

OTC（一般用医薬品）を用いての症候群サーベイランスの試み

¹⁾ 国立感染症研究所感染症情報センター, ²⁾ 福岡和白病院

菅原 民枝¹⁾ 大日 康史¹⁾ 重松 美加¹⁾

谷口 清州¹⁾ 村田 厚夫²⁾ 岡部 信彦¹⁾

(平成 17 年 11 月 8 日受付)

(平成 19 年 1 月 16 日受理)

Key words: Syndromic Surveillance, over-the-counter (OTC), influenza

要 旨

目的：症候群サーベイランスの一つとして OTC (over the counter：一般用医薬品) の売り上げデータ、特に総合感冒薬の売り上げに着目し、その評価を試みる。

材料と方法：全国約 600 薬局の日次商品別売り上げデータから、総合感冒薬について 2003 年 11 月から 2004 年 4 月までの半年間分を利用する。3 種類のサーベイランスによって測られるインフルエンザの流行状況（発生動向調査、インフルエンザによる患者数の迅速把握事業（毎日患者報告）、ML インフルエンザ流行前線情報データベース (MLflu)) と比較する。

結果：インフルエンザ流行のピークは、発生動向調査では 1 月 30 日、毎日患者報告では 2 月 1 日、MLflu では 2 月 2 日であった。OTC の売り上げの大きなピークは年末にあり、続いて 1 月 27 日前後のピークが確認される。また、営業店舗当たりの OTC の売り上げは発生動向調査に対しては 18 日先行し、毎日患者報告に対しては 21 日、MLflu では 13 日先行した。また、OTC の売り上げはインフルエンザ患者数の変動の 74~85% 説明している。これはかなり高い説明力であると示唆された。

結論：本研究の頑健性を確かめるために、今後複数年度の分析を行う必要がある。また、positive なデータの上での説明力の確認、リアルタイムでの症候群サーベイランスへと発展させる必要がある。

〔感染症誌 81：235~241, 2007〕

目 的

SARS の様な全く未知の感染症、あるいは新型インフルエンザのような甚大な被害が予想される感染症の危機に対して、公衆衛生当局は対応策を検討・準備しているが、これらの感染症に対する経験や知見の集積がない、あるいは乏しいために、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（以下、感染症法）に基づく感染症発生動向調査のような診断に基づくサーベイランスでは探知が困難、あるいは遅れることが懸念される。また、2001 年 9 月 11 日の同時多発テロ、あるいは炭疽菌事件以降、バイオテロの脅威はその現実性を一段と増しており、この様な未知あるいは稀な感染症対策は早期探知に基づく適切な公衆衛生的対応が何よりも重要である。

そこで新しい概念として、診断よりも早期に流行を

探知するために症候群サーベイランスが提唱され、アメリカや台湾では実用化されている¹⁾。症候群サーベイランスの対象は、OTC (over the counter：一般用医薬品) の売り上げ、救急車要請、救急外来、あるいは動物の罹患や死亡、さらにはインターネットでの健康危機管理情報へのアクセス数まで多岐にわたる²⁾。その中でも、アメリカにおいては OTC の売り上げによるサーベイランスが、救急車要請、救急外来と並んで症候群サーベイランスの一つの柱として位置づけられており、薬局から自動的にデータ収集が行われ、リアルタイムで情報収集・解析、それに基づく公衆衛生的対応が行われている^{3)~6)}。

しかしながら、日本では常時稼働している症候群サーベイランスは現在のところない。FIFA ワールドカップの際に、入院時の症候群サーベイランスが行われた⁷⁾が、平常時に稼働している症候群サーベイランスはなく、また外来受診時の症候群サーベイランスの基礎的研究が行われているが⁸⁾、OTC の売り上げを用

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

いてのサーベイランスは試みもなされたことがない。

OTCの売り上げを利用した症候群サーベイランスは、他の情報を用いた症候群サーベイランスに比べて最も早いタイミングで情報を収集することができると考えられるので、感染症流行の早期探知の有用性が高いと思われる。すなわち、曝露を受けてからの患者の行動を考えると、前駆期における典型的な感冒症状を呈している段階では、医療機関への外来受診の前に薬局でOTCを購入し利用すると考えられているためである。

