

地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)

(感染症分野「開発途上国のニーズを踏まえた感染症対策研究」領域)

「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」

(フィリピン共和国)

国際共同研究期間*1

平成 23 年 4 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日まで

JST 側研究期間*2

平成 22 年 6 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日まで

(正式契約移行日 平成 23 年 4 月 1 日)

*1 R/D に記載の協力期間

*2 開始日=暫定契約開始日、終了日=R/D に記載の協力期間終了日又は当該年度末

平成 26 年度実施報告書

代表者： 氏名 押谷 仁

所属・役職 国立大学法人東北大学大学院医学研究科・教授

<平成 22 年度採択>

I. 国際共同研究の内容（公開）

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（平成27）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、2013（平成25）年の段階で5歳未満の乳幼児が630万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多くが感染症であり、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重症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つのサブプロジェクトから構成されている。①病因研究はレイテ島・ビラン島・パラワン島・およびRITM（マニラ）の4か所の各拠点病院において2012（平成24）年より開始され（レイテ島では2011（平成23）年に開始）、2014（平成26）年11月末までに3,845名の患者の参加があった。②疾病負荷に関する研究においては、2012（平成24）年度に、研究サイトであるビラン島において迅速世帯調査を実施し、それに基づいて選定された2か所の町においてコホート研究が開始され、現在進行中である。また、各拠点を結ぶネットワークデータ管理システムを構築し、①および②から得られたデータを解析し、来年度以降に実施される介入研究の方針を、RITMおよび保健省と連携し開始準備を進めている。

これまで、フィリピン国における各関係機関（RITM・保健省・地域保健省オフィス・国家経済開発局・WHO フィリピン事務所・日本大使館・JICA フィリピン事務所・JST）との連携を図るため、共同調整委員会（Joint Coordinating Committee: JCC）の年次会議を5度実施し、関係機関とプロジェクトの進捗および問題に関して情報共有をおこなってきた。また、4半期ごとにJICA、RITM、東北大学でプロジェクト進捗および計画に関するProject Management Team（PMT）会議を実施している。

1. 当初の研究計画に対する進捗状況

当初予定より以下に変更があったため、当初予定と進捗状況を分けて記載する。

当初予定		2011				2012				2013				2014				2015			
		1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q
病因研究	EVRMC	病院ベース																			
	ONP	病院ベース																			
	RITM	病院ベース																			
	BPH	病院ベース																			
	Billiran													RHUベース							
疾病負荷研究	地域調査					基礎				センサス				コホート							
重症化因子						解析															
介入研究														介入							

進捗状況		2011				2012				2013				2014				2015				2016			
		1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q
病因研究	EVRMC	病院ベース																							
	ONP					病院ベース																			
	RITM					病院ベース																			
	BPH					病院ベース																			
	Billiran													RHUベース											
疾病負荷研究	地域調査					基礎				センサス				コホート											
重症化因子						解析																			
介入研究																									

問題等	調整員 赴任 アドミン 開始	調整員 問題	台風 問題

当初予定
 終了
 予定

* 調整員・台風、IRB 及び地方サイト政府との MOA 締結等の問題によって介入研究の実施が遅れることとなった。

* 略語

- EVRMC (Eastern Visayas Regional Medical Center)
- ONP (Ospital ng Palawan)
- BPH (Biliran Provincial Hospital)
- RITM (Research Institute for Tropical Medicine)
- RHU: Rural Health Unit

2. プロジェクト成果の達成状況とインパクト

(1) プロジェクト全体

・プロジェクト全体の目的、当該年度の成果の達成状況とインパクト等

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、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つのサブプロジェクトから構成されている。当該年度においては、病因研究が各4基幹病院で継続され、病原体別の疫学像および重症化因子に寄与するデータが取得された。疾病負荷研究においては、コホート研究が開始され、コミュニティ（世帯・一次医療施設）から病院の各レベルにおいて呼吸器感染症患者の追跡システムが整備された。また、発生率およびリスク因子に寄与するデータが取得され、病因研究のデータと合わせて、データ解析が進められている。また、RITMおよび保健省と連携し得られ

たデータを基に介入研究方針が策定された。

(2) 研究題目 1：病因研究

①研究題目 1 の研究の目的

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研究題目 1 の研究実施方法

②-1 拠点病院の検査体制の確立

前年度までにすべての拠点病院で検査体制が確立し検査体制が整備されている。

②-2 RITM の病原体検出および解析技術の向上

前年度までに確立し検査体制が整備されている。

②-3 医療機関における病因研究施行体制の確立

前年度までに確立し研究体制が整備されている。また、データ入力システムが大幅に更新され作業の効率化が図られた。

②-4 小児呼吸器感染症病因研究の開始

2012 年（平成 24 年）度までに各基幹病院（RITM/EVRMC/BPH/ONP）において開始され、当該年度は RITM/EVRMC/ONP の 3 病院での病因研究が終了した。BPH は介入研究サイトとして次年度も継続する予定。

②-5 病因研究のモニタリング

研究の進行状況を常に監視し、検査体制の精度管理およびデータ解析を実施した。

③研究題目 1 の当初の計画（全体計画）に対する当該年度の成果の達成状況とインパクト

整備状況：施設を常時稼働するためのジェネレーターが未設置のため、ONP サイトで細菌培養検査の開始に遅れが出ていたが、2014（平成 26）年 9 月までに ONP を含むすべてのサイトでのジェネレーターが整備され稼働している。またインターネット通信を再整備することでデータの Web 入力が可能となり、作業の効率化に繋がった（2014（平成 26）年 10 月）。

