

課題番号 : 25指5
研究課題名 : ネパール・ベトナムにおいて最近問題が増大しつつある感染症の要因・経緯に関する研究
主任研究者名 : 小原 博
分担研究者名 : 小原 博、切替照雄、大曲貴夫、櫻田紳策
キーワード : 感染症の変貌、マラリア流行地、耐性菌、日和見感染症、二重負荷
研究成果 :

(1) 研究の概要:

本研究は最近問題が急速に増大しているが、実態調査や真剣な取り組みがなされていない感染症、(つまり感染症分野の新規課題“Emerging health priorities in infectious diseases”)を対象として現状分析及び問題の増大を来たした要因について考察することを企図している。対象国はネパールが主であるが一部ベトナムも含まれている。

ネパールにおける研究は、保健省、WHO 等から過去 20 年間の疾病統計、主要感染症に関する情報収集を行い、それらを分析することから開始した。ネパール及びベトナムの関係者と協議を通じて本研究の趣旨に合致する感染症について検索を進め、テーマを選択し、倫理委員会 (NCGM and/or ネパール国) の承認を得てから、分担研究課題として実施した。主な成果を以下に示す。

- 1) マラリア対策の成功要因、現在の問題点等を解析した。結果はマラリア対策に有益な情報として寄与することが期待される。マラリア流行地における蚊帳の配分は、政府や外国の援助等の介入がないところでは貧困層において普及率が低く、医療施設も適切に使用されていない実態が示された
- 2) ネパールにおいて、ロタウイルス、クリプトスポリジウム、サイクロスポーラなど新興病原体による下痢症の頻度が高いことが示唆された。
- 3) ネパールの医療施設において、院内感染の原因となっているグラム陰性桿菌の薬剤耐性が著しく進行している実態が明らかとなった(カルバペネム及びアミノグリコシド高度耐性菌が多数分離された)。サーベイランスシステム構築が急務であると思量される。
- 4) 院内感染起因菌を検索し以下のような新しい所見を得た: 大腸菌から新規 NDM-8、NDM-12、NCM-13 を発見した(世界初)。さらに *Serratia marcescens* から新規 AAC(6')-Ia1、*Stenotrophomonas maltophilia* から新規 AAC(6')-Iak を同定した(ネパールで初)。NDM-1 Metallo- β -Lactamase and ArmA 16S rRNA Methylase を産生する *Providencia rettgeri* を検出した(6 世界で 2 例目)。*Acinetobacter baumannii* から新規 ESBL である PER-8 を同定した。
- 5) ネパールの ESBL 産生大腸菌の疫学について新たな所見を得た: ネパールにおける ESBL 産生大腸菌感染者は日本に比し有意に若く、妊婦の感染率が高いことが判明した。さらに、高度抗菌薬耐性である CTX-M型 ESBL 産生大腸菌の南アジア地域における拡散状況を明らかにした。
- 6) 糖尿病と結核の二重負荷の比率が高いことが判明した。

(2) 各分担研究の概要と成果

1. ネパールにおいて最近問題が増大しつつある感染症の要因・経緯に関する研究 -特にマラリアと下痢症に関する検討(分担研究-1: 小原)

1-1. マラリア対策とヘルスシステム及びマラリア対策における蚊帳配分の Equity に関する研究

本研究はネパール、ベトナムを対象にヘルスシステムの観点からマラリア対策の成功要因、現存する問題点について検証することから開始した。両国とも近年マラリア罹患者数は著しく減少しマラリア対策が成功した国とされている。成功要因として、政府の強力な指導(特にベトナム)、既存のヘル

システムを活用した対策実施、住民教育、ヘルスワーカーの能力向上、大衆組織を活用した対策実施などが挙げられた。主な問題点は、遠隔地に存在しており、ヘルスシステム強化を通じて改善することが大切と考えられた。そのほか、社会、環境要因に起因すると思われる問題点も指摘された。これらは新流行地出現の要因としても重要と思われる。

ネパール国全体のマラリア罹患患者数は減少しているが、高度の流行が持続している地域や増加している地域が存在していることが示唆された。それらの地域において、マラリア対策上重要な施策である蚊帳の配布について住民の社会・経済状況の視点より調査を実施した。蚊帳配布計画非実施地域では、蚊帳の保有率は家庭の経済状態、教育レベル、カーストにより有意差が認められた。貧困層では蚊帳を保有していても、適切に使用していない例が少なからず存在していた。本調査により、政府や外国の援助等の介入がないところでは、貧困層において蚊帳の普及が低く、医療施設も適切に使用されていない実態が示唆された。

1-2. 新興病原体による下痢症に関する調査

ネパールでは衛生教育や経口輸液の普及を主とした対策により下痢症の頻度は減少しつつあるが、1970～80年代に確認された新興病原体（ロタウイルス、クリプトスポリジウム、サイクロスポーラ等）による下痢症の実態は明らかでなく、今なお頻度が高いが適切な治療が実施されていないことが予想されている。小児下痢症患者の過去の病原体を解析した結果、ロタウイルスのほか、クリプトスポリジウムやサイクロスポーラを含む原虫性下痢症の頻度が高いことが判明した。

2. 開発途上国の医療機関で分離される多剤耐性菌の推移に関する研究（分担研究-2：切替）

ネパール国トリブバン大学医学部付属病院の院内感染例より分離されたグラム陰性菌について菌種同定、薬剤感受性試験及び薬剤耐性遺伝子解析を行った。薬剤耐性菌の新規バリエーションの発見や多剤耐性菌の蔓延状況を実証する所見など、数々の貴重な成果が得られた。

2012年：

- ・大腸菌 109 株中 15 株が世界のメタロ-β-lactamase NDM 産生株（高度カルバペネム耐性因子）であることを明らかにした。
- ・大腸菌より新規 NDM バリエーションを発見し、NDM-8 と命名した。
- ・AMK、ABK 及び GM 全てに高度耐性 (>1024 μg/mL) を示した *Klebsiella pneumoniae* 25 株を検出し、これらの株が 16S rRNA methylase をコードする遺伝子を保有していることを明らかにした。

2013年：

- ・NDM-1 Metallo-β-Lactamase and ArmA 16S rRNA Methylase を産生する *Providencia rettgeri* を検出した（世界で 2 例目）。
- ・NDM 産生大腸菌の中から、新規 NDM-12 (GenBank Accession no. AB926431) を発見した。これを含め、NDM-3、-4、-5 および -7 などの NDM バリエーションや 16S rRNA methylase RmtB、RmtC および RmtF を産生する大腸菌を同定した。
- ・*Acinetobacter baumannii* 52 株中、カルバペネム耐性を示す 18 株が NDM-1 産生菌であった。また、AMK、ABK 及び GM 全てに高度耐性 (>1024 μg/mL) を示した 29 株は 16S rRNA methylase ArmA 産生菌であった。本研究で分離された *Acinetobacter baumannii* 52 株中、7 株から *Acinetobacter baumannii* の内因性カルバペネマーゼである OXA-51 の新規バリエーション OXA-371 (GenBank Accession no. AB871653) が同定された。

