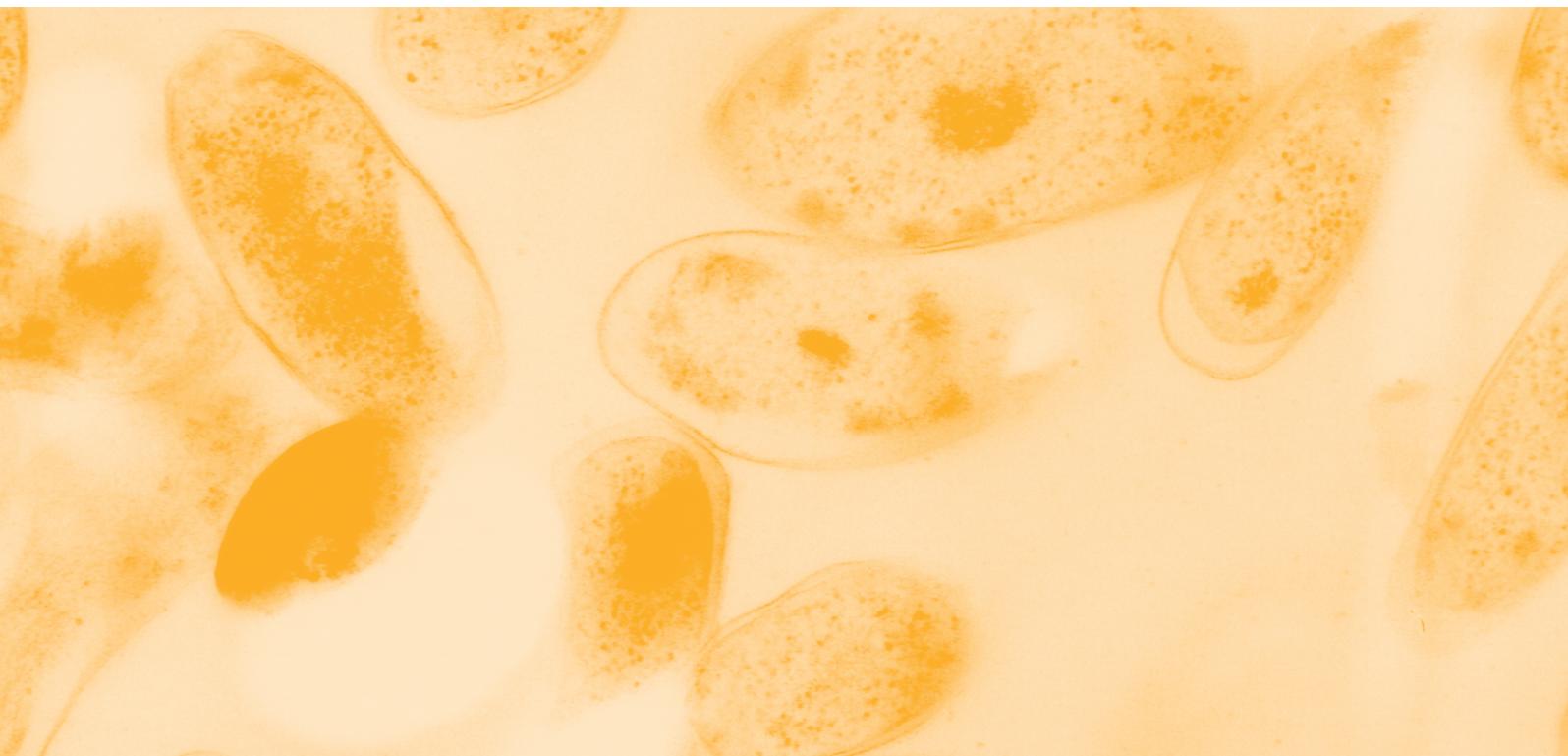




ANNUAL REPORT
of
The Research Institute of Tuberculosis
2015-2016

**(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**

2015-2016

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

結核研究所は日本の結核が著しい高まん延のため「国民病」とよばれていた 1939 年に、制圧に資することを目的に創設されました。国・地方自治体・保健所・医療に対する技術的支援として、所内での研修の実施、他機関の研修や対策会議等への講師・助言者の派遣、対策現場からの問合せの回答、サーベイランスデータの分析、一般の検査機関で実施しない高度な検査の実施などを行っています。国際協力として 1963 年から開始された国際研修、また、現地での研修や対策に関する技術指導を実施しています。

研究については、発足当初より科学的な基盤に基づきながら、対策に役立つ実利的な目的を持つことを期待されて参りました。研究分野は結核菌を中心とした抗酸菌の細菌学や菌に対する生体防御機構の基礎的研究から臨床・疫学・対策・国際保健等の応用研究まで幅広い領域をカバーしています。これらの研究の成果は論文や報告書の形で公表はもちろんのこと、国の政策決定の諮問機関である厚生科学審議会や自治体・保健所での検討会や研修や関係機関からの問合せの回答等に反映されています。

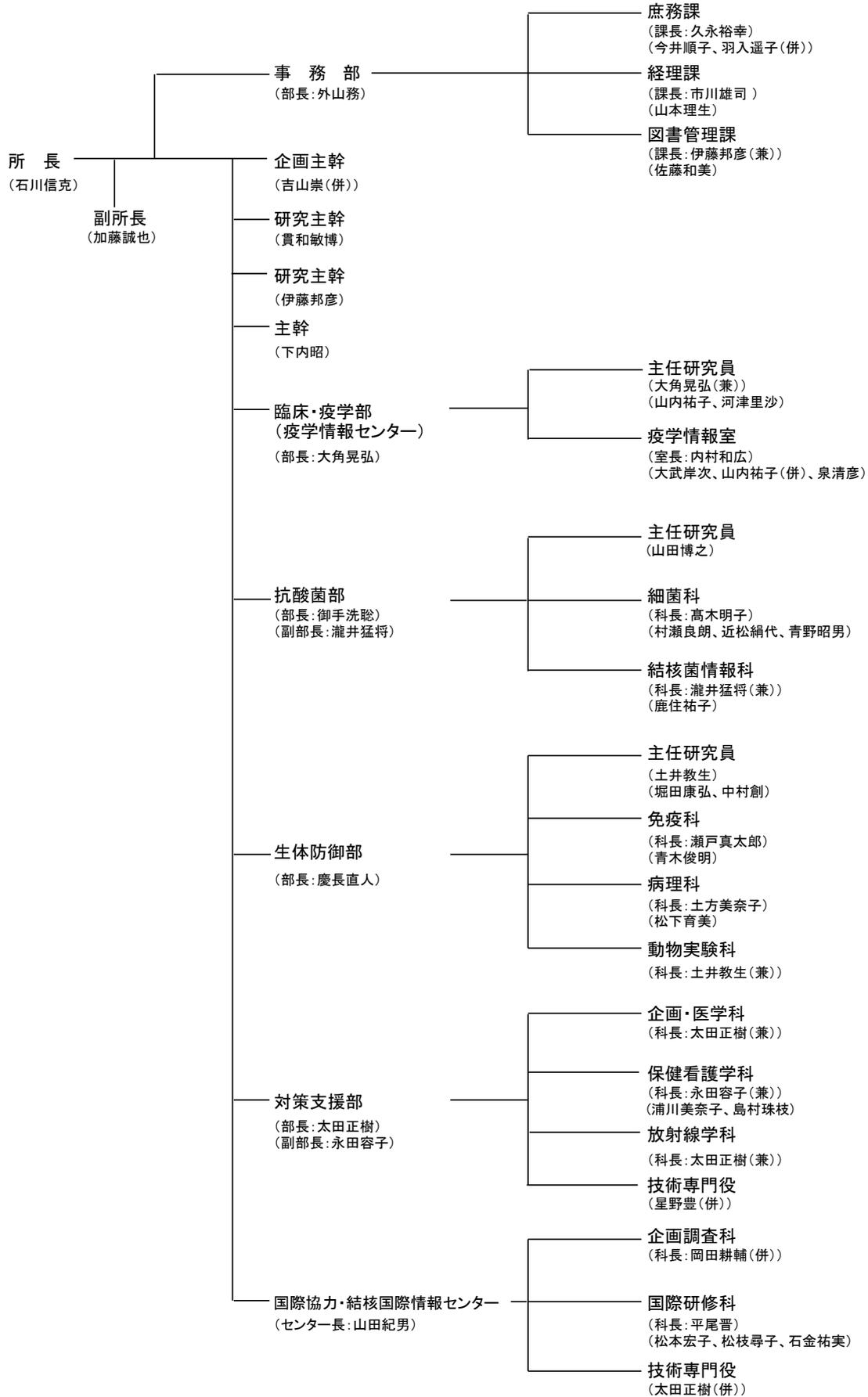
日本の結核対策は今後の低まん延状況を踏まえながら、患者発見・発病予防の強化、ハイリスク者への対応、患者中心の医療・服薬支援、医療提供体制の再編など新たな課題に対応する必要があります。国際的には世界保健機関(WHO)が 2015 年以降の End TB Strategy に呼応しながら、日本の経験に基づく技術支援や日本で開発された技術を活かした貢献が求められています。

また、近年、医学研究を巡る環境が変化しつつあります。2012 年には途上国の感染症対策のための医薬品開発を目指した Global Health Innovative Technology (GHIT) Fund が創設されました。2015 年に文部科学省、厚生労働省、経済産業省が所管していた研究資源の一部を集約して、基礎研究から実用化まで一貫した研究開発を進める体制の構築を目指した日本医療研究開発機構(AMED)が設立されました。地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム(SATREPS)は 2008 年に開発途上国の研究者が共同で研究を行う研究プログラムとして開始しましたが、2015 年から国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 並びに国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) と独立行政法人国際協力機構 (JICA) が共同で実施しています。このような中で、研究機関にとって外部研究費の獲得が大きな課題となっています。

本冊子は、以上のような変化の中で当研究所における技術支援と研究の成果を中心とした内容となっております。結核研究所は設立当初より期待されている使命を踏まえつつ、新しい時代の要求に応えた技術支援・研究を進めてまいります。本冊子をご高覧の上、お問合せ・ご助言等をいただけましたら幸いに存じます。

所長 加藤誠也

(公財)結核予防会結核研究所組織図(2017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
- ※ 技術顧問 : 原田登之

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	xx
生体防御部	xx
対策支援部	xx
国際協力・結核国際情報センター	xx
付録		
平成 27 年度～平成 28 年度研究委託事業	xx

1. 臨床・疫学部

疫学情報室／疫学情報センター

部長：大角 晃弘

概要

臨床・疫学部は、わが国のみならず海外における結核対策の改善のために、臨床・疫学・対策分野の研究を行うとともに、業務として感染症サーベイランスシステムにおける結核登録者情報システムを国の指導のもとに統括している。

疫学情報室／疫学情報センターは、全国の保健所により収集された情報の整理・分析、得られた情報の普及、結核登録者情報に関する問い合わせへの対応等を行っている。結核登録者情報システムで得られる情報は、わが国の結核対策に関して評価するための基本的情報であり、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。

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、「結核対策に貢献する研究」を旨として行われている。論文そのものとしての学術的価値とともに、研究活動を通じて得られた知見が結核対策の改善に裨益することを重んじつつ、結核疫学に関する研究を推進している。

業績

調査・研究

1. 日本の都市部における結核分子疫学研究 / A research on the molecular epidemiology 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】2002～2013年に新宿区登録の菌陽性患者について、基本情報・臨床情報・RFLP クラスタ情報を収集分析した。菌株クラスタ形成率（クラスタに

属する患者数－クラスタ数）÷全菌陽性患者数）を計算し、多変量ロジスティック回帰分析によりクラスタに属するリスク因子を検討した。

【結果】菌株クラスタ形成率は期間全体で40%であった。形成率は、初期4年で大きく上昇し、その後は微増であった。菌株クラスタのリスク因子として、1）ホームレス結核患者、2）40歳未満の日本人非ホームレスの生活保護受給者が検出された。54%のクラスタが、ホームレスと非ホームレスの混合であり、それらのクラスタに属する非ホームレスの特徴は生活保護受給が関連する可能性が示唆された。

【考察と結論】日本の都市部における長期間の結核菌クラスタ形成率の推移が明らかとなった。また、最近の感染を示唆する菌株クラスタのリスク因子が特定された。

[大角晃弘、村瀬良朗、泉 清彦、河津里沙、内村和広、瀧井猛将、石川信克、新宿保健所]

2. 結核菌全ゲノム情報を自動解析して結果を表示するプログラム（TGS-TB）の開発とその有用性に関する検討 / TGS-TB development for automatic whole genome sequencing analysis

【目的】結核菌の全ゲノム解析は、薬剤感受性や感染経路の推定に有用である。しかしながら、ゲノム情報の解析には高度な情報処理技術を要するため、地方衛生研究所等でゲノム解析を実施することは困難であった。そこで我々は、インターネットを介して、ゲノム情報を自動解析して結果を表示するプログラム（TGS-TB）を開発して報告した。本研究では、このプログラムを用いることによって、わが国では分析事例が限定的な結核集団発生事例について全ゲノム配列比較法を適用してその有用性を評価することを目的とした。

【方法】東京都新宿区で発生した結核集団発生事例のうち、IS6110-RFLP あるいは VNTR 法にて型別が一致することが確認されている5事例を研究対象とした。これらの結核菌株についてイルミナ社 MiSeq を用いて全ゲノム配列を解読し、fastq ファイルを取得し、TGS-TB にて解析した。集団発生事例における株間の系統関係を SNPs に基づくネットワーク

図として描画して分析した。

【結果】集団発生事例関連株のうち、VNTR型が完全一致した株間のSNPs数は0~16(中央値、1;四分位範囲、0-2)であった。集団発生5事例のうちの1事例では疫学情報、VNTR型、SNPsから感染伝播の方向性が推定可能であった。

【考察と結論】本研究では、従来は必須であった情報処理専門技術者の支援を受けることなく、ゲノム情報を解析して結果を得ることができた。TGS-TBプログラムを用いることにより、情報処理技術者の限られる地方衛生研究所においても結核菌のゲノム解析が導入されると期待される。

[村瀬良朗、大角晃弘、新宿区保健所、加藤誠也、黒田 誠 (感染研)、御手洗聡]

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】結核疫学調査におけるソーシャルネットワーク分析 (SNA)の有用性に関して複数の事例を検討することで明らかにする。

【方法】(1) 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。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。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。

(2) 社会ネットワーク分析 (SNA) 手法を用いて初発結核患者と接触者との接触時間が結核感染を示しうるかを検討し、情報の視覚化を試みるとともに、SNAの活用方法を検討した。日本語学校での結核集団感染において、初発結核患者および接触者について疫学・臨床情報、および初発結核患者の主な活動場所の接触者による利用時間を収集した。SNAソフトにより接触者ごとに初発結核患者との接触時間を算出し結核感染状況との関係性を検討し、ソシオグラムを用いて図示した。

(3) 関東某区にて2015年1月~2017年1月の間に登録された結核患者及び潜在性結核感染症 (LTBI) 患者の内、情報収集可能であった者について、患者登録票及びより詳細な患者の行動調査票を用いて情報を収集した。結核患者及びLTBI患者が共通して利用していた区内及び職場・交通機関に関しては区外を含

む場所に関する情報を収集した。ネットワーク図を作成し、患者の活動場所としての利用頻度を表すSNA指標値である次数中心性を算出した。これらを結核菌遺伝子型検査結果と合わせて検討し、感染場所の可能性のある社会活動空間を特定した。尚、本解析では2016年5月分までの情報を解析した。

【結果】(1) 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。

(2) SNAにより初発結核患者 (1名) と接触者 (41名) との関係性を定量的に分析した。結核と診断された接触者では中央値にして12.5倍、LTBI患者では11.5倍、非感染者と比べて初発結核患者との接触時間が長く、接触の度合いと感染・発病の関係性が見られた。また、ソシオグラムにより初発結核患者の利用場所、接触時間、感染状況に関する情報を整理できた。

(3) 2015年1月~2016年5月に登録された結核患者及びLTBI患者計124名のうち44名を解析対象とした。患者分類は、肺結核喀痰塗抹陽性28名中6名、同塗抹陰性菌陽性29名中15名、同菌陰性7名中6名、肺外結核27名中7名、及びLTBI患者33名中10名。平均年齢は53.1歳、男性が27名、日本人41名、外国人3名であった。行動調査票から共通して又は単独で136ヶ所の場所が利用されており、内81ヶ所は区内住所、37ヶ所は区外住所、18ヶ所はバス路線及び電車路線であった。患者が利用していた場所の平均数は8.0ヶ所であった。次数中心性が最も高かったのは、34名の患者に利用され、地域の中心的な駅が立地する場所であった。結核菌遺伝子型解析が利用可能であった23名のうち、4名と2名が本解析対象者内において同一菌株を認めた。更に、同一菌株に属する患者同士が職場住所、交通機関、病院など共通した場所を利用していたことがネットワーク図において確認された。遺伝子型解析は実施されていないが、3名が同一のクリニック、内2名は歯科医院及び居住地住所が一致しており、共通の感染源との疑いが示され、所管保健所の疫学調査でも関連性が裏付けられた。

【考察と結論】(1) 本研究において媒介中心性の指標は接触者におけるLTBI発見率を示し得る指標であることが示唆された。

(2) SNAの活用方法として、次の点が考えられた。

①接触時間の情報は、IGRA検査等の使用量が限ら

れている場合に優先的対象者の選定に利用する、② IGRA判定保留者への対応についての補足的情報が得られる、③感染が拡大した場所を推定し、健診対象者の拡大を検討するための情報として用いる、④情報を視覚化し関係者間のコミュニケーションのツールとして活用する。

(3) SNA分析により、活動場所に基づいた患者間の関連性が示され、結核菌遺伝子型検査結果及び保健所疫学調査結果とも符合する結果が得られた。今後、情報収集を継続し、SNA分析で浮かび上がってきた場所に関して、地理的特徴も併せて検討していく。

[河津里沙、泉 清彦、内村和弘、大角晃弘、浦川美奈子、東京都新宿区保健所、川崎市川崎区保健所]

4. 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。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、2014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) 結核稼働病床数（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。更に、需給間の最大移動距離を5-50kmまで変化させる分析を実施した。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。地域の都市化の度合い4段階（低、中低、中高、高）と病床アクセスを検討した。

【結果】2014年の全国塗抹陽性患者数は7,651人、結核稼働病床4,637床、感染症病床1,716床、モデル病床440床であった。全国344カ所の医療圏中190カ所(55.2%)で結核稼働病床が無く、31カ所(9.0%)で全病床が無かった。供給変数にa)結核稼働病床のみ採用の場合、スコア中央値は0.51であった。塗抹陽性患者725人(9.5%)が報告された90(26.2%)医療圏でスコア0であり、塗抹陽性患者1,090人(14.2%)が報告された107(31.1%)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53名(0.7%)が報告された12(3.5%)医療圏でスコア0であり、塗抹陽性患者166人(2.2%)が報告された21(6.1%)医療圏でスコア0.2未満であった。都市化の度合いが“低”～“中高”地域において、感染症病床およびモデル病床を活用することで、アクセス不良の患者をより減少させる効果が示めされた。更に、需給間の最大移動距離を5～50kmまで変化させる分析を実施した結果、都市化の度合いが高い地域では、より近距離で需要は満たされ、全病床導入のインパクトは小さかった。一方で、都市化の度合いが低～中高の地域では、遠距離でないと需要は満たされない為、全病床導入のインパクトは大きいことが確認された。

【考察と結論】半数以上の医療圏において結核病床が無い稼働していなかった。結核稼働病床に加えて感染症・モデル病床を含めることで、スコア適正值以下の医療圏が76.7%減少し、同医療圏における塗抹陽性患者は77.1%減少した。都市化度が“低”～“中高”地域において、感染症病床およびモデル病床を活用することで、アクセス不良の患者を効果的に減少させる効果が示唆された。

[泉 清彦、内村和弘、大角晃弘、加藤誠也]

5. 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①サーベイランスに関わる制度 / Comparison of tuberculosis surveillance systems in low-incidence countries ① Institutional design

【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】結核低蔓延国における結核患者サーベイランス、特にその制度について比較検討し、今後の日本におけるサーベイランスのあり方を議論する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。更に、インターネット上で公開されている対象国の結核患者サーベイランスに関連する資料を補足的に収集した。本研究では、基本構造に関する項目の分析結果について記載する。各国の結核患者サーベイランス基本構造を比較検討するために、サーベイランスの要素ごとに基

本構造を分割し、次の項目に従って情報を収集した。収集された情報は、対象国間で比較し、類似点と相違点について整理した。

【結果】各国共通して、法的根拠に基づき、結核発生届出がオンラインにより速やかに報告されていた。患者登録情報は、データベースにより各行政レベルで共有され、中央レベルにおいて、年報形式で集約されてフィードバックされていた。オランダと米国では、接触者健診の実施状況に関する情報を積極的に収集しており、接触者健診実施状況の評価を行うことが可能であった。さらに、英国と米国では、抗酸菌サーベイランスが結核患者サーベイランスと統合されていた。日本の結核患者サーベイランスにおいて、登録漏れや二重登録の現状を調査することの必要性が示された。

【考察と結論】今後、日本が結核低蔓延化に向かう中、結核菌遺伝子型別情報の共有化および登録漏れ・二重登録調査の検討が必要と考えられた。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]

6. 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②情報収集項目 / Comparison of tuberculosis surveillance systems in low-incidence countries ①Reporting data items

【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】結核低蔓延国における結核患者サーベイランス、特にその情報項目について比較検討し、今後の日本におけるサーベイランスのあり方を議論する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。更に、インターネット上で公開されている対象国の結核患者サーベイランスに関連する資料を補足的に収集した。本研究では、情報項目に関する分析結果について記載する。調査票の回答結果から、国レベルで収集している情報項目について、調査者1名(泉)が大分類および小分類に類型化し、他2名(内村、大角)が分類の妥当性を検討・修正し、その特徴をまとめた。

【結果】調査対象国は36～43項目の情報を収集し

ていた。日本以外の対象国では、結核の社会的リスク要因や、外国人結核患者の詳細な情報などを収集していた。治療成績は概ね共通していたが、英国と米国では、治癒と治療失敗が設定されていなかった。日本のみ自動アルゴリズムによる成績判定を行っていた。また、日本以外では、結核菌遺伝子型情報、潜在性結核感染症患者情報、および接触者健診に関する情報を収集していた。

【考察と結論】わが国の結核患者サーベイランスへの提言として、結核の社会的リスク因子に関する情報項目の精査、結核菌遺伝子情報の追加、保健所の担当者による治療成績判定への変更、潜在性結核感染症患者情報を含めた接触者健診実施状況の情報収集と評価、等が考えられた。

[泉 清彦、内村和広、大角晃弘]

7. 結核発生動向調査(結核登録者情報調査)の精度を向上するための研究:人口動態統計からの比較より / Estimating under-reporting of tuberculosis cases in national surveillance system in Japan: comparing surveillance data and vital statistics

[Objectives] Surveillance of tuberculosis (TB) disease is essential for TB prevention and control. Evaluating the performance of TB surveillance is important even in the countries where effective TB surveillance already exists. Although inventory studies, e.g. capture-recapture studies, are recommended to investigate under-reporting of TB cases, the nationwide studies have not been conducted because of the limitation of access to the individual record in other databases in Japan. Objective of this study is to estimate under-reporting of TB cases in surveillance in Japan by using the simple method.

[Methods] TB death was estimated according to the following equation:

$$D = N \beta_1 + M \beta_2$$

Where D denotes number of TB deaths, N denotes number of notified cases in surveillance, M denotes number of not notified cases, β_1 and β_2 denote case fatality rates notified and not notified, respectively. Case fatality rates of notified patients after one year from the notification until after eight years were calculated by death information in TB surveillance. We assumed that most of the not notified cases were not treated, case fatality rate of not notified was assumed to 0.43 (range 0.28-0.53). Using the number of TB deaths in vital statistics, the number of not notified cases was calculated in 2012, 2013 and 2014. The under-reporting rate was estimated by average of these 3 years.

[Results] Case fatality rate after 8 years was 6%, and 80% of TB death occurred in the first year. The number of TB

death in vital statistics, estimated TB death notified and not notified and estimated under-reporting. Under-reporting rate was estimated to 6.3% (5.1% - 9.3%).

[Discussion and conclusion] There were substantial differences of TB death between TB surveillance and vital statistics. These differences suggested the under-reporting of notification after death in TB surveillance.

[Uchimura K]

8. わが国の結核サーベイランスシステムのあり方を検討するための研究 / Revising tuberculosis surveillance system in Japan: data collection of contact investigation and definition of treatment outcome

【目的】わが国における結核サーベイランスシステムのあり方を検討し、今後の同システム構築のための基礎資料を提供する。

【方法】(1)保健所における接触者健診の実施状況評価のための指標策定のために、保健所における接触者健診実施状況の実態調査を行う。

(2)次期結核サーベイランスシステムの改訂内容についてまとめて、関係機関に提案する。

【結果】(1)保健所の協力のもと接触者健診の実施状況の実態を調査した結果、接触者健診の評価や量的指標値を現場保健所において実施する上での課題や問題点として、保健所での接触者健診管理のための台帳が標準化されておらず、機能的な管理のための電子化や管理アプリケーションが整備されていないことがわかった。調査した7保健所においてデータベース管理をしている保健所は3保健所、Excelシートへの入力1、紙ベースが3保健所であった。接触者健診管理のためのシステムを先進的に取り組んでいる保健所での事例をもとに、調査収集項目の選定を行ない、台帳管理システムの開発のための仕様を固めている。必須となる機能は、初発患者の結核サーベイランスデータからのインポート、6時点での接触者の健診結果（直後、2ヶ月後、6ヶ月後、1年後、1年6ヶ月後、2年後）、初発患者情報とのリンク集団感染ではグループ作成機能から管理、出力機能（名簿出し、健診結果）があげられた。

(2)治療成績の保健所入力移行に際し、治療成績の判定のための定義を検討した。定義についてはWHO患者定義（2013年の改定版）を基本としたが、特に日本の登録制度を考慮したものととして、治療失敗の定義を「治療開始から5ヶ月目以降に採取された検体で培養陽性が確認され、その後抗結核薬を使用した治療が適用できず治療を中止している場合」とした。治療中断には、治療非開始者も含めることとした。また、多剤耐性結核の治療失敗には「治療を中

止した場合。または、国のMDR治療基準から少なくとも抗結核薬2剤以上の変更が必要となった場合とした。

【考察及び結論】接触者健診台帳の標準化は、保健所の登録患者の規模などで必要とされる機能に差が生じる。このため、必要機能のアドオン化等も検討対象とする必要がある。治療成績の定義については、さらに検討を深めていき、円滑なシステム移行を目指すことが必要である。

[内村和広、大角晃弘、泉清彦、河津里沙、浦川美奈子、末永麻由美、加藤誠也]

9. 刑事施設における結核対策に関する研究① / Research on TB and TB control among prisoners in Japan①

【目的】刑事施設における結核患者の特徴及び治療成績を後ろ向きに調査した。

【方法】関東圏にある刑事施設において2009年～2014年の間に結核の治療を受けた者を対象とし、診療録から情報を収集、解析した。

【結果】結核の治療を受けた者は49人、うち肺結核患者が46人、結核性胸膜炎が4人、リンパ節結核が1人であった。69.4% (n=34) が男性、95.9% (n=47) が日本国籍で、平均年齢は49.5 (SD 14.6) であった。患者の社会的な属性として、(1)犯時の居住形態に関しては44.9%が本人若しくは家族名義の自宅か社宅であったが42.9%が路上生活以外の住所不定であった。(2)犯時の就業状態に関しては83.7%が無職であった。(3)入所前の喫煙歴に関しては59.2%が喫煙歴ありであった。臨床像としては肺結核患者46人中、80.0%が初回治療、68.9%が喀痰塗抹陽性、68.9%が培養陽性であった。20.0%が学会分類I型若しくはII型であった。17.8%が糖尿病を合併していた。その他に35.6%が薬物依存、24.4%が精神疾患を合併していた。多剤耐性結核はいなかったが、37.8%が感受性試験結果不明であった。また観察期間を刑事施設入所日から結核の発病までとし、カプラン・マイヤー法による生存分析を行った。その結果、患者の約半数が入所後約4か月で診断に至っていることがわかった。

【考察と結論】刑事施設における結核患者は若年層により集中する傾向にあった。刑事施設における結核患者は一般受刑者と比較して犯時に無職、住所不定、また基礎疾患として糖尿病、悪性腫瘍、薬物中毒、精神疾患を有している割合が有意に高かった。刑事施設被収容者の中でも特にハイリスク者を中心とした健診の強化の必要性が示唆された。また、刑事施設における結核患者の約半数が、入所後約4か

月で診断に至っていた。入所前の感染が示唆され、入所時健診の強化が必要と思われた。

[河津里沙、内村和広、石川信克、小林 誠 (多摩少年院)]

10. 刑事施設における結核対策に関する研究②／ Research on TB and TB control among prisoners in Japan②

【目的】2014年に作成した「刑事施設の結核対策の手引き」に関する活用状況調査から浮上した課題を整理し、刑事施設の結核対策の向上に資する資料を作成した。

【方法】刑事施設の結核対策上の様々な課題について、保健所、刑事施設、厚生労働省、法務省関係者によるワークショップを開催した。

【結果】「積極的疫学調査及び患者面接における連携」「治療途中の患者支援・情報共有」「治療途中患者に対する出所時の連携・出所後の支援」「潜在性結核感染症への対応」「刑事施設職員に対する研修」について、関係者で協議した。

【考察と結論】今後の共同取組みについて合意することができた。また今後の方向について刑事施設向けの結核対策の手引き作成、結核診査協議会の活用など幾つかの取り組み案を提示し、関連資料を作成した。またこれらの資料を活用し、法務省矯正局による「結核発生時の対応等について(通知)」の内容作成に貢献した。

[河津里沙、内村和広、石川信克、小林 誠 (多摩少年院)]

11. 高齢者結核に関するシステマティック・レビュー ／A systematic review on TB among the elderly populations

【目的】高齢者の結核対策は本邦のみならず、人口の高齢化が進む全ての国において重要な課題である。しかし、高齢者の結核に関する研究報告は数多く存在するものの、それらは十分に整理分析されていない。今回、国内外の文献のレビューを行うことで課題の整理を行い、また本邦における研究ニーズを明らかにすることを目的としてシステマティック・レビューを行った。

【方法】PRISMA 声明に可能な限り従い、高齢者の結核に関する文献を対象にシステマティック・レビューを行った。論文収集にあたっては PubMed、Medline 及び医中誌等複数のデータベースを用い、日本語・英語キーワードとして、高齢者及び結核に関連する単語を組み合わせ、1995年以降に発表された英語及び日本語論文を検索・集計した。

【結果】キーワード検索の結果、11,465 編がヒットした。そのうち、タイトル、キーワードおよび抄録による1次スクリーニングの結果、10,764 編が除外され、さらに抄録精読による2次スクリーニングの結果、539 編が除外された。対象として残った162 編のうち解析可能であったのは138 編であった。中間解析時点で、41% (n=56) が日本語、59% (n=82) が英語論文で、対象国としてはアジア諸国が最も多く全体の70% (n=92) を占めていた。日本を対象とした報告が最多で、全体の45% (n=62) を占めていた。研究デザインとしては、79% (n=198) が観察研究であり、その内最も多かったのが横断的研究 (n=88)、次いで後ろ向きコホート研究 (n=12) であった。研究課題は、高齢者と非高齢者の結核患者における臨床像等の比較がもっと多く、次いで高齢者結核患者の臨床的特徴の記述であった。その他に、高齢者施設における結核対策や利用者の結核感染率の特定などであった。非疫学研究として、システマティック・レビュー及びメタ解析、モデルを用いた費用対効果分析などが見られた。

【考察と結論】高齢者結核対策の先進国とも言える日本からの報告が最も多かったが、エビデンスのレベルが低いとされる観察研究が主であった。科学的根拠に基づく高齢者結核対策に資する研究の必要性が示唆された。

[河津里沙、泉 清彦、島村珠江、大角晃弘、内村和広]

12. 結核登録者情報システムからみた糖尿病合併肺結核症の検討／Analysis of Japan TB surveillance data – diabetes among pulmonary TB patients

【目的】我が国において肺結核患者における糖尿病合併症の頻度に関し、結核登録者情報システムを用いて経年的及び全国的な傾向を検討した。

【方法】結核登録者情報システムに登録された肺結核患者のうち糖尿病「あり」として登録された者を、「糖尿病合併肺結核」と定義した。糖尿病合併肺結核の経年傾向、肺結核病変の性状、治療成績、受診の遅れに関して男女別、年齢階層別、また糖尿病非合併肺結核患者と比較し、関連文献のレビューと併せて検討した。

【結果】2007年～2014年の累積新登録肺結核患者141,598人中「糖尿病あり」は全体の13.7%で、高齢者女性における合併割合が目立った。「糖尿病なし」の肺結核患者と比較すると、「糖尿病あり」の者の方が「有症状受診」・「他疾患入院中」・「他疾患通院中」で発見される割合が有意に高かった ($p<0.001$)。しかし、同期間の経年傾向を見てみると、「有症状受診」

で発見される割合は顕著な減少を示しており、一方で「他疾患入院中」・「他疾患通院中」に、健診で発見される割合が有意に増加していた。2007年～2014年の累積新登録肺結核患者中、「糖尿病あり」の19,350人のうち、I型が2.6% (504人)、II型が41.2% (7,973人)、III型が51.2% (9,900人)であった。「糖尿病なし」と比較すると、「糖尿病あり」の者の方が空洞を有するI型及びII型の割合が有意に高く ($p<0.001$)、重症化していた。また発見の遅れの有無を調整した後も「糖尿病あり」における空洞形成の割合は、有意に高かった (aOR 1.65、95%CI 1.58–1.72)。年齢階層を調整した後も糖尿病合併は肺結核の治療成績において死亡、失敗及び12か月を超える治療の関連因子であった。

【考察と結論】結核登録者情報システムにおける「糖尿病あり」は、必ずしも臨床診断に基づいた事例ではないため、正確な糖尿病合併肺結核患者数を表しているとは言えない。しかし、本稿は本邦における全体像とその傾向を知る上での貴重な資料の一つとなった。

[河津里沙、内村和広、泉 清彦、大角晃弘]

13. 結核登録者情報システムからみた外国生まれ患者の検討／Analysis of Japan TB surveillance data – foreign-born TB patients

【目的】我が国における外国生まれ結核患者に関し、結核登録者情報システムを用いて経年的及び全国的な傾向と特徴を検討した。

【方法】2007年～2014年に結核登録者情報システムに登録された外国生まれ結核患者について、男女及び年齢階層別の経年傾向、出生国、職業、また、発見方法、治療成績等を日本生まれ患者と比較し、検討した。

【結果】外国生まれ結核患者数は増加傾向にある。特に20～29歳では増加が顕著であり、2014年には新登録結核患者中の外国生まれの割合は44.1%であった。出生国に関しては入国時期が5年以上前の外国生まれ患者ではフィリピンが最も多く (全体の31.6%)、5年未満では中国が最も多かった (32.7%)。また近年ではネパール及びベトナムが増加傾向にあった。常勤雇用者に次いで高校生上の学生が多く、また増加傾向にあった。日本生まれと比較して、外国生まれの学生の方が定期健診で発見される割合が有意に高かったが (37.1% vs 47.5%, $p<0.05$)、その割合は減少傾向にあった。一方で外国生まれの常勤雇用者が定期健診で発見される割合は増加傾向にあった。年齢調整後治療成績に関しては、日本生まれと比較して外国生まれ結核患者は治療成功と12か

月を超える治療が有意に低く、転出と不明が有意に高かった。

【考察と結論】外国生まれ結核患者の中でも特にハイリスクであるサブ集団が示唆された。また職業、国籍などによっても健診や服薬支援に関するニーズが異なることが考えられ、言葉や文化の壁に対応したきめ細やかな介入の必要性が示唆された。

[河津里沙、内村和広、泉 清彦、大角晃弘]

14. 結核登録者情報システムからみた生活困窮者における結核の検討／Analysis of Japan TB surveillance data- TB among the socially vulnerable population

【目的】社会的弱者における結核の動向と特徴に関し、結核登録者情報システムを用いて経年的及び全国的な傾向と特徴を検討した。

【方法】「生活困窮者」を結核登録者情報システムで収集している変数を用いて次の3通りに定義した。生活困窮者①：全年齢、ホームレス歴ありの者、生活困窮者②：20～59歳、職業が無職若しくは臨時雇い・日雇いの者、生活困窮者③：20～59歳、保険の種類が生活保護を受給若しくは申請している者。これらについて2012～2015年の傾向と治療成績に関して検討した。

【結果】生活困窮者① (ホームレス歴あり) の結核患者の数及びその割合は顕著な減少傾向にあり、2012年の339人 (新登録結核患者中1.5%) から2015年には172人であった (0.88%)。生活困窮者②は生活困窮者①と比較すると、ホームレス歴の有無にかかわらず無職または臨時日雇いの活動性結核患者数の減少は鈍化しており、2015年にはその数は1,172人 (うちホームレス歴がある者が58人、ない者が1,114人) であった。生活困窮者③ (20～59歳、生活保護申請中若しくは受給中の者) の活動性結核患者数の数は、2012年から2013年にかけて大きく減少したものの、その後はほぼ横ばいであり、2015年の患者数は341人 (うちホームレス歴がある者が52人、ない者が289人) であった。また、生活困窮者②と同様、20～59歳で生活保護受給者若しくは申請中の患者のうち、8割以上はホームレス歴がない者であった。生活困窮者①は、高齢者も含まれるため死亡の割合が高く、治療成功 (治癒及び完了) の割合は最も低かった。その一方で、生活困窮者①と②とは、転出の割合が高かった。ホームレス歴、無職・日雇いや生活保護の受給・申請の有無に加え、その他の要因の影響を検討する目的で、治療成功 (治癒及び完了) に対してロジスティック回帰分析を行った結果、高齢、無職・日雇い、ホームレス歴あり、再治療歴あり、空洞あり、喀痰塗抹陽性、多剤耐性結核

が治療成功を阻害する要因であった。

【考察と結論】生活困窮者は多様化しており、これまで「ハイリスク者」として注目されていた「ホームレス」の結核患者数が顕著に減少している一方で、ホームレス経験はないが無職や日雇いの者、生活保護を受給している者など、不安定な生活をしている者が数多く存在し、また、彼らにおける減少のペースは鈍化している。結核が社会・経済的な支援がより一層と届きにくい人々に偏在していることが伺われる。LTBI 患者に関しては、ホームレス歴ありの者に比較して、ない者が圧倒的に多く、ホームレス、すなわち安定した住居を持たない者に対する接触者健診と LTBI 治療の実施の難しさが示された。ロジスティック回帰分析において、ホームレス歴ありや無職・日雇いはその他の要因を調整した後も治療成功の阻害要因であった。日本版 21 世紀型 DOTS 戦略において、ホームレス歴ありの者は退院後も DOTS タイプ A となるが、ホームレス歴が必ずしもない、無職・日雇いの者も治療脱落のリスクが同様に高いことを念頭に入れ、支援する必要があることが示された。

[河津里沙、内村和広]

15. 外国生まれ入国者における結核患者数及び入国前健診の発見率の推定／Estimation of the prevalence of TB and yield of pre-entry TB screening among foreign-born entrants to Japan

【目的】外国人結核対策の一環としての入国前健診の有用性を検討した。

【方法】対象国を 2015 年における日本への中長期滞在目的 (3 か月以上) の新規入国者 (= 査証申請者) の 1% 以上を占める計 16 か国とし、WHO Global Report、出入国管理統計、在留外国人統計、結核登録者情報システムからのデータを用いて本邦において、新規入国者における活動性結核患者数、及び入国前健診 (査証申請者に対し、母国において査証申請時に結核健診の義務付け) を導入した際の患者発見率、を推定した。

【結果】2015 年に 3 か月以上の滞在目的で日本に入国した外国人入国者数は 2,282,524 人、うち新規入国者は 391,160 人であった。対象国となった 16 か月からの新規入国者は 328,791 における結核患者数は 492 人、うち入国前健診で発見される患者数は 276 人と推定された。人口 10 万対の患者発見率は 83.9 であったが、対象を定住目的の査証申請者に絞った場合、発見率は 134.5 であった。一方で結核の発病リスクが他の査証申請者よりも高いと思われた留学及び技能実習の査証申請者の発見率は人口 10 万対

74.9 であった。

【考察と結論】対象を定住目的の査証申請者に絞ったシナリオは既に入国前健診を導入している諸外国 (オーストラリア、イギリス等) の発見率と同等であった。その一方で、日本への入国者の多くが再入国者であること、また入国から 5 年以上経過している外国生まれ結核患者も少なくないことから、潜在性結核感染症対策、及び入国後の対策の強化と合わせて検討を進める必要がある。

[河津里沙、内村和広、泉 清彦、大角晃弘、加藤誠也]

16. 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】2020 年までの結核低蔓延化を目指すにあたり、対策の加速が必要であるか、必要であれば、どの程度の加速が必要かを示すため、現在の状況・条件のもとでの患者発生動向の基礎となる数値を推定する。さらに、長期的な動向を予測することで、低蔓延化から制圧期 (罹患率 100 万対 1) への移行時期を予測し、外国人結核患者数の影響度を予測する。

【方法】構築した、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対し、以下の 2 点を追加したモデルを開発し、将来予測を行なった。(1) 外国人結核発生動向のシナリオ別分析。(2) 結核再感染・重感染を考慮したモデル。(1)については、外国人結核発生が年間 10% 減から 5% 増までのシナリオを分析した。

【結果】(1)外国人結核の発生が長期的な国内結核発生動向に大きく影響を及ぼした。ただし、その影響が顕著となるのは 2030 年以降で、外国人結核 5% 増のシナリオにおいても、2030 年までは、国内の全体における結核罹患率は減少したが、その後増加となった。1% 増のシナリオでは、2060 年までは、全体における結核罹患率は減少し、その後増加に転じた。外国人結核減少シナリオでは、1% 減と 3% 減では、国内の全体における結核罹患率の推移に差がみられたが、3%、5%、10% 減では、大きな差とはならなかった。これらの結果から、外国人結核の動向は数十年後の罹患率増減に影響を及ぼすこと、したがって現在の減少傾向でのみの判断では不十分であること、さらに外国人結核 3% 以上の減少目標が、国内の全体における結核罹患率減少には望ましいことがわかった。(2)については、現在の低感染危険率のもとでは、結核再感染・重感染の影響は少なく、全体でも

150 人未満の発生と推定された。さらに、影響が及ぶ年齢層も、主に 90 歳以上である結果となった。この 90 歳以上では、2030 年前後まで 100 名程度の結核再感染・重感染が発生と推定された。

【考察と結論】2020 年までの結核低蔓延化を目指すには、現在の減少に 2~3% の上積みが必要となるが、これは主に日本人の発生、特に高齢層の減少が鍵となる。しかし、結核制圧もしくはプレ制圧（罹患率 100 万対 10）に向けては、外国人結核の動向の影響が大きい。外国人結核の動向は、国による労働政策、移民政策など外部要因に帰するところが大きい、その上でアジア諸国の結核制圧が日本の結核制圧に向けた根本対策となると考えられる。

[内村和広、泉 清彦、石川信克]

17. 地域の社会人口データを事前情報として用いた小地域の結核疫学指標推定の研究 / Estimating tuberculosis notification rate in small population area by Bayesian method using socio-demographic data as prior information

【目的】小地域における結核対策のための結核疫学指標値の推定精度を向上させる

【方法】小規模地域においても安定した疫学指標値の推定が可能となるよう、地理的近接性に加えて社会人口的な結核罹患要因を事前情報として用いたベイズ統計手法による解決を行なった。本年度は、社会人口的な結核罹患因子として、過去の蔓延状況と都市化要因をベイズ推定のモデルに組み込んだモデルの分析を進めた。結核罹患患者の発生モデルは二項分布型を用い、線形予測子の部分は $z_i = \alpha_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \beta_{12} x_{1i} x_{2i} + b_i$ となる。 α_0 は地理的近接性要因で分析対象小地域を含む拡大地域での平均罹患率、 x_1 が過去の蔓延状況の要因、 x_2 が都市化要因の有無をそれぞれ表わす変数で、1、0 値を取る。 x_{12} は相互作用項で、 β_1 、 β_1 、 β_{12} はそれぞれの係数をあらわす。過去の蔓延状況は 1989 年~1991 年の罹患率平均とし、都市化要因として 2014 年の人口密度、外国人人口割合、昼間時間帯における他市区町村からの人口移動率を用い、全国値平均より高値を 1、低値を 0 とした。

【結果】対象として北海道と東京都の保健所を小地域単位として分析を行なった。北海道の 28 保健所での分析では、人口規模 10 万人以下の保健所での発生率に年次のばらつきが大きくみられ、平均で罹患率 5~30 に分布したが、ベイズ推定後は罹患率 8~15 に安定した分布となった。この安定化は人口 20 万人以下で顕著な結果を得られた。東京都の 31 保健所の分析では、調整前の平均で罹患率 10~50 に分布して

いた。これを地理的近接性のみでベイズ推定による調整を行なうと 10~30 程度に分布のばらつきは押えられた。しかし、新宿区、台東区の 2 保健所は東京都内でも特に罹患率が 40~50 と高い状態が恒常的に続く保健所であり、この調整は過剰であるとみられた。一方、蔓延状況の要因と都市化要因を加えたモデルによるベイズ調整ではこの 2 保健所は 35~40 程度の調整となった。

【考察及び結論】母数となる人口規模の小さい地域での罹患率のばらつきが、地理的近接性によるベイズ推定により安定した値となることを示した。しかし、地理的近接性による要因のみの調整では過剰な調整がなされる可能性があり、特に社会的要因で罹患率が極端に高い地域に対しては、都市化要因による調整も加味することで、より精度の高い調整が可能であることを示した。

[内村和広、河津里沙]

18. 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】国内の結核患者の発生は低蔓延化を見据える状況となったが、一方で患者発生が感染・発病に関してリスクを持つ特定グループに集中していく傾向がみられ、特に都市部への患者の偏りが顕著である。これに伴い、結核対策も全国一律の対応から、自地域で発生する結核患者の特徴にあったものに移行していく必要がある。本研究は、地域別の結核患者の罹患構造を類型化し、国内の結核発生の構造を明かにすることを目的とする。

【方法】結核罹患構造と地域類型化の分析を行なうため、構造方程式モデル分析を行なった。前年の分析結果を踏まえ、より日本の罹患構造を鮮明化するために、(i)結核高蔓延時代の状況が現在に及ぼす影響、(ii)都市化が及ぼす影響に特化したモデル構築を行なった。分析は、2000 年と 2010 年の 47 都道府県別登録率について、全年齢および 65 歳未満と 65 歳以上の登録率とに分けて分析した。説明変数として上記 (i)、(ii)を潜在変数として設定した。(i)については昭和 10 年の結核死亡率、昭和 40 年と 50 年の結核登録率を観測変数とし、(ii)は人口集中地区割合、人口密度、外国人割合、失業率、生保率、ホームレス数、高齢化率、高齢者独居率、他市への通勤率とした。

【結果】都市化の影響因子は 65 歳未満の層に影響が大きく、2000 年が 0.83(標準化負荷量、以下同)、2010 年が 0.89 であった。65 歳以上へはそれぞれ 0.41 と 0.45 であった。結核高蔓延時代の影響は 65 歳未満の層での減少が大きく 0.38 から 0.26 となった。都

市化要因と結核高蔓延時代の影響因子に対する得点を47都道府県別に推定し、平面プロットにより類型化を行なった。結核高蔓延時代の影響と都市化要因がともに高い群に近畿の府県および福岡、愛知、沖縄が類別された。結核高蔓延時代の影響は低い群に都市化要因が高い群に東京および首都圏各県が類別された。結核高蔓延時代の影響は高い群に都市化要因が低い群に比較的登録率が高い群が西日本の各県を中心に類別された。結核高蔓延時代の影響と都市化要因がともに低い群に東日本の低登録率各県を主に類別された。

【考察及び結論】国内の結核罹患構造として大きく過去の蔓延の影響の大きい地域と、現在の都市化に関する要因の大きい地域とに類型化され、対策の重点化に向けたデータとなると考える。また、因子得点の経時的プロットにより都市化要因の影響の進行などを把握することが可能となり、一歩先の対策立案の一助になると考える。

[内村和広]

19. 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。(1)同地区における接触者健診の実施状況と課題とを明らかにすること。(2)同地区における薬剤耐性疑い結核患者のスクリーニングから治療開始までに至る過程に関する状況と課題とを明らかにすること。

【方法】(1)同地区における保健所とNGOによる家族内接触者健診の実施状況について、2012年の接触者健診管理台帳から情報を収集する。関係者による自由討論を行う。(2)「薬剤耐性疑い結核患者台帳」を導入し、2012年10月から1年間で得られる情報から、薬剤耐性結核患者の診断から治療に至る過程について記載する。

【結果】(1)トンド地区の保健所による接触者健診実施率が、NGOによるそれよりも低かった(54.5% vs. 96.8%)。また、潜在性結核感染症と診断されてisoniazid内服が開始される接触者の率は、同地区の保健所全体で13.2%、NGO全体で26.8%であった。接触者健診対象者中の結核患者発見率も同様の傾向を認めた(4.8% vs. 8.0%)。(2)薬剤耐性疑い結核患者で多剤耐性結核診断センターに紹介されたうち、

90%が多剤耐性結核のスクリーニングを受け、約1割がスクリーニングを受けなかった。喀痰塗抹検査結果が得られた日と患者がその結果を受ける日の間の日数は、保健所よりもNGOの方が少なかった($p=0.01$)。

【考察と結論】フィリピン・マニラ首都圏の経済的困難層が多く居住する地域での結核接触者健診は、特に、保健所における活動において改善する余地があることが明らかとなった。抗結核薬耐性疑い結核患者の紹介状況についても、確実に紹介先に到達するためのメカニズムが必要と考えられた。

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

20. ラオス及びベトナムの放射線技師を対象とする胸部X線写真撮影精度管理研修の有用性に関する検討 / The effectiveness of a training course on quality chest radiography in Lao PDR and in Vietnam

【目的】ラオス及びベトナムの放射線技師を対象とする胸部X線写真撮影精度管理研修の有用性について明らかにすること。

【方法】2013年にラオスで、2015年にベトナムで実施した各胸部X線写真撮影精度管理研修に参加した研修生が、研修前後で撮影した胸部X線写真について、TBCTAのハンドブックによる6つの評価指標を用いてスコアをつけ、研修前後でそれぞれの国毎に比較検討した。胸部X線写真の評価は、研究担当者2人がそれぞれ独立して実施した。

【結果】ラオスでは、17人の放射線技師から提出された計204枚の胸部X線写真、ベトナムでは、21人の放射線技師から提出された計252枚の胸部X線写真について、研究担当者が評価スコアをつけた。ラオスで撮影された胸部X線写真では、contrast($P=0.005$)、sharpness($P=0.004$)、及び6つの評価指標合計値($P=0.009$)において、本研修が有効であったことが示された。また、ベトナムで撮影された胸部X線写真では、patient positioning($P=0.005$)、density($P=0.01$)、contrast($P=0.01$)及び6つの評価指標合計値($P=0.04$)において、本研修が有効であったことが示された。

【考察と結論】放射線技師を対象とするTBCTAハンドブックによる研修は、胸部X線写真の質の向上に有効であったことが示された。

[大角晃弘、大菅克典(WHO西太平洋事務局カンボジア事務所)、M Mercader (Gat Andres Bonifacio Memorial Hospital)、伊達卓二(保健医療経営大学)]

21. 日本からフィリピンへのフィリピン結核患者紹介事例の検討 / A descriptive pathway analysis of Filipino tuberculosis patients who returned to the home country from Japan

【目的】日本国内で診断された外国人結核患者が、帰国後も、現地で確実に結核治療を継続する体制を確立するための基礎資料を提供する。

【方法】フィリピン人で結核治療中に帰国した事例について、その紹介状況を記述する。対象は、2009年11月から2015年11月に、帰国後も結核治療を継続するために、結核研究所に紹介されたフィリピン人結核患者18人（男性12人、女性6人）。結核研究所から電子メールにて、現地非営利団体RIT/JATA Philippines, Inc. (RJPI)職員に、結核患者に関する医療情報を提供する。

【結果】RJPI職員が最初に日本から連絡を受けた日からRJPI職員が最初に紹介先関係者と連絡を取るまでの日数の中央値は1.5日、紹介患者がフィリピンに帰国した日から医療機関を受診するまでの日数の中央値は13日であった。18人中帰国後に結核の治療を継続したのは13人で、そのうち10人が治療を完了していた。

【考察と結論】日本で結核治療中の患者が、確実に、かつ適切な治療を帰国後も継続して受けるための体制の構築が必要と考えられた。

[大角晃弘、Auwie Querri (RIT/JATA Philippines, Inc.)、太田正樹、永田容子]

22. 『結核看護システム』の活用に関する研究(1) / The utility of “Tuberculosis Nursing System” (1)

【目的】リスクアセスメント票から、「薬剤耐性」、「副作用」、「合併症」の項目別にみた治療成績について、リスクアセスメント票の活用法について報告する。

【方法】『結核看護システム』試行する13県39保健所の、平成19年～27年の結核新登録患者6,473人について分析した。

【結果】薬剤耐性；薬剤耐性コード別にコホート観察をみると、多剤耐性（INH・RFP両剤耐性）は32人で、コホート観察は、成功（65.6%）、死亡（15.6%）、失敗（15.6%）、中断（0%）、不明（3.1%）であった。それ以外何らかの耐性ありは526人で、成功（81.0%）、死亡（14.1%）、失敗（3.4%）、中断（0.6%）、不明（1.0%）であった。HRSEすべてに感受性は4,011人で、成功（78.1%）、死亡（17.9%）、失敗（1.7%）、中断（0.8%）、不明（1.5%）であった。薬剤感受性検査未実施・不明は1,904人で、成功（71.4%）、死亡（22.5%）、失敗（0.2%）、中断（1.8%）、不明（4.1%）

