

本疾患は、次に述べる好酸球増加一筋痛症候群との関連で再注目され、病態生理的な解釈が進んだ。

ケース 2. 好酸球増加一筋痛症候群

1989年に欧米で好酸球増加一筋痛症候群 (eosinophilia-myalgia syndrome、EMS) と命名された疾患が急増した³。約 1500 名が発症し、呼吸困難を来した重症例では死亡例もあり、全体で 30~40 名が死亡したといわれている。著明な好酸球増加症(100%)と運動障害を来す筋痛 (100%) を必発症状とし、その他、紅斑 (60%)、発熱 (35%)、疲労、咳嗽ないし呼吸困難(59%)、関節痛(73%)、関節炎、強皮症様の皮膚所見(32%)、Sicca syndromeなどを伴う疾患で、重症例では死亡も観察された。レイノー症状や消化管の硬化はみられていない。血清 CPK 濃度が異常所見を示す患者は少ない(10%)が、約半数の患者で血清アルドラーゼ上昇が認められた(46%)。病理像は、コラーゲンの沈着、血管周囲への細胞浸潤(好酸球、形質細胞、リンパ球)が認められ、皮膚浸潤、筋膜炎を呈していた。

本症候群は、Hertzman らによる 3 症例報告⁴が最初で、州衛生当局および CDC の注目を集め、その後の CDC による全米の任意症例登録により全貌が明らかとなった。Hertzman 報告の段階から、3 例とも不眠症の治療として睡眠薬とともに L-トリプトファン (LT) を服用していたことから、LT との関係が疑われた。また、1980年に Sternberg らが報告⁵した 5-ヒドロキシトリプトファン (5HT) とカルビドパ併用療法患者で報告された強皮症様疾患との類似性が指摘されていた。

同じ頃、Silver らは、LT を服用した患者に強皮症と筋膜炎と好酸球増加症を来した 9 症例を報告している⁶。9 症例中 5 症例は抗不安剤を服用しており、1 症例は副腎皮質機能不全 (アジソン病) であった。抗不安剤は視床下部一下垂体一副腎質軸の機能低下を来す薬理作用があることより、EMS のリスク要因の一つに視床下部一下垂体一副腎質軸の機能低下があげられた。視床下部一下垂体一副腎質軸の機能低下は、易感染性ないし炎症の重症化として作用する可能性がある。EMS 患者では、indoleamine-2,3-dioxygenase 酵素活性上昇があり、血漿中に LT の代謝物である L-kynurenine や quinolinic acid が増加していた。この酵素活性は、細菌の内毒素であるリポポリサッカライド (LPS) 刺激 (TLR4 を介したシグナル) により酵素活性が上昇することが知られていることより、Silver らは、EMS の

³ Swygert LA, Maes EF, Sewell LE et al. Eosinophilia-myalgia syndrome. Results of national surveillance. JAMA, 264: 1698-1703, 1990.

⁴ Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J et al. Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. N. Engl. J. Med. 322:869-73, 1990.

⁵ Sternberg EM, Van Woert MH, Young SN et al. Development of a scleroderma-like illness during therapy with l-5-hydroxytryptophan with carbidopa. N. Engl. J. Med. 303:782-7, 1980.

⁶ Silver RM, Heyes MP, Maize JC et al. Scleroderma, fasciitis, and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. N. Engl. J. Med. 322: 874-81, 1990.

病態形成に感染性微生物が関与している可能性を議論している。

先に触れたように、CDCは、①好酸球増加（1000/mm³以上）、②全身性筋痛（日常活動を妨げる）、③感染や新生物は除外という診断基準で調査を開始し、全米で任意の症例登録を開始した。急激な症例増加といった特徴および toxic oil syndrome との類似から、CDCはLTに混入した化合物中毒という観点で疫学調査を進めた事は否めない。また、マスコミの注目を集めたため、症例が急速に集まったが、それらの登録症例はLT摂取と発症までの潜伏期間が1日～1年以上と幅があり、また、LT服用中止から発症までの期間が1日～2858日とばらついており、必ずしも最近発症した症例だけではなく。服用LTブランド名は196ブランドにおよび、もっとも頻度高いブランドでもロットNoは34種あった。当時、米国で流通していたLTの原材料が昭和電工製であり、遺伝子操作により製造工程を変えた後に患者が急増した印象があったため、CDCは昭和電工のLTがリスク因子と結論づけた。この結論に対しては、後に疫学の専門家から批判を浴びることになる⁷⁸。

1980年代に、鬱病や不安神経症の病因としてセロトニン欠乏説が流布されていた。そこで、セロトニンの前駆物質であるLT（あるいはL-5HT）が鬱病や不安神経症、不眠症、生理前症状改善などの目的で服用されていた。当時、米国で流通していたLTの大部分は、日本企業（昭和電工）が輸出していた。昭和電工では1988年に製造工程を変更して、遺伝子操作により効率化された菌株 *Bacillus amyloliquefaciens* を使った醸造技術により生産し、精製していた。CDCは、昭和電工以外のメーカー製のLTや、1988年以前に発症していた症例が居たにもかかわらず、昭和電工のLTが原因であるとの結論を下した。1990年メーカーを問わず、全てのLT（医学的理由で静脈内投与症例を除く）使用を禁じたことにより、新規発症例は激減した。

さて、L-トリプトファンの中に微量混入していた6種類の化合物のなかに本症候群を起こす原因物質が含まれていると考えられた。その中には、toxic oil syndromeの原因物質として疑われている3-(N-phenylamino)-1,2-propanediol と類似の3-(N-phenylamino)-L-alanine も含まれている。しかし、これらの6種のコンタミナントにより動物実験でMESを起こすことには成功していない。

日本国内にも同じ製品が流通していたが、遺伝的背景の違いなのか、発症に他のリスク要因との相乗作用が必要なのか、あるいは他の診断名に隠されたのか、日本では幸い好酸球増加一筋痛症候群の少数の症例報告はあったものの、アウトブレイクはなかった。

⁷ Sapiro S. Epidemiologic studies of the association of L-tryptophan with the eosinophilic myalgia syndrome: a critique. *J Rheumatol Suppl.* 46:44-58, 1996.

⁸ Horwitz RI, Daniels SR. Bias or biology: evaluating the epidemiologic studies of L-tryptophan and the eosinophilia-myalgia syndrome. *J. Rheumatol Suppl.* 46: 81-8, 1996.

その後の展開

FDA の MJ Smith の書いた最近のレビューでは、EMS の根本的な原因は LT の過剰摂取により、ヒスタミンやセロトニンの代謝が崩れ、ヒスタミン中毒になったと考えると病態をうまく説明できるとしている⁹。また、LT 服用者は、視床下部—下垂体—副腎軸の機能不全患者が多かったが、これらの患者ではヒスタミンに対する反応性が亢進している事が知られている。EMS の主な症状である好酸球増多症や筋膜炎や間質性肺炎、血管炎は、ヒスタミン過剰で誘導される実験的エビデンスがある。L-トリプトファンの過剰摂取と微量のコンタミナントの相乗効果があったのかどうかは、未だ不明である。昭和電工以外の LT 製品や 5 HT の大量服用でも EMS が発症しており、EMS の 1989 年の大量発症は、実はマスコミによる情報氾濫と CDC 当局の任意症例登録制度が相まって、報告バイアスが起きた可能性が指摘されている(脚注 8,9)。このことは、遺伝子工学的に変異した菌株を使用しなくとも LT や 5 HT の製造過程で普遍的に「毒性」の高いコンタミナントが生じる可能性、ないしは、コンタミナントは発症に関係していない可能性を示唆している。現在になっても、この問題は解決していない。

D. 考察

MJ Smith の仮説によれば、ヒスタミンやセロトニンの代謝を崩す薬剤やサプリメントの過剰投与は、EMS を惹起する可能性をもつ。サプリメントとして服用していた L-トリプトファンの量は、通常の食事から摂取する L-トリプトファンと同程度であった。その意味では、魚肉類やある種のチーズの過剰摂取者は LT サプリメント服用と同じレベルの LT を摂取していることとなる。また、ヒスタミン代謝の主要な経路は、ヒトとマウスで異なっており、マウスの実験で TOS や EMS が再現できなかった一因となっていた可能性がある。

日本でも 1990 年前後に EMS の症例報告が少数みられたが、アウトブレイクとして認識されることはなかった。真に EMS のアウトブレイクがなかったのかどうかは、さらに検討する必要がある。とりわけ、EMS 類似の膠原病である好酸球性筋膜炎として診断された可能性が残されている。Silver らは、EMS 患者では、indoleamine-2,3-dioxygenase 酵素活性上昇があり、血漿中に LT の代謝物である L-kynurenine や quinolinic acid が増加するという。仮に EMS と同様の機序が働いている亜群がある可能性を考えると、好酸球性筋膜炎患者の中に L-kynurenine や quinolinic acid が増加する亜群があるのかどうか検討する価値がある。

⁹ Smith MJ, Garrett RH. A heterofore undisclosed crux of eosinophila-myalgia syndrome: compromised histamine degradation. *Inflamm. Res.* 54: 435-50, 2005.

