

第 1 回
Part 1

アウトブレイクの見方、捉え方 ～実地疫学を活用して～

防衛医科大学校 防衛医学研究センター

教授 加來浩器

司会 それでは、司会進行させていただきます。私は埼玉県の衛生研究所に勤めております、岸本と申します。今日は、このような会を開いて皆様方に来ていただいて、基礎的な確認、あるいは仲間を増やしていこうという考え方で、レクチャーシリーズ第 1 回目を開催させていただきました。

トップバッターを切っていただくのは、「アウトブレイクの見方、捉え方～実地疫学を活用して～」ということで、防衛医科大学校の加來先生からお話をお願いいたします。



「感染症は起こるのか？」または「起こるのであればどのような時に起こるのか？」ということから考えていきたいと思えます。

まずは、実際に起こったことを見ていきたいと思えます。例えば、代々木公園のイベントをきっかけにデング熱が流行した事例、山口県でのジャンボスカウト大会に関連して海外で髄膜炎が発症したという輸出事例、メッカ巡礼を行ったマレーシア人が帰国後に MERS を発症し死亡した事例などが挙げられます。メッカの巡礼ではしばしば髄膜炎菌が流行するということが知られており、サウジアラビアに入国には髄膜炎菌ワクチンの接種が要求されますが、最近では MERS にも気をつけなければなりません。

加來 皆様こんにちは。今日は第 1 回目ということで、しっかり頑張っていきたいと思えます。

また、移住を目指すシリア難民の皆さんが移住先で感染症を発症する可能性が指摘されています。ポリオ、麻疹、疥癬、サルモネラ、薬剤耐性菌、結核などです。



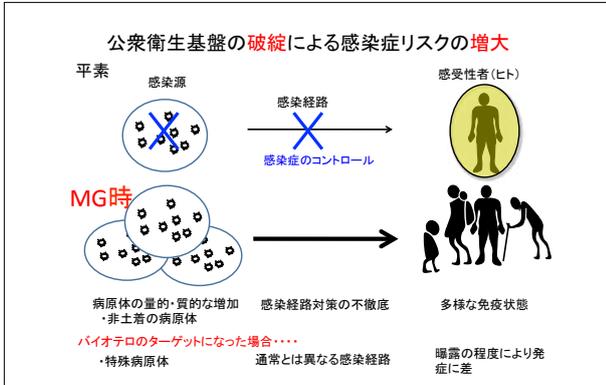
東日本大震災などにおける避難所もマスギャザリングとなります。ここでは、実際にインフルエンザやノロウイルス感染症が発生しました。熊本地震でも一部インフルエンザやノロウイルスの情報があつたかと思えます。カリフォルニア州のディズニーランドに集まる子どもたちもマスギャザリングです。これに関連して麻疹が流行したことも全米で問題となりました。

まずマスギャザリングという言葉の定義ですが、「一定の期間、限られた地域で、同じ目的の人が集まる」とされています。ここにお集まりの皆さんは、少人数ですので「マス」ではありませんが、「ギャザリング」にはなると思えます。本日は、マスギャザリングという事態において、果たして

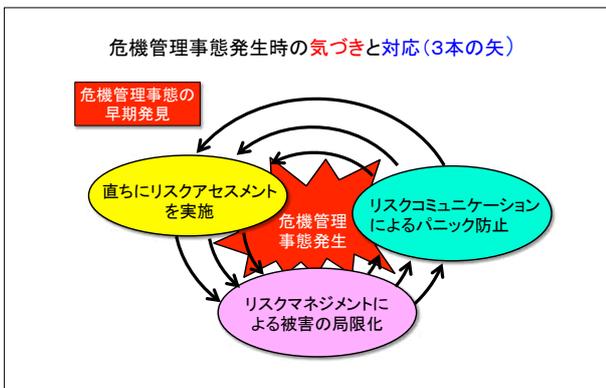
さて、問題は今年のリオ五輪です。ジカ熱が拡散しなければいいと思えます。一方で、東京五輪ではどうでしょうか。

このように世界的なマスギャザリングについて、今、さまざまなお話をしました。スポーツイベント、政治的集会、

宗教的な絡みなど、いろいろなタイプのマスギャザリングがありますが、国際的なマスギャザリングの時のアウトブレイクとなると、国内だけの対応ではなく、WHO を中心にした対応が求められます。すなわち国際保健規則に基づいた報告の対象になるということを前提に対策を考えていかなければなりません。

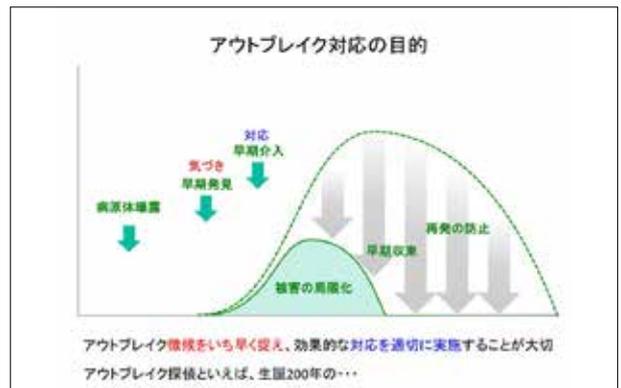
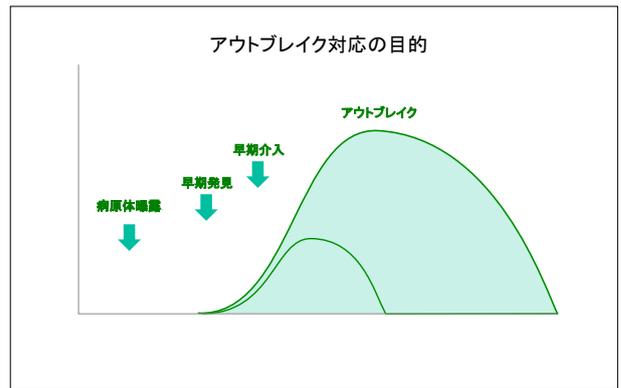


さて、感染症の成因を分析してみると、感染源、感染経路、感受性者の3つのファクターが重要です。私たちは、公衆衛生基盤を整備することでリスクの軽減を図っています。感染源の撲滅、感染経路の遮断、そして宿主感受性者対策です。そこに公衆衛生の基盤を破壊させる規模のマスギャザリングが発生すると、病原体の量的・質的な増加が起こります。すなわち輸入感染症がまたは非土着の病原体が国内に侵入してきます。そして、感染経路対策が不徹底であるとか、多様な免疫状態のヒトが集うとなると、どうしてもリスクが発生してきます。万が一、マスギャザリングイベントがバイオテロのターゲットになってしまった場合は、もっと厄介なことになります。特殊な病原体や特別に加工された病原体が使われたり、通常と異なる感染経路だった場合には、通常私たちが知らないような症状が出てくる場合もあるでしょう。曝露の程度によって発症に差があるといったことを、疫学的に捉えながら解析していくことも大変なことになります。



このような感染症に限らず、危機管理事態が発生した時には、まず「気づき」そして「対応」といったことが重要

です。早期発見、リスクアセスメント、そしてリスクマネジメントに基づく被害の局限化を図らなければなりません。さらにこれらをしっかり実行するためには、一般の皆様にご理解、ご協力をお願いしなければなりません。これが、すなわち、リスクコミュニケーションです。このスライドでは、安倍首相にならって「3本の矢」と書いてありますが、リスクアセスメント、リスクマネジメント、リスクコミュニケーションを上手に組み合わせながら、危機管理事態を封じ込めていくことが重要と考えています。



私たちのアウトブレイク対策の目的は、被害の局限化を図り、早期の収束、再発の防止に努めていくことです。病原体に曝露された後、一定の潜伏期後に患者が発生しますが、できるだけ早期に異常を捉え、早期に介入することが重要です。ここに「気づき」と「対応」という言葉が出てきますが、アウトブレイクの徴候をいち早く捉えて、効果的な対応策を適切に実施することが、とにかく大切です。

“疫学の父”ジョン・スノーの功績		
1813	3月15日、イギリスのヨークシャーで労働者の家庭に9人兄弟の長男として誕生	
1827	ニューカッスルで外科医の徒弟となる	
1831-32	18歳で医師見習い中に、ヨーロッパからコレラが上陸し、5万人が死亡	
1836-43	ハンテリアン医学学校で学んだ後、ロンドン大学で医学士を取得	
1848-49	再度、ロンドンでコレラが流行 「コレラの伝播様式について(初版)」を発行	
1854	三度、8月31日からのコレラ禍に遭遇	
1855	「コレラの伝播様式について(2版)」を発行	

ジョン・スノー 1813年-1858年

• 当時は、**ミアズマ説**(汚染された空気に触れると発症)が主流

そこで、皆様にアウトブレイク対策の専門家、すなわち「アウトブレイク探偵」であるジョン・スノー先生をご紹介します。

疫学の父とも言われているジョン・スノー先生は、今からちょうど200年ぐらい前に生まれた方です。ご存知の方も多いと思いますが、英国でコレラが流行した時に、疫学的に原因を突き止め流行を制圧したことで有名な方です。

コレラの臨床像



Rice water stool



眼が窪み、鼻と頬骨が尖り、無表情、顔面蒼白



眼球運動異常

米のとぎ汁状の下痢、極度の脱水、発熱(-)が特徴

その当時は、ミアズマ説と言いまして、「汚染された空気を吸い込む、または触れることで、こういった病気が発生する」という考え方が主流だった時代でした。コレラの症状は、米のとぎ汁状の体液が出て、眼が窪み、鼻と頬骨が尖ってしまい、脱水のために眼の動きが歪になってしまいます。そしてたくさんの患者さんが亡くなっていった、そんな時代です。

