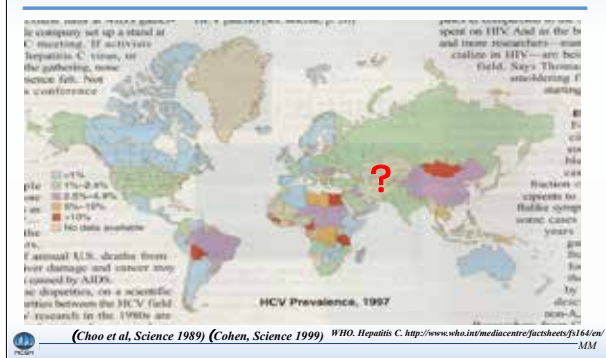


6. ウズベキスタン肝炎・肝がん対策のための医療協力

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター（NCGM）

1989年C型肝炎ウイルス発見 中央アジアにおけるHCVと肝がん？



国立国際医療研究センターのゲノム医科学プロジェクトでは、ウズベキスタンで肝炎肝がん対策のための医療協力を実施しましたのでご報告いたします。日本では肝がんが年間およそ3万人が亡くなっておられますが、そのうち2万5千人くらいはC型肝炎による死亡でございます。そのC型肝炎ですが、今からわずか20年前に見つかりました。その後、世界中でものすごい数に広がっていることが分かりました。1999年にNYUでミーティングがありまして、そこでサマライズされたデータで人口の10%以上の感染者がモンゴルやエジプトにいることが分かり、感染の広がりがひどい状態になっていたわけです。ところが、中央アジアについては比較データがまったく無い状態でした。

57 English Papers in our collaboration during 1996-2016

First Paper
Ruzibakiev R, Kato H, Ueda R, Yuldasheva N, Negay T, Avazova D, Kurbanov F, Zhalalova M, Tushiev L, Achundjanov B, Mizokami M.
Risk factors and seroprevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus infection in Uzbekistan.
Intervirology 2001;44(6):327-32.

Last Paper
Khudayberganova D, Sugiyama M, Masaki N, Nishida N, Mukaide M, Sekler D, Latipov R, Nataliya K, Dildora S, Sharapov S, Usmanova G, Raxmanov M, Musabaev E, Mizokami M.
IL28B polymorphisms and clinical implications for hepatitis C virus infection in Uzbekistan.
PLoS One, 2014 Mar 24;9(3):e03011.

Submitting
Nishida N, Ruzibakiev M, Sugiyama M, Hegay T, Aripova T, Mizokami M.
HLA-DP polymorphisms in central Asian countries.

Co-authors in Uzbekistan
Abdurakhmanov M, Achundjanov B, Avazova D, Giasova G, Gurtsevich V, Hegay T, Khikmatullaeva A, Kurbanova-Khudayberganova D, Kurbanov F, Musabaev E, Radchenko I, Ruzibakiev M, Ruzibakiev R, Ruziev D, Syrtsev A, Yuldasheva N, Yunusova Z, Zhalalova M.

我々は20～30年くらい前からウズベキスタンと一緒に活動しておりまして、色々な論文を50くらい出しました。その中で、赤い字で記載された先生方には日本に来ていただいて、色々なトレーニングを行いました。今は日本の検査会社のシスメックス社がサポートしてくれており、色々なメーターや機械を貸してくれまして、診断し、日本製の

キットを作り、それを使って取り組んでいる状況でございます。非常に上手くいっております。

HBsAg, Anti-HCV & Anti-HIV in Uzbekistan

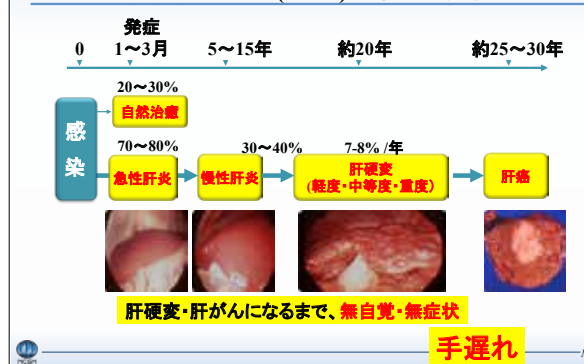
Table 1. Seroprevalence of HBsAg, anti-HCV, and anti-HIV among various groups in Uzbekistan

