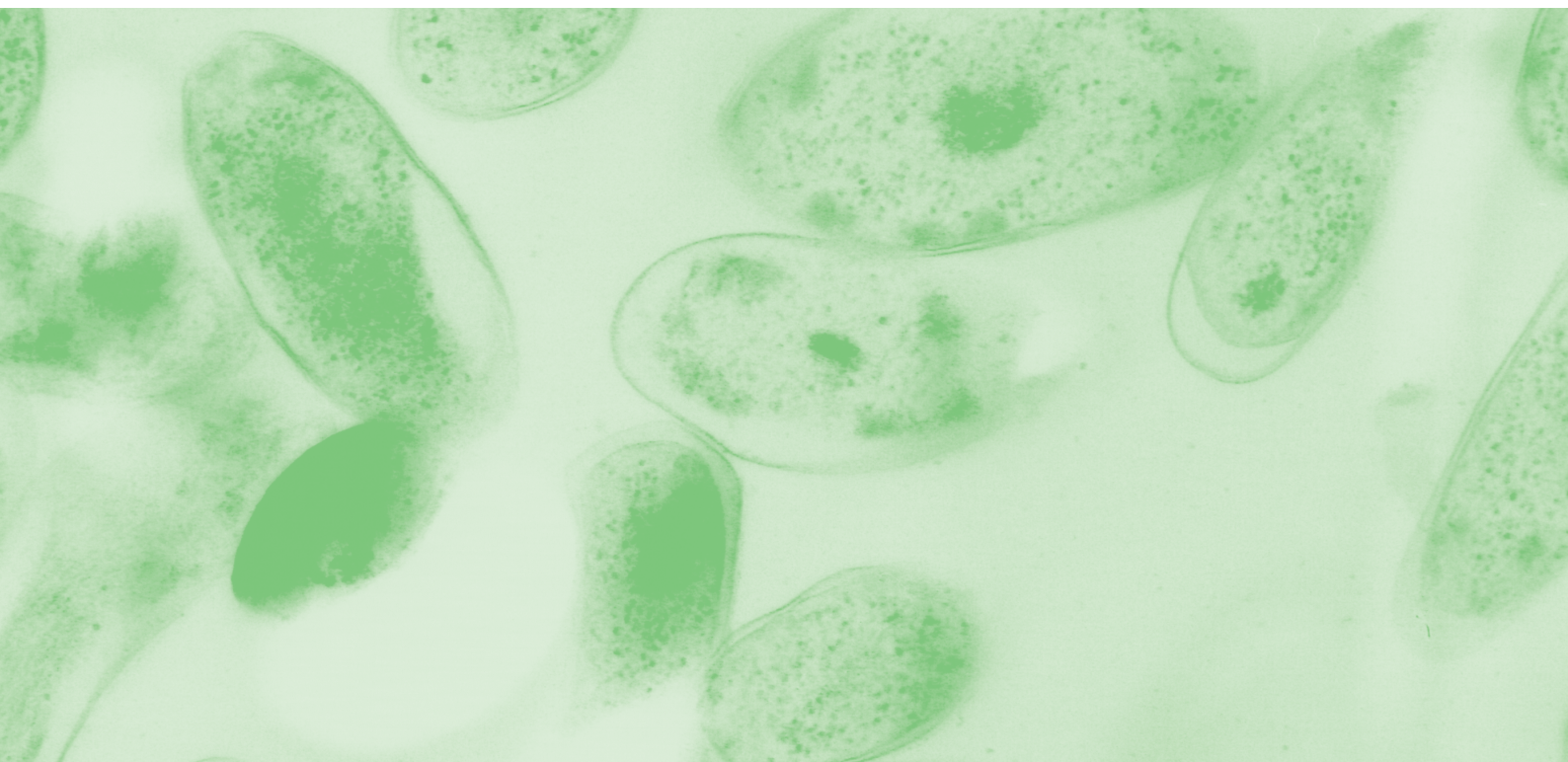


ANNUAL REPORT
of
The Research Institute of Tuberculosis
2013-2014

**(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**

2013-2014

表紙及び裏表紙写真提供：山田博之（結核研究所抗酸部）

序

はじめに

結核研究所の最近(2013年4月~2015年3月)の研究内容や成果の概要をお届けします。

当研究所は結核が死因第一と猛威を振るっていた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、国際協力を重視して活動してきました。日本の結核は戦前、戦中の高蔓延期を経て、戦後、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、死亡・罹患状況は著しい改善を示し、現在、準低蔓延期に入っていますが、その中で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。

結核罹患率は2014年に人口10万対15.4に至り、このままでは2025年頃に10万対10の低蔓延状態へ移行すると予測されます。しかしその時でも1万人以上の新発生があり、結核は慢性感染症として今後1世紀は公衆衛生上の課題として残り続けると考えられます。

今後のわが国の結核対策のあり方については、西欧低蔓延諸国から学ぶところも多々ありますが、既感染率の高い高齢者の結核対策等、わが国独自の課題もあります。低蔓延化を早め、一日も早く結核のない(TB Free)社会もたらすことは、全人類的な念願であり、世界戦略上の課題でもあります。

そのためには様々な研究の促進が必要で、特に、結核対策に必要な診断技術や治療薬、ワクチン等を含む技術革新、及び現在の技術を最大限生かす応用研究(Operational Research)が必須であります。国境のない感染症対策には、国際的な研究の連携や協力が必要になってきています。またわが国の成果を多くの近隣諸国に伝えることも重要であります。

また社会病である結核の制圧のためには、貧困への取り組みを含めた社会科学的課題、福祉や法体系など他分野との調整や連携も必要になってきました。

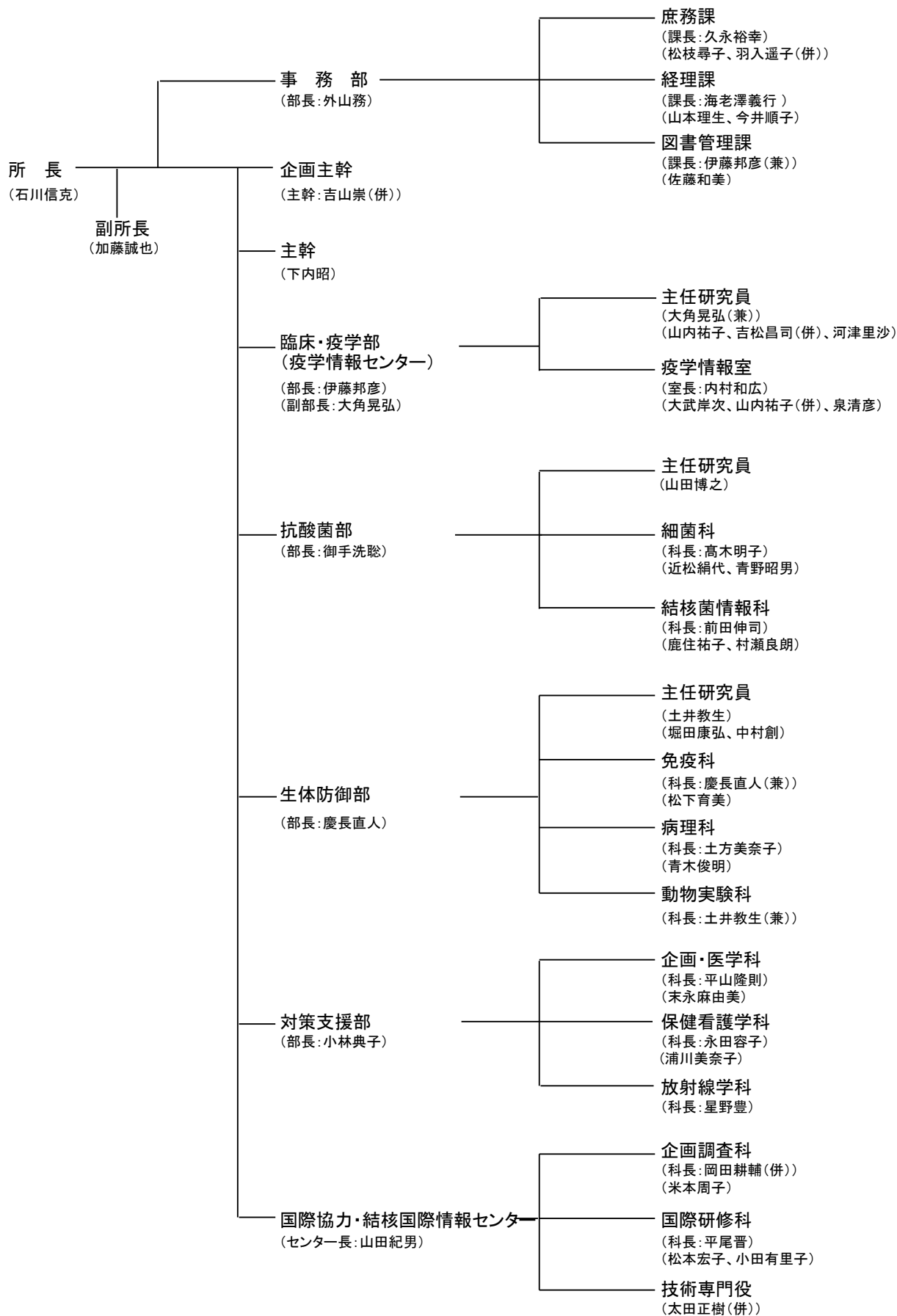
2014年5月にWHOは、2015年以降の新世界戦略(End TB)を打ち出し、3本柱の一つに「研究とイノベーション」を取り上げ、革新的な技術革新無くして2035年までの世界低蔓延化は実現できないと訴えています。また2013年~2014年にかけて、結核研究所の外部評価がなされ*、これまでの実績への評価や今後の研究体制に関する提言が出されました。結核研究所はこれらを基に、日本及び世界に貢献する研究センターとして貢献する決意を新たにした取り組みを始めました。特に全体的課題として、複十字病院とも協力した「多剤耐性研究・治験センター」の併設が計画されています。

この研究業績集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

*結核研究所あり方検討委員会報告書(平成26年8月)
http://www.jata.or.jp/rit/rj/あり方検討委員会_rit2014.pdf

(公財)結核予防会結核研究所組織図(2015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、倉島篤行

目 次

序 はじめに	i
組織図	iii
臨床・疫学部 (疫学情報センター)	1
抗酸菌部	17
生体防御部	41
対策支援部	53
国際協力・結核国際情報センター	61
付録		
平成 25 年度～平成 26 年度研究委託事業	75

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、結核対策への還元を主眼において臨床・疫学・対策分野の研究を行うと同時に、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いる。疫学情報室はその統計およびデータ分析の実務を担当し、疫学情報センターは得られた情報の普及等対外的サービス部門として機能している。結核サーベイランスは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と同時に、我が国の結核対策を下支えする実務部門であると自負している。

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「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学術的価値よりも、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。2013～2014年は泉清彦（疫学/地理疫学）、河津里沙（社会学）が研究員として加わり、従来よりもさらに多面的な研究活動を展開している。今後も研究面においては「結核対策に直接裨益する研究」を展開して行きたい。

業績

調査・研究

I. 結核分子疫学研究／Molecular epidemiological research of *Mycobacterium 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】結核分子疫学（RFLP 分析、VNTR 分析、全ゲノム分析等による結核菌遺伝子型情報と疫学情報とを用いた分析・地理情報システム（Geographic Information System, GIS）・社会ネットワーク分析（Social Network Analysis, SNA）等の技術を用いて、都市部における結核菌伝播状況について記載し、より効率的な都市部結核対策を実施するための基礎資

料を提供すること。

【方法】(1) 2002 年～2012 年に新宿保健所登録の菌陽性結核患者から分離培養された菌株と、2001 年～2010 年に結核予防会複十字病院を受診した菌陽性再発結核患者から分離培養された菌株に対して、IS6110-RFLP 分析・17JATA-VNTR 分析を行い、その結果が同一の型であると判定された菌株を対象に、全ゲノム分析を実施した。

(2) 2003 年～2011 年に新宿区保健所に登録された培養菌陽性結核患者のうち、主な滞在場所住所を確認できた 643 名分から得られた情報（菌株クラスタ情報・主な滞在場所住所等）を用いて、GIS により、患者の地理的集積性に関する分析を行った。

(3) 2010 年～2012 年に新宿区で発生した大規模な集団感染において、患者 9 名、接触者 431 名（うち潜在性結核感染症（LTBI）63 名）分の情報について、患者登録票及び接触者検診問診票から収集した。

【結果】(1) 全ゲノム分析により、合計 113SNPs が同定されたが、複数の分離菌に同一遺伝子内変異は存在せず、再発を誘導する菌側因子は認められなかった。

(2) 最適化ホットスポット分析により統計学的に有意な患者集積地（Hot spot）を新宿駅周辺に検出し、有意な患者非集積地（Cold spot）を新宿区の東部地区に検出した。日本人一般住民の菌株クラスタ群と住所不定者の菌株クラスタ群とにおいて、新宿駅周辺にホットスポットを検出した。また、結核感染場所の予測環境因子の検討においては、商業地域が有意な患者発生の予測因子となっており、一般住民菌株クラスタ群と住所不定者がこの地域を共通の活動空間としている結果が得られた。

(3) 今回の事例に関しては、媒介中心性の指標が接触者における LTBI 患者発見率を示し得る指標であることが示唆された。「優先接触者」には有意に喫煙者が多かったことから、「優先接触者」は、喫煙所を介して自身とは異なるフロアや部屋にいる発病者と接触するリスクを高めていた可能性が示唆された。

【考察と結論】(1) 全ゲノム解析では再燃までに発生した菌ゲノムの微小変異の詳細を同定することが

可能であり、菌の識別能力が極めて高かった。また、宿主内で獲得される結核菌遺伝子変異が再燃を誘導する可能性は低いことが明らかになった。

(2) 主な滞在場所に基づいた結核患者の地理的分布分析により、新宿駅周辺において最近の感染を示唆する菌株クラスタ群の集積が確認された。同地域はホットスポット分析においても有意に検出された。患者発見、接触者検診及びその他の公衆衛生的介入において同地域が優先的な対象となることが示唆された。

(3) 今後、更に事例を蓄積し、SNA 調査票の開発を通して接触者健診時における SNA の応用を試み、結核接触者健診の強化、効率化に貢献できると考えられた。

[大角晃弘、村瀬良朗、泉 清彦、河津里沙、内村和広、吉山 崇、加藤誠也、石川信克、新宿保健所、複十字病院]

2. 都市における主な滞在場所を用いた結核感染ホットスポットの推定／Detection of tuberculosis infection hotspots according to activity spaces in an inner-urban setting in Shinjuku, Tokyo, from 2003 to 2011

【Objectives】 Most previous tuberculosis (TB) hotspot studies have been limited by spatial analysis restrictions regarding residential addresses at diagnosis. In this study, we aimed to determine the spatial features of patient density based on the activity spaces where diagnosed patients had mainly resided during waking hours to estimate the possible TB transmission hotspots in an inner-urban setting in Japan.

【Methods】 Notified bacillus-positive TB patients in Shinjuku, Tokyo, between 2003 and 2011 were included in the present study. All TB bacilli isolated from each enrolled TB patient were subjected to restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis. A genotype cluster was defined as a group of patients with identical RFLP-band patterns. The calculated annual numbers of TB patients per km² (TB patient density) were based on activity space census tracts (CTs). Inverse distance-weighted (IDW) maps were created, and hotspots and coldspots were detected by Getis-Ords G_i^* (a spatial statistical method) and stratified according to the residential and genotype clustering statuses. Urban environmental variables within hotspots and coldspots were compared with the Mann-Whitney U test.

【Results】 Using an IDW map, we identified a patient density peak (41.7/km²/year) near the Shinjuku railway station, which is among the busiest transport hubs in Japan. Thirteen CTs (2.5 km², 13.7% of the study area)

and 36 CTs (1.1 km², 6.3%) were detected as hotspots and coldspots, respectively. Of these, 61.6% of hotspots and 37.7% of coldspots comprised commercial zones. The densities of “amusement and recreation service” and “laundry, beauty, and bath service” facilities were significantly higher in hotspots than in coldspots ($p < 0.0001$). The genotype-clustered and non-clustered homeless TB patient densities were notably concentrated near the station in the IDW map and formed strong hotspots with 99% confidence. However, the density of non-homeless genotype-clustered general inhabitants peaked slightly (8.2/km²/year) near the station, thus forming a weak hotspot (90% confidence), whereas the non-clustered TB patients were spread homogeneously, indicating no hotspot.

【Conclusion】 The activity space-based TB patient density analysis highlighted local transmission areas and hotspots with distinct urban environmental features.

[Izumi K, Ohkado A, Uchimura K, Murase Y, Tatsumi Y, Fukuuchi K, Watanabe H, Ishikawa N]

3. 結核感染場所に関連する環境因子の検討／Inner-urban environmental predictors of tuberculosis infection sites according to the activity space in Shinjuku, Tokyo from 2003 to 2011

【Objectives】 To assess the possible predictors of tuberculosis (TB) transmission sites using selected demographic and urban environmental variables from an inner-urban setting in Japan.

【Methods】 This retrospective ecological study included notified bacillus-positive TB patients in Shinjuku, Tokyo during 2003–2011. The primary outcome was the annual number of TB patients per km² (TB patient density) according to the census tracts where they had mostly resided during waking hours. All TB bacilli isolated from each enrolled TB patient were subjected to restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis. A genotype cluster was defined as a group of patients with identical RFLP-band patterns. We set 2 dependent variable groups for the multivariate Poisson regression models: Group I, 22 demographic and urban environmental variables; and Group II, 4 classes of Land Use Zones that determine specifications concerning the construction and use of buildings within the zone. Each model was stratified and analyzed according to residential status, including general inhabitants (non-homeless), foreigners, and the homeless.

【Results】 Multivariate analysis identified various predictive trends across different residential and

genotype cluster statuses. Except for the “commercial zone,” none of the significant predictors of general inhabitants overlapped with those of the homeless. Additionally, the “day and night population ratio” associated negatively with general inhabitants but positively with the homeless, although the regression coefficient was very low. For general inhabitants, the “daytime population density” ($p < 0.05$), “social insurance, social welfare, and care services” ($p < 0.01$), and “commercial zone” ($p < 0.001$) were positive predictors of genotype clustering and suggested a recent infection occurrence; these variables were not significant for the non-clustered. Unlike general inhabitants, both the genotype- non-clustered and clustered homeless displayed similar trends for nearly all variables; in particular, all significant predictors for the former were significant predictors for the latter. In Group II, “commercial zone” had the highest partial regression coefficient value in all models, especially for the homeless (13.75, $p < 0.001$).

【Conclusion】 The predictors appeared to vary among the residential status and genotype-clustering subgroups and were relevant for the assessment of spatial risk factors.

[Izumi K, Ohkado A, Uchimura K, Murase Y, Tatsumi Y, Fukuuchi K, Watanabe H, Ishikawa N]

II. 臨床研究／Clinical research

1. 新たな治療成績指標の検討／Investigation on new treatment outcome index for tuberculosis

【目的】 今後のサーベイランスで採用を検討すべき新たな治療成績指標値の検討を行なう。

【方法】 初回喀痰塗抹陽性肺結核を対象として、(1) 登録翌年末治療完了率、(2) およびリファンピシン耐性例や髄膜炎等特殊な肺外結核合併例を除いた例での治療開始1年以内治療完了率を検討する。(1)では2009年新登録患者のサーベイランスデータおよび結核高度専門病院である複十字病院例について、(2)では上記の他さらにA保健所のデータを用いて検討する。

【結果と考察】 (1) 2009年新登録患者の登録翌年末時点での全国の推定治療完了率は88.7%であった。66自治体では最大値100%／最小値58.3%で標準偏差は6.7%、複十字病院では93.1%であった。(2) 治療開始1年以内の全国の推定治療完了率は76.4%であった。66自治体では最大値90.9%／最小値44.1%で標準偏差は8.8%、複十字病院で91.1%、A保健所で80.0%であった。治療成績指標の候補と

して、登録翌年末治療完了率よりも治療開始1年以内治療完了率のほうが、よりよい指標となり得るものと推定された。

[伊藤邦彦]

2. 保健所の患者支援における薬剤投与量および投与日数のモニタリングの重要性に関する検討／Importance of monitoring drug-dosage and treatment duration in the management of tuberculosis patients in public health center

【目的】 保健所の患者支援における抗結核薬投与量および治療期間のモニタリングの重要性を実地データに基づいて考察する。

【方法】 新宿区保健所におけるコホート検討会データを元に、主要抗結核薬の投与量および治療期間の実態を調査する。

【結果と考察】 治療開始時のリファンピシンおよびイソニアジド投与が『推奨』投与量通りであったのは、結核専門病院でそれぞれ81.0% (98/121) および93.5% (86/92)、X保健所で57.3% (67/117) および82.0% (114/139) で両薬剤とも有意差(5%)を持って結核専門病院のほうが高かった。治療期間では、標準治療を標準的治療期間で完遂可能であった92例中、治療期間不足例は15.2% (14/92、-32~-1日)、治療期間超過例は77.2% (71/92、+2~+146日) で超過日数の合計は1,877日であった。治療期間の逸脱が2週間を超える例は31例見られ、その73.3%では治療期間逸脱の理由は見当たらなかった。薬剤投与量および治療期間は多くの患者で基準が守られていない。投与量および投与期間に関する支援をも保健所における患者支援に組み入れることで、患者支援の質がさらに向上することが期待できると思われる。

[伊藤邦彦、福内恵子、神楽岡澄、渡部裕之、吉山崇、浦川美奈子、永田容子]

3. BCG後のコッホ現象例の増加／Increase of infants with Koch Phenomenon after BCG vaccination

【目的】 BCG接種時期変更以降のコッホ現象を示す乳幼児数の推移について推測を行う。

【対象と方法】 結核サーベイランスシステムのデータから、2012年5月以降年末までおよび2013年5月以降年末までの、1歳以下の発見方法別潜在性結核感染症(LTBI)治療対象者数、および1歳以下の活動性結核患者数を抽出する。

【結果】 活動性結核患者の増加は両時期それぞれ5人で増加は観察されなかったが、コッホ現象を理由としたと推定されるLTBI数は45人から90人に倍

増した。

【考察と結論】BCG接種時期変更以降、コッホ現象を理由としたと推定されるLTBI数が増加している可能性が示唆された。今後より詳細な分析が必要である。

[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. 刑事施設における結核対策に関する研究／Research on TB and TB control among prisoners in Japan

【目的】(1) 刑事施設の結核の状況を把握する一環として、罹患率への被収容者の社会経済的背景因子の影響を検証する。

(2) 前研究班の成果として作成した「保健所に向けた刑事施設における結核対策の手引き」の活用状況を把握する。

【方法】(1) 矯正統計年報を用いて地域相関研究を行った。具体的には刑事施設における2000年～2012年の年齢層別罹患率を目的変数、被収容者の社会経済的背景因子を説明変数としてステップワイズ法による重回帰分析を行った。

(2) 管轄内に刑事施設がある保健所を対象に自己記入式アンケート調査を実施した。

【結果】(1) 全年齢、20代及び30代の罹患率に関しては、新受刑者中外国人の割合が有意で説明力のある変数であった(20代： $\beta=0.61$, $t=2.29$, $p=0.05$ 、30代： $\beta=0.70$, $t=2.91$, $p=0.02$)。40代、50代の罹患率に関しては、新受刑者中、犯時の職業が建設業だった者の割合が有意で説明力のある変数であった(40代： $\beta=0.66$, $t=2.91$, $p=0.01$ 、50代： $\beta=0.69$, $t=2.87$, $p=0.02$)。

(2) 手引きの全ての章において80%以上の回答者が「わかりやすかった」「新しい情報を得ることができた」「連携の取り方に具体的なヒントを得ることができた」と回答した。また参考様式についても既に使っていると回答した施設からは「使いやすい」「刑事施設から抵抗なく情報を得ることができた」などの意見が聞かれた。

[河津里沙、内村和弘、石川信克、小林 誠 (多摩少年院)]

2. 住居不安定者及び若年層の社会的弱者の結核対策に関する研究／Research on TB and TB control among the homeless and the youth in urban areas

【目的】(1) 前研究班において実施したホームレス者に対するKAP調査の結果をもとに、路上生活者及

び若年者を対象に啓発素材を開発する。

(2) 広義のホームレス者(＝住居喪失者)における結核の把握とリスクの特定を行う。

【方法】(1) 路上生活者及び若年者それぞれの結核に対する意識や受診を妨げる要因などについて当事者より聞き取りを行い、当事者とともに啓発素材を開発した。

(2) 新宿区保健所にて2010～2013年の間に登録された結核患者のうち、「ホームレス者」として登録されている者を抽出し、匿名条件下で記述疫学研究を行った。

【結果】(1) 路上生活者に対しては、新宿区保健所が実施するホームレス結核検診の案内として配布しているティッシュに、検診の案内を兼ねた啓発のチラシを折り込む形で配布した。若年者に対してはNPO法人Art for Lives及び桑沢デザイン研究所の学生らと協同でスマートフォン用サイトを作成した。

(2) 住居不安定者の結核に関しては、対象者数64人のうち、43.8%が路上生活者、56.3%が住居不安定者であった。全員が男性でいずれも50歳代～60歳代が全体の60～70%を占めていた。住居不安定者の方が診断時に生活保護を既に受給している割合が有意に高かった($p>0.01$)。治癒・治療完了に与える要因では、多変量解析の結果、学会分類の拡がり3未満(AOR4.8 95%CI 1.18-19.61)が正の因子であった。死亡に与える要因の多変量解析の結果、ガフキー7号以上(AOR6.07 95%CI 1.11-33.05)が正の因子であった。

[河津里沙、内村和弘、石川信克、新宿区保健所、ひまわりの会]

3. 結核疫学調査におけるソーシャルネットワーク分析(SNA)の有用性に関する研究／Research on the effectiveness of Social Network Analysis in tuberculosis contact investigation

【目的】東京都新宿区において発生した集団感染事例を、SNAを用いて再解析し、結核の疫学調査におけるSNAの実施方法及び有用性を、実際の患者情報を用いて検討する。具体的には、SNAの各指標が接触者の優先度を示す指標として有用であるかを検討する。

【方法】東京都新宿区において、2010年～2012年に発生した大規模結核集団感染の発病者及び接触者に関する情報を収集し、SNAソフトUCINET 6.0 (Analytic Technologies)を用いて解析し、結核菌遺伝子情報と併せて検討した。

【結果】媒介中心性のスコアが「80%地点以上の値である接触者の群におけるLTBIの発見率/80%地

点未満の値である接触者の群におけるLTBI発見率」のオッズ比は2.09で $p < 0.05$ で有意であり、90%地点をカットオフ値にした場合、オッズ比は2.88 ($p = 0.007$)であったことから、SNA指標のうち、媒介中心性のスコアは接触者におけるLTBI発見率を示し得る指標であることが示唆された。

[河津里沙、泉 清彦、内村和弘、大角晃弘、浦川美奈子、新宿区保健所]

4. 糖尿病患者における結核に関するシステマティックレビュー／A systematic review on tuberculosis among patients with diabetes mellitus

【目的】糖尿病患者を対象とした介入に関するシステマティック・レビューを実施した。

【方法】PRISMA声明に従い、PubMedを用いて“tuberculosis” AND “diabetes mellitus” AND “screening” (OR “prevent” OR “detect” OR “isoniazid”)を用いて検索を行った。対象は過去15年間に英語で発表された原著論文とし、目的として糖尿病患者における結核罹患率、あるいは結核スクリーニングに関する報告をすることを挙げているものとした。

【結果】糖尿病と結核のレビュー対象となった文献数は12件、うち有病率に関するものが4件、罹患率に関するものが8件であった。有病率の中央値は10万対4744 (第1四分位点：2941、第3四分位点：1299)であった。オーストラリアを除いた中・高蔓延国に関する7件の報告による罹患率の中央値は人口10万対400 (第1四分位点：266、第3四分位点：1440)であった。オーストラリアの糖尿病患者における結核罹患率は人口10万対7.4であった。糖尿病の段階を階層化し、結核発病リスクとの関係を調査した報告は3件あり、糖尿病無の状態と比較して「最も重症な状態」にある患者の結核発病リスク (調整ハザード比若しくは調整ハザード比) の中央値は2.27倍 (第1四分位点：2.18、第3四分位点：3.66)であった。

[河津里沙]

5. 東京都における保健所管轄区域別罹患率の状況に関する研究／Research on the socio-economic factors for tuberculosis in Tokyo, Japan

【目的】東京都の保健所管轄区域毎の年齢層別罹患状況の特徴を明らかにし、結核罹患率の社会的決定要因を探索する。

【方法】2012年の結核発生動向調査資料及び人口統計から東京都の保健所管轄区域別に「若年層」(15 - 39歳)、「中年層」(40 - 64歳)、「前期高齢者層」(65 - 74歳)及び「後期高齢者層」(75歳以上)

の4つの年齢層における罹患率を算出した。また、各地域の年齢層の罹患率と、その人口における 1)外国人割合 2)ホームレス人口割合 3)完全失業者割合 4)生活保護受給者割合 5)高齢化率 6)全世帯に占める単独世帯、及び高齢者世帯の割合 7)全世帯に占める年収が200万以下の世帯の割合 8)全世帯に占める最低住居面積水準未満の世帯の割合 9)65歳以上の死亡に占める孤立死の割合 (特別区のみ)との関係をステップワイズ法による重回帰分析にて検討した。

【結果】若年層に関しては結核罹患率が高率である区域は都心及び城西の一部に集中しており、有意に説明力がある変数は区域人口における外国人人口割合 ($\beta_{adj} = 0.61$, $p = 0.000$)、及びホームレス人口割合 ($\beta_{adj} = 0.41$, $p = 0.000$)であった。修正済み決定係数は0.76であり、当てはまりが良い回帰式が得られた。中年層においては罹患率が高い地域が若年層と比較すると広範囲に及んでいた。有意に説明力がある変数は区域人口における生活保護受給者割合 ($\beta_{adj} = 0.67$, $p = 0.000$)及び外国人人口割合 ($\beta_{adj} = 0.41$, $p = 0.001$)であった。修正済み決定係数は0.79であった。前期高齢者層においては都心を中心にやや集約されていた。有意に説明力がある変数は区域人口におけるホームレス人口割合 ($\beta_{adj} = 0.68$, $p = 0.000$)及び65歳以上の死亡に占める孤立死の割合 ($\beta_{adj} = 0.47$, $p = 0.001$)であった。修正済み決定係数は0.83であった。後期高齢者においては城南と城東地域の一部に罹患率が高い区域が見られた。有意に説明力がある変数は区域人口における外国人人口割合 ($\beta_{adj} = 0.43$, $p = 0.02$)であった。しかし修正済み決定係数は0.16であり、回帰式の当てはまりは悪かった。

[河津里沙、泉 清彦]

6. 2011年から2012年における潜在性結核感染症(LTBI)新登録患者数減少の要因に関する全国保健所調査／A nationwide survey on possible attributable factors to the decrease of number of latent tuberculosis infection (LTBI) patients between 2011 and 2012 in Japan

【目的】2011年から2012年におけるLTBI登録患者数減少要因について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・2011年～2012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、集団感染及び小規模感染事例等の発生状況等について調査票に記入してもらい、回収

した。

【結果】調査票は 495 カ所の保健所のうち、431 カ所から返送された（回収率 87.1%）。保健所による接触者健診対象者数は、2009 年（105,920 人）及び 2010 年（105,840 人）と同様の数に減少している。2012 年の保健所における IGRA 検査実施者数は、合計 61,794 人で、2011 年（58,803 人）と比較して、2,991 人の増加であった。保健所における IGRA 検査陽性者数は、2011 年の陽性者数よりも約 1,000 人減少していたが（2011 年 6,198 人）、2009 年（2,388 人）及び 2010 年（3,257 人）の数よりも多かった。保健所での判定保留者数は、2009 年（1,805 人）及び 2010 年（2,366 人）の数よりも多かったが、2011 年（5,105 人）よりも減少していた。「IGRA 検査結果の信頼性に問題があると考えられる事例が発生したことがある」と回答したのは、431 保健所のうち 16 保健所（3.7%）であった。集団感染事例は 2011 年 64 件から 2012 年の 42 件に減少していた。また、小規模感染事例については、2011 年 104 件から 2012 年 106 件と横ばいであった。

【考察と結論】2012 年は 2011 年と比較して、集団感染事例の減少・感染性結核患者数の減少・接触者健診対象者の高齢化等により、接触者健診対象者数が減少し、さらに、IGRA 検査陽性結果のみで LTBI 患者と診断されなくなった事等により、LTBI 登録患者数の減少が起こったと推定された。採血後の検体の取り扱い方法の改善や検査キット自体の精度の改善等により、2011 年に比較して、2012 年には IGRA 検査結果の偽陽性発生件数がかなり減少し、LTBI 登録患者数減少に寄与した可能性はあるが、IGRA 検査判定の信頼性に問題があると考えられる事例として報告された件数が少なく、その寄与程度については不明である。

[大角晃弘、加藤誠也]

7. 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経済的貧困層の住民が多く居住するトンド地区（マニラ市）とパヤタス地区（ケソン市）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】2009 年から 2010 年に実施された、フィリピンマニラ首都圏の 2 地区の住民が利用する医療機関のレントゲン技師を対象とする胸部 X 線写真撮影技術向上研修の後、胸部レントゲン撮影技術の維

持・強化のために、現地レントゲン技師による巡回指導メカニズムを導入し、同研修の長期に渡る有用性と、巡回指導の有用性・課題について検討する。

【結果】フィリピン首都圏のマニラ市及びケソン市におけるそれぞれ 9 箇所と 8 箇所（計 17 箇所）の医療機関から回収された、23 人のレントゲン技師により撮影された胸部レントゲン写真合計 276 枚（1 レントゲン技師当たり巡回指導前 6 枚・巡回指導後 6 枚の計 12 枚）について、2 人の評価者により写真の質を評価した。その結果、「個人識別情報」・「患者撮影時姿勢」については、2009 年から 2010 年に実施された研修後でも良好なスコアが維持されており、今回の巡回指導前後においてもスコアに変化は無かった。「濃度」・「コントラスト」・「鮮明度」・「異物」・「全体の評価」のスコアについては、研修後に改善された状況が維持されていた。2013 年に、研修の講師であった 2 人のレントゲン技師が巡回指導を実施したが、その前後ではいずれのスコアにおいても変化は無かった。

【考察と結論】2009 年から 2010 年に実施されたレントゲン技師を対象とする胸部 X 線写真撮影技術向上研修は、少なくとも研修後約 3 年間は、胸部 X 線写真撮影技術維持のために有効であることが判明した。同研修後の巡回指導は、胸部 X 線写真の質のスコア向上には寄与しているとは言えなかった。

[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）、石川信克]

8. 結核発生動向将来予測の研究 / Projection of the number and the incidence of patients with tuberculosis in Japan

【目的】世界的に 2015 年の国連ミレニアム開発目標の後の新たな結核対策戦略目標に向けて将来的な結核発生動向の研究が進められている。日本は戦前から戦後にかけての結核菌感染高危険期の後の急激な感染危険率減少と、これも急激に進む人口高齢化という背景を持つことから、日本の人口構造および結核既感染率の変化を組み込んだ将来の結核発生動向の予測を行なう必要があると考えられる。

【方法】結核疫学に関する数理モデルを構築しシミュレーション分析を行なった。モデルは、国内の人口を未感染、感染、潜在性感染、結核発病の各群に分け、各群間を感染から発病への動態に合わせた遷移モデルにより表現し、各群に属する人数について経時的に推定した。

【結果】90 歳以上の患者発生数は 2014 年から 2016 年をピークに増大し、その後減少するが速度は緩や

かで発生が1,000人を下回るのは2030年頃と推定された。80歳代の発生は2000年前半の平衡状態から以後減少し2018年頃に5,000人を下回ると推定された。70歳の減少は大きく2020年から2022年頃に3,000人を下回ると推定された。全体の発生は2025年頃に発生率10万対10を下回り12,000人程度と推定された。全体の患者発生率は年平均4.0~4.3%程度の減少と推定された。潜在性感染群は2010年の1,600万人から急速に減少が進み、2026年の半減の800万人程度と推定された。潜在性感染群の最大ボリューム層は60歳代、70歳代であるが、60歳代の方が減少は進むが70歳代はその後最大層のままと考えられた。予測シナリオの一つとして2030年頃に外国出生患者の発生がなくなる(2030年以降の日本人発生のみを考える)と仮定した長期予測では10万対1の達成は2070年代から今世紀後半になると推定された。

[内村和広、泉 清彦、石川信克]

9. 結核地域別結核罹患構造の類型化の研究／ Structure of tuberculosis morbidity by area in Japan

【目的】地域の結核罹患構造の差を明確化できれば、各地域においてより効率的、効果的結核対策の実施が期待できる。国内の結核低蔓延化および地域の罹患構造に焦点をあてるのが本研究の目的である。

【方法】都道府県別罹患率について、現在の罹患率および罹患率の減少についての要因を検討した。再燃発病と感染直後発病の差を背景とすることを目的として、65歳未満と65歳以上の罹患率とに分けて分析した。減少については、1980年からの2000年までと2000年から2010年のふたつの減少期間に分けて分析した。説明変数として(1)結核高蔓延時代の感染状況が現在に及ぼす影響、(2)都市化が及ぼす影響、(3)社会経済的リスクを負った人口が及ぼす影響、(4)健康状況、医療受診行動等に関する統計指標値を調べた。要因分析は各実データと高齢化や都市化といった概念化データを分析するために主成分分析、構造方程式分析を行なった。さらに、これらの結果より結核発生病地域の類型化を行なった。

【結果】主成分分析では、第1主成分は人口集中地区割合、人口密度、外国人、ホームレス、犯罪率などの都市化因子と考えられこれが特に65歳未満罹患率と同一主成分と考えられた。第2主成分は過去の蔓延状況の指標の負荷量が高く、これと65歳以上罹患率さらに全体の罹患率とが高い負荷量となった。主成分分析から都道府県の類型化を行なうと、4群に判別化された。1群は第1主成分得点が高く65歳未満罹患率が高い。また、減少率も鈍い(東京、神奈

川、千葉、埼玉、愛知など)。2群は主に第2主成分に高い得点の県で、減少は大きくなく65歳以上の罹患率が高く過去の蔓延状況が高い(大阪、京都、兵庫、福岡、沖縄など)。3群は罹患率の減少は大きい65歳以上罹患率が高い(高知、島根、香川など)。4群は第1主成分、第2主成分ともに負の得点の県(東北各県、長野、など)。

47都道府県別罹患率の高低差および罹患率減少差についての構造方程式モデルを構築し分析を行なった。65歳未満罹患率(Y)と65歳以上罹患率(E)を出力変数とし、3潜在変数モデルを構成した。過去の蔓延状況がE,Yに与える負荷量は0.1と0.79でおよそ8倍であった。一方、都市化と考えられる因子に対する負荷量はE,Yそれぞれで0.71と0.05で65歳未満にほとんどが影響していた。1980年から2000年にかけての前期減少率、2000年から2010年にかけての後期減少率にわけて分析した結果、都市化として考えられる因子は減少を押える影響を与え、負荷量は前期で0.76、後期0.23と前期の減少には大きく影響したが後期には影響が少なくなっていることが示された。

[内村和広]

