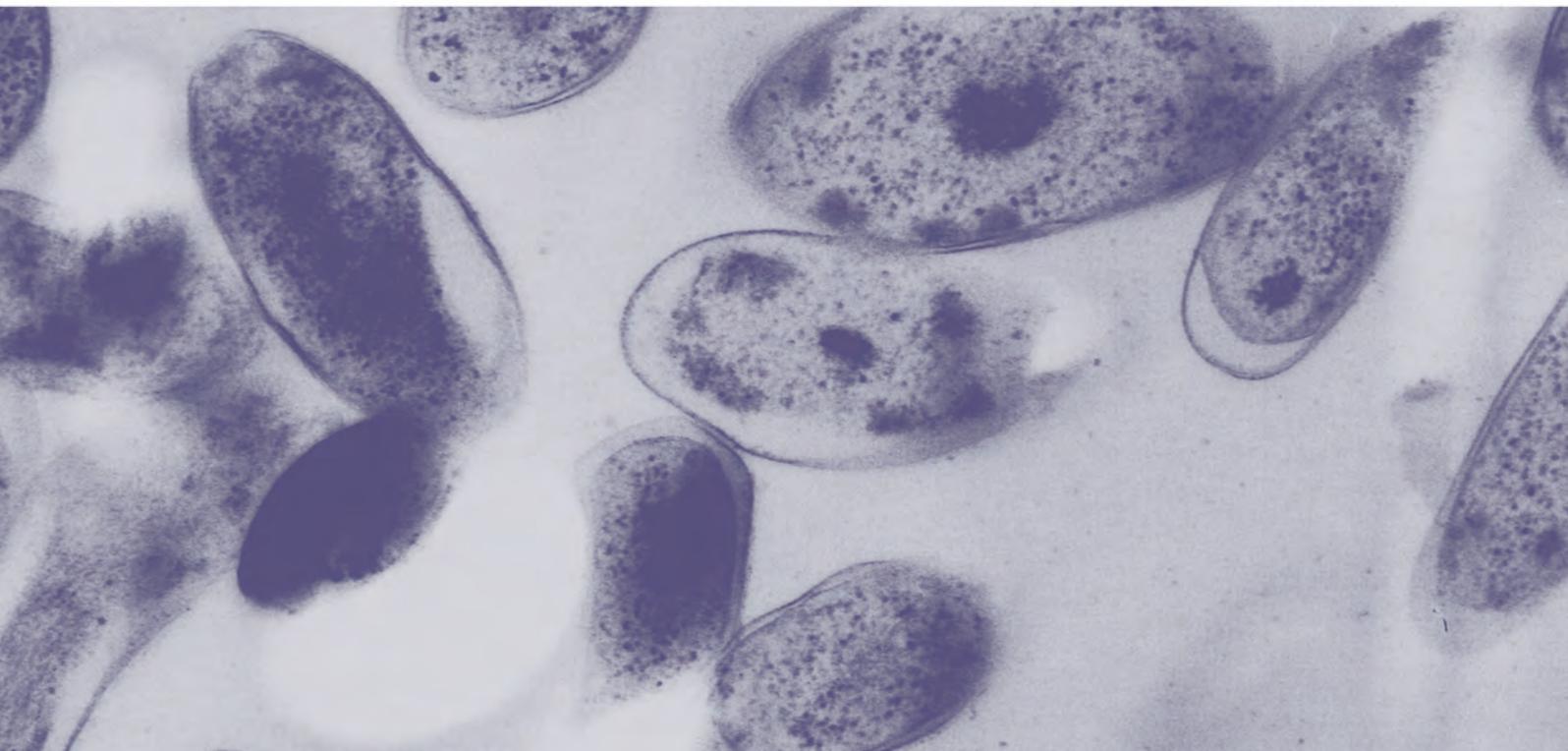


**ANNUAL REPORT**  
**of**  
**The Research Institute of Tuberculosis**  
**2021-2022**

**(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**

2021-2022

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や国内外の人材育成・技術支援に関する事業を展開しております。2020年から国の委託事業として「入国前結核スクリーニング精度管理センター」を設置しましたが、スクリーニング事業自体はCOVID-19の影響のために開始されていません。

日本の結核罹患率は2022年には8.2と低蔓延国になりました。近年は、80歳以上の高齢者や外国出生者の問題が大きくなっています。世界では、WHOは2021年の推計罹患者数を1,060万に対して報告数は640万人と患者発見の強化が求められており、多剤耐性結核、潜在性結核感染症などの多くの検討課題があります。WHOのEnd TB Strategyでは、2035年の罹患率人口10万対10が目標となっており、そのために罹患率低下の加速化が必須であるため、研究と技術革新の強化が3本柱の一つにされています。

以上のような状況の中で、結核研究所では研究の中心課題を多剤耐性結核及び潜在性結核感染症として、その予防・診断・治療に関連する基礎・応用研究を実施しています。特に、抗酸菌の新規検査方法や薬剤感受性・遺伝子型に関するゲノム診断、患者の病態解析のためのバイオマーカーや生体防御機構や病態に関する研究に力を入れております。また、国内対策と関連して、近年増加している外国出生者や高齢者に対する患者発見・患者支援、集団感染に対する対応や新型コロナウイルス感染症による結核対策への影響に関する研究も進めています。さらに結核の病態との関連の検討として非結核性抗酸菌症に関する研究も展開しています。

2020年以降、新型コロナウイルス感染症のパンデミックのために、研究のための現地調査の実施や会議開催の困難、移動や検体搬送の制限、保健所・医療機関・カウンターパートが極めて多忙となったために、国内外の研究の遅れや完遂できなかったこともありました。オンライン会議の活用や他の研究に振り替えるなど、研究活動がなるべく停滞しないようにしました。

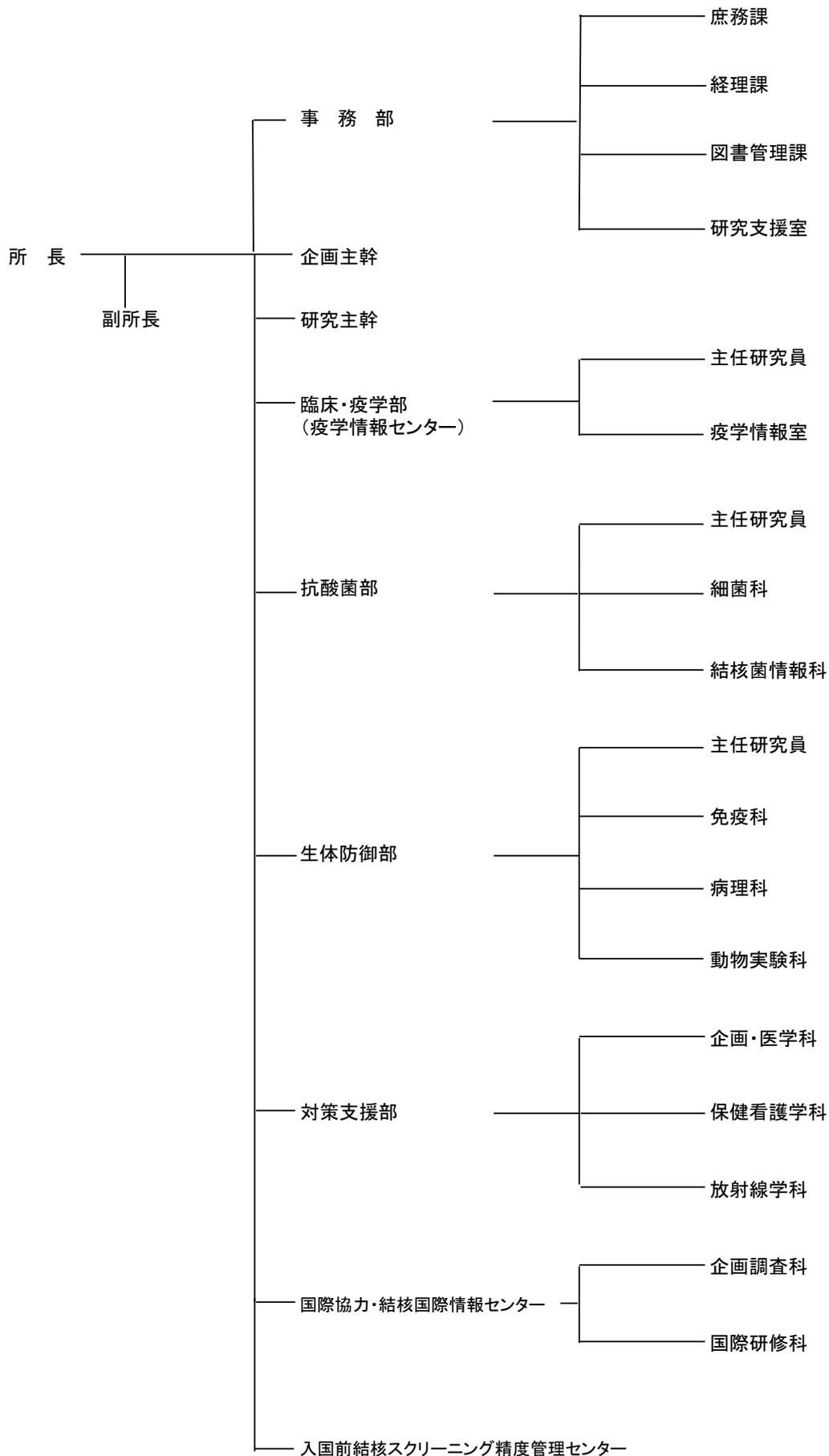
研究資金は厚生労働省からの研究事業補助金及び保健衛生施設等施設・設備整備費補助金に加えて、日本医療研究開発機構・文部科学省科学研究費・GHIT等の競争的研究費の獲得、民間機関との共同研究や委託研究等々によって外部研究資金の獲得に努力しています。

本冊子には当研究所において2021～22年に実施された研究の要約と発表業績に加えて、技術支援の実績等を掲載しました。ご高覧の上、お気づきの点がございましたら、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(2023年3月31日現在)





# 目 次

|                      |       |     |
|----------------------|-------|-----|
| 刊行にあたって              | ..... | i   |
| 組織図                  | ..... | iii |
| 2021 年度研究概要          |       |     |
| 結核研究事業               | ..... | 1   |
| 研修事業                 | ..... | 39  |
| 国際協力事業               | ..... | 44  |
| 入国前結核スクリーニング精度管理事業   | ..... | 48  |
| 2022 年度研究概要          |       |     |
| 結核研究事業               | ..... | 49  |
| 研修事業                 | ..... | 91  |
| 国際協力事業               | ..... | 97  |
| 入国前結核スクリーニング精度管理事業   | ..... | 101 |
| 付録 1                 |       |     |
| 2021 年度発表論文等         | ..... | 103 |
| 2022 年度発表論文等         | ..... | 113 |
| 付録 2                 |       |     |
| 2021 年度外部研究資金取得・管理状況 | ..... | 123 |
| 2022 年度外部研究資金取得・管理状況 | ..... | 125 |



# 2021 年度研究概要

## 1. 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 *Mycobacterium abscessus* における上皮細胞への接着能に関する研究 (継続)

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

【目的】 *M. abscessus* subsp. *abscessus* (*M. abscessus*) 及び *M. abscessus* subsp. *massiliense* (*M. massiliense*) の気道系上皮細胞への接着能、侵入能あるいは増殖能に差があるか検討する。

【方法】 国内臨床分離株の系統解析から 4 cluster (ABS-EA1、ABS-EA2、MAS-EA1、MAS-EA2) に分類された 11 株について気道上皮細胞 BEAS-2B へ菌を暴露し、インキュベーション 3 時間後に接着した菌の CFU を測定した。また、あらかじめ染色した菌を BEAS-2B に暴露しインキュベーション後接着菌を顕微鏡観察することで接着実験の評価ができるかを検討した。

【成果】 臨床分離株の cluster ごと、亜種間での接着率に差は認められなかった。しかし、*M. massiliense* において接着率が約 4 倍の差 (3.5% 及び 14.9%) が認められた菌株があった。CFSE 及び Calcein-AM で菌を染色し接着能を観察したが蛍光強度不足、菌からの染色液の排出が認められ接着実験に利用するには更に検討が必要と考えられた。

【結核対策への貢献】 *M. abscessus* 及び *M. massiliense* の感染動態を明らかにすることで、増加しつつある非結核性抗酸菌症の診断、治療に寄与することが期待される。結核とのトレードオフの関係性についても知見を得る可能性がある。

##### ② 還元発色試薬による抗酸菌最小発育阻止濃度の自動判定 (新規)

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

【目的】 抗酸菌における薬剤の最終発育阻止濃度 (MIC) 測定は菌体発育の差を目視で判定するため、測定者による判定の差や読み間違いの危険がある。本研究は還元発色試薬を使用した吸光度測定による抗酸菌の定量的 MIC 判定、即ち MIC 判定の自動化を目的とする。

【方法】 主な結核・非結核性抗酸菌に用いられる薬剤に対する MIC が既に明らかとなっている結核菌、*M. intracellulare*, *M. avium* ほか迅速発育抗酸菌を含む計 6 菌種 2 亜種の臨床分離株及びその基準株を対象とした。各種培地に還元発色試薬を添加し、吸光度測定を行った。判定条件を複数検討し、最適とする判定条件を用いた自動判定と目視判定との比較からその精度を評価した。

【成果】 迅速発育抗酸菌 3 菌種 2 亜種について測定を行い、最適とする判定基準を定めた。14 薬剤中 8 薬剤 (AMK, TOB, DOXY, LVFX, CLF, MFL, AZM, CAM) において 9 割以上目視判定との一致を認めた。今後は残る遅発育抗酸菌について試験する。

【結核対策への貢献】 抗酸菌 MIC 判定の自動化により、読み間違いや測定者による誤差を防ぎ、また、目

視判定の訓練を不要とする。

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

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

【目的】我々はこれまでに、結核菌基準株（H37Rv）の Pyrazinamide（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、遺伝子変異は本現象に関与しないことを確認している。令和 3 年度は、トランスクリプトーム解析を実施し、MIC 変化に関与する因子を探索した。

【方法】H37Rv を用いて異なる培養条件における PZA に対する MIC 変化を確認し、MIC 上昇前後の株（培地及び菌活動性の計 4 条件、n=3）を用いて RNA-seq を行い、遺伝子発現量を比較解析した。

【成果】対数増殖期の菌は、定常期と比較し MIC が高い傾向にあり、これは PZA 関連遺伝子 *pncA* の発現量に反比例していた。また、各活動期における培地間比較（ともに液体培地培養株が高 MIC 値）において、還元酵素やシャペロン及び 6 の機能未知遺伝子を含む計 14 の発現変動遺伝子（FDR<0.1, Fold change>1.5）を同定した。MIC 変化との関与が示唆され、今後、更なる検討を要する。

【結核対策への貢献】供試菌の活性状態に配慮することで、結核菌の PZA 薬剤感受性試験精度の向上に寄与するものと思われる。

#### ④結核菌 MPT64 タンパクに関する研究（新規）

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

【目的】MPT64 は主要な結核菌分泌タンパクであり、結核菌群の同定等、結核診断技術において応用が進んでいる。本研究では、まず初めに、細胞内における MPT64 の産生動態を明らかにする。次に、MPT64 を用いた迅速薬剤感受性試験法の開発を行う。

【方法】熱刺激で放出される MPT64 の細胞内動態を明らかにするため、細胞内外における MPT64 濃度を熱刺激前後で比較する。また、抗結核薬剤存在下で培養した際の MPT64 産生量の変化から、薬剤感受性予測を行う。

【成果】熱刺激前後における細胞内外の MPT64 濃度を測定した結果、MPT64 は熱刺激に応じて産生・分泌されるのではなく、細胞内に既に蓄積されていた MPT64 が熱刺激によって細胞外に放出されることを支持するデータが得られた。次に、MPT64 放出量を指標とした迅速薬剤感受性試験への応用について検討した。リファンピシン、イソニアジド、モキシフロキサシン、リネゾリド、ベダキリンについて良好な結果が得られたため、次年度に株数を増やして実用性を検討することとした。

【結核対策への貢献】MPT64 分子を利用した診断法の開発を行う。

#### ⑤OCT313 およびその類縁化合物の抗菌作用の作用点の解析（継続）

【研究担当者】瀧井猛将、伊藤佐生智（名古屋市立大学\*）、肥田重明\*、和田崇之（大阪市立大学）、前田伸司（北海道科学大学）、松本壮吉（新潟大学）

【目的】糖誘導体 OCT313 (特許第 5391721 号) 及びその類縁化合物 (再公表 (国際) 特許 WO2010/087260) は、超多剤耐性結核菌に対して抗菌作用を示す。これらの化合物の作用点の解析と潜在性結核菌に対する効果について解析する。

【方法】休眠菌モデルの作成と OCT313 及び類似化合物の休眠菌に対する抗菌効果の検証を行う。実験的に作成した耐性菌の全ゲノム解析から推定された標的タンパク質への結合親和性や酵素活阻害活性を測定する。

【成果】休眠期のモデル (Wayne モデル) において OCT313 は抗菌活性を示した。推定された標的タンパク質について野生型と変異型の組換えタンパク質を作成した。OCT313 は野生型のタンパク質特異的に酵素活性を阻害した。

【結核対策への貢献】薬剤耐性と潜在性結核の治療薬開発へ貢献が期待される。

#### ⑥ *Mycobacterium avium* の酸性環境下での適応機構の解析 (継続)

【研究担当者】瀧井猛将、伊藤佐生智 (名古屋市立大学\*)、肥田重明\*、前田伸司 (北海道科学大学)、大原直也 (岡山大学)

【目的】結核菌や *Mycobacterium avium* が低 pH 環境下で増殖が可能であり、酸性環境下で適応能の機構について解析する。

【方法】酸性環境下においてアンモニア産生に関わる遺伝子及びその遺伝子産物の探索を行い、当該遺伝子の欠損株や過剰発現株を作成して検証を行う。一般性についてヒトや動物、環境から採取された由来の異なる株で検証する。

【成果】菌体外の pH の低下に対応して菌体内の pH の低下が観察された。菌体内 pH 低下により pH センサーの転写因子 SigF を介するアルギニン代謝酵素 (ArcA) が観察された。*M. avium* からのアンモニア産生がアルギニン代謝の阻害剤で抑制されたことから、ArcA が *M. avium* の酸性環境下での生存に寄与していることが示唆された。

【結核対策への貢献】結核を含む抗酸菌の病原性解明への貢献が期待される。

#### ⑦ 新規抗結核薬耐性機序の探索 (新規)

【研究担当者】高木明子、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、森重雄太、大薄麻未、村瀬良朗、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】近年、delamanid (DLM) や bedaquiline (BDQ) が新規抗結核薬として登録され、治療困難な多剤耐性結核や超多剤耐性結核患者の治療選択肢が広がった。新薬であっても野生耐性株が存在し、既知の薬剤耐性関連遺伝子変異では説明がつかない臨床分離株も存在する。本研究では、このような菌株を用いて DLM 及び BDQ の新規薬剤耐性機序について探索する。

【方法】国内施設にて分離された耐性結核菌 178 株を対象とし、表現型感受性試験と Miseq にて全ゲノム解析を行い、両薬剤について機序が不明な感受性株及び耐性株を選出する。解析対象株について PacBio にて完全長配列を決定し、ゲノム比較解析を行う。更に、エピジェネティクス解析や薬剤暴露時のトランスクリプトーム解析等を行い、耐性機序関連因子を探索する。

【成果】各薬剤 1 株が本研究の解析対象となり、各々について野生株、低 MIC 又は高 MIC 突然変異株 (DLM 関連 9 株と BDQ 関連 3 株) を分離した。ショートリード解析では、DLM 及び BDQ 関連株について各々株間に計 4 及び 7 塩基の相違を認めたが、ともに MIC 変化の説明は不可であった。ロングリード解析による完全長配列比較では、ともに広範囲の indels を含めた多箇所相異を認め、更なる検討を要する。

【結核対策への貢献】未知の耐性機序を解明することで、結核の検査、治療薬開発に大きく貢献できると考える。

#### ⑧結核菌の新規活動制御因子の探索 (新規)

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

【目的】結核対策として潜在性結核感染症 (LTBI) 対策は必要不可欠であり、発病予測可能なバイオマーカーなどの開発が盛んに行われている。本研究では、菌を集団として平均化するのではなく、代謝活性の揃った少数の菌集団のみを選択し解析することで通常隠された活動制御因子を探索する。

【方法】代謝マーカーの高活性及び低活性の少数の結核菌集団 ( $5 \times 10^3 \sim 1 \times 10^4$  個) を分離し、微量 RNA 用解析試薬を用いて網羅的遺伝子発現解析を行う。関連する遺伝子、代謝機能などを明らかにすることで、新規活動制御因子を探索する。また、得られた候補遺伝子の機能解析を行い、臨床応用可能か確認する。

【成果】対数増殖期にある結核菌基準株 (H37Rv) を用いた細胞内エラスターゼ活性又は呼吸活性の異なる少数菌集団を  $10^4$  個採取し、各々 2 群間で遺伝子発現を比較解析した。発現変動遺伝子 ( $FDR < 0.1$ ,  $Fold\ change > 1.5$ ) は各々 1,072 個及び 3 個検出され、膜蛋白、脂質代謝や電子伝達系等に関わっていたほか、機能不明遺伝子を 48 個認めた。更に解析対象株を増やし、活動制御機構について知見を得て、臨床応用可能な候補因子を選定する。

【結核対策への貢献】結核菌の新たな活動制御因子についての知見を得ることで、新規診断薬及びワクチン開発への応用が期待できる。

#### ⑨結核菌の細胞傷害活性の解析 (継続)

【研究担当者】瀧井猛将、山田博之、大原直也 (岡山大学)、山崎晶 (大阪大学)

【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。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】非貪食系細胞での菌の取り込みと細胞傷害活性の関連を可視化する。各種カラムを用いて傷害因子を精製、同定する。菌及び宿主細胞の遺伝子欠失ライブラリーから病原性に関与する遺伝子を探索する。網羅的な遺伝子発現解析から傷害機構の解明を試みる。

【成果】RNAseq 解析による網羅的な遺伝子発現解析から細胞傷害活性がパイロトーシスによること示す結果を得た。一方、宿主内の菌は必須栄養素の取り込みや低酸素応答に関連した遺伝子の発現が誘導されていることから宿主内での生存への適応が観察された。

【結核対策への貢献】結核の病原性の解明と診断や治療薬の開発に繋がることが期待される。

#### ⑩BCG 臨床分離株の細菌学的・免疫学的な解析（継続）

【研究担当者】瀧井猛将、大原直也（岡山大学）、山本三郎（日本 BCG 研究所）

【目的】BCG の副反応として分離された臨床株の細菌学的、免疫学的な解析を行う。さらに、BCG の臨床分離株と製品株とのゲノムを比較して、副反応に関連した遺伝子の検索を行う。

【方法】臨床分離株と製造品株間の生化学的な性状とゲノムの比較を行い、遺伝子変異との表現系の変化、病原性の発現との関連性を検証する。

【成果】臨床分離された I 型と II 型の割合は製品ロット中の割合と近い値を示したが、例数が少ないため更に検体の収集を進める必要がある。

【結核対策への貢献】安全で有効な結核ワクチンの開発に貢献することが期待される。

【経費】委託研究費、一般事業費

#### ⑪ヒトパターン認識受容体の遺伝的バリエーションと結核菌遺伝子変異との関連について（継続）

【研究担当者】宮林亜希子、若林佳子、土方美奈子、瀬戸真太郎、慶長直人

【目的】宿主の防御機構のひとつで病原体に特徴的な分子パターンを認識する Toll 様受容体（Toll-like receptors : TLRs）が、結核菌の PE/PPE ファミリーと総称されるタンパク質の一部と結合することで、結核における宿主の免疫炎症応答が修飾されることが報告されている。本研究では、宿主、病原体の双方向からヒトの結核発病、進展に影響を与える分子を明らかにすることを目指す。令和 3 年度は、TLRs 経路を負に制御する Toll-interacting protein（TOLLIP）に注目し、遺伝的バリエーションと結核発病の関連を検討した。

【方法】ベトナム人新規活動性肺結核患者（n=504）を用い（日越両国の倫理審査で承認済み）、TOLLIP の mRNA 発現量に関連すると報告されている遺伝的バリエーション rs3750920 多型のタイピングを行った。

【成果】TOLLIP 高発現アリルのホモ接合体頻度が健常人（15.4%）と比較して結核患者では少ない（11.9%）傾向が見られたが、有意差には至らなかった。結核患者において、これまでにタイピングした TLR2 rs1339 遺伝子型・結核菌遺伝系統との関連はみられなかった。過去の報告と合わせ、TOLLIP の高発現は、TLRs 経路の抑制を介して結核抵抗性に働く可能性が示唆され、今後症例数を増やして更に検討する。

【結核対策への貢献】結核菌とヒトゲノムの共進化を示唆する知見が得られ、アジア人での結核で感染や発症機構の一端が明らかになることで、外国出生者結核を含む我が国の結核対策への応用が期待される。

#### ⑫結核感染抵抗性に関わるヒト全血中 miRNA 発現パターンの探索（継続）

【研究担当者】土方美奈子、若林佳子、宮林亜希子、瀬戸真太郎、慶長直人

【目的】相応の菌量の結核菌に頻回に曝露されても、感染に抵抗性の長期非感染者が存在すると考えられている。ベトナム、ハノイ市の医療従事者の潜在性結核感染症（LTBI）に関連する全血液マイクロ RNA（miRNA）マーカー研究の中で見出された、結核菌曝露の機会が多く勤続年数の長いにも関わらず、インターフェロン  $\gamma$  遊離試験（IGRA）陰性の医療従事者に特徴的な miRNA 発現パターンを探索する。

【方法】ベトナムとの国際共同研究で得られたハノイ市医療従事者の全血 RNA と臨床疫学情報を検討に用いた（日越両国の倫理審査で承認済み）。質問紙調査により、結核患者との接触の頻度、勤続年数などの指標を抽出し、2～4 年間隔での IGRA 結果を組み合わせた。令和 3 年度は、結核感染抵抗性に AMP 活性化プロテインキナーゼ  $\gamma 2$  サブユニット *PRKAG2* 遺伝子多型が関連するという最近の報告（Simmons JD, *et al. J Clin Invest* 2021）から、*PRKAG2* 遺伝子型とこれまでに LTBI マーカー候補として得られた miRNA 発現量の関連を検討した。

【成果】LTBI 関連候補 miRNA の一つが、Simmons らが報告した結核感染抵抗性に関連する *PRKAG2* 遺伝子型で、発現量が有意に低く（ $P=0.036$ ）、糖・脂質代謝などを調節し、炎症反応とも関わる AMPK シグナル伝達経路との関連の可能性が示唆された。

【結核対策への貢献】IGRA 陰性者の中から、結核感染抵抗性に関連する可能性のあるマーカーを探索することは、これまで行って来た LTBI における miRNA マーカー探索を一步進める研究であり、将来的に結核感染抵抗性機序を明らかにし、感染防止策を立案する際に役立つものと期待される。

#### ⑬結核を含む難治性肺抗酸菌症での感染組織における遺伝子発現解析（継続）

【研究担当者】瀬戸真太郎、土方美奈子、慶長直人、森本耕三（複十字病院\*）、平松美也子\*、古内浩司\*、岡輝明\*、白石裕治\*、倉島篤行\*

【目的】難治性肺抗酸菌感染症における免疫治療法や宿主遺伝子、タンパク質を標的とした化学療法の開発を目指す。結核、多剤耐性結核を含む肺抗酸菌症における感染組織で発現している遺伝子の網羅的解析を行い、感染組織で特異的に発現している遺伝子を同定する。令和 3 年度は泡沫化マクロファージで特異的に発現している遺伝子を同定して、その発現様式を明らかにする。

【方法】ヒト結核と同様に乾酪壊死を伴う肉芽腫を形成する C3HeB/FeJ マウス結核菌感染肺を用いて、免疫染色を行った。また、泡沫化マクロファージで発現量が上昇している mTORC1 信号に関する遺伝子群の発現を RT-PCR によって明らかにした。

【成果】泡沫化マクロファージで特異的に発現している 6 遺伝子の局在を免疫染色によって確認した。また、泡沫化マクロファージ画分では他の乾酪壊死や肉芽腫外周にある細胞層に比べて、mTORC1 信号に関わる遺伝子群の発現量が増加していた。このことは、肉芽腫中での泡沫化マクロファージの維持、分化に mTORC1 信号が関与することを示唆する。

【結核対策への貢献】泡沫化マクロファージは結核肉芽腫の進展、維持、散布に重要な機能を果たしているといわれている。泡沫化マクロファージでの発現上昇が確認された mTORC1 信号系は結核宿主標的治療の標的候補となる可能性を示唆する。

#### ⑭微量組織検体を用いた慢性下気道抗酸菌感染症に関連する遺伝子発現様式の解析（継続）

【研究担当者】慶長直人、宮林亜希子、瀬戸真太郎、土方美奈子、森本耕三（複十字病院\*）、白石裕治\*

【目的】非結核性抗酸菌症の増加に伴い、結核との鑑別、病態の違いを明らかにする必要がある。我が国で最も多く見られる肺 *M. avium complex* (MAC) 症では、宿主側の気道感染防御力の低下が想定され、気道線毛の機能異常との関係も示唆されている。肺 MAC 症により発現変動する遺伝子の探索にあたり、

通常の方法で単離培養した気道上皮細胞を用いても、粘膜防御関連遺伝子の発現は検出限界以下に低下していた。そこで、微量な生検組織から細胞培養を介さない直接的な解析方法の確立が望まれる。

【方法】令和2年度は、肺 MAC 症及び対照手術検体の気管支組織の一部より、直接、全 RNA を抽出して次世代シーケンサーによる RNA 網羅発現解析を実施した。令和3年度は、更に慢性下気道感染を伴う鼻粘膜組織生検 15 検体についても同様の解析を行った（ともに倫理委員会承認済み）。

【成果】RNA 保存液を用いた凍結保存と、細胞破碎とフェノールクロロホルム抽出を組み合わせることで、極めて少量の検体から RNA 網羅発現解析が可能となり、分化した気道上皮細胞に特徴的な遺伝子発現パターンが認められた。令和3年度に確立した検出系により、発現量のみならず質的な異常（線毛遺伝子のスプライシング異常）の評価も可能であった。今後は更に検体数を増やして、抗酸菌感染症の易感染性に関わる RNA 発現パターンの探索を行う。

【結核対策への貢献】抗酸菌感染症の易感染性に関わる因子の発現を明らかにすることが可能になれば、今後、診断、治療に貢献できるものと期待される。

#### ⑩結核患者全血検体を用いた DNA メチル化解析の検討（新規）

【研究担当者】若林佳子、宮林亜希子、土方美奈子、瀬戸真太郎、慶長直人

【目的】全血液 RNA を用いた結核の病態を反映する宿主バイオマーカー開発は、将来の効果的な結核対策における役割が期待される。エピジェネティック修飾は RNA 発現制御機構のひとつで、結核患者では免疫関連遺伝子の発現制御領域 DNA の過剰なメチル化により、免疫反応が減弱しているという最近の報告があり（DiNardo AR, *et al.* J Clin Invest. 2020）、近年、全血 DNA メチル化解析の可能性が拡大している。本研究では、全血由来 DNA を用いて、我々が今までのバイオマーカー探索で RNA 発現に注目してきた免疫関連の候補遺伝子の制御領域の DNA メチル化解析を試み、結核マーカー探索に結びつける。

【方法】ベトナムとの国際共同研究で同意の下に得られた結核患者末梢血全血由来のヒトゲノム DNA 8 検体を検討に用いた。QIAseq Targeted Methyl Panel（キアゲン）により作成したライブラリーを、イルミナ MiSeq でシーケンスし、CLC Genomics Workbench（キアゲン）でデータ解析を実施した。

【成果】令和3年度は、免疫関連候補遺伝子の制御領域をターゲットとした DNA メチル化解析方法を確立し、一部の遺伝子では患者によるメチル化状態のバリエーションを見出した。今後、更に検体数を増やして病態との関連を検討する。

【結核対策への貢献】宿主 DNA メチル化状態は、結核病態を反映する臨床疫学的に有望なマーカーとなる可能性が考えられる。

#### （2）結核の疫学像と管理方策に関する研究

##### ①T spot TB 実施症例のレトロスペクティブな追跡検討（継続）

【研究担当者】吉山崇、大角晃弘、河津里沙

【目的】T spot TB を接触者健診で行った者の、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。令和元年は各保健所に郵送し、情報を入力している。

【成果】 解析及び論文作成中であるが、進行が遅れている。

【結核対策への貢献】 接触者健診の IGRA 結果判明後の対応方針に有用となると予測される。

## ②結核高まん延国出身者における結核感染と発病状況に関する検討（継続）

【研究担当者】 吉山崇、大角晃弘、河津里沙、内村和広

【目的】 結核高まん延国出身者への結核感染及び発病の実態を把握する。

【方法】 保健所、大学、日本語学校 718 校、技能実習生管理団体 1,065 団体に対するレトロスペクティブなアンケート調査。項目は、大学、日本語学校、技能実習生管理団体については、各団体の管理している外国人の人数（出身国別）、男女比、年齢、各団体での健康診断の実施状況（実施の有無、費用負担状況、実施時期、健診内容（胸部 X 線写真、IGRA 等）、健診結果の把握等）、健診結果を把握している場合の健診結果、結核と診断された場合の治療状況。令和元年にデータを収集した。

【成果】 集計、論文化中であるが進行が遅れている。

【結核対策への貢献】 まん延国出身者への結核対策の今後の方針決定に有用である。

## ③本邦における HIV/AIDS 合併結核に関する他施設共同研究（新規）

【研究担当者】 河津里沙、内村和広、金子典代（名古屋市立大学）、今林真弓（名古屋医療センター）

【目的】 本邦において HIV/AIDS と結核の重複感染の現状について、（ア）結核登録者情報システムのデータを用いて、近年の HIV/AIDS 合併結核の疫学的状況を整理する、（イ）HIV/AIDS 診療に関わる医療従事者の意識を調査する。

【方法】（ア）結核登録者情報システムより、平成 24 年～令和 2 年の間に新登録となった結核患者における HIV 陽性率の経年変化、HIV 陽性者の属性と治療成績について分析を行った。（イ）HIV/AIDS 患者を診療している、あるいは診療経験がある医師に対して、HIV/AIDS 患者に対する結核及び LTBI スクリーニングの実施状況や意識についてオンラインアンケート調査を行った。

【成果】（ア）HIV/AIDS の合併状況に関して情報がある者における HIV 陽性率は増加傾向にあり、2012 年 1.9% (62/3328)、令和 2 年 3.5% (31/877) であった。また、HIV 検査未実施の割合も、平成 24 年 21.6% (4601/21283)、令和 2 年 33.7% (4292/12739) であり増加していた。HIV 陽性結核患者における外国出生患者の割合は、2012 年 14.5% (9/62)、令和 2 年 45.2% (14/31) であり、約 3 倍に増加していた。治療成功率は HIV 陰性者と比較して HIV 陽性者の方が低く (72.2% vs 60.3%)、また、HIV 陽性日本出生結核患者と比較して HIV 陽性外国出生患者の方が低かった (65.6% vs 50.9%)。本結果は英文論文化し、WPSAR に掲載された。（イ）53 名の有効回答数を得た。HIV/AIDS 患者に対して、96.6%が「常に」あるいは「場合によって」結核健診を実施、また、89.8%が「常に」あるいは「場合によって」LTBI スクリーニングを実施していた。結核健診の方法として最も多く挙げられたものは胸部レントゲン (n=51)、次いで胸部 CT (n=35) であった。結核健診の実施基準として最も多く挙げられたものは「呼吸器症状」(n=26)、次いで患者の出生国 (n=21) であった。LTBI スクリーニングの方法として最も多く挙げられたものは「T-SPOT」のみ (n=33)、次いで QFT のみ (n=11) であった。LTBI スクリーニングの実施基準として最も多く挙げられたものは、患者の出生国における結核の負担 (n=19)、次いで結核

患者との接触歴 (n=17) であった。

【結核対策への貢献】本研究を行うことで、国内の HIV/AIDS 合併結核に関する最新の疫学状況が明らかとなり、また、HIV/AIDS 診療に関わる医療従事者の意識に関する知見を提供することが期待される。

#### ④数理モデルを用いた戦後日本の結核届け出率の減少に関する検証（新規）

【研究担当者】河津里沙、内村和広、石川信克、Rein Houben（London School of Hygiene and Tropical Medicine）

【目的】本邦において第二次世界大戦後の結核届出率の急激な減少について、数理モデルを用いてその主な要因を検証する。

【方法】戦後において結核届出率が年率 10%を越える減少を示したことについて、その要因を疫学数理モデルによって定量的に説明する。要因については、結核医療（治療法）や結核対策（患者発見、予防接種、患者管理、対策への予算等）のみならず、人口、経済的要因や公衆衛生、国民の栄養状態の改善なども考慮して、相対的寄与度を推定する。初年度は、まず結核実態調査及び届出数のデータを電子化し、記述統計的に整理した。

【成果】戦後の結核届出率の減少に関して、これまでは 1960 年代半ばから急激な減少が始まった（「1965 年～1978 年の年間 10%減」）と考えられていたが、有病率調査並びに届出数に関しては簡速統計値による年齢階層別の人口 10 万対率を検証すると複数の減少パターンが認められた。また 0 歳～35 歳の若年層においては、1950 年代初め、すなわち結核対策として患者管理制度や化学療法、BCG 接種が全国的に普及される前に既に急激な減少が始まっていたことが明らかとなった（例：第一回実態調査（昭和 28 年）と第二回実態調査（昭和 33 年）の間で、5 歳～19 歳と 20 歳～34 歳において有病率はそれぞれ約 60%と 50%の減少）。社会経済的な要因として、栄養改善（学童に対しては学校給食の普及）の可能性が示唆された。

【結核対策への貢献】本研究を行うことで、戦後に日本が経験した稀有な現象について科学的に検証し、今の中・高結核負担国への示唆を探る。

#### ⑤外国生まれの結核研究（継続）

【研究担当者】李祥任、河津里沙、内村和広、大角晃弘

【目的】外国出生結核患者のための医療提供体制を向上するために、治療成績に関する地域別検討を行い、課題を明らかにする。また、医療通訳の検討や関係者との意見交換を通じ、対策上の課題、ニーズを明らかにする。

【方法】結核登録者情報システムのデータの 2 次解析により、地域別に治療成績や転出の傾向を分析する。医療通訳者を対象にした全国調査の結果に基づく教育プログラムの開発、医療通訳方法別に医療現場での運用を検証する。また、施策の検討のために保健医療関係者や外国人コミュニティと意見交換を行う。

【成果】(ア) 外国出生肺結核患者の地域別検討：転出した患者の職業別に最多の「その他常用勤労者」は、東海で最多であった。他の地域よりも患者数が少ない地域で、国内よりも国外転出の割合が高かった。地域間の情報交換の促進が必要と考えられ、医療関係者向けの教育プログラムを開発した。(イ) 医療通訳

方法別に診療の質に与える評価手法を構築し、協力を得た国際医療研究センターで研究を着手した。(ウ) ベトナム人コミュニティや自治体と連携し、結核の早期発見・早期受診を促進するための啓発教材の開発と普及を行った。

【結核対策への貢献】 外国出生結核患者のための医療提供の向上に向け、エビデンスに基づく医療関係者への教育プログラムの開発や、医療通訳の検証研究の推進、マルチセクトラル連携による新しい対策の推進に寄与した。

#### ⑥包絡分析法 (DEA) の応用：結核対策の経営効率性評価とその決定要因 (継続)

【研究担当者】 濱口由子、丸山幸宏 (長崎大学)

【目的】 包絡分析法 (Data Envelopment Analysis; DEA) は、財務などの量的情報に加え、治療成功率などの質的情報を含む多変数を用いた定式化を可能にする。本研究では、結核感染症対策 (NTP) に焦点をあて、DEA を応用した経営効率性分析を行い、その実用性と課題について検証することを目的とする。

【方法】 以下の方法で分析する。(ア) 114 カ国を対象とした結核対策 (NTP) の効率性評価モデルの定式化と DEA 効率値の算出。(イ) Malmquist Index による長期の生産性の評価 (全要素生産性分析)。(ウ) 結核対策の経営効率性に影響を及ぼす決定要因の統計学的解析と感度分析。

【成果】 先行文献では、医療経営や保健政策 (エイズ対策など) の効率性評価に用いられている「規模の収穫 (投資が多いほど多くの成果が得られる)」が一定 (constant return to scale : CRS) であると仮定した CRS モデルの当てはまりに関する検証は十分でなかった。今回の分析で「規模の収穫」について、一定 (CRS)、可変 (variable return to scale : VRS) それぞれのモデルの当てはまりを統計学的に検討した結果、VRS モデルの当てはまりが良く、さらに、その収穫は低減 (投資がある閾値に達すると成果が下がる) していることが示唆され、decreasing-VRS モデルが適している可能性が高いことが明らかになった。さらに、そのモデルを用いて全要素生産性分析を行った結果、生産性自体は下がっているが、10 年間で高まん延国が低まん延国の NTP の効率性に追いつく形で、格差が是正されていると考えられた。

【結核対策への貢献】 昭和 58 年に DEA が医療経営の評価に初めて用いられてから、医療経営評価は盛んに行われているが、公衆衛生分野への応用についてはその実用性について議論がなされていない。本研究を通じ経営工学のアプローチを分野横断的に取り入れることで、新しい政策評価の方法論を提示でき、発展性が期待できる。

#### ⑦急速に感染拡大する結核菌株の病原性評価と遺伝的探索 (新規)

【研究担当者】 大薄麻未、細谷真紀子、下村佳子、近松絹代、高木明子、村瀬良朗、御手洗聡

【目的】 ある地域における結核菌ゲノム分子疫学調査の結果、数十名からなる大規模ゲノムクラスターが検出された。このクラスターにおけるゲノム多様性は数塩基に限られており、短期間で感染拡大したことが示唆されたことなどから、強い病原性をもつ菌株がクラスターを形成したことが示唆されている。本研究は、該当株の感染伝播と発病等に関する病原性評価及びその原因となるゲノム特性の同定を目的とする。

【方法】 (ア) ゲノム解析より、特に病原性が高いと考えられる株を選抜した。(イ) 選抜株をヒト培養細

胞に感染させ、細胞内における増殖速度を観察した。(ウ) 選抜株を液体培地で生育し、ヒト細胞外における増殖速度を観察した。

【成果】病原性が高いと考えられた菌株は、ヒト細胞外における増殖速度は遅かったが、ヒト細胞内における増殖速度が速かった。細胞内における早い増殖は、次の宿主への感染時間を短縮し、急速な感染拡大につながったと考えられた。

【結核対策への貢献】本研究で研究対象とする菌株は急速な感染拡大を続けている。当該株の病原性の解明は該当地域の感染抑制のみならず、今後他地域に感染が拡大した際の対策において必須である。

【具体的な成果目標】知見を取得し、国際誌に論文を発表する。

#### ⑧高齢者施設における症候群サーベイランスシステム使用状況のアンケート調査（継続）

【研究担当者】平尾晋、太田正樹

【目的】特別養護老人ホーム（特養）では、毎日の健康観察として症状は記録しているが、そのデータを活用して症候群サーベイランスをしている施設はみられなかった。そこで、特養が症候群別サーベイランスを行うことへの障壁をアンケート調査によって分析した。

【方法】東京都北区の特養 11 か所に、アンケート調査を行った。

【結果】回答は 11 施設中 9 施設から得られた。毎日の健康観察を行っているのは、9 施設中 8 施設 (88.9%)。健康観察の記録をパソコンに入力しているのは、8 施設中 4 施設 (50.0%)。その日の症状がある人の数などの一覧表を作成しているのは、4 施設中 2 施設 (50.0%)。症状がある人の数などを前日や前の週、1 年前と比較を行っているのは、4 施設中 3 施設 (75.0%) であり全体 9 施設からは 33.3%であった。健康観察記録の入力に特別なソフトウェアを使用しているのは、4 施設中 3 施設 (75.0%)。入力で症候群サーベイランスを自動で行うソフトウェアを使用したいという希望は、8 施設中 1 施設 (12.5%) で、希望した 1 施設のソフトウェアの購入可能価格は無料であった。

【成果】特養で症候群サーベイランスを行っていない施設の多くは必要性を感じていないことが明らかとなった。

【結核対策への貢献】結核の早期発見と集団発生の抑制にもつながる症候群サーベイランスに対する高齢者施設の意識を高める必要があることが、本研究で明らかになった。

#### ⑨渋谷区における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、大角晃弘

【目的】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。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。しかし、今まで小中学生の IGRA 陽性率 (以下陽性率) などは、あまり明らかにされてこなかった。今回、東京都北区のデータに渋谷区のデータを加えることで、陽性率やリスク因子の検討を行った。

【方法】教育委員会から平成 28 年～令和 2 年のデータを譲り受けた。統計学的解析は、全体、小学生、中学生にそれぞれ分けて陽性率を求めた。小中学生の比較と、高まん延国滞在期間と高まん延国の罹患率をリスク因子とした検討はそれぞれ、フィッシャーの正確確率検定で解析した。滞在期間と陽性率の割合

の傾向は、コ克蘭アーミテージ検定を行った。渋谷区の解析終了後、北区のデータを合わせて解析する。  
【結果】194例が対象、女性は93例で48.4%、小学生は153例で78.9%。平均年齢は小学生7.7歳、中学生12.8歳。高まん延国の滞在期間は平均48.2か月、国別は中国61例31.4%、ベトナム33例17.0%、香港15例7.7%。陽性数は3例、陽性率は1.5%、小学生2例1.3%、中学生1例2.4%で北区の研究と近似していた。国別の陽性率は、ミャンマー12.5%、ベトナム3.03%、中国1.64%。ミャンマーと中国の陽性率は北区の研究より低かった。

【成果・結核対策への貢献】第80回日本公衆衛生学会総会で英語口述発表。

### (3) 海外の結核事情と医療協力に関する研究

#### ① マラウイにおける家族接触者健診の実施率調査—マラウイ NTP との共同研究（継続）

【研究担当者】内村和広、河津里沙、大角晃弘、Kruger Kaswaswa（マラウイ NTP）

【目的】マラウイにおける家族接触者健診の実施率及び患者発見率を調査する。

【方法】マラウイ国リロングウェ市の22の結核患者登録サイトにおいて接触者健診台帳に記載された初発患者及びその家族接触者の情報と、結核患者登録台帳から患者家族接触者のうちで直後及び6ヶ月後の接触者健診で結核患者として発見された者、接触者健診外で発見され患者登録された者を後ろ向き研究で調べた。

【成果】554人の初発患者の接触者1,118人において82人の発病が確認されたが、16人のみが接触者健診で発見されたことが分かった。

【結核対策への貢献】本調査はマラウイでの接触者健診の評価になることはもちろんのこと、途上国での接触者健診の評価及び今後の方向性を与えるデータとなる。

#### ② 途上国における結核疫学状況に関する研究（継続）

【研究担当者】山田紀男、松本宏子、御手洗聡、吉山崇、星野豊、平尾晋、岡田耕輔、ケイ・マー、小野崎郁史

【目的】第3回カンボジア全国肺結核有病率調査のデザインを行う。

【方法】現在患者発見方法の主流となっている核酸増幅法検査を活用した有病率調査推定を行うことを主たる目的とする調査デザインを検討する。

【成果】核酸増幅法検査に基づく菌陽性肺結核有病率を推定することを主たる調査目標とするため、以下のような結核スクリーニング方法と結核菌検査方法とした。過去2回の調査と同様に結核症状と胸部X線検査を全員に行い、どちらかで所見があるものに喀痰検査を行う。まず、喀痰2検体に対してXpert Ultra検査を実施し、いずれかが陽性の場合に更に2検体に対して培養検査（前回調査と同じ小川法とともに、より感度の高いMGIT）を行う。

【結核対策への貢献】調査結果は、途上国の結核疫学状況の把握及び結核対策の効果の評価と今後の対策の策定に貢献

## 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

【研究担当者】内村和広、河津里沙、大角晃弘（結核疫学情報センター事業）

【目的】次期 NESID 更改にともない、サブシステムである結核登録者情報システムの更改を支援し、円滑なシステム移行を目指す。

【方法】令和 4 年度に予定されている次期 NESID 更改に伴う結核登録者情報システムの更改において、仕様の詳細についての検討と実際の開発における支援を、システム開発業者、厚生労働省と協議の上、行う。

【成果】河津が、次期 NESID 更改のためのワーキンググループ委員、内村が、感染症サーベイランスシステム（NESID）を活用した感染症に関する情報基盤構築推進事業検討委員会委員として参画した。内村は、次期感染症サーベイランスシステム（仮称）設計・開発に係る報告会議の議員としても NESID 開発に参加した。開発業者、工程管理業者、厚生労働省結核感染症課と次期結核登録者情報システム更改の仕様細部を検討し、要件確認を行い、次期 NESID 更改における基本設計としてまとめた。（基本設計書 KTSBD-2.0）

【結核対策への貢献】次期システムでは自治体、保健所での結核登録者情報システムの操作の平易化、入力データの取扱いの容易化を目指し、これまでよりも一層の結核疫学のローカルデータの活用がなされる。

### 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、河津里沙、大角晃弘、吉山崇、太田正樹、平尾晋、濱口由子、糟谷早織、今井明子、大武岸次、磯角和枝（結核疫学情報センター事業）

【目的】結核発生動向調査年報の公表資料である「結核の統計」について令和 3 年より大幅な改訂版を発行する。

【方法】結核発生動向調査年報の公表資料である「結核の統計」について令和 3 年版より大幅改訂を行う。改定版では結核疫学についての解説を充実するかたちとなり、解説部の構成（章立て）は（ア）新届出数、率、推移、（イ）都道府県政令市別新届出数、率、（ウ）臨床的背景、（エ）薬剤感受性、（オ）外国出生患者、（カ）社会的属性、（キ）患者発見、（ク）LTBI、（ケ）治療、（コ）治療成績とした。前年に、2019 年結核年報データを使った仮版を担当者の章割原案を基に作成しており、令和 3 年度は 2020 年最新データに更新した上で最終化した。

【成果】書籍：結核の統計 2021;東京,結核予防会,2021

【結核対策への貢献】分かりやすい結核発生動向調査年報の公表資料により、公衆衛生・医療関係者はもとより、広く国民に結核についての普及啓発を行った。

### 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-多剤耐性結核登録患者の調査

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

【目的】結核登録者情報調査に登録された多剤耐性結核患者の情報を調査する。

【方法】調査対象は平成 30 年～令和 2 年に登録された多剤耐性結核患者の菌検査、治療内容、入院期間、

治療期間、治療成績を調査し、結核登録者情報調査に入力された情報との比較検証を行い、多剤耐性結核患者の治療成績の判定定義について再検討を行う。

【成果】令和3年度も、新型コロナウイルス感染症の流行第4波から第6波の影響で、保健所における業務の大幅な負荷増加から、保健所への実地調査の依頼ができなかったため、サーベイランス登録データの検討を行なった。平成30年登録の多剤耐性結核患者の令和2年末の治療成績は、治療成功67%と前年から10ポイント近くの上昇であった。特に59歳以下では死亡、失敗はなく、71%の治療成功であった。また、令和3年にWHOから多剤耐性結核の治療成績に関し、新しい定義が提案され、この定義の日本における応用を検討した。菌陰性化判定に用いる陰性検体検査回数及び期間については、今後の検討が必要であると考えられた。

【結核対策への貢献】多剤耐性結核患者の結核登録者情報調査情報の精度向上と治療成績の適切化に向けての資料とする。

### 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

【研究担当者】五十嵐ゆり子、近松絹代、青野昭男、森重雄太、村瀬良朗、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。場合により、全ゲノム解析を加える。

【成果】令和3年中に80件の同定検査依頼があり、多くは質量分析で同定不能な抗酸菌の同定依頼あるいは*M. abscessus*の亜種同定であった。質量分析で同定不能となった菌種の多くは、ゲノムANIでも一致する菌種がなく、新種の可能性が高いものが多かった。具体的に以下の論文が発表されている。

(ア) 加藤和宏、高木明子、野中喬文、御手洗聡、近松絹代、加藤竜平、黒田佳介、福谷幸二、松本行雄、山崎章. MAC抗体が強陽性を示した肺 *Mycobacterium abscessus complex* 症の1例. 鳥取医学雑誌 2021; 49(8): 45–48.