であった。治療失敗でみると、多剤耐性、それ以外何らかの耐性ありの順に、高い割合であった。副作用は、月毎の入力で、肝機能障害・関節痛など11項目のうち、該当する項目がある場合は複数選択可となっている。副作用として多かったのは、関節痛、しびれ、食欲不振、皮疹（限局）の順であった。リスク要因として何らかの薬剤副作用に該当したのは1,845人（28.5%）であった。これらの者のコホート観察は治療成功95.9%、死亡8.7%、治療失敗0.8%、脱落中断0.2%、不明0%であった。副作用別にみると、食欲不振、嘔気・嘔吐、発熱、関節痛で治療成功が80%未満であった。リスクアセスメント票上、合併症については11疾患について複数選択可となっている。何らかの合併症有りは3,322人（51.3%）に達し、これらの者のコホート観察は、治療成功72.1%、死亡23.6%、治療失敗1.7%、脱落中断1.0%、不明1.5%であった。

合併症無し3,151人のうち、治療成功80.6%、死亡13.8%、治療失敗1.4%、脱落中断1.0%、不明3.2%であった。明らかに合併法ありで死亡率が高かったが、「脱落+失敗」の頻度は合併症有無とは無関係であった。合併症の有無では結核外死亡に差があった。特に、悪性腫瘍、腎障害で顕著に結核外死亡が高かった。

【考察及び結論】リスクアセスメント票の活用方法として、患者のDOTSタイプの決定の参考にすることがあるが、本来はより広く、服薬支援のための基礎資料とみるべきであると考えられた。リスク要因の中には、治療開始時の介入で改善されるものや、要因の理解が服薬支援方法の模索に有用なことがある、など様々であり、今後、国のサーベイランスシステムへのリスクアセスメント票の導入において、それぞれ項目に応じた活用方法も合わせて検討していく必要があると思われた。

[山内祐子、永田容子、森 亨]

23. 『結核看護システム』の活用に関する研究(2) / The utility of “Tuberculosis Nursing System” (2)

【目的】日本版DOTSの実施に関しては「結核に関する特定感染症予防指針の一部改正について（平成23年5月16日）」で、平成27年までに達成すべき具体的な目標値が掲げられている。事業目標として、「DOTS実施率95%以上、治療失敗・脱落率5%以下、LTBI治療完了率85%以上」とされている。『結核看護システム』の試行結果に基づき、それらの目標値の妥当性や問題点を検討した。

【方法】結核研究所保健看護学科で作成した『結核看護システム』の報告情報を使用して、指標値の結

果を算出する。治療成績の判定基準は、『結核発生动向調査システム』（平成13年～18年）の判定基準を使用している。その中で肺外結核、LTBIについては肺結核の6ヶ月時点での判定と同じ基準を適用している。DOTS実施率に関しては、その定義・算出方法を検証した。

【結果】(1)治療失敗・脱落率：平成19年から平成25年の間に「結核看護システム」を試行した13県39保健所に登録された全結核患者5,191人のうち、失敗63人(1.2%)、脱落53人(1.0%)であった。病状別にみても、病状によらず治療失敗・脱落率ともに目標値の5%以下であった。

(2)LTBI治療完了率：「結核看護システム」は、国の「結核登録者情報システム」に登録された患者情報をこのシステムに移行した上で、服薬支援に必要な項目を追加入力していく。移行されるデータはコホート検討会の関連情報が中心で、保健所によって異なる。『結核看護システム』にLTBI患者の情報を入力しているのは8県20保健所で、LTBI390人について治療完了は360人(92.3%)で達成された。

(3)DOTS実施率：①判定期間内に一度以上DOTS(直接服薬確認、あるいは面接・電話等による申告で服薬の確認をするなどを含む)を実施している対象患者の割合は、88.4%であった。②初回の「DOTSタイプ」は、入院中3,214人のうち院内DOTSあり3,093人(96.2%)、院内DOTSなし121人(3.8%)、外来治療中1,828人のうち地域DOTSあり1,746人(95.5%)、地域DOTSなし82人(4.5%)、不明110人、未入力429人となっていた。③判定期間内の上記DOTS実施率は、33%以下が27.2%、34～67%が14.3%、68～99%が10.4%、100%が48.1%であった。そのうち、判定期間の1/3以上にDOTSの情報が入力されていない患者が28.4%もあった。

[山内祐子、永田容子、森 亨]

24. 近年の日本における女性看護師・男性医師の結核感染・発病のリスクの検討／The risk of tuberculosis infection and getting tuberculosis disease among female nurses and male physicians in Japan

【目的】結核登録者情報システムのデータベースを用いて、医療従事者の結核罹患および潜在性結核感染症のリスクを一般人口と比較した。

【方法】(1)医療従事者の結核リスクに関して、国の結核登録者情報システムの2010年の新登録者データベースから、職業区分は「医師」、「看護師」について分析した。

(2)医療従事者の結核新登録者標本による補充調査として、『結核看護システム』を試行した保健所に協

力をあおぎ、2007年～2012年に登録された者のうち、職業区分が「医師」、「看護師」の者に対して、発見方法など質問紙による追加調査をした。

【結果】2010年の女性看護職の結核罹患率の相対危険度は20歳～69歳で4.86(95%信頼区間4.31～5.45)であり、1987年～1997年の2.30よりも上昇していた。相対危険度は20歳～29歳で8.84と最も高く、年齢とともに下がり50歳～59歳で3.60となるが、それでもなお有意に1よりは高い。男性医師では39歳以下の年齢でのみ有意に1より高かった。潜在性結核感染症(LTBI)で治療を指示される者の人口割合は明らかに医療従事者で高く、相対危険度は女性看護師で20歳～69歳32.7(30.5～35.0)で、20歳～29歳の62.8から60歳～69歳の11.6までの幅があった。男性医師では20歳～69歳で9.7(同7.9～11.7)、20歳～29歳の14.5から60歳～69歳5.3の幅があった。

【考察及び結論】看護職や医師の結核患者は一般人口に比して積極的患者発見方法(定期検診や接触者健診)で発見されることが多く、これは現在医療職場における職業曝露対策への努力を示すものといえる。しかしながら、医療従事者における発病やLTBIが多く、また看護職においてみられたようになお上昇している可能性があることから、その問題の動向のさらなる監視と職場における全般的な対策の強化がなお必要である。

[山内祐子、永田容子、森 亨]

25. 結核患者の喫煙習慣と予後についての研究／The effect of smoking to the prognosis of Tuberculosis patients

【目的】結核患者の治療終了後の再発に関して予後調査を行い、喫煙習慣が影響しているかを検討する。

【方法】「結核看護システム」を試行している13県39保健所の報告データから、喫煙習慣との関係について検討するために、平成22年(喫煙習慣に関する調査項目を追加)から25年に治療を開始した登録者で、治療成績が「死亡」以外の者を調査対象とし、システムを試行した保健所に依頼して、治療終了後から平成27年12月まで(観察期間は平均約4年)の状況(再発の有無)について情報を収集した。

【結果】喫煙習慣と結核再発との関連をみるため、「治療開始前喫煙状況」が不明の者及び小児を除いた2,191人を分析対象とした。結核の治療成績が「治療成功」であった2,153人の治療終了後の現在の状況は、「生存」58.2%、「再発」1.3%であった。「治療失敗」と判定された中から、その後治療終了となった12人の現在の状況は、それぞれ75%と16.7%で

あった。「脱落中断」と判定された中から、その後治療終了となった 9 人の現在の状況は、それぞれ 55.6%と 11.1%であった。「不明」と判定されたなかからその後治療終了となった 17 人の現在の状況は、それぞれ 82.4%、0%であった。

治療開始前喫煙状況が「ほぼ毎日のように吸っていた（現喫煙）」は、治療開始前喫煙状況が入力されている 2,191 人のうち、574 人（26.2%）であった。治療成績別に見ると、「治療成功」 2,153 人のうち 562 人（26.1%）、「治療失敗」12 人のうち 4 人（33.3%）、「脱落中断」9 人のうち 6 人（66.7%）、「不明」17 人のうち 2 人（11.8%）であった。結核患者の性・年齢別に治療開始時の喫煙習慣をみると、男性の現喫煙は 36.8%、昔吸っていたがやめていた前喫煙 32%、吸ったことがない非喫煙 31.2%であった。女性の現喫煙は 10.9%、前喫煙 4.9%、非喫煙 84.2%であった。年齢別でみると、男性では非喫煙の割合が 39 歳以下で多く、43.6%であった。

治療開始前喫煙習慣別に転帰をみると、再発は、現喫煙の 2.6%、前喫煙の 2%、非喫煙の 0.4%であった。再発者 30 人中、現喫煙+前喫煙が 24 人（80%）、残り 6 人（20%）が非喫煙であった。全体では、現喫煙+前喫煙が 47%なので、再発と治療開始前の喫煙習慣の間には、関連が多少あるように思われた。

【考察及び結論】観察数が小さいので、統計学的有意差を見ることはできなかったが、今後分析数を増やして、喫煙習慣の変化と再発リスクの間の関連について検討する予定である。

[山内祐子、永田容子、森 亨]

26. リファンピシンによる潜在性結核感染症治療における肝障害／Liver toxicity of rifampicin in treatment of latent tuberculosis infection

【目的】RFP（リファンピシン）単独投与による LTBI（潜在性結核感染症）治療の成績と肝障害について調査する。

【対象と方法】第一健康相談所における LTBI 治療として RFP 単独投与を受けたものの後方視的カルテ調査。

【結果】対象は 61 例で、治療完了率は 88.5%、自己中断は 3.3%、副作用による治療断念は 5 例 8.2%（5 例：3 例は皮疹、2 例は肝障害）。肝障害の 2 例中 1 例は ALP/γGTP の異常値を伴っていなかった。薬剤中止に至らない肝障害時においても著明な ALP/γGTP の異常は観察されなかった。

【考察と結論】RFP の肝毒性はイソニアジドよりも少なく、また RFP による肝障害は必ずしも ALP/γGTP の異常を伴わないものと推測される。

[伊藤邦彦]

27. イソニアジド単剤投与における重症肝障害の発生頻度とリスク因子／Frequency and risk factors of severe liver dysfunction in isoniazid mono-therapy for latent tuberculosis infection

【目的】イソニアジド（INH）による潜在性結核感染症（LTBI）治療での重症肝障害の発生頻度とリスク因子について検討する。

【対象と方法】単一医療施設で LTBI 治療として INH 単独投与を受けた者の後方視的検討。

【結果】調査対象の 20 歳以上 70 歳未満の 845 例中、Grade 3 の肝障害（AST と ALT のうちより高い値 [＝M] が 500IU/L 以上 1000IU/L 未満）は 1.9%（16/845）、Grade 4 の肝障害（M≥1000IU/L）は 1.4%（12/845）で観察された。Grade 3～4 の肝障害頻度は 40 歳以上で年齢とともに上昇する傾向を認めた。40 歳代での Grade 3 と 4 肝障害の頻度は 40 歳代でそれぞれ 2.0%（4/202）と 1.0%（2/202）、60 歳代では 2.4%（3/123）と 3.3%（4/123）であった。重症肝障害のリスク因子として、肝胆道系の異常、INH 開始前の週 5 回以上の飲酒、INH 開始前の ALP の異常高値が示唆された。

【考察と結論】40 歳以上では重症肝障害は稀ではなく、INH による LTBI 治療の適用に関しては発病リスクを考慮した慎重な選択が必要である。

[伊藤邦彦]

27. イソニアジドとリファンピシンを併用した潜在性結核感染症治療／Treatment of latent tuberculosis infection with combination of isoniazid and rifampicin

【目的】イソニアジドとリファンピシンからなる LTBI（潜在性結核感染症）治療方式を日本においても推奨すべきかどうかの議論を進めるために、臨床研究および各国のガイドラインの文献レビューを行う。

【方法】文献検索による。

【結果】23 件の non-randomized study と 10 件の randomized study をレビューした。イソニアジドとリファンピシンからなる治療（HR/多くは 3 ヶ月）では、INH 単独投与（H/多くは 6～9 ヶ月）に比べて、副作用としての肝機能障害の頻度や重症度は共に低下する傾向にあったが、副作用全般については増加する傾向にあった。治療完了率は HR のほうが H に比べて高い傾向にあった。HR の予防効果は、H と比べて少なくとも同等かやや高い傾向にあるように思われた。本調査でレビューした欧州等のガイドラインでは、すべてではないものの、多くが HR を LTBI

治療方式の一つとして推奨しており、一般的に高いエビデンスレベルを付与していた。

【結論】3HR は多くの臨床研究や randomized study で検討されており、日本においても LTBI 治療方式の一つとして導入する価値があるように思われた。

[伊藤邦彦]

業務

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

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

疫学情報センターホームページにおいて、月報からは、当該月の概況、月別変動、性・年齢分布、結核罹患率－性・年齢階級別、結核罹患率－都道府県別、政令指定都市・特別区別（再掲）、潜在性結核感染症の治療対象者（月別変動、性・年齢分布）を、年報からは、罹患率の動向（年齢階級別、経年推移）、新登録、年末時に関する情報、性・年齢階級別罹患数、治療成績などを提供している。海外の利用者向けに英語版の年報報告書も作成も行なっている。また、年齢階級別入院期間や発見方法別・職業別潜在性結核感染症などいくつかのトピックについても追加集計を行ない公開している。また、WHO へ患者数や治療成績の報告も行ない、Global Tuberculosis Report として刊行されている。

[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]

2. 厚生労働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年報の確定後、厚生労働省結核感染症課から公表される結核登録者年報の概況報告作成支援を行なっている。

[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]

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より毎年出版している日本の結核年報報告である「結核の統計」のデータの作成・提供、グラビア作成、巻末付表作成を行なっている。

[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、大角晃弘]

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

自治体・保健所の結核疫学指標のサマリである結核管理図を都道府県・政令指定都市および日本の全保健所に向け作成し、自治体への送付を行なっている。また、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。これも全国・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・提供している。

[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]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

<定期刊行物>

- 1) Izumi K, Ohkado A, Uchimura K, Murase Y, Tatsumi Y, Kayebeta A, Watanabe Y, Ishikawa N : Detection of Tuberculosis Infection Hotspots Using Activity Spaces Based Spatial Approach in an Urban Tokyo, from 2003 to 2011. PloS One. 2015 ; 18 : 10(9) : e0138831.
- 2) 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.
- 3) Kawatsu L, Izumi K, Uchimura K, Urakawa M, Ohkado A, Takahashi I : Can social network analysis assist in the prioritisation of contacts in a tuberculosis contact investigation? Int J Tuberc Lung Dis . 2015 ; 19 : 1293–1299.
- 4) Ohkado A : How can we sensibly rule out previous episodes of pulmonary tuberculosis disease? Int J Tuberc Lung Dis. 2015 ; 19 : 1412.
- 5) Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, Saitou M, Kato S : Use of the QuantiFERON®-TB Gold in Tube test for screening TB contacts and predictive value for active TB. Infect Dis (Lond). 2015 ; 47 : 542–9. doi: 10.3109/23744235.2015.1026935
- 6) Kawatsu L, Uchimura K, Izumi K, Ohkado A, Ishikawa N : Profile of tuberculosis among the foreign-born population in Japan, 2007–2014. Western Pacific Surveillance and Response (WPSAR). 2016;7(2):7–16. doi:10.5365/wpsar.

2016. 7. 1. 008.
- 7) Izumi K, Kawatsu L, Ohkado A, Uchimura K, Kato S : Evaluating the impact of health resource reconstruction on improving spatial accessibility of tuberculosis care. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016 ; 20 : 1501–1508.
 - 8) Lopez E, Yoshimatsu S, Querri A, Coprada L, Bermejo J, Paulino MR, Medina A, Garfin AMC, Ohkado A : The referral pathway of presumptive drug-resistant tuberculosis in an urban poor setting, The Philippines. *Public Health Action* . 2016 ; 6 : 237–241. <http://dx.doi.org/10.5588/pha.16.0046>.
 - 9) Coprada L, Yoshimatsu S, Querri A, Lopez E, Agujo P, Paulino MR, Medina A, Garfin AMC, Ohkado A : A review of tuberculosis contact investigations in the poor urban areas of Manila, The Philippines. *Public Health Action.* 2016 ; 6 : 220–225. <http://dx.doi.org/10.5588/pha.16.0042>.
 - 10) Izumi K, Ohkado A, Uchimura K, Kawatsu L, Suenaga M, Urakawa M, Kato S : Evaluation of tuberculosis contact investigations in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017 ; 21 : 188–195.
2. 和文発表
<定期刊行物>
- 1) 結核研究所疫学情報センター:結核年報 2013(1) 結核発生動向概況・外国生まれ結核. *結核.* 2015 ; 90 : 437–443.
 - 2) 結核研究所疫学情報センター:結核年報 2013(2) 小児結核・高齢者結核. *結核.* 2015;90:515–521.
 - 3) 結核研究所疫学情報センター:結核年報 2013(3) 患者発見・診断時病状. *結核.* 2015;90:553–559.
 - 4) 結核研究所疫学情報センター:結核年報 2013(4) 治療・治療成績. *結核.* 2015 ; 90 : 595–604.
 - 5) 河津里沙, 内村和広, 渡部裕之, 神楽岡澄, 窪田ゆか, 榎原麻里江, 石川信克:生活困窮者を対象とした啓発冊子「結核のしおり」の効果の検証. *結核.* 2015 ; 90 : 613–618.
 - 6) 大角晃弘, 吉松昌司, 内村和広, 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. *結核.* 2015;90:657–663.
 - 7) 内村和広:わが国の結核疫学とサーベイランスシステム. *日本胸部臨床.* 2015 ; 74 増刊 : S40–S44.
 - 8) 加藤誠也:呼吸器科医が知っておくべき結核疫学と対策の知識 わが国の結核対策. *日本胸部臨床.* 2015 ; 74 増刊 : S56–S60.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 石川信克:欧米に比べ多い「結核」年間約 2 万人が発病 長引くせきなら受診が必要. *産経新聞.* 2016 ; 5 月 18 日朝刊.
 - 14) 石川信克:長引く風邪、結核かも早期診断で結核防ぐ. *上毛新聞.* 2016 ; 5 月 30 日.
 - 15) 加藤誠也:日中韓結核対策ワークショップ. *複十字.* 2015 ; 365 : 15.
 - 16) 加藤誠也:潜在性結核感染症の診断と治療. *The Medical & Test Journal.* 2015 ; 8 月 21 日号.
 - 17) 結核研究所疫学情報センター:結核年報 2014(1) 結核発生動向概況・外国生まれ結核. *結核.* 2016 ; 91 : 83–90.
 - 18) 河津里沙, 内村和広, 泉 清彦, 大角晃弘:刑事施設被収容者における潜在性結核感染症に関するシステムティックレビュー. *結核.* 2016 ; 91 : 457–464.
 - 19) 結核研究所疫学情報センター:結核年報 2014(2) 小児結核・高齢者結核. *結核.* 2016 ; 91 : 481–487.
 - 20) 伊藤邦彦:リファンピシンによる潜在性結核感染症治療における肝障害. *結核.* 2016 ; 91 : 509–513.
 - 21) 結核研究所疫学情報センター:結核年報 2014(3) 患者発見・診断時病状. *結核.* 2016;91:519–525.
 - 22) 結核研究所疫学情報センター:結核年報 2014(4) 治療・治療成績. *結核.* 2016 ; 91 : 551–559.
 - 23) 阿彦忠之, 西村伸雄, 高梨信吾, 猪狩英俊, 加藤誠也, 泉 三郎, 西尾昌之, 徳永 修, 矢野修一, 迎 寛:潜在性結核感染症治療終了後の管理方法等について. *結核.* 2016 ; 91 : 593–599.
 - 24) 伊藤邦彦:イソニアジド単剤投与における重症肝障害の発生頻度とリスク因子. *結核.* 2016 ; 91 : 607–616.

- 25) 伊藤邦彦：イソニアジドとリファンピシンを併用した潜在性結核感染症治療。結核。2016；91：641-655.
- 26) 石川信克：日本の結核その現状と展望—結核制圧に向けた世界的挑戦。日本医師会雑誌。2016；145：933-934.
- 27) 石川信克：結核 低まん延化の実現に向けて。週刊医学界新聞。2016；3209：1-3.
- 28) 加藤誠也：結核。日本臨休。2016；74：2018-2022.
- 29) 河津里沙，内村和広，泉 清彦，大角晃弘，石川信克：結核登録者情報システムから見た肺結核患者における糖尿病の現状。糖尿病。2016；59：759-767.
- 30) 加藤誠也：インターフェロン γ 遊離試験の結核院内感染対策における意義と課題。日本環境感染学会。日本環境感染学会誌。2016；21：81-86.
- 31) 加藤誠也：結核の疫学。呼吸器内科。2016；29：1-6.
- 32) 加藤誠也：WHO 西太平洋事務局結核対策官会議。複十字。2016；368：8.
- 33) 大角晃弘：第41回結核サーベイランス研究会 (TSRU) に参加して—ロンドンにて開催。複十字。2016；368：9.
- 34) 加藤誠也：結核について。青淵。2016；809：18-20.
- 35) 山内祐子，永田容子，小林典子，森 亨：近年の日本における女性看護師・男性医師の結核感染・発病のリスクの検討。結核。2017；92：5-10.
- 36) 泉 清彦，河津里沙，三宅 慧，渡部ゆう，村瀬良朗，内村和広，大角晃弘：結核接触者健診における社会ネットワーク分析の活用。結核。2017；92：27-34.
- 37) 加藤誠也，太田正樹，末永麻由美，平山隆則，吉山 崇：日本におけるインターフェロン γ 遊離試験の年代別陽性率に関する検討。結核。2017；92：365-370.
- 38) 泉 清彦，内村和広，大角晃弘：わが国と結核低蔓延諸国における結核患者サーベイランスの比較検討：サーベイランスに関わる制度。結核。2017；92：371-378.
- 39) 泉 清彦，内村和広，大角晃弘：わが国と結核低蔓延諸国における結核患者サーベイランスの比較検討：情報収集項目。結核。2017；92：379-387.
- 40) 村瀬良朗，大角晃弘，渡辺ゆう，神楽岡澄，石原恵子，菅田千晶，内村和弘，前田伸司，瀧井猛将，石川信克：都市部における来日外国人と地域住民間の結核感染動態に関する分子疫学研究。結核。2017；92：431-439.
- 41) 加藤誠也：診断の際に結核の可能性を考慮してほしい。日本医事新法。2017；4841：18.

<報告書等>

- 1) 加藤誠也：研究代表者「結核の診断および治療の強化に関する革新的な手法の開発に関する研究」。加藤班。国立研究開発法人日本医療研究開発機構感染症実用化研究事業。2016年3月。
- 2) 加藤誠也：研究分担者「潜在性結核感染症治療等への介入手法」「地域における結核対策に関する研究」石川班。国立研究開発法人日本医療研究開発機構感染症実用化研究事業。2016年3月。

<単行本>

- 1) 加藤誠也：潜在性結核感染症の診断と治療。「結核医療の基準（平成28年改正）とその解説」，結核予防会，東京，2016。39-46.
- 2) 伊達卓二，大角晃弘（分担執筆）：感染症（分担執筆）。「ワークブック 国際保健・看護基礎論」，田代順子監修，堀内美由紀，岩佐真也編集，PILAR PRESS，東京，2016。211-226.

II. 学会発表・講演

1. 国際学会
 - 1) Yoshimatsu S, Coprada L, Querri A, Ohkado A : Contact investigation for Tuberculosis in socioeconomically depressed areas in Metro Manila. the Philippines. 11th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR) joint meeting with the 118th Annual Meeting of the Japan Pediatric Society (JPS) ; Osaka, April 15-18, 2015.
 - 2) Uchimura K : Decreasing the notification of tuberculosis in Japan : Age- and gender-specific trend in three decades . 40th Tuberculosis Surveillance Research Unit meeting ; Geneva, April 2015.
 - 3) Coprada L, Yoshimatsu S, Querri A, Lopez E, Agujo P, Paulino MR, Medina A, Garfin AMC, Ohkado A : A review of Tuberculosis Contact Investigation in the Urban Poor Areas in Metro Manila. the Philippines Investigation in the Urban Poor Areas in Metro Manila. the Philippines. 5th Conference of the Union Asia Pacific Region (APR) ; Sydney. August 31-September 2, 2015. PS 1 : P01.
 - 4) Izumi K. Ohkado A. Uchimura K. Kato S : Spatial accessibility to tuberculosis hospital beds in Japan. 5th Conference of the Union Asia Pacific Region

- (APR) ; Sydney. August 31–September 2, 2015. P 354.
- 5) Uchimura K, Izumi K : Effect of urbanization on tuberculosis notification rate in Japan . 5th Conference of the Union Asia Pacific Region (APR) ; Sydney. August 31–September 2, 2015.
 - 6) Kawatsu L, Izumi K, Ohkado A, Uchimura K, Ishikawa N : THE POTENTIAL OF SOCIAL NETWORK ANALYSIS IN STRENGTHENING TUBERCULOSIS CONTACT INVESTIGATION. 5th Conference of the Union Asia Pacific Region (APR) ; Sydney, August 31–September 2, 2015. P 260.
 - 7) Kato S : LTBI control in Japan . International Symposium on Tuberculosis ; Soul, November 2015.
 - 8) Yoshimatsu S, Izumi K, Kawatsu L, Uchimura K, Ohkado A : The epidemiology of childhood tuberculosis in Japan. 46th Union World Conference on Lung Health ; Cape Town, December 3–6, 2015, PC-855-04, Int J Tuberc Lung Dis. 2015 ; 19(12) suppl 2 : S225.
 - 9) Ohkado A, Sorsavanh T, Rasphone O, Vangvichit P, Mercader M, Sebert J, Osuga K, Date T : Effectiveness of a training course on quality assurance of chest radiography in Laos . 46th Union World Conference on Lung Health ; Cape Town, December 3–6, 2015. SOA-646–06, Int J Tuberc Lung Dis. 2015 ; 19(12) suppl 2 : S583.
 - 10) Ohkado A, Izumi K, Kawatsu L, Uchimura K : Age progression among notified tuberculosis patients and its implications in Japan , 46th Union World Conference on Lung Health ; Cape Town , December 3–6, 2015. 06, TB surveillance from Swaziland to Japan ; PC-747-04, Int J Tuberc Lung Dis. 2015 ; 19(12) suppl 2 : S170.
 - 11) Kawatsu L, Ohkado A, Uchimura K, Yoshimatsu S, Izumi K, Ito K : Increasing burden of tuberculosis among foreign-born populations in Japan : trend and issues. 46th Union World Conference on Lung Health ; Cape Town, December 3–6, 2015. SOA-635-06, Int J Tuberc Lung Dis. 2015 ; 19(12) suppl 2 : S578.
 - 12) Lopez E, Yoshimatsu S, Queri A, Coprada L, Bermejo J, Paulino MR, Medina A, Garfin AMC, Ohkado A : The referral pathway of Presumptive Drug Resistant Tuberculosis in the Urban Poor Areas of Metro Manila. 17th International Congress of Infectious Diseases (ICID) ; Hyderabad, March 2–5, 2016. Abst : 1035.
 - 13) Kawatsu L, Uchimura K, Izumi K, Ohkado A, Kato S : To screen or not to screen – estimating the prevalence of tuberculosis among newly arriving foreign-born persons to Japan, and the potential yield of pre-entry screening. Tuberculosis Surveillance Research Unit meeting ; London, April 2016.
 - 14) Izumi K, Ohkado A, Uchimura K, Kawatsu L, Suenaga M, Urakawa M, Kato S : Developing and assessing utility of indicators to evaluate TB contact investigation in Japan, Tuberculosis Surveillance Research Unit meeting ; London, April 2016.
 - 15) Kato S : LTBI management in Japan . Global Consultation on the Programmatic Management of Latent Tuberculosis Infection ; Soul, April 2016.
 - 16) Kato S : LTBI Management in the Senior/ Elderly population in Japan . 5th Annual TB Expert’s Meeting ; Taipei, August 2016.
 - 17) Kato S : LTBI management – experience in Japan – . TB Institutes Academic Forum 2016 ; Jeju , September 2016.
 - 18) Kato S : Tuberculosis research agenda in the context of globalization. ADC International Symposium on “Infectious diseases and Host-defense” ; Tokyo , September 2016.
 - 19) Ohkado A, Uchimura K, Izumi K, Kato S : Experiences in Japan : universal health coverage, social protection and other counter measures against TB. 47th Union World Conference on Lung Health, Workshop 14 : What brought about a 10% annual decline in TB incidence? : Lessons learnt from Japan, Western Europe, and North America ; Liverpool, October 26–29, 2016. Programme p, 53.
 - 20) Izumi K, Ohkado A, Uchimura K : Long term observation of molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in an urban area in Japan. 47th Union World Conference on Lung Health, Poster session 12 TB transmission, A-823-0015-00935 ; Liverpool, October 26–29, 2016. Int J Tuberc Lung Dis. 2016 ; 20(11) : S191.
 - 21) Kawatsu L, Kobayashi M, Uchimura K : Profile of prisoner tuberculosis patients in Japan – a cross-sectional study, 47th Union World Conference on Lung Health ; Liverpool, October 26–29, 2016.
 - 22) Izumi K, Kawatsu L, Ohkado A, Uchimura K : Potential of a combined technique of social network analysis and geographic information system in

- understanding transmission of *M. tuberculosis*, 47th Union World Conference on Lung Health, E-poster Discussion session 07, TB transmission dynamics, A-823-0015-00660 ; Liverpool, October 26–29, 2016. Liverpool. Int J Tuberc Lung Dis . 2016 ; 20(11) : S233.
- 23) Uchimura K : Estimating under-reporting of tuberculosis cases in national surveillance system in Japan : comparing surveillance data and vital statistics. 47th Union World Conference on Lung Health ; Liverpool, October 26–29, 2016.
- 24) Kato S : Estimation of Positive Rates of Interferon Gamma Release Assay by Age Group in Japan. 42nd Tuberculosis Surveillance Research Unit meeting ; Johannesburg, March 2017.
- 25) Kato S : Issue and challenge of TB control for immigrant in Japan. 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region ; Tokyo, March 22–25, 2017.
- 26) Kawatsu L, Uchimura K, Izumi K, Ohkado A : Multi-drug resistance among foreign-born pulmonary tuberculosis patients in Japan , 2007–2015 . 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease , Asia Pacific Region ; Tokyo, March 22–25, 2017. Abstract PS18 p, 90.
- 27) Date T , Ohkado A : A Possible Solution for Improving the Quality of Chest Radiography based on the Experiences in Resource Constrained settings. 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease , Asia Pacific Region ; Tokyo, March 22–25, 2017. Abstract PS66, p, 114.
- 28) Ohkado A, Diep BN, Mercader M, Hoa NB, Osuga K, Date T : Short-term effectiveness of a training course on the quality of chest radiography in Viet Nam . 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region ; Tokyo, March 22–25, 2017. Abstract PS68, p, 115.
- 29) Izumi K, Kawatsu L, Urakawa M, Shibasaki S, Watanabe R, Matsumoto N, Kojima Y, Fukai M, Amemiya F, Ohkado A : A combined use of social network analysis and geographic information system in understanding the transmission dynamics of tuberculosis in an urban setting in Japan . 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease , Asia Pacific Region ; Tokyo, March 22–25, 2017. Abstract PS85, p, 124.
- 30) Uchimura K : TB surveillance system in Japan --- its achievement and future prospects. 6th Conference of the Union Asia Pacific Region ; Tokyo, Japan, March 22–25, 2017.
- 2, 国内学会
- 1) 加藤誠也 : 結核感染をめぐる研究の進歩. 結核病学会共同シンポジウム「結核病研究の最前線」. 第 89 回日本感染症学会 ; 京都, 2015 年 4 月.
- 2) 吉松昌司, 泉 清彦, 河津里沙, 内村和広, 大角晃弘, 伊藤邦彦 : 日本の小児結核における現状とその課題. 第 109 回茨城小児科学会 ; 筑波, 2015 年 6 月.
- 3) 河津里沙, 泉 清彦, 大角晃弘, 浦川美奈子, 渡部ゆう, 神楽岡澄 : 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. 第 74 回日本公衆衛生学会総会 ; 長崎, 2015 年 11 月. (第 74 回日本公衆衛生学会総会抄録集/長崎 2015 ; 62(1) : 218, P-0104-3.)
- 4) 大角晃弘, 加藤誠也 : 全国結核患者発生動向調査情報による潜在性結核感染症登録患者数増加・減少要因の検討. 第 74 回日本公衆衛生学会総会 ; 長崎, 2015 年 11 月. (第 74 回日本公衆衛生学会総会抄録集/長崎 2015 ; 62(1) : 448, P-1202-1.)
- 5) 末永麻由美, 大角晃弘, 河津里沙, 泉 清彦, 浦川美奈子, 加藤誠也 : 結核接触者健診実施状況調査 (A) : 半構造的面接に基づく質的評価. 第 74 回日本公衆衛生学会総会 ; 長崎, 2015 年 11 月. (第 74 回日本公衆衛生学会総会抄録集/長崎, 2015 ; 62(1) : 510, P-1602-1.)
- 6) 泉 清彦, 大角晃弘, 河津里沙, 浦川美奈子, 末永麻由美, 加藤誠也 : 結核接触者健診実施状況調査 (B) : 指標値を用いた量的評価. 第 74 回日本公衆衛生学会総会 ; 長崎, 2015 年 11 月. (第 74 回日本公衆衛生学会総会抄録集/長崎 2015 ; 62(1) : 448, P-1602-2.)
- 7) 加藤誠也 : 結核施設内感染対策. シンポジウム 23 結核感染対策再考. 第 31 回日本環境感染学会総会学術集会 ; 京都, 2016 年 2 月.
- 8) 加藤誠也 : 潜在性結核感染症治療指針. 第 60 回日本リウマチ学会 ; 横浜, 2016 年 4 月.
- 9) 加藤誠也 : インターフェロン γ 遊離試験の診断特性. シンポジウム IGRA の有用性. 第 91 回日本結核病学会 ; 金沢, 2016 年 5 月.
- 10) 河津里沙, 内村和広, 小林 誠 : 刑事施設にお

ける結核の特徴. 第 91 回日本結核病学会; 金沢, 2016 年 5 月.

- 11) 河津里沙, 泉 清彦: 高齢者結核に関するシステムティック・レビュー〜高齢及び非高齢者における症状と合併症について〜, 第 91 回日本結核病学会; 金沢, 2016 年 5 月.
- 12) 泉 清彦, 大角晃弘, 内村和広, 河津里沙, 加藤誠也: 地理情報システムを用いた結核稼働病床の需給バランスの検討 (第 2 報). 第 91 回日本結核病学会; 金沢, 2016 年 5 月.
- 13) 泉 清彦, 大角晃弘, 河津里沙, 内村和広, 渡部ゆう, 三宅 慧: 結核集団感染事例における疫学調査情報の検討: 社会ネットワーク分析の観点から. 第 91 回日本結核病学会; 金沢, 2016 年 5 月.
- 14) 内村和広: 都市化要因と過去の蔓延状況による結核罹患構造の地域別類型化. 第 91 回日本結核病学会; 金沢, 2016 年 5 月.
- 15) 小嶋洋子, 松本直子, 渡邊礼子, 深井美幸, 雨宮文明, 泉 清彦, 河津里沙, 大角晃弘, 浦川美奈子, 淀谷雄亮, 岡部信彦: 結核伝播状況の解明における社会ネットワーク分析の応用 (中間報告). 第 75 回日本公衆衛生学会総会; 大阪, 2016 年 10 月.
- 16) 石川信克: シンポジウム講演 糖尿病と結核. 第 31 回日本糖尿病合併症学会; 仙台, 2016 年 10 月.
- 17) 加藤誠也: 最新の結核蔓延状況と対策の課題. 第 12 回 BCG 接種セミナー; 東京, 2017 年 1 月.
- 18) 大角晃弘, Aurora Querri: 日本からフィリピンへのフィリピン人結核患者紹介事例の検討. 全国結核対策推進会議シンポジウム 外国生まれ結核患者対策; 東京, 2017 年 3 月.
- 19) 泉 清彦, 森本耕三, 御手洗聡, 南宮 湖, 長谷川直樹, 倉島篤行, 星野仁彦: ナショナルデータベースを用いた 非結核性抗酸菌症の疫学研究, 第 92 回日本結核病学会総会; 東京, 2017 年 3 月.

2. 抗酸菌部

部 長：御手洗 聡

概 要

抗酸菌部は、細菌科、結核菌情報科及び主任研究員により構成されている。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、地方衛生研究所のネットワークである衛生微生物技術協議会の結核部門の世話役として、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（WHO）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などを行っている。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。また、抗酸菌部全体として結核菌病原体サーベイランス（薬剤耐性・分子疫学）の確立を目指して研究を行っている。

結核菌情報科は前田伸司・前科長の退職に伴い、新たに瀧井猛将科長（副部長）が2016年度から赴任している。今後、抗酸菌症の予防・診断・治療に関する細菌学的基礎研究の展開が期待される。

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】2014年8月中に参加施設に研究計画書、データ作成法指示書、多剤耐性結核菌分与依頼書、データテンプレート（CD-R）等を送付し、データの収集を依頼した。最終的に48施設（77.4%）からデータの送付を受けている。データ総数は8,681となった。データ登録のある保健所数は341となった。M/XDR-TBは11施設から124株受領した。

2015年12月1日付けで厚生労働省健康局結核感染症課より各都道府県・指定都市に対して結核登録者情報システム情報の提供について協力依頼が行われた。これを受けて、各自治体に結核登録者情報へのアクセスを可能とするIDとパスワードの提供を依頼しており、現在（2017年3月22日）までに26678.0%、266/341）の保健所からID/パスワード、データあるいは14桁の患者IDの提供を受けている。各参加施設から送付頂いたデータをそのまま解析した結果を表1に示した。

〔御手洗聡、山内祐子、近松絹代、山田博之、五十嵐ゆり子、村瀬良朗、高木明子、青野昭男〕

表 1 薬剤別検体数と耐性率 (Combination resistances)

	INH	RFP	RBT	SM	EB	TH	KM	EVM	PAS	CS	LVFX	CPFX	PZA	MDR	XDR
耐性	461	137	5	618	164	78	137	117	87	6	119	15	55	107	13
感受性	8,173	8,502	596	8,019	8,456	3,164	3,698	3,118	3,195	3,266	3,832	436	2,600	8,574	8,668
比率	0.053	0.016	0.008	0.072	0.019	0.024	0.036	0.036	0.027	0.002	0.030	0.033	0.021	0.012	0.001
療研 2007	0.038	0.012		0.062	0.014						0.034			0.007	0.001
株数	8,634	8,639	601	8,637	8,620	3,242	3,835	3,235	3,282	3,272	3,951	451	2,655	8,681	8,681

2. 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/Evaluation Standard of External Quality Assessment Programme for Drug Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* in Japanese Laboratories: Proficiency Testing in 2004–2010

【目的】抗結核薬薬剤感受性試験の外部精度評価結果を解析し、適切な評価基準を定めることを目的とした。

【方法】日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会が2004年から2010年までに実施した7回の薬剤感受性試験外部精度評価について検討した。各年度の参加施設ごとの薬剤感受性試験結果を標準判定と比較し、年度あるいは検査室毎に感度、特異度、一致率及びκ指数を算出した。

【結果】2004～2010年に耐性既知の結核菌を延べ564施設に送付し、Isoniazid (INH)、Rifampicin (RFP)、Streptomycin (SM)及びEthambutol (EB)について計25,100試験分の回答を得た。連続参加した16施設で7年間に実施した計85試験の感度はINH、RFP、SM及びEBについて各々0.999 (95% CI 0.992–1.000)、0.985 (95% CI 0.973–0.992)、0.932 (95% CI 0.912–0.948)及び0.965 (95% CI 0.947–0.977)であった。同様に特異度は各々0.998 (95% CI 0.991–1.000)、0.997 (95% CI 0.989–0.999)、0.977 (95% CI 0.962–0.986)及び0.978 (95% CI 0.966–0.986)であった。

[日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会：Correspondance 御手洗聡]

3. Xpert MTB/RIF を用いた成人肺結核患者の便からの結核菌検出 / Detection of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) in fecal specimens from adults diagnosed with pulmonary tuberculosis using the Xpert MTB/Rifampicin test.

【Background】The Xpert *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)/rifampicin (RIF) is a fully automated diagnostic

test that allows for the detection of MTB including its RIF resistance. Although the test is used for the diagnosis of tuberculosis (TB) in sputum samples worldwide, studies using fecal specimens are scarce. We therefore evaluated the efficacy of the Xpert MTB/RIF test for detection of MTB in fecal specimens obtained from adult pulmonary TB patients, confirmed by culture and/or molecular diagnostic methods.

【Methods】We conducted a retrospective case-control study to provide proof-of-concept regarding the efficacy of the Xpert MTB/RIF test using fecal samples for diagnosing pulmonary TB via detection of MTB in adult patients (≥20 years) at the Fukujji Hospital in Tokyo, Japan.

【Results】Fecal specimens were obtained from 56 active pulmonary TB patients (including 48 sputum smear positive and 8 sputum smear-negative patients), 10 non-TB patients (including 4 *Mycobacterium avium* complex infections), and 27 healthy individuals who were exposed to active pulmonary TB patients. The sensitivity of the fecal Xpert MTB/RIF was 100% (81.7%–100%) for detection of MTB in specimens from sputum smear-positive (1+ to 3+) patients, 81.0% (58.1%–94.6%) in specimens from sputum smear scanty positive patients, and 50.0% (15.7%–84.3%) in specimens from sputum smear-negative patients. Meanwhile, each of the fecal specimens from the non-TB group was negative for MTB (specificity 100%; 95% confidence interval, 86.2–100).

【Conclusions】The fecal Xpert MTB/RIF test could detect MTB in a large proportion of smear-positive pulmonary TB patients, without frequent false-positive results at a TB referral hospital in Japan.

[Kokuto H, Sasaki Y, Yoshimatsu S, Mizuno K, Yi L, Mitarai S] (複十字病院との共同研究)

4. 遠心及び磁気ビーズ集菌法による結核菌濃縮法効率に影響する因子／Factors contribute to efficiency of specimen concentration of *Mycobacterium tuberculosis* by centrifugation and magnetic beads

【Background】 A concentration of specimen is recommended for the effective recovery of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), but the bacteriological efficiency is not well evaluated. We, therefore, evaluated the factors contributing to concentration efficiency of centrifugation and bead-based technique (TB-Beads; Microsens, UK) to recover MTB by using simple *in vitro* specimens.

【Methods】 We prepared four specimens (6.5×10^3 , 8.1×10^4 , 7.9×10^5 , and 6.4×10^6 cfu/mL) of different concentrations with or without 5×10^4 of THP-1 cells (RIKEN BRC, Japan). Specimens were subjected to centrifugation at 2,000, 3,000, and 4,000 $\times g$ for 15 min, and to TB-Beads. The concentration and recovery rate were calculated to evaluate the efficiency of each method.

【Results】 The specimens containing higher number of bacteria and THP-1 cells had a tendency to yield higher concentration and recovery rate ($p = 0.001-0.083$). MTB was recovered more efficiently with THP-1 cells from 6.5×10^3 cfu/mL specimen by centrifugation ($p \leq 0.001$) than without them. We recovered 24.7–54.4% of MTB with THP-1 cells by centrifugation at 3,000 $\times g$ for 15 min, while the recovery using TB-Beads was a maximum of 12.7%.

【Conclusions】 The efficiency of centrifugation depends on the bacterial density and the co-existence of THP-1 cells. The efficiency of TB-Beads was not as high as centrifugation.

[Yoshimatsu S, Kato MT, Aono A, Chikamatsu K, Yamada Y, Mitarai S]

5. 韓国における LAMP 法を用いた喀痰検体からの結核菌検出／Detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in sputum specimens using a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay in Korea

Tuberculosis (TB), an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTC), remains one of the leading causes of death in the world. In Korea, the current prevalence of multidrug-resistant TB (MDR-TB) poses a major problem. The most common method for diagnosing TB in developing countries is sputum smear microscopy; however, the sensitivity of this test is relatively low and it usually requires well-trained laboratory staff. Cultures of MTC require up to several weeks in sophisticated facilities, such as Biosafety Level

3. Effective diagnostic techniques are necessary to control TB. In Korea, we evaluated a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay targeting the *hspX* gene (TB-*hspX*-LAMP) of MTC. For clinical evaluation, culture confirmation, smear microscopy and TB-*hspX*-LAMP were performed on 303 sputum specimens obtained from suspected TB patients in Korea. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of TB-*hspX*-LAMP were 71.1, 98.8, 91.4 and 95.1 %, respectively, compared with TB culture, which is the gold standard for diagnosis of TB. In contrast, the comparable values of smear microscopy were 24.4, 98.1, 68.8 and 88.2 %, respectively. Therefore, we concluded that TB-*hspX*-LAMP was superior to the use of smear microscopy for the detection of MTC in sputum specimens in clinical settings in Korea.

[Moon SH, Kim EJ, Tomono J, Miyamoto S, Mitarai S, Kim DW, Seki M] (韓国漢陽大学及び日本大学との共同研究)

6. Pyrazinamide 薬剤感受性試験法の評価／Evaluation of phenotypic and genotypic drug susceptibility testings for pyrazinamide

【目的】近年 Pyrazinamide (PZA) の薬剤感受性試験について、pyrazinamidase (PZAse) および *pncA* 遺伝子変異との間での結果の乖離や、表現型薬剤感受性試験が判定基準に一致せず判定保留となるなどの問題点が指摘されている。PZA 薬剤感受性試験の精度を明らかにすることを目的とした。

【方法】本邦で分離された多剤耐性結核菌 77 株を用いて、PZAse 試験を基準とし、極東 PZA および MGIT PZA による表現型薬剤感受性試験と *pncA* 遺伝子変異の有無による耐性判断について、それぞれの方法における検査精度を評価した。

【結果】PZAse 陽性を以て PZA 感受性とした場合、極東 PZA は感度 88.1%、特異度 85.7%、一致率 87.0%、Kappa 係数 0.77 であった。MGIT PZA は感度 100%、特異度 80.0%、一致率 90.9%、Kappa 係数 0.81 であった。*pncA* 遺伝子変異は感度 100%、特異度 97.1%、一致率 98.7%、Kappa 係数 0.97 であった。PZAse の成績と最も一致したものは *pncA* 遺伝子変異の同定であった。極東 PZA において判定保留が 9 株 (11.7%) 認められ、検査精度への影響を認めた。

今回の検討により、結核菌の発育を評価する感受性試験はカットオフ値に問題があり、特に境界付近で臨床的に不正確である可能性が示された。現時点では積極的な遺伝子診断の利用が正確な感受性を示すものと考えられた。

[青野昭男、近松絹代、五十嵐ゆり子、高木明子、山田博之、御手洗聡]

7. GS-TB: Total Genotyping Solution for *Mycobacterium tuberculosis* using short-read whole-genome sequencing
Whole-genome sequencing (WGS) with next-generation DNA sequencing (NGS) is an increasingly accessible and affordable method for genotyping hundreds of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) isolates, leading to more effective epidemiological studies involving single nucleotide variations (SNVs) in core genomic sequences based on molecular evolution. We developed an all-in-one web-based tool for genotyping Mtb, referred to as the Total Genotyping Solution for TB (TGS-TB), to facilitate multiple genotyping platforms using NGS for spoligotyping and the detection of phylogenies with core genomic SNVs, IS6110 insertion sites, and 43 customized loci for variable number tandem repeat (VNTR) through a user-friendly, simple click interface. This methodology is implemented with a KvarQ script to predict MTBC lineages/sublineages and potential antimicrobial resistance. Seven Mtb isolates (JP01 to JP07) in this study showing the same VNTR profile were accurately discriminated through median-joining network analysis using SNVs unique to those isolates. An additional IS6110 insertion was detected in one of those isolates as supportive genetic information in addition to core genomic SNVs. The results of in silico analyses using TGS-TB are consistent with those obtained using conventional molecular genotyping methods, suggesting that NGS short reads could provide multiple genotypes to discriminate multiple strains of Mtb, although longer NGS reads (≥ 300 -mer) will be required for full genotyping on the TGS-TB web site. Most available short reads (~ 100 -mer) can be utilized to discriminate the isolates based on the core genome phylogeny. TGS-TB provides a more accurate and discriminative strain typing for clinical and epidemiological investigations; NGS strain typing offers a total genotyping solution for Mtb outbreak and surveillance. TGS-TB web site: <https://gph.niid.go.jp/tgs-tb/>.

[Sekizuka T, Yamashita A, Murase Y, Iwamoto T, Mitarai S, Kato S, Kuroda M] (国立感染症研究所との共同研究)

8. COBAS® TaqMan® MTB, smear positivity grade and MGIT culture; correlation analyses of three methods for bacillary quantification

We investigated the correlation between the cycle

threshold (Ct) value of the COBAS® TaqMan® MTB (TaqMan MTB), the mycobacterial smear positivity grade, and the time to detection (TTD) in the Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) for quantification of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). For 57 sputum samples, significant correlations were observed between the Ct value, the smear positivity grade, and the MGIT TTD (Spearman's rank correlation coefficient: $r_s = -0.940$, $P < 0.001$ and Pearson's correlation coefficient: $r_p = 0.737$, $P < 0.001$). In addition, a correlation was observed between the number of bacteria estimated based on the smear positivity grade and the number of MTB bacilli calculated by the Ct value ($r_s = 0.930$, $P < 0.001$). This study has demonstrated the possible estimation of the smear positivity grade and MGIT TTD using the Ct value of TaqMan MTB, which is based on a real-time PCR system, for diagnostic samples.

[Chikamatsu K, Aono A, Kato T, Takaki A, Yamada H, Sasaki Y, Izumi K, Yi L, Mitarai S]

9. Disinfectant-susceptibility of multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Japan

【Background】 Multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* has been an important problem in public health around the world. However, limited information about disinfectant-susceptibility of multi-drug-resistant strain of *M. tuberculosis* was available.

【Findings】 We studied susceptibility of several Japanese isolates of multi-drug-resistant *M. tuberculosis* against disinfectants, which are commonly used in clinical and research laboratories. We selected a laboratory reference strain (H37Rv) and eight Japanese isolates, containing five drug-susceptible strains and three multi-drug-resistant strains, and determined profiles of susceptibility against eight disinfectants. The *M. tuberculosis* strains were distinguished into two groups by the susceptibility profile. There was no relationship between multi-drug-resistance and disinfectant-susceptibility in the *M. tuberculosis* strains. Cresol soap and oxydol were effective against all strains we tested, regardless of drug resistance.

【Conclusions】 Disinfectant-resistance is independent from multi-drug-resistance in *M. tuberculosis*. Cresol soap and oxydol were effective against all strains we tested, regardless of drug resistance.

[Shinoda N, Mitarai S, Suzuki E, Watanabe M] (北里大学との共同研究)

10. 薄層免疫クロマトグラフィー法を用いた結核菌群検出キット「Q ライン極東 TB」の精度評価 / Evaluation of Q-Line Kyokuto TB, a Rapid Chromatographic Immunoassay for Identification of *Mycobacterium tuberculosis* Complex

【目的】結核菌群が特異的に産生する MPT64 抗原の検出キットである Q ライン極東 TB とキャピリア TB-Neo について、基準株及び臨床分離抗酸菌株による精度評価を行った。

【方法】被検菌は抗酸菌基準株 151 種（結核菌群 4 種、非結核性抗酸菌 147 種）、臨床分離菌 155 株（結核菌群 105 株、非結核性抗酸菌 50 株）とした。

【結果】結核菌群基準株 4 菌種はどちらのキットも全て陽性であった。非結核性抗酸菌基準株について、Q ライン極東 TB は 146 菌種を陰性と判定し、*Mycobacterium riyadhense* に対してのみ偽陽性を示した。キャピリア TB-Neo は 147 菌種全てを陰性と判定した。臨床分離株に対する Q ライン極東 TB の感度は 97.1% (102/105)、特異度は 100% (50/50) であり、キャピリア TB-Neo も全て同じ結果を示し、これらのキットの判定一致率は基準株において 99.3%、臨床分離株では 100%であった。結核菌群偽陰性を示したのは、*mpt64* 遺伝子の一部および全体を欠失している *Mycobacterium tuberculosis* 2 株と、*Mycobacterium bovis* BCG Connaught 1 株であった。Q ライン極東 TB はキャピリア TB-Neo と同等の高い検出精度を持つことが示された。しかしながら、Q ライン極東 TB も *mpt64* 遺伝子に変異を持つ株に対しては偽陰性となることから、キャピリア TB/TB-Neo 等と同様の注意が必要と考えられた。

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

11. 結核診断における TB-LAMP の臨床効率 / Clinical efficiency of TB-LAMP for the diagnosis of tuberculosis

【Background】Early diagnosis of tuberculosis remains difficult, particularly in resource-limited settings. We aimed to evaluate the clinical efficiency of TB-LAMP (Eiken Co., Japan) for the diagnosis of active pulmonary tuberculosis.

【Methods】We performed head-to-head comparison of mycobacterial detection assays on sputum samples from 284 subjects presenting symptoms of presumed TB in the Ulaanbaatar city. Result of Ogawa was compared to smear microscopy, TB-LAMP and GeneXpert MTB/RIF for all samples.

【Results】With 284 (100%) valuable tests, 197 (69.3%) were smear negative and 87 (30.6%) were smear positive. Compared to culture, sensitivity and specificity of each examination was as follows: smear examination; 70% (95% IC 60.8-77.8) and 98.2% (95% IC 94.3-99.5), GeneXpert MTB/RIF assay; 99.2% (95% IC 94.7-99.4) and 91.9% (95% IC 85.3-95.8), TB-LAMP; 91.9% (95% IC 85.3-95.8) and 96.3% (95% IC 91.6-98.4). In total, 124 (43.6%), 133 (46.8%) were MTB positive with smear examination, TB-LAMP and GeneXpert TB/RIF, respectively (p=0.499).

【Conclusion】The TB-LAMP test showed high sensitivity and specificity for TB detection in TB suspects. There were no statistically significant difference observed for sensitivity and specificity between TB-LAMP and GeneXpert MTB/RIF tests.

[Oyuntuya T, Buyankhishig B, Erdenegerel N, Tsolmon B, Naranbat N, Battogtokh SH, Mitarai S] (モンゴル NTRL/NCCD との共同研究)

12. 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 on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Japan

【Background】Incidence of pulmonary nontuberculous mycobacterial (PNTM) disease has been reported to be increasing globally. Although also expected to be on the rise in Japan, the epidemiologic situation has been unclear since 2007.

【Methods】In August 2014, questionnaires were mailed to all Japanese hospitals certified by the Japanese Respiratory Society (n = 884) in order to collect the number of newly diagnosed cases from January to March 2014 regarding PNTM diseases.

