計畫編號: DOH94-DC-1113

行政院衛生署疾病管制局九十四年度科技研究發展計畫

建立整合性急診症候群偵測系統暨評估症候群偵測系統在新興傳染病/生物恐怖時之監測效益

研究報告

執行機構:國立台灣大學公共衛生學院流行病所 計畫主持人:金傳春

研究人員:吳宗樹、石富元、蕭靜怡、梅里義、葉雨婷、 顏慕庸、邱展賢、劉建財

執行期間:九十四年三月一日至九十四年十二月三十一日

本研究報告僅供參考,不代表衛生署疾病管制局意見

目錄

膏	•	摘	要
-52-		4167	_

	- 、	中文	摘要·	•••••	•••••	••••••	•••••	•••••	• • • • • • • • •	(2)
	二、	英文	摘要·	•••••	•••••	• • • • • • •	•••••	•••••	••••••	(3)
貮	、本	研究								
	一、	前言	`•••••	•••••	•••••	• • • • • • •	••••••	•••••	• • • • • • • • •	(4)
	二、	材料	與方	法	•••••	• • • • • • •	••••••	•••••	• • • • • • • • •	(10)
	三、	結果	•••••	•••••	•••••	• • • • • • •	•••••	•••••	••••••	(16)
	四、	討論	•••••	•••••	•••••	• • • • • • •	•••••	•••••	••••••	(30)
	五、	結論	與建	義	•••••	• • • • • • •	•••••	•••••	••••••	(32)
	六、	致謝	}····	•••••	•••••	• • • • • • •	•••••	•••••	• • • • • • • • •	(35)
	七、	參去	· 文獻·	• • • • • • •	•••••		• • • • • • • •	• • • • • • •	• • • • • • • • •	(36)

中文摘要

傳染病偵測系統是面臨全球新興傳染病與生物恐怖攻擊活動時,最重要且具有最大經濟效益的一道公共衛生防線。由於過去傳統的傳染病偵測系統對公共衛生單位而言,屬於接受醫療院所通報資訊的「被動式」作法,在傳染病防治的疫情掌握會有時效性較晚的遺憾,特別是面對新興傳染病與生物恐怖攻擊武器在人類感染的流行「初期」多屬輕微的症狀,增加醫療院所判別與通報的難度,公共衛生單位往往須等到大量病患出現或聚集時,方能察覺異常與流行。自動化症候群偵測系統能主動每日例行蒐集訊息,並增加公共衛生防疫單位對於病徵等疫訊異常的警覺敏感度,本研究團隊在本年度運用目前疾管局設立的急診症候群偵測系統資料,以及北市某醫院合作,嘗試建立整合性急診症候群偵測系統,同時評估此系統在新興傳染病/生物恐怖時的監測效益。

經由感染症、急診與小兒專科醫師的專家會議,同時參酌國際間症候群國際疾病分類碼分組,嘗試運用工業製程管理的累積和管制圖進行資料分析,克服歷史資料不足難建立回歸統計模型的困擾,結果顯示此法在短期資料分析上確實可行,值得進一步探究推廣應用於其他偵測系統的資料分析,本研究團隊以國際眼光成功建立具有我國本土流行性的腸病毒症候群與類流行性感冒症候群分組。進一步分析資料發現我國腸病毒流行的季節趨勢與其他重要流行病學特徵,本系統「每日運作」的特性也較現有其他偵測系統可提早二週偵知腸病毒的流行走勢。類流感的症候群資料分析上,也能發現類似的流行病學重要特徵,整合與比較現有實驗室偵測系統後,將更能提升病毒偵測的準確度與代表性。

同時本研究團隊也運用此系統資料與現有已知的傳染病聚集訊息進行比較,發現在資料品質穩定的地區,本系統確實能提早二週發現異常訊號。顯示此系統在新興傳染病或生物恐怖攻擊的偵測上,確有其可行與優勝之處。但在資料品質差的地區由於資訊不足,較難得到類似的結果,顯示提升本系統資料品質的重要性。本研究團隊研發的急診檢傷系統主訴標準介面,可大幅提昇資料輸入的品質與完整性,未來將擴大推廣應用。

目前合乎國內各公共衛生單位、醫療院所使用的整合性急診症候群偵測系統視覺化回 饋系統,業已開發,未來提昇資料品質後能更快速發揮系統功效,廣泛並成功應用於新興 傳染病的偵測與防治。此外,其他統計方法與改進地理資訊系統尚待進一步探究。

關鍵字:症候群偵測、新滋生傳染病、急性呼吸道症候群、腸病毒、流行性感冒、人畜共通傳染病、累積和管制圖、偵測系統評鑑、傳染病防治

ABSTRACT

Effective surveillance system of infectious disease (ID) is the most important and cost-effective prevention and control measure in facing the chllenges of emering/reemering ID and bioterrorism. To face problems of pssive surveillance and late responses, we initiated a timely automatic hospital emergency department-based syndromic surveillance (ED-SSS) that can hourly/daily collect and transfer medical information of both ICD-9 and chief complaints of the patients coming from 189 hospitals.. In this study, we developed a standardized chief complaint system, initiated a feed-back system and evaluated the timliness of the ED-SSS.

Through expert meetings involving pediatrician, infection and ED doctors, plus considering the international groupings of ICD-9-CM codes, we successfully developed SSS of the two most important epidemic IDs - enterovirus-71 (EV71) & influenza-like illness (ILI). We also used the cumulative sum chart (CUSUM) for the aberration detection statistics to correct the insufficient historical data for short-term data analysis and currently revised CUSUM with three outcomes is capable to apply to ED-SSS and also future other systems. The results found that our EV-like SSS integrating symptoms/signs and epidemiological characteristics detected abnormal signals around two weeks earlier than other systems. Similarly, ILI detection using SSS also showed much better representative and earlier.

To evaluate the effectiveness of ED-SSS from those clustering cases of the occurred outbreaks, we found our ED-SSS detected abnormal signal also about at least 1-2 weeks earlier than other systems in those places where the stability and quality of the data were good enough implying the major social responsibility of Taiwan-CDC is to continuously keep high quality of the ED-SSS data with more open-minded efforts. Additionally, standardized chief complaints can provide much better quality of data and overcome English language barrier.

On the other hand, we also developed the feedback visualization system for the ED-SSS considering data mining database and On Line Analytical Processing (OLAP) service. This approach through auto-mated data collection and medical informatic can definitely help Taiwan government health officials at both local and central levels to have better and efficient two-way communication systems with clinicians and other users to provide early warning signal to take immediate action for effective prevention and control and ultimately reach public health goals to prevent emering/re-emerging ID with group efforts. More advanced statistical methods and geographical information system research are in progress to avoid false-positives for more effective public health implementation.

關鍵字:Syndromic Surveillance, Emerging/Reemerging Infectious Disease, Enterovirus, Influenza, CUSUM charts, Evaluation of Surveillance System, infectious disease control

壹、前言

全球氣候變遷與人類繁忙的社會活動,分別導致各種新興傳染病的發現與傳播,其中以人畜共通傳染病所涵蓋的比例最多。面臨如此嚴峻的公共衛生傳染病防疫課題,傳染病偵測系統扮演最為重要的防治角色,經由設計與運作良好的疾病偵測系統,方能在新興傳染病流行發生的「初期」,即時掌握社區中的流行現況與民眾的健康情形。此外面臨當前國際間恐怖份子或有心人士已有使用生物恐怖武器進行攻擊的經驗,快速及時傳染病偵測系統更顯得重要與迫切。美國疾病管制中心生物恐怖預防及應變計畫(BioDefense),針對生物恐怖攻擊與公共衛生體系應變經驗曾提出多項建議,由於2001年美國炭疽病菌信件恐怖攻擊事件,當時炭疽桿菌確診病例為21位,並且有四名個案死亡,雖然僅有少部份人受到感染與死亡,但已經造成極大的社會恐慌與壞產成本的損耗。當時美國疾病管制中心共收到上千個等待檢驗的人類、環境檢體,超過十萬通的諮詢電話,上萬名接觸者的流行病學追蹤工作,這些突然大量的社會恐慌與資源消耗,幾乎癱瘓當時美國疾病管制局的運作,雖然事後發現真正受到感染的只有少部份的民眾,但其經濟與社會損失已然造成。18

美國疾病管制中心在經過九一一恐怖攻擊事件、炭疽桿菌恐怖攻擊事件 以及亞洲地區嚴重急性呼吸道症候群(SARS)爆發流行等一連串重要事件之 後,**毅然決然**投入 10 億美元的經費於聯邦及地方衛生單位。而美國疾病管制 中心所扮演的角色是整合各不同的研究單位、實驗室以及國內外組織,建立 一套全盤規劃的生物恐怖與新興傳染病防護網,直接向白宮負責彙報相關的 生物恐怖監測結果以及全球新興傳染病的流行現況。

此後美國疾病管制中心透過建立公共衛生資訊網絡,整合國內各相關衛生醫療資源,包括幾個重要的工作小組:

- 早期預警警示(early event detection):其下的主要計畫為生物感知研究(Bio Sense),透過症候群監測技術,進行各項早期預警的工作。
- **疫情爆發管理(outbreak management)**:專責疫情爆發時的相關管制 措施與疫情控制工作。
- 常規監測(surveillance):對於原有的定點醫師通報與法定傳染病通報 系統已規定的疾病,仍進行常規性的監測通報工作。
- 安全通訊(secure communication): Epi-X 單位,協助美國疾病防制中心與其他單位的安全通訊聯繫。
- 資料分析與解釋技術研發(analytic & interpretation): 負責開發各項 資料分析的方法與資料解讀的技術。
- 電腦資訊技術與維護(information dissemination):對於公共衛生資 訊網絡中的所有資訊,進行電腦系統與資料庫的維護、更新等工作。
- 公共衛生應變機制(public health response): 負責實驗室檢驗、疫苗 接種等預防工作及因應對策研擬的工作。

同時針對公共衛生體系面對新興傳染病與生物恐怖攻擊時,美國疾病管制中心提出建議與執行的參考包括:

- 確定所有疑似病例的結果:對於所有的通報疑似個案,或是警示系統發現異常的區域,均需加以確認是否有病例的發生,以提早實施全國的因應防疫作為。
- 對所有可能感染源進行整合性全面的疫情調查工作:調查指標病例的一切發病前活動地點、接觸人士、活動時間以及所有可能的感染來源,之後快速的定義危險區域、重要危險因子及需監測的接觸者,同時將這些資訊快速的分享到中央及其他地方衛生單位,以提高警覺。
- 提供後續醫療及衛生協助:衛生單位應快速的提供相關的診斷標準、治療建議、預防措施、環境中的危險因子與其他必要的醫療或

診斷資源、技術,以確保醫療單位內醫護人員隨時能掌控病患的病情與避免後續的疫情發生。

對於新興傳染病與生物恐怖攻擊而言,民眾在受到病原微生物感染的初期,所呈現的臨床症狀通常與一般傳染性疾病無法區辨,這也是為何當初美國受到炭疽信件攻擊時無法第一時間掌握疫情走勢的主因。為解決這種初期時臨床判別的困難,而能增加公共衛生體系對於異常事件的警覺,世界各國公共衛生學者提出跨領域整合的偵測方法,發展出對於不特異的臨床症狀進行症候群分組,以廣義概念化操作(generalization concepts)的原則,統整出幾個重要的症候群組後,運用電腦資訊技術進行大量資料的蒐集、分析與監測工作,透過數學統計的協助建立相關症候群的監測閾值(expection threshold),當遇有異常增加或時空聚集情形發生時 9-19,即可以透過公共衛生單位進行快速的主動疫情調查工作,提早偵知社區中的生物恐怖攻擊或新興傳染病發生事件。

症候群偵測系統的優勢在於透過資訊科技的協助,可以大量的蒐集門診、急診、緊急救護電話與藥品銷售等等已存在的電子資料,進行大量資料的分析,透過統計的大數法則(law of large number)與空間分析(spatial analysis)的方法,可以較準確的明瞭社區中各主要症候群的分布與流行現況,對於公共衛生體系與國家安全而言,可以更精準的掌握異常情形的發生,進而進行相關的調查或預防工作。

由於症候群偵測系統的敏感度與時效性極佳,造成此系統在疾病診斷的 特異度上較不精準,為避免系統敏感度太好而造成過多的假異常訊號發生, 美國疾病管制中心的研發小組特地開發兼具敏感度與特異度的異常警示運算 方法,並且研發出較易使用且完全免費的程式,提供給予地方衛生單位進行 症候群偵測資料分析使用,也就是早期異常報告系統(early aberration reporting system, EARS)。EARS 是美國疾病防制中心為能在各地衛生單位快速應用症 候群監測系統的資料,進行異常現象的預警與統計運算所開發出來的工具,可以提供簡單且明瞭的分析結果,好讓地方衛生單位進行主動疫情調查的相關工作,其統計概念是透過工業製程管理(process control)中常用的累積和管制圖(cumulative sume charts; CUSUM),設立不同標準歷史參考值(historical baseline)進行運算,其公式如下所示。

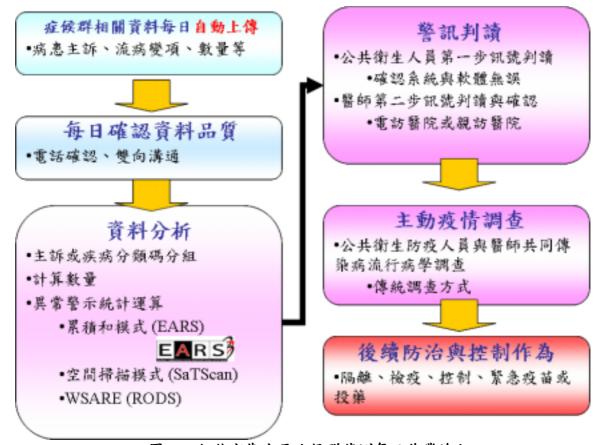
$$S_t = \max(0, S_{t-1} + ((X_t - (\mu_0 + k\sigma_{xt}))/\sigma_{xt}))$$

其中 S_t 為當期的 CUSUM 值, X_t 為當期觀測病患數, μ 與 σ 分別為歷史 參考值的期望值與標準差,取正向單尾檢定大於零的值(positive one side CUSUM)。

由於 EARS 系統僅需利用基本的 SAS 軟體就能進行症候群資料的分析,並且可以產生容易讀取、傳送的超連結文件檔(html 格式),很適合用於常規性的異常警示監測。每日的急診病患、門診病患或是緊急醫療救護電話的資料,透過電子資料庫的統整,可以每日傳送至公共衛生單位進行監測,公共衛生防疫人員只需要透過電子郵件(E-mail)或是檔案傳輸協定(FTP)取得資料後,匯入至 EARS 系統中即可進行運算,在應用上十分簡便,且無需過多的經費支出。由於 EARS 系統僅需使用基本的統計軟體(SAS 8.X 以上版本),在推廣應用上的障礙較其他現有的症候群偵測系統(如匹茲堡大學的 RODS)為少,因此美屬波多黎各及波士頓、北卡州等地均已應用此系統進行症候群監測工作,並且將這些工作納入日常的業務工作中,應用上十分成功的偵測到一些腸胃道感染事件,並可以更早偵知流行性感冒爆發的時間。

公共衛生單位在症候群偵測系統每日的實際運作上,紐約市政府衛生局 (New York city department of mental and public health; NYC DOMPH)擁有最為良善的應變與操作流程,該市的作法是在現有人力組織架構下,分配資料分析、品質確立責任、工作業務與董季方法研究予每一位負責疾病監測的同仁,透過值日輪流的作法、專家群體判斷以及充分的認知教育,讓每一位負責監

測的公共衛生人員,均能對目前全市居民的傳染病流行現況與健康情形有所概念與了解,也因此該市公共衛生人員擁有最靈敏的知覺,該市每日的操作流程如下圖一所示。



圖一、紐約市衛生局症候群偵測每日作業流程

由於我國地處東亞島弧樞紐位置,國際運輸、交通與貿易頻仍,面對全球新興傳染病的崛起與生物恐怖攻擊的可能威脅,建立症候群偵測統的急迫性不言可喻,因此在我國疾管局周志浩副局長的大力推動與歷任局長的支持下,成功透過全國緊急醫療網急救責任醫院網絡系統建立急診症候群偵測系統,在分析上引進美國匹茲堡大學的即時疫情與疾病偵測系統(real-time outbreaks and diseases surveillance system; RODS system),本研究團隊因此運用此機制自動收集而來的全國急診病患來院資料,進行全國性的症候群資料分析,並且為徹底研究增進資料品質的方法,更與台北某醫院合作,以俾建立整合性的症候群偵測系統,希冀最終可建立一方便、簡易且整合現有系統、流程的症候群偵測防疫體系,增加防疫時效性與公共衛生單位覺察力。

貳、材料與方法

一、 研究材料:

本研究的主要數據來源有三包括:

- 1. 全國緊急醫療網急救責任醫院急診症候群偵測統資料:目前全國共有 189 家醫療院所參與資料上傳工作,透過自動化資料傳送技術,將急診來院病患的檢傷主訴、疾病診斷碼與保護個人隱私之病患基本流行病學變項資料,此系統設計原為即時性蒐集資料並進行分析,惟本研究資料來源因顧及疾管局內部網路系統安全,採用資料後撈(retrospective data query)的方式取得資料,截至報告繳交日分析資料區間為 2004 年 4 月 1 日至 2005 年 10 月 25 日,共計 4,537,938 筆急診來院病患資料。
- 2. 台北市某醫院急診資料:為徹底探究主訴標準化的可行性,同時建立整合性症候群偵測系統,本研究團隊與北市某醫院合作,透過徹底的溝通與行政工作流程,成功於本年度9月建立標準化檢傷主訴輸入介面(standardized triage chief complaint interface)。
- 3. 現有傳染病偵測系統資料:為進行症候群偵測統偵測效益評估,本研究團隊運用現有傳染病偵測統資料進行效益評估,主要運用疾管局提供之合約實驗室病毒檢驗資料進行效益評估,定點醫師偵測統數據是由定醫週報推算數據進行分析,並未獲得疾管局提供之原始資料。病毒合約實驗室資料自 2004 年 1 月 1 日至 2005 年 5 月 31 日止,共有 20,282 筆檢體資料可供分析,其中因腸病毒與類流感兩項有全國合約實驗室病毒檢驗資料,因而僅此兩部分予以比較。

