

令和元年6月26日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21656

研究課題名(和文) アフリカでの皮膚症状を有する「顧みられない熱帯病」の疫学的調査と新規疾病対策構築

研究課題名(英文) Epidemiological Investigation and Surveillance Development for Skin-Related Neglected Tropical Diseases in Africa

研究代表者

四津 里英 (Yotsu, Rie)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・その他

研究者番号：70566215

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：「顧みられない熱帯病：neglected tropical diseases (以下、NTDs)」は、世界149の国と地域で蔓延、感染者数は約10億人にものぼると推測されるが、その患者分布を含めた実態把握や疾病対策はまだ初期の段階である。NTDsに罹患する約半数は、アフリカの人々と言われている。本研究では、西アフリカ・コートジボワールにおいて、特に皮膚に症状のあるNTDsを対象として、学校およびコミュニティで検診活動を実施した。さらに、現在普及が続くスマートフォンを試験的に用い、同国におけるNTDsの早期診断・早期治療(診断が遅れると後遺症が残る)の疾病対策法の一つの提案を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

WHOが主導となって、皮膚に症状を有するNTDsを「皮膚NTDs」として疾病対策の統合化を狙う動きが、ここ数年で出てきている。本研究は、先駆的な試みとして高く評価を受け、国際会議での発表機会等を多数与えられた。本研究結果及び研究を通して挙げた課題が、コートジボワールや類似した疾病分布をもつ地域でのNTDs対策に貢献することを期待する。NTDsは、早期診断・早期治療をしなければ生涯にわたる重症な後遺症を残す。その後遺症は、偏見・差別にも結びつく。NTDsは貧困層に特に蔓延する疾患であり、この負の連鎖を断つことが、地球上に生きる我々一人一人の義務であり、本研究はこの社会的義務に基づく研究である。

研究成果の概要(英文)：Neglected tropical diseases (NTDs) is a diverse group of communicable diseases that prevail in tropical and subtropical conditions in 149 countries; known to affect more than one billion people. However, the disease control programmes are still in their early stages and there is a gap in our knowledge of the real status of this set of diseases. It is known that approximately half of this population resides in Africa. In this study, we performed school-based and community-based surveys for NTDs in Cote d'Ivoire, West Africa, focusing on the symptoms on the 'skin'. We further piloted the use of smartphones for this surveillance. We provided one strategic option in establishment of disease control measures for NTDs, which will allow early diagnosis and treatment of these disabling diseases.

研究分野：皮膚科、皮膚感染症、抗酸菌感染症、国際保健学、グローバルヘルス

キーワード：顧みられない熱帯病 NTDs 疾病対策 サーベイランス 遠隔皮膚診療 皮膚感染症 国際保健

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

「顧みられない熱帯病: neglected tropical diseases (以下、NTDs)」は、世界 149 の国と地域で蔓延、感染者数は約 10 億人にもものぼると推測されるが、その患者分布を含めた実態把握や疾病対策はまだ初期の段階である。世界保健機関(以下、WHO)は 17 の疾患を NTDs と定義し、その多くは皮膚症状を有する。その代表格といえるのが、ハンセン病、ブルーリ潰瘍、リーシュマニア症、yaws 等である。これら NTDs を早期に発見する簡易診断キット等は未だ存在せず、皮膚症状を如何に早くにみつけるかが、早期診断・早期治療の要である。抗菌剤による治療法が存在し、早期に介入できた症例は約 80% が後遺症なく治癒することからも、その重要性は明確である。

本研究は 2014 年から開始し、これまで西アフリカ・コートジボワールにおいて、皮膚症状を有する NTDs の実態調査および保健対策のニーズアセスメントを行ってきた。西アフリカ・コートジボワールは、ハンセン病とブルーリ潰瘍が共に多発する国として知られる。特にブルーリ潰瘍は、全世界で計 5,000 例の年間新規発症のうち、最多の患者数を占める。しかし、未だ未診断例も多いと推測され、2014 年 5 月 Adzopé 地域の調査では、5 つの村(人口: 約 4,000-9,000 人/村)の調査で 3 例のブルーリ潰瘍未診断症例を確認した。また、ハンセン病疾病対策およびブルーリ潰瘍疾病対策は有能な人的資源・ロジスティック不足のため機能しておらず、患者数の把握、臨床検査の保健システムが存在していなかった。この状況を受け、その実態は把握にまでは至らなかったが、伝統医療者がハンセン病患者や多数の皮膚潰瘍患者を(ブルーリ潰瘍かどうかは不明だが、現地ではすべての大きな潰瘍をブルーリ潰瘍と認識)治療していることが明らかとなった。

