

No. 3

平成 9 年度

帰国研修員フォローアップチーム実施報告書

(ハンセン病医学研究コース)

LIBRARY



J 1142076 [7]

平成 9 年 3 月

国際協力事業団
八王子国際研修センター

八王セ
J R
97 - 03

108
938
THC



序 文

国際協力事業団は集団コースのフォローアップ事業の一環として、帰国研修員を対象に研修成果の確認、コースの評価、当該分野のニーズ調査並びに最新情報の提供を目的としてフォローアップ調査団を派遣しています。

本報告書は、八王子国際研修センターが国立感染症研究所ハンセン病研究センターのご協力のもと、平成元年から実施しているハンセン病研究コースのフォローアップ調査の結果を取りまとめたものです。

本書が当該分野における各国の実状・問題点、帰国研修員の活動状況、研修コースに対する要望について、関係各位の一層のご理解の一助となればと願うものです。

最後に、今回の調査業務にあたり、多大なご支援、ご協力を賜った各国政府関係者、日本大使館、帰国研修員並びに帰国研修員所属先その他関係各位に心よりの感謝の意を表する次第です。

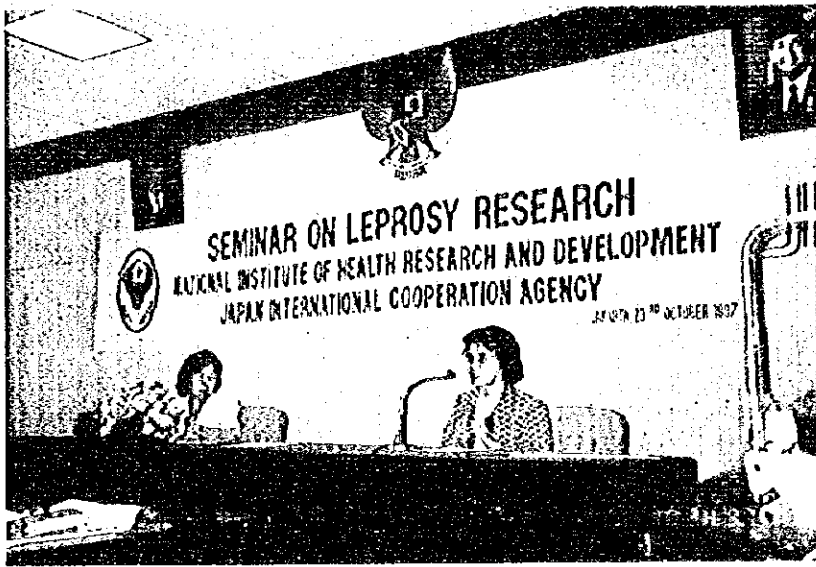
平成 9 年 3 月

国際協力事業団
八王子国際研修センター

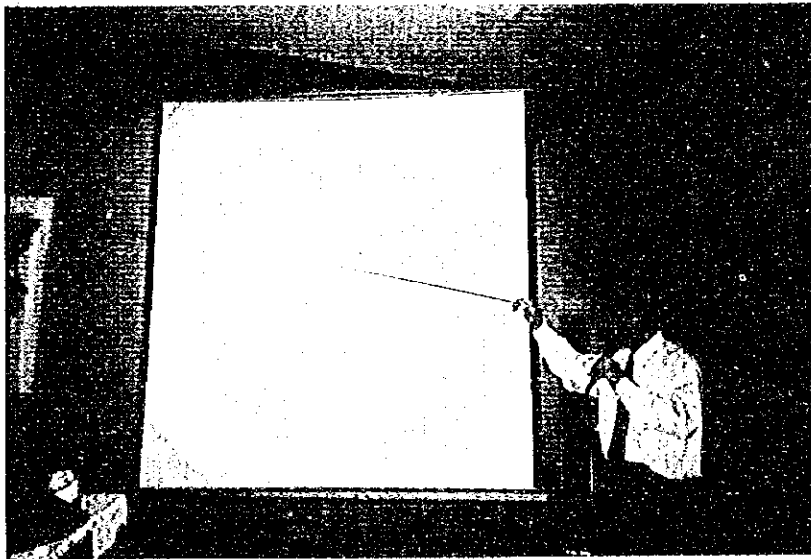
所長 伊 坂 潔



1142076[7]

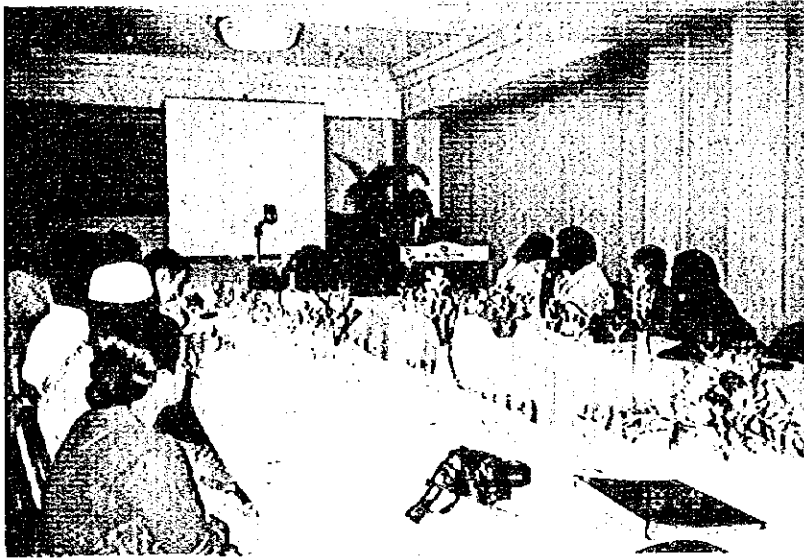


インドネシア
セミナー風景





バン格拉デシュ
セミナー風景



バン格拉デシュ
帰国研修員面接

目 次

I 派遣チームの概要	1
1. 派遣目的	1
2. 派遣国及び派遣期間	1
3. 団員の構成	1
4. 業務内容	1
5. 調査日程	2
6. 主要面談者	3
II 調査対象コースの概要	4
III 国別業務報告	5
インドネシア	5
バングラデシュ	13
IV 当該国におけるセミナー実施内容	19
V 総合所見	19
添付書類	21
1. 帰国研修員リスト	22
2. セミナー概略	24
3. 技術協力窓口機関・研修員・研修員所属先への質問票（英文）	29
4. 各質問票集計結果	48

I 派遣チームの概要

1. 派遣目的

ハンセン病研究コースは日本においてハンセン病医学に関する研究を行い、最新の諸知識や研究技術を習得し帰国後ハンセン病研究の中核となりうる人材を育成することを目的に、平成元年度開設以来、9回実施され、現在までに10ヶ国から41名の研修員を受け入れている。

本フォローアップ調査は研修員の出身国のうち、インドネシアとバングラデシュの2ヶ国を訪問し、帰国研修員や所属先機関関係者との面談、関連機関を視察することにより研修コースの効果を調査するとともに当該分野の各国の現状を把握し、その結果をもとに今後の研修計画、実施運営の参考とすること、またセミナーを開催し広く関係者に情報を提供することを目的として派遣された。

2. 派遣国及び派遣期間

派遣国：インドネシア、バングラデシュ

派遣期間：平成9年10月20日～平成9年10月31日

3. 団員の構成

総括 柏原 嘉子 国立感染症研究所ハンセン病研究センター
病原微生物部長

技術指導 福富 康夫 国立感染症研究所ハンセン病研究センター
病原微生物部第二研究室長

業務調整 安部 純子 国際協力事業団研修事業部管理課

4. 業務内容

- 1) 帰国研修員及びその所属先にあらかじめ質問書を送付し、その回答を基に、面談時に研修の成果及び問題点、また各国のハンセン病研究の現状、将来の見通しについて聴取を行う。
- 2) 帰国研修員の所属先を訪問し、設備・運営状況の視察と技術レベルの把握を行う。
- 3) 各国においてセミナーを開催し、帰国研修員及び当該分野関係者に広く知識と情報を提供する。
- 4) 関係技術協力窓口を訪問し、応募にかかる過程及び当該分野における関係相手国のニーズ等についての聴取を行う。
- 5) 関連機関を訪問し、現地状況の把握を行う。

5. 調査日程

月 日	曜日	日 程
10月20日	(月)	東京発 → ジャカルタ着
10月21日	(火)	09:00 JICAインドネシア事務所打ち合せ 14:00 SEKKAB訪問
10月22日	(水)	09:30 保健省訪問 感染症研究所視察 セミナー準備
10月23日	(木)	09:15 セミナー開催
10月24日	(金)	08:30 Sitanala Leprosy Hospital 訪問 14:00 日本大使館報告 15:30 JICAインドネシア事務所報告
10月25日	(土)	ジャカルタ発 → バンコク着
10月26日	(日)	バンコク発 → ダッカ着
10月27日	(月)	09:30 JICAバングラデシュ事務所打合わせ 11:00 Economic Relations Division (ERD) 訪問 14:30 保健省訪問
10月28日	(火)	09:30 ダッカ医科大学訪問 帰国研修員面談 11:30 Leprosy Control Institute and Hospital 訪問 12:00 帰国研修員面談 14:00 ダッカ小児病院視察
10月29日	(水)	10:00 セミナー開催 13:30 帰国研修員面談 16:00 JICAバングラデシュ事務所報告 16:30 日本大使館報告
10月30日	(木)	ダッカ発 → バンコク着 バンコク発 → → 東京着

6. 主要面接者

月 日	曜日	訪 問 先	主 な 面 接 者
10月21日	火	JICA インドネシア事務所	諏訪所長、大田職員、ラニ職員
		Cabinet Secretariat of	Mr. Kiagus Usman
		the Republic of Indonesia(SEKKAB)	Mr. Didin Burhanudin
10月22日	水	感染症研究所	Ms. Irawati Olii (ex-participant)
		日本大使館	宇津二等書記官
10月23日	木	セミナー開催	出席者リスト別添
10月24日	金	Sitanala Leprosy Hospital	Director Dr. H. Sudarmadji, MPH
			Chief Dr. Petrus Tarusaraya (ex-participant)
10月27日	月	JICAバングラデシュ事務所	岡崎所長、照屋職員、ハシナ職員
		Economic Relations Division (ERD)	Deputy Secretary Mr. Benoy Gopal Chakarabarty
		保健省	Assistant Chief Mr. Md Zakir Hossain Akond Joint Secretary Mr. Muhammad Abdul Majid
10月28日	火	ダッカ医科大学	Assistant Professor Dr. Agha Masood Choudhury (ex-participant)
		Leprosy Control Institute and Hospital	Dr. Jalal Uddin Ahmed
		帰国研修員面談	Dr. Kalyan Kumar Saha Podder
		ダッカ小児病院	Dr. Eshaq Faruque 青年海外協力隊員4名
10月29日	水	セミナー開催	出席者リスト別添
		帰国研修員面談	Dr. Mahbubul Islam
		日本大使館	Dr. Md. Ibrahim Khalil Ullah 真田一等書記官

