

熱帯病の地球規模制御戦略

シンポジウム 1 『熱帯病制圧にむけた製品開発』

シンポジウム 2 『スマトラ沖地震津波による感染症流行対策支援
- 熱帯医学は何をすべきか・何ができるか - 』

第 29 回日本熱帯医学会九州支部大会
(2005 年 1 月 21-22 日 : 長崎)

記録集

長崎大学熱帯医学研究所・疾病生態分野
2007 年発行

シンポジウム1 『熱帯病制圧にむけた製品開発』

1. Juntra Karbwang :

What is Product Development and why it is important for TDK?

2. 森田公一 :

West Nile fever vaccines

3. 坪井敬文 :

Malaria transmission-blocking vaccine development: Post-genome approach

4. 平山謙二

Vaccine and Diagnostic tool development for Schistosomiasis control

5. 大原直也

B C Gの抗原性蛋白質と新規結核ワクチンの開発

1. WHO/TDR における医薬品研究開発

Juntra Karbwang

Clinical Coordinator, WHO/TDR, Geneva, Switzerland



WHO/TDR 自体はもともと1975年に2つの課題を掲げて誕生した。

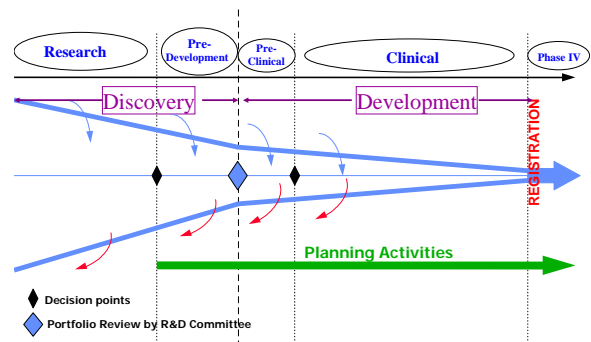
1. 熱帯病の制圧対策に資する新しいあるいは改良された道具を開発する研究を行う。
2. 熱帯病の流行地の国々の研究開発能力を強化する。

Unicef/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR)

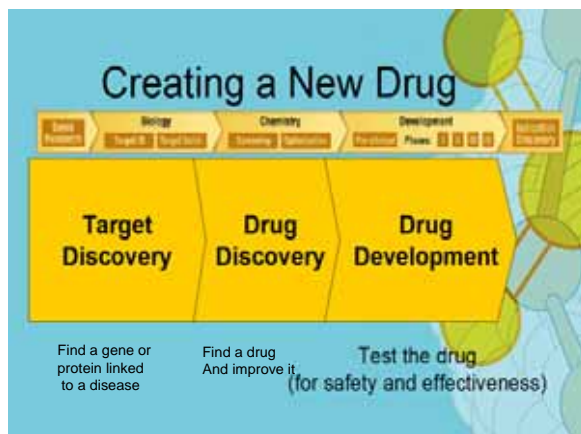
- Established in 1975 with 2 objectives:
 - to undertake R&D of new and improved tools for the control of major groups of tropical diseases
 - to strengthen research capabilities in countries where these diseases are endemic

製品開発研究の流れ図を示すと図に示すようになる。発見のフェーズから開発フェーズに移る時にかなり厳しい運営委員会が開催され、臨床前期から臨床研究に入るが、この時点ではかなり絞り込まれたプロジェクトだけが進行してゆく。黒いダイヤの決断の時にも注目。

Activities within R&D at TDR

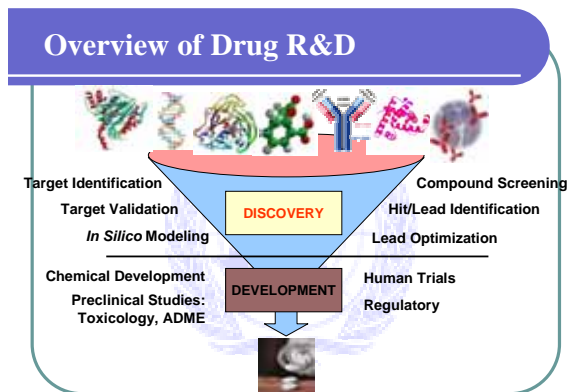


新薬の開発についてその流れ図を示した。基礎研究を元に標的となる分子を決めたり、病気と関連する遺伝子の情報から標的となる代謝経路などを絞り込んでゆく。次にいろいろな手法を用いて化学的なデザインや合成経路、生体材料などを発見し治療モデルなどで確かめる。開発のフェーズではまず毒性検査を行いその後臨床試験の4つの相へと入ってゆく。



医薬品研究開発の概観

新規のコンパウンドやリード化合物を発見する研究部分と薬剤グレードの化学薬品を大量に製造したり毒性検査を行ったり試験を行う開発部分によって成り立っている。



医薬品開発は研究開発の二つの要素が合体して、あるいはブリッジングして初めて完成するが研究が科学論文を目的とするのに対し、開発は国の基準に適合した安全で効果的な薬品の製造を目指している。開発研究は伝統的に製薬会社の利益追求のために行われてきた。

Development of A Drug

- Drug development (drug R&D) divides into two parts:
 - Research**
 - Development**
- It can be regarded as a bridge between academia and the clinic:
 - Research** is based mostly on work carried out in academia and published in the scientific literature
 - Development** aims to satisfy National Drug Regulatory Authorities that the new product is safe and effective
- Traditionally, it is carried out by the (for profit) pharmaceutical industry

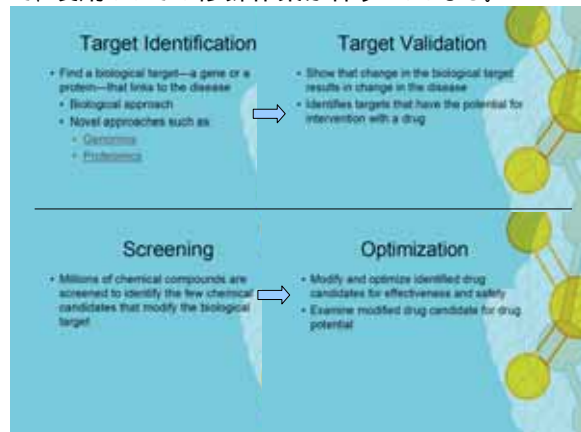
薬品発見研究は学術機関でなされ、高度に創造的で革新的であり、その成果は薬品の候補物質であり特許を伴うようなものとなるか、あるいはその方法が成功しないことが明らかになるかである。良い発見研究とは上記のいずれかの結果が最短時間でまた最低のコストでできることである。

Drug Discovery Research

- Drug discovery research:
 - Builds on basic research** carried out in academia
 - Is highly **innovative**
 - Is highly **speculative**
 - Output is either:
 - development candidate, back-up and associated patents or,
 - conclusion that the approach is not viable
 - Successful discovery research delivers one of these outputs in the **shortest possible time** and with the **least cost**

発見研究をまとめるとこの図のようになる。上段はターゲットの同定、すなわち病気と直接関係する遺伝子やたんぱく質などの物質を発見することである。従来はたとえば生理活性物質を生き物に振りかけて反応性を測定するような生物学的な方法が使われてきたが、最近ではリバースジェネティクスやプロテオミックスのような物の変異などとの病気との相関などを手がかりにしてターゲットを発見していく手法が広まってきている。上段右はこうして同定された疑わしい物質が確かに病気を引き起こすものであることを確認するステップである。このステップにより開発チームはその物質を抑制するような物質をデザインすることで製品へと結び付けられる可能性をより確信することができる。下段には上段で見つけたターゲットに対する有望な物質を見つけていく一般的な方法を示している。すなわち、まず最初にやられるのは数百万種に及ぶ化学物質の中からタ

ターゲットを修飾出来る数個の物質を選び出す作業である。これをスクリーニングと称する。この候補物質をさらに下段の右にあるように最適化のプロセスへと進める。このプロセスには化学的な操作に加えて、製剤としての修飾作業が伴うこととなる。



薬品開発には以下のような要素が含まれている。
すなはち、
化学、動物、臨床研究から候補となる発見について
アクセス可能な情報網を作り上げる。
研究ほど創造的でも革新的でもない。
その方法は国の薬品承認機関によって決定されている。
次第にこの方法は ICH ガイドラインに集約されてきている。
頻繁で詳細な運営監査を必要としている。
そこから得られるものは

- 薬品の承認
- 不適格との結果
- 科学論文と経過の特許

良い開発プロジェクトは上記 3 つのうちのどれかの結論を可及的速やかにかつ低コストで出すことができるものである。

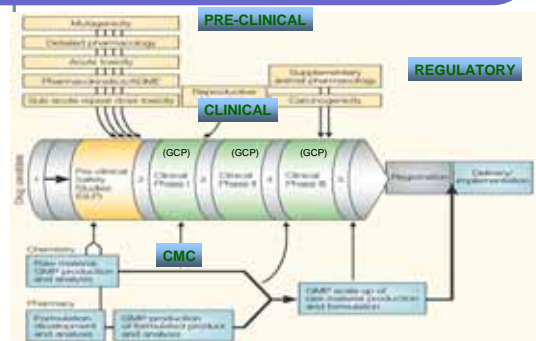
Drug Development

- Drug development:
 - Builds on the information available about the development candidate from discovery research in the areas of chemistry, animal studies and clinical investigation
 - Less innovative and less speculative than research
 - What has to be done, the order in which it is done and the way that it is reported are dictated by **National Drug Regulatory Authorities**
 - Increasingly, such authorities operate to **ICH guidelines**
 - Needs frequent and detailed management review
 - Outputs are either:
 - regulatory approval for the drug candidate, or
 - conclusion that the candidate drug will not make it
 - plus scientific publications and process patents
 - Successful development projects deliver one of these outputs in the shortest possible time and with the least cost

図には開発の一連のプロセスを概観して示した。前

臨床試験、化学薬品の製造基準、臨床試験、そして認可のプロセスが必要である。

Drug Development: Overview



薬理活性を持った化学物質 (API) の合成、製剤としての規格、さらに品質管理を総称して CMC と称する。

Chemistry, Manufacturing, Control (CMC)

- Synthesis of **active pharmaceutical ingredient** (API)
- Formulation of API
- Quality assurance/ quality control (QA/QC)

CMC の 1 . 活性物質の合成

薬品合成を専門にする科学研究者は少量のターゲット物質を合成する (30 - 100mg)ことを第一義的に考えている。

製造化学者は大量の薬品を安価に作ることをまず第一に考えている。そのためには

- 原材料が安価で簡単に手に入ること。
- 化学反応のステップが少ないこと。
- 爆発する危険がないこと。
- 回収率が高いこと。
- 純度が高く不純物が簡単に除けること。
- 不純物の中に毒性の高いものが含まれないこと。
- 製造過程を破壊するような腐食性の物質を含まないこと
- 危険なガスを発生しないこと。
- 廃液中に環境汚染物質を含まないか、除去しやすい形になっていること。

CMC: Synthesis of API

- Priority for the synthesising medicinal chemist is to make **small** amounts (30-100mg) of the target molecules
- Priority for process chemist is to find a way of making **large** quantities (tonnes) of the NCE selected for development as cheaply as possible:
 - Cheap and readily available starting materials
 - Small number of chemical reactions
 - No reactions with a risk of explosion
 - High yields overall
 - Low impurity level with impurities easily removed
 - No highly toxic impurities
 - No corrosive substances which will damage the plant
 - No dangerous gases (eg CFCs) that might cause problems if they escape into the air
 - No toxic by-products that might cause problems if they escape down the drains and which are costly to get rid of legally

CMC: QA/QC

- Objective is **independent** analysis of the quality of the API and the finished product against an agreed set of specifications
- Specification cover factors such as:
 - Percentage by weight of API
 - Percentage by weight of impurities, both overall and on an individual basis
 - Percentage by weight of water
 - Overall weight (finished capsules and tablets only)
 - Sterility (parenterals only)
 - **Pyrexia** (parenterals only)
- These measurements are made before each batch of API and finished product are released
- They are also used to establish the shelf life of the product

CMC その2 製剤

その目的は有効成分が疾患の組織に到達して効果を発揮できるような形を作ること。

たとえば以下のようなものである。

-その場に塗るもの。皮膚に塗布する軟膏やクリームがその代表。

-経口できるカプセルや錠剤、粉薬、水薬で、摂取後溶けなければならない。

-注射用の溶剤。注射はいろいろな制約があるために、経口ができないか特別な事情がある場合に限られる。

CMC: Formulation

- Objective is to develop a means of delivery of the drug substance to the patient so that it reaches the areas in the body where the infection resides
- Options:
 - Topicals for local application: usually oils or creams for application to skin,
 - Capsules, tablets or drinking solutions to swallow: formulation must dissolve readily once ingested;
 - Parenteral for im, sc or iv injection: only option for treating patients who cannot take drug by mouth or for drug substances which are not orally bioavailable; restricted application otherwise because delivery needs clean syringes and needles and skilled medical personnel = expensive & potential danger

CMC その4 法的な規制

もっとも大切な基準は常に一定の品質のものを製造できるかということである。

上記の検査のため、3回のまったく独立した製造を繰り返し、その製品(有効物質)のばらつきを観察する。

同様に製剤でも3階の繰り返しを行い確かめる。

もし違うサイズのカプセルや錠剤があればそれぞれ3回ずつ検査を行う。

有効期限の検査は適切な温度と湿度のもとに保存して行い、最短でも6ヶ月の観察を行う。

CMC: Regulatory

- Key requirement is demonstration of ability to **consistently** make API and formulated product to specification
- To this end, 3 completely separate production batches of API have to be made and shown to be within the set specification
- Similarly, 3 batches of formulated product have to be made and shown to be within the set specification
- If more than one capsule or tablet size is made, then 3 batches of each of them must be made
- The **shelf life** of the API and the formulated product must be determined during real time under **appropriate conditions of temperature and humidity**, with a normal minimum requirement for formulated product of 6 months

CMC その3 品質管理

目的は製造者とは独立に有効な薬効成分の質を解析し、検査基準に適合するかを調べることである。

検査基準とは以下のようなものである。

-有効成分の重量パーセント

-不純物の含有率

-水分の含有量

-全体の重量(カプセルや錠剤の場合)

-滅菌(注射薬のみ)

-発熱性(注射薬のみ)

上記の検査は製剤が出荷される前に行われる。

有効期限についても検査される。

前臨床試験

一般的な薬理学

中毒学

吸収拡散代謝排泄 (ADME)すなわち薬物動態学

Pre-clinical development

- General pharmacology
- Toxicology
- Absorption, distribution, metabolism & excretion (ADME) / pharmacokinetics (PK)

前臨床試験 その1. 一般の薬理学

・まず候補薬品がヒトに薬理学的な影響を与えないことを確かめる必要がある。

Pre-clinical: General Pharmacology

- Need to be certain before drug exposure to humans that the anti-infective development candidate is unlikely to have significant pharmacological effects
- Test in vitro against a range of receptor assays at concentrations above, around and below those likely to be required in the plasma of treated humans to effect cure

前臨床試験 その2. 中毒学

遺伝毒性: 細菌の変異原活性や動物細胞の染色体変異誘導試験でこれが陽性になる場合発がん性が示唆される。

一回投与による急性毒性: 以前は LD50 だったが現在は最大許容量 MTD で普通マウスを用いる。MTD は 1g/kg 以上。

慢性の(毎日)繰り返し投与による毒性: 通常ラット、犬、霊長類で行われ、致死性、行動変化、病理変化などを指標に評価する。

胎児毒性: ラットかウサギを用いる。

発がん性: 通常ラットが用いられる。毎日投与で2年間投与される。コントロールでは腫瘍の発生率は普通30%程度である。

Pre-clinical: Toxicology

- **Genotoxicity** – bacterial mutagenesis and mammalian **chromosomal aberration** tests – positive result might be an indication of carcinogenicity
- **Acute single dose toxicity** – was dose causing 50% lethality (LD50), now maximum tolerated dose (MTD) – usually done in mice - looking for MTD >1g/kg
- **Chronic (daily) repeat-dose toxicity** – **usually done in rats and dog/primate** – looking for both effects on mortality and also non-lethal behavioural and pathological/histopathological effects:
 - Dose-range finding (DRF) – done with small numbers, often over 7 days - seeks to ensure regulatory study establishes a **no-effect level (NOAEL)** as well as dose-limiting toxicity
 - Regulatory – for most (short-course) anti-infectives, done for 28 days, but for others, will go for 90 or even 120 days
- **Repro-toxicity** – usually done in rats and/or rabbits - 3 segments which look at various aspects of reproductive performance, including health of offspring
- **Carcinogenicity** – usually done in rats – dosed every day for 2 years – look for behavioural and pathological/histopathological effects and incidences of various tumours – **must be done with a control as latter will show tumours in about 30% of animals** – not usually done for short course anti-infectives

前臨床試験その3 ADME

・吸収性 投与された場所から血液あるいは血清中への移行度について測定する検査が必要である。

・体内分布 吸収された生理活性物質が体内をどのように拡散するか検討する必要がある。このための最も理想的な検査は放射性同位元素を用いたトレーサ法や全身スキャンによるイメージング法などである。

・代謝 製剤が吸収された後大抵は門脈から肝臓へ運ばれて肝細胞で代謝され薬理活性物質になるが、この代謝産物の量を測定する必要がある。この検査にもやはり放射性物質をラベルした薬剤を用いるのが理想的である。

・排泄 主に尿や便中に排泄されるのでこの中の投与物質あるいはその代謝産物を測定しなければならない。

Pre-clinical: ADME

- **Absorption** – studies needed to check that the drug is mobilised from the site of administration, requires the development of an assay which can measure the drug in blood or plasma
- **Distribution** – studies needed to see the extent of the distribution of the drug around the body, ideally such studies require **radio-labelled drug / whole body radioautographs**
- **Metabolism** – studies needed to see if the body can alter the structure of the API – usually this would be done by the liver, often on drug entering the liver in the hepatic portal vein (first pass metabolism) – metabolites must have their chemical structure and biological properties assessed – initial investigation ideally needs radio-labelled drug
- **Excretion** – most likely this will be in the urine and/or faeces – can be determined by analysis of urine and faecal samples for parent drug (and its metabolites, if any)

前臨床試験その4 薬物動態検査

基本的には前項のADMEを記載することである。

普通以下のようなパラメータを測定する。

・Cマックス 血中最高濃度 これは特に感染症薬の重要なパラメータである。

・Cマックス時間 急性の感染症にはこれが数時間以内でなければ意味がない。

・消化管からの吸収率 普通40%以上だが理想的には70%以上。

・血管外溶出量 血液外の組織への移行量で、血液外寄生感染生物の治療の際に必要。

・半減期 短すぎれば投与の間隔を非常に短くしなければならず、長すぎれば薬剤抵抗性を生じやすってしまう。なぜならば投与中止後不十分な血中濃度で長期間継続することになるからである。

Pre-clinical: Pharmacokinetics

- Essentially a description of the dynamics of the absorption, distribution and excretion of the API (and its metabolites if any)
- Normally involves measurement of:
 - **C_{max}** (maximum blood concentration obtained) – usually a key parameter for an anti-infective
 - **Time to C_{max}** – important when treating acute infections that this is no more than a few hours
 - **AUC** (area under the curve) – the other key parameter for an anti-infective
 - **Oral bioavailability** (only drugs administered by mouth) – must be over 40%, ideally should be over 70%
 - **Volume of distribution** (indicates whether or not drug distributes outside the circulatory system) – large volume of distribution important for treating infections which are not confined to the blood plasma
 - **Elimination half life** – if too short (eg min), too frequent dosing would be required; if too long (days), danger of development of resistance because non-therapeutic levels of drug will be present for long periods after last dose given

臨床試験

- ・第1相臨床試験 ボランティアを対象に、安全性、寛容性、薬剤動態について検査する。
- ・第2相前期臨床試験 患者を対象に安全性、寛容性と効果について検査する。
- ・第2相後期臨床試験 患者を対象に投与方法の決定
- ・第3相臨床試験 ある決められた投与方法により多数の対象患者を用いた安全性と効果判定試験。

Clinical Development

- **Phase I:** uses volunteers – seeks to establish safety, tolerance and PK
- **Phase IIa:** in patients – seeks to confirm safety and tolerance and establish efficacy (and PK)
- **Phase IIb:** in patients – determines dose regimen
- **Phase III:** in patients – establishes efficacy and safety of the chosen dosing regimen in larger number of patients

GCPの概念

臨床試験の実施に関する基準(臨床試験の際の理想的な患者取り扱い基準)は国際的な倫理、および科学的な質を保証する基準である。その中には、試験の計画作製、実施、試験の記録、そしてその報告についての細かい基準が盛り込まれている。ここでいう臨床試験とはヒトを対象とするものである。

Concept of GCP

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard



Designing
Conducting
Recording
Reporting

Trials that involve participation of human subjects

22

GCP 基本的な原理

1. 臨床試験参加者の人権、安全、健康を守る。
2. 信頼性のある試験結果を保証する。

ヒトをモルモット扱いすることへの社会的な批判に応えるものでなければならない。すなわち参加者への尊敬、利益、正義(公平)の保証である。参加者の保護は公的機関が監督した前臨床試験のデータに基づくリスク評価を通して保証される。

GCP: Basic Principles

1. Protection of Rights, safety and well-being of trial subjects
2. Credible trial data



'Respect for Person
Beneficence
Justice'

The clinical trial subject's protection is safeguarded through risk/benefit assessment based on the results of pre-clinical studies prior to any clinical trial, reviewed by and regulatory authority.

倫理委員会の役割

- ・臨床試験参加者や参加するコミュニティの尊厳、福祉、権利を守り保障するために存在する。
- ・その存在は社会的な信頼を獲得するためでもある。
- ・研究者のための助言も行う。

The Role of Ethics Committees

- To promote and protect the dignity, well-being, and rights of research participants & their communities
- To provide public assurance that research is appropriately undertaken
- Provide guidance to researchers

生物医学研究評価のための倫理委員会の実務的ガイドライン

2000年の1月にWHOから出版されたガイドラインは世界の各地の言語に翻訳されて特に途上国での臨床試験参加者の人権や安全の確保のために大きな役割を果たしている。

Operational Guidelines for Ethics Committees That Review Biomedical Research



The aim of these guidelines is to provide guidance for ethics committees concerning appropriate operating procedures

2001 6 18

私の所属する熱帯病対策研究及び人材育成に関する特別プログラム(WHO/TDR)における医薬品開発のシステム

Manager: 臨床試験全体の責任者

Clinical Coordinator: 臨床試験の計画立案から実施、報告をすべて統括。

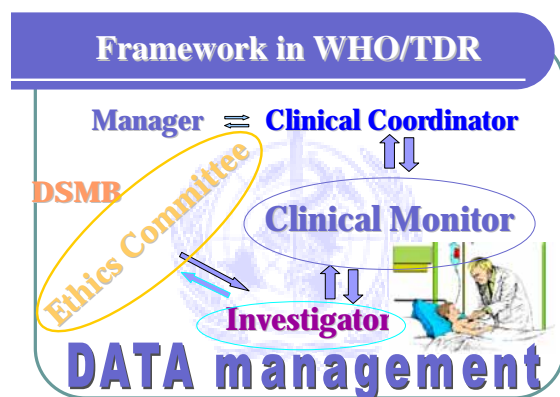
Clinical Monitor: 臨床試験の実施に当たって実地の研究者のサポートを行う。

Investigator: 臨床試験を実施し、データを記録すると同時に、参加者の人権と健康に責任を持つ。

Ethics Committee: 臨床試験の倫理的科学的質を保証すると共に、社会に対する説明責任を担う。

DSMB: 全体の責任者が用意する臨床試験中の医薬品の安全性に関する専門家外部評価委員会

Data Management: 臨床試験のデータの質を管理し、統計処理を行い、データベースの作成管理を行う。



WHO/TDRでは特に途上国の見捨てられた病気に対する医薬品開発を積極的に支援しているが、製薬会社が最も負担と感じている臨床試験の実施について専門家集団を育成して業務を行いつつある。その中でも最も重視しているのが臨床モニターとデータ管理者の養成である。臨床モニターは臨床試験の設定時期から完了まで実際の病院サイトに頻繁に出入りして試験実施に当たる医師を助ける。基本的に4種類のモニター訪問が行われる。

1. 試験前の訪問 実施施設が適切か評価し、また実施責任医師が適切か判断する。
2. 試験開始時の訪問 臨床試験に必要な薬剤、記録用紙、などを配達し、病院の実施グループのスタッフがプロトコルを理解しGCPを守ることができるか最終確認する。
3. 試験期間中の訪問 試験が適切に行われているか確認し、実施者のあらゆる問題の解決に協力する。
4. 試験終了時の訪問 治験医師が適切にすべての記録を残しているかチェックし、残った医薬品の回収などを監督する。

MONITORING VISITS

Pre - Trial Monitoring visit :

Ensure feasibility in the centre and interest of the investigator.

Trial Initiation visit :

Deliver study material, documents, products and make sure the investigational team understands the protocol and GCP requirements.

Monitoring visit :

Make sure the study is conducted according to the protocol and GCP and help the investigational team in solving problems.

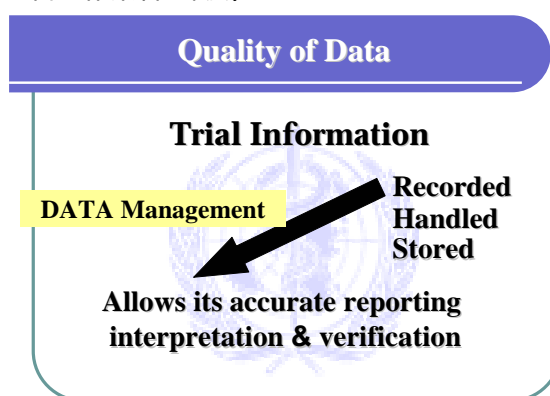
Close-out visit :

Make sure the investigator file is archived properly and collect back all unused material, documents or products.

