

**地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)**  
**研究課題別中間評価報告書**

**1. 研究課題名**

小児呼吸器感染症の病因および疫学解析に基づく予防・防御に関する研究  
(2011年4月－2017年3月)

**2. 研究代表者**

2. 1. 日本側研究代表者：押谷 仁（東北大学大学院医学研究科 教授）
2. 2. 相手側研究代表者：Socorro P. Lupisan（熱帯医学研究所 所長）

**3. 研究概要**

国連のミレニアム開発目標は、世界の乳幼児死亡率を2015年までに1990年水準の3分の1（約400万人）に減らすことを目標の一つに掲げている。しかしながら、2013年の段階でも5歳未満乳幼児の死亡者数が630万人と推定されており、上記目標の達成が危ぶまれている。調査対象のほとんどの発展途上国において小児の多くが感染症により死亡しており、なかでも肺炎が最も重要な原因となっている。

フィリピンでは貧困層の感染症制御が立ち遅れており、肺炎が5歳未満乳幼児の第一死因となっている。フィリピン保健省は小児肺炎対策を重点施策の一つとし、これら小児の肺炎死亡数を半減させる目標を立てている。東北大学では、以前からフィリピン熱帯医学研究所 (Research Institute for Tropical Medicine, RITM) と共同で現地調査を行ない、小児呼吸器感染症の死亡例の約半数からウイルスが検出されることを明らかにしている。

本課題では、フィリピンにおける小児肺炎の重症化率を減らすため、特に地方の貧困地域における小児急性呼吸器疾患の調査を幅広く行なうと同時に、1) 病因研究、2) コホート研究、3) 危険因子解析、4) 介入研究の4課題を順次遂行している。最終年度までに、小児呼吸器感染症の重症化因子を包括的に解明することで、死亡率の軽減に繋がる効果的な診断・治療および予防法を確立し、フィリピン政府へ提言することを目標とする。

**4. 評価結果**

**総合評価** （B：所期の計画以下の取組みであるが、一部で当初計画と同等又はそれ以上の取組みもみられる）

本プロジェクトの当初の計画は、病因・コホート研究から小児肺炎の重症化因子を明らかにし、その因子に対する介入研究を行なうことであった。台風の影響により研究進捗に遅れが生じたことも影響し重症化因子の特定には至っていない。1年間のプロジェクト期間延長が認められたため研究計画が再考され、これまでに収集された多くの検体の病原微生物検査と疫学情報分析が始まっているものの、現状ではこれらの解析に依然かなりの時間がかかると見込まれる。したがって、これらの解析を迅速に実施できる体制の強化が必要である。2015年4月からは介入研究が実施される予定であるが、未だ重症化因子が不明であることから、現況の計画では複数のリスク要因を設定し、そのいずれの因子が肺炎重症化と相関するかをリアルタイムに調べることで、リスク要因を特定化するとしている。しかしながら、本計画で明確に重症化因子を特定できる可能性は低いものと思われる。

本プロジェクトの研究実施体制については、現況十分に機能している状況にはない。日本側研究者は、長期駐在の特任助教1名を除いてプロジェクトへの積極的な関与がみられない。また、技術研修のために日本へ招聘したフィリピン側研究者も少人数であり、かつ現地での技術移転も十分に実施されているとは言い難い。フィリピン側研究者を交えた日本国内外の研究ミーティングも不足している。

また、研究代表者はフィリピンへの渡航回数と滞在日数が少ないため相手側研究者とのコミュ

コミュニケーションが不足しているようであり、本プロジェクト全般に対する関与が低いと思われる。同時に、上に挙げた諸々の課題（両国研究参画者の増員、研究体制の強化、フィリピン側研究者とのコミュニケーション強化、フィリピンへの技術移転、フィリピン派遣者の受入れと日本での研修実施）へのコミットが不足していることから、着実な成果に結びついていないものと推察する。