II. 調査対象コースの概要

1. コース設立の経緯

ハンセン病はらい菌による慢性感染症で、皮膚と末梢神経に主病変を生じる。化学療法の導入により世界の登録患者数は大幅に減少したとはいえ、未だ毎年50余万人の新患が発生し（1997年、56万人）、その数は減少傾向を示さない。

ハンセン病の流行地には偏りがあり、世界の患者の95%は主要流行国16カ国に、その80%はアジアに存在する。

世界保健機関(WHO)は多剤併用化学療法により2000年までにハンセン病の制圧（有病率 1/10,000 未満、新患発生率 1/100,000 未満）を目標としている。WHOのこの目標の達成には流行国におけるハンセン病対策が極めて重要な鍵となる。流行国においては今なお多い患者の発見と治療が対策の主体で、ハンセン病の制圧のために必要な研究分野での活力は十分ではない。

本コースはアジアのハンセン病流行国におけるハンセン病対策の強化のために、これらの国におけるハンセン病研究の担い手となる人材の育成を通し、また併せてわが国との共同研究・研究協力の条件を整備する事を通して研究基盤を強化し、同地域におけるハンセン病対策の推進に寄与すると共に世界のハンセン病制圧に寄与することを目的として開設された。

本コースは平成元年度開設以来、9回実施され、現在までに10カ国41名の研修生を受け入れてきた。平成8年度修了に当たり対象国におけるハンセン病対策の進行等を基にコースの見直しを行い、ハンセン病の有病率の高い、研修必要度の高い国を対象にして実施されている。

2. 内容

ハンセン病予防医学研修コースは現在4月から12月の8ヶ月間、流行国からの研修員5名で（各国1名）実施されている。講義・視察・実習から構成されているが、実習が主体である。本コースの目的は当該国でハンセン病研究活動の中心となる人材の育成が目標であるため、ハンセン病医学の研究に必要な知識・技術並びに研究活動推進に必要なノウハウをハンセン病研究センターの研究者の下で修得する形態をとっている。

III. 国別業務報告

1. インドネシア

(1) インドネシアにおけるハンセン病の現状

インドネシアはアジア大陸とオセアニア大陸間の広い地域に散在する17508の島から構成される国で、1996年現在198,342,900人が6,000の島に分散して生活している。気候は熱帯性で年間を通して高温多湿である。

インドネシアにおけるハンセン病対策は、1982年まではダブソンによる治療が主体であったが、1982年に多剤併用化学療法(MDT)が導入され、また、1991年のWorld Health Assembly(WHA)の2000年までにハンセン病の制圧(有病率:対人口比1/10,000未満)の達成の目標を受け入れ、積極的な対応がなされてきた。1990年3月から1997年3月までの6年間でインドネシア全体の平均ハンセン病有病率(PR)は5.9/10,000から1.6/10,000にまで低下した。6年間の年次別実績は表1に示す。しかし、ハンセン病の不均一分布のため、現在でも目標に達していない地域がかなり残されている。1997年3月時点でのハンセン有病率、新患発生率は表2, 3, 4に示す通りである。

表2 地域別ハンセン病状況

Province レベル	数
PR <1/10,000	12
PR 1-3/10,000	10
PR 3-<5/10,000	3
PR >5/10,000	2
District レベル	
PR <1/10,000	140
PR 1-3/10,000	80
PR >3/10,000	87

(2) インドネシアにおけるハンセン病制圧へ向けての取り組み

2000年までにハンセン病制圧の目標の下、インドネシア政府は以下のような新方針を作成し、取り組みを強化している。

1. PR>1/10,000の167地域に対する強化プログラム(Leprosy Elimination Program, LEC)の実行
2. PR<1になった地域においてハンセン病の濃厚流行ポケット地域、家族内接触者を優先した現行の制圧プログラムの継続
3. 家族内接触者についてハンセン病発症の有無の調査
4. 制圧プログラムを受けにくい地域に対する特別プログラム

Table 1. Progress of Leprosy Elimination Programme 1990-1997 (end of March)

CORE DATA	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
1. Population	179,321,641	182,190,787	185,105,840	188,076,533	192,216,500	195,283,200	198,392,900	201,390,300
2. No of HC with leprosy cases	3,600	3,600	3,600	3,600	4,900	4,900	4,900	4,900
No of HC without leprosy case	1,864	1,864	2,424	2,424	1,501	2,258	2,258	2,258
Total	5,464	5,464	6,024	6,024	6,401	7,158	7,158	7,158
3. No of Registered cases c.o. March	107,721	92,035	71,709	68,241	54,289	41,649	34,786	31,699
3.1. Registere PR/10,000	5.9	4.5	3.9	3.6	2.8	2.1	1.8	1.57
5. No of Newly Detected Cases (1 yr)	9,348	8,691	14,219	17,693	16,288	16,477	15,144	17,770
5.1. CDR/100,000	5.2	4.7	7	9.4	8.6	8.4	7.6	8.82
5.2. Proportion of Disability G-2	13	8.4	8.8	8	13.5	9.7	9.6	10.6
5.3. Proportion of Child	N.R.	23.8	18.1	15	17.2	14.9	14.9	12.6
5.4. Proportion of MB-type	52.1	52.9	44.9	58	60	63.8	65.6	67.8
6. MDT program:								
6.1. Patient coverage (%)	25.2	40	58.2	65.8	83.5	96.8	100	100
6.2. HC with leprosy coverage (%)	29.2	59.2	79.6	98	99	100	100	100
7. RFT (Cured)								
7.1. RFT (annual)	19,362	24,946	18,311	23,069	23,794	21,149	25,376	18,060
7.2. Cumulative RFT	25,846	50,795	69,106	22,175	115,569	137,118	162,494	180,554
8. Relapses (absolute number)	N.R.	N.R.	N.R.	181	370	297	218	209
9. Out of control (absolute number)								

Table 3 Newly Detected Cases April 1996 - March 1997

Province	Population 1997	PB	MB	Total	CDR/ 100000	MB %	Grade-2 Disability		Child Cases	
							n	%	n	%
1 DI Aceh	4029900	391	554	945	23.45	58.62	146	15.4	114	12.1
2 N.Sumatara	11463400	62	143	205	1.79	69.76	23	11.2	13	6.3
3 W.Sumatara	4451300	69	106	175	3.93	60.57	19	10.9	42	24
4 Riau	4192300	54	87	141	3.36	61.7	23	16.5	4	2.8
5 Jambi	2535400	28	62	90	3.55	68.89	30	33.3	4	4.4
6 S.Sumatara	7593900	53	108	161	2.12	67.08	44	27.3	12	7.5
7 Bengkulu	1514500	6	18	24	1.58	75.00	9	37.5	3	12.5
8 Lampung	6931400	26	61	87	1.26	70.11	30	34.5	2	2.3
9 DKI Jakarta	9523600	128	193	321	3.37	60.12	43	13.4	32	10
10 West Java	40904600	975	2076	3051	7.46	68.04	367	12	314	10.3
11 Central Java	30063900	265	969	1232	4.1	78.65	176	14.3	149	12.1
12 DI Yogya	2911800	6	9	15	0.52	60.00	0	0	0	0
13 East Java	34352000	1606	3672	5278	15.36	69.57	481	9.1	764	14.5
14 W.Kalimantan	3812500	70	116	186	4.88	62.37	22	11.8	7	3.8
15 C.Kalimantan	1735200	31	117	148	8.53	79.05	16	10.8	5	3.4
16 S.Kalimantan	3020700	84	231	315	10.43	73.33	24	7.6	17	5.4
17 E.Kalimantan	2531000	28	72	100	3.95	72.00	7	7	2	2
18 N.Sulawesi	2720500	63	302	365	13.42	82.74	21	5.8	29	7.9
19 C.Sulawesi	2047200	179	235	414	20.22	56.76	47	11.4	40	9.7
20 S.Sulawesi	7808100	480	1292	1772	22.69	72.91	173	9.8	126	7.1
21 S.E.Sulawesi	1693400	49	181	230	13.58	78.70	25	10.9	32	13.9
22 Bali	2946000	25	100	125	4.24	80.00	1	0.8	4	3.2
23 W.N.Tenggara	3759600	105	242	347	9.23	69.74	17	4.9	52	15
24 E.N.Tenggara	3698000	86	167	253	6.84	66.01	71	28.1	58	15
25 Maluku	2188600	231	450	731	33.40	61.56	34	4.7	186	25.4
26 Irian Java	2085800	534	399	933	44.73	42.77	29	3.1	232	24.9
27 East Timor	875700	37	89	126	14.39	70.63	13	10.3	10	7.9
	201390300	5719	12051	17770	8.82	67.82	1891	10.6	2233	12.6

Table 4. Leprosy situation end of March 1997

Province	Population	Registered Cases		PR/ 100000	MB %
		PB	MB		
1 DI Aceh	4029900	240	1284	3.78	84.25
2 N Sumatera	11463400	57	376	0.38	86.84
3 W Sumatera	4451300	50	330	0.74	84.85
4 Riau	4192300	42	179	0.53	81.00
5 Jambi	2535400	31	134	0.65	81.21
6 S Sumatera	7593900	40	374	0.49	89.30
7 Bengkulu	1514500	4	34	0.25	89.47
8 Lampung	6931400	50	181	0.33	78.35
9 DKI Jakarta	9523600	195	668	0.91	77.40
10 West Java	40904600	427	4277	1.15	90.92
11 Central Java	30063900	153	1943	0.70	92.70
12 DI Yogya	2911800	13	52	0.22	80.00
13 East Java	34352000	1011	7847	2.58	88.59
14 W Kalimantan	3812500	42	265	0.81	86.32
15 C Kalimantan	1735200	20	271	1.68	93.13
16 S Kalimantan	3020700	68	881	3.14	92.83
17 E Kalimantan	2531000	20	235	1.01	92.16
18 N Sulawesi	2720500	42	641	2.51	93.85
19 C Sulawesi	2047200	114	451	2.76	79.82
20 S Sulawesi	7808100	291	2884	4.07	90.83
21 S.E. Sulawesi	1693400	34	330	2.15	90.66
22 Bali	2946000	15	237	0.86	94.05
23 W.N.Teggara	3759600	46	519	1.50	91.86
24 E.N.Teggara	3698000	77	780	2.32	91.02
25 Maluku	2188600	216	1467	7.69	87.17
26 Irian Java	2085800	377	1232	7.71	76.57
27 East Timor	875700	13	229	2.76	94.63
	201390300	3688	28011	1.57	88.37

新方針下での戦略

- 1 167の高PR地域でのハンセン病撲滅キャンペーン(LEC)の実行
2. 治療を受けにくい地域での特別行動計画 (Special Action Program for Elimination of Leprosy)
カレンダー型バックによる1ヶ月ごとの投薬
患者教育並びに家族あるいは地域社会からの指導の徹底
3. 高PR地域での高頻度モニタリングと指導
4. WHOの化学療法基準(1997)にのっとった国家ガイドラインによる多剤併用化学療法(MDT)の確立

