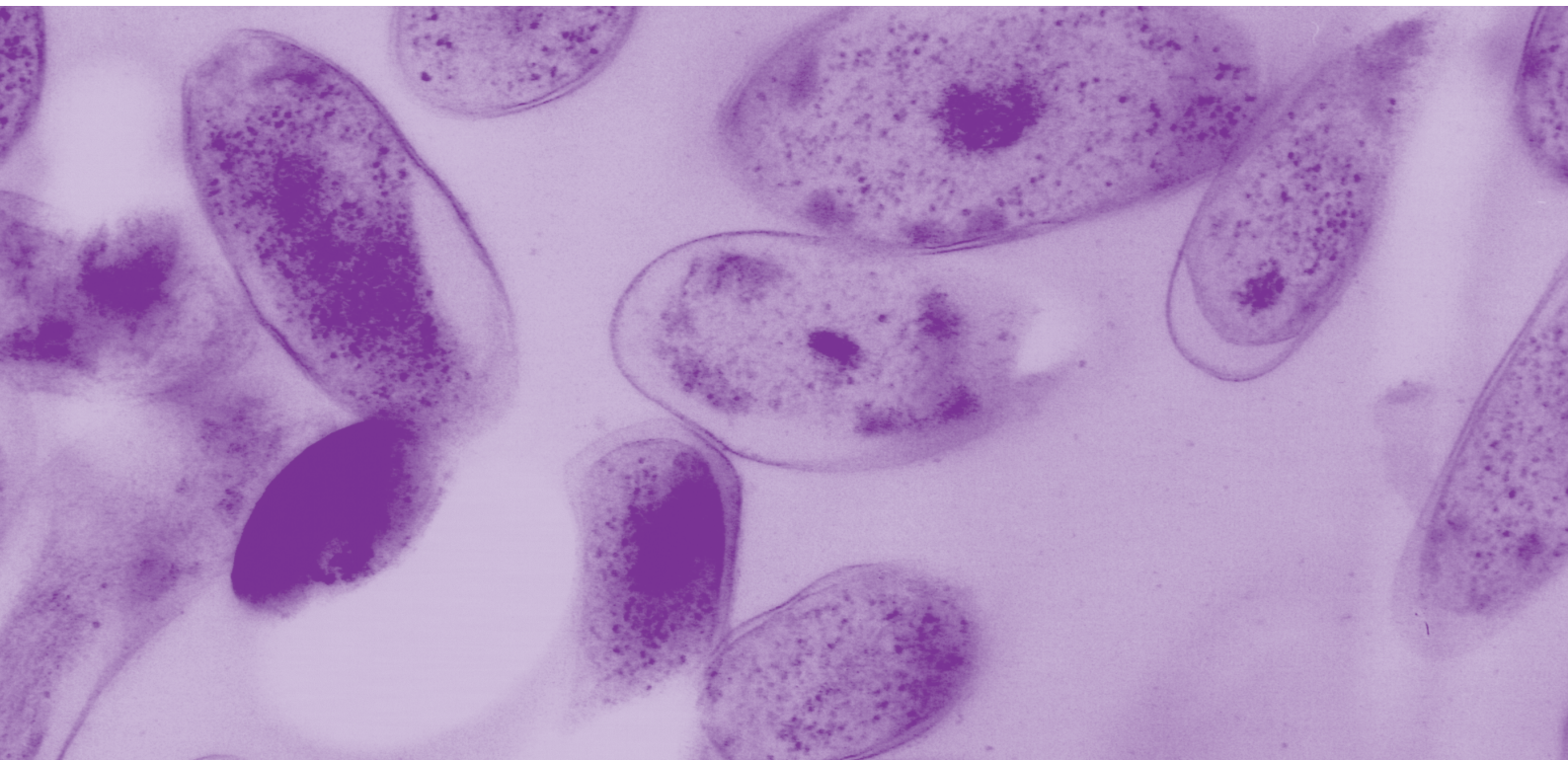


**ANNUAL REPORT**  
of  
**The Research Institute of Tuberculosis**  
**2011-2012**

**(公財)結核予防会  
結核研究所研究業績集**



**(公財)結核予防会結核研究所  
研究業績集**

**2011-2012**

表紙及び裏表紙写真提供：山田博之（結核研究所抗酸菌レファレンス部）

# 序

## はじめに

結核研究所は 1939 年に設立されて以来、結核対策に直接寄与する応用研究、先進的技術の開発、結核対策に従事する人材の育成を重視して活動してきました。設立当時、わが国の結核は死亡原因の第一位を占め、罹患率も人口 10 万対 500 を越え、まさに国民病でありました。その後戦後の混乱期を経て、生活水準の向上、公衆衛生の充実、近代的結核対策の強力な推進により、結核罹患状況は世界的にもまれとも言える著しい改善を示してきました。この間、結核研究所の果たしてきた役割は大きかったと言えます。

近年、罹患率は人口 10 万対 17 台に至り、10 年後には 10 万対 10 の低まん延状態へ移行すると予測されます。しかしその時でも 1 万人近くの新発生があり、結核は慢性感染症として今後半世紀は公衆衛生上の課題として残り続けるでしょう。

罹患率の低下に伴い、わが国の結核罹患構造はまん延から偏在へと移行しつつあり、高齢者・都市住民、あるいは居住不安定者・外国人などの社会的弱者や免疫抑制者などに集中しています。これらの変化に対応すべく、結核対策も見直されてきました。本年は、結核に関する国の特定感染症予防指針も改正され、各自治体でも予防計画の見直しが行われているところです。今後のわが国の結核対策のあり方については、西欧先進諸国から学ぶところも多々ありますが、わが国独自の課題もあり、裏付けとなるエビデンスやデータが未だ不十分な領域も多く、様々な課題に対する研究が必要です。一方、諸科学の進歩に伴い、結核対策に必要な技術革新も求められています。

また世界の結核事情も DOTS の拡大とともに率としては改善傾向ですが、人口増加に伴い患者数は増加しています。多剤耐性結核や超多剤耐性結核の脅威、HIV 感染に伴う結核の問題など解決すべき課題があります。幾つかの国では、有病率調査により、従来の予測より多くの患者がいることも判明しつつあり、調査での当研究所の貢献も評価されています。その中で、世界的な結核対策戦略の見直しや新しい技術の開発もさらに必要になっています。結核感染や発病に伴う様々なリスク要因の解析、潜在性結核感染への取り組み、刑務所の結核、喫煙と結核の課題等、結核研究所が取り組むべき新たな研究領域も出てきています。

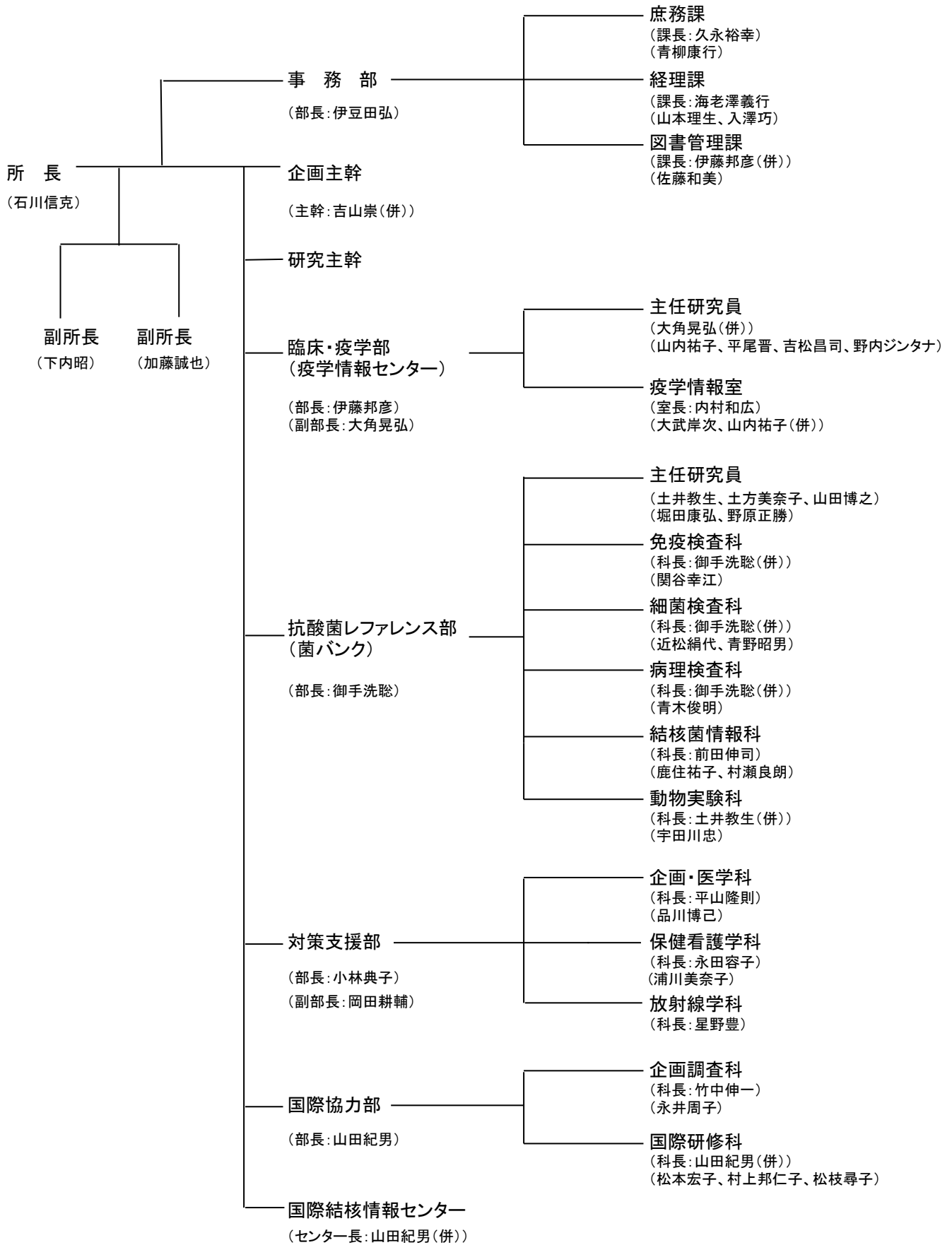
この研究業績集は、当研究所の最近の研究内容や成果の概要をお伝えするものですが、この小冊子を通して多くの方に当研究所の活動をより深く御理解頂き、忌憚無き御助言・御批判が頂ければ幸いです。

所長 石川信克





(公財)結核予防会結核研究所組織図(2013年3月31日現在)



※ 名誉所長 : 島尾忠男、岩井和郎、森亨

※ 顧問 : 遠藤昌一、小野崎郁史、原田登之



# 目 次

|                         |       |     |
|-------------------------|-------|-----|
| 序 はじめに                  | ..... | i   |
| 組織図                     | ..... | iii |
| 臨床・疫学部<br>(疫学情報センター)    | ..... | 1   |
| 抗酸菌レファレンス部<br>(菌バンク)    | ..... | 11  |
| 対策支援部                   | ..... | 39  |
| 国際協力部                   | ..... | 47  |
| 付録                      |       |     |
| 平成 23 年度～平成 24 年度研究委託事業 | ..... | 63  |



# 1. 臨床・疫学部

疫学情報室／疫学情報センター

部長：伊藤 邦彦

## 概要

臨床疫学部は、結核研究所における研究体制内での研究分野として臨床・疫学・対策分野を担当すると同時に、業務として結核サーベイランスを国の指導監督のもとに統括しており、部における後者の重要性と比重は共に高い。

結核サーベイランスは研究や業務実績の上では地味ではあるが、我が国の結核対策における必須の下部構造をなすものであり、その意味で臨床疫学部は結核研究所および結核予防会の基幹の一つを形成する枢要部門である。臨床疫学部における研究もこれに関連した臨床・疫学・対策の課題を中心に据えた活動を行っている。

臨床疫学部内に設置された疫学情報室は、内部的には結核サーベイランス実務部署であり、外部への情報サービス機能としては疫学情報センターとして機能している。

また研究においては、結核研究所設立当時の伝統と趣意を受け継ぎ、何よりも「日本の結核対策に貢献する研究」を旨として行われており、論文そのものとしての価値よりも、研究活動を通じて得られた知見の使用価値を重んじている。

今後も結核サーベイランスと強固に結びついた対策・疫学研究を展開して行きたい。

## 業績

### 調査・研究

#### I. 分子疫学研究／Molecular Epidemiological Research of *M.tuberculosis*

1. 日本の都市部における分子疫学研究（日本の大都市の結核対策に関する研究）／A research on the molecular epidemiology in urban settings in Japan (A research on the tuberculosis control in urban settings in Japan)

【目的】(1) 結核分子疫学的手法と地理情報システム（Geographic Information System, GIS）とを組み合わせることにより、地域における結核伝播状況の視覚的把握と空間分析等の理論から患者発生の偏りや

その要因を探り、地理情報システムを結核患者の積極的疫学調査に活用することの有用性について検討する。

(2) 迅速かつ簡便な分子疫学的手法（Variable Numbers of Tandem Repeats, VNTR）を用いて、大都市圏における結核菌伝播状況を解明し、保健所による積極的疫学調査に活用することにより、より効率的な結核対策活動が可能であることを検討する。また、日本の都市部結核患者から分離培養される結核菌を対象とする、より適切な結核菌 VNTR 分析法について検討する。

(3) 新宿区で登録された外国人結核登録患者における結核菌伝播状況について検討する。

(4) 川崎市における結核菌の分布の特徴から、都市部における結核感染の流行の特徴を明らかにするとともに、規模の大きなクラスタに属する結核患者の疫学上の特徴を分析し、感染伝播の背景を検討する。

【方法】(1) 2002 年以降新宿保健所で登録された菌陽性結核患者から分離培養された菌株に対して IS6110-RFLP 分析を行い、その結果と結核患者の疫学情報とを用いて、結核患者の日中の主な滞在先または保健所による接触者検診実施場所を住所として、GIS により結核菌伝播の地域的偏りがあるか検討する。

(2) 比較的短時間に分析結果が得られる VNTR 分析については、その結果が得られた後速やかにデジタル情報として保健所に連絡し、新宿保健所では、得られた DNA 指紋型分析結果に基づいて、接触者検診の範囲設定やその評価等に用いるとともに、結核菌の伝播状況の推定を行う。さらに、IS6110-RFLP 分析結果を比較対照として、それと同様な結果が得られる VNTR 分析のローカセットについて検討する。

(3) 2011 年までの新宿保健所登録結核患者から得られた結核菌株のうち、外国人由来株における菌株クラスタ形成率とクラスタ形成群内初発患者の外国人の有無について検討する。

(4) 2004 年～2010 年に川崎市分子疫学事業で集められた結核菌についての IS6110-RFLP 分析結果から、時間と空間の観点からクラスタ形成状況を解析する

とともに、大規模なクラスタを形成する患者の特徴について検討する。

【結果】(1) 住所不定者においては菌株クラスタを形成する群においてより地理的集積傾向が強いが、一般住民においてはそのような傾向を認めず、菌株クラスタ形成の有無と無関係に地理的集積傾向が認められた。

(2) 2009年～2012年の間に新宿保健所に登録された結核患者から分離培養された325株の結核菌を対象にして、17カ所のローカスを対象とするVNTR分析結果をデータベースとして構築した。IS6110-RFLP分析による菌株型の数・菌株クラスタ形成率・鑑別力を比較すると、15箇所以上のローカスを分析対象とする手法がより適切であることが示唆された。

(3) 2011年までの新宿保健所登録結核患者から得られた869結核菌株のうち外国人由来株は68株であった。菌株クラスタ形成率は日本人において48.3%、外国人において22%と、外国人におけるクラスタ形成率が低い傾向があり、外国人症例の大部分は、母国で感染し日本で発病する割合が高いことが示唆された。

(4) 2004年以降2010年9月までに川崎市内で登録された結核患者のうち、川崎市A病院にて分離培養されて収集された結核菌471件についてIS6110-RFLP分析を実施した。全体の菌株クラスタ形成率は40.8%で、中年層、男性、臨時日雇い、健康保険別での生保・自費診療等・不明、接触者健診発見、糖尿病合併患者において菌株クラスタ形成率が高い傾向を認めた。川崎区(47%)・幸区(47%)・中原区(46%)における菌株クラスタ形成率が、他の地域よりも高い傾向を認めた。

【考察と結論】新宿区内住所不定者においては菌株クラスタを形成する群においてより地理的集積傾向が強いが、一般住民においてはそのような傾向を認めなかった。日本の都市部における分子疫学研究を実施するためのVNTR分析は、15箇所以上のローカスを分析対象とする手法がより適切であることが示された。新宿保健所登録結核患者から得られた結核菌の菌株クラスタ形成率は外国人において低い傾向があり、国内における早期の結核診断が重要であることが示唆された。川崎市内の結核菌分子疫学研究からは、中年層・男性・臨時日雇い・健康保険情報不明等の経済的弱者層におけるクラスタ形成率が高い傾向を認め、都市部における結核対策活動の強化が必要と考えられた。

[大角晃弘、村瀬良朗、内村和広、大森正子、石川信克、新宿保健所、川崎市健康保健局]

## II. 臨床研究／Clinical research

### 1. 潜在性結核感染症治療終了後の発病率と発病時期の検討/Study on the frequency and timing of active tuberculosis after the completion of LTBI treatment

【目的】潜在性結核感染症治療後の管理検診について検討するため潜在性結核感染症治療終了後の発病率と発病時期の検討を行う。

【方法】潜在性結核感染症治療後の発病率についてサーベイランスデータから推測を行う。

【結果と考察】2008-09年新登録LTBI治療対象者(合計8951例)中その後2011年末までに活動性結核を発病したと推定されるものが56例特定された。治療中断者まで含めたデータであっても、登録年次末年末までで全結核で0.57%(51/895(1))、塗抹陽性肺結核で0.10%(9/895(1))、全菌陽性肺結核で0.22%(20/895(1))であった。治療終了時期の情報のある37例での検討では、治療終了後1年以内に12例、2年目に22例が発病していた。LTBI治療終了後の発病率は1年目から2年目にかけて低下の傾向を示さないが、発病率は非常に低く管理検診の見直しも視野に検討していく必要があるものと思われた。

[伊藤邦彦]

## III. 結核対策・制度・疫学研究／Research on the tuberculosis control program and epidemiology in Japan

### 1. 潜在性結核感染症新登録患者数増加の要因に関する全国保健所調査/A nationwide survey on possible attributable factors to the increase of number of latent tuberculosis infection patients in Japan

【目的】2011年の潜在性結核感染症登録者数増加に関する背景を明らかにすることを目的とする。

【方法】国内全ての保健所(495カ所)を対象として、各保健所での接触者健診における健診実施機関・年齢区分・2009年～2011年の年別の接触者健診対象者数・QFT検査実施者数・陽性者数・その中の潜在性結核感染症登録者数、判定保留者数・その中の潜在性結核感染症登録者数、QFT検査で偽陽性と考えられる事例等について調査票に記入してもらい、回収した。

【結果】医療機関及び保健所における接触者健診対象者数の2009年から2011年における年次推移は、2009年(医療機関9.7%増加、保健所5.5%増加)及び2010年よりもそれぞれ増加していた。医療機関と保健所におけるQFT検査実施者数の2009年から2011年における年次推移は、共に増加傾向があった。医療機関と保健所におけるQFT検査陽性結果者の2009年から2011年における年次推移は共に増加傾向を認め、QFT検査陽性結果者内の潜在性結核感染

症登録者数の年次推移では、医療機関と保健所とにおいて共に顕著な増加傾向があった。QFT 検査陽性結果割合の年次推移では、医療機関合計・保健所合計で共に増加傾向を認めた。QFT 検査陽性結果者内の潜在性結核感染症登録者数の年次推移では、医療機関と保健所とにおいて共に増加傾向があった。

【考察と結論】今回の全国保健所を対象とした調査からは、接触者健診対象者数・QFT 検査実施者数・同検査実施者数内の陽性者数とその割合・判定保留結果者数とその割合が年次毎に増加していることが示された。QFT 検査結果の信頼性に問題があると考えられる事例を経験したと回答した保健所数は比較的少なく、同検査の偽陽性が多発している状況とは考えにくかった。

[大角晃弘、伊藤邦彦、吉松昌司、内村和宏、加藤誠也]

2. 薬剤耐性率の代表性の観点からみた、地域別肺結核患者の薬剤耐性率モニターにおける結核サーベイランスシステムの有効性の検討／A study on the effectiveness of drug resistance monitoring of pulmonary tuberculosis patients through the tuberculosis surveillance system in Japan

【目的】(1) 結核サーベイランス情報から、地域別に結核菌薬剤耐性率に違いがあるかを検討する。

(2) 結核サーベイランスシステムから得られる薬剤耐性率が、わが国を代表する指標値となりうるかを検討する。

【方法】(1) 2007 年～2009 年の結核年報を用い、地域別（北海道・東北・関東・中部・近畿・中国・四国・九州）に菌検査結果把握状況を評価し、感受性検査結果を分析する。

(2) 多剤耐性率および INH 耐性率について、治療歴別に比較検討する。

【結果】(1) 初回治療者の多剤耐性率は全国 0.6%で、近畿地方で最も高く 0.8%であったが有意差は無かった。

(2) INH 耐性率は全国 4.5%、近畿地方と関東地方で有意に高くそれぞれ 5.3%、5.2%であった。一剤以上耐性割合は全国で 12.7%、近畿地方で 15.4%と有意に高かった。

【考察と結論】薬剤耐性状況に地域差がある可能性を示唆し、結核対策の各自治体での個別化が必要であると考えられた。結核サーベイランスが薬剤耐性のモニタリングとなり得る可能性が示された。

[大森正子、伊藤邦彦、内村和広、山内祐子、下内昭、吉山 崇、御手洗聡、石川信克]

3. 結核サーベイランス情報からみた薬剤耐性結核患者の背景の検討／A study on the attributable factors to drug resistance in pulmonary tuberculosis patients through the tuberculosis surveillance system in Japan

【目的】薬剤耐性結核の患者背景を結核サーベイランス情報から解析し、結核対策構築の際の基礎的資料とする。

【方法】2007 年～2009 年新登録肺結核患者 58,198 名中、結核菌培養陽性で薬剤感受性検査結果が把握された 15,425 名を対象に、背景要因別に多剤耐性率・INH 耐性率（複数薬剤耐性を含むすべての INH 耐性）・1 剤以上耐性率を比較する。検討する背景要因は、性・年齢・職業・保険・国籍・治療歴・既治療年/治療内容・発見方法等とした。

【結果】過去の治療内容が現在の耐性パターンへ影響していることが示唆された。INH 耐性に小中学校生徒以下の者が多く、その原因の慎重な調査が必要である。

【考察と結論】薬剤耐性結核の患者背景を結核サーベイランス情報から解析することで、今後の結核患者の治療計画ならびに治療の留意事項を示すことが可能となるとともに、薬剤耐性結核を作らないための治療と支援方策の構築に資すると考えられた。

[大森正子、下内 昭、伊藤邦彦、内村和広、山内祐子、吉山 崇、御手洗聡、石川信克]

4. フィリピンマニラ首都圏における社会経済困難層住民を対象とする結核対策サービスの改善に関する研究／A study on effective tuberculosis control service delivery at socio-economically depressed sites in urban settings in Metro Manila in the Philippines

【目的】フィリピンマニラ首都圏のトンド地区（マニラ市）とパヤタス地区（ケソン市）の住民に提供される結核対策サービスの向上に寄与すること。

【方法】(1) フィリピンマニラ首都圏 2 地区の結核診断委員会（TB Diagnostic Committee, TBDC）構成委員に対する面接と TBDC に関する四半期報告から得られる情報により、結核診断委員会の現状について解析する。

(2) 上記 2 地区の住民が主に利用する医療施設の放射線技師を対象として、胸部 X 線写真精度管理に関するハンドブックを用いた精度管理に関する研修を実施し、研修実施前後での胸部 X 線写真の精度を比較検討する。

(3) 2010 年 4 月から 2011 年 3 月までの 1 年間に、上記 2 地区内の 18 カ所 DOTS センターに登録される 15 歳以上の新規登録塗抹陽性結核患者との面接により、結核診断の遅れの現状に関する情報を収集し



て、診断の遅れに寄与する要因について解析する。

【結果】(1) 対象地区内では10つのTBDCが開催され、全部で49人の構成人数のうち33人から面接調査を行った。2009年の第2と第3四半期にマニラ市で1,142人、ケソン市で1,563人の塗抹陰性肺結核患者がTBDCにおいて評価された。その内、各53%と65%とが活動性肺結核と診断された。TBDC構成員の多くは、その構成員である動機として結核対策に対する積極的な関与を挙げていた。

(2) 19の医療施設から、40人が2009年から2010年に3回実施された研修(3日間)のいずれかに参加した。その内36人が研修参加前後各6枚の胸部X線写真(合計432枚)を提出し、分析対象とした。個人識別票の有無・コントラスト・鮮明度・異物の有無及び合計点数において、研修後に有意な改善を認めた。

(3) 期間内に登録された824人の内、773人(94%)から回答を得た。受診の遅れは中央値で28日、医療機関における結核診断の遅れは14日、全体の診断の遅れは50日であった。1か月以上の受診の遅れと関連していた要因は、パヤタス地区住民であること・咳の症状・最初にNGOクリニックに受診したこと・結核診断前の医療機関受診回数等であった。0.5ヶ月以上の医療機関における診断の遅れと関連していた要因は、最初の受診場所が保健所やNGOクリニック以外である場合・結核診断前の医療機関受診回数であった。6か月以上の全体の結核診断の遅れと関連していた要因は、パヤタス地区住民であること・結核診断前に保健所以外の医療機関受診・結核診断前の医療機関受診回数等であった。

【考察と結論】対象地区内TBDC構成員の多くは、その構成員である動機として結核対策に対する積極的な関与を挙げており、今後、その動機を維持するためのメカニズムが必要と考えられた。胸部X線写真撮影向上のための研修前後の写真の質を表す点数については、個人識別票の有無・コントラスト・鮮明度・異物の有無及び合計点数において研修後に有意な改善を認め、本研修の有用性が示された。対象地区内結核患者における受診の遅れと関連していた要因から、咳の症状があることと共に保健所以外の医療機関に受診していることが受診の遅れに寄与していることが示され、一般住民への結核に関する啓発強化が必要と考えられた。

[大角晃弘、吉松昌司、Auwie Querri (RIT/JATA Philippines, Inc.)、伊達卓二(保健医療経営大学)、下内 昭、石川信克]

## 5. 国内の結核リスクグループおよび社会経済的因

子と結核死亡の関係に関する研究／Characteristics and treatment outcomes of tuberculosis cases by risk groups and the association between socio-economic factors and TB death

【目的】結核発生动向調査データをもとに、患者ベースでの現在の結核罹患リスク集団を調べる。また、結核と経済社会的状況との関連をより明確にするため、結核患者の死亡と経済社会的状況との関連を調べる。

【方法】結核発生动向調査から、結核罹患のリスク集団の特定、疫学状況の記述を行なった。対象年は2007年から2010年の新登録患者とした。結核患者の死亡と経済社会的状況との関連については、このうち15-59歳の塗抹陽性初回治療患者で日本人患者を対象として診断から1年以内の死亡に関し、Kaplan-Meier法による生存分析およびCoxの比例ハザード法を用いて多変量分析によるリスク要因分析を行なった。

【結果】リスク集団として、HIV陽性者、糖尿病合併者、患者接触者、ホームレス(経験者)、外国人、医療従事者、高齢者(65歳以上)を選んだ。各リスク集団の占める全結核患者に占める割合は外国人と高齢者のみ有意に増加していた(Cochran-Armitage検定、 $p<0.00(1)$ )。登録から1年後の転帰について死亡が高齢者(33%)、糖尿病合併(21%)、ホームレス(17%)と一般人口と比べ顕著に高かった。また外国人の多剤耐性結核が高率であった(3.4%、培養陽性肺結核中)。また、医療従事者の治療中断脱落率が高かった(6%)。15-59歳の塗抹陽性初回治療患者で1年以内に死亡したのは539人であった(5.9%)。社会経済的要因と死亡リスクについて調べた。登録時の医療保険の適用では、生活保護を申請中の者の死亡リスクが最も高く(ハザード比1.6(7)、生活保護受給中の者(同1.3(2)、その他の保険適用の者の順となった。職業については無職の死亡リスクが最も高く(同3.9(3)、臨時・日雇い(同2.30)、常用勤労者の順となった。Coxの比例ハザード法によって生活保護および職業はリスク因子として有意であった(それぞれ $p=0.011$ 、 $p<0.00(1)$ )。

[内村和広、野内ジンタナ、大角晃弘、吉山 崇、伊藤邦彦、下内 昭、河津里沙、山田紀男、加藤誠也、石川信克]

6. 結核死亡からの結核サーベイランス登録の精度検証および罹患率推定／Estimation of case detection rate and incidence of tuberculosis using vital statistics and TB surveillance data

【目的】結核サーベイランス登録の精度検証および



より正確な結核罹患率推定のため、結核死亡および結核致死率をもとにしたサーベイランス未登録率および補正後結核罹患率の推定を行う。

【方法】結核死亡と結核罹患率との間には、結核罹患率＝結核死亡／結核致死率、の関係がある。結核死亡に関しては毎年人口動態統計より年齢階級別結核死亡数、率の把握が可能である。したがって結核致死率が判明すれば結核罹患の推定を行うことが可能である。結核致死率は、対象年を1999年、2004年、2008年とし死亡はサーベイランスで死亡除外の結核死亡とした。登録から死亡時期までを生存時間とし、死亡時期不明の者は除外時期までを観察時間とし観察打ち切りとした。死亡割合はKaplan-Meier法で求めた。

【結果】登録から3年後の結核致死率は全年齢で1994年、2004年、2008年で4.6%、5.8%、6.0%であった。この結果をもとに推定された結核サーベイランス登録率と罹患率は2008年で、全年齢での推定罹患率は20.5(20.2 - 21.2)で未登録率は5.3%(3.8 - 8.5)と推定された。年齢階級別では30 - 59歳が13.22(13.17 - 13.3(2))で未登録率は1.1%(0.8 - 1.9)、60-69歳が22.6(22.3 - 23.2)で未登録率は3.9%(2.8 - 6.3)、70 - 79歳が45.6(45.0 - 46.9)で未登録率は4.3%(3.2 - 7.0)と推定された。未登録者は高齢になるにつれ増加する傾向が推定された。

[内村和広]

#### 7. 喫煙が結核治療におよぼす影響についての研究／Investigation of impact of smoking habitation on the treatment-outcome of tuberculosis

【目的】結核患者の喫煙習慣、喫煙が結核治療に及ぼす影響と患者の喫煙に関する指導のあり方について検討する。

【方法】『結核看護システム』に平成22年以降の新登録者に対し、新たに喫煙習慣に関する入力項目(療開始前喫煙状況、喫煙者に対して一日喫煙本数、現在喫煙状況)を追加調査した。

【結果】喫煙習慣に関する情報が得られた863人に対して、治療開始前「ほぼ毎日のように吸っていた」139人の治療成績は、成功86.3%、死亡5.8%、失敗1.4%、中断4.3%、不明2.2%だった。「昔吸っていたが止めていた」116人は、成功81.0%、死亡13.8%、失敗4.3%、中断0.9%、不明0%だった。「煙草を吸ったことがない」308人は、成功84.4%、死亡11.4%、失敗0.3%、中断1.9%、不明1.9%だった。「喫煙習慣の確認ができなかった」300人は、成功70.0%、死亡22.7%、失敗1.0%、中断0.3%、不明6.0%だっ

た。「毎日のように吸っていた」139人に対して、現在の喫煙習慣を確認した結果、「以前と変わらず吸っている」21.6%、「以前より量は減った」6.5%、「止めた」18.0%、「不明」53.9%だった。

[山内祐子、永田容子、小林典子、加藤誠也、森 亨]

#### 8. 日本における結核医療の質指標の作成に関する研究／Investigation of quality index of tuberculosis medicine in Japan

【目的】結核医療の質を評価するための指標案作成と質の実態調査。

【方法】結核サーベイランスのデータを用いて、サーベイランスデータから計算し得る医療の質の指標値を見出すことが可能かどうかを検討する。

【結果と考察】結核サーベイランスデータを用いた分析から結核医療の質指標(治療成績の指標)として、治療中断/断念率および年報集計時治療中率が適当と推測され、これら2つの率の間に相関がなく、またこれらを加算した%が各自自治体で幅広く(0～28.5%)分布しておりdynamic rangeも幅広く、結核医療の質指標とする可能性が示された。結核医療の質を客観的に評価することにより結核対策の強化に寄与するものと思われる。また現在のコホート分析をより適正なものに改訂する際の資料にもなりえるものと思われる。

[伊藤邦彦、内村和広、大森正子、加藤誠也、下内昭]

#### 業 務

##### I. サーベイランスに関する業務／Activities relating to tuberculosis surveillance

##### 1. 結核の統計月報・年報情報の還元／Providing monthly report and annual report

疫学情報センターホームページにおいて、月報からは、当該月の概況、月別変動、性・年齢分布、結核罹患率－性・年齢階級別、結核罹患率－都道府県別、政令指定都市・特別区別(再掲)、潜在性結核感染症の治療対象者(月別変動、性・年齢分布)を、年報からは、罹患率の動向(年齢階級別、経年推移)、新登録、年末時に関する情報、性・年齢階級別罹患数を提供している。

[大武岸次、磯角和枝、山本弥生、内村和広、山内祐子、大森正子、大角晃弘、伊藤邦彦]

##### 2. 厚労省結核感染症課年報公表資料作成支援／Technical support to the Ministry of Health, Labour and Welfare, Tuberculosis and Infectious Disease Control Division, for the development of overview of annual tuberculosis statistics

毎年全国保健所における結核の年報統計が確定した後、厚労省結核感染症課が結核統計概要の公表を行っているが、その時公表される資料の原案を結核研究所が作成している。

[内村和宏、大森正子、大角晃弘、大武岸次、磯角和枝、山内祐子、山本弥生、伊藤邦彦]

### 3. 「結核の統計」編集業務／Writing and editing "Annual report of tuberculosis statistics"

結核予防会出版調査課が毎年出版している「結核の統計」の内容のうち、資料編を除くほとんどの箇所について、編集委員会における企画・集計・分析・解説・初稿の点検等の過程でその出版業務にかかわっている。

[大森正子、大角晃弘、内村和広、大武岸次、磯角和枝、山内祐子、山本弥生、伊藤邦彦]

### 4. 結核対策活動評価図作成と提供／Providing the tuberculosis control evaluation charts

結核管理図が単年度の統計からなるのに対し、結核対策活動評価図は、過去5年間の疫学指標値を経年的に観察できるよう図で示している。全国・都道府県・政令指定都市別に作成し、疫学情報センターホームページからも閲覧・ダウンロード可能としている。保健所別の結核対策活動評価図も作成している。

[大森正子、磯角和枝、山本弥生、大武岸次、内村和広、大角晃弘、伊藤邦彦]

### 5. 疫学情報センターへの質問への対応／Correspondence to questions

このほか、保健所での結核サーベイランスデータ入力時に生じたさまざまな疑問への回答を随時行くと同時に、出版放送関係機関・研究機関・各種団体からの結核疫学データに関する問い合わせにも可能な限り対応している。

[内村和広、山内祐子、磯角和枝、大武岸次、大角晃弘、伊藤邦彦]

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

<定期刊行物>

- 1) Hoshino H, Uchimura K, Kato S : Factors associated with declining numbers of chronic TB excretors in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 ; 15 : 167-73.
- 2) Darakshan B, Ohkado A, Mohammad N,

Khurshid-ul-Zaman S, Tsukamoto M : How to Strengthen Tuberculosis Patient Referral Mechanisms Among Health Facilities in Punjab, Pakistan? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 ; 15 : 1362-1366.