E. 次年度の予定

H22 年度は、好酸球性筋膜炎に関してさらの文献調査を行い、indoleamine-2,3-dioxygenase 酵素活性や血漿中 L-kynurenine や quinolinic acid の増加などのバイオマーカーの調査に関する検討を行う。

F. 発表

(本調査に関する発表はない)

1. Uchiyama S, Inaba Y, Matsumoto M, **Suzuki G**. Reductive amination of carbonyl 2,4-dinitrophenylhydrazones using 2-picoline borate and high-performance liquid chromatographic analysis. *Analytical Chem*, 81: 485-9, 2009.
2. Inoue S, Miyamoto S, Ogasawara M, Endo O, **Suzuki G**: Simultaneous determination of medicinal ingredients in so-called health-promoting food using liquid chromatography tandem mass spectrometry with a pentafluorophenyl stationary phase. *J. Health Sci.* 55(2): 183-91, 2009.
3. Endo O, Matsumoto M, Inaba Y, Sugita K, Nakajima D, Goto S, Ogata H, **Suzuki G**. Nicotin, tar and its mutagenicity of mainstream smoke generated by machine smoking with ISO and HCI regiments of major Japanese cigarette brands. , *J. Health Sci.*, 55(3): 421-7, 2009.
4. **Suzuki G**, Cullings H, Fujiwara S, Ohishi W, Matsuura S, Kishi T, Akahoshi M, Hayashi T, and Tahara E: *LTA 252GG and GA genotypes are associated with diffuse type noncardia gastric cancer risk in Japanese population.* *Helicobacter*, 14(6): 571-9, 2009.

疾病モニタリングシステムの構築

研究分担者 佐藤 元（東京大学大学院医学系研究科講師）

研究要旨

未分類、未診断疾患への対策は、1) 未分類・未診断疾患の個別調査・精査を進める施策（症例の診断・精査の向上を図るプログラム）と、2) 医療情報の共有・疾病の監視登録体制の強化施策（健康情報の交換促進、症候群サーベイランス等のプログラム）に分けられる。本研究は、米国および英国における対策の現状を調査した。両国とも、試行錯誤を繰り返しながら、健康関連データの電子化の推進、即時的なデータ共有、自由度の高い解析を可能にするシステムの提供、さらに、統計的に非典型的状態と評価された状況から（現場の）疫学的な調査・対応へと緊密に連携した公衆衛生活動を可能にする態勢整備を目指している。また、未診断症例・診断困難例に関して、米国では国立研究機関による診断サービスの提供を行い、英国では医療・公衆衛生関係者の診断技能の向上を通して解決を図っていることが明らかになった。これらは、我が国の今後の施策を考える上で、貴重な経験と考えられた。

A. 研究目的

未分類、未診断疾患への対策：未分類・未診断疾患状態は、患者の受診・診断状況によって、有症状未受診症例、受診後未診断症例、診断困難（不能）症例に分けられ、さらに診断困難（不能）例は、定型的・非定型的症状のもの、不定愁訴を呈するもの、（現在の科学的知見の上で）未分類疾患・症候群とされるものに分類される。疾患概念は、時間的要素（急性、亜急性、慢性など）、症状（軽重、臓器別、全身症状、不定愁訴など）、また原因（内的要因：遺伝など；外的要因：環境、中毒、ストレス、外傷など；複合要因：個体要因、集団要因など）によって規定されるが、実際にこれが確立して一般的に広く用いられるようになる（社会）過程は、複雑である。これを、医学・疫学的知識の一般的な発展という観点から辿れば、1) 個別症例の報告、2) 集団発生、類似症例の発見、3) 疫学調査、4) 確定診断、5) 疾患定義・概念の確立、6) 診断基準・ガイドライン、7) 調査、診断、8) 登録制度（レジストリ）の実施などの要素が

あり、公私にわたる多様な個人・集団が各過程に関与している。

これらを踏まえると、健康問題を有する者（患者）が長く未分類・未診断状態に置かれる原因もまた複次的である。すなわち、診断の遅延には、医療アクセス（未受診）、診断技術・資源へのアクセス（未診断）、医学的知見・医療技術の限界、疫学的情報基盤・解析の不足、監視体制の不備・制約などの諸要因が影響していると考えられる。したがって、未分類・未診断状態の短縮化・解消のためには、その原因に応じて、主として医学的知見の発展を図る手段（通常医療・診断資源へのアクセス改善；高度先進医療・診断資源へのアクセス改善；健康診断・検診の受診率向上；医学的知見、医療技術の向上；疫学情報基盤の整備；監視体制の整備など）と、医療情報基盤・疫学的監視体制の改善を図る手段（個別症例の精査；個別症例の診断向上；類似症例の蓄積；疾患・症候群概念の確立）の双方が必要となる。

現在、いくつかの国々では、前者に資すものとして、1) 未分類・未診断疾患の個別調査・精査を進める施策（症例精査の促進を図るプログラム）が、また、後者を目指した、2) 医療情報の共有・疾病監視体制の強化施策（健康情報の交換促進、症候群サーベイランス等のプログラム）が導入されてきている。いずれの施策も、各々の側面において、迅速さ、正確さ、安価・効率的であることが求められている。

まず、未分類・未診断疾患対策には、個人・集団を対象として、未診断・未分類状態にある症例を捕捉・監視し、必要に応じて精査を実施する活動として、疾病の監視（サーベイランス）・登録（レジストリ）制度がある。監視活動においては、個別症例の発見（社会にとって重要な特定の疾患やリスクの発見・同定）、クラスター・症例集団の発見（健康関連データを解析し、ヒトの健康にとって有害事象と考えられる異常パターンを発見・同定）、異常パターンの確認（公衆衛生上、対応を要する事象であるのかの確認）、事象の特徴分析（疫学的近接性、原因物質・要因、由来、伝播や広がりなどの類型など、対策の立案・実施に向けての情報分析）、広報・コミュニケーション（上記関連情報を知る必要がある、また知る権利がある人々への迅速な周知・情報交換、さらには情報の利用・管理に関する責任と役割の相互理解）、活動の評価・改善（監視活動全体の有効性評価と改善）といった要素が有機的に機能することが求められる。これらは、全体として疫学情報活動

(Epidemiologic intelligence service) を成すものである。

近年、人の健康と疾病を主眼とする疫学監視 (epidemiologic surveillance) を拡充して、人と動物の健康・疾病、さらにはそれらに関連するリスクを情報収集の対象とするバイオサーベイランス (生物・生態系監視、biosurveillance) という概念が広まり、それに対応する活動が実施されている。疫学監視、

バイオサーベイランスの双方においては、下記の状況が観察・推察される場合、より詳細な疫学調査が求められる。1) 未知の要因による疾患、2) 非典型的な特徴を有する状態のアウトブレイク (集団的発生)、3) 意図的行為による事象である可能性、4) 高い罹患・有病・死亡率、5) 広範な、あるいは急速な地理的広がり、6) 従来の症候群や病原概念では理解や同定が困難であるが、疫学的・社会的に重要だと考えられる状態、7) 地理的に広範囲に分散しているが、発生に何らかの保健行動や社会活動要因が関連していると考えられる場合などである。

次に、未分類・未診断疾患対策には、診断困難例・稀少疾患への施策が含まれる。一般的に、医師は約 6600 の健康問題 (医学的異常) を扱うとされるが、その内の 9 割 (6000) 以上は、稀で非典型的な状態といわれる。未分類・未診断疾患には、結果が、患者個人にとってのみならず、社会全体にとって重大である点を鑑みてとられる施策 (未診断糖尿病や高血圧のスクリーニングなど) がある一方、少数しか存在せず公的補助なくしては診断・治療手段の開発・利用が進まない稀少疾患 (Rare diseases) が存在する。

B. 研究方法

インターネット及び出版物による公開情報を収集した後、米国・英国の関係機関にてヒアリングを行った。

ヒアリング対象者の所属機関については、本文中で後述するが、米国 CDC では、Taha A. Kass-Hout (CDC/CCHIS/NCPHI, BioSense Program Manager, and Division Director [Acting], Emergency Preparedness and Response), Richard A. Jones, II (CDC/CCHIS/NCPHI, BioSense, Division of Alliance Management & Consultation), Lamario Houston (CDC/CCHIS/NCPHI), また NIH では、William A. Gahl (Clinical Director, National Human Genome Research