標準MDT

MBの患者:	Rifampicin	600mg	(1回/月、面前投与)
	Clofazimine	300mg	(1回/月、面前投与)
		50mg	(毎日 自己服用)
	Dapsone	100mg	(毎日 自己服用)

期間: 24ヶ月を12ヶ月にする。12ヶ月のMDT完了後は治癒とする。

MBで皮疹数1及び2-5の場合

	Rifampicin	600mg	(1回/月、面前投与)
	Dapsone	100mg	(毎日 自己服用)

期間: 6ヶ月

PBの場合	Rifampicin	600mg
	Ofloxacin	400mg
	Minocyclin	100mg

投与: 1回

5歳以下の子供には MDT-PB のレジメで処置する。

(3) 調査内容の要約

調査項目:

1. 研修生を選出、送り出す政府機関・研究所側における研修に対する評価、要望事項並びに現在実施されているハンセン病対策やそれに対する研究面における問題点
2. ハンセン病研究の環境及び問題点
3. 帰国研修員の持つハンセン病研究における問題点、希望等

本コースの応募者の選出を担当する機関の担当者との面談、ジャカルタ市にあるハンセン病研究を行っている施設(National Institute of Health R&D) ジャカルタ市郊外にあるハンセン病病院とその付属研究施設の訪問・見学並びにその研究者・管理者との面談、帰国研修員との面談により問題点の把握、希望

の調査を行った。

1. インドネシア共和国における研修員派遣担当機関、技術開発協力省 (SEKKAB)では同国において WHO のハンセン病制圧目標 (2000年までに有病率を対人口比 1/10,000 未満にする) 達成に向けて取り組みを強めている中で、ハンセン病に対する研修は他の諸外国にはなく本コースに対する期待が大きい。現時点では、その中心となる人材の育成を急ぎ行う必要があり、候補者の1国1名という限定をはずし、複数名の研修生を受け入れてほしい、また研修生候補者の選出には GI 配布後2ヶ月位の期間がほしいとの要望が出された。また初期の本コースでは研修期間が2年と長かったため、研修員自身も研修員を派遣していた機関にも負担が大きくインドネシアの現状では派遣が困難である旨の意見が出されたが、現在は期間が8ヶ月に短縮されたこと、正確な技術の移転及びその応用力をつけるためには現行の8ヶ月の期間は必要であることを説明し、了解が得られた。
2. インドネシア共和国保健省の方針を実行し、研究の中心となる National Institute of Health R&D では研究スタッフとの話し合い、並びに施設見学を行った。国の方針を受けてスタッフの意気込みは強く感じられたが、具体的な研究方針、設備の整備、技術等はまさにこれからがスタートとの感じを受けた。同研究センターではハンセン病よりも JICA 支援を受けた歴史の古いウイルス部門では研究設備も平均的に整備されており、実際に研究が進行しているように見受けられた。
3. 1954年に開所されたハンセン病の専門病院である Sitanala 病院では現在でも年約100人の新患が来院し、約400人の登録患者を治療している。ここの研究施設でも治療が主体の中で僅かに研究がなされている状況であった。ハンセン病の診断に必須の病理学の研究室では機器が設置されていたにもかかわらず、それを利用して研究する人材が皆無であった。また外国から寄贈された機器はいったん故障すると修理ができず、長年利用されずに放置されているものが少なからずあり、機材の提供に対する問題点があった。

新規患者の早期発見のよりよい診断技術、発病危険者のモニター、科学的根拠に基づく治療の判定、予防・伝播防止のための研究、薬剤耐性例の早期検出、等々研究に対する多様な要望がある一方、研究者・技術者の数は少なく、また新しい技術も実際に用いるというところには達していないように見られた。また、現在利用可能な技術の導入に際しても経済的理由から試薬・機材の購入が困難で、研修で身につけた技術が利用できない環境にある場合も少なくない。さらに、新技術の効果的利用・促進をするためには機材の提供のみならず、その保守技術を含め、現地の環境の中

でいかに対処するか等、現地での技術指導も考慮する必要がある。
帰国研修員はすべてハンセン病の分野で活動していた。帰国研修員全員と
はいかなかったが、帰国研修員との面談を行った。

帰国研修員の多くが日本の整備された研究環境で学んできたことが母国
の環境ではストレートには使えない現実に直面していた。しかし、何とか
してそれを生かそうと苦慮していた。経済的支援、技術支援、帰国後時間
を経た研修員の再教育、帰国後の研究のフォローアップ等が問題として存
在する。

4. フォローアップチームメンバーとインドネシア側からの演者を加えた大規模なセミナーが実施され、それに参加した多数の研究者との議論ができたことは大きな成果であった。

(4) 調査結果の要約

1. インドネシア政府は2000年までにハンセン病を制圧するという WHO の目標を受け入れ、それに向けての自国の対策を作成し、積極的取り組みを展開している。
2. 国家のハンセン病対策の推進と効果を上げる上にはハンセン病研究の向上が必要であり、そのための研究者・技術者の大幅養成が求められている。そのような中であってハンセン病に関する研修は諸外国にはなく、本コースに対する期待は大きい。
3. 国家が作成した目標の達成までにはさらに多数の研究者・技術者の養成が必要であると考えられる。
4. 研究者・技術者に最新の有効な情報・技術の移転を行い、自国での研究等での指導者として育成するのが、本コースの目的であるが、帰国後、自国でのハンセン病研究や対策にそれらを生かし、本研修の効果を最大限発揮するためには研究設備の整備あるいは研究試薬等の援助が必要であると考えられる。
5. 帰国研修者はすべてハンセン病の分野で活動していた。
6. 研修修了者のアフターケア、すなわち、困難な環境中でその後の研究を推進する上での相談・指導の継続の必要性を感じるとともに、研修修了後時間を経た研修者の再教育の機会が望まれる。

(5) 当該国の技術の現状と問題点

ジャカルタ市及び近郊のハンセン病病院のみの視察で、関連する大学あるいは濃厚流行地の現状は把握できなかったが、研究環境・研究技術が中心的な場所のそれらを越えるとは考え難く、今回視察し、面談して得た当該国の状況は全体を代表するものといえよう。

政府のハンセン病対策担当責任者、研究所の責任者レベルにおいては、ハンセン病

対策のみならず、ハンセン病研究の最新の情報は情報としては十分受け止められていると見受けられたが、指導者の下で実際に研究に従事し、推進していく研究者層・技術者層が、得られている情報を十分活用して活動しているとは言い難く、研究の場作りがスタートし始めている状況と見受けられた。新技術を活用し、ハンセン病対策に役立つ研究は数多くある。しかしそのためには研究者・技術者の層の厚みを増すことが必要である。新技術を適用し、それを生かした研究を進展させるには、設備は不十分である。また諸外国からの援助等で購入された機材はセットアップされていなかったり、その機械を使用して研究を行うために必要な周辺機器が整っていない状況が見られ、研究スタッフレベルでの新技術に対する理解度は決して十分とは思われなかった。

Sitanala 病院の研究施設では、従来からハンセン病の診断に必須とされている病理組織学的研究が、その分野の研究者がいないため、機材が使われないうまま放置されているといった状況であった。これも研究・技術分野での人材不足を表す例と考えられる。

研究に必要な試薬等も経済的理由で決して十分ではなく、特に最近の技術を駆使するような研究の薬品は高価で購入できないとのことであった。帰国研修員が日本の環境の中で修得した技術、方法を自国の環境の中で生かし、研究環境を整備しつつ、緊急に求められている研究課題に取り組むためにはいくつかのハードルがあり、それを克服する援助が本研修をより有効なものにするのではなかろうか。そのような援助としては現地での技術指導や経済的支援、帰国研修員の帰国後のきめ細かいフォローアップが必要ではないかと考えられた。

ハンセン病制圧に向けての取り組みが精力的に行われ、その意識が浸透していることは帰国研修員に対するセミナーを拡大し公開講座とし、医師・研究者・技術者あるいは関連する周辺分野の人が多数の参加したことで示された。

(6) 当該国における今後の課題

ハンセン病濃厚流行国においては当面2000年までにハンセン病制圧の目標達成に向けて取り組むべき多くの課題が存在する。また、その後もハンセン病の撲滅に向けハンセン病対策が継続して行われる必要がある。

当面の課題としては

1. ハンセン病の研究者・技術者の層を厚く、かつ質の向上が当該国に存在するハンセン病対策を有効にする上で重要と考えられる。
2. ハンセン病のみならず一般公衆衛生に関する教育、環境整備が重要である。
3. ハンセン病の研究課題としては①MDTのモニター方法と薬剤耐性菌の迅速検出に関する研究、②発病危険者の発見方法、③感染源・伝播経路に関する研究④神経障害発症機構並びにその予防に関する研究 ⑤早期診断法 ⑥疫学調査などが考えられる。

また本研修においては、正確な技術の修得（他の人に教えられる程度まで）に加えてデータ解析能力の一層の育成が必要であり、研修終了後のアフターケアの中であるいは共同研究の形で補うならば同国の、更には世界のハンセン病対策の前進に寄与すると考えられる。

2. バングラデシュ

(1) バングラデシュにおけるハンセン病の現状

バングラデシュは亜熱帯性気候の下、147,570 km²の国土に1億2千万人の人が住んでいる。現在、年間10,000-12,000人のハンセン病の新患が検出されている。

同国では、1985年以来ハンセン病濃厚地域の約100のThana(行政区、sub-district)を対象としてMDTが実施されてきたが、全国規模の体系的MDTの導入は1993年11月に、世界銀行/IDA/オランダ政府からの資金援助とWHOからの技術指導の下に開始され、現在に至っている。1995年12月現在のハンセン病患者は約8万人、有病率は対人口比5/10,000と推定されている。

1993年から1996年のハンセン病登録患者数、新患数を表5に示す。1997年6月末までの前半6ヶ月に5,516人の新患が発見された。その中で2,067(40%)は多菌型(MB)、3,449(60%)は少菌型(PB)であった。また新患中の身体障害者の率は11%である。このように今なお多くのハンセン病新規患者が発見されており、その制圧に向けての対策が緊急に必要なところである。

また同国のハンセン病患者の40%はハンセン病濃厚地帯である4県からのものであり、国の北西部がハンセン病濃厚流行のポケットになっている。

(2) バングラデシュにおけるハンセン病制圧に向けての取り組み

バングラデシュ政府はWHOの「2000年までにハンセン病を制圧(有病率1/10,000未満に、新患発生率1/1,000,000以下に)」の目標を受け止め、国としてのハンセン病撲滅計画(Leprosy Elimination Programme)を作成した。その目標は、

1. 1995年までにThana単位でMDTの実施場所を全国に600設置
2. 5年以内に発見されたハンセン病患者の85%以上にMDTの実施
3. 全登録患者にMDTの実施
4. 1995年までに85%以上の患者でMDTによる治療の達成

Table 5 NLKP BANGLADESH

YEAR (as of 31/12)	TOTAL REG. CASES			NEW CASES DETECTED			DEFORHITY GRADE II AMONG NEW CASES	NO. OF PATIENTS WHO COMPLETED MDT		
	PB	MB	TOTAL	PB	MB	TOTAL		PB	MB	TOTAL
1993	12,549	9,785	22,334	2,750	4,193	6,943	21.40%	3,171	4,257	7,428
1994	5,376	9,714	15,110	4,971	3,062	7,983	14%	3,688	4,687	8,375
1995	4,633	780	12,434	5,691	3,091	8,783	13.80%	5,875	3,945	9,820
1996	5,540	7,845	13,385	7,412	3,814	11,226	11.30%	6,010	2,812	8,822

MDT COVERAGE: 100% for all 4 years.

