

IV. 医療研究報告

IV. 1 長崎大学大学院熱帯医学修士コースへの国内留学に関する報告

藤井 宏^{1,2)}

¹⁾神戸市立医療センター西市民病院 呼吸器内科

²⁾長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科

要 旨

私は2012年10月から1年間長崎大学大学院熱帯医学修士コースで学び、無事修了できた。本稿では、長崎大学での生活、修士論文の内容、そして既報のベトナムの乳幼児の肺炎球菌の薬剤耐性に関する研究の内容について紹介する。

キーワード：熱帯医学修士過程、長崎大学、肺炎球菌、薬剤耐性、ベトナム

(神戸市立病院紀要 58:27 - 32, 2019)

A report on studying Master's course in Tropical Medicine at the Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Hiroshi Fujii^{1) 2)}

¹⁾ Department of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center West Hospital, Kobe, Japan

²⁾ Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

Abstract

I have successfully completed one-year Master's course in Tropical Medicine, which I started in October 2012, at the Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University. Here, I report my experiences during the Master's course that include a life at Nagasaki University, the master's thesis, and our research paper on a high rate of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* among Vietnamese infants.

Key words: Master's course in Tropical Medicine, Nagasaki University, *Streptococcus pneumoniae*, antimicrobial resistance, Vietnam

(Kobe City Hosp Bull 58: 27 - 32, 2019)

はじめに

私は市民病院機構のご好意で2012年10月から1年間長崎大学大学院医歯薬学総合研究科（長崎大学熱帯医学研究所（図1））に国内留学させていただいた。その後半年間の長崎大学病院での勤務と、4年間の大学院生活を経て、2018年4月から西市民病院呼吸器内科に復帰しているが、いまだ博士課程に在籍し研究も半ばである身で、このような報告をすべきか迷っていた。ようやく2019年3月に研究内容の一部を発表できたので、大学の紹介を兼ねて報告したい。



図1 長崎大学熱帯医学研究所

I 長崎大学大学院熱帯医学修士（MTM）について

私が長崎大学で学んだのは、熱帯医学を学びたい医師のための1年間の過程で、2年以上の臨床経験を有する医師を対象としている。学生数は少人数で、講義などはすべて英語で行われる。海外からの留学生が多く、自分が学んだときの人数構成は、留学生5名（マリ2名、ベニン1名、ベトナム1名、アフガニスタン1名）、日本人3名であった（図2）。ほとんどの科目で試験が課されたが、講義はビデオ収録され、復習や試験勉強のため、閲覧することが可能で、英語が聞き取れず、内容の理解があやふやなときなど、たいへん重宝した。



図2 MTMの授業風景

コースの内容について予備知識がほとんどないまま、病院における感染制御に少しでも役に立てばと、熱帯感染症に関する知識の習得のみを念頭に入学してみると、テーマを決めて研究を行い、修士論文にまとめなければいけないことをあとで知ることとなった。他の学生はすでに数か月かけて指導教官とやりとりをし、研究の準備がはじまっていたが、私の場合、入学が決まったのが入学のたった2週間前で、時間が非常に限られていた。コーディネーターの佐藤光助教に、「自分は感染制御活動を通じて抗菌薬耐性に興味がある」と伝え、臨床感染症学分野（熱研内科）の有吉紅也教授にお世話になることとなった。

II 修士課程のはじめの2か月（2012年10～11月中旬）

この時期は、疫学・統計、免疫学、研究倫理など、研究を行う基礎となる科目の講義にあてられた。グループ討論・発表では、外国人との共同作業となるので、少しずつ異なる背景・文化をもつ人とのコミュニケーションの方法を学んでいくことができる。学外でクラスメートとの飲み会もあったが、店の選択や食事内容は、ムスリムのクラスメートに配慮したものとなった。