(イ) 小林昌弘、本木裕也、青野昭男、御手洗聡、齋藤武文. *pncA* 遺伝子の全欠損により Pyrazinamide 単剤耐性を示した初回治療肺結核症の1例. 感染症学雑誌. 2021; 95(4): 343–347.

(ウ) 椎山理恵、御手洗聡、安西秀美. 当初粉瘤が疑われた *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* 皮膚感染症の1例. 皮膚科の臨床. 2021; 63 (7) : 1076–1078.

(エ) Itai M, Yamasue M, Takikawa S, Komiya K, Takeno Y, Igarashi Y, Takeshita Y, Hiramatsu K, Mitarai S, Kadota J. A solitary pulmonary nodule caused by *Mycobacterium tuberculosis* var. BCG after intravesical BCG treatment: A case report. BMC Pul Med 2021; 21 (4) : 115.

(オ) Kusano T, Fukasawa C, Yamamoto S, Shiratori E, Murata S, Takaki A, Chikamatsu K, Mitarai S, Hoshino T. Pin tract infection caused by *Mycobacterium neoaurum* in a 14-year-old child: a case report. J Infect Chem 2021 Mar 18;S1341-321X (21) 00079-9. doi: 10.1016/j.jiac.2021.03.005.

(カ) Suzuki T, Saitou M, Igarashi Y, Mitarai S, Niitsuma K. Isolation of *Mycobacterium talmoniae* from a patient with diffuse panbronchiolitis: a case report. BMC Infect Dis 2021; 21: 251.

(キ) Hamada S, Takata T, Kitaura T, Teraoka C, Aono A, Taniguchi S, Mae Y, Isomoto H, Chikumi H, Mitarai S. Peritoneal dialysis-associated peritonitis caused by *Mycobacteroides massiliense*: the first case and review of the literature. BMC nephrology 2021; 22: 90. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02297-y>.

【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治験の集積が得られる。

## ②WHO Supranational Reference Laboratory 機能

【研究担当者】 青野昭男、山田博之、五十嵐ゆり子、近松絹代、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。

【成果】 新型コロナウイルス感染症パンデミックによる航空便の減便あるいは運行停止により令和3年度はフィリピン NTRL にしか株を輸送できなかった。フィリピン NTRL では、通常感受性試験（固形及び液体培地）及びラインプロブアッセイを行い、感度・特異度ともに 100%を達成した。モンゴル NTRL については、過去に使用した株を継代し、無作為に並べ替えることで再使用して検討中である。

【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。

## 4. 日本医療研究開発機構（AMED）

### ①結核低まん延化を踏まえた国内の結核対策に資する研究-接触者健診システムの活用（継続）

【研究担当者】 内村和広、河津里沙、大角晃弘

【目的】 結核低まん延化において保健所での接触者健診情報の効率的な管理と、これにより国内の保健所間での実施上での格差の解消に向けた情報の活用を可能にする。

【方法】 首都圏近隣保健所にシステムセットアップだけでなく結核研究所側で現地での実際のデータ入力も含めた協力を進めた。また、前年までに構築した接触者健診システムの改善を行った。

【成果】 システム応用保健所については、協力対象依頼を継続中である。システムについては、前年に引き続きマニュアルの整備及びインポート用 CSV ファイルのサンプル例の作成、データエクスポート機能の改善を行った。また、出力される各種依頼書のマスタについて修正を行った。

【結核対策への貢献】 全国の保健所における接触者健診対象者の標準化及び実施上の格差解消のためのデータとなる。

### ②結核低まん延化を踏まえた国内の結核対策に資する研究-結核患者負担に関する研究（継続）

【研究担当者】 内村和広、河津里沙、大角晃弘、柴沼晃（東大院医学系研究科）

【目的】 国連の持続可能な開発目標（SDGs）や WHO の世界結核終息戦略のひとつである、結核患者の高額な家計における自己負担（“catastrophic cost”、「破局的費用」）を 0 にすることを達成するため、日

本における結核患者の治療に関する直接並びに間接的費用の調査を行う。特に、多剤耐性結核患者を主な対象として行う。

【方法】前年までに行ったパイロット調査を基にした改良調査票を基に、日本全国の多剤耐性結核患者に対し家計負担調査の本調査を行う。

【成果】新型コロナウイルス感染症の流行の影響で、十分な調査ができておらず、引き続いて保健所、医療機関への協力依頼と調査対象者のリクルートを進めている。

一方で、世界的な結核患者医療費負担調査の進展を調査した。平成 27 年～令和 3 年に 25 の国で結核患者の費用負担調査が完了し、このうち 23 の国で結果が報告されていた。破局的費用負担となった世帯は感受性結核では 45%、多剤耐性結核では 87%に及んでいた。高所得国、結核低まん延国においても間接的費用負担（失業等）の影響が大きいのではないかと推察された。

【結核対策への貢献】先進国での結核患者家計調査はまだ実施も少なく、WHO の世界結核終息戦略の上でも貴重なデータとなる。

### ③新型コロナウイルスと結核対策に関する研究（新規）

【研究担当者】内村和広、河津里沙、加藤誠也

【目的】令和 2 年に起こった新型コロナウイルス感染症の流行が、結核患者登録に及ぼす影響を調べる。

【方法】新型コロナウイルス感染症流行下での結核患者届出状況を分析し、発見方法別の届出数などを流行前と比較する。特に、定期健診や接触者健診発見の減少がみられているため、これらの結果を基に新型コロナウイルス感染症が結核患者発見などの結核対策に及ぼす要因と影響を明らかにする。

【成果】新型コロナウイルス感染症の患者増加期（第 1 波～第 3 波）に対応するかたちで、結核登録者の減少がみられた。新型コロナウイルス感染症の第 1 波と第 3 波においては、結核登録者の有症状医療機関発見の減少が顕著で、いわゆる受診控えが懸念された。外国出生患者については、日本への入国の激減により入国から間もない登録患者は顕著に減少したが、入国から 3 年以上の患者の患者数への影響はなかった。学校健診、職場健診等の結核定期健診の発見患者数も減少した。また、患者家族外への接触者健診発見も 40%以上の減少であった。

【結核対策への貢献】新型コロナウイルス感染症流行下においても結核対策の後退を防ぐべく対策の強化点を明らかにする。

### ④外国出生者対策の効果的実施に関する検討（継続）

【研究担当者】大角晃弘、河津里沙、内村和広、吉山崇、高柳喜代子（総合健診推進センター\*）、中西好子\*、加藤誠也

【目的】我が国における外国生まれ結核患者対策のあり方について、その概要をまとめる。

【方法】（ア）外国出生者に対する入国前結核健診事業において、結核発病の危険があると判断された人々に対する事後フォローの米国・カナダ・豪州での実施状況について、文献収集・整理を行う。（イ）我が国における外国出生者を対象とする結核健診と入国前結核健診事業との整合性について、文献及び国内関係者から情報収集し、整理して記載する。

【成果】 入国前結核健診事業で結核発病高危険群と判定された人々を対象とする入国後のフォローアップ体制に関して、既に入手している論文・資料から英国・米国等での情報収集し、8 カ国（英国・米国・豪州・カナダ・ニュージーランド・台湾・韓国・マレーシア）を対象とする情報収集フォームを作成し、情報収集を開始した。英国とは、オンライン面接により追加情報の収集を行った。

【結核対策への貢献】 我が国における入国前及び入国後結核健診事業のあり方に関する基本的情報を提供することにより、外国生まれ結核患者を対象とする結核健診事業が改善される。

#### ⑤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（継続）

【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呼びかけて、多剤耐性結核症例の登録を行う。平成 30 年度中に登録のプラットフォームを作り、療研参加施設に連絡を行った。令和元年度から登録継続中。

【成果】 令和 3 年 12 月までに 122 例の報告があった。性別では、男性 75 例、女性 46 例であった。年齢階層別では、10 歳代 6 例、20 歳代 39 例、30 歳代 19 例、40 歳代 11 例、50 歳代 11 例、60 歳代 17 例、70 歳代 5 例、80 歳以上 4 例であった。出生国別では、日本人 51 例で半数弱、中国 27 例、ミャンマー 8 例、フィリピン 10 例、ベトナム 9 例、パキスタン、ネパール 3 例であった。LVFX 耐性が 39 例、感性 67 例であった。ベダキリン、リネゾリド耐性は報告がなかった。

【結核対策への貢献】 多剤耐性結核対策への基礎情報となる。

#### ⑥結核治療中の皮疹症例の検討－結核療法研究協議会（継続）

【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呼びかけて、有皮疹例のプロスペクティブな記述調査を行う。平成 30 年度は、プロスペクティブな登録システムを形成し、令和元年度は登録を行った。

【成果】 令和 2 年までに 224 例症例を収集している。リファンピシンをリファンブチンに変更した例はすべて使用可能となり 5 例であった。論文作成中であるが遅れている。

【結核対策への貢献】 診療指針作成のために有用である。

#### ⑦結核まん延国出身者に対する AI を用いた放射線画像スクリーニングの評価（継続）

【研究担当者】 吉山崇、加藤誠也、星野豊、高柳喜代子（総合健診推進センター）、平尾晋

【目的】 本研究は、結核まん延国出身者の胸部 X 線画像スクリーニングにおいて AI 読影を試み、その有用性を検討するものである。

【方法】 東京都結核予防会の協力を得て、日本語学校健診における画像を用い、AI による存在診断を行った例と行わなかった例での最終的な結核正診率の比較を行う。その準備として、過去の健診画像に対して AI 存在診断を行い、AI 存在診断の結核見落としの有無を検討する。

【成果】3,113名の日本語学校検診受診者のうち2,482名がCAD読影に同意した。2,482名のうち49名が専門家医師による要精密検査症例、2名が専門家は精密検査不要と判断したが所見自体はあり、かつ、CAD読影で有意な所見（今回はCADのスコア50以上）と考えられた例の51例で精密検査を行った。残り2,431名は精密検査不要とされた。医師による要精密の49名のうち2名が菌陽性結核、1名が菌陰性結核、7名が非活動性結核、2名が所見はあるが他疾患、6名が経過観察中（菌陰性でおそらく活動性結核ではないとの評価であるが追跡必要）、31名は所見なしであった。医師は要精密と判断しなかった2名のCAD所見者のうち1名は菌陽性結核、1名は非活動性結核であった。

【結核対策への貢献】入国前結核健診の質が向上する。

#### ⑧結核病床についての医療提供体制の各自治体における体制整備状況の検討（継続）

【研究担当者】吉山崇、加藤誠也

【目的】結核症の減少とともに、結核必要病床数が減少しているが、同時に、結核病床そのものも減少し、結核病床が存在しなくなった県もみられている。これらの県においても、結核医療提供は問題なく行われているが、そのために、自治体の介入による空気感染隔離室を持つ病院のネットワークの形成が必要であった。空気感染隔離室をもつ病院の情報共有とネットワーク化なき対応は、今後の結核医療提供体制の崩壊を招く危険がある。

【方法】令和2年のアンケートの際の結核病床の在り方に対する見解について、各自治体の考えをアンケート調査する。

【成果】令和3年度は新型コロナウイルス感染症の影響で保健所業務が多忙を極めており、アンケートを発送したが、まだ、返答は得られていない。

【結核対策への貢献】結核病床の整備状況が改善する。

#### ⑨INH、RFPを含む潜在結核感染治療の実態調査－結核療法研究協議会（継続）

【研究担当者】吉山崇、鎌田啓佑

【目的】潜在結核感染症治療については、結核病学会予防委員会、治療委員会合同で、INH+RFPの3ヶ月治療、RFPの4ヶ月治療をこれまで以上に重視する勧告を行った。今後、結核医療の基準の改定後INH6-9ヶ月治療に代わって行われる症例が増えると想定される。それらの治療の結果を集計し報告する必要がある。

【方法】結核療法研究協議会参加施設に呼びかけて、潜在結核感染治療でINH6-9ヶ月症例、INH+RFP3ヶ月症例、RFP4ヶ月症例の登録を行い、その治療成績、有害事象、その後の結核発病の検討を行う。

【成果】結核医療の基準の改正に伴い、研究計画書、調査票を作成し、結核療法研究協議会参加施設に送付し、調査を開始した。まだ、情報は得られていない。

【結核対策への貢献】潜在結核感染治療の質の向上により結核発病者が減少する。

#### ⑩多剤耐性結核症の多施設共同研究（継続）

【研究担当者】吉山崇、鎌田啓佑

【目的】(ア) 多剤耐性結核の日本における標準治療を確立することが必要である。上記 4 施設における症例のまとめ及び 4 施設の情報共有により、新たな多剤耐性結核症の治療体制を構築する必要がある。(イ) 多剤耐性結核で使われずリネゾリドによる末梢神経障害の発症予測に GDF-15 の測定の有用性が示唆されており、血中濃度と GDF-15 の測定の有用性を検討する。

【方法】(ア) 4 施設の情報共有のためのプロトコールを作成し、各施設に情報を集めてもらう。(イ) パイロット研究を複十字病院で行う。

【成果】(ア) 情報共有のためのデータベースのプロトコールを作成して 4 病院に送付し、情報収集を予定している。(イ) GDF-15 測定系を立ち上げ、その検討の為のプロトコールを作成した。実際の測定は令和 4 年度に予定している。

【結核対策への貢献】 多剤耐性結核の治療が改善する。

#### ①肺 NTM 症の疫学分析体制の確立（新規）

【研究担当者】 濱口由子、宮本かりん、森本耕三（複十字病院）

【目的】 肺 NTM 症疫学調査の精度を高め、より多角的なデータ解析を行う。死亡統計・菌検査データ・レセプトデータの 3 つの異なる要素の推移・分布に注目して総合的な解析を行い、サーベイランスシステム構築の基礎を確立する。また、得られた情報から環境因子との関連を解析し予防対策に繋がる情報を得る。

【方法】 以下の方法により研究を実施する。(ア) バリデーション研究：レセプトデータ解析に用いる抽出条件を多施設研究により決定する。(イ) 菌データ解析：大手抗酸菌検査会社との連携体制を確立（3 社）。(ウ) 死亡統計解析：非結核性抗酸菌症と気管支拡張症の死亡数推移について両者の関係に注目して解析する。

【成果】 大手検査会社（3 社）から抗酸菌検査データの提供を受け、それぞれのデータセットの特徴を整理した。解析を行う上で、各社のデータの一元化とその迅速可についての課題が浮き彫りになった。

【結核対策への貢献】 肺 NTM 症については医学・疫学的知見が乏しく、未だその自然史は解明されていない謎の多い病原体である。その一端を解明することにより、結核菌との相互作用や交差免疫など、貴重な知見への道標として貢献できる。

#### ②潜在性結核感染状態からの発病に関わる菌側因子の同定と評価（継続）

【研究担当者】 村瀬良朗、大薄麻未、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】 結核の再発では、前回治療時に残存した結核菌が宿主体内で持続感染状態となり、再び増殖を開始することで発病する。持続感染状態から再増殖へ移行するための菌側因子を同定することができれば、再発や潜在性結核感染からの発病を予測するための診断法や治療法を開発できる可能性がある。本研究では、持続感染状態の結核菌が獲得する特徴的なゲノム変異の有無を明らかにする。

【方法】集団感染事例において、数年を経て発病した事例由来の結核菌株を解析対象とする。第三世代シーケンサー（PacBio シーケンサー）を活用した完全長ゲノムの同定とゲノム比較を実施し、持続感染状態となった結核菌が獲得した特徴的な変異の有無を検討する。

【成果】集団感染 8 事例由来の 17 株について、完全長ゲノムの同定・比較を実施した。潜在感染状態において発生した変異が、1 事例あたり 0-7 SNVs の発生頻度で同定されたが、事例間で共通する遺伝子変異はこれまでのところ認められていない。

【結核対策への貢献】結核の再発や LTBI からの発病を予測する診断法の開発に必要な情報を提供する。

#### ⑬都市部における結核菌ゲノム分子疫学調査の有用性評価に関する研究（新規）

【研究担当者】村瀬良朗、大薄麻未、森重雄太、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

【目的】都市部（首都圏）における結核菌ゲノム分子疫学調査を実施し、実用性を明確化する。

【方法】首都圏における研究協力自治体より結核菌株を送付していただき、結核菌ゲノム解析を結核研究所にて実施する。結核菌株間のゲノム相同性を評価し、同一感染源由来株と判定された事例について、分離地域、基本的な患者疫学情報等を分析する。

【成果】本邦では分離頻度が低い *pacific*-RD150 に属する特定の VNTR 型を持つ結核菌株について、神奈川県、川崎市、横浜市、東京都、埼玉県、さいたま市より結核菌株を収集し、ゲノム解析を実施した。自治体間を超えて結核菌株のゲノム比較を実施した結果、この *pacific*-RD150 株は、比較的短期間のうちに首都圏で感染拡大していたことが推定された。

【結核対策への貢献】将来の導入が期待される結核菌ゲノム分子疫学調査を首都圏において試行し、課題や利点を明らかにするとともに、広域的な分子疫学調査体制（サーベイランスシステム）を首都圏において構築する。

#### ⑭結核菌感染細胞における phagosome-lysosome fusion 発生頻度、phagosome vs. lysosome fusion ratio、phagosome 内生死菌数の SSSEM 法に基づく定量的解析（継続）

【研究担当者】山田博之、近松絹代、青野昭男、御手洗聡、山口正視（千葉大学真菌医学研究センター）

【目的】結核菌は代表的な細胞内寄生菌である。これまで、結核菌の細胞内寄生については多くの論文が発表されており、感染後の長期にわたり細胞内寄生を可能にしているのは、結核菌が宿主細胞による phagosome と lysosome との融合（P-L fusion）を阻止する機構によるものとされている。電子顕微鏡を用いて、様々な感染状況において phagosome と lysosome の膜の融合を詳細に観察し、実際の P-L fusion の発生頻度、1 phagosome 全体で fusion する lysosome の数と殺菌効率との関係を電顕的に三次元的に可視化、定量することを目的とする。

【方法】BSL-3 領域で結核菌強毒株を THP-1 細胞に感染させ、感染した細胞を経時的に glutaraldehyde (GA) 固定後、急速凍結・凍結置換してエポキシ樹脂サンプルを調製し、感染細胞全体の超薄連続切片を作製して、連続切片 SEM 法（Serial section SEM、SSSEM 法又は Array Tomography 法）にて走査型電子顕微鏡（SEM）で反射電子像を観察する。これにより細胞全体の三次元再構築を施行し、感染細胞

内の生死菌の定量、局在部位、P-L fusion の出現頻度、P-L 融合比、cytosol への抜け出し頻度を評価し、感染細胞の活性化状態、感染結核菌の株による違いを比較検討する。

【成果】 THP-1 細胞における良好な急速凍結標本作製方法の改良に努めた。

【結核対策への貢献】 結核菌が万遍なく phagosome-lysosome fusion を阻止して、感染細胞内で生存、増殖を達成しているのかどうかを感染菌株、宿主細胞の活性化状態をいくつか設定し、感染細胞全体で定量的に検討する。結核菌の感染細胞内での生存戦略に関わる機序を明らかにすることにより、発病機序に新しい知見を提供する。

#### ⑮ *Mycobacterium* 属と *Mycolicibacterium* 属に含まれる種の菌体基礎形態情報の比較検討（新規）

【研究担当者】 山田博之、近松絹代、青野昭男、御手洗聡

【目的】 前年度までに、平成 30 年に再編が提唱された Family *Mycobacteriaceae* に属する 5 属の 35 種 38 株を用いて、cryo-TEM 観察で菌体の基礎形態情報を取得し、種間、属間で比較検討した。5 属間の菌体直径、菌体長、菌体周囲長、真円度、aspect ratio を比較した結果、全 50 比較の中で有意差がみられなかったのは僅か 6 比較で、他の比較は全て有意差が認められた。したがって、再編が提唱された 5 属は genotype だけでなく、形態学的にも特異性があることが明らかになった。ただ、Family *Mycobacteriaceae* には 180 種以上の菌が含まれており、今回検討したのはその 2 割弱である。特に、*Mycobacterium* 属と *Mycolicibacterium* 属は構成メンバーが多く（それぞれ 80 種以上、90 種以上）、任意に抽出した種が属を代表するものかどうかは不明である。また、これら 2 属はそれぞれ僅かに 3CSPs/3CSIs、10CSPs/4CSIs の共通項を持つ多くの種が含まれるため、属内で多様な形態的特徴を有する種が存在する可能性があり、genotype 及び形態学的に更なる再編が検討される可能性もある。これらの理由から *Mycobacterium* 属と *Mycolicibacterium* 属に含まれる全ての種の基礎形態情報を取得し、それぞれの属のより正確な統計値を得て、属の特徴、属内の多様性、類似性を検討する。

【方法】 結核研究所菌バンクの保存された *Mycobacterium* 属及び *Mycolicibacterium* 属に属する菌（主に標準株）を液体培地で培養し、2.5%グルタルアルデヒドを加えて固定する。リン酸緩衝液(0.1M, pH7.4)で洗浄後、菌液量を 1/20 に濃縮し、pore size 5.0  $\mu\text{m}$  の Acrodisk filter でろ過して菌塊を分散させる。ろ液約 1 $\mu\text{l}$  を急速凍結し、Gatan Cryo Transfer Holder に装着して JEM-2100Plus 透過電子顕微鏡で観察、写真撮影する。取得した電子顕微鏡画像を Fiji/ImageJ を用いて解析し、菌体ごとの菌体直径、菌体長、菌体周囲長、真円度、aspect ratio を取得し、種ごと、属ごとの平均値、標準偏差、最小値、最大値を計算して比較する。

【成果】 令和 3 年度は *Mycolicibacterium* 属の *M. agri*、*M. aichiense*、*M. bacteremicum*、*M. chitae*、*M. alvei* の Cryo-TEM 観察を行った。また、*Mycobacteriaceae* 科 *Mycobacteroides* 属で未観察であった *M. franklinii*、*M. saopauloense* の Cryo-TEM 観察を行った。

学会発表：公益社団法人日本顕微鏡学会第 77 回学術講演会（オンラインポスター発表）

【結核対策への貢献】 病原性が高い種が多く含まれている genus *Mycobacterium* と病原性菌が少ない *Mycolicibacterium* 属間で形態学的特徴にどのような違いがあるか検討し、対策に役立てたい。

⑩VBNC 結核菌の迅速検出系および生理状態の定量的解析法の開発（継続）

【研究担当者】 森重雄太、村瀬良朗、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

【目的】 生体内で休眠した結核菌が再増殖する機構を解明するため、結核菌を VBNC 状態へ誘導し、その生化学的・分子生物学的特徴を明らかにする。令和 3 年度は、特に、再活性化機構の解析を試みる。

【方法】 電子伝達系阻害薬を用いて VBNC 状態を誘導し (Yeware et al. 2019)、アルブミン存在下で 20 日間培養し VBNC 結核菌を再活性化させた。その際に、再活性化を促進又は阻害すると考えられる物質を添加し、その影響を調べた。

【成果】 VBNC 結核菌において、アルブミンは結核菌の分裂・増殖に寄与するタンパク質群の活性調節を行うリン酸化酵素と相互作用して、再活性化を促進していることを示唆する知見を得た。また、他の一般細菌とは異なり、VBNC 結核菌はピルビン酸や N-アセチル-L-システインのような抗酸化作用を有する物質では再活性化しないことを示した。これらの成果を bioRxiv に公開した (Morishige et al. bioRxiv 2021.11.22.468319)。

【結核対策への貢献】 VBNC 結核菌を標的とする診断法開発や創薬の基盤となる重要な知見を得た。

⑪迅速耐性結核菌ゲノム診断と潜在性結核感染症簡易診断法開発（新規）

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

【目的】 信頼性の高い耐性予測遺伝子情報を収集し、ゲノム耐性遺伝子診断を個別対応可能な形で迅速化する。また、現在、主に結核接触者健診で実施されている Interferon Gamma Releasing Assay (IGRA) の簡易化と迅速化をはかる。

【方法】 結核菌について表現型薬剤感受性試験とゲノム解析を実施する。また、喀痰から直接次世代シーケンサーでアンプリコンディープシーケンスを行い、ゲノム耐性診断の実践性を評価する。並行して MGIT で pre-incubation した検体からも同様のプロセスでゲノム耐性診断を実施し、精度を評価する。さらに、モンゴル国国立感染症研究センターと IGRA skin test の実施に関するプロトコールを作成し、IRB の承認を得る。

【成果】 喀痰から迅速に薬剤耐性結核菌を同定するため、マルチプレックス PCR ベースでのアンプリコンディープシーケンス法を塗抹陽性喀痰検体で試行し、20 検体中 16 検体で成功した。また、推定された耐性は表現型と一致していた。培養検体 131 株からのデータでは主要薬剤に 90%以上の精度を示した。皮内反応式 IGRA については、プロトコールを作成してモンゴルでの実施準備を行った。

【結核対策への貢献】 結核菌ゲノム耐性予測の個別化を図ることにより、薬剤感受性試験が迅速化され、テーラーメイド医療に対応可能となる。現状複雑な危機や検査室を必要とする IGRA 検査をマスギャザリングや災害時の避難所などで実施可能となる。

⑫多剤耐性結核菌の効率的診断法の開発（継続）

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

之、高木明子

【目的】XDR 迅速特定・評価用 MIC キットの開発や診断アルゴリズム開発、遺伝子変異解析を利用したゲノム感受性試験法評価を前向きに実施する。

【方法】多剤耐性結核が疑われる結核患者に対して Xpert MTB/RIF を使用して *rpoB* 遺伝子変異を検出することにより、多剤耐性結核菌である事前確率を高める。それらの患者に対して液体培地による培養検査を実施し、陽性検体が得られた時点でイソニアジド、リファンピシンを含む最小発育阻止濃度 (MIC) 測定とベダキリン、デラマニド、フルオロキノロン及び注射剤を含む二次抗結核薬 MIC 測定を実施する。初年度はこれらの MIC プレートの開発と評価を行う。平行して、喀痰からのマルチプレックス PCR-次世代シーケンスによる遺伝子変異耐性診断を開始する。

【成果】多剤耐性結核 (MDR) を前提とした超多剤耐性結核菌 (XDR) 判定及び感受性情報提供用の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定プレートは、プロトタイプの問題点を修正してテストタイプを作成し、基準株での精度を確認した。また約 190 株の MDR 株で評価を実施中である。耐性結核菌の遺伝子診断についてはマルチプレックス PCR によるアンプリコンディープシーケンス (Deeplex Myc-TB, Genoscreen) を用いて 122 株の結核菌で評価を行い、77.8%~99.1%の感度を得た。

【結核対策への貢献】結核菌の二次薬以下の薬剤について迅速に感受性試験を行うことで、多剤・超多剤耐性結核診断を迅速化し、新薬の利用を促進する。

#### ⑨ *Mycobacterium abscessus* のゲノム解析と遅発育性抗酸菌用検査法開発 (継続)

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

【目的】*Mycobacterium abscessus* complex (MABC) の各亜種のゲノムの特徴を臨床情報とともに解析する。感染制御に資する情報を提供する。また、遅発育性抗酸菌用の薬剤感受性検査キットを開発する。日本国内には適切な検査キットがないため、開発は必須である。

【方法】MABC の地域的あるいは時間的流行状況を明らかにし、*M. abscessus* と *M. massiliense* の病原性の違いについても解析する。また、日本国内で高頻度に分離される遅発育性抗酸菌の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定するための米国 CLSI 準拠キットを開発する。日本国内、台湾あるいはその他の国から病原性が明確な MABC 株を収集し、ゲノム解析を実施する。

【成果】*Mycobacterium abscessus* species について、日本国内 (東京・沖縄) 及び台湾で患者から分離された 220 株を解析し、世界流行株・アジア特異株を同定した。当該研究結果を論文発表した (Microbiol Spectr.2022)。遅発育性抗酸菌用 MIC パネル・プロトタイプ/テストタイプを作成し、*Mycobacterium avium* 及び *M. intracellulare* complex 各 100 株の MIC を測定し、12 薬剤を 1 枚の 96 ウエルプレートに配置した遅発育性抗酸菌用テストタイプ MIC プレートを作成した。

【結核対策への貢献】MABC 亜種の流行状況が明らかとなり、更に同亜種間のゲノム構造の差異が明確となる。ゲノム情報に基づいた感染制御対策が考案される。遅発育性抗酸菌の MIC 測定キットが利用可能となることにより、治療効果に関する情報が集積可能となる。

## ②活動性肺結核患者の感染性評価（継続）

【研究担当者】御手洗聡、青野昭男、村瀬良朗、近松絹代、森重雄太、大薄麻未、山田博之、五十嵐ゆり子、高木明子、奥村昌夫（複十字病院）

【目的】活動性肺結核患者から咳嗽に伴って環境中に飛散する飛沫あるいは飛沫核の到達範囲及び生菌の排菌期間を患者環境中で測定し、病院環境の危険度と感染力維持期間をバイオエアロゾルから直接評価する。疫学的にも、治療 2 週間以降は感染性がないとされており、これを実験的に証明する。

【方法】活動性肺結核患者 20 名程度について、結核治療前に患者周辺環境からカスケードインパクターを用いてバイオエアロゾルを収集し、寒天培地に粒子径別に噴霧接種することで環境中の結核生菌を回収する。過去の研究から飛沫あるいは飛沫核の粒径は判明しており、それぞれどの程度の割合で患者から生菌として排菌されているか評価する。次いで、治療開始後 1 週間ごとに退院までの期間患者周辺のバイオエアロゾルを収集し、生菌の減少あるいは消失について評価する。咳嗽中の飛沫・飛沫核が、治療開始後いつまで感染性の生菌を維持するのかを明らかにする。

【成果】カスケードインパクターを用いた呼気収集装置を作製し、活動性結核患者からフェイスマスクフレキシブルホースを介して通常呼気の収集を開始した。吸引量 28.3L/min で 10 分間呼気を収集したが、塗抹陽性・培養陽性患者でも結核菌を回収できず、非結核性抗酸菌が混入した。分時換気量に対して吸気量が多すぎた可能性があり、フェイスマスクへの一方向弁の装着、吸引量の 10L/min 程度への低減を検討する。

【結核対策への貢献】人為的な検査処理を行わないバイオエアロゾル中の結核菌の活性状態と治療効果について、従来法に従った検査結果との相違があるかどうかを明確となる。抗酸菌検査における培養は検体を濃縮して増菌した結果なので、喀出されている菌数・濃度を反映していない。既報にあるとおり、バイオエアロゾルとしての感染性が数週間で無視できるほど低下するのか確定する。

## ②外国出生結核患者の生活と結核治療の両立を行うための効果的な支援のありかたの考察および包括的な治療支援計画書モデルの作成（継続）

【研究担当者】座間智子、永田容子

【目的】外国出生結核患者の DOTS 支援については、言語、民族性、文化風習の違いから生じる困難さのみならず、若年層の患者も多いことから生活の範囲が流動的であり、治療の脱落事例も多くみられる。これを改善するには、患者と医療従事者の認識の共有、治療に向けての見通しを持った支援が必要である。日本に在住する外国出生労働者の結核療養支援に対して「治療と生活を両立できるような包括的な支援」に必要な要素を探ることは急務である。この研究では、外国人相談室の患者支援の対応を視覚化し、長期にわたる治療に必要な支援の要素を探り、関係医療機関と共有できる治療計画書を開発することに焦点を当てる。

【方法】通訳へのインタビューを行う。(ア)通訳者が、患者と接する中で経験した、患者の認識、受け止め方や困難さ、(イ)日本人医療者と外国人患者の関係においてどのようなギャップが生じているのかなどについて。

【成果】外国人結核患者への多言語対応の通訳者 11 名を対象に、半構造化個別インタビュー及びグルー

プディスカッションを実施し、その結果を学会発表した。通訳者から捉える結核患者の結核療養上の困難点は、(ア) 感染性疾患に罹患することより生じる疎外、(イ) 結核治療の継続による来日目的の達成困難、(ウ) 情報アクセスの困難さと、罹患による支援ネットワークの脆弱性の顕在化、(エ) 日本の医療療養支援への適応困難から生じる猜疑心のカテゴリが抽出された。

**【結核対策への貢献】** この結果を踏まえ、異文化理解・支援対応に必要な要因を関係機関で共有できる治療計画書の作成を行う。当該外国出生患者に対して適切な支援、質の高い保健サービスの提供が見込まれ、地域 DOTS の成功率向上や結核の罹患率の減少に寄与する。

## ②結核集団発生の対策に関する研究（継続）

**【研究担当者】** 太田正樹、平尾晋、星野豊、内村和広

**【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。一方、過去 10 年間に結核集団発生は精神科病院、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。本研究では、結核集団発生事例を収集分析し、得られた知見を学術誌等へ発表するなど保健所等へ還元するとともに、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」を更新（令和 4 年度のみ）するものである。

**【方法】** (ア) 本邦で過去 20 数年間に発生した結核集団発生の報告を解析し、一集団発生当たりの結核及び LTBI 患者数を検討した。(イ) 令和元年に中野区在住の在日中国人が多剤耐性結核となり、大規模な集団発生対応が実施された。その友人及びアルバイト先での疫学調査について概要を取りまとめ、得られた教訓について検討した。(ウ) 集団発生の初発患者となりやすい、本邦における結核高まん延国出身者の結核罹患率を推定（平成 27 年～令和元年）するとともに、平成 22 年～平成 26 年の同様の推定データと比較検討した。

**【成果】** (ア) 過去 20 数年間の結核集団発生の検討により、精神科病院及び高齢者施設において結核集団発生が起きた際、結核患者数（いずれも一施設当たり平均 8.5 人）が多いことが明らかになった。(イ) 多剤耐性結核患者の接触者は、現行の結核医療の基準では潜在性結核感染症（LTBI）治療を行うことができず、頻回に胸部 X 線検査、喀痰又は胃液抗酸菌検査を実施するとともに、必要に応じて胸部 CT 検査を実施することが発病の早期発見に有用であることが明らかとなった。(ウ) ミャンマー、フィリピン、カンボジア、インドネシア、ネパール及びモンゴルの 6 カ国の出身者の本邦における結核罹患率は人口 10 万人当たり 200 を超えている。今後、集団発生対策を含め、本邦における外国人の結核対策において重要であることが明らかとなった。

**【結核対策への貢献】** 施設等における結核集団発生対策（ア）や外国人の結核集団発生対策（イ、ウ）における重点を指し示す重要な知見が得られた。（ア～ウ）はいずれも令和 3 年度に論文発表や学会発表を行っており、研究成果は還元されている。

## ②ICT による服薬支援強化モデルの有用性の検討（継続）

**【研究担当者】** 浦川美奈子、座間智子、永田容子

**【目的】** Web 版多言語服薬支援ツール「飲みきるミカタ」の有効性評価

【方法】これまでの調査結果から、本ツールを多言語化し、本ツール内の交流欄に自動翻訳機能を実装して公開した。令和3年度は、情報通信技術（ICT）活用の状況とWeb版飲みきるミカタの役割の検証として、全国157カ所の都道府県・保健所設置市等にアンケート調査を依頼し、了解がとれた機関への電話インタビューを行った。アンケート項目は、(ア)DOTSにおけるICTの使用状況、(イ)飲みきるミカタの活用状況、(ウ)飲みきるミカタへの意見（利便性・有用性）、(エ)結核療養支援に対するICT活用への意見である。

【成果】令和3年12月16日から令和4年1月7日に全国157カ所の都道府県・保健所設置市等に調査の依頼と管轄保健所等への配布依頼を行った。本庁と保健所・支所613カ所のうち、304カ所（49.6%）より回答を得た。(ア)DOTSにおけるICTの使用状況は、約半数の保健所にてメールが使用可能であるが、本ツールも含め、まだ使用状況の割合は低い。また、同じ自治体であっても、保健所によりICT活用のための端末の整備を含む活用状況は異なる結果がみられた。(イ)飲みきるミカタの活用状況は、これまで約55名、現時点の活用者は16名で、その言語の内訳は、日本語9名、英語2名、中国語2名、インドネシア語1名、ネパール語1名、ミャンマー語1名であった。(ウ)飲みきるミカタへの意見をまとめると、患者から「よかった」点は、「携帯はいつも手元にあるので服薬確認がしやすく、服薬状況を視覚化できるので、モチベーションアップにつながった。」と意見があった。また、「使いづらい点」として、「薬品名と商品名が違うので、登録の名前がわかりづらい。外国語画面からだと服薬登録のボタンが押せないことがあった。」と意見があった。また、「要望」として、アプリ化、受診予定などのスケジュール機能の追加などがあった。(エ)結核療養支援に対するICT活用への意見として、「活用困難な状況」つまり、セキュリティ上使用不可、末端・回線・予算の不足などがあげられた。「メリット」は、連絡がつかない患者や電話番号がない患者と連絡が取れることで支援に生かせる、HER-SYSの知見が役立つとの意見が寄せられた。ICTの活用については、これからの整備も必要であり、各都道府県等行政のシステムや各保健所の整備状況によって大きく異なる状況がある。患者及び支援者の情報を守りつつ、簡便な支援策を提供する方策を考える必要がある。電話インタビューについて、112カ所の本庁・保健所より対応可能と回答があったため、更に詳細な情報を収集し検討する。

【研究成果の発表・結核対策への貢献】本ツール公開までの研究成果を日本結核・非結核性抗酸菌症学会に投稿し、活動報告に採択された。今回の調査結果は都道府県等に報告し、第97回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会にて発表する。また、当所の研修や結核予防技術者地区別講習会等で情報提供を行い、新たに作成した資料は当所のホームページにも公開することで、地域におけるICTを活用した結核患者の療養支援の検討や活用に資する情報とする。

#### ④認知症高齢者と結核治療・療養支援（新規）

【研究担当者】永田容子、鳥本靖子（浜松医科大学）、座間智子

【目的】令和2年に起こった新型コロナウイルス感染症の流行により、コロナ禍前と後で、結核診断、感染性肺結核患者の発見に与えた影響を明らかにする。特に認知症高齢者に注目して、どのような違いがあるかを明らかにすることを目的とした。具体的な目的としては、活動性（感染性）結核患者の発見・診断の遅れの要因を検証する。特に、高齢者結核患者・認知症患者の発見・診断の遅れ・受診行動の要因を検

証する。コロナ禍前と後での結核患者発見・診断の遅れの現状を調査する。

【方法】研究デザイン：後方視的コホート研究。研究責任者及び協力者が協力保健所 10 か所に訪問し、令和元年 1 月～令和 2 年 12 月の新登録患者のうち喀痰塗抹陽性肺結核患者へ事例調査票を用いて、患者登録票に記載されている情報から転記した。令和元年と令和 2 年の勧告入院結核患者の認知症の有無等を比較した。

【成果】対象者は新登録初回治療である。勧告入院結核患者は令和元年と令和 2 年にそれぞれ 252 人と 239 人であり、うち 75 歳以上の者はそれぞれ 118 人 (46.8%)、令和 2 年が 121 人 (50.6%) であった。そのうち、診断前に高齢者施設に入所した者はそれぞれ 20 人 (16.9%)、18 人 (9.9%)、要介護度 3～5 の者はそれぞれ 7 人 (5.9%)、21 人 (17.4%)、ADL が B、C 判定の寝たきり者はそれぞれ 16 人 (13.6%)、24 人 (19.8%)、認知症あり（疑い含む）はそれぞれ 39 人 (33.1%)、31 人 (25.6%) であった。要介護度 3～5 の者のみが有意差を認めた ( $p=0.006$ )。

【結核対策への貢献】新型コロナウイルス感染症の流行による影響を明らかにし、認知症高齢者における今後の結核の早期発見、感染防止対策に活かす有用な基礎資料となる。

#### ⑤モンゴル国における結核と鼻疽の制圧（継続）

【研究担当者】御手洗聡、村瀬良朗、大薄麻未、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、森重雄太、高木明子、木村享史（北海道大学大学院獣医学研究院）、鈴木定彦（北海道大学人獣共通感染症研究センター）

【目的】ヒト喀痰より分離した結核菌群を *M. bovis* LAMP でスクリーニングし、ヒト結核におけるウシ型結核菌の流行状況を把握する。菌が分離された場合は、本研究課題で動物組織より分離された結核菌と遺伝型を比較する。また、薬剤耐性菌に対して、より効果的な治療を行うため、MDR-TB が疑われる分離菌を次世代シーケンサーで解析し、薬剤耐性に関連した遺伝子変異を明らかにする。

【方法】MDR-TB 疑いの菌株の遺伝型を次世代シーケンサー MinION によって解析し、薬剤耐性に関連した遺伝子変異を明らかにする。本解析は令和 6 年度初頭まで継続する。

【成果】令和 3 年度は *M. bovis* のスクリーニングと薬剤耐性解析のため、ヒト喀痰サンプルからの結核菌（群）の分離と薬剤感受性検査法の確立のための研究活動を実施した。結果として、培地作成プロトコールの作成（L-J glycerol and pyruvate manual：英語版及びモンゴル語版）を完成した。培地作成トレーニングをオンラインで実施し、完了した。現在、液体培養及び L-J glycerol/pyruvate 培地による臨床検体でのスクリーニングを開始している。平成 16 年に結核患者から分離した 197 株の結核菌群株をラインプローブアッセイで解析したが、*M. bovis* は同定されなかった。平成 26 年に収集した有病率調査の結核菌株 122 株のゲノム解析でも *M. bovis* は同定されなかった。Nanopore シーケンサー（MinION）による薬剤感受性試験（遺伝子変異検出）についても標準手順書を作成した（Standard operational procedure: MinION sequencing）。

【結核対策への貢献】結核におけるヒトと家畜の相互関係を明らかにすることで、結核の感染制御に資する情報が得られる。多剤耐性結核の薬剤感受性試験を迅速化することで、治療効果の改善が期待される。

②超多剤耐性結核菌同定プロジェクト：超多剤耐性結核菌あるいはその前段階にある耐性結核菌を特定する遺伝子マーカーの探索（継続）

【研究担当者】御手洗聡, Midori Kato-Maeda (University of California San Francisco)、Raul Destura (University of the Philippines)

【目的】フルオロキノロンと二次注射薬について、欠失・挿入を含む未知の遺伝子変異を検索する。また、DNAのメチル化の耐性への影響を評価する。これらの薬剤耐性に関する候補変異を特定し、既知変異と併せて Pre-XDR/XDR-TB を高精度に特定可能な遺伝子解析アルゴリズムを構築することを目的とする。

【方法】Pre-XDR/XDR-TB を高精度に特定し、フィリピン大学ゲノムセンターでイルミナ社のプラットフォームによるショートリードシーケンスと PacBio によるメチル化解析を含むロングリードシーケンスを実施する。

【成果】研究対象候補 145+89 株の選定と RITM から結核研究所への輸送を終了し、継代培養を行って利用可能株の確定を実施している。また、フルオロキノロン（特に、モキシフロキサシン）、ベダキリン、リネゾリドの MIC 測定を行うための MIC プレートを作成し、測定を実施した。また、標準法として MGIT Epi-Center system を使用したモキシフロキサシン、ベダキリン、リネゾリドの感受性試験も実施した。令和 3 年度内に pacBio による完全長ゲノム解析を結核菌 78 株について実施した。フルオロキノロン耐性株の約半数に既知変異を認めない。また、同時にメチル化解析を行い、Lineage 1 としては非特異的なメチル化の存在を明らかにした。

【結核対策への貢献】新しい耐性遺伝子変異情報が得られることで、新規診断試薬開発あるいは既存の診断法の改善に繋がると考えられ、Pre-XDR/XDR-TB をより高精度に遺伝子診断することが可能となる。

## 5. 厚生科学研究事業

①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、大薄麻未、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って、大半の自治体で結核菌遺伝子型別法としての VNTR 検査が実施されるようになってきた。本研究では、希望する自治体に対して VNTR 検査の外部精度評価を実施し、VNTR 検査精度の全国的調査を行う。

【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】令和 3 年度は、61 施設が外部精度評価を希望し、60 施設から分析結果を回収した。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 (90%、54/60) であった。この成績は、初年度（平成 26 度、67%）や特定ローサイの成績が低かった平成 29 年度（70%）と比べると有意に高く ( $p=0.003$ ,  $p=0.01$ )、平成 27 年度（92%）、平成 28 年度（87%）、平成 30 年度（93%）、令和元年度（90%）、令和 2 年度（88%）とは有意差は認められなかった ( $p=0.95$ ,  $p=0.77$ ,  $p=0.74$ ,  $p=1.00$ ,  $p=0.77$ )。

【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、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。

【具体的な成果目標】 外部精度評価を通じて地方衛生研究所の VNTR 解析能力が維持・向上される。

## 6. 日本学術振興会 JSPS

### ①多国間結核医療連携制度構築に関する研究（継続）

【研究担当者】 大角晃弘、河津里沙、李祥任、三橋かほり、宮本かりん、内村和広、山口梓

【目的】 日本で結核と診断された外国生まれ結核患者が、治療中に帰国する場合の日本とアジアのいくつかの国の間における結核患者紹介制度を構築する。

【方法】 フィリピン・中国・ベトナム・韓国・ミャンマー・インドネシア等の各国家結核対策関係者と同意書・患者紹介状を作成し、紹介患者電子台帳を用いて、治療中の結核患者が日本から帰国後も結核治療を継続するためのメカニズム（BTBC）を構築する。主な指標としては、帰国後の初回受診率（＝帰国後初回受診率）と帰国後治療成績（＝治療成功率）である。

【成果】 令和 3 年 10 月末までの BTBC による患者紹介状況をまとめた。令和 2 年 1 月以降 61 人の患者紹介の依頼を受け付け、そのうち帰国前に治療を終了していた 4 人と潜在性結核感染症者 3 人を除く結核患者 54 人を分析対象とした。帰国後の医療機関受診を確認できたのは 46 人（帰国後初回受診率 85.2%、95%信頼区間（CI）[72.9–93.4]）、10 月末時点で結核治療が終了していると推定された 40 人の治療成績は、治療成功が 29 人（治療成功率 72.5%、95%CI[56.1–85.4]）、治療中断が 5 人（12.5%、95%CI[5.5–26.1]）で、そのうち 2 人が RFP 単剤耐性又は多剤耐性肺結核患者、残り 3 人は小児肺結核患者であった。

【結核対策への貢献】 日本とアジアの国々における多国間結核患者連携制度を構築することにより、国を超えた結核患者移動に対応した患者ケアの提供が可能となる。

### ②入国前結核健診の課題：外国出生者における潜在性結核感染症の服薬支援に関する研究（継続）

【研究担当者】 河津里沙、大角晃弘、高柳喜代子（総合健診推進センター）

【目的】 外国出生者の LTBI 治療に対する認識や服薬支援におけるニーズを明らかにし、日本が入国時 LTBI スクリーニングの導入を検討する際の有用なエビデンスの構築を目指す。

【方法】 複数段階によって実施する。（ア）外国出生 LTBI 患者において治療中断に影響を与えるリスク要因に関する調査を実施する。（イ）外国出生 LTBI 患者に対する情報提供の現状を調査し、保健所の立場からの課題を整理する。（ウ）0 歳～14 歳の外国出生小児 LTBI 患者に焦点をあて、疫学的特徴を整理し、保健所の課題を検討する。（エ）外国出生 LTBI 患者において治療開始・継続・完了に至る各過程における保健所・患者視点のニーズ調査を実施する。（オ）外国出生者に対する LTBI スクリーニングを実施している先進国（英国、米国、豪州等）における患者教育や服薬支援の事例の検証を行う。令和 3 年度は（イ）～（エ）について実施した。