CUMULATIVE Number of Patients who completed MDT (1985-1996) : 70,063

5. 新患における Grade 2 以上の身体障害者の率を 5%以下にする。

(1993年、21.4%)

であり、この目標を達成するための主要戦略として以下の8項目を作成した。

1. 国の保健衛生行政サービスの中でハンセン病対策と結核対策の結合
2. 全登録患者に対する WHO の MDT の実施
3. ハンセン病に対する認識の向上に向けての情報伝達、教育、コミュニケーション(I.E.C.)の強化
4. 一般保健衛生分野の職員、NGOスタッフ、一般医療従事者、地域共同体のボランティア等に対する訓練
5. MDT実施に際しての NGO との協力の強化
6. 有効な照会ネットワークの構築
7. モニタリングや指導体系の確立
8. 地域共同体の全分野でハンセン病撲滅行動への参加と寄与

このような方針の下で、1997年6月末までの成果として、

1. 1996年はじめまでに、全国に600のMDT実施可能な場所を作った。(460のThanaに各1カ所、103の市に各1、Dhaka, Chittagong, Rajshahi, Khulnaの4大都市を含む37行政区に37) その結果、全地域でMDTを受けやすくすることができた。
2. 4年間で29,131人の一般保健衛生分野及びハンセン病関連の職員に対してハンセン病及びMDTのトレーニングを実施した。この訓練は中央、県、群、及びThanaレベルで実施された。
3. 1994年に「Technical Guide and Operational Manual for Leprosy Control in Bangladesh」を作成し、配布した。また1996年にはその改訂版を作成配布した。また技術面では「Technical Guide for Skin Smear Examination for Leprosy and Sputum Examination for Tuberculosis」を作成、配布した。
4. MDT終了ケースの総数

年	総数(人)
1985-1996	70,063
1985-1992	35,618
1993-1996	34,445

PBの場合、4,567人のMDT終了者について行った解析から治癒率は92.7%、MBの場合、2,575人についての解析結果から治癒率82.9%であった。

今後は、WHOの新しいMDTの方針を導入する。

MBの場合では従来の3剤による治療期間を24ヶ月から12ヶ月とする。PBの場合はRifampicin, Ofloxacin, Minocyclinの3剤の1回投与とする。

5. NGOとの協力・共同

1994年7月バングラデシュ政府は10のNGO組織との間でハンセン病対策での協力について合意を得た。これにより、バングラデシュの64県の内23県と7都市、計195ThanaでのMDTの実施をNGOが行うことになった。NGOとの協力は好調で、NGOが分担する地域での一般保健衛生分野スタッフの訓練、SAPEL, LECでの援助も得られている。

6. テレビ、ラジオ、ポスター、リーフレットなどによるハンセン病に関する教育・宣伝の実施を行った。ハンセン病撲滅について初めての国家レベルのセミナーを実施した。(1994年、1997年)

以上に加えて、WHOのSpecial Action Projects for the Elimination of Leprosy (SAPEL)がRangamati県で認められた。種々の理由でこの計画の実施は遅れているが、1997年の初期に村のボランティアに対する訓練が終了し、4月から活動に入っている。またたの2村に対するSAPELの実施も要求中である。

また、WHOの援助によるバングラデシュの全県でのハンセン病撲滅キャンペーン(L.E.C)が認められ、21県は1997年度中に残りは1998年度に実施する予定となっている。

(3) 調査内容の要約

調査項目：

1. 研修生を送り出す政府機関、研究所側における研修に対する評価、要望事項並びに現在実施されているハンセン病対策やそれに対する研究面における問題点
2. ハンセン病研究の環境及び問題点
3. 帰国研修員の持つハンセン病研究における問題点、希望等

本研修の候補者を選出する機関並びに保健省関係者との面談、Leprosy Control Institute and Hospitalの視察及び当施設に勤務する医師との面談、及び帰国研修員の聞き取り調査により上記の調査を行った。

1. バングラデシュでの研修員派遣を担当している政府機関であるEconomic Relations Division(ERD)及び保健省においては、①研修の内容として同国の疫学調査、臨床現場に直結する問題あるいは結核のプログラムも加えてほしいとの要望がだされたが、現研修では困難である。他の形での協力を考える必要がある。②本研修が1国1名の研修員しか認められていないのに対し、複数名

の受け入れが要求された。年平均1万人以上の新患が発見されている中で、2000年までにハンセン病制圧を目指しているが、その取り組みを実行に移すに当たって要員が少ない現状を反映していると思われる。③実験器具の供与も強い要求であった。④本研修の継続を切望された。

2. Dhaka 医科大学皮膚科、Mohakhali Leprosy Control Institute & Hospital の施設見学では研究、検査施設にほとんど道具がなく、僅かに顕微鏡が貴重な道具として大切に扱われていた。診療・研究に従事している関係者は正確な診断を行うために必要な検査・研究を行う道具・設備のないための困難を訴えた。このような研究環境から、せめて中心になる研究施設に最低の研究設備・機材設置のための援助が強く求められた。研修で最新のハンセン病研究とその応用を学んでも帰国研修員はその僅かをも自国で応用する事はできない状況である。研究室・検査室で行う研究は顕微鏡による菌の検出以外殆どなされていない。
3. 帰国研修員との面談で面談者全員からの要求はまず1カ所ハンセン病研究の拠点施設を作る援助の要請であった。その場所として Leprosy Control Institute & Hospital が候補としてあげられた。第二はもっと早くにフォローアップ調査をし、帰国研修員が直面している問題に対してのアドバイスが求められた。

(4) 調査結果の要約

1. バングラデシュ政府はWHOの2000年までにハンセン病の制圧との目標を受け入れ、自国のハンセン病制圧・撲滅計画を作成し、その活動に入っているが、その実行に必要な技術は十分でなく、検査・研究設備も殆ど整っていない現状にある。本研修で技術移転をしても自国でそれを駆使し、ハンセン病対策に寄与していける環境がないといえる。本研修に対する期待度は非常に大であるが、研修の効果を生かすためには、何らかの方法で研究・検査が行える最低の設備をどこか1カ所でも作ることが急がれると強く感じた。
2. 帰国研修員は同国のハンセン病対策が結核と合同であるため、約半数が帰国後結核の分野に移っていた。これは同国政府によるハンセン病対策に関する第1回の見直し報告においても指摘されているように、ハンセン病を結核と合同で取り扱うことのマイナス面と考えられる。同報告ではハンセン病対策と結核対策を合同させたメリットとして、①顕微鏡を共同利用できる。②治療、サービス、訓練、等を一緒に行える。③入院患者の共同治療、④スタッフの有効利用をあげている。またデメリットとして、①結核に対する要請が高いため結核に対する活動が高くなりハンセン病に対する活動が低下する。②身体障害に対する対策が置き去りにされる傾向がある。③従事者が結核対策へ流れる。を挙げており、ハンセン病対策が困難な状況にあることを示している。

(5) 当該国の技術の現状と問題点

同国のハンセン病対策の推進に寄与しうる研究・検査技術は現時点において多数あるが、同国におけるこれらに関する技術は非常に低いといわざるを得ない。同国ではハンセン病診断の1つの基礎であるらい菌の検出に関し、「Technical Guide for skin smear examination for leprosy and sputum examination for tuberculosis」を作成し、配布している。これが検査の殆どすべての技術になっているようで、医科大学においてもハンセン病の病理組織学的検査・研究は機材がないため行われていなかった。これらの技術はハンセン病の診断に必須と考えられており、政府機関でも各地からの報告例の中に診断技術に問題を指摘している。従って、ハンセン病対策に活用されるべき従来からある諸技術や新技術は一部の人が知識として持っているのみで、実際に利用されていないと考えられる。今後の技術移転を成功させ、同国のハンセン病対策に役立てていくためには、1カ所でも最低の実験設備がもてるような援助が必要であり、それらを動かす技術や保守技術の伝達も必要になる。

(6) 当該国における今後の課題

バングラデシュにおけるハンセン病対策は患者の発見、MDTによる治療、身体障害者の手術・機能訓練並びにハンセン病に対する教育が主体となっている。

ハンセン病は同国でも偏在性を示し、濃厚流行地帯が存在するが、全体的な疫学調査も完了していない。にもかかわらず毎年1万人以上の新患が報告されている。このような状況にあっては現在利用しうる科学技術を駆使し、患者、発病危険者を早期に発見し、早期治療を行うこと、感染源、感染ルートなどに関する研究を行うこと、治療のモニターを行い、MDT終了時点での治癒の判定や治療薬に耐性になったらい菌の迅速検出、疫学調査等々数多くの手がけなければならない課題が山積している。政府、ハンセン病対策に関係している医療従事者にはハンセン病対策への意気込みは感じられるが、実行に移すにもその手段がほとんどない状況にある。本研究の効果を発揮し、帰国研修員が同国のハンセン病対策に寄与するためには研究設備などの支援とそれに続く技術支援が強く求められている。研究設備として決して大がかりなものではなく現地の研究施設で訓練後には誰でも使用可能な中・小型機材だけでも同国のハンセン病対策にとっては非常に役立つものと考えられる。

IV 当該国におけるセミナー実施内容

セミナーにおいては、ハンセン病に関する最近の研究動向とその成果のハンセン病対策への活用の可能性を中心に①ハンセン病医学における免疫学の諸問題、②ハンセン病医学における分子生物学的研究の進展とその活用の内容で行った。

インドネシアでのセミナーは当該国における非常な期待と準備により公開講座の形態をとり、関連各分野から60名近い人の参加が得られた。またその場では当該国からも演者が加わり、同国のハンセン病対策を紹介し併せて議論を行うという盛大なものになった。

バングラデシュにおいてもセミナーには帰国研修員のみならず、ハンセン病研究所のスタッフが参加して行われた。

セミナーの概略は別添の通りである。

V. 総合所見

JICA ハンセン病医学研修コースに5年間研修生を派遣してきたハンセン病流行2カ国において、本コースの実施に関与する種々の関係者との面談、施設見学、帰国研修員との面談を行い、本コースに関する評価と当該国におけるハンセン病対策及びそれに関連して、本コースに対する要望等を調査した。対象国はインドネシア共和国並びにバングラデシュ共和国である。

両国ともハンセン病の流行国（世界のハンセン病患者の多い16カ国の第3位と第4位）で、WHOの2000年までにハンセン病の制圧（有病率 対人口比1/10,000未満にする）という目標を受けて、政府がそれぞれの国のハンセン病対策を作成し、目標へ向けての取り組みを行っている。

