

# 地球規模課題対応国際科学技術協力

(分野・領域「開発途上国のニーズを踏まえた感染症対策」)

「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」

(相手国:フィリピン共和国)

平成 25 年度実施報告書

代表者氏名 押谷 仁

所属・役職 東北大学大学院医学系研究科・教授

<平成 22 年度採択>

## 1. プロジェクト全体の実施概要

国連のミレニアム開発目標 (Millennium Development Goals: MDGs) は、世界の乳幼児死亡率を 2015 年までに 1990 年の水準の 3 分の 1 に減らすことを目標の一つに掲げている (MDG4)。しかし、2008 年の段階で 5 歳未満の乳幼児が 880 万人死亡していると推定されており、MDG4 の目標達成が危ぶまれている。調査が行われているほとんどの発展途上国において小児の死因のトップが感染症であり、その中でも肺炎が最も重要な原因である。このように、小児肺炎対策の充実は MDG4 達成に向けた地球規模の緊急課題であるといえる。しかし、小児肺炎対策には限られた資金が投入されてきたのみであり、UNICEF や WHO が言うようにまさに 'The Forgotten Killer of Children(忘れ去られた小児の死亡原因)' である。WHO/UNICEF は、1980 年代より小児の急性呼吸器感染症 (Acute Respiratory Infection: ARI)、特に肺炎による乳幼児死亡の減少を目的の一つとした Integrated Management of Childhood Illness (IMCI) を推進している。しかし、20 年以上前に得られたデータに基づいて策定されており、最新のデータに基づく戦略への見直しが強くと求められている。

そこで、本プロジェクトは、東北大学大学院医学系研究科とフィリピン熱帯医学研究所 (Research Institute for Tropical Medicine: RITM) との共同研究として、フィリピンの小児において急性呼吸器感染症の重症化因子をさまざまな角度から包括的に明らかにすると共に、重症化阻止、特に死亡の軽減につながるような、より有効な診断、治療および予防方法を確立することを目的としている。

本プロジェクトは、①病因研究、②疾病負荷に関する研究、③重症化因子に関する研究、④介入研究、⑤小児肺炎対策の情報発信の 5 つのコンポーネントから構成されている。2011 年度以降準備を進め、2012 年度に病因研究が 4 箇所の病院において開始され、また 2013 年度にはコホート研究が開始された。しかしながら、調整員派遣の遅れや調整員の会計不正事故の発生、自然災害 (2013 年に起こった台風 30 号 (現地名: ヨランダ)) 等様々な要因によって遅延が生じており、1 年間のプロジェクト期間の延長を検討している。1 年間の延長によって、少なくとも 2 回の流行シーズンを含むベースラインデータの取得、介入試行、その評価を 3 年間に渡って実施することが可能となる。

## 2. 研究グループ別の実施内容

### ①研究のねらい

国連のミレニアム開発目標 (Millennium Development Goals: MDGs) は世界の乳幼児死亡率を 2015 年までに 1990 年の水準の 3 分の 1 に減らすことを目標の一つに掲げているが、現状では、その目標達成は危ぶまれている。乳幼児死亡のほとんどは発展途上国で起きており、その原因の半分以上が感染症であり、その中でも肺炎が最も重要な死因となっている。WHO や UNICEF が提唱した Integrated Management of Childhood Illness (IMCI) の導入などにより、小児死亡は減少傾向にあったが、その効果も頭打ちになっている。特に乳幼児死亡の最大の原因である小児肺炎については基本骨格が 20 年以上前に得られたデータに基づいて策定されており、最新の技術を用いて既存のデータを見直した上で、最新の科学的根拠に基づく戦略への見直しが強くと求められている。

フィリピンにおいても、小児死亡の主たる原因が肺炎であり (図 1)、その対応策が求められている。そこで、本プロジェクトではフィリピンの小児において重症呼吸器感染症の重症化因子をさまざまな角度から包括

