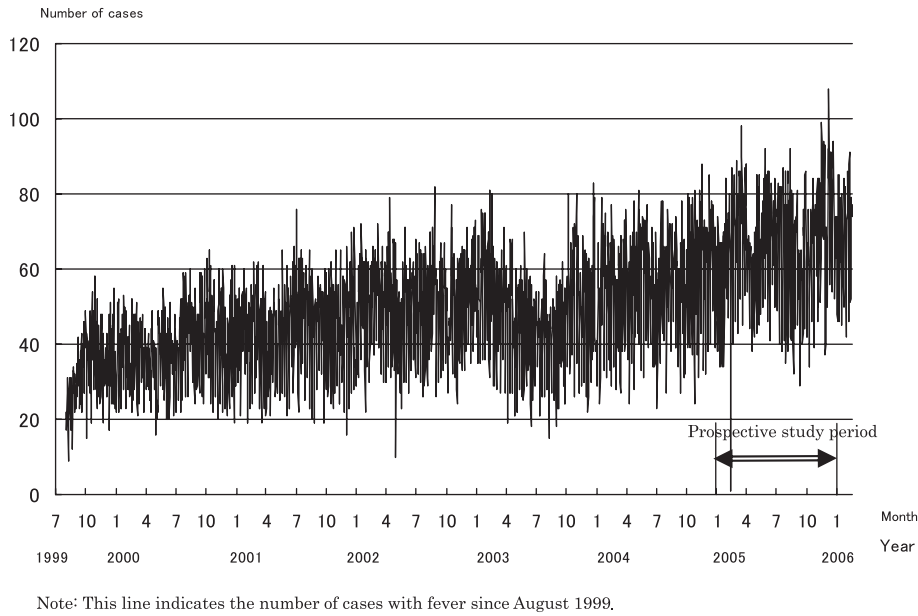


Fig. 2 Cases with respiratory symptoms

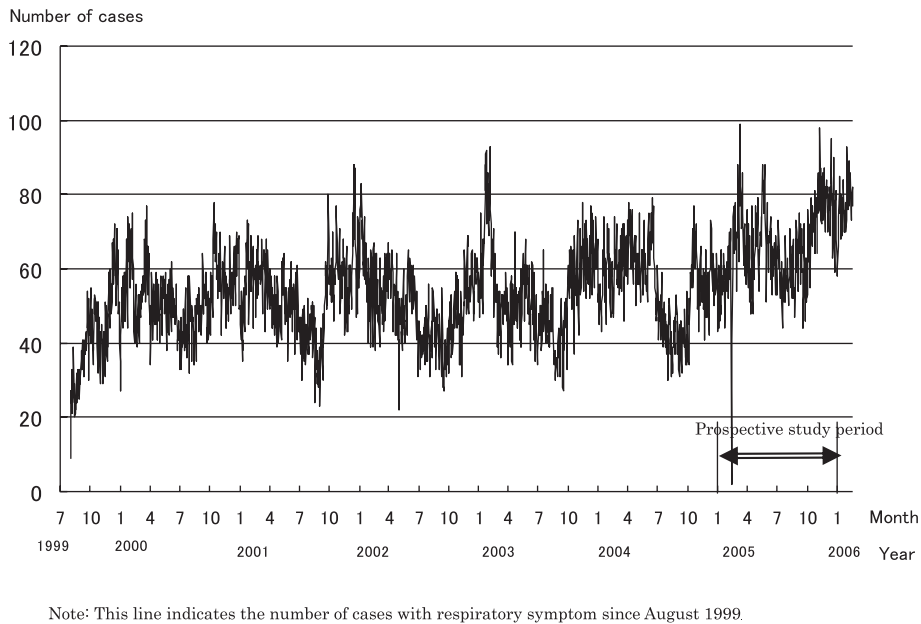


Fig. 1から明らかな様に日々の変動が非常に激しい。これは休日前の退院、休日に外泊をするなどの影響があると考えられる。また、発熱においては緩やかな上昇傾向が認められる。

