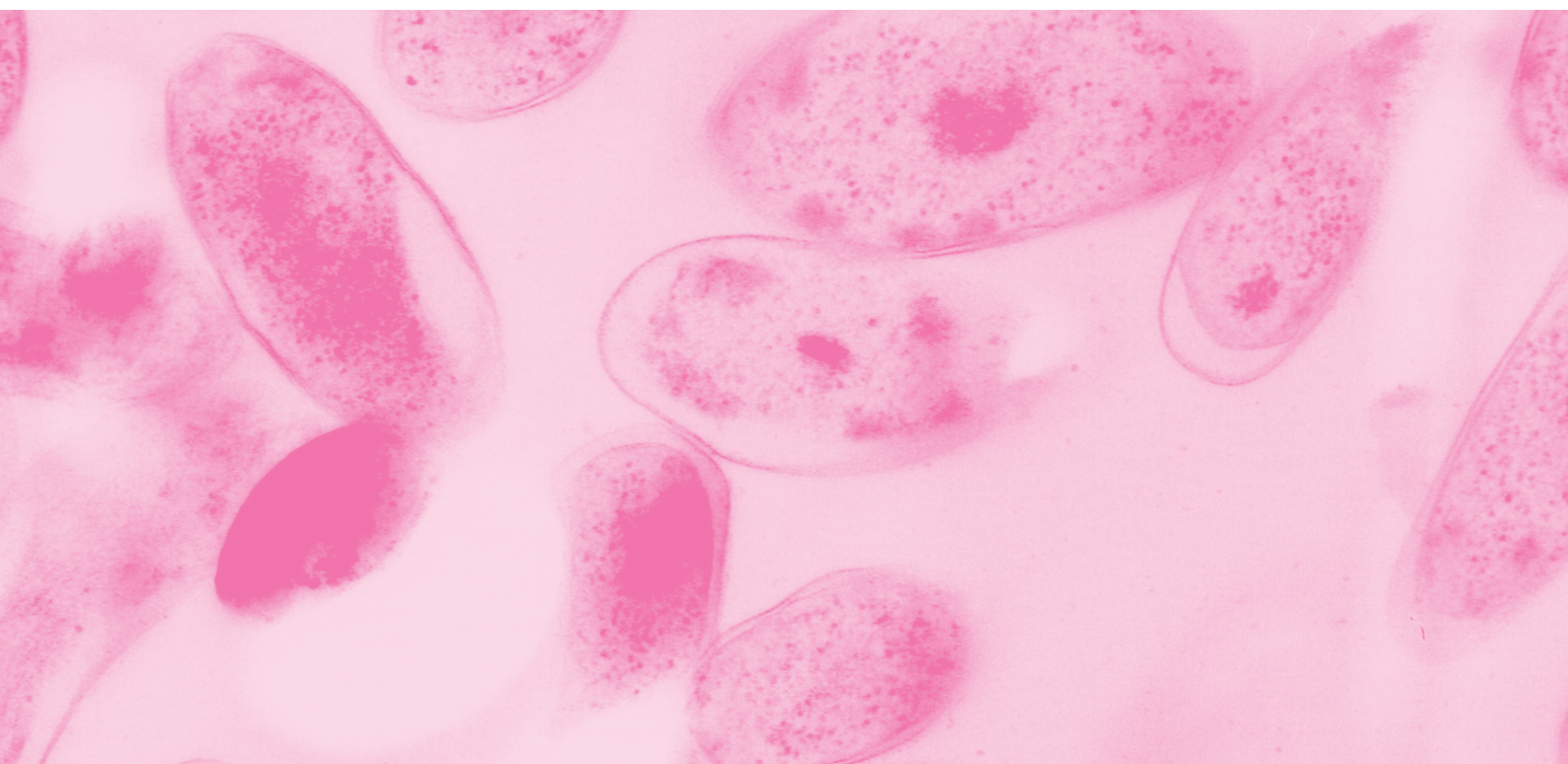


**ANNUAL REPORT**  
of  
**The Research Institute of Tuberculosis**  
**2017-2018**

**(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**

**2017-2018**

表紙及び裏表紙写真提供：山田博之（結核研究所抗酸菌部）

## 刊行にあたって

結核研究所は、日本及び世界の結核制圧のための技術的専門機関として、基礎から疫学・臨床・対策実施のための研究、国内外の人材育成・技術支援に関する事業を展開しています。組織は、①臨床・疫学部、②抗酸菌部、③生体防御部、④対策支援部、⑤国際協力・国際結核情報センター及び事務部から構成されており、国際関係の活動は結核予防会本部国際部と密接な連携の下に活動しております。

2018年の統計によりますと、全国の結核罹患率は人口10万対12.3と低蔓延に近づきつつあり、17の道県では既に低蔓延になりました。ハイリスク集団として高齢者や社会経済的弱者に加えて、近年は外国出生者の問題が大きくなっています。世界ではWHOの推計で1,000万人の新規発生患者の中で4割が登録されていないとされており、多剤耐性結核やHIV合併結核など多くの課題に対して対応が求められています。WHOは2015年に発表したEnd TB Strategyにおいて、統合された患者中心のケアと予防、骨太の政策と支援システム、研究と技術革新の強化を3本柱に、2035年までに世界を低蔓延にする目標を設定しました。さらに2016年から2030年までの国際目標である持続可能な開発目標(SDGs)において、結核は保健分野の重要な課題の一つとして位置づけられました。

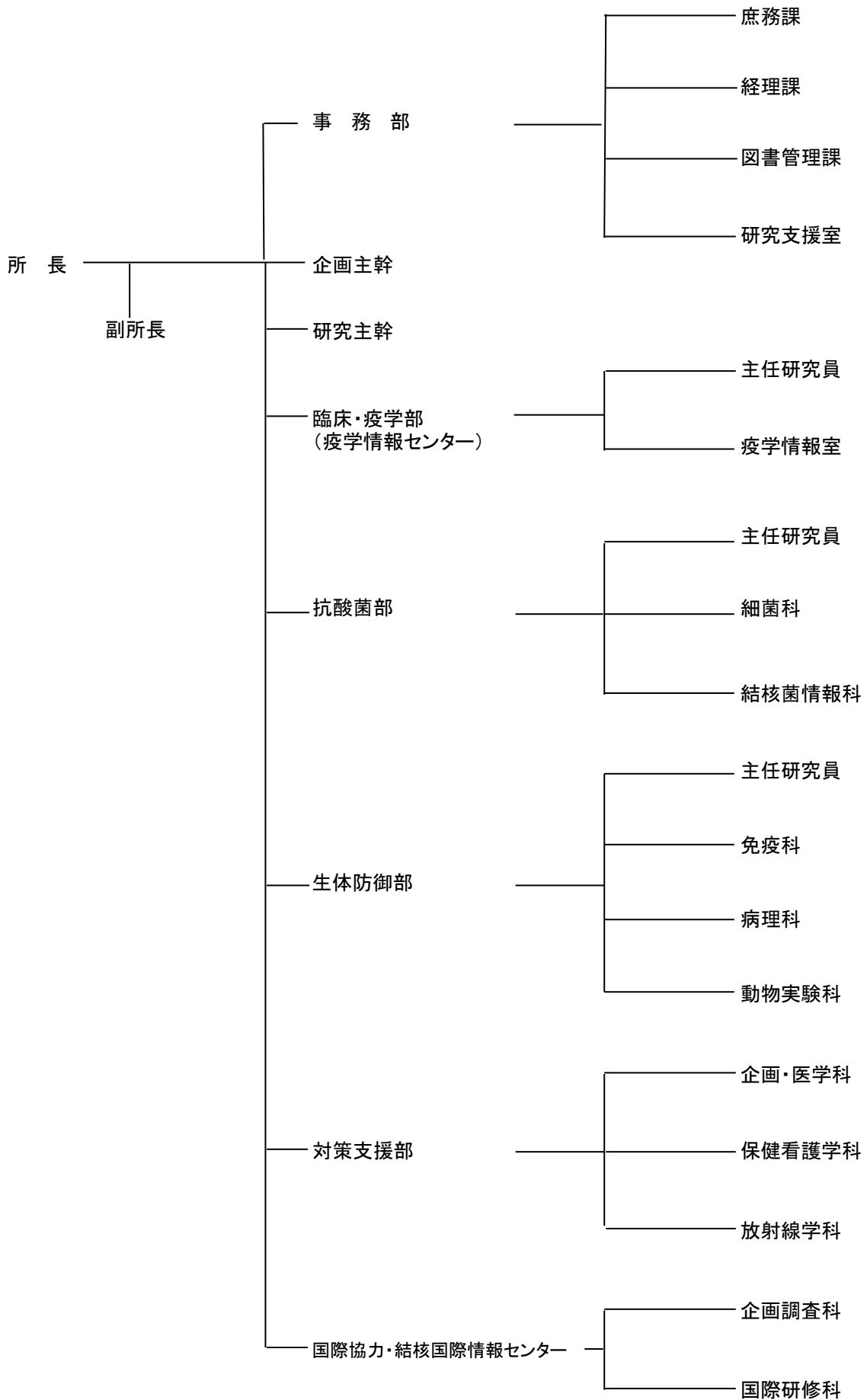
このような状況の中で、結核研究所は、国内対策としては低まん延を踏まえた方向性として、従来から実施してきた高齢者等のハイリスク者対策の中で、外国出生者を重要な課題として、患者発見や服薬の研究・支援の強化を図っています。また、2017年にEnd TB Promotion Projectとして多剤耐性結核と潜在性結核感染症を研究・対策の中心的な課題に設定しました。結核菌を中心とした抗酸菌の検出、遺伝子タイピング、薬剤耐性や患者の病態解析のためのマーカーや生体防御に関する研究・開発、また、これらに関係する基礎的研究を進めております。さらに患者発見や患者支援に関する日本の経験を世界の対策のために活用するための研究や活動にも力を入れております。

本冊子には当研究所において2017～18年に実施された研究の要約と発表業績、技術支援の実績を掲載しました。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。

公益財団法人結核予防会結核研究所  
所長 加藤誠也



(公財)結核予防会結核研究所組織図(2019年3月31日現在)





# 目 次

刊行にあたって	.....	i
組織図	.....	iii
2017 年度研究概要		
結核研究事業	.....	1
研修事業	.....	37
国際協力事業	.....	42
2018 年度研究概要		
結核研究事業	.....	51
研修事業	.....	90
国際協力事業	.....	94
付録 1		
2017 年度発表論文等	.....	101
2018 年度発表論文等	.....	113
付録 2		
2017 年度外部研究資金取得・管理状況	.....	127
2018 年度外部研究資金取得・管理状況	.....	129



# 2017 年度研究概要

## 1. 結核研究事業

### 1. 一般研究事業

#### (1) 結核の診断と治療法の改善に関する研究

##### ①超多剤耐性結核菌(XDR-TB)の経時的な薬剤耐性機構のゲノム解析 (新規)

【研究担当者】高木明子、近松絹代、青野昭男、村瀬良朗、山田博之、御手洗聡、吉多仁子、田村嘉孝、永井崇之（大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター）

【目的】近年、次世代シーケンサーを用いた結核菌の全ゲノム解析が盛んに行われているが、個々の株について詳細に MIC とゲノム変異の経時的变化を検討した報告は少なく、超多剤耐性結核(XDR-TB)について複数の株を経時的に解析した例は殆どない。今回、多数の XDR-TB 同一患者より長期間に渡り分離された結核菌株を用いて表現型および遺伝子型を解析し、機序が不明な二次薬剤などを含めた薬剤耐性機構の詳細な分析を行う。

【方法】1998 年から 2016 年までに大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターにて分離された結核菌のうち薬剤感受性試験にて XDR-TB と判定され、最低 2 年以上に渡り同一患者より採取された複数の株を対象とする。26 人の XDR-TB 患者より採取された計 225 株が対象となり、株の採取期間は最長 16 年である。これらの株について MIC 測定を行った上で、次世代シーケンサー（イルミナ・MiSeq）を用いて全ゲノム解析を行い、薬剤耐性機構の解析を行う。

【成果】XDR-TB 患者 9 名について最初と最後に分離された株の MIC 測定を終え、全ゲノムデータを得た。3 名で 1 薬剤の MIC が 8 倍以上上昇しており、2 名で 2 薬剤以上の MIC が上昇していた。2 名の詳細は、患者 1（経過 5 年）が 4 剤の MIC 上昇； OFLX 8→64<μg/ml、LVFX 4→64μg/ml、MFLX 2→16μg/ml、PAS 0.5→16μg/ml、患者 2（経過 3 年）については 5 剤の MIC 上昇； INH 1→32μg/ml、RFP 8→64<μg/ml、OFLX 1→16μg/ml、LVFX 0.5→8μg/ml、MFLX 0.125→4μg/ml であった。当初ペア解析が困難なものが多かったが、最終的には患者 15～20 名の経時的な解析が可能と見込まれた。

【結核対策への貢献】二次薬剤を含めた薬剤耐性機構を解明することで、XDR-TB に対する治療戦略に貢献するものと考えられる。

##### ②Xpert MTB/Rif システムによる便検体からの結核菌検出の臨床応用 (継続)

【研究担当者】國東博之（複十字病院）、佐々木結花（複十字病院）、青野昭男、近松絹代、山田博之、高木明子、御手洗聡

【目的】肺結核の診断において喀痰の抗酸菌検査は重要であるが、良質な検体を得ることは必ずしも容易でなく、特に幼小児や超高齢者では困難な場合が多い。我々の行った先行研究の結果、Xpert MTB/RIF は便検体でも実施可能であり、活動性肺結核での検査感度は全体で 85.7%、特異度は 100% であった。本研究では、Xpert MTB/RIF を用いた便検体による活動性肺結核の診断精度について検討する。

【方法】複十字病院に受診した 20 歳以上の肺結核疑い患者 50 名を対象として研究を実施する。同意の得られた患者から便検体を 3 検体（1 日 1 検体、3 日間）採取する。検体は、前処理した後、Xpert MTB/RIF による検出を実施する。得られたデータを基に、Xpert MTB/RIF を用いた便検体による肺結核の診断精度を検討する。

【成果】複十字病院の倫理委員会の承認後、現時点で 12 名の患者から 24 検体収集し、喀痰検体では塗抹陽性 11 検体、培養陽性 6 検体、TRCReady 6 検体陽性が得られている。一方 Xpert MTB/RIF では 10 検体で陽性であり、塗抹±の 3 検体で Xpert MTB/RIF が陰性であった。Xpert MTB/RIF のみ陽性となった検体も 1 検体認められた。喀痰塗抹陽性となる（結核患者）検体では Xpert MTB/RIF は全て陽性であった。

【結核対策への貢献】容易に喀痰等が採取できない結核疑い患者において、便検体を使用することで結核の診断効率が改善される可能性がある。また、健診等への応用の可能性も期待される。

#### ③結核菌における MPT64 蛋白の産生量と病原性との関連評価（継続）

【研究担当者】近松絹代、青野昭男、高木明子、山田博之、御手洗聡

【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い。平成 28 年度は結核菌株ごとの MPT64 抗原の産生量が異なること、および集団感染株での MPT64 抗原の産生パターンの特異性を示した。引き続き病原性との関連を検討する。

【方法】MPT64 の産生量およびパターンが異なる結核菌株を THP-1 誘導マクロファージに感染させ、感染力および増殖力の差異を評価する。

【成果】マクロファージ内の H37Rv 及び集団感染株の RGR は MOI 10 : 0.598/0.689、MOI 1 : 0.695/0.792 であった。7H9 培地による細胞外での H37Rv 及び集団感染株の RGR は 0.635/0.608 であった。集団感染株の細胞内での増殖は H37Rv より早いことから発病との関連性が示唆された。MPT64 が細胞感染及び増殖に寄与するメカニズムの解析が必要と考えられた。

【結核対策への貢献】MPT64 産生能と結核菌の病原性が相関することが示されれば、MPT64 の産生能を以て病原性の強弱を判定する一助となり得る。また、MPT64 を検体中から高感度に検出できれば、結核の迅速診断に寄与しうる。

#### ④ *Mycobacterium abscessus* における *erm* 遺伝子発現解析（新規）

【研究担当者】青野昭男、森本耕三（複十字病院）、星野仁彦（ハンセン研）、高木明子、近松絹代、山田博之、御手洗聡

【目的】平成 28 年度の課題として *M. abscessus* の Clarithromycin (CAM) に対する最小発育阻止濃度を測定したが、一部の株において *erm* にいわゆる T28C 変異を認めない CAM 感受性株を認めている。プロモーター領域に変異を認めており、この変異が *erm* の発現に関与しているかどうか解析する。

【方法】当該株を液体培養し、対数増殖期にある菌から RNA を抽出し、mRNA のみを精製して *erm* 遺伝子の発現を基準株と比較、解析する。また、ルシフェラーゼアッセイを行い、プロモーター活性の解析を実施する。

【成果】*M. abscessus* 基準株、T28 である *M. abscessus* 臨床分離株、当該変異株を OD<sub>530</sub>=0.05 からマイコブロスにて OD<sub>530</sub>=0.2 まで培養し、-80℃に保存した。TRIzol MAX Bacterial RNA kit を用いてそれぞれの培養液 1ml から RNA を抽出し、DNase 処理して RNA を精製した。mRNA から *erm*(41)の RT-リアルタイム PCR 定量系を作成した。発現評価基準を選定中である。

【結核対策への貢献】現在一般に知られている *erm* 遺伝子変異以外の CAM 耐性メカニズムを探索することにより、*M. abscessus* の CAM 感受性情報の取得を容易にする。

#### ⑤抗結核薬暴露時の結核菌の応答メカニズムの探索（新規）

【研究担当者】村瀬良朗、近松絹代、青野昭男、山田博之、五十嵐ゆり子、高木明子、御手洗聡

【目的】結核菌を含む細菌は、さまざまなストレスに対して適応するメカニズムを備えている。結核菌が抗結核薬に暴露されると、ストレスに適応するために必要な RNA やタンパク質を合成して防御応答を行い、生き延びようとしていると考えられているが、その分子機構は明らかでない。薬剤に対する応答因子を明らかにすることができれば、薬剤感受性検査法や抗結核薬の開発への応用が期待できる。

【方法】培養した結核菌に対して薬剤を暴露し、薬剤に対して応答反応を起こした菌体を回収する。回収した菌体から RNA を精製し、次世代シーケンサーを用いて薬剤応答に関わる RNA を特定する。また、菌体や培養上清中の成分についても薬剤暴露に伴う変化を探索する。

【成果】INH, EB を除く 6 薬剤において、薬剤濃度の増加に伴って培地中の MPT64 濃度の上昇が阻害される傾向が認められた。この薬剤濃度依存的な MPT64 濃度増加阻害効果は、薬剤暴露時間の増加に伴って明確に観察されるようになった（24 時間、72 時間）。薬剤別では、RNA ポリメラーゼを阻害する RFP, RFB で最も顕著な培地中の MPT64 濃度増加阻害が見られた。INH と EB では薬剤高濃度域において一過性の MPT64 濃度の上昇を認めたことから、他の薬剤とは異なり、MPT64 の分泌を一過性に刺激する作用があると考えられた。

【結核対策への貢献】薬剤暴露に対して反応する分子マーカーを見出すことができれば、薬剤感受性試験や薬剤の開発に繋がると期待される。

#### ⑥患者間で VNTR 型が一致した *M. massiliense* 株の全ゲノム配列比較（新規）

【研究担当者】村瀬良朗、森本耕三（複十字病院）、青野昭男、近松絹代、山田博之、五十嵐ゆり子、高木明子、御手洗聡

【目的】*Mycobacterium massiliense* による肺疾患は、環境中の菌に暴露されることによって感染・発症すると考えられてきた。しかしながら、欧米の嚢胞性線維症患者においてヒト-ヒト感染伝播が示唆されており、感染様式は必ずしも定かでない。本研究では患者から得られた臨床分離株を対象に次世代シーケンサーを用いたゲノム解析を実施し、ゲノム情報から菌の由来を探索する。

【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 *M. massiliense* と同定された株を対象に VNTR 分析及び全ゲノム配列比較を実施し、株間の系統関係を解析する。併せて疫学情報を分析し、菌の由来を推定する。

【成果】研究対象期間中に複十字病院において同定・保存されていた *M. abscessus* 30例、*M. massiliense* 29例を研究対象にした。*M. abscessus* では30例のうち2例の VNTR 型が一致し、*M. massiliense* では29例のうち22例が3つの VNTR 型が一致するクラスターを形成した。VNTR 型が一致したこれらの24例についてゲノム配列情報を取得した。現在、これらの株についてゲノム配列比較を実施している。*M. massiliense* における高いクラスター形成率が感染伝播を反映するためであるのか、ゲノム情報に基づいて解明していく必要がある。

【結核対策への貢献】結核治療後の肺遺残病変に非結核性抗酸菌の感染が多いことが知られている。非結核性抗酸菌症の発生动態を解明することは、治療を終了した結核患者が非結核性抗酸菌症を罹患することを予防するためにも重要である。

#### ⑦プロテオミクス解析による多剤耐性結核症における肉芽腫形成機構の解析(新規)

【研究担当者】瀬戸真太郎、土方美奈子、松下育美、慶長直人

【目的】多剤耐性結核症、および肺 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症肉芽腫のプロテオミクス解析によって、感染組織で特異的に発現しているタンパク質を同定する。本研究によって、未だ明らかになっていない多剤耐性結核症および肺 MAC 症の病変形成にかかわる宿主因子の発見が期待できる。

【方法】外科手術で切除した多剤耐性結核菌症および肺 MAC 症の FFPE 組織標本からレーザーマイクロダイセクション法で肉芽腫を分画して、タンパク質を抽出した。トリプシン処理を行った後に、質量分析計によって網羅的タンパク質同定を行った。

【成果】それぞれの感染組織から 2,000 以上のタンパク質を同定することができた。結核肉芽腫乾酪壊死層では血漿タンパク質や殺菌タンパク質などが蓄積していた。結核肉芽腫細胞層では細胞増殖に関与するタンパク質が蓄積していた。MAC 症肉芽腫における乾酪壊死層および細胞層における特異的なタンパク質群は、結核におけるタンパク質群と明らかな差は見られなかった。

【結核対策への貢献】本研究結果は、結核および MAC 症肉芽腫のプロテオミクス解析によって、両感染組織で特異的に発現している分子マーカーを同定することが可能であることを示唆する。本研究成果は、多剤耐性結核症および肺 MAC 症の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の礎となる。

#### ⑧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(継続)

【研究担当者】土方美奈子、瀬戸真太郎、松下育美、慶長直人

【目的】結核菌を含む臨床検体を材料に次世代シーケンサー(NGS)による網羅的解析を実施する場合、ヒト由来核酸が多く含まれる中で結核菌遺伝子の解析を行うのは効率が悪いいため、本研究は、結核菌配列データを効率良く取得する新たな方法の開発を目指して検討を行う。

【方法】 ヒト細胞株のゲノム DNA と結核菌ゲノム DNA を 10:1 の割合で混ぜ、ヒトゲノムを結核菌ゲノムより高頻度に短く切断する制限酵素による処理後、アガロースゲル電気泳動を行って、短く切断されていない高分子 DNA を精製し、NGS 用ライブラリーを作成し、MiSeq で解析した。

【成果】制限酵素処理なしでは結核菌ゲノムのデータはヒトの 20 分の 1 の量しか得られなかったが、処理後はヒトの 4 分の 1 量に増えた。また、本法で配列が得られなくなる遺伝子領域は特になかった。処理コストは 1 検体当たり約 240 円で、これに対し結核菌ゲノム由来のリード量が 5 倍得られることによる NGS 費用削減の効果は大きい。

【結核対策への貢献】 結核菌ゲノム解析において NGS は重要な役割を果たしているが、今後はヒト細胞も混じる臨床検体から直接解析する方法の開発が必要とされている。宿主細胞が多く含まれる臨床検体から、時間のかかる分離培養を待たずに、直接、リアルタイムで菌のゲノム情報の全プロフィールを得ることができれば、薬剤耐性に関わる微小変異の迅速な検出など、診断および治療効果判定などに応用範囲が広い技術と思われる。

#### ⑨非結核性抗酸菌症に関連する気道上皮系遺伝子の探索（継続）

【研究担当者】 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）

【目的】 非結核性抗酸菌症は、結核の低まん延化とともに鑑別が重要な呼吸器感染症である。特に *M. avium complex* (MAC) による肺感染症は、原発性線毛不全症などの遺伝性疾患にも認められることより、気道の感染防御力低下との関連が推察される。次世代シーケンサー(NGS)を用いた網羅的解析法により、関連する宿主側遺伝子を探索する。

【方法】 MAC 肺感染症および対照群の肺葉切除手術検体の一部より上皮細胞を単離培養した。平成 28 年度の継代培養細胞を用いた NGS (NextSeq 500) による一次スクリーニングに引き続き、平成 29 年度は網羅 RNA 発現解析をさらに進めた。気道線毛クリアランスの低下が疑われる患者に対し、事前に非侵襲的スクリーニング検査として鼻腔の酸化窒素(NO)の測定を行うため、Sievers NO Analyzer の導入を行った。

【成果】 RNA-Seq の結果から、原発性線毛不全症の原因遺伝子とされる 34 遺伝子のうち、ダイニン外腕と内腕の欠損に関わる DNAAF4 (dynein axonemal assembly factor 4) の RNA 発現量が MAC 肺感染症群と対照群で有意に違っていた。しかし、これらの遺伝子は気道上皮細胞の分化に伴い発現するものも多く、第 2 継代細胞を用いた RNA-Seq では 34 遺伝子中 22 遺伝子が低発現のため比較検討ができなかった。気相液層培養で再分化させた気道上皮細胞を用いるとこれらの遺伝子の発現量が増加することが確認され、今後、分化状態にある細胞での検討も必要と考えられた。また、鼻腔 NO 測定で NO 低値をきたす患者が見出された。

【結核対策への貢献】 近年、非結核性抗酸菌症の発症頻度が増加しており、相対的に一般臨床医の関心が高まっている。結核菌と非結核性抗酸菌の相違点を認識し、それぞれの菌による肺感染症の病態を十分に理解することが望まれる。

#### ⑩動物実験施設における研究支援の業務活動（継続）

【業務担当者】 土井教生、中村 創

【目的・成果目標】結核の基礎研究（結核感染発病の免疫学的・病理学的機序解明、新抗結核薬・新しい化学療法、抗結核ワクチン・臨床診断ツールの評価・研究・開発）では実験動物を用いる in vivo 実験が不可欠である。バイオハザード P3 感染動物実験設備を擁する本施設では、質の高い研究業務が遂行できるよう十分な安全性を確保し研究環境を整えて動物実験を支援する。

【方法】

- (1) 実験動物施設内の研究設備の保守点検、セキュリティー・防災・危機管理等の点検と整備。
- (2) バイオハザードおよびクリーン動物飼育施設での質の高い技術サービス。
- (3) 施設内総合点検を1年に1回、定期的を実施。

【結核対策への貢献】本施設内のバイオハザード P3 感染動物実験施設は国内では数少ない貴重な実験設備である。結核の基礎研究分野における動物実験は長期間を要する場合が多く、長期動物実験を円滑に進めるには日常の研究支援業務が不可欠である。

(2) 結核の疫学像と管理方策に関する研究

①結核患者の生活の質（QOL）に関する研究（新規）

【研究担当者】泉 清彦、島村珠江、河津里沙、内村和広、大角晃弘

【目的】国際的に用いられている QOL 調査票を用いて、(1) 日本生まれの肺結核患者（多剤耐性肺結核患者を含む）の治療時期ごとの QOL を算出し、(2) QOL に影響を与え得る結核患者の社会的・臨牀的要因を明らかにし、(3) 結核患者の QOL 値が公表されている国民基準値と比較してどの低下するのかを明らかにすることである。

【方法】(1) 20 歳以上の日本人を対象とし、複十字病院において治療が開始された肺結核患者のうち、入院による初期強化期間・外来による維持期間・治療終了時の患者、及び多剤耐性肺結核患者を対象として、面談または郵送により EQ-5D/SF-12 調査票を用いて QOL を算出する。(2) 調査票及び既存情報により患者の社会経済情報、臨牀情報を収集し、多変量解析を行うことで QOL 値に対する関連要因を特定する。(3) QOL の国民基準値を用いて、年齢階層ごとに結核患者の QOL 値との比較を行う。

【成果】本年度は、研究計画を立案し、複十字病院及び結核研究所において研究倫理委員会の承認を得た。研究対象者を 50 名として、具体的な調査を複十字病院側の研究協力者と協議を開始した。複十字病院との調整作業に時間を要している為に、調査開始が遅延している。次年度は、早期の調査開始を目指して、関係者との調整を進めていく。

【結核対策への貢献】我が国の肺結核患者及び多剤耐性肺結核患者の定量的 QOL を算出する初の試みであり、医療経済評価及びその先の患者中心の医療政策を検討する上での基本的エビデンスを提供するものである。

②フィリピン・マニラ首都圏の社会経済困難層の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（継続・次年度終了予定）

【研究担当者】大角晃弘、河津里沙、Auwie Querri（RIT/JATA Philippines, Inc.）、吉松昌司（独立行政法人南京都病院）、下内 昭（大阪市保健所）、石川信克

【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。

【方法】 2012年に保健所とNGOとにより結核疑い患者と判定された患者が結核と診断される経緯について、「結核疑い患者台帳」及び関係者による自由討論により収集された情報を記載する。

【成果】 マニラ首都圏の貧困地区では、保健ボランティアが、結核疑い患者発見・患者ケアにおいて重要な役割を果たしているが、ボランティア活動継続のためのメカニズムが必要と考えられた。本年度は、昨年度報告した結果内容の論文化を進めた。

【結核対策への貢献】 フィリピン・マニラ首都圏に代表される開発途上国内都市部貧困層に対する結核対策サービスの向上に資することが期待される。

#### ③治療困難な薬剤耐性結核患者の支援に関わる課題の明確化(新規)

【研究担当者】 島村珠枝、浦川美奈子、永田容子

【目的】 治療が困難である薬剤耐性結核患者の治療や病気に対する経験を明らかにすることで、薬剤耐性結核患者の看護への示唆を得、また、患者の療養生活の向上に資する支援の確立を目指す。

【方法】 医学中央雑誌およびPubMedの検索から、薬剤耐性結核患者の看護についての事例を抽出した。

【成果】 隔離病棟の患者が孤立感や疎外感、拘束感を持ちやすいことや、伝染病を伝染されたという被害者意識、逆に感染源になってしまうことへの自責の念、加えて結核に対する社会的偏見等から精神的・社会的痛手をうけていること等、感受性結核患者の入院生活については報告が見受けられた。一方、薬剤耐性結核患者の入院生活に焦点を当てた研究は少なく、島村(2010)の文献以外には事例報告がいくつか散見されるのみであった。結核患者の看護についての文献はケア提供者側の視点で書かれたものが多かった。患者の視点から書かれた文献を検討するため、今後、保健師・看護師の結核展望に掲載されている具体的な事例の抽出および検討を行っていく。

【結核対策への貢献】 本研究で得られた知見を用いて、薬剤耐性結核患者への支援が強化されることが期待される。

#### ④胸部エックス線写真のデジタル化における画質改善について継続、今年度終了)

【研究担当者】 星野 豊

【目的】 胸部エックス線写真がデジタル撮影に置き換わっているが、デジタル撮影における最適な撮影条件や画像処理条件は明確になっていない。最適な撮影条件や画像処理条件を明らかにすることにより、全国の医療機関や検診機関で行われている胸部エックス線写真の診断精度の向上を図ることを目的とする。

【方法】 結核予防会が行っている胸部画像精度管理研究会により集約された撮影条件調査データと画質評価結果を用い、画質評価の結果と撮影条件や画像処理条件の関連性を分析する。

【成果】 全国支部から提出されたデジタル画像240枚を「モニタを用いた新しい画像評価基準」により評価し、その結果を集計した。評価成績は、A22%、B41%、C上37%、C中0.4%であった。管電圧は120kVが47%で、グリッドはr12・N60が最多であった。画像処理では、WWが12bit(4096)

の画像の方が、11bit(2048)よりも胸部画像に適していることが分かった。画像毎の入射皮膚表面線量は0.05mGyから0.35mGyの範囲となり、平均値0.155mGy、中央値0.144mGy、標準偏差0.062であった。DRLs2015では0.3mGyが提案されているが、これを超えた画像は7枚でC上評価が多かった。胸部デジタル撮影では、管電圧120kVでr12のグリッドを用い、12bitの高諧調で保存することが必要であることが分かった。これらのデータは平成30年4月に報告書として全国の支部に送付された。

【結核対策への貢献】この研究により、結核の定期健康診断、接触者健診、管理検診で用いられるデジタル撮影の画質向上を図ることができ、胸部エックス線写真の診断精度の向上が期待される。研究成果は、当所が主催する研修コースや、結核予防技術者地区別講習会での講義に活かしていく。

### (3) 海外の結核事情と医療協力に関する研究

#### ①疫学調査技術支援プロジェクト（継続）

【研究担当者】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、星野 豊、御手洗聡

【目的】結核高まん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】

(a)以下の(b-1)に関連して、有病率調査における主要結核指標についての討議を、TaskForceの代表者で行った。固形培地による培養検査に比して簡便なPCR法であるXpertの陽性率が高いこともあり、来年度に実施予定のWHO会議で、方法論上の課題として討議される予定である。

#### (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

パイロット調査及びそれに基づくプロトコールの最終化が行われた。最終化において、培養の意義が討議されたが、a)結核対策上、PCR陽性結核有病率に意義がある、b)これまで培養とXpertを併用した調査では、Xpert陽性率は固形培地陽性率よりも高いことから、プロトコールの原案通りの主要指標はXpert陽性結核とし、培養検査は培養に基づく調査との比較性のために50%の結核疑い者に対して行うことに決定した。技術上の問題としてX線画像の改善の必要性が認められたため、来年度本調査開始前にレントゲン撮影及び画像処理についての技術支援を行うことを現地調査チームと討議した。

##### b-2) ミャンマー国第2回有病率調査



プロトコルの最終化、パイロット調査実施及びその評価、レントゲン読影に関する技術支援を行った。2017年10月23日に第4回調査が開始された。最初の3週間で12調査点（クラスター）で調査が実施された。総対象者数6,972人中5,452人が参加し、平均78%であった。参加者中のスクリーニング陽性者は、735人で参加者の13%であった。中央X線判定の結果で追加された陽性患者を含めて746人がXpert検査を受けた。そのうち、陽性者63人（検査を受けた者の8.4%、参加者全体の1.16%）であった。調査全体の10%程度の結果であるため結論は出せないが、検査を受けた者のうちの陽性率は、前回の2検体からの結核培養陽性率（約3%）よりも高かった。Xpertの有意性を示唆しているといえるが、検査の質、Xpertの偽陽性の可能性などを考慮する必要がある。

### b-3) カンボジア国第3回薬剤耐性調査

フィールド調査は2017年5月に開始し、同年12月に終了した。2018年3月にWHO主催のワークショップにおいてXpertに基づくリファンピシン耐性頻度の暫定的な分析を行った。暫定集計では、2回目調査（新患者中1.8%）から増加していることを示唆していなかった。来年度中に、データベースの最終化を行いXpertに基づくリファンピシン耐性頻度の最終分析を行う予定である。また、今後INH、EB、SM、レボフロキサシンの耐性検査について技術支援を行い、それらの耐性頻度も測定する予定である。

【結核対策への貢献】有病率調査等の疫学調査等は、結核の問題の把握のみならず、患者発見の改善等対策課以前に資する分析結果を得ることが出来る。

## 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（継続・一部新規）

【研究担当者】平尾 晋、岡田耕輔、山田紀男

【目的】結核の罹患率の低下は世界的には年間1.5-2%であるが、新戦略であるEndTBStrategy（結核終息戦略）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、塗抹陰性培養陽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両側の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が、本年度中に最終報告が出されなかったために、情報収集を行うことができなかった。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。

#### ③胸部レントゲン写真の読影技術の移転に関する研究（新規）

【研究担当者】平尾 晋、岡田耕輔、山田紀男、田川斉之（総合健診推進センター）

【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。その読影技術の移転の成果を評価するための方法が必要であり、まずはパネルテストの再現性に関して検討する。

【方法】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ているパネルテストを、読影研修参加者にプレテストと同じ問題を行った。2つの解答用紙のスケッチを比べ、読影がどの様に変化したかを検討した。変化はそれぞれ「一致」（変化なし）、「改善」（正解に近づいている）、「過剰」（異常ととらえていなかったものを異常とするようになった）、「過小」（異常を指摘していたのを指摘しなくなった）、「異なる間違い」（過剰や過小が同時に起こっている）と分類した。

【成果】一致率は30%弱と低かったのは、今回の参加者が読影に関してまだ自信を持って行えないことから、正常か異常かの判断が揺らぎ、異なるスケッチをしてしまったことによるかと考えられる。その場合、読影研修参加者は、パネルテストの再現性の検証に向かない対象者であったことが考えられる。このことから、今後は日本人で定期的に読影を行っている医師に再現性の検証を行う事が望ましいと判断され、次年度以降に検討していくこととする。将来的にパネルテストの精度を高めることで、胸部レントゲン写真の読影能力の評価方法が向上し、読影研修の評価及び読影技術の移転に資する基礎情報となる。そして、読影研修を通じて胸部レントゲン写真の読影が行える医師及び準医師が増えることで、肺結核の診断が増えることにつながるものと期待される。

#### ④LAMPによる *Mycobacterium abscessus* 群鑑別のためのキット作成（新規）

【研究担当者】松本宏子、近松絹代、毛利勇太、道行 悟、森安 義、御手洗聡

【目的】迅速発育型の非定型抗酸菌である *Mycobacterium abscessus* 群は近年、報告が増加しており、特に結核低蔓延国では問題化してきている。*M. abscessus* 群は、*M. abscessus* 亜群 *abscessus*、*M. abscessus* 亜群 *bolletii*、*M. abscessus* 亜群 *massiliense* に区別されるが、この亜群により、マクロライド系薬剤に対する耐性の出方が違うということが報告されており、治療指針と結びつけることが出来る。

【方法】*M. abscessus* 亜群 *abscessus* および *M. abscessus* 亜群 *bolletii*、そして *M. abscessus* 亜群 *massiliense* の2群を区別する。*M. abscessus* 亜群 *abscessus* および *M. abscessus* 亜群 *bolletii* の耐性発現部位といわれている *erm41* を含んだ塩基群から、LAMPのプライマーを作成した。この

とき、*M. abscessus* 亜群 *massiliense* に、この LAMP プライマーが結合することのないことを遺伝子情報処理ソフトウェア Genetyx を用いて確認する。作成した、LAMP プライマーによって、これら 2 群が区別できるかどうかを既知の菌株を用いて LAMP 検査を実施し、確認した。

【成果】*M. abscessus* 亜群 *abscessus* および *M. abscessus* 亜群 *bolletii*、そして *M. abscessus* 亜群 *massiliense* の 2 群を区別できる LAMP プライマーが作成出来た。今後、既知の菌株を用いて検査し、結果を確認する。

【結核対策への貢献】 今後増えると予想される非定型抗酸菌の治療に寄与することが出来る。

## 2. 特別研究事業

### ①潜在性結核感染症の動向に関する研究（新規）

【目的】平成 28 年に改正された「結核に対する特定感染症予防指針」において、潜在性結核感染症 (LTBI) の確実な治療が重要とされている。高齢者への適応、免疫低下者に対する治療及び届出、接触者健診で発見されたものに対する確実な治療など多くの課題があると考えられる。本研究の目的は、潜在性結核感染症治療に関する動向とその背景となる要因等を明らかにすることである

【方法】発生動向調査の他、既存資料等によって可能な限り関連学会や医療機関等における治療状況に関する情報を収集する。

【成果】(1) 発生動向調査によると、LTBI は 7,477 人で、前年より 802 人増加した。年齢階級別では、60～69 歳の増加が 241 人と最も大きく、20～29 歳でも 150 人の増加となっている。性別は、男性 3,605 人、女性 3,872 人であるが、女性が多いのは 20 歳代から 50 歳代までで、看護職・介護職が接触者健診等で発見されるためと考えられる。発見理由は 66.5% が接触者健診である一方、他疾患のために入院または経過観察中に発見されている人は 13.9% であり、免疫低下を来す疾患や治療のために LTBI 治療を行う人の届出は十分でない可能性がある。これに関して、IGRA を供給している企業は、結核以外の関係学会のランチョンセミナー等で LTBI 治療に関する情報提供を行っている。

(2) 世界保健機関 (WHO) は 2018 年に LTBI に関するガイドラインの改訂を行った。主な改訂点は、小児への治療適応拡大、ツ反に加えて IGRA を LTBI の検査に使用すること、RFP+INH3 か月及びリファペンチン+INH 週 1 回 3 か月を治療選択に加えること、多剤耐性結核患者の家族の治療を検討することである。なお、日本結核病学会は RFP+INH による LTBI 治療の検討を行っている。

(3) QFT-plus が保険適応となり、使われ始めた。QFT-3G との比較の検討では感度が高くなっている。WHO Global TB Report 2017 ではより高い精度で発病の予測が可能なバイオマーカーの開発を求めている。

【結核対策への貢献】 潜在性結核感染症治療・届出の障害となっている要因を明らかにすることによって、対策の推進に役立てられる。

### ②新技術の結核対策・医療における活用・効果に関する研究（継続）

【目的】近年、結核の診断・治療等に関する様々な新しい技術が導入あるいは開発されつつある。本研究では、導入された新技術の結核対策・医療への活用方法や貢献を調査する。また、開発中の革

新的な技術に関する情報収集し、それら新技術の我が国における対策・医療における活用や期待される効果を検討する。

【方法】文献、学術集会等から情報を収集し、検討する。

【成果】結核の診断については、世界的に広く使用されている Xpert MTB/RIF の後継機種として、あらゆる臨床検体から 1 時間以内に全自動で結核菌の検出同定とリファンピシン耐性（遺伝子変異検出）を行う Xpert Ultra が開発され、複数の国や地域で実用化されている。Xpert Ultra は Xpert MTB/RIF に比べて塗抹陰性検体での陽性率が 17% 上昇しており、検査時間も 1 時間短縮されている。さらに Xpert OMNI と併用すれば完全なモバイルツールとして使用可能となっており、今後途上国の末端の検査室での利用が期待されている。結核菌の薬剤感受性試験に関連して、結核研究所、神戸市環境保健研究所および国立感染症研究所ゲノムセンターの共同研究による結核菌ゲノム解析ツール TGS-TB が ver 2 となり、特にピラジナミドの耐性診断精度で他の同様のツールよりも高精度であることが報告されている。臨床検体の前処理技術にも改善があり、喀痰検体を常温で 1 週間保存可能なソリューション（OMNIGene SPUTUM, Genotek, Canada）が開発されている。これまでの NALC-NaOH 処理に比べて抗酸菌の不活化が少ないことが期待されており、日本国内でも臨床検体を用いた研究を開始した。

【結核対策への貢献】新技術の導入による効果の検証及び開発中の技術に関する情報を収集・整理することによって、今後の対策を検討する際の資料とする。

### ③分子疫学的手法による病原体サーベイランスの構築に関する研究（継続）

【目的】平成 28 年に改正された「結核に対する特定感染症予防指針」において、薬剤感受性検査及び分子疫学的手法からなる病原体サーベイランスの構築に努めることが掲げられた。VNTR を用いた分子疫学調査・研究事業を開始した自治体は増加しつつあるが、多くの課題が存在すると報告されている。本研究の目的はその現状と課題を明らかにし、施策推進のための情報を提供する。

【方法】文献、既存資料・地域における検討会等から情報を収集し、分析する。

【成果】結核菌に関する病原体サーベイランスは、薬剤耐性モニタリングと分子疫学を対象とする。一般には疾病の動態を予測あるいは早期探知する手段であるから、当該疾病が常に高度耐性・高まん延状態にある状況では機能しづらい。特に相互感染が高頻度に発生する状況では、感染ルートの解明が困難であり、ある程度罹患率が低下して感染の一方向・一対一対応が見込める状況でなければ概況としての病原体の多寡しか評価できない。日本の結核は現状として低まん延に近い中まん延状態と考えられ、薬剤耐性については世界的にも耐性率の低い状況にあり、結核菌の病原体サーベイランスを実施可能な状況となっている。しかしながら、システムとしての確立には実践経験に基づく検証と一般化（標準化）が必要であると考えられ、その意味で具体性のあるサーベイランス実施上の指針が必要と考えられた。結核菌病原体サーベイランスの実践を考慮し、総論としてのガイドラインと分子疫学情報を具体的に利用する際の手引きを作成し、結核研究所 HP にアップした。また、結核に関する研修会等で資料として使用している。耐性結核菌のサーベイランスとして、多剤耐性結核の登録および同結核菌株の収集・解析（分子疫学を含む）に関するネットワークの確立に着手している。

【結核対策への貢献】「予防指針」に示された政策の推進に直接裨益する。

### 3. 結核発生動向調査事業

#### ①結核発生動向調査(結核登録者情報調査)の運用支援

【研究担当者】内村和広、泉 清彦、河津里沙、大角晃弘、山内祐子(結核疫学情報センター事業)

【目的】全国の保健所、自治体に向け、結核登録者情報システムのシステム運用支援を行ない結核年報統計の円滑な作成を行う。

【方法】結核登録者情報システムの運用を運用業者と協力し、全国に保健所、自治体への結核登録者情報調査入力への支援を行う。電話やメールによる保健所、自治体からの質問などに回答するとともに、回答集をホームページ上の公表により還元を行う。これにより保健所、自治体での年報作成時のエラーチェックおよび集計値チェックを容易にできるようにする。

【成果】2016年の結核登録者情報システムの年報集計も1月最終週より開始され、最終的に6月5日に全保健所の年報データが確定された。2016年の保健所・自治体からの結核登録者情報システム関係の質問はデータベース化し、年報確定に向け4月に結核研究所疫学情報センターのウェブ上に公開した。2017年の1年間に全国の保健所より結核登録者情報システム関係の質問は50件で、全ての質問に回答を行なった。昨年同様にデータベース化して疫学情報センターのウェブ上に公開した。

【結核対策への貢献】年報確定および集計作業は例年どおり実施された。保健所・自治体からの質問例はNESID改修による次期結核登録者情報システムの仕様検討の有益な資料となった。

#### ②結核発生動向調査(結核登録者情報調査)の統計資料作成および公表

【研究担当者】内村和広、泉 清彦、河津里沙、大角晃弘、山内祐子(結核疫学情報センター事業)

【目的】結核登録者情報システムの月報および年報について統計資料を作成し、保健所・自治体への資料還元を行う。

【方法】結核登録者情報システムの月報および年報から収集されるデータより、各月の結核月報、毎年の結核年報を作成する。年報については結核登録者情報調査年報確定後にデータ内容のチェックを行なった後、結核感染症課より公表される「結核年報概況報告」の資料作成、結核の統計の資料作成の資料作成を行う。本年は、結核予防指針の改定にあわせて、結核管理図に用いられている結核疫学指標の改定を行う。

【成果】結核登録者情報システム月報は対象月の第4金曜日に集計され、翌週に結核研究所疫学情報センターのウェブ上に公開した。年報確定後は厚生労働省より公表される「平成28年 結核登録者情報調査年報集計結果について」の資料作成の協力を行なった。また、結核登録者情報システム年報集計の追加資料として、疫学情報センターより以下の結核年報シリーズを作成した。さらに、主に海外の研究者、医療関係者向けに英語版結核の統計である「TUBERCULOSIS in JAPAN Annual Report 2017」を作成し公開した。

【結核対策への貢献】厚生労働省「平成28年 結核登録者情報調査年報集計結果について」の資料作成協力を行なった。

③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 (継続)

【研究担当者】 内村和広、泉 清彦、河津里沙、大角晃弘、山内祐子(結核疫学情報センター事業)

【目的】 わが国における結核患者サーベイランスの内容・構成の質を向上し、有用性かつ信頼性の高い結核患者サーベイランス確立を目的とする。

【方法】 平成 30 年度に予定されている NESID 改定にあわせ、結核登録者情報システムの治療成績判定を、現行のシステムでの自動判定から保健所における判定に変更を行うために、治療成績判定のためのガイドライン作成と、方法変更に伴う集計値の変動について実地検証を行う。

【成果】 平成 30 年に予定されている NESID 改修にあわせ、結核登録者情報システムの改修仕様案の作成を行なった。予算的な制限から全ての改修案の仕様採択には至らなかったが、年報確定時のエラー修正に関する修正(菌情報、X 線情報に自動整合)、病状把握に関する項目追加、治療成績判定の保健所入力と患者服薬支援画面の改修が主な改修点となった。複数の保健所での研修とともに意見聴取を行ない、治療成績判定のためのガイドライン作成を作成し NESID 上にて公開した。

【結核対策への貢献】 平成 30 年 3 月より運用予定の次期システムの円滑な移行を第一として、自治体・保健所との連携と情報共有を行なった。

4. 抗酸菌レファレンス事業

①WHO Supranational Reference Laboratory 機能 (継続)