27

データの質の保証

治験の情報は記録され、まとめられ、保存される。この作業の正確性や正当性を保証するためにデータ管理作業者が働く。



臨床試験 第1相

- ・ヒトに対する初めての投与
- ・妊娠していない成人男女のボランティア 10 名から 20 名
- ・そのために用意された特別の病院の施設を用いて行われる。
- ・最初の一人には微量の投与が行われ、常時安全性と寛容性に関するモニターがなされ、薬物動態検査が施行される。
- ・すべて問題なければ他のボランティアに同様の量で投与され、必要な観察を行う。
- ・そこで問題がなければ投与量が増量される。
- ・投与量は最終的には寛容できる最高の量あるいは治療効果を見込まれる量まで増量する。

Clinical: Phase I

- First time in Human
- About 10-20 adult male and female (non-pregnant) **volunteers**
- The study is carried out in a specialised hospital unit
- Initially a single very small dose of drug is given to the lead volunteer, safety and tolerance are monitored and plasma samples taken for PK analysis.
- If all is well, other volunteers are given the same small single dose and followed in the same way
- If all is well, the dose is increased and followed in the same way
- Dosage is increased until either the maximum tolerated dose or the plasma levels thought to be required for efficacy are reached

Clinical: Phase III

- “**pivotal**” study is carried out in male and female (non-pregnant) patients
- Study is **double-blinded** against a **placebo** or a **comparator** (usually the existing standard treatment)
- Around **1000 patients** are enrolled,
- Likely to be **multi-centre**, but working to a single protocol
- Study principally measures **efficacy and safety**, though some patients may also be assessed for PK
- Study is **monitored** to ensure compliance with protocol and GCP
- All data is collected on to **CRFs** (case report forms) which must be filled in contemporaneously

臨床試験 第2相

- ・患者に対して初めて投与される。
- ・第2A相
 - ・25名の妊娠していない男女の患者に対して第1相で確認した投与量を用いて対照なしの試験を行い、安全性、薬物動態、効果判定を行う。
- ・第2B相
 - ・25名の男女の患者に対して、投与量を調整したプロトコルで試験を行い、第3相試験で用いる投与方法を確認する。

Clinical: Phase II

- **First time in Patient**
- **Phase IIA:**
 - Carried out in a group of about 25 **male and female** (non-pregnant) **patients** – un-controlled - seeks to confirm safety & tolerance, **establish the efficacy and confirm the PK** in patients using the projected dosing regimen from the Phase I
- **Phase IIB:**
 - Carried out in groups of about 25 male and female (non-pregnant) patients – un-controlled - investigates alternative dosing regimens above (to improve efficacy) or below (to improve safety and tolerance) those used in the Phase IIA in order to **establish the dosing regimen to be used in Phase III**

臨床試験 第3相

- ・決定的な臨床試験
- ・偽薬あるいはすでに存在する標準薬を対照とした2重盲検法を用いる。
- ・約1000名を対象とする。
- ・多施設試験が多いが、プロトコルは統一する。
- ・基本的には効果と安全性を評価するが一部薬物動態検査も行われる。
- ・試験期間はプロトコルとGCPが遵守されるかモニターされる。
- ・すべてのデータはCRF臨床試験データ記録用紙に記録される。

臨床試験 第3相の続き

- ・付加的な第3相試験（時に第4相となることもある。これは認可後に行われた場合である。）
- ・成人対象の付加的な臨床試験 特定の国の基準を満たすためであったり、食事、人種、免疫状態などを考慮する場合。
- ・小児を対象とする場合 特に感染症では小児の場合免疫状態や薬物動態が異なるため、有用である。
- ・妊婦を対象にする場合 最も無視される人たちで、催奇形性や訴訟をおそれて臨床試験が実施されない。
- ・予防的な投与法 マラリアなどワクチンのない感染症などでは重要。

Clinical: Phase III (Continued)

- Additional Phase III studies may also be carried out (sometimes referred to as Phase IV studies, especially if they are carried out after regulatory approval is obtained):
 - **Additional studies in adults** to deal with specific country regulatory requirements, human diet and genetic diversity, and immune status of patients
 - **Paediatric studies** – useful in all infectious diseases since the disease immune status of and the PK of drugs in small children, and especially in infants, are not the same as in adults - vital in diseases such as malaria which particularly affect such populations – may need a different formulation
 - **Studies in pregnant women** – the most neglected patient population because of concerns about teratogenicity and litigation
 - **Prophylactic studies** – important in diseases such as malaria where no vaccine available

政府機関の承認

- ・CMC、前臨床試験、臨床試験の情報が得られると、それは医薬品マスターファイルにすべて収められる。すべての署名付オリジナルの書類が入っている。
- ・このマスターファイルが完成すると承認機関に提出するための冊子としてまとめられる。この冊子にはオリジナルファイルのほかに専門家報告と称するこの3つの領域のまとめが添付される。

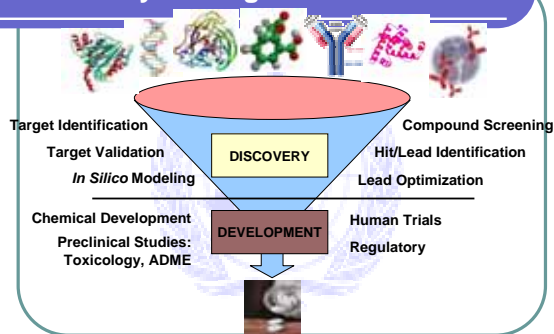
- ・ほとんどの国には国の承認機関が存在する。
- ・そのうち、世界のビッグ3は、米国FDA、ヨーロッパEMA、それに日本のPMDA(FDA)である。世界の市場に届けるには 150 の機関の承認を受ける必要がある。
- ・承認機関は提出冊子を検討し適切に効果と安全性が確認されているか評価する役割を担っている。
- ・承認前に開発会社に質疑応答が行われることがある。また条件付き承認や期限付きで付加的な臨床試験を要求されることもある。
- ・すべての承認例で、市場でのサーベイランスが義務付けられ、実際の世の中での新薬の安全性と寛容性がモニターされる。

Regulatory

- As the information in the CMC, pre-clinical and clinical areas is obtained it is put into the "Drug Master File". This contains the original, signed copies of the reports of the work done.
- Once this File is complete, it is used to put together a dossier for submission to regulatory authorities. The latter contains copies of all the original files, plus "Expert Reports" which summarise the information covering the 3 areas.
- Most countries have their own National Drug Regulatory Authority.
- The 3 big ones are the US FDA, the European EMA and the Japanese PMDA
 - To obtain global regulatory approval, over 150 submissions are required
- The role of the regulatory authorities is to assess the dossier and decide whether or not the developers have established sufficient evidence for safety and efficacy for their candidate anti-infective to be approved for use in the country concerned
- A dialogue may be conducted with the developer before approval, and approval may be conditional on certain further studies being carried out within a given time
- In all cases, PMS (post-marketing surveillance) is required to monitor the safety and tolerance of the new drug in the "real" world

医薬品の開発過程のまとめ

Summary of Drug R&D



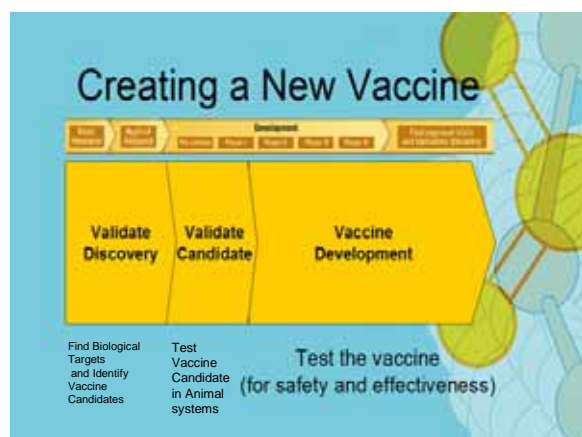
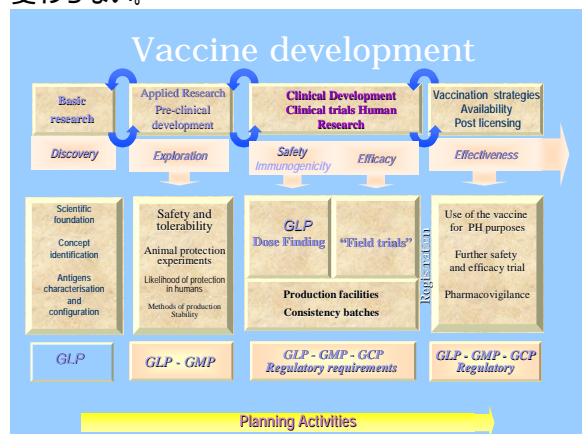
一つの医薬品を新しく作り出すには

- ・複雑なプロセスが必要: 生物学や化学研究によるたくさんの発見が必要、さらに長く険しい臨床試験
- ・時間がかかる: 8 から 12 年平均
- ・お金がかかる: 発見研究から承認、市場後サーベイランスまで含めて 800 億円以上かかる。
- ・危険: 多数の有望と思われた薬品が承認までたどり着かない。成功率は 1% 未満。



ワクチン開発について

ワクチン開発も基本的なプロセスは通常の医薬品と変わらない。





ワクチン開発の場合の臨床試験

第1相 安全性試験: 100名未満のボランティアに投与し安全性をチェックする。その際抗体反応など効果判定も行う。

第2相 実際の対象者: 投与量やプロトコールの最適化を行う。安全性のためのデータベースを作成。

第3相 多数の対象者: 2万人から7万人を用いて安全性と寛容性を確認する。生産部門の信頼性も同時に確認。



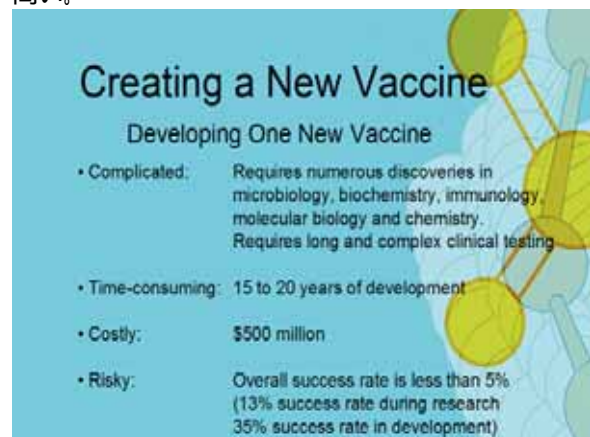
一つの新しいワクチンを作るには。

1. 複雑な過程が必要: 微生物学、生化学、免疫学、分子生物学、化学の膨大な発見研究が必要。さらに長く複雑な臨床研究が続く。

2. 時間がかかる: 15から20年の開発期間を要する。

3. お金がかかる: 500億円

4. 危険: 全体としての成功率は5%以下。発見研究の際の成功率は13%、その後の開発段階での成功率は35%。これは医薬品の開発より成功率が高い。



承認後の臨床試験

10万人以上を対象にまれな副作用をチェックする。自己免疫など起こりうる免疫応答性などを観察。老年層や小児での反応性を確認。他の地域での検討。

2. West Nile fever vaccines

Kouichi Morita

Department of Virology, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

Introduction:

West Nile fever is a tropical disease that used to be known as an acute mosquito-borne virus infection occurring sporadically in Africa, the Middle East, and a part of West Asia⁽¹⁾. The West Nile virus, which is a West Nile pathogen, was first reported in New York City in the United States of America (U.S.A.) in 1999, and continues to expand causing a serious problem across North America. Although, at present, there are no signs that this virus has affected Japan, a West Nile fever vaccine for humans should soon be developed and made available as a precaution against the disease.

1. Ecology of West Nile virus

The West Nile virus (WNV) is a RNA virus classified as Flavivirus. Significantly, the WNV belongs to the Japanese Encephalitis virus antigenic complex which includes several medically important viruses associated with human encephalitis. In view of this, we need to fully understand the relationship between the WNV and the Japanese encephalitis virus present in Japan. For instance, both are mosquito-borne viruses (arbovirus), however, Japanese encephalitis is mainly swine-hosted and is transmitted by the *Culex tritaeniorhynchus* species reproducing in paddy fields. On the other hand, the West Nile virus is bird-hosted and is transmitted by many kinds of mosquitoes found in houses, islands and even urban areas. Thus, Japanese encephalitis occurs in areas relatively close to rural communities, while the West Nile fever occurs in both rural and urban communities. In fact, West Nile fever cases occur in big cities such as New York City, and two different epidemiological situations are revealed when these two epidemics occur.

Serological differentiation between these infections is also essential. However, the HI (hemagglutination-inhibition) test, which

is a commercially provided serodiagnosis method of Japanese encephalitis, gives a positive result even to serum from West Nile fever cases⁽²⁾ because of the similarity of these viruses in the level of virus antigenicity. Serodiagnosis can be differentiated using IgM-ELISA assay, however, this is not commercially available at present.

2. Epidemiology

The West Nile virus spread in the Old World, that is, in Africa, the Middle East, the Mediterranean areas, a part of Europe, West Asia, and India until 1998. Some major outbreaks were recorded in these areas. On the other hand, Japanese encephalitis spread in East Asia, Southeast Asia, and South Asia, and to date, many cases still occur, annually.

It has been confirmed that the West Nile virus, which had not existed in the New World until then, first appeared in the U.S.A. in 1999. The first West Nile fever case occurred in New York City in August 1999. An infectious disease expert working for a hospital in New York City examined two acute viral encephalitis cases, and reported this to City Health authorities, as well as requested for an epidemiological investigation of encephalitis the area of New York City. The result was that more than ten acute encephalitis cases of unknown causes were confirmed in the Queens area, which was centrally located in New York City. Tests revealed that the West Nile virus caused the outbreak of encephalitis. WNV was isolated from dead birds and patients' brains and cerebrospinal fluid. Results of analytical data of this virus gene revealed that the West Nile virus strain came from around the Middle East⁽³⁾. In the U.S.A., the West Nile virus spread to four states around New York City and sixty-two cases were reported in the first year of the epidemic. In 2000, the epidemic area spread up to twelve states; in 2001, up to twenty-six

states; in 2002, up to forty states; and in 2003, up to forty-six states. The number of cases also increased tremendously since 2002, which means that outbreaks have continued with 4156 cases (with 264 deaths) in 2002; 9862 cases (with 264 deaths) in 2003, and 2470 cases (with 88 deaths) in 2004. It affects fields of general medical treatment as well, since although the WNV is most often spread to humans from the bite of an infected mosquito, the virus may also be transmitted in other ways – through organ transplants and blood transfusions.

3. Characteristics of West Nile virus infection in the USA

Approximately 80 % of the West Nile virus human infections cause no symptoms, however, infected people in the past were reported to have had various symptoms. The reported symptoms during an epidemic were: central nervous system damage, as was evident in cases of Japanese encephalitis; acute febrile illness associated with dengue-like rash; and hepatitis associated with jaundice and similar to yellow fever in the Central African Republic. The West Nile virus is endemic in areas such as Africa and West Asia and the said infection present in these areas is mostly febrile and heals naturally which explains why the infection is called “West Nile fever”. When infected mosquitoes bite and suck blood from people in these areas, general symptoms appear as in acute virus infection such as fever, headache, muscle ache, skin eruption, enlarged lymph node, fatigue, and loss of appetite, after an incubation period of three to fourteen days. Most will recover within one week without any aftereffects. Dengue-like rash is found in the case of nearly half of infected people (nearly 20% in the U.S.A.), and it appears on the breast, back, and arms, mid-way during the infection, and will disappear in a week. In some cases in the elderly, the virus affects the central nervous system and causes severe encephalitis and cerebral meningitis.

West Nile virus infection in the U.S.A., however, show a different clinical presentation from that of the classic West Nile virus infection, that is, cerebral meningitis and encephalitis cases occur

more frequently in U.S.A. than in Africa and in West Asia. The infection in the U.S.A. is almost like “West Nile encephalitis”. It has been reported that 2866 of 9862 cases in the data of 2003 (29%) and 900 of 2470 cases in the data of 2004 (36%) showed symptoms of cerebral meningitis, encephalitis, muscle weakness, and polio-like paralysis. The West Nile virus which emerged in the U.S.A., infects and attacks the brain and spinal cord in humans significantly. Moreover, it has been confirmed that, annually, in the U.S.A., many birds infected with West Nile virus died of encephalitis, while there have been no reports that in Africa and the Middle East, many birds infected with West Nile virus have died. Thus, the West Nile virus, which appeared in the U.S.A., is considered highly-neurotropic and a highly-virulent virus strain. In view of this, there is an urgent need to develop a vaccine to counter-attack the effects of WNV infection.

4. Why we do not have the West Nile fever vaccines?

Over sixty years have passed since the West Nile virus was first discovered from human blood by an American researcher in Uganda, Africa, in 1937. But why has there been no vaccine developed up to this time? It is not because developing a vaccine is difficult but there are other reasons for this. Firstly, there has not been a continuous occurrence of WNV outbreaks. Secondly, researchers and pharmacists in industrialized nations with vaccine developmental techniques were not interested, as epidemics had occurred in developing countries, such as in the tropical regions. But, given the serious effects of the WNV when first recognized, a vaccine needs to be developed soon as it is a virus that caused severe human meningitis or encephalitis in human elderly patients. However, when WNV appeared in North America in 1999, encephalitis was already reported in humans and horses, which was an important milestone in the evolving history of the virus. In view of this, the present situation has totally progressed differently from when the virus first came out due to the emergence of a highly-neurotropic and highly-virulent strain.

5. Necessity of West Nile fever vaccine development in Japan

It has been confirmed that the West Nile virus is related to the Japanese encephalitis virus. During experiments using mice when the WNV was first discovered, analysis showed that both viruses had a high cross immunity with each other. ⁽⁴⁾ During subsequent experiments, Goverdhan et al. reported that in one of their experiments, a chimpanzee, after having been immunized with the Japanese encephalitis vaccine, did not develop an infection to the WNV when exposed to the said virus. This led them to believe that the Japanese encephalitis vaccine could be an effective protection against the WNV infection.

However, Takasaki et al. also performed experiments to examine the cross immunity against WNV (g2266 strain) by inoculating mice with Japanese encephalitis vaccines to confirm the effectivity of the JE vaccine on WNV virus infection. The results were not conclusive. Results showed partial immunity to the virus when the mice were inoculated with concentrated vaccine (10 to 20 times a normal dose for humans). Moreover, when Thasan et al. conducted experiments on whether or not antibodies produced in human serum vaccinated with JE are able to neutralize the WNV (New York cross 394-99 strain), they revealed that they could not detect neutralizing antibodies specific to the WNV. Hence, the need to develop a specific vaccine for WNV fever, as the JE vaccine when used against the WNV fever is not effective.

6. Current situation of vaccine development

Development of a West Nile fever vaccine has been attempted in a number of laboratories, i.e., inactivated vaccine using purified virion, live vaccine produced by genetic engineering, DNA and RNA vaccines, replicon vaccine, recombinant vaccine using live measles vaccine. So far, live vaccine produced by genetic engineering and inactivated vaccine are the most likely to become available.

Live attenuated vaccines

The conventional way of producing live

attenuated vaccines is to culture viruses repeatedly in various cultured cells which requires a certain amount of time to transform them. However, at present, there have been various attempts to produce safe live vaccines using the newly developed genetic engineering method which produces results faster than the conventional way. Using genetic engineering, the research is conducted to produce the WN fever live vaccines by replacing gene segments, associated with protection from WNV infection, into other safe flavivirus live vaccine strains.

The WNV virion presents two kinds of structural proteins on the surface, PrM and E. The E-protein, a very effective antigen, is exposed out of the virion and which induces neutralizing antibodies. The purpose of the vaccine is to extract immunity against E-protein. Construction of chimera virus using the molecular technological approach assures an efficient way of development of live attenuated vaccine for West Nile fever. The chimera virus can be constructed using the well-analyzed Flaviviruses as backbone virus and the PrM-E protein gene of WNV as an insert gene. This technique will drastically shorten the period of development of live attenuated viruses for West Nile fever compared to that of the conventional way of vaccine development. A number of West Nile fever live vaccine candidates have already been produced using chimera viruses. Monath et al. are attempting to construct a WNV/YFV chimera virus using a yellow fever virus live attenuated vaccine strain, 17D, as a backbone virus. Chanock et al. are also attempting to construct a WNV/DEN chimera virus using a dengue virus attenuated strain, containing some deletion in 3'-NTR as a backbone virus. ⁽⁶⁾ Chimera virus has also been produced using tick-borne encephalitis virus genes.

ChimeriVax™-West Nile ⁽⁹⁾, which is a chimera virus of yellow fever vaccine strain (17D) by Monath et al., has only reached the human clinical trial level. They also constructed a number of mutants by performing artificial amino-acid

replacement, which might be associated with attenuation, in West Nile E protein region of chimera virus in order to improve the safety of their virus. ⁽¹⁰⁾ Safety, neurovirulence, antibody production in mice and monkeys, and whether or not their virus grow in mosquito vectors, have already been examined, and now, first stage tests are being conducted with humans. They have reported that their chimera virus is able to make favorable immunity induction to West Nile virus by acquiring the original nature of 17D, which is nonpathogenic and causes viremia at a low level, when animals including monkeys are inoculated with chimera virus. It is also reported that their chimera virus has a low infection rate to mosquitoes although some people are concerned that the chimera virus might be passed on and affect our environment if mosquitoes bite and suck blood from vaccinated people, as in the case of live vaccines.

Inactivated vaccines

The present way of producing Japanese encephalitis vaccines, approved by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, is to, first, inactivate the Japanese encephalitis virus grown in a mouse's brain with low-concentrated formalin; and condense and intensively purify its virus virions using the ultracentrifugal method. More than a million doses of this Japanese encephalitis vaccine are used in Asian countries every year. Vaccine produced by the Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University, is the only Japanese encephalitis vaccine approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) now. Effectiveness and safety of the vaccine has already been proven scientifically with animal experiments and human clinical and field trials. Theoretically, the West Nile fever vaccines can be produced in the same way as that of Japanese encephalitis vaccines. In Japan, the Research Foundation for Microbial Diseases of the Osaka University and the Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute in Kumamoto, in collaboration with the Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, have succeeded in culturing many West Nile viruses (New York strain)

using the tissue culture technique, and are producing inactivated vaccines in the same way as that of Japanese encephalitis vaccines. Effectiveness of these vaccine samples using mice was examined in the Institute of Tropical Medicine, and enough neutralizing antibodies produced from vaccinated mice have been observed. Protective activity was also confirmed in virus challenge tests using the high-virulent New York City strain. Preparations are currently underway for a human clinical trial, as safety tests with animals have been performed.

Discussion

Inactivated vaccines are more advantageous because of its safety. We need more safety tests than inactivated vaccines for live vaccine before using them even if we succeed in developing it because live vaccines have disadvantages, too, such as the possibility to turn attenuated vaccine virus into the high-virulent one due to back mutation, unexpected side effects, severe diseases by vaccine strain with immunodeficiency, and teratogenesis in the early stages of pregnancy. Seligman and Gold ⁽¹²⁾ recently pointed out that a virus gene may be recombined by double infection of other Flavivirus, and also warned that recombinant viruses with new pathogenicity may be generated between wild viruses and vaccine viruses if people are vaccinated with Flavivirus live vaccines in epidemic areas where other wild Flavivirus are present. It was suggested that chimera live vaccine, including chimera virus with 17D, should be made available only after approval by international organizations has been obtained and that development of inactivated vaccines should be promoted, instead.

The advantages of live vaccines, however, are its affordability compared to inactivated vaccines and its long-term effectiveness. We need to develop live vaccines in the event that high-virulent West Nile viruses appear in Latin America and developing countries in Asia from the U.S.A.. In any case, the two aforementioned vaccines are preferred among several other West Nile fever vaccines available. When we think of the

serious situation of the West Nile fever epidemic in the U.S.A., we recognize the urgency of developing and making available in Japan the West Nile fever vaccine.

(Reference)

- 1) Monath TP, Heinz FX: Flaviviruses. In: Fields Virology Third Edition. Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers, 1996, p961-1034
- 2) Ishii K, et al. Etiological diagnosis of acute encephalitis in Karachi from 1983 to 1985. in Encephalitis, mosquitoes and a virus in Karachi. Edited by Takasu T. p89-120, 1987
- 3) R.S.Lanciotti, et al. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the Northern United States. Science, 286; 2333-2337, 1999
- 4) Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, et al.: A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. Am.J.Trop.Med.Hyg, 20:471-492, 1940.
- 5) Goverdhan MK, A.B.Kullarni, A.K.Gupta, et al.: Two-way cross-protection between West Nile and Japanese encephalitis viruses in bonnet macaques. Acta virol., 36; 277-283, 1992.
- 6) Takasaki T., Yabe S., Nerome R., et al.: Partial protective effect of inactivated Japanese encephalitis vaccine on lethal West Nile virus infection in mice. Vaccine, 21:4514-4518, 2003.
- 7) Kanesa-Thanan N., Putnak JR, Mangiafico JA, et al.: Short report: Absence of protective neutralizing antibodies to West Nile virus in subjects following vaccination with Japanese encephalitis or dengue vaccines. Am.J.Trop.Med.Hyg, 66:115-116, 2002.
- 8) Pletnev AG, Claire MS, Elkins R, et al.: Molecularly engineered live-attenuated chimeric West Nile/dengue virus vaccines protect rhesus monkeys from West Nile virus. Virology, 314:190-195, 2003.
- 9) Arroyo J, Miller CA, Catalan J, and Monath TP. Yellow fever vector live-virus vaccines: West Nile virus vaccine development. Trends Mol Med, 7:350-354, 2001.
- 10) Juan Arroyo, Chuck Miller, John Catalan, Gwendolyn A. Myers, Marion S. Ratterree, Dennis W. Trent, and Thomas P. Monath: ChimeriVax-West Nile Virus Live-Attenuated Vaccine: Preclinical Evaluation of Safety, Immunogenicity, and Efficacy. J.Virol. 78:12497-12507, 2004.
- 11) Langevin SA, Arroyo J, Monath TP, and Komar N. Host-range restriction of chimeric yellow fever-West Nile vaccine in fish crows (*Corvus ossifragus*). Am.J.Trop.Med.Hyg., 69:78-80, 2003.
- 12) Stephen J Seligman, Ernest A Gould: Live flavivirus vaccines: reasons for caution. Lancet. 363: 2073-75. 2004.