【Results】We achieved a high response rate of 62.3% (511 of 884 hospitals). Japan is generally divided into 9 regions, and the response rate exceeded 50% in all regions (Table 1). The number of newly diagnosed cases of tuberculosis during the study period was 2,327, while the number of newly diagnosed cases of PNTM disease was 2,652 cases. Because the incidence rate of tuberculosis from January to March 2014 is reported to be 12.9 cases per 100,000 person-years, the incidence rate of PNTM disease is estimated to be 14.7 cases per 100,000 person-years, which is approximately 2.6 times the incidence rate reported in 2007.

[Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, Hoshino Y, Hasegawa N, Ato M, Mitarai S]

13. 一施設における肺 *M. shinjukuense* 感染症 6 例の検討 / Six Cases of Pulmonary *Mycobacterium shinjukuense* Infection at a Single Hospital

Mycobacterium shinjukuense lung disease was diagnosed in 3 men and 3 women [mean age: 77.0±12.2 (57-93) years]. On imaging, 3 patients with previous pulmonary tuberculosis exhibited a fibrocavitary pattern, while the other 3 patients showed nodular bronchiectasis. A test with a tuberculosis rRNA identification kit (TRC Rapid® M. TB) was falsely positive for *M. tuberculosis* due to DNA sequence similarity in 16SrRNA. *M. shinjukuense* was identified by the gene sequences of *rpoB*, 16S rRNA, and *hsp65*. The symptoms and imaging findings of most of the patients have improved with chemotherapy with low minimum inhibitory concentrations of anti-tuberculosis drugs.

[Takeda K, Ohshima N, Nagai H, Sato R, Ando T, Kusaka K, Kawashima M, Masuda K, Matsui H, Aono A, Chikamatsu K, Mitarai S, Ohta K] (国立病院機構 東京病院との共同研究)

14. 本邦における QuantiFERON-TB Gold Plus による結核感染診断性能評価 / Evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in Japan

【Background】 The data on the performance of QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus), a new-generation of QFT assay are limited. This study evaluated the diagnostic performance of QFT-Plus, and compared to that of QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT).

【Methods】 Blood samples were collected from 162 bacteriologically confirmed tuberculosis (TB) patients and 212 *Mycobacterium tuberculosis*-uninfected volunteers; these samples were then tested with QFT-GIT and QFT-Plus.

【Results】 The IFN- γ concentration of QFT-Plus was lower than that of QFT-GIT in TB patients ($p < 0.001$). Receiver operating characteristic curves were compared between QFT-GIT and QFT-Plus. Both assays showed area under the curve values over 0.99 without significant difference. Using the conventional cut-off (0.35 IU/mL) for QFT-GIT, QFT-Plus had a lower sensitivity of 91.1% compared to 96.2% ($p = 0.008$) at its optimum cut-off (0.168 IU/mL) with the same specificity. Moreover, IFN- γ values were significantly reduced with age in QFT-GIT ($p = 0.035$) but not in QFT-Plus. The diagnostic performance of QFT-Plus was as accurate as that of QFT-GIT despite a lack of TB7.7 antigen and despite the decrease in quantitative values. However, the cut-off value

for QFT-Plus should be considered independently from that of QFT-GIT to obtain the best sensitivity without compromising specificity.

[Yi L, Sasaki Y, Nagai H, Ishikawa S, Takamori M, Sakashita K, Saito T, Fukushima K, Igarashi Y, Aono A, Chikamatsu K, Yamada H, Takaki A, Mori T, Mitarai S]

15. *Mycobacterium iranicum* による腹膜透析関連感染症治療成功例 / Successful Treatment of Peritoneal Dialysis-related Peritonitis due to *Mycobacterium iranicum*

A 68-year-old man on peritoneal dialysis (PD) was hospitalized with the clinical picture of peritonitis. The patient was diagnosed with peritonitis caused by nontuberculous mycobacteria (NTM) according to positive Ziehl-Neelsen staining and negative *Mycobacterium tuberculosis* polymerase chain reaction results. Oral levofloxacin and clarithromycin, and later intraperitoneal imipenem were started. According to the anti-NTM susceptibility test results, oral minocycline was administered. The patient was treated for 6 months. He recovered without PD catheter removal; thus, PD was successfully continued. A genetic analysis identified the isolate as *Mycobacterium iranicum*. This is the first report of PD-related peritonitis caused by *M. iranicum*.

[Inagaki K, Mizutani M, Nagahara Y, Asano M, Masamoto D, Sawada O, Aono A, Chikamatsu K, Mitarai S] (久留米大学医学部感染制御学講座との共同研究)

16. *Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense* の全ゲノム配列 / The Complete Genome Sequence of *Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense*

Mycobacterium ulcerans subsp. *shinshuense* produces mycolactone and causes Buruli ulcer. Here, we report the complete sequence of its genome, which comprises a 5.9-Mb chromosome and a 166-kb plasmid (pShT-P). The sequence will represent the essential data for future phylogenetic and comparative genome studies of mycolactone-producing mycobacteria.

[Yoshida M, Nkanaga K, Ogura Y, Toyoda A, Ooka T, Kazumi Y, Mitarai S, Ishii N, Hayashi T, Hoshino Y] (国立感染症研究所ハンセン病研究センターとの共同研究)

17. 三種病原体等に相当する結核菌（超多剤耐性結核菌）の同定検査に関する外部精度評価 / External quality assessment of anti-tuberculosis drug susceptibility

testing for diagnosing extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*

【目的】2015年5月に世界保健機関の提唱する extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (XDR-TB)の定義に準じて三種病原体等相当結核菌の定義が変更された。当該菌の同定精度を評価するため、関連する薬剤の感受性試験について外部精度評価を実施した。

【方法】耐性既知の結核菌10株を使用した。対象薬剤はisoniazid (INH)、rifampicin (RFP)、streptomycin (SM)、ethambutol (EB)、levofloxacin (LVFX)及びkanamycin (KM)とした。研究参加各施設の通常の試験方法によって薬剤感受性試験を実施し、結果を基準判定と比較し、薬剤毎の感度、特異度、判定一致率、κ指数を算出した。また、multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB)及びXDR-TBの同定精度を評価した。

【結果】病院検査室67、検査センター16、地方衛生研究所5の計88施設で実施した。2施設が複数の結果を提出したため、解析対象数を計90とした。INH、RFP及びLVFXでの基準判定との一致率は全株で95%を越えていたが、SM、EB及びKMで2株ずつ一致率95%未満の株が認められた。特にSMでは株1と株2で一致率がそれぞれ72.2%と71.1%であった。この現象は特定の試験キットに集中していた。INH及びRFPの感度と特異度が95%以上であることを条件とした場合のMDR-TB同定精度は92.2% (83/90)であったが、LVFXとKMに同じ基準を適用した場合、XDR-TBの同定精度は79.7% (63/79)であった。

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

18. TRCReady[®] MTB による *Mycobacterium tuberculosis* complex と TRCReady[®] MAC による *Mycobacterium avium* および *Mycobacterium intracellulare* の同定精度評価／Specificity evaluation of TRCReady[®] MTB and TRCReady[®] MAC for identifying *Mycobacterium tuberculosis* complex, *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare*

【目的】Transcription Reverse-transcription Concerted reaction (TRC)法を原理とした TRCReady[®] MTB 及び TRCReady[®] MAC (東ソー)による *Mycobacterium tuberculosis* complex (結核菌群)、*M. avium* 及び *M. intracellulare* の検査精度を評価すること。

【方法】*Mycobacterium* 属基準株のうち、結核菌群4種及び非結核性抗酸菌 (Non-tuberculosis *Mycobacterium*: NTM) 147種の計151種を対象とし、

自動遺伝子検査装置 TRCReady[®] -80 (東ソー)を用いて TRCReady[®] MTB と TRCReady[®] MAC (東ソー)による結核菌群、*M. avium* 及び *M. intracellulare* の同定精度を評価した。

【結果】結核菌群4種、*M. avium* 及び *M. intracellulare* の基準株は各々正しく陽性判定された。同定特異性(一致率)は TRCReady[®] MTB で100%、TRCReady[®] MAC では稀少NTM 6種 (*M. arosiense*, *M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. marseillense*, *M. vulneris* 及び *M. yongonense*) が *M. intracellulare* と誤同定されたため、同定特異性は96.0% (145/151)であった。

[近松絹代、五十嵐ゆり子、青野昭男、山田博之、高木明子、御手洗聡]

19. エイズ患者における免疫再構築症候群としての *Mycobacterium shigaense* によるリンパ節及び皮膚病変：新規非結核性抗酸菌感染症第三症例／*Mycobacterium shigaense* causes lymph node and cutaneous lesions as immune reconstitution syndrome in an AIDS patient: The third case report of a novel strain non-tuberculous mycobacterium

A 40-year-old man complaining of progressive body weight loss was diagnosed to have acquired immunodeficiency syndrome. Within 2 weeks after the initiation of combination antiretroviral therapy, he developed fever, massive cervical lymphadenopathy and a protruding subcutaneous abscess. A lymph node biopsy and abscess drainage revealed non-caseous granuloma and mycobacterium. The mycobacterium belonged to Runyon II group, but it showed no matches to any previously reported species. According to sequence analyses, the strain was identified as *Mycobacterium shigaense*. After six months of antimycobacterial treatment, the lesions were all successfully cured. This is the third case report of the novel mycobacterium, *M. shigaense*, presenting in association with immune reconstitution syndrome.

[Koizumi Y, Shimizu K, Shigeta M, Minamiguchi H, Hodohara K, Andoh A, Tanaka T, Chikamatsu K, Mitarai S, Mikamo H] (滋賀医科大学との共同研究)

20. PEST シークエンスを有する Heat Shock Protein 70-Major Membrane Protein-II を発現した組み換えウレアーゼ欠損 BCG による対結核菌防御活性強化／Enhanced protective efficacy against tuberculosis provided by a recombinant urease deficient BCG expressing Heat Shock Protein 70-Major Membrane Protein-II having PEST sequence
Enhancement of the T cell-stimulating ability of

Mycobacterium bovis BCG (BCG) is necessary to develop an effective tuberculosis vaccine. For this purpose, we introduced the PEST-HSP70-major membrane protein-II (MMPII)-PEST fusion gene into ureC-gene depleted recombinant (r) BCG to produce BCG-PEST. The PEST sequence is involved in the proteasomal processing of antigens. BCG-PEST secreted the PEST-HSP70-MMPII-PEST fusion protein and more efficiently activated human monocyte-derived dendritic cells (DCs) in terms of phenotypic changes and cytokine productions than an empty-vector-introduced BCG or HSP70-MMPII gene-introduced ureC gene-depleted BCG (BCG-DHTM). Autologous human naïve CD8+ T cells and naïve CD4+ T cells were effectively activated by BCG-PEST and produced IFN- γ in an antigen-specific manner through DCs. These T cell activations were closely associated with phagosomal maturation and intraproteasomal protein degradation in antigen-presenting cells. Furthermore, BCG-PEST produced long-lasting memory-type T cells in C57BL/6 mice more efficiently than control rBCGs. Moreover, a single subcutaneous injection of BCG-PEST more effectively reduced the multiplication of subsequent aerosol-challenged *Mycobacterium tuberculosis* of the standard H37Rv strain and clinically isolated Beijing strain in the lungs than control rBCGs. The vaccination effect of BCG-PEST lasted for at least 6 months. These results indicate that BCG-PEST may be able to efficiently control the spread of tuberculosis in human.

[Tsukamoto Y, Maeda Y, Tamura T, Mukai T, Mitarai S, Ymamamoto S, Makino M] (国立感染症研究所ハensen病研究センターとの共同研究)

21. 多施設による GeneXpert MTB/RIF の臨床性能評価 / Performance evaluation of Xpert MTB/RIF in a moderate tuberculosis incidence compared with TaqMan MTB and TRCRapid M.TB

Xpert MTB/RIF is an automated nucleic acid amplification test (NAT) that can detect the presence of *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTC) in clinical specimens as well as rifampicin (RIF) resistance resulting from *rpoB* mutation. Despite its high sensitivity and specificity for diagnosing tuberculosis (TB) with or without RIF resistance, the clinical performance of the test is variable. In this study, we evaluated the performance of Xpert MTB/RIF in a setting of moderate TB burden and high medical resources. A total of 427 sputum specimens were obtained from 237 suspected TB cases. Of these, 159 were identified as active TB, while the other 78 were non-TB diseases. The overall sensitivity and specificity of

MTC detection by Xpert MTB/RIF using culture results as a reference were 86.8% [95% confidence interval (CI): 81.8%–90.6%] and 96.8% (95% CI: 93.1%–98.5%), respectively. Among MTC-positive culture specimens, Xpert MTB/RIF positivity was 95.2% (95% CI: 91.2%–97.5%) in smear-positive and 44.7% (95% CI 30.1–60.3) in smear-negative specimens. Xpert MTB/RIF was similar to other NATs (TaqMan MTB and TRCRapid M.TB) in terms of performance. Xpert MTB/RIF detected 25 RIF-resistant isolates as compared to 22 with the mycobacterial growth indicator tube *antimicrobial susceptibility testing* system, yielding a sensitivity of 100% (95% CI: 85.1%–100%) and specificity of 98.3% (95% CI: 95.1%–99.4%). These results indicate that although sensitivity in smear-negative/culture-positive specimens was relatively low, Xpert MTB/RIF is a useful diagnostic tool for detecting TB and RIF resistance even in settings of moderate TB burden.

[Tsuyuguchi K, Nagai H, Ogawa K, Matsumoto T, Morimoto K, Takaki A, Mitarai S] (多施設共同研究)

22. 抗酸菌検査情報を用いた肺非結核性抗酸菌症サーベイランス: 2012–2013 / A Laboratory-based Analysis of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in Japan from 2012 to 2013

【Objectives】 Our study aims to reveal the clinical and epidemiological status of NTM lung disease in Japan.

【Methods】 All data on the isolation and identification of mycobacteria in 2012 and 2013 were obtained from three dominant commercial laboratories in Japan. Pulmonary diseases were defined based on bacteriological diagnostic criteria issued by the *American Thoracic Society* and the *Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA)*. The coverage population was estimated using the ratio between national tuberculosis registration data and laboratory results for each of the eight administrative/geographical regions.

【Results】 A total of 113,313 mycobacterial specimens from 4,710 institutes were collected, and specimens from 26,059 patients tested positive for NTM cultures at least once. Among these positive patients, 7,167 (27.5%) satisfied the ATS/IDSA criteria for NTM lung disease, resulting in 2-year prevalence rate of 24.0 per 100,000. *Mycobacterium avium* complex (MAC) was the most common species isolated (93.3%), and 29.0% of the patients in which MAC was isolated satisfied the criteria for NTM lung disease. Individuals older than 70 years of age accounted for the majority of cases, and 65.5% of cases involved females. After MAC, *M. kansasii* and *M.*

abscessus exhibited the highest (43.6%) and second-highest (37.1%) incidences per isolation, respectively. The prevalence of *M. kansasii* was highest in the Kinki region ($p < 0.05$), and *M. abscessus* had the greatest prevalence in the Kyushu-Okinawa region ($p < 0.005$). The proportion of *M. intracellulare* in MAC cases was higher in the southwestern part of Japan than in other regions. The period prevalence was highest in the southwestern part of Japan, and the standardized prevalence ratio was highest in central regions. Evaluations of clarithromycin susceptibility revealed a clear binomial distribution.

[Morimoto K, Hasegawa K, Izumi K, Namkoong H, Uchimura K, Yoshiyama T, Hoshino Y, Kurashima A, Sokunaga J, Shibuya S, Shimojima M, Ato M, Mitarai S]

23. 進行胃癌患者における *Mycobacterium conceptionense* 菌血症/*Mycobacterium conceptionense* bloodstream infection in a patient with advanced gastric carcinoma

A 65-year-old Japanese male farmer with advanced gastric adenocarcinoma and multiple hepatic metastases was admitted to our hospital. Blood culture results were positive on day 5, and Gram-positive rods were detected. According to the results of Ziehl-Neelsen staining and a cultured colony of this bacterium, we suspected a mycobacterial infection. Suspecting a rapidly growing mycobacterium (RGM), we started multidrug therapy with levofloxacin, clarithromycin, and ethambutol, and the patient recovered from the bloodstream infection. Further gene examination (16S rRNA, hsp65, and sodA) revealed an isolate of *Mycobacterium conceptionense*. *M. conceptionense* was first identified as an RGM in 2006. Among previous case reports of *M. conceptionense* infections, bone and soft tissue infections in hosts with a disorder of the normal structure (e.g., surgical sites) were dominant. We report the characteristics of *M. conceptionense* infection in this first Japanese case report and a review of the literature.

[Yaita K, Matsunaga M, Tashiro N, Sakai Y, Masunaga K, Miyoshi H, Oshima K, Chikamatsu K, Mitarai S, Watanabe H] (久留米大学医学部感染制御学講座との共同研究)

24. 本邦での多剤耐性結核治療におけるリネゾリドの役割/Linezolid as a potentially effective drug for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Japan Linezolid (LZD) is classified as a WHO group 5 drug used in the treatment of tuberculosis (TB). Although its efficacy

and long-term safety have not yet been established, it is being increasingly used in the treatment of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensive multidrug-resistant tuberculosis (XDR-TB). The current study is a single-center retrospective clinical analysis of hospitalized M/XDR-TB patients in Fukujiji Hospital involving 26 patients (18 men and 8 women) consecutively treated with combinations of anti-TB drugs including LZD from 2009 to 2015. The sputum culture results were negative after using LZD for an average period of 28.0 ± 12.0 (average \pm SD) days. LZD was reduced or withdrawn in 11 cases due to adverse effects. Nineteen cases including 3 XDR-TB patients were operated on, and their TB was treated following surgery. The average time from the initiation of LZD therapy to surgery was 87.6 ± 38.7 (average \pm SD) days. Favorable clinical outcome was maintained in 23 surviving patients, while 3 patients died during treatment because of end stage cancer and aspiration pneumonia. Our study showed that LZD might be clinically effective in the treatment of M/XDR-TB patients in Japan.

[Yi L, Yoshiyama T, Okumura M, Morimoto K, Sasaki Y, Shiraishi Y, Ogata H, Mitarai S]

25. 肺結核診断のための喀痰誘発法に関するラングフルートと高張食塩水吸入法のクロスオーバー比較試験/A cross-over study to compare the Lung Flute™ to hypertonic saline inhalation about the performance of inducing sputum for the diagnosis of pulmonary tuberculosis

【Background】 The Lung flute TM (LF) is a sputum induction device which has been introduced by WHO as an innovative medical device for the diagnosis of pulmonary tuberculosis (PTB). However, there is no controlled study to evaluate the performance of LF.

【Objectives】 Aim To clarify whether LF is not inferior to hypertonic saline inhalation (HSI) about the performance of sputum induction in PTB patients.

【Methods】 A multi-center non-blinded cross over study was conducted in Japan. We enrolled PTB patients whose sputum acid-fast bacilli (AFB) smear was positive on the first visit. All participants submitted their sputum by LF and HSI in a different day within a week after starting PTB treatment. The participants were randomly assigned to two groups. One group submitted the sputum by using LF first. Another group did it by HSI first. We compared AFB smear grade, positivity rate of liquid culture, time to positivity and adverse events between LF and HSI.

【Results】 Sixty-six participants was assigned to group A (N=33) and B (N=33). There was no significant difference in basic characteristics. The AFB smear grade (median [IQR]) was not significantly different in LF and HSI (1.5[1-3] vs 1.5[1-3], respectively, $p=0.98$). Any significant difference was not observed between LF and HIS about the positive rates of liquid culture (85% vs 81%, $p=0.59$) and the time to culture positivity (13[9-16] vs 13[10-17] days, $p=0.59$). The frequency of adverse events was not different in two methods. Conclusion LF is not inferior to HSI in terms of bacteriological diagnosis by induced sputum. It is feasible to use LF as a sputum induction method for diagnosing PTB.

[Sakashi K, Fujita A, Takamori M, Matsumoto T, Shigetou E, Saitou T, Nakatsumi Y, Nakagawa T, Ogawa K, Mitarai S, Ogata H, Goto H]

26. 結核菌の迅速な検出及び病原性評価法の研究／Rapid detection of viable *Mycobacterium tuberculosis* using qPCR with Propidium / Ethidium monoazide

【目的】 近年核酸増幅法による細菌の生死判定技術が開発されており、これを結核菌に応用し、生死菌鑑別システムを開発することを目的とする。

【方法】 前年度までに Ethidium Monoazide (EMA)を用いた培養結核菌の生死菌判定システム (EMA-qPCR) を確立している。臨床検体 (喀痰) に最適な条件を検討後、複十字病院の活動性結核患者より採取した喀痰 100 検体を用いてこのシステムを評価する。また、プラチナ製剤 (Pt) なども EMA と同様の作用を示す (Pt-qPCR) ことが一般細菌において報告されており、より簡便な操作で安価な事から、結核菌に適するプラチナ製剤を反応条件の検討とともに検討する。

【成果】 まず、臨床検体に適した EMA 濃度の検討を行った。当初の予備試験では培養菌に使用する濃度の 1/3 量での処理が適切と考えたが、より多様な臨床検体の検討により 2/3 量が適切と示唆された。治療中の患者検体のため検体中の死菌の割合が多く、雑菌も多量に含まれ、より多くの EMA が消費される為と考えられた。また低濃度の検体 (塗抹 1+以下) においては、低濃度の EMA で判定可能であり、高濃度の EMA 処理により生菌を死菌と誤判定する可能性もあるため、塗抹のグレード別に EMA 濃度を設定する必要があると考えられた。また、プラチナ製剤 6 種について培養菌を用いた Pt-qPCR 法の検討を行い、1 薬剤が効果的に結核菌に作用する可能性があることが示された。

[高木明子、近松絹代、五十嵐ゆり子、青野昭男、山田博之、御手洗聡]

27. マルチプレックス PCR と融解曲線解析による結核菌薬剤耐性検出の検討／Laboratory evaluation of Anyplex™ II MTB/MDR and MTB/XDR based on multiplex real-time PCR and melting-temperature analysis for identifying *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance

【目的】 Tagging oligonucleotide capture and extension (TOCE)法を用いて RFP、INH、LVFX、KM の耐性検出能を評価した。

【方法】 比率法による薬剤感受性試験と TOCE 法の結果を比較した。多剤耐性結核菌 (MDR-TB) 68 株 (超多剤耐性結核菌: XDR-TB 17 株を含む)、感受性結核菌 54 株を対象とした。また耐性遺伝子のシーケンスを実施した。

【結果】 TOCE 法の感度は RFP、INH、LVFX 及び KM のそれぞれで 94.1% (64/68)、69.1% (47/68)、82.8% (24/29) 及び 72.0% (18/25) であった。特異度は RFP、INH、LVFX で 100% (54/54、54/54、39/39)、KM では 97.7% (42/43) であった。MDR-TB 及び XDR-TB の検出率はそれぞれ 66.2% (45/68)、64.7% (11/17) であった。シーケンスで耐性を検出できなかったが TOCE 法で検出できた株は INH で 1 株認められた。しかし、シーケンスで遺伝子変異を検出したが TOCE 法で検出できなかったものが RFP で 2 株、INH で 9 株、LVFX で 1 株認められた。TOCE 法の RFP 耐性検出能は優れていた。しかし、INH の感度が低いことから他の耐性遺伝子の追加が必要と思われる。

[近松絹代、五十嵐ゆり子、青野昭男、山田博之、高木明子、御手洗聡]

28. 迅速発育抗酸菌に対する各種抗菌剤の MIC 測定／MIC evaluations of multiple antibiotics against rapid growing mycobacteria

【目的】 迅速発育抗酸菌は治療に難渋する菌種もあり、薬剤感受性試験の普及が望まれる。

今回われわれは臨床分離迅速発育抗酸菌について各種抗菌薬の MIC パネルを作製し、その MIC 値の測定を実施した。

【方法】 複十字病院にて 2004 年 1 月から 2014 年 8 月までに臨床より分離された迅速発育抗酸菌 13 菌種 197 株を対象とした。菌種の同定は主に DDH 法 (極東製薬工業) を用いたが、同定に至らなかった株はダイレクトシーケンス遺伝子解析を用いた。また DDH 法で *M. abscessus* と同定された株は *rpoB* 遺

伝子の解析により *M. abscessus*、*M. massiliense* および *M. bolletii* の 3 菌種に分類した。CLSI (M24-A2) の基準に従い Cation Adjusted Mueller Hinton Broth (BD) を用いて、30°C で 3~5 日間培養し対照ウェルに十分な発育を認められた時点で判定し、5 日目に対照ウェルに発育が認められなかった場合に試験は無効とした。また CAM は 14 日目を最終判定とした。

【結果】*M. abscessus*、*M. massiliense*、*M. bolletii*、および *M. chelonae* を含む *M. chelonae* group では多くの薬剤で高い耐性傾向が認められた。*M. chelonae* group はキノロン系抗菌薬に対し高い耐性傾向を示し、他の菌種では全体的に良好な感受性を示し対称的であった。*M. chelonae* group の CAM に対する結果は *M. abscessus* と *M. bolletii*、で耐性傾向を示し、*M. massiliense* と *M. chelonae* で感受性傾向を示した。CLSI カテゴリーに含まれない FRPM、CFPM、AM/CA、CTRX では、多くの株で高い MIC を示し、単剤での効果は限定的と思われた。

[青野昭男、石井加津恵、水野和重、青井秀樹、近松絹代、五十嵐ゆり子、山田博之、高木明子、御手洗聡]

29. SapphireAmp Fast PCR Master Mix を用いた迅速、安価な結核菌反復配列多型分析法の確立／Convenient PCR method for variable-number tandem-repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates

【目的】結核患者の感染源・感染経路の追究を目的として国内で普及が進んでいる結核菌反復配列多型 (VNTR) 分析法について、より迅速、安価な系を構築すること。

【方法】結核菌臨床分離株 25 株を対象に、我々が考案した SapphireAmp Fast PCR Master Mix 系の 24 領域 (24Beijing) VNTR 分析用 PCR を実施した (計 600 検体)。PCR 非増幅等の問題があった検体は、国内の標準法である Ex-Taq hotstart version 酵素系による PCR を追加実施した。

【結果】SapphireAmp 系の 594 検体 (99.0%) で PCR 産物が得られ、VNTR 分析でコピー数判定が可能であった。非増幅等の残り 6 検体は、Ex-Taq 系で VNTR 判定がなされた。SapphireAmp 系は、Ex-Taq 系に比べて PCR 増幅量が劣ったものの、3 分の 1 の PCR 時間、8 分の 1 の単価で分析できた他、直ちに使用可能な状態で凍結保管した PCR 反応液を用いることで、反応液調製の効率化を図ることが可能であった。

[瀬戸順次、御手洗聡] (山形県衛生研究所との共同研究)

30. 検査センターデータによる結核菌薬剤耐性推移：2009–2014 / Anti-tuberculosis drug resistances from the data of commercial laboratories in Japan: 2009–2014

【目的】結核菌の薬剤耐性状況の推移を検査センターデータから解析する。

【方法】結核菌薬剤感受性試験データを全国から結核菌検査を受託しており、外部精度評価も実施されている検査センターであるミロクメディカルラボラトリー、LSI メディエンス、及びビー・エム・エルにおける薬剤感受性検査データを年齢、性別、地域情報とともに収集し、2009 年から 2014 年まで解析した。

【結果】毎年平均 2,958 件 (1,991–5,150) のデータが得られた。未治療と既治療を併せた耐性率は、Isoniazid は 3.3–6.9%、Rifampicin は 0.8–1.1%、Streptomycin は 4.2–7.6%、Ethambutol は 0.5–1.5%、Levofloxacin は 1.1–2.2% で推移していた。また多剤耐性結核は 0.4–1.0%、超多剤耐性結核は 0–0.2% の間で推移していた。殆どの薬剤は 2012 年あるいは 2013 年に耐性率が最低となっており、2014 年にかけて増加の傾向が示された。

[高木明子、玉井清子、霜島正浩、渋谷俊介、近松絹代、青野昭男、山田博之、五十嵐ゆり子、御手洗聡]

31. 大腸菌の single-cell ストラク トーム解析 / Single structome cell analysis of *Escherichia coli*

【Background】The results of structome analysis of yeast cells and tubercle bacilli have been already reported. In this report, the data of structome analysis of *E. coli* cells.

【Material and methods】*E. coli*, U14-41 strain was a cultured in LB broth at 37 °C. Cells were examined by phase contrast microscope (PCM), scanning electron microscope (SEM) and transmission electron microscope (TEM). For TEM examination, *E. coli* cells were snap frozen and freeze-substituted. Serial ultrathin sections of the specimens embedded in epoxy resin were cut to a thickness of 50 nm. The sections were examined with JEOL JEM-1400 and the images were analyzed with Fiji software.

【Results】Nine *E. coli* cells were cut into 14 ~ 23 serial ultrathin sections. Average value of the length, diameter, aspect ratio, surface area, volume of the cytoplasm, total ribosome number, and ribosome density per 0.1 fl (μm^3) were 2.45 μm , 0.89 μm , 2.82, 4.31 μm^2 , 0.92 fl, 26,124, and 2,835, respectively. Comparison between SEM, PCM and structome analysis revealed that diameter and the length of *E. coli* cells examined by SEM were

significantly smaller than TEM ($p < 0.001$), indicating the shrinkage during SEM sample preparation.

【Conclusion】 This is the first report of comparison between PCM, SEM and structome analysis of *E. coli* cells. The total ribosome number per cell was 15 times larger than that of MTB and about one-eighth of those of the yeast cells above. On the other hand, the ribosome density of *E. coli* cells are more than thirteen times, four times, two-and-a-half-times and one-and-a-half-times higher than MSB, MTB, *E. dermatitidis* and *S. cerevisiae*, respectively. These data confirm the significance of structome analysis and contribute to further understanding of the antigenicity, pathogenicity, and the mechanism of drug-resistance of *E. coli*.

[Yamada H, Yamaguchi M, Shimizu K, Yamagata Murayama S, Mitarai S, Sasakawa C, Chibana H]

32. 当院で検出された結核菌の薬剤感受性および分子疫学解析結果の検討／Drug susceptibility and molecular epidemiological analyses isolated in Ida hospital in Kawasaki city

【目的】 当院において分離同定された結核菌について、薬剤感受性試験および RFLP 法による分子疫学解析を行い、興味ある知見を得たので報告する。

【方法】 当院で 2001 年 9 月 20 日～2012 年 5 月 8 日に結核と診断された患者 1,252 名について、入院時に分離された 1,277 株を検査材料とし、INH、RFP、SM、EB の 4 薬剤において BD バクテック™ MGIT AST 法を用い薬剤感受性試験を実施した。RFLP 法による分子疫学解析は 2004 年～2013 年までに分離した SM 耐性株 45 株について行った。

【結果】 分離株 1,277 株のうち、INH、RFP、SM、EB のいずれかの薬剤耐性を有するものは 202 株 (15.8%) であった。各耐性率は、INH が 71 株 (5.6%)、SM が 139 株 (10.9%)、RFP が 19 株 (1.5%)、EB が 9 株 (0.7%) となり、SM 耐性株が多く分離された。SM 耐性株の年次推移をみると、2005 年、2009 年に 2 つの大きなピークが認められた。SM 耐性株 45 株の RFLP 法による分子疫学解析パターンは、Group 40 が 30 株 (66.6%) 認められた。Group 40 は 2004 年～2011 年に毎年分離されていた。当院周辺で分離した結核菌は、SM 耐性率が高く、SM 耐性株は同一の遺伝子パターン (Group40) を占めず株が多く含まれていた。Group40 は M 株と称され、国内各地で分離されている。これらの株が当院周辺においても長期にわたり伝搬されていたことが示唆された。

[菊池 眸、小嶋由香、中島由紀子、西岡和三、御手洗聡] (川崎市立井田病院との共同研究)

33. 当院における肺 *M. abscessus* complex 症の亜種別の治療効果についての検討／Treatment outcomes of *Mycobacterium abscessus* in Tokyo Hospital; Subspecies analysis

【目的】 *Mycobacterium abscessus* complex は、*M. abscessus*, *M. massiliense*, *M. bolletii* の 3 菌種に細分類され、菌種差が臨床経過に影響を及ぼすと報告されている。当院の肺 *M. abscessus* complex 症例での亜種ごとの治療反応性を明らかにする。

【対象および方法】 2007 年 2 月から 2009 年 3 月で既に亜種同定された 13 例と 2012 年 9 月から 2015 年 3 月で Multiplex PCR 法により亜種同定された 15 例、合計 28 例の肺 *M. abscessus* complex 症を対象とし、患者背景、治療内容、治療後の喀痰培養陰性化、画像の改善などを検討した。なお治療前後の画像の変化は NICE scoring system を用いて定量化し、改善 + 不変例を画像での無増悪と定義の上、治療開始半年後の無増悪率として評価した。

【結果】 患者背景は平均年齢 69.9 歳、男性 13 例、女性 15 例、他の NTM 症の既往 8 例 (29%)。28 症例の内訳は *M. abscessus* 19 例、*M. massiliense* 8 例、*M. bolletii* 1 例であった。

M. abscessus の症例で(1)化学療法と外科的切除の併用は 3 例で、全例で術後画像上新規病変の出現なく喀痰培養は陰性化しその後の陽性化はなかった。(2)化学療法のみは 9 例で、画像無増悪率は 66%で喀痰培養陰性化は 7 例中 3 例であり、うち 2 例で培養再陽性をみとめた。(3)経過観察のみは 7 例で、画像無増悪率は 66%だった。*M. massiliense* の症例で(1)化学療法と外科的切除の併用は 2 例で、2 例とも術後画像上新規病変の出現なく喀痰培養も陰性化した。1 例で培養が再陽性化した。(2)化学療法のみは 6 例で、画像無増悪率は 83%で喀痰培養の陰性化は 3 例中 2 例にみとめ、うち 1 例で培養再陽性をみとめた。*M. bolletii* の症例は治療なく経過観察され画像は悪化をみとめた。なお化学療法を施行した 20 例中 13 例は IPM/CS+AMK+CAM を約 1 か月間継続後に CAM+FRPM に変更、4 例は CAM+FRPM、3 例は EM のみだった。

[河野史歩、川島正裕、永井英明、渡邊かおる、加藤貴史、渡邊直昭、日下 圭、鈴木純子、大島信治、廣瀬 敬、松井弘稔、赤川志のぶ、小林信之、太田健、鹿住祐子、御手洗聡] (国立病院機構東京病院との共同研究)

34. 肺 *M. abscessus* complex 症の臨床微生物学的分析／Clinico-microbiological analysis of pulmonary *M. abscessus* infection

【目的】近年 *M. abscessus* complex を 3 つに亜分類し検討した報告が主となってきている。治療無効とされる古典的な *M. abscessus* (*Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus*) および稀ではあるが同等に難治とされる *M. bolletii* (*Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii*) と、マクロライド治療が有効な *M. massiliense* (*Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense*) を明確に区別することは実地臨床でも不可欠となってきている。この差異はマクロライドに対する耐性誘導遺伝子 (*erm* gene) の活性の有無により生じることが明らかとなっている。

【方法】2003 年から 2014 年まで公益財団法人結核予防会複十字病院において DDH 法で *M. abscessus* と同定、保存されている 84 例 103 株を対象とした。感受性検査は CLSI M24-A2 に準拠し、クラリスロマイシン感受性は 14 日目で判定した。

【結果】*rpoB* シークエンスにより *M. abscessus* 47 例 (56%)、*M. massiliense* 35 例 (42%)、*M. bolletii* 2 例 (2%) に亜分類された。*M. abscessus* および *M. bolletii* は 2 株を除き全例が MIC 32 μ g/ml 以上であったが、*M. massiliense* は 1 株を除くすべて感受性 (MIC \leq 8) であった。肺疾患が確定診断された 59 例 (*M. abscessus* 30 例、*M. massiliense* 29 例) においては、性別、年齢、他の NTM の合併および画像所見で両群に有意な差異は認められなかった。死亡例は *M. abscessus* で 8 例に認められた (*M. massiliense* 2 例は他病死)。*M. abscessus*、*M. massiliense* は初期臨床像からは鑑別が困難であったが、治療反応性は *M. massiliense* で良好であった。

[森本耕三、青野昭男、大藤 貴、近松絹代、伊 麗娜、倉島篤行、五十嵐ゆり子、佐々木結花、山田博之、高木明子、後藤 元、御手洗聡] (複十字病院との共同研究)

35. 家族内感染により発病した姉妹例の検討 / A case of tuberculosis in sisters

【目的】祖母を index とする家族内感染による姉妹の発病例の検討

【方法と結果】姉妹は同居する祖母が平成 16 年に肺結核を発病した際に、ツベルクリン反応陽性で LTBI 治療を受けた。平成 23 年の父の肺結核 (bl2, G3 号) 発病時は Interferon-gamma release assay (IGRA) 陽性であったが既治療として治療対象にならず二年間の経過観察が行われた。平成 26 年 7 月下旬に姉 (20 歳) が乾性咳嗽と発熱、胸痛を主訴に受診し左多量胸水を認め、喀痰より結核菌が証明された (LIII1pl)。9 月妹 (18 歳) が姉の結核接触者健診で胸部異常陰影を指摘され受診し、画像上両側上葉に散在する小

結節、斑状陰影を認め喀痰及び胃液培養で結核菌が証明された (bl12)。RFLP 解析により祖母と姉妹の結核菌が同一であることが判明し家族内感染である事が証明された。発病が回避できた可能性を考えると父の接触者健診で IGRA 陽性の時点で LTBI 治療を行うこと、あるいは祖母の発症からさらに 2 年間半年毎に胸部 XP による経過観察を行っていれば発病を抑えるかあるいは早期に発見できた可能性が高いと思われる。

[桑原直太、大西 司、楠本壮二郎、御手洗聡、村瀬良朗、相良博典] (昭和大学との共同研究)

36. *Mycobacterium smegmatis* の single-cell ストラクチャー解析 / Single cell structome analysis of *Mycobacterium smegmatis*

【目的】今回、抗酸菌の研究材料としてしばしば用いられる *M. smegmatis* の氷包埋サンプルを Cryo-TEM で、エポキシ樹脂包埋サンプルの超薄連続切片を透過電子顕微鏡で観察し、single-cell ストラクチャー解析を試み、結核菌のストラクチャー解析データと比較する。

【方法】*M. smegmatis* (ATCC 19420) を Middlebrook 7H9 液体培地を用いて 37°C で 1 週間培養した。Cryo-TEM 観察用には菌液を遠心にて集菌し、2.5 % glutaraldehyde で固定後、0.1M phosphate buffer (pH 7.4) で洗浄、再分散した。この菌液を Quantifoil grid に滴下し、生理学研究所の FEI Vitrobot で急速凍結後、JEOL JEM-2200FS Cryo 透過電子顕微鏡で観察した。また、エポキシ樹脂サンプルは上記菌液の無固定ペレットを結核研究所の FEI Vitrobot で急速凍結、凍結置換固定を行い、Spurr 樹脂に包埋した。超薄連続切片を作製し、JEOL JEM-1230 透過電子顕微鏡で観察した。

【結果】Cryo-TEM 標本では 61 菌体を計測し、直径、菌体長、aspect ratio の平均値 \pm SD はそれぞれ、0.78 \pm 0.08 μ m, 3.46 \pm 1.40 μ m, 4.44 \pm 1.69 であった。菌体直径は菌体ごとの差は極めて小さかったが、菌体長は差が大きく、最も長い菌は最も短い菌の約 6 倍であり、親細胞の菌体長と細胞分裂時期の関連が希薄であることが示唆された。また、エポキシ樹脂包埋サンプルでは 2 菌体について、それぞれ 38 枚、57 枚の超薄連続切片を観察した。2 菌体の菌体直径は 0.59 μ m と 0.60 μ m、細胞質体積は 1.07 fl と 1.03 fl、細胞質内総リボソーム数は 9,290 と 8,580、および細胞質 0.1 fl あたりのリボソーム密度は 872 と 834 であった。結核菌での計測値と比較すると総リボソーム数は約 4 倍、リボソーム密度は約 1.2 倍であった。

[山田博之、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、

伊 麗娜、大藤 貴、高木明子、御手洗聡]

37. *M. ulcerans* と *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* の MALDI-TOF MS による解析 / Discrimination of *M. ulcerans* and *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* by MALDI-TOF MS

【目的】*M. ulcerans* と *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* の MALDI TOF-MS (VITEK MS, シスメックス・ピオリュウ) 及び専用ソフトウェア MS Plus (SARAMIS v4.1.3) による同定

【方法と結果】*M. ulcerans* と *M. shinshuense* の基準株を使用し、MALDI TOF-MS 装置 VITEK MS による質量分析を行った。得られたデータを、VITEK MS ソフトウェア v2.0 および SARAMIS ソフトウェア v4.1.3 を用いて解析した。これらのデータベースには *M. ulcerans* と *M. shinshuense* は登録されていない。結果、MS ソフトウェアでは 2 菌種とも同定不可となった。SARAMIS による解析では、パターンマッチングと SuperSpectra (特異的ピークの重み付けによるデータベース) の 2 つの方法で同定を試みたが、どちらの方法も 2 菌種とも *M. marinum* と同定した。次に、SARAMIS による新たなデータベース構築を試みた。*M. ulcerans* と *M. shinshuense*、データベース内の *M. marinum* の 3 種を用いてデータの解析を行った。デンドログラム解析の結果、3 種は菌種毎にクラスターを形成した。同菌種間の相同性は 75% 以上、各菌種間の相同性は 65% 以下であった。スペクトル解析の結果、特異的ピークがそれぞれ 4~8 個検出された。スペクトル解析の結果を元に、SuperSpectra に *M. ulcerans* と *M. shinshuense* のデータを新たに追加し、*M. marinum* のデータを再構築した。再度 VITEK MS にて *M. ulcerans* と *M. shinshuense* の質量分析を行い、データベース内の *M. marinum* と合わせて SuperSpectra による同定を行ったところ、3 種とも 99.9% の相同性を以て正しく菌種同定された。

[五十嵐ゆり子、星野仁彦、吉田光範、吉田欣史、近松絹代、御手洗聡] (国立感染症研究所ハンセン病研究センターとの共同研究)

38. STH-PAS 法による *Mycobacterium* 属の同定精度評価 / Identification evaluation of mycobacterium species by STH-PAS

【目的】STH-PAS 法 (Single Tag Hybridization-Printed Array Strip) を原理とする *Mycobacterium* detection Kit (AMR 社) の結核菌群、MAC 及び *M. kansasii* の同定精度を基準株及び臨床分離株を用いて評価した。

【方法】対象は抗酸菌基準株 150 菌種 154 株 (結核菌群 3 菌種、非結核菌 147 菌種) 及び臨床分離結核

菌 50 株、*M. bovis* BCG 2 株、非結核性抗酸菌 84 株 (18 菌種) とした。固形培地に発育した菌株から抽出した DNA、STH 試薬 (タグ及びビオチン付加プライマー) 及び SYBR Premix Ex Taq を混合し PCR でターゲット遺伝子を増幅した。PCR 産物に展開液を添加した後 PAS を挿入し 10 分後ストリップ上のラインの発色により結核菌群、MAC / *M. chimaera* 及び *M. kansasii* / *M. gastri* を同定した。

【結果】感度は基準株、臨床分離株共に 100% であった。特異度は基準株、臨床分離株それぞれ結核菌群 99.3%、97.6%、MAC / *M. chimaera* 92.6%、94.1%、*M. kansasii* / *M. gastri* 99.3%、100% であった。*M. arosiense*、*M. colombiense*、*M. florentinum*、*M. genavense*、*M. intermedium*、*M. lentiflavum*、*M. mantenii*、*M. stomatepiae*、*M. triplex*、*M. vulneris*、*M. yongonense*、*M. scrofulaceum* は MAC に、*M. cookii* は *M. kansasii* / *M. gastri* に誤同定された。*M. shinjukuense* は結核菌群に誤同定されたが別のプライマーを追加したところ両者を区別することができた。臨床分離結核菌 1 株は結核菌群と MAC 両方が陽性であった。

[近松絹代、小寺拓也、川瀬三雄、大藤 貴、高木明子、青野昭男、山田博之、五十嵐ゆり子、江崎孝行、御手洗聡] (東北大学、岐阜大学との共同研究)

39. 2010-2013 年に分離された結核菌における各試験法によるイソニアジド感受性の齟齬及び耐性遺伝子変異の検討 / Discrimination analyses of drug susceptibility testings for INH by phenotypic and genotypic methods

【目的】結核菌のイソニアジド (INH) 感受性試験は試験方法により感受性の不一致が起こることが知られており、2002 年に臨床分離結核菌 1,112 株を用いた検討が行われている。報告では MGIT AST により INH 耐性と判定された 95 株のうち、小川標準法 (0.2µg/ml) で感受性と判定された株が 30% (30 株) あり、齟齬株の 43.3% (13 株) に *inhA* プロモーター領域の変異 (-15C→T)、10% (3 株) の *katG* 遺伝子のアミノ酸変異を認めている。INH における感受性齟齬の最新状況を知るため、ブロスミック MTB-I 法、MGIT AST、小川標準法による INH 感受性試験を比較し、*inhA* と *katG* の変異解析を行う。

【方法】大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターにて 2010 年から 2013 年までに肺結核患者より分離された結核菌のうち、ブロスミック MTB-I にて MIC が 0.125~1.0µg/ml の 90 株を対象とする。これらの株を MGIT AST (INH 濃度 : 0.1/0.4µg/ml)、小川標準法 (0.2/1.0µg/ml) にて感受性試験を行う。また *inhA* と *katG* についてダイレクトシーケンスを行う。

【結果】対象 90 株の MIC は 0.125 μ g/ml : 10 株、0.25 μ g/ml : 26 株、0.5 μ g/ml : 39 株、1.0 μ g/ml : 15 株であった。MGIT AST では、0.1 μ g/ml 耐性/0.4 μ g/ml 感受性を 42 株 (ブロスミック MIC1.0 μ g/ml : 10 株、0.5 μ g/ml : 31 株、0.25 μ g/ml : 1 株)、0.4 μ g/ml 耐性を 7 株 (ブロスミック MIC1.0 μ g/ml : 4 株、0.5 μ g/ml : 2 株、0.25 μ g/ml : 1 株) 認めた。ブロスミック MTB-I の判定基準は 0.5 μ g/ml 以下が感受性、1.0 μ g/ml が判定保留となっており、ブロスミックで感受性と判定される MIC 0.5 μ g/ml の 79% (31/39 株) が MGIT AST にて耐性と判定された。

[高木明子、近松絹代、吉多仁子、田村嘉孝、永井崇之、青野昭男、五十嵐ゆり子、山田博之、御手洗聡] (大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターとの共同研究)

40. Linezolid 耐性結核菌の耐性機序の解明 / Analysis of mechanisms of resistance about 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、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 耐性遺伝子変異について解析を行う。

【方法】当研究所所有の 2007 年及び 2010 年に肺結核患者より分離された、*in vitro* における Linezolid 耐性株を用いて、23S rRNA のダイレクト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 10 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】解析対象の Linezolid 耐性株は、臨床分離株を薬剤 1 μ g/mL 含有 7H10 培地に接種し分離し得た耐性クローンとし、BACTEC MGIT 960 結核菌培養検査用システム及び Middlebrook 7H9 培地を用いた微量液体希釈法にて薬剤感受性検査を行った。23S rRNA シーケンスについては、耐性 15 株のうち 8 株で 2814 に G→T 変異が認められたが、感受性には認めなかった。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、MIC が 128 μ g/mL と高値であった。

[高木明子、大藤 貴、御手洗聡]

41. 本邦における結核菌に対するフルオロキノロンの MIC と *gyrA/B* 遺伝子変異の関連 / MIC and *gyrA/B* genetic analyses of fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Japan

【Background】The alteration of DNA gyrase causes fluoroquinolone resistances to *M. tuberculosis* (M.tb). The aim of this study was to evaluate the interrelations of minimum inhibitory concentrations (MICs) of Sitafloxacin (STFX), Moxifloxacin (MFLX), Levofloxacin (LVFX) and Ciprofloxacin (CPFX) and the mutations in the *gyrA/B* genes in M.tb.

【Methods】A total of 109 clinical M.tb isolates including 73 multi-drug resistant (MDR) strains were subjected to measure the MICs using OADC contained Middlebrook 7H9. Direct DNA sequencing of quinolone resistance-determining regions (QRDRs) were performed.

【Results】MIC₅₀ and MIC₉₀ of STFX, MFLX, LVFX and CPFX were 0.06 μ g/ml, 0.25 μ g/ml, 0.5 μ g/ml, 0.5 μ g/ml, and 1 μ g/ml, 4 μ g/ml, 8 μ g/ml, 8 μ g/ml, respectively. Eight (7%) and 37 (34%) strains had mutations in *gyrB* and *gyrA*, respectively, and 27 (25%) strains mutated at codon 94. The mutant patterns were D94G, D94A, A90V, D94H, D94N and G88A in *gyrA*, and A543V, A543T, E540D, R485C, D500A, I552S and D577A in *gyrB*. The MICs were significantly higher in the *gyrA* mutants compared to wild types ($p < 0.0001$). The median (IQR) MICs of STFX and MFLX in *gyrA* mutants were 2 μ g/ml (1.0–4.0 μ g/ml) and 0.5 μ g/ml (0.25–1.0 μ g/ml). The proposed ECOFF of STFX was 0.125 μ g/ml. Using this ECOFF, 3% strains were susceptible to STFX among LVFX resistant strains defined as MIC \geq 2. Four isolates of *gyrB* mutants showed relatively low MICs.

