

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)

(英語) International Collaborative Research Program Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development

研究開発課題名：(日本語) 小児呼吸器感染症の病因解析・疫学に基づく予防・制御に関する研究

(英語) Comprehensive Etiological and Epidemiological Study on Acute Respiratory Infections in Children: Providing Evidence for the Prevention and Control of Childhood Pneumonia in the Philippines

研究開発担当者 (日本語) 東北大学大学院学系研究科 教授 押谷 仁

所属 役職 氏名：(英語) Hitoshi OSHITANI, Professor,
Tohoku University Graduate School of Medicine

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 小児呼吸器感染症の病因解析・疫学に基づく予防・制御に関する研究

開発課題名：(英語) Comprehensive Etiological and Epidemiological Study on Acute Respiratory Infections in Children: Providing Evidence for the Prevention and Control of Childhood Pneumonia in the Philippines

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院学系研究科 教授 押谷 仁

所属 役職 氏名：(英語) Hitoshi OSHITANI, Professor,
Tohoku University Graduate School of Medicine

II. 成果の概要（総括研究報告）

（1）研究概要（当該年度）

2016 年度は主に介入研究の評価と前年度までに得られたデータの成果発表が主な活動であった。介入研究は、2015 年 7 月よりコホート研究サイトの Rural Health Units (RHUs) および Barangay Health Stations (BHSs)において開始された。介入研究によって、(1)開発したデジタルデバイスによる IMCI の適切な施行とパルスオキシメーターによる経皮的動脈血酸素飽和度 (Peripheral Oxygen Saturation:SpO₂) 測定の有用性を評価した。また、(2) WHO は 2014 年に IMCI の肺炎診断ガイドラインを大幅に改訂したが、本プロジェクトでは、フィリピンにおけるその安全性と費用効果分析を実施した。さらに、(3)母親への受療行動に関する啓発活動を実施した。この結果、(1)デジタルデバイスによって RHU/BHS における IMCI の適切な施行とパルスオキシメーターの有用性が確認された。これらは患者の早期発見、早期治療に効果的であった。また、(2)WHO の改訂ガイドラインの安全性と費用効果が確認され、今後の低・中所得国の肺炎対策に資するエビデンスとなった。(3)母親への啓発活動では前後比較を行い、短期的な受療行動改善が見られたが、長期的な教育活動の評価の継続が必要である。当該年度の発表論文は、原著論文(英文)として 5 編、総説(和文)として 3 編、学会発表は総計 9 件(国内 8 件、国際 1 件)あったが、当該年度に解析されたものは今後発表していく予定である。また、関係機関へのフィードバックフォーラムおよびリサーチフォーラムが 3 回開催された。

Implementation and analysis of the intervention studies and dissemination of research outcomes were main activities for the final year (FY2016). The intervention studies were conducted at Rural Health Units (RHUs) and Barangay Health Stations (BHSs) in the cohort site. The main purposes of the intervention studies included; 1) improving patient management by the local health personnel (mainly midwives) using a digital device developed by the project team and evaluation of effectiveness of pulse oximeter to measure peripheral oxygen saturation (SpO₂), 2) evaluation of the revised Integrated Management of Childhood Illness (IMCI) guideline for pediatric pneumonia, and 3) educational intervention to improve health seeking behavior for the caregivers of cohort children. We obtained some new evidences; 1) midwives were able to identify severe cases by using the digital device and hypoxic patient (SpO₂ <90%) by the pulse oximeter, and refer the patients appropriately and timely, 2) safety and cost-effectiveness of the revised IMCI guideline were confirmed, and 3) comparison of pre and post educational intervention on the health seeking behavior revealed improved health seeking behavior of caregivers. These evidences will be useful for developing more effective control measures against the childhood pneumonia in low-middle income countries. We published five original papers and three Japanese review papers in this fiscal year. There were also nine conference presentations. The feedback/research forums for the stakeholders were conducted three times to share the study outcome.