10. 看護職の結核発病に関する研究／ Epidemiological study of tuberculosis in clinical nurses in Japan

【目的】結核発生病動向調査を元にした前回(1999年)の看護師結核発病状況調査を踏まえ、その後の現在に至るまでの推移を調査した。

【方法】2010年の就業医療関係者の結果を使用して、職業区分が「看護師・保健師」の女性に焦点を当てて、一般女性と看護職について結核患者および潜在性結核感染症患者の相対危険度をみた。全年齢については年齢調整を行った。職業区分が「医師」の男性に焦点を当てて、一般男性と医師について看護職と同様に相対危険度をみた。

【結果】2010年の看護職の結核罹患率は看護職以外の一般女性の4.9倍を示し、年齢階級別では、20代は8.8倍、30代は7.6倍、40代は4.7倍、50代は3.6倍でいずれも統計学的に高度有意、60代は0.5倍で非有意だった。20代から60代の全女性の潜在性結核感染症治療症例は2010年には全国では2,206人で、そのうちの860人が看護職だった。罹患率でみると、看護職を除く一般女性の32.7倍に達する。年齢階級別では、20代は62.8倍、30代は39.3倍、40代は29.2倍、50代は20.6倍、60代は11.6倍だった。活動性結核と同様、60歳代未満では統計学的に高度有意、60歳以上では非有意であった。

2010年の医師の結核罹患率は、医師を除く一般男性の0.8倍で統計学的に有意の差はなかった。ただし、医師の罹患率を年齢階級別に見ると、20代は2.9倍、30代は2.3倍で一般男性よりも有意に高くなっていた。その後40代は1倍、50代は0.7倍、60代は0.4倍、70歳以上は1倍と有位の差はなかった。2010年の医師の潜在性結核感染症罹患率は、女性看護師の場合程ではないが、一般男性よりも明らかに高く、全年齢では医師を除く一般男性の10.4倍を示し、年齢階級別では、20代は14.5倍、30代は14倍、40代は7.9倍、50代は7.8倍、60代は5.3倍であった。いずれも差は高度に有意である。

女性看護職は一般の女性よりも結核罹患率が高く、それが職業上の感染曝露によるものであることは以前から明らかであったが、前回の調査から13年後、看護職の結核発病の年齢調整相対危険度は1997年の2.8から2010年4.9と大きく増加している。潜在性感染症の年齢調整相対危険度が一般女性の30倍であることは、院内感染予防対策の努力を示す一方、それが発病の予防につながっていないことを示す可能性もあり、これは、潜在性結核感染症は一般人口よりも高いが、活動性結核は高くない医師の場合との比較も含めて、より詳細な検討が必要と考えられる。いずれにせよ、看護職の結核発病の年齢調整相対危険度がさらに大きく増加していることから、更なる院内感染予防の対策の強化が必要不可欠と思われる。

[山内祐子、森 亨]

11. 地理情報システムを用いた需給バランスに基づく適正結核病床配置の検討/Spatial accessibility to tuberculosis hospital beds in Japan, 2011

【目的】結核病床数の減少が進むにつれて、適正な病床配置の再考が求められている。行政境界を越えた結核病床の需要と供給を考慮して、より現実に即した需給バランスの現状を検討し、今後の結核医療提供体制再編のための基礎資料を提供する。

【方法】地理情報システムを利用した Two-Step Floating Catchment Area (2SFCA) 法を採用することで、行政境界を越えた需給バランス分析を実施した。2SFCA により、2011年時点の次の3変数から各2次医療圏の需給バランススコアを計算した。(1)需要変数：喀痰塗抹陽性肺結核患者数（以降、塗抹陽性患者）、(2)供給変数：a)認可結核病床数（以降、結核病床）、b)結核病床に、感染症病床及びモデル病床を含めた病床数（以降、全病床）、(3)距離変数：需要と供給間の最大移動距離を30km（平均移動速度40km/hで45分の距離）とした。算出されたスコアは、塗抹陽性患者一人当たりの半径30km圏内にあ

る年間病床数であり、スコアが低ければ供給不足、高ければ供給過多となる。先行研究より、0.2を適正值と見なすこととした。

【結果】2011年の全国塗抹陽性患者は8,654名で、厚労省から認可された病床は、結核病床6,998床、感染症病床1,717床、モデル病床411床であった。全国349カ所の2次医療圏中178カ所（51%）で結核病床が1床も無く、38カ所（10.9%）で全病床が無い。50床を越える結核病床を持つ医療圏も62カ所（17.8%）あった。供給変数にa)結核病床のみを採用した場合、スコアの中央値は0.63であった。塗抹陽性患者660名（7.6%）が報告された75（21.5%）医療圏でスコア0であり、塗抹陽性患者897名（10.4%）が報告された85（24.4%）医療圏でスコア0.2未満であった。一方、b)全病床を採用した結果、塗抹陽性患者90名（1.0%）が報告された13（3.7%）医療圏でスコア0であり、塗抹陽性患者252名（2.9%）が報告された22（6.3%）医療圏でスコア0.2未満であった。

【考察】結核病床に加えて、感染症・モデル病床を含めることでスコア0の医療圏が83%減少し、スコア0の医療圏における塗抹陽性患者は86%減少した。結核患者を感染症病床でも入院出来る体制を確保すると共に、モデル病床を活用することで、供給不足の2次医療圏を減少させることが可能と思われる。ただし、今回は認可病床数を用いており、先行研究によると実際に入院可能な稼働病床数は全体の6～7割程度と言われており、正確な稼働状況を加味する必要がある。

[泉 清彦、内村和広、大角晃弘、加藤誠也]

12. 日本の結核登録者情報調査と欧米諸国の結核サーベイランス情報収集項目の比較検討/Comparison of tuberculosis surveillance systems in low-incidence countries

【背景】我が国の結核登録者情報調査（以下、結核サーベイランス）は、結核の高・中蔓延状況を反映したものであった。今後、結核の低蔓延化を見据えた将来の結核サーベイランスシステムを構築することが必要である。

【目的】わが国の結核サーベイランスにおける情報収集項目と欧米諸国のそれとを比較検討することにより、今後のわが国における同システム改訂のための基礎資料を提供する。

【方法】2013年8月～12月に、米国疾病対策センター(CDC)、英国イングランド公衆衛生サービス(PHE)、及びオランダ結核予防財団(KNCV)の結核対策担当者に結核サーベイランスに関する調査用紙を電子

メールにて送付し回答を得た。本研究では同調査の収集データから、特に結核サーベイランスシステムによって収集される結核患者に関する情報の比較分析を行った。

【結果】日本及び調査3カ国において結核患者情報は各国法規定により報告が義務づけられていた。項目カテゴリー（筆者設定の全54項目）で日本38、米国34、英国38、オランダ42の項目を網羅していた。2012年における65歳以上の結核患者は日本で62.5%、調査3カ国で12.8～22.2%、自国生まれ患者割合は日本で91.9%、調査3カ国で25.8～37.0%であり、各国の結核疫学状況を反映して収集項目に違いが認められた。特に国籍や入国時期、両親の国籍など患者の外国生まれ割合の高さが反映された項目設定となっていた。今後の我が国のシステム改訂にとって重要と思われる項目として、他国では特に、(1)結核感染・発病の社会的リスク因子（例、薬物使用、収監歴）や免疫抑制状況などを詳細に収集していた、(2)結核登録者情報と結核菌情報が連携していた、(3)接触者検診情報を入力項目として詳しく設定していた、(4)治療成績判定の枠組みは国により様々であるが、基本的に自動判定ではなく情報入力機関の担当者により判定されていた。

【まとめ】調査対象3カ国は疫学的傾向を反映しつつ、詳細な発病リスク要因項目、結核菌株情報と患者情報との連携、接触者検診情報項目、治療成績判定の枠組みを設定していた。これらの結果は我が国のシステム改訂にとって有用な資料となる。

[泉 清彦、内村和広、大角晃弘]

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、結核罹患率一性・年齢階級別、結核罹患率一都道府県別、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、泉 清彦、河津里沙、山内祐子、大角晃弘、伊藤邦彦]

2. 厚労省結核感染症課結核登録者情報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、泉 清彦、河津里沙、大角晃弘、山内祐子、大武岸次、磯角和枝、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。

[内村和広、泉 清彦、河津里沙、山内祐子、大武岸次、磯角和枝、山本弥生、吉松昌司、大角晃弘、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。

[磯角和枝、山本弥生、大武岸次、内村和広、泉 清彦、河津里沙、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) Kawatsu L, Sato N, Ngamvithayapong-Yanai J, Ishikawa N : Leaving the street and reconstructing lives: impact of DOTS in empowering homeless people in Tokyo, Japan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013 ; 17 : 940-946.
- 2) Montoya JC, Murase Y, Ang C, Solon J, Ohkado A : A Molecular Epidemiologic Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Among Filipino Patients in a Suburban Community in the Philippines. *Kekkaku.* 2013 ; 88 : 543-552.
- 3) 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. *Western Pac Surveill Response J.* 2013 ; 4 : 4-10.
- 4) Uchimura K, Ngamvithayapong-Yanai J, 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 Pac Surveill Response J.* 2013 ; 4 : 11-18.
 - 5) Masumoto S, Yamamoto T, Ohkado A, Yoshimatsu S, Querri A, Kamiya Y : Factors associated with health-related quality of life among pulmonary tuberculosis patients in Manila, the Philippines. *Qual Life Res.* 2014 ; 23 : 1523-33.
 - 6) Masumoto S, Yamamoto T, Ohkado A, Yoshimatsu S, Querri A, Kamiya Y : Prevalence and associated factors of depressive state among pulmonary tuberculosis patients in Manila, The Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 ; 18 : 174-179.
 - 7) Yoshiyama T, Morimoto K, Okumura M, Sasaki Y, Shiraishi Y, Ogata H, Kudou S : Long term outcome of MDR TB in Fukujiji Hospital in Japan. *Tans R Soc Trop Med Hyg.* 2014 ; 108 : 589-590.
 - 8) Prevention Committee of the Japanese Society for Tuberculosis Treatment Committee of the Japanese Society for Tuberculosis : Treatment guidelines for latent tuberculosis infection. *Kekkaku.* 2014 ; 89 : 21-37.
 - 9) Ohkado A, Luna P, Querri A, Mercader M, Yoshimatsu S, Coprada L, Banares R, Garfin AMC, Date T : Impact of a training course on the quality of chest radiography to diagnose pulmonary tuberculosis. *Public Health Action.* 2015 ; 5 : 83-88.
 - 10) Uchimura K, Ngamvithayapong-Yanai J, Kawatsu L, Ohkado A, Yoshiyama T, Ito K, Ishikawa N : Permanent employment or public assistance may increase tuberculosis survival among working-age patients in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015 ; 19 : 312-318.
 - 11) Kawatsu L, Uchimura K, Kobayashi M, Ishikawa N : Overview of tuberculosis burden in prison institutions in Japan, 2000-2012. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015 ; 19 : 921-926.
- 1) 加藤誠也 : 生物学的製剤と抗酸菌症 今後の潜在性結核感染症ガイドラインのあり方. *結核.* 2013 ; 88 : 344-347.
 - 2) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2010 (9) 治療 2. *結核.* 2013 ; 88 : 439-443.
 - 3) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2010 (10)治療成績. *結核.* 2013 ; 88 : 491-495.
 - 4) 加藤誠也, 西村伸雄, 高梨信吾, 猪狩英俊, 稲垣智一, 泉 三郎, 五十里明, 徳永 修, 沖本二郎, 渡辺憲太郎, 重藤えり子, 藤兼俊明, 新妻一直, 吉山 崇, 斉藤武文, 桑原克弘, 早川啓史, 露口一成, 小橋吉博, 藤田次郎 : 潜在性結核感染症治療指針. *結核.* 2013 ; 88 : 497-512.
 - 5) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2011 (1)結核発生動向速報・外国人結核. *結核.* 2013 ; 88 : 571-576.
 - 6) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2011 (2) 小児結核・高齢者結核. *結核.* 2013 ; 88 : 611-616.
 - 7) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2011 (3) 患者発見・診断時病状. *結核.* 2013 ; 88 : 639-645.
 - 8) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2011 (4) 治療・治療成績. *結核.* 2013 ; 88 : 677-686.
 - 9) 吉山 崇 : 多剤耐性結核への対策. *結核.* 2013 ; 88 : 749-756.
 - 10) 加藤誠也 : 潜在性結核感染症治療指針と活用について. *保健師・看護師の結核展望.* 2013 ; 101 : 2-7.
 - 11) 加藤誠也 : インターフェロン γ 遊離試験の適用について. *保健師・看護師の結核展望.* 2013 ; 102 : 26-30.
 - 12) 大角晃弘, 吉松昌司, 内村和広, 伊藤邦彦, 加藤誠也 : 潜在性結核感染症登録患者数増加の要因に関する全国保健所調査-2011年. *保健師・看護師の結核展望.* 2013 ; 102 : 43-50.
 - 13) 内村和広 : 結核登録者情報調査における外国人結核. *保健師・看護師の結核展望.* 2013 ; 102 : 71-75.
 - 14) 加藤誠也 : T-SPOT TB について. *複十字.* 2013 ; 348 : 8-9.
 - 15) 加藤誠也 : 潜在性結核感染症治療指針. *複十字.* 2013 ; 350 : 14-15.
 - 16) 大角晃弘 : 日本における結核制圧のための課題. *複十字.* 2013 ; 353 : 10-11.
 - 17) 石川信克 : 10年後に罹患率、有病率を半減させたい-2013年結核予防週間を迎えて-. *健康新聞.* 2013 ; 2050 : 3.

2. 和文発表
<定期刊行物>

- 18) 河津里沙, 石川信克: 若年層～壮年層における結核死の社会経済的要因に関するシステマティックレビュー. 結核. 2014; 89: 547-554.
- 19) 結核研究所疫学情報センター: 結核年報 2012 (1) 結核発生動向速報・外国人結核. 結核. 2014; 89: 619-625.
- 20) 吉山 崇: 結核療法研究協議会内科会 結核に対するレボフロキサシン長期使用の有害事象に関する前向き研究. 結核. 2014; 89: 643-647. (correspondence author)
- 21) 結核研究所疫学情報センター: 結核年報 2012 (2) 小児結核・高齢者結核. 結核. 2014; 89: 673-678.
- 22) 加藤誠也, 西村伸雄, 高梨信吾, 猪狩英俊, 泉三郎, 奥野元保, 徳永 修, 矢野修一, 田代隆良: 日本結核病学会予防委員会 インターフェロン γ 遊離試験使用指針. 結核. 2014; 89: 717-725.
- 23) 伊藤邦彦: 新たな治療成績指標の検討. 結核. 2014; 89: 731-736.
- 24) 伊藤邦彦, 福内恵子, 神楽岡澄, 渡部裕之, 吉山 崇, 浦川美奈子, 永田容子: 保健所の患者支援における薬剤投与量および投与日数のモニタリングの重要性. 結核. 2014; 89: 771-776.
- 25) 結核研究所疫学情報センター: 結核年報 2012 (3) 患者発見・診断時病状. 結核. 2014; 89: 787-793.
- 26) 結核研究所疫学情報センター: 結核年報 2012 (4) 治療・治療成績. 結核. 2014; 89: 825-834.
- 27) 河津里沙: 「刑事施設における結核対策の手引き」の概要. 保健師・看護師の結核展望. 2014; 104: 6-10.
- 28) 加藤誠也: 「インターフェロン γ 遊離試験使用指針」策定に向けて. 複十字. 2014; 356: 20-21.
- 29) 石川信克: 結核予防週間によせて 2014 低蔓延国 (10 万対 10 以下) をいかに早く達成するか. 複十字. 2014; 358: 4-5.
- 30) 大角晃弘: RIT/JATA Philippines, Inc.(RJPI)によるマニラ首都圏での結核対策向上事業, 2008 年～2014 年—フィリピン都市貧困層での結核サービス向上をめざして—. 複十字. 2014; 359: 22-23.
- 31) 伊達卓二, 大角晃弘: 開発途上国における喀痰塗抹陰性肺結核患者の確実な診断を目指して—胸部 X 線検査の精度管理の取り組み—. 公衆衛生. 2014; 78: 485-489.
- 32) 加藤誠也: 潜在性結核感染症対策. JIM: Journal of Integrated Medicine. 2014; 24: 1118-1120.
- 33) 河津里沙, 内村和広, 石川信克: 本邦における結核のリスク集団～人口寄与割合と優先政策に関する検討—. 結核. 2015; 90: 395-400.
- 34) 伊藤邦彦: BCG 接種後のコッホ現象例の増加. 結核. 2015; 90: 421-424.
- 35) 結核研究所疫学情報センター: 結核年報 2012 (1) 結核発生動向概況・外国生まれ結核. 結核. 2015; 90: 437-443.
- 36) 大角晃弘: ポスト 2015 年世界結核戦略のめざすもの—第 45 回国際結核・肺疾患連合 (UNION) 肺の健康世界会議から—. 複十字. 2015; 360: 16.
- 37) 加藤誠也: 結核診断における Interferon- γ releasing assay(IGRA)の有用性と注意点. 感染症. 2015; 45: 68-72.
- 38) 岩田 敏, 加藤誠也, 長谷川直樹, 樋口武史, 東條尚子: 新しい技術が支える結核診療の展望. Modern Media. 2015; 61: 1-18.
- 39) 加藤誠也: 潜在性結核感染症の治療 潜在性結核感染症 免疫抑制状態における適応と方法. Modern Physician. 2015; 35: 285-287.

<報告書等>

- 1) 河津里沙: (医学的および社会的ハイリスク者の結核対策.) 本邦におけるハイリスク者の総合評価. 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「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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月; 22-30.
- 2) 河津里沙, 内村和広, 佐藤奈央, 安江鈴子: (医学的および社会的ハイリスク者の結核対策.) 当事者による介入の評価 (1) 「結核のしおり」の KAP 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「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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月; 31-40.
- 3) 河津里沙: (医学的および社会的ハイリスク者の結核対策.) 保健所と刑事施設の連携に関する現状調査. 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「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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月; 41-45.
- 4) 内村和広: 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. 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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月 ; 155-166.
- 5) 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「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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月 ; 167-190.
 - 6) 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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月 ; 191-192.
 - 7) 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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月 ; 193-209.
 - 8) 加藤誠也 : 結核対策としての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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月 ; 237-294.
 - 9) 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 23~25 年度総合研究報告書. 2014 年 3 月 ; 62-79.
 - 10) 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「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 23~25 年度総合研究報告書. 2014 年 3 月 ; 80-111.
 - 11) 吉山 崇 : 慢性排菌患者の実態と対応に関する研究. 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 23~25 年度 総合研究報告書. 2014 年 3 月 ; 112-116.
 - 12) 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 23~25 年度総合研究報告書. 2014 年 3 月 ; 117-118.
 - 13) 加藤誠也 : 結核対策としての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 23~25 年度総合研究報告書. 2014 年 3 月 ; 137-143.
 - 14) 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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月 ; 1-21.
 - 15) 吉山 崇 : 慢性排菌患者に対する治療の研究, IGRA の予測価値の検討と偽陰性要因の遺伝的解析. 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. (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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月 ; 140-142.
 - 16) 加藤誠也 : 施設内感染対策に関する研究. 結核感染・罹患時の基礎疾患への影響について. 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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月 ; 143-147.
 - 17) 河津里沙 : (ハイリスク者の結核対策に関する研究.) 糖尿病患者における結核対策 : スクリーニングに関するシステムティックレビュー. 厚生労働科学研究委託事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「地域における結核対策に関する研究」(主任研究者 石川信克) 平成 26 年度委託業務成果報告書. 2015 年 3 月 ; 64-69.
 - 18) 河津里沙, 内村和広, 小林 誠 : (ハイリスク者の結核対策に関する研究.) 刑事施設被収容者における結核の社会経済的因子に関する地域相関研究. 厚生労働科学研究委託事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究

- 事業「地域における結核対策に関する研究」（主任研究者 石川信克）平成 26 年度委託業務成果報告書。2015 年 3 月；70-71.
- 19) 河津里沙：（ハイリスク者の結核対策に関する研究。）「保健所に向けた刑事施設における結核対策の手引き」に関する活用状況調査。厚生労働科学研究委託事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「地域における結核対策に関する研究」（主任研究者 石川信克）平成 26 年度委託業務成果報告書。2015 年 3 月；72-84.
- 20) 河津里沙，内村和広：（ハイリスク者の結核対策に関する研究。）新宿区の住居不定者における結核の状況に関する研究。厚生労働科学研究委託事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「地域における結核対策に関する研究」（主任研究者 石川信克）平成 26 年度委託業務成果報告書。2015 年 3 月；135-139.
- 21) 内村和広：結核サーベイランスの精度向上に関する研究。厚生労働科学研究委託事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「地域における結核対策に関する研究」（主任研究者 石川信克）平成 26 年度委託業務成果報告書。2015 年 3 月；160-176.
- 22) 大角晃弘：的確な疫学状況把握のための結核菌の遺伝子型情報及び GIS（地理情報システム）等を用いた結核伝播状況の分析に関する研究。厚生労働科学研究委託事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「地域における結核対策に関する研究」（主任研究者 石川信克）平成 26 年度委託業務成果報告書。2015 年 3 月；191-221.
- 23) 吉山 崇：難治性結核の治療に関する研究。厚生労働科学研究委託事業 新興・再興感染症法に対する革新的医薬品等開発研究事業「地域における結核対策に関する研究」（主任研究者 石川信克）平成 26 年度委託業務成果報告書。2015 年 3 月；247-248.
- 24) 加藤誠也：LTBI 治療の促進の具体策に関する研究。厚生労働科学研究委託事業 新興・再興感染症法に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「地域における結核対策に関する研究」（主任研究者 石川信克）平成 26 年度委託業務成果報告書。2015 年 3 月；268-283.
- 25) 伊藤邦彦：結核医療・対策の質の維持に関する研究。厚生労働科学研究委託事業 新興・再興感染症法に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「地域における結核対策に関する研究」（主任研究者 石川信克）平成 26 年度委託業務成果報告書。2015 年 3 月；284-289.
- 26) 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（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）「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 26 年度総括・分担研究報告書。2015 年 3 月；1-16.
- 27) 吉山 崇：慢性排菌患者に対する治療の研究，IGRA の予測値の検討と偽陰性要因の遺伝的解析。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（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）「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 26 年度総括・分担研究報告書。2015 年 3 月；120-122.
- 28) 加藤誠也：インターフェロン γ 遊離試験陽性率に関する研究。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（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）「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 26 年度総括・分担研究報告書。2015 年 3 月；146-152.
- 29) 加藤誠也：低まん延化に向けての患者発見対策に関する研究。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（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）「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 26 年度総括・分担研究報告書。2015 年 3 月；153-178.
- 30) 加藤誠也：総合研究 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（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）「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 24~26 年度総合研究報告書。2015 年 3 月；1-32.
- 31) 吉山 崇：慢性排菌患者に対する治療の研究，IGRA の予測値の検討と偽陰性要因の遺伝的解析。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（新興・

再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 「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24~26年度総合研究報告書. 2015年3月; 177-180.

- 32) 加藤誠也: 施設内感染対策に関する研究 他. 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(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 「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24~26年度総合研究報告書. 2015年3月; 195-199.

<単行本>

- 1) 大角晃弘: 国際保健医療学第3版. 日本国際保健医療学会編 (17 結核部分執筆担当) 杏林書院, 東京, 2013年11月; 167-170.
 - 2) 内村和広: (編集協力): 平成26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. 結核予防会, 東京, 2014年.
 - 3) 加藤誠也編: 結核院内(施設内)感染予防の手引き 実際に役立つ Q&A. 結核予防会, 東京, 2014年.
 - 4) 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, 改訂第三版, 日本結核病学会編. 南江堂, 東京, 2014年.
- ## II. 学会発表・講演
1. 国際学会
 - 1) Shimouchi A, Ohkado A, Uchimura K, Ito K, Ishikawa N: Recent trend of tuberculosis in foreign nationals in Japan. 4th Union Asia Pacific Region Conference on Lung Health (APRC 2013); Hanoi, April 10-13, 2013. OR1-03, Abstract, p. 76.
 - 2) Ohkado A, Murase Y, Uchimura K, Tatsumi Y, Shima F, Fukuuchi K, Ishikawa N: DNA Fingerprinting methods of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Japanese urban settings. 4th Union Asia Pacific Region Conference on Lung Health (APRC 2013); Hanoi, April 10-13, 2013. PS1-071, Abstract, p. 203.
 - 3) Kato S: Guidelines on IGRA for TB in Japan. The 2nd Meeting of TB Expert Community; Bangkok, July 2013.
 - 4) Ohkado A, Date T, Osuga K: Chest Radiography in NTP - pursuing good quality of x-ray films -. 8th National TB Programme and Laboratory Managers' Meeting in The Western Pacific Region, Manila, August 20-23, 2013.
 - 5) Yoshimatsu S, Kato T, Aono A, Chikamatsu K, Yamada H, Mitarai S: Comparison of centrifugation and bead-based method to isolate *Mycobacterium tuberculosis*. 44th Union World Conference on Lung Health; Paris, October 31-November 4, 2013.
 - 6) Querri A, Ohkado A, Yoshimatsu S, Agujo P, Tang F, Medina A, Vianzon R, Shimouchi A: Strengthening linkage on tuberculosis control in urban marginalized communities in Metro Manila. 16th International Congress on Infectious Diseases; Cape Town, April 2-4, 2014. Int J Infect Dis 2014; 21 suppl1: 56. 021.
 - 7) Kato S: X-ray screening in TB control program in Japan; its roles and challenges. TB Sounding Board Meeting; Tokyo, August 2014.
 - 8) Ohkado A, Shirasaka T, Goto T, Shirano M, Shimouchi A: The incidence rate and risk factors of tuberculosis among people living with HIV in Osaka. 45th World Conference on Lung Health of the Union; Barcelona, October 28-November 1, 2014. (PD-618-30, Int J Tuberc Lung Dis. 2014; 18 suppl1: S134.
 - 9) Kawatsu L, Ishikawa N: Survey on the state of collaboration between prison institutions and public health centers in controlling TB among prisoners in Japan. 45th Union World Conference on Lung Health; Barcelona, October 28-November 1, 2014. (PD-1251-01, Int J Tuberc Lung Dis. 2014; 18, suppl 1: S537.)
 - 10) Yoshimatsu S, Kokuto H, Yi L, Mizuno K, Sasaki Y, Mitarai S: Detection of *Mycobacterium tuberculosis* from faeces sample by Xpert MTB/RIF. 45th Union World Conference on Lung Health; Barcelona, October 28-November 1, 2014.
 - 11) Izumi K, Ohkado A, Uchimura K, Murase Y, Tatsumi Y, Fukuuchi K, Watanabe H, Ishikawa N: Inner-Urban Environmental Predictors of Tuberculosis Infection Sites According to the Activity Space in Shinjuku, Tokyo from 2003 to 2011. 45th Union World Conference on Lung Health; Barcelona, October 28-November 1, 2014.

- 12) Izumi K, Ohkado A, Uchimura K, Murase Y, Tatsumi Y, Fukuuchi K, Watanabe H, Ishikawa N; Detection of Tuberculosis Infection Hotspots According to Activity Spaces in an Inner Urban Setting in Shinjuku, Tokyo, from 2003 to 2011. 45th Union World Conference on Lung Health; Barcelona, October 28–November 1, 2014.
2. 国内学会
- 1) 加藤誠也：結核低蔓延国に向けて - LTBI 治療の考え方ー ランチョンセミナー. 第 53 回日本呼吸器学会; 東京, 2013 年 4 月.
- 2) 加藤誠也：結核低まん延国に向けて - LTBI 治療の考え方. 第 2 回 QFT 臨床研究会; 東京, 2013 年 5 月.
- 3) 河津里沙, 石川信克：刑事施設における結核の動向 2000~2011. 第 72 回日本公衆衛生学会総会; 三重, 2013 年 10 月.
- 4) 大角晃弘, 平山隆則, 永田容子, 下内 昭, 石川信克：日本からフィリピンへの結核患者紹介事例の検討. 第 72 回日本公衆衛生学会総会; 津, 2013 年 10 月. (日本公衆衛生学雑誌 第 72 回日本公衆衛生学会総会抄録集 2013; 60(10): 200, O-1202-2.)
- 5) 加藤誠也：結核をめぐる最近の話題. 新潟抗酸菌・気道感染研究会; 新潟, 2013 年 10 月.
- 6) 吉松昌司：一小児科医による国際医療協力・交流. 第 104 回茨城小児科学会; 茨城, 2013 年 11 月.
- 7) 加藤誠也：結核分子疫学の展望. 結核談話会 (日本結核病学会北海道支部講演会); 札幌, 2013 年 11 月.
- 8) 加藤誠也：潜在性結核感染症治療と IGRAs ランチョンセミナー. 第 64 回日本結核病学会中国四国支部会; 岡山, 2014 年 2 月.
- 9) 加藤誠也：潜在性結核感染症の考え方とその診断・治療. シンポジウム 8『結核にかからない、うつさない』. 第 29 回日本環境感染学会総会; 東京, 2014 年 2 月.
- 10) 加藤誠也：多剤耐性結核の現状 ベーシックレクチャー10. 第 25 回日本臨床微生物学会総会; 名古屋, 2014 年 2 月.
- 11) 内村和広：結核罹患の動向：地域差とその要因. 第 65 回結核予防全国大会; 島根, 2014 年 3 月.
- 12) 加藤誠也：潜在性結核感染症の診断と治療. 第 3 回 QFT 臨床研究会; 東京, 2014 年 3 月.
- 13) 吉松昌司, 菅谷 健, Md Iqbal Hossain, Md Munirul Islam, Mohammad Jobayer Chisti, 鴨田 知博, 福島 敬, 我妻ゆき子, 須磨崎亮, Tahmeed Ahmed: バングラデシュの 5 歳未満敗血症児の死亡予測因子としての尿中 L-FABP の有用性の検討 (Urinary L-FABP as a mortality predictor among septic under 5 children in Bangladesh). 第 116 回日本小児科学会学術集会; 広島, 2014 年 4 月.
- 14) 加藤誠也：潜在性結核感染症治療指針とその実際. 日本結核病学会との共同企画「レベルアップ!結核治療」. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会; 大阪, 2014 年 4 月.
- 15) 加藤誠也:IGRA 使用指針について ランチョンセミナー 6. 結核感染検査, IGRA のこれからー小児における IGRA 検査の可能性についてー. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会; 大阪, 2014 年 4 月.
- 16) 石川信克, 河津里沙, 内村和広：日本における結核のリスク集団-人口寄与率と優先政策に関する検討. 第 89 回日本結核病学会総会; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 17) 河津里沙, 内村和広, 石川信克：元ホームレス結核患者自助グループ「ひまわりの会」による啓発活動の効果の検証. 第 89 回日本結核病学会総会; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 18) 石川信克, 河津里沙, 内村和広：日本における結核のリスク集団ー人口寄与率と優先政策に関する検討. 第 89 回日本結核病学会総会; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 19) 加藤誠也：欧米先進国における結核医療体制. シンポジウム 1. 低まん延時代の結核医療」. 第 89 回日本結核病学会総会; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 20) 大角晃弘：シンポジウム 結核サーベイランスの成果と展望. 第 89 回日本結核病学会総会; 岐阜, 2014 年 5 月. (結核 第 89 回日本結核病学会総会講演集 2014; 89(3): 256, S7-2.)
- 21) 内村和広：結核罹患状況の地域差とその要因ー都道府県別罹患率推移よりー. 第 89 回日本結核病学会総会; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 22) 泉 清彦, 内村和広, 大角晃弘, 吉山 崇, 加藤誠也：地理情報システムを用いた需給バランスに基づく適正結核病床配置の検討. 第 89 回日本結核病学会総会; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 23) 泉 清彦, 内村和広, 加藤誠也：シンポジウム GIS を用いた結核医療の地域差とアクセシビリティの検討. 第 89 回日本結核病学会総会; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 24) 河津里沙, 石川信克：刑事施設における結核対策ー刑事施設ー保健所の連携に関する現状調査

- より～. 第 73 回日本公衆衛生学会総会;宇都宮, 2014 年 11 月.
- 25) 加藤誠也: インターフェロン γ 遊離試験使用指針について(ランチョンセミナー). 第 73 回日本公衆衛生学会総会;宇都宮, 2014 年 11 月.
- 26) 加藤誠也:IGRA の院内感染対策における意義と課題. 第 30 回日本環境感染学会総会;神戸, 2015 年 2 月.
- 27) 加藤誠也: 特別講演 3 低まん延状態に向けての結核医療体制～結核診療病院の今後を考える～. 第 90 回日本結核病学会総会;長崎, 2015 年 3 月.
- 28) 森田真央, 神楽岡澄, 窪田ゆか, 誉田千晶, 櫻本万紀子, 榊原万里絵, 渡部裕之, 村瀬良朗, 内村和広, 大角晃弘, 石川信克: 日本語学校における結核集団感染事例. 第 90 回日本結核病学会総会;長崎, 2015 年 3 月.(結核 第 90 回日本結核病学会総会講演集 2015;90(2): 341, O-158).
- 29) 上領 博, 後藤哲志, 渡邊 大, 大角晃弘, 下内 昭, 白阪琢磨: HIV 感染者における結核発病の罹患率とリスクについての検討. 第 90 回日本結核病学会総会;長崎, 2015 年 3 月.(結核 第 90 回日本結核病学会総会講演集 2015;90(2): 359, O-194.)
- 30) 村瀬良朗, 大角晃弘, 渡部裕之, 内村和広, 神楽岡澄, 窪田ゆか, 榊原万里絵, 前田伸司, 石川信克: 感染経路の推定に難渋した集団発生事例における結核菌全ゲノム解析の活用. 第 90 回日本結核病学会総会;長崎, 2015 年 3 月.(結核 第 90 回日本結核病学会総会講演集 2015;90(2): 345, O-165.)
- 31) 大角晃弘, 吉松昌司, 内村和広, 伊藤邦彦, 加藤誠也: 潜在性結核感染症登録患者数の増加と減少の要因に関する全国保健所調査. 第 90 回日本結核病学会総会;長崎, 2015 年 3 月.(結核 第 90 回日本結核病学会総会講演集 2015;90(2): 297, O-068.)
- 32) 内村和広: 数理モデルを用いた高齢者層を中心とする国内の結核患者発生動向推定の試み. 第 90 回日本結核病学会総会;長崎, 2015 年 3 月.
- 33) 河津里沙, 内村和広, 窪田ゆか, 櫻本万紀子, 神楽岡澄, 榊原麻里絵, 渡部博之, 石川信克: 新宿区の住居不定者における結核の状況. 第 90 回日本結核病学会総会;長崎, 2015 年 3 月.
- 34) 河津里沙, 泉 清彦: 東京都における保健所管轄区域別罹患率の状況. 第 90 回日本結核病学会総会;長崎, 2015 年 3 月.
- 35) 泉 清彦, 内村和広, 大角晃弘: シンポジウム 日本の結核登録者情報調査と欧米諸国の結核サーベイランス情報収集項目の比較検討. 第 90 回日本結核病学会総会;長崎, 2015 年 3 月.
- 36) 山内祐子, 森 亨: 看護職の結核発病. 第 90 回日本結核病学会総会;長崎, 2015 年 3 月.