そこで本研究は、早期に感染症の流行を探知する症候群サーベイランスとして、OTCの売り上げデータを用いて、早いタイミングでの情報を収集することができるかどうかの実用可能性について検討し、その評価を目的とする。特に、OTCの中でも検証が容易であると予想される総合感冒薬に分析を限定する。

材料と方法

データは、全国約600薬局の日次商品別売り上げから、総合感冒薬について2003年11月から2004年4月までの半年間分を(株)インテージより購入した。サーベイランスの評価は、インフルエンザの流行状況と比較する。インフルエンザの流行状況は、感染症法に基づく週次の発生動向調査、日次のインフルエンザによる患者数の迅速把握事業(以下、毎日患者報告)⁹⁾¹⁰⁾とMLインフルエンザ流行前線情報データベース(以下、MLflu)⁹⁾¹¹⁾の3種類のインフルエンザ流行状況の調査を用いる。

サーベイランス評価の具体的方法は、説明変数を κ 日過去の営業店舗当たりのOTCの売り上げの対数値、被説明変数をインフルエンザ流行状況の対数値とする線形推定を行い、その自由度修正済み決定係数をもって当てはまりの指標とする。この決定係数は、モデルの当てはまり度合い、つまりOTCの売り上げが、将来のインフルエンザ流行状況を説明している程度を示している。これは、 κ 日過去の営業店舗当たりのOTCの売り上げが、どの程度今日のインフルエンザ流行状況を説明しているかの指標であり、0以上1以下で表現される。例えば決定係数が0.3であれば、 κ 日過去の営業店舗当たりのOTCの売り上げが、今日のインフルエンザ流行状況の変動の30%を説明していることを意味する。ただし、OTCの売り上げのインフルエンザ流行に対する先行期間は、0期つまり同日から、49期つまり7週間の先行まで試す。

また、サーベイランスの頑健性を検討するために、OTCの売り上げが大幅に増加する年末の1週間を除いた推定、さらに、曜日効果を含めた推定を行う。

推定式は、 i を3種類のインフルエンザ患者数の定義、 t を日次、曜日ダミー j 、($j=1, \dots, 6$)を月曜日から

土曜日までを示すダミー変数として、

$$\log \text{インフルエンザ患者数}_t^i = \alpha^i + \beta^i \log \text{OTCの売り上げ}_{t-k} + \left(\sum_{j=1}^6 \gamma_j^i \text{曜日ダミー}_{t-k}^j \right) + \varepsilon_t^i \quad (1)$$

で示される。ここで発生動向調査は週次であるために、公表される定点あたり患者数の1/7を木曜日の数値として前後の週を線形補完して日時のデータとする。

結 果

Fig. 1~3に営業店舗当たりのOTCの売り上げ曲線とインフルエンザ流行状況曲線を示した。Fig. 1は週次の発生動向調査、Fig. 2は毎日患者報告、Fig. 3はMLfluのそれぞれのデータを用いた。それぞれ、縦軸の左が営業店舗当たりのOTCの売り上げ、縦軸の右が定点あたり患者数を示しており、横軸が営業日を示している。

Fig. 1~3のそれぞれに共通するOTCの売り上げ曲線は、11月30日、12月14日に営業店舗当たりのOTCの売り上げ3万円を超えるものの、その前後は2万円~3万円を推移し、12月22日に4万円に増加し、年末に最大の売り上げのピークがあった。その後は4万円前後で推移していたが、1月25日にピークが確認された。その後は4万円を越えるのが18日続き、およそ3万円を超えるのが17日間続いた。