- 1848年、スノーはロンドン市内でのコレラ発生時に、患者を注意深く観察し、その特徴を以下のように記述した。
 - 初期症状は**消化器系**(激しい下痢、嘔吐)であること、
 - **人から人へ伝染していること**、
 - 発病までに**潜伏期間**があること
 - 同じ流行地でも患者の出る家は、**飛び飛び**である
- そして、コレラ特有の下痢便の中に伝染性生物(**コンタギウム**)がいて、それが**井戸水に入ったのではないかと推察し**、流行地での患者の家と水供給との関係を調べた。

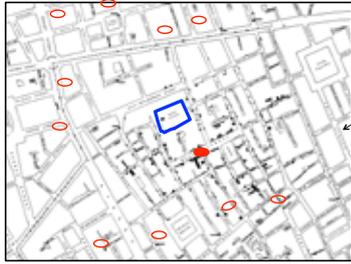
1848年スノー先生は、ロンドン市内のコレラの発生時に患者を注意深く観察し、その特徴的な症状が、ヒトからヒトにうつる、潜伏期がある、そして流行地でも患者さんが出る家が飛び飛びになっているということに気づきました。もしこれが空気によって広がっていくのなら、連続しており飛び飛びになることはないだろうと考えました。そして、コレラ特有の下痢便の中に、コンタギウムと彼は呼んでいましたが、伝染性生物がいて、それが井戸に入ったのではないかと推察しました。それで流行地域での患者の家と水の供給関係を調べることにしたのです。

- 1849年に、「コレラの伝播様式について: On the Mode of Communication of Cholera」初版を自費出版するが、「この**見解の正しさを証明する証拠を何一つ提示していない**。」と批判された。
- 1854年に、**再び**ロンドン市内でコレラの流行が始まった。
- **スノーが住んでいたソーホー地区**では、8月の中旬までは数例しか発生していなかったが、**8月31日**から突如、猛烈な流行が発生した。
- 3日間でブロード・ストリートの周辺にいた**127名**が次々に死んでいった。1週間以内には、地区の**1/3の住人**が死亡した。

その研究成果は「コレラの伝播様式について」という論文にするのですが、その当時の学者の先生方から「この見解の正しさを証明する証拠は何一つ提示されない」という酷評を受けてしまいます。

1854年に再びロンドンでコレラが流行した時には、自分が住んでいた周囲で発生したということもあり、注意深く観察することにしました。そして、3日間でブロードストリート周辺にいた127名が次々に亡くなるという事態を目の当たりにしたのです。

ロンドン市 ソーホー地区



Soho Square 近くのフリス通に居住

- コレラ死亡者の住所 ■ と患者が使用していた**ポンプ**を地図上に記載
- 独立したポンプを有する地区 □ では、コレラ死亡者が少ない
- 患者の多くが**ブロード通りのポンプ** ● を利用していたことが判明!

これが、有名なジョン・スノー先生の地図です。ソーホースクエアのすぐ近くにあるフリスストリートにジョン・スノー先生は住んでいました。この地図上に示したコレラの死亡者住所と、この当時使われていたポンプを地図上に合わせて表記しました。そして、独立したポンプを持ってい

るところでは、患者さんが少ないということ、患者さんの多くが中心にあったブロードストリートのポンプを利用していたということ突き止めたのです。

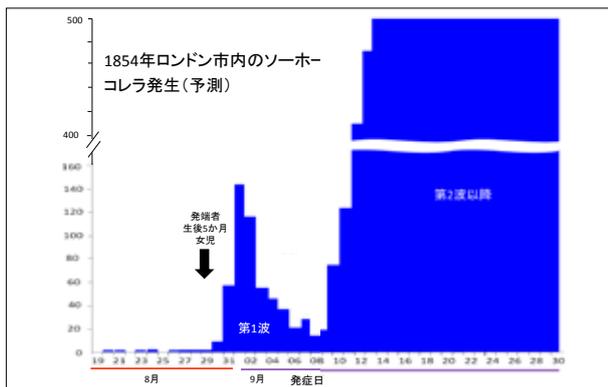
- スノーは、9月7日に衛生当局に掛け合い、**9月8日**に問題の井戸の取っ手が外され、井戸水の使用が禁止されたところ
で死者が減少し、流行が止まった。



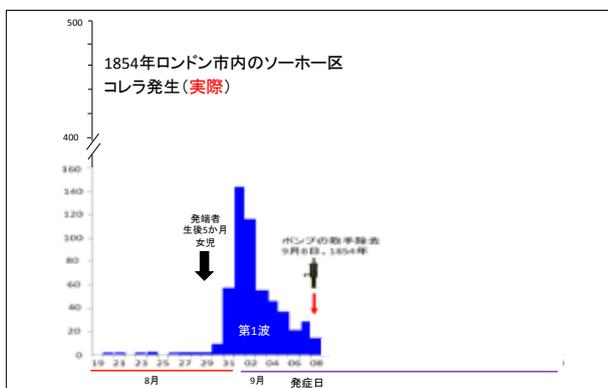
- スノーから「地図」をみせられた、ヘンリー・ホワイトヘッド牧師は、精力的な調査を行った。
- その結果、ブロード通り40番地の**生後5カ月の女兒**が、4日間の激しい下痢の後に、9月2日に衰弱死した事実を突き止めた。
- 母親のサラ・ルイスは無事だったが、父親のトーマスは2週間後に死亡した。

Source: The Broad Street Pump, Safe & Sound, Penguin, 1971 in English MP. Victorian Values – The Life and Times of Dr. Edwin Lankester, 1990.

この成果から9月7日に衛生当局に掛け合い、翌日から問題の井戸の取っ手を外し、井戸水の使用を禁止したところ、死亡者が減りました。この地図を見せられたヘンリー・ホワイトヘッド牧師が精力的な調査を行った結果、生後5カ月後の女兒が発端者であったということ突き止めた。



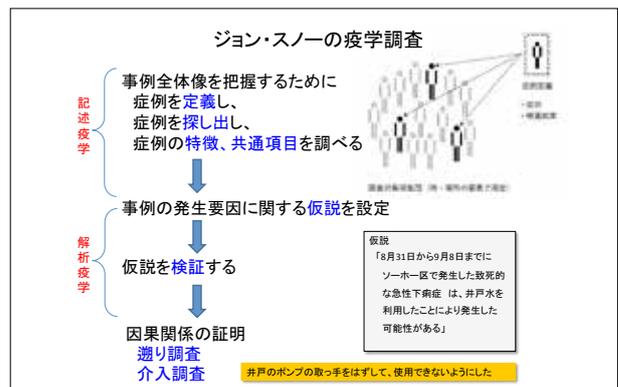
当時、ひとたびコレラが発生すると、第1波が来た後、第2波は必ずと言っていいほどこのように大きな波になって襲いかかってきました。



ところが、9月8日にポンプの取っ手を外したところ、このように収束を見たのです。

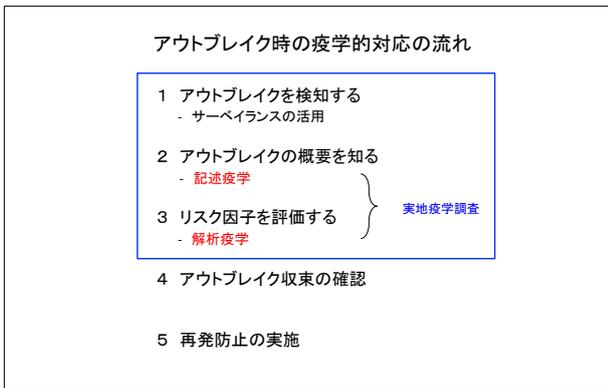


現在、このソーホー地区はどうなっているかと、Google mapで調べてみると、ブロードストリートはブロードウィック・ストリートと名前を変えております。実際に昨年の3月にここに訪れた時、ここにジョンスノーパブという店があり、この敷地の一角にモニュメントがあります。皆様もここに行った時には、立ち寄ってみたいと思います。



このジョン・スノー先生が行ったことを振り返ってみますと、この事例の全体を把握するために、まず症例を定義し、そしてその症例を探し出し、その特徴や共通項目を調べあげていきました。すなわち、症例定義の作成、積極的症例探査、そして狭義の記述疫学です。次に、事例の発生要因に関する仮説を作りました。「8月31日から9月8日までにソーホー地区で発生した致死的な急性下痢症は、井戸水を利用したことにより発生した可能性がある」という具合です。

さらに、これを検証するために行った方法が、介入調査でした。因果関係の証明には、ほかに遡り調査というものもありますが、今回スノー先生が行ったのは、「井戸のポンプの取っ手を外して使用できないようにした」という介入調査という方法でした。これらの活動は、現在の疫学用語で言いますと、全体像を把握するために行った疫学調査のことを記述疫学といい、作り上げた仮説を検証することを解析疫学といいます。すなわち、記述疫学と解析疫学を組み合わせることによって、見事にアウトブレイク探偵としての偉業を成し遂げたということになります。



では、ここでアウトブレイク時の疫学的対応の流れを5つにまとめてみましょう。まず最初がアウトブレイクを検知することです。それにはサーベイランスの活用がとても重要です。次がアウトブレイクの概要を知る、これが記述疫学です。3番目にリスク因子を評価する。これが解析疫学となります。あともう2つあります。4番目がアウトブレイク収束を確認、そして最後の5番目が再発防止の実施です。本日は時間の関係上、最初の3つについてお話しさせていただきます。

