各国の医療事情

ベトナムの医療事情

—厚生労働省科学研究費研究班を通じてのベトナム医療との関わり—

河内正治*

〔要旨〕本セッションでは「各国の医療事情」というテーマで、海外での医療経験を有する麻酔科医と中国の医師を招いて行われた。しかし日本人の多くが医療行為に携わっている欧米諸国からの報告ではなく、中国、東南アジア、中東といった、むしろ日本人医師としては比較的なじみの薄い、しかし近隣の諸国における活動報告であった。こういった諸国での医療活動は欧米における活動とは異なり、医療行為に参加し共同で治療行為に当たることが多い点が特徴である。したがって活動の方法や内容は多岐にわたる。本稿では異なった医療連携の方法として、厚生労働省科学研究費によるベトナムでの研究活動とベトナムの医療事情について述べた。

キーワード：海外医療連携、東南アジア、厚生労働省科学研究

はじめに

本セッションは「各国の医療事情」というテーマで、その特徴は、日本人の多くが留学などで研究や医療行為に携わっていると思われる欧米諸国からの報告をあえて省いて、中国、東南アジア、中近東といった、むしろ日本人医師としては比較的なじみの薄い、しかし近隣諸国における麻酔科医の活動報告を選んだ点にあると思われる。こういった諸国での医療活動は欧米における活動とはややおもむきを異にし、各国の医療行為に参加し共同で実際に治療行為に当たることが多い。自身の医療技術や知識の向上のために欧米へ出向く医師(医療関係者)は多いが、今回取り上げた国々での日本人医師の活動はもう少し「実際に疾患を克服する」という観点からが

多く、治療を目的としていれば現地において共同で実務(麻酔行為)を行うことが目的であり、研究目的では疾患の原因究明や治療法の開発など「疾病」を具体的な目標にした共同研究が立てられる。本稿では最も実務とはかけ離れていると考えられがちな、厚生労働省科学研究費によるベトナムでの研究活動とベトナムの医療事情について述べる。

I 研究テーマとその背景

筆者が属している国立国際医療研究センターは、国立のセンター時代(現在は独立行政法人)から国際医療連携と感染症を主要なミッションの一部として掲げてきたナショナルセンターである。国際医療連携はJICA(Japan International Cooperation Agency; 国際協力機構)、WHO、外務省を通しての業務と直

*国立国際医療研究センター手術部麻酔科

著者連絡先 河内正治
〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1
国立国際医療研究センター手術部麻酔科

接厚生労働省からの医療協力業務などがあり、センター内に海外医療協力部として専門家を擁しているがすべてをカバーできないので、しばしばセンター業務として病院医師、看護師、放射線技師などが主に東南アジア、中近東、南アメリカなどの諸国へ出かける。一方病院としての特徴は、ナショナルセンター病院中唯一精神科から小児科までほぼ全科を有する総合病院であることである。麻酔科医の麻酔業務は小児(新生児は除く)から心臓外科、脳神経外科、移植医療などと多彩で、またICUなどでは感染症から小児疾患、あるいは救急患者などの診療を日常行っている。したがって、麻酔科医の守備範囲は広く(ペインクリニック外来もある)、それ故に、海外での麻酔科医を必要とする業務に幅広く対処することが可能となっている。その上にセンター麻酔科として長く海外医療業務を行ってきた伝統の下地が加わって、海外との連携研究が可能になったものと考えている。

2005～2006年、他の業務によりベトナム国の首都ハノイを訪問した折、ちょうど鳥インフルエンザ(H5N1)がベトナムで最も多くの患者を出した年で、その疾患としての恐ろしさを痛感した。そこで、2006年厚生労働科学研究費の助成を受け、分担者として高病原性鳥インフルエンザの研究を開始したのがきっかけとなり(H18-特別-指定-018)¹⁾、鳥インフルエンザ(H5N1)ヒト感染例を得るには海外との連携が必須であると考え、翌2007年に病因の究明と治療法の開発を大きな目的とし、厚生労働科学研究費の助成により3年間の研究班を立ち上げることができた(H19-新興-一般-005)²⁾。これにより、海外と連携して臨床現場に入ることができるようになった。2010年度以降は引き続き海外での臨床活動をより特化させた形で研究班を継続している(H22-新興-一般-014)。