Category	n	MF	Age, years range	mean ± SD	HBsAg positive	Anti-HCV positive	Anti-HIV positive
Low-risk group	1275	807/468	15-64	38.0 ± 1.4	142 (11.1)	144 (11.3)	0 (0)
General population	929	513/416	15-64	42.1 ± 3.6	124 (13.3)	122 (13.1)	0 (0)
Blood donor (paid)	346	294/52	21-49	34.3 ± 1.6	18 (5.2)	22 (6.4)	0 (0)
Tashkent	211	174/37	18-53	37.6 ± 2.1	12 (5.7)	6 (2.8)	0 (0)
Fergana	135	120/15	21-49	32.4 ± 1.8	6 (4.4)	16 (11.9)	0 (0)
High-risk group	187	62/125	17-54	33.1 ± 4.1	48 (25.6)	46 (24.6)	2 (1.1)
IVDU	51	44/7	17-42	28.4 ± 2.2	18 (35.3)	32 (62.7)	2 (3.9)
Prostitute	87	0/87	17-39	31.3 ± 1.7	16 (18.4)	8 (9.2)	0 (0)
Homosexual	9	9/0	20-52	30.6 ± 3.1	2 (22.2)	1 (11.1)	0 (0)
MLE	40	9/31	22-54	41.1 ± 1.7	12 (30.0)	5 (12.5)	0 (0)
Patient group	456	267/189	1-63	34.5 ± 2.2	106 (23.2)	116 (25.4)	39 (8.6)
Hematological disease	72	38/34	2-37	13.7 ± 2.6	13 (18.1)	21 (29.2)	0 (0)
Renal disease	85	44/41	1-48	21.3 ± 3.1	13 (15.3)	14 (16.5)	0 (0)
HIV infection	39	27/12	12-45	30.8 ± 1.5	3 (7.7)	21 (53.8)	39 (100)
ASC	28	21/7	12-44	29.7 ± 1.8	0 (0)	16 (57.1)	29 (100)
ARDS and/or AIDS	11	6/5	24-45	36.6 ± 3.4	3 (27.3)	5 (45.5)	10 (100)
Acute hepatitis	96	63/33	21-54	42.7 ± 2.1	40 (41.7)	16 (16.6)	0 (0)
Chronic liver disease	164	99/65	25-63	50.7 ± 1.1	37 (22.6)	44 (26.8)	0 (0)

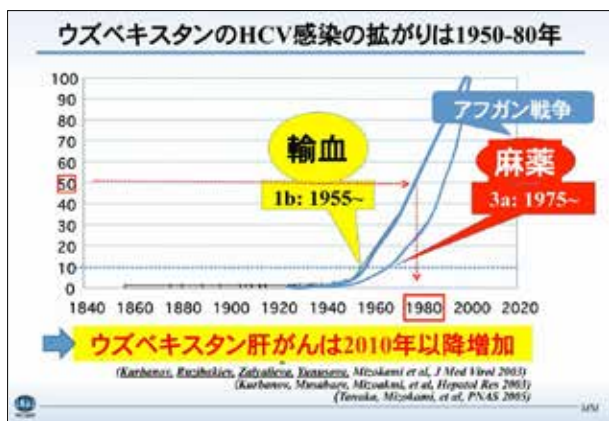
(Ruzibakiev, Mizokami, et al, Intervirology 2001)

こちらは、2001年に我々が最初に出した論文ですが、見ていただくと分かりますように、非常に高いC型肝炎の感染率が示されています。簡単に言いますと国民の10%ぐらいの人たちがC型肝炎にかかっているということでございます。

C型肝炎ウイルス(HCV)感染の自然経過

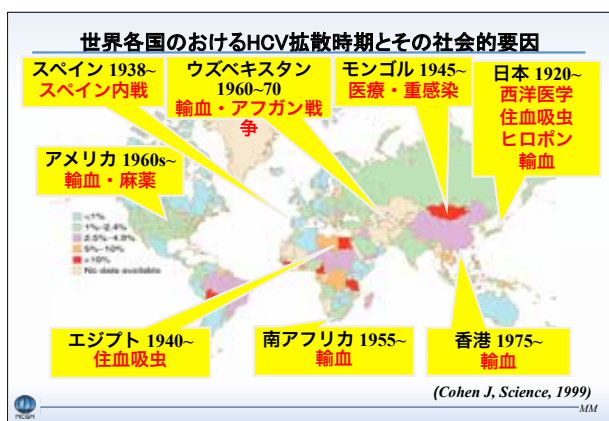


ただC型肝炎の場合は感染してから2～3割は自然と治ります。7割ぐらいは慢性化します。そして慢性化した肝炎の1/3は最終的に肝がんになります。ただこれは感染してから平均で30年は掛かります。問題はこの間にほとんど自覚症状がないので、自覚症状が出て病院に来る頃は手遅れとなっていることです。日本でも肝がんの対策に追われている状況です。

