

ガーナ共和国
野口記念医学研究所感染症対策
プロジェクト
実施協議調査団報告書

平成 10 年 12 月

国際協力事業団
医療協力部

序 文

ガーナ共和国においては、マラリア、下痢症、呼吸器疾患等の感染症が主要疾病を占めており、感染症対策は重要な保健医療政策のひとつとなっています。さらに同国ではエイズ患者の増加が社会問題となりつつあり、今後さらにエイズ患者が増加する危険性があることから、エイズ対策は国家的にも緊急の課題となっています。一方、エイズ拡大にあわせて結核等の日和見感染症も広がりつつあり、これら再興感染症への対策も新たな課題として浮上しています。

野口記念医学研究所では、このような感染症の予防に資するべく、昭和54年の日本の無償資金協力によって建設されて以来、わが国の専門家による基礎研究を中心とした技術協力が行われてきました。

同国側はこれらプロジェクトを高く評価し、感染症対策に不可欠なワクチン技術の向上、HIV / エイズにかかる研究および対策の強化を通じ同国の感染症対策に資することを目的としてプロジェクト方式技術協力を要請越しました。

これを受け、国際協力事業団は先方との協議を行い、技術協力の具体的な内容を確認するため、平成9年3月に事前調査団を現地に派遣しました。今般、この調査結果を踏まえ、討議議事録（R / D）を締結するため国立療養所三重病院院長 神谷齊氏を団長とする実施協議調査団を平成10年12月7日から同17日まで派遣しました。本報告書は同調査団が実施した調査および協議内容と、その結果について取りまとめたものです。

ここに調査にあたり、ご協力を賜りました関係各位に深甚なる謝意を表しますとともに、今後の本件プロジェクトの実施・運営にあたりまして、関係各位のいっそうのご協力をお願いする次第です。

平成10年12月

国際協力事業団

理事 阿部 英樹



写真1 ガーナ大学副学長ならびに野口記念医学研究所所長表敬



写真2 野口記念医学研究所関係者との協議

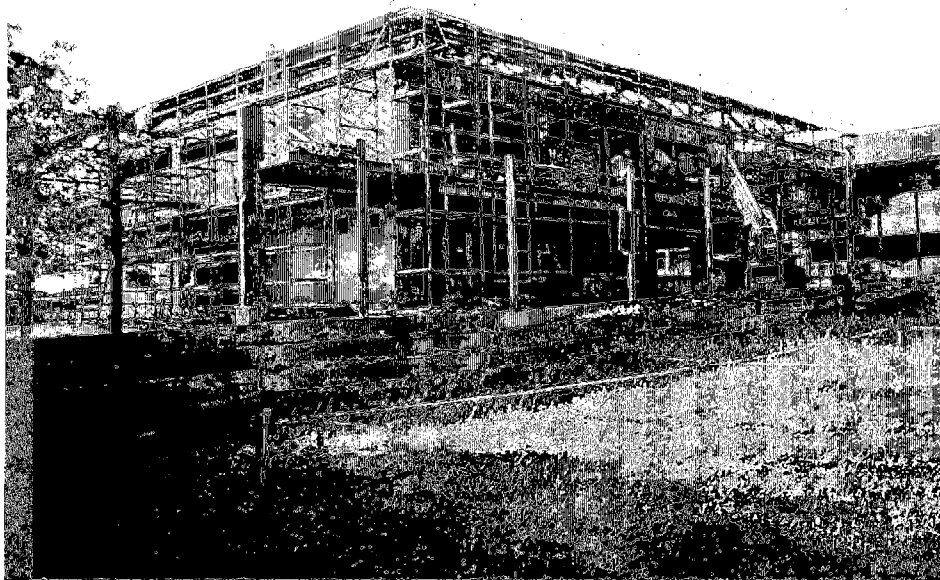


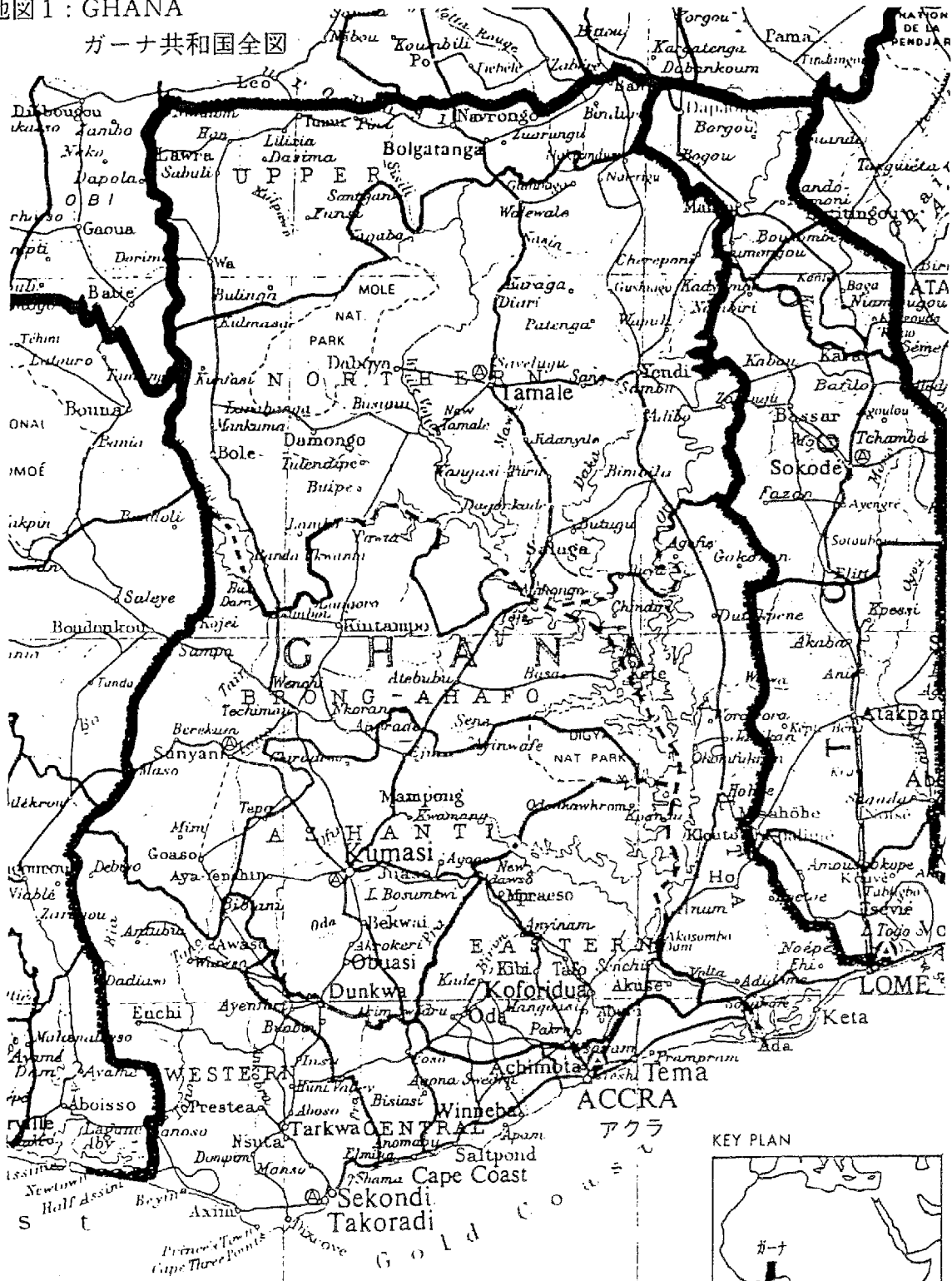
写真3 無償資金協力で建設中のP3実験棟



写真4 R/D署名

地図1: GHANA

ガーナ共和国全国図



0 50 100 150 200 250 300 350 400 Kilometres

地図2：野口記念医学研究所所在地地図



目 次

序 文
写 真
地 図

1 . 実施協議調査団派遣	1
1 - 1 調査団派遣の経緯と目的	1
1 - 2 調査団の構成	2
1 - 3 調査日程	2
1 - 4 主要面談者	4
2 . 総括	6
3 . 調査報告およびプロジェクト実施上の留意点（実施体制、実施計画を含む）	8
3 - 1 エイズ、実験室安全管理および出血熱ウイルス	8
3 - 2 住血吸虫症および実験動物	12
3 - 3 ワクチン関連分野（麻疹関係）	14
3 - 4 結核分野	19
4 . その他	27

附属資料

(1) 討議議事録（ R / D ）	31
(2) 暫定実施計画書（ T S I ）	40
(3) 結核分野Memorandum	51
(4) 収集資料	53
A I K - C の論文	53
A I K - C に関する計画書	60
麻疹の免疫不全とアポトーシス	73
ガーナ国Biosafety Guideline策定審議会開催案内	74
ガーナ国Biosafety Guideline（Draft）	77

1 . 実施協議調査団派遣

1 - 1 調査団派遣の経緯と目的

ガーナ共和国（以下、「ガーナ」と略す）において、疾病のなかで感染症の占める割合は過半数を超えており、感染症対策は国民の健康保全のための最重要課題といえる。特に近年は、H I V / エイズ等の新興感染症が急増しており、大きな脅威となっている。同国における成人のH I V / エイズ感染率は2 ~ 4 %と推定され、今後、急激な感染拡大が懸念される。また、いったん抑制されたと思われた結核等の再興感染症も、H I V / エイズによる日和見感染の影響もあり再び増大傾向を示しており、新たな問題となっている。

野口記念医学研究所（以下、「野口研」と略す）では、このような感染症の防止・縮小に資するべく、1979年に日本の無償資金協力によって建設されて以来、わが国の専門家による基礎研究を中心とした技術協力が行われてきた。同研究所は、W H O から感染症サーベイランス機関として正式に認定されており、同国では主要感染症のサーベイランスが可能な数少ない研究機関である。現在は、1991年まで実施された野口記念医学研究所プロジェクト（ ）に続き、E P I（予防接種拡大計画）ワクチンの効果、乳幼児下痢症対策、H I V - 1、2 診断法、住血吸虫症対策の4分野の研究に対するわが国のプロジェクト方式技術協力（野口記念医学研究所プロジェクト（ ）：1991 . 10 . 1 ~ 1997 . 9 . 30）が実施された。

今後、同研究所は研究活動を通じて、ガーナの医療問題として優先度が高い感染症のうち、ワクチン関連疾患、エイズおよび関連する結核・性感染症（S T D）について検査、研究の充実にさらに図ることが期待されている。

かかる背景から、このたび上記プロジェクトの終了後をめぐり、野口研にて感染症対策に必要なH I V / エイズ、ワクチン分野に絞った新規研究について、わが国に対して技術協力の要請がなされたものである。

本要請を受けて、ガーナ側の要請内容と実施体制および協力実施計画を調査・協議することを目的として、事前調査団を1997年3月31日から同年4月11日まで派遣した。

本調査団は、本プロジェクトの最終的な協力内容、協力方法、協力対象地域等の特定と、協力実施経過策定を行い、討議議事録（R / D）および暫定実施計画書（T S I）の署名・交換を行うことを目的として、1998年12月7日から同年12月17日の日程で派遣された。

1 - 2 調査団の構成

	担当	氏名	所属
団長	総括	神谷 齊	国立療養所三重病院院長
団員	住血吸虫症	小島 莊明	東京大学医科学研究所寄生虫研究部教授
団員	結核	森 亨	財団法人 結核予防会結核研究所所長
団員	エイズ	佐多徹太郎	国立感染症研究所エイズ研究センター第3室長
団員	ワクチン	神谷 保彦	リバプール熱帯医学校国際小児保健学講座研究員
団員	協力計画	中野 勉	JICA医療協力部医療協力第二課課長代理

1 - 3 調査日程

日順	月日	曜日	移動および業務
1	12月7日	月	移動(成田 チューリヒ)
2	8日	火	移動(チューリヒ アクラ)
3	9日	水	JICAガーナ事務所表敬、事前協議 大蔵省、教育省、保健省、野口研、ガーナ大学表敬 野口研で協議開始
4	10日	木	在ガーナ日本大使館表敬 野口研で分野別協議
5	11日	金	野口研で分野別協議
6	12日	土	団内打合せ
7	13日	日	資料整理 (小島団員アクラ発)
8	14日	月	野口研で合同協議 母子保健医療サービス向上プロジェクト専門家との意見交換
9	15日	火	R/D、TSI署名・交換 日本大使館、JICA事務所帰国報告 移動(アクラ) (小島団員成田着)
10	16日	水	移動(アムステルダム)
11	17日	木	移動(成田、関西空港)

なお、以下は森団員の日程である。

日順	月日	曜日	移動および業務
1	1月16日	土	移動（成田 ロンドン）
2	17日	日	移動（ロンドン アクラ）
3	18日	月	JICA事務所表敬、日本大使館表敬 野口研副所長表敬および協議
4	19日	火	資料整理（公休日）
5	20日	水	野口研にて協議
6	21日	木	保健省中央結核部、公衆衛生研究所、コレブ病院の視察および関係者との面談 野口研にて所長と結核分野に関する覚書に署名 日本大使館帰国報告 移動（アクラ アムステルダム）
7	22日	金	移動（予定便欠航のためアムステルダム泊）
8	23日	土	移動（アムステルダム ）
9	24日	日	移動（ 成田 ）

1 - 4 主要面談者

(1) ガーナ側関係者

1) 大蔵省 (Ministry of Finance)

Dr. William Adote	Director, International Economic Relation Division
Mrs. Agnes Batsa	Head, Bilateral Unit
Mr. Edmund K. Nkansah	Officer, Japan Desk

2) 保健省 (Ministry of Health)

Dr. Moses Adibo	Deputy Minister
Dr. Abdulai Issaka Tinorgah	Director, Medical Service
Dr. Sam Bugri	Director, Public Health
Dr. S. O. Sackey	Head of Disease Control Unit

3) 教育省 (Ministry of Education)

Dr. Ibn Chanbas	Deputy Minister
Mr. Ben Eghan	Chief Director
Mr. K. C. Appiah-Num	Director, Administration and Finance

4) ガーナ大学 (University of Ghana)

Prof. Ivan Addae-Mensah	Vice-Chancellor
Mr. A. B. Yarquah	Assistant Registrar
Dr. K. A. Apea-Kubi	Department of Obstetrics & Gynecology, University of Ghana Medical School

5) 野口記念医学研究所 (Noguchi Memorial Institute for Medical Research)

Prof. David Ofori-Adjei	Director
Prof. F. K. Nkrumah	Professor of Paediatrics, former director
Mr. S. W. Opoku-Agyakwa	Administrative Secretary
Dr. Patience Akpedonu	Head of Bacteriology Unit
Dr. K. A. Koram	Head of Epidemiology Unit
Dr. G. E. Amah	Head of Electron Microscope
Dr. K. Osei-Kwasi	Head of Virology Unit
Dr. K. M. Bosompem	Research Fellow, Parasitology Unit
Dr. P. G. Addo	Head of Lab. Animals Unit
Mr. D. Agbodaze	Research Fellow, Bacteriology Unit
Mr. M. A. Appawu	Research Fellow, Parasitology Unit