Institute [NHGRI]; Head, Section on Human Biochemical Genetics, Medical Genetics Branch; Head, Intramural Program, Office of Rare Diseases, NIH), Raymond MacDougall (Associate Director for Communications, Division of Intramural Research, NIH/NHGRI), Stephen Groft (Director, NIH/Office of Rare Diseases Research), Carol R. Jabir (Office of Communications and Public Liaison, Office of the Director, NIH)の各氏からヒアリングを実施した(2009年11月)。

また、英国では、症候群サーベイランスにつき、Alex Elliot (Project Lead, Real-time Syndromic Surveillance Team, Health Protection Agency [HPA] West Midlands)の各氏から、加えて、未診断・未分類疾患への対策につき、Mandy Walsh (Senior Scientist, Emerging infections and Zoonoses, HPA, Centre for Infections), Virginia Murray (Consultant Medical Toxicologist, Chemical Hazards and Poisons Division, HPA, London; Kings College London), Kai Rothkamm (Radiation Protection Division, HPA)の各氏からヒアリングを実施した(2009年12月)。

(倫理面への配慮)本研究では個人情報等は扱わない。各政府の非公開情報の取り扱いについては、各々の方針に従った。

C. 研究結果

1. 米国における疾病監視プログラム

米国においては、2008年の国土安全保障に関する大統領令「Homeland Security Presidential Directive (HSPD-21)」を基本法令としてバイオサーベイランスプログラムが進められている。本令は、保健省に対して、必要な場合には国際的なネットワークを含んで、連邦、州、さらに下位の公衆衛生担当部署、医療サービス提供機関との間に双方向の情報交換を可能にするバイオサーベイランス体制を構築することを求めたものである。こ

こでいうバイオサーベイランスとは、健康リスクの早期警告、同定、状況把握を可能にする、ヒトおよび動物の疾病やリスクに関連した生態系データの積極的収集、分析、利用を指す。リスクは、公衆衛生的に重要性・意味のある全て(all hazardsと呼ばれる)、すなわち、人畜共通感染症の可能性を有する動物疾患、環境(有害物質)暴露、自然災害、テロなどの人為的行為、食品・医薬品・一般商品の有害事象、届出疾病などの発生状況などが含まれる。

中でも米国で中心的役割を果たすプログラムは、国土安全保障省(Department of Homeland Security, DHS)の「バイオサーベイランス統合システム(National Biosurveillance Integration System, NBIS)」、国防省(Department of Defense, DoD)の「バイオサーベイランス融合医療監視プログラム(Biosurveillance, Fusion, and Medical Situational Awareness)」、および保健省・疾病管理予防センター(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)による「バイオ公衆衛生プログラム(BioPHusion)」である。NBISはテロリズムなど安全保障に重点を置く総合的情報システムであり、またDoDのプログラムは現役・退役の軍関係者の健康状態を追跡した即時的統合システムである。CDCは、後述するように、健康情報の電子通信ネットワーク(Electronic Health Information Exchange)を基盤とした総合情報システム「バイオセンス(BioSense)」、「届出疾病統計(National Notifiable Disease)」、「検査情報ネットワーク(Laboratory Response Network)」等の情報システムの運用に加えて、種々のアウトブレイク対応、疾病監視体制を有している。

サーベイランス情報は、調査対象となる事象とヒトとの関わり(健康へのリスク、リスクへの暴露状況、健康影響の現れの諸段階)に応じて、数種類に整理される。すなわち、1) リスク暴露前の情報、2) リスク暴露に関する

情報、3) 診断前情報、4) 診断情報、5) 病原体 (確定) 情報、6) 死因サーベイランス、7) 疫学的調査・アウトブレイク対策活動、8) その他の情報ネットワークによるものである。各省庁・各機関の健康 (リスク) 関連情報・サーベイランス情報は、この考え方で整理が可能である (表 1)。

(表 1 リスク段階による情報整理)

Current National Biosurveillance Capability: Sampling

Pre-exposure	Exposure	Pre-diagnostic	Diagnostic	Pathogen Detection	Mortality
<ul style="list-style-type: none"> Intelligence & Law enforcement Reports from outside a jurisdiction Food and product recalls 	<ul style="list-style-type: none"> BioWatch Hazardous Substances Emergency Events Surveillance FSIS Consumer Complaint Monitoring Center USDA National Animal Health Monitoring System 	<ul style="list-style-type: none"> BioSense Local syndromic surveillance systems (e.g., EARS, RODS, ESSENSE) DoD ESSENSE 	<ul style="list-style-type: none"> Reportable disease surveillance National Notifiable Disease Surveillance System Electronic Foodborne Outbreak Reporting System 	<ul style="list-style-type: none"> PulseNet Laboratory Reporting Network CaliciNet WHO Influenza Collaborating Centers Food Emergency Response Network Emerging Infections Network 	<ul style="list-style-type: none"> Pneumonia & Influenza Deaths Surveillance Electronic Death Registries Medical Examiner and Coroner Surveillance
OPEN SOURCE DATA: Google.org/Flutrends, ProMed, Epi-X, GPHIN, Project GPHIS, Health Map, CIDRAP reports					
WORKFORCE: epidemiology, informatics, environmental health, laboratory					

2. CDC によるプログラム

前述の大統領令では、政府各省各部局のバイオサーベイランス情報を集約する部署を連邦政府内に設置することが述べられており、これを受けて、CDC では、バイオサーベイランス情報を収集、統合、評価、さらに利用を促進する体制として、「国家バイオサーベイランス統合システム (The National Biosurveillance Integration System, NBIS)」を設置することとなった。

このシステムの対象となるのは極めて広範囲であり、政府・非政府機関を問わず、公衆衛生、食品、農業、化学、エネルギー、交通、さらには金融に関する情報の情報までが対象とされる。現在、連邦・州政府などの公的機関によるものだけでも、米国内で 1200 のサーベイランスが実施中といわれ、これらの情報集約が意図された (表 2.1)。

(表 2.1 CDC によるプログラム)

Exposure	Pre-diagnostic	Diagnostic	Pathogen discovery	Mortality
BioWatch	BioSense			122 Cities Mortality Reporting System
Influenza Module (influenza surveillance and reporting systems)				
Hazardous Substances Emergency Events Surveillance	Nationally Notifiable Disease Surveillance System		National Molecular Foodborne Subtyping Network (PulseNet)	
Environmental Health Tracking Network	Early Aberration Reporting System	Emerging Infections Program (e.g. Active Bacterial Core, FoodNet, Unexplained Deaths project)		
AAPCC National Poison Data System		Global Disease Detection program		
ATSDR National Exposure Registry	GeoSentinel: Global Emerging Infections Sentinel Network			
Laboratory Response Network				
Disaster Surveillance Workgroup		National West Nile Surveillance System (ArboNet)		
Biohazard Detection System	Border Infectious Disease Surveillance Project			
eManifest	IDPA Pathology Reference Laboratory			
CDC Subject Matter Expert on-call and DEOC emergency call line				
Electronic Foodborne Outbreak Reporting System				
Quarantine Activity Reporting System				
National Occupational Respiratory Mortality Surveillance				
Biohazard Detection System	Specimen Tracking and Results Reporting System (STARRS)			
Terrorism Injuries and Information Dissemination Exchange (TIDE)				
NIH/NCI Infection Control and Healthcare Response Surveys				
Epidemic Information Exchange (Epi-X)				
Coordinated System for Outbreak Management				
Countermeasures and Response Administration Tracking (CAT)				

2.1 公衆衛生情報センター

CDC には 2005 年、「公衆衛生情報センター (National Center for Public Health Informatics, NCPHI)」が設置されており、健康関連情報の収集・集約を担っている (表 2.2)。本センターが上記の統合システムとしての機能を果たすものとして期待されている。

(表 2.2 NCPHI の主要活動)

1. Assessment Initiative (AI)
2. Biosurveillance: (currently) BioSense
3. Communities of Practice
4. Directory, Alerting, and Emergency Op.
5. Electronic Health Records
6. External Workforce Development
7. Knowledge Management
8. Laboratory Systems
9. National Notifiable Disease Surveillance
10. Outbreak Management
11. PHIN Certification
12. Vocabulary/Messaging Standards
13. Global Public Health Informatics

2.2 症候群監視: バイオセンス

2001 年のテロリズム対策法に基づき、2003 年から「バイオセンス (BioSense)」が運用開始となった。バイオセンスは、疾病の発見・監視また健康に関わる状況把握を即時的に可能にする全国的ネットワークを構築して、非常事態 (危機) への対応能力を高めることを

目的としたバイオサーベイランス活動とされている。医療サービスを包括的に監視して突発的な公衆衛生的脅威に関わる情報を収集すると同時に、連邦・州・地域の危機対応を支援する。当初は、バイオテロリズムを主要な監視対象としたが、現在では、外傷、産業保健領域の事象、自然災害を含む環境リスクなど、極めて広範囲のリスクを扱っている。

