

I 緒言

ガーナ共和国(以下ガーナ)は、2010年に低所得国となり、経済成長率は常に10%以上またはそれに近い水準で推移しており、近年記録的な成長を遂げている¹⁾。一方で、健康指標は依然として Millennium Development Goals: MDGs の目標に届いていない。下痢を主訴とする胃腸炎はマラリアに続く5歳未満児の致死原因である²⁾。更にガーナはラッサウイルスが蔓延しているナイジェリアやエボラ出血熱が流行したリベリア等に近い地理的環境にある国家である。また2014年にはコレラのアウトブレイクが発生し、Greater Accra 地域だけで20,000人以上の罹患者が発生し、その内432名が死亡した³⁾。

ガーナでは主要感染症に関して、Ghana Health Service (以下 GHS) が中心となり、District レベル、Regional レベルでまとめられ、国家レベルに上げられている。通常、病原体診断は行われていないが、コレラ、黄熱、病原体不明疾患のアウトブレイクなどでは GHS 傘下の首都地域では National Public Health Reference Laboratory (NPHRL)が、他地域では Regional Public Health Reference Laboratory が検査を行っている。そしてこれらの検査機関で不明の場合には、野口記念医学研究所(野口研)にて更なる検査が行われている。野口研は日本の支援の下、世界レベルの研究所に発展した西アフリカの拠点研究であり、2014年のエボラウイルスのアウトブレイクが起きた際にも200例近くの検体を調べた実績のある機関である。近年オープンした Advanced Research Laboratories は次世代シーケンス(NGS)も可能となった。(写真1)

感染症対策は重要な医療政策であるが、胃腸炎において病原体診断は迅速診断キット(RDT)が唯一存在するコレラ以外はなされていない。また急性胃腸炎には、多くの場合、不適切とも考えられる抗菌薬、抗寄生虫薬等が使われている。Integrated Disease Surveillance and Response に基づいた下痢症サーベイランスが実施されており、2012年から District Health Information Management System(DHIMS2)と呼ばれるシステムを導入したが、報告内容は年齢(5歳未満と5歳以上)のみの報告数であり、病原体情報の報告はないため胃腸炎の実態は不明である。

このような背景から、胃腸炎病原体の検出、流行状況、季節性など疫学的な情報を分析するサーベイランスを実施すること、更に将来的にこれを全国に拡大しガーナの公衆衛生への貢献することを目的とした。

本プロジェクトは2017年6月より2022年3月に清野宏教授(現千葉大学)を代表研究者として Science and Technology Research Partnership for Sustainable Development (SATREPS)の「ガーナにおける感染症サーベイランス体制強化とコレラ菌・HIV等の腸管粘膜感染防御に関する研究」における内容の一部である。具体的には、プロジェクト1として、「ガーナの腸管下痢症を中心としたサーベイランス強化」とプロジェクト2として「ガーナにおける病原体・ヒト・腸内細菌三者間ゲノム相関解析を基盤とした粘膜免疫・防護機構の理解」に向けた研究を推進し、「基礎研究連動型サーベイランスシステムの構築へ向けての基盤形成」を目指して、同事業をガーナ側の研究者と一緒に進めた。プロジェクト2は東京大学医科学研究所ならびに国立感染症研究所のメンバーが中心となり実施された。

今回はプロジェクト1の Surveillance and Laboratory Support for Emerging Pathogens (SLEP Project)を紹介したい。このプロジェクトの日本側は主に三重病院、三重大学、ガーナ側は主に野口研、GHSのメンバーが中心となり構成された。

II 方法

SLEP Projectの実施期間は2017年6月より2022年3月(新型コロナウイルス禍により1年延期)であった。以前コレラが流行した首都アクラ近郊のGa West地区から5定点医療機関および2検査機関を選定し、胃腸炎病原体サーベイランスを実施した。Ga West地区の人口は調査時に268,557人であった。定点医療機関はGa West Municipal Hospital, Oduman Polyclinic, Kotoku Health Center, Mayera Health Center, St. John's Hospitalであり、検査機関はNPHRLと野口研とした。(図1)