研究班には臨床班と基礎班を作った(後出表3)。臨床班は主に実際の鳥インフルエンザ(H5N1)感染患者の病態解明と治療法の開発に現場で携わり、基

礎班が解析可能なさまざまな検体標本などを得ることを目標にした。一方基礎班は、マウスを使用した病態モデルの作製と鳥インフルエンザ(H5N1)に特徴的なバイオマーカーの同定、さらに最終的には治療実験を行うことが目標である。私の役割は代表として研究班全体を統轄するとともに、麻酔・集中治療医として臨床班の現場に携わった。臨床班は、私のほかに小児科医と呼吸器内科医、あるいはそれらの資格を持った病理医から成り、基礎班の代表らとともに主にベトナムのハノイ国立小児病院を海外の活動拠点として活動している。今回はその臨床班の活動概要を記したい。

II 高病原性鳥インフルエンザのヒト感染

われわれの研究班の最終目的は、鳥インフルエンザ(H5N1)ヒト感染の病態究明と治療法の開発である。そのためにまず、高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)のヒト感染について簡単に述べておきたい。鳥インフルエンザはA型インフルエンザで、H1/H2/H3/H5/H7/H9型が知られている。人畜共通感染症でH1/H3は現在ヒトの間で季節性インフルエンザとして流行を繰り返している。インフルエンザA(H5N1)を病原にした鳥インフルエンザは、高病原性で毒性が強く家禽類の大量死を招いて注目された。渡り鳥を中心に発生流行しアジアにおいて家禽の間で大流行を引き起こしたと考えられている。もともとの鳥インフルエンザ発生地としては中国の南中央部が最も疑わしいとされている^{3), 4)}。最初のヒト感染症例の報告は1997年、香港からである(18例発症-6例死亡)^{5), 6)}。ヒトへの感染はA(H5N1)に感染した家禽との直接接触が主とされている。ヒト-ヒト感染が疑わしい同一集団内や同一家族内発生の報告はあるが^{7), 8)}、現在までのところ確定したヒト-ヒト感染例の報告はなく、ヒト-ヒト経由で感染が拡大した報告もない。したがってWHOの勧告でも、インフルエンザ(H5N1)に罹患したトリとの接触を避けることが最も有効な感染防

表1 WHOに報告された鳥インフルエンザ(H5N1)の国別感染者数(2003-2010)

国名	2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		総計	
	症例数	死亡例	症例数	死亡例	症例数	死亡例	症例数	死亡例	症例数	死亡例	症例数	死亡例	症例数	死亡例	症例数	死亡例	症例数	死亡例
Azerbaijan	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	8	5
Bangladesh	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Cambodia	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	1	0	1	0	1	1	10	8
China	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	4	4	7	4	2	1	40	26
Djibouti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Egypt	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	8	4	39	4	25	11	115	38
Indonesia	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	24	20	21	19	9	7	171	141
Iraq	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
Lao PDR	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2
Myanmar	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Nigeria	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
Pakistan	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	3	1
Thailand	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17
Turkey	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	12	4
Viet Nam	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	6	5	5	5	7	2	119	59
総計数	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	44	33	73	32	44	22	512	304

御の手段であるとし、ただし医療従事者については患者隔離を含む厳重な感染防御手段を講じる必要があるとしている。その後しばらくヒトへの感染報告はなかったが、2003年から再び東南アジアを中心にヒト感染を発症し2003～2010年末までに512例(304例死亡)がWHOに報告されている(表1)。一時終息方向に向かっているとの意見もあったが、2008年は44例が報告され33例が死亡、死亡率は75%で最も高かった。2009年は、エジプトの死亡率が低かったため全体の死亡率も50%を下回ったが(32例死亡/73例)、2010年はまた50%になった(22/44)。ベトナムでは2003年以降ほとんど毎年感染例の報告があり、東南アジアの主要感染国の一つである。高病原性鳥インフルエンザ(H5N1)のヒト感染では急激に進行するARDSが特徴で⁹⁾、死亡率の高さと発症年齢の低いことが大きな問題である。ウイルスの変異によりヒト-ヒト感染が成立した場合の被害の大きさが非常に懸念され、また1918年のスペイン風邪の大流行とも比較されて、さまざまな対策がWHOを中心にわが国においても取られつ

つある^{10)～12)}。2009年に生じたパンデミックインフルエンザAH1pdmは、感染力は強かったが病原性が低かったために大事に至らなかったのは幸いであった。

Ⅲ ベトナムにおける活動

われわれが活動の中心にしたのはハノイ国立小児病院(NHP-Hanoi: National Hospital of Pediatrics, Hanoi)で約1,000床の入院病床を持つ小児総合病院である(写真1)。研究を遂行するにあたって活動の拠点を定めることは非常に重要である。今回の研究対象疾患においては若年層の罹患が多いことが特徴なので⁹⁾比較的共同研究対象を絞りやすかった。また、前述のようにセンターとしてJICAなどを通じた業務をベトナムにおいて行ってきた実績があったため人(医師)とのつながりがすでに個人的にもあり、医療機関へのコンタクトが比較的容易であったことなどベトナム国を選んだ理由は枚挙にいとまがないが、基本的に感染者数が多い国の中で最もアプローチが容易であったことが最大の理由である。