2014年：

- ・*Serratia marcescens* から新規 AAC(6')-Ia1、*Stenotrophomonas maltophilia* から新規 AAC(6')-Iak を同定した。

- ・ *Stenotrophomonas maltophilia* より新規 AAC(6')-IaI を同定した。
- ・ カルバペネム耐性大腸菌から新規 NDM バリエーションを同定し、NDM-13 と命名した。
- ・ *Acinetobacter baumannii* 122 株から新規 ESBL である PER-8 が同定された。
- ・ *Acinetobacter baumannii* 122 株の内、新規 CC149 に属する IOMTU433 株の完全長ゲノム配列を決定した。

3. 途上国における感染症の変貌と要因に関する研究-特に医療に関連した日和見感染に関する検討 (分担研究-3: 大曲)

2012~13 年度には、ネパールにて ESBL [Extended Spectrum β -Lactamase: 基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ペニシリンなど β ラクタム環をもつ抗生物質を分解する酵素)] 産生大腸菌による医療関連感染を生じた患者の患者 107 名の臨床疫学的及び微生物学的解析を行い、日本国内 (NCGM) における抗菌剤耐性菌の疫学解析結果との比較・検討を行った。その結果、ネパールにおける ESBL 産生大腸菌感染者は日本に比し有意に若いことが判明した。また、世界中への拡散が問題となっている ESBL 産生大腸菌 O25b-ST131 クローンのネパールにおける実態を明らかにした。

2014 年度には、ネパールにおける耐性菌の疫学的特徴を更に詳細に解明するために、Whole Genome Sequence にて菌株の解析を行った。その結果、世界的な流行株である ST 131 CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌に加え、さらに抗菌薬耐性の進んだ ST648 CTX-M 型 ESBL 産生大腸菌の南アジア地域における拡散を世界で初めて明らかにした。

抗菌薬耐性菌の問題が世界的健康危機と認識される中で、本研究は抗菌薬耐性菌が途上国の市中レベルでも健康危機となり得、重大な疾患負荷であることを示した。

4. ネパールおよびベトナムにおける慢性感染症と非感染性疾患の二重負荷に関する基礎調査 (分担研究-4: 櫻田)

近年、ネパールでは糖尿病は急増が指摘されており、結核と糖尿病等非感染性疾患 (NCD) との共罹患症例は増加していると考えられる。実態を明らかにするとともに、相互の診断を相互の受診機会を利用して行うことの意義を検討する目的で以下の研究を実施した。

- 1) カトマンズ市内の結核及び一般外来診療所の受診者に対して共罹患に関する質問紙による調査を実施した。その結果、結核患者における NCD 共罹患率は 10.9% (26/239) であった。NCD と結核の共罹患は 40 歳以上で高い傾向があった。結核患者に合併した NCD のうちでは、単独疾患では糖尿病の合併率が 7.6% (42/544) と高かった。
- 2) 新規結核患者と再発結核患者の二群において OGTT と HbA1c による糖尿病のスクリーニングを開始した。結果として、カトマンズ盆地における新規結核患者のうち 7.9% (17/215)、再発結核患者の 15.6% (11/70) が糖尿病と診断された。再発例では 2 倍近い糖尿病の合併率であった。

(3) まとめ:

本研究班は最近急速に問題が増加しているが、調査や対策が遅れている感染症を対象に Pilot 調査的に実態を調べ、必要な提言を行うことを企図した。3 年間の研究の結果、医療の現場で多剤耐性菌が蔓延している実態、マラリア対策の成功要因・問題点・蚊帳の分配に関する不平等性の実態、結核と糖尿病の二重負荷の実態、新興病原体による下痢症の実態などが得られた。成果を論文、学会、報告書等で発表するとともに、ネパール国で合同会議/研究発表会を開催し、エビデンスをもとに対策の在り方を中心に討議を行った。これまで、ネパール側ではこれら新たに増大した感染症の問題に関する認識が低かったことが実情であるが、本研究班活動を通じて認識を高めたことは大きな成果と言える。今後、抗生物質の適正使用、院内感染対策、非感染性疾患の予防、マラリア対策の管理能力向上が重要な課題と考えられる。

Subject No. : 24-5
Title : Studies on infectious diseases with growing concern in recent years in Nepal and Vietnam
Researchers : Hiroshi Ohara, Teruo Kirikae, Takao Omagari, Shinsaku Sakurada
Key words : Infectious diseases, Malaria, Drug resistant bacteria, Opportunistic infections, Dual burden
Abstract :

1. Outline of the study (24-5)

The purpose of this study is to analyze the latest situation of the infectious diseases which have growing issues in recent years but appropriate studies along with control measures have not been done (namely, “Emerging health priorities in infectious diseases” as a new issue in the field of infectious diseases), and to discuss the cause of the spread of such diseases. This study has been carried out mainly in Nepal and partly in Vietnam with the aim of contribution to effective control of these diseases.

After the discussions with health authorities in each country, following subjects were selected and collaborative studies were conducted: antibiotic resistance, health care-associated and opportunistic infections, malaria, diarrheal diseases caused by emerging pathogens (Rotavirus, Cryptosporidium, etc.), and dual burden of infectious diseases and non-communicable diseases. Necessities of conducting studies from the viewpoint of emerging health priorities for each subject are as follows:

- 1) Antibiotic resistance: Bacterial resistance to antibiotics is increasing however studies about the spread of multi-drug resistant bacteria in developing countries along with measures to address such situation is still limited. To provide effective guidance for control, identification of the fact and analysis of the causative factors are needed.
- 2) Health care-associated and opportunistic infections: These types of infections have been increasing even in developing countries alongside poor control measures, increase of compromised hosts, antibiotics abuse, application of modern technology (respirator, hemodialyzer, endoscope, etc.). However in general, these countries have a low awareness and control measures are not effectively done. To provide effective guidance for improvement, identification of the fact and analysis of the causative factors are needed.
- 3) Malaria control: Progress has been made in developing countries regarding this disease under the support of the Global Fund against AIDS, Tuberculosis and Malaria (GFATM). However, in Nepal and Vietnam (also in many other endemic countries) newly developed malaria-endemic areas have been reported, and the environment and social factors have been indicated as the leading cause. It is necessary to analyze these factors in order to take effective control measures against malaria.
- 4) Diarrheal diseases caused by emerging pathogens: Diarrheal diseases are frequent in developing

countries. In Nepal, diarrheal diseases caused by emerging pathogens such as Rotavirus, Cryptosporidium, Cyclospora are also frequently experienced at medical care settings. In order to conduct effective control, analysis of these pathogens is needed. (Basic research on the fact of these diseases and pathogens was carried out by this study group.)