2. 抗酸菌部

部 長：御手洗 聡

概 要

抗酸菌部は2013年4月の改組により、抗酸菌レファレンス部が名称変更する形で発足した。同部は細菌科（細菌検査科から名称変更）と結核菌情報科および主任研究員により構成されており、結核菌をはじめとする抗酸菌と、それらに起因した感染症の基礎研究を推進している。また臨床、疫学、対策等にも有用な応用的研究や、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、抗酸菌検査に関する実質的な National Reference となっている。また同時に世界保健機関の西太平洋地域における Supra-National Reference Laboratory として国際的にも認識されている。

研究内容として、細菌科は主に結核の細菌学的診断法の開発と評価、耐性結核菌の疫学調査や細菌学的特徴の解析などを実施しており、結核菌情報科では国内外の結核菌の分子疫学解析や既存分析法の改良、特定地域で分離された結核菌の分子疫学調査、複十字病院と共同でNTMのDNA塩基配列分析によるグループ分類と臨床症状との関連等の研究を進めている。主任研究員（山田博之）は主として電子顕微鏡を用いた抗酸菌の形態あるいは機能に関する研究を行っている。

業 績

調査・研究

細菌科

1. 薬剤耐性結核菌全国調査 / Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan: A nationwide survey, 2012 and 2013

【目的】耐性結核菌全国調査を実施し、薬剤耐性結核の実態を明らかにする。

【方法】結核療法研究協議会（療研）協力施設から結核菌の薬剤耐性情報（イソニアジド、リファンピシン、ストレプトマイシン及びエタンブトールについては必須とする）を収集して解析する。また多剤耐性結核菌については、結核研究所に菌株を送付し、二次抗結核薬感受性試験及び遺伝子他タイピングも

実施する。薬剤耐性情報と、当該結核菌が分離された患者の臨床情報とのマッチングには結核登録者情報を利用する。研究期間は2012～2013年（2年間）とし、目標症例数は未治療患者7,339例、既治療患者952例以上とする。結核菌の未治療及び既治療耐性、患者の病態との関連について解析する。

【結果】2015年3月末時点で47施設（75.8%）からデータの送付を受けている。データ数は8,262で、MDR-TBは11施設で52株分与可能との回答を得ている（同時点で2施設から23株のMDR-TBを結核研究所に輸送済）。これは予定データ数の99.7%に相当するが、今後のデータマッチング過程でロスが発生する可能性を考慮すると、さらに数百株分のデータの追加が望まれる。

〔御手洗聡、山内祐子、近松絹代、山田博之、高木明子、青野昭男〕

2. 結核菌に対するニューキノロン薬感受性の検討 / Drug susceptibilities of *M. tuberculosis* isolates against fluoroquinolones

【目的】日本国内の臨床分離結核菌株について、ニューキノロン薬に対する感受性を調査する。また迅速な検査法についても検討する。

【方法】5年以内に日本国内で分離された結核菌株を使用し、2012年中に主なニューキノロン薬であるレボフロキサシン、パズフロキサシン、シタフロキサシン、トスフロキサシン等の最小発育阻止濃度を測定し、分布を確認した。このデータに基づき、EpiCenterシステムを用いたMGIT 960による結核菌薬剤感受性検査プログラムであるTBeXistを利用して、同システムでのニューキノロン薬の検査精度を検討する。

【結果】全国より収集された結核菌77株を対象とし、各種FQのMIC測定およびgyrAのダイレクトシーケンスを実施した。この内の45株を対象にMGIT 960薬剤感受性検査測定用ソフトTB eXiST (BD)を用いての、MGITによるMIC測定を実施した。45株の各薬剤に対するMIC range (μg/ml) とMIC90 (μg/ml) はLVFXで0.125-16/4、MFLXで0.06-4/2、STFXで0.016-2/0.5、PUFXで0.25-32/16、LFLXで1->32/32であった。MGITによるMIC値は微量液

体希釈法と同様の分布を示し、MIC90 も STFX が 0.5µg/ml と最も低い値を示し、次が MFLX で 2µg/ml であった。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。

【考察】微量液体希釈法に続いて、MGIT のシステムによる MIC 測定を実施した。結果は微量希釈法と同様の分布を示し、MGIT960 による Epicenter システムでの MIC 及び耐性判定が可能と考えられた。また、GyrA のアミノ酸変異に基づく MIC 予測の可能性が示された。

〔青野昭男、近松絹代、山田博之、御手洗聡〕

3. 還元発色試薬による抗酸菌の MIC 測定 / Measurement of MICc of anti-tuberculosis drugs by reductive chromogenic reagents

【目的】水溶性の還元発色試薬を用いて、結核菌の MIC を定量的に測定することを目的とした。

【方法】2倍希釈系列に調製したイソニアジド (INH)、リファンピシン (RIF)、ストレプトマイシン (STR) 及びエサンブトール (EMB) を 100 µl ずつ 96 ウェルのマイクロプレートに分注した。*M. tuberculosis* H37Rv 及び臨床分離結核菌 6 株の菌液を McFarland 0.5 に調製し、生理食塩水で 10 倍希釈して被検菌液とした。被検菌液：還元発色試薬 ((株) 同仁化学研究所製)：培地=1:1:8 の割合で混合し、先のプレートに 100 µl ずつ分注した (最終濃度 128–0.125, 0 µg/ml)。フィルムシールして 37°C で培養し、吸光度 (450nm) を毎日測定した。

【結果】吸光度は時間経過と共に連続的に増加し、発育コントロールでの測定値が 1.0 となった時点で、その 1/5 以下の値を示した濃度を MIC とした場合、標準法 (目視) と 4 倍以上の差を示したのは INH で 2 株、RIF と STR で 1 株であり、EMB では 7 株全てで 2 倍以内であった。また、目視上 tailing をおこした株でも定量的な判定が可能であった。

【考察】今回の方法は Alamar Blue のように培養途中で試薬を添加する工程を含まないため、簡便・安全であった。また、発育状態を連続的に定量できるため、エンドポイント以外の評価にも利用可能と考えられた。

〔御手洗聡、青野昭男、塚谷忠之 (同仁化学)〕

4. エビデンスに基づくバイオリスク管理の強化と国際標準化及び事故・ヒヤリハット事例の共有データベース構築に関する研究 / Evidence based and international standard bio-risk control with medical incidences

【目的】結核菌のバイオリスク管理に関する検討

【方法】結核菌管理の実態 (検査室内事故やヒヤリ・ハット事例) とニーズ把握のため全国の結核菌取扱施設にアンケート調査を実施する。病院検査室 (一般及び大学) および検査センター 84 施設に質問用紙を送付し、電子メールによるアンケート調査を行った。対象は過去 (2012 年) に抗酸菌検査外部精度評価にて協力を依頼した 84 施設を任意に選択した。

【結果】調査票を送付した 84 施設のうち、42 施設 (50.0%) から回答を得た。施設の分類は一般病院 30 施設 (71.4%)、大学病院 9 施設 (21.4%)、検査センター 3 施設 (7.1%) であった。地域的には東北から沖縄までをカバーしていた。

基本的に少なくとも抗酸菌塗抹検査を実施している施設に対して調査を行っているため、また回答者が基本的に臨床検査技師であるため、バイオセーフティに関しては、「結核病検査に関するバイオセーフティマニュアル」が多く使用されているものと考えられた。その一方で明確な指針を使用していない施設もある上、自施設でのマニュアルの改善を計画している施設もある。これらの施設が果たしてどのような資料に基づいて現状の検査を実施し、「修正」を行おうとしているのかが不明であり、国際基準に合致しているのか否か具体的に調査してみる必要があると思われた。

バイオセーフティに関連した法律の必要性にはおおむね前向きと思われるが、検査精度に関する質問で「内部精度管理」と「外部精度保証」の必要性を大半 (90%以上) が認めているのに、精度保証に関する規則に関しては「わからない」とする施設が約 1/4 存在しており、バイオリスク管理と精度保証がプロセス管理上一体的に理解されていない可能性が示されている。

〔御手洗聡、近松絹代、青野昭男、山田博之、高木明子〕

5. 結核菌病原体サーベイランスシステムの構築に向けた広域分子疫学評価と検査精度保証 / Nationwide molecular epidemiology and examination quality assurance for surveillance

【目的】結核菌遺伝子型別情報を広域に分析することの有用性と課題を明らかにし、結核菌病原体サーベイランスシステムの解析モデルの構築と提示をおこなう。

【方法】37 都道府県において分離された結核菌 987 株について、VNTR 分析結果 (36 loci)、性別、年齢、分離地域、分離日、薬剤感受性等の情報を分析・収集し、遺伝子情報の解析プログラムである

Bionumerics version 7 を用いてデータベースを構築した。このデータベースを用いて VNTR 遺伝子型の広域的な分離頻度等を分析し、地方自治体において収集されている VNTR 遺伝子型情報と比較してデータベースの活用法について評価した。

【結果】全国から幅広く収集された結核菌 987 株の VNTR 情報を集約した基礎的なデータベースモデルを構築した。この全国データベースモデルを活用して、研究協力自治体で集積されていた遺伝子型別情報の再評価を実施したところ、他地域では登録がない新たな遺伝子型別の結核菌株による地域内感染拡大が疑われた事例が見いだされた。逆に、地域内感染拡大の可能性が低いことが新たに判明した事例もあった。地域の感染経路を究明するための新たな情報を提供できる可能性が示された。

[御手洗聡、村瀬良朗、大角晃弘、青野昭男、近松絹代、山田博之、加藤誠也、前田伸司]

6. 長期保存結核菌株の細菌学的解析 / Molecular analyses of *M. tuberculosis* incubated for decades

【目的】臨床的に観察される結核感染後の長期にわたる潜在感染状態のひとつのモデルとして、結核研究所で低酸素状態にて長期間培養されている結核菌を使用し、形態学的・遺伝学的解析を行う。

【方法】1960～1970 年代に結核研究所で培養を開始・継続している結核菌 H37Rv を使用した。当該株はソートン培地に流動パラフィンを上層して嫌気状態としており、37℃で培養されていた。計 6 本の培養ボトルから流動パラフィンと培地を菌層と共に回収し、菌株の生菌としての回収と RNA の直接抽出を行った。生菌として回収した結核菌は 1%、2.5%、5%および 10%酸素濃度下で 14～21 日間培養し、同様に RNA 抽出を行い、前述の検体と共に結核菌用マイクロアレイを利用して全ゲノムの発現解析を行った。これらの増殖性及び長期低酸素培養結核菌について電子顕微鏡下での形態観察を行った。また、resuscitation promoting factor の検討のため、*Dermatococcus nishinomiyaensis* の培養上清による結核菌の発育促進効果を評価した。

【結果】長期培養結核菌の培地中の酸素濃度は 10.8%であり、一般的に作製する低酸素培養株の酸素条件 (1%) と比較すると、やや好气的であった。同時期に培養を開始した 3 標本の遺伝子発現を相互に比較すると高い近似性を示していた。また、2.5～10%酸素濃度で短期培養した結核菌と長期低酸素培養結核菌の発現を比較すると、短期培養株同士は比較的近似していたが、長期低酸素培養結核菌の発現プロファイルはそれらとは異なっていた。長期低酸

素培養状態から回収して増殖期とした結核菌と、同時期に凍結保存したレファレンス株 (どちらも同じ H37Rv) の増殖期の発現は相互に近似しており、一方長期培養状態から回収して再び 1%で短期間低酸素培養した結核菌と長期低酸素培養結核菌の発現プロファイルは比較的近似していたことから、長期培養結核菌はやはり低酸素状態の発現に近いことが示された。しかしながら、長期低酸素培養結核菌の発現プロファイルは 2.5～10%酸素濃度で短期培養した結核菌とのプロファイルとは異なっており、プロファイルとして特異的であった。電子顕微鏡での形態観察では長期培養株で菌体の内部構造が極めて均一・希薄になっており、総体的に代謝が低下している状態が示された。*D. nishinomiyaensis* の培養上清を添加した検体で結核菌の発育が促進される傾向が観察された。

【考察】遺伝子の発現プロファイルの解析から、長期培養結核菌は検体としての再現性を有しており、増殖期よりも低酸素培養状態に近いことが示された。総体として好気あるいは嫌気状態の混合である可能性があり、特異な培養状態として潜在結核感染の評価への利用が考えられた。今後リアルタイム PCR 等で定量的評価を確定する必要があるものの、長期低酸素培養結核菌で相対的に高発現している遺伝子の解析を継続的に進める必要が考えられた。

[御手洗聡、加藤朋子、山田博之、青野昭男、近松絹代、星野仁彦 (ハンセン研)]

7. 日本における結核感染検査のための CST001 有用性の評価 / Clinical evaluation of CST-001 for detecting tuberculosis infections

【目的】キアゲン・セレスティス社で新たに開発された IGRA 検査法テストタイプ CST001 による結核感染症診断精度に関する臨床性能評価

【方法】IGRA として新たに開発された CST001 の結核感染検査精度を評価する。また、同じ IGRA として既に日本において承認されている QFT-3G を対照として、精度の比較を実施する。研究対象は、細菌学的に結核菌が証明された活動性結核症の患者 (陽性対象) と、BCG ワクチン接種を受けており結核の感染リスクが極めて低いと考えられる個人 (陰性対象) とする。採血方法として、それぞれの対象から末梢静脈血 10mL を採取し、CST001 (6 本) 及び QFT-3G (陽性・陰性コントロール及び抗原の計 3 本) にそれぞれ 1mL ずつ分注する。一定時間 (12～18 時間) 37℃でインキュベートした後、上清中の IFN-gamma 量を QFT-3G に用いるのと同じ ELISA キットを用いて測定し、結果から結核感染診断に關す

る感度と特異度を算出し、さらに適正なカットオフ値について検討する。

【結果】低リスク群 226 名、患者群 156 名のデータを解析した（中間評価）。統計解析は SPSS 22 を用いて行った。Receiver Operation Characteristic (ROC) 曲線を用いて解析した結果、QFT-3G と CST001 の 6 種類のペプチド構成のうち F2 試験管の Area Under the Curve (AUC) が 0.994 と最も高かった。カットオフ値は 0.125 で感度は 0.963、特異度は 0.979 であった。CST001 の解析結果では感度、特異度いずれも QFT-3G より上回っている。

[伊 麗娜、五十嵐ゆり子、加藤朋子、青野昭男、近松絹代、山田博之、御手洗聡、斎藤武文（国立病院機構茨城東病院）、永井英明（国立病院機構東京病院）、佐々木結花（複十字病院）、猪狩英俊、石川 哲（国立病院機構千葉東病院）]

8. 結核菌からの遺伝子抽出効率に関する基礎的検討 / Basic analyses for nucleic acids extraction from *M. tuberculosis*

【目的】遺伝子検査を効率的に実施するためには検体からの効果的な結核菌核酸抽出が重要である。抗酸菌検査の自動化を前提として、結核菌からの核酸抽出法について定量的に検討する。

【方法】結核菌の培養懸濁液、臨床検体を用いて、複数の方法での核酸抽出法を定量的に検討した。具体的には煮沸法（95℃、10min→12000rpm、3min、4℃で遠心し、上清使用）、MORA-EXTRACT 抽出（極東）、ISOPLANT 抽出（ニッポンジーン）、自動機器による抽出法（12GC PLUS、PSS）の核酸抽出効率を比較した。その上で、前処理としてビーズ破碎、超音波処理法の有用性を評価した。産物については 16S rRNA 遺伝子をリアルタイム PCR にて定量した。

【結果】培養結核菌（H37Rv）を用いた抽出法の比較では、自動機器による抽出法が他方法よりも安定性・抽出効率（例：ISOPLANT 抽出法の 10 倍の核酸抽出）ともに優れていた。次に前処理評価を自動機器による抽出法を用いて行った。ビーズ破碎処理効果の検討では、9 種類のビーズ（セラミック、ガラス、シリコン、マグネット等）について処理時間も含めて培養菌、臨床検体を用いて検討したが有意な核酸抽出効率の向上効果は認めず、Carbaite や Garnet 等の処理では核酸検出不可となり、PCR 阻害効果も疑われた。超音波処理については時間条件（5 秒～4 分）検討した。H37Rv では回収率の差は認めなかったが、臨床分離株で 4～8 倍の核酸回収率の改善が認められた。しかしながら同実験を繰り返すも再現が困難であり、実験室内培養菌では培地に界面

活性剤などが入っているため実際の臨床検体とは効果が異なる可能性を考慮し、現在臨床検体（喀痰）を用いて超音波前処理効果を検討している。

[高木明子、伊 麗娜、加藤朋子、青野昭男、近松絹代、山田博之、御手洗聡]

9. Pyrosequence 法による *Mycobacterium* 属の同定精度の検討 / *Mycobacterial species identification by pyrosequencing method*

【目的】Pyrosequence 法を原理とする PyroMark MOTT（以下 PyroMark: Qiagen）の *Mycobacterium* 属同定精度を基準株を用いて評価した。

【方法】固形培地に発育した抗酸菌基準株 146 菌種 150 株（結核菌群 3 菌種、非結核菌 143 菌種 4 亜種）から約半エーゼを簡易 DNA 抽出キット（カネカ）で DNA を抽出した。16S rRNA 遺伝子の超可変領域を含む約 200bp をビオチン修飾した Primer で PCR により増幅し、増幅産物にストレプトアビジンビーズを吸着後 Vacuum Workstation を用いて一本鎖化し、2 種の Sequencing primer により PyroMark Q24 Advanced CpG reagents を用いて PyroMark Q24 MDx でシーケンスを行った。PyroMark で得られた塩基配列と NCBI から収集した基準株由来の塩基配列と Pyrosequencing Identifire（Quiagen）を使用し、相同性解析による菌種推定を行った。また、PCR 産物量（1～8 倍希釈）によるシーケンスへの影響を調べた。

【結果】*M. tuberculosis*、*M. avium*、*M. intracellulare*、*M. kansasii*、*M. fortuitum* 及び *M. chelonae* のシーケンス結果は PCR 産物の量により変化しなかったが、8 倍希釈では発光強度の低下が認められた。150 種中 122 種で Sequencing primer 1 及び 2 とともに約 50 bp の良好なシーケンスが得られ、菌種の推定（単一菌種：65 株、2 菌種まで：21 株、3 菌種まで：10 株、4 菌種まで：14 株、6 菌種まで：12 株）が可能であった。ホモポリマーによるシーケンスの精度不良が 6 菌種に認められた。

【考察】PyroMark は増幅からシーケンスまでを約 3 時間半で行うことができた。また、アルゴリズムを設定し Pyrosequencing Identifire を使用することで精度良く簡便に *Mycobacterium* 属の同定できると考えられた。

[近松絹代、青野昭男、山田博之、五十嵐ゆり子、伊 麗娜、高木明子、御手洗聡]

10. 国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究（継続） / Strengthening of laboratory network for effective surveillance of *M. tuberculosis*

【目的】衛生研究所や一部の病院では反復配列多型 (VNTR) 分析を用いた結核菌の型別が行われている。そのため、異なる都道府県間で接触者調査において判明した患者同士の型別結果比較を行う例もある。適切な型別データが異なる衛生研究所等から提供できるように結核菌の VNTR 型別法の精度保証を行った。

【方法】衛生微生物協議会結核レファレンス委員会で VNTR 型別の外部精度保証を行うことの承認を得て、参加希望調査を行った。希望施設に精製結核菌 DNA (3 種類) を送付し、VNTR 分析結果を当研究所にメールで返送頂いた。

【結果】調査により 79 施設のうち 54 か所の施設が参加を希望した。DNA を送付してから 2 ヶ月半で全施設から型別結果の報告があった。国内結核菌型別に用いられている当研究所で樹立した JATA(12)のローカセットによる 3 株の分析結果比較では、全ローサイ完全一致だったのは 36 施設 (66.7%、36/54)、1 ローカセット違いが 7 施設 (13%、7/54)、2 ヶ所以上の違いが 11 施設 (20.3%、11/54) であった。また、分析方法については、37 施設 (68.5%、37/54) が、最もシンプルなアガロースゲルを用いた電気泳動による分析、次いで 5 施設 (9.3%、5/54) がシークエンサーを用いたフラグメント解析を利用していた。分析手法の違いによる正答率は、アガロースゲルによる電気泳動が、シークエンサーを用いたフラグメント解析よりわずかであるが高いという結果だった。結果の解析により VNTR-4052 や 2163a は、正答率が低い判定が難しいローカセットであることが明らかになった。

[前田伸司、御手洗聡]

11. 本邦における肺非結核性抗酸菌症の疫学的実態に関する全国調査 / Nationwide survey of non-tuberculosis mycobacterial diseases in Japan

【目的】肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症の疫学的実態を明らかにすること

【方法】日本呼吸器学会認定施設・関連施設 (873 施設) に、2014 年 1 月から 3 月までの肺 NTM 症と結核症の新規診断数を記入するアンケート調査を実施した。結核症は、全数把握対象疾患であり、「結核の統計」によりその新規罹患数を把握することが可能である。結核症の新規診断数と肺 NTM 症の新規診断数の比率から、肺 NTM 症の罹患率の算出を目指した。肺 NTM 症の内、菌種別には、肺 *Mycobacterium avium* 症、肺 *M. intracellulare* 症、肺 *M. avium* complex (MAC) 症、肺 *M. kansasii* 症、肺 *M. abscessus* 症の内訳に関する回答項目を作成し、その

他の希少な肺 NTM 症の菌種に関しては、回答対象としなかった。

【結果】従来の全国調査と比較して、高い回収率 (62.3%) を達成できた。肺 NTM 症の罹患率は 14.7 人/10 万人年と算出され菌陽性肺結核より高く、2007 年の全国調査と比較し、約 2.5 倍となった。また肺 NTM 症、肺 MAC 症の罹患率は東北地方で高い傾向にあった。肺 *M. abscessus* 症の罹患率は、2007 年の全国調査と比較し、5 倍に増加した。

[御手洗聡、森本耕三、倉島篤行 (複十字病院)、南宮湖、長谷川直樹 (慶應義塾大学)、星野仁彦 (ハンセン研)]

12. 入院期間短縮を見据えた治療開始後の患者の感染性の評価 / Viability analyses of *M. tuberculosis* with nucleic amplification method

【目的】定量的 PCR 法を用いた結核菌の検出系において、生菌のみを検出することで迅速に生菌・死菌を鑑別する方法を開発し臨床検体に応用する。

【方法】死菌は細胞膜が脆弱になっていることを利用し、死菌のみに透過できる PMA または EMA を対象結核菌に作用させる。PMA 及び EMA は光照射により二本鎖 DNA を修飾し PCR 反応を行っても 1 本鎖に乖離しなくなることから、生菌の DNA を特異的に増幅させる。得られた結果 (生菌率) の確認方法としては、塗抹標本を呼吸活性のある細菌を染色する CTC と全ての結核菌を染めるオーラミン O 染色とで二重染色することにより得られる生菌率、及び菌液 2 μ L の塗抹標本をチール・ネールゼン染色することで換算した全菌数と cfu より得られる生菌率を用いる。

【結果】これまで培養液中の生菌率の評価には Auramine O-CTC 染色法による呼吸活性評価との比較を行っていたが、この方法では対数増殖期の生菌でも生菌率が 10~50%と低く、チール・ネールゼン染色及び培養法からは 60~100%とより高い生菌率を得た。昨年までの PMA-qPCR 法では対数増殖期の生菌でも生菌率は 50%前後であったため、実際の生菌率よりも低い評価となっていた可能性が示唆された。光照射方法をハロゲンランプから LED 照射に変えて検討した結果、EMA (Ethidium monoazide) - qPCR 法の方がより生菌率を正確に評価できる可能性が示された。

[高木明子、加藤朋子、伊 麗娜、青野昭男、近松絹代、山田博之、御手洗聡]

13. 結核菌超薄連続切片の透過電子顕微鏡観察によるストラクチャー解析 / Structome analysis of virulent *Mycobacterium tuberculosis*, which survives with only

700 ribosomes per 0.1 fl of cytoplasm.

We previously reported the exquisite preservation of the ultrastructures of virulent *Mycobacterium tuberculosis* cells processed through cryofixation and rapid freeze substitution. Here, we report the “structome” analysis (i.e., the quantitative three-dimensional structural analysis of a whole cell at the electron microscopic level) of virulent *M. tuberculosis* using serial ultrathin sections prepared after cryofixation and rapid freeze substitution and analyzed by transmission electron microscopy. Five *M. tuberculosis* cells, which were contained in the serial ultrathin cross sections encompassing from one end to the other, were cut into 24, 36, 69, 55, and 63 serial ultrathin sections, respectively. On average, the cells were $2.71 \pm 1.05 \mu\text{m}$ in length, and the average diameter of the cell was $0.345 \pm 0.029 \mu\text{m}$. The outer membrane and plasma membrane surface areas were $3.04 \pm 1.33 \mu\text{m}^2$ and $2.67 \pm 1.19 \mu\text{m}^2$, respectively. The cell, outer membrane, periplasm, plasma membrane, and cytoplasm volumes were $0.293 \pm 0.113 \text{ fl}$ ($= \mu\text{m}^3$), $0.006 \pm 0.003 \text{ fl}$, $0.060 \pm 0.021 \text{ fl}$, $0.019 \pm 0.008 \text{ fl}$, and $0.210 \pm 0.091 \text{ fl}$, respectively. The average total ribosome number was $1,672 \pm 568$, and the ribosome density was $716.5 \pm 171.4/0.1 \text{ fl}$. This is the first report of a structome analysis of *M. tuberculosis* cells prepared as serial ultrathin sections following cryofixation and rapid freeze substitution and examined by transmission electron microscopy. These data are based on the direct measurement and enumeration of exquisitely preserved single-cell structures in transmission electron microscopy images rather than calculations or assumptions from indirect biochemical or molecular biological data. In addition, these data may explain the slow growth of *M. tuberculosis* and enhance understanding of the structural properties related to the expression of antigenicity, acid-fastness, and the mechanism of drug resistance, particularly in regard to the ratio of target to drug concentrations.

[Yamada H, Yamaguchi M, Chikamatsu K, Aono A, Mitarai S]

14. Nationwide survey of anti-tuberculosis drug resistance in Japan

【 Objective 】 To determine the prevalence of antituberculosis drug resistance in Japan.

【 Design 】 A nationwide drug resistance survey was conducted by convenience sampling based on a voluntary hospital consortium. *Mycobacterium tuberculosis* isolates (n=2292) were collected from

August 2007 to July 2008. Drug susceptibilities were analysed according to the patients’ treatment history, age, sex, comorbidities and residential area. We determined susceptibility to the following drugs: isoniazid (INH), rifampicin (RMP), streptomycin (SM), ethambutol (EMB) and levofloxacin (LVFX).

【 Results 】 The frequencies of drug-resistant isolates from new cases were as follows: INH, 3.1%; RMP, 0.7%; SM, 5.6%; EMB, 1.3%; and 8.5% to any drug. The frequencies of drug-resistant isolates from previously treated patients were as follows: INH, 12.3%; RMP, 6.7%; SM, 12.3%; and EMB, 2.6%. The frequencies of LVX-resistant isolates from new and previously treated patients were respectively 3.2% and 6.1% (n = 852). The frequencies of multidrug-resistant isolates from new and previously treated patients were respectively 0.4% and 4.1%, with only one extensively drug-resistant case.

【 Conclusions 】 In general, the prevalence of drug-resistant TB in Japan during this period was low. However, LVX resistance among new patients was relatively high. Japan should establish a nationwide surveillance system.

[Tuberculosis Research Committee (RYOKEN) , Mitarai S as corresponding author]

15. The association between *pncA* gene mutations, pyrazinamidase activity, and pyrazinamide susceptibility testing in *Mycobacterium tuberculosis*

We determined the minimum inhibitory concentrations (MICs), confirmed the presence of *pncA* mutations, and performed pyrazinamidase testing on colonies (subclones) obtained from seven isolates that exhibited differential pyrazinamide (PZA) susceptibility. Six of the seven strains were found to exhibit characteristics resulting from the mixture of strains possessing different properties. In addition, our analysis revealed large *pncA*-spanning deletions (1,565 bp, 4,475 bp, and 6,258 bp) in three strains that showed high PZA resistance.

[Aono A, Chikamatsu K, Yamada H, Kato K, Mitarai S]

16. Repeated acute kidney injury associated with *Mycobacterium gordonae* infection

Mycobacterium gordonae is a nontuberculous mycobacterium widely distributed in the environment.

Although *M. gordonae* is not usually pathogenic and glomerular lesions due to *M. gordonae* are very rare, infection has been reported in both immunocompromised

patients and healthy persons. We report a case of acute kidney injury (AKI) in which *M. gordonae* was ultimately identified as the cause. A 70-year-old man was admitted to our hospital because of fever, polyarthritis, and AKI. He was a hepatitis B virus carrier, suffered from diabetes, and had a past history of erysipelas. No causative bacteria were identified, but coexisting infection was suspected. The patient experienced remission with antibiotic therapy, but the same symptoms recurred eight times. Blood polymerase chain reaction was performed during the 7th recurrence, and *M. gordonae* was detected. Clarithromycin was initiated, but 2 years after initial hospitalization, the patient died due to *M. gordonae* infection. In this case, acute kidney injury was a consequence of infection-related glomerulonephritis due to *M. gordonae*. Mycobacterium is difficult to detect by routine culture methods; therefore, diagnosis remains challenging.

[Murata T, Ishikawa E, Ito T, Matsuo H, Nakamura A, Mitarai S, Nomura S, Ito M]

17. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) in fecal specimens from adults diagnosed with pulmonary tuberculosis using the Xpert MTB/Rifampicin test.

【Background】Detection of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) is essential for the definite diagnosis of tuberculosis (TB), and it generally requires sputum specimen. It, however, is not easy to obtain the specimen from suspects who cannot expectorate sputum such as children, elderly and seriously ill cases. In such case, the faeces specimen occasionally helps the bacteriological diagnosis of TB. In this study, we tested Xpert MTB/RIF (Cepheid) for the detection of MTB using faeces specimen.

【Method】This is a proof of concept study. We collected faeces specimens from the patients of definite pulmonary TB and non-TB diseases at the respiratory department of Fukujiji Hospital from September 2013 to April 2014. Approximately 10 mL of distilled water was added to 2 cm³ of faeces specimen, and it was homogenised by vortex mixing. The supernatant was collected after leaving 15 minutes at room temperature, and was centrifuged by 3000 × g for 20 minutes. The sediment was digested/decontaminated by adding 10mL of 3% NALC-NaOH solution. After 15 minutes at room temperature, 40 mL of phosphate buffer (PB; pH 6.8) was added, then centrifuged by 3000 × g for 20 minutes. The sediment was recovered and resuspended in 3 mL of PB. Xpert MTB/RIF was performed according to the

manufacturer's instruction (for sputum specimen). Briefly, 1 mL of the suspension was mixed with 2 mL of sample reagent, then incubated for 15 minutes. This mixture was transferred into a Xpert MTB/RIF cartridge, and loaded into the GeneXpert.

【Result】We obtained 46 faeces specimens from 38 active TB cases (including 33 smear-positive and 5 smear-negative) and 8 non-TB cases including 3 *M. avium* complex infections. Thirty (78.9%) out of 38 TB cases, and 29 (87.9%) out of 33 sputum smear and culture (and/or PCR) positive cases were Xpert MTB/RIF positive from faeces specimen. One out of 5 smear-negative and culture (and/or PCR) positive cases was detected by Xpert MTB/RIF. All of non-TB cases were Xpert MTB/RIF negative. We had 4 multi-drug resistant (MDR) cases and 2 of them (50%) were detected rifampicin resistant even by Xpert MTB/RIF with faeces. Besides this, we had 3 indeterminate results for rifampicin resistance by Xpert MTB/RIF.

【Conclusion】Xpert MTB/RIF with faeces could show high sensitivity and 100% specificity to detect pulmonary TB. We may be able to utilise faeces specimen with Xpert MTB/RIF for TB suspects from whom the sputum specimen is not readily available.

[Kokuto H, Sasaki Y, Yoshimatsu S, Mizuno K, Lina Yi, Mitarai S]

18. Optimization of the microscopic observation drug susceptibility assay for four first-line drugs using *Mycobacterium tuberculosis* reference strains and clinical isolates.

【Objective】The aim of this study is to determine the appropriate cut-off value and turnaround time of the microscopic observation drug susceptibility assay (MODS) for isoniazid (INH), rifampicin (RMP), streptomycin (STR), and ethambutol (EMB).

【Design】A total of 39 *Mycobacterium tuberculosis* strains with confirmed drug susceptibility (reference strains) were tested with a range of drug concentrations to determine the optimal cut-off values for INH, RMP, STR, and EMB by MODS. Standard drug susceptibility testing (DST) results were evaluated relative to the Löwenstein-Jensen (L-J) proportion method. Following which, the performance of MODS was evaluated again using 36 sputum samples from patients with tuberculosis (TB) using the cut-off values determined in the aforementioned process.

【Results】With 39 reference strains, DST identified the following cut-off values: 0.8 µg/ml INH (sensitivity,

96.0%; specificity, 92.9%), 2.0 µg/ml RMP (sensitivity, 100%; specificity, 95.5%), 4.0 µg/ml STR (sensitivity, 90.5%; specificity, 93.8%), and 4.0 µg/ml EMB (sensitivity, 100%; specificity, 91.7%). When these cut-off values were used to analyze the 36 clinical isolates, the sensitivity and specificity of MODS were 100% and 93.1% for INH, 100% and 93.8% for RMP, 87.5% and 96.4% for STR, and 100% and 88.2% for EMB, respectively. The turnaround time for these clinical specimens was 9.0 days by MODS (95% CI: 5.3–12.7), compared with 11.7 days (95% CI: 9.5–13.9) for smear negative specimens.

【Conclusion】 Our study identified the optimal cut-off values of the four first-line drugs for MODS based on a wide concentration range. With the optimal cut-off values determined in this study, MODS showed high discriminatory efficiency for DST. This study also demonstrated that MODS is useful for rapid diagnosis of drug-resistant TB even for a smear negative specimen, despite the fact that it generally uses smear positive specimens as direct DST.

[Nishiyama H, Aono A, Sugamoto T, Mizuno K, Chikamatsu K, Yamada H, Mitarai S]

19. Prefixation of virulent *Mycobacterium tuberculosis* with glutaraldehyde preserves exquisite ultrastructure on transmission electron microscopy through cryofixation and freeze substitution with osmium acetone at ultralow temperature.

Sample preparations for transmission electron microscopy of virulent *Mycobacterium tuberculosis* are usually performed with chemical fixation using glutaraldehyde (GA) in a biosafety area followed by post-fixation with aqueous osmium tetroxide (OT) in a conventional laboratory outside the biosafety area. Freeze-substitution with osmium-acetone (OA) at ultralow temperature (-85°C) has been shown to provide high quality final images and preserves cellular structures intact. However, some preparation procedures for freeze-substitution often require large fixed devices for freezing in a special laboratory. We have reported a novel freeze-substitution preparation method that can be performed using a portable device in a biosafety cabinet at biosafety level (BSL) 3 areas. Here, as a next step, we examined whether images obtained from rapid freeze-substitution (RFS) after fixation with glutaraldehyde (GA>RFS) are of comparable quality to those obtained using standard RFS. GA>RFS provided excellent preservation of mycobacterial cell

ultrastructure, including visualization of cytoplasmic ribosomes, DNA fibers, and the outer membrane. The average number of ribosomes per cubic micrometer counted on RFS and GA>RFS was not significantly different (6987.8±2181.0 and 6888.9±1799.3, respectively). These values were higher, but not significantly so, than those obtained using conventional chemical fixation (5018.7±2511.3). This procedure may be useful for RFS preparation of unculturable mycobacteria strains or virulent strains isolated in laboratories that cannot perform RFS.

[Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Mitarai S]

20. Evaluation of Capilia TB-Neo for culture confirmation of *Mycobacterium tuberculosis* complex

【Background】 The rapid identification of acid-fast bacilli recovered from patient specimens as *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTC) is critically important for accurate diagnosis and treatment. A thin-layer immunochromatographic (TLC) assay using anti-MPB64 or anti-MPT64 monoclonal antibodies was developed to discriminate between MTC and non-tuberculosis mycobacteria (NTM). Capilia TB-Neo, which is the improved version of Capilia TB, is recently developed and needs to be evaluated.

【Methods】 Capilia TB-Neo was evaluated by using reference strains including 96 *Mycobacterium* species (4 MTC and 92 NTM) and 3 other bacterial genera, and clinical isolates (500 MTC and 90 NTM isolates). *M. tuberculosis* isolates tested negative by Capilia TB-Neo were sequenced for mpt64 gene.

【Results】 Capilia TB-Neo showed 100% agreement to a subset of reference strains. Non-specific reaction to *M. marinum* was not observed. The sensitivity and specificity of Capilia TB-Neo to the clinical isolates were 99.4% (99.6% for *M. tuberculosis*, excluding *M. bovis* BCG) for clinical MTC isolates and 100% for NTM isolates tested, respectively. Two *M. tuberculosis* isolates tested negative by Capilia TB-Neo: one harbored a 63-bp deletion in the mpt64 gene and the other possessed a 3,659-bp deletion from Rv1977 to Rv1981c, a region including the entire mpt64 gene.

【Conclusions】 Capilia TB-Neo is a simple, rapid and highly sensitive test for identifying MTC, and showed better specificity than Capilia TB. However, Capilia TB-Neo still showed false-negative results with mpt64 mutations. The limitation should be recognized for clinical use.

[Chikamatsu K, Aono A, Yamada H, Sugamoto T, Kato T, Kazumi Y, Tamai K, Yanagisawa H, Mitarai S]

21. First susceptibility testing of *M. tuberculosis* for second line anti-tuberculosis drugs in Ghana

We performed drug susceptibility testing for first- and second-line drugs in *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) for the first time in Ghana to obtain preliminary data on drug resistant tuberculosis. Of 21 isolates (4 new cases and 17 treated cases), 5 (23.8%) were multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB), 19 (90.5%) were resistant to at least one drug and no extensively drug-resistant TB (XDR-TB) was identified. Since target patients were Category II, IV or smear positive at follow up microscopy, it is understandable that there are many drug resistant TB. Six isolates were resistant to one or two second-line drugs, but second line drugs were not approved in Ghana. It is considered that they were imported from other countries. To prevent importing drug resistant TB will be one of best way to control TB in Ghana.

[Kato T, Addo KK, Nartey N, Nyarko AK, Bonsu FA, Mitarai S]

22. Sub-speciation of *Mycobacterium tuberculosis* complex from tuberculosis patients in Japan

Mycobacterium tuberculosis is the major causative agent of tuberculosis in humans. It is well known that *Mycobacterium bovis* and other species in the *M. tuberculosis* complex (MTC) can cause respiratory diseases as zoonosis. We analyzed the MTC isolates collected from tuberculosis patients from Japan in 2002 using a multiplex PCR system that detected *cfp32*, RD9 and RD12. A total of 970 MTC isolates that were representative of the tuberculosis cases throughout Japan, were examined using this method. As a result, 966 (99.6%) *M. tuberculosis*, two *Mycobacterium africanum* and two *Mycobacterium canettii* were identified using a multiplex PCR system, while no *M. bovis* was detected. Two isolates that lacked RD9 were initially considered to be *M. canettii*, but further analysis of the *hsp65* sequence revealed them to be *M. tuberculosis*. Also two *M. africanum* were identified as *M. tuberculosis* using the 215 narG nucleotide polymorphism. Though PCR-linked methods have been used for a rapid differentiation of MTC and NTM, from our cases we suggest careful interpretation of RD based identification.

[Ueyama M, Chikamatsu K, Aono A, Murase Y, Kuse N, Morimoto K, Okumura M, Yoshiyama T, Ogata H, Yoshimori K, Kudoh S, Azuma A, Gemma A, Mitarai S]

23. *Mycobacterium tuberculosis* escapes from the phagosomes of infected human osteoclasts reprograms osteoclast development via dysregulation of cytokines and chemokines

Spinal tuberculosis is a condition characterized by massive resorption of the spinal vertebrae due to the infection with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). However, the pathogenesis of spinal tuberculosis has not been established because it was almost completely eradicated by the establishment of antibiotic treatment in the mid-20th century. In this study, we investigated the inflammatory responses of human multinucleated osteoclasts infected with virulent MTB strain. We found that the intracellular MTB infection of multinuclear osteoclasts resulted in the rapid growth of MTB and an osteolytic response, rather than inflammation. In response to MTB infection, the mononuclear osteoclast precursors produced proinflammatory cytokines including tumor necrosis factor (TNF)- α , an intrinsic characteristic they share with macrophages. In contrast, highly fused multinucleated osteoclasts incapacitated the production of these cytokines. Instead, the intracellular MTB inside multinuclear osteoclasts escaped from the endosome/phagosome, leading to a different pattern of osteoclast activation, with the production of chemokines such as CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CCL24, and CCL25. Moreover, intracellular infection with an avirulent MTB strain resulted in diminished production of these chemokines. These findings indicate that intracellular MTB infection in multinuclear osteoclasts reprograms osteoclast development via the dysregulation of cytokines and chemokines.

[Hoshino A, Hanada S, Yamada H, Mii S, Takahashi M, Mitarai S, Yamamoto K, Manome Y]

24. High resolution melting curve assay for rapid detection of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*

We developed and evaluated a high resolution melting (HRM) curve assay by using real-time PCR for the detection of the most frequent mutations of *Mycobacterium tuberculosis*, which are responsible for the resistance of four anti-TB drugs: rifampicin, isoniazid, ethambutol, and streptomycin. The HRM assay was successfully used for the detection of dominant

mutations: A516V, H526A, H526T, S531L, L533P, and A516G/S531L in *rpoB*; S315T, and S315A in *katG*; -15C/T, and -8T/C in *mab-inhA*; M306I in *embB*; K88Q and K43R in *rpsL*; and 513A/C in *rrs*. We were able to discriminate the mutant from the wild type by analyzing the melting-curve shape in 40 clinical *M. tuberculosis* isolates, and the results of the HRM assay were completely consistent with those of DNA sequencing. This HRM assay is a simple, rapid, and cost-effective method that can be performed in a closed tube. Therefore, our assay is a potentially useful tool for the rapid detection of drug-resistant *M. tuberculosis*.