1 アウトブレイクを検知する

- サーベイランスの活用

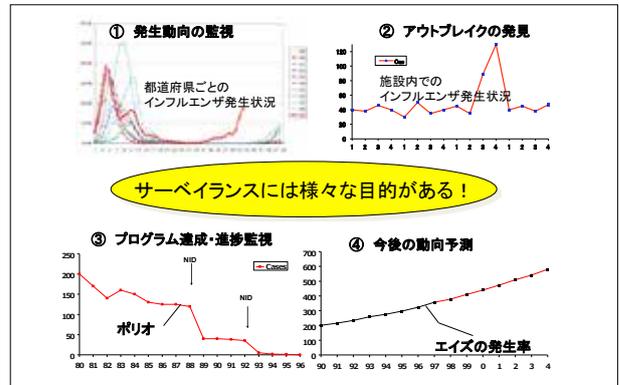
サーベイランスとは

疾病の発生状況やその推移などを**継続的に監視**することにより、疾病対策の企画・実施・評価に必要なデータを**系統的に収集・分析・解釈**し、その結果を**迅速にかつ定期的に還元**するものであり、疾病の予防と制御に用いられる。(CDC 1986)

まず、アウトブレイクを検知するということですが、さきほどサーベイランスの活用が重要であるとお話ししました。

サーベイランスとは、「疾病の発生状況やその推移などを継続的に監視することで、疾病対策の企画・実施・評価に必要なデータを系統的に収集・分析・解釈し、その結果を

迅速に、かつ定期的に還元するものであり、疾病の予防と制御に用いられる」と定義されております。これは、アメリカのCDCの英文をそのまま日本語に訳したもので、日本語として変な部分もあるかと思いますが、意味は伝わりますね。



しかし、一口にサーベイランスと言いましても、様々な目的があります。このスライドの上段に、インフルエンザのサーベイランスを2つ並べてあります。1つは都道府県ごとに行ったインフルエンザの発生状況です。定点医療機関からの一週間ごとのデータを知ることにより、その動向を把握するというものです。

もう1つは、医療機関で行っているサーベイランスです。病棟の中でインフルエンザの患者さんが発生すると、これがアウトブレイクの原因となりますから、日々の患者さんの発生状況を確認しています。同じインフルエンザのサーベイランスでも目的が違えばやり方も違うし、その報告要領も違ってきます。

また、スライド下段左のようにプログラムの達成状況や進捗状況を確認するためのサーベイランスというのもあります。ポリオという小児麻痺を引き起こす感染症がありますが、このグラフではNID (National Immunization Day)、すなわちワクチンキャンペーンを行うと、ポリオが減っていったということがよくわかります。しかしこのグラフではちょっと注意しておかなければならないことがあります。ポリオが大流行している時と異なり、ほとんど撲滅寸前といった段階では、病原体をしっかりと確認する、精度が高い病原体検査が重要となります。一つのグラフに書いてありますが、時期によっては検査の精度が違ったものが混在していることを留意しなければなりませんね。

スライド下段右のように、「HIV・エイズの発生状況は、今後どのようになっていくのだろうか?」というように、将来を予測するためのサーベイランスもあります。このようにサーベイランスと一口に言いましても、色々な目的があるというのがポイントです。

アウトブレイク発見のためのサーベイランスの活用

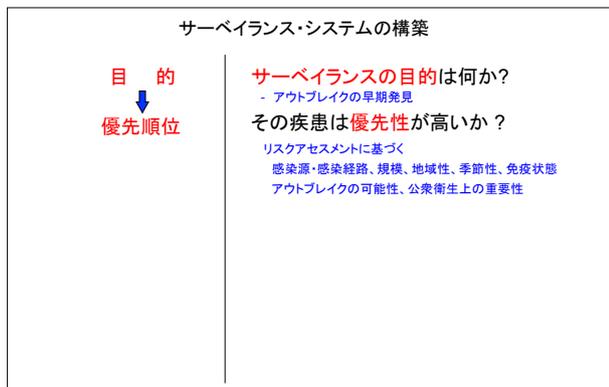
インディケータ・ベース・サーベイランス (IBS)

- ある指標を報告することで異常を探知
 - 疾病サーベイランス (検査で確定後に報告)
 - 症候群サーベイランス (ある症状を報告、検査結果を待つ必要なし)
 - クラスターサーベイランス (集団感染の発生件数を報告)

「〇〇の患者が、何人発生している」
 「〇〇のアウトブレイクが、何件発生している」

では、アウトブレイクの探知を目的としたサーベイランスとは、どのようになっているかということ、1つはインディケータ・ベース・サーベイランスといったものを用います。ある指標、いわゆるインディケータを報告してもらう形で異常を探知するという試みです。例えば、先ほどご紹介した疾病サーベイランスですが、感染症法に基づいて確定した患者を報告してもらうというサーベイランスです。

症候群サーベイランスは、ある症状を報告してもらうもので、検査結果を待つ必要がないために早期の検知が可能になりますが、これも症状というインディケータの報告をいただくものです。クラスターサーベイランスというものもあります。インフルエンザなどの集団感染の件数を報告してもらうというものです。いずれも、「〇〇の患者さんが発生している」とか「〇〇のアウトブレイクが何件発生している」といった報告になります。



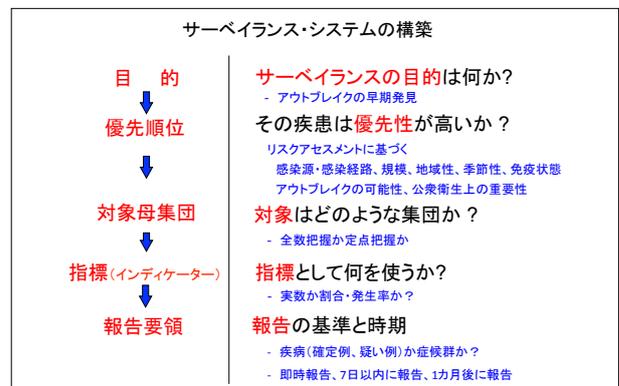
このようなサーベイランス・システムを構築する時には、まずサーベイランスの目的に応じて優先順位が高い疾患であるかを検討します。これは、リスクアセスメントに基づいて、感染源や感性経路、規模、地域性、季節性等々を考えながら、どの疾患を優先的に捉えるべきかということを決めるわけです。マスギャザリングの時のサーベイランスの対象となるものは、まずアウトブレイクとなる可能性があるものから、呼吸器感染症などのようにどんどん伝播するようなものや、バイオテロの病原体として使われる可能性があるものなど、特性に応じたものを検討します。

MG時のサーベイランス対象となる疾患の特性

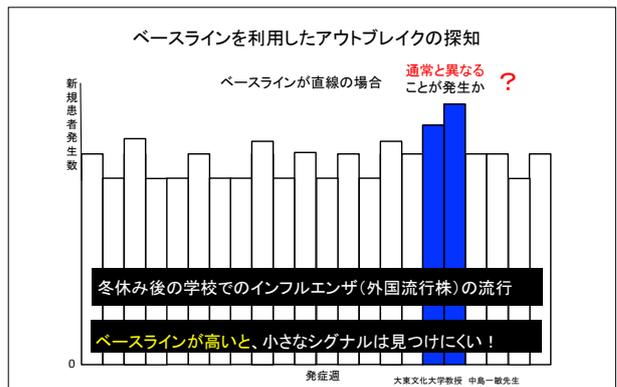
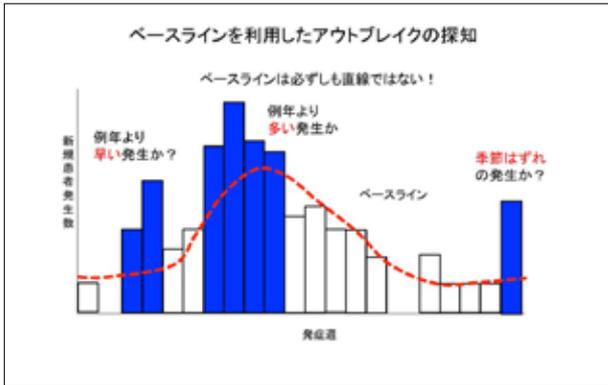
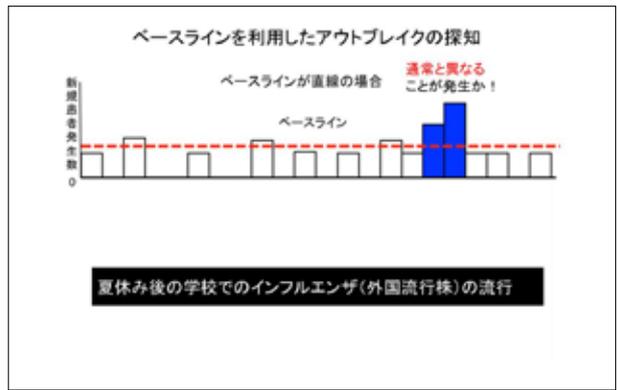
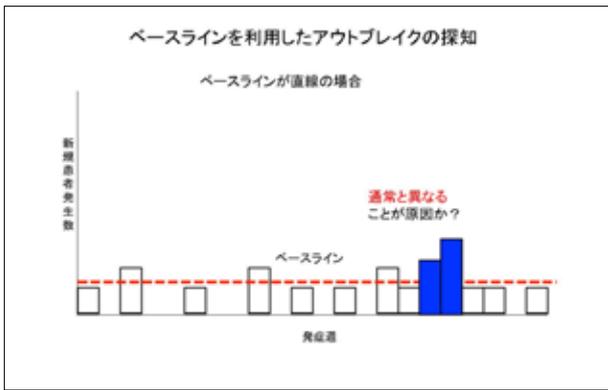
- アウトブレイクとなる可能性のあるもの
- 呼吸器感染症などMG時に感染伝播が増強されるもの
- バイオテロ病原体として使われる可能性があるもの
- 重症となり1症例でも調査及び(又は)対策が必要となるもの
- 主催国では通常は見られない輸入感染症
 - 特に薬剤耐性菌や通常見られない血清型の菌
- イベントの参加者が免疫を有さない土着性の疾患(風土病)
- 感染性が強い疾患
 - ノロウイルス感染症や麻疹など
- IHR(2005)の基に報告義務がある疾患
 - 国際的に感染拡大の恐れのあるすべてのイベント
 - 天然痘、ポリオ、新型インフルエンザは1例でも報告対象疾患