- 3) Ohmori M, Uchimura K, Ito K, Wada M, Yamauchi Y, Hoshino H, Yoshiyama T, Mori T, Kato S, Ishikawa N : Computerized Surveillance System of Tuberculosis in Japan : Its evolution, achievement and challenges. *結核.* 2012 ; 87 : 15-23.
- 4) Ohkado A, Poblete R, Mercader M, Querri A, Agujo P, Tang F, Medina A, Vianzon L, Lagahid J, Date T : Effectiveness of a training course on the quality assurance of chest radiography in the Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 ; 16 : 379-383.
- 5) Querri A, Ohkado A, Poblete R, Agujo P, Tang F, Arias E, Medina A, Mantala M, Vianzon R, Lagahid J, Shimouchi A : Tuberculosis Diagnostic Committees' contribution to the National TB Program in Manila and Quezon Cities. *Public Health Action.* 2012 ; 2 : 82-86.
- 6) Uchimura K, Jintana Y, Kawatsu L, Ohkado A, Yoshiyama T, Shimouchi A, Ito K, Ishikawa N : Characteristics and treatment outcomes of tuberculosis cases by risk groups, Japan, 2007-2010. *Western Pacific Surveillance and Response Journal.* 2012 ; 4(1). Doi : 10.5365/wpsar. 2012. 3. 4. 016

<報告書等>

- 1) Asian Network of Major Cities 21 (ANMC2(1)) Countermeasures to Combat Infectious Diseases in Asia : The Joint Survey on Tuberculosis Control in Urban Settings in Asia, Final Report. Tokyo Metropolitan Government. November 2011.

#### 2. 和文発表

<定期刊行物>

- 1) 伊藤邦彦 : 治療に非協力的な結核患者への法的強制力. *結核.* 2011 ; 86 : 459-471.
- 2) 豊田恵美子, 伊藤邦彦 : 外国人結核対策への取り組みー結核低蔓延国における外国人に対する健診実施状況ー. *結核.* 2011 ; 86 : 685-695.
- 3) 大森正子, 伊藤邦彦, 内村和広, 山内祐子, 下内 昭, 吉山 崇, 御手洗聡, 石川信克 : 地域別肺結核患者の薬剤耐性率結果における結核

- サーベイランスシステムの有用性の検討. 結核. 2011 ; 86 : 729-735.
- 4) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2009 Series 6. 診断時病状(1). 結核. 2011 ; 86 : 835-838.
  - 5) 長尾啓一, 加藤誠也, 高梨信吾, 猪狩英俊, 辻博, 五十里明, 徳永 修, 沖本二郎, 渡辺憲太朗, 鈴木公典 : クオンティフェロン TB ゴールドの使用指針. 結核. 2011 ; 86 : 839-844.
  - 6) 小向 潤, 松本健二, 富原亜希子, 三宅由紀, 辰巳朋美, 有馬和代, 團野 桂, 廣田 理, 吉田英樹, 甲田伸一, 寺川和彦, 下内 昭 : 6~17 歳の個別接触者健診におけるクオンティフェロン TB-2G とツベルクリン反応の有用性に関する研究. 結核. 2011 ; 86 : 847-856.
  - 7) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2009 Series 7. 診断時病状(2). 結核. 2011 ; 86 : 883-887.
  - 8) 吉山 崇 : 多剤耐性結核(MDR-TB)の治療. 看護師・保健師の結核展望. 2011 ; 97 : 37-40.
  - 9) 大角晃弘 : マニラ首都圏貧困層での結核対策サービス向上のための一試行. 新医療. 2011 ; 443 : 22.
  - 10) 石川信克 : 名医のセカンド・オピニオン 早期発見・治療が肝心 数年後に新薬が登場. 新「名医」の最新治療 完全読本. 2011 ; 70 : 534.
  - 11) 吉山 崇 : 耳鼻科領域の結核 結核の治療. ENTONI. 2011 ; 130 : 11-15.
  - 12) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2009 Series 8. 治療(1). 結核. 2012 ; 87 : 57-60.
  - 13) 伊藤邦彦, 永田容子, 浦川美奈子, 加藤誠也 : 感染症病床のみを有する第二種感染症指定医療機関への結核医療に関する全国アンケート調査. 結核. 2012 ; 87 : 51-55.
  - 14) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2009 Series 9. 治療(2). 結核. 2012 ; 87 : 351-355.
  - 15) 大森正子, 下内 昭, 伊藤邦彦, 内村和広, 吉山 崇, 御手洗聡 : 結核サーベイランス情報からみた薬剤耐性結核患者の背景. 結核. 2012 ; 87 : 357-365.
  - 16) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2009 Series 10. 治療成績と死亡. 結核. 2012 ; 87 : 415-419.
  - 17) 伊藤邦彦, 永田容子, 浦川美奈子, 加藤誠也 : 結核病床の施設整備状況に関する全国アンケート調査. 結核. 2012 ; 87 : 475-480.
  - 18) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2010 (1) 結核発生動向速報. 結核. 2012 ; 87 : 481-485.
  - 19) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2010 (2) 外国人結核. 結核. 2012 ; 87 : 507-511.
  - 20) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2010 (3) 小児結核. 結核. 2012 ; 87 : 549-553.
  - 21) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2010 (4) 高齢者結核. 結核. 2012 ; 87 : 585-589.
  - 22) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2010 (5) 患者発見. 結核. 2012 ; 87 : 681-685.
  - 23) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2010 (6) 診断時病状 1. 結核. 2012 ; 87 : 743-746.
  - 24) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2010 (7) 診断時病状 2. 結核. 2012 ; 87 : 783-787.
  - 25) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2010 (8) 治療 1. 結核. 2013 ; 88 : 311-314.
  - 26) 吉山 崇 : 結核の疫学情報. 臨床と微生物. 2012 ; 39 : 97-101.
  - 27) 吉山 崇 : 気管支結核. 日本胸部臨床. 2012 ; 71 : S159-S163.
- <報告書等>
- 1) 内村和広 : 結核サーベイランス等の資料を使用した感染症学状況の推計および精度向上のための研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」(研究代表者 石川信克) 平成 23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月 ; 110-121.
  - 2) 大角晃弘 : 結核菌遺伝子型情報と GIS (地理情報システム) の積極的疫学調査への活用方法に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業(主任研究者 石川信克)「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」平成 23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月 ; 122-133.
  - 3) 吉山 崇 : 慢性排菌患者の実態とその対応に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」(研究代表者 石川信克) 平成23年度総括・分担研究報告書. 2012年3月 ; 134-136.
  - 4) 伊藤邦彦 : 医療の質の実態と確保に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」(研究代表者 石川信克) 平成23年度総括・分担研究報告書. 2012年3月 ; 137-157.
  - 5) 加藤誠也 : 結核対策としての LTBI (潜在性結核



- 感染症)治療に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」(研究代表者 石川信克)平成 23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月 ; 244-252.
- 6) 加藤誠也: 総括研究 結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業. 「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也)平成 23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月 ; 1-18.
- 7) 加藤誠也: 総括研究 結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業. 「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也)平成 21~23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月 ; 1-23.
- 8) 加藤誠也: 結核患者に対する HIV 検査実施及び検査結果情報収集の現状についての調査. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業. 「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也)平成 21~23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月 ; 155-182.
- 9) 加藤誠也: コホ現象報告の分析. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業. 「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也)平成 21~23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月 ; 183-186.
- 10) 伊藤邦彦: 結核病床の実態調査. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業. 「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也)平成21~23年度総括・分担研究報告書. 2012年3月 ; 187-189.
- 11) 内村和広: 結核サーベイランス等の資料を使用した感染症学状況の推計および精度向上のための研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」(研究代表者 石川信克)平成 24 年度総括・分担研究報告書. 2013 年 3 月 ; 85-93.
- 12) 大角晃弘: 結核菌遺伝子型情報と GIS (地理情報システム) の積極的疫学調査への活用方法に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業(主任研究者 石川信克)「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」平成 24 年度総括・分担研究報告書. 2013 年 3 月 ; 94-99.
- 13) 吉山 崇: 慢性排菌患者の実態とその対応に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」(研究代表者 石川信克)平成24年度総括・分担研究報告書. 2013年3月 ; 100-101.
- 14) 伊藤邦彦: 医療の質の実態と確保に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」(研究代表者 石川信克)平成24年度総括・分担研究報告書. 2013年3月 ; 102-111.
- 15) 加藤誠也: 結核対策としての LTBI (潜在性結核感染症)治療に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」(研究代表者 石川信克)平成 24 年度総括・分担研究報告書. 2013 年 3 月 ; 143-194.
- 16) 加藤誠也: 総括研究 結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也)平成 24 度総括・分担研究報告書. 2013 年 3 月 ; 1-14.
- 17) 吉山 崇: 慢性排菌患者に対する医療体制のあり方の検討. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業. (研究代表者: 加藤誠也)「結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究」平成24年度総括・分担研究報告書. 2013年3月 ; 144-148.
- 18) 加藤誠也: 施設内感染対策に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也)平成 24 度総括・分担研究報告書. 2013 年 3 月 ; 147-180.

<単行本>

- 1) 内村和広:(編集協力):平成 24 年改訂新版 感



染症法における結核対策—保健所・医療機関等における対策実施の手引き—, 森 亨監修. 公益財団法人結核予防会. 2012 年.

## II. 学会発表・講演

### 1. 国際学会

- 1) Badar D, Naeem M, Khurshid-ul-Zaman S, Tsukamoto M, Ohkado A : How to Strengthen Tuberculosis Patient Referral Mechanisms Among Health Facilities in Punjab, Pakistan? 3<sup>rd</sup> Asia Pacific Region Union Conference ; Hong Kong, July 2011. ( Abstract Ps-014, p. 30. )
- 2) Poblete R, Ohkado A, Querri A, Inocencio G, Agujo P, Tang F, Madrid C, Medina A, Mantala M, Shimouchi A, Vianzon R, Lagahid J, Ishikawa N : Tuberculosis Control among the Urban Marginalized Sector Communities in Tondo, Manila City and Payatas, Quezon City, The Philippines Experience. 3<sup>rd</sup> Asia Pacific Region Union Conference ; Hong Kong, July 2011. ( Abstract Ps-081, p. 5(7) )
- 3) Querri A, Ohkado A, Poblete R, Inocencio G, Agujo P, Tang F, Arias E, Medina A, Mantala M, Vianzon R, Lagahid J : Tuberculosis Diagnostic Committees • Contribution to the Tuberculosis Control Programme in Manila City and Quezon City : The Present Situation. 3<sup>rd</sup> Asia Pacific Region Union Conference ; Hong Kong, July 2011. ( Abstract Ps-082, p. 58. )
- 4) Ohkado A, Miyashita Y, Miyamoto K, Urakawa M, Yamazaki A, Kusabuka A, Masuda K, Kato S, Maeda H : A Trial to Identify Problems and Possible Solutions in Tuberculosis Patient Care for the Elderly in Tokyo. 3<sup>rd</sup> Asia Pacific Region Union Conference ; Hong Kong, July 2011. ( Abstract Ps-101, p. 6(6) )
- 5) Miyamoto K, Ohkado A, Miyashita Y, Urakawa M, Yamazaki A, Kusabuka A, Masuda K, Kato S, Maeda H : A Trial to Identify Problems and Possible Solutions in Tuberculosis Patient Care for the Homeless in Tokyo. 3<sup>rd</sup> Asia Pacific Region Union Conference ; Hong Kong, July 2011. ( Abstract Ps-102, p. 6(7) )
- 6) Ohkado A, Poblete R, Mercader M, Querri A, Agujo P, Tang F, Lagahid J, Date T : Effectiveness of training course on quality assurance of chest radiography taking in the Philippines. 42<sup>nd</sup> Union World Conference on Lung Health ; Lille, October 2011. ( Int J Tuberc Lung Dis. 2011 ; 15. (suppl (3) : S329-S330. )
- 7) Ohkado A, Kato S, Ito T : TB among high risk population in Japan. Consultation on TB control in Intermediate and Low TB burden countries in the Western Pacific Region ; Manila, November 2011.
- 8) Ohkado A, Uchimura K, Yamauchi Y, Yoshimatsu S, Hirao S, Ito K, Shimouchi A, Kato S, Mori T, Ishikawa N : The Nationwide Computerized Tuberculosis Surveillance System in Japan. 37<sup>th</sup> Meeting of Tuberculosis Surveillance Research Unit(TSRU); Tokyo, April 18—20, 2012. (TSRU Progress Report 2012, p. 5-1(5).
- 9) Hirao S, Ota M, Hirukawa I, Ohkado A, Ito K, Yoshiyama T, Ogata H, Goto H, Kudoh S, Ishikawa N : Diagnostic Approach of Extra Pulmonary Tuberculosis, Japanese Respiratory Society ; Kobe, April 20—22, 2012.
- 10) Hirao S, Ota M, Ohkado A, Ito K, Ishikawa N : The situation of extrapulmonary tuberculosis in Japan : affected organ and rate of bacteriologically detection, European Respiratory Society ; Vienna, September 1—5, 2012.
- 11) Uchimura K, Yanai J, Shimouchi A, Kawatsu L, Ohkado A, Ito K, Ishikawa N : Higher death rate among socially vulnerable people with tuberculosis in Japan : evidence from TB surveillance. 43<sup>rd</sup> Union World Conference on Lung Health ; Kuala Lumpur, November 2012.
- 12) Ohkado A, Poblete R, Querri A, Yoshimatsu S, Agujo P, Tang F, Vianzon L, Shimouchi A : Health Care Seeking Behaviour of Pulmonary Tuberculosis Patients in Socio-economically Depressed Areas in the Philippines. 43<sup>rd</sup> Union World Conference on Lung Health ; Kuala Lumpur, November 2012. ( Int J Tuberc Lung Dis. 2012 ; 12, suppl 1 : S118. (PC-333-1(5))

### 2. 国内学会

- 1) 内村和広 : 局在的に結核高罹患地域がある場合に周辺地域との人口移動と集中的対策効果とを考慮した結核疫学モデルの試み. 第 86 回日本結核病学会総会 ; 東京, 2011 年 6 月.
- 2) 大森正子, 下内 昭, 伊藤邦彦, 内村和広, 山内祐子, 吉山 崇, 御手洗聡, 石川信克 : 結核サーベイランス情報からみた薬剤耐性結核患者の背景. 第 86 回日本結核病学会総会 ; 東京, 2011 年 6 月.

- 3) 徳永 修, 宮野前健, 高松 勇, 加藤誠也 : 「BCG ワクチン接種後骨炎/骨髄炎」症例調査に関する報告. 第 86 回日本結核病学会総会 ; 東京, 2011 年 6 月.
- 4) 大角晃弘, Poblete R, Querri A, 外山祐実, 紺麻美, 下内 昭, 石川信克 : フィリピンマニラ首都圏の貧困層における結核対策サービス向上のための試行. 第 26 回日本国際保健医療学会. 東京, 2011 年 11 月.
- 5) 平尾 晋, 吉山 崇, 肥留川一郎, 吉松昌司, 太田正樹, 大角晃弘, 伊藤邦彦, 尾形英雄, 工藤翔二, 石川信克 : 結核既往歴を有する抗酸菌塗抹陽性リンパ節結核の培養が陰性となることに関する検討. 第 161 回日本結核病学会関東支部学会 ; 東京, 2012 年 2 月.
- 6) 大角晃弘 : 日本におけるリスクグループの概要. 第 17 回国際結核セミナー シンポジウム「リスクグループの早期発見を目指して」 ; 東京, 2012 年 3 月.
- 7) 関司令子, Poblete R, Querri A, 大角晃弘, 下内昭, 他 : マニラ首都圏都市貧困地域において結核対策活動に従事する保健ボランティアの特性. 第 30 回日本国際保健医療学会西日本地方会 ; 高知, 2012 年 3 月.
- 8) 加藤誠也 : 今後の潜在性結核感染症ガイドラインのあり方. シンポジウム「生物学的製剤使用と抗酸菌症」. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 9) 山崎明美, 大角晃弘, 加藤誠也, 他 : 東京都における社会経済的困難層の結核の診断・治療過程の特性. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 10) 内村和広 : サーベイランスデータからみた結核死亡の現状—結核致死率と結核死亡リスク因子—. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 11) 平尾 晋, 尾形英雄, 太田正樹, 肥留川一郎, 吉松昌司, 大角晃弘, 伊藤邦彦, 吉山 崇, 工藤翔二, 石川信克 : リンパ節結核の菌検出に関する検討. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 12) 吉山 崇, 森本耕三, 奥村昌夫, 尾形英雄, 工藤翔二 : 多剤耐性結核患者へのリネゾリド単剤使用の経験. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 13) 平尾 晋, 尾形英雄, 吉山 崇, 佐々木結花, 伊藤邦彦, 倉島篤行, 工藤翔二, 石川信克 : 結核治療終了後に結核菌の奇異性反応によって頸部リンパ節腫脹を認めた 2 例. 第 162 回日本結核病学会関東支部学会 ; 横浜, 2012 年 9 月.
- 14) 豊田 誠, 加藤誠也 : 集団感染事例から学ぶ大規模集団感染の環境要因、潜在性結核感染症治療、遺伝子タイピングについて. 第 88 回日本結核病学会総会 ; 千葉, 2013 年 3 月.
- 15) 内村和広 : 結核死亡からの結核サーベイランス登録の精度検証および結核罹患率推定の試み. 第 88 回日本結核病学会総会 ; 千葉, 2013 年 3 月.
- 16) 吉山 崇 : 多剤耐性結核への対策. 第 88 回日本結核病学会総会 ; 千葉, 2013 年 3 月.

## 2. 抗酸菌レファレンス部

部長：御手洗 聡

### 概要

抗酸菌レファレンス部は、今後の低まん延化する結核の制圧に向けて、新技術・方策の開発・普及、その基礎となる研究、情報の管理、技術支援や人材の育成を組織的、継続的に行うことを目標とし、内外の諸機関と協力した研究を推進している。部内は細菌検査科、結核菌情報科、免疫検査科、病理検査科、実験動物科、および主任研究員で構成されており、臨床、疫学、対策等に直接的に役立つ応用研究や、それを支えるための基礎研究を実施している。また部の使命として一般の検査機関で実施できない高度な抗酸菌関連のレファレンス機能を有しており、国際的にも世界保健機関の西太平洋地域における Supra-National Reference Laboratory として認識されている。

人事面では、以下の異動があった。平成 23 年 10 月 1 日付けで御手洗聡副部長が部長に昇任した（細菌検査科長、病理検査科長併任）。平成 24 年 9 月 30 日付けで原田登之研究主幹（免疫検査科長併任）及び樋口一恵主任研究員が定年退職した。新抗結核薬プロジェクトでは平成 23 年 4 月 1 日に堀田康弘が、平成 24 年 4 月 1 日には野原正勝が職員として採用されている（野原正勝は平成 25 年 3 月 31 日付けで退職）。また、福田麻美が平成 24 年 3 月 31 日付けで退職している。免疫検査科では土方美奈子が平成 25 年 3 月 1 日付けで職員として採用され、関谷幸江が平成 25 年 3 月 31 日付けで退職している。

以降に 2011～2012 年度の研究概要を科別に記載する。なお、免疫検査科については科長退職に伴って 2012 年 9 月末までの業績となっている。

### 業績

#### 調査・研究

#### 新抗結核薬プロジェクト / New Anti-TB Drugs

##### Project

新抗結核薬・化学療法プロジェクトでは、(1) 国内外で合成される新しい抗結核薬・候補化合物の研究開発の推進、(2) 新抗結核薬を含む次世代の短期

化学療法（3～4 ヶ月）レジメン開発とその方法論確立、(3) 結核、M(X)DR-TB、HIV/TB の臨床治療に薬理的な指標・理論的基礎を付与することを最重点課題とする。本プロジェクトでは定例国際会議：Annual Stakeholder Association Meeting (TB-Alliance), Annual Meeting of “Working Group for New TB-Drug” (Stop-TB Partnership ; WHO) にメンバーとして参画し、活動の連携を図っている。

本プロジェクトの主な研究課題は下記の通り：

1. LC-MS 分析装置による各種抗結核薬の（複数剤同時）微量定量法の確立。これは各薬剤に固有の PK/PD (Pharmacokinetics & Pharmacodynamics) 薬理活性相関パラメーター解析を基に、複数剤同時併用時における抗結核薬剤間および抗結核薬と抗-HIV 薬との薬物間相互作用 (DDI : Drug-Drug Interaction) に関する系統的解析を目指す研究である。
2. 抗結核薬および抗 HIV 薬の薬物代謝酵素 CYP3A4 ならびに CYP2B6 に対する作用に関する基礎検討。これは即ち、既存の抗結核薬・新規候補化合物の薬物代謝関連酵素系に対する相互作用を精査することにより、各薬剤が惹起しうる薬剤間相互作用について予測し、より安全かつ効果的な抗結核薬剤の組み合わせに関する薬理的な情報基盤を築くことを目的としている。本研究の成果は新しい結核の短期併用化学療法レジメンの開発に寄与することができる。
3. 新規合成ならびに天然物由来のマクロライド系化合物ライブラリーを対象とした新しい抗 *M. avium-intracellulare* complex (MAC) 症治療薬の研究開発。現在、非結核性抗酸菌による日和見感染症の 80% を占める MAC 症に対する治療薬は CAM、リファブチン (RBT)、アミカシン (AMK) 他、限られた適用薬のみで決め手となる薬剤 (key drug) を欠いている。本研究で見出した新規・候補化合物の抗 MAC 薬としての開発・創製は、難治性の MAC 化学療法に新たな可能性を拓くことができる。

[土井教生、堀田康弘]

1. LC-MS 分析装置による各種抗結核薬の（複数剤同時）微量定量法の確立 / Establishment of quantitative analysis methods for plural numbers of various anti-tubercular drugs by the LC-MS analytical

system.

【目的】既存の抗結核薬、新規抗結核薬候補化合物、および抗 HIV 治療薬について、様々な治療レジメンに対応できる複数薬剤の同時微量分析法について検討する。今回はとくに第 2 次抗結核薬についても検討を重ねた。

【方法】高速液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC/MS) を用いて、単剤および複数薬剤の同時微量分析について検討を行った。装置は LC/MS-2010EV (島津製作所) を用いた。

【結果】第 1 次および第 2 次抗結核薬：16 種類、新薬候補化合物：11 種類、合計 27 種類の化合物の単剤での超微量分析法を確立した。また以下のような各種併用レジメンに合わせた複数剤同時微量分析法も確立した。

| 分析対象            | 同時微量分析可能薬剤  |
|-----------------|---|
| 結核標準化学療法        | INH+PZA+RFP+EB (SM or KM は別で解析)                           |
| 薬剤耐性結核治療        | INH or RFP+PZA+EB+フルオロキノロン系抗菌剤 (MFLX, LVFX, GFLX)         |
|                 | PZA+KM+LVFX+PAS+ETH                                       |
|                 | PZA+環状ペプチド系抗生物質 (CPM, EVM)                                |
| 次世代結核化学療法レジメン候補 | CFZ+PA-824 (OPC-67683) +フルオロキノロン系抗菌剤+PZA+LZD (PNU-100480) |
| MAC 感染症治療       | CAM+RFP or RBT+アミノグリコシド系抗菌剤 (SM, KM, AMK)                 |
| HIV 感染症治療       | NVP+RTV+EFV   |

他方、血漿や尿などのマトリックスが存在すると、条件はより複雑化した。特に INH や PZA、ETH などの低分子量化合物はその影響を受けやすい傾向が認められた。アミノフリコシド系抗菌薬の分析条件については、さらに検討を要する技術的な問題点があることが判明した。

[堀田康弘、土井教生]

2. 抗結核薬および抗 HIV 薬の薬物代謝酵素 CYP3A4 ならびに CYP2B6 に対する作用に関する基礎検討 / Basic research of the interaction of anti-TB drugs and anti-HIV agents with cytochrome P450, CYP3A4 and CYP2B6 enzymes

【背景】抗結核薬は、生体内で吸収、分布、代謝、排泄の過程を経るが、それぞれの過程で、cytochrome P450 (CYP) などの薬物代謝酵素や薬物トランスポーターが重要な役割を果たしている。その一方で、

それら生体内分子を介した薬物間相互作用による副作用発現頻度の増加や薬効の減弱が問題となっている。結核化学療法において、個々の構成薬剤の薬物間相互作用リスクを予測し評価することができれば、より安全かつ適切な併用治療レジメン開発に寄与することができる。

【目的】既存の抗結核薬ならびに新規抗結核薬候補化合物の、CYP3A4 および CYP2B6 に対する作用について検討を行った。また、抗 MAC 薬に分類される macrolides や抗 HIV 薬についても同様の検討を行った。

【方法】CYP3A4/CYP2B6 inhibitor screening kit を用いて阻害剤スクリーニングを行った。CYP3A4 については、ヒト由来肝細胞株 HepaRG 細胞を用いて酵素誘導試験ならびに酵素阻害試験を行った。細胞毒性は、MTT assay で評価した。

【結果】HepaRG 細胞を用いた実験系で rifampicin (RFP) 誘導性 CYP3A4 活性を阻害した化合物は全て、スクリーニングの段階で阻害剤と判定することができた。しかし、スクリーニングで阻害剤と判定された thioamides や *p*-aminosalicylic acid は、細胞の系では阻害作用を示さなかった。

スクリーニングの実験系では、酵素誘導を起こすことが出来ないため、RFP や efavirenz (EFV)、clofazimine (CFZ) などの CYP3A4 誘導剤を誤って阻害剤と判定してしまったが、細胞の系では誘導剤と判定することができた。

多剤耐性結核の治療薬候補として注目を集めている CFZ は、スクリーニングにおいて、CYP3A4 の阻害剤であることが示された。一方、細胞の系では逆に、低度から中程度の CYP3A4 誘導作用が認められたことから、RFP のような自己誘導型の薬剤であることが示された。さらに、CFZ は P-glycoprotein (P-gp) の基質である上、P-gp 阻害作用も示すことから、併用薬剤の細胞内蓄積が懸念される。従って、CFZ は、RFP や macrolides など、結核及び MAC 感染症の第一選択薬だけでなく、昨年、FDA で承認された新規抗結核薬 Sirturo とも薬剤間相互作用を起こす可能性がある。

CYP2B6 阻害剤スクリーニングでは、主に EFV や ritonavir などの抗 HIV 薬が、阻害剤として見出されたことから、TB/HIV 治療では、CYP2B6 に関連した薬物間相互作用も考慮する必要があると考えられる。さらに、これらの薬剤は、CYP3A4 阻害作用及び P-gp への基質特異性も示されたことから、様々な生体内分子を介してヒトの代謝・排泄系に影響を及ぼすことが示唆された。

[堀田康弘、土井教生]



3. 新規合成ならびに天然物由来のマクロライド系化合物ライブラリーを対象とした新しい抗酸菌治療薬・候補化合物の探索 / A study of the systematic screening assay of the natural- and newly-synthesized-macrolide library, targeting for the novel anti-mycobacterial agents

【経過】 (1) Macrolide ライブラリーから選んだ 200 種類の代表化合物を対象に計 50 株の *M. avium*、*M. intracellulare* を用いた 1 次スクリーニングの結果、CAM と同等または CAM を上回る抗 MAC 活性を有する 7 種類の化合物を見出した。この内、既存のマクロライドと交差耐性を示さず CAM 高度耐性 MAC 変異株に有効で、狭域の抗菌スペクトルを有する 3 種類の 16-員環マクロライドを見出し、最終的に SPM-423 をプロトタイプに選定した。(2) この SPM-423 から 14 種類の誘導体を合成展開し 2 次スクリーニングを実施した結果、SPM-568、SPM-574 の 2 化合物が MAC に対し SPM-423 を上回る活性を示した。SPM-568、SPM-574 は Gram 陽性菌、Gram 陰性菌に対し強い活性を示さず、MAC 特異的な抗菌活性を示した。

【目的】 (1) 新規合成マクロライド系化合物および天然物由来のマクロライド系化合物ライブラリーを対象に *M. avium* complex (MAC) に対し有効な新規治療薬・候補化合物を探索する。(2) マクロライド耐性菌に有効な新世代マクロライド抗菌薬の開発・創製。(3) 本年度は *M. intracellulare* の type strain から誘導した CAM 高度耐性菌株を経気道感染させたマウスモデルを対象に、spiramycin 誘導体 SPM-568 と SPM-574 の治療効果を検証した。

【方法】 動物：BALB/c 9 週齢 ♀、n = 17-20/群；陽性対照は CAM 治療群

感染菌：標準株 *intracellulare* JATA52-01 から誘導した CAM 高度耐性株

感染：経気道感染 ( $1.5 \times 10^7$  cfu/100  $\mu$ l/マウス)

治療計画：感染後 3 週間経過後、6 日/週 × 6 週間・経口投与

使用薬剤：クラリスロマイシン (CAM), SPM-423、SPM-568、SPM-574

剖検：感染 1 日、1、2、3 週間と治療開始後 2、4、6 週間後に各群を剖検

培養：7H10 寒天平板を用いて 2~3 週間培養、肺、肝、脾の CFU を培養算定

【結果】 (1) 肺：SPM-568 投与群と SPM-574 投与群ともに陽性対照群と SPM-423 投与群を上回る肺内 CFU 減少を示し、投薬 2 週目の時点で、SPM-568 投与群および SPM-574 投与群は陽性対照群対比で有意な CFU 減少 (それぞれ  $p < 0.01$  お

よび  $p < 0.001$ ) を示した。(2) 肝臓：SPM-423、SPM-568、SPM-574 投与群は同様の臓器内 CFU の推移を示し、投薬 4-6 週目では陽性対照群と比較して、いずれの投薬治療群とも臓器内 CFU で有意差は認められなかった。(3) 脾臓：投薬 4-6 週目では SPM-423、SPM-568、SPM-574 投与群ともに陽性対照群と有意差が認められなかった。(4) 投薬 2 週間の時点で、SPM423 投与群は脾臓において、SPM-568 と SPM-574 投与群では肺内で顕著な CFU 減少が認められたことから、「SPM-423 は脾臓内治療効果が高く」、「SPM-568 と SPM-574 は肺内治療効果が高い」臓器特異的な治療効果の特性を示す可能性が推定された。

[土井教生、堀田康弘]

### 免疫検査科

1. インターフェロン- $\gamma$  遊離試験に関する研究 / Researches on Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs)

(1) インターフェロン- $\gamma$  遊離試験の感度を低下させる因子の解析 / Analysis of factors lowering sensitivity of interferon- $\gamma$  release assay for tuberculosis.

【Background】 Imperfect sensitivity of interferon- $\gamma$  release assay (IGRA) is a potential problem to detect tuberculosis. We made a thorough investigation of the factors that can lead to false negativity of IGRA.

【Methods】 We recruited 543 patients with new smear-positive pulmonary tuberculosis in Hanoi, Viet Nam. At diagnosis, peripheral blood was collected and IGRA (QuantiFERON-TB Gold In-Tube) was performed. Clinical and epidemiological information of the host and pathogen was collected. The test sensitivity was calculated and factors negatively influencing IGRA results were evaluated using a logistic regression model in 504 patients with culture-confirmed pulmonary tuberculosis.

【Results】 The overall sensitivity of IGRA was 92.3% (95% CI, 89.6%-94.4%). The proportions of IGRA-negative and -indeterminate results were 4.8% (95% CI, 3.1%-7.0%) and 3.0% (95% CI, 1.7%-4.9%). Age increased by year, body mass index  $< 16.0$ , HIV co-infection and the increased number of HLA-DRB1\*0701 allele that patients bear showed significant associations with IGRA negativity (OR = 1.04 [95% CI, 1.01-1.07], 5.42 [1.48-19.79], 6.38 [1.78-22.92] and 5.09 [2.31-11.22], respectively). HIV co-infection and the same HLA allele were also

associated with indeterminate results (OR = 99.59 [95% CI, 15.58-625.61] and 4.25 [1.27-14.16] ).

【Conclusions】 Aging, emaciation, HIV co-infection and HLA genotype affected IGRA results. Assessment of these factors might contribute to a better understanding of the assay.

[Hang NT, Lien LT, Kobayashi N, Shimbo T, Sakurada S, Thuong PH, Hong LT, Tam DB, Hijikata M, Matsushita I, Hung NV, Higuchi K, Harada N, Keicho N]

(2) 2種類のインターフェロン- $\gamma$ 遊離試験の日本における特異度の比較 / Comparison of specificities between two interferon-gamma release assays in Japan.

We compared the specificities of two interferon-gamma release assays (IGRAs), T-SPOT<sup>®</sup>.TB (T-SPOT) and the QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) assay, in strictly selected subjects with a low risk of tuberculosis (TB) infection in a Japanese population. Of 111 subjects who were mostly bacille Calmette-Guérin vaccinated, one was positive using both assays and 110 were negative, using international cut-off values. Although several meta-analyses report that QFT-GIT has higher specificity than T-SPOT, our study demonstrates that the specificity of both assays is equally high in a population with a truly low risk of TB infection.