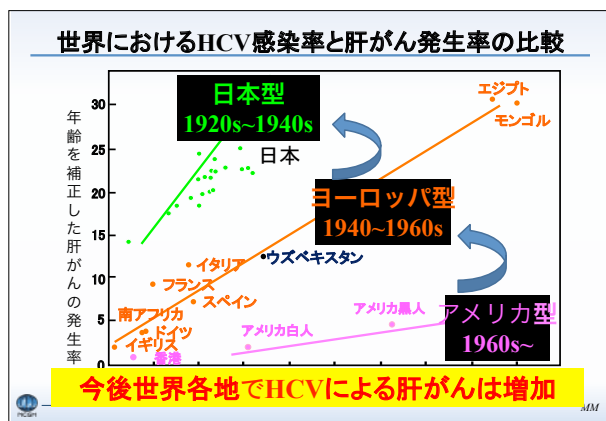


我々は遺伝子型検査などの色々な手法を使って判定してきましたが、ウズベキスタンの人たちにも日本に来て検査してもらいました。そうしましたところC型肝炎の遺伝子型によって、1955年からこの国で広まり始めたことが分かりました。日本と同じ1bというタイプです。ウズベキスタンでは1955年から輸血のシステムが出来上がったそうですので、それで広がったと思います。一方、3aという東南アジアで多いタイプは、1975年頃からウズベキスタンで広がり始めました。この理由は、麻薬です。旧ソビエトの時代にアフガン戦争で連れて行かれた兵隊さんで麻薬に染まって感染したという方が非常に多いようです。

問題は、パンデミックが起こることです。先ほど申しましたが30年掛かって肝がんになりますので、1980年から現在までにがんが急増中でございます。最初の頃はがんがないのでなぜだろうと思ったのですが、時間的経過とともに急増しており、大きな問題になっています。大統領も一度はC型に感染したため、「なんとかしてほしい」と急に話が来ました。



世界中の色々な地域でC型は広がっているのですが、日本が世界で最初にC型肝炎が広がりました。その背景には明治時代の輸血の緊急対策があります。その後、スペイン戦争、アメリカのベトナム戦争、エジプトの住血吸虫、南アフリカや香港の輸血など、様々な要因によって広がっていったのです。



これからは肝がんが多発してくるという状況でございます。日本は、感染率は低いのですが、がんの発生率は非常に高いです。アメリカやロシアは、感染率は高いですが、がんの発生率は少ない。これは1999年のデータです。それに対してヨーロッパは、感染率と肝がん発生率が同じくらいです。このことから日本では1920年代から、ヨーロッパは1940年代から、アメリカは1960年代からそれぞれ広がりましたので、20~40年経過して、2030年頃になると治療しなければならない患者さんが莫大な数になるという予測があるわけです。

平成28年度医療技術等国際展開推進事業

Mr. Elbek 来日期間:2016/10/3~2016/12/23
(研修期間 2016/10/4~2016/12/22)

Ms. Iroda 来日期間:2016/10/3~2016/10/28
(研修期間 2016/10/4~2016/10/27)

Mr. Ulugbek 来日期間:2016/11/1~2016/11/30
(研修期間 2016/11/2~2016/11/29)

そこで今回の事業を平成28年度医療技術等国際展開推進事業で採用していただきました。今まで日本に来ていた人たちの第二世代となる若い人達を対象にして欲しいという要望があり、短い期間ではありましたが日本に来ていただき、みっちり仕込みました。

研修内容

C型肝炎ウイルスの検査法

C型肝炎ウイルスの薬剤耐性変異の測定法の実習
全血を用いたゲノムDNA抽出の実習(遠心カラム法)
ゲノムDNAのQuality check方法の実習(ゲル電気泳動、吸光測定法、蛍光測定法)
PCR-Luminex法によるHLAタイピングの実習
TaqMan法によるSNPタイピングおよび統計解析の実習

臨床

肝臓内科 外来、超音波検査、MRI、CT、見学
内視鏡による生体検査、組織

基礎

HLA統計解析の実習
公共データベースを用いた遺伝情報検索の実習

見学

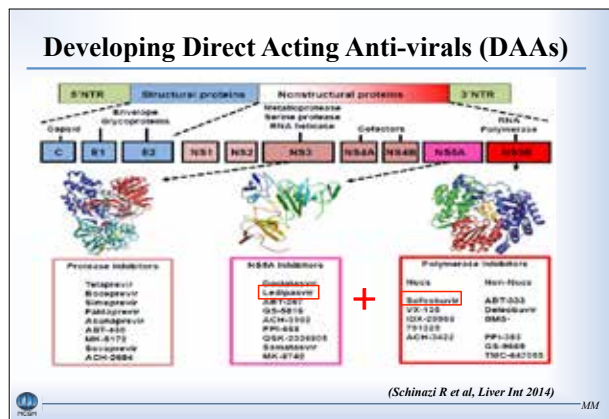
東京大学人類遺伝学教室見学(徳永勝士教授)