本サーベイランスを始める以前の検査体制としてNPHRLと野口研の役割分担が明確でなかったことも多く、今回のサーベイランスでは両施設間でのPCRや培養などに関する技術移転やスタッフのトレーニングも積極的に取り入れることによ

り両者の検査機関としての業務を明確にすることを本事業の課題とした。

各医療機関に受診した胃腸炎患児から医療スタッフにより採取された便は施設内で保管した。その後バイク便により一旦サーベイランス地域を中心に位置する Municipal Hospital に集積し、その後 NPHRL および野口研に運搬し、各検査室において PCR および培養検査を実施した。検査機関で解析された結果は各医療機関にフィードバックし、まとめられた情報は行政機関として Ga West Municipal of Health Services (DHA) を経由して GHS へと報告される仕組みである。(図 2) 検体輸送や情報伝達経路を円滑にし、整備することもこのプロジェクトにおける重要な項目である。

本サーベイランスの評価項目は WHO/IHR の Core capacity assessment と WHO/AFRO の Integrated Disease Surveillance and Response (IDSR) に準じた評価指針によりサーベイランス体制の評価を行った。評価項目は下記に示す通りである。

- 1.症例報告体制
- 2.検体採取
- 3.起因病原体の同定
- 4.トレーニングと指導体制
- 5.輸送方法などのキャパシティー

Ⅲ 結果

サーベイランスの結果はⅡで示した評価項目に沿って下記に示す。

1.症例報告体制

医療機関の保健師らスタッフは患者保護者からの胃腸炎についての詳細を聞き取りし、調査票を作成した。この調査票には ID、年齢、性別、職業、身長および体重、名前、症状（体温、一日当たりの便の回数など）、受診一週間以内の抗菌薬内服歴、便の色、発症 3 日間の摂食した水、食事の詳細など 50 以上の項目を記載する。調査票の入力割合が著しく低い項目に抗菌薬内服歴(10%)や微生物検査結果(4%)などが含まれていた。こうしたことから調査票の簡素化や患者側の理解力を配慮する質問にした方が望ましいという反省点が得られた。

次に各定点医療機関での報告数の結果を表 1 に示す(2017 年第 1 週から 2019 年第 31 週までの DIMS データより抜粋)。この表からわかる通り

Oduman polyclinic の様に毎年報告数が 50%前後しか得られない医療機関、Kotoku HC や St.John's hospital の様に年次により報告数にばらつきがある医療機関をみとめた。

2.検体採取

定点医療機関によっては分区全体での報告数の割合は年毎により変化のあるものの、便検体採取率はいずれの機関においても 5 歳未満で 2%以上、5 歳以上で 16%以上と高い割合を達成した。(2017 年第 35 週から 2019 年第 22 週までの DIMS データより抜粋)(表 2)

3.起因病原体の同定

病原体は細菌においては 724 検体中 147 検体 (20.3%) で同定され、その内訳は *E.coli* が 71 検体 (9.8%)、*Salmonella* sp.が 35 検体 (4.8%)、*Shigella* sp.が 20 検体 (2.8%)、*Vibrio* sp.が 21 検体 (2.9%) であった。またウイルスにおいては 724 検体中 206 検体 (28.5%) で同定され、その内訳は Enterovirus が 72 検体 (10.0%)、Norovirus G I が 2 検体 (0.3%)、Norovirus G II が 68 検体 (9.4%) で Norovirus 全体では 70 検体 (9.7%)、Rotavirus が 64 検体 (8.8%) であった。(表 3)本サーベイランスによりウイルスが細菌の比率より高いことが判明し、これまでに予想されていないかった胃腸炎病原体が明らかとなり、診断や治療選択（抗菌薬適正使用）など公衆衛生における貢献が期待される結果を得た。

4.トレーニングと指導体制

ガーナでのサーベイランスの構築において、ガーナ国内と本邦における様々なトレーニングや研修を実施することによって質の向上を図ってきた。その一つとしてサーベイランス開始後に野口研と NPHRL の結果の不一致や検出率の低下が明らかとなったため、2019 年 10 月に日本側から短期専門家を派遣し、ガーナにおいて現地スタッフに対する研修を実施した。(写真 2 上) また 2021 年 6 月に野口研の研究者が NPHRL の研究者に対しウイルス学的分析に関する（主に PCR）の技術移転を行った。また 1.の症例報告体制で述べた通り、調査票の回答率の低下や各医療機関の報告数のばらつき等の問題点が挙げられたため、2020 年 3 月に定点医療機関スタッフに対し、サーベイラン

