

References:

- Alcon, S. A. Talarmin, M. Debruyne, A. Falconar, V, Deubel, M. Flamand, 2002. Enzyme linked immunosorbent assay specific to dengue virus type 1 nonstructural protein NS1 reveals circulation of the antigen in the blood during the acute phase of disease in patients experiencing primary or secondary infections. *J. Clin. Microbiol.* **40** (2): 376-381
- Falconar AKI. 1997. The dengue virus nonstructural-1 protein (NS-1) generates antibodies to common epitopes on human blood clotting, integrin/adhesin proteins and binding to human endothelial cells: potential implications in haemorrhagic fever. *Arch. Virol.* **142**: 897-916.
- Falconar AKI. 2008. Monoclonal antibodies that bind to common epitopes on the dengue virus type 2 nonstructural-1 and envelope glycoproteins display weak neutralizing activity and differentiated responses to virulent strains: Implication for pathogenesis and vaccines. *Clinical and Vaccine Immunology*, **15**:549-61.
- Goncalves AP, Escalante AA, Pujol FH, et al. 2002. Diversity and Evolution of the Envelope Gene of Dengue Virus type 1. *Virology* **303**: 110-119.
- Gubler DJ, Suharyono W, Lubis I, Eram S, Sulianti Saroso J. 1979. Epidemic dengue hemorrhagic fever in rural Indonesia. I. Virological and epidemiological studies. *Am J Trop Med Hyg.* **28**(4):701-10.
- Huang J-H, Liao TL, Chang S-F, et al. 2007. Laboratory-based Dengue Surveillance in Taiwan, 2005: A Molecular Epidemiologic Study. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* **77**(5): 903-909.

- Lanciotti R, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam AV. 1992. Rapid Detection and Typing of Dengue Viruses from Clinical Samples by using Reverse Transcriptase–Polymerase Chain Reaction. *J. of Clinical Microbiology*; 30 (3): 545 – 551.
- Partana LJ, Partana S, Tharir S. 1970. Hemorrhagic fever-shock syndrome in Surabaya, Indonesia. *Kobe J. Med. Sci.* 16: 189-201.
- Raekiansyah M, Pramesyanti A, Bela B, et al. 2005. Genetic variations and relationship among dengue virus type 3 strains isolated from patients with mild or severe form of dengue diseases in Indonesia and Thailand. *South East Asia J. Trop. Med.Hyg.* 36(5): 1187-1197.
- Roehrig JT. 1997. Immunochemistry of Dengue Viruses. In: Gubler DJ, G Kuno (eds). 1997. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. CAB International, New York: 199-219.
- Shu, P. Y., Huang J. H.** 2004. Current advance in dengue diagnosis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 11 (4): 642-630
- Setiati TE, Wagenaar JFP, de Kruit MD, et al. 2006. Changing Epidemiology of Dengue Hemorrhagic Fever in Indonesia. *Dengue Bulletin* 30: 1-6.
- Sumarmo. 1987. Dengue hemorrhagic fever in Indonesia. *South East Asian J Trop Med Public Health.* 18(3):269-74
- Yamada K, Takasaki T, Nawa M, Kurane I. 2002. Virus isolation as one of the diagnostic methods for dengue virus infection. *J. Clin. Virol.* 24: 203-209.
- WHO/SEARO. Situation Update of dengue in the SEA Region, 2007.
http://www.searo.who.int/Link_Files/Dengue_SEAR-07.pdf. Retrieved on 23 February 2008.

WHO (World Health Organization). 1997. Dengue haemorrhagic fever; Diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd ed. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Zhang C, Mammen Jr MP, Chinnawirotpisan P., et al. 2005. Clade replacements in Dengue Virus serotypes 1 and 3 are associated with Changing Serotype prevalence. *J. of Virol.* 79:15123-15130.

DSGCVVSWKNKELKCGSGIFITDNVHTWTEQYKFPESPSKLASAIQKAHEEGIC
GIRSVTRLENLMWKQITPELNHILSENEVKLTIMTGDIKGIMQAGKRSLRPQTEL
KYSWKTWGKAKMLSTELHNHTFLIDGPETAACPNTNRAWNSLEVEDYGFVFT
TNIWLKLERQDVFCDSKLMSSAAIKDNRAVHADMGYWIESALNDTWKIEKASFI
EVKSCHWPKSHTLWSNGVLESEMIIPKNFAGPVSQHNYRPGYHTQTAGPWHLG
RLEMDFDFCEGTTVVVTEDCGNRGPSLRTTTTASGKLITWCCRSCTLPLRYRGE
DGCWYGMIEIRPLKEEENLVNSLVTA

Grant report

Isolation and characterization of Japanese Encephalitis Virus (JEV) in Gansu province China 2008

Dr. Guo-Dong Liang,

Institute for Viral Disease Control and Prevention, China CDC

100 Ying Xin Jie, Xuan Wu Qu, Beijing, 100052, China

Tel:86-10-6351-0124

Fax:86-10-6353-2053

E-mail:gdliang@hotmail.com

Objective

To investigate arbovirus, isolation and identification of arbovirus isolated from mosquitoes collected in some regions of Gansu province, China.