【研究担当者】 近松絹代、青野昭男、山田博之、高木明子、御手洗聡

【目的】 フィリピン、カンボジア及びモンゴル国における結核菌薬剤感受性検査の精度保証

【方法】 パネルテスト目的で耐性既知の結核菌株を送付し、結果を評価する。また、薬剤耐性調査や有病率調査において収集された結核菌に関して、その一部を結核研究所に輸入し、感受性試験の精度評価や遺伝子タイピングを実施する。

【成果】 今回、同定精度の評価のため非結核性抗酸菌が 1 株加えられていた。また、輸送時の問題により 2 株が発育しない現象が多く、SRLN 施設で認められたため、それらの株は解析から除外した。さらに今回から SRLN で STR を対象外としていたため、STR の結果については結核研究所抗酸菌部細菌科で複数の方法を用いて感受性試験を実施した際の共通した結果を JUD とした。結果としてフィリピンおよびモンゴルの検査室については十分な薬剤感受性試験精度があると考えられた。カンボジアについては感度・特異度ともに精度が低く、方法に習熟していないことが考えられた。再訓練が必要と考えられた。

【結核対策への貢献】 WHO Western Pacific Region における Supra-national reference laboratory として、薬剤耐性サーベイランスの精度評価を通じて、アジア地域の結核対策の評価に貢献する。

②DDH 不明菌の同定、結核菌/BCG の鑑別、結核菌型別の支援と菌の保管 (継続)

【担当者】 瀧井猛将、鹿住祐子、安田直美

【目的】 一般に使用されている同定検査法では判別が困難、もしくは不可能な抗酸菌の同定を行う。また、結核菌型別検査が実施出来ない施設に対して検査を代行する。さらに保管施設が無い場合保管を行う。

【成果】DDH 不明菌の同定は 14 件、BCG 鑑別は 9 件、VNTR 型別は 91 件の依頼があり、結果を返送した。DDH 不明菌の同定支援の中で、同一施設から多くの *Mycobacterium massiliense* が同定された。環境や感染経路等について、感染経路や環境調査などについて同定依頼先との共同研究へ展開している。VNTR 型別支援を行う中で集団発生の解析に貢献する結果を返送し、さらにゲノム解析による詳細な解析について依頼先との共同研究へ展開している。結核菌遺伝子型別 VNTR 法で BCG 特異的な反復数を示す領域が存在することがわかった。

【結核対策への貢献】早期発見、治療に貢献することが期待される。また、病原体サーベイランスの構築に貢献できることが期待される。

### ③動物実験施設における研究支援の業務活動（継続）

【業務担当者】土井教生【動物実験科】、中村 創【生体防御部】

【目的・成果目標】結核の基礎研究（結核感染発病の免疫学的・病理学的機序解明、新抗結核薬・新しい化学療法、抗結核ワクチン・臨床診断ツールの評価・研究・開発）では実験動物を用いる in vivo 実験が不可欠である。バイオハザード P3 感染動物実験設備を擁する本施設では、質の高い研究業務が遂行できるよう十分な安全性を確保し研究環境を整えて動物実験を支援する。

【方法】

- (1) 実験動物施設内の研究設備の保守点検、セキュリティ・防災・危機管理等の点検と整備。
- (2) バイオハザードおよびクリーン動物飼育施設での質の高い技術サービス。
- (3) 施設内総合点検を 1 年に 1 回、定期的に行う。

【結核対策への貢献】本施設内のバイオハザード P3 感染動物実験施設は国内では数少ない貴重な実験設備である。結核の基礎研究分野における動物実験は長期間を要する場合が多く、長期動物実験を円滑に進めるには日常の研究支援業務が不可欠である。

### ④抗酸菌検査個別研修（継続）

【担当者】瀧井猛将、鹿住祐子、青野昭男、近松絹代

【目的】地方衛生研究所の抗酸菌検査の担当者に対して抗酸菌検査の基本的な知識と技術を教育する。

【方法】抗酸菌検査に関する概論の講義、及び実習室においてバイオセーフティの基本と菌の染色、培養、同定、保管の実技を行う。さらに型別検査法の講義と VNTR 法の実技を行う。

【成果】全国から申し込みのあった 14 名の参加者に対して 5 月と 7 月に 2 回に分けて研修を実施した。研修を通じて、各自自治体等での遺伝子型別担当者との交流ができ、研修後も検査結果の判定の支援等にも発展している。

【結核対策への貢献】分子疫学的手法からなる病原体サーベイランスの構築に貢献する。

## 5. 日本医療研究開発機構研究費事業（AMED）

### ①高齢者の結核対策に関する文献研究（継続）

【研究担当者】河津里沙、泉 清彦、島村珠江

【目的】高齢者の結核（特に早期発見）に関して課題を整理する。

【方法】PRISMA 声明に従い、高齢者の結核に関する文献を対象にシステマティック・レビュー及び適宜メタ解析を行う。

【成果】研究計画を立案し、システマティック・レビューに関するプロトコル登録機関である「PROSPERO International prospective register of systematic reviews」に登録した。1987年7月から2016年6月までに英文及び日本語にて発表された論文を対象に、結核と高齢者に関連するキーワードを用いて、PubMed、EMBASE、Cochrane Library、Ichushi (Japan Medical Abstracts Society)を検索した。関連する用語が、論文タイトル・キーワード・抄録に含まれる論文15,483編を抽出した。独立した2名により、論文タイトル及び抄録を確認し、本研究への採択基準を満たすと思われる276編を選定した。276編に関して、論文をインターネット及び所蔵図書館からの取り寄せ等により取得した。同2名により、取得した論文についてメタ解析可能なデータが提示されているか等の確認を行い、最終的に27論文を採択論文と確定した。

【結核対策への貢献】高齢者の早期発見に資する資料が作成される。

## ②高齢者の結核リスク要因に関する症例対照研究（新規）

【研究担当者】河津里沙、内村和広、泉 清彦、大角晃弘

【目的】大規模多目的コホート JAGES（日本老年学的評価研究）のデータを用いて、ソーシャルキャピタルが高齢者結核の発病に及ぼす影響に関してエビデンスを提供する。

【方法】(1) 複十字病院において入院中の結核患者を対象に予備調査を実施する。(2) 本調査においては予備調査の結果に基づき質問票に必要な修正を加え、協力保健所を通して結核患者に配布する。ソーシャルキャピタルに焦点をあて、JAGES（調査年度2015/2016）のデータの回答者を非結核患者群とし、上述した結核患者と比較検討する。なお(1)及び(2)における回答者は65歳以上で結核診断時に要介護認定を受けていない者とした。

【成果】平成29年度は研究計画書の策定、倫理審査委員会の承認を得て、9月より複十字病院での予備調査を開始した。回答者数は30人程度を目標とした。なお予備調査の主な目的はアンケート内容を回答者に(1) 容易に理解して頂けるか、(2) 特に経済状況などに関する質問に回答して頂けるか、を調査するためであった。現時点での回答者数は24人である。回答者の平均年齢は77.7歳(±8.9)、19人が男性であった。結核にかかる前の健康状態(飲酒、喫煙、食事状況など)、普段の外出や趣味、社交関係、経済状況などほぼ全ての質問項目において回答率は90%以上であった。最も回答率が低かった質問項目は世帯収入に関するもので、回答率は75%(18/24)であった。

【結核対策への貢献】高齢者の結核発病に影響を与えるソーシャルキャピタルに関する知見を提供することで、高齢者結核対策に資する資料が作成される。

## ③結核患者の服薬継続のリスク要因についての研究（新規）

【研究担当者】山内祐子、永田容子、森 亨

【目的】結核患者の規則的な服薬の継続に対するリスクとなる要因について、その個々の要因の有無別に治療成績を観察し、これに基づいて各患者について行っているリスクアセスメントのあり方について検討を行う。



【方法】平成 19 年に我々が開発した、国の結核登録者情報システム外付けソフトである患者指導ツール「結核看護システム」は自動設定項目を含む多数の服薬関連リスク要因（25 項目）を管理しており、随時リスクアセスメント票の出力なども可能である。「結核看護システム」を試行している 13 県 39 保健所の個々の報告データに基づき、リスク要因と治療成績の関連について分析をした。

【成果】平成 19 年～27 年に新たに登録された者 6,591 人のうち、潜在性結核感染症 584 人、判定期間内に死亡した者 1,117 人及び情報不備の者 158 人を除く 4,732 人について分析した。（「結核看護システム」のコホート観察：治療成績は、治療開始時期より 6 カ月または 9 カ月の判定期間内の、菌所見と治療継続状況から自動的に判定している。）該当するリスク要因が 1 つもない者は 1,123 人（全体の 23.7%）、何らかのリスク要因のある者は 3,609 人（76.3%）で、リスク項目の中で多く見られたのは「その他の合併症」1,627 人（34.4%）、次に「副作用」1,313 人（27.7%）であった。チェックされたリスク項目の個数の分布は、1 個が一番多く 1,399 人（29.6%）、最高が 11 個 1 人（0.02%）で、平均個数は 1.7 個であった。コホート観察を「治療失敗＋中断」となる者の割合でみると、全体では 2.8%であったが、リスク要因の個数別にみると、0 個 1.8%、1 個 2.4%、2 個 2.7%、3 個 3%、4 個 4.9%、5 個 7.3%、6 個 7.8%、7 個 11.6%、8 個 16.6%と、個数とともに治療成績は有意に悪くなる（ $p<0.000$ ）。該当者が 100 人以上チェックされているリスク項目別に「失敗＋中断」の割合をみると、薬剤耐性 430 人（4.9%）、副作用 1,313 人（5%）、再発 151 人（5.3%）、糖尿病 697 人（3.3%）、腎疾患 134 人（2.2%）、認知症・精神障害 354 人（2.2%）、その他の合併症 1,627 人（2.7%）、喫煙 235 人（3.9%）、医療機関変更 220 人（1.9%）、理解力の問題 194 人（3.1%）、一人暮らし 580 人（4.2%）、高齢者 687 人（2%）、外国人 258 人（3.2%）、生活就労不安定 210 人（10%）、生活保護 321 人（5.0%）であった。リスクありの方が、「失敗＋中断」の割合が増えていたのは、過去の中断歴、薬剤耐性、副作用、再発、糖尿病、HIV、アルコール依存、喫煙、理解力の問題、人間関係の問題、一人暮らし、外国人、生活就労不安定、無保険、生活保護、住居不安定である。逆にリスクなしの方が、「失敗＋中断」の割合が増えていたのは、腎障害、認知症・精神障害、その他の合併症、薬物依存、医療機関変更、小児、思春期、高齢者である。社会的背景のリスクに関しては、すべてにおいて、リスクありの方が、「失敗＋中断」の割合が多くみられた。リスクの個数が増えるほど、一部のリスク項目を除いてリスクありの方が、治療失敗＋中断の割合は増えており、個々のリスクに合わせた服薬支援が必要と思われる。

【結核対策への貢献】国内における結核患者支援の向上に役立てる。

#### ④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（継続）

【研究担当者】内村和広、大角晃弘、泉 清彦、河津里沙、浦川美奈子、加藤誠也

【目的】わが国における結核サーベイランスシステムの将来のあり方を検討し、今後の同システム構築のための基礎研究を行う

【方法】保健所における接触者健診の実施状況の評価のためのデータを結核サーベイランスで収集するため、全国の保健所で標準化されたデータ収集を目的とした接触者健診対象者管理票の標準化の検討を行う。その結果をふまえて、接触者健診対象者管理台帳のシステム開発を行う。

【成果】保健所での調査の結果、初発ならびに二次発生の活動性結核および潜在性結核患者については患者ビジュアルの記載でほぼ統一されていたが、接触者についてはその情報入手が限定的なケースがあること、また比較的短い期間で記載項目の見直しがあるなどで年次での様式の変更が多くみられた。また接触者のリスク評価についての項目も家族、知人の結核発病歴、本人の合併症、などが多いが喫煙歴も含む保健所があった。また、職業についてもサーベイランスでの職業区分とは一致していない場合も多くコーディング時点での検討がさらに必要であった。また、アウトプットとしての接触者健診の指標としては、感染性のある結核患者のうち少なくとも 1 人は接触者がリストされた者の割合、喀痰塗抹陽性結核患者の接触者に対し感染・発病の検査を行なった者の割合、感染が認められた接触者のうち潜在性結核感染症の治療を開始した者の割合、治療を始めた接触者で潜在性結核感染症治療を完了した者の割合が最低限としての出力とした。

【結核対策への貢献】保健所での接触者健診評価の標準化のためのベースデータとなった。またその評価のための指標や台帳ツールの設計の基礎となった。

#### ⑤結核低まん延化に向けた効率的な結核対策に関する疫学的検討（新規）

【研究担当者】大角晃弘、瀧井猛将、泉 清彦、内村和広

【目的】結核菌遺伝子型別情報に基づいて、大規模に発展するクラスタの危険因子を検討する。

【方法】2002～2013年に新宿区登録の結核菌陽性患者について、IS6110-RFLPクラスタ分析情報及び次に示す患者の二値変数を収集した、「40歳以下」・「住所不定者」・「喀痰塗抹陽性」・「空洞」・「日本生れ」・「生活保護受給者」・「受診の遅れ」・「診断の遅れ」・「発見の遅れ」・「接触者健診による発見」・「通勤・通学先が区内」・「同一菌株クラスタ内の最初と2番目の患者の登録までの期間が5カ月以内」等。菌株クラスタは、同一RFLP遺伝子型の患者が2名以上いる場合とした。菌株クラスタを大規模（5名以上）と小規模（2～4名）とに分類し、各菌株クラスタの最初と2番目に登録された患者（初期患者）の特徴から、3年以内に大規模クラスタに発展する要因を検討した。解析は、ステップワイズ法( $P \leq 0.2$ )により因子を選択し、多変量ロジスティック回帰分析により調整オッズ比を算出した。

【成果】RFLP分析を実施した分析対象者1,014名の内517名(51.0%)が菌株クラスタに属していた。菌株クラスタ数は全部で111であり、患者数は平均8.6名、最大30名であった。菌株クラスタのうち、17(15.3%)が3年以内に大規模クラスタに発展し、94(84.7%)は小規模クラスタであった。有意な予測因子は「同一菌株クラスタ内の最初と2番目の患者の登録までの期間が5カ月以内」の場合のみであり、そうでない場合に比べてオッズ比にして5.5倍( $P=0.006$ )大規模クラスタに発展していた。また、統計学的に有意ではないが、最初と2番目の患者のいずれか、または両者において「発見の遅れ」がある場合、3年以内には大規模クラスタに発展し難かった( $OR=0.32$ 、 $P=0.075$ )。

【結核対策への貢献】2番目の患者の発見が5ヶ月以内の菌株クラスタの場合には、より詳細で広範囲の疫学的調査を実施することで、新たな患者の早期発見と感染予防が可能であることが示唆された。

⑥効率的な結核疫学調査におけるソーシャルネットワーク分析 (SNA)及び地理情報システム(GIS)の有用性に関する研究 (継続)

【研究担当者】 泉 清彦、河津里沙、内村和広、大角晃弘、村瀬良朗、浦川美奈子、加藤誠也

【目的】 結核伝播状況の分析において SNA 及び GIS を用いることで、感染経路及び感染場所の特定についてより詳細な検討を行い、疫学調査における SNA 及び GIS の有用性に関するエビデンスの構築に資する

【方法】 地域における結核患者・潜在性結核感染症 (LTBI) 患者等の社会活動を分析し、感染が起こった可能性のある地域を特定する為に前向き調査研究する。感染源調査票を用いて東京都新宿区保健所及び神奈川県川崎市川崎区保健所において患者情報及び社会活動に関する情報を収集し、解析する。

【成果】 本年度は、2015 年 1 月～2016 年 12 月の間に登録された肺結核患者及び潜在性結核感染症 (LTBI) 患者全 88 名の患者情報及び日常行動に関する情報、利用可能な者については結核菌分子疫学情報を取得した。これにより、川崎区での患者情報の収集を完了した。順次、収集データのクリーニングを実施し、患者間の関連性の解析等を行う。

【結核対策への貢献】 結核感染経路及び感染場所の特定に関して、SNA 及び GIS を活用することで患者が頻繁に行き来をしていた場所との関係性を分析する。これによりソーシャルネットワーク分析及び地理情報システムの結核疫学調査における有用性が示される。

⑦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および治療実態把握のための研究 (新規)

【担当者】 泉 清彦、森本耕三 (複十字病院)、内村和広、御手洗聡

【目的】 非結核性抗酸菌 (NTM) 症について、レセプト情報・特定健診等情報データベースの情報をを用いて、その罹患率・有病率をはじめとして、患者属性、合併症、処方状況、地理的分布及び治療状況等、本邦での実態を明らかにする。

【方法】 ナショナルデータベースにおいて収集された NTM 症に関連するレセプト情報のうち、匿名化・連結不可能化された患者情報や医療機関情報等を用い、2010 年～2014 年の全国罹患率及び有病率を算出する。また、年齢階層、性別、地域等の変数を用いて、罹患率・有病率を検討する。治療薬に関する情報から、処方内容及び治療期間を検討する。

【成果】 対象期間に NTM 症と診断された者のレセプト情報約 1 億件を抽出した。抽出データから約 37 万人分の解析用データセットを作成し解析した。症例定義を、5 回以上肺 NTM 症に関連するレセプトが出されたものとして分析を実施した。これにより、新規に発生した肺 NTM 症患者は 2011 年に 31,951 人 (人口 10 万人対 25.0) 2012 年に 32,265 人 (人口 10 万人対 25.3)、そして 2013 年に 31,008 人 (人口 10 万人対 24.4) と概ね一定数で推移していた。一方で、肺 NTM 症の有病者数は 2010 年の 95,182 人 (人口 10 万人対 74.3) から、2013 年には 148,029 人 (人口 10 万人対 116.3) と年間 12～22%で上昇していた。新規患者の年齢は平均 71.2 (SD:±12.3)であり、女性が 66.1%を占めていた。男女別年齢階層別に見た罹患率のピークは、女性は 75-79 歳で人口 10 万対 100.1、男性は 85 歳以上で人口 10 万人対 99.9 であった。また、女性は男性に比べて年齢調整後でも約 1.6 倍感染発病リスクが高いことが示された。地域別罹患率は、概ね西高東低を示したが、沖縄県が低い

値であった。治療割合は男女共に 3 割程度で、高齢者において低下していた。治療及び健診を含めた経過観察期間の中央値は全体で 46 ヶ月、女性の 45-64 歳の群において最も長く 70 カ月と推定された。

【結核対策への貢献】 これまで明らかにされてこなかった全国規模の NTM 症の罹患率及び有病率を算出し、同症に関する基本的な疫学情報を提供することが出来た。また、成果を下記の学会にて発表し、情報共有・還元を行った。

#### ⑧結核発病デインジャーグループにおける結核対策に関する研究（新規）

【研究担当者】 河津里沙、内村和広、泉 清彦、大角晃弘

【目的】 「デインジャー・グループ」という概念に関し、疫学的な視点からエビデンスを提供する。

【方法】 保健所の患者登録票及び接触者健診台帳を用いて「二次感染のリスク」が職業ごとに異なるかを検証する。

【成果】 平成 29 年度は研究計画書の策定、倫理審査委員会の承認を得て、大阪市保健所にて調査を開始した。2014 年に大阪市保健所に新登録された 20～65 歳の喀痰塗抹肺結核患者を抽出し、基本的な属性、職場における接触者健診対象者数、IGRA 陽性者数、発病者数等を収集した。解析対象となった初発患者数は 107 人で、うち 80.4% (86 / 107) が男性、92.5% (99 / 107) が日本生まれであった。57.9% (62 / 107) が常用勤労者、11.2% (12 / 107) が接客業者、8.4% (9 / 107) が医療従事者であった。接触者健診対象者数は、351 人であった。107 人の患者のうち、接触者健診が実施された者は 53 人おり、職業別の接触者健診実施率(接触者健診が実施された患者数/全患者数\*100)は常用勤労者で 56.5% (35/62)、接客業者で 75.0% (9/12)、医療従事者で 55.6% (5/9) であった。二次感染者は 64 人おり、主な職業別の二次感染率は常用勤労者で 21.5% (57/265)、接客業で 11.1% (6/54)、医療従事者で 26.3% (5/19) であった。一方、初発患者一人当たりの二次感染者数はそれぞれ 0.9、0.5、0.6 であった。

【結核対策への貢献】 デインジャーグループに関する疫学的な知見を構築することで、デインジャーグループという概念の妥当性、有用性を検討する際に重要な基礎資料を作成する。

#### ⑨外国人結核患者の推計及び効果的な対策に関する研究（その 1）（継続）

【研究担当者】 河津里沙、泉 清彦、内村和広、大角晃弘、加藤誠也

【目的】 我が国の外国生まれ結核患者の罹患率を推計し、効果的な対策の評価を行う。今年度は LTBI スクリーニングの費用対効果を検討する。

【方法】 各国における移民に対する LTBI の実施状況に関し、情報を収集し整理した。これらの文献、結核サーベイランスのデータ、及び新宿区の日本語学校健診の結果からパラメータを設定し、日本語学校生徒を対象としたスクリーニングの費用対効果分析を実施する。

【成果】 豪州、米国は入国前、英国やノルウェーは入国時に移民に対し LTBI スクリーニングを実施していた。いずれも対象とする条件や検査法は異なり、その効果に関しては評価中であった。文献調査から移民における国別の IGRA 陽性率が示されており、日本への入国者数が多い中国の陽性率は 48.5%、フィリピン 36.5%、ベトナム 55.3%、ネパール（及びブータン）38.8%であった。現在、

健診なし、入学時胸部エックス線検査による健診、入学時 IGRA による LTBI スクリーニングを比較し、LTBI スクリーニングの費用対効果を求めるモデルを構築中である。

【結核対策への貢献】外国人の結核対策について総合的な評価を行い、政策形成に寄与する資料を作成する。

⑩外国人結核患者の推計及び効果的な対策に関する研究（その 2）（新規）

【研究担当者】河津里沙、泉 清彦、内村和広、大角晃弘、加藤誠也

【目的】入国から診断までが 5 年以上の在留外国人（non-recent immigrants）における結核の課題を整理するとともに、入国後健診の有用性を検討する。

【方法】サーベイランスより在留期間が 5 年以上（non-recent immigrants）と 5 年未満（recent immigrants）の外国生まれ患者の属性、健診発見の割合等の比較検討を行った。

【成果】Recent immigrants と比較して non-recent immigrants における高齢者の割合が高く、また 25-65 歳での健診発見の割合が有意に小さかった（17.1 % vs 29.9%）。また non-recent immigrants における social risk factor（ホームレス歴、生保受給）の割合も有意に高く（1.5% vs 0.5%、7.0% vs 0.8）、non-recent と recent immigrants の標準化死亡率比は 2.3 であった

【結核対策への貢献】外国人の結核対策について総合的な評価を行い、政策形成に寄与する資料を作成する。

⑪日本語学校入学者を対象とした結核健診の費用対効果分析(新規)

【研究担当者】内村和広、河津里沙、泉 清彦、大角晃弘

【目的】20 歳代を中心とした若年層の外国人結核の割合が増加するなかで、患者の大きな部分を占める日本語学校留学生を対象とした結核健診の有効性について、費用対効果分析により検証する。

【方法】日本語学校留学生を対象とした結核健診を行なった保健所の協力のもと、健診対象者・受診者・健診結果・精検結果情報・患者の国籍・入国時期データを収集する。また、健診費用とともに収集し、感染性患者の予防、二次感染患者の予防などについての費用対効果分析を行う。

【成果】日本語学校健診で発見された 36 名の活動性結核患者の 52%である 18 名は健診で発見されなかった場合に有症状塗抹陽性として発見される可能性があり、したがって健診により 12 名の塗抹陽性患者が予防されたと推定された。健診に関する費用は受診者 1 人当たり 535 円と推定された。費用対効果分析の結果、活動性結核患者 1 人の発見には 171,949 円、塗抹陽性患者 1 人の予防には 515,954 円が必要であると推定された。

【結核対策への貢献】日本語学校生徒への結核健診は高い発見率であった。また、日本語学校健診の外国人結核発見の費用対効果分析の値を提示し、今後の健診実施の検討資料となると思われる。また、一部の国では発見率が 1%を超えるところがあり、健診は国内の外国出生患者の抑止に有効と考えられた。

## ⑫接触者健診等における感染範囲の推定に関する基礎的検討（新規）

【研究担当者】 御手洗聡、青野昭男、村瀬良朗、近松絹代、山田博之、高木明子、佐々木結花（複十字病院）、奥村昌夫（複十字病院）

【目的】 接触者健診に正当性を与える細菌学的証拠を確立することは健診そのものの効率化・高精度化に必要である。今回の研究では、喀痰塗抹陽性・陰性、胃液などの他検体陽性患者を対象に、周囲への排菌を定量的に評価することを目的とする。

【方法】 簡易測定ブースを作製し、カスケードインパクト等を使用して患者周辺への排菌量を定量的に評価する。エアースAMPLINGに堪えうる抗酸菌分離用培地を作製して、サンプリング（菌量測定）に使用する。被験患者として、結核菌喀痰塗抹陽性患者を主対象とするが、胃液等喀痰以外の検体で結核菌陽性となった患者、塗抹陰性・核酸増幅法のみ陽性といった患者も可能な限り研究対象とする。

【成果】 *M. tuberculosis* は全ての培地で発育を認めなかった。*M. avium/intracellulare* は全ての培地でほぼ発育を認めなかった。*M. scrofulaceum* はマラカイトグリーン 25mg/L 含有培地でのみ発育を認めた。*M. abscessus* のみ全ての培地でコントロールと同様の良好な発育を認めた。初回の培地で amphotericin B の原末を用いたところ、溶解後に他の成分と混合した際に顆粒状に析出したため、次の実験では注射用のフリーズドライ製剤を使用した。これにより顆粒状の析出はほぼ認めなくなったが、再検討での発育も初回とほぼ同じであった。

【結核対策への貢献】 結核接触者健診は現在の結核感染対策における主要な方法であるが、単純に「結核菌塗抹検査陽性」のみを指標として健診の必要性を判断している。この研究により、健診範囲をより効率的に評価することが可能になると期待される。

## ⑬結核菌の迅速な検出及び病原性評価法の研究（継続）

【研究担当者】 高木明子、近松絹代、青野昭男、村瀬良朗、山田博之、御手洗聡

【目的】 現行の検査法では、臨床検体から直接、迅速に結核菌の生死判定を行うことができず、治療開始後の排菌（塗抹）陽性患者検体の感染性、病原性を判断するには、培養検査の結果を 6～8 週間待つ必要がある。培養結果を迅速に評価することは、感染制御及び患者管理（診断及び治療）上極めて有用である。また世界的にも結核の診断法を、従来の塗抹・培養法からより迅速で安全な遺伝子検査法への移行を推奨しており、遺伝子検査法による生死鑑別システムの開発が望まれている。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】 Ethidium Monoazide (EMA) を用いた培養結核菌の生死菌判定システム (EMA-qPCR) を確立したが、臨床検体には設定条件が適切でなく EMA の効果がより大きく現れ、生菌も死菌と判定してしまうことが判明した。その為、臨床検体に合った EMA の作用条件を検討し、条件設定を行った。また近年、プラチナ製剤 (Pt) も EMA と同様の作用を示す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、およびその反応条件の検討を行っている。昨年度行った臨床検体を用いた、これらの予備試験の結果を基に、今年度は複十字病院の活

動性結核患者より喀痰 100 検体を採取し、EMA/Pt-qPCR システムの精度を評価し、システムの開発の完成を目指す。

【成果】平成 29 年 10 月より活動性結核入院患者検体を用いて、EMA/Pt-qPCR 法システムの精度評価を開始した。現在までに 15 名（予定の 75%）の患者を登録、入院時から 2 カ月間に渡り最大 9 検体を採取し、治療開始後の経過を観察している。治療開始前の喀痰中の結核菌の生菌率は約 10-20%（塗抹、培養法）で治療開始後 1 週間で数%まで減少することが示され、システムにて生菌率が減少、陰性化している経過が追えており、システムの有用性が期待できると考えられた。

【結核対策への貢献】臨床検体中の結核菌の生死判定を迅速に定量することができれば、培養検査の結果を短期間に推定することが可能となり、入院期間の短縮、医療費削減に繋がると考えられる。

#### ⑭結核菌薬剤耐性の実態調査（継続）

【研究担当者】御手洗聡、山内祐子、近松絹代、山田博之、青野昭男、高木明子

【目的】耐性結核全国調査を実施し、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（48 施設）から収集した 8,320 件の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）について、同時期の結核患者登録者情報との対応から解析する。また 98 株の多剤耐性結核菌については、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。研究対象期間は 2012～2013 年（2 年間）とし、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。

【成果】最終的にデータ総数は 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。266（78.0%、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 の提供を受けたが、最終的にマッチングに利用可能であったデータセットは 104 保健所からの 4,322 件であり、データ利用率としては 49.8%（4,322/8,681）に留まった。臨床データマッチングが可能であった 4,322 件についてさらに解析を行った。マッチングは完全ではなく、一部しか参照できなかったケースが多かった。これらのデータを削除した結果、解析患者数は 2,560 まで減少した。患者は男性 1,731 名（67.6%）、女性 829 名（32.4%）であり、平均年齢は 65.3±19.8 歳であった。初回治療患者は 2,440 名、再治療患者は 120 名であった。全体として主要 4 剤の耐性率は増加傾向であり、MDR-TB に占める XDR-TB の比率は 23.2%であった。

【結核対策への貢献】全国的な薬剤耐性サーベイランスを実施することで、日本国内における多剤・超多剤耐性結核菌の感染状況や耐性率の推移を知ることができ、結核対策上有用である。

#### ⑮低酸素環境下で培養した結核菌の抗酸性と超微形態学的変化に関する検討（継続）

【研究担当者】山田博之、近松絹代、青野昭男、伊麗娜、高木明子、御手洗聡

【目的】低酸素濃度の環境下で結核菌標準株を培養し休眠状態の誘導を試み、抗酸性の低下、形態の変化を光学顕微鏡、電子顕微鏡を用いて検討する。

【方法】結核菌標準株 H37Rv を液体培地で、酸素濃度を調節可能な培養装置を用いて培養し、経時的に抗酸性の低下、形態変化を電子顕微鏡を用いて観察し、休眠状態を誘導できるかどうか検討す

る。また、抗酸性の低下、形態変化を示した菌が生存して休眠していることを証明する手段の探索と、酸素濃度を復帰した際に抗酸性と形態変化の回復がみられるかどうかを検討する。

前年度、ガス透過性の細胞培養バッグを用いて、酸素に暴露することなく、同一菌集団（懸濁液）の一部を分取して経時的に観察できる手法を開発した。この手法を用いて、低酸素環境で長期間培養し、その後、通常大気環境に戻した菌集団が示す超微形態学的、分子遺伝学的特徴を調べ、低酸素環境における結核菌の代謝、細胞分裂速度の変化、細胞質内リボソーム数の変化を解析する。

**【成果】** 結核菌 H37Rv（初期菌濃度  $1.0 \times 10^8$  CFU/ml）は通常大気培養、低酸素環境それぞれ 3 bag で 390 日にわたり培養を継続した。MSG は初期菌濃度  $1.0 \times 10^6$  CFU/ml で、それぞれ 1 bag で 150 日まで経過観察した。途中培養開始後 80 日以降、培養条件を交換して継続培養した。また、急速凍結・凍結置換法で調製したサンプルの透過電子顕微鏡観察で、リボソーム密度が結核菌、MSG でそれぞれ 390 / 0.1 fl cytoplasm、630 / 0.1 fl cytoplasm であった。これらの値は通常大気培養の菌と比較して結核菌で約 45%、MSG で約 20% の減少であった。また、HPF と RSF の発現解析では低酸素環境で培養した結核菌で、いずれも高発現の傾向がみられ、最も発現が高いものでは通常大気培養と比較して HPF で 3 倍以上、RSF で 5 倍以上の発現を示すものが見られ、このサンプルでは、生菌数が大きく減少していた。抗酸性に関して、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。

**【結核対策への貢献】** 潜在性結核と関連した結核菌の休眠状態を人工的な環境下で直接的、細菌学的な観察に基いて検討する研究は重要である。

#### ⑩抗酸菌のコード形成と単個菌の形態的特徴の関連の検討（継続）

**【研究担当者】** 山田博之、近松絹代、青野昭男、伊 麗娜、高木明子、御手洗聡、村田和義（生理学研究所）、香山容子（テラベース株式会社）

**【目的】** 抗酸菌が固形培地上に生育したコロニーではコード形成と呼ばれる特徴的な菌塊構造が観察されるが、菌種によりコード内の単個菌集団の配列やコード形成の度合いが異なる。この違いが何に由来するのかを検討するために抗酸菌の単個菌の基礎的な形態的特徴と多様性を把握する。

**【方法】** 抗酸菌の ATCC 標準株を固形培地（小川培地あるいは寒天培地）で培養し、2.5% glutaraldehyde で固定後、リン酸緩衝液で洗浄し、1% 四酸化オスミウムで後固定する。エタノール上昇系列で脱水後、t-butylalcohol で置換し凍結乾燥する。金蒸着して SEM で観察する。

また、最も生きた状態に近い菌体の基礎形態情報を得るため、上記の ATCC 標準菌株を液体培地で培養し、2.5% glutaraldehyde で固定し、リン酸緩衝液で洗浄後、急速凍結して氷包埋したサンプルをクライオ電子顕微鏡で観察し、単個菌の基本的な形態パラメーターを計測する。

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

平成 28 年度は、生理学研究所でのクライオ電子顕微鏡観察が出来なかったため、1 年追加継続させて頂きたい。

**【成果】** 今年度までに抗酸菌 20 種の whole mount 氷包埋サンプルのクライオ電子顕微鏡観察を行った。これらの抗酸菌の平均菌体直径、菌体長、circularity、aspect ratio の平均  $\pm$  SD（結核菌）は



それぞれ  $0.61 \pm 0.10$  (0.54)  $\mu\text{m}$ 、 $2.25 \pm 0.67$  (2.65)  $\mu\text{m}$ 、 $0.63 \pm 0.14$  (0.53)、 $3.59 \pm 1.29$  (4.38)であった。菌体直径は種を超えて近似していた (range; 0.34 - 0.93  $\mu\text{m}$ )。一方、菌体長は最も短い菌体では 0.77  $\mu\text{m}$  (*M. avium*)であったのに対し、最も長い菌体は 8.58  $\mu\text{m}$  (*M. fortuitum*, ATCC 6841)であった。また同一種内における菌体長の最長/最短の比 (L / S ratio)は 1.2 (*M. chelonae*)から 9.0 (*M. avium*)まで種によって大きく異なっていた。菌体直径が抗酸菌属内で種を超えて近似していることから、菌体直径を制御する属内で共有される機序が存在することが示唆された。

【結核対策への貢献】 結核対策の研究テーマとして重要である抗酸菌の病原性解明の手がかりとなる可能性があり、昨今、形態学的な研究が減少していることに鑑みても貴重なデータを提供すると考えられる。

#### ⑰非結核性抗酸菌超薄連続切片の透過電子顕微鏡観察によるストラクトーム解析 (継続)

【研究担当者】 山田博之、近松絹代、青野昭男、伊 麗娜、高木明子、御手洗聡

【目的】 結核菌標準株の電子顕微鏡レベルの定量的、三次元的全細胞構造情報 (ストラクトーム) 解析 (三次元構造解析) を行い、基礎形態情報と菌体内のリボソーム密度が細胞質 0.1 fl ( $\mu\text{m}^3$ ) 当り 700であることを論文化し報告した。次段階として、迅速発育抗酸菌で結核菌の代用としてしばしば用いられる *M. smegmatis* の 2 菌体についてストラクトーム解析を行い、菌体サイズ、リボソーム数ともに結核菌を上回り、リボソーム密度は約 840/0.1 fl cytoplasm で、結核菌の約 1.4 倍であった。リボソーム密度と増殖速度の関連を支持するデータと考えられる。今後は、*M. smegmatis* の観察菌体数を増やすとともに、MAC 菌をにおける菌体内リボソーム密度を実測し、結核菌標準株と比較する。

【方法】 液体培地で培養した迅速発育菌抗酸菌を急速凍結置換固定法で処理し、エポキシ樹脂包埋超薄切片で連続切片を作製し観察する。菌体のサイズ計測並びにリボソーム等の菌体構成成分の定量を行いストラクトーム解析を行う。観察菌体数を増やして、データの信頼性を増す。

【成果】 昨年までのデータに 4 菌体を加え合計 6 菌体についてストラクトーム解析を行い、菌体体積とリボソーム数を測定した。平均菌体体積(細胞質)は  $1.03 \pm 0.42$  fl、平均総リボソーム数は  $8,750 \pm 2,910$  / cell、平均リボソーム密度は  $874.6 \pm 121.9$  / 0.1 fl cytoplasm であった。平均菌体体積(細胞質)および総リボソーム数は結核菌と比較して有意に高値を示した(それぞれ  $p < 0.002$ 、 $p < 0.001$ )。一方、リボソーム密度は結核菌の約 1.5 倍であったが、有意差は得られなかった。*M. smegmatis* はバイオセーフティーレベルが 1 であるため、しばしば結核菌の代用として用いられるが、今回のストラクトーム解析データは両者が遺伝子レベルだけでなく、表現型も大きく異なり、単純に結核菌の代替えとして用いるべきかどうか考慮する必要があることが示唆された。

【結核対策への貢献】 電子顕微鏡観察は高い分解能から得られる微細形態学に基づく可視化により、高精度の定性分析を可能にするが、連続切片観察とそこから得られるストラクトーム解析は、定性的なデータに加えて詳細な定量的なデータを提供する。

⑱アジア結核菌ゲノムデータベースの構築（継続）

【研究担当者】 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）

【目的】 次世代シーケンズ(NGS)技術の進歩と共に、多くの菌株のゲノム情報を短期間に取得することが出来るようになった。NGSにより得られたビッグデータを集積し、系統解析や薬剤耐性遺伝子解析、感受性試験などのレファレンス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分子疫学的解析や新たな検査法の開発、創薬ターゲットの創世、感染伝播の要因などの研究に活用できるデータベース構築を目指す。

【方法】 日本を始め台湾、韓国、ベトナム、モンゴル等のアジア諸国の結核研究施設から提供された菌株、もしくは DNA を本研究所の次世代シーケンサーでゲノム情報を取得する。また、中国からはゲノム情報として FASTQ ファイルの提供を受ける。同時に菌に付随した薬剤感受性情報などの情報の提供を受ける。取得したゲノム情報は国立感染症研究所の GenEpid-J で解析する。解析結果と菌の付随情報を合わせて結核研所に設置したメタデータ統合データベースに収載し、参加各国者への情報提供を行うと共に、新たな薬剤耐性マーカーや感染伝播に関係している遺伝子の検索を行う。

【成果】2018年3月末までに約3,000株のアジアの結核菌の全ゲノムデータとメタデータを収載した。収載された菌株は、参加各国での流行調査株、集められた薬剤耐性菌が中心である。データベースの利用の一例として2007年の療研株についてゲノム解析を進めた結果、年齢階級、性別、国籍等の間に統計的に相関性が見られる亜系統が存在し、その亜系統の菌株内に共通した大規模な遺伝子欠損を見出した。ゲノム解析による耐性菌予測と薬剤感受性情報との比較の研究では今まで報告のない薬剤耐性遺伝子の変異を見出した。

【結核対策への貢献】 外国出生結核患者が増加傾向にあり、その大半の国籍はアジア諸国である。当該諸国の結核罹患率は高く、かつ多剤耐性率が高いことから、今後国内における多剤耐性結核が増加することも予想される。本研究は結核菌の薬剤耐性の予測や診断に有用な検査法の開発、新たな創薬のターゲットの創成や感染伝播の要因の解明にも活用できることから、アジアのみならず世界の多剤耐性結核対策への大きな貢献が期待される。

⑲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）（継続）

【研究担当者】 慶長直人、 松下育美、 土方美奈子

【目的】 次世代シーケンサー(NGS)による RNA 網羅発現解析手法を用い、血液中で宿主の抗結核応答に関連するマイクロ RNA (miRNA)を探索し、結核感染・発病の病態に関わる新規バイオマーカーを見出すことを目的とする。

【方法】 ベトナムとの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、健康な医療従事者の全血液から RNA を抽出して用いた。昨年度までの miRNA 発現網羅解析から得られた、インターフェロン遊離試験(IGRA)陽性群で陰性群より有意に発現量の多い 5 つの miRNA 配列を、

今年度はさらにリアルタイム RT/PCR 法を用い、多検体(109 名の第 1 パネル、234 名の第 2 パネル)で発現量解析を行った。

【成果】 第 1 パネルの IGRA 陽性 41 名同陰性 68 名の比較で、5 つの候補 miRNA のうち一つが有意に IGRA 陽性群で発現が多かった(P = 0.0286)。第 2 パネルの IGRA 陽性 55 名同陰性 179 名の比較では、同 miRNA が IGRA 陽性群で同様に発現が高い傾向が見られた (P = 0.0548)。

【結核対策への貢献】 全血液中の miRNA の発現を効率良く NGS で解析することにより各結核病態に関連する miRNA を探索することにより、結核病態を評価する新しいバイオマーカーの開発、診断、治療効果判定への応用が期待される。

#### ⑩結核低まん延社会における地域包括ケアとしての療養支援（新規）

【研究担当者】 浦川美奈子、島村珠枝、永田容子、太田正樹

【目的】 結核の低まん延化が進む中、保健所や医療機関等の限られた予算と人材を生かしつつ、結核の再発抑制と耐性結核の発現を阻止するため、地域包括ケアの中での療養支援策の強化を講じる必要がある。その一つの方法として、結核の療養支援と地域包括との連携の現状を明らかにするために本研究を行った。

【方法】 平成 29 年度、研修受講生に対するアンケート調査および結核の療養支援と地域包括との連携について報告のあった保健所の結核担当保健師を対象として半構造化面接を実施した。

【成果】 インタビューでは、「地域包括ケアの中での療養支援策の強化」への必要な対策として、(1)結核に関する正確な知識の普及啓発、(2)介護事業所管理者・運営者にも結核の理解を得ること、(3)保健所担当者の積極的な地域包括関係の会議（老健の評価会議など）への参加、が語られた。平成 29 年 10 月に鹿児島で行われた第 76 回公衆衛生学会総会にて、インタビューの途中経過と事例についてポスター発表を行った。

【結核対策への貢献】 結核の低まん延社会では、情報・人材・予算が現在より減少することが推測され、その状況であっても結核の発見や早期退院、療養支援のための連携がスムーズに行われることが期待される。

#### ⑪国の結核患者登録者情報システムに「結核看護システム」を導入するにあたって～システムの開発と活用について～（新規）

【研究担当者】 永田容子、山内祐子

【目的】 国の現行の結核患者登録者情報システムに新たに「結核看護システム」を導入するにあたり、システムの設計を行い、その活用の方法を開発する。

【方法】 研究者が開発した結核登録者情報システムの外付けソフト「結核看護システム」の平成 19 年～27 年の試行 7,199 人の経験と蓄積から、看護の視点から服薬支援を効果的・円滑に進めるためのシステムを検討し開発した。集計表やコホート検討会資料等個別資料の活用方法について検討した。

【成果】 本人面接の割合は「肺結核喀痰塗抹陽性 再治療」の割合が 70.9%で最も高く、「菌陰性その他」が 44.5%であった。一方、DOTS 実施状況について、2/3 以上の月で実施できていた割合は

57.1%、治療成功は 95%であった。本研究の概要は第 76 回日本公衆衛生学会総会（鹿児島）において示説発表した。また、国の感染症サーベイランスシステム（NESID）の結核登録者情報システムの「コホート情報」に『結核看護システム』の一部が搭載され運用が開始された。

【結核対策への貢献】全国で共通したシステムを活用することにより、担当者の異動、保健師の経験や技術の差を補うことが可能である。システムに対策を盛り込み活用することは、より質の高い患者支援の向上につながることを期待される。

## ②服薬支援ツールの開発（新規）

【研究担当者】浦川美奈子、島村珠枝、永田容子、田川斉之（総合健診推進センター）

【目的】結核の低まん延状況では、現在よりも結核対策予算、人員、情報および病床の減少が予測される。患者の治癒と社会復帰、結核のまん延防止および薬剤耐性化防止のため、日本版 DOTS（包括的な患者支援）が行われているが、患者の不規則勤務、不安定就労者、学生、保健所との距離が遠い者、言語が異なる者に対する訪問・面接・連絡が、困難な状況がある。包括的な日本版 DOTS の支援パッケージの中で、年齢や言語の異なる対象者へのモバイル DOTS の効果的な活用方法を明らかにすることを目的に、患者と支援者間のコミュニケーションに資するモバイル DOTS ツールを開発した。

【方法】保健所や医療機関の意見を得て年齢や言語の異なる対象者へのモバイル上のツールを検討、開発した。また、開発したツールを用いてモバイル DOTS を実際の患者支援を行い、活用方法を検証した。

【成果】保健所等からの意見を得て、iPhone 及び android 上で利用可能な服薬支援ツールおよびその取扱い説明書を開発作成した。

【結核対策への貢献】患者と支援者間のコミュニケーションツールを利用した DOTS を促進することにより、治癒率の向上が期待される。

## ③患者支援の質の向上のための保健師看護師等技術教材開発（新規）

【研究担当者】永田容子、島村珠枝、浦川美奈子

【目的】今般、中核市などの新たな保健所設置市が増えており、結核を担当する保健師や、患者の服薬支援を担う職種や機関が多様化している。このため、結核患者等への保健指導の質の向上を目的とした視聴覚教材を開発した。

【方法】視聴覚教材の対象は保健師学生や新たに結核を担当する保健師看護師等とした。保健指導教材開発のために資料収集を行い、シナリオを作成した。シナリオは、「多機関多職種との連携」による早期発見・発病予防・治療完遂を目指した質の高い保健看護活動、「日本版 DOTS」、「接触者健診の進め方」として感染性の評価、接触者健診の対象者と実際の解説、「災害時の対応」などとした。

【成果】複十字病院での「医療機関での DOTS カンファレンス」の場面および「病院での患者面接」、区保健所の協力による「保健所でのコホート検討会」の場面および参加医療機関との意見交換、「N95 マスクの装着方法」、「N95 マスクのフィットテスト」、「服薬手帳の活用」などを含めた撮影を実施し、全体で 15 分の DVD を作成した。

【結核対策への貢献】本研究により開発した視聴覚教材を用いて保健師看護師等へ研修を実施することにより、結核患者等に対する保健指導の質が向上することが期待される。

#### ④結核集団発生対応手引き及び結核集団発生事例の収集分析（新規）

【研究担当者】太田正樹

【目的】近年、本邦における結核罹患率は順調に低下してきているが、一方、結核集団発生は精神病院、日本語学校、在日外国人労働者が勤務する職場などで報告されている。結核集団発生の対応に当たる保健所は、医師不足や人員削減等の影響を受け、集団発生対応に苦慮することが多いと史料される。本研究では、試行として、保健所が結核集団発生対応の際に参考とすべき「結核集団発生対応の手引き」を作成するとともに、結核集団発生事例を収集分析した。これらにより、今後の保健所等の対応に資するとともに、新たに明らかになった感染リスク因子を活用し、今後の結核集団発生の予防に資することを目的とした。

【方法】研究方法としては、米国 CDC、国立感染症研究所などの実地疫学専門家養成研修の研修材料等を用いて、結核集団発生対応の手引き（案）を作成した。また、過去数年以内及び平成 29 年度に結核集団発生（職場、学校、病院、高齢者福祉施設等）の対応をした保健所の協力を得、結核集団発生事例の内容を収集した。

【成果】本年度は、試行として、「結核集団発生対応の手引き（案）」作成した。保健所等が結核集団発生事例（病院、学校、職場等計 5 事例）に対応した経緯を記録、解析した。そのうち、1 例を研修材料及び事例集として Web 上に公開するとともに、実際の研修に使用した。

【結核対策への貢献】今後結核集団発生の起こった際に、保健所等が結核集団発生対応のための参考とすることができ、その対応に資するとともに、新たに明らかになった感染リスク因子を活用し、今後の結核集団発生の予防に資することが期待される。

## 6. 厚生労働省科学研究費

①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（新規・次年度終了予定）

【研究担当者】大角晃弘、河津里沙、内村和広、泉 清彦、山田紀男、加藤誠也、伊達卓二（保健医療経営大学）、柴沼 晃（東京大学）、當山紀子、Aurora Querri (RIT/JATA Philippines、 Inc.)、Helen Bynum (University College London)、石川信克

【目的】日本を含むいくつかの工業先進諸国とアジア・アフリカ諸国における UHC の達成状況に関する情報を収集・比較分析し、1960 年代に UHC を達成した日本を一つのモデルとして、結核対策と UHC の発展との関係と、結核対策が UHC 達成に寄与した要素を明らかにし、我が国としての支援施策について具体的に提言する。

【方法】本研究は、日本における UHC 達成の経験を再評価すると共に、他の先進国（英国・カナダ等）やアジア・アフリカ諸国（フィリピン・カンボジア・タイ・ケニヤ等）の UHC に関する既存の関係資料や関係者からの面接及び電子メール等による情報収集、情報を整理・分析することによる