[Higuchi K, Sekiya Y, Igari H, Watanabe A, Harada N]

## レファレンス業務

### 1. QFT-2G 検査

2011年度は71検体で、2012年度は試薬発売中止にため検査の実施は無かった。

### 2. QFT ゴールド検査

2011年度は7,967検体、2012年度は4,686検体の検査を行った。

### 3. QFT ゴールド実技講習

2011年度は、18施設18名の実技講習を行った。2012年度は、7施設7名の実技講習を行った。

## 細菌検査科

### 1. 薬剤耐性結核菌全国調査 / Drug resistant Mycobacterium tuberculosis in Japan: A nationwide survey, 2007 and 2012

第14回となる結核菌薬剤耐性全国調査を実施した。2011年11月28日時点で結核菌2,915株(78.7%)の感受性検査が終了し、感受性検査は完了した。非結核性抗酸菌は687株(18.6%)であり、結核研究

所にて発育を認めなかったあるいは雑菌汚染していた検体は88検体(2.4%)認められた。結核菌と非結核性抗酸菌が混合していた検体は13検体(0.4%)であった。最終的に治療歴を含む臨床情報が得られた2,292名の患者についてデータの解析を実施した。2,292名の患者の内訳は、男性1,573名、女性719名(年齢: 64.8±19.7, range: 1 - 100)であった。患者の87.8%(2,012名)は肺結核であり、肺結核と肺外結核の合併が10.0%(229名)に認められた。最も多く見られた肺外結核は結核性胸膜炎であり、121例(52.8%)に認められた。また粟粒結核も20.1%(46例)に認められた。

何らかの薬剤耐性を認めた結核菌は未治療患者(結核薬による治療歴がないかあっても4週未満)で211株(8.5%, 95%CI: 7.4 - 9.8)、既治療患者(結核治療歴4週以上)で59株(20.5%, 95%CI: 15.4 - 26.7)認められた。INH、RFP、SM及びEBの各薬剤に対する耐性(Any resistance: 当該薬剤に関する耐性を示しており、単剤耐性及び他の薬剤耐性を含む)は、未治療患者でそれぞれ64株(3.1%)、15株(0.7%)、118株(5.6%)及び27株(1.3%)であり、既治療患者でそれぞれ24株(12.3%)、13株(6.7%)、24株(12.3%)及び5株(2.6%)であった。今回の研究では無作為に抽出した852株についてLVFXの感受性検査を実施したが、耐性率は未治療患者で3.2%(25株)、既治療患者で6.1%(4株)であった。多剤耐性結核菌(少なくともINHとRFPに耐性を有する: 三種病原体)は未治療患者で9株(0.4%)、既治療患者で8株(4.1%)認められた。多剤耐性結核菌の二次抗結核薬に対する耐性は Kanamycin (KM)で18.8%(3/13)、Amikacin (AM)で18.8%(3/13)、LVFXで18.8%(3/13)、Paraaminosalicylate (PAS)で37.5%(6/16)、Ethionamide (TH)で31.3%(5/16)、Cycloserineで12.5%(2/16)、Pyrazinamide (PZA)で50.0%(8/16)であった。

2012年には第15回となる耐性調査を開始し、プロトコルの作成を行った。第14回の調査で得られた薬剤耐性率から必要株数を算出したところ、未治療患者での必要数はn=6、672、既治療患者での必要数はn=865となった。必要株数が膨大であるところから、今回の耐性調査では、基本的に結核菌を分離株として収集しないこととした。感受性試験に関する精度保証を行っていることを前提として、対象薬剤の感受性試験結果のみを収集し、解析する。ただし、多剤耐性結核菌のみ二次抗結核薬感受性試験のため最終段階で輸送・収集する。また、各医療機関からの情報は薬剤感受性試験結果及び年齢・性別・生年月日のみとし、その他の臨床情報は結核患者登

録システムから各保健所を通じて収集することとなった。

[御手洗聡、青野昭男、近松絹代、山田博之]

## 2. 薬剤感受性検査外部精度評価/External quality assessment of drug susceptibility testing for *Mycobacterium tuberculosis*

【目的】2011年にパネルテスト(感受性結果既知の結核菌株によって構成されたパネルテスト)により、結核菌の薬剤感受性検査精度を評価した。

【方法】耐性既知の結核菌10株を0.5mlの液体培地中に懸濁した状態で送付する。検査薬剤は、結果の安定性を考慮してIsoniazid (INH)、Rifampicin (RFP)、Ethambutol (EB)およびStreptomycin (SM)とする。なお、Levofloxacin (LVFX)を評価対象薬剤として追加しているが、LVFXの検査実施は必須ではなく任意とする。基本的に各施設で日常実施している方法で感受性検査を行い、3ヶ月以内に結果を報告することとした。

【結果】2011年度は、計89施設(病院検査室59施設、検査センター25施設、地方衛生研究所5施設)の参加を得た。使用した結核菌10株のIsoniazid (INH)、Rifampicin (RFP)、Streptomycin (SM)、Ethambutol (EB)、Levofloxacin (LVFX)に関するパネル内耐性率は、それぞれ40%、30%、40%、30%、30%であった。INH、RFP、SM及びEBについては全ての施設が回答し、LVFXについては78施設(87.6%)から回答を受領した。

薬剤別にはINHの感度、特異度、一致率、κ指数の平均がそれぞれ99.7±2.6%、99.4±3.0%、99.6±.6%及び0.991±0.053であった。同様にRFPでは感度98.9±6.0%、特異度99.7±2.1%、一致率99.4±2.8%、κ指数0.987±0.067であり、SMでは感度99.4±3.7%、特異度99.4±3.0%、一致率99.4±2.3%、κ指数0.988±0.048であった。EBでは感度95.9±13.1%、特異度95.2±12.9%、一致率95.4±9.7%、κ指数0.892±0.193であり、感受性株を耐性と判定した例が30件であったのに対して、耐性菌を感受性と判定した例が11例認められた。LVFX(78施設)では感度99.6±3.8%、特異度96.7±8.6%、一致率97.6±6.1%、κ指数0.943±0.124であり、EBと同様に感受性株を耐性と判定した例が18件であるのに対して、耐性菌を感受性と判定したのは1件のみであった。

今回のデータセットについて世界保健機関の合格基準(INH及びRFPで感度・特異度95%以上、全ての薬剤で一致率90%以上)を適応すると、75施設(84.2%)が基準に達した。またINH、RFP、SM及びEBの4剤について全て一致した施設は60施設

(67.4%)であった。

[御手洗聡、青野昭男、近松絹代、山田博之]

## 3. 地域結核対策における病原体サーベイランスの確立(富山県衛生研究所との共同研究)/Setting-up of Molecular Mycobacterial Epidemiology in Regional Setting

【共同研究者】金谷潤一、磯部順子、佐多徹太郎

【目的】富山県内の患者から分離された結核菌のGenotypingについて、基本的に全数調査を実施する。また、病原体サーベイランスに必要な検査精度保証とデータ収集を行う。地域結核対策における病原体情報収集の有用性を具体的に示すことができると期待される。

【方法】富山県内で発生した結核患者から分離された結核菌についてJATA-12 or 15を用いて分子疫学調査を実施し、その有用性と実践性を評価する。

【結果・考察】富山県衛生研究所と共同で結核菌のVNTR解析を開始しているが、特定感染症予防指針にある積極的疫学調査の条項のみでは疫学研究に関する倫理指針に抵触しないとはみなされない実態が示されている。臨床分離結核菌44株のVNTR解析を実施し、疫学的に関連があると推定された4事例のうち、1事例で遺伝子型が異なることを示し、同時に同定した北京型結核菌の割合は68.2%であり、さらに新興(北京)型の60%は、過去に東京での居住歴のあった患者から分離されていたことを明らかにした。今後、県内で分離された結核菌についてVNTR解析することにより、結核の伝播状況やその動向が解明される可能性がある。また、微量の菌株から迅速に結果を出せることにより、集団感染事例の早期探知を可能とし、感染拡大防止にも貢献できると考えられる。

[御手洗聡、青野昭男、近松絹代、山田博之]

## 4. TRICORE, a novel bead-based specimen concentration method for the culturing of *Mycobacterium tuberculosis*

Centrifugation is a necessary concentrating step for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in a liquid culture. However, centrifugation is biologically hazardous and presents an obstacle in the development of an automated culture system. A bead-based bacterial concentration method, TRICORE, was recently developed by Genetein Co. Ltd. We compared the efficacy of TRICORE and conventional centrifugation for concentrating *M. tuberculosis* in clinical sputum specimens by using liquid and solid culture systems. Among 90 pretreated clinical sputum specimens, 51



(57.3%) and 55 (61.8%) *M. tuberculosis* isolates were recovered by the MGIT culture system by using the centrifugation and TRICORE methods, respectively (chi square test,  $p = 0.5413$ ). The detection time for the centrifugation method was  $359.3 \pm 117.0$  h, while that for the bead-based concentration method was  $377.6 \pm 162.3$  h ( $p = 0.5637$ ). However, the number of colonies recovered on solid media were significantly higher with the TRICORE method ( $p = 0.003$ ). In particular, among the smear-negative specimens, culture positivity of the TRICORE method was 39.6%, while that of the centrifugation method was 15.1%. The TRICORE bead-based concentration method was considered equivalent to centrifugation and enabled efficient collection of paucibacillary specimens in solution. Thus, the new non-centrifugation concentration method could yield more positive culture results.

[Mitarai S, Karinaga R, Yamada H, Mizuno K, Chikamatsu K, Aono A, Sugamoto T, Hatano T]

#### 5. GenoType® MTBDRplus による多剤耐性結核菌同定に関する検討 / Evaluation of GenoType® MTBDRplus for the detection of Multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains

【目的】GenoType® MTBDRplus (Hain Lifescience, Germany) の、Rifampicin (RFP)及び Isoniazid (INH) の耐性検出能を評価すること。

【方法】結核療法研究協議会耐性結核菌全国調査で収集された多剤耐性結核菌 (MDR-TB) 44 株と、RFP 及び INH に感受性である臨床分離結核菌 67 株を対象とし、GenoType® MTBDRplus による RFP 及び INH の感受性検査を実施した。*rpoB* は 81bp、*katG* は 322bp、*inhA* は *inhA* promoter を含む 248bp および *inhA* ORF 379bp の遺伝子領域をシーケンスし、変異を解析した。RFP と INH の感受性検査は 1%小川培地比率法により実施した。

【結果】GenoType® MTBDRplus による RFP 及び INH の耐性検出感度は、それぞれ 97.7%、65.9%であった。同様に、特異度は 100%と 100%、一致率は 99.1%と 86.5%となった。GenoType® MTBDRplus の遺伝子変異検出の感度は、RFP ではシーケンスと同等、INH ではシーケンスよりやや劣るものの有意差はなかった。RFP については、GenoType® MTBDRplus で *rpoB* の変異を検出した 43 株のうち 42 株 (97.7%) でシーケンスの結果と一致した。INH では、GenoType® MTBDRplus にて *katG* MUT1 (S315T1)変異 24 株 (54.5%)、と *inhA* MUT1 (C15T)変異 5 株 (11.4%) が検出されたが、シーケンスでは上記

以外の *katG* 変異株を 2 株 (4.5%) 検出した。

【考察】GenoType® MTBDRplus は INH 耐性の感度が劣るものの、RFP では通常の薬剤感受性検査と同等の精度が確認された。検査時間が約 6 時間と短いため、多剤耐性結核の早期診断と感染管理に有用であると考えられた。

[近松絹代、水野和重、青野昭男、山田博之、菅本鉄広、西山裕之、御手洗聡]

#### 6. 抗酸菌塗抹検査外部精度評価 / External Quality Assessment of Mycobacterial Smear Microscopy

【目的】人工痰を使用したパネルテストスライドによる抗酸菌塗抹検査外部精度評価を試行し、本邦における抗酸菌塗抹検査の精度を評価すると共に、パネルテストの実践性そのものを評価した。

【方法】結核研究所で開発した人工痰あるいは人工痰に不活化した結核菌を混じた検体を塗布したスライドガラス (火炎固定済み) 5 枚を参加施設に送付する。スライドをそれぞれの施設で通常使用している抗酸菌染色法にて染色し、鏡検する。結果は結核菌検査指針に従って、簡易法 (-, ±, 1+, 2+, 3+) にて記録する。

【結果・考察】参加施設は病院検査室 (83 施設) 及び検査センター (病院内ブランチラボを含む・4 施設) の計 87 施設で、使用された染色法はチール・ネールゼン (Z-N) 染色が 56 施設、蛍光法 (オーラミン O 染色、オーラミン・ローダミン染色、アクリジンオレンジ染色) が 31 施設であった。少なくとも 2 施設が蛍光法と Z-N 法の両方を使用していた。陽性度既知の塗抹スライド 5 枚を各施設に送付し、435 枚分の検査結果 (100%) を受領した。標準予定結果との比較で判定一致 405 枚 (93.1%)、低偽陰性 26 枚 (6.0%)、低偽陽性 2 枚 (0.5%)、高偽陽性・陰性各 1 枚 (各 0.2%) という結果であった。また Z-N 法が蛍光法に対して陽性検出感度がやや低い傾向が認められた。今回のパネルテストの結果から、全体として抗酸菌塗抹検査の質が高精度に維持されており、さらにその状況を比較的容易に評価できることが示された。

[青野昭男、近松絹代、山田博之、村田正太、結城 篤、三澤成毅、小栗豊子、御手洗聡]

#### 7. Pyrazinamide 薬剤感受性試験法の評価 / Quality Assessment of Pyrazinamide Susceptibility Testing Methods

【目的】日本では 1995 年より Pyrazinamide (PZA) を加えた短期化学療法が肺結核初回標準療法として広く用いられている。今回、われわれは PZA 薬剤感受

性試験法および *pncA* 遺伝子変異について比較検討した。

【方法】全国より収集された結核菌のうち多剤耐性結核菌 (MDR-TB) と判定された 69 株を対象とした。PZA の薬剤感受性試験はピラジナミダーゼ試験 (PZase)、MGIT シリーズピラジナミド (MGIT ; 日本ベクトン・ディッキンソン)、ウェルパック培地 S (ウェルパック ; 日本 BCG 製造) にて測定した。また *pncA* のシーケンスを実施した。

【結果】結核菌発育不良、シーケンス不可等の理由で 14 株 (16.9%) を除外した。PZase を標準とした場合の感度、特異度、一致率、 $\kappa$  指数は MGIT で 100%、84.4%、92.8%、0.85 を示した。同様にウェルパックではそれぞれ 67.6%、93.8%、79.7%、0.60 であり対象 69 株中 28 株 (40.6%) が培養 4 週目で十分な発育が認められず参考値であった。また *pncA* のシーケンス結果は全て PZase の結果と一致していた。

【考察】MGIT は PZase と高い一致を示したものの PZase 陽性で MGIT 耐性を示す株が 5 株認められ、確認検査の必要性を示唆していた。ウェルパックは PZase と十分な一致が得られず PZA の薬剤感受性試験に用いるべきではないと考えられた。

[青野昭男、近松絹代、山田博之、御手洗聡]

## 8. GenoType<sup>®</sup> MTBDRs/ による結核菌の Fluoroquinolone、Aminoglycoside 及び Ethambutol 感受性検査に関する精度評価 / Evaluation of GenoType<sup>®</sup> MTBDRs/ for Fluoroquinolone, Aminoglycoside and Ethambutol susceptibility testing with *Mycobacterium tuberculosis* isolates

【目的】GenoType<sup>®</sup> MTBDRs/ (Hain Lifescience, Germany) の、fluoroquinolone (FQ)、aminoglycoside (AG) 及び ethambutol (EB) の耐性検出能を評価すること。

【方法】臨床分離超多剤耐性結核菌 (XDR-TB) 13 株、多剤耐性結核菌 (MDR-TB) 29 株、全薬剤感受性結核菌 4 株及び薬剤感受性検査外部精度保証プログラムで使用した結核菌 30 株合計 76 株を対象とし GenoType<sup>®</sup> MTBDRs/ による FQ、AG 及び EB の耐性検査精度を検討した。また、*gyrA*、*rrs* 及び *embB* をダイレクトシーケンスし、変異を解析した。1%小川培地による比率法感受性検査を評価基準とした。

【結果】GenoType<sup>®</sup> MTBDRs/ による FQ、KM、AMK、CPM 及び EB の耐性検出感度は、それぞれ 82.4%、57.1%、100%、83.3%及び 55.8%であった。同様に、特異度は FQ が 97.6%、KM、AMK、CPM 及び EB は 100%であった。国内で分離された FQ 耐性結核

菌 20 株のうち GenoType<sup>®</sup> MTBDRs/ で耐性を検出したものは MUT3A(D94A) が 7 株 (35.0%)、MUT3C(D94G) が 6 株 (30.0%)、MUT1(A90V) が 2 株 (10.0%)、MUT1 と MUT3C 両方とも陽性が 1 株 (5.0%) であった。同様に KM 耐性結核菌 18 株のうち GenoType<sup>®</sup> MTBDRs/ で耐性を検出したものは MUT1 (A1401G) が 10 株 (55.6%) であった。EB 耐性結核菌 34 株のうち GenoType<sup>®</sup> MTBDRs/ で耐性を検出したものは MUT1B(M306V) が 9 株 (34.6%)、MUT1A(M306I) が 2 株 (7.7%)、野生型プローブ WT1(codon306)の消失が 8 株 (30.8%) であった。*embB* シーケンスは GenoType<sup>®</sup> MTBDRs/ で検出した 19 株以外に D328Y が 2 株、D354A、G406D、G406S をそれぞれ 1 株ずつ検出した。国内分離株について GenoType<sup>®</sup> MTBDRs/ の遺伝子変異検出の感度は、FQ、KM、AMK、CPM ではシーケンスと同等であり、EB ではシーケンスよりやや劣るものの有意差はなかった。

【考察】GenoType<sup>®</sup> MTBDRs/ は国内分離株については KM 及び EB 耐性の感度が劣るものの、FQ では約 80% の耐性検出感度が確認された。GenoType<sup>®</sup> MTBDRs/ は簡便で、検査時間も約 6 時間と短いため、超多剤耐性結核の早期診断に有用であると考えられた。

[近松絹代、青野昭男、山田博之、御手洗聡]

## 9. 検査センターデータによる広域薬剤耐性調査 / Drug Resistance Survey of *Mycobacterium tuberculosis* using Commercial Laboratory Data

【目的】日本国内で広域に結核菌検体を受諾し薬剤感受性試験を実施している検査センター 3 社のデータから現在の耐性結核状況を解析する。

【方法】全国から結核菌検査を受託している民間衛生検査所である株式会社ミロクメディカルラボラトリー (ミロク)、三菱化学メディエンス株式会社 (三菱化学) 及び株式会社ビー・エム・エル (BML) における薬剤感受性検査データ供与を依頼し、解析する。なお、薬剤感受性結果は基本的に Isoniazid (INH)、Rifampicin (RFP)、Streptomycin (SM) 及び Ethambutol (EB) について収集することとするが、検査センターが使用する薬剤感受性キットによっては二次抗結核薬が含まれており、その場合 Ethionamide (TH)、Kanamycin (KM)、Enviomycin (EVM)、Para-aminosalicylate (PAS)、Cycloserine (CS) 及び Levofloxacin (LVFX) のデータの解析も実施する。さらに Multi-drug resistant *M. tuberculosis* (MDR) と Extensively drug-resistant *M. tuberculosis* (XDR) の頻度についても解析する。

【結果・考察】2011年には10,593件、2012年には3,120件のデータを収集した。検体番号等から同一患者由来と思われる結果の重複を削除し、さらに結核発生动向調査の結果を基に地域間の検体数の重み付けを行い、最終的に2011年には3,184件、2012年には1,651件の結果を解析した。

2012年の各薬剤の全体の耐性率はINH; 5.15%、RFP; 0.91%、SM; 5.15%、EB; 0.61%、TH; 0.30%、KM; 0.36%、EVM; 0.73%、PAS; 0.61%、CS; 0.06%、LVFX; 2.18%、MDR; 0.97%、XDR; 0.36%であった。MDRは15株同定されており（地域補正前）、INH/RFP以外の薬剤に対する耐性率はSM; 53.3%、EB; 40.0%、TH; 26.7%、KM; 20.0%、EVM; 6.7%、PAS; 26.7%、CS; 6.7%、LVFX; 33.3%、XDR; 6.7%となった。INH、RFP、SM及びEBに関するAny resistanceが9.87%という結果であった。これは2011年の9.9%と比較して有意差のない結果であった。2009～2012年の耐性率の変化（INH、RFP、SM、EB、LVFXのみ）をみると、基本的にLVFX以外の薬剤耐性率は低下傾向であった（Armitage傾向性解析にて $p < 0.01$  LVFXのみ傾向性なし）。

〔御手洗聡、近松絹代、青野昭男、山田博之〕

#### 10. 結核菌競合感染によるVirulence評価/Virulence Evaluation of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates through Competitive Infection Assay

【目的】結核患者との接触による感染の可能性や発病リスクの評価には結核菌の毒力に関する情報が必要であるが、現状では接触時間や塗抹陽性度等の情報しか得られず、健診の範囲の決定などに苦慮することがある。今回結核菌の毒力を標準株との相対性において評価することを目的とした。

【方法】全国から収集した結核菌325株のVNTR (Supply-15)の結果から、クラスターサイズの違いにより5株の結核菌を選択した。また、集団感染を起こした結核菌1株を使用した。THP-1細胞(RCB1189、理研BRC)  $2 \times 10^5$ /ml程度をphorbol myristate acetate (PMA) 100nM存在下で3日間培養し、Binding mediumで2回洗滌して使用した。*M. tuberculosis* H37Rv、H37Ra及び臨床分離結核菌6株をMiddlebrook7H9/OADC+Tween80培地にて振盪培養し、5.0  $\mu$ mの親水性フィルターを通して分散後、OD 0.2に調製した。各結核菌株とH37Rvを等量混合した菌液をMOI 1にて活性化THP-1細胞と混合し、3、24、72、120時間後に菌を回収した (n=3)。20コロニーを無作為に鈎菌し、VNTRのコピー数の違いから二種類の結核菌の存在比率を算出した。

【結果・考察】H37Rvとの競合感染において、感染

後3から72時間までの菌数の変化率をクラスターサイズを横軸としてプロットすると、相関係数は $R^2=0.486$ であった。この系においてH37Raの比率変化率は-0.337であり、被検臨床分離株のいずれよりも競合性が低かった。これに対して集団発生株では比率変化率は0.15であり、他の臨床分離株よりもH37Rvに対する競合性が強いという結果であった。同様に0-120 hでの比率変化率についても検討し、 $R^2=0.779$ となった。H37Raは変化率-0.537であったが、集団感染株の変化率は-0.125となり、中間程度の相対的競合性と評価された。PMA活性化THP-1細胞を使用した結核菌競合感染による毒力評価系を作成し、クラスターサイズと相対毒力の相関を示した。また非病原性株と集団感染株を使用した評価を実施し、一般的な疫学的概念に相応する毒力差を認めた。疫学的状況を反映しうる毒力評価系の可能性が示唆された。

〔御手洗聡、近松絹代、青野昭男、山田博之〕

#### 11. 結核菌に対する各種フルオロキノロン剤のMIC測定 / MICs of Fluoroquinolones against Clinical *Mycobacterium tuberculosis* Isolates

【目的】結核治療においてフルオロキノロン剤(FQ)は保険適応外であるものの、薬剤耐性結核の治療に広く用いられている。今回、われわれは臨床分離結核菌についてLevofloxacin (LVFX)、ciprofloxacin (CPF)、Sifloxacin (STFX)、Moxifloxacin (MFLX)、Lomefloxacin (LFLX)、Prulifloxacin (PUFX)のMICの測定と*gyrA*の遺伝子変異について確認した。

【方法】全国より収集された結核菌77株を対象とした。各種FQの薬剤感受性試験は7H9Brothを用いた微量液体希釈法にてMICの測定を行った。薬剤濃度はSTFXが16～0.008  $\mu$ g/ml、他の薬剤は32～0.03  $\mu$ g/mlで2倍希釈系列を作製した。また*gyrA*のシーケンスを実施した。

【結果・考察】対象77株の各薬剤に対する各薬剤のMIC range ( $\mu$ g/ml)とMIC90 ( $\mu$ g/ml)はLVFXで0.25～16と8、MFLXで0.06～8と4、STFXで0.016～4と1、PUFXで0.25～32と16、LFLXで1～>32と32、CPFで0.125～>32と8であった。また*gyrA*の変異なしが55株、変異ありが22株認めた。各薬剤のMIC90を比較するとSTFXが1  $\mu$ g/mlで最も低い値を示し、次がMFLXで4  $\mu$ g/mlであった。MDR-TBのMIC90はnonMDR-TBより1～2管ほど高いものの、MIC分布全体に広く存在していた。全ての薬剤で*gyrA*の遺伝子変異に伴うMIC値の上昇を認めた。同位のアミノ酸変異の違いによるMIC値の差異が認められた。



[青野昭男、近松絹代、山田博之、御手洗聡]

12. 結核菌の感染性および病原性に関する細菌学的評価法の開発／New Bacteriological Methods for Evaluation of Infectivity and Pathogenicity of *Mycobacterium tuberculosis*

【目的】結核入院患者の退院基準は、塗抹染色あるいは培養法による喀痰検査において、3回連続陰性になった時と定められている。塗抹検査では、死菌が排菌されていても陽性になり、培養結果を待たなければならない。培養結果が得られるには数週間を要することから、結核菌の生菌のみを迅速に検出する検査法が開発されれば、入院期間を短縮することが可能となる。結核菌の迅速検査法としては、遺伝子増幅法が用いられているが、これも死菌の遺伝子を増幅する。そこで、本研究ではPMAあるいはEMAを用いて、死菌のDNAに架橋形成することで、PCRによる増幅を抑制し、結核菌の生菌のみを検出する方法を開発する。

【方法】*M. tuberculosis* H37Rvを使用し、被検菌を加熱あるいはエタノール処理し、PMAを0～3.0 μMの濃度で曝露した後で16S rRNA遺伝子をターゲットとして、Real-time PCRにより遺伝子量を定量した。PMAの架橋反応のための光照射の時間についても0～10分の範囲で検討した。

【結果・考察】PMAは0.3 μM以上で加熱による死菌の遺伝子増幅を有意に抑制した。また、EMA 1 μg/mL以上で抑制傾向を示した。エタノールによる死菌には効果が弱く、死菌の作成方法でPMAあるいはEMAの至適濃度が異なることが示唆された。抗結核薬による死菌に対するPMAの効果を検討したところ、培養結果と概ね同様の傾向が見られた。しかしながら、本実験系において、生菌の遺伝子増幅も抑制されていたことから、今後は生菌の遺伝子増幅が抑制されない条件を検討していく必要があると考えられた。

[加藤朋子、近松絹代、青野昭男、山田博之、御手洗聡]

13. 長期保存結核菌株の細菌学的解析／Gene expression analysis of 40-years' hypoxic culture of *Mycobacterium tuberculosis*

【目的】結核研究所には低酸素状態にて長期間培養されている結核菌が保管されており、長期休眠状態のひとつのモデルと考えられる。この結核菌に関して形態学的、遺伝学的解析を行う。休眠結核菌の表現型・形態及び遺伝学的情報を相互に比較することにより、潜在結核感染状態についてのデータを得る

ことができる。

【方法】Sauton培地に流動パラフィンを上層した状態で1968年から37℃での培養を継続しているH37Rv 1株(NN15株)を研究対象としている。また比較参照用の株として1964年に凍結保存されたH37Rv株を使用した。低酸素NN15株から直接RNA抽出を実施した。また通常状態での継代培養を実施し、NN15株のLog phase発育状態を回復した。さらに1% O<sub>2</sub>存在下でNN15株のWayne modelを作成し、レファレンス株である1964年保存(凍結)のH37Rvを回復してLog phase発育状態とした。各4つの検体(NN15からの直接RNA抽出検体についてはGenomePlex WTAキットによりWTAを実施)について、マイクロアレイにより遺伝子の発現解析を実施した。

【結果・考察】パラフィン上層長期培養状態の酸素濃度を測定したところ、50%大気圧O<sub>2</sub>相当であった。NN15株での遺伝子発現について、長期培養及び新たに作成した休眠株で高発現している遺伝子を対象とし、activeなH37Rvをレファレンスとしてクラスター解析を実施して458の遺伝子を同定した。さらにActive form NN15株のデータでソートすると、70の遺伝子群が同定された。この遺伝子群にはRegulatory proteins; 3、Intermediary metabolism and respiration; 14、Conserved hypotheticals; 25、PE\_PPE families; 5、Lipid metabolism; 2、Cell wall and cell processes; 9、Information pathway; 4、Insertion seqs and phages; 4、Others; 4の各遺伝子が含まれていた。この中にはRv2986c (*hupB*)も含まれており、休眠状態を反映していると考えられた。1% O<sub>2</sub>下で新たに作製したNN15の休眠菌モデルと長期低酸素培養株との発現プロファイルの差異も認められ、結核菌休眠状態の新たな理解に役立つ情報と考えられる。

[青野昭男、山田博之、星野仁彦(ハンセン研)、御手洗聡]

14. 急速凍結固定置換法を用いた樹脂包埋標本での結核菌連続切片観察の試み／Preliminary examination of serial ultrathin section of epoxy resin-embedded tubercle bacilli prepared through rapid freeze-substitution.

【目的】急速凍結置換固定法により作製した結核菌のエポキシ樹脂標本は従来の化学固定標本と比較して優れた微細構造の保存が可能であることを示した。この方法で作製した結核菌標本の連続切片の作製を試み、将来、結核菌体の三次元構造解析を行う。

【方法】液体培地で培養した結核菌を急速凍結置換固定法で処理し、エポキシ樹脂包埋超薄切片(切片



厚約 55 nm) で連続切片を作製し、30,000 倍、60,000 倍で観察、写真撮影した。撮影した写真に基づき、菌体径(長径、短径)、菌体長、リボソーム数を ImageJ を用いて計測し、菌体体積、表面積などを算出した。

【結果・考察】グリッド 12 枚、総計 500 枚以上の連続超薄切片を作製し、そのうち、観察に適した約 250 枚の連続切片内の菌体を高倍率で観察した。1 つの菌体について 24 枚の連続切片を作製、観察し、菌体長 1.32  $\mu\text{m}$ 、菌体直径 0.37~0.46  $\mu\text{m}$ 、aspect ratio 2.89、平均菌体断面積 0.13  $\mu\text{m}^2$ 、菌体体積 0.18  $\mu\text{m}^3$ 、菌体表面積 1.83  $\mu\text{m}^2$ 、ribosome 数 864 のデータを得た。

電子顕微鏡観察は高い分解能から得られる微細形態学に基づく可視化により、高精度の定性分析を可能にするが、連続切片観察とそこから得られる三次元構造解析は更に定量的なデータを提供する。可視化を伴う定性、定量データは科学実験における重要な要素であり、これに基づいた結核菌構造の基礎データは様々な研究に有用な情報を提供できると考えられる。

[山田博之、近松絹代、青野昭男、御手洗聡]

15. 非結核性抗酸菌コロニーの走査型電子顕微鏡観察によるコード形成能の検討 / Scanning electron microscopical examination of cord-like structure formed by nontuberculosis mycobacterial grown on solid medium.

【目的】結核菌コロニーの顕著な構造的特徴としてコード形成が知られており、毒力との相関が示唆されている。非結核性抗酸菌のコロニーではコード形成が見られるかどうかを走査型電子顕微鏡で観察し、種間の違いを検討する。昨年度は、約 30 種の抗酸菌のコロニーを観察していくつかの種のコロニーで固形培地で発育した結核菌コロニーにおけるコード形成に類似した形態が観察された。コード形成と菌体の形態学的特徴との関連を検討する。

【方法】非結核性抗酸菌の ATCC 標準株を固形培地(小川培地あるいは寒天培地)で培養し、形成されたコロニーを 2.5% glutaraldehyde・1% osmium tetroxide で固定、エタノール上昇系列で脱水し、*t*-butylalcohol 凍結乾燥、金蒸着し、走査型電顕で観察する。今年度は発育培地の違いや smooth および rough コロニーの形態学的特徴を比較検討した。

菌体の基本的な形態学的特徴を検討するため、個々の ATCC 抗酸菌種について、液体培養し分散した菌を SEM 観察してサイズ計測を試みる予定であったが、SEM サンプルは脱水や乾燥により収縮する可能性が示唆されたので、結核菌を用いて Cryo-TEM、negative 染色、SEM 電顕サンプルによる

菌体計測データの比較を行った。

【結果・考察】Cryo-TEM、negative 染色、SEM 観察による平均直径はそれぞれ 0.54  $\pm$  0.04  $\mu\text{m}$ 、0.53  $\pm$  0.08  $\mu\text{m}$ 、0.35  $\pm$  0.05  $\mu\text{m}$ 、平均菌体長はそれぞれ、2.87  $\pm$  0.61  $\mu\text{m}$ 、2.35  $\pm$  0.60  $\mu\text{m}$ 、1.91  $\pm$  0.35  $\mu\text{m}$ 、平均 aspect ratio はそれぞれ、5.36  $\pm$  1.41、4.51  $\pm$  1.25、5.59  $\pm$  1.14 であった。直径に関しては SEM 観察の値が Cryo-TEM、ネガティブ染色観察の値と比較して有意に小さく、菌体長に関しては Cryo-TEM 観察の値が他の 2 法と比較して有意に長く、SEM 観察値はネガティブ染色法と比較して有意に小さかった。SEM 観察では菌体の収縮が大きく、菌体の形態計測値の標準データとして用いることは難しいことが示唆された。negative 染色像は観察が容易であり、SEM と比較すると収縮の度合いが少なく、Cryo-TEM 観察を施行できない場合の参考値として利用できることが示唆された。

[山田博之、近松絹代、青野昭男、御手洗聡]

16. 遠心分離機を使用しない抗酸菌集菌法の評価 / Comparison of centrifugation and bead-based method to isolate *Mycobacterium tuberculosis*

【目的】遠心分離あるいは近年開発された磁性体粒子による抗酸菌集菌法について結核菌の集菌効率性を評価する。

【方法】結核菌基準株(H37Rv ATCC27294)を用いて  $10^4 \sim 10^7$  cfu/ml の菌液を調製し、異なる設定(2,000 xg、3,000 xg、4,000 xg、15 分)の遠心法と磁性体粒子(TB-Beads; Microsens、UK)を用いた方法で集菌を行った。また、各々の濃度の菌液に細胞成分を添加(THP-1、RIKEN BRC)した場合の効果も併せて評価した。これらの集菌法を施行する前後で菌液を 7H10 培地で培養して菌液中の菌数を測定し、集菌回収効率及び濃縮率を比較した。

【結果・考察】遠心法による菌濃縮率・回収率は、高濃度菌液ほど効率が高い傾向にあった( $p = 0.001 - 0.21$ )。2,000 xg、3,000 xg、4,000 xg の遠心速度であれば、菌濃縮率・回収率に有意な差は認めなかった。磁性体粒子法では、菌濃度が低いほど、濃縮率・回収率は高い結果を得た。集菌後の最終濃度・菌濃縮率は、低濃度菌液においては THP-1 細胞を加えた検体で加えない検体と比較して有意に高かった( $p \leq 0.01$ )。

遠心法は抗酸菌前処理過程で広く実施されているが、その集菌効率について記載された論文は殆ど無い。また、磁性体粒子については近年開発された方法であり、さらなるデータ収集が必要である。今回の研究により、喀痰塗抹・培養検査の前処理過程で

ある集菌法について検証することは、検査感度の上昇にも寄与しうる。

〔吉松昌司、加藤朋子、山田博之、近松絹代、青野昭男、御手洗聡〕

#### 17. HPLC を用いた抗酸菌同定システムの確立／ Species Identification through Mycolic Acid Analysis by HPLC

【目的】HPLC を用いて抗酸菌のミコール酸分析を行い、抗酸菌種同定系を確立する。

【方法】2011 年度中にセットアップした HPLC 機器を用いて抗酸菌のミコール酸について分析を行う。基本的に Standardized Method for HPLC Identification of Mycobacteria (CDC)に示された方法に従う。2012 年度は結核菌群及び非結核性抗酸菌群の Type strain や臨床分離株を用いたデータベース作成を行う。可能であれば質量分析との相関も検討する。

【結果】CDC の方法についてカラム、HPLC 分析条件を変更し各ミコール酸ピークの分離能の改善を行った。ATCC 基準株 39 菌種 (*M. tuberculosis* H37Rv、*M. bovis* BCG Tokyo、非結核性抗酸菌) 及び臨床分離株 *M. kyorinense*、新種と考えられる 2 株について HPLC 分析を行い、データベースを作成した。*Mycobacterium* 属の新種は今後ますます増加すると考えられるが、ミコール酸 HPLC 分析は *Mycobacterium* 属の種別・同定に必須である。本邦では抗酸菌のミコール酸 HPLC 分析を行っている施設が他にないため、National Reference 機能として必要と考えられた。

〔近松絹代、青野昭男、山田博之、御手洗聡〕

#### 18. 国際的なバイオリスク管理の基準に基づく病原体取扱いと管理に関する総合システムの構築と検証に関する研究／ Laboratory Management of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates on International Standard of Biorisk Control

【目的】特定病原体 3 種、4 種およびその他の取り扱いに関する国際管理基準の実効性の検討

【方法】バーコードシステムを利用したコンピュータ管理により、感染症法が要求する株単位での病原体管理の実効性を検証する。

【結果】特定四種あるいは三種病原体である結核菌を取り扱う実験室内のワークフローを検討し、定式化した。またプロセス上必要なアイテムをリストアップし、各運用ステップとの相関でフロー図化した。これを元にして一般的な二次元バーコードシステムを援用して管理システムをセットアップした。現在具体的なプログラムを作製している。検体の安全管理

の徹底が期待される。

〔御手洗聡〕

#### 19. フォルマリン固定した培養抗酸菌と培養細胞を用いた改良人工痰の特性と有用性について／ An improved polyacrylamide-based artificial sputum with formalin-fixed tubercle bacilli for the training of tuberculosis microscopists

【目的】抗酸菌喀痰塗抹検査は、喀痰中に 10kCFU/ml 以上の抗酸菌が存在すれば短時間で陽性判定が可能な経済的な検査である。2005 年以来、我々はポリアクリルアミド(PAM)を基剤として、培養 BCG 菌、培養 THP-1 細胞を用いた人工痰(AS)を開発し塗抹検査のパネルテストスライドを提供してきた。今回、この既開発の AS に改良を加え、新たな特性と有用性を検討した。

【方法】(1) RPMI-1640 で THP-1 細胞を 2~3 週間培養し、リン酸緩衝液で 3 回洗浄したペレットを集める。細胞培養懸濁液 500ml から得られるペレットに 1ml のリン酸緩衝液と等量の 22.2%PAM を加え、陰性の AS を調製する。(2) H37Rv を tween 80 添加 7H9 液体培地で約 2 週間培養後、pore size 5.0 $\mu$ m の Acrodisk Filter (Pall Corporation、Cat. # 4650)でろ過、分散後、1ml あたりの CFU が 50MCFU/ml 以上あることを確認した抗酸菌菌液を予め口腔内常在菌を添加したフォルマリンで固定した。この菌液を 3+とし、更にフォルマリンで希釈し、原液の CFU の基づいて、5MCFU/ml、500kCFU/ml、50kCFU/ml の菌液を調製し、それぞれ、2+、1+、+/-のスミア調製用とした。(3) シランコートスライドグラスに上記の各濃度の菌液のいずれかを 10 $\mu$ l 滴下し、これに上記陰性 AS を菌液とほぼ同量滴下し、スミアを作製する。