Materials and Methods

Mosquitoes were collected from Jiayuguan, Zhangye, Jiuquan, Baiyin and Pingliang cities in July-August of the year of 2008. All mosquitoes samples were shipped by dry ice to the lab. till virus isolation. Mosquitoes were homogenized for virus isolation by cell culture, C6/36 and BHK. The virus isolates were identified by serological and molecular biology and the sequences were analyzed by bioinformatics.

Results

Six virus strains caused CPE in both cell lines were isolated from total collected mosquitoes, 13839, 87.3% (12086/13839) of mosquitoes is Culex mosquitoes. Six virus isolates were positive with JEV antibody by IFA assay. The

viruses were amplified by primers of JEV. All strains were clustered in genotype 1 using PrM gene sequences. The homology of the viruses is 87.5%–87.9% in nucleotide sequence and 96.8–97.2% in amino acid sequence were found in E gene when compared with the attenuated vaccine strain SA14-14-2. They have a close phylogenetic relationship with JEV strains isolated from Sichuan in 2004.

Conclusion

JEVs of genotype 1 were isolated from mosquitoes collected in Gansu province, China in 2008.

Acknowledgements

Supported by grant of "Characterization of Japanese Encephalitis Virus prevalent in China for establishment of the laboratory network for molecular epidemiology of Japanese Encephalitis and other mosquito-borne viruses prevalent in Asia". Funding from Japan

プロジェクト 3 : ウイルス
高病原性 H5N1 鳥インフルエンザ

厚生労働科学研究費補助金（新興再興感染症研究事業）
分担研究報告書

アジアの研究機関における高病原性鳥インフルエンザウイルスの実験室診断

分担研究者	田代真人	国立感染症研究所・ウイルス第三部 部長
研究協力者	小田切孝人	国立感染症研究所・ウイルス第三部 第一室 室長
	影山 努	国立感染症研究所・ウイルス第三部 第一室 研究員
	板村繁之	国立感染症研究所・ウイルス第三部 第六室 室長
	白倉雅之	国立感染症研究所・ウイルス第三部 第一室 研究員
	岸田典子	国立感染症研究所・ウイルス第三部 第一室 研究員
	小淵正次	国立感染症研究所・ウイルス第三部 第一室 研究員
	氏家 誠	国立感染症研究所・ウイルス第三部 第一室 研究員

研究要旨 高病原性鳥インフルエンザ H5N1 亜型ウイルスは 1997 年以降、東南アジア地域から中国、ロシア、中東、アフリカ、ヨーロッパ諸国へと広がり、ヒトへの感染例も多数報告され、鳥インフルエンザウイルスから変異した新型インフルエンザの発生が危惧されている。鳥インフルエンザウイルスの検査は、流行国の研究所にて実験室診断により行われているが、診断作業中に実験室内感染を引き起こす可能性があるため、作業者の安全を確保し確実に診断できるようにする事は非常に重要である。本研究では、アジアの各国の研究機関にて高病原性鳥インフルエンザウイルスを安全かつ確実に診断できるようにするため、各国の研究者が高度なバイオセーフティー技術の取得および微生物学的知識と検査診断技術の取得を目的とする育成トレーニングを行った。

A. 研究目的

高病原性鳥インフルエンザ H5N1 亜型ウイルスは 1997 年以降、東南アジア地域から中国、ロシア、中東、アフリカ、ヨーロッパ諸国へと広がり、ヒトへの感染例も多数報告され、2009 年 2 月時点で 15 カ国 408 人の感染患者が確認され 254 人が死に至った。多くの流行地では、このウイルスに感染した鳥との濃厚接触により感染する例が多い。これらの国々では高病原性鳥インフルエンザ H5N1 亜型ウイルスの診断は実験室診断により行われている。しかし、実験室診断は、診断作業中に実験室内感染を引き起こす可能性があるため、作業者の安全を確保し確実に診断できるようにする事は

非常に重要である。本研究の目的は、アジアの各国研究機関にて、高度なバイオセーフティー技術の取得および微生物学的知識と検査診断技術の取得した研究者の育成を行い、高病原性鳥インフルエンザウイルスを安全かつ確実に診断できるようにする事である。

B. 研究方法

(1)2008 年 6 月に 2 名、8 月に 1 名、2009 年 1 月に 2 名の研究員をベトナム国立衛生疫学研究所(NIHE)に派遣し、BSL3 実験室を利用した、高病原性鳥インフルエンザウイルスを安全かつ確実に診断できるようにトレーニングおよび指導を行った(研究協力

者：影山努、白倉雅之、板村繁之)。

(2)2008年11月にベトナム NIHE ウイルス部より1名、中国広州医学院第一附属病院呼吸器疾患研究所より1名を感染研に招集し、鳥インフルエンザウイルスに関する国内研修を行った(研究協力者：板村繁之、小淵正次、影山努、氏家誠、岸田典子、白倉雅之)。

(3)2008年11月にベトナム NIHE にて、BSL3 実験室が安全かつ適切に運用されて、高病原性鳥インフルエンザウイルス等の診断が行われているかどうか査察を行った。

