

2014年7月29日～2030年3月31日の間にインドの指
定
する病院にて下痢症の治療を受けられた方へ
—「インド国内での急性下痢症の積極的動向調査」への
ご協力のお願—

研究機関名 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
研究機関長 成瀬 恵治

研究責任者 岡山大学学術研究院医歯薬学域（薬） 教授 三好 伸一

研究分担者 岡山大学腸健康科学研究センター 准教授（特任） 今村 大輔
岡山大学学術研究院医歯薬学域（薬） 助教（特任） 大野 歩
（岡山大学インド感染症共同研究センター）

海外共同研究機関（インド）

・コルカタ市，西ベンガル州

1. Infectious Disease Hospital, Dr. M. Ghosh
2. B. C. Roy Memorial Hospital for Children, Dr. Rajendran
3. ICMR - National Institute for Research in Bacterial Infections (イ
ンド国立細菌感染症研究研究所) , Dr. S. Das, Dr. A. K. Mukhopadhyay

・チャンディーガル市，パンジャブ州

1. Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Dr. N.
Taneja

・ムンバイ市，マハーラーシュトラ州

1. King Edward Memorial Hospital, Dr. P. Mehta
2. Seth G.S. Medical College, Dr. P. Mehta

・チェンナイ市，タミル・ナードゥ州

1. Communicable Disease Hospital, Dr. L.D. Prakasam

・マニパル市，カルナータカ州

1. Kasturba College International Center, Manipal University, Dr. M.
Ballal

・ジャバルプル市, マディヤ・プラデーシュ州

1. Netaji Subhsh Chandra Bose Medical College and Hospital, Dr. N. Singh
2. Regional Medical Research Centre for Tribals, Jabalpur, Dr. N. Singh

・ブバネーシュワル市, オリッサ州

1. Sriram Chandra Bhanji Medicla College and Hospital, Dr. S. K. Kar
2. Regional Research Centre, Bhubaneswar, Dr. S. K. Kar

・ポートブレア市, アンダマン・ニコバル諸島

1. Govind Ballabh Pant Hospital, Dr. P. Vijachari
2. Regional Research Centre, Port Blair, Dr. P. Vijachari

1. 研究の概要

1) 研究の背景および目的

インド国東部のコルカタ市とその周辺地域では, 様々な急性下痢症が恒常的に発生・流行しています。またインド国全体では, 乳幼児だけでも毎年24万人が急性下痢症で死亡しています。急性の感染性下痢症は細菌・ウイルス・原虫等, 様々な微生物が引き起こす疾病であり, 効果的な制御・予防対策を講じるためには, 原因微生物の種類を明らかにすることが重要です。しかしインド国では, どの微生物が, どの程度の頻度で急性下痢症の原因となっているかは調査研究されていません。

私たちは文部科学省「新興・再興感染症研究拠点形成プログラム」に採択され, 平成19年(2007年)9月にインド国東部の西ベンガル州コルカタ市のインド国立細菌感染症研究研究所 ICMR - National Institute for Research in Bacterial Infections (NIRBI) に岡山大学インド感染症共同研究センター(インド拠点)を設置しました。そして本学の研究者2人が常駐して, NIRBIの研究者との共同研究により, 急性下痢症の制御・予防に資する研究を開始しました。その1つとして, 西ベンガル州立感染症病院(Infectious Disease Hospital)の急性下痢症入院患者(年間の患者数20,000~25,000人)から約1,000人を抽出して, 急性下痢症の積極的動向調査を行いました。この文部科学省プログラムは, 「感染症研究国際ネットワーク推進プログラム(平成22~26年度)」に継承されました。そして, 下痢便サンプルの採取に岡山大学も関わることとなったため, 岡山大学倫理審査専門委員会の承認を受け(「疫901」), 急性下痢症の積極的動向調査を継続して実施しています。現在は, コルカタ市においては西ベンガル州立感染症病院の入院患者(年間約1,000人を抽出)に加え, B.C. Roy小児病院(B.C. Roy Memorial Hospital for Children)の外来患者(年間の患者数6,000~8,000人から約1,000人を抽出)を対象としています。なお平成26年度からは, 調査対象施設をインド全国に拡大し, 8つの州に及ぶ8病院・7研究所において調査を行いました。調査では培養法, 血清診断法, ELISA法, 遺伝子増幅法(PCR法)にて, 25種類以上の下痢原因微生物の検査を行っています。しかしながら, このような多種類の下痢原因微生物の検査を行ったにもかかわらず, 例えば, 2016年1月~12月に検査したInfectious Disease Hospitalからの1,267人からの下痢便サンプル中, 452人のサン

