

平成22年 5月14日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19406023  
 研究課題名（和文） 発展途上国における新興感染症に対する早期警戒システムの構築のための基礎研究  
 研究課題名（英文） Pilot study to develop an early warning system for emerging infectious diseases in developing countries  
 研究代表者  
 押谷 仁（OSHITANI HITOSHI）  
 東北大学・大学院医学系研究科・教授  
 研究者番号：80419994

## 研究成果の概要（和文）：

近年の新興感染症では短期間に世界中に国境を越えて広がるということが特徴としてあげられ、効果的な対応するためには、従来のサーベイランスを強化するとともに新たなシステムを開発する必要がある。本研究を通して、サーベイランスデータの解析ではその地域の人口学的な特徴を勘案する必要があること、難民の発生地域など脆弱な保健システムにおいてもサーベイランスによる探知が対策に必須であること、その中で実験室的な確定診断が重要であるが、核酸増幅や抗体検出などの新たな系の確立が重要であると考えられた。

## 研究成果の概要（英文）：

In the 21st century, there have been newly emerging infectious diseases such as severe acute respiratory syndrome (SARS) and pandemic influenza. Compared with ordinal epidemic prone diseases, recent emerging infectious diseases pose a greater threat at a global level. Therefore it is required to develop an efficient early warning system, which is consist of strengthen of routine surveillance as well as development of new systems. In this study, we revealed that active case findings can warrant an efficient outbreak response especially among displaced population. In addition, it is important to understand the background information in the countries when introducing new methodology available in developed counties. To improve laboratory confirmation in these settings, new methodologies including genetic detection and antibody detection methods should be developed.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
2008年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2009年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
年度			
年度			
総計	12,800,000	3,840,000	16,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・ウイルス学

キーワード：感染症、公衆衛生、ウイルス

1. 研究開始当初の背景
- 2 1世紀に入っすぐ、世界は重症急性呼吸

器症候群（SARS）や鳥インフルエンザといった新興感染症の脅威にさらされることに

なった。これらの21世紀の新興感染症はこれまでのエボラ出血熱などの従来の新興感染症と大きく異なる特徴を持っていた。その特徴とは従来型の新興感染症が一地域に限定して起きていたのに対し、これら21世紀の新興感染症は短期間に世界中に国境を越えて広がっていったということである。その背景には急速に進むグローバル化がある。莫大な数の人・物が毎日国境を越えて移動している現在、感染症が国境を越えて拡散していくリスクは今後も増大していくことが予想される。また、これまでの新興感染症の多くは発展途上国から発生してきている。SARSにおいても鳥インフルエンザにおいても、発生国での初期対応の遅れが世界的な感染拡大へとつながることになってしまった。迅速な初期対応のためには、アウトブレイクの初期の兆候をすばやく検出する、早期警戒システム(Early warning system)が鍵となるが、ほとんどの途上国の現行のサーベイランスは早期警戒システムとして機能していないことが初期対応の大きな障害となっている。アウトブレイクが検出されてからアウトブレイク対応といった行動が実際に起こされるまでには下図のようなさまざまな過程を経る必要があるが、途上国ではアウトブレイクの検出→報告→分析→確認→対応にいたる、1つ1つの課程にさまざまな問題を抱えており、そのことが初期対応の遅れを招いている。新興感染症などのアウトブレイクに対し効果的な早期警戒システムを構築するためには、従来のサーベイランスを強化するとともに、新たなシステムを開発する必要がある。そのための新しいサーベイランスシステムとして、いわゆるイベントベースサーベイランスが提唱されている。イベントベースサーベイランスでは医療機関からの報告のみでなくメディア、インターネット、非政府組織などさまざまな情報源からの情報を網羅してその選別(スクリーニング)・確認を行ったうえで、一定の基準に照らし合わせて早期対応が必要と判断したときに必要な行動を起こすというものであり、この分野における途上国での知見の集積が今後求められているものと考えられる。

## 2. 研究の目的

発展途上国でも応用可能なアウトブレイクに対する早期警戒システムの構築のための基礎となる実践的研究を行い、これらの研究経過から有効な早期警戒システムの構築を目指す。具体的には①サーベイランスデータの解析法の確立、②イベントベースサーベイランスの構築に向けた急性感染症における課題点の整理、③実施可能な最低限の実験室診断の方法を確立、に焦点を絞った研究を行い、最終的にはこれらの研究を統合し効果的なシステム構築に寄与することを目的とする。

る。

## 3. 研究の方法

(1). サーベイランスデータの解析法の確立  
インフルエンザについて、モンゴル国およびフィリピンでの疾病負荷に関する検討を行った。対策を決める上で使われる疾病負荷指標は、温帯地域にある国々で研究が進められており、超過死亡数(実際の死亡数から期待できる死亡数を差し引いたもの)による評価が主である。しかしこの期待死亡数について途上国における算出はまだコンセンサスを得られていない。そのためにモンゴル国での算出を行った。