二、 研究方法

1. 症候群組定義:

對所有的公共衛生偵測系統而言,病例的定義是最重要的第一步驟,因此針對症候群分組的定義,本研究團隊除參考美國疾病管制中心緊急應變防治與預備計畫中(Emergency Preparedness & Reponse)生物恐怖相關症候群分組外,更考慮當前國內傳染病流行情形與世界新興傳染病潮流,透過專家會議審議發展合乎國內本土應用的症候群分組。

由於我國 1998 年第 71 型腸病毒大流行曾造成 405 位重症病例 與 18 位兒童死亡,自 2000 年起幾乎均有腸病毒的流行爆發,對國 內兒童健康與生命造成危害,同時也造成家長嚴重恐慌。由於第 71 型腸病毒屬於新興傳染病範疇,其臨床表徵在感染初期與一般病毒 或其他型別的腸病毒之感染幾難辨察,往往須等到病程中後期嚴重 病徵發現後,醫療人員才驚覺病童感染的嚴重性,但事實上當時腸 病毒疫情初爆發時,急診與一般診所的醫師均有感覺手足口症(腸病 毒感染的常見輕微臨床症狀)病患異常增加的情勢,但囿於當時偵測 系統無法辨察此種社區大規模爆發且輕微症狀的疾病,因此等到大 量嚴重神經症狀病例發生後,醫師與公共衛生單位才發覺此一新型 奪命病毒!為妥善應用具有社區代表性的急診症候群資料,並且汲 取當時大流行前基層醫師的經驗,本研究團隊特別發展腸病毒相關 感染症候群組,以供我國本土新興傳染病應用。

以全球新興傳染病眼光來看,目前最重要的防疫課題是新型禽流感的防範,由於新型禽流感病毒 H5N1 的疫情自 1997 年於香港爆發後,持續在東南亞引起零星或小規模的疫情,截至 2005 年 12 月 31 日為止已經造成 71 人死亡,由於 1918 年流行性感冒的全球流行以嶄新科學證據顯示,(雖也有人認為部分來自諸流感病毒基因仍不可摩煞而有其重要性),該年的流行性感冒病毒有部分基因片段

是重組自禽類流行性感冒病毒,因此禽流感的偵測與防疫工作絕對 刻不容緩,為讓台灣疾管局能有更萬全的禽流感偵測能力,此時發 展類流感症候群組的工作顯得更為重要。

2. 統計方法:

本年度針對症候群偵測系統資料的分析,考慮建立回歸統計模型需有充足歷史資料的限制後,嘗試應用工業流程管制統計方法進行資料分析,流程管制圖統計方法(process control charts)可以分成幾種不同的方式:

(a) Shewhart 管制圖:

管制圖的操作原理是由 Walter A. Shewhart 在 1920 年代於貝爾實驗室內所提出,其原理是利用過去歷史資料的病例數平均值與標準差,界定二或三倍標準差以上為異常,進行與期望數據的比較。在公共衛生實際應用上,美國曾利用這種流程管制圖進行 A 型肝炎通報病例數的監測。而運用此方法的缺點類似於歷史界限法,同樣也需要考慮這點可能遇到病例數緩慢上升的長期趨勢而不易察覺。

(b) 累積和管制圖(cumulative sum control chart ,CUSUM control chart):

CUSUM 管制圖屬於具有記憶性的流程管制圖方法,其概念是 將過去序列的資料變易量累積,藉以偵測較小的變化,方程式如下 所示。

$$S_t = \max(0, S_{t-1} + ((X_t - (\mu_0 + k\sigma_{xt}))/\sigma_{xt}))$$

這種流程管制圖的方法被廣泛應用在目前症候群偵測系統資料的分析上,例如美國的異常警示報告系統(early aberration reporting system, EARS),即是應用此方法設定三種不同的異常數值(C1, C2,

- C3)進行每日資料的異常警示工作。此法的缺點在於未考慮病患來源的複雜性,僅將之視為同樣重要的病例數進行分析,可能會忽略掉某些特定族群發生異常時的情形,因此在應用此法的時候必須相當審慎的考量流行病學分組的問題,並以流行病學的思維進行數據分析,將有助於減少「偽陰性」。
- (c) 指數加權移動平均管制圖(exponential weighted moving average, EWMA control chart): EWMA 管制圖是由 Roberts 於 1959 年所發展出來的,其中指數移動平均數的定義為:

$$S_t = \alpha y_{t-1} + (1-\alpha) S_{t-1} \qquad 0 < \alpha \le 1 \qquad t \ge 3$$

其中 St 係指當日觀察到的實際病患數量,α係由歷史資料計算所的自然指數加權係數,yt-1 是過去的歷史資料平均數。此法的最大特點在於考量過去資料與現在資料的相關性,會隨著歷史資料的久遠而逐漸下降,呈指數平滑的關係下降。在公共衛生的應用上澳洲等國家的醫療院所,均曾使用過這種流程管制圖進行院內感染的成效評估,以肺炎病患的發生數目評估醫院內的感染管制措施是否落實。

由於國際間目前在症候群偵測系統資料分析上,最常使用的統計方法係採用累積和統計圖(CUSUM)作法,因此本研究團隊與美國疾病防制中心早期異常報告系統(early aberration reporting system; EARS)研究團隊合作,參考其不同層級 CUSUM 閾值定義,進行我國症候群偵測系統資料分析。

EARS 系統中的 CUSUM 值有三種不同層級,分別標示為 C1、C2 與 C3,其統計定義分別如下所示:

$$C1 = \frac{X_{t} - (\mu_{t-1}^{t-7}[1] + \sigma_{t-1}^{t-7}[1])}{\sigma_{t-1}^{t-7}[1]}$$

$$C2 = \frac{X_{t} - (\mu_{t-3}^{t-9}[3] + \sigma_{t-3}^{t-9}[3])}{\sigma_{t-3}^{t-9}[3]}$$

 $C3 = \Sigma C2_{t}^{t}$

其中 C3 屬於最敏感的統計指標,由於考慮兩天累積的變異量,因此是 C3 具有最高平均連串長度(average run length; ARL)的統計指標,也因此最為敏感。EARS 可同時運算三種不同層級的結果,公共衛生單位可依警示層級不同採取不同的防疫因應措施。

3. 效益評估分析:

評估症候群偵測系統在新興傳染病/生物恐怖時監測效益的方法,採用兩種不同的分析方式。首先與現有的傳染病偵測系統進行比較,國內現有和症候群偵測系統一樣具有較佳時效性與社區代表性的偵測系統包括定點醫師與學童病假偵測系統,因此本研究團隊先運用不同系統流行病學曲線的時效性差異,進行系統監測效益評估。

此外為審慎評估症候群偵測系統的疫情爆發監測效益,本研究 團隊運用症候群偵測系統資料,進行不同症候群的異常統計運算, 採用累積和統計法(CUSUM)統計方法,與已知的疾病聚集疫情資訊 進行比較,此處的疾病聚集是來自疾管局發布的異常病例聚集訊 息,進而比較時效性偵測效益以及系統的準確度。

在實際操作與分析上,採用結合地理資訊系統(geographic information system; GIS)、急診症候群偵測系統與早期異常報告系統 (EARS),進行整合性系統效益評估工作。

4. 作業流程分析:

公共衛生傳染病偵測系統的建立,必須考慮到整體系統未來的

延續性與操作的簡便性,以俾增加公共衛生人員的使用意願,同時方能長久經營。殷鑑於此,本研究團隊與不同層級醫療院所、公共衛生防疫人員與臨床醫師進行訪談,藉以明瞭現行偵測系統與院內感染流程作法,並著手研擬可整合現有人力資源與工作內容的每日運作流程,以減少各級醫療院所工作人員、公共衛生防疫人員在設立症候群偵測系統後增加的工作量。

三、 回饋系統研究

1. 資料庫建立(database establishment):

本研究團隊首先嘗試建立模擬急診症候群偵測系統資料庫,以 Microsoft SQL 2000 為資料庫建立工具,建立單機版回饋系統伺服器 模型,以供後續研發使用。

2. 資料採礦(data mining):

取得急診症候群偵測系統資料後,將文字檔資料匯入,並進行資料轉換及整清(cleaning)工作,進而建立資料晶體(cube)以利後續分析。

3. 回饋系統介面(interface development):