インフルエンザ流行曲線は、Fig. 1の発生動向調査では定点あたり1を超えたのが1月13日で、その後患者数は増加し続け1月30日に最大ピークの患者数となり、その後患者数が減少し、3月2日には定点あたり1を超えなくなった。Fig. 2の毎日患者報告では2月1日、Fig. 3のMLfluでは2月2日に患者数のピークがあった。

インフルエンザの流行のピークとOTCの売り上げのピークとの関係を統計学的に明らかにするために、推定を行った際の決定係数のグラフをFig. 4に示す。縦軸が決定係数で、横軸がOTCの売り上げの先行日数である。この決定係数の最も高いときが、営業店舗当たりのOTCの売り上げが3種類のインフルエンザ患者数を説明する割合を示している。営業店舗当たりのOTCの売り上げは、発生動向調査に対しては18日先行し、毎日患者報告に対しては21日、MLfluでは13日先行していた。それぞれの決定係数は発生動向調査が0.73、毎日患者報告が0.58、MLfluが0.74であった。このMLfluが0.74とは、営業店舗当たりのOTCの売り上げは13日後のMLfluに登録された患者数の動きの74%を説明していることを意味している。

次に、OTCの売り上げは、年末に売り上げピーク

Fig. 1 OTC sales per pharmacy and number of patients in sentinel surveillance per sentinel

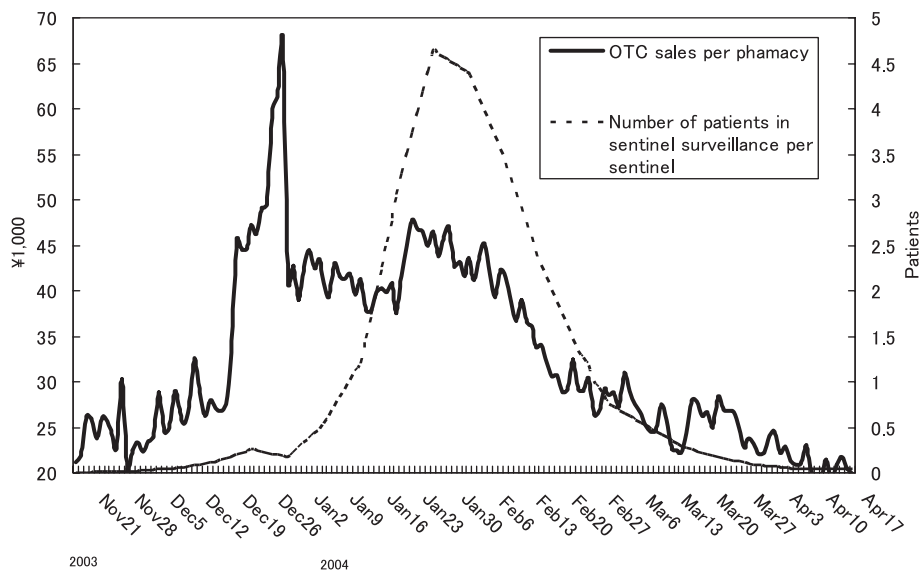
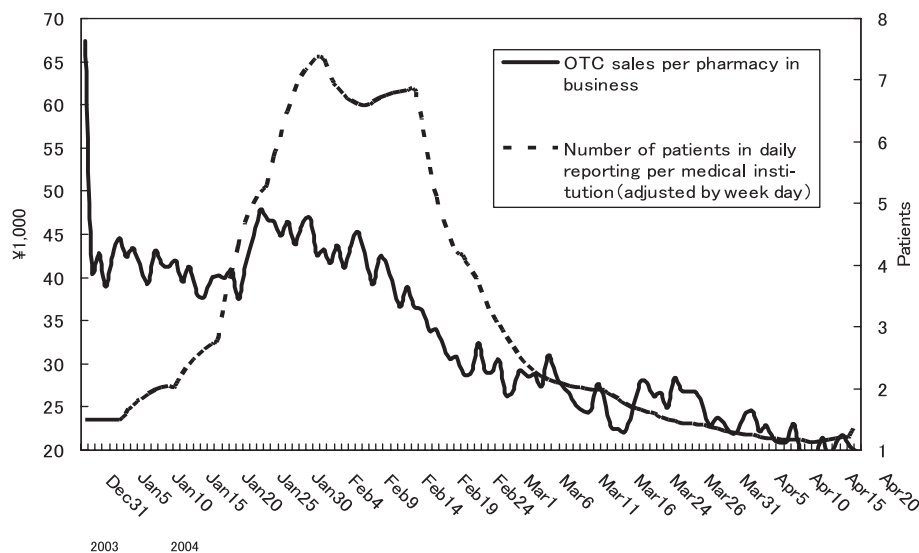