【結果と考察】従来の人工痰は、生菌を含む菌液と THP-1 細胞ペレット、PAM を混合して調製するため、病原性が無い BCG-Pasteur 株を用いていた。そのため、実際の臨床検体で観察される結核菌よりも菌体が短く、観察者に多少の違和感を与えた可能性は否めない。また、塗抹検査の陽性度の判定は 10 $\mu$ l の検体の塗抹結果に基づいているが、喀痰と類似した粘性のある AS を正確に 10 $\mu$ l 採取するのは困難である。これに対して、今回の改良 AS は粘性を持たないフォルマリン固定した結核菌菌液を使用できるため、正確に 10 $\mu$ l をスライドグラス上に滴下することが可能であり、実際の臨床検体と極めて類似した形態を有する菌をほぼ正確に目標グレードの中間値で塗抹範囲内に分散可能である。更に、改良 AS では、陰性 AS の調製ですみ、簡便性の上でも従来の AS より優れていると考えられた。

[山田博之、御手洗聡、Wahyunitisari MR、Mertaniasih NM、菅本鉄広、近松絹代、青野昭男、松本宏子、藤木明子]

20. Capilia TB NEO 及び類似結核菌群同定キットの精度評価 / Comparative evaluation of three immunochromatographic tests for confirmation of *Mycobacterium tuberculosis* complex

【目的】本邦で広範に使用されている CapiliaTB の改良版、SD TB Ag MPT64 Rapid (SD MPT64、STANDARD DIAGNOSTICS)、BD MGIT TBc Identification Test (TBc ID、Becton Dickinson)について精度を評価する

【方法】対象菌株には ATCC 基準株:結核菌群 4 株、非結核性抗酸菌 92 株及びその他の菌種 3 株、臨床分離株: 2009 年 1 月から 2010 年 12 月までに全国から収集し結核菌群と同定された臨床分離株 500 株及び 2002 年度、2007 年度結核療法研究協議会による耐性全国調査で収集された非結核性抗酸菌 90 株を使用した。臨床分離結核菌群株 500 株について *cfp32*、*RD9*、*RD12* の各遺伝子領域を multiplex PCR 法を用いて結核菌群種別を行った。また、Capilia Neo 陰性株については 16S rRNA 遺伝子シーケンス及び *RD4*、*RD7*、*MiD3* の各遺伝子領域の検索により種別した。*M. bovis* と同定された菌株については *RD1* の multiplex PCR 法及びその他の遺伝子領域を調べ BCG 亜株の確認を行った。

Capilia Neo、SD MPT64 及び TBc ID による結核菌群の同定には Middlebrook 7H9 液体培地で培養した菌液または 2%小川培地に発育したコロニーを懸濁した菌液を用いた。CapiliaTB Neo で陰性であった結核菌の *mpt64* 遺伝子またはその周辺の遺伝子についてダイレクトシーケンスを行い *M. tuberculosis* H37Rv の塩基配列と比較した。

【結果】結核菌群基準株の 4 菌種はいずれのキットでも陽性であった。しかし、CapiliaTB Neo では *M. porcinum*、SD MPT64 では *M. burumae* 及び *R. aichiense*、TBc ID では *M. aichiense*、*M. chitae*、*M. gadium* 及び *M. marinum* で陽性になる事例が認められた。結核菌群と同定された 500 株のうち 497 株は結核菌、3 株は *M. bovis* BCG であった。CapiliaTB Neo で陰性であった結核菌群 3 株は他の 2 キットでも陰性であった。これら 3 株のうち 2 株は結核菌、1 株は *M. bovis* BCG Connaught 株と同定された。結果として、臨床分離株による CapiliaTB Neo の感度は 99.4% (結核菌のみでは 99.6%)、CapiliaTB Neo、SD MPT64 及び TBc ID の特異度はいずれも 100%であった。

Capilia Neo で陰性であった結核菌 2 株のうち 1 株は *mpt64* の 196 番目から 63bp が欠失しており、1 株では *mpt64* 遺伝子の前後 3,659bp の欠失が認められた。後者の変異はこれまで報告されていない。現在利用できる全ての結核菌迅速同定キット (LFI) の精度を検証することにより、臨床的実用面での保証を得ることができた。

[近松絹代、青野昭男、山田博之、鹿住祐子、玉井清子、柳沢英二、御手洗聡]

21. SPEED-OLIGO<sup>®</sup> MYCOBACTERIA による *Mycobacterium* 属の同定の評価 / Clinical Evaluation of SPEED-OLIGO<sup>®</sup> MYCOBACTERIA Species Identification Kit

【目的】*Mycobacterium* 属の同定検査には、生化学的性状試験、核酸の相同性解析、イムノクロマトグラフィ法、核酸増幅法などがある。SPEED-OLIGO<sup>®</sup> MYCOBACTERIA (以下 SPEED-OLIGO : VIRCELL) は PCR 法により DNA を増幅後、ディップスティック上で金コロイド標識された特異オリゴヌクレオチドと結合し、さらに 13 菌種に対応したプローブとハイブリダイゼーションすることで金コロイドの発色がおこり、ラインの出現パターンから菌種の同定を行う。SPEED-OLIGO の同定精度について評価した。

【方法】小川培地及び 7H9 液体培地に発育した *M. chelonae*、*M. gordonae*、*M. kansasii*、*M. avium*、*M. intracellulare*、*M. fortuitum*、*M. xenopi* 及び *M. tuberculosis* H37Rv について SPEED-OLIGO による同定を行った。また、塗抹検査陽性の喀痰 8 検体を NALC-NaOH 法による前処理後 SPEED-OLIGO を行い、TRC (東ソー) またはアキュプローブ (極東製薬工業) の同定結果と比較した。

【結果・考察】SPEED-OLIGO は *M. chelonae*、*M. gordonae*、*M. kansasii*、*M. avium*、*M. intracellulare*、*M. tuberculosis* H37Rv、*M. xenopi* をそれぞれ *M. chelonae* / *M. abscessus*、*M. gordonae*、*M. kansasii* / *M. gastris*、*M. avium* / *M. intracellulare* / *M. scrofulaceum*、*M. avium* / *M. intracellulare* / *M. scrofulaceum*、TB complex、その他の *Mycobacterium* 属と同定した。*M. fortuitum* TypeI (ATCC 6841) は SPEED-OLIGO で *M. fortuitum* と同定したが、*M. fortuitum* *subsp. fortuitum* (ATCC 11440: deposited as *M. giae*)はその他の *Mycobacterium* 属となった。SPEED-OLIGO で TB complex と同定された 2 検体は TRC の結果と一致した。また、アキュプローブで MAC と同定された 6 検体のうち 5 検体は SPEED-OLIGO では *M. avium* / *M. intracellulare* / *M. scrofulaceum* となり一



致したが、1 検体は *M. avium* / *M. intracellulare* / *M. surofulaceum* プローブと *M. chelone* / *M. abscessus* プローブ両方が陽性となった。SPEED-OLIGO は増幅時間が約 1 時間、検出時間は約 10 分と迅速性に優れていた。また、塗抹陽性検体からも検出できることから臨床に有用であると考えられた。

[近松絹代、青野昭男、山田博之、水野和重、御手洗聡]

## 22. *M. avium* complex の亜種分類と薬剤感受性検査結果との相関 / Comparative Analysis of Drug Susceptibility by Sub-species of *M. avium* complex

【研究協力者】菊池 眸、會田信治、水堂祐広、西尾和三 (川崎市立井田病院)

【目的】MAC を *M. avium* 及び *M. intracellulare* に区分する。また *M. avium* を亜種レベルまで同定し、薬剤感受性検査結果との相関を検討した。また *M. avium subsp. hominisuis* について ISMav6 の保有状況を検討した。さらに *M. avium* の薬剤感受性についても評価を行った。

【方法】川崎市立井田病院にて臨床患者の呼吸器由来検体から分離され、病原性と診断された MAC 89 株につき、BrothMIC NTM (極東製薬) を用いてストレプトマイシン (SM)、エタンブトール (EB)、カナマイシン (KM)、アミカシン (AMK)、リファンピシン (RFP)、レボフロキサシン (LVFX) 及びクラリスロマイシン (CAM) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。また IS900、IS901、IS1311 及び DT1 を検出する Multiplex PCR を実施し、MAC 亜種について同定を行った。

【結果】今回使用した Multiplex PCR にて *M. avium* と同定されたのは 66 株 (74.2%) であり、*M. intracellulare* は 15 株 (16.9%)、8 株は不明 (other mycobacteria) と判定された。コバス TaqMan MAI (ロシュ・ダイアグノスティック) により不明株のうち 7 株は *M. avium*、1 株は *M. intracellulare* と判定されている。*M. avium* 66 株中 65 株 (98.5%) が *M. avium subsp. hominisuis* で 1 株 (1.5%) は *M. avium subsp. avium* と判定された。また IS901/Mav6 が陽性であったのは *M. avium subsp. hominisuis* のうち 39 株 (60%) であった。ISMav6 の有無で比較した各薬剤の MIC 平均値に有意差は認められなかったが、CAM の MIC が IS901<sup>+</sup>/Mav6 株で全て 1.0µg/ml 以下 (平均 0.330±0.212) であったのに対して、IS901<sup>+</sup>/Mav6<sup>+</sup> 株では 16µg/ml 以上 (平均 2.468±7.498) の株が認められた。*M. avium* と *M. intracellulare* の間には EB (11.323±16.098 vs 2.333±1.113) と AMK (5.785±3.238

vs 1.767±1.237) で MIC 平均値の差が認められた。*M. avium subsp. hominisuis* での IS901/Mav6 保有率は市川らの報告よりも低率で、岩本らの報告と同等であった。また ISMav6 の有無による MIC の差は認められなかった。(川崎市立井田病院との共同研究)

[菊池 眸、近松絹代、會田信治、水堂祐広、西尾和三、御手洗聡]

## 23. 核酸増幅法による定量と塗抹陽性度・培養日数の相関に関する検討 / Comparative Analysis of Smear Positivity, Culture Turn Around Time and Quantitative Nucleic Acid Amplification methods

【研究協力者】石井加津恵、青井英樹、桑原龍児、(複十字病院臨床検査技術科)

【目的】抗酸菌塗抹検査は結核の迅速診断法として重要であり、喀痰塗抹陽性である場合感染力が高いと判断される。一方、核酸増幅法による抗酸菌の検出も日常的に実施されるが、従来核酸増幅法は定性検査であったが、新しい方法には定量的情報が得られるものがある。今回核酸増幅法による定量情報と塗抹・培養検査情報の相関について検討した。

【方法】2009~2010 年の間に結核予防会複十字病院にて抗酸菌症の診断のため実施された塗抹、培養、核酸増幅法の結果について比較を行った。結核菌検査指針 2007 に従い、塗抹検査は蛍光法にて実施した。培養には MGIT (ベクトン・ディッキンソン) を使用し、陽性までの日数を記録した。また核酸増幅法には TRC Rapid M.TB (東ソー) を使用し、陽性検出時間を記録した。

【結果・考察】結核菌が検出された 691 検体 (喀痰 541、胃液 74、その他 76) と *M. avium* complex (MAC) が検出された 157 検体 (喀痰 119、胃液 16、その他 22) について検討した。結核菌について、塗抹陽性度別の TRC 検出時間の平均を比較したところ、塗抹 1+ (TRC 平均時間: 605.7±146.2) と 2+ (TRC 平均時間: 564.4±177.1) の間を除いて、各々の陽性度間に TRC 検出時間の有意差が認められた。また塗抹陽性度と TRC 検出時間の間には有意な相関 ( $R^2=0.423$ ) が認められた。MGIT 陽性日数と TRC 検出時間の間にも同様の相関がみられた ( $R^2=0.306$ )。MAC 検出 157 検体では、TRC 検出時間について塗抹陰性と各陽性との間に有意差が認められたが、塗抹陽性検体間での差異は認められなかった。また塗抹陽性度と TRC 検出時間の間には有意な相関 ( $R^2=0.198$ ) が認められたが、MGIT 陽性までの日数と TRC 検出時間との間に有意な相関は認められなかった。

今回の検討から、結核菌については診断時の TRC Rapid M.TB の検出時間を用いて塗抹陽性度及び



MGIT 培養陽性日数のおおまかな推定が可能と考えられた。MAC 検体については結核菌と異なり明確な相関が示されなかったが、塗抹陰性と陽性検体の間では検出時間に有意差が認められており、菌の量的な差を示すことが可能と考えられた。抗酸菌塗抹検査は検査者の技量に依存しており、精度保証上の問題がある。今回の研究により塗抹検査を核酸増幅法のデータで代用することの可能性が示された。(複十字病院臨床検査部臨床検査技術科との共同研究)

[水野和重、近松絹代、青野昭男、山田博之、御手洗聡]

#### 24. Microscopic Observatory Drug Susceptibility (MODS)法による薬剤感受性検査／Basic and clinical evaluation of microscopic observation drug susceptibility assay

【目的】MODS の薬剤感受性検査としての精度の評価

【方法】抗結核薬 4 種 (Isoniazid: INH、Rifampicin: RIF、Ethambutol: EMB、Streptomycin: STR) を評価対象とした。24 穴の培養プレートを使用し、横 1 列にコントロール培地と各薬剤の 2 倍希釈・5 段階の濃度系列を作成した。39 例の未治療活動性結核患者喀痰を使用し、雑菌処理・集菌後の検体を 1～100 倍希釈して、希釈検体毎に各培養プレートに接種した。結果判定までの時間、及び最小発育阻止濃度の判定を実施した。なお薬剤感受性結果は Lowenstein-Jensen 培地の結果と比較検討した。

【結果・考察】結果判定までの時間は、無希釈の検体で 9.03 日、10 倍希釈では 9.82 日、100 倍希釈では 11.63 日であった。無希釈の検体での培養陽性率は 92.3%、汚染率は 0% であった。また L-J 培地での感受性検査法と比較して INH は 0.8 $\mu$ g/ml で最も精度が高く、感度 0.889、特異度 0.933、一致率は 0.923、kappa 指数は 0.791 だった。RIF は濃度に関わらず高い検出力を認め、感度 0.883、特異度 0.939、一致率 0.923、kappa 指数は 0.723 であった。また、STR は 2.0 $\mu$ g/ml あるいは 4.0 $\mu$ g/ml で精度が高く、感度 0.8、特異度 0.966、一致率 0.923、Kappa 指数は 0.791 であった。EMB はいずれの濃度でも判定が困難であり、適切な精度が得られなかった。

MODS は従来型の薬剤感受性検査よりも短時間で結果を得ることができる。また INH、RIF 及び STR については適切な薬剤濃度の設定で感受性検査が実施可能であると考えられるが、EMB に関しては検査方法を含め改善の必要があると考えられた。培養検査と主要薬剤の感受性検査を同時に実施することにより、高精度・短期間に治療上有用な情報を得られ

ることが示された。

[西山裕之、青野昭男、菅本鉄広、近松絹代、水野和重、山田博之、御手洗聡]

#### 25. 結核菌検査・保管施設／Specimen bank of Mycobacterium

細菌検査科では、結核菌に関する病原体サーベイランスや研究試料の蓄積を目的として、2008 年度より結核菌検査・保管施設の運用を行っている。全国から収集分離同定された結核菌約 3,200 株も受領している。これらの臨床分離株は分子疫学的解析や、体外診断薬の研究開発に利用されている。

#### 26. その他／Other activities (other cooperative research)

抗酸菌検査に関連した企業との共同研究により、効率的な抗酸菌検査の技術開発に貢献している。また、2008 年度より衛生微生物技術協議会において、結核菌レファレンスセンターとなっている。

#### レファレンス業務

細菌検査科では、レファレンス業務として結核菌をはじめとする抗酸菌全般の薬剤感受性検査を受託し、同時に遺伝子あるいは生理・生化学的方法による抗酸菌同定検査を実施している。

2011～2012 年に 127 株の抗酸菌検査 (菌種同定・薬剤感受性・組織検体からの結核菌検出・BCG 同定等) を国内からの依頼により実施した。また、薬剤感受性検査の精度管理用標準株を用いて 95 施設 (国内 89・海外 6) にパネルテストを実施した。

同じ期間に研究目的にて国内の研究機関 2 施設に結核菌 28 株を分与した。

#### 国際協力関連業務

結核研究所は世界保健機関の協力施設となっているが、細菌検査科は西太平洋地域における Supra-National Reference Laboratory となっており、このため同地域にある発展途上国、特にフィリピン、カンボジア、モンゴルに対して薬剤感受性検査の外部精度評価や新しい診断法を組み込んだ診断アルゴリズムの確立などに関する技術指導を行っている。また 2010～2012 年のあいだ WHO stop TB sub-group である Global Laboratory Initiative (GLI) のコアメンバーとなっていた。

結核検査室の機能強化は世界保健機関の推奨するところであり、JICA プロジェクトや TBCAP、TB TEAM での専門家派遣等にも協力し、当該地域の抗酸菌検査精度向上、検査機能強化に貢献している。

## 研修業務

国際協力部と共同して抗酸菌検査の国際研修トレーニングコースを実施し、塗抹検査、培養検査、菌種同定検査、薬剤感受性検査に関する訓練を行っている（詳細は国際協力部）。また、対策支援部、結核菌情報科と共同で抗酸菌検査の国内研修トレーニングコース（基礎・応用5日間）も実施している（詳細は対策支援部）。

## 病理検査科

過去の臓器を整理と結核感染動物の病理標本の作製を行った。

[青木俊明]

## 結核菌情報科

### 1. 結核菌の型別に関する研究 / Research on genotyping of *Mycobacterium tuberculosis*

(1)型別能の高いローサイを加えた反復配列 (VNTR) 分析法と精度管理 / Variable numbers of tandem repeat (VNTR) system including hyper-variable loci and its quality control

【目的】地域内で分離された結核菌の全数分析と型別データベース構築のために必要な分析システムと精度管理法の確立

【方法】地域内で分離された結核菌をVNTR法で型別した際に得られるクラスター形成株をさらに小さなサブグループに区分できるローサイの検討を行う。具体的にはJATA(12)-VNTRシステムを構築する際に、除いたハイパーバリアブル(VNTR-2163a, 3232, 3820, 4120)のローサイ追加による型別能変化を比較・検討する。また、これらのローサイでは、高分子PCR産物が得られる頻度が高いので、その分子量測定のための解析法と精度管理法を検討し、簡単に利用できるシステムを確立する。

【結果・考察】自動シーケンサーを用いたフラグメント解析で、フランスパスツール研究所が提唱している国際標準システムの15ローサイと北京型結核菌のハイパーバリアブルローサイ等を含む24ローサイを6反応液(1反応液で4ローサイ)で分析するマルチプレックスPCRの系を確立した。VNTR法は、2~3日で結果が得られる方法なので、この型別結果を利用した改良型分析システムでの結核菌型別データベースが樹立できれば、保健所等が行っている疫学調査に利用できる。

[前田伸司、村瀬良朗]

(2)マイクロチップ電気泳動装置を利用した反復配列 (VNTR) 分析システムの構築 / Establishment of VNTR system using microchip electrophoresis device

【目的】地域内で分離された結核菌を精度高く分析するためにマイクロチップ電気泳動装置と解析プログラムを組み合わせたVNTR分析システムの構築を行う。

【方法】マイクロチップ電気泳動装置においてDNA (PCR産物) 検出に用いる蛍光色素の種類等を検討し、サイズに応じた移動度が確保できるようにした。また、地域内で分離された結核菌をVNTR法で型別した際に生じるクラスターを形成した株をさらに小さなサブグループに区分できると期待されるハイパーバリアブル (VNTR-2163a, 3232, 3820, 4120) のローサイを含めた解析システムを構築した。

【結果・考察】条件検討により、DNAを検出する蛍光色素としてGel Starを選択し、サイズ測定に利用するラダーマーカーとして1k-bp以上の位置に1,100-bpと1,250-bpを加えた。この結果、PCR産物の分析において、精度の高い分子量算出が可能となった。また、得られたPCR産物のサイズからコピー数に換算するVNTR分析に特化したソフトを、市販プログラムの改良により作成した。今回開発した分析・解析システムを利用することで複数の施設間でも結核菌型別データの直接比較が容易になり、行政区域を越えた集団感染事例等に即時対応可能となることが期待される。

[前田伸司、村瀬良朗]

(3)分子疫学的手法を用いた外国人結核に関する研究 / Molecular epidemiological analyses of *M. tuberculosis* isolated from foreigners in Shinjuku city, Tokyo.

【目的】我が国における外国人結核患者の割合は年々増加し、20歳代では4人に1人が外国人患者となった。今後、こうした外国人結核患者が新たな感染源となることが懸念される。本研究では、外国人と日本人間の結核菌感染伝播動態、外国人結核の特徴、等を分子疫学的手法で明らかにする。

【方法】外国人結核患者の割合が高い東京都新宿区において、2002年~2011年の期間に新規登録された患者由来株を人口規模に基づいて収集し、IS6110-RFLP法による型別分析を実施した。この型別分析情報と疫学情報に基づいて外国人と日本人間、外国人群内、日本人群内における結核菌感染動態を分析した。

【結果・考察】合計869株(外国人由来68株含む)のRFLPパターンを比較すると、外国人由来15株が日本

人由来76株と13個のクラスターを形成した。13クラスターにおける感染経路を疫学情報から推定すると、日本人から外国人への感染が13事例であり、外国人から日本人への感染は僅か1事例のみであった。我が国での外国人結核対策立案の際の基礎資料とする。

[村瀬良朗、大角晃弘、御手洗聡、加藤誠也、下内昭、石川信克、前田伸司]

## 2. 結核菌遺伝系統別の特徴／Characteristics of genetic lineage in *M. tuberculosis*

【目的】近年のゲノム解析により、結核菌には異なる進化の過程を経た6つの遺伝系統グループが存在することが明らかになった。これらの遺伝系統の違いが実際の結核対策に及ぼしうる影響は未だ明らかになっていない。本研究では、これらの遺伝系統の臨床学的・細菌学的特性を明らかにすることを目的とする。特に、①各遺伝系統と特徴的な臨床像を示す結核症例との関係、および、②各遺伝系統におけるVNTRプロファイルの安定性、に着目して研究を進める。

【方法】協力医療施設より特徴的な臨床像を示す結核症例の菌株を収集し、遺伝系統との相関を統計学的に分析する。また、慢性排菌症例や再発症例において、数年間にわたって分離された菌株を対象にVNTR分析を実施し、各遺伝系統における経時的なVNTRプロファイルの安定性を評価する。

【結果・考察】再燃39症例(再発までの平均期間:0.8年)、慢性排菌15症例(平均観察期間:4.0年)を用いて、超可変領域4lociを含む23 lociのVNTRプロファイルの経時的な安定性を調べた。それぞれ8%と20%の割合で1 locus変異が確認されたが、全体としては数年間にわたってVNTRプロファイルは非常に安定であった。各遺伝系統の特性を明らかにすることにより、それらの特性に基づいた結核対策の策定が可能となる。

[村瀬良朗、伊藤邦彦、吉山 崇、大角晃弘、御手洗聡、加藤誠也、前田伸司]

## 3. 非結核性抗酸菌の型別／Research on genotyping of non-tuberculous mycobacteria (NTM)

(1)非結核性抗酸菌のパルスフィールドゲル電気泳動法による細分類とバイオフィーム形成の検討／Subtype classification of NTM by the pulse field gel electrophoresis and bacterial biofilm development

【目的】パルスフィールドゲル電気泳動法にて実際の症例を用いた非結核性抗酸菌の亜型分類を検証し、バイオフィーム形成の有無が薬剤感受性、あるいは院内感染に関与するものか検討する。

【方法】臨床分離株を用いて、パルスフィールドゲル電気泳動の前処理である寒天で固定化した菌体の酵素処理法、ゲノムDNAの処理に適切な制限酵素等の検討を行う。また、バイオフィーム形成と薬剤感受性試験結果を比較する。

【結果・考察】院内感染を証明する手段としてパルスフィールド法を行ったが、2から3本違いが見られ、バイオフィームを形成するか否かの検査も補助的に役だった。非結核性抗酸菌は自然界にも多く存在するが、状況によっては院内感染の原因ともなる。そしてその感染経路も不明が多い。また、バイオフィームの形成が薬剤感受性や院内感染では非常に重要であり、バイオフィームによって引き起こされる感染症は感染症全体の80%とも言われている。(アメリカNIH報告による)今回、亜型分類とバイオフィーム形成の検討は非結核性抗酸菌の感染性を調査する上で結核対策へも貢献するものと思われる。

[鹿住祐子、前田伸司]

## (2) *Mycobacterium gordonae*の遺伝子型によるグループ分類と病原性との関連／*Mycobacterium gordonae*: relationship between subgroups by genotype and pathogenicity

【目的】非結核性抗酸菌である*M.gordonae*は非病原性菌とされているが、実際、病原性を疑われる症例があり、これらを遺伝子学的に分類できないかを検討する。

【方法】*M.gordonae*の臨床株を用いて、シークエンスの手法である*rpo B*法と*hsp65*法にて塩基配列を調べ、臨床データと比較する。

【結果・考察】*rpo B*によるシークエンスは主にA、B、C、Dの4グループに分けることができ、*Hsp65*によるシークエンスでもいくつかのグループに分類できた。複十字病院分離の18例のAcuProbe法で*M.gordonae*陽性になった菌株を用いて*rpo B*シークエンス・*hsp65*のシークエンスの結果を比較したところ、3回以上培養陽性となった患者3名の株はいずれも*rpo B*法ではCグループ、*hsp65*ではATCCの*M.gordonae*基準株との相同性が95.9%から96.2%のある特定のグループであった。非結核性抗酸菌の病原性は解明されていない部分が多く、これを研究することは結核研究につながる可能性がある。特に非病原性抗酸菌は自然界に多く存在し、院内感染対策にも寄与するものと考えられる。

[鹿住祐子、前田伸司、森本耕三]

## 4. DNA-DNA ハイブリダイゼーション (DDH) により *Mycobacterium xenopi* 感染と診断された



*Mycobacterium heckeshornense* による肺感染例／*Mycobacterium heckeshornense* lung infection that was diagnosed as *Mycobacterium xenopi* disease by DNA-DNA hybridization (DDH)

The DNA sequencing analyses of the 16S rRNA gene, *rpoB* and *hsp65* were conducted to characterize six strains that had been identified as *Mycobacterium xenopi* by DNA-DNA hybridization (DDH) for past ten years in our hospital. The results revealed *Mycobacterium heckeshornense* infection in one of the six cases. A 47-year-old man, who had been treated for pneumonia, had pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. The sputa from the patient were culture positive for mycobacterium in three times. And it was diagnosed as *M. xenopi* by DDH method. Chest X-ray showed fibrocavitary lesion in right upper lobe was successfully treated with clarithromycin for four weeks.

[Kazumi Y, Maeda S]

5. *Mycobacterium intracellulare*由来の血清型13型の糖ペプチド脂質の構造とホスト認知／Structure and host recognition of serotype 13 glycopeptidolipid from *Mycobacterium intracellulare*

The *Mycobacterium avium-M. intracellulare* complex (MAIC) is divided into 28 serotypes by a species-specific glycopeptidolipid (GPL). Previously, we clarified the structures of serotype 7 GPL and two methyltransferase genes (*orfA* and *orfB*) in serotype 12 GPL. This study elucidated the chemical structure, biosynthesis gene, and host innate immune response of serotype 13 GPL. The oligosaccharide (OSE) structure of serotype 13 GPL was determined to be 4-2'-hydroxypropanoyl-amido-4,6-dideoxy-β-hexose-(1 → 3) -4-O-methyl-α-L-rhamnose-(1 → 3)-α-L-rhamnose-(1 → 3)-α-L-rhamnose-(1 → 2)-α-L-6-deoxy-talose by using chromatography, mass spectrometry, and nuclear magnetic resonance (NMR) analyses. The structure of the serotype 13 GPL was different from those of serotype 7 and 12 GPLs only in O-methylations. We found a relationship between the structure and biosynthesis gene cluster. *M. intracellulare* serotypes 12 and 13 have a 1.95-kb *orfA-orfB* gene responsible for 3-O-methylation at the terminal hexose, *orfB*, and 4-O-methylation at the rhamnose next to the terminal hexose, *orfA*. The serotype 13 *orfB* had a nonfunctional one-base missense mutation that modifies serotype 12 GPL to serotype 13 GPL. Moreover, the native serotype 13 GPL was multiacetylated and recognized via Toll-like receptor 2. The findings

presented here imply that serotypes 7, 12, and 13 are phylogenetically related and confirm that acetylation of the GPL is necessary for host recognition. This study will promote better understanding of the structure-function relationships of GPLs and may open a new avenue for the prevention of MAIC infections.

[Maeda S]

6. ウシ型結核菌BCG東京172株における2つの異なった母集団での脂質表現型／Lipid phenotype of two distinct subpopulations of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin Tokyo 172 substrain.

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Tokyo 172 is a predominant World Health Organization Reference Reagent for the BCG vaccine. Recently, the BCG Tokyo 172 substrain was reported to consist of two subpopulations with different colony morphologies, smooth and rough. Smooth colonies had a characteristic 22-bp deletion in Rv3405c of the region of difference (RD) 16 (type I), and rough colonies were complete in this region (type II). We hypothesized that the morphological difference is related to lipid phenotype and affects their antigenicity. We determined the lipid compositions and biosynthesis of types I and II. Scanning electron microscopy showed that type I was 1.5 times longer than type II. Phenolic glycolipid (PGL) and phthiocerol dimycocerosate (PDIM) were found only in type I. Although it has been reported that the RD16 is involved in the expression of PGL, type II did not possess PGL/PDIM. We examined the *ppsA-E* gene responsible for PGL/PDIM biosynthesis and found that the existence of PGL/PDIM in types I and II is caused by a *ppsA* gene mutation not regulated by the RD16. PGL suppressed the host recognition of total lipids via Toll-like receptor 2, and this suggests that PGL is antigenic and involved in host responses, acting as a cell wall component. This is the first report to show the difference between lipid phenotypes of types I and II. It is important to clarify the heterogeneity of BCG vaccine substrains to discuss and evaluate the quality, safety, and efficacy of the BCG vaccine.

[Maeda S]

7. ゲノム解析に基づく進化的に連続したヒト型結核菌北京型株の遺伝的多様性の分析／Scanning of genetic diversity of evolutionarily sequential *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family strains based on genome wide analysis

The Beijing family is an endemic lineage of



*Mycobacterium tuberculosis* in eastern Asia. In Japan, five evolutionarily sequential sublineages composing the lineage have predominated. Comparative genomic sequencing based on a microarray technique was conducted for five representative strains of those respective sublineages. Results revealed approximately 200 point mutations specific to each strain. Subsequently, to investigate the genetic diversity of each sublineage, we analysed the phylogenetic divergence of 103 domestic strains belonging to them using genetic markers derived from the mutation information. Results show that the five sublineages have comprised smaller lineages which had diverged at various points. The smaller sub-sublineages have emerged with respective bottlenecks, which are reflected in the excessive monophyletic evolution of the species. Our data provide necessary information to grasp a comprehensive picture of genetic diversity of the lineage constructed in its evolution.

[Maeda S]

8. *M. ulcerans* subsp. *shinshuense*から分離された2つの新しいマイコラク톤の合成経路と構造 / Synthesis and structure of two new mycolactones isolated from *M. ulcerans* subsp. *shinshuense*.

Two new mycolactones, mycolactones S1 and S2, were isolated from culture agar of *Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense*. Their structures were established in a three-step procedure: (1) probable structures were speculated from MS analysis; (2) candidates were synthesized; (3) HPLC profiles were established for identification of the natural products. Newly isolated mycolactones correspond to the "oxidized forms" of mycolactone A/B, the causative toxin of Buruli ulcer, isolated from *Mycobacterium ulcerans*.