このような背景の中で本コースがハンセン病を対象にしている世界で類のない研修コースであることに非常な期待が持たれ、現在の1国1名という受け入れ研修生数の増加要求が両国から出された。

両国とも2000年へ向けての自国のハンセン病対策を作成し、ハンセン病制圧の努力をしているが、各国のハンセン病事情から考えられる必要な技術・研究のレベルは要求を満たすところには至っていない状況と見受けられる。従って、両国とも本研修に対する期待が高いものと考えられる。この状況の克服にはそれぞれの国におけるハンセン病研究・技術の向上が基本であるが、それを実現していく過程で本研修も役割を果たせるものと考えられる。現時点で、より有効に研修が効果を発揮するためには、現地での研究環境の整備に対しても支援が必要かと考えられる。また、発展途上国の経済状態から、研究技術の普及のみならずたとえば、試薬の供給などの経済的援助も必要であろう。さらに困難な環境中で帰国研修員が研修で得た技術・研究能力を自国のハンセン病対策に生かし、流行国でのハンセン病対策の向上に役割を果たすためには、帰国研修員のアフターケア、共同研究への発展（現

在当センターではインドネシアの濃厚流行地での疫学的研究を共同研究として既に実施している。)などを考える必要がある。多様な援助を通しアジアのハンセン病対策に、さらには世界のハンセン病対策に貢献することは、アジアに位置する先進国の務めではなかろうか。

また、ハンセン病の流行国の実態を知る機会を得たことを今後の本研修に生かしてかしていきたいと考える。

添付書類

1. 帰国研修員リスト

2. セミナー概要

(1) 各国セミナー参加者リスト

(2) 実施セミナー概要

3. 技術協力窓口機関・研修員・研修員所属先への質問票（英文）

4. 各質問票集計結果

1. 帰国研修員リスト

LIST OF EX-PARTICIPANTS (1989 - 1996)

Indonesia

Leprosy Research

Name	Year of Participation	Position (at the time of participation)
Mr. Muhammad Dali Amiruddin	1989	Secretary, Indonesian Dermato Venereology Association
Mr. Petrus Tarusaraya	1990	Chief of Research & Development Sitatala Leprosy Hospital Tangerang, West Java
Mr. Teky Bundiawan	1994	Consultant Leprosy Clinic & Rehabilitation Centre for Exleprosy, Sorofo, Ternate Selatan
Ms. Irawati Olii	1996	Staff of Research on Biotechnology Communicable Disease Research Center National Institute of Health Research and Development Ministry of Health Percetakan Negara, Jakarta

LIST OF EX-PARTICIPANTS (1989 - 1996)

Bangladesh

Leprosy Research

Name	Year of Participation	Position (at the time of participation)
Mr. Agha Masood Choudhury	1989	Junior Consultant Leprosy Control Institute & Hospital Ministry of Health & Family Planning Mohakhali, Dhaka
Mr. Eshaq Farique	1992	Medical Officer Leprosy Control Institute & Hospital Leprosy Mohakhali, Dhaka
Mr. Mahbulul Islam	1993	Medical Officer Leprosy Control Institute & Hospital Health Department Mohakhali, Dhaka
Mr. Mohd. Ibrahim Khalil Ullah	1994	Junior Consultant Ministry of Health & Family Welfare Curative Division Mohakhali, Dhaka
Mr. Md. Afzalur Rahman Siddique	1995	Medical Officer Ministry of Health and Family Welfare Leprosy Control Centre, Rajshaha Rajshahi
Mr. Kalyan Kumar Saha Podder	1996	Junior Consultant Leprosy Hospital, Sylhet Ministry of Health & Family Welfare Sylhet

2. セミナー概要

(1) セミナー参加者リスト
(インドネシア)

会議／セミナー出席者名簿

案件名：集団帰国研修員フォローアップ チーム [ハツソ病医学研究]

日 時：平成9年10月23日

場 所：Hall/Auditorium, NIHR&D, Ministry of Health

出席者氏名	職 位	所 属 先
1. Dr. Yoshiko Kasiwabara	-Team Leader of Follow Up Team	Leprosy Research Center,
	Director, Dept. of Microbiology,	National Institute of Infectious Diseases
2. Dr. Yasuo Fukutomi	-Chief, Lab. No. 2	Leprosy Research Center,
		National Institute of Infectious Diseases
3. Ms. Abe Junko	- Staff, Administration Division	Training Affairs Dept. JICA HDQ
4. Mr. Ota Makoto	- Asst. Resident Representative	JICA Jakarta
5. Ms. Endang R. Sedyaningsih	- Researcher	NIHR&D, Ministry of Health
6. Mr. Pudjanwoto Triadmodjo	-Ditto	Ditto
7. Ms. Chaltra Oktarina	-Ditto	Ditto
8. Ms. Merryani Girsang	-Ditto	Ditto
9. Ms. Triyani Soekarso	-Ditto	Ditto
10. Ms. Sri Sugianingsih	-Ditto	Ditto
11. Ms. Melati Wati	-Ditto	Ditto
12. Ms. Harjani A.M	-Ditto	Ditto
13. Ms. SekarTuti	-Ditto	Ditto
14. Mr. Sahat Ompusunggu	-Ditto	Ditto
15. Ms. Rita Marleta Dewi	-Ditto	Ditto
16. Mr. M. Edhie Sulaksono	-Ditto	Ditto
17. Ms. Dyah Widyaningrum Isbagio	-Ditto	Ditto
18. Ms. Siti Sundari Yuwono	-Ditto	Ditto
19. Ms. Sarwo Handayani	-Ditto	Ditto
20. Ms. Dewi Parwati	-Ditto	Ditto
21. Ms. Maria Holly Herawati	-Ditto	Ditto
22. Ms. Farida Sibunian	-Ditto	Ditto
23. Ms. Siti Maryani Saragih	-Ditto	Ditto

24. Ms. Liliana Kurniawan	-Ditto	Ditto
25. Ms. Irawati Olli	-Ditto	Ditto
26. Ms. Basundari Sri Utami	-Ditto	Ditto
27. Ms. Ervi Salwati	-Ditto	Ditto
28. Ms. Hastini	Ditto	Ditto
29. Ms. Riyanti Ekowatiningsih	Ditto	Ditto
30. Mr. Suharyono Wuryadi	Ditto	Ditto
31. Mr. Sunadi Gunawan	Ditto	Ditto
32. Mr. Gendrowahyuhono	Ditto	Ditto
33. Mr. Bambang Heriyanto	Ditto	Ditto
34. Mr. Masri Sembiring	Ditto	Ditto
35. Mr. Djoko Yuwono	Ditto	Ditto
36. Mr. Faisal Lubis Yatim	Ditto	Ditto
37. Ms. Enny Muchlastriningsih	Ditto	Ditto
38. Ms. Diana	Ditto	Ditto
39. Ms. Enny Wahyu Lestari	Ditto	Ditto
40. Mr. Supratman Sukowati	Ditto	Ditto
41. Ms. Ima Nurisa Ibrahim	Ditto	Ditto
42. Ms. Julianti Pradono	Ditto	Ditto
43. Mr. Kasnodihardjo	Ditto	Ditto
44. Mr. Iwan. T. Budiarso	Ditto	Ditto
45. Mr. M. Hasyimi	Ditto	Ditto
46. Mr. Yamin Hasibuan	Ditto	Ditto
47. Mr. Zulkifli Yusuf Akip	Ditto	Ditto
48. Ms. Lis Surachmiati	Ditto	Ditto
49. Ms. Emmy S. Sjamsoe	Ditto	Ditto
50. Ms. Sri Linuwih Menaldi	Ditto	Ditto
51. Ms. Eviita HF. Effendi	Ditto	Ditto
52. Mr. L. R. Tumada	Ditto	Ditto
53. Ms. Endang	Ditto	Ditto
54. Mr. H. Harjanto	Ditto	Ditto
55. Mr. Petrus Tausaraya	Ditto	Ditto
56. Mr. Bambang Irawan	Ditto	Ditto

(バングラデシュ)

Name of the attendants in the Seminar

1. Dr. A.K.Md. Ahsan Ali, Director, Leprosy Control Institute
2. Dr. Mahbubul Haque, Deputy Director, Leprosy Control Institute
3. Dr. Jalaluddin Ahmed, Asstt. Director, Leprosy Control Institute
4. Dr. Md. Mofakharul Bari, Sr. Consultant, Reconstructive Surgery, Leprosy Control Institute
5. Dr. Lutfun Nahar, Sr. Consultant, Leprosy Control Institute
6. Dr. Maksuda, Jr. Consultant, Leprosy Control Institute
7. Dr. Eshaq Faruque, Leporologist, Leprosy Control Institute (Ex-participant)
8. Dr. Nilofar Jahan, Medical Officer, Leprosy Control Institute
9. Dr. Nigar Sultana, Medical Officer, Leprosy Control Institute
10. Mr. Abdul Hamid, Physiotherapist, Leprosy Control Institute
11. Mr. Iqbal Fakir, Physiotherapist, Leprosy Control Institute
12. Dr. Aga Masud Chowdhury, Assistant Professor, DMCH, (Ex-participant)
13. Dr. Mahbubul Islam, Medical Officer, Comilla, (Ex-participant)
14. Dr. Md. Ibrahim Khalil Ullah, Junior Consultant, Chittagong (Ex-participant)
15. Dr. Md. Afzalur Rahman Siddique, Medical Officer, Nilphamari (Ex-participant)
16. Dr. Kalyan Kumar Saha Podder, Junior Consultant, Leprosy Hospital, Sylhet
17. Mr. Muhammad Abdul Majid, Joint Secretary (Coordination) Ministry of Health & Family We
18. Ms. Iren Perven Badhan, Asstt. Secretary, Ministry of Health & Family Welfare
19. Mr. Binoy Gopal Chakrabrty, Deputy Secretary, ERD
20. Mr. Md. Abu Taleb, Sr. Asstt. Secretary, ERD
21. Mr. Tomohiko Teruya, Deputy Resident Representative, JICA
22. Ms. Hasina A. Inam

(2) セミナー概要
(インドネシア)

**Schedule
SEMINAR ON
LEPROSY RESEARCH**

I. DATE : October 23, 1997

II. AGENDA

- 08.30 - 09.00 : Registration
- 09.00 - 09.05 : Opening Address -by JICA Representative
- 09.05 - 09.10 : Opening Address- by Prof. Dr. Umar Fahmi Achmadi, MPH, PHD
(Director of NIHR&D)
- 09.10 - 10.00 : Session I " Accelerated Program for the Elimination of Leprosy in Indonesia "
-by Dr. Yamin Kasibuan, MPH,
(Chief, Leprosy Research Division, CDC & EH, MoH)
- 10.00 - 11.00 : Session II " Molecular Biology and Biochemical of Leprosy "
-by Dr. Yoshiko Kashiwabara,
(Director, Dept of Microbiology, Leprosy Research Center,
- 11.00 - 11.15 : Tea/Coffee Break
- 11.15 - 12.15 : Session III " Immunology of Leprosy "
-by Dr. Yasuo Fukutomi
(Chief, Laboratory No. 2, Leprosy Research Center,
National Institute of Infectious Diseases)
- 12.15 - 12.45 : Session IV " Studies on Leprosy Supporting Leprosy Elimination Program in Indonesia,
-by Dr. Liiona Kurniawan MSc.,
(Head, Research Working Group on Applied Biotechnology)
- 12.45 - 13.10 : Lunch
- 13.10 - 13.45 : Discussion (Question & Answer)
- 13.45 - 13.50 : Closing Address -by Director of NIHR&D, MoH
- 13.50 - 13.55 : Closing Address -by the Leader of the Follow Up Team
- 13.55 - 14.15 : Closing Address & Presentation the Certificate of Seminar (as Symbolic)
-by JICA Representative