C. 研究結果

NIHE 訪問では、鳥インフルエンザウイルスの検査にかかる RT-PCR、リアルタイム RT-PCR、遺伝子解析等の標準手順書の作成および正確な検査精度の維持・管理および検証方法を指導した。また、NIHE において適切な方法で精度の高い検査診断が行われているか、NIHE にて検証実験を行った。その結果、NIHE にて行われている検査診断は、WHO の推奨する方法と同等の検査精度を有しており、正確な検査診断が行われていると考えられた。しかしながら、検査診断に必要なプライマー、プローブ、陽性コントロール、検査試薬等の管理は必ずしも適切ではなかった。その後、日差変動や試薬ロットの変更による検査精度のバリデーション(内部精度評価)を行うよう指導し、検査精度の検証方法、試薬等の管理方法などについて改善を計った。

国内研修では、海外より招聘した2名を対象に、インフルエンザウイルスのサーベイランスについて、抗インフルエンザ薬に対する薬剤耐性株の調査方法、インフルエンザウイルスの性状解析、鳥インフルエンザウイルスの分離方法、高病原性鳥インフルエンザ H5N1 亜型ウイルスの診断方法等

の講義および実技指導を行った。

D. 考察

NIHE における高病原性鳥インフルエンザ H5N1 亜型ウイルスの実験室診断用の SOP がほぼ完成し、ベトナム初となる BSL3 施設を使用して、安全かつ精度の高い確実な高病原性鳥インフルエンザの実験室診断ができるようになった。また、検査診断の精度管理については、その重要性がかなり理解されるようになったが、今後はきちんとした精度管理で検査診断が維持されているかどうかの確認や、新人に対してはもちろんの事、現在検査診断を行っている研究者達への精度管理維持に向けた教育を重点的に行い、検査精度を維持し続けていく事が非常に重要となってくる。

E. 結論

海外での鳥インフルエンザの診断が正確に行われ、より迅速に正確な鳥インフルエンザの流行状況を把握する事で、わが国の新型インフルエンザ対策にも寄与すると考えられる。今後、鳥インフルエンザが世界中に蔓延したり、あるいは鳥インフルエンザから新型インフルエンザが発生するリスクを減らしたりするためにも、流行国においては家禽での鳥インフルエンザの流行をコントロールする事が重要になってくる。鳥インフルエンザの流行をコントロールするためには、まずは正確に鳥インフルエンザを診断できるようにすることが非常に重要となってくる。また、実験室診断において作業者が二次感染しないよう、安全に病原体を取り扱う事ができるように、設備および教育等をサポートする事が重要である。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. その他 なし

プロジェクト4：ウイルス

風疹と CRS

ラオス人民民主共和国ビエンチャン市の小学生の風疹、及び麻疹の抗体保有率

分担研究者	駒瀬勝啓	国立感染症研究所・ウイルス第3部・室長
研究協力者	牛島廣治	藍野大学 藍野健康科学センター・教授
研究協力者	山本久美	国立感染症研究所・感染症情報センター・ 研究員
研究協力者	ペンサイ・マニライ	東京大学医学系研究科・大学院生

研究要旨 ラオスは東南アジアの最貧国の一つであり、感染症の流行状況、抗体保有状況、ワクチン接種状況等の情報は少ない。本研究は、ラオス、ビエンチャン市の4つの小学校の児童の血中風疹抗体価、麻疹抗体価を測定することで、WHO が排除を目指す風疹、麻疹の流行状況、抗体保有状況を知ることが目的としている。男児201名、女児211名の計411名から承諾を得て採血を実施した。風疹に関しては43.6%が抗体陽性であり、年齢が上がるにつれて抗体陽性率は上昇する傾向にあった。また、男児の方が女児よりも陽性率が高かった。一方、麻疹では97.6%が陽性であった。これは本調査の直前に実施された麻疹ワクチン接種キャンペーンの効果であると考えられた。ラオスでは風疹ワクチンは導入されておらず、また血清疫学の情報も本研究が最初である。風疹はWHO が排除できる可能性のある感染症としているが、西太平洋地区では具体的な日程は決まっていない。今回の結果から、ラオスでは風疹の流行が存在し、12歳までに約半数は自然感染していることが明らかになった。風疹は胎児に障害を残す先天性風疹症候群(CRS)の原因であり、妊娠可能年齢の女性に、事前に抗体を賦与しておくことが唯一のCRSの予防法である。風疹ワクチンの導入を図る必要があるが、かつてギリシャではワクチンの導入がかえってCRSを増やした事実も報告されており、十分な流行状況、抗体保有状況の把握がさらに重要である。

A. 研究目的

人口約580万人のラオスは、国民一人あたりのGDP約576ドル(2007年)の東南アジアの最貧国の一つである。感染症の予防としてWHO が推進するEPI (Expanded Programme on Immunization) ワクチン(麻疹、ポリオ、BCG、破傷風、ジフテリア、百日咳、HepB)の接種は行われているが、風疹ワクチンは導入されていない。また風疹の流行状況、動態、国民の抗体保有状況等の情報もない。風疹は発疹、発熱を主症状とする感染症だ

が妊娠初期の女性が感染すると、先天性風疹症候群 (Congenital rubella syndrome; CRS) と総称される障害を持つ子供が生まれる事が知られている。一方、麻疹においてはラオスが属するWHO 西太平洋地区(WPRO)では2012年までの排除を目指し、積極的な麻疹ワクチン接種対策を実施している。その効果もあり麻疹は減少しているが、地域によっては十分な予防接種体制が確立しておらず、一時的なワクチン接種キャンペーンに依存している状態である。また、