[Kazumi Y, Maeda S]

#### レファレンス業務

1. 制限酵素断片長多型 (IS6110 RFLP) 及び反復配列多型 (VNTR) 分析を用いた結核菌の型別

保健所、病院等が行った疫学調査により判明した集団感染や院内感染疑い例において、確認のための結核菌型別をレファレンス業務として受託している。2011年度は、IS6110 RFLP 分析 42 件、VNTR 分析 170 件の分析を行った。また、2012年度は、RFLP 分析 17 件、VNTR 分析 76 件の分析を行った。

2. 塩基配列分析による抗酸菌の同定

極東製薬工業株式会社の DNA-DNA hybridization (DDH)キット等で不明菌と判別された菌について、16S rDNA、*rpoB*、*dnaJ* 遺伝子等の塩基配列を解析し、抗酸菌の同定 (新種を含む) を行っている。2011年度は 140 件、2012年度は 164 件の分析を行った。

3. PCR を用いた結核菌と *M. bovis* BCG の鑑別

BCG が、乳幼児のワクチン接種後の副作用で組織から、或いは、膀胱ガン治療では尿中から抗酸菌が検出され検査した場合、通常の検査では結核菌群として同定され、結核菌との鑑別は困難である。BCG の同定は IS6110 RFLP 分析で判定するのが標準であるが、結核菌に存在するが BCG には存在しない RD1 領域の有無を PCR 法で検出することが可能である。2011年度は 12 件、2012年度は 21 件の分析を行った。

#### 動物実験科

本施設内のバイオハザード P3 感染動物実験施設は国内では数少ない貴重な実験設備である。結核の基礎研究分野—結核感染発病の免疫学的・病理学的機序、新抗結核薬、化学療法、結核ワクチン、臨床診断ツールの評価・研究・開発—において、動物実験施設を活用した *in vivo* 実験は必要不可欠である。本施設では質の高い研究業務が遂行できるよう十分な安全性を確保し、研究環境を整え、結核の基礎研究における動物実験を技術的に支援している。

[宇田川忠、土井教生]

1. 異なる投与経路による抗結核 BCG 予防ワクチン効果の比較検討 / A comparative study of anti-infective activity of live BCG vaccine strain against TB, by the different routes of vaccination in guinea pig model

【目的】肺および肺の付属リンパ節の BCG 感作を考慮して、モルモット用いて BCG 経気道投与を行い、結核菌噴霧感染に対する BCG ワクチンの感染防御効果を従来の BCG 皮下投与法と比較した。

【方法】モルモットに微量 ( $10^1$ CFU/モルモット)、( $3 \times 10^1$ CFU/day/5週・6週/モルモット)、( $10^4$ CFU/モルモット)、( $10^4$ CFU/週・6週/モルモット)、生菌 BCG の経気道感作、及び、皮内投与 ( $10^4$ CFU/モルモット)を行い、感作後、8週 (繰り返し吸入暴露群では最後の暴露から2週) で結核菌 H37Rv 株 ( $10^6$ CFU/モルモット) を吸入暴露した。結核菌暴露後7週で剖検し肉眼観察を行い、さらに還元培養により臓器内生菌数を算出し比較した。

【結果】BCG の皮内投与に比べ、微量感作での抗結核ワクチン効果はなかったが、 $10^4$ CFU の反復感作で強い効果が認められた。その後、同じ反復感作条件

で、BCGの最終吸入暴露から8週後の結核菌感染では差が認められなかったことから、高いワクチン効果は自然免疫の活性化によると考えられた。

【結核対策への貢献】BCGの経気道感作が有効であることが示されれば、開発途上にある新しい結核ワクチンの有効性を検討するための新たな評価系の構築、また将来の結核ワクチンの新しい有望な投与経路のひとつになる可能性もある。

[宇田川忠]

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

- 1) Hang NT, Lien LT, Kobayashi N, Shimbo T, Sakurada S, Thuong PH, Hong LT, Tam DB, Hijikata M, Matsushita I, Hung NV, Higuchi K, Harada N, Keicho N : Analysis of factors lowering sensitivity of interferon- $\gamma$  release assay for tuberculosis. PLoS One. 2011; 6(8): e23806.
- 2) Ando H, Mitarai S, Kondo Y, Suetake T, Kato S, Mori T, Kirikae T : Evaluation of a line probe assay for the rapid detection of *gyrA* mutations associated with fluoroquinolone resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. J Med Microbiol. 2011; 60 : 184–188.
- 3) Ando H, Kitao T, Kondo Y, Miyoshi-Akiyama T, Kato S, Mori T, Kirikae T : Downregulation of *katG* expression is associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Mol Microbiol. 2011; 79 : 1615–1628.
- 4) Takayanagi K, Aoki M, Aman K, Mitarai S, Harada N, Higuchi K, Okumura M, Yoshiyama T, Ogata H, Mori T : Analyses of interferon- $\gamma$  release assay for monitoring of effective anti-tuberculosis chemotherapy. Jpn J Infect Dis. 2011; 64 : 133–138.
- 5) Buyankhishig B, Naranbat N, Mitarai S, Rieder HL : Nationwide survey of anti-tuberculosis drug resistance in Mongolia. Int J Tuberc Lung Dis. 2011; 15 : 1201–1205.
- 6) Mitarai S, Okumura M, Toyota E, Yoshiyama T, Aono A, Sejimo A, Azuma Y, Sugahara K, Nagasawa T, Nagayama N, Yamane A, Yano R, Kokuto H, Morimoto K, Ueyama M, Kubota M, Yi R, Ogata H, Kudoh S, Mori T : Evaluation of a simple loop-mediated isothermal amplification test kit for the diagnosis of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2011; 15 : 1211–1217.
- 7) Yamada H, Mitarai S, Wahyunitisari MR, Mertaniasih NM, Sugamoto T, Chikamatsu K, Aono A, Matsumoto H, Fujiki A : An improved polyacrylamide – based artificial sputum with formalin-fixed tubercle bacilli for the training of tuberculosis microscopists. J Clin Microbiol. 2011; 49 : 3604–3609.
- 8) Hibiya K, Tateyama M, Teruya H, Nakamura H, Tasato D, Kazumi Y, Hirayasu T, Tamaki Y, Haranaga S, Higa F, Maeda S, Fujita J : Immunopathological characteristics of immune reconstitution inflammatory syndrome caused by *Mycobacterium parascrofulaceum* infection in a patient with AIDS. Pathol Res Pract. 2011; 207 : 262–70.
- 9) Morimoto K, Kazumi Y, Maeda S, Yoshimori K, Yoshiyama T, Ogata H, Kurashima A, Kudoh S : *Mycobacterium heckeshornense* lung infection that was diagnosed as *Mycobacterium xenopi* disease by DNA-DNA hybridization (DDH). Intern Med. 2011; 50 : 1251–3.
- 10) Naka T, Nakata N, Maeda S, Yamamoto R, Doe M, Mizuno S, Niki M, Kobayashi K, Ogura H, Makino M, Fujiwara N : Structure and host recognition of serotype 13 glycopeptidolipid from *Mycobacterium intracellulare*. J Bacteriol. 2011; 193 : 5766–74.
- 11) Naka T, Maeda S, Niki M, Ohara N, Yamamoto S, Yano I, Maeyama J, Ogura H, Kobayashi K, Fujiwara N : Lipid phenotype of two distinct subpopulations of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin Tokyo 172 substrain. J Biol Chem. 2011; 286 : 44153–61.
- 12) Miyoshi-Akiyama T, Matsumura K, Kobayashi N, Maeda S, Kirikae T : Genome sequence of clinical isolate *Mycobacterium tuberculosis* NCGM2209. J Bacteriol. 2011; 193 : 6792.
- 13) Higuchi K, Sekiya Y, Igari H, Watanabe A, Harada N : Comparison of specificities between two interferon- $\gamma$  release assays in Japan. Int J Tuberc Lung Dis. 2012; 16 : 1190–1192.
- 14) Kazumi Y, Mitarai S : The evaluation of an identification algorithm for *Mycobacterium* species using the 16S rRNA coding gene and *rpoB*. Int J Myco. 2012; 1 : 21–28.
- 15) Mitarai S, Kato S, Ogata H, Aono A, Chikamatsu

- K, Mizuno K, Toyota E, Sejimo A, Suzuki K, Yoshida S, Saito T, Moriya A, Fujita A, Sato S, Matsumoto T, Ano H, Suetake T, Kondo Y, Kirikae T, Mori T : Comprehensive multicenter evaluation of a new line probe assay kit for identification of *Mycobacterium* species and detection of drug - resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol.* 2012 ; 50 : 884 - 890.
- 16) Yamada H, Bhatt A, Danev R, Fujiwara N, Maeda S, Mitarai S, Chikamatsu K, Aono A, Nitta K, Jacobs WR Jr, Nagayama K : Non-acid-fastness in *Mycobacterium tuberculosis*  $\Delta kasB$  mutant correlates with the cell envelope electron density. *Tuberculosis (Edinb).* 2012 ; 92 : 351 - 357.
- 17) Chaiyasirinroje B, Aung MN, Moolphate S, Kasetjaroen Y, Rienthong S, Rienthong D, Nampaisan O, Nedsuwan S, Sangchun W, Suriyon N, Mitarai S, Yamada N : Prospective evaluation of simply modified MODS assay: an effective tool for TB diagnosis and detection of MDR-TB. *Infect Drug Resist.* 2012 ; 5 : 79 - 86.
- 18) Mitarai S, Karinaga R, Yamada H, Mizuno K, Chikamatsu K, Aono A, Sugamoto T, Hatano T : TRICORE, A Novel Bead - based Specimen Concentration Method for the Culturing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Microbiol Method.* 2012 ; 90 : 152 - 155.
- 19) Ikegame S, Nagamatsu Y, Nagata N, Kazumi Y, Mitarai S, Iwasaki Y, Harada C, Kumazoe H, Kawasaki M, Kajiki A : Congenital cystic adenomatoid malformation in adulthood complicated by *Mycobacterium celatum* infection: A case study. *Internal Med.* 2012 ; 51 : 2203 - 2207.
- 20) Gamal A, Moustafa I, Nojima S, Yamano Y, Aono A, Arai M, Mitarai S, Tanaka T, Yoshimitsu T : Potent growth inhibitory activity of ( $\pm$ )-platencin towards multi-drug-resistant and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Med. Chem. Commun.* 2013 ; xx : 1 - 5.
- 21) Wada T, Iwamoto T, Hase A, Maeda S : Scanning of genetic diversity of evolutionarily sequential *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family strains based on genome wide analysis. *Infect Genet Evol.* 2012 ; 12 : 1392 - 1396.
- 22) Hande SM, Kazumi Y, Lai WG, Jackson KL, Maeda S, Kishi Y : Synthesis and structure of two new mycolactones isolated from *M. ulcerans* subsp. *shinshuense*. *Org Lett.* 2012 ; 14 : 4618 - 4621.
- 23) Takahashi Y, Igarashi M, Miyake T, Soutome H, Ishikawa K, Komatsuki Y, Koyama Y, Nakagawa N, Hattori S, Inoue K, Doi N, Akamatsu Y : Novel semisynthetic antibiotics from caprazamycins A-G: caprazene derivatives and their antibacterial activity. *J Antibio.* 2013 ; 66 : 171 - 178.
- 24) Horita Y, Takii T, Yagi T, Ogawa K, Fujiwara N, Inagaki E, Kremer L, Sato Y, Kuroishi R, Lee Y, Makino T, Mizukami H, Hasegawa T, Yamamoto R, Onozaki K : Antitubercular activity of disulfiram, an antialcoholism drug, against multidrug- and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 ; 56 : 4140 - 4145.
- <単行本>
- 1) Takii T, Horita Y, et al : The Potential Therapeutic Usage of Dithiocarbamate Sugar Derivatives for Multi-Drug Resistant Tuberculosis. *Understanding Tuberculosis New Approaches to Fighting against Drug Resistance.* Chapter 11 : 263 - 272. 2012
2. 和文発表
- <定期刊行物>
- 1) 近松絹代, 水野和重, 青野昭男, 山田博之, 菅本鉄広, 西山裕之, 御手洗聡 : GenoType<sup>®</sup> MTBDR<sup>plus</sup> による多剤耐性結核菌同定に関する検討. *結核.* 2011 ; 86 : 697 - 702.
- 2) 原田登之 : QFT からみた結核感染免疫の動態. 第 85 回総会特別講演. *結核.* 2011 ; 86 : 743 - 749.
- 3) 樋口一恵 : IGRAs における課題と今後について. 第 86 回総会ミニシンポジウム III. IGRA の新しい展開. *結核.* 2011 ; 86 : 984 - 988.
- 4) 和田崇之, 前田伸司 : ゲノム配列にもとづく結核菌群の発生と進化の理解 特集結核菌と結核を巡る新たな知見. *化学療法の領域.* 2011 ; 27 : 1425 - 1431.
- 5) 村瀬 良朗 : 結核菌遺伝系統別感染の特徴(北京型を中心に). *日本臨床.* 2011 ; 69 : 1475 - 1481.
- 6) 村瀬 良朗 : 小児喘息予防への鍵 幼少期における多様な環境微生物への曝露(解説). *ファルマシア.* 2011 ; 47 : 946 - 7.
- 7) 二木功治, 西尾和三, 會田信治, 岡林 賢, 中野 泰, 竜崎崇和, 大曾根康夫, 鹿住祐子 : *Mycobacterium shinjukuense* 肺感染症と考えら

- れた1例. 日本内科学会雑誌. 2011; 100: 3637-3639.
- 8) 大村春孝, 加治木章, 池亀 聡, 青野昭男, 御手洗聡, 北原義也: 金属加工労働者から検出された *Mycobacterium immunogenum*. 結核. 2012; 87: 341-344.
  - 9) 森 亨, 御手洗聡, 吉山 崇: 近年の日本における多剤耐性結核患者の特性. 結核. 2012; 87: 565-575.
  - 10) 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 御手洗聡: GenoType<sup>®</sup> MTBDRsl による結核菌の Fluoroquinolone, Aminoglycoside 及び Ethambutol 感受性検査に関する精度評価. 結核. 2012; 87: 641-647.
  - 11) 御手洗聡, 村瀬良朗: 抗酸菌の分子疫学. Pharma Medica. 2012; 30: 9-13.
  - 12) 土井教生: 新規抗結核薬の開発の現状. Pharma Medica. 2012; 30: 37-41.
  - 13) 土井教生: 新たな抗結核薬の開発. 臨床と微生物. 2012; 39: 123-129.
  - 14) 土井教生: 新しい抗結核薬の研究と開発. 化学療法の領域. 2012; 28: 1726-1732.
  - 15) 土井教生: 抗酸菌感染症に対する抗菌薬併用療法. 化学療法の領域. 2012; 28: 1872-1881.
  - 16) 土井教生: 多剤耐性結核 に対する今後の展望. 最新医学. 2012; 67: 2601-2607.
  - 17) 御手洗聡: 薬の効かない超多剤耐性結核菌「XDR-TB」. メディカル・テクノロジー. 2012; 40: 710-711.
  - 18) 御手洗聡: 多剤耐性結核菌. 月刊薬事. 2012; 54: 1265-1268.
  - 19) 青野昭男, 近松絹代, 山田博之, 村田正太, 結城 篤, 三澤成毅, 小栗豊子, 御手洗聡: 抗酸菌塗抹検査外部精度評価の試み. 臨床微生物学会雑誌. 2012; 22: 279-283.
  - 20) 御手洗聡: 抗酸菌検査のクオリティマネジメント (総説). 日本臨床微生物学会雑誌. 2012; 22: 105-111.
  - 21) 御手洗聡: 抗酸菌検査の現状と今後. 医療と検査機器・試薬. 2012; 35: 698-703.
  - 22) 御手洗聡. 耐性結核と診断アルゴリズム. 医療と検査機器・試薬. 2012; 35: 361-366.
  - 23) 土井教生, 広中伸治, 駒形安子, 野島康弘, 小宮山寛機: 内視鏡を介しての感染リスクの高い細菌・ウイルスに対する電解水の効果: *in vitro* 汚染除去試験. 機能水研究. 2012; 7: 27-31.
  - 24) 戸田宏文, 山口逸弘, 鹿住祐子, 中江健市, 上碓俊法, 吉田耕一郎: 環境由来 *Mycobacterium lentiflavum* に対するコバス TaqMan MAI 偽陽性反応の検討. 感染症学雑誌. 2013; 87: 215-217.
- <報告書等>
- 1) 御手洗聡: 地域結核対策における病原体サーベイランスの確立. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」(研究代表者 石川信克) 平成 23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月; 76-89.
  - 2) 原田登之: 免疫脆弱集団 (高齢者・小児・HIV 等) における感染診断の評価. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也) 平成 23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月; 109-112.
  - 3) 御手洗聡: 結核菌の感染性・病原性の評価方法の開発. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也) 平成 23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月; 114-118.
  - 4) 前田伸司: 結核菌の VNTR 標準分析法の確立と自動化を目指した分析システムの開発. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也) 平成 23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月; 119-123.
  - 5) 原田登之: 免疫脆弱集団 (高齢者・小児・HIV 等) における感染診断の評価. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也) 平成 21~23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月; 117-122.
  - 6) 御手洗聡: 結核菌の感染性・病原性の評価方法の開発. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也) 平成 21~23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月; 123-127.
  - 7) 前田伸司: 結核菌の VNTR 標準分析法の確立と自動化を目指した分析システムの開発. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也) 平成 21~23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月; 123-127.



- 働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也)平成 21～23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月 ; 128-135.
- 8) 御手洗聡, 鹿住祐子: 特定病原体 3 種・4 種およびその他の取り扱いに関する国際管理基準の実効性の検討. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「国際的なバイオリスク管理の基準に基づく病原体取扱いと管理のモデル総合システムの構築と検証に関する研究」(研究代表者 杉山和良)平成 23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月 ; 29-34, 73-78.
- 9) 御手洗聡: 長期保存結核菌株の細菌学的解析. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「潜在性抗酸菌感染症の病態機構の解明及び診断・治療・予防に関する研究」(研究代表者 小林和夫)平成 23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月 ; 11-16.
- 10) 加藤誠也: 日本、中国、韓国および台湾で分離される結核菌の型別解析. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究」(研究代表者 岡田全司)平成 23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月 ; 73-76.
- 11) 御手洗聡: 地域結核対策における病原体サーベイランスの確立. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」(研究代表者 石川信克)平成 24 年度総括・分担研究報告書. 2013 年 3 月 ; 54-71.
- 12) 御手洗聡: 結核菌の感染性・病原性の評価方法の開発. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也)平成 24 年度総括・分担研究報告書. 2013 年 3 月 ; 88-97.
- 13) 前田伸司: 次世代シーケンサーを用いた感染性が高いと考えられる結核菌のゲノム解析. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也)平成 24 年度総括・分担研究報告書. 2013 年 3 月 ; 98-102.
- 14) 加藤誠也: 日本、中国、韓国および台湾で分離される結核菌の一塩基多型(SNP)を用いた型別. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究」(研究代表者 岡田全司)平成 24 年度総括・分担研究報告書. 2013 年 3 月 ; 72-75.
- 15) 御手洗聡: 特定病原体 3 種・4 種およびその他の取り扱いに関する国際管理基準の実効性の検討. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「国際的なバイオリスク管理の基準に基づく病原体取扱いと管理のモデル総合システムの構築と検証に関する研究」(研究代表者 杉山和良)平成 24 年度総括・分担研究報告書. 2013 年 3 月 ; 17-24.
- 16) 御手洗聡: 長期保存結核菌株の細菌学的解析. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「潜在性抗酸菌感染症の病態機構の解明及び診断・治療・予防に関する研究」(研究代表者 小林和夫)平成 24 年度総括・分担研究報告書. 2013 年 3 月 ; 9-14.

<単行本>

- 1) 御手洗聡 (分担): 検査結核・抗酸菌の検査 (結核菌リファンピシン耐性遺伝子検査を含む) 臨床検査ガイド 2011～2012. Medical Practice 編集委員会, 2011.
- 2) 御手洗聡 (分担): 抗酸菌の検査 感染症専門医テキスト. p160-164, 日本感染症学会. 南江堂, 東京, 2011.
- 3) 御手洗聡. 感染症事典, p86-90, オーム社, 2011.
- 4) 御手洗聡 (監修・分担): 抗酸菌検査を使いこなすコツ. 結核予防会, 東京, 2011.
- 5) 御手洗聡: 耐性結核菌の遺伝子診断. (結核の統計 2012, 結核予防会, 東京, p17) 2012.
- 6) 小栗豊子, 御手洗聡: 結核診療ガイドライン, p41-53, 南江堂, 東京, 2012.

II. 学会発表

1. 国際学会
- 7) Maeda S, Wada T, Iwamoto T, Kato S: Low discrimination power of the standard optimized variable number of tandem repeats systems for

- genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* in Japan. 4<sup>th</sup> Congress of European Microbiologists FEMS 2011 ; Geneva, June 2011.
- 8) Wada T, Iwamoto T, Hase A, Maeda S : Characterization of genomic specificity and diversity observed in *Mycobacterium tuberculosis* in far-eastern Asia. 4<sup>th</sup> Congress of European Microbiologists FEMS 2011 ; Geneva, June 2011.
- 9) Iwamoto T, Wada T, Maeda S, Nakanishi N, Gao Q, Park YK, Mei J, Caviedes L, Gilman RH, Kato S : Geographical Genetic Diversity of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Genotype Family Strains . 4<sup>th</sup> Congress of European Microbiologists FEMS 2011 ; Geneva, June 2011.
- 10) Doi N : New Generation of Respiratory Quinolone DC-159a, for the Treatment of TB and M(X)DR-TB. Poster Presentation No. 118; 3<sup>rd</sup> APRC [Conference of The Union Asia-Pacific Region] ; Hong Kong, July 8–11, 2011.
- 11) Higuchi K, Sekiya Y, Igari H, Watanabe A, Harada N : Specificity of IRGAs in Japan. 21<sup>st</sup> European Respiratory Society Annual Congress ; Amsterdam, September 24–28, 2011.
- 12) Harada N, Higuchi K, Sekiya Y : Necessity of re-centrifugation of QuantiFERON<sup>®</sup>–TB Gold In–Tube samples after plasma harvest. 21<sup>st</sup> European Respiratory Society Annual Congress ; Amsterdam, September 24–28, 2011.
- 13) Ogawa S, Takii T, Yamamoto R, Horita Y, Hanamura N, Ogawa K, Yagi T, Ohara N, Goto Y, Fujiwara N, Maeda S : Production of ammonia by *Mycobacterium avium* in acidic condition. International Union of Microbiological Societies (IUMS) 2011 Congress ; Sapporo , September 2011.
- 14) Matsunaga I, Maeda S, Nakata N, Naka T, Fujiwara N, Sugita M : Biosynthesis of mycoketide and the related compounds in mycobacteria . International Union of Microbiological Societies (IUMS) 2011 Congress ; Sapporo, September 2011.
- 15) Kai M, Yamada H, Fujiwara N, Maeda S, Miyamoto Y, Mukai T, Nakata N, Maeda Y, Yano I, Makino M : Establishment and characterization of knockout mutants of *Mycobacterium bovis* BCG gene involved in mycolic acid synthesis pathway . International Union of Microbiological Societies (IUMS) 2011 Congress ; Sapporo, September 2011.
- 16) Naka T, Maeda S, Yamamoto R, Niki M, Ohara N, Yano I, Yamamoto S, Maeyama J, Ogura H, Fujiwara N : Comparative phenotypes in two subpopulations of bacillus Calmette-Guerin (BCG) Tokyo 172 substrain. International Union of Microbiological Societies (IUMS) 2011 Congress ; Sapporo, September 2011.
- 17) Buyankhishig B, Oyuntuya T, Tserelmaa B, Naranbat N, Sarantuya J, Mitarai S : Rapid Molecular Testing for Multi – Drug Resistant Tuberculosis in National Reference TB Laboratory, Mongolia supported by WHO/TDR. 42<sup>nd</sup> Union World Conference on Lung Health ; Lille, October, 26–30, 2011.
- 18) Mitarai S, Yamada H, Mizuno K, Chikamatsu K, Aono A, Sugamoto T, Karinaga R, Hatano T : Beads – based specimen concentration for mycobacterial culture. 21<sup>st</sup> ECCMID. Milan, May 2011.
- 19) Mitarai S : New direction in clinical microbiological aspect of tuberculosis. 14<sup>th</sup> conference of Korean society for clinical microbiology, Seoul, April 5, 2012.
- 20) Shibata M, Naka T, Maeda S, Ogura H, Fujiwara N : Production and Characterization of Polyclonal Rabbit Antibodies to Mycobacterial Lipid Antigens. 112<sup>th</sup> General Meeting, American Society for Microbiology ; San Francisco, June 2012.
- 21) Maeda S, Nakata N, Naka T, Kai M, Fujiwara N : Isolation and Characterization of the Phosphatidylserine Synthetase Knock-out Mutants of Mycobacteria . 112<sup>th</sup> General Meeting , American Society for Microbiology ; San Francisco, June 2012.
- 22) Fujiwara N, Naka T, Ayata M, Ogawa M, Fukuda K, Maeda S, Ogura H, Shibata M, Ogura Y, Hayashi T, Taniguchi H : Deletion of Glycopeptidolipids in *Mycobacterium smegmatis* J15cs Strain and its Host Responses. 112<sup>th</sup> General Meeting, American Society for Microbiology ; San Francisco, June 2012.
- 23) Naka T, Maeda S, Mamiko Niki M, Ohara N, Yamamoto S, Yano I, Maeyama J, Ogura H, Kobayashi K, Shibata M, Fujiwara N : Lipid Phenotypes of Two Distinct Subpopulations of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin Tokyo 172 Substrain and their Host Responses.

- 112<sup>th</sup> General Meeting, American Society for Microbiology; San Francisco, June 2012.
- 24) Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Mitarai S: Transmission Electron Microscopy Sample Preparation by Rapid Freeze-Substitution of Glutaraldehyde-Fixed Tubercle Bacilli Provided Excellent Ultrastructure to the Samples Prepared by Conventional Chemical Fixation. 16<sup>th</sup> Conference on Diagnostic Electron Microscopy, Basic Research & Oncology. Regensburg, August 6-10, 2012.
- 25) Horita Y, Doi N: Comparative Study of the Effects of Anti-TB Drugs and Anti-HIV Drugs on CYP3A4 and P-glycoprotein. 52<sup>nd</sup> ICAAC Meeting [Innerscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy], Poster No. A-1254, San Francisco, September 11, 2012
- 26) Doi N: New Hope of Anti-TB Drugs for Treating M(X)DR-TB — MDR-TB in Thailand: How do we cope with it — The International Conference in Medicine and Public Health (ICMPH) 2012, Bangkok, September 18, 2012.
- 27) Doi N: New Hope of Anti-TB Drugs to Cope with M(X)DR-TB (4<sup>th</sup> Indo-Japanese International Joint Symposium on Overcoming Intractable Infectious Diseases Prevalent in Asia, Tokyo, October 29-30, 2012
2. 国内学会
- 1) 樋口一恵: ミニシンポジウム 3. IGRA の新しい展開「IGRAs における課題と今後について」. 第 86 回日本結核病学会総会; 東京, 2011 年 6 月.
- 2) 徳永 修, 宮野前健, 樋口一恵, 原田登之: ミニシンポジウム 3. IGRA の新しい展開「小児を対象とした精度の高い結核感染診断に向けて; 2 種類の IGRA 及び IP-10 測定の比較検討」. 第 86 回日本結核病学会総会; 東京, 2011 年 6 月.
- 3) 関谷幸江, 樋口一恵, 原田登之: クオンティフェロン<sup>®</sup> TB ゴールド検体における再遠心の必要性について. 第 86 回日本結核病学会総会; 東京, 2011 年 6 月.
- 4) 田中崇裕, 櫻田紳策, 小林信之, 原田登之, 慶長直人: 活動性結核患者血漿タンパク質の LC-MS/MS による解析. 第 86 回日本結核病学会総会; 東京, 2011 年 6 月.
- 5) 御手洗聡, 豊田恵美子, 奥村昌夫: LAMP 法を用いた結核菌群簡易迅速検出キットの臨床評価. 第 86 回日本結核病学会総会; 東京, 2011 年 6 月.
- 6) 御手洗聡: 第 14 回結核療法研究協議会薬剤耐性結核全国調査結果. 第 34 回臨床抗酸菌研究会; 東京, 2011 年 6 月.
- 7) 永井佑樹, 坂井 隆, 御手洗聡: HRM 解析を用いた結核菌の薬剤耐性迅速診断法. 第 86 回日本結核病学会総会; 東京, 2011 年 6 月.
- 8) 菅本鉄広, 青野昭男, 水野和重, 桑原龍児, 近松絹代, 山田博之, 御手洗聡: 発光ダイオード(LED) 蛍光顕微鏡の相対性能評価. 第 86 回日本結核病学会総会; 東京, 2011 年 6 月.
- 9) 加藤朋子, 青野昭男, 近松絹代, 水野和重, 山田博之, 御手洗聡: ガーナにおける結核菌の分子疫学的解析. 第 86 回日本結核病学会総会; 東京, 2011 年 6 月.
- 10) 角 泰人, 御手洗聡, 松本宏子, 山田紀男, 藤木明子: ネパール結核菌検査管理者のための外部精度評価研修. 第 86 回日本結核病学会総会; 東京, 2011 年 6 月.
- 11) 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 水野和重, 菅本鉄広, 西山裕之, 御手洗聡: GenoType<sup>®</sup> MTBDRsl の結核菌薬剤感受性検査に関する検討. 第 86 回日本結核病学会総会; 東京, 2011 年 6 月.
- 12) 御手洗聡, 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 菅本鉄広: 結核菌薬剤感受性検査外部精度評価の方法と効果: 2004~2009 年での結果から. 第 86 回日本結核病学会総会; 東京, 2011 年 6 月.
- 13) 御手洗聡, 玉井清子, 柳沢英二, 霜島正浩, 渋谷俊介, 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 菅本鉄広: 衛生検査所に集積された薬剤感受性データによる結核菌耐性調査. 第 86 回日本結核病学会総会; 東京, 2011 年 6 月.
- 14) 山田博之, 御手洗聡, 近松絹代, 青野昭男, 菅本鉄広: TRICORE 集菌キットを用いた結核菌前処理法の検討. 第 86 回日本結核病学会総会; 東京, 2011 年 6 月.
- 15) 水野和重, 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 菅本鉄広, 御手洗聡: 抗酸菌同定および結核菌薬剤耐性遺伝子検出キットに関する臨床性能試験 (第 2 報). 第 86 回日本結核病学会総会; 東京, 2011 年 6 月.
- 16) 菅本鉄広, 松本宏子, 岡田耕輔, 御手洗聡: カンボジア国立結核センター中央検査室における結核菌培養精度評価. 第 86 回日本結核病学会総会; 東京, 2011 年 6 月.
- 17) 西山裕之, 青野昭男, 菅本鉄広, 近松絹代, 水



- 野和重, 山田博之, 御手洗聡: Microscopic Observation Drug-Susceptibility assay (MODS)による薬剤感受性検査の精度評価. 第86回日本結核病学会総会; 東京, 2011年6月.
- 18) 青野昭男, 水野和重, 近松絹代, 菅本鉄広, 山田博之, 御手洗聡: MGIT 960を用いた二次抗結核薬の薬剤感受性検査. 第86回日本結核病学会総会; 東京, 2011年6月.
- 19) 國東博之, 森本耕三, 窪田素子, 矢野量三, 本橋典久, 奥村昌夫, 吉山 崇, 倉島篤行, 尾形英雄, 工藤翔二, 御手洗聡: RFP耐性遺伝子の検出によりRFP耐性を確認しRBT変更により軽快したMDR-TBの1例. 第86回日本結核病学会総会; 東京, 2011年6月.
- 20) 日下 圭, 鈴木純子, 永井英明, 益田公彦, 松井弘稔, 田村厚久, 寺本信嗣, 長山直弘, 豊田恵美子, 赤川志のぶ, 御手洗聡: リネゾリドが奏功しMIC及び薬物動態を検討し得た超多剤耐性結核の一例. 第86回日本結核病学会総会; 東京, 2011年6月.
- 21) 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 菅本鉄広, 御手洗聡: 非結核性抗酸菌コロニーの走査型電子顕微鏡観察 アスペクト比とコード形成に関する検討. 第86回日本結核病学会総会; 東京, 2011年6月.
- 22) 和田崇之, 岩本朋忠, 長谷 篤, 前田伸司: 高齢者結核患者から高頻度に分離される結核菌株群の集団特性と遺伝学的特徴. 第86回日本結核病学会総会; 東京, 2011年6月.
- 23) 村瀬良朗, 伊藤邦彦, 吉山 崇, 大角晃弘, 前田伸司: 再燃・再感染発病の分子疫学. 第86回日本結核病学会総会; 東京, 2011年6月.
- 24) 藤原永年, 合田麗奈, 佐藤明正, 矢野郁也, 前田伸司: 臨床分離MAC菌の血清型特異糖ペプチド脂質抗原の分布と新規構造. 第86回日本結核病学会総会; 東京, 2011年6月.
- 25) 前田伸司, 土井教生: 新世代レスピラトリーキノロンDC-159a-(1)結核菌におけるDC-159aの薬剤耐性機序. 第86回日本結核病学会総会; 東京, 2011年6月.
- 26) 前田伸司: 日本, 中国, 韓国及び台湾との結核菌型別分析に関する共同研究 学会シンポジウム 結核対策における国際貢献 -東アジアとの連携-. 第86回日本結核病学会総会; 東京, 2011年6月.
- 27) 三木 誠, 清水川実, 岡山 博, 佐藤秀隆, 鹿住祐子: DDH法で同定ができず, *16SrRNA*, *rpo B*, *hsp65*の遺伝子検査により菌種が判明した肺非結核性抗酸菌症3症例の臨床的検討. 第86回日本結核病学会総会; 東京, 2011年6月.
- 28) 土井教生, 福田麻美: 新世代レスピラトリーキノロンDC-159a-(2)マウスモデルを用いた第1次抗結核薬との薬剤間相互作用および併用治療効果. 第86回日本結核病学会総会; 東京, 2011年6月.
- 29) 森本耕三, 土井教生, 倉島篤行, 尾形英雄, 工藤翔二: リファブチン(RBT)とクラリスロマイシン(CAM)の血中濃度および臨床的検討. 第86回日本結核病学会総会; 東京, 2011年6月.
- 30) 土井教生, 前田伸司, 福田麻美: 新世代レスピラトリーキノロンDC-159a. 第81回実験結核研究会; 東京, 2011年6月.
- 31) 長谷川倫宏, 瀧井猛将, 堀田康弘, 千葉 拓, 森 雅美, Angala Shiva, Chatterjee Delphi, Dean Crick, 小野寄菊夫: ジチオカルバメート糖誘導体の抗結核作用に関する研究. 第23回微生物シンポジウム; 千葉, 2011年9月.
- 32) 鹿住祐子, 御手洗聡: 特定病原体等の運搬に関するアンケート調査. 第11回日本バイオセーフティ学会総会: つくば, 2011年12月.
- 33) 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 鹿住祐子, 玉井清子, 柳沢英二, 御手洗聡: Capilia TB-Neo, SD TB Ag MPT64 Rapid 及び BD MGIT TBc Identification Testによる結核菌群同定に関する検討. 第23回日本臨床微生物学会総会; 横浜, 2012年1月.
- 34) 大島悦子, 御手洗聡, 近松絹代: 非定型抗酸菌が起炎菌であった右膝肉芽腫の一例. 第23回日本臨床微生物学会総会; 横浜, 2012年1月.
- 35) 御手洗聡: (特別講演) 結核診療ガイドラインとその解説. 第62回日本結核病学会中国四国支部会; 出雲, 2012年3月.
- 36) 御手洗聡: (ランチョンセミナー) 耐性結核と診断アルゴリズム. 第31回日本臨床検査医学会東海・北陸支部例会; 小田原, 2012年3月.
- 37) 和田崇之, 岩本朋忠, 長谷 篤, 前田伸司: ゲノム比較に基づいた結核菌臨床分離株の遺伝的多様性包囲網の構築. 第85回日本細菌学会総会; 長崎, 2012年3月.
- 38) 中 崇, 前田伸司, 柴田 満, 水野浄子, 藤原永年: 臨床分離MAC菌の新規血清型特異糖ペプチド脂質抗原と宿主応答. 第85回日本細菌学会総会; 長崎, 2012年3月.
- 39) 岩本朋忠, 和田崇之, 前田伸司: 結核菌分子疫学解析からのデータマイニングを目指した



- ゲノム解析. 第 85 回 日本細菌学会総会;長崎, 2012 年 3 月.
- 40) 小川翔大, 瀧井猛将, 山本龍二, 堀田康弘, 花村菜月, 小川賢二, 八木哲也, 西森 敬, 大原直也, 後藤義孝, 藤原永年, 前田伸司, 伊藤佐生智, 小野寄菊夫 : *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* 特異的な菌体外 pH 上昇に関する研究. 日本薬学会第 132 年会;札幌, 2012 年 3 月.
- 41) 長谷川倫宏, 瀧井猛将, 堀田康弘, 筑比地慧, 千葉 拓, 小野寄菊夫: 抗結核作用を示すジチオカルバメート糖誘導体の pharmacokinetics に関する研究. 日本薬学会第 132 年会 ; 札幌, 2012 年 3 月.
- 42) 御手洗聡 : (シンポジウム) 多剤耐性結核菌の最新の知見. 第 60 回日本化学療法学会学術集会長崎. 2012 年 4 月.
- 43) 鹿住祐子, 倉島篤行, 石井加津恵, 前田伸司, 村瀬良朗, 松本幸裕 : 眼科クリニックにて発生した非結核性抗酸菌による集団感染事例. 第 86 回日本感染症学会総会 ; 長崎, 2012 年 4 月.
- 44) 樋口一恵, 関谷幸江, 原田登之, 猪狩英俊, 吉山 崇, 長山直弘, 渡辺 哲, 鈴木克洋, 宮野前健, 佐々木結花 : T-SPOT. TB とクォンティフェロン TB ゴールドの性能比較. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 45) 窪田素子, 野内英樹, 吉山 崇, 尾形英雄, 工藤翔二, 関谷幸江, 樋口一恵, 原田登之 : クォンティフェロン TB ゴールド (QFT-3G) における陰性コントロールの高値について. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 46) 関谷幸江, 樋口一恵, 原田登之, 野内英樹, 吉山 崇 : ヘパリン採血後血液分注法によるクォンティフェロン TB ゴールド検査結果. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 47) 菊池 眸, 近松絹代, 會田信治, 水堂祐広, 西尾和三, 御手洗聡 : *M. avium* complex の亜種分類と薬剤感受性検査結果との相関. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 48) 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 水野和重, 御手洗聡 : SPEED-OLIGO® MYCOBACTERIA による *Mycobacterium* 属の同定の評価. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 49) 水野和重, 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 御手洗聡 : 核酸増幅法による定量と塗抹陽性度・培養日数の相関に関する検討. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 50) 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 御手洗聡 : Glutaraldehyde 固定後に急速凍結置換固定した結核菌標本の透過電顕観察. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 51) 西山裕之, 青野昭男, 菅本鉄広, 近松絹代, 水野和重, 山田博之, 御手洗聡 : 結核患者喀痰を用いた Microscopic Observation Drug-Susceptibility assay (MODS) による薬剤感受性検査の評価. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 52) 御手洗聡, 水野和重, 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 菅本鉄広, 山岸文雄 : 第 14 回結核療法研究協議会調査による全国の結核菌薬剤耐性状況 (1). 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 53) 御手洗聡, 水野和重, 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 菅本鉄広, 山岸文雄 : 第 14 回結核療法研究協議会調査による全国の結核菌薬剤耐性状況 (2). 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 54) 渡邊峰雄, 御手洗聡, 岩本朋忠, 吉田志緒美, 松本英伸, 齋藤 肇 : 各種抗酸菌に対する消毒薬の効果. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 55) 御手洗聡 : (教育講演) 薬剤感受性試験. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 56) 御手洗聡 : (ランチョンセミナー) Xpert MTB/RIF : preliminary experiences in japan. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 57) 前田伸司, 和田崇之 : 反復配列多型分析法による型別結果比較の際の問題点とその対策. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島. 2012 年 5 月.
- 58) 藤原永年, 中 崇, 前田伸司, 柴田 満, 仁木満美子, 大原直也, 前山順一, 矢野郁也, 山本三郎 : BCG Tokyo 172 type I, II 株の形態及び脂質分子の分布と機能. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 59) 星野仁彦, 中永和枝, 鹿住祐子, 前田伸司, 石井則久 : *M. massiliense* の全ゲノムシーケンス. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 60) 西堀武明, 佐藤和弘, 江部佑輔, 鹿住祐子, 前田伸司 : *Mycobacterium shinjukuense* による肺感染症と考えられた 2 症例. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 5 月.
- 61) 森本耕三, 鹿住祐子, 前田伸司, 吉山 崇, 中川嘉隆, 肥留川一郎, 久世眞之, 伊 麗娜, 青木美砂子, 窪田素子, 矢野量三, 國東博之, 奥村昌夫, 内山隆司, 早乙女幹朗, 吉森浩三, 青