皮膚症状を有する NTDs の早期発見・早期治療するには、さらなる疾病対策のシステム構築が求められる。本研究では、特に、高価な検査を必要としない、皮膚疾患の肉眼的に観察可能という特徴を応用した学童皮膚検診と皮膚遠隔診療 tele dermatology のシステム構築に将来の NTDs 対策の可能性を見出し、実施を開始している。

1) 学童皮膚検診: 日本においては、沖縄で 1967 年から 1991 年まで学校保健法に基づく「学童皮膚検診」が行われ、ハンセン病の制圧に大きく貢献したことが記録されている。最近では、ブラジル保健省が 16,609 校における学童皮膚検診実施にて 197 名のハンセン病新規患者が診断されたと報告している。ブルーリ潰瘍についての学童皮膚検診は、探し得た限り報告がない。一方、西アフリカにおいて 70% 以上のブルーリ潰瘍の症例は 15 歳以下であることから、その有用性が期待できる。その他、2014 年 5 月に申請者が実施した調査では、白癬、疥癬、yaws など、大きく疾病対策対象疾患として掲げられていない皮膚疾患も多くの学童に認められ、本研究では、これら疾患(広義の NTDs)の実態把握を行う。

2) スマートフォンを用いた遠隔皮膚診療 tele dermatology: 皮膚症状の信頼性の高い記録をとることは、NTDs の制圧につながる重要なことであるが、これまであまり注目をされてこなかった分野である。一方、現在の情報システムの発展を背景に、医療機関へ実際にアクセスできなくても専門的な診察が受けられる皮膚遠隔診療 tele dermatology という分野が、1990 年代後半以降、確立されつつある。Tele dermatology の活用は、皮膚病は多いが、専門の皮膚科医の数が少ない開発途上国で特に期待されている。本研究では、普及率、利便性、コスト面で優れる Android OS 搭載の携帯情報端末(以降、スマートフォン)を tele dermatology へ応用することに着眼した。

2．研究の目的

本研究は、コートジボワールにおける皮膚症状を有する NTDs の実態を明らかにすると共に、学童皮膚検診とスマートフォンを用いた遠隔皮膚診療 teledermatology の保健システム構築を行う過程および有用性を明らかにすることで、将来の NTDs 対策の一助になることを目的とする。

3．研究の方法

研究期間：平成 28 年 4 月～平成 31 年 3 月

研究デザイン：descriptive epidemiological study, cost-benefit analysis

研究場所：コートジボワール共和国西北部に位置する Gagnoa 地域

方法：

1. 教育省との連携のもと、学童皮膚検診を実施する村・学校を決定し、連絡・承諾を得る。
2. 現地の村に配置されている primary health center(PHC)の看護師 1 名が学校にて学童のスクリーニングを行い、皮膚に異常のある者を全てリストアップする。その際に、スマートフォンでの皮膚症状の撮影による記録を行う。
3. スマートフォンで撮影された皮膚症状の写真より皮膚科専門医 2 名が疾患の鑑別を行い、データとして記録する。
4. 同じ皮膚科専門医 2 名が、後日もうけた検診日にリストアップされた学童の診察を行い、確定診断を下す。
5. 確定診断疾患名のデータを記録し、患者の治療を開始する。
6. ハンセン病とブルーリ潰瘍患者については、基礎臨床データを収集する。
7. 現地看護師が、患者サポートを行い、定期的にスマートフォンで経過写真を撮影する。
8. 治癒した場合には、現地看護師がその報告を研究チームに行う。あるいは、研究終了時までに治癒していない場合は、研究終了時に症状の報告を行う。

解析およびアウトプット：

1. 各種皮膚疾患罹患患者数 / 率
2. ハンセン病とブルーリ潰瘍患者の地理的マッピング
3. 学童皮膚検診実施地域と未実施地域とのハンセン病とブルーリ潰瘍患者罹患数 / 率、臨床像の比較