研究進捗（前年度との関連があるため当該年度以前の内容も含む）：

拠点病院では、2011（平成 23）年 4 月から 2014（平成 26）年 11 月末までに、以下のように患者から検体採取し病原体の解析を行った。

各病院で採取された検体からの病因ウイルスの検出状況を図に示す。

基幹病院	開始年月	累積患者数
EVRMC	2011（平成 23）年 4 月	1894 名
ONP	2012（平成 24）年 8 月	899 名
BPH	2012（平成 24）年 9 月	844 名
RITM	2012（平成 24）年 9 月	206 名

ウイルス検出率は 65.7% (2524/3843) で RS ウイルスとライノウイルスがその約半数を占めた。また、2014 (平成 26) 年には RITM があるルソン島メトロマニラで麻疹の流行があり、1月から4月までに50名を超える麻疹肺炎の入院例があった。RS ウイルス (RSV) については、これまでの病因研究およびコホート研究から重症肺炎と診断される小児の原因として最も重要であることが明らかになってきている。2014 (平成 26) 年に米国において、死亡例を含む重症呼吸器疾患の増加が報告されたエンテロウイルス D68 型 (Ev-D68) は、フィリピンでは 2011 (平成 23) 年以降 31 例検出されている。2013 (平成 25) 年から 2014 年 (平成 26) 年にかけてもレイテ島などで EV-D68 の流行を検出した。血液培養による細菌の検出については、2945 例中 73 例 (2.5%) から細菌が検出され、そのうち 42 例 (57.5%) が *Staphylococcus* でメチシリン耐性菌が半数以上の 23 例を占めた。また、ONP および RITM で咽頭ぬぐい液 1117 例から PCR による *B. pertussis* の検出を試みた結果、28 例 (2.5%) が陽性でこのうち 23 例は 6 か月未満の乳児であった。

4つの病院において研究対象となった患者総数 3843 名中、死亡数は 95 名で 6 か月未満が 46 例 (48.4%)、6 か月以上 1 歳未満は 18 例 (18.9%) で半数以上が 1 歳未満であった。

ウイルスは死亡例の 46.3%、細菌は 13.7% から検出され、特にアデノウイルス (AdV) は全検出数 47 例中 6 例が死亡、先に述べた EvD68 も全検出数 31 例中 3 例、またパラインフルエンザウイルス (PIV) は全検出数 72 例中 6 例が死亡していた。*B. pertussis* は全検出数 28 例中 4 例が死亡していた。また、EVRMC のあるレイテ島タクロバン周辺では、同時期にヘルスセンターを受診した呼吸器感染症患者 5,500 人のうち 2,031 人から検体を採取し、ウイルスの検出を試み、呼吸器感染症軽症例における疫学像の解析が行われ、現在論文投稿中である。インフルエンザ陽性率は 11% であったが、季節性はみられなかった。現時点においては、病因研究については基盤整備が完了し、4 基幹病院中 BPH を除く 3 つの病院での病因研究が終了した。現在はこれらの基礎データの解析およびリスク因子を解析している段階であり、インパクトの本格的な評価はこれからであるが、すでに重症肺炎患者において多くのウイルスが検出され、特に RSV が重症肺炎と診断された小児の重要な原因であることが明らかになっている。

④研究題目 1 のカウンターパートへの技術移転の状況 (2011 年度より全て含む)

部門	技術	結果
RITM ウイルス部門	適切な検体輸送 (新しい輸送培地)	RS ウイルスなどの温度感受性ウイルスの分離率向上
	ウイルス分離同定 (マイクロプレート法)	ヒトメタニューモウイルスの分離 (フィリピン初)
		C 型インフルエンザウイルスの分離 (フィリピン初) エンテロウイルス 68 の分離 (フィリピン初)
RITM 分子生物学部門	遺伝子同定方法	RITM 内で塩基配列の同定が可能に
	遺伝子解析方法	分離エンテロウイルスのシーケンスによる同定
RITM 細菌部門	非定型肺炎の分離	臨床検体からの分離システムの確立
	非定型肺炎の検出	非定型肺炎の PCR による検出
拠点病院 細菌検査室	細菌学検査の導入	細菌培養システムの確立
		細菌学検査 (染色、薬剤感受性テスト) の導入

人材育成詳細

研修名	名前	役職	研修期間	研修場所	研修内容
呼吸器感染症起因のウイルス分離方法の確立	Vina Lea Fontelera Arguelles	RITM Medical Technologist II	2011 (平成 23) 10. 17~12. 15	東北大学大学院医学系研究科微生物学分野及び仙台医療センターウイルスセンター	東北大学にて呼吸器感染症について情報収集及び意見交換。仙台医療センターウイルスセンターにて、ウイルス分離方法の習得のための技術研修
非定型肺炎の診断方法の確立	Daryl Joy Villaruz Alomonia	RITM Bacteriologist II	2011 (平成 23) 10. 17~12. 15	東北大学大学院医学系研究科微生物学分野	東北大学にて非定型肺炎の診断方法についての情報収集及び意見交換、技術習得
百日咳菌の分子生物学的特徴の明確化	Salvacion Rossario L. Galit	RITM Bacteriologist I, Microbiology Laboratory	2014 (平成 26) 9. 15~10. 12	国立感染症研究所 東北大学大学院医学系研究科微生物学分野	国立感染症研究所にて百日咳菌の型の同定、ワクチン抗原となるタンパク質の発現の確認、東北大学にて論文ドラフト作成