Mr. J. A. M. Brandful

Research Fellow, Virology Unit

Dr. B. D. Akanmori

Head of Immunology Unit

Dr. M. K. Wilson

Head of Parasitology Unit

(2) 日本側関係者

1) 在ガーナ日本大使館

伊藤 庄亮

特命全権大使

鈴木 栄一

参事官

2) JICA ガーナ事務所

鍋屋 史朗

所長

友成 晋也

所員

2 . 総括

1998年12月8日より15日までの間ガーナにおいて、調査団は以下の点について先方関係者と協議し、今後の5年間にわたる協力内容についてR / DおよびT S Iに取りまとめた。

(1) 長期調査で設定された研究課題の最終決定と活動の具体化

(2) 保健省関連機関との連携の具体化

(3) ガーナ側の実施体制の確認

野口研の予算措置

カウンターパートの確保

プロジェクトの運営体制と責任体制等

(4) プロジェクト開始後の暫定協力計画の策定

専門家派遣

研修員受入れ

機材供与計画

協議の結果、協力分野は調査団派遣前の対処方針会議の方針を基に討議し、以下のように合意し決定した。

(1) 研究分野

エイズ・S T D・結核

ワクチン予防可能疾患

(A I K - C 麻疹ワクチンの効果研究、住血吸虫ワクチン候補防御抗原開発等)

(2) 無償資金協力で完成するP 3施設等の安全管理基準策定のための技術

(3) 保健省関連機関との連携

具体的連携としては、野口研における保健省の人材に対する研修を組み込むこととし、住血吸虫症、S T D、結核の分野における研修実施に対し野口研も積極的な実施の意志を示し、R / D、T S Iのなかで中堅技術者養成対策費等J I C Aからの支援による実施予定を記載することにした。

R / D上の変更点として、前プロジェクトに倣い、日本の医師免許を有する専門家に対してはガーナにおける医療行為を可能ならしめるための暫定免許証を赴任時に発給することを、ガーナ側の取るべき措置として追記した。

これら協力分野ごとのT S Iと全分野を統括したGeneral TSIを作成し、R / Dはガーナ大学副学校長、大蔵省国際経済関係課長、保健省保健サービス課長および団長の4名の署名とした。

T S Iは野口研所長と団長との間で署名・交換した。

12月1日より野口研の新所長となったDr. David Ofori-Adjeiはこれまで保健省のコレブ病

院の臨床医を勤めてきたことから、野口研の課題であったガーナにおける公衆衛生への貢献について積極的であるとともに、保健省内にも深いつながりがあり、今後プロジェクトの成果を保健省を通じた感染症対策に役立てるという目標を達成するうえで同人の活躍が大いに期待される。

協力期間はリーダーおよび調整員の派遣時期を念頭に、1999年1月1日からの5年間とした。

カウンターパート研修については当面、今年度（1998年度）の4名枠を用いた研修計画を確定する必要があり、また来年度もすでに要望調査等のタイミングを考慮すると、やはり早急な計画策定が望まれることから、1999年度までのカウンターパート研修分野/テーマを決め、分野別T S Iにも記載した。ただし、2000年度以降については分野ごとの要望と年度ごとの全体枠の調整に時間を要すると判断されたことから、プロジェクト開始後に改めて人選を行うこととした。

専門家派遣に関し、チームリーダー（チーフアドバイザー）および調整員の派遣予定が間近に迫っていることから、野口研にA1フォームの早期提出を依頼し、善処された。

機材供与についてはT S Iにおいて各分野ごとに必要な主要機材について記載しているが、来年度以降の優先度について別途調査団が取りまとめ、大まかな年度別供与計画を作成し、野口研側に渡した。これを基にチーフアドバイザー赴任時までに野口研側で（現地調達を中心に）実際の購入のための価格を調査し、これに基づき早急に必要な来年度の機材供与計画が策定できる見込みである。

なお、無償資金協力で建築中のP3実験室を見学したが、工事は順調に進んでいるとの報告を受けた。細部については初期計画との間に若干の変更事項があるため、帰国後担当の方々と再調整の必要性を感じた。

各分野の詳細は団員から報告されるが、今回は所長の交代も大変スムーズに行っており、エンクルマ前所長も協力的であり、大変うまく新旧交代が行われた印象をもった。また事前調査以後の準備会議の内容、エンクルマ所長来日時との打合せと、その後のガーナからの公信等に基づく準備がすべて生かされた形で最終合意に達したことは評価すべきと考える。野口研の発展は今後のわが国からのカウンターパートの方々の積極的な努力に負うところが多いと思われる。

なお結核分野については、T S Iは本体調査団派遣時に（案）として合意し、1999年1月の森団員の派遣時に最終決定した。

3 . 調査報告およびプロジェクト実施上の留意点 (実施体制、実施計画を含む)

3 - 1 エイズ、実験室安全管理および出血熱ウイルス

調査対象の協力項目：

- (1) Molecular and antigenic characterization of HIV strains in Ghana
- (2) Establishment of biosafety control system
- (3) Establishment of a diagnostic and surveillance system for viral hemorrhagic fever in Ghana

調査方法：

各研究者から提出された研究プロポーザルを各研究者とともに再検討し、T S Iを作成した(附属資料(2))。

- (1) Molecular and antigenic characterization of HIV strains in Ghana (Principal Investigator: Mr. J.A.M. Brandful, Virology Unit)

これまでの研究結果から、血清学的に判定保留の検体が存在すること、confirmation testの結果がスクリーニングの結果と45.4%しか合わないこと、およびエイズ様症状を呈するにもかかわらずH I V陰性例も少数存在することが明らかとなった。これは輸入している検査キットがsubtype Bをもとにしているため、ガーナ国内に流行しているH I Vとは抗原性が異なる可能性が考えられてきた。また最近ではH I V - 1が優性であるものの、H I V - 2の感染および両者が混合感染している例もあり、さらに前プロジェクトフェーズの結果からガーナでは subtype Aが多いことが判明しているため、より高感度にH I V感染を診断するための最適な抗原系を開発するプロジェクトである。C D₄数や血清学的検査およびP C R等の結果は臨床側に戻され、臨床医のフォローアップ等に用いられる。

Principal investigatorとの討論では、以下ようになった。

目的とする最適な抗原を得るためにはガーナ国内に流行しているH I Vの特徴をより明らかにするため、これまで検討してきた地域をより広げ、多くのH I Vについて調べることが重要である。そしてH I V - 1およびH I V - 2を対象とする血清学的反応性の検討とともに、特にH I Vのenv領域の解析を行うことにより、ガーナ国内のH I V抗原の性状を明らかにし得ると考えられる。血清学的検討にはP A法、E L I S A法そしてwestern blot法などで抗原的特徴を明らかにし、同時に、特にH I V env領域を

PCRで増幅しその配列を求める。これらの解析を通してガーナに特有なHIVの候補を選択する。これらのenv配列からペプチドを作製し、これを抗原とする抗体検出系の開発そして単クローン抗体を作製する。特有なHIVをクローニングし、後の解析や診断法の開発に用いる。

前プロジェクトフェーズでは血清診断の確立とPCR法の導入によるHIVの確認が行われたが、PCR後の塩基配列の解析は国立感染症研究所で行われてきた。今回、分子生物学的解析法を導入し、HIVの性状解析を進めるとともに、molecular epidemiologyを行う。同時に無償資金協力によるP3実験室の導入により、ウイルス分離を積極的に行い、HIV-1や-2だけでなく、混合感染について明らかにすることが可能となる。これらを通して、ガーナにおけるHIVをより特異的で高感度な診断法の開発を行う。5年間のプロジェクトのうち、前半をガーナ国内のHIVについて解析を進めることを目標とし、後半を診断法開発に重点を移す。感染症プロジェクトの目標が野口研の研究結果を臨床医を通してガーナ国民の保健衛生の向上に役立てるものであるので、共同研究者である臨床医とともにHIV感染者のフォローアップにも力を入れ、HIV感染病態の把握にも努める。一方、コレブにある保健省のNational Public Health Reference Laboratoryでは多くのスクリーニング検査を行い、ガーナ国内の疫学解析の中心的データを提供している。そのconfirmationは十分に行われていないので、野口研ウイルスユニットで確立された種々の方法でconfirmationを行い、ガーナにおけるHIV検査の診断精度を高める目的で、相互に検体を交換し精度管理を導入する予定である。

以上のプロジェクト遂行のため、日本人専門家として国立感染症研究所の石川晃一氏が2年間の予定で派遣され、また短期専門家として分子生物学的解析のために各年度ごとに1名の派遣を行う。供与機材は分子生物学的解析の導入に伴い必要となる機器に限定した。これらの機器はプロジェクトのほかの研究にも共用される予定である。カウンターパート研修として、最初の2年間の各年度ごと6カ月間、テクニシャンを国立感染症研究所に派遣を予定した。国内委員会に東京医科歯科大学の山本直樹教授に加わっていただいたので、適時協力していただく。またウイルスユニットから東京医科歯科大学に留学していたMr. W. Ampofoが学位を取得して1999年3月に帰国し、ウイルス分離等に参加する予定である。

(2) Establishment of biosafety control system

1999年3月に無償資金協力によりP3実験室の建物が完成し、備品搬入据え付けが行われる。浄化槽の排水系統がまだ定まっておらず、新たな系統をつくるとすると1999年10月までには使用可能となる。西アフリカ地域の国立研究所内に設置されるP3施設と

しては初めてのことであり、今後ウイルスだけでなく、結核菌の薬剤耐性検査にも使用される予定である。そのため、施設全体の機器運用や実際の病原体取り扱い法のほか、多くの管理規定を確立する必要がある。ソフトウェアコントロールとして、病原体等安全規定 (Biosafety Level)、病原体等管理区域安全運営規則や指定実験室安全操作指針の作成、ハードウェアコントロールとして日常点検や定期点検の時期や方法を定めることが必要である。またこれら管理規定をもとに、実際の利用者の訓練も計画実施される。

野口研には最近Biosafety control committeeが環境省からの依頼により設立された(附属資料(4)-)。しかし、病原体の安全性レベルも決まっておらず、P3施設管理のすべての点について研修が必要である。安全管理主任者はウイルスユニットのMr. J.A.M. Brandfulに今回、決定した。施設機器管理者については決定していない。施設完成後、無償資金協力側でしばらく試運転・調整が行われ、その間に機器や運転管理について研修が行われる予定である。

安全管理主任者の研修がまず必要であるので、この施設の設計段階から加わっていた国立感染症研究所バイオセーフティ室の杉山室長にカウンターパート研修を依頼する予定である。3月にBMSAの国際研修が埼玉県柏市で行われるので、まず3週間の研修を受け全体を把握してもらう。その後、国立感染症研究所バイオセーフティ室で、BSLレベルの決定、種々の書類作成そして利用者訓練等の実際について研修を行う。ガーナに帰国後、長期専門家の石川晃一氏および短期専門家として杉山氏のサポートのもとに、実際の管理規定の作成や訓練計画、運用計画等を作成したのち、実際の運用になる予定である。その後もトラブル等が予想されるので、長期専門家による経過観察を行う。また定期点検計画および運用状況の把握を行い、再度短期専門家派遣により目的を達成する計画である。

供与機材については、再度久米設計に確認する必要があるが、種々の書類作成や利用者管理、施設管理等に用いるコンピューター一式が緊急に必要となる。また無償資金協力備品に含まれなかったP3実験室関連機器の購入も必要となるであろう。近い将来には、WHO等の視察も受け、国際的に認知される施設として確立する予定である。

- (3) Establishment of a diagnostic and surveillance system for viral hemorrhagic fever in Ghana: Viral study and vector study (Principal Investigator: Dr. M. Osei-Kwasii, Virology Unit and Mr. M.A. Appawu, Parasitology Unit)

ガーナ北部で黄熱病様症状を呈する患者の報告があり、血清抗体保有率は15~30%と報告されている。以前より、野口研ウイルスユニットがこの実験室診断にかかわっているが、いまだ不十分であり、血清診断やウイルス診断の確立が求められている。検体は

保健省ないし関連病院から集められる。1993年から毎年、全国から400検体程度が野口研に届けられるという。

研究プロジェクトは2つに分けられ、患者検体の実験室診断法の確立と媒介蚊のウイルス保有率や蚊の種類およびその分布を調べることである。両者のデータを有効に評価できるよう、対象地域をガーナ北部地域のうち疫学的に重要な2地方を選択し、まず黄熱病とデング熱ウイルスを対象とし、媒介蚊およびヒトの両方向から検討することにした。将来的には検体採取法等について保健省職員等を対象とするin country trainingを行うことが可能となるように考えたい。

ウイルス学的研究では、まず黄熱病やデング熱等のウイルス性出血熱臨床診断の定義を北部地域の臨床医や保健省職員とともに明らかにし、その定義に合う患者血清や地域の対照血清および患者検体を流行期に収集する。そして血清抗体検出法の確立とともに抗体保有状況を明らかにし、さらに細胞や動物を用いたウイルス分離法を確立する。抗体検査法としては市販の検査キットを使用する予定である。細胞培養はすでに多くの経験があるので、arbovirus分離のための実験室検査システムを確立する。将来的には他のウイルスの検出や分子生物学的解析法の確立が計画されているが、2年間のプロジェクト計画進行をともに評価したあとで再検討することになった。実際の検査方法等については長期専門家の石川晃一氏が相談に当たるが、実験室診断確立には短期専門家派遣とカウンターパート研修により技術移転が図られる予定である。ウイルス学的研究の部分は当地でエンクルマ前所長の強い希望でプロジェクトに入れられた経緯があり、専門家や研修の対応者は未定である。供与機材はウイルス接種に用いる検体の処理に用いる凍結乾燥機に決定した。

ベクター研究はウイルス学的研究と同一地域について行う計画で、流行期に媒介蚊を捕捉し、蚊の種類同定、液体窒素で凍結しアクラに運び、間接蛍光抗体法やRT-PCR法でウイルスを検出する。蚊についてはMr. Appawuが専門家であるので、蚊からのウイルス検出法は長期専門家の石川晃一氏が相談にのることにし、短期専門家派遣により深めることになる。一方、カウンターパート研修としてウイルス検出について短期間の研修を行う予定である。長崎大学熱帯医学研究所の五十嵐教授が候補としてあげられた。供与機材は捕捉した蚊をアクラまで運びそして検討までの間凍結保管するための液体窒素タンクがあげられた。液体窒素は当地で手に入れることが可能である。

* 共同研究者

共同研究者として野口研内ではウイルスユニットのMr. S. Aidoo、寄生虫ユニットのDr. Bosompenおよび実験動物のDr. P.G. Addoがあげられ、ほかMilitary Hospitalや