さらに、将来的には皮膚疾患の電子データの蓄積を通し、肉眼的所見で疾患のスクリーニングができる標準プロトコール作製などのシステム構築を、可能としていきたい。

4．研究成果

初年度：Gagnoa 地域における研究コホート地を、**1)** 過去 **3** 年におけるハンセン病あるいはブルーリ潰瘍の発症報告、**2)** 均等な分布、の **2** 条件をもとに計 **38** のサブ地域を選択し、さらに各サブ地域から 1 校を選択した。結果、**38** 校計 **9,930** 人の検診 (**Gagnoa** 全学童数の **9.2%**) を、**2** つのチーム (各チーム：皮膚科医、パスツール研究所医師、検査技師、地域クリニック看護師、データマネジャー、ロジスティシャン等の約 **10** 名) を構成し実施した。地域看護師がスクリーニングを行い、**1,781** 名の児童がリストアップされた。さらに、医療チームによる検診の前に啓発活動を行い、**883** 名の児童の追加検診を実施した。結果、**2** 例のハンセン病、**3** 例のブルーリ潰瘍が見つかった。いずれも 3 つの村からの症例で、症

例の集中がみられた。神経障害による変形(ハンセン病)や潰瘍の拡大化/関節の硬直等(ブルーリ潰瘍)出現前に早期発見でき、トレーニングを受けた地域看護師のケアにより研究期間中に完治している。その他、**1,220**名が白癬症(**54%**)、**1,055**名が癩風(**47%**)といずれも真菌皮膚感染症が皮膚疾患診断の大部分を占めた(重複例あり)。疾患名の他、衛生習慣などの皮膚病罹患のリスクファクターも評価項目とした。

2年度: Gagnoa 地域において、ハンセン病やブルーリ潰瘍などの皮膚 NTDs の蔓延地域として同定された 3 つの村(図 1)を、対象とした。持続性のあるシステム構築目的のために、トレーニング資料を作成し、地域看護師のトレーニングを実施した。また、地域住民への検診前の啓発活動を行い、学童だけでなく地域住民も対象とした検診(**community skin survey**)を、学童皮膚検診と並行して実施した。3 つの村の総人口は、13,650 人であった。重症例や診断困難例について、スマートフォンでの写真撮影を患者同意のもと行った。疾患名の他、衛生習慣などの皮膚病罹患のリスクファクターも評価項目とした。

学童皮膚検診では、地域看護師がスクリーニングを行い、**942**名の児童が「皮膚症状あり」とリストアップされた。集団検診では、啓発活動を通して、**452**名の住民が診断ブースでの診察を受けた。計 **1394**名の皮膚診察の結果、実際の皮膚疾患罹患者は **887**名(**63.6%**)であった。皮膚 NTDs としては、**4**例のハンセン病、**0**例のブルーリ潰瘍、**1**例の **yaws**、**1**例のリンパ系フィラリア症、**8**例の疥癬が見つかった。

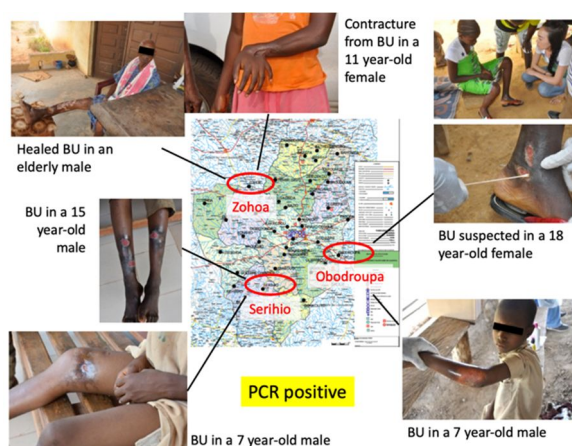


図 1 Gagnoa 地域において NTDs 症例の集中が認められた 3 つの村と症例

3年度: 初年度、**2**年度で診断に至った症例のフォローアップを実施した。スマートフォンでの写真撮影を継続的にフォローアップ時に地域看護師らが実施し、臨床写真の収集をした。**teledermatology**でのフォローアップにまでは至らなかったが、今後、これらの写真の解析を行うことで、本格的な **teledermatology**につなげていく計画である。本科研費課題は、成果が認められ、継続研究として **AMED** アフリカにおける顧り見られない熱帯病(**NTDs**)対策のための国際共同研究プログラム「西アフリカにおけるブルーリ潰瘍とその他の皮膚 **NTDs** 対策のための統合的介入」(研究期間: 平成 **30**年~令和 **3**年)に採択されている。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 **14** 件)