- 5) Dual burden of communicable diseases and non-communicable diseases: These have been raised as new problems in developing countries, and their detailed analysis is needed. To address this problem it is necessary to investigate the actual conditions of the issues and identify causative factors through basic studies.

Major achievements of collaborative studies on these subjects are shown below. These have been published in conference presentations, scientific papers and reports. Furthermore, through joint conferences (held in Kathmandu in January 2013, Nagasaki in October 2013, Kathmandu in December 2014) and a focal group discussions (held in Kathmandu in April 2014), study results have been shared with representatives of each country concerned (hospital personnel, WHO, Ministries of Health and Population, Embassy of Japan and JICA). Discussions have been held over the issues, and recommendations have been given based on study results.

The significance of the diseases studied have not been fully recognized, and active control measures have not been actively carried out. Our contribution to a heightened awareness by medical personnel of each country concerned can be considered as great progress. We aim to contribute to proper measures by further analyzing factors of growing issues regarding these infectious diseases (those studied by this study group).

2. Major achievements

- Factors related to successful measures against malaria and current issues were analyzed. The results are expected to serve as useful information that contributes to measures against malaria. Besides, our in-depth study revealed that in malaria endemic-areas, the distribution rate of bed-nets was low among poverty groups which did not receive aid from the government or other countries. Also, medical facilities were not properly utilized. These are considered to be important information in order to achieve universal health coverage.
- A high frequency of diarrheal diseases caused by emerging pathogens such as Rotavirus, Cryptosporidium, and Cyclospora in Nepal was indicated.
- In medical settings in Nepal, a significant growth in drug resistance of gram negative bacilli, which cause nosocomial infections, was clearly observed. (Multiple drug resistant bacteria with strong resistance to Carbapenem and Aminoglycoside were isolated.)
- The following new findings were obtained by analyzing nosocomial pathogens:
 - The new variant of New Delhi metallo- β -lactamase producers were identified from *Escherichia coli* and named NDM-8, NDM-12, 13 respectively (the first case in the world).
 - New variant of carbapenemase producing *Acinetobacter baumannii* (OXA-51) was discovered (the first case in the world)

- “AAC (6’)-Ial” gene was identified for the first time in *Serratia marcescens*,
 - “AAC (6’)-Iak” gene in *Stenotrophomonas martophilia* was identified (the first case in Nepal).
 - *Providencia rettgeri* producing NDM-1 Metallo- β -Lactamase and ArmA 16S rRNA Methylase was detected (the second case in the world).
- The following new findings regarding the epidemiology of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *E. coli* were obtained: Patients infected with ESBL-producing *E. coli* were significantly younger than patients in Japan. Among them, infection rate was high in pregnant women. Moreover, *E. coli* 025b-ST131 clone, which is of growing global concern, was shown to have a high frequency in Nepal.
 - A high rate of double burden of diabetes and tuberculosis was discovered. Furthermore, a trend toward an especially high dual burden rate of both diabetes and tuberculosis was seen among patients over the age of 40. From the above, the possibility of clinics for non-communicable diseases (NCD) and those for tuberculosis may be able to collaborate in early diagnosis of their counterpart illness.
 - Joint conferences and information sharing carried out in this study have contributed to increased awareness of medical personnel in each country concerned (especially in Nepal) regarding emerging health priorities of infectious diseases (multi-drug resistant bacteria, equity in the distribution of bed-nets for malaria prevention, and double burden of infectious diseases and non-communicable diseases).

3. Summary

Especially in Nepal, the use of antibiotics, poor countermeasures for nosocomial infections, health knowledge of local residents, environmental change caused by development processes, population movement, and lifestyle habits including diet are considered to contribute to the increase and transition of infectious diseases (studied by this research group). It is important to seek measures that address these emerging priority issues taking account of such potential factors.

This study revealed the spread of multi-drug resistant bacteria in medical settings in Nepal. Measures must be urgently taken to address this situation, in which not only medical care but also countermeasures for nosocomial infections have great influence. To implement measures effectively, active intervention not only by medical facilities but also by governmental agencies, furthermore inter sectoral collaboration, is needed.

As the results of the three-year study, actual situation of multi-drug resistance, factors contributed to malaria control, inequality of mosquito net distribution, diarrheal diseases caused by emerging pathogens, dual burden on tuberculosis and diabetes, were revealed. These findings will be useful evidence in conducting effective control of these issues.

24指5: ネパール・ベトナムにおいて最近問題が増大しつつある感染症の要因・経緯に関する研究

小原 博、切替照雄、大曲貴夫、櫻田紳策

目的: 感染症分野の新規課題 “Emerging health priorities in infectious diseases” を対象として現状分析を行い、問題の増大を来たした要因について考察する。それにより感染症の悪化を来す要因(負の要因)を減少させ、感染症対策を効果的に実施することに寄与する。

分担1-1: マラリア対策とヘルシステム及びマラリア対策における蚊帳配分のEquity

分担1-2: 新興病原体による

下痢症

分担2: 多剤耐性菌の実態と推移

分担3: 医療・日和見感染症の歴史的推移

分担4: 感染症と非感染性疾患の二重負荷

実情、推移を来たした要因について解析

対応策に関する考察・提言

過去の技術協力の成果と醸成された信頼関係を基盤に研究を実施する(海外拠点を活用)。

ネパール: トリブバン大学
医学部

ベトナム: バックマイ病院

当該国医療関係者と合同会議を開催
(ネパールで2回、
日本で1回)

院内感染例から分離された多剤耐性グラム陰性桿菌(ネパール)

Acinetobacter baumannii
Acinetobacter calcoaceticus
Burkholderia spp.
Cronobacter spp.
Enterobacter cloacae
Enterobacter hormaechei
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella oxytoca
Providencia rettgeri
Pseudomonas aeruginosa
Pseudomonas fulva
Pseudomonas stutzeri
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia

Cerbapenemases

Metallo- β -lactamase
producers

*bla*NDM-1

*bla*NDM-3

*bla*NDM-4

*bla*NDM-5

*bla*NDM-7

*bla*NDM-8

*bla*NDM-12, 13

赤字は本研究班
により世界で初
めて発見、命名

E. coli

16S rRNA methylases

16S rRNA methylase
producers

armA

rmtB

rmtC

rmtF

rmtC

rmtF

AAC(6') producers

aac(6')-Ib

aac(6')-Im

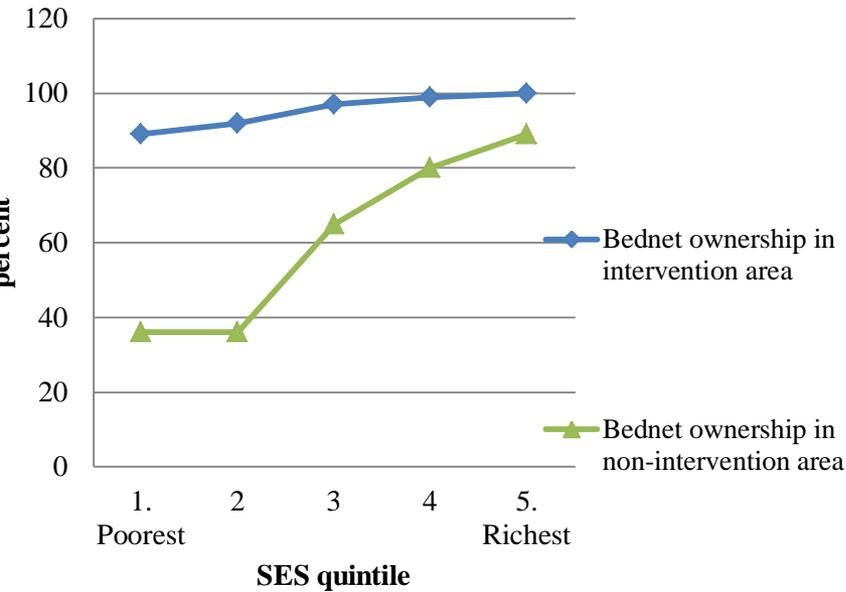
aac(6')-Iak

aac(6')-Ial

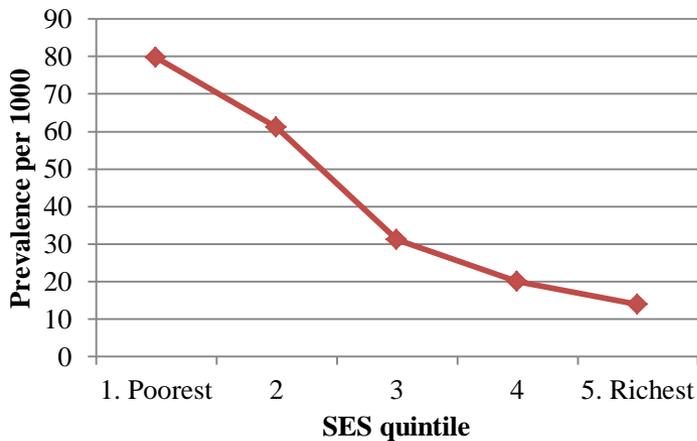
青字は本研究班
によりネパールで
初めて同定

A total of 975 isolates

家庭の経済状況と蚊帳の保有率(ネパール)



マラリア自己診断状況と家庭の経済状態(ネパール)



小児下痢症の病原体(ネパール)

結核患者と結核既往者のNCD治療状況(ネパール)

診療所名	FSB 人数 (%)	DSB 人数 (%)	DSB
結核患者総数	239 (100)	305 (100)	
うち女性患者	110 (46)	163 (53.5)	慢性呼吸器疾患以外の合併状況
平均年齢 (最小-最大)	32.8 8-79	NA NA	
NCD合併者	26 (10.9)	303 (99.3)	157 (51.5)
結核を先に治療開始	5 (2.1)	188 (61.6)	53 (10.5)
NCDを先に治療開始	21 (8.8)	107 (35.1)	102 (20.3)
NCDの内訳			
心血管系疾患 (CVD)	4 (1.7)	1 (0.3)	17 (3.4)
慢性呼吸器疾患 (CRD)	4 (1.7)	239 (78.4)	-
糖尿病 (DM)	7 (2.9)	4 (1.3)	42 (8.3)
CVD+CRD		16 (5.2)	-
CVD + DM	2 (0.8)	2 (0.6)	2 (0.4)
CRD+DM		37 (12.1)	-
CVD+CRD+DM		1 (0.3)	-
痛風、その他	8 (3.7)	2 (0.6)	96 (19.1)

Enteropathogens	No. of cases (%)
Bacteria identification:	24 (15.9)
<i>Escherichia coli</i> (EPEC=7; EAEC=2)	9
<i>Shigella species</i>	5
<i>Vibrio cholera</i>	3
<i>Salmonella species</i>	2
Other pathogens: (<i>Enterobacter</i> =2, <i>klebsiella</i> =1, <i>aeromonas</i> =1 and <i>pseudomonas</i> =1)	5
Rotavirus co-infection:	3 (1.94)
<i>Esch coli</i> (EPEC)= 2	
<i>Shigella species</i> = 1	
Protozoal parasites	
<i>Giardia lamblia</i>	13(8.4)
<i>Enamoeba histolytica</i>	5
<i>Cryptosporidium parvum</i>	3
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	2
Mixed parasites: (<i>Giardia</i> + <i>Cyclospora cayetanensis</i>)	1

まとめ

- 医療の現場で多剤耐性菌が蔓延している実態、マラリア対策の成功要因・問題点・蚊帳の分配に関する不平等性の実態、結核と糖尿病の二重負荷の実態、新興病原体による下痢症の実態などが得られた。
- 成果を論文、学会、報告書等で発表するとともに、ネパール国で合同会議/研究発表会を開催し、エビデンスをもとに対策の在り方を中心に討議を行った。
- これまで、ネパール側ではこれら新たに増大した感染症の問題に関する認識が低かったことが実情であるが、本研究班活動を通じて認識を高めたことは大きな成果と言える。
- 今後、抗生物質の適正使用、院内感染対策、非感染性疾患の予防、マラリア対策の管理能力向上が重要な課題と考えられる。

課題番号 : 24指5
研究課題名 : ネパールにおいて最近問題が増大しつつある感染症の要因・経緯に関する研究
ー特にマラリアと下痢症に関する検討
主任研究者名 : 小原 博
分担研究者名 : 小原 博
キーワード : ネパール、感染症、新規健康課題、マラリア、下痢症

研究成果

本分担研究では、ネパールで最近問題が増大しているが、実態調査や真剣な取り組みが実施されていない感染症分野の課題 (Emerging health priorities in infectious diseases) のうち、「マラリア対策と Equity」及び「新興病原体による下痢症」を主な対象として研究を実施した。本研究は NCGM 及びネパール国トリブバン大学医学部倫理委員会の承認を得てから実施した。研究成果は報告書 (WHO、ネパール国保健省等に提出)、学会、合同会議・研究報告会等で報告した。

1. ネパール南部マラリア流行地において蚊帳の使用状況に影響を及ぼす要因に関する研究 - 社会・医療面からの解析 :