国際学会参加

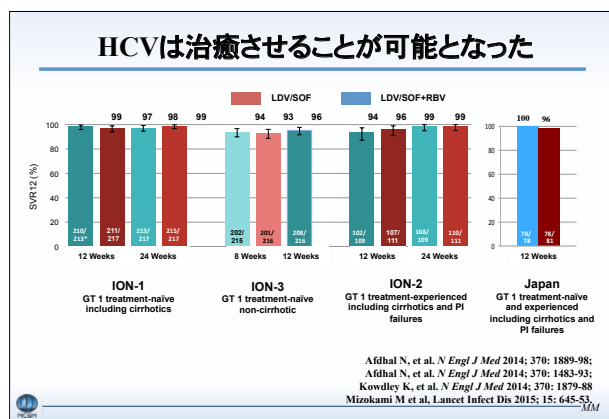
23rd International Symposium on Hepatitis C Virus & Related Viruses
Oct 12-14, 2016, Kyoto

まず、C型肝炎の検査方法の実習ですが、現地では十分

な検査ができない状況でしたので、シスメックスが全面的にサポートしてくれまして測定できるようにしました。さらに臨床研修では、外来、超音波、MRI、CT、日本でしかやっていない超音波などの特殊な検査、そして内視鏡検査、病理組織まで、みっちり学びました。また、必要な統計的な基礎のトレーニング、それから長くウズベキスタンと交流のあった東京大学の徳永先生の研究室の見学と、京都で開催されたC型肝炎の国際学会への参加などを行いました。



C型肝炎につきましては、実は 2012 年に新しい薬が出来まして、ウイルスを排除する薬を使った治療方法が出来ました。



その結果、95% ぐらいが治るようになりました。ただ、がんになっている人にはどうしようもないというのが現状でございます。

\$1000, \$500, \$~10 in USA, Japan, Uzbekistan

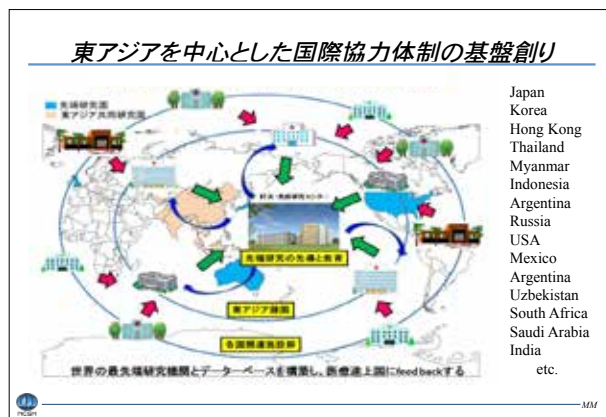
The licensing agreement encompasses the following countries:

Algeria	Chad	Guatemala	Maldives	Papua New Guinea	Switzerland
Angola	Comoros	Guinea	Mali	Paraguay	Tajikistan
Antigua and Barbuda	Congo, DR	Guinea-Bissau	Marshall Islands	Peru	Tanzania
Armenia	Congo, Rep.	Guyana	Mauritania	Sao Tome & Principe	Togo
Azerbaijan	Cote d'Ivoire	Haiti	Mongolia	Senegal	Turkey
Bahamas	Cuba	Honduras	Mozambique	Sierra Leone	Ukraine
Bahrain	Dominica	India	Myanmar	South Africa	Uzbekistan
Barbados	Egypt	Indonesia	Nauru	South Sudan	Vietnam
Belize	Equatorial Guinea	Kenya	Nepal	Sri Lanka	Zambia
Bhutan	Ethiopia	Kirgiz Republic	Nicaragua	Sudan	Zimbabwe
Bolivia	Philippines	Latvia	Niger	Suriname	
Bosnia and Herzegovina	Poland	Lebanon	Nigeria		
Brazil	Romania	Libya	North Korea		
Bulgaria	Saudi Arabia	Moldova	Pakistan		
Burkina Faso	Seychelles	Malawi	Palestine		
Burundi	Slovenia				
Cambodia	Slovakia				
Cameroon	Slovenia				
Cape Verde	Slovenia				
Central African Republic	Slovenia				

September 2014

製薬会社は、この薬をライセンス契約によって 1 錠あたり、アメリカでは 1,000 ドル、日本では 53,000 円、ウズベ

キスタンのような途上国では 10 ドルで提供しています。だからウズベキスタンでも治療として使えるようになったわけです。



そこで国際医療研究センターの中に肝炎免疫研究センターが作られまして、東アジアを中心とした協力体制の基盤作りのため、検査や治療のトレーニングを含めて事業を進めております。

以上です。ありがとうございました。