Yotsu RR, Richardson M, Ishii N. Drugs for treating Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* disease): Review. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 8. Art. No.:CD012118. (査読有)

DOI: 10.1002/14651858.CD012118.pub2.

Scolding PS, Fahal A, Yotsu RR. Drug therapy for mycetoma: Protocol. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 7. Art. No.: CD013082. (査読有) DOI: 10.1002/14651858.CD013082

Yotsu RR, Kouadio K, Vagamon B, N'guessan K, Akpa AJ, Yao A, Aké J, Abbet Abbet R, Agbor Agbor BT, Bedimo R, Ishii N, Fuller CL, Hay R, Mitijà O, Drechsler H, Asiedu K. Skin disease prevalence study in schoolchildren

to support future strategy for integration of neglected skin diseases (skin NTDs) in Côte d'Ivoire. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2018; 12(5): e0006489. (査読有) DOI: 10.1371/journal.pntd.0006489.

Yotsu RR. Integrated management of skin NTDs – lessons learned from field research. *Trop Med Infect Dis* 2018; 3(4): 120. (査読有) DOI: 10.3390/tropicalmed3040120.

Yotsu RR, Suzuki K, Simmonds R, Bedimo R, Abiordey A, Yeboah-Manu D, Phillips R, Asiedu K. Buruli ulcer: a review of the current knowledge. *Current Tropical Medicine Reports* 2018; 5(4): 247-256. (査読有) DOI: 10.1007/s40475-018-0166-2.

玉木 毅, 四津里英. 抗酸菌感染症. *Monthly Book Derma* 2018; 268: 235-242. <https://doi.org/10.11477/mf.1412205375>

四津里英. Skin NTDs (neglected tropical diseases) の視点と日本の対応. *臨床皮膚科* 2018; 72(5): 31-36. <https://doi.org/10.11477/mf.1412205375>

四津里英, 石井 則久. 顧みられない熱帯病(NTDs)としてのハンセン病. *IASR* 2018; Vol. 39 (No. 456): 22-23. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2426-iasr/related-articles/related-articles-456/7836-456r07.html>

四津里英. 熱帯皮膚病. *Visual Dermatology* 2017; Vol. 16.

石井 則久, 四津里英. ハンセン病万華鏡. *Visual Dermatology* 2017; 16 (増): 123-131.

Mitja O, Marks M, Ohene SA, Argaw D, Fahal AH, Fuller CL, Garcia-Izquierdo B, Hay R, Ishii N, Johnson C, Yotsu R, Meka A, Small P, Steer A, Tabah EN, Tiendrebeogo A, Waller L, Walker SL, Asiedu K. Integrated control and management of neglected tropical skin diseases: a major policy change. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2017; 11(1): e0005136. (査読有) DOI: 10.1371/journal.pntd.0005136.

四津里英. グローバル化時代の感染症対策: 世界で活躍する皮膚科医!. *臨床皮膚科* 2017; 71(10): 764-765. <https://doi.org/10.11477/mf.1412205197>

四津里英. ブルーリ潰瘍・ハンセン病・結核 - 抗酸菌感染症対策を考える. 別冊・医学のあゆみ 2016; 258 (13): 1214-1222.

四津里英, 石井 則久, 和泉 眞藏, 岡野 美子, 甲斐 雅規, 熊野 公子, 野上 玲子, 前田 百美, 宮本 友司. 第 19 回国際ハンセン病学会参加報告 2016 年 9 月 . *日本ハンセン病学会雑誌* 2016; 85 (3): 169-172. <https://doi.org/10.5025/hansen.85.169>

(学会発表)(計 14 件)

Yotsu RR, Kouadio K, N'Golo DC, et al: Skin disease prevalence survey as a part of integration activities for skin NTDs in Côte d'Ivoire: results from the Adzopé and Gagnoa health districts and implications for future implementation, WHO Meeting on Buruli ulcer and skin NTDs, 2019/03, WHO, Geneva, Switzerland.