UHC 達成状況の評価、UHC 達成の阻害要因と促進要因の検討、UHC 達成と結核対策との関連性の検討からなる、記述的研究である。

**【成果】**(1)日本の保健所における保健師の活動は、訪問活動を中心として地域の住民のニーズを把握し、住民と行政の橋渡しの役割を担い、住民参加の活動へ発展させていく、保健所レベル専門職のモデルともいえるものであった。(2)フィリピンでは、1995年に国民健康保険法が制定されたことにより、the Philippine Health Insurance Corporation (PhilHealth) が設立された。PhilHealth が提供する保健医療サービスのうちの TB-DOTS パッケージは、2003年に PhilHealth による PHC の外来医療サービスの一環として導入されたが、その後に導入された Malaria パッケージや HIV/AIDS パッケージ等の見本となった。(3)カンボジアでは、母子保健や結核治療成功率などの保健指標に着実な改善がみられる一方、入院率、保健従事者密度等の保健システムに関する指標は、十分に達成されているとはいえなかった。(4)タイでは、UCS (Universal Coverage Scheme) 導入後、医療費により家計に支障をきたす家族の数も減少しており、UCS による医療サービスが実際に活用されていることが示唆された。(5)ケニアでは、結核や HIV 感染症のような疾患に罹患した場合、日常生活における経済的側面への影響は大きく、生活資金の支援など包括的な社会保障体制が求められる一方、社会保障を支える経済成長や政治的関与なども重要と考えられた。

**【結核対策への貢献】**日本と他の先進国における UHC 達成の諸要素と要因、特に結核対策を中心とする感染症対策の果たした役割や、UHC 達成に対する阻害要因とそれらの解決方法が明らかになることが期待される。

## ②国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究（新規）

**【研究担当者】** 瀧井猛将、御手洗聡、村瀬良朗

**【目的】** 結核菌の反復配列多型 (VNTR) 分析法が普及してきた。しかしながら、施設間での型別結果比較が可能なか検証は行われていない。そこで、本研究では実際に結核菌の分析をしている衛生研究所を対象に型別結果の精度保証を行う。

**【方法】** コピー数既知の DNA 検体を参加施設に送付し、電子メールで報告された結果を結核研究所において評価する。

**【成果】** 2017年度は VNTR 結果既知の結核菌 3 株の DNA を外部精度評価に使用した。58 施設が EQA に参加し、57 施設 (98.3%) から解析結果が送付された。各施設で JATA 12 で分析した場合、3 株/12 ローサイで完全正答したのは 40 施設 (70.2%、40/57) であった。2017年度の完全正答率は、2016年度 (87.3%、48/55) と比べて低下した ( $p=0.0166$ )。外部精度評価の結果を受けた改善活動が必要と考えられた。

**【結核対策への貢献】** 正確に型別が可能な施設のデータを集めることで将来的な全国規模の結核菌型別データベースの構築が可能となる。

## 7. 文部科学省科学研究費 (JSPS)

### ①刑事施設被収容者の結核菌感染状況に関する研究（新規）

**【研究担当者】** 河津里沙、内村和広、大角晃弘、小林 誠 (多摩少年院)

【目的】 刑事施設における結核菌感染状況の調査及び IGRA 検査の費用対効果分析を行う。

【方法】 刑事施設被収容者における結核既感染率及び健康診断時の IGRA 検査を実施した場合の費用に関する情報を収集し、潜在性結核感染症スクリーニング及びその治療による結核発病予防の費用対効果を求める。

【成果】平成 29 年度はモデル分析に必要なパラメータとして (1)本邦全体における LTBI 治療の転帰、(2)刑事施設における結核及び LTBI 届け出率、(3)刑事施設における結核及び LTBI 患者の属性と治療成績、(4)LTBI 治療の現状、についてサーベイランス及び保健所を対象とした全国調査を通して情報収集を開始した。(1)に関しては LTBI の治療転帰に関し、サーベイランスを用いた全国推定値を算出した。LTBI 登録患者数は 65 歳以上で特に顕著な増加傾向にあり、治療完了率は 71.9%であった。(2)~(4)に関して一次調査を終え、二次調査に向けて準備を進めている。1 次調査の対象は全 163 保健所であり、回収率は 81%であった。2015 年~2016 年に保健所に届け出があった刑事施設被収容者の結核患者数は 67 人、LTBI 患者数は 87 人であった。

【結核対策への貢献】 本邦において刑事施設被収容者に対する結核既感染状況及び潜在性結核感染症スクリーニングに関する情報は限られており、本研究によって効率的な健診に資するエビデンスを提供する。

## ②結核対策と喫煙対策との連携強化が結核患者ケアと喫煙率低下とをもたらす有用性に関する研究 (新規)

【研究担当者】大角晃弘、河津里沙、Aurora Querri (RIT/JATA Philippines、 Inc.)、Tara Sign Bam (UNION Asia Pacific Region)

【目的】 フィリピン都市部貧困層における保健所において、結核対策の枠組みの中で喫煙対策を実施する体制が、結核患者のケアと禁煙率向上の両方に有用であることを明らかにする。

【方法】 フィリピン国マニラ首都圏マニラ市内の 1 地区 (人口約 30 万人) を非介入地域、他の 1 地区 (人口約 30 万人) を介入地域として選定し、非介入地域の保健所では、結核患者に結核の標準治療を提供すると共に、通常健康教育の一環としての禁煙指導を行う。一方、介入地域の保健所では、結核患者に結核標準治療を提供すると共に、介入として禁煙カウンセリングを行う。禁煙カウンセリングは、UNION が推奨する ABC 禁煙カウンセリングの手法を導入する。

【成果】 2017 年度 (本年度) は、介入開始前に、喫煙者及び断煙者を対象とするフォーカスグループディスカッション (6 グループ、質問内容: 喫煙を継続する理由・断煙した理由・喫煙の害に関する知識等) を実施し、その後、上記介入・非介入地区における情報収集を開始した。

喫煙者が喫煙を継続する主な理由は「楽しみであること」、断煙した主な理由は「健康の害への心配」で、保健医療関係者から勧められたことを理由とするのは 1 人のみであった。半分の参加者で家庭における喫煙を許していた。喫煙をやめた方がよいという知識を保健医療関係者から得た参加者は 1 人のみであった。

【結核対策への貢献】 フィリピンの都市部貧困層における結核対策と喫煙対策の連携強化のための、貴重なエビデンスを提供することになる。また、フィリピンと同様に結核がまん延している、他の

国における結核対策と喫煙対策の連携強化を推進するためのエビデンスとしても用いられることになる。

### ③知識学習型接触者健診モデルの構築（新規）

【研究担当者】内村和広、河津里沙、大角晃弘

【目的】効率的な健診実施のために、これまでに実施された各保健所での接触者健診についての情報を知識として集積、学習していくことが有効と考えその方法を開発する。

【方法】健診対象者の属性情報を基にした接触者健診モデルをベイジアンネットワークの手法を用いて構築し、その後実施された接触者健診からの情報を更新していくことにより、情報の知識学習を行う。学習結果の評価を、実際発生する接触者健診とモデルにより予測された結果との比較検証により行う。

【成果】3年計画の初年度は協力保健所への研究協力要請と研究内容説明と、ベイジアンネットワークを用いた接触者健診モデルの構築を進めた。モデル構築は、接触者健診実施数とそこから発見された患者数や、IGRAによる結核菌感染陽性者数などを、初発患者、および接触者の属性別による条件付き確率の情報として蓄積することで、新たに行なわれる接触者健診での拡大の意思決定を、健診を拡大した場合に発見される患者や結核菌感染陽性者数を様々な条件下での事後確率として推定するよう進めており、患者および接触者の属性として性、年齢、出生国、職業、生活状況(住所不定、生保など)、レントゲン所見(空洞有)、塗抹結果、培養結果、薬剤耐性、などを対象とした。初期モデル化の結果、IGRA検査の陽性的中度の精度が上昇することを示された。

【結核対策への貢献】知識学習型接触者健診モデル構築への基礎段階となった。

## 8. 国際共同研究事業

### ①ベトナム結核再治療例の宿主-病原体連関（継続）

【研究担当者】慶長直人、土方美奈子、松下育美

【目的】ベトナムは現在、わが国の外国出生者結核発生数の上位を占め、入国者による集団感染例が散見されるが、わが国の医療従事者はベトナムの結核の実態を知ることが困難である。そこで、その現状を知るとともに、特に薬剤耐性結核を生じやすい結核治療歴のある者の発病に関連する宿主要因および菌側要因を、共同研究者ら（北海道薬科大学 前田伸司先生、長崎大学 和田崇之先生など）と明らかにする。

【方法】我々はベトナム、ハノイに活動の拠点を持ち、平成28年度からハノイ市肺病院との共同研究によって、ハノイ市全域から喀痰塗抹陽性の結核再治療例として295名を登録した。両国施設の倫理委員会承認済みの研究である。

【成果】内訳は、男性が88%、45-54歳の年齢群が最も高頻度であった。初回治療時の治療完遂率は85.4%であり、自己判断での服薬中止が過半数を占めた。2回以上の治療歴は、さらに今回の治療における治療失敗の有意な危険因子であった（修正オッズ比 4.36、95%信頼区間 1.07-17.76）。宿主要因、宿主-病原体連関の研究のため、患者血液検体の収集を完了し、治療前の臨床分離株の遺伝型解析を90%以上、終了した。



【結核対策への貢献】 ベトナムを含むアジアの結核高まん延国の多剤耐性率はわが国の 10 倍に及ぶため、わが国にとって脅威となる輸入感染症である。わが国における外国人結核対策を考える上で、東南アジアからの情報の蓄積は貴重である。

②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（継続）

【研究担当者】 慶長直人、野内英樹、土方美奈子、松下育美、山田紀男、吉山 崇

【目的】 タイ国チェンライ県における潜在性結核感染者の病態と結核発病危険因子を前向きに検討する。また、サーベイランス情報から、後方視的に HIV 感染、高齢化に伴う糖尿病などの結核発病危険因子を抽出する。

【方法】 共同研究により蓄積された結核サーベイランス情報を活用する。HIV、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する。

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インターフェロン  $\gamma$  遊離試験 (IGRA) により検出し、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。

治療開始後の単球/リンパ球数比、好中球/リンパ球数比、イソニアジド予防内服、抗 HIV 療法後の結核発病に関する影響を評価する。

【成果】 血液中の遺伝子発現マーカー解析に関しては、合意後、前向きの結核患者と家族内接触者に関して、倫理審査承認後の 8 月より発端結核患者と接触者より、IGRA 検査の実施、血液 DNA の提供を受けた (20 例、症例の蓄積中)。HIV 感染者データ解析結果から、好中球/リンパ球数比が結核発病及び死亡と独立して関連を示した。

【結核対策への貢献】 結核発病危険因子を研究し、効率のよい発病防止策を検討することは、結核発病者数を飛躍的に減少させるために不可欠な基礎データを与える。

②新薬を組み合わせた新しい結核化学療法の基礎研究（継続）〔新抗結核薬・化学療法プロジェクト〕

【研究担当者】 土井教生、中村 創、ミヤタ マルセロ

【共同研究者】 Takushi Kaneko、Khisi Mdluli (TB-Alliance)、Charles Peloquin (University of Florida)

【目的】 (1) 「抗結核薬の薬理学的研究基盤 (PK/PD、DDI、TDM) の構築」。(2) 薬剤感受性結核 3~4 カ月、多剤耐性結核 6~9 カ月治療を目標に、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開発」のための迅速評価系の開発。

【方法】 分子イメージング解析装置 (Photon Imager OPTIMA ; BIOSPACE LAB 社) を用いる「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 (マウスモデル) 構築」を主課題とする。結核菌・国際標準株 H37Rv 株に遺伝子組み換えにより各種の「発光発現遺伝子」を組み込んだ発現系を作成し、BALB/c マウス肺感染モデルを対象に、発光強度の経時推移・減衰時期・検出限界・安定性・測定系の特性について基礎検討を実施する。

【結果と考察】 今年度は結核菌 H37Rv 株にルシフェラーゼ遺伝子 (lux gene) を導入した菌株を作製し、発光発現強度の安定性について基礎検討を進めた。結果、発光発現遺伝子を導入した結核菌の検出可能な発現強度が 1 週間以内と短いこと、また本株は好気条件下では十分な発現量を示すが嫌

気条件下では検出限界以下の発現強度しか示さないことも明らかとなった。更なる基礎検討が必要である。

【結核対策への貢献】(1) 新薬の効果的かつ最適な併用療法策定に薬理学的指標を与える。(2) 短期併用治療レジメンの開発 → 結核の治療期間短縮 → 治療完了率向上、M(X)DR-TB 治療、TB/HIV 治療、社会的総医療費の大幅削減に貢献することができる。

④ビフィズス菌をプラットフォームとする経口・結核治療ワクチンの開発<グローバルヘルス技術振興基金 (GHIT Fund / Target Research Platform 申請プロジェクト) > (新規) [新抗結核薬・化学療法プロジェクト]

【共同研究組織・研究担当者】 結核研究所 (研究代表者: 土井教生、研究協力者: 中村 創)、神戸大学 (研究代表者: 白川利朗、研究協力者: 北川孝一)、Airlangga University (研究代表者: Ni Made Mertaniasih ; インドネシア)

【目的】 抗結核薬との併用による治癒率向上と治療期間短縮を可能にする経口・結核治療ワクチンの開発。

【方法・成果目標】(1) CFP-10、ESAT-6 等の結核抗原タンパクを表層発現する経口結核ワクチンを作成し、抗原タンパクの発現を Western Blotting 法、蛍光免疫染色、Flowcytometry で確認後、非感染マウスに試作経口ワクチンを投与し抗原特異的な抗体産生と細胞性免疫の誘導を確認。(3) 結核感染マウスに経口ワクチンと抗結核薬を投与し、その併用治療効果について精査する。

【結果と考察】(1) BALB/c マウスに結核菌 H37Rv 株を経気道換算させた実験感染モデルに対し、作成した *Bifidobacterium longum* (GLBP-CFP10 発現株)  $1.0 \times 10^9$ (CFU/ml)/mouse/day を結核菌の感染後 4 週間目から連続 3 週間 (5 days/week) 単独あるいは rifampicin との併用条件下で経口投与し肺内治療効果を比較評価した。しかし *B.longum* CFP10 発現株投与による有意の治療効果の増強/併用効果は認められなかった。(2) 目下 *B.longum* ESAT6 発現株を用いた単独あるいは rifampicin または *B.longum* CFP10 発現株と併用して経口投与し、(1)と同様の study design による in vivo 治療実験系が進行中である。(3)次年度も引き続き経口投与ワクチンとして有望な候補となる可能性のある (*B. longum* Ag85A 発現系をはじめ) 各種の発現菌株を作成し in vivo 感染治療実験により精査・確認・評価を進めて行く予定。本プロジェクトは 2017 年度 GHIT Fund 「Target Research Platform」への申請では書類審査を経て hearing 審査段階まで進むことができたが最終的に選に漏れた。

【結核対策への貢献】 結核治療の改善とくに結核の治療期間短縮に寄与することができる。

## 9. その他

①組み換えベクターのプライムブースト法による新規結核ワクチン開発 — ブースター抗原候補を用いた prime boost 法による新規結核ワクチン開発; 培養法の異なる BCG の結核菌感染防御能の検討 — (継続)

【研究担当者】 土井教生、中村 創

【共同研究者】 松尾和浩、水野 悟 (日本 BCG 研究所 研究第一部)

【目的・方法・成果目標】(1) ブースター抗原候補を用いた結核菌感染防御実験（平成 29 年 8 月～年度末）: BCG prime-ブースター抗原候補 boost による結核菌感染防御効果の評価を継続する。また、BCG（組換え BCG を含む）prime-DNA vaccine boost 法で、キラー T 細胞誘導能が異なる各系統のマウスを免疫し、感染実験を行ってキラー T 細胞の防御免疫における役割を明らかにする。(2) 培養法の異なる BCG の結核菌感染防御能比較（平成 29 年 5 月～年度末）: 常法で培養した BCG と異なる方法で培養した BCG による結核菌感染防御効果の比較を継続する。マウスでの再現性の確認及び、投与量・期間を変えて検討を行う。またモルモットを用いた感染防御効果の比較も検討する。

【結果と考察】(1) ブースター抗原候補を用いた結核菌感染防御実験: BCG prime-ブースター抗原候補 boost による結核菌感染防御効果の評価を継続して行った。BCG (Ag85B 高発現型組換え BCG を含む) prime-DNA vaccine boost 法で、Ag85B 特異的キラー T 細胞誘導能が異なる各系統のマウスを免疫し、結核菌を感染させてキラー T 細胞の防御免疫における役割を明らかにする事を目的に感染実験を行った。

組換え BCG prime-DNA vaccine boost 法による免疫で、非常に強くキラー T 細胞が誘導された系統のマウスでは、さらに結核菌感染に対して対象群と比較して肺及び脾臓内の生菌数が有意に減少した。しかしながら、キラー T 細胞の誘導が中等度だった系統のマウスにおいても、対象群と比較して臓器内生菌数の有意な減少が認められ、キラー T 細胞誘導の強さによる結核菌防御効果の差は認められなかった。次年度は引続き vaccine 量や期間を変え、キラー T 細胞の結核菌感染に対する役割を検討していく予定である。

(2) 培養法の異なる BCG の結核菌感染防御能比較: 常法で培養した BCG と異なる方法で培養した BCG による結核菌感染防御効果の比較を昨年度から継続し、マウスとモルモットを用いて行う予定であったが、BCG の準備が遅れたため、本年度は中止となり、次年度以降に行う事とした。

【結核対策への貢献】本ワクチン開発の研究は、成人型肺結核の予防に貢献できる。

## ②Lead Optimization of the Novel anti-TB Lead Series Discovered by Phenotypic Screening <グローバルヘルス技術振興基金 (GHIT Fund) Lead Optimization 申請プロジェクト> (新規) [新抗結核薬・化学療法プロジェクト]

【共同研究組織・研究担当者】 結核研究所（研究代表者：土井教生、研究協力者：中村 創、ミヤタマルセロ）、塩野義製薬・創薬疾患研究所（研究代表者：内藤 陽）、TB-Alliance ; US（研究代表者：Takushi Kaneko）

【目的】将来の結核短期治療を可能にする新規抗結核薬の研究開発。

【方法・成果目標】化合物ライブラリーの HTS (high throughput screening、平成 27 年～平成 28 年) で得られた新規構造を有する 3 種類の候補化合物から、構造活性相関を基に各種誘導体化合物を合成し、抗結核菌活性の強化・肺移行性/PK-profile 改善・毒性の低減化を追究し、標的化合物の作用機序 (MOA) を解明する。同時にマウス in vivo での単剤および併用治療効果（急性感染モデル、慢性感染モデル）について追究し、最終的な lead 化合物を選定する。

【結果と考察】今回の Hit-to-Lead stage について GHIT から追加データの提出とこれに伴う半年間の期間延長・猶予の指示を受けた。しかし今回 Hit-to-Lead で我々が候補化合物に選定した「series

「series 1 化合物」の活性（MABA、LORA、serum assay、Mφ アッセイ他）が徐々に不安定化し本来のオリジナルデータから乖離し始めたばかりか、遂には抗結核菌活性の再現性がまったく取れなくなった；JATA/RIT、イリノイ州立大学、コロラド州立大学の 3 機関で相互に確認したが同一の結果となった。この原因について塩野義製薬と結核研究所で多角的に（分析化学的に、生物学的に）検討し精査を重ねたが遂にその原因究明に至らなかった。結果「series 1 化合物」を対象とするプロジェクトは本段階で終了せざるを得なくなった。

【結核対策への貢献】 結核化学療法と結核対策の改善に寄与することができる。

③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<グローバルヘルス技術振興基金（GHIT Fund）New Drug Discovery 優先プロジェクト>（継続）〔新抗結核薬・化学療法プロジェクト〕

【共同研究組織・研究担当者】 結核研究所（研究代表者：土井教生、研究協力者：中村 創、ミヤタ マルセロ）、第一三共 RD-Novare（研究代表者：田中一新）、TB-Alliance；US（研究代表者：Takushi Kaneko）

【目的】 天然物由来の候補化合物による新抗結核薬・候補化合物の研究開発。

【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）を実施した（平成 27 年～平成 28 年）結果、得られた hit 天然化合物サンプル中で新規構造を有する新たな lead 候補化合物について構造活性相関（SAR）、in vitro、in vivo 活性について追究する。

【結果と考察】 これまで新たに単離し構造決定した 2 種類の候補化合物シリーズについて良好な抗結核菌活性を示すことを確認した。現在、これら 2 種類の化合物およびその各種誘導体化合物について、マウスモデルを用いた体内動態：mouse PK study、経口吸収性を確認するための in vitro ADME、および各候補化合物の formulation について基礎検討を継続中。

【結核対策への貢献】 結核化学療法と結核対策の改善に寄与することができる。

## 2. 研修事業

### 1. 研修事業

#### (1) 国内研修

平成 29 年度の研修受講者総数は 2,131 名、内訳は所内研修(18 コース) 747 名、地区別講習会 1,384 名であった。各科が担当する研修の詳細は次の通りである。

##### 1) 医学科

行政、公衆衛生、臨床、研究等の分野で、結核対策における医師の役割は重要である。医学科では、結核対策に係わる医師を対象に、結核の基礎、臨床、対策に関する最新の知識と技術の習得を目的とした研修を実施している。当所研修は日本結核病学会が行う認定医・指導医制度の単位取得対象となっている。

##### ①医師対策コース

期間：第 1 回 平成 29 年 6 月 27 日～30 日 受講者数 37 名

期間：第 2 回 平成 29 年 10 月 10 日～13 日 受講者数 30 名

対象：保健所等行政に携わる公衆衛生医師向けのコースである。

##### ②結核対策指導者コース

期間：平成 29 年 5 月 15 日～19 日、平成 29 年 10 月 16 日～19 日、平成 30 年 1 月 22 日～26 日  
受講者数 6 名

今後、地域で指導的な役割を果たす専門家の育成を目的として、全国の自治体・医療機関から推薦を得た、医師 6 名を招聘した。各分野の講義、演習の他、東京都健康安全衛生研究センター、新宿区保健所の視察を行った。

##### ③医師臨床コース

期間：平成 29 年 11 月 16 日～18 日 受講者数 31 名

対象：臨床医師向けの結核臨床コースである。

臨床演習では参加者が経験した症例について、複十字病院医師、所内医師が参加し活発な検討を行った。

##### ④結核対策合同コース

期間：平成 30 年 1 月 16 日～1 月 24 日 受講者数 7 名

3 科（医学科・放射線学科・保健看護学科）のさらなる連携のためのコースである。それぞれの受講生が、担当業務について具体的な計画が立てられるよう、結核集団発生、外国人結核患者への対応などについてグループ討議を取り入れたことで、結核対策に必要な知識と技術を包括的に学び、保健所の機能強化や実践力の向上を目指す研修として実施した。

##### 2) 放射線学科

放射線学科では、国内で結核対策を担っている自治体の本庁や保健所で働く診療放射線技師（以下技師）を主な対象とし、結核対策や結核に関する事務業務、胸部エックス線撮影、医療監視等の内容を柱とした研修コースを企画運営した。

##### ①結核対策と X 線画像コース

期 間：平成 29 年 6 月 27 日～30 日 受講者数 7 名

対 象：保健所や病院等の診療放射線技師

結核対策に関して基礎的な内容を含む最新の知識を学ぶとともに、胸部エックス線撮影や読影に関する技術向上を目的とした。保健所技師としての総合的な技術向上を図るため、X線撮影、装置や画質の管理、被ばく低減の講義を主体とし、胸部エックス線写真の読影実習を医学科と合同で行った。

#### ②結核行政担当者コース

期 間：平成 29 年 10 月 3 日～ 6 日 受講者数 37 名

対 象：本庁および保健所・学校保健・労働安全衛生・病院等の結核行政事務担当者

結核症や結核対策の基礎、対策の評価方法、結核登録者情報システム、行政実務を学び、結核の行政事務担当者としての視野の拡大と意識の向上を図る内容とした。グループディスカッションでは全国各地の先進的な結核対策事業を取り上げて議論を深めた。

#### ③結核対策と医療監視コース

期 間：平成 29 年 10 月 10 日～13 日 受講者数 12 名

対 象：本庁および保健所の診療放射線技師・医療監視業務担当者

結核対策に関して基礎的な内容を含む最新の知識を学ぶとともに、保健所技師としての総合的な技術向上を目的とした。画質管理、被ばく低減の講義を行いながら、医療監視における適正な放射線利用に関する指導力向上を図るために、古畑雅一先生による「医療監視概論」、山下勝也先生による「放射線分野の医療監視の実際」を講義として取り入れた。

### 3) 保健看護学科

結核対策上必要な知識・技術および最新の情報を提供し、結核対策における保健師、看護師活動の強化と質の向上を図る。

#### ①保健師・対策推進コース

期間：平成 29 年 9 月 12 日～15 日 受講者数 79 名

対象：結核対策担当 2 年目以降の保健所等保健師で、結核事業の企画立案に関与する結核担当者研修アンケート（n=73）の結果では、参加者の業務体制は、業務担当制が 50.6%、業務担当+地区担当制が 40.5%、地区担当制は 8.9%であった。また、今年度より結核担当 2 年目以降の者を対象としたため、結核担当 1 年目の者は 12.7%、3 年未満が 59.5%と、昨年度に比べ経験年数が大きく変化した。研修後の DOTS に対する意識の変化について、「意識が変わった」と回答した割合は 73.4%であった。基礎実践コースからさらに経験を積んだ方向けのコースとしてステップアップできるような研修にしていく必要がある。

#### ②保健師・看護師等基礎実践コース

期間：第 1 回 平成 29 年 6 月 6 日～9 日 受講者数 81 名

期間：第 2 回 平成 29 年 7 月 11 日～14 日 受講者数 79 名

期間：第 3 回 平成 29 年 9 月 26 日～29 日 受講者数 48 名

期間：第 4 回 平成 29 年 10 月 24 日～27 日 受講者数 72 名

期間：第 5 回 平成 29 年 12 月 12 日～15 日 受講者数 70 名

対象：結核病棟に勤務する看護師、訪問看護ステーション・外来看護師、また保健所等保健師、感染管理担当者等

研修アンケートの結果では、保健師（n=214）の業務体制は地区担当制 16.8%、業務担当制 33.6%、業務担当+地区担当制 46.7%であり、結核担当1年目が 64.5%を占めていた。看護師（n=126）では、結核病棟勤務が 56.3%、呼吸器病棟勤務が 15.1%、感染管理室勤務 14.3%、外来 4.8%であった。参加者の医療機関の結核病床区分では、独立した看護単位を持つ結核病棟 42.1%、ユニット化結核病床 24.6%、結核患者モデル病床 7.1%であった。昨年と比較して呼吸器病等勤務、感染管理室勤務が増加していることから、今後も同様の傾向が見られる可能性がある。看護師の所属年数1年目は 25.4%であった。DOTS の認識では、研修終了後に DOTS に対する「意識が変わった」と答えた者は保健師 89.3%、看護師 78.6%であった。

医療機関と保健所の連携については、京都市立病院、京都市保健福祉局、秋田市立横手病院、秋田県横手保健所、愛知県立公立西知多総合病院、愛知県知多保健所、埼玉県立循環器・呼吸器病センター、埼玉県熊谷保健所、医善会 いずみ記念病院、足立保健所より報告頂いた。

### ③最新情報集中コース

期間：平成 29 年 11 月 9 日～10 日 受講者数 72 名

対象：各コースのフォローアップおよび結核業務に従事する保健師・看護師等

今年度の内容は、「外国人結核患者の対応」、「分子疫学調査の活用」、「患者中心の総合的なケアと服薬支援」を中心に実施した。外国人結核患者に関しては最新事情や手術時の対応、診療所の対応、機能実習生への対応、留学生の状況など、さまざまな視点の講義および全体討議を行い、分子疫学調査に関しては、今年度、作成された手引きの解説と保健所保健師の分子疫学調査の活用をテーマに行った。患者中心の総合的なケアと服薬支援に関しては、医療機関や保健所の計4カ所から具体的な業務や事例報告を基に全体討議を行った。

### ④結核院内感染対策担当者コース（新規）

期間：平成 29 年 11 月 11 日 受講者数 72 名

対象：院内感染対策に関わる担当者（感染管理認定看護師・院内感染対策担当者等）

結核の院内感染対策や接触者健診について学ぶことができるコースを新たに立ち上げた。

研修アンケート（n=73）では、感染管理室勤務が 65.8%を占め、結核病棟勤務 11.0%、呼吸器病等勤務 2.7%と回答した者もいた。経験年数では、5年以上の経験があるものが 52.0%であった。研修の受講動機を複数回答で尋ねたところ、「結核に関する知識を得るため」が 47 名（64.4%）と最も多く、ついで「接触者健診で困ったことがある」28 名（38.4%）、「患者対応に困ったことがある」22 名（30.1%）、「結核について自信がない」11 名（15.1%）であった。接触者健診については非常に関心が高く、事例を交えた講義を要望する声が多かった。

### ⑤結核対策合同コース

期間：平成 30 年 1 月 16 日～24 日 受講者数 5 名

対象：結核業務を担当または専任する保健所保健師

結核業務を担当または専任する保健所保健師を対象に、結核対策に関する講義とさまざまな事例を基に他科（医師）とのグループワークを通じて結核対策への理解を深めた。それぞれの受講生

が、今後の担当業務の具体的な計画を明確化できるようグループ討議を取り入れたプログラムを組み立て、受講生同士の交流時間も多くとって、さまざまな情報交換を行いつつ、各自で計画を立てて地域に持ち帰り、実践につながることを目的としている。そのため、各自治体の結核の状況発表および活動計画発表の時間を設け、更なる技術の向上を目指した。

## (2) 結核予防技術者地区別講習会

結核対策に従事する技術者に対し、結核対策に必要な知識や技術を提供すると共に、新しい施策の周知を図ることを目的に、年度ごと行政ブロック内の担当県が持ち回りで開催している。本年も、例年のように、北海道（札幌）、東北（岩手県）、関東・甲信越（山梨県）、東海・北陸（富山県）、近畿（兵庫県）、中国・四国（島根県）、九州（宮崎県）の7ブロック7ヶ所において講習会を開催した。内容としては、合同および三科別（医師、診療放射線技師等、保健師・看護師等）講義を実施した。また、「結核対策特別促進事業の報告・評価」「結核行政担当者会議」では、厚生労働省結核感染症課、各自治体、結核研究所が意見交換を行い、特対事業および施策の充実を図った。

## 2. セミナー等事業（社会啓発・アドボカシー）

結核対策の維持・強化を図るため、結核対策従事者への結核情報の発信として下記の事業を行った。

### (1) 第76回日本公衆衛生学会総会（鹿児島）自由集会

平成29年10月31日に『結核集団発生の対策に関する自由集会』を鹿児島県と共同開催し、参加者は110名であった。報告事例は3つで、2保健所間における結核集団感染事例（鹿児島市）、日本語学校等における集団感染事例・高まん延国からの日本語学校生の集団発生からの学び（杉並区）、塗抹陽性の二次患者が発見され感染拡大した事例（大阪市）の発表があり、全体討議を通して接触者健診の効果的な実施と質の向上を図った。

### (2) 第76回日本公衆衛生学会（鹿児島）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、展示ブースを運営した。「結核の常識2017」「複十字誌」等の資料を来所者へ配布し、最新情報の提供を行うとともに、複十字シール運動を紹介した。

### (3) 第23回国際結核セミナー

本セミナーでは主に欧米の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。本年度は、平成30年3月1日に新橋、ヤクルトホールにて本セミナーを開催しドイツ Bostel 研究センターから Stefan Niemann 教授を講師として招いた。155名の参加を得た。

### (4) 全国結核対策推進会議

平成30年3月2日に東京新橋ヤクルトホールで開催し、242名の参加があった。実施平成29年度のテーマは、『2020年の目標に向かって～罹患率10以下を目指した対策の推進～』とし、厚労省の講義、小児結核の知見や新薬の情報を提供した。シンポジウムでは『潜在性結核感染症治療の普及を目指して』をテーマに先駆的な取り組みを紹介し、結核対策事業の推進を図った。

### (5) 指導者養成研修修了者による全国会議



平成 20 年度より、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、結核対策の現状と課題を共有することを目的に会議を開催している。今年度は 42 名の修了者の参加を得て、地方における結核入院医療体制の確保、結核集団発生への対応について協議を行った。

(6) 結核研究所ホームページの運営

対策支援部がホームページ小委員会の運営を担当し、偶数月に開催する委員会において、最新情報の掲載作業やプライバシーポリシーの検討、修正確認等を行った。

3. 各県の結核対策事業支援

(1) 結核対策特別促進事業の企画に関する相談・支援

結核対策における分子疫学調査の活用は今後の課題となっており、各自治体で実施要綱の整備が進められている。分子疫学調査の活用状況や調査票に関する相談に対しては、先駆的に取り組んでいる自治体の報告を紹介し、専門的立場での助言を行っている。

(2) 研修会等講師の派遣

結核研究所に寄せられた派遣依頼件数は 302 件であった。

(3) 質問および相談への対応

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、各種相談に対応した。1 年間の相談件数は 902 件であった。

### 3. 国際協力事業

#### 1. 国際研修

集団コースとしては、UHC 時代における結核制圧、UHC 時代の結核検査マネージメント強化、2 コースを実施した。日本を含む UHC 時代における結核制圧 14 か国、UHC 時代の結核検査マネージメント強化 6 か国にのぼり、計 26 名が受講した。研修生出身地域の内訳は以下の通り。

(カ国)

	アジア	アフリカ	他地域	日本	総計
UHC 時代における結核制圧	7	6	3	2	18
UHC 時代の結核検査マネージメント強化	3	4	0	1	8
総計	10	10	3	3	26

#### ①UHC 時代における結核制圧（平成 29 年 5 月 29 日から 7 月 28 日）

本研修には、日本を含む 14 カ国から 18 名の研修生が参加した。UHC が重視される世界的状況に鑑み、昨年度から結核対策とともに UHC を重視する研修に改定を行った。そのためコース内容は、各国の結核対策の現状に関する発表、結核に関する疫学、免疫学、治療学、細菌学を始め、X 線写真や結核菌塗抹検査の精度管理、X 線写真の読影実習、UHC の基本概念から日本及び世界の UHC の状況など多岐に渡った。外部からの講師として、米国 CDC による「オペレーショナルリサーチでの疫学の活用」の講義にて、オペレーショナル研究計画案作成に関連する技術をこの分野のエキスパートの経験共有を通して学んだ。また、世界保健機関（WHO）からは、新しい世界戦略（END TB Strategy 結核終息戦略）で重要な指標の 1 つになっている「結核患者費用の研究」、「結核対策インパクトアセスメント」、「多剤耐性結核対策」など、結核終息戦略に呼応する最新の結核対策の取り組みに関する講義が行われた。各研修生の国において現在もしくは将来必要な取り組みを、講師らの先進国や資源の限られた国などでの実績を通して研修した。

また、一昨年度と同様に研修卒業生を講師とした、下記に記載しているアクションプラン、またはオペレーショナルリサーチ の手法を活用した活動提案書の作成のサポートも行われた。

研修生は研修期間中に各自活動提案書を作成し、最終的にスライド発表を実施した。これは、現在の各国の結核対策における問題発見、研究を必要とする対策上の重要な疑問点の発見、その疑問点を解決するためのオペレーショナル研究の手法を活用した活動案作成を実施し、将来的な対策の改善点を提示するための技術習得を目的とするものである。この計画書作成のために、研究所職員によるグループ及び個別チュータリングを研修期間中に行った。研修後評価テスト、活動提案書発表、出席状況を基に研修生の習得状況を判断した。活動提案書発表及び出席状況は基準を満たしていたが、研修後評価テストで、18 名の研修生のうち 3 名が基準の点数に達していなかったため補講と再試験を行い、最終的には 18 名全てが研修内容の習得に問題は無いと判定された。

## ②UHC時代の結核検査マネジメント強化（平成29年10月2日から12月8日）

本研修には6カ国から8名が参加した。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346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。実習はHands onを主体としており、時間も3分の1以上を占めている。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。特に2011年からは栄研化学のLAMP法、2015年からはニプロのLPAと世界に認められた日本の新技術も含まれている。2016年よりはUHCという観点を入れ、また研修の副題が「世界的脅威の疾患対策への応用」ということから、結核菌以外の感染症（エボラ出血熱、HIV/AIDS、マラリア等）を含んだ内容とした。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・遺伝子検査等の検査について、それぞれ適切な技術を習得できたことが確認され、また研修後評価テストではすべての研修員が必要な理解レベルに達していた。

## ③その他の海外における研修講師派遣事業

1)JICA 在外技術研修講師として「CLMV 諸国における結核の予防及びコントロールプログラムの効果的な実施のための能力強化」プロジェクトにおいて、ミャンマー、ラオス、カンボジア、ベトナムの病院等における臨床診断等の担当者(医師、看護師、臨床検査技師、研究者等)を対象に、多剤耐性結核および超多剤耐性結核のコントロール手法及びサーベイランスの講義を実施した。(平成29年8月9日から11日)

2)「平成29年度医療技術等国際展開推進事業ザンビア国におけるPURE-TB-LAMPを用いた結核診断普及促進事業」の一環として、保健省等関連施設職員向けに、結核対策と検査室の役割、及び結核征圧戦略と日本のUHCに関する講義を実施した。(平成29年12月11日～15日)他研修沖縄県看護協会(2回)、国私立大学(3回)など他団体の国際研修カリキュラムに盛り込まれた結核、HIV、UHC関連事項について、研究所にその個別研修が依頼され(計8回)、研究所及びJICA東京等で講義を実施した(188名受講)。

## 2. 国際協力推進事業

### (1) 国際結核情報センター事業(先進国対象事業)

【目的】欧米先進諸国において、結核問題は既に解決したかのように思われたが、最近殆どの国々で結核問題が再興し、それぞれの状況に応じた対策が講じられている。今後の結核対策のあり方を探るためには、先進諸国の動向を探り、それらの国でなぜ結核問題が再興しているか、どのような対策が必要であるか、どのような国際的な取り組みや協力がなされているか、それらの実態に関する情報の把握とその検討が重要である。

## 【事業】

- 1 米先進諸国や結核低まん延国における結核流行や対策に関する情報の収集、分析やその成果の還元
- 2 先進諸国で発行（発信）される結核関係の文献や出版物・情報の収集や最新リストの作成。
- 3 結核分野に従事する人材の育成に必要な研修・教材に関する情報の収集について継続する。

【経過】IUATLD 会議、TSRU、西太平洋地域結核担当者会議に参加し、結核疫学・対策状況等に関する情報を収集した。また EuroTB・WHO データベース等から、欧米先進諸国の結核疫学情報の収集を行った。

## （2）在日外国人医療相談事業

### 1. 結核医療相談事業

#### 1) 体制

毎週火曜日（10～15時）、在日外国人を対象とした結核に関する電話相談（火曜日 17 時まで）および総合健診推進センター呼吸器科外来での療養支援に応じている。

保健師・ソーシャルワーカー（平成 28 年 2 月～結核研究所対策支援部保健看護学科が業務として対応）、中国語通訳（許）、韓国語通訳（金）、英語（山口：保健師）、ミャンマー語（月 2 回午前中のみ：テンテン）、ベトナム語（4 月～月 1：西尾、月 3：チャン）で対応している。相談内容により総合健診推進センター、複十字病院、本部から助言を得ている。

尚、在室日には日本人（主に個人）からの電話相談にも対応している。平成 29 年度の相談件数は 73 件（そのうち、外国人に関する内容は 16 件）だった。

#### 2) 相談の概要

全国からの電話相談と総合健診推進センター呼吸器外来での診療支援に分けられる。

#### ①相談件数

平成 29 年度（平成 29 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日）の相談件数は 1,133 件（電話相談は 17 件、診療支援は 1,116 件）、診療支援は昨年度より 288 件増加した。増加した理由は、都内で日本語学校の結核集団感染事例が複数あり受診者が増加したこと、ベトナム語の通訳を追加したこと、通訳がない言語でもアプリや指さし会話帳などを活用して積極的にかかるとを心掛けたことによると考えられる。

#### ②対象者の国籍

##### (1)電話相談（特定の対象者がいる 16 件中 15 件）

アメリカから 1 件、インドネシアから 5 件、日本国内から 9 件（外国人に関すること：フィリピン 2 件、中国 2 件、インドネシア・韓国・ブラジル・モンゴル・ポルトガル各 1 件）

##### (2)診療支援（1、116 件：昨年より 432 件増、新規 294 名：昨年より 66 名増）

中国：427 件（93 名）、ベトナム：286 件（84 名）、ミャンマー：188 件（44 名）、ネパール：115 件（32 名）、フィリピン：25 件（8 名）、韓国：20 件（4 名）、パキスタン：9 件（3 名）、バングラデシュ：8 件（3 名）、台湾：8 件（3 名）、インド：5 件（3 名）、ウズベキスタン：4 件（4 名）、インドネシア：4 件（2 名）、モンゴル：1 件（1 名）、スリランカ：1 件（1 名）、アメリカ：1 件（1

名)、カンボジア：1件(1名)、スウェーデン：1件(1名)、ブラジル：1件(1名)、ナイジェリア：1件(1名)、ペルー：1件(1名)、帰化した外国出生者8件(3名)

### ③相談者

#### (1)電話相談(16件中)

対象者本人：7件 対象者の家族や知人：3件 保健所：4件 NPO：1件、支部：1件

#### (2)診療支援(1,116件中) 全て対象者本人

### ④相談内容と対応

#### (1)電話相談(16件中)

- 1.結核の治療を受けている(検査中である)が相談したいことがある：8件
- 2.外国の結核医療事情(帰国後の結核治療機関)について知りたい：2件
3. LTBI 治療に関すること：1件
4. 在留資格が切れた：1件
- 5.入院中会計の件：1件
- 6.アビウムの日本での治療方針：1件
- 7.その他2件(外国人向けパンフレット、住所変更の通訳)

#### (2)診療支援

総合健診推進センター呼吸器外来を受診した外国人患者には通訳担当者を含めたスタッフ5名で対応している。事前に患者から聞き取りを行い、診察に同席し、再説明や確認も行っている。原則として初診から治療終了、その後の健診まで関わるようにしている。

294名(1,116件)の一人当たりの平均回数は3.8回であり、治療終了後の管理健診まで継続してかかわることができている。1回のみは151名、最多は15回で1名であった。6回以上が2割を占めた(前年度と同様)。回数が多かったのは薬剤耐性や副作用、治療中断等でのかかわりであった。治療中断4名であったが、その後のフォローにより、治療再開は最終的に3名(中国、フィリピン、ベトナム各1名)が中断(連絡なく突然の帰国が2名)であった。

受診理由は「健康診断(日本語学校がほとんど)で結核の疑いがあり、精密検査が必要とされた」、「接触者健診で精密検査が必要とされた」であった。潜在性結核感染症治療は60名であった。

治療終了後の管理健診の対応は111件であった。治療中の通訳を介した支援が治療終了後の経過観察のための受診に繋がっているという印象を受けている。

外来では、ベトナム、ミャンマーの日本語学生の増加に伴い、両言語の通訳を増やしたことで支援件数が増加した。

## 2. その他の事業

### (1)パンフレット及び資料の送付

「ひょっとして結核?!結核についてもっと知りたいあなたへ」改訂版(英語20部)、MICかながわ事務局から依頼を受け、送付した(外国人通訳ボランティア向け結核研修会で用いるとのこと)。

### (2)翻訳・原稿・その他

(1)大阪府から19条勧告書のベトナム語に翻訳依頼あり対応した。

- (2) 渋谷区教育委員会から精密検査対象者宛通知の翻訳依頼があり中国語、韓国語について対応した。
- (3) 宮城県塩釜保健所から接触者健診の勧告書、質問項目、流れの説明についてミャンマー語訳の依頼があり対応した。
- (4) 宮城県気仙沼保健所から問診票のミャンマー語訳の依頼があり対応した。

### (3) 調査・研究

- (1) 在日外国人結核医療相談事業小委員会（平成 30 年 2 月 6 日）を開催した。
- (2) 総合健診推進センター呼吸器科と保健所との DOTS 会議(奇数月)に出席した。

## 3. 国際協力推進事業（ODA）

### (1) 派遣前専門家研修事業

将来国際協力に関わる希望のある日本人公衆衛生修士 1 名にたいして、平成 29 年 5 月 1 日から同年 8 月 31 日の期間、専門的研修を行った。各国、とりわけガーナの UHC の状況、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 名にたいして、平成 29 年 10 月 9 日から同年 12 月 8 日の期間、結核菌検査全般の研修を行った。

### (2) 国際結核情報センター事業

1991 年 WHO 総会で採択された世界の結核対策の強化目標達成を効果的に実施するために、世界の結核に関する情報を収集管理し、国内および海外に対して迅速かつ的確に対応するための機関として、1992 年 4 月結核研究所に国際結核情報センターが設置された。

事業内容は次の通りである。

- 1) アジア地域を中心とした開発途上国及び中まん延国を対象とした結核疫学情報と結核対策向上のための技術、方法論・方策（結核対策と相互に影響があると考えられる Universal Health Coverage を含む）の収集・提供
- 2) 結核問題に大きな影響を与える HIV/AIDS に関する情報収集
- 3) 日本の結核対策の経験を国際的に知らせるため、日本の結核疫学・対策の歴史及び最近の動向に関する英文の論文（または冊子）作成・学会報告、結核研究所疫学情報センターに協力して行う。
- 4) 英文ニュースレター発行、ホームページ（インターネット）の作成・維持を通し、世界各国の関係者への継続的ネットワーク形成及び啓発を行う。

#### 【方法】

- (1) WHO 西太平洋地域事務所(WPRO)の Collaborating Center として、各国の疫学・対策情報の収集・分析、国際研修の開催、専門家の派遣、会議開催の支援、調査実施の支援、Supranational Reference Laboratory (SRL) としての支援を通じて、本センター事業のための情報を収集する。
- (2) 日本国政府の実施する結核対策分野における国際協力に対し必要な情報の提供など、技術的支援を行う。
- (3) 文献的情報だけでなく、国際研修修了生を中心とした結核専門家ネットワークを活用し、一般的な統計資料からは得られない各国で行われている具体的な結核対策の試みの事例（新結核戦略に関連

したオペレーショナルリサーチなど)に関する情報を収集し、ニュースレターやホームページを通じて紹介する。

#### 【経過】

- (1) WHO/WPROからの協力を得て実施する結核対策に関するJICA国際研修を通じて、技術・方法論の提供を行った。
- (2) WHO、国家結核対策課等と協力し、ミャンマー国の疫学情報レビューに参画し、サーベイランスの評価および疫学状況の把握を行った。また、WHO西太平洋地域結核対策担当官会議に参加し、結核対策状況および今後の課題について情報を収集した。WHO本部で開催された結核対策戦略技術諮問会議、メキシコ国で実施された世界結核肺疾病対策連合(IUATLD)などに職員を派遣し、結核及びTB/HIVに関する情報収集を行った。また、国際研修生、文献等を通じて、各国の結核およびHIV/エイズの疫学状況および対策に関する情報収集を行い、資料はデータベースに登録した。
- (3) 英文ニュースレターを1回発行した。ネットワーク強化の一環として、研修卒業生データベースの更新を行った。

#### (3) 分担金

結核の世界戦略強化の一環として、下記の世界的な結核対策・研究に関わる2組織に分担金を支出し積極的に参加した。

##### 1) 国際結核肺疾患予防連合(International Union Against Tuberculosis and Lung Disease: IUATLD)

本組織は、世界における結核予防活動やその研究を推進している最大の民間連合組織で、世界保健機関(WHO)への技術的支援機能も果たしている。日本は中心を担うメンバーであり、結核研究所の職員が理事あるいは役員としてその活動に貢献している。メキシコ国グアダハラで行われた世界会議では、End TB Strategy(結核終息戦略)達成のために必要な年間10%減少を達せするためには何が必要かを討議するワークショップを結核予防会が主催し、日本の10%減少の経験について発表を当研究所職員が行った。

##### 2) 結核サーベイランス研究機関(Tuberculosis Surveillance Research Unit: TSRU)

本組織は世界における結核のまん延とその征圧に関する疫学研究機関で、現在オランダ王立結核予防財団に事務局をおき、IUATLD本体やWHOに対するシンクタンクとしての重要な機能を果たしている。日本の結核研究所は、オランダ、イギリス、フランス、スウェーデン、ノルウェー等とともに重要な研究メンバーとして貢献しており、運営員会に参画している。近年は、開発途上国から研究成果が活発に討議されるようになり、途上国の結核対策に貢献する内容となっている。

#### (4) 結核国際移動セミナー事業

本年度、6カ国で実施した。

##### 1) ネパール

ネパール国は2018年度に全国有病率調査を実施する準備を行っているが、初めての調査であるため様々な技術協力が必要な状況であり、移動セミナーを通じて技術支援を行ってきている。本年度は5