ワクチン接種後の抗体陽転率等のフォローも不十分である。本研究は風疹、麻疹の血中 IgG 抗体価を測定し、ラオス、ビエンチャン市の公立小学校の6歳から12歳の児童の風疹感染の現状、ならびに麻疹抗体の保有状況を把握し、流行の状況を知ることにある。

B. 研究対象と方法

ラオスの首都ビエンチャン市の4つの公立小学校の6歳から12歳の児童を対象から、2007年12月から2008年3月間に、多段無作為抽出法で411名を選出した。ラオスと日本国、両国の倫理委員会の承認を得て、個人データと血液検体を入手した。市販の酵素免疫測定法(EIA, デンカ生研, 日本)を用い、使用説明書に従って風疹と麻疹のIgG抗体価を測定した。単位は製造所のデータに従い、IU/mlに換算した。得られた抗体濃度データとアンケートは全て一貫した基準でチェックし、統計解析ソフトSPSSバージョン15に入力し分析した。カイ二乗検定とロジスティック回帰モデルを用いて解析を行なった。(国立感染症研究所、東京大学医学系研究科、およびラオスでの倫理委員会の承認を得た)。

C. 研究結果

本研究はトータル411名の6歳から12歳の健康な小学生、男子201名(48.9%)、女子210名(51.1%)を対象とした。風疹抗体の血清濃度は9.55~304.99 IU/ml、平均値91.26 IU/ml(標準偏差114.77)であった。風疹抗体の陽性と陰性の割合はそれぞれ43.6%と56.4%であった(図1)。ピアソンのカイ二乗検定で有意差が認められた変数項目をロジスティック回帰分析にかけた。その結果、血清陽性率は男子生徒が103名(51.2%)、女子生徒が76名(36.2%)で、女子の陽性率が有意に低かった(オッズ比0.50; 95%信頼区間0.33-0.75; $p < 0.05$) (図2)。年少の7歳の子供達は血清の風疹抗体陽性率が28.2%と低い、年齢と共に陽性率が増加する傾向があり、11歳でピークに達し58.5%

(オッズ比2.51; 95%信頼区間1.12-5.62; $p < 0.05$)となった(図3)。又、小学校B, C, Dの風疹抗体陽性率は夫々49.0%(オッズ比2.63; 95%信頼区間1.45-4.77; $p < 0.01$)、45.2%(オッズ比2.22; 95%信頼区間1.19-4.11; $p < 0.05$)、53.4%(オッズ比3.34; 95%信頼区間1.89-5.91; $p < 0.001$)で、小学校Aの27.4%に比べて高かった。

麻疹抗体の血清陽性率、陰性率はそれぞれ411名(97.6%)、10名(2.4%)であった(図1)。麻疹抗体の血清濃度は0.18~5.84 IU/mlで平均値1.28 IU/ml(標準偏差1.30)で、麻疹抗体陽性率は男子生徒197名(98.0%)、女子生徒204名(97.1%)と共に高率であった。年齢的な分布では、9歳児の陽性率が最も低く95.3%であり、学校の場所では、小学校Dの陽性率が最も低く94.1%であった。しかし、麻疹抗体の陽性率に関しては有意差が認められたものはなかった。

D. 考察

小学生の43.6%が過去の風疹罹患によると思われる抗風疹抗体を保持していた。風疹ワクチンの導入以前の小学生(あるいはそれに相当する年齢)を対象とした抗体保有調査はブラジル(55.4%が陰性、1996)、イスタンブール、トルコ(33.3%が陰性、2006)等がある。抗体保有率は流行、地域、気候、人口密度、栄養状態等に左右されると考えられるが、ワクチン接種がない環境では、基本再生産量5-7人と考えられている風疹ウイルスは12歳までに人口の30-60%程度に感染すると考えられた。風疹において、最も懸念されるのはCRSである。Cuttsらは13歳児の感染率、40%台の国における100,000出生数毎のCRS発生頻度は105-275としている。ラオスにおいて、CRSの発生数の報告はないが、同様の頻度でCRS児が誕生している可能性がある。これらを予防するためには風疹ワクチンの導入を検討する必要があるだろう。一方、風疹ワクチンの導入によって逆に風疹の流行がへり、かえって出産可能年齢に達した女性

の風疹への感受性が高くなり、CRSが増加したケースが知られている。ワクチンの導入には慎重に接種スケジュールを検討しなければならない。そのためにも今回の風疹の抗体保有率、流行の調査は重要である。麻疹抗体保有率は直前の2007年11月に麻疹ワクチンキャンペーンが実施されたこともあり、97.6%と高かった。ラオスにおける麻疹ワクチン定期接種は9~23ヶ月児に行われるが、接種率は安定しておらず、また高くても70%台と不十分である。今回、97.6%と高い抗体保有率が示された事は少なくとも今回のキャンペーンは効果的だったと推測された。しかし麻疹排除を実現し、維持していくためにはキャンペーンによるワクチン接種だけでなく定期接種を充実させていくことが重要であろう。

文献

Cutts, FT and Vynnycky, EV. Modelling the incidence of congenital rubella syndrome in developing countries, *Int. J. Epidemiol* 1999; 28:1176-1184.