【成果】（イ）（i）LTBI に関する多言語による資料は 2 件のみであった。日本の外国出生者向けの LTBI に関する資料は医療者側の視点から「説明」する構図であったが、海外のものは患者が主体となったものが多かった。（ii）283 保健所から、315 件の事例に関する回答を得た。患者が治療に応じなかった事例が 25 件あった。その理由に「副作用や治療費の懸念」、「近日中に帰国予定」などが挙げられた。治療中

断が 52 件あり、その理由の多くは「副作用」であった。治療途中で海外転出が 47 件あり、3 件で帰国後の治療継続のための調整がされていた。(ウ) (i) 対象期間中の外国出生小児 LTBI 患者は 291 人で、過去 5 年間では年間 30 人前後であった。6 歳～14 歳が 67.4%を占め、出生国で最も多かったのはフィリピン (46.0%) であった。入国年が判明している 142 人中、52.9%が入国年あるいは翌年に LTBI 登録されていた。治療成功率は 88.6%で日本出生と比較して低かった (91.7%)。 (ii) 23 件について回答があった。発見の経緯は家族接触者健診が 9 人、学校健診が 7 人であった。両親ともに外国出生者であった 12 人中 6 人について日本語で面接が行われており、医療通訳の利用はなかった。(エ) 令和 4 年 6 月までアンケート及びインタビューを実施予定である。

**【結核対策への貢献】** 本研究を行うことで、国内の LTBI スクリーニング導入の検討に向けて有用なエビデンスを構築することができるほか、今後大きな課題となってくるであろう外国人医療の在り方に対しても知見を提供することが期待される。

### ③BCG 接種制度見直しにおける小児結核リスクの推定とベネフィット・リスク評価 (継続)

**【研究担当者】** 濱口由子、山口崇幸 (滋賀大学)

**【目的】** 数理モデルを用いて小児結核と BCG 重大副反応の科学的な定量化を行い、BCG 接種による便益 (予防効果) と不利益 (BCG 重大副反応) を評価し、BCG 接種制度の見直しのための基礎資料を提供する。

**【方法】** 本邦の結核の年間感染危険率 (ARI) の動態と小児結核 (5 歳未満) の感染・発症メカニズムをとらえた数理モデルを構築し、本邦の BCG 接種制度のベネフィット・リスク評価を行う。

**【成果】** BCG 接種・未接種別に分け、5 歳未満の小児結核の感染・発病メカニズムのモデルを構築した。既存の疫学データ (結核サーベイランスの公開データ) を用いて小児結核の将来予測への実装が可能であることが示された。また、漸化式を用いて、年齢別 5 年発病割合 (累積) 及び初感染後発病リスクの 2 つの観察データから結核の初感染年齢及び感染時刻別の小児結核発病リスクを導出した。小児結核の罹患数は少ないためポワソン分布を仮定したが、パラメーターの収束が難しく (推定が困難)、0 歳から 4 歳まで一定としていた BCG の予防効果をそれぞれ独立とし、モデルの見直しを行なった結果、最尤推定法による推定は成功した。なお、都道府県別の ARI を推定した。

**【結核対策への貢献】** 現行の BCG 制度の効果を科学的に検証するためには大規模介入研究が必要であるが、莫大なコストと倫理的・公平性の観点から実行可能性は極めて低い。したがって、感染症数理モデルを用いた政策評価は、BCG 接種制度のあり方を議論する上で有用である。本研究ではモデルの実装に成功し、今後の制度のあり方について科学的根拠のひとつとなりうることを提示した。また、結核の初感染年齢及び感染時刻別の小児結核発病リスクに加え、ARI の地域差、そして BCG の年齢別感染・発病予防効果が新たに明らかになった。

### ④ナノポア DNA シーケンサーを応用したハイスループット結核菌遺伝子型別法の開発 (新規)

**【研究担当者】** 村瀬良朗、大薄麻未、森重雄太、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

【目的】従来の結核菌遺伝子型別法（VNTR 法）では、施設間で使用する解析装置に違いがあり、データの精度保証が難しい、多検体処理が困難なため低コスト化が難しい、菌株識別能が不十分である等の課題がある。これらの課題を克服するため、一度に複数菌株の VNTR 分析を簡便かつ安価に実施するための手法を確立する。

【方法】結核菌株からゲノム DNA を抽出し、MinION（ONT 社）を用いた全ゲノム解析を実施する。得られたゲノム配列情報に対して *in silico* PCR を実施し、繰り返し配列数を同定する。本邦あるいは世界的に使用されている VNTR 領域の組み合わせを評価対象とする。

【成果】令和 3 年度は、結核菌臨床分離株 27 株よりゲノム DNA を抽出・精製し、従来法による VNTR 分析及び PacBio シーケンサーを用いたロングリード・シーケンス解析を実施した。MinION シーケンスについては、令和 4 年度に発売される分析精度が改善された次世代型の試薬を用いて実施する予定としている。

【結核対策への貢献】地方衛生研究所等において実施可能な正確・迅速・簡便・安価な VNTR 法を開発することにより本邦の分子疫学調査実施体制が強化される。

⑤マイクロ流路デバイスを用いた非結核性抗酸菌 *Mycobacterium intracellulare* バイオフィーム形成機構の解明（継続）

【研究担当者】森重雄太、港雄介（藤田医科大学）、Anthony D. Baughn（ミネソタ大学）、立石善隆（新潟大学）

【目的】非結核性抗酸菌症の起炎菌 *Mycobacterium intracellulare* の環境抵抗性並びに病原性発現機構の一つであるバイオフィーム形成機構を解明する。

【方法】令和 3 年度は *M. intracellulare*（Mi）、*M. avium* subsp. *hominissuis*（Mah）、*M. tuberculosis*（Mtb）のバイオフィームイメージング手法を構築し、その組成を解析した。

【成果】Sauton 培地中通常大気条件下で 37°C で 4 週間以上培養すると、Mav 以外は気液界面にペリクル状のバイオフィームを形成した。ペリクルには Mi、Mtb とともに  $\alpha$ -D-Glucopyranosyl 及び  $\alpha$ -D-Mannopyranosyl 基に富む多糖が含まれており、特に Mtb では顕著であった。一方、Mah は多糖に富むバイオフィームを液中に形成したが、その組成は Mi、Mtb とは異なる可能性が示唆された。

【結核対策への貢献】バイオフィーム形成機構を詳細に理解することで、*M. intracellulare* 感染予防策立案の基盤となる知見を蓄積する。

⑥分裂の ON/OFF の可視化で明らかにする VBNC 結核菌の再活性化機構（新規）

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

【目的】VBNC（Viable But Non-Culturable）を含む結核菌の休眠再活性化機構を解明するために、分裂の ON/OFF を可視化した結核菌を作出し、アルブミン刺激による VBNC 結核菌の再活性化に寄与する因子を同定する。

【方法】抗酸菌の細胞末端に局在し伸長複合体を構成するタンパク質 Wag31 及びその C 末端に光変換タ

ンパク質 Dendra2 をクローニングし、大腸菌-抗酸菌シャトルベクター pMV306hsp に組み込んだ。また、アルブミン刺激で誘導される再活性化の阻害剤を探索した。

【成果】抗酸菌へ Wag31-Dendra2 を導入するためのコンストラクトを作製した。また、アルブミン刺激による再活性化は Protein kinase 阻害薬 H89 及び Staurosporine によって強力に阻害されたことから、結核菌の分裂を制御する PknA / PknB との相互作用が示唆された。

【結核対策への貢献】潜在性結核感染症と関連する VBNC 結核菌の再活性化機構を解明し、活動性結核への進展を高精度に予測するツールの基盤となる知見を蓄積する。

#### ⑦次世代型結核菌超迅速薬剤感受性試験法の開発（継続）

【研究担当者】高木明子、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、下村佳子、細谷真紀子、森重雄太、大薄麻未、村瀬良朗、山田博之、御手洗聡、水野和重（複十字病院\*）、奥村昌夫\*、野内英樹\*、吉山崇

【目的】耐性結核対策には、活動性結核患者の検体から培養を経ずに直接、迅速かつ高精度の薬剤感受性試験法（DST 法）の開発が望まれる。本研究では、次世代シーケンサーを用いて直接喀痰から薬剤感受性を予測する薬剤耐性遺伝子変異解析法の開発、評価を行う。

【方法】令和 3 年度は、研究用試薬 Deeplex®Myc-TB（Deeplex, GenoScreen）を用いて、結核菌臨床分離株 131 株（多剤耐性結核菌 102 株を含む）及び活動性結核患者喀痰 20 検体の薬剤耐性遺伝子変異解析に基づいた抗結核薬 15 剤の感受性を予測し、表現型 DST 法と比較解析した。

【成果】臨床分離株を用いた主要薬剤に対する Deeplex の感受性予測結果は、感度、特異度ともに 91.2%～100%であった（感受性不明判定変異を除く）。喀痰検体（塗抹陰性を除く）についても同様の結果であり、Deeplex は本邦分離株においても高精度な次世代型 DST 法であることが示された。しかしながら、isoniazid や ethionamide について各々 12.3%、33.1%と感受性不明判定が多く、耐性情報が少ない新薬 bedaquiline 等には齟齬もあり、更なる検討を要する。

【結核対策への貢献】全抗結核薬に対する薬剤感受性試験が数日で実施可能となり、患者負担、入院期間及び医療費の大幅な削減が期待される。

#### ⑧結核感受性に関わる転写調節因子 MAFB 遺伝子の結核菌感染マクロファージにおける機能解析（継続）

【研究担当者】引地遥香、瀬戸真太郎、土方美奈子、慶長直人

【目的】結核発病に関わる遺伝要因があることが知られている。これまでに、ゲノムワイド関連解析によって、MAFB 遺伝子とタイ及び日本の若年者の結核発病とで関連性が示されている。前年度の研究にて、MAFB は I 型及び II 型インターフェロン応答を制御し、結核抵抗性に機能する可能性を示した。MAFB が制御する結核発病の分子機構を明らかにするために、MAFB の転写制御機構を解明する。また、マウスにおいて MafB が結核病変形成に与える影響を明らかにする。

【方法】(ア) THP-1 細胞由来マクロファージを用いて MAFB に対する ChIP-seq を行い、MAFB 結合部位を同定した。さらに、結合モチーフ解析と GO 解析を行った。(イ) マクロファージ特異的 MafB 欠損 (MafB-cKO) マウスと野生型マウスに結核菌 Erdman 株を噴霧感染させ、感染 8 週後の肺内菌数や病理

組織像を比較した。また、マイクロ CT により経時的に肺病変を観察した。

【成果】(ア) 結合モチーフ解析により、Maf 認識領域を検出した。MAFB は細胞形態に関する遺伝子のプロモーター領域などに結合した。(イ) MafB-cKO マウスは、野生型マウスに比べて肺内菌数が有意に増加し、境界不明瞭な肉芽腫を形成した。MafB は結核菌感染マウスにおいて抵抗性に働く可能性を示した。

【結核対策への貢献】MAFB は結核発病への関連が示された有力な候補遺伝子である。MAFB が制御する遺伝子発現機構とその関連経路を明らかにすることは、結核発病を予測するバイオマーカー又は宿主標的薬の開発に大きく貢献する。

## 7. 国際共同研究事業

### ① ベトナムにおける肺結核と一般細菌による肺炎の鑑別診断に役立つバイオマーカーの探索 (継続)

【研究担当者】土方美奈子、若林佳子、宮林亜希子、瀬戸真太郎、慶長直人

【目的】結核の病態を反映するバイオマーカーが結核に特異的であることを示すには、通常の肺炎とは異なる反応であることを検討する必要がある。我々はベトナムの結核専門病院と長期にわたる共同研究を実施しているが、本研究では一般細菌による肺炎の症例数も多い総合病院との共同研究を計画し、両群間で全血液中成分の違いを検討する。

【方法】本研究開始時に訪問し、共同研究の検討と技術移転を行ったフエ市中央病院は、新型コロナウイルス感染症に対応する基幹病院として結核研究への余力がなかった。そのため、令和 3 年度は代替案として、ハノイ肺病院及び隣接する Thanh Nhan 病院からの検体収集計画を立案し、オンライン会議を通じて、両病院の担当責任者と協議した。結核研究所内では、喀痰検体の DNA 保存・抽出方法、PCR 増幅、NGS を用いた 16S rRNA 遺伝子配列解析による細菌同定法の至適条件を検討した。

【成果】ハノイ肺病院 (結核患者)、Thanh Nhan 病院 (市中肺炎中心) 内科外来における肺炎診療、検体採取、臨床検査データ収集についての詳細な検討を行い、最終プロトコールの合意を得て、ハノイ側倫理委員会に研究計画書を提出し、承認を得た。喀痰 16S rRNA 遺伝子解析により、肺炎の起炎菌同定検査を補完するデータが得られ、これらは全血バイオマーカーを探索する上で有用な情報源となる。

【結核対策への貢献】本研究は、肺結核と市中肺炎と鑑別できる全血液中の成分を探索するもので、結核特異的な病態をより深く理解し、将来的に対策に応用できる診断マーカーを開発する上で重要と思われる。

### 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 (複十字病院)、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、この課題に即した共同研究を実施する。

【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、血中 RNA マーカーの探索を

行う。

**【成果】** チェンライの結核登録患者罹患率、特に結核菌陽性肺結核患者罹患率は平成 16 年をピークに減少している。北タイにおける前向き結核患者と家族内接触者（結核発病ハイリスク群としての）に関するコホート研究より、現地タイ側で抽出された血液中 RNA 287 検体から同一患者に接触歴のある IGRA 陽性と陰性の複数のペアを選択し、RNA 網羅発現差解析を行ったところ、各種遺伝子の制御に働く RNA として知られる miRNA の中で IGRA 陽性群で有意に発現が高い配列が見出された。そこで 95 家族、140 名の家族内接触者へと対象を広げて定量的 RT-PCR を行ったところ、上記 miRNA の発現量は同様に高値を示した ( $P=0.014$ )。一方、mRNA の解析では有意なもの残らなかった。

**【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及びバイオマーカーを探索し、効率のよい発病防止策を検討することは、結核発病者数を更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。そのバイオマーカーの候補が見出された。

### ③ベトナムへ初回および再治療結核患者の宿主および病原体の特性に関する検討（継続）

**【研究担当者】** 慶長直人、若林佳子、宮林亜希子、瀬戸真太郎、土方美奈子

**【目的】** 最近の入国者の増加に伴い、ベトナムは我が国の外国出生者結核の最上位を占めている。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及び菌側要因について、初回治療群と対比を含めて検討する（国内共同研究者：北海道薬科大学 前田伸司先生）。

**【方法】** 首都ハノイ市全域で登録された喀痰塗抹陽性の結核再治療例 546 名（第 1 期 295 名、第 2 期 251 名）より同意を得て、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収集後、治療後 16 か月まで追跡調査を継続している。結核菌の全ゲノム解析とともに、結核免疫に関連する遺伝子型の違いにより、薬剤感受性のある結核菌による結核再治療患者 12 名を 2 群に分けて、次世代シーケンサーを用いた全血網羅 mRNA 発現解析を行った。さらに、qRT-PCR 法により mRNA 発現解析を行った。

**【成果】** ハノイ市では、第 2 遺伝系統の北京型結核菌が比較的若年層に広がっており、多剤耐性率は我が国よりはるかに高い。IFN-レセプター低発現型の群における血液中 mRNA 発現量の偏りは、検討した 50 種類の代表的遺伝子セットのうち、炎症免疫に関わる 4 種類で有意であり、qRT-PCR 解析でも同様の傾向がみられた。

**【結核対策への貢献】** 免疫関連遺伝子の低発現状態は感染伝播、薬剤耐性、再発に関わると考えられる。本研究は、国内に侵入する外国出生者の結核を宿主-病原体関連の立場から理解する上で重要である。

## 8. その他

### ①SARS-CoV2 抗体陽性率検査（第二回）（継続）

**【研究担当者】** 加藤誠也、吉山崇、内村和広、御手洗聡、他所外研究者

**【目的】** 新型コロナウイルス感染症の原因となる SARS CoV 2 に対する抗体の一般人における陽性率を検討する。

**【方法】** 厚生労働省は関係自治体の協力の下に本調査を実施することとして、結核予防会はその検査及び

解析を受託した。令和2年6月に1回目の結果は論文として報告済である。令和2年12月に2回目検査を行った。

**【成果】**5地域の15,043人を対象に、抗体検査としてN末端を用いたアボットとロシュの抗体検査を測定し、いずれか陽性の者及びいずれかが陰性だが境界値に近い者に対して中和抗体価を測定した。3検査中2検査以上で陽性であった者を陽性と判断した。陽性率は東京都1.35%、大阪府0.69%、宮城県0.14%、愛知県0.71%、福岡県0.42%であった。2検査陽性は男性で0.78%、女性では0.63%。年齢別では、20歳代1.57%、30歳代0.70%、40歳代0.59%、50歳代0.56%、60歳代0.47%、70歳代0.55%、80歳代0.30%で前回と同じく、若年者で高い傾向にあった。新型コロナウイルス感染症罹患歴のあると本人が申告した50名中、33名でアボットとロシュ検査陽性（令和2年3月から12月まで分布）、11名でロシュ陽性で中和抗体も陽性（令和2年3月から8月まで分布）、6名でアボットとロシュ陰性で中和抗体は検査されていなかった（令和2年9月から11月に4名と多い）。この結果から、アボットの検査では感染から4カ月以上たつと陰性化する者がみられると思われた。

**【対策への貢献】**厚生労働省に上記旨報告済。論文化予定。

②ミャンマーにおけるコミュニティヘルスボランティア（CHV）の活動評価に関する研究（新規）

**【研究担当者】**河津里沙、石川信克、岡田耕輔、Saw Thein（ミャンマー結核予防会）、Kyaw Htet（ミャンマー結核予防会）、Yin Myat Thwe（ミャンマー結核予防会）

**【目的】**ミャンマーにおけるコミュニティヘルスボランティア（CHV）の活動について、結核予防会の事業の一環としてエンパワメントの観点から評価し、結核対策におけるCHVの持続性においてエンパワメントの役割を検証する。

**【方法】**CHVを対象に（ア）アンケート調査、（イ）半構造化面接を行う。CHVとしての活動が彼女ら自身のエンパワメントに与えた影響及びエンパワメントによるCHV活動への影響の相互関係を検証する。

**【成果】**（ア）については前年度の概要にて報告した。（イ）については、8人のCHVに対して半構造化面接が実施完了しており、現在分析を進めている。

**【結核対策への貢献】**CHVの課題の一つに持続性が挙げられているが、それにおいてエンパワメントという経験が果たし得る役割についてエビデンスを提供することが期待される。

③外国生まれ結核患者の臨床疫学研究および医療体制モデルの構築に関する研究（継続）

**【研究担当者】**高崎仁（国立国際医療研究センター呼吸器内科）、李祥任、加藤誠也、他

**【目的】**日本における外国生まれ結核患者の診療・療養支援体制の検討と臨床疫学的検討を通じ、円滑な治療完遂に向けた医療体制のモデル構築及びその整備に役立つ政策案を明らかにする。

**【方法】**国立国際医療研究センター等と連携し、結核患者情報システムのコホートデータを活用した治療成績の検討、外国生まれ結核患者の医療と療養支援体制に関する事例や医療通訳の検討及び医療体制モデルの構築と政策提言に取り組む。

**【成果】**外国生まれ肺結核患者の治療成績の分析結果から、無保険や無職などの社会経済因子や入国後間もない診断が、非治療成功や転出に影響を与えていることが示唆された。個々の患者のこうした社会経済

的な背景を理解するためにも、医療通訳活用の重要性が認識された。通訳活用手段や患者のアセスメントに役立つ要因を医療従事者の研修を通じ普及した。日本では通訳整備が地域によって異なるため、全国的に利用可能な医療通訳の整備が急務であると学会や学術誌で提言した。医療通訳者を対象にした全国調査の分析結果から、医療通訳者の感染予防の課題を明らかにし、感染予防管理の重要性を提言した。

【結核対策への貢献】 外国出生患者の治療完遂のために、科学的根拠に基づく医療提供体制のあり方を示唆し、当分野の施策に役立てられることが期待される。

#### ④Viability & Value of the Lung Flute ECO for Sputum Sample Collection and Tuberculosis Testing in Vulnerable Groups (3V Trial) (新規)

【研究担当者】 御手洗聡、Ellen Mitchell (Institute for Tropical Medicine, Belgium)、Melissa Sander (Center for Health Promotion and Research, Cameroon)

【目的】 喀痰量の増加及び良質化のための紙製ラングフルートの効果に関する研究

【方法】 音響デバイスであるラングフルートが高張食塩水の吸入と同程度に喀痰を誘導する効果があることが知られているが、比較的高価でありこれまで途上国での利用は行われていない。今回、プラスチック製ラングフルートと同様の喀痰誘導能を有するとされる紙製のラングフルート (50 円/デバイス) を用いて、大規模な前向き比較試験を実施する。簡単には、ラングフルートを使用した群と使用しない群で抗酸菌塗抹陽性度、TB-LAMP/Xpert MTB/RIF 陽性度を比較し、ラングフルート使用の有意性を評価する。

【成果】令和 3 年 10 月 1 日より開始した。IRB の許可を取得後、カメルーンをフィールドとして Feasibility study を実施し、262 名の結核疑い患者からデータを得た。自発喀痰が 88% (95% CI、85.3%–89.9%) の被験者から得られたのに対して、ラングフルート使用者では 95% (95% CI、95.2%–96.9%) から喀痰が得られ、喀痰の質も改善していた。この結果を受けて、評価フェーズ 1 を現在実施している。

【結核対策への貢献】 良質な喀痰を得ることで、現在使用されている結核菌検査の感度を上昇させ、特に途上国における細菌学的診断を改善する。

#### ⑤Exploration identification of novel dual-acting bactericidal drug targets against Mycobacterium tuberculosis (新規)

【研究担当者】 御手洗聡、港雄介 (藤田医科大学)、佐藤綾人 (名古屋大学)、市川聡 (北海道大学)、Anthony Baughn (University of Minnesota)、Courtney Aldrich (University of Minnesota)、Eric Rubin (Harvard University)

【目的】 代謝系を抑制する新たな抗結核薬の開発

【方法】 CoaBC 抑制する複数のリードコンパウンドについて、in vitro/in vivo での効果を評価する。同時におよそ 30,000 の候補薬剤から CoaBC 代謝を抑制するコンパウンドをスクリーニングする。

【成果】 M9 あるいは 7H9 液体培地を用いて、384 マイクロウエルプレートによるスクリーニング条件を検討した。結核菌を分散するのに用いた tyloxapol が OD 基礎値を上昇させることを確認した。Tween 80 を使用することで、この OD 上昇を抑えることが可能であった。使用したシールによってウエル間の OD 値に有意な差が生じることを確認し、プレートとシールの最適な組み合わせを特定した。

【結核対策への貢献】 CoaBC 代謝を抑制するコンパウンドを特定することで、新しい抗結核薬を開発する。

⑥LAMP による *Mycobacteroides abscessus* 群の T28C 変異の検出（継続）

【研究担当者】 松本宏子、近松絹代、毛利勇太（栄研化学\*）、道行悟\*、森安義\*、御手洗聡

【目的】 *M. abscessus* complex 感染症は近年増加しており、clarithromycin（CAM）に対する感受性の違いから鑑別の必要があるが、一般検査室で利用できる簡便な検査法は確立されていない。平成 30 年に実施した研究において一般的に CAM 耐性の *M. abscessus* subsp. *abscessus*・*M. abscessus* subsp. *bolletii* と CAM に感受性が高いとされる *M. abscessus* subsp. *massiliense* の 2 群を鑑別する LAMP 検出系は完成した。しかしながら、更なる治療への利用を考えると *M. abscessus* subsp. *abscessus*・*M. abscessus* subsp. *bolletii* の T28C 変異を同定し、CAM 感受性と耐性を鑑別する必要があると考えた。現在販売されている鑑別キットではサーマルサイクラーを必要とし、一般細菌検査室では実施が困難であるため、Isothermal で簡便な LAMP（Loop mediated isothermal amplification）法を用いて鑑別できることは臨床的に意義があると思われる。

【方法】 CAM 感受性と耐性 *M. abscessus* 群を鑑別するために *erm*（41）、T28C 変異部分をターゲットとし、栄研 PrimerExplorer V5 を用いて、プライマーを作成した。T28C 変異部分既知の臨床検体、各 1 検体を用いて、期待する結果と一致するかどうかを試みた。しかしながら、反応が弱く、期待する結果と同等にまで至らなかったため、当該プライマーでの T28C の検出条件として添加剤の追加、DNA ポリメラーゼの変更等について検討した。また、ターゲットが増幅されているかの確認試験を実施する。

【結果】 前年、T28C 鑑別に関する 1 組（4 種類）のプライマー作成に成功したが、C28 臨床検体において増幅産物の立ち上がりは見られたものの、判定値にまで至らなかった。まず、感度を上げるためにプライマーをもう 1 種類増やしたが、判定値にまでは至らなかった。次に、キットで使用されている BstI ポリメラーゼの遺伝子の認識精度が不十分であることが原因と考え、鎖置換型でシーケンス読み取り精度の高い DNA ポリメラーゼへの変更を検討した。そこで、Vent、Deep Vent、Csa、phi 29 の 4 種類の DNA ポリメラーゼを用いたところ、このうち、Csa DNA ポリメラーゼにおいて判定値に至らないまでも増強がみられた。令和 3 年度は、前年度の実験結果を鑑み、ポリメラーゼや添加剤の変更のための調査や検討をした。

【結核対策への貢献】 近年増加している *M. abscessus* 群の治療のために、一般臨床検査室で簡便に使える検査法として役立つと考えられる。

⑦カンボジア全国薬剤耐性調査における菌株の分子疫学（継続）

【研究担当者】 松本宏子、村瀬良朗、山田紀男、御手洗聡

【目的】 カンボジア第 3 回全国結核薬剤耐性調査（平成 30 年）の対象とされた結核菌株のうち、221 株を用いて全ゲノム解析を行い、カンボジア国内や近隣諸国との分子疫学的比較により現状の感染状況を把握し、耐性菌について系統発生的に解析する。

【方法】対象菌株はカンボジアから送付された 211 株である。上記調査では対象の塗抹あるいは Xpert MTB/RIF 陽性である被験者 2,120 人のうち、1,725 検体が培養陽性となった。そのうち、多剤耐性結核菌 (MDR) 12 例、イソニアジド (INH)、リファンピシン (RIF)、ストレプトマイシン、エタンブトール、レボフロキサシンいずれかの薬剤に耐性がある any resistance 328 例が確認された。カンボジアでの検査の精度保証 (Quality Assurance) を目的として、WHO の全国結核薬剤耐性調査ガイドライン 1) に基づき、211 株が選択され結核研究所へ送付された。その選択方法は、結核菌を次の 3 グループ、①MDR、②INH あるいは RIF の mono,poly resistance、③その他の菌株に分け、それらを R で統計計算において算出し、ランダムに選ぶというものである。それぞれの菌株数は、①12 株、②92 株、③107 株の計 211 株であった。これらの結核菌株を 2%小川培地に純培養し、菌株から DNA を抽出する。DNA 抽出法は、結核研究所で開発したビーズ法を採用した。次に、ライブラリー調製後、次世代シーケンサー : Next Seq 550 で測定する。測定した結核菌株とベトナムやタイで分離された結核菌を全ゲノムマッピング解析し、CASTB をはじめとするデータベースを用いて耐性遺伝子や系統発生的に比較する。

【結果】菌株の発育不良に対応しながら、菌株調整から純培養、DNA 抽出を進めた。

【結核対策への貢献】カンボジアでの分子疫学調査を実施することで当該国での結核対策、特に耐性結核の封じ込めに貢献する。また、ベトナム、タイなどの近隣諸国との同種の SNPs や耐性領域などの遺伝子を持つ結核菌の拡散状況の比較による解析が可能である。

## 2. 研修事業

### 1. 国内研修

所内研修について、令和3年度の研修受講者総数は470名であった。なお、結核対策中級コースは新型コロナウイルス感染症まん延状況下で参加者数が最少催行人員に達しなかったため中止となった。各科が担当する研修の詳細は次のとおりである。

#### (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

###### 【第1回】

期間：令和3年6月8日～6月11日 受講者数：12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。

###### 【第2回】

期間：令和3年11月16日～11月19日 受講者数：25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) 核対策指導者養成研修

受講者数：6名

###### 【Ⅰ期】（オンライン）

期間：令和3年8月2日～8月6日

###### 【Ⅱ期】（オンライン）

期間：令和3年11月22日～11月26日

###### 【Ⅲ期】（オンライン）

期間：令和4年1月25日～1月27日

###### 【集合型】

期間：令和4年3月23日～3月24日

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及び国立病院機構東京病院の視察を行った。

##### 3) 医師・臨床コース

期間：令和3年10月28日～30日 受講者数：20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、疑問点や改善点などの活発な討議を行った。

#### 4) 対策中級コース（中止）

### (2) 保健看護学科

結核対策上必要な知識・技術及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・看護師等基礎実践コース（オンライン）         | 受講者数 計 291 名 |
| 期間：第 1 回 令和 3 年 5 月 25 日～5 月 28 日 | 受講者数：47 名    |
| 第 2 回 令和 3 年 6 月 22 日～6 月 25 日    | 受講者数：52 名    |
| 第 3 回 令和 3 年 7 月 13 日～7 月 16 日    | 受講者数：50 名    |
| 第 4 回 令和 3 年 10 月 19 日～10 月 22 日  | 受講者数：52 名    |
| 第 5 回 令和 3 年 12 月 7 日～12 月 10 日   | 受講者数：52 名    |
| 追加 令和 4 年 2 月 1 日～2 月 4 日         | 受講者数：38 名    |

対象：看護師、保健師、感染管理担当者等

内容：行政職員（保健師等）と医療機関職員（看護師等）に向けた結核の基礎から結核対策の知識を学ぶためのコースである。結核の感染・発病、診断・治療や服薬支援（DOTS）、接触者健診の考え方、院内感染対策等の講義を通して、行政と医療機関の業務を理解し、情報共有できるプログラムとした。全国各地の医療機関と保健所から具体的な報告をいただいていた「医療機関と保健所の連携の実際」については、「外国出生者とのコミュニケーション」の講義に変更して実施した。また、2 回実施したグループワークは、Zoom のグループ分け機能を使い、グループメンバーを固定し、自己紹介や情報交換、活動目標の共有がスムーズに行えるように実施した。

#### 2) 保健師・対策推進コース

期間：令和 3 年 9 月 14 日～9 月 17 日 受講者数：24 名

対象：結核担当 2 年目以降の保健師等 内容：保健所や本庁での結核対策強化に向けたより専門性を高めたコースである。結核の基礎から対策強化への活用を学ぶ内容で、結核の集団発生対応、接触者健診の事例演習等、分子疫学の活用を取り上げた。また、患者中心の支援を目指し、保健所と医療機関、地域の関連機関との連携強化を図る内容にした。

#### 3) 最新情報集中コース（オンライン開催）

期間：令和 3 年 11 月 11 日～11 月 12 日 受講者数：36 名

対象：各コースのフォローアップ及び結核業務に従事する保健師・看護師等

内容：結核対策の最新情報やデジタルヘルスの展開、精神疾患の合併する結核診療の課題及び集団発生の対応、外国人結核患者への支援、患者中心の支援（ワークショップ）、やさしい日本語の演習、技能実習生の結核の実態などを取り上げた。

#### 4) 結核院内感染対策担当者コース（オンライン開催）

期間：令和3年10月2日 受講者数：18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）

内容：結核の基礎知識・LTBI、実践活動紹介（一般病院、結核専門病院）、院内感染対策、日本版DOTSについて取り上げた。国立病院機構から3割、感染管理室からの参加が65%を占めていた。基礎や実際の現場からの報告はイメージしやすく有用であるとの評価があった。

#### 5) 対策中級コース

申し込みが7名あったが、新型コロナウイルス感染症の第6波の影響で6名が直近にキャンセルし、中止した。

#### 6) 結核行政担当者コース（オンライン）

期間：令和3年10月5日～8日 受講者数38名（事務職24名、技術職14名）

対象：本庁及び保健所等の結核行政事務担当者

内容：結核や結核対策の基礎、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。他自治体との情報交換やグループディスカッションを通して情報共有を図った。

### 2. 結核予防技術者地区別講習会（オンライン）

結核予防技術者地区別講習会は昭和33年から開始、全国を7地区に分け、結核対策の最新情報を提供してきた。令和3年度はコロナ禍によりオンライン開催となったが、7地区それぞれに講習会を開催することができた。各地区の参加者数は以下のとおりである。

|       |              |                    |
|-------|--------------|--------------------|
| 北海道   | 期間：令和3年8月18日 | 受講者数：61名           |
| 東北    | 期間：令和3年9月1日  | 受講者数：74名           |
| 関東甲信越 | 期間：令和3年7月1日  | 受講者数：248名          |
| 東海北陸  | 期間：令和3年9月2日  | 受講者数：323名          |
| 近畿    | 期間：令和3年7月29日 | + 後日オンライン視聴 3,737名 |
| 中国四国  | 期間：令和3年9月9日  | 受講者数：205名          |
| 九州    | 期間：令和3年8月26日 | 受講者数：238名          |

### 3. セミナー等学術事業

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 79 回日本公衆衛生学会総会自由集会

令和 3 年 12 月 21 日に結核集団発生の対策に関する自由集會を日本公衆衛生学会総会（東京）に併せてハイブリッドにて開催し、会場参加者は 32 名、オンライン視聴アクセス数は 227 回線であった。報告事例は 3 つで、『閉鎖病棟での結核集団感染事例』（京都市）、『K ネットを活用した MDR 集団感染事例の広域連携』（中野区）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) 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。令和 3 年度は 28 名の修了者の参加を得て、最近の結核対策における重要事項の共有、新型コロナウイルス感染症まん延状況下での結核対策への影響等について協議を行った。

#### (3) 核対策推進会議

新型コロナウイルス感染症まん延状況下のため、令和 4 年 3 月 4 日にオンラインで開催した。令和 3 年度は、結核対策における IT 技術の活用をテーマに、結核患者ビジブルカード、患者服薬支援、その他について各自治体の状況を共有した。また、厚生労働省の結核対策への新たな政策、多剤耐性結核の世界的潮流や新しい LTBI 治療について知見や新薬の情報を提供した。地域の結核対策を司る本庁や保健所等から 261 名の参加を得た。

#### (4) 世界結核デー記念国際結核セミナー

令和 4 年 3 月 3 日後よりオンラインで開催した。令和 3 年度は、「ストップ結核アクションプランと今後の日本の結核対策」と題し、「2021 年改定ストップ結核アクションプランについて」、「大阪市西成区の脆弱者の結核対策」、「外国生まれの結核患者の診断治療」、「大阪府における新型コロナウイルス感染症まん延下における結核患者発見への影響」の 4 題について発表が行われ、地域の結核対策を司る都道府県本庁、保健所、大学等から 213 名の参加があった。

### 4. 各都道府県の結核対策事業支援

都道府県保健所設置市等及び医療機関から個々の事例に関する相談・問い合わせへの対応を行った。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、電話及び FAX）を担当し、各種相談に対応した。1 年間の相談件数は 604 件であった。

研修会等講師の派遣については、結核研究所に寄せられた派遣依頼件数は 80 件であった。新型コロナウイルス感染症の対応や緊急事態宣言の影響により例年の 1/3～1/4 であった。

### 5. 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時～15時）、在日外国人を対象とした結核に関する電話相談及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。通訳は、6言語、8名で実施。言語は、英語、韓国語、ミャンマー語（2名体制）、ベトナム語、ネパール語（2名体制）に対応。相談内容により本部、結核研究所、複十字病院、総合健診推進センター、と連携している。

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（連携した他病院含む）での診療支援に分けられる。

①相談件数：令和3年度（令和3年4月1日～令和4年3月31日）の相談件数は計560件

（電話相談は46件、診療支援は514件）、

- ・電話相談は、計46件（そのうち、外国人に関する相談内容は42件）であった。
- ・診療支援は、令和元年度より520件減少した。減少した理由として考えられることは、新型コロナウイルス感染症の影響で海外からの入国が制限されていたこと等が挙げられる。日本語学校生の減少により、国籍別では中国、ベトナム患者の減少がみられた。

②対象者の国籍

- ・電話相談（特定の対象者がいる21件）：（外国人の対応や通訳に関すること：ネパール4件、ベトナム5件、中国3件、ミャンマー6件、英語1件、韓国語1件、ヒンディー語1件）
- ・診療支援：514件（新規116名）で、昨年同様の支援者数である。

中国：194件（46名）、ベトナム：59件（15名）、ミャンマー：106件（18名）、ネパール：64件（13名）、インド：24件（8名）、フィリピン：5件（2名）、韓国：6件（0名）、バングラデシュ：15件（5名）、タイ：3件（1名）、ギニア9件（1名）、インドネシア：15件（2名）、ボリビア12件（2名）、帰化した外国人2件（0名）

注）0名＝前年度からの継続

③相談者

- ・電話相談（46件中外国人に関する相談は42件）  
相談者本人：3件、医療機関・結核病棟（Ns, MSW等）：10件、保健所：9件、外国人を雇用している企業会社：1件、弁護士：1件
- ・診療支援（514件中）全て医療機関受診者本人

④相談内容と対応

電話相談（46件中）の内訳は、電話通訳に関すること（入退院時の説明、医療費、服薬方法、検査結果、生活支援等、MDR患者の対応、在留資格）、結核感染について、管理健診、翻訳依頼について等であった。

(2) その他の業務

医療機関への通訳派遣8件（ベトナム・ミャンマー語の通訳）であった。総合健診推進センター呼吸器外来と保健所とのDOTS会議は、オンラインで開催。通訳者への勉強会を6回実施し、通訳の結核に関する知識の質向上を図った。

### 3. 国際協力事業

#### 1. 国際研修

JICA 課題別研修「SDGs 達成に向けた UHC 時代における結核制圧」及び「UHC 時代の結核征圧と薬剤耐性」は、前年度に引き続き新型コロナウイルス感染症パンデミックの影響により本邦に招いての研修ではなく、オンライン研修で実施された。「UHC 時代の結核検査マネジメント強化」は、前年度実施しなかった令和 2 年度分と令和 3 年度分の 2 回を実施した。

|                            | アジア           | アフリカ | 他地域 | 総計 |
|----------------------------|---------------|------|-----|----|
| SDGs 達成に向けた UHC 時代における結核制圧 | 4<br>(+日本人 3) | 1    | 3   | 8  |
| 令和 2 年度 UHC 時代の結核制圧と薬剤耐性   | 7             | 1    | 1   | 9  |
| 令和 3 年度 UHC 時代の結核制圧と薬剤耐性   | 2<br>(+日本 1)  | 5    | 0   | 7  |

#### (1) SDGs 達成に向けた UHC 時代における結核制圧（令和 3 年 10 月 25 日～11 月 12 日）

本研修には、8 ヶ国から 11 名の研修生（日本人 3 名を含む）が、参加した。令和 3 年度は、新型コロナウイルス感染症パンデミックの結核対策への深刻な影響である患者発見の減少から結核対策を回復させ End TB Strategy 目標への進展を促進するために、患者発見の促進に重点を置いた研修を実施した。研修は、事前収録のオンデマンド配信の講義と、オンラインによる討議の形式で実施した。視察研修の代わりに、日本の積極的患者発見の事例として日本語学校生徒への結核検診について新宿区保健所で講義を収録して配信した。また、他の国での課題・経験等を学ぶため、上記研修の前の週に実施された国際会議（オンライン）に、参加した。研修生は、講義・討議を活用し患者発見促進の提案の作成・発表を行った。

#### (2) 令和 2 年度分 UHC 時代の結核制圧と薬剤耐性（令和 3 年 5 月 10 日～5 月 17 日）

令和 2 年度に実施するはずであったが、実施が延期され、令和 3 年度始めの実施となった。本研修には、6 カ国から 9 名の研修生が参加した。オンラインでの実施で、実施期間は 8 日間（1 日 3 時間のオンラインセッション）である。研修員である検査技師や検査担当の医師らは、新型コロナウイルス感染症の検査も担当している者もいる。そのため、長期に研修に参加することが難しいのではということから、短期間に、結核や新型コロナウイルス感染症まん延の中でどのようにマネジメントし、問題解決をしていくかということに焦点を絞って研修を実施した。講義形式では、オンデマンドの動画の視聴により質問を集めておき、オンラインのセッションでは、動画を基に討議や演習などのワークを実施し、双方向に研修を実施した。日本での新型コロナウイルス感染症と結核の検査実施状況等も共有し、各国状況と比較して、お互いに学ぶことができた。研修員全員が実行可能な活動計画を策定することができた。

実施期間が短期間であったことから、参加した研修生の立場が今までの来日研修の時よりも高位の検査部の部長レベルの参加者が多く、経験も豊富であるため、充実した研修生同士も互いに学び合える討議ができた。

### (3) 令和3年度分 UHC 時代の結核制圧と薬剤耐性（令和4年1月18日～2月8日）

本研修には、5カ国から7名の研修生が参加した。オンラインでの実施で、5月実施と実施方法はほぼ同じであったが、5月の反省から、時間に余裕を持たせ、日本を知ってもらうプログラムも導入した。研修生全員が実行可能な活動計画を策定することができた。

## 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】** 先進諸国で結核問題が再興した時期もあり、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欧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欧米先進諸国で発行（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。

**【成果】** The Union 世界会議に参加し、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。

## 3. 国際協力推進事業（ODA）

### (1) 派遣専門家研修事業

令和3年度は、4名（医師3名、検査技師1名）に対し派遣専門家研修参を実施した。医師3名については、上記「SDGs 達成に向けた UHC 時代における結核制圧」研修への参加と、世界の最新の結核対策の課題と動向を学ぶためオンライン国際学会（52th World Conference on Lung Health）に参加した。検査技師1名は、上記「UHC 時代の結核制圧と薬剤耐性」研修を聴講した。

### (2) 国際結核情報センター事業

平成3年（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、国内及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、平成4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。

事業内容は次のとおりである。

- 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（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】

- ①WHO 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）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。

#### 【成果】

- ①WHO/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オンラインで開催された結核対策戦略技術諮問会議、南東アジア地域結核担当官会議、オンラインで開催された世界結核肺疾病対策連合（The Union,正式名称 International Union Against Tuberculosis and Lung Disease : IUATLD）などに職員が参加し、結核、新型コロナウイルス感染症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、HIV/エイズ対策、新型コロナウイルス感染症の影響に関する情報収集を行った。
- ③日本の結核減少の要因について紹介する論文作成の準備を臨床疫学部と協力して実施した。

#### （3）分担金

結核の世界戦略強化の一環として、国際結核肺疾患予防連合（The Union,IUATLD）に分担金を支出し積極的に参加した。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、職員が本部理事、アジア太平洋地域事務局長として活動に貢献している。

#### （4）結核国際移動セミナー事業

令和 3 年度は、新型コロナウイルス感染症のため現地での活動ができなかった。オンラインやメール等により遠隔技術支援を以下のとおり実施した。

- 1) ネパール:カトマンズ地域の保健従事者を対象に、最新のネパール国結核対策ガイドラインの理解、積極的患者発見について討議するために、2 日間のセミナーを、ネパール結核対策センター、現地 NGO と協力し 2 回実施した。
- 2) タイ: 次回有病率調査の準備のための技術支援をオンラインで行った。
- 3) カンボジア: 第 3 回有病率調査実施のためのプロトコール案作成等の技術支援をオンラインでの助言及び 1 名の職員を派遣し、実施した。

#### (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。研修卒業生データベースの更新を行った。

#### (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 のオンラインで実施された世界会議（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。結核問題及び対策に関連した 4 課題の発表と質疑・討論が行われた。当研究所職員は、研究発表セッションの共同議長を務めた。また、オンライン上の情報ブースで、結核研究所の活動等を発信した。

#### 4. 入国前結核スクリーニング精度管理事業

【担当者】大角晃弘、河津里沙、三橋かほり、李祥任、内村和広、濱口由子、宮本かりん、高木明子、吉山崇、加藤誠也

【目的】我が国による入国前結核健診事業の精度を評価し、維持する。

【方法】現地健診医療機関から入国前結核健診事業に関する情報の整理・分析・報告書の作成を行う。現地健診医療機関の視察・査察を行い、入国前結核健診事業の実施状況に関する情報を収集整理し、報告書を作成する。現地健診医療機関からの問い合わせに関する対応を行う。

【成果】新型コロナウイルス感染症拡大のため、令和3年度も入国前結核健診事業開始は延期となった。そのため、令和3年度は、(ア)「日本入国前結核健診事業の手引き(第1版)」内容改訂作業と英文・和文作成、(イ)事業対象6カ国における健診医療機関を対象とする追加の基礎調査による情報収集と整理、(ウ)国際移住機関(International Organization for Migration, IOM)に委託して構築している入国前結核健診事業情報管理システム(JPETS-Information Management System, J-IMS)の要件に関する検討を行った。

【結核対策への貢献】入国前結核健診事業の円滑な運営に資する。

# 2022 年度研究概要

## 1. 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マイクロ流路デバイスを用いた肺 MAC 症治療薬の薬力学的パラメータの探索 (新規)

【研究担当者】森重雄太、渡辺史也 (明治薬科大学\*)、花田和彦\*、御手洗聡

【目的】肺 MAC 症の多剤併用療法におけるキードラッグである Clarithromycin (CLR) について、*in vitro* 薬物動態シミュレーションによってその薬力学パラメータを探索し、現行の用法用量の妥当性を検証することを目的とする。

【方法】マイクロ流路デバイス CellASIC ONIX2 (以下、本装置) を用いて、肺粘液層中の CLR 濃度推移を再現した *M. avium* subsp. *hominissuis* の灌流培養を行った。顕微鏡観察下で菌の増殖を経時的にモニタリングし、その増殖率を以って静菌効果を判定した。

【成果】対数増殖期の *M. avium* 菌液を McFarland #0.5 に希釈し、流路高 0.7  $\mu\text{m}$  のレーンヘトラップし 5 日間顕微鏡で観察することで、1 個の菌の増殖率を定量評価する手法を確立した。更に観察期間の 5 日間、CLR は 37°C とした液体培地中で安定的に存在したことを HPLC-MS 法を用いて確認した。しかし、主に薬剤の送液に関連する本装置の不具合が頻発したことから、次年度以降は別の手法を用いることとした。

【結核対策への貢献】肺 MAC 症の薬物治療における抗菌薬の適正使用法を提唱する。

②理研 BRC に登録された *Mycobacterium avium* 臨床分離株の基礎形態情報の比較検討 (新規)

【研究担当者】山田博之、近松絹代、青野昭男、森重雄太、大薄麻未、御手洗聡

【目的】抗酸菌 35 種 38 株の基礎形態情報を Cryo-TEM 観察により取得し、令和 2 年に論文発表した。そのデータから抗酸菌は種によって菌体基礎形態が多様であることが明らかになっている。今回、理研バイオリソース研究センター微生物材料開発室 (RIKEN, BRC, JCM) に登録された *M. avium* 臨床分離株 9 株と *M. avium* subsp. *hominissuis* (ATCC 700898) の基礎形態情報を Cryo-TEM により取得し、株間での類似性、特異性を検討する。形態学的特徴を決定する遺伝子 (群) を特定する。

【方法】結核研究所菌バンクの保存されている *Mycobacterium* 属の基準株 *M. avium* subsp. *avium* (MAV, ATCC 25291)、*M. avium* subsp. *hominissuis* (MAH, ATCC 700898) 並びに理研 JCM に登録された臨床分離株 9 株を従来の手法で急速凍結し、透過電子顕微鏡で観察、写真撮影した。Fiji/ImageJ を画像解析した。また、*Mycobacterium alvei* の画像解析を施行した。

【成果】計 1125 細胞を観察した。株によって個々の菌体の基礎形態データの広がり異なることが明らかになった。また、株内での菌体長における最長/最短比 (L/S ratio) が 3.3 未満、以上で 2 群 (Group 1、Group 2) に分けることができ、群内での類似性と群間での有意差がみられた。興味深いことに、MAV 基準株 (ATCC 25291) と MAH (ATCC 700898) の基礎形態は多くの比較で有意差を示す相違がみられ、それぞれ Group 2、Group 1 に組み込むことができた。MAV から MAH が分化したと仮定した場合、

現状の臨床分離株の中には MAV と類似した基礎形態を有する株が存在すると同時に、MAH の標準株とされる ATCC 700898 よりも基礎形態的により分化が進んだ株が存在することが示唆された。

【結核対策への貢献】第 59 回日本生物物理学会年会、第 95 回日本細菌学会総会、日本顕微鏡学会第 78 回学術講演会にて発表した。未観察の種の基礎形態情報を蓄積し、結核・非結核性抗酸菌症の感染、病理発生、治療のための基礎情報の充実に寄与したい。

### ③ *Mycobacterium abscessus* complex (MABC) 持続排菌例におけるゲノム推移解析 (新規)

【研究担当者】大薄麻未、青野昭男、下村佳子、細谷真紀子、藤原啓二 (複十字病院\*)、村瀬良朗、森本耕三\*、御手洗聡

【目的】急速に感染拡大している MABC は、最も治療が困難な非結核性抗酸菌の 1 つである。治療中に MABC が獲得したゲノム変異は、病原性を高め、その治療をより困難とすることがある。前年度までの研究では、MABC に持続感染している患者 20 名から単離された菌株の薬剤感受試験の結果、長引く治療中に薬剤感受性が変化する複数の事例が確認された。全ゲノム解析を実施した結果、5 遺伝子における変異が有意に多く検出され、このうち 2 遺伝子は病原性及び薬剤感受性を高めることが報告されている遺伝子だった。本研究では、MABC の病原性を高める遺伝子の探索及びその評価を目的とする。