ス向上のための研修を実施した。(写真2下)

また Greater Accra 州および Ga West 郡からサーベイランス担当者を招待し、本邦研修を実施した。研修内容は①日本、県レベルにおけるサーベイランス体制に係る講義 ②報告機関である三重病院訪問及び講義 ③受理機関である保健所訪問及び講義 ④解析・提供機関である三重県感染症情報センター訪問及び講義 ⑤実務対策機関である三重県保健環境部訪問及び講義 ⑥国のサーベイランス機関である国立感染研究所訪問及び講義 ⑦東大医科学研究所、三重大学の見学と多岐に渡る内容を学んで頂いた。

5.輸送方法などのキャパシティー

ガーナは4月から10月までは雨季であるため雨量の多い時にはハイウェイ以外の舗装されていない道路は水たまりが多く発生する。これにより首都アクラ近郊では渋滞が発生し、車では迂回を余儀なくさせられることも多い。こうした現地スタッフからの要望により、バイクを導入しスムーズな検体輸送を可能とした。また輸送検体の管理や保管のためには輸送ボックスやステッカーを用いることとした。これらを配布することで輸送する速度が上がり、検体や情報の紛失が減少しデータ整理や分析が向上した。

IV 考察

2017年6月より2022年3月にSLEP Projectを実施した。まずWHO/IHRのCore capacity assessmentとWHO/AFROのIntegrated Disease Surveillance and Response (IDSR)に準じた評価指針により中心となる5つの評価項目に対し、それぞれのアプローチを日本とガーナ両国間のスタッフにより努力を継続し、多くの課題を遂行したことにより様々な成果を得ることが出来た。全体としては図2に示したように医療機関における調査票の記述等の報告体制、検体採取率を向上したことにより、検査機関に検体が定期的に、確実に搬送されることが出来、各種検査が実施可能となった。検体採取に関しては5歳未満のおむつからの採便することが多く困難を生じることがあるが、研修等を通して、医療スタッフの努力や患者とその家族の協力により遂行できた。ここに感謝の意を表したい。バイク便や検体ボック

スやラベリングによる検体整理の導入もサーベイランスに必須の物理的手段であった。検査機関からの行政への情報網の伝達もスムーズに行えるようになった。医療機関、検査機関、行政の三位一体となった連携こそが本プロジェクトの最大の成果と考える。

検査機関での病原体ゲノム解析により、ガーナにおける下痢症の原因がコレラやカンピロバクターなどの細菌ではなく norovirus と rotavirus 等が主体である事が見出され、ガーナサーベイランス指針に寄与する成果が得られたものと言える。この結果は、これまでにガーナにおいて胃腸炎に対し、漫然と投与されてきた多剤の抗菌薬治療を見直すきっかけとなり、医療の質の改善にも大きな役割を来すと思われる。耐性菌問題はガーナも周知の事実であるため、本サーベイランスの継続を期待したい。

胃腸炎におけるウイルス感染症の重要性が明らかになり NPHRL に技術移転が行われ、定点サーベイランスが開始されたことも、ガーナの医療の進展に資する成果である。この胃腸炎サーベイランスシステムをモデル地域へ導入し、GHS、野口研と共同でガイドラインとトレーニング資料をパッケージ化し、ガーナにおけるサーベイランスに関する共同提言としてまとめた。これがガーナ政府、保健省の感染症対策指針に反映された事は大きな成果である。下痢症の原因微生物の特定を可能にしたことは、科学的根拠に基づいた公衆衛生施策の導入という社会的ニーズに応えるものであり、インパクトが大きい。こうしたサーベイランスシステムの確立により目標としていた野口研および NPHRL の検査機関の相互関係を明確なものとし、NPHRL で実施した不明な検体を野口研で精査をし、データバンクに保管するという理想に近づいた。(図3)