Fig. 2 OTC sales per pharmacy and number of patients in daily reporting per medical institution (adjusted by week day)



があることから、年末1週間を除いた推定での決定係数を Fig. 5に示す。明らかに先に Fig. 4で示した説明力より、高くまたなめらかであった。これによると、営業店舗当たりのOTCの売り上げは発生動向調査に対しては13日先行し、毎日患者報告に対しては15日、MLfluでは7日先行し、それぞれの決定係数はそれぞれ0.87, 0.85, 0.85であった。

なお、曜日効果を加えた推定も行ったが、自由度修正済み決定係数も含めて大きな変化はなかった。図は省略するが、営業店舗当たりのOTCの売り上げは発生動向調査に対しては12日先行し、毎日患者報告に対しては15日、MLfluでは10日先行し、それぞれの決定係数は曜日効果を入れない場合よりもそれぞれ

0.0025減少, 0.0124減少, 0.0002増加していた。営業店舗当たりのOTCの売り上げが、インフルエンザの流行よりも遅行している、つまり Fig. 4, 5で先行日数が負の領域で決定係数が最も高くなる現象は確認されなかった。また、負の先行期間、つまりOTCのほうがインフルエンザの流行より遅れる可能性についても検討したが、いずれの遅行期間における決定係数も低く、遅行していないことが確認された。

考 察

本研究により、営業店舗当たりのOTCの売り上げは、3種類のサーベイランスで測られたインフルエンザ流行状況より、2~3週間前に最も決定係数が高いことが明らかにされた。このことは、営業店舗当たり

Fig. 3 OTC sales per pharmacy and number of patients in MLflu

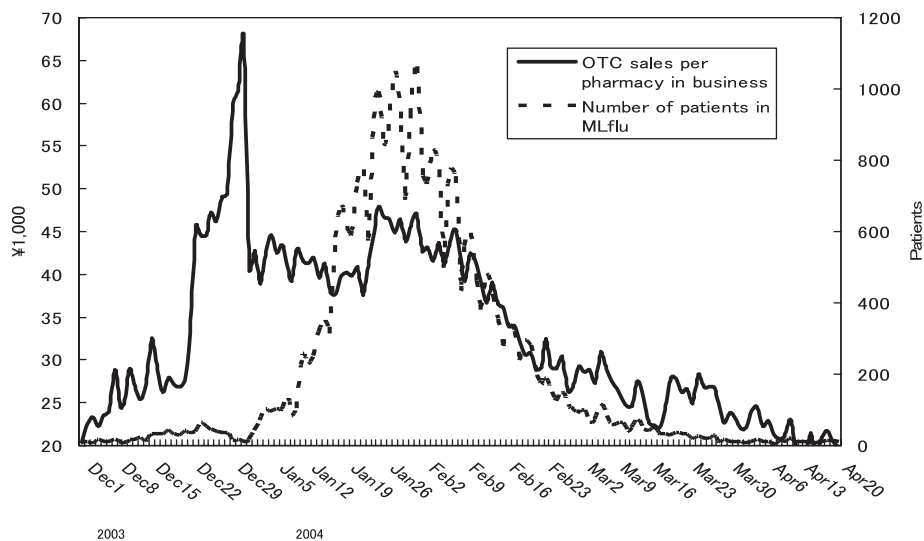
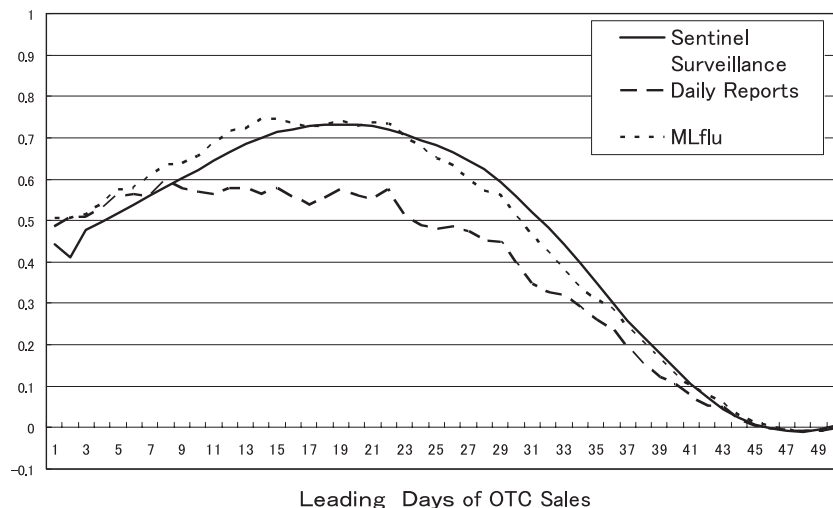