E. 結論

本研究はラオスにおける風疹の流行を、風疹抗体陽性率で検討した最初の報告である。6-12歳児の風疹抗体保有率は50%に至らず、CRSの危険性を低減させるには風疹ワクチンの導入が必要であると考えられた。また、最適な接種スケジュールを検討する上でも今後も血清疫学的な調査を継続していく必要がある。今回の調査では麻疹抗体保有率は高い値を示した。直前に実施された麻疹キャンペーンが有効であったと推測されたが、今後は麻疹定期接種の接種率を安定的に高める事が感染力のつよい麻疹を恒常的に排除するために重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakata, M., Komase, K., and

Nakayama, T. Histidine at position 1042 of the p150 region of a KRT live attenuated rubella vaccine strain is responsible for the temperature sensitivity. *Vaccine* 2009 7:27(2): 234-42.

2. 駒瀬勝啓、風疹ワクチンの効果と再感染、臨床とウイルス、2008, 36(1): 32-38.

3. 駒瀬裕子、駒瀬勝啓、インフルエンザ、*Medical Practice* 2008, 25(5): 787-793.

2. 学会発表

1. 大槻紀之、田代真人、駒瀬勝啓、cladeの異なる風疹ウイルスに対する人血清中の中和活性の比較、第49回日本臨床ウイルス学会、2008. 6. 14、犬山

2. 鈴木潤、駒瀬勝啓、後藤浩、第62回日本臨床眼科学会、2008. 10. 23-26、東京

3. Phengxay M, Komase K, Tanaka-Takya K, Ueno-Yamamoto K, Phengta V, Ushijima H. ラオス人民民主共和国ビエンチャン市の小学校における風疹および麻疹抗体保有率 第23回日本国際保健医療学会学術集会 2008. 10. 25-26、国立国際医療センター 東京

4. 加藤誠一、扇本真治、Luna Batta Sharma、綾田稔、竹田誠、竹内薫、駒瀬勝啓、庵原俊昭、小倉壽、麻疹ウイルスワクチン株 CAM-70 H 蛋白の CD46 と SLAM の利用能は低い、第56回日本ウイルス学会学術集会、2008. 10. 26-28、岡山

5. 關文緒、山田健太郎、染谷健二、駒瀬勝啓、田代真人、SSPE ウイルス SI 株のリバースジェネティクス系の構築、第56回日本ウイルス学会学術集会、2008. 10. 26-28、岡山

6. 竹内薫、藤枝奈緒、中山哲夫、駒瀬勝啓、永田恭介、神経芽腫細胞 (SH-SY5Y) におけるムンプスウイルス増殖に重要な領域の同定、第56回日本ウイルス学会学術集会、2008. 10. 26-28、岡山

7. Yi Xin Ji, 駒瀬勝啓、庵原俊昭、中山哲夫、Amino acid substitutions in matrix (M), fusion (F) and hemagglutinin (H) proteins of wild measles virus for adaptation to Vero cells, 第56回日本ウイルス学会学出集会、2008. 10. 26-28、岡山
8. 佐藤弘、多屋馨子、駒瀬勝啓、田代真人、岡部信彦、わが国における麻疹および風疹に対する抗体保有状況(2007年度感染症流行予測調査事業より)、第12回日本ワクチン学会学術集会、2008. 11. 8-9、熊本
9. 樋口彰、駒瀬勝啓、中山哲夫、風疹、ムンプスウイルスの envelope 蛋白を発現する組換え麻疹ワクチン株の作製、第12回日本ワクチン学会学術集会、2008. 11. 8-9、熊本
10. 澤田成史、駒瀬勝啓、中山哲夫、RSウイルス、インフルエンザウイルスの外殻タンパク質を発現するキメラ麻疹ウイルスの作製、第12回日本ワクチン学会学術集会、2008. 11. 8-9、熊本
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. その他 なし