現在、バイオセンスは、データの収集・蓄積、分析・報告、状況把握・認識の支援、公衆衛生的対応の向上を活動の柱としている。中でも、情報収集・解析・利用の手法やモデル（ひな形）の開発、特に人々の健康情報を公益のために共有（特定のプログラムのために収集された情報を他のプログラムでも利用可能とする）し、2003年に設置された「危機対応センター(Emergency Operation Center)」の活動を支援すること（CDCは現場に4時間以内にフィードバックを返す）を重点課題としている。

2009年末の時点で、バイオセンスは、600弱の病院、1300以上のDoDおよび退役軍人庁（Veterans Administration, VA）の関連医療機関、一般臨床検査機関（LabCorp and RelayHealthなど）、外来処方箋薬局、およびインフルエンザなど特定感染症の定点観測機関から毎時平均17万5千件の即時データを受信・収集しており、800名以上の登録利用者を有している。現在、急性疾患を扱う機関からは患者受診後1日以内、DoD/VA関連医療機関からは1-4日以内にデータが届けられる。さらに、CDC下にある「公衆衛生情報ネットワーク（Public Health Information Network, PHIN）」との統合と共に、DoD、危機管理庁（Federal Emergency Management Agency, FEMA）など連邦諸機関の情報収集・早期警戒システムとの連携が図られている。

収集されるデータは、基礎データ（人口社会特性、主治医診断、主訴、病院調査項目）、救急臨床データ（救命救急部記録、バイタルサイン、トリアージ、退院時要約）、検査室

データ（微生物検査の依頼と結果）、薬剤データ（処方箋記録）、放射線データ（放射線検査室への依頼および結果）などが基本情報とされており、これらは国際疾病分類コード（ICD-9CM）と共に、フリーテキストを含む複数形式で電子記録として収集される。その後、これらデータは、バイオテロや重大な感染症のアウトブレイク、自然災害の勃発など（による健康被害）の早期検知を目的として、既定の症候群（11種）・亜症候群（78種）の発生动態の監視に用いられる。さらに、これらに限らず多角的解析が可能となる形で登録利用者に公開され利用が図られている（表2.3）。

健康関連データを電子的に広く収集し、未整理の非定形的（unstructured）データの検索・解析（mining）を可能としている所に大きな特徴がある。（参考資料 2.1: CDC, National Biosurveillance Strategy for Human Health 2008-2013, version 1.0, December 2008）

（表 2.3 バイオセンスによる重点対象）

-
1. Botulism-like
 2. Fever
 3. Gastrointestinal
 4. Hemorrhagic illness
 5. Localized cutaneous lesion
 6. Lymphadenitis
 7. Neurological
 8. Rash
 9. Respiratory
 10. Severe illness/death
 11. Specific infection
- Further parsed into 78 sub-syndromes
-

(<http://www.bt.cdc.gov/surveillance/syndromedef/index.asp>)

2.3 届出疾病監視システム

CDCの疫学プログラム部は、各州を基盤とする公衆衛生監視体制の連携・管理を担当している。その中心的プログラムが、「届出疾病監視システム（National Notifiable Disease Surveillance System, NNDSS）」である。本システムは、各州の保健衛生部局が

集めた特定の疾患や健康状態に関するサーベイランスデータを集積・出版するための仕組みであり、対象とする疾病 (notifiable diseases) は、州および地方疫学専門家委員会 (Council of State and Territorial Epidemiologists, CSTE) が決定する。

NNSS のデータは、「電子疾病サーベイランスシステム (National Electronic Disease Surveillance System, NEDSS)」によって収集される。これは、重症患者対応施設や地域の (救急) 医療システムと公衆衛生担当機関をつなぐことにより、疾病発生動向の監視と報告を継続的に行うものであり、電子的検査結果報告システム (後述) と一部で情報を共有している。これらは、前述 PHIN の疾病発生報告ガイドラインの作成や改訂、さらに異常 (発生) パターンの検出と対応の基礎となっている。各州および地方から報告されるデータは、毎週、正誤確認後に集計され、死亡疾病週報 (Mortality and Morbidity Weekly Report, MMWR) にて出版公開される。

2.4 その他の CDC による疾病監視

CDC による疾病監視プログラムのうち、上述以外で重要なものについて述べる。

2.4.1 不明死・不明重篤疾患プロジェクト

本プロジェクト (Unexplained Deaths & Critical Illnesses Project, UNEX) は、従来健康体であったが、感染症などで重篤な疾病状態または死亡を来たと疑われる症例、その中でも当初の諸検査で原因を特定できなかった症例を対象として精査を行うもので、「新興感染症プログラム (Emerging Infections Program)」に参加している 4 地域において継続的監視 (1-39 歳の 670 万人を追跡) を行っている。

1995 年のプロジェクト開始時より、10 万人あたり 0.5 症例が精査対象となり、全体として 62% が死亡、その内 79% が病理解剖を受けており、全症例の 28% において死因・病因の特

定がなされた。それらの臨床診断は、髄膜炎・脳炎などの神経疾患 (26%)、呼吸器疾患 (33%)、心疾患 (16%)、敗血症・多臓器不全 (14%) および肝疾患 (4%) であった。

2.4.2 新興感染症プログラム

本プログラム (Emerging Infection Program, EIP) は、新興感染症の公衆衛生上の影響や、新興感染症を予防・管理するための対策を立案・評価することを目的としている。現在 9 つの州で運営されている EIP のネットワークは、「微生物サーベイランス (Active Bacterial Core Surveillance Program)」や「食品由来疾病サーベイランス (Foodborne Disease Active Surveillance Network, FoodNet)」のスポンサーとなっている。また EIP は、髄膜炎や慢性肝疾患、急性ウイルス性肝炎の電子監視や報告を研究所ベースで行っている施設、さらに UNEX プロジェクトの新興病原体に関する検査を実施している施設にも資金を提供している。

2.4.3 衛生・臨床試験報告プログラム

本プログラム (Electronic Laboratory Reporting, ELR) は、サーベイランスデータや疾病の集団発生などの情報を、臨床検査施設から各州保健衛生部へ報告するための手段である。1997 年 3 月、CDC と CSTE、そして APHL が会合を持ち、ELR の推奨基準を決定した。1998 年には、この推奨基準に基づく州レベルの ELR システムの原型が、ハワイ州に設置された。ハワイ保健衛生部 (Hawaii Department of Health, HDOH) は、CDC の支援を受けて研究所ベースの感染症電子報告システムを開発したが、これにはハワイ州で最大規模の民間臨床検査所 3 か所も加わっている。2008 年の時点では、9 州が実験段階、12 州が計画段階、17 州では計画の半分以下の内容ではあるが運用中、15 州は半分以上から計画通りの機能を果たしているとの状況が報告されている。

電子報告システムと従来の郵便やファックスによる報告システムを比較した結果によれば、電子報告システムの導入によって、HDOHが受けた研究所ベースの報告は2倍以上に増加、さらに、電子報告システムによる報告の方が内容が完全で、数日早く届いていたとされる。国レベルでの整備が進めば、「ELRシステムは国の疾病統計にプラスの影響を与えるとともに、感染症の疫学に関する知識を深める可能性が高い」と報告されている。

2.4.4 強化サーベイランスプロジェクト
本プロジェクト (Enhanced Surveillance Project, ESP) は、特別なイベントの開催時に実施する症候群サーベイランスプロジェクトである。症候群のベースラインデータとしては、指定医療機関の救急外来受診のデータを用いている。CDCはこれらのデータを分析し、異常を検知した場合、州や自治体の保健衛生部に疫学的調査の必要性を通知する。

2.4.5 学会・医療機関との共同プログラム
「米国感染症学会・新興感染症ネットワーク (Infectious Diseases Society of America, Emerging Infections Network, IDSA EIN)」は、感染症を専門とする700人以上の医師による監視ネットワークであり、1995年に米国感染症学会がCDCの共同研究プログラム (Cooperative Agreement Program) 賞を授与されたことが契機となってスタートした。EINは、ネットワークのメンバーが遭遇した異常な症例に関する情報を提供することにより、CDCの「早期警戒システム」として機能するようデザインされている。

「早期警戒地理システム (GeoSentinel)」は、最初、CDCの検疫課 (Division of Quarantine) から資金提供を受け、1996年にスタートしたネットワークで、世界25か所の旅行医学や熱帯医学を専門とするクリニックから構成されている。旅行者など世界を移動

する人々の間で発生する疾病について、発生の地理的・時間的傾向を監視している。

「救急外来による新興感染症に関する早期警戒システム (Emergency Department Sentinel Network for Emerging Infections, EMERGENCY ID NET)」は、都市部にある11の大学附属病院の救急診療部による、新たな疾病の発生や流行に対処するためのネットワークである。このネットワークが現在対象としているのは、志賀毒素産生性大腸菌、狂犬病曝露後予防療法、そして結核の院内感染の症例であるが、抗菌剤の使用や髄膜炎、脳炎の調査も追加することを検討中である。