Fig. 4 Adjusted Coefficients of Determination



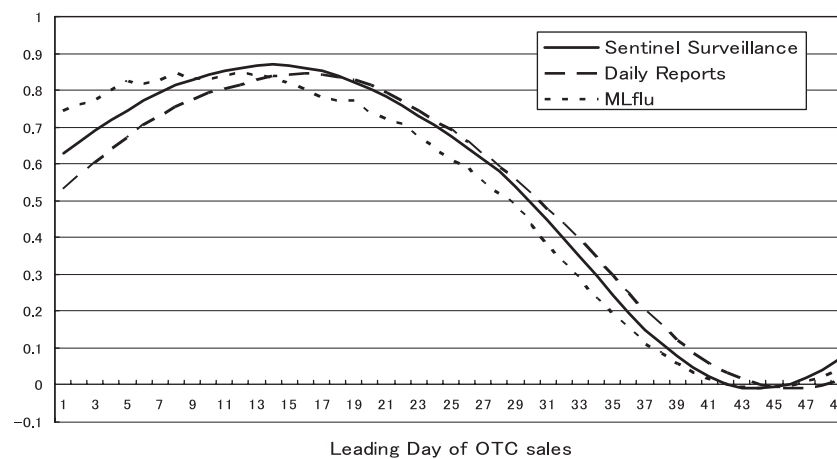
のOTCの売り上げが、インフルエンザ流行状況に対して2~3週間先行していることを意味している。これは十分に長い先行期間であり、その7割以上が説明されていることから、統計学的な説明力も高いと言える。したがって、症候群サーベイランスとして、早いタイミングでの情報を収集することができることが確認された。

OTCの売り上げにおける年末のピークは、感染症の流行とは直接関係はなく、年末の医療機関の休診あるいは薬局の閉店に伴う予防的な購入であると推測されるので、それを除くとOTCの売り上げは1~2週間先行し、説明力はいずれの場合でも85%以上に高まった。これはかなり高い説明力であると示唆される。こうした除外はやや恣意的であるが、アメリカの研究でもクリスマスシーズンが除外されている⁴⁾ので許容されうると考えられた。

一方で、曜日の影響は大きくはなかった。これは、インフルエンザ流行に関しては次のように推測される。つまり、発生動向はそもそも週次であるために曜日の影響を受けないこと、毎日患者報告は曜日効果が激しいためにそれを調整した変数を使っていること、MLfluでは患者数を発症日で把握しているために曜日の影響は受けにくいためであると考えられる。またOTCの売り上げは、薬局は特定の曜日で一斉に閉店になることが医療機関と比べて少ないために、曜日の影響は少ないと推測される。いずれにしても、曜日の影響が重要ではないことは、症候群サーベイランスの実務上好都合である。つまりOTCの売り上げの系列に対して何らか加工せずとも予測に用いることができることから、迅速性・正確性を損なうことなしに運用する事が可能である。