[Yi L, Aono A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Ofuji T, Sakashita K, Yamada H, Takaki A, Mitarai S]

42. 改良型アクリジンオレンジ蛍光染色液による抗酸菌塗抹検査の精度評価 / Clinical evaluation of modified acridine orange staining method for mycobacterial examination

【目的】アクリジンオレンジ蛍光染色液であるアクリステイン(極東製薬工業)の改良型製品が開発され、従来法と比較し性能を評価した。

【対象と方法】結核症診療中の患者から採取した 50 検体を対象とした。検体は集菌前処理し、再懸濁液 0.1mL を塗抹し標本を作製した。染色方法は従来型及び改良型アクリステインとオーラミン染色の 3 つを用いた。従来法は抗酸菌検査ガイド 2016 に従って行った。改良型アクリステインでは塗抹標本に染色液を満載し、15 分間後水洗、対比染色液で 2 分間脱色し洗浄液にて洗浄した。標本は LED 蛍光顕微鏡を用いて 200-500 倍で観察した。

【結果】従来型と改良型アクリステインとの陽性一

致は 34 検体、陰性一致は 12 検体で一致率は 92.0%、 κ 指数は 0.803 であった。結果が乖離した 4 検体は全て従来型で陰性、改良型で陽性であった。改良型アクリスチンとオーラミン染色は陽性一致 37 検体、陰性一致 10 検体、一致率は 94.0%、 κ 指数は 0.831 であった。結果の乖離した 3 検体のうち 2 検体はオーラミン染色陽性、改良型陰性、1 検体はオーラミン染色陰性、改良型陽性であった。オーラミン染色を基準とした改良型と従来型アクリスチンの感度はそれぞれ 94.9%と 87.2%、特異度は 90.9%と 100%であった。

[五十嵐ゆり子、青野昭男、近松絹代、石井加津恵、青井秀樹、水野和重、山田博之、高木明子、御手洗聡]

43. 二次抗結核薬の MIC 測定および AMK 小川法の試み/MICs of *M. tuberculosis* against second line drugs and the evaluation of AMK drug susceptibility testing in 1% Ogawa medium

【目的】二次抗結核薬の MIC パネルを作製しその精度を検討した。小川法の AMK の精度を検証した。

【方法】多剤耐性結核菌 99 株を対象とした。MIC は AMK、KM、CPM、LVFX、MFLX、TH、PAS、CS を 0.2%グリセリン加 7H9 ブロス (pH6.6) にて測定した。MIC 値は小川法の成績と比較し、小川法に設定がない薬剤は L-J 法の成績と比較した。また AMK は小川と L-J 培地で 30 μ g/ml 含有培地を作成し、その精度を比較した。

【結果】各薬剤の小川法感受性株と耐性株の MIC (μ g/ml) の累積分布から、二群の分離能が最大となる MIC を cutoff とした。それによる各薬剤に関する kappa 指数は AMK で 0.92 (cutoff 8 μ g/ml)、KM で 0.85 (4 μ g/ml)、CPM で 0.68 (4 μ g/ml)、LVFX で 0.98 (1 μ g/ml)、MFLX で 0.86 (0.5 μ g/ml)、TH で 0.63 (0.25 μ g/ml)、PAS で 0.64 (4 μ g/ml)、CS で 0.31 (8 μ g/ml) であった。AMK の小川法と L-J 法は全ての結果が一致した。

[青野昭男、近松絹代、五十嵐ゆり子、山田博之、高木明子、御手洗聡]

44. 核酸クロマトグラフィー法による *Mycobacterium* 属の同定精度評価/Laboratory evaluation of nucleic acid chromatography method for the identification of mycobacterium species

【目的】核酸クロマトグラフィー法を原理とする抗酸菌同定キット(極東製薬工業)の結核菌群、*M. avium*、*M. intracellulare*、*M. kansasii* 及び *M. gordonae* の同定精度を抗酸菌基準株及び臨床分離株を用いて評価し

た。

【方法】対象は抗酸菌基準株 155 種 159 株(結核菌群 4 種、非結核性抗酸菌 151 種)及び臨床分離結核菌 20 株、*M. avium* 19 株、*M. intracellulare* 20 株、*M. kansasii* 20 株、*M. gordonae* 19 株、*M. marinum* 5 株、*M. gastri* 1 株、*M. paragordonae* 1 株とした。O.D.0.1-0.2 に発育した菌株から DNA を抽出し、マスターミックスと混合後標的遺伝子を PCR 増幅した。PCR 産物に展開液を添加後、検出用ストリップを挿入し、10 分後ラインの発色により結核菌群、*M. avium*、*M. intracellulare*、*M. kansasii* 及び *M. gordonae* を同定した。

【結果】基準株の感度は 100%、特異度は 96.8%であった。臨床分離株の感度は結核菌群、*M. avium*、*M. intracellulare* 及び *M. gordonae* は 100%、*M. kansasii* は 65%であった。*M. paragordonae* は *M. gordonae* と判定された。陰性と判定された臨床分離 *M. kansasii* のうち 6 株は subtype I、1 株は subtype VI であった。

[近松絹代、五十嵐ゆり子、波多宏幸、河合明子、青野昭男、高木明子、山田博之、御手洗聡](極東製薬工業との共同研究)

45. 超音波を用いた MALDI-TOF MS の迅速な抗酸菌前処理法の検討/Study of rapid mycobacterial pretreatment method of MALDI-TOF MS using ultrasonication

【目的】日本国内では、抗酸菌の同定において MALDI-TOF MS による簡便かつ正確な同定方法が求められているが、その前処理は大変時間と労力を要する。抗酸菌同定における前処理工程において、Covaris 社の超音波破碎装置を使用した新しいタンパク質抽出方法を、現行の前処理方法と比較しその有用性を確認した。

【方法】抗酸菌は、全て従来法にて確定した臨床分離 4 菌種 : MTC 50 株、MAV 57 株、MIN 55 株、*M. kansasii* 12 株を用いた。前処理としては、現行の方法(ルーチン)及び超音波破碎装置を用いた方法で抗酸菌不活化のための加熱処理(95 $^{\circ}$ C 30 分)と非加熱処理の 3 群で行い、分析し、MS の波形、Peak の強度、Score Value (SV) の相違を比較し検討した。

【結果】加熱群、非加熱群、ルーチン群の 3 群とも全ての株で同定一致がみられた。SV2.0 以上の菌種レベルの検出頻度でみると、加熱群では固形、液体培地に分けてみると MTC で 93.3%、95%、MAV で 92.6%、66.7%、MIN で 28%、86.7% であった。非加熱群では固形、液体培地でみると MTC で 90%、80%、MAV で 66.7%、66.7%、MIN で 56%、90% であった。ルーチン群では同様に培地別でみると MTC で

96.7%、100%、MAV で 88.9%、86.7%、MIN で 84%、90% であった。*M. kansasii* は固形培地のみで 3 群とも 70% 以上であった。3 群の比較で検出頻度の低い超音波加熱群・非加熱群固形培地の MIN は SV1.9 台が 12/18 株、7/11 株、非加熱群固形培地の MAV で SV1.9 台が 8/9 株みられたが、MS の波形、Peak の intens. も同様であった。また、非加熱群 10 株の菌不活化については、1 分間照射後 pellet の液体培養 6 週間でも発育は認められなかった。

[新妻一直、小柴静子、斎藤美和子、鈴木朋子、御手洗聡](福島県立医科大学会津医療センターとの共同研究)

46. 稀少非結核性抗酸菌の臨床分離頻度に関する検討 / Clinical analysis of isolations of rare mycobacterium species

【目的】近年、臨床にて分離される非結核性抗酸菌 (NTM) の割合が増えており、2014 年全国調査では肺 NTM 症の罹患率は 14.7 (結核 12.9) と推定されている。当研究では、国内で分離される未同定の NTM の菌種同定を系統的に行って、新たな NTM 同定キットの菌種選定等の基礎資料とすることを目的とする。

【方法】大手検査会社 4 社において 1 年間に同定されている NTM の全体像を把握し、未同定株の比率から算出して、同一期間に DDH 同定不能となった NTM 200 株を収集し、16S rRNA、*hsp65*、*rpoB* 等のシーケンス解析にて菌種同定を行う。個別の遺伝子シーケンスにて同定不能菌に対しては、全ゲノム解析などを含めて検討を行う。

【成果】現在までに 177 株を 42 種に同定し、*M. lentiflavum* (31 株, 15.5%)、*M. mucogenicum* (20 株, 10.0%) が高頻度に分離されることを示した。42 種中 10 菌種 (39/177 株) は *M. abscessus* や *M. goodii* 等 DDH で本来同定可能な菌種であった。また分離された NTM のうち、*M. cosmeticum* と *M. engbaekii* は国内では初めての同定であった。

次に、2014 年の 1 年間に大手検査会社 4 社における DDH 実施 NTM 株 (27,392 株) の DDH 菌種同定結果と、前述の DDH 同定不能菌シーケンス同定結果より、国内で分離される NTM 頻度を推定した。上位 20 種 (全 49 菌種) に DDH 同定不能菌は 7 種含まれ、*M. lentiflavum* (1.1%) は 8 番目の頻度であった。

[高木明子、近松絹代、五十嵐ゆり子、青野昭男、山田博之、御手洗聡]

47. 当院における NTM の分離状況について (2006~2015 年) / NTM isolations in Ida hospital through 2006-2015

【はじめに】肺 NTM 症の急増が報告され問題となっている。今回、当院での 2006 年から 2015 年までの非結核性抗酸菌 (NTM) 分離状況を検討したので報告する。

【対象および方法】MGIT 960 法及び小川培地にて分離した NTM 798 株を対象として菌種、年齢、男女比について検討した。

【結果】798 株中 *M. avium* が 323 株 (40.5%)、*M. intracellulare* が 79 株 (9.9%) 分離され、比率は 4.1 であった。*M. avium complex* としては 149 株 (18.7%) が分離され、MAC が全体の 7 割を占めた。*M. goodii* 78 株 (9.8%) と *M. kansasii* 69 株 (8.6%)、*M. fortuitum* 32 株 (4.0%) がこれに続いた。難治症例報告のある *M. abscessus* は 25 株 (3.1%) 検出された (亜種未同定)。*M. terrae* 6 株 (0.8%)、*M. xenopi* 3 株 (0.4%)、*M. shinjukuense* 1 株 (0.1%)、*M. triplex* 1 株 (0.1%) 等の稀少菌種も分離された。年齢別では MAC では 70 歳以上が 62.6% を占めた。他の菌種でも 70 歳以上の分離率が多い傾向にあった。男女比では MAC は 4 : 6 と女性が多く、*M. kansasii* と *M. goodii* では男性が多く、その他の菌種は男女で差は認められなかった。

[関根由貴、杉田光男、菊池 眸、小嶋由香、加野象次郎、御手洗聡](川崎市立井田病院との共同研究)

48. *Mycobacterium avium* の VNTR 遺伝子型に基づく薬剤感受性迅速予測システムの構築 / Development of drug susceptibility prediction system based on VNTR genotyping of *Mycobacterium avium*

【目的】MAC 菌の薬剤感受性と連動する多型縦列反復配列 (VNTR) 遺伝子型データベースを構築し、MAC 菌の遺伝子型情報から薬剤感受性を迅速に予測できるシステムの樹立を目指し、一連の検討を行っている。

【方法】*M. avium* 43 株を供試し、キノロンを含む計 13 種の抗菌薬について薬剤感受性試験 (MIC の測定) を行った。また、供試菌株の 15 の VNTR 領域についてそれぞれの反復数を調べ、求めた VNTR 遺伝子型に基づき、Fitch-Margoliash 法により系統樹を作成し、供試菌株のグループ分けを行った。

【結果】VNTR 遺伝子型別解析の結果、島根県株 24 株は 3 グループに分けられた。他方、栃木県株 15 株は 2 グループに分けられた。両県由来株を混合した解析では、2 グループに纏められた。島根株のみからなる 3 グループのうち 1 グループはキノロン高感受性、その他の 2 グループはキノロン低感受性

を示した。他方、栃木株のみからなる 2 グループにおいても、キノロン高感受性グループと低感受性グループに分かれた。両菌株混合においても、キノロン高感受性グループと低感受性グループに区別された。次に、新たに得た別の菌株について、VNTR 型別解析を行い、その結果からキノロン感受性を予測した。その後、薬剤感受性試験を行った結果、VNTR 型別解析でキノロン高感受性グループに属した菌株は、実際にキノロン高感受性である傾向が認められた。

[多田 納 豊、佐野 千晶、梅田 啓、御手洗 聡、藤原 純子、竹下 治男、富岡 治明、八木 秀樹] (国際医療福祉大学との共同研究)

49. *Mycobacterium smegmatis* と *M. tuberculosis* のストラクチャー解析データ比較 / Comparison of structome analysis data between *Mycobacterium smegmatis* and *M. tuberculosis*

【Background】 We have already reported structome analysis data of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) that is, quantitative and three-dimensional structural information of a whole cell at the electron microscopic level. Among genus *Mycobacterium*, *M. smegmatis* (MSG) is used as an alternative for virulent MTB in experimental tuberculosis. The aim of this study was to compare the fundamental cell profile data between MTB and MSG.

【Methods】 MSG type strain was cultured with 7H9 broth. Acid-fast staining, structome analysis on serial ultrathin sections, whole-mount CryoTEM examination and SEM examination of colony structure on solid medium were performed.

【Results and conclusion】 Most of MSG bacilli easily lost acid-fastness. In CryoTEM, the average diameter of MSG (0.78 μm) was significantly larger than MTB (0.57 μm) ($p < 0.001$). Based on the structome analysis, cytoplasmic volume and total ribosome number of MSG (1.05 fl and 8,940, respectively) were significantly higher than those of MTB ($p < 0.001$). Ribosome density of MSG was 1.2 times higher than MTB. MSG colonies showed smooth and simple surface structure in contrast to highly organized cord formation in MTB colonies. It is suggested that because MTB and MSG are distinct from each other, MSG is not adequate to an alternative of MTB in experimental tuberculosis.

[Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Yi L, Igarashi Y, Murase Y, Takaki A, Mitarai S]

50. 結核菌の全ゲノム解析による耐性遺伝子マーカー予測ツール / Prediction tool for drug-resistant genetic marker based on whole genome sequence of TB

我々は次世代シーケンサーで解読した結核菌全ゲノムショットガン配列から様々な遺伝型タイプピングができる web ツール Total Genotyping Solution for TB (TGS-TB) を構築し一般に公開している (https://gph.niid.go.jp/tgs-tb/index_tb.html PMID: 26565975)。TGS-TB は従前の遺伝型タイプピング (spoligotyping、variable number tandem repeat (VNTR)、IS6110 挿入) をインシリコ法で検出するだけでなく、塩基変異を基本としたコアゲノム情報とネットワーク解析をもって分離株の分子系統を明瞭に提示することができる。さらに、KvarQ ソフトウェアを用いた薬剤耐性マーカーの検出により薬剤感受性の推定も可能にした。現在、薬剤感受性試験成績と比較により、薬剤耐性マーカー有りで感性 (偽陽性)、逆に薬剤耐性マーカー無しで耐性 (偽陰性) と判定される菌株が存在し、予測データベースの改良が必須となっている。TGS-TB (KvarQ) で偽陰性となった株について別の予測ツール TB profiler (PMID: 26019726) を使うことで、薬剤耐性マーカーを正しく検出できる事例があった。薬剤耐性マーカーリストを順次追加し、本邦分離株のゲノム情報と感受性成績を統合した特異度・感度の高い薬剤感受性予測ツールの開発を進めている。

[山下明史、岩本朋忠、関塚剛史、村瀬良朗、瀧井 猛将、御手洗 聡、加藤誠也、黒田 誠] (国立感染症研究所との共同研究)

51. ナショナルデータベースを用いた非結核性抗酸菌症の疫学研究 / Epidemiological analyses of national database for non-tuberculosis mycobacteriosis

【目的】 ナショナルデータベースを用いて、非結核性抗酸菌症の疫学状況を明らかにすること。

【方法】 2009 年 9 月 1 日～2014 年 12 月 31 日に発行された、全国の医科・DPC・調剤レセプトデータを対象に、傷病名として肺 NTM 症が記載されたものを抽出し、関連情報と併せて分析した。暫定的にレセプトが 5 回以上の者を肺 NTM 症患者と定義し、全国の肺 NTM 症罹患率・有病率を検討した。2011 年～2013 年の罹患率を算出したところ概ね各年で同様の値を示したため、ここでは 2012 年の値を報告する。

【結果】 2012 年の新規患者は 32,265 人、罹患率は人口 10 万対 25.3 であった。女性の新規患者数は男性の 2.0 倍であった。罹患率の男女差は 45 歳ごろから開き始め、84 歳までは常に女性の罹患率は男性に比

べ高かった。年齢別罹患率のピークは女性で75～79歳の102.4、男性で85歳以上の98.5であった。都道府県別の年齢調整罹患率は全国平均人口10万対24.1となり、概ね西高東低の傾向をしめした。最大は岡山県の50.1、最少は沖縄県の8.8であった。

2010年～2013年の有病率を算出した。有病者数及び人口10万人対有病率は、2010年に95,182人・74.3、2013年に148,029人・112.1であった。罹患率と異なり、有病率では急激な年次上昇が認められ、年+12～22%増加していた。2013年の女性の有病者数は男性の2.3倍であった。年齢別有病率は男女共に高齢者層で高く、いずれの年齢階層においても上昇傾向を示した。有病率のピークは男性で80～84歳の332.8、女性で75～79歳の480.3であった。

2011～2013年の罹患率が概ね一定であったのに対して、2010～2013年の有病率の上昇は著しかった。これには、2003年診断基準の見直し、NTM症認知度の上昇、検査機器の性能向上等が診断機会の増加をもたらしたことにより罹患率が上昇し、治療者・未治療者への長期経過観察の推奨等により診断された患者の治療・有病期間が伸び、患者が累積していることが考えられる。本研究により、我が国で初めて全国を対象とした肺NTM症の疫学状況が明らかとなった。今後もレセプト等の情報及び他の疫学研究手法により全国の肺NTM症に関する罹患率・有病率の動向を注視する必要がある。

〔泉 清彦、森本耕三、内村和広、長谷川直樹、吉山 崇、南宮 湖、星野仁彦、倉島篤行、御手洗聡〕

52. 結核菌薬剤感受性試験における小川法 Kanamycin および Amikacin 精度の検討/Evaluation of drug susceptibility testings to kanamycin and amikacin on Ogawa medium

【はじめに】多剤耐性結核菌の治療において二次抗結核注射薬の役割は大きく、我が国で使用可能な薬剤は Kanamycin (KM)のみである。このため KM の薬剤感受性試験の精度は超多剤耐性結核菌の判定にも影響する。世界的に KM の濃度は L-J 法の 30 μ g/ml が広く用いられており、我が国の小川法の 20 μ g/ml との差を指摘する意見もある。今回我々は KM について小川標準法と L-J 法を比較しその精度を検証した。また Amikacin (AMK) については L-J 法を参考に小川法を設定し、その結果を L-J 法と比較することで小川法の AMK の精度を評価した。

【方法】多剤耐性結核菌 92 株を含む結核菌 114 株を対象とした。薬剤感受性試験は KM について小川法が濃度 20 μ g/ml (小川 KM20) および 30 μ g/ml (小川 KM30)、L-J 法が濃度 30 μ g/ml (L-J KM30) について

測定し、小川 KM20 および小川 KM30 の成績を L-J KM30 の成績と比較した。AMK については小川法の濃度 30 μ g/ml と L-J 法の濃度 30 μ g/ml の成績を比較した。結果の解析には McNemar 検定を用いた。

【結果】KM の耐性株数と感受性株数は L-J KM30 で 24 株 (21.1%) と 90 株 (78.9%)、小川 KM20 で 32 株 (28.1%) と 82 株 (71.9%)、小川 KM30 で 28 株 (24.6%) と 86 株 (75.4%) であり、検定結果は L-J KM30 vs 小川 KM20 が $p=0.008$ で、L-J KM30 vs 小川 KM30 が $p=0.125$ であった。AMK については L-J 法と小川法は 100%一致しており、耐性株は 16 株 (14.0%)、感受性株は 98 株 (86.0%) であった。

〔青野昭男、近松絹代、五十嵐ゆり子、伊 麗娜、大藤 貴、山田博之、高木明子、加藤誠也、鎌田有珠、御手洗聡〕

53. マルチガスインキュベーターとガス透過性細胞培養バッグを用いた結核菌低酸素環境長期培養の試み / Long culture of *M. tuberculosis* under hypoxic condition using multi-gas incubator and air permeable cell culture bag

【目的】宿主体内に潜伏する結核菌のモデルとして、低酸素環境で抗酸菌を *in vitro* で長期間培養するためにマルチガスインキュベーターとガス透過性細胞培養用バッグを併用する系を試行したので報告する。

【方法】(1)使用菌：結核菌 H37Rv (ATCC 27294)、*M. smegmatis* (ATCC 19420、MSG) (2)装置・器具：Prescyto マルチガスインキュベーター(MG-70M、タイテック株式会社)、MACS GMP Cell Differentiation Bag (ミルテニーバイオテク株式会社) (3)方法：0.05% Tween 80, OADC 添加 Middlebrook 7H9 で培養した菌液を希釈し、50 ml を培養 bag に注入し、通常大気と 0.5% O₂ 下で最長 130 日まで培養した。経時的に培養 bag 内の菌液を滅菌注射針とシリンジを用いて採取し、CFU 計数と抗酸性の変化を確認した。

【結果】結核菌 H37Rv (初期菌濃度 1.0 \times 10⁶ CFU/ml) は通常大気培養で 10 日目に 1.1 \times 10⁸ CFU/ml を越え、20 日目に 4.5 \times 10⁸ CFU/ml まで増加後、やや減少し 100 日目に 1.0 \times 10⁸ CFU/ml であった。一方、低酸素環境では 40 日目に 5.5 \times 10⁶ CFU/ml まで増加したが、その後漸減して 100 日目に 6.4 \times 10⁵ CFU/ml となった。また、MSG (初期菌濃度 2.0 \times 10⁴ CFU/ml) は通常大気下培養では急激に増殖し、10 日目に 1.5 \times 10⁷ CFU/ml、130 日目に 5.8 \times 10⁸ CFU/ml に達し、1.0 \times 10⁸ CFU/ml レベルを維持した。低酸素環境では 10 日目に 5.0 \times 10⁴ CFU/ml、130 日目に 4.2 \times 10⁶ CFU/ml まで増加した。結核菌、MSG いずれも低酸素環境での培

養における生菌数は通常大気培養と比較して常に1.3~2.9log 低値を示した。抗酸性に関してはMSGは培養初期から抗酸性を失う菌が多く見られたが、結核菌では抗酸性を失う菌は少なかった。

〔山田博之、近松絹代、青野昭男、伊 麗娜、五十嵐ゆり子、大藤 貴、高木明子、瀧井猛将、御手洗聡〕

54. 結核菌型別分析における精度保証 (2014-2016) / External quality assessment of VNR analysis of *Mycobacterium tuberculosis*

【目的】危機的感染症の発生に対応するため、感染研と地方衛生研究所および検疫所とが全国規模で機能的に統一された、病原体診断とサーベイランス実施が可能な病原体検査ネットワークを構築、維持することを最終的な目的とする。地方衛生研究所の感染症診断技術を向上させ、全国の感染症検査水準の強化を図る。

【方法】衛生微生物技術協議会の結核部会を通じて、各地の地方衛生研究所に結核菌 VNTR 解析の外部精度評価への参加を依頼した。外部精度評価には VNTR 解析結果既知の結核菌 3 株の DNA を使用し、それぞれの施設の使用しているプライマーセット及び解析方法で VNTR を実施した。結果を結核研究所へ返送し、正答率等を解析した。

【成果】56 の地方衛生研究所が評価に参加希望し、2017 年 3 月 29 日時点で 55 施設から回答を得ている。2016 年度は 2014 年度と比べて大幅に改善しているものの、2015 年度よりも若干精度が低下していた。不一致が報告された 7 施設のうちの 5 施設では担当者が交代しており、その影響が考えられた。引き続き、分析精度の向上に向けた取り組み（トレーニングを含む精度保証）が必要と考えられた。

〔村瀬良朗、瀧井猛将、前田伸司、御手洗聡〕

55. 結核菌における MPT64 産生量と病原性との関連評価 / Role of MPT64 production diversity from *M. tuberculosis* for the pathogenicity

【目的】MPT64 は結核菌特異的な分泌蛋白であり、その抗体は結核菌群の同定に用いられる他、細胞性免疫の誘導にも関与していることが知られている。しかしながら、結核菌株ごとにその産生量は異なると思われるものの、それを評価したデータはほとんどなく、病原性との関連を検討する。

【方法】疫学的背景の異なる臨床分離株を複数の条件で培養し、MPT64 の産生量を定量する。また外部組織と共同開発中の ELISA システムによる測定を試行する。

【結果】2016 年は臨床的な動態差が明確な集団感染株を使用し、H37Rv との MPT64 の産生を 0~10 日目まで毎日測定し、それぞれの CFU も同時に測定した。結果として、集団感染株と H37Rv の MPT64 の産生動態は全く異なっていた。

クラスターサイズ毎に評価した結果ではサイズと MPT64 の平均産生量に逆相関があり、感染力の大きい株において MPT64 の産生が低い可能性が示唆されたが、今年度の集団感染株の研究では全く逆の結果が示された。このことから、MPT64 産生量が発育に従って増加する株は感染後の発病が早く、逆に産生量の低い物は潜在感染後期に発病する傾向が示唆された。次には、細胞への感染実験を行い、増殖動態について観察する必要があるものと考えられる。

〔近松絹代、村瀬良朗、中石和成、青野昭男、高木明子、山田博之、五十嵐ゆり子、御手洗聡〕(タウンズとの共同研究)

56. 新型プラスチック工藤 PD 培地の性能評価 / Laboratory evaluation of modified Kudoh medium in plastic tube

【目的】新たに開発されたプラスチック容器工藤 PD 培地 (日本 BCG 製造) について、既存のガラス容器工藤 PD 培地 (日本 BCG 製造) および 2% 小川培地 S (極東製薬工業) と共に発育支持力を比較評価した。

【対象と方法】結核菌、*Mycobacterium avium*、*Mycobacterium abscessus* の臨床分離株を各 9 株ずつ計 27 株と、同菌種の基準株計 3 株を使用した。対象株をマイコブロス (極東製薬工業) に接種し、37°C にて OD=0.2 まで培養した。培養液をリン酸緩衝液で 10^{-1} ~ 10^{-8} の 8 段階に希釈し、各希釈液 0.1mL をプラスチック工藤 PD 培地 (プラ工藤培地)、ガラス工藤 PD 培地 (ガラス工藤培地)、極東 2% 小川培地 S (プラ小川培地) へそれぞれ接種し、37°C で培養した。結核菌と *M. avium* は 4 週間培養後、*M. abscessus* のみ 2 週間後に集落数を半定量的にカウントした。

【結果】プラ工藤培地に対するガラス工藤培地とプラ小川培地の、培養陽性度 (-、1+、2+、3+、4+ の 5 段階) の一致率は結核菌でそれぞれ 97.5%、91.3%、*M. avium* は 92.5%、85.0%、*M. abscessus* は 93.8%、91.3% であった。培養陽性度の乖離は全て、一方の培地が陰性 (-)、他方の培地が 1+ の場合にのみ認められた。算出した CFU を一元配置分散分析法 (ANOVA) で解析した結果、3 菌種全てにおいて有意差を認めなかった ($p>0.05$)。

〔五十嵐ゆり子、近松絹代、青野昭男、山田博之、高木明子、御手洗聡〕

57. Multiplex PCR 法による *Mycobacterium abscessus* complex に属する 3 亜種の判別／Discrimination of *Mycobacterium abscessus* complex by multiplex PCR system

【目的】*Mycobacterium abscessus* complex は病原性が比較的強い迅速発育菌であり、*M. abscessus*, *M. massiliense*, *M. bolletii* の 3 亜種から構成される。*M. abscessus* complex に属する 3 亜種は、抗菌薬に対する感受性や臨床経過の違いが報告されているため、これらを判別することは临床上重要である。そこで本研究では、*M. abscessus* complex に属する 3 亜種を迅速かつ簡易に判別する方法の開発を試みた。

【方法】NCBI にて公開されている *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense*, および *M. abscessus* subsp. *bolletii* の genome 情報を使った multiple alignment を行った。次に 3 亜種それぞれに特異的な挿入欠損部位を genomewide に探索し、その上流および下流に PCR primer を設計した。設計した primer を使って、*M. abscessus* complex の標準株および臨床分離株 121 株からそれぞれ抽出した DNA を鋳型にして PCR を実施した。

【結果】設計した 11 種類のうち 3 種類の PCR primer set で、*M. abscessus* subsp. *abscessus* の 3 種の seqvar, *M. abscessus* subsp. *massiliense* の 5 種の seqvar, *M. abscessus* subsp. *bolletii* の 3 種の seqvar によらず 3 亜種を判別することに成功した。また、multilocus 遺伝子配列解析からは判別不可能であった臨床分離株の判別に成功した。DDH 法で *M. abscessus* と診断された 121 株の臨床分離株のうち *M. abscessus* は 60% , *M. massiliense* は 37% , *M. bolletii* は 3% であった。

[吉田光範、深野華子、鹿住祐子、青野昭男、和田新平、御手洗聡、星野仁彦] (国立感染症研究所ハンセン病研究センターとの共同研究)

58. ナショナルデータベースを用いた非結核性抗酸菌症の治療実態調査／Clinical analyses of treatment of non-tuberculosis mycobacteriosis using national database

【目的】本邦の肺非結核性抗酸菌症（肺 NTM 症）の罹患率は 2014 年の全国調査により 14.7/10 万と、結核のそれを超えたことが明らかとなった。また、有病率は死亡統計から 100 を超えると推定されている。同症に対する治療は 1997 年の ATS ガイドライン以降クラリスロマイシンを中心とした多剤併用療法が用いられているが、その治療実態は十分に把握されていない。Griffith らは北米の呼吸器感染症専門医にアンケート調査を行い、その結果ガイドラインに準拠した治療はわずか 13% にしか行われてい

なかったことを報告した。また日本、EU 5 か国では同様のアンケートを行い本邦で最も高率に標準治療が行われているとされたが、その詳細は明らかではない。国は、レセプト情報・特定健診等情報データベース (National Database; NDB) を公開している。これを用いることで網羅的な NTM 症の治療実態を調査することが可能と思われる。今回我々は、NDB を用いて NTM 症の病名が登録された患者情報や治療情報等を調査し、本症の治療実態を明らかとすることを目的とした。

【方法】平成 22 年 1 月 1 日から平成 26 年 12 月 31 日の間に、NDB において収集された全国のレセプト情報のうち、NTM 症に関連する疾病名を持つ全ての医科レセプト、調剤レセプト及び Diagnosis Procedure Combination (DPC) レセプトを抽出した。抽出されたレセプト情報を患者ごとに解析に必要な情報を集計し、分析用データベースを構築した。これにより、治療頻度（治療有病率）を算出するとともに、標準治療の治療期間や処方変更などを検討した。

【結果】2010 年に新規登録され、2014 年 12 月までに 3 剤治療が行われていた患者 9,200 名から 184 名を無作為抽出して検討した。標準治療からの以降は 25 例 (27.2%) に認められ、3 剤治療期間の平均は 296.5 日 (56-529) であった。3 剤治療は 6 か月以上は 70%以上が継続するが 12 か月は 38%と急激に下がっていた。フルオロキノロン継続使用 (3 剤、変更処方含め) あるいは散発的なフルオロキノロン使用がそれぞれ 11 例 (12%)・367 日 (232-580) と 23 例 (25%) 11 日 (7-21) 認められた。

[森本耕三、泉 清彦、長谷川直樹、吉山 崇、南宮 湖、星野仁彦、倉島篤行、御手洗聡]

59. 結核有病率調査において非都市部から分離された結核菌の薬剤耐性変異／Drug resistance mutations in *M. tuberculosis* isolates from rural participants of TB prevalence survey

【 Background 】 Multidrug-resistant (MDR) *Mycobacterium tuberculosis* (TB) infection requires rapid detection/identification, and the molecular method will help the appropriate case management and infection control. This study aimed to evaluate drug resistance and determine the major mutations in INH and RIF resistant among isolates from prevalence survey.

【 Methods 】 A total of 102 *M. tuberculosis* complex isolated from rural participants of national TB prevalence survey in 2015 were tested for Genotype[®] MDRTBplus (Ver.2 Hain lifescience GmbH, Germany) assay.

【Results】 Of 102 isolates, 73 (71.6%) were fully susceptible, while 10 (9.8%) and 18 (17.7%) were MDR and INH mono-resistance, respectively. One isolate (0.9%) was not available. *katG* and *inhA* mutations were observed in 5 (38.9%) and 11 (61.1%) among 18 INH resistant isolates. The *katG*, *inhA* and *rpoB* mutations observed in these cases were S315T, C-15T, and S531L, respectively. MDR was found in 9.6% (8/83) and 11.1% (2/18) among new and previously-treated cases, respectively.

[Tsetseguyaya B, Oyuntuya T, Gundsuren SH, Tserelmaa B, Buyankhishig B, Tsolmon B, Naranzul D, Nyamkhuu D, Sarantuya J, Mitarai S] (モンゴル国 NTRL/NCCD との共同研究)

60. 肺非結核性抗酸菌症患者における大気環境調査
／ Aero-environmental bacteriological survey of respiratory non-tuberculosis mycobacterial disease patients

【目的】 肺非結核性抗酸菌症では標準治療が確立されていないものもあり、治療後の再排菌も稀ではない。Wallace らは MAC 症の再排菌の 75%が再感染によるものであると報告している。よって再感染予防に対する研究・対策は避けては通れないものとなっている。浴室や土壌環境からの感染を示唆する報告が散見されるが、経気道感染に着目した調査は少ない。我々はエアースンプラーを用いて自宅環境と経気道感染の関係について調査を行った。

【目的】 肺非結核性抗酸菌症患者 5 症例（肺 MAC 症 2 例、肺 *M. massiliense* 症 2 例、肺 *M. abscessus* 症 1 例）の自宅環境調査を実施した。エアースAMPLINGによる浴室などの浮遊菌収集と、拭き取りによる浴室や台所の表面付着菌の採取を行った。培地は Middlebrook 7H11 培地に PANTA、Cycloheximide (500µg/ml) およびマラカイトグリーン (25µg/ml) を加えたものを用いた。分離された抗酸菌の同定は Cobas® TaqMan® PCR 法 (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) およびダイレクトシークエンスにて実施した。

【結果】 肺 *M. massiliense* 症患者 (1 例) の浴室 (給湯中) の浮遊菌に *M. massiliense* が検出され、臨床分離株との VNTR 解析で一致を認めた。また、ゲノム解析で 3 SNPs を認め、ほぼ同一株と推定された。浴室空気採取では全ての症例で給湯前に比較し、給湯中または後に浮遊菌量の増加が認められた。庭の土壌周囲の空気では糸状菌による汚染が強く抗酸菌の検出は困難であった。拭き取りによる付着菌の調査では各症例に一致する抗酸菌は培養されなかった。肺 *M. massiliense* 症の感染場所の一つとして浴室の

可能性が示された。給湯中に空気中の抗酸菌含有量が多くなることが明らかとなった。

[青野昭男、森本耕三、村瀬良朗、近松絹代、五十嵐ゆり子、伊 麗娜、山田博之、高木明子、倉島篤行、御手洗聡]

61. 播種性 *M. abscessus* 感染症と続発性関節炎：症例報告及び文献調査／Disseminated *Mycobacterium abscessus* infection following septic arthritis: a case report and review of the literature

Mycobacterium abscessus is a rapidly growing mycobacterium found mainly in patients with respiratory or cutaneous infections, but it rarely causes disseminated infections. Little is known about the clinical characteristics, treatment, and prognosis of disseminated *M. abscessus* infection. A 75-year-old Japanese woman who had been treated for 17 years with a corticosteroid for antisynthetase syndrome with antithreonyl-tRNA synthetase antibody developed swelling of her right elbow. X-ray of her right elbow joint showed osteolysis, and magnetic resonance imaging revealed fluid in her right elbow joint. *M. abscessus* grew in joint fluid and blood cultures. She was diagnosed with a disseminated *M. abscessus* infection following septic arthritis. Antimicrobial treatment by clarithromycin, amikacin, and imipenem/cilastatin combined with surgical debridement was administered. Although blood and joint fluid cultures became negative 1 week later, the patient died at 6 weeks from starting antimicrobial treatment. We reviewed 34 cases of disseminated *M. abscessus* infections from the literature. Most of the patients had immunosuppressive backgrounds such as transplantation, use of immunosuppressive agents, hematological malignancy, and end stage renal disease. The duration from onset of symptoms to diagnosis was over 3 months in half of the cases. All fatal cases had positive blood cultures or use of immunosuppressive agents. Clinicians should bear in mind that mycobacterial infections including *M. abscessus* are one of the differential diagnoses in patients with subacute arthritis and soft tissue infections.

[Fukui S, Sekiya N, Takizawa Y, Morioka H, Kato H, Aono A, Chikamatsu K, Mitarai S, Kobayashi S, Kamei S, Setoguchi K] (がん・感染症センター都立駒込病院との共同研究)

62. 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 epidemiological study and quality assurance of mycobacterial examinations for the establishment of *Mycobacterium tuberculosis*

surveillance system

【目的】本研究では、結核菌の分子疫学情報を広域で比較することの有用性を明らかにすることを目的とした。また、分子疫学を行政的に利用する上での手引きの作成を行うこととした。さらに、薬剤感受性試験外部精度評価を実施することで、検査精度の実態の解明と改善を行うことを目的とした。

【方法】①サーベイランスシステム構築：全国から幅広く収集された結核菌(981株)のVNTR型出現頻度や地理情報を集約した広域結核菌遺伝子型データベースを構築し、このデータベースモデルに基づいて、結核菌遺伝子型を広域で比較することの有用性を評価した。②分子疫学の手引きの作成 ③結核菌薬剤感受性試験外部精度評価：病院検査室、検査センター及び地方衛生研究所を対象とし、外部精度評価を実施した。基本的にPyrazinamide (PZA)を評価対象とした。

【結果】①サーベイランスシステム構築：981株を24loci-VNTRで分析すると、216株が66個のクラスターを形成した(クラスター形成率22%)。これらのクラスターの80%(53/66)は複数都道府県由来の菌株で構成されていた。各クラスターを構成した菌株の約半数は70km以内に分布しており、偶然VNTR型が一致したのではなく、地域内感染拡大を反映していると考えられた。

②分子疫学の手引きの作成：現在作製中であり、2017年5月中旬に完成予定である。

③結核菌薬剤感受性試験外部精度評価：病院検査室70、検査センター21、地方衛生研究所6の計97施設で実施した。PZAについては60施設が実施しており、偽耐性が大変多く認められ、結果として感度は96.4%(95%CI; 86.9-99.3%)であったが、特異度が64.4%(95%CI; 50.8-76.1%)となった。現行のPZA感受性試験は迅速・高感度であるが、実践的には特異度が極めて低い。これによりPZAを中止された患者の1/3は誤判定である可能性があり、患者への直接的な不利益であると考えられる。

[村瀬良朗、泉 清彦、大角晃弘、高木明子、御手洗聡]

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

抗酸菌部細菌科では、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。

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

抗酸菌部細菌科では、レファレンス業務として結核菌をはじめとする抗酸菌全般の薬剤感受性試験を受託し、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。

2015-2016年に139件の抗酸菌検査(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2015年に91施設(国内88・海外3)、2016年に100施設(国内97・海外3)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、抗酸菌部細菌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試験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 Partnership sub-groupであるGlobal Laboratory Initiative (GLI)のメンバーとなっている。種々のガイドライン、マニュアル等の作成、評価等に関与している。

抗酸菌部細菌科スタッフが関与したガイドライン等

1. World Health Organization. The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: policy guidance. WHO/HTM/TB/2016.07
2. World Health Organization. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Policy guidance. WHO/HTM/TB/2015.25

研修業務 / Training

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、薬剤感受性試験に関する訓練を行っている(詳細は国際協力部)。また、対策支援部、結核菌情報科と共同で抗酸菌検査の国内研修トレーニングコースも実施している(詳細は対策支援部)。

結核菌情報科

1. アジア結核菌ゲノムデータベースの構築(データベースの名称: Genome Research for East Asian Tuberculosis (GReAT)) / Establishment of the Asian tubercle whole genome sequence database, "Genome Research for Asian Tuberculosis, GReAT"

【目的】結核菌の全ゲノム情報を収載し、系統解析や薬剤耐性遺伝子の変異の検出などに活用するデータベースの構築が世界的に進められている。本研究ではアジアの結核の解析や新たな検査法の開発、新薬開発、感染伝播の要因などの研究に活用できるデータベースの構築を目指す。

【方法】本研究では次世代シーケンスサー(NGS)による全ゲノム解析(WGS)の結果を収載したゲノムデータベースと菌に付随した情報(分離国、分離地域、分離年、薬剤感受性など)を含むメタ情報を収載したリサーチデータベースを構築する。ゲノムデータベースはバイオインフォマティクスツール (AMiGA、TGS-TB (KvarQ, TB profiler)) を装備し、薬剤耐性遺伝子の変異の検出、結核菌の系統解析、*in silico* の spoligotyping 解析等を行うことが出来る。一方、リサーチデータベースは結核菌の全ゲノム情報とメタ情報を登録・収載し、研究者はリサーチデータベース上で全ゲノムデータの登録、解析を円滑に行うことが出来る。

研究協力施設から菌体もしくは抽出された DNA、または全ゲノム情報 (FASTQ ファイル) の提供を受ける。菌体から抽出した DNA を精製後、24 株分の精製 DNA を用いて 1 回分の NGS 解析用のライブラリーを作成する。作成したライブラリー(24 株/1 回分)を NGS 装置 (MiSeq, Illumina 社製) でゲノム情報 (FASTQ ファイル) を取得する。取得した全ゲノム情報は国立感染症研究所の GenEpid-J に収載する。データベースの活用例としての薬剤感受性試験の結果と全ゲノム (WGS) 解析による薬剤感受性予測との相関を検討する。

【結果】日本を含むアジア各国 (フィリピン、モンゴル、ベトナム) の結核菌 1,117 株のゲノム情報を取得した。その内訳は日本の研究参加協力施設からは 2007 年の結核療法研究協議会の研究で集められた菌株からランダム選択した菌株のセット (JPN-R2007、379 株)、薬剤耐性試験結果と薬剤耐性遺伝子の相関の研究で集められた菌株のセット (JPN-MDR-2011-2014、190 株)、2000 年結核緊急実態調査時の慢性排菌結核患者由来の菌株セット (JPN-MDR-2000、96 株 (本年度中に全 309 株を取得する予定)) の合計 665 株である。海外の研究参加協力施設由来としてフィリピンからは流行調査株 164 株の

セット (PHL)、モンゴルからは薬剤感受性試験研究株、流行調査株、通常の結核レファレンス紹介株を含む 192 株のセット (MNG)、ベトナムのダナンの病院で単離された結核菌株のセット 96 株 (VNM (Da Nang)) の合計 452 株の全ゲノム情報をゲノムデータベースに収載した。各データセットを TGS-TB で解析した結果、1,117 株のうち薬剤感受性 (DS) 結核菌株 575、薬剤耐性 (DR) 結核菌株は 542 であった。DR 株のうち多剤耐性 (MDR) 結核菌株は 227、超多剤耐性 (XDR) 結核菌株は 66、MDR、XDR 以外の薬剤耐性菌は 249 であった。リサーチデータベースについては FileMaker プラットホームを利用し、結核研究所に設置した。リサーチデータベースはゲノムデータベースの情報をミラーとして収載する。

GReAT の利用例として新たな薬剤耐性遺伝子変異について探索を行った。2007 年療研株について TGS-TB での薬剤耐性の判定と提供された薬剤感受性試験の結果との間で齟齬があった。TGS-TB で齟齬が認められた抗結核薬について TGS-TB での薬剤耐性予測と従前の薬剤感受性試験法での判定結果を比較したところ、TGS-TB での薬剤感受性結果の一致率は従来法と比較して良い結果を得られた。しかし、薬剤別に見るとイソニアジドと、エタンブトールは感度が低く、これらの薬剤については未報告の耐性遺伝子の変異情報等が考えられた。そこで、イソニアジドについて齟齬が生じた株のイソニアジドの薬剤耐性遺伝子 *katG* の遺伝子変異を検索したところ、*katG* が欠損している株と新たに点突然変異が入りアミノ酸配列が変化している株が存在していた。同じように感度が低かったエタンブトールについても *embB* にアミノ酸置換を伴う新たな点突然変異がある株が存在した。今後さらにデータを解析し新たな耐性遺伝子の変位の情報をもとに TGS-TB に装備されたバイオインフォマティクスツールの薬剤耐性リストを更新することにより WGS 解析での薬剤耐性予測の感度の向上につながることを示された。結核菌の系統解析について 2007 年療研の 379 株を解析したところ Lineage 2 が 290 株と一番多く、次いで Lineage 4 の 78 株、Lineage 1 の 10 株であり、lineage 3 は 1 株認められた。他の国ではモンゴルは解析した 192 株中 lineage 2 が 158 株と一番多く、次いで lineage 4 が 34 株であり、lineage 1 と lineage 3 は認められなかった。一方、フィリピンとベトナム (ダナン) は lineage 1 の割合が日本とモンゴルと比較して多く認められた。結核菌の系統と薬剤感受性については lineage 2 に高い傾向が日本の 2007 年療研株、モンゴル、ベトナム株で認められた。今後他のアジア諸国由来の菌のデータセットを収載することによ

り、国内への外国人結核の浸淫の把握に利用可能であることが示唆された。

【考察】本研究で構築中のデータベースは他の先行しているデータベースとは異なり、流行株調査で収集された結核菌株のデータセット、薬剤耐性、慢性排菌の結核菌のセットなど特徴をもったセットを収載している。このため、研究者は研究目的に応じてデータセットを解析することが出来、また研究で得られた結果を他のデータセットで検証することも可能であることから質の高い研究を行うことが可能である。

[瀧井猛将、加藤誠也、御手洗聡、慶長直人、大角晃弘、高木明子、土方美奈子、内村和広、村瀬良朗、青野昭男、近松絹代、五十嵐ゆり子、関航平、若林靖貴(研究協力者)黒田誠(国立感染症研究所)、岩本朋忠(神戸市環境保健研究所)、吉田志緒美(国立病院機構近畿中央胸部疾患センター)]

2. 環境中と臨床材料から分離された非結核性抗酸菌に対する消毒薬と薬剤の効果 / Effect of disinfectants against non-tuberculosis mycobacteria isolated from the environment and clinical specimens

【目的】biofilmを作っている抗酸菌に対する消毒・薬剤の効果の検証

【方法】*Mycobacterium chelonae* subsp. *niacinogens*: 1047 院内感染発生株、*M. chelonae* subsp. *niacinogens*: JATA62-02 ATCC35750、*Mycobacterium gordonae*: 1648 一般人宅浴室排水口から分離、*M. gordonae*: JATA33-01 ATCC14470、他に参考として *Mycobacterium bovis* BCG Tokyo を使用した。24 穴ポリスチレン製プレート(平底)に McFarland1.0 を 100 倍希釈した菌液を入れて 28°C にて *M. chelonae* は 10 日間、*M. gordonae* は 3 週間培養した。

培養後に菌液を捨てて¹、滅菌蒸留水にて well 内部を洗浄し、空気に接する壁面に接着する (air-liquid interface: ALI²) biofilm と、底部に接着する (solid-liquid: 底部 biofilm²) biofilm の 2 種類を使用した。消毒剤は 1% 次亜塩素酸ナトリウム (Wako 194-02216) である。(原液の 5 倍希釈) Biofilm を確認する方法として FilmTracer Biofilm Stains (ThermoFisher) を使用した。素材の違いによる biofilm の形成能について真鍮、ポリプロピレン、アルミニウム、ステンレス、ゴム、銅、PET を 8mm 正方形に切った各素材を使用した。

【結果】使用した 5 株 (*M. chelonae*、*M. gordonae*、*Mycobacterium bovis* BCG Tokyo) からそれぞれ 2 種類の biofilm が確認された。1% 次亜塩素酸ナトリウム

を入れると biofilm を形成していない菌液の場合、*M. chelonae* 株は直ちに培養陰性となり、*M. gordonae* 1648 は 3 秒、*M. gordonae* ATCC 基準株は 5 秒間の処理で陰性化した。底部 biofilm は環境中の *M. gordonae* 1648 は 15 分間の処理で陰性化した。他 3 株 (*M. gordonae* ATCC 基準株、*M. chelonae* ATCC 株、*M. chelonae* 1047) は 40 分でも培養陽性となった。ALI は 4 株全て 40 分でも培養陽性となった。素材別に底部 biofilm と ALI を比較した結果、アルミニウム・ステンレスと真鍮が一部の菌株に biofilm は確認できなかったが、他は全てに biofilm が形成されていた。FilmTracer を用いて biofilm を形成していると思われる菌集合体を染色した。その結果、菌体は均一には染色されなかったが、菌集合体の一部分が FilmTracer によって特異的に染色されていた。底部 biofilm はアルミニウムとステンレスに一部の菌が付いていなかったが、他は接着が確認された。ALI biofilm は真鍮とステンレスに biofilm が確認できなかったが、他には接着していた。Biofilm には空気に接する液面に形成する ALI と well の底に形成する底部 biofilm の 2 種類ある。

【考察】今回の実験は新鮮な菌液と 2 種類の biofilm について行われたが、biofilm 形成は迅速菌の *M. chelonae* でも培養 10 日程を要し、迅速菌としては少し古い菌液を使うことになった。しかし、培養中に、biofilm が菌液中にはがれ落ち、その古くなった菌液も 1% 次亜塩素酸ナトリウムに対して耐性となる結果となった。(未発表) 今後、菌液、2 種類の biofilm、そして biofilm がはがれ落ちている菌液を明確に分けなければ真の値を得ることはできないと思われる。ALI が biofilm として適当か否か、あるいは成分の違いによって biofilm が素材を選んで接着しているのかどうかは LC-MS/MS などを使って成分分析を行い、さらに biofilm 形成は電位顕微鏡で EPS の粘液を観察しなければならず、そのために電子顕微鏡で sample を観察するための方法を検討する必要がある。[鹿住祐子、瀬戸真太郎、御手洗聡、瀧井猛将、山田博之、森本耕三、倉島篤行]

レファレンス業務 / Reference centre

1. 反復配列多型(VNTR)分析を用いた結核菌の型別保健所、病院等が行った疫学調査により判明した集団感染や院内感染疑い例において、確認のための結核菌型別をレファレンス業務として受託している。2016 年度は 75 件の VNTR 分析を実施した。
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*、*hsp65*、*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。2016年度は155件の分析を行った。

3. PCR を用いた結核菌と *Mycobacterium 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、或いは膀胱がん治療では尿中から抗酸菌が検出された場合、通常の検査では結核菌群として同定され、結核菌との区別は困難である。そこで結核菌には存在するが BCG には存在しない RD1 領域の有無を PCR 法で検出するマルチプレックス PCR 法で同定を行った。2016年度は20件の解析を行った。

4. 抗酸菌の分与

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。2016年度は38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。2016年度は5名を対象にして個別研修を実施した。

発表業績一覧

I. 誌上发表

1. 欧文発表

< 定期刊行物 >

- 1) Fukui S, Sekiya N, Takizawa Y, Morioka H, Kato H, Aono A, Chikamatsu K, Mitarai S, Kobayashi S, Kamei S, Setoguchi K : Disseminated *Mycobacterium abscessus* Infection Following Septic Arthritis : A Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 2015 ; 94 : e861.
- 2) Yoshimatsu S, Kato MT, Aono A, Chikamatsu K, Yamada Y, Mitarai S : Factors contribute to efficiency of specimen concentration of *Mycobacterium tuberculosis* by centrifugation and magnetic beads. *Int J Mycobacteriol*. 2015 ; 25 : 245–249.
- 3) Moon SH, Kim EJ, Tomono J, Miyamoto S, Mitarai S, Kim DW, Seki M : Detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in sputum specimens using a loop – mediated isothermal amplification (LAMP) assay in Korea . *J Med Microbiol*. 2015 ; 64 : 1335–1340.
- 4) Sekizuka T, Yamashita A, Murase Y, Iwamoto T, Mitarai S, Kato S, Kuroda M : TGS-TB: Total Genotyping Solution for *Mycobacterium tuberculosis* Using Short-Read Whole-Genome

- Sequencing. *PLoS One*. 2015 ; 10 : e0142951.
- 5) Yamada H, Yamaguchi M, Chikamatsu K, Aono A, Igarashi Y, Yi L, Sakashita K, Ohfuji T, Takaki A, Mitarai S : Structome analysis of freeze – substituted virulent *Mycobacterium tuberculosis* based on direct enumeration of the serial ultrathin sections with TEM. *Microscopy (Oxf)*. 2015 ; 64 (suppl_1) : i129.
- 6) Morimoto K, Kazumi Y, Shiraiishi Y, Yoshiyama T, Murase Y, Ikushima S, Kurashima A, Kudoh S, Goto H, Maeda S : Clinical and microbiological features of definite *Mycobacterium gordonae* pulmonary disease: the establishment of diagnostic criteria for low-virulence mycobacteria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2015 ; 109 : 589–593.
- 7) Chikamatsu K, Aono A, Kato T, Takaki A, Yamada H, Sasaki Y, Izumi K, Yi L, Mitarai S : COBAS® TaqMan® MTB, smear positivity grade and MGIT culture; correlation analyses of three methods for bacillary quantification . *J Infect Chemother*. 2016 ; 22 : 19–23.
- 8) Shinoda N, Mitarai S, Suzuki E, Watanabe M : Disinfectant-susceptibility of multi-drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Japan . *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2016 ; 5 : 3. DOI 10. 1186/s13756–016–0102–y.
- 9) Oyuntuya T, Buyankhishig B, Erdenegerel N, Tsolmon B, Naranbat N, Battogtokh SH, Mitarai S : Clinical efficiency of TB-LAMP for the diagnosis of tuberculosis . *Mongolian journal of infectious diseases research*. 2016 ; 67 : 6–10.
- 10) Yamaguchi M, Yamada H, Higuchi K, Yamamoto Y, Arai S, Murata K, Mori Y, Furukawa H, Uddin M S, Chibana H : High-voltage electron microscopy tomography and structome analysis of unique spiral bacteria from the deep sea . *Microscopy (Oxf)*. 2016 ; 65 : 363–369.
- 11) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, Hoshino Y, Hasegawa N, Ato M, Mitarai S : Nationwide survey on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Japan. *Emerg Infect Dis*. 2016 ; 22 : 1116–1117.
- 12) Takeda K, Ohshima N, Nagai H, Sato R, Ando T, Kusaka K, Kawashima M, Masuda K, Matsui H, Aono A, Chikamatsu K, Mitarai S, Ohta K : Six Cases of Pulmonary *Mycobacterium*

- shinjukuense* Infection at a Single Hospital. Intern Med. 2016 ; 55 : 787–791.
- 13) Yi L, Sasaki Y, Nagai H, Ishikawa S, Takamori M, Sakashita K, Saito T, Fukushima K, Igarashi Y, Aono A, Chikamatsu K, Yamada H, Takaki A, Mori T, Mitarai S : Evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in Japan. Sci Rep. 2016 ; 6 : 30617.
- 14) Inagaki K, Mizutani M, Nagahara Y, Asano M, Masamoto D, Sawada O, Aono A, Chikamatsu K, Mitarai S : Successful Treatment of Peritoneal Dialysis-related Peritonitis due to *Mycobacterium iranicum*. Intern Med. 2016 ; 55 : 1929–31.
- 15) Yoshida M, Nkanaga K, Ogura Y, Toyoda A, Ooka T, Kazumi Y, Mitarai S, Ishii N, Hayashi T, Hoshino Y : The Complete Genome Sequence of *Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense*. Genome Announc. 2016 ; 4 : e01050–16.
- 16) Koizumi Y, Shimizu K, Shigeta M, Minamiguchi H, Hodohara K, Andoh A, Tanaka T, Chikamatsu K, Mitarai S, Mikamo H : *Mycobacterium shigaense* causes lymph node and cutaneous lesions as immune reconstitution syndrome in an AIDS patient: The third case report of a novel strain nontuberculous mycobacterium. Intern Med. 2016 ; 55 : 3375–3381.
- 17) Tsukamoto Y, Maeda Y, Tamura T, Mukai T, Mitarai S, Yamamoto S, Makino M : Enhanced protective efficacy against tuberculosis provided by a recombinant urease deficient BCG expressing heat shock protein 70-major membrane protein-II having PEST sequence. Vaccine. 2016 ; 34 : 6301–6308.
- 18) Yoshioka Y, Mizutani T, Mizuta S, Miyamoto A, Murata S, Ano T, Ichise H, Morita D, Yamada H, Hoshino Y, Tsuruyama T, Sugita M : Neutrophils and the S100A9 protein critically regulate granuloma formation. Blood Advances. 2016 ; 1 : 184–192.
- 19) Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Yi L, Igarashi Y, Takaki A, Mitarai S : PB-14 Comparison of electron microscopical quantitative data between two mycobacterial species. Microscopy (Oxf) . 2016 ; 65 (suppl_1) : i30.
- 20) Yamada H, Yamaguchi M : OB-I-2 Novel insight from structome analysis data of *Mycobacterium tuberculosis* and *Escherichia coli*. Microscopy (Oxf) 2016 ; 65(suppl_1) : i8.
- 21) Tsuyuguchi K, Nagai H, Ogawa K, Matsumoto T, Morimoto K, Takaki A, Mitarai S : Performance evaluation of Xpert MTB/RIF in a moderate tuberculosis incidence compared with TaqMan MTB and TRCRapid M.TB. J Infect Chemother. 2017 ; 23 : 101–106.
- 22) Morimoto K, Hasegawa K, Izumi K, Namkoong H, Uchimura K, Yoshiyama T, Hoshino Y, Kurashima A, Sokunaga J, Shibuya S, Shimojima M, Ato M, Mitarai S : A Laboratory-based Analysis of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in Japan from 2012 to 2013. Ann Am Thorac Soc. 2017 ; 14 : 49–56.
- 23) Yaita K, Matsunaga M, Tashiro N, Sakai Y, Masunaga K, Miyoshi H, Oshima K, Chikamatsu K, Mitarai S, Watanabe H : *Mycobacterium conceptionense* bloodstream infection in a patient with advanced gastric carcinoma. Jpn J Infect Dis. 2017 ; 70 : 92–95.
- 24) Yi L, Yoshiyama T, Okumura M, Morimoto K, Sasaki Y, Shiraishi Y, Ogata H, Mitarai S : Linezolid as a potentially effective drug for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Japan. Jpn J Infect Dis. 2017 ; 70 : 96–99.
- 25) Itoh S, Takii T, Onozaki K, Tsuji T, Hida S : Identification of the blood coagulation factor interacting sequences in staphylococcal superantigen-like protein 10. Biochem Biophys Res Commun. 2017 ; 485 : 201–208.
2. 和文発表
< 定期刊行物 >
- 1) 御手洗聡, 高木明子 : 結核菌の細菌学. 日本胸部臨床. 2015 ; 74(8) : S4–9.
- 2) 高木明子, 御手洗聡 : 多剤耐性結核菌(MDR-TB), 超多剤耐性結核菌(XDR-TB)4 日常検査で報告すべき耐性菌の概要と検査法. 臨床と微生物. 2015 ; 42 : 588–594.
- 3) 青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 山田博之, 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 : 314–319.
- 4) 山田博之 : 単一菌体の時間的・空間的連続観察から得られた新知見と将来展望. 顕微鏡. 2015 ; 50 : 80.
- 5) 山田博之 : ストラクチャー解析による結核菌の基礎的形態データとリボソーム定量. 顕微鏡. 2015 ; 50 : 92–97.