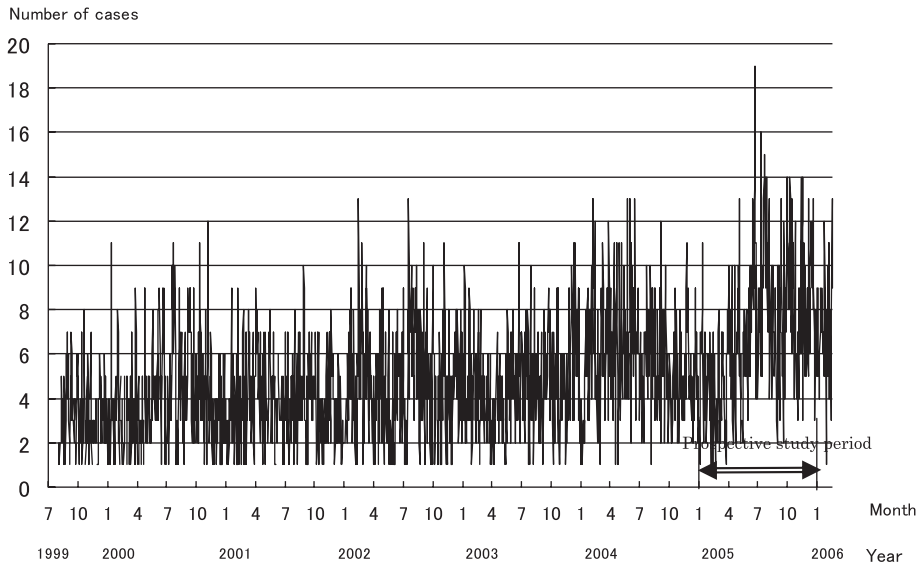
Fig. 6から Fig. 10は、2005年1年間前方視的に流行探知を行った結果である。観察された患者数が線で、流行が探知された日には線上の丸印で示されている。発熱が Fig. 6、呼吸器症状が Fig. 7、下痢が Fig. 8、嘔吐が Fig. 9、発疹が Fig. 10に示されている。

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。

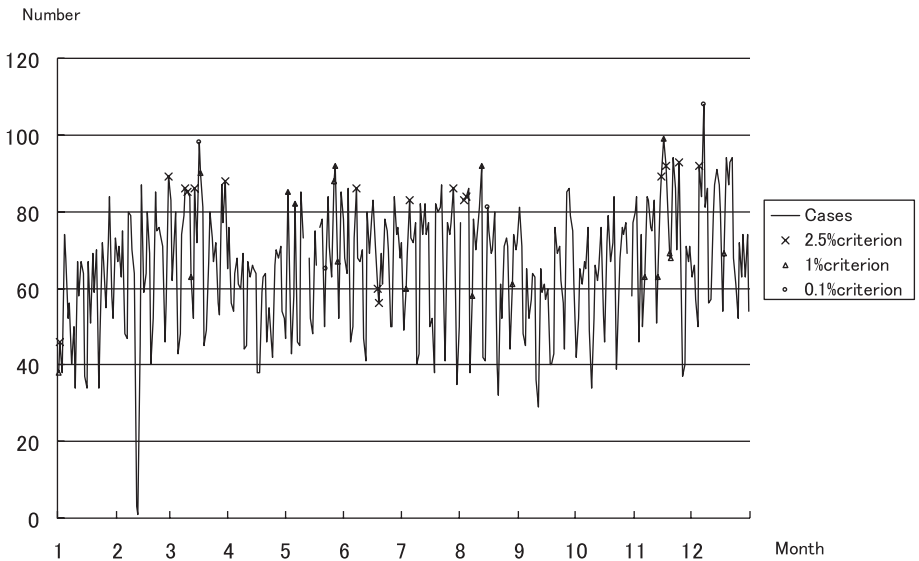
下痢、嘔吐では流行探知は少ない。下痢では1月上旬に、嘔吐は1月下旬に1回ずつ流行探知した。例えば、下痢における3月中旬と12月上旬に60名を超えているが、前者は0.1%基準では流行探知されておら