月に、ネパール国立結核センター（NTC）を中心とした有病率調査関係者 10 名を対象に フィールド活動を実施する外部組織の役割・求められる条件や調査実施状況のモニタリング体制など、調査実施体制に関して討議し技術的助言を行った。また同月には、検査従事者 12 名を対象に検査室の培養評価及び OJT を実施した。9 月には、NTC、WHO、フィールド調査を実施する外部組織に実施までの準備工程に関する助言を行った。12 月には、レントゲン読影担当者技術向上セミナーを実施。2 月のパイロット調査実施時には、実地技術指導を行った。3 月は、パイロット調査のレビューワークショップ（NTC/WHO 開催、約 100 名の参加者）において、パイロット調査の評価を行い、それに基づいてプロトコール及び技術手順書の最終化への助言を行った。さらに、フィールドでのレントゲン読影担当候補者に対して読影研修を行った。

## 2) モンゴル

結核研究所が SRL (Supra national reference laboratory)として行っている技術支援をおこなっている同国では、2016 年に全国結核菌薬剤耐性結核調査（DRS）が実施されたが、この調査に関する以下の移動セミナーを行った。5 月には、調査データベース構築及び分析方法に関する技術支援を行った。その技術支援にもとづき、同月に開催された WHO 多剤耐性結核分析ワークショップ暫定分析が行われた。10 月には、この DRS の中間報告と、National Tuberculosis Reference Laboratory (NTRL) に対する薬剤感受性試験外部精度評価 (EQA) の解析結果の検討についてのワークショップを開催した。結果では前回調査に比して多剤耐性菌が増加していることが示唆され、この問題の重要性が認識された。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。他にも MGIT による感受性試験パネルテストを実施したが、こちらは WHO の設定する合格基準をクリアしていた。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し、100%の一致を確認した。これにより、DRS のバリデーションを終了した。

## 3) ミャンマー

ミャンマー国家結核対策プログラムは第 4 次全国結核有病率調査を 2017 年 11 月に開始したが、当所では準備段階から技術協力を提供している。9 月には、本調査に先立ってパイロット調査が実施されたが、パイロット調査の評価およびパイロット調査を踏まえた本調査の最終準備のための開催された会合において、技術的助言を行った。またパイロット調査で胸部レントゲン読影の質の評価を行い、それに基づいてレントゲン読影改善のための助言を行った。

## 4) タイ

タイ国結核対策課が開催した第 5 回全国薬剤耐性調査の準備会議（サンプリングで選出された病院、地域結核検査センター等が出席）において、質の高い調査のために重要な事項について発表し技術的助言を行った。

## 5) カンボジア

第 3 回全国薬剤耐性調査を平成 29 年 5 月より実施しており、疫学分野（全般的な調査方法、データ収集、分析）と検査分野について計 4 回の技術支援のための移動セミナーを実施した。

検査分野に関しては、5 月に全国結核薬剤耐性サーベイを実施している検査施設 3 か所を訪問し、指導疫学分野では、第 1 回目は技術手順の最終化と TOT（各調査地点への研修を担当する中央レベル職



員への研修)、第2回目は調査終了後のデータベース収集、第3回は暫定分析のためのデータベース構築についてOJTを行った。

#### 6) バングラデッシュ

ユニバーサルヘルスカバレッジと結核をテーマに2日間のワークショップ(WS)・セミナーを開催した。参加者はダッカ市内で結核診療の関係者諸団体でNTP(保健省結核対策課)、WHO医官、UNAIDS、Global Fund、国立胸部センターCDC、結核専門病院、ダッカ市、NGO、BRACより61名が参加した。これまでのダッカ市結核対策の成果に関するまとめと課題の講義、日本における保健師の結核患者支援に関する講義、保健家庭福祉省医療経済部(Health Economic Unit: HEU)より、SDGsとバングラデッシュにおけるUHCの考え方について報告された。HEUの報告では、結核はUHCの枠組みの中の25疾患に含まれておらず、参加者から多くの意見が出された。また、5つのグループに分かれて、結核患者の経済的負担の軽減、質の高い結核ケアの確保、結核による貧困化の予防、Catastrophic costsについてグループ討議を行い、それぞれのグループによるプレゼンテーションが実施された。

#### (5) 国際的人材ネットワーク事業

結核研修のアフターサービス、フォローアップ事業として世界の各地の帰国研修生に対する英文ニュースレターを1回発行した。また、移動セミナー(前項参照)を開催し、それぞれの国、地域において人材育成・ネットワークの促進を行った。IUATLD世界会議(メキシコ グアダハラ)では、本研究所に関連した研究、活動の紹介をするブースを設置し、研修修了者のフォローアップ会議を実施し国際研修卒業生及び関係者34名が参加した。

#### (6) 研究推進事業

結核研究・結核対策を促進するために、The Union(旧称IUATLD: International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases)の世界会議(The 48th Union World Conference on Lung Health)において、若手研究者を招聘しThe Unionと結核研究所が共催の研究発表セッションを行った。発表演題は、結核問題及び対策に関連した9題の発表と質疑・討論が行われた。当研究所職員は発表演題の選定に関与し、研究発表セッションの共同議長を務めた。



# 2018 年度研究概要

## 1. 結核研究事業

### 1. 一般研究事業

#### (1) 結核の診断と治療法の改善に関する研究

##### ①抗結核薬暴露時の結核菌の応答メカニズムの探索（継続）

【研究担当者】村瀬良朗、近松絹代、青野昭男、山田博之、五十嵐ゆり子、高木明子、御手洗聡

【目的】MPT64 は最も豊富に結核菌から分泌されるタンパク質の 1 つであり、培地中の MPT64 濃度を測定することで、微量の菌数を定量することが可能である。本研究では、MPT64 濃度を指標とした迅速薬剤感受性試験法の開発に関して検討した。

【方法】薬剤感受性及び薬剤耐性結核菌株合計 8 株を異なる薬剤濃度の培地（プロスミック MTB-I、極東製薬）に暴露し、培地中の MPT64 濃度を超高感度 ELISA 法にて測定した。薬剤として INH、RFP、SM を使い、薬剤耐性菌としてそれぞれの薬剤に対して耐性を示す臨床分離株を用いた。

【成果】薬剤耐性株と薬剤感受性株において異なる MPT64 産生プロファイルが見られた。具体的には、薬剤耐性株では薬剤濃度に関わらずほぼ一定の MPT64 産生が見られたが、薬剤感受性株では薬剤濃度依存的な MPT64 産生量の変化が観察された。この特徴的な MPT64 産生プロファイルは試験開始後 1 日目で検出可能であり、3 日目ではより明確に検出された。薬剤暴露時の MPT64 産生プロファイルを調べることにより、薬剤感受性を短期間で予測できる可能性がある。

【結核対策への貢献】従来よりも迅速な薬剤感受性試験法を開発することができれば、結核医療に貢献できる。

##### ②結核菌における MPT64 蛋白の機能解析（新規）

【研究担当者】近松絹代、青野昭男、村瀬良朗、高木明子、山田博之、五十嵐ゆり子、御手洗聡

【目的】MPT64 は結核菌特異的な分泌蛋白であり、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。また、MPT64 はマクロファージのアポトーシスを抑制するとの報告があるが機能に不明な点も多い。MPT64 が結核菌および細胞に及ぼす影響について検討する。

【方法】THP-1 を  $1 \times 10^5$ /ml に調整し 100nM の Phorbol 12-Myristate 13-Acetate(PMA)を用いてマクロファージに誘導する。誘導マクロファージにリコンビナント MPT64 を添加し 37°C、5%CO<sub>2</sub> で 24~48 時間培養後、マクロファージ RNA 抽出する。*bcl-2* 及び *bax* について QRT-PCR を行い、既報を確認する。また、RNA-seq による網羅的発現解析を行ってコントロールとの差を検証する。発現に有意差の得られた遺伝子に関して、RT-PCR によるバリデーションを行う。

【成果】マクロファージ RNA の発現解析により MPT64 作用後 *bcl-2/bax* の低下が認められた。リコンビナント MPT64 がマクロファージに作用していることが確認できた。

【結核対策への貢献】MPT64 の機能を解析することにより、診断あるいは治療に寄与することが期待される。

### ③H37Rv の継代培養における Pyrazinamide 感受性の変化に関する研究（新規）

【研究担当者】 青野昭男、村瀬良朗、高木明子、近松絹代、山田博之、五十嵐ゆり子、御手洗聡

【目的】 我々はこれまでの Pyrazinamide (PZA)に関する研究のなかで、H37Rv の PZA に対する最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) が液体培地での継代中に上昇することを明らかにしている。この現象は臨床分離株でも確認され、液体培地にのみ特有で固形培地では発生せず、接種濃度にも依存しない (internal data)。この現象は PZA 感受性試験の精度そのものにも影響するものであり、原因の解明が必要である。

【方法】 H37Rv を  $10^3$  CFU 程度の濃度で液体培地中に複数回継代培養し、PZA に対する MIC の上昇を確認した H37Rv について、継代前後で全ゲノム解析を実施した。

【成果】 完全長のゲノム配列比較を行い、2 株間で 4 ヶ所の新規変異が認められた。両株とも *pncA* 遺伝子には promoter 領域を含めて変異は認めなかった。

【結核対策への貢献】 PZA の MIC の上昇の原因を特定できれば、PZA の検査精度の向上にも寄与する対策が可能となる。

### ④OCT313 およびその類縁化合物の抗菌作用の作用点の解析（新規）

【研究担当者】 瀧井猛将（研究協力者）、堀田康弘、伊藤佐生智（名古屋市立大学）、肥田重明（名古屋市立大学）、前田伸司（北海道科学大学）、和田崇之（長崎大学）

【目的】 ジチオカルバミン酸の糖誘導体 OCT313 (2-acetamido-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl *N,N*-dimethyldithiocarbamate)、及びその類縁化合物(OCT313HK,,2-acetamido-2-deoxy-2-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl pyrrolidine-1-carbodithioate)は、結核菌に対して抗菌活性を示すことを見出している (Bioorg Med Chem Lett., 2009,2011)。また、2 つのジエチルジチオカルバミン酸が結合した構造であるジスルフィラム（抗酒癖薬）も同様の活性を示す (Antimicrob Agents Chemother., 2012)。これらの化合物は薬剤耐性菌に対しても活性を示すことから、新たな抗菌薬のリードとして有望であり、本研究では作用点の解析を行う。

【方法】 OCT313、及び類縁化合物に対する耐性菌の全ゲノム解析から標的遺伝子を推定する。推定された標的遺伝子の組換えタンパク質を用いて OCT313 の阻害活性を検証する。

【成果】 耐性菌の遺伝子解析から OCT313 の作用点を推定した。推定された標的遺伝子の組換え体タンパク質の活性を OCT313 は実際に阻害した。推定された OCT313 の作用点は既存の抗菌薬の作用点とは異なり、OCT313 薬剤耐性結核菌に対して抗菌力をもつ結果と符合していた。さらに、標的遺伝子は結核菌の代謝に関係していることから潜在性結核に対する効果も期待される。

【結核対策への貢献】 薬剤耐性結核菌に有効な抗結核薬の創出と、潜在性結核の治療薬開発へ貢献が期待される。

### ⑤Mycobacterium avium の酸性環境下での適応機構の解析（新規）

【研究担当者】 瀧井猛将（研究協力者）、堀田康弘、大原直也（岡山大学）、八木哲也（名古屋大学）、小川賢二（国立病院機構東名古屋病院）、伊藤佐生智（名古屋市立大学）、肥田重明（名古屋市立大

学)、前田伸司(北海道科学大学)、西森 敬(農研機構動物衛生研究所)、William Bishai (Johns Hopkins School of Medicine)、Julia M. Inamine (Colorado State University)

【目的】*M. avium* は、結核菌を含む他の抗酸菌種と比べて酸性環境下でも増殖可能であることを見出している(FEMS Microbiol Lett. 2010)。本研究ではこの pH の上昇機構について解析する。

【方法】菌体外 pH は pH メーターで、培養中のアンモニア量は GLDH 法で測定した。遺伝子とタンパク質の発現は RT-PCR 法とウエスタンブロッティング法で測定した。菌体内 pH は pH 感受性の蛍光物質を用いて測定した。生菌数はコロニーアッセイ法で測定した。

【成果】菌体外 pH の上昇は菌の増殖に伴うアルギニン代謝酵素 Arc 経路によるアンモニア産生を介することを明らかにした。Arc 遺伝子の転写活性化には菌体内に存在する pH センサーの関与が示唆された。アンモニア産生の高い株は宿主細胞内での菌数が多いことから、低 pH 環境下でアンモニアの産生は、菌の宿主細胞内での生存に有利に働いていることが示唆された。

【結核対策への貢献】MAC 症の原因菌の 1 つである *M. avium* の病原性解明への貢献が期待される。

#### ⑥オミックス解析で明らかにする結核肉芽腫の形成機構(新規)

【研究担当者】瀬戸真太郎、土方美奈子、松下育美、Tz-Chun Guo、慶長直人

【目的】多剤耐性結核や潜在性結核感染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て、ヒト活動性結核をより反映していると考えられるマウス結核感染モデルを用いて、結核病変形成にかかわる宿主因子の同定を行う。

【方法】結核菌を C3HeB/FeJ マウスに経鼻感染させて、感染 8 週後に感染肺の病理評価を行った。感染マウス肺組織ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 標本からレーザーマイクロダイセクション (LMD) 法によって、肉芽腫の分画を行った。肉芽腫分画からタンパク質を抽出して、液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC-MS/MS) によって網羅的タンパク質同定を行った。

【成果】C3HeB/FeJ に結核菌を経鼻感染させると、肺に通常のマウスでは見られないヒトの結核病層に酷似した乾酪壊死を伴う肉芽腫を形成することを確認した。LMD で分画した乾酪壊死と細胞層から、それぞれ 2,000 以上のタンパク質を同定することができた。遺伝子オントロジー (GO) 解析の結果、乾酪壊死では急性期反応、自然免疫反応、血液凝固などに関するタンパク質を同定した。細胞層には抗原提示、エンドサイトーシスに関与するタンパク質が蓄積していることが明らかになった。

【結核対策への貢献】ヒトと同様に結核菌感染によって乾酪壊死を伴う肉芽腫を形成するマウスの肉芽腫形成過程を明らかにした。本研究成果は、肉芽腫内に結核菌を封じ込めるために必要な宿主鍵因子の同定に貢献する。また、多剤耐性結核や潜在性結核感染症の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の礎となる。

#### ⑦抗酸菌感染細胞における菌と宿主の RNA 同時発現解析:dual RNA-Seq を用いた生体防御調節因子の探索(新規)

【研究担当者】Tz-Chun Guo、瀬戸真太郎、土方美奈子、慶長直人

【目的】結核菌が宿主に感染する時、菌と宿主細胞の双方の遺伝子発現が大きく変化する。本研究では、ヒトの結核免疫に関係する菌由来の分泌蛋白の欠損株を作成し、菌と宿主細胞の RNA 発現を同時に網羅解析する dual RNA-seq の手法により、菌と宿主細胞の相互作用を探索することを目的とする。

【方法】モデル系として BCG 株の ppe26、ppe27 遺伝子欠損変異株をそれぞれ作成し、ナノポアシークエンサーによって全ゲノム配列を得て欠損変異導入を確認した。変異株の増殖能が野生株と同等であることを確認し、野生型と変異株をマクロファージ様に分化誘導したヒト単球様細胞株 THP-1 に感染させ、コロニー形成単位を測定して菌数を評価し、細胞内への菌の侵入を蛍光染色で観察した。感染細胞から全 RNA を抽出しイルミナ次世代シークエンサーを用いて RNA 網羅発現解析を行った。

【成果】菌由来の RNA 量は宿主 RNA よりはるかに少ないため(1%未満)、菌 RNA を選択的に濃縮し、検出するための方法を検討して、dual RNA-seq を実施した。野生株、および免疫原性に関わるとされる ppe26、ppe27 遺伝子欠損株をヒト細胞に感染させた際の宿主 RNA、菌 RNA の同時網羅解析によって、双方の発現量に差異が生じる遺伝子群を同定するためのワークフローを確立した。

【結核対策への貢献】本研究の手法を用い、結核菌の分泌蛋白によって引き起こされる宿主免疫応答の変化を網羅的に解析することで、活動性結核および潜在性結核感染症の診断/治療ターゲット分子が明らかになるものと期待される。

#### ⑧非結核性抗酸菌症に関連する気道上皮系遺伝子の探索(新規)

【研究担当者】慶長直人、松下育美、Tz-Chun Guo、土方美奈子、森本耕三(複十字病院)、白石裕治(複十字病院)

【目的】肺非結核性抗酸菌症は結核の低まん延化とともに鑑別が重要で、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。我々は、*M. avium complex* (MAC)肺感染症の患者由来の気道上皮細胞を単離培養して、次世代シークエンサー(NGS)を用いた網羅的 RNA 解析法により、病態と関連する宿主側遺伝子を探索する。

【方法】MAC 肺感染症および対照となる肺葉切除手術検体のうち、病理診断に支障のない気管支組織の一部より上皮細胞を単離し、気相液相(ALI)培養後の検体から全 RNA を抽出し、NGS (NextSeq 500)を用いて網羅発現解析(RNASeq)を試みた。培養を行う前の微量の気道上皮細胞から直接 RNA を抽出したサンプルも解析を試みた。

【成果】ALI 培養を行った 2 検体の培養開始時(day 0)と 2 週間後(day 14)の RNA 発現量の比較(edgeR/ glmQLFTest)により、75 遺伝子の発現量が有意に day 14 で増加していた。そのうち約半数が線毛に関連する遺伝子であり、転写因子では *FOXJ1* 遺伝子の有意な発現誘導が認められた。微量組織から直接 RNA を抽出したサンプルは、RNA が断片化しており、ALI 培養細胞とは異なるライブラリー作成方法で遺伝子発現データを得た。

【結核対策への貢献】近年、非結核性抗酸菌症の発症頻度が増加しており、結核との鑑別を要する。抗酸菌感染症の易感染性に関わる因子を明らかにすることが重要である。

⑨ナノポアを用いたゲノム構造解析方法の検討(新規)

【研究担当者】 土方美奈子、瀬戸真太郎、慶長直人

【目的】 ナノポアを用いた新しい核酸配列解析法 (Oxford Nanopore Technologies 社) は、膜に埋め込まれたナノポアを核酸分子が通過する際のイオン電流の変化を塩基配列データに変換する。現在普及しているイルミナの短鎖型次世代シーケンサーとは違い、長い配列を切れ目なく読むことができ、長鎖型の第 3 世代シーケンサーとも呼ばれる。本研究は、この方法により、従来のシーケンサーでは解析できないリピート配列を有する結核菌ゲノム領域を解析する。

【方法】 結核菌ゲノム DNA 検体を、DNA 断片化を行わずにライブラリー作成し、ナノポア MinION シーケンサーでシーケンスを行い、各種ツールを用いて配列解析を行った。

【成果】 代表的な結果が得られた株において結核菌参照配列へのマップ率は 98%、最長で 47 kb、中央値で 2.8 kb のリードが得られた。PacBio による完全長配列を既に有する株については比較を行い、多くの領域で 98%程度の塩基相同性を有していることを確認した。結核菌の PE、PPE などの遺伝子は、ヒトの免疫応答に影響を与えることが報告されているが、リピート配列と呼ばれる相互に類似した部分が多いため、これまで遺伝子解析が十分に行えなかったが、本法を用いることで解析できる可能性が示された。

【結核対策への貢献】 PE、PPE 遺伝子などの配列の詳細を明らかにして宿主反応との関連を解析することで、病態を反映するマーカー分子を同定し、結核制御の指標や治療法開発に役立てる。

⑩結核菌におけるイソニアジド・リファンピシン・キノロン耐性検出のための LAMP キットの開発(新規)

【研究担当者】 松本宏子、御手洗聡

【目的】 LAMP 法を用いて結核菌の Isoniazid (INH)・RFP・Fluoroquinolone (FQ)耐性の検出を可能にすることを目的として開発を実施する。平成 30 年度は、RFP と FQ 耐性に対するプライマー作成とその検討を中心に実施する。

【方法】 RFP の耐性発現部位である *rpoB*、および、FQ 耐性発現部位の *gyrA* を含んだ塩基群から、LAMP のプライマーを LAMP 法設計支援ソフトウェア PrimerExplorer V5 を用いて作成する。作成したプライマーが、期待する既知の臨床菌株および標準株 DNA を鑑別できるか検証する。

【成果】 RFP 耐性のプライマー16種、FQ 耐性のプライマー2種を設計して作成した。WHO が薬剤感受性試験外部精度評価に使用している株及び GReAT データベースに登録されているゲノム情報から、RFP 耐性及び FQ 耐性既知の臨床菌株および標準株の DNA を準備した。

【結核対策への貢献】 途上国の結核対策において LAMP 法で治療のキードラッグである RFP、FQ などの薬剤耐性が分かるようになる意義は大きい。末端の検査室でも実施可能となれば、早期発見・治療を促進する意義があると思われる。

(2) 結核の疫学像と管理方策に関する研究

①結核患者の生活の質 (QOL) に関する研究 (継続)

【研究担当者】 泉 清彦、島村珠枝、河津里沙、内村和広、大角晃弘

【目的】 現在国際的に用いられている QOL 調査票を用いて、(1) 日本生まれの肺結核患者（多剤耐性肺結核患者を含む）の治療時期ごとの QOL を算出し、(2) QOL に影響を与え得る結核患者の社会経済的・臨床的要因を明らかにし、(3) 結核患者の QOL 値が公表されている国民基準値と比較してどの低下するのかを明らかにすることである。

【方法】(1) 20 歳以上の日本人を対象とし、複十字病院において治療が開始された肺結核患者のうち、入院による初期強化期間・外来による維持期間・治療終了時の患者、及び多剤耐性肺結核患者を対象として、面談又は郵送により EQ-5D/SF-12 調査票を用いて QOL を算出する。(2) 調査票及び既存情報により患者の社会経済情報、臨床情報を収集し、多変量解析を行うことで QOL 値に対する関連要因を特定する。(3) QOL の国民基準値を用いて、年齢階層ごとに結核患者の QOL 値との比較を行う。

【成果】 平成 30 年度は、研究計画書の改定及び倫理委員会の再承認を取得した。これにより、複十字病院の協力を得て、順次、対象者を選定し情報収集を実施している。12 月現在までに研究対象者の基準に合致した 46 名に対して自己回答式調査票を記載していただき情報収集を進めている。現時点での情報の質に関しては、概ね全ての必要項目に適切に回答がされており、欠損値も見られない。感受性肺結核患者の目標対象者数は 60 名であり、残り 14 名分の情報収集が残されている。

【結核対策への貢献】 我が国の肺結核患者及び多剤耐性肺結核患者の定量的 QOL を算出する初の試みであり、医療経済評価及びその先の患者中心の医療政策を検討する上での基本的エビデンスを提供するものである。

## ②潜在結核感染症実態に関する研究—複十字病院（新規）

【研究担当者】 吉山 崇

【目的】 結核接触者検診での CT 検査の追加により異常所見を早期に見つけることができるが、活動性結核の早期発見にどれだけ貢献しているかの情報を提供する。

【方法】 接触者検診対象者となった者についての、レトロスペクティブコホート検討である。2011 年から 2016 年の複十字病院の結核患者の接触者検診で IGRA 陽性単純 X 線正常の接触者に CT 検査を行った場合と行わなかった場合の活動性結核、発見状況に対する比較を行った。

【成果】 CT なしの 243 名から追跡中に 5 名の発病があり 1 名は耐性化していた。CT を行った 229 名中 CT 実施により 24 名が結核治療の対象となり残る 205 名中 3 名が追跡中に結核を発病し耐性例はなかった。CT 検査の追加により異常所見者数は増加し、その後の追跡中の発病は減少するが有意差はなかった。接触者検診で CT 検査を行うメリットはこの検討でははっきりしなかった。

【結核対策への貢献】 潜在結核感染治療指針改訂のための参考資料となる。

## ③T spot TB 実施症例のレトロスペクティブな追跡検討（新規）

【研究担当者】 吉山 崇、大角晃弘、河津理沙

【目的】 T spot TB を接触者検診で行ったもののその後の予後を検討する。



【方法】保健所に対するレトロスペクティブなアンケート調査。2013-2015年にIGRA検査を行った結核患者の接触者のIGRA実施状況、その結果、その後の追跡の結果をアンケート調査する。

【成果】アンケート送付し14,000名あまりの接触者についての情報が得られているが、うち多くは、追跡されておらず検査後3ヶ月以上の追跡症例はQFT-3Gでは2,300例、T spot TBでは600例あまりである。まだデータクリーニングを行っている状況であるが、中間報告としては、陽性者からの発病はQFT-3Gでは414例中17例、T spot TBでは144例中6例でいずれも4%程度、陰性者からの発病はQFT-3Gでは1,759例中3例0.2%、T spot TBでは475例中2例0.4%で差はなさそうである。また、日本では結核発病者は基本的には登録されているため、発病を保健所が把握しきれていない例は住所変更に伴う例のため多くはないと想定して追跡期間のはっきりしない者も含めると、陽性者からの発病はQFT-3Gでは757名中24名、T spot TBでは248名中8名でいずれも3%と違いなく、陰性者からの発病もQFT-3Gでは7,917名中5名0.06%、T spot TBでは4,921名中2名0.04%であり、この場合も発病割合にQFT-3GとT spot TBとで違いは見られなさそうである。今後、潜在結核感染治療状況、感染源の感染性を考慮した分析を行う予定である。

【結核対策への貢献】潜在結核感染治療指針改訂のための参考資料となる。

#### ④諸外国における結核患者紹介制度の現状に関する研究（新規）

【研究担当者】河津里沙、大角晃弘、内村和広、泉 清彦

【目的】外国出生結核患者が治療途中で出国した際に、途切れのない治療を受けられるための結核医療連携制度の構築を目指し、その準備研究として(1) 諸外国における現状を調査する、(2) 日本の外国出生患者の転出の状況を調査する、(3) 日本の主な外国出生患者の出生国のNTP関係者と医療連携制度の可能性について協議することを目的とした。

【方法】(1) 英国、米国および豪州の担当者にメールによるアンケート調査及び電話・Skypeによるインタビューを行った。(2) 2011年～2015年結核サーベイランスのコホートデータの分析を行った。(3) メール、Skype及び49th Union World Conference on Lung Healthにおいてベトナム、フィリピン、中国の国家対策プログラム(NTP)関係者、韓国のKIT関係者と協議を行った。

【成果】(1) 英国、豪州において国レベルでの他国への患者紹介制度は確立されておらず、個別に対応していた。米国はCDCのプログラムとして患者紹介制度を確立しており、国外転出した患者の治療成績をも追跡していた。(2) 外国出生肺結核患者で治療成績が「転出」だった者(n=668)の51.3%が海外転出していた。治療途中で海外転出する患者の割合は増加傾向にあり(23.3%、2011年→57.7%、2015年)、多重ロジスティック分析の結果、来日してから結核発病・診断までの期間が短く(調整リスク比 8.78、95% CI 4.30、17.90)、塗抹陽性の患者(調整リスク比 1.95、95% CI 1.53、2.48)がより転出する傾向にあった。(3) 各国の関係者と協議を重ねた結果、日本では結核研究所、該当国ではNTP(中国の場合はCDC、韓国の場合はKIT)が窓口になり、日本からそれぞれの国に帰国する患者の支援、最終的な治療成績の確認と結核研究所との共有は必要かつ可能であり、制度化にむけて協働することに概ね合意した。これらの結果を国内の関係者と共有し、意見交換するためにワークショップを開催する。

【結核対策への貢献】わが国での結核患者紹介制度を構築するための参考となる情報を提供した。

(1)に関しては第33回国際医療保健学会にて発表、(2)に関しては第23回 Asian Pacific Society of Respirologyにて発表した。結核誌及び BMC Infectious Diseasesにて論文発表した。

#### ⑤結核高まん延国居住歴のある小中学生の IGRA 陽性率とリスク因子の検討（新規）

【研究担当者】平尾 晋、太田正樹

【目的】小中学生で結核高まん延国での居住歴がある児童生徒は、結核精密検査の対象となっている。その精密検査の方法として、胸部レントゲン撮影が一般的だが、自治体に依ってはインターフェロン- $\gamma$ 遊離試験（IGRA）を使用している。今まで結核高まん延国での居住歴がある小中学生の IGRA 陽性率は明らかにされてこなかった。そこで今回、その陽性率やリスク因子の検討を行い、今後の結核対策に寄与する基礎データを提供することを目的に本研究を実施した。

【方法】東京都北区教育委員会は、学校結核検診精密検査においてクオンティフェロン TB ゴールド（QFT）を2009年度から2017年度まで使用していた。本研究ではその検査結果から個人情報を除いたデータを譲り受け、IGRA 陽性率とリスク因子を検討した。統計学的解析は、小中学生全体、小学生、中学生にそれぞれ分けて QFT の陽性率を求め、小中学生の比較は Fisher の正確確率検定を実施した。リスク因子の検討は、高まん延国滞在期間と高まん延国の罹患率による因子をフィッシャーの正確確率検定で解析した。また、滞在期間が長くなれば陽性率が高くなるかの傾向を見るために、コクランアーミテージ検定も行った。統計学的有意差は  $p < 0.05$  をもって判断した。

【成果】全体で466例が集まった。性別の記載のないデータがあるため、男女比は計算不能であった。全体、小学生、中学生の陽性率はそれぞれ、1.7%、1.3%、3.7%であった。小学生と中学生の陽性率の差は、統計学的には有意ではなかった。滞在期間の中央値は、小中学生全体は68カ月で、その中で QFT 陽性群は95.5カ月、陰性群では67カ月であった。小学生ではそれぞれ、62.5カ月、57カ月、63カ月、中学生ではそれぞれ、155カ月、179カ月、141カ月であった。中央値以上と未満の2群に分けて陽性率の差をそれぞれで検討したが、統計学的有意差は認められなかった。陽性者の最低値で2群に分けると、中学生では169カ月が最低値で、それ以上の群で陽性率が統計学的有意差を持って高いことが認められた( $p=0.02$ )。罹患率による陽性率の差は認められなかった。コクランアーミテージ検定では、6-66カ月と67-126カ月、127-188カ月の3群に分けて検定したが、傾向は認められなかった。Ogiwaraらの研究では、日本人の医学系の大学生の陽性率は0.9%となっている。これと比べると、本研究の中学生の3.7%が高いことが分かる。この2群に対してフィッシャーの正確確率検定を行ったが、統計学的有意差は認められなかった( $p=0.06$ )。

【結核対策への貢献】小学生で高蔓延国居住歴があっても IGRA 検査をする必要はないが、中学生であれば IGRA 検査を考慮すべきかも知れないという示唆が得られ、今後の中学生の結核検診内容を検討する材料が得られた。本内容を第76回日本公衆衛生学会総会で「Effectiveness of screening by IGRA among students from TB high burden countries」として発表した。

#### (3) 海外の結核事情と医療協力に関する研究

①疫学調査技術支援プロジェクト（継続）

【研究担当者】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、星野 豊、御手洗聡

【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 2 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) 調査実施に関する技術支援：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

【成果】

(a)前年度報告したように、核酸増幅法に基づく有病率調査の症例定義について、Task Force で討議が行われ当プロジェクトからは 2 名が参画した。主要な論点は、Xpert 結果と培養結果の相違する際に、Xpert 陽性/培養陰性例の扱いである。PPV は有病率が低い場合下がるため、Xpert の擬陽性の問題はあるが、途上国の検査室において培養検査における擬陰性の問題も考慮する必要がある。さらに、Xpert 用と培養用の喀痰検体が異なる場合、結果が異なる場合がありうることは、2 検体を培養した際や 2 検体を Xpert で検査した際に、2 つの結果が異なることから、Xpert と培養結果の相違があっても、患者単位では、同一の結果である場合があることを示唆する。以上から、現時点では、培養陰性の Xpert 陽性例は、治療歴、CXR 陰性等を考慮し判断する必要がある方向性となった。

(b)調査実施への技術支援

b-1) ネパール国第 1 回有病率調査

2018 年 4 月に本調査が開始され、実施のモニタリング評価、技術的助言を行った。上記(a)に関連して、Xpert 陽性・培養陰性例についての追加の情報として、培養用の沈渣を保存し MGIT で再検査することとした。

b-2) ミャンマー国第 2 回有病率調査

上記(a)に基づき、症例を決定し、暫定結果の推定を行った。この暫定推定値では、Xpert 陽性結核有病率に焦点を当てて実施した。調査参加率は 88%で、高い検査率により欠損値は少数（喀痰検査対象者 10,082 人のうち 332 人）であり、データの質は高いと判断される。欠損値の推定のは Multiple Imputation on wo を行い、暫定 MI モデルには、地域、性・年齢階級、レントゲン所見、症状の有無、既往歴を入れた。3 月末に実施した暫定分析による調査対象人口における Xpert 陽性結核有病率は、486(405-568)であった。さらに調査人口と推定人口の相違（性・年齢・地域分布）を考慮して補正した場合は、466（389-544）であった。今後、2019 年 5 月末に、有病率の推定値を確定する予定である。

### b-3) カンボジア国第3回薬剤耐性調査技術支援

フィールド調査は2017年5月に開始し、同年12月に終了した。2018年3月にWHO主催のワークショップにおいてXpertに基づくリファンピシン耐性頻度の暫定的な分析を行った。暫定集計では、2回目調査（新患者中1.8%）から増加していることを示唆していなかった。令和元年度中に、データベースの最終化を行いXpertに基づくリファンピシン耐性頻度の最終分析を行う予定である。また、今後INH、EB、SM、レブフロキサシンの耐性検査について技術支援を行い、それらの耐性頻度も測定する予定である。

### b-4) タイ国第5回全国薬剤耐性調査

調査参加者における新患者におけるRFP耐性頻度の暫定推定値（欠損値を考慮しない）は、Xpert+LPAによると1.57%（XpertでRFP耐性27例のうち、24例がLPAでもRFP耐性で、これらを耐性と分類した。）、DSTでは1.52%であった。今後、欠損値や調査に含まれなかった患者の影響を分析する予定である。

【結核対策への貢献】有病率調査等の疫学調査等は、結核の問題の把握のみならず、患者発見の改善等対策課以前に資する分析結果を得ることが出来る。

## 2. 結核発生動向調査事業

### ①結核発生動向調査(結核登録者情報調査)の運用支援（継続）

【担当者】内村和広、泉 清彦、河津里沙、大角晃弘、山内祐子(結核疫学情報センター事業)

【目的】全国の保健所、自治体に向け、結核登録者情報システムのシステム運用支援を行い結核年報統計の円滑な作成を行う。

【方法】結核登録者情報システムの運用を運用業者と協力し、全国に保健所、自治体への結核登録者情報調査入力支援を行う。電話やメールによる保健所、自治体からの質問などに回答するとともに、回答集をホームページ上の公表により還元を行う。これにより保健所、自治体での年報作成時のエラーチェックおよび集計値チェックを容易にできるようにする。さらに新システムの改修点や対応などのポイントをまとめ保健所での入力作業で参照されるようにする。

【成果】保健所、自治体からの結核登録者情報調査の問い合わせに回答し、主な結果をホームページ上に回答集平成30年版としてアップした。また、治療成績の判定についての問い合わせや意見を検討し、治療前死亡や治療中断後の治療再開時の取扱いについての説明を加えたものに修正を行った。それらの結果をふまえて新システムに対応するよう入力の手引きを改定し、ホームページにて公開した。

【結核対策への貢献】自治体、保健所での結核登録者情報システムの年報作成業務の支援および結核年報の円滑な作成、および新システムへの移行支援を行った。

### ②結核発生動向調査(結核登録者情報調査)の統計資料作成および公表（継続）

【担当者】河津里沙、内村和広、泉 清彦、大角晃弘、山内祐子(結核疫学情報センター事業)

【目的】(1)結核登録者情報システムの月報および年報について統計資料を作成、(2)結核登録者情報シ

システムに寄せられたデータの分析を行い、保健所・自治体及び社会への資料還元を行うことを目的とした。

【方法】(1)-1 結核登録者情報システムの月報および年報から収集されるデータより、各月の結核月報、毎年の結核年報を作成した。年報については結核登録者情報調査年報確定後にデータ内容のチェックを行った後、結核感染症課より公表される「結核年報概況報告」の資料作成、結核の統計の資料作成の資料作成を行った。また、平成 29 年度から開始した結核管理図に用いられている結核疫学指標の見直しに基づき、改定を行った。(1)-2 平成 28 年度から作成、公表を開始した年報の英語版 TB in Japan を引き続きアップデートした。(2)結核登録者情報システムに寄せられたデータを用いて、MDR-TB 等、特に重要な課題について詳細な分析を行い、学会や論文等を通して発表した。

【成果】(1)各月の結核月報、毎年の結核年報を作成した。また、平成 29 年度から開始した結核管理図に用いられている結核疫学指標の見直しに基づき、改定の素案を作成した。英語版 TB in Japan 2018 を作成し、結核研究所のホームページにアップロードした。(2)MDR-TB の治療の転帰、LTBI の治療の転帰の分析、治療中断のリスク要因の解析を行った。

結核疫学指標値については Power Bi 等を用いてより見やすさ、使いやすさを重視したデータの可視化を目指す。MDR-TB、LTBI の治療については、今後コホート分析が可能となるので、上記 TB in Japan の中で報告していく。

【結核対策への貢献】国、自治体、保健所での結核対策への基礎資料を提供した。MDR-TB、LTBI、治療中断に関してはそれぞれ国際学術誌にて論文発表した (Plos ONE 及び BMC Infectious Diseases、両方とも掲載済み)。

### ③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 (継続)

【研究担当者】内村和広、泉 清彦、河津里沙、大角晃弘、山内祐子(結核疫学情報センター事業)

【目的】わが国における結核患者サーベイランスの内容・構成の質を向上し、有用性かつ信頼性の高い結核患者サーベイランス確立を目的とする。

【方法】結核登録者情報システムの治療成績判定について、自動判定から保健所における判定変更を行った後の、方法変更に伴う集計値の変動について実地検証を行った。

【成果】保健所入力による平成 28 年登録全結核患者の平成 29 年末の治療成績は、治癒と完了をあわせた治療成功率は 69.7%で、これまでの自動計算による治療成功率から大きく上昇した。この要因としては、以下が考えられた。(1) これまで、治療前死亡および標準治療を最後まで適用できなかった患者については判定不能の成績判定であったが、これが成績判定の対象となった。(2) 治療中断患者がその後治療に復帰した場合に、治療復帰後の成績を対象とした。治療日数が 2 日以内の不足の患者が再検討された。(3) これまでの自動計算では計算に必要な項目がひとつでも未入力の場合判定不能となっていたが、平成 30 年度から直接治療成績を入力するため入力不足による判定不能が減った。

【結核対策への貢献】新方式による治療成績判定により、これまで学会等で報告されてきた治療成績に近いものが集計されるようになり、より現場の成績が反映されるようになったと考えられる。

④新「結核登録者情報システム」のコホート情報の活用についての研究（新規）

【研究担当者】山内祐子、永田容子、森 亨

【目的】平成 19 年に結核研究所保健看護学科で開発した「結核看護システム」の一部（コホート情報入力項目および自動設定項目「コホート観察」のアルゴリズムなど）が、新「結核登録者情報システム」に導入された。現行の国のシステムからの移行処理及び新システムのコホート情報の入力とその活用が円滑に行われるように支援する。

【方法】(1)新規入力項目の説明、(2)自動設定項目および出力資料の説明、(3)自動設定項目「コホート観察」と人為的な保健所判定「治療成績」の相違点、(4)コホート情報の活用、などについてまとめて、指示書を作成し、今後このコホート情報の管理を通して患者中心の服薬支援が向上するよう図る。

【成果】新「結核登録者情報システム」研修会における質問や、結核看護ワークショップ（「結核看護システム」を試行していた保健所・保健師等との話し合い）を通して、新たに判明した問題点を整理して、今後追加すべきアルゴリズムの内容・現在盛り込まれていない集計表等の出力について、厚生労働省・システム開発業者の担当者に対し説明会を行った。その内容に関しては所内の勉強会でも報告した。

【結核対策への貢献】結核登録者情報システムにおけるコホート情報の活用についての基本的情報を提供した。また、「保健師・看護師の結核展望 110 2017 年後期号」の「業務：新「結核登録者情報システム」コホート情報について」で具体的な仕様についてまとめた。

3. 抗酸菌レファレンス事業

①一般検査室で同定不能となった抗酸菌の同定（継続）

【担当者】五十嵐ゆり子、近松絹代、青野昭男、村瀬良朗、山田博之、高木明子、御手洗聡

【目的】一般検査室で同定できなかった抗酸菌を遺伝子解析により同定する。

【方法】菌種不明の抗酸菌から DNA を抽出し、16S rRNA、*rpoB*、*hsp65* 等の遺伝子の相同性を解析する。相同性 98.7%以上を以て同一菌種と判定する。

【成果】*M. marseillense* 1 株、*M. genavense* 1 株、*M. tilburgii* 1 株、*M. mageritense* 2 株、*M. shimoidei* 1 株、*M. neworleansense* 1 株が分離された。質量分析装置で鑑別不能な *M. paragordoniae* と *M. gordonae* の鑑別依頼も含まれていた。*M. abscessus* complex の同定依頼が 9 件あり、うち 7 件で複数薬剤の MIC を測定している（M24-A2 準拠）。MDR 疑いで 8 件の検査依頼があり、4 件は MDR、1 件は Pre-XDR、1 件が XDR であった。結核菌の異同に関するゲノム解析の依頼が 2 件あり、2 件とも 2 SNPs 以内の変異であり、同一株と判定した。1 件は集団感染事例であり、もう 1 件は性器結核の配偶者感染という特殊な事例であった。

【結核対策への貢献】稀少な抗酸菌種の同定を通じて、結核菌感染の否定と当該菌種に関する臨床知見の集積が得られる。

## ②WHO Supranational Reference Laboratory 機能（継続）

【担当者】山田博之、近松絹代、青野昭男、高木明子、御手洗聡

【目的】フィリピン、カンボジア及びモンゴル国における結核菌薬剤感受性検査の精度保証

【方法】パネルテスト目的で耐性既知の結核菌株を送付し、結果を評価する。また、薬剤耐性調査や有病率調査において収集された結核菌に関して、その一部を結核研究所に輸入し、感受性試験の精度評価や遺伝子タイピングを実施する。2017年度にWHO/GLIの外部精度評価プログラムで使用された結核菌30株を各施設に送付し、各々の施設が日常実施している方法で検査を行い、結果を解析した。

【成果】標準化された結核菌30株を使用した。今回、同定精度の評価のため非結核性抗酸菌が1株加えられていた。ストレプトマイシンの結果については結核研究所抗酸菌部細菌科で複数の方法を用いて感受性試験を実施した際の共通した結果を基準判定とした。フィリピンおよびモンゴルの検査室については十分な薬剤感受性試験精度があると考えられた。カンボジアについては今後遺伝子検査の導入を検討する。

【結核対策への貢献】各国のNational Tuberculosis Programmeに報告している。WHO Western Pacific RegionにおけるSupra-national reference laboratoryとして、薬剤耐性サーベイランスの精度評価を通じて、アジア地域の結核対策の評価に貢献する。

## ③動物実験施設における研究支援の業務活動（継続）

【担当者】土井教生、堀田康弘

【目的・成果・目標】結核の基礎研究（結核感染発病の免疫学的・病理学的機序解明、新抗結核薬・新しい化学療法、抗結核ワクチン・臨床診断ツールの評価・研究・開発）では実験動物を用いるin vivo実験が不可欠である。バイオハザードP3感染動物実験設備を擁する本施設では、質の高い研究業務が遂行できるよう十分な安全性を確保し研究環境を整えて動物実験を支援する。

【方法】(1) 実験動物施設内の研究設備の保守点検、セキュリティー・防災・危機管理等の点検と整備。(2) バイオハザードおよびクリーン動物飼育施設での質の高い技術サービス。(3) 施設内総合点検を1年に1回、定期的実施。

【結核対策への貢献】本施設内のバイオハザードP3感染動物実験施設は国内では数少ない貴重な実験設備である。結核の基礎研究分野における動物実験は長期間を要する場合が多く、長期動物実験を円滑に進めるには日常の研究支援業務が不可欠である。

## 4. 日本医療研究開発機構研究費事業（AMED）

### ①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（継続）

【研究担当者】内村和広、大角晃弘、泉 清彦、河津里沙、浦川美奈子、加藤誠也

【目的】接触者健診の精度向上を目指して、結核サーベイランスシステムに接触者健診情報項目を組み込み、実用化を目指す。

【方法】接触者健診対象者管理台帳のシステム開発を引き続き行い、保健所での実地テストとそれに

よるフィードバックにより実用化を行う。

【成果】 接触者健診の指標値の算出機能の組み込みをベースに結核患者接触者健診管理台帳システムの第一次開発を終了した。結核患者とその接触者の 2 つのデータベース構成からなり、患者および接触者の期間指定による検索機能、健診実施種類別の検索機能、健診受診予定者リスト作成、対象者への健診受診勧告票打ち出し機能、期間指定のよる健診実施状況および健診結果の集計出力、健診評価指標値計算および出力機能等を実装した。また、既存のエクセファイルなどからのインポートについても可能な限り対応した。

【結核対策への貢献】 接触者健診の実施および評価のための標準化に向けた、システム提供の第一次開発を終え、今後の保健所での実地テストにより、有用性の高いシステム提供を目指す。これにより、適正な接触者健診実施のためのデータ収集と現場での有効な接触者健診データ活用が見込まれる。

## ②結核低まん延化に向けた効率的な結核対策に関する疫学的検討（継続）

【研究担当者】 大角晃弘、瀧井猛将、泉 清彦、内村和広、村瀬良朗

【目的】 結核菌遺伝子型別情報に基づいて、都市部における結核感染の傾向と大規模に発展する結核菌クラスタの危険因子を検討する。

【方法】 2002～2013 年に新宿区登録の結核菌陽性患者について、IS6110-RFLP クラスタ分析情報及び患者の臨床的情報を収集した。菌株クラスタは、同一 RFLP 遺伝子型の患者が 2 名以上いる場合とした。結核菌クラスタに属する危険因子及び、3 年以内に大規模クラスタに発展する要因を検討した。解析は、ステップワイズ法( $P < 0.2$ )により因子を選択し、多変量ロジスティック回帰分析により調整オッズ比を算出した。

【成果】RFLP 分析を実施した分析対象者 1,025 名の内、515 名(50.2%)が菌株クラスタに属していた。菌株クラスタ数は全部で 113 であり、クラスタ形成率は 39.2%であった。菌株クラスタ形成率は、40 歳未満 (aOR = 1.73、95%CI=1.23-2.44)、日本生まれ (aOR=3.90、95%CI=2.27-6.72)、常用勤労者 (aOR=1.63、95%CI=1.17-2.27)、日雇い (aOR=2.20、95%CI=1.35-3.58)、生活保護受給者 (aOR=1.81、95%CI=1.15-2.84)、ホームレス (aOR=1.63、95%CI=1.02-2.62)で高い傾向にあった。3 年以内には大規模クラスタに発展する有意な予測因子は「同一菌株クラスタ内の最初と 2 番目の患者の登録までの期間が 2 カ月以内」の場合のみであり、そうでない場合に比べてオッズ比にして約 9 倍 ( $P=0.003$ ) 大規模クラスタに発展していた。

【結核対策への貢献】 今回明らかとなった、結核菌クラスタの危険因子を持つ者や、大規模クラスタに発展する要因を持つ対象者について、より詳細で広範囲の疫学的調査を実施することで、新たな患者の早期発見と感染予防が可能であることが示唆された。

## ③効率的な結核疫学調査におけるソーシャルネットワーク分析 (SNA)及び地理情報システム(GIS)の有用性に関する研究（継続、平成 30 年度終了）

【研究担当者】 泉 清彦、河津里沙、内村和広、大角晃弘、村瀬良朗、浦川美奈子、加藤誠也



【目的】結核菌分子疫学、社会ネットワーク分析及び地理情報システムを用いて、(1) 地域における結核菌感染場所・感染経路を明らかにすると共に、(2) 同技術の結核集団感染事例における接触者健診への応用とその有用性を検討する。

【方法】結核菌分子疫学、社会ネットワーク分析、地理情報システムを用いて、(1) 新宿及び川崎区の登録結核患者情報及びそれらの主な滞在場所等に基づき感染場所・経路の検討を行う。(2) 日本語学校結核集団感染事例における接触者健診を評価分析する。

【成果】平成 30 年度は、川崎区の登録結核患者情報及びそれらの主な滞在場所等に基づき感染場所・経路の検討を行った。2015 年 1 月～2016 年 12 月の間に登録された肺結核患者及び潜在性結核感染症 (LTBI) 患者全 88 名の患者情報及び日常行動に関する情報、利用可能な者については結核菌分子疫学情報を分析した。88 名中 35 名で VNTR 試験が実施されており、18 名 (51%) が 2 名以上の同一菌株型を共有する 5 つのクラスタに属していた。クラスタサイズは、最大のもので 8 名の患者が同一菌株を共有していた。結核菌遺伝子型解析が利用可能であった 88 名中 35 名の内、18 名 (51%) が 2 名以上の同一菌株型を共有する 5 つのクラスタに属していた。クラスタサイズは、最大のもので 8 名の患者が同一菌株を共有していた。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 SNA 調査票の分析において確認された。SNA 調査票の分析により、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。