最後に本稿のタイトルであるプロジェクトに対する面白さと難しさを述べたい。

日本では既知のデータとして考えられる胃腸炎の病原体として norovirus や rotavirus が、これまで未知であった病原体の主要な病原体として判明したことの医学的な興味は計り知れない。例えば norovirus の遺伝子型や季節性、罹患年齢など疫学情報はガーナでは少ない。またガーナでは定期接種とされている rotavirus のワクチンである

が胃腸炎の検出率が高いことが今回判明した。こうした未知のフィールドにおける遂行可能なプロジェクトを立案する楽しみも大いにある。また今回は5年間という比較的長い実施期間中にガーナ側の研究者やスタッフとの多くの成果や困難を共有できる楽しみも日本国内では味わうことが出来ない。人種による考え方や特性は文化や歴史を理解することの大切さも学ぶことが出来る。

一方で今回のプロジェクトを通じ、財政面の課題が多く生じた。これは検査機関における試薬の枯渇や実験機器の不具合が生じればガーナ国内で解決することが出来ないケースが多い。渡航費、人件費なども研究費により賄われていることを両国のプロジェクトに関わるメンバーが使用方法を吟味し、大切に消費しなければならないと感じた。野口研に放置された未修理の車はかつての研究費で購入されたものであることを現地スタッフからの説明を受けた。本プロジェクトで輸送手段として投じたバイクも一旦壊れれば放置され修理して使われる可能性は低いだろう。ガーナ側の研究者や協力機関における研究費や助成金の獲得なども日本側から支援していける協力体制が必要だと思われた。今回のように大規模な長期に渡るプロジェクトにおいては困難に遭遇することも多いため、勤勉でやる気のある現地スタッフの人材を発掘することも重要であることを感じた。

本プロジェクトにより Ga West 地区のサーベイランスシステムを構築することが出来た。今後、このシステムを全国展開する為には、モデル地区での実施とは別の課題があり、それに合った対応が必要であると考えられる。今後の研究と持続性に向けて具体的な戦略を検討していきたい。

V 結語

ガーナの Ga West 地区において医療機関、検査機関、行政のそれぞれの評価項目を解決することにより、質の高い胃腸炎サーベイランスの構築を遂行した。今後はガーナにおけるサーベイランスの継続と地域の拡大に期待したい。しかし財政面に起因する物資の供給の低下や枯渇に対する解決策と、多くの問題を解決するための人材育成がサーベイランスの持続性には不可欠である。

謝 辞

本プロジェクトを実施するにあたり Team SATREPS 並びにガーナ国内の各医療施設、検査施設、行政の多くのスタッフのご理解、ご協力をいただきました。心より感謝いたします。

文 献

- 1) 高山晃郎 ガーナ経済の資金需要と商業銀行の役割 名城論叢 2015 年 ; 16 : 27-
- 2) Grace Frempong Afrifa-Anane, Frank Kyei-Arthur, Martin Wiredu Agyekum et al. Factors associated with comorbidity of diarrhoea and acute respiratory infections among children under five years in Ghana. PLoS One 2022. 21;17(7)
- 3) R. Boucher, K. Abrams, P.C. Lambert. Simulating Individual Patient Level Data To Address Treatment Switching When Only Summary Data Are Available. Value Health. 2015 ;18(7):A579

写真 1. 野口研(上) Advanced Research Laboratories および NPHRL(下)