ほかの病院の臨床医が4名、日本側の共同研究者として国立感染症研究所エイズ研究センターの石川晃一氏および佐多徹太郎氏が名を連ねている。出血熱ウイルスでは、保健省職員および保健省関連病院医師が共同研究者としてあげられており、研究結果がNational programに生かされることが期待されている。

* カウンターパート研修候補者について

カウンターパート研修は1998年度4名で、それ以降は各年度3名になっている。サブプロジェクトが10件あるので、ガーナ側で各年度ごとに優先度を決めてから決定することになる。全員の希望を受け入れることは不可能であろう。今回、新規プロジェクトおよび緊急度に鑑み、1998および1999年度の候補者が決定され通知された。1998年度は、STDプロジェクトに参加するコレブ病院産婦人科医師と主任研究者、結核、バイオセーフティに関連する人が決定した。それぞれ1999年3月末までに出発する予定である。

* 基本的技術の長期専門家による技術講習会

複数の研究プロジェクトがPCR等の分子生物学的解析方法のカウンターパート研修を希望しているが、できれば長期専門家の石川晃一氏に短期講習会を野口研関係者を対象として行い、カウンターパート研修のワクの減少に対応することが望まれた。

* 無償資金協力による機材供与とプロジェクト方式技術協力による機材供与

事前に渡された無償資金協力関連機材リストとプロジェクト関連機材要望リストを照らし合わせ、実施協議で明らかとなった要望機材を考慮し、プロジェクト方式技術協力による機材供与リストを作成した。P3実験室および関連フロアの機器に関しては、無償資金協力のコンサルタントであるピンコー株式会社にカタログ等を問い合わせた後、最終調整することになった。

3 - 2 住血吸虫症および実験動物

本調査では、ガーナ大学野口研の所長以下、プロジェクト担当研究者と協議を行った。特に、Vaccine Preventable Diseasesに関する研究分野のうち、住血吸虫症ワクチン開発に関する研究ならびに感染症診断のための齧歯類コロニーの確立に関する研究について、プロジェクト担当研究者と個別に協議して、TSIに関し細部まで検討した。以下に、合意した点について、それらの概略を記す。

- (1) Development of potential vaccine candidate antigens for protection against schistosomiasis

- 1) 住血吸虫の感染に対し防御的に作用するモノクローナル抗体、もしくは病害作用の原因となる虫卵の産出を阻害するモノクローナル抗体の作製とその解析を、最初の2年間にまず実施する。このため寄生虫免疫学の長期専門家を、1999年4月から2年間派遣することとした。
- 2) これらのモノクローナル抗体の認識する抗原分子について明らかにし、これをコードする遺伝子の塩基配列を決定して、大腸菌に組み込み、組み換え蛋白を作製する。この研究は、上記の研究成果を踏まえつつ実施するため、2000年4月から開始することとし、分子寄生虫学の長期専門家を2年間派遣する。
- 3) これらの組み換え蛋白を用い、動物実験によりワクチンとしての有用性について検討するとともに、B細胞・T細胞抗原エピトープの決定を行い、合成ペプチドワクチンの開発に資する。このため、前半部分は、上記専門家および短期専門家と野口研側研究者により推進されるが、後半部分については、分子寄生虫学の専門家であり、かつエピトープ解析も可能な長期専門家を2002年から派遣する。
- 4) さらに、これらのワクチン候補分子について、流行地住民の免疫応答を解析し、また将来の人体への応用に備え、ワクチンとしての安全性や有効なアジュバントについて検討する。この部分の研究については、2001年以降に派遣されている長期専門家が野口研側研究者と協力して推進する。
- 5) 短期専門家は、上記の各研究の進展状況を勘案しつつ、研究推進にあたり最も適当な専門家を予算の範囲内で適宜派遣する。
- 6) また、カウンターパートトレーニングについては、分子寄生虫学の分野で、1998年度内に開始する。それ以降については、他分野の状況を勘案して協議し決定する。
- 7) さらに、保健省傘下の各州立病院の検査技術の向上に資するため、これらの検査技師を対象とする寄生虫病中級研修コースを年2回実施する。

(2) Establishment and characterization of rodent colonies for diagnosis of infections

- 1) 実験動物施設の新設に伴い、熱帯地域における実験動物の感染症のサーベイランスと、病原体のモニタリングのシステムを確立する。
- 2) SPF条件下での実験動物の維持管理システムを確立する。
- 3) ガーナに棲息する野生の齧歯類grass cutterの生理学的・解剖学的ならびに病理学的特徴を明らかにするとともに、その遺伝子マーカーや、さらには実験動物モデルとしての有用性について検討する。
- 4) grass cutterから病原微生物の感染実験等に供するため、細胞株を樹立する。

- 5) これらの研究を推進するため、わが国からは短期専門家を派遣するが、研究全体の推進に寄与するため日本側カウンターパートを特定する必要がある点でガーナ側研究担当者と意見が一致した。

3 - 3 ワクチン関連分野（麻疹関係）

調査対象の協力項目：

麻疹感染における免疫不全とプログラム細胞死 T S I - No. 6

カセナ・ナンカナ県における麻疹伝播に対する A I K - C 麻疹ワクチン効果 T S I - No. 7

(1) 麻疹感染における免疫不全、プログラム細胞死（アポトーシス）の研究

1) 背景

麻疹感染においては、ヘルパーTリンパ球増殖の抑制などの細胞性免疫能の抑制が著明に、かつ比較的長期にみられる。このため、二次感染症を来し、死亡に至ることがある。ところで、生体には、制御（コントロール）された細胞死がみられ、programmed cell death、apoptosis（アポトーシス）とよばれているが、麻疹ウイルス感染によっても、このような細胞死が生じている。これら免疫機能の変化は、麻疹ワクチン接種によってももたらされる。また、他の接種ワクチンの抗体産生や効果にも影響を及ぼす。しかし、このような麻疹ウイルス感染による免疫機能の変化の機序は、いまだ、完全に明確になっていない。

本研究では、ガーナにおける麻疹感染、麻疹ワクチン接種後の免疫状態や細胞死について検討する。この成果は、麻疹感染患者のよりよい治療管理の確立や麻疹ワクチン効果の評価に貢献すると思われる。

2) 目的

麻疹自然感染児と麻疹ワクチン接種児について、その免疫状態を比較する、また、その細胞死の違いを解析すること。

3) 研究担当ユニット、主要研究者

免疫学ユニット。Dr. Akanmori、Mr. Addae

4) 研究対象

麻疹感染患児30～40例、通常のSchwarz麻疹ワクチン接種者10～20例
コントロールとして、健常児（麻疹ワクチン未接種者）10～20例

5) スタディ時期、場所

1999年6月から実施予定。

アクラ市内の37 Military Hospital、近郊のAshiaman Health Centreにおいて、

ワクチン接種児と健常児（ワクチン未接種者）から血液検体を採取する。

次いで、麻疹流行予測時期の1999年12月から、37 Military Hospital、La Polyclinicにおいて、麻疹例より検体採取を行う。

1999年度後半から2000年度にかけて、検査、解析を行う。

2000年度末から2001年度初めには最終レポートを作成する。

6) 検査項目

F A C S スキャンを用いたFlow Cytometryにより、リンパ球phenotype、B、Tリンパ球、NK細胞などについて検索する。

麻疹ウイルス検索のために末梢血単核球の培養をB95aを用いて行う。

麻疹抗体価測定、IL-12などのサイトカインを測定

7) 専門家派遣

麻疹ウイルス培養の新しい方法（B95a培地）の技術移転が必要で、そのための専門家派遣が1999年度予定されている。

8) カウンターパート研修

F A C S スキャンの操作に関連して、Mr. Hammond（テクニシャン）の研修が1999年度に予定されている。

9) 主な購入必要機材

F A C S スキャン専用コンピューター、その関連コンピューターソフトウェアCell Quest Software、冷凍庫（-80℃）、Flow Cytometry用抗体、試薬。

10) 本研究に関するコメント

比較的小規模な研究であり、短期間で研究結果が得られると期待される。また、この研究はDr. Addaeが、三重で以前のカウンターパート研修の際に行った研究実績を発展させる面もある。技術的には、Flow Cytometry法はすでに技術移転されており、その検査は技術的に可能である。免疫不全の研究については、麻疹罹患時に高率にみられるビタミンA欠乏症との関係性においても検討してみる価値はあると思われる。

研究活動面では、対象者の登録、検体採取について、麻疹感染の流行状況の考慮のほか、臨床的定義の明確化が必要である。また、検体採取場所となる医療機関との十分な連携が不可欠である。

この研究成果を、具体的に、臨床の治療管理や公衆衛生を通じて、麻疹の重症化、死亡率の減少にどのように生かしていくかも検討課題になる。

必要な機材としては、F A C S スキャンと一緒に用いるコンピューターと解析用ソフトウェアの設置が不可欠である。ただ、これらの供与機材の購入は、早くとも1999年8月あたりになるので、それまでは完全な解析はできない。さらに、F A C S スキャ

ン検査に用いる抗体マーカー、試薬は高価であり、現地業務費による購入は難しいと予想され、これも供与機材に組み込む必要があると思われる。

(2) カセナ・ナンカナ県における麻疹伝播に対する A I K - C 麻疹ワクチン効果

1) 背景

麻疹感染によって、全世界で年間約 1 億人の子供たちが死亡しており、その予防は特に途上国において、大きな課題である。現在、麻疹ワクチンは E P I において、生後 9 カ月に接種されているが、麻疹感染は、それ以前の 6 カ月あたりからみられ、同年齢層では重症化しやすい。また、麻疹ワクチン接種率は他の E P I ワクチンに比べて低く、その要因として、他の E P I ワクチンとの時間的なずれが関与していると考えられる。

したがって、麻疹ワクチンのより早期の接種が望まれているが、母体から移行する抗麻疹抗体による干渉により、ワクチン効果が十分でないことは衆知の事実である。以前、高力価の Edmonston-Zagreb (E-Z) ワクチンが試みられたが、抗体産生能は十分であったものの、接種後の死亡率が高く、撤回された経緯がある。より安全で、効果のあるワクチンが求められているが、日本で製造されている A I K - C 麻疹ワクチンは、その有力な候補のひとつである。

野口研では、生後 6 カ月接種の A I K - C ワクチンに関して、主に免疫原性をみるためのワクチントライアルが、1993年から 2 年間、Asamankese において実施され、通常の 9 カ月接種の Schwarz ワクチンとの間で、抗体陽転率や副作用の出現率に差がないことが実証されている (Bulletin of WHO にすでに発表)。また、この研究では、生後 6 カ月までに、80% の小児で麻疹移行抗体が消失していることが認められた。

現在の E P I の麻疹ワクチンのスケジュール、ワクチン株を変更していくためには、当該ワクチンの供給、コストの検討とともに、その効果を明確にするための、広範なフィールドトライアルが必要である。

そこで、今回は、ガーナ北部の Upper East Region のカセナ・ナンカナ県において、大規模なワクチンスタディを実施することになった。

2) 目的

麻疹伝播における、生後 6 カ月接種の A I K - C ワクチンの影響、効果を検討するため、生後 9 カ月接種 Schwarz ワクチンとの検討、比較を以下の項目について行う。

接種後麻疹抗体価。全体的な疾患罹患率、死亡率、麻疹罹患率、死亡率。

副作用の内容、出現率。

3) 担当ユニット、主要研究者

疫学、ウイルス学。Dr. Koram, Prof. Nkrumah, Dr. Osei-Kwasi

4) スタディ地域

ガーナ北部のUpper East Regionのカセナ・ナンカナ県(総人口約14万人)。同県内には50~60のoutreach centreがある。麻疹罹患数は年間250~700、麻疹ワクチン接種率は50%前後である。同地区では、過去、大規模なビタミンA補給プログラム(VAST)が実施され、サーベイランスシステム - Navrongo Demographic Surveillance System (NDS) が確立している。

5) タイムスケジュール

1999年7月から開始する予定である。まず、準備会議として、保健省、Navrongo Health Research Centre、地域の医療保健関係機関、コミュニティーのリーダーらとの会議がもたれる。次いで、フィールドワーカーの採用、トレーニングを行うとともに、ロジスティックスの準備、ワクチン、機材の準備を進める。

その後、対象者登録、分類を出生コホートのランダム化により実施する。つまり、すでに確立しているNDSの出生コホートをもとに、outreach centreをユニットにして、randomizationを行い、A、Bの2群に分ける。最終的には、全対象者数は4000人で、各群2000人ずつに分けることになる。

ワクチン接種は1999年10月から実施予定である。A群の小児には、AIK-Cワクチンを生後6カ月に、B群には、Schwarzワクチンを9カ月に接種する。約1年間、登録、接種を実施する。接種後、NDSを通じて、小児のモニター、フォローアップを行い、副作用のチェック、麻疹および他の疾患の罹患、死亡を記録する。また、各群150名の小児から抗体価測定のための血液採取を行う。

これらのデータをエントリーし、解析を行い、レポートを作成する。

6) 検査

麻疹抗体価の測定

血球凝集阻止法(HI法)、中和抗体NT法で検査されるが、その方法は、野口研ウイルス学ユニットで確立されている。

麻疹IgM抗体測定

麻疹臨床診断例について、その確定診断のために、野口研ウイルス学ユニットでの麻疹IgM抗体測定が計画されている。

ワクチン力価の測定

各麻疹ワクチンについて、抗原量確認のために、適宜、ワクチン力価測定を行う。

7) 専門家派遣

長期専門家が全体のスタディのスーパーバイズの支援を行い、また、短期専門家により、より技術的な側面で協力する。

8) カウンターパート研修は特に予定していない。

9) ワクチンの供給

A I K - C ワクチン (北里研究所、日本細菌製剤協会から供与)

Schwarz ワクチン (E P I - U N I C E F から供与)

黄熱病 ワクチン (保健省もしくは U N I C E F から)

10) 主な購入必要機材

検体保存のための冷凍庫、データエントリーのためのコンピューター、フィールドワークのためのオートバイの新規購入が求められている。

11) 本研究に関するコメント

前所長 Prof. Nkrumah がイニシアティブを発揮し、推進しており、WHO から注目されており、モチベーションは高い。J I C A プロジェクトとしては、主に技術的な面をサポートすることになる。

フィールドが遠隔地であり、フィールドワークに対するモニターに不利な面もあり、問題もあるが、確立しているサーベイランスシステムの活用やインターネットを介してのコミュニケーションで克服できると期待される。1つの地域で、E P I ワクチンスケジュールを変更することになるので、保健省の認可が必要である。スタディ中も保健省の地元機関との連携は欠かせない。検査については、精度管理のためのダブルチェックが必要となるかもしれない。