- 6) 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 青野昭男, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡: TRCReady® MTB による *Mycobacterium tuberculosis complex* と TRCReady® MAC による *Mycobacterium avium* および *Mycobacterium intracellulare* の同定精度評価. 結核. 2016; 91: 623-629.
 - 7) 御手洗聡, 山田博之, 青野昭男, 近松絹代, 樋口武史, 五十嵐ゆり子, 高木明子: 三種病原体等に相当する結核菌(超多剤耐性結核菌)の同定検査に関する外部精度評価. 結核. 2016; 91: 717-725.
 - 8) 御手洗聡: 抗酸菌検査の進歩と現況. 呼吸器内科. 2016; 29: 51-57.
 - 9) 五十嵐ゆり子, 近松絹代, 青野昭男, 伊麗娜, 阪下健太郎, 大藤 貴, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡: 薄層免疫クロマトグラフィー法を用いた結核菌群検出キット「Q ライン極東 TB」の精度評価. 日本臨床微生物学雑誌. 2016; 26: 97-104.
 - 10) 鈴木弘倫, 吉田 敦, 樽川友美, 岡本友紀, 渡辺可菜, 小林優貴, 浅田道治, 奥住 捷子, 福島篤仁, 及川信次, 鹿住祐子, 菱沼 昭: 比較的まれな非結核性抗酸菌を対象とした MALDI-TOF MS による同定性能の評価. 日本臨床微生物学雑誌. 2016; 26: 105-111.
 - 11) 小林 治, 森田絹代, 鹿住祐子, 村本信吾: 希少菌種 *Mycobacterium septicum* を検出した市中肺炎の一例. 日本臨床微生物学雑誌. 2016; 26: 124-130.
 - 12) 高木明子, 御手洗聡: 結核菌の核酸増幅法. Medical Technology. 2016; 44: 87-92.
 - 13) 御手洗聡: 知っておきたい『抗酸菌検査ガイド 2016』のポイント. Medical Technology. 2016; 44: 440-441.
 - 14) 御手洗聡: 非結核性抗酸菌の分類と検査法 特集・非結核性抗酸菌症の今日的課題点. 化学療法領域. 2016; 32: 1461-1467.
 - 15) 御手洗聡: 新しい結核迅速診断法-LAMP 法など 特集低まん延国を目指す日本の結核. 日本医師会雑誌. 2016; 145: 954.
 - 16) 御手洗聡: 「抗酸菌検査ガイド 2016」の概要とその背景. 臨床と微生物. 2016; 43: 387-389.
 - 17) 御手洗聡: 薬剤感受性試験. 臨床と微生物. 2016; 43: 427-434.
 - 18) 瀧井猛将: 第 91 回日本結核病学会総会報告 日本の将来の抗酸菌症を見据えて何をすべきか 医療スタッフの抗酸菌症卒後教育—よりよいチーム医療を求めて—. 複十字. 2016; 369: 4-5.
 - 19) 瀧井猛将: 世界の結核研究の動向 (1) EMBO conference “Tuberculosis 2016: Interdisciplinary research on tuberculosis and pathogenic mycobacteria”に参加して. 複十字. 2017; 372: 19.
- <報告書等>
- 1) 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 「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.
 - 2) 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 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」 平成 23-25 年度総合研究報告書. 2015 年 5 月; 98-102.
 - 3) 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 「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. 2016 年 3 月; 27-31.
 - 4) 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. 平成 27 年度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」(主任研究者 棚林 清) 分担研究報告書. 2016 年 3 月; 25-34.
 - 5) 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. 平成 27 年度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」(主任研究者 棚林 清) 分担研究報告書. 2017 年 3 月.

<単行本>

- 1) 御手洗聡:肺結核症の遺伝子診断における最新の進歩は? 「EBM 呼吸器疾患の治療 2016-2017」, 永井厚志, 中外医学社, 東京, 2016, 262-269 (所収).
- 2) 御手洗聡, 大藤 貴: Delamanid. 「感染症最新の治療 2016-2018」, 藤田次郎他, 南江堂, 東京, 2016.
- 3) 末永麻由美, 御手洗聡 (分担): Q24 (経験年数3年目の若い看護師が, 当院入職時の検査でIGRA陽性と判明しました. 潜在性結核感染症として直ちに治療すべきでしょうか). 「ここが知りたい院内感染症対策 Q&A」, 前崎繁文, 光武耕太郎, 中山書店, 東京, 2016, 70-71 (所収).
- 4) 御手洗聡, 露口一成: 結核菌検査. 「実地医家のための結核診療の手引き」, 日本結核病学会編, 南江堂, 東京, 2016, 35-52 (所収).
- 5) 御手洗聡: 結核菌. 「抗酸菌検査ガイド 2016」, 日本結核病学会 抗酸菌検査法検討委員会, 南江堂, 東京, 2016, 87-97 (所収).
- 6) 御手洗聡: 病原体管理. 「感染症法における結核対策」平成29年改訂版, 森 亨, 結核予防会, 東京, 2016, 89-91 (所収).
- 7) 瀧井猛将 (分担): SBO45 抗酸菌 (結核菌、ライ菌など) について概説できる. 「生態防御と微生物. 生物系薬学III. スタンダード薬学シリーズ II 4」, 日本薬学会編, 2016, 284-287.
- 40th FEBS Congress, The Biochemical Basis of Life ; Berlin, July 4-9, 2015.
- 4) Seki M, Moon SH, Kim EJ, Miyamoto S, Mitarai S, Kim DW: Clinical evaluation of a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay targeting the *hspX* gene for detecting the *Mycobacterium tuberculosis* complex in Korea . 55th ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy); San Diego, September 17-21, 2015.
- 5) Yi L, Igarashi Y, Sasaki Y, Takaki A, Aono A, Chikamatsu K, Yamada H, Mori T, Mitarai S : Development and Evaluation of a new generation of QuantiFERON[®] Assay in Japan. 55th ICAAC ; San Diego, September 17-21, 2015.
- 6) Sakashihta K, Fujita A, Takamori M, Matsumoto T, Shigeto E, Saitou T, Nakatsumi Y, Nakagawa T, Ogawa K, Mitarai S, Ogata H, Goto H : A cross-over study to compare the Lung Flute[™] to hypertonic saline inhalation about the performance of inducing sputum for the diagnosis of pulmonary tuberculosis . 25th International Congress of European Respiratory Society , Amsterdam , September 26-30, 2015. (Eur Respir J 2015 ; 46 : Suppl 59.)
- 7) Yamada H, Yamaguchi M, Chikamatsu K, Aono A, Igarashi Y, Yi L, Sakashita K, Ohfuji T, Takaki A , Mitarai S : Structome analysis of freeze-substituted virulent *Mycobacterium tuberculosis* based on direct enumeration of the serial ultrathin sections with TEM. 2nd East-Asia Microscopy Conference ; Himeji, November 24-27, 2015.
- 8) Mitarai S : Point of Care; Practical Advantages of TB-LAMP. Satellite symposium. 46th UNION World Conference on Lung Health ; Cape Town, December 2-6, 2015.
- 9) Takaki A, Chikamatsu K, Aono A, Matsumaru T, Mitarai S : Rapid detection of viable *Mycobacterium tuberculosis* using qPCR with Propidium / Ethidium monoazide . 46th UNION World Conference on Lung Health ; Cape Town, December 2-6, 2015.
- 10) Mitarai S : Effective pre-treatment of sputum specimen for *M. tuberculosis* detection; Myth and Truth. 2nd Korean-Japan international symposium of infectious diseases ; Hangyang University , Ansan, March 17, 2016.
- 11) Morimoto K, Hasegawa N, Izumi K, Namkoong H, Uchimura K, Hoshino Y, Kurashima A,

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, Hoshino Y, Hasegawa N, Manabu A, Mitarai S : Nationwide Survey on The Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial In Japan. American Thoracic Society 2015 International Conference ; Denver , May 15-20, 2015. (Am J Respir Crit Care Med. 191 ; 2015 : A5268.)
- 2) Mitarai S : Rapid TB Diagnosis TB-LAMP as POCT. 2015 年科学研究与结核病防治高峰论坛 , 臨沂 ; 山東省, June 11, 2015.
- 3) Yamada H, Yamaguchi M, Chikamatsu K, Aono A, Yi L, Igarashi Y, Sakashita K, Takaki A, Mitarai S : Structome analysis based on direct enumeration of virulent *Mycobacterium tuberculosis* with TEM examination of serial ultrathin sections. FEBS 2015 ; 282 S1(July) : 351.
- 8) Mitarai S : Point of Care; Practical Advantages of TB-LAMP. Satellite symposium. 46th UNION World Conference on Lung Health ; Cape Town, December 2-6, 2015.
- 9) Takaki A, Chikamatsu K, Aono A, Matsumaru T, Mitarai S : Rapid detection of viable *Mycobacterium tuberculosis* using qPCR with Propidium / Ethidium monoazide . 46th UNION World Conference on Lung Health ; Cape Town, December 2-6, 2015.
- 10) Mitarai S : Effective pre-treatment of sputum specimen for *M. tuberculosis* detection; Myth and Truth. 2nd Korean-Japan international symposium of infectious diseases ; Hangyang University , Ansan, March 17, 2016.
- 11) Morimoto K, Hasegawa N, Izumi K, Namkoong H, Uchimura K, Hoshino Y, Kurashima A,

- Sokunaga J, Shibuya S, Shimojima M, Ato M, Mitarai S : Laboratory based survey for pulmonary non-tuberculous mycobacteriosis in Japan : 2012 – 2013 . American Thoracic Society 2016 International Conference ; San Francisco, May 13 – 18, 2016. (Am J Respir Crit Care Med 193 ; 2016 : A3719.)
- 12) Morimoto K, Aono A, Murase Y, Chikamatsu K, Igarashi Y, Yi L, Ofuji T, Yamada H, Takaki A, Kurashima A, Mitarai S : Clinico-microbiological analysis of *Mycobacterium abscessus* complex in Japan. ERS International Congress 2016; London, September 3–7, 2016.
- 13) Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Igarashi Y, Yi L, Takaki A, Mitarai S : Can *M. smegmatis* be used as a real alternative for *M. tuberculosis*? ERS International Congress 2016 ; London, September 3–7, 2016.
- 14) Aono A, Morimoto K, Murase Y, Chikamatsu K, Igarashi Y, Yi L, Ofuji T, Sakashita K, Yamada H, Takaki A, Kurashima A, Mitarai S : Aero-environmental bacteriological survey of respiratory non-tuberculosis mycobacterial disease patients. ERS International Congress 2016 ; London , September 3–7, 2016.
- 15) Yi L, Aono A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Ofuji T, Sakashita K, Yamada H, Takaki A, Mitarai S : MIC and *gyrA/B* genetic analyses of fluoroquinolones against *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Japan. ERS International Congress 2016 ; London, September 3–7, 2016.
- 16) Takaki A, Chikamatsu K, Yamashita T, Ikeda M, Tomii T, Tamai K, Aono A, Mitarai S : Nationwide laboratory survey of uncommon mycobacteria isolated in Japan. 47th UNION World Conference on Lung Health; Liverpool, October 26–29, 2016.
- 17) Mitarai S , Yi L : Performance Evaluation of QuantiFERON TB Gold Plus in Japan; First Clinical Trial in East Asian Population . International Meeting of the Federation of Korean Microbiological Societies. KINTEX ; Dehwa, November 3–4, 2016.
- 19) Mitarai S : Clinical impact of new diagnostics (symposium). 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region ; Tokyo, March 22–25, 2017.
- 20) Tsetsegtuya B, Oyuntuya T, Gundsuren SH, Tserelmaa B, Buyankhishig B, Tsolmon B, Naranzul D, Nyamkhuu D, Sarantuya J, Mitarai S : Drug resistance mutations in *M. tuberculosis* isolates from rural participants of TB prevalence survey. 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease , Asia Pacific Region ; Tokyo, March 22–25, 2017.
- 21) Oyuntuya T, Buyankhshig B, Erdenegerel N, Tsolmon B, Naranbat N, Battogtokh CH, Mitarai S : Clinical efficiency of TB-LAMP for the diagnosis of tuberculosis . 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region ; Tokyo, March 22–25, 2017.
- 22) Takaki A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Aono A, Honda K, Kokuto H, Sasaki Y, Yoshiyama T, Ohfuji T, Sakashita K, Yi L, Yamada H, Mitarai S : Quantitative PCR using ethidium/propidium monoazide for monitoring treatment outcome of tuberculosis patients . 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region ; Tokyo, March 22–25, 2017.
2. 国内学会
- 1) 南宮 湖, 倉島篤行, 森本耕三, 星野仁彦, 長谷川直樹, 阿戸 学, 御手洗聡 : 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 (第1報) 第55回日本呼吸器学会総会 ; 東京, 2015年4月. (日本呼吸器学会誌. 2015.)
- 2) 山田博之, 山口正視, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 伊 麗娜, 阪下健太郎, 高木明子, 御手洗聡 : 結核菌強毒株のストラクチャー解析. 日本顕微鏡学会第71回学術講演会 ; 京都, 2015年5月. (日本顕微鏡学会第71回学術講演会発表要旨集, 顕微鏡. 2015 ; 50(Suppl_1) : 192.)
- 3) 山田博之, 山口正視, 清水公德, 川本 進, 村山琮明, 御手洗聡 : 大腸菌のストラクチャー解析. 日本顕微鏡学会第71回学術講演会 ; 京都, 2015年5月. (日本顕微鏡学会第71回学術講演会発表要旨集, 顕微鏡. 2015 ; 50(Suppl_1) : 193.)
- 4) 南宮 湖, 倉島篤行, 森本耕三, 長谷川直樹, 御手洗聡 : 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. 第63回日本化学療法学会総会 ; 東京, 2015年6月. (日本化学療法学会雑誌. 2015 ; 63S : 202.)
- 5) 五十嵐ゆり子, 近松絹代, 青野昭男, 伊 麗娜, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡 : 自動遺伝子検

- 査装置「TRCReady-80」による結核菌群および MAC に対する検出特異性評価. 日本臨床検査自動化学会第 47 回大会; 横浜, 2015 年 10 月. (日本臨床検査自動化学会雑誌. 2015; 40: 403.)
- 6) 御手洗聡: 進化した遺伝子検出法の実際/新しい感染症診断の展開とその課題 (シンポジウム). 第 64 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 62 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会; 札幌, 2015 年 10 月. (第 64 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 62 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会抄録集. 2015: 98.)
- 7) 御手洗聡: 抗酸菌検査ガイドライン 2015 の概要について/抗酸菌検査ガイドライン 2015 からみた結核診断と感染対策 (シンポジウム). 第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 仙台, 2016 年 1 月. (日本臨床微生物学会雑誌. 2016; 26(S1): 143.)
- 8) 御手洗聡: 抗酸菌前処理は効率的か (共催セミナー). 第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 仙台, 2016 年 1 月. (日本臨床微生物学会雑誌. 2016; 26(S1): 143.)
- 9) 五十嵐ゆり子, 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡: 薄層免疫クロマトグラフィー法を用いた MPT64 抗原検出キット「Q ライン極東 TB」による結核菌群の同定. 第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 仙台, 2016 年 1 月. (日本臨床微生物学会雑誌. 2016; 26(S1): 252.)
- 10) 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 青野昭男, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡: マルチプレックス PCR と融解曲線解析による結核菌薬剤耐性検出の検討. 第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 仙台, 2016 年 1 月. (日本臨床微生物学会雑誌. 2016; 26(S1): 377.)
- 11) 青野昭男, 石井加津恵, 水野和重, 青井秀樹, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡: 迅速発育抗酸菌に対する各種抗菌剤の MIC 測定. 第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 仙台, 2016 年 1 月. (日本臨床微生物学会雑誌. 2016; 26(S1): 371.)
- 12) 瀬戸順次, 御手洗聡: SapphireAmp Fast PCR Master Mix を用いた迅速、安価な結核菌反復配列多型分析法の確立. 第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 仙台, 2016 年 1 月. (日本臨床微生物学会雑誌. 2016; 26(S1): 294.)
- 13) 高木明子, 玉井清子, 霜島正浩, 渋谷俊介, 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 五十嵐ゆり子, 御手洗聡: 検査センターデータによる結核菌薬剤耐性推移: 2009-2014. 第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 仙台, 2016 年 1 月. (日本臨床微生物学会雑誌. 2016; 26(S1): 370.)
- 14) 鈴木弘倫, 吉田 敦, 樽川友美, 岡本友紀, 渡辺可菜, 小林優貴, 浅田道治, 奥住 捷子, 福島篤仁, 及川信次, 菱沼 昭, 鹿住祐子: 比較的まれな非結核性抗酸菌を対象とした MALDI-バイオタイパーによる同定性能の評価. 第 27 回日本臨床微生物学会総会. 総会; 仙台, 2016 年 1 月.
- 15) 御手洗聡: 非結核性抗酸菌症の最新疫学と治療. 水戸非結核性抗酸菌症講演会; 水戸, 2016 年 2 月.
- 16) 御手洗聡: 結核菌の薬剤耐性遺伝子研究の最前線. 第 25 回水戸感染症勉強会; 水戸, 2016 年 3 月.
- 17) 山田博之, 山口正視, 村山そう明, 清水公德, 知花博治, 笹川千尋, 高木明子, 御手洗聡: 大腸菌の single-cell ストラクチャー解析. 第 89 回日本細菌学会総会; 大阪, 2016 年 3 月. (日本細菌学会雑誌. 2016; 71(1): 64.)
- 18) 高木明子, 近松絹代, 大藤 貴, 五十嵐ゆり子, 青野昭男, 山田博之, 阪下健太郎, 伊 麗娜, 加藤朋子, 御手洗聡: Propidium/Ethidium monoazide (PMA/EMA)-qPCR 法を用いた結核菌の生菌検出法の開発. 第 89 回日本細菌学会総会; 大阪, 2016 年 3 月. (日本細菌学会雑誌. 2016; 71(1): 106.)
- 19) 関塚剛史, 山下明史, 村瀬良朗, 岩本朋忠, 御手洗聡, 加藤誠也, 黒田 誠: 次世代シーケンシングによる結核菌ゲノム 分子疫学解析ツール. 第 89 回日本細菌学会総会; 大阪, 2016 年 3 月. (日本細菌学会雑誌. 2016; 71(1): 158.)
- 20) 菊池 眸, 小嶋由香, 中島由紀子, 西岡和三, 御手洗聡: 当院で検出された結核菌の薬剤感受性および分子疫学解析結果の検討 (その 1). 第 90 回日本感染症学会総会; 仙台, 2016 年 4 月. (感染症学雑誌. 2016; 90(3): 263.)
- 21) 小嶋由香, 菊池 眸, 中島由紀子, 西岡和三, 御手洗聡: 当院で検出された結核菌の薬剤感受性および分子疫学解析結果の検討 (その 2). 第 90 回日本感染症学会総会; 仙台, 2016 年 4 月. (感染症学雑誌. 2016; 90(3): 263.)
- 22) 西 耕一, 岡崎彰仁, 御手洗聡: キャピリア TB-Neo 陰性肺結核の一例. 第 90 回日本感染症学会総会; 仙台, 2016 年 4 月. (感染症学雑誌.

- 2016 ; 90(3) : 298.)
- 23) 藤田浩平, 山本俊信, 谷川直人, 加藤宗博, 太田千晴, 横山多佳子, 宇佐見郁治, 青山由紀子, 三宅真由美, 御手洗聡: コンタミネーションが原因と考えられた結核菌培養偽陽性例の検討. 第90回日本感染症学会総会; 仙台, 2016年4月. (感染症学雑誌. 2016 ; 90(3) : 300.)
- 24) 御手洗聡: 抗酸菌感染症 新しい診断法の発達 (特別講演). 第91回日本結核病学会総会; 金沢, 2016年5月. (結核. 2016 ; 91(3) : 226.)
- 25) 桑原直太, 大西 司, 楠本壮二郎, 御手洗聡, 村瀬良朗, 相良博典: 家族内感染により発病した姉妹例の検討. 第91回日本結核病学会総会; 金沢, 2016年5月. (結核. 2016 ; 91(3) : 310.)
- 26) 西 耕一, 湯浅瑞希, 寺田七郎, 岡崎彰仁, 西辻 雅, 近松絹代, 御手洗聡: キャピリア TB-Neo 陰性肺結核の一例. 第91回日本結核病学会総会; 金沢, 2016年5月. (結核. 2016 ; 91(3) : 321.)
- 27) 大藤 貴, 松田周一, 麻生純平, 大澤武司, 伊麗娜, 森本耕三, 宮本 牧, 國東博之, 奥村昌夫, 佐々木結花, 吉山 崇, 倉島篤行, 尾形英雄, 後藤 元, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 近松絹代, 山田博之, 村瀬良朗, 高木明子, 御手洗聡: 喀痰中に薬剤耐性菌、感受性菌が混在した巨大空洞を伴う肺結核症の一例. 第91回日本結核病学会総会; 金沢, 2016年5月. (結核. 2016 ; 91(3) : 327.)
- 28) 河野史歩, 川島正裕, 永井英明, 渡邊かおる, 加藤貴史, 渡邊直昭, 日下 圭, 鈴木純子, 大島信治, 廣瀬 敬, 松井弘稔, 赤川志のぶ, 小林信之, 太田 健, 鹿住祐子, 御手洗聡: 当院における肺 *M. abscessus complex* 症の亜種別の治療効果についての検討. 第91回日本結核病学会総会; 金沢, 2016年5月. (結核. 2016 ; 91(3) : 347.)
- 29) 青野昭男, 森本耕三, 伊麗娜, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 大藤 貴, 山田博之, 高木明子, 小川賢二, 御手洗聡: 迅速発育抗酸菌 (rapidly growing mycobacteria: RGM) の各種抗酸菌薬に対する薬剤感受性. 第91回日本結核病学会総会; 金沢, 2016年5月. (結核. 2016 ; 91(3) : 349.)
- 30) 森本耕三, 長谷川直樹, 泉 清彦, 南宮 湖, 内村和弘, 星野仁彦, 倉島篤行, 速永 淳, 渋谷俊介, 霜島正浩, 御手洗聡: 抗酸菌検査情報をういた肺非結核性抗酸菌症サーベイランス: 2012–2013. 第91回日本結核病学会総会; 金沢, 2016年5月. (結核. 2016 ; 91(3) : 367.)
- 31) 森本耕三, 青野昭男, 大藤 貴, 近松絹代, 伊麗娜, 倉島篤行, 五十嵐ゆり子, 佐々木結花, 山田博之, 高木明子, 後藤 元, 御手洗聡: 肺 *M. abscessus complex* 症の臨床微生物学的分析. 第91回日本結核病学会総会; 金沢, 2016年5月. (結核. 2016 ; 91(3) : 354.)
- 32) 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 伊麗娜, 大藤 貴, 高木明子, 御手洗聡: *Mycobacterium smegmatis* の single-cell ストラクチャー解析. 第91回日本結核病学会総会; 金沢, 2016年5月. (結核. 2016 ; 91(3) : 355.)
- 33) 五十嵐ゆり子, 星野仁彦, 吉田光範, 吉田欣史, 近松絹代, 御手洗聡: *M. ulcerans* と *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* の MALDI-TOF MS による解析. 第91回日本結核病学会総会; 金沢, 2016年5月. (結核. 2016 ; 91(3) : 411.)
- 34) 近松絹代, 小寺拓也, 川瀬三雄, 大藤 貴, 高木明子, 青野昭男, 山田博之, 五十嵐ゆり子, 江崎孝行, 御手洗聡: STH-PAS 法による *Mycobacterium* 属の同定精度評価. 第91回日本結核病学会総会; 金沢, 2016年5月. (結核. 2016 ; 91(3) : 412.)
- 35) 高木明子, 近松絹代, 吉多仁子, 田村嘉孝, 永井崇之, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 山田博之, 御手洗聡: 2010–2013年に分離された結核菌における各試験法によるイソニアジド感受性の齟齬及び耐性遺伝子変異の検討. 第91回日本結核病学会総会; 金沢, 2016年5月. (結核. 2016 ; 91(3) : 413.)
- 36) 河野史歩, 川島正裕, 永井英明, 渡邊かおる, 加藤貴史, 渡邊直昭, 日下圭, 鈴木純子, 大島信治, 廣瀬敬, 松井弘稔, 赤川志のぶ, 小林信之, 大田 健, 鹿住祐子, 御手洗聡: 当院における *M. abscessus complex* 症の亜種型別の治療効果についての検討. 第91回日本結核病学会総会; 金沢, 2016年5月.
- 37) 朝倉崇徳, 石井 誠, 南宮 湖, 八木一馬, 鈴木翔二, 鎌田浩史, 鹿住祐子, 中田 登, 上叢義典, 藤原 宏, 西村知泰, 田坂定智, 星野仁彦, 長谷川直樹: 節外性鼻型 NK/T 細胞リンパ種と鑑別を要した播種性 *Mycobacterium marinum* 症の1例. 第91回日本結核病学会総会; 金沢, 2016年5月.
- 38) 瀧井猛将, 堀田康弘, 大原直也, 小川賢二, 八木哲也, 前田伸司, 藤原永年, 山崎利雄, 西森敬: *Mycobacterium avium* の酸性環境下での適応能に関する研究. 第91回日本結核病学会総

- 会；金沢，2016年5月。
- 39) 高木明子，大藤 貴，御手洗聡：Linezolid 耐性結核菌の耐性機序の解明。第64回日本化学療法学会総会；神戸，2016年6月。（日本化学療法学会雑誌。2016；64(S)：185。）
- 40) 山田博之，近松絹代，青野昭男，五十嵐ゆり子，大藤 貴，伊 麗娜，高木明子，御手洗聡：*Mycobacterium smegmatis* のストラクチャー解析。日本顕微鏡学会第72回学術講演会：仙台，2016年6月。（日本顕微鏡学会第72回学術講演会発表要旨集，顕微鏡。2016；51(Suppl_1)：124。）
- 41) Yamada H, Yamaguchi M, Murayama S, Shimizu K, Chibana H, Sasakawa C, Mitarai S: Comparison between SEM, phase-contrast and structome analysis data on *Escherichia coli*. 日本顕微鏡学会第72回学術講演会；仙台，2016年6月。（日本顕微鏡学会第72回学術講演会発表要旨集，顕微鏡。2016；51(Suppl_1)：190。）
- 42) 山田博之，山口正視：真菌、抗酸菌、大腸菌のストラクチャー解析によるリボソーム定量。第4回 Ribosome Meeting；大阪，2016年9月。
- 43) 多田納豊，佐野千晶，梅田 啓，御手洗聡，石川智世，戸村雪花，中鶴彩香，藤原純子，竹下治男，富岡治明，八木秀樹：第一回抗酸菌研究会；沖縄，2016年9月。
- 44) 村瀬良朗，大角晃弘，関塚剛史，渡部ゆう，神楽岡澄，石原恵子，菅田千晶，辰巳由里子，黒田誠，瀧井猛将，石川信克：複合オフィスビルで発生した結核集団発生事例における結核菌の全ゲノム解析。第28回微生物シンポジウム；名古屋，2016年9月。
- 45) Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Yi L, Igarashi Y, Takaki A, Mitarai S: Comparison of electron microscopical quantitative data between two mycobacterial species. 日本顕微鏡学会第59回シンポジウム；東京，2016年11月。（Microscopy (Oxf) 2016；65(suppl_1)：i30。）
- 46) Yamada H, Yamaguchi M: Novel insight from structome analysis data of *Mycobacterium tuberculosis* and *Escherichia coli*. 日本顕微鏡学会第59回シンポジウム；東京，2016年11月。（Microscopy (Oxf) 2016；65(suppl_1)：i8。）
- 47) 八坂謙一郎，酒井良朗，升永憲治，渡邊 浩，高木明子，御手洗聡：中心静脈ポートを留置された進行胃癌症例で発症した *Mycobacterium conceptionense* 菌血症の1例。第86回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第59回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第64回日本化学療法学会西日本支部総会；沖縄，2016年11月。（プログラム・抄録集。2016：485。）
- 48) 御手洗聡：抗酸菌感染症の現状（シンポジウム）。第28回日本臨床微生物学会総会・学術集会；長崎 2017年1月。（日本臨床微生物学会雑誌，2017；27(S1)：136。）
- 49) 御手洗聡：抗酸菌診断の世界的進歩と自動機器の役割（スイーツセミナー）。第28回日本臨床微生物学会総会・学術集会；長崎，2017年1月。（日本臨床微生物学会雑誌。2017；27(S1)：237。）
- 50) 五十嵐ゆり子，青野昭男，近松絹代，石井加津恵，青井秀樹，水野和重，山田博之，高木明子，御手洗聡：改良型アクリジンオレンジ蛍光染色液による抗酸菌塗抹検査の精度評価。第28回日本臨床微生物学会総会・学術集会；長崎，2017年1月。（日本臨床微生物学会雑誌。2017；27(S1)：281。）
- 51) 青野昭男，近松絹代，五十嵐ゆり子，山田博之，高木明子，御手洗聡：二次抗結核薬のMIC測定およびAMK小川法の試み。第28回日本臨床微生物学会総会・学術集会；長崎，2017年1月。（日本臨床微生物学会雑誌。2017；27(S1)：282。）
- 52) 近松絹代，五十嵐ゆり子，波多宏幸，河合明子，青野昭男，高木明子，山田博之，御手洗聡：核酸クロマトグラフィー法による *Mycobacterium* 属の同定精度評価（第1報）。第28回日本臨床微生物学会総会・学術集会；長崎，2017年1月。（日本臨床微生物学会雑誌。2017；27(S1)：282。）
- 53) 新妻一直，小柴静子，斎藤美和子，鈴木朋子，御手洗聡：超音波を用いたMALDI-TOF MSの迅速な抗酸菌前処理法の検討。第28回日本臨床微生物学会総会・学術集会；長崎，2017年1月。（日本臨床微生物学会雑誌。2017；27(S1)：289。）
- 54) 高木明子，池田将之，富井貴之，玉井清子，山下知成，近松絹代，五十嵐ゆり子，青野昭男，山田博之，御手洗聡：稀少非結核性抗酸菌の臨床分離頻度に関する検討。第28回日本臨床微生物学会総会・学術集会；長崎，2017年1月。（日本臨床微生物学会雑誌。2017；27(S1)：377。）
- 55) 関根由貴，杉田光男，菊池 眸，小嶋由香，加野象次郎，御手洗聡：当院におけるNTMの分離状況について（2006~2015年）。第28回日本臨床微生物学会総会・学術集会；長崎，2017年1月。（日本臨床微生物学会雑誌。2017；27(S1)：289。）

- 56) 御手洗聡:結核菌の新しい診断法(招請講演). 第14回結核研修セミナー; 学士会館, 東京, 2017年2月.
- 57) 安田直美, 前田伸司, 山本三郎, 瀧井猛将: 結核菌の型別検査で実施されている VNTR 法とマルチプレックス法を組み合わせた結核/BCG 鑑別の試み. 第171回日本結核病学会関東支部会; 東京, 2017年2月.
- 58) 菊池 眸, 小嶋由香, 杉田光男, 関根由貴, 加野象次郎, 中野 泰, 西尾和三, 中島由紀子, 青野昭男, 御手洗聡, 橋本幸平, 戸口朋宏, 大塚喜人: 当院で検出された *Mycobacterium abscessus* の検討. 第81回神奈川県感染症学会; 神奈川, 2017年3月.
- 59) 多田納 豊, 佐野千晶, 梅田 啓, 御手洗聡, 藤原純子, 竹下治男, 富岡治明, 八木秀樹: *Mycobacterium avium* の VNTR 遺伝子型に基づく薬剤感受性迅速予測システムの構築. 第90回日本細菌学会総会; 仙台, 2017年3月. (日本細菌学会雑誌. 2017; 72(1): 73.)
- 60) 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 伊 麗娜, 五十嵐ゆり子, 村瀬良朗, 高木明子, 御手洗聡: *Mycobacterium smegmatis* と *M. tuberculosis* のストラクチャー解析データ比較. 第90回日本細菌学会総会; 仙台, 2017年3月. (日本細菌学会雑誌. 2017; 72(1): 83.)
- 61) 瀧井猛将, 御手洗聡, 岩本朋忠, 慶長直人, 吉田志緒美, 土方美奈子, 高木明子, 関 航平, 若林靖貴, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 村瀬良朗, 加藤健吾, 関塚剛史, 山下明史, 黒田 誠, 加藤誠也: アジアの結核菌のゲノムデータベース"GRaAT"の構築. 第90回日本細菌学会総会; 仙台, 2017年3月. (日本細菌学会雑誌. 2017; 72(1): 126.)
- 62) 山下明史, 岩本朋忠, 関塚剛史, 村瀬良朗, 瀧井猛将, 御手洗聡, 加藤誠也, 黒田 誠: Prediction tool for drug-resistant genetic marker based on whole genome sequence of TB. 第90回日本細菌学会総会; 仙台, 2017年3月. (日本細菌学会雑誌. 2017; 72(1): 146.)
- 63) 塚本裕美子, 前田百美, 田村敏生, 向井 徹, 御手洗聡, 山本三郎, 牧野正彦: Development of the new recombinant BCG utilizing MMPII antigen and PEST sequence. 第90回日本細菌学会総会; 仙台, 2017年3月. (日本細菌学会雑誌. 2017; 72(1): 155.)
- 64) 瀧井猛将, 御手洗聡, 岩本朋忠, 慶長直人, 吉田志緒美, 土方美奈子, 高木明子, 関 航平, 若林靖貴, 近松絹代, 青野昭男, 村瀬良朗, 加藤健吾, 関塚剛史, 山下明史, 黒田 誠, 加藤誠也: アジアの結核菌のゲノムデータベース"GRaAT"の構築 Construction of the Asian Tuberculosis whole genome sequence database, named as "GRaAT"(Genome Research for Asian Tuberculosis). 第90回日本細菌学会総会; 仙台, 2017年3月.
- 65) Yamashita A, Kato K, Iwamoto T, Sekizuka T, Murase Y, Takii T, Mitarai S, Kato S, Kuroda M: Prediction Tool for Drug-resistant Genetic Marker Based on Whole Genome Sequence of TB (結核菌全ゲノム薬剤耐性マーカー検出と感受性予測法の構築). 第90回日本細菌学会総会; 仙台, 2017年3月.
- 66) 小川翔大, 山本龍二, 堀田康弘, 中山真彰, 大原直也, 瀧井猛将: *Mycobacterium avium* の酸性環境下でのアルギニンデイミナーゼの活性化機構の解析. 第87回実験結核研究会; 東京, 2017年3月.
- 67) 田村庄平, 白崎かおり, 中山真彰, 藤原永年, 和田崇之, 瀧井猛将, 山本三郎, 岡部真裕子, 阿戸 学, 小崎弘貴, 竜門亜矢子, 大原直也; BCG Tokyo 172-1 に存在するサブポピュレーション I 型と II 型に関する新たな知見. 第87回実験結核研究会; 東京, 2017年3月.
- 68) 瀧井猛将, 御手洗聡, 岩本朋忠, 慶長直人, 吉田志緒美, 土方美奈子, 高木明子, 関 航平, 若林靖貴, 近松絹代, 青野昭男, 村瀬良朗, 加藤健吾, 関塚剛史, 山下明史, 黒田 誠, 加藤誠也: アジア結核菌ゲノムデータベース'GRaAT'の構築 Construction of the Asian tubercle whole genome sequence database, "Genome Research for Asian Tuberculosis, GRaAT". 日本薬学会第137年会, 仙台, 2017年3月.
- 69) 瀧井猛将: 講演3「分子疫学調査の手引き」. 平成28年度全国結核対策推進会議; ヤクルトホール, 東京, 2017年3月.
- 70) 新妻一直, 小柴静子, 斎藤美和子, 鈴木朋子, 御手洗聡, 鹿住祐子: 超音波を用いた MALDI-TOF MS の迅速な抗酸菌前処理法の検討. 第92回日本結核病学会総会; 東京, 2017年3月. (結核. 2017; 92(2): 229.)
- 71) 星野仁彦, 吉田光範, 深野華子, 藤原永年, 和田新平, 鹿住祐子, 御手洗聡: *Mycobacterium sigaeense* の謎. 第92回日本結核病学会総会; 東京, 2017年3月. (結核. 2017; 92(2): 245.)

- 72) 青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 伊 麗娜, 大藤 貴, 山田博之, 高木明子, 加藤誠也, 鎌田有珠, 御手洗聡: 結核菌薬剤感受性試験における小川法 Kanamycin および Amikacin 精度の検討. 第 92 回日本結核病学会総会; 東京, 2017 年 3 月. (結核. 2017 ; 92(2) : 259.)
- 73) 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 伊 麗娜, 五十嵐ゆり子, 大藤 貴, 高木明子, 瀧井猛将, 御手洗聡: マルチガスインキュベーターとガス透過性細胞培養バッグを用いた結核菌低酸素環境長期培養の試み. 第 92 回日本結核病学会総会; 東京, 2017 年 3 月. (結核. 2017 ; 92(2) : 259.)
- 74) 村瀬良朗, 瀧井猛将, 前田伸司, 御手洗聡: 結核菌型別分析における精度保証 (2014-2015). 第 92 回日本結核病学会総会; 東京, 2017 年 3 月. (結核. 2017 ; 92(2) : 260.)
- 75) 近松絹代, 村瀬良朗, 中石和成, 青野昭男, 高木明子, 山田博之, 五十嵐ゆり子, 御手洗聡: 結核菌における MPT64 産生量と病原性との関連評価. 第 92 回日本結核病学会総会; 東京, 2017 年 3 月. (結核 2017 ; 92(2) : 260.)
- 76) 五十嵐ゆり子, 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡: 新型プラスチック工藤 PD 培地の性能評価. 第 92 回日本結核病学会総会; 東京, 2017 年 3 月. (結核. 2017 ; 92(2) : 271.)
- 77) 吉田光範, 深野華子, 鹿住祐子, 青野昭男, 和田新平, 御手洗聡, 星野仁彦: Multiplex PCR 法による *Mycobacterium abscessus complex* に属する 3 亜種の判別. 第 92 回日本結核病学会総会; 東京, 2017 年 3 月. (結核. 2017 ; 92(2) : 271.)
- 78) 森本耕三, 中川 拓, 森野英里子, 浅見貴弘, 長谷衣佐乃, 松田周一, 林 悠太, 辻本佳恵, 藤原 宏, 佐々木結花, 小川賢二, 高崎 仁, 南宮 湖, 倉島篤行, 星野仁彦, 石井 誠, 後藤 元, 朝倉崇徳, 青野昭男, 長谷川直樹, 御手洗聡: *M. abscessus complex* の臨床微生物学的分析. 第 92 回日本結核病学会総会; 東京, 2017 年 3 月. (結核. 2017 ; 92(2) : 277.)
- 79) 森本耕三, 泉 清彦, 長谷川直樹, 吉山 崇, 南宮 湖, 星野仁彦, 倉島篤行, 御手洗聡: ナショナルデータベースを用いた非結核性抗酸菌症の治療実態調査. 第 92 回日本結核病学会総会; 東京, 2017 年 3 月. (結核. 2017 ; 92(2) : 277.)
- 80) 高木明子, 山田博之, 青野昭男, 近松絹代, 樋口武史, 五十嵐ゆり子, 御手洗聡: 三種病原体等に相当する結核菌を含む薬剤感受性試験外部精度評価. 第 92 回日本結核病学会総会; 東京, 2017 年 3 月. (結核. 2017 ; 92(2) : 286.)
- 81) 御手洗聡: BCG ワクチンの今日的考察 (ランチオンセミナー). 第 92 回日本結核病学会総会; 東京, 2017 年 3 月. (結核. 2017 ; 92(2) : 337.)
- 82) 御手洗聡: 次の抗酸菌検査ガイドラインは如何にあるべきか (シンポジウム). 第 92 回日本結核病学会総会; 東京, 2017 年 3 月. (結核. 2017 ; 92(2) : 202.)
- 83) 星野仁彦, 吉田光範, 深野華子, 藤原永年, 和田新平, 鹿住祐子, 御手洗聡: *Mycobacterium shigaense* の謎. 第 92 回日本結核病学会総会; 東京, 2017 年 3 月.
- 84) 吉田光範, 深野華子, 藤原永年, 鹿住祐子, 青野昭男, 和田新平, 御手洗聡, 星野仁彦: Multiplex PCR 方による *Mycobacterium abscessus* に属する 3 亜種の判別. 第 92 回日本結核病学会総会; 東京, 2017 年 3 月.
- 85) 前田秀雄, 小林一司, 小松美和, 岩崎智子, 高田恵理, 渡瀬博俊, 広松恭子, 大角晃弘, 村瀬良朗, 瀧井猛将, 石川信克: 留置場における初発結核患者死亡から一年後に発覚した結核の集団感染事例. 第 92 回結核病学会総会; 東京, 2017 年 3 月.
- 86) 村瀬良朗, 前田伸司, 岩本朋忠, 瀧井猛将, 御手洗聡: 結核菌型別分析における制度保証. 第 92 回結核病学会総会; 東京, 2017 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学的解析・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. 肉芽腫構造に着目した抗酸菌症発症機序の研究

結核や肺非結核抗酸菌症における感染病巣ではマクロファージなどの免疫細胞が集合して肉芽腫を形成する。肉芽腫内に感染抗酸菌を封じ込めて殺菌的に機能するといわれているが、反対に炎症反応が持続的に起こるため、病変が形成され

る。抗酸菌症発症機序を肉芽腫構造に着目して明らかにする。

IV. 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基礎研究を行っている。近年は新規抗結核薬の研究開発プロジェクトにおけるscreening platformとしての機能も果たしている。

業績

免疫／病理科

1. 多剤耐性結核患者の免疫状態の制御に関わる因子の研究 / Research on factors regulating immunological status of multi-drug resistance tuberculosis

【目的】結核高蔓延国では、長期にわたる多剤耐性結核の不十分な治療により、さらに深刻な薬剤耐性結核が生じることが危惧されている。多剤耐性結核患者の血液細胞に発現し、免疫に関連する転写因子、サイトカイン、サイトカイン受容体などの遺伝子のmRNA発現量を解析し、治療開始後早期に変動し、その後の治療応答性を反映する指標を探索する。

【方法】これまで、ベトナムの多剤耐性結核患者(N=58)の免疫状態を検討するパイロット研究で、血中アディポカイン値と免疫関連遺伝子発現量の関連が注目された。新たに両国の倫理委員会の承認を得て、アディポカイン類血中濃度と血液細胞に発現する免疫に関連する転写因子、サイトカイン、サイトカイン受容体などの遺伝子のmRNA発現量を、同ホーチミン市フナムゴックタック病院の106名の多剤耐性結核患者と100名の非多剤耐性結核患者を対象にした研究において解析し

てきたが、さらに臨床疫学情報を収集することで、結核の病勢および抗結核治療による値の変動を観察した。また、パイロット研究で注目された免疫関連遺伝子の mRNA 発現量を定量的 RT/PCR 法により検討した。(倫理面への配慮: 事前に研究計画書は、両国の倫理委員会の承認を得た上で実施した。結核研究所における承認番号 RIT/IRB25-7)

【結果・考察】血漿中アディポネクチン値と免疫関連遺伝子発現量の、治療前から治療開始3ヶ月後の変動を観察したところ、血中アディポネクチン値の治療開始前後の下降割合とインターフェロン γ 、インターロイキン2 mRNA の治療開始前後の上昇割合は相関しており、栄養代謝指標と免疫炎症の関連が示された。さらにアディポネクチン値と臨床病態との関係に注目したところ、多剤耐性結核では、非多剤耐性例に比べて、血中アディポネクチン値が高値を示し、高度喀痰塗抹陽性結核患者では特にその傾向が顕著であった(～50 $\mu\text{g/ml}$)。治療成功例では、治療開始3ヶ月後のアディポネクチン値が低下して基準値に近づいたが、治療失敗例では、アディポネクチン値が上昇する傾向が見られた。非多剤耐性結核群においては、いずれも、血中アディポネクチン値は10 $\mu\text{g/ml}$ 以下にとどまった。

免疫栄養代謝指標であるアディポネクチン値は、特に菌量の多い多剤耐性結核では、治療経過に伴い、血中濃度の変動があり、臨床病態、病勢と関連している可能性が示された。一部で見られた治療3ヶ月後のアディポネクチン値の上昇が、再発にも関連しているか否か、さらに研究の進展が必要と考えられた。

[慶長直人、土方美奈子、松下育美]

2. 結核におけるヒト血液指標の解析 (RNA 網羅解析を用いた結核の病態に関連するマーカーの探索) / Investigation of human biomarkers associated with tuberculosis using RNA-seq technique

【目的】結核感染・発病の病態に関わる新規バイオマーカーの開発と臨床応用による結核医療の効率化を目指し、次世代シーケンサー(NGS)による RNA 網羅解析手法を用い、宿主の抗結核応答に関連するマイクロ RNA (miRNA) を探索し、結核の病態を反映するマーカーを見出すことを目的とする。昨年度、結核患者全血 RNA からの NGS による miRNA 網羅解析系を構築したのに

引き続き、今年度は全血サンプルに多量に含まれ、全 miRNA の 9 割以上を占める赤血球由来の miRNA の除去方法を開発し、miRNA 網羅解析系の効率化と、潜在性結核感染症での miRNA 発現解析を行った。

【方法】ベトナムにおいて実施されている国際共同研究により得られた、RNA 安定化剤を添加して保存された結核患者・健康な医療従事者 [インターフェロン遊離試験(IGRA)陽性3名、陰性3名]の全血から抽出された RNA を用いた。約 18～25 塩基長の miRNA をターゲットとして NGS ライブラリーを作成し、イルミナ社 NGS を用いてシーケンスを行い、得られた配列を解析した。さらに赤血球由来の多量の miR-486-5p を除去するために、これに相補的な配列のビオチンラベルされたオリゴヌクレオチドを合成し、全 RNA とのハイブリダイゼーションを行った後、ストレプトアビジン結合磁性ビーズを用いてビオチン化オリゴとそれに結合する RNA を除去した。除去操作後の RNA から昨年度と同様の方法で NGS ライブラリーを作成し、イルミナ社 NGS (NextSeq 500)を用いてシーケンスを行い、1 検体あたり平均 3,400 万リードのデータを得て、BaseSpace ONSITE ソフトウェアを用いて解析を行った。

(倫理面への配慮: 事前に研究計画書は、両国の倫理委員会の承認を得た上で実施した。結核研究所における承認番号 RIT/IRB25-1, 25-8)

【結果・考察】全血検体を用いているため赤血球由来の miRNA 配列が多く得られたが、1 サンプル当たり 4,000 万リードの解析の場合、最新のデータベース (miRBase v21) に登録されているヒトの miRNA family のうち約 240 種類について発現差解析結果が得られ、また、miRNA 予測ソフトウェア miRDeep*を用い、新規 miRNA の候補として約 50 個の配列が検出された。除去操作を加えることでその割合は 6 検体の平均で 50%まで減少した。同時に 1 サンプルあたり解析される miR-486-5p 以外の miRNA のリードの数が大きく増加し、パスフィルターリード数が同等の 2 検体を比べると約 4 倍のリード数が得られた。これに伴い、発現差解析の対象となる miRNA の数も増加し、IGRA 陽性 3 検体と陰性 3 検体の比較で 1,268 の miRNA 配列が検討可能となり、そのうち 5 つが有意差を示した。miRNA 解析に NGS を用いる利点は大きく、small RNA 全長の塩基配列同定に基づいた発現量解析と新規配列探索が可能になる。

[土方美奈子、松下育美、慶長直人]

3. 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 / Immunological mechanisms associated with false-positive results of IGRA in patients with tuberculosis

【目的】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。しかしながら、偽陰性例が少なからず存在し、IGRA の感度は 90%程度にとどまっている。

その原因として、たとえば、加齢による免疫力の低下が報告されており、抗原提示細胞の減少、CD4 陽性ヘルパー細胞の減少、免疫抑制性サイトカインの増加、制御 T 細胞の増加などが考えられるが、その詳細な機序は不明である。最近、免疫抑制性共シグナルを伝達する programmed death-1 (PD-1) 分子とヒトの活動性結核との関連について、いくつかの報告がなされている。そこで、PD-1 系と IGRA との関連について解析した。

【方法】結核予防会複十字病院との共同研究により、倫理委員会にて承認を得て、結核関連の血液試料の提供を受けた。凍結保存末梢血単核球 (PBMCs) を解凍、培養し、抗 PD-1 抗体で前処理した後、結核菌特異抗原 ESAT-6, CFP-10 刺激によるインターフェロン γ 産生細胞数に変化がみられるか、CTL 社 ELISpot アナライザーにより、画像を取り込み、スポット数をカウントした (エリスポット法およびフルオロスポット法)。

【結果・考察】活動性結核患者 7 名、治療終了後 3 名の PBMCs について、抗 PD-1 抗体の処理、結核菌特異抗原刺激後の、インターフェロン γ 産生細胞、インターロイキン 2 産生細胞を示すスポット数の違いを計測した。スポット数には、ばらつきがみられ、現時点では、抗体処理によりスポット数が増加する患者背景などを見いだすには至っていない。

さらなる条件検討と、症例数を増やした解析が必要である。また、このアッセイ系により、IGRA 応答を抑制する可能性のある、PD-L1 やそれ以外の抑制系分子の効果についても今後、検討することが可能である。

[松下育美、土方美奈子、慶長直人]

4. ベトナム結核再治療例の宿主-病原体連関 / Research on host-pathogen relationship in cases of retreated tuberculosis in Vietnam

【目的】ベトナムは近年、わが国の外国出生者結核発生数の上位を占め、日本語学校における集団発生など社会問題となりつつあるが、ベトナム国内における多剤耐性結核を含む活動性結核のま

ん延状況に関する報告は乏しく、わが国の医療従事者はその実態を知ることが困難である。特に、結核再治療者には薬剤耐性結核が見られることが多いため、その発病に関連する宿主要因および菌側要因を、国内外の共同研究者らとともに明らかにすることを目的とする。

【方法】我々はベトナム、ハノイに活動の拠点を持っており、ハノイ市肺病院との共同研究により、喀痰塗抹陽性の結核再治療患者、約 300 名を対象に、臨床疫学情報を得るとともに、菌、宿主に関わる指標と薬剤耐性、再発との関連を明らかにする。両国施設の倫理委員会承認済みの臨床研究である。

【結果・考察】ハノイ市全域の結核センターの協力を得て、結核の治療歴のある 295 名の再治療患者を登録した。男性が 88%、年齢は、45 歳以上が 56%を占めていた。喫煙者 (+既喫煙者) 66%、過去の結核の治療歴 1 回 84%、2 回 13%、3 回 2%、4 回以上 1%、また 8%が治療脱落、5%が副作用による治療中断を経験していたが、およそ 85%は、DOTS による治療完了後の再治療事例であった。Xpert MTB/RIF, Genotype MTBDRplus を含む菌検査の結果から、多剤耐性結核の治療へと移行した比率が 15%、この割合は、女性、2 回以上の治療歴、初回治療からの期間が短いほど、顕著に見られた。BMI、発病年齢、HIV 感染、喫煙歴等は、有意な関連がみられなかった。複数回の治療歴は、予想されるように、多剤耐性結核の最も重大な関連因子として抽出されたが、これが、さらに菌側、宿主側の指標とどのような関連を示すのか、次年度以降、明らかにしていく予定である。

[慶長直人、前田伸司、土方美奈子]

5. 潜在性結核感染症の病態解明のための新規マーカーの探索 / Research on new markers in latent tuberculosis infection

【目的】潜在性結核感染症に関連する免疫、炎症、代謝関連マーカーを血液中から同定する。

【方法】ベトナム、ハノイ市の医療従事者を対象とした国際共同研究である。両国の倫理委員会の承認 (結核研究所における承認番号 RIT/IRB25-1) と文書同意を得て、IGRA により潜在性結核感染症の有無を診断し、同時に末梢血より RNA を抽出し、遺伝子発現を定量し、比較を行なう。既実施した 109 名の医療従事者に関する免疫関連候補遺伝子の定量 RT/PCR による発現解析結果では、インターフェロン γ レセプター 1 (IFNGR1)

遺伝子発現が IGRA 陽性例で高値を示しており、平成 27 年度はさらに 237 名の新たな研究参加を得た 2nd パネルでの解析をすすめる。また、さらに幅広くマーカー探索を行うために、次世代シーケンサー (NGS) を用いて IGRA 陰性群と陽性群での RNA 網羅発現解析の検討を開始した。

【結果】IGRA 陰性群 10 名の全 RNA プール 4 サンプル (計 40 名)、陽性群 10 名の全 RNA プール 2 サンプル (計 20 名) からライブラリーを作成し、イルミナ NGS NextSeq 500 を用いて 150 サイクルのシーケンスを行い、1 サンプル当たり 2,000 万リードを得た。TopHat と Cufflinks で遺伝子発現量を解析したところ、陰性群 4 プール RNA と陽性群 2 プール RNA の間で発現量に有意差がある 28 遺伝子が検出された。IGRA 陽性群で低発現である遺伝子が 19 遺伝子と多く、そのうち 4 遺伝子が type I IFN 誘導性であった。

【考察】type I IFN 誘導性遺伝子が活動性結核患者で高発現であることは、既にいくつかの RNA 網羅解析の結果から報告されているが、我々は、LTBI で逆に低発現である可能性を見出した。今後、さらに NGS 解析を行い、マーカー候補遺伝子を得るとともに、背景因子の調整を含めて定量 RT/PCR で発現量解析を行う。

[土方美奈子、慶長直人]

6. 次世代シーケンサーを用いた宿主と菌の同時解析方法の検討 / Research on simultaneous detection of host and bacterial genomes using next generation sequencer