2.4.6 輸入感染症・国際保健監視

「国境感染症サーベイランス (Border Infectious Disease Surveillance, BIDS)」は、アメリカ合衆国とメキシコの国境線上の9か所で、肝炎および発熱・発疹を伴う麻疹やデング熱などの感染症を対象として、2か国共同で積極的な監視サーベイランスを実施する疾病サーベイランスプロジェクトである。BIDSプロジェクトは、CDC、アメリカおよびメキシコの保健省・州保健衛生部、さらに全米保健機構 (Pan American Health Organization, PAHO) との協力関係により成り立っている。

「アウトブレイク早期発見システム (Early Warning Outbreak Recognition System, EWORS)」は、ジャカルタのU.S. Naval Medical Research Unit No. 2とインドネシアの保健省 (Ministry of Health)、そしてWHOが共同で開発したシステムであり、インドネシア内5か所の監視地域の臨床データを毎日収集している。情報はジャカルタに集められたのち、地図上に表示され、分析される。

2.5 CDCによる疫学監視体制強化

CDCは、疫学情報の収集・解析・公開のみでなく、国・州・地方の疫学情報基盤の整備や人材育成支援など幅広い活動を行っている。

これらは「疫学・検査試験強化プログラム (Epidemiology and Laboratory Capacity, ELC)」と呼ばれるもので、州や自治体の保健衛生部を支援するために実施される。目的は、1) 地域社会において、公衆衛生上重要な感染症の発生を同定・監視する、2) 疾患の決定要因の特徴を明らかにする、3) 疾病の集団発生や感染症に関するその他の緊急事態をきちんと把握し、対処する、4) 公衆衛生に関わるデータを、優先順位の決定や政策の策定に活用する、5) 疾病を予防・管理するための活動の有効性を評価する、と疫学に関わる活動の全体にわたっている。

以下に具体例を記述する。

2.5.1 疫学調査・検査体制への支援

「疫学調査サービス (Epidemic Intelligence Service, EIS)」は、疫学調査支援 (Epidemiologic Assistance もしくは EPI-AIDs) の名で知られる直接支援を行うものであり、医師や公衆衛生の専門家を対象とし、実地疫学の実践経験に重点を置いた2年間の疫学トレーニングプログラムを提供している。

「臨床検査即応体制ネットワーク (Laboratory Response Network, LRN) は、重要な生物学的作用物質の特定・封じ込めに関して、研究所の対応力と診断技術の向上を目指した、CDC と APHL の協力プログラムである。具体的には、LRN は、生物学的作用物質のスクリーニングおよび確定診断の手順の確立や、検査結果の伝達の迅速化、検査標本の輸送の円滑化などを目標としている。

2.5.2 公衆衛生情報基盤の整備

「公衆衛生担当行政官ネットワーク (Information Network for Public Health Officials, INPHO)」は、公衆衛生上の目的で使用される電子情報ツールの導入に際して、州保健衛生部の職員を支援するための、州政府と CDC の協力プログラムである。INPHO は、

1993年に初めてジョージア州で導入されたのち、現在までに14州で助成金を拠出している。INPHO は、各州保健衛生部が予防接種登録やデータウェアハウス、インターネット接続、さらに情報科学に関する通信教育トレーニングなどを開発する際の支援を行っている。INPHO はまた、Health Alert Network (下記参照) に情報システムコンポーネントの基盤を提供している。

「健康情報ネットワーク (Health Alert Network, HAN)」は、CDC の公衆衛生業務プログラム課 (Public Health Practice Program Office) が1999年に着手したプログラムである。HAN は、疾病の追跡調査や公衆衛生活動の専門家トレーニング、あるいは生物テロを始めとする公衆衛生的危機に対する準備・対応の強化を目的とした情報技術インフラの整備などにおいて、自治体をサポートする。自治体の保健衛生部から地域住民への健康に関する(警戒)情報の伝達、サーベイランスデータや研究所の報告書、CDC の診断・治療ガイドラインなどの共有、CDC の遠隔教育プログラムへの電子通信アクセスなどが HAN を通じて可能になる。HAN はまた、保健衛生部から CDC へファイルを暗号化して転送するインターネット通信回線を提供している。

「疫学情報共有システム (Epidemic Information Exchange, Epi-X)」は、2000年11月から運用されているウェブベースの暗号化通信ネットワークであり、日常あるいは緊急時における、CDC と各州保健衛生部の情報交換を迅速化することを目指して作られたものである。Epi-X は、HAN のインフラを利用し、NEDSS と統合運用されている。

2.6 未診断疾病登録制度

2009年5月21日、テキサス州共和党議員2名 (John Carter、Michael Burgess) により、公衆衛生サービス法 (Public Health Service Act) を改正し CDC により未診断疾患の登録制度を整備する法案 (The Charles August 'CAL'

Long Undiagnosed Diseases Resistry Act of 2009) が提出された。これは、長い未診断疾患に罹患後に同州で死亡した患児の家族、および患者団体の政治活動により法案提出に至ったものであり、HIV/AIDS が米国内で流行し始めた 1980 年代の状況に言及しながら、登録制度の重要性が議論されている。2010 年 3 月時点では未成立である。

3. 農務省によるプログラム

農務省 (US Department of Agriculture, USDA) は、独自に、あるいは CDC を始めとする他省庁と共同で、多くのヒト・動植物の疾病 (リスク) 監視プログラムを実施している (表 3)。特に人々の健康と関連があり、重要なプログラムについて、以下に記載する。

(表 3 USDA によるサーベイランス)

Exposure	Pre-diagnostic	Diagnostic	Pathogen discovery	Mortality
	Electronic surveillance for specific diseases and syndromic surveillance, domestic and international			
National Animal Health Monitoring System (NAHMS)				
National Avian Influenza Surveillance System (includes all highly pathogenic AI and only H5 & H7 low pathogenic AI, includes domestic poultry and wild bird)				
National Poultry Improvement Plan (NPIP) (includes <i>Salmonella</i> and <i>Mycoplasma</i>)				
		Bovine Spongiform Encephalopathy		
Bovine Tuberculosis Eradication Program				
John's Disease (<i>Mycobacterium avium</i> paratuberculosis)				
Brucellosis Eradication Program (<i>B. abortus</i> & <i>suis</i>)				
Foreign Animal Disease Surveillance (includes many zoonotic pathogens, includes on-farm surveillance and the National Animal Health Laboratory Network (NAHLN))				
Food Emergency Response Network (FERN) and Electronic Laboratory Exchange Network (eLEXNET)				Sentinel Feedlot Surveillance program
	Trichinae Certification Program in slaughter hogs			
	Vesicular Stomatitis (All cattle and equine involved in shows, exhibitions, and interstate or international movement, as well as any suspect cases)			
	National Antimicrobial Resistance Monitoring System (includes <i>Campylobacter</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterococcus</i>)			
	Nationwide Microbiological Survey (<i>Clostridium perfringens</i> , <i>Campylobacter</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> (RTS), <i>Salmonella</i> spp., <i>Staphylococcus aureus</i>)			
Consumer Complaint Monitoring Center (specifically for FSIS-regulated food products)				
FSIS monitoring of activities surrounding FSIS-regulated food products (a number of monitoring systems, including importation, product detention, and slaughter activities and violations)				

3.1 フードネット

「食品由来疾病サーベイランス (Foodborne Disease Active Surveillance Network, FoodNet)」は、USDA、CDC、FDA の共同プロジェクトであり、上述の CDC による新興感染症プログラム (EIP) の食品安全部門を形成する。FoodNet は現在 9 つの州で運営されており、アメリカ国民の 11 パーセントにあたる 2,900 万人がその監視下にある。FoodNet は、これら 9 つの州で発生したすべての下痢性疾

患の情報を収集するだけでなく、研究所や臨床現場での食品媒介性疾患の診断に関する調査や、腸管出血性大腸菌 O157:H7 やサルモネラ菌、カンピロバクター菌などの疫学的調査を実施している。

3.2 パルスネット

「食品由来疾病監視のための細菌遺伝子検査ネットワーク (National Molecular Subtyping Network for Foodborne Disease Surveillance, PulseNet)」は、パルスフィールドゲル電気泳動と呼ばれる方法を用いて、食品媒介性細菌の DNA 「指紋採取」検査を行う研究所ネットワークである。採取された分子生物学的指紋は、各州や自治体が有する電子データベースに入力され、CDC のデータベースと比較される。ある一定の期間に別々の場所で採取された細菌の DNA パターンが一致した場合、複数の州にまたがる集団感染の可能性が考えられる。そのような場合、ネットワークに参加している全ての研究所に対し、PulseNet から警戒を促す電子メールが送られる。現在、大多数の公衆衛生研究所が本プログラムに参加している。