ネパールにおけるマラリアは、過去 20 年間に国全体としては著しく減少したが、一部高度の流行が持続している地域や増加している地域が存在している。また、先行研究でネパールにおけるマラリア対策をヘルスシステムの観点から解析したが、その中で、蚊帳の配分が適切に行われていない状況が示唆された。

本研究は流行が持続している地域や増加している地域を対象に、マラリア対策上最も重要な手段である蚊帳 (殺虫剤浸透処理した蚊帳; LLIN) の配布が適切に実施されているかを住民の社会・経済状況の視点より調査することを目的として実施した。公正な蚊帳配分に基づく効果的なマラリア対策実施に寄与することを上位目標としている。

ネパール南東部のマラリア流行地 4 郡 (2 郡は高度の流行が持続している地域、2 郡は最近マラリアが増加している地域) において、各郡内のグローバルファンドによる蚊帳配布計画実施地域 (2 村) と非実施地域 (2 村) を対象として調査を実施した。調査対象となった家族数は 1,051 であり、各家族の代表者に対し質問紙による調査とインタビューを実施し、さらに Focal group discussion を実施した。結果を集計し SPSS を用いて解析を行った。

蚊帳配布計画非実施地域では、蚊帳の保有率は家の経済状態やカーストにより有意に差が見られた。最貧困層では 38%の保有率であったが、富裕層では 89%であった ($P < 0.01$)。実施地域では有意差は見られず、貧困層や低カースト層でも比較的高い保有率を示していたが、富裕層や高カースト層に比べるとやや低い傾向が見られた。蚊帳配布実施計画は蚊帳の不均等配分を低減し、貧困層や低カースト層にも恩恵をもたらしていたが、これらの階層の一部には行き渡っていないという実態も示唆された。さらに詳細に調べると、貧困層では蚊帳を保有していても、適切に使用していない例が少なからず存在していた。非実施地域では、一般住民の生活は苦しいため蚊帳を買う余裕が乏しく、さらにマラリア予防やマラリア対策プログラムに関する知識が低く、医療施設利用状況も劣悪である実態が示された。

本調査では、政府や外国の援助等の介入がないところでは、貧困層において蚊帳の普及が低く、医療施設も適切に使用されていない実態が示された。マラリア対策実施上、蚊帳を普及させるこ

とは極めて重要であるが、貧困者が多い辺境地域などでは積極的な介入がないと普及が難しい。グローバルファンド等の支援により平等に蚊帳を普及させることは、マラリア対策上効果を発揮していると思われる。しかし、蚊帳が適切に使用されていない実態や医療施設が適切に使用されていない状況存在するため、それらも同時に改善する必要がある、そのためには住民に対する教育を組み合わせながら対策を実施することが必要である。ネパールでは近年マラリアの罹患率、死亡率は減少しているが、今なお全人口の70%がマラリア流行地に居住しており、流行している郡内でも蚊帳を配布するプログラムの恩恵を受けていない村が数多く存在しているのが実情である。しかも人口の85%は農村に居住しており、85%は10,000Rp/月の収入である。今後、これらの村々にも配布プログラムを広げるとともに予防、治療、啓蒙を組み合わせた介入を行うことが望まれる。

最近マラリアが増加している2郡については、隣国インドからの人口流入に伴う人口増加、森林を伐採、灌漑水路造成、急速な新田開発などの実態が認められた。これら社会的要因や環境要因がマラリア増加に関連していることが考えられ、さらなる調査が必要である。

本研究結果の一部はベトナムにおける調査結果（主に key informant interview, 文献検索、現地調査による）と合わせてWHOに報告した。（報告書①）

2. 新興病原体による下痢症に関する調査：

ネパールでは衛生教育や経口輸液の普及を主とした対策により下痢症の頻度は減少しつつあるが、1970～80年代に確認された新興病原体（ロタウイルス、クリプトスポリジウム、サイクロスポーラ等）による下痢症の実態は明らかでなく、今なお頻度が高いが適切な治療が実施されていないことが予想されている。また、ロタウイルスは院内感染の病原体としても頻度が高いことが示唆されているが、ネパールにおける実態は明かではない。このような背景のもとに以下の2つの調査を実施した。

1) ロタウイルスによる院内感染の実態調査

カトマンズ市内の小児病院に入院した5歳以下の小児のうち、入院後48時間以降に水様性の下痢を発症した96例を院内感染例の可能性が大きいと考えて抽出し、本調査の対象とした。糞便を採取し、ロタウイルス抗原検査（ELISA法）、細菌培養、原虫検査を実施した。その結果、29例がロタウイルス抗原（+）であり、ロタウイルスによる院内感染が疑われた。その他、E. coli（2例）、赤痢菌（3例）、ランブル鞭毛虫（3例）などが検出された。症状として、下痢のほか、嘔吐、発熱、脱水、吸乳障害などが認められた。

2) カトマンズ盆地における糞便調査

カトマンズ盆地の3郡（Kathmandu, Bhaktapur, Lalitpur）の10歳以下の小児600人（各郡200人）を対象に顕微鏡による糞便検査を実施した。その結果、114例（19%）が寄生虫陽性であった

（Kathmandu 18%, Bhaktapur 25%, Lalitpur 28%）。水処理（フィルターや煮沸）をせずに飲用に供している家庭の小児に高い陽性率が認められた。検出された寄生虫の内訳は以下のとおり：ランブル鞭毛虫87例、サイクロスポーラ7例、赤痢アメーバ4例、回虫2例、鉤虫2例など。

以上の調査の結果、1970～80年代に出現した病原体が、現在の医療現場で少なからず問題を呈している実態が示唆された。衛生状態改善、衛生教育、院内感染対策の改善が必要であることが示唆された。

課題番号 : 24指5
研究課題名 : 開発途上国の医療機関で分離される多剤耐性菌の推移に関する研究
主任研究者名 : 小原 博
分担研究者名 : 切替照雄

キーワード : 多剤耐性グラム陰性菌、カルバペネム耐性、アミノグリコシド耐性、メタロ-β-ラクタマーゼ、16S rRNA メチラーゼ

研究成果 :

切替は、2014年4月(4/20~4/24)、6月(6/28~7/3)、9月(9/9~9/13)および12月(12/3~12/8)に、ネパールのトリブバン大学(IOMTU)との共同研究における進捗状況を議論するため、IOMTUを訪問した。

2014年9月14日から10月21日にかけてIOMTUからShovita Shrestha(博士課程)が、2014年10月12日から11月23日にかけてBasudha Shrestha(博士課程) NCGMがそれぞれNCGMを訪問した。Shovita ShresthaはIOMTUで分離された薬剤耐性アシネトバクターバウマニー122株を、Basudha ShresthaはIOMTUおよびカトマンズ病院で分離された薬剤耐性大腸菌106株を用いて、前回訪問時(2014年1月12日~2月14日: Basudha Shrestha、2014年2月8日~3月9日: Shovita Shrestha)の継続的な解析を行うとともに論文作成を行った。