回饋系統介面採用多種不同資料視覺化工具,建立網路查詢介面。

參、結果

一、 系統原始分析

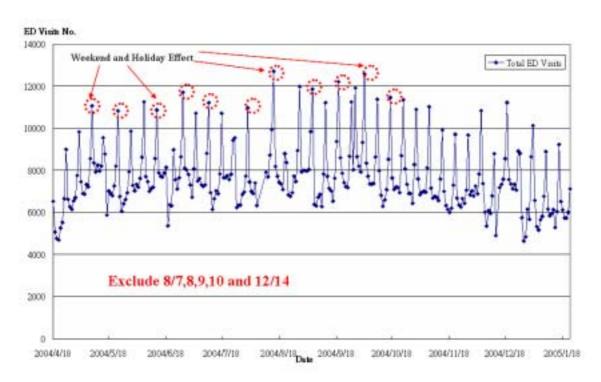
針對急診症候群偵測系統資料分析,每日病患數量序列圖二如下所示,由於急診症候群偵測系統的資料收集採電腦自動化蒐集,因此若遇到電腦系統或網際網路發生問題時,系統的資料蒐集便會發生問題,因此在分析上對於嚴重漏失(missing)的資料先採用移除(removal)的作法,避免影響後續的分析結果。所幸疾管局的電腦系統多數日期尚穩定(271 穩定天數/276 資料分析總天數,98.2%),但醫院端要視各醫院而定。

此外分析我國症候群偵測系統資料發現另一項有趣的結果,由急診症候群偵測系統資料得知,我國國內急診病患就醫行為有明顯的假日與週末效應,且此種假日效應與國外的急診資料假日效應迥異。國外的急診病患數量假日效應是遽然的下降,比平常日減少約莫一半的來院病患數量,但我國的情形恰好相反,在例假日與週末時急診病患數量反而顯著高於非假日的日期且具統計意義(p<0.001),整理如下表一所示。

表一、台灣急診症候群偵測系統週末與平日急診病患數量比較表

	Weekday					Weekend		
	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday	Sunday	
Mean	7157.74	7006.55	6846.25	6975.83	6982.05	8190.64	10380.56	
SD	890.15	1222.07	882.13	664.89	776.19	1011.37	1449.22	

Weekday and weekend difference: P<0.001



圖二、自 2004 年 4 月 18 日至 2005 年 1 月 18 日的全國急診症候群病患數量資料 [註]:上方以圈點標示出即為周末或假日效應

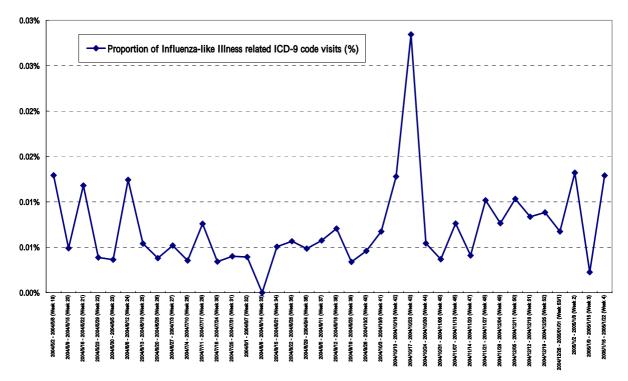
二、 症候群分組研究結果

本研究團隊運用美國疾病管制中心提供之症候群國際疾病分類碼 (international disease classification 9th edition, ICD-9-CM)分組中呼吸道症候群 (respiratoey syndrome group)的分類,以及國內感染內科、小兒科專科醫師專家會議共同研商的類流感症候群(influenza-like illness syndrome group)、腸病毒相關感染症候群(enteroviruses related infection syndrome group)疾病分類碼分組著手進行分析。由於目前國內症候群偵測系統資料中,疾病特徵的變項是以疾病分類碼的資料較完整(較多醫院完整上傳),因此將以此疾病分類碼對急診資料進行分析,分組依據如下表一:

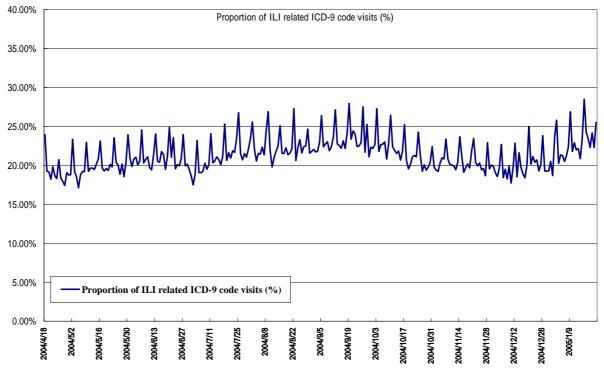
表一、呼吸道、類流感與手足口症三感染症的症候群分組國際疾病分類碼一覽表

症候群組名稱	ICD-9-CM Group	備註
呼吸道症候群 (Respiatory)	l	美國疾病 防治中心 (US_CDC) http://ww w.bt.cdc.g ov/surveill ance/syndr omedef/in
類流感症候群 (Influenza-like- illness)	079.99, 307.81, 372.3, 460, 461.1, 462, 464, 464.4, 465.9, 466.19, 472, 477.9, 482.31, 482.32, 482.39, 482.4, 482.41, 482.49, 482.81, 482.82, 482.83, 482.84, 482.89, 483, 483, 483.1, 484.1, 484.3, 484.6, 484.7, 486, 487, 487.1, 487.8, 490, 493, 493.9, 496, 780.4, 780.6, 780.79, 782.5, 784, 785.6, 786.07, 786.09, 786.2, 786.5, 787.02, 787.03	日时
手足口症-腸病 毒感染後群 (HFMD_EV)	074.3, 074, 079.2, 047.0, 074.0, 074.1, 074.2, 074.20, 074.21, 074.22, 074.23, 074.3, 074.8	台灣專家 會議 TW_owns

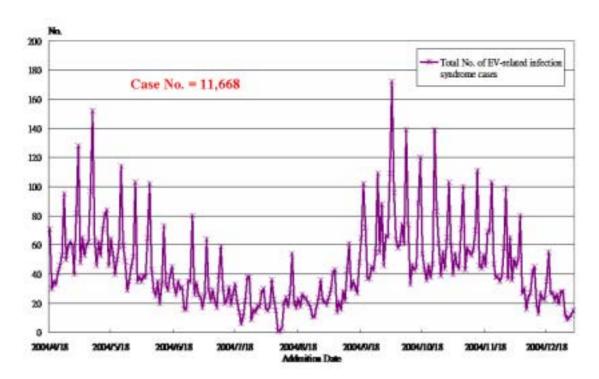
若僅使用國內專科醫師給較高度特異性的類流感國際疾病診斷碼進行症候群偵測系統資料分析,發現篩選出來的病例數具有高度特異性,在數量上無法達到穩定序列的要求,因此本研究團隊與國外合作單位討論後採用較大範圍的類流感症候群國際疾病分類碼分組,進而分析資料後可以發現確實可以得到較為平穩的序列,分析結果如下圖所示,由分析結果可以發現整合國外建議後所得的類流感症候群病例數列,較能夠看出流行趨勢與走向,因此未來針對類流感症候群的偵測將採用此種分組,以俾達到監測的功效。在腸病毒感染相關症候群的部份,則可以看到相當好的流行曲線,確實能代表社區中兒童感染腸病毒的流行現況。



圖三、自 2004 年 4 月 18 日至 2005 年 1 月 18 日的急診症候群偵測系統運用高特異度台灣專家審議之類流感症候群資料分析結果



圖四、自 2004 年 4 月 18 日至 2005 年 1 月 18 日的急診症候群偵測系統運用整合國際類流 感症候群分組分析結果



圖五、自 2004 年 4 月 18 日至 2005 年 1 月 18 日的急診症候群偵測系統依國內腸病毒感染症候群資料分組分析結果

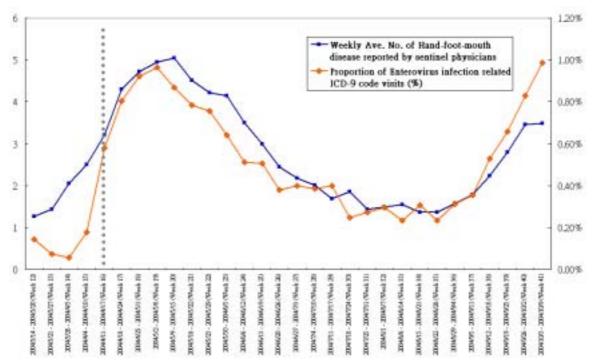
三、 系統監測效益分析結果

1、症候群偵測系統與定點醫師偵測系統之比較

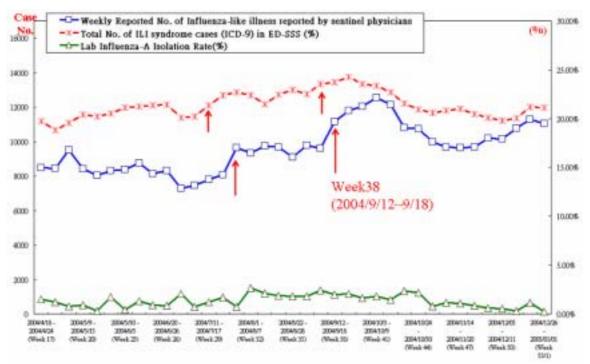
爲比較症候群偵測系統資料與目前時效性最敏感的定點醫師進行比較, 針對腸病毒感染相關症候群病患數量與定點醫師週報內的手足口症平均通 報推估數值進行流行曲線分析,詳細的統計分析須待疾管局提供原始定點醫 師各日數據資料後方能進行,特別需要說明的是為了要能與現有系統進行比 較,此處兩者的分析時間單位採用「週」為時間區間,但事實上急診症候群 偵測系統的是以「天」來計算,在時效性的掌握上已經比現有的偵測系統均 優,流行病學曲線分析結果如圖六所示。