III 研究期間（2012年11月下旬～2013年3月）

所属した教室は、ベトナム中部に位置するニャチャン市にフィールドを持ち、小児感染症のサーベイランスが続けられている。研究テーマを決める準備期間が自分にはほとんどなかったが、有吉教授から「ベトナムの健康な子どもから分離された肺炎球菌の薬剤感受性を調べたら、カルバペネムを含め、非常に耐性率が高かったので、これをテーマにしてみてもいい」と言っていた。時間は限られていたが、MTM出身でネパール人のBhim Gopal Dhoubhadelさん（当時は博士課程の大学院生、現在は助教）の多大なる支援・助言のもと研究計画書をまとめ、12月中旬に教授の了解を得ることができた。肺炎球菌のベータラクタム薬耐性は、抗菌薬の結合部位であるペニシリン結合蛋白（PBP）遺伝子の変異で起こることから、PBPの塩基配列を決定することが目的の1つとなった（図3）。細菌培養のための培地の作成、肺炎球菌の培養、DNA抽出、DNAシーケンスなど、はじめてのことばかりだったが、渡邊貴和雄助手、ベトナム人大学院生のMinh Nhat Leさん、MTMの先輩で大学院生の島崎貴治さんらに教えていただきながら、実験をすすめることができた。

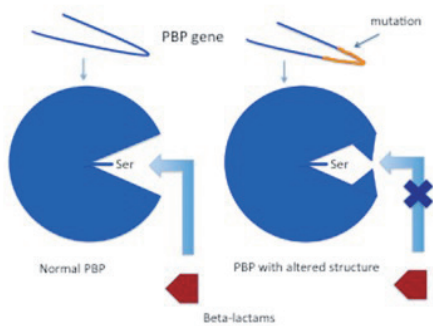


図3 肺炎球菌におけるペーラクタム薬耐性のメカニズム

3月上旬に1週間ほどであったが、研究のフィールドであるベトナムを訪問する機会を与えられた。首都のハノイでは、ベトナム国立衛生疫学研究所 (NIHE)、バックマイ病院 (図4)、またカインホア省ニャチャン市では、カインホア総合病院、パスツール研究所 (図5)、カインホア保健省オフィスなどを訪れた (図6)。



図4 ハノイのバックマイ病院にて



図5 ニャチャン市にあるパスツール研究所にて



図6 重症患者の診療にあたるベトナム人スタッフ

ベトナムでは入院患者に設備が追いつかず、1つのベッドを複数の小児入院患者で共用している光景が当たり前にもみられた。病院食は提供されず、家族が持参したものを喫食しているとのこと。身寄りのない患者には、スタッフなどの寄付で購入して与えるとのことであった。町の薬局に行き、処方箋なしに抗菌薬を購入できるか試してみたが、問題なく購入できた。

IV 臨床熱帯医学の講義期間 (2013年4月～6月)

とくに学びたかった臨床の内容が行われるのがこの時期である (図7)。

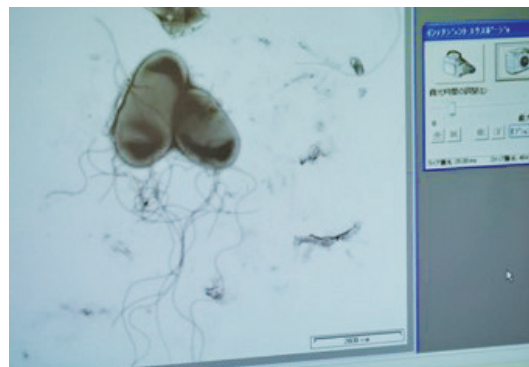


図7 電子顕微鏡の実習風景

臨床医である自分にとって、テレビ会議システム（図8）を利用してベトナム・バックマイ病院もしくはフィリピン・サンラザロ病院の医師に症例提示していただき、鑑別診断をあげて進めていく症例検討の時間が、もっとも興味深いものであった。ロンドン大学ロビン・ベイラー教授のスライド写真による臨床クイズもおもしろい講義の一つだった。講義期間のあと、約1週間の準備期間を経て、学科試験が行われた。卒業のためには、原虫学、寄生虫学（蠕虫）、細菌学、ウイルス学、臨床医学のすべての学科に合格する必要があったが、幸い再試験なくパスすることができた。