ワクチンの供給については、A I K - C ワクチンが適切な時期に必要な量が得られるか、黄熱ワクチンの供給は確保できるかが課題である。

オートバイの購入、使用が要望されているが、J I C A 供与機材として購入可能かどうか検討が必要である。野口研の所有にして、継続性のある使用を明確にする必要がある。

アクラからの旅費や現地での活動等で出費が大きくなる可能性がある。予算を確保維持するためには、詳細な活動計画の作成、活動の積算、効率的な使用が必要である。また、スタッフの人件費については、基本的には J I C A から拠出できないので、検討が必要である。

3-4 結核分野

調査目的：

当プロジェクトにかかる結核対策関連分野の活動について、先般の実施協議における合意事項についてさらに具体的な内容を先方関係者と協議する。

調査方法：

野口研のほか保健省Central Tuberculosis Unit（国の結核対策担当課）、同Public Health Reference Laboratory、Korle-Bu Teaching Hospital（ガーナ大学医学部付属病院を兼ねる）および敷設の胸部診療所などを訪問し関係者と協議をし、その結果に基づいてプロジェクトのあり方を目的に沿って検討した。その結果を「覚書」として要約し、野口研所長と森団員が署名した。

調査結果：

以下に調査結果を協議内容と森団員の所感を交えて記述する。野口研と森団員の合意内容の要約は「覚書」として別添する（附属資料(3)）。

(1) ガーナの結核問題の現状とプロジェクトの意義

ガーナの結核発生状況を患者登録件数からみると、1996年は全結核58.6（人口10万対）、初回治療塗抹陽性36.3となっている。ただし後者の推定値は100とされているので、発生患者の36%だけが診断され、登録されているに過ぎないことが知られる。この推定値からみたガーナの結核蔓延の水準はアフリカ諸国のなかでは中等度であるが、日本の約3倍、主要欧米国の20倍程度である。

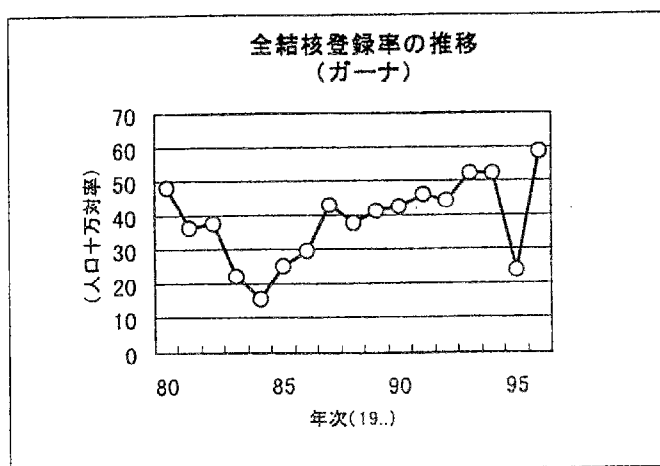


図3-1

また全結核の登録率の推移は図3-1に示すとおりである。不連続な変化が起こるこ

とは対策活動の不安定さや統計の信頼性の低さを反映するものであろう。それでも徐々に上昇する全般的な傾向は、患者発見サービスや登録制度の向上のためと思われるが、一方、エイズ流行による疫学的な悪化の可能性も考慮する必要がある。

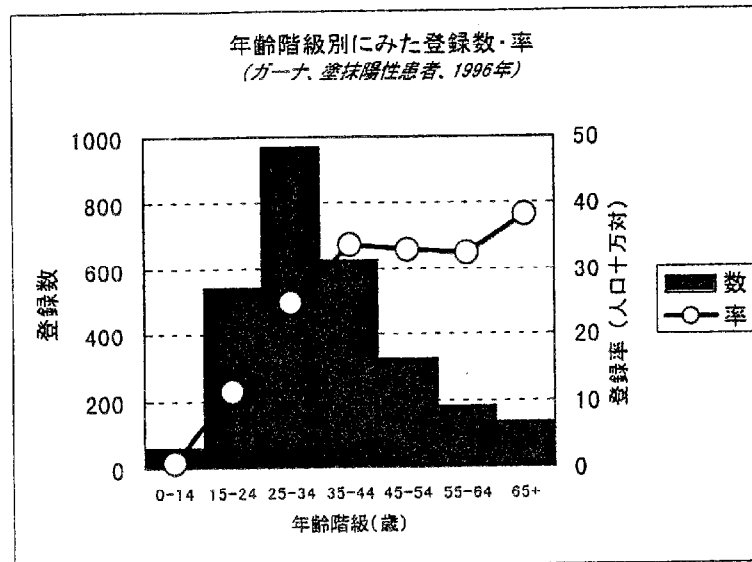


図 3-2

患者の年齢構成、年齢階級別新登録率を図 3-2 に示した。日本などに比較して結核発生ははるかに若年層に偏っており、社会経済的に活発な階層が結核の犠牲になっていることがあらためて知られる。これは途上国一般にみられる結核問題の深刻な姿である。

このような状況のなかで国としての本格的な結核対策（国家結核対策計画 NTP ; National Tuberculosis Programme）が始まったのは1993年とされる。デンマーク政府開発援助（DANIDA）が1998年まで援助を行い、DOTSを含む体系的な対策を導入していった。対策としてWHOの推奨するDOTS戦略（対面服薬指導を中核にした治療管理方策）がどの程度採用されているかをみると、これは1996年の時点で人口の19%、また患者の33%をカバーしている。これらの指標は全アフリカからみてやや立ち後れている（それぞれ46%、45%）。また患者発見（診断）の状況をみると、DOTS採用地域では新しい患者の76%が塗抹検査で診断されているのに対して、この割合は全国的にわずかに36%に過ぎず、非DOTS地域での診断はその精度にかなり問題があることがうかがわれる。1995年登録患者のDOTS地域での治療成績は「治療成功」が56%とあまり芳しくない（WHOの達成目標は85%、成功以外では脱落11.4%、死亡10.8%、転出8.6%など）。

1998年に行われたNTP Reviewによれば、対策の問題として「監督・モニタリング、情報管理」に問題が多いことと並んで「検査サービス」については職員の不足、結核菌培

養機能の欠如、精度管理の欠如、等々問題が多いことが指摘されている。関係者との面談や施設の視察もこれを裏づける。また、これはすでに本プロジェクトにかかる長期調査で鹿住専門家が詳しい視察で繰り返し指摘しているとおりである。

なお、NTPを主管する保健省中央結核課(Central Tuberculosis Unit)はこじんまりした組織ではあるが、3人の医官(うち1人は結核研究所でのJICA集団結核対策研修の1996年卒業生)は士気も高く、本プロジェクトに対しても前向きに大きな期待をしている。一方、保健省側での結核菌検査関連の本来的な担当機関は公衆衛生レファランスラボラトリーであるが、DANIDAが退いた現状では野口研と業務のうえで競合する力はないと思われる。

本プロジェクト(野口記念医学研究所感染症対策プロジェクト)が、野口研の立場からこの国の結核対策の向上に積極的にかかわろうとすることはこのような結核問題の状況に鑑みてきわめて意義が深い。

(2)他の外国からの援助

上にふれたようにDANIDAが1993年以来、抗結核薬をはじめいろいろな面で援助をしてきた。またDANIDAは1997年には立派な合同プログラムレビューを行い、中間的な総括を行っている。だが、1998年以降はデンマーク政府の援助の方式が結核単独宛でなく保健医療全般に切り替えられたため、NTPとしては資金を失う危険ができた。ほかの外国からのNTPに対する援助はない。

(3)プロジェクトR/Dに記載された計画

R/Dの記載によるプロジェクトの結核研究の内容を整理してみた。これによれば、当研究所の研究および研修機能を他の公衆衛生機関との連携において強化することが目的とされている。そのプロジェクト出力のなかに対象疾患としての結核に関連して以下の2項が含まれている。

ガーナにおける結核のレファレンスおよび研究のためのラボラトリーを確立すること。

感染症研究および対策における人材育成を行うこと。

これらの出力を得るための活動として、結核に関しては次の2つが課題となっている。

結核菌の検出・同定、薬剤感受性に関する研究、

ガーナにおける結核治療のコンプライアンスに関する社会経済要因の研究。

これらは先にプロジェクト事前調査の段階で先方から提案された多くの課題のなかからプロジェクトの目的に照らして適切なものとして認められたものである。

これらの研究が国の実態に即したものとなるために、および研究を効果的に推進するなかで野口研が国の結核対策に上記のように貢献できるためには、保健省が主管している国家結核対策計画（NTP）との緊密な連携が必須である。

先に日本、ガーナ双方が署名したR/Dに付されたTSIによれば、関連するプロジェクトの活動をさらに以下のように細分して記述している。

1) 研究

結核菌の検出

結核菌薬剤感受性検査

結核治療における患者コンプライアンス

結核菌塗抹検査における精度管理

2) 研修

中堅技術者研修

3) 専門家派遣：長期および短期

結核菌検査技術

結核対策

4) カウンターパート研修

結核菌検査技術

結核対策

臨床

5) 機材供与

(4) プロジェクト実施の方法に関する協議・了解事項など

1) 結核菌の検査・研究関係の体制づくり

この研究所には結核菌を検査した経験がほとんどない。この関連の研究課題を出しているのは細菌学部長（Dr. Akpedonu）であるが、彼女自身もしかり、部下の検査技師たちもそうである。彼女によれば、今後いまいる検査技師を3チームに分割し、そのひとつに結核菌検査を専従させる計画の由である（所長に確認、ただしその人数は1人だけかも知れないとのこと）。このことは体制づくりとして非常に意味あることと思われる。

その技師を1999年度のカウンターパートで結核研究所の国際コースに参加させる（研修期間をコース終了後2～3カ月延長して十分な技術を習得させるよう希望）としている。塗抹検査に関しては、全国のNTPの業務の精度管理、職員の再訓練まで行う立場に立つ人なので資質が相当問題になろう。結核研究所での研修終了後も、専

専門家による業務内訓練が必要と思われる。

また部長自身は本年度から来年度にかけてSTDの研修（感染研）と結核の研修（結核研究所）を受けることになっている。部長は自ら検査を行わないので、研修では精度管理や結核対策における結核菌検査の意義についてしっかり認識をしてもらえばいいと思われる。

2) 結核菌関連の活動の計画

T S I活動の“2”（identification）は、P3施設の結核菌培養機能の立ち上げと小規模な薬剤感受性検査の試行と理解する。しかしこの期間内にはおそらく感受性検査にまでは至れないと思われる。

結核菌検査の精度管理と研修は重要な活動であるが、最も重要な技術が塗抹検査であり、それに付随する記録・報告、Logistics managementである。このプロジェクトの活動の受け皿になるのはNTPの職員（検査技師）であり、また場合によると医師や医療助手も含まれよう。このことは野口研、NTPともに積極的に認めているとおりである。その実施時期としてT S Iには第3年目以降となっているが、これはJICAプロジェクト「中堅技術者養成」の枠で行うのに、その前にマラリアについて同様の事業が入っているからだと聞いた。少し遅い感じもするが、それまでの期間は野口研自身のスタッフの訓練を兼ねて小規模な研修の経験を積むのに当てることが考えられる。また菌検査技術の精度管理は国際的にも重要な研究課題となっているので、野口研のスタッフがその気になれば研究課題として国際的な場で発表するだけのものはいくらでもでてくるはずである。

薬剤感受性検査は、どこでもそうだが、その技術的な難しさがわかるまで時間がかかることと思う。しかしなんとかこれを克服して最終的には全国の薬剤耐性サーベイランスシステムの確立にまで進めるよう期待したい。Drug Resistance Surveillance (DRS)も結核菌検査の精度管理と並んでWHO主導で世界的なトレンドとなっているから、この検査に関しては国際的に評価され得る研究テーマがいくつでもみつきりそうである。ただし病院の患者の検査を便利屋的に受け入れ、本来的なことがおろそかにならないよう望まれる。

なお、結核菌の培養は卵培地法（Loewenstein-Jensen法）により行うことを確認した。

3) 患者コンプライアンスに関する研究

この研究課題は、すでにこの国で始まっているDOTSの改善という方向で行うべきものであろうと思う。NTPで聞いたことだが、この類のテーマについては保健省の周辺でいくつか同様の研究課題が進行中とのことである。プロジェクトとして取り

組むのであれば、それらの二番煎じにならないよう、オペレーショナルな性格を打ち出したものにすべきであろう。残念ながら今回会った担当のDr. Koramにはこの点についてあまり積極的な姿勢がみられず「社会学者にやらせるから…」と、逃げの姿勢がありありであった。この点については所長にも意見を言い、覚書にも入れておいたが、1960年代にすでに克服されてしまった、すべてを患者の欠陥に求めようとする古典的な接近を繰り返すことはプロジェクトとしては避けたいと思う。この研究についてはDr. Koramが拒否しない限りしっかりした（短期）専門家の指導のもとにプロトコルを作成し、基礎調査ないしパイロット研究を行ってから本調査に進む必要がある。結論的には、むしろより積極的にDOTS推進のための研究にした方がいいのではないか。

なお、今のところ結核/HIVの研究課題はない。しかしこの国の結核問題を考えるとき、そして傍らでHIVの対策研究をしているときにこのテーマがないのは片手落ちのように思われる。HIV側の研究の進展もにらんで、将来の発展過程のなかでこのような方面への拡大も考慮すべきである。治療コンプライアンスの関連要因として取り込むことも可能と思われる。

(5) カウンターパート研修

1998年度はDr. Akpedonu、STD関連と合わせての研修であるが、結核に関しては結核対策の基礎を結核研究所にて研修する。

1999年の研修は細菌学科技師に結核菌塗抹・培養検査を研修させる。必要に応じて研修期間を延長して十分な技術の習得を行わせる。2000年以降も技師の研修を行いたい。

カウンターパート研修では、特に医師では、できる限り保健省の現場職員を結核研究所の国際研修コースで研修させたい。このことも双方で確認して覚書に入れた。

(6) 専門家派遣

基本的にはP3施設の立ち上げと検査技師のカウンターパート研修が終了してから早い時期（2000年3月ごろ）からの長期専門家の駐在がやはり望ましい。しかし、所内の結核菌検査体制（人員の配置やNTPとの関連の構築など）の整備を見定めること、結核菌関連の中堅技術者研修などの都合を合わせ考えれば、長期専門家の駐在は現行TSIのように2001年とするのもいいのかも知れない。ただし、その間には短期専門家を年1度（2カ月、できれば1カ月を2回）くらい派遣する必要がある。

結核対策専門家については治療コンプライアンス研究の初期と中間、それに薬剤感受性サーベイランスの当初（設計、標本抽出など）に関して短期の派遣が必要であろう。

(7) 機材供与と施設に関して

培養検査については安全設備を含めてP3施設に装備されていないものをよく確認してから供与する必要がある。他の検査部門と共用ができるもの、できないものについても検討すべきであろう。