3.3 ハサップ (HACCP)

1996 年に食品安全検査部 (Food Safety Inspection Service, FSIS) により発表された「危害分析 (に基づく) 重要管理点 (監視) 方式 (Hazard Analysis and Critical Control Point, HACCP)」の規則は、食品製造工程における重要管理点を特定するための危険分析と、それらの重要管理点で危険を取り除くための予防・是正措置の導入を義務づけている。HACCP は、原材料の仕入れから、調理、保管、出荷までの食品製造工程全般において、いくつかの重要管理点を設定し、危険 (病原菌や異物の混入など) を発見・分析・記録していく食品衛生管理システムであり、FSIS の規制アプローチの変化を示している。米国では、

2000年にHACCPシステムの導入が完了している。

3.4 抗菌薬監視プログラム

「腸管細菌に関する抗菌薬耐性監視システム (National Antimicrobial Monitoring System (NARMS) for Enteric Bacteria)」は、ヒトや食用動物の耐菌薬に対する感受性の変化を追跡するためのサーベイランスシステムである。1996年にHHSとUSDAが共同で開発し、その後FoodNetシステムのサポートを受けて規模を拡大した。17の州や自治体の保健衛生部から、ヒト由来のサルモネラ菌や赤痢菌、腸管出血性大腸菌 O157:H7 などの分離株がCDCに送られており、8つの保健衛生部からは、さらにカンピロバクター菌の分離株も週1回の頻度で提出されている。

動物由来の分離株は、FSISや動物衛生検査部 (Animal Public Health Inspection Service, APHIS)の「動物衛生監視システム (National Animal Health Monitoring System)」、さらに獣医学関係の国立研究所 (National Veterinary Services) や監視現場から、ジョージア州アセズにあるUSDAの農業研究所 (Agricultural Research Service) に送られる。ヒト由来および動物由来の分離株に対しては、17種類の抗菌薬に対する感受性の検査が行われる。カンピロバクター菌の分離株に対しては、8種類の抗菌薬に対する感受性の検査が行われる。

4. 国防省によるプログラム

国防省 (DoD) は、米国内外に多くの施設・人員を擁しており、またその活動が多岐にわたるため、独自の疾病および健康リスクの監視体制を構築してきた。最近では、一部ではあるが、この情報を国土安全保障省 (DHS) さらにCDCと共有し、また情報交換を図る動きがある。DoDによる主要プログラムを示す(表4)。

4.1 新興感染症の監視報告

「新興感染症監視報告システム (Global Emerging Infections Surveillance and Response System, GEIS)」は、感染症を対象とした国際的なサーベイランス、トレーニング、研究、対処などのサポートを担当する国内外の軍事研究ユニットのネットワークである。エジプト、ケニヤ、インドネシア、ペルー、タイにある5か所の陸軍および海軍の研究所は、米軍とその受け入れ国が関心を持っている感染症、特にインフルエンザや薬剤耐性マalaria、下痢・発熱を伴う疾患の監視を行っている。DoD-GEISの担当者はまた、受け入れ国機関との密接な協同関係を通して、その地域における疫学的対応能力を高めるといふ役割も果たしている。エジプトおよびインドネシアにあるDoD施設は、感染症に関するWHO協力センターに指定されている。

(表4 国防省によるサーベイランス)

Exposure	Pre-diagnostic	Diagnostic	Pathogen discovery	Mortality
Joint Installation Protection Program (e.g., Guardian)	Essence (Electronic Surveillance System for the Early Notification of Community-based Epidemics)			
Environmental sampling at installations				
Zoonotic, entomological and vector surveillance	Global Emerging Infections Surveillance and Response System (GEIS)			
DoD Serum Repository	Defense Medical Surveillance System			
	Hospital Employee surveillance			Sentinel mortality surveillance (AFIP)*
Global Influenza Surveillance (USAFSAMI)**				
	Army Reportable Medical Events System (RMES); Air Force Reportable Events Surveillance System (AFRESS); Navy Disease Reporting System (NDRS)			
	Hospital acquired infections surveillance			
Armed Forces Medical Intelligence Center (AFMIC)				

4.2 国防省エッセンス

国防省では、1990年代の半ばより、国防高等研究事業局 (Defense Advanced Research Projects Agency, DARPA) が中心となり、DoD職員を守るために、多様な情報源から得られた健康情報を連結し、異常な健康現象 (health events) の発生を検知する情報システムの構築を行ってきた。医療記録に加えてスーパー

マーケットやドラッグストア、欠勤者（欠席者）の情報などもシステムに加え運用されてきた。

現在、DoD-GEIS は、「疾患流行の早期発見のためのサーベイランスシステム

(Electronic Surveillance System for Early Notification of Community-Based Epidemics, ESSENSE)」を運用している。これは、400 以上の軍関係医療施設を含む救急外来、一般外来の健康・医療データから、国際疾病分類による診断名、検査・放射線診断依頼、薬剤処方などに関するデータが収集・分析される症候群サーベイランスシステムである。これらデータを基に、外来患者の診断結果は、8 つの症候群のカテゴリーに分類・記録される。この情報は、毎日電子通信によって報告され、地域・季節ごとのベースラインと比較される。

5. 国土安全保障省によるプログラム

国土安全保障省 (DHS) は、自然災害、事故、人為的災害・事件を含め、幅広い健康危機への対応を目的として、他省庁と連携して情報の収集・分析を行っている。

その中心となるのは、「バイオワッチ (BioWatch)」と呼ばれるプログラムであり、生物学的兵器による事件・攻撃を早期発見すること、事件・攻撃の起源、特徴、範囲に関する法医学的な探索・確認を補助すること、生物学的（病原体）の暫定的汚染範囲を特定することを目的としている。本プログラムは、環境保護庁 (Environmental Protection Agency, EPA) と CDC との共同で実施されており、主要都市部に設置した大気検査ネットワークにより、連続的に生物学的（兵器）病原体の全国的な探査・監視を行っている。

6. 英国における疾病監視制度

英国における疾病監視としては、1) 特定疾患を対象としない汎用（プライマリケア）サーベイランスとして、全国検査試験所ネットワーク (National laboratory reporting

scheme)、NHS Direct、王立総合臨床医学会週報サービス (Royal College of General Practitioners [RCGP] Weekly Returns Service)、死亡監視システム (Mortality monitoring)、入院監視情報 (Hospital admissions)、感染症報告プライマリケア (CDR Primary Care Report) などがあり、2) 特定疾患を対象としたものとして、各種届出疾病報告、患者登録などが、また他に、3) 保健省以外の機関によって実施されている動植物サーベイランス、環境監視、人口統計などが存在する。（参考資料 6.1: Improving Public Health Surveillance Systems, Public Health Surveillance Working Group for South East & Eastern England, 2009）

一昨年来問題となったインフルエンザ関連の代表的なサーベイランスに限っても、QFLU（後述する Q-Surveillance の一部）、RCGP のウィルス検査報告部分、健康保護庁 (Health Protection Agency, HPA) の地方微生物対策ネットワーク (HPA Regional Microbiology Network/CfI spotter practice scheme)、HPA のインフルエンザ薬剤耐性・遺伝子配列プログラム (Antiviral Resistance Monitoring and Viral Sequencing of Influenza)、学校医学会 (Medical Officers of Schools Association, MOSA)、H1N1 強化サーベイランスプログラム、初発 100 症例監視プログラム (First Few Hundred [FF100] Cases Surveillance System) と複数多岐なものが存在する。

特に症候群サーベイランス体制について、その代表的なものについて記述する。

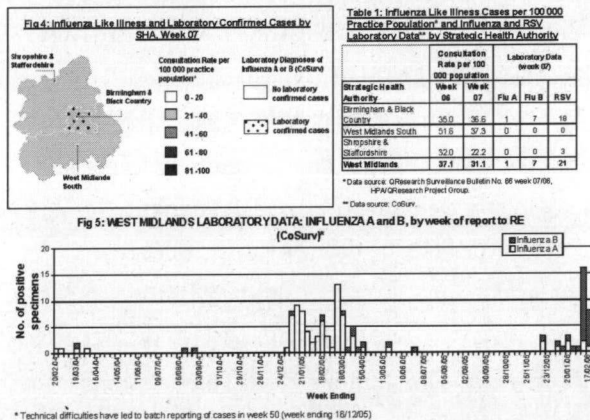
6.1 NHS ダイレクト症候群監視

英国保健システム (National Health System, NHS) では、1998 年より電話で健康相談を受けて看護師が助言する「NHS ダイレクト (NHS Direct)」の提供を開始した。本サービスは、イングランドに 21 か所、ウェールズに 1 か所の拠点を持ち、問い合わせ症状から対処助言

を導く NHS 臨床評価システムに沿って、1 年間に約 700 万回の応答をしている（症状に関する体系化された質問群を有する 200 のアルゴリズムが用いられている）。