以上の状況を鑑みて、本課題は今後とも尚一層の努力を要するものと判断し、B評価とした。

#### 4-1. 国際共同研究の進捗状況について

東北大学は、RITM とのこれまでの共同研究から、フィリピンの地方在住の小児肺炎患者の約半数にウイルス性肺炎が認められることを報告している。また、本プロジェクトにおける病因研究から、その多くが respiratory syncytial (RS) ウイルス感染者であることを示した。2015 年度からは介入研究を予定しているが、臨床的に RS ウイルス感染者を識別することが難しいこともあり、同ウイルスを介入研究のリスク要因とはしていない。現計画では、動脈血酸素濃度変化や喘息既往症の有無など、複数のリスク要因を設定し、そのいずれが肺炎の重症化と相関するかをリアルタイムに調べることで重症化因子を特定したいとしている。しかしながら、そのようなやり方の妥当性については議論のあるところでもある。

一方、これまでに行なわれてきた病原微生物検出法は、ウイルスと細菌の検出感度に大きな隔たりがあり、正確な診断結果が得られているか疑問視されている。より信頼性の高い検査法を行なうためにも、今後、現検出法の見直しを行なうとともに、これまでに取得したデータについてその信憑性をあらためて確認する必要がある。

現行の介入研究計画や研究法の妥当性など、研究を実行に移す段階で RITM とはあらためて協議を行なうことを要望する。フィリピンの小児肺炎医療にとって、重要かつ実行可能な施策に反映し得るものを現地のニーズに基づき選択する必要がある。

#### 4-2. 国際共同研究の実施体制について

本プロジェクトの研究実施体制は、十分に機能している状況にあるとは言い難い。例えば、日本・フィリピン双方とも実質的な研究参画者が少ない。日本側の初期登録メンバーの多くはプロジェクト半ばで離脱している。現在、15 名前後の研究者が登録されているものの、JICA 専門家としてフィリピン現地に派遣されている特任助教 1 名以外に実質的にプロジェクトに関与している研究者は認められない。また、本プロジェクトの実質的な運営管理もこの助教に委ねられている感がある。病原微生物検査の妥当性検討や重症化因子解析など、フィリピンのみならず、日本でも実施すべき課題が多々あるなかで現況の体制は不十分である。今後、研究実施体制の強化や若手研究者の育成、研究参画者間の情報共有や研究活動の加速化も考慮して、日本・フィリピン双方ともに研究参画者の増員が必要である。また平成 27 年度からの介入研究を行なうにあたっては、データの解釈能力に優れた小児感染症科医の参画が期待される。

フィリピン側研究機関は、RITM を主なカウンターパートとして、東ビサヤ地域医療センター・ビリラン州立病院と 2 箇所のコホートサイトからなる。研究の方針は RITM を経由して、地方病院と各地域の医療担当者やヘルスワーカーに伝達される。日本側研究者が少ない上に、十分な研修や協議がなされないまま情報が伝達されている可能性が否定できず、どこまで互いにコンセンサスを得ているかも不明瞭である。また、細かい検査法や取得データの解析法や解釈に差異が生じる可能性も危惧される。

台風の影響により一時的とはいえ研究が停滞する事態が発生したが、研究代表者をはじめ両国の研究者が事態改善に奔走し早期に機能回復を図ったことは評価する。ただ、その後の研究進捗をみた場合に、研究方針に対して日本・フィリピン間で十分な協議が行なわれたとは考えにくい。研究代表者のフィリピン渡航は年平均 5~7 回程度あるが、プロジェクトへの関与は依然限定的と思われる。研究代表者にはさらなるリーダーシップを発揮していただいて、熱意を持って現場の統括と前向きな対応を期待したい。

研究費の執行状況はおおむね妥当と判断するが、フィリピンにおける経費の多くが現地での人

材雇用と検体検査のために割かれている。フィリピンでのデータ収集に注力する余り、それをどう解析して今後に生かすか・重症化因子をどのように特定化するかといった視点からの検討に欠けていたと思われる。今後の研究方針と研究体制について日本・フィリピン双方の忌憚りの無い意見交換をし、より効率的な研究費運営に努めていただきたい。

#### 4-3. 科学技術の発展と今後の研究について

本課題では、平成27年度から介入研究を実施しようとしているが、まずは病原微生物の検査法や基盤となるデータ構築について検討する必要があると思われる。特に今後の研究に際しては、どのような貢献がフィリピンに対してなし得るかという視点に立って、研究計画を見直し、実施項目を絞って成果に繋げる努力を行なう必要がある。