分離された大腸菌106株の中から、カルバペネム耐性菌は40株分離された。さらに、その40株の内、1株から新規NDMバリエントであるNDM-13が同定された。分離されたアシネトバクターバウマニー122株から新規ESBLであるPER-8が同定された。アシネトバクターバウマニー122株の内、新規CC149に属するIOMTU433株の完全長ゲノム配列を決定した

NDM-13はNDM-1と比較すると95番アミノ酸がアスパラギン酸からアスパラギンに、154番アミノ酸がメチオニンからロイシンに変異していた。NDM-13は第3世代セフェム系薬であるセフトキシムをより効率的に分解するように進化していることが明らかとなった。さらに、NDM-13は大腸菌染色体上に存在し、本来プラスミド上に存在するとされるNDMとは異なることが明らかとなった。また、これらのカルバペネム耐性大腸菌40株の全ゲノムを次世代シーケンサーで解読し、詳細な分子疫学解析を行った。その結果、NDM-13の他、NDM-1、NDM-3、NDM-5およびNDM-7といった様々なNDMのバリエント、CTX-Mタイプの基質拡張型β-ラクタマーゼ、アミノグリコシド系薬に高度耐性を付与するArmA、RmtB、RmtCといった16S rRNAメチラーゼ産生菌が検出された。全ゲノムデータを用いてMLST(Multilocus Sequence typing)解析を行った結果、ST101、ST167、ST405およびST648に属する大腸菌であることが分かった。

分離されたアシネトバクターバウマニー122株から新規ESBLであるPER-8が同定された。PER-8はPER-7と比較すると5つのアミノ酸変異(G41E、E119Q、I245V、K246RおよびT293A)がみられた。PER-8はモノバクタム系薬であるアズトレオナムに対し僅かに低い活性を示すことが分かった。このPER-8をコードする遺伝子は190Kbのプラスミド上に存在することが明らかとなった。大腸菌と同様に全ゲノムを次世代シーケンサーで解読し、詳細な分子疫学解析を行った。SNPの抽出において、中国で分離されたアシネトバクターバウマニーMDR-TJをリファレンス株として用いた。解析の結果、ST1やST623を含むクローナルコンプレックス(CC)1やST2を含むCC2といった世界流行株の他にST149やST622といった新規CC149に属する株が多く分離された。分離されたアシネトバクターバウマニーはアミノグリコシド系薬に高度耐性を付与する16S rRNAメチラーゼArmA、カルバペネム系薬を効率的に分解するカルバペネマーゼOXA-23、OXA-51およびNDM-1、基質拡張型β-ラクタマーゼPER-7およびPER-8を産生することが明らかとなった。

アシネトバクターバウマニー122株の内、新規CC149に属するIOMTU433株の完全長ゲノム配列を決定した(DDBJ accession no. AP014649)。その結果、IOMTU433の染色体は4,000,970 bpであり、GC含有率39.15%、3,724個のORF、74個のtRNAおよび1つのtmRNAを有していた。IOMTU433は1つのプラスミド(pIOMTU433)を有しており、189,353 bp、GC含有率39.53%であった(DDBJ accession no. AP014650)。すべてのORFにおいてアノテーションを実施した結果、カルバペネマーゼであるNDM-1をコードする遺伝子は染色体上に存在し、16S rRNAメチラーゼArmAや基質拡張型β-ラクタマーゼPER-7をコードする遺伝子はプラスミド上に存在することが明らかとなった。

2012年から2014年にIOMTUで分離される院内感染起因菌は*Acinetobacter baumannii*、*Acinetobacter calcoaceticus*、*Burkholderia cenocepacia*、*Burkholderia cepacia*、*Cronobacter sakazakii*、*Enterobacter hormaechei*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Providencia rettgeri*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Pseudomonas fulva*、*Pseudomonas stutzeri*、*Serratia marcescens* や *Stenotrophomonas maltophilia* など様々なグラム陰性菌が分離された。その中で、2013年に分離された *Serratia marcescens* から新規アミノグリコシド耐性因子 AAC(6′)-Ial、*Stenotrophomonas maltophilia* から新規アミノグリコシド耐性因子 AAC(6′)-Iak を同定した。これらの因子は各種アミノグリコシド系薬に対する酵素活性を測定した。両因子とも、細菌の染色体遺伝子上に存在していることが明らかとなった。

課題番号 : 24指5

研究課題名 : 途上国における感染症の変貌と要因に関する研究-特に医療に関連した日和見感染に関する検討-

主任研究者名 : 小原博

分担研究者名 : 大曲貴夫

キーワード : 耐性菌、医療関連感染、途上国

研究成果 :

本研究の目的としてはネパールにおける抗菌剤耐性菌による医療・日和見感染症の臨床疫学的特徴の解明を行うことで、予防手段について検討し、途上国における将来的な感染症対策を効果的に実施することに寄与することにある。途上国からの医療・日和見感染症に関する臨床疫学的報告は非常に限られている。医療・日和見感染症の実態を解明し、疫学的解析を行うことで効果的な感染症対策に関わる有益な情報を供与することができる。

また、世界的に、特に薬剤耐性菌による医療・日和見感染症は大きな公衆衛生上の問題となっており、これまでに体系的な報告のないネパールからの当研究結果報告は、世界的な耐性菌の拡散やそれによりもたらされる影響に関しても有益な疫学情報となりうる。

2013年1月には、ネパールのトリブバン大学で行われた「Joint Conferences on Infectious Diseases with Growing Concern in Recent Years in Nepal」に出席し、本研究の詳細について現地のカウンターパートと議論を重ねた。その後研究プロトコールにつき、現地倫理委員会の許可を得た。現在までに、現地カウンターパート(Dr. Jatan B. Sherchan)の協力を得て、トリブバン大学及びカトマンズ大学より得られ薬剤耐性菌 ESBL [Extended Spectrum β -Lactamase: 基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ]産生菌)による医療関連感染を生じた患者の患者107名の臨床疫学的及び微生物学的解析を行った。解析結果は現地カウンターパートと共著し、世界の感染症関連学会としては最大規模であ

る2014年度ICAAC（Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy）にて発表を行った。その際に、日本国内（NCGM）における抗菌剤耐性菌の疫学解析結果との比較・検討を行い、途上国に特異的な疫学的特徴についても明らかにした。発表に際しては、ネパール側の研究カウンターパートとともにに行い、研究結果についての十分なディスカッションや感染予防対策に関するフィードバックを行った。