プル（35.7%）では下痢原因微生物が検出できていません。

一方、平成29年度（2017年度）には、コルカタ市内の2つの病院からの下痢便サンプルについては、腸内細菌のメタゲノム解析を新たに取り入れました。その結果、コレラと診断された患者以外の複数人の患者において、下痢便サンプルからコレラ菌の遺伝子が検出されました。このことから、コルカタ市では相当数の人々がコレラ菌に感染しており、その中には臨床症状を呈さない不顕性感染者、つまりコレラ菌の健康保菌者が存在していることが示されました。さらに令和3年度（2021年度）からは、下痢症患者に加えて、家族・隣人からも糞便サンプルを採取して、微生物検査およびメタゲノム解析を行っています。令和6年度（2024年度）までに、下痢便を検査した患者（2,569人）から273人を抽出し、その家族・隣人1,210人の糞便を検査しました。その結果、48人（4.0%）がコレラ菌等の健康保菌者であることが示されました。

この研究の目的は、コルカタ市等に拠点病院を設定して、感染性下痢症の発生動向を調査し、下痢症の原因となっている微生物の種類と頻度を明らかにすることです。これにより、インド国において最も対策が必要とされる原因微生物と下痢症を明らかにすることができます。

感染性下痢症対策において、下痢原因微生物を明らかにすることは、重要な課題です。そこで、採取した下痢便サンプルのうち、培養法やPCR法等の常法では、原因微生物を検出できなかったサンプルについては、さらにメタゲノム解析の手法を用いて、下痢を引き起こした微生物を検索します。さらに感染源である微生物が、どのような経路で感染したかを明らかにすることも、この研究の大きな目的です。この感染経路の解明のためには、健康保菌者の調査は必須です。

2) 予想される医学上の貢献及び研究の意義

この研究を行うことにより、インドにおける感染性下痢症の現状に関して、より詳しい疫学的知見を得ることができます。メタゲノム解析では、下痢を生じるとは考えられていなかった細菌が過剰に増殖している患者、コレラ患者ではないと診断されたのも関わらずコレラ菌の遺伝子が検出される患者を見出しました。これらの知見は、細菌学的に重要な発見であるのみならず、インドの公衆衛生に関する極めて重要な情報です。また、患者の家族・隣人の糞便の検査は、健康保菌者を介する感染ルートの存在を明らかにできます。つまり、この研究はインドでの下痢症の予防対策をより正確に実施することに貢献します。また、新たな下痢起因性の微生物の発見にも繋がり、世界の下痢症感染症対策にも貢献します。

2. 研究の方法

1) 研究対象者

この研究は、インド国内に設定した9拠点で採取、回収した下痢便サンプル（年間5,000サンプル）を対象に実施します。なお、未成年の患者さんに参加していただくのは、小児や乳幼児には深刻な下痢症を引き起こす微生物が多く存在するためです。それゆえ、未成年の患者さんの協力は不可欠です。なお、メタゲノム解析を行う糞便サンプルは、採油後に適切に冷却する必要があります。そのため、糞便サンプルはインド拠点からの距離が極めて近い Infectious Diseases Hospital, あるいは B.C. Roy Memorial Hospital for Children を受診された患者さん（200人/年）、および患者さ

んの家族・隣人（1,000人/年）から採取します。

2) 研究期間

この研究は、2014年7月29日～2030年3月31日の期間で実施されます。

3) 研究方法

インド国内の共同研究機関の病院において、下痢症の治療を受けられた患者さんから、研究者が診療情報をもとに年間約2,000人を抽出し、下痢症の原因となった微生物を培養法、血清診断法、ELISA法、遺伝子増幅法（PCR法）を用いて調べます。次いで、Infectious Diseases Hospital,あるいはB.C. Roy Memorial Hospital for Children ID Hospitalを受診された患者さん約500人、および患者さんの家族・隣人約1,000人の便サンプルを通常の微生物検査およびメタゲノム解析で分析します。