【結核対策への貢献】結核感染経路及び感染場所の特定に関して、SNA 及び GIS を活用することで患者が頻繁に行き来をしていた場所との関係性を分析する。これによりソーシャルネットワーク分析及び地理情報システムの結核疫学調査における有用性が示された。

#### ④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および治療実態把握のための研究 (継続)

【担当者】泉 清彦、森本耕三、内村和広、御手洗聡

【目的】ナショナルデータベースを用いて、平成 22～26 年に NTM 症の病名が登録された患者情報や医療機関情報等を調査し、罹患率・有病率及び、地域差、治療実態等を明確化する。

【方法】平成 30 年度は、NTM 症に関する全国の治療について、特にマクロライド耐性(MR)を誘導しうる治療(MR 誘導治療)の実態についてナショナルデータベースにおいて収集された全国のレセプト情報を解析した。2009 年 9 月～2014 年 12 月に肺 NTM 症関連のレセプトが少なくとも 5 回出ている者を抽出し、2011 年以降、24 ヶ月以上肺 NTM 症関連のレセプトが発生している、全国 40 歳以上の者を分析対象とした。次の 3 つの対象治療状況別に対象者を集計し分析した：標準治療群 (CAM&RIF&EB, CAM&EB)、MR 誘導し得る処方群(CAM,CAM&RIF,CAM&FQ)、未治療群(左記の組み合わせ処方なし)。

【成果】肺 NTM 症患者 22,664 名を対象者として分析を実施した。この内、30.8%が標準治療群、37.3%が MR 誘導し得る処方群、31.9%が未治療群であった。男性で未治療群の割合が女性に比べて高い傾向を示した。年齢については、MR 誘導し得る処方群の割合は年齢と共に上昇する一方、標準治療群の割合は減少する傾向にあった。また、未治療群はいずれの年齢でも一定水準で推移していた。

標準治療と比較した、MR 誘導しうる治療の危険因子を多重ロジスティック回帰分析により検討した結果、MR 誘導治療は年齢と共に増加、特に 80 歳以上は 40 歳代の 3 倍、COPD と関節リウマチ合併者はそうでないものと比べて 3 割以上多いことが明らかとなった。本研究は、本邦で初めての全国民を対象とした NTM 治療に関する疫学研究である。本研究からの示唆として、MR 誘導しうる処方、特に CAM 単剤治療を控えることを周知する重要性、高齢で合併症を有する患者の治療において MR 発現に注視していく必要性、また、薬剤感受性試験の時期と頻度の検討することなどが考えられた。

【結核対策への貢献】これまで明らかにされてこなかった全国規模の NTM 症の罹患率及び有病率を算出し、同症に関する基本的な疫学情報を提供することが出来た。関連論文が米国呼吸器学会誌に掲載された。また、第 93 回日本結核病学会総会にてシンポジウム発表を行った（シンポジウム 3「非結核性抗酸菌症の臨床の理解を深める」）。

#### ⑤日本語学校生徒を対象とした効果的スクリーニングに関する研究（継続）

【研究担当者】河津里沙、大角晃弘、内村和広、加藤誠也、吉山 崇

【目的】日本語学校生徒を対象とした結核健診において、現状の胸部エックス線検査によるスクリーニング（CXR）、IGRA と胸部エックス線検査によるスクリーニング（CXR+IGRA）とスクリーニングなしの費用対効果を比較検討することを目的とした。

【方法】新宿が実施している日本語学校健診の健診結果、並びにサーベイランスのデータ、国内外の文献を参考にパラメータの情報を収集し、Tree Age Pro 2016 を用いてデジジョンツリーによるモデルを構築した。対象を既感染率が高い集団（ベトナム人留学生を想定）と低い集団（中国人留学生を想定）の 2 つ設定し、スクリーニングなしに対する 2 つのスクリーニング方法の増分費用効果比を算出した。

【成果】健診受診者を既感染率が 20% の集団 10,000 人とした場合に、健診なしだと発生する患者数は 358.5 人だが、CXR 健診を行うとことにより 5.9 人、CXR+IGRA 健診を行うことにより 104.1 人の患者発生を予防することができた。しかし健診なしと比較して CXR の増分費用効果比は約 91 万円（健診なしの状態から CXR 健診を行った場合の、1 人患者を予防するに要する費用）、さらに CXR+IGRA は約 105 万円であった。同様に既感染率が 40% の集団 10,000 人とした場合、健診なしだと発生する患者数は 717 人だが、CXR 健診を行うことにより 11.7 人、CXR+IGRA 健診を行うことにより 208.2 人の患者発生を予防することができる。健診なしと比較して CXR の増分費用効果比は約 45 万円、CXR+IGRA は約 70 万円であった。今回は単純に患者 1 人を予防するに要する費用対効果を比較検討した。本邦では現在、健診に関して Willingness To Pay (WTP) の基準がないため、それぞれの増分費用効果比が許容範囲内かは議論できない。しかし、MDR や XDR の治療は高額であり、また死亡率も高いことから、結核健診の費用対効果分析を実施する際には WTP も含めて議論を進めていく必要がある。

【結核対策への貢献】入国者を対象とする結核スクリーニングの費用対効果についての知見を提供する。

#### ⑥高齢者の結核対策に関する文献研究（継続）

【研究担当者】 泉 清彦、河津里沙、島村珠枝

【目的】 高齢者の結核に関して課題を整理する。

【方法】 PRISMA 声明に従い、高齢者の結核に関する文献を対象にシステマティック・レビュー及び適宜メタ解析を行う。1987年7月から2016年6月までに英文及び日本語にて発表された論文を対象に、結核と高齢者に関連するキーワードを用いて、PubMed, EMBASE, Cochrane Library, and Ichushi を検索した。関連する用語が、論文タイトル・キーワード・抄録に含まれる論文 15,483 編を抽出した。独立した 2 名により、論文タイトル及び抄録を確認し、本研究への採択基準を満たすと思われる 276 編を選定した。276 編に関して、論文をインターネット及び所蔵図書館からの取り寄せ等により取得した。同 2 名により、取得した論文についてメタ解析可能なデータが提示されているか等の確認を行った。

【成果】 最終的に 27 論文を採択論文と確定し、高齢者 2,806 名と非高齢者 8,202 名を分析対象とした。高齢者の定義は論文毎に異なり、50-75 歳の幅であった。メタ解析の結果、高齢者において有意に、咳症状、喀痰、吐血、発熱、夜間の発汗の割合が低いことが示された。呼吸困難、倦怠感等は研究間の異質性がとくに大きかった( $I^2 > 80\%$ )。高齢者と非高齢者間における発見時の臨床症状の比較を念頭に置いて論文を選定した。高齢者のみの臨床症状の検討は多数見られたが、非高齢者との比較研究は少数であった。また、日本語の文献も当初の想定よりは限られた論文数であった。呼吸器症状について、特に高齢者でその頻度が低いことが示された。これらは、先行研究の示す事実とも一致している。

【結核対策への貢献】 高齢者の早期発見に資する基礎資料を提供する。現在、成果を論文にまとめている。

#### ⑦高齢者の結核リスク要因に関する症例対照研究（継続）

【研究担当者】 内村和広、河津里沙、大角晃弘、太田正樹、加藤誠也、尾島俊之

【目的】 大規模多目的コホート JAGES（日本老年学的評価研究）のデータを用いて、ソーシャルキャピタルが高齢者結核の発病に及ぼす影響に関してエビデンスを提供する。

【方法】 協力保健所を通して質問票を結核患者に配布する。ソーシャルキャピタルに焦点をあて、JAGES（調査年度 2015/2016）のデータの回答者を非結核患者群とし、上述した結核患者と比較検討する。

【成果】 10 保健所より得られた結核患者 57 名のデータと、JAGES 調査対照群 180,021 人と比較を行った。食生活では、肉や魚また野菜や果物の摂取が結核患者群で低かった。趣味や友人知人との交流は結核患者群で低く、結核患者群での社会活動の低さの可能性がみられた。婚姻状況や家族構成で一人暮らしの割合が結核患者群で高く、世帯年収も 200 万円以下の割合が結核患者群で高かった。高齢者の結核発病に社会経済的要因の関与の可能性が示唆された。

【結核対策への貢献】 高齢者の結核の発病においてソーシャルキャピタルが及ぼす影響を明らかにすることで、ユニバーサルヘルスカバレッジの概念を基盤とした高齢者結核対策の形成に資する資料

を提供する。

⑧結核発病デインジャーグループにおける結核対策に関する研究（継続）

【研究担当者】河津里沙、内村和広、大角晃弘、加藤誠也、小向 潤

【目的】「職業による二次感染を起こすリスク」という概念に基づいた「デインジャーグループ」（「学校の教職員、医師、保健関係者、接客業者」新・結核用語辞典より）の有用性を疫学的な観点から検証することを目的とした。

【方法】大阪市保健所において2014年～2016年の間に新登録となった20歳～64歳の喀痰陽性肺結核患者とその接触者健診情報を分析し、職業別の二次感染率と初発患者1人あたりの患者数を比較検討した。更に、二次感染者数とそれに影響を与える要因についてポアソン回帰分析を用いて検討した。また接触者健診の実施状況として患者1人あたりの接触者数、及びに接触者健診受診率も比較した。

【成果】2014年～2016年の3年間に大阪市内に登録された喀痰塗抹陽性肺結核患者は1,301人であった。うち20歳～64歳で無職、学生、家事従事者を除いた者は280人であった。280人中、接触者健診が実施された124人の接触者健診対象者数は839人、うち健診受診者は819人であった。二次感染者数は155人で、うち14人が活動性結核を発病していた。二次感染率が最も高かった職業は建設現場作業員（28.2%）、次いで医師・看護師（26.6%）であった。初発患者1人あたりの患者数が最も大きかった職業は研修生（1.3%）、次いで建設現場作業員（1.0%）であった。ポアソン回帰分析の結果、二次感染者数に影響を与える要因として20～29歳代を基準として30～39歳（調整リスク比2.98）、会社員を基準として建設現場作業員（調整リスク比2.01）、塗抹±を基準として1+（調整リスク比3.44）、2+（調整リスク比5.66）、3+（調整リスク比17.89）であった。

医師・保健関係者に関しては、二次感染率は高かったが、ポアソン回帰分析の結果、その影響は有意ではなかった。接客業に関しては、二次感染率、初発患者1人あたりの患者数において、その他の職業と変わりなかった。建設現場作業員は、二次感染率および患者1人あたりの患者数も高く、これは「飯場」という特殊な環境において労働時間外（寮など）でも接触する時間が長いことが感染のリスクを高めている可能性が考えられた。

【結核対策への貢献】わが国における結核発病デインジャーグループ内の二次感染率についての情報を提供することで、より効率的な結核対策の策定に寄与する。中間結果は第93回結核病学会にて発表した。最終結果は第7回 Conference of the Union Asia Pacific Regionにて発表予定であり、現在論文文化を進めている。

⑨EPAに基づく看護師・介護福祉士及びその候補者における結核の現状に関する研究（新規）

【研究担当者】河津里沙、大角晃弘、内村和広、加藤誠也

【目的】(1) サーベイランスから外国出生医療従事者の結核の疫学状況を把握すること、(2) EPA 看護師・介護福祉士における結核の届出率の推定を行い、入国後の潜在性結核感染症スクリーニングの有用性を検討する際の資料を提供すること、を目的とした。

【方法】(1) 2007～2017 年結核サーベイランスの新登録結核患者の情報を分析した。(2) 2014 年～2016 年の結核サーベイランス新登録患者情報より複数の条件を組み合わせ EPA 看護師・介護士及びその候補者となり得る結核患者を抽出し、登録保健所に該当患者に関する郵送式アンケート調査を行った。

【成果】(1)に関して、職業が「医師」「看護師・保健師」と比較して「その他の医療従事者」の結核患者が増加傾向にあり、また外国出生割合も最も高く、増加傾向にあった（その他の医療従事者における外国出生の割合は 2007 年 1.2%→2017 年 11.4%）。また「その他の医療従事者」における推定届出率は、「医師」「看護師・保健師」の約 4 倍であった。(2)に関して、該当患者数は 189 人であった。189 人について計 73 保健所に対してアンケート調査を送付し、現在、回答を回収中である。外国人医療従事者が日本で就職に至る経緯はいくつかあるが、EPA は国の制度であるため、介入・フォローが比較的容易であると考えられる。

【結核対策への貢献】 入国者における結核発病状況についての基礎資料を提供することで、今後の入国者を対象とする結核対策構築に寄与する。上記(2)に関して 49th Union World Conference on Lung Health において発表した。

#### ⑩潜在結核感染症実態に関する研究—結核療法研究協議会（新規）

【研究担当者】 吉山 崇

【目的】 日本における、潜在結核感染治療の実態を検討する。

【方法】 参加施設は、結核療法研究協議会(療研)内科会参加施設である。2014 年と 2015 年に結核感染を確認し、問診、身体診察、胸部単純 X 線検査にて活動性結核と思われる証拠がない者のうち、いずれかの抗結核薬で治療を開始した者について、レトロスペクティブに質問表による多施設共同観察研究を行い療研事務局のある結核研究所に情報を収集し解析した。

【成果】 総数 1,570 名中 INH で治療を開始した症例 1,494 名に比して、耐性のため RFP で治療を行った症例 43 名からは、有害事象による抗結核薬の中止頻度は有意に少なく、治療完了率は高かった。潜在性結核感染治療検討時の CT 検査で潜在性結核感染治療から 3 剤以上の治療に変更となる者は 7-10%でみられた。潜在性結核感染治療終了後の発病は 10 名見られたが、15-29 歳の若年者、接触者の場合感染源が塗抹 3+であった者に多く、治療中断、治療完了の違いでは差はみられず、CT 検査は接触者に限定すると実施者で発病が少なかった。イソニコチン酸ヒドラジド(INH)感性であった 2 名が INH 耐性で発病しておりいずれも CT 非実施であった。

INH による潜在結核感染治療 1,494 例中の AST または ALT500IU/l 以上の肝障害は 47 例(3%)であったが、50-69 歳で 538 例中 33 例(6%)、40 歳代で 203 例中 8 例(4%)と多く、30 歳代で 213 例中 2 例、と 70 歳以上で 258 例中 4 例と 1%程度、29 歳以下 281 例中では見られなかった。AST または ALT1000IU/l 以上かつ総ビリルビン 3mg/dl 以上の肝障害も 50-69 歳で 7 例(1.3%)、女性で 794 例中 8 例(1%)と多かった。総ビリルビン 17mg/dl まで上昇例が見られた。1 例転院の為情報がなかったがそれ以外全員保存的治療で軽快していた。議論：40-69 歳の AST または ALT500IU/l 以上の肝障害は INH 投与例の 4-6%に起こっており、薬の選択において考慮すべきである。

【結核対策への貢献】 潜在結核感染治療指針への参考資料となる。研究結果は、結核誌に発表した 2018;93:(8)447-, (11)585-。

⑪多剤耐性結核治療実態に関する研究—結核療法研究協議会(新規)

【研究担当者】 吉山 崇

【目的】 日本における、多剤耐性結核の実態を検討する。

【方法】 結核療法研究協議会参加施設によびかけて、多剤耐性結核症例の登録を行う。

【成果】 プロトコールを作成し各施設の参加の意向を調査し、参加各施設から情報収集中である。

【結核対策への貢献】 わが国における薬剤耐性結核患者に対する治療の実態に関する基礎資料を提供する。

⑫結核治療中皮疹症例の検討—結核療法研究協議会(新規)

【研究担当者】 吉山 崇

【目的】 日本における、皮疹に対する治療方針のガイドラインを形成する。

【方法】 結核療法研究協議会参加施設によびかけて、有皮疹例のプロスペクティブな記述調査を行う。

【成果】 プロトコールを作成し各施設の参加の意向を調査し、参加各施設から情報収集中である。

【結核対策への貢献】 結核治療中の患者における皮疹の発生状況についての基礎資料を提供する。

⑬医療提供体制に関する研究(新規)

【研究担当者】 吉山 崇、加藤誠也

【目的】 結核患者の減少に伴う必要病床数の減少、患者の高齢化による合併症への対応、結核医療の著しい不採算等の課題および低まん延達成後の展望を含めた医療提供体制の在り方を提示する。

【方法】 アンケート調査対象は、結核病床、感染症病床を有する医療機関および地域の中核的な大規模総合病院における、結核病床、感染症病床、空気感染隔離室数を検討した。得られたデータは結核病床必要数と比較した。

【成果】 回答率は、結核病床を有する医療機、結核モデル病室を有する医療機関、結核病床を有しないが感染症病室を有する医療機関では 40-48%、その他の病院は 1,433 病院中 134 病院(9%)であった。結核病床を持つ 92 病院中 4 病院では結核診療を行っておらず、12 病院で結核病床を閉鎖予定、21 病院が病床数の減床を予定していた。結核病床を有する病院の稼働結核病床総数は 1,827 床であったが、1,328 床結核入院可能な空気感染隔離室、うち空気感染隔離個室は 487 床であった。結核診療しない 4 病院はいずれも空気感染隔離室があり、結核病床をやめる予定の 12 病院の内 1 病院が、空気感染隔離室がなく、11 病院では空気感染隔離室を有する病院であった。空気感染隔離室の有無は、結核診療を中止する要因とは関係なかった。塗抹陽性結核患者の平均要隔離日数を 61 日として年間塗抹陽性結核患者発生数(2017 年は全国で 6,359 名)の 1/6(a)と結核病床空気感染隔離室数(b)もしくは結核診療可能と返答のあった結核病床以外も含む空気感染隔離室数(c)もしくは、(b)の値/(返答のあった病院の結核病床数)X(返答のあった病院の結核病床数+返答の無かった病院の結核病床

数)の値(d)とを比較した。全国では a として 1,100 床の病床を必要とするが、今回の回収率 50%程度  
のアンケートでも結核病床は 1,100 床以上の空気感染隔離室を有していた。47 都道府県における状  
況は、b が a よりも大きかったのが 30 道府県で b が a よりも小さかったのが 17 都府県、c が a よ  
り大きかったのが 32 道府県で c が a より小さかったのが 15 都府県であった。d が a より大きかっ  
たのは 37 都道府県で d が a より小さかったのは 6 県、4 県では結核病床を持つ病院中返答のあった  
病院が 0 のため d を計算できなかった。

【結核対策への貢献】 結核病床の今後についての参考資料となる。

#### ⑭超多剤耐性結核菌 (XDR-TB) の経時的な薬剤耐性機構のゲノム解析 (継続)

【研究担当者】 高木明子、近松絹代、青野昭男、村瀬良朗、五十嵐ゆり子、山田博之、御手洗聡、  
吉多仁子 (大阪はびきの医療センター)、田村嘉孝、永井崇之

【目的】 超多剤耐性結核 (XDR-TB) を含めた薬剤耐性結核対策は世界的な課題である。本研究では  
同一 XDR-TB 患者より長期間に渡り分離された結核菌株を用いて MIC および一塩基変異 (SNVs)  
を解析し、薬剤耐性機構及び体内環境での分子進化機構の詳細な分析を行うことを目的とした。

【方法】 1998 年から 2016 年までに大阪はびきの医療センターにて分離された結核菌のうち薬剤感受  
性試験にて XDR-TB と判定され、最低 2 年以上に渡り同一患者より採取された複数の株を対象とし  
た。MGIT-AST を用いた薬剤感受性試験 (14 薬剤)、微量液体希釈法にて MIC 測定 (16 薬剤)、お  
よび MiSeq (Illumina)を用いて全ゲノム解析を行い、二次薬剤を含めた薬剤耐性機構の解析を行っ  
た。

【成果】 患者 20 名について最初と最後に分離された株の解析を終了している。経過年数は 2~14 年  
(平均 5.5 年) で、0-13 SNVs (平均 4.25 SNVs/株) 認め、平均 SNVs は 0.8/年 (0~3.0/年) であ  
った。主要 9 薬剤について 2 管以上の MIC 変異を認めたのは 9 名で、Isoniazid や amino-glycoside  
系注射剤、fluoroquinolone 系薬剤で MIC が上昇し、3 管以上変化のあった患者株には、新たな薬  
剤耐性遺伝子変異が加わっていた。

【結核対策への貢献】 長期間の経時的な薬剤耐性機構及び体内環境での分子進化機構の詳細な分析を  
行うことで、治療困難な MDR/XDR-TB 対策に貢献するものとする。

#### ⑮一病院で 19 年間に分離された薬剤耐性結核菌の全ゲノムシーケンスを用いた解析 (新規)

【研究担当者】 高木明子、近松絹代、青野昭男、村瀬良朗、五十嵐ゆり子、山田博之、御手洗聡、  
吉多仁子 (大阪はびきの医療センター)、田村嘉孝、永井崇之

【目的】 薬剤耐性結核菌における耐性機構の解析は全ゲノムシーケンスも含め盛んに行われているが、  
なお不明な点が多い。二次薬剤を含めた既知及び未知の薬剤耐性責任遺伝子の解析を行う。

【方法】 1998 年から 2016 年までに大阪はびきの医療センターにて多剤耐性結核 (MDR-TB) 及び超  
多剤耐性結核 (XDR-TB) と診断された患者より分離され保管された結核菌計 178 株を対象とした。  
18 薬剤について、微量液体希釈法にて MIC 測定、1%比率法 (小川、LJ 培地及び MGIT-AST) に  
て薬剤感受性試験、全ゲノム解析 (MiSeq, Illumina) 及び TGS-TB にて薬剤耐性責任遺伝子の解析

を行った。

【成果】 遺伝子型感受性試験(gDST)と表現型感受性試験(pDST)の比較にて、gDSTはXDR-TB株においては高感度・高精度であるが、それ以外の感受性パターン株では、偽耐性や偽感受性判定も多く見られ、現時点での導入には注意を要することが示唆された。また齟齬株では特定の遺伝子変異も認め、日本分離株に合わせたアルゴリズムの整備が必須と考えられた。

【結核対策への貢献】 全ゲノム解析を用いた迅速な耐性菌解析・診断ツールの開発（精度・特異度改善）およびMDR/XDR-TBの治療法開発などへ繋がり、耐性結核への対策に貢献するものとする。

#### ⑩接触者健診等における感染範囲の推定に関する基礎的検討（継続）

【研究担当者】 御手洗聡、青野昭男、村瀬良朗、近松絹代、山田博之、五十嵐ゆり子、高木明子、佐々木結花（複十字病院）、奥村昌夫（複十字病院）

【目的】 接触者健診に正当性を与える細菌学的証拠を確立することは健診そのものの効率化・高精度化に必要である。今回の研究では、喀痰塗抹陽性・陰性、胃液などの他検体陽性患者を対象に、周囲への排菌を定量的に評価することを目的とする。

【方法】 エアースAMPLINGに堪えうる抗酸菌分離用培地を作製して、サンプリング（菌量測定）に使用する。2種の培地を作成し、雑菌の抑制には成功したが、結核菌の発育支持力に問題があった。一般環境での汎用ではなく病院環境での調査用に使用を限定することとして、本年度は培地の組成を変更し、Middlebrook 7H10培地にOADC 10%を加え、Cyclohexamide 500mg/LとVancomycin 1μg/ml及びPANTA（抗菌剤混合物）を添加してpH 6.8に調製した。

【成果】 結核菌 H37Rvでの十分な発育支持力とS. aureusの発育抑制を確認した。M. tuberculosis var BCG (10<sup>3.5</sup> cfu/ml)を用いて環境からのエアロゾル回収シミュレーション実験を行い、カスケードインパクトを用いてエアロゾルサイズ別の浮遊菌回収が可能であることを確認した。

【結核対策への貢献】 過去の論文にあるようにエアロゾルからの結核菌陽性期間と喀痰培養陽性期間に差があることが証明されれば、入院期間の短縮に寄与しうる。

#### ⑪Mycobacteroides abscessus complexの臨床細菌学的分析（継続）

【研究担当者】 御手洗聡、森本耕三、近松絹代、青野昭男、山田博之、高木明子、村瀬良朗、五十嵐ゆり子、阿戸 学、星野仁彦（ハンセン病研究センター）、金城武史（琉球大学）

【目的】 Mycobacteroides abscessus症の本邦における臨床的実態を明らかにする。また、亜種分類まで可能な簡易同定法および感受性検査法を確立する。感染源・経路および有効な薬剤組み合わせを検索し将来の治療へ貢献することを目的とする。

【方法】 臨床分離株 100株超を用い、亜種分類・耐性遺伝子分析および感受性検査を行い、亜種毎の臨床像を比較検討する。環境因子についてエアースAMPLINGを含めた調査を行い症例データの蓄積を行う。環境及び患者から分離されたM. abscessusの遺伝子型別を行い、感染経路を明らかにする。2年目以降1年目の結果を基盤として、実地臨床で使用可能な診断キットおよび感受性検査キットを作成する。また、それぞれのキットについて精度評価を行う。



【成果】 *M. abscessus subsp. abscessus* (*M. abscessus*)と *M. abscessus subsp. abscessus* (*M. massiliense*)の臨床病態を比較し、*M. abscessus* 患者群で年齢が高く、アスペルギルス抗体陽性率が高いことを示した。*M. abscessus* 感染は予後不良であり、*M. massiliense* は比較的予後は良いものの再発が稀でないことが示された。VNTR やコロニー性状で病型や予後予測は困難であり、*M. abscessus* では Clarithromycin (CAM)の MIC が3日目までに上昇しない群で治療経過が良好であった (0.75 µg/ml vs 2.0 µg/ml, p = 0.03)。迅速発育性抗酸菌の薬剤感受性試験法を確立するため、MIC キットの開発を進めた。23 施設で他施設評価を行い、全薬剤で 80%以上の正答率を得た。

【結核対策への貢献】 *M. abscessus* の臨床細菌学的動態を解析し、併せて迅速発育菌の感受性試験が容易に実施可能な環境を整備することで、治療の質の向上を図る。

#### ⑱結核菌小集団における活動制御因子の探索 (新規)

【研究担当者】 高木明子、村瀬良朗、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、山田博之、御手洗聡

【目的】 世界人口の 1/3 を占める潜在性結核感染症 (LTBI) 対策は不可欠であり、有効な発病予防及び (感染期及び発病後) 治療ワクチンや明確に結核感染の状態を判別できる検査の開発が望まれている。本研究では、休眠状態や対数増殖期の菌集団中の活動性の揃った少数の菌を選択し網羅的遺伝子発現解析を行うことで、真の活動制御因子を選定し、新規診断法やワクチン開発への応用に繋げる。

【方法】 対数増殖期または休眠期にある菌集団より呼吸あるいは代謝活性の異なる複数の小集団を分離し、少数の菌から RNA-Seq にて網羅的遺伝子発現解析を行うための実験系を確立し、多種の臨床分離株を解析することで、新たな活動制御因子について幅広く探索を行う。

【成果】 対象となる菌集団の閉鎖型セルソーターを用いた分離、及び少数の結核菌を用い RNA-seq 用ライブラリー作成の検討を行った。呼吸活性マーカーとして CTC を用いて対象とする菌小集団が分離可能であることを確認、その他の代謝活性マーカーについても今後検討する予定である。少量菌 (100–200 cells) からのライブラリー作成については、total RNA を用いて作成する方向とした。

【結核対策への貢献】 結核菌の発育・代謝制御因子を明確化することにより、結核の活動性に関する新規診断法及び発病抑制・治療ワクチン開発への応用が期待でき、LTBI 対策に貢献できるものと考えられる。

#### ⑲多剤耐性結核菌サーベイランス (新規)

【研究担当者】 御手洗聡、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、山田博之、高木明子、村瀬良朗、永井英明

【目的】 全国で発生する多剤耐性結核菌のサーベイランスを行う。

【方法】 結核療法研究協議会 (療研) 協力施設を主体として、結核病床を有する全ての医療機関に協力を依頼し、日本国内で新たに診断された多剤耐性結核菌を全て収集する。全ての株について薬剤感受性試験を実施し、ゲノム解析を実施して相互の関連性を解析する。またゲノムデータベースを用いて伝染性を比較評価する。

【成果】全国の療研協力施設に依頼し、多剤耐性結核に関するレジストリーを構築中であるが、進展途中であるため ad hoc にしか株の収集ができていない。これまでに 3 施設から 5 株の多剤耐性結核菌株を収集し、うち 1 株は Pre-XDR (LVFX 耐性)、1 株は超多剤耐性結核菌株であった。デラマニド未使用株で MIC 0.5 $\mu$ g/ml を示す株があり、比率法でも耐性であった。第 15 回療研調査につき論文を作成し結核誌に投稿した。

【結核対策への貢献】全国的な多剤耐性結核菌サーベイランスを実施することで、日本国内における多剤・超多剤耐性結核菌の感染状況の推移を知ることができ、結核対策上有用である。

#### ⑩低酸素環境で培養した薬剤耐性結核菌の抗酸性と超微形態学的変化に関する検討（新規）

【研究担当者】山田博之、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、村瀬良朗、高木明子、御手洗聡

【目的】低酸素濃度の環境下で様々な薬剤耐性結核菌株を培養し、抗酸性の低下、形態の変化を各種顕微鏡で観察し、特に菌体内リボソーム密度について薬剤感受性標準株を含めて比較検討する。

【方法】ガス透過性細胞培養バッグとマルチガスインキュベーターを用いて、結核菌標準株を低酸素環境下で培養し、菌体の形態変化ならびに細胞質内リボソーム密度の低下を確認した。今回、抗酸菌部菌保管施設に凍結保存されている様々な薬剤耐性結核菌の中から、INH 単独耐性株、RFP 単独耐性株、PZA 単独耐性株、MDR 株、XDR 株それぞれ 2 株ずつ（合計 10 株）を選定し、細胞培養バッグとマルチガスインキュベーターを用いて培養し、経時的に抗酸性の低下、形態変化ならびに菌体内リボソーム密度を電子顕微鏡で計測する。画像解析ソフトウェアを用いて菌体の三次元再構築を行う。また、リボソーム密度の低下が観察された場合、機能を有する 70S リボソームの形成に関わる遺伝子発現について分子生物学的手法ならびに Cryo-TEM を用いて検討する。

【成果】今回、抗酸菌部菌保管施設に凍結保存されている様々な薬剤耐性結核菌の中から、INH 単独耐性株、RFP 単独耐性株、PZA 単独耐性株、MDR 株、XDR 株それぞれ 2 株ずつ（合計 10 株）を選定した。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て培養を開始し、経時的に一部を分取、CFU の変化を観察している。マルチガスインキュベーターの動作不良等があり、計画よりも遅れている。

【結核対策への貢献】前年度までの実験データに関して論文執筆中である。薬剤耐性を獲得した結核菌の休眠状態に関する知見を感受性標準株のデータと比較し、論文等で公表し、共有する。

#### ⑪結核感染伝播の数理的可視化とゲノム分子疫学調査の有用性評価（新規）

【研究担当者】村瀬良朗、森重雄太、青野昭男、近松絹代、山田博之、五十嵐ゆり子、高木明子、御手洗聡

【目的】現在の分子疫学調査実施体制では、当該自治体内で発生した症例を主な調査対象としていることから、隣接自治体にまたがる結核感染伝播を検出できない可能性がある。また、VNTR 法に基づく菌の異同判定では、不十分な菌株識別能を背景に疫学的関連性の無い株を誤って同一の株と判定する可能性が指摘されている。本研究では、VNTR 情報から感染伝播が疑われた事例について、その妥当性をゲノム情報と地理情報から検証した。

【方法】日本全国から幅広く集められた結核菌 981 株の中から、VNTR 型が一致した 80 株を対象に全ゲノム配列比較法を実施した。VNTR クラスタ内において、ペアワイズで全ゲノム配列を比較し、遺伝学的差異を SNVs 数として算出した。同時に、分離地点間の距離を算出し、遺伝学的差異と分離地点間の距離の相関について分析した。

【結果】地理的集積性が高い VNTR クラスタでは株間のゲノム相同性が高く、地域内感染伝播の可能性が強く示唆された。一方、広域的に分布する VNTR クラスタは株間のゲノム相同性が低く、患者同士の直接的な感染伝播を反映していない可能性が示唆された。

【結核対策への貢献】次世代の結核菌分子疫学調査を策定するための基礎情報を提供する。

## ②非結核性抗酸菌超薄連続切片の透過電子顕微鏡観察によるストラクチャー解析（継続）

【研究担当者】山田博之、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、村瀬良朗、高木明子、御手洗聡、山口正視（千葉大学真菌医学研究センター）

【目的】迅速発育抗酸菌で、これまで結核菌と同属であったため結核菌の代用としてしばしば用いられてきた *Mycolicibacterium smegmatis* (MSG) を急速凍結・凍結置換法により試料調製し、エポキシ樹脂標本の超薄連続切片の観察でストラクチャー解析を行い、結核菌、大腸菌の既報データと比較する。

【方法】液体培地で培養した *M. smegmatis* (ATCC 19420) を急速凍結置換固定法で処理し、エポキシ樹脂包埋超薄切片で連続切片を作製し観察する。菌体のサイズ計測並びにリボソーム等の菌体構成成分の定量を行う。また、画像解析ソフトウェアを用いて超薄連続切片像から菌体の三次元再構築を試みる。

【成果】平均菌体総体積 0.91 fl、平均細胞質体積 0.77 fl、平均細胞壁表面積  $5.62 \mu\text{m}^2$ 、平均細胞膜表面積  $5.10 \mu\text{m}^2$ 、平均総リボソーム数 8,670、平均リボソーム密度  $1,170 / 0.1 \text{ fl cytoplasm}$  であることが明らかになった。菌体直径は種間で有意差が見られた。菌体表面積は MSG が最も大きく、結核菌—MSG 間で有意差が見られた。菌体体積は結核菌、MSG、大腸菌の順に大きく、結核菌—MSG 間、結核菌—大腸菌間で有意差が見られた。総リボソーム数、リボソーム密度は大腸菌が圧倒的に多く、種間で有意差が見られた。

【結核対策への貢献】MSG は BSL1 であるため、結核菌の代用として用いられてきた。しかし、今回の解析データは両者の表現型が大きく異なり、形態学的には大腸菌に類似していることが明らかになった。Family *Mycobacteriaceae* が 1 科 5 属に再編され、結核菌は *Mycobacterium* 属に、MSG は *Mycolicibacterium* 属に分類された。2 種は同じ科の異なる属に内包される異なる 2 種であり、MSG を結核菌の代用とするには誤りであること、これまで MSG を結核菌の代用として報告された研究結果を再検証する必要があることが明らかになった。

## ③結核集団発生対応の標準化に向けた事例収集及び手引の開発（継続）

【研究担当者】太田正樹

【目的】近年、本邦における結核罹患率は順調に低下してきているが、一方、過去 10 年間に結核集

団発生は精神病院、日本語学校、在日外国人労働者が勤務する職場などで平均年 40 件程度報告されている。結核集団発生に対応に当たる保健所は、医師不足や人員削減等の影響を受け、集団発生対応に苦慮することが多いと思料される。本研究では試行として、保健所が結核集団発生対応の際に参考とすべき「結核集団発生対応の手引き」を作成するとともに、結核集団発生事例を収集分析した。これらにより、今後の保健所等の結核集団発生対応に資するとともに、新たに明らかになった感染リスク因子を活用し、今後の結核集団発生の予防に資することを目的とした。

【方法】研究方法としては、米国 CDC、European CDC、国立感染症研究所などの実地疫学専門家養成研修の研修材料等を用いて、結核集団発生対応の手引き（案）を作成した。大学、保健所、自治体本庁等の専門家の協力を得、その改訂を実施した。また、過去数年以内及び 2018 年度に結核集団発生（職場、学校、病院、高齢者福祉施設等）の対応をした保健所の協力を得、結核集団発生事例の内容を収集した。

【成果】平成 30 年度は、前年度に「結核集団発生対応の手引き（案）」として作成したものを、大学等の専門家の協力を得、これを改訂した。保健所等が結核集団発生事例（病院、学校、職場等計 5 事例）に対応した経緯を記録、解析した。そのうち、1 例を研修材料及び事例集として Web 上に公開するとともに、結核研究所における実際の研修に使用した。

【結核対策への貢献】今後結核集団発生の起こった際に、保健所等が結核集団発生対応のための参考とすることができ、その対応に資するとともに、新たに明らかになった感染リスク因子を活用し、今後の結核集団発生の予防に資することが期待される。

#### ④『結核看護システム』の医療機関版の試行：F 病院における治療成績と服薬支援（新規）

【研究担当者】永田容子、山内祐子

【目的】結核専門病院（F 病院）で治療を開始した結核患者についてリスク要因リストによるリスク評価を通し、服薬支援の上のリスクの多い患者の実態を明らかにする。

【方法】我々が開発した結核登録者情報システムの外付けソフト「結核看護システム」の医療機関版を用い、治療継続状況（治療開始後 1 カ月時点）の入退院別、転院有無別、病状区分別に、治療成績および『結核看護システム』の服薬支援のためのリスク評価（疾患の臨床的関連要因 10 項目、生活環境関連要因 10 項目、社会経済的背景 5 項目）を分析した。

【成果】2013 年～2014 年に新たに登録・入力された患者のうち肺結核は 634 人、肺外結核は 98 人で計 732 人であった。治療成績はシステムの自動判定によれば、肺結核患者（634 人）のうち成功 41.9%、死亡 13.8%、失敗 1.1%、中断 0.8%、転出 36.6%であった。F 病院の入院患者 528 人および外来患者 204 人を比較した。入院・外来別にみた合併症については、入院では糖尿病が 22.8%や非結核性呼吸器疾患 17.8%で、外来の 3～4 倍であった。地域 DOTS の方法では、入院・外来とも、最も多いのは保健所が 77.5%、次いで家族で 21.8%であった。入院・外来のリスク項目で違いが見られたものを比較すると、薬剤耐性では順に（16.1%・7.2%）、副作用では（42.3%・33.3%）、生活保護では（14.8%・3.6%）家族の関わりでは（13.8%・3.6%）であった。日本結核病学会総会（大阪）で発表した。論文投稿準備中。

【結核対策への貢献】 治療継続に影響を及ぼすと考えられるリスクの多い患者の対応の仕方について示唆を得ることができる。

#### ㊸結核低まん延社会における地域包括ケアとしての療養支援（継続）

【研究担当者】 浦川美奈子、島村珠枝、永田容子、太田正樹

【目的】 地域包括ケアの中で患者を中心とした結核の療養支援を行うためには、どのような取組みが必要かを明らかにする。

【方法】 現場における連携の現状と課題を把握するために、「地域包括ケアシステムと結核療養支援」に関する(1) アンケートおよび(2) グループワーク（以下、GW）を当研究所の研修（保健師対策推進コース）参加の保健師に実施した。また、地域包括に関わる歯科医師や薬剤師、地域包括支援センター長によるワークショップを行った。

【成果】 (1) 平成 30 年 9 月に実施した保健師対策推進コース受講生 83 名（83 カ所）に「地域の取り組み状況」のアンケートを実施し、79 名（95.2%）より回答。「介護関係者と連携なし」4 名（5.1%）、「個別に介護関係者と連携あり」44 名（55.7%）「個別連携や研修会やコホート検討会での連携あり」11 名（13.9%）、「組織間の連携あり」11 名（13.9%）であり、特別区や政令指定都市において「組織間の連携あり」の割合が約 3 割を占めていた。

(2) 同上の受講生の GW では、「地域全体の患者支援に広がらない」「研修会を実施しても本当に聞いてほしい方の参加がない」との声があった一方、感染症ネットワーク・事業の活用、地域ケア会議の活用などによる連携の工夫も聞かれた。

ワークショップでは、歯科医師も地域包括ケアの担い手として、口腔ケアが結核患者の QOL 向上に有用である事例が示された。

【結核対策への貢献】 第 76 回日本公衆衛生学会総会および第 93 回日本結核病学会総会で発表した。地域包括ケアの視点から連携する仕組みを体系化することにより、結核の発見や早期退院、療養支援のための連携がスムーズに行われることが期待される。

#### ㊹服薬支援ツールの開発（継続）

【研究担当者】 浦川美奈子、島村珠枝、永田容子

【目的】 結核の低まん延状況においても、患者の治癒と社会復帰、結核のまん延防止及び薬剤耐性化防止のため患者中心の療養支援が必要であり、特に不規則勤務、不安定就労者、学生、保健所との距離が遠い者、言語が異なる者に対するコミュニケーション手段の強化ツールとして、汎用性のあるモバイル DOTS を開発し、活用方法を検証する。

【方法】 これまで「飲みきるミカタ」アプリに対し、保健所等の関係機関から頂いた意見をまとめて設計・開発し、保健所・医療機関・結核研究所内の職員への試用を依頼し、治療のモチベーションアップにつながるコミュニケーションツールとして修正を行う。

【結果】 岐阜県や浜松市保健所、総合健診センター呼吸器科、結核研究所内職員の試用により、様々な視点から意見を頂き、バグの修正や、よりユーザーフレンドリーな形式への変更を行い、(1) 服薬

状況の見える化、(2) 服薬時間お知らせメールのリマインダー設定、(3) ライン形式の情報交換」の提案を受けた。(1)については「円グラフや結核菌の画像を用いた服薬状況の見える化」を行い、(2)は「患者の生活に寄り添うお知らせメール」を目指して修正中であり、(3)は「ライン形式の交流欄」を設けるなどの修正を行った。

**【考察】** 今後、日本の結核患者は外国出生者がさらに増加することが予想され、今回の関係者からの意見により、視覚的に治療の重要性を訴える修正が行えたことは、内服に対する意欲につながるのではと考えており、令和元年度のアンケート調査によって検証を行いたい。また、患者を中心に支援者を結ぶことができるツールにより、多職種連携においても有用性があるか、検討していく必要がある。

**【結核対策への貢献】** 第 77 回公衆衛生学会総会において、服薬支援ツールを活用した事例報告を北海道帯広保健所と行った。令和元年度、APRC2019 での報告を予定。また、最終的に作成した資料および Web アプリは結核研究所 HP に公開予定である。患者と支援者間のコミュニケーションツールを利用した DOTS を促進することにより、治癒率の向上が期待される。

#### ㉗患者支援の質の向上のための保健師看護師等技術教材開発（継続）

**【研究担当者】** 永田容子、島村珠枝、浦川美奈子

**【目的】** 服薬支援者が多様化していることから、高齢者にかかわる職種に対して服薬支援の重要性と地域包括ケアを見据えたかわりについての DVD 教材を作成する。前年は新人保健師向けを作成し、評価を実施、平成 30 年度は在宅高齢者への対応、令和元年度（最終年）は外国出生者への対応を予定。

**【方法】** 保健看護学科で作成したパンフレット『在宅高齢者の結核対応のポイント&事例集』をフレームワークとし、シナリオの作成、撮影、修正を行った。対象は、ケアマネージャー、介護職員、訪問看護ステーション職員等。

**【成果】** 16 分の DVD を作成した。Q&A 形式で、サービス利用者の早期発見、結核治療中の場合の服薬支援や対応についてイラストと映像で述べている。今回の DVD の強みとして、複十字病院リハビリテーション科の協力で喀痰の特徴や、よい痰、悪い痰を紹介、訪問看護ステーションによる訪問場面やケアマネージャーとのケア会議など実際の場面を取り入れていることである。地域包括ケアを担う関係者に配布し、評価を予定している。配布方法は、DVD およびインターネットによるアクセスからダウンロードできる方法を検討中である。

**【結核対策への貢献】** 在宅高齢者の介護を担う様々なスタッフに対し、喀痰検査の必要性の理解を得ることにより、早期発見診断につながる。退院後および非感染性の結核患者に対する介護サービスの受入や DOTS の依頼が円滑に行われることが期待される。

#### ㉘地域包括ケアシステムを活用した（高齢者）結核の早期発見(新規)

**【研究担当者】** 島村珠枝、浦川美奈子、永田容子、太田正樹、加藤誠也

**【目的】** 地域包括ケアシステムを活用し、在宅で暮らす高齢者の結核を早期発見するシステムを構築

するため、結核対策における地域包括ケアシステムを活用した地域連携の実態を把握し、地域における結核の早期発見に関する問題を明確にする。その上で、地域包括ケアシステムにおける結核の早期発見の方策を提言する。

【方法】医療機関の医師等を対象に面接調査を実施し、高齢者結核の発見の遅れに関する課題を探索する。

【成果】インタビューを実施した医師1名について質的分析を行っている。

【結核対策への貢献】保健所に対して質問紙調査を実施し、80歳以上の高齢結核患者の発見の遅れにつながる要因を検討する。明らかになった要因に対し、地域包括ケアの視点で早期発見に資する方策を検討する。結核の早期発見の視点での地域連携を捉えることで、実態を把握し、課題を明確化する。これらの課題の解決策を探ることにより、高齢者結核を早期に発見することが可能になり、結核による死亡の減少、介護・医療費の抑制、結核のまん延および世代間連鎖の防止につながる事が期待できる。

## 5. 厚生労働省科学研究費

①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（新規・平成30年度終了）

【研究担当者】大角晃弘、河津里沙、内村和広、泉 清彦、山田紀男、加藤誠也、伊達卓二（保健医療経営大学）、柴沼 晃（東京大学）、當山紀子、Aurora Querri (RIT/JATA Philippines, Inc.)、Helen Bynum (University College London)、Phalin Kamolwat (Thai NTP)、石川信克

【目的】日本を含むいくつかの工業先進諸国とアジア・アフリカ諸国における UHC の達成状況に関する情報を収集・比較分析し、1960年代に UHC を達成した日本を1つのモデルとして、結核対策と UHC の発展との関係と、結核対策が UHC 達成に寄与した要素を明らかにする。

【方法】日本における UHC 達成の経験を再評価すると共に、他の先進国（英国・カナダ等）やアジア・アフリカ諸国（フィリピン・カンボジア・タイ・ケニア等）の UHC に関する既存の関係資料や関係者からの面接及び電子メール等による情報収集、情報を整理・分析することにより、UHC 達成状況の評価、UHC 達成の阻害要因と促進要因、UHC 達成と結核対策との関連性を検討する記述的研究である。研究最終年である平成30年度は、日本・ケニア・タイにおける検討を行った。

【成果】(1) 日本における戦後期の保健所活動とプライマリヘルスケア整備との関係を整理し、住民の健康状況の把握を含めた保健データの汎用的な利用、地域住民自ら保健行政への積極的参加を行うための組織作り、そのために住民と行政との橋渡しとして保健所が果たした機能が有効であったと考えられた。プライマリヘルスケア整備に向け日本が貢献しうる可能性のひとつに、日本で発展した保健所を基礎においた地域住民への保健行政があるのではないかと考えられた。(2) ケニアでは、近年公的医療保険の加入者と対象病院数は着実に増加しているものの、医療費に占める割合は5%程度とまだ低いのが現状である。UHC 達成のためには、垂直型プロジェクトとして実績がある HIV やマラリア・結核なども包括的に取り込む保健医療制度として再構築する必要がある。現在ケニア保健省が使っている医療情報システム（DHIS2）や結核対策の TIBU など、各種医療情報をより包

括的に収集・分析し、より多くの人が見ることができる透明性の高い情報公開体制を整えることで、UHC達成に貢献できるのではないかと考えられた。(3) タイにおけるUHCは、2001年に確立したUCS (Universal Coverage Scheme) と呼ばれる医療サービス(公的医療保険)に支えられており、近年は、全人口の約75%がUCSに属している。NTPはUCSでは提供されないが、より最新の推奨される方法や先進的なサービスを追加する形で結核サービスの強化に貢献している。

【結核対策への貢献】日本と他の先進国におけるUHC達成の諸要素と要因、特に結核対策を中心とする感染症対策の果たした役割や、UHC達成に対する阻害要因とそれらの解決方法が明らかになる。

## ②国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究(継続)

【研究担当者】村瀬良朗、森重雄太、御手洗聡

【目的】結核に関する特定感染症予防指針に従い、結核菌株の遺伝子型別検査法である反復配列多型(VNTR)分析法が全国の自治体で実施されている。本研究では、VNTR分析実施施設に対して外部精度評価を実施することで、本邦におけるVNTR分析の精度保証に寄与することを目的とした。

【方法】衛生微生物技術協議会の結核レファレンス委員を介して外部精度評価プロトコルを全国の地方衛生研究所結核担当者へ配布し、外部精度評価への参加施設を募集した。参加施設へ結核菌DNA 3検体を配布し、それぞれの結果を標準判定と比較することで外部精度評価を実施した。

【成果】2018年度は、59施設を対象にVNTR分析に関する外部精度評価を実施した。各施設で3株の外部精度評価用検体をJATA(12)で分析した場合、全株12ローサイ完全正答したのは54施設(92%, 54/59)であった。2カ所以上の誤回答があったのは2014年度以降において最も少ない1施設であり、ローカス毎の正答率は98.9-100%であった。

【結核対策への貢献】外部精度評価を通じて地方衛生研究所のVNTR分析能力が維持・向上される。その結果、本邦における結核感染経路の究明が高精度化されることが期待できる。また、外部精度評価は自治体間のVNTR情報の共有を推進するためにも必要である。