(2). イベントベースサーベイランスの構築に向けた課題点の整理

イベントベースサーベイランスの構築に向けて現在までに明らかとなっている課題点を特に自然災害や紛争などにより保健システムが脆弱している状況に特化して文献研究およびフィールドデータを通してまとめを行った。

(3). 実現可能な実験室診断方法の確立

実験室診断系について検体輸送系については簡便な核酸保存紙における感度の検討を、新たなウイルスの検出系についてレストンエボラウイルスおよびエンテロウイルスについて検討を行った。

## 4. 研究成果

(1). サーベイランスデータの解析法の確立  
モンゴル国では明確な季節性を有してインフルエンザが流行しており、本疾患に対するサーベイランスが同国において2004年から続けられている。首都であるウランバートル市および全国における総死亡数のデータを用いて、Serfling 変法による超過死亡数の算出を試みたところ、明らかな超過死亡を認めなかった。これについて主として同国の人口構成が潜在的に低い超過死亡につながっているものと考え、同国の年齢構成を用いて日本の人口に対して補正を行ったところ、超過死亡がほとんど確認されなかった。この結果から、単一の指標による検討の際にも、背景にある様々な要因について検討を行うておく必要があると考えられた。

(2). イベントベースサーベイランスの構築に向けた課題点の整理

自然災害や紛争による難民の発生は、当事国および受け入れ国の両方に急激で大きな保健ニーズの変化をもたらす。我々はこれまでにこのような条件で発生した麻疹のアウトブレイクについて文献的にまとめるとともに2004年にコートジボアールで発生した際のデータを検討した。その中でサーベイランスによる探知の遅延および対応の遅さ

により被害が拡大すること、臨床的特長に基づいた積極的な症例探査をトリガーとしたワクチン接種の勧奨はやはり重要である一方で水痘などの疾患の同時流行を把握するためにも実験室診断の確立が重要である点を明らかにすることが出来た。

### (3). 実現可能な実験室診断方法の確立

実験室診断法の確立に向けて整理する課題としては、検体輸送の簡便化と限られたリソースにおける検査診断法の設定の2つに大きく分けられる。検体輸送の可能性については特に市販されている検体の乾燥保存キットのうちRNA抽出データのある核酸保存濾紙(FTA paper, Whatman)を利用したインフルエンザウイルス検出の感度試験を行った。キットの操作手順書に従い細胞培養したインフルエンザウイルスを用いて $1 \times 10^5$ pfu/mlというウイルス濃度を滴下したのちにRealTime PCR法を施行したが検出効率が悪かった。インフルエンザの流行時期がはっきりと定まらない熱帯地域での臨床検体からの輸送系については更なる研究が必要であると考えられた。また、2009年はじめに報告されたレストンエボラウイルスにおけるN蛋白を抗原として用いたIgG-ELISAの系を確立することで、農場における感染の浸淫度について検討を行うことが出来た。さらに同国でおこなわれている急性弛緩性麻痺サーベイランスにて探知されたポリオ以外のエンテロウイルスのうちPCR法により3例はEV71であることを明らかとした。これらはいずれも従来のサーベイランスでは同定あるいは検出できなかったものに対して新しい検出方法によって同定しており、とくに遺伝子検出系をベースとした検査診断系はこの分野でも重要な役割を果たすと考えられた。

まとめると従来の方法によるサーベイランスデータの解析においてもその地域あるいは国の背景を十分に勘案する必要があること、難民が発生した地域など保健システムが脆弱になった地域においてもサーベイランスによる探知が効果的な対策につながっていること、その中で実験室的な診断が重要であるが、核酸増幅やELISAなどの新たな系の確立が重要であると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5件)

- ① Oshitani, H., Kamigaki, T., Suzuki, A. Major Issues and Challenges of Influenza Pandemic Preparedness in Developing Countries. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14(6):875-80. 査読有

- ② Kouadio IK, Kamigaki T, Oshitani H. Measles outbreaks in displaced populations: a review of transmission, morbidity and mortality associated factors. *BMC Int Health Hum Rights.* 2010;10:e5 査読有
- ③ Kouadio IK, Koffi AK, Attoh-Toure H, Kamigaki T, Oshitani H. Outbreak of measles and rubella in refugee transit camps. *Epidemiol Infect.* 2010;137(11):1593-601. 査読有
- ④ Furuse Y, Suzuki A, Oshitani H. Origin of measles virus: divergence from rinderpest virus between the 11th and 12th centuries *Virol J.* 2010;7:e52. 査読有
- ⑤ Kouadio IK, Kamigaki T, Oshitani H. Strategies for Communicable Diseases Response After Disasters in Developing Countries. *Journal of Disaster Research.* 2009;4:298-308. 査読有