【方法】5 遺伝子中、機能未知の 2 遺伝子について以下を実施し、遺伝子の機能を検証した。(ア) 各遺伝子の遺伝子欠損株を作出し、(イ) RNA-Seq を実施し、(ウ) 薬剤耐性、宿主感染効率、宿主内増殖速度を観察した。

【成果】欠損株の RNA-Seq から該当遺伝子の欠失及び他の遺伝子群の発現変化を確認した。薬剤耐性、宿主感染効率、宿主内増殖速度においては、遺伝子欠損による表現型の変化は観察されなかった。

【結核対策への貢献】MABC の病原性を高める遺伝子を同定することにより、遺伝子検査等の精度を高め、治療法の選択に寄与することが期待される。

【具体的な成果目標】知見を取得し、国際誌に論文を発表する。

### ④急速に感染拡大する結核菌株の病原性評価と遺伝的探索 (継続)

【研究担当者】大薄麻未、細谷真紀子、下村佳子、近松絹代、高木明子、村瀬良朗、御手洗聡

【目的】ある地域におけるゲノム分子疫学調査の結果、短期間で形成された大規模な結核ゲノムクラスターが検出された。前年度の研究より、当該菌株は細胞内における増殖が早く、次の宿主への感染時間を短縮することで急速な感染拡大につながったと考えられた。本研究は、当該菌株の病原性評価及びその原因となるゲノム特性の同定を目的とする。

【方法】(ア) 当該菌株を含む計 169 株の北京型結核菌の間で proteome-wide association study (PWAS) を実施し、感染拡大の原因遺伝子を探索した。(イ) 当該菌株を感染させたヒト培養細胞 THP-1 から誘導したマクロファージの RNA-Seq を実施した。

【成果】(1) PWAS より、当該クラスターの菌株において、隣接した 2 つの遺伝子が有意に欠失していることが明らかになった。この 2 つの遺伝子欠失は、当該菌株が属する亜系統で保存されておらず、さらに、他の大規模クラスターにおいても生じていた。(2) 結核菌を感染させたヒト培養の RNA-Seq よ

り、当該菌株は、基準株と比較して RNA 結合タンパク遺伝子の発現が有意に上昇していた。

【結核対策への貢献】本研究で研究対象とする菌株は、急速な感染拡大を続けている。当該株の病原性の解明は、該当地域の感染抑制のみならず、今後、他地域に感染が拡大した際の対策において必須である。

【具体的な成果目標】知見を取得し、国際誌に論文を発表する。

#### ⑤結核菌 MPT64 タンパクに関する研究（継続）

【研究担当者】村瀬良朗、細谷真紀子、下村佳子、近松絹代、山田博之、森重雄太、大薄麻未、青野昭男、五十嵐ゆり子、高木明子、御手洗聡

【目的】MPT64 は結核菌分泌タンパク質の一つであり、熱刺激によって生菌から大量に分泌されることが知られている。この性質を利用することで培養液中に存在する極微量の結核菌の増殖を捉えることが可能となり、生菌の高感度検出や薬剤感受性試験の培養日数の短縮化への応用が期待される。本研究では、MPT64 を分子マーカーとして用いる迅速薬剤感受性試験の開発を行う。

【方法】薬剤含有培地で培養した結核菌から放出される MPT64 量を高感度 ELISA 法で定量し、コントロール（薬剤無し）と比較することで薬剤による発育阻害率を定量し、薬剤感受性予測を行う。

【成果】従来の液体培地を用いた薬剤感受性試験法では検査に 7 日間を要するが、MPT64 を用いた薬剤感受性試験法では 3 日間で実施できる可能性が示された。少数の臨床分離株を用いた検討では、リファンピシン、イソニアジド、モキシフロキサシンにおいて良好な感度・特異度が得られた。今後、さらに株数を増やして検討する必要がある。

【結核対策への貢献】薬剤感受性試験の迅速化に繋がる可能性がある。

#### ⑥還元発色試薬による抗酸菌最小発育阻止濃度の自動判定（継続）

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

【目的】抗酸菌における薬剤の最小発育阻止濃度（MIC）測定は菌体発育の差を目視で判定するため、測定者による判定の差や読み間違いの危険がある。本研究は還元発色試薬を使用した吸光度測定による抗酸菌の定量的自動 MIC 判定を目的とした。

【方法】主な結核・非結核性抗酸菌に用いられる薬剤に対する MIC が既に明らかとなっている結核菌、*M. intracellulare*, *M. avium* ほか迅速発育抗酸菌を含む計 6 菌種 2 亜種の臨床分離株、及びその基準株を対象とした。各種培地に還元発色試薬を添加し、吸光度測定を行った。判定条件を複数検討し、最適とする判定条件を用いた自動判定と、目視判定との比較から、その精度を評価した。

【成果】*M. abscessus* と *M. massiliense* は 14 薬剤中 11 薬剤について自動判定と目視判定の結果が 8 割以上一致した。*M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. peregrinum* は 8 薬剤が 8 割以上一致した。*M. avium* は 12 薬剤が 9 割以上、*M. intracellulare* は 9 薬剤が 8 割以上一致した。結核菌の一致率は他菌種に比べ低かった。NTM において目視判定と高い一致を示し、抗酸菌における MIC 自動判定の可能性が示されたが、結核菌については測定方法の改善が必要と考えた。

【結核対策への貢献】抗酸菌 MIC 判定の自動化により読み間違いや測定者による誤差を防ぎ、また、目

視判定の訓練を不要とする。

⑦活動性結核患者における呼気凝集液解析の有用性の評価：高感度診断と呼気オミクス解析による喀痰培養陽性を予測するバイオマーカーの探索（新規）

【研究担当者】鎌田啓佑

【目的】以下の2点を評価すること。①呼気凝集液と喀痰の結核関連検査（抗酸菌塗抹鏡検、抗原、核酸抽出、培養検査）結果を比較し、診断有用性の点で検体間に差があるかどうか。②呼気凝集液のオミクス解析を経時的に行い、その時点での喀痰培養陽性を予測する有用なバイオマーカーがあるかどうか。

【方法】複十字病院の肺抗酸菌症患者を対象に呼気凝集液と喀痰を治療開始前から経時的に採取し診療情報と呼気凝集液の解析を組み合わせて評価を行う。呼気凝集液の解析内容は（ア）呼気凝集液中の結核菌検査及び（イ）呼気凝集液中のメタボローム解析（脂質メディエーター：LC/MS/MSにて測定、プロテオミクス、硫黄代謝：共同研究を行う東北大学大学院 医学系研究科環境医学分野赤池研究室、東北大学加齢医学研究所モドミクス医学分野魏研究室に依頼）である。

【成果】排菌量の多い症例を含む 5 例の活動性結核患者の呼気凝集液を採取したが、いずれも結核菌核酸は検出できず液体培養も陰性となったため、呼気採取方法を変更する方針とした。オミクス解析についてはバイオセーフティの観点から、まずは非結核性抗酸菌肺感染症で検証する方針とし研究計画立案及び倫理審査を受けた。呼気凝集液の脂質メディエーター解析については LC/MS/MS の機器導入及び解析メソッドを立ち上げた。

【結核対策への貢献】肺結核、肺非結核性抗酸菌症における新たな診断法、治療効果判定法の開発につながる可能性がある。

⑧非結核性抗酸菌用の新規 MIC 測定パネル構築に関する研究（新規）

【研究担当者】青野昭男、近松絹代、五十嵐ゆり子、高木明子、御手洗聡

【目的】我が国における non-tuberculosis *Mycobacterium* (NTM) の薬剤感受性試験測定キットは、Middlebrook 7H9 培地を用いたブロスミック NTM（極東製薬工業株式会社）のみである。米国 CLSI M24 3rd Ed 及び M62 に 5%OADC 加 Mueller-Hinton broth を用いた NTM の薬剤感受性試験が示されており、我が国では CLSI の基準を当てはめることはできない。今回は臨床分離株において CLSI 基準の MIC パネルを作製し、ブロスミック NTM と比較し現状の問題点を明らかにし、CLSI 基準法への転換を目指す。

【方法】臨床分離の MAC200 株を用いて CLSI 基準法とブロスミック NTM について MIC を測定し、薬剤感受性試験結果を比較する。

【成果】CLSI 準拠の薬剤感受性試験用の MIC 測定パネルを構築し、極東製薬工業株式会社より上市できた。

【結核対策への貢献】MAC 症において clarithromycin 及び amikacin は、薬剤感受性試験と臨床効果の間に相関があるとされており、薬剤感受性試験を実施する意味合いは大きく、CLSI 基準を臨床現場で用いることが可能となったことで、MAC 治療に大きく貢献できる。

⑨OCT313 およびその類縁化合物の抗菌作用の作用点の解析（継続）

【研究担当者】瀧井猛将、伊藤佐生智（名古屋市立大学\*）、肥田重明\*、和田崇之（大阪市立大学）、前田伸司（北海道科学大学）、松本壮吉（新潟大学）

【目的】糖誘導体 OCT313(特許第 539172 号)、及びその類縁化合物(再公表(国際)特許 WO2010/087260)は、超多剤耐性結核菌に対して抗菌作用を示す。これらの化合物の作用点の解析と潜在性結核菌に対する効果について解析する。

【方法】休眠菌モデルの作成と OCT313 及び類似化合物の休眠菌に対する抗菌効果の検証を行う。実験的に作成した耐性菌の全ゲノム解析から推定された標的タンパク質への結合親和性や酵素活阻害活性を測定する。

【成果】OCT313 とその類縁化合物の構造活性相関解析から休眠期結核菌に対する効果、及び標的タンパク質の阻害活性に重要な構造を特定することができた。

【結核対策への貢献】薬剤耐性結核、潜在性結核に有効な抗結核薬の開発に繋がる。

⑩多剤耐性結核、および潜在性結核に有用な抗結核薬の探索（継続）

【研究担当者】瀧井猛将、伊藤佐生智（名古屋市立大学\*）、肥田重明\*、森茂太郎（国立感染症研究所）

【目的】OCT313 の標的タンパク質は結核菌の代謝に重要な機能を担っていることから、阻害物質を探索することにより新規抗結核薬のリード化合物の探索を行う。

【方法】種々の化合物ライブラリーを用いて標的酵素への親和性の高い化合物を選定し、酵素阻害活性、及び、多剤耐性菌に対する抗菌活性・休眠期結核菌に対する抗菌活性を測定する。

【成果】天然化合物ライブラリーからの探索をおこなった結果、強い抗菌活性を示す化合物を複数得た。

【結核対策への貢献】薬剤耐性結核、潜在性結核に有効な抗結核薬の開発に繋がる。

⑪ *Mycobacterium avium* の酸性環境下での適応機構の解析（継続）

【研究担当者】瀧井猛将、伊藤佐生智（名古屋市立大学\*）、肥田重明\*、前田伸司（北海道科学大学）、大原直也（岡山大学）

【目的】結核菌や *Mycobacterium avium* は低 pH 環境下で増殖が可能であり、酸性環境下で適応能の機構について解析する。

【方法】酸性環境下においてアンモニア産生に係わる遺伝子、及びその遺伝子産物の探索を行い、当該遺伝子の欠損株や過剰発現株を作成して検証を行う。本現象の一般性についてヒトや動物、環境から採取された由来の異なる株で検証する。

【成果】由来の異なる株を用いて検証を行った結果、環境由来の菌と較べて、ヒトや家畜由来の菌の方が低 pH 環境下で増殖とアンモニア産生が高い傾向が認められた。

【結核対策への貢献】結核及び MAC 症の新たな診断、治療薬の開発に繋がる。

⑫新規抗結核薬耐性機序の探索（継続）

【研究担当者】高木明子、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、下村佳子、細谷真紀子、森重雄太、大薄

麻未、村瀬良朗、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】結核菌の耐性化は主として菌の薬剤耐性関連遺伝子変異で起こるが、ベダキリン (BDQ) やデラマニド (DLM) 等新薬の耐性化機序には不明な点が多く、遺伝子解析による薬剤感受性予測が困難な状況にある。本研究では、既知の耐性機序では説明がつかない株を用いて BDQ 及び DLM の新規薬剤耐性機序について探索する。

【方法】薬剤感受性試験結果とゲノム情報が不一致の株 (BDQ 耐性関連 3 株、DLM 耐性関連 9 株) を対象とし、薬剤暴露時の遺伝子発現解析を行い、耐性機序に関連する菌の代謝活性機構等を探索する。

【成果】元株が同一で MIC 値 (感受性) が異なる株について、各薬剤投与前、投与後 1h~6h にて菌回収し RNA-seq 解析を行った。両薬剤ともに感受性株のみ薬剤暴露後に耐性関連遺伝子群の発現増強を確認したが、ゲノム比較解析にて認めた株間の計 4~7 塩基相違部については、遺伝子発現に差を認めなかった。メチル化等の関与も疑われ、対象株を増やすとともに、エピジェネティクス解析等の更なる検討を要する。

【結核対策への貢献】未知の耐性機序を解明することで、結核の検査、治療薬開発に貢献できる。

#### ⑬結核菌発育における培養濾液添加による影響 (新規)

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

【目的】結核菌培養液中の Resuscitation promoting factor (Rpf) は発育静止菌の再生に重要であることが知られている。結核菌の発育に関与するその他の因子探索のために結核菌培養濾液を添加し発育に対する影響を観察する。

【方法】7H9 培地で臨床分離結核菌 (薬剤感受性株) を定常期まで培養し、0.2 μm フィルターを用いて除菌した培養液を①エバポレーターで濃縮、②限外ろ過膜で濃縮する。新たに 7H9 培地で同じ菌を培養し対数増殖期に上記の濃縮培養濾液を添加し、培養菌の O.D 測定を定期的に行う。

【成果】臨床分離結核菌 2 株について観察した。エバポレーター濃縮液添加では培養 2 日目から発育遅延が認められたが、限外ろ過膜 (MW: 3K-10K) による濃縮液添加では、エバポレーター濃縮液添加時の様な発育遅延は認められなかった。濃縮培養液中に発育を阻害する MW: 3K 未満の因子の存在が示唆された。

【結核対策への貢献】培養液中の因子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。

#### ⑭結核菌の細胞傷害活性の解析 (継続)

【研究担当者】瀧井猛将、山田博之、大原直也 (岡山大学)、山崎晶 (大阪大学)

【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。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】細胞傷害活性の実行因子について、RNAseq 解析や宿主細胞の遺伝子欠失ライブラリーを用いて推定する。推定された因子の関与を検証する。並行して、菌感染培養細胞から各種カラムを用いて傷害因子を精製、同定を試みる。

【成果】宿主細胞の遺伝子欠損ライブラリーを用いた解析から、細胞接着やインフラソームに関連する遺伝子の関与が示唆された。

【結核対策への貢献】結核菌の病原性の解明と結核の新たな診断、治療薬の開発へ貢献する。

#### ⑮BCG 臨床分離株の細菌学的、免疫学的な解析（継続）

【研究担当者】瀧井猛将、大原直也（岡山大学）、山本三郎（日本 BCG 製造株式会社）

【目的】BCG の副反応として分離された臨床株の細菌学的、免疫学的な解析を行う。さらに、BCG の臨床分離株と製品株とのゲノムを比較して、副反応に関連した遺伝子の検索を行う。

【方法】臨床分離株と製造品株間の生化学的な性状とゲノムの比較を行い、遺伝子変異との表現系の変化、病原性の発現との関連性を検証する。

【成果】臨床分離株の全ゲノム解析からレドックスに関連した遺伝子変異が見られる株が存在した。

【結核対策への貢献】安全性の検証と菌の病原性発現の機構の解明に繋がる。

#### ⑯宿主パターン認識受容体遺伝子型と結核菌遺伝子型の組み合わせに特徴的な抗結核宿主応答の探索（新規）

【研究担当者】宮林亜希子、若林佳子、土方美奈子、瀬戸真太郎、慶長直人

【目的】ヒトのパターン認識受容体（PRR）は結核菌に特徴的な分子パターンを直接認識して自然免疫応答を引き起こし、その相互作用により、歴史的にヒトゲノムと結核菌ゲノムの共進化があったことが推測される。本研究では、ヒトゲノム DNA と結核菌臨床分離株に加えて RNA 保存液を用いた全血液が提供されている結核患者検体を用いて、患者の PRR 遺伝子バリエーション、結核菌遺伝子型、宿主免疫応答の関連を検討し、宿主、菌双方から結核病態に関わる分子を探索することを目的とする。

【方法】ベトナムとの国際共同研究で同意の基に得られた結核患者検体を用いる（日越両国の倫理審査で承認済み）。令和 4 年度は、結核における PRR 遺伝子の機能解析（Dubé J-Y, *et al.* 2021. 総説）の中から候補遺伝子として Toll 様受容体 *TLR1*, *TLR10* を選択し、新規結核患者群 (n=680) と対照群 (n=505) で単塩基多型 (SNP) 33 か所の遺伝子型頻度を解析した。

【成果】4 番染色体上で隣り合う *TLR1*, *TLR10* 領域で複数の SNP の遺伝子型と結核の有意な関連が見られた。今後さらに解析症例数を増やして、これらの遺伝子型と、結核菌遺伝子型、宿主免疫応答との関連を検討する。

【結核対策への貢献】本研究で、アジア人の結核における感染や発症機構の一端が明らかになることで、外国出生者結核を含む我が国の結核対策への応用が期待される。

#### ⑰結核患者全血検体を用いた DNA メチル化解析の検討（継続）

【研究担当者】若林佳子、宮林亜希子、土方美奈子、瀬戸真太郎、慶長直人

【目的】全血液 RNA を用いた結核の病態を反映する宿主バイオマーカー開発は、将来の効果的な結核対策における役割が期待される。ゲノム DNA のエピジェネティック修飾は RNA 発現制御機構のひとつで、結核患者では免疫関連遺伝子発現制御領域の過剰なメチル化により、免疫反応が減弱しているとい

う報告がある。本研究では、全血由来 DNA を用いて、我々が今までのバイオマーカー探索で mRNA 発現量の違いに注目してきた免疫関連遺伝子の発現制御領域の DNA メチル化解析を試み、結核マーカー探索に結びつける。

**【方法】**ベトナムとの国際共同研究で同意の基に得られた結核患者 12 症例の全血ゲノム DNA を用いた。インターフェロン  $\gamma$  受容体  $\alpha$  鎖遺伝子 (*IFNGR1*)、IL-12 受容体  $\beta 2$  鎖遺伝子 (*IL12RB2*) 発現制御領域の DNA メチル化解析系を構築し、バイサルファイト処理、PCR 増幅、NGS ライブラリー作成、MiSeq (イルミナ) でのシーケンス、データ解析を実施した。

**【成果】***IL12RB2* 遺伝子バリエーションの mRNA 低発現遺伝子型を有する症例で、発現制御領域 CpG メチル化の割合が高い傾向が見られた。*IL12RB2* は、結核免疫において重要な遺伝子の一つであり、バリエーション、ゲノム DNA メチル化、mRNA 発現量の変化が結核免疫の低下に関連する可能性があり、さらに症例数を増やして検討を行う。

**【結核対策への貢献】**宿主 DNA メチル化状態は、保存血液からも検出が可能であり、結核病態を反映する臨床疫学的に有望な安定したマーカーとなる可能性が考えられる。

#### ⑱結核感染抵抗性に関わるヒト全血中 miRNA 発現パターンの探索 (継続)

**【研究担当者】**土方美奈子、若林佳子、宮林亜希子、瀬戸真太郎、慶長直人

**【目的】**相応の菌量の結核菌に頻回に曝露されても、感染に抵抗性の長期非感染者が存在すると考えられている。ベトナム、ハノイ市の医療従事者の潜在性結核感染症 (LTBI) に関連する全血液マイクロ RNA (miRNA) マーカー研究の中で見出された、結核菌曝露の機会が多く勤続年数の長いにもかかわらず、インターフェロン  $\gamma$  遊離試験 (IGRA) 陰性の医療従事者に特徴的な miRNA 発現パターンを探索する。

**【方法】**ベトナムとの国際共同研究で得られたハノイ市医療従事者の全血 RNA と臨床疫学情報を検討に用いた (日越両国の倫理審査で承認済み)。令和 4 年度は、IGRA (使用キット: QFT-3G) 偽陰性と関連のある HLA 遺伝子型 (DRB1\*0701、Hang NTL, *et al.* 2011) をタイピングして DRB1\*0701 保有者を除外した解析を行った。

**【成果】**DRB1\*0701 保有者は、2~4 年間隔で行われた 2 回の IGRA 検査で 2 回とも陽性であったものが 13.7% で、非保有者 (28.1%) より有意に低く ( $P = 0.028$ )、医療従事者でも HLA 型による IGRA 偽陰性の存在が示唆された。DRB1\*0701 保有者を除外すると、候補 miRNA 発現量は、40 歳を超える年齢で 2 回陰性者と 2 回陽性者 (全年齢) の比較で、陽性の方が高値であった。

**【結核対策への貢献】**IGRA 陰性者の中から、結核感染抵抗性に関連する可能性のあるマーカーを探索することは、これまで行って来た LTBI における miRNA マーカー探索を一歩進める研究であり、将来的に結核感染抵抗性機序を明らかにし、感染防止策を立案する際に役立つものと期待される。

#### ⑲結核を含む難治性肺抗酸菌症での感染組織における遺伝子発現解析 (継続)

**【研究担当者】**瀬戸真太郎、土方美奈子、慶長直人、森本耕三 (複十字病院\*)、平松美也子\*、古内浩司\*、岡輝明\*、白石裕治\*、倉島篤行\*

**【目的】**難治性肺抗酸菌感染症における免疫治療法や宿主遺伝子、タンパク質を標的とした化学療法の開

発を目指し、結核、多剤耐性結核を含む肺抗酸菌症における感染組織で発現している遺伝子の網羅的解析を行い、感染組織で特異的に発現している遺伝子を同定する。令和4年度は結核肉芽腫における泡沫化マクロファージで発現している表面タンパク質を同定した。また、泡沫化マクロファージの分極化について明らかにした。

**【方法】**ヒト結核と同様に結核菌感染によって壊死性肉芽腫を形成する C3HeB/FeJ マウス感染肺を用いて、免疫染色を行った。また、泡沫化マクロファージにおける分極化マーカーの局在を明らかにした。

**【成果】**泡沫化マクロファージ画分で特異的に発現しているタンパク質の局在を免疫染色によって確認した。また、壊死性肉芽腫における泡沫化マクロファージはM2に分極化していることを明らかにした。

**【結核対策への貢献】**泡沫化マクロファージは結核肉芽腫の進展、維持、散布に重要な機能を果たしているといわれている。本研究で同定した泡沫化マクロファージに特異的な表面タンパク質や分極化は結核宿主治療の標的候補となりえる。

#### ②微量組織検体を用いた慢性下気道抗酸菌感染症に関連する遺伝子発現様式の解析（継続）

**【研究担当者】**慶長直人、宮林亜希子、若林佳子、瀬戸真太郎、土方美奈子、森本耕三（複十字病院\*）、白石裕治\*

**【目的】**非結核性抗酸菌症の増加に伴い、結核との鑑別、病態の違いを明らかにする必要がある。我が国で最も多く見られる肺 *M. avium complex* (MAC) 症では、宿主側の気道感染防御力の低下が想定され、気道線毛の機能異常との関係も示唆されている。分化した気道上皮細胞において肺 MAC 症に関連する遺伝子を探索するため、微量な生検組織から細胞培養を介さない直接的な RNA 解析方法の確立を目指す。

**【方法】**慢性下気道感染を伴う症例の鼻粘膜生検組織を用いて次世代シーケンサーによる RNA 網羅発現解析を実施した。肺 MAC 症及び対照の手術検体よりゲノム DNA を抽出し、遺伝子型を解析した。（ともに倫理委員会承認済み）

**【成果】**微量な生検組織を用いた RNA 網羅発現解析により、線毛関連遺伝子の正常なスプライシングの効率低下と、その原因となる単塩基多型を見出した。スプライシングが効率よく行われる遺伝子型の頻度は、JGA データベースでは日本人 18 万人中 61%であるのに対し、手術治療を行った肺 MAC 症患者 45 例では 42.2%で、少ない傾向が見られた。線毛機能低下が抗酸菌感染症の易感染性に関わる可能性があり注目される。

**【結核対策への貢献】**抗酸菌感染症の易感染性に関わる因子の発現を明らかにすることが可能になれば、今後、診断、治療に貢献できるものと期待される。

#### ②結核患者全血検体を用いたロングリードによる mRNA 発現の検討（新規）

**【研究担当者】**牛島紗季、若林佳子、宮林亜希子、土方美奈子、瀬戸真太郎、慶長直人

**【目的】**潜在性結核感染症や結核患者において、全血液 RNA 発現から結核の病態を反映する宿主バイオマーカーは、将来の効果的な結核対策において重要な役割を果たすものと期待される。近年、ロングリードシーケンサーの登場により、同一遺伝子に由来するが、スプライシングの違いによって、部分的

に配列の異なる mRNA の割合を直接知ることが可能になりつつある。本研究では、結核患者全血検体を用いて、結核免疫関連遺伝子の mRNA 配列の全長を決定する技術の確立を目指す。

【方法】令和 4 年度は、結核免疫に重要な Th1 免疫関連遺伝子の中から *INFG2*、*STAT1* 遺伝子を選び、患者全血から抽出した全 RNA を用いて、RT-PCR でそれぞれ約 1.1 kb、2.7 kb の全エクソン領域を増幅し、オックスフォードナノポア社のロングリードシーケンサー GridION でシーケンスを行った。ヒト参照配列へのマッピングを行い、スプライシングパターンを検討した。

【成果】*INFG2* は 7 エクソン、*STAT1* は 25 エクソンから成る cDNA 配列が、同一リード内で、ひとつながりの配列として得られ、全長のスプライシングパターンを解析することができた。今後さらに、mRNA 網羅発現解析法を検討する。

【結核対策への貢献】免疫関連遺伝子の発現パターンの全体像を明らかにする mRNA 全長配列の解析により、通常と異なる mRNA の存在が明らかになれば、結核免疫の脆弱性を反映するマーカーとして応用価値が高いものと考えられる。

## ②Lowenstein Jensen (LJ) 法と小川法のリファンピシン薬剤含有濃度検討 (新規)

【研究担当者】松本宏子、青野昭男、御手洗聡

【目的】リファンピシンには、低レベル耐性とも呼ばれる境界耐性の *rpoB* 変異をめぐる問題がある。令和 3 年の WHO の技術報告書では、MGIT 培地でのリファンピシンの薬剤含有濃度が 1.0 から 0.5 $\mu$ g/ml に変更された。途上国で使用されることの多い LJ 培地と日本国内で使用される小川培地の薬剤濃度について検討する。

【方法】NGS 結果既知の結核菌を、①リファンピシン高濃度耐性結核菌、②係争中の低レベル耐性結核菌、③全感受性結核菌の 3 つのグループに分け、リファンピシン含有量 1.0・0.5 mg/L の MGIT、40・30・20 mg/L の LJ 培地、40・30・20 mg/L の小川培地でそれぞれ発育させ、それらでの発育を確認し、発表されていない LJ 培地、小川培地の薬剤含有濃度について検討する。

【成果】結核研究所に保管されている菌株の中で、NGS 結果既知の結核菌のデータベースから、WHO Mutation catalog を参考に、リファンピシン高濃度耐性結核菌、低レベル耐性結核菌、全感受性結核菌を選んだ。

【結核対策への貢献】LJ 培地や小川培地での薬剤感受性検査の薬剤含有濃度を検討することは、MGIT 偏重によって引き起こされるリスクを管理するために必要である。また、特に LJ の薬剤含有濃度の検討は、予算やロジスティクスの問題によって MGIT を手に入れられない場合の、世界の結核対策にも寄与すると考える。

## (2) 結核の疫学像と管理方策に関する研究

### ①多国間結核医療連携制度構築に関する研究 (継続)

【研究担当者】大角晃弘、河津里沙、李祥任、吉江歩、糟谷早織、今井明子、A. Querri (Philippines)、Hu Dongmei (China CDC)、Anh Phuong Nguyen (Vietnam)、T. Nguyen (Vietnam, NTP)、AK Khant (Myanmar, NTP )

【目的】日本で結核と診断された外国生まれ結核患者が、治療中に帰国する場合の日本とアジアのいくつかの国の間における結核患者紹介制度を構築する。

【方法】フィリピン・中国・ベトナム・韓国・ミャンマー等の各国家結核対策関係者と連携し、日本で結核と診断された外国生まれ結核患者の帰国後結核治療継続状況と結核治療成績等に関する情報収集を行い、日本から帰国後の結核治療継続のためのメカニズムを試行し、評価する。

【成果】平成31年4月から令和4年12月までに130人の外国生まれ結核患者の支援を受け付け、そのうち112人について分析した。年齢中央値は27歳、男性が62.5%を占め、ベトナム・フィリピン・インドネシア・中国の4カ国で約8割を占めていた。帰国後受診を確認できたのは、98人(87.5%)で、残り14人中13人は、その後も治療継続を確認できず、治療継続支援中断となっていた。令和5年2月時点で結核治療が終了予定である79人中の66人について治癒又は治療完了が確認でき、治療成功率は83.5%であった。

【結核対策への貢献】日本とアジアの国々における多国間結核患者連携メカニズムを構築することにより、国を超えた結核患者移動に対応した患者ケアの提供が可能となる。

### ②国際医療連携支援（Bridge TB Care）における患者管理システムの構築（新規）

【研究担当者】河津里沙、内村和広、大角晃弘、李祥任、糟谷早織、今井明子、吉江歩

【目的】令和2年度から開始された、日本で結核と診断された外国生まれ結核患者が、治療中に帰国する場合の日本と母国の間における国際医療連携支援制度（Bridge TB Care、以下 BTBC）において、患者情報を適切に管理、情報更新及び関係機関と共有するための患者管理システムを構築する。

【方法】これまでに BTBC を利用された保健所へのアンケートなどから患者情報のやりとりについて課題を整理し、患者管理システムを構築する。

【成果】患者管理システムを構築した。令和5年5月以降、それを用いた BTBC の運営を開始予定である。

【結核対策への貢献】本研究を行うことで、BTBC における患者情報の管理が適切になされ、転出する患者の転帰に関する分析が可能となる。

### ③外国生まれの結核研究（継続）

【研究担当者】李祥任、河津里沙、内村和広、大角晃弘、高崎仁（国立国際医療研究センター：NCGM）

【目的】外国出生結核患者の治療成績に関する地域別評価を行い、課題を明らかにする。また、外国出生結核患者のための医療体制の改善のために、医療通訳の実際や課題を検討する。分析結果及び関係者との意見交換を通じ、外国出生者がアクセスしやすい医療提供体制を構築するための支援のあり方を検討する。

【方法】(ア) 結核登録者情報システムのデータの2次解析を行う。転出を含む治療成績の要因や地域的傾向を検討する。(イ) 医療通訳者向けの調査結果を踏まえて、保健医療関係者及び医療通訳者向けの教育プログラムと医療通訳活用の評価方法を開発する。(ウ) 保健医療機関、外国出生者や関係機関などとの意見交換や啓発を行い、外国出生者がアクセスしやすい医療提供体制を検討する。

【成果】(ア) 地域別検討：転出した外国出生肺結核患者の職業別に最多の「その他常用勤労者」は、東海で最多であった。患者数が少ない地域で、国内よりも国外転出の割合が高かった。地域間の情報交換の促進が必要と考えられ、医療関係者向けの教育プログラムを開発し教材も普及した。(イ) 医療通訳方法別の診療の質評価手法を構築し、NCGM でデータを回収中。(ウ) ベトナムコミュニティ、自治体、ベトナム・日本のメディアと連携し、啓発手法や教材の開発と、啓発メディアを制作し普及を行った。外国出生結核患者の証言に基づき医療通訳の啓発動画教材を作成した。

【結核対策への貢献】外国出生結核患者の早期発見・治療完了を促進する結核対策に資するエビデンスを構築する。

#### ④包絡分析法 (DEA) の応用：結核対策の経営効率性評価とその決定要因 (継続)

【研究担当者】濱口由子、丸山幸宏 (長崎大学)

【目的】包絡分析法 (Data Envelopment Analysis; DEA) は、財務などの量的情報に加え、治療成功率などの質的情報を含む多変数を用いた定式化を可能にする。本研究では、結核感染症対策 (NTP) に焦点をあて、DEA を応用した経営効率性分析を行い、その実用性と課題について検証することを目的とする。

【方法】以下の方法で分析する。(ア) 102 カ国を対象とした結核対策 (NTP) の効率性評価モデルの定式化と DEA 効率値の算出と感度分析 (ブートストラップ法による 95%信頼区間)。(変更) 平成 14 年から平成 24 年のデータをアップデートし平成 12 年から平成 30 年の 19 年間の情報を使用。(イ) Malmquist Index (MI) による長期の生産性の評価。

【成果】モデルにおける仮定である「規模の収穫 (全ての生産要素の投入量を同時に倍増した場合に産出量がどう変化するかという概念; 規模の経済)」について再検討を行った。NTP における DEA 効率性は「規模の収穫」が可変 (variable) かつ逓減 (decreasing) していることが明らかとなった。また感度分析の結果、結核まん延度別に評価する方が (95%信頼区間による) 不確実性の減少を認めた。さらに、効率性の変化を評価するために MI を用いて全要素生産性分析を行った。モデル検証の結果、従来推奨されてきた CRS (収穫一定) モデルよりも、DRS (収穫低減) モデルがより NTM の評価に適していることが示唆された。また、NTP の異質性を考慮するために、結核まん延度別、すなわち高・中・低のグループ内で効率値を算出した上で、NTP を相対的に比較することがより現実的であると考えられた。全要素生産性分析の結果、低まん延国を除いて全期間を通じて NTP の生産性向上 (MI>1) が見られ、それは前半 (平成 12~平成 21 年) でより顕著であった。分析結果の一部を書籍として出版した。

【結核対策への貢献】本研究は経営工学の手法を分野横断的に取り入れることで、より実用的な政策評価の方法論として発展性が期待できる。

#### ⑤本邦における HIV/AIDS 合併結核に関する多施設共同研究 (継続)

【研究担当者】河津里沙、内村和広、金子典代 (名古屋市立大学)、今林真弓 (名古屋医療センター)

【目的】本邦において HIV/AIDS と結核の重複感染の現状について、(ア) HIV/AIDS 診療に関わる医療従事者の意識を調査する、(イ) HIV/AIDS 合併結核患者の両疾患に対する知識・意識、受療行動、及び

服薬に関するニーズを調査する。

**【方法】** (ア) HIV/AIDS 診療に関わる医療従事者に対する質問票調査、(イ) HIV/AIDS 合併結核患者に対するインタビュー調査、を実施する。

**【成果】** (ア) に関して、53名の医師より回答を得た。新規の HIV/AIDS 患者に対して 52.5%が常に、また 44.0%が状況に応じて、結核のスクリーニングを実施していた。一方で 54.2%が常に、また 35.6%が状況に応じて、LTBI スクリーニングを実施しており、スクリーニングの方法としては「T-SPOTのみ」が最も多く挙げられ、次いで「QFTのみ」と「QFT 陰性あるいは判定不能だった場合に T-SPOT」であった。LTBI スクリーニングを実施する基準としては、「患者の出生国 (における結核の負担)」、「結核患者との接触歴」「結核の既往歴」が挙げられた。LTBI スクリーニングを実施しない理由としては「受診する患者の結核発病のリスクは低いと考える」「LTBI スクリーニングの検査は信用できない」が挙げられた。LTBI スクリーニングの結果が陽性だった場合に、83.1%が「常に」又は「状況に応じて」LTBI 治療を開始すると回答した。本結果を英文論文としてまとめた (Kawatsu, L., Kaneko, N., Imahashi, M. et al. Practices and attitudes towards tuberculosis and latent tuberculosis infection screening in people living with HIV/AIDS among HIV physicians in Japan. AIDS Res Ther 19, 60 (2022). )。

**【結核対策への貢献】** 本研究を行うことで、国内の HIV/AIDS 合併結核に対して HIV/AIDS 診療に関わる医療従事者の意識と、HIV/AIDS 合併結核患者のニーズに関する知見を提供することが期待される。

#### ⑥数理モデルを用いた戦後日本の結核届出率の減少に関する検証 (継続)

**【研究担当者】** 河津里沙、内村和広、石川信克、Rein Houben (LSHTM, UK)

**【目的】** 本邦において第二次世界大戦後の結核届出率の急激な減少について、数理モデルを用いてその主な要因を検証する。

**【方法】** 昭和 40 年から昭和 53 年までの 14 年間に於いて結核届出率が年率 10%を超える減少を示したことについて、その要因を疫学数理モデルによって定量的に説明する。要因については、結核医療 (治療法) や結核対策 (患者発見、予防接種、患者管理、対策への予算等) のみならず、人口、経済的要因や公衆衛生、国民の栄養状態の改善なども考慮して、相対的寄与度を推定する。

**【成果】** 令和 4 年度はその準備として結核実態調査 (有病率調査) における主要統計及び届出数・率を紙媒体の記録から電子化し、詳細な記述疫学を行った。また接種、集団健診、化学療法の影響を検討した。昭和 33 年の有病率調査において「要医療者」の定義が変更となっていることから、この変更を加味して有病率の補正を行った結果、全体の有病率は昭和 28 年から昭和 33 年の 5 年間で 27%、0-19 歳は 66%、20-39 歳は 37%の減少率を示していた。40 歳以上では昭和 33 年以降に減少率が加速していた。BCG 接種については、1950 年代の 0-29 歳の接種率は 50%前後で大きな増加は見られなかった。また、定期集団健診の患者発見への寄与は昭和 38 年実態調査でも約 20%にとどまっていた。化学療法に関しても発見された肺結核患者の多くは自覚がなく、受療率は昭和 33 年実態調査で 19%、昭和 48 年実態調査でも 32%であった。本結果を英文論文化し、投稿準備中である。

**【結核対策への貢献】** 本研究を行うことで、戦後に日本が経験した稀有な現象について科学的に検証し、今の中・高結核負担国への示唆を探る。

⑦保健所の疫学情報を活用した感染症数理モデルによる解析（新規）

【研究担当者】濱口由子、山口崇幸（滋賀大学）、虎谷彰子他（世田谷区）

【目的】新型コロナウイルス感染症の新規陽性者数と積極的疫学調査の情報をを用いて感染症数理モデルを構築し、世田谷区の結核対策を含めた健康危機管理対策の強化に資する科学的根拠を提案する。

【方法】積極的疫学調査やPCR検査、クラスター、及びワクチン接種率などのデータを基に、以下の分析を行う。（ア）利用するデータについての可視化と基本的な統計解析。（イ）感染時間を考慮したコンパートメントモデルを構築し、実効再生産数を推定し、感染リスクの推移を可視化。（ウ）積極的疫学調査から得られるネットワーク構造を活用した数理モデルによる流行状況のリアルタイム解析方法の開発。（エ）構築されたモデルによって、集団免疫による効果を考慮した新型コロナウイルス感染症の将来予測や変異株の流行シナリオの検討。

【成果】（ア）及び（イ）について第2回研究報告会（中間報告）にて世田谷区に結果を報告。データを更新し、引き続き解析を進めていく。

【結核対策への貢献】保健所に蓄積された新型コロナウイルス感染症に関する疫学情報を二次活用することで、従来の公開データでは限界のあった数理モデルの構築や、これまで明らかにされてこなかった新型コロナウイルス感染症の医学的知見の創出が可能となる。また、本研究において世田谷区との官学連携研究体制の構築により、今後起こりうる新興・再興感染症への危機管理対策の強化の一助となることが期待できる。

⑧保健所における健康危機管理対策のパフォーマンス評価（新規）

【研究担当者】濱口由子、趙宇（東京理科大学）、虎谷彰子他（世田谷区）

【目的】新型コロナウイルス感染症対策の生産性・効率性分析による評価を行い、限られた資源（コスト）の最適配分について提案を行う。

【方法】財源、人的資源、健康観察、PCR検査体制、結核対策を含む事業継続などの情報を基に、以下の分析を行う。（ア）包絡分析法（DEA）を用いた効率性評価モデルの定式化。（イ）体制が変化したフェーズ（或いは流行状況）ごとの効率性を計算しパフォーマンスを評価。（ウ）最適な資源配分について目標値を算出。

【成果】世田谷区からのデータ供与を受け、令和2年4月から令和3年12月末にかけての帰国者・接触者相談センター（現：発熱相談センター）の業務に関するパフォーマンス分析を行った。相談センターの業務では、規模の収穫（1単位の投資に対するアウトカム）は逡増傾向にあり、内部人材、外部人材が主である2つの人員配置パターンに分かれていること、それぞれの効率性と人材の最適配分とその見積もり（bootstrap法による予測信頼区間）などを明らかにした。さらに、Inverted DEAによる追加解析を行い、論文にまとめていく。日本オペレーション・リサーチ学会「評価のOR」研究部会で招聘講演。

【結核対策への貢献】DEAは費用対効果をベースに多くの変数を一つの指標にまとめ、効率性を比較見当できる実用的な分析方法である。これにより具体的なコスト削減（又は投資増）の目標値を計算し、提示できるため、よりパフォーマンスの高い危機管理対策のあり方に新たな一石を投じることが期待で

きる。また、これにより健康危機管理下における適切な事業継続計画の中で結核業務の継続性の向上に寄与できる。また、本研究において世田谷区との官学連携研究体制の構築により、今後起こりうる新興・再興感染症への危機管理対策の強化の一助となることが期待できる。

⑨結核高まん延国出身者における結核感染と発病状況に関する検討（新規）

【研究担当者】吉山崇、大角晃弘、河津理沙、内村和広

【目的】結核高まん延国出身者への結核感染及び発病の実態を把握する。

【方法】保健所、大学、日本語学校 718 校 技能実習生管理団体 1,065 団体に対するレトロスペクティブなアンケート調査。

【成果】75,282 名の在籍する 989 の団体で 112 名の検診発見結核患者、48 名の検診以外で発見の結核患者が報告された。技能実習生監理団体と日本語学校に比して、大学での患者発見率は低かった。令和 4 年度論文発表した。

・吉山崇 河津里沙、内村和広、大角晃弘、結核まん延国出身者の検診をはじめとする結核患者発見 結核 2023; 98: 65-68.

【結核対策への貢献】まん延国出身者への結核対策の今後の方針決定に有用である。

⑩多国間結核対策看護職連携ネットワーク（継続）

【研究担当者】座間智子、永田容子、浦川美奈子

【目的】近年、結核高まん延国のアジア諸国（ベトナム、フィリピン、中国、ネパール等）からの移民の増加に伴い、外国出生結核患者は年々増加傾向にある。各国の結核対策は概ねすでに研究、分析されているが、看護の視点からの患者支援対応等は十分把握されていない。本研究は、外国出生患者の出生国を対象に各国の結核療養支援の実際を情報収集・分析し、本邦の結核療養に役立つ支援を検討する。その知見を活かし、看護職向けの教育教材（e-learning）を開発し外国出生結核患者の療養支援の質の向上を目指す。

【方法】国内の結核に関わる看護職間でテクニカルワーキンググループ（TWG）の定例研究会（5回）及びWS（2回）開催、文献検索等から（ア）外国出生結核患者に関わる事例検討及び療養支援に必要な技術の抽出、（イ）各国の保健医療システム、結核対策の情報収集、（ウ）コミュニケーションに必要な技術、医療通訳者の導入、（エ）異文化理解等について文献検索等から必要な技術の確定、また、学習教材としての教授法の検討を行う。

【成果】保健師・看護師のための「外国出生結核患者の療養支援」学習教材（e-learning形式）を完成した。また、学習教材に必要な動画「初回面接（病院編）」「初回面接（保健所編）」「患者とのコミュニケーションの実際」の3本動画を制作した。本学習教材は、結核研究所のホームページに掲載。本教材は7章で構成、1章：各国の基礎情報・保健システムの提示、2章：患者理解を深めるために、第3章：円滑なコミュニケーション、第4章：療養支援の実際、第5章：事例演習、第6章：国境をつなぐ結核対策、第7章：e-ライブラリーである。

【結核対策への貢献】外国出生結核患者の療養支援の向上のための人材育成に活用することで、外国出生

結核患者の治療中断、脱落、地域 DOTS の成功率向上、治療成績の改善に寄与する。

⑩渋谷区における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（継続）

【研究担当者】平尾晋、太田正樹、大角晃弘

【目的】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。検査法は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。しかし、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（以下陽性率）などは、あまり明らかにされてこなかった。本研究者は東京都北区で同様の解析を行ったが、人数が少ないという制限があった。今回、渋谷区のデータを加えることで、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。

【方法】教育委員会から個人情報を除いた平成 28 年から令和 2 年のデータを譲り受ける。統計学的解析は、全体、小学生、中学生にそれぞれ分けて QFT の陽性率を求め、小中学生の比較と、高まん延国滞在期間と高まん延国の罹患率をリスク因子とした検討はそれぞれ、フィッシャーの正確確率検定で解析する。滞在期間と陽性率の割合の傾向を見るために、コクランアーミテージ検定も行う。渋谷区の解析が終了後、北区のデータを合わせて同様の解析を行う。

【成果】194 例が対象となり、女性は 93 例で 48.4%、小学生は 153 例で 78.9%。平均年齢は小学生 7.7 歳、中学生 12.8 歳。高まん延国の滞在期間は平均 48.2 ヶ月、国別は中国 61 例 31.4%、ベトナム 33 例 17.0%、香港 15 例 7.7%。QFT 陽性は 3 例、陽性率は 1.5%、小学生 2 例 1.3%、中学生 1 例 2.4%。国別の陽性率は、ミャンマー12.5%、ベトナム 3.03%、中国 1.64%。次年度は、残りの解析と北区のデータとの統合後の解析、論文執筆などを行う予定。東京都北区の研究では、小学生と中学生の QFT 陽性率はそれぞれ 1.3%と 3.7%で、本研究と近似していた。ミャンマーと中国の QFT 陽性率は 20.0%、2.1%で、本研究は低くなった。

【結核対策への貢献】研究成果を第 80 回日本公衆衛生学会総会にて英語口述で発表した。

⑫大阪市の本邦在住外国人の結核既感染率の状況（新規）

【研究担当者】平尾晋、太田正樹、伊集院育子（大阪市健康局\*）、小向潤\*

【目的】結核の集団感染は、その集団の結核感染率が結核既感染率より明らかに高い場合に発生したと判断される。しかし、本邦在住外国人の結核既感染率のデータは不足している。そのため、接触者健診に関わる保健所や臨床医は、接触者健診の対象者の集団が既感染者だけなのか、それとも集団感染を起こしているかの判断を求められているが、本邦在住外国人の場合は判断に苦慮している。結核既感染率を誤って高く見積もると、本当は集団感染を起こしているのに起こしていないという判断をし、更なる接触者の集団を健診する機会を失い、場合によってはその集団から発病者を多く生み出してしまう危険性がある。逆に結核既感染率を誤って低く見積もると、本当は集団感染を起こしていないのに起こしているという判断をし、本来は不要な更なる接触者の集団を健診することで、対象者への負担と、それにかかる費用や労力を保健所が掛ける負担が発生する。この点から、本邦在住外国人の既感染率を知ることが重要であり、今後の結核対策に寄与する基礎データを提供する。

【方法】大阪市保健所から平成 27 年以降で本邦在住外国人が対象となった接触者健診のデータを可能な限り提供してもらおう。具体的には性別や年齢、国籍、在留資格、IGRA の検査日と結果などの項目となる。データは個人情報除去された状態で、大阪市保健所の指定した方法で譲り受ける。分析方法は、明らかな集団感染のデータは除き、国別、国・年齢別、国・性別別、国・性別・年齢別、国・在留資格別の IGRA 陽性率と 95%信頼区間を求める。また、属性をリスク因子とし、リスクの高い属性の解析も行う。統計学的有意差は  $p < 0.05$  と判断する。

【成果】302 例が対象となり、女性は 143 例 47.4%で、平均年齢は 23.5 歳であった。国別はベトナム 156 例 51.7%、中国 78 例 25.8%、ブータン 17 例 5.6%であった。全体として、35 人の学生 (11.6%、95% 信頼区間 [CI]: 8.2-15.7%) が IGRA 陽性であった。上記の 3 か国では、ブータン (47.1%、95% CI: 23-72.2%) の IGRA 陽性率が最も高く、続いてベトナム (9.0%、95%CI: 5.0-14.6%) と中国 (6.4%、95%CI: 2.1-14.3%) となった。

【結核対策への貢献】研究成果を第 81 回日本公衆衛生学会総会にて英語口述で発表した。

### (3) 海外の結核事情と医療協力に関する研究

#### ①マラウィにおける家族接触者健診評価のための前向き研究 - マラウィ NTP との共同研究 (新規)

【研究担当者】内村和広、河津里沙、大角晃弘、Kruger Kaswaswa, Lameck Mlauzi (マラウィ NTP)

【目的】マラウィにおける家族接触者健診の効果的な実施のため、患者接触者の健診発見及び健診外での発見に影響する因子を探り、接触者健診の改善点を調べることを目的とする。

【方法】マラウィ共和国リロングウェにおいて健診実施数の上位 5 施設で調査を行った。調査は対象患者リクルート期間内の登録患者に対し、通常の登録業務に加えて初発患者及び患者接触者へ対面での聞き取り調査を行い、上記収集フォームに情報を入力する。また調査員は患者接触者に対し、登録後 1 年までコンタクトを取り、結核発病の状況を確認する。

【成果】令和 3 年 9 月 15 日から令和 4 年 1 月 15 日までを対象初発患者研究登録期間と計画していたが、マラウィでの新型コロナウイルス感染症の影響で登録患者数の減少及び業務対応で登録の実施が遅れ、研究登録期間を令和 4 年 12 月まで延長し、接触者健診登録後 1 年まで毎月コンタクトを取り結核発病の状況を確認している。研究登録は初発患者 500 人、接触者 1000 人となり、現在対象患者の検証及び収集データの分析を行っている。