(8) 全般的な問題

当初から問題になっていたことも多いが、全般的なことで今回の調査で確認したこと、明らかになった点をまとめると以下のようなになる。いうまでもないことだが、基本的にはカウンターパートの「動機づけ」によって解決されることであろう。

1) 野口研が結核に関して経験がほとんどないこと

細菌学の分野でも、疫学の分野でも同様である。これについては彼ら自身も認めている点で問題はない。しかし、できるだけ短期間のうちに技術水準を上げるためのそれなりの努力が双方で必要である。これについては、菌検査に関しては結核専従チームの編成が考えられているようなので、これが実現すればひとつのいい解決になると思われる。技師に志気の高い優秀な人物が得られることが望まれる。

2) 野口研と対策現場（保健省）の連携の弱さ

プロジェクトに対する保健省の期待はよく伝わってくるが、これと野口研の意思のかみ合い方がよくみえない。両者の間に「協議会」のような組織的なつながりがいまのところはないらしい。この点で所長が、当方の提案に前向きな回答（Joint Working Groupの設置）をくれたことには励まされる。NTPサイドも歓迎のようであった。この問題は要員の研修や精度管理のような問題ではもちろんのこと、研究課題そのものの実施のなかでも、患者の調査や菌株の収集に際しての現場の協力という問題になってくるであろう。プロジェクトが両者を結びつける役割を果たせばこんな有意義なことはないと思われる。

3) 行政サービスと研究

「要員の訓練はもちろんのこと、精度管理や薬剤耐性サーベイランスは重要な結核対策の活動であり、その意味で行政サービスである。しかし同時にこれはこの国では野口研ならではの高い技術を要求するので、当面はこの施設が保健省に協力してこの事業を行う。その過程で野口研は関連の戦略的研究を行う。」本プロジェクトに関するこのような理解が野口研のカウンターパートや関係者にどのくらい浸透するかはかなり重要な問題であろう（担当のDr. Akpedonuは「わかった」といっているが）。この点でプロジェクトとしては彼らの業務をできるだけ「研究」につなげ、学会などで公表の機会を与えるなどして動機づけをする考慮が必要と考えられる。

4) その他

上記3)と関連するが、野口研所長の私案として野口研の将来の機能のひとつに「保健情報センター」がある由である。薬剤感受性サーベイランス事業などはこの構想によく適合する。また検査情報の信頼性向上を図るために野口研のもうひとつの機能であるレファレンス活動による現場の支援（精度管理も含めて）も、このなかに位置づけることもできる。

4. その他

本プロジェクトの要請書受理から今日に至るまでのフローチャートが無償資金協力および前プロジェクト（ガーナ国野口記念医学研究所プロジェクト(Ⅱ)）との関係を含めて以下に示す。

表 4 - 1

	94年 // 96年	97年	98年	99年	00年
要請書受理	10月				
事前調査		3~4月			
長期調査		7~8月			
実施協議 調査				12月 (1月開始予定)	
無償資金 協力	4月 要請書受理	8月 B/D調査	11月 B/D署名	1月 E/N署名①	7月-----3月 施行--(第1期)-完工 10月 1月-----1月 E/N署名② 施行---(第2期)---完工
前プロ技	91.4 //-----96.9	96.10----	(F/U)---	97.9	

なお、無償資金協力は、第1期工事（P3実験室建設）が1997年8月に施工し、1999年3月に完工、第2期工事（動物舎、コンファレンスルーム、既存施設改修）は1999年1月に施工し、2000年1月完工予定である。なお、本協力に関係する既存施設改修は1999年12月から2000年1月の約45日間の工事予定で、停電が約1日である。

附 属 資 料

(1) 討議議事録 (R / D)

(2) 暫定実施計画書 (T S I)

(3) 結核分野Memorandum

(4) 収集資料

A I K - C の論文

A I K - C に関する計画書

麻疹の免疫不全とアポトーシス

ガーナ国Biosafety Guideline策定審議会開催案内

ガーナ国Biosafety Guideline (Draft)

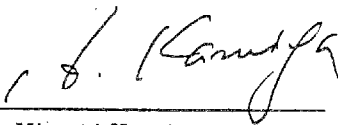
RECORD OF DISCUSSIONS
BETWEEN JAPANESE IMPLEMENTATION STUDY TEAM
AND AUTHORITIES CONCERNED OF
THE GOVERNMENT OF
THE REPUBLIC OF GHANA
ON JAPANESE TECHNICAL COOPERATION
FOR THE INFECTIOUS DISEASES PROJECT
AT THE NOGUCHI MEMORIAL INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH

The Japanese Implementation Study Team organized by the Japan International Cooperation Agency and headed by Dr. Hitoshi Kamiya, Director, Mie National Hospital, Japan (hereinafter referred to as the "Team"), visited the Republic of Ghana from December 8 to December 15, 1998, for the purpose of working out the details of the technical cooperation program concerning the Infectious Diseases Project at the Noguchi Memorial Institute for Medical Research in the Republic of Ghana.

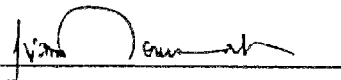
During its stay, the Team exchanged views and had a series of discussions with the Ghanaian authorities concerned with respect to desirable measures to be taken by both Governments for the successful implementation of the above-mentioned Project.

As a result of the discussions, the Team and the Ghanaian authorities concerned agreed to recommend to their respective Governments the matters referred to in the document attached hereto.

Accra, Ghana
December 15, 1998



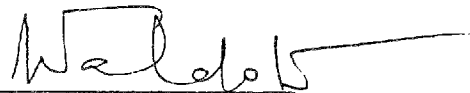
Dr. Hitoshi Kamiya
Leader
Japanese Implementation Study Team
Japan International Cooperation Agency
Japan



Professor Ivan Addae-Mensah
Vice-Chancellor,
University of Ghana,
The Republic of Ghana



Dr. Abdulai Issaka Tinorgah
Director of Medical Services
Ministry of Health
The Republic of Ghana



Dr. William Adote
Director, International Economic
Relation Division
Ministry of Finance
The Republic of Ghana

ATTACHED DOCUMENT

I. COOPERATION BETWEEN BOTH GOVERNMENTS

1. The Government of the Republic of Ghana will implement the Infectious Diseases Project at the Noguchi Memorial Institute for Medical Research (hereinafter referred to as "the Project") in cooperation with the Government of Japan.
2. The Project will be implemented in accordance with the Master Plan which is given in ANNEX I.

II. MEASURES TO BE TAKEN BY THE GOVERNMENT OF JAPAN

In accordance with the laws and regulations in force in Japan, the Government of Japan will take, at its own expense, the following measures through the Japan International Cooperation Agency (hereinafter referred to as "JICA") according to the normal procedures under the technical cooperation scheme of Japan.

1. DISPATCH OF JAPANESE EXPERTS

The Government of Japan will provide the services of the Japanese experts as listed in ANNEX II.

2. PROVISION OF MACHINERY AND EQUIPMENT

The Government of Japan will provide such machinery, equipment and other materials (hereinafter referred to as the "Equipment") necessary for the implementation of the Project as listed in ANNEX III. The Equipment will become the property of the Government of the Republic of Ghana upon being delivered C.I.F. to the Ghanaian authorities concerned at the ports and/or airports of disembarkation.

3. TRAINING OF THE GHANAIAN PERSONNEL IN JAPAN

The Government of Japan will receive Ghanaian personnel connected with the Project for technical training and/or a study tour in Japan.

4. SPECIAL MEASURES FOR THE MIDDLE LEVEL TRAINEES

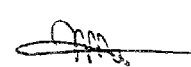
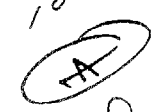
TRAINING PROGRAM

To ensure the smooth implementation of the Project, the Government of Japan will take special measures through JICA with the purpose of supplementing a portion of the local cost expenditures necessary for the execution of the middle level trainees training program of the Project.

III. MEASURES TO BE TAKEN BY THE GOVERNMENT OF THE REPUBLIC OF GHANA

1. The Government of the Republic of Ghana will take necessary measures to ensure self-reliant operation of the Project during and after the period of Japanese technical cooperation, through the full and active involvement of all related authorities, beneficiary groups and institutions in the Project.

2. The Government of the Republic of Ghana will ensure that the technologies and knowledge acquired by the Ghanaian nationals as a result of the Japanese technical cooperation will contribute to the economic and social development of the Republic of Ghana.
3. The Government of the Republic of Ghana will grant in the Republic of Ghana, privileges, exemptions and benefits as listed in ANNEX IV and will grant privileges, exemptions and benefits no less favorable than those granted to experts of third countries or international organizations performing similar missions to the Japanese experts referred to in II-1 above and their families.
4. The Government of the Republic of Ghana will ensure that the Equipment referred to in II-2 above will be utilized effectively for the implementation of the Project in consultation with the Japanese experts referred to in ANNEX II.
5. The Government of the Republic of Ghana will take necessary measures to ensure that the knowledge and experience acquired by the Ghanaian personnel through technical training in Japan will be utilized effectively in the implementation of the Project.
6. In accordance with the laws and regulations in force in the Republic of Ghana, the Government of the Republic of Ghana will take necessary measures to provide at its own expense for the Project:
 - (1) Services of the Ghanaian counterpart personnel and administrative personnel as listed in ANNEX V;
 - (2) Land, buildings and facilities as listed in ANNEX VI;
 - (3) Supply or replacement of machinery, equipment, instruments, vehicles, tools, spare parts and any other materials necessary for the implementation of the Project other than the Equipment provided through JICA under II-2 above;
 - (4) Means of transportation and travel allowances for the Japanese experts for official travel within the Republic of Ghana; and
 - (5) Suitably furnished accommodations for the Japanese experts and their families.
7. In accordance with the laws and regulations in force in the Republic of Ghana, the Government of the Republic of Ghana will take necessary measures to meet:
 - (1) Expenses necessary for the transportation within the Republic of Ghana of the Equipment referred to in II-2 above as well as for the installation, operation and maintenance thereof;
 - (2) Customs duties, internal taxes and any other charges imposed in the Republic of Ghana on the Equipment referred to in II-2 above; and
 - (3) Running expenses necessary for the implementation of the Project.
8. The Government of the Republic of Ghana will take necessary measures to issue temporary licenses of medical practice to the Japanese experts who are well-qualified to practice medicine in accordance with prevailing laws and regulations in force in Japan, upon their arrival in the Republic of Ghana.


10/15

WAL

IV. ADMINISTRATION OF THE PROJECT

1. The Vice-chancellor of the University of Ghana, the Republic of Ghana, will bear overall responsibility for successful implementation of the Project.
2. The Director of the Noguchi Memorial Institute for Medical Research, the Republic of Ghana, as Head of the Project, will be responsible for the administrative and managerial and technical matters of the Project.
3. The Japanese Chief Advisor will provide necessary recommendations and advice to the Head of the Project on any matters pertaining to the implementation of the Project.
4. The Japanese Experts will provide necessary technical guidance and advice to the Ghanaian counterpart personnel on technical matters pertaining to the implementation of the Project.
5. For the effective and successful implementation of technical cooperation for the Project, a Joint Coordinating Committee will be established whose functions and composition are described in ANNEX VII.

V. JOINT EVALUATION

Evaluation of the Project will be conducted jointly by the two Governments, through JICA and Ghanaian authorities concerned, at the middle and during the last six (6) months of the cooperation term in order to examine the level of achievement.

VI. CLAIMS AGAINST JAPANESE EXPERTS (INDEMNITY)

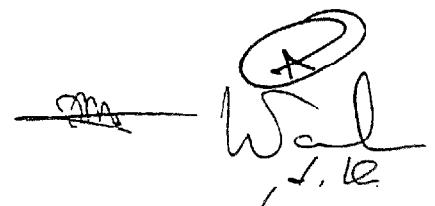
The Government of the Republic of Ghana shall bear claims, if any arises, against the Japanese experts engaged in technical cooperation for the Project resulting from, occurring in the course of, or otherwise connected with the discharge of their official functions in the Republic of Ghana except for those arising from the willful misconduct or gross negligence of the Japanese experts.

VII. MUTUAL CONSULTATION

There will be mutual consultation between the two Governments on any major issues arising from, or in connection with this Attached Document.

VIII. MEASURES TO PROMOTE UNDERSTANDING OF AND SUPPORT FOR THE PROJECT.

For the purpose of promoting support for the Project among the people of the Republic of Ghana, the Government of the Republic of Ghana will take appropriate measures to make the Project widely known to the people of the Republic of Ghana.

The block contains two handwritten signatures. The first is a simple signature, possibly 'W. A. A.', with a horizontal line underneath. The second is a more stylized signature, possibly 'W. A. A.', with a date '1.12' written below it. There is also a circled 'A' above the second signature.

IX. TERM OF COOPERATION

The duration of the technical cooperation for the Project under this Attached Document will be five (5) years from 1 January 1999.

~~AKA~~
AK
WZL

ANNEX

I. MASTER PLAN

1. Overall Goal

To control infectious diseases in Ghana.

2. Project Purpose

To strengthen relevant research and training capacity of the Noguchi Memorial Institute for Medical Research in collaboration with other public health institutions.

3. Output of the Project

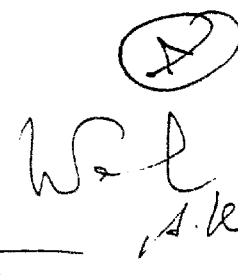
- (1) To delineate the epidemiology and pathogenesis of HIV/AIDS and STD in Ghana.
- (2) To establish a reference and research laboratory for tuberculosis (TB) in Ghana.
- (3) To delineate the epidemiology and pathogenesis of vaccine preventable diseases, and thus contribute to vaccine development.
- (4) To establish bio-safety control system.
- (5) To develop manpower in infectious diseases research and control.

4. Activities of the Project

- (1) To conduct research in the following areas:
 - 1) HIV/AIDS and STD, Tuberculosis
 - Molecular and antigenic characterization of HIV strains in Ghana.
 - Sexually transmitted diseases and female reproductive health.
 - Characterization of mycobacterial agents of tuberculosis and their antimicrobial sensitivity patterns in Ghana.
 - Socio-economic determinants of non-compliance to tuberculosis treatment in Ghana.
 - 2) Vaccine Preventable Diseases
 - Establishment of a diagnostic and surveillance system for viral hemorrhagic fevers in Ghana: Viral and Vector studies.
 - Immune dysfunction and apoptosis in measles infection.
 - The effect of AIK-C measles vaccination on measles transmission in the Kassena Nankana District.
 - Development of potential vaccine candidate antigens for protection against schistosomiasis.
 - Establishment and characterization of rodent colonies for diagnosis of infections.
- (2) To establish local competence for the operation of the biosafety facility.
- (3) To conduct training of health personnel at the Noguchi Memorial Institute for Medical Research.