図8 テレビ会議システムによる症例検討

V 修士論文の作成そして発表（2013年7～9月）

試験が終わり、約1か月で修士論文を書き上げなければならなかった。論文のタイトルは、”Genetic analysis of beta-lactams-resistant *Streptococcus pneumoniae* colonized among healthy children in central Vietnam” になった。そして、(a) 検討した10株のベータラクタム薬低感受性株すべてで、PBPに既知の変異が見られた、(b) とくにカルバペネム薬に耐性傾向のある血清型19Fの肺炎球菌株では、PBP-2BのC末端側に特有の変異の集積がみられ、(c) これまでの報告によると、その集積は耐性緑色連鎖球菌 (*S. mitis*) から遺伝子の水平伝播で獲得されたものであろうと結論した。

耐性株の遺伝型については、まだその内容を論文化できていないことから、修士論文の内容の提示はこれだけにとどめたい。一方、研究を行うきっかけとなった薬剤耐性の状況については論文化できたので、後ほど第7節で述べたいと思う。

VI 修士課程が終わって

すぐに西市民病院に復帰することも考えたが、諸事情でそのまま長崎に残ることとなった。約半年間、長崎大学病院の熱研内科（感染症内科）に医員として勤務した。感染制御部に所属したわけではなかったが、院内の感染予防キャンペーンに参加したり、渡航外来で渡航前ワクチン接種を行ったりした。2014年4月から博士課程（医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学）に進学した（図9）。



図9 長崎大学病院にて

VII ベトナムの乳幼児から分離した肺炎球菌の血清型分布と薬剤耐性¹⁾

執筆者の一人として、データの解析や論文の作成に関わった研究の内容について、ここに紹介する。

1 背景

肺炎球菌は、上気道感染症から髄膜炎・菌血症など重症の感染症まで、さまざまな感染症の原因となる重要な病原細菌の1つであり、世界中で年間およそ40万人の乳幼児が肺炎球菌感染症で亡くなっている。その8割がアフリカ、東南アジアの子どもたちであり、低所得国の子どもたちに対しては先進国の援助で肺炎球菌ワクチンの接種が実施されている。一方、ベトナムは中所得国であるため、現時点では肺炎球菌ワクチンの定期接種化が実施されていない。

ベトナムにおいて肺炎球菌のペニシリン耐性やマクロライド耐性がきわめて高率であることは、いくつかの先行研究で明らかにされているが、それらは国勢調査のデータに基づいて無作為に研究対象者を拾い上げる地域ベースの研究ではなかった。地域ベース研究で、ベトナムの5歳以下の乳幼児の鼻咽頭に定着する肺炎球菌の血清型分布と薬剤感受性率のパターンを明らかにすることを目的として本研究

を行なった。

2 研究方法

本研究は、2008年4月から2009年3月にかけて、ベトナム中部に位置するニャチャン市で実施された。ニャチャン市における唯一の小児入院施設であるカインホア総合病院に急性呼吸器感染症で入院した乳幼児の鼻咽頭スワブ検体を採取した。一方、ニャチャン市の16地区のうち2地区に住む乳幼児で、1か月以内に抗菌薬治療を受けていない健康な乳幼児からも、鼻咽頭スワブ検体を採取した。こうして収集したスワブ検体から肺炎球菌分離を試み、薬剤感受性、血清型分布を検討した。

3 結果

健康小児331名、急性呼吸器感染症患児552名から、鼻咽頭スワブを採取した。肺炎球菌は、健康小児の28.7%、急性呼吸器感染症患児の36.6%から分離された。背景因子のうち、6か月以上1歳未満の児（1歳以上と比較）と保育所通いの2つの項目が有意に肺炎球菌分離と関連した。分離された肺炎球菌（n=295）の非感受性率（I+R）は、ペニシリンが18.0%、第3世代セフェム薬であるセフォタキシムが25.8%、カルバペネム薬のメロペネムが75.6%であった。この3剤にすべて低感受性である肺炎球菌の検出は、血清型19F（オッズ比4.23）、保育所通いの子ども（オッズ比2.56）で有意に高率であったが、先行する抗菌薬使用とは関連を認めなかった。3剤すべてに低感受性である肺炎球菌株のおよそ9割が、現在日本で接種されている13価結合型ワクチンに含まれる血清型を示しており、13価結合型ワクチンの接種により、薬剤耐性化肺炎球菌感染症を減らすことができる可能性がある。