【結核対策への貢献】本調査はマラウィでの接触者健診の評価になることはもちろんのこと、途上国での接触者健診の実施の改善及び拡大の方針のデータとなる。

#### ②途上国における結核疫学状況に関する研究 (継続)

【研究担当者】山田紀男、松本宏子、御手洗聡、吉山崇、星野豊、平尾晋、岡田耕輔、ケイ・マー、小野崎郁史

【目的】第 3 回カンボジア全国肺結核有病率調査のデザインを行う。

【方法】現在患者発見方法の主流となっている核酸増幅法検査を活用した有病率調査推定を行うことを主たる目的とする調査デザインを策定する。

**【成果】** 前年度より検討していた核酸増幅法検査に基づく菌陽性肺結核有病率を推定することを主たる調査目標とするための、結核クリーニング方法と結核菌検査方法を決定した。症状と胸部 X 線検査を全員に行い、どちらかで所見があるものに喀痰検査を行う。まず、喀痰 2 検体に対して Xpert Ultra 検査を実施し、いずれかが陽性の場合に、さらに 2 検体に対して培養検査(前回調査と同じ小川法とともに、より感度の高い MGIT)を行うが、Xpert Ultra の偽陰性による過小評価の可能性を考慮し、Xpert Ultra 陰性であっても、胸部レントゲン上結核を示唆する場合は、培養検査を行うというアルゴリズムとした。また、胸部レントゲン判定では、人による重要な異常陰影の見落としを軽減するために、AI-CAD を併用することとした。以上のプロトコールに対応する標準実施手順書の作成を行った。調査の実施は令和 5 年度前半の予定である。

**【結核対策への貢献】** 調査結果は、途上国の結核疫学状況の把握及び結核対策の効果の評価と今後の対策の策定に貢献する。

## 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

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

**【目的】** 令和 4 年から令和 5 年は NESID 更改年となり、サブシステムである結核登録者情報システムの更改に伴う技術的支援、及び新システムに関し円滑なシステム移行を行う。

**【方法】** 令和 4 年度の NESID 更改に伴う結核登録者情報システムの更改において、令和 3 年に決定した更改仕様に基づき、システム開発業者、厚労省と連絡・協議のうえ細部の実装検討を含めた技術的支援を行う。次期結核登録者情報システムの更改については、ユーザの利用環境の強化を主に、ヘルプ機能、検索機能、入力エラーチェック機能を強化する。また、他保健所へ転出した患者の治療結果を転出元保健所へ連結する機能を実装する。

**【成果】** 令和 4 年 10 月の 1 次リリース、及び令和 5 年 7 月予定の 2 次リリースに向けて、2 回の受入れテストを実施し、次期システムの確認を行った。受入れテストは新機能、改修機能を主に 61 項目について行い、動作確認及び不具合点などを報告した。

**【結核対策への貢献】** 次期システムでは自治体、保健所での結核登録者情報システムの操作の平易化、入力データの取扱いの容易化を目指しており、これにより結核低まん延下における結核根絶対策に欠かすことのできない結核疫学のローカルデータの活用が推進される。

### 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

**【担当者】** 内村和広、河津里沙、大角晃弘、吉山崇、太田正樹、平尾晋、濱口由子、糟谷早織、今井明子、大武岸次、磯角和枝（結核疫学情報センター事業）

**【目的】** 結核発生動向調査年報の公表資料である「結核の統計」について令和 3 年において行った改訂版の改良を行う。

【方法】結核登録者情報システム年報の公表資料である「結核の統計」について、令和3年版より大幅改訂を行った。改定版では結核疫学についての解説を充実するかたちとしたが、この令和3年改訂版の各所からのフィードバックを基に改良を行う。

【成果】令和3年の結核年報統計の報告にあたる「結核の統計 2022」の作成を行った。解説部は全10章の構成は変わらず、各章の担当者による内容の改訂を行った。コラムには、令和3年の日本の結核低まん延基準達成にあわせて「結核低まん延化と結核根絶に向けて」を掲載した。また、結核疫学情報センターのウェブサイトにて、各種結核統計及び結核年報シリーズとして、「結核発生動向概況 ・外国生まれ結核」、「小児結核・高齢者結核」、「患者発見・診断時病状」、「治療・治療成績」の4資料を公表した。さらに、自治体・保健所向けに結核疫学状況把握のための結核指標値を還元した。

【結核対策への貢献】結核発生動向調査年報の公表資料を広く国民に理解できるよう資料を公表し、結核についての普及啓発を行う。

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-多剤耐性結核登録患者の調査

【担当者】内村和広、河津里沙、大角晃弘、吉山崇（結核疫学情報センター事業）

【目的】結核登録者情報調査に登録された、多剤耐性結核患者の情報について、結核登録者情報システムデータのレビューによって結核登録者情報調査の：

#### 4. 日本医療研究開発機構（AMED）

①結核低まん延化を踏まえた国内の結核対策に資する研究-接触者健診システムの活用（継続）

【研究担当者】内村和広、河津里沙、大角晃弘

【目的】接触者健診における収集情報の標準化を目指して接触者健診管理台帳システムを開発し、接触者健診の効率的な管理と、これにより国内の保健所間での実施上での格差の解消に向けた情報の活用を可能にする。

【方法】前年までに開発した接触者健診管理台帳システムの実地応用を行う。特に首都圏を中心とした関東近隣保健所に対処を絞り、システムセットアップだけでなく結核研究所側で現地での実際のデータ入力も含めた体制を提案して実地利用を促進する。

【成果】開発は、初発患者、接触者の2データベース構成とし、初発患者健診番号を基にリレーションを付与した。機能はデータベースの入出力に加えて、接触者、初発患者のCSVファイルからのデータベースへのインポート機能、期間指定可能な接触者健診対象者リスト、健診勧告書、他保健所への健診依頼書、初発患者別接触者健診結果リスト帳票出力、集計期間を指定しての接触者健診の評価指標の算出及び出力機能を構築した。さらに、保健所が保有する既存ファイルからのインポート機能の拡張、接触者健診対象者リストのメールによる通知機能の追加、帳票の文言設定機能の拡張、を付加した。

【結核対策への貢献】接触者健診収集情報の標準化及び実施上の格差解消のための資料とする。

②結核低まん延化を踏まえた国内の結核対策に資する研究-結核患者負担に関する研究（継続）

【研究担当者】内村和広、河津里沙、大角晃弘、柴沼晃（東大院医学系研究科）

【目的】国連の持続可能な開発目標（SDGs）や WHO の世界結核終息戦略のひとつである、結核患者の高額な家計における自己負担（“catastrophic cost”、「破局的費用」）を 0 にすることを達成するため、日本における多剤耐性結核患者を対象として結核治療に伴う患者の家計費用負担を調査する。

【方法】国内の多剤耐性結核患者に対し、結核治療に伴う家計負担調査の本調査を継続する。研究デザインは横断研究及びコホート研究であり、平成 30 年～令和 2 年に登録された多剤耐性結核患者を対象に、調査票又はオンラインフォーム用いて情報を収集する。

【成果】新型コロナウイルス感染症流行の影響で保健所での調査協力が進まず、予定する研究対象患者登録に及んでいない。これまでのところでは、多剤耐性結核患者では、間接費用負担が大きく、結核罹患及びその後の治療において、離職又は就労時間の短縮、注射薬利用時の通院、新薬の医療費負担等の要因は考えられた。今後は保健所長会への協力申請も検討して、対象患者の研究登録を進める。

【結核対策への貢献】先進国での結核患者家計調査はまだ実施も少なく、特にコホート研究は世界的にも初であり、WHO の世界結核終息戦略のうえでも貴重なデータとなる。

### ③外国出生者対策の効果的実施に関する検討（継続）

【研究担当者】大角晃弘、河津里沙、李祥任、加藤誠也

【目的】我が国における外国生まれ結核患者対策のあり方について、その概要をまとめる。

【方法】(ア) 外国出生者に対する入国前結核健診事業において、結核発病の危険があると判断された人々に対する事後フォローの米国・カナダ・豪州での実施状況について、文献収集・整理を行う。(イ) 我が国における外国出生者を対象とする結核健診と入国前結核健診事業との整合性について、文献及び国内関係者から情報収集し、整理して記載する。(ウ) 保健所の結核担当者を対象とする、外国生まれ潜在性結核感染症者のケアに関する課題と解決法について面接調査により、情報収集し、整理してまとめる。

【成果】(ア) 及び (イ) 英国・米国・カナダ・豪州における「入国前結核健診事業での結核発病高危険群を対象とする入国後フォローアップ体制」の概要について整理した上、我が国における外国出生者を対象とする結核健診のあり方についての方針案を作成した。(ウ) 新型コロナウイルス感染症の流行のため、保健所調査は中止した。国内の監理団体を対象とする結核と潜在性結核感染症・技能実習生に対する結核健診や結核対策に関するアンケート調査を電子メールにて実施し、潜在性結核感染症 (LTBI) についての理解が不十分であることが判明した。その結果に基づいて、結核と LTBI に関する啓発を目的に、全国の管理団体関係者対象のオンラインセミナーを開催した。

【結核対策への貢献】我が国における入国前及び入国後結核健診事業のあり方に関する基本的情報を提供することにより、外国生まれ結核患者を対象とする結核健診事業が改善される。

### ④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（継続）

【研究担当者】吉山崇、療研参加施設各担当者

【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。平成30年度中に登録のプラットフォームを作り、療研参加施設に連絡を行い令和元年度は登録を行った。令和2年度は引き続き登録を継続する。

【成果】令和4年12月までに147例の報告がされた。性別では、男性89例、女性58例であった。年齢階層別では、10歳代6例、20歳代52例、30歳代24例、40歳代13例、50歳代15例、60歳代22例、70歳代6例、80歳代9例であった。出生国別では、日本61例、中国33例、フィリピン14例、ベトナム10例、ミャンマー12例、パキスタン、ネパール、タイ各3例、モンゴル、インドネシア各2例、ナイジェリア、ブータン、ペルー各1例であった。LVFX感性例は86例、LVFX耐性例は42例、使用薬剤はDLM103例、BDQ91例、LZD73例、CFZ39例、治療終了状況は、治癒完了50例、死亡7例、転出32例、中断1例、失敗1例、治療中52例、未記載4例であった。

【結核対策への貢献】多剤耐性結核の治療が改善する。

#### ⑤結核治療中の皮疹症例の検討－結核療法研究協議会（継続）

【研究担当者】吉山崇、療研参加施設各担当者

【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呼びかけて、有皮疹例のプロスペクティブな記述調査を行う。平成30年度の目標は、プロスペクティブな登録システムを形成した後登録を開始し、令和元年度に登録を継続した。令和2～令和4年度は登録を継続し、集計した。

【成果】令和元年に結核療法研究協議会施設において治療を開始した症例のうち、皮疹がありとして情報を収集した224例で、男性136、女性88例を対象とした。発症時の使用薬剤は、標準4剤のイソニコチン酸ヒドラジド（INH）、リファンピシン（RFP）、ピラジナミド、エタンブトール（EB）が138例、INH,RFP,EBの3剤が56例、と大多数で、それ以外は30例であった。皮疹に気が付いて薬を減らした日から皮疹対策が終了し、最終的な薬の決定に至るまでの日数については、17例で31-45日、16例で46-61日、8例で62日以上と日数がかかっていた者が多かった。RFPが原因又は原因の可能性のある例で5例リファブチン（RBT）が使用された。1例耐性化例が見られた。結論：RFPが使えない例でもRBT使える可能性があり、副作用対応で単剤治療による耐性化症例があることは、念頭におく必要がある。

・結核療法研究協議会内科会 結核治療中の皮疹対策に関する調査 結核 2023;98:59-64.

【結核対策への貢献】診療指針作成のために有用である。

#### ⑥結核病床についての医療提供体制の各自治体における体制整備状況の検討（継続）

【研究担当者】吉山崇、加藤誠也

【目的】新型コロナウイルス感染症への対応のため、結核病床も新型コロナウイルス感染症のために用いられており、その影響を集計する必要がある。令和2年のアンケートでは現在の結核病床の維持が結核病床にとっては経済的な負担となっていること、同時に、結核病床という制度の廃止については病床廃

止感染症病床への統合の場合に金銭的な補助のために新型コロナウイルス感染症まん延下では結核よりも新型コロナウイルス感染症を優先する危険があるなどの指摘を検証する

【方法】自治体アンケート

【成果】37自治体中、31自治体で、結核病床が新型コロナウイルス感染症病床に転用されていた。37自治体の2701病床のうち転用病床数は、975病床であった。転用に伴い、結核患者の入院への支障が起こった自治体は35自治体中15自治体であった。結核病床は27自治体中21自治体で新型コロナウイルス感染症診療上使用された。令和4年1月までの状況では、新型コロナウイルス感染症対応病床のうち、感染症病床が5%以下の自治体は12、5-10%が9、10-20%が2で最大16%、結核病床未使用が6自治体、5%以下が15、5-10%が4、10-20%が2、最大17%で、結核病床も感染症病床と同じく新型コロナウイルス感染症に転用された。結核病床の減少に対しては、国レベルの診療報酬の改善及び空床保証の要望しているところが多かった。結核病床という制度自体を廃止し、空気感染隔離室があるところに空気感染隔離が必要な患者を入院させる体制とした場合に結核患者に必要な医療は提供されるとお考えでしょうか、との問いに対しては、賛否両論がみられた。また、入院期間の短縮については、合意形成すれば、国の指針あれば、DOTSなど条件付きで可（14）、一部の地域で実際に試してみる（1）、可と思うが懸念もある（1）、不可=現在の退院基準が良い（2）、感染性なくなれば可という返答及び感染性が減ることを実際に確認できればという返答（2）、などの意見がみられた。結果は、令和5年結核非結核性抗酸菌症学会で報告予定である。

【結核対策への貢献】結核病床の整備状況が改善する。

#### ⑦INH,RFPを含む潜在結核感染治療の実態調査－結核療法研究協議会（継続）

【研究担当者】吉山崇、鎌田啓佑、療研参加施設各担当者

【目的】潜在結核感染症治療については、結核病学会予防委員会、治療委員会合同で、INH+RFPの3ヶ月治療、RFPの4ヶ月治療がこれまで以上に重視する勧告を行った。今後、結核医療の基準の改定後INH6-9ヶ月治療に代わって行われる症例が増えると想定される。それらの治療の結果を集計し報告する必要がある。

【方法】結核療法研究協議会参加施設によびかけて、潜在結核感染治療でINH6-9ヶ月症例、INH+RFP3ヶ月症例、RFP4ヶ月症例の登録を行いその治療成績、有害事象、その後の結核発病の検討を行う。令和3年度より療研各施設に実施依頼中である。

【成果】令和5年2月初頭までに、33施設より303症例の情報を収集したが、まだ、INHによる潜在結核感染治療が過半数であった。

【結核対策への貢献】潜在結核感染治療の質の向上により結核発病者が減少する。

#### ⑧新型コロナウイルスと結核対策に関する研究（継続）

【研究担当者】内村和広、河津里沙、加藤誠也

【目的】新型コロナウイルス感染症の流行が結核対策に及ぼす影響を、結核登録者数の推移や登録者の属性、発見方法などを基に調査する。

【方法】新型コロナウイルス感染症流行下での結核患者届出状況を分析し、新型コロナウイルス感染症の流行と登録患者数の相関、結核患者発見方法別の届出数などを流行前と比較する。特に定期健診や接触者健診発見の減少がみられているため、これらの健診実施数などを他調査資料から調べ、新型コロナウイルス感染症の流行が結核患者発見などの結核対策に及ぼす影響を評価する。

【成果】新型コロナウイルス感染症の流行以降、定期健診受診者は著しく減少したが、受診者の減少以上に発見される結核患者の減少がみられた。また、学校健診、施設健診、住民健診では結核患者の発見率も低下していた。学校健診は新型コロナウイルス感染症対策によって入国者数の減少、入国時の健診受診の上昇、日本人生徒、学生の罹患減少、等の理由が考えられた。接触者健診においては発見率の低下はみられず、健診数の減少がそのまま発見患者数の減少につながっていた。しかし、塗抹陽性患者数の減少以上の家族接触者健診受診数の減少がみられた。

【結核対策への貢献】新型コロナウイルス感染症流行下においても結核対策の後退を防ぐべく、対策の強化点を明らかにする。

#### ⑨肺 NTM 症の疫学分析体制の確立（継続）

【研究担当者】濱口由子、森本耕三（複十字病院）、御手洗聡

【目的】近年非結核性抗酸菌症（NTM 症）の疫学的な課題（増加傾向）が明らかになってきた。特に、キードラッグを含む多剤耐性菌による難治性 NTM 症の増加が懸念される一方、NTM 症のサーベイランス体制は確立されていない。そこで、日本の医療機関の抗酸菌検査の 8 割を占める民間検査施設に蓄積された膨大な情報を活用した NTM サーベイランス・システムの開発及びその実用性について検討することにした。

【方法】民間検査会社（2 社）から抗酸菌検査データの提供を受け構造の異なるデータの統合データベースの作成から、細菌学的症例定義によるアルゴリズムによる肺結核及び肺 NTM 症の抽出及び解析・可視化するためのプロセスを自動化するためのプログラムを開発し、肺 NTM 症の逐次推定を行い、信頼区間を算出し、先行文献との比較を行った。

【成果】平成 25 年から平成 29 年までの肺 NTM 症の罹患率は、統計学的に有意な増加傾向を示した。また性・年齢依存傾向に統計学的有意差をみとめた。都道府県別の肺 NTM 症罹患率は、全国的に均質であった。肺 NTM 症の罹患率の推移から、NTM 関連疾患の全国的な増加が懸念された。分析結果はこれまでの知見と類似性を示し、結核の性・年齢の分布も、結核統計の公開データの分布と同様であった。結核同様、潜在的な自然発症・自然治癒を考慮すれば過大推定による影響は大きいものではなく、経時的なモニタリングにより全体的な NTM 関連疾患のまん延度を相対的に反映しうる。したがって、民間検査会社の抗酸菌検査情報を活用した肺 NTM 症の発生動向のモニタリングは、NTM 症のサーベイランス体制の補完に有用であると考ええる。ここまでの成果を学会で報告するとともに論文としてまとめた（論文投稿中）。

【結核対策への貢献】肺 NTM 症については医学・疫学的知見が乏しく、未だその自然史は解明されていない謎の多い病原体である。個々の診療情報と細菌学的検査情報が紐づいた民間検査施設の大規模な分子疫学的情報の活用は、AMR や NTM 希少菌株に関する知見の創出に寄与できる。

⑩多剤耐性結核症の多施設共同研究（継続）

【研究担当者】吉山崇、鎌田啓佑、露ロ一成（NHO 近畿中央呼吸器センター）、佐々木結花（NHO 東京病院）

【目的】多剤耐性結核症の治療については、国際的にも評価の高い新抗結核薬結核の登場とともに治療成績の改善が見られている。ただし、日本の結核治療体制が国際的に時代遅れのものとなる危険がある。多剤耐性結核の治療を積極的に行っている複十字病院、東京病院、近畿中央胸部疾患センター、大阪府呼吸器アレルギー病センターにおける情報を共有し、多剤耐性結核の日本における標準治療を確立することが必要である。上記 4 施設における症例のまとめ及び 4 施設の情報共有により、新たな多剤耐性結核症の治療体制を構築する必要がある。

【方法】4 施設の情報共有のためのアンケートを実施中。また、リネゾリド使用症例について血中濃度測定及びミトコンドリア障害関連バイオマーカー値（チトクローム c オキシダーゼ, GDF-15）の変動を調査し有害事象との関係を検討する。

【成果】アンケートはまだ収集中。バイオマーカー測定のための検体収集中。

【結核対策への貢献】多剤耐性結核の治療が改善する。

⑪活動性結核症、潜在性結核症患者由来の末梢血を利用した網羅的細胞機能解析を行う多機関共同研究（継続）

【研究担当者】吉山崇、星野仁彦（感染症研究所）、山崎晶（大阪大学）

【目的】抗酸菌である結核菌は全人口の 1/3 に潜伏感染しているが、活動性結核を発症するのは約 10% で、残りは生涯発症しない。反対に結核菌に頻繁に暴露されても感染・発症しない集団がいる。このように結核感受性の違いは、宿主受容体などの防御因子に依存することが示唆されるが機序は不明である。この機序が判明すれば潜伏感染している結核を再活性化し、効果的な治療を行って殺菌することが可能になる。本研究では、活動性結核感染症、潜在性結核感染症患者より末梢血単核球を採取し、結核活動性抗原あるいは潜在性抗原で刺激後各単一細胞での遺伝子発現を比較することで、活動性結核患者と潜在性結核患者の末梢血の遺伝子発現パターンを比較し、それぞれ特有の遺伝子を発見し、潜伏状態から活性状態へ移行させる治療法への手がかりとする。

【方法】複十字病院でインフォームド・コンセント取得後、活動性結核症患者と潜在性結核症患者の治療前の末梢血を BD バキュテイナ CPT 単核球分離用採血管（ヘパリン Na）を用いて 10mL（一回のみ）採取する。採血はルーチンで行われる採血（例：血算・生化学など）の際に追加して行われるが、量が過剰にならないように留意する。採血された血液は、感染研職員が複十字病院へ出向き回収する。血液は、感染研で末梢血単核球（PBMC）とされ、PBMC は実験を行うまで感染研の鍵の付いた冷凍庫に保存される。国立感染症研究所で作成された PBMC は、フローサイトメトリー法にて宿主受容体の発現解析や、結核活動性抗原あるいは潜在性抗原で刺激後培養上清を用いて ELISA 法などにてサイトカインなどの液性因子の発現を解析し、その発現プロファイルと結核感染状態の相関を調べる。また PBMC は結核活動性抗原あるいは潜在性抗原で刺激後、国立感染症研究所と大阪大学微生物病研究所でシングルセル RNA-seq 解析を行い、活動性結核症と潜在性結核症の相違に関して検討する（同一検体を用いて

シングルセル RNA-seq アッセイを行い、cDNA 作成までを国立感染症研究所で、その先の次世代シーケンシング (NGS) からを大阪大学で行う)。

【成果】潜在性結核感染症検体として、既感染者 24 名、接触して陽性となった者 10 名の検体を収集し検査中であるが、まだ結果は判明していない。

【結核対策への貢献】結核の発症機序の理解が改善する。

⑫リネゾリド、クロファジミンの有害事象に関する研究－結核療法研究協議会（新規）

【研究担当者】吉山崇、児玉達哉（複十字病院）、療研参加施設各担当者

【目的】日本における、リネゾリド、クロファジミン使用症例の有害事象の実態を検討する。

【方法】結核療法研究協議会参加施設によびかけて、リネゾリド、クロファジミンの有害事象に関する情報収集のプロトコール作成を開始した。療研参加施設での情報収集を令和 5 年度行う。

【成果】令和 4 年度はプロトコールを作成した。

【結核対策への貢献】多剤耐性結核の治療が改善する。

⑬INH,RFP を含む潜在結核感染治療の実態調査－結核療法研究協議会（継続）

【研究担当者】吉山崇、鎌田啓佑、療研参加施設各担当者

【目的】潜在結核感染症治療については、結核病学会予防委員会、治療委員会合同で、INH+RFP の 3 ヶ月治療、RFP の 4 ヶ月治療がこれまで以上に重視する勧告を行った。今後、結核医療の基準の改定後 INH6-9 ヶ月治療に代わって行われる症例が増えると想定される。それらの治療の結果を集計し報告する必要がある。

【方法】結核療法研究協議会参加施設によびかけて、潜在結核感染治療で INH6-9 ヶ月症例、INH+RFP3 ヶ月症例、RFP4 ヶ月症例の登録を行い、その治療成績、有害事象、その後の結核発病の検討を行う。令和 3 年度より療研各施設に実施依頼中である。

【成果】令和 5 年 2 月初頭までに、33 施設より 303 症例の情報を収集したが、まだ、INH による潜在結核感染治療が過半数であった。

【結核対策への貢献】潜在結核感染治療の質の向上により結核発病者が減少する。

⑭迅速耐性結核菌ゲノム診断と潜在性結核感染症簡易診断法開発（継続）

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

【目的】信頼性の高い耐性予測遺伝子情報を収集し、ゲノム耐性遺伝子診断を個別対応可能な形で迅速化する。また、現在、主に結核接触者健診で実施されている Interferon Gamma Releasing Assay (IGRA) の簡易化と迅速化を図る。

【方法】首都圏での地方衛生研究所との共同研究プログラムを立ち上げる。また、主要な結核診療施設と連携して耐性結核菌の収集を行い、収集された結核菌について表現型薬剤感受性試験とゲノム解析を実施する枠組みを確立する。また、喀痰から直接マルチプレックス PCR を実施し、次世代シーケンサー

でアンプリコンディープシーケンスを行い、ゲノム耐性診断の実践性を評価する。さらに、モンゴル国国立感染症研究センターと協議し、IGRA skin test を実施する。

【成果】東京都、千葉県、神奈川県、埼玉県の各衛生研究所と共同で結核分子疫学研究体制を確立した。複十字病院及び近畿中央呼吸器疾患センター等とも共同で耐性結核菌の収集を進めており、順調に進捗している。Deeplex Myc-TB を用いた塗抹陽性検体からの直接アンプリコンディープシーケンスによる薬剤耐性予測手法を確立した。簡易結核感染診断について QIAReach（半定量キット）を導入した。

【結核対策への貢献】結核菌ゲノム耐性予測の個別化を図ることにより、薬剤感受性試験が迅速化され、テーラーメイド医療に対応可能となる。現状複雑な危機や検査室を必要とする IGRA 検査をマスギャザリングや災害時の避難所などで実施可能となる。

#### ⑮多剤耐性結核菌の効率的診断法の開発（継続）

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

【目的】XDR 迅速特定・評価用 MIC キットの開発や診断アルゴリズム開発、遺伝子変異解析を利用したゲノム感受性試験法評価を前向きに実施する。

【方法】多剤耐性結核が疑われる結核患者に対して Xpert MTB/RIF を使用して *rpoB* 遺伝子変異を検出することにより、多剤耐性結核菌である事前確率を高める。それらの患者に対して液体培地による培養検査を実施し、イソニアジド、リファンピシンを含む最小発育阻止濃度測定とベダキリン、デラマニド、フルオロキノロン及び注射剤を含む二次抗結核薬 MIC 測定を実施する。喀痰からのマルチプレックス PCR・次世代シーケンスによる遺伝子変異耐性診断を行う。

【成果】DLM、BDQ、LZD など新規抗結核薬も組み込んだ MIC キットを開発した。また約 190 株の MDR 株で評価を実施した。令和 4 年度には臨床分離株に対して前向きに評価を行い、11 株で MDR 株の薬剤感受性を迅速に判定した。耐性結核菌の遺伝子診断については Deeplex Myc-TB を用いて 114 株の結核菌で評価を行い、耐性菌の少ないリネゾリド、ベダキリン、クロファジミン等を除いて 77.8～99.1%の感度を得た。

【結核対策への貢献】結核菌の二次薬以下の薬剤について迅速に感受性試験を行うことで、多剤・超多剤耐性結核診断を迅速化し、新薬の利用を促進する。

#### ⑯ *Mycobacterium abscessus* のゲノム解析と遅発育性抗酸菌用検査法開発（継続）

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

【目的】*Mycobacterium abscessus* species (MABS) の各亜種の特徴を臨床情報とともに解析する。感染制御に資する情報を提供する。また、遅発育性抗酸菌用の薬剤感受性検査キットを開発する。

【方法】MABC の地域的あるいは時間的流行状況を明らかにし、*M. abscessus* と *M. massiliense* の病原性の違いについても解析する。日本国内、台湾あるいはその他の国から病原性が明確な MABC 株を

収集し、ゲノム解析を実施する。CLSI M24 3<sup>rd</sup> ed の基準に準拠して、遅発育菌用 MIC プレートを設定し、日本国内で高頻度に分離される抗酸菌を用いて精度を評価する。

【成果】 *Mycobacterium abscessus* species (MABS) の分子疫学解析を行い、非嚢胞線維症患者でのクローナルな感染を世界あるいは地域レベルで明らかにした。この成果は MABS の感染ルート解明の基盤であり、新たな診断キット開発等の基盤ともなる。遅発育性非結核性抗酸菌の感受性試験キット (MIC プレート) を開発し、世界標準に適合した検査を可能とした。

【結核対策への貢献】 MABS 亜種の流行状況が明らかとなり、さらに同亜種間のゲノム構造の差異が明確となる。遅発育性抗酸菌の MIC 測定キットが利用可能となることにより、治療効果に関する情報が集積可能となる。

#### ⑰活動性肺結核患者の感染性評価 (継続)

【研究担当者】 御手洗聡、鎌田啓佑、青野昭男、村瀬良朗、近松絹代、森重雄太、大薄麻未、山田博之、五十嵐ゆり子、高木明子、奥村昌夫 (複十字病院)、能田淳 (酪農学園大学)

【目的】 活動性肺結核患者から咳嗽に伴って、環境中に飛散する飛沫あるいは飛沫核の到達範囲及び生菌の排菌期間を患者環境中で測定し、病院環境の危険度と感染力維持期間をバイオエアロゾルから直接評価する。

【方法】 活動性肺結核患者 10 名程度について、結核治療前に患者呼気からカスケードインパクターを用いてバイオエアロゾルを収集し、寒天培地に粒子径別に噴霧接種することで呼気中の結核生菌を回収する。過去の研究から飛沫あるいは飛沫核の粒径は判明しており、それぞれどの程度の割合で患者から生菌として排菌されているか評価する。呼気中のバイオエアロゾルが治療開始後いつまで感染性の生菌を維持するのかを明らかにする。

【成果】 抗酸菌バイオエアロゾルのカスケードインパクターによる定量的回収について、*in vitro* の実験で実証できた。喀痰からの結核菌塗抹陽性患者に本法を援用したが、5 名の患者呼気からは結核菌が回収されるに至らなかった。

【結核対策への貢献】 人為的な検査処理を行わないバイオエアロゾル中の結核菌の活性状態と治療効果について、従来法に従った検査結果との相違があるかどうかが明確となる。

#### ⑱ *Mycobacterium* 属と *Mycolicibacterium* 属に含まれる種の菌体基礎形態情報の比較検討 (継続)

【研究担当者】 山田博之、近松絹代、青野昭男、森重雄太、大薄麻未、御手洗聡

【目的】 Family *Mycobacteriaceae* の 5 属の中で構成種数が多い *Mycobacterium* 属と *Mycolicibacterium* 属の種についての菌体基礎形態の特徴を把握し、属としての特徴、属間の有意な相違の有無について検討し、新分類の有効性、妥当性を検討する。

【方法】 結核研究所菌バンクの保存された *Mycolicibacterium alvei* の基準株の Cryo-TEM 観察を行い、画像解析を施行した。

【成果】 計 115 細胞を観察した。菌体直径、菌体長、菌体周囲長、真円度、aspect ratio の平均値±標準偏差はそれぞれ  $0.35\pm 0.06 \mu\text{m}$ 、 $1.28\pm 0.25 \mu\text{m}$ 、 $3.26\pm 0.50 \mu\text{m}$ 、 $0.85\pm 0.07$ 、 $1.94\pm 0.38$  であった。また、菌体長

の最長/最短比は 2.67 であった。*M. alvei* は *Mycobacterium* 属の種としては菌体長が短く、均等に細胞分裂するグループに属する種であることが示唆された。

【結核対策への貢献】発表：無し 未観察の種の基礎形態情報を蓄積し、結核、非結核性抗酸菌症の感染、病理発生、治療のための基礎情報の充実に寄与したい。

⑩結核菌感染細胞における phagosome-lysosome fusion 発生頻度、phagosome vs. lysosome fusion ratio、phagosome 内生死菌数の SSSEM 法に基づく定量的解析（継続）

【研究担当者】山田博之、近松絹代、青野昭男、御手洗聡、山口正視（千葉大学真菌医学研究センター）

【目的】結核菌は代表的な細胞内寄生菌である。これまで、結核菌の細胞内寄生については多くの論文が発表されており、感染後、長期にわたり細胞内寄生を可能にしているのは、結核菌が宿主細胞による phagosome と lysosome との融合（P-L fusion）を阻止する機構によるものとされている。電子顕微鏡を用いて、様々な感染状況において phagosome と lysosome の膜の融合を詳細に観察し、実際の P-L fusion の発生頻度、1 phagosome 全体で fusion する lysosome の数と殺菌効率との関係を電顕的に三次元的に可視化、定量することを目的とする。

【方法】BSL-3 領域で結核菌強毒株を THP-1 細胞に感染させ、感染した細胞を経時的に glutaraldehyde（GA）固定後、急速凍結・凍結置換してエポキシ樹脂サンプルを調製し、感染細胞全体の超薄連続切片を作製して、連続切片 SEM 法（Serial section SEM、SSSEM 法又は Array Tomography 法）にて走査型電子顕微鏡(SEM)で反射電子像を観察する。これにより細胞全体の三次元再構築を施行し、感染細胞内の生死菌の定量、局在部位、P-L fusion の出現頻度、P-L 融合比、cytosol への抜け出し頻度を評価し、感染細胞の活性化状態、感染結核菌の株による違いを比較検討する。

【成果】宿主細胞を GA 固定後に急速凍結する予備実験を施行しているが、細胞の電顕観察で期待された微細構造の保存が確認できなかった。当初、急速凍結の不全が原因と考えられたが、加えて、走査型電子顕微鏡の性能も影響を与えることが明らかになった。令和 4 年度、設備整備費で最先端のフィールドエミッション電子銃を装備した装置に更新される。更新予定の装置で以前に施行した動物実験試料で SSSEM デモを実施し、極めて良好な結果を得られた。TEM 像に匹敵する SEM の反射電子像が得られた。今後のデータ取得に期待している。

【結核対策への貢献】発表：なし 感染細胞における菌の増殖防御におけるメカニズムを定量的に観察することで、感染後の菌の増殖抑制に貢献する因子の特定に可視化データを提供する。

⑪都市部における結核菌ゲノム分子疫学調査の有用性評価に関する研究（継続）

【研究担当者】村瀬良朗、大薄麻未、森重雄太、細谷真紀子、下村佳子、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

【目的】都市部（首都圏）における結核菌ゲノム分子疫学調査を実施し、実用性を明確化する。

【方法】首都圏における研究協力自治体より結核菌株を送付していただき、結核菌ゲノム解析を結核研究所にて実施する。結核菌株間のゲノム相同性を評価し、同一感染源由来株と判定された事例について、分離地域、基本的な患者疫学情報等进行分析する。

【成果】本邦では分離頻度の低い Pacific-RD150 株が首都圏において短期間のうちに感染拡大したことを首都圏 7 自治体と共同で見出した。また、結核菌ゲノム解析に関する標準作業手順書を作成して自治体に公開する準備を整えた。

【結核対策への貢献】将来の導入が期待される結核菌ゲノム分子疫学調査を首都圏において試行し、課題や利点を明らかにするとともに、広域的な分子疫学調査体制を首都圏において構築する。

②外国出生結核患者の生活と結核治療の両立を行うための効果的な支援のありかたの考察および包括的な治療支援計画書モデルの作成（継続）

【研究担当者】座間智子、永田容子

【目的】外国出生結核患者の服薬療養支援については、言語、民族性、文化風習の違いから生じる困難のみならず、若年層の患者も多いことから生活の範囲が流動的であり、治療の脱落事例も多くみられる。これを改善するには、患者と医療従事者の認識の共有、治療に向けての見通しを持った支援が必要である。日本に在住する外国人労働者の結核療養支援に対して「治療と生活を両立できるような包括的な支援」に必要な要素を探ることは急務である。令和 3 年度に実施した研究では、外国出生結核患者の治療阻害要因、支援に必要な要素が見つかった。これらの結果を基に、患者、保健所、関係医療機関と共有できる治療計画書を開発する。

【方法】全国ブロック別保健所 8 ヶ所の保健所保健師を対象とした検討会を開催し、「治療計画書の内容（ア）服薬中断リスクとなる基本生活情報の確定、（イ）治療計画書に付随する「リスク評価表を策定、グループディスカッションを実施。開発した「治療計画書」「リスク評価表」の試行実施行い本ツールの精度を高め確定する。

【成果】外国人結核患者の服薬継続を支援するツールとして、「治療計画書」と「患者と一緒に学べる質問表」を開発した。保健所での試行的活用の実施は継続中である。

【結核対策への貢献】外国出生結核患者の服薬継続、治療中断の予防等「患者中心の支援」の具体的療養支援が強化される。当該外国出生患者に対して適切な支援、質の高い保健サービスの提供が見込まれ、地域 DOTS の成功率向上、結核の罹患率の減少に寄与する。

②認知症高齢者における結核治療・療養支援（継続）

【研究担当者】永田容子、座間智子、鳥本靖子（浜松医科大学）

【目的】前年度の研究では、新型コロナウイルス感染症流行の前後で結核患者における要介護度 3～5 の者の割合が増えたことが判明した。これは新型コロナウイルス感染症流行下の緊急事態宣言などの理由による外出制限により起こった可能性が考えられる。そこで、認知症高齢者への療養支援の問題提起並びに予防体制作りの提案として、自立高齢者の生活支援を担う介護職に結核の正しい知識を啓発し、結核に関する不安や偏見を低減させることを目的として、本教材「介護職のあなたにこれだけは知ってほしい結核のこと」の開発に取り組んだ。

【方法】介護職向け教材の必要性の明確化、メインメッセージの検討（Q&A形式、概要から結核の正しい知識、専門的表現を平易な言葉に言い換えるなど）、中間評価として関係者からの意見聴取し、新しいイラスト等と取り入れてビジュアルにわかりやすい教材を作成した。

【成果】教材は14個のQ&A、B5サイズ、30ページで構成した。見開きの左側にはメインメッセージとイラストを、右側ページには図表や解説を入れ、文字サイズを16フォントと大きくした。大規模高齢者施設にはEPAによる外国人介護職が勤務することから、漢字にはルビをつけた。500部印字し、意見聴取協力機関先に配布した（介護職関連の教育機関、訪問看護ステーション、ヘルパー事業者など）。加えて結核研究所対策支援部ホームページ上に公開した（ダウンロード可）。

【結核対策への貢献】介護を学ぶ学生用テキストとしての活用、介護現場の外国人技能実習生の教育教材の活用、高齢者、特に認知症高齢者の早期発見対策及び結核治療、療養支援の課題とその対応に資することができる。今後の高齢者施設での結核対策に地域包括ケアを踏まえた服薬支援体制の検討に資することが期待される。

## ②結核集団発生の対策に関する研究（継続）

【研究担当者】太田正樹、平尾晋、星野豊

【目的】近年、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。本研究では、結核集団発生事例を収集分析し、得られた知見を学術誌等へ発表するなど保健所等へ還元するとともに、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」を更新するものである。

【方法】（ア）東京都内で発生した多剤耐性結核集団発生について論文誌へ発表した（DOI: 10.7883/yoken.JJID.2021.643）。（イ）令和元年～令和2年に北海道内のビル職場で起きた結核集団発生対応の概要を論文誌へ発表した（DOI: 10.4103/ijmy.ijmy\_111\_22）。（ウ）結核研究所が日常的に受ける結核、特に集団発生等に関連した質問相談等を分析し、その頻度や割合等を検討し、概要を論文誌へ発表した（DOI: 10.5588/pha.22.0053）。（エ）乳幼児においてIGRA検査を実施する機会は極めて稀であるが、BCG予防接種後にコッホ現象を認めた場合、IGRA検査を実施することが多い。BCG予防接種後コッホ現象を示した児で、IGRA検査陽性となった者の疫学的解析を実施し、論文誌へ投稿した（DOI: 10.4103/ijmy.ijmy\_203\_22）。（オ）結核既感染者では、乳幼児や青少年期において発病リスクが上昇することが知られている。しかしながら、高齢者において結核既感染者が発病リスクが高くなるか否かについてはコンセンサスが得られていない。結核集団発生の事後対策で、高齢者に特段の対策が必要かどうかの手がかりを得るため、昭和25年～令和2年の結核サーベイランスデータを用い、出生コホート毎に、50歳以下と比較して60歳以上で発病リスクが上昇するか否かを検討、論文誌へ投稿した（審査中）。（カ）結核集団発生対応の手引を保健所医師／保健師ないし保健所勤務経験のある医師／保健師と議論の上改訂した。

【成果】（ア）外国人で多剤耐性結核集団発生が起きた際の教訓を得、公表した。（イ）大部屋の執務室において、塗抹陽性結核患者が発生した際の結核の伝播状況を疫学的に示し、公表した。（ウ）当所では年間700件余りの結核に関する質問相談を受け、結核集団発生あるいは接触者健診に関する質問相談は

130 件余り（約 18%）であった。（エ）平成 25 年～平成 30 年に IGRA 陽性となった乳児は 81 人（平均 13.5 人）であった。都道府県別 100 万出生当たりの IGRA 陽性乳児数は、都道府県別結核罹患率と有意な相関を認めた（ $Rho = 0.41, P = 0.004$ ）。（オ）投稿中のため、結果の詳細は省略する。（カ）結核集団発生対応の手引（Ver. 2.05）を作成した。

【結核対策への貢献】外国人の結核集団発生対策（ア）や施設等における結核集団発生対策（イ）における重点を指し示す重要な知見が得られた。（ア～オ）はいずれも令和 4 年度に論文発表（オは投稿）を行っており、研究成果は還元されている。

#### ④ICT による服薬支援強化モデルの有用性の検討（継続）

【研究担当者】浦川美奈子、永田容子

【目的】Web 版多言語服薬支援ツール「飲みきるミカタ」の有効性評価

【方法】本ツールの支援者登録機能を改修しアンケート機能を追加して治療終了患者へのアンケート調査を行った。令和 4 年 9 月 9 日より全国の都道府県等に新たな支援者登録機能と調査の実施を通知し、ツールの活用とアンケート調査への協力を依頼した。

【成果】令和 5 年 3 月 28 日現在の回答数は 11 名で、回答者の年代は 10 歳未満（母親の代理利用）～60 代であり、診断は結核（7 名）、LTBI（3 名）、回答なし（1 名）であった。本ツールは就労中の外来治療患者の活用が多く、内服継続に役立つ機能として、治療カレンダー、内服日数表示、服薬時間お知らせメール等が挙げられ、簡便性の評価は、とても使いやすい、まあまあ使いやすい、合わせて 8 割で、「コミュニケーションが取りやすかった」との回答があった。ただし、回答数が限られており、今後、活用事例等の情報を収集し、有用な活用方法等の提供を行いたい。本ツールの活用は、新型コロナウイルス感染症対応が一段落し登録機能の改修などにより令和 3 年度の登録件数 27 件から令和 5 年度当初の活用者数は 142 名となった。

【結核対策への貢献】これらの結果は学会や研修等で情報提供し、新たな手引きを当所のホームページに公開して、療養支援のための選択肢を増やすことに貢献した。

#### 5. 厚生労働省研究事業

##### ①入国前結核健診事業情報と結核患者登録情報システム情報を照合する体制の構築（新規）

【研究担当者】大角晃弘、山田紀男、内村和広、河津里沙、加藤誠也

【目的】(1) JPETS の健診受診者における「結核発病高リスク者」の判定頻度とその属性、また「活動性結核患者」の発見率とその背景因子について検討する。(2) 入国前結核健診受診者が、日本に入国後に活動性結核患者として届け出された時に、結核患者登録情報システム（以下、JTBS）と入国前結核健診情報管理システム（JPETS-Information Management System、以下、J-IMS）との照合を可能とするシステムの開発とその有用性について検証する。

【方法】(ア) JPETS 実施対象国のうち、フィリピンとベトナムにおける 3 ヶ月間の全健診受診者を対象として、国・健診医療機関・居住地域・性別・年齢・呼吸器症状・胸部エックス線検査所見・喀痰結核菌検査結果・結核発病リスク（結核治療歴・免疫低下要因の有無・結核患者との接触歴等）・抗結核薬剤

耐性結果等について「結核発病高リスク者」と「結核患者」の各属性について整理して記載する。「結核患者」と診断されることを依存変数とし、上記各属性を独立変数として、「結核患者」と診断されることに寄与する因子について単変量及び多変量解析法により分析する。(イ) JTBS と J-IMS とを照合するためにシステム開発を行うとともに、システム開発の過程で明らかとなった実際の運用上の課題を明らかにする。

**【成果】**新型コロナウイルス感染症の世界的大流行の影響により、JPETS 事業開始が延期となったため、目的 (1) のために計画していた内容は中止とした。(2) 結核患者登録情報システム (JTBS) と入国前結核健診情報管理システム (J-IMS) との結核患者照合を可能とするシステム開発を行った。JTBS と J-IMS 情報の照合を行う場合の課題と方策として、①JTBS 及び J-IMS の情報を入手する頻度を現状の年 1 回から、複数回に増加する必要がある。②JTBS の情報と J-IMS 情報とを照合するための制度上の整備が必要である。③J-IMS 番号が不明な新登録結核患者に個人を同定する情報源としてパスポートか他の公的個人識別番号が考えられるが、それらの情報も不正確な場合は、J-IMS データベースにおいて JTBS 登録患者を同定することは困難である。外国生まれ結核患者が登録される場合の情報収集項目の一つに J-IMS 番号を追加することで、個人の同定が容易に可能となる、等が考えられた。

**【結核対策への貢献】**我が国が導入予定の入国前結核健診の精度改善に資する。

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、細谷真紀子、下村佳子、大薄麻未、森重雄太、御手洗聡

**【目的】**本邦では結核菌の遺伝子型別法として反復配列多型 (VNTR) 分析法が広く用いられており、自治体内あるいは自治体間における感染伝播状況の調査に用いられている。VNTR 検査では、PCR 反応や DNA 断片長測定など検査に習熟を要する工程が多く、検査精度の維持・向上に向けた取り組みが求められる。本研究では、実際に結核菌の分析をしている全国の衛生研究所を対象に VNTR 検査の外部制度評価を行う。

**【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】**研究班における計画修正に応じて、VNTR 外部精度評価に加えて、結核菌ゲノム解析外部精度評価を実施した。前者については、参加した 58 施設のうち、結核菌 3 株の JATA (12) -VNTR プロファイルが完全一致したのは 53 施設 (91%) であり、例年と同等だった。後者については、外部精度評価プログラムを開発して 6 施設を対象に実施した。報告された評価項目 (遺伝系統、薬剤感受性、ハプロタイプネットワーク解析、他菌種混在の有無) は標準正当とほぼ一致していた。

**【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遺伝子型別検査能力が維持・向上される。

## 6. 日本学術振興会 JSPS

①入国前結核健診の課題：外国出生者における潜在性結核感染症の服薬支援に関する研究 (継続)

**【研究担当者】**河津里沙、内村和広、大角晃弘、高柳喜代子

【目的】 外国出生者の LTBI 治療に対する認識や服薬支援におけるニーズを明らかにし、日本が入国時 LTBI スクリーニングの導入を検討する際の有用なエビデンスの構築を目指す。

【方法】 (ア) 外国出生 LTBI 患者において治療中断に影響を与えるリスク要因に関する調査、(イ) 外国出生 LTBI 患者において治療開始・継続・完了に至る各過程における、患者視点のニーズ調査、(ウ) 外国出生者に対する LTBI スクリーニングを実施している先進国（英国、米国、豪州等）における患者教育や服薬支援の事例の検証、の 3 段階によって実施する。

【成果】 (ア) 結核登録者情報システムにおけるコホートデータの分析：平成 28 年及び平成 29 年に結核登録者情報システムに潜在性結核感染症要治療者として登録された者全てを対象とし、潜在性結核感染症の登録状況に関する経年変化の記述、及び治療成績において治療中断のリスク要因を特定するために統計解析を実施した。結果を英文論文化した（Kawatsu, et al. 2021. BMC Infect Dis）。(イ) 保健所を対象としたアンケート調査：1) 全国の保健所、2) 令和元年に 15 歳以下の外国出生 LTBI 患者が登録された保健所、を対象にそれぞれ自己記入式アンケートを実施した。1) の結果を和文論文化し、投稿した。2) の結果を英文論文化した（Kasuya, et al. WPSAR in print）。(ウ) 外国出生 LTBI 患者を対象としたアンケート調査及び半構造化面接：令和 3 年及び令和 4 年に結核登録者情報システムに潜在性結核感染症者として登録された外国出生者を対象に半構造化面接を実施した。結果を上記 (イ) の結果を基に、外国出生者を対象とした啓発資料（多言語パンフレット及び動画）を作成し、結核研究所の HP にアップロードした。(エ) 外国出生者を対象とした結核及び LTBI に関する情報提供の現状調査：全国の保健所及び自治体のホームページを検索し、外国人を対象とした結核及び LTBI に関する情報の内容及び形態について調査した。結果は令和 3 年日本公衆衛生学会総会にて発表した。

【結核対策への貢献】 本研究を行うことで、国内の LTBI スクリーニング導入の検討に向けて有用なエビデンスを構築することができる他、今後大きな課題となる外国人医療の在り方に対しても知見を提供することが期待される。

## ②BCG 接種制度見直しにおける小児結核リスクの推定とベネフィット・リスク評価（継続）

【研究担当者】 濱口由子、山口崇幸（滋賀大学）

【目的】 数理モデルを用いて小児結核と BCG 重大副反応の科学的な定量化を行い、BCG 接種による便益（予防効果）と不利益（BCG 重大副反応）を評価し、BCG 接種制度の見直しのための基礎資料を提供する。

【方法】 本邦の結核の年間感染危険率（ARI）の動態と小児結核（5 歳未満）の感染・発症メカニズムをとらえた数理モデルを構築し、本邦の BCG 接種制度のベネフィット・リスク評価を行う。