Fig. 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

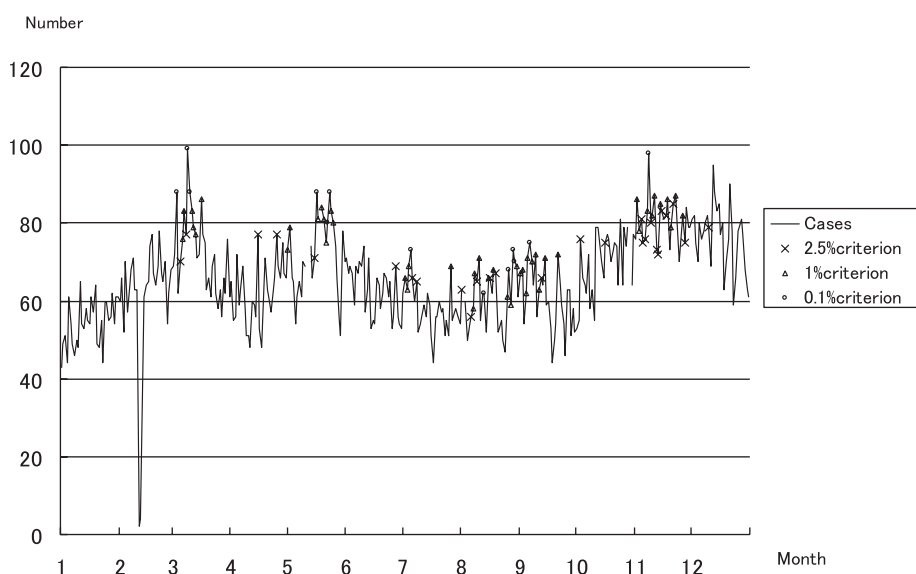
きる。

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

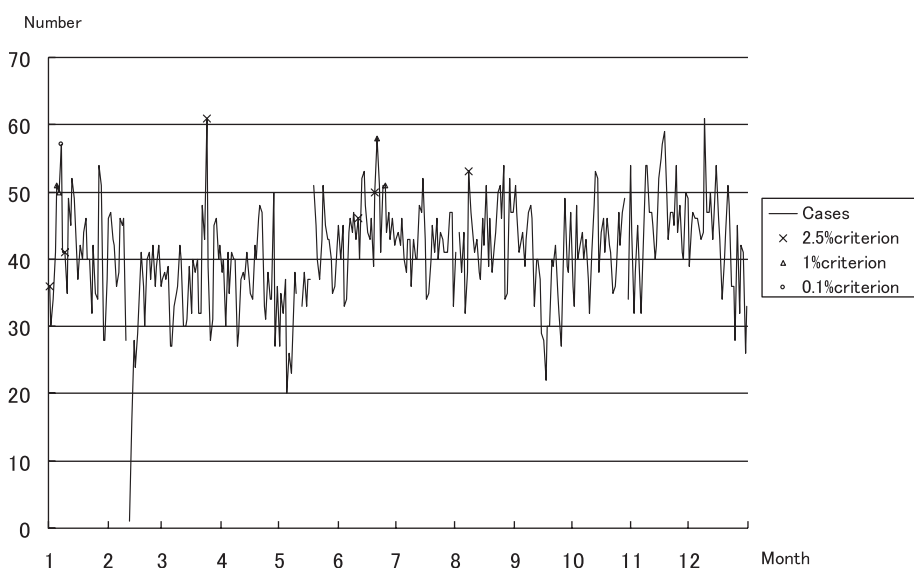
2005年1月27日の8名のノロウイルスの院内感染が、今回試行した嘔吐において0.1% 基準において流行が探知されたことから、今回は病院全体の分析であるために病棟単位での分析よりも感度が低いと思われるが、それでもなお院内感染を探知する能力を有して

Fig. 7 Respiratory symptom outbreak detection in 2005



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

Fig. 8 Diarrhea outbreak detection in 2005



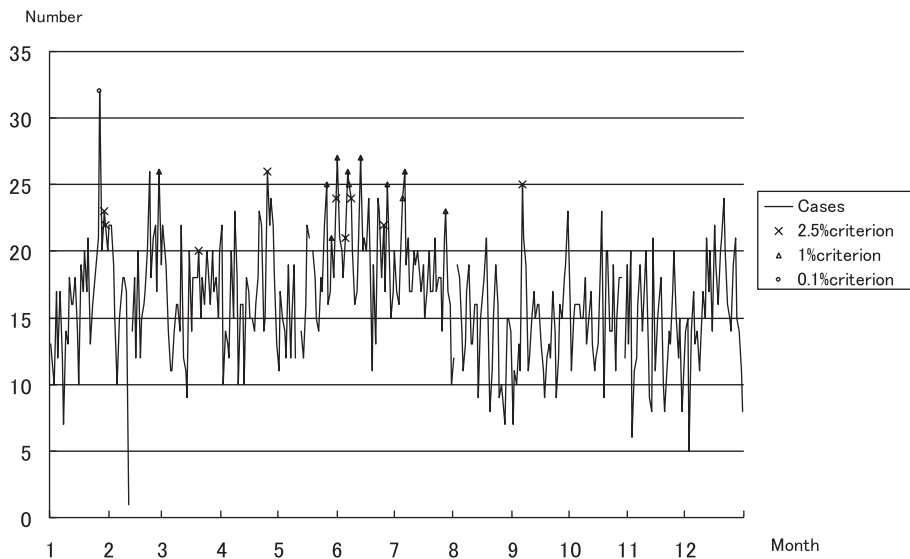
Note: This line indicates the number of cases with diarrhea since August 1999. ○, △, and × show the date when the outbreak was detected by 0.1, 1, and 2.5% criteria.