写真1 NHP-Hanoiの外観など

- A：外来棟の正面
- B：院内の遊園地
- C：入院棟(旧病棟)玄関付近
- D：入院棟(新病棟)，新病棟玄関

臨床班の目標は、まず鳥インフルエンザ(H5N1)ヒト感染症例の臨床像、特に一般のARDSとの比較をすることであったので、共同研究はNHP-HanoiのPICU(pediatric intensive care unit)の臨床症例について、PICUに入院し肺内要因で発症した重症ARDS症例(P/F ratio < 100, age > 1 month)(鳥インフルエンザ(H5N1)感染症例を含む)についてその臨床症状などを全例前向き研究としてsurveyする形をとった。また、臨床症例から得られた気道洗浄液や咽頭拭い液、血清等の検体は、病理標本以外は病院の臨床検査部門のラボで保管し、サイトカイン等の測定は可能な限り現地で教育をしながらELISA法等を用いて行った。この検査部門(生理/生化学検査、病理検査)の技師(医師)の教育には、大学基礎医学教室および国立感染症研究所の研究班員の努力が大きく、必要とあれば班員の研究機関に一定期間留学をさせて教育することも行っている。

現在でも鳥インフルエンザ(H5N1)症例における多種サイトカイン、ケモカインの測定は継続しているが、一部を公表して報告することができた¹³⁾。2010年までにNHP-HanoiのPICUでわれわれが集積できた鳥インフルエンザA(H5N1)症例は13例であった(表2)。研究開始当初はインフルエンザ遺伝子診断法をNHP-Hanoiラボが有しなかったので、鳥インフルエンザ(H5N1)を含む遺伝子診断が可能な方法としてLAMP法による解析器を導入し、実際にNHP-Hanoiにて鳥インフルエンザ(H5N1)ウイルスを検出し確定診断できた(写真2)。現在では、病院臨床検査部門のラボ内にほかにRT-PCR 2台を有して、かなり日常的にウイルスの同定を多種疾患について行っている。こういった検査機器の導入はいろいろな援助により比較的たやすいが、難しいのはそれらの測定機器を日常的に扱う知識を持った技術者(医師)を育成することであり、臨床検査部門に

表2 NHP-Hanoiに入院した2010年までの鳥インフルエンザ(H5N1)感染症例

Patients	Gender	Age	H5N1	Contact	Prognosis	Days
1	F	12	Y	U	D	7
2	M	5	Y	U	D	16
3	M	4	Y	U	A	20
4	M	10	Y	U	D	11
5	F	5	Y	Y	D	7
6	M	4	Y	Y	D	15
7	F	1	Y	Y	D	6
8	M	1.3	Y	N	D	9
9	M	11	Y	N	D	11
p1	M	4	Y	Y	D	12
10	F	9	Y	N	A	26
p14	M	7	Y	Y	A	18
p19	M	11	Y	Y	D	10
Patients' Number	M : F = 9 : 4	6.5 ± 3.8	13	6	D : A = 10 : 3	12.9 ± 5.9

H5N1 : RT-PCRにてウイルス感染が証明された症例, Contact : 鳥(家禽含む)との明らかな接触が確認された例, Days : 発症(38.5℃以上の発熱)から死亡(退院)までの日数

についてはわれわれの研究班は比較的良好な状況を作り得た。この点に関しては、繰り返しになるが大学等の基礎班の研究分担者と研究協力者に負うところが大きい。病理標本やNHP-Hanoiでは測定できないニトロ化合物等の特殊バイオマーカーについては、研究開始時からウイルスを不活化した形で検体を持ち帰り日本の研究施設にて解析することにした(写真3)¹⁴⁾。これらの研究成果は逐次報告／公表している。鳥インフルエンザ(H5N1)症例の臨床的な特徴についても集計し得たところまでであるが報告した⁹⁾。これらの現場での仕事を行うために、臨床班員は年に3～4回約1週間ずつ訪問してそのときまでに集積した症例と、入院中の症例について共同で治療法、検査法などの臨床上の問題点を検討している(写真4)。訪問は、小児科医、基礎研究者、病理医、呼吸内科医等が参加して行う。研究班立ち上げ当初は2人で行くことが多かった訪問も、最近2～3年は、仕事量が増えたため4～8人で出かけることができるようになり、効率的に短い期間で多くを得ることが可能になり、それに伴って以下に述べ