本研究では、インフルエンザの流行状況と総合感冒

Fig. 5 Adjusted Coefficients of Determination excluding the last week of the year



薬の売り上げとの関連を検討したが、それにはいくつかの理由がある。まず直接的な理由として、総合感冒薬をはじめとする OTC の売り上げを、インフルエンザの先行指標として利用できるという点である。インフルエンザは感冒症状を呈する疾患の中でも最も流行規模が大きく社会的インパクトも大きい¹¹⁾。それ故に、日次の情報収集や還元システムが運用されており、これは他の疾患では見られない大きな特徴である。その意味で日次のデータである OTC の売り上げの迅速性・情報量を損なうことなく、疾患との関連を検証できるのは、事実上インフルエンザだけである。

他方で間接的にはあるが、バイオテロ、SARS、新型インフルエンザといった、未知あるいは稀な感染症対策としての OTC を用いた症候群サーベイランスの精度の確認である。バイオテロに使用が予想されている病原体の中には天然痘、炭疽の様に前駆症状として感冒症状を呈する場合があり、その場合には曝露を受けた人はまず感冒症状として対応する。その重要な選択肢が OTC の購入・利用である。そこで、インフルエンザの流行をバイオテロあるいは新型インフルエンザの流行と見なして、それにどの程度迅速性を持って予測できるかどうかを検討した。本研究では OTC の売り上げが高い説明力を示し、かなりの期間を先行することが確認できたので、少なくともインフルエンザのような大きな流行を伴う場合には、OTC の売り上げを用いた症候群サーベイランスは流行の早期探知の有用性が可能であると示唆された。

アメリカでの研究⁴⁾では、OTC の売り上げが 12 日間の先行で最大の相関係数 0.89 が確認されている。相関係数 0.89 はインフルエンザ流行の 79.21% の変動を OTC の売り上げが 12 日前に説明していることとなり、日本の方が説明力は高い。またアメリカでの研究は 1 週間の移動平均をとっており、その意味でデータが確定されるのに 3 日を要する。そうした平滑化は結

果として相関を高めることに留意すべきである。本研究では、そうした OTC の売り上げに関しては平滑化しておらず、アメリカでの研究例よりも迅速性・説明力も高く、症候群サーベイランスとしての妥当性はアメリカよりも日本の方がやや高いと考えられる。

アメリカでも 12 日間の先行が確認されたことから、それと比べても特に長いとは思えないが、長期の先行期間を有することの意味について若干の留意が必要である。インフルエンザの自然史を考えた場合、この先行期間が前駆期間の長さに対応しているとは考えにくい。むしろ、個人内の病態の変化とそれへの対応と考えるよりも、社会的な現象としての対応の変化として考えられる。流行初期には、インフルエンザ流行が社会的に認識されておらず、患者もインフルエンザではないと考え OTC で対応しようとするであろうし、また、医療機関に受診した場合でも流行状況からインフルエンザと診断されないこともありえよう。逆に最流行期になると、様々なサーベイランスがインフルエンザの流行を把握し、また情報還元を行うために、患者も感冒症状を呈したら OTC の利用ではなく医療機関に受診を早期に選択すると思われる。医療機関においても最流行期で感冒症状を呈していれば、迅速診断キットを用いるか否かにかかわらず、インフルエンザであると診断する場合が多くなるであろう。したがって、流行期間の終焉も OTC の売り上げの方が早いと推測される。このような社会的な感冒症状に対する対応の変化が、長期の予測能力を与えていると解釈できる。