II. LIST OF JAPANESE EXPERTS

- (1). Chief Advisor (one from the expertise in (3) below)
- (2). Coordinator
- (3). Experts in the following fields:
 - 1) Immunology
 - 2) Virology


~~W. L.~~

- 3) Bacteriology
- 4) Epidemiology
- 5) Parasitology
- 6) Bio-safety
- 7) Animal Care
- 8) Other related fields mutually agreed upon as necessary

III. LIST OF MACHINERY AND EQUIPMENT

1. Machinery and equipment for:

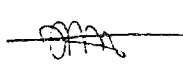
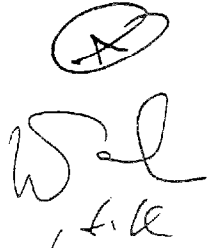
- 1) Immunology
- 2) Virology
- 3) Bacteriology
- 4) Epidemiology
- 5) Parasitology
- 6) Other related fields mutually agreed upon as necessary

IV. LIST OF PRIVILEGES, EXEMPTIONS AND BENEFITS FOR JAPANESE EXPERTS

1. Exemptions from income tax and charges of any kind imposed on or in connection with the living allowances remitted from abroad.
2. Exemption from import and export duties and any other charges imposed on personal and household effects, including one motor vehicle per family, which may be brought in from abroad or taken out of the Republic of Ghana.
3. In case of an accident or emergency, the Government of the Republic of Ghana will use all its available means to provide medical and other necessary assistance to the Japanese experts and their families.

V. LIST OF GHANAIAN COUNTERPART AND ADMINISTRATIVE PERSONNEL

1. The Director of the Noguchi Memorial Institute for Medical Research
2. The Director of Medical Services, Ministry of Health
3. Counterpart personnel in the following fields:
 - 1) Immunology
 - 2) Virology
 - 3) Bacteriology
 - 4) Epidemiology
 - 5) Parasitology
 - 6) Bio-safety
 - 7) Animal Care
 - 8) Other related fields mutually agreed upon as necessary
4. Administrative personnel
 - (1) Administration
 - (2) Accounting
 - (3) Secretary for Japanese chief advisor
 - (4) Clerical workers for Japanese experts
 - (5) Drivers
 - (6) Other support staff mutually agreed upon as necessary

VI. LIST OF LAND, BUILDINGS AND FACILITIES

1. Land
2. Buildings and Facilities
 - (1) Sufficient facilities for the implementation of the Project
 - (2) Offices and other necessary facilities for the Japanese experts
 - (3) Facilities and services such as electricity, gas, and water supply, sewerage systems, telephone, and furniture necessary for the Project activities
 - (4) Transportation facilities for the implementation of the Project
 - (5) Other facilities mutually agreed upon as necessary

VII. JOINT COORDINATING COMMITTEE

1. Functions

The Joint Coordinating Committee will meet at least once a year and whenever necessity arises, and work:

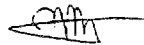
 - (1) To formulate an Annual Work Plan for the Project in line with the Tentative Schedule of Implementation formulated under the framework of this Record of Discussions;
 - (2) To review the overall progress of the technical cooperation program as well as the achievements of the above-mentioned Annual Work Plan;
 - (3) To review and exchange views on major issues arising from or in connection with the Project activities;
 - (4) To enhance inter-institutional collaboration among the Project participating organizations.
2. Composition
 - (1) Chairman: Director of the Noguchi Memorial Institute for Medical Research
 - (2) Members:
 - Ghanaian Side:
 - (a) Administrative Secretary of the Noguchi Memorial Institute for Medical Research
 - (b) Principal Investigators of research activities
 - (c) Dean of Faculty of Social Science or his/her representative
 - (d) Dean of Faculty of Science or his/her representative
 - (e) Dean of the University of Ghana Medical School or his/her representative
 - (f) Director of Medical Services or a representative of the Ministry of Health
 - (g) Director of Health Research, Ministry of Health or his/her representative.
 - (h) Head of Laboratory Services, Ministry of Health or his/her representative.
 - (i) Head, Disease Control Unit, Ministry of Health or his/her representative.
 - (j) Representative of the Ministry of Finance.

Japanese Side:

- (a) Chief Advisor
- (b) Coordinator
- (c) Other Experts
- (d) Other personnel to be dispatched by JICA
- (e) - Officials from JICA Ghana office

Note: 1. Official(s) of the Embassy of Japan in the Republic of Ghana may attend the Joint Coordinating Committee as observer(s).

WZL





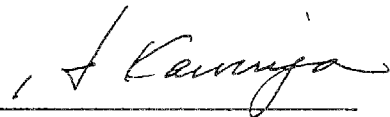
(2) 暫定実施計画書 (T S I)

**TENTATIVE SCHEDULE OF IMPLEMENTATION
FOR THE INFECTIOUS DISEASES PROJECT
AT THE NOGUCHI MEMORIAL INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH
IN THE REPUBLIC OF GHANA**

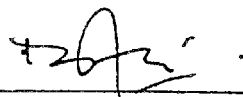
The Japanese Implementation Survey Team (hereinafter referred to as the "Team") and the Ghanaian authorities concerned have jointly formulated the Tentative Schedule of Implementation of the the Infectious Diseases Project at the Noguchi Memorial Institute for Medical Research (hereinafter referred to as the "Project") as attached hereto.

This Tentative Schedule of Implementation has been formulated in accordance with the Record of Discussions signed between the Team and the Ghana authorities concerned with the Project, and is subject to the budget allocations of both countries necessary for the implementation of the Project. This Tentative Schedule of Implementation is subject to change within the framework of the Record of Discussions when necessity arises in the course of the implementation of the Project.

Accra, Ghana
December 15, 1998



Dr. Hitoshi Kamiya
Leader
Japanese Implementation Study Team
Japan International Cooperation Agency
Japan



Professor David Ofori -Adjei.
Director
Noguchi Memorial Institute
for Medical Research
University of Ghana, Legon
The Republic of Ghana

TENTATIVE SCHEDULE OF IMPLEMENTATION
Infectious Diseases Project at NMIMR - HIV/AIDS I

in the field of ; Molecular and anti genetic characterization of HIV strains in Ghana

No. 2

	JFY1998	JFY1999	JFY2000	JFY2001	JFY2002	JFY2003
	1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12
1. Activities (Research Study)						
1-1) Extensive sample collection from various parts of the country						
1-2) Detection of HIV-1, dual and HIV-2 infection by serology, virus isolation and PCR						
1-3) Establishment of molecular analytical methods						
2) Selection of Candidate Strain (HIV-1) and monoclonal antibody production Characterization and Serological Examination with monoclonal antibodies						
3) Quality control						
4) Conclusion						
2. Activities (Training)						
- Middle-level Manpower Training Programme (for health personnel in Ghana)						
3. Experts						
1) Virology						
2) Molecular Biology		*	*			
4. Counterpart Training			Applicants after JFY2000 will be determined in the course of the Project in accordance with the annual allotment.			
Molecular technique						
5. Necessary Equipment						
1) Spectrophotometer						
2) Micro-Centrifuge						
3) Balance						
4) Liquid Nitrogen Tank						
5) Freezer (-30 degree)						
6) UV Illuminator						
7) DNA sequencer						
8) Computer						
9) Water bath						

16/K
da

TENTATIVE SCHEDULE OF IMPLEMENTATION
Infectious Diseases Project at NMIMR -HIV/AIDS2

in the field of :Sexually transmitted diseases and female reproductive health.

No. 3

	JFY1998	JFY1999	JFY2000	JFY2001	JFY2002	JFY2003
	1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12
1. Activities (Research Study)						
1) Identification of STD pathogens		-----	-----	-----		
2) Development of early diagnosis and treatment systems				-----	-----	
3) Conclusion				--		---
2. Activities (Training)						
= Middle-level Manpower Training Programme (for health personnel in Ghana)				---	---	---
1) Tissue Culture and PCR (Chlamydia)						
3. Experts						
1) Chlamydia Examination		***	***			
2) STD (Doctor)		***	***			
4. Counterpart Training			Appointments after JFY2000 will be determined in the course of the Project in accordance with the annual allotment.			
1) Tissue Culture	★ ★ (P.I. = +TH)					
2) PCR						
3) Doctors of Gynaecology, Urology	*** (Gynecologist)					
5. Necessary Equipment						
1) Fluorescent microscope						
2) Centrifuge rotor						
3) Phase contrast microscope						
4) Deep freezer						
5) Inverted microscope						
6) Thermocycler (PCR)						
7) Telescope						

JK.
dca

TENTATIVE SCHEDULE OF IMPLEMENTATION (DRAFT)
Infectious Diseases Project at NMIMR -HIV/AIDS3 & 4
(Tuberculosis)

in the field of : Characterization of mycobacterial agents of tuberculosis and their antimicrobial sensitivity patterns in Ghana
 ;Socio-economic determinants of non-compliance to tuberculosis treatment in Ghana.

No. 4

	JFY1996			JFY1999												JFY2000												JFY2001												JFY2002												JFY2003											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
1. Activities (Research Study)																																																															
1) Training/set up																																																															
2) Characterization of TB agents																																																															
3) Drug susceptibility test technique																																																															
4) TB Treatment Compliance of Patients																																																															
5) Quality control for smear examination																																																															
6) Conclusion																																																															
2. Activities (Training)																																																															
- Middle-level Manpower Training Programme (for health personnel in Ghana)																																																															
1) Basic Technology																																																															
3. Experts																																																															
1) TB Examination Technique																																																															
2) TB Control																																																															
4. Counterpart Training																																																															
1) TB Examination Technique																																																															
2) TB Control																																																															
3) Chest Physician																																																															
5. Necessary Equipment																																																															
1) Centrifuge																																																															
2) Equipment for TB culture																																																															
3) 10 Binocular microscope																																																															
4) Telescopes																																																															

-44-

L.K.
doe

TENTATIVE SCHEDULE OF IMPLEMENTATION
Infectious Diseases Project at NMIMR

in the field of: Establishment of a diagnostic and surveillance system for viral haemorrhagic fevers in Ghana: viral and vector studies

No.5

	JFY1998	JFY1999	JFY2000	JFY2001	JFY2002	JFY2003
	1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12
1. Activities (Research/Study)						
1) Viral Study		-----	-----			
a Sample collection from 2 zones of northern part of Ghana						
b Serological and Virological analysis for Yellow Fever and Dengue Fever viruses						
2) Vector Study		-----	-----			
a Sample collection of mosquito in the same area						
b Identification of Vector Species						
c Identification of Viral Pathogens using IFA or RT-PCR						
3) Development of Geographic Information System		-----	-----			
4) Evaluation and conclusion				-----		
2. Activities (Training)						
= Middle-level Manpower Training Programme (for health personnel in Ghana)						
3. Experts						
1) Long-term experts		-----	-----			
2) Short-term experts						
a Viral Study			**	**		
b Vector Study			**	**		
4. Counterpart Training						
1) Viral Study						
2) Vector Study						
			Appointments after JFY2000 will be determined in the course of the Project in accordance with the annual allotment			
5. Necessary Equipment						
1) Freeze and dry machine for viral study						
2) Portable and struck LN tank for vector study						
3) Computer and software						

AIG
doa

TENTATIVE SCHEDULE OF IMPLEMENTATION
Infectious Diseases Project at NMIMR

in the field of: The effect of A1K-C measles vaccination on measles transmission in the Kassena Nankana District

No. 7

	JFY1998			JFY1999												JFY2000												JFY2001												JFY2002												JFY2003											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
1. Activities (Research Study)																																																															
1) Field preparation (pre-trial meetings etc.)																																																															
2) Recruitment of birth cohort																																																															
3) Vaccination of infants																																																															
4) Monitoring of infants (adverse reactions, overall child mortality, measles specific mortality and measles morbidity)																																																															
5) Data Management																																																															
6) Data analysis and report writing																																																															
2. Activities (Training) - Middle-level Manpower Training Programme for health personnel in Ghana																																																															
3. Experts																																																															
Long term expert (1)	***																																																														
Long-term expert(2)	*****																																																														
Short Term Experts (3-4)	*****																																																														
4. Conferences/Training																																																															
Vaccine conference in Japan	Applicants after JFY2000 will be determined in the course of the Project in accordance with the annual allotment.																																																														
5. Necessary Equipment																																																															
1) 2 medical freezers (1 large for NMIMR and 1 medium for Navrongo)																																																															
2) 1 fridge freezer for Navrongo																																																															
3) 1 Micro centrifuge																																																															
4) 6 Microtittes																																																															
5) 2 Computers and 1 printer																																																															

-47-

*1. K.
dca*

TENTATIVE SCHEDULE OF IMPLEMENTATION
Infectious Diseases Project at NMIMR

No. 8

in the field of Development of potential vaccine candidate antigens for protection against schistosomiasis.

	JFY1998	JFY1999	JFY2000	JFY2001	JFY2002	JFY2003
	1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12 1 2 3	4 5 6 7 8 9 10 11 12
1. Activities (Research Study)						
1) Screening and analysis of anti-schistosome monoclonal antibodies (anti-fecundity and protection)						
2) Cloning of the genes encoding the vaccine candidate antigen and production of recombinant proteins						
3) Immunization trials using recombinant proteins and immunogenic and lymphocyte epitope analysis						
4) Analysis of immune responses in humans and trials toward human application						
5) Research Evaluation, Conclusion						
2. Activities (Training)						
- Middle-level Manpower Training Programme (for health personnel in Omani Parasitology)						
3. Experts						
1) Parasite Immunology		*****	*****	***	***	***
2) Molecular Parasitology			*****	*****	*****	*****
		***	***			
4. Consultant Training			Applicants after JFY 2000 will be determined in the course of the Project in accordance with the annual allotment.			
1) Molecular Parasitology		*****				
5. Necessary Equipment						
1) DNA Sequencer						
2) PCR (Thermal Cycler)						
3) FACScan (available)						
4) Electrophoresis Device						
5) Large Memory Computer and printer						

*L.K.
doe*

TENTATIVE SCHEDULE OF IMPLEMENTATION
Infectious Diseases Project at NMIMR

in the field of: Establishment of biosafety system

No. 10

	JFY1998			JFY1999												JFY2000												JFY2001												JFY2002												JFY2003													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12					
1. Activities (Research/Study)																																																																	
1) Operation of P3 laboratory (hardware)																																																																	
2) Establishment of biosafety control system																																																																	
3) Development of a bio safety manual																																																																	
4) Internal training for core staff in NMIMR																																																																	
2. Activities (Training)																																																																	
3. Experts																																																																	
1) Long-term																																																																	
2) Short-term																																																																	
4. Counterpart Training																																																																	
P3 laboratory management/administration				*																																																													
				Applicants after JFY 2000 will be determined in the course of the Project in accordance with the annual allotment.																																																													
5. Necessary Equipment																																																																	
1) Computer system, checking system for users																																																																	

r. L. R.
d. a.