2、症候群偵測系統與病毒合約實驗室偵測系統比較

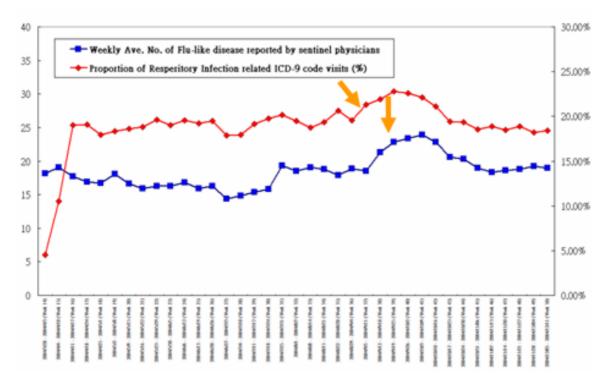
針對類流感症候群的初步分析,除與定點醫師偵測系統比較外,更進一 步與疾管局合約實驗室病毒檢驗結果比較,由流感病毒的陽性分離率流行病 學曲線,進行偵測系統時效性的分析,結果可以發現目前合約實驗室的檢驗結果資料與其他偵測系統的流感流行趨勢不太相符(圖七),顯示國內合約實驗室在病毒檢體蒐集的代表性、檢驗時效性上,仍有可以改善的空間。



圖六、症候群偵測系統資料專家會議腸病毒相關感染分組病例與定點醫師手足口症通報平 均病例比較圖,自 2004 年 3 月 14 日至 2004 年 10 月 9 日。



圖七、症候群偵測系統資料國內專家整合國際建議類流感症候群平均病例數、定點醫師 類流感通報平均病例與合約實驗室流感病毒檢驗陽性平均結果比較圖,自 2004 年 4月18日至 2005 年 1月1日。



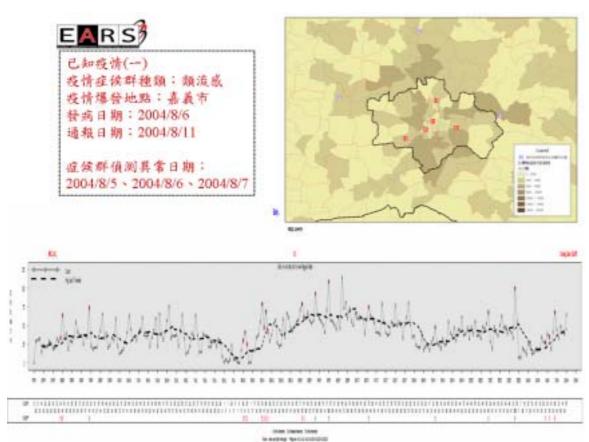
圖八、症候群偵測系統資料以美國疾病管制中心呼吸道感染症候群定義所得的每週平均 病例數與定點醫師類流感通報平均病例數比較圖,自 2004 年 4 月 18 日至 2005 年 1 月 11 日。

單用流行曲線(圖六、七、八)可以發現,以腸病毒相關感染疾病分類碼確實可以偵測到相關症候群的趨勢,且較定點醫師偵測系統提早一週看到上升趨勢。針對流行性感冒的部份,運用國內專家審議的症候群分組整合國外類流感分組後,可以得到穩定且足以代表流行趨勢的結果,與定點醫師偵測系統比較後發現,以週為分析時間區間的結果較定點醫師在第36到第37週提早二週發現上升趨勢;若以美國提供之呼吸道感染症候群疾病分類碼為症候群的定義,同樣也可以看到平穩的曲線,且病患罹患百分比上升情形也在第36到第37週早於定點醫師通報系統。值得一提的是此處定點醫師比較是運用定點醫師週報的平均數據,若能利用原始病例數資料與其他相關原始資料(呈現每日數據的話),將可看到更加準確的結果。

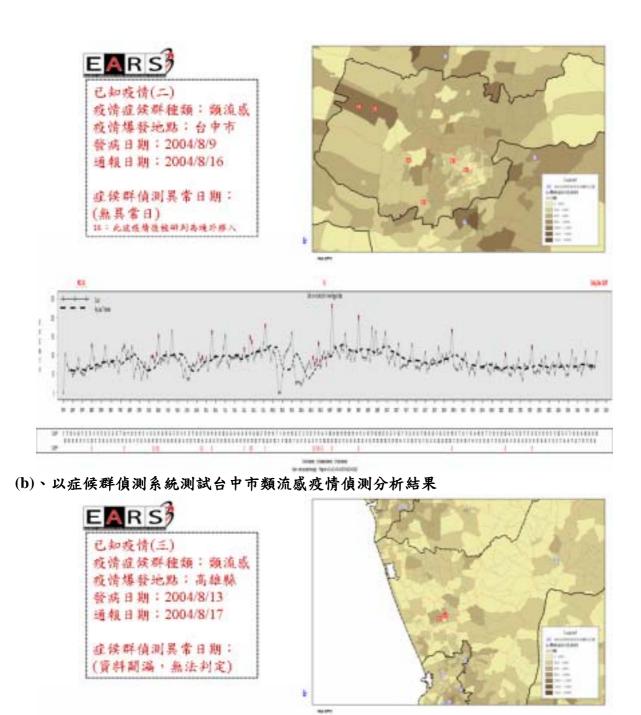
3、已爆發的疫情

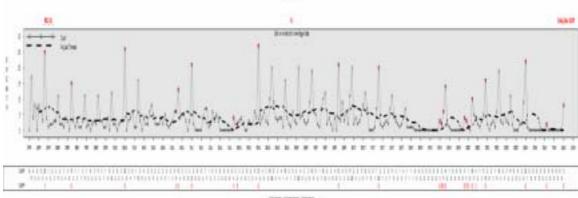
進一步運用已知爆發疫情進行症候群偵測系統監測效益評估比較,經由

地理資訊系統協助,選定廣義概念化空間涵蓋已知疫情的緊急醫療網急救責任醫院群組,接著應用美國疾病管制中心 EARS 系統的 CUSUM 技術進行資料分析。結果發現若有穩定品質的資料,均可提前數天察覺該地區特定症候群急診病力的增加,顯示此系統確實能反映社區流行現況;但若是資料品質不穩定的地區,則無法看到此一結果,已知疫情分析結果分別如下圖所示。