## 6. 文部科学省科学研究費(JSPS)

### ①知識学習型接触者健診モデルの構築(継続)

【研究担当者】内村和広、河津里沙、大角晃弘、泉 清彦

【目的】知識学習型理論をもとにしたベイジアンネットワーク理論を用いて接触者健診モデルを構築し、複数保健所での集団感染事例の情報を構築したネットワークに学習させることに接触者健診における諸課題を解決する。

【方法】ベイジアンネットワークを用いた接触者健診モデルをソフトウェア上に作成し、その後接触者健診結果から事後確率を更新していくことにより、ネットワークへの知識学習を行う。学習結果の評価を、実際発生する接触者健診とモデルにより予測された結果との比較検証により行う。全協力保健所のデータ統合後、ハイリスク集団のリスク評価を行う。

【成果】属性情報について、情報なしを基準とした場合と情報を学習した場合のIGRA陽性患者の感染確率(真の感染確率)を推定し、比較した。学習情報として情報価値の高いものは初発患者有空洞情



報、接触タイプ、接触濃厚度、接触者では外国出生の項目となった。接触者対象集団の感染率は比較的高いと考えられるが、推定された感染確率としての事前確率では約 1.2~1.7 倍程度の事前確率の上昇がみられた。

【結核対策への貢献】本研究の結果から、患者または接触者の属性での共有は広く保健所での利用が可能と考えられ、接触者健診の効率的実施と、健診結果の根拠ある評価が可能となる。

### ②刑事施設被収容者の結核菌感染状況に関する研究（継続）

【研究担当者】河津里沙、内村和広、大角晃弘、小林 誠（多摩少年院）

【目的】刑事施設被収容者における結核及び潜在性結核感染症の現状を調査し、現状の胸部エックス線検査による定期健診（CXR）、IGRA による入所時 LTBI スクリーニング（IGRA）と健診なしの費用対効果を比較検討することを目的とした。

【方法】保健所を対象としたアンケート調査、サーベイランスのデータ、国内外の文献を参考にパラメータの情報を収集し、Tree Age Pro 2016 を用いてデシジョンツリーによるモデルを構築した。スクリーニングなしに対する 2 つのスクリーニング方法の増分費用効果比を算出した。

【成果】既存の入所時 IGRA 健診結果より、健診受診者の既感染率を 20%と仮定した。10,000 人を健診対象とした場合に、健診なしだと発生する患者数は 313 人だが、CXR 健診を行うとことにより 1 人、IGRA スクリーニングを行うことにより 86 人の患者発生を予防することができた。しかし、CXR 健診は拡張劣位と評価され（すなわち CXR と比較した時の IGRA の増分費用効果比（ICER）は、健診なしと比較した時の CXR の ICER より必ず小さくなる）、最終的な費用対効果分析より除外された。IGRA の増分費用効果比は約 60 万円であった（健診なしの状態から IGRA スクリーニングを行った場合の、1 人患者を予防するに要する費用）。今後、分析の精度をあげ、感度分析も含めて最終的な ICER を算定する予定である。

【結核対策への貢献】刑事施設被収容者の結核スクリーニング及び LTBI スクリーニングの費用対効果について基礎情報を提供し、今後の刑事施設被収容者を対象とするスクリーニングの構築に寄与する。費用対効果の結果は現在論文を準備中。

### ③結核対策と喫煙対策との連携強化が結核患者ケアと喫煙率低下とをもたらす有用性に関する研究（継続）

【研究担当者】大角晃弘、河津里沙、Aurora Querri（RIT/JATA Philippines, Inc.）、Jessie Bermejo（Manila Health Department）、Doroles Manese（Manila Health Department）、AMC Garfin（Philippines DOH）

【目的】フィリピン都市部貧困層における保健所において、結核対策の枠組みの中で喫煙対策を実施する体制が、結核患者のケアと禁煙率向上の両方に有用であることを明らかにする。

【方法】フィリピン国マニラ首都圏マニラ市内の 1 地区（人口約 30 万人）を非介入地域、他の 1 地区（人口約 30 万人）を介入地域として選定し、非介入地域の保健所では、結核患者に結核の標準治療を提供すると共に、通常健康教育の一環としての禁煙指導を行う。一方、介入地域の保健所で

は、結核患者に結核標準治療を提供すると共に、介入として禁煙カウンセリングを行う。禁煙カウンセリングは、UNION が推奨する ABC 禁煙カウンセリングの手法を導入した。2018 年度（本年度）は、上記介入・非介入地区における情報収集を開始し、2017 年 4 月～2018 年 8 月に収集された情報の整理と分析を行った。

【成果】 介入地区に 1,608 人、非介入地区に 940 人が登録され、両地区間における性別・年齢階層別の分布に有意差はなかった。登録時には、両地区間で喫煙率に有意差を認めなかったが（ $P=0.09$ ）、結核治療開始 2 カ月後、6 カ月後でそれぞれ介入地区における喫煙率が低かった（各  $P<0.001$ ）。ロジスティック多変量解析でも同様の傾向を認めた。家庭における受動喫煙率も、同様の傾向を示した。一方、2017 年に登録された 1,374 人の結核患者治療成功率は、両地区間で有意差を認めず（72.8% vs. 77.5%,  $P=0.147$ ）、ロジスティック多変量解析でも、同様の傾向を示した（ $P=0.227$ ）。

UNION の推奨する ABC 禁煙カウンセリングは、フィリピンの貧困地区における結核患者集団において、喫煙率の低下・家庭における受動喫煙の低下に有用であり、結核治療に負の影響をもたらしてはいなかった。

【結核対策への貢献】 フィリピンの都市部貧困層における結核対策と喫煙対策の連携強化のための、貴重なエビデンスを提供することになる。

#### ④アジア地域における刑事施設の結核対策ネットワークの構築に関する研究（新規）

【研究担当者】 河津里沙、大角晃弘、内村和広

【目的】 アジア地域において刑事施設の結核の疫学状況や対策に関する知識・経験を共有するためのプラットフォームを構築することを目的とした。

【方法】 韓国、台湾、マレーシアの刑事施設の結核対策に関わっている研究者・行政担当者とのディスカッションを行い、2018 年度は基本的な情報収集と課題の特定を行った。

【成果】 2018 年 10 月にハーグにて開催された 49th Union World Conference on Lung Health においてマレーシアの Dr Haider Abdulrazzaq Abed Al-Darrajji と、また韓国の Dr Honjo Choi および Kyung Hyun Oh とそれぞれ会合を開き、アジア地域における刑事施設の結核対策ネットワークの構築に関する意見交換を行った。また 2018 年 11 月～12 月に台北で開催された 23rd Asian Pacific Society of Respiriology に参加した際に、台湾 CDC の Dr Lee Pin Hui らと会合を開き、それぞれの国における刑事施設の結核対策について意見交換と情報共有を行った。プラットフォームの主要素として(1) サーベイランス、(2) 入所中の治療と DOTS、(3) 治療途中での出所における司法と保健の連携、(4) 接触者健診と LTBI 対策、を特定した。今後、それぞれについて各国の経験を共有し、情報発信する場を構築する。

刑事施設の結核対策において、特に司法との保健との連携は大きな共通課題であった。特に台湾では結核患者の出所時の情報をタイムリーに保健(台湾 CDC)に提供されていることで、出所後の服薬支援が効果的に行われていた。このような経験は特に論文化されていないが best practice として発表する意義があると考えられた。

【結核対策への貢献】 アジア地域の刑事施設における結核対策に関わる関係機関のネットワークが構

築され、各国における刑事施設における結核対策改善に寄与する。

⑤フィリピン・マニラ首都圏の社会経済困難層の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（継続・平成30年度終了）

【研究担当者】大角晃弘、A Querri、吉松昌司、L Coprada、E Lopez、下内 昭、伊達卓二

【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）とバヤタス地区（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。

【方法】(1) 保健所と NGO との連携強化により結核患者の発見促進と結核患者の治療完遂強化とを目指し、結核患者届け出率と結核患者治療成功率を検討する。(2) 胸部 X 線写真撮影制度評価のために実施したレントゲン技師対象の研修の効果について、フィリピン、ベトナム、ラオスで得られた知見を記載する。

【成果】(1) マニラ首都圏の貧困地区において、保健所と NGO の連携強化により、結核患者発見は改善傾向を認めたが、治療成功率については、それほど顕著な改善を認めなかった。保健所及び NGO における保健ボランティアの活動継続のためのメカニズムが必要と考えられた。(2) レントゲン技師対象の胸部レントゲン写真撮影精度評価研修により、フィリピンのみならず、ベトナム及びラオスにおいても、撮影技術の向上をもたらしていた。

【結核対策への貢献】フィリピン都市部貧困層における保健所と NGO の連携強化による結核対策改善が可能であることを示した。また、レントゲン技師を対象とする胸部 X 線写真撮影精度評価研修の有用性を示した。

⑥結核菌の細胞傷害活性の解析（継続）

【研究担当者】瀧井猛将（研究協力者）、櫻田紳策（国立国際医療センター研究所）、John T. Belisle (Colorado State University)、Patrick J. Brennan (Colorado State University)、David Sherman (University of Washington)

【目的】結核菌はヒト線維芽細胞株、及びヒトマクロファージに対して生菌特異的に細胞傷害活性を持つことを見出している (J Interferon Cytokine Res. 2001)。本研究では、結核菌生菌の細胞傷害活性について解析する。

【方法】ヒト肺由来線維芽細胞株 MRC-5 細胞に *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv を MOI 10-50 で感染させ、培養後、培養液を 0.22µm のフィルターでろ過して菌体の混入を除いた。培養濾液を ODS(C-18)カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーで分画し、細胞傷害活性を指標にして活性画分を特定した。各画分に含まれるタンパク質因子を質量スペクトルデータベースにより推定した。

【成果】活性が見られた画分には、宿主細胞由来のタンパク質としてリボソームタンパク質、糖代謝経路関連の酵素タンパク質等の細胞質内に豊富に存在する酵素類が含まれており、結核菌の細胞傷害と符合した。菌側のタンパク質としては、結核菌のトランスポーターによって輸送される基質が細胞傷害活性に関与していることが示唆された。

【結核対策への貢献】本機構の詳細に解明することより、結核菌の生死をより短時間に簡便に出来る

ことから、潜在性結核菌の検出や新たな診断、治療薬の開発への貢献が期待される。

#### ⑦誘電泳動による結核菌濃縮技術の開発（新規）

【研究担当者】御手洗聡、武田啓太、山田博之、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、村瀬良朗、高木明子

【目的】現在の核酸増幅法検査は液体培地の感度に及ばない。原因は検体中から迅速性と感度を確保するのに十分な結核菌を回収・濃縮できないことにあり、この問題を解決し、結核菌検査を高感度化・迅速化するため、臨床検体からの抗酸菌検出感度を現時点の 100 倍程度（1 CFU/mL 程度）に高めることを目的とする。

【方法】誘電泳動による最近捕捉法を利用する。平成 30 年度は臨床分離株を含む複数の結核菌株を培養し、懸濁液を作成する。この際、分散媒を均質化処理後の喀痰として、結核菌を捕獲するのに最適な電流・電圧および周波数を特定する。喀痰を均質化するための試薬をセミアルカリプロテアーゼ、N アセチル L システイン、その他で検討する。電極に結核菌を捕獲した状態でバッファー洗浄することが可能か（洗浄液中での捕獲特性の変化）を評価し、最適な検体処理・誘電泳動条件を決定する。

【成果】誘電泳動での菌捕捉率、濃縮率は、誘電泳動でチップに捕捉された菌を回収し、DNA 抽出した後に Real-time PCR で定量的に確認する系を確立した。誘電泳動では一定の電圧と流速で周波数を変更し Real-time PCR の結果を比較することで最終的に 2,500 kHz が最適な周波数であることが確認できた。また流速については周波数、電圧を一定として流速を変更し現時点では 1 mL/h が捕捉率を下げない最大流量という結果であった。BCG 懸濁液を 5 時間(total 5 mL)誘電泳動し、チップに捕捉された菌を回収し Real-time PCR で定量的に捕捉菌量を誘電泳動前後で確認した。当初、濃縮効果は約 5-10 倍という結果であったが AFI テクノロジーでチップの改良(捕捉面積の拡大)が行われ、現時点では約 20 倍の濃縮効果が得られている。

【結核対策への貢献】臨床検体からの結核菌検出感度が高くなることにより、より正確な細菌学的診断が可能となる。

#### ⑧日本列島における結核感染伝播の科学的可視化に関する研究（新規）

【研究担当者】村瀬良朗、森重雄太、青野昭男、近松絹代、山田博之、五十嵐ゆり子、高木明子、御手洗聡

【目的】現在の結核分子疫学調査は自治体単独ベースで実施されており、自治体間をまたぐ広域的な結核感染伝播を検知することが難しい。また、分子疫学調査に用いられている VNTR 法では不十分な菌株識別能が指摘されている。2018 年度は、菌ゲノム情報及び地理情報を用いて薬剤耐性結核菌株の感染伝播動態を解析した。

【方法】日本全国から幅広く集められた結核菌 981 株のうち、主要 4 薬剤のいずれかに耐性でありかつ VNTR 型が一致した菌株を分析対象とした。イルミナ社 MiSeq にて菌ゲノム配列情報を取得し、株間の相同性を SNVs 数として算出し地理情報と併せて評価した。

【成果】イソニアジド耐性菌株集団 (n=14) はゲノム相同性が極めて高く (< 5 SNVs)、関東近隣 4 県における複数自治体にまたがる感染拡大が生じていたことが強く推察された。一方、ストレプトマイシン耐性結核菌株集団 (n=7) は遺伝学的距離が離れており、また、全国的に広く分布していたことから、各地域において定着した別クローンによる散発事例であったと考えられた。

【結核対策への貢献】次世代の結核菌分子疫学調査を策定するための基礎情報を提供する。

#### ⑨休眠期結核菌の再増殖に対するピルビン酸およびカタラーゼの機能解析 (新規)

【研究担当者】森重雄太、近松絹代、青野昭男、村瀬良朗、山田博之、高木明子、御手洗聡

【目的】結核菌の休眠現象の解明は、結核対策上の最重要課題である。先行研究において、VBNC 状態 (生きてはいるが培養できない状態。休眠状態の 1 つ) の細菌の再増殖においてピルビン酸およびカタラーゼの関与が示唆されている。本研究は、VBNC 結核菌におけるピルビン酸およびカタラーゼの機能解析を行い、休眠期結核菌の再増殖機構の一端を解明することを目的とする。

【方法】対数増殖期にある結核菌 H37Rv 株を、カタラーゼを含まない Middlebrook 7H9 培地に OD<sub>530</sub>=0.05 となるように接種し、これに 3 - 10 mM の過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)を添加し 37°C で 24 時間静置した。続いて、菌のコロニー形成能とエステラーゼ活性を測定した。

【成果】24 時間の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 処理により、結核菌は H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の濃度依存的にコロニー形成能を減少させた。特に、最大濃度である 10 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 条件下において結核菌はほとんどコロニーを形成しなかった。しかし、エステラーゼ活性は同条件下においても約 56% の菌が有していた。この結果は、結核菌が VBNC 状態へ移行していることを示唆する。

【結核対策への貢献】潜在性結核感染症(LTBI)と関連する VBNC 結核菌の再増殖促進因子並びにその作用機序を明らかにすることで、結核の新たな治療戦略に貢献する基礎的データを得る。また、結核の再燃防止を目指した創薬に貢献しうる。

### 7. 国際共同研究事業

#### ①ベトナム結核再治療例の宿主-病原体連関(継続)

【研究担当者】慶長直人、宮林亜希子、松下育美、瀬戸真太郎、土方美奈子

【目的】最近の入国者の増加に伴い、ベトナムはわが国の外国出生者結核の上位を占めている。本研究では、特に薬剤耐性と関連が深く、対策上困難を伴う治療歴のある結核患者に関連する宿主要因および菌側要因について検討している (国内共同研究者：北海道薬科大学 前田伸司先生)。

【方法】ハノイ市全域から喀痰塗抹陽性の結核再治療例としてこれまで登録された 295 名を対象とした。臨床分離株 DNA、臨床疫学情報と宿主側遺伝子、タンパク解析用血液検体をセットで収集し、治療後 16 カ月の経過観察を行っている。平成 30 年度、結核菌 DNA については次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析、全血液中 RNA 発現解析についてはリアルタイム PCR 解析を実施した。

【成果】ハノイ市において登録された 295 名のうち 215 名の結核菌 DNA 検体について、初回治療群のデータに比べると、結核菌の第 1、第 2、第 4 遺伝系統の菌株のうち、北京株を中心とする第 2 系統の株が有意に高頻度に見られ(83.3%)、またイソニアジド、リファンピシン両薬剤の耐性 (多剤耐

性) 率が高かった (41.9%)。また、多剤耐性菌より、そうでない菌による再治療群の方が、治療前の血液中の Th1 系免疫遺伝子発現量が有意に低下していた。薬剤感受性でありながら再排菌する症例では、宿主の免疫状態に問題がある可能性が示唆された。

【結核対策への貢献】 本研究は、国内に侵入する外国出生者の結核の動向を知る上で重要である。

②新薬を組み合わせた新しい結核化学療法の基礎研究〔新抗結核薬・化学療法プロジェクト〕(継続)

【研究担当者】 土井教生、堀田康弘

【共同研究者】 Takushi Kaneko、Khisi Mdluli (TB-Alliance)、Charles Peloquin (University of Florida)、Lee W. Riley (University of California)

【目的】 (1)「抗結核薬の薬理学的研究基盤 (PK/PD、DDI、TDM) の構築」。(2) 薬剤感受性結核 3~4 カ月、多剤耐性結核 6~9 カ月治療を目標に、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開発」のための迅速評価系の開発。

【経過】 LC-MS/MS を用いて、超微量の生検材料 (20~30 超微) から「既存の抗結核薬の複数剤 (3 剤以上) 同時分析を可能にする薬理学的分析手法」について基礎検討を重ねてきた。前処理と分離分析法は確立したが、解析法の細部で引き続き検討すべき課題が残っている。

③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(継続)

【研究担当者】 慶長直人、野内英樹、山田紀男、吉山 崇、土方美奈子

【目的】 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、途上国においても重要な課題となりつつある。タイ国チェンライ県においてこれらの疫学的研究を実施する。

【方法】 現地で蓄積された結核サーベイランス情報を活用し、HIV、加齢とともに結核発病のリスク要因を検討する。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インターフェロン  $\gamma$  遊離試験(IGRA)により検出し、疫学および宿主要因を検討する。

【成果】 HIV 流行は結核蔓延を長期にわたり及ぼしたが、現在、減少が確認されている。末梢血、好中球/リンパ球比(NLR; neutrophil-to-lymphocyte ratio)が最も高い群(75th パーセンタイル以上)は、最も NLR が低い群 (25th パーセンタイル以下) と比べて、結核発症リスクが高値を示した (adjusted Hazard Ratio=4.0, 95%信頼区間 1.5-10.7)。また NLR は結核死亡のリスクとも関連していた (adjusted Hazard Ratio=9.1, 95%信頼区間 1.2-72.4)。

前向き結核患者と接触者コホート研究については、53 人の結核患者より、209 人の接触者(家族内接触者 95 名、家族外接触者 114 名)より参加同意を得た。プロトコールに従い、80 検体を当研究所へ輸送した。

【結核対策への貢献】 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検討することは、結核発病者数をさらに飛躍的に減少させるために不可欠な研究テーマである。

④ビフィズス菌をプラットフォームとする経口・結核治療ワクチンの開発〔新抗結核薬・化学療法プロジェクト〕（継続）

【共同研究組織・研究担当者】 結核研究所（研究代表者：土井教生）、神戸大学（研究代表者：白川利朗、研究協力者：北川孝一）、Airlanga University（研究代表者：Ni Made Mertaniasih；インドネシア）、研究協力機関：University of California（研究協力者：Lee W. Riley）

【目的】 抗結核薬との併用による治癒率の向上、LTBI 治療への貢献、治療期間短縮を可能にする経口・結核治療ワクチンの開発。

【目的・方法・成果】 <目的・方法>本研究では、GNB/LNB substrate-binding membrane protein (GLBP) という膜蛋白質を元来持つビフィズス菌種 *Bifidobacterium longum* を基盤とする、新規結核治療用経口ワクチンを開発した。具体的には、結核菌特異抗原である Antigen 85B (Ag85B) を GLBP と共に表層発現する、遺伝子組換えビフィズス菌を設計し、その作製法の確立を行った。また、作製した組換えビフィズス菌表層の Ag85B の発現を確認するために、Western Blotting およびフローサイトメトリーを行った。最後に、組換えビフィズス菌液をマウスに経口投与し、結核菌特異的 IgG の産生や、結核菌の感染防御に重要とされる細胞性免疫応答の活性化を評価した。<結果>Western Blotting およびフローサイトメトリーにより組換えビフィズス菌が発現する融合蛋白の存在を確認した。経口投与試験は、Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA) による IgG および IFN- $\gamma$  の測定、結核菌特異的脾臓細胞増殖試験 (XTT)、細胞内サイトカイン染色 (ICCS) によるサイトカイン産生 T 細胞の測定を実施した。結果、ELISA では結核菌特異的な IgG 抗体および IFN- $\gamma$  の産生上昇は認められなかった。また、XTT でも特異的な脾臓細胞の上昇は認められなかった。しかし、ICCS では、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-12 を産生する CD4 陽性 T 細胞の増加を認めた。また、細胞性免疫の評価として重要な IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-12 を産生する CD8 陽性 T 細胞の増加も認めた。結果、本研究では、当該ビフィズス菌を経口投与したマウスが結核治療に有用な細胞性免疫を誘導する可能性が示唆された。<展望>今後は、組換えビフィズス菌の Ag85B 蛋白の発現効率の改善や、マウスに対する結核菌感染モデルにおいて経口投与実験を行い、経口ワクチンおよび抗結核薬 (rifampicin) を組み合わせた併用条件下で治療の増強効果について精査し、治療用ワクチンとしてより有意な免疫誘導を評価する方針である。MDR-TB の抗結核薬は幾つか販売承認がされているものの、未だ使用症例数が少なく、安全性やそれに基づく治療計画は議論の余地がある。これまでに前例の無い「ビフィズス菌を利用した結核治療用経口ワクチン」は、既存の抗生物質に代替する新たな LTBI 治療、MDR-TB 治療の選択肢となることが期待される。

【結核対策への貢献】 結核治療の改善とくに LTBI と MDR-TB の治療に寄与することができる。

## 8. その他

①VNTR 法による BCG の推定と BCG 臨床分離株の細菌学的、生化学的解析（新規）

【研究担当者】 瀧井猛将（研究協力者）、前田伸司（北海道科学大学）、藤原永年（帝塚山大学）、前山順一（国立感染症研究所）、山本三郎（日本 BCG 研究所）

【目的】 市販の鑑別法では結核菌と BCG 菌の区別は出来ないことから、結核菌の遺伝子型別に利用

されている VNTR 法による鑑別の可能性を検討する。さらに BCG の細菌学的・生化学的な性状について製品との比較を行う。

【方法】VNTR 法による遺伝子型別は 24 領域を解析した。菌体抽出液中カタラーゼ活性は吸光度法で測定した。菌感染マクロファージから産生されるサイトカイン(IL-1、TNF-液)を ELISA 法で測定した。生菌数は生物発光法で測定した。

【成果】26 株の BCG 臨床分離菌株の VNTR 解析と都内で得られた 196 株の結核菌の結果を比較すると、5 つの領域(v-0424、v-1955、v-2373、v-4156、ETR-A)で BCG に特異的な反復数が存在し、これらを利用した BCG の推定の可能性が示された。

BCG Tokyo 172 製品には遺伝子やコロニー性状が異なるタイプ I とタイプ II の 2 つのタイプが含まれており、タイプ I の方が活性酸素の除去に働くカタラーゼの活性が高く、宿主細胞内での生存能、サイトカイン誘導能も高かった。

【結核対策への貢献】衛生研究所で実施している VNTR 法での BCG 菌の推定に貢献できる。また、BCG ワクチン、製剤の副反応の機構の解明に貢献が期待される。

②組み換えベクターのプライムブースト法による新規結核ワクチン開発 — ブースター抗原候補を用いた prime boost 法による新規結核ワクチン開発;培養法の異なる BCG の結核菌感染防御能の検討 — (継続)

【研究担当者】土井教生、堀田康弘

【共同研究者】松尾和浩、水野 悟 (日本 BCG 研究所 研究開発部)

【目的・方法・結果】(1) <方法>ブースター抗原候補を用いた結核菌感染防御実験: BCG prime-ブースター抗原候補 boost による結核菌感染防御効果の評価を継続して行った。BCG (Ag85B 組換え BCG を含む) prime-DNA vaccine boost 法で、Ag85B 特異的キラー T 細胞誘導能が異なる各系統のマウスを免疫し、結核菌を感染させてキラー T 細胞の防御免疫における役割を明らかにする事を目的に感染実験を行った。平成 30 年度は、prime する BCG と組換え BCG (rBCG)による結核ワクチン効果の比較を行った。<結果> rBCG 接種によって Ag85B 特異的キラー T 細胞の誘導は増強していたが、結核菌感染における肺及び脾臓内の生菌数に有意な差は認められなかった。<展望>今後、BCG および rBCG の接種量等を変えることによって、キラー T 細胞の結核菌感染防御免疫における役割を明らかにする予定である。(2) <方法>BCG による抗結核菌感染防御効果の持続期間の検討:C57BL/6j マウスに BCG を接種し、異なる期間をおいた後に結核菌の吸入感染を行い、臓器内生菌数を指標として結核菌感染防御効果を検討した。同時に結核菌感染前の免疫反応を調べ、BCG のワクチン効果の持続期間と効果が消失する時の変化を調べた。<結果>BCG 接種後の時間の経過とともにマウス脾細胞における PPD 特異的な IFN- $\gamma$  産生は減少した。しかしながら TNF- $\alpha$  や IL-2 等の産生量は BCG 接種後の経過時間と関係なく同様であった。さらに結核菌感染に対する防御効果は、BCG 接種後の経過時間と関係なく、BCG 接種後 2 年を経過しても維持されており、ヒトで言われるような BCG ワクチン効果の消失は認められず、マウスでの検討が難しいことが明らかとなった。(3) <方法>ヒトパラインフルエンザ 2 型ウイルス (PIV2) ベクターを用いた結核ワ



ワクチン開発：特定遺伝子部位を欠損させて増殖できないように改変した PIV2 に同一の結核菌抗原 (Ag85B) 遺伝子を組み込んだ候補ワクチンをマウスに接種し、結核菌感染に対する防御効果を検討した。＜結果＞遺伝子部位欠損 PIV2 接種によって、Ag85B 特異的な CD8 陽性 T 細胞が有意に誘導されたが、結核菌感染に対する防御効果に違いは認められなかった。＜展望＞令和元年度以降に、マウスの系統を変えることにより、Ag85B 特異的な CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞を誘導させ、結核菌感染に対するワクチン効果の増強を試みる予定である。

【結核対策への貢献】本ワクチン開発の研究は、成人型肺結核の予防に貢献できる。

### ③結核患者に対する禁煙支援マニュアルの普及および効果測定（新規）

【研究担当者】島村珠枝、浦川美奈子、永田容子、森 亨

【方法】(1) 結核患者の禁煙支援に関する講義

結核研究所保健看護学科研修基礎・実践コース（4日間）受講生を対象に講義を実施した。研修初日と禁煙支援に関する講義直後の2回、質問紙調査を実施した（1群事前-事後テストデザイン）。

(2) 禁煙支援プログラムの実施を希望する自治体に対する具体的支援

機縁法により協力自治体を募り、保健師を対象に禁煙支援の実施の研修を行い、1年間、結核患者に対し禁煙支援を実践し、記録する。禁煙支援の対象は、当該自治体に登録されたすべての結核患者（LTBIの者を含む）とする。禁煙支援の実施者は、当該自治体に勤務する結核担当保健師とする。

【成果】(1) 受講生 386 名、回答数：事前 381 名（回収率 98.7%）、事後 383 名（回収率 99.2%）有効回答数 365 名（有効回答率 94.6%）。現在分析中である。

(2) 52 自治体 135 保健所が研究参加を希望した。2018 年 7 月 2 日から 10 月 5 日まで、基本的に自治体単位で 1 回ずつ研修を実施した。実施回数は全 50 回（複数自治体の合同開催も含む）、参加者は計 460 人であった。

【結核対策への貢献】結核患者支援における禁煙指導を定着させることで、日本の結核患者の支援が更に充実し、結核の罹患率および治療予後の改善が期待できる。

## 2. 研修事業

### (1) 国内研修

2018年度の研修受講者総数は2,139名、内訳は所内研修(14コース)703名、地区別講習会1,436名であった。各科が担当する研修の詳細は次の通りである。

#### 1) 医学科

行政、公衆衛生、臨床、研究等の分野で、結核対策における医師の役割は重要である。医学科では、結核対策に係わる医師を対象に、結核の基礎、臨床、対策に関する最新の知識と技術の習得を目的とした研修を実施している。当所研修は日本結核病学会の結核・抗酸菌症認定医・指導医制度の単位取得対象となっている。

##### ①医師対策コース

期間:第1回 2018年6月12日～15日 受講者数37名

期間:第2回 2018年10月30日～11月2日 受講者数30名

対象:保健所等行政に携わる公衆衛生医師向けのコースである。

##### ②結核対策指導者コース

期間:2018年5月14日～18日、12月3日～7日、2019年1月15日～18日

受講者数6名

地域で指導的な役割を果たす専門家の育成を目的として、全国の自治体・医療機関から推薦を得た、医師6名を招聘した。各分野の講義、演習の他、東京都健康安全衛生研究センター、新宿区保健所の視察を行った。

##### ③医師臨床コース

期間:2018年11月8日～10日 受講者数31名

臨床医師向けの結核臨床コースである。臨床演習では参加者が経験した症例について、複十字病院医師、所内医師が参加し、疑問点やより良い診断・治療に向けた改善点などの活発な討議を行った。

##### ④結核対策中級コース

期間:2019年1月21日～1月25日

受講者数12名(医師3名、薬剤師1名、診療放射線技師2名。他に保健師6名、合計12名)

3科(医学科・放射線学科・保健看護学科)のさらなる連携のためのコースである。それぞれの受講生が、担当業務について具体的な計画が立てられるよう、結核集団発生、外国人結核患者への対応などについてグループ討議を取り入れたことで、結核対策に必要な知識と技術を包括的に学び、保健所の機能強化や実践力の向上を目指す研修として実施した。

#### 2) 保健看護学科

保健師・看護師のほか、診療放射線技師、薬剤師、感染管理担当者等、結核の服薬支援や地域連携に携わる職種を対象に、正しい知識の習得や服薬支援、接触者対応における支援技術の向上を図るこ

とを目的とした研修を実施している。①②④は、日本公衆衛生学会の抗酸菌症エキスパート制度の単位取得対象となっている。

#### ①保健師・対策推進コース

期間：2018年9月11日～14日

受講者数 83名

対象：結核担当2年目以降の保健所等保健師で、事業の企画立案に関与する結核担当者

研修アンケート（n=76）の結果では、参加者の業務体制は、業務担当制が40.8%、業務担当+地区担当制が40.8%、地区担当制は17.1%であった。また、平成30年度より結核担当2年目以降の者を対象としたため、結核担当1年目の方は18.4%、3年未満が51.3%と、前年度に比べ経験年数が大きく変化した。研修後のDOTSに対する意識の変化について、「意識が変わった」と回答した割合は78.9%であった。基礎実践コースからさらに経験を積んだ方向けのコースとしてステップアップできるような研修にしていく必要がある。

#### ②保健師・看護師等基礎実践コース

期間：第1回 2018年5月29日～6月1日 受講者数 75名

第2回 2018年7月10日～13日 受講者数 80名

第3回 2018年9月25日～28日 受講者数 77名

第4回 2018年10月16日～19日 受講者数 73名

第5回 2018年12月11日～14日 受講者数 81名

対象：結核病棟に勤務する看護師、訪問看護ステーション・外来看護師、保健所等保健師、感染管理担当者等

研修アンケートの結果では、保健師（n=219）の業務体制は地区担当制10.1%、業務担当制41.2%、業務担当+地区担当制43.2%であり、結核担当1年目が70.9%を占めていた。看護師（n=166）では、結核病棟勤務が62.7%、呼吸器病棟勤務が14.7%、感染管理室勤務6.7%、外来5.3%であった。参加者の医療機関の結核病床区分では、独立した看護単位を持つ結核病棟41.3%、ユニット化結核病床29.3%、結核患者モデル病床4.0%であった。呼吸器病等勤務、感染管理室勤務が増加しており、今後も同様の傾向が考えられる。看護師の所属年数1年目は36.0%であった。DOTSの認識では、研修終了後にDOTSに対する「意識が変わった」と答えた者は保健師85.3%、看護師80.0%であった。

医療機関と保健所の連携については、群馬大学医学部附属病院、伊勢崎保健福祉事務所、NHO南岡山医療センター、倉敷市保健所、近畿中央胸部疾患センター、堺市保健所、国立国際医療研究センター病院、新宿区保健所、NHO 渋川医療センター、渋川保健所より報告頂いた。

#### ③最新情報集中コース

期間：2018年11月15日～16日

受講者数 58名

対象：各コースのフォローアップおよび結核業務に従事する保健師・看護師等

今年度の内容は、「入国前スクリーニング」「外国人出生者の結核対応と支援」「呼吸リハビリテーション」「結核患者の禁煙支援」を中心に実施した。

#### ④結核院内感染対策担当者コース

期間：2018年11月17日

受講者数 29名

対象：院内感染対策に関わる担当者（感染管理認定看護師・院内感染対策担当者等）

結核の院内感染対策や接触者健診について学ぶことができるコースを前年度から実施している。

同じ職種での情報共有や具体的な実践について情報を得たいという要望が聞かれた。感染管理認定看護師は一般病において結核対応の中心となるため、事例対応の演習が必要とされる。

#### ⑤結核対策中級コース

期間：2019年1月21日～25日

受講者数 6名

対象：結核業務を担当または専任する保健所保健師

結核業務を担当または専任する保健所保健師が6名、薬剤師が1名、医師3名、診療放射線技師2名（計12名）が参加した。前年度まで実施していた「結核対策合同コース」をリニューアルし、疫学データ解析、分子疫学調査の活用、集団発生事例対応などに重点を置き、さまざまな事例を基にグループワークを通じて結核対策への理解を深めた。各自治体の結核の状況発表の時間を設け、更なる技術の向上を目指した。

#### ⑥結核行政担当者コース

期間：2018年10月2日～5日 受講者数 42名（事務職 21名、技術職 21名）

対象：本庁および保健所等の結核行政事務担当者

結核症や結核対策の基礎、対策の評価方法、結核登録者情報システム、行政実務を学び、結核の行政事務担当者としての視野の拡大と意識の向上を図る内容とした。研修評価アンケートでは、事務職については、業務で困っていること（グループディスカッション）および結核の行政事務の実際において技術職よりも有用性が高かった。技術職では、具体的な結核業務（接触者健診の基本的な考え方、分子疫学調査、外国人対策）などが事務職よりも有用性が高かった

### （2）結核予防技術者地区別講習会

結核対策に従事する技術者に対し、結核対策に必要な知識や技術を提供すると共に、新しい施策の周知を図ることを目的に、年度ごと行政ブロック内の担当県が持ち回りで開催している。平成30年も、例年のように、北海道（札幌）、東北（青森県）、関東・甲信越（東京都）、東海・北陸（三重県）、近畿（京都府）、中国・四国（高知県）、九州（佐賀県）の7ブロック7ヶ所において講習会を開催した。内容としては、合同および3科別（医師、診療放射線技師等、保健師・看護師等）講義を実施した。また、「結核対策特別促進事業の報告・評価」「結核行政担当者会議」では、厚生労働省結核感染症課、各自治体、結核研究所が意見交換を行い、特対事業および施策の充実を図った。

## 2. セミナー等事業

結核対策の維持・強化を図るため、結核対策従事者への結核情報の発信として下記の事業を行った。

### （1）第77回日本公衆衛生学会総会（郡山市）自由集会

2018年10月24日に『結核集団発生の対策に関する自由集会』を福島県と共同開催し、参加者は98

名であった。報告事例は3つで、医療機関で起こった集団発生（札幌市）、精神科病院で起こった集団発生（京都府）、漫画喫茶で起こった集団発生（新宿区）の発表があり、全体討議を通して接触者健診の効果的な実施と質の向上を図った。

(2) 第77回日本公衆衛生学会（郡山市）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、展示ブースを運営した。「結核の常識2018」「複十字誌」等の資料を来所者へ配布し、最新情報の提供を行うとともに、複十字シール運動を紹介した。

(3) 第23回国際結核セミナー

本セミナーでは海外の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。平成30年度は、2019年3月7日に東京新橋ヤクルトホールにて本セミナーを開催し、香港中文大学から甘啓文准教授を講師として招き、アジア太平洋地域における多剤耐性結核の現状について講演を行った。また、シンポジウムでは最近の多剤耐性結核治療の進歩、外国出生者の課題、高額医療費などについて討議を行った。180名の参加を得た。

(4) 全国結核対策推進会議

2019年3月8日に東京新橋ヤクルトホールで開催し、240名の参加があった。2018年度のテーマは、『低蔓延化を見据えた地域連携の推進と外国出生者への対応』とし、厚労省結核感染症課担当官の講義、入国前検診を実施した場合の予測発見数、低蔓延状況下での結核医療の確保に関し情報提供を行った。シンポジウムでは『在日外国出生者の結核対応』をテーマに、外国出生者の結核患者の対応に関し、議論を深めた。

(5) 指導者養成研修修了者による全国会議

平成20年度より、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、結核対策の現状と課題を共有することを目的に会議を開催している。平成30年度は42名の修了者の参加を得て、QFT Plus、入国前検診実施、高齢者の結核対策、外国出生者の結核対策の今後、高齢者結核対策の課題と対策について協議を行った。

### 3. 各県の結核対策事業支援

(1) 結核対策特別促進事業の企画に関する相談・支援

結核対策における分子疫学調査の活用は今後の課題となっており、各自治体で実施要綱の整備が進められている。分子疫学調査の活用状況や調査票に関する相談に対しては、先駆的に取り組んでいる自治体の報告を紹介し、専門的立場での助言を行っている。

(2) 研修会等講師の派遣

結核研究所に寄せられた派遣依頼件数は257件であった。

(3) 質問および相談への対応

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、各種相談に対応した。1年間の相談件数は999件であった。

### 3. 国際協力事業

#### 1. 国際研修

集団コースとしては、UHC 時代における結核制圧、UHC 時代の結核検査マネジメント強化、2 コースを実施した。日本を含む UHC 時代における結核制圧 13 ヶ国、UHC 時代の結核検査マネジメント強化 8 ヶ国にのぼり、計 21 名が受講した。研修生出身地域の内訳は以下の通り。

(カ国)

	アジア	アフリカ	他地域	日本	総計
UHC 時代における結核制圧	4	2	4	3	13
UHC 時代の結核検査マネジメント強化	4	3	1	0	8
総計	8	5	5	3	21

#### ①UHC 時代における結核制圧(2018 年 5 月 29 日から 7 月 13 日)

本研修には、日本を含む 10 ヶ国から 13 名の研修生が参加した。本研修では世界的な潮流に即して UHC を重視した。そのためコース内容は、各国の結核対策の現状に関する発表、結核に関する疫学、免疫学、治療学、細菌学を始め、UHC に必要な官民連携の講義、オペレーショナル研究の手法、UHC の基本概念から日本及び世界の UHC の状況など多岐に渡った。また、座学のみでなく、議論やグループワーク、演習を可能なかぎり取り入れた。世界保健機関 (WHO) からは、新しい世界戦略 (END TB Strategy 結核終息戦略) で重要な指標の 1 つになっている「結核患者費用の研究」、「結核対策インパクトアセスメント」、「多剤耐性結核対策」など、結核終息戦略に呼応する最新の結核対策の取り組みに関する講義および演習が行われた。

さらに研修生は研修期間中に自国の結核対策改善に関連した活動提案書を作成し、最終発表を行った。活動提案書の作成にあたっては各国結核対策の現状についての発表をはじめ、問題分析、解決法の検討、研究所職員によるグループチュータリング、個別チュータリングを行った。

研修生の習得状況は研修後評価テスト、活動提案書発表、出席状況をもとに判断した。活動提案書発表及び出席状況は基準を満たしていたが、研修後評価テストで、13 名の研修生のうち 2 名が基準の点数に達していなかったため補講と再試験を行い、最終的には 13 名全てが研修内容の習得に問題は無いと判定された。

#### ②UHC 時代の結核検査マネジメント強化 (2018 年 10 月 16 日から 12 月 6 日)

本研修には 7 ヶ国から 8 名が参加した。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 338 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。特に2011年からは栄研化学のLAMP法、2015年からはニプロのLPAと世界に認められた日本の新技術も含まれている。2016年度はUHCというコンテンツを盛り込み、また研修の副題が「世界的脅威の疾患対策への応用」ということから、結核菌以外の感染症（エボラ出血熱、HIV/AIDS、マラリア等）を含んだ内容とした。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・遺伝子検査等の検査について、それぞれ適切な技術を習得できたことが確認され、また研修後評価テストではすべての研修員が必要な理解レベルに達していた。

## 2. 国際協力推進事業

### (1) 国際結核情報センター事業（先進国対象事業）

【目的】欧米先進諸国において、結核問題は既に解決したかのように思われたが、最近殆どの国々で結核問題が再興し、それぞれの状況に応じた対策が講じられている。今後の結核対策のあり方を探るためには、先進諸国の動向を探り、それらの国でなぜ結核問題が再興しているか、どのような対策が必要であるか、どのような国際的な取り組みや協力がなされているか、それらの実態に関する情報の把握とその検討が重要である。

#### 【事業】

- 1 先進諸国や結核低まん延国における結核流行や対策に関する情報の収集、分析やその成果の還元
- 2 先進諸国で発行（発信）される結核関係の文献や出版物・情報の収集や最新リストの作成。
- 3 結核分野に従事する人材の育成に必要な研修・教材に関する情報の収集について継続する。

【経過】IUATLD会議、西太平洋地域結核担当者会議に参加し、結核疫学・対策状況等に関する情報を収集した。またEuroTB・WHOデータベース等から、欧米先進諸国の結核疫学情報の収集を行った。

### (2) 在日外国人医療相談事業

#### 1. 結核医療相談事業

##### 1) 体制

毎週火曜日（10～15時）、在日外国人を対象とした結核に関する電話相談（火曜日17時まで）および総合健診推進センター呼吸器科外来での療養支援に応じている。

英語、中国語、韓国語、ミャンマー語、ベトナム語で対応している。尚、在室日には日本人（主に個人）からの電話相談にも対応している。平成30年度の相談件数は35件（そのうち、外国人に関する内容は21件、海外から2件）だった。

##### 2) 相談の概要

全国からの電話相談と総合健診推進センター呼吸器科外来での診療支援に分けられる。

##### ①相談件数

平成30年度（平成30年4月1日～平成31年3月31日）の相談件数は1,478件（電話相談は23

件、診療支援は1,455件)、診療支援は前年度より339件増加した。増加した理由は、日本語学校の集団感染事例、ミャンマー語が毎週入ったこと、ベトナム語の通訳が浸透したこと、通訳がない言語でも帰国支援や保健所等と積極的にかかわることを心掛けたことによると考えられる。

## ②対象者の国籍

### (1)電話相談(特定の対象者がいる24件中23件)

インドネシアから2件、日本国内から21件(外国人に関すること:ベトナム7件、ミャンマー5件、中国4件、ネパール2件、インドネシア・カナダ・その他各1件)

### (2)診療支援:1,455件(新規352名、前年より58名増)

中国:518件(125名)、ベトナム:343件(74名)、ミャンマー:230件(45名)、ネパール:142件(38名)、ブータン:46件(16名)、インド:36件(9名)、フィリピン:27件(9名)、韓国:18件(5名)、バングラデシュ:17件(5名)、スリランカ:14件(3名)、ギニア8件(1名)、モンゴル:7件(4名)、パキスタン:7件(3名)、インドネシア:6件(3名)、台湾:5件(0名)、カンボジア:5件(1名)、ウズベキスタン:4件(1名)、アメリカ:2件(2名)、シンガポール2件(1名)、スウェーデン:2件(1名)、シエラレオネ1件(1名)、キルギス1件(1名)、カメルーン1件(1名)、カナダ1件(1名)、ガーナ1件(0名)、アゼルバイジャン1件(1名)、帰化した外国出生者9件(0名) 注)0名=前年度からの継続

## ③相談者

### (1)電話相談(24件中)

対象者本人(10件)、保健所(8件)、対象者の家族や知人(2件)、医療ソーシャルワーカー(2件)、人材派遣会社(1件)、支部(1件)

### (2)診療支援(1,455件中) 全て対象者本人

## ④相談内容と対応

### (1)電話相談(24件中)

電話通訳、受診、入院中の不安、医療費、学校や保健所から届いた結核検診の案内、医療機関情報、接触者健診の対応、飛行機の搭乗、外国人向けパンフレットに関するものであった。

### (2)診療支援

総合健診推進センター呼吸器外来を受診した外国人患者には通訳担当者を含めたスタッフ5名で対応している。事前に患者から聞き取りを行い、診察に同席し、再説明や確認も行っている。原則として初診から治療終了、その後の健診まで関わるようにしている。

352名(1,455件)の一人あたりの平均回数は4.1回であり、治療終了後の管理健診まで継続してかかわることができている。潜在性結核感染症治療は337件(96名)で、全体の23.2%を占めていた。外来では、ベトナム、ミャンマーの日本語学生の増加に伴い、両言語の通訳を増やしたことで支援件数が増加した。

## 2. その他の事業

翻訳(宮崎県、石川県、熊本県、徳島県、東京都、渋谷区などからの依頼)・原稿・研究などに協力



している。

### 3. 国際協力推進事業（ODA）

#### （1）派遣前専門家研修事業

将来国際協力に関わる希望のある日本人医師 1 名に対して、平成 30 年 5 月 21 日から同年 7 月 20 日の期間、専門的研修を行った。各国、とりわけガーナの UHC の状況、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。

#### （2）国際結核情報センター事業

1991 年 WHO 総会で採択された世界の結核対策の強化目標達成を効果的に実施するために、世界の結核に関する情報を収集管理し、国内および海外に対して迅速かつ的確に対応するための機関として、1992 年 4 月結核研究所に国際結核情報センターが設置された。

事業内容は次の通りである。

- 1) アジア地域を中心とした開発途上国及び中蔓延国を対象とした結核疫学情報と結核対策向上のための技術・方法論・方策（結核対策と相互に影響があると考えられる Universal Health Coverage を含む）の収集・提供
- 2) 結核問題に大きな影響を与える HIV/AIDS に関する情報収集
- 3) 日本の結核対策の経験を国際的に知らせるため、日本の結核疫学・対策の歴史及び最近の動向に関する英文の論文（又は冊子）作成・学会報告、結核研究所疫学情報センターに協力して行う。
- 4) 英文ニュースレター発行、ホームページ（インターネット）の作成・維持を通し、世界各国の関係者への継続的ネットワーク形成及び啓発を行う。

#### 【方法】

- (1) WHO 西太平洋地域事務所(WPRO)の Collaborating Center として、各国の疫学・対策情報の収集・分析、国際研修の開催、専門家の派遣、会議開催の支援、調査実施の支援、Supranational Reference Laboratory (SRL) としての支援を通じて、本センター事業のための情報を収集する。
- (2) 日本国政府の実施する結核対策分野における国際協力に対し必要な情報の提供など、技術的支援を行う。
- (3) 文献的情報だけでなく、国際研修修了生を中心とした結核専門家ネットワークを活用し、一般的な統計資料からは得られない各国で行われている具体的な結核対策の試みの事例（新結核戦略に関連したオペレーショナルリサーチなど）に関する情報を収集し、ニュースレターやホームページを通じて紹介する。

#### 【経過】

- (1) WHO/WPRO からの協力を得て実施する結核対策に関する JICA 国際研修を通じて、技術・方法論の提供を行った（詳細は別頁参照）。
- (2) WHO 西太平洋地域の結核及び HIV プログラム合同担当官会議に参加し、結核/HIV の疫学状況・対策状況及び今後の課題について情報を収集した。WHO 本部で開催された結核対策戦略技術諮問会議、韓国で実施された WHO 西太平洋地域における EndTB Strategy に関するワークショップ、オラ

ンダ国で実施された世界結核肺疾病対策連合（The Union、旧称IUATLD）などに職員を派遣し、結核及びTB/HIVに関する情報収集を行った。また、国際研修生、文献等を通じて、各国の結核およびHIV/エイズの疫学状況および対策に関する情報収集を行い、資料はデータベースに登録した。

(3) 英文ニュースレターを1回発行した。ネットワーク強化の一環として、研修卒業生データベースの更新を行った。

### (3) 分担金

結核の世界戦略強化の一環として、下記の世界的な結核対策・研究に関わる2組織に分担金を支出し積極的に参加した。

#### 1) 国際結核肺疾患予防連合（The Union、旧称International Union Against Tuberculosis and Lung Disease: IUATLD）

本組織は、世界における結核予防活動やその研究を推進している最大の民間連合組織で、世界保健機関（WHO）への技術的支援機能も果たしている。日本は中心を担うメンバーであり、結核研究所の職員が理事あるいは役員としてその活動に貢献している。2018年10月24日から同27日にオランダ国ハーグで行われた世界会議では、如何にUHCと結核対策を通じてEnd TB Strategy(結核終息戦略)を達成するかを討議するワークショップを結核予防会が主催し、当研究所職員が座長及び日本の経験についての発表を当研究所職員が行った。