(3) 結核分野Memorandum

Memorandum

Dr. Mori, a member of the Japanese Implementation Study Team of JICA for the Infectious Diseases Project at the Noguchi Memorial Institute for Medical Research (hereinafter referred to as "Institute") visited the Institute from January 18 to 21 January. During his stay, he made a series of discussions with the concerned staff members of the Institute in order to technically materialize the planned activities over tuberculosis as described in the Master Plan and Tentative Schedule of Implementation, both attached to the Record of Discussions of the Project. The results of the discussions are summarized as below.

It was confirmed by Dr. Mori and the Institute that the tuberculosis research closely connected with the national tuberculosis programme (NTP) is very relevant in the light of the Overall Goal of the Project. They agreed on the following points, as they considered them important to implement the research activities in the above direction most effectively.

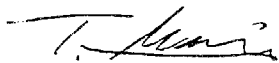
1. The tuberculosis research activities should be based on the skills of adequately high level, which include smear microscopy, isolation culture of *Mycobacterium tuberculosis* and its identification and drug sensitivity testing of *M. tuberculosis*. Necessary training in these techniques should be provided to the Ghanaian staff concerned, either in the counterpart training or on in-service basis with the assistance of short-term and long-term Japanese experts. The tuberculosis team of technicians thus trained will be the nucleus of the Institute as a national reference centre.
2. In order for the Institute to use its capacity for contributing to NTP of Ghana, the Project should be involved in the improvement in the quality of bacteriological laboratory works through the quality assurance programme with the technical initiative. Operational studies should be done to find out the most effective approach to its routine nationwide practice.
3. The characterization of *M. tuberculosis* in terms of its drug sensitivity will provide the most useful basis for assessing the ultimate treatment outcome in NTP, if its study is designed properly on the sampling basis. The Project should aim to establish the

system of the national drug resistance surveillance as early as possible, in close cooperation with NTP.

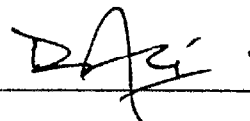
4. The patient's compliance is a critical issue in the Ghanaian tuberculosis treatment programme, where absconding and irregular treatment cases are so common. The DOTS strategy has been adopted in Ghana as a key policy to overcome this problem. In this connection, the compliance study is expected to help NTP make further progress in DOTS by analyzing the factors complicating the smooth adoption and expansion of DOTS throughout the country.
5. It will be useful to have a joint working group consisting of the concerned staff members of both sides of the Project and NTP of the Ministry of Health, for regular and closer communication between them.
6. In order to utilize the system of the counterpart training in Japan more effectively, the Project should select the most appropriate person(s), not necessarily from the Institute but from other organizations such as Ministry of Health.

Accra, Ghana

January 21, 1999



Dr. Toru Mori
Member
Japanese Implementation Study Team
Japan International Cooperation Agency
Japan



Dr. David Ofori-Adjei
Director
Noguchi Memorial Institute
for Medical Research
Ghana

Attached: Tentative Schedule of Implementation (Tuberculosis)

(4) 収集資料

① AIK-C の論文

Comparison of AIK-C measles vaccine in infants at 6 months with Schwarz vaccine at 9 months: a randomized controlled trial in Ghana*

F.K. Nkrumah,¹ M. Osei-Kwasi,² S.K. Dunyo,³ K.A. Koram,³ & E.A. Afari⁴

In a randomized controlled trial in a measles endemic area, standard-dose ($4.0 \log_{10}$ pfu) AIK-C measles vaccine administered at 6 months of age was compared to standard-dose Schwarz vaccine ($3.7 \log_{10}$ pfu) given at 9 months. Seroconversion rates at 3 and 6 months after immunization in the two groups were comparable and similar. The geometric mean titres achieved were, however, significantly higher in the Schwarz group ($P < 0.05$). No immediate serious side-effects were observed with either vaccine. We conclude that standard-dose AIK-C measles vaccine can be recommended for measles immunization in children below 9 months of age, especially in highly endemic and high-risk areas in developing countries.

Introduction

Despite the availability of safe and effective vaccines, the high morbidity and mortality of measles continue to be a major child health problem in developing countries. It is estimated that measles claims the lives of over 1 million children in the world every year. Among children who contract measles in the first year of life, mortality over the next 10–12 months after infection could range from 6% to 32% (1–3). Since measles case fatality is highest in young infants it is desirable to immunize as early in life as possible.

WHO currently recommends measles immunization at 9 months of age in endemic countries. The Schwarz strain measles vaccine, which is usually used for this schedule of immunization, is inadequately immunogenic below this age in the presence of pre-existing maternal antibodies (4–6). Many children in measles-endemic countries therefore contract the disease before 9 months of age (1, 7, 8). This limitation of the Schwarz vaccine, coupled with the severity of measles in infants who contract it before the recommended age of immunization, has necessitated a search for alternative measles vaccines which may be more immunogenic in younger infants.

Several workers have investigated the efficacy of alternative measles vaccines as well as different

routes of administration in infants aged 4–9 months (9–12). Prominent among these vaccines are the Edmonston-Zagreb (E-Z), CAM-70, Leningrad-16, and the AIK-C strains. The E-Z strain vaccines have received the most attention in field research (12–14), and WHO initially advocated the use of high-titre E-Z vaccines in highly endemic areas (15). However, considering the safety of this vaccine when administered in high-titre doses to infants below 9 months of age (16), WHO rescinded the initial recommendation for its use at titres above $4.7 \log_{10}$ plaque forming units (pfu) (17). Another potential candidate vaccine is the AIK-C strain measles vaccine which, in a limited trial in Japan, produced 100% seroconversion in children immunized at 8 months of age (18) and, in Togo, 96% seroconversion in seronegative infants immunized at age 4–5 months and 50% in infants who were seropositive before immunization (19). Despite these encouraging results, there are very few studies of infants below 9 months immunized with the AIK-C vaccine. Issues relating to the immunogenicity of this vaccine, especially in the presence of maternal antibodies, and the duration of immunity have not been fully documented. In this study, we compare the seroresponse of standard-dose heat-stable AIK-C measles vaccine administered to infants at 6 months of age with that of standard-dose Schwarz vaccine administered at 9 months in a measles-endemic area in West Africa.

Methods

Study area and population. The study was conducted in Asamankesę, the capital town of East Akim District in the Eastern Region of Ghana. Measles is

* From: Noguchi Memorial Institute for Medical Research (NMIMR), University of Ghana, P.O. Box 25, Legon, Ghana.

¹ Director. Requests for reprints should be sent to Prof. Nkrumah at the above address

² Research Fellow, Virology Unit.

³ Research Fellow, Epidemiology Unit.

⁴ Senior Research Fellow, Epidemiology Unit.

Reprint No. 5871

endemic in the district (population, approximately 100000), with cases reported throughout the year. About 10% of cases occur in infants <9 months of age. Curative health services are delivered through a district hospital at Asamankese and a number of satellite health centres located in smaller towns. Preventive health activities are centred around maternal and child health (MCH) clinics. Routine immunization is carried out as recommended by the Ghana Ministry of Health (MOH) and infants receive measles vaccine (Schwarz) at 9 months of age. Measles vaccine coverage in the district averaged 45% over the period of the study (February 1993 to January 1995).

Study design. Infants aged 6 months (24–27 weeks) who had been attending the Asamankese MCH clinic regularly and had received all the required immunizations (BCG at birth, oral poliovirus vaccine $\times 3$, and diphtheria-pertussis-tetanus $\times 3$) were identified when they came for their routine clinic visits. The study was explained to the parents and their verbal consent obtained to participate in the study. The child was then randomly allocated to either group A (to receive AIK-C measles vaccine at 6 months) or B (to receive Schwarz measles vaccine at 9 months), using computer-generated random numbers. To blind the study, infants receiving the Schwarz vaccine at 9 months of age received yellow fever vaccine at 6 months, and infants in the AIK-C group received yellow fever vaccine at 9 months of age. A child was excluded from the study if he or she was febrile (temperature $\geq 38^\circ\text{C}$), or had a previous history of measles (according to mother's report), or was malnourished (<80% of expected weight-for-age).

Infants were immunized subcutaneously with 0.5 ml of reconstituted vaccine. Venous blood samples (1 ml) were obtained immediately prior to immunization and at 3 months and 6 months after immunization. The blood samples were transported under cold conditions to the Noguchi Institute on the same day, centrifuged, separated, and the serum stored at -20°C until used. Mothers were requested to note any reactions in the child and return to the clinic with their infants on day 10 after immunization. At these visits, the infants were examined, axillary temperature was measured, and information on adverse reactions obtained with the aid of a questionnaire. Those defaulting were visited at home on day 11–12. Health care providers did not know to which vaccine group the infants belonged.

Sample size. It was assumed that seroconversion 3 months after immunization with Schwarz measles vaccine would be 85% and the study would have

80% power to detect a difference of 15% in the seroconversion rates between infants given AIK-C and Schwarz measles vaccine with 95% confidence. Allowing for a drop-out rate of 30% the number required per group was approximately 175.

Vaccine details and schedule of immunization. Standard-dose ($4.0 \log_{10}$ pfu) heat-stable AIK-C strain vaccine, supplied by the Kitasato Institute of Japan, was used according to the manufacturer's recommendations. Standard-dose Schwarz vaccine ($3.7 \log_{10}$ pfu), provided by UNICEF for routine immunization, was obtained from the national EPI programme in Ghana. Potencies of the two vaccines were pre-tested by titration in parallel with international reference measles vaccine. In addition, vials of vaccines from the cold storage as well as left-overs from the field were randomly tested for potency throughout the study.

Measles serology. The haemagglutination inhibition (HI) assay, as recommended by WHO, was used for the detection of measles antibodies (20). The test sera were run in parallel with an in-house reference serum whose agglutination inhibition titre had been determined in international units (IU) by calibration with the international antimeasles reference serum, containing 10 IU. The in-house reference serum contained 1250 mIU by this calibration. Test results were expressed in mIU using the formula:

$$(a/b) \times 1250$$

where a is the reciprocal of the highest dilution at which the test serum inhibits haemagglutination, and b is the reciprocal of the highest dilution at which the reference serum inhibits haemagglutination.

Definitions. Seropositivity of HI was defined as antibody detectable at a dilution of $\geq 1:4$ (equivalent to approximately 40 mIU).

Seroconversion for infants with no detectable pre-existing antibodies was defined as a change from seronegative status to seropositive status. For infants with detectable pre-existing antibodies before immunization, an individual was considered to have seroconverted when the measured antibody level equalled or exceeded fourfold the computed residual maternal antibodies. The decay of maternal antibodies was assumed to follow first-order kinetics with a half-life of 30 days. The level of antibodies measured at 6 months of age (recruitment) was used to calculate the expected antibody levels at 3 and 6 months after immunization for the AIK-C group according to the following formula:

$$C_t = C_0^{-x}$$

where C_t = antibody level at time t , C_0 = antibody level at time 0, t = time, and x = a constant.

For the Schwarz group, the antibody level measured at 9 months was used to calculate the expected values at 3 and 6 months after immunization.

Statistical analyses. These were performed using SPSSPC+, version 6 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) and Epi Info version 6.0 (Centers for Disease Control, Atlanta, GA, USA). Proportions were compared using the χ^2 -test and continuous variables with the Student's t -test after log transformation of non-normally distributed data. Statistical significance was set at $P \leq 0.05$. HI titres were converted to IU and analysed using geometric mean titres. Means are reported with 95% confidence intervals.

Results

A total of 184 infants were randomized into the AIK-C group and vaccinated at 6 months of age; 37 (20.1%) were seropositive (titre $\geq 1:4$) before immunization. In the Schwarz group, 220 infants were initially recruited at 6 months of age; 40 (18.2%) of them were seropositive. Of these 220 infants, 193 (87.7%) were immunized at 9 months of age. There were no important differences between the two groups at pre-immunization (Table 1). In the Schwarz group, pre-immunization serology repeated at 9 months showed that 45 were seropositive; 28 were seroconversions from seronegative status at 6 months to seropositive status at 9 months, and an-

other 12 demonstrated a fourfold or greater increase in titre between the ages of 6 and 9 months. These 40 infants were subsequently excluded from further comparative analysis of the data, since it was assumed that they had been exposed to wild measles virus in the intervening 3 months. In the Schwarz group, therefore, only 5 infants had pre-existing maternal antibodies at 9 months of age. Three of the infants randomized to receive Schwarz vaccine developed clinical measles before they were due for immunization at 9 months of age; one of them died of measles-associated complications.

Adverse reactions (Table 2). No immediate severe adverse reactions were reported during the 10-day follow-up period after immunization in either group. Fever was reported by mothers more often in infants immunized with the AIK-C vaccine (21.7%) than in the Schwarz group (11.4%) (odds ratio (OR) = 2.16 (95% confidence interval (CI) = 1.18, 3.95); $P = 0.01$). There was, however, no significant difference in recorded temperatures above 37.5 °C in those reporting fever at the time of visit. Mild rash was also more frequently reported by mothers in the AIK-C group (4.9%) compared with the Schwarz group (1.3%), but the difference was not statistically significant (OR = 3.26 (95% CI = 0.79, 15.43); $P = 0.10$).

Seroconversion and post-immunization geometric mean titres (GMT) (Table 3). A total of 164 out of the 184 infants who received the AIK-C vaccine at 6 months of age were seen and evaluated 3 months after immunization; 126 out of 130 (96.9%) infants who at pre-immunization were seronegative had seroconverted. Their geometric mean titre (GMT) was 338.9 mIU (95% CI = 279.8, 398.3). Of the re-

Table 1: Pre-immunization characteristics of study infants at enrolment in the two vaccine groups

	Vaccine group	
	AIK-C	Schwarz
No. recruited	184	220
Age at recruitment	6 months	6 months
Age at immunization	6 months	9 months
Median weight (kg) at recruitment	7.4; 6.5–8.00 ^a	7.0; 6.5–8.0 ^a
No. of infants with detectable antibody at recruitment	37 (20) ^b	40; (18.2) ^b
Geometric mean titre of infants with detectable antibody at recruitment (mIU/ml)	129.6; 86.1–193.1 ^c	91.3; 67.1–124.2 ^c

^a 25th and 75th percentiles of weight.

^b Figures in parentheses are percentages.

^c Figures in italics are 95% confidence intervals.

Table 2: Distribution of adverse reactions following immunization with AIK-C and Schwarz measles vaccines

	Vaccine group	
	AIK-C (n = 184)	Schwarz (n = 193)
<i>Systemic reactions:</i>		
History of fever	40 (21.7) ^a	22 (11.4) ^b
Temperature ≥ 37.5 °C	12 (6.5)	8 (4.1)
Diarrhoea	2 (1.1)	0
Running nose	19 (10.3)	19 (9.8)
Cough	18 (9.8)	17 (8.8)
Rash	9 (4.9)	3 (1.6)
Conjunctivitis	1 (0.5)	0
<i>Local reactions:</i>		
Redness of injection site	1 (0.5)	0
Swelling of injection site	0	0

^a Figures in parentheses are percentages.