的に明らかにすると共に、重症化阻止、特に死亡の軽減につながるような、より有効な診断、治療および予防方法を確立することを目的としている。

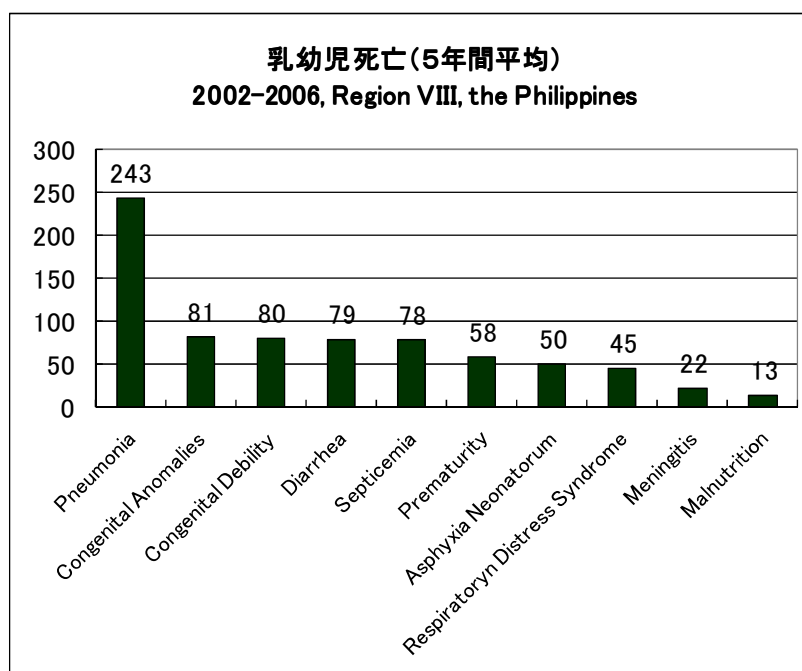


図1 プロジェクトサイトにおける乳児死亡原因トップ10(2002-2006)

## ②研究実施方法

本研究課題は、以下の5つのコンポーネントから成り立っており、それらを段階的に行っていく(図2)。

### 1) 病因研究

呼吸器症状を主訴に医療機関を受診した小児よりウイルスおよび細菌の検出を行い、病原体別の疫学像を明らかにする。

### 2) 疾病負荷に関する研究

5歳未満の小児肺炎の疾病負荷を明らかにする目的で、プロジェクト地域での5歳未満小児肺炎の発生率 (incidence rate) および死亡率 (mortality rate) を可能な限り正確に算出する。

### 3) 重症化因子に関する研究

医療機関および地域における小児呼吸器感染症の疫学像を統合することでその全体像を捉えると同時に、重症化因子を推定する。

### 4) 介入研究

小児重症肺炎の重症化因子を軽減する介入研究を行い、その評価を行う。

### 5) 小児呼吸器感染症対応策の情報発信

科学雑誌への論文投稿や国際学会での発表を行う。

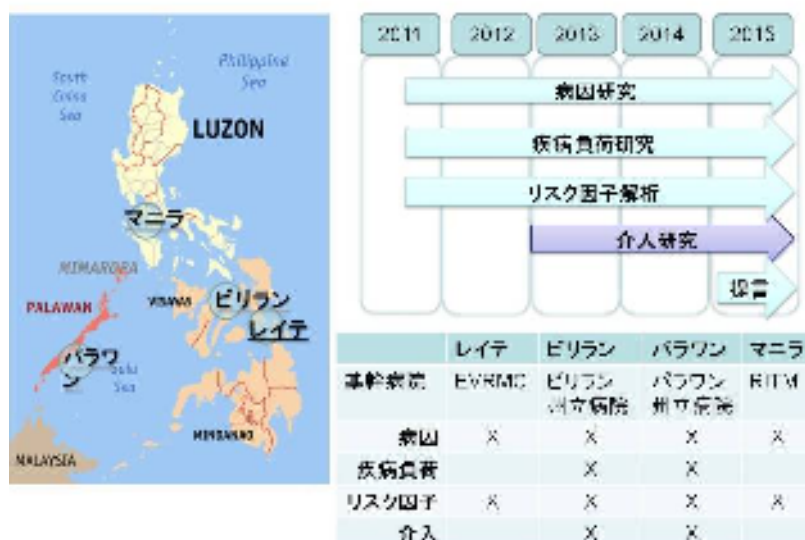


図 2 プロジェクトサイトおよび年次計画

### ③当初の計画(全体計画)に対する現在の進捗状況

病因研究における検査体制については、一般血液検査、細菌培養及び X 線検査を地方拠点施設で行うと同時に検体(鼻咽頭拭い液)を RITM へ輸送しウイルス分離、PCR(Polymerase Chain Reaction)等の検査を行えるようにフィリピン国内のネットワークを構築した。病原体の詳細な解析は RITM において行うことになるが、それに先立ち東北大学の研究スタッフが RITM への技術移転を行い、各検査施設における体制確立のための機器購入および増改築を進めて、RITM において病原体の解析ができるシステムを確立した。