[Nagai Y, Iwade Y, Hayakawa E, Nakano M, Sakai T, Mitarai S, Katayama M, Nosaka T, Yamaguchi T]

25. SPEED-OLIGO[®] MYCOBACTERIA による *Mycobacterium* 属同定の精度評価/Evaluation of SPEED-OLIGO[®] MYCOBACTERIA for identification of *Mycobacterium* species

【目的】PCR法と核酸クロマトグラフィー法を組み合わせた抗酸菌同定キット SPEED-OLIGO[®] MYCOBACTERIA の精度を評価した。

【方法】type strain または ATCC reference strain 15 株 (*M. tuberculosis* H37Rv 1 株、非結核性抗酸菌 14 株)、臨床分離非結核性抗酸菌 48 株、抗酸菌塗抹陽性喀痰 17 検体を対象とし、SPEED-OLIGO[®] MYCOBACTERIA と他の同定法を比較した。

【結果】SPEED-OLIGO[®] MYCOBACTERIA と参照検査法の一致率は type/reference strain では 80.0%、臨床分離株で 91.7%、臨床検体では 88.2%であった。type strain と reference strain では *M. celatum*、*M. fortuitum* subsp. *fortuitum* および *M. marinum*、臨床分離株では *M. intermedium*、*M. marinum* および *M. szulgai* で同定結果が一致しなかった。

【考察】SPEED-OLIGO[®] MYCOBACTERIA は操作が簡便であり、検査時間は約 90 分と短いため一般検査室での抗酸菌同定に有用であると考えられた。しかしながら、複数の菌種で誤同定が認められた。特に *M. marinum* の同定には注意が必要と考えられた。

[近松絹代, 青野昭夫, 山田博之, 加藤朋子, 御手洗聡]

26. 抗酸菌のコード形成と単個菌の形態的特徴の関連の検討/Relation analysis between cord formation and single cell morphology of mycobacteria

【目的】抗酸菌が固形培地上に生育したコロニーではコード形成と呼ばれる特徴的な菌塊構造が観察されるが、菌種によりコード内の単個菌集団の配列や

コード形成の度合いが異なる。この違いが何に由来するのかを検討するために抗酸菌の単個菌の基礎的な形態的特徴と多様性を把握する。

【方法】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、2.5% glutaraldehyde で固定後、リン酸緩衝液で洗浄し、1%四酸化オスミウムで後固定する。エタノール上昇系列で脱水後、*t*-butylalcohol で置換し凍結乾燥する。金蒸着して SEM で観察する。また、同じ ATCC 標準菌株を液体培地で培養し、急速凍結により氷包埋したサンプルを生理学研究所のクライオ電子顕微鏡で観察し、単個菌の基本的な形態を Fiji/ImageJ ソフトウェアで計測、解析する。

SEM で観察した各菌種のコード形成の度合い、コード内の単個菌の配列とクライオ電子顕微鏡により得られた単個菌の形態パラメーターの間の関連を検討する。

【結果】*M. tuberculosis* H37Rv および *M. abscessus*、*M. aurum*、*M. austroafricanum*、*M. avium*、*M. celatum*I、*M. celatum*II、*M. chelonae*、*M. chitae*、*M. farcinogenes*、*M. gilvum*、*M. marinum*、*M. scrofulaceum* の ATCC 標準株を Cryo-TEM で観察し、単個菌の基礎形態を取得した。

菌体直径は 12 種の平均±SD が $0.59 \pm 0.087 \mu\text{m}$ で種間での差がほとんどないことが明らかになった。一方、菌体長は種ごとの観察菌体平均値で最も短かったのが *M. aurum* の $1.43 \mu\text{m}$ 、最も長かったのが *M. celatum* II の $3.424 \mu\text{m}$ で、その差は 2 倍以上であった。種間で直径が近似しつつ菌体長に多様性が見られることから、菌体長が短い種では極めて球菌に近い菌体形態をとることが明らかになった。Aspect ratio が結核菌と近似した種のコロニー内の菌の配置は類似しているが単個菌の配置が平面的で、結核菌のコードはより立体的であるように思われた。

[山田博之、近松絹代、青野昭男、御手洗聡、宮崎直幸、村田和義(生理学研究所)、甲斐憲子、池田 充、香山容子、新井善博 (テラベース株式会社)]

27. Focused-Ion-Beam-SEM による急速凍結樹脂包埋結核菌サンプルの観察/Observation of *Mycobacterium tuberculosis* cells processed through cryofixation and rapid freeze substitution by Focused-Ion-Beam-SEM

【目的】Focused-Ion-Beam (FIB、集束イオンビーム)–SEM を用いて超薄連続切片作製に用いたものと同サンプルの別ブロックを観察し、これら 2 つの観察像の比較と菌体の 3 次元構造の構築、定量分析を行い、結核菌のストラクチャー構築を目指す。

【方法】液体培地で培養した結核菌を急速凍結置換固定法とエポキシ樹脂包埋して透過電子顕微鏡用のサンプルを調製する。サンプルの固定・包埋が良好であることを確認後、トリミングして(独)物質・材料研究機構の FIB-SEM (SMF-1000)を用いて、サンプル表面の切削と反射電子検出を行い菌体構造の可視化を行う。本法で得られた菌体像と連続超薄切片で得られた像を比較し、3次元構築、定量解析を行い、結核菌のストラクチャー解析に役立てる。

【結果】FIB-SEM 観察は走査型電子顕微鏡と集束イオンビーム切削技術を組み合わせてエポキシ樹脂に包埋した生物・医学的サンプルを観察する手法で、FIBによりサンプルを10~100 nmの厚さで自動連続切削し自動で画像取得される。今回、この手法は、サンプルのストラクチャー解析と三次元再構築を行うに当り、超薄連続切片のTEM観察と比較して作業に費やす時間が大きく短縮できることを期待して試行した。

観察はほとんどの工程が自動化されており、観察とその後のデータ解析の時間短縮は期待通りで、菌体の輪郭を三次元的に観察することは可能であった。しかし、FIB-SEM 観察像は超薄連続切片によるTEM像と比較して特に高倍率で明瞭さに欠け、リボソムの定量には不適であることが明らかになった。

[山田博之、近松絹代、青野昭男、御手洗聡、原 徹 (独) 物質・材料研究機構]

28. Linezolid 耐性結核菌の耐性機序の解明 / Molecular analysis of *M. tuberculosis* with clinical resistance to linezolid

【目的】Linezolid は本来 Vancomycin 耐性腸球菌などに有効な薬剤であるが、結核菌にも効果があり、特に多剤耐性結核菌の治療に利用されている。しかしながら、結核菌の Linezolid への耐性機序は未だ解明されていない。本研究では、Linezolid の耐性を支配する遺伝子とその変異について解析を行う。

【方法】*In vitro* 及び *in vivo* で Linezolid 耐性となった結核菌株を用いて、23S rRNA についてシーケンス解析を行う。また、レファレンスとして Linezolid 感受性結核菌株についても同様に解析する。さらにそれぞれのカテゴリー (Linezolid 耐性及び感受性) の結核菌を計 8 株程度全ゲノムシーケンスし、遺伝子変異を網羅的に解析する。

【結果】Linezolid 投与歴のある MDR 患者 4 人からの分離菌を BACTEC MGIT 960 結核菌培養検査用システムを用いて薬剤感受性検査を行ったが、全て感受性であった。そこで解析対象の Linezolid 耐性株は、臨床分離株を薬剤 1µg/mL 含有 7H10 培地に接種し分

離し得た耐性クローン (MIGT システム、7H9 培地にて MIC 確認) を用いた。23SrRNA シークエンスについては、耐性 18 株のうち 10 株で 2814 に G→T 変異が認められたが、感受性 10 株全てで認めなかった。また、変異を認めなかった耐性 1 株では、2737 に T→A 変異を認めた。全ゲノムシーケンス (耐性 6 株・感受性 2 株) については、現在ゲノムシーケンスを実施中であり、データ取得後に解析を行う予定である。

[高木明子、加藤朋子、伊 麗娜、青野昭男、近松絹代、山田博之、御手洗聡]

29. TRICORE ビーズ集菌システムからの遺伝子抽出の検討 / Elution of nucleic acid from TRICORE beads

【目的】TRICORE は我々とプレジジョン・システム・サイエンス株式会社との共同研究により開発された抗酸菌収集ビーズであり、遠心操作を行わずに効率的に集菌可能であることが示されている。このシステムは培養検査には利用可能であるが、核酸増幅法検査には使用されていない。TRICORE ビーズに吸着した結核菌から核酸を抽出する方法を検討する。

【方法】一定濃度の結核菌液に TRICORE ビーズを作用させ、結核菌をビーズに吸着させる。液相を除去した後、PBS 等で再懸濁し、NaOH 等の溶出液や超音波破砕による核酸の回収を行う。具体的には McFarland 0.5 の結核菌 1ml を TRICORE ビーズで共沈した。磁気ビーズを吸着して上清を捨て、PB にて再懸濁した。一部はそのまま塗抹、一部は 4 N の NaOH を 5 分作用、一部は 1% SDS を 5 分作用してボルテックスし、上清部分を回収した。上清 200µl を自動核酸抽出装置で処理し、得られた検体 5µl を用いて 16S rRNA を標的としたリアルタイム PCR 検出を行った。

【結果と考察】4N NaOH と 1% SDS による磁性粒子からの結核菌遊離を試行した。リアルタイム PCR による結核菌 DNA の検出を確認した。今後、抽出効率の検討を実施する予定である。

[高木明子、御手洗聡、伊 麗娜、加藤朋子、青野昭男、近松絹代、山田博之]

30. 結核菌検査・保管施設 / Specimen bank of *Mycobacteria*

細菌科では、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。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。

31. 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 / Reference centre

細菌科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試験を受託し、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。

2013-2014年に111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、薬剤感受性試験の精度管理用標準株を用いて11施設（国内5・海外6）にパネルテストを実施した。

国際協力関連業務 / International Co-operation

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年からWHO stop TB sub-groupであるGlobal Laboratory Initiative (GLI)のメンバーとなっている。

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・結核国際情報センター）。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）。

結核菌情報科

1. 一塩基多型 (SNP) を利用した結核菌の遺伝系統解析システムの確立 / Genotyping system of *Mycobacterium tuberculosis* by Single nucleotide polymorphism (SNP) analysis

【目的】次世代シーケンサー (NGS) によるゲノム解析で判明した結核菌の一塩基多型 (SNP) 部位を利用した結核菌の遺伝系統解析システムの構築を行い、アジアにおける有用性を検討する。

【方法】NGSの普及により多くの結核菌の塩基配列データが登録され、SNP部位をデータベース上で探すことが可能となっている。これらの情報を利用して結核菌遺伝系統に特異的なSNP部位を選択して、系統分類可能な型別システムを開発する。変異を検出する方法としては、蛍光プローブを利用してリアルタイムPCR分析系を用いる。また、構築したシステムを日本、韓国、中国、台湾で収集された菌株に適用し分類可能か調べる。

【結果・考察】北京型と非北京型結核菌を区別できるSNP部位として、3284855位ではなく779615位の方がスポリゴタイピング結果と一致し適切であることが判明した。また、北京型結核菌の分析では、祖先型、新興型共に、地域が異なっても主要な遺伝型はそれぞれの系統で共通だった。本システムは東アジア諸国で利用可能であることが判明したが、型別能力は低かった。そのため、他の型別法と組み合わせる方が良いと考えられる。

[前田伸司]

2. アガロースゲルを用いた反復配列多型分析におけるマルチプレックス分析システム / Multiplex agarose gel electrophoresis system for variable number of tandem repeats genotyping

As one genotyping method for *Mycobacterium tuberculosis*, variable number of tandem repeats (VNTR) is a promising tool to trace the undefined transmission of tuberculosis, but it often requires large equipment such as a genetic analyzer for DNA fragment analysis or capillary electrophoresis system to conduct systematic analyses. For convenient genotyping at low cost in laboratories, we designed a multiplex PCR system that is applicable to agarose gel electrophoresis using fluorescent PCR primers. For tuberculosis genotyping by VNTR, the copy quantities of minisatellite DNA must be determined in more than 12 loci. The system can halve laborious electrophoresis processes by presenting an image of two VNTR amplicons on a single lane. No expensive equipment is necessary for this method. Therefore, it is useful even in developing countries.

[Maeda S]

3. 反復配列多型分析における北京型結核菌型別のための各国で一致した高頻度変化部位 / Proposal of a consensus set of hypervariable mycobacterial

interspersed repetitive-unit-variable-number tandem-repeat loci for subtyping of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing isolates

Standard 24-locus mycobacterial interspersed repetitive-unit-variable-number tandem-repeat (MIRU-VNTR) typing lacks resolution power for accurately discriminating closely related clones that often compose Beijing strain populations. Therefore, we evaluated a set of 7 additional, hypervariable MIRU-VNTR loci for better resolution and tracing of such strains, using a collection of 535 Beijing isolates from six world regions where these strains are known to be prevalent. The typeability and interlaboratory reproducibility of these hypervariable loci were lower than those of the 24 standard loci. Three loci (2163a, 3155, and 3336) were excluded because of their redundant variability and/or more frequent noninterpretable results compared to the 4 other markers. The use of the remaining 4-locus set (1982, 3232, 3820, and 4120) increased the number of types by 52% (from 223 to 340) and reduced the clustering rate from 58.3 to 36.6%, when combined with the use of the standard 24-locus set. Known major clonal complexes/24-locus-based clusters were all subdivided, although the degree of subdivision varied depending on the complex. Only five single-locus variations were detected among the hypervariable loci of an additional panel of 92 isolates, representing 15 years of clonal spread of a single Beijing strain in a geographically restricted setting.

[Maeda S]

4. 結核菌北京型系統の進化の歴史と世界的な伝播 / Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage

結核菌の北京系統株は世界的に分布しており、ユーラシアでの大規模な多剤耐性 (MDR) 結核の蔓延と関連している。99 か国の 4,987 分離株の遺伝学的解析および代表的な 110 株の分離菌の全ゲノム配列決定により、この北京系統の生物地理的構造と進化史を再構築した。北京系統は極東に最初の起源があり、そこから数回の波をもって世界的に広がった。過去 200 年にわたる、北京系統の感染集団サイズの増大が経時的に検出された。実際にこれらの増加は、産業革命、第一次世界大戦、HIV 流行と同時に起こっていた。北京系統の 2 つの MDR クロームは、旧ソ連の公的健康保険医療制度の崩壊と同時に、中央アジアおよびロシア全域に伝播し始めた。北京系統

では、おそらく正の選択圧下であり、また毒性に関連する複数の遺伝子変異が同定されたが、それらの変異はこの系統の最も繁栄している分枝の伝播拡大に有利に働いた可能性がある。

[前田伸司]

5. *Mycobacterium massiliense* JCM 15300 の全ゲノム解析と遺伝子解析 / Complete genome sequence and comparative genomic analysis of *Mycobacterium massiliense* JCM 15300

Mycobacterium massiliense に存在する特徴的なゲノム構造を明らかにするために、標準株 (JCM15300) の全ゲノム解析を行った。他の抗酸菌や *Mycobacterium abscessus* グループのゲノム構造と比較すると、*M. massiliense* はベータ酸化に関連した遺伝子や新規の哺乳類細胞への侵入に関連する遺伝子オペロンが *M. massiliense* Genomic Island 1 (MmGI-1) に存在することが明らかになった。また、嫌気性呼吸システム関連していると推定される遺伝子やミコール酸中のシクロプロパン合成遺伝子と関連した遺伝子が *M. massiliense* で見つかった。日本国内の *M. massiliense* 分離株の例 (44 例) では、MmGI-1 を 32% (14/44)、他の 3 箇所のユニークな領域はそれぞれ、60% (26/44)、77% (34/44)、91% (40/44) 保持していた。これらの結果は、他国 (マレーシア、フランス、英国及び米国) からの報告とほぼ一致していた。ゲノムアイランドの MmGI-1 は、付加的な脂質の代謝、環境中で生存する為の因子及び細胞膜に関連した脂質の合成など、増殖のために重要な役割を果たしているものと推定される。

[鹿住祐子、前田伸司]

6. *Mycobacterium gordonae* の遺伝子型によるグループ分類と病原性との関連 / Interrelation of genotypic grouping and pathogenicity in *Mycobacterium gordonae* (継続)

【目的】非結核性抗酸菌である *M. gordonae* は非病原性とされている。しかし、*M. gordonae* の中には免疫に異常のない患者からも持続排菌例が報告されている。そこで、*M. gordonae* の環境中株と患者分離株を塩基配列分析することで型別し、特定の遺伝子型によって *M. gordonae* 感染患者となるのではないかと検討する。

【方法】環境中 *M. gordonae* 12 株と臨床材料から分離された 17 株 (17 例) を材料とし、この臨床材料 17 例のうち 4 例は担当医が *M. gordonae* 症を疑った症例である。解析方法として hsp65 の PCR restriction-enzyme analysis (PRA) と rpoB 領域の塩基

配列分析を行った。

【結果】環境中の12株は、*rpoB*領域の塩基配列分析でC群が5例(42%)、D群が4例(34%)であった。また、*hsp65*のPRAではⅢ群が10例(84%)を占めた(以前、*rpoB*領域の塩基配列分析では主に5つの群、*hsp65*のPRAでは主に6つの群に分類されると報告している)。患者分離株の*rpoB*領域の分析ではC群とD群がそれぞれ6例(35%)であった。*hsp65*のPRAではⅢ群は8例(47%)、Ⅳ群は5例(29%)であった。

臨床材料17例のうち2回以上*M.gordonae*が検出されたのは14例(3例は検出回数不明)であったが、この中で臨床的に*M.gordonae*感染症が疑われた4症例はいずれも*rpoB*がC群、*hsp65*はⅢ群であった。

【結核対策への貢献】非結核性抗酸菌と病原性との関連は明らかになっていない部分が多い。自然界に多く存在する抗酸菌と病原性を持つ可能性がある菌を区別するための手法の確立は感染対策上、重要である。

[鹿住祐子、前田伸司、森本耕三]

7. 非結核性抗酸菌が分離された患者株と患者宅における非結核性抗酸菌分布の関連について調査する / Comparative analysis of non-tuberculosis mycobacterial isolates from patients and their environments (新規)

【目的】非結核性抗酸菌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、本年度、抗酸菌が分離された患者宅における非結核性抗酸菌分布と患者分離の抗酸菌を検討する。

【方法】複数種の抗酸菌が分離された抗IFN γ 抗体陽性播種性非結核性抗酸菌症患者宅の台所・風呂場・洗面所などから抗酸菌分離を行い、Sequence解析・パルスフィールド法を用いて患者宅株と患者臨床株を比較し、感染経路を検討する。

*M.gordonae*については*rpoB*シークエンスで主に5つのグループに分けられ、*hsp65*では主に6パターンに分けることができる。

【結果】患者材料の気管支鏡、皮膚創部からそれぞれ*M.mantemii*(2株)、皮膚とリンパ節から*M.gordonae*(2株)、胃液から*M.intracellulare*(1株)が検出され、この*M.gordonae*2株は*rpoB*グループ:D-*hsp65*グループ:Ⅲ、D-主な6グループ以外となり、パルスフィールドではそれぞれ別パターンであった。患者宅の3箇所から8株の*M.gordonae*が分離された。洗面所蛇口(上水道)から分離された2株の*M.gordonae*はA-IとB-Ⅲであった。これらはパルスフィールド法では別パターンであった。風呂の水道(簡易水道)からの2

株は*M.gordonae*D-Ⅳ、D-主な6グループ以外であった。風呂の床から(4株)*M.gordonae*D-ⅢとⅣが分離された。患者から分離された*M.gordonae*と患者宅から分離された*M.gordonae*はパルスフィールド法では別パターンであった。

患者宅からは他に16SrRNA領域、*rpoB*領域、*hsp65*領域のシークエンスを行ったが、菌種を決定できなかった不明菌が5種類検出された。MACや*M.fortuitum*などは検出されなかった。

【考察】今回の臨床株は患者宅には定着していなかった。要因のひとつとして患者家族が毎日掃除をしていることが考えられる。また、今回の実験では患者分離株と患者宅から分離された菌株のbiofilm産生は確認されていないが、Biofilmの産生の有無あるいは強弱が関与していると考えられる。さらに患者宅は毎日家族によって掃除されており、消毒効果についても影響があると考えられる。

【研究成果の発表・対策への貢献】

○共同研究者が患者分離*M.mantemii*について症例報告を投稿

Hase I, Morimoto K, Sakagami T, Kazumi Y, Ishii Y, Jakko van Ingen : Disseminated Mycobacterium gordonae and Mycobacterium mantemii infection with elevated anti-IFN-g neutralizing autoantibodies. J Infect Chemother ; 2015 : 21 : 468-472.

[鹿住祐子、前田伸司、森本耕三]

8. 結核菌全ゲノム配列情報を活用した集団発生事例の分子疫学解析 / Application of whole genome sequence analysis for a large outbreak of tuberculosis

【目的】多フロアに多業種が混在し就業人数も多い某事業所で結核の集団発生が起きた。この事例では、患者同士の接触状況とIS6110-RFLP分析結果の整合性が不明であり、接触者検診範囲の決定などの結核対策に難渋していた。全ゲノム配列比較法を適用することにより従来の結核菌型別分析では分からなかった詳細な感染経路の推定が可能かを検討する。

【方法】この集団発生事例より分離された5株(患者5名分)について17 loci VNTR および全ゲノム解析(MiSeq, illumina 社)を実施した。各株の系統関係と実地疫学情報を統合し、合理的な感染経路の推定をおこなった。

【結果・考察】実地疫学情報と各株のVNTR型別および全ゲノム配列情報を総合して解析したところ、初発患者から2次患者、2次患者から3次患者への感染伝播の方向性が推定された。特に大規模で複雑な集団発生事例では結核菌全ゲノム解析が感染経路の推定に有用であると考えられた。

[村瀬良朗、前田伸司]

9. VNTR 情報の迅速なフィードバックの具体的な方法についての検討 / Evaluation of DNA extraction methods for real-time VNTR analysis of *Mycobacterium tuberculosis*

【目的】結核診断と同時に VNTR 検査を実施することを目的として、臨床検体から VNTR 検査を直接おこなうための条件を検討する。

【方法】複十字病院細菌検査室において結核菌検査の過程で生じる喀痰 NALC-NaOH 処理残液を収集し、結核菌の研究や結核菌検査で一般的に用いられる DNA 抽出法 (QIAmp 法 [QIAGEN]、Loopamp pure DNA 法[栄研化学]、TaqMan MTB 検体前処理法[ロシュ]、TRC 検体前処理法 [東ソー]) を用いて DNA を抽出する。この DNA を材料として JATA(12)-VNTR 検査をおこない、DNA 抽出法の評価を行う。

【結果・考察】過去の研究において使用されていた熱処理法と比較すると、QIAmp 法、Loopamp pure DNA 法、TaqMan MTB 検体前処理法、TRC 検体前処理法によって抽出された DNA は VNTR 検査により適していた(1 検体あたりの解析できた平均 locus 数: 3.6 ± 0.9 、 7.6 ± 3.8 、 7.5 ± 3.4 、 9.4 ± 2.9 、 8.1 ± 4.1)。喀痰中の菌量と JATA(12)-VNTR 検査の成功率は有意な相関があり、菌量が多く含まれる検体群 (2+, 3+ [蛍光法]、n=4) では菌量が少ない検体群 (±, 1+ [蛍光法]、n=4) と比べて検査の成功率が高かった。具体的には、もともと成績の良かった TaqMan MTB 検体前処理法では、菌量が多い検体群では 11.8 ± 0.5 loci が分析可能であり、菌量の少ない検体群では 7.0 ± 2.2 loci が分析可能であった ($p < 0.01$)。菌量の多い検体であれば、結核診断における臨床検査の過程で生じた核酸抽出物残液を用いることにより、患者発見とほぼ同時に VNTR 検査が実施できる可能性がある。

[村瀬良朗、前田伸司]

10. 内因性再燃結核症における結核菌ゲノム変異の評価 / Application of whole genome sequence analysis for relapse cases of tuberculosis.

【目的】従来法と比べた際の全ゲノム解読法の優位性を明らかにする目的で、菌の同一性が極めて高いと考えられる内因性再燃の前後で発生した菌ゲノムの微小な変化の定量を試みる。

【方法】複十字病院において発生した再燃症例について前回治療時と再発時の菌株ゲノム DNA を調整し、Miseq(イルミナ社)にて全ゲノム解析を実施した。H37Rv 株を参照配列としてゲノム配列を決定し、前回治療時から再発時にかけて発生した菌ゲノムの微小変異を SNPs 数として算出した。合計 47 症例を対象とした。

【結果】従来法である VNTR 法、RFLP 法では、再発前・後の菌ゲノム微小変異を定量することは極めて困難であった。一方、全ゲノム配列比較では、18 症例では SNPs が認められなかったが、29 症例では 1 個以上の SNPs の蓄積が認められた(前回治療から再発までの平均発生 SNPs 数: 2.4 ± 4.2 個/症例)。蓄積した変異の発生遺伝子を解析したところ、特定の遺伝子における変異の蓄積は確認されなかった。

【考察】全ゲノム配列比較することにより再発に至る過程で発生する極めて微小な変異の発生を定量することが可能であると考えられた。

[村瀬良朗、前田伸司]

レファレンス業務 / Reference centre

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リファレンス業務として受託している。2013 年度は、IS6110 RFLP 分析 3 件、VNTR 分析 25 件の分析を行った。また、2014 年度は、RFLP 分析 3 件、VNTR 分析 51 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。2013 年度は 165 件、2014 年度は 193 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。2013 年度は 14 件、2014 年度は 18 件の分析を行った。

4. 抗酸菌株の分与

抗酸菌検査の精度管理等を目的として抗酸菌の分与を実施している。2013 年度は 11 株、2014 年度は 5 株の分与を行った。

5. 個別研修

地方衛生研究所や保健所の抗酸菌検査担当者を対象とした個別研修を実施している。2013 年度は 5 名、2014 年度は 4 名を対象として個別研修を実施した。

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

<定期刊行物>

- 1) Gamal A, Moustafa I, Nojima S, Yamano Y, Aono A, Arai M, Mitarai S, Tanaka T, Yoshimatsu T : Potent growth inhibitory activity of (\pm)-platencin towards multi-drug-resistant and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Med. Chem. Commun. 2013 ; 4 : 720–723.
- 2) Kanamori H, Uchiyama B, Mitarai S, Hatakeyama T, Aso N, Kaku M : A case of resistance beyond XDR TB in Japan. Eur J Respir. 2013 ; 42 : 870–872.
- 3) Nagai Y, Iwade Y, Hayakawa E, Nakano M, Sakai T, Mitarai S, Katayama M, Nosaka T, Yamaguchi T : High resolution melting curve assay for rapid detection of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. J Infect Chemother. 2013 ; 19 : 1116–25.
- 4) Wada T, Maeda S : Multiplex agarose gel electrophoresis system for variable number of tandem repeats genotyping: analysis example using *Mycobacterium tuberculosis*. Electrophoresis. 2013 ; 34 : 1171–1174.
- 5) Fujiwara N, Porcelli SA, Naka T, Yano I, Maeda S, Kuwata H, Akira S, Uematsu S, Takii T, Ogura H, Kobayashi K : Bacterial sphingophospholipids containing non-hydroxy fatty acid activate murine macrophages via Toll-like receptor 4 and stimulate bacterial clearance. Biochim Biophys Acta. 2013 ; 1831 : 1177–1184.
- 6) Montoya JC, Murase Y, Ang C, Solon J, Ohkado A : A molecular epidemiologic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* among Filipino patients in a suburban community in the Philippines. Kekkaku. 2013 ; 88 : 543–552.
- 7) Hoshino A, Hanada S, Yamada H, Mii S, Takahashi M, Mitarai S, Yamamoto K, Manome Y : *Mycobacterium tuberculosis* escapes from the phagosomes of infected human osteoclasts reprograms osteoclast development via dysregulation of cytokines and chemokines. Pathog Dis. 2014 ; 70 : 26–39.
- 8) Ueyama M, Chikamatsu K, Aono A, Murase Y, Kuse N, Morimoto K, Okumura M, Yoshiyama T, Ogata H, Yoshimori K, Kudoh S, Azuma A, Gemma A, Mitarai S : Sub-speciation of *Mycobacterium tuberculosis* complex from tuberculosis patients in Japan. Tuberculosis (Edinb). 2014 ; 94 : 15–9.
- 9) Kato T, Addo KK, Nartey N, Nyarko AK, Bonsu FA, Mitarai S : First susceptibility testing of *M. tuberculosis* for second line anti-tuberculosis drugs in Ghana. Trop Med Health. 2014 ; 42 : 53–55.
- 10) Chikamatsu K, Aono A, Yamada H, Sugamoto T, Kato T, Kazumi Y, Tamai K, Yanagisawa H, Mitarai S : Comparative evaluation of three immunochromatographic identification tests for culture confirmation of *Mycobacterium tuberculosis* complex. BMC Infect Dis. 2014 ; 14 : 54.
- 11) Mitarai S : Current situation of tuberculosis in Japan and requirement for new vaccine. Vaccine. 2014 ; 32 : 304–305.
- 12) Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Mitarai S : Prefixation of virulent *Mycobacterium tuberculosis* with glutaraldehyde preserves exquisite ultrastructure on transmission electron microscopy through cryofixation and freeze substitution with osmium acetone at ultralow temperature. J Microb Method. 2014 ; 96 : 50–55.
- 13) Nishiyama H, Aono A, Sugamoto T, Mizuno K, Chikamatsu K, Yamada H, Mitarai S : Optimization of the microscopic observation drug susceptibility assay for four first-line drugs using *Mycobacterium tuberculosis* reference strains and clinical isolates. J Microb Method. 2014 ; 101 : 44–48.
- 14) Aono A, Chikamatsu K, Yamada H, Kato K, Mitarai S : The association between *pncA* gene mutations, pyrazinamidase activity and pyrazinamide-susceptibility testing in *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 2014 ; 58 : 4928–4930.
- 15) Murata T, Ishikawa E, Ito T, Matsuo H, Nakamura A, Mitarai S, Nomura S, Ito M : Repeated acute kidney injury associated with *Mycobacterium gordonae* infection. CEN Case Rep. 2014.
- 16) Allix-Béguec C, Wahl C, Hanekom M, Nikolayevskyy V, Drobniewski F, Maeda S, Campos-Herrero I, Mokrousov I, Niemann S, Kontsevaya I, Rastogi N, Samper S, Sng LH, Warren RM, Supply P : Proposal of a consensus set of hypervariable mycobacterial interspersed repetitive-unit-variable-number tandem-repeat loci for subtyping of *Mycobacterium tuberculosis*

- Beijing isolates. J Clin Microbiol. 2014 ; 52 : 164 – 172.
- 17) Fujikawa A, Fujii T, Mimura S, Takahashi R, Sakai M, Suzuki S, Kyoto Y, Uwabe Y, Maeda S, Mori T : Tuberculosis contact investigation using interferon-gamma release assay with chest x-ray and computed tomography. PLoS One. 2014 ; 9 : e85612.
- 18) Nukui Y, Nakamura H, Ishioka H, Miyamoto H, Okamoto A, Kazumi Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, Hatakeyama S : Synovitis of the wrist caused by *Mycobacterium florentinum* . Infection . 2014 ; 42 : 437–440.
- 19) Ohnishi H, Tortoli E, Ramos JP, Kazumi Y, Yonetani S, Matsushima S, Ohtsuka K, Watanabe T : Proposal of reclassification of *Mycobacterium celatum* type 2 as *Mycobacterium kyorinens*. Ann Microbiol. 2014 ; 64 : 1879–1882.
- 20) Haridy M, Tachikawa Y, Yoshida S, Tsuyuguchi K, Tomita M, Maeda S, Wada T, Ibi K, Sakai H, Yanai T : *Mycobacterium marinum* Infection in Japanese Forest Green Tree Frogs (*Rhacophorus arboreus*). J Comp Pathol. 2014 ; 151 : 277–289.
- 21) Sekizuka T, Kai M, Nakanaga K, Nakata N, Kazumi Y, Maeda S, Makino M, Hoshino Y, Kuroda M : Complete genome sequence and comparative genomic analysis of *Mycobacterium massiliense* JCM 15300 in the *Mycobacterium abscessus* group reveal a conserved genomic island MmGI-1 related to putative lipid metabolism. PLoS One. 2014 ; 9 : e114848.
- 22) Matsumoto T, Suzuki M, Iinuma Y, Maeda S, Ano H, Koshii Y, Murakawa T, Suzuki K, Hoshino Y : A molecular typing methodology of *Mycobacterium tuberculosis* using small genomic islet patterns (TB-SGIP) : A novel genotyping methodology to discriminate clinical strains between Beijing family and T3-OSAKA. J Infect Dis Ther. 2014 ; 2 : 35 – 45.
- 23) Yamada H, Yamaguchi M, Chikamatsu K, Aono A, Mitarai S : Structome Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* , which Survives with only 700 Ribosomes per 0.1 fl of Cytoplasm. PLoS ONE. 2015 ; 10 : e0117109.
- 24) Wada T, Iwamoto T, Tamaru A, Seto J, Ahiko T, Yamamoto K, Hase A, Maeda S, Yamamoto T : Clonality and Micro-Diversity of a Nationwide Spreading Genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in Japan. PLoS One. 2015 ; 10 : e0118495.
- 25) Tuberculosis Research Committee (RYOKEN) : Nationwide survey of ant-tuberculosis drug resistance in Japan. Int J Tuber Lung Dis. 2015 ; 19 : 157–162. (Mitarai S as corresponding author)
- 26) Merker M, Blin C, Mona S, Duforet-Freboung N, Lecher S, Willery E, Blum MG, Rüscher-Gerdes S, Mokrousov I, Aleksic E, Allix-Béguec C, Antierens A, Augustynowicz-Kopeć E, Ballif M, Barletta F, Beck HP, Barry CE 3rd, Bonnet M, Borroni E, Campos-Herrero I, Cirillo D, Cox H, Crowe S, Crudu V, Diel R, Drobniewski F, Fauville-Dufaux M, Gagneux S, Ghebremichael S, Hanekom M, Hoffner S, Jiao WW, Kalon S, Kohl TA, Kontsevaya I, Lillebæk T, Maeda S, Nikolayevskyy V, Rasmussen M, Rastogi N, Samper S, Sanchez-Padilla E, Savic B, Shamputa IC, Shen A, Sng LH, Stakenas P, Toit K, Varaine F, Vukovic D, Wahl C, Warren R, Supply P, Niemann S, Wirth T : Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. Nat Genet. 2015 ; 47 : 242–249.
2. 和文発表
<定期刊行物>
- 1) 松本智成, 尾形英雄, 豊田恵美子, 鈴木克洋, 斎藤武文, 藤田 明, 末竹寿紀, 近松絹代, 水野和重, 御手洗聡 : ラインプローブ法による抗酸菌同定および結核菌薬剤感受性判定の臨床評価. 結核. 2013 ; 88 : 291–6.
- 2) 稲垣孝行, 中川 拓, 前田伸司, 村瀬良朗, 市川和哉, 森山 誠, 打矢恵一, 八木哲也, 二改俊章, 小川賢二 : 初回肺結核治療中において短期間に多剤耐性化した結核菌の遺伝子解析—臨床分離株を用いて—. 結核. 2013 ; 88 : 595–604.
- 3) 御手洗聡 : 結核患者と接触したときの対応. 検査と技術. 2013 ; 41 : 586–587.
- 4) 御手洗聡 : 結核菌群遺伝子の臨床検査の進歩. モダンメディア. 2013 ; 59 : 194–199.
- 5) 御手洗聡 : 核酸増幅法を基礎とする結核の迅速診断. 最新医学. 2013 ; 68 : 2472–2478.
- 6) 前田伸司, 加藤誠也 : ゲノム配列に基づく結核菌群の発生と進化, 特集 : 結核 — 古くて新しい感染症 —. 最新医学. 2013 ; 68 : 2503 – 2507.
- 7) 山田博之 : 顕微鏡観察で可視化される結核菌の素顔. 顕微鏡. 2013 ; 48 : 51–56.

- 8) 戸田宏文, 山口逸弘, 鹿住祐子, 中江健市, 上 裕俊法, 田中加津美, 吉田理香, 吉田耕一朗: 採痰ブース内水道水を介した *Mycobacterium lentiflavum* による pseudo-outbreak の分子疫学的解析. 日本環境感染学会誌. 28: 2013; 319-324.
 - 9) 鹿住祐子, 村瀬良朗, 石井加津恵, 前田伸司: 非結核性抗酸菌 (*Mycobacterium cheolnae chemovar niacinogenes*) による院内感染事例の発生と拡大原因の考察. 感染症学雑誌. 2013; 87: 424-430.
 - 10) 近松絹代, 青野昭夫, 山田博之, 加藤朋子, 御手洗聡: SPEED-OLIGO® MYCOBACTERIA による *Mycobacterium* 属同定の精度評価. 結核. 2014; 89: 45-50.
 - 11) 御手洗聡, 高木明子: 結核菌・非結核性抗酸菌微生物検査イェローページ. 臨床検査. 2014; 58: 1401-1405.
 - 12) 伊 麗娜, 御手洗聡: クオンティフェロン VS T スポット. 臨床と微生物. 2014; 41: 477-481.
 - 13) 高木明子, 御手洗聡: 結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*). 感染症道場. 2014; 3: 27-33.
 - 14) 御手洗聡: 抗酸菌の薬剤感受性検査. Medical Technology. 2014; 42: 1117-1122.
 - 15) 村瀬良朗: 多剤耐性・超多剤耐性結核菌の地域内感染伝播(解説). THE LUNG-perspectives 2014; 22: 200-205.
 - 16) 御手洗聡: 抗酸菌検査法の進歩と新たな展開. 呼吸器内科. 2015; 27: 63-67.
 - 17) 阪下健太郎, 御手洗聡: 薬剤感受性試験とその見方. Modern Physician. 2015; 35: 252-254.
 - 18) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会: 日本における結核菌薬剤感受性試験外部精度評価の評価基準に関する解析. 結核. 2015; 90: 480-490. (Mitarai S as corresponding author)
- <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 25 年総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月; 70-82.
 - 2) 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 23~25 年総合研究報告書. 2014 年 3 月; 21-36.
 - 3) 御手洗聡: 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. 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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月; 87-92.
 - 4) 前田伸司: 集団感染事例で分離された結核菌の次世代シーケンサーを用いた全ゲノム比較. 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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月; 93-98.
 - 5) 山田博之: 結核菌の病原性と微細形態学的特徴との関連に関する研究. 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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月; 111-127.
 - 6) 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 阿戸 学). 平成 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月; 9-14.
 - 7) 御手洗聡: 結核菌型別分析における精度保証. 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「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」(研究代表者 宮崎義継). 平成 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月; 101-104.
 - 8) 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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月; 9-12.
 - 9) 加藤誠也, 前田伸司: 日本, 中国, 韓国及び台湾で分離される結核菌の一塩基多形(SNP)法を用いた型別. 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 25 年度総合研究報告書 2014 年 5 月 ; 85-89.
- 10) 加藤誠也, 前田伸司 : 日本、中国、韓国及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 23-25 年度総合研究報告書 2014 年 5 月 ; 98-102.
- 11) 御手洗聡 : 低まん延に向けた病原体サーベイランス体制に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 「地域における結核対策に関する研究」(研究代表者 石川信克). 平成 26 年度委託業務成果報告書. 2015 年 3 月 ; 177-190.
- 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 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 「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 26 年度総括・分担研究報告書. 2015 年 3 月 ; 70-78.
- 13) 前田伸司 : M 株の全ゲノム比較で同定された非同義置換 SNP を持つ結核菌タンパク質の過剰発現による抗酸菌機能変化. 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 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 「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 26 年度総括・分担研究報告書. 2015 年 3 月 ; 79-84.
- 14) 山田博之 : 結核菌の病原性と微細形態学的特徴との関連に関する研究. 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 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 「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 26 年度総括・分担研究報告書. 2015 年 3 月 ; 97-119.
- 15) 御手洗聡 : 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. 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 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 「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 24-26 年度総合研究報告書. 2015 年 3 月 ; 107-114.
- 16) 前田伸司 : 次世代シーケンサーを用いた全ゲノム比較により得られた一塩基多型(SNP)を利用した結核菌の解析. 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 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 「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 24-26 年度総合研究報告書. 2015 年 3 月 ; 115-125.
- 17) 山田博之 : 結核菌の病原性と微細形態学的特徴との関連に関する研究. 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 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 「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 24-26 年度総合研究報告書. 2015 年 3 月 ; 142-176.
- 18) 御手洗聡 : 本邦における非結核性抗酸菌症の疫学的実態に関する全国調査. 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 「非結核性抗酸菌症の疫学・診断・治療に関する研究」(研究代表者 阿戸 学). 平成 26 年度委託業務成果報告書. 2015 年 3 月 ; 9-14.
- 19) 御手洗聡 : 結核菌型別分析における精度保証. 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」(研究代表者 宮崎義継). 平成 26 年度総括・分担研究報告書. 2015 年 3 月 ; 93-96.
- 20) 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 「エビデンスに基づくバイオリスク管理の強化と国際標準化及び事故・ヒヤリハット事例の共有データベース構築に関する研究」(研究代表者 棚林 清). 平成 26 年度分担研究報告書. 2015 年 3 月 ; 31-37.
- 21) 加藤誠也, 前田伸司 : 一塩基多形(SNP)法による結核菌の *sublineage* 分析—日本、中国、韓国、台湾で分離された結核菌の比較—. 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 「多剤耐性結核の分子疫学的解析, 診断・治療法の開発に関する研究」(業務主任者 服部俊夫). 平成 26 年度委託業務成果報告書 2015 年 3 月 ; .27-31.

