

平成 21 年 6 月 30 日現在

研究種目：基盤研究 (A)
 研究期間：2005～2008
 課題番号：17256005
 研究課題名 (和文) 複数データベースを統合活用した感染症の宿主要因及び環境要因の総合的疫学研究
 研究課題名 (英文) Integrated epidemiologic study on host and environmental factors of communicable diseases utilizing the community based databases

研究代表者
 丸井 英二 (MARUI EIJI)
 順天堂大学・医学部・教授
 研究者番号：30111545

研究成果の概要：

本研究では、これまで研究班が構築作業を進めてきた地域住民コホートに基づく分子遺伝疫学研究から、結核、エイズ等の発症率や危険因子の追跡を行い、感染症の病原体因子、遺伝要因を含む宿主因子の分析とともにそれらの相互関与を同定した。また同時に地域住民データベースの構築を試み、地域一般人口の死亡と出生が疫学データとして得られるようになった。死亡データベース、出生データベースについて、自治体規模のデータを統計的に分析・考察し、チェンライ県、あるいはメチャン郡の人口動態を明らかにすることができた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
2006年度	7,200,000	2,160,000	9,360,000
2007年度	6,800,000	2,040,000	8,840,000
2008年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
年度			
総計	27,600,000	8,280,000	35,880,000

研究分野：医歯薬 A

科研費の分科・細目：公衆衛生学・健康科学

キーワード：住民コホート、HIV、結核、分子疫学、低出生体重児、死亡コホート、出生コホート

1. 研究開始当初の背景

基盤研究 (A) タイ国チェンライ県地域住民コホートによる新興再興感染症の分子遺伝疫学的研究 (平成 14-17 年度) において、住民コホートデータベースと他のデータベースの統合が順調に進み、GIS システムの開発等の実績により、タイ国現地カウンターパートとの協力関係が形成された。それまでの成果として遺伝要因を含む宿主要因・環境要因の総合的な研究を実施できる基盤が形成さ

れた。さらに、築き上げたデータベースを利用した新たな研究テーマとして、従来のデータベースに出生データベースの統合を計画した。このデータベースの利用について当時チェンライ県と既に討議が開始されており、統合作業を行ったデータベース (出生から死亡まで) 上で、感染症、非感染症を含めた長期的な発生状況の観察が可能となった。本研究は、当時実施中及び準備中の研究の継続発展と、新規の研究の双方を計画したものであ

る。

2. 研究の目的

2002 年から構築を進めてきたデータベースを活用し、以下の研究テーマで分析を進めた。

(1) 地域住民コホートに基づく分子遺伝疫学研究を行うことで、感染症の病原体因子、遺伝要因を含む宿主因子の分析とともに、それらの相互関与を同定する。

(2) 死亡データベース、出生データベースのデータを疫学的解析によってチェンライ県、あるいはメチャン郡の人口動態を明らかにする。

3. 研究の方法

チェンライ県の死亡登録、出生登録、疾病登録を、医療機関や行政当局からデータとして取り出し、データベース化する作業を研究期間に継続して実施した。チェンライ県メチャン群に関しては、パイロット地域とし、従来の疾患歴を含む住民データベース、結核データベース、死亡データベース等に出生データベースを統合した。その上で、結核データに関しては分子疫学的視点から①RFLP 分析、②遺伝的要因を含む結核危険因子を分析する住民コホート内症例対照研究を行った。③死亡データ（1993-2006 年）と④出生データ（2001-2006 年）に関してはデータが膨大であるため、年次変化を中心に分析した。メチャン郡では、⑤低出生体重児と HIV の関連に関する症例対照研究、⑥低出生体重児の母体要因に関する調査を実施した。なお、研究実践体制としてタイ国チェンライ県の結核研究所チェンライオフィスを現地拠点として研究を進めた。現地においては、海外共同研究者の山田が、チェンライ県、マヒドン大学等のカウンターパートと密に連携をとりつつ研究遂行した。

4. 研究成果

それぞれの研究別に成果を示す。

(1) RFLP 分析

近年、分子疫学的手法が結核感染の様相（伝播状況）の解明に貢献することが期待されている。そこで、HIV 合併率が高くかつ過去に多剤耐性結核が問題となった地域の結核患者から分離される結核菌の RFLP タイプと結核伝播状況について分析した。メチャン郡の塗抹陽性結核患者から分離された結核菌に対して RFLP 分析を行い、i) RFLP パターンの分布、ii) RFLP パターンが同一で近年感染したと判定される結核症例（クラスター症例）の分析を行う。RFLP 分析はマヒドン大学が実施した。その結果、150 症例の RFLP 分析結果が得られた（初回と同一 RFLP パターンの再発症例 1 は分析では除外）。i) RFLP パターンの分布：北京株と判定された株が 40.6%を占

めていたが、薬剤耐性との相関を示唆する所見はなかった。ii) クラスターの割合と要因：RFLP バンド数 6 以上の 102 例中 21.6%がクラスター形成していると判定された（クラスター数：10、サイズ：2 又は 3）。HIV 合併結核や多剤耐性結核の集団発生を示唆する所見はなかった。職業では「農業」に比して「農業以外」がクラスター形成率が高く、近年の感染により起こる結核に都市型生活が関係している可能性が示唆された。