III. PLACE : Auditorium NIHR&D, Jl. Percetakan Negara 29 Jakarta, Phone : 4259860, Fax : 4245386

III. SEMINAR FEE, RESERVATIONS AND PARTICIPANTS

III (1) Seminar fee : Free

III (2) Reservation : Please fill the attached application form and submit it to JICA Indonesia office,
not later than October 16, 1997

IV. Participants : Maximum 60 persons

(including ex-participants and members of the related organizations)

IV. CORRESPONDENCE

For any inquiries and further information, please contact to JICA Indonesia Office

(Mr. Olo/Ms. Rani) Jl. M.H. Thamrin No. 59, JAKARTA 10350, Phone: 021-3907533 Fax : 021-3907536

RN/97

(バングラデシュ)

**SCHEDULE OF THE JICA SEMINAR
ON
"PRESENT AND FUTURE IN LEPROSY RESEARCH"**

- Date : October 29, 1997
- Venue : Melonee Room, Sheraton Hotel, Dhaka
- 10:00 : Opening remarks by Mr. Tomohiko Teruya
Deputy Resident Representative, JICA Bangladesh Office
- 10:05 : "Molecular Biology and Biochemistry of Leprosy"
by Dr. Yoshiko Kashiwabara, JICA Team Leader
- 11:00 : Tea Break
- 11:15 : "Immunology of Leprosy"
by Dr. Yasuo Fukutomi, JICA Team Member
- 12:05 : Discussion (Question & Answer)
- 12:30 : Closing remarks
- 12:35 : Luncheon

Biochemical and molecular biological researches on *M. leprae*

Yoshiko Kashiwabara
Leprosy Research Center
National Institute of Infectious Diseases

When we consider infectious diseases, such as leprosy, we must look at them from both sides, causative agent, *M. leprae* and our body, immunological activities.

I would like to look at current studies on *M. leprae* mainly focused on biochemical and molecular biological researches and consider how the future research is going on, especially how to apply the findings and new techniques obtained in basic researches in clinical areas. There are many problems to be solved in the research of leprosy.

M. leprae

Since discovery of *M. leprae* by Hansen in 1873, despite of extensive trials, culture of *M. leprae* in artificial media has not succeeded yet. Because of this inability of cultivation, leprosy research has faced big difficulties. For example, we can not know the bacilli stained by Ziehl-Neelsen are live or not.

First, I would like to show you some fundamental developments of basic researches in leprosy.

Experimental infection with *M. leprae*

In spite of cultivation of *M. leprae* on artificial media, progress in experimental infection of animals with *M. leprae* has been succeeded. *M. leprae* can be obtained from the lesions in the animals such as armadillos and nude mice.

Using these bacilli grown in experimental animals, recent advances in the research of *M. leprae* as well as leprosy has been obtained.

Model of *M. leprae*.

Depending on the findings of biochemical researches on *M. leprae* and other mycobacteria, this model is written.

M. leprae is surrounded by thick and lipidic structure. It is composed of

capsule, cell wall and cell membrane. Inside the cell, ribosomes, genome and other functional components are present.

Structure of PGL-I

In the 1980s, Dr. Brennan's group in U.S.A. found the specific glycolipid, called phenolic glycolipid I, both in leprosy bacilli and the tissues of armadillo infected with *M. leprae*. Then they analyzed the structure in detail and showed its characteristic feature.

PGL-I is located on the surface of *M. leprae* and composed of three parts, namely sugars, phenol and lipid. The sugar part of PGL-I was shown to be specific for *M. leprae* and have strong antigenicity. So, detection of PGL-I directly or antibody to PGL-I suggests the presence of *M. leprae* or infection with *M. leprae*. Now this specific glycolipid has been introduced to serodiagnosis of leprosy. Using small amount of sera, we can get the information if the person has been infected with *M. leprae* or not by detecting antibody to PGL-I. This method is very useful to test many samples such as detection of subclinical infection with *M. leprae*. A commercial product for serodiagnosis is available.

When we want to use serodiagnosis for other purpose, such as monitoring the efficacy of treatment, in addition to PGL-I, other antigens degraded rapidly in the host are desired. Because PGL-I is rather stable substance in our bodies and remained after *M. leprae* was killed by chemotherapy. Such antigens are thought to be included in *M. leprae*. But it is difficult to obtain many components of *M. leprae* in large amount and in pure state, for not only researches but also clinical use, even though we can get *M. leprae* from infected animals. For obtaining such components of *M. leprae*, we can now use molecular biological techniques.

Model of DNA

Most organisms contain the genetic information as deoxyribonucleic acid (DNA) in their cells (except for several viruses; they contain genetic information as ribonucleic acid, RNA). Recently the researches on the genetic information of *M. leprae* have been developed dramatically. Genetic information present as genes determines all the nature of the organisms.

DNA is one of the cellular components with large molecular size, and composed of 2 strands. It contains 4 kinds of nucleotides. Genetic information

is coded in the sequences of 4 kinds of nucleotides.

DNA of *M. leprae*

DNA of *M. leprae* is smallest in size and relatively low G+C content among mycobacteria so far tested. It is suggested from the recent research that *M. leprae* has about 1000 genes in its genome.

In 1986 Dr. Young introduced molecular biological techniques into the field of leprosy to obtain genes of *M. leprae*.

Construction of Genomic Library

As DNA is located inside the bacillary cells, *M. leprae* cells were broken mechanically and DNA was extracted. From the resultant extract, DNA was purified and cut with restriction enzymes to get fragments with proper sizes. The DNA fragments thus obtained were connected to phage or plasmid DNA. Then phages or plasmids containing *M. leprae* DNA were introduced into bacteria such as *E. coli*. *M. leprae* DNA was amplified million times in phages or the bacteria. The bacteria harboring *M. leprae* DNA produced *M. leprae* protein according to the information of *M. leprae*-DNA, as the bacteria can easily cultured on artificial media. Thus variety of genes of *M. leprae* as well as proteins have been isolated. Some of them are known as dominant antigens involved in leprosy infection and have been tested for the efficacy in the early diagnosis, monitoring and usage in development of vaccine.

List of proteins and genes obtained

This table shows the list of genes and proteins of *M. leprae* so far obtained. From these basic researches we will get good tools for early diagnosis, monitoring of treatment or vaccine which can be usable in the clinical field in near future. At this moment, genome project of *M. leprae* have conducted to make clear the sequences of genome of *M. leprae*.

Polymerase Chain Reaction (PCR)

PCR is a technique recently developed and started to introduce in the clinical field.

Studies on DNA sequences of genes and non-coding regions in *M. leprae* have disclosed that sequences of the specific regions are characteristic of *M. leprae*. PCR is a technique to amplify DNA using an enzyme, DNA polymerase. By

targeting specific sites, it made possible to detect a minute amount of *M. leprae*-specific DNA by PCR.

Principal of PCR

PCR is composed of 3 steps of reactions.

First step of PCR is separation of double strand to single strands by heating. This step is called "denature". Second step is attaching the oligonucleotides called primers at the end of targeting region of the DNA in both strands (annealing) by incubating at proper temperature. The third step is synthesis of DNA from the primers by DNA synthesis with DNA polymerase. This step is called extension. These 3 steps are repeated. After first 2 cycles (on these steps, double strands of DNA with different length are synthesized) DNA fragments with same length of targeted region was synthesized and the numbers of the fragment were increased rapidly concomitant with the cycles of reaction.

Application of PCR

How can we use this powerful technique in the research and clinical area?

1. Detection of *M. leprae*

Several researchers have reported the detection of *M. leprae* targeting different regions of *M. leprae* DNA such as genes of 36kd proline-rich protein, 18kd protein, repetitive sequence or the downstream of 65kd protein gene.

Steps of PCR

Tubes and chips should be sterilized for avoiding contamination. As this method is very sensitive, small amounts of contaminant DNA, if present, in the reaction mixture, can be amplified. After measuring reagents for PCR reaction, template DNA solution, 4 kinds of deoxynucleotides (deoxy adenosine triphosphate, deoxyguanosine triphosphate, deoxycytosine triphosphate and deoxythymidine triphosphate), buffer and DNA polymerase, the reaction mixture in tubes is mixed and tubes are set in the thermal cycler. After the reaction has completed, the reaction products are analyzed by electrophoresis. DNA fragments are separated depending on their sizes. After electrophoresis, the agarose gel was stained in a solution of ethidium bromide. After staining, DNA can be detected under UV light. Now we can use this technique to detect *M. leprae* specifically in the clinical specimens, where sometime it is difficult to detect *M. leprae* by the ordinary staining method

with Ziehl-Neelsen.

Moreover Ziehl-Neelsen staining can not distinguish *M. leprae* from other mycobacteria.

This method is very convenient to detect *M. leprae* specifically in short periods.

2. Detection of *M. leprae* resistant to drugs

Second utility of PCR is to detect of *M. leprae* resistant to drugs used in the therapy. The most important progress in the history of chemotherapy was development and application of multi-drug therapy (MDT). However, *M. leprae* isolates resistant to drugs used in MDT have appeared. When the patients having such drug-resistant *M. leprae*, doctors must change the drugs for treatment. We should prevent the spread of such drug-resistant bacilli. How can we detect such resistant bacilli?

We have two methods to test if the bacilli are resistant or not. One is in vivo method using nude mice. In this test, we need at least 6 months or more to determine susceptibility of *M. leprae* to drugs. Another is in vitro test using radioisotope, Baddemeyer or BACTEC method. In this method it takes about one month. And also we must use radioactive substances.

Recently, for some drugs, genes responsible for drug resistance have been identified.

Mutations in *rpo B* gene

It is known that mutations are found to be at specific, similar regions in the *rpo B* gene in rifampicin-resistant *M. leprae*. Mutations were found in this region not only in *M. leprae* but *M. tuberculosis* and other bacteria such as *E. coli*.

Applying PCR to target the specific region of DNA, it is possible to obtain the DNA fragment of that region from small amount of *M. leprae* in the clinical samples. Once we get DNA, we can analyze the sequences of the DNA fragments. And we compare them between in sensitive and resistant bacilli. Using PCR combined with other techniques, we can detect drug-resistant *M. leprae* within 3-4 days.

