

## サハラ以南アフリカにおけるエイズ結核研究ネットワーク構築に関する研究

研究代表

服部俊夫 東北大学災害科学国際研究所 教授

### 研究要旨

サハラ以南の諸国の大部分は圧倒的に保健医療資源が少ない。そして現在エイズ・結核の治療が十分な管理体制のないまま行われ、エイズ・結核の両方において、薬剤耐性株の出現が問題となりつつある。結核においては XDR-TB の多発が報告され、また ART の失敗による耐性 HIV の出現もある。平成 23 年度よりそれらの検出法と実態把握とその対策を同時に行い、その成果をネットワークで共有することにより、困難なサハラ以南のエイズ・結核問題に対応し、さらに結核撲滅をめざした潜在性結核感染症の研究を行い、平成 25 年度で研究事業を完了した。

### A. 研究目的

WHO の 6 つの地域について Health work force と疾病負荷のバランスをみると、アフリカの労働力は世界の 3% を占めるにすぎないが疾病負荷は 25% で、圧倒的に健康の管理する資源が足りない。

([www.who.int/globalatlas/default.asp](http://www.who.int/globalatlas/default.asp))このような状況で発生しているエイズ・結核は世界の保健問題の最大の課題となっている。世界の結核関連年間死亡者数は結核単独で 99 万人、エイズ単独で 127 万人、エイズ・結核は 43 万人を占める。すなわちエイズ関連の結核が全結核の 1/3 となる重要疾患であることを力説された。HIV に感染した結核患者は 110 万人であるが、そのうちの 79% がアフリカにいて、さらに 30% が南アにいます。東北大学の災害感染症学分野・感染病態学分野は 2009 年から 2 年間南アフリカと二国間学術交流の予算を獲得

し、それを基に 2010 年に International Symposium on AIDS and Tuberculosis (ISAT2010) を仙台にて開催した。そこにはアフリカから南アフリカ共和国のウォーターシスル大学・ガーナの野口研の研究者、国内では京都大学、東京医科歯科大学、北海道大学の研究者を招待し、エイズ・結核に関する多岐にわたる問題を討議できた。

それを踏まえ Medical Educational Partnership Initiative (MEPI) は南ア、マラウイー、ナイジェリアなどと医学教育を強化している。我々は MEPI との共同作業を行っている。特にクワツルナタール大学 (KZN-U) ではエイズと結核の合併患者に超薬剤耐性結核 (XDR-TB) の集団発生を報告した。その報告者である前医学研究科長の Strum 教授、Pillay 教授に来仙頂き講演をして頂いた。そのような経緯で大学間協定を 2010 年末に締結し、エイズ・結核に対

する共同研究を模索した。そして2012年よりこれらの研究者達とサハラ以南のエイズ・結核に関するネットワーク構築の本班を厚労省の地球規模課題の一つとして立ち上げることができた。

## B. 研究方法

本研究班の目指すものは、サハラ以南のアフリカにおける感染症研究拠点間の連携の強化と共同研究の支援の強化で、それは日本とアフリカ諸国だけでなく、アフリカ地域内での日本を含まない連携の強化が目的でした。期待される成果としては、(1)アフリカでの研究実施環境の整備、(2)現地への簡便な検査方法の導入などの個別課題の解決、(3)教育・研究交流の活発化、(4)アフリカ地域内での研究ネットワーク構築を考えていた。

本研究班の活動としては、Howard Hughes 財団の初めての試みとして米国外に研究所を設けた7月に南アフリカのK-RITH(Kwazulu-Natal Research Institute for Tuberculosis and HIV)の起工式に服部、井戸、仲宗根が参加した。服部は”Next-generation research and its intersection with global health”のセッションで座長を務めました。同月にはケニアの長崎大拠点にお世話になり、KEMRI(Kenya Medical Research Institute)との共同研究打ち合わせを実施し、9月には北大と医科歯科大にご尽力いただきザンビア(University of Zambia)、ガーナ(野口研)との連携体制打ち合わせを行った。

また班員が交流できるメーリングリストを用いて、既に国内で活動する班員を含め

アンケート調査を行った。その結果、班員の共同研究には病原体遺伝子、バイオマーカーを測定するための患者血漿、あるいは効果のある医用植物サンプルを求める希望が多かった。二年目となる24年度は本班の国際保健を担当されていた上原教授が定年退官されたので、母子保健への貢献を期待する意見も考慮して垣本先生に班員に参加頂いた。それに関連して久保班員のKEMRIのパートナーのMuwau氏がEarly infant diagnosisの権威でもあることから、長崎大学KEMRI拠点長の一瀬先生に参加頂いた。またガーナ拠点では特にARTの患者のウイルス量などの解析から治療失敗例の比率とそれらの例における薬剤耐性ウイルスの出現率、ザンビアでは鈴木班員による結核のLAMPによる診断の開発が精力的に行われた。

教育での成果としては、東北大学ヒューマンセキュリティコースにザンビア人留学生受け入れ、また国費留学生として、マリ、エルトリアからの学生に入学し、エイズ・結核の研究を行うことができた。

これらのネットワークの構築についてはおおむね計画通りで、順調な研究交流ができており、ネットワーク活用の一例として留学生の受け入れも行った。研究実施に付帯する様々なルールや実際に研究を行う際に直面しうる問題点の把握についての調査を実施した。