Public Health for Mass Gatherings: Key Considerations
 Chapter 9 Disease surveillance and outbreak response P84より引用。一部改題

このような形で優先性を決めたら、次は対象としての母集団を決めます。すなわち全数把握とするのか定点把握とするのかということです。そして、インディケータとしては、実数なのか、割合なのかを決めていきます。例えば、東京都民を対象とした場合に、今日と明日とでそんなに大きく人口が変わるわけではありませんから、今日のデータと明日データの比較は実数でも結構です。しかし、マスギャザリングの状態となりますとどうでしょう。マスギャザリングの時にはある地区の人口に十万人がプラスされることとなりますから、割合や発生率といった形で比較しないとうまく表現できないかもしれません。



次に報告要領です。報告疾患は、検査で確定された疾病なのか、症候群なのか。報告の時期は、即時報告なのか、7日以内に報告なのか、1ヵ月後なのかなどを決めていきます。これらはすべて目的である「アウトブレイクの検知」に応じて検討する必要があります。



このようなサーベイランスでは、ベースラインを知ること、いつもと少し違う「異常」を検知することが可能となります。しかし、ベースラインは必ずしも直線ではありません。インフルエンザのような季節的な流行があるものについては、例えば過去5年間のデータから、ベースラインの曲線を知ることができます。こうすると、いつもより早い発生であるとか、多いとか、また季節外れのものが発生しているといった具合に、異常を知ることができるのです。

サーベイランスの限界

- すべての疾患が対象となっているわけではない！
 - 優先性が高い疾患を“想定”して対応
- ベースラインが高いとアウトブレイクが埋没してしまう！

サーベイランスの限界

- すべての疾患が対象となっているわけではない！
 - 優先性が高い疾患を“想定”して対応
- ベースラインが高いとアウトブレイクが埋没してしまう！
- 質的な異常をとらえられない。

しかし、サーベイランスには限界があります。まず、先程から述べているように優先順位を決めて疾患を絞り込んでいきますから、すべての疾患が対象となっているわけではありません。すなわち優先性が高い疾患を“想定しての対応”になります。次にベースラインが高いとアウトブレイクは埋没してしまうということもあります。

同じように、休み後に海外から輸入されたインフルエンザであっても、もともとベースラインが高ければ、なかなか検知されにくいということになります。このスライドは、本日お越しになっている大東文化大の中島先生からいただいたものですが、ベースラインが高いと、小さいシグナルは見つけにくいという例えです。さらに、質的な異常はなかなか捉えにくいということもあります。

何かおかしな“質的な異常”

インフルエンザを例に・・・

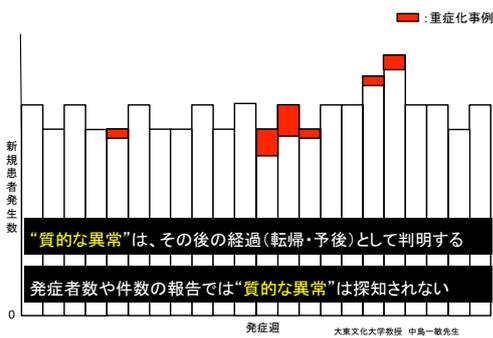
- 肺炎
- 呼吸不全
- ICUケア
- 入院
- 脳炎・脳症
- 意識障害
- 痙攣
- 腎不全
- 黄疸、肝機能障害
- 出血傾向
- 脱水
- 治療抵抗性
- 死亡
- etc.....

インフルエンザの経過中に重症化するのを、・・・

大東文化大学教授 中島一哉先生

インフルエンザを例にとってみると、「何かおかしな質的な異常」というものには、肺炎やICUのケア、脳炎や脳症、意識障害などの重症な患者の出現があります。これらは、いずれもインフルエンザが発生した時に重要な情報なのですが、このような重症化はインフルエンザの経過中に発生するので、「インフルエンザが発生した時に直ちに報告」としたアウトブレイク検知のシステムでは、この予後・転帰は反映されないのです。

ベースラインを利用したアウトブレイクの探知



このスライドでは、重症化した患者の発生を示しておりますが、患者数の増加に先じて重症化の患者さんの集積があったというようなことは、あとで気がつくことかもしれません。すなわち、発症者の数や件数の報告では、質的な異常は探知されにくいということです。

サーベイランスの限界

- すべての疾患が**対象**となっているわけではない！
 - 優先性が高い疾患を“**想定**”して対応
- ベースラインが高いとアウトブレイクが**埋没**してしまう！
- **質的な異常**をとらえられない。
- 適切に**管理**されているか確認が必要！

サーベイランス・システム評価に必要な特性

- | | |
|------------------------------|---|
| 1) 単純性 <u>Simplicity</u> | 6) 陽性的中率 <u>Predictive value positive</u> |
| 2) 柔軟性 <u>Flexibility</u> | 7) 代表性 <u>Representativeness</u> |
| 3) データの質 <u>Data quality</u> | 8) 適時性 <u>Timeliness</u> |
| 4) 許容性 <u>Acceptability</u> | 9) 安定性 <u>Stability</u> |
| 5) 感度 <u>Sensitivity</u> | |

最後にシステムが適切に管理されているかの確認も重要

です。サーベイランスのシステム評価に必要な特性には、9つあります。サーベイランスは、できるだけ単純で明快な方がいいです。その方がフレキシブルに変えることができます。またデータの質はできるだけ高い方がいいとか、許容性が高いものの方がいいなど、色々な特性があるわけですが、これらの中で単純で柔軟性が高く、感度が良く、適時性あるといったファクターが極めて重要ということになります。

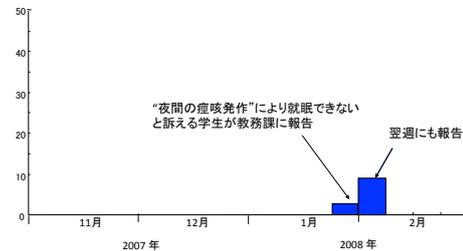
サーベイランスの限界

- すべての疾患が**対象**となっているわけではない！
 - 優先性が高い疾患を“**想定**”して対応
 - ベースラインが高いとアウトブレイクが**埋没**してしまう！
 - **質的な異常**をとらえられない。
 - 適切に**管理**されているか確認が必要！
- **想定外のイベント**に対応することになったら・・・

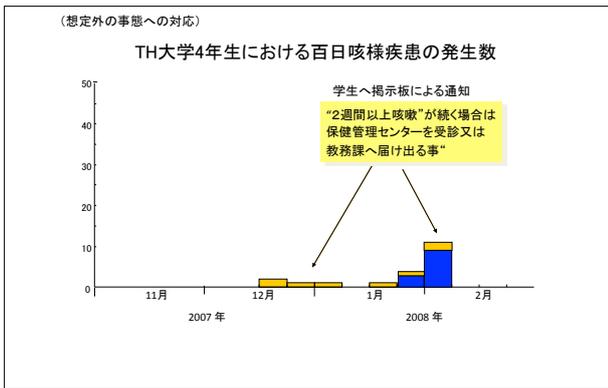
このようにサーベイランスを行う上での留意事項がありますが、所詮、「想定内の対応」を行っているわけです。想定外のイベントに対応するとしたらどうなるのでしょうか。

(想定外の事態への対応)

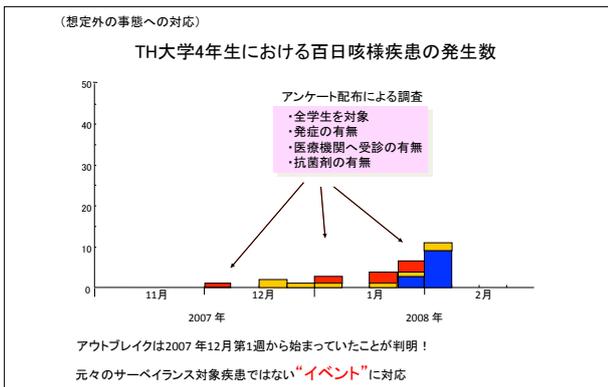
TH大学4年生における百日咳様疾患の発生数



2007年から2008年にかけての冬の時期に、TH大学医学部の4年生の学生の中で、夜間、痙咳発作のために就眠できないと訴える者が複数いると、教務課から付属病院の感染管理室に連絡が入りました。当初は、「何とかなんでしょう」高を括っていましたが、次の週にはもっと増えてきたのです。



これは大変なことになったと思いました。2007年の夏には、四国のある大学病院で医学生の百日咳アウトブレイクがあり、医学部が休講となるということが発生していたからです。まずはもう少し詳しく調べる必要があるということになり、学生に掲示板に、「2週間以上の咳嗽が続く場合には保健管理センターを受診、または教務課に届けてください」と通知しました。すると実は、12月中旬から患者がいたということがわかったのです。しかし、ちょうどこのころは冬休みにはいっており、学生は病棟実習に入る前だったため、事態が大きくなりませんでした。



われわれは、さらに全体像を把握するために、4年生の全学生を対象にアンケートを行うことにしました。調査項目は、発症の有無、医療機関への受診の有無、抗菌剤の使用の有無を含めました。その結果、なんと12月の初めから出ていたことがわかったのです。まさにヒヤリハット事例でした。このエピソードは、元々、医学部の学生で百日咳の患者が出るとは誰も想定していなかった「イベント」に対応したというものになります。