るように検討会も充実してきた。臨床症例検討会は、当初は私が1人でPICUに出向いてARDSの症例検討のみをPICU部長のSan先生と2人で行っていたものである。最近では診断が困難な症例やそのときに入院している重症例等についても幅広く検討を行うようになって、両親の許可を得て診察できる患者はわれわれも診察を行ってから検討会に臨んでいる。実際に治療行為を行うのはもちろんベトナム人医師であるが、共同で診断や治療法を考えることによりきわめて実証的な症例検討会となっている。われわれが日本にいるときにNHP-Hanoiにて何か問題症例が生じたときには、メールにて症例検討を行うこともしばしばある。また、病理については、そもそも基本的に病理解剖を行わない国であるので、まず日本の病理医が基本的な人体解剖や解剖に必要な物品等のレクチャーを病理検査部門にて行うことから開始した。しかし、数度の短期的な見学を日本で行ったのみでは病理解剖が正確にできているとはいえず、病理医の育成はなかなか困難である。また、現地の医師と技術者に一緒に研究をして一緒に論文を

写真2 LAMP 法による遺伝子診断

A : A (H5N1) 感染患者 (症例 No. p14) が入室中の PICU 病室 (個室隔離病室)
(部屋の外廊下からの撮影)

B : LAMP 法の測定器

C : A (H5N1) 陽性のグラフ

写真3 最初に持ち帰った病理標本 (パラフィン固定標本) とその病理写真

A : ネクロプシーのパラフィン標本 (肺), 下半分を持ち帰って標本切片を作成 / 解析した.

B : 標本の HE 染色図

C : (左) 連続切片の HE 染色と (右) A 型インフルエンザ免疫染色 (黒い大きめの細胞が A (H5N1) インフルエンザウイルス感染細胞)

写真4 症例検討会の様子

- A：症例検討会(PICUのカンファレンス室にて)，中央左側がPICU室長のSan先生
 B：この日に討論していた，原因不明の発熱を伴う意識障害患者(9歳，男児)
 C：われわれが持参した，迅速キット(上から，季節性インフルエンザA，B，鳥インフルエンザA(H5N1)，パンデミックAH1pdm用迅速キット．同一のサンプルバッファー溶解液で同時に4種類のインフルエンザ迅速診断を行うために開発した．この症例では季節性インフルエンザAが陽性であったため，インフルエンザ脳症の可能性が高かったちに治療開始された．)
 D：CT像，胸部X線写真(PICU入室時)

出そう，という共同研究の基本理念を理解してもらうことも難しかった。幸いにしてNHP-HanoiのLiem病院長や副院長は学問的な見識が高く，例えば病理部門や生化学検査室の技師には病院長から直接話をして協力を依頼することができ，徐々によい関係を作っていくことができた。

以上のように，外国に限ったことではないが，共同研究を実際に行うにはお互いの信頼関係を構築することが重要である。外国で活動することの大きな壁は言葉で，英語が共通言語となるのであるが，お互いに英語を母国語としていない東南アジア諸国においては，慣れるまでは思ったことが伝わっているかどうか不安がある。われわれも，現場でのコーディネーター役の人(ベトナム人)に検討会等も同席させ，必要とあればベトナム語で話をしてもらいな

んとか円滑にクリアするように努力している。しかし，いったん信頼関係が構築されると，非常に円滑に仕事ができるのも外国で活動することの醍醐味である。ベトナム人は，私の印象では勤勉でまじめで，一緒に仕事はしやすい。他の業務でベトナムにおいて臨床麻酔をかけたこともあるが，そのときも手術室看護師等との連携は，例えばパキスタンにおいて麻酔をかけたときよりもずっとたやすかった。ベトナムはいろいろな意味で，日本人にとっては連携がとりやすい国であると思われる。

おわりに

以上述べてきたように厚生労働科学研究は大型研究が多いため研究班も大きく，国内の交流という意味においてもかなり多岐にわたっている。表3に現

表3 平成22年度厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)高病原性鳥インフルエンザの診断・治療に関する国際連携研究(H22-新興-一般-014)研究班の構成とそのメンバー