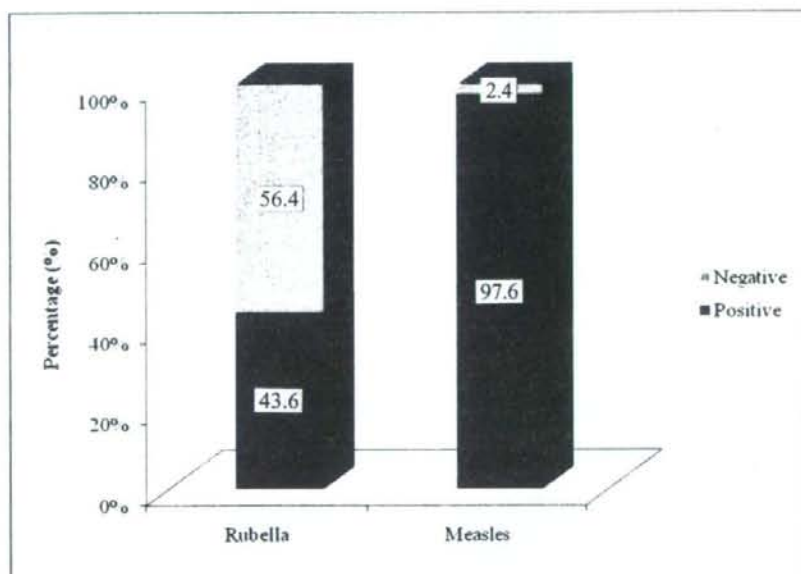


図1. 風疹、麻疹の抗体保有率

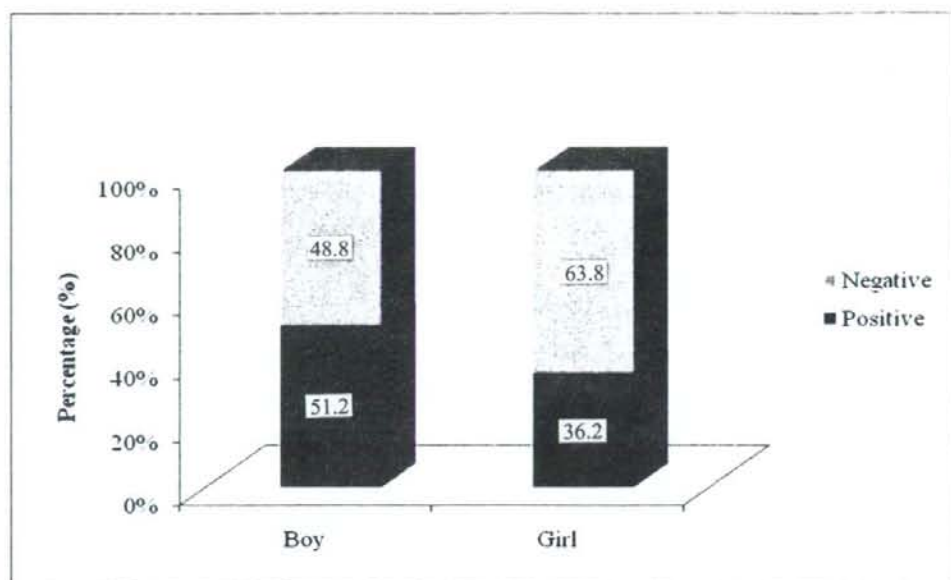


図2. 男女別の風疹抗体保有率

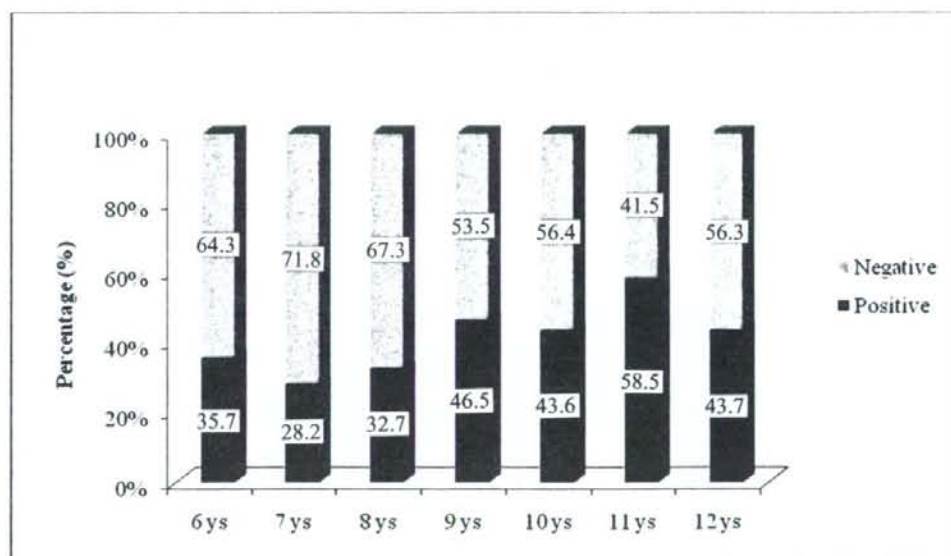


図3. 年齢別風疹抗体保有率

アジアの研究機関との連携におけるラボラトリーネットワークの強化に関する研究

ラオス National Center of Laboratory and Epidemiology との Vaccine Preventable Diseases における
実験室的・疫学的ネットワーク構築実現の可能性に関する情報収集

研究分担者 山本 久美 (国立感染症研究所 感染症情報センター)

研究要旨 ラオス国立検査疫学センター(NCLE)との連携体制構築の際には、ラオスにおける公衆衛生体制、実験室的及び疫学的な感染症対策とその体制のみならず、社会的文化的背景も理解した上で、中長期的な視点に立った実施可能性のある連携体制の構築を進めるために、どのようなニーズがあるのかを十分に assessment する必要がある。その assessment の一つとして、WHO 等から出されているラオスの現状に関わる文献情報を振り返るとともに、ラオス国籍で現東京大学大学院在学中、種々の国際機関での勤務経験を持つ Dr. Manilay PHENGXAY にラオスの実験室的疫学的サーベイランス体制、WHO による EPI 疾患を含む VPDs における予防接種率や流行状況、outbreak に対する response capacity 等に関して、質問票に従い、インタビュー調査を実施した。ラオスは、世界的に見ても最貧国のひとつであり、定期予防接種の実施に関しては財源の確保という課題を抱えており、定期予防接種として実施されている予防接種の接種率は、おおよそ 40-50%程度と低い現状が続いている。さらに、サーベイランス体制においても、人員の確保・維持が困難な現状にあり、定期的な教育も不足していると考えられた。我々が対応可能で、かつ NCLE のニーズとも合致する項目を見出す必要があるため、今後の活動の一つとして、現地を訪問し、それぞれの担当者と直接、情報交換をすることが必要である。“人材の育成”という部分に関して、我々の Labo および Epi の分野において、短期間のトレーニングコースやセミナーの開催等は実現できる可能性があることも考えられる。決して近視眼的ではない中長期的な視野のもとで、我々にも対応可能でかつ本質的にラオスのためになることを模索しながら活動していく必要がある。