⑤研究題目 1 の当初計画では想定されていなかった新たな展開

当該年度は台風等の問題を考慮したプロジェクト期間延長に伴い、延長分の経費を確保するために研究サイトの集約化を行い、コホート研究の実施されている BPH を残して、それ以外の 3 基幹病院での研究を、十分な数の検体検査ができたため、当初計画より早めに終了した。

(3) 研究題目 2 : 疾病負荷に関する研究

①研究題目 2 の研究のねらい

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。

②研究題目 2 の研究実施方法

②-1 肺炎の発生率および死亡率の算出方法の確立

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方法を確立する。

②-2 肺炎の発生率および死亡率の算出

現時点においては 5 つの方法で算出することが計画されていた。現在、以下の 4・5 の計画を実施中である。である。

- 1) 正確な人口動態を調査するため年に 1 度、一斉世帯調査(センサス)を行う。
- 2) 実際の医療機関受診の現状を把握するため、地域での医療従事者への聞き取り調査および 5 歳未満小児のいる家庭の保護者への保健受療行動に関する聞き取り調査を実施する。
- 3) 地域での小児肺炎による死亡の実態を正確に調査するため、行政に登録されている死亡登録システムのデータおよび当該地域の医療機関の記録を利用する。また、家で死亡し死亡登録されないケースに対しては、WHO により開発された Verbal Autopsy (死亡原因聞き取り調査)

の方法論を使い、呼吸器疾患での死亡の実態を明らかにする。

- 4) プロジェクト地域の 3 次医療機関から 1 次医療機関（拠点病院・Rural Health Unit: RHU・Barangay Health Station: BHS）までの医療機関における小児肺炎と診断された患者データを収集する。
- 5) 病因研究と同じ手法を用い、拠点病院の管轄する RHU において急性呼吸器症状にて受診した患者から検体採取および患者情報を収集し、地域レベルでの病因・疫学研究を行う。

③研究題目 2 の当初の計画（全体計画）に対する当該年度の成果の達成状況とインパクト

疾病負荷研究のためのフィールドサイトをビリランに決定し、そこでの小児肺炎重症化因子に対する介入研究を視野に入れた研究デザインが生まれ、疾病負荷研究の骨幹となるコホート研究のバックグラウンドデータを得るために迅速世帯調査を実施した。これにより、調査地域において 5,335 名の 6 歳未満人口に対して、842 例が肺炎の可能性のある例として同定された (160/1000 (6 歳未満人口))。また、社会経済的指標および一次医療機関利用率等から、コホートサイトが確定し、2014（平成 26）年 2 月よりコホート研究が進められている。また、RITM にサーバーを設置し、コホート研究上必須となるデータ管理システムを確立し、現在稼働している。コホートより肺炎および重症肺炎の発生率が算出された (表)。

観察期間	1556 人年 (571690 人日)
全肺炎発生率	0.203child-year (319 ケース)
重症肺炎発生率	0.028child-year (45 ケース)

重症肺炎においては先の迅速調査 (0.061child-year) より低い値が示されたが (論文投稿中)、同じ西太平洋地域の他の国 (平均発生率が 0.012child-year) と比較すると高い結果となった。BPH に入院した重症肺炎患者群とビリラン地域のコホートにおける健康児のコントロール群との比較リスク解析においても現時点では迅速世帯調査の同様の結果が得られ、重症化因子および地域のリスクファクターに基づく介入研究計画に反映させている。RHU での患者においてはエンロールされた患者の 12% が、経皮的動脈血酸素飽和度が 90% 以下であったが、酸素投与等の適切な処置がされておらず、またそれら患者のコホートデータから重症患者を含むどの患者も上位医療機関 (BPH) に行っていないことが分かった。コホート患者のデータからは、重症患者のうち 18% の患者が BPH を受診しておらず、うち 13% は RHU 受診にとどまり、5% はすべての医療機関を受診していなかった。これら結果を踏まえて、介入案の検討が行われて、関係機関で合意がなされた。保健省担当官との協議を踏まえて、保健省とも連携しながら介入研究の成果の活用が期待されている。また、2015 (平成 27) 年年初に発表された WHO の肺炎対策新ガイドラインについては、肺炎対策にかかわる重大な変更があるため、RITM および保健省と確認し今後の展望を見すえつつプロトコルへの整合性を検討し介入の準備が進められている。

④研究題目 2 のカウンターパートへの技術移転の状況 (2011 年度より全て含む)

部門	技術	結果
RITM 疫学生物統計部門	小児肺炎に関する GIS 解析	本プロジェクトの迅速世帯調査の空間解析が施行され、今後のコホート調査で、その技術が利用されることが期待される
	疾病負荷調査のデータ解析	疾病負荷データの解析が可能となり、今後施行されるコホート調査でその技術が生かされることが期待できる

人材育成詳細

研修名	名前	役職	研修期間	研修場所	研修内容
フィールドデータの疫学解析	Maria Nette Inobaya	RITM Senior Science Research Specialist	2012(平成 24) 8. 22~9. 23	東北大学大学院医学系研究科微生物学分野	東北大学にて小児呼吸器感染症患者から収集したデータの解析方法の習得
疫病負担調査のデータ解析	Alvin Gue Tan	RITM Senior Science Research Specialist	2013 (平成 25) 2. 3~3. 6	東北大学大学院医学系研究科微生物学分野	東北大学にてフィリピンにおける疾病負荷研究から収集したデータの解析方法の習得