【成果】 BCG 接種・未接種別に分け、5 歳未満の小児結核の感染・発症メカニズムのモデルを構築し、核結サーベイランスの公開データを用い、年単位で発病予測を行った。既存の疫学データを用いて小児結核の将来予測への実装が可能であることが示された。また、結核の初感染年齢及び感染時刻別の小児結核発病リスクが明らかになった。モデルの検証結果から、単位時間を「年」で時間遷移する定式では、感染・発症予防効果を同時推定することは困難であると判断し、当該モデルの仮定の見直しを行い知見の少ない感染予防効果の推定を優先した。全年齢一律発症予防効果を先行文献の 58%とし、0 歳から 4 歳

までの BCG の感染予防効果をそれぞれ最尤推定し、感度分析を行った。乳幼児期の免疫系の発達はそれ以上の年齢層とは大きく異なる。BCG ワクチンの接種時期を評価するためには、感染予防だけでなく発病予防についても明らかにする必要があるため、小児結核の月齢別発症数の情報とともに、時間遷移の単位を「月」とするモデルの定式化がさらなる課題である。

**【結核対策への貢献】** サーベイランスのデータを二次活用し、BCG 接種制度の代替政策に関する小児結核と BCG 重大副反応の予測値を計算するためのモデルを提案し、今後の制度のあり方について科学的根拠を提示する（未発表・論文投稿中）。

#### ③在住ベトナム人への感染症リスクコミュニケーションの開発：デジタルヘルス型結核対策（新規）

**【研究担当者】** 李祥任、河津里沙

**【目的】** 日本では、移動性の高い若年層を中心としたベトナム出生結核患者が急増している。そこで、本研究はベトナム出生者の結核対策を切り口とし、デジタルヘルス型リスクコミュニケーションの開発と効果を検証することを目的とする。

**【方法】** (ア) 結核に関する知識・態度・行動 (KAP) と医療ニーズに関するベースライン調査、(イ) ベースライン調査に基づき、ベトナム人の医療相談・早期受診に役立つ支援情報を提示するアルゴリズムとヘルスプロモーションツールの開発、(ウ) デジタルヘルス型結核のリスクコミュニケーションの実施とその効果の評価。

**【成果】** TB Action Network としてベトナムコミュニティと共同したアクションリサーチを推進した。ベースライン調査として、ベトナム人の健康課題・行動・メディア利用・健康相談内容に関するデータを回収（約 200 名）し、日本国際保健医療学会で成果を発表した。調査結果や実際の相談対応事例などに基づき、アルゴリズムとヘルスプロモーションツールの開発を進めた。本取り組みに関して国内外メディア（NHK World Japan など）からの注目を集め、取材にも対応した。

**【結核対策への貢献】** デジタルヘルスを活用したリスクコミュニケーションモデルを開発し、本アプローチによって対象者の保健行動に与えたエビデンスを構築することにより、本邦の外国出生結核対策に寄与する。

#### ④新型コロナウイルス流行下における地域の医療提供体制の総合的評価について（新規）

**【研究担当者】** 濱口由子、趙宇（東京理科大学）、岡田みずほ、森保妙子（長崎大学\*）、丸山幸宏\*

**【目的】** 全国の保健所を対象に新型コロナウイルス感染症対策の生産性・効率性分析による評価を行い、限られた資源（コスト）の最適配分について提案を行う。

**【方法】** 財源、人的資源、健康観察、PCR 検査体制、結核対策を含む事業継続などの情報を基に、以下の分析を行う。(ア) 包絡分析法 (DEA) を用いた効率性評価モデルの定式化。(イ) 効率値及び資源配分の目標値の算出によるパフォーマンス分析。(ウ) 生産性 (効率性の時系列変化) を評価するための全要素生産性分析 (DEA による Malmquist Index)。

【成果】(ア) (イ) について世田谷区からデータ供与を受け、実施した(「保健所における健康危機管理対策のパフォーマンス評価(新規)」参照)。保健所の事業評価への DEA の実装は概ね成功。今後は対象を全国の保健所に拡大し、解析に必要な疫学情報を収集し、研究を進めていく。

【結核対策への貢献】DEA は費用対効果をベースに多くの変数を一つの指標にまとめ、効率性を比較見当できる実用的な分析方法である。これにより具体的なコスト削減(又は投資増)の目標値を計算し、提示できるため、よりパフォーマンスの高い危機管理対策のあり方に新たな一石を投じることが期待できる。また、これにより健康危機管理下における適切な事業継続計画の中で結核業務の継続性の向上に寄与できる。

#### ⑤分裂の ON/OFF の可視化で明らかにする VBNC 結核菌の再活性化機構(継続)

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

【目的】結核菌の休眠再活性化機構を解明するために、分裂の ON/OFF を可視化した結核菌を作出し、アルブミン刺激による VBNC (viable but non-culturable) 結核菌の再活性化に寄与する因子を同定する。

【方法】菌体の伸長複合体を構成するタンパク質 Wag31 の C 末端に、光変換タンパク質 Dendra2 を連結した Wag31-Dendra2 を *M. bovis* BCG Tokyo 株 (BCG) を作出した。並行して、再活性化への寄与が報告されているアデニル酸シクラーゼ (AC) 及びその周辺酵素の阻害による再活性化阻害実験を行った。

【成果】Wag31-Dendra2 発現 BCG の光変換・追跡条件を設定した。また、Ser/Thr キナーゼ阻害薬が再活性化を強力に阻害することを見出した。さらに、抗悪性腫瘍薬 Mitoxantrone が VBNC 結核菌に対して殺菌的に作用することを見出した。これらの成果は 2022 ASM Conference on Biofilms にて発表した。

【結核対策への貢献】潜在性結核感染症と関連する VBNC 結核菌の再活性化機構を解明し、活動性結核への進展を高精度に予測するツールの基盤となる知見を蓄積する。

#### ⑥ナノポア DNA シーケンサーを応用したハイスループット結核菌遺伝子型別法の開発(継続)

【研究担当者】村瀬良朗、大薄麻未、森重雄太、細谷真紀子、下村佳子、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

【目的】従来の結核菌遺伝子型別法 (VNTR 法) では、施設間で使用する解析装置に違いがあり、データの精度保証が難しい、多検体処理が困難なため低コスト化が難しい、菌株識別能が不十分である、などの課題がある。これらの課題を克服するため、一度に複数菌株の VNTR 分析を簡便かつ安価に実施するための手法を確立する。

【方法】結核菌株からゲノム DNA を抽出し、MinION (ONT 社) を用いた全ゲノム解析を実施する。得られたゲノム配列情報に対して *in silico* PCR を実施し、繰り返し配列数を同定する。本邦、あるいは、世界的に使用されている VNTR 領域の組み合わせを評価対象とする。

【成果】結核菌 98 株のナノポア・シーケンスを実施し、国際的あるいは本邦で用いられている 33 loci の VNTR 分析を計算機上で実施した。R9 フローセルを用いた場合の正当との一致率は 99.1%であったが、改良版の R10 フローセルを用いると一致率は 99.5%まで向上した。

【結核対策への貢献】地方衛生研究所等において実施可能な正確・迅速・簡便・安価な VNTR 法を開発することにより本邦の分子疫学調査実施体制が強化される。

⑦結核感受性に関わる転写調節因子 *MAFB* 遺伝子の結核菌感染マクロファージにおける機能解析（継続）

【研究担当者】引地遥香、中村創、大森志保、瀬戸真太郎、土方美奈子、慶長直人

【目的】結核の発病には宿主遺伝要因があることが知られ、結核感受性を決定する候補遺伝子の探索が進んでいる。これまでに、タイ及び日本の若年者の結核発病に関わる一塩基多型が発見された。その近傍に位置する転写調節因子 *MAFB* 遺伝子と結核発病の関連が示されている。私たちは、ヒト THP-1 細胞由来マクロファージを用いて、*MAFB* が結核抵抗性に関与することを示した (Hikichi, *et al.*, *Front Microbiol*, 2022)。本研究では、マクロファージ特異的 *MafB* 欠損マウス (*MafB*-cKO マウス) を用いて、*MafB* が担う宿主の結核抵抗性獲得の分子機構を明らかにした。

【方法】*MafB*-cKO マウスに結核菌を感染させ、生存時間分析、トランスクリプトミクス解析及び病理組織学的評価を行った。

【成果】*MafB*-cKO マウスは、野生型に比べて結核菌感染後の生存時間が短縮した。また、結核菌感染ヒトマクロファージと同様に、結核菌感染 *MafB*-cKO マウスではインターフェロン応答に関わるサイトカインやケモカインの遺伝子発現が減弱していることを示した。

【結核対策への貢献】マウスにおいて *MafB* が結核抵抗性に機能することを明らかにした。*MAFB* による結核制御機構の解明は、新規宿主標的薬の開発やバイオマーカー探索に大きく貢献する。

⑧ゲノム編集マウスで明らかにする乾酪壊死を伴う結核肉芽腫の形成機構（継続）

【研究担当者】中村創、引地遥香、瀬戸真太郎、土方美奈子、慶長直人

【目的】C3HeB/FeJ マウスは結核菌感染によって、感染肺にヒト結核肉芽腫の特徴である乾酪壊死を伴う肉芽腫を形成する。乾酪壊死を伴う肉芽腫形成に関連するとされる *SP110*、*SP140* 遺伝子を標的として、結核菌感染ヒトマクロファージにおける乾酪壊死形成機序の一端を明らかにする。結核菌感染マクロファージの RNA シークエンシング (RNA-seq) で取得したデータを基に遺伝子発現差解析を行う。

【方法】*SP110*、*SP140* 遺伝子をノックダウンしたヒト細胞株 THP-1 由来のマクロファージに結核菌を感染させた。感染マクロファージから回収したサンプルを用いて CFU アッセイ及び RNA-seq による遺伝子発現差解析を行った。

【成果】*SP110*、*SP140* 遺伝子をノックダウンした THP-1 細胞では I 型及び II 型インターフェロン応答に関与する遺伝子群の発現が低下していた。また、*SP110*、*SP140* 遺伝子ノックダウン細胞では細胞内菌数の増加が抑制されていた。このことは、*SP110*、*SP140* 遺伝子がヒトマクロファージにおいて結核菌感染による炎症反応を増加させて、結核感受性に機能することを示唆する。

【結核対策への貢献】 ヒト THP-1 細胞において *SP110*、*SP140* 遺伝子のノックダウンにより抗結核菌活性が上昇したことから、*SP110*、*SP140* 遺伝子の一塩基多型や発現量などは結核感受性を判定するマーカー候補であることを示す。

⑨マイクロ流路デバイスを用いた非結核性抗酸菌 *Mycobacterium intracellulare* バイオフィルム形成機構の解明（継続）

【研究担当者】 森重雄太、港雄介（藤田医科大学）、Anthony D. Baughn（ミネソタ大学）、立石善隆（新潟大学）

【目的】 非結核性抗酸菌（NTM）症の起炎菌 *Mycobacterium intracellulare* の環境抵抗性並びに病原性発現機構の一つであるバイオフィルム形成機構を解明する。

【方法】 令和4年度はマイクロ流路デバイス CellASIC ONIX2 を用いて、*M. intracellulare*、*M. avium* subsp. *hominissuis* バイオフィルム形成過程の可視化を試みた。合わせて、バイオフィルム形成と密接に関与する休眠現象の誘導実験系を、非結核性抗酸菌 *M. abscessus* species（MABS）を用いて構築した。

【成果】 バイオフィルム形成過程の可視化は、装置の長期的な不具合により実施し得なかった。しかし、段階的低酸素曝露法による MABS の休眠状態誘導に成功し、結核菌のみならず NTM においても生体内で休眠状態を取り得る可能性が示唆された。

【結核対策への貢献】 バイオフィルム形成機構を詳細に理解することで、NTM 感染予防策立案の基盤となる知見を蓄積する。

## 7. 国際共同研究事業

①ベトナム初回および再治療結核患者の宿主および病原体の特性に関する検討（継続）

【研究担当者】 慶長直人、若林佳子、宮林亜希子、瀬戸真太郎、土方美奈子、前田伸司（北海道科学大学）

【目的】 ベトナムは我が国の外国出生者結核の1位、2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及び菌側要因について検討する。

【方法】 首都ハノイ市全域で登録された喀痰塗抹陽性の結核再治療例 546 名（第1期 295 名、第2期 251 名）より同意を得て、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収集後、治療後 16 ヶ月まで追跡調査を継続している。結核菌の全ゲノム解析とともに患者全血液の免疫関連遺伝子発現解析と薬物の体内動態の個体差に関わるヒト遺伝子多型のタイピングを行った。

【成果】 ハノイ市では、第2遺伝系統の北京型結核菌が比較的若年層に広がっており、多剤耐性率は我が国よりはるかに高い。非多剤耐性結核菌が検出される再治療患者の免疫関連遺伝子低発現に関連する候補遺伝子として *UBE2L6* が得られた。また、治療歴のあるリファンピシン耐性結核（第1期）では、リファンピシン体内動態と関わる *SLCO1B1* 遺伝子多型頻度が健常群、初回治療群より低い傾向が見られた。第2期の検体より DNA 抽出を行い、さらに検討を進めている。

【結核対策への貢献】 免疫関連遺伝子の低発現状態は感染伝播、薬剤耐性、再発に関わると考えられる。

本研究は、国内に侵入する外国出生者の結核を宿主-病原体連関の立場から理解する上で重要である。

#### ②ベトナムにおける肺結核と一般細菌による肺炎の鑑別診断に役立つバイオマーカーの探索（継続）

【研究担当者】 土方美奈子、若林佳子、宮林亜希子、瀬戸真太郎、慶長直人

【目的】 結核の病態を反映するバイオマーカーが結核に特異的であることを示すには、通常の肺炎とは異なる反応であることを検討する必要がある。我々はベトナムの結核専門病院と長期にわたる共同研究を実施しているが、本研究では一般細菌による肺炎の症例数も多い総合病院との共同研究を計画し、両群間で全血液中成分の違いを検討する。

【方法】 本研究開始時に訪問して技術移転を行ったフエ市中央病院は、新型コロナウイルス感染症に対応する基幹病院として結核研究への余力がなく、前年度より代替案として、ハノイ肺病院（結核患者）及び隣接する Thanh Nhan 病院（市中肺炎中心）からの検体収集計画を立案し、倫理委員会承認後、検体収集を開始した。また、結核研究所内では、喀痰検体の DNA 保存・抽出方法、PCR 増幅、NGS を用いた 16S rRNA 遺伝子配列解析による細菌同定法の至適条件をさらに詳細に検討した。

【成果】 令和 4 年度は 70 症例をエントリーして、現地研究者による臨床疫学情報と患者血液・喀痰検体の収集を行った。次年度に検体を日本へ輸送し、これまでに検討して確立した方法での解析を実施する。

【結核対策への貢献】 本研究は、肺結核と市中肺炎と鑑別できる全血液中の成分を探索するもので、結核特異的な病態をより深く理解し、将来的に対策に応用できる診断マーカーを開発する上で重要と思われる。

### 8. その他

#### ①ミャンマーにおけるコミュニティヘルスボランティア（CHV）の活動評価に関する研究（継続）

【研究担当者】 河津里沙、石川信克、岡田耕輔、Kyaw Htet（ミャンマー結核予防会\*）、Saw Thein\*

【目的】 ミャンマーにおけるコミュニティヘルスボランティア（CHV）の活動について、結核予防会の事業の一環としてエンパワメントの観点から評価し、結核対策における CHV の持続性においてエンパワメントの役割を検証する。

【方法】 CHV を対象にアンケート調査と半構造化面接を行う。CHV としての活動が彼女ら自身のエンパワメントに与えた影響及びエンパワメントによる CHV 活動への影響の相互関係を検証する。

【成果】 前年度の報告の内容を英文論文化し、投稿に向けて準備中である。

【結核対策への貢献】 CHV の課題の一つに持続性が挙げられているが、それにおいてエンパワメントという経験が果たし得る役割についてエビデンスを提供することが期待される。

#### ②モンゴル国における結核と鼻疽の征圧（継続）

【研究担当者】 御手洗聡、村瀬良朗、大薄麻未、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、森重雄太、高木明子、木村享史（北海道大学大学院獣医学研究院）、鈴木定彦（北海道大学人獣共通感染症研究センター）

【目的】 モンゴルにおいて流行する人獣共通細菌感染症である結核と鼻疽に焦点をあて、それらのコントロールを目的とした研究を行う。

【方法】 ヒト喀痰より分離した結核菌群を *M. bovis* LAMP でスクリーニングし、ヒト結核におけるウシ型結核菌の流行状況を把握する。菌が分離された場合は、本研究課題で動物組織より分離された結核菌と遺伝型を比較する。また、薬剤耐性菌に対しより効果的な治療を行うため、MDR-TB が疑われる分離菌を次世代シーケンサーで解析し、薬剤耐性に関連した遺伝子変異を明らかにする。

【成果】 *M. bovis* LAMP を作製し、モンゴルでの製造準備に取りかかった。結核患者から分離した結核菌群およそ 500 株を解析したが、*M. bovis* は同定されなかった。結核菌のゲノムシーケンスに関してモンゴル側にトレーニングを実施した。

【結核対策への貢献】 結核におけるヒトと家畜の相互関係を明らかにすることで、結核の感染制御に資する情報が得られる。多剤耐性結核の薬剤感受性試験を迅速化することで、治療効果の改善が期待される。

③超多剤耐性結核菌同定プロジェクト：超多剤耐性結核菌あるいはその前段階にある耐性結核菌を特定する遺伝子マーカーの探索（継続）

【研究担当者】 御手洗聡、Midori Kato-Maeda (University of California San Francisco)、Raul Destura (University of the Philippines)

【目的】フルオロキノロンと二次注射薬について、欠失・挿入を含む未知の遺伝子変異を検索する。また、DNA のメチル化の耐性への影響を評価する。これらの薬剤耐性に関する候補変異を特定し、既知変異と併せて Pre-XDR/XDR-TB を高精度に特定可能な遺伝子解析アルゴリズムを構築することを目的とする。

【方法】本研究は、フィリピン大学、カリフォルニア大学及び結核研究所の三者による共同研究であり、研究フィールドはフィリピンとする。薬剤感受性試験の精度保証を結核研究所が実施する。Pre-XDR/XDR-TB を高精度に特定し、フィリピン大学ゲノムセンターでイルミナ社のプラットフォームによるショートリードシーケンスと PacBio によるメチル化解析を含むロングリードシーケンスを実施する。

【成果】128 株の結核菌に関して PacBio による全ゲノム解析及びメチレーション解析を実施した。フルオロキノロン耐性とメチル化との関連については現在解析中である。フィリピン側に対して薬剤感受性試験の指導と精度評価を実施した。

【結核対策への貢献】新しい耐性遺伝子変異情報が得られることで、新規診断試薬開発あるいは既存の診断法の改善に繋がると考えられ、Pre-XDR/XDR-TB をより高精度に遺伝子診断することが可能となる。

④Viability & Value of the Lung Flute ECO for Sputum Sample Collection and Tuberculosis Testing in Vulnerable Groups (3V Trial)（継続）

【研究担当者】 御手洗聡、Ellen Mitchell (Institute for Tropical Medicine, Belgium)、Melissa Sander (Center for Health Promotion and Research, Cameroon)

【目的】 喀痰量の増加及び良質化のための紙製ラングフルートの効果に関する研究

【方法】プラスチック製ラングフルートと同様の喀痰誘導能を有するとされる紙製のラングフルート (50 円/デバイス) を用いて、大規模な前向き比較試験を実施する。簡単には、ラングフルートを使用した

群と使用しない群で抗酸菌塗抹陽性度、TB-LAMP/Xpert MTB/RIF 陽性度を比較し、ラングフルート使用の有意性を評価する。

【成果】4,670名の結核疑い患者を組み入れ、ラングフルートと自発痰を比較した。ラングフルート群で6.5%多く喀痰が採取可能であった。また、Xpert Ultraによりラングフルート群で1.85（82/4,670）、自発痰群で1.2%（54/4,670）の陽性結果を得た。11,000人まで対象者を増やす予定である。

【結核対策への貢献】良質な喀痰を得ることで、現在使用されている結核菌検査の感度を上昇させ、特に途上国における細菌学的診断を改善する。

#### ⑤ Identification of novel dual-acting bactericidal drug targets against *Mycobacterium tuberculosis* (継続)

【研究担当者】御手洗聡、港雄介（藤田医科大学）、佐藤綾人（名古屋大学）、市川聡（北海道大学）、Anthony Baughn（University of Minnesota\*）、Courtney Aldrich\*、Eric Rubin（Harvard University）

【目的】代謝系を抑制する新たな抗結核薬の開発

【方法】CoaBC抑制する複数のリードコンパウンドについて、*in vitro/in vivo*での効果を評価する。同時におよそ20,000の候補薬剤からCoaBC代謝を抑制するコンパウンドをスクリーニングする。

【成果】結核菌に対する発育抑制効果を定量的に評価するため、平行して実施していた還元発色試薬を使用した定量評価系を384ウェルのプラットフォームで確立した。これを使用して令和4年12月までに名古屋大学・佐藤綾人准教授より提供された24,192種のコンパウンドについて *Mycobacterium tuberculosis* H37Rvによるスクリーニングを行い、コントロールに対する発育抑制率を10%以下と設定した場合、28種のコンパウンドに有効性を認めた。

【研究成果の発表・対策への貢献】CoaBC代謝を抑制するコンパウンドを特定する。

#### ⑥ 結核菌におけるピラジナミド耐性変動因子の解明に基づく新規感受性試験法の確立（新規）

【研究担当者】青野昭男、近松絹代、五十嵐ゆり子、高木明子、御手洗聡

【目的】日本国内でのpyrazinamide（PZA）薬剤感受性試験には複数のキットが製品化され利用可能であるが、その外部精度評価において偽耐性がおよそ1/3に認められている。しかし、その原因は明らかにされていない。また、これまでの経験から結核菌を液体培地で継代することによる、PZAの自然耐性化の現象を確認している。PZAの自然耐性化の要因を明らかにし、PZA薬剤感受性試験の精度向上を目的とする。

【方法】PZA耐性関連遺伝子の変化なしにMICの上昇を認める現象は、菌の代謝の変化に伴う *pncA* の量的変化に関連することが推測され、PZA薬剤感受性試験の不安定性の要因として考えられる。実際に固形培地にて継代した株と、液体培地から固形培地に継代した株の両方に対してRNA網羅解析を実施し、菌の代謝活性に応じたPZA薬剤感受性試験濃度（100 µg/mL）の妥当性を再評価する。

【成果】*pncA* 遺伝子及び *panD* 遺伝子の発現量の再検にて、MIC値との連動性は確認されず、MIC値と連動する他の遺伝子候補の検索が必要と思われる。

【結核対策への貢献】PZA 薬剤感受性試験の結果を不安定化させる要因を明らかにできれば、PZA の薬剤感受性試験精度の向上に寄与する対策が可能となる。

#### ⑦耐性結核の長期多剤併用療法に適した Clinical Breakpoint の検討（新規）

【研究担当者】高木明子、近松絹代、青野昭男、五十嵐ゆり子、下村佳子、細谷真紀子、森重雄太、大薄麻未、村瀬良朗、山田博之、御手洗聡、水野和重、奥村昌夫（複十字病院）、吉山崇

【目的】結核菌の集団中には、一定の割合で耐性ミュータントが存在し、薬剤感受性試験（DST）は比率法にて実施される。現行の DST 法では単剤にて定性的判定を行い、長期多剤併用療法による、特に Critical Concentration (CC) 付近の MIC 値を持つ菌感受性への影響は不明である。本研究では、これらの効果を加味し多剤耐性結核治療により適した真の CC 設定を目指す。

【方法】複数薬剤を併用した長期培養が可能な結核菌の培養及び薬剤濃度条件を検討する。多剤耐性結核治療のキードラッグを中心に、MIC の変化、ミュータント発生状況などを週～月単位で評価し、長期多剤併用による菌耐性化促進/抑制効果を含めた影響を検討する。

【成果】結核菌基準株を用いて、1ヶ月培養が可能なイゾニアジド、リファンピシンの薬剤濃度、培養条件を検討した。これを基に、耐性結核のキードラッグとなる薬剤の多剤併用が可能な3～6ヶ月の長期培養条件を確立し、臨床分離株を用いた長期多剤併用による菌への影響について検討を行う。

【結核対策への貢献】多剤併用療法に適した DST 法を用いることでより効果的な治療薬を選択し、治療期間短縮や副作用軽減など結核治療における様々な問題解決が期待できる。

#### ⑧ *Mycobacterium abscessus* における上皮細胞への接着能に関する研究（継続）

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

【目的】*M. abscessus* subsp. *abscessus* (*M. abscessus*) 及び *M. abscessus* subsp. *massiliense* (*M. massiliense*) の気道系上皮細胞への接着能に差があるか検討する。

【方法】ヒト気道上皮細胞 (02AB0859) を Transwell インサートを用いて気液界面培養 (Air-liquid interface) し、pseudostratified mucociliary epithelium に分化させた。これに臨床分離 *M. massiliense* 18 株のうち BEAS-2B 細胞への接着率が高かった 2 株と低かった 2 株を MOI 20 で暴露し CFU による接着率を測定した。また、GFP を導入した *M. massiliense* 基準株を用いて接着実験を行い、Transwell インサートを  $\beta$ -Tubulin-Phalloidin-DAPI 染色し共焦点レーザー走査型顕微鏡 (CLSM) で観察し菌が接着している細胞を観察した。

【成果】BEAS-2B 細胞の実験と同様に pseudostratified mucociliary epithelium に分化させたヒト気道上皮細胞への臨床分離株 4 株の接着率は 2～4 倍の差が認められた。CLSM による観察では分化した細胞の  $\beta$ -Tubulin 陽性を確認した。24 時間後において、菌は気道上皮細胞の上部に接着しており下層では認められなかった。

【結核対策への貢献】 *M. abscessus* 及び *M. massiliense* の感染動態を明らかにすることで、増加しつつある非結核性抗酸菌症の診断、治療に寄与することが期待される。結核とのトレードオフの関係性についても知見を得る可能性がある。

## 2. 研修事業

### 1. 国内研修

令和4年度の研修受講者総数は535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・非結核性抗酸菌症学会が行う認定医・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

##### 【第1回】

期間：令和4年6月7日～10日 受講者数：12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。

##### 【第2回】

期間：令和4年11月15日～18日 受講者数：32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) 結核対策指導者養成研修

受講者数：6名

##### 【Ⅰ期】（集合型）

期間：令和4年5月9日～13日

##### 【Ⅱ期】（オンライン）

期間：令和4年9月28日、30日・10月13日～14日

##### 【Ⅲ期】（集合型）

期間：令和5年1月16日～20日

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、新宿区保健所及び国立病院機構東京病院の視察を行った。

#### 3) 医師・臨床コース

期間：令和4年10月27日～29日 受講者数：19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、疑問点や改善点などの活発な討議を行った。

#### 4) 対策中級コース

期間：令和 5 年 1 月 23 日～27 日 受講者数：10 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。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。

#### 5) 結核行政担当者コース

期間：令和 4 年 10 月 3 日～6 日 受講者数：38 名（うち事務 21、技術 17）

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。他自治体との情報交換やグループディスカッションを通して情報共有を図った。

### (2) 保健看護学科

結核対策上必要な知識・技術及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・看護師等基礎実践コース 受講者数 計 336 名

|          |                       |                    |
|----------|-----------------------|--------------------|
| 期間：第 1 回 | 令和 4 年 5 月 24 日～27 日  | 受講者数 54 名          |
| 第 2 回    | 令和 4 年 6 月 21 日～24 日  | 受講者数 54 名（オンライン開催） |
| 第 3 回    | 令和 4 年 7 月 12 日～15 日  | 受講者数 53 名          |
| 第 4 回    | 令和 4 年 10 月 18 日～21 日 | 受講者数 53 名          |
| 第 5 回    | 令和 4 年 12 月 13 日～16 日 | 受講者数 54 名（オンライン開催） |
| 追加       | 令和 5 年 2 月 7 日～10 日   | 受講者数 68 名（オンライン開催） |

対象：保健師、看護師、診療放射線技師、薬剤師、臨床検査技師等

内容：行政職員（保健師等）と医療機関職員（看護師等）に向けた結核の基礎から結核対策の知識を学ぶためのコースである。結核の感染・発病、診断・治療や服薬支援（DOTS）、接触者健診の考え方、院内感染対策等の講義を通して、行政と医療機関の業務を理解し、情報共有できるプログラムとした。全国各地の医療機関と保健所から具体的な報告をいただいていた「医療機関と保健所の連携の実際」については、「外国出生者とのコミュニケーション」の講義に変更して実施した。また、2 回実施したグループワークは、Zoom のグループ分け機能を使い、グループメンバーを固定し、自己紹介や情報交換、活動目標の共有がスムーズに行えるように実施した。

#### 2) 保健師・対策推進コース

期間：令和 4 年 9 月 13 日～16 日 受講者数 29 名

対象：結核担当 2 年目以降の保健師等

内容：保健所や本庁での結核対策強化に向けたより専門性を高めたコースである。結核の基礎から対策強化への活用を学ぶ内容で、結核の集団発生対応、接触者健診の事例演習等、分子疫学の活用を取り上げた。また、患者中心の支援を目指し、保健所と医療機関、地域の関連機関との連携強化を図る内容にした。

### 3) 最新情報集中コース

期間：令和4年11月10日～11日 受講者数 33名  
対象：各コースのフォローアップ及び結核業務に従事する保健師・看護師等  
内容：制度や治療法に関する最新情報、接触者健診と60歳以上でのIGRA検査の有用性、新型コロナウイルス感染症流行時の結核対策業務の影響、外国出生者の生活背景と療養支援（保健所、ソーシャルワーカー、リスクアセスメント表、医療通訳謝との連携）、低まん延下の新たな取組（服薬支援、地域連携会議、コホート検討会、質の高い支援と取組にむけて）を取り上げた。

### 4) 結核院内感染対策担当者コース（オンライン開催）

期間：令和4年11月5日 受講者数 20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）  
内容：結核の基礎知識・LTBI、実践活動紹介（精神科病院、結核専門病院）、結核集団発生とその対策、患者を中心とした日本版DOTSについて取り上げた。国立病院機構から2割、感染管理室からの参加が6割を占めていた。オンラインは受講しやすい、基礎や実際の現場からの報告はイメージしやすく有用であるとの評価があった。

## 2. 結核予防技術者地区別講習会（オンライン開催）

結核予防技術者地区別講習会は昭和33年から開始し、全国を7地区に分け、医師、看護師・保健師、診療放射線技師等に対し結核対策担当者結核対策の最新情報を提供してきた。令和4年度はコロナ禍によりオンライン開催となったが、7地区それぞれに講習会を開催することができた。各地区の参加者数は以下のとおりである。

|       |                  |                      |
|-------|------------------|----------------------|
| 北海道   | 期間：令和4年8月9日～10日  | 受講者数：116名            |
| 東北    | 期間：令和4年12月1日～2日  | 受講者数：163名            |
| 関東甲信越 | 期間：令和4年9月8日～9日   | 受講者数：264名            |
| 東海北陸  | 期間：令和4年8月2日～3日   | 受講者数：368名            |
| 近畿    | 期間：令和4年8月4日～18日  | 後日オンライン視聴 人数不明（報告なし） |
| 中国四国  | 期間：令和4年9月1日      | 受講者数：158名            |
| 九州    | 期間：令和4年7月20日～21日 | 受講者数：238名            |

### 3. セミナー等学術事業

結核対策能力の維持・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 81 回日本公衆衛生学会総会自由集会

結核集団発生の対策に関する自由集会を令和 4 年 10 月 7 日（金）に日本公衆衛生学会総会(甲府市)に併せてハイブリッドにて開催し、会場参加者は約 40 名、オンライン視聴アクセス数は 188 回線であった。報告事例は都内板橋区より中学校における結核集団発生事例への対応及び東京都より高齢者施設における結核集団発生の 2 つ報告があった。講演後、質疑及び全体討議を通して集団発生対応について情報共有と今後の集団発生の拡大予防方策について議論を行った。

#### (2) 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。令和 4 年度は 12 月 10 日（土）に 20 名の修了者の参加を得て、最近の結核対策における重要事項の共有、低まん延で対策担当者・医療従事者の結核に対する経験が少なくなる状況における技術・医療の質の確保について協議を行った。

#### (3) 結核対策推進会議

令和 5 年 3 月 3 日（金）にオンラインで開催した。令和 4 年度は、今後のさらなる罹患率の低下を見越し、新たな挑戦として有効な医療体制や対策強化をテーマに開催した。医療の質の強化として相談事業の展開、精神科領域に関連する結核症と保健福祉分野の連携の課題が示された。後半は、《生活と治療の両立を支援する視点》のワークショップとして、今後、増加が見込まれる技能実習生に焦点を当て、結核療養に必要な支援を、患者、映画監督、監理団体機関、保健所、臨床医等、彼らに関わる様々な立場の方々から多角的な視点で課題・展望を検討した。地域の結核対策を司る本庁や保健所等から 456 アクセスの参加を得た。

#### (4) 世界結核デー記念国際結核セミナー

令和 5 年 3 月 2 日（木）にオンラインで開催した。令和 4 年度は、外国人の結核スクリーニングをテーマに開催した。基調講演では、米国疾病予防センター（CDC）の Eric Posey 氏が米国における難民を含む外国人に対する結核スクリーニングについてビデオ講演を行った。次いで、国際移民機関（IOM）の高橋香医師、大阪市保健所の津田侑子医師、国立国際医療研究センター（ICGM）病院の橋本理生医師、結核研究所対策支援部保健看護学科の座間智子の 4 名がそれぞれの立場から、入国前検診あるいは入国後の結核スクリーニングの課題と展望について講演した。地域の結核対策を司る都道府県本庁、保健所、大学等から 444 アクセスの参加があった。

#### 4. 各都道府県の結核対策事業支援

都道府県保健所設置市及び医療機関等からの相談窓口（結核研究所ウェブ質問相談フォーム及び電話）を担当し、各種相談に対応した。1年間の相談件数は694件であった。

研修会等講師の派遣については、結核研究所に寄せられた派遣依頼件数は80件であった。新型コロナウイルス感染症の対応や緊急事態宣言の影響により平成30年度の半数以下であった。

#### 5. 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時～15時）、在日外国人を対象とした結核に関する電話相談及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。通訳は、6言語、8名で実施。言語は英語、韓国語、ミャンマー語（2名体制）、ベトナム語、ネパール語（2名体制）に対応。相談内容により本部、結核研究所、複十字病院、総合健診推進センターと連携している。
- 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（連携した他病院含む）での診療支援に分けられる。

①相談件数：令和4年度（令和4年4月1日～令和5年3月31日）の相談件数は計597件（電話相談は34件、診療支援は563件）であった。

- ・電話相談は、計34件（そのうち、外国人に関する相談内容は30件）であった。
- ・診療支援は、計597件であった。新型コロナウイルス感染症による入国制限等から、令和元年と比較すると半減したが、徐々に増加傾向にある。

##### ②対象者の国籍

- ・電話相談：通訳依頼（ベトナム語11件、ミャンマー語5件、ネパール語2件、ヒンディー語2件）で延べ20件であった。外国人の対応（カンボジア：1件、ベトナム：1件、フィリピン：1件）母語相談（中国：6件）
- ・診療支援：572件（新規167名）で、前年同様の支援者数である。  
中国：159件（同64名）、ミャンマー：130件（35名）、ベトナム：107件（25名）、ネパール：70件（19名）、フィリピン：37件（10名）、モンゴル：14件（5名）、タイ：9件（0名）、ギニア9件（1名）、インドネシア：9件（2名）、インド：6件（1名）、韓国：4件（1名）、バングラデシュ：4件（0名）、フランス：3件（0名）、スウェーデン：2件（2名）、台湾：1件（0件）、英国：1件（1名）、ウズベキスタン：1件（1名）、エチオピア：1件（0名）、ギニア：1件（0名）、スペイン：1件（0名）、トルコ：1件（0名）、帰化した外国人：1件（0名）、メキシコ：1件（0名）

注）0名＝前年度からの継続

##### ③相談者

- ・電話相談  
外国人本人：10件、医療機関・結核病棟（Ns, MSW等）：10件、保健所：10件、一般：1件、企業：1件、養護教諭：2件

・診療支援（563 件中）全て医療機関受診者本人

④相談内容と対応

電話相談の内訳は、通訳に関すること（入退院時の説明、DOTS 面接時、LTBI 治療説明、帰国後の継続説明、生活支援等）、一般的な結核相談（高まん延国からの帰国した生徒の健康診断、MAC 症、従業員の感染等）など、外国人結核患者の帰国後支援、翻訳依頼について等であった。

(2) その他の業務

総合健診推進センター呼吸器外来と保健所との DOTS 会議は、オンラインで 6 回開催。通訳者への勉強会を 6 回実施し、通訳の結核に関する知識の質向上を図った。

### 3. 国際協力事業

#### 1. 国際研修

JICA 課題別研修「健康危機に対応する結核対策－革新的技術を用いた保健システム構築－」は、一昨年度及び前年度に引き続き、新型コロナウイルス感染症パンデミックの影響により本邦に招いての研修ではなく、オンライン研修で実施された。「健康危機における結核制圧と薬剤耐性のための最新診断－実施指導による基礎技術から次世代シーケンス－」は、令和 5 年 1 月から来日研修として実施した（終了は令和 5 年度 4 月）。

|  | アジア | アフリカ | 他地域 | 総計 |
|--|-----|------|-----|----|
| 健康危機に対応する結核対策－革新的技術を用いた保健システム構築－                 | 6   | 2    | 3   | 11 |
| 健康危機における結核制圧と薬剤耐性のための最新診断－実施指導による基礎技術から次世代シーケンス－ | 3   | 4    | 0   | 7  |
| 計  | 9   | 6    | 3   | 18 |

(1) 健康危機に対応する結核対策－革新的技術を用いた保健システム構築－（令和 4 年 11 月 14 日から 12 月 6 日）

本研修には、9 ヶ国から 11 名の研修生が参加した。新型コロナウイルス感染症パンデミックの結核対策への深刻な影響である患者発見の減少から結核対策を回復させ、End TB Strategy 目標への進展を促進するための患者発見の促進に重点を置いたが、IT を活用した患者支援等のパンデミックや他の疾患対策にも有用な内容も含めた。研修は、事前収録のオンデマンド配信の講義と、オンラインによる討議の形式で実施した。他の国での課題・経験等を学ぶため、上記研修の前の週に実施された国際会議（オンライン）に参加した。研修生は、講義・討議を活用し結核対策改善案の提案の作成・発表を行った。

(2) 健康危機における結核制圧と薬剤耐性のための最新診断－実施指導による基礎技術から次世代シーケンス－（令和 5 年 1 月 24 日～4 月 6 日）

令和 4 年度は、3 年ぶりに来日研修での実施となった。近年、コースは 3 年毎に更新されている。令和 4 年度は「健康危機における結核制圧と薬剤耐性のための最新診断－実施指導による基礎技術から次世代シーケンス－」コースの 1 年目にあたる。4 か国から 7 名の研修生が参加した。本研修では、顕微鏡による結核菌塗抹検査から培養、遺伝子検査まで含むが、令和 4 年度は新しい内容として、次世代シーケンスを使った検査や分子疫学などの研修も行い、ほとんどの結核菌検査を網羅し、講義や実習によって技術を習得することができる研修とした。また、検査技術を学ぶだけでなく、指導者として、マネージメント、トレーニング法、品質保証などに関わるリーダーシップ研修をも含んでいる。主に、結核対策の検査分野における指導者を育成することを目的としている。

視察研修は、宿泊を伴う視察研修旅行は行わず、保健所、防災センター、私立の検査センターなどで実施した。活動計画策定の最終発表会では、WHO 本部から結核診断関係の専門家から評価してもらうこともでき、充実した研修となった

## 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】** 先進諸国で結核問題が再興した時期もあり、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欧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欧米先進諸国で発行（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。

**【成果】** The Union 世界会議に参加し、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。

## 3. 国際協力推進事業（ODA）

### (1) 派遣専門家研修事業

令和4年度は、1名（医師）対し派遣専門家研修参を実施した。世界の最新の結核対策の課題と動向を学ぶため、オンライン国際学会（52th World Conference on Lung Health）に参加した。

### (2) 国際結核情報センター事業

平成3年（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、国内及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、平成4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。

事業内容は次のとおりである。

- 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（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】**

- ①WHO 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。

#### 【成果】

- ①WHO/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結核対策戦略技術諮問会議、西太平洋地域技術諮問委員会・結核対策担当者会議、オンラインで開催された世界結核肺疾病対策連合（The Union, 正式名称 International Union Against Tuberculosis and Lung Disease: IUATLD）などに職員が参加し、結核、新型コロナウイルス感染症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、HIV/エイズ対策、新型コロナウイルス感染症の影響に関する情報収集を行った。

#### （3）分担金

結核の世界戦略強化の一環として、国際結核肺疾患予防連合（The Union : IUATLD）に分担金を拠出し積極的に参加した。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、当研究所職員が、本部理事、アジア太平洋地域事務局長として活動に貢献している。

#### （4）結核国際移動セミナー事業

- 1) ネパール：有病率調査等サーベイデータの分析に焦点を当てた 2 日間のデータ分析研修を、ネパール結核対策センターと協力し、結核センターに従事しているものや NGO などパートナーの参加者に対して実施した。サーベイデータの特徴や大規模調査で通常直面する問題である欠損値についての理解（欠損値が生じるメカニズム）やその対処方について簡単な事例の演習を含めて講義を行った。講義は有病率調査を例にとったが、現在実施中の薬剤耐性調査についての質問等にも対応した。
- 2) タイ： i) タイ国結核対策国際合同モニタリングを通じて、モニタリング・評価・助言を行った。  
ii) 次回有病率調査の準備のための技術支援を行った。現地が作成した調査案について、特にサンプリングについて助言を行った。現地案は 20 の県をまず抽出する方式であるが、結核問題の多様性から、Primary Sampling Unit を増加させることを推奨した。
- 3) カンボジア：第 3 回有病率調査実施のためのプロトコル案作成・実施手順書・全体の実施計画等の技術支援を現地での技術支援及びオンラインでの助言を通じ実施した。調査は令和 5 年度前半

に実施されることとなった。また、結核サーベイランスと薬剤耐性調査の情報を活用したリファンピリン耐性結核の状況を推定するための技術支援を行った。

#### (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。研修卒業生データベースの更新を行った。

#### (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 のオンラインで実施された世界会議 (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。結核問題及び対策に関連した4課題の発表と質疑・討論が行われた。当研究所職員は、研究発表セッションの共同議長を務めた。また、この会議のオンラインプラットフォーム上で、結核研究所の活動を発信した。カンボジアで実施された第4回西太平洋地域 WHO 協力センターフォーラムで、結核研究所の活動を紹介した。

#### 4. 入国前結核スクリーニング精度管理事業

【担当者】大角晃弘、河津里沙、李祥任、吉江歩、糟谷早織、今井明子、内村和広、濱口由子、吉山崇、高木明子、加藤誠也

【目的】我が国による入国前結核健診事業の精度を保証する。

【方法】現地健診医療機関から入国前結核健診事業に関する情報の整理・分析・報告書の作成を行う。現地健診医療機関の視察・査察を行い、入国前結核健診事業の実施状況に関する情報を収集整理し、報告書を作成する。現地健診医療機関からの問い合わせに関する対応を行う。さらに、前年度に構築された Web プラットフォーム（JPETS Information Management System, J-IMS）について、関係機関と連携して必要な修正を行い、入国後結核健診事業開始後に支障なく運用されるようにする。

【成果】SARS-CoV-2 感染症拡大のため、令和 4 年度も入国前結核健診事業開始は延期となった。そのため、(ア)「日本入国前結核健診事業の手引き（第 1 版）」内容改訂作業継続、(イ) 事業対象 6 カ国における健診医療機関を対象とする追加の基礎調査による情報収集と整理、(ウ) 国際移住機関（International Organization for Migration, IOM）に委託して構築している入国前結核健診事業情報管理システム（JPETS-Information Management System, J-IMS）の要件に関するさらなる検討、(エ) 厚労省結核感染症課担当者への助言・情報提供、(オ) 外部からの問い合わせ対応システム（Tayori）構築等を行った。

