

## 教室紹介

長崎大学熱帯医学研究所宿主病態解析部門感染症予防治療分野

長崎大学医学部歯学部附属病院感染症内科（熱研内科）

有吉紅也

電話：095-849-7842

ファックス：095-849-7843

e-mail: kari@nagasaki-u.ac.jp

<http://www.tm.nagasaki-u.ac.jp/internal/nekkenaika.htm>

はじめに・・・

私は昨年3月末に長崎大学熱研内科教授に就任しました。熱研内科とは、長崎大学熱帯医学研究所（熱研）における感染症予防治療分野教室のことで、長崎大学医学部歯学部附属病院感染症内科に20床を有する熱研唯一の臨床教室です。この病棟は、1967年に熱帯医学研究所内科として増設されたのが始まりで、当初熱研内科と呼ばれていたことから、現在も「熱研内科」の名称が俗称として使われています。当時の診療科は、助教授（科長）1、助手3の半講座でしたが、1974年に熱帯医学研究所臨床部門（現在の感染症予防治療分野）の教授として赴任された松本慶蔵先生（現名誉教授）が、附属病院熱研内科の科長を兼任されたことにより、はじめて熱帯医学研究所臨床部門と医学部附属病院熱研内科の一致体制が確立されました。その後、永武毅教授に受け継がれ、呼吸器疾患と感染症を診療・教育・研究の中心とする内科臨床教室としての基礎が築かれてきました。一方、私は東京の市中病院で内科研修を行った後、ロンドン大学衛生熱帯医学大学院にて臨床熱帯医学を学び、英国セントメアリー病院 Jonathan Weber 教授やオックスフォード大学分子免疫グループ Andrew McMichael 教授のもとで研究員を勤め、1992年よりMRC（英国医学研究評議会）上級研究員として西アフリカMRCガンビア研究所で6年間を過ごしてきました。さらに、1998年に帰国し国立感染症研究所エイズ研究センター在籍中も、4年間を北タイでのHIVコホート研究に従事し、合計すると、これまで14年間を海外で暮らしてきました。このように日本の伝統ある内科教室に、主に熱帯地で活動してきた私が教授として加わったのが、新しい熱研内科です。熱研内科は、日本で唯一、熱帯医学を標榜し、熱帯医学に従事することを使命とする臨床教室です。また一方で、より優れた日本人医師・臨床医学研究者を熱帯地へ輩出するには、日本国内にしっかりとした土台を持つことが必要です。熱研内科



毎週月曜日の医局会にて

は、日本国内の内科臨床教室と海外での診療・臨床研究活動の双方を両輪としてフルに活かし、質の高い臨床科学研究と人材育成を通じて途上国医療の向上に貢献することを目指しています。

スタッフ・・・

現在のスタッフは、熱研に教授1、助教授1、助手2、ポスドク2、技術補助員2、そして附属病院に講師1、助手3（内1名は感染制御教育センター付）、医員4、技術補助員1で、常勤スタッフの大半の時間は、呼吸器・感染症内科臨床医として、大学病院における日常臨床業務、研修医教育、学部生および大学院生の教育に費やされています。しかし、昨年からは、熱帯医学修士課程（平成18年開講、1年間コース、全科目を英語で履修、1ヶ月間の海外臨床実習）のコーディネーターとして英国での医師免許と熱帯医学修士号を持つCOE助手が1名、そして下記に紹介する文部科学省新興・再興感染症研究海外拠点形成プログラムの特任助手として2名が加わり、熱帯医学・海外臨床研究活動に特化したスタッフが増えました。さらにフルタイムの大学院生6名、後期臨床研修医1名が常に大学で研究・研修している他に、6名の若手医局員が関連病院にて臨床研修中です。