平成22年度(H22-新興-一般-014)研究班 (主任研究者：河内正治)			
臨床分科会		基礎分科会	
国立国際医療研究センター	河内 正治	千葉大学 (分科会班長)	鈴木 和男
	志賀 由佳	国立国際医療研究センター	山本 健二
宮崎大学 (分科会班長)	布井 博幸	国立感染症研究所	大島 正道
東邦大学	本間 栄		影山 努
			中島 典子
臨床医師団		東北大学	川上 和義
国立感染症研究所	佐多 徹太郎	熊本大学	赤池 孝章
	長谷川 秀樹		
国立国際医療研究センター	佐藤 正規	(研究協力者)	
熊本大学	岡本 竜哉	Imperial College London	高田 正雄
		北里研究所	赤川 清子
(研究協力者)		千葉大学	長尾 朋和
東京大学	平橋 淳一		菅又 龍一
	丸茂 丈史	国立国際医療研究センター	秋山 徹
国立国際医療研究センター	前原 康宏		星野 昭芳
	松下 竹次	国立感染症研究所	永田 典代
			重松 美加
(ベトナム国)		東海大学	古屋 博行
NHP-Hanoi	Nguyen Thanh Liem	横浜市立大学	荒谷 康昭
	Luong Thi San	山口大学	長谷川 明洋
	Phung Thi Thuy		
(アドバイザー)		(アドバイザー)	
貝塚市立貝塚病院	小川 道雄	慶応義塾大学	藤倉 敏夫

在の研究班の人員構成を掲げたが非常に多くの人力・知力の集大成であり、能力的にも大きな力を持っている。個人ではまったくなしえない仕事をその分野のエキスパートたちと行うことは、非常に楽しくまた厳しいものである。ここでは他の医療連携では得られない貴重な経験を積むことができる。このような臨床および基礎の海外医療連携可能な研究費は、ほかにも国際医療研究開発費、文部科学省科学研究費など多くの研究土台があり、若い先生方にも機会があればぜひ参加していただきたいと思う。

謝辞 ここまで私を教導いてくださった研究班の諸先生方に深く感謝いたします。また、この研究は厚生労働科学研究費(H22-新興-一般-014)によっ

て行われた。

参考文献

- 1) 河内正治：ARDS患者BALF液および血漿中のサイトカイン濃度測定とヴェトナムにおけるインフルエンザ(H5N1)を含むARDS臨床例の解析計画について、厚生労働科学研究費補助金(特別研究事業)インフルエンザ(H5N1)の死因となる急性肺障害(ARDS)の病態解析とモデル動物の作製に関する研究(H18-特別-指定-018)平成18年度総括・分担研究報告書、2007、9-12
- 2) 河内正治：インフルエンザ(H5N1)の死因となる劇症型ARDSの病態解析と治療法の開発に関する研究 総括研究報告、厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)インフルエンザ(H5N1)の死因となる劇症型ARDSの病態解析と治療法の開発に関する研究(H19-新興-一般-005)平成19年度総括・分担研究報告書、2008、1-10

- 3) Webster RG, Govorkova EA : H5N1 influenza – Continuing evolution and spread. *N Engl J Med* 355 : 2174-2177, 2006
- 4) Monke J : Avian influenza : multiple strains cause different effects worldwide. CRS Report for Congress. Congressional Research Service, Library of Congress, Washington, DC, May 2004
- 5) Yuen KY, Chan PKS, Peiris M, et al. : Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 351 : 467-471, 1998
- 6) Shortridge KF, Zhou NN, Guan Y, et al. : Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong. *Virology* 252 : 331-342, 1998
- 7) Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. : Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 352 : 333-340, 2005
- 8) Kandun IN, Wibisono H, Sedyaningsih ER, et al. : Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005. *N Engl J Med* 355 : 2186-2194, 2006
- 9) Kawachi S, Luong ST, Shigematsu M, et al. : Risk parameters of fulminant acute respiratory distress syndrome and avian influenza(H5N1)infection in Vietnamese children. *J Infect Dis* 200 : 510-515, 2009
- 10) Collins SD : Age and sex incidence of influenza and pneumonia morbidity and mortality in the epidemic of 1928-29 with comparative data for the epidemic of 1918-19. *Public Health Rep* 46 : 1909-1937, 1931
- 11) Taubenberger JK, Morens DM : 1918 Influenza : the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 12 : 15-22, 2006
- 12) Mermel LA : Pandemic avian influenza. *Lancet Infect Dis* 5 : 666-667, 2005
- 13) Phung TT, Luong ST, Kawachi S, et al. : Key factor cytokines and myeloperoxidase(MPO)in Vietnamese children with acute respiratory distress syndrome and induced avian influenza(H5N1)infection. *J Infect* 62 : 104-108, 2011
- 14) Liem NT, Nakajima N, Phat le P, et al. : H5N1-infected cells in lung with diffuse alveolar damage in exudative phase from a fatal case in Vietnam. *Jpn J Infect Dis* 61 : 157-160, 2008