アウトブレイク探知のためのサーベイランスの活用

インディケーター・ベース・サーベイランス (IBS)

- ある指標を報告することで異常を探知
 - 疾病サーベイランス (検査で確定後に報告)
 - 症候群サーベイランス (ある症状を報告、検査結果を待つ必要なし)
 - クラスターサーベイランス (集団感染の発生件数を報告)

「〇〇〇の患者が、何人(件)発生している」

イベントベース・サーベイランス (EBS)

- さまざまな情報を、系統的に整理・確認して、そのイベントを評価
 - ルーモア・サーベイランス (噂や非公式情報を拾い集める)
 - WHOの「地球規模アウトブレイク警報・対応ネットワーク」
 - GOARN (Global Outbreak Alert and Response Network)

「何か変なことが起こっているかも??」

情報 (information) → 確認 (Outbreak Verification) → 迅速リスク評価 (Rapid risk Assessment) → 必要な対応 (countermeasure)

さて、ここで皆さんには、新しい言葉「イベントベース・サーベイランス」を是非覚えていただきたいと思います。これは、様々な情報を、系統的に整理・確認して、そのイベントを評価するという考え方の活動です。別名、ルーモア・サーベイランスとも言います。噂や非公式情報を拾い集めるという意味ですが、これはWHOが新興・再興感染症対策の一環として行っている「地球規模アウトブレイク警報・対応ネットワーク (GOARN)」と申しますが、これに使われている手法とも同じです。すなわち、何か変なことが起こっているかも知れないという噂情報を聞きつけては対応しようという活動です。ここで行われることは、まず情報を集め、この情報からアウトブレイクであるか否かの確認を行います。そして、迅速にリスク評価を行い、必要な対応を行っていくという活動です。

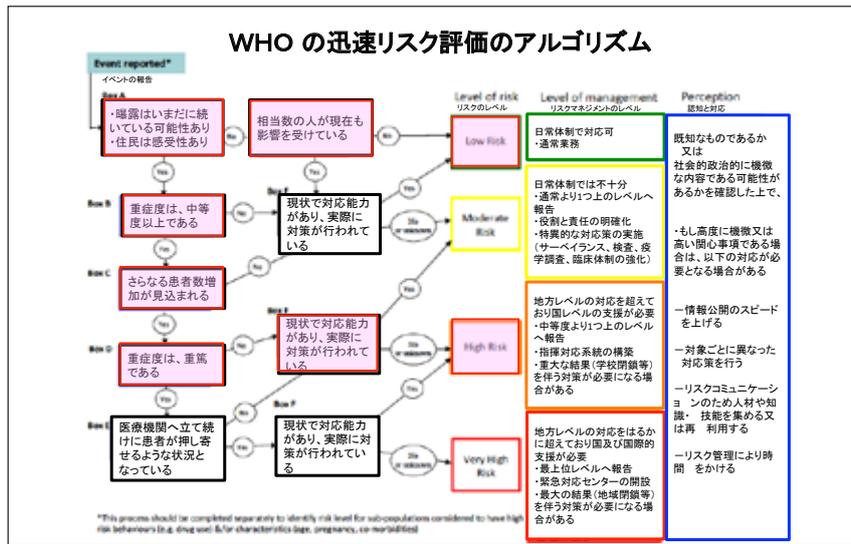
迅速リスク評価の5ポイント

1. 患者の数が多いか否か? (1 2 3)
2. 重症度が高いか否か? (1 2 3)
3. 対応策があるか否か、対応能力が十分か否か? (1 2 3)
4. 感染の要因(曝露)が続いているか否か? (1 2 3)
5. 感受性者が多いのか否か? (1 2 3)

公衆衛生上の重要性 (impact)

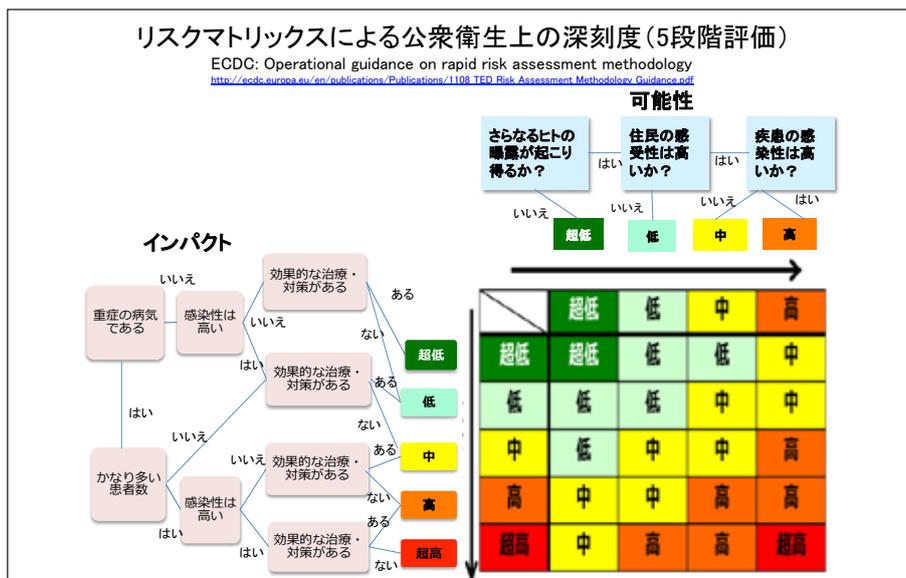
地域での流行の可能性 (Probability)

この迅速にリスク評価するポイントは5つあります。まず(1)患者の数が多いかどうか、(2)重症度が高いのかどうか、(3)対応策があるのか、または対応能力が十分であるかどうか、そして(4)感染の曝露の要因が未だ続いているかどうか、最後に(5)感受性者となった人がいるのか、多いのかといったことです。これらを評価して、できれば数値化してみます。最初の(1)から(3)の3項目は公衆衛生上の重要性 (public health impact) をみるものであり、(4)と(5)の2項目は現場で感染症が流行するかどうかの可能性 (probability) をみるものです。impactとprobability、この2つによってイベントを評価します。



このスライドは、WHOの西太平洋地域事務局が出している新興感染症やアウトブレイクの評価のアルゴリズムです。イベントが報告された場合には、最初に Box A を見てください。「曝露はいまだ続いているか、住民は感受性があるか」を評価しまして、もしこれが無いという場合、「相当数の人が現在も影響を受けているかどうか」を考えます。「いや、そんなに数は多くない」と判断された場合は、Low Risk となります。もし Box A で、「いまだ曝露は続いている、住民

は感受性がある」となった場合には、「重症度が中等度以上であるかどうか」を評価します。そして、「さらなる患者の数が増えるかどうか」、さらに「これが本当に重篤である」を評価していきます。もし「これが重篤でない中等度だった場合」は、Box E の「現状で対応能力があって、実際に対応できているかどうか」を見ます。そこで「対応できていません」となれば、High Risk と判断されるというフローになるわけです。



ヨーロッパの ECDC は、同じように impact と probability を 2 軸にして、公衆衛生上の深刻度を 5 段階で評価するリスクマトリックスをつくっています。

国立感染症研究所のリスクアセスメント表を用いたリスク評価

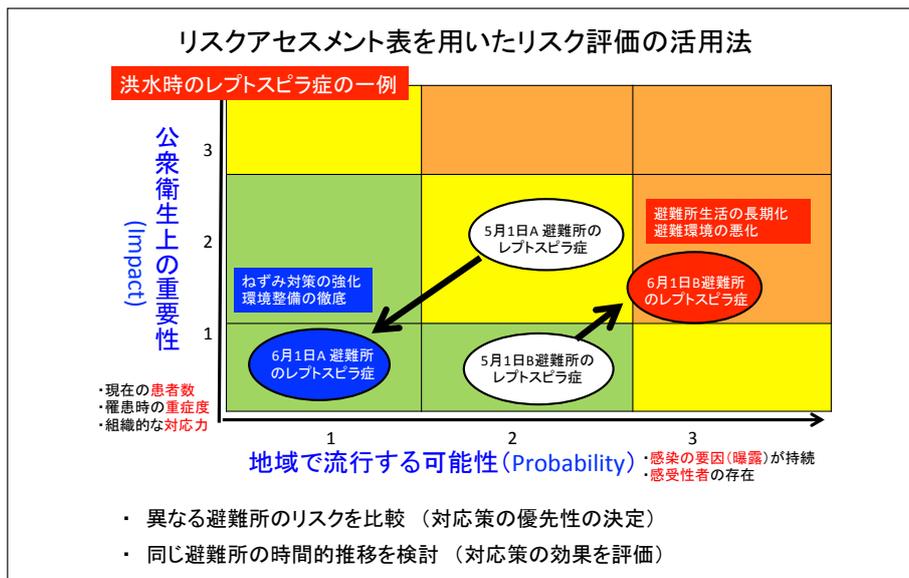
平成28年熊本地震における被害・感染症に関するリスクアセスメント表(2016年4月19日現在)