【結核対策への貢献】入国前結核健診事業の円滑な運営に資する。

【経費】厚労省入国前結核スクリーニング精度管理事業委託費



## 2021年度発表論文(原著)

| 部     | 発表月      | 著者  | タイトル  | 学会誌(号、頁)  |
|-------|----------|---|---|---|
| 所長    | 2021年8月  | Kobayashi S, Yoshiyama T, Uchimura K, Hamaguchi Y, Kato S.  | Epidemiology of childhood tuberculosis after ceasing universal Bacillus Calmette-Guérin vaccination.  | Sci Rep. 2021;11(1):15902. doi: 10.1038/s41598-021-95294-y. |
| 所長    | 2021年9月  | 加藤誠也  | インターフェロン $\gamma$ 遊離試験使用指針2021  | 結核. 2021;96(6):173-182                                      |
| 所長    | 2021年8月  | Poblete J, Montoya J, Ang C, Rivera P, Kato S, Keicho N, Maeda S, Miyabayashi A, Lopez AL, Aldaba J, Sylim P, Geraldino X, Salonga Ai, Ama C  | Genetic Diversity of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Isolates from a Rural Community in the Philippines   | Philipp J Sci. 2021;150(4):669-678                          |
| 企画主幹  | 2021年6月  | 奥村昌夫, 吉山崇, 尾形英雄, 藤原啓司, 古内浩司, 荒川健一, 大澤武司, 國東博之, 森本耕三, 大田健  | 多剤耐性結核における新規抗結核薬(デラマニド、ベダキリン)とリネゾリドの使用経験  | 結核. 2021;96(4):115  |
| 企画主幹  | 2021年11月 | Nakagawara K, Namkoong H, Terai H, Masaki K, Tanosaki T, Shimamoto K, Lee H, Tanaka H, Okamori S, Kabata H, Chubachi S, Ikemura S, Kamata H, Yasuda H, Kawada I, Ishii M, Ishibashi Y, Harada S, Fujita T, Ito D, Bun S, Tabuchi H, Kanzaki S, Shimizu E, Fukuda K, Yamagami J, Kobayashi K, Hirano T, Inoue T, Kagyo J, Shiomi T, Ohgino K, Sayama K, Otsuka K, Miyao N, Odani T, Oyamada Y, Masuzawa K, Nakayama S, Suzuki Y, Baba R, Nakachi I, Kuwahara N, Ishiguro T, Mashimo S, Minematsu N, Ueda S, Manabe T, Funatsu Y, Koh H, Yoshiyama T T, Saito F, Ishioka K, Takahashi S, Nakamura M, Goto A, Harada N, Kusaka Y, Nakano Y, Nishio K, Tateno H, Edahiro R, Takeda Y, Kumanogoh A, Kodama N, Okamoto M, Umeda A, Hagimura K, Sato T, Miyazaki N, Takemura R, Sato Y, Takebayashi T, Nakahara J, Mimura M, Ogawa K, Shimmura S, Negishi K, Tsubota K, Amagai M, Goto R, Ibuka Y, Hasegawa N, Kitagawa Y, Kanai T, Fukunaga K | Comprehensive and long-term surveys of COVID-19 sequelae in Japan, an ambidirectional multicentre cohort study: study protocol  | BMJ Open Respir Res. 2021 Nov;8(1):e001015                  |
| 企画主幹  | 2021年12月 | Fujiwara K, Uesugi F, Furuuchi K, Tanaka Y, Yoshiyama T, Saotome M, Ohta K, Mitarai S, Morimoto K   | Minimum Inhibitory Concentrations before and after Antibacterial Treatment in Patients with <i>Mycobacterium abscessus</i> Pulmonary Disease.   | Microbiology spectrum. 2021;9(3):e0192821                   |
| 企画主幹  | 2022年2月  | Watanabe F, Kaburaki S, Furuuchi K, Uesugi F, Fujiwara K, Tanaka Y, Yoshiyama T, Shiraiishi Y, Kurashima A, Ohta K, Hanada K, Morimoto K  | Low-dosage ethambutol, less than 12.5 mg/kg/day, does not worsen the clinical outcomes of pulmonary <i>Mycobacterium avium</i> and <i>Mycobacterium intracellulare</i> disease: a retrospective cohort study. | Infection. 2022 Aug;50(4):879-887                           |
| 企画主幹  | 2022年2月  | Shimoda M, Tanaka Y, Morimoto K, Shimoda K, Takemura T, Oka T, Yoshiyama T, Yoshimori K, Ohta K   | Sjögren's Syndrome with Pleural Effusion: Difficult to Distinguish from Tuberculous Pleurisy Because of a High Adenosine Deaminase Level.   | Internal medicine (Tokyo, Japan). 2022;61(4):517-521        |
| 企画主幹  | 2021年12月 | 小野崎郁史, 岡田耕輔, 大角晃弘, 沢田貴志, 永井英明, 吉山崇  | 日本の結核対策を海外との関係で複眼的にとらえる—講演概要と提言—  | 結核. 2021;96(7):209-215                                      |
| 臨床・疫学 | 2021年6月  | 小向潤, 松本健, 工藤新三, 大角晃弘, 吉山崇, 吉田英樹, 下内昭  | 未治療陳旧性肺結核の潜在性結核感染症治療成績.   | 日本公衆衛生雑誌. 2021;68(6):405-411                                |

|       |          |  |   |   |
|-------|----------|--|---|---|
| 臨床・疫学 | 2021年9月  | Shimouchi A, Tsuda Y, Komukai J, Matsumoto K, Yoshida H, Ohkado A  | Factors associated with mortality among patients with culture-positive pulmonary tuberculosis in the urban poor population of Osaka City, Japan       | Western Pacific Surveillance and Response Journal. 2021;12(3):25-33                                       |
| 臨床・疫学 | 2021年9月  | 李祥任, 明石雅子, 宮原麗子, 森田直美, 草場勇作, 堀成美, 高崎仁.   | 医療通訳者の感染予防に関する全国調査 - 新型コロナウイルス感染症を含む感染症対応におけるニーズと課題、感染予防策の実態-   | 日本渡航医学会誌. 2021;15(2):83-93  |
| 臨床・疫学 | 2021年10月 | Nomoto H, Ishikane M, Lee S, Komiya N, Maeki T, Matsui T, Morita K, Oshitani H, Saijo M, Yamagishi T, Yamamoto T, Ohmagari N                                     | Facilitating the Deployment of Japanese Human Resources for Global Outbreaks of Emerging and Re-emerging Infectious diseases: A Cross-Sectional Study | Journal of Infection and Chemotherapy. 2021;28(1):41-46<br>DOI:10.1016/j.jiac.2021.09.015, PMID: 34635449 |
| 臨床・疫学 | 2021年11月 | Lee S, Ishizuka A, Tachimori H, Uechi M, Akashi H, Hinoshita E, Miyata H, Shibuya K.   | Japan's development cooperation for health in Vietnam: a first holistic assessment on Japan's ODA and non-ODA public resources cooperation.           | BMC Public Health. 2021;27:21(1):2175<br>doi:10.1186/s12889-021-12170-0. PMID:34837970                    |
| 臨床・疫学 | 2021年12月 | 李祥任, 明石雅子, 宮原麗子, 草場勇作, 森田直美, 堀成美, 高崎仁  | 医療通訳者の感染予防と安全な労働環境の検討: 雇用・組織・社会的観点から  | 国際臨床医学会雑誌. 2021;5(1):66-72  |
| 臨床・疫学 | 2021年12月 | 大角晃弘, 河津里沙, 濱口由子, 山口梓, 内村和広  | 治療中に出国した外国生まれ結核患者および潜在性結核感染者に関する保健所調査 - 第1報 出国前の概況 -  | 結核. 2021;96(7):195-202  |
| 臨床・疫学 | 2021年12月 | Kamada K, Mitarai S  | Anti- <i>Mycobacterial</i> Drug Resistance in Japan: How to Approach This Problem?  | Antibiotics (Basel). 2021;11(1):19  |
| 抗酸菌   | 2021年9月  | 長嶺路子, 成田友代, 徳永修, 辻佳織, 石立誠人, 瀧井猛将   | 感染減の特定が困難であった乳児結核性髄膜炎の一例 - 公衆衛生学的視点からの考察 -  | 小児感染免疫. 2021;33(3):237-243  |
| 抗酸菌   | 2021年12月 | Itai M, Yamasue M, Takikawa S, Komiya K, Takeno Y, Igarashi Y, Takeshita Y, Hiramatsu K, Mitarai S, Kadota J   | A solitary pulmonary nodule caused by <i>Mycobacterium tuberculosis</i> var. BCG after intravesical BCG treatment: a case report                      | BMC Pulm Med. 2021;21(1):115  |
| 抗酸菌   | 2021年12月 | Igarashi Y, Chikamatsu K, Sano S, Miyamoto S, Aono A, Osugi A, Morishige Y, Murase Y, Yamada H, Takaki A, Mitarai S  | Development of a nucleic acid chromatography assay for the detection of commonly isolated rapidly growing <i>mycobacteria</i> .                       | J Med Microbiol. 2021;70(12)<br>doi: 10.1099/jmm.0.001464   |
| 抗酸菌   | 2022年3月  | Bjerrum S, Åhsberg J, Szekeley R, Opintan J, Lartey M, Shah M, Mitarai S, Broger T, Ruhwald M, Johansen IS   | Diagnostic Accuracy of Urine Lipoarabinomannan Testing in Early Morning Urine versus Spot Urine for Diagnosis of Tuberculosis among People with HIV.  | Microbiol Spectr. 2022;10(2):e0020822   |
| 抗酸菌   | 2022年3月  | Aono A, Murase Y, Minegishi M, Ohtawa S, Yano M, Chikamatsu K, Shimomura Y, Hosoya M, Igarashi Y, Morishige Y, Yamada H, Takaki A, Togashi K, Hiura M, Mitarai S | Clinical evaluation of the cobas® MTB-RIF/INH reagent and the cobas® 6800 for the detection of isoniazid and rifampicin resistance.                   | Tuberculosis (Edinb). 2022;134:102199   |
| 生体防御  | 2021年6月  | Hang LNT, Hijikata M, Maeda S, Miyabayashi A, Wakabayashi K, Seto S, Diem NTK, Yen NTT, Van Duc L, Thuong PH, Van Huan H, Hoang NP, Mitarai S, Keicho N, Kato S  | Phenotypic and genotypic features of the <i>Mycobacterium tuberculosis</i> lineage 1 subgroup in central Vietnam                                      | Sci Rep. 2021;11(1):13609   |
| 対策支援  | 2022年3月  | Daka S, Matsuoka Y, Ota M, Hirao S, Phiri A  | Re-evaluated treatment outcomes of bacteriologically positive TB patients registered at a clinic in Lusaka, Zambia in 2018                            | public health action. 2022;11(1):22-25  |
| 対策支援  | 2022年3月  | Ota M, Hoshino Y, Hirao S  | Analysis of 605 tuberculosis outbreaks in Japan, 1993-2015: time, place and transmission site   | Epidemiol Infect. 2021;149:e85  |
| 対策支援  | 2021年8月  | Ota M, Nishimura T, Uchimura K, Hirao S  | Epidemiology of tuberculosis in foreign students in Japan, 2015-2019: a comparison with the notification rates in their countries of origin           | Epidemiology and Infection. 2021;149:1-21   |
| 対策支援  | 2022年2月  | Daka S, Matsuoka Y, Ota M, Hirao S, Phiri A  | Turnaround Times of the Sputum Sample Courier System at Tuberculosis Treatment Centers in Lusaka, Zambia, 2021  | International journal of mycobacteriology. 2022;11(1):103-107   |
| 対策支援  | 2022年2月  | Ota M, Koyama K, Takemura-Onoe Y, Mfungwe V, Samungole GK, Hirao S   | Experience of a technical assistance project on strengthening a local national tuberculosis programme, Lusaka, Zambia: 2012-2015                      | 国際保健医療. 2022;36(4):195-202  |

## 2021年度発表論文(その他)

| 部     | 発表月      | 著者   | タイトル  | 学会誌(号、頁)                                  |
|-------|----------|--|---|---|
| 所長    | 2021年8月  | 加藤誠也   | これ知っとう! 超小型X線撮影装置 世界の結核患者発見対策への貢献   | 保健師・看護師の結核展望. 2021;117:101-104            |
| 所長    | 2021年9月  | 加藤誠也   | 結核予防週間に寄せて<br>特定感染症予防指針の目標達成状況と結核対策の課題  | 複十字. 2021;400号:4-5                        |
| 所長    | 2021年9月  | 加藤誠也, 西村伸雄, 高梨信吾, 吉山崇, 赤井雅也, 稲葉静代, 徳永修, 岡野義夫, 迎寛, 藤山理世, 日本結核・非結核性抗酸菌症学会予防委員会                   | インターフェロン $\gamma$ 遊離試験使用指針2021  | 結核. 2021;96(6):173-182                    |
| 所長    | 2022年2月  | 加藤誠也   | 結核と非結核性抗酸菌症Up to Date-診断、治療、感染対策、発病予防】結核 結核の疫学と対策   | 医学のあゆみ. 2022;280(6):604-610               |
| 所長    | 2022年2月  | 加藤誠也   | 本格的な結核低まん延を迎えるにあたって<br>低まん延時代の結核対策  | 保健師・看護師の結核展望. 2022;118:16-21              |
| 所長    | 2022年3月  | 加藤誠也   | 第73回結核予防全国大会研鑽集會  | 複十字. 2022;403:2                           |
| 副所長   | 2021年5月  | 慶長直人   | 全国大会報告 オンライン研鑽集會「新型コロナウィルス感染症の流行の中での結核対策」   | 複十字. 2021;398(5):7                        |
| 臨床・疫学 | 2021年6月  | 宮本かりん, 河津里沙, 内村和広, 吉山崇   | 結核登録者情報システムからみる本邦のエイズ合併結核の状況(2)   | 結核. 2021;96(4):118                        |
| 企画主幹  | 2021年6月  | 吉山崇  | IGRAとLTBI治療 LTBI治療におけるCT検査の意義   | 結核. 2021;96(4):66                         |
| 企画主幹  | 2021年6月  | 吉山崇  | 【臨床検査を使いこなす】感染症関連検査 各病原体の検査 結核菌、非結核性抗酸菌   | 日本医師会雑誌 2021;150(特別1):S270-S273           |
| 企画主幹  | 2021年6月  | 吉山崇  | IGRA  | 結核. 2021;96(4):91                         |
| 企画主幹  | 2021年6月  | 奥村昌夫, 吉山崇, 尾形英雄, 藤原啓司, 古内浩司, 荒川健一, 大澤武司, 國東博之, 森本耕三, 大田健                                       | 多剤耐性結核における新規抗結核薬(デラマニド、ベダキリン)とリネゾリドの使用経験  | 結核. 2021;96(4):115                        |
| 企画主幹  | 2021年7月  | Sharma M, Onozaki I, Nunn P  | TB in older people in Asia: why it is important   | Int J Tuberc Lung Dis. 2021;25(7):521-524 |
| 企画主幹  | 2021年8月  | Frascella B, Richards AS, Sossen B, Emery JC, Odone A, Law I, Onozaki I, Esmail H, Houben RMGJ | Subclinical Tuberculosis Disease-A Review and Analysis of Prevalence Surveys to Inform Definitions, Burden, Associations, and Screening Methodology | Clin Infect Dis. 2021;73(3):e830-e841     |
| 企画主幹  | 2021年9月  | 吉山崇, 網島優, 池上靖彦, 泉川公一, 奥村昌夫, 桑原克弘, 齋藤武文, 佐々木結花, 高橋洋, 露口一成, 横山敏之, 日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会           | 多剤耐性結核の治療におけるリネゾリドの使用について   | 結核. 2021;96(6):183-185                    |
| 企画主幹  | 2021年11月 | 吉山崇  | 日本の結核対策を海外との関係で複眼的にとらえる 世界の多剤耐性結核医療の動向と日本   | 結核. 2021;96(7):213                        |
| 企画主幹  | 2022年1月  | Tadolini M, Onozaki I  | National TB prevalence surveys in the COVID-19 era  | Int J Tuberc Lung Dis. 2022;26(1):4-5     |
| 企画主幹  | 2022年3月  | 吉山崇  | 結核治療—その1  | 結核. 2022;97:93-96                         |
| 企画主幹  | 2022年3月  | 吉山崇, 露口一成  | 多剤耐性結核の治療におけるクロファジミンの使用について   | 結核. 2022;97:121-124                       |
| 臨床・疫学 | 2021年6月  | 河津里沙, 宮本かりん, 内村和広, 吉山崇   | 結核登録者情報システムからみる本邦のエイズ合併結核の状況(1)   | 結核. 2021;96(4):118                        |
| 臨床・疫学 | 2021年6月  | 濱口由子, 内村和広, 吉山崇, 加藤誠也  | 数理モデルによるIGRAを用いた都道府県別年間感染危険率の推定   | 結核. 2021;96(4):114                        |
| 臨床・疫学 | 2021年6月  | 李祥任  | 保健医療システム内外で取り組む外国出生者の結核対策の必要性   | 結核. 2021;96(4):82-82                      |
| 臨床・疫学 | 2021年6月  | 李祥任, 草場勇作, 高崎仁   | 新型コロナウイルス感染症・結核等の感染症対応における医療通訳方法のニーズ: 医療通訳者の全国実態調査より  | 結核. 2021;96(4):99-99                      |
| 臨床・疫学 | 2021年6月  | 大角晃弘, 河津里沙, 李祥任, 三橋かほり, 宮本かりん, 内村和広, 今井明子, 糟谷早織, 山口梓, 濱口由子                                     | 国境を越えて移動する結核患者の医療継続支援システム構築の試み(第1報)   | 結核. 2021;96(4):100-100                    |
| 臨床・疫学 | 2021年6月  | 李祥任, 河津里沙, 内村和広, 大角晃弘  | 地域ブロック別外国出生肺結核患者に関する治療成績、患者の背景因子の検討: 結核登録者情報システムのデータ活用分析  | 結核. 2021;96(4):117-117                    |
| 臨床・疫学 | 2021年8月  | 大角晃弘   | 加熱式タバコについて  | 保健師・看護師の結核展望. 2021;59(1):89-92            |

|       |          |  |   |  |
|-------|----------|--|---|--|
| 臨床・疫学 | 2021年11月 | Lee S, Do DA, Pham NQ, Hashimoto M, Nam NH, Truong QQB, Zama T, Ohkado A, Kato S   | Community-led tuberculosis and COVID-19 risk communication in the Vietnamese migrant population in Japan. | Respirology. 2021;26(S3):27-28               |
| 臨床・疫学 | 2022年2月  | 李祥任  | SNSによる地域を超えた在住外国人へのアプローチ: 結核・COVID-19のリスクコミュニケーションのためのベトナムコミュニティとの連携.                                     | 保健師・看護師の結核展望. 2022;59(2):69-77               |
| 抗酸菌   | 2021年6月  | 椎山理恵, 御手洗聡, 安西秀美   | 【抗酸菌感染症】当初粉瘤が疑われた <i>Mycobacteroides abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i> 皮膚感染症の1例                     | 皮膚科の臨床. 2021;63(7):1076-1078                 |
| 抗酸菌   | 2021年6月  | 有川健太郎, 藤山理世, 村瀬良朗, 御手洗聡, 岩本朋忠  | VNTRでダブルピークが検出された結核菌株の全ゲノム比較解析  | 結核. 2021;96(4):103                           |
| 抗酸菌   | 2021年6月  | 岩本朋忠, 有川健太郎, 藤山理世, 村瀬良朗, 御手洗聡  | 結核菌全ゲノム解析によるVNTRクラスターの信頼性の検証  | 結核. 2021;96(4):110                           |
| 抗酸菌   | 2021年6月  | 五十嵐ゆり子, 近松絹代, 青野昭男, 佐野創太郎, 宮本重彦, 森重雄太, 村瀬良朗, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡  | 迅速発育抗酸菌簡易同定のための核酸クロマットキットの開発  | 結核. 2021;96(4):124                           |
| 抗酸菌   | 2021年6月  | 村瀬良朗, 大薄麻未, 森重雄太, 下村佳子, 細谷真紀子, 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  | 菌ゲノム情報を用いた結核感染伝播の生じる地理的範囲の推定  | 結核. 2021;96(4):104                           |
| 抗酸菌   | 2021年6月  | 森重雄太, 村瀬良朗, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡   | VBNC結核菌の代謝状態の定量的解析  | BACTERIAL ADHERENCE & BIOFILM. 2021;34:31-32 |
| 抗酸菌   | 2021年6月  | 藤原永年, 中屋慎, 山田博之, 前田伸司, 山本三郎, 深野華子, 吉田光範, 星野仁彦, 宮本友司  | <i>Mycobacterium marinum</i> および近縁抗酸菌の脂質生化学的特徴  | 結核. 2021;96(4):110                           |
| 抗酸菌   | 2021年6月  | 山本香織, 蒲田脩圭里, 米田佳美, 永石真知子, 小向潤, 吉田英樹, 有川健太郎, 岩本朋忠, 村瀬良朗, 御手洗聡, 和田崇之   | 比較ゲノム解析による集団感染事例の感染伝播の検討  | 結核. 2021;96(4):103                           |
| 抗酸菌   | 2021年6月  | 川嶋洋介, 近松絹代, 杉山明生, 鈴木広道, 御手洗聡   | GENECUBE専用抗酸菌検出試薬における抗酸菌交差反応性の評価  | 日本臨床微生物学会雑誌. 2021;31(3):161-169              |
| 抗酸菌   | 2021年6月  | 御手洗聡   | 抗酸菌検査法の進歩とゲノム解析 尿中LAM抗原検査法  | 結核. 2021;96(4):68                            |
| 抗酸菌   | 2021年6月  | 御手洗聡   | 肺NTM症診療に必要な細菌学的検査 我が国で可能な検査と課題  | 結核. 2021;96(4):53                            |
| 抗酸菌   | 2021年6月  | 菊池眸, 小嶋由香, 杉田光男, 関根由貴, 西尾和三, 中野泰, 中島由紀子, 大塚喜人, 近松絹代, 青野昭男, 御手洗聡  | <i>Mycobacterium abscessus complex</i> の薬剤感受性に関する検討   | 日本臨床微生物学会雑誌. 2021;31(3):192-196              |
| 抗酸菌   | 2021年7月  | 小林昌弘, 本木裕也, 青野昭男, 御手洗聡, 齋藤武文   | <i>pncA</i> 遺伝子の全欠損によりPyrazinamide単剤耐性を示した初回治療肺結核症の1例   | 感染症学雑誌. 2021;95(4):343-347                   |
| 抗酸菌   | 2021年8月  | 加藤和宏, 高木明子, 野中喬文, 御手洗聡, 近松絹代, 加藤竜平, 黒田佳介, 福谷幸二, 松本行雄, 山崎章  | MAC抗体が強陽性を呈した肺 <i>Mycobacterium abscessus complex</i> 症の1例  | 鳥取医学雑誌. 2021;49(1-2):45-48                   |
| 抗酸菌   | 2021年8月  | Kusano T, Fukasawa C, Yamamoto S, Shiratori E, Murata S, Takaki A, Chikamatsu K, Mitarai S, Hoshino T  | Pin tract infection caused by <i>Mycobacterium neoaurum</i> in a 14-year-old child: A case report         | J Infect Chemother. 2021;27(8):1244-1247     |
| 抗酸菌   | 2021年10月 | 御手洗聡   | 【感染症検査のdiagnostic stewardship(DS:診断支援)の実践-より適切な微生物検査の実現に向けて】特殊病原体の検査からみたDS結核菌などの抗酸菌                       | 臨床と微生物. 2021;48(増刊):615-619                  |
| 抗酸菌   | 2021年11月 | 朝倉宏, 牛島廣治, 大楠清文, 大瀧博文, 甲斐明美, 柏谷淳, 木村圭吾, 口広智一, 幸福知己, 小西典子, 品川雅明, 鈴木智一, 田中美智男, 田中洋輔, 戸田宏文, 豊川真弘, 永田邦昭, 中村彰宏, 名取達矢, 仁木誠, 西功, 根岸達哉, 原祐樹, 藤田拓司, 三澤成毅, 御手洗聡, 巨秀夫, 小松方, 中村竜也, 笠原敬, 中村彰宏, 山本剛, 宮本仁志, 川上小夜子, 金光敬二, 舟橋恵二, 静野健一, 砂田淳子, 高橋孝, 田中香里, 中村文子, 西村恵子, 西山宏幸, 細川直登, 村上忍, 安田満, 山口育男, 日本臨床微生物学会, 腸管感染症検査ガイドライン第2版作業部会, 検査法ガイド等作成委員会 | 腸管感染症検査ガイドライン第2版  | 日本臨床微生物学会雑誌. 2021;31(Suppl.2):i-217          |

|      |          |  |  |  |
|------|----------|--|--|--|
| 抗酸菌  | 2021年11月 | Morishige Y, Murase Y, Chikamatsu K, Aono A, Igarashi Y, Shimomura Y, Hosoya M, Kamada K, Yamada H, Takaki A, Mitarai S                                      | Bovine serum albumin as a resuscitation promoting factor for viable but non-culturable <i>Mycobacterium tuberculosis</i> via the activation of protein kinase A-dependent cellular processes | bioRxiv. 2021;468319                     |
| 抗酸菌  | 2021年12月 | 御手洗聡   | 微生物検査室に質量分析装置が導入されて10年-菌種同定性能向上は感染症診療にどのような影響を与えたか- 抗酸菌  | 日本臨床微生物学会雑誌. 2021;32(Suppl.1):169        |
| 抗酸菌  | 2021年12月 | 御手洗聡   | 非結核性抗酸菌に対するMIC測定の意義  | 日本臨床微生物学会雑誌. 2021;32(Suppl.1):222        |
| 抗酸菌  | 2021年12月 | 青野昭男, 浅見貴弘, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 下村佳子, 細谷真紀子, 大薄麻未, 森重雄太, 村瀬良朗, 高木明子, 山田博之, 御手洗聡  | エタンプトールのクラリスロマイシン耐性化におよぼす影響  | 日本臨床微生物学会雑誌. 2021;32(Suppl.1):244        |
| 抗酸菌  | 2021年12月 | 五十嵐ゆり子, 青野昭男, 池上天, 近松絹代, 森重雄太, 大薄麻未, 下村佳子, 細谷真紀子, 村瀬良朗, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡   | 還元発色試薬による <i>Mycobacterium abscessus</i> のMIC自動判定  | 日本臨床微生物学会雑誌. 2021;32(Suppl.1):262        |
| 抗酸菌  | 2021年12月 | 細谷真紀子, 下村佳子, 大薄麻未, 森重雄太, 村瀬良朗, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡  | 抗酸菌DNAクロロホルムビーズ破碎抽出法におけるビーズ量の影響  | 日本臨床微生物学会雑誌. 2021;32(Suppl.1):280        |
| 抗酸菌  | 2021年12月 | 下村佳子, 細谷真紀子, 大薄麻未, 森重雄太, 村瀬良朗, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 山田博之, 御手洗聡  | 抗酸菌DNAクロロホルムビーズ破碎抽出法におけるビーズ径の影響  | 日本臨床微生物学会雑誌. 2021;32(Suppl.1):282        |
| 抗酸菌  | 2021年12月 | 御手洗聡, 青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 細谷真紀子, 下村佳子, 高木明子  | N95レスピレーター再利用条件に関する研究  | 日本臨床微生物学会雑誌. 2021;32(Suppl.1):295        |
| 抗酸菌  | 2022年1月  | 御手洗聡, 能田淳  | 結核とバイオエアロゾル感染  | 大気環境学会誌. 2022;57(1):A22-A26              |
| 抗酸菌  | 2022年1月  | 高野賢治, 石黒卓, 御手洗聡, 長谷見次郎, 清水禎彦, 高柳昇  | 健常若年男性に発症した <i>Mycobacterium simiae</i> 肺感染症の1例  | 日本呼吸器学会誌. 2022;11(1):16-20               |
| 抗酸菌  | 2022年1月  | Asami T, Aono A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Morishige Y, Murase Y, Yamada H, Takaki A, Mitarai S  | Efficacy estimation of a combination of triple antimicrobial agents against clinical isolates of <i>Mycobacterium abscessus</i> subsp. <i>abscessus</i> in vitro                             | JAC Antimicrob Resist. 2021;3(1):dlab004 |
| 抗酸菌  | 2022年1月  | Yoshida M, Sano S, Chien JY, Fukano H, Suzuki M, Asakura A, Morimoto K, Murase Y, Miyamoto S, Kurashima A, Hasegawa N, Hsueh PR, Mitarai S, Ato M, Hoshino Y | A novel DNA chromatography method to discriminate <i>Mycobacterium abscessus</i> subspecies and macrolide susceptibility   | EBioMedicine. 2021;64:103187             |
| 抗酸菌  | 2022年2月  | 御手洗聡   | 【結核と非結核性抗酸菌症Up to Date-診断、治療、感染対策、発病予防】結核 抗酸菌検査 結核菌、非結核性抗酸菌ともに含む   | 医学のあゆみ. 2022;280(6):621-628              |
| 抗酸菌  | 2022年2月  | 森重雄太   | 生物系薬学 結核菌のバイオフィルム形成 病原性と薬剤抵抗性への寄与  | ファルマシア. 2022;58(2):172                   |
| 生体防御 | 2021年7月  | 土方美奈子  | 世界の結核研究の動向(24) 結核の発病予測と効率的な患者発見のための全血液mRNAマーカーの研究開発  | 複十字. 2021;399(7):12-13                   |
| 生体防御 | 2022年3月  | 土方美奈子  | 世界の結核研究の動向(27) 次世代シーケンサーの動向と結核研究   | 複十字. 2022;403(3):6-7                     |
| 対策支援 | 2021年8月  | 座間智子   | COVID-19パンデミック下の結核対策の実施体制について-ニューヨーク市とオーストラリア・ビクトリア州の事例から学ぶ-   | 保健師・看護師の結核展望. 2021;117:21-26             |
| 対策支援 | 2022年3月  | 座間智子   | COVID-19パンデミック下の結核対策の実施体制について-全国自治体の現状をとその課題-  | 保健師・看護師の結核展望. 2022;118:23-29             |
| 対策支援 | 2021年6月  | 太田正樹   | 結核集団発生の対策について  | 結核. 2021;96(4):89                        |
| 対策支援 | 2021年8月  | 太田正樹   | 相談Q&A 接触者健診の対象者選定における「8時間基準」について   | 保健師・看護師の結核展望. 2021;117:93-94             |
| 対策支援 | 2021年8月  | 平尾晋  | 高齢者施設への巡回活動と症候群サーベイランス   | 保健師・看護師の結核展望. 2021;117:7-13              |

## 2021年度書籍

| 部     | 発表月     | 著者                             | タイトル                        | 書名、出版社、ページ   |
|-------|---------|--------------------------------|-----------------------------|--|
| 臨床・疫学 | 2021年7月 | Kawatsu L, Yoshiyama T, Kato S | Tuberculosis in the Elderly | 「Essential Tuberculosis」,<br>Migliori GB, Raviglione MC<br>(eds), Springer, 2022, 253-<br>258<br><a href="https://doi.org/10.1007/978-3-030-66703-0_28">https://doi.<br/>org/10.1007/978-3-030-<br/>66703-0_28</a> |
| 対策支援  | 2022年1月 | 永田容子                           | 3.感染症対策における疾患理解と支援 A結<br>核  | 「保健学講座3 公衆衛生<br>看護活動展開論」, 村嶋 幸<br>代・岸 恵美子編, メヂカル<br>フレンド社, 2022, 228-236   |

## 2021年度学会発表

| 部     | 発表月      | 発表者   | タイトル  | 学会名・場所  |
|-------|----------|---|---|---|
| 所長    | 2021年10月 | Kato S  | Workshop: Roles of CXR mass-screening in TB control in Japan  | 52nd UinonWorld Conference on Lung Health; Web                                |
| 所長    | 2022年1月  | 加藤誠也  | 日本における結核の現状と対策の課題   | 第17回BCG接種セミナー; 東京   |
| 副所長   | 2021年4月  | 慶長直人  | Primary ciliary dyskinesia in Japan- Primary ciliary dyskinesiaの基礎と臨床                                     | 第61回日本呼吸器学会講演会; Web   |
| 副所長   | 2021年9月  | 慶長直人  | 外国生まれ結核患者の増加とアジアの結核   | 令和3年度にいがた市民大学講座; Web  |
| 副所長   | 2022年1月  | 慶長直人  | BCGワクチンと訓練免疫  | 第17回BCG接種セミナー; 東京   |
| 企画主幹  | 2021年12月 | 鏑木翔太, 吉森浩三, 藤原啓司, 古内浩司, 大澤武司, 下田真史, 上杉夫彌子, 荒川健一, 森本耕三, 矢野量三, 國東博之, 田中良明, 奥村昌夫, 内山隆司, 吉山崇, 大田健 | 気管支喘息様症状で受診した気管支原発多形腺腫に対して気管支鏡下に高周波スネアを用いて摘除した1例  | 第189回日本肺癌学会関東支部学術集会; Web  |
| 臨床・疫学 | 2021年6月  | 三橋かほり, 宮本かりん, 大角晃弘  | 中国の結核対策モデルの特徴とその課題- 医療保険における治療負担の観点から-  | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web  |
| 臨床・疫学 | 2021年6月  | 李祥任, 河津里沙, 内村和広, 大角晃弘   | 地域ブロック別外国出生肺結核患者に関する治療成績、患者の背景因子の検討: 結核登録者情報システムのデータ活用分析.   | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web  |
| 臨床・疫学 | 2021年6月  | 大角晃弘, 河津里沙, 李祥任, 三橋かほり, 宮本かりん, 内村和広, 今井明子, 糟谷早織, 山口梓, 濱口由子                                    | 国境を越えて移動する結核患者の医療継続支援システム構築の試み(第1報).  | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web  |
| 臨床・疫学 | 2021年6月  | 濱口由子  | 数理モデルによるIGRAを用いた都道府県別年間感染危険率の推定   | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web  |
| 臨床・疫学 | 2021年6月  | 李祥任, 草場勇作, 高崎仁  | 新型コロナウイルス感染症・結核等の感染症対応における医療通訳方法のニーズ: 医療通訳者の全国実態調査より  | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web  |
| 臨床・疫学 | 2021年6月  | 李祥任   | 保健医療システム内外で取り組む外国出生者の結核対策の必要性: 生涯教育セミナー、シンポジウム「外国出生者結核の現状と対策」   | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web  |
| 臨床・疫学 | 2021年8月  | 濱口由子  | コロナ禍における保健所との官学連携-健康危機管理対策のパフォーマンス分析-   | 日本オペレーション・リサーチ学会・評価のOR研究部会第93回研究会; Web  |
| 臨床・疫学 | 2021年11月 | Lee S, Do DA, Pham NQ, Hashimoto M, Nam NH, Truong QQB, Zama T, Ohkado A, Kato S              | Community-led tuberculosis and COVID-19 risk communication in the Vietnamese migrant population in Japan. | The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology (APSR 2021); 京都 |
| 臨床・疫学 | 2021年12月 | 大角晃弘, 河津里沙, 宮本かりん   | 外国生まれ結核患者が帰国後も治療を継続するための支援が困難であった事例の検討.   | 第80回日本公衆衛生学会総会; 東京  |
| 臨床・疫学 | 2021年12月 | 李祥任, 座間智子, 大角晃弘, 加藤誠也   | 在住ベトナム人を対象にした結核・COVID-19リスクコミュニケーションの質的検討.  | 第80回日本公衆衛生学会総会; 東京  |
| 臨床・疫学 | 2021年12月 | 糟谷早織, 大角晃弘, 河津里沙, 今井明子  | 入国前結核スクリーニングにおける課題- 外国出生小児潜在性結核感染症患者の現状.  | 第80回日本公衆衛生学会総会; 東京  |
| 臨床・疫学 | 2021年12月 | 今井明子, 大角晃弘, 河津里沙, 糟谷早織  | 日本の行政機関による外国出生者を対象とした潜在性結核感染症に関する情報提供の現状.   | 第80回日本公衆衛生学会総会; 東京  |
| 抗酸菌   | 2021年6月  | 瀧井猛将, 前山順一, 大原直也, 山本三郎  | 結核ワクチンBCGの亜株 Tokyo172 のサブクローンtype Iとtype II間の酸化ストレス応答の違いと免疫原性との関連性の解析                                     | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web  |
| 抗酸菌   | 2021年6月  | 瀧井猛将, 山田博之, 大原直也  | 結核菌感染におけるヒト肺由来線維芽細胞株のパイロトーシスの解析   | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web  |
| 抗酸菌   | 2021年6月  | 岩本朋忠, 有川健太郎, 藤山理世, 村瀬良朗, 御手洗聡   | 結核菌全ゲノム解析によるVNTRクラスターの信頼性の検証  | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web  |
| 抗酸菌   | 2021年6月  | 有川健太郎, 藤山理世, 村瀬良朗, 御手洗聡, 岩本朋忠   | VNTRでダブルピークが検出された結核菌株の全ゲノム比較解析  | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web  |

|     |          |  |  |   |
|-----|----------|--|--|---|
| 抗酸菌 | 2021年6月  | 山本香織, 蒲田脩圭里, 米田佳美, 永石真知子, 小向潤, 吉田英樹, 有川健太郎, 岩本朋忠, 村瀬良朗, 御手洗聡, 和田崇之   | 比較ゲノム解析による集団感染事例の感染伝播の検討   | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web  |
| 抗酸菌 | 2021年6月  | 藤原永年, 中屋慎, 山田博之, 前田伸司, 山本三郎, 深野華子, 吉田光範, 星野仁彦, 宮本友司  | <i>Mycobacterium marinum</i> および近縁抗酸菌の脂質生化学的特徴   | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web  |
| 抗酸菌 | 2021年6月  | 森重雄太, 村瀬良朗, 大薄麻未, 下村佳子, 細谷真紀子, 五十嵐ゆり子, 近松絹代, 青野昭男, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡  | VBNC状態の結核菌の代謝活性イメージング  | 第77回日本顕微鏡学会学術講演会; 茨城  |
| 抗酸菌 | 2021年6月  | 五十嵐ゆり子, 近松絹代, 青野昭男, 佐野創太郎, 宮本重彦, 森重雄太, 村瀬良朗, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡  | 迅速発育抗酸菌簡易同定のための核酸クロマットキットの開発   | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web  |
| 抗酸菌 | 2021年6月  | 高木明子, 富井貴之, 中田有希子, 高橋志穂, 玉井清子, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 細谷真紀子, 下村佳子, 森重雄太, 村瀬良朗, 青野昭男, 山田博之, 御手洗聡   | 質量分析法により同定された非結核性抗酸菌の分離頻度の検討   | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web  |
| 抗酸菌 | 2021年6月  | 村瀬良朗, 大薄麻未, 森重雄太, 下村佳子, 細谷真紀子, 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  | 菌ゲノム情報を用いた結核感染伝播の生じる地理的範囲の推定   | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web  |
| 抗酸菌 | 2021年6月  | 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 森重雄太, 村田和義, 宮崎直幸, 香山容子, 御手洗聡   | 氷包埋cryo-TEM観察による <i>Mycobacterium</i> 属9種10株の菌体基礎形態情報の比較検討   | 第77回日本顕微鏡学会学術講演会; 茨城  |
| 抗酸菌 | 2021年6月  | 藤原啓司, 森本耕三, 古内浩司, 鈴木翔太, 大澤武司, 下田真史, 上杉夫彌子, 荒川健一, 高木明子, 矢野量三, 國東博之, 田中良明, 奥村昌夫, 青野昭男, 尾形英雄, 吉山崇, 早乙女幹朗, 御手洗聡, 大田健                                   | 多剤耐性結核に対してマルチプレックス遺伝子変異解析を行いRBT感受性が判明した1例  | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web  |
| 抗酸菌 | 2021年6月  | 御手洗聡   | 尿中LAM抗原検査法   | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web  |
| 抗酸菌 | 2021年7月  | Stephanie Bjerrum, Johanna Ahsberg, Rita Szekely, Japheth Opintan, Margaret Lartey, Maunank Shah, Mitarai S, Morten Ruhwald, Isik Somuncu Johansen | Diagnostic accuracy of FujiLAM testing using early morning urine collection versus spot urine alone for diagnosis of tuberculosis among people living with HIV | ECCMID; Web   |
| 抗酸菌 | 2021年8月  | 森重雄太, 村瀬良朗, 大薄麻未, 下村佳子, 細谷真紀子, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 鎌田啓佑, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡  | VBNC結核菌の再活性化に対するアルブミンおよび抗酸化物質の影響   | 日本バイオフィルム学会第35回学術集会; Web  |
| 抗酸菌 | 2021年10月 | 御手洗聡   | 小児科医のための抗酸菌検査について  | 第53回日本小児感染症学会総会・学術集会; 東京  |
| 抗酸菌 | 2021年10月 | Takaki A, Aono A, Chikamatsu K, Igarashi Y, Shimomura Y, Hosoya M, Murase Y, Mitarai S   | Evaluation of Deeplex-MycTB with MDR-TB isolates in Japan  | 52nd World Conference of Lung Health of the International Union against Tuberculosis and Lung Diseases TBScience; Web |
| 抗酸菌 | 2021年11月 | 御手洗聡, 青野昭男, 近松絹代   | 医療用N95レスピレーターの再利用条件の確定に関する研究   | 第91回日本感染症学会西日本地方会学術集会; 岐阜   |
| 抗酸菌 | 2021年11月 | 山中茉莉夢, 山末まり, 田中愛, 瀧川修一, 小宮幸作, 御手洗聡, 平松和史, 門田淳一   | 孤立性の肺結節で発見された膀胱注入療法後の <i>M. tuberculosis</i> var. <i>BCG</i> 感染症   | 第91回日本感染症学会西日本地方会学術集会; 岐阜   |
| 抗酸菌 | 2021年11月 | 高木明子, 近松絹代, 青野昭男, 水野和重, 奥村昌夫, 御手洗聡   | 次世代シーケンサーによる臨床検体からの結核菌直接薬剤耐性予測   | 第91回日本感染症学会西日本地方会学術集会; 岐阜   |
| 抗酸菌 | 2021年11月 | 山岸由佳, 御手洗聡, 塩田有史, 浅井信博, 小泉祐介, 三嶋廣繁   | 迅速発育菌群による肺血症の1例  | 第91回日本感染症学会西日本地方会学術集会; 岐阜   |
| 抗酸菌 | 2021年12月 | 御手洗聡   | 医療用N95レスピレーターの再利用条件の確定に関する研究   | 第52回結核・非定型抗酸菌症治療研究会; 東京   |
| 抗酸菌 | 2021年12月 | 御手洗聡   | SILVAMP TB LAM for the diagnosis of tuberculosis by urine specimen   | Seeking Ways to Eliminate tuberculosis in Asia 4th International Conference; Web                                      |

|      |          |   |  |                                  |
|------|----------|---|--|----------------------------------|
| 抗酸菌  | 2022年1月  | 高木明子, 青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 下村佳子, 細谷真紀子, 大薄麻未, 森重雄太, 村瀬良朗, 山田博之, 御手洗聡       | 国内で分離された多剤耐性結核菌を用いた Deeplex Myc-TB薬剤耐性予測能の評価                                     | 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会 2022年1月29日  |
| 抗酸菌  | 2022年1月  | 御手洗聡  | 抗酸菌 微生物検査室に質量分析装置が導入されて10年-菌種同定性能向上は感染症診療にどのような影響を与えたか                           | 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 宮城         |
| 抗酸菌  | 2022年1月  | 青野昭男, 浅見貴弘, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 下村佳子, 細谷真紀子, 森重雄太, 村瀬良朗, 高木明子, 山田博之, 御手洗聡       | クラリスロマイシン耐性化におよぼすエタンブトールの効果  | 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 宮城         |
| 抗酸菌  | 2022年1月  | 五十嵐ゆり子, 青野昭男, 池上 天, 近松絹代, 森重雄太, 大薄麻未, 下村佳子, 細谷真紀子, 村瀬良朗, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡 | 還元発色試薬による <i>Mycobacterium abscessus</i> のMIC自動判定                                | 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 宮城         |
| 抗酸菌  | 2022年1月  | 下村佳子, 細谷真紀子, 大薄麻未, 森重雄太, 村瀬良朗, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 山田博之, 御手洗聡       | 抗酸菌DNAクロロホルムビーズ破碎抽出法におけるビーズ径の影響  | 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 宮城         |
| 抗酸菌  | 2022年1月  | 細谷真紀子, 下村佳子, 大薄麻未, 森重雄太, 村瀬良朗, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 山田博之, 御手洗聡       | 抗酸菌DNAクロロホルムビーズ破碎抽出法におけるビーズ量の影響  | 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 宮城         |
| 抗酸菌  | 2022年1月  | 御手洗聡, 青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 細谷真紀子, 下村佳子, 高木明子                               | N95レスピレーターへの再利用条件に関する研究  | 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 宮城         |
| 抗酸菌  | 2022年1月  | 御手洗聡  | 非結核性抗酸菌に対するMIC測定の意義  | 第33回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 宮城         |
| 抗酸菌  | 2022年3月  | 御手洗聡  | 抗酸菌ゲノム解析と表現型の危うい関係   | 第95回日本細菌学会総会; Web                |
| 抗酸菌  | 2022年3月  | 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 村田和義, 宮崎直幸, 香山容子, 御手洗聡                                  | <i>Mycobacterium avium</i> 株間における基礎形態の多様性  | 第95回日本細菌学会総会; Web                |
| 抗酸菌  | 2022年3月  | 森重雄太, 村瀬良朗, 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 大薄麻未, 鎌田啓佑, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡              | アルブミンによるVBNC結核菌の再活性化機構   | 第95回日本細菌学会総会; Web                |
| 抗酸菌  | 2022年3月  | 瀧井猛将, 安田直美, 山田博之, 大原直也  | 結核菌生菌のヒト肺由来線維芽細胞に対する細胞傷害活性のdual-RNAseq解析   | 日本薬学会第142年会; 名古屋                 |
| 抗酸菌  | 2022年3月  | 瀧井猛将, 安田直美, 山田博之, 大原直也  | ヒト肺由来線維芽細胞に対する結核菌の細胞傷害活性の解析  | 第95回日本細菌学会総会; Web                |
| 生体防御 | 2021年6月  | 土方美奈子, 若林佳子, 宮林亜希子, 瀬戸真太郎, 前田伸司, 慶長直人                                     | ベトナムの治療歴のある結核患者の再排菌に関わる宿主要因の検討   | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web |
| 生体防御 | 2021年6月  | 土方美奈子, 若林佳子, 宮林亜希子, 瀬戸真太郎, 前田伸司, 慶長直人                                     | ベトナム結核患者における宿主TLR2遺伝子多型と結核菌遺伝子型との関連  | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web |
| 生体防御 | 2021年6月  | 中村創, 引地遥香, 瀬戸真太郎, 土方美奈子, 慶長直人   | ヒト結核モデルマウスを用いた潜在感染モデルの構築   | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web |
| 生体防御 | 2021年6月  | 宮林亜希子, 土方美奈子, 若林佳子, 瀬戸真太郎, 前田伸司, 慶長直人                                     | ベトナム結核患者における宿主 TLR2 遺伝子多型と結核菌遺伝子型との関連  | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web |
| 対策支援 | 2021年6月  | 永田容子, 他   | 結核患者の服薬継続を阻害すると考えられるリスク要因の妥当性  | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web |
| 対策支援 | 2021年12月 | 永田容子, 他   | 外国人結核患者を対象とした外来でのDOTS会議の取組～成果と課題～  | 第80回日本公衆衛生学会総会; 東京               |
| 対策支援 | 2022年1月  | 永田容子, 他   | 外国人結核患者への支援～保健所と診療所とのDOTS会議を通して～   | 第10回日本公衆衛生看護学会学術集会; 大阪           |
| 対策支援 | 2021年12月 | Hirao S, Ota M, Ohkado A  | QFT positivity among students from tuberculosis high burden countries in Shibuya | 第80回日本公衆衛生学会総会; 東京               |
| 対策支援 | 2021年6月  | 座間智子  | 外国出生結核患者の療養を支える通訳者の役割分析  | 第80回日本公衆衛生学会総会; 東京               |
| 対策支援 | 2021年6月  | 座間智子  | 外国出生結核患者への対応課題の検討-結核予防会外国人相談業務の評価を通じて-   | 第96回日本結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術講演会; Web |
| 対策支援 | 2021年12月 | 座間智子  | 外国人結核患者を支援する通訳者は何をしているのか-通訳者の結核療養支援の可視化の試み-(第1報)                                 | 第10回日本公衆衛生看護学会学術集会; 大阪           |