3. Malaria transmission-blocking vaccine development: Post-genome approach

坪井 敬文

無細胞生命科学工学研究センター プロテオーム・医薬部門

はじめに

マラリアはハマダラカによって伝搬され、熱帯、亜熱帯地域に広く分布する感染症である。1950 年代後半から DDT 等の殺虫剤による媒介蚊対策やクロロキン等による化学療法によるマラリア撲滅キャンペーンが WHO を中心に取り組まれた。その結果、その後 15 年間にヨーロッパ、北アメリカ、ロシア、オーストラリア及びアジアの一部ではめざましい成果が上げられた。しかし、1960 年頃にはクロロキンに対する耐性熱帯熱マラリア原虫や殺虫剤に抵抗性のハマダラカが急速に拡散してきた。その結果、1970 年代後半からはマラリア患者数も急増している。現在約 20 億人が感染の危険にさらされており、年間約 5 億人が罹患し、熱帯熱マラリアによる死亡者は 150 から 270 万人にも及ぶと推定されている。そこで、マラリアワクチン開発が新しいマラリア対策として注目され、その研究が急がれている。本講演では、マラリアワクチン、中でも演者らが研究を進めている伝搬阻止ワクチンの意義、実験室とフィールドを結んだ研究の実例、製品開発の状況および我々の新たなポストゲノムアプローチについて紹介した。

マラリアワクチンの標的

マラリアの生活環を基に、マラリアワクチンの標的発育ステージとそれに対するワクチンを分類すると下記の 3 種に分けてまとめることができる。

- 1) ヒトへの感染型であるスポロゾイトや肝臓型原虫を標的とする感染阻止ワクチン
- 2) 人体内で増殖する赤血球型マラリア原虫を標的とする発病阻止ワクチン
- 3) 媒介蚊体内のマラリア原虫の発育を阻害する伝搬阻止ワクチン

マラリア伝搬阻止ワクチンとは

伝搬阻止ワクチンの原理は、蚊の中腸内ステージ(主に生殖体からオーキネートまで)のマラリア原虫に特異的に発現する表面蛋白でヒトを免疫して特異抗体を作らせ、そのヒトから

吸血した蚊の中腸内で、発育した虫体の表面蛋白とヒトの抗体とが抗原抗体反応を引き起こし、上記の原虫の発育を阻害する。その結果、次のステージのオーシストの形成が阻害され、媒介蚊によるマラリアの伝搬をブロックすることである。伝搬阻止ワクチンの効果としては、下記のことが期待されている。1) 地理的に限局された流行地からマラリアを無くする。2) その他の流行地においても感染蚊からのスポロゾイト接種数を減少させることにより小児の死亡率を下げる。より重要な効果は、3) 現在のマラリア対策にとって最も大きな障害となっている薬剤耐性マラリア原虫の拡散を、伝搬阻止ワクチンによって止めることができることである。そればかりでなく、現在開発中のマラリアワクチンが将来流行地で使われる際には、当然その選択圧によってワクチン耐性株のみが生き残る可能性がある。そこで、感染阻止ワクチンや発病阻止ワクチンの使用時に伝搬阻止ワクチンを併用すれば、それらに対する耐性原虫の拡散も阻止できる。つまりこのワクチンは現在開発中の全てのマラリア対策に必須のコンポーネントと考えられる

マラリア伝搬阻止ワクチン開発の実例

伝搬阻止ワクチンとして現在研究が最も進んでいるものは、オーキネートに発現する分子量 25kDa の表面タンパク質である。熱帯熱マラリア原虫では Pfs25、三日熱マラリア原虫では Pvs25 と呼ばれている。これらのタンパク質は N 末端に分泌シグナル配列、C 末端に GPI アンカーシグナル配列を持ち、それらの間に 4 つの EGF 様ドメインと呼ばれる配列が存在しており一次構造上いずれも分子内に 2 2 個の保存的なシステイン残基を有している。またそれらのパラログとして熱帯熱マラリア原虫には Pfs28、三日熱マラリア原虫には Pvs28 と呼ばれる分子量 28kDa のオーキネート表面タンパク質が知られており、Pfs25 および Pvs25 と同様の動態を示すことから伝搬阻止ワクチン候補抗原と考えられている。これらを認識する抗体は抗原を還元すると反応性を失うことから、

これらのタンパク質は複雑な立体構造を取っていることが予測されている。

以下に我々が取り組んできた三日熱マラリア伝搬阻止ワクチンの研究を紹介する。ワクチン開発を進めるためには上記の遺伝子を組換えタンパク質として発現する必要がある。我々は Pvs25 及び Pvs28 遺伝子を三日熱マラリア原虫 Sal1 株からクローニングし、酵母を用いてそれらの組換えタンパク質を発現することに成功し、アラムアジュバントを用いて誘導したマウスの抗血清は Sal1 株原虫の伝搬を完全に阻止した。次に、この抗血清の伝搬阻止効果を三日熱マラリア流行地であるタイにおける患者分離株原虫を用いて検討したところ、Pvs25、Pvs28 いずれの標的抗原遺伝子にも変異が存在したにもかかわらず、Sal1 株由来の抗血清はタイ分離株原虫の伝搬を阻止した。以上の結果をふまえて、現在 Pvs25 を用いた第一相臨床試験が米国で実施されている。

ポストゲノムマラリア伝搬阻止ワクチン開発の戦略

ここ 20 年間の世界的なマラリアワクチン開発の努力の結果、伝搬阻止ワクチンを含むいくつかのマラリアワクチン候補がやっと臨床試験に突入し始めた段階にあるが、これまで集積された報告によると、必ずしもその有効性は満足できるレベルにはない。

そこで、新しいワクチン候補抗原を探索するためここ数年間熱帯熱マラリアゲノム計画が進められ、2002 年に熱帯熱マラリア原虫のゲノム情報が公開された。それによれば、約 5400 個の遺伝子のうち約半数は原虫の各発育ステージ特異的に発現していると予想されており、これらは各種のマラリアワクチン候補抗原としての可能性がある。そこで我々は、愛媛大学無細胞生命科学工学研究センターにおいて、コムギ胚芽無細胞蛋白質合成法を用いて、熱帯熱マラリア原虫のゲノム情報を基にゲノムワイドに熱帯熱マラリア原虫の生殖母体ステージに特異的な発現が予想されている遺伝子の組換え蛋白を発現し、その中から新規マラリア伝搬阻止ワクチン候補抗原を同定することを目的として研究を開始している。

参考文献

- 1) Tsuboi T, Kaslow DC, Gozar MMG, Tachibana M, Cao Y-M, Torii M.
Sequence polymorphism in two novel *Plasmodium vivax* ookinete surface

proteins, Pvs25 and Pvs28, that are malaria transmission-blocking vaccine candidates.

Mol. Med., 1998, 4:772-782.

- 2) Hisaeda H, Stowers AW, Tsuboi T, Collins WE, Sattabongkot J, Suwanabun N, Torii M, Kaslow DC.

Antibodies to malaria vaccine candidates Pvs25 and Pvs28 completely block the ability of *Plasmodium vivax* to infect mosquitoes.

Infect. Immun., 2000, 68: 6618-6623.

- 3) 坪井敬文、堀井俊宏.

マラリアワクチン開発の現状。臨床と微生物, 2002, 29:119-125.

- 4) Tsuboi T, Tachibana M, Kaneko O, Torii M. Transmission-blocking vaccine of vivax malaria. Parasitol Int, 2003, 52:1-11.

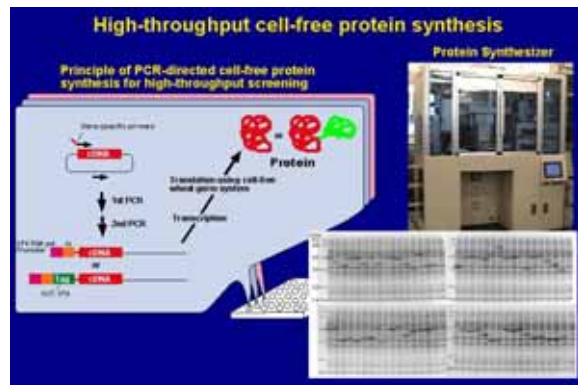
- 5) Sattabongkot J, Tsuboi T, Hisaeda H, Tachibana M, Suwanabun N, Rungruang T, Cao Y-M, Stowers A, Sirichaisinthop J, Coleman RE, Torii M.

Blocking of transmission to mosquitoes by antibody to *Plasmodium vivax* malaria vaccine candidates Pvs25 and Pvs28 despite antigenic polymorphism in field isolates. Am J Trop Med Hyg, 2003, 69: 536-541.

- 6) Sattabongkot J, Tsuboi T, Zollner GE, Sirichaisinthop J, Cui L.

Plasmodium vivax transmission: chances for control?

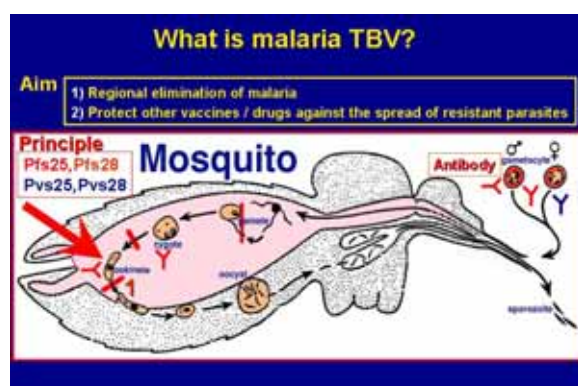
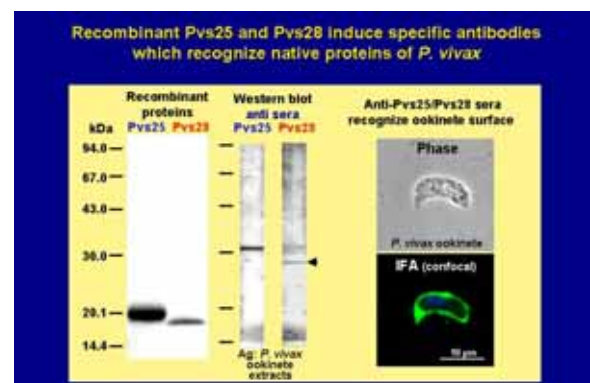
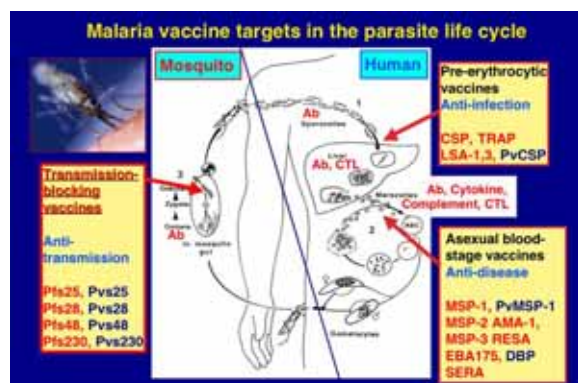
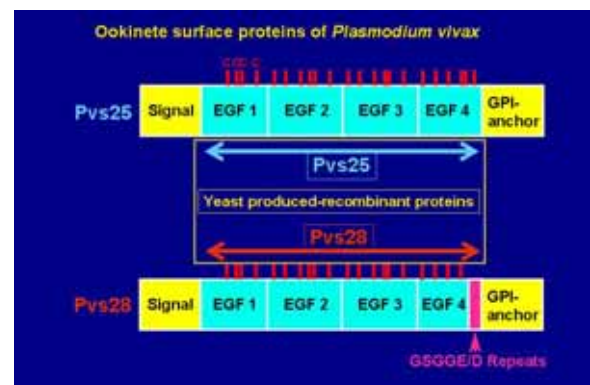
Trends Parasitol. 2004, 20: 192-198.



An example

Transmission-blocking vaccine development of *P. vivax*:

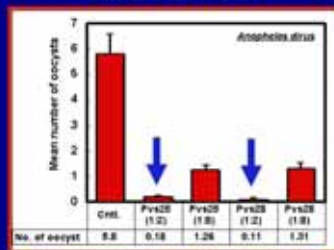
Current progress



Heterologous challenge

Transmission-blocking activity to the natural parasite population in Thailand

Significant transmission-blocking activity of mouse antisera on *P. vivax* Thai isolates



No. of mosquitoes	405	435	403	436	390
% oocyst (+) mosquitoes	33.3	2.5	23.1	2.8	17.9
Complete blocking case / Total case (% blockade)	0/29 (0%)	36/29 (93%)	5/26 (19%)	36/29 (93%)	9/26 (36%)



How does the antigenic polymorphism affect the efficacy?

Mouse antisera overcome the antigenic polymorphism

		Pvs25 (3/18 types)					Pvs25 (15/18 types)											
Cases	Control	Pvs25	87	126	121		Pvs25	87	83	85	91	95	98	105	106	115	140	Rep
Sal	Scrimen	Scrimen	E	T	G		% (+) mean	MATAQ	L	E	V	L	T	S				
1	30 (26.6)	28 (1.8)	E	T	H		0	MATAQ	L	E	V	V	T	S				
2	48 (3.5)	9 (0.1)	E	T	H		48 (22)	MATAQ	L	E	V	V	T	T				
3	48 (4.9)	28 (2.4)	E	T	H		18 (22)	MATAQ	L	E	V	V	T	S				
4	30 (2.6)	0	E	T	H		0	MATAQ	L	E	V	V	T	S				
5	20 (0.8)	0	E	T	H		0	MATAQ	L	E	V	V	T	S				
6	28 (0.4)	0	E	T	H		0	MATAQ	L	E	V	V	T	S				
7	48 (12.8)	0	E	T	H		0	MATAQ	L	E	V	V	T	T				
8	50 (4.3)	0	E	T	H		0	MATAQ	L	E	V	L	T	T				
9	68 (3.2)	0	E	T	H		0	MATAQ	L	E	V	L	S	T				
10	105 (21.2)	0	E	T	H		0	MATAQ	L	E	V	L	S	S				
11	85 (10.7)	0	E	T	H		0	MATAQ	L	E	V	V	T	S				
12	30 (0.8)	0	E	T	H		0	MATAQ	L	E	V	V	T	S				
13	27 (17.2)	0	E	T	H		0	MATAQ	L	E	V	L	T	S				
14	48 (24.4)	0	E	T	D		0	MATAQ	L	E	V	L	T	S				
15	50 (17.5)	0	E	T	D		0	LATAQ	L	E	V	L	T	T				
16	48 (3.2)	0	G	T	G		0	LAKAQ	L	E	V	L	S	S				
17	48 (6.7)	0	G	T	G		0	LAKAQ	L	E	V	L	S	S				
18	28 (1.2)	0	G	T	G		0	MVTAB	L	E	V	V	T	T				



**Novel antigen discovery:
Post-genome approach**

4. ミニブタ日本住血吸虫感染動物モデルを用いたワクチンおよび診断薬の開発

平山謙二

長崎大学 熱帯医学研究所 疾病生態分野

中国の日本住血吸虫症流行地においては水牛、牛、家豚などが重要な保有宿主となっており、このことが撲滅対策を困難なものにしている。カンボジア、ラオスのメコン住血吸虫症の流行地でもブタが重要な保有宿主であるとの報告がある。またヒト感染後の肝脾疾患特に肝硬変は慢性の合併症として重要である。この住血吸虫症の感染防御免疫あるいは慢性感染による合併症の病態解析のために、マウスに比してより実際のヒト感染系に近いと考えられるクラウド系ミニブタ日本住血吸虫感染モデルについて解析を進めた。これまでの解析から、ミニブタが実験動物モデルとして、感染防御ワクチン開発および住血吸虫感染後の肝線維症予防治療モデルの開発等に応用が可能であることが示された。昨年度には、線照射セルカリアワクチンによるワクチン効果を確認することができた。すなわちミニブタでも防御免疫を惹起することが可能であることが明らかとなった。今年度は、家畜に対する、より実践的なワクチンとして、コレラトキシン（Bサブユニット）(CT) と組み換えパラミオシン(PM)の混合経鼻ワクチンを用い粘膜免疫による感染防御効果についての検討を行った。

A. 研究目的

ミニブタが日本住血吸虫の感染防止ワクチントライアルとしての実験動物モデルの可能性について検討し、実際のワクチン開発の効果判定用のモデル実験動物として応用することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

MHC クラス II 遺伝子型（表 1）のほぼ同一な生後 5 週令の雄ミニブタ 10 頭（平均体重 2.4 kg）を用いた。そのうちの 3 頭には CT+PM の混合抗原、3 等に CT のみ、2 頭に PM を経鼻粘膜免疫を 2 週毎に 3 回施行した。残りの 2 頭は陰性対照とした。免疫する時に、

採血し血中特異的抗体価を確認することによって、免疫の効果判定を行う。その 8 週後に全頭にセルカリアを 200 隻感染させ、コントロール群と免疫群での防御反応の観察を行った。感染後直後から 2 週毎に採血を行い、血清中の特異的抗虫体及び虫卵抗体検出用の試料とすると共に、感染 4 週間からは便中の虫卵数（EPG）により、感染の確認を行った。感染後約 8 週後に解剖、環流実験を行い得られた住血吸虫成虫数の数によって、PM+CT 経鼻粘膜免疫ワクチンの効果判定をおこなった。全体の実験の流れを図 1 に示した。

図 1 . ワクチン実験の概要

Four groups, CT+PM (3), CT (2), PM (2), PBS(Control)(2)

1. Immunization;
PM (500ug) CTB (250ug)
2. Challenge: 200 *S.japonicum* Cercaria p.c.
3. Perfusion: Worm recovery, Tissue samples

-6	-4	-2	0	2	4	6	8	9wks
1 st	2 nd	3 rd	Challenge			Perfusion		
Immunization								

C . 研究結果

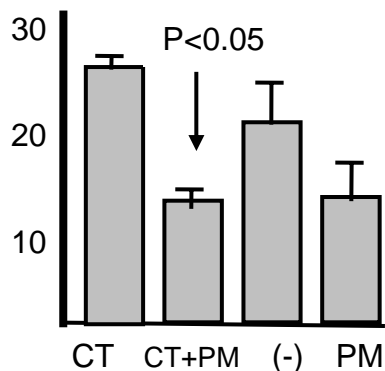
免疫群(CT+PM, PM)ではワクチン投与後、血中 PM 特異的 IgG 抗体価は 1 週間ほどで上昇しその後 2 週おきに 2 回追加免疫を行い高い抗体価を維持することができた。3 回目の免疫後 2 週間で免疫群と非免疫群 (CT, CONT)にチャレンジ試験(200 隻セルカリア)を行った。感染から 6 週後には便に虫卵を認め、9 週後に門脈の還流を行って寄生虫体を回収した (表 1)。虫体の総数で比較した場合、ワクチン群と対照群で差はなかったが、雌虫の数で比較すると PM 免疫群では CT を混合した場合もしない場合

も有意に減少した。このように、経鼻免疫である程度効果が確認されたものの、同時に非常に深刻な副作用が生じることも明らかとなった。それは CT + PM 免疫群で起こった重篤な肺臓炎で、おそらく、PM に対する過敏反応が CT により増幅されたものと推測された。この副作用で免疫群のうちの 1 頭は感染後しばらくして死亡している。解剖後、病理標本作製し鏡検したところ、CT+PM 群にのみ肺に器質化肺炎と見られる所見が認められた。また、一部の細気管支では好酸球の浸潤をとまなう細気管支炎も観察された。

表 1 . Worm recovery rate in each group

ID(T)	Immunaize	Male	Female	Total	% recover
49	CT+PM	Dead at 7wks after infection			
50	CT+PM	88	16	104	52.0
54	CT+PM	95	18	113	56.5
55	CT	80	31	111	55.5
56	CT	108	43	151	75.5
58	CT	86	30	116	58.0
59	PM	87	13	100	50.0
62	PM	117	22	139	69.5
65	Cont .	135	25	160	80.0
66	Cont .	87	30	117	58.5

図2．雌虫の虫体数が免疫群で有意に減少した。



D. 考察

以上の結果からは、パラミオシンのワクチン効果については、雌成虫に対する防御効果があったことが認められたが、粘膜経鼻免疫が必ずしも安全ではないということが判明した。しかしながら、回虫感染防御を目的とした回虫抗原を用いた家豚への粘膜経鼻ワクチンなどの研究報告結果では、このような重篤な副作用についての報告が認められない。粘膜経鼻ワクチンの手法そのものが、悪いわけではなく、住血吸虫由来パラミオシンの蛋白とブタとの相溶性が高く、この事が過剰な免疫応答が喚起されたのではないかと推測している。現在、この免疫応答性について検討している。

F. 結語

実際のワクチン開発の効果判定用のモデル実験動物として応用することを本研究の目的として、本年度の研究を行った。経鼻粘膜ワクチンの安全性については、問題が生じたが、ミニブタはワクチン効果判定の実験動物として有効であることが確認された。より簡便に感染虫体数を測定する系を開発する必要があると思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanji Watanabe, Mihoko Kikuchi, Akio Ohno, Raafat Taha Mohamed, Takeshi Nara, Ratawan Ubalee, Masachika Senba, Takuya Iwasaki, Honggen Chen, Yoshiki Aoki, Kenji Hirayama. The miniature pig: A unique experimental model for *Schistosoma japonicum* infection. *Parasitology International*, 53(4):293-9.2004
2. Kenji Hirayama. Immunogenetic analysis of post-schistosomal liver fibrosis. *Parasitology International*, 53(2): 193-7, 2004

2. 学会発表

1. K. Hirayama. The miniature pig as unique model for human *Schistosoma japonicum* vaccine experiments. Forth world congress on vaccines and immunization. September 30 October 3, 2004, Tsukuba Science City/ Tokyo, Japan
2. Kanji Watanabe, Mihoko Kikuchi, Ekhlal Hamed, Takeshi Nara, Takeshi Arakawa, Kazunari Ishii, Masachika Senba, Takuya Iwasaki, Yoshiki Aoki, Kenji Hirayama. The miniature pig as a unique experimental model for human Schistosomiasis japonica. U.S.-JAPAN Cooperative Medical Science Program Parasitic Diseases Panel Annual Meeting. Kyoto, Japan. December 7 - 9, 2004

熱帯医学会九州支部会シンポジウム
ミニプラ日本住血吸虫感染動物モデルを用いたワクチンおよび診断薬の開発

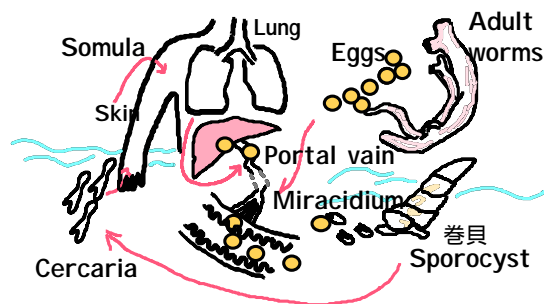
平山 謙二 長崎大学 熱帯医学研究所 疾病生態分野

Vaccine and Diagnostic tools development for the control of *Schistosomiasis japonica*

K. Hirayama

Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki, Japan.

Life cycle of schistosome



Schistosome priority antigens

<i>S. mansoni</i>				<i>S. japonicum</i>	
Identity	Stage	Function		Identity	Phase
Sm28-glutathione S-transferase(GST)	Somula Adult	Enzyme	Mouse 30-60	Sj28-GST	Animal trials
Sm97-paramyosin	Somula Adult	Muscle protein	30	Sj97-paramyosin	Animal trials
Sm62-lrV-5, myosin antigen	All stages	Muscle protein	50-70	Sj62	Research
Sm28-TPI, Triose Phosphate Isomerase	All stages	Enzyme	30-60		
Sm23	All stages	Membrane antigen	40-50	Sj23	Animal trials
Sm14-FABP	Somula	Membrane antigen	65 (outbred)	Sj14	Research

Why we use pigs instead of rodents?

- The rodents model is different from human schistosomiasis
 - The life span of *S. japonicum* is much longer than that of rodents. (The pigs' life span is around 40 years.)
 - One pair infection of *Schistosoma* in mouse is equivalent to 4000 worms infection in man. (expected to be less than 100)
- The pig is one of the reservoir host of *Schistosoma japonicum*.
- Ethical clearance



CLAWN miniature pigs

- Developed by Y. Nakanish, Kagoshima Univ., in 1980s'
 - F1 (Göttingen strain x Ohmini strain)
 - F1 (Landrace strain x Great Yorkshire strain)

CLAWN miniature pigs

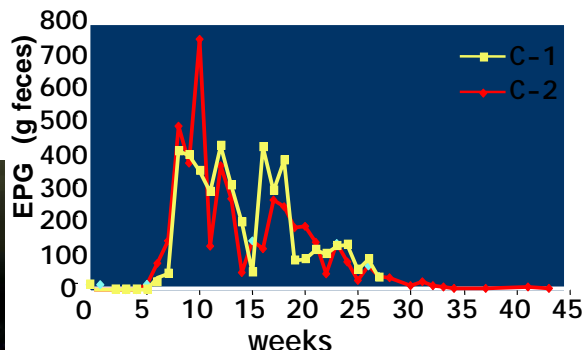
Body weight
1 year after
birth

CLAWN <40 kg
Domestic Pigs 150~200 kg

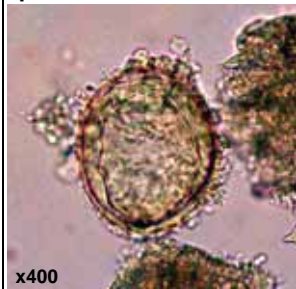
Established closed colony



Fecal eggs number (EPG) in miniature pig infected with *S.j*



Eggs excreted into feces at 7 weeks postinfection



Vaccine trial 1.

Attenuated Cercaria

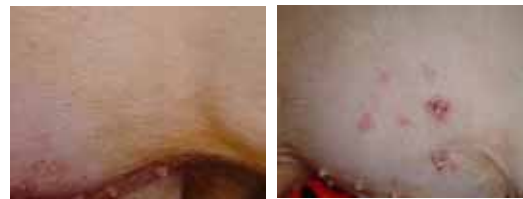
Immunized group (3)

0	6wks	14 wks
400 Attenuated Cercaria	Challenge 200 Cercaria	Fecal Egg count
4 wks old :2.3kg~2.6kg *Attenuated Cercariae 20krad (200Gy at a rate of 33Gy/min)		

Control group (3)

Non-Immune healthy pigs

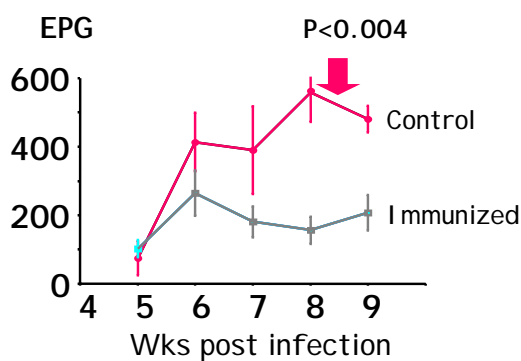
Delayed Type Hypersensitivity after challenge infection with 200 cercariae



P-05 (control)

P-09 (immunized)

Fecal examination

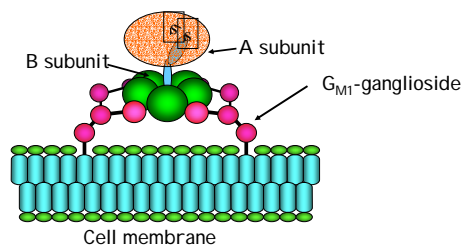


Vaccine trial 2.