24 年度以降、各サイトのラボラトリーの増改築、物品調達が進められ、4 つの拠点病院において医療機関を受診した呼吸器感染症患者から検体採取、患者情報の収集が開始された。導入した機器類を常時稼働するためのジェネレーターの設置が大幅に遅れたため、25 年度に全サイトでの細菌培養検査を含めたすべての検査体制が整った。また、24 年度よりタクロバン周辺の医療機関において入院するまでには重症とはならなかった外来患者を対象とし、検体採取から輸送、ウイルス検出、データの分析等の一連のシステムが確立している。25 年度には、ビラン州の州都ナバルの州立病院(Biliran Provincial Hospital: BPH)の医療サービス圏内にあるヘルスセンターにおいても、同様のシステムが確立された。

疾病負荷研究、重症化因子研究及び介入研究については、ビラン州を対象に実施することにした。25 年度は、5 歳未満の小児肺炎の疾病負荷を明らかにする目的で、小児肺炎の発生率(incidence rate)および死亡率(mortality rate)の算定方法を確立し、24 年度までに実施された迅速世帯調査(Rapid Assessment)調査の結果を踏まえて、コホートサイトの選定が行われた。遅れていた IRB(倫理委員会)の承認及び州政府との合意文書(Memorandum of Agreement: MOA)締結の完了後に、当サイトにおいて 5 歳未満の小児の人口の詳細を把握するためにセンサス調査が実施され、コホートの登録及びベースラインデータを取得することができた。これに伴い、コホート研究による登録小児の長期追跡調査及びヘルスセンター外来患者の調査並びに検体収集・検査が開始された。

また、データベースに関しては、病因および疾病負荷研究のデータを RITM において一元管理するためのサーバーを構築し、現在稼働中である(一部試行中)。

26 年 2 月よりようやくすべてのコンポーネントを含むフルスケールでのプロジェクトが進行中であるが、お

よそ2年の遅延が生じている。ビリラン州政府との MOA 締結や RITM の IRB(倫理委員会)の承認など予想以上に時間を要し、コホートにおける疾病負荷研究及び重症化因子研究に半年以上の遅れが生じていたが、平成24年度末に JICA 業務調整員の公金横領事件が発覚、平成25年度初頭までに2度に渡る JICA 業務調整員の交代があり、さらなる業務停滞・遅延が発生した。さらに、平成25年11月、ようやくコホート研究の準備が整い、まさに研究を開始しようとした直前に史上最大級といわれる台風30号(現地名:ヨランダ)がプロジェクトサイトのタクロバンおよびビリランを襲った。特にタクロバンのサイトは壊滅的な打撃を受けた。研究拠点であったタクロバン市の東ビサヤ地域医療センター(Eastern Visayas Regional Medical Center: EVRMC)にある我々の研究施設は高潮と強風によって構造は残ったものの屋根がなくなり、機材もすべてが使用不能となった。ビリランでは台風の影響に関する迅速世帯調査を12月に実施し、家屋損壊などの被害は比較的軽度であったが、コホート世帯における収入への影響があり、すでに取得済のセンサデータへの影響を考慮する必要が出てきた。台風被災後3ヶ月以上が経過した、平成26年2月にコホート研究を開始できるところまで復旧したが、例年呼吸器感染症患者が増加する11月から2月のデータの取得がほとんどできず、研究期間を含めた研究計画の見直しが必要となった。また、EVRMC および BPH での通常のデータ収集および検体採取が台風の影響(停電、通信不通、クーリエ便の不安定、スタッフの避難等)により26年1月下旬の再開まで2か月以上中断したことにより、病原体の季節性などを含めた継続的なデータ解析が不可能となった。この間は、日本から持ち込んだ迅速テストキットによるRSウイルス及びインフルエンザウイルスの簡易検査並びにフィルターペーパーを利用した検体収集(保冷不要)とPCR検査(RITM)を実施した。また、タクロバン周辺の2か所の医療機関で外来患者から採取していた検体についても検体採取が一時中断し、うち1か所については26年3月末時点でまだ再開できていない。なお、パラワン島にあるパラワン病院(Ospital ng Palawan: ONP)およびRITMは台風の影響はほとんどなく、通常通り病因研究が進められている。