この相談システムに寄せられた症状データを用いて行われているのが「NHS ダイレクト症候群サーベイランス (NHS Direct Syndromic Surveillance)」である。現在、症状データはテロなど人為的災害に関連する 11 症候 (cold/flu, cough, diarrhea, difficulty breathing, double vision, eye problems, fever, heat/sunstroke, lumps, rash, vomiting) について即時的に整理解析される。その結果は、直ちにインターネット閲覧が可能となっており、報告 (NHS Direct Syndromic Surveillance Bulletin) が発刊されている (図 6.1)。

図 6.1 NHS Direct 症候群監視



収集されたデータは、従来の（電話相談の生起）パターンと比較検討され、事態は 3 段階に評価されて対応が決定される。第 1 段階 (Stage 1) は異常の感知であり、相談電話の受電（内容・件数）が統計的に有意に従来のパターンから外れているか否かを判断する。第 2 段階では、相談増加の原因を適当な要因に帰すことができず、現地調査を含む精査を要する段階である。こうした事態には、当該症状以外でも相談件数が増加している場合、隣接地域でも同類の増加がある場合、相談（内

容・帰結）が重篤な場合、1 日以上続いて増加している場合、さらに、他の監視システムや情報源で何らかの問題の可能性が示唆されているような場合である。第 3 段階は、上記を踏まえて、注意・警告が発令される事態である。

6.2 Q サーベイランス

本サーベイランス (Q Surveillance) は、HPA と保健省の資金を得て、ノッティガム大学と Egton 医学情報システム (英国の総合診療医向けコンピュータシステムの開発・供給大手) が非営利プロジェクトとして 2002 年に開始したもので、3300 以上の総合診療外来 (約 400 万人の登録患者) における健康状態、健康リスクや医療の状況、転帰がモニターされている。データの集計・解析結果は、インターネット上で閲覧可能となると共に、週報 (QResearch Weekly Bulletin) にて公開されている。

6.3 王立総合医学会週報サーベイランス

王立総合診療医学会週報サービス (RCGP Weekly Returns Service) は、同学会の疫学部によって 1953 年に開始されたもので、プログラムに自主参加している総合診療医が、患者の相談・主訴・病歴について 1 週間単位で報告、それを集計・分析・報告するプログラムである。現在、約 100 の総合診療外来 (約 90 万の人口を対象) から定時報告が寄せられており、新規の診断と既存疾患の悪化事例を対象として集計し、サーベイランス (WRS Surveillance) が実施される。

6.4 感染症報告書

感染症報告書 (CDR Primary Care Report) は、各種サーベイランスプログラムの集計結果を掲載する週報である。これには、NHS Direct 症候サーベイランス報告 (NHS Direct Symptom Surveillance Bulletin, main trends), NHS ダイレクト症候群サーベイラ

ンスの別表 A (NHS Direct Syndromic Surveillance - Appendix A, age-group and region specific trends)、バーミンガム研究部による RCGP 週報データの集計 (Summary Data on Clinical Incidence, RCGP Bulletin)、Q サーベイランスの週報が含まれる。

7. 未診断疾患・症例に対する対策

未診断症例には、1) 疾患概念が定まっているが患者の未受診、あるいは医師の技能や医療機関の設備の制約などにより未発見の状態に置かれているもの、2) 疾患概念自体が定まっていないもの（慢性疲労性症候群のように潜在的な患者数が多いものもあれば、遺伝性疾患のように希少疾患も存在する）がある。

現在、米国・英国には、各々「未診断疾患対策プログラム」と呼ばれるプログラムが存在するが、米国のプログラム (Undiagnosed Diseases Program) と英国のもの

(Undiagnosed Illness Program) には大きな相違がある。以下にそれらを記述する。

7.1 米国における未診断疾患対策

米国では、1944 年に公衆衛生法 (PL 78-410 the Public Health Service Act) が制定されると同時に、保健省 (現在の DHHS) の下、複数の研究所・センターから構成される国立衛生研究所 (National Institute of Health, NIH) が設置された。1948 年には NIH 臨床センターの建設が開始され、1953 年より患者の受け入れを行っている。本センターは、特殊な臨床研究施設 (約 1200 人の医師・博士研究者、660 人の看護師が勤務し、1600 の研究室を付設する) であり、年間 7000 例の入院、約 1 万人の新患外来受診、10 万人の通院患者を擁するが、基本的にセンターの研究目的に沿って予め受診を許可されたもののみを対象としている。

一方、1970 年代より希少疾患問題が着目され、1983 年には希少疾患治療薬法 (Orphan Drug Act) が制定された。当初は、治療薬開

発・販売などに関する免税措置など製薬への経済的補助が政策の中心であった。しかし、2002 年に希少疾患対策法 (Rare Diseases Act)・同治療薬開発法 (Rare Diseases Orphan Product Development Act) が制定され予算が拡充 (300 万ドルから 5 千万ドルへ増額)、NIH に設置された希少疾患部 (Office of Rare Diseases, ORD) は活動範囲を大きく広げてきた。本部は、米国内で症例数が 20 万例以下の疾患 (約 6 千疾患) を対象として、それらの研究と推進するとともに患者・医療関係者の疾病診断・治療・管理などに資す活動することを目的としている。2002 年には、ORD 内に遺伝性および希少疾患情報センター

(Genetic and Rare Diseases Information Center, GARD) が新設され、一般からの問い合わせに応じている。

他方、遺伝子研究・ヒトゲノムへの関心の高まりを背景に、NIH には 1988 年ヒトゲノム研究部 (Office for Human Genome Research) が設置され、翌 1989 年に国立ヒトゲノム研究センター (National Center for Human Genome Research) と改組、さらに 1997 年には国立ヒトゲノム研究所 (National Human Genome Research Institute, NHGRI) と改称されている。1996 年に開始されたヒトゲノムの解読作業は 2003 年に完了し、その成果の臨床応用が期待されるようになった。

米国内では、遺伝性希少疾患の診断には、多くの場合 5-7 年を要するといわれ、特別なケアが必要な小児・児童の 3-4 割が未診断状態にあると報告され、2000 年代に入り、この問題への解決策が求められることとなった。これらを背景として 2008 年、患者の疾病管理の改善と医学的知識の拡充を目的とした「未診断疾患対策プログラム (The Undiagnosed Diseases Program, UDP)」が開始された。

本プログラム (UDP) は、上述の NHGRI、NIH 臨床センター、さらに希少疾患研究センター (Office of Rare Diseases Research, ORDR) の 3 機関によって運営され、希少疾患・未診

断疾病には、遺伝性疾患が多いことを考慮して、これらの探索（研究）を行うことが重点課題として含まれている。ORDR は 2008 年に ORD が改組・設置されたもので、看護師を含む数名の常勤職員（研究者、遺伝相談員、職業・理学訓練士、ソーシャルワーカーなどの非常勤職員を含めると 10 名程度）から成る。

UDP では、希少疾患・未診断疾患に関係する患者支援団体や医療機関に幅広く広報を行い、必要があれば UDP によるサービスを利用することを呼びかけている。患者は、主治医に NIH 臨床センター (Patient Recruitment and Public Liaison Office) への紹介を依頼し、UDP では、既定の診療情報提供書の情報を基にして患者の選別を行う。希望者がセンターでの精査対象とならなかった場合には、申請者(患者)へのアドバイスが返信される。

(参考資料 7.1 Undiagnosed Diseases Program, Information for Patients and Physicians)

臨床センターでの受け入れが決まれば、患者はセンターに 1 週間程度（長ければ 2-3 週間に及ぶ）入院し、その期間集中して検査を受ける。多くの場合、6-8 名の専門医が症例を検討する。結果は、2-3 週後に主治医に暫定的に通知され、12 週後には主治医・家族に報告書が郵送される。入院・検査等にかかる費用（遺伝子検査を含む場合、一人 2 万ドル程度といわれる）は、全て NIH によって支払われ、患者（家族）負担は軽微なものとされている。現時点まで 2400 の申し込みがあり、1000 症例が選別対象、210 が精査対象となり、最終的に 120 名が臨床センターに検査入院となった。1 週間に 3-4 名（年間 50-100 症例）が入院精査対象となっている。

これまでの精査症例のうち、半数程度は神経系疾患であるが、免疫異常 (IRAK-4 欠損症) などの症例も発見・報告されている。精査完了後の患者のうち、5-10%程度は臨床研究目的で追跡調査対象とされている。

7.2 英国における未診断疾患対策

英国における「未診断疾患対策プログラム (Undiagnosed Illness Program, UDIP)」は、健康保護庁 (HPA) によって実施されている。HPA は、感染症センター (Centre for Infection)、化学事故・毒物対策部 (Chemical Hazards and Poisons Unit)、放射線防護部 (National Radiological Protection Service) 等を擁し、食品安全庁 (Food Standard Agency) とも共同して、多領域の健康リスク・危機への対策を講じている。