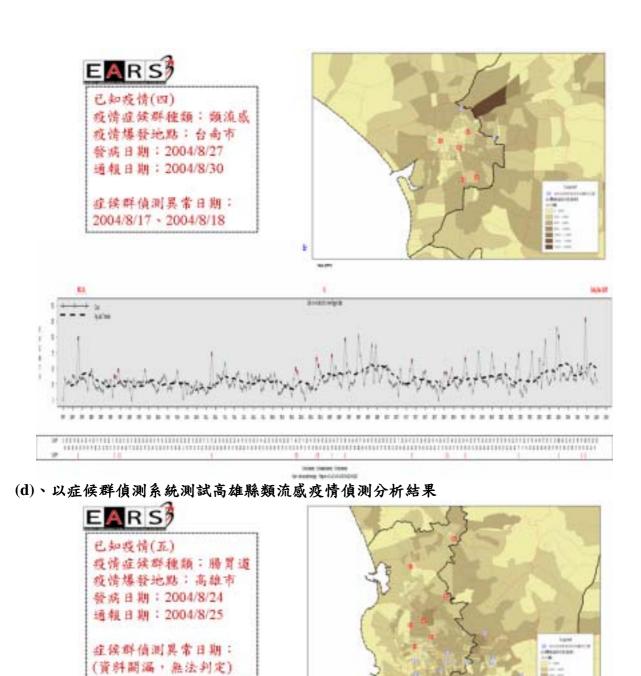


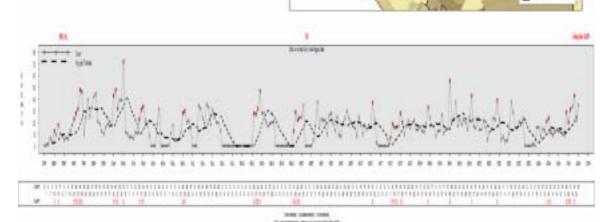
(a)、以症候群偵測系統測試嘉義市類流感疫情偵測分析結果



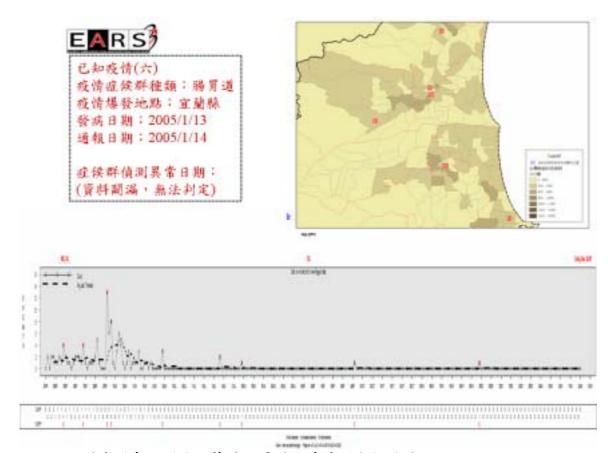


(c)、以症候群偵測系統測試高雄縣類流感疫情偵測分析結果





(e)、以症候群偵測系統測試高雄市腸胃道疫情偵測分析結果



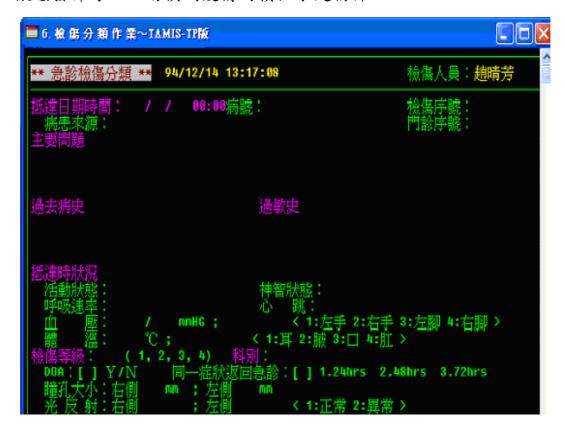
(f)、以症候群偵測系統測試宜蘭縣腸胃道疫情偵測分析結果

圖九(a-f)、急診症候群偵測系統偵測 2005 年中各項已知疫情的效益評估圖

四、 資料品質提升、建立通路與流程的研究結果

在資料品質提升部份與台北市某醫院合作,經由與急診護士、感控護士和醫師的多次溝通,建立簡便、又符合實用的急診檢傷主訴標準化介面,先將各主要病患主訴進行症候群組分類,而後採用點選介面的方式讓護士進行檢傷分類工作,如此一來已能大幅提高輸入主訴的準確性與涵蓋內容,檢傷介面如圖十、十一所示。圖十的資訊包括,病人生命正常與否等重要資料,其中發燒是美國匹茲堡大學;圖十一可搜集許多傳染病病徵,並按發病相關系統來分類而易尋,同時流感尚另有呼吸道病徵做備份資料。

另外經由多次與公共衛生人員、醫療人員當面訪談後,發現在建立整合性急診症候群偵測系統時,最重要的關鍵在於充分的防疫認知教育訓練,以 及避免過多額外增加的工作量,如此方能在實際執行上獲得卓越功效,也才 得以徹底發揮每日主動偵測疫情的積極求是精神。



圖十、本研究群設計的台北市某醫院檢傷系統主畫面

■6.被傷分類作績	美~TAMIS-TP版				_8 ×
r	<u>*</u>	檢傷主訴	常用查詢》	<u> </u>	
※内科系	DOA/OHCA	□purpura	coma	☐limbs pain	eruption
Fever		<pre>tarry stool</pre>		DOA/OHCA	heat
	□chest tight		□diplopia	chillness	induration
cough	cold sweati		dizziness	drug overdo	o∏itch
headache	dyspnea	anuria	drowsiness		papule
□malaise	<pre>palpitation</pre>	□dysuria	focal weakn		rash
□nyalgia	□S0B	edena	<pre>hallucinati</pre>	insomnia	reddness
red eye	∭GI	flank pain	headache	■malaise	vesicle
rhinorrhea				_poisoning	ulceration
Total Control of the	:_ab'd pain	_leg edena		<pre>poor appeti</pre>	
stuffy nose		Frequency	2002	□arthralgia	Total Control of the
			numbness	 <u>₩</u> ENT	_teeth broke
□chest pain			□paralysis	□ear pain	teethache
cough		∏gum bleedir	n∐seizure	☐foreign boo	
□dyspnea	□diarrhea	□ jaundice	syncope	hearing los	
henoptysis			trenor		Abrasion w'
rhinorrhea	hiccup	1ymphadenop		nasal bleed	
stuffy nose	=-	□purpura			t∏bite,aninal
□S0B	nausea	 <u>X</u> Neuro	□vomiting	Tinnitus	bite,human
∭CU		■blurred vis		※Skin	burn
F1 ↑ F	2 ↓ Pu <u>├</u>	更 Pd 下页	F7 首頁	✓ 取値	F9 點選完畢
er a mile britana a da	and the standard	are the second second	arm / Correspondents	u . Al mine	C-LW
F1-成門診序	F3-補登時間	F4-通報病例	F5-代碼查詢	F6-放棄 F9-7	71 4

圖十一、本研究群設計的台北市某醫院標準化症候群檢傷主訴點選介面

五、 研發回饋系統的初步成果

由於醫療院所上傳資料品質良莠不齊,經由親訪多家醫院後得之醫院不願意提升並改善上傳品質的主因,在於並沒有良好的回饋系統可供該院自行檢視區域性或本身醫院的資料,因此回饋系統的建立更顯得重要。

本研究團隊目前正努力開發回饋系統,介面與初步成果如下圖十二~十四所示,回饋系統部份將依循:簡單、明瞭、易懂的操作設計概念,同時配合重要的流行病學變項分析圖表呈現,提供貴局防疫人員可以每日輕鬆的掌控大量急診症候群資料,增加疫情警覺度、教育相關危險族群以及主動疫調的參考依據。圖十二包括最重要的症候群及流行病學中最重要的時間、地區、醫院等級、年齡與性別等訊息。使用者可選擇不同時間間隔,也可如圖十三,看不同年齡群或地區或醫院級別等各種流行病學特徵分析。



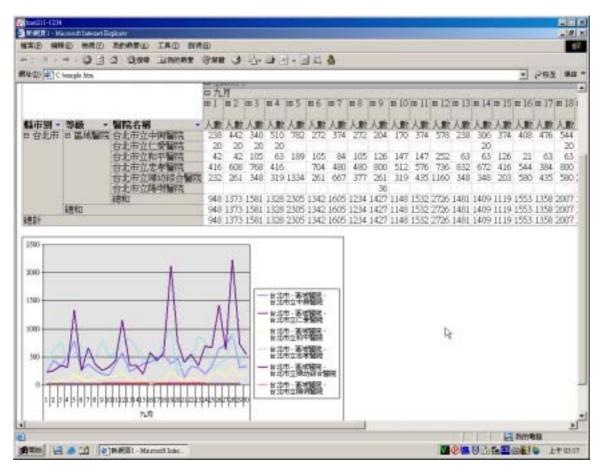
圖十二、急診症候群偵測回饋系統主選單畫面



圖十三、急診症候群偵測回饋系統地理區選單畫面



圖十四、症候群偵測系統資料流行曲線視覺化圖形介面。



圖十五、症候群偵測系統資料流行曲線詳細資料展示畫面。

肆、討論

一、台灣急診即時症候群偵測系統的特性

本年度的研究結果可以發現幾項有趣的現象,首先是國內急診來院病患 與國外殊異的假日效應,突然大量的病患可能造成分析上的盲點,及我國在 週末當診所打烊時(尤其星期日),其急診病患有包括門診病患。因此未來分 析上需要多加考慮假日與週末對病患數量的影響,以目前研究結果顯示運用 來院病患的百分比似乎是一種可行的分析與追蹤方法,但實際的應用成效仍 有待進一步研究。

二、台灣急診即時症候群與其他現存偵測系統比較

在症候群定義的研究上,依照研究成果可以發現我國本土特有的新興傳 染病—如腸病毒感染症候群,具有相當良好的病例區辨能力,同時分析其他 流行病學變項也可以發現按照此定義篩選出來的病例,多以六歲以下兒童為主,和過去實際流行病學的發表文獻相符,即臨床整合流行病學變項,可提升偵測的特異性,顯示此一特殊發現能確實應用於防疫工作上。若分析腸病毒相關感染症候群病例的空間分佈,可以很快而提早發現中台灣地區屬於最重要的好發區域,此結果也印證現行定點醫師偵測系統監測的結果,在時效性上本研究所研發的即時性症候群系統確實可以透過統計方法以證實其較現有的偵測系統為佳。

此外,針對病毒合約實驗室的檢驗陽性資料無法確實反映社區流行現況的困擾,本研究團隊認為其主因是由於現行病毒檢驗的資料來源多為立意取樣,並無社區代表性或隨機抽樣的檢體收及架構,因此在未來是否更應考慮採用系統性資料收集的方式,或運用症候群偵測系統出現警示訊號即時加強檢體蒐集的工作,是值得進一步探討與研究的工作,如此經由症候群偵測系統將可大幅增加檢體收集的地理代表性與流行代表性,疾管局未來能早日整合快速檢驗系統後,將必能更加迅速的釐清社區症候群疫訊是否真的為新興傳染病爆發或生物恐怖攻擊。

在與現有已知的聚集疫情分析比較後,可以明確發現品質好的症候群偵測系統資料,能大幅增加社區中異常病例增加的警覺性,至少可以提早一個禮拜得知社區呼吸道病例異常增多的情形,此對經由水源傳染病或易在社區大量擴散的傳染病明確顯示此系統的偵測效益良好,但也顯示提昇資料品質的重要性與迫切性。