⑤研究題目 2 の当初計画では想定されていなかった新たな展開

当該年度は以前に発生した問題を受けて協力期間の 1 年延長が承認されたため、それに即した介入案が策定された。

(4) 研究題目 3 : 重症化因子に関する研究

①研究題目 3 の研究のねらい

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。

②研究実施方法

②-1 データベースの構築

病院レベルでの疫学調査（病因研究）および地域における肺炎の発生率および死亡率（疾病負荷に関する研究）から得られたデータを一元的に管理し、小児呼吸器感染症を包括的に捉える事のできるシステムを確立する。

②-2 重症化因子の特定

データベースに蓄積されたデータを統計学的処理し、小児呼吸器感染症の重症化因子を特定する。

③当初の計画（全体計画）に対する当該年度の成果の達成状況とインパクト

RITM および各拠点病院のインターネット環境整備が完了し、ネットワーク構築環境が整い、RITM においてサーバーが設置・構築され運用され、Web ベースでのデータ入力システムが構築され運用中である。

病因研究より、重症肺炎患者において多くのウイルスが検出され、RSV などの病原体が肺炎重症化に関与していることを示唆するデータが得られてきている。コホート研究の開始と同時に各拠点病院において重症肺炎患者の社会経済的背景を含めたリスク因子の情報を取得が開始され解析が進められている。疾病負荷研究においては、2012(平成 24)年度の迅速世帯調査（Rapid Assessment）調査および進行中のコホート研究より、肺炎や重症肺炎の発生と生物学的、社会経済的因子との相関する因子、重症肺炎の兆候を認めた際に受診行動を妨げている因子を推測するために統計学的解析を行い、喘息の既往、医療機関までの所要時間、社会経済的レベルが肺炎の発生率と相関、医療機関までの所要時間が受診行

動と関連することが示唆された。2015年3月の段階で、現在コホートの1年間分のデータが蓄積し、上述の病院における重症肺炎リスク因子と合わせて、重症化リスク因子および予後因子の詳細な解析が行われている。

これら結果および現状のIMCI(Integrated Management of Childhood Illness—コミュニティにおける医師以外の医療従事者も活用可能な包括的小児疾患管理方法)改善を目的に、2015(平成27)年度の介入研究案が策定された。研究成果はフィリピン保健省、WHO、UNICEF等にも逐次提供し実際の対策の向上に繋がっていくよう努めていく。フィリピン国内全体に应用できるだけでなく、他の多くの途上国にも応用可能なものであり、途上国全体の小児肺炎対策に貢献できるような知見を提供できるものと期待される。

④ カウンターパートへの技術移転の状況

この分野においては、現時点では特筆すべきものはない。

⑤ 当初計画では想定されていなかった新たな展開

この分野においては、現時点では特筆すべきものはない。

(5) 研究題目4：介入研究

① 研究のねらい

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。

② 研究実施方法

②-1 肺炎死亡率軽減を目的とした介入研究方法の確立

介入研究は、RHUおよびその下位の医師が常駐しない地域一次医療施設(Barangay Health Station)において医療従事者の診断、上位医療施設紹介の判断および患者管理の能力向上をターゲットとする。患者の臨床データ取得には、地域医療従事者の診断の標準化を担保するために、容易かつ精度の高いデジタルデバイスを用いて、通常のIMCI評価および経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)の測定、気管支拡張薬といったWHOガイドラインに準拠したIMCIを施行し、その評価を行う。また、肺炎重症化因子(予後因子)解析に基づく重症化判定のアルゴリズムを現在作成中であり、これらがデジタルデバイスに追加される予定である。デジタルデバイスによってコホートからの患者の重症化評価および臨床情報を加味することで、地域の医師でない医療従事者による迅速かつ精度の高い患者管理が可能となることが期待される。また、今回のコホート研究の結果からRHUに受診した患者の肺炎および重症肺炎患者のうち12%がWHOガイドラインに示される経皮的動脈血酸素飽和度90%以下と示されていながら酸素投与といった適切な治療がなされていないことがわかっているが、これら重症化所見の見逃しの低減が期待される。上記介入研究のオプションとして、コホート研究より得られた地域の重症化リスクグループに対して教育的介入を実施する。

なお、2015(平成27)年1月にWHOは途上国における小児肺炎治療に関するガイドラインの改訂を行っており、重症肺炎診断基準が緩和され、以前は病院入院基準の症状であった患者の一部が家庭で治療できるというものであり、この改訂について介入研究案との整合性が検討され、家庭治療が適用された患者の詳細なフォローアップを行いその臨床・ウイルス学的評価を行うことが合意された。

②-2 現行の小児呼吸器感染症対策の問題点の整理

2014（平成 26）年 10 月に保健省の母子保健担当部署の代表及び RITM 関係者とともに、現在行われている小児呼吸器感染症対策の問題点を踏まえた介入研究の案を検討するワークショップが実施され、介入研究の概略が合意された。

②-3 介入研究の実施

コホートサイトにおいて、次の 3 つの目的をもって、保健医療教育を主体とした介入研究が実施される。

- 1) 地域住民（特に子供の保護者）の、保健医療知識・医療受診行動の改善（早期行動）
- 2) 一次医療機関従事者の患者の評価能力の改善（早期発見・早期上位医療機関への紹介）
- 3) 一次医療機関従事者の患者の管理能力の改善（早期治療）