[学会発表] (計 9件)

- ① N Fuji, A Suzuki, T Kamigaki, M Saito, Y Furuse, E Miranda, S Lupisan, R Olveda, H Oshitani. Emergence of New Genotype of Measles Virus in the Philippines after mass vaccination. 13th International Congress of Infectious Diseases. 2008/6/20. Malaysia
- ② Y Furuse, A Suzuki, T Kamigaki, M Saito, N. Fuji, H Galang, S Lupisan, R Olveda, H Oshitani. Genetic Variation and Prevalence of amantadine resistant influenza A (H3N2) viruses in two consecutive seasons in Japan and the Philippines. 13th International Congress of Infectious Diseases. 2008/6/20. Malaysia.
- ③ K Kouadio, T Kamigaki, M Saito, A Suzuki, H Oshitani. Review of Epidemiological risk factors of measles outbreak in displaced population. 13th International Congress of Infectious Diseases. 2008/6/20. Malaysia.
- ④ B Alyeksandr, T Kamigaki, H Oshitani, N Pagbajabun. Influenza related excess mortality estimates among all cause deaths in Mongolia, 2004-2007. 13th International Congress of Infectious Diseases. 2008/6/20. Malaysia.
- ⑤ 佐山勇輔, 福士秀悦, 斎藤麻理子, 押谷仁, 森川茂. フィリピンでのレストンエボラウイルスの遺伝子解析と感染状況の実態調査. 感染症沖縄フォーラム. 2010/2/11. 沖縄
- ⑥ 藤直子, 鈴木陽, 玉記雷太, 押谷仁.

フィリピンの小児におけるライノウイルスC型感染による重症呼吸器感染症の疫学調査. 日本ウイルス学会学術集会. 2009/10/25.東京.

- ⑦ 古瀬祐気、鈴木 陽、押谷 仁、神垣太郎  
. 国境を超えるウイルス：世界的伝播に関する要因の抽出. 日本ウイルス学会学術集会. 2009/10/25.東京.
- ⑧ 佐山勇輔、福士秀悦、齊藤麻理子、押谷仁.  
フィリピンのレストンエボラウイルス感染症のウイルス遺伝子解析と感染状況の実態調査. 日本ウイルス学会学術集会. 2009/10/25.東京.
- ⑨ Lea Apostol、鈴木陽、押谷仁、Molecular Epidemiology of EV71 Implicated in AFP Surveillance in the Philippines. 日本ウイルス学会学術集会. 2009/10/25. 東京.

[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]

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

押谷 仁 (OSHITANI HITOSHI)  
東北大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：80419994

### (2) 研究分担者

鈴木 陽 (SUZUKI AKIRA)  
東北大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：20443989

神垣 太郎 (KAMIGAKI TARO)  
東北大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：80451524

### (3) 研究協力者

Dr. Remigio M. Olveda  
(Director, Research Institute of Tropical Medicine Philippines)

Dr. Enrique A. Tayag  
(Director, National Epidemiology Center, Philippines)

小坂 健 (OSAKA KEN)  
東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：60300935  
(H19-H20 研究協力者)

関根 雅夫 (SEKINE MASAO)  
仙台市衛生研究所  
東北大学・大学院医学系研究科・医科学専攻・博士3年

古瀬 祐気 (FURUSE YUKI)  
東北大学・大学院医学系研究科・医科学専攻・博士3年

藤 直子 (FUJI NAOKO)  
東北大学・大学院医学系研究科・医科学専攻・博士1年

Koffi Isidore Kouadio  
東北大学・大学院医学系研究科・医科学専攻・博士4年  
(H20-H21 研究協力者)

貫和 奈央 (NUKIWA NAO)  
東北大学・大学院医学系研究科・医科学専攻・博士2年  
(H20-H21 研究協力者)

佐山 勇輔 (SAYAMA YUSUKE)  
東北大学・大学院医学系研究科・医科学専攻・博士2年  
(H20-H21 研究協力者)

今川 稔文 (IMAGAWA TOSHIFUMI)  
東北大学・大学院医学系研究科・医科学専攻・修士2年  
(H20-H21 研究協力者)

Apostol Lea Necitas Guillermo  
東北大学・大学院医学系研究科・医科学専攻・博士1年  
(H20-H21 研究協力者)

Irona Khandaker  
東北大学・大学院医学系研究科・研修生  
(H21 研究協力者)

二口 尚美 (FUTAKUCHI NAOMI)  
東北大学・大学院医学系研究科・医科学専攻・博士4年  
(H21 研究協力者)

Emmanuel Abraham Mpolya  
東北大学・大学院医学系研究科・医科学専攻・修士1年  
(H21 研究協力者)