4 結論と本研究の意義

広域抗菌薬に感受性の低下した肺炎球菌がベトナムの一部市中で蔓延していることが確認された。抗菌薬の過剰使用が、耐性化の原因となった可能性がある。しかしながら、肺炎球菌は呼吸器病原体であることから、その株が感受性であろうとなかろうと、飛沫を通じて健康な子どもにも伝播し定着する。したがって、本研究で低感受性株の検出が抗菌薬の使用歴に無関係であったことは、全く矛盾する結果ではないと考えている。低感受性株の検出が保育所通いに関連していたことは、子ども同士の接触が保育所では濃厚なためと予想される。

個人レベル・地域レベルの抗菌薬曝露が非感受性肺炎球菌株検出のリスク因子であるという報告は、

数多存在しているが、抗菌薬処方規制が肺炎球菌の非感受性株減少をもたらすという明確な証拠は（少なくとも抗菌薬規制単独では）乏しいようである²⁾。これは、それを証明するための研究手法の難しさに起因するのかもしれない。耐性菌対策では、家畜動物における抗菌薬乱用対策も含めた包括的で全世界的な取り組みが必要とされている。

抗菌薬の選択圧は耐性菌の生き残りに有利とされ、逆に抗菌薬適正使用下では、適応に払う犠牲（フィットネス・コスト）のため耐性菌に不利になり、感受性菌に置き換わっていく。しかしながら、結合型ワクチン未導入状態では、荚膜血清型分布の経時的変化は大きいものではなく、今回の研究では遺伝子レベルでPBP変異のない肺炎球菌株（ペニシリン感受性株）は2.4%にすぎず、そのすべてが少数派の血清型（23A, 29,34ほか）であった。さらに、医療資源の限られる途上国では検査が十分にできず重症化する疾患と特段の治療なしに自然治癒する疾患との鑑別が必ずしも容易ではないという現実も、抗菌薬過剰使用の要因となっている³⁾。したがって、ベトナムにおける肺炎球菌の薬剤感受性率の回復には、肺炎球菌ワクチンの導入を待たねばならないであろうと推測する。

VIII 現在の長崎大学と今後

熱帯医学修士過程は、現在熱帯医学・グローバルヘルス研究科の専攻課程となり、この分野で世界をリードしているロンドン大学衛生・熱帯医学大学院（LSHTM）との連携で、より高度な内容となっている。博士後期課程についても、グローバルヘルスの世界で活躍できる人材の育成のため、長崎大学-LSHTM国際連携グローバルヘルス専攻が設置され、国際共同研究の中で、両大学院の教官による指導が行われている。また長崎大学では、エボラ出血熱などの高リスク病原体による感染症から社会を守るという目的から、バイオセーフティーレベル4（BSL-4）施設の設置が決まり、現在工事が行われている。

IX 最後に

進学にあたって市民病院機構から多大なるご支援を賜りましたことを深く感謝しております。また突然の進学となり、富岡部長をはじめ、呼吸器内科のスタッフ、当時の石原院長にはたいへんご迷惑をおかけしました。

文 献

- 1) Nguyen HAT, Fujii H, Vu HTT, et al: An alarmingly high nasal carriage rate of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19F non-susceptible to multiple beta-lactam antimicrobials among Vietnamese children. BMC Infect Dis 19:241, 2019
- 2) Guillemot D, Varon E, Bernède C, et al: Reduction of antibiotic use in the community reduces the rate of colonization with penicillin G-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 41:930-938, 2005
- 3) Do NTT, Ta NTD, Tran NTH, et al: Point-of-care C-reactive protein testing to reduce inappropriate use of antibiotics for non-severe acute respiratory infections in Vietnamese primary health care: a randomised controlled trial. Lancet Glob Health 4:e633-e641, 2016

(受付 2019年8月12日、採択 2019年12月20日)