今後見込まれる成果については、フィリピンの保健医療に確実に反映されることが望まれる。介入研究の成果次第では、フィリピン政府に強く働きかけることも可能と思われることから、重症化因子の選定に注力してほしい。フィリピンでの保健医療、特に貧困地域の小児肺炎患者を救うために何をなすべきかという提案当初の視点に立ち戻って研究内容を見直す必要がある。

一方で、本プロジェクトで扱っているフィリピンの状況は、日本のそれと大きく隔たっているため、プロジェクトの最終成果をそのまま現況の日本社会に生かす術はない。まずはフィリピン政府へ政策提言することを目標にプロジェクト後半に取り組むことを期待する。そのためには、データ収集のみに留まらず、信頼性のある基盤のデータ取得に取り組む必要がある。

#### 4-4. 持続的研究活動等への貢献の見込み

フィリピン側研究者は現在十数名登録されているが、その多くがRITMに所属する。彼らが中心となって検体検査を進めてきた。技術研修のためRITMから日本へ招聘されたフィリピン研究者は僅かに5名であり、技術移転・人的交流の観点からは十分と言えない。積極的にフィリピン研究者を日本に招聘し研修を受けさせる必要がある。一方で、地方病院の医療担当者やヘルスワーカーの多くはプロジェクト経費による一時雇用者であり、必ずしも現地に留まるとは限らない。技術の継承という観点からは課題が残る。フィリピン国内で確実に技術が継承されるためにも、マニュアルに従って独力で診断や予防・治療法が判断できるような実用的な養成プログラムを作成する必要がある。さらにWHOの新ガイドラインがフィリピンで活用可能か検証しフィリピン政府へ提案することも重要である。このような観点からのフィリピンへの技術移転や政策提言と貢献も期待したい。

### 5. 今後の研究の課題

本課題は、今後とも尚一層の努力を要すべきと判断されている。フィリピンにおける小児呼吸器感染症に対する有益な成果を得るためにも、今後どのようなデータを取得すべきか真剣に検討する必要がある。そのためには、現況の研究実施体制の抜本的な見直しと一層の強化が必要である。今後の課題として、以下に示す具体的事項を遂行すべきと考える。

#### 1) 介入研究内容の絞込みと具体策の提示

RITMとよく相談の上で今後の方針を具体化させ、フィリピンでの小児肺炎医療において施策上重要なものを実施すること。

#### 2) プロジェクトとして今後2年間で取り組むべき研究内容

提案時の研究計画に立ち戻り、得られた研究成果がフィリピンの保健医療にどのように生かせるかという視点に立つことが研究を進める上で最も重要である。データ収集等の研究に留まらず、まずはフィリピンの貧困地域の医療へ貢献するために具体的に何をどのように導入すべきかを真剣に考えて研究推進を図ることを期待する。WHOの新ガイドラインがフィリピンで使用できるかの検証を行ないその上でフィリピン政府へ提案すること、フィリピンの地方診療医がマニュアルに

従って診断・治療法を決定できるようプロジェクトでガイドラインを作成すること等がより重要な視点となる。

### 3) 研究代表者の本課題へのコミットメント

フィリピン側研究機関と密なコミュニケーションを図るため、研究代表者はフィリピンへの渡航数・滞在日数を増やし、着実に研究を推進されることを期待したい。また日本側研究参画者の増員と渡航数の増加、フィリピン側研究者とのコミュニケーションの強化、フィリピンへの着実な技術移転、具体的には4) から6) の記載事項への強いコミットメントを望みたい。

### 4) 日本側研究参画者の増員

特任助教1名以外に、本プロジェクトへの実質的な日本側研究参画者が見受けられない。若手・中堅研究者も含め、さらなる研究参画者の増員を要請する。RITMでの研究推進・技術移転を行うことが可能となる方策、小児感染症科医の研究参画を望む。

### 5) 両国間のコミュニケーションの強化

今後の社会実装化やフィリピン政府への政策提言策も含めて、JST研究主幹・両国研究参画者の出席の下、両国間で研究進捗報告を含めた定期的（年2回以上）なサイエンティフィックミーティングの開催による研究推進を望む。

### 6) 人材・技術の継続性への配慮

日本で研修を受けたフィリピン側研究者数が少ないため、より積極的に招聘し技術移転を行うこと。またフィリピンでの、特に貧困地域で活動するヘルスワーカーの持続的な技術向上のために、実用的な養成プログラムを作成し指導すること。現地研究参画者に対する着実な技術移転を図ることを期待する。