【目的】次世代シーケンサー (NGS) を用いた感染症研究においては、単一サンプルから宿主遺伝子、病原体遺伝子の同時解析が可能であるが、現状では、ヒトゲノム DNA、ヒト RNA が含まれる中で、微量の病原体由来配列の解析を行うためには、1 サンプルあたり大量のデータを取得する必要があり、効率が悪い。結核菌の場合には、塩基配列中の GC 含量がヒトゲノムと比較してかなり高いため、菌由来の配列を得ることがさらに難しいという問題もある。宿主由来の核酸が含まれる検体中で結核菌の NGS 解析を効率良く行う新たな方法の開発を目指して検討を行う。

【方法】ヒト細胞株 HL-60 から抽出したゲノム DNA 500 ng と結核菌ゲノム DNA 50 ng を混ぜた DNA サンプルを調整した。H37Rv のゲノム配列 (AL123456.3 : 4,411,532 bp) と、ヒトゲノム参照配列 (GRCh38.p10) の Chr21 (NC_000021.9) から 3 カ所、結核菌ゲノム長と同等の長さを切り出

し、それぞれに予測される制限酵素切断サイトの数と断片長を計算し、結核菌ゲノムの切断部位数が非常に少なく (数十カ所)、同じ長さのヒトゲノムを数多くの部位 (数千カ所) で切断する 2 つの制限酵素を選んだ。混合した DNA サンプルをこれらの制限酵素でそれぞれ切断し、アガロースゲル電気泳動を行って、高分子バンドを切り出し、精製した。

【結果・考察】制限酵素処理後、アガロースゲルで見られる高分子バンドは非処理のものに比べ薄くなり、切断された DNA がスメア状に観察された。高分子バンドの切り出しで回収された DNA を、結核菌の配列を検出する PCR で検討したところ増幅は十分に認められた。切り出した DNA から次世代シーケンサー用のライブラリーを作成し、検討中である。また、NGS から得られた fastq ファイルを、ヒトゲノムと結核菌ゲノムの両方にアライメントしてそれぞれのデータ量を評価する解析パイプラインを構築した。

NGS は大量のデータを産出し、結核菌ゲノム解析において極めて重要な役割を果たしている。しかし NGS 解析のためには結核菌を培養し、NGS ライブラリー作成に必要な質と量を有するゲノム DNA を精製することが必要である。今後 NGS 解析をさらに時間的、コスト的に効率良く行うためには、ヒト細胞も混じる臨床検体から直接ライブラリーを作成して解析する方法や、その場合に、ヒト由来の配列を除去して必要なリード数を減らしてコストを低減する工夫が必要になると考えられる。今回、非常に安価かつ簡便な方法での菌ゲノムの濃縮を試みたが、今後さらにこれを結核菌ゲノムに最適化されたライブラリー作成と組み合わせることで、NGS 解析の効率化を試みる。

[土方美奈子、瀬戸真太郎、松下育美、慶長直人]

7. 非結核性抗酸菌症に関連する気道上皮系遺伝子の探索 / Investigation of genes expressed in human airway epithelium and associated with non-tuberculous mycobacterial infection

【目的】非結核性抗酸菌は結核菌と顕微鏡検査では区別できないため、臨床検査室でしばしば大きな問題となる。非結核性抗酸菌の中で最も高頻度で見られる、M. avium complex (MAC) による肺感染症は、中高年の女性に多く、近年増加傾向が著しく、発症に宿主側の要因、気道の感染防御力低下が関連している可能性が推測される。患者由

来の気道上皮細胞を単離して、RNAseq と呼ばれる網羅解析の手法を用いて、関連する宿主側遺伝子を探索する。

【方法】複十字病院との共同研究により、倫理委員会にて承認を受けたのち、MAC 肺感染症とそれ以外の肺葉切除手術を受ける対象患者より、術前にインフォームド・コンセントを得て、病理診断の妨げにならないよう、気管支組織の一部の提供を受けた。年齢性別マッチした MAC 肺感染症検体 8 例、肺がん手術検体 8 例から、培養気道上皮細胞から全 RNA を抽出し、次世代シーケンサー NextSeq 500 を用いて RNA-seq を実施した。

【結果・考察】無刺激状態において、全 RNA を抽出し、8 対 8 での発現比較を行った。次世代シーケンサー用に、1 検体あたり 0.5 μ g 量の RNA から、クオリティを確認し、リボソーム RNA 等を除去した後、ストランド特異的手法で次世代シーケンス解析用ライブラリーを作成した。150 サイクルで 1 サンプルにつき 3,000 万リードのペアエンドの条件で、fastq ファイルを取得した。アライメント率は平均 95%前後であった。RNA-seq の全リードは、TopHat あるいは HISAT2 解析ツールを用いて、ヒトゲノムへのアライメントを行い、得られた sorted.bam ファイルに対して、Cufflinks ツールによる FPKM 値を用いた発現差解析と、featureCounts および Bioconductor より提供される R のパッケージ EdgeR、DESeq2 を用いたリード数の直接比較解析を試みた。Cufflinks 解析と異なり、EdgeR、DESeq2 の結果からは、FDR<0.05 となる遺伝子が見出されなかった。RNA-seq の解析手法は、必ずしも標準化されておらず、正規化手法と遺伝子発現量の差異を検出する際の分布モデルなどの設定がツールにより異なるため、統計的に有意な候補遺伝子を抽出する際には注意が必要と思われた。条件設定としては、今後、MAC による直接曝露など、刺激状態における比較を試みる必要があると思われた。

[慶長直人、松下育美、土方美奈子、森本耕三（複十字病院）、白石裕治（複十字病院）]

8. 結核菌感染による試験管内肉芽腫形成モデルの構築とその評価／ Construction and assessment of in-vitro granuloma formation model with tuberculosis infection

【目的】本研究では、潜在感染や発病に関わるマーカー、治療標的を探索する新しい評価モデルの構築を目指して、ヒト末梢血単核球に結核菌を感染させて形成する試験管内肉芽腫形成モデルを

構築する。本研究によって、結核菌に特徴的な肉芽腫反応の細胞生物学的特徴を明らかにする。

【方法】

(1) ヒト末梢血由来単核球に結核菌を感染させた後に培養をおこなうことで、試験管内肉芽腫形成モデルを構築した。

(2) 感染結核菌へのオートファジー形成などの細胞内イベントを共焦点レーザー顕微鏡法によって観察することによって細胞内イベントの可視化を行った。

【結果・考察】

(1) 試験管内肉芽腫モデルの構築

ヒト末梢血単核球に結核菌を感染させることで細胞集団が形成されることを確認した。比較として、単核球のみを結核菌に感染させても、細胞集団は形成されたが、単核球に感染させた場合と比べても細胞集団の大きさは小さかった。感染によって産生されるサイトカインを RT-PCR で比較した。その結果、単核球に結核菌を感染させたときに、Th1、Th2 系サイトカインがより産生されていることが明らかになった。以上の結果から、ヒト末梢血由来単核球に結核菌を感染させた後に培養を行うことで、試験管内肉芽腫形成モデルを構築することが確認された。

(2) 結核菌感染細胞における細胞内イベントの可視化

結核菌感染単球におけるオートファジー誘導について明らかにした。単球のみに結核菌を感染させた場合に比べて、ヒト末梢血単核球画分では感染結核菌へのオートファゴソーム形成が増加していることが明らかになった。単球に IFN γ や IL-4 などのサイトカインを反応させた後に結核菌を感染させても、オートファゴソーム形成は誘導されなかった。

試験管内肉芽腫形成モデルは、ヒト感染局所で起こっている現象を再構築することができる結核感染モデルのうちのひとつである。本研究によって、潜在感染や発病に関わるマーカー、治療標的を探索する新しい研究モデルを構築することができた。

[瀬戸真太郎、土方美奈子、松下育美、慶長直人]

9. 北タイにおける潜在性結核感染者の病態と結核発病危険因子に関する研究／ Research on latent tuberculosis infection and risk factors for development of tuberculosis in northern Thailand

【目的】結核発病者を確実に発見、診断し、治療を完遂すると同時に、潜在性結核感染者の病態と

結核発病危険因子を研究し、効率のよい発病防止策を遂行することは、途上国においても、結核対策上、重要な課題となりつつある。タイ国チェンライ県における実情を考慮して、結核発病高危険（ハイリスク）群に関する潜在性結核感染の病態解析を実施するとともに、HIV感染のみならず、高齢者と高齢化に伴う糖尿病などの結核発病危険因子に関する疫学的研究を実施する。

【方法】

(1) 現地で蓄積された結核サーベイランス情報を活用し、HIV、加齢とともに増加するリスク要因、発病者の状況、発病者におけるリスク要因の状況、およびリスクを持つ感染者の状況を推定する。HIVと共に高齢者と高齢化に伴う糖尿病などの結核発病危険因子の推移を経時的に解析し、それぞれの因子の関与を疫学的に検討した。

(2) 結核発病ハイリスク群に関する潜在性結核感染の有無をクオンティフェロン法など、インターフェロン γ 遊離試験（IGRA）により検出し、IGRA陽性と陰性の2群間でみられる疫学要因に加えて、血液中の遺伝子発現状態の違い等のバイオマーカーを分析する。また、後方的に設定したHIV感染者コホートでは Monocyte/Lymphocyte (M/L) ratio やツベルクリン反応、INH 予防投薬、抗 HIV 療法の結核発症に関する影響を定量的に南アフリカのコホートと同様な結果が得られるか評価した。M/L ratio に関しては、治療開始後の減少が南アフリカで報告されているので、タイでの喀痰塗抹陰性結核コホート、複十字病院患者コホートでも検討する。

【結果・考察】前向き結核患者と接触者コホート研究に関して、対象となる結核発病ハイリスク群は家族内接触者と設定し、チェンライ病院、保健省医科学局と共に計画を練り、倫理審査後に速やかに開始できる様に RNA チューブと抽出キットの手配等の準備を進めている。

後方的に設定してフォローアップが得られた803人のHIV感染者コホートでは、2,011.73人年（平均2.43年のフォローアップ）にて121名の結核患者が発生しており、Cox-proportional ハザードモデルで年齢、人種、ツベルクリン反応、CD4数、抗 HIV 薬治療、喫煙歴を調整した後も、最も高い M/L ratio 群（上位 87.5%以上）は最も低い M/L ratio 群（下位 12.5%）と比較して有意に高い結核発症の調整ハザード比 2.44（95%信頼区間 1.13-5.26、 $p=0.023$ ）が得られた。タイでの喀痰塗抹陰性結核コホートにおいては、血液中 RNA 発現状態の推移との相関は認められなかったが、治

療開始後に M/L ratio の著名な低下が認められた。HIV コホートでの結核発症への関連は南アフリカのコホートで報告され、今回のチェンライでの再現のみならず、ランパンの HIV コホートでも確認された。チェンライで倫理委員会の承認等の必要な手続き終了後に1,663人のコホート患者の国民番号13桁を活用し、現在900名の生存状況の確認を内務省データベースにて終了した。結核発症の前に変化（上昇）する可能性も高いので、メチャン病院の検査データベースをリンクし（現在1,300人のCBC継時的データが入手された）継時的変化も検討する。

[慶長直人、野内英樹、土方美奈子、松下育美、山田紀男、宮原麗子、吉山 崇]

10. IGRA 法により評価された医療従事者の潜在性結核感染症と血中グラニューロシン値の関連／
Circulating granulysin levels in healthcare workers and latent tuberculosis infection estimated using interferon-gamma release assays

【Background】 Granulysin (GNLY) is produced by human lymphocyte subpopulations and exhibits antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis*. We examined the association between GNLY levels in blood and latent tuberculosis (TB) infection.

【Methods】 Latency of TB infection among Vietnamese healthcare workers was estimated using interferon-gamma release assays (IGRA), and serum GNLY concentrations were measured using enzyme-linked immunosorbent assays. The levels of GNLY expression in whole blood and the presence of GNLY alleles with the exon-4 polymorphism rs11127 were also determined using PCR-based methods.

【Results】 Among 109 study participants, 41 (37.6%) were IGRA positive and had significantly lower serum GNLY concentrations compared with IGRA-negative participants (adjusted mean, 95% confidence interval; 2.03, 1.72–2.44 vs. 2.48, 2.10–2.92 ng/ml, $P=0.0127$; analysis of covariance). Serum GNLY concentrations and TB antigen-stimulated interferon-gamma values were weakly inversely correlated ($r = -0.20$, $P = 0.0333$). Serum GNLY concentrations varied with GNLY genotypes even after adjustment for gender and age (adjusted $P = 0.0015$) and were moderately correlated with GNLY expression in blood cells ($r = 0.40$, $P < 0.0001$). In subsequent analyses, low serum GNLY concentrations were significantly associated

with IGRA status (adjusted odds ratio and 95% confidence interval, 0.55 and 0.31–0.98, respectively), although GNLY genotype and mRNA levels were not.

【Conclusions】 Decreased GNLY, presumably at the protein level, is linked to the immunological condition of latent TB infection.

【Collaborators】 Thuong PH, Tam DB, Sakurada S, Hang NT, Hong LT, Ngoc PT, Anh PT, Cuong VC, Lien LT,

[Matsushita I, Hijikata M, Keicho N]

11. 結核発病に関わる DUSP14 遺伝子多型と免疫関連遺伝子発現 / Influence of the polymorphism of the DUSP14 gene on the expression of immune-related genes and development of pulmonary tuberculosis

【Background】 Recently, a genome-wide screening identified a functional single nucleotide polymorphism in dual-specificity phosphatase 14 gene (DUSP14) which was associated with pulmonary tuberculosis (TB) in a West African study. DUSP14 regulates T cell proliferation and cytokine production in a negative way via dephosphorylation and inactivation of key signaling molecules.

【Objective】 The aim of this study is to further explore the possible significance of the DUSP14 polymorphism.

【Methods】 Total RNA was extracted from the whole blood of 109 healthcare workers (HCWs) in Vietnam and subjected to quantitative RT-PCR for DUSP14 and 20 immune-related genes. DUSP14 rs1051838 was genotyped in 502 new pulmonary TB patients and 506 healthy controls.

【Results】 Among disease-free individuals (HCWs), T-helper type-1 (Th1)-related genes, interferon-gamma receptor 2 (IFNGR2), and signal transducer and activator of transcription-1 (STAT1) mRNA levels significantly increased as the number of A alleles of rs1051838 increased, whereas the DUSP14 mRNA level tended to decrease. The AA genotype was associated with protection against active TB in younger patients (≤ 45 years old, odds ratio = 0.63, 95% confidence interval 0.44–0.90).

【Conclusion】 Our results suggest that a low-expression genotype of DUSP14 accompanied by high transcript levels of Th1 immune-related genes may confer protection against early TB development.

【Collaborators】 Hang NT, Thuong PH, Tam DB,

Maeda S, Sakurada S, Cuong VC, Lien LT

[Hijikata M, Matsushita I, Keicho N]

12. 若年発病結核の感受性遺伝子としての第 20 染色体上 ITPA の同定 / Identification of ITPA on chromosome 20 as a susceptibility gene for young-onset tuberculosis.

【Introduction:】 Tuberculosis (TB) is a complex disease, and both genetic and environmental factors contribute to disease progression. A previous genome-wide linkage study in Thailand determined that chromosome 20p13-12.3 may contain risk factors for young-onset disease. The present study aimed to identify novel susceptibility genes for young-onset TB within a 1-Mbp target region adjacent to the top-ranking risk marker in Chr.20p13-12.3.

【Methods】 We performed next-generation sequencing (NGS) of the region in 13 young patients from multi-case families in Thailand. We then selected the functionally interesting single-nucleotide polymorphisms as candidates for subsequent analyses.

【Results】 The detected candidates rs13830 and rs1127354 in ITPA showed an association with young (< 45 years old) TB patients. However, there was no association in old (≥ 45 years old) patients. These findings confirm that stratifying patients based on age of TB onset can be important for identifying genetic risk factors for TB susceptibility. In addition, in silico expression quantitative trait loci analyses indicated that ITPA expression was associated with rs13830 genotype.

【Conclusion】 This is the first study to use NGS resequencing to gain insight into host genetic factors associated with TB and to report a significant association for ITPA with host susceptibility in young-onset TB. The study also demonstrated the effectiveness of NGS in identifying susceptibility genes in common diseases.

【Collaborators】 Nakauchi A, Wong JH, Mahasirimongkol S, Yanai H, Yuliwulandari R, Mabuchi A, Liu X, Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Miyagawa T, Tokunaga K

[Keicho N]

13. 診断時にインターフェロン γ 遊離試験が陰性を示した症例における治療による免疫指標の変化 / Dynamics of immune parameters during the treatment of active tuberculosis showing negative

interferon gamma response at the time of diagnosis.

【Objectives】In the performance of interferon gamma release assays (IGRA) for the diagnosis of tuberculosis (TB) infection, false-negative results are a major obstacle. In active TB patients, treatment-dependent changes of the negative test results remain unknown.

【Methods】The treatment course of 19 smear-positive/culture-confirmed TB patients who had IGRA-negative results by QuantiFERON-TB in-tube (QFT-IT) method at the time of diagnosis (month 0) in a previous study, were monitored in the present study. Blood was further collected at months 2 and 7, and the concentrations of 27 immune molecules were measured in the plasma supernatants remaining after performing the IGRA, using a suspension array system.

【Results】After initiating treatment, eight of the 19 QFT-IT-negative patients showed positive conversion, whereas the remaining 11 (58%) did not; the interferon gamma (IFN- γ) response was restored to levels higher than 1 IU/ml in only three of the eight patients with positive conversion. Plasma concentrations of interleukin 1 receptor antagonist, interleukin 2, and interferon gamma-induced protein 10 remained low after Mycobacterium tuberculosis-specific antigen stimulation at months 2 and 7 in the continuously QFT-IT-negative group, whereas the parameters were elevated only in the transiently QFT-IT-negative group.

【Conclusions】It was demonstrated that a majority of active TB patients showing negative IGRA results did not regain sufficient levels of immune responsiveness despite successful treatment.

【Collaborators】Hang NT, Hong LT, Tam DB, Lien LT, Thuong PH, Cuong VC, Hijikata M, Kobayashi N, Sakurada S, Higuchi K, Harada N

[Matsushita I, Hijikata M, Keicho N]

14. ステロイド誘導性の眼圧上昇に伴う新規ムチン遺伝子 HCG22 の同定 / Identification of a Novel Mucin Gene HCG22 Associated With Steroid-Induced Ocular Hypertension.

【Objectives】The pathophysiology of ocular hypertension (OH) leading to primary open-angle glaucoma shares many features with a secondary form of OH caused by treatment with glucocorticoids, but also exhibits distinct differences. In this study, a pharmacogenomics approach was taken to discover candidate genes for this disorder.

【Methods】A genome-wide association study was performed, followed by an independent candidate gene study, using a cohort enrolled from patients treated with off-label intravitreal triamcinolone, and handling change in IOP as a quantitative trait.

【Results】An intergenic quantitative trait locus (QTL) was identified at chromosome 6p21.33 near the 5' end of HCG22 that attained the accepted statistical threshold for genome-level significance. The HCG22 transcript, encoding a novel mucin protein, was expressed in trabecular meshwork cells, and expression was stimulated by IL-1, and inhibited by triamcinolone acetate and TGF- β . Bioinformatic analysis defined the QTL as an approximately 4 kilobase (kb) linkage disequilibrium block containing 10 common single nucleotide polymorphisms (SNPs). Four of these SNPs were identified in the National Center for Biotechnology Information (NCBI) GTEx eQTL browser as modifiers of HCG22 expression. Most are predicted to disrupt or improve motifs for transcription factor binding, the most relevant being disruption of the glucocorticoid receptor binding motif. A second QTL was identified within the predicted signal peptide of the HCG22 encoded protein that could affect its secretion. Translation, O-glycosylation, and secretion of the predicted HCG22 protein was verified in cultured trabecular meshwork cells.

【Conclusions】Identification of two independent QTLs that could affect expression of the HCG22 mucin gene product via two different mechanisms (transcription or secretion) is highly suggestive of a role in steroid-induced OH.

【Collaborators】Jeong S, Patel N, Edlund CK, Hartiala J, Hazelett DJ, Itakura T, Wu PC, Avery RL, Davis JL, Flynn HW, Lalwani G, Puliafito CA, Wafapoor H, Gao X, Argüeso P, Allayee H, Coetzee GA, Pletcher MT, Conti DV, Schwartz SG, Eaton AM, Fini ME.

[Hijikata M, Keicho N]

15. 肺 MAC 症感染組織における特異的分子マーカー探索 / Investigation of unique molecular markers for infected tissues of lung MAC disease

【目的】本研究において、肺 MAC 症における免疫治療法や宿主タンパク質を標的とした化学療法の開発を目指し、MAC 症手術摘出標本から感染組織のタンパク質を抽出して、プロテオミクス解析を行った。また、(多剤耐性)結核の感染組

織と比較することで、それぞれの感染組織で特異的に発現が増加しているタンパク質を探索した。

【方法】手術切除した肺 MAC 症、および（多剤耐性）結核の感染組織のホルマリン固定パラフィン包埋標本のヘマトキシリン染色を行い、レーザーマイクロダイセクション法によって肉芽腫組織を切り出した。

特に、中心部の乾酪壊死層とその周辺の線維化した細胞層を区別して画分した。切り出した組織部位からタンパク質を抽出して、トリブシン処理を行い、液体クロマトグラフィー質量分析器（LC-MS/MS）で網羅的タンパク質同定を行った。

【結果・考察】プロテオミクスの結果、肺 MAC 症では 1920 タンパク質、結核では 855 タンパク質を同定することができた。ペプチドプリカーサーイオン強度を比較することによる非標識定量法によって、それぞれの感染組織に含まれるタンパク質の発現量を比較した。その結果、肺 MAC 症、結核の肉芽腫乾酪壊死部位には Fibrinogen、Apolipoprotein などが特異的に蓄積していた。また、結核の乾酪壊死部位には Protein S100-A9 などの好中球由来タンパク質が特異的に蓄積していた。以上の結果は、肺 MAC と結核において肉芽腫乾酪壊死部位の形成過程が異なることを示唆する。本研究の発展によって、肺 MAC 症における分子マーカーを同定することができれば、宿主分子を標的とした新しい医療方法の開発基盤となりえる。

〔瀬戸真太郎、森本耕三、吉田 勤、土方美奈子、松下育美、永田 年、菊池文史、石川雄一、白石祐治、倉島篤行、慶長直人〕

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。

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 : < 6 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

基盤の構築（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本研究 ⇒ 次世代併用レジメンの開発である。いずれも国際 NPO 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の解析」および複数剤同時併用時における「薬剤間相互作用の解析」を目的に、UHPLC/MS-MS（超高速液体クロマトグラフ/質量分析装置）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/発光発現強度の経時推移・減衰時間・検出限界・長期安定性・その他）について基礎研究を進めている。

(3) 本プロジェクトでは TB-Alliance および国内製薬企業と連携して GHIT Fund（グローバルヘルス技術振興基金：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」における国内唯一の HTS（High Throughput Screening）スクリーニング・プラットフォームとしての機能を果たし、着実な成果を上げつつある。

1. 抗結核薬の薬物治療モニタリング実施のための基礎検討/Basic research of the anti-tuberculosis drugs focused on the TDM (therapeutic drug monitoring) study setting.

【背景】TB、M(X)DR-TB 化学療法的大幅な治療期間短縮、相互に拮抗する抗エイズ薬と抗結核薬の同時併用化学療法の開発、潜在型の結核症 LTBI 治療、これら近未来の諸課題の文脈の中にあって、薬物動態と薬理活性関連：PK/PD、薬剤間相互作用（Drug-Drug Interaction：DDI）、複数の新薬を含む併用薬剤の最適な組み合わせレジメン（Combination Study）研究開発の重要性が一段と増してきている。本検討は、今後 10 年間にわたる重要研究課題<4 ヶ月間・短期併用療法>と<2 ヶ月間・超短期併用療法>確立に向けた

「結核の新しいレジメン開発の研究」、これに伴走する「薬理学的研究（薬物体内動態、薬理活性相関、薬物間相互作用、治療薬物モニタリング）」を推進する基盤研究となる。

【目的】既存の抗結核薬及び新規抗結核薬候補化合物について、様々な治療レジメンに対応できる血中薬物モニタリングシステムを確立する。

【方法】超高速液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計（UHPLC-MS/MS）を用いて、単剤および複数薬剤の同時微量分析について検討を行った。装置はUHPLC-MS/MS 8030 plus（島津製作所）を用いた。

【結果と考察】各種薬剤のイオンピーク（*m/z*）を検出し、最適な電圧等の設定が完了した。モキシフロキサシンやプレトマニドについては、マウスを用いた薬物動態解析を行ったが、以前の報告とほぼ一致するデータが得られている。今後、その他の薬剤について、最適なカラム及び流路の決定を行う。

〔堀田康弘、土井教生、中村 創〕

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／Basic research of the high through-put *in vivo* evaluation system for the development of new combinations regimens for TB.

【目的・成果目標】(1) 分子イメージング解析装置（Photon Imager OPTIMA；BIOSPACE LAB 社）を用いて多種類の併用治療レジメンを簡易かつ迅速に比較評価できる *in vivo* 薬効評価系（PD 系）の確立。(2) 新薬を含む最も効果的な薬剤の組み合わせによる「次世代の短期併用レジメン（薬剤感受性結核 3～4 ヶ月、多剤耐性結核 6～9 ヶ月治療）の開発」。

【方法】遺伝子組み換えにより、結核菌・国際標準株 H37Rv に蛍光発現遺伝子 tdTomato を組み込んだ発現系を用いて、BALB/c マウス肺感染モデルを対象に、蛍光発現強度の経時推移・減衰時期・検出限界・長期安定性・本測定系の特性について基礎検討を実施した。

【結果】(1) 各種の蛍光発現遺伝子を検討し、最も蛍光発現強度が強く、最適として選定した tdTomato だが、tdTomato を組み込んだ結核菌の蛍光発現強度は 6～8 ヶ月後に著明な減衰傾向を示し始め、1 年以内に消失し検出不能となった；これは蛍光発現遺伝子 tdTomato が組み換え体（結核菌 H37Rv 株）から欠失（または脱落）したことによると推定された。(2) tdTomato 発現遺

伝子を組み込んだ結核菌 H37Rv 株（感染菌量 $10^4 \sim 10^6$ CFU/mouse）を BALB/c ♀マウスに経気道感染させた後、経時的な蛍光強度の推移を追跡した。結果、tdTomato を用いる発現系/測定系は $> 10^6$ CFU/肺・mouse が検出限界であると判明した。

(3) tdTomato 発現系は急性感染モデル（acute infection model）に限定される。

【今後の展開】本装置 Photon Imager OPTIMA（BIOSPACE LAB 社）は蛍光発現系に比べ発光発現系のほうがより検出感度が高いとされる。次年度は各種の発光発現遺伝子を導入した組み換え体・結核菌を作成し $10^4 \sim 10^5$ CFU/肺・mouse 発現量で検出可能な実用的な測定系開発に向け方向転換を図る。（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、中村 創、Khisil 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・新たな作用機序を有する新規抗結核薬候補化合物を HTS（high throughput screening）アッセイにより探索し、結核の治療期間の大幅短縮に寄与できる日本発の新規抗結核薬を開発する＜GHIT Fund / TB-Drug 優先プロジェクト＞。

【目標とする化合物特性】1) 薬剤耐性菌 MDR-TB/XDR-TB に有効、2) LTBI / persister（持続生残菌）に有効、3) 結核菌特異的な狭域の抗菌スペクトル（narrow spectrum）、4) 新しい作用機序、5) 他薬と薬剤間相互作用を示さない、6) 代謝安定性、7) 良好な肺移行性、8) 優れた安全性、・・・他。

【経過】探索の対象は 41,443 化合物。1st screening ⇒ 556 化合物 Hit, 2nd screening ⇒ 53 化合物 Hit, 3rd screening ⇒ 代表 3 骨格。＜Hit 化合物の選抜基準＞は 1) 結核菌に対して抗菌活性を示す（MABA MIC < 10 uM）*、2) 超多剤耐性結核菌に対して活性を示す（MIC shift x1~2）、3) ヒト細胞に対して毒性を示さない（CC₅₀/MIC > 10）、4) 嫌気条件下の結核菌に対しても抗菌活性を示す（LORA MIC）**。

*MABA (Microplate Alamar Blue Assay), **LORA (Low Oxygen Recovery Assay)

【現在の研究経過】探索対象 41,443 化合物の

MABA (Microplate Alamar Blue Assay) ・ LORA (Low Oxygen Recovery Assay)スクリーニング：1st screening ⇒ 556 化合物, 2nd screening ⇒ 53 化合物, 3rd screening ⇒ 代表 3 骨格を決定した。代表 3 化合物の構造に基づき① 高活性化化合物を起点に TB 活性に特化した化合物群を合成しファーマコフォア情報を精緻化、② 有望骨格で ADME を把握、課題（脂溶性低減による溶解度改善）解決に向け SAR（構造活性相関）展開、③ SAR の線形性と展開性の改善、④ MABA 活性の大幅な向上、⑤ 代謝安定性の担保、⑥ 低溶解度の課題解決、⑦ マウス結核菌感染モデル系による *in vivo* 薬効の評価・確認、⑧ Albumin Assay（高濃度マウス血清/ヒト血清）、⑨ MBC (minimum bactericidal concentration) アッセイ、⑩ Mφ(macrophage)アッセイ、⑪ 代表化合物+既存薬/新薬との *in vivo* 併用治療効果、⑫ MOA (mode of action)探索、⑬ 嫌気条件下の結核菌に対する抗菌活性評価系に関する基礎検討 (LORA MIC versus SM-dependent strain Assay)、他を実施。なお⑧～⑫ は現在進行中である。

【今後の展望】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として開始され、2015 年 7 月の公募で GHIT Fund / TB-Drug “H2L (Hit to Lead) Project”として採択された。Project の全体計画（2015～2023 年）に基づき、本 H2L は 2015 年 10 月～2017 年 9 月の予定で現在進行中。今後 “Hit to Lead” → “Lead Optimization” → “前臨床試験”→ “臨床試験段階”へ展開の予定。

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

4. 天然物化合物ライブラリーを対象とする新規抗結核薬候補化合物の探索 / Drug discovery of novel anti-mycobacterial candidate compounds from the natural resource library.

【目的】天然物由来化合物のスクリーニングによる新抗結核薬・候補化合物の探索。

【方法・成果目標】天然物化合物ライブラリーを対象に HTS (high throughput screening : MABA, LORA, MBC, Vero Cell Assay 他) を実施し、hit した天然化合物サンプルから新規構造を有し新たな lead 化合物となる候補化合物を探索し、構造決定 / 誘導体展開 (SAR) を経て標的化合物の抗結核菌活性を評価し確認する。

【現在迄の研究経過】これまで上記のスクリーニングアッセイにより得られた化合物を基に、

Hit 化合物を 5 化合物群として整理してきたが、さらに整理して 3 化合物群とし、それぞれの化合物群に対して懸念される以下の課題点を補強するためデータを取得中。1) 新規作用メカニズムを示す可能性が示唆される各化合物群については、作用メカニズム (MOA) の解析研究を進めている米国の機関 (3 ヶ所) に各化合物群を送付。2) 肝毒性を調べるため HepG2 細胞を使った毒性評価、および hERG 阻害作用を調べる。3) 経口投与の可能性があるか否かを調べる、その為の簡易 Mouse PK を検討。4) 物質の変異原性を評価するエームズ試験 (Ames test) の実施。5) 代謝安定性に関するデータ取得。

【今後の展望】本研究は 2015 年 9 月からグローバルヘルス技術振興基金 GHIT Fund / New TB-Drug Discovery 優先プロジェクト (第一三共 RD-Novare, TB-Alliance, JATA/RIT) として進行中のプロジェクトで、2017 年に GHIT の H2L プロポーザル申請を予定しており、これに必要なデータを取得中である。Project の全体構想 (2015～2024 年) と研究計画に基づき「Drug Discovery」→「Hit to Lead」→「Lead Optimization」→「前臨床試験」→「臨床試験」の各段階に向け、順次展開の予定。

〔土井教生、堀田康弘、中村 創、Kaneko T (TB-Alliance, US)、田中一新 (第一三共 RD-Novare)〕

5. タイ国の臨床分離 Pre-XDR-TB, XDR-TB 株における *gyrB* 変異の役割 / Role of *gyrB* Mutation in Pre-extensively and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Thai Clinical Isolates

DNA gyrase mutations are a major cause of quinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. We therefore conducted the first comprehensive study to determine the diversity of gyrase mutations in pre-extensive drug-resistant (pre-XDR) (n=71) and extensively drug-resistant (XDR) (n=30) Thai clinical tuberculosis (TB) isolates. All pre-XDR-TB and XDR-TB isolates carried at least one mutation within the quinolone resistance-determining region of GyrA (G88A [1.1%], A90V [17.4%], S91P [1.1%], or D94A/G/H/N/V/Y [72.7%]) or GyrB (D533A [1.1%], N538D [1.1%], or E540D [2.2%]). MIC and DNA gyrase supercoiling inhibition assays were performed to determine the role of gyrase mutations in quinolone resistance. Compared to the MICs against *M. tuberculosis* H37Rv, the levels of resistance to all quinolones tested in the isolates that

carried GyrA-D94G or GyrB-N538D (8- to 32-fold increase) were significantly higher than those in isolates bearing GyrA-D94A or GyrA-A90V (2- to 8-fold increase) ($p < 0.01$). Intriguingly, GyrB-E540D led to a dramatic resistance to later-generation quinolones, including moxifloxacin, gatifloxacin, and sparfloxacin (8- to 16-fold increase in MICs and 8.3- to 11.2-fold increase in 50% inhibitory concentrations [IC₅₀s]). However, GyrB-E540D caused low-level resistance to early-generation quinolones, including ofloxacin, levofloxacin, and ciprofloxacin (2- to 4-fold increases in MICs and 1.5- to 2.0-fold increases in IC₅₀s). In the present study, DC-159a was the most active antituberculosis agent and was little affected by the gyrase mutations described above. Our findings suggest that although they are rare, *gyrB* mutations have a notable role in quinolone resistance, which may provide clues to the molecular basis of estimating quinolone resistance levels for drug and dose selection. [Disratthakit A, Prammananan T, Tribuddharat C, Thaipisuttikul I, Doi N, Leechawengwongs M, Chairasert A]

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、中村 創]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

<定期刊行物>

1) Hang NTL, Maeda S, Keicho N, Thuong PH, Endo H : Sublineages of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains and unfavorable outcomes of anti-tuberculosis treatment. *Tuberculosis*. 2015 ; 95 : 336–342.

- 2) Jeong S, Patel N, Edlund C, Hartiala J, Hazelett DJ, Itakura T, Wu P-C, Avery RL, Davis JL, Flynn HW, Lalwani G, Puliafito CA, Wafapoor H, Hijikata M, Keicho N, Gao X, Argüeso P, Allayee H, Coetzee GA, Pletcher MT, Conti DV, Schwartz SG, Eaton AM, Fini ME : Identification of a Novel Mucin Gene HCG22 Associated with Steroid-Induced Ocular Hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 ; 56 : 2737–48.
- 3) Matsushita I, Hang NT, Hong LT, Tam DB, Lien LT, Thuong PH, Cuong VC, Hijikata M, Kobayashi N, Sakurada S, Higuchi K, Harada N, Keicho N : Dynamics of immune parameters during the treatment of active tuberculosis showing negative interferon-gamma response at the time of diagnosis. *Int J Infect Dis*. 2015 ; 40 : 39–44.
- 4) Nakauchi A, Wong JH, Mahasirimongkol S, Yanai H, Yuliwulandari R, Mabuchi A, Liu X, Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Miyagawa T, Keicho N, Tokunaga K : Identification of ITPA as a susceptibility gene to young-onset Tuberculosis on Chromosome 20. *Hum Genome Var*. 2016 ; 3 : 15067.
- 5) Hijikata M, Matsushita I, Hang NTL, Thuong PH, Tam DB, Maeda S, Sakurada S, Cuong VC, Lien LT, Keicho N : Influence of the polymorphism of the DUSP14 gene on the expression of immune-related genes and development of pulmonary tuberculosis. *Genes Immun*. 2016 ; 17 : 207–12.
- 6) Hijikata M, Matsushita I, Hang NTL, Thuong PH, Tam DB, Maeda S, Sakurada S, Cuong VC, Lien LT, Keicho N : Influence of the polymorphism of the DUSP14 gene on the expression of immune-related genes and development of pulmonary tuberculosis. *Genes and Immunity*. 2016 ; 17 : 207–212.
- 7) Yatagai Y, Hirota T, Sakamoto T, Yamada H, Masuko H, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Tamari M, Kubo M, Takahashi A, Konno S, Makita H, Nishimura M, Hijikata M, Keicho N, Homma S, Taguchi Y, Azuma A, Kudoh S, Hizawa N : Variants near the HLA complex group 22 gene (HCG22) confer increased susceptibility to late onset asthma in Japanese populations. *J Allergy Clin Immunol*.

- 2016 ; 138 : 281-283.
- 8) Thuong PH, Tam DB, Sakurada S, Hang NT, Hijikata M, Hong LT, Ngoc PT, Anh PT, Cuong VC, Matsushita I, Lien LT, Keicho N : Circulating granulysin levels in healthcare workers and latent tuberculosis infection estimated using interferon - gamma release assays. *BMC Infect Dis.* 2016 ; 16 : 580.
 - 9) Oishi S, Takano R, Tamura S, Tani S, Iwaizumi M, Hamaya Y, Takagaki K, Nagata T, Seto S, Horii T, Osawa S, Furuta T, Miyajima H, Sugimoto K : M2 polarization of murine peritoneal macrophages induces regulatory cytokine production and suppresses T-cell proliferation. *Immunology.* 2016 ; 149 : 320-328.
 - 10) Disratthakit A, Prammananan T, Tribuddharat C, Thaipisuttikul I, Doi N, Leechawengwongs M, Chairprasert A : Role of *gyrB* Mutation in Pre - extensively and Extensively Drug - Resistant Tuberculosis in Thai Clinical Isolates . *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 ; 60 : 5188-5197.
- 患（原発性線毛機能不全・びまん性汎細気管支炎）. *内科.* 2016 ; 117 : 267-270.
- 8) 慶長直人：副鼻腔気管支症候群：日本からアジアへ. *Therapeutic Research.* 2016 ; 37 : 569-571.
 - 9) 慶長直人：結核へのゲノムベースのアプローチ-病原体と宿主-. *感染炎症免疫.* 2016 ; 46 : 73-84.
 - 10) 土井教生：薬剤耐性菌-研究開発の現状と将来-. *JBSA Newsletter (日本バイオセーフティ学会).* 2016 ; 6 : 50-56.
 - 11) 土井教生：新規抗結核薬と次世代ペロリ治療レジメン開発の現状と展望（解説）. *感染症.* 2016 ; 46 : 24-31.
 - 12) 土井教生：薬剤耐性結核の治療薬と新しい治療レジメン（解説）. *バムサジャーナル.* 2016 ; 28 : 65-75.
 - 13) 土方美奈子, 森本耕三, 稲葉 敦, 慶長直人：原発性線毛機能不全症候群. *呼吸器内科.* 2017 ; 31 : 84-87.
 - 14) 土井教生：新規薬剤による有望な次世代結核治療レジメン/シンポジウム1 難治性または耐性結核の治療（会議録）. *結核.* 2017 ; 92 : 165.

2. 和文発表

<定期刊行物>

- 1) 岡慎一, 大曲貴夫, 慶長直人：感染症研究国際ネットワーク推進プログラム(J-GRID)10年のあゆみ ベトナム拠点：エイズ、結核、そして多剤耐性菌と戦う. *最新医学.* 2015 ; 70 : 716-724.
- 2) 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.
- 3) 慶長直人, 松下育美, 土方美奈子：I 結核菌の細菌学と感染・発病 5. 免疫と発病. *日本胸部臨床.* 2015 ; 74 : S32-S39.
- 4) 土井教生：【特集2 今また結核を見直す】抗結核薬総論-正しい使い方. *化学療法の基本（解説/特集）.* *耳鼻咽喉科・頭頸部外科.* 2015 ; 87 : 748-753.
- 5) 土井教生：【結核】結核の治療 新薬開発の現状と展望（解説/特集）. *日本胸部臨床.* 2015 ; 74 増刊号 : 144-152.
- 6) 慶長直人, 土方美奈子：抗酸菌感染症における感受性遺伝子解析. *Respiratory Medical Research.* 2016 ; 4 : 41-45.
- 7) 土方美奈子, 慶長直人：18. 難治性気道疾

<報告書等>

- 1) 慶長直人：ベトナム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27年度分担研究報告書. 2016年3月.
- 2) 慶長直人, 土方美奈子：結核におけるヒト血液指標の解析. 日本医療研究開発機構 感染症実用化研究事業（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）「結核の診断及び治療の強化等に関する革新的な手法の開発に関する研究」（研究代表者 加藤誠也）平成27年度分担研究報告書. 2016年3月.
- 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. 日本医療研究開発機構 感染症実用化研究事業（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27年度分担

- 研究報告書. 2016年3月.
- 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) 2016年3月.
 - 5) 慶長直人, 土方美奈子: 難治性気道疾患(難治性びまん性汎細気管支炎、線毛機能不全症候群の遺伝子診断)の研究. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「びまん性肺疾患に関する調査研究」(研究代表者 本間 栄)平成27年度研究報告書. 2016年3月; 65-69.
 - 6) 慶長直人, 前田伸司, 櫻田紳策, 和田崇之, 土方美奈子: ベトナム結核感染、発病、再発と耐性化の研究. 日本医療研究開発機構 感染症研究国際展開戦略プログラム「ベトナムにおける感染症制御研究・開発プロジェクト」(研究代表者 森田公一) 2016年3月.
 - 7) 慶長直人, 土方美奈子: 免疫代謝関連結核感受性遺伝子の機能解析. 日本医療研究開発機構 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム「効果的な結核対策のためのヒトと病原菌のゲノム情報の統合的活用」(研究代表者 慶長直人) 2016年3月.
 - 8) 松下育美, 慶長直人: 高齢者の結核感染インターフェロン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27年度研究報告書. 2016年3月.
 - 9) 瀬戸真太郎: リポ多糖誘導性オートファジーを制御する小胞輸送機構の解析. 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 瀬戸真太郎) 平成27年度研究報告書. 2016年3月.
 - 10) 慶長直人: アジア地域の結核感染/発病者の血液中の免疫関連分子の遺伝子発現量と遺伝子多型との関連解析. 日本医療研究開発機構 地球規模保健課題解決推進のための研究事業「日米医学協力計画を基軸にしたアジア地域にまん延している細菌・寄生虫感染症に関する研究」(研究代表者 鈴木定彦) 2016年3月.
 - 11) 慶長直人, 土方美奈子: 結核におけるヒト血液指標の解析. 日本医療研究開発機構 感染症実用化研究事業(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)「結核の診断及び治療の強化等に関する革新的な手法の開発に関する研究」(研究代表者 加藤誠也) 平成28年度分担研究報告書. 2017年3月.
 - 12) 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. 日本医療研究開発機構 感染症実用化研究事業(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28年度分担研究報告書. 2017年3月.
 - 13) 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) 2017年3月.
 - 14) 慶長直人, 土方美奈子: 難治性気道疾患(難治性びまん性汎細気管支炎、線毛機能不全症候群の遺伝子診断)の研究. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「びまん性肺疾患に関する調査研究」(研究代表者 本間 栄)平成28年度研究報告書. 2017年3月.
 - 15) 慶長直人, 前田伸司, 櫻田紳策, 和田崇之, 土方美奈子: ベトナム結核感染、発病、再発と耐性化の研究. 日本医療研究開発機構 感染症研究国際展開戦略プログラム「ベトナムにおける感染症制御研究・開発プロジェクト」(研究代表者 森田公一) 2017年3月.
 - 16) 慶長直人, 土方美奈子, 松下育美, 瀬戸真太郎: 免疫代謝関連結核感受性遺伝子の機能解析. 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム「効果的な結核対策のためのヒトと病原菌のゲノム情報の統合的活用」(研究代表者 慶長直人) 2016年3月.

- 17) 瀬戸真太郎：イメージ解析とプロテオミクスによる MAC 生存戦略の解明. 日本医療研究開発機構 感染症実用化研究事業（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 御手洗 聡）平成 28 年度分担研究報告書. 2017 年 3 月.
 - 18) 松下育美, 慶長直人：高齢者の結核感染インターフェロン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 27 年度研究報告書. 2017 年 3 月.
 - 19) 瀬戸真太郎：リポ多糖誘導性オートファジーを制御する小胞輸送機構の解析. 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 瀬戸真太郎）平成 27 年度研究報告書. 2017 年 3 月.
 - 20) 慶長直人：アジア地域の結核感染／発病者の血液中の免疫関連分子の遺伝子発現量と遺伝子多型との関連解析. 日本医療研究開発機構 地球規模保健課題解決推進のための研究事業「日米医学協力計画を基軸にしたアジア地域にまん延している細菌・寄生虫感染症に関する研究」（研究代表者 鈴木定彦）2017 年 3 月.
 - 21) 慶長直人, 土方美奈子, 松下育美, 瀬戸真太郎：免疫代謝関連結核感受性遺伝子の機能解析. 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム「効果的な結核対策のためのヒトと病原菌のゲノム情報の統合的活用」（研究代表者 慶長直人）2017 年 3 月.
- II. 学会発表
1. 国際学会
 - 1) 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. European Respiratory Society International Congress 2015 ; Amsterdam, September 26–30, 2015.
 - 2) Hang NTL, Maeda S, Wada T, Thuong PH, Hung NV, Cuong VC, Hoang NP, Sakurada S, Hijikata M, Matsushita I, Lien LT, Keicho N : Influence of mycobacterium tuberculosis strains on recurrence of tuberculosis in Hanoi, Vietnam. European Respiratory Society International Congress 2015 ; Amsterdam, September 26–30, 2015.
 - 3) Seto S, Nagata T, Koide Y : Mycobacterium tuberculosis escapes from autophagic target by hijacking the function of the host actin binding protein Coronin-1a. 50th U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program ; North Bethesda, MD, January 11–15, 2016.
 - 4) Hijikata M, Matsushita I, Hang NTL, Thuong PH, Tam DB, Maeda S, Sakurada S, Cuong VC, Lien LT, Keicho N : Dual-specificity phosphatase 14 gene polymorphism and protection against tuberculosis. 18th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID); North Bethesda, MD, January 11–15, 2016.
 - 5) Hang NTL, Maeda S, Wada T, Thuong PH, Hung NV, Cuong VC, Hoang NP, Sakurada S, Hijikata M, Matsushita I, Lien LT, Keicho N : Subtypes of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype strains and recurrence of tuberculosis in Hanoi, Vietnam. 18th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID); North Bethesda, MD, January 11–15, 2016.
 - 6) Thuong PH, Hang NTL, Maeda S, Matsushita I, Tam DB, Hijikata M, Lien LT, Keicho N : Mycobacterium tuberculosis-specific interferon-gamma responses, the Beijing-lineage, and plasma adipocytokine levels in patients with active tuberculosis. 47th Union World Conference on Lung Health ; Liverpool, October 26–29, 2016.
 - 7) Keicho N : Genetic susceptibility to tuberculosis : the host and pathogen. TB Institutes Academic Forum 2016 ; Jeju, Korea, September 5–6, 2016.
 - 8) Hijikata M, Matsushita I, Hang NTL, Tam DB, H. V. Huan, Cuong VC, Thuong PH, Keicho N : Investigations of RNA/miRNA signature as potential biomarkers for tuberculosis. 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Asia Pacific Region ; Tokyo, March 22–25, 2017.
 2. 国内学会

- 1) Chau NQ, Dinh LC, Phuong PT, Hang NTL, Thong PM, Huyen NT, Hijikata M, Matsushita K, Keicho N : Characterization of patients with sinopulmonary disease in a Vietnamese hospital. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会 ; 東京, 2015 年 4 月.
- 2) 松下育美, 土方美奈子, 慶長直人 : 微生物関連物質曝露によるヒト気道上皮細胞の炎症応答に化学物質が与える影響について. 第 34 回気道分泌研究会 ; 東京, 2015 年 7 月.
- 3) 慶長直人 : 基調講演 4 「サイトカインおよび遺伝子制御系からの解析」. 第 22 回マクロライド新作用研究会 ; 東京, 2015 年 7 月.
- 4) 瀬戸真太郎, 永田 年 : レジオネラ菌の新規エフェクタータンパク質とその標的宿主タンパク質の網羅的探索. 第 89 回日本細菌学会総会 ; 大阪, 2016 年 3 月.
- 5) 慶長直人, 前田伸司, 松下育美, 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特徴と再発の関連性について. 第 91 回日本結核病学会総会 ; 金沢, 2016 年 5 月.
- 6) 土方美奈子, 松下育美, 慶長直人 : 次世代シーケンサーを用いた結核患者全血中マイクロ RNA の網羅解析. 第 91 回日本結核病学会総会 ; 金沢, 2016 年 5 月.
- 7) 瀬戸真太郎, 慶長直人 : 結核菌感染樹状細胞におけるオートファゴソーム形成機構. 第 91 回日本結核病学会総会 ; 金沢, 2016 年 5 月.
- 8) 前田伸司, 松下育美, 土方美奈子, 慶長直人 : ハノイ地区の結核再治療群から分離された結核菌の遺伝系統と型別. 第 91 回日本結核病学会総会 ; 金沢, 2016 年 5 月.
- 9) 松下育美, 土方美奈子, 吉山 崇, 野内英樹, 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 91 回日本結核病学会総会 ; 金沢, 2016 年 5 月.
- 10) 慶長直人 : ヒト抗酸菌症における宿主関連遺伝子と菌ゲノム情報を活用した統合的研究分野について. 第 90 回日本細菌学会総会 ; 仙台, 2017 年 3 月.
- 11) 瀬戸真太郎, 森本耕三, 吉田 勤, 土方美奈子, 松下育美, 白石祐治, 永田 年, 倉島篤行, 慶長直人 : プロテオミクス解析による肺 MAC 症肉芽腫の分子解剖. 第 90 回日本細菌学会総会 ; 仙台, 2017 年 3 月.
- 12) 慶長直人 : 遺伝子から結核の何がわかるのか. 第 92 回日本結核病学会総会 ; 東京, 2017 年 3 月.
- 13) 瀬戸真太郎, 森本耕三, 吉田 勤, 土方美奈子, 松下育美, 白石祐治, 倉島篤行, 慶長直人 : プロテオミクス解析による (多剤耐性) 結核症、および *Mycobacterium avium complex* 症感染組織における特異的分子マーカーの探索. 第 92 回日本結核病学会総会 ; 東京, 2017 年 3 月.
- 14) 土方美奈子, 松下育美, 瀬戸真太郎, 慶長直人 : 薬物の体内動態の個体差に関わるヒト遺伝子多型と多剤耐性結核. 第 92 回日本結核病学会総会 ; 東京, 2017 年 3 月.
- 15) 土井教生 : 新規薬剤による有望な次世代結核治療レジメン (シンポジウム 1. 難治性または耐性結核の治療) . 第 92 回日本結核病学会総会 ; 東京, 2017 年 3 月.

4. 対策支援部

部長：小林 典子（～2016年7月）
太田 正樹（2016年7月～）

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を活動の柱としている。

2015～2016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、行政事務職員の他、養護教諭や施設職員等結核対策に関わる職種が受講し、参加者は2015年総計2,006名、2016年2,128名であった。DOTSの対象が菌陰性の結核患者に拡大されたこと、院内感染対策を強化する医療機関の増加、などに伴い、感染管理認定看護師（ICN）等、結核病床の無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、国際的に活躍している結核対策専門家を招聘し、世界の結核対策に関する最新情報を学び、それらを日本の結核対策に活かすための討議を行ってきた。2015年度は、世界保健機関（WHO）から Knut Lönnroth 氏を招き、WHOの勧める患者発見のための結核スクリーニングのあり方について講演を行った。引き続き、低蔓延化を見据えた今後の結核対策に関するシンポジウムを行った。参加数は178名であった。2016年度はオランダにおける結核患者発見と集団発生、分子疫学に焦点を当て、オランダ王立結核予防会（KNCV）の Gerard de Vries 氏に講演をお願いした。続いて、国内の外国人の結核スクリーニング、集団発生対応、分子疫学に関するシンポジウムを行った。参加者数は169名であった。
 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て
- いることから、2015年度は特定感染症予防指針の改定に向けて見直されている内容に焦点を当てた。シンポジウムでは、在宅における高齢者結核患者の支援を取り上げ、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。参加者は257名であった。2016年度は特定感染症予防指針の改正に焦点をあて、解説、潜在性結核感染症（LTBI）の管理健診の方法、分子疫学調査の手引き、MDR治療の国際的な潮流について講義を行った。その後、多様化する外国出生結核患者の支援についてシンポジウムを行った。参加者は252名であった。
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、2015年に本部との共催でフォーラムを開催した。「ストップ結核ジャパンアクションプランの実現に向けて」をテーマに、実現に向けて官民各分野がどのように取り組んでいるかについて、基調講演および対談を行った。
 5. 結核予防技術者地区別講習会：本講習会は結核対策に従事する技術者を対象に、例年、全国7ブロックに分け、担当県が持ち回りで開催している。合同（全職種）および三科別（医師、診療放射線技師、保健師・看護師等）講義を担当した。また、「結核対策特別促進事業等の報告・評価」及び「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。参加者数は2015年度1,365名、2016年度1,468名であった。
 6. 日本公衆衛生学会総会・結核集団発生の対策に関する自由集会：近年発生した結核集団発生についての知見を共有し、今後の対応に活かすことを目的として、毎年、日本公衆衛生学会総会の総会初日の夜間に開催してきた。2015年度（長崎市）の参加者は100名、2016年度（大阪市）の参加者は113名であった。
 7. 日本公衆衛生学会総会ブース展示：結核研究所

を紹介することを目的としてブースを運営した。複十字誌、結核対策推進会議新報、研究所事業概要を配布して結核研究所の活動を周知した。また、ストップ結核パートナーシップ日本(STBJ)とも協働し、結核の基礎知識、結核予防週間、自由集会の案内、結核研究所 Web について広く啓発を行った。

8. 結核対策指導者養成研修修了者による全国会議：国の委託を受けて開始した「結核対策指導者養成研修」修了者の再研修、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、2008年より年1回開催している。2015年度は「予防指針」の目標の一つである2020年の低まん延化に向けて患者発見のあり方、IGRA適用の課題について検討を行った。参加者は46名であった。2016年度は結核対策分野における人材確保、結核に関する特定感染症予防指針の改定を踏まえた今後の結核対策について協議した。参加者は42名であった。
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。その他、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2015年度332件、2016年度294件であった。
10. 結核対策推進会議新報の第16号(2016年3月)、第17号(2017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2015年734件(831※)、2016年737件(809※)であった。
(※)：臨床・疫学部、抗酸菌部への直接の相談を含む件数
12. その他の調査研究：保健所等の現場の業務に密接に結びついた結核及び感染症対策に関する調査研究を実施している。

業績

企画・医学科

研修

各研修の参加者数は下表の通りである。行政、公

衆衛生、臨床、研究等の様々な分野で、結核対策におけるリーダーとしての医師の役割は大変重要である。2016年から結核対策総合コース(10日間)を改変し、保健師、診療放射線技師と合同のコースとした。この中で、他職種を含めたグループ討議の場を設け、実際の集団発生や外国人結核患者の対応などについて討論した。2014年から実施していた医学部学生対象の研修は、参加者数が少数であったことから、2016年より廃止した。

研修名	期間	2015	2016
医師対策コース(2回)	4日間	37	46
医師臨床コース	3日間	30	21
結核対策指導者養成研修	15日間	6	5
結核対策総合コース	10日間	6	—
結核対策合同コース	7日間	—	7
地区別講習会(7ヶ所)	2日間	215	244
学生研修	3日間	4	—

調査・研究

1. 留学生における結核罹患率と出身国の罹患率との検討 / Tuberculosis in foreign students in Japan, 2010–2014: a comparison with the notification rates in their countries of origin.