#### 2) 結核サーベイランス研究機関（Tuberculosis Surveillance Research Unit: TSRU）

本組織は世界における結核の蔓延とその制圧に関する疫学研究機関で、現在オランダ王立結核予防財団に事務局をおき、IUATLD本体やWHOに対するシンクタンクとしての重要な機能を果たしている。日本の結核研究所は、オランダ、イギリス、フランス、スウェーデン、ノルウェー等とともに重要な研究メンバーとして貢献しており、運営員会に参画している。平成30年度のTSRUは、2019年10月23、24日に実施されたTBScienceの中で実施された。

### (4) 結核国際移動セミナー事業

平成30年度、各国の技術支援の必要性を考慮し、以下の6ヶ国で実施した。

#### 1) バングラデッシュ

バングラデッシュ国 NTP(保健家庭福祉省結核対策課)と BRAC (バングラデッシュ農村向上委員会)との共済で、「都市における結核対策と UHC」に関するワークショップを2月18日・19日に実施した。参加者はダッカ市内における結核診療の関係者諸団体で、NTP、ダッカ市、NGO、BRACより46名が参加した。

#### 2) タイ

タイ国結核対策課が開催した第5回全国薬剤耐性調査に関して、分析のための準備、暫定分析に焦点を当てた技術支援を行った(計5回)。分析上の課題として一部の調査対象施設で、調査に含まれない患者(特にMDR例)がいる可能性があり、調査対象施設の塗抹検査データ、調査対象施設が所属する薬剤耐性検査を実施する検査施設の検査データを活用し、調査に含まれなかった患者の影響を把握するための技術支援を行った。技術支援の成果である暫定分析結果は、2019年3月20日

の結核対策の検査に関する会議で発布され、当研究所スタッフが適切な解釈をするために今後必要な作業について等の活動についてコメントした。

### 3) ネパール

ネパール国は2018年4月に全国有病率調査を開始したが、当国において初めての調査であり、疫学調査としての実施全般、レントゲンによるスクリーニングの精度、喀痰検査の精度を中心に、定期的なモニタリングとそれに基づく技術的助言を行う技術支援を実施した（疫学分野8回、レントゲン分野3回、検査分野4回）。2018年8月、2019年1月には、WHOと合同のモニタリング・評価が実施されたが、ネパール国において初めての調査であるため様々な技術協力が必要な状況であり、当研究所は移動セミナーを通じて技術支援を行ってきている。平成30年度4月に本調査を開始し、進行状況のモニタリング、中間評価、それに基づく必要な改善のための、技術支援を行った。

### 4) ザンビア

Chongwe郡4ヶ所のヘルスセンターの保健ボランティアを対象に、TB治療サポーターハンドブックの内容を理解するための移動セミナー（59名参加）を2019年2月21日に開催した。出張した研究所スタッフはRecording and Reporting（公衆衛生学的記録と報告）を担当した。5) ミャンマー：ミャンマー国家結核対策プログラムが実施した第4次全国結核有病率調査に対し、分析に関する技術支援を行い、その結果に基づき、調査実施過程（参加率、結核スクリーニング結果、細菌検査結果等）、暫定分析結果をレビューし調査関係者の調査に関する能力向上に資するセミナー（Capacity Development Seminar:参加者27名）を2018年12月19日に実施した。

### 6) カンボジア

平成29年12月にフィールド調査が完了した第3回全国薬剤耐性調査に関して、薬剤感受性検査の技術向上と分析のための分析に必要なデータベース構築を中心に技術支援を主として調査担当者に対するOJTを通じて実施した（計9回）。2018年12月に実施された結核対策担当者会議において、暫定分析結果及び、最終分析のために必要な工程について講義を行った。

## (5) 国際的人材ネットワーク事業

結核研修のアフターサービス、フォローアップ事業として世界の各地の帰国研修生に対する英文ニュースレターを1回発行した。また、移動セミナー（前項参照）を開催し、それぞれの国、地域において人材育成・ネットワークの促進を行った。IUATLD世界会議(オランダ国ハーグ)では、本研究所に関連した研究、活動の紹介をするブースを設置し、研修修了者のフォローアップ会議を実施し国際研修卒業生及び関係者39名が参加した。

## (6) 研究推進事業

結核研究・結核対策を促進するために、The Union(旧称 IUATLD)の世界会議(The 49th Union World Conference on Lung Health)において、若手研究者を招聘しThe Unionと結核研究所が共催の研究発表セッションを行った。発表演題は、結核問題及び対策に関連した8題の発表と質疑・討論が行われた。当研究所職員は発表演題の選定に関与し、研究発表セッションの共同議長を務めた。



## 2017年度発表論文(原著)

部	発表月	著者	タイトル	雑誌名(年、巻(号)、頁)
企画主幹	2017年7月	結核療法研究協議会内科会	80歳以上の結核標準治療の検討	結核. 2017;92:485-
企画主幹	2017年8月	吉山 崇, 尾形英雄, 佐々木結花, 奥村昌夫, 森本耕三, 大藤貴, 後藤 元	多剤耐性結核症の外来治療の有効性と限界について	結核. 2017;92:529-534
企画主幹	2017年11月	Tomio J, Yamana H, Matsui H, Yamashita H, Yoshiyama T, Yasunaga H	Tuberculosis screening prior to anti-tumor necrosis factor therapy among patients with immune-mediated inflammatory diseases in Japan: a longitudinal study using a large-scale health insurance claims database	Int J Rheum Dis. 2017; 20:1674-1683. doi: 10.1111/1756-185X.13190
臨床・疫学	2017年4月	Querri A, Ohkado A, Yoshimatsu S, Coprada L, Lopez E, Medina A, Garfin A, Bermejo J, Tang F, Shimouchi A	Enhancing tuberculosis patient detection and care through community volunteers in the urban poor, The Philippines	Public Health Action. 2017;7:268-74
臨床・疫学	2017年4月	Kawatsu L, Uchimura K, Ohkado A, Kato S.	Pulmonary tuberculosis and non-recent immigrants in Japan – some issues for post-entry interventions	Western Pac Surveill Response J. 2017;8:13-19
臨床・疫学	2017年11月	Kawatsu L, Ohkado A, Uchimura K	Trend and treatment status of latent tuberculosis infection patients in Japan – Analysis of Japan TB Surveillance data	PLOS ONE. 2017;12:e0186588
臨床・疫学	2018年2月	Ohkado A, Mercader M, Date T	Does a quality assurance training course on chest radiography for radiological technologists improve their performance in Laos?	Int J Mycobacteriol 2018;7:107-8. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_203_17
抗酸菌	2017年5月	村瀬良朗, 大角晃弘, 渡辺ゆう, 神楽岡澄, 石原恵子, 菅田千晶, 内村和広, 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
抗酸菌	2017年6月	Yi L, Aono A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Yamada H, Takaki A, Mitarai S.	In vitro activity of sitafloxacin against <i>Mycobacterium tuberculosis</i> with gyrA/B mutations isolated in Japan	J Med Microbiol. 2017; 66:770-776. doi: 10.1099/jmm.0.000493
抗酸菌	2017年8月	Igarashi Y, Chikamatsu K, Aono A, Yi L, Yamada H, Takaki A, Mitarai S	Laboratory evaluation of the AnyplexTM II MTB/MDR and MTB/XDR tests based on multiplex real-time PCR and melting-temperature analysis to identify <i>Mycobacterium tuberculosis</i> and drug resistance	Diagn Microbiol Infect Dis. 2017;89:276-281
抗酸菌	2017年8月	御手洗聡, 山田博之, 青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 村瀬良朗, 阪下健太郎, 大藤貴, 高木明子	結核菌のPyrazinamide感受性試験に関する外部精度評価	結核. 2017;92:519-527
抗酸菌	2017年8月	Seto J, Wada T, Suzuki Y, Ikeda T, Mizuta K, Mitarai S, Ahiko T.	Convenient PCR method for variable-number tandem-repeat typing of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> clinical isolates	J Microbiol Method. 2017;139:12-14
抗酸菌	2017年8月	Yamada H, Yamaguchi M, Shimizu K, Murayama SY, Mitarai S, Sasakawa C, Chibana H.	Structome analysis of Escherichia coli cells by serial ultrathin sectioning reveals the precise cell profiles and the ribosome density	Microscopy (Oxf). 2017;66:283-294. doi: 10.1093/jmicro/dfx019.
抗酸菌	2017年8月	御手洗聡, 山田博之, 青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 村瀬良朗, 阪下健太郎, 大藤貴, 高木明子.	結核菌のPyrazinamide感受性試験に関する外部精度評価	結核. 2017;92:519-527
抗酸菌	2017年8月	Sakashita K, Fujita A, Takamori M, Nagai T, Matsumoto T, Saito T, Nakagawa T, Ogawa K, Shigeto E, Nakatsumi Y, Ogata H, Goto H, Mitarai S	Efficiency of the Lung Flute for sputum induction in patients with presumed pulmonary tuberculosis	Clin Respir J. 2018;12:1503-1509

抗酸菌	2017年12月	Igarashi Y, Chikamatsu K, Aono A, Yi L, Yamada H, Takaki A, Mitarai S	Laboratory evaluation of the Anyplex™ II MTB/MDR and MTB/XDR tests based on multiplex real-time PCR and melting-temperature analysis to identify <i>Mycobacterium tuberculosis</i> and drug resistance	Diagn Microbiol Infect Dis. 2017;89:276-281. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.08.016.
抗酸菌	2017年12月	五十嵐ゆり子, 近松絹代, 青野昭男, 小嶋由香, 菊池 眸, 吉本雄太, 玉井清子, 森本耕三, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡	プラスチック製容器を使用した抗酸菌用培地「工藤PD培地(プラ)」の性能評価	日本臨床微生物学会雑誌. 2018;28:29-34
抗酸菌	2018年1月	Miyake N, Chong Y, Nishida R, Takenaka K, Kato K, Miyamoto T, Aono A, Takaki A, Mitarai S, Shimoda S, Shimono N, Akashi K	<i>Mycobacterium abscessus</i> and massiliense lung infection during macrolide treatment for bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	J Infect Chemother. 2018;24:78-81
抗酸菌	2018年1月	Murase Y, Izumi K, Ohkado A, Aono A, Chikamatsu K, Yamada H, Igarashi Y, Takaki A, Mitarai S	Prediction of Local Transmission of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Isolates of a Predominantly Beijing Lineage Using a Variable-Number Tandem Repeat (VNTR) Typing Method Incorporating a Consensus Set of Hypervariable Loci	J Clin Microbiol. 2017;56:e01016-17. doi: 10.1128/JCM.01016-17.
抗酸菌	2018年1月	Chikamatsu K, Aono A, Hata H, Igarashi Y, Takaki A, Yamada H, Sakashita K, Mitarai S	Evaluation of PyroMark Q24 pyrosequencing as a method for the identification of mycobacteria	Diagn Microbiol Infect Dis. 2018;90:35-39. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.09.002.
抗酸菌	2018年2月	Kohno K, Itoh S, Hanai A, Takii T, Fujiwara T, Onozaki K, Tsuji T, Hida S	Identification of matrix metalloproteinase 9-interacting sequences in staphylococcal superantigen-like protein 5	Biochem Biophys Res Commun. 2018;497:713-718
抗酸菌	2018年3月	Takeo M, Kitagawa S, Yamanaka J, Teramoto M, Tomita H, Shirai N, Itoh S, Hida S, Hayakawa K, Onozaki K, Takii T	5-hydroxy-2-methylpyridine isolated from cigarette smoke condensate aggravates collagen-induced arthritis in mice	Biol Pharm Bull. 2018;41:877-884
生体防御	2017年5月	土方美奈子, 森本耕三, 稲葉敦, 慶長直人	副鼻腔気管支症候群: 遺伝子研究の現在	呼吸器内科. 2017;31:487-492
生体防御	2017年6月	Wada T, Hijikata M, Maeda S, Hang NTL, Thuong PH, Hoang NP, Hung NV, Keicho N	Complete Genome Sequence of a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Strain Belonging to the East African-Indian Family in the Indo-Oceanic Lineage, Isolated in Hanoi, Vietnam	Genome Announc. 2017;5:pil:e00509-17. doi:10.1128
生体防御	2017年7月	Wada T, Hijikata M, Maeda S, Hang NTL, Thuong PH, Hoang NP, Hung NV, Keicho N	Complete Genome Sequences of Three Representative <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Beijing Family Strains Belonging to Distinct Genotype Clusters in Hanoi, Vietnam, during 2007 to 2009	Genome Announc. 2017;5:pil:e00510-17. doi:10.1128
生体防御	2017年10月	Hijikata M, Keicho N, Duc LV, Maeda S, Hang NTL, Matsushita I, Kato S	Spoligotyping and whole-genome sequencing analysis of lineage 1 strains of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in Da Nang, Vietnam	PLOS ONE. 2017;12:e0186800. doi: 10.1371
対策支援	2017年11月	Nagata Y, Ota M, Saito E	Difficulty of confining recalcitrant tuberculosis patients in isolation wards in Japan, 2013-2014	Public Health. 2018;154:31-36
国際協力	2017年6月	Toyo-oka L, Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Wichukchinda N, Yamada N, Smittipat N, Juthayothin T, Palittapongarnpim P, Nedsuwan S, Kantipong P, Takahashi A, Kubo M, Sawanpanyalert P, Tokunaga K	Strain-based HLA association analysis identified HLA-DRB1*09:01 associated with modern strain tuberculosis	HLA. 2017;90:149-156

## 2017年度発表論文(その他)

部	発表月	著者	タイトル	雑誌名(年、巻(号)、頁)
所長	2017年7月	加藤誠也	BCG接種の課題と展望	公衆衛生. 2017;81:592-596
所長	2017年8月	加藤誠也	【病原体サーベイランスの活用】結核分子疫学調査の手引(第一版)のポイント	保健師・看護師の結核展望. 2017;109:8-13
所長	2017年9月	加藤誠也	介護老人保健施設での結核診断の留意点は?	日本医事新報. 2017;4874:58-59
所長	2017年11月	加藤誠也	結核に関する特定感染症予防指針のポイント	検査と技術. 2017;45:1214-1216
所長	2018年3月	加藤誠也	患者中心の予防と支援のさらなる進化のために	保健師・看護師の結核展望. 2017;110:19-22
所長	2017年10月	加藤誠也	結核感染診断の現状と課題	公衆衛生情報. 2017;47(7):8-9
所長	2018年1月	加藤誠也	結核の現状 世界と日本	成人病と生活習慣病. 2018;48:36-40
副所長	2017年12月	稲葉敦, 慶長直人	副鼻腔気管支症候群 -up to date-(呼吸器内科)	日本気管食道科学会専門医通信. 2017;55:1-7
副所長	2018年1月	慶長直人	特集:今日の結核 テーマ:Ⅲ結核の臨床 5潜在性結核	成人病と生活習慣病. 2018;48:82-86
企画主幹	2018年1月	吉山 崇	結核診断とその進歩 特集 今日の結核	成人病と生活習慣病. 2018;48:61-65
臨床・疫学	2017年10月	大角晃弘	日本からフィリピンへの結核患者紹介事例検討ー確実な結核治療継続のための取り組みー	保健師・看護師の結核展望. 2017;109:33-39
臨床・疫学	2017年12月	河津里沙	輸入感染症としての結核	病原微生物検出情報. 2017;38:234-235
臨床・疫学	2017年12月	内村和広	特集・結核2016年現在	病原微生物検出情報. 2017;38:231-232
臨床・疫学	2017年12月	内村和広	結核サーベイランスからみた日本の薬剤耐性結核と結核患者の治療成績の現状	病原微生物検出情報. 2017;38:235-237
臨床・疫学	2018年1月	大角晃弘	ACCELERATING TOWARD ELIMINATION 第48回国際結核・肺疾患予防連合(The UNION)肺の健康世界会議	複十字. 2018;378:13
臨床・疫学	2018年3月	河津里沙	WHO欧州事務局、英国公衆衛生庁(PHE)及び欧州薬物・薬物依存監視センター(EMCDDA)が矯正医療に関する国際会議を開催 -「マンデラ・ルール」から「リスボン結論」へ	複十字. 2018;379:20-21
抗酸菌	2017年4月	御手洗聡	病原体サーベイランスガイドラインの概要 特集1 病原体サーベイランスの活用	保健師・看護師の結核展望. 2017;109:2-7
抗酸菌	2017年12月	御手洗聡	結核菌検査方法の進歩	病原微生物検出情報. 2017;38:237-238
抗酸菌	2017年12月	御手洗聡	結核で慌てないために	イグナツォ. 2017;14:3-5
抗酸菌	2017年12月	御手洗聡	結核菌検査方法の進歩	病原微生物検出情報. 2017;38:237-238
抗酸菌	2017年12月	御手洗聡	抗酸菌検査:結核菌群核酸検出	医学のあゆみ. 2017;263:1136-1142
抗酸菌	2018年1月	御手洗聡	結核菌について	成人病と生活習慣病. 2018;48:27-30
抗酸菌	2018年1月	御手洗聡	結核菌サーベイランスシステムの構築	公衆衛生. 2018;82:28-33

抗酸菌	2018年2月	上野沙弥香, 佐野由佳, 吉岡宏治, 西野亮平, 池上靖彦, 山岡直樹, 倉岡敏彦, 大塚崇通, 近松絹代, 御手洗聡.	肺膿瘍を合併し診断・治療に苦慮したキャピリアTB陰性肺結核の1例	結核. 2018;93:109-114
対策支援	2017年8月	永田容子, 大嶋圭子, 島村珠枝	APRC2017 TOKYO シンポジウム17「患者中心の結核ケアとサポート」の報告	保健師看護師の結核展望. 2017;109:88-93
対策支援	2017年8月	永田容子	『日本版禁煙支援マニュアル』の紹介	保健師看護師の結核展望. 2017;109:70-75
対策支援	2018年3月	永田容子	分子疫学調査の活用状況について	保健師看護師の結核展望. 2017;110:2-4
対策支援	2018年3月	永田容子	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』について	保健師看護師の結核展望. 2017;110:62-66
国際協力	2017年5月	山田紀男	JICA国際研修フォローアップに参加して-「共創Knowledge Co-Creation」について考える-	複十字. 2017;374:9
国際協力	2017年9月	山田紀男	第17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. 2017;376:20
国際協力	2017年12月	山田紀男	WHO Global Tuberculosis Report 2017	IASR. 2017;38:244-245
国際協力	2018年3月	山田紀男	効果的な結核対策はUHC達成に貢献する-UHCフォーラム関連イベントシンポジウム-「UHCと結核対策-相互貢献:日本とアジア諸国から学んだ教訓」	複十字. 2018;379:30



## 2017年度書籍

部	発表月	著者	タイトル	書名(年、頁)
企画主幹	2017年7月	吉山 崇	IV-4 多剤耐性結核	「結核 改訂版」, 光山正雄・鈴木克洋編, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2017, 289-297(所収)
臨床・疫学	2017年7月	大角晃弘	II. 結核菌の基礎 5. 臨床分離株の分子疫学	「結核 改訂版」, 光山正雄・鈴木克洋編, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2017, 85-97(所収)
抗酸菌	2017年4月	御手洗聡	抗酸菌の検査	「感染症専門医テキスト改訂第2版」, 一般社団法人日本感染症学会編, 南江堂, 東京, 2017, 167-172(所収)
抗酸菌	2017年7月	御手洗聡	抗酸菌の分類	「結核 改訂版」, 光山正雄・鈴木克洋編, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2017, 43-52(所収)
抗酸菌	2017年6月	山田博之	微生物の固定法(透過電子顕微鏡観察のための急速凍結法を中心に)	「第28回電顕サマースクールテキスト」, 公益社団法人日本顕微鏡学会, 184 - 193
抗酸菌	2017年7月	山田博之	II 結核菌の基礎 1. 結核菌の構造	「結核 改訂版」, 光山正雄・鈴木克洋編, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2017, 31-41(所収)
抗酸菌	2017年8月	御手洗聡(監修)	抗酸菌検査攻略ガイドver.1	公益財団法人結核予防会, 東京, 2017
生体防御	2017年7月	慶長直人, 土方美奈子	III 結核の発症と免疫 4. 結核の疾患感受性の遺伝的背景	「結核 改訂版」, 光山正雄・鈴木克洋編, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2017, 176-184(所収)
副所長	2017年10月	慶長直人	II 各疾患のBAL所見と検査の意義 D. 閉塞性肺疾患 3. びまん性汎細気管支炎	「気管支肺胞洗浄(BAL)法の手引き(改訂第3版)」, 克誠堂出版, 東京, 2017, 144-147

## 2017年度学会発表

部	発表月	著者	タイトル	学会名(年、月)
所長	2017年4月	加藤誠也	免疫抑制宿主における潜在性結核感染症の診断 ～インターフェロンγ遊離試験の役割～	第61回日本リウマチ学会総会;福岡, 2017年4月
所長	2018年1月	加藤誠也	先進国におけるインバウンド対策	第13回BCG接種セミナー;東京, 2018年1月
所長	2018年3月	Kato S	Innovation in TB Control –Experience of Japan– for patient– centered TB care and prevention	12th NTP Manager’s Meeting;Manila, March 2018
副所長	2018年3月	Keicho N	Investigations of miRNA signature as a potential biomarker for tuberculosis	Huaxia International Tuberculosis Summit Forum;Shanghai, March 2018
臨床・疫学	2017年5月	Morimoto K, Izumi K, Uchimura K, Hasegawa N, Namkoong H, Hoshino Y, Kurashima A, Ato M, Mitarai S	Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease in Japan: Analysis of National Database of Medical Insurance Claim	ATS international conference;Washington DC, May 19–24, 2017.
臨床・疫学	2017年9月	泉 清彦	Spatial distribution and environmental risk factors of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Japan	European Respiratory Society International Congress 2017;Milan, September 9–13, 2017
臨床・疫学	2017年9月	泉 清彦	Long-term Observation of Molecular Epidemiology of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in an Urban Area in Japan	East Asia TB Forum;Tokyo, September 19–20, 2017
臨床・疫学	2017年10月	泉 清彦, 森本耕三, 長谷川直樹, 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疫学研究(シンポジウム)	第66回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第64回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会;東京, 2017年10月
臨床・疫学	2017年10月	大角晃弘, Queri A, 島村珠枝, 永田容子, 太田正樹	日本からフィリピンへの結核患者紹介事例の検討(その2)–2009年から2016年まで–	第76回日本公衆衛生学会総会;鹿児島, 2017年10月
臨床・疫学	2017年10月	斎藤泰一, 今川洋子, 中畑佐和子, 大原 幸, 大角晃弘	高齢者における結核接触者健診でのIGRA実施の経験	第76回日本公衆衛生学会総会;鹿児島, 2017年10月
臨床・疫学	2017年10月	河津里沙, 大角晃弘, 加藤誠也	結核治療のlost to follow-upの要因に関する検討～結核登録者情報システムの分析より	第76回日本公衆衛生学会総会;鹿児島, 2017年10月
臨床・疫学	2017年11月	河津里沙, 大角晃弘, 泉 清彦, 内村和弘	結核治療のlost to follow-upの要因に関する検討	第76回日本公衆衛生学会総会;鹿児島, 2017年10月
臨床・疫学	2017年11月	Ohkado A, Kawatsu L, Izumi K, Uchimura K, Yamada N, Kato S	UHC, social protection and other countermeasures against TB in Japan – What brought about a 10% annual decline in TB notification? No2 –	46th UNION World Conference on Lung Health;Mexico, November 11, 2017
臨床・疫学	2017年11月	Kawatsu L, Uchimura K, Izumi K, Ohkado A	TO ASSESS RISK FACTORS FOR “LOST TO FOLLOW-UP” IN THE TREATMENT FOR TUBERCULOSIS – ANALYSIS OF JAPAN TB SURVEILLANCE DATA	The Congress of Asian Pacific Society of Respiriology 2017;Sydney, November 23 – 26, 2017
臨床・疫学	2017年11月	Kawatsu L, Uchimura K, Izumi K, Ohkado A	TO ASSESS TREATMENT OUTCOME OF MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN JAPAN – ANALYSIS OF JAPAN TB SURVEILLANCE DATA	The Congress of Asian Pacific Society of Respiriology 2017;Sydney, November 23 – 26, 2017
臨床・疫学	2017年11月	Kawatsu L, Ohkado A, Izumi K, Uchimura K	Analysis of treatment outcome of multidrug resistant tuberculosis in Japan	The Congress of Asian Pacific Society of Respiriology 2017;Sydney, November 23 – 26, 2017

臨床・疫学	2017年11月	Date , Kiniyanjui S, Gikonyo SM, Hirao S, Ohkado A	Toward better universal access to health in Kenya: from a primary health care and TB control perspective	グローバルヘルス合同大会2017(第32回日本国際保健医療学会学術大会); 東京, 2017年11月
臨床・疫学	2017年11月	當山紀子, 上地正晃, 大角晃弘, 内村和広, 河津里沙, 泉清彦, 石川信克	沖縄の公衆衛生看護婦の活動に関する研究—第二次大戦後から本土復帰までの結核対策に焦点を当てて—	グローバルヘルス合同大会2017(第32回日本国際保健医療学会学術大会); 東京, 2017年11月
臨床・疫学	2017年11月	泉 清彦, 内村和広, 河津里沙, 大角晃弘, 石川信克	日本におけるユニバーサルヘルスカバレッジ(UHC)構築に寄与した皆保険制度成立過程の政策学的検討	グローバルヘルス合同大会2017(第32回日本国際保健医療学会学術大会); 東京, 2017年11月
臨床・疫学	2017年11月	QuerriA, Kawatsu L, Ohkado A	Evaluating the Philippine Health Insurance Corporation from the perspective of UHC – how far have we come?	グローバルヘルス合同大会2017(第32回日本国際保健医療学会学術大会); 東京, 2017年11月
臨床・疫学	2017年11月	QuerriA, Kawatsu L, Ohkado A	Primary Health Care in the Philippines – a situational analysis of health centers in Manila, the Philippines	グローバルヘルス合同大会2017(第32回日本国際保健医療学会学術大会); 東京, 2017年11月
臨床・疫学	2017年11月	QuerriA, Kawatsu L, Ohkado A	The potential role of tobacco cessation program for tuberculosis patients at health centers in the Philippines – a qualitative analysis	グローバルヘルス合同大会2017(第32回日本国際保健医療学会学術大会); 東京, 2017年11月
臨床・疫学	2017年11月	Kawatsu L, Uchimura K, Izumi K, Ohkado A	Latent tuberculosis infection among foreign-born persons in Japan: analysis of Japan Tuberculosis Surveillance data 2007–2015	グローバルヘルス合同大会2017(第32回日本国際保健医療学会学術大会); 東京, 2017年11月
臨床・疫学	2017年11月	泉 清彦	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66回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第64回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会; 東京, 2017年10月
臨床・疫学	2017年12月	河津里沙, 大角晃弘, 内村和広, 大西真由美, 川崎涼子, 中根秀幸	Can we turn the challenge into chance? Drug abuse and tuberculosis in prisons in Japan	International Meeting on Prisons and Health; Lisbon, December 11–12, 2017
抗酸菌	2017年4月	Aono A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Murase Y, Yamada H, Takaki A, Mitarai S	Evaluation of Drug Susceptibility Testing of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> for Amikacin and Kanamycin using 1% Ogawa medium	ASM Conference on Tuberculosis: Past, Present and Future: 40; New York, April 1–4, 2017
抗酸菌	2017年4月	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	<i>M. abscessus</i> complex症の予後に関する検討	第91回日本感染症学会総会; 東京, 2017年4月
抗酸菌	2017年4月	青野昭男, 森本耕三, 高木明子, 倉島篤行, 御手洗聡.	エアースンプラーを用いた肺非結核性抗酸菌症患者の自宅環境調査の試み	第91回日本感染症学会総会; 東京, 2017年4月
抗酸菌	2017年4月	菊池 眸, 小嶋由香, 西尾和三, 中島由紀子, 戸田明弘, 橋本幸平, 大塚喜人, 御手洗聡	当院で検出された <i>Mycobacterium abscessus</i> の検討	第91回日本感染症学会総会; 東京, 2017年4月
抗酸菌	2017年4月	山下明史, 瀧井猛将, 御手洗聡, 黒田 誠	Total Genotyping Solution for <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (TGS-TB)による結核菌薬剤耐性マーカー検出と感受性予測法の構築	第91回日本感染症学会総会; 東京, 2017年4月
抗酸菌	2017年4月	御手洗聡	結核におけるポイントオブケアテストのあり方(イブニングセミナー)	第91回日本感染症学会総会; 東京, 2017年4月

抗酸菌	2017年5月	Yamada H, Yamaguchi M, Chikamatsu K, Aono A, Igarashi Y, Yi L, Yamada H, Takaki A, Mitarai S	Comparison of structome data obtained from Escherichia coli, mycobacteria and Myojin spiral bacteria	日本顕微鏡学会第72回学術講演会; 札幌, 2017年5月
抗酸菌	2017年7月	御手洗聡	非結核性抗酸菌症の最新疫学と治療(特別講演)	第26回岡山抗酸菌症研究会; 岡山, 2017年7月
抗酸菌	2017年8月	瀧井猛将, 谷口恵一, 長谷川倫宏, 森重雄太, 田中崇裕, 櫻田紳策, 小野寄菊夫	結核菌生菌特異的な宿主細胞傷害活性の解析	第29回微生物シンポジウム; 広島, 2017年8月
抗酸菌	2017年8月	森重雄太, 瀧井猛将	MALDI-TOF MSを用いた迅速かつ簡便な結核菌のピラジナミド感受性試験法	第29回微生物シンポジウム; 広島, 2017年8月
抗酸菌	2017年8月	星野仁彦, 吉田光範, 深野華子, 鹿住祐子, 近松絹代, 藤原永年, 和田新平, 小椋義俊, 藤本徳毅, 水本智咲, 小泉祐介, 前田浩義, 平沼修, 石井則久, 御手洗聡, 林哲也, 阿戸学	<i>Mycobacterium sigaeense</i> の謎	環境微生物系学会合同大会2017; 仙台, 2017年8月
抗酸菌	2017年8月	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	本邦の肺非結核性抗酸菌症患者における菌種の地域分布について	環境微生物系学会合同大会2017; 仙台, 2017年8月
抗酸菌	2017年9月	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 <i>Mycobacterium abscessus</i> の検討	第82回神奈川県感染症医学会; 横浜, 2017年9月
抗酸菌	2017年9月	関根由貴, 杉田光男, 菊池 眸, 小嶋由香, 加野象次郎, 中野 泰, 會田信治, 中島由紀子, 西尾和三, 御手洗聡	結核菌リファンピシン耐性遺伝子変異を認めた3症例について	第82回神奈川県感染症医学会; 横浜, 2017年9月
抗酸菌	2017年9月	Yamaguchi M, Yamada H, Higuchi K, Yamamoto Y, Arai S, Murata K, Mori Y, Furukawa H, Uddin MS, Chibana H	High-Voltage Electron Microscopy Tomography and Structome Analysis of Unique Spiral Bacteria from the Deep Sea	New Possibilities for Ultra-High Voltage Electron Microscopy; Nagoya, September 29–October 1, 2017
抗酸菌	2017年10月	Takaki A, Yamada H, Aono A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Murase Y, Sakashita K, Mitarai S	The reliability of PZA and other drugs susceptibility testing against MTB in Japan	48th Union World Conference on Lung Health; Guadalajara, October 11–14, 2017
抗酸菌	2017年10月	Izumi K, Morimoto K, Uchimura K, Hasegawa N, Ato M, Mitarai S	Spatial distribution and environmental risk factors of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Japan	European Respiratory Society International Congress 2017; Milan, September 9–13, 2017
抗酸菌	2017年10月	前田悠太郎, 西尾和三, 荒川健一, 荒井亮輔, 会田信治, 中野泰, 加行淳子, 栗原夕子, 御手洗聡	リウマチ性多発筋痛症に合併した肺 <i>Mycobacterium shinjukuense</i> 感染症の一例	第63回内科学会関東地方会; 東京, 2017年10月
抗酸菌	2017年10月	浅見諒子, 野口 穰, 古川友子, 小金丸博, 吉田 敦, 増田義重, 稲松孝思, 山田浩和, 高木明子, 御手洗聡	<i>Mycobacterium lentiflavum</i> 分離例の微生物的・臨床的検討	第66回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第64回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会; 東京, 2017年10月
抗酸菌	2017年11月	Yamashita A, Iwamoto T, Sekizuka T, Murase Y, Kato K, Takii T, Mitarai S, Kato S, Kuroda M	Antimicrobial Resistance-related Genetic Marker Prediction for <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	30th International Congress of Chemotherapy and Infection; Taipei, November 24–27, 2017.
抗酸菌	2017年11月	近松絹代, 山田博之, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 村瀬良朗, 高木明子, 御手洗聡	結核菌のPyrazinamide感受性試験に関する外部精度評価	第64回日本臨床検査医学会学術集会; 京都, 2017年11月

抗酸菌	2017年11月	Ohnishi H, Ohtsuka K, Kazumi Y, Takii T, Mitarai S, Matsushima S, Yonetani S, Otani S, Yoshiyama T, Kato Y, Hayashi Y, Machiya J, Kida K, Sugihara J, Yamasaki S, Kishino T, Goto H, Watanabe T	<i>Mycobacterium Kyorinense</i> Infection: Clinical, Biological and Genetic Features	29th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine; Kyoto, November 15-18, 2017
抗酸菌	2017年11月	近松絹代, 山田博之, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 御手洗聡	結核菌のPyrazinamide感受性試験に関する外部精度評価	第64回日本臨床検査医学会学術集会; 京都, 2017年11月
抗酸菌	2017年11月	Takaki A, Murase Y, Aono A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Yoshida H, Tamura Y, Nagai T, Yamada H, Mitarai S	Whole genome sequencing analysis of 108 multidrug-/extensively drug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> isolates from one hospital in high TB incidence in Japan	30th International Congress of Chemotherapy and Infection; Taipei, November 24-27, 2017.
抗酸菌	2017年12月	Yamaguchi M, Yamada H, Chibana H	Structome analysis of amorphous bacteria discovered in the deep sea in Japan	日本顕微鏡学会第60回記念シンポジウム; 宮崎, 2017年12月
抗酸菌	2017年12月	Yamada H, Yamaguchi M, Chikamatsu K, Aono A, Igarashi Y, Murase Y, Takaki A, Mitarai S	Variety of Single Cell Shape Property in Mycobacterial Species Examined with Cryo-TEM	日本顕微鏡学会第60回記念シンポジウム; 宮崎, 2017年12月
抗酸菌	2017年12月	Yamada H, Yamaguchi M, Chikamatsu K, Aono A, Igarashi Y, Murase Y, Takaki A, Mitarai S	Three-dimensional Reconstruction of Mycobacteria and Escherichia coli Based on the Structome Analysis	日本顕微鏡学会第60回記念シンポジウム; 宮崎, 2017年12月
抗酸菌	2018年2月	菊池 眸, 御手洗聡	<i>Mycobacterium abscessus</i> complexの薬剤感受性に関する検討	第29回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 岐阜, 2018年2月
抗酸菌	2018年2月	高木明子, 関口幸恵, 奥村 元, 池田将之, 富井貴之, 玉井清子, 中田有希子, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 青野昭男, 村瀬良朗, 山田博之, 御手洗聡	国内で分離された非結核性抗酸菌のバイオテック MSによる同定精度評価	第29回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 岐阜, 2018年2月
抗酸菌	2018年2月	五十嵐ゆり子, 近松絹代, 青野昭男, 川端智久, 寺嶋和宏, 村瀬良朗, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡	全自動遺伝子解析装置ミュータスワコー g1用試薬「ミュータスワコー-MTB/MAC」の菌種特異性評価	第29回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 岐阜, 2018年2月
抗酸菌	2018年2月	近松絹代, 山田博之, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 村瀬良朗, 高木明子, 御手洗聡	結核菌薬剤感受性試験の外部精度評価	第29回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 岐阜, 2018年2月
抗酸菌	2018年2月	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	液体培地を用いた簡易ピラジナミダーゼ試験	第29回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 岐阜, 2018年2月
抗酸菌	2018年2月	高木明子, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 青野昭男, 村瀬良朗, 吉多仁子, 田村嘉孝, 永井崇之, 山田博之, 御手洗聡	一病院で分離された薬剤耐性結核菌108株の全ゲノムシーケンスを用いた解析	第29回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 岐阜, 2018年2月
抗酸菌	2018年3月	Taniguchi K, Miyatake Y, Suda S, Hayashi D, Ogawa S, Tomita H, Tokuda M, Yamamoto S, Onozaki K, Takii T	Comparable study between BCG Tokyo 172 type I and type II against Oxidative Stress	The 52nd US-Japan Mycobacteria Panel Meeting 2018; Niigata, March 15-16, 2018
抗酸菌	2018年3月	白崎かおり, 中山真彰, 橋 理人, 山本三郎, 瀧井猛将, 岡部真裕子, 阿戸 学, 上岡 寛, 大原 直也	BCG Rv3405c による Rv3406 の遺伝子発現抑制機構の解析	第91回日本細菌学会総会; 福岡, 2018年3月
抗酸菌	2018年3月	瀧井猛将, 御手洗聡, 森重雄太, 加藤健吾, 山下明史, 関塚剛史, 大角晃弘, 慶長直人, 黒田 誠, 加藤誠也	2007年に全国から収集した結核菌株の全ゲノム解析	第91回日本細菌学会総会; 福岡, 2018年3月

抗酸菌	2018年3月	村瀬良朗, 泉 清彦, 大角晃弘, 青野昭男, 近松絹代, 山田博之, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 御手洗聡	本邦におけるVNTR法を用いた結核の地域内感染伝播予測	第91回日本細菌学会総会; 福岡, 2018年3月
抗酸菌	2018年3月	Aono A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Murase Y, Yamada H, Takaki A, Mitarai S	Observation of the growth dynamics of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> after exposure to rifampicin	第91回日本細菌学会総会; 福岡, 2018年3月
抗酸菌	2018年3月	Murase Y, Izumi K, Ohkado A, Aono A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Yamada H, Takaki A, Mitarai S	Prediction of tuberculosis transmission in Japan based on variable-number tandem-repeat typing	第91回日本細菌学会総会; 福岡, 2018年3月
抗酸菌	2018年3月	Taketa K, Chikamatsu K, Igarashi Y, Murase Y, Aono A, Yamada H, Takaki A, Mitarai S	Full-length 16S rRNA gene sequences from rare non-tuberculosis mycobacteria	第91回日本細菌学会総会; 福岡, 2018年3月
抗酸菌	2018年3月	青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 村瀬良朗, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡	リファンピシン曝露後の結核菌の発育動態の観察	第91回日本細菌学会総会; 福岡, 2018年3月
抗酸菌	2018年3月	Chikamatsu K, Aono A, Morimoto K, Igarashi Y, Murase Y, Yamada H, Takaki A, Mitarai S	Minimum Inhibitory Concentrations of Bedaquiline, Clofazimine and Rifabutin against <i>Mycobacterium abscessus</i> complex	第91回日本細菌学会総会; 福岡, 2018年3月
抗酸菌	2018年3月	山下明史, 岩本朋忠, 関塚剛史, 村瀬良朗, 加藤健吾, 瀧井猛将, 御手洗聡, 吉田志緒美, 加藤誠也, 黒田 誠	TGS-TBに実装した結核菌薬剤耐性マーカーの in silico 検出ツールの感受性予測精度の検証	第91回日本細菌学会総会; 福岡, 2018年3月
抗酸菌	2018年3月	Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Igarashi Y, Murase Y, Takaki A, Mitarai S	Structome analysis reveals decrease in ribosome density of mycobacteria under hypoxic culture	第91回日本細菌学会総会; 福岡, 2018年3月
抗酸菌	2018年3月	多田納豊, 戸村雪花, 佐野千晶, 梅田 啓, 御手洗聡, 吉田志緒美, 露口一成, 藤原純子, 竹下治男, 八木秀樹, 富岡治明	複数地域由来 <i>Mycobacterium avium</i> 株におけるVNTR遺伝子型と薬剤感受性の関係性についての検討	第91回日本細菌学会総会; 福岡, 2018年3月
抗酸菌	2018年3月	星野仁彦, 中永和枝, 小椋義俊, 豊田 敦, 吉田光範, 深野華子, 鹿住祐子, 御手洗聡, 阿戸 学, 林 哲也	巨大プラスミドの欠落は <i>M. ulcerans</i> subsp <i>shinshuense</i> の病原性を喪失する	第91回日本細菌学会総会; 福岡, 2018年3月
抗酸菌	2018年3月	山田博之, 山口正視, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 村瀬良朗, 高木明子, 御手洗聡	氷包埋クライオ電子顕微鏡観察による抗酸菌 20 種の 単一菌体基礎形態の多様性について	第42回日本顕微鏡学会関東支部講演会; 東京, 2018年3月
生体防御	2017年10月	Hang NTL, Hijikata M, Maeda S, Thuong PH, Hoang NP, Hung NV, Matsushita I, Keicho N	Whole genome sequencing analysis of drug resistance-conferring mutations and lineages/sublineages of <i>M. tuberculosis</i> circulating in Hanoi, Viet Nam	48th Union World Conference on Lung Health; Guadalajara, October 11-14, 2017
生体防御	2017年11月	Huyen NT, Thuong PH, Hang NTL, Pham Anh T, Hijikata M, Matsushita I, Keicho N	Characteristics of previously treated tuberculosis patients in Hanoi, Vietnam	グローバルヘルス合同大会2017(第32回日本国際保健医療学会学術大会); 東京, 2017年11月
生体防御	2017年11月	Hang NTL, Hijikata M, Maeda S, Thuong PH, Hoang NP, Hung NV, Matsushita I, Keicho N	Drug resistance-conferring mutations and unfavorable treatment outcomes among new smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Hanoi, Vietnam	グローバルヘルス合同大会2017(第32回日本国際保健医療学会学術大会); 東京, 2017年11月
生体防御	2018年1月	稲葉 敦, 古畑匡規, 森本耕三, ラーマン マハブブール, 高橋 理, 土方美奈子, 慶長直人	本邦における原発性線毛機能不全症候群報告例のシステムティックレビューとメタアナリシス	第44回難治性気道疾患研究会; 東京, 2018年1月
生体防御	2018年1月	土方美奈子, 森本耕三, Chau NQ, Hang NTL, Phuong PT, Dinh LC, 慶長直人	原発性線毛機能不全症候群原因遺伝子のPCR アンプリコン- NGS 解析を用いた変異探索	第44回難治性気道疾患研究会; 東京, 2018年1月
生体防御	2018年3月	Hijikata M, Hang NTL, Tami DB, Matsushita I, Seto S, Cuong VC, Thuong PH, Keicho N	Investigation of miRNA signature as potential biomarkers for latent tuberculosis infection	The 52nd US-Japan Mycobacteria Panel Meeting 2018; Niigata, March 15-16, 2018

生体防御	2018年3月	Seto S, Morimoto K, Yoshida T, Hijikata M, Matsushita I, Shiraishi Y, Kurashima A, Keicho N	Proteomics analysis reveals the candidates of unique protein markers in human mycobacterial granulomatous lesion	The 52nd US-Japan Mycobacteria Panel Meeting 2018; Niigata, March 15-16, 2018
対策支援	2017年10月	永田容子	国の次期システムのコホート情報に『結核看護システム』の一部を導入するにあたって2	第76回日本公衆衛生学会総会; 鹿児島, 2017年10月
対策支援	2017年10月	浦川美奈子, 永田容子, 島村珠枝	結核低まん延社会における 地域包括ケアとしての療養支援 (第1報)	第76回日本公衆衛生学会総会; 鹿児島, 2017年10月
対策支援	2017年10月	島村珠枝, 浦川美奈子, 永田容子	結核予防会における外国人結核相談室10年間の活動からみた現状と課題	第76回日本公衆衛生学会総会; 鹿児島, 2017年10月
対策支援	2017年11月	太田正樹, 加藤誠也	外国人留学生における結核罹患率, 2010-2014年	第76回日本公衆衛生学会総会; 鹿児島, 2017年10月
対策支援	2018年1月	永田容子	対応に苦慮した外国人結核患者の事例からの一考察: 医療機関と保健所の連携	日本公衆衛生看護学術集会; 大阪, 2018年1月
国際協力	2017年10月	平尾 晋	国際研修への日本人医師の参加と 社会医学領域の専門医育成への貢献	第76回日本公衆衛生学会総会; 鹿児島, 2017年10月
国際協力	2017年11月	山田紀男, 大角晃弘	結核サービスへのアクセスについて: UHCにおける私的医療機関の連携の観点から	グローバルヘルス合同大会2017 (第32回日本国際保健医療学会学術大会); 東京, 2017年11月





## 2018年度発表論文(原著)

部	発表月	著者	タイトル	雑誌名(年、巻(号)、頁)
企画主幹	2018年6月	結核療法研究協議会内科会	肺結核治療終了後再発要因に関する前向き調査研究	結核. 2018;93:409-415
企画主幹	2018年6月	Yew WW, Yoshiyama T, Leung CC, Chan DP	Epidemiological, clinical and mechanistic perspectives of tuberculosis in older people	Respirology. 2018;23:567-575
企画主幹	2018年7月	Niki M, Yoshiyama T, Miyamoto Y, Okumura M, Niki M, Oinuma KI, Kaneko Y, Matsumoto S, Sasaki Y, Ogata H, Goto H, Kudoh S, Hoshino Y	Longitudinal Evaluation of Humoral Immunity and Bacterial and Clinical Parameters Reveals That Antigen-Specific Antibodies Suppress Inflammatory Responses in Active Tuberculosis Patients	J Immunol Res. 2018; 2018:4928757
企画主幹	2018年7月	結核療法研究協議会内科会	日本における潜在性結核感染症治療の状況	結核. 2018;93:447-457
企画主幹	2018年11月	結核療法研究協議会内科会	日本における潜在性結核感染症治療の状況、続報、イソニコチン酸ヒドラジド潜在結核感染治療に伴う重篤な肝障害	結核. 2018;93:585-589
企画主幹	2018年11月	Nakamoto K, Sasaki Y, Kokuto H, Okumura M, Yoshiyama T, Goto H	Multi-drug-resistant tuberculosis with galaxy and cluster signs on high-resolution computed tomography	Respirol Case Rep. 2018;6:e00369
臨床・疫学	2018年4月	Querri A, Ohkado A, Kawatsu L, Remonte MA, Medina A, Garfin AMC	The challenges of the Philippines social health insurance program in the era of Universal Health Coverage	Public Health Action. 2018;8:175-180
臨床・疫学	2018年4月	Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P, Bang D, Bastos M, Benedetti A, Bonnet M, Cattamanchi A, Cegielski P, Chien JY, Cox H, Dediccoat M, Erkens C, Escalante P, Falzon D, Garcia-Prats AJ, Gegia M, Gillespie SH, Glynn JR, Goldberg S, Griffith D, Jacobson KR, Johnston JC, Jones-López EC, Khan A, Koh WJ, Kritski A, Lan ZY, Lee JH, Li PZ, Maciel EL, Galliez RM, Merle CSC, Munang M, Narendran G, Nguyen VN, Nunn A, Ohkado A, Park JS, Phillips PPJ, Ponnuraja C, Reves R, Romanowski K, Seung K, Schaaf HS, Skrahina A, Soolingen DV, Tabarsi P, Trajman A, Trieu L, Banurekha VV, Viiklepp P, Wang JY, Yoshiyama T, Menzies D.	Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis	Lancet Respir Med. 2018;6:265-275
臨床・疫学	2018年5月	Kawatsu L, Uchimura K, Izumi K, Ohkado A, Kato S	Using surveillance data to simulate the impact of a hypothetical pre-entry tuberculosis screening programme in Japan	Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22:510-517
臨床・疫学	2018年6月	Kawatsu L, Uchimura K, Ohkado A, Kato S	A combination of quantitative and qualitative methods in investigating risk factors for lost to follow-up for tuberculosis treatment in Japan - Are physicians and nurses at a particular risk?	PLOS ONE. 2018;13:e0198075
臨床・疫学	2018年8月	Kawatsu L, Uchimura K, Izumi K, Ohkado A, Yoshiyama T	Treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis in Japan - the first cross-sectional study of Japan tuberculosis surveillance data	BMC Infect Dis. 2018; 18:445
臨床・疫学	2018年9月	Kawatsu L, Uchimura K, Ohkado A	A situational analysis of latent tuberculosis infection among incarcerated population in Japan	PLOS ONE. 2018;13:e0203815
臨床・疫学	2018年9月	Kawatsu L, Uchimura K, Kobayashi M, Ishikawa N.	The profile of prisoners with tuberculosis in Japan	Int J Prison Health. 2018;14:153-162