<単行本>

- 1) 御手洗聡：結核・抗酸菌の検査，pp. 791－（所収）．臨床検査ガイド 2013～2014，Medical Practice 編集委員会編．文光堂，東京，2013年．
- 2) 御手洗聡：7. 耐性結核，p 46－51（所収）．インフォームドコンセントのための図説シリーズ 外来で遭遇する日和見感染症・耐性菌感染症，館田一博編．医薬ジャーナル社，大阪，2014年．
- 3) 御手洗聡：細菌検査 II. 非結核性抗酸菌の細菌学．非結核性抗酸菌症診療マニュアル，医学書院，東京，2015年．
- 4) 小栗豊子，御手洗聡：結核診療ガイドライン．南江堂，東京，2015年；41－53．
- 5) 御手洗聡（分担）：結核菌・非結核性抗酸菌（薬剤耐性遺伝子検査を含む）．臨床検査ガイド，2015年改訂版，三橋知明 Medical Practice 編集委員会．文光堂，東京，2015年．
- 6) 御手洗聡：第2章非結核性抗酸菌の細菌学 I 細菌検査，p 15－33（所収）．非結核性抗酸菌症診療マニュアル，日本結核病学会編．医学書院，東京，2015年．

II. 学会発表・講演

国際学会

- 1) Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Mitarai S : Quantitative structural analysis of *Mycobacterium tuberculosis* cells by rapid freeze-substitution and serial ultra-thin sectioning. FEMS-2013, Leipzig , July 21－5, 2013.
- 2) Maeda S, Wada T, Naka T, Shibata M, Fujiwara N : Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), especially Beijing genotype MTB, in Japan by using the variable-number of tandem repeats (VNTR) and a next generation sequencer (NGS). 5th EMBO meeting ; Amsterdam, September 2013.
- 3) Shibata M, Naka T, Maeda S, Fujiwara N : Production of anti-lipid IgG antibodies in rabbit immunized with mycobacterial lipid antigens. 5th EMBO meeting ; Amsterdam, September 2013.
- 4) Fujiwara N, Naka T, Ayata M, Shibata M, Kuwata H, Ogura H, Maeda S : Novel serotype-specific glycopeptidolipid from *Mycobacterium intracellulare* clinical isolate. 5th EMBO meeting ; Amsterdam, September 2013.
- 5) Banu S, Kabir S, Rahman MS, Sharna MS, Dey H, Khatun R, Wagatsuma Y, Mitarai S : Feasibility of using Non-Respiratory Specimens for Diagnosis of Child Tuberculosis. Int J Tuber Lung Dis 2013 ; 17 : S125. 44th Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 31－November 4, 2013.
- 6) Yoshimatsu S, Kato T, Aono A, Chikamatsu K, Yamada H , Mitarai S : Comparison of Centrifugation and Bead-based Method to Isolate *Mycobacterium tuberculosis*. Int J Tuber Lung Dis 2013 ; 17 : S222. 44th Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 31－November 4, 2013.
- 7) Mitarai S, Hoshino Y, Kato T, Aono A, Chikamatsu K, Yamada H : Gene expression analysis of 40-years' hypoxic culture of *Mycobacterium tuberculosis*. Int J Tuber Lung Dis 2013 ; 17 : S528. 44th Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 31－November 4, 2013.
- 8) Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Mitarai S : Structome analysis of rapid freeze-substituted *Mycobacterium tuberculosis* cells on serial ultra-thin sections by transmission electron microscope. Paris, August 30－September 4, 2014.
- 9) Maeda S, Nakata N, Naka T, Fujiwara N : Isolation of mycobacterial mutants that disrupted the phospholipid synthetase gene, and their properties . FEBS EMBO 2014 ; Paris , September 2014.
- 10) Fujiwara N, Naka T, Kuwata H, Maeda S : Identification of bacterial sphingophospholipids and their activation of murine macrophages via Toll-like receptor 4. FEBS EMBO 2014 ; Paris, September 2014.
- 11) Kobayashi M, Aoki S, Saito T, Aono A, Mitarai S : Total-deletion mutation of *pnca* as a new mechanism of pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis* - The first report from Japan. IDWeek 2014 ; the Pennsylvania Convention Center in Philadelphia, PA. October 8－12, 2014.
- 12) Yoshimatsu S, Kokutou H, Lina Yi, Mizuno K, Sasaki Y, Mitarai S : Detection of *Mycobacterium tuberculosis* from faeces sample by Xpert MTB/RIF. Int J Tuber Lung Dis 2014 ; 18 : S90. 45th Union World Conference on Lung Health ; Barcelona, October 28－November 1, 2014.
- 13) Muluwork Getahun, Fisiha Y, Kebede A, Gebeyehu T, Dagne Z, Abebe A, Mitarai S, Lemma E : The role of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) and Xpert MTB/RIF for

- the diagnosis of pleural tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2014 ; 18 : S91-92. 45th Union World Conference on Lung Health ; Barcelona, October 28 –November 1, 2014.
- 14) 御手洗聡：結核の迅速診断ーポイント・オブ・ケアにおける TB-LAMP の役割. 第 5 回中国 LAMP 研究会；大連，2014 年 10 月 31 日
2. 国内学会
- 1) 青野昭男，御手洗聡：TB-Beads Elution Buffer の抗酸菌染色への影響. 第 62 回日本医学検査学会；高松，2013 年 5 月.
- 2) 山田博之，近松絹代，青野昭男，御手洗聡：急速凍結置換固定結核菌の超薄連続切片による透過電子顕微鏡観察. 日本顕微鏡学会第 69 回学術講演会；大阪，2013 年 5 月.
- 3) 山田博之，近松絹代，青野昭男，御手洗聡：急速凍結置換固定した結核菌樹脂包埋標本の連続超薄切片を透過電顕観察して得られた形態計測データ. 第 45 回日本臨床分子形態学会；福岡，2013 年 9 月.
- 4) 御手洗聡：抗酸菌検査の最近の動向（イブニングセミナー）. 抄録集 2013：86. 日臨技北日本支部医学検査学会；仙台，2013 年 10 月.
- 5) 御手洗聡：結核菌分子疫学の将来展望-サーベイランスシステムの構築に向けて（シンポジウム）-. 日本公衆衛生雑誌 2013；60：157. 第 72 回日本公衆衛生学会総会；三重，2013 年 10 月.
- 6) 我妻ゆき子，馬 恩博，御手洗聡：バングラデシュにおける小児結核研究. 日本公衆衛生雑誌 2013；60：612. 第 72 回日本公衆衛生学会総会；三重，2013 年 10 月.
- 7) 山田博之，近松絹代，青野昭男，御手洗聡：Analog vs. Digital. ～超薄（連続）切片，FIB-SEM, SBF-SEM 像の比較～. 平成 25 年度生理学研究所研究会；愛知，2013 年 11 月.
- 8) 山田博之，近松絹代，青野昭男，御手洗聡：結核菌急速凍結置換固定標本の連続超薄連続切片による定量構造解析. 日本顕微鏡学会第 57 回シンポジウム；愛知，2013 年 11 月.
- 9) 青野昭男，近松絹代，山田博之，御手洗聡：NTM+MDRTB Detection kit 2 による結核菌薬剤耐性判定. 日本臨床微生物学雑誌 2013；23(4)：181. 第 25 回日本臨床微生物学会総会；名古屋，2014 年 2 月.
- 10) 近松絹代，青野昭男，山田博之，御手洗聡：結核研究所細菌科における外部依頼抗酸菌検査：2010–2013. 日本臨床微生物学雑誌 2013；23(4)：206. 第 25 回日本臨床微生物学会総会；名古屋，2014 年 2 月.
- 11) 菊池 眸，御手洗聡，宮下安子，杉田光男，関根由貴，伊藤万里子，加野象次郎，西尾和三：当院で分離された結核菌薬剤感受性結果の検討. 日本臨床微生物学雑誌 2013；23(4)：290. 第 25 回日本臨床微生物学会総会；名古屋，2014 年 2 月.
- 12) 御手洗聡：核酸増幅法検査の将来的応用（ランチョンセミナー）. 第 25 回日本臨床微生物学会総会；名古屋，2014 年 2 月.
- 13) 近松絹代，御手洗聡：アースプラスの抗酸菌に対する殺菌作用の評価. 日本環境感染学会誌 2014；29：S314. 第 29 回日本環境感染学会総会・学術集会；東京，2014 年 2 月.
- 14) 森永朝美，後藤孝志，浅野裕子，佐藤絢子，石郷潮美，松岡知子，進藤 丈，藤本佳則，近松絹代，御手洗聡：腹膜透析のカテーテル出口部より非結核性抗酸菌を分離した症例. 日本環境感染学会誌 2014；29：S453. 第 29 回日本環境感染学会総会・学術集会；東京，2014 年 2 月.
- 15) 加藤朋子，山田博之，御手洗聡：PMA-PCR による結核菌の生菌及び死菌の鑑別. 日本細菌学会雑誌 2014；69：139. 第 87 回日本細菌学会総会；東京，2014 年 3 月.
- 16) 山田博之，加藤朋子，御手洗聡：急速凍結置換固定した結核菌超薄連続切片の透過型電子顕微鏡観察による定量構造解析. 日本細菌学会雑誌 2014；69：218. 第 87 回日本細菌学会総会；東京，2014 年 3 月.
- 17) 御手洗聡：病原体サーベイランスの構築（シンポジウム）. 結核 2014；89：259. 第 89 回日本結核病学会総会；岐阜，2014 年 5 月.
- 18) 加藤朋子：核酸増幅法による結核菌定量の可能性（ランチョンセミナー）. 結核 2014；89：331. 第 89 回日本結核病学会総会；岐阜，2014 年 5 月.
- 19) 御手洗聡：多剤耐性結核菌の診断技術と治療戦略（ランチョンセミナー）. 結核 2014；89：337. 第 89 回日本結核病学会総会；岐阜，2014 年 5 月.
- 20) 高久多希朗，中澤真理子，藤田一喬，金澤 潤，根本健司，林 士元，林原賢治，斎藤武文，青野昭男，御手洗聡：PZA に対し未治療単独耐性を示した肺結核の 1 例. 結核 2014；89：398. 第 89 回日本結核病学会総会；岐阜，2014 年 5 月.

- 21) 御手洗聡, 露口一成, 永井英明, 小川賢二, 松本智成, 森本耕三: 多施設による GeneXpert MTB/RIF の臨床性能評価. 結核 2014 ; 89 : 403. 第 89 回日本結核病学会総会; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 22) 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 加藤朋子, 御手洗聡: Speed-oligo mycobacteria ver2. における *Mycobacterium* 属の同定の評価. 結核 2014 ; 89 : 405. 第 89 回日本結核病学会総会; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 23) 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 加藤朋子, 御手洗聡: 急速凍結置換固定結核菌超薄連続切片の透過型電子顕微鏡観察による *structome* 解析. 結核 2014 ; 89 : 411. 第 89 回日本結核病学会総会; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 24) 森本耕三, 吉山 崇, 内村和弘, 佐々木結花, 倉島篤行, 星野仁彦, 御手洗聡, 尾形英雄, 早乙女幹朗, 上山雅子, 工藤翔二: アンケートを用いた肺 NTM 症患者の環境暴露把握調査. 結核 2014 ; 89 : 454. 第 89 回日本結核病学会総会; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 25) 武田啓太, 佐藤亮太, 安藤孝浩, 小林宏一, 小山壺也, 日下 圭, 川島正裕, 増田公彦, 大島信治, 田村厚久, 赤川志のぶ, 永井英明, 小林信之, 太田 健, 御手洗聡: 当院における *Mycobacterium shinjukuense* 症例の経験. 結核 2014 ; 89 : 455. 第 89 回日本結核病学会総会; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 26) 加藤朋子, 青野昭男, 村瀬良朗, 近松絹代, 山田博之, 御手洗聡: 日本全国に分布する結核菌の分子疫学的プロファイリング. 結核 2014 ; 89 : 4465. 第 89 回日本結核病学会総会; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 27) 御手洗聡: 還元発色試薬による抗酸菌の MIC 測定. 日本化学療法学会雑誌 2014 ; 62 Suppl. A : 387. 第 62 回日本化学療法学会; 福岡, 2014 年 6 月.
- 28) 森 彩, 田村厚久, 井上恵理, 日下 圭, 田下浩之, 鈴木純子, 大島信治, 益田公彦, 広瀬 敬, 松井弘稔, 山根 章, 永井英明, 赤川志のぶ, 小林信之, 太田 健, 中澤真理子, 齋藤武文, 石田二郎, 御手洗聡: 非結核性抗酸菌による人工血管感染症の 1 例. 第 166 回日本結核病学会関東支部学会; 埼玉, 2014 年 9 月.
- 29) 御手洗聡: 多剤耐性結核菌の診断技術と治療戦略. 第 17 回東北抗酸菌研究会; 仙台, 2014 年 10 月.
- 30) 御手洗聡: 最近の抗酸菌症の検査・診断. 第 6 回昭和感染症フォーラム; 東京, 2014 年 11 月.
- 31) 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 山田博之, 高木明子, 鹿住祐子, 御手洗聡: MALDI-TOF MS 「MALDI Biotyper」による抗酸菌同定精度の評価. 臨床病理 2014 ; 62 (Suppl.) : 308. 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会; 福岡, 2014 年 11 月.
- 32) 青野昭男, 近松絹代, 高木明子, 御手洗聡: Pyrazinamide 薬剤感受性試験法の評価. 日本臨床微生物学会雑誌 2015 ; 25(S1) : 221. 第 26 回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 東京, 2015 年 1 月.
- 33) 金谷潤一, 磯部順子, 木全恵子, 清水美和子, 増田千恵子, 御手洗聡, 佐多徹太郎, 綿引正則: 富山県における結核菌分子疫学調査. 第 49 回富山県公衆衛生学会; 富山, 2015 年 2 月.
- 34) 櫻井啓文, 乾 年秀, 中澤真理子, 中嶋真之, 兵頭健太郎, 金澤 潤, 根本健司, 高久多希朗, 大石修司, 林原賢治, 齋藤武文, 近松絹代, 御手洗聡: RFP 耐性, RBT 感受性肺結核の 1 例 -*rpoB* 遺伝子変異解析の有用性について. 第 167 回日本結核病学会関東支部学会; 東京, 2015 年 2 月. (抄録集. pp. 13)
- 35) 桑原直太, 大西 司, 村田泰規, 橋本壮二郎, 渡部良雄, 田中明彦, 横江琢也, 御手洗聡, 相良博典: 家族内発症を繰り返した結核の一例. 第 167 回日本結核病学会関東支部学会; 東京, 2015 年 2 月. (抄録集. pp. 14)
- 36) 國東博之, 吉松昌司, 伊 麗娜, 水野和重, 佐々木結花, 御手洗聡: 便検体における Xpert MTB/RIF システムの結核菌検出能評価. 結核 2015 ; 90 : 306. 第 90 回日本結核病学会総会; 長崎, 2015 年 3 月.
- 37) 森本耕三, 青野昭男, 倉島篤行, 五十嵐ゆり子, 伊 麗娜, 高木明子, 佐々木結花, 近松絹代, 山田博之, 後藤 元, 御手洗聡: エアサンプラーを用いた肺非結核性抗酸菌症患者の自宅環境調査の試み. 結核 2015 ; 90 : 317. 第 90 回日本結核病学会総会; 長崎, 2015 年 3 月.
- 38) 青野昭男, 伊 麗娜, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡: 結核菌に対する各種フルオロキノロン剤の MIC と *gyrA* 遺伝子変異の関与. 結核 2015 ; 90 : 348. 第 90 回日本結核病学会総会; 長崎, 2015 年 3 月.
- 39) 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 五十嵐ゆり子, 伊 麗娜, 高木明子, 御手洗聡: Pyrosequence 法による *Mycobacterium* 属の同定精度. 結核

- 2015 ; 90 : 349. 第 90 回日本結核病学会総会 ; 長崎, 2015 年 3 月.
- 40) 御手洗聡 : 多剤耐性結核菌診断の最新の話 (ランチョンセミナー). 第 90 回日本結核病学会総会 ; 長崎, 2015 年 3 月.
- 41) 小川佳亮, 鹿住祐子 : 血液培養後記ボトルから *Mycobacterium chelonae* を検出した 1 例. 第 25 回日本臨床微生物学会総会 ; 名古屋, 2014 年 2 月.
- 42) 小川翔大, 小川賢二, 八木哲也, 大原直也, 後藤義孝, 藤原永年, 前田伸司, 山崎利雄, 伊藤佐生智, 瀧井猛将 : 菌体内 pH 低下による *Mycobacterium avium* の *aroA* mRNA の発現変化の解析. 第 87 回日本細菌学会総会 ; 東京, 2014 年 3 月.
- 43) 和田崇之, 岩本朋忠, 前田伸司, 長谷 篤, 山本太郎 : 結核菌における遺伝型別一致株の比較ゲノム解析. 第 87 回日本細菌学会総会 ; 東京, 2014 年 3 月.
- 44) 中 崇, 前田伸司, 柴田 満, 水野浄子, 藤原永年 : 細胞内感染した MAC 菌における糖ペプチド脂質抗原の分子種組成変化. 第 87 回日本細菌学会総会 ; 東京, 2014 年 3 月.
- 45) 加藤誠也 : アジア地域における結核分子疫学. 帝京大学アジア国際感染症制御研究所開所記念シンポジウム ; 東京, 2014 年 3 月.
- 46) 前田伸司, 櫻田紳策, 小林信之, 慶長直人 : ベトナムハノイ地区で分離された結核菌の反復配列多型 (VNTR) 分析法を利用した分子疫学解析. 第 89 回 日本結核病学会総会 ; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 47) 和田崇之, 岩本朋忠, 瀬戸順次, 阿彦忠之, 田丸亜貴, 長谷篤, 前田伸司, 山本太郎 : M 株の広域的分離の原因究明—比較ゲノム解析に基づく「結核ゲノム疫学」の導入. 第 89 回日本結核病学会 ; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 48) 藤原永年, 和田崇之, 前田伸司 : 超高分解能 MALDI Spiral-TOFMS によるミコール酸の簡易迅速分析法の開発. 第 89 回 日本結核病学会総会 ; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 49) 大原直也, 趙 娜, 和田崇之, 藤原永年, 前田伸司, 山本三郎, 瀧井猛将, 前山順一 : BCG Tokyo 172-1 に存在するサブポピュレーションの比率変化に関する検討. 第 89 回日本結核病学会総会 ; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 50) 村瀬良朗, 前田伸司, 大角晃弘, 内村和広, 石川信克 : 都市部における外国人結核の感染動態に関する分子疫学. 第 89 回日本結核病学会総会 ; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 51) 星野仁彦, 君塚善文, 浅見貴弘, 西村知泰, 田坂定智, 石井 誠, 南 宮湖, 藤原 宏, 舩津洋平, 前田伸司, 岩田 敏, 森本耕三, 倉島篤行, 長谷川直樹 : 肺 MAC 症における無治療経過観察群の増悪治療開始に関する後ろ向き検討. 第 89 回日本結核病学会総会 ; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 52) 星野ひとみ, 田制しのぶ, 藤沢真紀, 鹿住祐子 : コバス TaqMan PCR 法で偽陽性が疑われた *M. lentiflavum* 肺感染症の 1 例. 第 26 回日本臨床微生物学会総会 ; 東京, 2015 年 1 月.
- 53) 小林 修, 森田絹代, 鹿住祐子, 村木信吾 : 肺炎由来複数菌感染の中で検出した *Mycobacterium septicum* の一例. 第 26 回日本臨床微生物学会総会 ; 東京, 2015 年 1 月.
- 54) 船木俊孝, 松倉 聡, 林 誠, 山崎洋平, 井上大輔, 柿内佑介, 高安弘美, 田澤咲子, 楯野英胤, 加藤栄助, 若林 綾, 多田麻美, 岩崎拓也, 山口史博, 土屋 裕, 山下 潤, 武田純, 鹿住祐子, 前田伸司, 國分二三男 : 新菌種 *Mycobacterium shinjukuense* (*M. shinjukuense*) による非結核性抗酸菌症の 1 例. 第 167 回日本結核病学会関東支部会および第 21 回日本呼吸器学会関東地方会合同開催会 ; 東京, 2015 年 2 月.
- 55) 松本智成, 前田伸司, 星野仁彦 : Small genomic island の有無による新規結核菌遺伝子型別解析 TB-SGIP の開発. 第 90 回日本結核病学会総会 ; 長崎, 2015 年 3 月.
- 56) 村瀬良朗, 大角晃弘, 渡部裕之, 内村和広, 神楽岡澄, 窪田ゆか, 榊原麻里絵, 前田伸司, 石川信克 : 感染経路の推定に難渋した集団発生事例における結核菌全ゲノム解析の活用. 第 90 回日本結核病学会総会 ; 長崎, 2015 年 3 月.
- 57) 柴田 満, 前田伸司, 藤原永年 : 結核菌由来脂質抗原の家兎免疫による抗脂質 IgG 抗体の産生とその性質. 第 90 回日本結核病学会総会 ; 長崎, 2015 年 3 月.
- 58) 前田伸司, 和田崇之, 櫻田紳策, 小林信之, 慶長直人 : ベトナムハノイ地区で分離された結核菌の分子疫学解析. 第 90 回日本結核病学会総会 ; 長崎, 2015 年 3 月.
- 59) 森田真央, 神楽岡澄, 窪田ゆか, 菅田千晶, 櫻本万紀子, 榊原麻里絵, 渡部裕之, 村瀬良朗, 内村和広, 大角晃弘, 石川信克 : 日本語学校における結核集団感染事例. 第 89 回日本結核病学会総会 ; 岐阜, 2015 年 3 月.

- 60) 鈴木弘倫, 岡本友紀, 吉田敦, 吉川弥須子, 奥住捷子, 菱沼昭, 鹿住祐子: 獨協医科大学で同定・感受性試験を行った迅速発育菌の臨床的, 微生物学的解析. 第 90 回日本結核病学会総会; 長崎, 2015 年 3 月.
- 61) 関塚剛史, 甲斐雅規, 中永和枝, 中田登, 前田伸司, 牧野正彦, 黒田誠: 比較ゲノム解析により明らかとなった *Mycobacterium massiliense* の脂質代謝関連ゲノムアイランド. 第 88 回日本細菌学会総会; 岐阜, 2015 年 3 月

3. 生体防御部

部長：慶長 直人

概要

生体防御部は病理科、免疫科、動物実験科の3科があり、さらに主任研究員で構成されている。病理科、免疫科では、結核の感染、発症、再発などに関わる生体側の現象を遺伝子、細胞レベルで分析・統合し、抗酸菌症の分子病態を理解して、その知見を対策に役立てることを目標としている。動物実験科は実験動物を用いる各種基礎研究の支援業務を行っている。主任研究員は新抗結核薬・化学療法プロジェクトの責任者として、新規抗酸菌薬開発と結核併用化学療法に関する薬理的解析・研究を行なっている。

I. 途上国とのゲノム臨床疫学共同研究

10年以上前からハノイ市肺病院を中心としたベトナムの医療機関と国際共同研究を行っている。バックマイ病院にある医学共同研究センターを拠点に、結核症の感染、発症、再発に関わる宿主遺伝子、免疫病態、臨床疫学因子の解析、菌と宿主因子の相互関連に関する検討など幅広い研究を実施している。特に多剤耐性結核対策につながる成果を目指している。

II. 疾患感受性遺伝子と分子病態の研究

気道粘膜防御因子群の遺伝子多型の機能的意義について検討している。我々はヒト第6染色体上に新規のムチン遺伝子を同定したほか、βデフェンシン類、インターフェロン誘導性抗ウイルス分子など、ヒト気道上皮細胞における遺伝子多型の機能的意義を明らかにして、広く慢性気道炎症性疾患の病態に迫る研究を行なっている。

III. 新規抗酸菌薬の開発、結核併用化学療法に関する薬理学的研究

新薬・既存薬を含む32種類の抗酸菌薬の複数剤同時分析系を確立しており、これに分子イメージング解析装置を用いる迅速な *in vivo* 薬効評価法を組み合わせることにより、次世代の結核化学療法レジメンの開発に貢献する研究を行っている。

業績

免疫/病理科

1. 結核の病態解明のための遺伝子発現パターンの検討 / Research on gene expression patterns in peripheral blood to indicate pathogenesis of tuberculosis

【目的】潜在性結核感染症(LTBI)に関連する免疫、炎症、代謝関連マーカーを血液中から同定し、感染・発病に関わる生物学的な指標および基盤的な知見を得る。

多剤耐性結核患者の治療前後で血液中の免疫・炎症反応マーカーや栄養状態の指標となる代謝関連マーカーを測定し、比較検討する。最終的に治療応答性に関係する宿主側の指標を見出す。

【方法】潜在性結核感染(LTBI)については、ベトナム・ハノイ共同研究であり、倫理委員会承認後、クオンティフェロン(QFT)法によりLTBIを診断し、全血由来の28種の免疫関連遺伝子発現を定量的RT-PCRで測定した。

多剤耐性結核については、ベトナム、ホーチミン市のPham Ngoc Thach病院の倫理委員会承認後、多剤耐性結核患者の、治療開始3か月後の末梢血よりDNAとRNAを抽出して、活動性結核の治療経過に関わる末梢血中の免疫・炎症反応マーカーや栄養状態の指標となる代謝関連マーカーを測定し、比較検討を行なった。

【結果・考察】医療従事者41名がQFT陽性、68名が陰性。解析遺伝子中、インターフェロンγレセプター1(*IFNGR1*)遺伝子発現がQFT陽性群で高値を示し、その遺伝子発現と強い正の相関を示すhypoxia-inducible factor α subunit(*HIF1A*)が見いだされた。HIFは低酸素状態、免疫炎症状態において重要な転写因子であり、LTBIの軽微な炎症が血液から検出できる可能性を示した。

感染・発病に強く関与する指標を見いだす事は公衆衛生上、意義がある。

多剤耐性結核については、脂肪細胞由来の免疫炎症制御分子として知られる血漿中アディポネクチン値が末梢血球中に発現する免疫関連分子であるIL12レセプターβ1, IL2, IL12α鎖の遺伝子発現と有意な

負の相関を示した (N=58)。さらにアディポネクチン値は免疫制御細胞関連の転写因子である FoxP3 遺伝子発現と負の相関を示した (Spearman の相関係数=-0.553 P<0.0001)。結核における免疫と代謝関連因子の密接な関連を示すものと思われた。

活動性結核を確実に治療して、治療失敗、再発率を減少させる事は、さらなる薬剤耐性を生み出さないために必須である。治療応答性に関連する免疫、炎症、栄養指標を見いだす事が望まれる。

[慶長直人、土方美奈子、松下育美]

2. 結核の病態に関連する新規遺伝子/タンパク発現制御マイクロ RNA の探索/Research on regulatory molecules associated with tuberculosis

【目的】宿主(ヒト)マイクロ RNA (miRNA) は蛋白をコードしない短い RNA で、メッセンジャー RNA(mRNA)と結合して標的遺伝子の発現量を低下させる。全血液中で miRNA と免疫関連遺伝子の発現解析を行い、宿主抗結核応答の個体差に関する新規指標となる miRNA を見出し、高危険群の同定や結核免疫病態解明に貢献する。

【方法】潜在性結核感染(LTBI)については、ベトナム・ハノイ共同研究であり、倫理委員会承認後、クオンティフェロン (QFT) 法により LTBI を診断し、候補となる miRNA と抗結核免疫関連遺伝子群の全血中の発現を定量的 RT-PCR で測定し、相関を検討した。

多剤耐性結核(MDR TB)については、ベトナムホーチミン市のファムゴックタック病院との国際共同研究により、MDR TB (n=106)、non-MDR TB (n=100)患者の治療前、治療開始 3 ヶ月後の全血中 miRNA と免疫関連遺伝子 mRNA の発現解析をリアルタイム RT/PCR 法で行った。

研究は、いずれも両国の倫理委員会の承認を得た上で実施した(RIT/IRB25-1, 25-7)。

【結果・考察】 LTBI 群では、miR-223 とインターフェロン γ 遺伝子発現量、および miR-421 とインターロイキン 2 遺伝子発現量が、それぞれ負の相関を示していた。これらの miRNA が LTBI における宿主免疫応答を修飾している可能性があると思われた。

LTBI に関わる宿主要因の評価・解明を行うことは、結核の補助診断等に有用な新しい知見を得る可能性があり、意義がある。

MDR TB 群、non-MDR TB 群の治療前において、miR-223 とインターフェロン γ mRNA が負の相関を示した。miR-223 発現量は治療前から 3 ヶ月で低下していた。結核患者において miR-223 は、結核による炎症が強い病態で、結核免疫状態を制御している

可能性が注目された。今後さらに治療結果等の臨床情報とあわせて解析する。

miRNA により抗結核免疫に個体差があることが明らかにされると、結核病態の新しい評価マーカーとして治療応答性を改善するための医療への応用が期待される。

[慶長直人、土方美奈子]

3. 活動性結核患者のIGRA偽陰性化に関わる因子の検討/Factors associated with false-positive results of IGRA in patients with active tuberculosis

【目的】結核感染診断のためのインターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) は活動性結核の補助診断にも用いられるが、偽陰性の存在は診断上問題となる。免疫学的には、さまざま機構が考えられるが、日本とベトナム症例について、IGRA偽陰性の危険因子を抽出し、新たな知見を得ることを目的とする。

【方法】ベトナム・ハノイ共同研究において、倫理委員会の承認後、HIV 塗抹培養陽性活動性結核患者を対象に、治療による血漿中免疫学的パラメーターの推移を検討した。クオンティフェロン検査残余サンプルについて、ビーズアレイを用いて、27種のケモカイン、サイトカインのプロフィールを解析した。また、わが国のサンプルでは、サイトカイン産生細胞を蛍光抗体によって検出する Fluorospot 法の条件検討を行った。

【結果・考察】459名の患者のうち、19名が治療開始前に IGRA 陰性であり、80歳以上の高齢者8名中2名が偽陰性を示した。9人は治療開始後に陽性転化したが、そのうち経過中 1IU/ml 以上の値を示したのはわずか3人にとどまった。さらに治療前に IGRA 偽陰性を示した19名について詳細な検討を加えたところ、治療中に陽性転化した例では、細胞性免疫に関連するインターロイキン(IL)-2, IL-1 receptor antagonist などの誘導能が回復傾向にあったが、陽性転化しない例では低値のままであった。IGRA 偽陰性の持続例では結核特異抗原刺激による T細胞活性化がほとんど見られないことから、重症結核による可逆的な免疫力低下以外に、IGRA 応答抑制に継続的な効果を示す要因の存在が推察された。

また、Fluorospot 法により、インターフェロン γ と IL-2 産生細胞を同時検出し、エフェクター細胞、メモリー細胞の比率を検討するための条件系統を行った。

IGRA の感度が 90%程度であることから、偽陰性のメカニズムを解明することは、結核感染を正確に検出する上で、重要である。IGRA の偽陰性を真陰性から鑑別できれば、臨床検査としての信頼性が向上

する。

[松下育美、土方美奈子、慶長直人]

4. 結核菌北京型株の蔓延と多剤耐性に関わる研究 / Research on spreading Beijing genotype strains and multi-drug resistance

【目的】ベトナムは22の結核高蔓延国のひとつであり、現在、わが国の外国人結核発生数の第3位であるが、結核の蔓延状況に関する報告は乏しく、わが国の医療従事者も実態を知る必要がある。

【方法】ベトナム、ハノイ肺病院との共同研究で、治療歴のない喀痰塗抹陽性患者名より治療前に分離された結核菌の型別解析と臨床疫学情報の対比を行った。

【結果・考察】分離された465株のうち175株(37.6%)が北京型株祖先(ancient)型に、97株(20.9%)が北京型新興(modern)型に属し、91株(19.6%)が東南アジア型のEAI株であった。北京型株は、比較的若年やせ型(年齢 < 55歳、body mass index < 18.5)に多くみられ、遺伝型パターン的一致する頻度が高かった。イソニアジドとストレプトマイシン耐性率は北京型祖先型に属する株において特に高かった(39.4%、40.0%)。初回多剤耐性率は全体で4.5%であった。

ベトナム北部では北京型が比較的若年層に蔓延しており、特にイソニアジドの初回耐性率が高いことはわが国におけるベトナム人の結核治療上、十分に注意すべきことと思われた。国際的な結核対策およびわが国における外国人結核対策に貢献する知見である。

[慶長直人、前田伸司、土方美奈子]

5. ベトナムにおける結核症の宿主感受性遺伝子の研究 / Research on host genes associated with tuberculosis in Vietnam

【目的】血清蛋白であるマンノース結合レクチン(MBL)が病原体表面に結合すると、マクロファージなどの食細胞が病原体を取り込む働きが促進される。MBL遺伝子(MBL2)には機能欠損あるいは血中濃度低下をもたらす単塩基多型(SNP)が存在し、我々は活動性結核、潜在性結核感染症(LTBI)とMBL2 SNPの関連を検討した。

【方法】ベトナムとの国際共同研究により、ハノイ市の774名の新規肺結核患者(HIV感染無)、556名の健常コントロールにおいて関連解析を行った。結核患者のうち429例では分離された結核菌株の遺伝子型をあわせて検討した。インターフェロン γ 遊離試験にてLTBIの有無を判定した109名の健康な医

療従事者についても検討した。

【結果・考察】血漿中MBL高濃度を伴うSNPを有する者は若い結核患者において有意に少なかったが、LTBIの有無でSNP頻度に違いはみられなかった。MBLの高濃度は、結核菌感染後、比較的早期の発症防御に関わっているのではないかと考えられた。結核菌の遺伝子型(北京型、非北京型)でこの関連の傾向は変わらなかった。

結核の感染から発病に至る病態に関与する分子を同定して行くことは、新規治療予防戦略と関連する。

[慶長直人、土方美奈子]

6. ベトナムハノイ市の新規肺結核患者由来の結核菌分離株における遺伝的均一性と薬剤耐性 / Clonal expansion of Mycobacterium tuberculosis isolates and coexisting drug resistance in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis in Hanoi, Vietnam.

【Background】Newly diagnosed patients without anti-tuberculosis (TB) treatment histories have not often undergone drug susceptibility testing (DST), but have received the standard treatment regimen without information about their DST profiles in many countries with inadequate resources.

【Methods】We collected 346 clinical isolates from previously untreated patients with smear-positive active TB in Hanoi, the capital of Vietnam. Of these, 339 were tested for susceptibility to four first-line anti-TB drugs, including isoniazid (INH), rifampicin (RMP), streptomycin (SM), and ethambutol (EMB), using the proportion method. A pyrazinamidase (PZase) test was used to assess pyrazinamide (PZA) resistance. Results of the culture-based drug susceptibility tests were confirmed by those from reverse hybridization-based line probe assays (LiPAs) that detected mutations associated with RMP, INH, PZA, and fluoroquinolone (FQ) resistance. To investigate a diversity of these strains, IS6110-probed restriction fragment length polymorphisms (RFLPs) were analyzed. Nucleotide sequences for furA-katG and fabG1-inhA operons, transcription units responsible for INH resistance, were also determined.

【Results】Of the isolates tested, 127 (37.5%) were resistant to at least one of the four drugs, which included 93 (27.4%) isolates that were resistant to INH. RFLP analysis identified four clusters defined by similarity of the band patterns, which accounted for 46.1% of the tested isolates. Among the clustered isolates, 37.7% were resistant to INH, most of which (85.4%) carried a g944c mutation, which causes an S315T amino acid

substitution, in the katG gene.

【Conclusion】 Our results suggest that drug-resistant strains, particularly those with INH resistance characterized by a single mutation, S315T, are spreading in Hanoi, Vietnam. When RMP resistance is combined with this setting, patients are not easily cured by conventional short-term treatment. We will need to carefully monitor these trends and search for the origins and transmission routes of these strains.

【Collaborators】 Hung NV, Ando H, Thuy TT, Kuwahara T, Hang N T, Sakurada S, Thuong P H, Lien L T

[Keicho N]

7. 結核患者と HIV 結核共感染患者における血中グラニューリン濃度とリンパ球サブセット/Potential function of granulysin, other related effector molecules and lymphocyte subsets in patients with TB and HIV/TB coinfection.

【Background】 Host effector mechanism against Mycobacterium tuberculosis (Mtb) infection is dependent on innate immune response by macrophages and neutrophils and the alterations in balanced adaptive immunity. Coordinated release of cytolytic effector molecules from NK cells and effector T cells and the subsequent granule-associated killing of infected cells have been documented; however, their role in clinical tuberculosis (TB) is still controversy.

【Objective】 To investigate whether circulating granulysin and other effector molecules are associated with the number of NK cells, iNKT cells, V γ 9+V δ 2+ T cells, CD4+ T cells and CD8+ T cells, and such association influences the clinical outcome of the disease in patients with pulmonary TB and HIV/TB coinfection.

【Methods】 Circulating granulysin, perforin, granzyme-B and IFN- γ levels were determined by ELISA. The isoforms of granulysin were analyzed by Western blot analysis. The effector cells were analyzed by flow cytometry.

【Results】 Circulating granulysin and perforin levels in TB patients were lower than healthy controls, whereas the granulysin levels in HIV/TB coinfection were much higher than in any other groups, TB and HIV with or without receiving HAART, which corresponded to the number of CD8+ T cells which kept high, but not with NK cells and other possible cellular sources of granulysin. In addition, the 17kDa, 15kDa and 9kDa isoforms of granulysin were recognized in plasma of HIV/TB coinfection. Increased granulysin and

decreased IFN- γ levels in HIV/TB coinfection and TB after completion of anti-TB therapy was observed.

【Conclusion】 The results suggested that the alteration of circulating granulysin has potential function in host immune response against TB and HIV/TB coinfection. This is the first demonstration so far of granulysin in HIV/TB coinfection.

【Collaborators】 Pitabut N, Sakurada S, Tanaka T, Ridruechai C, Tanuma J, Aoki T, Kantipong P, Piyaworawong S, Kobayashi N, Dhepakson P, Yanai H, Yamada N, Oka S, Okada M, Khusmith S [Keicho N]

8. ベトナム、ハノイ市の初回多剤耐性結核の現状と危険因子の検討/Primary drug-resistant tuberculosis in Hanoi, Viet Nam: present status and risk factors.