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⁴⁾¹¹⁾。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

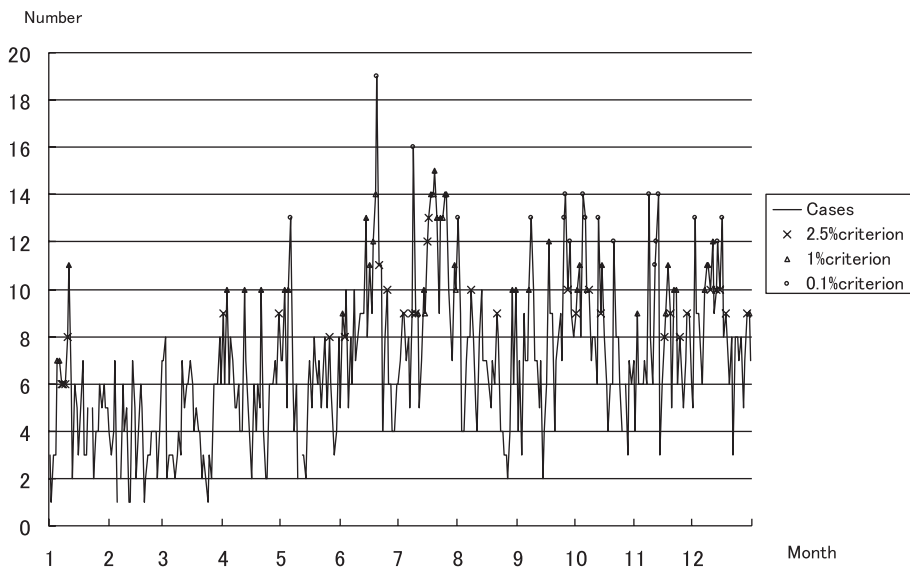
の試みは、国際的にも例を見ない。また、確認された院内感染の事例やシミュレーションの結果から、症候群サーベイランスが院内感染対策のためのサーベイランスとしても有用であることが確かめられたことは、院内感染対策の方法論としてのみでなく、症候群サーベイランスの実用性においても大きな意義があると思われる。また、院内感染の早期探知としても社会的にも非常に重要で、早期の対応によって患者の抑制につながるだけでなく、対象を絞った病原体検査の実施を可能とさせると期待される。

Fig. 9 Vomiting outbreak detection in 2005



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

Fig. 10 Rash outbreak detection in 2005

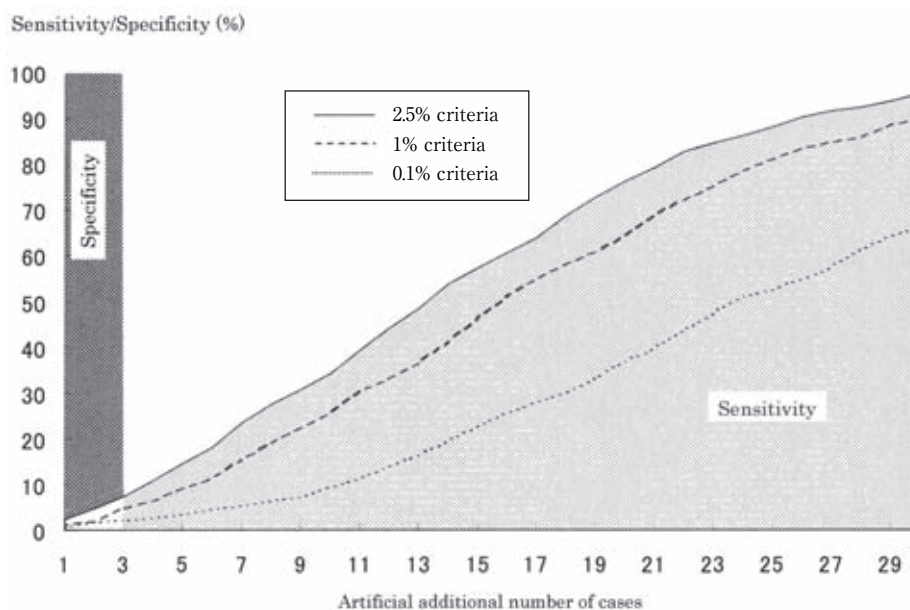


Note: This line indicates the number of cases with rash since August 1999. ○, △, and × show the date when the outbreak was detected by 0.1, 1, and 2.5% criteria.