Mucosal Immunization with Cholera toxin B subunits and Paramyosin

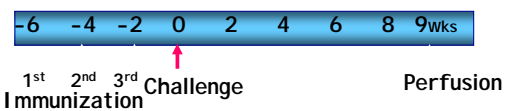
Cholera toxin B subunits (CTB)

1. No toxicity
2. Specific affinity for G_{M1} -ganglioside located in GALT (could function as an effective delivery vehicle for vaccine antigens)



Vaccination schedules

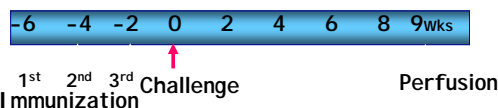
Immunized groups, CT+PM (3), CT (2), PM (2)



1. Immunization;
CT+PM: PM (500ug) + CTB (250ug)
 2. Challenge: 200 *S. japonicum* Cercaria p.c.
 3. Perfusion: Worm recovery, Tissue samples
- Control group (2)
No Treatment

Vaccination schedules

Immunized groups, CT+PM (3), CT (2), PM (2)

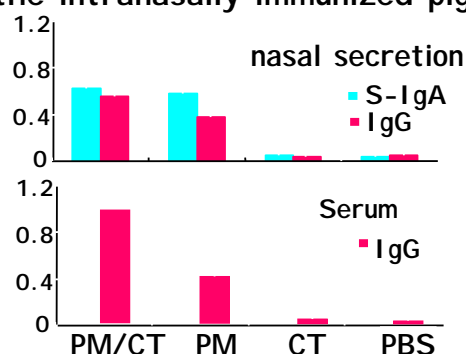


1. Immunization;
CT+PM: PM (500ug) + CTB (250ug)
 2. Challenge: 200 *S. japonicum* Cercaria p.c.
 3. Perfusion: Worm recovery, Tissue samples
- Control group (2)
No Treatment

Immunization procedure



Anti-paramyosin antibody in the intranasally immunized pigs



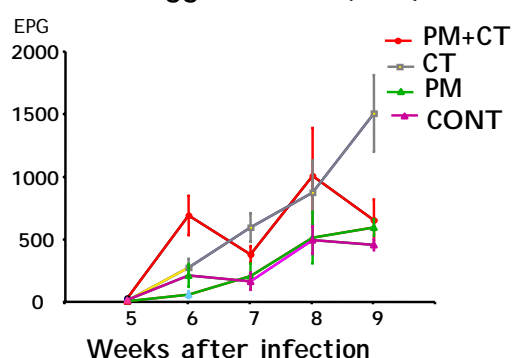
Oncomerania hupensis (Jiangsu strain, China)



Challenge infection to Miniature pigs



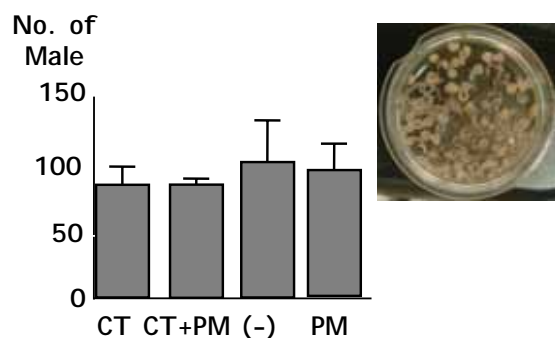
Fecal egg number (EPG)



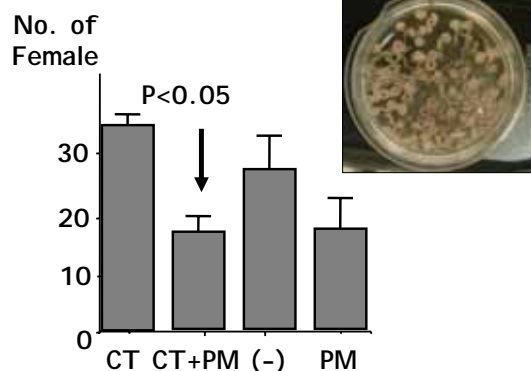
Perfusion 9 weeks after challenge

ID	Vaccine	Male	Female	Total	% recover
49*	CT+PM	Died at 7wks after infection			
50	CT+PM	88	16	104	52.0
54	CT+PM	95	18	113	56.5
55	CT	80	31	111	55.5
56	CT	108	43	151	75.5
58	CT	86	30	116	58.0
59	PM	87	13	100	50.0
62	PM	117	22	139	69.5
65	Cont.	135	25	160	80.0
66	Cont.	87	30	117	58.5

Number of Male Worm

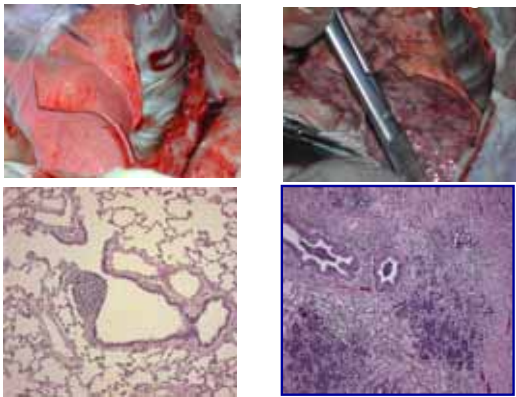
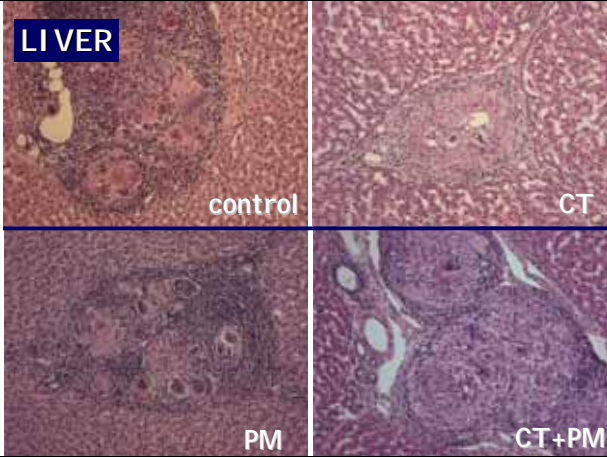


Number of Female worm



Serious Adverse Event Due to CT+PM



ID	Vaccine	Lung Pathology
49*	CT+PM	Died with Pneumonitis
50	CT+PM	Pneumonitis
54	CT+PM	Pneumonitis
55	CT	Normal
56	CT	Mild Pneumonitis
58	CT	Normal
59	PM	Normal
62	PM	Normal
65	Cont.	Normal
66	Cont.	Normal

Summary

- Domestic Pig
 - PM + titermax: 40% worm reduction.
 - As well as attenuated cercariae vaccination.
- Miniature pig
 - Revealed to be Susceptible host.
 - Attenuated cercariae vaccine reduced egg number.
 - Mucosal immunization decreased female worm number.
 - Cholera Toxin plus PM provoked severe acute pneumonitis after challenge infection.

Thank you...

Ryukyu Univ. T.Arakawa
Juntendo Univ. T.Nara
Nagasaki Univ.
K. Watanabe, M. Kikuchi,
K. Ishii, E. Hamedo,
R. Ubalee M. Senba,
T. Iwasaki, H. Chen Y. Aoki

5. BCGの抗原性蛋白質と新規結核ワクチンの開発

大原 直也

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科口腔病原微生物学分野

はじめに

マイコバクテリウム属は好気性の非運動性、無芽胞桿菌であり、また、鞭毛、莢膜をもたない。細胞壁に多量の脂質、特にワックス用の極めて疎水性の強い成分からなるために、酸、アルカリ、有機溶媒に抵抗性が強く、抗酸菌（acid-fast bacillus）と呼ばれる。その中には多くの病原菌が属する。罹患数および症状の重篤度からみるに抗酸菌の感染による慢性疾患の中でもっとも重要なものは結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*）による結核とらい菌（*Mycobacterium leprae*）によるハンセン病である。結核は1999年7月に厚生省が結核緊急事態を宣言したように日本においても相当数の新規患者数があるが、世界レベルではもっと深刻な問題である。WHOの統計によれば、世界人口の3分の1が結核菌に感染しており、全世界で新たに発生する結核患者は年間850万人で、約180万人が結核で死亡している。結核による死亡者の98%以上は発展途上国であり、特にエイズの合併が拍車をかけている。また多剤耐性結核菌が蔓延しており、その感染者数は約5000万人にのぼると考えられている。結核菌は呼吸器を介して感染するが、感染後すぐに発症するのは感染者の約10%であり、ほとんどは持続生残菌（persister）として冬眠状態のまま数十年にわたって潜伏している。その中のまた5%程度のみが二次結核（内因性再燃）として発症する。そして残りの大半のケースはそのまま発症することなく、宿主の死とともに死滅する。

一方、ハンセン病の日本における最近の新規患者数は、毎年、日本人は5名前後、在日外国人は10名前後であり、きわめて少ない。しかし世界的に見れば、現在治療を受けているハンセン病患者は110カ国46万人であり、また、新規患者数は2002年1年間に62万人と報告されている。2002年の国外における新患としては、インド（473,658）、ブラジル（38,365）、ネパール（13,830）、タンザニア（6,492）、モザンビーク（5,830）、マダガスカル（5,482）に多数の発生が見られ、これら6カ国で世界の88%を占める。

このように結核およびハンセン病は今なお重要な感染症であり、新たな治療法の開発とともに予防法の確立、特に新規ワクチンの開発が強く望まれている。結核に対しては生菌ワクチンであるBCGが広く使用されている。これはパスツール研究所のAlbert CalmetteとCarnille Guérinによって強毒菌である牛型結核菌（*Mycobacterium bovis*）を15年間、231代にわたってグリセリン胆汁馬鈴薯培地に継代培養して得られた、病原性のない弱毒菌である。これまでに30億人以上に接種され、持続性が長く、安全性についても十分に証明されている、しかも安価なワクチンである。当初は経口投与であったが、すぐに経皮投与に切り替えられ現在に至っている。また、結核だけでなく、他のマイコバクテリアによる感染症に対しても有効と考えられている。しかし、さまざまな疫学調査の結果等からすると、その効果について疑問視されており、乳幼児に対しては有効であるが、成人の肺結核に対しては効果があまり無いというのが一般的な見解となっている。ところで、BCGの効果を左右する要因として、用量、接種スケジュール、被接種者の遺伝的背景、環境中のマイコバクテリアとの接触頻度がある。また使用する亜株の種類によっても効果が異なることが示唆されている。BCGはもともPasteur研究所で作成されたが、これが株分けされ、各国で使用されている。結核菌のゲノム配列が決定されたあと、各国で使用されている亜株のゲノムについて検討され、それぞれ亜株で様々な領域が脱落していることが明らかになった（Behr MA et al., 1999）。現在WHOでどの株を世界の標準株とすべきかの検討がされている。

このような状況の中で著効な結核ワクチンの開発が求められている。結核ワクチンが保持すべき性状は、1回の接種で、長期の免疫効果（メモリー）が得られること、乳幼児に使用されている他のワクチンと併用できること、世界的使用できること、ツベルクリン反応を引き起こさないこと、そして安全、安定でかつ安価であることである。様々なタイプの結核ワクチン

の開発が世界中で進行しており、主要なものとして、DNA ワクチン、菌体蛋白質あるいは細胞壁脂質等を使用したサブユニットワクチン、免疫惹起能の強い蛋白質あるいはサイトカインを産生する組換え BCG ワクチン、弱毒(栄養要求株)化したマイコバクテリア、非定型抗酸菌がある。

結核ワクチンの開発ではマウス、モルモット、カンクイサルが動物モデルとしてよく使用されている。マウスは結核菌に対して比較的抵抗性であり、重篤な病理像が見られない。しかし、細胞レベル、分子レベルでの解析が容易である。これに対してモルモットは結核菌に対する感受性が高く、病変部位も人のものに近い。完全密封可能なチャンバー内にモルモットをおき、結核菌を含むエアロゾルを暴露する噴霧感染が推奨されている。しかし、サイトカインについてもまだまだ不明なものが多く、解析が困難である。カンクイサルはヒトに最も近い動物モデルであることから理想的であるが、使用できる数、施設ともに限られている。

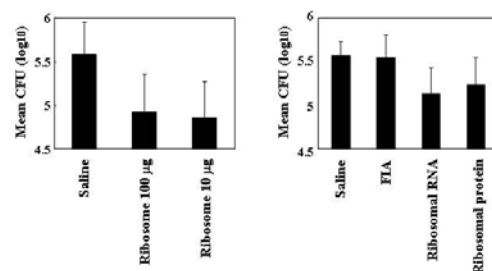
ところでマイコバクテリアでは *Mycobacterium ulcerans* が産生する mycolactone 以外には毒素は知られておらず、マイコバクテリアの感染によって生じる病態は主に感染宿主の免疫反応によって生じる。一般に細胞性免疫優勢に傾けば、感染した菌を排除する方向に働くと考えられている。したがってサブユニットワクチン、DNA ワクチンあるいは組換え BCG ワクチンを作成においては T 細胞を強く活性化する抗原を標的とする場合が多い。これまでにマイコバクテリアのさまざまな抗原蛋白質が調べられているが、抗原性の強い蛋白質の主要なものに・抗原群(Ag85, MPT/MPB51)、ESAT6、CFP10、ストレス蛋白質(HSP65、 σ -crystallin)、Mtb8.4、Mtb9.8、Mtb32、Mtb39、Mtb40、Mtb41、19kDa lipoprotein、PE-PGRS、PEE-MPTR ファミリーが知られている。

BCG のリボゾームの免疫活性とリボゾームワクチン

我々はリボゾームと分泌蛋白質について着目し、研究を進めてきた。Youmans 夫妻は 1960 年代に、結核菌弱毒株 H37Ra 株のリボゾーム画分で免疫することにより結核菌強毒株 H37Rv 株の感染を予防できることを示した (Youmans AS and Youmans GP, 1965)。そして、その本体はリボゾーム中の RNA であるというのが彼

らの結論であった。その後 1980 年代までリボゾームワクチンの研究は様々な病原細菌に対しておこなわれた (Gregory RL, 1986)。その結果、免疫活性の本体については RNA にあるとするもの、蛋白質に由来するというもの、どちらにもあるというもの等いろいろであった。ところで、結核菌のリボゾームは 16S rRNA を中心に 19 種類 22 個のリボゾーム蛋白質が集合した 30S サブユニットと、23S rRNA と 5S rRNA を中心に 34 種類 34 個のリボゾーム蛋白質が集合した 50S サブユニットが合わさった 70S リボゾームである。我々はリボゾーム中の免疫活性の強い物質を探し、ワクチンとすることを企てた。リボゾーム画分は粗精製であり、さらに種々の蛋白質が含まれる。日本で使用されている BCG 日本株からリボゾームを精製し、マウスを免疫するとフットパッド中に接種したらい菌の増殖を抑制した (Matsuoka et al., 1997, 図 1)。

Number of *M. leprae* in the footpads of mice vaccinated with ribosomal fraction



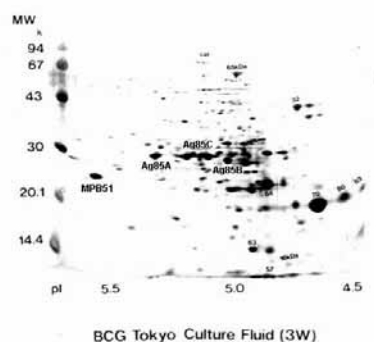
Matsuoka et al., 1997

しかし、リボゾームを RNA 画分と蛋白質画分に分画するとその効果は著しく減少した。遅延型過敏反応 (DTH 反応) と T 細胞の増殖反応についても 70S リボゾームの場合には精製ツベルクリン (PPD; purified protein derivative) と同程度の活性を示したが、RNA 画分と蛋白質画分に分画した場合にはいずれの画分もその活性が著しく減少した。次に蛋白質画分から精製した各リボゾーム蛋白質について T 細胞の増殖反応を調べたが、強い活性を示すものは認められなかった (Miyazaki et al., 1999)。さらに一度分画した RNA 成分と蛋白質成分を同時に接種しても活性が戻らなかった。以上のことからリボゾームの免疫活性は RNA 成分と蛋白質成分が複雑な構造をとることにより生じるものであるとの結論に至った。

分泌蛋白質の抗原性

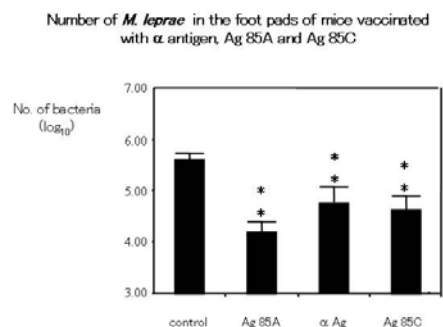
BCG による感染防御免疫は生菌の接種に

よって得られるが、死菌では得られないことがよく知られている。生菌と死菌の違いとして、菌体外へ産生分泌される成分の有無があげられる。すなわち、生菌では分泌蛋白質と総称される種々の蛋白質が持続的に菌体外に産生・分泌されるが、死菌ではそれらの分泌はほとんど無い。Pal と Horwitz は結核菌の分泌蛋白質で免疫することによりある程度の結核菌の感染防御ができたことを報告している (Pal & Horwitz, 1992)。分泌蛋白質によって誘導される感染防御免疫はらい菌の感染に対しても有効である (Matsuoka et al., 1997)。結核菌、BCG の培養上清中にはさまざまな蛋白質が含まれる (図 2)。



この中で 抗原を含む Ag85 complex という蛋白質群が感染防御抗原であることが最初に示された (Horwitz et al., 1995)。抗原が初めて精製、同定されたのは約 40 年前であり、阪大微研の米田博士と福井博士によってなされた (Yoneda & Fukui, 1965)。両博士によりこの蛋白質抗原は高度な純度にまで精製され、結核菌の主要蛋白質抗原であることが明確に示された。1989 年に当時阪大微研にいた山田毅博士と味の素株式会社中央研究所によって BCG の 抗原遺伝子がクローニングされた (Matsuo et al., 1988)。この遺伝子レベルの解析がきっかけとなり、その後海外のグループにより構造の類似した蛋白質抗原が複数あることがわかり、Ag85 complex と総称されている。Ag85 complex は 85A、85B= 抗原、85C の 3 種類の蛋白質からなり、結核菌では全分泌蛋白質の約 30% を占める。その後同じく産生量の多い分泌蛋白質である MPT/MPB51 蛋白質が部分的に類似の配列を持つことが明らかとなった (Ohara et al., 1995)。抗原はフィブロネクチンと結合すること、また、ミコール酸の合成に関与する酵素であることが明らかとなった。Ag85 complex は IFN- の産生を

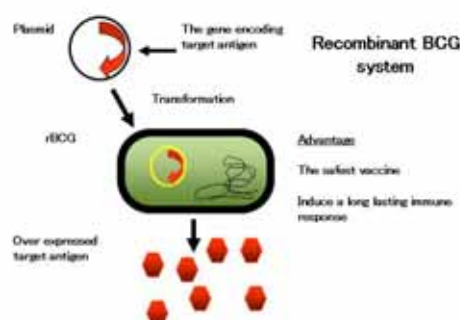
誘導し、感染を予防する防御抗原であることもわかってきた。Ag85 complex の感染防御免疫誘導能は高く、C57BL/6 マウスを用いた実験では 2mg の免疫でらい菌の増殖を抑制することができた (Naito, 2000, 図 3)。



Naito et al., 2000

組換え BCG ワクチン

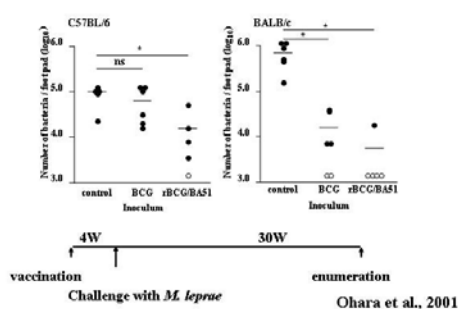
1980 年後半、抗酸菌に遺伝子組み換え技術が導入されたことによって BCG に新たな展開がおこった。組換え BCG ワクチンの開発である。まず米国 Bloom のグループが BCG に形質転換可能な抗酸菌 - 大腸菌シャトルベクターを開発した (Snapper et al., 1988)。ほぼ同時にフランスパスツール研究所でも同様のベクターが開発された。またバクテリオファージを利用した系も開発されている。1991 年、Bloom のグループ (Stover ら) と Young のグループによって、これらのベクターを利用して外来遺伝子を導入した BCG を作成し、宿主に免疫応答を誘導させた報告がなされた (Stover et al., 1991; Aldovini & Young, 1991)。前述の山田毅博士と味の素株式会社中央研究所のグループは、抗原の分泌シグナルを応用し、外来抗原を BCG 菌体外に分泌する系を開発した (Matsuo et al., 1990, 図 4)。



Stover らは 1993 年に *Borrelia burgdorferi*

の表層リポ蛋白質を発現する BCG を動物に投与し、感染を防御できたと報告したが、これが組換え BCG による感染防御の最初の報告である (Stover et al., 1993)。これまでにさまざまな病原体および疾患を対象に組換え BCG の作製が行われている (Ohara et al., 2001a)。ところで、我々は分泌系をベースとして組換え BCG の研究を行ってきた。まず味の素中央研究所および北大免疫研の生田和良博士のグループとの共同研究で、HIV-1 の V3 領域の 15 アミノ酸をコードする DNA 断片を・抗原遺伝子に挿入し、このキメラ蛋白質を発現する組換え BCG を作製した。この研究はこの組換え BCG を接種されたマウスではこのエпитープ特異的な CD8 陽性 CTL が誘導された (Kameoka et al., 1994)。また HIV-1 の gag p17 の B 細胞エпитープと・抗原のキメラ蛋白質を発現する組換え BCG を接種したマウスでは最終免疫後このエпитープを認識する交代の産生が 14 ヶ月以上持続した (Wada et al., 1996)。ところで、菌体成分の中で感染防御抗原が明らかとなれば、それを多く産生させることで、BCG のワクチンとしての効果を上昇できる可能性がある。Ag85 complex の遺伝子をプラスミドにつなぎ、そのプラスミドで BCG を形質転換することによって Ag85 complex 過剰産生株を作製し、感染研松岡博士、野間口博士との共同研究で感染防御実験をおこなった。Ag85A 過剰発現株 rBCG/85A あるいは Ag85A、・抗原 (=85B) および MPB51 の 3 抗原を過剰発現する rBCG/BA51 で免疫したマウスでは、その後感染させたら菌の増殖が顕著に抑制された (Ohara et al., 2000, 2001b)。その効果は親株である BCG 日本株よりも顕著であり、BALB/c マウスにおいては 5 匹中 4 匹において検出限界以下であった (図 5)。

Short term protective efficacy of rBCG/BA51



これらの過剰発現株接種マウスにおいてはマイコバクテリアの感染防御に重要な IFN- γ 及

び NO 産生量は増加していた。ほぼ同時に Horwitz らは異なる作製法により Ag85A 過剰発現する組換え BCG を作製し、結核菌に対する感染防御効果が強いことを報告している (Horwitz et al., 2000)。Ag85 complex は DNA ワクチンの対象にもなっており、有効であるとの報告が複数のグループによってなされている。我々もマウス及びモルモットを用いて、結核菌の感染に対して Ag85 過剰発現株および Ag85 DNA ワクチンの効果を調べ、著効であることをモルモットおよびマウスを用いて確認した。現在近畿中央胸部疾患センターの岡田全司博士との共同研究で、感染防御に有効な他の抗原についても組換え BCG を作製し、動物実験を進めているところである。

おわりに

この約 15 年あるいはその基礎研究からすると 20 年の間に様々なタイプの抗結核ワクチン候補が作製され、その数は 350 種類以上にも及ぶ。動物実験では効果の著しいものが多く報告されているものの現行の BCG ワクチンを凌駕するものは少ない。その中にあるにしても幾つかについては有望とされ、phase I の臨床試験に入っている。しかし、結核という病気そのものが長い経過を経る慢性疾患であり、感染後すぐに発症する割合も低いことから、実際にそのワクチン候補が有効であるかの判定が難しく、しかも判定まで長期の時間がかかる。現在開発中のワクチン候補の判定が下されるのは数十年後とみられている。組換え BCG ワクチンについてもその真の評価が下されるまでに長期間かかるであろうが、動物実験だけでなく、実際にヒトに対しても有効なワクチンの開発をめざしたい。

謝辞

BCG の抗原と BCG の宿主 ベクター系については味の素株式会社中央研究所松尾和浩博士ら、リボゾームの研究は九州大学大学院農学研究院の木村誠博士のグループ、HIV-1 については北海道大学免疫科学研究所の生田和良博士 (現大阪大学微生物学研究所) のグループ、らい菌の感染実験は感染症研究所ハンセン病センターの松岡正典博士と野間口博子博士、結核菌の感染実験はモルモットについては感染症研究所の山本三郎博士と Texas A&M の David McMurray 博士のグループ、マウスについては国立病院機構近畿中央胸部疾患センターの岡田全司博士のグループとの共同研究で

ある。共同研究を推進してくださいました皆様にお礼申し上げます。また、全体を通じてほとんどの研究は長崎大学名誉教授山田毅博士のリーダーシップのもとにおこなわれた。この場を借りて感謝の意を表します。

文献

Behr MA, Wilson MA, Gill WP, Salamon H, Schoolnik GK, Rane S, and Small PM. (1997) Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science* 284: 1520-1523.

Youmans AS and Youmans GP. (1965) Immunogenic activity of a ribosomal fraction obtained from *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Bacteriol.* 1965:1291-1298.

Gregory RL. (1986) Microbial ribosomal vaccines. *Rev. Infect. Dis.* 8: 208-217.

Matsuoka M, Nomaguchi H, Yukitake H, Ohara N, Matsumoto S, Mise K, and Yamada T. (1997) Inhibition of multiplication of *Mycobacterium leprae* in mouse foot pads by immunization with ribosomal fraction and culture filtrate from *Mycobacterium bovis* BCG. *Vaccine* 15: 1214-1217.