【Introduction】 Resistance of Mycobacterium tuberculosis (MTB) to anti-tuberculosis (TB) drugs presents a serious challenge to TB control worldwide. We investigated the status of drug resistance, including multidrug-resistant (MDR) TB, and possible risk factors among newly diagnosed TB patients in Hanoi, the capital of Viet Nam.

【Methods】 Clinical and epidemiological information was collected from 506 newly diagnosed patients with sputum smear- and culture-positive TB, and 489 (96.6%) MTB isolates were subjected to conventional drug susceptibility testing, spoligotyping, and 15-locus variable numbers of tandem repeats typing. Adjusted odds ratios (aORs) were calculated to analyze the risk factors for primary drug resistance.

【Results】 Of 489 isolates, 298 (60.9%) were sensitive to all drugs tested. Resistance to isoniazid, rifampicin, streptomycin, ethambutol, and MDR accounted for 28.2%, 4.9%, 28.2%, 2.9%, and 4.5%, respectively. Of 24 isolates with rifampicin resistance, 22 (91.7%) were MDR and also resistant to streptomycin, except one case. Factors associated with isoniazid resistance included living in old urban areas, presence of the Beijing genotype, and clustered strains [aOR = 2.23, 95% confidence interval (CI) 1.15–4.35; 1.91, 1.18–3.10; and 1.69, 1.06–2.69, respectively]. The Beijing genotype was also associated with streptomycin resistance (aOR = 2.10, 95% CI 1.29–3.40). Human immunodeficiency virus (HIV) coinfection was associated with rifampicin resistance and MDR (aOR = 5.42, 95% CI 2.07–14.14; 6.23, 2.34–16.58, respectively).

【Conclusion】 Isoniazid and streptomycin resistance was observed in more than a quarter of TB patients without

treatment history in Hanoi. Transmission of isoniazid-resistant TB among younger people should be carefully monitored in urban areas, where Beijing strains and HIV coinfection are prevalent. Choosing an optimal treatment regimen on the basis of the results of drug susceptibility tests and monitoring of treatment adherence would minimize further development of drug resistance strains.

【Collaborators】Hang NT, Lien LT, Thuong PH, Hung NV, Thuy TB, Nanri A, Mizoue T, Hoang NP, Cuong VC, Ngoc KT, Sakurada S, Endo H

[Maeda S, Keicho N]

9. 治療中のインターフェロン γ 応答と結核の再発との関係 / Association between tuberculosis recurrence and interferon-gamma response during treatment

【Objectives】 We investigated the relationship between tuberculosis recurrence and Mycobacterium tuberculosis antigen-stimulated interferon-gamma (IFN- γ) responses during treatment.

【Methods】 Plasma IFN- γ levels in active pulmonary tuberculosis patients (n = 407) were analyzed using QuantiFERON-TB Gold In-Tube™ (QFT-IT) at 0, 2, and 7 months of the 8-month treatment received from 2007 to 2009 and the patients were followed up for another 16 months after treatment. Risk factors for recurrence were assessed using the log-rank test and Cox proportional hazard models. Random coefficient models were used to compare longitudinal patterns of IFN- γ levels between groups.

【Results】 QFT-IT showed positive results in 95.6%, 86.2%, and 83.5% at 0, 2, and 7 months, respectively. The antigen-stimulated IFN- γ responses varied significantly during the treatment course (P < 0.0001). Unexpectedly, positive-to-negative conversion of QFT-IT results between 0 and 2 months was significantly associated with earlier recurrence (adjusted hazard ratio, 5.57; 95% confidence interval, 2.28–13.57). Time-dependent changes in IFN- γ levels were significantly different between the recurrence and nonrecurrence groups (P < 0.0001).

【Conclusion】 Although the IGRA response varies individually, early response during the treatment course may provide an insight into host immune responses underlying tuberculosis recurrence.

【Collaborators】Hang NT, Shimbo T, Hong LT, Tam DB, Lien LT, Thuong PH, Cuong VC, Kobayashi N, Sakurada S, Higuchi K, Harada N, Endo H

[Matsushita I, Hijikata M, Keicho N]

新抗結核薬・化学療法プロジェクト / New Anti-TB Drugs and Chemotherapy Project

我が国で抗結核薬の薬理学的研究を担っているのは本研究プロジェクトのみである。目標は薬剤感受性結核 DS-TB : < 4 ヶ月、多剤耐性結核 MDR-TB : < 9 ヶ月治療を可能にする「2 剤以上の新薬を含む・有害事象を低減化した新たな短期併用治療レジメンの開発」である。本プロジェクトの最重点課題は 1) 「抗結核薬の薬理学的研究基盤構築 (薬物体内動態 : PK、薬理活性 : PD、薬剤間相互作用 : DDI、治療薬物モニタリング : TDM)」、2) 新薬を組み合わせた新しい結核化学療法の基礎研究 \Rightarrow 次世代併用レジメンの開発である。いずれも国際 NPO 組織 TB-Alliance (米国)、国内外の製薬企業、Working Group on New TB Drugs (WGND; Stop TB Partnership, WHO) と連携し進めている研究課題である。

(1) 各薬剤固有の「薬理活性関連パラメーター解析」および複数剤同時併用時における「薬剤間相互作用解析」を目的に、新規導入された超高速液体クロマトグラフ/質量分析計 (UHPLC/MS-MS) を用いて a) 分析系のダウンサイジング、b) 「全抗結核薬の超微量・同時分析系」確立に向けて研究を進めている。

(2) 多種類の併用治療レジメンを迅速に比較評価できる「新しい *in vivo* 評価系の開発」を目的に、「分子イメージング解析装置 (Photon Imager OPTIMA)」と蛍光発現遺伝子を組み込んだ結核菌 H37Rv 株を用いて、マウス肺感染モデルにおける併用治療レジメンの評価系 (蛍光発現強度の経時推移・減衰時間・検出限界・長期安定性・他) について研究を進めている。

(3) 本プロジェクトは TB-Alliance および国内製薬企業と連携してグローバルヘルス技術振興財団 (GHIT ; 2013 年に発足した我が国初の官民共同型の研究事業支援組織) の「新薬探索/優先プロジェクト (High Throughput Screening: HTS Project)」において国内唯一のスクリーニング・プラットフォームとして機能を果たし、着実な成果を上げつつある。

1. 抗結核薬第二選択薬を中心とした薬物治療モニタリング実施のための基礎検討 / Basic research of the second line drugs focused on the TDM (therapeutic drug monitoring) study setting.

【背景】血中薬物濃度の把握は、薬効または副作用の発現を予測するのに有効な手段である。結核化学療法のように、長期多剤併用療法で、薬物間相互作用を起こす可能性のある薬剤が組み込まれている場

合には、非常に効果的であると考えられる。これまで第一選択薬やニューキノロン系抗菌薬を中心として、マウス血漿中薬物動態解析法を構築してきた。

【目的】高速液体クロマトグラフ/質量分析計(LC/MS)を用いて、抗結核薬第二選択薬のマウス血漿中薬物動態解析法の検討を行った。

【方法】♀BALB/cマウスに薬剤を5日間反復投与(経口または皮下)して、イソフルランで麻酔後、速やかに血漿を回収した。LC/MS-2010EVを用いて各採血ポイント(投与前および投与後0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 24, 48時間)における血中濃度を測定し、Phoenix WinNonlin (Certara Japan)により薬物動態パラメーターを算出した。

【結果と考察】血漿中からの回収操作やLC/MS移動相の選定で、工夫した点を記載する。

1) 濃度にもよるが、thioamides や delamanid は、水が入ると結晶化してしまうため、全ての工程で有機溶媒を用いた。2) Aminoglycosides は、液性を酸性側にシフトさせることで回収することが出来た。除タンパク質用の酸として trifluoroacetic acid (TFA) を用いた。3) D-Cycloserine や *p*-aminosalicylic acid は、氷上で操作することで、回収効率が著しく上昇した。4) 難溶性の clofazimine や thiacetazone の移動相には、0.3% acetic acid 含有メタノールを用いた。5) 当研究所の測定系では、それぞれの薬剤の最小発育阻止濃度付近まで正確に定量できることが利点である。[堀田康弘、土井教生]

2. 多種類の併用治療レジメンを迅速に同時に比較評価できる「新しい薬理活性評価系(動物モデル系)」の基礎検討/Development of the high through-put *in vivo* evaluation system for the various drug-combinations therapy.

【背景】蛍光タンパク質発現遺伝子を組み込んだ結核菌を、肺内に濃厚感染させる実験動物モデルの開発を進めている。mOrange2遺伝子をゲノム上に発現させた結核菌を作成したが、*in vivo*では十分な蛍光を検出できなかった。そこで実験動物モデルに先立って、相対的に蛍光量が高く自家蛍光が低いと考えられている各種の赤色蛍光タンパク質(tdTomato, mCherry, turbo-635又は*Vibrio harveyi*由来ルシフェラーゼLuxAB)を発現させた結核菌*Mycobacterium tuberculosis*を作製し、*in vitro*で最適な蛍光タンパク質を選定する基礎検討を実施した。

【目的】培養液中、培養細胞内およびマウス体内での結核菌の集積状況や存在部位を明らかにするために、蛍光蛋白質(レポーター蛋白質)又はルシフェラーゼを結核菌に発現させる。

【方法】赤色蛍光色素が組み込まれたプラスミド pASTA3 (tdTomato), pCHERRY3 (mCherry), pCHARGE3 (turbo-635)は、addgene社(米国)から購入し、大腸菌に発現させた後、ヒト型結核菌 *M. tuberculosis* H37Rv に組み込んだ。海洋性発光細菌 *Vibrio harveyi* 由来ルシフェラーゼ luxAB 遺伝子は、プラスミド pUT/luxAB (タカラバイオ)から切り出して、抗酸菌用発現ベクターpVV16H (hygromycin 耐性のみ)に組み込んだ。

① *in vitro* 抗菌活性測定については、目視判定及び Alamar Blue 法との比較検討を行った。

② 現在、経気道感染モデル(BALB/c♀マウス)と分子イメージング解析装置(Photon Imager OPTIMA, BioSpaceLab社:仏)を用いてマウス肺内での蛍光量の経時変化を検討中。

【結果と考察】それぞれの赤色蛍光色素を、大腸菌、*M. smegmatis*、*M. tuberculosis*に発現させた。菌の増殖曲線や抗菌活性測定時の Signal/Background (S/B比)及び Signal/Noise (S/N比)から、抗菌活性測定に最適な蛍光タンパク質は、tdTomato であることが示された。ルシフェラーゼ LuxAB の定量は感度が優れているが、ルシフェラーゼ法のステップが必要となり、蛍光タンパクを検出する方法よりも複雑である。総合的に考えると、*in vitro*での最適な蛍光タンパク質は tdTomato であることが判明した。(本研究は、文部科学大臣の承認(第二種使用等拡散防止措置確認申請)を得て行った。)

[土井教生、堀田康弘 / Khisi Mdluli, Kaneko T (TB-Alliance, US)]

3. 化合物ライブラリーを対象とした新規抗結核薬・候補化合物の探索スクリーニング/Novel anti-TB drug candidate discovery project from the chemical library.

【目的】抗結核菌活性を持つ HIT 化合物の探索: GHIT/TB screening 優先プロジェクト。新規抗結核薬に求められるプロファイルは:① 既存薬耐性菌への有効性、② 潜在型の結核菌はじめ抗 persister (持続生残菌) 活性、③ 狭域の抗菌スペクトル (narrow spectrum)、④ 良好な肺移行性、⑤ 他薬との相互作用 (CYP 阻害) がない、その他。

【方法と結果】化合物ライブラリーから選抜された 44,443 種類の化合物を対象に、下記の HTS スクリーニング (high throughput screening) を実施し、開発対象となる候補化合物を探索した。(1) 1st Screening: MABA*活性 ≤ 30uM (384well; cutoff 25%) ⇒ 556 化合物。(2) 2nd Screening: ① MABA*活性 ≤ 30uM (96well; cutoff 10%) ⇒ 178 化合物。② LORA**活

性 $\leq 30 \mu\text{M}$ \Rightarrow 179 化合物。③ ①と②を満たす化合物 \Rightarrow 75 化合物。④ ①と②を満たし、①と Cytotoxicity (細胞毒性試験) が 3 倍程度乖離 \Rightarrow 15 化合物。(2) 2nd screening により、好気&嫌気条件下の抗結核菌活性、低い細胞毒性、誘導体化合物の展開性が期待できる 4 クラスター に絞られた。(3) 3rd screening では 4 クラスターとクライテリアを満たすマイナーヒットクラスター化合物の計 53 化合物を対象に、超多剤耐性結核菌 3 株を用いた最終評価系を実施した。結果、新規の化学構造を有する 3 種類の化合物を特定した。

*MABA (Microplate Alamar Blue Assay) : 好気条件下での発育阻止試験

**LORA (Low Oxygen Recovery Assay) : 嫌気条件下 (抗非増殖菌) での抗菌活性測定

【展望】 新規の抗結核薬候補化合物の開発に向けて “H2L (Hit to Lead) Project / GHIT Fund” の研究段階に挑む。(本研究はグローバルヘルス技術振興基金 GHIT Fund の優先プロジェクトである)

[土井教生、堀田康弘 / Kaneko T (TB-Alliance, US) / 塩野義製薬・創薬疾患研究所]

4. Comparative Study of the Effects of Antituberculosis Drugs and Antiretroviral Drugs on Cytochrome P450 3A4 and P-Glycoprotein.

Predicting drug-drug interactions (DDIs) related to cytochrome P450 (CYP), such as CYP3A4 and one of the major drug transporters, P-glycoprotein (P-gp), is crucial in the development of future chemotherapeutic regimens to treat tuberculosis (TB) and TB/AIDS coinfection cases. We evaluated the effects of 30 anti-TB drugs, novel candidates, macrolides, and representative antiretroviral drugs on human CYP3A4 activity using a commercially available screening kit for CYP3A4 inhibitors and a human hepatocyte, HepaRG. Moreover, in order to estimate the interactions of these drugs with human P-gp, screening for substrates was performed. For some substrates, P-gp inhibition tests were carried out using P-gp-expressing MDCK cells. As a result, almost all the compounds showed the expected effects on human CYP3A4 both in the *in vitro* screening and in HepaRG cells. Importantly, the unproven mechanisms of DDIs caused by WHO group 5 drugs, thioamides, and *p*-aminosalicylic acid were elucidated. Intriguingly, clofazimine (CFZ) exhibited weak inductive effects on CYP3A4 at $>0.25 \mu\text{M}$ in HepaRG cells, while an inhibitory effect was observed at $1.69 \mu\text{M}$ in the *in vitro* screening, suggesting that CFZ autoinduces

CYP3A4 in the human liver. Our method, based on one of the pharmacokinetics parameters in humans, provides more practical information associated with not only DDIs but also with drug metabolism.

[Horita Y, Doi N]

5. 多剤耐性結核菌に対するカルバペネム系抗菌薬単独又は β -lactamase 阻害剤併用時の *in vitro* 抗菌活性に関する研究 / *In Vitro* Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates to an Oral Carbapenem Alone or in Combination with β -Lactamase Inhibitors

【Abstract】 We evaluated the antituberculosis (anti-TB) activity of five β -lactams alone or in combination with β -lactamase inhibitors against 41 clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*, including multidrug-resistant and extensively drug-resistant strains. Of those, tebipenem, an oral carbapenem, showed the most potent anti-TB activity against clinical isolates, with a MIC range of 0.125 to 8 $\mu\text{g/ml}$, which is achievable in the human blood. More importantly, in the presence of clavulanate, MIC values of tebipenem declined to 2 $\mu\text{g/ml}$ or less.

【背景】 多剤耐性結核の治療レジメンは、世界保健機関が分類する Group 1 – 4 の薬剤で構成されている。一方、これらの薬剤で治療が不可能な症例については、 β -lactam 系抗菌薬などの Group 5 drugs が組み込まれる。例えば、 β -lactamase 阻害剤との配合剤やカルバペネム系抗菌薬の注射剤などが挙げられるが、前者は臨床データが乏しい上、有効性が疑問視されている。一方で後者は、既存の注射剤の代替薬として有効性が示されている。しかし現状では、投与経路が静脈内に限られることや β -lactamase 阻害剤の併用を必要とするなど、長期多剤併用療法に組み込むには、投与経路、長期服用による副作用、費用などの面で課題が残されている。

【目的】 経口投与可能なカルバペネム系抗菌薬単独又は β -lactamase 阻害剤併用下での多剤耐性結核菌に対する抗菌活性について検討を行った。

【方法】 カルバペネム系抗菌薬 (meropenem、biapenem、tebipenem) とアミノペニシリン系抗菌薬 (ampicillin、amoxicillin) について、薬剤耐性臨床分離株 21 株を含むヒト型結核菌に対する最小発育阻止濃度を測定した。Amoxicillin+ clavulanate の臨床分離株を含む結核菌に対する抗菌活性については、少なくとも 8 つの論文で報告されているが、clavulanate の濃度設定は論文によって異なっている。そこで本検討では、臨床で用いられている投与量に

おける血中薬物濃度を参考にして、β-lactamase 阻害剤の濃度を、2μg/ml または 4μg/ml に設定した。

【結果と考察】β-ラクタム系抗菌薬単独では、tebipenem の臨床分離株に対する MIC range が最も低濃度側であった (MIC range = 0.125-8μg/ml)。さらに、clavulanate を併用した場合、2μg/ml 以下の濃度で全ての臨床分離株の増殖が抑えられた。薬剤感受性臨床分離株に対する抗菌活性を昇順に並べると、tebipenem > meropenem > biapenem > ampicillin > amoxicillin であった。同様の結果が、β-lactamase 阻害剤併用時にも認められた。一方、薬剤耐性臨床分離株に対しては、tebipenem > biapenem > meropenem > amoxicillin > ampicillin となり、それぞれの MIC₅₀ 値は、1μg/ml、2μg/ml、8μg/ml、32μg/ml、64μg/ml であった。Amoxicillin+clavulanate 及び meropenem+clavulanate の薬剤耐性臨床分離株に対する MIC range はそれぞれ、<0.25-16μg/ml 及び 0.25-2μg/ml であり、2009 年に報告された内容とほぼ一致する結果であった。Ampicillin+ clavulanate の MIC range は、amoxicillin+ clavulanate と同等であった。

【まとめ】全体を通して、阻害剤の有無に関わらず、カルバペネム系抗菌薬は、アミノペニシリン系抗菌薬よりも低濃度側で抗菌活性を示し、且つ狭域スペクトラムであることが示された。本検討では、isoniazid や rifampicin を含む既存の抗結核薬 11 剤についても同様に抗菌活性を測定したが、これらの薬剤との間に交叉耐性は認められなかった。

[堀田康弘、前田伸司、鹿住祐子、土井教生]

6. 新規合成ならびに天然物由来のマクロライド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 / Drug discovery of novel anti-mycobacterial candidate compounds from the macrolide library: newly synthesized and natural resource origin.

【目的】*Mycobacterium. avium* complex (MAC) に対し有効な新薬とくにマクロライド高度耐性菌に有効な新世代マクロライド抗菌薬・候補化合物の探索と創製。

【方法】最終選定した 2 種類のスピラマイシン候補化合物 (spiramycin) SPM568、SPM574 を用いて、マウス感染モデル系におけるこれら候補化合物の *in vivo* 治療効果を検討した。

動物：BALB/c 8 週齢♀(日本チャールス・リバー)、治療群：n=33/group、Control 群：n=57。経気道感染：M. avium 104, Clarithromycin (CAM) 高度耐性株、10⁷cfu/100μl/mouse。薬剤と調整法：CAM、SPM568、

SPM574；各薬剤は Tween80 (0.2%)、アラビアゴム (2.5%) を用いて 10mg/ml 濃度の懸濁液に用事調製。投薬治療：感染 3 週間後、6days/週で 12 週間、2mg/200μl/mouse/day の用量で経口投与。解剖：感染 1 日目、1、2、3 週間(Control 群のみ)と投薬治療開始 2、4、6、8、10、12 週間後に各治療群を剖検し、肺、肝臓、脾臓を無菌的に採取。培養：OADC Enrichment (10%) と glycerol (0.5%) 含有 7H10 寒天平板を使用。各臓器は Shake Master NEO (バイオメディカルサイエンス社) でホモジナイズし、段数希釈後、7H10 寒天平板上にそれぞれ 100μl/plate 接種；培養判定は 2 週目と 3 週間に実施した。

【結果】肺内菌数：Control 群は投与 4 週目から 8 週目にかけて僅かな減少を示し、その後増加傾向を示した。SPM574 投与群と CAM 投与群は投与 8 週目に僅かな減少が認められたが、その後漸増傾向を示した。SPM568 投与群は 4 週目以降僅かに減少傾向を示した。

脾臓菌数：全ての群が同様の推移を示し、投与 2 週目以降は有意の変動はみられなかった。

肝臓内菌数：投与 2 週目からは Control 群、治療群ともに横這いの推移を示し、それぞれの群で差異は認められなかった。

【考察】今回の実験において、肺内菌数は投薬治療期間中にそれぞれの群で菌数の増減はあったが、いずれも顕著な治療効果を示すものではなかった。また、脾臓内菌数と肝臓内菌数は、Control 群と比較して投薬治療群の cfu に有意差は認められず、同様の推移を示した。

【結論】SPM568 と SPM574 とともに、肺、脾臓、肝臓のいずれの臓器に対しても明確な治療効果を示さなかった。

[土井教生、堀田康弘、前田伸司 / 共同研究者：砂塚敏明、菅原章公、花木秀明、大村 智 (北里研究所)]

動物実験科

当研究所のバイオハザード P3 感染動物実験施設は国内で数少ない貴重な実験設備であり、結核菌の感染実験施設に特化している唯一の施設である。結核の基礎研究—感染発病の免疫学的・病理学的機序解明、新規抗結核薬・化学療法、結核ワクチン、臨床診断薬の研究・開発・評価—において、感染動物実験施設を活用した *in vivo* 実験は必要不可欠である。動物実験科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、結核の基礎研究に資する動物実験を技術的に支援している。

[土井教生、宇多川忠]

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 route of vaccination in guinea pig model.

【目的】BCG (牛型結核菌由来) 又は H37Ra (人型結核菌由来) を自然界からの被曝と同様に繰り返し吸入暴露することで、BCG 或いは H37Ra の皮下投与に比べ、より強い抗結核ワクチン効果が得られることを想定し、BCG、H37Ra の繰り返し経気道感作がモルモットの結核感染抵抗性に及ぼす影響について結核菌感染実験による検討を行った。

【方法】モルモットに様々な濃度と暴露頻度で BCG の吸入感作を行い：BCG 4 週 (1 週間隔) さらに H37Ra 2 週 (3 回/w) 計 11 回暴露、最終投与から様々な間隔を設け結核菌を吸入暴露 (肺内到達菌数 50cfu/肺) ; 7 週で剖検し肺、脾臓、縦隔リンパ節について肉眼所見、臓器重量、臓器内生菌数、及び病理組織所見により非感作対照、BCG 或いは H37Ra 皮下感作と比較した。

【結果】(1) 低濃度 BCG の繰り返し吸入暴露では、BCG 皮下投与と同程度の抗結核ワクチン効果を示す。また高濃度の BCG を頻回吸入暴露し、最終暴露から 2 週後に結核菌を感染させると、BCG の皮下接種より顕著な感染抵抗性を示した。

(2) しかし同一の BCG 感作条件で感染までの間隔を 8 週にすると、非感作と同程度まで病態が悪化した。このことから、ワクチン投与から結核菌感染までの間隔が短い場合に認められる感染抵抗性は非特異的な免疫反応によるものと考えられた。

(3) BCG と H37Ra を高濃度で頻回吸入暴露したモルモットでは、それぞれの皮下投与に比べ、縦隔リンパ節における重量、生菌単位数 (cfu) とともに顕著な低値を示した。BCG の皮下接種は結核の脾臓への転移を顕著に抑制するものだが、縦隔リンパ節で感染抑制が見られたことは、縦隔リンパ節が肺外臓器で最初の結核転移部位であることから、脾臓への転移の前段階で感染の拡大を制御したものと推定された。

[宇多川忠、土井教生]

研修業務

前任者を引き継いだ形で、国内研修、国際研修において、それぞれ結核の免疫、免疫学的診断法に関する講義を実施している。

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

<定期刊行物>

- 1) Hang NT, Maeda S, Lien LT, Thuong PH, Hung NV, Thuy TB, Nanri A, Mizoue T, Hoang NP, Cuong VC, Ngoc KTT, Sakurada S, Endo H, Keicho N : Primary drug-resistant tuberculosis in Hanoi, Viet Nam: present status and risk factors. PLoS One. 2013 ; 8 : e71867.
- 2) Hung NV, Ando H, Thuy TT, Kuwahara T, Hang NT, Sakurada S, Thuong PH, Lien LT, Keicho N : Clonal expansion of Mycobacterium tuberculosis isolates and coexisting drug resistance in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis in Hanoi, Vietnam. BMC Res Notes. 2013 ; 6 : 444.
- 3) Pitabut N, Sakurada S, Tanaka T, Ridruechai C, Tanuma J, Aoki T, Kantipong P, Piyaworawong S, Kobayashi N, Dhepakson P, Yanai H, Yamada N, Oka S, Okada M, Khusmith S, Keicho N : Potential function of granulysin, other related effector molecules and lymphocyte subsets in patients with TB and HIV/TB coinfection. Int J Med Sci. 2013 ; 10 : 1003-1014.
- 4) Maeda S, Hang NTL, Lien LT, Thuong PH, Hung NV, Hoang NP, Cuong VC, Hijikata M, Sakurada S, Keicho N : Mycobacterium tuberculosis strains spreading in Hanoi, Vietnam: Beijing sublineages, genotypes, drug susceptibility patterns, and host factors. Tuberculosis. 2014 ; 94 : 649-656.
- 5) Hijikata M, Matsushita I, Hang NT, Maeda S, Thuong PH, Tam do B, Shimbo T, Sakurada S, Cuong VC, Lien LT, Keicho N : Age-dependent association of mannose-binding lectin polymorphisms with the development of pulmonary tuberculosis in Viet Nam. Hum Immunol. 2014 ; 75 : 840-846.
- 6) Hang NTL, Matsushita I, Shimbo T, Hong LT, Tam DB, Lien LT, Thuong PH, Cuong VC, Hijikata M, Kobayashi N, Sakurada S, Higuchi K, Harada N, Endo H, Keicho N : Association between tuberculosis recurrence and interferon-gamma response during treatment. J Infect. 2014 ; 69 : 616-626.
- 7) Horita Y, Doi N : Comparative Study of the Effects of Antituberculosis Drugs and Antiretroviral Drugs on Cytochrome P450 3A4 and P-Glycoprotein. Antimicrob Agents Chemother. 2014 ; 58 : 3168-3176.
- 8) Horita Y, Doi N : *In vitro* susceptibility of Mycobacterium tuberculosis isolates to an oral carbapenem alone or in combination with

β -lactamase inhibitors . Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:7010-7014.

2. 和文発表

<定期刊行物>

- 1) 慶長直人：細菌感染症－結核．臨床と研究．2013；90：1723-1726.
- 2) 土方美奈子，慶長直人：多剤耐性結核の宿主要因．最新医学．2013；68：2508-2511.
- 3) 土井教生：新抗結核薬の開発状況．治療（J. Therap.）．2013；95：1193-1198.
- 4) 土井教生：日本と世界の結核および新薬開発の現状と展望．MEDCHEM NEWS(日本薬学会；医薬化学部会)．2013；23：11-19.
- 5) 土井教生：抗結核薬開発の現状．最新医学．2013；68：2536-2545.
- 6) 土井教生：抗結核薬のパイプライン．感染症内科．2014；2：96-102.
- 7) 慶長直人，土方美奈子，櫻田紳策，前田伸司：結核研究の新しい潮流-その制圧に向けて．医学のあゆみ．2015；253：111-116.

<報告書等>

- 1) 慶長直人：ベトナム海外拠点における高品質な臨床疫学研究の実施と支援体制の整備に関する研究．国際医療研究開発事業【国際医療協力研究分野】「NCGM の海外連携施設の活用と研究能力強化に関する研究（25指5）」（研究代表者 三好知明）平成 25 年度分担研究報告書．2014 年 3 月．
- 2) 慶長直人，土方美奈子：結核の病態に関連する新規遺伝子／タンパク発現制御マーカーの探索．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 25 年度総括・分担研究報告書．2014 年 3 月；52-56.
- 3) 慶長直人：ベトナムとの結核研究ネットワーク活用による多剤耐性結核の宿主要因解析．厚生労働科学研究委託事業（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進事業）「多剤耐性結核の分子疫学的解析、診断・治療法の開発に関する研究」（研究代表者 服部俊夫）平成 25 年度分担研究報告書．2014 年 5 月；112-116.
- 4) 慶長直人，松下育美，土方美奈子：人への外挿にかかわる臨床的解析、及びヒト気道上皮細胞系による毒性応答メカニズムの研究．厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク 研究事業）

「化学物質の経気道暴露による毒性評価の迅速化、定量化、高精度化に関する研究—シックハウス症候群を考慮した低濃度暴露における肺病変の確認、及び、中枢神経影響を包含する新評価体系の開発—」（研究代表者 北嶋 聡）平成 25 年度分担研究報告書．2014 年 3 月；91-95.

- 5) 慶長直人，前田伸司，櫻田紳策，土方美奈子：ベトナムにおける結核臨床疫学データベースの活用／ベトナムにおける結核症に関する研究／結核菌北京型株の蔓延と多剤耐性に関する研究．科学技術試験研究委託事業「ベトナムにおける長崎大学感染症研究プロジェクト」（ベトナムにおける国立国際医療研究センター感染症研究プロジェクト）（研究代表者 岡 慎一）平成 25 年度分担研究報告書．2014 年 3 月．
- 6) 慶長直人：ベトナム海外拠点における高品質な臨床疫学研究の実施と支援体制の整備に関する研究．国際医療研究開発事業【国際医療協力研究分野】「NCGM の海外連携施設の活用と研究能力強化に関する研究（25指5）」（研究代表者 三好知明）平成 26 年度分担研究報告書．2015 年 3 月．
- 7) 慶長直人，土方美奈子：結核の病態に関連する新規遺伝子／タンパク発現制御マーカーの探索．厚生労働科学研究委託費（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）「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 26 年度分担研究報告書．2015 年 3 月．
- 8) 慶長直人，松下育美，土方美奈子：経気道曝露モデルに対応した化学物質のヒト気道上皮細胞の遺伝子発現への影響．厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク 研究事業）「化学物質の経気道暴露による毒性評価の迅速化、定量化、高精度化に関する研究—シックハウス症候群を考慮した不定愁訴の分子実態の把握と情動認知行動影響を包含する新評価体系の確立—」（研究代表者 北嶋 聡）平成 26 年度分担研究報告書．2015 年 3 月；89-92.
- 9) 松下育美，慶長直人：高齢者の結核感染インターフェロン γ 遊離試験偽陰性化機構の免疫学的検討．科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）基盤研究(C)（研究代表者 松下育美）平成 26 年度研究報告書．2015 年 3 月．
- 10) 慶長直人，前田伸司，櫻田紳策，土方美奈子：ベトナムにおける結核臨床疫学データベースの活用／ベトナムにおける結核症に関する研究／結核菌北京型株の蔓延と多剤耐性に関する研究．

科学技術試験研究委託事業「ベトナムにおける長崎大学感染症研究プロジェクト」(ベトナムにおける国立国際医療研究センター感染症研究プロジェクト)(研究代表者 岡 慎一)平成 26 年度分担研究報告書. 2015 年 3 月.

- 11) 慶長直人: ベトナムとの結核研究ネットワーク活用による多剤耐性結核の宿主要因解析. 厚生労働科学研究委託事業「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進事業」「多剤耐性結核の分子疫学的解析、診断・治療法の開発に関する研究」(研究代表者 服部俊夫)平成 26 年度分担研究報告書. 2015 年 5 月.

II. 学会発表・講演

1. 国際学会

- 1) Hang NTL, Shimbo T, Lien LT, Matsushita I, Thuong PH, Hong LT, Tam DB, Cuong VC, Hijikata M, Kobayashi N, Sakurada S, Higuchi K, Harada N, Endo H, Keicho N : Interferon-gamma responses to tuberculosis-specific antigens during treatment course and recurrence of tuberculosis. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology ; Yokohama, November 11–14, 2013.
- 2) Hijikata M, Matsushita I, Hang NTL, Cuong VC, Thuong PH, Lien LT, Keicho N : Mannose-binding lectin gene polymorphisms in Vietnamese patients with pulmonary tuberculosis. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology ; Yokohama, November 11–14, 2013.
- 3) Matsushita I, Hijikata M, Ito H, Keicho N : Beta defensin-1 expression and genetic polymorphisms in human airway epithelial cells 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology ; Yokohama, November 11–14, 2013.
- 4) Pitabut N, Sakurada S, Tanaka T, Dhepakson P, Yanai H, Yamada N, Okada M, Khusmith S, Keicho N : Potential function of granulysin, perforin, IFN-gamma and lymphocyte subsets in patients with Tb and HIV/Tb coinfection. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology ; Yokohama, November 11–14, 2013.
- 5) Thuong PH, Tam DB, Sakurada S, Hang NTL, Hong LT, Hijikata M, Ngoc PTM, Cuong VC, Lien LT, Keicho N : Latent tuberculosis infection assessed by interferon-gamma release assay and circulating granulysin levels. 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology ; Yokohama, November 11–14, 2013.
- 6) Hang NTL, Hijikata M, Sakurada S, Tam DB, Ngoc PTM, Thuong PH, Cuong VC, Lien LT, Keicho N : Latent tuberculosis infection assessed by interferon-gamma release assay and mRNA expression levels of immune-related genes . Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2014 ; Sendai, January 20–22, 2014.
- 7) Hang NTL, Maeda S, Thuong PH, Hoang NP, Hung NV, Cuong VC, Hijikata M, Sakurada S, Lien LT, Keicho N : Sublineages of Mycobacterium tuberculosis and unfavorable outcomes of anti-tuberculosis treatment. Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2014 ; Sendai, January 20–22, 2014.
- 8) Hijikata M, Matsushita I, Hang NTL, Thuong PH, Sakurada S, Cuong VC, Lien LT, Keicho N : Dual-specificity phosphatase 14 gene polymorphism in Vietnamese patients with pulmonary tuberculosis. Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2014 ; Sendai, January 20–22, 2014.
- 9) Yen NTB, Hijikata M, Matsushita I, Hang NTL, Hong NT, Lan NN, Dung NH, Keicho N : Circulating adipokines and immune-gene expression levels in patients with multidrug-resistant tuberculosis . Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2014 ; Sendai, January 20–22, 2014.
- 10) Maeda S, Thuong PH, Hung NV, Hang NTL, Kobayashi N, Sakurada S, Lien LT, Keicho N : Epidemic genotypes of Mycobacterium tuberculosis isolated from Hanoi in Viet Nam. Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2014 ; Sendai, January 20–22, 2014.
- 11) Horita Y, Maeda S, Kazumi Y, Doi N : *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to an oral carbapenem alone or in combination with β -lactamase inhibitors . 54th ICAAC, poster No. F-1624 ; Washington, DC, September 2014.
- 12) Tanaka G, Ngoc PTM, Hang NTL, Lien LT, Thuong PH, Cuong VC, Keicho N : A retrospective analysis of patient data for management of tuberculosis in Hanoi 19th Congress of Asian Pacific Society of Respiriology ; Bali, November 13–16, 2014.
- 13) Tam DB, Matsushita I, Hang NTL, Hong LT, Lien

- LT, Thuong PH, Cuong VC, Hijikata M, Kobayashi N, Sakurada S, Higuchi K, Harada N, Keicho N : Negative interferon-gamma response with and without positive conversion during treatment in patients with active tuberculosis. 19th Congress of Asian Pacific Society of Respiriology ; Bali , November 13–16, 2014.
- 14) Matsushita I, Hijikata M, Ito H, Keicho N : An in vitro model of sick building syndrome using human bronchial epithelial cells. 19th Congress of Asian Pacific Society of Respiriology ; Bali, November 13 –16, 2014.
- 15) Disratthatkit A , Meada S , Prammananan T , Thaipisuttikul I , Doi N , Chaiprasert A : Distinctive Emergence of Multidrug-, Quinolone- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Thailand. (poster presentation) . 19th Annual Conference of The Union North American Region ; Vancouver, February 26–28, 2015.
2. 国内学会
- 1) Keicho N, Matsushita I, Tanaka T, Shimbo T, Hang NTL, Sakurada S, Kobayashi N, Hijikata M, Thuong PH, Lien LT : Plasma adipokines and metabolic markers in patients with tuberculosis. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 ; 東京, 2013 年 4 月.
- 2) 松下育美, 土方美奈子, 伊藤秀幸, 慶長直人 : ヒト気道上皮細胞系による微生物関連物質とホルムアルデヒドの毒性応答メカニズムにおける複合効果の検討. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会 ; 東京, 2013 年 4 月.
- 3) 堀田康弘, 土井教生 : 抗結核薬および抗 HIV 薬の CYP3A4 ならびに P 糖蛋白質に対する作用に関する基礎検討. 第 44 回結核・非定型抗酸菌治療研究会 ; 東京, 2013 年 12 月.
- 4) 櫻田紳策, 土方美奈子, 慶長直人 : IFN- γ 遊離試験と末梢血におけるグラニューロシンの発現解析による潜在性結核感染の評価. 第 89 回日本結核病学会総会 ; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 5) 松下育美, 土方美奈子, 慶長直人 : 治療中の多剤耐性結核患者における脂質関連指標と免疫関連指標との関連. 第 89 回日本結核病学会総会 ; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 6) 慶長直人, 松下育美, 小林信之, 櫻田紳策, 樋口一恵, 原田登之, 土方美奈子 : 治療経過中の結核特異抗原インターフェロン γ 応答推移と再発との関連性. 第 89 回日本結核病学会総会 ; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 7) 土方美奈子, 松下育美, 前田伸司, 慶長直人 : ベトナムにおけるマンノース結合レクチン(MBL) 遺伝子多型と結核の関連. 第 89 回日本結核病学会総会 ; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 8) 前田伸司, 櫻田紳策, 小林信之, 慶長直人 : ベトナムハノイ地区での反復配列多型 (VNTR) 法を利用した分子疫学分析法に関する研究. 第 89 回日本結核病学会総会 ; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 9) 堀田康弘, 前田伸司, 鹿住祐子, 土井教生 : 多剤耐性結核菌に対するカルバペネム系抗菌薬単独又は β -lactamase 阻害剤併用時の *in vitro* 抗菌活性に関する研究. 第 84 回実験結核研究会 ; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 10) 小川翔大, 山本龍二, 堀田康弘, 花村菜月, 筑比地慧, 宮田江里加, 高見篤郎, 徳田美希, 富田陽香, 小川賢二, 八木哲也, 大原直也, 藤原永年, 前田伸司, 山崎利雄, 西森 敬, 後藤義孝, 伊藤佐生智, 小野寄菊夫, 瀧井猛将 : *Mycobacterium avium* の酸性環境下におけるアルギニンデイミナーゼ誘導機構の解析. 第 84 回実験結核研究会 ; 岐阜, 2014 年 5 月.
- 11) 慶長直人, 松下育美, Hang NTL, Thuong PH, 櫻田紳策, Cuong VC, Lien LT, 土方美奈子 : 潜在性結核感染症における全血中マイクロ RNA と抗結核免疫関連遺伝子発現の関連. 第 59 回日本人類遺伝学会 ; 船堀, 2014 年 11 月.
- 12) 土方美奈子, 松下育美, 慶長直人 : ベトナムにおける多剤耐性結核患者の全血中マイクロ RNA と免疫関連遺伝子発現量の関連. 第 90 回日本結核病学会総会 ; 長崎, 2015 年 3 月.
- 13) 慶長直人, 前田伸司, 櫻田紳策, 土方美奈子 : ベトナムハノイ市で検出される結核菌の臨床疫学的特徴について. 第 90 回日本結核病学会総会 ; 長崎, 2015 年 3 月.
- 14) 松下育美, 土方美奈子, 小林信之, 櫻田紳策, 樋口一恵, 原田登之, 慶長直人 : 活動性結核患者の IGRA 偽陰性化に関わる因子の検討. 第 90 回日本結核病学会総会 ; 長崎, 2015 年 3 月.
- 15) 土方美奈子, 松下育美, 慶長直人 : ヒト遺伝子解析を用いた宿主因子の検討. 第 90 回日本結核病学会総会 ; 長崎, 2015 年 3 月.
- 16) 土井教生 : ミニシンポジウム I. 新規抗結核薬の現状, 次世代レジメンの開発. 第 90 回日本結核病学会総会 ; 長崎, 2015 年 3 月.