研究の方向性・・・

私たちの教室が目指す海外での研究は、主に臨床科学研究で、それは熱帯地の患者さんを現地の医療従事者とともに診療し、その臨床現場を深く知ることから始まります。そして、質の高い臨床疫学フィールドを築き、最先端のサイエンスとの橋渡しをするなど、そのフィールドを活用し

た研究を実施することが中心になります。特に病原体に特化しているわけではありません。国内においては、呼吸器感染症の重症化・難治化要因の解明にむけて、特に炎症の終息と組織修復機構の側面からマウスの細菌性肺炎モデルを用いた基礎研究を進めておりますが、ここでは、「ウイルス」の教室紹介でありますし、熱研内科がおそらくこの分野で最も独自性を発揮できる場である、タイとベトナムの二つの臨床疫学フィールドを中心にご紹介します。

## 海外研究について

### ベトナム中部における小児感染症フィールド研究

平成17年度から開始された文部科学省：新興・再興感染症研究拠点形成プログラムの一環として、野内秀樹特任教授とともにベトナム国立衛生疫学研究所(National Institute of Hygiene and Epidemiology, NIHE)とソウルに本部を置く元国連研究機関である国際ワクチン研究所(International Vaccine Institute, IVI)と共同で、ベトナム中部に位置するニャチャン市および隣接するニンホア郡の住民全体を対象にした大規模な疫学研究を開始しました。この研究は、同地域に居住する住民42万人の人口動態調査を実施し、また平行して同地域に存在する唯2つの中核病院(カンホア県病院、ニンホア郡病院)をベースに入院した重症感染症症例(特に肺炎、下痢症、デング熱)のモニタリングを行い、中核病院で経験された症例と地域住民情報を連携させることにより対象地域全体で発生している重症感染症の全体像が掌握できる臨床疫学フィールドを構築するものです。現在は、人口動態調査が終了したところで、同時に実施した住民の小児感染症に対する疾病行動パターン(子供が、熱、咳、下痢といった症状を持ったとき、実際にどういった医療施設・治療手段を選択したのか等)についての聞き取り調査結果のデータ解析が進行中です。さらに、対象地域のGlobal Information System (GIS)のアップデートを実施して、重症感染症の拡がりを2次元空間で観察できるシステム作りも進めています。また、今年からは熱研内科の臨床医が中核病院に常駐し日常的に病棟回診を始めました。その結果、呼吸器感染症における現地の臨床医による臨床診断と日本における診断基準との相違が浮き彫りになり、臨床データの精度が上がりました。入院を必要とするような患者からは、下痢便、鼻・咽頭ぬぐい液を採取し超低温冷凍庫に保存し、長崎大学医学部中込治教授や新潟大学鈴木宏教授らとの共同研究として、下痢関係ではロタ、ヒトカリチ、呼吸器関係ではRSV、インフルエンザ、メタニューモ等の病原体ウイルスの分子疫学的研究へ活用することを計画しています。このような緻密な臨床データおよび包括的な疫学情報が揃った臨床検体を扱うことから、単なる感染率(Prevalence)のみならず、罹患率(Incidence)が判明し、より高度なリスク因子解析や分子疫学研究への発展が可能になります。