Miyazaki C, Ohara N, Yukitake H, Kinomoto M, Matsushita K, Matsumoto S, Mizuno A, and Yamada T. (1999) Host immune responses to ribosome, ribosomal proteins, and RNA from *Mycobacterium bovis* bacille de Calmette-Guérin. *Vaccine* 17: 245-251.

Pal PG and Horwitz MA. (1992) Immunization with extracellular proteins of *Mycobacterium tuberculosis* induces cell-mediated immune responses and substantial protective immunity in a guinea pig model of pulmonary tuberculosis. *Infect. Immun.* 60: 4781-4792.

Horwitz MA, Lee BW, Dillon BJ, and Harth G. (1995) Protective immunity against tuberculosis induced by vaccination with major extracellular proteins of *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92:1530-1534.

Yoneda M and Fukui Y. (1965) Isolation, purification, and characterization of extracellular antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. Rev. Respir. Dis.* 92: 361-370.

Matsuo K, Yamaguchi R, Yamazaki A, Tasaka H, and Yamada T. (1988) Cloning and expression of the *Mycobacterium bovis* BCG gene for extracellular antigen. *J. Bacteriol.* 170: 3847-3854.

Ohara N, Kitaura H, Hotokezaka H, Nishiyama T, Wada N, Matsumoto S, Matsuo T, Naito M, and Yamada T. (1995) Characterization of the gene encoding the MPB51, one of the major secreted protein antigens of *Mycobacterium bovis* BCG, and identification of the secreted protein closely related to the fibronectin binding 85 complex. *Scand. J. Immunol.* 41: 433-442.

Naito M, Matsuoka M, Ohara N, Nomaguchi H, and Yamada T. (1999) The antigen 85 complex vaccine against experimental *Mycobacterium leprae* infection in mice. *Vaccine* 18: 795-798.

Snapper SB, Lugosi L, Jekkel A, Melton RE, Kieser T, Bloom BR, and Jacobs WR Jr. (1988) Lysogeny and transformation in mycobacteria: stable expression of foreign genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 85: 6987-6991.

Stover CK, de la Cruz VF, Fuerst TR, Burlein JE, Benson LA, Bennett LT, Bansal GP, Young JF, Lee MH, Hatfull GF, et al. (1991) New use of BCG for recombinant vaccines. *Nature* 351: 456-460.

Aldovini A and Young RA. (1991) Humoral and cell-mediated immune responses to live recombinant BCG-HIV vaccines. *Nature* 351: 479-482.

Matsuo K, Yamaguchi R, Yamazaki A, Tasaka H, Terasaka K, Totsuka M, Kobayashi K, Yukitake H, and Yamada T. (1990) Establishment of a foreign antigen secretion system in mycobacteria. *Infect. Immun.* 58: 4049-4054.

Stover CK, Bansal GP, Hanson MS, Burlein JE, Palaszynski SR, Young JF, Koenig S, Young DB, Sadziene A, and Barbour AG. (1993) Protective immunity elicited by recombinant bacille Calmette-Guérin (BCG) expressing outer surface protein A (OspA) lipoprotein: a candidate Lyme disease vaccine. *J. Exp. Med.* 178: 197-209.

Ohara N and Yamada T. (2001a) Recombinant BCG vaccines. *Vaccine* 19: 4089-4098.

Kameoka M, Nishino Y, Matsuo K, Ohara N, Kimura T, Yamazaki A, Yamada T, and Ikuta K. (1994) Cytotoxic T lymphocyte response in mice induced by a recombinant BCG vaccination which produces an extracellular antigen that fused with the human immunodeficiency virus type 1 envelope immunodominant domain in the V3 loop. *Vaccine* 12: 153-158.

Wada N, Ohara N, Kameoka M, Nishino Y, Matsumoto S, Nishiyama T, Naito M, Yukitake H, Okada Y, Ikuta K, and Yamada T. (1996) Long-lasting immune response induced by recombinant bacillus Calmette-Guérin (BCG) secretion system. *Scand. J. Immunol.* 43: 202-209.

Ohara N, Matsuoka M, Nomaguchi H, Naito M, and Yamada T. (2000) Inhibition of multiplication of *Mycobacterium leprae* in mouse foot pads by recombinant Bacillus Calmette-Guérin (BCG). *Vaccine* 18: 1294-1297.

Ohara N, Matsuoka M, Nomaguchi H, Naito M, and Yamada T. (2001b) Protective responses against experimental *Mycobacterium leprae* infection in mice induced by recombinant Bacillus Calmette-Guérin over-producing three putative protective antigen candidates. *Vaccine* 19: 1906-1910.

Horwitz MA, Harth G, Dillon BJ, and Maslesa-Galic' S. (2000) Recombinant bacillus calmette-guérin (BCG) vaccines expressing the *Mycobacterium tuberculosis* 30-kDa major secretory protein induce greater protective immunity against tuberculosis than conventional BCG

vaccines in a highly susceptible animal model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97:13853-13858.

平成 17 年 1 月 22 日（土）熱帯医学会九州支部大会 シンポジウム 2 （9:30 - 12:00）

スマトラ沖地震津波による感染症流行対策支援

熱帯医学は何をすべきか・何ができるか

司会：嶋田雅暁（長崎大学・熱帯医学研究所・熱帯感染症研究センター長）

1. これまでの対策の経過 門司和彦
2. 現地報告（写真と電話） 國井 修
3. 臨床の立場から 渡辺 浩
4. 蚊の生態の変化 高木正洋
5. マラリア流行予測 中澤秀介
6. デング熱等の流行予測 井上真吾
7. （再度の現地報告は早朝出発のため中止）
8. 総合討論：「スマトラ沖地震後感染症対策支援プロジェクトチーム」他
（科研費メンバーである国立国際医療センター・中村哲先生も参加されます。）

時系列整理：スマトラ島沖地震津波に関する熱研の対応（1月16日まで）

- 1 月 16 日（日） スリランカ第一陣出発（國井以下 5 人）予定
- 1 月 14 日（金） 科研費「スマトラ島沖地震津波後の感染症流行対策：基礎調査」交付決定
- 1 月 11 日（火） 第 1 回支援 PT 会合。50 名参加。情報提供（電話相談窓口、Web 上発信）、
現地調査・研究の方向性・方法論、現地の人材育成のあり方などを議論。
- 1 月 10 日（月） 岡部国立感染症研究所感染症情報センター長と意見交換（國井）
- 1 月 7 日（金） 厚労省で、厚生科学課長、健康危機管理官、国際課、結核感染症課、
指導課担当者にブリーフィング。 NHK ニュース 7 および BS ニュース取材。
- 1 月 6 日（木） 北海道大学との共同チーム作成に合意
WHO 東南アジア事務局の担当者と電子メールにて意見交換（國井）
- 1 月 5 日（水）： 教授会協議
- 長崎大学は熱帯医学研究所と医歯薬学総合研究科合同で「スマトラ島沖地震後感染症対策
支援プロジェクトチーム」（以下、支援 PT という）を発足。リーダーは熱研國井教授。

研究計画の概要

研究課題 スマトラ島沖地震津波後の感染症流行対策：基礎調査

研究代表者 國井 修（長崎大学・熱帯医学研究所・教授）

研究目的 2004年12月26日のスマトラ島沖地震津波による死者は15万人を超えたが、数百万人におよぶ被災生存者にも多くの健康被害が生じており、また、今後も被害の拡大が予想されている。上下水道システムは崩壊し、ヒトおよび動物の死骸が放置され、下痢症を始めとした急性感染症の流行リスクが確実に増大している。また、今後、蚊媒介性疾患や、ねずみ媒介性疾患等の流行リスクが増大するものと予測される。しかし、そのリスクの様相は把握されておらず、現状把握は緊急性を要する研究課題であり、今後のリスク推移、それに基づく対策ニーズの把握のためにも不可欠な作業である。本研究はスリランカとインドネシアにおいて、津波災害後の感染症流行リスク・感染性疾患発生・対策ニーズの推移を明らかにする基礎データを収集し、継続的調査研究の実行可能性、具体的方法論・枠組を検討することを目的とする。

長崎大学・熱帯医学研究所および大学院歯薬研究科、北海道大学・大学院獣医学研究科および医学研究科、国立国際医療センターで研究組織を構成し、疫学・臨床熱帯医学・医昆虫学・獣医学・熱帯公衆衛生学の広範囲な分野での研究を迅速に展開し、今後の国内全体および国際的な共同研究の創造に貢献する。また、医学、獣医学の分野のみならず、生態学、環境学、災害工学などとの将来の連携を視野に入れる。

研究内容

1) 現状調査

1-1) 疾患の把握

下痢症、マラリア、デング熱、呼吸器感染症等の有病率を把握する。

1-2) 疾患発生リスクの把握

疾病媒介蚊の調査・採集（幼虫・成虫）、その他の衛生昆虫・ネズミ等の把握、犬、猫、家畜・野性動物の状況、安全な水の供給状況、人々の感染症リスク低減・増加行動を把握する。

1-3) 対策（予防対策・治療）の把握

疾患把握状況、予防対策の有無（消毒薬の有無、散布の状況等）、治療サービスの有無（薬の供給、医療マンパワーの過不足）、食料・安全水の供給、シェルターの有無と衛生状況、メンタルヘルス・社会的サポートの有無を調査、把握する。

2) 推移（経時）研究のフィージビリティ調査

現状調査とともに今後必要な研究を検討し、それが被災地域で実施可能かを調査する。

被災国と日本、および国際的な研究体制のあり方を検討する。

2-1) 疾病の経時的推移研究の可能性の検討

現地共同研究者と共に主要疾患の発生の推移がモニタリングできるかを調査する。診断基準、診断方法などの標準化を検討する。

2-2) 疾患発生リスク経時的推移研究の可能性の検討

上記の疾病発生リスクの継続的・系統的把握が現地共同研究者を中心に遂行可能かを判断する。継続調査のために必要なサポートを評価・検討する。

2-3) 対策（予防対策・治療）の経時的推移研究の可能性の検討

災害地において崩壊した保健システムがどのように再建するかをモニターすると共に、今後の保健システム再建プログラムの検討につなげる。

3) 現地調査に基づく中長期的感染症対策および対策研究の提案

上記の具体的研究を通じて、災害後に効果的な中長期的感染症対策を提案するとともに、文部科学省や感染症コンソーシアム（仮称）等に対し、必要な感染症研究についての提言を行う。

研究組織

(研究代表者)

氏名(年齢)	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担
國井 修 (42)	長崎大学・熱帯医学研究所・教授	国際保健政策・緊急援助	全体総括・現地調査に基づく中長期感染症対策の提案

(研究分担者)

氏名(年齢)	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担
嶋田雅晴 (56)	長崎大学・熱帯医学研究所・教授	熱帯病情報学	感染症発生リスクの総合評価・モデリング
高木正洋 (58)	長崎大学・熱帯医学研究所・教授	昆虫学	蚊媒介性疾患および蚊の発生リスク評価
砂原俊彦 (38)	長崎大学・熱帯医学研究所・COE 研究員	昆虫生態学	蚊媒介性疾患および蚊の発生リスク調査
神原廣二 (62)	長崎大学・熱帯医学研究所・教授	原虫学	マラリアおよび原虫症の発生リスク調査
中澤秀介 (63)	長崎大学・熱帯医学研究所・助手	原虫・マラリア学	マラリアの発生リスク調査
森田公一 (48)	長崎大学・熱帯医学研究所・教授	ウイルス学	蚊媒介性ウイルス疾患の発生リスク評価
井上真吾 (42)	長崎大学・熱帯医学研究所・助手	ウイルス学	蚊媒介性ウイルス疾患の発生リスク調査
岩崎琢也 (49)	長崎大学・熱帯医学研究所・教授	病理学	検体からのウイルス検出および病理研究
大石和徳 (51)	長崎大学・熱帯医学研究所・助教授	熱帯感染症学	デング熱・レプトスピラ症のリスク評価
渡辺 浩 (43)	長崎大学・熱帯医学研究所・講師	感染症・旅行医学	デング熱・レプトスピラ症のリスク調査
門司和彦 (61)	長崎大学・熱帯医学研究所・教授	人類生態学	住民の感染リスク増進・低減行動
錦織信幸 (32)	長崎大学・熱帯医学研究所・助手	熱帯医学・疫学	避難キャンプにおける感染症流行制御
河野 茂 (55)	長崎大学・大学院医歯薬総合研究科・教授	呼吸器感染症学	呼吸器感染症の発生リスク評価
東山康仁 (40)	長崎大学・大学院医歯薬総合研究科・助手	呼吸器感染症学	呼吸器感染症の発生実態調査・情報解析
中込 治 (51)	長崎大学・大学院医歯薬総合研究科・教授	分子疫学	ロタ等による下痢症発生リスク評価
アハメド・カムル ディン (42)	長崎大学・大学院医歯薬総合研究科・講師	熱帯感染症学	下痢症発生リスク評価
青柳 潔 (44)	長崎大学・大学院医歯薬総合研究科・教授	公衆衛生学	飲用水の安全評価
高島郁夫 (57)	北海道大学・大学院獣医学研究科・教授	公衆衛生学	災害後の環境衛生改善（スリランカ）
柿村孝司 (56)	北海道大学・大学院獣医学研究科・教授	病態病理学	動物（家畜、ペット、野生動物）の疾病診断
玉城英彦 (56)	北海道大学・大学院医学研究科・教授	疫学・感染症学	被害状況疫学調査・公衆衛生対策調査
澤 洋文 (44)	北海道大学・大学院医学研究科・教授	ウイルス学・病理学	発生疾患の診断・治療状況調査
中村 哲 (52)	国立国際医療センター・研究所・室長	病原微生物学・疫学	災害後のコレラ発生環境評価・対策

(現地共同研究者)

インドネシア	Prof Dr Voes Prijatna Dachlan, アイルランガ大学熱帯医学センター長
スリランカ	Dr H. Abeygunawardene, University of Peradeniya 獣医学部長
バングラデシュ	Prof Dr David Sack, 国際下痢疾患研究所所長

「スマトラ島沖地震津波後の感染症流行対策：基礎調査」研究計画の概要

現状の調査

疾患の把握

- ・下痢症、マラリア、デング熱、呼吸器感染症等の有病率

疾患発生リスクの把握

- ・疾病媒介蚊の調査・採集
- ・その他衛生昆虫・ネズミ等の把握
- ・犬、猫、家畜、野生動物の状況
- ・安全な水の供給状況
- ・被災者の感染症リスク低減・増加行動

対策（予防・治療）の把握

- ・疾患把握状況
- ・予防対策（消毒薬散布等）の有無
- ・治療サーピス（薬の供給等）の有無等

今後必要な研究内容・研究体制の検討

疾病の経時的推移

- ・現地共同研究者と共に主要疾患の発生の推移をモニタリングする体制構築を目指す。
- ・有効な診断基準、診断方法の標準化の検討

疾病の発生リスクの経時的推移

- ・現地共同研究者と共に左記発生リスクの継続的・系統的把握を行う体制構築を目指す。
- ・継続的な調査に必要なサポートの評価・検討

対策（予防・治療）の経時的推移

- ・崩壊した保健システムの再建状況の調査
- ・有効な再建プログラムの検討

期待される成果

- ◎ 感染症の発生状況の把握
- ◎ 今後の感染症の発生リスクの検討、継続的調査体制の構築
- ◎ 感染症対策（予防・治療）の現状把握と再建のサポート

提言

- ◎ 災害後に効果的な中長期的感染症対策に関する提案
- ◎ 文部科学省、感染症コンソーシアム^(注)等に対し、今後必要な感染症研究に関する提言

(注)：各国立大学の感染症関係附属設置研究所長、厚生労働省及び農林水産省関連研究機関代表者等による、感染症研究の推進を目的とした任意団体。

スマトラ島沖大規模地震及びインド洋津波被害

被災地域における感染症の流行に備えるため、
長崎大学熱帯医学研究所と医歯薬学総合研究科では、
「スマトラ沖地震後感染症対策支援プロジェクトチーム」を発足し、
以下の項目について活動を開始しました。

1. 援助活動のための感染症に関する情報提供・電話相談窓口・メール相談窓口を設置しました。

担当: 海外旅行外来を運営している感染症内科(旧熱研内科)(長崎大学医学部・歯学部附属病
電話番号: 095-849-7384
メールアドレス: travelmed@ml.nagasaki-u.ac.jp

よくある質問集

2. 予想される感染症流行に対応するための現地調査を行うため、準備を開始しました。

3. 現地専門家の人材育成等を他大学の協力も得て実施する予定です。

NEW ENTRIES

<< 次の記事

前の記事>>

[明日のシンポジウム](#)

(01/21)

[シンポジウムでの現地報](#)

[告 \(01/21\)](#)

[少なくともこの文献だけ](#)

[は読みましょう \(01/20\)](#)

[地域研究コンソーシア](#)

[ム・社会連携研究会](#)

[\(1/18\) 報告 \(01/20\)](#)

[マラリア? \(01/20\)](#)

[國井教授からの報告](#)

[\(Thu, 20 Jan 2005](#)

[03:07:10 +0900\)](#)

[\(01/20\)](#)

[メーリングリストの立上](#)

[げに際してのご連絡](#)

[\(01/19\)](#)

[先遣隊報告 \(01/19\)](#)

[第3回PTミーティング](#)

[\(01/19\)](#)

[第2回PTミーティング](#)

[\(01/19\)](#)

国際緊急援助隊医療チーム第3次隊に長大から3名が参加します。

インドネシア津波災害に対する国際緊急援助隊医療チーム第3次隊

第2陣 メンバーリスト

(派遣期間 2005年1月23日～2005年1月31日:インドネシア)

長崎大学からの3名は以下の通りです。

高木 正洋 長崎大学熱帯医学研究所生物環境分野 教授

砂原 俊彦 長崎大学熱帯医学研究所生物環境分野 COE研究員

石田 正之 長崎大学医学部歯学部附属病院 感染症内科(熱研内科)・医
員

他のメンバーは以下の通りです。

田中 政宏 国立感染症研究所 感染症情報センター主任研究官

重松 美加 国立感染症研究所 感染症情報センター主任研究官

沖田 陽介 国際協力機構 国際緊急援助隊事務局 業務調整員

CATEGORIES

[熱帯医学研究所からの](#)

[発表\(10件\)](#)

[情報提供\(3件\)](#)

[⇒ よくある質問\(1件\)](#)

[現地調査\(7件\)](#)

[リンク\(1件\)](#)

[現地からの報告\(1件\)](#)

[コメント](#)

[コメントする](#)

name:

| [admin](#) | 11:36 | [comments \(0\)](#) | [trackback \(0\)](#) | [熱帯医学研究所からの発](#)
[表](#) |

現在の
USE

スリランカ先遣隊現地報告

国井 修 熱帯感染症研究センター・教授
錦織信幸 熱帯感染症研究センター・助手
富尾 淳 東京都立墨東病院・救急医
鈴木 基 井上病院・感染症医(熱研・内科)
阿部朋子 熱帯感染症研究センター・大学院生

第29回日本熱帯医学会九州支部大会
 (2005年1月、長崎)

アンパラ県カルムナイ地区



- 津波の影響を受けたのは海岸から1キロまでの帯状の住宅密集地(ピンク色の地域)
- アンパラ市内への道は左手に続く
- ここで主に紹介するのは地図の中心あたり、サイナマルドゥとカラティブの二つの小行政区区域の様子である



アンパラ市内には津波による被害はない

Ampara県Kalmunai地区の被災状況

- 椰子の木の並ぶ砂浜沿いに幅1kmの住宅密集地域が約10kmにわたって続く
- 周辺は海拔2mの水田・湿原地帯
- 主な産業は漁業



Ampara県Kalmunai地区の被災状況

海岸線に沿って帯状に分けられる被災レベル

- 海岸から200m: severely affected area
- 200~500m: moderately affected area
- 500~1000m: slightly affected area
- 1000m: non-affected area

Ampara県Kalmunai地区の被災状況

- 被災後48時間はほぼ全域で電力供給停止
 - その後はseverely affected area以外では復旧
- Kalmunai地域には80の避難所に101980人の被災者(現在はもっと少ない)
- 地域内のSainthamaruthu地区の避難所で日本の国際緊急援助隊(JMTDR)が活動

Sainthamaruthu区域の場合



- 幅1kmの帯状の住宅密集地域
- 1.5kmの海岸線

Sainthamaruthuの地図
 右側が海岸線
 中心の青い線の右側(500m)が津波が直接及んだ地域

Sainthamaruthu地区の場合

海岸から200m: severely affected area (1)



- 全面的に津波に覆われた
- 大部分の建築物が倒壊
- 倒壊を免れた建築物も内部の破損が著明

Sainthamaruthu地区の場合

海岸から200m: severely affected area (2)



水道、電気などライフラインの長期的な途絶

浸水による井戸の汚染

Sainthamaruthu地区の場合

海岸から200m: severely affected area (3)

海岸から約100mにあったDistrict Hospitalと、海岸周辺の様子



Sainthamaruthu地区の場合

200~500m: moderately affected area



- 波が押し寄せたが、浸水は軽度
- 一部の建築物の倒壊
- 水道供給の停止
- 井戸への影響

Sainthamaruthu地区の場合

500~1000m: slightly affected area



- 建築物の倒壊なし
- 浸水はあってもごく軽度
- ライフラインの途絶なし
- 現在は通常の生活が営まれている





アンバラ県はスリランカ最大の被災地である

SAINTHAMAR UTHUは、住人18,000人のうち、1,500人が死亡し、14,000人が避難生活を送っている。

全部で8つの避難民キャンプが設置され、多くは小学校を利用している。



Al-Hilal Vidiyalayaキャンプは、3階建ての小学校校舎に、3200人が生活していた。

訪問すると、たくさんの子供たちが集まってくる。

概して元気な様子だが、家族を失った子供も少なくない。



避難民登録をする家族。

ローカルNGOのUNITED FRIENDSHIP WELFARE ORGANIZATIONが難民キャンプを統括し、政府組織、国内外NGOの調整を行っている。



新学年が1月25日にはじまるため、スリランカ政府は仮設住宅を建設中である。

しかし、まだ着工したばかりで、開校には間に合わない可能性が高い。



ひとつの教室に40人以上が寄り添うように眠る。

教室で寝るのは女性と子供だけで、男性は外で寝る。

「こんなところに40人も寝られるわけがない」と言うと、「じゃあ夜来てみる」と言われた。



食事はスリランカ政府から、1日3回配給される。不足分は、UFWOが提供している。配給は各キャンプを巡回するため、このキャンプでの配給時間は、昼0時、夕方4時、夜11時である。



日本の災害医療援助団体HuMAとアメリカのNGOが共同で医療を提供している。各支援団体は、スリランカ保健省が開催する調整会議で意見交換する。



診察を待つ人たち。津波にともなう外傷は徐々に減少している。感染症のアウトブレイクは報告されていない。一方、現場ではメンタルヘルスケアの需要が高まっている。



廊下のつきあたりにトイレがある。簡易水洗式が4つ、この他に仮設トイレが2つある。



手前にも2つのトイレがあったが、現在は埋められている。黒いタンクの水は雑用水である。



トイレの5m程度手前にある水道(雑用水)



水道で顔や手足を洗う子どもたち



小学校の給水塔は機能しており、敷地内の水道水はここから出ている。



黒いボトルに配給された飲料水が入っている。飲料水はこの避難所に対し、毎日6000L政府から配給される。



小学校の教室で、一世帯概ね160×270cm程度の空間に暮らしている。



教室の一角で食事の準備をする女性。ロッティーを焼き、カレーがないので砂糖をかけて食べると話す。



どの世帯も荷物は少なく、せまい空間を整理して暮らしている。



みんなで水浴びに出かけている。一教室には5～7世帯が生活している。



世帯間は、机で区切られただけである。



生後3ヶ月の乳児とその母親



生後1ヵ月半の乳児とその母親。この教室には7世帯が生活している。



生後1ヵ月半の乳児とその姉

はじめに

- 津波後の感染症流行により15万人死亡の恐れ(WHO)
- 今後の感染症流行予測は容易ではない
- 現状の記述・分析も不十分
- 信頼できるEvidence(data)がない
- 被災地域によって状況が異なる

洪水災害での健康影響

- 直接的
 - 溺死、外傷
- 間接的
 - 消化器系疾患(下痢症、肝炎など)、呼吸器系疾患(肺炎、喘息など)、皮膚疾患、眼疾患、精神疾患など

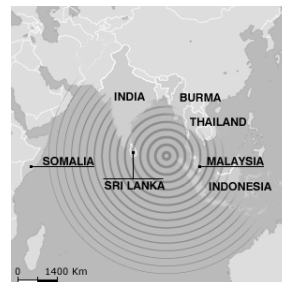
感染症流行の可能性

- 汚染飲料水・食事による
 - 下痢症 (コレラ、赤痢、大腸菌、ロタ、ジアルジア)、A型[E型]肝炎
- 汚染水との接触
 - レプトスピラ症、野兔病、[サルモネラ症、破傷風]、アメーバ角膜炎、[トラコーマ、皮膚感染症]
- 媒介動物との接触
 - マラリア、デング熱、[回帰熱、発疹チフス、フィラリア症]
- 人口の密集
 - [ポリオ、麻疹、結核]

[]内は論文発表としてはないが危険性あり

現況

2004年12月26日スマトラ島沖で発生



死者 > 16万人
(旅行者 > 5000人)
被災者 > 300万人
被災医療機関
(1月5日時点)

世界と我国の対応

- アナン国連事務総長の9.77億ドル緊急アピール
- 各国は20億ドル以上の支援を表明
- 日本は2位の5億ドルの無償支援
 - 2億5千万ドル: 国際機関を通じた支援
 - 2億5千万ドル: 二国間無償支援
 - 資金、人的貢献、知見の3点での支援

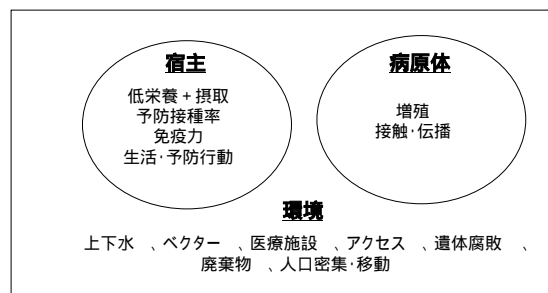
わが国の対応2

- 人的貢献: JICA国際緊急援助隊(JMTDR)、自衛隊、NGO (Japan Platform等)
 - タイ、インドネシア、モルディブ、スリランカ
 - 医療、衛生、物資の輸送等
- 物資援助: テント、毛布、浄水器、発電機、医薬品など