4. 対策支援部

部長：小林 典子

概要

対策支援部は、主に国・地方自治体や医療機関における対策実施の技術的支援の役割を担い、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・啓発を活動の柱としている。

2013～2014年度の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た。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、行政事務職員その他、養護教諭や施設職員等結核対策に関わる職種が受講し、参加者は2013年2,408名、2014年2,204名であった。DOTSの対象が菌陰性患者に拡大されたことや院内感染対策を強化する医療機関の増加により、感染管理認定看護師等結核病床を持たない医療機関からの参加が増加した。
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。近年、臨床や対策の指針の策定にあたって、エビデンスを重視する考え方が強くなっており、そのための研究の充実が求められている。2013年度は低まん延に向けた新しい対策を考える研究に焦点を当て、米国CDCからAndrew Vernon先生を招き、研究への取り組み方とその成果について講演を行った。参加数209名。2014年度は国際的に大きな進展を示す結核菌分子疫学調査研究をテーマに、上海医科大学・復旦大学教授Qian Gao先生に講演をお願いした。シンポジウムでは、次世代シーケンサーを用いた結核菌の全ゲノム解析に関する知見を紹介した。参加者数171名。
3. 全国結核対策推進会議：全国各地において成果を上げている事業の紹介と対策の動向及び課題について議論を行った。新たな特定感染症予防指針に基づいた対策が全国自治体で進められ、IGRAの使用指針や接触者健診の手引きの改定

も予定されていることから、2013年度は新しい対策の進展に焦点を当てた。シンポジウムでは、地域連携クリニカルパスを用いた指針を基に、多職種多機関による地域連携について活発な討議を行った。参加者249名。2014年、改定ストップ結核ジャパン・アクションプランにおいて国内対策の新たな指標が示された。そこで2014年度は特定感染症予防指針の目標の再周知とともに、改正された感染症法および手引きの解説を行った。シンポジウムでは、高齢結核患者を支えるネットワークの構築について検討・議論した。参加者232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、本部との共催でフォーラムを開催した。IUATLD(国際結核肺疾患予防連合)が結核患者向けの禁煙指導のガイドブックを発刊したことから、2013年度は結核と喫煙に焦点を当てた。タバコと結核に関する最新の知見の他、禁煙教育の進め方について検討した。2014年度は、1954年以降、毎年発行され続けている「結核の統計」が60周年の節目を迎えたのを記念し、結核対策におけるサーベイランスと結核統計の方向性を考える機会とした。結核統計のこれまでの流れと電算化サーベイランスの変遷に関する講演の他、「結核サーベイランスの未来に向けた提言」と題して対談を行った。
5. 結核予防地区別講習会：結核対策に従事する技術者を対象に、全国7ブロックで開催している地区別講習会の企画および国・開催県との調整を行った。特定感染症予防指針の中間期であることから、目標達成に向けての課題をテーマに、合同および三科別(医師、診療放射線技師、保健師・看護師等)講義を実施した。「結核対策特別促進事業の報告・評価」「結核行政担当者会議」では、厚生労働省結核感染症課、各自治体、結核研究所が意見交換を行い、事業および施策の充実を図った。参加者は2013年度1,723名、2014年度1,527名。
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、総会初日の夜間に開催した。開催県内保健所や関係機関に案内状を送付し、2013年度92名、2014年度86名の参加を得た。接触者健康診断の手引き（改訂第5版）に関する講義の他、外国人研修生受け入れ事業所・保育所・小学校で発生した事例について具体的な対応を協議した。分子疫学調査と社会ネットワーク分析（SNA）の活用が話題となり、活発な意見交換を行うことができた。

7. 日本公衆衛生学会総会ブース展示：総会期間中にブース展示を行い、結核研究所の活動を紹介した。同時に、結核予防会発行パンフレット「結核の常識」や「複十字誌」等を配布し、最新情報の提供および啓発に努めた。2014年度は結核研究所、結核予防会本部、ストップ結核パートナーシップ日本、の三団体が並ぶ形でブースを出展し、好評を得た。
8. 結核対策指導者研修修了生による全国会議：1992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情報の提供、結核対策の現状を共有する場として、年1回開催している。2013年度はハイリスクグループ対策、DOTSを含む医療提供体制、IGRAの課題について検討を行った。2014年度は「ストップ結核ジャパン・アクションプラン」の目標達成への課題をテーマに、予防指針の改定を見据えた対策について協議した。日本の結核対策の成果は、臨床と行政分野のともに高い専門性に支えられており、引き続き専門家の育成とネットワークの構築の重要性が示唆された。参加者は2013年34名、2014年47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。他、診査協議会、各種専門委員会、学校等非常勤講師を含めた当所宛依頼文書件数は2013年度359件、2014年度361件であった。
10. 結核対策推進会議新報の第14号（2014年3月）、第15号（2015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. 結核研究所への相談窓口（結核研究所ホームペ

ージを通じたメール、電話およびFAX）を担当し、各種相談に応じた。相談件数は2013年795件（925*）、2014年692件（844*）であった。これまでに寄せられた相談をFAQとしてまとめ、2014年度よりHPに掲載した。

（*）：臨床・疫学部、抗酸菌部への直接の相談を含む件数

12. 東日本大震災に伴う支援については、宮城県の全保健所と福島県いわき市保健所においてコホート検討会を実施し、確実な治療継続に向けた患者支援体制の維持に協力・支援した。また、結核病床のある医療機関における研修会、仮設住宅居住者の健康管理についての検討会に出席し、相談助言を行った。

報告書等

- (1) 2013年度 全国結核対策推進会議記録
- (2) 2014年度 全国結核対策推進会議記録
- (3) 2013年度 18回国際結核セミナー記録
- (4) 2014年度 19回国際結核セミナー記録
- (5) 結核対策推進会議新報 No. 14 2014年3月
- (6) 結核対策推進会議新報 No. 15 2015年3月

企画・医学科

平山隆則（2012年4月～2015年3月）

末永麻由美（2014年7月～）

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、医師対策コースは前年度に引き続き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。

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、講義の他に臨床演習での事例提示とディスカッションなど、より臨床を重視した研修の提供に努めた。

	期間	2013	2014
医師対策コース	5日間	41	50
医師臨床コース	3日間	36	36
結核対策指導者養成研修	15日間	7	6
結核対策総合コース	10日間	12	13
抗酸菌検査実習	5日間	16	16
地区別講習会	2日間	310	247

保健看護学科

永田容子、浦川美奈子

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の強化・向上、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。

	期間	2013	2014
保健師・対策推進コース（2013年3回、2014年2回合計）	5日間	189	133
保健師・看護師等基礎実践コース（2013年3回、2014年4回合計）	4日間	223	296
最新情報集中コース	2日間	78	63
結核対策総合コース	10日間	12	6
地区別講習会	2日間	1,052	938

所内研修参加総数 1,000 名のうち、保健師 65.9%、看護師が 32.9%、そのうち感染管理を担当する看護師が 1 割を占めた。2014 年度は日本結核病学会の抗酸菌症エキスパート制度が開始されたことを受けて、資格取得のポイントとなる保健師・看護師等基礎実践コースの回数を昨年度より 1 回増やして 4 回とした。保健師・対策推進コースは 9 月に集中させて 2 回とした。

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として、治療成功を阻害すると予測される要因としてのリスク評価の活用について、そのリスク要因への介入状況について調査をおこなった。DOTS 実施状況について分析し、「実施率」算定方式を検討した。『地域DOTSを円滑に進めるための指

針』（案）を作成し結核病学会エキスパート委員会に提出した。

また、若年層結核患者死亡例の検討、結核患者療養支援のための対話型アプリの試作に取り組んだ。

放射線学科

星野 豊

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、最新情報集中コース、結核対策と X 線画像コース、結核対策と医療監視コース、行政担当者研修、結核対策総合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、全国の医療機関の診療放射線技師を対象とした研修会を開催した。各研修コースへの参加者数は以下のとおりである。

	期間	2013	2014
最新情報集中コース	2日間	9	10
結核対策と X 線画像	4日間	8	5
結核対策と医療監視	4日間	8	8
行政担当者研修	4日間	34	37
結核対策総合コース	8日間	1	1
地区別講習会	2日間	189	185
診療放射線技師研修会	3日間	51	51

また、結核予防会本部事業として、胸部検診精度管理部会胸部画像精度管理研究会の企画・運営およびデータの集計・解析と報告書のとりまとめを行った。

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

なし

2. 和文発表

< 定期刊行物 >

- 1) 齊藤礼子, 大森正子, 長嶺路子, 島 史子, 神楽岡澄, 福内恵子, 石川信克: ホームレス“青空DOTS”の意義 ～治療困難事例への路上におけるDOTSの経験～. 結核. 2013; 88: 429-437.
- 2) 永田容子: 第88回総会シンポジウム I. 明日の結核医療と人材育成への展望, 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?. 結核. 2013; 88: 792-794.

- 3) 永田容子, 加藤禎子: ミニシンポジウムⅡ. 結核医療における保健看護活動の役割拡大に向けて. 結核. 2013; 88: 815-825.
 - 4) 永田容子: 特集②-患者を中心とした地域連携-外来での DOTS 実施状況のアンケート調査について. 保健師・看護師の結核展望. 2013; 101: 24-28.
 - 5) 加藤誠也: 予防指針に基づく対策の進展 現場で求められること. 保健師・看護師の結核展望. 2013; 102: 2-6.
 - 6) 結核研究所対策支援部編: 特集②-潜在性結核感染症(Ⅱ)治療・患者支援の実際-潜在性結核感染症治療 (LTBI) 治療・支援のポイント(Q&A). 保健師・看護師の結核展望. 2013; 102: 57-60.
 - 7) 永田容子: Tea Break 第 44 回 IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease: 国際結核肺疾患予防連合)に参加して. 保健師・看護師の結核展望. 2013; 102: 107-114.
 - 8) 石川信克: 結核死ゼロ, 結核の苦悩ゼロを目指す. 複十字. 2013; 352: 2-3.
 - 9) 石川信克: 結核患者の禁煙指導. 複十字. 2013; 352: 27.
 - 10) 星野 豊: 安心・安全な定期健康診断をうけていただくために. 胸部エックス線検査の精度管理のために. 複十字. 2013; 353: 28.
 - 11) 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. 2013; 123: 41.
 - 12) 加藤誠也, 桑原克弘, 濁川博子, 本間光信, 豊田 誠: 第 88 回総会ミニシンポジウムⅠ. 集団感染事例から学ぶ. 結核. 2014; 89: 77-88.
 - 13) 永田容子, 浦川美奈子, 小林典子, 加藤誠也: 結核病棟における院内 DOTS 業務量に関する分析. 結核. 2014; 89: 495-502.
 - 14) 加藤誠也: 「結核院内(施設内)感染対策の手引き」の改訂について 平成 26 年版の概要とポイント. 保健師・看護師の結核展望. 2014; 103: 2-6.
 - 15) 森 亨, 永田容子: シリーズこれ知っところ! mHealth. 保健師・看護師の結核展望. 2014; 103: 80-83.
 - 16) 永田容子: Tea Break 禁煙 ABC 日本バージョンを考える. 保健師・看護師の結核展望. 2014; 103: 89-94.
 - 17) 永田容子, 浦川美奈子, 小林典子, 加藤誠也: 業務 DOTS 実施率に関する補足説明について. 保健師・看護師の結核展望. 2014; 104: 24-35.
 - 18) 永田容子: Special feature: Treatment 結核治療の現場を知る②直接服薬確認療法 (DOTS: ドッツ)-院内・院外それぞれでの確実な実施手法. 感染対策 ICT ジャーナル. 2014; 9: 236-241.
 - 19) 星野 豊: ミャンマーに, 人々の笑顔が広がりますように・・・. 複十字. 2014; 354: 19.
 - 20) 平山隆則: 結核対策指導者養成研修修了者による全国会議. 複十字. 2014; 355: 9.
 - 21) 石川信克: 最近出された手引きの紹介. 複十字. 2014; 357: 19.
 - 22) 加藤誠也: 結核院内(施設内)感染対策の手引き(平成 26 年度版)について. 複十字. 2014; 359: 10-11.
 - 23) 平山隆則: 平成 26 年度結核研究所学生研修の報告. 複十字. 2014; 359: 19.
 - 24) 星野 豊: デジタル画像のモニタ評価を実現するために. 胸部画像精度管理研究会の方向性. 複十字. 2014; 359: 26.
 - 25) 星野 豊: 放射線管理・防護・計測研究班活動報告. 日本放射線技術学会東京部会雑誌. 2014; 125: 47.
 - 26) 石川信克: 結核の集団感染は何故起こり、どう防げるか?. バムサジャーナル. 2014; 26: 23-25.
 - 27) 石川信克: 結核にはエンパワーメントの力があります. 週刊日本医事新報. 2014; 4708: 79.
 - 28) 石川信克: 当たり前のことをきちんとやり続けること. 健康新聞. 2014; 2060: 10.
 - 29) 加藤誠也: 低まん延下の効果的な結核対策. 公衆衛生. 2014; 78: 424-427.
 - 30) 加藤誠也: わが国の結核対策における保健所のアイデンティティ及びリーダーシップ. 公衆衛生. 2015; 79: 18-21.
 - 31) 加藤誠也: 保健師が知っておきたい結核対策 接触者健康診断を中心に. 保健師ジャーナル. 2015; 71: 21-25.
- <報告書等>
- 1) 星野 豊: 平成 24 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. 2013; 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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月 ; 1-12.
- 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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月 ; 15-21.
 - 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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月 ; 228-236.
 - 5) 石川信克: 総合総括研究 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 23~25 年度総合研究報告書. 2014 年 3 月 ; 1-7.
 - 6) 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 23~25 年度総合研究報告書. 2014 年 3 月 ; 11-20.
 - 7) 石川信克(編): 保健所に向けた刑事施設における結核対策～刑事施設と連携していくために～平成 26 年版. 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 石川信克). 2014 年 3 月.
 - 8) 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 23~25 年度総合研究報告書. 2014 年 3 月 ; 132-136.
 - 9) 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 25 年度総括・分担研究報告書. 2014 年 3 月 ; 128-139.
 - 10) 星野 豊: 平成 25 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. 2014 ; 1-4.
 - 11) 石川信克: 総括研究 地域における結核対策に関する研究. 厚生労働科学研究委託事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「地域における結核対策に関する研究」(主任研究者 石川信克) 平成 26 年度委託業務成果報告書. 2015 年 3 月 ; 1-12.
 - 12) 石川信克: 低蔓延化を見据えた今後の結核対策に関する研究報告書/提言(案)『結核に関する特定感染症予防指針』の改定に関する技術的観点からの資料として. 厚生労働科学研究委託事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「地域における結核対策に関する研究」(主任研究者 石川信克) 平成 26 年度委託業務成果報告書. 2015 年 3 月 ; 15-47.
 - 13) 石川信克: ハイリスク者の結核対策に関する研究. 厚生労働科学研究委託事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「地域における結核対策に関する研究」(主任研究者 石川信克) 平成 26 年度委託業務成果報告書. 2015 年 3 月 ; 51-63.
 - 14) 浦川美奈子, 永田容子, 小林典子, 石川信克: (ハイリスク者の結核対策に関する研究.) 高齢者医療施設における結核対策の現状と対策～介護施設・職員対象の結核ハンドブック～. 厚生労働科学研究委託事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「地域における結核対策に関する研究」(主任研究者 石川信克) 平成 26 年度委託業務成果報告書. 2015 年 3 月 ; 85-134.
 - 15) 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(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)「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 26 年度総括・分担研究報告書. 2015 年 3 月 ; 123-145.
 - 16) 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（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）「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 24～26 年度総合研究報告書。2015 年 3 月；181－194.

<単行本>

- 1) 加藤誠也, 阿彦忠之, 御手洗聡, 小林典子, 内村和宏 編：平成 25 年改訂版 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における対策実施の手引き－森 亨監修. 結核予防会, 東京, 2013 年.
- 2) 加藤誠也：職域における結核対策. 産業安全保健ハンドブック. 労働科学研究所, 東京, 2013 年；948－951.
- 3) 小林典子：平成 26 年改訂結核?! でも心配しないで. 結核予防会, 東京, 2014 年.
- 4) 斉藤ゆき子, 永田容子：平成 26 年改訂版 DOTS ってなあに. 結核予防会, 東京, 2014 年.
- 5) 加藤誠也, 阿彦忠之, 御手洗聡, 永田容子, 内村和宏 編：平成 26 年改訂版 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における対策実施の手引き－森 亨監修. 結核予防会, 東京, 2014 年.

II. 学会発表・講演

1. 国際学会

- 1) Nagata Y, Kobayashi N, Tanaka N, Enami F, Honda C, Kato S: Collaborative work of nurses and social workers to support TB treatment among homeless in Japan (in : Symposium33. Strategies for social support : navigating through the complexity of care to TB patients). 44th Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 31－November 4, 2013.
 - 2) Hirayama T, Islam S, Husain A, Ishikawa N, Islam A : The study of referral linkage between diagnosis and treatment centers in Dhaka city (preliminary report). 2nd Conference of The Union South-East Asia Region (SEAR 2014); Dhaka, March 11, 2014.
 - 3) Hirayama T : Stop TB Partnership Japan. 2nd Forum of National Stop TB Partnership in South-East Asia, West Pacific and East Mediterranean Region ; Jakarta, March 3, 2014.
 - 4) Kato S : Importance of TB control in HCW. 3rd Meeting of TB Expert Community ; Macao, August 2014.
2. 国内学会
- 1) 星野 豊：C T検査において患者さんの被ばく線量を評価するために（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 181 回技術フォーラム；東京, 2013 年 8 月.
 - 2) 浦川美奈子, 永田容子, 小林典子：若年層結核患者死亡例の検討. 第 72 回日本公衆衛生学会総会；三重, 2013 年 10 月.
 - 3) 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) リスク評価の活用について. 第 72 回日本公衆衛生学会総会；三重, 2013 年 10 月.
 - 4) 平山隆則, 小林典子, 加藤誠也：入国者の結核対策の各国比較と国際的潮流の検討. 第 72 回日本公衆衛生学会総会；三重, 2013 年 10 月.
 - 5) 石川信克：講演「世界につながる健康づくりの輪 - 結核のない世界をめざして -」. 第 45 回九州地区結核予防婦人団体幹部講習会；宮崎, 2013 年 10 月.
 - 6) 永田容子：(シンポジウム) 8 結核にかからない, うつさない 5) 治療成功に導く DOTS の実際について. 第 29 回日本環境感染学会総会・学術集会；東京, 2014 年 2 月.
 - 7) 永田容子, 山内祐子, 浦川美奈子, 小林典子, 加藤誠也, 森 亨：リスクへの介入～結核看護システムのリスクアセスメント票を活用して. 第 89 回日本結核病学会総会；岐阜, 2014 年 5 月.
 - 8) 平山隆則：ネパール共和国カトマンズ市の診療における結核と非感染性慢性疾患の二重負荷の現状. 第 89 回日本結核病学会総会；岐阜, 2014 年 5 月.
 - 9) 星野 豊：デジタル画像において画質と被ばく線量の最適化を目指すために（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 191 回技術フォーラム；東京, 2014 年 8 月.
 - 10) 石川信克：講演「結核対策における当事者参加の意義」. 結核・患者運動・朝日訴訟記念シンポジウム；東京, 2014 年 10 月.
 - 11) 石川信克：講演「癒しと平和を世界に発信する

- 地・清瀬」。清瀬市・清瀬国際交流会共催事業；清瀬，2014年10月。
- 12) 永田容子，山内祐子，浦川美奈子，小林典子，加藤誠也，森 亨：結核服薬支援活動の評価；DOTS 実施状況。第73回日本公衆衛生学会総会；宇都宮，2014年11月。
 - 13) 浦川美奈子，永田容子：結核患者療養支援のための対話型アプリの試作（第1報）：第73回日本公衆衛生学会総会；宇都宮，2014年11月。
 - 14) 星野 豊：診断用X線装置における医療被ばく測定（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93回部会セミナー；東京，2015年1月。
 - 15) 石川信克：特別講演「日本の結核は何故なくならないのか？」。第90回日本結核病学会総会；長崎，2015年3月。
 - 16) 浦川美奈子：結核の治癒を目指す患者発信型「飲みきるミカタ」アプリの検討。第90回日本結核病学会総会；長崎，2015年3月。
 - 17) 永田容子，小林典子：結核病棟の入院継続困難による退院・転院の状況。第90回日本結核病学会総会；長崎，2015年3月。

5. 国際協力・結核国際情報センター

(旧国際協力部)

部長：山田 紀男

概要

2013年度より、より包括的な国際協力活動を実施するため、旧国際協力部と国際結核情報センターが統合され本センターとなりました。本センター（企画調査科・国際研修科）は、結核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行っています。主に開発途上国を中心とした結核対策推進のための技術支援、研修、研究や、国際機関等との連携、結核国際情報センター等の活動を実施しています。

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、JICA 草の根技術協力事業、結核予防会、TBCTA（Tuberculosis Coalitions for Technical Assistance: 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年から2014年まで TB CARE)などを通じて実施した。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、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（「MDGs*達成及び結核征圧を目指した結核対策強化」、「MDGs*達成を目指した結核菌検査マネジメント」）と、中国とアフガニスタン国を対象とした研修、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。

*MDGs(Millennium Development Goals: ミレニアム目標)

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、Stop TB Partnership の技術支援メカニズムである TBTEAM、TBCTA、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。MDGs 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」の運営を本センターが担当している。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、現在本センターが担当し実施している。

近年、結核疫学状況・対策評価のための結核有病率調査に関連した研究・技術協力の分野に重点を置いている。

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

(1)「カンボジア国結核対策プロジェクトフェーズ2 フォローアップ協力」(2013年8月～2014年3月)(JICA事業)

第2回全国結核有病率調査(2011年)では、結核有病率の減少が示された一方、塗抹陰性培養陽性結核が塗抹陽性結核は二倍以上有病率が高いことがからも示唆されるように、DOTS戦略の導入・拡大によって塗抹陽性結核対策は強化されてきたが、塗抹陰性結核の診断分野には課題がある。塗抹陰性結核の診断が進まない要因の一つには、診断までに数週間以上を要する現行の診断アルゴリズムにもとづく多くの塗抹陰性結核患者が見逃されていると考えられた。塗抹陰性結核診断の課題に対応するために、①今後の塗抹陰性結核診断アルゴリズムの検討に資する塗抹陰性結核対策の実地調査(以下、実地調査)と、②州における胸部X線検査診断能力向上のための相互評価(Peer Review Workshop: 以下、PRWS)の実施への技術支援を行った。①実地調査: 97名の塗抹陰性結核患者と診断された患者を対象とした診断過程の遡り調査では、69名(71%)が診断前にガイドラインに則して抗生剤の投与を受けていた。また、一回目の喀痰検査から登録までの期間の中央値は33日であるが、二回目の喀痰検査の実施は治療の遅れに有意に関連していた。一回目の塗抹検査が陰性であった605名の結核疑い患者の追跡調査では、556名(92%)が抗生剤やその他何らかの治療を受け、内321名(57.7%)はそれ以上の検査を受けてはいなかった。これはWHOが推奨するガイドラインが更なる検査の対象者を絞り込むことに有用であることを示唆していると考えられる。胸部X線検査を受けていた患者の約3分の2は自身の判断で私的機関でX線検査を受けており、大部分は二回目の喀痰塗抹検査を受けていなかった。その理由として、診断に至る長い過程を待つことができなかったのではないかと思われる。以上から、一回目の塗抹検査が陰性で、その後抗生剤の投与で反応がなかった結核疑い患者に胸部X線検査を実施することで、患者が費やす費用と時間を短縮できること、そしてそれが結核の早期診断に寄与することが期待できることが示唆された。

②PRWSは「全国有病率調査を中心とした結核対策能力強化プロジェクト」(2010～2012年)によって教材開発と2つの州でのモデルが実施されており、これらの州の活動を継続するとともに、さらに3つの新しい州でその活動を実施した。新規3州の画質評価結果及び診断評価は当初は思わしくなかったが、2回目3回目のPRWSでは改善傾向が見られた。

(2)「カンボジア国国家対策プロジェクト・フェーズ1 フォローアップ協力」(2014年11月～)

国家結核対策(NTP)への、国家結核対策ガイドラインの改訂への技術支援を実施している。2014年1月に、NTPの主要スタッフが結核研究所に滞在し、改訂NTPガイドラインの骨子を作成した。2015年度は、それに基づき改訂作業が行われる計画である。

(3)「プレイヴェン州ピアレン医療圏結核診断体制強化プロジェクト」(2014年3月～)

本事業では、コミュニティにおける結核患者発見の強化を通じて結核疑い患者が発見され、ヘルスセンターや病院で適切な診断、治療が行われることで、結核患者の早期発見、早期治療が可能となる事を目指している。プロジェクト1年目の活動は以下の通りである。村落ボランティアに対して基本的な結核の知識、ヘルスセンタースタッフに対して結核に関する知識、医師に対してX線読影技術、放射線技師に対して撮影技術、及び検査技師に対して結核菌検査技術の研修を行った。研修の前後に実施したプレ・ポストテストでは、改善が見られた。プロジェクト開始後の2014年5月から2015年2月には、コミュニティを通じて388名の結核患者が診断された。

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」

2005年1月より2015年3月までJICA主要感染症対策プロジェクトの結核分野で、技術協力を行った。本プロジェクトでも技術支援した有病率調査が2011年に実施されたが、その結果からは患者発見の強化の必要性が示唆された。その結果を踏まえ、本報告書該当期間では、主としてCommunity DOTS、民間薬局からの患者紹介による患者発見向上モデル構築とガイドライン作成、モニタリング評価強化、結核菌塗抹検査の精度管理、GIS等のデータ管理・分析等への技術支援を実施した。

3. 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感染・発病予防モデルプロジェクト」

2011年6月より2014年6月までマニラ首都圏マ

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）を実施した。主要結果は以下の通りである。NGO 協働機関は 7 機関（2008 年）から 20 機関（2012 年）に増加した。結核疑い患者数は、2007 年の 4,355 人から 2012 年の 6,998 人と 60%以上増加し、保健ボランティアによって結核が疑われた患者が、紹介先の医療機関で結核診断のための医療サービスを受けた率は、2010 年の 53%から 2012 年には 61%に改善した。また、喀痰塗抹陽性肺結核患者数は、2007 年の 683 人から 2012 年には 875 人に増加し、2011 年登録患者喀痰塗抹陽性肺結核患者の治療成功率は、トンド地区で 84%、パヤタス地区で 88%を維持した。さらに、本事業で得られる情報を解析して、幾つかのオペレーショナル研究を実施し、現地における結核対策改善のための課題と解決策について関係者間で検討した。

4. ザンビア国における「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 月より 2014 年 3 月まで、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）を実施した。

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（2013 年～2014 年度）

国名	プロジェクト名	期間
カンボジア	カンボジア国結核対策プロジェクトフェーズ 2 フォローアップ協力	2013 年 8 月-2014 年 3 月
	カンボジア国国家対策プロジェクト・フェーズ 1 フォローアップ協力	2014 年 11 月～
	プレイヴェン州ピアレン医療圏結核診断体制強化プロジェクト	2014 年 3 月～
	CATA-JATA モデルプロジェクト	2005 年～
	JATA 海外活動拠点	2008 年～

	TBCARE プロジェクト	2011 年 10 月～2014 年 9 月
フィリピン	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～2014 年 6 月
	JATA 海外活動拠点	2008 年 8 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～
ミャンマー	JICA 主要感染症対策プロジェクト	2005 年 1 月～2015 年 3 月
ザンビア	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～2015 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

以下の集団研修(1)、(2)の 2 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
MDGs 達成及び結核征圧を目指した結核対策強化	2013	5	5	0	5	12
	2014	8	7	0	2	17
MDGs 達成を目指した結核菌検査マネージメント	2013	5	3	0	1	9
	2014	5	2	0	0	7
総計	2013～2014	23	17	0	5	45

(1) MDGs 達成及び結核征圧を目指した結核対策強化（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/2013～14 年）

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な手法から、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てきた。1990 年代に提唱された DOTS 戦略以後多くの国で結核対策は成果を挙げたが、MDGs 達成及び結核征圧のためには多剤耐性結核菌、HIV との重複感染への対応・早期発見等による患者発見強化や対策効果評価の強化が必要な状況であり、2013 年よりこれらの技術習得を主たる目的とした研修を実施している。本研修では、その時代の最新の国際的に推奨される結核対策の知識・技術を習得するだけでなく、結核だけでなく公衆衛生プログラムに応用性の高い疫学・問題分析・改善案策定・評価の知識・技術にも重点をおいている。また、2015 年に採択された新世界戦略では、早期診断など日本の対策・技術の経験の活用が期待されており、日本の保健システム・結核対策に関する講義・視察が含まれている。本研修の実施上の特徴の一つは、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。米国 CDC による「オペレーショナルリサーチと結核プログラムのモニタリング評価」や、WHO 派遣講師による多剤耐性結核、官民連携 (PPM)、結核対策インパクトアセスメントなど、それぞれのエキスパートの経験共有を通して学んだ。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「MDGs 達成を目指した結核菌検査マネージメント」(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/2013 - 14 年)

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 323 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) を基に結核菌検査全般の実習を実施している。また、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なっている。研修員は主要な実習項目である、

塗抹・培養・薬剤感受性試験等の検査について、それぞれ適切な技術を習得できたことが確認された。

(3) アフガニスタン国別研修 「院内感染管理研修」(2014 年 1 月 23 日から 2 月 3 日まで)

日本の無償資金協力により、2013 年 8 月にアフガニスタン国カブールに国立感染症病院が建設された。この病院は、入院が必要な重症な結核 (MDR 等) のほか、HIV/AIDS、マラリア治療のための施設であるため。これまで、アフガニスタン国にはこのような病院は無く、三大感染症対策に貢献することが期待されている。そこで、本施設が有効に活用されるためには、病院の感染管理を中心とした病院運営を病院長始めとするコアスタッフが学ぶことを目的とした本研修が実施された。研修生は、6 名で、「感染管理に関する基礎知識と本邦における実践例を学ぶ」「入院対象となる感染症の公衆衛生・臨床管理的な感染対策及びその疫学調査的手法の理解を深める」、「感染管理を含む適切な病院運営管理の理解を深める」、「感染管理を含む医療における適切な患者対応、医療倫理の理解を深める」の四つの単元目標に従って、講義・視察・見学による研修を実施した。

(4) 中国国別研修「結核対策行政研修」(2015 年 1 月 20 日から 1 月 29 日)

本研修には 10 名が参加した。単元目標 1 「日本の結核対策について、歴史及び現在の行政の取り組みを理解する」、単元目標 2 「結核対策における情報管理を理解する」、単元目標 3 「中国における改善策を検討する」という目標とした研修を実施した。結核研究所における講義とともに、厚生労働省の結核感染症課からの日本の感染症対策制度の概要の講義、大阪あいりん地区における結核対策を中心とした健康支援の講義と視察、南京都病院でわが国の小児結核及びその対策の現状と課題の講義が行われた。また、研修生にはこの研修で学んだことをどう生かすかを説明する、活動計画発表を最終日に行った。その内容は、日本の対策の事を多く学び、自国で活用できるというものであり、研修の意義が示された。

(5) 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。

2013 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)。

2014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)。

(7) 移動セミナー

<2013年度>

① バングラデシュ国

バングラデシュ国保健家庭福祉省、同健康局結核対策課(NTP/DHS、WHO、BRAC (Bangladesh Rural Advancement Committee=バングラデシュ農村向上委員会) 都市結核に関する二日間のワークショップ・セミナーを開催した。参加者はダッカ市内で結核診療の関係者諸団体でNTP(保健省結核対策課)、WHO医官、国立胸部センターCDC、結核専門病院、縫製工場協会、ダッカ市、NGO、BRACより80余名が参加した。研究所より都市結核の課題、これまでのダッカ市結核対策の成果に関するまとめと課題の講義、ネパールの結核問題、非感染性疾患との重複発症に関する講義を行い、NTPよりダッカの都市結核の現状について報告、各団体からの結核診療の実態が報告された。各組織より患者発見や治療、紹介に関する報告と、患者発見、治療管理、連携に関する課題と解決法に関する四つのグループ別討議を行った。主要な課題として、紹介システムは出来上がりつつあるが、保健省、大学や大病院、民間組織、ダッカ市保健局などの各組織間の連携の弱さが認識された。参加者の評価でも、保健省結核対策課長をはじめ主要関係者が一堂に会する評価会は、この国には他になく、この会合での刺激や情報交換の意義、結核研究所の指導への感謝が多くなされた。ダッカ市の結核対策は、一つのモデルになる可能性が高く、この移動セミナーの意義は大きい。

② 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おり、「ネパールにおける有病率調査準備及び積極的患者発見促進支援のための研修」として結核菌検査とレントゲン検査の講義・実習を行った。結核菌検査については、2日間の培養同定トレーニングを2回実施した。参加者国立結核センター(NTC)から7名、結核菌検査を実施しているNGO(GENETUP:German-Nepal Tuberculosis Project)から4名であった。NTC Lab、GENETUP Labを視察し、それぞれの培養の状況に

ついて確認した。またこの研修を通じて、有病率調査用の標準検査手技指針はほぼ最終化できた。研修生からの評価では、全員がほぼ満足していた。レントゲン診断については、NTCのレントゲン検査・診断部門のスタッフに対して、病率調査の基本知識の講義と、有病率調査におけるレントゲンの役割、X線撮影技術及び読影技術習得のための講義と読影実習から成る研修を実施した。研修評価アンケートでは、研修参加者はほぼ満足していた。今後の課題としては、結核菌分野では、汚染率の改善で、汚染率の推移をモニターし、サーベイの実施への対応を検討する必要がある、来年度の移動セミナーでの実施を検討している。レントゲン分野では、レントゲン読影能力向上のためには、正常の画像を多く読むことで、正常と異常を見極める力をつける事が更に必要と考えられる。現地レントゲンスタッフに日常の検査での正常画像を研修用に集積するよう指導した。

③ タイ国

結核対策課の施設において、2011年に実施した全国有病率調査の分析のためのセミナー・ワークショップを国家結核対策課と共催で、4日間実施した。参加者は、国家結核対策有病率調査チームの分析に関わる主要スタッフ4名、国家統計局から2名、現地協力組織である米国CDCから1名で実施した。主要な内容は、サンプリング・デザインに基づいた適切な分析方法、必要な検査結果の欠損値への対応で、実際のデータを活用して実施した。小規模のセミナー・ワークショップであるが、キーとなる参加者と具体的なデータ分析を通じて実施したため効果的なセミナーとなり、参加者から評価された。

<2014年度>

① 中国

これまでの世界戦略の成果やその限界、WHOが策定した新結核世界戦略を理解するとともに、高齢化が進む日本の結核対策の現状を知ることにより中国の結核対策に寄与することを目的に、瀋陽市胸科医院医師等(約100名)、遼寧省の結核病院長等の幹部(約10名)を対象にセミナーを行った。主なセミナー内容は、i)新診断検査IGRAの原理と検査方法、ii)PZA薬剤感受性検査の現状、iii)ポスト2015年世界結核戦略と結核の早期発見、iv)日本の結核対策一現状と問題点であった。i)では結核感染を診断する新しい検査方法IGRA(Interferon Gamma Release Assay インターフェロンガンマ遊離検査)の原理をその検査方法・検査の活用方法などについて、ii)では、MGIT及び耐性遺伝子pncAを対象とした遺伝子検

査による感受性検査について、iii)については、新しい世界戦略の解説と、カンボジアの有病率調査結果等から示唆される早期診断の必要性について、iv)においては、高齢化や合併症と結核対策の課題等について講義を行った。参加者からのセミナー評価では、通訳を介したことによる困難はあったが、回答者の8割近くが満足したという回答であった。

② 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、X線の撮影及び読影技術の向上、および疫学的知識の理解が必要である。

結核菌培養・同定技術については、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1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6月(参加者10名)と12月(10名)に実施した。

X線の撮影及び読影技術の向上においては、2月に有病率調査にレントゲンで関わるレントゲン技師や医師を対象とした研修を2日間行った。内容は、単なる撮影や読影の技術だけでなく、他の国での有病率調査のレントゲン部分における実際の運用上の問題点も含めたものとした。

③ バングラディッシュ国

バングラディッシュ国においては、ダッカ都市圏における結核患者の紹介システムと有病率調査に関するセミナーを実施した。

1) ダッカ都市圏における結核患者の紹介システムに関するセミナー:「ダッカ都市圏における結核患者の紹介システム」に関する二日間のワークショップを開催した。ダッカ市内での結核診療の関係者諸団体で NTP (保健省結核対策課)、WHO 医官、国立胸部センターCDC、結核専門病院、NGO、BRAC より 70 余名が参加した。WS 1 日目は NTP より結核の現状について報告、各団体からの結核患者数・治療結果・紹介患者数などの報告を受け、情報共有を行った。また、結核研究所講師からは、結核患者紹介システムに関する調査結果の報告が行われ、それに引き続き、この紹介システムにおける問題点に関する論議の要点 (具体的な対策・行動計画およびその評価指標) を説明。参加者を4つのグループに分け、改善点の検討を行った。2 日にはグループ討議に基づいて、2015 年の行動計画として指標や具体的な目標値を作成した。活発な討論が行われ、立場の異なる各組織の意見をまとめ、目的としていた具体的な

行動計画が作成された。

2) 有病率調査に関するセミナー: 有病率調査のためのレントゲン検査の質の向上を目的として、調査でレントゲン検査にかかわるレントゲン技師や医師兼チームリーダーを対象とした研修を2日間行った。研修内容は、レントゲンの撮影の質と読影の質に関する講義と、パイロット調査で撮影された実際の写真を利用した撮影と読影の質の討論、プレ・ポストテストとした。今後も、現地放射線科専門医による更なる読影の訓練が必要と考えられた。