Yotsu R: Buruli ulcer: in and out of the tropics, NU WISE Kick-off Meeting, 2019/03/09-10, Nagasaki, Japan.

Yotsu R: Scabies outbreak in high and low-income settings, WHO Meeting on development of interim guidance for the control of scabies through public health action, 2019/02/21, Manila, Philippines.

Yotsu R: Scabies disease: health, social, and economic impacts, WHO Meeting on development of interim guidance for the control of scabies through public health action, 2019/02/19, Manila, Philippines.

Yotsu R: Combined surveillance approach for early detection and treatment of neglected tropical diseases of the skin (Skin NTDs) in endemic rural districts of Côte d'Ivoire, The 6th International Conference on Mycetoma, 2019/02, Khartoum, Sudan.

Yotsu R: Chronic wound care in Japan and its realities in Africa, The 9th National Colloquium on Evidence Based Integrative Medicine for Lymphatic Filariasis and other Chronic Dermatoses, 2019/1, Kasaragod, India.

Yotsu R: Diagnosis and management of Buruli ulcer: in and out of the tropics, Seminar for Buruli ulcer, Center for Tuberculosis Research, Johns Hopkins University School of Medicine, 2018/11, Baltimore, USA.

Yotsu RR: Buruli ulcer, American Society of Tropical Medicine and Hygiene 2018 Annual Meeting, 2018/10, New Orleans, USA.

Yotsu RR: Buruli ulcer, The 49th Union World Conference on Lung Health, UNION 2018 Annual Meeting, 2018/10, Hague, Netherlands.

Yotsu RR: Towards an Integrated Approach Against Buruli Ulcer and Other Skin NTDs, Oral, Grand Rounds, Infectious Diseases and Geographic Medicine Division, UT Southwestern Medical Center, 2018/5, Dallas, USA.

Yotsu RR, Akpa A, N'Guessan K, et al: Integrated prevalence survey of skin NTDs and common skin diseases among schoolchildren in Gagnoa health district, Côte d'Ivoire: diagnosis and risk factor analysis. The 66th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2017/11, Baltimore, USA.

Yotsu RR, Akpa A, N'Guessan K, et al: Skin disease prevalence survey among primary schoolchildren in Côte d'Ivoire: focus on Buruli ulcer, leprosy, and yaws (skin NTDs): project implementation and preliminary results. WHO Meeting on Buruli ulcer Control and Research, 2017/3, WHO, Geneva, Switzerland.

Yotsu RR, Murase C, Sugawara M: Buruli ulcer in Japan: update. WHO Meeting on Buruli ulcer Control and Research, 2017/3, WHO, Geneva, Switzerland.

Yotsu RR, Ishii N, N'guessan K, et al: School-based survey for neglected tropical diseases presenting skin symptoms (skin NTDs) in Côte d'Ivoire: project implementation and preliminary results. The 19th International Leprosy Congress, 2016/9, Beijing, China.

(図書)(計 2 件)

Hay R, Fuller C, Mitja O, Yotsu R, WHO Department of Control of Neglected Tropical Diseases. Recognizing Neglected Tropical Diseases Through Changes on the Skin: a WHO Training Guide for Front-line Health Workers. June 2018.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272723/9789241513531-eng.pdf?ua=1>

Yotsu RR, Ishii N, Rajagopalan S. Section 9: Leprosy, In: Taylor and Kelly's Dermatology for Skin of Color, 2nd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016, pp.469-474.

(産業財産権)

出願状況(計 0 件) 取得状況(計 0 件)

(その他)

Yotsu RR: Buruli ulcer: present status and challenges ahead. Comm Dermatol J 2016; 12: 1-4. [Available from: http://www.ifd.org/IFD/media/IFD/Com_Derm_News/Community_Dermatology_21.pdf]

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名： 特になし。

(2)研究協力者

研究協力者氏名： 石井則久

ローマ字氏名： ISHII, Norihisa

研究協力者氏名： 鈴木幸一

ローマ字氏名： SUZUKI, Koichi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。