ベトナムニャチャン市フィールドにて

### 北タイにおける HIV フィールド研究

私は、長崎大学へ赴任する前まで、JICA タイ国立衛生研究所機能向上プロジェクトの専門家として、タイ国立衛生研究所における HIV 研究の基盤強化を目的に、北タイに位置する中核病院のひとつであるランバン病院にて HIV 感染者およびその配偶者を対象にしたコホート研究の開発と維持運営に携わってきました。このコホートへは、2000年7月から2004年9月までに1,219名の HIV 感染者が参加、93%以上の高率で追跡してきました。また、感染者が既婚者の場合は、その配偶者の参加を積極的に促したことから、185組の双方が HIV に感染したカップルと114組の片方のみが HIV に感染したカップルが参加されました。それに夫をエイズで亡くした未亡人を含めると155名の抗 HIV 抗体陰性配偶者がコホートへ参加、同時に夫婦歴や夫婦間の性行動に関する詳細な情報を収集してきましたので、これらの抗 HIV 抗体陰性配偶者の非感染は、性的接触頻度やコンドーム使用頻度では説明できないことが判明しました。このように、HIV 伝播・HIV 感染抵抗性に関わる因子分析が可能であることが、このコホート研究のひとつの目玉です。もうひとつの目玉は、抗 HIV 薬剤療法がない状況にあった当時、薬剤治療の影響を受けない HIV 感染症の自然経過が観察された数少ないコホートであったことです(Pathipvanich, *J Acuiq Immune Defic Syndr*, 2003; Rojanawiwat, *J Clin Microbiol*, 2005)。これらの感染者および抗 HIV 抗体陰性配偶者由来の DNA 検体、末梢血リンパ細胞、血漿が、HIV 感染低リスクコントロール群としてランバン病院血液バンクの輸血ドナー(500名)より採取された血漿および DNA 検体とともに、タイ国立衛生研究所に凍結保存されています。このコホート研究を基盤として、大阪大学塩田達雄教授、東京大学岩本愛吉教授、近畿大学宮澤正顕教授、京都大学松田文彦教授らとの国際共同研究チームが組織され、種々の宿主遺伝子多型研究が始まりました。その結果、ウ

ウイルス量・CD4 値および生存曲線の3つの側面において、IL4-589T アリールや RANTES-28G アリールが HIV 感染病期進行抵抗性と関連することが示され (Wichukcinda et al., *AIDS* 2006), また, HIV 感染抵抗性に関与すると思われる新たな遺伝子多型が判明し現在投稿中です。さらには, 長期生存者を集め, 国立感染症研究所の佐藤裕徳先生らとともに, CRF01\_AE クローンウイルス株を標的とする中和抗体研究や, 国立名古屋医療センターの横幕能行先生らと, CTL エピトープ抗原提示効率の評価へ向けた HIV 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 認識エピトープ解析といった分子免疫学的研究を進めています。分子免疫研究の副産物として, コホート感染者に流行する分子疫学的研究も行われ低病原性との関連が示唆される新たなサブタイプ B と CRF01\_AE との組み換えウイルスの夫婦間感染が同定されました (Wichukcinda, *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2005)。

タイ製薬会社がジェネリックの抗 HIV 薬である GPOvir (d4T/3TC/Nevirapine の合剤) の製造を開始, 全国の患者への普及が進んだことから, 2004 年を境にタイにおける HIV・エイズ診療は変わりました。患者さんの死亡率が劇的に低下し, 外来の雰囲気明るくなった一方で, GPOvir 普及から 2 年を経た今日, 副作用や多剤耐性 HIV ウイルス

の出現, 救済する薬剤の不足など, 新たな問題が発生しています。最近, タイ語を解する教室員を長期で現地へ派遣し, 薬剤服用行動, 薬剤治療中に生じた日和見感染症や副作用の詳細な情報収集を行い, 治療失敗を予測するリスク因子解析が進行中です。また, 国立感染症研究所の杉浦互先生らと GPOvir に対する耐性変異へと研究を進展させています (Saeng-Aroon, *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004)。

#### おわりに・・・

サイエンスに国境はなく, 国境を越えた南北の国際共同研究は, 感染症の病態解明に新たな境地を切り開き, それらにより感染症が蔓延する熱帯地 (発展途上国) の人々の暮らしと健康を向上させる新たな解決策へと繋がるものと信じております。そのために, 我々の教室は, 熱帯地の臨床フィールドを知るグループとして, 日本のサイエンスを発展途上国の健康向上に役立てる橋渡しの役割を担うことを目指しております。我々の研究には, 最先端のサイエンスをされている先生方のご協力なしには, 発展はありません。どうぞ今後とも, 新生熱研内科をよろしくご協力致します。