本研究は、国内において OTC 売り上げを利用した症候群サーベイランスの実用可能性の検討についてはじめての試みであり、OTC 売り上げがインフルエンザ流行よりも先行することが明らかになった。この先行する期間を利用して、一般市民あるいは医療機関への情報提供や予防接種、抗インフルエンザウイルス薬や迅速診断キットの手配等の具体的な公衆衛生的な対

応をとる時間的余裕を与える可能性があることが示唆された。

しかしながら日本ではアメリカのように OTC 売り上げデータが薬局より無償で提供され、自動的に情報収集するシステムではなく、リアルタイムでの情報収集が困難である。一方、アメリカでは OTC 売り上げデータを用いた症候群サーベイランスは既に実用化されているために、先に指摘した研究⁹⁾を例外としてサーベイランスの評価は多くはない。以上のことから、日米ではデータの収集の仕組みや実用化されているかどうかの違いがあるものの、サーベイランスの評価まで行った本研究は日本での OTC を用いた症候群サーベイランスの有用性の確認、および OTC を用いた症候群サーベイランスそのものの有用性を多面的に検証したという意味で一定の貢献があると思われる。

結 論

総合感冒薬の売り上げが、インフルエンザの流行に対して1~3週間先行している事が確認された。この発見は重要であり、OTCの売り上げを用いた症候群サーベイランスによる流行の早期探知の可能性について大きな期待を与える。しかしながら、まだなお検証すべき点が多い。

まず、本研究での分析は1シーズンのみでの確認であり、今後複数年度の分析を行う必要がある。また、都道府県単位でのより細かい解析も今後必要である。さらに、Wavelet 推定を用いての分析³⁾、あるいは EARS¹²⁾も含めて異なる分析手法において多面的に評価を行う必要であろう。その上で、リアルタイムでの症候群サーベイランスへと発展させる必要があると思われる。

謝辞：本論文は平成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、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) Siegist DW, Tennyson SL : Technologically-Based Biodefense. Potomac Institute for Policy Studies 2003.
- 2) Henning KJ : What is the Syndromic Surveil-

- lance. MMWR 2004 ; 7—11.
- 3) Goldenbeg A, Shmueli G, Caruana RA, Fienberg SE : Early Statistical Detection of Anthrax Outbreaks by Tracking Over-the-Counter Medication Sales. PNAS 2002 ; 99 (8) : 5237—40.
- 4) Magruder SF : Evaluation of Over-the-Counter Pharmaceutical Sales As a Possible Early Warning Indicator of Human Disease. John Hopkins APL Technical Digest 2003 ; 24 (4) : 349—63.
- 5) Magruder SF, Lewis Sh, Hajmi A, Florio E : Progress in Understanding and Using Over-the-Counter Pharmaceutical for Syndromic Surveillance. MMWR 2004 ; 117—22.
- 6) Wagner MM, Tsui FC, Espino J, Hogan W, Hutman J, Hersch J : National Retail Data Monitor for Public Health Surveillance. MMWR 2004 ; 40—2.
- 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. 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」報告書. 2003.
- 8) 大日康史, 杉浦弘明, 菅原民枝, 谷口清洲, 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.
- 9) 大日康史 : インフルエンザの流行状況把握システム. 季刊インフルエンザ 2004 ; 6 (1) : 51—60.
- 10) 谷口清州, 西藤成雄, 砂川富正, 大日康史 : 2004/2005 シーズンにおける ML インフルエンザ流行前線情報データベースの暫定的な概要と課題. 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「効果的な感染症動向調査のための国及び県の発生動向調査の方法論の開発に関する研究」報告書. 2005.
- 11) 岡部信彦, 重松美加, 大日康史 : 2004/2005 シーズンにおけるインフルエンザによる患者数の迅速把握事業（毎日患者報告）の暫定的な概要と課題. 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「効果的な感染症動向調査のための国及び県の発生動向調査の方法論の開発に関する研究」報告書. 2005.
- 12) Hutwagner L, Browne T, Seeman GM, Fleischauer AT : Comparing Aberration Detection Methods with Simulated Data. Emerging Infectious Diseases 2005 ; 11 (2) : 314—6.

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.