②-4 保健行政担当者との新しい小児呼吸器感染症対策の評価

介入前後の肺炎発症率および入院患者の転帰を比較することで、介入研究として行った小児呼吸器感染症対策を評価する。IMCI 新基準についてもその安全性および費用対効果について評価を行う。デジタルデバイスの活用についてもその効果および Sustainability の観点から評価する。

③ 当初の計画（全体計画）に対する当該年度の成果の達成状況とインパクト

台風災害等を受けたプロジェクト延長検討会議を踏まえて 2014（平成 26）年 11 月に最終的な協力期間延長承認（1 年間）がおりたことにより、介入のタイムラインが確定した。上記のように、同時並行して介入案に関する関係各所との調整、データ解析およびプロトコルの作成が進められている。保健省およびカウンターパートである RITM との協議を重ねて、介入案の合意に至っている。また、介入研究実施地域においても概要説明会を実施し理解が得られている。現在は RITM とのプロトコル提出の最終段階となり、同時並行して介入研究のための準備（トレーニング・物品・関係機関との調整）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

この分野においては、現時点では特筆すべきものはない。

⑤ 当初計画では想定されていなかった新たな展開

JICA 調整員の会計不正事案による予算執行の遅れ、また、RITM での倫理委員会承認および RITM と現地州政府との取り決め(Memorandum of Agreement)に予想以上に時間を要したため、当初 2013（平成 25）年を目標に介入研究の施行を計画していたが、少なくとも 1 年の遅れがでている。

(6) 研究題目 5 : 小児肺炎対策の情報発信

① 研究のねらい

科学雑誌への論文投稿や国際学会での発表を行う。

② 研究実施方法

②-1 地域でのワークショップの開催

ワークショップを通じて、研究結果を広めていく。

②-2 海外への情報発信

本研究で得られた成果を、国際学会での発表や論文発表を通じて国内外に発信していく。

②-3 保健行政担当者への提言

本研究で得られた対応策をもとに、現地の保健行政担当者に新しい小児呼吸器感染症対策を提言する。

③ 当初の計画（全体計画）に対する当該年度の成果の達成状況とインパクト

研究施行地域へのフィードバックフォーラムの開催および成果発表については別添に詳述されている。

④ カウンターパートへの技術移転の状況

この分野においては、現時点では特筆すべきものはない。

⑤ 当初計画では想定されていなかった新たな展開

この分野においては、現時点では特筆すべきものはない。

II. 今後のプロジェクトの進め方、および成果達成の見通し（公開）

研究サイト4か所での基幹病院における病因研究は、コホートを実施しているビリランのBPHを除き2015（平成27）年3月までに終了した。すなわち、2015（平成27）年度以降はコホート地域における介入研究を中心として研究が進められる。

途上国では現在も小児の肺炎の発生率・死亡率が高く、その大きな要因として、途上国のコミュニティにおける早期診断、早期治療を実施するリソースおよびキャパシティが不足している点が指摘されている。本プロジェクトの疾病負荷研究コンポーネントにおける迅速世帯調査から、患者の一次医療施設の利用率が高いことがわかり、さらに重症肺炎患者のリスク解析から、貧困層や年齢層、一次医療施設までの距離、喘息の既往といった因子において重症化との相関がみられた。これらの結果から介入ターゲットを検討したところ、重症化因子に基づく患者の重症度指標を作成し、その指標に基づく一次医療施設における医療従事者の診断能力や患者管理の強化が重要であることが明らかになった。これら研究結果に基づき、介入研究計画が策定された。2015（平成27）年度に介入研究施行、2016（平成28）年度に介入研究評価が実施される予定である。

介入の評価をする指標としてはいくつかのものが考えられる。最終的には肺炎による死亡率を低減することを目指しており、本来は死亡を指標とすることが望ましいが、現在のコホートの規模では十分な母数がないため死亡を指標とした介入の評価をすることは困難である。死亡以外の指標として、入院患者に対しては入院期間および酸素投与期間が考えられる。また、コホートにおいては同一の基準で診断し、同一の基準でフォローすることが可能であるため、その有病期間や治療期間などによる介入の評価ができることになる。

なお、前述のように2015（平成27）年1月にWHOは途上国における小児肺炎治療に関するガイドラインの改訂を行っており、重症肺炎診断基準が緩和され、以前は病院入院基準の症状であった患者の一部が家庭で治療できるというものであり、この改訂について介入研究案との整合性が検討され、家庭治療が適用された患者の詳細なフォローアップを行いその臨床・ウイルス学的評価を行うことが合意された。これにより、これまで入院加療の必要だった患者が家庭での治療が可能となるが、その安全性、ウイルス学的評価、費用対効果の詳細な評価が可能となり、今後フィリピン全土への導入とWHOの新ガイドラインのエビデンス強化につながることを期待される。

本研究を通してフィリピンで得られた研究成果は、フィリピン国内全体に応用できるだけでなく、他の多くの途上国にも応用可能なものであり、途上国全体の小児の急性呼吸器感染症対策に貢献できるような知見を提供できるものと期待される。したがって、研究成果はフィリピン保健省、WHO、UNICEF等にも提供し実際の対策の向上に繋がっていくよう努めていく。

III. 国際共同研究実施上の課題とそれを克服するための工夫、教訓など（公開）

プロジェクト全体

- ・プロジェクト全体の現状と課題

いくつかの要因によってコホート研究および介入研究の実施が遅れ、このため研究期間を1年間延長することになった。研究実施の遅れに伴いさまざまな形での調整が必要となっている。