#### ④カウンターパートへの技術移転の状況(日本側および相手国側と相互に交換された技術情報を含む)

RITM は、フィリピンの国家感染症研究拠点となっており、ウイルスの検出方法がすでに導入されている。しかし、本研究課題では、多様な呼吸器ウイルスを調査対象としており、多くのウイルスについて網羅的に検査する必要がある。また、細菌検査については RITM において基礎的な検査技術が確立しているが、地方拠点病院では検査技術が確立しておらず、また非定型肺炎の病原体の検出など新たな技術を必要とする。そこで、地方拠点病院においては細菌検査室を整備し、RITM においては、複数の培養細胞を用いたウイルス分離方法を導入し、また、それらが継続的に活用されていくための人材として、ウイルスおよび細菌検出に関する技能向上を目的とし、平成23年10月より2か月間、短期研究員(2名)を受け入れ、現在帰国して RITM において検査部門の中心的な役割を担っている。

一方、国家感染症研究拠点として RITM は疫学的解析技術の向上が期待され、特に疾病負荷に関する基礎データの解析は重要な保健分野の戦略となるため、その人材育成が必須である。そのため、RITM 疫学部門より2名短期研究員として招聘し、疾病負荷および地理情報システム(GIS)を用いた疫学的解析に関する研修を実施した(1名は平成24年8月から1ヶ月間、もう1名は平成25年2月から1ヶ月間)。一方で、東北大学から医学部学生・大学院生がフィリピンを訪問し、RITM を拠点として、ウイルス学・細菌学・疫学などについての研究を実施し、さらに途上国における保健医療全般の課題を幅広く学んだ。

## ⑤当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況(あれば)

前出のように、JICA 業務調整員の公金横領事件、それに伴う 2 度に渡る JICA 業務調整員の交代があり、業務停滞・遅延が発生し研究者は対応に追われた。また、コホート研究開始直前に発生した史上最大級といわれる台風 30 号(現地名:ヨランダ)によって、物的損害のみならず、プロジェクトサイトでの災害後評価を含めて、様々な対応に追われ、時間的、経済的、物的、人的に多大な影響を受けた。これによって、今後のプロジェクト全体の計画の変更を余儀なくされ、現在その詳細を検討中である。

### 3. 成果発表等

#### (1) 原著論文発表

① 本年度発表総数(国内 0 件、国際 3 件)

② 本プロジェクト期間累積件数(国内 0 件、国際 5 件)

③ 論文詳細情報

- Yamamoto D, Okamoto M, Lupisan S, Suzuki A, Saito M, Tamaki R, Tandoc Iii A, Mercado E, Sombrero L, Olveda R, Oshitani H. Impact of human adenovirus serotype 7 in hospitalized children with severe fatal pneumonia in the Philippines. Jpn J Infect Dis. 2014;67(2):105-10.
- Imamura T, Okamoto M, Nakakita S, Suzuki A, Saito M, Tamaki R, Lupisan S, Roy CN, Hiramatsu H, Sugawara KE, Mizuta K, Matsuzaki Y, Suzuki Y, Oshitani H. Antigenic and receptor binding properties of enterovirus 68. J Virol. 2014 Mar;88(5):2374-84
- Imamura T, Suzuki A, Lupisan S, Kamigaki T, Okamoto M, Roy CN, Olveda R, Oshitani H. Detection of enterovirus 68 in serum from pediatric patients with pneumonia and their clinical outcomes. Influenza and Other Respiratory Viruses. 2014 Jan;8(1):21-4.
- Imamura T, Suzuki A, Lupisan S, Okamoto M, Aniceto R, Egos RJ, Daya EE, Tamaki R, Saito M, Fuji N, Roy CN, Opinion JM, Santo AV, Macalalad NG, Tandoc A 3rd, Sombrero L, Olveda R, Oshitani H. Molecular evolution of enterovirus 68 detected in the Philippines. PLoS One. 2013 Sep 20;8(9):e74221.
- Ohno A, Suzuki A, Lupisan S, Galang H, Sombrero L, Aniceto R, Okamoto M, Saito M, Fuji N, Otomaru H, Roy CN, Yamamoto D, Tamaki R, Olveda R, Oshitani H. Genetic Characterization of Human Respiratory Syncytial Virus Detected from Hospitalized Children in the Philippines from 2008 to 2012. J Clin Virol. 2013 May;57(1):59-65.

#### (2) 特許出願

① 本年度特許出願内訳(国内 0 件、国際 0 件、特許出願した発明数 0 件)

② 本プロジェクト期間累積件数(国内 0 件、国際 0 件)

### 4. プロジェクト実施体制

①研究者グループリーダー名

押谷 仁（東北大学大学院医学系研究科・教授）

②研究項目

1. 病因研究
2. 疫病負荷に関する研究
3. 重症化因子に関する研究
4. 介入研究
5. 小児肺炎対策の情報発信

以上