2014年度にはネパールにおける耐性菌の疫学的特徴を更に詳細に解明するために、国立国際医療研究センター研究所 感染症制御研究部との共同研究により、Whole Genome Sequenceにて菌株の解析を行った。その結果、世界的な流行株であるST 131 CTX-M型ESBL産生大腸菌に加え、さらに抗菌薬耐性の進んだST648 CTX-M型ESBL産生大腸菌の南アジア地域における拡散を世界で初めて明らかにした。上記の研究成果につき、米国微生物学会の機関紙であるAntimicrobial Agents and Chemotherapyにて論文報告を行い、南アジア地域における薬剤耐性菌の新規疫学的特徴の解析結果をもとに世界への情報供与にも貢献した。

南アジア領域での抗菌薬耐性菌の状況は未だ明らかでなく、特にWhole Genome Sequence等の遺伝子学的手法を利用した研究については極めて希少であるため、本研究での報告内容は貴重である。抗菌薬耐性菌の問題が世界的健康危機と認識される中で、本研究は抗菌薬耐性菌が途上国の市中レベルでも健康危機となり得、重大な疾患負荷であることを示した。

課題番号 : 24指5

分担研究課題名 : ネパールおよびベトナムにおける慢性感染症と非感染性疾患の二重負荷に関する基礎調査

主任研究者名 : 小原 博

分担研究者名 : 櫻田 紳策

キーワード : ネパール、結核、NCD、二重負荷

研究成果

- 健診制度がほとんど存在しないネパールでは、結核も糖尿病もその発見が遅れがちである。近年、ネパールでは糖尿病は急増が指摘されており、一方、結核では高齢化が指摘され始め、罹患率・有病率共に下げ止まりの状態にある。
- このため、結核と糖尿病、高血圧、心血管疾患等の NCD との共罹患症例は中高年を中心に増加していると考えられ、相互の診断を相互の受診機会を利用して行うことの意義を検討する目的で、パイロット研究としてカトマンズ市内の結核及び一般外来診療所の受診者に対して共罹患に関する質問紙による調査を実施した（ネパール・トリブヴァン大学と NCGM にて倫理委員会から承認済み）。
- 本パイロット研究の結果から、結核患者における NCD の合併率は 10.9% であることが分かり、その中でも糖尿病は単独疾患としては最も頻度が高かった（7.6%）。本研究に関する学会発表は平成 26 年 5 月の第 89 回日本結核病学会（岐阜）に行った。
- フォーカスグループ討議は 1 月中旬に実施した。ネパールの国立結核センター（National TB Center: NTC）、WHO、カトマンズ市保健局からも出席があった。この討議に際して、本パイロット研究の解析結果を発表した。共罹患の症例が予想以上に多かったため、強いインパクトを出席者に与え、共同研究の話しが立ち上がった。フォーカスグループ討議の結果は、平成 26 年 11 月の国際保健医療学会（東京）にて発表された。
- 本研究第二期については、対象を結核と糖尿病に絞り、ネパールの NTC の専門家と糖尿病専門家との間で協議を開始し、平成 26 年 10 月に国立国際医療研究センター倫理委員会から承認を得た。次いで、ネパール国立結核センターにても倫理承認されたため、平成 26 年 12 月から新規結核患者と再発結核患者の二群において OGTT と HbA1c による糖尿病のスクリーニングを開始した。本研究は平成 27 年 3 月末に終了した。
- 結果として、カトマンズ盆地における新規結核患者のうち 7.9%（17/215）に、再発結核患者の 15.6%（11/70）が糖尿病と診断された。再発例では 2 倍近い糖尿病の合併率であった。結果は予想をやや上回るものであったが、現在他の要因との関連も含めて統計学的に関連解析を実施中である。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：24指5

研究課題名：ネパール・ベトナムにおいて最近問題が増大しつつある感染症の要因・経緯に関する研究

主任研究者名：小原 博

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Enteric opportunistic parasitic infections among HIV-seropositive patients in Kathmandu, Nepal	Sherchan JB, Ohara H, Sakurada S, Basnet A, Tandukar S, Sherchand JB, Bam DS.	Kathmandu Univ Med J	38	2012
NDM-8 metallo- β -lactamase in a multidrug-resistant Escherichia coli strain isolated in Nepal.	Tada T, Miyoshi-Akiyama T, Dahal RK, Sah MK, Ohara H, Shimada K, Kirikae T, Pokhrel BM	Antimicrob Agents Chemother	57	2013
Fact-finding survey of nosocomial infection control in hospitals in Kathmandu, Nepal and trial to improvement	Ohara H, Pokhrel BM, Dahal RK, Mishra SK, Kattel HP, Shrestha DL, Haneishi Y, Sherchand JB	Tropical Med Health	41	2013
Ventilator associated pneumonia in tertiary care hospital, Maharajgunj, Kathmandu, Nepal	Shrestha RK, Dahal RK, Mishra SK, Parajuli K, Rijal BP, Sherchand JB, Kirikae T, Ohara H, Pokhrel BM	. Inst Med	35(3)	2013
Dissemination of multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae clinical isolates with various combinations of carbapenemases (NDM-1 and OXA-72) and 16S rRNA methylases (ArmA, RmtC and RmtF) in Nepal.	Tatsuya Tada, Tohru Miyoshi-Akiyama, Rajan K. Dahal, Shyam K. Mishra, Hiroshi Ohara, Kayo Shimada, Teruo Kirikae, Bharat M. Pokhrel	Int J Antimicrob Agents	42	2013
NDM-1 metallo β -lactamase and ArmA 16S rRNA methylase producing Providencia rettgeri clinical isolates in Nepal.	Tatsuya Tada, Tohru Miyoshi-Akiyama, Rajan K. Dahal, Manoj K. Sah, Hiroshi Ohara, Kayo Shimada, Teruo Kirikae, Bharat M. Pokhrel	BMC Infect Dis	14	2014
NDN-12, a Novel New Delhi Metallo- β -Lactamase Variant from a Carbapenem-Resistant Escherichia coli Clinical Isolate in Nepal	Tatsuya Tada, Basudha Shrestha, Tohru Miyoshi-Akiyama, Kayo Shimada, Teruo Kirikae and Bharat M. Pokhrel	Antimicrob. Agents. Chmother. ,	58(10)	2014
Identification of a Novel 6' -N-Aminoglycoside Aetyltransferase, AAC(6')-Iak from a Multidrug-resistant Clinical Isolates of Stenotrophomonas maltophilia	Tatsuya Tada, Tohru Miyoshi-Akiyama, Rajan K. Dahal, Mishra K. Shyam, Kayo Shimada, Hiroshi Ohara, Teruo Kirikae and Bharat M. Pokhrel	Antimicrob. Agents. Chmother. ,	58(10)	2014