中でも最近では、地域の健康保護（対策）・公衆衛生活動の従事者に、健康上の脅威や事態（問題状況）に関する包括的な情報を提供するコンピュータネットワークシステムの開発・運用に力を入れている。これは「HP ゾーン (HPZone)」と呼ばれ、健康に関するリスク・現状などに関する情報をウェブ上で記録・閲覧・検索し、解決（策）に関する情報の共有を可能とするよう意図されている

(<http://hpzoneinfo.in-fact.com/>)。

2000 年以後のもう一つの重点課題が新興感染症対策とテロリズム対策である。そのため、非定形的な・普通でない (unusual) 訴えや疾患の原因が、感染、化学物質暴露、栄養・食物由来、さらに放射線暴露の何れに因るものかを鑑別し、適切な診断・対処を導くためのガイドラインを多数にわたり作成している。例えば、未診断の重篤疾患の症例あるいは集団 (クラスター) として、1-60 歳の健常者が感染性の要因を疑わせる重篤な症状を呈して死亡・入院した場合を想定、特に、神経学的徴候 (meningitis, encephalitis, encephalopathy, or neurological disturbance)、呼吸器症状 (pneumonia, infiltrates, pneumonitis, or ARDS)、敗血症 (acute fulminating septicaemia, haemorrhagic disease, or shock)、また肝炎・黄疸 (fulminant hepatitis, hepatic failure, or serious illness with jaundice) を呈している場合などにつき、注意を喚起している。

こうしたことを背景として、HPA は、一連の「未診断疾患対応ガイドライン (Unusual Illness Guidelines)」を作成・配布している (表 7.1)。「非定形的 (普通でない) 疾患の初期調査および管理に関するガイダンス (Guidance for the Initial Investigation and Management of Outbreaks and Incidents of Unusual Illness: A Guide for Health Professionals, with particular reference to events that may be due to chemical, biological or radiological causes, including deliberate and accidental releases)」はその中心的な役割を果たすものである。ここで、非定形疾患は、1) 既知の臨床像に当てはまらない患者、2) 既知の原因だが通常英国内、あるいは当該条件下で見られない疾患、3) 既知の原因によるものと考えられるが (治療への抵抗など) 従来と異なる反応を示す、4) 未知の原因あるいは未診断の疾患の場合、と定義される (表 7.1)。

表 7.1 UDIP 未診断疾患対応ガイドライン

Guidance for the Initial Investigation and Management of Outbreaks and Incidents of Unusual Illness: A Guide for Health Professionals, with particular reference to events that may be due to chemical, biological or radiological causes, including deliberate and accidental releases)

- Protocol for the Investigation of Undiagnosed Serious Illness: A microbial approach to investigation
- A Guide for the Ambulance Service
- A Guide for Hospital Clinicians, including Emergency Departments
- A Guide for General Practitioners
- A Guide for Occupational Health Services
- A Guide for Histopathologists and Anatomical Pathology Technologies
- A Guide for Local Laboratories
- A Guide for Public Health Professionals

(以下は、特にテロリズム関連物質の扱いと、生物兵器による疾患の診断に特化したもの)

Guidelines for Health Professionals dealing with Suspected Packages and Materials
Guidelines and Algorithm for Dealing with Suspect Packages and Materials
Cardinal Signs for Case Detection (anthrax, botulism, plague, smallpox)

 (参考資料 7.2: Initial Investigation and Management of Outbreaks and Incidents of Unusual Illnesses: A Guide for Health Professionals. Health Protection Agency, 2007)

(参考資料 7.3: HPA Protocol for Undiagnosed Serious Illness: A microbiological approach to investigation. HPA, 2008)

D. 考察

未診断疾患の発見・管理に関する対策は、集団を対象とした疫学情報の収集を図るものと、診断困難症例に対する診断 (補助) プログラムに大別される。疫学情報の収集については、従来の疾病登録・届出制度によるものに加えて、診断確定前情報を利用した症候群サーベイランスや、健康リスク監視に基づいた情報システムや疫学情報サービスの拡充が行われている。一方、診断困難症例への診断 (補助) に関しては、米国では国立研究所 (NIH) における診断資源の集中的投資により個別症例の診断確定が図られている一方、英国においては、臨床医・公衆衛生関係者の疾病診断・管理能力向上を目指して、診断ガイドラインの制定や情報共有システムの運営が実施されている。

データの電子化と共有は、1980 年代末から徐々に進められて来たものである。定期的に各部門 (例えば、衛生試験所) のデータ共有の状況 (例えば、E. coli O157:H7 の検査を依頼されてから、96 時間以内に結果を全国データベースに入力完了するか) は評価 (この場合は、2006 年で 65% の施設が可能との結果) され、システムの改善が図られて来た。

電子化された健康関連データの電子化を基に、それらデータを集約して安全保障・健康危機管理に役立てる試みは注目に値する。中でも、米国 CDC のプログラムであるバイオセンスは、国と地方の保健担当部局が管理する情報基盤の電子化のみならず、国の他省庁のデータ、民間医療機関・検査機関のデータ、さらにはインターネット上にある公開データや Google/Yahoo など一般検索エンジンの検

索語統計など、非常に多様なデータを収集対象としている。バイオセンスは、米国において、健康関連情報のクリアリングハウス（交換所）、あるいは包括的なポータル（玄関）を目指している。

しかしこの試みは、既に多くのデータ（医療機関の診療録、検査依頼・結果、処方箋、保険支払請求、および医療施設外の諸データ）が電子化されている米国においても容易ではないとの意見が聞かれた。各省庁、各州・地方、また民間団体・組織は、基本的にその組織内で情報を管理・保守しようとするため、お互いに大きな利点（将来的な展望でもよい）を認めないと情報の共有は進まない。トップダウン的に情報共有制度を法制化することは困難であるため、CDCでは既存の情報ネットワークの発展的統合を図るとは別に、新たなネットワーク構築を目指して共同作業・協力を要請し、それをまた将来的に統合するという多角的なアプローチをとっている。

症候群サーベイランスは、これら（標準化されていない、多くの場合、未整理で非定形な）データを恒常的に観察し、時間的・空間的な異常、非定常なパターンが発見されないかを経時的に評価する。データのばらつきから、（定常状態でも観察される変位である）ノイズを除外し、健康危機を発見するステップには、統計的アルゴリズムの応用が重要である。米国・英国の双方とも、この目的に沿った統計プログラムの開発には大きな力を注いでいる。CDCでは、大きなデータサーバを設置、多様なデータの蓄積・統合を図るため、多くの情報（処理）専門技術者・IT専門家を擁している。できる限り即時的にデータ収集を行い、暫定的な集計・解析結果を速やかに公開する。さらに、ユーザが自分の関心に沿って自由にデータ探索（マイニング）できるように設計が意図されている。

症候群サーベイランスは、健康（被害・問題）の診断前・診断時データに基づくものであるが、最近の米英の取り組みのもう一つの

特徴は、診断前からさらに前段階である健康リスク状況およびそれへの暴露段階の監視に取り組んでいることが挙げられる。診断時の病名・診療録さらに処方箋、診断後の剖検所見や死亡（死因）届についても、簡票によってデータを結合して再検討することが可能となっており、主治医診断を遡って再検討することもできる。今後、未診断・未分類（疾患）症例を検索収集し、その診断・治療の検討に結び付けることが期待されている。

しかし、健康危機を真に同定し公衆衛生的対応を図るためには、単一データの統計的解析のみでなく、多様なデータを多角的に検討し、必要に応じて現地（疫学）調査などを組み合わせる、といった疫学情報活動

（Epidemiologic Intelligence Service）の全体を構築・運営する作業である。これは、公衆衛生情報基盤を再構築しながら拡充するものとなると考えられる。特定の症例、またその生起の異常パターンは、現場施設あるいは限られた地方・地域で発見される。それらの情報を関係者間で共有して問題を発見・特定・確認する作業、さらに危機対応の立案・実施を可能とする情報の集積と利用を図る作業は、公衆衛生（情報基盤）ネットワークの構築そのものともいえる。

サーベイランスデータの妥当性・信頼性については、種々の検討が行われている。医療施設外での市販薬の売上状況、医療機関受診、症候群サーベイランス等と、（その後の）診断名等の他データを比較検討して、両者の時間的異同、的中率や特異度の比較検討がされている（本文末に参考文献）。症候群サーベイランスにてインフルエンザ様症状の頻発が見られた後に、医療機関でのインフルエンザサーベイランスにて受診・診断数の増加が見られるなど、感染症流行の早期発見が可能になると示唆される一方、本法でのアウトブレイク感知は特異度において劣るので、平行もしくは追従してより特異度の高い監視を行う必要があることなどが議論されている。