感染源・経路別にみた分類	地域で流行の可能性	公衆衛生上の重要性	リスクの総合的な評価	コメント
避難所の過密状態に伴う感染症				
急性呼吸器感染症	3	2	3	RSウイルス感染症の活動性は低下傾向であるが、避難所での過密状態が継続すれば発生リスクが高まる。気温・湿度の変動も病原体伝播・避難者の体調に影響する。レジオネラ感染症はヒートショックのリスクを高める可能性がある。
インフルエンザ/インフルエンザ様疾患	3	2	3	近隣にも当該地域でも活動性は低下傾向であるが、14歳現在でも県内で蔓延が出ている地域があるので避難所内でインフルエンザ様疾患の発生には注意が必要である。
結核*	1	2	1	発生リスクは必ずしも高くないが、咳が週間以上続く場合には鑑別が必要である。治療中の避難者の場合は、適切な服薬継続が重要である。
水系/食品媒介性感染症				
感染性胃腸炎/急性下痢症 (黄色ブドウ球菌・サルモネラ・キャンジドバクテリウム・病原性大腸菌・ノロウイルス・ロタウイルスなど)	3	2	3	避難所でノロウイルス感染者の発生が報告されており、感染発生動向調査による当該地域におけるロタウイルスの活動性は全国より高く、避難所における感染性胃腸炎の発生および感染拡大のリスクは高い。嘔吐・下痢の症状が出た際は速やかに申告するよう避難者、支援者を含めすべての避難所関係者に周知する。避難所に入入りする個人の手指衛生対策強化に加えて、避難所等における食品衛生管理の強化、トイレの衛生状態の維持が重要である。
野外活動等で注意する感染症				
創傷関連皮膚・軟部組織感染症	2	3	3	がれき除去等の活動に伴う受傷による細菌感染や皮膚感染症の発生可能性がある。発症のおそれがある患者の予防処置としては、必要に応じて破傷風トキソイドの接種が行われる。
節足動物等の媒介による感染症	1	2	1	ツツガムシ、日本紅熱熱、SFTS(重症熱性血小板減少症候群)などのダニ媒介性感染症の発生の可能性があり、発熱患者には野外での行動歴や刺し口の有無を確認する。
ワクチンで防ぐことのできる感染症				
破傷風	2	3	3	外傷後、泥や土壌細菌等に感染し、がれきや泥の除去作業時にリスクがあるため、発症のおそれがある患者の予防処置としては、必要に応じて破傷風トキソイドの接種が行われる。
麻疹 (はしか)	1	3	2	輸入病等により持ち込まれた。また避難所に感受性者(乳幼児等やワクチン未接種者等)が居住する場合、重症かつ空気感染により伝播する麻疹は常に最大級の警戒を要する必要がある。麻疹様症状を呈する者が認められた場合には速やかな鑑別が必要である。
風疹	2	2	2	避難所での発生があると、ワクチン未接種の成人を中心に感染伝播する可能性がある。妊婦初期の感染は先天性風疹症候群のリスクがある。(妊婦中の風しんワクチン接種は禁忌)
ムンプス(おたふくかぜ)	2	2	2	全国平均より発生しやすい地域もあり、集団の感受性によっては注意を要する。
水痘(みずぼうそう)	2	2	2	水痘の発生は低レベルに維持されているが、空気感染により伝播することから避難所において感染が確認された場合には速やかに適切な対応をとる。
百日咳	2	2	2	県内の定着サーベランスにおいて大きな流行は見られていないが、百日咳様症状(持続的な乾性咳嗽や喘鳴咳嗽)を認められた際には医学機関への相談等が必要である。
肺炎球菌	1	2	1	東日本大震災において震災直後から1週間程度の間には肺炎球菌性肺炎が多発している。
その他				
体液を介して感染する疾患 (H型芽生菌・型芽生菌)	1	2	1	
細菌性髄膜炎、ウイルス性髄膜炎	1	2	1	

*被災直後よりも避難所での滞在が長期になった場合に問題となる

国立感染症研究所は、災害が発生した時の感染症のリスクアセスメントを行っております。スライドの左側に現地で流行するかもしれない感染症を感染経路別に列挙し、地

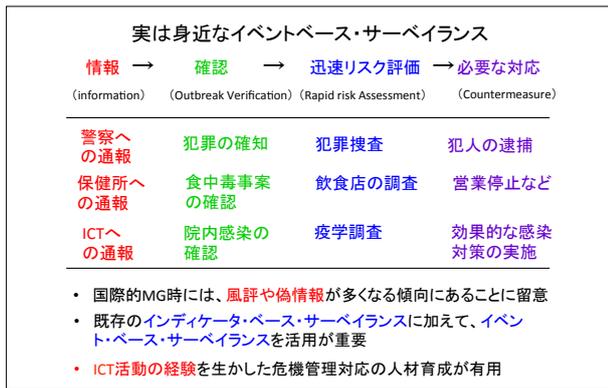
域の流行の可能性、公衆衛生上の重要性、この2軸から出されるリスクの総合的な評価を数字で示しています。



このようなリスクアセスメントは、色々な形で使うことができます。例えば、洪水が発生した時に、しばしばネズ

ミが媒介するレプトスピラ症の流行が気になります。例えば、幾つかある避難所のなかで、5月1日現在の避難所A

と避難所Bのレプトスピラ症の状況を比較してみましょう。AとBでは、Aの方がよりリスクが高いので、どちらかを優先的に対策を行うかを決めるときにAを選択するということになります。また同じ避難所の時間的推移をみたり、対応策の効果を評価したりすることにも使用できます。たとえば、5月1日から6月1日の1カ月間で、ねずみの対策が強化されて、環境の整備も徹底されてリスクが低くなったとか、また逆に避難生活の長期化によって環境が悪化し、レプトスピラ症のリスクが高くなったという具合です。



今、私がお話ししましたWHOが行っている、高尚なイベントベース・サーベイランスですが、実は身近な活動と言ってもいいかも知れません。実は警察で行っている色々な活動は、「何らかの犯罪が起こっています」という通報があると、直ちに警察官が現場に駆けつけて犯罪を確認し、犯人を捜査し、逮捕につなげていく（理想的には・・・）というものになっています。すなわち警察活動は、イベントベース・サーベイランスに基づいた活動と言ってもいいかもしれません。保健所が行っている食品監視活動はどうでしょう、医師からの届け出、または「一般の市民からの通報に基づいて食中毒かもしれません」という情報が上がってきたら、大抵の保健所では条例に基づいて食中毒事案として確認し、しっかりした調査や対応に繋がっていかねばならないということになっていると思います。

もっと身近なものでは、病院における Infection Control Team の活動です。リンクナースから、「この病棟で変なことが起こっている」という通報があると、必ず ICT は現場に出かけて、院内感染として確認し、疫学調査を行い、効果的な感染対策を実施していると思います。このように ICT の活動は、イベントベース・サーベイランスに基づいたものとなっております。

国際的なマスギャザリングの時には、風評や偽情報が多く入ってきますので、本当であるかどうかの確認がとても大事で、とても難しいとは思いますが、これらのことに留意しながら活動を続けていかなければなりません。実際には、既存のインディケータベース・サーベイランスに加えて、このイベントベース・サーベイランスの活用が極め

て重要ではないかと思っております。そのための人材が不足しているというのであれば、是非とも病院で活躍している ICT のメンバーの経験を上手に活用することが重要ではないかと思えます。

2 アウトブレイクの概要を知る

- 記述疫学

集めた“症例”の特徴を時、場所、ヒトの要素に分解する

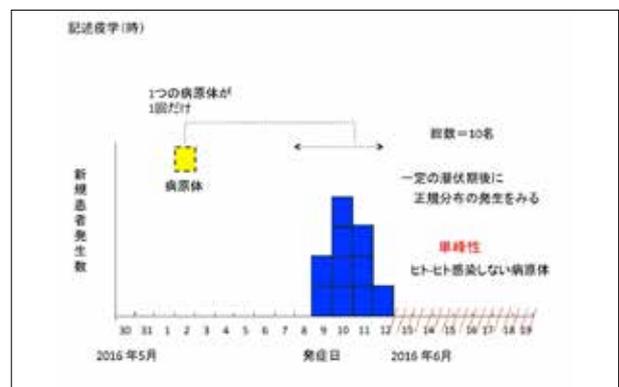
次にアウトブレイクの概要を知るという内容ですが、記述疫学といいます。集めた症例の特徴を、時、場所、ヒトの要素に分解するという、まさにジョン・スノー先生が行った手法です。

-時-

- ・ 発症のパターン
- ・ 時間的な推移

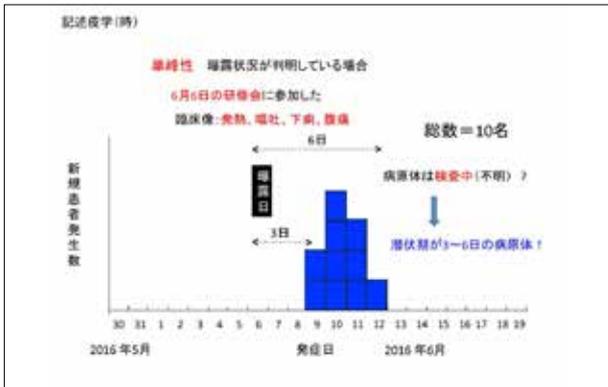
- 曝露情報を加えて検討
- 病原体情報を加えて検討

まずは、「時」の要素の検討です。ここでは、時間的な推移による発症の様子を見ていきます。これに曝露情報を加えて検討したり、病原体情報を加えて検討したりするとよりわかりやすくなります。

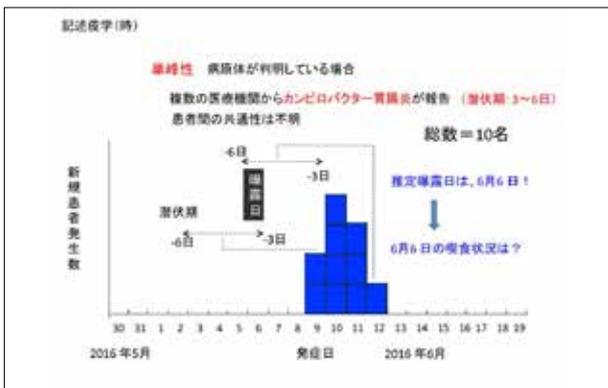


一つの病原体が1回だけある集団に採用した時に、横軸

に発症日、縦軸に新規患者発生数をとったグラフで示してみますと、感染症ですから一定の潜伏期間後に正規分布の患者さんの発生をみるということが起こります。このような山を見たとき、私たちは単峰性の山を見たという言い方をします。12日以降に患者さんが出ていないというのも、一つの所見になります。これは、「ヒトからヒトに感染しない病原体である」といったことを示しています。