（2）活動総括概要（初年度から最終年度まで）

1. 研究概要

本プロジェクトは、①病因研究、②疾病負荷に関する研究、③重症化因子に関する研究、④介入研究、⑤小児肺炎対策の情報発信の 5 つのサブプロジェクトから構成されている。このうち病因研究はレイテ島・ビリラン島・パラワン島・およびマニラ首都圏の 4 か所の拠点病院およびその周辺の医療機関において実施された。このうち、レイテ島では 2011 年に開始され、それ以外の拠点病院では 2012 年より開始された。疾病負荷に関する研究・重症化因子に関する研究・介入研究の根幹となるコホート研究については、2012 年度に、コホート研究サイトであるビリラン島において迅速調査を実施し、それに基づいて選定された 2 か所の町においてコホート研究を実施することとなった。しかし、2013 年の大型台風の被害によってコホート研究の開始に遅れが生じたため、プロジェクトの 1

年間の延長が認められ、2014年2月から2016年6月までコホート研究が実施された。コホート研究から、肺炎の重症度ごとに発生率を示し、肺炎の発生率はこれまで報告されたものより高いことが確認された。重症化因子に関する研究において、コホート研究では、肺炎および重症肺炎の発症に関与するリスク要因を、病院では主に死亡に関与するリスク要因を特定した。コホート研究においては、受療行動の解析も行った。介入研究は、2015年7月よりコホート研究サイトにおいて開始された。介入研究によって、IMCIの適切な施行とパルスオキシメーターによる経皮的動脈血酸素飽和度(Peripheral Oxygen Saturation:SpO2)測定の有用性を評価した。また、WHOは2014年にIMCIの肺炎診断ガイドラインを大幅に改訂したが、本プロジェクトでは、フィリピンにおけるその安全性と費用効果分析を実施した。この結果、改訂ガイドラインの安全性が確認され、その費用効果が認められた。

小児肺炎対策の情報発信としては、これまで、フィリピンにおける各関係機関(RITM・保健省・地域保健省オフィス・国家経済開発局・WHO フィリピン事務所・日本大使館・国際協力機構(Japan International Cooperation Agency: JICA) フィリピン事務所・科学技術振興機構(Japan Science and Technology Agency: JST)/日本医療開発研究機構(Japan Agency for Medical Research and Development: AMED)との連携を図るため、合同調整委員会(Joint Coordinating Committee: JCC)の年次会議を7度実施し、関係機関とプロジェクトの進捗および問題に関して情報共有を行ってきた。また、JICA、RITM、東北大学でプロジェクト進捗および計画に関するプロジェクト管理チーム(Project Management Team:PMT)会議を適宜実施した。2017年5月までに、発表論文は、原著論文(欧文)として18編、総説(和文)として8編、学会発表は総計32件(国内18件、国際14件)あった。

2. 成果の概要

- ① 病因研究:地理的に異なる4か所の拠点病院において、重症肺炎の診断で入院した患者から検体を採取し、重症化の病原体のインパクトを示した。コホートを含む一次医療施設においては軽症から重症までの病原体のインパクトや、それぞれのウイルスや細菌の分子疫学的解析などを行うことができた。
- ② 疾病負荷に関する研究:前向きコホート研究によって、軽症から重症まで幅広い重症度を含んだ急性呼吸器感染症の正確な発生率を算出した。フィリピン保健省の公式データとの比較や、重症化因子に関する研究や介入研究においても不可欠なベースラインデータを得ることができた。
- ③ 重症化因子に関する研究:病因研究及び疾病負荷研究から得られたデータを解析し、肺炎の発症および重症化に至る要因や、入院患者での解析では死亡に関与する要因について解析を実施した。地域におけるリスクや病院での重症肺炎での入院患者における予後因子を示すことができた。また、コホート研究により、低・中所得国では重症化に関与する重要な要因である受療行動に関する解析も可能となり、地域における受療行動パターンを詳細に示すことができた。
- ④ 介入研究:介入研究開始前にWHOによって改訂されたIMCIにおける肺炎治療ガイドラインのインパクトを安全面およびコストの観点から評価し、その有効性を示した。その基盤となる一次医療施設の医療従事者の診断能力のばらつきを軽減するために、IMCIアルゴリズムおよび治療方針が自動で示されるデジタルデバイスを開発し、それらの有効性についても確認した。さらに、一次医療施設まで来られない患者を考慮し、5歳未満の母親に対する教育的介入を実施し、その受療行動の改善を確認した。
- ⑤ 小児肺炎対策の情報発信:随時フィードバックフォーラム・リサーチフォーラムを実施し、関係機関・協力機関との情報共有を実施した。また、2017年5月までに原著論文(英文)として18編、総説(和文)として8編、学会発表は総計32件(国内18件、国際14件)発表された。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3 件、国際誌 5 件）