A. 研究目的

本研究班において、駒瀬勝啓ウイルス第三部第二室長を代表とする我々のグループでは、「ラオスにおける風疹並びに先天性風疹症候群(CRS)の血清疫学調査」として、ラオス国内における風疹の血清疫学調査を実施している。この研究を実施する意義として、ラオスの公衆衛生の改善に重要な情報を与えることができるのはもちろんのこと、今回の活動を通して、ラオスの国立検査疫学センター(National Center for Laboratory and Epidemiology: NCLE)との国際的な技術協力

も視野に入れており、今後の中長期的な連携体制の構築も、本研究のもう一つの大きな目標と言える。

そのラオス NCLE との連携体制構築の際には、ラオスにおける公衆衛生体制、実験室的及び疫学的な感染症対策とその体制のみならず、社会的文化的背景も理解した上で、中長期的な視点に立った実施可能性のある連携体制の構築を進めるために、どのようなニーズがあるのかを十分に assessment する必要がある。

今回は、その assessment の一つ目として、

WHO 等から出されているラオスの現状に関わる文献情報を振り返るとともに、前述の血清疫学で中心的な役割を果たしている Dr. Manilay PHENGXAY(ラオス国籍、現東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻、元 JICA/EPI および WHO/Lao PDR Country Office 勤務)に質問票に従ってインタビュー調査を行い、特に Expanded Programme on Immunization (EPI) 疾患を含む Vaccine Preventable Diseases (VPDs)の公衆衛生・感染症対策をめぐるラオスの現状を知るとともに、今後の我々の活動計画を立てる目的で、情報収集を実施したので報告する。

B. 研究方法

以下の文献から情報を得るとともに、2009年2月20日に Dr. Manilay に、ラオスの実験室的疫学的サーベイランス体制、WHO による EPI 疾患を含む VPDs における予防接種率や流行状況、outbreak に対する response capacity 等を含む 11 項目に関して、質問票に従い、インタビュー調査を実施した。

〈文献〉

- ① WHO/EPI, "National Immunization Data - EPI Summary by country, Lao PDR", 2007
- ② WHO/UNICEF, "Review of National Immunization Coverage 1980-2007, Lao PDR" August 2008
- ③ WHO/WPR, "Country Health Information Profile, Lao PDR", 2008
- ④ WHO/UNICEF, "Child Survival Profile, Lao PDR", 2007
- ⑤ WHO, Weekly epidemiology record, "Measles Vaccine: WHO Position Paper", No.14, 2004, 79, 129-144
- ⑥ WHO, Weekly epidemiology record, "Rubella Vaccine: WHO Position Paper", No.20, 2000, 75, 161-172
- ⑦ WHO/WPR, "Measles Bulletin", Vol.2, Issue 4-Dec.2008
- ⑧ 財団法人 海外法人医療基金「ベトナム、カンボジア、ラオスの医療事情:1. ラオスの保健・衛生・医療事情」2003年度報告(在ラオス日本大使館医務官の報告による)
- ⑨ 田中政宏ら、「インドシナ諸国における鳥インフルエンザ流行とその対策の現状、2006年3-4月の現地調査から」、インフルエンザ, Vol.8, No.1 (2007-1) (倫理面への配慮について)
本調査は個人情報扱わないため、倫理委員会等による承認を必要とするものではない。

C. 研究結果

1. 国の概要:

ラオスはインドシナ半島中央部に位置し、国の中央部をメコン川が流れ、17の province からなる。メコン川に沿った平地と高地・山岳地帯からなる人口 586 万人(2006年)、GDP/capita は US\$500(2008年)で、最貧国のひとつである。

2006年の出生数は19万人で、2005年のデータによると0-4歳人口12.45%、5-14歳人口26.56%、65歳以上人口4.00%と若い層が多い。出生時の平均余命は61歳(2005年)で、10年前の1995年当時は51歳であり、10歳の上昇を認めている。同時に、乳児死亡率は、1995年は1,000出生あたり137であったのに対し、2005年は1,000出生あたり56に減少している。15歳未満人口の割合は、1995年には43.6%であったのに対し、2005年には39%に減少した。2000年のデータではあるが、5歳未満人口における都市部と地方との割合は、都市部17.6%、地方82.4%と把握されている。近年、地方から都市部への人口流入が明らかで、地方に住む人口の割合は、

1995年83%から2005年72.9%に減している。識字率は、74%であるが、男性85%、女性64%と男女差が認められる。

国内には47の民族があり、少数民族が高地や山岳地帯に居住している。これらの中には貧しい民族が多く、健康の指標も悪く、基本的な教育も行きとどいていない場合が多い。これらの地域では、男女の識字率にさらに開きがみられ、特に女兒において学校教育を完了する割合が低いなどの特徴がみられる。さらに、公衆衛生的な一連のサービスに関しても、伝統や習慣から受け入れない集団も存在する。