【Objective】 This study characterizes the foreign students with tuberculosis (TB) registered in Japan from 2010 to 2014 and compares their TB notification rates with those in their countries of origin.

【Methods】 The TB notification rates in foreign students were retrieved from the National Epidemiological Surveillance of Infectious Disease system in Japan. National TB notification data from 16 countries and areas were extracted from the World Health Organization's and the official health websites of the countries and areas.

【Results】 There were 1,128 foreign students in Japan who developed TB between 2010 and 2014; nearly half of the cases were from China (n = 530, 46.9%), and 688 (61.0%) were male with a median age of 23 years. The TB notification data for foreign students were highest in students from the Philippines (675/100 000 person years, 95% confidence interval: 372–977).

【Discussion】 The notification rates in foreign students from seven countries were significantly higher than the average notification rate in their countries of origin (China,

Indonesia, Mongolia, Myanmar, Nepal, the Philippines and Viet Nam). The Republic of Korea and Taiwan, China had significantly lower rates in foreign students than in their countries of origin. The notification rates for foreign students in Japan may reflect a more accurate risk of developing TB among the immigrants to Japan than the TB notification rates in their countries of origin.

【Conclusion】 These results may be helpful to identify the immigrants' countries/areas of origin with the necessity of pre-entry TB screening.

[Ota M, Uchimura K, Kato S]

2. インターフェロン γ 遊離試験を用いた航空機内における結核感染リスク：接触者健診結果の全国調査，日本，2012-2015／Risk of tuberculosis among air passengers estimated by interferon gamma release assay: Survey of contact investigations, Japan, 2012 to 2015.

【Introduction】 Although the World Health Organization recommends contact investigations around air travel-associated sputum smear-positive tuberculosis (TB) patients, evidence suggests that the information thus obtained may have overestimated the risk of TB infection because it involved some contacts born in countries with high TB burden who were likely to have been infected with TB in the past, or because tuberculin skin tests were used, which are less specific than the interferon gamma release assay (IGRA) particularly in areas where Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination coverage is high.

【Methods】 We conducted a questionnaire survey on air travel-associated TB contact investigations in local health offices of Japan from 2012 to 2015, focusing on IGRA positivity.

【Results and discussion】 Among 651 air travel-associated TB contacts, average positivity was 3.8% (95% confidence interval (CI): 2.5–5.6) with a statistically significant increasing trend with older age ($p < 0.0094$). Positivity among 0–34 year-old contacts was 1.0% (95% CI: 0.12–3.5%), suggesting their risk of TB infection is as small as among Japanese young adults with low risk of TB infection (positivity: 0.85–0.90%).

【Conclusions】 Limiting the contact investigation to fewer passengers (within two seats surrounding the index case, rather than two rows) seems reasonable in the case of aircraft with many seats per row.

[Ota M, Kato S]

3. 「転出」した結核患者の真の治療成績：結核登録簿のクロスチェック，2012-2013，ルサカ，ザンビア／‘Transfer out’ tuberculosis patients: treatment outcomes after cross-checking registers, 2012–2013, Lusaka, Zambia.

【Setting】 Lusaka, Zambia.

【Objectives】 To assess the actual treatment outcomes of ‘transfer out’ (TO) cases at a diagnostic centre in Lusaka, in the third and fourth quarters of 2012, and to see the impact of this cross-check in treatment success rates (TSR) in 2013 and early 2014.

【Design and method】 In this retrospective cohort study, treatment outcomes for new bacteriologically positive tuberculosis (TB) cases referred from the diagnostic centre were reviewed and compared with those at the receiving treatment units.

【Results】 Of 49 (58%) cases referred to three treatment units, the treatment outcomes of nine had to be updated at the diagnostic centre, which reduced the proportion of TO cases from 17.6% to 11.8% and increased the TSR to 70.6% from 64.7%.

【Conclusion】 The review and cross-checking of the TB registers at the diagnostic and treatment units led to a significant reduction in non-assessed cases, suggesting that the TB registers in the diagnostic and treatment units should be cross-checked regularly. There is also need for a complementary intervention to reduce the proportion of TOs associated with high loss to follow-up and non-evaluated TO rates.

[Mfungwe V, Ota M, Koyama K, Samungole GKV, Takemura Y, Hirao S, Mwamba Q]

4. 感染症サーベイランスシステム強化，アムハラ州，エチオピア，2012-2014：技術協力プロジェクトの評価／Strengthening the communicable disease surveillance and response system, Amhara Region, Ethiopia, 2012-2014: Review of a technical cooperation project

【Introduction】 The International Health Regulations (2005) bound the member states of the World Health Organization (WHO) to initiate epidemiological investigations of disease outbreaks and to notify WHO within 24 hours of their detection if the event is deemed to constitute public health emergency of international concern. The Japan International Cooperation Agency

started the Amhara Regional Infectious Disease Surveillance Project to strengthen the surveillance and response system in the Amhara Region of Ethiopia in 2008.

【Objectives】 The objectives of the study were to review the project activities and to share the experiences and lessons learned in 22 districts of the North and South Gondar and West Gojjam Zones from mid-2012 through 2014.

【Methods】 We conducted training for district surveillance officers and focal point personnel at health centres (HCs), monitoring visits to district health offices and HCs, held review meetings on surveillance, and provided technical assistance in outbreak investigations. We evaluated the project activities in terms of the timeliness of the surveillance reports submitted by the health facilities, provision of technical assistance in outbreak investigations, and the number of training sessions held for the surveillance personnel.

【Results】 The timeliness of submission of surveillance reports had improved to almost 100% at end of 2014 compared with before the review period (about 68%). From the third quarter of 2013, we conducted monitoring visits to 59 HCs every semester. We were involved in 11 outbreak investigations of measles, anthrax, pertussis, neonatal tetanus, and typhoid fever. We held a total of 25 training sessions for district surveillance officers and HC focal points.

【Conclusion】 The project successfully strengthened the surveillance and response system. We recommend that the Amhara Regional Health Bureau maintain its commitment to the system in terms of human resources and funding. Training for surveillance officers and focal points should be conducted periodically.

[Ota M, Toyama Y, Kon M, Yoza T, Belay BB]

5. ブレズリア, デンビア, メチャ郡におけるマラリア症例数の急速な減少, アムハラ州, エチオピア, 2012-2014: サーベイランスデータに基づく記述疫学/Sharp decline of malaria cases in the Burie Zuria, Dembia, and Mecha districts, Amhara Region, Ethiopia, 2012-2014: Descriptive analysis of surveillance data

【Introduction】 In the Amhara Region of Ethiopia, a steep decline of malaria cases was seen in early 2014. This study verified the decrease of the malaria cases along with

the positivity rates among acute febrile illness patients, from late 2012 through 2014 in selected districts of the Amhara Region of Federal Republic of Ethiopia.

【Objectives】 Descriptive epidemiological analysis was conducted on the routine malaria surveillance data from the World Health Organization epidemiological week 28 of 2012 to week 52 of 2014 in three districts: Burie Zuria, Dembia and Mecha, the Amhara Region in Ethiopia.

【Methods】 The authors visited the three district health offices, and health centres, when necessary, and collected the surveillance data on malaria for that period.

【Results and discussion】 The study found that the malaria cases, along with the positivity rates, decreased from late 2012 to early 2014 in all three districts. Though the situation had slightly reverted in late 2014, the numbers of cases were much smaller than in late 2012 in all three districts. Despite the different diagnostic techniques used at health centres (malaria microscopy) and health posts (rapid diagnostic tests), moderate to high correlations were found, suggesting that the trends were real and not caused by a defect in the reagent, differences in the technicians' skills for microscopy, or a change of the health workers' attitudes toward cases with acute febrile illness. The decrease in malaria cases in early 2014 may have resulted from successful implementation of the three pillars of malaria control—case management, indoor residual spraying and insecticide-treated nets—in the districts where a high percentage of households were protected by indoor residual spraying and/or insecticide-treated nets.

【Conclusions】 While the current efforts for malaria control should be strengthened and maintained, the review of malaria surveillance data should also be used to verify the malaria trend in the region.

[Toyama Y, Ota M, Getinet M, Belay BB]

6. 北西エチオピアにおけるイベントベースサーベイランスの経験及び教訓/Event-based surveillance in north-western Ethiopia: experience and lessons learnt in the field

【Objectives】 This study piloted an event-based surveillance system at the health centre (HC) level in Ethiopia.

【Methods】 The system collects rumours in the community and registers them in rumour logbooks to

record events of disease outbreaks and public health emergencies. Descriptive analysis was conducted on the events captured at the 59 study HCs in the Amhara Region in northwestern Ethiopia between October 2013 and November 2014.

【Results】 A total of 126 rumours were registered at two thirds of the HCs during the study period. The average event reporting time was 3.8 days; response time of the HCs was 0.6 days, resulting in a total response time of 4.4 days. The most commonly reported rumours were measles-related (n = 90, 71%). These rumours followed a similar pattern of measles cases reported in the routine surveillance system. The largest proportion of rumours were reported by community members (n = 38, 36%) followed by health post workers (n = 36, 29%) who were normally informed by the community members about the rumours.

【Discussion】 This surveillance system was established along with an existing indicator-based surveillance system and was simple to implement. The implementation cost was minimal, requiring only printing and distribution of rumour logbooks to the HCs and brief orientations to focal persons.

【Conclusions】 In countries where routine surveillance is still weak, an event-based surveillance system similar to this should be considered as a supplementary tool for disease monitoring.

[Toyama Y, Ota M, Belay BB]

**保健看護学科
研修**

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。所内研修は右表の通りであった。

	期間	2015	2016
保健師・対策推進コース（全2回合計）	5日間	139	118
保健師・看護師等基礎実践コース（全4回合計）	4日間	291	309
最新情報集中コース	2日間	66	95
結核対策総合コース	10日間	6	-
結核対策合同コース	7日間	-	8
地区別講習会（7か所）	2日間	780	902
学生実習	2日間	40	40

所内研修参加は2015年502名、2016年530名総数1,032名のうち、保健所保健師等67.4%、医療機関看護師等が32.6%、そのうち感染管理担当者は2015年27名、2016年54名と増加していた。前年に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参加が増加した。結核対策合同コースでは、医学科、放射線学科と共同で発表やグループ討議の機会を数回設け、外国人支援や接触者健診の考え方、対応困難事例の対応などについて討論した。

学生実習は、1か所の専門学校（保健師養成1年コース）と協定書を交わして行った。

調査・研究

1. 『結核看護システム』;服薬支援パスの開発と試行 / Development of adherence support program within the electronic TB patient care and management system

【はじめに】感染症予防指針において地域連携体制の強化が示されている。医療機関側では、既に結核治療スケジュール・診療パスが提示され、関係機関と調整しながら、患者を中心とした結核治療・服薬支援を実施している。それに対応して、保健所が実施している地域DOTSによる連携や支援状況を一覧に表示した服薬支援パスを開発し試行した。

【結核看護システム】平成19年に結核研究所保健看護学科で開発した外付けソフトの患者指導ツール『結核看護システム（以下、本システム）』には、治療開始時期から月毎の「菌検査情報」「使用抗結核薬」「副作用」「服薬情報」および「DOTSタイプ」、関連項目として「薬剤耐性の有無」「合併症」「DOTSパートナー（服薬支援者）」「服薬支援計画」を搭載し

ている。本システムからの下記の帳票が出力できる。
 コホート検討会資料：治療経過を入院中・外来治療中を通して一画面で捉えることができ、支援や治療成績に関する検討を行う資料とし、患者ごとに印字して用いる。

服薬支援のチェックポイント（リスクアセスメント票）：服薬支援の方法や頻度を定める際のチェック項目として、「疾患の特殊性」に関するもの 10 項目、「患者の状態」に関するもの 10 項目、「社会的背景」に関するもの 5 項目の計 25 項目を設定している。

服薬支援パス資料：基本的なコホート検討会資料に加えて、保健指導実施状況（状況の確認・相談対応・生活習慣改善の情報提供・生活習慣改善の支援・医療機関等との連絡調整・家族やキーパーソン等へ働きかけ）、関係機関との連携（介護保険関係機関・福祉機関・市町村・医療機関・薬局等）、服薬支援計画の実施（DOTS カンファレンス・コホート検討会等）、服薬支援者（保健師・看護師・薬剤師・ケアマネージャ等）、改善の有無（改善あり・不変・悪化・不明）について月毎に表示する。

【おわりに】服薬支援パスは、実際の保健所側の支援結果がわかるようになっており、患者ごとに印字して用いる。関連する様々な困難な状況に対してどのように介入したのか、どのような関係機関が連携にかかわったのか、さらに介入した結果、改善したのか等、全体を網羅したものである。平成 27 年 5 月より保健所長は、さまざまな関係機関に DOTS の実施を依頼することができるようになった。質の高い服薬支援の推進や地域連携によるネットワークの構築に貢献できると考える。

[永田容子、浦川美奈子、山内祐子、小林典子、加藤誠也、森 亨]

2. 結核患者療養支援のための対話型アプリの試用（第 2 報）／Piloting of a mobile app software to support TB patients in their treatment

【はじめに】昨年度、第 1 報として、学生や勤労者など訪問や連絡が困難である患者への療養支援の補助手段の 1 つとしてのアンドロイド版対話型アプリ「飲みきるミカタ」（以下、アプリ）の試作を報告した。今年度は、患者と関係者の信頼関係を構築する一助としてのアプリの効果的な活用方法を検討した。

【方法】このアプリには、服薬時間のメール通知、内服回数のカウント、カレンダー機能、複数の支援者への自動メール作成による内服報告、結核 Q&A へ

のリンク等の機能がある。このアプリを F 病院結核病棟の定期的な患者勉強会で説明を行い、保健所や患者に対してアプリを配布して、インストールや活用状況等の聞き取り調査を行った。そして、この結果をもとにアンケートを作成し、保健所保健師にアプリ配布の対象（DOTS タイプや背景）、使用状況やメリット・デメリット、効果的な活用方法等について尋ねた。

【結果】平成 27 年 5 月現在、患者 1 人と 15 カ所の保健所の保健師より聞き取り調査を行った。うち 3 カ所の保健所では、アプリのデータ配布後 1 か月の時点でインストールされていなかった。アプリの活用については、「カレンダー機能による服薬の達成感」「支援者の返信が服薬の励みになる」「不安を気軽に質問でき、安心感につながる」「早期に中断に気づく」「若い人に提供したい」等の意見があった。

また、アプリの機能については、「 아이폰版」「内服薬の設定量へのアラート」「内服薬の剤型の表示」「SNS の活用」「内服時間のアラーム機能」等の要望があった。

【おわりに】このアプリは、訪問や面接、連絡の難しい患者との対話の手段を増やし、患者と支援者が気軽に毎日連絡できることで、患者の服薬の動機づけや治療継続の安心感につながる事が考えられる。また、アプリの導入にはインストールの手間が利用の障壁となることがあり、対面での導入支援や詳細な取扱い説明書が必要と考えた。アンケート調査の結果をまとめて、患者と関係者にとって利用しやすく、信頼関係を構築する一助となるようなアプリの効果的な活用方法を提案したい。

[浦川美奈子、永田容子、小林典子]

3. 結核療養支援における服薬アプリを活用したモバイル DOTS の有効性の探索的考察／Evaluation of the effectiveness in a mobile app software for DOTS in supporting TB patients

【背景と目的】厚生労働省が発表した平成 26 年の新登録結核患者数は初めて 2 万人を下回ったが、高齢結核患者の増加や外国出生結核患者の増加などから、より丁寧な療養支援が必要となっている。また、学生や就労患者への保健所からの療養支援アプローチが難しいことが言われており、結核の長期治療を支援し、再発抑制と耐性発現阻止のための療養支援策強化を講じる必要があると考えられる。療養支援策として、医療・保健分野においては、海外・国内と

もに IT の様々な活用が行われている。この研究では、服薬アプリによるモバイル DOTS の有効性と改善点などを明らかにする。

【方法】服薬アプリ“飲みきるミカタ”をインストールしたスマートフォンの貸出により、患者や支援者とアプリによるネットワークを共有し、患者および支援者へのインタビューにより情報を収集し検討する。

【結果】結核の療養支援における服薬アプリ“飲みきるミカタ”によるモバイル DOTS 活用にあたり、服薬アプリ“飲みきるミカタ”によるモバイル DOTS 活用のメリットや利用上の障害・留意点の整理が必要である。また、患者と支援者の毎日のメールのやり取りによる信頼関係の構築、患者の治療への安心感や療養の主体となることによるモチベーションの向上と継続がインタビューより示唆されたが、服薬アプリの使いにくさから 6 事例のうち 1 事例はモバイル DOTS 中断となっており、さらなる研究の積み重ねが必要である。

[浦川美奈子、永田容子]

4. 結核患者の喫煙習慣；【2】禁煙指導と禁煙指導マニュアルの作成に向けて／Development of a guideline on smoking cessation support for TB patients

【はじめに】日本では、結核患者の禁煙指導が十分に取り組めていない。平成 22 年国際結核肺疾患予防連合 (IUATLD) から出された「禁煙指導 ABC」第 2 版をもとに、平成 25 年度の結核研究所保健看護学科の研修コースで日本版禁煙指導マニュアルの原案を作成した。その後修正を加え、平成 26 年度に禁煙指導マニュアル (案) を作成し、指導内容・方法等について検討するために、いくつかの保健所で試行したので報告する。

【禁煙指導マニュアル (案) の内容】喫煙者とは、治療開始時点で過去 3 か月以内に一服でも喫煙していた人とした。治療開始時に、全患者 (LTBI を含む) に喫煙に関する質問を行う。禁煙指導の対象は、喫煙者のうち肺結核喀痰塗抹陽性患者とし、結核治療開始 2 か月目、5 か月目、治療終了時に対面で簡単な質問、助言、支援を行う。質問の内容は、喫煙の有無、本数等、家庭内喫煙者の有無、やめようと思うか等である。助言内容は 2～3 分で行える喫煙と結核への影響、支援は必要に応じて 1～3 分程度で行える禁煙方法の紹介で構成されている。

【方法】協力が得られた 4 自治体 8 保健所の平成 27

年 7 月～12 月の結核治療開始者 (LTBI 含む) に対し、担当保健師がマニュアルに沿って質問、助言、指導を実施する。また、担当した保健師に禁煙指導マニュアルの手順、指導内容等についてアンケート調査を行う。

【結果】現在 7 月から 9 月 (現時点) までの 3 か月間のうち、50 名に治療開始時の質問を実施した。喫煙 6 名、やめた 7 名、家庭内喫煙者は 13 名であった。肺結核喀痰塗抹陽性者 11 名のうち喫煙者は 0 名、やめた 2 名、家庭内喫煙 3 名、喫煙 6 名のうち、LTBI が 5 名、肺結核菌陰性が 1 名であった。

【おわりに】喫煙は結核の発病のみでなく、感染や治療予後、周りの人の結核にも悪い影響を与えることが知られている。禁煙指導を DOTS の中で取り入れるメリットとしては、職員は患者と 6 か月定期的に接触する、病気ゆえに患者が健康に動機付けられている、患者支援のためしばしば家族も巻き込める、ことが挙げられている。試行を通して、修正・改善を行い、結核患者に対する日本版禁煙指導マニュアルの標準化を図りたい。

[永田容子、浦川美奈子、山内祐子、小林典子]

5. 『結核看護システム』を活用して；(I) 集計結果と効果的な保健師活動を目指して／Analysis of the electronic TB patient care and management system

【はじめに】患者中心の服薬支援の実現を目指し、質の高い服薬支援がどの保健師でも同様に行われることを期待し、『服薬支援看護システム』の改訂版として、平成 19 年に外付けソフトの患者指導ツール『結核看護システム』を開発した。これまでの試行を通して看護の視点から集計結果を分析し、今後の保健指導の向上にどのように活かすかを検討した。

【『結核看護システム (以下、本システム)』の概要】本システムは、ひとりの患者の治療経過を入院中・外来治療中を通して一画面で捉えることができる。治療開始時期からの月毎の「菌検査情報」「使用抗結核薬」「副作用」「服薬情報」「DOTS タイプ」、関連項目として「薬剤耐性の有無」「合併症」「DOTS パートナー」「服薬支援計画」を搭載している。関連印刷の帳票としては「コホート・DOTS カンファレンス検討会資料」「リスクアセスメント表」「服薬支援パス」などである。

【結果】14 自治体 29 保健所の協力を得て平成 19～26 年の新登録者 (LTBI 含む) 総数 6,487 名について検討をおこなった。喀痰塗抹陽性以外は各保健所で

入力の対象は異なっている。治療成功は、肺結核 4,995 名では 76.6%、肺外結核 928 名では 77.2%、LTBI564 名では 92.3%であった。脱落中断は、順に 1.0%、1.5%、2.1%、失敗は、順に 1.4%、0.1%、0%であった。新登録者総数の初回服薬情報での「院内・地域 DOTS」ありは、86.5%、DOTS が「判定期間中に 2/3 以上の月で実施」できたのは 56.2%であった。合併症ありは、47.4%、内訳をみると最も多かったのは、糖尿病で 879 名 13.6%であった。リスク（服薬支援を妨げる要因）ありは 72.8%、内訳をみると最も多かったのは、その他の合併症 2,298 名 35.4%であった。

【考察】入力項目の中でも「服薬情報」は、誰に、どのような方法で、飲めたかを確認するため、DOTS がきちんと実施されているのかを担当者に認知させる最初のステップとなる。入力そのものが DOTS の質の向上につながり、協力が得られた県や保健所でのコホート検討会では、統一した視点で検討会が行われ活用されている。評価指標は、数字を計上するだけでなくどのように活用し、どこに問題があるのかを客観的にとらえて分析し、次に何をすべきかを導き出すことができる。今後、本システムを全国で展開させることを考慮して、患者を中心とした DOTS 支援の向上を目指したい。

[永田容子、山内祐子]

6. 結核患者禁煙支援の試み／Introducing smoking cessation program for TB patients

【目的】喫煙は結核の発病のみでなく、感染や治療予後、周囲への人の結核にも悪い影響を与えることが知られている。禁煙指導を DOTS（服薬支援）の中で取り入れるメリットは、職員は患者と 6 カ月定期的に接触する、病気ゆえに患者が健康に動機付けられている、患者支援のためしばしば家族も巻き込めることが挙げられている。本研究は、日本版結核患者禁煙支援マニュアル（案）（以下、マニュアル）を用いて結核患者に禁煙支援を試行し、マニュアルの修正のための基礎資料とすることを目的とした。

【方法】2010 年に国際結核肺疾患予防連合（IUATLD）が作成した「結核患者のための禁煙の勧めとたばこ煙の無い環境づくり」第 2 版に基づき、マニュアルを作成した。協力が得られた 4 自治体 11 保健所の平成 27 年 7 月から 28 年 3 月までの結核治療開始者（LTBI 含む）251 名に担当保健師がマニュアルに沿って治療開始時に「尋ねる」「伝える」「取組む」を

実施する。その後喫煙者のみに、2 か月目、5 か月目、治療終了時に同様のことを実施する。

【結果】結核治療開始者（LTBI 含む）251 名のうち、治療開始時の喫煙あり 43 名（17.1%）、以前吸っていたがやめた 36 名（14.3%）、喫煙なし 171 名（68.1%）、不明 1 名（0.4%）であった。喫煙ありは、男性が 35 名、女性が 7 名であった。治療開始前 3 か月以内にやめたのは 8 名で喫煙ありの 16.8%を占めた。喫煙あり 43 名の 2 か月目、5 か月目、治療終了時の実施率は、37.2%、23.3%、13.8%であった。治療終了時に禁煙が確認できたのは 2 名、節煙が 1 名であった。喫煙者のうち「絶対やめない・迷うけどやめない」は 3 名であり、他は不明であった。（平成 28 年 8 月現在）

【考察】治療開始時には接触者に関する情報を聞き取ることが優先されており、結核患者の禁煙支援が十分に組み立てていない現状が明らかとなった。入院中は規則により禁煙であることから 2 か月目、5 か月目の禁煙支援が重要となるが、実際には、喫煙者への禁煙支援の実施率が低下していた。その要因には、まずは治療が優先で服薬の話で精一杯、内服治療の上に喫煙をやめてとはいえないという保健師の遠慮が推察される。今回の試行で、治療開始時の喫煙者に対して、その後止めたかどうかを聞く必要があると気づいた保健師もあり、禁煙支援の経験を問わず、結核と喫煙との関連を軸として短時間に気軽に介入できるマニュアルを整備する必要があることが示唆された。

[永田容子、島村珠枝、浦川美奈子]

7. 結核患者の禁煙指導に対する保健師の意識／Awareness of public health nurses about cessation support for tuberculosis patients

【目的】日本版結核患者禁煙支援マニュアル（案）（以下、マニュアル）を用いて結核患者に禁煙支援を試行し、マニュアル修正のための基礎資料とする。

【方法】機縁法により協力の同意が得られた 4 自治体の担当者より各保健所に試行を依頼した。平成 27 年 7 月から 28 年 3 月までの結核治療開始者（LTBI 含む）全員に対し、治療開始時に担当保健師がマニュアルに沿って喫煙に関する質問と禁煙指導（5 分程度）を行う。その後喫煙者のみに、2 か月目、5 か月目、治療終了時に同様のことを実施する。指導終了後に禁煙指導を実施した保健師に対し、質問紙調査を行った。

【倫理的配慮】質問紙は無記名自記式とし、郵送法にて回収した。質問紙の返送をもって調査への同意が得られたものとした。

【結果】4自治体11保健所の61名の保健師より回答があった。過去の禁煙指導経験あり42名(68.9%)、なし5名(8.2%)、無回答14名(23.0%)であった。対象期間中に結核治療を開始した患者251名のうち、禁煙指導の対象となる喫煙者は43名(17.1%)であった。2か月目、5か月目、治療終了時の実施率は、51.2%、34.9%、32.6%、治療終了時に禁煙が確認できたのは2名(4.7%)であった。マニュアルは分かりやすく使用しやすかったとの意見が多かった一方、治療開始時には他の聞き取りも多く、喫煙状況まで充分聞き取れないとの意見や、同じ内容を何度も話すことや無関心期の患者への指導に抵抗感を感じた保健師が多かった。

【考察】禁煙指導の実施率は全体を通して半数以下と低かった。治療開始時の喫煙状況は把握しているが、喫煙による結核への影響について保健師の認識が浅く、継続した禁煙指導に消極的になってしまう状況が推察された。今後は、喫煙による結核のリスクについて啓発し、専門職として禁煙指導を実施できるようにマニュアルを整備していく必要が考えられた。

[島村珠枝、永田容子]

8. 結核病床を持つ医療機関から提供される『保健所への連絡票』の検討／Evaluation of the use of “Memo to Public Health Center” by hospitals with TB beds

【目的】結核病床を持つ医療機関から保健所へ提供される連絡票の作成や活用状況を把握するために実施した質問紙調査(平成27年8月実施)より、連絡票の必要性を再検討する必要があることが示唆されたため、提供があった37か所の医療機関の連絡票について分析し、様式の共通化について検討することを目的とした。

【方法】「保健所への連絡票」の作成ありと回答した73か所の医療機関うち、提供があった37か所の連絡票の名称、項目数、項目別内容を書き出し分類した。その後作成方法別について検討し、共通した項目を整理した。

【倫理的配慮】医療機関名を特定しないこと、連絡票の回収をもって同意を得たものとした。

【結果】作成方法別では、37か所のうち「病院独自で作成」したのは16か所、「保健所の意見を取り入

れ一緒に作成」したのは10か所、「保健所独自で作成」は10か所、未記入が1か所であった。名称は、「連絡票」「支援計画表」「サマリー」「リスクアセスメント票」「カンファレンス資料」「クリティカルパス」等様々であった。項目数は、最少8項目、最多40項目で、保健所が退院後の患者の服薬支援に必要とする必須の項目のみとしているところから、入院中の患者の情報等で問題の有無にかかわらず把握しているすべての情報まで含めているところもあった。これらを整理し集約したところ、『基本情報』『入院中の状況』『DOTSカンファレンスに関すること』『服薬支援計画に関すること』に分類することができた。

【考察】結核病床の入院基本料には退院後の服薬支援計画立案が必要要件となっている。作成方法別において名称や項目数等の偏りはあるものの、内容そのものについては違いや傾向はみられなかったことから、退院後の服薬支援計画を網羅した内容で統一できると考えられた。

[永田容子、島村珠枝]

9. ホームレスとなった30代外国人男性結核患者の対応に苦慮した1事例／A case of DOTS for a young foreign-born homeless patient

泥酔して保護され、警察、大使館を経由して救急外来受診にて結核性髄膜炎および肺結核と診断された。在留資格(技能ビザ)があるが会社の倒産、本人のアルコール問題で仕事が長続きせず会社を転々としており、居住地も定まっていなかった。2カ月間入院後外来治療となる際、保険未加入であり、生活保護も適応されず保健所も結核専門医療機関も苦慮した。無料低額入院制度の活用、査証更新手続きの同国人の協力が治療継続を支えた。

[永田容子]

10. 在宅高齢結核患者に必要な支援の検討／Consideration of necessary support for elderly tuberculosis patients at home

【背景】日本の結核患者のうち約4割を80歳以上の高齢者が占めており、在宅でのケアが課題となっている。

【目的】在宅高齢結核患者のケース検討により在宅高齢結核患者に必要な支援を検討する。

【結果】診断時在宅であった80歳以上の高齢結核患者について分析を行った。診断時在宅であっても入院によるADLの低下や認知症等により服薬の管理

が困難になる。DOTS の円滑な実施のためには介護保険サービス等との連携が重要である。

[島村珠枝、浦川美奈子、永田容子]

11. 服薬アプリによるモバイル DOTS を併用した結核療養の検証／ Utilization of a mobile app software in supporting TB patients in their treatment

【目的】結核低まん延下における利便性のよい DOTS の方策の 1 つとして、服薬アプリによるモバイル DOTS を併用した結核療養を検証し、今後の活用ポイントを探る。

【方法】実際にこの方策を結核の療養に取り入れた患者と支援者のインタビューからまとめた活用ポイント(案)を、患者と支援者に提示し、検証を行う。

【結論】主な項目として、患者発信と支援者からの発信、活用に必要な連絡と記録について報告した。

[浦川美奈子]

12. 東京都内の保健所に対する日本語学校結核検診についてのアンケート調査結果／ A survey on TB screening programs conducted at Japanese language schools in Tokyo

【背景】20 代の新登録結核患者における外国生まれの者の割合は半数を超えた。都内では多くが留学生で日本語学校検診での発見率も高い。校内での感染事例も多発し対策が急務である。

【目的】都内保健所が把握する日本語学校検診の実施状況、患者発見や治療上の課題を調査する。

【対象】東京都の全保健所

【回収率】97.6%

【考察】実施状況や受診数、患者数、寄せられた意見などから健診のあり方や対策を考察する。

[高柳喜代子、永田容子]

13. 全国自治体の薬局 DOTS 実施状況について／ Survey about pharmacy DOTS implementation for municipalities in Japan

【目的】薬局は服薬の専門機関であり DOTS の依頼先として重要な役割を担っている。平成 27 年富山県が全国自治体に対し薬局 DOTS 実施状況調査を実施し、結核研究所に提供していただいたデータを基に、今後の薬局 DOTS の推進について検討する。

【方法】平成 27 年 10 月に全国 142 保健所に対し、富山県が調査用紙を配布し電子メールで回答を回収した。富山県が取りまとめた結果を結核研究所にデ

ータを提供していただき分析を行った。また、平成 21 年の地域 DOTS の実施状況調査の結果と比較し考察を行った。

【結果】富山県の調査では 77 保健所から回答があった(回収率 54.2%)。薬局 DOTS を実施している 39 保健所(50.6%)、予定・検討中 4 保健所(5.2%)、実施していない 34 保健所(44.2%)であった。薬局 DOTS の開始時期は平成 15~20 年 10 保健所、平成 21~25 年 16 保健所、平成 26 年以降 6 保健所、不明 2 保健所だった。実施要領策定ありが 24 保健所、実施要領なしが 15 保健所であった。また、薬局への支払いありが 21 保健所、支払いなしが 18 保健所であった。支払額は、薬局 1 回あたり 400~1,000 円、訪問は 1 回あたり 600~2,160 円であった。全 77 保健所中 24 保健所で医療機関、介護保険施設、訪問看護ステーション、DOTS ナース等に DOTS の依頼ができるようになっていた。

【考察】平成 21 年の地域 DOTS 実施状況調査では DOTS パートナーのとして調剤薬局薬剤師を回答した保健所は 10.9%であった。今回の富山県の調査では、対象は異なるものの、回答の得られた 77 保健所のうち約半数が薬局 DOTS を実施できる体制を整えており、薬局 DOTS が広がってきたことが伺われた。一方、薬局への支払いの有無は約半数ずつであり、薬局 DOTS 拡大に向け多くの自治体で費用面の課題が残る中、新たな視点での薬局 DOTS 拡大の方策を探る必要がある。

【結論】薬局 DOTS は全国の自治体の約半数で取り組まれている。患者中心の服薬支援を進めるため、地域包括の視点を考慮した薬局との連携の可能性が示唆された。

[島村珠枝、浦川美奈子、永田容子]

14. モバイル DOTS 活用のための手引きの作成／ Development of a guideline on the use of a mobile app software in supporting TB patients in their treatment

【背景】日本の新登録結核患者は減少傾向にあり、今年度の統計では、増え続けていた 85 歳以上の結核患者数も減少に転じている。結核患者の減少は望ましいことではあるが、結核対策予算・人材・専門病床などの減少も予測されることである。そのような状況で、患者の気持ちや生活に寄り添い、有効な DOTS を行うために、様々な職種との連携や患者と支援者をつなぐ利便性のよい多様な方策が必要と考える。その方策の 1 つとして、モバイルを活用した

DOTS を検証してきた。

【目的】モバイルを活用したDOTSを療養支援策の1つとして取り入れるときに留意する点をまとめた資料を提供し、患者への良好な支援の一方策となることを目指す。

【方法】これまで結核研究所では「結核服薬アプリ（android版）の開発」を行い、それをもとに、「服薬アプリ（飲みきるミカタ）を活用したモバイルDOTSの有効性の探索的研究」を実施した。その研究協力者の結核患者6名と支援者への半構造化面接により得られたデータから手引き（案）を研究協力者に提示した。手引き（案）に寄せられた意見等をもとに内容を修正し、手引きに必要な項目を特定した。

【結果】結核の療養支援に手引きの主な項目として、1) 患者および関係者との信頼関係の構築、2) モバイルDOTS活用のための事前準備、3) モバイルDOTSの活用方法であり、この内容を網羅して手引きを作成した。

【考察】モバイルDOTS単独での支援は、海外においても信頼性や有効性について検証が行われているが、エビデンスの質は低く、さらなる研究が必要と言われている。日本版DOTSは、厚生労働省課長通知「結核患者に対するDOTS（直接服薬確認療法）の推進について」において、「(略) 病院・診療所及び薬局等と連携しながら、最適服薬確認方法を選択して実施。状況に応じて、外来・訪問・連絡確認DOTSの方法を弾力的に組み合わせ実施する。」となっており、今回、検討したモバイルDOTSの活用は、いずれも院内DOTSや地域での面接・訪問に併用する形で行ったものである。今後、さらに多様な対象者や地域連携へのモバイルDOTSを活用した支援の検討が必要と考えられる。

[浦川美奈子]

15. 当センターにおける6年間の外国人結核の外来治療成績 / Treatment outcome of foreign-born TB patients at OPD of Center for Comprehensive Health Care and Prevention between 2011~2016

【目的】新規登録結核患者における外国出生者の割合は年々増加傾向で、2014年には20歳代で44.1%に達している。当センター呼吸器科には、日本語学校や専門学校の若年の留学生が多く受診し、初診患者に占める外国人比率は15%を超える。近年の外国人結核の治療成績を、支援状況とともに検討し、より効果的な方法について考察する。

【包括的支援の取り組み】1995年～外国人結核相談室と連携し医療通訳体制を整える。2009年～外国人結核患者全例を対象に、隔月でDOTS会議を開催。2013年～受診予定日に未受診の患者全員に同日中の電話受診勧奨を行い、保健所へ連絡。

【方法】2011～2016年の6年間に当センターの呼吸器科外来で結核治療を行った外国出生者全例を対象とした。初診時塗抹陽性で転院した症例、治療せず帰国となった症例は除く。患者背景、受診動機、治療成績、DOTS会議実績、外国人相談室の相談実績について調査し、脱落に関わる要因を検討する。

【結果】対象者は2016年8月の時点で384人。2011年52名、2012年57名、2013年60名、2014年74名、2015年75名、2016年(1～8月)66名。受診動機は学校検診の二次282名(73.4%)、接触者健診55名(14.3%)、有症状15名、治療継続27名。年齢は20代が279名(72.6%)、学生が339名(88.3%)。来日から診断までの期間は6か月未満が186名(48.4%)と約半数を占めた。喀痰検査は101名(26.3%)で培養陽性、そのうち耐性は22名(21.8%)に認められ、6名(5.9%)がMDRだった。治療成績は、完了271名、転院14名、脱落および帰国が23名。期間中に外国人DOTS会議は34回開催され、対象者は377名、対象件数は1,080件だった。外国人結核相談室は178名に関わった。

【考察】治療完了には保健所、医療通訳、学校や職場との連携が重要で、きめ細かい支援が欠かせない。中断がありながら再三の受診勧奨で完了した症例、DOTS会議の情報共有で中断を早期に把握できた症例、外国人相談室が退院前から関わり自己退院を免れた症例など、多方向の支援がなければ完了に至らなかった症例も見られた。

[高柳喜代子、田川齊之、伊藤邦彦、中園智昭、杉田博宣、島尾忠男、永田容子]

16. 『結核看護システム』の活用を通して；服薬支援を円滑に行なうために(1) / Utilization of an electronic TB patient care and management system in developing adherence support program for TB patient

【はじめに】平成19年に我々が開発した外付けソフトの患者指導ツール「結核看護システム」は自動設定を含むリスクアセスメント票の作成が可能である。このシステムを13県39保健所の協力を得て、平成19年～26年の結核新登録者(LTBI除く)5,923人について試行した。肺結核喀痰塗抹陽性者は全数を対

象とし、それ以外の病状の患者を対象に含めるか否かは各自治体に委ねた。今回は服薬支援をする上でのリスクの項目別に治療成績について検討した。

【服薬支援のリスクアセスメント項目】結核研究所での保健師・看護師の研修における受講者の討論を通してその要因として挙げられた項目を中心に、さらに全国の自治体で用いられている同趣旨のリスクアセスメント票を収集した。服薬支援を円滑に行なうために、そのリスク（治療成功を妨げるもの）となるものを整理して、リスクアセスメント票を作成し、これらに関係者のワークショップで検討し、最終的に25項目を設定した。これらは、(1) 結核特異の要因として、薬剤耐性、副作用、合併症等の10項目、(2) 患者背景要因として、出身国、理解力の問題等の10項目、(3) 社会経済要因として、生活保護等5項目であり、複数選択可となっている。

【リスク要因の有無別治療成績】対象患者総数中、何らかのリスク要因のあったもの4,496人(75.9%)の治療成績は、治療成功3,465人(77.1%)、死亡846人(18.8%)、失敗57人(1.3%)、中断54人(1.2%)、リスクの要因なし1,427人(24.1%)の治療成績は、順に1,078(75.5%)、259人(18.1%)、11人(0.8%)、9人(0.6%)、70人(4.9%)であった。「失敗+中断」の頻度は要因ありで2.5%、なし1.4%で、前者で有意に高かった。個数別の割合は、1~3個が65.3%、4~6個が9.6%、7~9個が0.9%であり、中断は順に、0.9%、2.6%、5.8%であった。

【おわりに】服薬支援をすすめていく上で多くのリスクをあわせ持つ患者への対応に際しては、さまざまな方面での総合的な配慮が必要と思われる。

[永田容子、山内祐子、森 亨]

17. 服薬アプリを活用したモバイル DOTS の有用性 / Effectiveness of a mobile app software to support TB patients in their treatment

【はじめに】当院でも院内DOTSは定着し、全結核患者（潜在性結核感染症を含む）を対象に実施している。服薬確認の方法は、患者の治療中断リスク、背景、環境等を考慮し患者の理解を得た上で最適な方法を選択していく必要がある。今回、結核研究所の先行研究を受け、服薬アプリを活用したモバイルDOTSを実施した。

【方法】当院で結核治療を行う患者で、同意を得られた2例を対象に服薬アプリ“飲みきるミカタ”をインストールして頂き、内服期間中モバイルDOTSを

実施した。患者は内服後にアプリからメールを送信し、支援者がその内容を共有し患者へ返信を行う。また、患者の外来受診時、治療終了時には患者へインタビューを行い、モバイルDOTSの有効性について検証した。

【結果・考察】事例1:80歳代男性。肺結核にてHRE3剤による化学療法9か月開始。同意を得て、治療開始後約1か月の時点よりモバイルDOTSを開始した。朝の内服が終了すると連日、内服メールを送信して頂き275回のモバイルDOTSを行い終了した。内服忘れはなく治療完遂した。

事例2:40歳代男性。潜在性結核感染症にてH単剤化学療法開始。同意を得て治療開始とともにモバイルDOTSを開始し現在実施中である。毎日連絡を取り合うという支援体制が、患者と密接な状態を作り上げ、信頼関係構築とともに結核治療完遂へと繋がった。患者から「毎日のメールがなによりも特別なものだった。」の言葉より、結核治療の意欲に繋がったと推測できる。しかし、今回の事例からは、内服忘れを防ぐといった観点へは結びつくことはなかった。また、機器による管理のため操作に不具合があり、充電不足による未連絡については患者側へ負担が生じてしまっていた。あらかじめ取り決めに細かく設定することが必要であり、課題と考えられる。

【おわりに】モバイルDOTSは、双方向型コミュニケーションを毎日行うことで、患者へのエンパワメントが実現できたと考えられる。治療成功の意欲については2事例とも有効であった。さらに事例を積み重ね、操作的な限界と課題を克服し今後もDOTS方法の選択肢の一つとしてモバイルDOTSを活用していきたいと考える。

[大島圭子、浦川美奈子、永田容子、久田剛志]

18. 外国人結核相談室の取組み / Tuberculosis consultation services for foreign residents in Japan

【Introduction】The main objective of this study is to evaluate the activities of the Tuberculosis Consultation Service Section for foreign residents of Japan at Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA) and to identify future issues.

【Outline of Tuberculosis Consultation Service Section for foreign residents in Japan】Tuberculosis Consultation Service Section began its activities in providing consultation and interpretation services for both foreign-born TB patients and Japanese healthcare workers

providing TB care and treatment for foreign-born patients in 1994, with assistance from the Official Development Assistance program of Japan.

【Results】 The cumulative total number of consultation offered from 2006 through 2015 was 2,530. The annual number of consultation offered has constantly been increasing, and has been more than 300 since 2012. Of the 2,530 consultations, 2,229 were from patients themselves, and 301 were from public health centers and hospitals. The majority of the patients who consulted were from China, however, those from Vietnam, Myanmar and Nepal have also been increasing. More than 80% of the inquiries were regarding interpretation services.

【Discussion】 Language barrier seems to be one of the primary concerns for both patients and healthcare workers. Because of the increasing number of foreign-born patients in Japan, and with wider diversity of nationalities, interpretation services need to be further strengthened.

[Yamaguchi A, Kyo L, Kim SS, Shimamura T, Nagata Y]

19. 日本における高齢結核患者の在宅ケア／ Home care for elderly tuberculosis patients in Japan

【Background】 It is estimated that one fourth of Japanese population is elderly in 2015, and that the rate will increase to approximately 40% by 2060. The ratio of the aged tuberculosis patient steadily increased in the past 28 years. In 2015, two thirds of TB patients are more than 65 years old.

【Purpose】 To describe the support for elderly TB patients being cared for at home.

【Methods】 Case study.

【Results】 Decrease in ADL and cognitive disorder make it difficult to manage medication. Medication support was conducted well in cooperation with home care service provider for elderly TB patient being cared for at home. To strengthen partnership, we developed “the handbook to support elderly TB patients.”

【Conclusion】 Cooperation with home care service providers is important to smoothly provide support for elderly TB patients.

[Shimamura T, Urakawa M, Nagata Y]

放射線学科

当科では、結核対策に携わる診療放射線技師（以下、技師）を対象とした研修事業を主たる業務としている。病院や検診機関、自治体の本庁や保健所で働く技師を対象とし、結核症および結核対策、エックス線撮影技術や放射線管理を学ぶことを目的としている。特に本庁や保健所の技師に、自治体が担うべき結核対策に必要なすべての内容を含むように心がけている。

研修コースは、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、最新情報集中コース、結核対策総合コース（2016年度より結核対策合同コースと改称）を実施し、それぞれのコース名に特化した内容を主体として業務に即応したスキルアップを図れるよう工夫を凝らした。

各研修コースへの参加者数は以下のとおりである。

	期間	2015	2016
結核対策とX線画像コース	4日間	7	2
結核対策と医療監視コース	4日間	7	8
行政担当者研修コース	4日間	38	39
最新情報集中コース	2日間	4	
結核対策総合コース	10日間	2	-
結核対策合同コース	7日間	-	1
地区別講習会（7か所）	2日間	160	146

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Toyama Y, Ota M, Beyene BB : Event-based surveillance in north-western Ethiopia: experience and lessons learnt in the field. Western Pac Surveill Response J. 2015 ; 6 : 22－7. doi: 10.5365/WPSAR.2015.6.2.002.
- 2) Ota M, Uchimura K, Kato S : Tuberculosis in foreign students in Japan, 2010–2014: a comparison with the notification rates in their countries of origin. Western Pacific Surveillance and Response Journal. 2016; 7 : 1－6. doi:10.5365/WPSAR.2015.6.4.009.
- 3) Mfungwe V, Ota M, Koyama K, Samungole G. K.

- V, Takemura Y, Hirao S, Mwamba Q : 'Transfer out' tuberculosis patients: treatment outcomes after cross-checking registers, 2012–2013, Lusaka, Zambia. *Public Health Action*. 2016 ; 6 : 118–121. doi: 10.5588/pha.16.0016.
- 4) Toyama Y, Ota M, Molla G, Beyene BB : Sharp decline of malaria cases in the Burie Zuria, Dembia, and Mecha districts, Amhara Region, Ethiopia, 2012–2014: descriptive analysis of surveillance data . *Malaria Journal*. 2016 ; 15 : 104. doi: 10.1186/s12936-016-1133-9.
- 5) Ota M, Kato S : Risk of tuberculosis among air passengers estimated using interferon-gamma release assay: Survey of contact investigations, Japan, 2012 to 2015. *Euro Surveill*. 2017 ; 22(12) : pii: 30492. doi: 10.2807/1560-7917. ES. 2017. 22.12.30492.
- 6) Ota M, Toyama Y, Kon M, Yoza T, Beyene BB : Strengthening the communicable disease surveillance and response system, Amhara Region, Ethiopia, 2012–2014: Review of a technical cooperation project. *Journal of International Health*. 2017 ; 32 : 1–8.
2. 和文発表
 <定期刊行物>
- 1) 加藤誠也 : 低蔓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. *結核*. 2015 ; 90 : 689–697.
- 2) 永田容子 : 特集①—感染症法の改正—結核患者に対する服薬確認の患者支援強化について. *保健師・看護師の結核展望*. 2015 ; 105 : 6–26.
- 3) 永田容子 : 特集③—IT(mHealth)を活用した服薬支援—DOTS の概念と IT ツールを使いメリット. *保健師・看護師の結核展望*. 2015 ; 105 : 52–54.
- 4) 浦川美奈子 : 特集③—IT(mHealth)を活用した服薬支援—患者発信・双方向交流型服薬アプリ「飲みきるミカタ」の開発. *保健師・看護師の結核展望*. 2015 ; 105 : 65–68.
- 5) 小林典子 : コラム紙芝居「結核裁判」. *保健師・看護師の結核展望*. 2015 ; 105 : 92–93.
- 6) 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*. 2015 ; 127 : 54–55.
- 7) 島村珠枝 : Tea Break 保健師国際学会へ行く in Sydney. *保健師・看護師の結核展望*. 2015 ; 106 : 105–108.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 石川信克 : TB アーカイブ 新しくなった野口英世記念館を訪れて日本が生んだ感染症研究の偉人の足跡と展示館から学ぶ. *複十字誌*. 2015 ; 364 : 26.
- 11) 石川信克 : 結核低蔓延得国達成のために学校検診から治療までが見直される. *くらしとからだ*. 2015 ; 86.
- 12) 加藤誠也 : 結核医療の基準(平成 28 年)の改正 その概要. *保健師・看護師の結核展望* 2016 ; 107 : 2–6.
- 13) 石川信克 : 随筆 犬の気持ち. *保健師・看護師の結核展望*. 2016 ; 107 : 52–53.
- 14) 加藤誠也 : これ知っところ!結核終息戦略(End TB Strategy). *保健師・看護師の結核展望*. 2016 ; 107 : 66–69.
- 15) 島村珠枝 : 日本における服薬中断ハイリスク結核患者に対する保健師の支援. *保健師・看護師の結核展望*. 2016 ; 108 : 49–58.
- 16) 太田正樹 : 外国人の結核 : 日本における留学生の結核, 2010–2014 その疫学, 出身国の罹患率との比較. *保健師・看護師の結核展望*. 2016 ; 108 : 59–62.
- 17) 永田容子 : Tea Break アルコールの問題からホームレスとなった 30 代外国出生結核患者の行方. *保健師・看護師の結核展望*. 2016 ; 108 : 90–96.
- 18) 永田容子 : 特集—コホート研究と保健師活動—結核のコホート検討会と保健師の服薬支援. *保健師ジャーナル*. 2016 ; 72 : 296–302.
- 19) 加藤誠也 : 結核を取り巻く現状とこれからの対策 「結核に関する特定感染症予防指針」の見直しに向けた議論を踏まえて. *保健師ジャーナル*. 2016 ; 72 : 900–904.
- 20) 足立 満, 岡田耕輔, 加藤誠也, 猪狩英俊, 重藤えり子 : 日本を結核低まん延国にするために. *日本医師会雑誌*. 2016 ; 145 : 921–932.
- 21) 加藤誠也 : 結核検診の課題と考え方. *健康管理*. 2016 ; 745 : 2–14.

- 22) 加藤誠也：低蔓延国を目指す医療提供体制．日本胸部臨床．2016；75：472-481.
- 23) 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．2016；129：58-59.
- 24) 星野 豊：第101回東京支部セミナー開催報告．日本放射線技術学会東京部会雑誌．2016；129：91-92.
- 25) 加藤誠也：DOTS戦略の進化と発展．新春エッセイ特集『炉辺閑話2016』．日本医事新報2016；4784：74.
- 26) 加藤誠也：インタビュー結核予防指針の改正．週刊保健衛生ニュース．2016；1890：40-46.
- 27) 石川信克：結核対策とエンパワメント 戦後の地域保健発展の温故知新・貧しさの中で工夫した先人の知恵に学ぶ．保健の科学．2016；58：802-807．
- 28) 加藤誠也，太田正樹，末永真由美，平山隆則，吉山崇：日本におけるインターフェロン γ 遊離試験の年代別陽性率に関する検討．結核．2017；92：365-370.
- 29) 太田正樹：添乗員のための旅行医学 VOL. 86．海外旅行における結核症のリスクは？．じゃたこみ JATA Communication．2017；118：12.
- 30) 島村珠枝：結核集団発生の対策に関する自由集會に参加して．複十字．2017；372：9.
- 31) 加藤誠也：結核に関する感染症予防指針の一部改正について．複十字．2017；373：2-5.
- <報告書等>
- 1) 星野 豊：平成26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．2015；1-5.
- 2) 星野 豊：平成27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．2016；1-5.
- 3) 石川信克：地域における結核対策に関する研究．国立研究開発法人日本医療研究開発機構 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」(研究開発代表者 石川信克)平成27年度委託研究開発成果報告書．2016年5月.
- 4) 石川信克：ハイリスク者の結核対策．国立研究開発法人日本医療研究開発機構 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」(研究開発代表者 石川信克)平成27年度委託研究開発成果報告書．2016年3月.
- 5) 石川信克：地域における結核対策に関する研究．国立研究開発法人日本医療研究開発機構 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」(研究開発代表者 石川信克)平成28年度委託研究開発成果報告書．2017年3月.
- 6) 石川信克：ハイリスク者の結核対策．国立研究開発法人日本医療研究開発機構 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」(研究開発代表者 石川信克)平成28年度委託研究開発成果報告書．2017年3月.
- <単行本>
- 1) 永田容子：直接服薬確認療法 (DOTS)．「看護の現場ですぐ実行！結核感染対策スマートガイド」．永井英明編集．ヴァンメディカル，東京，2017，137-144.