各国の感染症流行状況 (1/6現在)

- インドネシア: 流行なし
- タイ: 流行なし(散発的な下痢症、食中毒、マラリア、デング熱報告あり)
- インド: 流行なし(散発的な下痢症、麻疹)
- スリランカ: 流行なし(下痢症報告)
- モルディブ: 流行なし(散発的な下痢症、肺炎)

流行危険因子



各国の対策

- インドネシア：
 - 詳細不明、WHO/UNICEF支援
- タイ
 - 予防接種、ベクターコントロール
- インド
 - 政府の1348医療チームが派遣・活動
 - 80%のポンプ井戸が回復、塩素(ハロゲン)剤が配布
- スリランカ
 - Batticaloa県80キャンプの対策が遅れている
 - 急性期は過ぎ、中長期的対策の必要性を認識
- モルディブ
 - 感染症流行サーベイランス、麻疹予防接種済

感染症対策1－緊急的

- 早期診断・早期治療
 - 高危険集団(子供、妊婦、高齢者、障害者)のケア
- 安全な水・食料の確保、微量栄養素
 - 2~15 lit, 2100 Kcal人・日、Vit A, 鉄、ヨード
- 居住空間と衛生
 - 3.5(45)m²/人、トイレ(20人に1つ)
 - 衛生動物・害虫の駆除

対策2－中期的

- ベクター回避・コントロール
 - 殺虫剤浸漬蚊帳、残留噴霧
 - 寝具・衣類の清潔保持、排水
- 遺体・廃棄物処理
 - 墓地は水源から30m以上、地下水面から1.5m上にする
- 健康教育・行動変容
 - 文化・習慣による



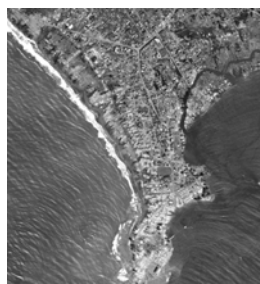
Banda Ache

Before

After



2005年1月7日



2004年5月18日

インドネシア

講 演

3. スマトラ島沖地震・津波被害と今後の展開(感染症対策を中心として)

長崎大学熱帯医学研究所教授

門 司 和 彦

皆さん、こんにちは。今、ご紹介いただきました長崎大学熱帯医学研究所熱帯感染症研究センターの門司です。この度は、日本医師会の視察団に参加させていただき被災後6か月目の状況を観察させていただくことができ感謝いたしております。また、本日このような機会を与えていただきましたことを非常に感謝しております。

一応、原稿は用意させていただきました。この原稿はどちらかといいますと、長崎大学でどんな経緯でこのプロジェクトに取り組んだかということについて書いております。私の悪いくせで原稿をつくりますとその原稿と違うことをスライドにしたがつて、横道にそれ話したくなります。

私自身、もともと感染症の研究者ではなく、人類生態学というものを学んだどちらかという地域研究のようなことをやっている PhD です。私自身がこの対策をやったというよりは、むしろ外務省から教授として呼びました國井先生、それから国境なき医師団でスリランカで1年間内戦のための避難民の診療を行っていた助手の錦織先生をたまたまロンドンから平成16年10月にお呼びして、この二人が大活躍していただき、それを大利先生や私が後ろからバックアップしながらこのプロジェクトを進めたということです。

一つ言えることは、いい日本の若者が育っているということを感じており、若い人たちにこういう機会をどんどん与えれば日本はもっと貢献できると考えております。もう一人、ここにおります阿部は看護師ですが、JICAの海外青年協力隊員としてパキスタンで看護に当たったことがあり、イスラム教の女性を扱うことに非常にたけておりました。そして修士もパキスタンで取り、群馬大学の助手をしていたのですが、勉強したいということで長崎大学の大

学院に入り、今回も非常に活躍していただきました。

スマトラ沖の地震に関しましては、今、ご紹介がありましたように世界が非常に強く反応いたしました(スライド2)。残念なことは、この震源地から津波が来るのに2時間弱あったにもかかわらず、スリランカでは多くの方が亡くなられたということでした。ちなみに、シベルートという非常に震源地に近い島では、「地震があったら津波が来るから山に登れ」ということが歌として残っていたので、死者がほとんどいなかったということもございます。そのようなことも啓発していかなければいけないと思います。

私ども、熱研の先生方とすぐに対策チームをつくり、何ができるかを相談していたところ、文部科学省から何かやる用意がありますかと問い合わせがあり、日本の活動の1つとして私たちの活動が採択され、多くの国内機関、国際機関とともに昨年度の予算で活動させていただきました(スライド3)。

これも既に出たスライドで省略いたしますが、東スリランカの海岸地帯では10mから15mぐらいの高さまで津波が来たようです(スライド4)。今後どのような病気がどこで起こるかは予測されたのですが、少し違ったのは、洪水後の感染症のデータがありましたが津波後のデータはほとんどなかったということです。まず、現状調査で病気があるかを把握します(スライド5)。次にリスクがあれば当然病気が起こる可能性が上がりますので、リスクの把握をします。そのリスクを軽減する活動・対策がなされているか、(これは予防も診療も含めてですが)をしっかり把握します(スライド6)。そして、それを継続的に把握するシステムが構築できるか、日本が現地の人と協力しながら推進していけるかを見

ることにいたしました。国際協力の基本は、現地の人に適切な能力を付与することです。もちろん緊急時は日本が前に出てもいいのですが、長期的にはやはり日本は後からのバックアップです。その体制が可能かを検討し、最終的に現地調査に基づく中長期的な感染症対策及び対策研究をコロンボ大学等と一緒にやっていく資料をつくりました（スライド7）。

実際に私は留守番役をしまして、医師会の視察団までは日本にいました。しかし、本プロジェクトで16隊、40名以上の方を派遣しました（スライド8）。

ここから若干データをお見せします。こういうときに、どのように調査するかは非常に難しいわけです。きちんと基本台帳があって、ランダムサンプリングしてということはできません。12月26日に何人の人が世帯に住んでいて、その人たちがどのように亡くなられたかを、緊急に8つのキャンプ地を回り、錦織、阿部が調査しました。これがそのときの対象者数と死者数です（スライド9）。

死者だけをクローズアップしますと、スライドのようになります（スライド10）。女性と男性を比べると、圧倒的に女性が亡くられました。一説には、スリランカは女性は余り泳がないということです。だから水泳を教えることが重要ではないかという報告も出ております。それから、こういう災害に多いのですが、高齢者と子どもが亡くられています。

死亡率で示しますと、真ん中が平均で、上が女性、下が男性です（スライド11）。死亡率も明らかに女性が高くなっています。子どもは余り男女差がありません。成人男女では、30～39歳の男性はほとんど死んでいないのに、女性は結構亡くられています。また、高齢者で女性の死亡率が高くなっていることがわかりました。これも今日、世界で初めて数値を出した報告です。

亡くられた方たちがいつ亡くなられたかを調べました。400人強の方が亡くられましたが、津波当日に亡くなられた方が374名、次の日が43名で、12月26日から1月2日までの間にこの調査の対象となった家族の方は亡くられています。1月3日から2回目の本調査を行った3月18日までは1人の死者も出ませんでした。これは数字に直しますと非常に低い死亡率になり、この期間に過剰死亡がなかったといえます。感染症による過剰死亡もこの

ときはなかったというデータを出すことができました。これは近々ジャーナルに載る予定です。

このように実際に感染症による過剰死亡は見られませんでした。ですから、津波被害への寄付をほかのものに使えないかという段階に来ております（スライド13）。研究援助は素晴らしいものでした（スライド14）。日本は昔緊急援助では見劣りしていましたが、阪神・淡路大震災の後、本当にこれはすごい人たちが育ち、すごい組織が育っております。すばらしい緊急援助が行われました。そして結果的には感染症による過剰死亡はありませんでした。大利先生、大津先生がおっしゃられましたけれども、津波の塩水は洪水よりは感染症被害が少ないかもしれません。

スリランカ東部では海岸から200mせいぜい500mのところまでが被害を受けていて、それ以外のところは被害がなく住民はそこへ移れば何とか生活ができるので、結果的には過剰死亡はありませんでした。しかし、当然のことながら、継続的な感染症監視体制が必要です。生態系が変化しております。ですから、感染症の監視体制、例えばデング熱がこれから起こる可能性が十分にあらうかと思えます。その対策のためには、研究能力の向上、人材育成、長期的な研究協力が大切だと考えております。

写真は海岸から200m程度のシビアなところです。これは1月に撮った写真で（スライド15、16）、救急車もやられましたし病院もやられました（スライド17）。病院のなかはこのようになってしまいました。医薬品も全部塩害にあい、捨てざるを得ないという状況になりました。200mから500mのところは波が押し寄せましたが、浸水は軽度でした（スライド18）。500mから1,000mのところは建物の崩壊はなし、浸水はあってもごく軽度、そしてライフラインも途絶えていないということで、ここがあったから比較的被害が少なかったと思っております（スライド19）。この子どもたちの頭の上ぐらいまでの高さの津波が来ております（スライド20）。

アンパラはスリランカではいちばんの被害地でして、住民1万8,000人のうち1,500人が死亡し、1月の段階で1万4,000人が避難生活を送っていました（スライド21、22）。

小学校で生活をしている状況の把握、避難民の登録もよくできていました（スライド23）。

写真は新学期が始まって学校を明け渡すために建

築をしたとのこと（スライド24）。1つの教室に40人以上が生活し、人が混み合うことが感染症の起こりやすい状況をつくり（スライド25）。

食事配給は行っていますが、食事時間が非常に不規則であったとか、あるところには多過ぎ、あるところには行き渡らなかつたり、あるところでは捨てられたり、いろいろな矛盾がありました（スライド26）。しかし、それでも全体としては事後対策の援助はよかったと考えております。

日本の災害医療援助団体も頑張っていました（スライド27）。臨床に関して薬等は十分に供給されていたと思います。初期はわかりませんが、1月の段階ではかなり充実していました。

仮設住宅での生活は、初めはとにかくシェルターがなければいけません、長期になってくれば不衛生になりますし、不満も出てきます。トイレが汚いという話も先ほど大田先生からあったところ（スライド28、29）。特に雨季が始まりますともうこんな状況になります。水はあっても排水の状況がしっかりせず、水たまりができやすくなります（スライド30、31、32）。

小学校の給水塔が機能し、ボトル水が供給され、タンクで飲料水が供給されておりました（スライド33、34）。

家は、みんな自分たちの家族の生活空間をつくり、そこで煮炊きも行いうという状況です（スライド35）。自分でつくって食べる時に、ロトティーを焼き、カレーがないので砂糖をかけて食べるとか、そんな話をしてられました（スライド36～42）。

今度はインドネシアのバンダアチェの状況です。バンダアチェの航空写真では全地域がほとんど壊滅的にやられています（スライド43）。前には市街地が見えたものが、みんなやられているのがおわかりいただけだと思います（スライド44）。上空から見るとさらにひどくなっています（スライド45）。市街地は壊滅的にやられています（スライド46、47）。エントモロジスト（昆虫学）の高木教授に行っていたのですが、「自分は見たことはないけれども、本当に長崎の被爆の跡ではないかと思えるような状況だった」と言っております（スライド48）。

研究の話をしていただくと、マラリア媒介蚊で少し塩分が入った水に住む *A.sundaicus* があります（スライド49）。昔は多分海岸近くに住んでいたのですが、今は内陸部で見つっております。もちろん

蚊も津波で死んでしまいましたから、初めの状況ではマラリアはそんなに問題はありません（スライド50）。ただ、今まで住んでいなかったところに *A.sundaicus* の蚊が移ってきたので、マラリアの分布は今後変わると思います（スライド51）。

殺虫剤散布にしてもいろいろな問題があります（スライド52）。キャンプ生活に関しても、大きなキャンプはいいけれども小さいキャンプは問題だというようなことです（スライド53～57）。また、インドネシアの最大の問題は、軍に警備してもらえないという調査ができないということだそうです（スライド58）。

私とその地域の研究者から聞いた話では、インドネシアのほとんどのマフィアがアチェに集まって復興のためのお金をねらっているそうです。いろいろな思惑があったのですが、大統領がうまくコントロールして、この後、非常に平和的に解決する可能性が出てきたということです。アチェ紛争に少し解決の芽が見えてきたということかもしれません。

これが医師会の視察団として行かせていただいたときのアンバラの状況です（スライド59）。だんだん仮設住宅ができつつあります。まだ捨てられた井戸等は汚いですが、生活がだんだん復興してきました（スライド60～63）。

今後は生活再建や仕事をつくるということに向かった長期的な復興援助が大切です。それから心のケアも大切で、私たちも生活復元と心のケアと感染症を中心に大学院生等を派遣したいと思っております。

それから、この津波の被害だけではなく、「サイレント津波」と言われ世界では1,100万人の5歳以下の子どもが死んでおります（スライド64）。津波で20万人以上の方が亡くなられたのは尊い命ですけれども、1,100万人の子どもが津波にかかわらず死んでいるのも事実です。それがまさに「サイレント津波」ということで、そういうことに対して私たちはやはり気を向けていかなければいけないと考えます。

途上国では、危機管理の準備も大切ですが、日ごろの能力よりもいい危機管理ができるということはありません。ですから、いかに日ごろの日常業務の能力を上げておくか、それを支援するかが大切であって、日常能力の付与が大切だと思います。

日本は、当然、日常能力も高め、そして危機管理

準備も高めることができますし、その両者には強い相関があると思っています。これから日本医師会の、この分野での積極的なご活躍ご支

援をお願いしたいと思います（スライド65）。ご清聴ありがとうございました。

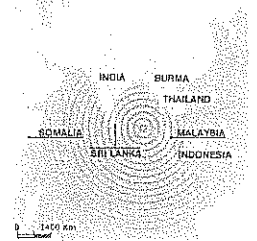
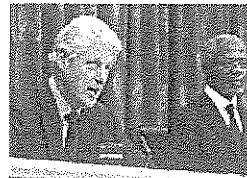
スマトラ沖地震・津波被害： 大学の役割と今後の展開 (感染症対策を中心として)

門司 和彦・國井 修・錦織信幸・阿部朋子・大利昌久
(長崎大学熱帯医学研究所)

スライド 1

スマトラ沖大地震及びインド洋津波

- (1) 日時:平成16年12月26日午前09時58分頃
- (2) 地震の規模:M9.0
- (3) 震源地:インドネシア スマトラ島 西方沖
- (4) スマトラ島南海域の津波(1797, 1833, 1843, 1861, 1907)



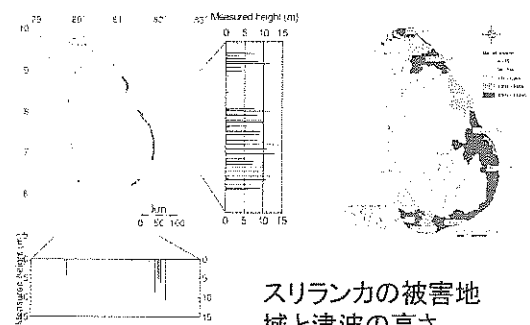
スライド 2

スマトラ島沖地震津波後の感染症流行 対策:基礎調査・参加組織 (-3/31)

長崎大学・熱帯医学研究所
長崎大学・大学院医歯薬研究科、
北海道大学・大学院獣医学研究科
北海道大学・医学研究科、
国立国際医療センター
(現地共同研究者)
インドネシア アイランガ大学熱帯医学センター長
スリランカ ペラデニア大学獣医学部長
バングラデシュ 国際下痢疾患研究所所長

疫学・臨床熱帯医学・医昆虫学・獣医学・熱帯公衆衛生学の広範囲な分野での研究を迅速に展開し、今後の国内全体および国際的な共同研究の創造に貢献する。

スライド 3

スリランカの被害地
域と津波の高さ

インド洋地震津波災害調査研究グループ・ホームページより

スライド 4

	スリランカ	インドネシア	モルジブ	タイ	インド
コレラ	+	+	-	+	+
チフス	+	+	-	+	+
赤痢	+	+	-	+	+
A型・E型肝炎	+	+	+	+	+
デング熱	+	+	+	+	+
マラリア	+	+	-	南部では-	南部では-
ツツガムシ病	+	+	+	+	+
レプトスピラ症	+	+	?	+	+

スライド 5

1)現状調査

1-1)疾患の把握:有病率・発症率

下痢症、マラリア、デング熱、呼吸器感染症等の状況

1-2)疾患発生リスクの把握

疾病媒介蚊の調査・採集(幼虫・成虫)、その他の衛生昆虫・ネズミ等の把握、犬、猫、家畜・野性動物の状況、安全な水の供給状況、人々の感染症リスク低減・増加行動

1-3)対策(予防対策・治療)の把握

疾患把握状況、予防対策の有無(消毒薬の有無、散布の状況等)、治療サービスの有無(薬の供給、医療マンパワーの過不足)、食料・安全水の供給、シェルターの有無と衛生状況、メンタルヘルス・社会的サポートの有無を調査、把握する。

スライド 6

2) 継続的研究のフィージビリティ調査

2-1) 疾病の推移研究

現地共同研究者と共に主要疾患の発生の推移がモニタリングできるかを調査する。診断基準、診断方法などの標準化を検討する。

2-2) 疾患発生リスク推移研究

上記の疾病発生リスクの継続的・系統的把握が現地共同研究者を中心に遂行可能かを判断する。継続調査のために必要なサポートを評価・検討する。

2-3) 対策(予防対策・治療)の推移研究

災害地において崩壊した保健システムがどのように再建するかをモニターすると共に、今後の保健システム再建プログラムの検討につなげる。

現地調査に基づく中長期感染症対策および対策研究の提案

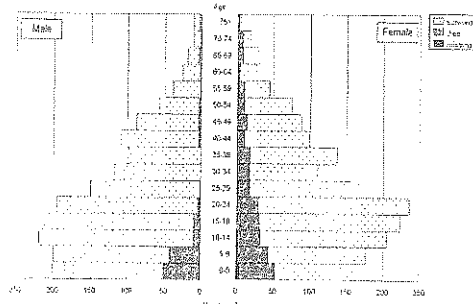
長崎大関連の動き(現地派遣)

- 1) (1月16-29日、スリランカ、先遣隊) 園井、錦織、鈴木、阿部、富尾
- 2) (1月23-31日、インドネシア、先遣隊) 高木、砂原、石田(JICA緊急援助隊)
- 3) (2月10-16日、スリランカ、下痢症研究) アハメド、内田
- 4) (2月10-16日、スリランカ、水質・衛生状況) 青柳、吉田
- 5) (2月13-23日、スリランカ、呼吸器感染症) 渡辺、斎藤、錦織
- 6) (2月18-3月1日、スリランカ、昆虫生態学) 高木、前川
- 7) (2月25-3月12日、インドネシア・ニアス島、生態学) 大竹英博(呉大学)
- 8) (2月14-21日、インドネシア、被害調査) 園井(日本赤十字と行動)
- 9) (2月19-3月5日、スリランカ、ウイルス研究) 井上
- 10) (3月10-21日、スリランカ、被災民キャンプ疫学調査) 阿部
- 11) (3月15-23日、スリランカ、呼吸器感染症) 渡辺、斎藤、加地
- 12) (3月20-26日、スリランカ、下痢症研究) アハメド、内田
- 13) (3月21-26日、スリランカ、結核研究) 東山、大野、中村
- 14) (15-21日、タイ・スリランカ、政府調査団) 園井
- 北大関連の動き(現地派遣)
- 15) (1月26-30日、スリランカ、人獣共通感染症研究先遣隊) 梅村、玉城
- 16) (2月19-27日、スリランカ、人獣共通感染症研究)
- 梅村、玉城、高島、有川、片倉、木村、澤、中村、松本、Rajapakse

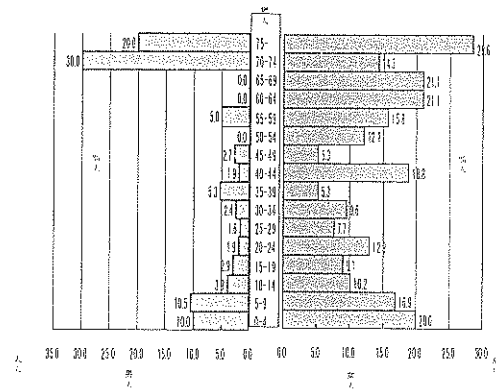
スライド 7

スライド 8

Figure 1

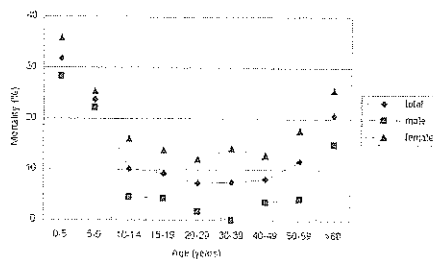


スライド 9



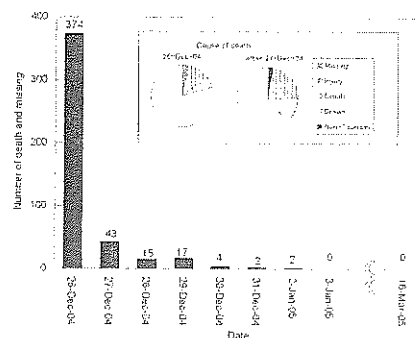
スライド 10

Figure 3



スライド 11

Figure 2



スライド 12

Tsunami donations should be shared by all in need (国連リリース)

Victims of last year's tsunami are getting more aid than people caught in other "silent" conflicts and disasters around the world, and any donations should be shared by all in need, Dennis McNamara, director of OCHA's international displacement division, told reporters in Colombo. In Sri Lanka, those who fled two decades of brutal civil war are getting little help while aid agencies flock to help tsunami victims in the same area.

Worldwide, 25 million people had been displaced by war while the same number again had fled natural disasters, he said. "The natural disasters get attention which you don't get for the silent tsunamis of Africa - Congo, Somalia, Sudan," he said. "Post conflict, if you want to rebuild, you have to have population stability. You have to get these people home."

スライド 13

結論1

1. 緊急援助はすばらしいものだった
(世界・日本)
2. 結果的に感染症による過剰死亡はなかった。
津波被害は洪水よりも感染症被害をおこさないかもしれない。(塩分、地域限定性)
3. 継続的な感染症監視体制が必要
生態系の変化
4. 研究能力向上・人材育成・長期的研究協力

スライド 14

Sainthamaruthu地区の場合

海岸から200m: severely affected area (1)

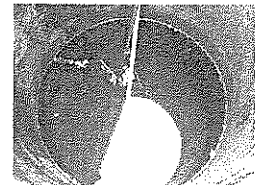


- ・全面的に津波に覆われた
- ・大部分の建築物が倒壊
- ・倒壊を免れた建築物も内部の破損が著明

スライド 15

Sainthamaruthu地区の場合

海岸から200m: severely affected area (2)



水道、電気などライフラインの長期的な途絶

浸水による井戸の汚染

スライド 16

Sainthamaruthu地区の場合

海岸から200m: severely affected area (3)

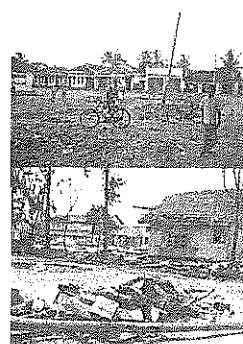
海岸から約100mにあったDistrict Hospitalと、海岸周辺の様子



スライド 17

Sainthamaruthu地区の場合

200~500m: moderately affected area



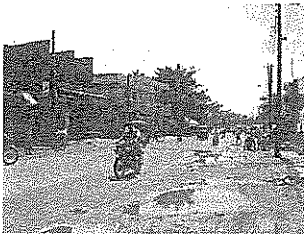
- ・波が押し寄せたが、浸水は軽度

- ・一部の建築物の倒壊
- ・水道供給の停止
- ・井戸への影響

スライド 18

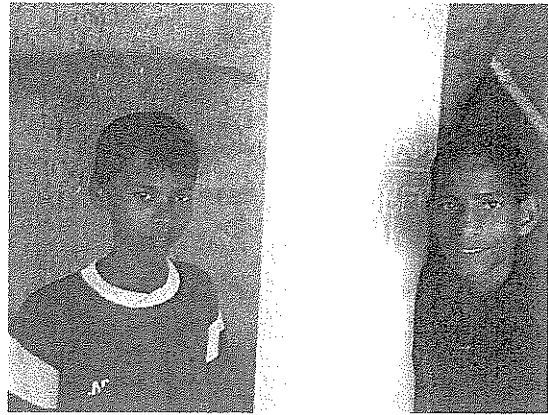
Sainthamaruthu地区の場合

500~1000m: slightly affected area



- 建築物の倒壊なし
- 浸水はあってもごく軽度
- ライフラインの途絶なし
- 現在は通常の生活が営まれている

スライド 19



スライド 20



アンバラ県はスリランカ最大の被災地である

SAINTHAMARUTHUは、住人18,000人のうち、1,500人が死亡し、14,000人が避難生活を送っている。

全部で8つの避難民キャンプが設置され、多くは小学校を利用している。

スライド 21

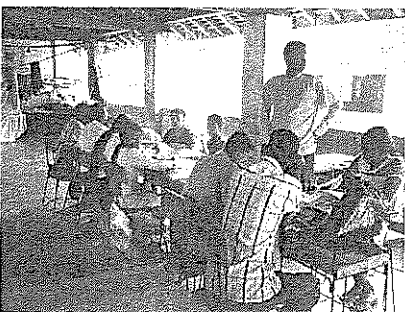


Al-Hilal Vidiyalaya キャンプは、3階建ての小学校校舎に、3200人が生活していた。

訪問すると、たくさんの子供たちが集まってくる。

概して元気な様子だが、家族を失った子供も少なくない。

スライド 22



避難民登録をする家族。

ローカルNGOのUNITED FRIENDSHIP WELFARE ORGANIZATIONが難民キャンプを統括し、政府組織、国内外NGOの調整を行っている。

スライド 23



新学年が1月25日にはじまるため、スリランカ政府は仮設住宅を建設中である。

しかし、まだ着工したばかりで、開校には間に合わない可能性が高い。

スライド 24

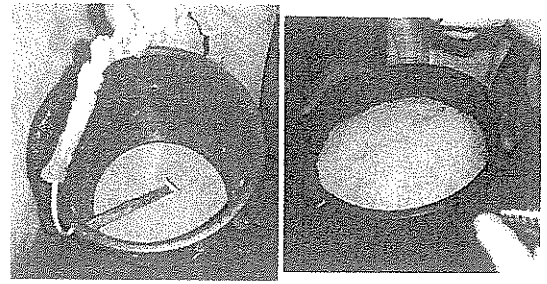


ひとつの教室に40人以上が寄り添うように眠る。

教室内で寝るのは女性と子供だけで、男性は外で寝る。

「こんなところに40人も寝られるわけがない」と言うと、「じゃあ夜来てみる」と言われた。

スライド 25

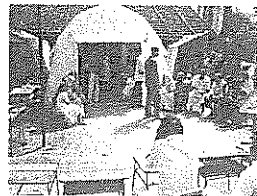


食事はスリランカ政府から、1日3回配給される。不足分は、UFWOが提供している。配給は各キャンプを巡回するため、このキャンプでの配給時間は、昼0時、夕方4時、夜11時である。