^b $P = 0.01$.

maining 34 infants with pre-existing antibodies at 6 months of age, 27 (79.4%) seroconverted with a GMT of 564.0 mIU (95% CI = 313.4, 1015.1). The difference in seroconversion rates between infants with and without pre-existing antibodies was statistically significant ($P < 0.05$), but the difference in GMTs was not.

In the Schwarz group, 118 infants were assessed 3 months after immunization. Of 114 infants who were seronegative at immunization 112 (98.2%) seroconverted; their GMT was 690.1 mIU (95% CI = 579.8, 821.3). Four infants who were seropositive prior to immunization also seroconverted after im-

munization; they all had very low levels of pre-existing antibody (1:4).

Seroconversion rates 3 months after immunization with the AIK-C vaccine (immunized at 6 months) were not statistically different from the rates in the Schwarz group immunized at 9 month of age. The Schwarz group, however, exhibited significantly higher GMTs ($P < 0.05$).

A total of 143 infants who received AIK-C vaccine were reassessed 6 months after immunization. Seroconversion rates in those who were seronegative at the time of immunization ($n = 113$) or had pre-existing antibodies ($n = 30$) were 97.3%

Table 3: Seroconversion rates 3 and 6 months after immunization with AIK-C and Schwarz measles vaccines

	3 months after seroconversion		6 months after seroconversion	
	n	GMT ^a	n	GMT ^a
<i>AIK-C vaccine:</i>				
Seronegative before immunization	130 (96.9) ^b	333.8; 279.8–398.3 ^c	113 (97.3)	389.6; 327.2–464.0
Seropositive before immunization	34 (79.4)	564.0; 313.4–1015.1	30 (100)	531.7; 346.5–815.8
Total	164 (93.3)	366.2; 306.5–437.5	143 (97.9)	416.5; 353.5–490.6
<i>Schwarz vaccine:</i>				
Seronegative before immunization	114 (98.2)	690.1; 579.8–821.3	111 (99.1)	691.3; 572.1–835.4
Seropositive before immunization	4 (100)	156.3; 25.8–946.3	5 (80.0)	262.8; 40.0–1728.5
Total	118 (98.3)	655.6; 549.4–782.3	116 (98.3)	668.2; 554.7–805.0

^a GMT = geometric mean titre of HI antibody.

^b Figures in parentheses are percentages.

^c Figures in italics are 95% confidence intervals.

and 100% respectively; corresponding GMTs were 389.6 mIU (95% CI = 327.2, 464.0) and 531.7 mIU (95% CI = 346.5, 815.8). Differences in the seroconversion rates and GMTs were not statistically significant.

In the Schwarz group, 116 infants were reassessed 6 months after immunization. The seroconversion rate in those who were seronegative at the time of vaccination was 99.1%, with a GMT of 691.3 mIU (95% CI = 572.1, 835.4). No significant differences were observed in seroconversion rates between the AIK-C and Schwarz groups at 6 months post-immunization. GMTs were again significantly higher in the group that received the Schwarz vaccine compared to the AIK-C group ($P < 0.05$). There was a significant positive correlation between pre-immunization antibody levels and those 3 months after immunization ($r = 0.49$, $n = 32$, $P = 0.014$), but not between pre-immunization antibody levels and those 6 months after immunization ($r = 0.13$, $n = 28$, $P > 0.5$) in the AIK-C group. In the Schwarz group, although pre-immunization antibody levels correlated with antibody levels at 3 and 6 months after immunization, there was a wide variation in the antibody levels and none of the correlations was statistically significant.

The 40 children in the Schwarz group who demonstrated serological evidence of natural seroconversion by 9 months were also assessed at 3 and 6 months post-immunization. This group achieved the highest GMTs at both 3 months (983.4 mIU (95% CI = 541.0, 1787.4)) and 6 months (906.0 mIU (95% CI = 503.5, 1630.1)) after immunization.

Discussion

WHO's recommendation for the administration of measles vaccine to infants at the age of 9 months in endemic countries represents a compromise between age-dependent vaccine efficacy and disease burden. In highly endemic countries with high measles-associated morbidity and mortality, such as sub-Saharan Africa (21, 22), immunization with standard-dose Schwarz vaccine at 9 months, even at relatively high coverage rates, has so far had only a modest impact on measles transmission, and major epidemics still occur (23, 24). During these epidemics many of the affected children in whom morbidity is particularly severe and mortality high are aged <9 months (8). There is therefore a need for alternative measles vaccines that are immunogenic in young infants under such epidemiological situations. The administration of such a vaccine at a younger age may more easily be incorporated into current EPI sched-

ules, thereby reducing drop-out rates and increasing coverage.

In the present clinical trial the seroresponse to standard-dose AIK-C measles vaccine administered at 6 months of age was comparable to that of standard-dose Schwarz vaccine administered at 9 months. Moreover, the AIK-C vaccine provided 3 months extra protection at the most vulnerable time of the child's life. The study showed no serious immediate adverse reactions in both vaccine groups. It may therefore be concluded that immunization with AIK-C vaccine at 6 months of age is as safe as Schwarz vaccine at 9 months. Even in the presence of pre-existing maternal antibodies, seroconversion rates of close to 80% at 3 months and 100% at 6 months after immunization were achieved in infants receiving the AIK-C vaccine. Antibody responses, as measured by GMTs, were equally high and above the frequently cited protective level of 200 mIU (21). Our results compare well with previous findings, which suggest that, at 6 months and possibly earlier, immunization with AIK-C measles vaccine induces satisfactory and acceptable levels of protection (12, 19).

An appreciable proportion of the infants (20.7%) who were randomized to receive the Schwarz vaccine seroconverted between 6 and 9 months of age, indicating exposure to circulating wild measles virus in the study community. Similar observations have been made in Togo (19). These findings suggest that in measles-endemic areas the interpretation of seroresponses after measles immunization should take into consideration possible silent seroconversions resulting from exposure to circulating wild measles virus. The fact that three infants randomized to receive the Schwarz vaccine developed severe clinical measles before they were due for immunization at the age of 9 months underscores the need to immunize infants earlier than this recommended age in highly measles-endemic areas.

Geometric mean titres at 3 and 6 months after immunization were consistently higher in the Schwarz group compared with the AIK-C group, although the seroconversion rates were similar. A likely explanation is that the Schwarz group of infants at 9 months were immunologically more mature and therefore had a better qualitative seroresponse than the AIK-C group who were immunized at 6 months of age. Our study population is currently being followed clinically and serologically on a long-term basis to compare antibody persistence over time and also assess possible late adverse effects.

The often cited interference by pre-existing maternally transferred antibodies on seroconversion after measles immunization could not be confirmed

in the Schwarz group owing to the small number of infants with antibodies at pre-immunization. In the AIK-C group good seroconversion rates were obtained in infants with pre-existing antibodies, suggesting that the strain of vaccine was adequately immunogenic in the presence of maternal antibodies. By 6 months of age, 80% of the study infants had lost their maternally derived measles antibodies and were susceptible to infection. Effective immunization against measles at this age or even earlier would greatly enhance control of measles in highly endemic countries, especially among very young children, or in high-risk densely populated urban areas and refugee camps. However, before the current WHO recommendations on measles immunization schedules and vaccine strains can be modified in the light of results like ours, issues concerning vaccine supply and cost will need to be carefully considered and addressed.

Acknowledgements

We are grateful to Mrs A. Assoku and Miss E. Dwamena (Epidemiology Unit), and Mr K. Odoom, Mr J.S. Barnor and Miss A. Safoa (Virology Unit) for their technical assistance, and to the staff at Asamankese MCH clinic for field assistance in executing this trial. The study was supported, in part, by the Association of Biologicals Manufacturers of Japan.

Résumé

Comparaison du vaccin antirougeoleux AIK-C administré à 6 mois et du vaccin Schwarz administré à 9 mois: essai contrôlé randomisé au Ghana

L'âge recommandé pour la vaccination antirougeoleuse avec le vaccin Schwarz dans les pays d'endémie est actuellement de 9 mois. Dans la plupart des secteurs d'endémie rougeoleuse, un nombre considérable d'enfants contractent la rougeole avant 9 mois, alors que c'est dans cette classe d'âge que la mortalité et la morbidité sont les plus élevées. Un vaccin antirougeoleux ayant une efficacité et une innocuité démontrées administré avant 9 mois serait particulièrement bienvenu dans les programmes de lutte des pays en développement. Nous avons par conséquent comparé les réponses sérologiques au vaccin Schwarz et au vaccin antirougeoleux AIK-C, lequel serait immunogène avant l'âge de 9 mois. On a comparé au cours d'un essai randomisé contrôlé réalisé dans un secteur d'endémie rougeoleuse au Ghana les réponses sérologiques, mesurées par inhibition

de l'hémagglutination (IH), vis-à-vis du vaccin antirougeoleux AIK-C administré à 6 mois à dose normale, soit $4,0 \log_{10}$ UFP (unités formant plaque), et le vaccin antirougeoleux Schwarz administré à 9 mois à dose normale, soit $3,7 \log_{10}$ UFP.

Trois et 6 mois après la vaccination, le taux de conversion était de 93,3% et 97,9% respectivement dans le groupe AIK-C, et de 98,3% et 98,3% respectivement dans le groupe Schwarz. Le titre géométrique moyen en mUI était cependant supérieur dans le groupe Schwarz respectivement 3 mois (655,6 avec intervalle de confiance à 95% ($IC_{95\%}$): 549,4-782,3; contre 366,2 avec $IC_{95\%}$: 306,5-437,5; $p < 0,05$) et 6 mois (668,0 avec $IC_{95\%}$: 554,7-805,0; contre 416,5 avec $IC_{95\%}$: 353,5-490,6; $p < 0,05$) après la vaccination. Aucun effet indésirable grave immédiat n'a été observé avec aucun des vaccins.

La séroconversion après vaccination par le vaccin antirougeoleux AIK-C administré à 6 mois était comparable à celle obtenue avec le vaccin Schwarz administré à 9 mois. Si les titres moyens étaient plus faibles dans le groupe AIK-C, ils se situaient néanmoins bien au-dessus de 200 mUI, titre considéré en général comme protecteur. Nous en concluons que le vaccin AIK-C pourrait être recommandé pour la vaccination antirougeoleuse avant 9 mois, notamment en secteur de forte endémie et à risque élevé des pays en développement.

References

1. Hull HP, Williams PJ, Oldfield F. Measles mortality and vaccine efficacy in rural West Africa. *Lancet*, 1983, 1: 972-975.
2. Loening VE, Coovadia HM. Age-specific occurrence rates of measles in urban, periurban, and rural environments: implications for time of vaccination. *Lancet*, 1983, 2: 324-326.
3. Osagie HF. *Delayed mortality and morbidity 12 months after measles in young children in Nigeria*. MSc. thesis, Institute of Child Health, University of London, 1986.
4. Albrecht P et al. Persistence of maternal antibody in infants beyond 12 months: mechanism of measles vaccine failure. *Journal of pediatrics*, 1977, 91: 715-718.
5. Ministries of Health of Brazil, Chile, Costa Rica and Ecuador, and the Pan American Health Organization. Seroconversion rates and measles antibody titer induced by measles vaccine in Latin American children 6-12 months of age. *Bulletin of the Pan American Health Organization*, 1982, 16: 272-285.
6. Black FL et al. Inadequate immunity to measles in children vaccinated at an early age: effect of revaccination. *Bulletin of the World Health Organization*, 1984, 62: 315-319.

7. **Dabis F et al.** The epidemiology of measles in a partially vaccinated population in an African city: implications for immunization programs. *American journal of epidemiology*, 1988, **127**: 171-178.
8. **Taylor WR et al.** Measles control in urban Africa complicated by high incidence of measles in the first year of life. *American journal of epidemiology*, 1988, **127**: 788-794.
9. **Khanum S et al.** Comparison of Edmonston-Zagreb and Schwarz strains of measles vaccines given by aerosol or subcutaneous injection. *Lancet*, 1987, **1**: 150-153.
10. **Sabin AB et al.** Successful immunization of infants with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccine. 1. Different results with undiluted human diploid-cell and chick-embryo fibroblast vaccines. *Journal of the American Medical Association*, 1983, **249**: 2651-2662.
11. **Ueda S et al.** Studies on further attenuated measles live vaccine. II. Correlation between the titre of the vaccine, the antibody response, and clinical reactions. *Biken journal*, 1970, **13**: 117-120.
12. **Bolotovskii VM et al.** Immunization of 6- and 9-month-old infants with AIK-C, Edmonston-Zagreb, Leningrad-16 and Schwarz strains of measles vaccine. *International journal of epidemiology*, 1994, **23**: 1069-1077.
13. **Whittle H et al.** Trial of Edmonston-Zagreb measles vaccine in the Gambia: antibody response and side-effects. *Lancet*, 1988, **2**: 811-816.
14. **Whittle HC et al.** Immunisation of 4-6-month-old Gambian infants with Edmonston-Zagreb measles vaccine. *Lancet*, 1984, **2**: 834-837.
15. **WHO Expanded Programme on Immunization. Global Advisory Group.** *Weekly epidemiological record*, 1990, **65**(2): 5-11; 1990, **65**(3): 15-16.
16. **Garene M et al.** Child mortality after high-titre measles vaccine: prospective study in Senegal. *Lancet*, 1991, **2**: 903-907.
17. **WHO Expanded Programme on Immunization. Global Advisory Group.** *Weekly epidemiological record*, 1993, **68**(12): 1-6; 1993, **68**(3): 11-16.
18. **Makino S.** Development and characteristics of live AIK-C measles vaccine: a brief report. *Review of infectious diseases*, 1983, **5**: 504-505.
19. **Tidjani O et al.** Serological effects of Edmonston-Zagreb, Schwarz and AIK-C measles vaccine strains given at ages 4-5 or 8-10 months. *Lancet*, 1989, **2**: 1357-1360.
20. **Laboratory methods for the titration of live virus vaccines using cell-culture techniques.** Unpublished document WHO/BLG/EPI/89.1: 47-51 (available upon request from Biologicals, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland).
21. **Burstrom B, Aaby P, Mutie DM.** Measles in infants: a review of studies on incidence, vaccine efficacy and mortality in east Africa. *East African medical journal*, 1995, **72**: 155-161.
22. **Aaby P et al.** Further community studies on role of overcrowding and intensive exposure on measles mortality. *Review of infectious diseases*, 1988, **10**: 474-477.
23. **Kambarani RA et al.** Measles epidemic in spite of high measles immunization coverage rates in Harare, Zimbabwe. *Bulletin of the World Health Organization*, 1991, **69**: 213-219.
24. **Malfait P et al.** Measles epidemic in the urban community of Niamey: transmission patterns, vaccine efficacy and immunization strategies, Niger, 1990 to 1991. *Paediatric and infectious diseases journal*, 1994, **13**: 38-45.