II. 学会発表・講演

1. 国際学会

- 1) Kato S : Japan's END TB Strategy. 4th Meeting of TB Expert Community ; Bali, August 2015.
- 2) Kato S : TB Control in Japan. China-Japan-Korea workshop on TB control ; Beijing, September, 2015.
- 3) Kato S : Safeguards of TB control and effects. China-Japan-Korea workshop on TB control ; Beijing, September 2015.
- 4) Toyama Y, Ota M, Njyovu I, Takemura Y, Ito A, Samungole G, Hirao S : Factors associated with performance of tuberculosis support volunteers in Lusaka, Zambia, 2014-5 . 46th UNION World Conference on Lung Health ; Capetown, December 2-6, 2015.
- 5) Mfungwe V, Ota M, Onoe Y, Samungole G, Masaninga M ; Trends of tuberculosis treatment outcome following community involvement in an under-resourced setting: The case of Bauleni compound, Lusaka, Zambia . 46th UNION World Conference on Lung Health ; Capetown, December 2

- ー6, 2015.
- 6) Kato S : Experience and achievement of TB control and prevention in Japan. Summit forum on Scientific Research and TB Control & Prevention ; Zhejiang, October 2016.
 - 7) Kato S : Current status and policy of tuberculosis prevention and treatment. TB control and health communication seminar in Peking University ; Beijing, February 2017.
 - 8) Kato S : Tuberculosis prevention and treatment for the aged population in Japan. TB control and health communication seminar in Peking University ; Beijing, February 2017.
 - 9) Ota M, Uchimura K, Kato S : The impact of the issue of the state of emergency in tuberculosis epidemic by the minister of the health on epidemiology of TB, Japan, 1992-2005. 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region ; Tokyo, March 22-25, 2017.
 - 10) Shimamura T, Urakawa M, Nagata Y : Home care for elderly tuberculosis patients in Japan . 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease , Asia Pacific Region ; Tokyo, March 22-25, 2017.
 - 11) Shimamura T : The strategy of Japanese “patient centered TB care” – Overcoming TB, regaining health, and living a healthier life –. Symposium 17 Patient – centered TB care and support . 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease , Asia Pacific Region ; Tokyo, March 22-25 , 2017.
 - 12) Yamaguchi A, Kyo L, Kim SS, Shimamura T, Nagata Y : Tuberculosis consultation services for foreign residents in Japan . 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Asia Pacific Region ; Tokyo, March 22-25, 2017.
2. 国内学会
 - 1) 星野 豊 : 診断参考レベル (DRL)のキホン～医療現場で正しく活用するために～(放射線管理・防護・計測研究班). 日本放射線技術学会東京支部 ; 第 201 回技術フォーラム ; 東京都, 2015 年 8 月.
 - 2) 石川信克 : 知って安心 ! 日本語学校の結核対策
 - 結核の基礎知識. 東京都結核予防推進プラン促進事業結核予防講演会 ; 東京, 2015 年 8 月.
 - 3) 永田容子, 浦川美奈子, 山内祐子, 小林典子, 加藤誠也, 森 亨 : 『結核看護システム』; 服薬支援パスの開発と試行. 第 74 回日本公衆衛生学会総会 ; 長崎, 2015 年 10 月.
 - 4) 浦川美奈子, 永田容子, 小林典子 : 結核患者療養支援のための対話型アプリの試用 (第 2 報). 第 74 回日本公衆衛生学会総会 ; 長崎, 2015 年 10 月.
 - 5) 太田正樹, 外山祐実, 紺 麻美, 與座 卓 : 感染症サーベイランス強化プロジェクトの経験, アムハラ州, エチオピア, 2012-2015. 第 30 回国際保健医療学会総会 ; 金沢, 2015 年 11 月.
 - 6) 伊藤 愛, 竹村有香里, 太田正樹 : KAIZEN 手法を用いた結核ボランティア活動の質の向上ーザンビア、ルサカ市での経験から. 第 30 回国際保健医療学会総会 ; 金沢, 2015 年 11 月.
 - 7) 竹村有香里, Vainess Mfungwe, 太田正樹, 平尾 晋, Graham Samungole, Queen Mwamba : 結核患者の転出者の台帳照合による治療成績の変化ーザンビア、ルサカ市での経験. 第 30 回国際保健医療学会総会 ; 金沢, 2015 年 11 月.
 - 8) 外山祐実, 太田正樹, Belay Bezabih Beyene : エチオピア国アムハラ州におけるサーベイランスデータを用いたマラリア発生数減少. 第 30 回国際保健医療学会総会 ; 金沢, 2015 年 11 月.
 - 9) 外山祐実, 太田正樹, Isaac Njovu, 竹村有香里, 伊藤 愛, Graham Samungole, 平尾 晋 : ザンビア国ルサカ郡における結核ボランティアの活動成績要因分析. 第 30 回国際保健医療学会総会 ; 金沢, 2015 年 11 月.
 - 10) 竹村有香里, 太田正樹, Vainess Mfungwe : 住民参加による結核診断・治療支援プロジェクトーザンビア、ルサカ市での経験. 第 30 回国際保健医療学会総会 ; 金沢, 2015 年 11 月.
 - 11) Toyama Y, Ota M, Beyene BB : An event-based surveillance in north-western Ethiopia : an experience and lessons learnt from the field. 第 30 回国際保健医療学会総会 ; 金沢, 2015 年 11 月.
 - 12) 星野 豊 : 放射線の線量標準の測定法と施設見学 (放射線管理・防護・計測研究班). 日本放射線技術学会東京支部 ; 第 101 回支部セミナー ; 東京, 2015 年 11 月.
 - 13) 石川信克 : シールを通して世界につなぐ健康づ

- くり（結核のない平和な世界をめざして）．関東甲信越地区結核予防婦人団体幹部講習会；埼玉，2015年11月．
- 14) 石川信克：結核はなぜなくなるのか？！歴史上の人物から学ぶ、あなたにも身近な結核．平成27年度東京都世界結核デー記念講演会；東京，2016年3月．
- 15) 永田容子，浦川美奈子，山内祐子，小林典子：結核患者の喫煙習慣；[2]禁煙指導と禁煙指導マニュアルの作成に向けて．第91回日本結核病学会総会；金沢，2016年5月．
- 16) 浦川美奈子，永田容子：結核療養支援における服薬アプリを活用したモバイルDOTSの有効性の探索的考察．第91回日本結核病学会総会；金沢，2016年5月．
- 17) 石川信克：矯正施設における結核対策の現状と課題．矯正施設学術集会講演会；大阪，2016年5月．
- 18) 星野 豊：診断参考レベル（DRLs）を一般撮影領域で活かすために（放射線管理・防護・計測研究班）．日本放射線技術学会東京支部；第211回技術フォーラム；東京，2016年8月．
- 19) 太田正樹，加藤誠也：航空機内での結核患者との接触にかかる結核感染リスク評価．日本公衆衛生学会；大阪，2016年10月．
- 20) 太田正樹：JICA 結核研修への日本人医師の参加と国際的視点を持った公衆衛生医師の育成．日本公衆衛生学会；大阪，2016年10月．
- 21) 永田容子，山内祐子：『結核看護システム』を活用して；（I）集計結果と効果的な保健指導活動を目指して．第75回日本公衆衛生学会総会；大阪，2016年10月．
- 22) 浦川美奈子，永田容子，島村珠枝，永田容子，小林典子：結核患者療養支援のための対話型アプリ活用の実践と課題（第3報）．第75回日本公衆衛生学会総会；大阪，2016年10月．
- 23) 永田容子：結核患者の禁煙支援の試み．第10回日本禁煙学会学術総会；東京，2016年10月．
- 24) 永田容子，島村珠枝：結核病床を持つ医療機関から提供される『保健所への連絡票』の検討．第5回日本公衆衛生看護学会学術集会；仙台，2017年1月．
- 25) 島村珠枝，永田容子：結核患者の禁煙指導に対する保健師の意識．第5回日本公衆衛生看護学会学術集会；仙台，2017年1月．
- 26) 星野 豊：放射線被ばく管理のための測定器と校正（放射線管理・防護・計測研究班）．日本放射線技術学会東京支部；第111回支部セミナー；東京，2017年1月．
- 27) 星野 豊：“現場で役立つ”結核の感染対策のポイントについて．郡山市・平成28年度結核予防研修会；郡山，2017年2月．
- 28) 永田容子：ホームレスとなった30代外国人男性結核患者の対応に苦慮した1事例．第171回日本結核病学会関東支部学会 第223回日本呼吸器学会関東地方会 合同学会；東京，2017年2月．
- 29) 浦川美奈子：服薬アプリによるモバイルDOTSを併用した結核療養の検証．第171回日本結核病学会関東支部学会 第223回日本呼吸器学会関東地方会 合同学会；東京，2017年2月．
- 30) 島村珠枝，浦川美奈子，永田容子：在宅高齢結核患者に必要な支援の検討．第171回日本結核病学会関東支部学会 第223回日本呼吸器学会関東地方会 合同学会；東京，2017年2月．
- 31) 高柳喜代子，永田容子：東京都内の保健所に対する日本語学校結核検診についてのアンケート調査結果．第171回日本結核病学会関東支部学会 第223回日本呼吸器学会関東地方会 合同学会；東京，2017年2月．
- 32) 石川信克：講演会 清瀬と結核．目指せ！世界医療文化遺産「世界を結核から守るまちKIYOSE」；清瀬，2017年2月．
- 33) 太田正樹，内村和広，加藤誠也：外国人留学生における結核罹患率，2010-2014年．第92回日本結核病学会総会；東京，2017年3月．
- 34) 永田容子，山内祐子，森 亨：『結核看護システム』の活用を通して；服薬支援を円滑に行なうために（1）．第92回日本結核病学会総会；東京，2017年3月．
- 35) 浦川美奈子：モバイルDOTS活用のための手引きの作成．第92回日本結核病学会総会；東京，2017年3月．
- 36) 島村珠枝，浦川美奈子，永田容子：全国自治体の薬局DOTS実施状況について．第92回日本結核病学会総会；東京，2017年3月．
- 37) 高柳喜代子，田川齊之，伊藤邦彦，中園智昭，杉田博宣，島尾忠男，永田容子：当センターにおける6年間の外国人結核の外来治療成績．第92回日本結核病学会総会；東京，2017年3月．
- 38) 大島圭子，浦川美奈子，永田容子，久田剛志：服

対策支援部

薬アプリを活用したモバイル DOTS の有用性.
第 92 回日本結核病学会総会;東京, 2017 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

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る。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る。

技術支援活動

途上国における有効な結核対策システムの導入普及のため、結核予防会国際部と連携し各地で結核対策支援を実施している。対策支援は、独立行政法人国際協力機構（JICA）のプロジェクト、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、USAID のプロジェクト、WHO 等を通じて実施した。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。技術協力は、WHO を中心として国際的な戦略にもとづき実施している。世界戦略としては、1990 年初頭より推奨されてきた DOTS を中心とする結核対策が基本となっているが、近年は、早期診断治療・発病予防、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。結核終息戦略においては、結核の早期診断、ユニバーサルヘルスカバレッジ(UHC*)や社会福祉との連携等が重視されており、日本の経験を活用する機会が増えている。後述のように、調査研究面では、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。

*UHC (Universal Health Coverage : すべての人が適切な健康増進、予防、治療、機能回復に関するサービスを支払い可能な費用で受けられること)

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（2015 年度は「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」、2016 年度は「UHC 時代における結核制圧研修」、「UHC 時代の結核菌検査マネジメント強化—世界的脅威の疾病対策への応用—」）と、インドネシア国の要請による研修、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 : ミレニアム開発目標)

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(WHO)、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。当研究所は 1982 年より結核分野の WHO 協力センターの一つに登録されており、本センターが調整を担当している。世界の結核問題の正確な把握の必要性から、結核薬剤耐性調査、結核有病率調査などの疫学調査、各国の疫学状況レビュー等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。またこのプロジェクトに関連して、胸部レントゲン検査に関する研究を実施している。

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「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」（日本NGO連携無償資金協力事業、2014年3月～2016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的として実施した。

(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」（JICA、2014年11月～2016年）

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、2017年に発行された。

(3) 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」（JICA「草の根技術協力事業」、2012年4月～2015年4月）

ルサカ郡の3地域において、結核ボランティアを通じて住民への結核啓発活動や治療支援の提供、ヘルスセンターにおける適切な診断と患者管理の提供を期待される成果として実施した。プロジェクト活動は対象地域の結核診断システムの確立に貢献し、対象地域の保健医療施設を受診した結核疑い患者は2,422人（2012年）から3,257人（2014年）に増加し、結核患者治療脱落率が19%（2011年）から5.1%に改善した。

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（2015年～2016年度）

国名	プロジェクト名	期間
カンボジア	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～2016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～2016年10月
	CATA-JATAモデルプロジェクト	2005年～
	JATA海外活動拠点	2008年～
フィリピン	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～2017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
	チョングウェ郡におけるコミュニティ参加による包括的な結核及びHIV対策強化プロジェクト	2015年12月～
	JATA海外活動拠点	2008年12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。2015年度は、2013年度から実施していたMDGに関連した研修を実施し、2016年はSDGs（Sustainable Development Goals：持続可能な開発目標）、UHC*と新たな結核戦略（End TB Strategy: 結核終息戦略）に基づく研修を実施した。

1. 国際研修の業務実績

以下の集団研修の日本を含む研修生派遣国は以下の通りで、計46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	2015	6	8	1	1	16
UHC 時代における結核制圧研修	2016	9	5	0	1	15
結核菌検査マネジメント	2015	4	2	0	1	7
UHC 時代の結核菌検査マネジメント強化	2016	4	4	0	0	8
総計	2015 — 2016	23	19	1	3	46

(1) 「MDGs 達成及び結核征圧を目指した結核対策強化」及び「UHC 時代における結核制圧」研修 (JICA 委託、WHO 西太平洋事務所・アメリカ疾病対策センター共催、研修期間：12 週間(前者)・9 週間(後者)、研修卒業生 31 名/2015-16 年度)

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、2016 年からは UHC と結核の新世界戦略である結核終息戦略に基づいて研修を刷新し、UHC の要素である根拠に基づく医療 (EBM) や医療(診断・治療) サービスへのアクセス向上 (Patient-Centered Care)、UHC 達成のための結核対策の強化、結核対策の近年の課題と日本の技術、自国の結核プログラムの改善策の策定に必要な知識・技術・方法論を習得することを目指している。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、UHC と結核制圧戦略、患者費用分析、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ジメント」及び「UHC 時代の結核菌検査マネジメント強化—世界的脅威の疾病対策への応用—」(JICA 委託、WHO 西太平洋事務所共催、研修期間：10 週間、研修卒業生 15 名/2015-16 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。また、2016 年は UHC や、世界的脅威の疾病である、エボラ出血熱・HIV/AIDS・マラリアなどの検査法も含めた内容とした。

(3) インドネシア検査管理 (ラボラトリーマネジメント) 研修 (2015 年 4 月 5 日から 4 月 11 日まで) 研修生は 8 名で、研修生は保健省の検査担当官や結

核対策の検査担当官、各検査の基幹検査室（リファレンスラボ）長であった。研修の目的は、検査室管理知識の向上、品質管理技術の向上であったが、特に、次の3つに重きが置かれた。1) 検査ネットワーク管理、2) 外部精度保証、3) 検査管理の人材育成。研修は、研修・巡回指導・結核担当者への動機づけ・モニタリングと評価活動・計画・調整・財務管理等に分けられそれぞれについての問題点を具体的に探り出す形で講義が進められた。各講義中に問題点について討議し、必要な対応が明確になった。最終日に、各リファレンス検査室でどのように今後取り組んでいくかの活動計画を発表した。この研修はインドネシア政府からの依頼で、インドネシア Global Fund の予算を利用して、実施された。

(4) 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。

2015年度：沖縄県看護協会（2回）、国私立大学（4回）、株式会社ティーエーネットワーク（1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7回）、研究所もしくは実施機関で講義を実施した（80名受講）。

2016年度：沖縄県看護協会（1回）、国私立大学（5回）、株式会社ティーエーネットワーク（1回）、株式会社シャープ（1回）、国立病院（1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（67名受講）。

(5) 移動セミナー

<2015年度>5カ国で実施した。

① ネパール

ネパールでは有病率調査及び患者発見向上のため、結核診断技術の向上が求められている。具体的には、培養・同定技術の向上および疫学的知識の理解が必要である。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、7日間の分離培養についてオンザジョブ研修と1日の有病率調査検査部門に関するワークショップを2月（参加者3名）と3月（14名）に実施した。また有病率調査実施委員会の会議に参加し有病率調査プロトコール最終化のための討議に参加し助言を行った。

② モンゴル

モンゴルでは2014年に都市部（ウランバートルおよび地方都市ドルノド、オルホン）での調査（51調査地点）を実施し、2015年に地方（47調査地点）を実施し有病率調査を終了した。WHO 短期専門家の有病率の基本分析を引き継ぎ、より詳細な分析として、PN 比（有病率対結核報告率比）、Health Seeking Behavior（患者受診行動）、有病率に相関する要因の分析への技術支援を実施した。この分析により、咳症状を有しても約半数が受診行動を起こさないことや、高い有病率との関連要因として、男性、ゲル居住者、結核治療歴有、結核接触者等が示めされた。以上のような有病率調査結果とその解釈および今後の結核対策への応用方法について討議する1日のワークショップ（参加者48名）を実施した。また、2日間にわたり、SRL として NTRL（結核中央検査室）の評価・技術支援を実施した。ほぼ NTRL の活動には問題なかったが、数点において改善の提案を行った。

② ミャンマー

ミャンマーでは、ヤンゴン都市における結核対策向上が求められており、まず7月に関係者とセミナー開催時期、参加者について協議（面談者8名）、及びセミナー主題である都市型タウンシップへの実情把握調査を行った。その後、9月にヤンゴン都市における結核対策の現状発表、課題分析、対策検討、提言の策定を行うセミナーを開催（参加者37名）した。このセミナーの成果を踏まえ都市部の結核問題のより詳細な検討と具体的な活動案を討議するセミナーを、2016年1月に実施した（ヤンゴン地区結核責任者、都市部のタウンシップ結核担当者等参加者37名）。さらにセミナーの成果に基づき、ヤンゴン地区責任者等と、具体的な活動案として、積極的患者発見における TB-LAMP のオペレーション研究・導入、開業医の技術研修を通じてタウンシップとの連携強化、住民参加等による服薬支援や服薬中断予防活動、登録システムの電子化等の活動案が作成された。

④ タイ

タイ有病率調査最終分析・報告書作成への技術支援のため、3日間のオンザジョブ研修を実施後、翌日に1日の討議を行った（参加者5名）。主要な観点として、分析面については、サンプリング方法を考慮した重み付け、調査人口と全国人口調査（センサス）で把握された人口との差異を考慮した重み付けを考慮すること、解釈面では、現行の結核対策では

発見できない患者の割合、有病率と結核サーベイランスの差異に留意した技術支援を行った。サンプリングについては、保健行政区域で層化したあと、各層で2つの県を人口比例抽出しているが、その後その2つの県を合わせた都市部、非都市部からクラスターを抽出しており、最終的な抽出確率は複雑なため、シミュレーションした抽出確率を用いるか、層内では等確率とみなすかどうか論点として挙げられた。全国人口調査人口との差異については、特に都市部の労働人口で、有病率調査対象者の把握が不完全だった可能性が高いことを確認したため、全国人口調査における人口に補正した有病率を算出することが適切なことを助言した。

⑤カンボジア

2月に過去2回実施された全国薬剤耐性調査結果と、現在の結核対策の状況を考慮し、主要関係者への説明と討議を行った(参加者6名)。主要論点としては、サンプルサイズ、検査方式(培養検査方法と現在PMDT(薬剤耐性結核対策)のために利用が進んでいる簡易型PCR検査の活用)、対象患者からの喀痰採取と情報収集方式、喀痰検体の保存・運搬、現在3つある培養検査室の活用等が挙げられた。サンプルサイズについては、リファンピシン耐性が、1回目から2回目の増加が続く場合に、その増加傾向が統計的に示すことができること、RFP耐性レベルが世界的非違菌に近い場合にどの程度の統計的信頼区間が得られるかの観点から、いくつかのシナリオを作成した。実施可能性の観点を考慮する必要があり、それは検査室のキャパシティによるところが多いため、このシナリオに必要な検査室のワークロードの可能性について検討後に、プロトコルの最終化を行うこととなった。また、同月末には、カンボジアリファレンス検査室の質及びキャパシティ調査と技術支援を行った(参加者5名)。分離培養については、汚染率が8.4%(LJ法)、5.5%(MGIT)と10%以下に収まっていた。Recovery rateについては、対象がMDR患者であるため、新規患者のデータは取れなかったため、参考値であるが、41.7%であった。

<2016年度>

本年度、6カ国で実施した。

① ネパール

ネパールでは有病率調査及び患者発見向上のため、結核診断技術の向上が求められている。具体的には、培養・同定技術の向上および疫学的知識の理解が必要である。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)

の技術が不安定なため、その強化を実施した。また、8月には1日間の検査ワークショップを実施、関係検査室3施設のスタッフ12名が集まり、サーベイの準備のためにプロトコルを元に話し合いをした。8月、12月、3月それぞれ、NTC検査室の強化のためOJTを実施した。また有病率調査実施委員会の会議に参加し有病率調査プロトコル最終化のための討議に参加し助言を行った。

② モンゴル

2日間実施した。1日目は、2016年に実施された全国薬剤耐性結核調査(DRS)の実施状況・暫定結果の分析・討議のためのワークショップを開催し、2日目はNational Tuberculosis Reference Laboratory(NTRL)への最小発育阻止濃度(MIC)測定方法の技術指導を行ったDRSワークショップでは、結核研究所がSRL(Supra national reference laboratory)として行っているモンゴルのNational Tuberculosis Reference Laboratory(NTRL)に対する薬剤感受性試験外部精度評価(EQA)の解析結果の検討を行った。EQAについては固形培地比率法でのエタンプトールの試験について、再評価を行うこととした。DRSの精度保証については、遺伝子検査(LPA; ラインプローブアッセイ)実施株の一部を結核研究所にてDNA解析にてクロスチェックする方針となった。また、調査結果の分析上の課題としては、過去の治療歴の有無をどのように決定するかについての検討を行った。今後の分析計画としては、2017年5月末に開催予定のWHOによるデータ分析ワークショップ等を通じて行うことを確認した。

③ ミャンマー

都市結核対策と全国結核有病率調査のためのワークショップを計3回実施した

a) 都市結核対策ワークショップ(2日間): ヤンゴンの結核担当官から、ヤンゴンの結核対策の現状について報告によると、課題のひとつとして、治療からの脱落が高い地域・患者集団が存在することがあげられた。患者発見に関連した課題としては、患者が診断される施設と治療のために登録される施設が同じとは限らないため、各地域の住民における結核疑い患者数を把握することが困難なことが認識された。患者発見・治療の実態をより明らかにするため、患者登録及び検査台帳の電子化の方向性を討議した。

b) 有病率調査に関するワークショップ(2回、各2日間): 2017年中に有病率調査の実施を計画し

ており、プロトコール作成等必要な準備への技術支援のためのワークショップを開催した。現地 WHO 事務所が技術支援をおこなっているため、WHO と協力して実施した。第 1 回目ワークショップでは、調査のデータ管理に焦点を当て、調査用紙・データベースのドラフト作成を行った。第 2 回目は、プロトコールの主要部分の確定及び今後検討すべき課題を討議した。プロトコール上の主要な討議内容としては、各地域区分（僻地、ヤンゴン以外の非僻地、ヤンゴン）毎に対策上有用とおもわれる統計精度をもった独立した有病率の推定値をもとめることが可能なようにサンプルサイズを決定すること、調査対象数の増加に対応するために、Xpert® MTB/RIF（以下 Xpert）を主体とした菌検査方法の採用の検討などであった。

④ タイ

第 5 回全国薬剤耐性調査実施準備ワークショップを 2 日間開催した。プロトコール上もっとも重要な課題は、サンプリング方法であった。結核診断施設は郡病院で、結核登録システム上からサンプリング単位として適切な単位であるが、患者数が少ない病院が多く（患者数 30 未満が焼く 56%を占める）、予定している半年ほどの実施期間中に必要症例数を集めるためのクラスターサイズ（抽出された施設における症例数）について検討したところ、この主の調査で通常採用されるような単一のクラスターサイズの設定が困難であり、患者数規模に従って病院をグループ分けし、それぞれに異なる症例数を割り振る必要性が示唆された。この検討に基づきサンプリングを実施することになった。

⑤ カンボジア

第 3 回全国薬剤耐性調査を平成 29 年 5 月より実施予定であるため、疫学分野（全般的な調査デザイン策定、プロトコール作成）と検査分野について技術支援を実施した。ワークショップ及び実地研修（OJT）方式を、計 4 回実施した。調査デザイン上留意した点は、a) 結核対策で塗抹検査だけでなく Xpert も患者発見に利用されているため、調査対象患者を塗抹陽性だけでなく Xpert や Culture 陽性を含む菌陽性結核としたこと、b) 各郡の患者数の分布がひろいためグループ分けし異なるクラスターサイズを適用したこと、c) 培養汚染・陰性等による検査結果無し例を少なくするため Xpert 検査を併用し少なくとももっとも重要な RFP 耐性についてはバイアスを減少させる仕組み

を導入したこと等である。

検査分野に関しては、8 月に検査標準作業書 (SOP)の作成、2 月には、5 日間の培養(参加者 15 名)、および 4 日間の薬剤耐性検査(参加者 4 名)についての研修を実施した。

⑥ フィリピン

移動セミナーを 2 回実施した。1 回目は、フィリピンにおける結核対策と UHC 及びその関係についての会議を、結核対策担当官、医療保険機関 (PhilHealth)からのスタッフ、NGO が参加して実施した。2 回目は、フィリピンマニラ市第 1 地区保健所の結核対策関係者を対象に、保健所における喫煙対策と結核対策との連携強化のための研修会を実施した。

(6) 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。

<2015 年度>

将来国際協力に関わる希望のある医学博士 1 名にたいして、平成 27 年 5 月 11 日から同年 8 月 7 日の期間、専門的研修を行った。途上国の状況に焦点を当てた結核疫学・対策全般の研修を行った。また、臨床検査技師 1 名に対して、平成 27 年 9 月 24 日から 12 月 11 日の期間、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とした研修を行った。

<2016 年度>

将来国際協力に関わる希望のある医師 1 名にたいして、平成 28 年 5 月 23 日から同年 8 月 5 日の期間、専門的研修を行った。途上国の状況に焦点を当てた結核疫学・対策全般の研修を行った。

III. 国際機関との連携

1982 年より 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）、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。

国際的な結核及びその対策に関する学術組織である The Union (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。

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。2015 年度－2016 年度では、フィリピン国（サーベイランス及び疫学状況評価、有病率調査）、カンボジア国（サーベイランス及び疫学状況評価、薬剤耐性調査）、ジンバブエ国（有病率調査）、ミャンマー国（有病率調査）、バングラデシュ国（有病率調査）等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）に指定されている（詳細は抗酸菌部の報告参照）。

V. 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。

VI. 研究活動

1. 疫学調査技術支援プロジェクト／Epidemiologic Survey Project

【目的】結核高蔓延国を中心にいくつかの国々で一連の有病率調査が実施・計画されているが、技術支援のニーズがあり、結核研究所はカンボジアで二度にわたる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分析のニーズもあり、これらは研究機関としての役割のある分野である。

主なプロジェクト目標：

- a) 調査方法論・ガイドライン作成への参画
- b) 有病率調査に関する技術支援：調査プロトコール作成・レビュー、実施（研修、モニタリング、データ管理、報告等）
- c) 有病率調査データの基本分析及びそれを活用した分析

【本年度成果】本年度は主として今後の調査のプロトコール作成（上記目標 b））を実施した。

a) Task Force における調査方法の検討

2017 年 4 月及び 10 月に Task Force 会議が開催され当プロジェクトスタッフからも参加した。主要討議の一つは、有病率調査における菌検査方法である。有病率調査においては、作業負担と菌量が低い傾向のある検体に対する培養検査の質の確保への対応が、実施上の課題として経験されてきた。このような状

況で、Xpert を中心とした簡便な核酸増幅検査法が結核対策で導入活用が進んでおり、調査への適応が検討されてきた。死菌による Xpert 偽陽性の問題を考慮する必要があるが、特に検査ネットワークの脆弱性が調査実施を阻んでいる国において、疫学調査分野では Xpert を活用することは適切であると考えられた。

b) 調査プロトコール作成及び実施への技術支援

b-1) ネパール国第 1 回有病率調査

現状の培養検査体制の下で調査を実施するため、調査対象結核は Xpert 陽性結核とすることとした。陽性率を向上させるため 2 検体に対して Xpert を行い、検査対象者の半数に培養検査を実施することとした。この方法により、日常診療における 1 検体 Xpert による診断の制限を検討し、培養に基づく調査との比較性を検討することが可能と考えられる。

b-2) ミャンマー国第 2 回有病率調査

第 1 回調査から有病率の地域差があることが示唆され、今回の調査では結核対策上、地域ごとの有病率推定が望まれている。全国を 3 種類の地域にわけ、それぞれの地域で結核対策に用いる推定値としては活用できる程度の統計的精度（信頼区間）を得るようなサンプリングを採用した。

b-3) カンボジア国第 3 回薬剤耐性調査

本調査は有病率調査に比して検査の負担は低いが、培養汚染等による結果無しの事例は起こること、現在 Xpert による RFP 耐性診断が日常の MDR 対策で実施されていることから、培養 2 検体に加え Xpert 検査 1 検体を実施するプロトコールを採用することにした。

b-4) 調査のモニタリングへの技術支援

バングラデシュ調査のレントゲン読影、フィリピン国調査の結核菌検査のモニタリングへの技術支援を行った。

[山田紀男、岡田耕輔、松本宏子、平尾 晋、内村和広、泉 清彦、伊藤邦彦、吉山 崇（複十字病院）、星野 豊、御手洗聡]

2. 有病率調査における喀痰塗抹陰性・菌陽性肺結核の胸部レントゲン写真の病変の程度に関する研究／A study on the degree of lesion of chest radiograph of sputum smear negative and bacteriologically positive tuberculosis in prevalence survey

【目的】結核の罹患率の低下は世界的には年間 1.5% であるが、グローバルプランでは年間 10% を目指している。そのためには更なる患者発見を行う必要があり、塗抹陽性だけでなく塗抹陰性の肺結核の診断が重要になってくる。その患者発見のスクリーニン

グ方法として、WHO が平成 28 年 12 月に出したドキュメント「CHEST RADIOGRAPHY IN TUBERCULOSIS DETECTION」からも胸部レントゲン写真は有効であることが示されている。しかし、現在のところ、塗抹陰性の肺結核の胸部レントゲン写真の病変の程度はあまり知られていない。そこでこの基礎データを提供する。

【方法】2011 年に行われたカンボジアの有病率調査で撮影された胸部レントゲン写真から喀痰塗抹陰性・培養陽性例のものを集めて、日本の学会分類に基づいて胸部レントゲン写真の病変の程度を分析する。また、同じく 2015 年から 2016 年に行われたバングラデシュの情報を集めて分析する。

【成果】塗抹陰性・培養陽性という病気としてはあまり進行していないと考えられるものであるが、胸部レントゲン写真からは病変部位が両側や空洞所見、広がり 3 という進行したものが多く認められた。これらは塗抹陰性だが、塗抹陽性に移行しやすい群と考えられるので、結核の感染の連鎖を断つためには、こういった群への早期診断及び早期治療が重要になってくるという結論に至った。症状の有無別でみると、症状のない群は若い傾向にあるので、今回の調査対象では若い人にはレントゲンが有用な事が示唆される。

また、現在バングラデシュで有病率調査のまとめが行われているので、こちらのデータも使用可能になり次第解析する予定である。

【結核対策への貢献】第 47 回 The Union World Conference on Lung Health でカンボジアの追加解析データをポスターで発表し、塗抹陰性の肺結核の胸部レントゲン写真の病変の程度を症状の有無に分けて性・年齢別に解析を加えた基礎データとして報告した。

[平尾 晋、岡田耕輔、山田紀男]

3. 胸部レントゲン写真の読影技術の移転に関する研究 / Study on capacity building of interpretation technique of chest radiograph

【目的】資源の限られた国でも徐々にレントゲンの機械が導入されてきている。しかし、胸部レントゲン写真の読影をできる者は限られており、育成していかなければならない。そこで、どのような方法が、効果的に胸部レントゲン写真の読影技術の移転が行えるかを研究する。

【方法】ザンビア及びカンボジアなどで行った胸部レントゲン写真の読影研修のプレ及びポストテストで使用したパネルテストのデータや、今後行う研修の同データを用いて、どのような内容の研修（講義形

式のみやワークショップ、練習問題を渡す、練習問題を一緒に解く、スケッチを週 1 枚描くといった宿題を出すなど）がテストスコアの上昇に結びついているかを、後ろ向き及び前向きに検討する。

【成果】カンボジア及びザンビアの経験から、読影能力を評価するパネルテスト自体が、直前の講義内容に大きく影響を受ける傾向を認めた。そのため、パネルテストの直前の講義からの影響の検証や、パネルテストの再現性がどの程度あるかという事を検証することが必要と考えられた。次年度はこれらを検証するため、パネルテスト用の画像がさらに必要になるため、画像収集も行う予定。

[平尾 晋、岡田耕輔、山田紀男、田川齊之（総合健診推進センター）]

4. BCG 株の薬剤耐性変異株の作成 / Development of drug resistance strains in BCG

【目的】現在、国際研修で使用している細菌実習室は P2 レベルであるため、薬剤耐性結核菌は使用できない。そのため、国際研修では、病原性のない結核菌(M.tb H37Ra)と非結核性抗酸菌を薬剤感受性試験の実習に使用している。細菌実習室を使用する国際研修で安全に薬剤感受性試験を実施するために、薬剤耐性を持った BCG 株を作成しそれを使用する。

【方法】抗結核菌一次薬単剤あるいは多剤 (INH、RFP、EB、SM それぞれの薬剤含有濃度 0.2 μg/ml、40 μg/ml、2 μg/ml、4 μg/ml) を含んだ薬剤感受性培地を作成する。BCG 東京株を、作成した薬剤感受性培地に 108 個接種し、薬剤耐性変異株を発育させる。薬剤感受性培地に発育したものを薬剤耐性株として集め、増殖させる。薬剤耐性を発現させた菌株の MIC (最小発育阻止濃度)を確認、薬剤感受性試験を再実施、薬剤耐性があることを再確認する。

【成果】RFP、EB、SM について、薬剤耐性変異株を発育させることが出来た。平成 29 年度の早い段階で、これらの菌株の MIC と薬剤感受性試験の再実施をする。

[松本宏子、近松絹代、御手洗聡]

5. UHC と結核対策についての研究

6. 疫学研究・調査 / Other researches and surveys of TB epidemiology

上記以外に、フィリピン国およびカンボジア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) Smittipat N, Juthayothin T, Billamas P, Jaitrong S, Rukseeree K, Dokladda K, Chaiyasirinroje B, Disratthakit A, Chaiprasert A, Mahasirimongkol S, Yanai H, Yamada N, Tokunaga K, Palittapongarnpim P : Mutations in rrs, rpsL and gidB in streptomycin-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from Thailand. J Glob Antimicrob Resist. 2016 ; 4 : 5 – 10.

<報告書>

- 1) National Prevalence Survey Report, Zimbabwe (岡田他が作成に参画)
- 2) 石川信克:ユニバーサルヘルスカバレッジ(UHC)達成に寄与する要因の解明と我が国による効果的な支援施策に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業「ユニバーサルヘルスカバレッジ(UHC)達成に寄与する要因の解明と我が国による効果的な支援施策に関する研究」(研究代表者 石川信克)平成28年度総括・分担研究報告書. 2017年3月.
- 3) 石川信克:全体総括/日本・英国・カナダにおけるUHC達成状況及びUHC達成と結核対策との関連性についての情報収集・調査 厚生労働科学研究費補助金 地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業「ユニバーサルヘルスカバレッジ(UHC)達成に寄与する要因の解明と我が国による効果的な支援施策に関する研究」(研究代表者 石川信克)平成28年度分担研究報告書. 2017年3月.

2. 和文発表

<定期刊行物>

- 1) 岡田耕輔:第15回結核戦略・技術諮問グループ(STAG-TB:(STAG-TB:Strategic Technical Advisory Group for Tuberculosis). 複十字. 2015; 364:13.
- 2) 中村安秀, 島尾忠男, 石井 明, 喜多悦子, 石川信克, 加藤美寿季:シンポジウム報告第30回日本国際保健医療学会学術大会30周年記念シンポジウム3「国際保健医療の温故知新:若い世代へのメッセージ」. 国際保健医療. 2016;31:347-367.

- 3) 岡田耕輔:第24回結核予防及び胸部疾病日中友好交流会議瀋陽市胸科院とのTB-LAMPを用いた共同研究. 複十字. 2016;366:20.
- 4) 加藤誠也:WHO西太平洋事務局結核対策官会議. 複十字. 2016;368:8.
- 5) 山田紀男:JICA結核国際研修のコースの変遷. 複十字. 2016;368:10-11.
- 6) 平尾 晋:JICA結核国際研修対策コースの最近のエピソードと今後の展望. 複十字. 2016;370:20-21.
- 7) 岡田耕輔:第16回結核戦略・技術諮問グループ(STAG-TB:Strategic Technical Advisory Group for Tuberculosis)会議. 複十字. 2016;370:22-23.
- 8) 林 玲子, 島尾忠男, 島崎謙治, 石川信克, 杉下智彦:ミニ・シンポジウム報告第30回日本国際保健医療学会学術大会ミニ・シンポジウム「タテからヨコへ〜リソースをどう使うか〜UHCの経験と応用」. 国際保健医療. 2017;32:27-36.

II. 学会発表・講演

1. 国際学会・研究会・講演

- 1) Yamada N. et al : Recent change in notifications of new smear-positive cases under efforts of strengthening case finding in Myanmar. 40th Annual Meeting of TSRU ; Geneva , April 2015.
- 2) Kato S : Summary review of the 2014 TB Sounding Board Meeting: The panel of experts recommendations and consensus statement, summarizing the current laws. TB Sounding Board Meeting ; Tokyo, August 2015.
- 3) Okada K et al : Study of symptom screening for active case detection in the community using prevalence survey data. 46th Union World Conference on Lung Health ; Cape Town, December 2-6, 2015.
- 4) Kato S : Legal and regulatory framework to support TB care and control. NTP Manager's Meeting ; Manila, March 2016.
- 5) Kato S : People centered care . NTP Manager's Meeting ; Manila, March 2016.
- 6) Ishikawa N : Future Estimate of Tuberculosis Incidence in Japan; when will elimination be attained? Tuberculosis Surveillance Research Unit meeting ; London, April 2016.
- 7) Kato S : Tuberculosis research agenda in the context of globalization. ADC International Symposium on

- “Infectious diseases and Host-defense” ; Tokyo, September 2016.
- 8) Okada K et al: Usefulness of a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) test for diagnosing pulmonary tuberculosis in a clinical setting. 47th Union World Conference on Lung Health; Liverpool, October 26–29, 2016.
 - 9) Hirao S, Okada K., Yamada N, Saint S, Eang M T : Further situation analysis of asymptomatic sputum smear-negative and culture-positive tuberculosis cases from Cambodian prevalence survey 2011. 47th Union World Conference on Lung Health; Liverpool, October 26–29, 2016. (Abstract No: PD-972-28).
 - 10) Yamada N : TB and UHC in Japan. 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Asian Pacific Region; Tokyo, March 22–25, 2017.
 - 11) Nedsuwan S, Yamada N et al : Trend of Tuberculosis incidence since 1987, Chiang Rai, Thailand: Impact of HIV epidemic and medico social Determinants. 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Asian Pacific Region ; Tokyo, March 22–25, 2017.
 - 12) Hirao S : Active tuberculosis case finding in high-risk people as contact tracing by Japan Anti-Tuberculosis Association in Cambodia . 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Asian Pacific Region ; Tokyo, March 22–25, 2017. (Symposium 4).
 - 13) Toyo-oka L , Mahasirimongkol S , Yanai H , Mushiroda T, Wichukchinda N, Yamada N et al : NAT2 rapid acetylase showed significant association with mortality in HIV positive tuberculosis patients. 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Asian Pacific Region ; Tokyo, March 22–25, 2017.
 - 14) Sun B, Chen W, Ding W, Shi L, Liang Q, Li L, Sun D, Wang Y, Zhang S, Sun J, Tan K, Okada K et al : Evaluation of test results about MTB in sputum specimen. 6th Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Asian Pacific Region ; Tokyo, March 22–25, 2017.
2. 国内学会・講演
- 1) 石川信克 : シンポジウム講演 タテからヨコへ～リソースをどう使うか～UHC の経験と応用. 第 30 回国際医療学会学術大会 ; 金沢, 2015 年 11 月.
 - 2) 石川信克 : シンポジウム講演 30 周年記念講演会 国際保健医療学会の温故知新. 第 30 回国際医療学会学術大会 ; 金沢, 2015 年 11 月.
 - 3) 石川信克 : 総会ユースフォーラム講演 女性の手・社会的マイノリティの手で地域を健康に～ヘルスプロモーションにより接続可能な健康改善とエンパワメント. 第 30 回国際医療学会学術大会 ; 金沢, 2015 年 11 月.
 - 4) 平尾 晋 : シンポジウム 28 「国際研修への日本人医師の参加と日本の公衆衛生対策への波及効果」. 第 74 回日本公衆衛生学会総会 ; 長崎, 2015 年 11 月.
 - 5) 平尾 晋 : 「オペレーショナル研究と研修フォローアップの有用性に関して」. 第 31 回国際保健医療学会東日本地方会 ; 埼玉, 2016 年 5 月.

平成27年度研究委託事業一覧

事業名	事業主体	氏名	代表/ 分担	主任研究者名 (所属)	課題名	契約 開始日	契約 終了日
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	日本医療研究開発機構	石川信克	代表	石川信克(結核予防会結核研究所)	地域における結核区対策に関する研究	2015/4/1	2016/3/31
		石川信克	分担		ハイリスク者の結核対策		
		加藤誠也	分担		潜在性結核感染症治療等への介入手法		
		御手洗聡	分担		結核病原体サーベイランスシステム構築に向けた広域分子疫学評価と検査精度保証		
		大角晃弘	分担		結核菌遺伝子型情報・地理情報システム・ソーシャルネットワーク分析等を用いた都市部の結核伝播状況の分析とサーベイランスへの応用		
		伊藤邦彦	分担		結核菌の迅速な検出及び病原性評価法の研究		
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	日本医療研究開発機構	加藤誠也	代表	加藤誠也(結核予防会結核研究所)	結核の診断及び治療の強化等に関する革新的な手法の開発に関する研究	2015/4/1	2016/3/31
		加藤誠也	分担		(1)医療提供体制再構築に関する研究(2)効果的・効率的スクリーニングに関する研究		
		貫和敏博	分担		LTBIにおける結核菌代謝系の検討		
		御手洗聡	分担		結核菌の迅速な検出及び病原性評価法の研究		
		慶長直人	分担		結核におけるヒト血液指標の解析		
		吉山崇	分担		多剤耐性結核治療レジメンの開発		
		山田博之	分担		結核菌の病原性と形態学的特徴との関連		
永田容子	分担	多様な連携による患者中心の医療と支援に関する研究					
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	日本医療研究開発機構	服部俊夫	代表	服部俊夫(東北大学災害科学国際研究所)	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	2015/4/1	2016/3/31
		慶長直人	分担		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		
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	日本医療研究開発機構	阿戸学	代表	阿戸学(国立感染症研究所免疫部)	非結核性抗酸菌症の疫学・診断・治療に関する研究	2015/4/1	2016/3/31
		御手洗聡	分担		非結核性抗酸菌症の疫学調査		
		瀬戸真太郎	分担		イメージ解析とプロテオミクスによるMAC生存戦略の解明		
医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム	日本医療研究開発機構	慶長直人	代表	慶長直人(結核予防会結核研究所)	効果的な結核対策のためのヒトと病原菌のゲノム情報の統合的活用	2015/4/1	2016/3/31
		慶長直人	分担		免疫代謝関連結核感受性遺伝子の機能解析		
感染症研究国際展開戦略プログラム	日本医療研究開発機構	森田公一	代表	森田公一(熱帯医学研究所)	ベトナムにおける感染症制御研究・開発プロジェクト	2015/4/1	2016/3/31
		慶長直人	分担		ベトナム結核感染、発病、再発と耐性化の研究		
地球規模保健課題解決推進のための研究事業 (日米医学協力計画)	日本医療研究開発機構	鈴木定彦	代表	鈴木定彦(北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンター)	日米医学協力計画を基軸としたアジア地域にまん延している急性呼吸器感染症に関する研究	2015/4/1	2016/3/31
		慶長直人	分担		アジア地域の結核感染/発病者の血液中の免疫関連分子の遺伝子発現量と遺伝子多型との関連解析		
e-ASIA共同研究プログラム	日本医療研究開発機構	鈴木和男	代表	鈴木和男(帝京大学アジア国際感染症制御研究所)	日本・ベトナム・フィリピンでの疫学調査によるインフルエンザ・結核による呼吸器感染症の3か国比較	2015/4/1	2016/3/31
		慶長直人	分担		2. 結核		
化学物質リスク研究事業	厚生労働省	北嶋聡	代表	北嶋聡(国立医薬品食品衛生研究所)	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-	2015/4/1	2016/3/31
		慶長直人	分担		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による毒性応答メカニズムの研究		
難治性疾患等政策研究事業	厚生労働省	本間栄	代表	本間栄(東邦大学医療センター 大森病院呼吸器内科)	びまん性肺疾患に関する調査研究	2015/4/1	2016/3/31
		慶長直人	分担		難治性気道疾患(難治性びまん性汎細気管支炎、線毛機能不全症候群の遺伝子診断)の研究		
疾病・障害対策研究分野 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業	厚生労働省	棚林清	代表	棚林清(国立感染症研究所バイオセーフティ管理室)	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	2015/4/1	2016/3/31
		御手洗聡	分担		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		
科学研究助成事業 (基盤研究C)	日本学術振興会	松下育美	代表	松下育美(結核予防会結核研究所)	高齢者の結核感染インターフェロン遊離試験偽陰性化機構の免疫学的検討	2015/4/1	2016/3/31
科学研究助成事業 (基盤研究C)	日本学術振興会	瀬戸真太郎	代表	瀬戸真太郎(結核予防会結核研究所)	リポ多糖誘導性オートファージを制御する小胞輸送機構の解析	2015/4/1	2016/3/31
国際医療研究開発事業	国立国際医療研究センター	三好知明	代表	三好知明(国立国際医療研究センター)	NCGMの海外連携施設の活用と研究能力強化に関する研究	2015/4/1	2016/3/31
国際医療研究開発事業	国立国際医療研究センター	蜂矢正彦	代表	蜂矢正彦(国立国際医療研究センター)	アジア諸国における効果的な感染症対策を促進するための社会医学的検討	2015/4/1	2016/3/31

平成28年度研究委託事業一覧

事業名	事業主体	氏名	代表/分担	主任研究者名(所属)	課題名	契約開始日	契約終了日
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	日本医療研究開発機構	石川信克	代表	石川信克(結核予防会結核研究所)	地域における結核対策に関する研究	2016/4/1	2017/3/31
		石川信克	分担		ハイリスク者の結核対策		
		加藤誠也	分担		潜在性結核感染症治療等への介入手法		
		御手洗聡	分担		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		
		大角晃弘	分担		結核菌遺伝子型情報・地理情報システム・ソーシャルネットワーク分析等を用いた都市部の結核伝播状況の分析とサーベイランスへの応用		
		伊藤邦彦	分担		結核医療・対策の質の維持および慢性排菌対策		
		太田正樹	分担		結核集団発生対応支援システム構築に向けた結核集団発生事例の分析研究		
内村和広	分担	結核サーベイランス情報をもとにした地域別結核罹患構造の類型化と発生動向将来予測					
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	日本医療研究開発機構	加藤誠也	代表	加藤誠也(結核予防会結核研究所)	結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究	2016/4/1	2017/3/31
		貫和敏博	分担		LTBIにおける結核菌代謝系の検討		
		御手洗聡	分担		(1)結核菌の迅速な検出及び病原性評価法の研究 (2)再発に関する前向き研究 (3)多剤耐性結核菌を中心とした結核菌ゲノムデータベースの構築と薬剤耐性マーカーの特定における薬剤耐性検査及び関係国との調整 (4)低酸素環境休眠モデルの樹立と菌体の超微形態解析		
		慶長直人	分担		(1)結核におけるヒト血液指標の解析 (2)多剤耐性結核菌を中心とした結核菌ゲノムデータベースの構築と薬剤耐性マーカーの特定における関係国との調整		
		吉山崇	分担		(1)多剤耐性結核治療レジメンの開発 (2)医療提供体制再構築に関する研究 (3)再発に関する前向き研究		
		瀧井猛将	分担		多剤耐性結核菌を中心とした結核菌ゲノムデータベースの構築と薬剤耐性マーカーの特定		
		山田博之	分担		低酸素環境休眠モデルの樹立と菌体の超微形態解析		
永田容子	分担	結核看護システム医療機関版入力、分析					
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	日本医療研究開発機構	服部俊夫	代表	服部俊夫(東北大学災害科学国際研究所)	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	2016/4/1	2017/3/31
		慶長直人	分担		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		
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	日本医療研究開発機構	阿戸学	代表	阿戸学(国立感染症研究所免疫部)	非結核性抗酸菌症の疫学・診断・治療に関する研究	2016/4/1	2017/3/31
		御手洗聡	分担		非結核性抗酸菌症の疫学調査		
		瀬戸真太郎	分担		イメージ解析とプロテオミクスによるMAC生存戦略の解明		
医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム	日本医療研究開発機構	慶長直人	代表	慶長直人(結核予防会結核研究所)	効果的な結核対策のためのヒトと病原菌のゲノム情報の統合的活用	2016/4/1	2017/3/31
		慶長直人	分担		免疫代謝関連結核感受性遺伝子の機能解析		
感染症研究国際展開戦略プログラム	日本医療研究開発機構	森田公一	代表	森田公一(長崎大学熱帯医学研究所)	ベトナムにおける感染症制御研究・開発プロジェクト	2016/4/1	2017/3/31
		慶長直人	分担		ベトナム結核感染、発病、再発と耐性化の研究		
		土方美奈子	分担				
地球規模保健課題解決推進のための研究事業 (日米医学協力計画)	日本医療研究開発機構	鈴木定彦	代表	鈴木定彦(北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター)	日米医学協力計画を基軸としたアジア地域にまん延している急性呼吸器感染症に関する研究	2016/4/1	2017/3/31
		慶長直人	分担		アジア地域の結核感染/発病者の血液中の免疫関連分子の遺伝子発現量と遺伝子多型との関連解析		
e-ASIA共同研究プログラム	日本医療研究開発機構	鈴木和男	代表	鈴木和男(帝京大学アジア国際感染症制御研究所)	日本・ベトナム・フィリピンでの疫学調査によるインフルエンザ・結核による呼吸器感染症の3か国比較	2016/4/1	2017/3/31
		慶長直人	分担		2. 結核		
化学物質リスク研究事業	厚生労働省	北嶋聡	代表	北嶋聡(国立医薬品食品衛生研究所)	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-	2016/4/1	2017/3/31
		慶長直人	分担		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による毒性応答メカニズムの研究		
難治性疾患等政策研究事業	厚生労働省	本間栄	代表	本間栄(東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科)	びまん性肺炎患に関する調査研究	2016/4/1	2017/3/31
		慶長直人	分担		難治性気道疾患(難治性びまん性汎細気管支炎、線毛機能不全症候群の遺伝子診断)の研究		

事業名	事業主体	氏名	代表/ 分担	主任研究者名 (所属)	課題名	契約 開始日	契約 終了日
疾病・障害対策研究分野 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業	厚生労働省	棚林清	代表	棚林清(国立感染症研究所バイオセーフティ管理室)	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	2016/4/1	2017/3/31
		御手洗聡	分担		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		
地球規模保健課題推進研究事業 (国際医学協力研究事業)	厚生労働省	石川信克	代表	石川信克(結核予防会結核研究所)	ユニバーサルヘルスカバレッジ(UHC)達成に寄与する要因の解明と我が国による効果的な支援施策に関する研究	2016/4/22	2019/3/31
		石川信克	分担		全体総括/日本・英国・カナダにおけるUHC達成状況及びUHC達成と結核対策との関連性についての情報収集・調査		
		大角晃弘	分担		フィリピンにおけるUHC達成状況及びUHC達成と結核対策との関連性についての情報収集・調査		
		岡田耕輔	分担		カンボジア・タイにおけるUHC達成状況及びUHC達成と結核対策との関連性についての情報収集・調査		
科学研究助成事業 (基盤研究C)	日本学術振興会	松下育美 慶長直人	代表 分担	松下育美(結核予防会結核研究所)	高齢者の結核感染インターフェロン遊離試験偽陰性化機構の免疫学的検討	2016/4/1	2017/3/31
科学研究助成事業 (基盤研究C)	日本学術振興会	瀬戸真太郎	代表	瀬戸真太郎(結核予防会結核研究所)	リボ多糖誘導性オートファージを制御する小胞輸送機構の解析	2016/4/1	2017/3/31
科学研究助成事業 (基盤研究C)	日本学術振興会	瀧井猛将	代表	瀧井猛将(結核予防会結核研究所)	結核菌の生菌特的な宿主細胞に対する細胞傷害活性の解析	2016/4/1	2019/3/31
科学研究助成事業 (基盤研究C)	日本学術振興会	大角晃弘 河津里沙	代表 分担	大角晃弘(結核予防会結核研究所)	結核対策と喫煙対策の連携はいかに有効か?-フィリピン都市部貧困層における検討	2016/4/1	2019/3/31
科学研究助成事業 (基盤研究C)	日本学術振興会	河津里沙 内村和広	代表 分担	河津里沙(結核予防会結核研究所)	刑事施設における潜在性結核感染症スクリーニングの有用性に関する検討	2016/4/1	2019/3/31

**(公財)結核予防会結核研究所
研究業績集 2015-2016**

2017年10月31日発行

発行責任者 加藤 誠也
(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)長栄印刷

**Annual Report of the Research Institute of Tuberculosis
2015-2016**

Published by: SEIYA KATO, M.D., 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: Choeiinsatsu Co., Ltd.

©October, 2017 The Research Institute of Tuberculosis,
Japan Anti-Tuberculosis Association
Printed in Japan

ANNUAL REPORT of
The Research Institute
of Tuberculosis