スライド 26

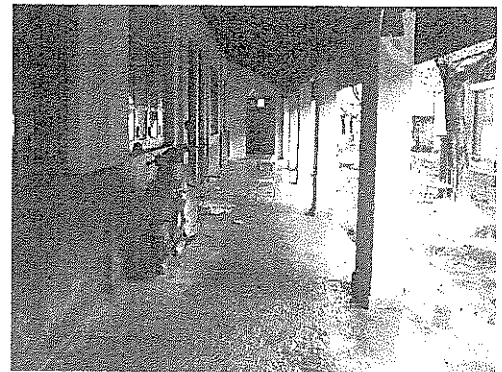


日本の災害医療援助団体HuMAとアメリカのNGOが共同で医療を提供している。各支援団体は、スリランカ保健省が開催する調整会議で意見交換する。



診察を待つ人たち。津波にともなう外傷は徐々に減少している。感染症のアウトブレイクは報告されていない。一方、現場ではメンタルヘルスケアの需要が高まっている。

スライド 27



廊下のつきあたりにトイレがある。簡易水洗式が4つ、この他に仮設トイレが2つある。

スライド 28



手前にも2つのトイレがあったが、現在は埋められている。黒いタンクの水は雑用水である。

スライド 29



トイレの5m程度手前にある水道(雑用水)

スライド 30



スライド 31



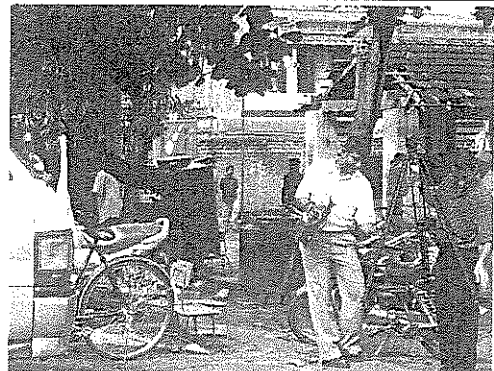
水道で顔や手足を洗う子どもたち

スライド 32



小学校の給水塔は機能しており、敷地内の水道水はここから出ている。

スライド 33



黒いボトルに配給された飲料水が入っている。飲料水はこの避難所に対し、毎日6000L政府から配給される。

スライド 34



小学校の教室で、一世帯概ね160×270cm程度の空間に暮らしている。

スライド 35



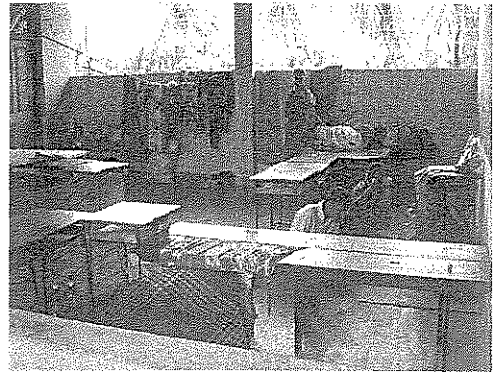
教室の一角で食事の準備をする女性。ロツティーを焼き、カレーがないので砂糖をかけて食べると話す。

スライド 36



どの世帯も荷物は少なく、せまい空間を整理して暮らしている。

スライド 37



みんなで水浴びに出かけている。一教室には5〜7世帯が生活している。

スライド 38



世帯間は、机で区切られただけである。

スライド 39



生後3ヶ月の乳児とその母親

スライド 40



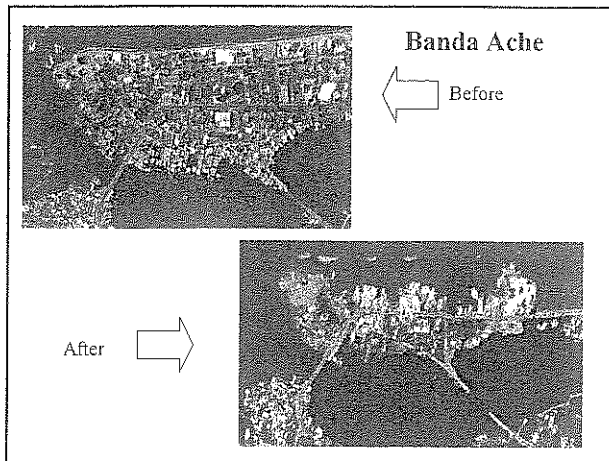
生後1ヵ月半の乳児とその母親。この教室には7世帯が生活している。

スライド 41

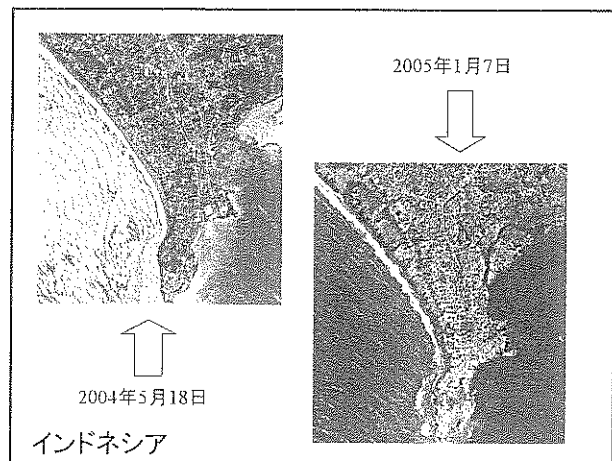


生後1ヵ月半の乳児とその姉

スライド 42



スライド 43



スライド 44



スライド 45



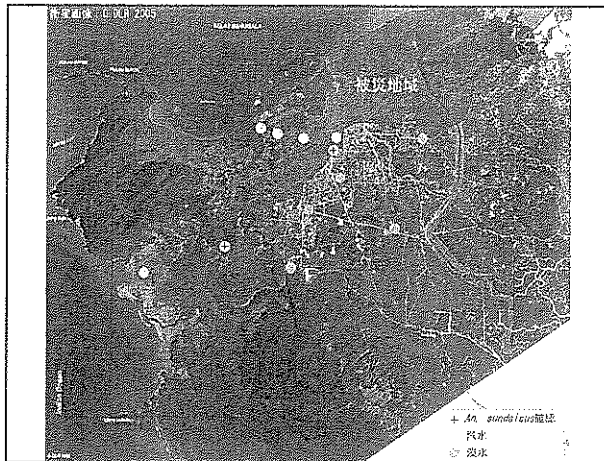
スライド 46



スライド 47



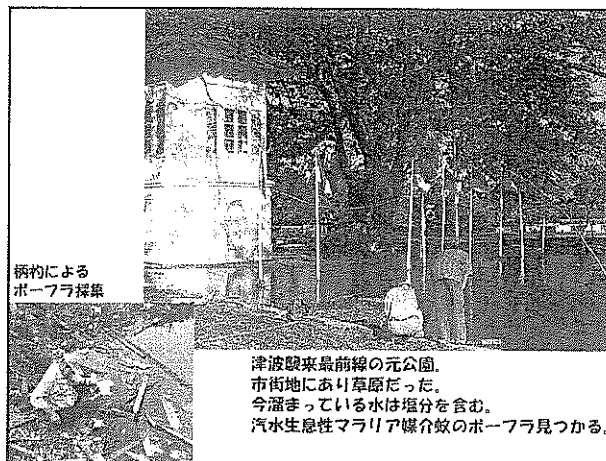
スライド 48



スライド 49



スライド 50



スライド 51



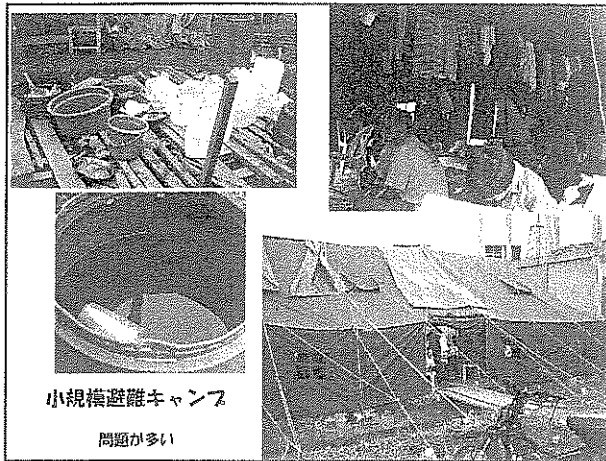
スライド 52



スライド 53



スライド 54



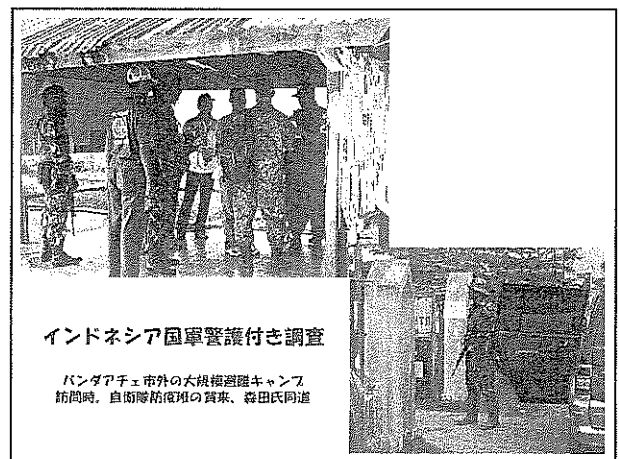
スライド 55



スライド 56



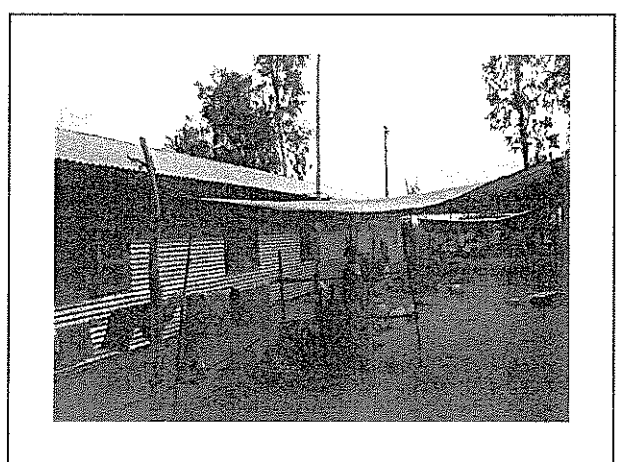
スライド 57



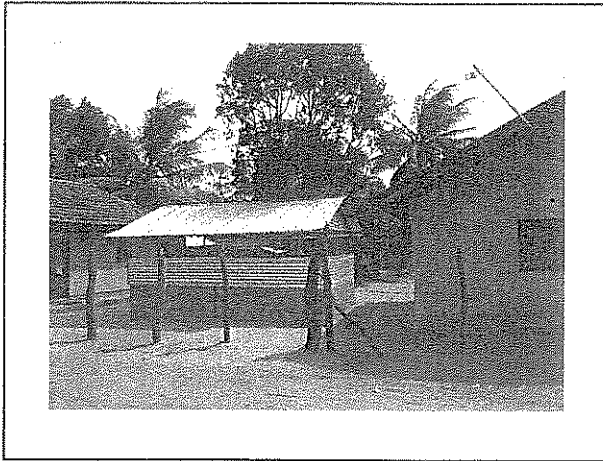
スライド 58



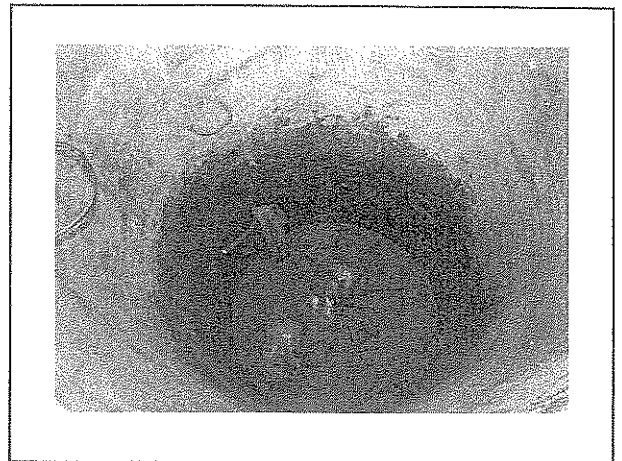
スライド 59



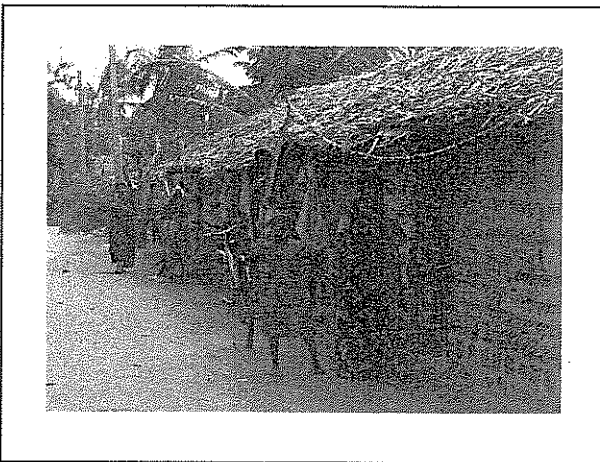
スライド 60



スライド 61



スライド 62



スライド 63

結論 2

5. 今後は復興援助

(生活再現・仕事・心のケア)

6. Silent Tsunami への世界の関心

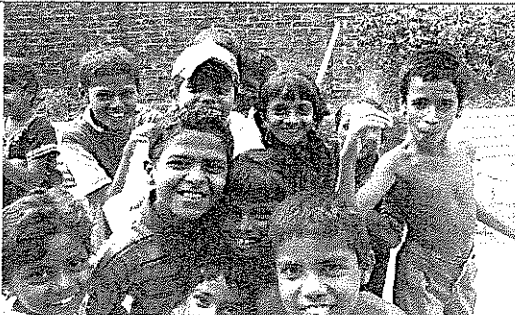
(スーダン・貧困・HIV/AIDS)

7. 危機管理準備も大切だが、発展途上国では、まず日常能力が大切！

(日本では：両方重要である相関する)

スライド 64

これからも日本医師会の積極的ご活躍をお願いいたします。
ご静聴ありがとうございました。



スライド 65

質 疑・応 答

横山宮城県医師会常任理事 大利先生に質問ですが、スリランカでは時計回りに津波が襲ってきたというお話をお聞きました。その時間は、大体どれぐらいの時間で、先と後のほうで大体何分ぐらい違うんでしょうか。

大利講師 北のほうから2時間ぐらいかけて南に来了ということです。ですから、十分余裕があったにもかかわらず防げなかったということです。

横山宮城県医師会常任理事 そういう通信手段というか、もちろん携帯電話はないかもしれませんが、何か電話連絡といったことは不可能だったのでしょうか。

大利講師 そういうシステムが存在していなかったということです。

横山宮城県医師会常任理事 そうですか、ありがとうございます。あればもっと助かったかもしれないという意味ですね。

大利講師 助かったと思います。

横山宮城県医師会常任理事 ありがとうございます。

雪下常任理事 よろしいですか。ありがとうございました。それではほかに質問はございませんか。どうぞ。

菊池福島県医師会副会長 福島県医師会の菊池です。

日本脳炎のアウトブレイクを考えるとときに、日本では中学生の日本脳炎はやめてしまいました。国際交流でもいろいろな分野がありますけれども、これからの将来の国際の交流をやるときに中学校の日本脳炎をやめてしまったということが果たしていいのかどうか、あるいは任意接種として将来若者が出て行くときにしていったらいいのかということも、同時にお考えいただきたいと思いますけれどもいかがでしょうか。

大利講師 本日は、予防接種の専門家の先生も場内にいらっしゃるんですけども、私のほうは海外医療の関係でお答えします。日本では今やめていますけれども、海外に行く人については、やはり流行地が多いものですから、一応接種をしています。も

う少ししたら新しいワクチンができると聞いておりますので、そう心配はないのではないかと考えています。

菊池福島県医師会副会長 中学生は廃止するようになっていますので、新しいワクチンができて中学生の定期接種が外れてしまったので、今度、高校生等が海外に出るときに、やはり不具合が出てくるのではないかと私は危惧しますがいかがでしょうか。

大利講師 私、海外にばかり目が向いているものですから、国内については、木村先生臨席ですのでお答えお願いできますでしょうか。

雪下常任理事 本日の質問にもございまして、私の話で第三期の廃止については申し上げるつもりであります。大御所の木村先生から一言いただけますでしょうか。先生、申し訳ありません。

木村感染症危機管理対策委員会委員 私より、高山先生ひとつお願いします。

高山感染症危機管理対策委員会委員 駒込病院の高山です。

追加接種の件についてだけお答えいたしますけれども、海外に行かれる方、日本脳炎の流行地に行かれる方には現在も任意で追加接種をしてから行っていただいております。現在は中学生まで接種していますので、1回だけ追加接種をして行っていただいておりますけれども、今後接種回数を2回に増やすといったことを考えないといけないのかもしれないと思っています。よろしいでしょうか。

雪下常任理事 はい、ありがとうございました。

後ほど私のほうから説明申し上げますけれども、実際、10代後半の日本脳炎の発病がここ22年間で1人発生しているということだけであります。そういうことから、いろいろの問題を考え併せまして、まず三期は必要ないかと考えられるとのことであります。それに中学生ですので、なかなか保護者同伴で来ないと接種できないという問題もありまして、接種率が大変低くなっており、余り効果を示していないということから、それはやめてもいいかなという判断で三期を中止させていただきました。後ほどもう少しお話しさせていただこうと思っております。

よろしいでしょうか。ほかに何か。どうぞ。

和田東京都医師会予防接種関連委員会委員長 東京都医師会の和田と申します。

リスクマネジメントとしてお伺いします。日本脳

研究報告

突然の肉親との死別体験における悲嘆の回復過程に関する要因の分析 —スマトラ沖大地震・インド洋津波の被災家族の面接調査から—

近 藤 裕 子¹⁾, 波 川 京 子²⁾, 山 本 加奈子³⁾, 阿 部 朋 子⁴⁾,
大 利 昌 久⁵⁾, 國 井 修⁶⁾, 古 賀 才 博⁷⁾, 別 所 誠 一⁸⁾,
門 司 和 彦⁶⁾, 錦 織 信 幸⁶⁾, 広 瀬 茂⁹⁾

¹⁾徳島大学医学部保健学科

⁶⁾長崎大学熱帯医学研究所熱帯感染症研究センター

²⁾札幌医科大学保健医療学部看護学科

⁷⁾労働者健康福祉機構海外勤務健康管理センター

³⁾青森県立保健学部大学院生

⁸⁾財団法人海外法人医療基金

⁴⁾長崎大学大学院生

⁹⁾おおり医院

⁵⁾日本医師会感染症危機管理対策委員

要 旨 スマトラ沖大地震・インド洋津波によって、突然肉親と死別体験をもった2遺族に面接調査を行った。死別による悲嘆から回復する過程に、どのような要因が関連しているのかについて分析した。その結果、この地域が敬虔な仏教徒であったことから、対象となった2遺族は、信仰が悲しみを緩和する要因として働いていた。さらに近隣の人びとの精神的な支援や、新たな生命の誕生は将来への希望につながり、悲嘆から回復する要因の一つとなっていることが明らかとなった。

キーワード：スマトラ沖大地震・インド洋津波、死別体験、悲嘆、回復過程、面接調査

はじめに

身近な人との死別体験に対して、グリーフケアの重要性が多く報告されている¹⁻⁶⁾。突然近親者との死別を体験した者に対する支援についての先行研究には、子どもを突然亡くした家族への支援¹⁻⁶⁾、親と死別した子どもへの支援⁷⁾がある。成人期における突然の死別には、病気をはじめ事故の報告⁸⁻¹¹⁾がされている。しかし、自然災害によって死別した肉親への精神的な支援の重要性は指摘されているものの、グリーフケアの過程に関する研究は少ない。

今回、筆者は昨年発生したスマトラ沖大地震・インド洋津波によって大きな被害を受けたスリランカに、被災地の復興状況の確認と、感染症発生の状況および、被災者の健康状態を調査することを目的とする日本医師会、

長崎大学の調査隊の一員として参加した。被災後6カ月が経過したスリランカの一地域において、津波で突然肉親と死別した遺族に面接する機会を得た。面接の内容から、肉親を失った悲しみからどのように立ち直ろうとしているのか、悲しみの緩和にどのような要因が関わっているのかについて分析した。

目 的

突然発生した肉親との死別体験の悲しみから回復する過程には、どのような要因が関わっているのかについて明らかにし、今後の支援の一助とする。

方 法

1. 対象

スリランカの南部に位置するイレーゴラ地区において、肉親が津波で死亡し、突然の死別を体験した42歳のJさんと、42歳のUさんである。2人とも母親を亡くした。

2006年1月5日受理

別刷請求先：近藤裕子，〒770-8509 徳島市蔵本町3-18-15
徳島大学医学部保健学科

2. 期間

2005年6月24日と25日の2日間。

3. 方法

イレーゴラ地区において津波で死亡した者は4名である。2名の遺族に対して、津波の状況から、家族をどのような状況で亡くしたのか、肉親との突然の死別体験からの回復過程について、現在の心境を語ってもらった。面接調査は現地の通訳を通して行い、話の内容で理解困難な箇所については、少し詳しく質問を追加した。

対象が語った内容を記述し、語った内容から被災6ヵ月後の心理と、悲しみからの回復過程について分析した。

4. 倫理的配慮

対象の2遺族には通訳を介して調査内容について説明し、津波で死亡した家族のことと、死別後における心身の状態について話して欲しい旨を伝え承諾を得た。

津波による被災地の現状

津波によるスリランカの被害の一部はJNI4(1)¹²⁾で報告した。

今回取り上げたイレーゴラ地区は、コロンボから南の都市であるゴールに近く、国道より少しはずれた海岸近くに位置している。この地区には55世帯の家族が居住している。訪問した当時は、殆どの家屋は津波で流出しており、鉄筋の家だけが外観あるいは土台部分を残した状態で残っていた。更地の跡には、板張りトタン屋根の仮設がフランスやドイツのNGOによって建設され、6畳ほどの土の上で家族が寝起きしている。飲み水は各人の家に設置されたタンクから供給されており、洗濯や水浴は破損を免れた水道によって行われていた。

津波で潮が遠くまで引き、異常を感じた者は海岸より遠くに避難したとのことであった。そのため、この地区での津波による死亡者は4名に止まった。死亡者は病気で身体の不自由が利かなかった老人3名と生後3ヵ月の乳児である。

事例の紹介

ケース1 Jさんの場合

文章中にある「」内は、対象者の語った内容を示しており、以下のケースも同様である。

Jさんは、漁師をしている43歳の夫と20歳と19歳の息子と18歳の娘、2.5ヵ月の娘の6人家族である。2.5ヵ月の娘は被災後に誕生している。津波襲来時、視覚障害者の70歳の母親が同居していたが、津波の犠牲者となった。

「津波時、目の悪い母親を連れて逃げ出したが、母親は逃げるのができず波にさらわれ、死体でみつかった。突然に母親が亡くなったのでとても悲しく、毎日母親のことを思い出している。家族の中や、近所の人たちと生前の母親のことを話題にする事が多い。母親は目が見えなかったもので、声で近所の人たち一人一人の区別がつく状態であった。近所の人から貰い物があれば、近所の子どもたちに全て分け与えるやさしい人であった。母親を亡くした悲しみを軽減するために寺に行きなさい、と近所の人には言ってくれる。お金がないため寺にあげるもの（お寺に供物や布施の風習がある）がないのは悲しい。身につけている金製品を売り、布施をしている状態である。近所の人みんな被災して大変な状態であるので、助けてもらうことは難しい。6ヵ月過ぎて母親がいなくなった悲しみはだんだんと少なくなっている。」

Jさんは、面接中でも笑顔がみられたし、また、近隣の人と話している時にも明るい状況が観察された。

ケース2 Uさんの場合

Uさんは漁師をしている50歳の夫との二人暮らしである。子どもはいない。津波時、麻痺で寝たきりの母親と同居していたが、母親は波にさらわれて死亡した。

「津波襲来時、夫が母親を助けようとしたが、動かすことができず母親は波にのまれて、海の中に落ちていった。その日のうちに浜辺に遺体で発見された。

突然の母親との死別で、とても悲しくて毎日母のことを思い出している。近所の人と母親の話をしたりしている。1ヵ月に1回は寺に行き僧侶の話を聞いている。寺を訪問する時には僧侶に食物を提供している。寺に行くことによって気持ちが少しは楽になるが、悲しみは次第に深くなっている。身体的にも右第3指第2関節が腫脹し疼痛があるし、夜も津波が怖くて眠れない。夫は健康状態に問題はなく元気である。」

面接中Uさんは、眉間にしわを寄せ、笑顔もなく、身体全体を悲しみが包んでいるような感じであった。

考 察

昨年発生したスマトラ島沖地震インド洋津波は、震源

地から遠く離れたスリランカの東部から南部の海岸線の地域に大きな被害を及ぼした。スリランカでは43,000人が死亡し、5,600人余りが行方不明、77,000世帯50万人が家を失った。スリランカはインドネシアに次いで死者、被災者が多い国であった^{13,14)}。

調査に入ったイレーゴラ地区は、海岸近くに位置していることから家屋は殆ど流出していたが、人的被害は4名の死亡に止まっていた。面接した2人は、家も被害を受けた上に、最愛の母親を失うという2重の喪失体験をしていた。2人とも6カ月経過後も母親のことは常に思い出して悲しいと言う。