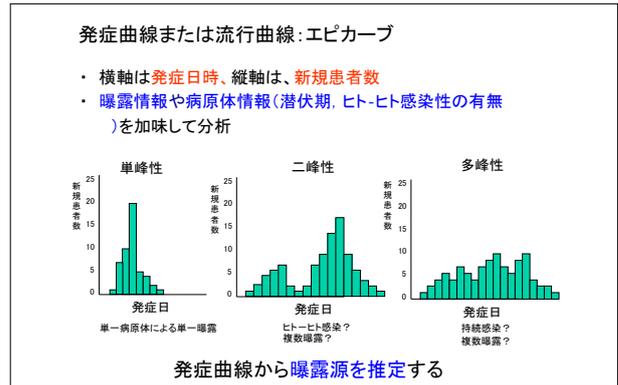


では、こういった単峰性の山を見た場合、まず曝露情報が判明しているとした場合はどうなるでしょうか。本日6月6日の研修会に参加した皆さんが、後日、発熱や嘔吐、下痢、腹痛を呈してしまったと仮定しましょう。この場合、病原体は検査中で不明ですが、最初に発病した方が3日目に、最後に発病された方が6日目ですから、この病原体の潜伏期は3～6日であることを示しています。発熱や嘔吐や下痢や腹痛を示す疾患のリストの中から、潜伏期が3～6日の病原体を選んで、それを優先的に検査すればいいということになります。

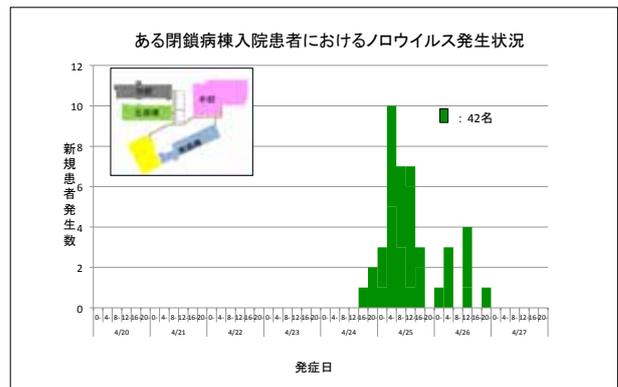


もう一つ、今度は病原体がわかっている場合です。例えば、複数の医療機関からカンピロバクター胃腸炎の患者さんが発生したと報告があったとします。まだ患者さん相互の疫学的関連性は、調査の前ですから分からない状況です。しかし、カンピロバクターは潜伏期が3～6日であることが判明しています。そうしますと、最初の方が発病するにはマイナス3～6日にかけてカンピロバクター入りの何かを食べなければなりませんし、最後の方もマイナス3～6

日の間に何かを食べなければいけません。しかもこれは単峰性ですから、曝露は1回きりしかありえない、ヒトからヒトへ感染しないという形ですから、これは共通した日には6月6日の今日という形になるわけです。食中毒と考えられるので6月6日の喫食状況を徹底的に調べればいいということになります。通常の食中毒の場合には、すべての患者さんを、可能性のあるすべての日にちに遡って調査しなければならないのですが、単峰性であるという情報が1つ加わるだけで、6月6日に集中して調査を行っても良いということになります。



今、お話ししたグラフを、発症曲線といいます。この形から単峰性であったり、場合によっては二峰性であったり、または持続的な感染の場合は多峰性というように、パターンを解析するわけです。このように発症曲線からは、推定される曝露源を検討するために行います。



これはある病院に入院中の患者さんにおいてノロウイルスがアウトブレイクした時の発症曲線です。一見すると二峰性に見えるかもしれませんが。

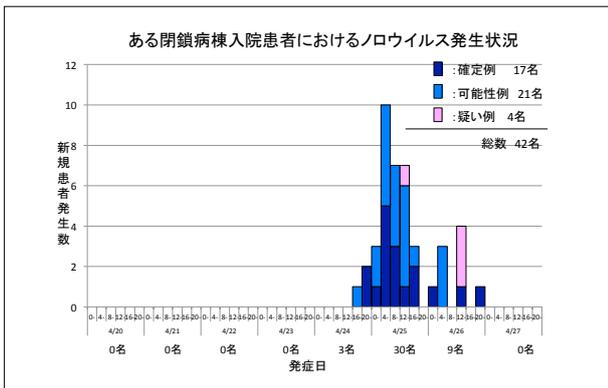
発症曲線から曝露源を推定する

ある閉鎖病棟入院患者においてノロウイルス感染症が発生した！

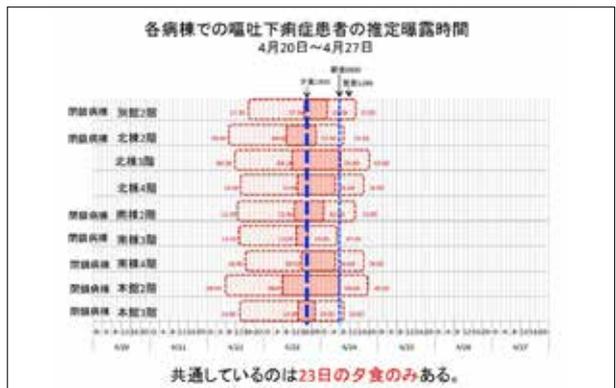
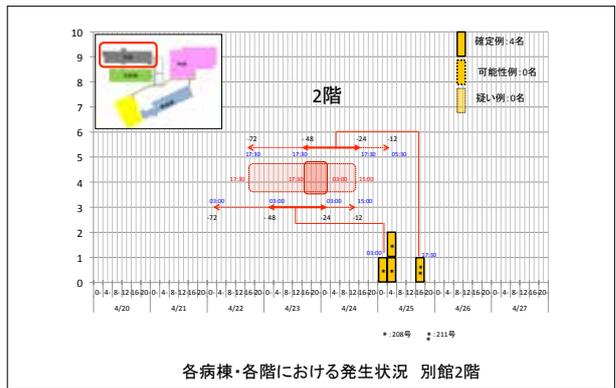
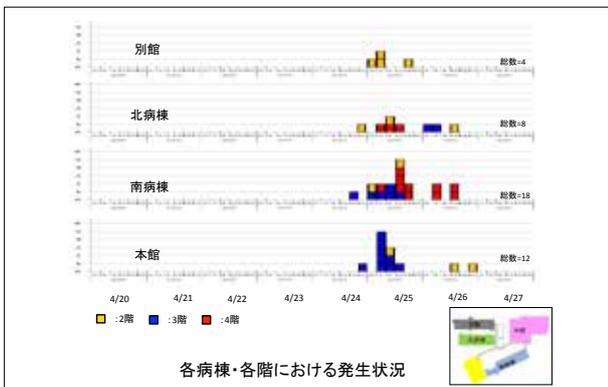
・ 症例定義

- 確定例 (Confirmed case)
 - ・ ノロウイルスが分離された者、症状の有無は問わない
 - ・ ノロウイルス分の感度が確認された患者
- 可能性例 (Probable case)
 - ・ 嘔気・嘔吐、下痢、腹痛、発熱のうち2つの症状を有する患者
 - ・ ノロウイルス感度の可能性が高い患者
- 疑い例 (Suspected case)
 - ・ 嘔気・嘔吐のみ、下痢のみ、腹痛のみの患者で発熱の有無は問わない
 - ・ ノロウイルス感度が疑われるが、心理反動的に症状が誘発された患者や他の疾患の紛れ込みが否定できない者
- 除外例
 - ・ 発熱のみの患者、又は嘔気・嘔吐の症状を有するが、主として上気道炎症状を呈する患者

しかし、本事例では、すべての患者さんにノロウイルスの検査を行っているわけではありませんでした。そこで解析する時には、次のように症例を定義することにしました。「確定例」はウイルスが検出された者、「可能性例」は嘔気・嘔吐、下痢、腹痛、発熱のうち2つ以上の症状を有する者で、ノロウイルス感染の可能性が高い患者としました。「疑い例」というのは、嘔気・嘔吐のみ、下痢のみ、腹痛のみといった患者さんで、ノロウイルスの感染が疑われるが、心理反動的に症状が誘発された患者さんや他の疾患の紛れ込みが否定できない者としました。



そして、改めてグラフを見てみますと、ピンク色の疑い例が抜けるため、やはり単峰性になることがわかりました。



次に、別館、北、本館、南病棟における発症曲線を施設毎に書いてみました。ノロウイルスの潜伏期は、通常は24時間から48時間ですが、最大で見積りますと、12時間から72時間であるといわれています。このことを考慮して、最初に発症したヒトと、最後に発症したヒトの推定曝露時間を調べ上げたところ、図で赤く塗られた部分が、共通する時間帯となります。これをすべての病棟のすべてのフロアで行い、全部書き並べてみたところで、共通部分は4月23日の夕食しかありえないということになりました。そして夕食を作った従事者の中からノロウイルス陽性者が見つかったので、これが原因であるという確証を得ることができました。このように、発症曲線では、曝露源を検討するときに使います。

-場所-

- ・ 病原体に曝露された時の場所
- ・ でなければ、発症した時の場所、住所で代用

- 症例相互の位置関係は？
- 時間の推移による発症した場所が変化するか？
- 特異な施設や構造物との位置関係は？

次は「場所」の要素の検討です。本当は「病原体に曝露されたときの場所」が知りたいのですが、そうもいかない

時は仕方ありません。「発症した時の場所」や「住所」で代用します。これは警察官が放火犯やひったくり犯の犯行現場や被害者の住所をプロットingするのとよく似ています。