以上

研究課題名	小児呼吸器感染症の病因解析・疫学に基づく 予防・制御に関する研究
研究代表者名 (所属機関)	押谷 仁 (東北大学大学院医学系研究科 教授)
研究期間	H22採択(平成23年4月1日～平成29年3月31日)
相手国名/主要 研究機関	フィリピン/熱帯医学研究所(RITM)

### 付随的成果

世界で活躍できる日本人人材の育成	東北大学から若手研究者(大学院生含む)の派遣しプロジェクト推進に寄与(H23年度5名延べ8回、H24年度3名延べ7回、H25年度2名延べ2回)。 学生研修の実施(医学部学生)がフィリピンを訪問し、RITMをベースに、途上国におけるウイルス学・疫学研究および国際保健分野研修実施 H23年度3名、H24年度4名、H25年度3名、H26年度4名)。
技術及び人的ネットワークの構築	RITMスタッフを短期研究員として5名招聘し、ラボテクニック(3名)・疫学分野の解析手法(2名)の研修を実施。
成果物(提言書、論文、プログラム、マニュアル、データなど)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Molecular epidemiology of Enterovirus D68 from 2013-2014 in the Philippines. J Clin Microbiol. 2015 Jan 7. pii: JCM.03362-14. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25568441.</li> <li>• Isolation and characterization of influenza C viruses in the Philippines and Japan. J Clin Microbiol. 2014 Dec 31. pii: JCM.02628-14. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25552361.</li> <li>• Genetic Characterization of Human Respiratory Syncytial Virus Detected from Hospitalized Children in the Philippines from 2008 to 2012 Journal of Clinical Virology. 2013, 2013 May;57(1):59-65.</li> <li>• Incidence and risk factors of childhood pneumonia-like episodes in Biliran Island, Philippines - A community-based study PLOS ONE. In press</li> <li>• Influenza and other respiratory viruses detected by influenza-like illness surveillance in Leyte Island, the Philippines, 2010-2013 PLOS ONE. In press</li> </ul>

### 上位目標

本プロジェクトにより確立された、小児肺炎重症化阻止の為の治療・予防法が導入されることにより、乳幼児死亡率が減少する(MDG4に寄与する)

フィリピン国内において、新たな小児肺炎重症化阻止の治療・予防法が確立される

### プロジェクト目標

フィリピンにおいて小児肺炎の死亡率低減に寄与でき、かつ実施可能な治療・予防法を確立するための新たなエビデンスが得られる

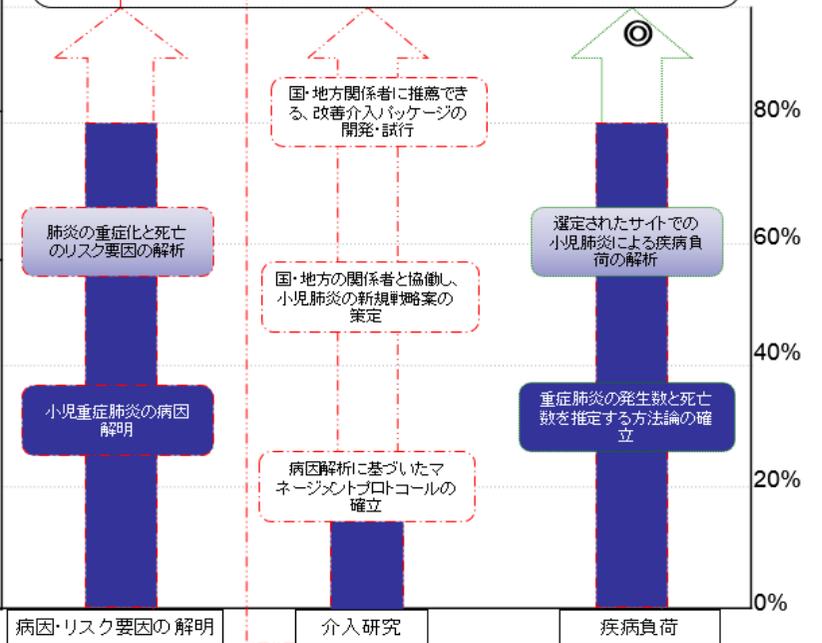


図1 成果目標シートと達成状況 (2015年3月時点)