- ・各種課題を踏まえ、研究プロジェクトの妥当性・有効性・効率性・自立発展性・インパクトを高めるために実際に行った工夫

- 1) 当初の予定ではコホート研究などによる重症化因子の解析結果を受けて介入研究の研究計画を作成する予定であった。しかし、時間的制約から解析結果がすべてそろそろ前に介入計画の詳細を決定する必要が出てきたために、先行研究の結果・本研究でこれまでに得られた知見などを総合して介入計画を策定した。
 - 2) JST 側からは研究期間延長に伴う予算措置はないため、病因研究を行っている4つのサイトのうちコホート研究サイトにあるBPH以外のサイトについては当初の予定よりも早く病因研究を終了するなどの予算の再配分を行いながら研究を実施している。
 - 3) 急激かつ大幅な円安が発生し、現地経費が膨らみ JICA 予算全体を圧迫している。また1年間の延長が認められた一方で予算全体は年度あたり6千万円上限の基準に沿って抑制されており、予算の年度配分の調整が必要な状況である。
- ・ プロジェクトの自立発展性向上のために、今後相手国（研究機関・研究者）が取り組む必要のある事項
 - 1) カウンターパートの RITM は保健省の機関であるため、日本の研究施設のようなエフォートシステムが採用されておらず、本プロジェクトを担当している RITM の研究者の従事できる時間等、先方の投入に関する整理が容易ではない。若手研究者をいかに研究に積極的に関与してもらうかということも課題となっている。
 - 2) RITM 側のプロジェクト施行のための予算確保（旅費など）が十分でないことも今後の課題としてあげられる。
 - ・ 相手国側研究機関との共同研究実施状況と問題点、その問題点を克服するための工夫、今後への活用。類似プロジェクト、類似分野への今後の協力実施にあたっての教訓、提言等。
 - 1) RITM 側の意思決定方法が一極集中的でありながら、指令系統が分散していることから、効率的なコミュニケーションに影響が見受けられた。四半期会議・ワーキンググループごとの定例会議・ライトセッション等を行ってきたが、それらを継続するとともに、RITM 側の若手研究者の積極活用が今後期待される。また、IT を活用した RITM との進捗管理が理想的であるが、インターネット基盤のギャップから必ずしも容易ではなく、今後の課題として残っている。
 - 2) 倫理委員会の受付枠が限定的（毎月2課題）であり、また全体的に承認に時間がかかるため、効率的なプロジェクト施行に影響があるように見受けられる。なるべく早い段階から枠を確保する準備が必要となる。
 - ・ その他
 - 1) 2013(平成25)年の台風によりBPHやEVRMCからサンプルの送付などができなくなった際には、迅速診断キットの使用や応急的なサンプル送付方法（フィルターペーパーやキット残液の使用など）を使用した。
 - 2) ネット環境の悪い中、安定・安全にデータを処理することがプロジェクト全体の大きな課題となる。オフライン・オンラインでの入力を使い分け、またデータ量をできるだけ少なくするようなシステムを構築すると同時に、セキュリティ面でも物理的にデータ漏えい等がないようなシステムを整備している。

IV. 社会実装（研究成果の社会還元）（公開）

(1) 成果展開事例

現時点では特になし。

(2) 社会実装に向けた取り組み

- ①介入研究によって医師のいない状況での IMCI の標準化と重症化因子評価に基づく患者診断を目指したデジタルデバイスの有効性が確認されれば、費用対効果を考慮して、フィリピン全体への活用を見込む。本研究を通してフィリピンで得られた研究成果は、フィリピン国内全体に应用できるだけでなく、他の多くの途上国にも応用可能なものであり、途上国全体の小児の急性呼吸器感染症対策に貢献できるような知見を提供できるものと期待される。したがって、研究成果はフィリピン保健省、WHO、UNICEF 等にも提供し実際の対策の向上に繋がっていくよう努めていく。
- ②2015（平成 27）年 1 月に WHO は途上国における小児肺炎治療に関するガイドラインの改訂を行っており、重症肺炎診断基準が緩和され、以前は病院入院基準の症状であった患者の一部が家庭で治療できるというものであるが、本研究によりその安全性、ウイルス学的評価、費用対効果の詳細な評価が可能となり、今後フィリピン全土への導入と WHO の新ガイドラインのエビデンス強化につながる。

V. 日本のプレゼンスの向上（公開）

当該年度において、基幹病院 4 か所のうち 3 か所が終了したが、EVRMC および ONP において終了フィードバックフォーラムを開催し、成果が発表され、それを受けて関係機関から謝辞が述べられた。

VI. 成果発表等（公開）

別添のとおり

VII. 投入実績（非公開）

別添のとおり

VIII. その他（公開）

なし

以上

VI(1)(公開)論文発表等

	国内	国際
原著論文 本プロジェクト期間累積件数	0	7

①原著論文(相手側研究チームとの共著論文)