このスライドは、東京都内で発生した嘔吐・下痢症の患者さんの住所でマッピングしたものです。症例相互の位置関係や、何か特徴的な集積は、わかりませんでした。



しかし、これを「6月6日に行った場所」というように行動歴でプロットしてみると、この辺に集中していることが分かるわけです。このようなことは、集団を対象にした「疫学」であるがゆえに分かることです。



このスライドは、関東で発生した〇〇〇症の発生事例としています。患者さんが5名おりますが、住所で調べてもよ

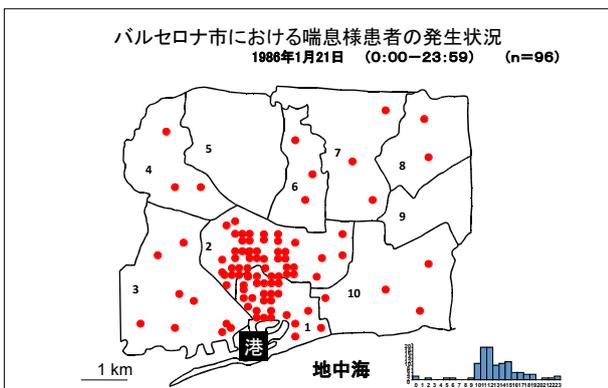
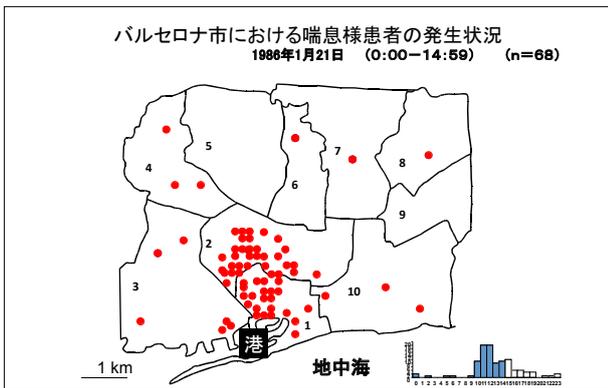
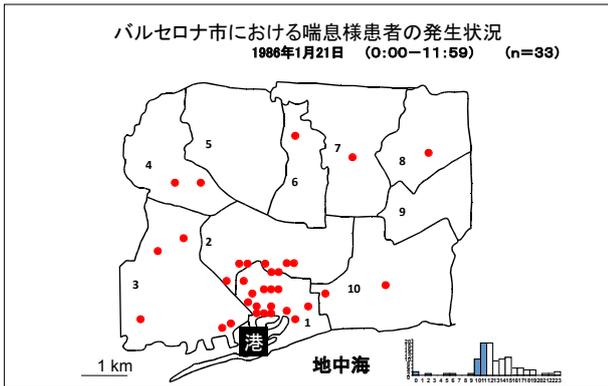
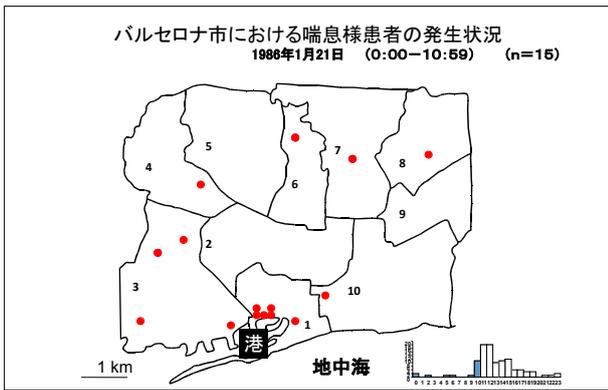
くわかりませんでした。



では、この方々がどこに勤務しているかというように「職場」を調べてみてましたが、これもよくわかりません。



しかし、よく分からないもの同士を繋げてみるとどうでしょう。ちょうど池袋のあたりで合流していることがわかります。これが例えば、腸管出血性大腸菌感染症であれば、「池袋でよくいく焼肉屋さんといったらどこですか」と、2、3人に聞いてみて、もし「〇〇」という共通の店名が出てきたらピンゴです。そこを足掛かりにして徹底的に調査していきます。今回は、食中毒を例にしたものですが、意図的に病原体がばら撒かれるようなバイオテロの時に、どこで犯行が行われたかという調査も、同じやり方で行うことになるでしょう。



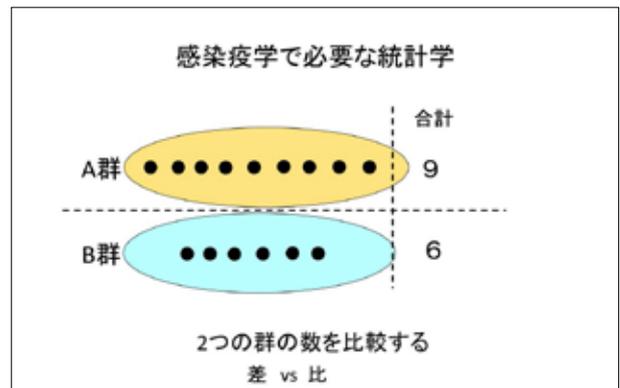
このスライドは、実際に起こった事例です。スペインのバルセロナで原因不明の喘息の患者さんが多発しました。しかもなぜか昼の時間帯です。よく調べてみると、港から内陸部にかけて、時間の経過とともに発生地が移動してい

ることがわかりました。この現象は、港から荷卸しされた大豆のトラックでの輸送と関係があることが、のちほどわかりました。

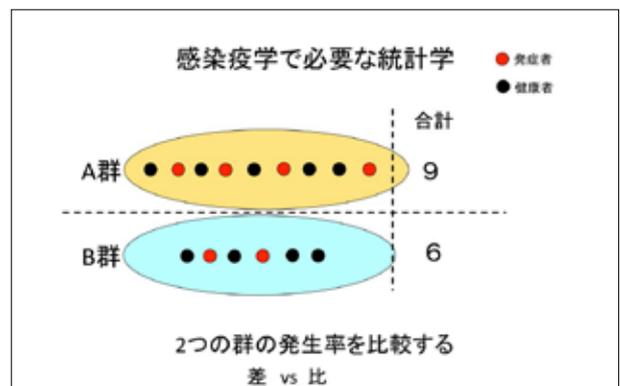
3 リスク因子を評価する - 解析疫学

2つの“群”を比較する

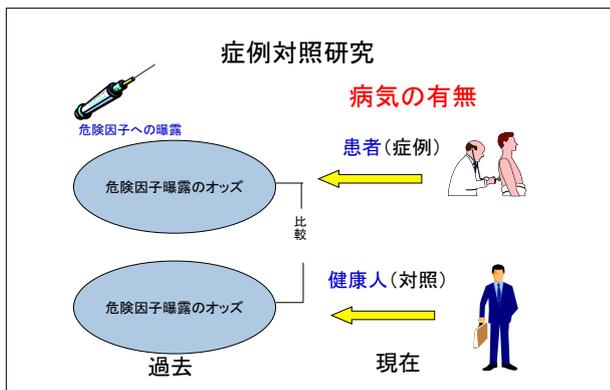
次にリスク因子を評価するという話をしましょう。これは簡単にいうと2つの群を比較することになります。



例えばA群とB群を比較するには、どのようなやり方が有るでしょう。このスライドのA群には9名いて、B群には6名がいるとします。どちらが多いかの比較には、2通りあって、差をとって3名多いという言い方をするか、それとも割り算をして1.5倍多いとするかのどちらかです。



今度は、A群9名とB群6名の中で、発病した方を赤色で示してみました。



今度は、症例と対照について、過去にさかのぼって、それぞれの群の危険因子への曝露のオッズを比較します。

症例対照研究におけるオッズ比

	症例	対照
曝露あり	a	b
曝露なし	c	d
曝露のオッズ	a / c	b / d

オッズ比 = $\frac{\text{症例のオッズ}}{\text{対照のオッズ}} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$

コホート研究の時と同じように、曝露があるとない、症例と対照というように2×2表を作成します。症例における曝露のオッズは、曝露なしを1とした時の曝露ありの数ですから、a/cとなります。同じように対照における曝露のオッズはb/dとなります。オッズ比は、症例群のオッズを

対照群のオッズで除したもので計算されます。その結果は、2×2表の数字の斜め掛け算adをbcで除したものであるという簡単な数式となります。こんどは、症例は対照に比べて何倍、危険因子に関連があったかが分かります。

まとめ

1. アウトブレイクを検知する
 - ルーティンに行うインディケーター・ベース・サーベイランス
 - 緊急時対応としてのイベントベース・サーベイランス
2. アウトブレイクの概要を知る
 - 記述疫学(時、場所、ヒト)の解析
 - 感染源・経路に関する仮説を考察
3. リスク因子を評価する
 - 仮説を検証
 - コホート研究
 - 症例対照研究

ご清聴ありがとうございました！

今、お話しした内容をまとめますと、アウトブレイクを検知するためには、ルーティンに行うインディケーター・ベース・サーベイランスに、緊急時対応としてのイベントベース・サーベイランスを上手に組み合わせるのがいいという事でした。アウトブレイクの概要を知るためには、時、場所、ヒトに分けて考察する記述疫学が必要で、感染源、経路に関する仮説はこの記述疫学から求めていきます。最後に、リスク因子を評価するための研究の方法として、コホート研究と症例対照研究の2種類があるというお話しをしました。私は、マスギャザリング時のアウトブレイク対応として、「気付き」や「対応」に是非このような手法を活かしていただきたいと思っております。

以上です。ご清聴ありがとうございました。