三、提昇資料品質

在資料品質的提升工作上,本研究團隊現已推動的急診檢傷主訴標準輸入介面,可以大幅提升主訴資料輸入的品質,對於未來的分析能有更好的貢獻,後續的分析本研究團隊也在密切進行中,希冀能與疾管局維持良好的研究合作關係,以確立此標準介面於全國推動的可行性。

增加醫療院所提升資料傳送品質的最好方法,是本研究團隊積極發展的

本土症候群資料回饋系統,目前已經能運用此系統回饋流行病學時間曲線資料,目前正努力進行研發的是與地理資訊系統整合,發展網路線上即時回饋機制,以利後續公共衛生單位與醫療院所使用。

針對因電腦系統不穩而造成漏失的資料,在2004年整體時間序列資料上的貢獻僅佔約2%,就分析而言尚屬可容許的範圍,但未來若要建立良好的時間序列統計模型或其他相關數理統計預測模型時,必須嚴格控制資料的品質,避免5%以上的資料漏失,若將來遇有此類嚴重資料漏失情形發生時,更需透過公權力的協助讓各家醫院補齊資料,以俾建立具有實際代表性的症候群預測模型。

伍、結論與建議

自 2003 年末疾管局與本研究團隊進行症候群偵測系統研發工作以來,雙方的研究發展工作都已有長足的進展。目前疾管局已經可以經由全國緊急醫療網急救責任醫院病床數通報系統,自動化蒐集 189 家醫院急診到院病患資料,並且能在短短的一天之內將資料送至疾管局資訊中心的伺服器中。這是國內首度成功運用資訊科技的技術協助防疫監測通工作的進行與推廣。雖然目前資料庫中存有大量資料,但是在實際的資料分析與應用上仍有一些困難,加上國外研究單位/進行國內系統維護不易,本研究團隊與疾管局的密切合作關係更顯珍貴。因此就本研究團隊連續三年參加美國症候群偵測系統研討會以及國內系統發展資料分析的經驗,對疾管局現有的急診症候群偵測系統提出的改善建議與執行方法如下:

一、 資料蒐集品質增進:

由紐約市與美國各州的公共衛生單位發展經驗來看,對於症候群偵測 系統的資料必須要有明確詳實的資料蒐集時間與定義。目前國那各家醫院 在當初要求上傳急診資料時,並未明定主訴、疾病分類碼的上傳時間定

義,由於醫院內的資訊系統龐雜,急診到院病患的資料會分散在不同的資料系統內,加上目前國內醫療院所對於資料的定義尚未統一,因此在資料交換上的格式也因此會有所差異,最常發現的錯誤是主訴欄位的缺漏,這和該醫院急診檢傷分類工作流程是否具備電子化系統有直接的相關。因此對於極管局局內要促進資料蒐集品質的工作執行辦法,首先必須明確定義主訴與疾病分類碼資料擷取的時間點,並且對於資料上傳的時間點須重新考量,也就是說為顧及資料蒐集的完整性,需要待病患主訴與疾病分類碼串連完整後,方一次上傳,通常這個時間點就是指病患要離部批價(billing)的時間,在這個時候病患的資料都已經完整出現於各不同資訊系統中,上傳時間點可以定義為每六小時上傳一次急診病患資料。

資料品質部分為了要確認是否為感染症病患,建議一定要盡速推廣醫 院急診室在進行檢傷分類或診斷時,確認病患是否有發燒的情形。

另外為方便在未來遇有疫情或警訊發生時地緊急應變作為,醫院端上 傳資料時應自行保留可供連結用的對應碼,以便未來要快速進行疫情調查 或相關檢體採集工作時,可更加迅速的掌握病人的行蹤。

二、 每日資料運作方式的建議:

由國外的經驗可以得知,每日專人監看症候群偵測系統資料與確保資料上傳無誤的工作絕對必須融入日常工作中。確保每日資料上傳無誤的可行作法有兩種,

(1)由局內監測組現有人力排班監看資料情形,並負責以電話或簡訊、電子郵件方式確認資料補齊的工作。此方法的人力除了從現有公務人力編制加以排班外,也可考慮運用國防役或替代役男在經過一定時數的教育訓練與測驗後協助工作進行。最好的方式是與本研究團隊合作,由本研究團隊與局內防疫人力共同在局裡監看資料品質與進行相關防疫偵測研究工

作。

(2)將資料上傳情形品質責任下放置各地方分局,由分局協助監看該分 區底下所有醫院資料上傳情形,中央則只需在中午時確認各分局有將資料 上傳確認工作完成,並監看分析結果即可。

三、 警示模型的增進:

1. 症候群組分類:

現有的 RODS 系統警示模型是以主訴分析為主,但礙於國內主訴資料品質不齊,且有中英夾雜的困難,因此在直接運用上有其一定的限制。反之,如欲運用 RODS 系統中疾病分類碼資料,同樣會遇到國內急診醫師疾病碼編碼與國外迥異的情形,因此本研究團隊戮力於各症候群定義的研究,建議局內應與本研究團隊更加密切合作與商議,如何將台灣獨有的疾病分類碼症候群分組應用於現有系統中。

2. 電腦體系:

另外由於台灣 RODS 系統在建立之初,並未期望有如此龐大的資料運作量,因此整套系統的效能受限於硬體設備的能力,無法完整發揮作用,在進行資料運算時往往需要耗費不少時間,對於使用者而言無形中也增加了運用的困擾,又全英文的介面與分析結果,對於局內少部分同仁再進行資料監測上也會增加一些不熟悉感與恐懼,因此本研究團隊目前戮力研發的資料回饋與警示系統,將會顧慮到使用者方便性的考量,增加使用上的方便性。

3. 地理資訊系統:

此外在症候群病患地理空間聚集的分析上,目前 RODS 系統僅能呈現到鄉鎮縣市(郵遞區號)的層級,且在時空聚集統計模型上其實仍有許多待研究的

主題,因此建議貴局針對病患的地理空間資訊有兩種增加資料代表性的作法,(1)病患地址資料上傳:將病患地址資料去除號碼後(也就是資料地址欄位僅蒐集到道路段),上傳至局內再經由地理資訊系統相關程式進行地址空間轉換,以利分析。(2)溝通協調衛生署醫院評鑑單位或健保局將病患資料的更新度,納入業績或評鑑的評量中,增加病患地址的準確性,同時也可做為醫院推廣醫院業務的另一項作法。

4. 統計分析:

因此在警示模型的發展上除了運用現有 RODS 分析模式外,更可以考慮應用美國疾病管制中心的 EARS 分析功能,對現有的資料進行分析並整合現有工作業務,以利快速應用此症候群偵測系統資料於防疫工作上。確保資料品質良好的情況下,更在累積多年資料後可運用數學統計模型進行更詳細的病患數量預測,以多方考量的思維進行資料的應用與詮釋。

四、 整體教育訓練

由於症候群偵測系統的發展屬於一個嶄新的科學與公共衛生領域,對於熟悉以往監測業務的局內同仁、地方衛生單位人員以及醫療院所而言,並沒有一個全面且完整的認知,因此在資料運用以及工作配合度上增加不少困難,因此舉辦一個完整的教育訓練或研討課程將十分重要,本研究團隊相當樂意在下半年度先在貴局舉辦教育講習,增加局內同仁共識後,進而推廣至地方公共衛生單位與醫療院所,經由一系列完善的教育課程後必定能減少排斥感並增加整體配合度,使系統的應用效益有良好發揮。

陸、致謝

本研究計畫首先要感謝疾病管制局監測組邱展賢組長、鄭雅芬科長、莊人祥副主任、研究檢驗中心吳和生主任、資訊中心張啟明主任、蘇益仁前局長、

郭志浩局長、周志浩副局長的大力支持。同時感謝美國疾病管制中心 EARS 負責人 Lori Haitgner、研發人員 Greg Jones、紐約市政府 Mallisa Malix、世界衛生組織 Howard Sobel、美國海軍 Dr. Andrwel Corwin、匹茲堡大學 Dr. Mike Wagner 與崔富強(Dr. Fu-Chiang Tsui)。另外也要特別感謝大同科技公司協助將其負責的急診資訊系統(EIS)、醫院資訊系統(HIS)進行資料常規化的建置。深信本研究計畫的成果可讓台灣傳染病防疫與偵測走向世界尖端,充分發揮台灣的資訊專長來協助防疫,並讓台灣成為亞洲擁有最完善傳染病偵測系統的國家,揚名於國際。最後,謝謝疾管局的經費支援,得以讓此重要工作有所延續與改進之機會。