著者名,論文名,掲載誌名,出版年,巻数,号数,はじめ—おわりのページ	DOIコード	国内誌/ 国際誌の別	発表日 ・出版日	特記事項 (分野トップレベル雑誌への掲載など、特筆すべき論文の場合、ここに明記ください。)
Hirono Otomaru, Taro Kamigaki, Raita Tamaki, Jamie Opinionb, Arlene Santoc, Edgard Dayad, Michiko Okamoto, Mariko Saito, e, Veronica Tallof, Soccoro Lupisanf, Akira Suzukig, Hitoshi Oshitania. Influenza and other respiratory viruses detected by influenza-like illness surveillance in Leyte Island, the Philippines, 2010–2013.		国際誌	in press	
Furuse Y, Chaimongkol N, Okamoto M, Imamura T, Saito M, Tamaki R, Saito M; Tohoku-RITM Collaborative Research Team, Lupisan SP, Oshitani H. Molecular epidemiology of Enterovirus D68 from 2013–2014 in the Philippines. J Clin Microbiol. 2015 Mar;53(3):1015–8.	doi: 10.1128/JCM.03362–14.	国際誌	出版済み	
Odagiri T, Matsuzaki Y, Okamoto M, Suzuki A, Saito M, Tamaki R, Lupisan SP, Sombbrero LT, Hongo S, Oshitani H. Isolation and characterization of influenza C viruses in the Philippines and Japan. J Clin Microbiol. 2015 Mar;53(3):847–58.	doi: 10.1128/JCM.02628–14.	国際誌	出版済み	

論文数 3件
うち国内誌 0件
うち国際誌 3件
公開すべきでない論文 0件

②原著論文(相手側研究チームとの共著でない論文)

著者名,論文名,掲載誌名,出版年,巻数,号数,はじめ—おわりのページ	DOIコード	国内誌/ 国際誌の別	発表日 ・出版日	特記事項 (分野トップレベル雑誌への掲載など、特筆すべき論文の場合、ここに明記ください。)

論文数 0件
うち国内誌 0件

うち国際誌 0 件
 公開すべきでない論文 0 件

	国内	国際
その他の著作物 本プロジェクト期間累積件数	0	0

③その他の著作物(相手側研究チームとの共著のみ)(総説、書籍など)

著者名,タイトル,掲載誌名,巻数,号数,頁,年		出版物の種類	発表日・出版日	特記事項

著作物数 0 件
 公開すべきでない著作物 0 件

④その他の著作物(相手側研究チームとの共著でないもの)(総説、書籍など)

著者名,論文名,掲載誌名,出版年,巻数,号数,はじめ—おわりのページ		出版物の種類	発表日・出版日	特記事項

著作物数 0 件
 公開すべきでない著作物 0 件

⑤研修コースや開発されたマニュアル等

研修コース概要(コース目的、対象、参加資格等)、研修実施数と修了者数	開発したテキスト・マニュアル類	特記事項

VI(2)(公開)学会発表

	国内	国際
招待講演 本プロジェクト期間累積件数	4	3
口頭発表 本プロジェクト期間累積件数	4	10
ポスター発表 本プロジェクト期間累積件数	2	11

①学会発表(相手側研究チームと連名のもののみ)(国際会議発表及び主要な国内学会発表)

年度	国内/ 国際の別	発表者(所属)、タイトル、学会名、場所、月日等	招待講演	口頭発表	ポスター発表
2014	国際学会	Raita Tamaki(東北大学)、Childhood Pneumonia Disease Burden Study in Biliran Island, Region VIII, Annual Research Forum RITM-TOHOKU-JICA Joint Research Project for Emerging and Reemerging Infectious Diseases, Manila, Philippines, 2014.12.		1	
2014	国際学会	Rungnapa Malasao(東北大学)、Molecular epidemiology of human respiratory syncytial virus A (HRSV-A) in the Philippines, 12th International conference on molecular epidemiology and evolutionary genetics of infectious diseases, Bangkok, Thai land, 2014.12.			1
2014	国際学会	Michiko Okamoto(東北大学)、Molecular characterization of human respiratory syncytial virus in the Philippines, 9th Respiratory Syncytial Virus Sumposium, Stellenbosch, South Africa, 2014.11.			1
2014	国内学会	小田切崇(東北大学)、遺伝子解析でみたフィリピンでのB型インフルエンザの流行, 第62階日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014.11.			1
2014	国内学会	齊藤麻理子(東北大学)、タクロバンにおける台風ヨランダ被災後の感染症流行調査、第55回日本熱帯医学会大会・第29回日本国際保健医療学会学術大会・合同大会、東京、2014.11.			1
2014	国内学会	余玉嬌(東北大学)、Molecular characterization of human metapneumovirus circulating in Japan and the Philippines, 第55回日本熱帯医学会大会・第29回日本国際保健医療学会学術大会・合同大会、東京、2014.11.		1	
2014	国内学会	余玉嬌(東北大学)、Molecular characterization of human metapneumovirus circulating in Japan and the Philippines, 第68回日本細菌学会東北支部総会、仙台、2014.8.		1	
2014	国際学会	Takashi Odagiri(東北大学)、Characterization of influenza B viruses isolated in the Philippines, 2010-2013, Research Institute for Tropical Medicine, Tohoku University, Niigata University Joint Research Forum in Sendai, 2015.1.		1	
2014	国際学会	Sayaka Kato(東北大学)、Genotypic characterization of measles virus in the Philippines, 2013-2014, Research Institute for Tropical Medicine, Tohoku University, Niigata University Joint Research Forum in Sendai, 2015.1.		1	
2014	国際学会	Natthawan Chaimongkol(東北大学)、Genotype switching and molecular evolution of enterovirus D68 circulating in the Philippines, 2013-2014, Research Institute for Tropical Medicine, Tohoku University, Niigata University Joint Research Forum in Sendai, 2015.1.		1	
2014	国際学会	Yujia Yu(東北大学)、Human metapneumovirus circulating in the Philippines, Research Institute for Tropical Medicine, Tohoku University, Niigata University Joint Research Forum in Sendai, 2015.1.		1	
2014	国際学会	Rungnapa Malasao(東北大学)、Whole genome analysis of human respiratory syncytial virus A (HRSV-A) in the Philippines, Research Institute for Tropical Medicine, Tohoku University, Niigata University Joint Research Forum in Sendai, 2015.1.		1	
			0	8	4件