2. VPDsにおける予防接種率と発生状況

(1) ラオスの予防接種実施主体：

ラオスにおける定期予防接種の実施主体は、保健省(Ministry of Health: MoH)の予防衛生課(Department of Hygiene and Disease Prevention)内にある母子保健部門(Mother and Child Health: MCH)と予防接種計画部門(EPI)である。近年では、MCHとEPIを一体化する動きがある。技術的な部分では、ワクチン供給と接種率管理に関してはEPIが、VPDsの発生状況や接種後の副反応に関するサーベイランス一般の業務はNCLEの疫学(Epi)部門が実施している。

(2) 定期接種の状況：

現在、ラオスにおいて、定期予防接種とされているのは、次の6つである(対象者)。

- ・ BCG(新生児; 出生時)
- ・ ポリオ, IPV(乳児; 6W, 10W, 14W)
- ・ B型肝炎(新生児; 出生時)
- ・ DPT-HepB(乳児; 6W, 10W, 14W)
- ・ 麻疹, MCV(乳児; 9M)

・ 破傷風毒素(出産適齢期女性)

上記の接種率に関しては、1980年から2007年のものが文献②に掲載されている。特に小児の対象者における2007年の接種率をみると、BCG56%、ポリオ(3回接種済み者)46%、B型肝炎(3回接種済み者)50%、DPT(3回接種済み者)50%、麻疹40%であった。麻疹に関して見てみると、2000年以降は例年40%前後の接種率であり、2000年から2007年までの接種率の平均値は、48%(36%-55%)であった。さらに、文献④によると、2000年当時麻疹における都市部の接種率は60.7%であったのに対し、地方では36.5%であった。

いずれの定期予防接種も、WHO西太平洋地域事務所(WPRO)の強力なサポートにより実施されている。特にポリオに関しては、WPROにおける根絶においては、WHO/UNICEF/JICAのサポートが非常に大きく、特にJICAのプロジェクトは大きな貢献を果たしたとの記録がある。なお、風疹や日本脳炎、ロタウイルス等のワクチンは、定期予防接種の中には組み込まれていない。

(3) 補足的予防接種キャンペーン(Supplementary Immunization Activities: SIAs)：

近年で記録されているSIAsは、2007年の麻疹に対するものである。この年、ラオス北部を中心として合計1,678例に上る麻疹outbreakが報告されたため、2007年11月にWHOなどの国際機関のサポートの下、9か月から15歳までの小児を対象に、200万人以上に接種を実施し、96%の接種率を記録した。

(4) 予防接種後副反応(Adverse Events Following Immunization: AEFIs)調査:

SIAs の際には、WHO のサポートの下、WHO/UNICEF による症例定義に従って報告している。通常の定期予防接種においても、接種した臨床医や AEFIs と診断した医師等が報告するサーベイランスが存在し、NCLE の Epi 部門に報告されることとなっているが、その実態や報告状況に関しては資料が得られず、詳細に関しては不明であった。

3. 感染症サーベイランス体制について

サーベイランス一連の責任部署は、NCLE となっている。NCLE を所轄する MoH の部門は、前述の予防衛生課 (Department of Hygiene and Disease Prevention) である。

(1) Laboratory-based surveillance :

Laboratory-based surveillance が実施されている疾患は、麻疹(否定された場合は風疹の検査の実施)、鳥インフルエンザ(H5 のみ)、デング熱、結核、下痢症である。検体は、発生がみられる地域の Health Center (HC) のスタッフが採取し、WHO の報告様式に基づいて得た患者情報とともに District から Province、さらに NCLE の実験室 (Labo) 部門へと送られ、検査が実施されたのち、結果が NCLE の Epi 部門を通して、MoH および WHO に送られる。麻疹が否定された場合の風疹の検査は、基本的に 100% の実施が想定されている。それらの結果は、WHO では国際的な報告として、他の病原体と同様に定期的に還元されているが、ラオス国内における還元方法は詳細不明であり、年に 1 回、MoH 主催で開催される Provincial レベルの定例会議

での年間報告によってしか還元されていない可能性がある。

(2) Indicator-based surveillance :

文献⑧によると、新生児破傷風、ポリオ、麻疹、ジフテリア、デング熱、重症下痢症等、23 の疾患においては、週刊報告が、さらに、29 の疾患(前述のものと重複あり)に関しては、月間報告が義務付けられているとされている。しかし、その具体的な報告対象疾患あるいは症候群、その中の報告すべき項目や、症例定義等の詳細は不明であった。データの流れとしては、HC→District→Province→NCLE/Epi 部門→MoH で報告される。その中で WHO への報告が求められるものに関しては、さらに MoH から WHO に報告される。情報の還元に関しては、文献⑧によると「週間情報として入手可能」とあるが、Laboratory-based surveillance と同様にラオス国内に対する還元の詳細は不明で、前述の年 1 回の定例会議のみが還元の場合である可能性がある。

(3) Event-based surveillance :

IHR2005 の施行により重要性を増している Event-based surveillance であるが、ラオス国内における実施に関しては全く不明であった。

4. Outbreak 等に対する Response capacity について

ラオス国内において、国立の研究所は NCLE の一つのみである。Labo に関連しては、現在、フランスのパスツール研究所が首都ビエンチャン市内に建設中である。さらに欧米の NGO により、市内の大規模病院の検査室に対して診断技術支援が実施されている。これらの研究所あるいは支援団体と、NCLE あるいは MoH の連携状