学会誌

1. Shi, T, Lupisan S.P., Oshitani H., et al. Global, regional and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015. Lancet. In press.
2. Sadiasa A, Saito-Obata M, Dapat C; RITM-Tohoku Collaborative Research Group (Saito M, Frederick Quicho R, Perez M, Joy Almonia D, De Leon-Asi L, Tamaki R, Sombrero L, Lupisan S, Oshitani H.) Bordetella pertussis infection in children with severe pneumonia, Philippines, 2012-2015. Vaccine. 2017 Jan 18.
3. Saito-Obata M, Saito M, Tan TC, Medado IA, Dapat C, Okamoto M, Tamaki R, Capistrano RC, Segubre-Mercado E, Lupisan SP, Oshitani H. Laboratory Diagnosis for Outbreak-Prone Infectious Diseases after Typhoon Yolanda (Haiyan), Philippines. PLoS Curr. 2016 Oct 21;8.
4. Furuse Y, Oshitani H. Mechanisms of replacement of circulating viruses by seasonal and pandemic influenza A viruses. Int J Infect Dis. 2016 Aug 25;51:6-14.
5. Kadji FM, Okamoto M, Furuse Y, Tamaki R, Suzuki A, Lirio I, Dapat C, Malasao R, Saito M, Pedrera-Rico GA, Tallo V, Lupisan S, Saito M, Oshitani H. Differences in viral load among human respiratory syncytial virus genotypes in hospitalized children with severe acute respiratory infections in the Philippines. Virol J. 2016 Jun 27;13:113.

雑誌

1. 押谷仁. 【国際的に脅威となる感染症】 エンテロウイルス D68(EV-D68)感染症.化学療法の領域
2. (0913-2384)33 巻 2 号 Page267-273(2017.01).
3. 水田克巳, 古瀬祐気, ナタワン・チャイモンコン, 押谷仁. 【エンテロウイルス D68 と関連疾患】 エンテロウイルス D68 感染症に関する海外情報. 臨床とウイルス(0303-8092)44 巻 3 号 Page112-120(2016.07).
4. 古瀬祐気, 押谷仁. 【エンテロウイルス D68 と関連疾患】 エンテロウイルス D68 の受容体と抗原性. 臨床とウイルス(0303-8092)44 巻 3 号 Page79-83(2016.07)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 齊藤麻理子. フィリピンの小児肺炎症例におけるエンテロウイルス D68.第 57 回日本熱帯医学会大会. 東京. 2016 年 11 月 6 日. (国内・口頭)
2. Natthawan Chaimongkol. Evolutional patterns and genetic variability of human enterovirus D68. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌. 2016 年 10 月 24 日. (国内・口頭)
3. Rungnapa Malasao. Molecular epidemiology of HRSV in Biliran, the Philippines. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 札幌. 2016 年 10 月 24 日. (国内・口頭)
4. 古瀬祐気. 繰り返される急性呼吸器感染症の危険因子に関する起因ウイルスに基づく解析 (コホート研究). 第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会. 仙台. 2016 年 4 月 16 日. (国内・口頭)
5. Yuki Furuse, Hitoshi Oshitani. Mechanisms of replacement of circulating viruses by new variants of influenza A virus, Chicago. Options IX for the control of influenza, ISIRV. Chicago,USA. Aug 26, 2016. (国際・ポスター)

6. 古瀬祐気、松寄葉子、西村秀一、押谷仁. C型インフルエンザウイルスの進化と系統樹動態. 第70回日本細菌学会東北支部総会.青森. 2016年8月18日. (国内・口頭)
7. 古瀬祐気. 抗原変異株が旧型の株を置換するようにし流行するメカニズム. 第30回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム. 山形. 2016年6月23日.(国内・口頭)
8. 押谷仁. sARI サーベイランスの必要性. 第57回日本臨床ウイルス学会. 福島. 2016年6月18日. (国内・招待講演)
9. 押谷仁. 我が国における感染症危機管理. 第90回日本感染症学会総会・学術講演会. 仙台. 2016年4月15日. (国内・招待講演)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

特になし

(4) 特許出願

特になし