(2) 住民コホート内症例対照研究

結核症は感染しても全例発病するのではなく約 10%程度が発病するため、感染後発病のリスクに関係する要因の探索が求められている。そこで結核に感染して発病する 10%と、発病しない 90%を決めている要因の遺伝的要因を探索した。結核症例と対照群を設定し、783 結核症例と 543 対照群を設定し、タイ NIH が継続的に共同研究を実施している東京大学と理化学研究所の遺伝子解析能力を得て進めた症例対照研究を行った。その結果、候補遺伝子研究として、IL12、インターフェロン γ 、IL10、NEMO、Granuysin 等で有意差が同定された。現在も、保存血漿等を活用して機能解析のほか、包括的なゲノムワイド関連解析にて、遺伝子の探索的研究を進めている。

(3) 死亡データ分析

研究班はチェンライ県衛生部と協力して、死亡についてのデータベースを作成した。対象者（1993 年から 2006 年に死亡）のうち 124,976 名について ICD10 コード分類が行われ、HIV 感染症の死亡例は 13.1%（男性では 13.9%、女性 11.8%）であった。ガンの 9.4%、循環器系疾患の 12.0%を上回り、HIV 感染症以外の「感染症および寄生虫症」5.3%の 2.5 倍であった。1993 年 3.2%から 1999 年 19.6%、2000 年 19.8%と 2 割に迫ったが、2006 年には 3.4%へと低下した。中分類では老衰 (R54) が一番多かった（男 24.0%、女性 34.9%）。

(4) 出生データ分析

2001 年～2006 年のチェンライ県における全出生データ 55578 ケースをデータクリーニングし、50283 ケースを抽出した。チェンライ県における出生はタイ族が多かったが、低出生体重児（2500g 未満）は 9.5%でラオス系に最も多く、いずれの年でも出生性比は 1 未満であった。2001～2006 年にかけてのチェンライ県における低出生体重児の出生率は横ばいで、先行研究のように若年・高齢出産層に低出生体重児の割合が多いことが確認された。低出生体重児の多くは病院出産されていたが自宅出産も見られた。チェンライ県の低出生体重児が移民、若年、高齢の母親に多い背景には、首都から最も遠く、また他 3 国と

接している山岳地域かつ遠隔地域という地理的・社会的状況が影響しているものと考えられた。

(5) 低出生体重と HIV の症例対照研究

1997 年から 2002 年までのデータベースを統合したうえで、メチャン病院における低出生体重児の出生について HIV 陽性の母親 (266 名) と HIV 陰性の母親 (5872 名) とを比較する症例対照研究を行った。母親の HIV 陽性は低出生体重の有意な要因であった。北タイには山岳民族が多いものの、民族による差は認められなかった。

(6) 低出生体重児出生の母体要因

メチャン郡病院で出産した母親全員を対象に、インタビュー形式で質問票調査を行った。半年間の全分娩数は 362 件で、うち 353 名から回答が得られた。出生体重 (低出生体重児か否か) と各項目について、単変量解析でオッズ比を求めたところ、母親の民族が山岳民族であることと、血液検査項目の OF と DCIP の陽性で優位だった。東南アジアでは遺伝性サラセミアが地域的に多いことが言われ、タイ国では OF, DCIP, MCV について出生前スクリーニングが積極的に行われている。サラセミアの確定診断には個人の遺伝子診断が有用のため、本結果についても更なる分析が必要であるが、一定程度のサラセミア患者が推測されたと考えられる。Antenatal Care Clinic (ANC) は 98.6% が受診し、全回受診していない者が 4 割、妊娠悪阻があった者は 6 割で、いずれも出生時体重との関係は認められなかった。(5) の調査では差が認められなかった母親の民族性は、交絡因子の可能性や、標本数の問題や、標高が高い場所で低出生体重児が多く出生するといった報告もあることから、今後も継続して検討していきたい。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

Ratchanee Mitgitti, Pattara Seanchaisuriya, Frank Peter Schelp, Eiji Marui and Hideki Yanai. LOW BIRTH WEIGHT INFANTS BORN TO HIV-SEROPOSITIVE MOTHERS AND HIV-SERONEGATIVE MOTHERS IN CHIANG RAI, THAILAND. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1-6, Vol139, 2008.

[学会発表] (計 4 件)

野内英樹、慶長直人、山田紀男、石川信克 海外フィールドでの結核の遺伝疫学研究 第 83 回日本結核病学会総会. 2008 年東京.

野村真利香, 馬場征一, 丸井英二. The trend of birth data in Chiang Rai province, Thailand. 日本国際保健医療学会. 2007 年大阪.

松井 研一, 丸井 英二, 高木 廣文. タイ・チェンライ県における地域コホートの死亡プロフィールの検討. 日本公衆衛生学会総会. 2007 年松山.

山田紀男, 野内英樹. タイ北部における結核疫学. 第 82 回日本結核病学会 2007 年大阪.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丸井 英二 (MARUI EIJI)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号: 30111545

(2) 研究分担者

稲葉 裕 (INABA YUTAKA)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号: 30010094

高木 廣文 (TAKAGI HIROFUMI)
東邦大学・医学部・教授
研究者番号: 80150655

馬場 征一 (BABA SEIITI)
順天堂大学・医学部・助教
研究者番号: 20453574

野村 真利香 (NOMURA MARIKA)
順天堂大学・医学部・助教
研究者番号: 30453575

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

松井 研一 ((株)シミック 疫学・統計部)
山田 紀男 ((財)結核予防会)

Patom SawanpaNyalert (Director, National
Institute of Health, Ministry of Public
Heath, Bangkok, Thailand)

Surachai PuyawoPawong (Director, Mae Chan
Hospital, Chiang Rai, Thailand)

Yongjua Laosiruiwaworn (Ministry of
Health, Bangkok, Thailand)

Jintana Ngamvithayapon (Presidentm TB/HIV
Research Foundation, Chiang Rai,
Thailand)