KZNでは我々のパートナーであった、Pillay 医学部長が退職されたので、K-RITHのAlexander Pym氏にパートナー役を努めて頂いた、2012年末に仙台を訪問下さり、Drug Resistant Tuberculosis: Update from an epicenter という講演を頂き、エイ

ズ・結核の疫学的特徴と、薬剤耐性結核の現状とそれに対する治療薬の開発の現状について、概説した。またクワツルナタールでの妊婦の HIV 感染率は最低でも 28%高いところでは 46%に上り、女性の余命年齢は年々減少している。結核の発生率は 10 万人あたり、1200 人（日本のほぼ 60 倍）、MDR は 10 万人あたり 28 人である。さらに 2nd line の薬剤やキノロンに対して抵抗性を示す結核菌(XDR)に加えて PAS や Ethionamide に抵抗性を示す XDR+も流行している。XDR-TB の治療は Capreomycin, Moxifloxacin, PAS, Clofazimine, Clarithromycin, Amoxicillin-clavulanate で 6 ヶ月の治療が行われ、36%の治癒率である。新たな抗結核剤として、Bedaquiline (TMC-207)と Delamanid (OPC 67683)が 2013 年と 14 年には FDA が認可することにより XDR-TB の治療がより短期間で済む可能性があることを提唱された。また 2013 年の夏には服部と久保が KZN-U を訪問した。

### C. 研究結果

サハラ以南の諸国の大部分は圧倒的に保健医療資源が少ない。現在行われているエイズ・結核のグローバルファンドによる治療が十分な管理体制のないまま行われ、結核には既に Extensive drug resistant (XDR)-TB の多発が報告され、また ART の失敗による耐性 HIV の出現が予測されている。ここではそれらの検出法と実態把握とその対策を同時に行い、その成果をネットワークで共有することにより困難なサハラ以南のエイズ・結核問題に対応し、エイズ・結核診療の妥当性を検証すると同時に、結

核撲滅をめざした潜在性結核感染症の研究を行う。特に結核の高感度診断の Lamp 法、潜在性結核(Latent tuberculosis infection LTBI)の血清診断法、また薬剤耐性の検出法の開発を行った。

中央アフリカの諸国では現行 ART は約 7 割の患者では血中ウイルス量が検出限界以下であることから一応有効であると言えるが、ウイルスが検出された患者では約その 1/3 でウイルス量が増加している、いわゆる ART 失敗症例であると考えられた(J. Acquir Immune Defic Syndr, 57(2):e25-7, 2011. (井戸ら))。ART 失敗例の背景には、服薬アドヒアランスが充分ではないということがある。ザンビアにおける調査により、医療資源へのアクセスが容易でない、服薬継続に社会的な障害が存在することを明らかにした(垣本 AIDS Behav.17(1),122-126, 2013)。

一方結核の診断法においては LAMP 法が喀痰スミアよりも優れた感度を持つことを示し(鈴木)さらに LTBI 患者血清中抗 TBGL 抗体が存在することを明らかにし(服部 IJTLD, CDI in press)、ザンビアでの研究発表会で報告した。この抗体と osteopontin, galectin 9 の bio-marker 解析を ART 治療群ですするという研究をザンビア Ndola の熱帯医学研究所に提出した(服部)。ケニアの結核蔓延地域において、LTBI と寄生虫感染との相関について検討した(一瀬)。

また薬剤耐性を解析する方法として新たな検出法を開発した(仲宗根 PLoS One. 2011;6(7):e22019.)) 同様に抗 HIV 活性を有する活性物質の検出法をガーナの野口研究所との共同を行っている(山岡)。

#### D. 考察

広大なサハラ以南のまた最も保健衛生上重大な課題であるエイズ・結核の研究班を3年間おこなうことができた。既に班員の多くが、アフリカでの研究の経験豊かな方々であったために、最先端の研究成果を基にそのネットワークを構築することができた。特に通常の班会議以外に2012年夏にはザンビアルサカの北大のP3開所式に伴い、北大鈴木班員の労で井戸班員、一瀬班員と4国のネットワーク会議がアフリカで開催できた。一方でアフリカでのパートナーを交えた会議は適わなかった。エイズ・結核に拘わるサブサハラの医療の現状はかなり好転していることが、様々な施設を見ることにより窺えた。

#### E. 結論

当班の成果を裏書きするように、統計上のエイズ・結核感染者の死亡者数は減少の傾向にある。これらは結核をとれば新たな薬剤の出現によるものはない、患者へのcommunity levelでの医療環境の改善のよることによると思われる。治療薬のdelivery, 無用な入院の廃止なども重要な

課題となる。これらの医療システムが今回のエイズ・結核問題を期にサブサハラで可能になれば他の感染症における対応も可能になると思われる。エイズと結核というサブサハラ地域における保健衛生上の最重要課題について、ベンチワークを行っている研究グループと、国際保健学的見地から調査研究を行っているグループとの連携を目指して研究事業を推進した。例えば、ウイルス学的に見てART失敗例の存在する研究と、服薬行動から見たアドヒアランスを保てない社会的要因解明の研究との連携可能性が示された。今回のエイズ・結核ネットワークの班活動の成果が将来、有益な効果を生み出すことを信じている。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

別紙4のとおり

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

平成23年度、24年度、25年度 総括・分担研究報告書記載のとおり。