- 野昭男, 工藤宏一郎, 尾形英雄, 倉島篤行, 工藤翔二: 肺 *M. kansasii* 症 74 例の臨床・細菌学的検討. 第 87 回日本結核病学会総会; 広島, 2012 年 5 月.
- 62) 花村菜月, 堀田康弘, 小川賢二, 八木哲也, 西森 敬, 大原直也, 藤原永年, 前田伸司, 山崎利雄, 伊藤佐生智, 瀧井猛将: *Mycobacterium avium* 亜種 (*avium*・*hominissuis*) 間での酸性環境下における菌体外 pH 上昇に関するアンモニア産生経路の研究. 第 87 回日本結核病学会総会; 広島, 2012 年 5 月.
- 63) 森本耕三, 星野仁彦, 前田伸司, 吉山 崇, 尾形英雄, 倉島篤行, 工藤翔二: 肺 MAC 症の菌側因子の解析. 第 87 回日本結核病学会総会; 広島, 2012 年 5 月.
- 64) 長谷川倫宏, 堀田康弘, 伊藤佐生智, 瀧井猛将: 抗結核作用を示すジチオカルバメート糖誘導体 OCT313 の動態解析. 第 87 回日本結核病学会総会; 広島, 2012 年 5 月.
- 65) 花村菜月, 堀田康弘, 小川賢二, 八木哲也, 西森 敬, 大原直也, 藤原永年, 前田伸司, 山崎利雄, 伊藤佐生智, 瀧井猛将: *Mycobacterium avium* 亜種間での酸性環境下における菌体外 pH 上昇に関するアンモニア産生経路の研究. 第 87 回日本結核病学会総会; 広島, 2012 年 5 月.
- 66) 小林泰一郎, 高崎 仁, 森野英里子, 小林信之, 鹿住祐子: 肺 *M. mageritense* 症の一例. 第 87 回日本結核病学会; 広島, 2012 年 5 月.
- 67) 星野仁彦, 深野華子, 中永和枝, 森本耕三, 鹿住祐子, 前田伸司, 和田新平, 奥村昌夫, 吉山崇, 尾形英雄, 工藤翔二, 倉島篤行: 単一病院での過去 25 年間の肺 MAC 症における菌側因子の変遷について. 第 87 回日本結核病学会; 広島, 2012 年 5 月.
- 68) 菅本鉄広, 市原よしえ, 松本宏子, 御手洗聡: ケニア共和国における JICA 結核対策支援報告 第 61 回日本医学検査学会総会; 三重, 2012 年 6 月.
- 69) 御手洗聡: (特別講演) 抗酸菌検査の最前線. 極東製薬工業技術講習会; 高萩, 2012 年 7 月.
- 70) 御手洗聡: 結核の臨床. 平成 24 年度結核予防技術者地区別講習会; 京都, 2012 年 7 月.
- 71) 御手洗聡: 結核の臨床. 平成 24 年度結核予防技術者地区別講習会; 名古屋, 2012 年 8 月.
- 72) 小川翔大, 瀧井猛将, 伊藤佐生智, 山本龍二, 堀田康弘, 花村菜月, 宮田江里香, 小川賢二, 八木哲也, 大原直也, 後藤義孝, 藤原永年, 前田伸司, 西森 敬, 山崎利雄, 小野寄菊夫: 非結核性抗酸菌 *Mycobacterium avium* の pH 環境変化における *arcA* 遺伝子発現の解析. 第 24 回微生物シンポジウム; 大阪, 2012 年 9 月.
- 73) 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 御手洗聡: Glutaraldehyde で固定した結核菌の急速凍結置換標本の透過電顕観察. 第 44 回日本臨床分子形態学会; 高知, 2012 年 9 月.
- 74) 御手洗聡: (教育セミナー) QFT 検査の有用性と限界. 第 59 回日本化学療法学会東日本支部総会; 東京, 2012 年 10 月.
- 75) 御手洗聡: MGIT 960 PZA AST キットによる感受性試験の精度. 第 59 回日本化学療法学会東日本支部総会; 東京, 2012 年 10 月.
- 76) 御手洗聡: (特別講演) 結核の診断と治療. 平成 24 年度西諸地域結核研修会; 宮崎, 2012 年 10 月.
- 77) 花村菜月, 瀧井猛将, 宮田江里香, 筑比地慧, 伊藤佐生智, 山本龍二, 堀田康弘, 小川賢二, 八木哲也, 西森敬, 大原直也, 藤原永年, 前田伸司, 山崎利雄, 後藤義孝, 小野寄菊夫: トリ型結核菌 *Mycobacterium avium* の増殖とアンモニア産生に関する研究. フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジーシンポジウム; 愛知, 2012 年 10 月.
- 78) 御手洗聡: (シンポジウム) バイオセーフティ専門家制度へ期待することー結核菌検査の観点から. 第 12 回日本バイオセーフティ学会総会; 東京, 2012 年 11 月.
- 79) 御手洗聡: (特別講演) 高齢者結核の診療/DOTS. 沖縄中央保健所結核研修会; 沖縄, 2012 年 11 月.
- 80) 御手洗聡: 最近の結核診断・治療の現状と課題. 岐阜県西濃保健所 TB メディカルセミナー; 岐阜, 2012 年 12 月.
- 81) 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 村田正太, 結城 篤, 三澤成毅, 小栗豊子, 御手洗聡: 抗酸菌塗抹検査外部精度評価の試み. 第 24 回日本臨床微生物学会総会; 横浜, 2013 年 2 月.
- 82) 青野昭男, 近松絹代, 山田博之, 御手洗聡: PZA 薬剤感受性試験法の評価. 第 24 回日本臨床微生物学会総会; 横浜, 2013 年 2 月.
- 83) 渋谷理恵, 池谷由貴, 西山沙織, 吉藤 歩, 青野昭男, 御手洗聡, 小栗豊子: 迅速発育を示した *Mycobacterium marinum* による非結核性抗酸菌症の一例. 第 24 回日本臨床微生物学会総会; 横浜, 2013 年 2 月.

- 84) 村瀬良朗：(シンポジウム) 抗酸菌検査の現状と課題 抗酸菌分子疫学の現状と課題. 第24回日本臨床微生物学会総会；横浜，2013年2月.
- 85) 山田博之，前田伸司，近松絹代，青野昭男，御手洗聡，永山國昭：電子顕微鏡観察による結核菌形態計測データの比較. 日本顕微鏡学会第37回関東支部講演会；東京，2013年3月.
- 86) 御手洗聡：(シンポジウム) 多剤耐性結核菌の落とし穴. 第86回日本細菌学会総会；千葉，2013年3月.
- 87) 菅本鉄広，松本宏子，御手洗聡：ケニア共和国におけるLED蛍光顕微鏡導入支援. 第88回日本結核病学会総会；千葉，2013年3月.
- 88) 山田博之，前田伸司，近松絹代，青野昭男，御手洗聡：電子顕微鏡を用いた結核菌の形態計測標準データの試行. 第88回日本結核病学会総会；千葉，2013年3月.
- 89) 青野昭男，近松絹代，山田博之，菅本鉄広，加藤朋子，御手洗聡：結核菌に対する各種フルオロキノロン剤のMIC. 第88回日本結核病学会総会；千葉，2013年3月.
- 90) 加藤朋子，近松絹代，青野昭男，山田博之，御手洗聡：Propidium monoazide (PMA)を用いた生物活性をもつ結核菌の定量的検出法の検討. 第88回日本結核病学会総会；千葉，2013年3月.
- 91) 御手洗聡，青野昭男，近松絹代，加藤朋子，山田博之：結核菌競合感染によるVirulence評価. 第88回日本結核病学会総会；千葉，2013年3月.
- 92) 御手洗聡：(ランチョンセミナー) 良好喀痰の臨床的有用性. 第88回日本結核病学会総会；千葉，2013年3月.
- 93) 御手洗聡：進化する迅速診断・薬剤感受性試験多剤耐性結核菌の現状と課題. ICD講習会. 第88回日本結核病学会総会；千葉，2013年3月.
- 94) 中 崇，前田伸司，柴田 満，水野浄子，藤原永年：MAC菌Ku11株の天然型糖ペプチド脂質と免疫応答. 第86回日本細菌学会；千葉，2013年3月.
- 95) 前田伸司，中 崇，藤原永年：反復配列多型(VNTR)分析を利用した結核菌群の同定と型別. 第86回日本細菌学会；千葉，2013年3月.
- 96) 藤原永年，中 崇，柴田 満，前田伸司：抗酸菌における形態，宿主応答と関連した脂質生化学的一考察. 第88回日本結核病学会総会；千葉，2013年3月.
- 97) 星野仁彦，中永和枝，鹿住祐子，前田伸司，石井則久：*Mycobacterium massiliense*の完全長ゲノム解析と*M. abscessus* group間の比較解析. 第88回日本結核病学会総会；千葉，2013年3月.
- 98) 花村菜月，堀田康弘，伊藤佐生智，小川賢二，八木哲也，西森 敬，大原直也，藤原永年，前田伸司，山崎利雄，瀧井猛将：トリ型結核菌*Mycobacterium avium*のアミノ酸代謝とアンモニア産生に関する研究. 第88回日本結核病学会総会；千葉，2013年3月.
- 99) 前田伸司，櫻田紳策，小林信之，慶長直人：日本国内とベトナム(ハノイ地区)で分離された結核菌における遺伝系統の比較. 第88回日本結核病学会総会；千葉，2013年3月.
- 100) 花村菜月，堀田康弘，伊藤佐生智，小川賢二，八木哲也，西森敬，大原直也，藤原永年，前田伸司，山崎利雄，瀧井猛将：トリ型結核菌*Mycobacterium avium*のアミノ酸代謝とアンモニア産生に関する研究. 第88回日本結核病学会総会；千葉，2013年3月.
- 101) 小川翔大，瀧井猛将，花村菜月，宮田江里香，筑比地慧，山本龍二，堀田康弘，伊藤佐生智，小川賢二，八木哲也，西森敬，大原直也，藤原永年，前田伸司，山崎利雄，後藤義孝，小野寄菊夫：*Mycobacterium avium*の低pH環境下でのアンモニア産生について. 第83回実験結核研究会；千葉，2013年3月.
- 102) 堀田康弘，土井教生：抗結核薬および抗HIV薬の薬物代謝酵素系ならびに薬物トランスポーターに対する作用に関する基礎検討. 第83回実験結核研究会；千葉，2013年3月.



### 3. 対策支援部

部長：小林 典子

#### 概要

対策支援部は、企画・医学科、保健看護学科、放射線学科の3科からなり、国、地方自治体、医療機関等が行う結核対策に対する技術的支援を担っている。主な活動として、研修による人材育成、相談対応等による対策支援、社会への普及・啓発を柱としている。

2011年3月に発生した東日本大震災に伴い、避難所で発生した事例に伴う接触者健診等の相談助言、確実な治療継続へ向けた患者支援体制の維持・継続および仮設住宅居住における発病者の早期発見を目的としたコホート検討会の開催、原発事故に伴う放射線被ばくに関する対応等、被災地保健所・医療機関に対して継続的な支援を行った。

2011～2012年度の主な実績は以下の通りである。

1. 研修：結核対策に関わる人材のわが国唯一の育成機関として、所の内外で研修を行っている。保健所および医療機関に勤務する医師、保健師、看護師、診療放射線技師、臨床検査技師、行政事務職員の他、養護教諭や施設職員等結核対策に関わる多くの職種が受講し、参加者は2011年1,820名、2012年2,440名であった。所内研修においては、東日本大震災・原発事故による電力供給不足のため、夏場の研修開催時期を変更するなどの対策を講じた。
  2. 国際結核セミナー：本セミナーでは、世界の最新情報を学びながら、それらを日本の結核対策に活かすための方策を提言してきた。2011年度は「アジアの中まん延国における結核対策」をメインテーマとし、WHO西太平洋事務所から講師を招き、西太平洋地域における結核の現状や対策の進捗状況、日本が低まん延国となるための方策を学ぶ機会とした。参加者数227名。2012年度は英国健康安全局の Ibrahim Abubakar 先生を招き、英国内の高リスク群である高罹患国からの入国者対策や IGRA の健診利用など、最新の結核対策について講演を行った。シンポジウムは、「リスクグループ」に焦点を当て、わが
- 国におけるリスクグループの概要を明らかにした上で、高齢者・社会経済的弱者・外国人・および刑事施設を対象とした早期発見対策について討議を行った。参加者数235名。
3. 全国結核対策推進会議：地域の結核問題および対策の格差を解消するため、全国各地において成果を上げている結核対策特別促進事業の報告を行い、重要な対策のあり方について協議を行った。2011年度は新しい特定感染症予防指針に示された「低まん延に向けた対策」を進める上で必要となる「日本版DOTS」「IGRA」「分子疫学」をテーマに取り上げ講演を行った。シンポジウムは「地域連携体制の構築」と題して、結核医療の質を確保しながら、患者中心の医療提供および服薬支援体制の構築について検討した。参加者数は245名であった。2012年度の本セミナーでは「潜在性結核感染症治療の考え方とその対応」をテーマに取り上げた。慢性関節リウマチをはじめとする免疫性炎症疾患の患者に対する生物学的製剤を用いた治療に際して、結核感染が疑われる場合には潜在性結核感染症治療（LTBI）が行われるようになったことから、「生物学的製剤と結核発症への対応」「LTBI治療指針（案）」「IGRA検査」について、最新情報の提供を行い、今後の対応について考える機会とした。シンポジウムでは「患者を中心とした結核医療・服薬支援体制の展開」をテーマに、DOTSを中心とした各地の取り組みを報告した。参加者280名。
  4. 世界結核デー記念フォーラム：3月24日の世界結核デーを記念して、本部との共催で開催した。2011年度は結核の新規発病者の15%を占める20～30代の若年者に焦点を当て、「若者にしのび寄る結核—どこにリスクが潜んでいるのか?!」をテーマに、若年層結核患者調査からみえる実態を通して、若者社会の中に潜む結核発病につながるリスクを捉え直し、若者間の結核の連鎖を断ち切る方策、若者に届く情



報発信や支援方法について考える内容とした。2012年度は高齢者施設や医療機関から結核集団感染の報告が増加し、厚生労働省は全国の関係機関に向けて注意喚起の通知を発した。そこで、「あせらず！あわてず！あなどらず！“現代の結核事情”」をテーマに、いまだ身近な問題である“結核”を忘れないために、認知症高齢者・非正規雇用の若者・妊婦がそれぞれ初発患者となった集団発生事例を通して、結核の感染予防について考える機会とした。

5. 結核予防地区別講習会：結核予防に従事する技術者が結核対策に必要な知識と技術を習得すると共に新しい施策の周知を図ることを目的に、毎年、全国を行政ブロックに分け、年度ごとにブロック内の各県持ち回りで開催している。各自治体において、予防計画の改訂作業が進んでいることから、2011年度及び2012年度は予防計画の実践に向けて関係者の意識と技術を高めることをねらいとして、厚生労働省・開催県とともに準備を進めた。本講習会が予防指針に明記されたこと、2005年度より休止していた北海道ブロックが再開されたことから、2012年の受講者は前年（2011年）の1,133人を大きく上回り1,750名であった。
6. 公衆衛生学会総会自由集会：集団感染対応に必要な最新情報と技術を提供し、実際の事例への対応を協議する場として、例年、総会初日に開催をしている。開催県内保健所や関係機関に案内状を送付し、2011年度117名、2012年度は96名の参加を得た。高齢者施設、遊技場、学校、産科外来で発生した集団感染事例について具体的な対応を協議した後、「IGRAの効果的な応用とその課題」をテーマに講演を行い、診断特性および判定、技術的問題と精度管理について学ぶ機会とした。
7. 公衆衛生学会総会ブース展示：結核予防会発行パンフレット「結核の常識」を基に作成したポスターを掲示してブース来訪者の関心を集め、自由集会の案内やWebを紹介するとともに、「複十字誌」等の資料を通して最新情報の提供を行った。看護系大学教員や学生、保健所職員の来訪が多いことから、複十字シール運動や「ストップ結核パートナーシップ日本」の活動を紹介し、住民を含む様々な機関の連携を基盤とした広報活動の重要性を伝えた。

8. 結核対策指導者研修修了生による全国会議：平成4年度から国の委託を受けて開始した「結核対策指導者養成研修」修了者のネットワーク構築と最新の結核対策の現状を共有する場として、毎年1回開催している。2011年は20周年を記念し、修了生から希望が多かった「結核対策の歴史」と「QFT-3G」について講演を行った。班別討議では、予防指針の中で強化すべき事項にあげられた「接触者健診」医療提供体制」「患者発見」「DOTS」について、実施可能な方策や法改正が必要な事項まで幅広い意見交換を行った。参加者は2011年41名、2012年は45名。
9. 地方自治体や医療機関等からの講師等派遣依頼を受け、講習会、結核対策委員会、コホート検討会、DOTS推進会議、集団発生対策委員会に出席し講師および助言者を務めた。東日本大震災で被災した岩手・宮城・福島県へはコホート検討会を通して助言および支援を行った。他、診査協議会、各種専門委員会、学校等非常勤講師として当所職員が計2011年度300会場、2012年度311会場へ出席した。
10. 結核対策推進会議新報の第12号（2012年3月）、第13号（2013年3月）を発行し、関係機関に新しい結核対策の動向に関する情報提供を行った。
11. 結核に関する質問や相談への対応を行っており、ホームページへのメールおよび携帯メール、電話・ファクスを通して2011年1,166件、2012年856件の相談が寄せられた。各相談には当所職員が専門的立場から回答した。集団感染および接触者健診対応については、インターネット上にバーチャルな会議室（電子会議室）を設置し、その中で特定の関係者が協議し、合意を得て早急に対応するとともに事例を蓄積する体制を整えた。

#### 報告書等

- (1) 2010年度 全国結核対策推進会議記録
- (2) 2011年度 全国結核対策推進会議記録
- (3) 2010年度 16回国際結核セミナー記録
- (4) 2011年度 17回国際結核セミナー記録
- (5) 結核対策推進会議新報 No. 12 2012年3月
- (6) 結核対策推進会議新報 No. 13 2013年3月

**企画・医学科**

結核研究所にて行う医師および臨床検査技師対象の研修の企画と運営、日本国内における各種の結核研修への協力と講師調整の他、前述の各事業の企画・運営を行った。研修の参加者数は以下のとおりである。行政、公衆衛生、臨床、研究等の様々な分野で、結核対策における医師の役割は大変重要である。保健所等行政に携わる医師は結核対策に関する幅広い知識と技術を要求されることから、2011年度より医師対策コースの講義時間を増やして内容の充実と強化を図った。結核の基礎および対策、肺結核を中心とした胸部疾患のX線読影の実習の他、複十字病院の院内DOTS見学やグループ討議を追加し、さらに講師とのディスカッションの時間を確保した。行政医師の参加がほとんどであった「胸部X線読影コース」を吸収する形で、年2回の開催とした。

また、一般呼吸器科医師を対象とした「医師臨床コース」については、複十字病院と共同で企画を行い、より臨床を重視した研修の提供に努めた。

|                 | 期間   | 2011 | 2012 |
|-----------------|------|------|------|
| 医師対策コース         | 5日間  | 53   | 40   |
| 胸部X線読影コース       | 4日間  | 23   | 18   |
| 医師臨床コース         | 3日間  | 38   | 32   |
| 結核対策指導者養成研修     | 15日間 | 6    | 7    |
| 結核対策合同アドヴァンスコース | 10日間 | 23   | 19   |
| 抗酸菌検査実習         | 5日間  | 16   | 16   |
| 地区別講習会          | 2日間  | 185  | 306  |

**保健看護学科**

結核研究所にて行う保健師および看護師等への現任教育（研修）、各自治体からの相談・対策支援、DOTS体制の強化、地域連携体制の推進、各種研修の企画協力を行った。所内研修は以下の通りである。2012年度より、「保健師対策5日間コース」を「保健師・対策推進コース」へ、「フォローアップコース」を「最新情報集中コース」へ、「合同アドヴァンスコース」を「結核対策総合コース」へ名称変更した。

|                       | 期間   | 2011 | 2012 |
|-----------------------|------|------|------|
| 保健師・対策推進コース（2回合計）     | 5日間  | 164  | 174  |
| 保健師・看護師等基礎実践コース（3回合計） | 4日間  | 238  | 234  |
| 最新情報集中コース             | 2日間  | 91   | 102  |
| 結核対策総合コース             | 10日間 | 9    | 9    |
| 地区別講習会                | 2日間  | 676  | 1019 |

所内研修参加総数 1,021 名のうち、看護師が 346 名 34%、そのうち感染管理を担当する看護師 29 名は院内感染対策や外来患者の服薬支援等に関わっていた。保健師・対策推進コースは受講者が増加し、業務担当を専任で担当する傾向がみられた。

研究活動では、日本版DOTSの強化・向上を図るため、結核看護の視点からみた地域連携構築のための研究に取り組んだ。服薬支援活動を評価していくことは、DOTSの質の向上を図るために重要な要素となっている。保健所・医療機関において、問題の把握や支援の方向性を共有することが地域連携構築の強化につながっていくものと考えられる。医療機関における外来DOTS実施状況についての実態調査を行った。

平成23年は東京都若年層結核患者実態調査委託を受け、調査分析を行った。

**放射線学科**

当科では、結核対策に携わる診療放射線技師を対象とした研修事業を主たる業務としている。研修としては、夏期研修、フォローアップコース、結核対策とX線画像、結核対策と医療監視、行政担当者研修、結核対策合同アドヴァンスコースを実施したほか、全国7地区で行われた地区別講習会で講義を行った。また、検診機関の技師を対象とした診療放射線技師研修会を開催した。各研修コースへの参加者数は以下のとおりである。

|            | 期間  | 2011 | 2012 |
|------------|-----|------|------|
| 夏期研修       | 2日間 | 11   |      |
| フォローアップコース | 2日間 |      | 11   |
| 結核対策とX線画像  | 4日間 | 1    |      |

|                     |      |     |     |
|---------------------|------|-----|-----|
| 結核対策と医療監視           | 4日間  | 6   | 6   |
| 行政担当者研修             | 4日間  | 48  | 41  |
| 結核対策合同<br>アドヴァンスコース | 10日間 | 1   | 2   |
| 地区別講習会              | 2日間  | 131 | 208 |
| 診療放射線技師研修会          | 3日間  | 50  | 58  |

また、結核予防会本部との事業として、胸部検診精度管理部会胸部画像精度管理研究会の企画・運営・データの集計解析を行った。

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

<定期刊行物>

- 1) Shimouchi A, Ohkado A, Matsumoto K, Komukai J, Yoshida H, Ishikawa N: Strengthened tuberculosis control programme and trend of multidrug resistant tuberculosis rate in Osaka City, Japan. WPSAR Vol. 4, No. 1, 2013 | doi: 10. 5365/wpsar. 2012. 3. 4. 015.

#### 2. 和文発表

<定期刊行物>

- 1) 松本健二, 辰巳朋美, 有馬和代, 甲田伸一, 吉田英樹, 神谷教子, 下内 昭: 環境要因が影響した結核集団感染の1例. 結核. 2011; 86: 487-491.
- 2) 石川信克: 低蔓延, さらに結核制圧を目指して. 第86回日本結核病学会総会「包括的結核対策50年を記念してー低蔓延化へ向けてー」国立病院機構・結核予防会・厚生労働省合同シンポジウム. 結核. 2011; 86: 907-909.
- 3) 石川信克: 結核は現代病. 東京医師歯科医師協同組合 TMDC MATE. 2011; 264: 24.
- 4) 加藤誠也: 結核に関する特定感染症予防指針の改正について 予防指針に基づいた結核対策. 保健師・看護師の結核展望. 2011; 97: 14-18.
- 5) 永田容子: Tea Break DOTS スタディツアー in 台湾. 保健師・看護師の結核展望. 2011; 97: 99-103.
- 6) 加藤誠也, 小林典子, 永田容子, 浦川美奈子: 特集②院内 DOTS の実施状況. 保健師・看護師

の結核展望. 2011; 98: 45-54.

- 7) 星野 豊: 放射線管理・防護・計測研究委員会活動報告. 日本放射線技術学会東京部会雑誌. 2011; No. 119: 41.
- 8) 石川信克: 結核検診の現状と課題ー学校検診簡易化の方向ー. 小児科臨床. 2011; 64: 1393-1397.
- 9) 石川信克: 小・中学校における学校検診は簡易化の方向. 複十字. 2011; 臨時号: 14.
- 10) 加藤誠也: 結核に関する特定感染症予防指針の改訂. 複十字 2011; 339; 6-7.
- 11) 石川信克: 静かに流行る結核と最近の対策について. 複十字. 2011; 340: 2.
- 12) 下内 昭: 「結核の統計 2011」を」どう読むかー地域の結核対策の課題を見つけるー. 複十字. 2011; 341: 8-9.
- 13) 工藤翔二, 加藤誠也, 重藤えり子, 渡辺 彰: 座談会 結核診療の危機的状況を考える. 呼吸. 2011; 30: 9-19.
- 14) 松本健二, 三宅由紀, 有馬和代, 小向 潤, 團野 桂, 吉田英樹, 廣田 理, 寺川和彦, 下内 昭: 接触者健診における発病例の件等. 結核: 2012; 87: 35-40.
- 15) 永田容子, 工藤恵子: 結核医療における看護職の意識と役割ー第86回総会ミニシンポジウム. 結核. 2012; 87: 71-81.
- 16) 石川信克, 長山直弘他: 結核から見た日本-結核問題, 結核対策から日本の社会, 保健医療のあり方を考えるー第86回総会シンポジウム. 結核. 2012; 87: 367-381.
- 17) 稲垣智一, 加藤誠也, 伊藤智朗, 伊藤邦彦, 重藤えり子, 味澤 篤, 阿彦忠之: 結核医療体制の整備ー第86回総会シンポジウム. 結核. 2012; 87: 421-432.
- 18) 松本健二, 有馬和代, 小向 潤, 團野 桂, 吉田英樹, 廣田 理, 甲田伸一, 寺川和彦, 下内 昭: 大阪市における結核患者と喫煙. 結核. 2012; 87: 541-547.
- 19) 加藤誠也, 伊藤邦彦, 高鳥毛敏雄, 大角晃弘, 田中慶司, 石川信克: 低まん延状況下の結核医療体制. 結核. 2012; 87: 577-584.
- 20) 松本健二, 小向 潤, 吉田英樹, 廣田 理, 甲田伸一, 寺川和彦, 下内 昭: 大阪市における喀痰塗抹陽性肺結核患者の DOTS zissi 状況と治療成績. 結核. 2012; 87: 737-741.

- 21) 永田容子, 浦川美奈子, 小林典子, 加藤誠也 : 4. 院内 DOTS 業務に対する患者の理解度・満足度に関する調査—第 87 回総会シンポジウム. 結核. 2012 ; 87 : 802—804.
  - 22) 加藤誠也, 鎌田有珠 : 続・医療提供体制の整備—第 87 回総会シンポジウム. 結核. 2012 ; 87 : 809—819.
  - 23) 小林典子 : 特集②地域連携体制の整備に向けた取り組み その概要. 保健師・看護師の結核展望. 2012 ; 99 : 39—41.
  - 24) 加藤誠也 : トピックス 診療報酬改定と結核医療提供. 保健師・看護師の結核展望. 2012 ; 99 : 100—104.
  - 25) 永田容子 : Tea Break 最悪のシナリオを描こう. 保健師・看護師の結核展望. 2012 ; 99 : 102—121.
  - 26) 加藤誠也 : 特集①結核展望 100 号を迎えて はばたく結核対策—近年の対策変遷を踏まえて. 保健師・看護師の結核展望. 2012 ; 100 : 20—24.
  - 27) 小林典子 : 特集①結核展望 100 号を迎えて 日本の結核対策における保健看護活動 50 年の歩み. 保健師・看護師の結核展望. 2012 ; 100 : 25—30.
  - 28) 石川信克 : 特集③結核対策と国際協力 保健師・看護師の出番. 保健師・看護師の結核展望. 2012 ; 100 : 97—101.
  - 29) 永田容子 : 特集③結核対策と国際協力 保健看護学科と国際協力. 保健師・看護師の結核展望. 2012 ; 100 : 102—107.
  - 30) 永田容子 : 特集第 20 回呼吸器フォーラム②講演 結核の患者支援—日本版 DOTS の展開—. 健康管理. 保健文化社, 東京, 2012 ; 697 : 24—35.
  - 31) 星野 豊 : 放射線管理・防護・計測研究委員会活動報告. 日本放射線技術学会東京部会雑誌. 2012 ; No.121 : 71.
  - 32) 加藤誠也 : 日本版 DOTS の進展. 複十字. 2012 ; 342 : 4—5.
  - 33) 加藤誠也 : 学校における結核対策マニュアルについて. 複十字. 2012 ; 345 : 8—9.
  - 34) 石川信克 : 結核予防週間によせて—高齢者結核への取り組み. 複十字. 2012 ; 346 : 2—3.
  - 35) 石川信克 : 健康づくり Q&A 結核の予防と注意点. 月刊健康づくり. 2012 ; 414.
  - 36) 石川信克 : 結核に注意. ステラ MOOK『NHK ラジオあさいちばん 健康ライフ』. 2012.
  - 37) 石川信克 : 結核は現代の病気. 健康新聞. 2012 ; 2040 : 2—3.
  - 38) 加藤誠也 : 結核健診目的の胸部 X 線撮影. 日本医事新報. 2012 ; 4592 : 56—57.
  - 39) 加藤誠也 : 医療従事者の BCG 接種. 日本医事新報. 2012 ; 4626 : 60—61.
  - 40) 石川信克 : お金のかからない健康づくり. 健康のしおり. 2013 ; 1 : 4—5.
  - 41) 石川信克 : 矯正施設における結核のリスクと対策の考え方. 矯正医学. 2013 ; 61 : 33—56.
  - 42) 下内 昭 : 大阪市の「西成区構想」とわが国の結核対策の課題. 公衆衛生. 2013 ; 77 : 136—142.
- <報告書等>
- 1) 星野 豊 : 平成 22 年度胸部画像精度管理研究会「評価結果の集計と技術的事項について」報告書. 結核予防会胸部検診対策委員会精度管理部会. 2011 年 5 月 ; 1—4.
  - 2) 石川信克 : 総括研究 地域における効果的な結核対策の強化に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」(研究代表者 石川信克) 平成23年度総括・分担研究報告書. 2012年3月 ; 1—10.
  - 3) 石川信克 : 医学的および社会的ハイリスク者の結核対策. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」(研究代表者 石川信克) 平成23年度総括・分担研究報告書. 2012年3月 ; 13—75.
  - 4) 下内 昭 : 対策評価を通じた対策強化手法の確立. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」(研究代表者 石川信克) 平成 23 年度総括・分担研究報告書. 2012 年 3 月 ; 188—243.
  - 5) 小林典子 : 日本版 DOTS の技術強化. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業. 「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研



- 究」(研究代表者 加藤誠也)平成23年度総括・分担研究報告書. 2012年3月;124-136.
- 6) 小林典子:日本版DOTSの技術強化. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業.「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也)平成21~23年度総括・分担研究報告書. 2012年3月;136-154.
- 7) 加藤誠也:院内DOTS業務量調査. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業.「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也)平成21~23年度総括・分担研究報告書. 2012年3月;190-197.
- 8) 星野 豊:平成23年度胸部画像精度管理研究会「評価結果の集計と技術的事項について」報告書. 結核予防会胸部検診対策委員会精度管理部会. 2012年5月;1-4.
- 9) 石川信克:総括研究 地域における効果的な結核対策の強化に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」(研究代表者 石川信克)平成24年度総括・分担研究報告書. 2013年3月;1-14.
- 10) 石川信克:医学的および社会的ハイリスク者の結核対策. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」(研究代表者 石川信克)平成24年度総括・分担研究報告書. 2013年3月;17-53.
- 11) 下内 昭:対策評価を通じた対策強化手法の確立. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」(研究代表者 石川信克)平成24年度総括・分担研究報告書. 2013年3月;135-142.
- 12) 小林典子:日本版DOTSの強化・向上. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究」(研究代表者 加藤誠也)平成24年度総括・分担研究報告書. 2013年3月;134-143.
- <単行本>
- 1) 永田容子:(分担):II-2 感染症. 国際看護・国際保健,初版,丸井英二 森口郁子 李 節子編. 弘文堂,東京,2012年1月:29-33.
- 2) 森 亨,加藤誠也,阿彦忠之,御手洗聡,永田容子,内村和宏:感染症法における結核対策 — 保健所・医療機関等における対策実施の手引き — 平成24年度版. 公益財団法人結核予防会,2012年.
- 3) 阿彦忠之,猪狩英俊,小栗豊子,加藤誠也,重藤えり子,成田友代,御手洗聡,森 亨,森下宗彦,山岸文雄,吉川公章:結核診療ガイドライン(改訂第二版). 日本結核病学会編. 南江堂,2012年
- 4) 小林典子(分担):第4章各論3-最近の結核に対する保健師活動. ふみしめて70年. 一般財団法人日本公衆衛生協会,東京,2013年2月:244-245.
- 5) 永田容子:(分担):第4章各論3-日本版DOTS(ドッツ)戦略. ふみしめて70年. 一般財団法人日本公衆衛生協会,東京,2013年2月:246-247.
- II. 学会発表・講演**
1. 国際学会
- 1) Mori T, Kobayashi N, Nagata Y: Key drivers ensuring patient adherence. (in: Symposium: Essentials in community-based tuberculosis treatment delivery). 3<sup>rd</sup> Asia Pacific Region Union Conference; Hong Kong, July 2011.
2. 国内学会
- 1) 石川信克:講演「低まん延さらに結核抑圧を指して」. 第86回日本結核病学会総会;東京,2011年6月.
- 2) 岡田全司, 金丸典子, 喜多洋子, 林 清二, 小林信之, 切替照雄, 豊田恵美子, 下内 昭, 加藤誠也, 星野齊之, 小向 潤:本邦における外国人結核に対する調査研究. 第86回日本結核病学会総会;東京,2011年6月.
- 3) 永田容子, 山内祐子, 小林典子, 加藤誠也, 森亨:結核看護システム: I. リスク評価のあり方. 第86回日本結核病学会総会;東京,2011年6月.
- 4) 石川信克:第2回結核予防会事業所学術発表