④ モンゴル国

モンゴルでは有病率調査が実施途中であり、これまでに実施されたデータをまとめ、関係者に発表する1日のワークショップ(参加者31名)を開催した。都市部における51地点の調査が終了しており、重要な指標のひとつである調査参加率は80.5%であった。検査の質では、リカバリー率(塗抹陽性中に占める培養陽性率)90%(72/80)、汚染率(試験管毎)1.5%(341/20,602本)、リカバリー率はほぼ目標をクリアしていた。

⑤ フィリピン国

塗抹検査に関する研修(参加者14名)を1日実施した。また、150枚のチール・ネルゼン法、蛍光法による塗抹検査のポスターを印刷し、特にヨランダ台風で被害を受けたリージョンVIIIに配布してもらった。フィリピンでは、国の結核中央検査室 (NTRL) においても非定型結核菌の同定が実施されていない。そこで、生化学的な同定検査の研修を3日間(参加者8名)実施した。耐熱性カタラーゼテストとキャピリアテスト、硝酸塩還元試験、ナイアシンテストの4種類の試験を実施した。

(8) 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。

<2013年度>

医師1名(期間:2013年5月13日から同年8月9日)

将来国際協力に関わる希望のある日本人医師1名にたいして、専門的研修を行った。研修中に上述の国際研修「MDGs 達成及び結核征圧を目指した結核対策強化」へ参加した。研修中に結核疫学・対策全般の研修とともに、有病率調査のデザインに重点をおいて研修を行った。

<2014 年度>

医師 2 名（期間：2014 年 5 月から同年 8 月）

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。研修中に上述の国際研修「MDGs 達成及び結核征圧を目指した結核対策強化」へ参加した。研修終了後、1 名は、2015 年 1 月より WHO 本部においてインターンシップを実施中である。

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 Stop TB 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 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

WHO や各国からの要請に基づいた、対策及び疫学調査への技術支援も実施している。2013 年度－2014 年度では、バングラデシュ国（結核有病率調査）、モンゴル国（結核有病率調査）、フィリピン国（サーベイランス及び疫学状況評価）、スーダン国（有病率調査）、ジンバブエ国（有病率調査）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、詳細は抗酸菌部の報告に譲るが、2013 年度－2014 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。

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／Epidemiologic Survey Project

【背景・目的】2015 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。さらに、方法論上考慮すべき疫学的・統計的課題や、有病率調査のデータを活用したより詳細な結核疫学に関する分析は研究機関としての役割がある分野である。なお国際的には、研究所は WHO Global Task Force on Impact Measurement 以下 Task Force) のメンバーとして活動を行っている。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（特に結核スクリーニング方法、サンプリング・デザイン）、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患者発見向上方策の研究、インパクト評価分析の研究的活動も行う。

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

a) 技術支援

主としてカンボジア国、モンゴル国、タイ国、バングラデシュ国、スーダン国、ジンバブエ国に対して実施した。

b) 研究活動

b-1) 積極的患者発見における症状によるスクリーニングに関する研究／Study on symptom screening for active case detection in the community by using prevalence survey data

【背景・目的】現在の WHO 推定では、世界での結核罹患率の減少速度は 1.5%と低いスピードである。2014 年に新たに採択された結核対策戦略（”End TB Strategy”）では、2016 年と 2025 年の間に年 10%の減少を目指すことになり、現在利用可能な手段を適

切に活用して、特に結核高負担国において積極的患者発見を促進する必要がある。しかしながら、積極的患者発見の問題点は、受動的患者発見に比してより人的・予算的な資源が必要となることである。現在、結核疑い症状は継続する咳（2、3週間）と定義されているが、この定義では菌陽性結核有病者の30%程度しか見つかからないことが、有病率調査の結果から示されている。積極的患者発見にあった疑い症状の検討が必要である。

【目的】 Sensitivity、Specificity の観点から、どのような結核症状スクリーニングが効果的かを、2011年のカンボジア有病率調査のデータを活用して分析する。

【研究方法】 症状スクリーニング方法を、以下のような2段階で比較する。まず、7つの結核関連症状（喀痰、血痰、胸痛、体重減少、疲労感、発熱、夜間発汗）と塗抹陽性結核、菌陽性結核との関連を分析する。Logistic Regression モデルを活用し、オッズ比とその95%信頼区間を推定する。P-value が0.1未満の症状を、この段階で関連している可能性がある症状とする。次に、咳の持続時間（期間の別なし、7日以上、14日以上）と上記で選ばれた症状を含めた組み合わせについて、receiver operating characteristic (ROC) 曲線を利用して Sensitivity と Specificity を推定する。

【分析結果】 上記7つの全ての症状は単変量解析では関連していると判断された (p -value < 0.5)。Logistic Regression では、4つの症状（血痰、体重減少、疲労感、夜間発汗）が結核と関連する症状として選択された。ROC 曲線分析では、7日以上咳、または7日以上咳と4つのうちのひとつの症状の組み合わせが、最適な組み合わせと判断された。

【考察・結論】 上記から得られた最適な組み合わせ（7日以上とひとつの他の症状）では、17%の住民が該当し、菌陽性結核発見に関しては50%の Sensitivity と84%の Specificity、塗抹陽性結核発見については、63%の Sensitivity、84%の Specificity と判断された。該当者の次の段階の診断として、胸部X線検査を行い陽性者に Gene Xpert を行う方法が提言できると考えられる。

以上より、7日以上咳と4つの症状（血痰、体重減少、疲労感、夜間発汗）のうちの一つ以上の症状の組み合わせが、カンボジアにおける最適な症状スクリーニング方法であると判断された。今後効率性とコスト分析のためのオペレーショナルリサーチが必要である。

〔岡田耕輔、山田紀男、Saly SAINT, Tan Eang MAO〕

b-2) ミャンマー国における患者発見強化が行われた時期の新塗抹陽性結核患者報告の推移に関する研究 / Recent change in notifications of new smear-positive cases under efforts of strengthening case finding in Myanmar

【背景・目的】 2010年にミャンマー国で実施された有病率調査からは、患者発見の強化の必要性が示された。そのため、いくつかの対応策が講じられた。全体に関する対応としては、有病率調査開始前には結核疑い症状は3週間以上の咳であったが、2週間に短縮した。また、僻地における住民検診、ボランティアによる患者発見等の患者発見向上のための手段が講じられた。なお、国家結核対策で発見されている患者の人口10万対の登録率と有病率を比較すると、特に高齢者ほど、登録されている割合が低いことが示唆された。上記のような患者発見強化のもとで、患者登録がどのように推移したかを、特に年齢階層別に観察し、患者発見強化努力の効果を示す所見があるかを検討する。

【研究方法】 本研究は記述疫学研究である。国家結核対策が報告する、結核疑い患者数、年齢階層別塗抹陽性結核数を、2009-2010年の平均と2011-2012年の平均の変化率を観察する。

【結果】 2009年から2012年にかけて、結核疑い患者数は、236,383、252,811、306,506、316,530で、新塗抹陽性患者報告数は、41,107、42,016、42,027、42,571であった。全年齢での、2009/2010年の平均と2011/2012年の平均を比較すると、全年齢での変化は1.9%であったが、年齢階層別に変化率を観察すると、65歳以上が17.7%ともっとも大きかった。

【考察・結論】 65歳以上での17%の増加は、人口の高齢化だけでは説明されず、患者報告が実際に増加していると考えられ、有病率調査で有病率と患者報告率のギャップが減少していることが示唆される。既存の情報に基づく本研究からは、講じられた患者発見向上のための対応策のうちどれが効果的であったかを明らかにすることは出来ないが、全国の患者発見に適用されたものは咳の持続期間の短縮であり、有病率調査からは3週間以上の咳を示す患者は、有病率調査で発見された塗抹陽性結核のうち35%であったことから、観察された変化の少なくとも一部はこの症状の改定が影響していると考えられる。

〔山田紀男、岡田耕輔、Si Thu Aung〕

b-3) 有病率調査で発見される患者と通常結核対策で発見される患者の比較研究 / Why smear-positive tuberculosis cases remained undiagnosed until the second prevalence survey in Cambodia

【背景】カンボジア国では第2回全国有病率調査が2010年から2011年にかけて実施され、103例の塗抹陽性結核が調査で発見された。発見された患者は、治療のため最寄のDOTS施設に紹介された。通常NTPでの診断は自主受診を通じて発見されるが、結核患者がなぜ調査で発見されるまで未診断だったかの原因を分析することは、対策評価・改善上重要である。

【目的】有病率調査で発見された結核患者と通常のDOTSで診断される患者との間に、性年齢、社会経済的要因、臨床像について差異があるかどうかを明らかにする。

【研究方法】Case(2010年12月から2011年9月にかけて実施された有病率調査で発見された症例)1例に対してControl(Caseと同じ地域在住で通常のDOTSで診断された症例)2例によるMatched paired case control studyを実施した。症例対照間の要因の差異は、オッズ比を用い、Conditional Logistic Regressionにより推定した。

【分析結果】103例のCase内95例と190例のControlに対してインタビューを実施した。多変量解析で、CaseではControlに比して、55歳以上の割合が高いこと(オッズ比:3.14)、塗抹陽性度が1+以上の割合が低いこと(オッズ比:0.12)、咳が4週間以上続いている割合が低い(オッズ比:0.07)、血痰症状を有する割合が低い(オッズ比:0.06)、体重減少を有する割合が低い(オッズ比:0.33)、夜間発汗を有する割合が低い(オッズ比:0.21)、既往歴を有する割合が高い(オッズ比:50.8)が統計的に有意であった。

【考察・結論】典型的な症状を自覚していないこと、高齢者であること、結核の既往歴があることが、受療行動をとらないことと相関しており、途上国の結核対策でも、中高齢年や結核既往歴のあるものを対象とした積極的患者発見(検診)の活用を検討する必要性が示唆された。また、有病率調査で発見された患者で症状がある71例の内39例は、公的医療機関を受診しており、特に早期の結核の見逃しを防ぐためにはより敏感度の高い検査(核酸増幅やレントゲン)活用による公的医療機関での診断能力改善の必要が示唆された。

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、GeneXpert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)まず、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)まず、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)まず、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)まず、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)まず、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「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 improvement of diagnosis and factors associated with prognosis of HIVco-infected TB

【背景・目的】HIV 感染者における結核診断の改善、短期・長期的予後の改善のための医療介入を検討する。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・臨床を中心とした以下の研究を行う。

(1) 抗エイズウイルス治療・結核予防内服・結核検診の影響：特に ART プログラム導入前後における HIV 合併結核の臨床疫学像の推移について分析を行う。

(2) HIV 合併結核診断改善方法の検討を行う：現時点で途上国での一般的に利用されている喀痰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）の診断改善の研究を行う。

【方法】(1)HIV 合併結核における肺外結核の疫学像の分析：

i) 2011 年まで蓄積した結核登録情報を活用し、チェンライ県地域全体での HIV 合併結核における肺外結核割合が増加しているか否かを分析する。肺外結核の診断は、性・年齢・民族、年次（結核対策上の重要性の変化等）に影響を受けると考えられるので、多変量解析 (Logistic Regression) を行う。

非 HIV 合併結核の肺外結核割合推移に対して HIV 合併結核における肺外結核の割合が異なる推移をしているかを検討する。統計的手法としては、性・年齢・民族を加えた Logistic Regression において、年次と HIV 合併の有無との間に交互作用が示唆されるかを用いる。

ii) 県内 8 つの病院における HIV 総合ケアを受療している HIV 感染者を対象とした HIV 感染者コホートにおける結核発症例の HAART 受療別の肺外結核割合を分析する。

(2) 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。本年度は、これまでの研究結果に基づき、より途上国で実施可能な状況に合わせて新鮮尿を対象として検査結果の比較を行い感度・特異度と早期発見への有用性を検討する。

【結果と検討】

(1) i) 結核登録に基づく 1995 年から 2011 年の間に登録された新結核患者において肺外結核の割合の増加傾向は有意(OR:1.06)で、HIV 合併の有無にかかわらず増加傾向がみられたが、HIV 感染の有無 (OR:2.4) は有意に関連していた。現地では 2001 年より HAART プログラムが公的サービスとして開

始されたため、1995 年から 2000 年の時期と 2001 年から 2011 年の期間に分け、この期間と HIV 感染合併の間の交互作用、性、年齢、民族を含めた Logistic Regression 分析を行ったところ、HIV 感染の有無と期間が肺外結核と相関するとともに、交互作用

(HIV 合併結核に比して HIV 合併結核でより後者の時期で肺外結核の割合が増加を示唆する) が認められた。次に、抗エイズウイルス治療 (HAART) についての情報がある 2005 年から 2011 年の期間で、HIV 感染合併結核における結核診断開始前の抗エイズウイルス治療の有無と肺外結核の割合を見ると、結核診断前の抗エイズウイルス治療は、肺外結核割合に有意に関連があった (オッズ比: 1.6)。一方、抗エイズウイルス治療群での肺外結核割合の年次推移を見ると減少傾向が有意であった。ii) ほぼ同時期 (2002 年より 2009 年) の期間における、HIV 感染者コホートにおける暫定的分析では、観察期間中に発症した 131 例の結核症例のうち肺外結核の割合は、HAART 非受療期間では 48.6%で HAART 受療期間中では 49.2%であり、単変量での比較では両者差異は観察されなかった。一方は地域全体での横断的データであり、他方は HIV 感染者コホートからの結核症例であり単純な比較は出来ないが、両者の背景の違いとして、後者は結核発病前に HIV ケアをより定期的に受療していた割合が高いと考えられる。HAART 開始のタイミング遅い (免疫不全が重度) 場合は、HAART 開始後に結核を発病した際には、HAART による免疫不全改善が十分でなく、(非 HAART 群に比しても) 肺外結核の割合が高くなるという可能性はある。これは適切な HIV ケアと結核対策の連携にかかわり対策上でも重要である。全県結核登録にもとづく分析 (i) でも、結核診断前の抗エイズウイルス治療有群で、肺外結核の年次推移が減少傾向にあることもこの可能性を支持する可能性がある。

(2) 2014 年 5 月から 12 月 34 人の HIV 合併結核患者から尿検体を採取した。これらに対して、今後 PCR と LAMP による検査を実施し分析する。

[山田紀男、御手洗聡、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・目的】タイ国チェンライ県は 1990 年代に HIV 流行があった地域のため、近年でも HIV 合併結核が多い (新結核患者の約 20%が HIV 感染合併)。

さらに HIV 合併結核患者の死亡率が高い（約 20%）という問題がある。この状況からは HIV 診断後の結核予防・早期診断を含む HIV ケア受療が適切に行われていない等の問題がある可能性がある。HIV 合併結核患者を対象に、HIV 診断後の結核予防・早期診断を含む HIV ケア受療を調査する。

【方法】2013 年 8 月から 2014 年 3 月までの期間に新たに診断される HIV 合併結核患者を対象に HIV 診断後から結核診断までの間の HIV ケア受療状況とその理由について聞き取りを行った。

【結果】2013 年 8 月から 2014 年 3 月までのタイ人患者 19 名の質的調査では、HIV 診断後に 12 名が結核診断前に受診していなかった。理由としては、医療施設から適切な指示がなかった（7 名）、病気と感ぜなかった（4 名）、通院することにより他人に知られることを恐れていた（1 名）、あきらめ（1 名）、通院困難（2 名）等が挙げられた。

【考察】前年度行った既存資料による後ろ向き調査結果とともに、HIV 診断後の適切なフォローアップ受診促進の必要性が示唆された。HIV ケアのために受診しなかった理由からは、受療改善のためには HIV 診断時のカウンセリングの強化が重要であると考えられた。

〔山田紀男、村上邦仁子、平山隆則〕

5. その他の対策的研究 / Other research activities related to improvement of case finding: カンボジア国では、上述のように JICA プロジェクト・フォローアップ協力を通じて、塗抹陰性結核診断改善のための調査研究を行った。

6. 疫学研究・調査 / Other researches and surveys of TB epidemiology : 上記以外に、フィリピン国の結核サーベイランスと疫学状況の分析を行った。

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表
<定期刊行物>

- 1) Floyd S, Sismanidis C, Yamada N, Daniel R, Lagahid J, Mecatti F, Vianzon R, Bloss E, Tiemersma E, Onozaki I, Glaziou P, Floyd K : Analysis of tuberculosis prevalence surveys: new guidance on best-practice methods. Emerg Themes Epidemiol. 2013 ; 10 : 10.
- 2) Moolphate S, Lawpoolsri S, Punggrassami P, Sanguanwongse N, Yamada N, Kaewkungwal J : Barriers to and motivations for the implementation

of a treatment programme for latent tuberculosis infection using isoniazid for people living with HIV, in upper northern Thailand. Glob J Health Sci. 2013 ; 5 : 60-70.

- 3) Ngamvithayapong-Yanai J, Sarmwai Luangjina, Supalert edsuwan, Pacharee Kantipong, Ishikawa N : Engaging women volunteers of high socioeconomic status in supporting socioeconomically disadvantaged tuberculosis patients in Chang Rai, Thailand. Western Pac Surveill Response J (WPSAR). 2013 ; 4 : 1-5.
- 4) Mao TE, Okada K, Yamada N, Peou S, Ota M, Saint S, Kouet P, Chea M, Keo S, Pheng SH, Tieng S, Khun KE, Sugamoto T, Matsumoto H, Yoshiyama T, Ito K, Onozaki I : Cross-sectional studies of tuberculosis prevalence in Cambodia between 2002 and 2011. Bull World Health Organ. 2014 ; 92 : 573-81.

<報告書>

- 1) Annual Report on External Quality Assessment for TB Microscopy, Myanmar 2012 : Ministry of Health of Myanmar, JICA, JATA, RIT. 2014.

2. 和文発表

<定期刊行物>

- 1) 石川信克 : 第 38 回国際結核サーベイランス研究会 (TSRU) ベルンにて開催. 複十字. 2013 ; 351 : 22-23.
- 2) 石川信克 : 紛争を乗り越えて結核に打ち勝つ. JICA's World. 2013 ; 59 : 22-23.
- 3) 山田紀男 : 世界の結核問題の現状と今後の戦略. 公衆衛生. 2014 ; 78 : 492-495.
- 4) 山田紀男 : TSRU Meeting 2014 参加報告. 複十字. 2014 ; 356 : 19.
- 5) 岡田耕輔 : 第 14 回結核戦略・技術諮問グループ (STAG-TB : Strategic and Technical Advisory Group for Tuberculosis) 会議に参加して. 複十字. 2014 ; 358 : 10-11.
- 6) 山田紀男 : 世界の結核の現状とミレニアム目標への進捗状況 WHO グローバルレポート (Global tuberculosis report 2013) から. 複十字. 2014 ; 358 : 12.
- 7) 石川信克 : 時代を超えて変わらないプライマリ・ヘルスケアの原則. 国際保健医療. 2014 ; 29 : 93-101.
- 8) 平尾 晋 : 国際研修のネットワークを感じた国際会議 Regional meeting of National TB control

program managers and partners 会議に参加して。
複十字. 2015 ; 360 : 19.

<単行本>

- 1) 石川信克：国際保健医療協力の平和論的意義—アジア・アフリカでの体験からの試論—。南原繁と国際政治—永久平和を求めて—南原繁研究会編。EDITEX, 東京, 2014年 ; 121—134.

II. 学会発表・講演

1. 国際学会・研究会・講演

- 1) Ishikawa N : 4th Conference of the Union Asia Pacific Region (APR) ; Hanoi, April 9—14, 2013.
- 2) Ishikawa N, Kawatsu L, Uchimura K : Tuberculosis in prisons in Japan 2006-2011. 38th Meeting of Tuberculosis Surveillance Research Unit(TSRU) ; Bern, May15—17, 2013.
- 3) Okada K, Onozaki I, Yamada N, Ota M, Saint S, Peou S, Pheng SH, Kouet P, Mao TE : Change in tuberculosis prevalence/notification ratio in Cambodia between 2002 and 2011. 38th Meeting of Tuberculosis Surveillance Research Unit(TSRU) ; Bern, May15—17, 2013.
- 4) Yamada N, Onozaki I, Okada K, Mao TE : Assessment of effectiveness of household contacts under two different levels of TB prevalence level in 2002 and 2011. 38th Meeting of Tuberculosis Surveillance Research Unit(TSRU) ; Bern, May15—17, 2013.
- 5) Ishikawa N : The 10th Asia Pacific Conference on Tobacco or Health (APACT 2013) ; August 18—21, 2013.
- 6) Ishikawa N : The role of JATA in TB control in the past, present and future. the 60th anniversary ceremony of KNTA (The Korean National Tuberculosis Association) ; Seoul, September, 2013.
- 7) Okada K, Saint S, Yamada N, Ota M, Shimouchi A, Peng SH , Matsumoto H, Mao TE : Assessment of diagnostic algorithm including Xpert MTB/RIF for pulmonary tuberculosis in Cambodian Settings. 44th Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 31—November 4, 2013. (Abstract No: OP-101-01)
- 8) Saint S, Okada K, Yamada N, Rath Sokhan Chanbopha, Mao TE : Case-control study: why smear-positive tuberculosis cases remained undiagnosed until the second prevalence survey in Cambodia. 44th Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 31—November 4, 2013. (Abstract No: PC-748-02) .
- 9) Chhom Sayoeun P, Seak K, Keo S, Saint S, Bakkim K, Okdada K, Mao TE : Improving childhood tuberculosis management in Cambodia: isoniazid preventive therapy. 44th Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 31—November 4, 2013. (Abstract No: PC-808-03) .
- 10) Htay HH, Min Min K T, Swe swe T, Thura M, H G, Nishiyama H, Shimouchi A, Lwin T : Feasibility and impact of referral of tuberculosis suspects by drug sellers in an urban township, Myanmar. 44th Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 31—November 4, 2013 (Abstract No: PC-677-02).
- 11) Gopali RS, Ishikawa N, Shimouchi A, Pant R : Urban volunteers can play a vital role in identifying hidden tuberculosis cases in a slum population, Nepal. 44th Union World Conference on Lung Health ; Paris, October 31—November 4, 2013. November 4, 2013.
- 12) Okada K, Yamada N, Saint S, Mao TE : Why smear-positive tuberculosis cases remained undiagnosed until the second prevalence survey in Cambodia . 39th Meeting of Tuberculosis Surveillance Research Unit(TSRU) ; Hanoi, March 2014.
- 13) Yamada N , Pacharee Kantipong , Pichapat Piamrojanaphat , Saiyud Moolphate , Nedsuwan Supalert, Mitarai S : Improving diagnosis of TB by detecting DNA fragments in urine by Nucleic Acid Amplification ? Preliminary Results. 39th Meeting of Tuberculosis Surveillance Research Unit(TSRU) ; Hanoi, March 2014.
- 14) Ishikawa N : Global Role of RIT in TB Care and Control — mission and perspectives — . Regional Meeting of National TB Control Programme Managers and Partners ; Bangkok, September 2014.
- 15) Thei S, Nu GK, Nishiyama H, Yamada N, Okada K, Lwin T : Effectiveness of active-case detection using mobile team in selected township in Myanmar. 45th Union World Conference on Lung Health ; Barcelona, October 28—November 1, 2014. (Abstract No: PD-1092-01).
- 16) Hirao S, Okada K, Yamada N, Saint S, Peou S, Mao TE : Situation analysis of sputum smear-negative and culture-positive tuberculosis cases from Cambodian prevalence survey 2011 for

- further reduction of TB. 45th Union World Conference on Lung Health ; Barcelona, October 28 –November 1, 2014. (Abstract No:PD-1138-01).
- 17) Saint S, Okada K, Yamada N, Tieng S, Mao TE : Diagnostic process for smear-negative pulmonary tuberculosis in Cambodia . 45th Union World Conference on Lung Health ; Barcelona, October 28 –November 1, 2014. (Abstract No:OPP-422-01) .
- 18) New TT, Tin Min Min K, Thein S, H G, Nishiyama H, Okada K, Yamada N : Private-Public Mix (PPM) of referral of TB symptomatic by drug sellers in four townships of Myanmar . 45th Union World Conference on Lung Health ; Barcelona, October 28 –November 1, 2014. (Abstract No:PD-682-30).
- 19) Seak K, Bakkhim T, Okada K, Prum C, Kim S, Mao TE : Childhood TB management in Cambodia: improving pulmonary TB diagnosis and IPT management. 45th Union World Conference on Lung Health ; Barcelona, October 28 –November 1, 2014. (Abstract No:PD-502-30).
- 20) Mar TT, Lwin L, Swe TL, Ti Ti D, Fujiki A : Review of EQA on sputum AFB microscopy in Myanmar. 45th Union World Conference on Lung Health ; Barcelona, October 28 –November 1, 2014. (Abstract No:PD-802-31).
- 21) Mfungwe V, Ota M, Ogata H, Kapata N, Koyama K, Samungole G : Outpatients treatment outcomes after cross-checking registers and records in Lusaka, Zambia. 45th Union World Conference on Lung Health ; Barcelona, October 28 –November 1, 2014. (Abstract No:PD-615-30).
2. 国内学会・講演
- 1) 山田紀男：「TB Control: Achievement and Needs」：自由集会「結核：新たな世界的危機との闘い」（特定非営利活動法人国境なき医師団日本・MSF Japon 主催），第 28 回日本国際保健医療学会学術大会；沖縄，2013 年 11 月。
- 2) Yamada N , Supalert Nedsuwan , Pacharee Kantipong , Worrarat Imsa-nguan , Saiyud Moolphate , Narin Suriyont , Chamnan Hansudhivejchakul, Murakami K, Miyano S : 北タイにおける HIV 合併結核患者における HIV ケア受療状況とその結核治療成績への影響の検討の研究」 Situations of HIV care prior to TB diagnosis of HIV co-infected TB patients and its influence on prognosis in a province of northern Thailand. 第 28 回日本国際保健医療学会学術大会；沖縄，2013 年 11 月。（抄録番号 Po-As-C01）。
- 3) 永井周子, Jacky RANAIVO RAHAMEFY, Sahondra Jeannine RANDRIAMBELOSON, Hajarijaona RAZAFINDRAFITO, 岡安利治：結核・HIV 分野のオペレーショナルリサーチ評価の試み. 第 28 回日本国際保健医療学会学術大会；沖縄，2013 年 11 月。（抄録番号:Po-Af-A10）。
- 4) 石川信克：ミャンマーにおける Community-based TB Care モデル開発と保健システム強化—JICA 主要感染症対策プロジェクト結核分野の成果. 第 28 回日本国際保健医療学会学術大会；沖縄，2013 年 11 月。（Or-As-E01）。
- 5) 山田紀男：「TB Control: Achievement and Needs」：自由集会「結核：新たな世界的危機との闘い」（特定非営利活動法人国境なき医師団日本・MSF Japon 主催）。第 28 回日本国際保健医療学会学術大会；沖縄，2013 年 11 月。
- 6) 村上邦仁子：結核ってどんな病気？～基礎知識から世界の現状まで～：東京芸術劇場主催イサンゴ・アンサンブル「プッチーニのラ・ボエーム」関連企画事前レクチャー③結核についてもっと知ろう；東京，2013 年 11 月。
- 7) 加藤誠也：アジア地域における結核分子疫学。帝京大学アジア国際感染症制御研究所開所記念シンポジウム；東京，2014 年 3 月。
- 8) 加藤誠也：欧米先進国における結核医療体制。シンポジウム 1. 低まん延時代の結核医療」。第 89 回日本結核病学会総会；岐阜，2014 年 5 月。
- 9) 石川信克：講演「国際保健医療学とは何か」。jaih-s（日本国際保健医療学会）国際保健トレーニング合宿 2014；東京，2014 年 3 月。
- 10) 平尾晋：高齢者結核と早期発見。米子保健所結核医療従事者研修会；鳥取，2014 年 10 月。
- 11) 岡田耕輔, 山田紀男：途上国における喀痰塗抹陰性肺結核の診断アルゴリズムの検討。第 90 回日本結核病学会総会；長崎，2015 年 3 月。（抄録番号：O-155）。
- 12) 野内英樹, 奥村昌夫, 佐々木結花, 吉山 崇, 尾形英雄, 山田紀男：アジアにおける抗結核薬治療による肝障害の遺伝的要因探索：N-acetyltransferase 2（NAT2）遺伝子型との関連解析初期結果。第 90 回日本結核病学会総会；長崎，2015 年 3 月。（抄録番号：O-143）。

平成25年度～平成26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 [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25年度総括・分担研究報告書	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: 石川信克	2014/03
	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	石川信克 [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23～25年度総合研究報告書	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: 石川信克	2014/03
	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 地域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

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
3	加藤誠也 [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25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 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	2014/03
	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
	慶長直人	分担研究 結核の病態に関連する新規遺伝子/タンパク発現制御マーカーの探索	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法の開発	同上	同上	同上
	前田伸司	分担研究 集団感染事例で分離された結核菌の次世代シーケンサーを用いた全ゲノム比較	同上	同上	同上
	山田博之	分担研究 結核菌の病原性と微細形態学的特徴との関連に関する研究	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治療の研究, IGRAの予測値の検討と偽陰性要因の遺伝的解析	同上	同上	同上
	加藤誠也	施設内感染対策に関する研究. 結核感染・罹患時の基礎疾患への影響について	同上	同上	同上
4	石川信克 [ほか著]	「地域における結核対策に関する研究」平成26年度委託業務成果報告書	厚生労働科学研究委託事業 新興・再興感染症に対する革新的 医薬品等開発推進研究事業	研究代表者: 石川信克	2015/03
	石川信克	総括研究 地域における結核対策に関する研究	同上	同上	同上
	石川信克	低蔓延化を見据えた今後の結核対策に関する研究報告書/提言(案)『結核に関する特定感染症予防指針』の改定に関する技術的観点からの資料として	同上	同上	同上
	石川信克	分担研究 ハイリスク者の結核対策に関する研究	同上	同上	同上
	内村和広	分担研究 結核サーベイランスの精度向上に関する研究	同上	同上	同上
	御手洗聡	分担研究 低まん延に向けた病原体サーベイランス体制に関する研究	同上	同上	同上
	大角晃弘	分担研究 的確な疫学状況把握のための結核菌の遺伝子型情報及びGIS(地理情報システム)等を用いた結核伝播状況の分析に関する研究	同上	同上	同上
	吉山 崇	分担研究 難治性結核の治療に関する研究. 厚生労働科学研究委託事業	同上	同上	同上
	加藤誠也	分担研究 LTBI治療の促進の具体策に関する研究. 厚生労働科学研究委託事業	同上	同上	同上
	伊藤邦彦	分担研究 結核医療・対策の質の維持に関する研究	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
5	加藤誠也 [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26度総括・分担研究報告書	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(新興・再興感染 症に対する革新的医薬品等開発 推進研究事業)	研究代表者: 加藤誠也	2015/03
	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
	慶長直人	分担研究 結核の病態に関連する新規遺伝子/タン パク発現制御マーカーの探索			
	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 M株の全ゲノム比較で同定された非同義 置換SNPを持つ結核菌タンパク質の過剰発現によ る抗酸菌機能変化	同上	同上	同上
	山田博之	分担研究 結核菌の病原性と微細形態学的特徴と の関連に関する研究	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治療の研究, IGRAの予測値の検討と偽陰性要因の遺伝的解 析	同上	同上	同上
	加藤誠也	分担研究 インターフェロン γ 遊離試験陽性率に関 する研究	同上	同上	同上
加藤誠也	分担研究 低まん延化に向けての患者発見対策に 関する研究	同上	同上	同上	
6	加藤誠也 [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24～26年度総合研究報告書	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(新興・再興感染 症に対する革新的医薬品等開発 推進研究事業)	研究代表者: 加藤誠也	2015/03
	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
	慶長直人	分担研究 結核の病態に関連する新規遺伝子/タン パク発現制御マーカーの探索			
	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 細菌学的評価法の開発	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全ゲノム 比較により得られた一塩基多型(SNP)を利用した結 核菌の解析	同上	同上	同上
	山田博之	分担研究 結核菌の病原性と微細形態学的特徴と の関連に関する研究	同上	同上	同上
	吉山 崇	分担研究 慢性排菌患者に対する治療の研究, IGRAの予測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
加藤誠也	分担研究 施設内感染対策に関する研究 他	同上	同上	同上	
7	松下育美 慶長直人	高齢者の結核感染インターフェロン γ 遊離試験偽陰 性化機構の免疫学的検討	科学研究費助成事業(学術研究助 成基金助成金)基盤研究(C)	研究代表者: 松下育美	2015/03

平成25年度～平成26年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	阿戸 学 [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25年度総括・分担研究報告書	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:阿戸 学	2014/03
	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
2	宮崎義継 [ほか著]	「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラポネットワークの強化に関する研究」平成25年度総括・分担研究報告書	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:宮崎義継	2014/03
	御手洗聡	分担研究 結核菌型別分析における精度保証	同上	同上	同上
3	杉山和良 [ほか著]	「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」平成25年度総括・分担研究報告書	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:杉山和良	2014/03
	御手洗聡	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
4	岡田全司 [ほか著]	「海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究」平成25年度総括・分担研究報告書	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:岡田全司	2014/03
	加藤誠也 前田伸司	分担研究 日本、中国、韓国及び台湾で分離される結核菌の一塩基多形(SNP)法を用いた型別	同上	同上	同上
5	岡田全司 [ほか著]	「海外から輸入される多剤耐性結核に関する研究」平成25年度総括・分担研究報告書	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:岡田全司	2014/03
	加藤誠也 前田伸司	分担研究 日本、中国、韓国及び台湾で分離される結核菌の型別解析	同上	同上	同上
6	三好知明 [ほか著]	「NCGMの海外連携施設の活用と研究能力強化に関する研究(25指5)」平成25年度総括・分担研究報告書	国際医療研究開発事業 【国際医療協力研究分野】	研究代表者:三好知明	2014/03
	慶長直人	分担研究 ベトナム海外拠点における高品質な臨床疫学研究の実施と支援体制の整備に関する研究	同上	同上	同上
7	服部俊夫 [ほか著]	「多剤耐性結核の分子疫学的解析、診断・治療法の開発に関する研究」平成25年度総括・分担研究報告書	厚生労働科学研究委託事業 (新興・再興感染症に対する革新的 医薬品等開発推進事業)	研究代表者:服部俊夫	2014/03
	慶長直人	分担研究 ベトナムとの結核研究ネットワーク活用による多剤耐性結核の宿主要因解析	同上	同上	同上
8	北嶋 聡 [ほか著]	「化学物質の経気道暴露による毒性評価の迅速化、定量化、高精度化に関する研究-シックハウス症候群を考慮した低濃度暴露における肺病変の確認、及び、中枢神経影響を包含する新評価体系の開発-」平成25年度総括・分担研究報告書	厚生労働科学研究費補助金 (化学物質リスク 研究事業)	研究代表者:北嶋 聡	2014/03
	慶長直人 松下育美 土方美奈子	分担研究 人への外挿にかかわる臨床的解析、及びヒト気道上皮細胞系による毒性応答メカニズムの研究	同上	同上	同上
9	岡 慎一 [ほか著]	「ベトナムにおける長崎大学感染症研究プロジェクト」(ベトナムにおける国立国際医療研究センター感染症研究プロジェクト)平成25年度総括・分担研究報告書	科学技術試験研究委託事業	研究代表者:岡 慎一	2014/03
	慶長直人 前田伸司 櫻田紳策 土方美奈子	分担研究 ベトナムにおける結核臨床疫学データベースの活用/ベトナムにおける結核症に関する研究/結核菌北京型株の蔓延と多剤耐性に関わる研究	同上	同上	同上
10	阿戸 学 [ほか著]	「非結核性抗酸菌症の疫学・診断・治療に関する研究」平成26年度総括・分担研究報告書	厚生労働科学研究委託費 新興・再興感染症に対する革新的 医薬品等開発推進研究事業	研究代表者:阿戸 学	2015/03
	御手洗聡	分担研究 本邦における非結核性抗酸菌症の疫学的実態に関する全国調査	同上	同上	同上

付録

	著者名	研究課題名	事業名	研究代表者	出版年
11	宮崎義継 [ほか著]	「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」平成26年度総括・分担研究報告書	厚生労働科学研究委託費 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業	研究代表者：宮崎義継	2015/03
	御手洗聡	分担研究 結核菌型別分析における精度保証	同上	同上	同上
12	棚林 清 [ほか著]	「エビデンスに基づくバイオリスク管理の強化と国際標準化及び事故・ヒヤリハット事例の共有データベース構築に関する研究」平成26年度総括・分担研究報告書	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：棚林 清	2015/03
	御手洗聡	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
13	服部俊夫 [ほか著]	「多剤耐性結核の分子疫学的解析、診断・治療法の開発に関する研究」平成26年度総括・分担研究報告書	厚生労働科学研究委託費 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業	研究代表者：服部俊夫	2015/03
	加藤誠也 前田伸司	分担研究 一塩基多形(SNP)法による結核菌のsublineage分析—日本、中国、韓国、台湾で分離された結核菌の比較—	同上	同上	同上
14	三好知明 [ほか著]	「NCGMの海外連携施設の活用と研究能力強化に関する研究(25指5)」平成26年度総括・分担研究報告書	国際医療研究開発事業 【国際医療協力研究分野】	研究代表者：三好知明	2015/03
	慶長直人	分担研究 ベトナム海外拠点における高品質な臨床疫学研究の実施と支援体制の整備に関する研究	同上	同上	同上
15	北嶋 聡 [ほか著]	「化学物質の経気道暴露による毒性評価の迅速化、定量化、高精度化に関する研究—シックハウス症候群を考慮した不定愁訴の分子実態の把握と情動認知行動影響を包含する新評価体系の確立—」平成26年度総括・分担研究報告書	厚生労働科学研究費補助金 (化学物質リスク 研究事業)	研究代表者：北嶋 聡	2015/03
	慶長直人 松下育美 土方美奈子	分担研究 ベトナムとの結核研究ネットワーク活用による多剤耐性結核の宿主要因解析	同上	同上	同上
16	岡 慎一 [ほか著]	「ベトナムにおける長崎大学感染症研究プロジェクト」(ベトナムにおける国立国際医療研究センター感染症研究プロジェクト)平成26年度総括・分担研究報告書	科学技術試験研究委託事業	研究代表者：岡 慎一	2015/03
	慶長直人 前田伸司 櫻田紳策 土方美奈子	分担研究 ベトナムにおける結核臨床疫学データベースの活用／ベトナムにおける結核症に関する研究／結核菌北京型株の蔓延と多剤耐性に関わる研究	同上	同上	同上
17	服部俊夫 [ほか著]	「多剤耐性結核の分子疫学的解析、診断・治療法の開発に関する研究」平成26年度総括・分担研究報告書	厚生労働科学研究委託事業 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進事業)	研究代表者：服部俊夫	2015/03
	慶長直人	分担研究 ベトナムとの結核研究ネットワーク活用による多剤耐性結核の宿主要因解析	同上	同上	同上

(公財)結核予防会結核研究所

研究業績集 2013-2014

2015年10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
2013-2014**

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.

©October, 2015 The Research Institute of Tuberculosis,
Japan Anti-Tuberculosis Association
Printed in Japan

ANNUAL REPORT of
The Research Institute
of Tuberculosis