この地区は敬虔な仏教徒の集落である。人々はBLESSING OF BUDDHAという言葉をよく使い、常にBUDDHAを敬い感謝する心が強い。Jさんは寺に参ることにより、母を亡くした悲しみから少しずつ立ち直っている。寺に参り布施を行い、BUDDHAを礼拝することにより、死者を敬い、自らの悲しみを昇華していると考えられる。さらに、集落の人々が共に支え合いながら生活しており、周囲の人々との良好な関係性を保っている。そして、死者の思い出を語り合うことなどにより、集落の全員で死別の悲しみを共有している。このような状況がカタルシスの機会となり、悲嘆の緩和につながっている。さらにJさんにとって新たに誕生した子どもの存在は、母の死という悲しみを緩和する大きな出来事となっている。Jさんの「悲しみは少しずつ緩和されている」という言葉からも、肉親の死の衝撃・葛藤・混乱を乗り越え、生きる力をみいだすための模索段階に入っていると判断できる。

他方Uさんは、夫と2人の生活の中で母親を失った悲しみから抜け出せない状況が見られる。母親を失い、以前の様な生活にいつ復帰できるか分からない現状の中で、Jさんと同様に周りの人々の支援やBUDDHAを礼拝し、死者を敬うことを行いながらも、Uさんは死の衝撃が持続している。そして、混乱状態が続き、悲嘆プロセスの次の段階に進むことができないでいる。これはJさんと違い、暮らしの中で希望がみいだせないことが一因と考える。Jさんは新たな家族の誕生が希望につながっているが、Uさんにはそのような状況がないこと、それに以前の様な生活にいつ復帰できるか分からないことは、将来への見通しや希望の光が見えず、悲しみの中に止まっている状況と判断できる。

日本では、遺族が死の悲しみから回復する過程について、死後の儀式である初七日、四十九日、1年の法事を

行うことを通して、悲しみを緩和することにつながると言われている¹⁵⁾。スリランカでも死後1週間目、3ヵ月、1年に日本と同様の行事がある。この時には寺に行き、僧侶の説教を聴き、自らの気持ちを落ち着かせるという。また寺にいろいろな食べ物を持参し、僧侶に食べてもらうことによって、死者への供養を行うという。仏教徒である2人とも頻回に寺を訪問しているが、Jさんは、僧侶に食べ物をもって行くだけの金のなさを悲しんでいる。しかし、Jさんは供物や布施が十分できないが、寺に参拝することにより悲しみを軽減する一助となっている。一方Uさんは、持参物の有無に関わらず寺を訪れ、僧侶の話を傾聴している。しかし、死者への供養により悲しみの軽減にはなっているが、母親を思い出す悲しみから抜け出すことができないでいる。しかし、2人とも信仰は喪失の悲しみを軽減する一因となっていると考えることができる。

さらに、近所の人々も死者について語る機会をつくっており、遺族にとってカタルシスの機会となっている。このように近所の人びとが精神的に悲しみを共有する状況は、JさんとUさんの悲しみを緩和する支援となっている。

以上より、JさんとUさんにおける肉親の死別体験からの悲しみの軽減には、BUDDHAへの信仰や地区の人びとからの精神的なサポート、生活の中の希望などが要因となっていることが明らかとなった。

結 論

被災後6カ月経過したイレーゴラ地区で生活の全てを失い、さらに肉親までも失ったJさん・Uさんは、死別体験による悲しみをもちながらも、懸命に日常生活を送っていた。この2人からの聞き取り調査から、以下のことが明らかとなった。

1. 近所の人びとの精神的な支援
2. 信仰をもち、宗教的儀式や儀礼を行うこと
3. 新たな生命の誕生による将来への希望

以上が、突然の肉親の死による悲嘆からの回復に影響していると考えられた。

なお、本調査は日本医師会感染症危機管理対策委員会からの委託研究で行ったものの一部である。

文 献

- 1) 西巻滋, 横田俊平: 短期入院の後に亡くなった児の家族への精神的サポートの検討 (第1報), 日本小児科学会雑誌, 108(11), 1404-1408, 2004.
- 2) 山上貴史, 中山寛: 乳幼児突然死症候群 (SIDS) にて子どもを亡くされた母親のグリーフケアの経験, 高知市医師会医学雑誌, 9(1), 118-121, 2004.
- 3) 田上克男: いのちをいつくしむ医療を求めて—遺族が求めるグリーフケア, 16(9), 819-824, 2003.
- 4) 蓮井千恵子, 北村俊則: 事故などで急死した子の遺族のサポート, 緩和医療学, 4(3), 222-227, 2002.
- 5) 岡田明子, 小林ひとみ, 中村三和子 他: わが子との死別を体験した母親のグリーフワーク, 精神科看護, 139, 56-61, 2004.
- 6) 瀬藤乃理子, 丸山総一郎: 子どもの死別と遺された家族のグリーフケア, 心身医学, 44(6), 395-405, 2004.
- 7) 小島ひで子: 子ども時代の親との死別後の悲嘆とソーシャルサポート, 臨床死生学, 9(1), 17-24, 2004.
- 8) 谷川朋子, 小泉千賀子, 池田智子 他: 死別後の家族における悲嘆の回復過程の分析, 日本看護学会論文集第32回成人看護Ⅱ, 230-232, 2001.
- 9) 斎藤恭子, 亀田順子, 原敬子: CPA 患者の家族援助—事例を通して看護介入を考える, 鶴岡市立荘内病院医学雑誌, 11, 85-90, 2000.
- 10) 中西陽子, 青山みどり, 奥村亮子 他: 未告知の在宅ターミナル患者を介護する家族の心理を支える看護—在宅で死を迎えたがん患者の遺族への面接から, 日本看護学会論文集33回成人看護Ⅱ, 389-391, 2003.
- 11) 斎藤水誉, 河口てる子, 松田悦子: 短期間に病院で死を迎えた高齢者の息子の心理, 日本看護学会論文集33回老人看護, 121-123, 2003.
- 12) 近藤裕子, 波川京子, 山本加奈子 他: スマトラ沖大地震・インド洋津波6カ月後の被災地調査—スリランカのアンバランゴダ地区の現状—, The Journal of Nursing Investigation, 4(1), 1-5, 2005.
- 13) <http://www.who.org.jp>.
- 14) 朝日新聞2005年6月25日
- 15) 河野博臣: 末期患者の心理, 看護 Mook 3 ターミナルケア, 金原出版, 15, 1983.

*Analysis of factors in the process of healing sadness
in those who experienced the sudden death of relatives
- interviews with the families of victims of the
Sumatra earthquake and Indian Ocean tsunami -*

Hiroko Kondo¹⁾, Kyoko Namikawa²⁾, Kanako Yamamoto³⁾, Tomoko Abe⁴⁾, Masahisa Oori⁵⁾,
Osamu Kunii⁶⁾, Toshihiro Koga⁷⁾, Seiichi Bessho⁸⁾, Kazuhiko Moji⁶⁾, Nobuyuki Nishikiori⁶⁾,
and Shigeru Hirose⁹⁾

¹⁾Mejor in Nursing, School of Health Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

²⁾Sapporo Medical University, School of Health Sciences, Department Nursing, Sapporo, Japan

³⁾Aomori University of Health and Welfare, Aomori, Japan

⁴⁾Nagasaki University, Nagasaki, Japan

⁵⁾Japan Medical Association, Tokyo, Japan

⁶⁾Research Center for Tropical Infectious Diseases, Nagasaki University, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki, Japan

⁷⁾Japan Overseas Health Administration Center, Yokohama, Japan

⁸⁾Japan Overseas Medical Fund, Tokyo, Japan

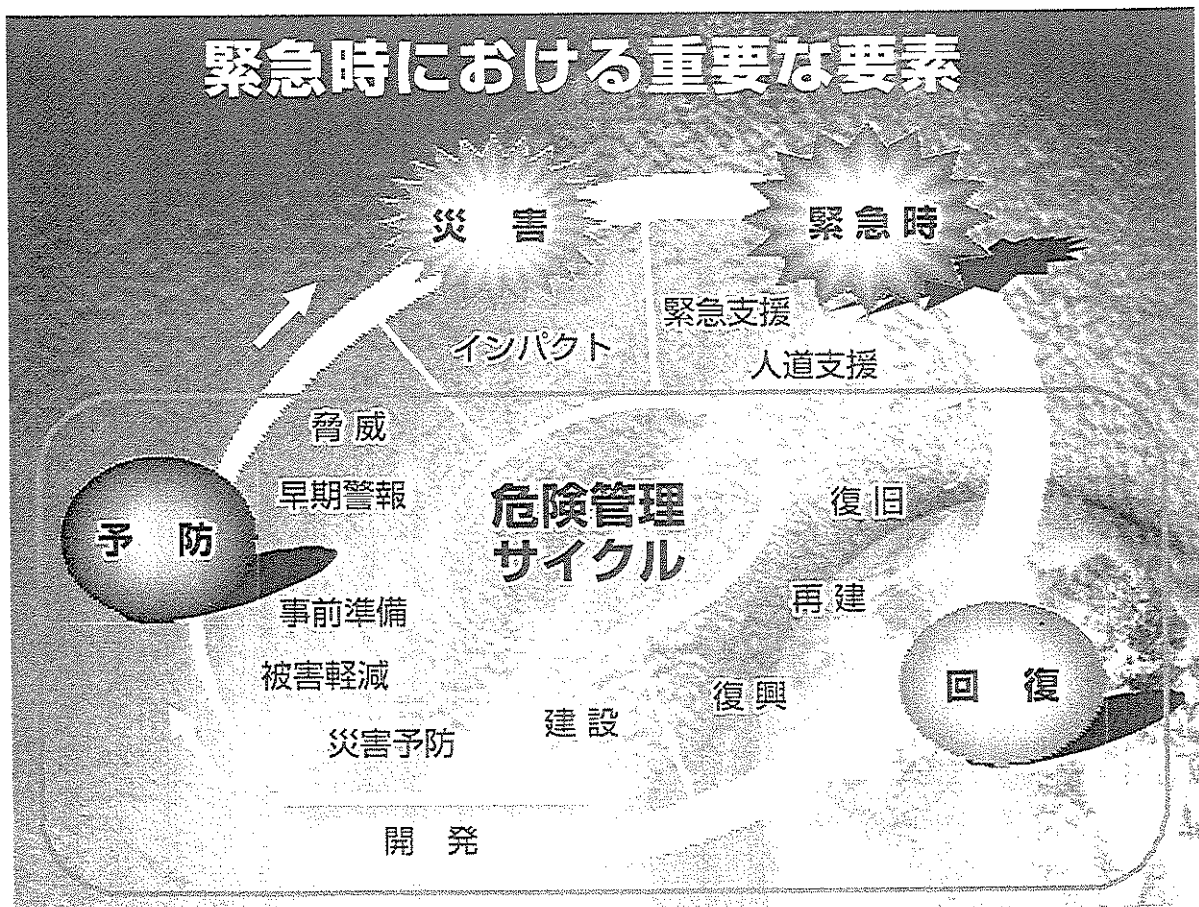
⁹⁾Oori Hospital, Kanagawa, Japan

Abstract Two families that experienced the sudden death of relatives in the Sumatra earthquake and Indian Ocean tsunami were interviewed, and the kinds of factors in the process of healing that sadness were analysed. As a result, it was discovered that, given the devoutly Buddhist nature of the area, the two families' faith worked to relieve their sadness. There was also psychological support from neighbours and hope for the future embodied in the birth of children, which were also factors in healing their sadness.

Key words : Sumatra earthquake and Indian Ocean tsunami, experienced the sudden death of relatives, sadness, healing process, interview

策当局とつなげて介入する必要があります。すべての関係者、特に政策立案者、学者、行政当局、そして報道機関は緊密に連携をとる必要があります。被災地や被災者に参加を促し、権限を委譲することが大切だという共通の認識はありますが、実際は被災者として被災地は単なる援助の受け手となってしまい、彼らの意思は無視されがちです。この緊急支援および復興、再建の努力において、だれがその中核になるべきかを常に忘れてはならないと思います。なぜなら、その地域社会こそが自分たちにとってどんな支援をどのように行うのが最適かよくわかっているからです。

最後に、緊急事態のその深刻さを低減し、緊急事態に備えるために、予防および開発プロセスが非常に重要だということを強調したいと思います。平和の時には忘れがちな災害予防、これに対する開発努力。これを真に行動に移すには、政治家のコミットメント、そしてリーダーシップこそが要になるのです。



アジアにおける HIV/エイズ

	2002年	2004年
H I V 陽 性 者	720万人	820万人
女性のH I V陽性者	190万人	230万人
新 た な 感 染 者	110万人	120万人
エ イ ズ 死 者	470,000人	540,000人

感染症に対する脆弱性が弱まりつつある、病原因子の変化として、薬に対して抵抗を持った病原体の変異が多くみられる、環境の変化として、気候変動によって、マラリアの媒介となる蚊が生存できる地域が広がりつつある、媒介動物である蚊が航空機で世界中に広がり、例えば西ナイルウイルスのように感染

症を拡大することもある、などがあります。アメリカが今懸念している10の感染症があります。テロリストがこうした病原体をバイオテロとして用いる危険性よりも、むしろ母なる自然がこうした疾病をもたらす危険性のほうが大きいと思います。

21世紀、HIV/エイズはここアジアにおいても非常に大きな脅威であり、非常事態となっている国もあります。

アジアではHIV陽性者、女性のHIV陽性者、新たな感染者、エイズによる死者、すべてが増加傾向にあります。HIV/エイズがリスクの高い特定のグループの間で急速に広まっている国もありますが、それは一般の人々に浸透して行く前段階といえるでしょう。

しかし朗報もあります。タイとカンボジアではHIVの有病率が低下しています。ウガンダ、セネガル、ザンビアといったサハラ以南のアフリカでも成功国が出ています。様々な部門間のコーディネーションや介入、例えば行動変容コミュニケーション、コンドーム使用の促進といった努力が身を結び

つつあります。こうした成功例において1つ共通した特徴があるとすれば、それは政治家がコミットすること、そして政府がリーダーシップをとることだと思います。

緊急事態の発生、頻度、その重症さは、ハザード（危険源）、脆弱性、それに対応できるかどうかの能力に大きく影響を受けます。その地域や人々の脆弱性は災害のインパクトを左右する要素です。また被災した地域や国が対応する能力がない場合、緊急時に対する対応能力の決定要素となるでしょう。

リスクを予想する上ではハザードと脆弱性が鍵になります。災害というのは突然発生するため、正確な情報なくして緊急支援を始めることになります。

また情報があったとしても、緊急時においては多くの場合、関係者の間で共有されていません。緊急事態における重要な要素の1つは、タイムリーに、そして適切に、このハザード、脆弱性、そして対応の能力の有無をきちんと調査し、評価することです。すべての関係者が情報を共有し、そしてそれを政

界で4番目の湖でした。しかし、大規模に灌漑用水を利用したために水面は半分に、量は4分の3に減り、かつての沃土が今では塩害に悩まされています。また、現在と過去では70キロも水際が引いてしまっている箇所もあります。メデシアは殺虫剤や肥料の過剰使用が水や食料、空気を汚濁し、気管支炎、肝臓病、腎臓病またガンが3000%も増えたと報道しています。しかし、わたしたちがアラル海地域において子供の健康調査をした際、そのような環境による健康への害を裏付ける科学的な証拠はほとんど見当たりませんでした。そのような健康への悪影響に関する報道は、噂や推測、偏見のある統計や研究から出てきたものでした。私たちの調査の結果では、このような悪影響は環境的要因もあるかもしれませんが、他の要因も存在します。ソ連が崩壊した後の貧しい農村の社会経済的变化がその1つです。

もう1つ環境災害の例を挙げるとすれば、1997年に起きたインドネシアの山火事でしょう。これは東南アジ

アで歴史上最悪の山火事となりました。1500カ所で500万ヘクタールの土地が消失しました。そしてこの山火事から発生した煙害によって、航空機の墜落やタンカーの衝突を引き起こし、周辺国の商業への影響は多大でした。

私は大気汚染物質の測定と住民の健康調査を行いました。この煙の中にいくつもの有害物質、特に発がん物質が含まれていることがわかりました。アラル海でのケースと異なり、たかが煙と思つて健康への影響が軽視されることもあります。

SARSや鳥インフルエンザ流行の経験からもわかるように、感染症もまた我々にとって大きな脅威であり、非常事態です。こうした伝染病により世界で毎日50万人の人々が亡くなっています。SARSでは26カ国で8000の症例が発見され、800人が亡くなりました。しかし、1997年に日本で起きたインフルエンザの流行のほうが患者、死者ともに多く、SARSは振り返ってみるとそれほど恐ろしい病気ではなかったかもしれません。むしろ

ろ心理社会的、そして経済的なインパクトが非常に大きく、台湾ではSARSにかかったと思ひ込んで自殺した人さえいました。これは知らざる敵に対する恐怖、社会が作り出した偏見差別によるものといえるでしょう。

人類の歴史上、唯一我々の努力によってこの世から根絶した感染症は天然痘です。そして現在私たちは2つ目の感染症の根絶に取り組んでいます。それがポリオです。しかし、2005年末までにこのポリオを根絶するという目標達成は困難かもしれません。そして私たちがこの1つの病原体との闘いに四苦八苦しているここ20年間で30以上の新しい感染症が新たに台頭しました。1年間に2種類くらいの病原体が新たに発生しているのです。伝統的な疾病、例えばマラリアや結核なども世界で再び台頭しつつあります。

こうした感染症において、宿主、病原因子、環境、媒介動物といった4つの決定要素があります。この感染症の台頭には、宿主である人間の変化として、若い世代や、特定のグループの感

以外にもバン格拉デシュは様々な天災に見舞われています。1995年の竜巻はわずか20分間で80の村を襲い、500人の命を奪い、さらに500人が行方不明になりました。最も多く死亡した人口グループは、女性や子どもではなく高齢者でした。竜巻により鉄やトタン屋根が時速200キロの速度で風に飛ばされ人を殺傷したのですが、子どもたちは小さいためトタン屋根に当たると確率は低く、また家族に擁護されていました。しかし高齢者は家族に守られることもなく、若者に比べ出血に弱いため命を落とす確率が高かったと思います。

災害の備えがある日本でさえ、天災が与える被害は多大了。1995年の阪神淡路大震災をご紹介します。ライフライン、輸送、通信、行政機能を含むインフラ・対応能力が破壊され、麻痺した状況をわが目で見ました。私は地震の直後に神戸入りしましたが、最初の3日間はほとんど医療活動はできず、亡くなった人たちの剖検をしなければなりませんでした。PTSD、

心的外傷後ストレス障害はこういった災害後に多く起こります。これには、精神科医や心理学者だけが対応するのではなく、心理的・社会的ケアが家庭や地域社会や学校といった様々な場所で行われる必要があります。加えて、救援にあたっている人たちの精神的ケアも忘れてはなりません。

紛争や内戦によって避難しなければならなかった人たちの数は、この5年で倍になりました。特に人間開発指数の低い国ではそれが顕著です。このような紛争を「複合人道的緊急事態」と呼んでいます。そういった紛争はアジア太平洋で特に多く、世界中の紛争による死亡者の実に84%がこの地域の人々です。

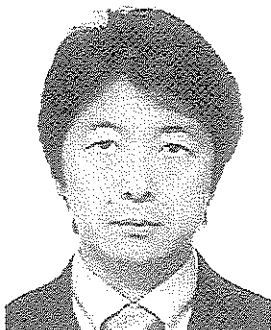
私は1980年代にタイの国境のカンボジアの難民キャンプを訪れ、1990年代にはプノンペン近郊で地域保健プロジェクトの支援を行いました。カンボジアは再建・復興プロセスにおいて多くの教訓やモデルを他国に提供できていると思います。しかし過去の負の遺産も抱えています。対人地雷がその

1つです。

アフガニスタンも今、再建と復興プロセスで多くの困難を抱えています。タリバン政権下では女性は家の外で働くことはできませんでした。今では女性のヘルスワーカーがコミュニティで重要な役割を果たしています。学校の建物がなくとも、難民キャンプやアフガニスタン国内の屋外で女兒の基礎教育が始まっています。しかし女性の識字率はまだ低いのが実態です。現在行われている再建の努力にもかかわらず、妊産婦の死亡割合、また5歳未満児の死亡率は世界で最も劣悪な国の1つです。安全な飲料水、トイレへのアクセスも劣悪です。

イラクは、昔は公衆衛生もインフラも整備され、繁栄した国でした。高度な技術や医療スキルを必要とする外科手術を30年前にすでに行っていました。しかし、私が訪れた病院やクリニックでは医療機材が略奪されるか破壊されており、有能な医師や看護師は国外に避難していました。

カザフスタンのアラル海はかつて世



●国井 修(くにい おさむ)

長崎大学熱帯医学研究所国際保健学教授。1988年自治医科大学卒業。公衆衛生学修士(ハーバード大)、医学博士。内科医として病院および僻地で診療後、自治医科大学衛生学助手、国立国際医療センター、東京大学国際地域保健学講師、外務省開発計画課長補佐を経て、2005年10月より現職。NGO、政府を通じて、ソマリア、カンボジア、バングラデシュ、ペルーなどの緊急事態(自然災害、紛争・難民、人質事件など)の医療援助、調査に従事。

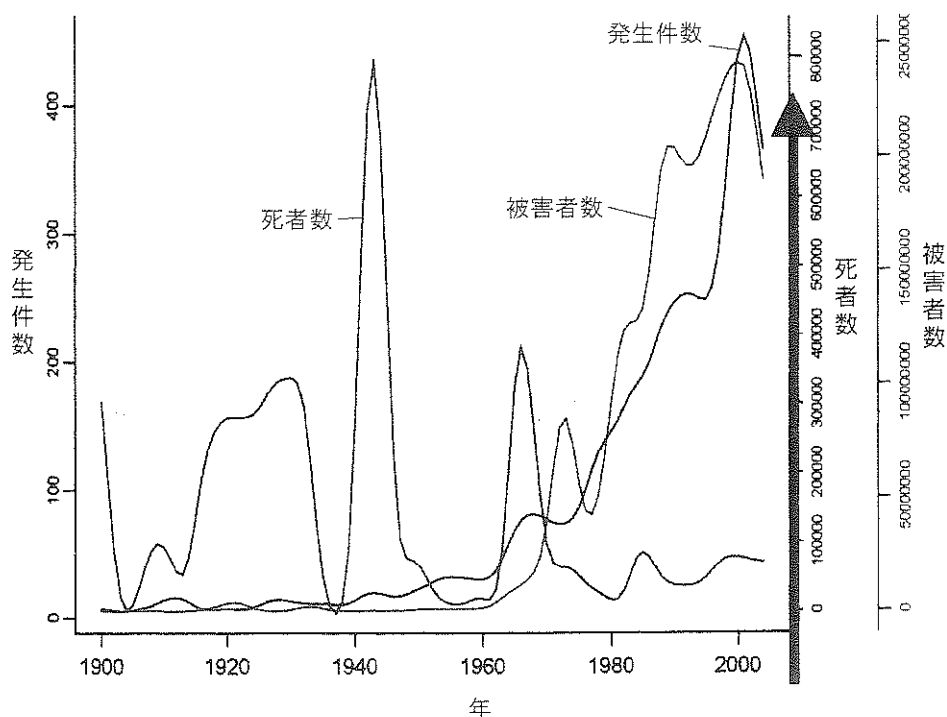
年起こり、6年ごとに国土の30%以上が浸水して緊急事態に陥ります。1998年、バングラデシュで過去最大の洪水災害の時、被災者の健康調査をしました。国土の3分の2が浸潤し、深さは20メートル以上、期間は2カ月間以上にもわたりました。3000万人が被災し、家を失いました。被災者の間で伝染病も広まり、40万人以上が下痢を起こし、また多くの人々が肺炎にかかりました。そのような熱帯地域でなぜ肺炎が広まるのか疑問に思う方がいらつしやるかもしれません。被災者は安全な場所に避難しなければならなかったのですが、そのような緊急事態にもかかわらず、被災した家に盗みに

入ろうとする者がいたため、被災者の中には盗難が起きないよう、屋根の上で自分の家や財産を見張っている者もいました。そのため水に浸って呼吸器感染にかかり、後に人々が密集していた避難所で感染が拡大するとい

うこともありました。洪水発生 of 将来予測は悲観的です。近年、より多くの国土面積が浸水するようになり、2050

年までにはバングラデシュの周りの海面が1m上昇することも予想されています。森林の伐採、人口の増大、そして脆弱な土地に家を建てているため、洪水

世界の自然災害の発生件数・死者数・被災者数の推移(1900~2004年)



セッション I

緊急時における人口

課題・対応策

長崎大学熱帯医学研究所教授 國井 修



PFアジア太平洋地域事務局長、各国
代表議員の皆様、このような機会をい

ムエン・
サム・アン
CAPPD
議長、清水
嘉与子AP
DA副理事
長、谷津義
男AFPP
D議長、ま
たイメル
ダ・ヘンキ
ンUNFP
A事務局次
長、ラージ・
カリムIP

ただきまして非常に光栄に思います。
このセッションでは、私が携わった
アジアの緊急災害の事例を取り上げな
がら、緊急時における課題と対応策に
ついて説明していきたいと思います。

過去20年間で自然災害と被災者の数
は急速に増え、現在、年間2億500
0万人以上が被災しています。

特に、アジア太平洋地域は最も災害
が起こりやすく、自然・技術災害によ
る死者は、世界中の総数の約80%を占
めています。自然災害は火山の噴火か
ら暴風まで様々ですが、その中でも最
も規模が大きく衝撃的だったのは、イ
ンド洋沖大地震と津波でしょう。私は
緊急援助や感染症流行リスクの評価の

ため、また復興援助のための日本政府
代表团として、タイ、スリランカ、イ
ンドネシアの被災地を何度か訪れまし
た。そこで私が目にしたのは、瓦礫の
山と家族や財産を失い、途方に暮れて
いる人々でした。WHOは感染症の爆
発的流行によってさらに15万人もの被
災者が命を落とす危険性があると警告
し、対策を急ぐよう国際社会に呼びか
けました。私はスリランカとインドネ
シアの専門家の協力を受け、被災地で
の感染症の発生状況およびそのリスク
について調査しました。予想に反して、
災害後の初期の段階ではそのような可
能性は低いとの調査結果でした。マラ
リアや Deng 熱を媒介する蚊も津波で
流されてしまったと考えられます。ま
た国内外からの多大な緊急援助により、
シェルターや食料、水の供給と衛生対
策ができたことも理由の1つでしょう。

実は、アジアおよび世界で最も頻繁
に起こっている自然災害は洪水です。
そして洪水の一番の被災国はバングラ
デシュです。この国では洪水がほぼ毎