4) 使用する試料

この研究に使用する試料は、下痢症の患者さん、および患者さんの家族・隣人の糞便です。糞便サンプルの調製に際しては、患者さんの個人名は秘匿し、名前はコード化（匿名化）します。コード化したサンプルでの検査・研究ですので、検査・研究の際に個人情報情報は漏洩しません。この様にプライバシーの保護には細心の注意を払います。

5) 使用する情報

この研究に使用する参考資料として、アンケートやカルテから入手できる「年齢、性別、下痢の発症持続時間等の診察所見、治療履歴、患者さんの衛生環境に関する情報等」の情報を利用させていただくことがあります。糞便の検査・研究においては、サンプルや参考資料はコード化して、検査・研究員に渡します。したがって、患者さんの個人情報情報が漏洩することはありません。より綿密な研究のために、担当の研究者から、これらの情報を求められるときは、個人名は完全に匿名化して、個人情報情報は伝わりたくないようして、情報のみをお伝えします。

メタゲノム解析では、個人の遺伝情報が断片的に解読される場合もありますが、それらは、人遺伝子と判明した段階で破棄します。また、解析者にはサンプル提供者の氏名はコード化されており、サンプル提供者の個人名が解析者に知られることはありません。

この様にプライバシーの保護には万全を期しています。

6) 試料・情報の保存

この研究に使用した糞便および糞便由来のサンプルは、研究終了後に適宜廃棄します。

同意書、アンケート等の紙媒体の資料は、研究中は施錠可能な保管庫に保存します。また、これらのデータを抽出し、電子情報としてコンピューターに保存する場合は、パスワード等で制御されたコンピューターに保存します。

研究終了後、資料を記入した紙はシュレッダーで裁断処理を行い、コンピューターに保存した情報はコンピューターから削除します。

なお、この研究に参加する同意を撤回した場合には、関係サンプルやアンケートは

直ちに廃棄します。

このように試料・情報の保存は行いませんので、これらの試料・情報を用いて、新たな研究を行う（2次利用する）ことはありません。

7) 研究資金と利益相反

この研究は平成26年度（2014年度）には文部科学省からの資金によって、平成27年度からは国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED）からの資金によって行われています。

また、この研究に関しまして、代表者や分担者あるいは家族が、利害関係の想定される企業等で活動し収入を得ているようなことはありません。

8) 研究計画書および個人情報の開示

患者さんのご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画の資料等を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。また、この研究における個人情報の開示は、患者さんが希望される場合のみ行います。患者さんのご同意により、ご家族等（父母（親権者）、配偶者、成人の子又は兄弟姉妹等、後見人、補佐人）を交えてお知らせすることもできます。

これらの研究計画の資料等の閲覧や入手および研究における個人情報の入手を希望される場合は、下記の問い合わせ先・連絡先に電話またはE-mailでご連絡ください。問い合わせ先が確認出来次第、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、希望される資料や情報をお知らせします。

内容について、お分かりになりにくい点がありましたら、遠慮なく問い合わせ先にお尋ねください。

また、この研究は、あなたのデータを個人情報とわからない形にして、学会や論文で発表することがありますので、ご了解下さい。

この研究にご質問等がありましたら、下記の連絡先までお問い合わせ下さい。また、糞便試料や情報が、研究に使用されることについて、ご了承いただけない場合は研究対象としませんので、下記の連絡先までお申し出ください。ただし、すでにデータが解析され、個人を特定できない場合は情報を削除できない場合がありますので、ご了承下さい。この場合でも診療等、病院サービスにおいて患者の皆様には不利益が生じることはありません。

<問い合わせ・連絡先>

施設名：岡山大学インド感染症共同研究センター

施設名(英語) : Collaborative Research Center of Okayama University for Infectious Diseases in India

氏名(英語名) : 大野 歩 (Ayumu Ohno)

住所: ICMR - National Institute for Research in Bacterial Infections - JICA Building, ID Hospital Campus, 57 Dr. S. C. Banerjee Road, Beliaghata, Kolkata 700010, India

連絡先 E-mail: indojimusyo@gmail.com

連絡先 TEL : +91-900-725-7229