②学会発表(相手側研究チームと連名でないもの)(国際会議発表及び主要な国内学会発表)

年度	国内/ 国際の別	発表者(所属)、タイトル、学会名、場所、月日等	招待講演	口頭発表	ポスター発表
2014	国内学会	押谷仁(東北大学)、フィリピンにおける小児急性呼吸器感染症に関する研究、第55回日本熱帯医学会大会・第29回日本国際保健医療学会学術大会・合同大会、東京、2014.11.	1		
2014	国際学会	Hitoshi Oshitani(東北大学)、Globalization in Midical Research: Philippine, Mongolia, and International Exchange Office, The 2nd Japan-Russia Medical Joint Seminar、仙台、2015.3.		1	
			1	1	0件

VI(3) (特許出願した発明件数のみを公開し、他は非公開) 特許出願

①国内出願

国内特許出願数 0 件

②外国出願

外国特許出願数 0 件

VI(4) (公開)受賞等

①受賞 0 件

年度	賞の名称	業績名等 (「〇〇の開発」など)	受賞日	受賞者	主催団体	プロジェクトとの関係 (選択)	特記事項

②マスコミ(新聞・TV等)報道(プレス発表をした場合にはその概要もお書き下さい) 1 件

年度	掲載媒体名	タイトル/見出し等	掲載日	掲載面	プロジェクトとの関係 (選択)	特記事項
2014	まにら新聞	公衆衛生評価を比に提出へ ～東北大緊急時の医療対策 づくりで	2014年5月18日	1面	1.当課題研究の成果である	

VI(5) (公開) ワークショップ・セミナー・シンポジウム・アウトリーチ等の活動

① ワークショップ・セミナー・シンポジウム・アウトリーチ等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
		(開催国)	(相手国からの招聘者数)	
2014.10.30-31	介入研究計画ワークショップ	タガイタイ市内 (フィリピン)	11名(政府関係者5名)	2016年度開始予定のビリラン州での介入研究の計画立案
2014.12.15	RITM-東北大学年次研究発表大会	RITM(フィリピン)	約40名(外部14名)	SATREPSとJ-GRIDの研究結果の発表
2015.02.27	フィードバックフォーラム	タクロバン市内 ホテル(フィリピン)	25名(比国人23名)	EVRMCの活動終了(3月末)を前に調査研究の成果をレイテ州関係者へ発表した。J-GRIDの下痢症の調査研究成果も同時に発表した。
2015.03.06	フィードバックフォーラム	プエルトプリンセ サス市内ホテル (フィリピン)	26名(比国人24名、韓国人1名)	ONPの活動終了(3月末)を前に調査研究の成果をパラワン州関係者へ発表した。J-GRIDの下痢症の調査研究成果も同時に発表した。

② 合同調整委員会開催記録(開催日、出席者、議題、協議概要等)

年月日	出席者	議題	概要
2014.09.30	RITM所長他カウンターパート、保健省国際協力局技術協力課長、疾病予防管理局小児保健課長及び東ビサヤ地域事務所長、日本大使館書記官、JICA事務所長、BPH医師他	プロジェクトの進捗状況、協力期間の延長	1年間の延長、それに伴う実施計画の変更に合意

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"> -Hirono Otomaru, Taro Kamigakia, Raita Tamakia, Jamie Opinonb, Arlene Santoc, Edgard Dayad, Michiko Okamoto, Mariko Saitoa,e, Veronica Tallof, Socorro Lupisanf, Akira Suzukig, Hitoshi Oshitania Influenza and other respiratory viruses detected by influenza-like illness surveillance in Leyte Island, the Philippines, 2010–2013 -Furuse Y, Chaimongkol N, Okamoto M, Imamura T, Saito M, Tamaki R, Saito M; Tohoku-RITM Collaborative Research Team, Lupisan SP, Oshitani H. Molecular epidemiology of Enterovirus D68 from 2013-2014 in the Philippines. J Clin Microbiol.2015 Mar;53(3):1015-8. -Odagiri T, Matsuzaki Y, Okamoto M, Suzuki A, Saito M, Tamaki R, Lupisan SP, Sombrero LT, Hongo S, Oshitani H. Isolation and characterization of influenza C viruses in the Philippines and Japan. J Clin Microbiol. 2015 Mar;53(3):847-58. -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. -Yamamoto D, Okamoto M, Lupisan S, Suzuki A, Saito M, Tamaki R, Tandoc A 3rd, 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, 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 Other Respir Viruses. 2014 Jan;8(1):21-4. -Ayumu Ohno, Akira Suzuki, Socorro Lupisan, Hazel Galang, Lydia Sombrero, Rapunzel Anicet, Michiko Okamoto, Mariko Saito, Naoko Fuji, Hirono Otomaru, Chandra Nath Roy, Dai Yamamoto, Raita Tamaki, Remigio Olveda, Hitoshi Oshitani. 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.

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