Chemotherapy especially MDT is very powerful in the treatment of leprosy but drug-resistant bacilli will appear. More than 99% of *M. leprae* were killed by drugs when patients take drugs correctly but not 100%. Once drug-resistant bacilli appeared, they can multiply in the presence of the drug. So it

seems necessary to develop new anti-leprosy drugs.

New drugs

At this moment, novel, superior anti-leprosy drugs are fluoroquinolones such as ofloxacin and sparfloxacin, clarithromycin and minocycline.

3. Trial of typing of *M. leprae*

It has not been found any diversity, which distinguish among *M. leprae* isolates such as serotypes of other bacteria. We do not have the tools of typing of leprosy bacilli. When we develop the method of typing of *M. leprae*, it may be useful in the epidemiology to analyze the transmission of leprosy bacilli.

As preliminary results of my experiments, I got DNA fragments of several genes using PCR and compared sequences among *M. leprae* isolates. In one of them, in *rpo T* gene, I found a little difference among isolates and this diversity was conserved well. Some isolates were same in the sequence of the gene and others had 6 extra bases. The isolates from Japanese patients belonged to the latter type except for the isolates from Okinawa islands. I think it necessary to test in more isolates.

4. Viability of *M. leprae*

It is important to distinguish that *M. leprae* detected in the lesions are live or dead, especially during the course of treatment. It is very difficult to know *M. leprae* was live or not, as it can not be cultivated on the artificial media. As *M. leprae* has thick and rigid cell wall, it remains long time in the lesions after they killed by drugs.

Live *M. leprae* makes their components such as proteins and RNAs for its life. When making these components, mRNAs is necessary. mRNA is synthesized only in living bacilli and degraded soon after protein synthesis. Using RT-PCR method, mRNA is detected. Recently several researchers have been trying to detect mRNA in *M. leprae*. Because of instability of mRNA, the method has not been established completely. I think it will be improved to detect viability of leprosy bacilli in the near future.

Application of biochemical and molecular biological research

The purpose of basic biochemical and molecular biological research is to apply the information obtained from such basic researches to the treatment, prophylaxis, and finally elimination of leprosy. The information has and will

be applied as follows;

1. Analyzes of the responses of host against *M. leprae*.
2. Development of vaccine, recombinant vaccine
3. Establishment of serodiagnosis
4. Development of gene diagnosis
 - a. Detection of *M. leprae*
 - b. Detection of *M. leprae* resistant to drugs
 - c. Detection of types of *M. leprae*---Analysis of transmission
 - d. Detection of viability of *M. leprae*
5. Analyzes of the mechanism by which *M. leprae* lives in the host cells including nerve cells and villurence
6. Cultivation of *M. leprae*
7. Development of new anti-leprosy drugs

Integrated list of research priorities

The integrated list of research priorities proposed by the attendants at International Workshop on Leprosy Research held in Bangkok, Thailand on March 1996 was shown in the Table.

Integrated List of Research Priorities

Research Priority	Rank
Prevention and treatment of reactions and nerve damage	1
Detection of subclinical infection by <i>M. leprae</i>	2
Sequencing the <i>M. leprae</i> genome	3
Predictor of relapse, and the epidemiology of relapse	4
Strategy for monitoring nerve damage	5
Method for early assessment of PB treatment	6
The optimal organization for early diagnosis and prompt treatment	7
A common regimen for MB and PB leprosy	8
An effective vaccine	9
Case definition	10

IMMUNOLOGY OF LEPROSY
-ANALYSIS OF ANTI-*M.LEPRAE* ACTIVITY OF MACROPHAGES-

Yasuo Fukutomi

One of the major roles of macrophages in the immune system is to kill intracellular parasites. The killing activity closely correlates with the activation of macrophages and this process is commonly induced by T cell products, cytokines.

M.leprae is an obligate intracellular pathogen. The organism grows in macrophages of lepromatous patients and is killed in those of tuberculoid patients. These observations are thought to be results of the immune response at the local sites; for example, some cytokines would be specifically able to activate macrophages to kill *M.leprae*, and others be suppressive. In leprosy research, it has been difficult to analyze anti-*M.leprae* response of macrophages in vitro because of some reasons; 1) we are not able to culture *M.leprae* in vitro, therefore, most investigators usually can not obtain constant and regular supply or fresh and highly viable *M.leprae* for experiments, 2) it is difficult to analyze the viability of *M.leprae* in vitro.

We have been analyzing mechanisms for the induction of anti-*M.leprae* response of macrophages by overcoming above difficulties. We have nude mouse colonies to obtain fresh *M.leprae* from foot pads and a quantitative radiorespirometric assay is available to measure the viability of *M.leprae*. In the present study, by means of these systems, expression of anti-*M.leprae* activity of macrophages was analyzed after treatment of macrophages with cytokines. Also a better culture condition was examined for the maintenance of *M.leprae* with high viability in macrophages.

Viable mycobacteria oxidize 1-¹⁴C-palmitic acid and release ¹⁴CO₂ as a result. This oxidative response in *M.leprae* was analyzed by Buddemeyer system. First, total amount of released isotope by *M.leprae* at different culture temperature was monitored at every 24 hr. Four temperature points, 29, 32, 35 and 37 °C were assigned. At 37 °C, the metabolic activity decreased quickly, and after 2 or 3 days, no more release was observed. 35 °C-culture showed continuous releasing activity longer than 37 °C-culture, although, around 32 °C was the condition for the longest maintenance of the activity. The release of the isotope at 32°C lasted for 10 to 14 days. It has been believed that 32 °C is suitable

temperature for the growth of *M.leprae*, and we confirmed the report by the metabolic analysis in vitro. These results were referred to the application for a tissue culture system. Mouse peritoneal macrophages were infected with *M.leprae*, washed and cultured again at different temperatures. The bacteria were harvested by lysis of the infected cells and metabolic activity was analyzed. At 33 °C culture, unsatisfactory condition of macrophages resulted in the quick loss of the metabolic activity of *M.leprae* after 4 days. In case of 37 °C, the activity decreased slower than the 33 °C, although almost no release was observed after 2 weeks of culture in macrophages. The mid point of the temperature, 35 °C, on the other hand, exhibited the excellent maintenance of the activity, still the activity of *M.leprae* in macrophages decreased after 3 to 4 weeks. From these results, we examined cytokine response of *M.leprae*-infected macrophages maintained at 35 °C-culture.

In mycobacterial infection, IFN γ is known as a potent activator for macrophages and macrophages treated with this cytokine exhibit killing activity against the intracellular organisms. Therefore, we examined IFN γ in our system and explored the induction of anti-*M.leprae* response in macrophages precisely. Mouse peritoneal macrophages were preincubated with 100 units/ml of IFN γ for overnight followed by infection with *M.leprae* for 4 hr. After washing, macrophages were incubated again in normal medium. The bacteria were harvested from macrophages at different period and metabolic activity was analyzed after 7 days in Buddemeyer system. IFN γ -treated macrophages expressed potent anti-*M.leprae* activity as early as 3 hr post infection, and less than 1/10 of the activity of the control in *M.leprae* from IFN γ -treated macrophages was observed after 1 to 2 days. For the induction of activation, IFN γ treatment was also effective during post infection period only, although the activation was lower than other groups. In addition, treatment of one week-culture of *M.leprae*-infected macrophages with IFN γ alone could not induce the activation, while the co-presence of TNF did induce the activation. Previously, we reported TNF production by *M.leprae*-phagocytosed macrophages. TNF therefore could be a key cytokine to induce activation of IFN γ -treated macrophages.

REFERENCE: IMMUNOLOGY -OUTLINE-

1. Human leukocyte markers and the CD nomenclature

Leukocytes can be recognized on the basis of their morphological and cytochemical characteristics. A more detailed characterization of leukocytes can be obtained by immunophenotyping with antibodies against the various surface membrane and intracellular antigens. This allows the determination of the differentiation lineage and differentiation stage of leukocytes. For this purpose conventional antisera or monoclonal antibodies (mAb) can be used.

For immunophenotyping of leukocytes, generally mAb are used. Many mAb against human leukocyte antigens have become available since the early 1980s. To create clarity and order within the large panels of mAb, an international nomenclature has been designed.

During five Leukocyte Typing Conferences (Paris 1982, Boston 1984, Oxford 1986, Vienna 1989, Boston 1993) a large number of the mAb have been grouped into antibody clusters based on their reactivity with identical antigens. Each cluster has its own code, the so-called CD ('cluster of differentiation') code. In this way, mAb against the T cell antigens T4 and T8 received the codes CD4 and CD8, respectively.

2. Cytokines and Their Cellular Receptors

The question of how major cell types involved in regulating the immune response communicate with each other has been a focus of immunologic research since the early 1960s, when it was first demonstrated that lymphocytes would proliferate *in vitro* when challenged with mitogens, antigens, or allogeneic cells. Numerous studies performed in the following decade demonstrated that the supernatants of mitogen- or antigen-activated lymphocytes contained soluble factors that would enhance T cell or B cell proliferation, result in the differentiation of antibody-producing cells, lead to the development of cytotoxic T cells, and activate macrophages and other inflammatory cells. Although the source of these factors was originally assumed to be lymphocytes, Gery et al. demonstrated in 1972 that macrophages could also release a soluble mitogenic factor termed lymphocyte activating factor (LAF). Further characterization of these mediators progressed slowly because they were produced by mixed cell populations and because the assays used to detect them were complex and frequently involved heterogeneous cell populations. It was therefore rather unlikely that any activity measured resulted from the action of a single molecular species. Biochemical characterization of these factors was limited to determination of molecular weight and

isoelectric point. The generic term lymphokine was adopted to describe these factors and each was named according to the biologic activity it induced; by the mid- 1970s more than 100 different biological activities had been described.

The prevailing view in the 1970s was that the mitogenic factors were, in fact, amplification factors for T cell proliferative responses, which were considered to be driven by antigens or mitogens. This view changed radically in 1976, when Morgan et al. observed that supernatants of PHA-stimulated peripheral blood mononuclear cells promoted the long-term proliferation of cultured T cells in the absence of antigens and mitogens. This finding allowed the isolation of clonal populations of functional T cells. Such cloned T cell lines made it possible to assay mitogenic activities present in lymphocyte supernatants of a homogeneous population of responder cells. In 1979, at the Second International Lymphokine Workshop, a consensus was reached (Aarden et al., 1979) with regard to the definition of two of the factors that modulate lymphocyte activation-the macrophage factor LAF and the T lymphocyte product studied by many laboratories and called by a variety of names, including thymocyte mitogenic factor (TMF), T cell growth factor (TCGF), and killer cell helper factor (KHF). Although both factors were capable of enhancing thymocyte mitogenic responses to PHA, they could easily be differentiated on the basis of the cell type responsible for production, of biochemical criteria, and most importantly by the ability of the T cell product, but not LAF, to promote and maintain long-term T cell lines *in vitro*. Because the essential property of both of these factors was to act as a communication signal between different populations of leukocytes, the term interleukin (between leukocytes) was adopted. LAF was designated interleukin 1 (IL-1) and TSF was designated interleukin 2 (IL-2).