柒、参考文獻

- 1. Kaszuba, A. and G. Gibson, *Hospital emergency department surveillance system: a data base for patient care, management, research and teaching.* Jacep, 1977. **6**(7): p. 304-7.
- 2. Levin, B. and J. Kline, *The cusum test of homogeneity with an application in spontaneous abortion epidemiology.* Stat Med, 1985. **4**(4): p. 469-88.
- 3. Williams, S.M., B.R. Parry, and M.M. Schlup, *Quality control: an application of the cusum.* Bmj, 1992. **304**(6838): p. 1359-61.
- 4. Baker, E.L., et al., *CDC's Information Network for Public Health Officials (INPHO): a* framework for integrated public health information and practice. J Public Health Manag Pract, 1995. **1**(1): p. 43-7.
- 5. Effler, P., et al., Statewide system of electronic notifiable disease reporting from clinical laboratories: comparing automated reporting with conventional methods. Jama, 1999. **282**(19): p. 1845-50.
- 6. Rossi, G., L. Lampugnani, and M. Marchi, *An approximate CUSUM procedure for surveillance of health events*. Stat Med, 1999. **18**(16): p. 2111-22.
- 7. Gallay, A., et al., How many foodborne outbreaks of Salmonella infection occurred in France in 1995? Application of the capture-recapture method to three surveillance systems. Am J Epidemiol, 2000. **152**(2): p. 171-7.
- 8. Oppenheim, M.I., et al., *Design of a clinical alert system to facilitate development, testing, maintenance, and user-specific notification.* Proc AMIA Symp, 2000: p. 630-4.
- 9. Lazarus, R., et al., Using automated medical records for rapid identification of illness

- syndromes (syndromic surveillance): the example of lower respiratory infection. BMC Public Health, 2001. **1**(1): p. 9.
- 10. Syndromic surveillance for bioterrorism following the attacks on the World Trade Center--New York City, 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2002. **51 Spec No**: p. 13-5.
- 11. Green, M.S. and Z. Kaufman, Surveillance for early detection and monitoring of infectious disease outbreaks associated with bioterrorism. Isr Med Assoc J, 2002. **4**(7): p. 503-6.
- 12. Lazarus, R., et al., *Use of automated ambulatory-care encounter records for detection of acute illness clusters, including potential bioterrorism events.* Emerg Infect Dis, 2002. **8**(8): p. 753-60.
- 13. Lewis, M.D., et al., *Disease outbreak detection system using syndromic data in the greater Washington DC area.* Am J Prev Med, 2002. **23**(3): p. 180-6.
- 14. Piriyawat, P., et al., Comparison of active and passive surveillance for cerebrovascular disease: The Brain Attack Surveillance in Corpus Christi (BASIC) Project. Am J Epidemiol, 2002. **156**(11): p. 1062-9.
- 15. Greenko, J., et al., Clinical evaluation of the Emergency Medical Services (EMS) ambulance dispatch-based syndromic surveillance system, New York City. J Urban Health, 2003. **80**(2 Suppl 1): p. i50-6.
- 16. Irvin, C.B., P.P. Nouhan, and K. Rice, *Syndromic analysis of computerized emergency department patients' chief complaints: an opportunity for bioterrorism and influenza surveillance*. Ann Emerg Med, 2003. **41**(4): p. 447-52.
- 17. Lopez, W., New York City and state legal authorities related to syndromic surveillance.

 J Urban Health, 2003. **80**(2 Suppl 1): p. i23-4.
- 18. Moran, G.J. and D.A. Talan, *Update on emerging infections: news from the Centers for Disease Control and Prevention. Syndromic surveillance for bioterrorism following the attacks on the World Trade Center--New York City, 2001.* Ann Emerg Med, 2003. **41**(3): p. 414-8.
- 19. Pavlin, J.A., *Investigation of disease outbreaks detected by "syndromic" surveillance systems*. J Urban Health, 2003. **80**(2 Suppl 1): p. i107-14.
- 20. Silka, P.A., et al., *Demand on ED resources during periods of widespread influenza activity*. Am J Emerg Med, 2003. **21**(7): p. 534-9.
- 21. Tsui, F.C., et al., *Technical description of RODS: a real-time public health surveillance system.* J Am Med Inform Assoc, 2003. **10**(5): p. 399-408.

- 22. Widdowson, M.A., et al., *Automated, laboratory-based system using the Internet for disease outbreak detection, the Netherlands.* Emerg Infect Dis, 2003. **9**(9): p. 1046-52.
- 23. Arita, I., et al., Role of a sentinel surveillance system in the context of global surveillance of infectious diseases. Lancet Infect Dis, 2004. **4**(3): p. 171-7.
- 24. Barthell, E.N., et al., *The Frontlines of Medicine Project progress report: standardized communication of emergency department triage data for syndromic surveillance.* Ann Emerg Med, 2004. **44**(3): p. 247-52.
- 25. Bravata, D.M., et al., Systematic review: surveillance systems for early detection of bioterrorism-related diseases. Ann Intern Med, 2004. **140**(11): p. 910-22.
- 26. Bravata, D.M., et al., A conceptual framework for evaluating information technologies and decision support systems for bioterrorism preparedness and response. Med Decis Making, 2004. **24**(2): p. 192-206.
- 27. Broome, C.V. and J. Loonsk, *Public Health Information Network--improving early detection by using a standards-based approach to connecting public health and clinical medicine*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2004. **53 Suppl**: p. 199-202.
- 28. Buckeridge, D.L., et al., Evaluation of syndromic surveillance systems--design of an epidemic simulation model. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2004. **53 Suppl**: p. 137-43.
- 29. Burkle, T., A.W. Friedrich, and M. Loskamp, *Infectious disease surveillance a topic revisited with a commercial hospital information system.* Medinfo, 2004. **2004**(CD): p. 1538.
- 30. Dato, V., M.M. Wagner, and A. Fapohunda, *How outbreaks of infectious disease are detected: a review of surveillance systems and outbreaks.* Public Health Rep, 2004. **119**(5): p. 464-71.
- 31. Di Giulio, D.B. and P.B. Eckburg, *Human monkeypox: an emerging zoonosis*. Lancet Infect Dis, 2004. **4**(1): p. 15-25.
- 32. Foldy, S.L., et al., *The public health dashboard: a surveillance model for bioterrorism preparedness.* J Public Health Manag Pract, 2004. **10**(3): p. 234-40.
- 33. Hasewgawa, S., et al., Study on environmental factors affecting the periodicity of prevalence of infectious diseases in children. Based on the national infectious disease surveillance in Japan. Medinfo, 2004. **2004**(CD): p. 1632.
- 34. Heffernan, R., Syndromic surveillance in public health practice, new york city. Emerg Infect Dis, 2004. **10**(5): p. 858-64.
- 35. Heffernan, R., et al., New York City syndromic surveillance systems. MMWR Morb

- Mortal Wkly Rep, 2004. **53 Suppl**: p. 23-7.
- 36. Inoue, M., S. Hasewgawa, and A. Suyama, *A Web-based Dynamic Animation System for Presenting Infectious Disease Surveillance Data*. Medinfo, 2004. **2004**(CD): p. 1661.
- 37. Jajosky, R.A. and S.L. Groseclose, *Evaluation of reporting timeliness of public health surveillance systems for infectious diseases*. BMC Public Health, 2004. **4**(1): p. 29.
- 38. Kleinman, K., R. Lazarus, and R. Platt, A generalized linear mixed models approach for detecting incident clusters of disease in small areas, with an application to biological terrorism. Am J Epidemiol, 2004. **159**(3): p. 217-24.
- 39. Mandl, K.D., et al., *Implementing syndromic surveillance: a practical guide informed by the early experience.* J Am Med Inform Assoc, 2004. **11**(2): p. 141-50.
- 40. Miller, B., et al., *Syndromic surveillance for influenzalike illness in ambulatory care network*. Emerg Infect Dis, 2004. **10**(10): p. 1806-11.
- 41. Moore, K., Real-time syndrome surveillance in Ontario, Canada: the potential use of emergency departments and Telehealth. Eur J Emerg Med, 2004. **11**(1): p. 3-11.
- 42. Nordin, J.D., et al., *Syndromic surveillance for measleslike illnesses in a managed care setting.* J Infect Dis, 2004. **189 Suppl 1**: p. S222-6.
- 43. Reis, B.Y. and K.D. Mandl, *Syndromic surveillance: the effects of syndrome grouping on model accuracy and outbreak detection.* Ann Emerg Med, 2004. **44**(3): p. 235-41.
- 44. Steiner-Sichel, L., et al., *Field investigations of emergency department syndromic surveillance signals--New York City.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2004. **53 Suppl**: p. 184-9.
- 45. Townes, J.M., et al., *Investigation of an electronic emergency department information system as a data source for respiratory syndrome surveillance*. J Public Health Manag Pract, 2004. **10**(4): p. 299-307.
- 46. Wagner, M.M., et al., *National Retail Data Monitor for public health surveillance*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2004. **53 Suppl**: p. 40-2.
- 47. Yih, W.K., et al., *National Bioterrorism Syndromic Surveillance Demonstration Program.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2004. **53 Suppl**: p. 43-9.
- 48. Brillman, J.C., et al., Modeling emergency department visit patterns for infectious disease complaints: results and application to disease surveillance. BMC Med Inform Decis Mak, 2005. **5**(1): p. 4.
- 49. Buckeridge, D.L., et al., *Algorithms for rapid outbreak detection: a research synthesis.* J Biomed Inform, 2005. **38**(2): p. 99-113.
- 51. Hutwagner, L., et al., Comparing aberration detection methods with simulated data.

- Emerg Infect Dis, 2005. **11**(2): p. 314-6.
- 52. Krause, G., *Notifiable disease surveillance and practicing physicians*. Emerg Infect Dis, 2005. **11**(3): p. 442-5.