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

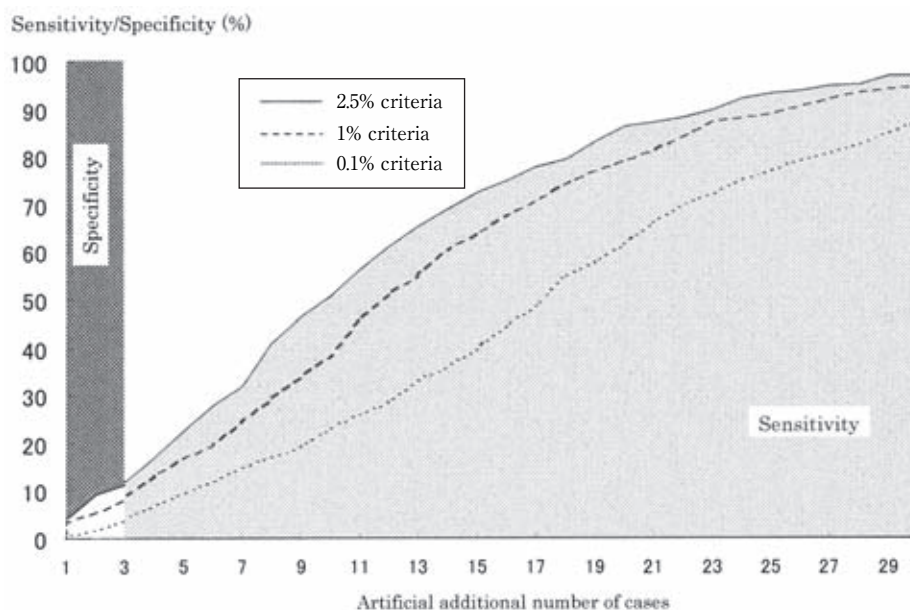
からで原理的には区別が可能であると思われる。ただし本研究での試行は、院内感染の事例も排除されないため、院内感染であるかどうかの特異度は低いものの感度は依然として高い。前述で確認されたノロウイルスの院内感染の事例は、そのことを端的に示していると思われる。その意味で、本研究のシステムは院内感染の探知には有用であるが、院内感染のみをモニターし、市井感染を排除するサーベイランスという意味での院内感染対策サーベイランスではない。しかしながら、院内感染の特異度を上げるために市井感染と院内

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



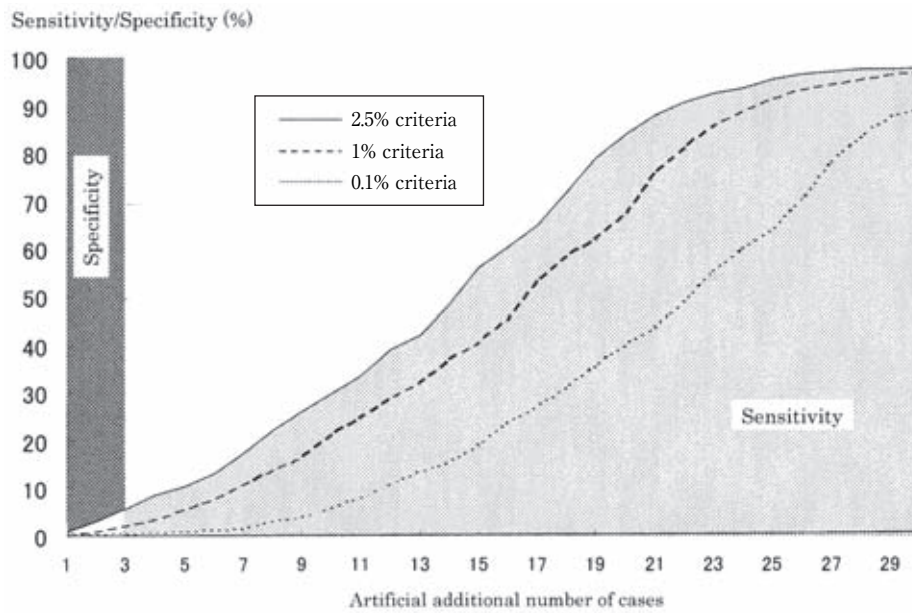
Note : This figure shows computer simulation results for sensitivity and specificity. Sensitivity is measured by the outbreak detection percentage if additional cases exceed 5. Sensitivity is measured by 100 minus % of outbreak detection if additional cases exceed 5.