臨床・疫学	2018年9月	河津里沙, 大角晃弘, 内村和広, 泉清彦	肺結核患者の治療成績における「転出」の検討—国外転出の検討も含めて	結核. 2018;93:495-501
臨床・疫学	2018年12月	Querri A, Ohkado A, Kawatsu L, Remonte MA, Medina A, Garfin AMC	The challenges of the Philippines social health insurance program in the era of Universal Health Coverage	Public Health Action. 2018;8:175-180
臨床・疫学	2018年12月	Kawatsu L, Ohkado A, Uchimura K, Izumi K	Evaluation of “international transfer-out” among foreign-born pulmonary tuberculosis patients in Japan – what are the implications for a cross-border patient referral system?	BMC Public Health. 2018;18:1355
臨床・疫学	2019年3月	Izumi K, Morimoto K, Hasegawa N, Uchimura K, Ato M, Mitarai S	Epidemiology of adults and children treated for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Japan	Ann Am Thorac Soc. 2019;16:341-347
抗酸菌	2018年5月	Niitsuma K, Koshiba S, Saitou M, Suzuki T, Chikamatsu K, Takaki A, Mitarai S	Use of ultrasonication as a rapid pretreatment method for MALDI-TOF MS of mycobacterial samples	Mycobact Dis. 2018;8:260
抗酸菌	2018年5月	Nakanaga K, Ogura Y, Toyoda A, Yoshida M, Fukano H, Fujiwara N, Kishi Y, Miyamoto Y, Nakata N, Kazumi Y, Maeda S, Ooka T, Goto M, Tanigawa K, Mitarai S, Suzuki K, Ishii N, Ato M, Hayashi T, Hoshino Y	Naturally occurring a loss of a giant plasmid from <i>Mycobacterium ulcerans</i> subsp. <i>shinshuense</i> makes it non-pathogenic	Sci Rep. 2018;8:8218
抗酸菌	2018年6月	Matsuda S, Suzuki S, Morimoto K, Aono A, Nishino K, Asakura T, Sasaki Y, Namkoong H, Nishimura T, Ogata H, Hasegawa N, Kurashima A, Ishii M, Tatsumi K, Mitarai S, Goto H	<i>Mycobacterium triplex</i> pulmonary disease with acquired macrolide resistance in immunocompetent patients	Clin Microbiol Infect. 2018;24:671-672
抗酸菌	2018年6月	Fukano H, Yoshida M, Kazumi Y, Fujiwara N, Katayama K, Ogura Y, Hayashi T, Miyamoto Y, Fujimoto N, Hongsheng W, Mizumoto C, Koizumi Y, Maeda H, Hiranuma O, Mitarai S, Ishii N, Hoshino Y	<i>Mycobacterium shigaense</i> sp. nov., a slow-growing, scotochromogenic species, is a member of the <i>Mycobacterium simiae</i> complex group	Int J Sys Evol Microbiol. 2018;68:2437-2442
抗酸菌	2018年6月	Yoshida M, Fukano H, Ogura Y, Kazumi Y, Mitarai S, Hayashi T, Hoshino Y	Complete Genome Sequence of <i>Mycobacterium shigaense</i>	Genome Announc. 2018;6:pil: e00552-18.
抗酸菌	2018年6月	Takeno M, Kitagawa S, Yamanaka J, Teramoto M, Tomita H, Shirai N, Itoh S, Hida S, Hayakawa K, Onozaki K, Takii T	5-Hydroxy-2-methylpyridine Isolated from Cigarette Smoke Condensate Aggravates Collagen-Induced Arthritis in Mice	Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2018;41:877-884
抗酸菌	2018年7月	Morimoto K, Aono A, Murase Y, Sekizuka T, Kurashima A, Takaki A, Sasaki Y, Igarashi Y, Chikamatsu Y, Goto H, Yamada H, Kuroda M, Mitarai S	Prevention of aerosol isolation of nontuberculous mycobacterium from patient's bathroom	ERJ Open Res. 2018;4:00150-2017
抗酸菌	2018年7月	大江(秋田)紗希, 岡村直美, 阿久澤義徳, 近松絹代, 山田博之, 村瀬良朗, 御手洗聡	輸入カニクイザルにおける結核症の集団発生事例	日本獣医師会学会学術誌. 2018;71:369-375
抗酸菌	2018年8月	Takeda K, Chikamatsu K, Igarashi Y, Murase Y, Aono A, Ymamada H, Tkakai A, Mitarai S	Six species of non-tuberculosis mycobacteria carrying multiple copies of 16S rRNA	J Microbiol Methods. 2018;155:34-36
抗酸菌	2018年8月	Kimura M, Araoka H, Baba H, Okada C, Murase Y, Takaki A, Mitarai S, Yoneyama A	First case of sexually transmitted asymptomatic female genital tuberculosis from spousal epididymal tuberculosis diagnosed by active screening	Int J Infect Dis. 2018;73:60-62

抗酸菌	2018年9月	Yamada H, Yamaguchi M, Igarashi Y, Chikamatsu K, Aono A, Murase Y, Morishige Y, Takaki A, Chibana H, Mitarai S	<i>Mycobacterium smegmatis</i> , Basonym <i>Mycobacterium smegmatis</i> , Expresses Morphological Phenotypes Much More Similar to <i>Escherichia coli</i> Than <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in Quantitative Structome Analysis and CryoTEM Examination	Front Microbiol. 2018; 9:1992
抗酸菌	2018年10月	前田伸司, 藤原永年, 山本三郎, 瀧井猛将	反復配列(VNTR)分析を利用した結核菌とBCG推定の可能性	感染症学雑誌. 2018; 92:705-709
抗酸菌	2018年10月	Yamaguchi M, Yamada H, Uematsu K, Horinouchi Y, Chibana H	Electron Microscopy and Structome Analysis of Unique Amorphous Bacteria from the Deep Sea in Japan	Cytologia. 2018;83: 337-342
抗酸菌	2018年11月	Aono A, Chikamatsu K, Yamada H, Igarashi Y, Murase Y, Takaki A, Mitarai S	A simplified pyrazinamidase test for pyrazinamide drug susceptibility in <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	J Microbiol Method. 2018; 154:52-54
抗酸菌	2018年11月	Takadama S, Nakaminami H, Takii T, Noguchi N	Identification and detection of USA300 methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> clones with a partial deletion in the <i>ccrB2</i> gene on the type IV SCCmec element	Diagn Microbiol Infect Dis. 2018; pii: S0732-8893(18)30317-1.
抗酸菌	2018年12月	Morimoto K, Nakagawa T, Asami T, Morino E, Fujiwara H, Hase I, Tsujimoto Y, Izumih K, Hayashi Y, Matsuda S, Murase Y, Yano R, Takasaki J, Betsuyaku T, Aono A, Goto H, Nishimura T, Sasaki Y, Hoshino Y, Kurashima A, Ato M, Ogawa K, Hasegawa N, Mitarai S	Clinico-microbiological analysis of 121 patients with pulmonary <i>Mycobacterium abscessus</i> complex disease in Japan – an NTM-JRC study with RIT	Respir Med. 2018; 145: 14-20
抗酸菌	2018年12月	Takeda K, Chikamatsu K, Igarashi Y, Morishige Y, Murase Y, Aono A, Yamada H, Takaki A, Mitarai S	Six species of nontuberculous mycobacteria carry non-identical 16S rRNA gene copies	J Microbiol Methods. 2018; 155:34-36
抗酸菌	2019年1月	Mitarai S, Yamada H, Aono A, Chikamatsu K, Higuchi T, Igarashi Y, Takaki A	External quality assessment of anti-tuberculosis drug susceptibility testing for diagnosing extensively drug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Kekkaku. 2019;94:7-12
抗酸菌	2019年1月	五十嵐ゆり子, 近松絹代, 青野昭男, 本橋加津恵, 中井ひとみ, 青井秀樹, 水野和重, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡.	臨床検体における改良型アクリジンオレンジ蛍光染色液の抗酸菌染色性評価	臨床微生物学会雑誌. 2019;29:12-16
抗酸菌	2019年2月	Aono A, Morimoto K, Chikamatsu K, Yamada H, Igarashi Y, Murase Y, Takaki A, Mitarai S.	Antimicrobial susceptibility testing of <i>Mycobacterium abscessus</i> complex, <i>Mycobacterium fortuitum</i> , and <i>Mycobacterium chelonae</i>	J Infect Chemother. 2019;25:117-123
抗酸菌	2019年2月	Tsuyuguchi K, Sasaki Y, Mitarai S, Kurosawa K, Saito Y, Koh T	Safety, efficacy, and pharmacokinetics of bedaquiline in Japanese patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: An interim analysis of an open-label, phase 2 study	Respir Investig. 2019; pii: S2212-5345(18)30240-5. doi: 10.1016/j.resinv.2019.01.001
抗酸菌	2019年2月	青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 村瀬良朗, 山田博之, 高木明子, 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	結核. 2019;94:35-38
抗酸菌	2019年2月	Iwamoto T, Murase Y, Yoshida S, Aono A, Kuroda M, Sekizuka T, Yamashita A, Kato K, Takii T, Kato S, Mitarai S	Overcoming the pitfalls of automatic interpretation of whole genome sequencing data by online tools for the prediction of pyrazinamide resistance in <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	PLOS ONE. 2019; 14: e0212798. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212798">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212798</a>
生体防御	2018年9月	Horita Y, Alsultan A, Kwara A, Antwi S, Enimil A, Orsin A, Dompok A, Yang H, Wiesner L, Peloquin CA	Evaluation of the Adequacy of WHO Revised Dosages of the First-Line Antituberculosis Drugs in Children with Tuberculosis Using Population Pharmacokinetic Modeling and Simulations	Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62: pii: e00008-18

対策支援	2018年10月	Nishimura T, Ota M, Mori M, Hasegawa N, Kawabe H, Kato S	Latent tuberculous infection rate among foreign-born students in Japan	Emerging infectious diseases November 2018 24(11):2111-2113
対策支援	2019年1月	Murongazvombo AS, Dlodlo RA, Shewade HD, Robertson V, Hirao S, Pikira E, Zhanero C, Taruvinga RK, Andifasi P, Tshuma C	Where, when, and how many tuberculosis patients are lost from presumption until treatment initiation? A step by step assessment in a rural district in Zimbabwe	International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases 78 113-120
対策支援	2018年5月	古市嘉行, 笠井 慎, 太田正樹	<i>Mycobacterium avium</i> の感作が原因と示唆されたコックホ現象の乳児例	Kekkaku Vol. 93, No. 5 : 397_401, 2018
対策支援	2018年8月	Tasaka M, Shimamura T, Toyozawa T, Ota M	A tuberculosis contact investigation involving a large number of contacts at a nursing school: Kanagawa, Japan, 2012	Western Pac Surveill Response J. 2018;9:4-8
対策支援	2018年8月	Nishimura T, Ota M, Mori M, Fujiwara H, Takano Y, Kato S, Kawabe H, Hasegawa N	Risk of tuberculosis infection among health care workers and nursing students in Japan	J Infect Chemother. 2018;24:921-924
対策支援	2018年9月	Urakawa M, Yasukawa A, Hoshino Y, Shimamura T, Hirao S, Nagata Y, Ota M	Tuberculosis-related technical inquiries received by a national level institution in Japan, 2014-2016: analysis and classification	Public Health Action. 2018;8:130-134
国際協力	2018年8月	Palittapongarnpim P, Ajawatanawong P, Viratyosin W, Smittipat N, Disratthakit A, Mahasirimongkol S, Yanai H, Yamada N, Nedsuwan S, Imasanguan W, Kantipong P, Chaiyasirinroje B, Wongyai J, Toyo-oka L, Phelan J, Parkhill J, Clark TG, Hibberd ML, Ruengchai W, Palittapongarnpim P, Juthayothin T, Tongsima S, Tokunaga K	Evidence for Host-Bacterial Co-evolution via Genome Sequence Analysis of 480 Thai <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Lineage 1 Isolates	Sci Rep. 2018;8:11597

## 2018年度発表論文(その他)

部	発表月	著者	タイトル	雑誌名(年、巻(号)、頁)
所長	2018年4月	加藤誠也	特集:抗酸菌感染症の最新情報と展望 「わが国の結核の現状と世界の動向」	日本医師会雑誌. 2018; 147:17-20
所長	2018年4月	長谷川直樹, 加藤誠也, 小川賢二, 御手洗聡	抗酸菌感染症の最前線	日本医師会雑誌. 2018; 147:5-16
所長	2018年7月	加藤誠也	国連総会高官級会合に向けて開催された市民社会ヒアリング	複十字. 2018;381:4-5
所長	2018年8月	藤田 明, 齋藤武文, 加藤誠也	【日本の結核の最近の動向-2020年に日本は結核低蔓延化を実現できるか? 臨床医に求められる対応-】 日本におけるこれからの結核医療の方向性	カレントセラピー. 2018; 36:88-97
所長	2018年8月	加藤誠也	特集1 医療基準の改正について その概要について	保健師・看護師の結核 展望. 2018;111:2-5
所長	2018年9月	加藤誠也	特集 日本におけるWHO協力センター 結核研究所世界の結核対策において果たしている役割と展望	公衆衛生. 2018;82: 670-673
所長	2018年9月	加藤誠也	日本の低まん延化の促進と世界の対策への貢献	複十字. 2018;382:4-5
所長	2018年11月	加藤誠也	結核・非結核性抗酸菌症-エキスパートが教える実臨床に役立つ最新知見 グローバル化と日本への影響	呼吸器ジャーナル. 2018;66:534-541
所長	2018年11月	岡田耕輔, 加藤誠也	結核に関する国連総会ハイレベル会合 United Nations High-Level Meeting on the Fight to End Tuberculosisに参加して	複十字. 2018;383:2-3
副所長	2018年8月	慶長直人	日本の結核の現況	カレントセラピー. 2018; 36:8-13
企画主幹	2018年11月	吉山 崇	多剤耐性結核	結核. 2018;93:553- 560
企画主幹	2019年2月	吉山 崇, 古内浩司, 森本耕三	抗酸菌診断の最前線	呼吸器内科. 2019;35: 161-166
臨床・疫学	2018年5月	Date T, Ohkado A	The role of continuing education in improving the quality of chest radiography images based on experiences in three Asian countries.	Health and Technology. 2018;8:411-418
臨床・疫学	2018年7月	Ohkado A, Mercader M, Date T	Does a quality assurance training course on chest radiography for radiological technologists improve their performance in Laos?	Int J Mycobacteriol. 2018;7:107-8
臨床・疫学	2018年9月	河津里沙	結核と社会保障～SPARKから見る世界の動き	複十字. 2018;382:27.
臨床・疫学	2018年10月	Querri A, Ohkado A, Yoshimatsu S, Shimouchi A	Strengthening the link between government and non-government organizations in tuberculosis control in the urban poor of Metro Manila, Philippines: A retrospective descriptive study.Strengthening the link between government and non-government organizations	Kekkaku. 2018;93:529- 536
臨床・疫学	2018年12月	Kawatsu L	You need ‘empower’ (along with the other one) to make the world truly smoke-free	Public Health Action. 2018;8:152
臨床・疫学	2019年3月	河津里沙	入国前結核健診と患者発見率の予測について	保健師・看護師の結核 展望. 2018;112:30-35
抗酸菌	2018年4月	御手洗聡, 長谷川直樹, 加藤誠也, 小川賢二	抗酸菌感染症の最前線(座談会)	日本医師会雑誌. 2018; 147:5-16

抗酸菌	2018年8月	Seki M, Kim C, Hayakawa S, Mitarai S	Recent advances in tuberculosis diagnostics in resource-limited settings	Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018;37:1405-1410
抗酸菌	2018年8月	Kimura M, Araoka H, Baba H, Okada C, Murase Y, Takaki A, Mitarai S, Yoneyama A	First case of sexually transmitted asymptomatic female genital tuberculosis from spousal epididymal tuberculosis diagnosed by active screening	Inter J Infect Dis. 2018;73:60-62
抗酸菌	2018年8月	前田悠太郎, 西尾和三, 荒川健一, 荒井亮輔, 会田信治, 中野泰, 加行淳子, 鹿住祐子, 御手洗聡	リウマチ性多発筋痛症に合併した肺 <i>Mycobacterium shinjukuense</i> 感染症の1例	結核. 2018;93:473-477
抗酸菌	2018年9月	御手洗聡	非結核性抗酸菌の検査法: その課題と今後の展望	Vita. 2018;35(4):15-17
抗酸菌	2018年10月	近松絹代	微生物検査の初心者トレーニング法 抗酸菌	臨床と微生物. 2018;45(増刊):603-607
抗酸菌	2018年10月	Aono A, Chikamatsu K, Yamada H, Igarashi Y, Murase Y, Takaki A, Mitarai S	A simplified pyrazinamidase test for pyrazinamide drug susceptibility in <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	J Microbiol Methods. 2018;154:52-54
抗酸菌	2018年11月	森重雄太, 御手洗聡	抗酸菌症の診断法の進歩. 結核・非結核性抗酸菌症の臨床	呼吸器ジャーナル. 2018;66:549-556
抗酸菌	2018年11月	青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 村瀬良朗, 山田博之, 高木明子, 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	結核. 2019;94:35-38
抗酸菌	2019年2月	浅見貴弘, 御手洗聡	薬剤感受性検査 抗酸菌検査Update-現状と問題点	Medical Technology. 2019;47:126-131
対策支援	2018年4月	太田正樹, 内村和広, 加藤誠也	結核緊急事態宣言の結核疫学への影響、1992-2006年	結核. 2018;93:342
対策支援	2018年8月	永田容子	新「結核登録者情報システム」コホート情報リスク評価について	保健師看護師の結核展望. 2019;111:73-78
対策支援	2018年8月	島村珠枝	メルボルンスタディーツアー(2018年4月24日~30日)報告	保健師看護師の結核展望. 2019;111:114-119
対策支援	2019年2月	太田正樹	外国人結核の発生動向と今後の課題	公衆衛生. 2019;83:134-138
対策支援	2019年3月	島村珠枝	『日本版結核患者禁煙支援マニュアル』の改訂について	保健師看護師の結核展望. 2019;112:89-93
対策支援	2019年3月	加藤(山名)由希子, 有本 梓, 島村珠枝, 村嶋幸代	結核発病ハイリスク集団の特定方法の提案 効果的効率的な対策に向けて	保健師看護師の結核展望. 2019;112:45-50
対策支援	2019年3月	永田容子	新「結核登録者情報システム」コホート情報リスク評価について~活用の手引き~	保健師看護師の結核展望. 2019;112:57-60
国際協力	2018年7月	濱田洋平	LTBI(潜在性結核)対策の世界的動向について	複十字. 2018:381:12-13
国際協力	2018年9月	濱田洋平	「結核の統計2018」を読む-統計を生かして結核対策の推進を!	複十字. 2018:382:6-7

## 2018年度書籍

部	発表月	著者	タイトル	書名(年、頁)
所長	2019年4月	加藤誠也	新たな結核対策(IGRA, LAMP法, 新薬等)	「七十五年の軌跡」, 公益財団法人結核予防会, 東京, 2018, 4-5
所長	2018年6月	加藤誠也	潜在性結核感染症	「結核診療ガイド」, 日本結核病学会編, 東京, 2018, 109-127
所長	2018年9月	阿彦忠之, 加藤誠也, 猪狩英俊	LTBIとは	「潜在性結核感染症診療ハンドブック」, 南江堂, 東京, 2018, 2-20
所長	2018年5月	加藤誠也	結核	「学校において予防すべき感染症の解説」, 公益財団法人日本学校保健会, 東京, 2018, 40-44
企画主幹	2018年9月	吉山崇	潜在性結核感染症の治療(総論)	「潜在性結核感染症診療ハンドブック」, 南江堂, 東京, 2018, 42-48
抗酸菌	2018年10月	御手洗聡	BCGワクチン	「ワクチン-基礎から臨床まで-」, 日本ワクチン学会編, 朝倉書店, 東京, 2018, 48-57(所収)
抗酸菌	2018年11月	御手洗聡	第8章 病原体管理	「平成30年度改訂版 感染症法における結核対策-保健所・医療機関等における対策実施の手引き-」, 森亨(監修), 公益財団法人結核予防会, 東京, 2018, 87-90(所収)
対策支援	2018年9月	永田容子	潜在性結核患者の服薬支援	「潜在性結核感染症診療ハンドブック」, 南江堂, 東京, 2018, 49-54

## 2018年度学会発表

部	発表月	著者	タイトル	学会名(年、月)
所長	2018年5月	加藤誠也	結核対策の歩み. 明治150周年記念事業 ～感染症対策の歩みと現代の課題～	
所長	2018年6月	加藤誠也	外国出生結核患者の動向と対策 シンポジウム「キャッチアップしたい結核・ 抗酸菌症に関する最近の話題」	第92回日本感染症学会 総会;岡山, 2018年6月
所長	2018年6月	加藤誠也	結核院内感染の現状と対策の課題 シンポジウム「低蔓延時代の結核院内感 染対策」	第93回日本結核病学会 総会;大阪, 2018年6月
所長	2018年8月	Kato S	Perspectives on LTBI in Japan	The 6th TB Experts Community Meeting; Hanoi, August4-5, 2018
所長	2018年9月	Kato S	Target for LTBI treatment including contact investigation	2018 China-Japan- South Korea Seminar on TB Prevention and Control; Hangzhou, September 5-6, 2018
所長	2018年9月	Kato S	Japan's Strategies and Progress. on TB Control based on the "End TB Strategy" and National TB Prevention Guidelines	2018 China-Japan- South Korea Seminar on TB Prevention and Control; Hangzhou, September 5-6, 2018
臨床・疫学	2018年6月	大角晃弘	欧米先進国における外国生まれ結核患 者の現状と対策.	第93回日本結核病学会 総会;大阪, 2018年6月
臨床・疫学	2018年6月	河津里沙, 内村和広, 泉 清 彦, 大角晃弘	TB in Japan 2017の解説	第93回日本結核病学会 総会;大阪, 2018年6月
臨床・疫学	2018年6月	内村和広, 河津里沙, 大角晃 弘, 加藤誠也, 小向 潤, 青木 理恵, 清水直子, 松本健二, 吉	接触者健診から見た職業別二次感染リス クの検討	第93回日本結核病学会 総会;大阪, 2018年6月
臨床・疫学	2018年6月	下内 昭, 堂本香代子, 笠井 幸, 松本健二, 小向 潤, 津田 侑子, 吉田秀樹, 大角晃弘	大阪市貧困地域における結核発症要因 の症例対照研究	第93回日本結核病学会 総会;大阪, 2018年6月
臨床・疫学	2018年11月	大角晃弘	コメント: Comparative view from TB Control in Japan	公開研究会「結核対策 史の比較研究に向け て」;横浜, 2018年11月
臨床・疫学	2018年11月	Izumi K, Kawatsu L, Uchimura K, Ohkado A	A systematic review and meta-analysis of clinical manifestations of tuberculosis among the elderly and the non-elderly patients – an update	49th UNION World Conference on Lung Health; The Hague, October 24-27, 2018
臨床・疫学	2018年11月	Ohkado A, Querri A, Shimamura T, Ota M, Garfin AMC	Cross-border tuberculosis patient referral from Japan to the Philippines, 2009-2018	49th UNION World Conference on Lung Health; The Hague, October 24-27, 2018
臨床・疫学	2018年11月	Kawatsu L, Uchimura K, Ohkado A	Recent epidemiological trend of TB and LTBI among health care workers in Japan	49th UNION World Conference on Lung Health; The Hague, October 24-27, 2018
臨床・疫学	2018年11月	Ohkado A, Querri A, Bermejo J, Kawatsu L, Garfin AMC	How effective is the systemic integration of smoking cessation into tuberculosis control programme in creating smoki-free environments in the Philippines?	23rd Congress of the Asian Pacific Society of Respirology; Taipei, November 29 – December 2, 2018
臨床・疫学	2018年11月	Kawatsu L, Ohkado A, Uchimura K, Izumi K	ANALYSIS OF TB SURVEILLANCE DATA ON FOREIGN-BORN PERSONS “TRANSFERRING-OUT” IN JAPAN – implications for cross-border collaboration for TB prevention and care	23rd Congress of the Asian Pacific Society of Respirology; Taipei, November 29 – December 2, 2018



臨床・疫学	2018年12月	Ohkado A, Querri A, Bermejo J, Kawatsu L, Garfin AMC	Tobacco use and smoke-free home status among tuberculosis patients in an urban setting in the Philippines	第33回日本国際保健医療学会;小平, 2018年12月
臨床・疫学	2018年12月	Ohkado A, Querri A, Bermejo J, Kawatsu L, Garfin AMC	Impact of tobacco cessation intervention among tuberculosis patients: a qualitative study	第33回日本国際保健医療学会;小平, 2018年12月
臨床・疫学	2018年12月	河津里沙, 大角晃弘	結核患者の国際医療連携制度に関する調査	第33回日本国際保健医療学会;小平, 2018年12月
臨床・疫学	2018年12月	伊達卓二, 大角晃弘	ケニアにおける医療へのユニバーサル・アクセスを目指した制度の整備過程に関する考察	第33回日本国際保健医療学会;小平, 2018年12月
抗酸菌	2018年4月	Taniguchi K, Miyatake Y, Suda S, Hayashi D, Ogawa S, Tomita H, Tokuda M, Yamamoto S, Onozaki K, Takii T	Comparable study between BCG Tokyo 172 type I and type II against Oxidative Stress	Keystone Symposia, Tuberculosis: Translating Scientific Findings for Clinical and Public Health Impact; Whistler, April 15-19, 2018
抗酸菌	2018年4月	Chikamatsu K, Aono A, Morimoto K, Igarashi Y, Murase Y, Yamada H, Takaki A, Mitarai S	Minimum inhibitory concentrations of bedaquiline, clofazimine, rifabutin and clarithromycin against <i>Mycobacterium abscessus</i> complex	European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Madrid, April 21-24, 2018
抗酸菌	2018年4月	Aono A, Chikamatsu K, Morimoto K, Igarashi Y, Murase Y, Yamada H, Takaki A, Mitarai S	A simplified pyrazinamidase test for pyrazinamide drug susceptibility in <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Madrid, April 21-24, 2018
抗酸菌	2018年4月	Murase Y, Izumi K, Ohkado A, Aono A, Chikamatsu K, Morimoto K, Igarashi Y, Yamada H, Takaki A, Mitarai S	Prediction of active local transmission of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> by VNTR genotyping methods in Japan with a high prevalence of Beijing lineage	European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Madrid, April 21-24, 2018
抗酸菌	2018年5月	御手洗聡	遺伝子解析から見る結核菌の伝搬状況(シンポジウム)	第92回日本感染症学会学術講演会;岡山, 2018年5月
抗酸菌	2018年5月	古本朗嗣, 尾方一仁, 高木明子, 御手洗聡	<i>Mycobacterium arupense</i> による手掌腱鞘滑膜炎の一例	第92回日本感染症学会学術講演会;岡山, 2018年5月
抗酸菌	2018年5月	山田博之、山口正視、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、村瀬良郎、高木明子、御手洗聡	<i>Mycobacterium smegmatis</i> 菌体のストラクチャー解析と三次元再構築	日本顕微鏡学会第74回学術講演会;久留米, 2018年5月
抗酸菌	2018年6月	Yamada H, Yamaguchi M, Chikamatsu K, Aono A, Fujiwara N, Igarashi Y, Takaki A, Mitarai S	Structome analysis and 3-dimensional reconstitution of <i>Mycobacterium smegmatis</i> cells	SCANDEM 2018; Copenhagen, June 25-28, 2018
抗酸菌	2018年6月	御手洗聡	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(学会賞受賞講演)	第93回日本結核病学会総会;大阪, 2018年6月
抗酸菌	2018年6月	泉 清彦, 森本耕三, 内村和広, 長谷川直樹, 阿戸 学, 御手洗聡	レセプトデータ分析から見えてきたNTM症の実態(シンポジウム)	第93回日本結核病学会総会;大阪, 2018年6月
抗酸菌	2018年6月	御手洗聡	良質な喀痰採取の必要性(シンポジウム)	第93回日本結核病学会総会;大阪, 2018年6月
抗酸菌	2018年6月	青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 村瀬良朗, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡	多剤耐性結核菌に対するデラマニドのMIC分布	第93回日本結核病学会総会;大阪, 2018年6月
抗酸菌	2018年6月	山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 村瀬良朗, 高木明子, 御手洗聡	氷包埋クライオ電子顕微鏡観察による抗酸菌基礎形態データの比較検討	第93回日本結核病学会総会;大阪, 2018年6月

抗酸菌	2018年6月	近松絹代, 青野昭男, 森本耕三, 長谷川直樹, 五十嵐ゆり子, 村瀬良朗, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡	<i>M. abscessus</i> におけるErythromycinとThiostreptonのerm誘導能評価	第93回日本結核病学会総会;大阪, 2018年6月
抗酸菌	2018年6月	高木明子, 吉多仁子, 近松絹代, 青野昭男, 村瀬良朗, 五十嵐ゆり子, 山田博之, 田村嘉孝, 永井崇之, 御手洗聡	超多剤耐性結核菌の最小発育阻止濃度及び遺伝子変異の経時的検討	第93回日本結核病学会総会;大阪, 2018年6月
抗酸菌	2018年6月	瀧井猛将, 御手洗聡, 岩本朋忠, 吉田志緒美, 森重雄太, 五十嵐ゆり子, 近松絹代, 青野昭男, 村瀬良朗, 高木明子, 内村和広, 土方美奈子, 大角晃弘, 慶長直人, 加藤誠也	アジアの結核菌のゲノムデータベース”Genome Research for Asian Tuberculosis (GReAT)”の構築	第93回日本結核病学会総会;大阪, 2018年6月
抗酸菌	2018年6月	村瀬良朗, 泉清彦, 大角晃弘, 青野昭男, 近松絹代, 山田博之, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 御手洗聡	結核菌VNTR情報を用いた広域比較の必要性について	第93回日本結核病学会総会;大阪, 2018年6月
抗酸菌	2018年6月	内田そのえ, 本城心, 小宮幸作, 瀧川修一, 吉松哲之, 大津達也, 御手洗聡, 瀧井猛将, 門田淳一	吸引喀痰より <i>M. massiliense</i> が同定された15症例の臨床的検討	第93回日本結核病学会総会;大阪, 2018年6月
抗酸菌	2018年8月	安田直美, 若林靖貴, 宮林亜希子, 前田伸司, 藤原永年, 大角晃弘, 山本三郎, 瀧井猛将	結核菌遺伝子型別法の結核菌とBCGの鑑別への応用	第30回微生物シンポジウム;東京, 2018年8月
抗酸菌	2018年9月	Takaki A, Aono A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Yagi K, Asakura T, Hasegawa N, Matsuda S, Morimoto K, Sasaki Y, Ikeda M, Tomii T, Tamai K, Nakada Y, Murase Y, Yamada H, Mitarai S	MIC distributions of 35 antibiotics for 54 clinical isolates of <i>Mycobacterium lentiflavum</i>	European Respiratory Society International Congress 2018;Paris, September 15-19, 2018
抗酸菌	2018年9月	Izumi K, Morimoto K, Uchimura K, Ato M, Mitarai S, Hasegawa N	Less standard-therapy and more therapy potentially creating macrolide resistant among elderly NTM-PD patients, Japan	European Respiratory Society International Congress 2018;Paris, September 15-19, 2018
抗酸菌	2018年9月	Morimoto K, Izumi K, Ato M, Mitarai S, Hasegawa N	Actual treatment practices of pulmonary nontuberculous mycobacteriosis analysed from national insurance claim data in Japan	European Respiratory Society International Congress 2018;Paris, September 15-19, 2018
抗酸菌	2018年9月	Takaki A, Murase Y, Aono A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Yoshida H, Tamura Y, Nagai T, Yamada H, Mitarai S	Comparison of Phenotypic and Genotypic Drug Susceptibility Test Results of 108 drug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Isolates	ASM Conference on Rapid Applied Microbial Next-Generation Sequencing and Bioinformatic Pipelines; Washington DC, September 23, 2018
抗酸菌	2018年10月	田上陽一, 佐々木結花, 田中良明, 奥村昌夫, 尾形英雄, 後藤元, 御手洗聡, 川名明彦	RFP感受性を示した <i>rpoB</i> 遺伝子変異Leu511 Pro陽性の肺結核の1例	第67回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第65回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会2018;東京, 2018年10月
抗酸菌	2018年10月	Takaki A, Aono A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Murase Y, Yamada H, Nagai H, Mitarai S	Updated TB drug resistances in Japan: 2012-2013	49th UNION World Conference on Lung Health;The Hague, October 24-27, 2018
抗酸菌	2018年10月	Erdenegere N, Oyuntuya T, Tsetsegtuya B, Baasansuren E, Tsolmon B, Naranzul D, Buyankhishig B, Mitarai S, Sarantuya J	Molecular characterization of mutations associated with resistance to second-line tuberculosis drug among rifampicin-resistant tuberculosis patients in Mongolia, 2016	49th UNION World Conference on Lung Health;The Hague, October 24-27, 2018

抗酸菌	2018年10月	Erdenegere N, Oyuntuya T, Tsetsegtuya B, Baasansuren E, Tsolmon B, Naranzul D, Buyankhishig B, Mitarai S, Sarantuya J, Chiang CY	Genetic mutations associated with isoniazid resistance in tuberculosis in Mongolia	49th UNION World Conference on Lung Health; The Hague, October 24-27, 2018
抗酸菌	2018年11月	Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Igarashi Y, Takaki A, Mitarai S	Comparison of fundamental morphological properties between species belonging to genera <i>Mycobacterium</i> , <i>Mycobacteroides</i> and <i>Mycolicibacterium</i>	日本顕微鏡学会第61回シンポジウム; 富山, 2018年11月
抗酸菌	2018年11月	Yamada H, Chikamatsu K, Aono A, Igarashi Y, Takaki A, Mitarai S	Comparison of fundamental cell structural properties of species belonging to the genera <i>Mycobacterium</i> , <i>Mycobacteroides</i> , <i>Mycolicibacterium</i> examined by whole-mount ice-embedded cryo transmission electron microscopy	The 7th Global Network Forum on Infection and Immunity; 千葉, 2018年11月
抗酸菌	2018年11月	Noda J, Tomizawa S, Morimoto K, Mitarai S	Atmospheric Science within a One Health Perspective	The 20th FAVA & 18th IVMA Congress; Bali, November 1-3, 2018
抗酸菌	2018年11月	小林道雄, 泉 幸江, 橋 輝彦, 畠山知之, 小原講二, 阿部エリカ, 和田千鶴, 豊島 至, 間宮繁夫, 杉江琢美, 青野昭男, 御手洗聡	神経難病病棟で多発した <i>M. abscessus</i> 陽性症例の臨床経過	第72回国立病院総合医学会; 神戸, 2018年11月
抗酸菌	2018年11月	泉 幸江, 阿部エリカ, 畠山知之, 小林道雄, 豊島 至, 佐藤さつき, 菊地久子, 浅尾直哉, 橋 輝彦, 杉江琢美, 青野昭男, 御手洗聡, 間宮繁夫	神経難病病棟で発生した <i>M. abscessus</i> 陽性患者の感染対応	第72回国立病院総合医学会; 神戸, 2018年11月
抗酸菌	2018年12月	Maeda S, Fujiwara N, Yamamoto S, Takii T	Retrospective Study for Estimation of <i>Mycobacterium bovis</i> BCG Based on Variable Number Tandem Repeated Location	International BCG Symposium, BCG 110 years after its conception; Lille, December 3-5, 2018
抗酸菌	2019年2月	高木明子, 関口幸恵, 奥村元, 池田将之, 富井貴之, 玉井清子, 中田有希子, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 下村佳子, 森重雄太, 村瀬良朗, 青野昭男, 山田博之, 御手洗聡	DDHマイコバクテリア同定不能菌200株を基にした 国内稀少抗酸菌分離頻度及びバイテック MSIによる同定精度評価	第30回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 東京, 2019年2月
抗酸菌	2019年2月	青野昭男	シンポジウム7, 非結核性抗酸菌症と微生物検査	第30回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 東京, 2019年2月
抗酸菌	2019年2月	菊池 眸, 御手洗聡	<i>Mycobacterium abscessus</i> complexの薬剤感受性に関する検討	第30回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 東京, 2019年2月
抗酸菌	2019年2月	五十嵐ゆり子, 近松絹代, 青野昭男, 川端智久, 寺嶋和宏, 村瀬良朗, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡	全自動遺伝子解析装置ミュータスワコー g1用試薬「ミュータスワコー-MTB/MAC」の菌種特異性評価	第30回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 東京, 2019年2月
抗酸菌	2019年2月	近松絹代, 山田博之, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 村瀬良朗, 高木明子, 御手洗聡	結核菌薬剤感受性試験の外部精度評価	第30回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 東京, 2019年2月
抗酸菌	2019年2月	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	液体培地を用いた簡易ピラジナミダーゼ試験	第30回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 東京, 2019年2月

抗酸菌	2019年2月	Maeda S, Fujiwara N, Yamamoto S, Takii T	Retrospective Study for Estimation of <i>Mycobacterium bovis</i> BCG Based on Variable Number Tandem Repeated Location	US-Japan Cooperative Medical Science Program 21th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim; Hanoi, February 26-March 1, 2018
抗酸菌	2019年2月	森本耕三, 能田 淳, 牧 輝弥, 御手洗聡	肺非結核性抗酸菌症の地域差と環境エアロゾルの関係	第12回大気バイオエアロゾルシンポジウム; 水戸, 2019年2月
抗酸菌	2019年3月	瀧井猛将, 宮竹佑治, 谷口恵一, 伊藤佐生智, 大原直也, 前山順一, 林 大介, 山本三郎, 肥田重明, 小野崎菊夫	<i>Mycobacterium bovis</i> BCG Tokyo 172 sub-type間での酸化ストレス応答の差違の解析	日本薬学会第139年会; 千葉, 2019年3月
生体防御	2018年6月	Horita Y, Itoh S, Ohara N, Yagi T, Ogawa K, Maeda S, Nishimori K, Fujiwara N, Goto Y, Yamazaki T, Hida S, Onozaki K, Takii T	Contribution of arginine deiminase pathway to the acid tolerance response in <i>Mycobacterium avium</i> substrains <i>avium</i> and <i>hominissuis</i>	American Society for Microbiology Microbe 2018 conference; Atlanta, June 7-11, 2018
生体防御	2018年4月	Hijikata M, Hang NTL, Tam DB, Matsushita I, Seto S, Cuong VC, Thuong PH, Keicho N	Investigation of miRNA signature as potential biomarkers for latent tuberculosis infection	Keystone Symposia, Tuberculosis: Translating Scientific Findings for Clinical and Public Health Impact; Whistler, April 15-19, 2018
生体防御	2018年4月	土方美奈子, 松下育美, 森本耕三, 倉島篤行, 白石裕治, 慶長直人	RNA-Seqを用いた肺MAC症に関連する気道上皮系遺伝子の網羅的探索	第37回気道分泌研究会; 札幌, 2018年4月
生体防御	2018年6月	慶長直人, 松下育美, 瀬戸真太郎, 土方美奈子, 前田伸司	ヒト抗酸菌症における宿主関連遺伝子と疾患感受性	第93回日本結核病学会総会; 大阪, 2018年6月
生体防御	2018年6月	土方美奈子, 松下育美, 瀬戸真太郎, 慶長直人	次世代シーケンサーを用いた潜在性結核感染症のバイオマーカーとなる全血中マイクロRNAの網羅探索	第93回日本結核病学会総会; 大阪, 2018年6月
生体防御	2018年6月	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	プロテオミクスによる(多剤耐性)結核症、および <i>Mycobacterium avium</i> complex 症肉芽腫の分子病理学的解析	第93回日本結核病学会総会; 大阪, 2018年6月
生体防御	2018年6月	前田伸司, 松下育美, 土方美奈子, 慶長直人	ベトナムハノイ市で分離された結菌の型別と全ゲノム解析による遺伝型の比較	第93回日本結核病学会総会; 大阪, 2018年6月
生体防御	2018年7月	土方美奈子	次世代シーケンサーから何がわかるか?	第25回マクロライド新作用研究会; 東京, 2018年7月
生体防御	2018年9月	Hang NTL, Hijikata M, Keicho N, Maeda S, Duc L, Diem N, Yen N, Matsushita I, Kato S	Drug resistance profile of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> isolated in Da Nang, Vietnam	European Respiratory Society International Congress 2018; Paris, September 15-19, 2018
生体防御	2018年9月	Hijikata M, Hang NT, Tam DB, Matsushita I, Seto S, Cuong VC, Thuong PH, Keicho N	A Study on miRNA Signature in the Whole Blood of Individuals with Latent Tuberculosis Infection	ASM Conference on Rapid Applied Microbial Next-Generation Sequencing and Bioinformatic Pipelines; Washington DC, September 23, 2018
生体防御	2018年10月	Hijikata M, Kato-Kogoe N, Hang NTL, Tam DB, Cuong VC, Thuong PH, Keicho N	A role of genetic variants and expression of interleukin-12 receptor subunit beta2 in protection against tuberculosis	49th UNION World Conference on Lung Health; The Hague, October 24-27, 2018

生体防御	2019年2月	Hijikata M, Maeda S, Hang NT, Thuong PH, Hoang NP, Tam DB, Pham Thu Anh, Hoang VH, Hung NV, Miyabayashi A, Matsushita I, Seto S, Sakurada S, Keicho N	Host and pathogen genome: Tuberculosis in Hanoi, Vietnam	US-Japan Cooperative Medical Science Program 21th International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim; Hanoi, February 26-March 1, 2018
対策支援	2018年6月	平尾 晋, 大角晃弘, 吉川秀夫	結核患者の受診・診断・発見の遅れと関連する要因に関する検討	第93回日本結核病学会総会;大阪, 2018年6月
対策支援	2018年6月	平尾 晋, 大角晃弘	肺結核の診断の遅れに関する要因の検討	第93回日本結核病学会総会;大阪, 2018年6月
対策支援	2018年6月	浦川美奈子, 島村珠枝, 永田容子	結核の療養支援と地域包括ケアシステムとの連携における現状と課題(第1報)	第93回日本結核病学会総会;大阪, 2018年6月
対策支援	2018年6月	永田容子	『結核看護システム』の医療機関版の試行:F病院における治療成績と服薬支援	第93回日本結核病学会総会;大阪, 2018年6月
対策支援	2018年10月	浦川美奈子, 岡崎奈穂美, 一色学, 島村珠枝, 永田容子	多剤耐性/RFP耐性と副作用、言語の壁等から治療困難だった外国出生結核患者支援の検討	第77回日本公衆衛生学会総会;福島, 2018年10月
対策支援	2018年10月	永田容子, 山内祐子	結核看護システムの活用(2)保健所と他機関・多職種との連携について	第77回日本公衆衛生学会総会;福島, 2018年10月
対策支援	2018年10月	Hirao S, Ota M, Takagi A, Maeda H	Effectiveness of screening by IGRA among students from TB high burden countries	第77回日本公衆衛生学会総会;福島, 2018年10月
対策支援	2019年1月	永田容子, 山内祐子	全国保健所に対する外国出生結核患者の登録状況と対応困難についてのアンケート調査	日本公衆衛生看護学会学術集会;山口, 2019年1月



外部研究資金取得・管理状況(2017年度)

施設名：結核研究所

研究資金名	支給主体	取得者名	代表/ 分担	研究代表者名/ 所属	研究課題名	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	加藤誠也	代表	加藤誠也（結核予防会結核研究所）	結核低蔓延化に向けた国内の結核対策に資する研究	2017/4/1	2020/3/31
		御手洗聡	分担				
		大角晃弘	分担				
		伊藤邦彦	分担				
		永田容子	分担				
浦川美奈子	分担						
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	御手洗聡	代表	御手洗聡（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	2017/4/1	2020/3/31
		慶長直人	分担				
		御手洗聡	分担				
		吉山崇	分担				
		瀧井猛将	分担				
		山田博之	分担				
永田容子	分担						
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	慶長直人	分担	服部俊夫（東北大学災害科学国際研究所）	海外とのネットワークを活用した多剤耐性結核の総合的対策に資する研究	2017/4/1	2020/3/31
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	慶長直人	分担	阿戸学（国立感染症研究所免疫部）	肺非結核性抗酸菌症の病態を特徴付ける分子マーカーの探索	2017/4/1	2020/3/31
		御手洗聡	分担				
		瀬戸真太郎	分担				
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	御手洗聡	分担	宮崎義継（国立感染症研究所）	国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究	2017/4/1	2018/3/31
難治性疾患等政策研究事業	厚生労働省	慶長直人	分担	杉山幸比古（自治医科大学医学部内科学講座）	びまん性肺疾患に関する調査研究	2017/4/1	2018/3/31
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	大角晃弘	代表	大角晃弘（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				
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	2017/4/1	2018/3/31
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）	結核菌の生菌特異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	代表	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
		河津里沙	分担				
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	河津里沙	代表	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
		内村和広	分担				
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	内村和広	代表	内村和広（結核予防会結核研究所）	ペイジアンネットワークを用いた知識学習型接触者健診モデルの構築	2017/4/1	2020/3/31
		河津里沙	分担				
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	慶長直人	分担	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	2017/4/1	2018/3/31
		土方美奈子	分担				
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	2017/4/1	2018/3/31
		瀬戸真太郎	分担				





外部研究資金取得・管理状況(2018年度)

施設名：結核研究所

研究資金名	支給主体	取得者名	代表/ 分担	研究代表者名/ 所属	研究課題名	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	加藤誠也	代表	加藤誠也（結核予防会結核研究所）	結核低蔓延化に向けた国内の結核対策に資する研究	2017/4/1	2020/3/31
		大角晃弘	分担				
		太田正樹	分担				
		御手洗聡	分担				
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	永田容子	分担	御手洗聡（結核予防会結核研究所）	オミックス情報に基づく結核感染制御技術の開発研究	2018/4/1	2021/3/31
		御手洗聡	代表				
		慶長直人	分担				
		瀬戸真太郎	分担				
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	高木明子	分担	服部俊夫（東北大学災害科学国際研究所）	海外とのネットワークを活用した多剤耐性結核の総合的対策に資する研究	2017/4/1	2020/3/31
		山田博之	分担				
		慶長直人	分担				
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	慶長直人	分担	阿戸学（国立感染症研究所免疫部）	非結核性抗酸菌の発生動向把握及び診断・治療法の開発に向けた研究	2017/4/1	2020/3/31
		瀬戸真太郎	分担				
		御手洗聡	分担				
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	御手洗聡	分担	宮崎義継（国立感染症研究所）	国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究	2017/4/1	2019/3/31
難治性疾患等政策研究事業	厚生労働省	慶長直人	分担	杉山幸比古（自治医科大学医学部内科学講座）	びまん性肺疾患に関する調査研究	2017/4/1	2019/3/31
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	大角晃弘	代表	大角晃弘（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
		内村和広	分担				
		山田紀男	分担				
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）	結核菌の生菌特異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	代表	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どうか？-フィリピン都市部貧困層における検討	2016/4/1	2019/3/31
		河津里沙	分担				
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	河津里沙	代表	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
		内村和広	分担				
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	内村和広	代表	内村和広（結核予防会結核研究所）	バイジアンネットワークを用いた知識学習型接触者健診モデルの構築	2017/4/1	2020/3/31
		河津里沙	分担				
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	土方美奈子	代表	土方美奈子（結核予防会結核研究所）	HLA領域のムチンMUC22遺伝子とアジア人の非嚢胞性線維症性気管支拡張症の検討	2018/4/1	2021/3/31
		慶長直人	分担				
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	森本耕三	代表	森本耕三（結核予防会複十字病院）	原発性線毛機能不全症候群-日本人に最適化した診断法の確立と診断アルゴリズムの開発	2018/4/1	2021/3/31
		慶長直人	分担				
		土方美奈子	分担				
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	村瀬良朗	代表	村瀬良朗（結核予防会結核研究所）	日本列島における結核感染伝播の科学的可視化に関する研究	2018/4/1	2021/3/31
科学研究助成事業（基盤研究C）	日本学術振興会	御手洗聡	代表	御手洗聡（結核予防会結核研究所）	抗酸菌前処理法の効率化に関する研究	2018/4/1	2021/3/31
科学研究助成事業（若手）	日本学術振興会	郭 姿君	代表	郭姿君（結核予防会結核研究所）	Identification of immunomodulation molecules in Mycobacterial ESX secretory systems	2018/4/1	2020/3/31
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	慶長直人	分担	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	2020/3/31
		土方美奈子	分担				
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	2019/3/31
		瀬戸真太郎	分担				
日本におけるたばこ依存症治療のための人材能力構築プロジェクト	米国ファイザー社	島村珠枝	代表	島村珠枝（結核予防会結核研究所）	結核患者に対する禁煙支援計画の普及および効果測定	2018/1/1	2019/12/31



**(公財)結核予防会結核研究所  
研究業績集 2017-2018**

---

2019年12月22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  
<http://www.jata.or.jp>

**印刷** (株)長栄印刷

**Annual Report of the Research Institute of Tuberculosis  
2017-2018**

---

**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  
<http://www.jata.or.jp>

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

©December, 2019 The Research Institute of Tuberculosis,  
Japan Anti-Tuberculosis Association  
Printed in Japan

ANNUAL REPORT of  
The Research Institute  
of Tuberculosis