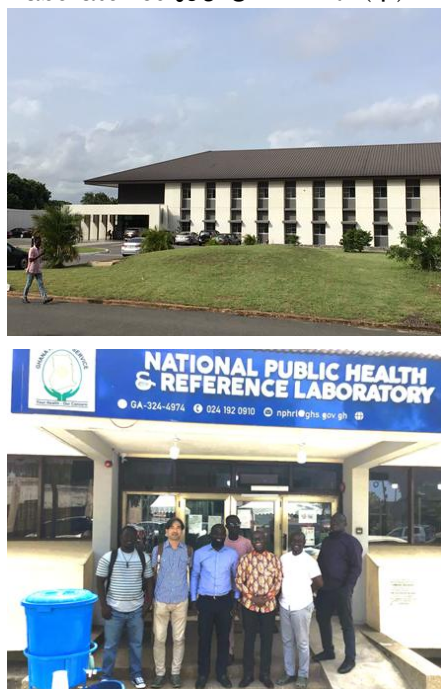


図 1. サーベイランス地域 (Ga West 地区) と各医療機関および検査機関

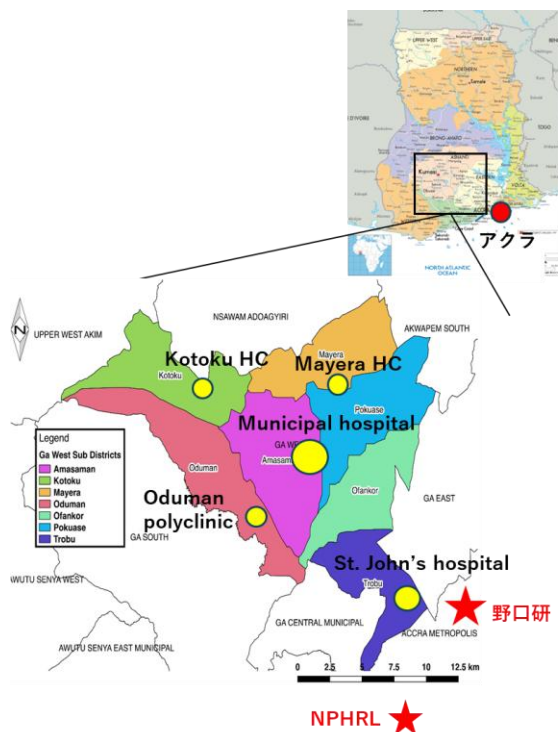


図 2. SLEP project の情報の流れ

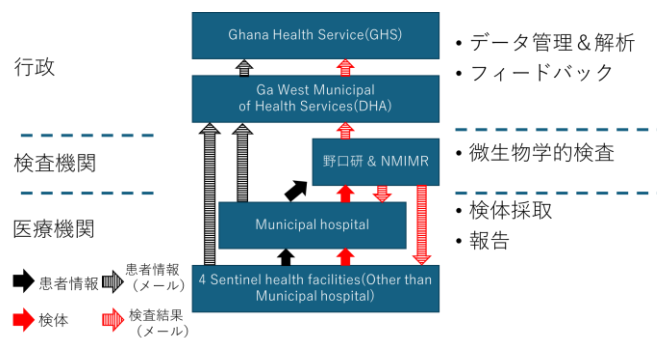


表 1. 各定点医療機関の報告数

	2017年	2018年	2019年第1週-第31週
Municipal hospital / Amasaman subdistrict	676/676(100%)	1001/1001(100%)	555/555(100%)
Oduman polyclinic / Oduman subdistrict	395/729(54%)	435/1139(38%)	341/781(44%)
Mayera HC / Mayera subdistrict	225/245(92%)	295/295(100%)	184/231(80%)
Kotoku HC / Kotoku subdistrict	34/129(26%)	546/664(82%)	357/387(92%)
St. John's hospital / Trobu subdistrict	0/0	22/22(100%)	16/165(10%)

表 2. 便検体採取割合

	5歳未満	5歳以上
合計	60/1330(5%)	462/2369(20%)
Municipal hospital	26/511(5%)	173/1070(16%)
Oduman polyclinic	9/316(3%)	99/461(21%)
Mayera HC	19/161(12%)	94/316(30%)
Kotoku HC	5/325(2%)	78/501(16%)
St. John's hospital	1/17(6%)	18/21(86%)

表 3. 起因病原体の同定

病原体内訳(n=724)					
細菌	検体数	%	ウイルス	検体数	%
E.coli	71	9.8	Enterovirus	72	10
Salmonella sp.	35	4.8	Norovirus	70	9.7
Vibrio sp.	21	2.9	Norovirus G I	2	0.3
Shigella sp.	20	2.8	Norovirus G II	68	9.4
			Rotavirus	64	8.8
合計	147	20.3	合計	206	28.5

写真 2. 本邦からの培養研修(上)やサーベイランス向上のための研修(下)



図 3. サーベイランス体制の充実化