研究発表及び特許取得報告について

Nosocomial bacterial infection and antimicrobial resistant pattern in a tertiary care hospital in Nepal	Sah MK, Mishra SK, Ohara H, Kirikae T, Sherchan JB, Rijal BP, Pokhrel BM	J Inst Med	36(3)	2014
Clinical epidemiology and molecular analysis of extended-spectrum- β -lactamase-producing <i>Escherichia coli</i> in Nepal: Characteristics of sequence type 131 and 648	Jatan B Sherchan, Kayoko Hayakawa, Tohru Miyoshi-Akiyama, Norio Ohmagari, Teruo Kirikae, Meki Nagamatsu, Masayoshi Tojo, Hiroshi Ohara, Jeevan B Sherchand, Sarmila Tandukar	Antimicrob. Agents. Chmother. ,	59(6)	2015

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
ネパール・カトマンズ市における院内感染対策の実情調査と改善策に関する検討	小原 博, Pokhrel BM, Dahal RK, Mishra SK, Kattel HP, Shrestha DL, 羽石弓子, Sherchand JB	第53回日本熱帯医学会大会	帯広	2012年9月
ネパール・ベトナムにおけるマラリア対策とヘルスシステム強化に関する研究	小原 博, 平山隆則, Sherchan JB, Sherchand JB	第61回日本感染症学会東日本地方会学術集会	東京	2012年10月
Study on Socio medical inequities in bed-net use in malaria endemic & resurgence areas in Southern Nepal	Sherchand JB, Ohara H	27th General Assembly of the Japanese Society of International Health	Okayama	2012年11月
Acute bacterial diarrhea in children under five years of age visiting Children's hospital, Kathmandu, Nepal	Sherchan JB, Ohara H, Sakurada S, Hirayama T, Tandukar S, Sherchand JB	27th General Assembly of the Japanese Society of International Health	Okayama	2012年11月
Prevalence of bacteria causing nosocomial infections at Tribhuvan University Teaching Hospital (TUTH): a tertiary care hospital, Kathmandu Nepal	Pokhrel BM, Sha MJ, Ohara H, Kirikae T, Mishra SK, Dahal RK, Shrestha RK Shrestha DL, Sherchand JB	27th General Assembly of the Japanese Society of International Health	Okayama	2012年11月
ネパールの医療施設で分離された院内感染起因菌としての多剤耐性グラム陰性菌の解析	多田達哉、秋山徹、島田佳世、小原博、Pokhrel M. Bharat、切替照雄	第42回薬剤耐性菌研究会	静岡県熱海市	2013年10月

研究発表及び特許取得報告について

Molecular epidemiology and antibiotic susceptibility of IMP-type metallo- β -lactamase-producing <i>Enterobacter cloacae</i> isolated in a tertiary medical center in Japan	Miyoshi-Akiyama T, Hayakawa K, Nagamatsu M, Shimada K, Mezaki K, Sugiki Y, Kuroda E, Kubota S, Takeshita N, Kutsuna S, Tojo M, Ohmagari N, Kirikae T,	ID Week	サンフランシスコ	2013年10月
Socio-medical inequities in Bed-net Use in two different Malaria endemicity of Nepal	Sherchand JB, Ohara H	54th Annual Meetingy of the Japanese Society of Tropical Medicine	Nagasaki	2013年10月
Ventilator Associated Pneumonia versus Multidrug Resistant Organisms at Tribhuvan University Teaching Hospital (TUTH), a Tertiary Care Hospital, Kathmandu, Nepal	Pokhrel BM, R Krishna R, Sherchand JB, Kirika T, Haneishi Y, Ohara H	54th Aannual Meetingy of the Japanese Society of Tropical Medicine	Nagasaki	2013年10月
Pulmonary Tuberculosis co-infection among HIV/AIDS infected patients in Nepal	Sherchan JB, Sakurada S, Ohara H, Hirayama T, Bam DS, Sherchand JB	54th Annual Meetingy of the Japanese Society of Tropical Medicine	Nagasaki	2013年10月
Epidemiology of Extended-spectrum β -Lactamase (ESBL)-producing <i>Escherichia coli</i> in Nepal: Predominance of CTX-M-15-type ESBL	Sherchan JB, Hayakawa K, Ohmagari N, Kirikae T, Nagamatsu M, Tojo M, Miyoshi-Akiyama T, Ohara H, Sherchand JB, Tandukar S	Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Washington DC	2014年9月
Differences in the clinical and microbiological characteristics of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing <i>Escherichia coli</i> between Japan and Nepal	Hayakawa K, Sherchan JB, Kirikae T, Nagamatsu M, Tojo M, Miyoshi-Akiyama T, Ohara H, Sherchand JB, Tandukar S, Ohmagari N	Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Washington DC	2014年9月
ネパール共和国カトマンズ市の診療所における結核と非感染性慢性疾患の二重負荷の現状	平山隆則、津田侑子、泉清彦、櫻田紳策	第89回日本結核病学会総会	岐阜	2014年3月
Successful factors contributed to malaria control and key challenges in Vietnam	Vu Huy Nam, Hiroshi Ohar	29th Annual Meeting of the Japan Association for International Health	Tokyo	2014年11月

研究発表及び特許取得報告について

カトマンズにおける結核及び非感染性疾患の二重負荷に関するフォーカスグループディスカッション（FDG）の実施報告	津田侑子、平山隆則、櫻田紳策	第29回日本国際保健医療学会総会	東京	2014年11月
---	----------------	------------------	----	----------

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
NCGM REPORT: Assessment of health systems in relation to interface between malaria control programs and health system strengthening-comparative study among Lao PDR, Nepal and Viet Nam. Available at: http://www.ncgm.go.jp/kyokuhp/library/research_doc/index.html	Ohara H, Noda S, Matsumoto Y, Hirayama T, Fujita N, Egami Y, Murakami H, Akashi H, Nakasa T	WHO/WPRO	WHO/WPRO	2013年10月
Annual Report 2013: IOM-NCGM Collaboration Office, March 2014: 1-92. Kathmandu Nepal- Tokyo Japan. Available at: http://www.ncgm.go.jp/kyokuhp/library/other_doc/index.html	TUTH/Nepal NCGM/Japan		TUTH/Nepal NCGM/Japan	2014年4月
Annual Report 2014: IOM-NCGM Collaboration Office, March 2015: 1-90. Kathmandu Nepal- Tokyo Japan. Available at: http://www.ncgm.go.jp/kyokuhp/library/other_doc/index.html (年報、アニュアルレポート)	TUTH/Nepal		TUTH/Nepal	2015年3月

NCGM/Japan

NCGM/Japan

特許取得状況について ※出願申請中の

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。