- 会；東京，2011年6月。
- 5) 下内 昭：結核院内感染対策について。第66回日本呼吸器学会北陸支部合同北陸地方会；新潟，2011年6月。
  - 6) 星野 豊：「サーベイメータの取扱いと測定値の考え方・原発事故による放射性物質の飛散と今後－暫定規制値の意味－」（放射線管理・防護・計測研究委員会）。日本放射線技術学会東京部会第163回技術フォーラム；東京，2011年8月。
  - 7) 石川信克：講演「最近の結核対策、結核研究への挑戦～日本の結核制圧を目指して～」。第9回長崎感染症研究会；長崎，2011年9月。
  - 8) 石川信克：講演「これからの結核対策と健康づくり」。第30回長野県婦人会 信州婦人健康の集い；長野，2011年9月。
  - 9) 永田容子：台湾の結核対策とDOTS。国際看護研究会第14回学術集會；東京，2011年9月。
  - 10) 小林典子，山内祐子，永田容子，加藤誠也，森亨：『結核看護システム』のこれからⅠ：今後の取り組み。第70回日本公衆衛生学会総会；秋田，2011年10月。
  - 11) 永田容子，浦川美奈子，小林典子，山内祐子，加藤誠也，森亨：結核患者の医療機関連携に関する調査。第70回日本公衆衛生学会総会；秋田，2011年10月。
  - 12) 石川信克：第70回日本公衆衛生学会；秋田，2011年10月。
  - 13) 徳永 修，永井仁美，加藤誠也：小児結核症例実態調査に関する報告－1 その症例背景に関する検討。第70回日本公衆衛生学会総会；秋田，2011年10月。
  - 14) 永井仁美，徳永 修，加藤誠也：小児結核症例実態調査に関する報告－2 その診断・治療に関する検討。第70回日本公衆衛生学会総会；秋田，2011年10月。
  - 15) 石川信克：講演「高齢者結核の現状と対策」。結核研修会（山形県庄内保健所）；2012年3月。
  - 16) 石川信克，河津里沙：「DOTSのエンパワメント効果に関する検討」。第87回日本結核病学会総会；広島，2012年5月。
  - 17) 加藤誠也：座長。シンポジウム「続・結核医療体制」。第87回日本結核病学会総会；広島，2012年5月。
  - 18) 永田容子，山内祐子，小林典子，加藤誠也，森亨：結核看護システムの活用：Ⅰ.看護の視点からみたDOTS推進への提言。第87回日本結核病学会総会；広島，2012年5月。
  - 19) 永田容子，浦川美奈子，小林典子，加藤誠也：3. 院内DOTS業務に対する患者の理解度・満足度に関する調査。第87回日本結核病学会総会シンポジウム1；広島，2012年5月。
  - 20) 星野 豊：「市民が不安に思う低線量被ばくにどう応えるか・放射性物質の食品汚染の概要と課題」（放射線管理・防護・計測研究班）。日本放射線技術学会東京部会第173回技術フォーラム；東京，2012年8月。
  - 21) 小林典子，浦川美奈子，永田容子，加藤誠也，有馬和代，濱口由子，島村珠枝：服薬支援者育成教材の開発とその評価。第71回日本公衆衛生学会総会；山口，2012年10月。
  - 22) 永田容子，山内祐子，浦川美奈子，小林典子，加藤誠也，森亨：結核看護システム：Ⅰ.看護の視点からみた地域連携について。第71回日本公衆衛生学会総会；山口，2012年10月。
  - 23) 石川信克：講演「矯正施設における結核リスクと対策の考え方」。第59回日本矯正医学総会；東京，2012年10月。
  - 24) 星野 豊：「個人モニタリングの原理とガラスバッジの取扱い・放射線測定器の校正と実用」（放射線管理・防護・計測研究班）。日本放射線技術学会東京部会施設見学および放射線管理セミナー；茨城，2012年11月。
  - 25) 星野 豊：「結核対策の動向と効果的な患者発見」。結核対策放射線技師コース研修会；福島，2012年12月。
  - 26) 加藤誠也：特別講演「日本の結核対策と今日的課題」。第51回千葉県公衆衛生学会；千葉，2013年2月。
  - 27) 永田容子，山内祐子，浦川美奈子，小林典子，加藤誠也，森亨：結核服薬支援活動から見た地域連携。第88回日本結核病学会総会；千葉，2013年3月。
  - 28) 永田容子：4. 明日の結核医療において保健・看護医療職はどうあるべきか？。第88回日本結核病学会総会シンポジウム1；千葉，2013年3月。
  - 29) 石川信克：第88回日本結核病学会総会；千葉，2013年3月。

## 4. 国際協力部

部長：山田 紀男

### 概要

国際協力部（企画調査科・国際研修科）は、結核対策分野の国際協力を結核予防会国際部や他の部署と協力して実施している。効果的な結核対策推進のための技術支援、研修、研究、国際機関との連携等の活動を行っている。

### 技術支援活動

途上国における有効な結核対策システムの導入普及のため、結核予防会国際部と連携し各地で結核対策支援を実施している。対策支援は、独立行政法人国際協力機構（JICA）の対策支援プロジェクト、外務省日本 NGO 連携無償資金協力、結核予防会、TBCTA（WHO, US-CDC, オランダ結核予防会等）が、世界規模の結核対策技術支援連合を構築したもので、予防会本部とともに参画している。活動資金は主に USAID による。）による結核対策支援プログラム(2009年まで TBCAP： The Tuberculosis Control Assistance Program、2010年より TBCARE)などを通じて実施している。医師や臨床検査技師などの専門家派遣、助言などを通じてプロジェクト・プログラムの計画から評価に渡る技術支援活動を行っている。近年の技術協力の特徴として、1990年初頭より推奨されてきた DOTS を中心とする結核対策に加え、薬剤耐性・HIV 合併結核など新たな問題への対応（MDR 対策、TB・HIV 連携）、一般保健システム強化との連携などが含まれる 2006年に策定された新結核戦略に基づき、技術支援を行っていることである。さらに、発展途上国の結核疫学状況の把握と対策効果評価のための疫学調査に関する技術支援と研究が重要課題の一つとなっている。このため、技術支援は国際協力部所属員だけでなく、他の部署の協力を得て実施している。

### 研修活動

1963年より国際研修を実施している。本報告書該当期間では、途上国における結核対策担当者を対象

とした2つの JICA 集団研修コース（ストップ結核アクション研修、DOTS 拡大のための結核菌検査コース）と、個別研修を実施した。また、途上国で研修を行う移動セミナーを実施している。以上のような途上国の対策担当者を対象とした研修とともに、将来結核分野の国際協力を担う日本人専門家を養成するための研修も実施している。

### 国際機関との連携

各地での技術支援や研修活動とともに、世界保健機関の協力組織、StopTB Partnership の技術支援メカニズムである TBTEAM、TBICA、ストップ結核パートナーシップや国際結核肺疾患予防連合のメンバーとして、国際的なレベルでの指針・マニュアルの作成等への技術支援活動も行っている。MDG 等目標達成を評価することなど世界の結核問題の正確な把握の必要性から、結核薬剤耐性サーベイ、結核有病率調査などの疫学調査、世界の結核問題の動向の推定に関する技術支援があり、WHO Global Task Force on TB Impact Measurement のメンバーとなっている。

### 研究活動

上記技術支援活動と連携した対策的研究、疫学研究を実施している。結核研究所優先課題プロジェクトの一つである「疫学調査技術支援プロジェクト」の運営を国際協力部が担当している。また 1995年よりタイ国チェンライ県を中心として実施している HIV 合併結核に関する国際共同研究を、現在国際協力部研究員が担当し実施している。

## 業績

### 調査・研究

#### I. 途上国現地での技術支援活動

本報告書該当期間中の対策支援を行ったプロジェクト及び共同研究を表1で示した。そのうち以下について概要を報告する。



1. カンボジア国における「JICA 全国結核有病率調査を中心とした結核対策強化プロジェクト」

2009年7月に「質が高く維持可能な結核プログラムが全国で実施される」をプロジェクト目標とした結核対策フェーズIIが終了し、2009年12月より、「全国結核有病率調査を中心とした結核対策強化プロジェクト(JICA)」が開始された。結核研究所は、このJICAプロジェクトに加え、TBCAP、TBTEAM等を通じて、結核有病率調査の計画策定・実施に必要な技術の向上(レントゲン撮影・読影、培養)の技術支援を行っている。調査では、これまでの途上国で一般的に利用されてきた塗抹検査以外に、レントゲンによる診断、培養による診断が活用されるため、有病率調査を通じて対策強化が行われることもJICAプロジェクト目標となっている。本調査は、サンプリングによって選ばれた62箇所で15歳以上の住民を対象(総対象者数約4万人)にレントゲン検査により結核疑いをスクリーニングし、結核菌検査(塗抹、培養、同定等)を実施し、人口1万人あたり結核菌陽性結核有病率を推定するものである。実地調査は、2010年12月に開始され、2011年9月までに終了した。2002年の調査結果に比して塗抹陽性結核有病率は38%減少し、DOTSを中心とした結核対策の効果が示された。

2. ミャンマー国における「JICA 主要感染症対策プロジェクト」

JICA 主要感染症対策プロジェクトの結核分野で、国家結核対策プログラムの運営能力及びデータ管理能力の強化を通じ、中心都市であるヤンゴンとマンダレーのDOTS(直接監視下短期化学療法)による患者発見及び治療活動の向上を目的としている。2011年度(フェーズ1延長最終年度)においては全国結核有病率調査の分析、医師会を対象とした官民連携促進、検査ネットワーク拡大、2012年度(フェーズ2初年度)からはオペレーショナルリサーチ(Community DOTS, 民間薬局からの患者紹介)を基とした患者発見モデル構築事業、モニタリング評価強化(ストップ結核ストラテジーに基づくデータ管理、GIS)等への技術支援を実施した。

3. インドネシア国における「JICA 結核対策プロジェクト」

インドネシアの年間発生結核患者推定数は52.8万(2007年)(WHO、2009年)である。地方分権化に適用した結核菌検査精度管理のシステムを構築することを目的に、2008年10月より2011年10月までの3年間実施した。その成果を踏まえ、2011年10

月よりTBCAREプロジェクトとして、精度管理システムの地域的拡大を実施している。

4. フィリピン国における「マニラ首都圏都市貧困地区における結核対策プロジェクト」、「マニラ首都圏都市貧困地区における結核感染・発病予防モデルプロジェクト」

貧困層が存在する都市部に焦点を当てたNGO間、NGO 政府保健システム間の連携促進を通じて都市部貧困地域(マニラ首都圏のトンド・パヤタス地区)の結核問題改善のためのプロジェクト「フィリピン国マニラ首都圏都市貧困地区における結核対策プロジェクト」を外務省日本 NGO 連携無償資金と予防会複十字シール募金を活用し2008年5月より2011年5月の期間実施し、事業開始前と比較して患者発見数の増加、治療成功率85%以上、治療脱落率5%以下という指標を達成した。2011年6月よりマニラ首都圏マニラ市トンド地区・ケソン市パヤタス地区を対象とし結核感染予防・治療モデル(一般住民の決結核知識に関する啓発、接触者検診、再治療患者への薬剤感受性検査、HIV感染者への結核早期診断治療の仕組みの構築、院内感染対策等)の実施を目標とする「フィリピン国マニラ首都圏都市貧困地区における結核感染・発病予防モデルプロジェクト」(JICA 草の根技術協力事業/複十字シール募金)を実施している。

5. ザンビア国における「住民主導による結核/HIV コミュニティ DOTS 対策プロジェクト」、「住民参加による結核診断・治療支援モデル拡大プロジェクト」

HIV 合併結核の頻度が高いザンビア国ルサカ郡バウレニ地区を対象に、住民参加型の結核早期発見治と結核のリスクともなる栄養・貧困問題改善のための「住民主導による結核/HIV コミュニティ DOTS 対策プロジェクト」を、外務省日本 NGO 連携無償資金と予防会複十字シール募金を活用し2008年8月から2012年3月の期間実施した。結核診断改善としてはレントゲンと培養検査を活用した。同地域で発見される患者数は開始前に比して増加、結核患者のHIV検査の実施、症状出現から受診までの遅れ及び受診から治療開始までの遅れが減少、治療成績が改善しプロジェクト目標が達成された。2012年4月より、ルサカ郡内の3地区(住民約25万人)を対象に結核早期発見、診断治療体強化(結核ボランティアによる結核啓発活動及び治療支援の提供、適切なレントゲン診断やモニタリング評価機能強化等の保健所における適切な診断・管理の提供)を目標とした「住民参加による結核診断・治療支援モデル拡大



国際協力部

プロジェクト」(JICA 草の根技術協力事業/複十字シール募金)を実施している。

表 1 結核研究所国際協力部が技術支援したプロジェクト及び共同研究活動(2011年-2012年度)

| 国名      | プロジェクト名                            | 期間                           |
|---------|------------------------------------|------------------------------|
| カンボジア   | JICA 全国結核有病率調査を中心とした結核対策強化プロジェクト   | 2009年12月～2013年1月             |
|         | CATA-JATA モデルプロジェクト                | 2005年～                       |
|         | TBCAP 国別プロジェクト TBCARE 国別プロジェクト     | 2006年10月～2010年9月<br>2010年9月～ |
|         | JATA 海外活動拠点                        | 2008年～                       |
| インドネシア  | JICA 結核対策プロジェクト                    | 2008年10月～2011年10月終了          |
|         | TBCARE プロジェクト                      | 2011年10月～                    |
| バングラデシュ | 結核研究所結核対策推進研究                      | 1986年～                       |
| タイ      | 結核研究所国際共同研究                        | 1995年～                       |
|         | JATA 支援活動                          | 2009年～                       |
| フィリピン   | マニラ首都圏都市貧困地区における結核対策プロジェクト)        | 2008年5月～2011年5月              |
|         | マニラ首都圏都市貧困地区における結核感染・発病予防モデルプロジェクト | 2011年6月～                     |
|         | JATA 海外活動拠点                        | 2008年8月～                     |
| ミャンマー   | JICA 主要感染症対策プロジェクト                 | 2005年1月～                     |
| ザンビア    | 住民主導による結核/HIV コミュニティDOTS 対策プロジェクト  | 2008年8月～2012年3月              |
|         | 住民参加による結核診断・治療支援モデル拡大プロジェクト        | 2012年4月～                     |
|         | JATA 海外活動拠点                        | 2008年12月～                    |
| アフガニスタン | JICA 結核対策プロジェクト II                 | 2009年10月～2014年9月             |
| ネパール    | JATA 支援活動                          | 2008年～                       |

II. 研修活動

1963年に始まった結核国際研修は2012年に50年目を迎えたが、本研修は、時代と共に変化する結核問題や対策指針にあわせ常に内容の改訂を行っている。

1. 国際研修の業務実績

過去2年間に実施した集団研修3コースの日本を含む研修生派遣国は以下の通りで、計45名が卒業した。

|                         | 年度        | アジア | アフリカ | 他地域 | 日本 | 総計 |
|-------------------------|-----------|-----|------|-----|----|----|
| ストップ結核アクション研修           | 2011      | 5   | 5    | 0   | 5  | 12 |
|                         | 2012      | 8   | 7    | 0   | 2  | 17 |
| STOP TB HIV・耐性結核対策菌検査研修 | 2011      | 5   | 3    | 0   | 1  | 9  |
|                         | 2012      | 5   | 2    | 0   | 0  | 7  |
| 総計                      | 2011-2012 | 23  | 17   | 0   | 5  | 45 |

(1) ストップ結核アクション研修 (JICA 委託、WHO 西太平洋事務所・アメリカ疾病対策センター共催、研修期間：12週間、研修卒業生29名/2011-12)

本研修は1963年より開始され、その間に対象とする講義内容が大きく変化してきた。外科治療や病理学的手法から、公衆衛生アプローチ、DOTS 戦略へと国際的な結核対策の潮流に従い講義を実施し、現在は現在の各国の結核対策の問題分析やオペレーショナル研究の計画案作成を実施し、将来的な対策の改善点を提示するための技術習得を主たる目的とした研修を実施している。内容は、各国の結核対策の現状に関する発表、結核に関する疫学、免疫学、治療学、細菌学を始め、X線写真や結核菌塗抹検査の精度管理、さらには結核菌塗抹検査の実習など多岐に渡った。過去の研修実施の経験より研修員が疫学の概念習得に相当の時間を要することが認識されていることから、基礎疫学の講義及び演習の強化を図っている。本研修の特徴の一つは、当研究所の職員だけでなく、途上国の結核対策の各分野の専門家からの経験を活用していることがある。外部からの講師として、米国 CDC による「基礎疫学とオペレーショナル研究」や、結核胸部疾患国際連合 (UNION) や世界基金の講師による「結核 HIV とオペレーショナル研究」の講義など、オペレーショナルリサーチ計画案作成に関連する技術をそれぞれのエキスパートの経験共有を通して学んだ。また、世界保健機関 (WHO) とオランダ結核予防会からは、私的医療機関との連係 (public-private mix, PPM) や多剤耐性結核対策など高度な結核対策の取り組みに関する講義が行われ、途上国で将来必要な取り組みを先行国での実績を通して研修した。途上国で今後必要とされる技術・方策は、先進国のそれに近くなる方向にあるので、日本の結核対策を含む保健医療の現状を、講義と視察により学んだ。このような研修を通じ、現在の各国の結核対策における問題発見、重要な疑問点の発見、それらを解決するためのオペレーショナルリサーチの計画案作成し発表を行った。

(2) 結核菌検査研修「STOP TB HIV・耐性結核対策菌検査研修」(JICA 委託、WHO 西太平洋事務所共催、研修期間：9 週間、研修卒業生 16 名/2011-12)

結核検査担当者を対象とした当コースは、1972 年から始まり、のべ 308 名の研修生が修了している。結核対策における結核検査指導者養成を目的として、結核菌喀痰塗抹検査精度管理・検査室のマネージメントを中心に、コースで開発された独自のマニュアル及び GLI (Global Laboratory Initiative : WHO 下部組織)で開発された世界標準 SOP (標準作業手順書)を用いて実施している。教授法・トレーニング実施法など指導者として帰国後必要となる実践的内容を数多く含み、単なる検査技術向上に留まらない内容が盛り込まれている。また、2009 年度より時代のニーズに合わせ、最新の結核菌培養等の技術研修、懸案である多剤耐性結核対策の基本知識と技術等を強化し、遺伝子検査法も含んだ内容とした。

### (3) 他本邦研修

将来結核分野で国際協力を担う日本人専門家を養成するための研修を実施している。

2011 年度：沖縄県看護協会 (2 回)、国私立大学 (1 回)、厚生労働省試験研究機関 (3 回) など他団体の国際研修カリキュラムに盛込まれた結核、HIV 関連事項について、研究所にその個別研修が依頼され(計 9 回)、研究所もしくは実施機関で講義を実施した (92 名受講)。

2012 年度：沖縄県看護協会 (2 回)、国私立大学 (1 回)、厚生労働省試験研究機関 (2 回) など他団体の国際研修カリキュラムに盛込まれた結核、HIV 関連事項について、研究所にその個別研修が依頼され(計 6 回)、研究所もしくは実施機関で講義を実施した (75 名受講)。

### (4) 移動セミナー

<2011 年度>

#### ① バングラデシュ国：

バングラデシュでは結核菌塗抹検査外部精度評価 (EQA) ネットワークは構築されているが、その活動の中心的位置付けにあるコントローラー (二次チェック実施者) の役割及び技術が脆弱である事がこれまでの JICA、WHO、前年度 RIT 移動セミナーの報告等において指摘されている。この背景を踏まえ、全国の EQA 従事者を対象に、EQA コントローラーの技術強化・標準化の課題に取り組んだ。

また、これとは別にダッカ市内で結核都市結核のワークショップを行った。対象は結核診療の関係者諸団体 (NTP、NATAB、WHO、BRAC、Shyamoli

地区の保健所等) となり、各パートナー団体が実施している結核対策プログラムの進捗状況を発表し、結核疫学・治療結果・紹介システムについて情報共有した。

#### ② ケニア国：

ケニア国公衆衛生省ハンセン病・結核・肺疾患対策課 (DLTLD) 及び国家結核リファレンスラボラトリー (CRL) は、結核対策に不可欠な喀痰塗抹検査の質の向上、全国的な検査精度管理システム強化に取り組んでいる。この取り組みを支援すべく、移動セミナーを DLTLD・CRL と共催した。本セミナーでは、インドネシア国での喀痰塗抹検査外部精度評価 (EQA) 構築の経験を紹介するとともに、各参加者の取り組みを共有し、EQA の意義とその理解を増進すること、また、参加者との意見交換を通じてコミュニティレベルにおける結核診断・結核治療の在り方や EQA の果たす役割・重要性についての理解を深めることを目的とした。結核予防会は昨年 2011 年 3 月より結核対策アドバイザーを派遣しており、本セミナーは同専門家と協力して開催した。

#### ③ ガーナ国：

結核-HIV/AIDS、コミュニティ活動による結核患者発見並びに治療管理、及びサーベイランスデータの利用に関するワークショップを開催した。国家結核事業、グレーターアクラ州保健局、この他周辺地区の結核対策に関わる担当官等 17 名の参加を得、活発な議論が行われた。ガーナにおいてもコミュニティボランティアを利用した患者発見並びに治療管理を実施しており、治療成功率は 87%と高い。ガーナに於いては 2013 年 1 月を目途として全国結核有病率調査の実施が予定されており、サーベイランスデータと有病率調査データとの比較分析についても討議した。

<2012 年度>

#### ① エチオピア国：

エチオピアは結核高蔓延国の一つである。年間約 300 万人が感染症に罹患し、全疾患発生数の 45%を占めており、結核や感染症対策における効果的サーベイランスシステムの強化が求められている。この取り組みを支援すべく、エチオピア北部のアムハラ州において、結核プログラム及び感染症サーベイランス関係者を対象として、サーベイランスシステムの強化に関する結核国際移動セミナーをアムハラ州保健局 (ARHB) 結核プログラム及び健康危機管理課 (PHEM) と共催した。本セミナーでは、結核や

感染症対策におけるサーベイランスシステムの強化に関して、アムハラ州の現状の共有、サーベイランスシステムとオペレーショナルリサーチの活用事例や、日本でのサーベイランスシステム構築の経験の紹介、さらに参加者との意見交換を通じて、理解と議論を深めることを目的とした。結核予防会は、2012年6月より JICA 感染症対策プロジェクトのチーフアドバイザー／感染症対策専門家を派遣しており、本セミナーは同専門家と協力して開催した。

② ケニア国：

ケニア国は結核診断効率の上から、国家結核対策政策に蛍光顕微鏡による診断の導入が示され、トレーニングによる技術の標準化や標準技術指針改訂化など具体化が推し進められている。このことを踏まえ、昨年次には当該セミナーを通して蛍光顕微鏡検査技術標準化を支援した。この経験を踏まえ、ケニア国はこれまでの塗抹検査技術ガイドブックの見直しを図り、そのガイドブックの改訂版刊行に取り組んでいる。今回ケニア国側より塗抹検査技術指針改訂版刊行に寄与することが期待され、この取り組みを支援する為にケニア国公衆衛生省ハンセン病・結核・肺疾患対策課 (DLTLD) 及び国家結核リファレンスラボラトリー (CRL) と共に国際結核移動セミナーを開催した。結核予防会は2011年3月より2013年3月まで、結核対策アドバイザーを派遣していたが、本セミナーは同専門家と協力して開催した。

③ ネパール国：

ネパールでは有病率調査及び患者発見向上のため、結核診断技術の向上が求められている。具体的には、培養・同定技術の向上、および疫学的知識の理解が必要である。有病率調査においては、有症状受診者に対する外来での検査よりも、検体内の菌量が少なく検体数も膨大になるため、それに対応する技術も求められる。本セミナーでは、このような目的の研修として、ネパール国立結核センター検査室 (NTC) と NGO 組織 GENETUP に所属する検査技師を対象に、培養検査技術の向上のための2日間の集中研修と7日間の分離培養についてオンザジョブ研修を行った。また、有病率調査の基礎知識と有病率調査における結核菌検査の意義についての講義も行った。

④ バングラデシュ国：

バングラデシュでは結核菌塗抹検査外部精度評価 (EQA) ネットワークは構築されているが、その活動の中心的な位置付けにあるコントローラー (二次チェック実施者) の役割及び技術が脆弱である事を

踏まえ、全国の EQA 従事者を対象に、EQA コントローラーの技術強化・標準化の課題に取り組んだ。

また、都市部での結核対策強化は重要な課題であるため、ダッカ市内で結核都市結核のワークショップを行った。対象は結核診療の関係者諸団体 (NTP、NATAB、WHO、BRAC、縫製工場協会、ダッカ市、NGO 等) となり、各パートナー団体が実施している結核対策プログラムの進捗状況を発表し、患者発見・治療結果・紹介システムについて情報共有・討議を行った。

(5) 派遣専門家研修事業

将来結核分野で国際協力を担う日本人専門家を養成するための研修を実施している。2011年及び2012年度は、3名に対し研修を実施した。研修終了後、マダガスカルへ研究協力・対策支援等で派遣された。

<2011年度>

① 医師1名 (期間：平成23年5月9日から同年8月5日)

結核対策に関する知識・技術 (結核の現状、疫学、細菌学、検査法、法令、HIV 重感染問題、オペレーショナルリサーチ等) の習得を行った。特に国際研修「ストップ結核アクション研修」へ参加した。研修終了後、ザンビア国において X 線写真読影に関する指導に係る業務に従事する予定となっている。

② 臨床検査技師1名 (期間：平成23年9月12日から平成23年12月9日)

結核対策に関する基礎知識、結核菌検査技術 (塗抹・培養・薬剤感受性試験・遺伝子学的試験等) の習得を行った。JICA 国際集団研修「STOP TB-HIV・耐性結核対策菌検査研修」に研修員として参加した。研修終了後、結核国際移動セミナー (後出) の際にケニア国に短期間赴任し、結核菌塗抹検査及びその精度評価に係る技術支援を実施した。

<2012年度>

① 医師1名 (期間：平成24年5月14日から同年8月10日)

結核対策に関する知識・技術 (結核の現状、疫学、細菌学、検査法、法令、HIV 重複感染対策、オペレーショナルリサーチ手法等) の習得を行った。特に国際研修「ストップ結核アクション研修」へ参加した。研修終了後、8-11月には JICA 短期専門家としてマダガスカル共和国における HIV 予防プロジェクトに赴任し、研修期間中に作成したオペレーショナルリサーチをマダガスカル政府保健省結核課・エイズ課関係者とともに実施した。



### III. 国際機関との連携

WHO の協力組織として、研修・技術支援・研究を WHO と連携し実施している。WHO の技術諮問委員会会議（本部、西太平洋地域、南東アジア地域、東地中海地域）、DOTS 拡大ワーキンググループ、結核対策インパクト測定 Task Force 等に参加し技術支援を行った。世界の結核対策推進を支援する Stop TB Partnership については、メンバー組織であるとともに、研究所所長が西太平洋地域調整理事代表を務めている。また StopTB Partnership の技術支援メカニズム (TBTEAM) に 2008 年に登録した。

国際的な結核及びその対策に関する学術組織である IUATLD へは運営にも貢献している。研究所企画主幹がアジア太平洋地区(Asia Pacific Region)の日本国代表(council member)および学術委員会委員を務めている。結核サーベイランス及び研究に関する研究会 (Tuberculosis Surveillance Research Unit : TSRU) の加入組織として、研究発表を行うとともに運営に参画している。2012 年 4 月には東京で研究会を主宰した。2005 年から TBCTA (Tuberculosis coalitions for Technical Assistance) に参加しており、上述の TBCAP 国別プロジェクトとともに Core Project と呼ばれる横断的課題別プロジェクトへの技術支援を実施した。WHO 西太平洋事務局と、結核疫学及び対策状況について分析を行った。

### IV. その他の各国への技術支援

上述の TBTEAM を通じて、途上国への対策及び疫学調査への技術支援を実施している。2011 年度－2012 年度では、カンボジア国 (菌検査技術、レントゲン技術の向上)、ネパール国 (結核有病率調査技術支援)、モンゴル国 (結核有病率調査技術支援)、インドネシア国 (結核対策合同評価) に対して技術支援を実施した。また結核研究所は、各国の中央検査室に対して技術支援と国際的な技術指針作成のための技術支援を行う高次リファレンス検査室 (SRL : Supra-National Reference Laboratory) に指定されており、詳細はリファレンス部の報告に譲るが、2011 年度－2012 年度ではフィリピン国に対し全国薬剤耐性サーベイランスに関する技術支援を行った (継続中)。

### VI. 国際結核情報センター

各国の結核情報及びその関連分野に関する情報を収集・管理を行い、主として国際研修修了生・講師等を対象として、結核対策の重点課題等の情報を提供するためにニュースレターを年 1 回発行している。

### V. 研究活動

#### 1. 疫学調査技術支援プロジェクト

【背景・目的】2014 年にかけて、一連の有病率調査が計画されているが、技術支援のニーズがあり、結核研究所は有病率調査の経験がある。有病率調査は、疫学統計・細菌検査・レントゲン等多岐にわたる技術が必要なため、本プロジェクトは全所的体制で実施している。

本プロジェクトは疫学調査実施のための技術支援 (疫学・統計、菌検査、レントゲン検査等) とともに、技術支援と連携して以下のように結核疫学調査 (特に有病率調査) の方法論 (サンプリングデザイン、分析方法)、調査にもとづく対策インパクト評価方法の検討と調査結果を活用したインパクト評価分析の研究的活動を行うことを目的としている。

[山田紀男、太田正樹、内村和弘、星野 豊、西山裕之、菅本鉄広、松本宏子、御手洗聡、吉山 崇、伊藤邦彦、竹中伸一]

#### a) 技術支援

主としてカンボジア国、ミャンマー国、モンゴル国、タイ国、バングラデシュ国に対して実施した。

#### b) 研究活動

b-1) カンボジア国結核有病率調査における結核有病率・患者報告率比の 2002 年及び 2011 年間の変化に関する研究 / Change in tuberculosis prevalence/notification ratio in Cambodia between 2002 and 2011

【背景・目的】カンボジア結核対策は、1999 年から 2005 年にかけて DOTS を保健所に拡大した。その結果、塗抹陽性結核患者発見数は 2005 年にピークを迎えた。カンボジア国全国調査はこの拡大の初期と拡大後 6 年の 2 時期に実施されているため、その情報を用いてこの DOTS 展開の評価を行った。

【研究方法】患者発見の指標の一つとして活用される有病率を患者報告率除した指標 (以下 P/N 比) を、性・年齢階級別に 2002 年と 2011 年で比較する。有病率、患者報告、人口は、有病率調査、結核対策サーベイランスデータ、カンボジア社会経済状況調査から得る。

【分析結果】2002 年では年齢階級 (15-24, 25-34, 35-44, 45-54, 54-64, 65 以上) ごとの P/N 比は、男では 1.7 と 3.9 の間の値をとる U 字型を示していたが女ではよりなだらかな U 字型 (0.6 と 1.6 との間) を示していた。一方 2011 年では、男・女とも、15-24 歳でもっとも低く (0.4)、年齢があがるにつれて増加するパターンを示していた。年齢を、15-54 歳、55 歳以上の二群で P/N 比を比較すると、若年群では有病率は半減したが患者報告率は 2002



年と 2011 年で大きく異ならないため、P/N 比は減少した。一方、高齢者群では、有病率と報告率が同様の減少傾向を示したため、P/N 比の変化は大きくなかった。

【考察・結論】DOTS 拡大による有病率の減少により若年層での P/N 比は減少したが、中高年者での P/N 比の減少が停滞しているのは内因性再発による高い罹患率が関与していると考えられる。カンボジア国の結核負担の減少を促進するためには、現行の有症状受診の強化とともに積極的患者発見が必要と考えられる。

b-2) 第 1 回、第 2 回カンボジア国有病率調査を活用した家族検診の効率性についての研究 / Study of effectiveness of household contact screening of tuberculosis by using 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> prevalence survey of tuberculosis in Cambodia

【背景・目的】上記研究が示唆するように途上国でも検診の結核減少の効果は期待できると考えられる。しかしながら、一般集団を対象とする検診を行うことは、途上国の現状では予算や実施体制の課題があり、現時点ではアクセスしやすいハイリスク集団を対象とした検診を推進することが現実的である。そこで途上国でも推奨されながら実際にはまだ広く実施されているとはいえない結核患者家族検診について、カンボジア有病率調査データに基づき、接触者検診の効率性の評価と、効率が有病率が減少する過程でどのように変化するかを検討する。

【研究方法】2002 年及び 2010 年に実施された第 1 回及び第 2 回カンボジア全国有病率調査データで、第 1 回調査で除外された僻地 4 県を除き、15 歳以上を対象に以下の分析を行う。

i) 家族内で結核既往歴または現病歴のあるものを Index Case とし、Index Case のいる家族（血縁ではなく同一家屋に居住するもの）を家族歴有群、そうでないものを家族歴無群と分類する。結核既往歴または現病歴のあるものが複数ある場合は、もっとも高齢な者とした。

ii) 活動性結核があると判定されたもの及び Index 以外の現病歴あるものを結核患者とし、各群でこの有病率を算出し、各調査時点での家族接触者検診の効率性として家族歴の有無と有病率の関係のオッズ比算出する。さらに、家族接触者検診の効率性が第 1 回目調査と 2 回目とどのように変化したかを調査年と家族既往歴の間に交互作用があるかをロジスティックモデルで検討した。

【分析結果】2002 年調査及び 2011 年調査における家族歴有群での有病率は、それぞれ 4.01%、3.20%

であった。一方家族歴無群では、2002 年が 2.60%、2011 年が 1.24% であった。各調査におけるオッズ比は、2002 年が 1.57 (95%信頼区間 1.13–2.18) and 2011 年が 2.63 (95%信頼区間 1.76 – 3.92) であった。交互作用の p 値は 0.049 であるが、年齢と性別で補正すると 0.076 であった。

【結果と考察】横断的な調査データを活用しているため、データの質にさまざまな制限はあるが、その影響は概ねランダムエラーと考えられるので、結核蔓延国であっても家族検診は対象を選定しない検診よりは効率がよく、統計的には境界であるが有病率が減少している状況ではその効率性は増加すると考えられた。よって途上国においても家族検診は積極的に実施すべきことが示唆される。

b-3) 第 1 回カンボジア国有病率調査フォローアップ研究 / Follow-up study of 1<sup>st</sup> national prevalence survey of tuberculosis in Cambodia

【背景・目的】有病率調査は、無作為に抽出した地域で集団検診を行うことと同じであるため、集団検診の効果を評価することやどのような有病率調査時の所見をもつものがその後結核を発症するかを分析することが可能である。高蔓延国における集団検診の効果と結核菌陰性胸部レントゲン (CXR) 異常影者の予後（結核発症）を明らかにすることを目的とした。

【研究方法】カンボジア有病率調査終了後 2 年後に有病率調査参加者 22,160 人のフォローアップを、調査参加者リストと結核登録台帳の照合と CXR 有所見者への検診を実施した。

【分析結果】34 人の塗抹陽性患者が登録台帳照合により判明した。全国の患者報告率との訂正報告率比は 0.38 (95%信頼区間 0.27–0.52) であった。さらに 7 例の新塗抹陽性患者と 93 例の新塗抹陰性患者がフォローアップ検診で発見された。有病率調査時に CXR 上結核所見があった集団での罹患率は年 8.5% (95%信頼区間 6.3–11.2) で、有病率調査時に結核以外の所見があると判定されて集団では罹患率は年 2.9% (95%信頼区間 2.2–3.7) であった。

【考察・結論】塗抹陽性結核だけでなく塗抹陰性培養陽性結核患者の発見と治療はその後の塗抹陽性結核発生の減少と関連している。培養陰性で CXR 異常影があるものはその後の結核発症のリスクが高くフォローアップが必要で、発症予防治療の対象と考えられる。

2. GeneXpert の途上国への導入と結核診断アルゴリズムの検討 / Study of application and algorithm of GeneXpert for developing countries

【背景】WHO は 2009 年 12 月に GeneXpert を結核の検査として承認したことを受け、途上国でも、GeneXpert のような、リアルタイム PCR 検査の導入が進められることになった。

【目的】GeneXpert の結核診断への途上国での実用化を検討する。

【方法】カンボジア国立結核センター（CENAT）外来および入院患者のうち同意の得られた結核疑い患者（すでに結核診断をされている者を除く）を対象に、胸部 X 線検査（CXR）、喀痰塗抹（3 検体）、LJ 培地、あるいは小川工藤法による培養検査（2 検体）、同定検査、Xpert 検査（1 検体）を実施し、次の(I)～(V)の 5 つの診断アルゴリズムを比較検討する。

- (I) 先ず、全数塗抹検査、次に塗抹陰性者に CXR、そして CXR 異常者のみに Xpert。  
 (II) 先ず、全数塗抹検査、次に塗抹陰性者に Xpert、そして Xpert 陰性者に CXR で塗抹陰性結核を診断。  
 (III) 先ず、全員を CXR でスクリーニング、次に CXR 異常者に塗抹検査、そして塗抹陰性者に Xpert。  
 (IV) 先ず、CXR で活動性結核疑いを診断、次に活動性結核疑い者に塗抹検査、そして塗抹陰性者に Xpert。  
 (V) 先ず、全員に Xpert、次に Xpert 陰性者を CXR で診断、Xpert 陽性者を塗抹検査で塗抹陽性と陰性の二群に分類。