Over the past ten years, other interleukins have been characterized at both the cellular and molecular levels. Their identification has been facilitated by the development of bioassays that monitor the activity of a single molecular species, the isolation of cloned cell lines that serve as homogeneous sources of the bioactivity, and the application of biochemical procedures (e.g., high-pressure liquid chromatography) to separate the active factor from contaminating proteins. In addition, the availability of molecular biology techniques has allowed isolation of the interleukin cDNAs and the development of expression methods so that large amounts of the cytokines can be produced and used for both *in vivo* and *in vitro* studies. Unfortunately, the field has outgrown the terminology established by its founders in

1979. First, many interleukins have important biological effects on cell types outside the immune system. Second, classification of these factors on the basis of the cell type responsible for their production is not helpful, as most of these factors are produced by multiple cell types. Even T cells have been shown to produce the classical monocyte product IL-1. Finally, it is clear that many other soluble mediators, such as IFN-gamma and TNF-alpha, fit the original classification of interleukins, yet no organized effort has been made to change the names originally assigned to them. We refer to this class of factors by the generic term cytokine, which by definition does not restrict itself to the products of leukocytes.

3. Interferon gamma (IFN gamma)

The protein now known as interferon-gamma (IFN-gamma) was first described in 1965 by Wheelock as an IFN-like anti-viral substance produced by leukocyte cultures stimulated with phytohemagglutinin (PHA). Although in the virus inhibition assay the factor was indistinguishable from typical IFN, Wheelock noted that unlike typical IFN, the PHA-induced leukocyte-derived factor was inactivated by exposure to pH2. Subsequently, other investigators showed that various mitogenic agents can induce the production of a factor with IFN-like anti-viral activity in cultures of lymphocytes, especially T cells. In 1973, Youngner and Salvin showed that IFN derived from lymphocyte cultures by mitogenic stimulation was antigenically distinct from 'classical' IFN and they proposed to term the former 'type II IFN'. Other investigators used the term 'immune IFN' to describe this IFN-like protein. In 1980, these earlier names were replaced with the term IFN-gamma. At the same time, the names IFN-alpha and IFN-beta were introduced for the two antigenically distinct varieties of 'classical' or 'type I' IFN. The human IFN-gamma protein was first isolated by Yip et al. in 1981.

It is apparent that IFN-gamma is primarily an immunoregulatory cytokine, whereas the in vivo actions of IFN-alpha/beta probably extend to a broader variety of tissues.

Interferon is an inducible protein. Production of IFN-gamma was demonstrated only in lymphocytes, i.e. T cells and NK cells, with T lymphocytes apparently representing the major source of IFN-gamma under most circumstances. Helper T cells are probably more important as a source of IFN-gamma than suppressor T cells. In the murine system, the Th1 subset of T helper cell lines, and not the Th2 subset, was found capable of producing IFN-

gamma.

Production of IFN-gamma is induced by various treatments leading to lymphocyte activation. The physiological stimulus for IFN-gamma induction in T cells is antigen, delivered by an antigen-presenting cell.

As a cytokine that has diverse effects on a variety of immunocompetent cells, IFN-gamma plays a major role in the activation of monocytes or macrophages. For many years considerable attention has focused on a T cell derived lymphokine, termed macrophage activating factor (MAF), that primes macrophages for nonspecific tumoricidal activity. Recent evidence indicates that the MAF activity in T cell culture supernatants can be predominantly, if not exclusively, attributed to IFN-gamma. Treatment of human or murine macrophages with purified IFN-gamma significantly enhanced their tumoricidal and microbicidal activities. Bacterial LPS or other agents may be required as second signals to trigger an optimal IFN-gamma induced monocyte/ macrophage activation. Interferon-gamma stimulates monocytes or macrophages to synthesize TNF, and TNF mediates the killing of at least some types of tumor cells by IFN-gamma activated monocytes/macrophages. Monocyte/macrophage activation by IFN-gamma is accompanied by an increased release of reactive oxygen intermediates, including hydrogen peroxide; this action represents the major mechanism of killing of intracellular parasites.

IFN-gamma can exert immunomodulatory actions indirectly, by modulating the generation of other cytokines. In monocytes/macrophages, IFN-gamma enhances TNF-alpha production and LPS-induced IL-1 production. However, the production of IL-1 in monocytes activated by treatment with IL-1 is actually inhibited by IFN-gamma. Furthermore, IFN-gamma can modulate cytokine receptors, e.g. the expression of TNF receptors in a variety of cells is enhanced by IFN-gamma action. It is also apparent that the actions of IFN-gamma are modified by the presence of other cytokines; many examples of synergistic and antagonistic interaction involving IFN-gamma and other cytokines (e.g. TNF, IL-1, IFN-alpha/beta) are known.

4. Tumor Necrosis Factor (TNF)

TNF-alpha, a multifunctional cytokine elaborated primarily by monocytes and macrophages, was first observed when a serum factor directly caused the hemorrhagic

necrosis of transplantable tumors in vivo. Subsequently, it was discovered that the T cell product, lymphotoxin (TNF-beta), was structurally related to TNF-alpha and exhibited an overlapping spectrum of bioactivities. Many cells bear receptors on their surfaces which bind these two distinct cytokines. For some of these cells, the consequence of binding TNF-alpha/beta to their receptors is cell lysis. This fact facilitates the detection and quantification of TNF-alpha/beta in bioassays. The assay described here employs TNF-alpha/beta-sensitive L929 fibroblasts.

Tumor necrosis factor (TNF) alpha and beta are multifunctional cytokines elaborated primarily by monocytes and macrophages (TNF-alpha) or T cells (TNF-beta). Some cells that bind TNF-alpha or -beta on their surface receptors lyse as a consequence of the binding reaction. The following protocol employs TNF-sensitive, actinomycin D-treated murine L929 fibroblasts to quantify TNF activity in supernatants derived from cell cultures, serum samples, or cerebral spinal fluid. While the assay can measure picogram concentrations of human, rat, and murine TNF-alpha/beta, it cannot distinguish between the alpha and beta forms of any species.

3. 質問票

QUESTIONNAIRE (1)

(to be filled up by the Office of ex-participants)

One of the purposes of dispatching the follow up team is to collect data and information for Improvement of the Course in the future.

So, it would be much appreciated if your office would kindly fill up this questionnaire, in regard to the Course in 'LEPROSY RESEARCH, conducted in Japan.

1. Name of Office

2. What is the criteria for selecting candidate(s) for this Course?

3. What kind of report is a trainee required to submit to your office, after completion of the training in Japan?

4. How does your office evaluate the Course?

- Very beneficial to your office
- Fairly beneficial to your office
- Not so beneficial to your office

Reason of the above

5. Please give us comments/suggestions of your office for the improvement of the course in the future.

Thank you for your kind cooperation

QUESTIONNAIRE (2)
(to be filled up by ex-participants)

1. GENERAL QUESTION

(1) Full Name

(2) Office Address

(3) Year of Participation

(4) Subject of your study/research

(5) Employment Record after Training in Japan

Year of Service	Post	Organization

(6) Brief description of your present job

(7) Is your present job relevant to the subject of your study in Japan?

2. QUESTION ON THE COURSE

(1) What did you expect of the training in Japan ?

(2) Was your expectation answered ?

Yes No

(3) Have you made use of what you have acquired in Japan in your daily work ?

Yes No

If Yes, what and how ?

If No, what constraints ?

3. QUESTION ON THE FOLLOW UP SERVICE

(1) Are you receiving periodical(s) from JICA ?

Yes No

(2) Do you know about the Alumni Association of JICA Ex-Participants ?

Yes No

(3) Are you a member of the Association ?

Yes No

(4) What do you expect of JICA as follow up services

Thank you for your kind cooperation

4. 各質問票集計結果

帰国研修員への質問票集計（バングラデシュ）6名分回収

(1) 現在の業務内容

- 学生、ハンセン病関連スタッフへの指導、研究活動の管理、ハンセン病患者の治療（2名）
- 結核コントロール活動
- ハンセン病、結核患者治療
- 病院管理、院内、院外患者の治療

(2) 研修内容は業務と関係あるか

YES : 1名

NO : 1名

部分的に: 4名

資金的問題がある。我々の地域にはハンセン病研究に対する十分な研究設備がない

(3) 日本での研修に期待したものは何か

- ハンセン病の臨床的治療
- ハンセン病と根絶とコントロールのための新しい考え
- ハンセン病研究の新知识
- 整形外科手術の研修

(4) 期待に応えられるものだったか

YES : 3名

NO : 2名

部分的に: 1名

日常業務で日本の研修で得たものを役立てているか

YES : 0名

NO : 6名

【YES】の場合: どのように

【NO】の場合: 何が理由か

- 資金的（機材、設備含む）不足
- 現在の所属病院は結核関連業務だけである。ハンセン病はNGOが行っている
- ハンセン病研究所がない
- 日本ではハンセン病の免疫学的分析を学んだがそういった研究機関がない

帰国研修員への質問票集計（インドネシア）3名分回収

(1) 現在の業務内容

- ハンセン病患者の治療、ハンセン病の研究
- 病院管理、患者の治療、医師・スタッフへの研修、日本の機関との共同研究

(2) 研修内容は業務と関係あるか

YES : 2名

NO : 1名

(3) 日本での研修に期待したものは何か

- ハンセン病研究セクションを新しく立ち上げるための一助となる知識を得ること
- ハンセン病患者の早期発見
- ハンセン病研究のための知識と技術を得ること
- 日本人との協力体制を得ること

(4) 期待に応えられるものだったか

YES : 2名

NO : 1名

日常業務で日本の研修で得たものを役立てているか

YES : 1名

NO : 2名

【YES】どのように

- ハンセン病研究活動とハンセン病患者を救う困難な仕事への大きなモチベーションとなった

【NO】何が理由か

- 資金的、人的資源の不足（3名）
- 結果を得るのに2日かかるやり方は現実的でない
- 地理的問題がある

帰国研修員所属先への質問票の集計

(1) 候補者を選ぶ基準は何か

- 本人の知識、経験
- 本人の業務内容
- ハンセン病の研究、臨床経験
- 帰国後の業務内容
- 本人にハンセン病患者のためになるモチベーションを持っているか否か
- 本人の関心度

(2) 研修終了後どのような報告をさせたか

- 日本で研修をした内容を報告書にして報告
- ハンセン病撲滅のため新しい方法について
- 研修内容についてスタッフへの報告

(3) 研修をどのように評価するか。

- 1) とても有益である 2 機関
- 2) まあまあ有益である 2 機関
- 3) あまり有益でない 2 機関

理由

- 1) 研究方法を学び、現在ある施設で研究ができるようになった
研究に対しとても積極的で、深い知識を持っている
- 2) 新しい技術を学んだが、機材、資金不足である
- 3) バングラデシュではハンセン病に対する臨床的研修が必要である

本コース実施にむけたコメント

- コースの期間短縮（6ヶ月）
- 研究者の交換
- ハンセン病臨床関連、整形外科コースの開設