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

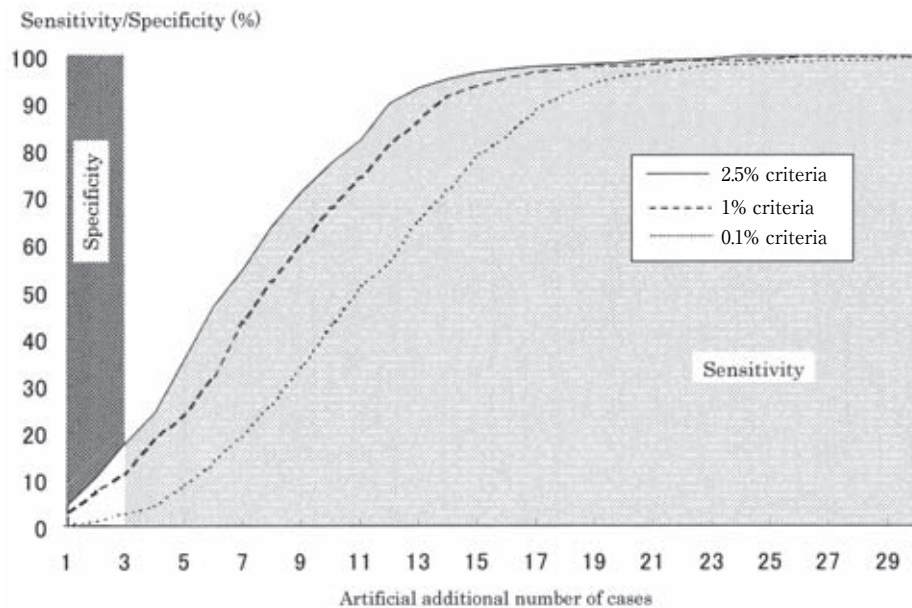
ると、1999年8月1日から2005年9月30日までの情報を用いて2005年10月1日の患者数を推定し、それがベースラインとなる。実際の患者数がそのベースラインからどの程度乖離しているかによって、流行が探知される。こうした前方視的な解析での流行探知は、あくまでも事後的であるので、探知された流行に対して

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.

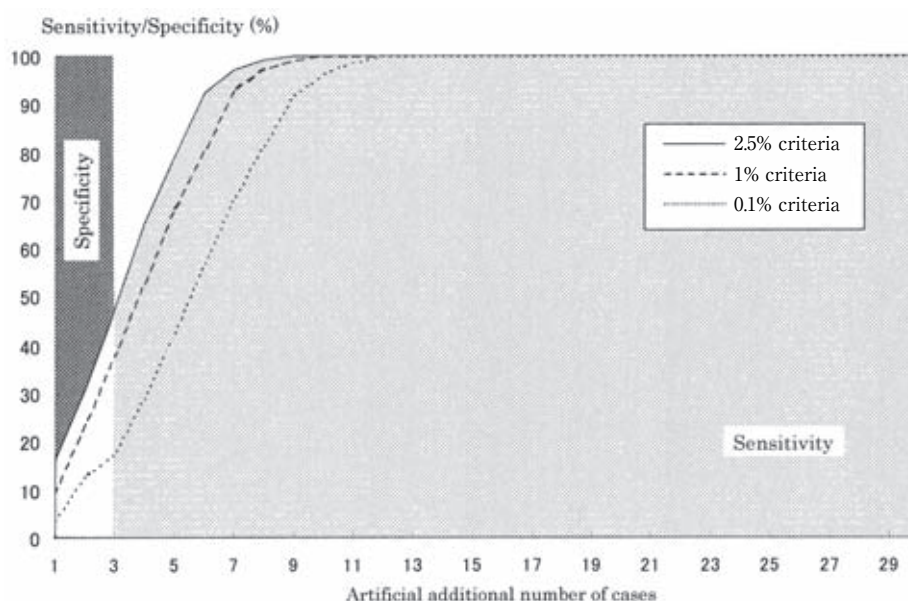
対応をとることはできない。

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。そうなれば、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. Sensitivity 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, Kuldorff 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) Kuldorff 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 OKABE²⁾¹⁾Department of Pediatrics, Shimane Prefectural Central Hospital, ²⁾National 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.