評価は、診断可能な塗抹陽性結核、塗抹陰性結核の件数（疑いを含み、Xpert 陽性件数でも評価）、見逃し件数（塗抹陽性、培養陽性、あるいは Xpert 陽性結核）、及び、Xpert（1 件 10 ドルと仮定）と CXR 検査（1 件 4 ドルと仮定）に係る総費用を計算し比較する。

【結果】2012 年 6 月 4 日～9 月 25 日に受診した 800 名のうち、胸部 X 線検査と Xpert 検査結果の両方が得られた 766 名を分析した。Xpert は塗抹陽性 136 件を上回る 172 の陽性件数を示し、その多くが結核菌陽性であったことから、途上国においても非常に有用な結核診断機器と思われる。塗抹陽性結核診断ではアルゴリズム(V)、塗抹陰性結核診断ではアルゴリズム(IV)が、診断可能な件数が最も少なかったが、それ以外は大きな差はなかった。総検査費用では、Xpert の前に塗抹検査、胸部 X 線検査を実施するアルゴリズム(I)、(IV)が、最も安価となった。診断アルゴリズムの優劣には CXR 読影の精度が大きく影響すること、アルゴリズム評価には培養検査の結果が重要となることから、今後さらなる検討が必要である。

【結核対策への貢献】Xpert の検査対象を耐性結核から一般の結核患者に拡大する中で、これをどのように既存の検査と組み合わせるかは、その診断精度、費

用の観点から検討すべきで、本研究はそれに資すると思われる。

[岡田耕輔、松本宏子、太田正樹、山田紀男、下内昭]

### 3. 国際共同研究「HIV 合併結核の診断改善と予後要因についての研究」(継続) (HIV 合併結核の発病と予後に関するコホート研究) / Study of diagnosis and prognosis of HIV co-infected tuberculosis

【目的】抗エイズ薬療法 (ART : anti-retroviral therapy) や他の医療介入 (結核早期発見・予防内服等) の、HIV 感染結核診断及び予後の改善効果を検討する。

【方法】タイ国チェンライ県で、HIV に関連した結核発生・予後に関して疫学・臨床を中心とした研究を行う。

- (1) 塗抹検査で診断することが出来ない結核 (塗抹陰性肺結核、肺外結核) の診断改善への、尿中結核菌由来 DNA 断片の PCR 法/LAMP 法による検出方法の効果について検討を行う。  
 (2) HIV 合併結核の治療成功後の長期予後 (結核再発、死亡、HIV 予後) の分析を行う。

【結果】

- (1) 尿検体を活用した HIV 合併結核の診断の改善に関する研究

【実施状況】HIV 合併結核患者から尿検体を採取し、EDTA と Tris-HCL を添加し零下 80 度で保存後、DNA 抽出 (DNA Purification (Promega) した。抽出物を PCR 法と LAMP 法により、尿中の DNA 断片を検出する。一般健康人コントロールとして、チェンライ県立病院での献血者の尿検体を検査する。PCR は Real-time PCR (ABI 7500) を使用し TagMan アッセイで検出を行った。

現時点で培養で結核菌が証明された 61 検体に対して上清と沈渣からの DNA 抽出物に対して PCR 法を実施し、この 60 検体のうち 27 検体の上清と沈渣からの DNA 抽出物に対して PURE/LAMP 法を実施した。PCR 法では、上清または沈渣のいずれかが陽性のものは、60 検体中 59.0% (36/61) であった。

- (2) 予後に関する研究

i) 死因の分析

昨年度報告した 338 例の HIV 合併結核死亡例の死因分析を最終化し以下の成果発表項に記載の通り論文を作成した。

[山田紀男、原田登之、御手洗聡、樋口一恵、村上邦仁子、吉山 崇、石川信克]

### 4. HIV 感染者への HIV ケア受診状況に関する調査 / Study on access to HIV care among HIV co-infected TB

patients (国立国際医療研究センター国際医療研究開発費の分担研究「HIV 及び関連疾患の治療に関する研究」の研究協力者として実施)

【背景】タイ国チェンライ県では、HIV 合併結核の死亡率が依然高いことが課題になっている。HIV 感染診断後、結核早期診断のための結核検診が適切に実施されているか調査する必要がある。

【目的】HIV 合併結核患者を対象に、HIV 感染診断後の結核検診実施状況を調査する。

【方法】2010 年 10 月から 2011 年 9 月の間にまでにチェンライ県の公立病院 17 施設において結核登録された HIV 合併新結核患者の内 HIV 診断が先行している患者を対象に、結核診断前の 1 年間に結核検診を含む HIV 感染ケアを受療していたかを、後ろ向きに医療記録から把握する。

【結果】暫定結果では、新規結核登録の HIV 感染合併結核患者で HIV 診断時期が判明したもの 235 例の中で HIV 診断が先行していたもの 97 名 (ART 開始例及び非開始例を含む) を対象とし、CD4 検査記録を HIV ケア受診歴の指標として用いた。この内、結核診断前 1 年以内に HIV 感染診断されていたものは 47 例、1 年以上前が 52 例であった。後者の内 19 名が結核診断前 1 か月以上 1 年以内に実施された CD4 検査記録があった。後ろ向き調査のため記録の正確性に制限があるが以上の暫定結果からは、結核診断前 1 年間の HIV ケア受診率は高くない可能性が示唆された。

[山田紀男、村上邦仁子]

5. その他の対策的研究 / Other research activities related to TB control programs and TB/HIV : カンボジア国では、技術協力の一環として HIV 結核プログラム共同に関し分析し発表を行った。

6. 疫学研究・調査 / Other researches and surveys of TB epidemiology : 上記以外に、フィリピン第 2 回薬剤耐性調査に WHO 西太平洋地域の SRL として技術支援を行った。WHO 協力施設として、西太平洋地域の主として結核サーベイランス情報を活用した疫学状況の分析を行っている。

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

#### 1. 欧文発表

<定期刊行物>

1) Tsurugi Y, Eam KK, Eang MT, Uehara R, Nakamura Y, Murakami K, Sugiyama T,

Yamada N, Ishikawa N : Evaluation of collaborative tuberculosis and human immunodeficiency virus activities in Phnom Penh, Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 ; 15 : 1535 – 1539, i. doi : 10. 5588/ijtld. 10. 0455.

2) Ridruechai C, Sakurada S, Yanai H, Yamada N, Kantipong P, Piyaworawong S, Dhepakson P, Khusmith S, Keicho N : Association between circulating full-length osteopontin and IFN-gamma with disease status of tuberculosis and response to successful treatment. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2011 ; 42 : 876 – 889.

3) Nozaki I, Dube C, Kakimoto K, Yamada N, Simpungwe JB : Social factors affecting ART adherence in rural settings in Zambia. *AIDS Care.* 2011 ; 23 : 831 – 838.

4) 劔 陽子, Eam Khun Kim, Eang Mao Tan, 上原 里程, 中村好一, 村上邦仁子, 杉山達朗, 山田 紀男, 石川信克 : カンボジア・プノンペン市における結核/HIV 重複感染対策活動の導入 (Implementation of TB/HIV collaboration program in Phnom Penh, Cambodia)(英文). *国際保健医療.* 2011 ; 26 : 323 – 330.

5) Okada K, Onozaki I, Yamada N, Yoshiyama T, Miura T, Saint S, Peou S, Mao TE : Epidemiological impact of mass tuberculosis screening : a 2-year follow-up after a national prevalence survey. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 ; 16 : 1619 – 1624.

6) Kantipong P, Murakami K, Moolphate S, Aung MN, Yamada N : Causes of mortality among tuberculosis and HIV co-infected patients in Chiang Rai, Northern Thailand. *HIV AIDS (Auckl).* 2012 ; 4 : 159 – 168.

7) Chaiyasirinroje B, Aung MN, Moolphate S, Kasetjaroen Y, Rienthong S, Rienthong D, Nampaisan O, Nedsuwan S, Sangchun W, Suriyon N, Mitarai S, Yamada N : Prospective evaluation of simply modified MODS assay : an effective tool for TB diagnosis and detection of MDR-TB. *Infect Drug Resist.* 2012 ; 5 : 79 – 86.

8) Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, Promphittayarat W, Wattanapokayakit S, Phromjai J, Yuliwulandari R, Wichukchinda N, Yowang A, Yamada N, Kantipong P, Takahashi A, Kubo M, Sawanpanyalert P, Kamatani N, Nakamura Y, Tokunaga K : Genome-wide association studies of tuberculosis in Asians identify distinct at-risk locus



for young tuberculosis. J Hum Genet. 2012 ; 57 : 363-367.

- 9) Sukkasem S, Yanai H, Mahasirimongkol S, Yamada N, Rienthong D, Palittapongarnpim P, Khusmith S : Drug resistance and IS6110-RFLP patterns of Mycobacterium tuberculosis in patients with recurrent tuberculosis in northern Thailand. Microbiol Immunol. 2013 ; 57 : 21-29.

<報告書>

- 1) Ishikawa N (Edit.) : International Joint Review of Japan's National Tuberculosis Programme 2011. Research Institute of Tuberculosis , Japan Ant-Tuberculosis Association, Kiyose, January 16-21, 2011 ; 1-85. (「日本の結核対策合同レビュー」厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業の一環)
- 2) Saw Lwin, Win Manug, Thandar Lwin, Hnin Wai Lwin Myo, Onozaki I, Yamada N, Eva Nathanson( as report writing committee) : Report on National TB Prevalence Survey 2009-2010, Myanmar. Ministry of Health, Department of Health Government of Myanmar. 2012.

<単行本>

- 1) Ota M 他(共著) : TUBERCULOSIS CONTROL in the WHO Western Pacific Region 2010 Report. Regional Office for the Western Pacific/World Health Organization.

2. 和文発表

<定期刊行物>

- 1) 大室直子 : ザンビアでの結核予防会の国際協力活動について. 複十字. 2011 ; 339 : 8-9.
- 2) 下内 昭, 吉山 崇 : 第3回国際結核肺疾患連合アジア太平洋地域学会に参加して. 複十字. 2011 ; 340 : 21.
- 3) 太田正樹, 吉松昌司 : 結核研究所ストップ結核アクション研修終了報告. 複十字. 2011 ; 341.
- 4) 紺 麻美 : フィリピン都市貧困地区における結核対策支援事業-2008年から2011年の3年間を振り返って-. 複十字. 2011 ; 341 : 12-13.
- 5) 吉山 崇 : WHO西太平洋地区高まん延国結核担当官会議報告. 複十字. 2011 ; 341 : 14.
- 6) 下内 昭, 山田紀男 : 第42回国際結核肺疾患連合 (IUATLD) 世界大会報告~規模拡大とケアのためのパートナーシップ~. 複十字.

2012 ; 342 : 16-17.

- 7) 岡田耕輔 : カンボジアにおける第 2 回全国結核有病率調査. 複十字. 2012 ; 344 : 10-11.
- 8) 山田紀男 : 国際結核サーベイランス研究 (TSRU) 会議報告. 複十字. 2012 ; 345 : 12.
- 9) 外山祐実, 小山佳那子, 村上邦仁子 : ザンビア国プロジェクト -住民と同じ意識を持って-. 複十字. 2012 ; 345 : 14-15.
- 10) 山田紀男 : 結核国際研修50周年記念式典・シンポジウム報告. 複十字. 2012 ; 346 : 15.
- 11) 吉松昌司 : 結核国際研修50周年記念式典・シンポジウムに国際研修員と参加して. 複十字. 2012 ; 346 : 18.
- 12) 下内 昭, 岡田耕輔, マオ タン イエン : 途上国でも見直される X 線検査による結核検診 -カンボジアにおける有病率調査とWHO 共同プログラムレビューから-. 複十字. 2012 ; 347 : 14-15.
- 13) 村上邦仁子 : 潮流は変わるのか? 米国からのメッセージ (国際エイズ学会に出席して) . 複十字. 2012 ; 347 : 16.
- 14) 石川信克 : 「Go to the People」の源流を訪れて. J Int Health (国際保健医療). 2012 ; 27 : 111-117.
- 15) 石川信克 : 結核対策と国際協力 保健師・看護師の出番. 保健師・看護師の結核展望. 2012 ; 100 : 97-101.
- 16) 石川信克 : バングラデシュの結核患者を救え. JICA's World. 2012 ; 44 : 24-25.
- 17) 野内ジンタナ, 市原よしえ : 「ストップ結核... 私が生きている間に」 -タイ・チェンライ県の女性達による結核対策への貢献-. 複十字. 2013 ; 348 : 6-7.
- 18) 下内 昭, 永田容子 : “互いの責任を果たし、活動の維持強化を” -第 43 回世界結核肺疾患連合 (IUATLD) 会議報告-. 複十字. 2013 ; 348 : 16-17.

<報告書>

- 1) 村上邦仁子 : 第 19 回国際エイズ会議参加報告書. エイズ予防情報ネット (エイズ予防財団) [http://api-net.jfap.or.jp/library/societyInfo/world\\_aid\\_s\\_2012/09.html](http://api-net.jfap.or.jp/library/societyInfo/world_aid_s_2012/09.html)
- 2) 下内 昭 : 日本 (大阪・神戸・西日本) における海外から輸入される結核の実態把握及び分子疫学的解析. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究」



(研究代表者 岡田全司) 平成 23 年度総括・分  
担研究報告書. 2012 年 3 月; 91-93.

- 3) 下内 昭: 日本(大阪・神戸・西日本)における海外から輸入される結核の実態把握及び分子疫学的解析. 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究」(研究代表者 岡田全司) 平成 24 年度総括・分  
担研究報告書. 2013 年 3 月; 90-93.

<単行本>

- 1) 石川信克(監修), 島尾忠男, 下内 昭, 山田紀男, 小野崎郁史, 岡田浩輔, 御手洗聡, 太田正樹, 野内ジンタナ: 世界の結核と日本 国際研修 50 周年を記念して. 結核予防会. 2012.

## II. 学会発表・講演

### 1. 国際学会・研究会・講演

- 1) Ishikawa N : 3<sup>rd</sup> Asia Pacific Region (APR) Conference of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease ; Hong Kong, July 7-10, 2011.
- 2) Ishikawa N : Lecture “Experience and lessons from TB control project” . Expert Forum Marking the 5<sup>th</sup> Anniversary of KOFIH(Korea Foundation for International Healthcare) ; Korea, August 17-19, 2011.
- 3) Ishikawa N : 42<sup>nd</sup> Union World Conference on Lung Health (Partnerships for scaling-up and care) ; Lille, October 25- November 1, 2011.
- 4) Theuss M, Lwin Z, Lwin T, Onozaki I, Yamada N, Khin H S S, Boxshall M, Aung T: Patterns of health-seeking behavior among respondents with long-term cough : evidence from Myanmar. 42<sup>nd</sup> Union World Conference on Lung Health ; Lille, October 2011. (abstract No. PC-570-29) (abstract No. PC-703-28)
- 5) Okada K, Y Hoshino K, Saly S, Satha, Eang MT : Second nationwide external quality assessment of chest radiography at a district hospital , Cambodia. 42<sup>nd</sup> Union World Conference on Lung Health ; Lille, October 2011. (abstract No. PC-570-29).
- 6) Yamada N. : Data Management Lessons. National TB prevalence surveys seminar (WHO Global Task Force on TB Impact Measurement). France, October 2011.
- 7) Ishikawa N : Meeting of National TB Control Programme Managers and Partners ; Bangkok, December 5-9, 2011.
- 8) Yamada N. : Design of 2<sup>nd</sup> survey in Cambodia. WHO workshop on Repeat prevalence surveys in Asia. Cambodia, February 2012.
- 9) Ishikawa N : 37<sup>th</sup> Meeting of Tuberculosis Surveillance Research Unit(TSRU) ; Tokyo, April 18-20, 2012.
- 10) Shimouchi A : Influence of Earthquake and Tsunami on Tuberculosis Control Activities in Tohoku in 2011. 37<sup>th</sup> Meeting of Tuberculosis Surveillance Research Unit(TSRU) ; Tokyo, April 18-20, 2012.
- 11) Thandar Lwin, Si Thu Aung, Onozaki I, Yamada N : Comparison of the National TB Prevalence Survey (2009 - 2010) results with the notification/surveillance data . 37<sup>th</sup> Meeting of Tuberculosis Surveillance Research Unit(TSRU) ; Tokyo, April 18-20, 2012.
- 12) Okada K et al : Recent prevalence surveys : the results from Cambodia. 37<sup>th</sup> Meeting of Tuberculosis Surveillance Research Unit(TSRU) ; Tokyo, April 18-20, 2012.
- 13) Yamada N et al : Assessment of the role of CXR in TB screening by using prevalence survey data. 37<sup>th</sup> Meeting of Tuberculosis Surveillance Research Unit(TSRU) ; Tokyo, April 18-20, 2012.
- 14) Murakami K, Mwape R, Daka M, Daka N: The Home Visit Diary ; a useful tool to monitor TB/HIV patients for non medical cadres in community, Zambia. XIX International AIDS Conference. USA, July 2012.
- 15) Yamada N : International Training course and Post-course follow-up Experience in TB control courses. KOFIH Seminar. Seoul, August 2012.
- 16) Pheng SH, Boy S, Mao TE, Sugamoto T, Matsumoto H, Okada K, Yamada N, Onozaki I : Is fluorescent microscopy suitable for diagnosing tuberculosis in paucibacillary groups as in a prevalence survey? 43<sup>rd</sup> Union World Conference on Lung Health ; Kuala Lumpur, November 13-17, 2012. (abstract No. PC-213-15) .
- 17) Okada K, Onozaki I, Yamada N, Saint S, Peou S, Mao TE : Epidemiological impact of mass tuberculosis screening: a two-year follow-up after a national tuberculosis prevalence survey. 43<sup>rd</sup> Union World Conference on Lung Health ; Kuala Lumpur, November 13-17, 2012. (abstract PC-441-16) .

- 18) Saint S, Peou S, Pheng SH, Koeut P, Mao TE, Oakda K, Onozaki I, Yamada N : Tuberculosis prevalence rate declines in Cambodia, but still remains the top in Asia : the 2<sup>nd</sup> national Prevalence Survey 2011. 43<sup>rd</sup> Union World Conference on Lung Health ; Kuala Lumpur, November 13-17, 2012. (abstract PC-442-16) .
- 19) Okada K, Yamada N, Onozaki I, Sain S, Peou S, Pheng SH, Koeut P, Mao TE : Tuberculosis in less symptomatic cases and tuberculosis in the elderly are big challenges to the National Tuberculosis Program, Cambodia. 43<sup>rd</sup> Union World Conference on Lung Health ; Kuala Lumpur, November 13-17, 2012. (abstract PC-443-16) .
- 20) Murakami K, Habeenzu C, Siamutondo D, Samungole G, Toyama Y, Inaba K, Ota M, Mitarai S, Yamada N, Shimouchi A : Improvement of tuberculosis treatment outcome under TB-HIV intensified case finding and community DOTs project in Zambia. 43<sup>rd</sup> Union World Conference on Lung Health ; Kuala Lumpur, November 13-17, 2012. (abstract PC-615-16) .
- 21) Chom YP, S Keo S, Seak K, Chey M, Thien T, Saint T, Okada K, Mao : Improving case finding for childhood tuberculosis in Cambodia : contact tracing for childhood tuberculosis. 43<sup>rd</sup> Union World Conference on Lung Health ; Kuala Lumpur, November 13-17, 2012. (abstract PC-639-17).
- 22) Saint S, Keo S, Peou S, Prum CS, Chet S, Okda K, Sokhan BR, Mao TE : An innovative approval to quality improvement of chest radiography in Cambodia : pee-review workshop approach. 43<sup>rd</sup> Union World Conference on Lung Health ; Kuala Lumpur, November 13-17, 2012. (abstract PC-620-15).
- 23) Shimouchi A : Influence of Earthquake and Tsunami on Tuberculosis Control Activities in Tohoku in 2011, 43<sup>rd</sup> Union World Conference on Lung Health ; Kuala Lumpur, November 11-13, 2012.
- 24) Nagai S, Robinson R, Ranaivo Rahamefy J, Randoriambeloson SJ, Ranaivomanana DA, Razafindranaivo T, Rakotobe L, Ranaivo A, Okayasu T, Furukawa K : Provider-initiated-HIV-testing and counseling for TB in low HIV prevalence settings: Is it worthwhile? International Meeting on Austronesian Languages and Cultures. Kyoto, March 2013.
2. 国内学会・講演
- 1) 石川信克：講演「在日外国人の医療のあり方を探る：結核と HIV 対策を中心に」。第 28 回日本医学学会総会；東京，2011 年 4 月。⇒震災の影響で講演中止 DVD 化。
- 2) 下内 昭，牛尾光宏：結核対策における国際貢献－東アジアとの連携－。第 86 回日本結核病学会総会；東京，2011 年 5 月。
- 3) 石川信克：講演「世界の結核の現状と日本の支援－臨床検査技師への期待」。日本臨床検査学教育協議会 創立 50 周年記念講演会および記念式典；東京，2011 年 5 月。
- 4) 石川信克：講演「今なぜパウロフレイレなのか」。第 26 回国際保健医療学会東日本地方会；東京，2011 年 6 月。
- 5) 村上邦仁子，稲葉恵子，太田正樹，小山佳那子，Charity Habeenzu, Graham Samungole, 御手洗聡，山田紀男：ザンビア国における住民主導による結核/HIV 患者の早期発見、早期治療プロジェクト。第 26 回日本国際保健医療学会；東京，2011 年 11 月。
- 6) 村上邦仁子，小山佳那子，大室直子，外山祐実，小山佳那子，カエベタ垂矢，Njovu Issac, Habeenzu Charity, 下内 昭：ザンビアにおける家庭菜園運営を利用した結核ボランティア定着支援。第 26 回日本国際保健医療学会；東京，2011 年 11 月。
- 7) 石川信克：第 52 回日本熱帯医学会大会；東京，2011 年 11 月。
- 8) 石川信克：講演「世界につながる健康づくりの輪－最近の日本と世界の結核を中心に－」。平成 23 年度東北地区結核予防婦人団体幹部研修会；秋田，2011 年 11 月。
- 9) 下内 昭：世界における小児結核の現況とその課題。第 87 回日本結核病学会総会；広島，2012 年 5 月。
- 10) 松本 宏子，西山裕之：タイ・ベトナム・カンボジアにおける結核菌塗抹検査外部精度評価システムの比較。第 87 回日本結核病学会総会；広島，2012 年 4 月。
- 11) 岡田耕輔，小野崎郁史，山田紀男：結核高蔓延国における集団検診が結核疫学に及ぼす影響について 全国有病率調査実施 2 年後のフォローアップ調査。第 87 回日本結核病学会総会；広島，2012 年 4 月。
- 12) 西山裕之，青野昭男，菅本鉄広，近松絹代，水野和重，山田博之，御手洗 聡：結核患者喀痰を用いた Microscopic Observation

Drug-Susceptibility assay(MODS)による薬剤感受性検査の評価. 第 87 回日本結核病学会総会 ; 広島, 2012 年 4 月.

- 13) 村上邦仁子, 外山祐実: ザンビア国における住民主導による結核・HIV コミュニティ DOTS 対策プロジェクト (帰国報告会). 結核予防会, 東京. 2012 年 6 月.
- 14) 石川信克: 第 27 回日本国際保健医療学会学術大会 ; 岡山, 2012 年 11 月.
- 15) 永井周子: マダカスカルにおけるオペレーションリサーチの試み ; 仏語圏アフリカ保健人材ネットワーク定例会. 国立国際医療研究センター, 東京, 2012 年 12 月.
- 16) 下内 昭: 国際保健・在日外国人の結核 2. 第 88 回日本結核病学会総会 ; 千葉, 2013 年 3 月.
- 17) 野内英樹, 岩淵英子, 吉森浩三, 吉山 崇, 奥 昌夫, 佐々木結花, 倉島篤行, 尾形英雄, 山田紀男, 工藤 翔二: 日本人とタイ人における結核感受性遺伝子座の同定. 第 88 回日本結核病学会総会 ; 千葉, 2013 年 3 月.
- 18) 菅本鉄広, 松本宏子, 御手洗聡: ケニア共和国における LED 蛍光灯顕微鏡導入支援. 第 88 回日本結核病学会総会 ; 千葉, 2013 年 3 月.
- 19) 青野昭男, 近松絹代, 山田博之, 菅本鉄広, 加藤朋子, 御手洗聡: 結核菌に対する各種フルオロキノロン剤の MIC. 第 88 回日本結核病学会総会 ; 千葉, 2013 年 3 月.
- 20) 石川信克: 講演 「国際保健の技術とこころ」. 第 28 回日本国際保健医療学会東日本地方会 ; 東京, 2013 年 3 月.

平成23年度～平成24年度研究委託事業報告書一覧1(報告書の研究代表者名が結核予防会職員のもの)

|   | 著者名           | 研究課題名(報告書名)  | 事業名  | 研究代表者       | 出版年     |
|---|---------------|--|--|-------------|---------|
| 1 | 石川信克<br>[ほか著] | 「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」平成23年度総括・分担研究報告書                    | 厚生労働科学研究研究費補助金<br>新型インフルエンザ等<br>新興・再興感染症研究事業 | 研究代表者: 石川信克 | 2012/03 |
|   | 石川信克          | 総括研究 地域における効果的な結核対策の強化に関する研究                                 | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 石川信克          | 分担研究 医学的および社会的ハイリスク者の結核対策                                    | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 御手洗 聡         | 分担研究 結核対策における病原体サーベイランスの確立                                   | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 内村和広          | 分担研究 結核サーベイランス等の資料を使用した感染疫学状況の推計および精度向上のための研究                | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 大角晃弘          | 分担研究 結核菌遺伝子型情報とGIS(地理情報システム)の積極的疫学調査への活用方法に関する研究             | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 吉山 崇          | 分担研究 慢性排菌患者の実態とその対応に関する研究                                    | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 伊藤邦彦          | 分担研究 医療の質の実態と確保に関する研究  | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 下内 昭          | 分担研究 対策評価を通じた対策強化手法の確立                                       | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 加藤誠也          | 分担研究 結核対策としてのLTBI(潜在性結核感染症)治療に関する研究                          | 同上   | 同上          | 同上      |
| 2 | 加藤誠也<br>[ほか著] | 研究代表者: 加藤誠也「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」平成23年度総括・分担研究報告書 | 厚生労働科学研究研究費補助金<br>新型インフルエンザ等<br>新興・再興感染症研究事業 | 研究代表者: 加藤誠也 | 2012/03 |
|   | 加藤誠也          | 総括研究 結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究                         | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 原田登之          | 分担研究 免疫脆弱集団(高齢者・小児・HIV等)における感染診断の評価                          | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 御手洗 聡         | 分担研究 結核菌の感染性・病原性の評価方法の開発                                     | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 前田伸司          | 分担研究 蛍光標識プライマーを用いたマルチプレックスPCR法による結核菌の型別                      | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 小林典子          | 分担研究 日本版DOTSの技術評価  | 同上   | 同上          | 同上      |
| 3 | 加藤誠也<br>[ほか著] | 「結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究」平成21～23年度総括・分担研究報告書         | 厚生労働科学研究研究費補助金<br>新型インフルエンザ等<br>新興・再興感染症研究事業 | 研究代表者: 加藤誠也 | 2012/03 |
|   | 加藤誠也          | 総括研究 結核対策の評価と新たな診断・治療技術の開発・実用化に関する研究                         | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 原田登之          | 分担研究 免疫脆弱集団(高齢者・小児・HIV等)における感染診断の評価                          | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 御手洗 聡         | 分担研究 結核菌の感染性・病原性の評価方法の開発                                     | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 前田伸司          | 分担研究 結核菌のVNTR標準分析法の確立と自動化を目指した分析システムの構築                      | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 小林典子          | 分担研究 日本版DOTSの技術強化  | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 加藤誠也          | 分担研究 結核患者に対するHIV検査実施及び検査結果情報収集の現状についての調査                     | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 加藤誠也          | 分担研究 コッホ現象報告の分析  | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 伊藤邦彦          | 分担研究 結核病床の実態調査   | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 加藤誠也          | 分担研究 院内DOTSの結核病床の実地調査  | 同上   | 同上          | 同上      |
| 4 | 石川信克<br>[ほか著] | 「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」平成24年度総括・分担研究報告書                    | 厚生労働科学研究研究費補助金<br>新型インフルエンザ等<br>新興・再興感染症研究事業 | 研究代表者: 石川信克 | 2013/03 |
|   | 石川信克          | 総括研究 地域における効果的な結核対策の強化に関する研究                                 | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 石川信克          | 分担研究 医学的および社会的ハイリスク者の結核対策                                    | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 御手洗 聡         | 分担研究 結核対策における病原体サーベイランスの確立                                   | 同上   | 同上          | 同上      |
|   | 内村和広          | 分担研究 結核サーベイランス等の資料を使用した感染疫学状況の推計および精度向上のための研究                | 同上   | 同上          | 同上      |



付録

| 著者名           | 研究課題名(報告書名)                                      | 事業名  | 研究代表者       | 出版年     |
|---------------|--|--|-------------|---------|
| 大角晃弘          | 分担研究 結核菌遺伝子型情報とGIS(地理情報システム)の積極的疫学調査への活用方法に関する研究 | 同上   | 同上          | 同上      |
| 吉山 崇          | 分担研究 慢性排菌患者の実態とその対応に関する研究                        | 同上   | 同上          | 同上      |
| 伊藤邦彦          | 分担研究 医療の質の実態と確保に関する研究                            | 同上   | 同上          | 同上      |
| 下内 昭          | 分担研究 対策評価を通じた対策強化手法の確立                           | 同上   | 同上          | 同上      |
| 加藤誠也          | 分担研究 結核対策としてのLTBI(潜在性結核感染症)治療に関する研究              | 同上   | 同上          | 同上      |
| 加藤誠也<br>[ほか著] | 「結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究」平成24年度総括・分担研究報告書      | 厚生労働科学研究研究費補助金<br>新型インフルエンザ等<br>新興・再興感染症研究事業 | 研究代表者: 加藤誠也 | 2013/03 |
| 加藤誠也          | 総括研究 結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究                   | 同上   | 同上          | 同上      |
| 御手洗 聡         | 分担研究 結核菌の感染性および病原性に関する細菌学的評価の開発                  | 同上   | 同上          | 同上      |
| 前田伸司          | 分担研究 次世代シーケンサーを用いた感染性が高いと考えられる結核菌のゲノム解析          | 同上   | 同上          | 同上      |
| 5 山田博之        | 分担研究 結核菌の病原性と形態学的特徴との関連                          | 同上   | 同上          | 同上      |
| 原田登之          | 分担研究 インターフェロン・ $\gamma$ 遊離試験の予測価値の検討と偽陰性要因の遺伝的解析 | 同上   | 同上          | 同上      |
| 小林典子          | 分担研究 日本版DOTSの強化・向上                               | 同上   | 同上          | 同上      |
| 吉山 崇          | 分担研究 慢性排菌患者に対する医療体制のあり方の検討                       | 同上   | 同上          | 同上      |
| 加藤誠也          | 分担研究 施設内感染対策に関する研究                               | 同上   | 同上          | 同上      |

付録

平成23年度～平成24年度研究委託事業報告書一覧2(報告書の研究代表者名が結核予防会職員以外のもの)

|   | 著者名           | 研究課題名  | 事業名  | 研究代表者      | 出版年     |
|---|---------------|--|--|------------|---------|
| 1 | 岡田全司<br>[ほか著] | 「海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究」<br>平成23年度総括・分担研究報告書                          | 厚生労働科学研究研究費補助金<br>新型インフルエンザ等<br>新興・再興感染症研究事業 | 研究代表者:岡田全司 | 2012/03 |
|   | 加藤誠也          | 分担研究 日本、中国、韓国および台湾で分離される結核菌の型別解析                                     | 同上   | 同上         | 同上      |
|   | 下内昭           | 分担研究 日本(大阪・神戸・西日本)における海外から輸入される結核の実態把握及び分子疫学的解析                      | 同上   | 同上         | 同上      |
| 2 | 杉山和良<br>[ほか著] | 「国際的なハイオリスク管理の基準に基づく病原体取扱いと管理のモデル総合システムの構築と検証に関する研究」平成23年度総括・分担研究報告書 | 厚生労働科学研究研究費補助金<br>新型インフルエンザ等<br>新興・再興感染症研究事業 | 研究代表者:杉山和良 | 2012/03 |
|   | 御手洗聡、<br>鹿住祐子 | 分担研究 特定病原体3種・4種およびその他の取り扱いに関する国際管理基準の実効性の検討                          | 同上   | 同上         | 同上      |
| 3 | 小林和夫<br>[ほか著] | 「潜在性抗酸菌感染症の病態機構の解明及び診断・治療・予防に関する研究」平成23年度総括・分担研究報告書                  | 厚生労働科学研究研究費補助金<br>新型インフルエンザ等<br>新興・再興感染症研究事業 | 研究代表者:小林和夫 | 2012/03 |
|   | 御手洗聡          | 分担研究 長期保存結核菌株の細菌学的解析   | 同上   | 同上         | 同上      |
| 4 | 岡田全司<br>[ほか著] | 「海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究」<br>平成24年度総括・分担研究報告書                          | 厚生労働科学研究研究費補助金<br>新型インフルエンザ等<br>新興・再興感染症研究事業 | 研究代表者:岡田全司 | 2013/03 |
|   | 加藤誠也          | 分担研究 日本、中国、韓国および台湾で分離される結核菌の一塩基多型(SNP)を用いた型別                         | 同上   | 同上         | 同上      |
|   | 下内昭           | 分担研究 日本(大阪・神戸・西日本)における海外から輸入される結核の実態把握及び分子疫学的解析                      | 同上   | 同上         | 同上      |
| 5 | 杉山和良<br>[ほか著] | 「国際的なハイオリスク管理の基準に基づく病原体取扱いと管理のモデル総合システムの構築と検証に関する研究」平成24年度総括・分担研究報告書 | 厚生労働科学研究研究費補助金<br>新型インフルエンザ等<br>新興・再興感染症研究事業 | 研究代表者:杉山和良 | 2013/03 |
|   | 御手洗聡、<br>鹿住祐子 | 分担研究 特定病原体3種・4種およびその他の取り扱いに関する国際管理基準の実効性の検討                          | 同上   | 同上         | 同上      |
| 6 | 小林和夫<br>[ほか著] | 「潜在性抗酸菌感染症の病態機構の解明及び診断・治療・予防に関する研究」平成24年度総括・分担研究報告書                  | 厚生労働科学研究研究費補助金<br>新型インフルエンザ等<br>新興・再興感染症研究事業 | 研究代表者:小林和夫 | 2013/03 |
|   | 御手洗聡          | 分担研究 長期保存結核菌株の細菌学的解析   | 同上   | 同上         |         |

**(公財)結核予防会結核研究所  
研究業績集 2011-2012**

---

2013年7月31日発行

**発行責任者** 石川 信 克  
(公財)結核予防会結核研究所  
〒204-8533 東京都清瀬市松山 3-1-24  
電話 : 042-493-5711 FAX : 042-492-4600  
インターネット : <http://www.jata.or.jp>

**印刷** (株)共進

**Annual Report of the Research Institute of Tuberculosis  
2011-2012**

---

**Published by:** NOBUKATSU ISHIKAWA, M.D., M.Sc., Ph.D.  
Director  
The Research Institute of Tuberculosis,  
Japan Anti-Tuberculosis Association  
3-1-24 Matsuyama, Kiyose, Tokyo 204-8533 JAPAN  
Tel: +81-42-493-5711 FAX: +81-42-492-4600  
Internet: <http://www.jata.or.jp>

**Printed by:** Kyoshin Co., Ltd.

© July, 2013 The Research Institute of Tuberculosis,  
Japan Anti-Tuberculosis Association  
Printed in Japan

ANNUAL REPORT of  
The Research Institute  
of Tuberculosis