## 2022年度発表論文(原著)

| 部    | 発表月     | 著者  | タイトル   | 雑誌名(号、頁)  |
|------|---------|---|--|---|
| 所長   | 2022年5月 | Komiya K, Yamasue M, Goto A, Nakamura Y, Hiramatsu K, Kadota J, Kato S  | High-resolution computed tomography features associated with differentiation of tuberculosis among elderly patients with community-acquired pneumonia: a multi-institutional propensity-score matched study  | Sci Rep. 2022;12(1):7466<br>doi: 10.1038/s41598-022-11625-7   |
| 所長   | 2023年3月 | Chen H, Nakagawa A, Takamori M, Abe S, Ueno D, Horita N, Kato S, Seki N   | Diagnostic accuracy of the interferon-gamma release assay in acquired immunodeficiency syndrome patients with suspected tuberculosis infection: a meta-analysis.   | Infection. 2022;50(3):597-606<br>doi: 10.1007/s15010-022-01789-9  |
| 副所長  | 2022年6月 | Furuuchi K, Seto S, Nakamura H, Hikichi H, Miyabayashi A, Wakabayashi K, Mizuno K, Oka T, Morimoto K, Hijikata M, Keicho N  | Novel Screening System of Virulent Strains for the Establishment of a Mycobacterium avium Complex Lung Disease Mouse Model Using Whole-Genome Sequencing.  | Microbiol Spectr. 2022;10(3):e0045122.  |
| 副所長  | 2022年9月 | Kobayashi Y, Tateishi A, Hiroi Y, Minakuchi T, Mukouyama H, Ota M, Nagata Y, Hirao S, Yoshiyama T, Keicho N.  | Multidrug-Resistant Tuberculosis Outbreak among Immigrants in Tokyo, Japan, 2019-2021.   | Jpn J Infect Dis. 2022;75(5):527-529.   |
| 企画主幹 | 2022年7月 | Shimoda M, Yoshiyama T, Okumura M, Tanaka Y, Morimoto K, Ryoza Yano, Arakawa K, Furuuchi K, Fujiwara K, Yoshimori K, Ohta K   | Usefulness of gastric aspirate for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis.   | Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy 28(7) 1041-1044 |
| 企画主幹 | 2022年7月 | Watanabe F, Furuuchi K, Hanada K, Fujiwara K, Uesugi F, Hiramatsu M, Yoshiyama T, Shiraishi Y, Kurashima A, Ohta K, Morimoto K  | Pharmacokinetics and Adverse Effects of Clofazimine in the Treatment of Pulmonary Non-Tuberculous <i>Mycobacterial Infection</i>   | Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(8):e0044122<br>doi: 10.1128/aac.00441-22                                 |
| 企画主幹 | 2022年8月 | Lee H, Chubachi S, Namkoong H, Tanaka H, Otake S, Nakagawara K, Morita A, Fukushima T, Watase M, Kusumoto T, Masaki K, Kamata H, Ishii M, Hasegawa N, Harada N, Ueda T, Ueda S, Ishiguro T, Arimura K, Saito F, Yoshiyama T, Nakano Y, Mutoh Y, Suzuki Y, Murakami K, Okada Y, Koike R, Kitagawa Y, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K | Effects of mild obesity on outcomes in Japanese patients with COVID-19: a nationwide consortium to investigate COVID-19 host genetics.   | Nutrition & diabetes. 2022;12(1):38-38  |
| 企画主幹 | 2022年8月 | Watanabe F, Kaburaki S, Furuuchi K, Uesugi F, Fujiwara K, Tanaka Y, Yoshiyama T, Shiraishi Y, Kurashima A, Ohta K, Hanada K, Morimoto K.  | Low-dosage ethambutol, less than 12.5 mg/kg/day, does not worsen the clinical outcomes of pulmonary <i>Mycobacterium avium</i> and <i>Mycobacterium intracellulare</i> disease: a retrospective cohort study | Infection. 2022;50(4):879-887<br>doi:10.1007/s15010-022-01757-3   |
| 企画主幹 | 2022年9月 | Otake S, Chubachi S, Namkoong H, Nakagawara K, Tanaka H, Lee H, Morita A, Fukushima T, Watase M, Kusumoto T, Masaki K, Kamata H, Ishii M, Hasegawa N, Harada N, Ueda T, Ueda S, Ishiguro T, Arimura K, Saito F, Yoshiyama T, Nakano Y, Mutoh Y, Suzuki Y, Murakami K, Okada Y, Koike R, Kitagawa Y, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K | Clinical clustering with prognostic implications in Japanese COVID-19 patients: report from Japan COVID-19 Task Force, a nation-wide consortium to investigate COVID-19 host genetics.                       | BMC infectious diseases. 2022;22(1):735-735   |
| 企画主幹 | 2022年9月 | Shimoda M, Hirata A, Tanaka Y, Morimoto K, Yoshiyama T, Yoshimori K, Saraya T, Ishii H, Ohta K  | Characteristics of pleural effusion with a high adenosine deaminase level: a case-control study  | BMC pulmonary medicine. 2022;22(1):359-359  |
| 企画主幹 | 2023年1月 | Morimoto K, Iwai K, Yoshiyama T, Ito M, Uesugi F, Asakura T, Osawa T, Furuuchi K, Kurashima A, Fujiwara K, Hasegawa N, Tanaka Y, Shoji K, Shiraishi Y, Mitarai S, Ato M, Ohta K   | Epidemiological characteristics of nontuberculous mycobacteriosis and bronchiectasis: comparative study using national mortality statistics from 1970 to 2015 in Japan                                       | ERJ Open Research. 2023;9(1):00424-2022   |

|       |          |   |  |   |
|-------|----------|---|--|---|
| 企画主幹  | 2023年2月  | Teo AKJ, Rahevar K, Morishita F, Ang A, Yoshiyama T, Ohkado A, Kawatsu L, Yamada N, Uchimura K, Choi Y, Chen Z, Yi S, Yanagawa M, Oh KH, Viney K, Marais B, Kim H, Kato S, Liu Y, Ong CWM, Islam T    | Tuberculosis in older adults: case studies from four countries with rapidly ageing populations in the western pacific region   | BMC Public Health. 2023;23(1):370<br>doi: 10.1186/s12889-023-15197-7  |
| 企画主幹  | 2023年3月  | 結核療法研究協議会   | 結核治療中の皮疹対策に関する調査   | 結核. 2023;98:59-64   |
| 臨床・疫学 | 2022年4月  | 大角晃弘, 河津里沙, 濱口由子, 山口梓, 内村和広   | 治療中に出国した外国生まれ結核患者および潜在性結核感染者に関する保健所調査-第2報 患者紹介手続きに関する状況.   | 結核. 2022;97(2):33-39  |
| 臨床・疫学 | 2022年4月  | Kojima Y, Nakakubo S, Takei N, Kamada K, Yamashita Y, Nakamura J, Matsumoto M, Horii H, Sato K, Shima H, Suzuki M, Konno S  | Comparative Efficacy of Tocilizumab and Baricitinib Administration in COVID-19 Treatment: A Retrospective Cohort Study.  | Medicina (Kaunas). 2022;58(4):513   |
| 臨床・疫学 | 2022年8月  | Kojima Y, Nakakubo S, Kamada K, Yamashita Y, Takei N, Nakamura J, Matsumoto M, Horii H, Sato K, Shima H, Suzuki M, Konno S  | Combination therapy with remdesivir and immunomodulators improves respiratory status in COVID-19: A retrospective study.   | J Med Virol. 2022;94(12):5702-5712  |
| 臨床・疫学 | 2022年10月 | Lee S, Aung MN, Kawatsu L, Uchimura K, Miyahara R, Takasaki J, Ohkado A, Yuasa M.   | Characteristics and Treatment Outcomes among Migrants with Pulmonary Tuberculosis: A Retrospective Cohort Study in Japan, 2009-2018.   | Int J Environ Res Public Health. 2022; 19(19): 12598  |
| 臨床・疫学 | 2022年12月 | Kawatsu L, Kaneko N, Imahashi M, Kamada K, Uchimura K   | Practices and attitudes towards tuberculosis and latent tuberculosis infection screening in people living with HIV/AIDS among HIV physicians in Japan.                         | AIDS research and therapy. 2022;19(1):60-60   |
| 臨床・疫学 | 2023年2月  | Teo AKJ, Rahevar K, Morishita F, Ang A, Yoshiyama T, Ohkado A, Kawatsu L, Yamada N, Uchimura K, Choi Y, Chen Z, Siyan Y, Yanagawa M, Oh KH, Viney K, Marais B, Kim H, Kato S, Liu Y, Ong CWM, Islam T | Tuberculosis in older adults: case studies from four countries with rapidly ageing populations in the western pacific region.  | BMC Public Health. 2023;23:370. <a href="https://doi.org/10.1186/s12889-023-15197-7">https://doi.org/10.1186/s12889-023-15197-7</a> |
| 抗酸菌   | 2022年4月  | Kitaura S, Okamoto K, Wakabayashi Y, Okada Y, Okazaki A, Ikeda M, Okugawa S, Fujimoto F, Bujo C, Minatsuki S, Tsushima K, Chikamatsu K, Mitarai S, Moriya K   | A Cold-Blooded Tiptoe: Nonresolving Cellulitis in an Immunocompromised Patient.  | Open Forum Infect Dis. 2022; 9(4): ofac074  |
| 抗酸菌   | 2022年4月  | Yoshida M, Chien JY, Morimoto K, Kinjo T, Aono A, Murase Y, Fujiwara K, Morishige Y, Nagano H, Jou R, Hasegawa N, Ato M, Hoshino Y, Hsueh PR, Mitarai S   | Molecular Epidemiological Characteristics of <i>Mycobacterium abscessus</i> Complex Derived from Non-Cystic Fibrosis Patients in Japan and Taiwan.                             | Microbiology spectrum. 2022;10(3):e0057122  |
| 抗酸菌   | 2022年4月  | Aono A, Murase Y, Chikamatsu K, Igarashi Y, Shimomura Y, Hosoya M, Osugi A, Morishige Y, Takaki A, Yamada H, Mitarai S  | In vitro activity of tedizolid and linezolid against multidrug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : a comparative study using microdilution broth assay and genomics. | Diagnostic microbiology and infectious disease. 2022;103(3):115714-115714   |
| 抗酸菌   | 2022年4月  | Antimycobacterial Susceptibility Testing Group  | Updating the approaches to define susceptibility and resistance to anti-tuberculosis agents: implications for diagnosis and treatment  | Eur Respir J. 2022;59(4):2200166  |
| 抗酸菌   | 2022年5月  | Kobayashi M, Motoki Y, Yamagishi T, Hirano H, Nonaka M, Aono A, Mitarai S, Saito T  | A case of primary multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with high minimum inhibitory concentration value for bedaquiline.   | Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2022;28(8):1193-1197                 |
| 抗酸菌   | 2022年5月  | Fukano H, Yoshida M, Kazumi Y, Sakagami N, Ato M, Mitarai S, Hoshino Y  | Complete Chromosomal Genome Sequence of Mycobacterium sp. Strain IWGMT90018-18076.   | Microbiology resource announcements. 2022;11(6):e0007822  |
| 抗酸菌   | 2022年5月  | Fujiwara K, Yoshida M, Murase Y, Aono A, Furuuchi K, Tanaka Y, Ohta K, Ato M, Mitarai S, Morimoto K   | Potential Cross-Transmission of <i>Mycobacterium abscessus</i> among Non-Cystic Fibrosis Patients at a Tertiary Hospital in Japan.   | Microbiology spectrum. 2022;10(3):e0009722  |
| 抗酸菌   | 2022年5月  | Aono A, Murase Y, Minegishi M, Ohtawa S, Yano M, Chikamatsu K, Shimomura Y, Hosoya M, Igarashi Y, Morishige Y, Yamada H, Takaki A, Togashi K, Hiura M, Mitarai S                                      | Clinical evaluation of the cobas® MTB-RIF/INH reagent and the cobas® 6800 for the detection of isoniazid and rifampicin resistance.  | Tuberculosis (Edinb). 2022;134:10219  |

|      |          |  |  |   |
|------|----------|--|--|---|
| 抗酸菌  | 2022年6月  | 五十嵐ゆり子, 青野昭男, 近松絹代, 森重雄太, 村瀬良朗, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡   | 還元発色試薬による抗酸菌のMIC自動判定法の検討   | 結核. 2022;97(4):145-145  |
| 抗酸菌  | 2022年6月  | 福島一彰, 五十嵐ゆり子, 御手洗聡, 永田由佳, 関谷紀貴   | 椎体椎間板炎を発症した <i>Mycobacterium arupense</i> の一例  | 結核. 2022;97(4):138-138  |
| 抗酸菌  | 2022年7月  | Yamaguchi M, Takahashi-Nakaguchi A, Uematsu K, Yamada H, Sato-Okamoto M, Chibana H                                     | Ultrastructural Examination of Mouse Glomerular Capillary Loop by Sandwich Freezing and Freeze-Substitution.   | Microscopy (Oxf). 2022;71(5):289-296                          |
| 抗酸菌  | 2022年10月 | Maki T, Noda J, Morimoto K, Aoki K, Kurosaki Y, Huang Z, Chen B, Matsuki A, Miyata H, Mitarai S                        | Long-range transport of airborne bacteria over East Asia: Asian dust events carry potentially nontuberculous <i>Mycobacterium</i> populations.   | Environment international. 2022;168:107471-107471             |
| 抗酸菌  | 2022年11月 | Iwai M, Fukushima T, Watanabe N, Ohta A, Watanabe A, Takii T, Mitsutake K, Tanaka R, Ebihara Y.                        | Chest Wall Tuberculosis After Bacillus Calmette-Guérin Vaccination.  | Pediatr Infect Dis J. 2022;41(11):e504-e505.                  |
| 抗酸菌  | 2023年1月  | Yamura S, Kawada N, Yamakado S, Kyosei Y, Watabe S, Yoshimura T, Murase Y, Mitarai S, Ito E                            | Non-amplification nucleic acid detection with thio-NAD cycling.  | Journal of microbiological methods. 2023;204:106647-106647    |
| 抗酸菌  | 2023年1月  | Kasamatsu A, Fukushima K, Igarashi Y, Mitarai S, Nagata Y, Horiuchi M, Sekiya N  | Vertebral Osteomyelitis Caused by <i>Mycobacterium arupense</i> Mimicking Tuberculous Spondylitis: First Reported Case and Literature Review.  | Open forum infectious diseases. 2023;10(1):ofad019            |
| 抗酸菌  | 2023年1月  | Shimoda M, Morimoto K, Hosoya M, Osugi A, Mitarai S, Tanaka Y, Fujiwara K, Yoshimori K, Ohta K                         | Causative antigens of humidifier lung in vapor from a humidifier: A case report  | Respir Med Case Rep. 2023;43:101851                           |
| 抗酸菌  | 2023年1月  | Igarashi Y, Osugi A, Murase Y, Chikamatsu K, Shimomura Y, Hosoya M, Aono A, Morishige Y, Yamada H, Takaki A, Mitarai S | Complete Genome Sequences of 14 Nontuberculous <i>Mycobacteria</i> Type Strains.   | Microbiol Resour Announc. 2023; 12(2): e01214-22              |
| 抗酸菌  | 2023年2月  | Suzuki F, Maeyama JI, Kubota A, Nishimune A, Horiguchi S, Takii T, Urasaki Y, Shimada I, Iho S.                        | Effect of cigarette smoke on mucosal vaccine response with activation of plasmacytoid dendritic cells: The outcomes of in vivo and in vitro experiments  | Vaccine. 2023;41(8):1447-1456.                                |
| 抗酸菌  | 2023年3月  | Noda J, Morimoto K, Mitarai S, Teruya Maki   | Dust and Microorganisms: Their Interactions and Health Effects   | Dust and Health. 2023;137-156                                 |
| 生体防御 | 2022年9月  | Seto S, Nakamura H, Guo TC, Hikichi H, Wakabayashi K, Miyabayashi A, Nagata T, Hijikata M, Keicho N.                   | Spatial multiomic profiling reveals the novel polarization of foamy macrophages within necrotic granulomatous lesions developed in lungs of C3HeB/FeJ mice infected with <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:968543.                  |
| 生体防御 | 2022年11月 | Hikichi H, Seto S, Wakabayashi K, Hijikata M, Keicho N.  | Transcription factor MAFB controls type I and II interferon response-mediated host immunity in <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -infected macrophages.  | Front Microbiol. 2022; 13:962306.                             |
| 対策支援 | 2022年12月 | Urakawa M, Yasukawa A, Hoshino Y, Ota M, Hatamoto H, Hirao S, Zama T, Nagata Y, Yoshiyama T                            | TB-related technical enquiries received in Japan, 2017-2019  | Public health action. 2022;12(4):206-209                      |
| 対策支援 | 2022年5月  | 高柳喜代子, 永田容子, 太田正樹  | 全国保健所への質問紙調査に基づく技能実習生の結核患者の実態と課題、2018  | 結核. 2022;97(3):155-161  |
| 対策支援 | 2022年5月  | 浦川美奈子, 河津里沙, 太田正樹  | 支援者からみたWeb版結核療養支援ツールの操作性と有用性に関する検討   | 結核. 2022;97(3):201-209  |
| 対策支援 | 2022年5月  | 永田容子, 井上恵美子, 座間智子, 森亨  | 結核患者の服薬指導に用いられる治療継続阻害リスク要因に関する統計学的検討   | 結核. 2022;97(3):147-154  |
| 対策支援 | 2022年8月  | Nitta S, Terada K, Kurokawa A, Yamaguchi R, Tateishi M, Ota M, Hoshino Y, Zama T, Hirao S                              | Analysis of a tuberculosis outbreak in an office: Hokkaido, Japan, 2019-2020.  | International journal of mycobacteriology. 2022;11(3):287-292 |
| 対策支援 | 2022年12月 | Daka S, Matsuoka Y, Ota M, Hirao S, Phiri A  | Causes of pre-treatment loss to follow-up in patients with TB.   | Public health action. 2022;12(4):148-152                      |
| 対策支援 | 2023年3月  | Ota M, Furuichi Y, Hirao S   | Epidemiology of the Koch phenomenon of infants after Bacillus Calmette-Guérin vaccination by interferon- $\gamma$ release assay status, Japan, 2013-2019.  | International Journal of Mycobacteriology. 2023;12(1):43-48   |

## 2022年度発表論文(その他)

| 部     | 発表月     | 著者   | タイトル  | 雑誌名(号、頁)                      |
|-------|---------|--|---|-------------------------------|
| 所長    | 2022年9月 | 加藤誠也   | 結核予防週間に寄せて  | 複十字. 2022;406:2-3             |
| 所長    | 2023年1月 | 加藤誠也   | 【シリーズ 公衆衛生と感染症-感染症の患者に対する医療体制の課題と展望】結核患者に対する医療体制の現状と展望                      | 公衆衛生. 2023;87(1):42-48        |
| 副所長   | 2022年7月 | 慶長直人   | 世界の結核研究の動向(29)気道粘膜と免疫と抗酸菌感染症  | 複十字. 2022;405(7):16-17        |
| 副所長   | 2023年1月 | 慶長直人   | 線毛機能不全症候群の診療の手引き 3.線毛機能不全症候群の病態生理 ③肺病変                                      | 日本鼻科学会会誌. 2023;62(1):20-22    |
| 副所長   | 2023年1月 | 錦戸知喜, 慶長直人, 戸嶋一郎   | 線毛機能不全症候群の診療の手引き 8.鑑別診断 線毛機能不全症候群の鑑別疾患                                      | 日本鼻科学会会誌. 2023;62(1):59-65    |
| 副所長   | 2023年3月 | 慶長直人   | 第74回結核予防全国大会研鑽集会の報告「結核低まん延 地域で取り組む対策」                                       | 複十字. 2023;409(3):7            |
| 副所長   | 2023年3月 | 慶長直人   | 世界の結核研究の動向(33)空気感染に関する最近の考え方について  | 複十字. 2023;409(3):16-17        |
| 臨床・疫学 | 2022年5月 | 濱口由子, 森本耕三   | 非結核性抗酸菌症の疫学-求められる抗酸菌サーベイランス・システム  | 呼吸器ジャーナル. 2022;70(2):174-180  |
| 臨床・疫学 | 2022年5月 | 篠崎鮎香[臺], 木村孔一, 山下優, 堀井洋志, 佐藤一紀, 中村順一, 中久保祥, 鎌田啓佑, 鈴木雅, 中里信一, 松野吉宏, 今野哲 | 今月の症例 両側滲出性胸水と全身浮腫で発症し、局所麻酔下胸腔鏡でサルコイドーシスと診断した1例                             | 日本内科学会雑誌. 2022;111(5):984-989 |
| 臨床・疫学 | 2022年6月 | 鎌田啓佑, 吉田敦  | 免疫不全に伴う非結核性抗酸菌症 肺外NTM感染症と免疫不全   | 結核. 2022;97(4):75-75          |
| 臨床・疫学 | 2022年6月 | 李祥任, 河津里沙, 大角晃弘, 橋本理生, 山口梓, 高崎仁  | ベトナム出生結核患者の治療成績と治療中に帰国し治療継続支援を行った患者の転帰                                      | 結核. 2022;97(4):130-130        |
| 臨床・疫学 | 2022年6月 | 大角晃弘, 河津里沙, 李祥任, 内村和広, 山口梓   | 外国生まれ結核患者が治療中に帰国することを選択する背景に関する簡易調査   | 結核. 2022;97(4):130-130        |
| 臨床・疫学 | 2022年9月 | 大角晃弘   | 結核の統計2022を読む—結核低蔓延から結核0(ゼロ)を目指して—   | 複十字 2022; 406: 4-6.           |
| 抗酸菌   | 2022年6月 | 前田伸司, 中屋慎, 山田博之, 山本三郎, 藤原永年, 宮本友司, 中崇, 綾田稔                             | <i>Mycobacterium intracellulare</i> Ku11株由来 glycopeptidolipidの構造と糖鎖合成遺伝子の解析 | 結核. 2022;97(4):144-144        |
| 抗酸菌   | 2022年6月 | 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 森重雄太, 御手洗聡   | <i>Mycobacterium avium</i> JCM登録9株のCryo-TEM観察による基礎形態情報の比較検討                 | 結核. 2022;97(4):148-148        |
| 生体防御  | 2022年9月 | 瀬戸真太郎  | 世界の結核研究の動向(30)結核における泡沫化マクロファージ  | 複十字. 2022;406(9):22-23        |
| 対策支援  | 2022年5月 | 永田容子   | 日本における感染症看護の現状と課題～結核を通じた臨床路地域保健の連携～   | 日中医学. 2022;37(1):22-27        |
| 対策支援  | 2022年6月 | 永田容子, 座間智子, 平尾晋, 鳥本靖子, 太田正樹  | 新型コロナウイルス感染症流行前後の感染性高齢肺結核患者の診断時の状況  | 結核. 2022;97(4):146-146        |
| 対策支援  | 2022年6月 | 松岡裕子, 後藤真喜子, 平尾晋, 太田正樹   | ザンビア国ルサカ郡における結核の包括的予防・管理能力強化プロジェクト  | 結核. 2022;97(4):130-130        |
| 対策支援  | 2022年6月 | 平尾晋, 太田正樹, 座間智子, 永田容子  | 喀痰塗抹陽性肺結核患者における新型コロナウイルス感染症流行前後の診断時状況の変化                                    | 結核. 2022;97(4):120-120        |
| 対策支援  | 2022年6月 | 太田正樹, 内村和広, 平尾晋  | 発生動向調査を用いた後方視的散発集団発生の検知、2012-2014   | 結核. 2022;97(4):112-112        |
| 対策支援  | 2022年8月 | 永田容子   | 「院内DOTSの取組」60回のもまとめ   | 保健師看護師の結核展望. 2022;119:35-41   |
| 対策支援  | 2022年8月 | 座間智子   | 看護職の出番について考える ～原点に立ち返って～  | 保健師・看護師の結核展望. 2022;119:8-14   |
| 対策支援  | 2023年1月 | 平尾晋  | 世界の潜在性結核感染症の診断と治療   | 複十字. 2023; 408: 14-15.        |
| 対策支援  | 2023年2月 | 永田容子   | WHOの戦略『「DOTS」を包含した患者中心の予防と支援』を目指して～日本版DOTS戦略の歩み 18年間の発展と成果～                 | 保健師・看護師の結核展望. 2023;120:32-38  |
| 対策支援  | 2023年2月 | 永田容子, 鳥本靖子   | 福祉(介護)職向け結核教材の開発  | 保健師・看護師の結核展望. 2023;120:62-65  |
| 対策支援  | 2023年2月 | 座間智子   | 保健師・看護師のための「外国出生結核患者支援」楽手教材の開発  | 保健師・看護師の結核展望. 2023;120:68-73  |
| 対策支援  | 2023年2月 | 永田容子   | 禁煙支援は日本版DOTSの重要な要素の一つ   | 保健師・看護師の結核展望. 2023;120:95-101 |

## 2022年度書籍

| 部     | 発表月      | 著者                | タイトル   | 書名  |
|-------|----------|-------------------|--|---|
| 所長    | 2022年12月 | 加藤誠也              | 結核診断後のプロセス(感染症法)   | 「基礎からわかる 結核診療ハンドブック」, 御手洗聡・齋藤武文編, 中外医学社, 2022, 189-194  |
| 所長    | 2022年12月 | 加藤誠也              | 結核の疫学と対策   | 「別冊「医学のあゆみ」結核と非結核性抗酸菌症Up to Date——診断, 治療, 感染対策, 発病予防」, 永井英明編, 医歯薬出版, 2022, 4-10               |
| 所長    | 2022年9月  | 加藤誠也 監修<br>阿彦忠之 編 | 感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引きとその解説  | 公益財団法人結核予防会, 2022   |
| 副所長   | 2022年5月  | 慶長直人, 森本耕三        | 3.原因・併存疾患ごとの気管支拡張症の病態<br>H.原発性線毛運動不全症(PCD).  | 「気管支拡張症Up to Date」, 長谷川直樹・森本耕三編, 南江堂, 2022, 71-76   |
| 副所長   | 2023年1月  | 慶長直人              | びまん性汎細気管支炎   | 「今日の治療指針 (Vol.65)」, 福井次矢・高木誠・小室一成編, 医学書院, 2023, 298-299                                       |
| 臨床・疫学 | 2022年10月 | Ohkado A, Kato S  | Who Develop Pulmonary TB? How Does an Understanding of Global TB Epidemiology Help Clinicians Manage Their Patients with Pulmonary TB? | 「Pulmonary Tuberculosis and its Prevention」, Saito T・Narita M・Daley CL, Springer, 2022, 3-32  |
| 臨床・疫学 | 2022年11月 | 濱口由子              | 第3章 保健医療政策におけるDEAの活用   | 「経営効率性の測定の基礎」, 刀根薫編著, 日本評論社, 2022, 107-138  |
| 臨床・疫学 | 2022年12月 | 李祥任               | 第二章「感染症」   | 「日本で働くベトナム人のための健康ハンドブック」, Migrant Health Working Group, ハノイ, 2022, 35-43                      |
| 抗酸菌   | 2022年10月 | Mitarai S         | Advances in Mycobacterial Laboratories: What Is the Latest Laboratory Approach to Diagnose and Manage Pulmonary TB?                    | 「Pulmonary Tuberculosis and its Prevention」, Saito T・Narita M・Daley CL, Springer, 2022, 73-99 |
| 抗酸菌   | 2022年10月 | 御手洗聡              | 結核—今も身近にある致死的伝染病   | 「日本の感染症: 明らかにされたこと のこされた課題」, 菅又昌実編, 南山堂, 2022, 44-51  |
| 所長    | 2022年12月 | 御手洗聡              | 抗酸菌検査—結核菌, 非結核性抗酸菌ともを含む  | 「別冊「医学のあゆみ」結核と非結核性抗酸菌症Up to Date——診断, 治療, 感染対策, 発病予防」, 永井英明編, 医歯薬出版, 東京, 2022, 21-28          |
| 抗酸菌   | 2022年12月 | 御手洗聡              | 基礎からわかる 結核診療ハンドブック   | 御手洗聡・齋藤武文編, 中外医学社, 2022, 189-194  |
| 抗酸菌   | 2022年5月  | 山田博之              | 2章 細胞の構造と機能  | 「新電顕入門ガイドブック (電顕入門ガイドブック改訂第3版)」, 日本顕微鏡学会・電子顕微鏡技術認定委員会編, 国際文献社, 2022, 5-25                     |
| 抗酸菌   | 2022年8月  | Takii T           | BCG 2nd Edition -TB vaccine- Application against tuberculosis and other diseases   | Takii T・Maeyama J・Yamamoto S, Japan Anti-Tuberculosis Association, 2022                       |
| 生体防御  | 2022年5月  | 土方美奈子, 慶長直人       | 3.原因・併存疾患ごとの気管支拡張症の病態<br>G.びまん性汎細気管支炎 (DPB).   | 「気管支拡張症Up to Date」, 長谷川直樹・森本耕三編, 南江堂, 2022, 67-70   |
| 対策支援  | 2022年11月 | 座間智子              | 新体系看護学全書 看護の統合と実践③<br>国際看護学  | 「地域における感染看護活動」, メヂカルフレンド社, 2022, 219-225  |
| 対策支援  | 2022年12月 | 永田容子              | 2.結核の治療⑤治療のモニタリング  | 「基礎からわかる 結核診療ハンドブック」, 御手洗聡・齋藤武文編, 中外医学社, 2022, 256-261  |

## 2022年度学会発表

| 部     | 発表月      | 発表者   | タイトル   | 学会名・場所  |
|-------|----------|---|--|---|
| 所長    | 2022年6月  | 加藤誠也  | COVID-19による結核の疫学・対策への影響<br>(結核を取り巻く話題)   | 第37回日本環境感染学会<br>総会; 横浜  |
| 所長    | 2022年9月  | 加藤誠也  | 潜在性結核感染症の診断と治療update   | 第124回日本呼吸器学会<br>北海道支部学術集会・第<br>76回日本結核・非結核性<br>抗酸菌症北海道支部学会<br>合同学会; 札幌  |
| 所長    | 2022年4月  | 加藤誠也  | 結核低蔓延国入を目前に控えて   | 第62回日本呼吸器学会学<br>術講演会; 京都  |
| 所長    | 2022年11月 | Kato S  | Non-sputum based diagnosis of TB   | 26th Congress of the<br>Asian Pacific Society of<br>Respirology (APSR 2022);<br>Nov. 17-20, 2022, Seoul,<br>Republic of Korea |
| 所長    | 2022年11月 | Kato S  | Lessons learned from intermediate burden<br>countries: success story of each country 1<br>EXPERIENCE OF TB CONTROL IN JAPAN  | 26th Congress of the<br>Asian Pacific Society of<br>Respirology (APSR 2022);<br>Nov. 17-20, 2022, Seoul,<br>Republic of Korea |
| 所長    | 2022年12月 | 加藤誠也  | 「歴史を振り返り、結核の根絶を目指して-抗<br>酸菌をめぐる研究は面白い」   | 第53回結核・非定型抗酸<br>菌症治療研究会; 東京   |
| 所長    | 2023年3月  | 加藤誠也  | 今後の結核対策の方向性  | 令和4年度結核対策推進<br>会議; Web  |
| 副所長   | 2023年5月  | Furuuchi K, Seto S, Nakamura<br>H, Hikichi H, Miyabayashi A,<br>Wakabayashi K, Mizuno K, Oka T,<br>Morimoto K, Hijikata M, Keicho N | Novel screening system of virulent strains for<br>the establishment of a <i>Mycobacterium avium</i><br><i>complex</i> lung disease mouse model using<br>whole genome sequencing. | American Thoracic<br>Society 2022 International<br>Conference   |
| 副所長   | 2022年7月  | 慶長直人  | 潜在性結核感染～科学的視点から  | 第97回結核・非結核性抗<br>酸菌症学会総会・学術集<br>会; 旭川  |
| 副所長   | 2022年7月  | 古内浩司, 瀬戸真太郎, 中村創, 引<br>地遥香, 宮林亜希子, 若林佳子, 水<br>野和重, 森本耕三, 土方 美奈子,<br>慶長直人  | 肺 <i>Mycobacterium avium complex</i> 症マウスモ<br>デル構築を容易にする臨床分離株選択シス<br>テムの開発   | 第97回結核・非結核性抗<br>酸菌症学会総会・学術集<br>会; 旭川  |
| 企画主幹  | 2022年7月  | 渡辺史也, 古内浩司, 藤原啓司, 上<br>杉夫彌子, 花田和彦, 吉山崇, 白石<br>裕治, 平松美也子, 倉島篤行, 大田<br>健, 森本耕三  | 肺NTM症治療におけるクロファジミン(CFZ)の<br>薬物動態と色素沈着  | 第97回結核・非結核性抗<br>酸菌症学会総会・学術集<br>会; 旭川  |
| 企画主幹  | 2022年7月  | 渡辺史也, 鏑木翔太, 古内浩司, 上<br>杉夫彌子, 藤原啓司, 田中良明, 吉<br>山崇, 白石裕治, 倉島篤行, 大田健,<br>花田和彦, 森本耕三  | 肺MAC症治療における低用量エタンブール<br>(EB)の検討  | 第97回結核・非結核性抗<br>酸菌症学会総会・学術集<br>会; 旭川  |
| 企画主幹  | 2022年7月  | 藤原啓司, 森本耕三, 上杉夫彌子,<br>古内浩司, 田中良明, 吉山崇, 早乙<br>女幹朗, 御手洗聡, 大田健   | 肺 <i>Mycobacterium abscessus</i> 症患者から得ら<br>れた臨床分離株の抗菌薬治療前後の最小発<br>育阻止濃度   | 第97回結核・非結核性抗<br>酸菌症学会総会・学術集<br>会; 旭川  |
| 臨床・疫学 | 2022年7月  | 濱口由子, 森本耕三, 山口崇幸, 阿<br>戸 学, 長谷川直樹, 御手洗聡   | 産学連携による抗酸菌サーベイランス体制の<br>確立に向けて   | 第97回結核・非結核性抗<br>酸菌症学会総会・学術集<br>会; 旭川  |
| 臨床・疫学 | 2022年7月  | 河津里沙, 内村和広, 大角晃弘  | 外国出生潜在性結核感染症者への服薬支援<br>に関する全国保健所調査.  | 第97回結核・非結核性抗<br>酸菌症学会総会・学術集<br>会; 旭川  |
| 臨床・疫学 | 2022年7月  | 李祥任, 河津里沙, 大角晃弘, 橋本<br>理生, 山口梓, 高崎仁   | ベトナム出生結核患者の治療成績と治療中<br>に帰国し治療継続支援を行った患者の転帰.  | 第97回結核・非結核性抗<br>酸菌症学会総会・学術集<br>会; 旭川  |
| 臨床・疫学 | 2022年7月  | 大角晃弘, 河津里沙, 李祥任, 内村<br>和広, 山口梓  | 外国生まれ結核患者が治療中に帰国するこ<br>とを選択する背景に関する簡易調査.   | 第97回結核・非結核性抗<br>酸菌症学会総会・学術集<br>会; 旭川  |
| 臨床・疫学 | 2022年7月  | 濱口由子  | 感染症数理モデルによる BCGの小児結核発<br>病・感染予防効果の推定   | 第97回結核・非結核性抗<br>酸菌症学会総会・学術集<br>会; 旭川  |
| 臨床・疫学 | 2022年9月  | 濱口由子  | 保健所における健康危機管理対策の評価   | 日本オペレーションズ・リ<br>サーチ学会・評価のOR研<br>究部会第97回研究会; Web   |
| 臨床・疫学 | 2022年10月 | 糟谷早織, 今井明子, 河津里沙, 大<br>角晃弘  | 日本入国前結核健診事業の最新情報(1): 健<br>診実施医療機関候補の施設調査.  | 第81回日本公衆衛生学会<br>総会; 山梨  |

|       |          |   |  |  |
|-------|----------|---|--|--|
| 臨床・疫学 | 2022年10月 | 今井明子, 糟谷早織, 河津里沙, 大角晃弘  | 日本入国前結核健診事業の最新情報(2): 欧米諸国の入国前結核健診事業概要  | 第81回日本公衆衛生学会総会; 山梨   |
| 臨床・疫学 | 2022年10月 | Ohkado A, Kawatsu L, Lee S  | Post-entry follow-up for people at high risk of developing active tuberculosis                               | 第81回日本公衆衛生学会総会; 山梨   |
| 臨床・疫学 | 2022年11月 | Ohkado A, Kawatsu L, Lee S, Imai A, Kasuya S, Yamaguchi A, Uchimura K   | Bridge TB Care: preliminary evaluation of a cross-border TB patient referral programme from Japan            | 53rd World Conference of Lung Health; Web  |
| 臨床・疫学 | 2022年11月 | Lee S, Nguyen NHT, Do AD, Takaoka S, Shirayama Y, Takasaki J, Nguyen QP, Kawatsu L, Ohkado A                                | Health issues and concerns of Vietnamese migrants attending a cultural exchange event in Tokyo               | 第37回日本国際保健医療学会学術大会; 愛知   |
| 臨床・疫学 | 2022年11月 | Lee S, Nguyen QP, Takayanagi K, Nguyen XT, Dinh TT, Kanda M, Nguyen OTH, Yumino A, Hashimoto M, Do AD, Sawada T, Takasaki J | Characteristics of consultation contents of Vietnamese migrants receiving free health consultations in Tokyo | 第37回日本国際保健医療学会学術大会; 愛知   |
| 臨床・疫学 | 2022年11月 | 神田未和, 須藤恭子, 岩本あづさ, 永井真理, 池田早希, 阿部裕, 日下慶子, 李祥任, ファム・グエン・クイー, 沢田貴志, 高田友佳子, 武田裕子, 田中完, 田中雅子, 梶藍子, 藤田雅美                         | 日本ではたらくベトナム人のための健康ハンドブックの開発: みんなの外国人ネットワークの取り組み  | 第37回日本国際保健医療学会学術大会; 愛知   |
| 臨床・疫学 | 2022年11月 | Kawatsu L, Htet K, Thein S, Myint Z, Oo T, Moe MM, Ohkado A, Lee S, Imai A, Kasuya S  | Bridge TB Care: Issues and challenges in receiving Myanmar tuberculosis patients from Japan back to Myanmar  | 第37回日本国際保健医療学会学術大会; 愛知   |
| 臨床・疫学 | 2022年12月 | 濱口由子  | 結核の感染症数理モデル  | 日本オペレーションズ・リサーチ学会九州支部2022年度第3回講演会・研究会; 福岡  |
| 臨床・疫学 | 2023年2月  | Ohkado A  | Towards TB elimination after COVID-19 pandemic.  | 7th International Conference on Lung Health- PULMOCON 2023; Dhaka, Bangladesh                        |
| 抗酸菌   | 2022年5月  | Takaki A  | Updates of TB Diagnostics  | 8th Asia Pacific Region Conference of International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; Web |
| 抗酸菌   | 2022年7月  | 瀧井猛将, 山田博之, 大原直也  | 結核菌生菌のヒト肺由来線維芽細胞に対する細胞傷害活性のdual-RNAseq解析   | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川   |
| 抗酸菌   | 2022年8月  | 瀧井猛将, 伊藤佐生智, 大原直也, 前田伸司, 肥田重明   | <i>Mycobacterium avium</i> の酸性環境下での適応機構の解析   | 第34回微生物シンポジウム; 東京  |
| 抗酸菌   | 2023年3月  | 瀧井猛将, 伊藤佐生智, 大原直也, 前田伸司, 肥田重明   | <i>Mycobacterium avium</i> の酸性環境下での適応機構の解析   | 第96回日本細菌学会総会; 姫路   |
| 抗酸菌   | 2023年3月  | 瀧井猛将, 岩月正人, 山口智之, 君嶋葵, 渡邊善洋, 中山真彰, 大原直也, 浅見行弘   | 薬剤耐性結核および非結核性抗酸菌症に対する治療薬開発   | 日本薬学会143回年会; 札幌  |
| 抗酸菌   | 2022年4月  | 御手洗聡  | 結核の検査法(日本結核・非結核性抗酸菌症学会共同シンポジウム「結核・非結核性抗酸菌症の臨床現場での課題を解く!」)  | 第96回日本感染症学会総会・学術講演会; Web   |
| 抗酸菌   | 2022年5月  | 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 森繁雄太, 村田和義, 宮崎直幸, 香山容子, 御手洗聡  | <i>Mycobacterium avium</i> subsp. hominissuis 株間の細胞形態多様性について   | 日本顕微鏡学会第78回学術講演会; 福島   |
| 抗酸菌   | 2022年6月  | 御手洗聡  | 結核検査の攻略法〜リファンピシン/イソニアジド耐性を再考する   | 第70回日本化学療法学会総会; 岐阜   |
| 抗酸菌   | 2022年7月  | 御手洗聡  | 多剤耐性結核の診療と治療   | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川   |
| 抗酸菌   | 2022年7月  | 福島一彰, 五十嵐ゆり子, 御手洗聡, 永田由佳, 関谷紀貴  | 椎体椎間板炎を発症した <i>Mycobacterium arupense</i> の一例  | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川   |
| 抗酸菌   | 2022年7月  | 高木明子, 青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 下村佳子, 細谷真紀子, 水野和重, 奥村昌夫, 野内英樹, 吉山 崇, 森重雄太, 村瀬良朗, 山田博之, 御手洗聡                                       | 臨床検体を用いたDeeplex-MycTB抗結核薬耐性予測能の評価  | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川   |
| 抗酸菌   | 2022年7月  | 森重雄太, 村瀬良朗, 下村佳子, 細谷真紀子, 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   | VBNC (viable but not-culturable)結核菌のアルブミンによる再活性化機構の解析  | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川   |

|     |          |  |   |  |
|-----|----------|--|---|--|
| 抗酸菌 | 2022年7月  | 瀬戸順次, 和田崇之, 村瀬良朗, 下村佳子, 細谷真紀子, 御手洗聡, 阿彦忠之  | 山形県におけるゲノム解析を取り入れた結核分子疫学調査  | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川                                     |
| 抗酸菌 | 2022年7月  | 御手洗聡   | 多剤耐性結核菌   | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川                                     |
| 抗酸菌 | 2022年7月  | 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 森重雄太, 御手洗聡   | <i>Mycobacterium avium</i> JCM登録9株のCryo-TEM観察による基礎形態情報の比較検討   | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川                                     |
| 抗酸菌 | 2022年7月  | 青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 森重雄太, 村瀬良朗, 山田博之, 御手洗聡   | MAC薬剤感受性試験の改変   | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川                                     |
| 抗酸菌 | 2022年7月  | 五十嵐ゆり子, 青野昭男, 近松絹代, 森重雄太, 村瀬良朗, 山田博之, 高木明子, 御手洗聡   | 還元発色試薬による抗酸菌のMIC自動判定法の検討  | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川                                     |
| 抗酸菌 | 2022年7月  | 近松絹代, 森重雄太, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 山田博之, 下村佳子, 細谷真紀子, 村瀬良朗, 御手洗聡  | <i>Mycobacterium abscessus</i> speciesにおける上皮細胞への接着能の評価  | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川                                     |
| 抗酸菌 | 2022年7月  | 御手洗聡   | 肺非結核性抗酸菌症の臨床細菌学   | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川                                     |
| 抗酸菌 | 2022年7月  | 森本耕三   | 非結核性抗酸菌症ガイドライン作成に向けて  | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川                                     |
| 抗酸菌 | 2022年7月  | 渡辺史也, 鎬木翔太, 古内浩司, 上杉夫彌子, 藤原啓司, 田中良明, 吉山崇, 白石裕治, 倉島篤行, 大田健, 花田和彦, 森本耕三  | 肺MAC症治療における低用量エタンプトールの検討  | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川                                     |
| 抗酸菌 | 2022年7月  | 渡辺史也, 森本耕三   | 肺NTM症患者Clofazimine投与例における血中濃度モニタリング   | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川                                     |
| 抗酸菌 | 2022年7月  | 藤原啓司, 森本耕三, 上杉夫彌子, 古内浩司, 田中良明, 吉山崇, 早乙女幹郎, 御手洗聡, 大田 健  | 肺 <i>Mycobacterium abscessus</i> 症患者から得られた臨床分離株の抗菌薬治療前後の最小発育阻止濃度  | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川                                     |
| 抗酸菌 | 2022年9月  | Oyuntuya T, Gundsuren Sh, Tsetsegtuya B, Erdenegeerel N, Dolgormaa J, Buyankhishig B, Oyunchimeg E, Sarantuya J, Mitarai S, Bilegtsaikhan TS | The results of a retrospective study on the 25-year performance of external quality assessment of AFB smear microscopy in TB laboratories providing tuberculosis care services in Mongolia. | Fifth international scientific conference; Ulaanbaatar, Mongolia |
| 抗酸菌 | 2022年9月  | Mitarai S  | Ultrasensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of MPT64 secretory antigen to evaluate <i>Mycobacterium tuberculosis</i> viability in sputum.                            | Fifth international scientific conference; Ulaanbaatar, Mongolia |
| 抗酸菌 | 2022年11月 | 小宮幸作, 内田そのえ, 山末まり, 瀧川修一, 平松和史, 門田淳一, 御手洗聡  | 気管切開患者から集団検出されたM. abscessus subsp. massilienseの全ゲノム解析による感染経路の検証   | 第92回日本感染症学会西日本地方会学術集会; 長崎  |
| 抗酸菌 | 2022年11月 | Morishige Y, Murase Y, Chikamatsu K, Yamada H, Aono A, Igarashi Y, Shimomura Y, Hosoya M, Takaki A, Mitarai S                                | Reactivation effects of albumin and antioxidative agents to viable but non-culturable <i>Mycobacterium tuberculosis</i> – a wake-up call for tubercle bacilli                               | ASM Conference on Biofilms 2022; Charlotte, NC, USA              |
| 抗酸菌 | 2023年1月  | Noda J, Maki T, Morimoto K, Mitarai S  | Infectious disease and airborne fomite: a possible linkage in the atmospheric environment.  | 第14回大気バイオエアロゾルシンポジウム; 大阪   |
| 抗酸菌 | 2023年1月  | 牧輝弥, 能田淳, 森本耕三, 青木一真, 黒崎泰典, 松木篤, 宮田裕基, 御手洗聡  | 東アジアにおける長距離輸送バイオエアロゾルによる非結核抗酸菌の拡散   | 第14回大気バイオエアロゾルシンポジウム; 大阪   |
| 抗酸菌 | 2023年2月  | 御手洗聡, 吉田志緒美, 高木明子, 樋口武史  | 抗酸菌検査に関するアンケート調査  | 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 横浜   |
| 抗酸菌 | 2023年2月  | 青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 御手洗聡   | 非結核性遅発育抗酸菌用MICキット多施設評価  | 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 横浜   |
| 抗酸菌 | 2023年2月  | 御手洗聡   | 結核の現状と検査の進展   | 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 横浜   |
| 抗酸菌 | 2023年2月  | 近松絹代, 青野昭男, 五十嵐ゆり子, 高木明子, 御手洗聡   | Xpert MTB/RIF Ultraの基本的な性能評価  | 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 横浜   |
| 抗酸菌 | 2023年2月  | 吉田志緒美, 青野昭男, 高木明子, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 露口一成, 御手洗聡  | 多剤耐性結核治療に関連する薬剤のMIC耐性カテゴリーの検証   | 第34回日本臨床微生物学会総会・学術集会; 横浜   |

|      |          |   |   |   |
|------|----------|---|---|---|
| 抗酸菌  | 2023年3月  | 御手洗聡  | Impact analysis of the introduction of bedaquiline and delamanid in the Philippines on the development of various drug resistance against resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . | USJCMSP/ International conference on EID in the Pacific Rim Manila, Philippines. Mar. 7-10, 2023. |
| 抗酸菌  | 2023年3月  | 御手洗聡  | Reactivation effects of serum albumin to viable but non-culturable <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .  | 第96回日本細菌学会総会; 姫路  |
| 抗酸菌  | 2023年3月  | 山田博之, 近松絹代, 青野昭男, 村田和義, 宮崎直幸, 香山容子, 御手洗聡                                | 氷包埋cryo-TEM観察で得られた <i>Mycobacteroides</i> 属6種間の基礎形態の比較  | 第96回日本細菌学会総会; 姫路  |
| 抗酸菌  | 2023年3月  | 森重雄太, 村瀬良朗, 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                        | 血清アルブミンによるVBNC結核菌の再活性化機構  | 第96回日本細菌学会総会; 姫路  |
| 生体防御 | 2022年7月  | 宮林亜希子, 若林佳子, 土方美奈子, 瀬戸真太郎, 慶長直人   | ベトナム医療従事者における宿主 PRKAG2 遺伝子多型と潜在性結核感染症   | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川  |
| 生体防御 | 2022年7月  | 土方美奈子, 瀬戸真太郎, 慶長直人  | 抗酸菌の潜在状態における免疫調節  | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川  |
| 生体防御 | 2022年7月  | 瀬戸真太郎, 中村 創, 引地遥香, 土方美奈子, 慶長直人  | オミックス解析による活動性結核マウスモデルにおける泡沫化マクロファージ形成の解析  | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川  |
| 生体防御 | 2022年7月  | 引地遥香, 瀬戸真太郎, 土方美奈子, 慶長直人  | 低酸素環境における結核菌感染マクロファージの遺伝子発現解析   | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川  |
| 生体防御 | 2022年7月  | 中村創, 瀬戸真太郎, 土方美奈子, 慶長直人   | 結核菌感染ヒトマクロファージ細胞における SP110、SP140 遺伝子の RNA シークエンシングによる機能解析   | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川  |
| 生体防御 | 2022年11月 | 伊藤優志, 森本耕三, 藤原啓司, 古内浩司, 児玉達哉, 田中良明, 宮林亜希子, 若林佳子, 山田博之, 土方美奈子, 慶長直人, 大田健 | CCDC39遺伝子変異を有する原発性線毛機能不全症候群の1例  | 第252回 日本呼吸器学会 関東地方会; 東京   |
| 生体防御 | 2023年3月  | 引地遥香, 中村創, 瀬戸真太郎, 土方美奈子, 慶長直人   | 結核感受性に関与する転写因子MafBによる結核肉芽腫形成の制御   | 第96回日本細菌学会総会; 姫路  |
| 生体防御 | 2023年3月  | 瀬戸真太郎, 土方美奈子, 慶長直人  | 空間的マルチオミックスで探索する結核肉芽腫における泡沫化マクロファージのバイオマーカー   | 第96回日本細菌学会総会; 姫路  |
| 対策支援 | 2022年7月  | 永田容子, 座間智子, 平尾晋, 鳥本靖子, 太田正樹   | 新型コロナウイルス感染症流行前後の感染性高齢肺結核患者の診断時の状況  | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川  |
| 対策支援 | 2022年7月  | 座間智子, 永田容子  | 外国出生結核患者の療養支援に新たな視点を 結核に関わる通訳者の視点から療養支援の課題を検討する   | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川  |
| 対策支援 | 2022年7月  | 浦川美奈子   | ICT活用の状況とWeb版飲みきるミカタの 役割の検証   | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川  |
| 対策支援 | 2022年7月  | 平尾晋, 太田正樹, 座間智子, 永田容子   | 喀痰塗抹陽性肺結核患者の 新型コロナウイルス感染症 流行前後の診断時の変化   | 第97回結核・非結核性抗酸菌症学会総会・学術集会; 旭川  |
| 対策支援 | 2022年10月 | Hirao S, Ota M, Ijuin I, Komukai J                                      | IGRA-positivity in students of Japanese language schools, 2013-2020.  | 第81回日本公衆衛生学会 総会; 山梨   |
| 対策支援 | 2022年10月 | 座間智子  | 新型コロナウイルス感染症流行時の結核対策の実際 -全国自治体の現状と課題-   | 第81回日本公衆衛生学会 総会; 山梨   |
| 対策支援 | 2022年10月 | 浦川美奈子   | 保健所における結核患者療養支援の方策 ~結核の低まん延化とICT活用の視点から~  | 第81回日本公衆衛生学会 総会; 山梨   |
| 対策支援 | 2022年10月 | 浦川美奈子   | DATs(Digital adherence technologies) 利用状況による今後の活用に向けた検討 ~保健所における結核療養支援から~   | ITヘルスケア学会 第15回 学術大会; 千葉   |
| 対策支援 | 2022年12月 | 永田容子, 座間智子  | 在日ネパール人における結核診断時の理科と受容について  | 第11回日本公衆衛生看護学会学術集会; 仙台  |
| 対策支援 | 2022年12月 | 座間智子, 永田容子  | 外国人結核患者を支援する通訳者は何をしているのか-通訳者の結核療養支援の可視化の試み(第二報)-  | 第11回日本公衆衛生看護学会学術集会; 仙台  |



外部研究資金取得・管理状況（2021年度）

| 研究資金名   | 支給主体       | 取得者名  | 代表/<br>分担 | 主任研究者名/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        |                    | 結核低蔓延化に向けた国内の結核対策に資する研究   | 2020/4/1  | 2023/3/31 |
|   |            | 大角晃弘  | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 太田正樹  | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 御手洗聡  | 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 | 御手洗聡  | 代表        |                    | 結核対策困難化要因に対する総合的基礎研究  | 2021/4/1  | 2024/3/31 |
|   |            | 慶長直人  | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 瀬戸真太郎 | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 山田博之  | 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  | 代表        |                    | 結核の発病予測向上と治療期間短縮を目指した生物学的要因の探索  | 2019/4/1  | 2022/3/31 |
|   |            | 瀬戸真太郎 | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 村瀬良朗  | 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  | 代表        | 露口一成（近畿中央呼吸器センター）  | 難治性・多剤耐性結核に対する革新的治療法の開発とその提供体制に関する総合的研究   | 2020/4/1  | 2023/3/31 |
|   |            | 吉山崇   | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 御手洗聡  | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 下内昭   | 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）   | 非結核性抗酸菌症の発生動向の把握及び病原体ゲノム・臨床情報に基づいた予防・診断・治療法に関する研究   | 2020/4/1  | 2023/3/31 |
|   |            | 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 | 吉山崇   | 分担        | 星野仁彦（国立感染症研究所）     | 抗酸菌潜伏感染・再活性化の疫学とその機序に基づいた新規治療法開発  | 2021/4/1  | 2024/3/31 |
| 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 戦略的国際共同研究プログラム（日米医学協力計画の若手・女性育成のための日米共同研究公募） | 日本医療研究開発機構 | 森本耕三  | 代表        |                    | Identification of host factors of pulmonary NTM diseases in the Asia Pacific region（アジア/太平洋地域にまん延する肺NTM症の宿主因子の同定） | 2019/9/10 | 2022/3/31 |
| 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 戦略的国際共同研究プログラム（フィリピン・アメリカ）                   | 日本医療研究開発機構 | 御手洗聡  | 代表        |                    | 超多剤耐性結核菌同定プロジェクト:超多剤耐性結核菌あるいはその前段階にある耐性結核菌を特定する遺伝子マーカーの探索   | 2020/2/3  | 2023/3/31 |
|   |            | 村瀬良朗  | 分担        |                    |   |           |           |
| 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 戦略的国際共同研究プログラム（フィリピン・アメリカ）                   | 日本医療研究開発機構 | 御手洗聡  | 代表        |                    | 超多剤耐性結核菌同定プロジェクト:超多剤耐性結核菌あるいはその前段階にある耐性結核菌を特定する遺伝子マーカーの探索   | 2021/4/1  | 2022/3/31 |
|   |            | 村瀬良朗  | 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 | 御手洗聡  | 分担        | 木村享史（北海道大学）        | 結核と鼻疽の制圧プロジェクト  | 2019/7/1  | 2025/3/31 |
| 新興・再興感染症研究基盤創生事業（海外拠点活用研究領域）                                      | 日本医療研究開発機構 | 慶長直人  | 代表        |                    | 結核コホート研究より得られた結核菌ゲノム構造変異、可動遺伝子とリポペプチド配列の役割と病原性  | 2020/7/31 | 2023/3/31 |
|   |            | 土方美奈子 | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 瀬戸真太郎 | 分担        |                    |   |           |           |
| 臨床研究・治験推進研究事業   | 日本医療研究開発機構 | 加藤誠也  | 分担        | 飯山達雄（国立国際医療研究センター） | アジア地域における臨床研究・治験ネットワークの構築事業（感染症分野）  | 2020/9/1  | 2022/3/31 |
| 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  | 2019/4/1  | 2022/3/31 |
| 難治性疾患等政策研究事業  | 厚生労働省      | 慶長直人  | 分担        | 須田隆文（浜松医科大学）       | びまん性肺炎患に関する調査研究   | 2020/4/1  | 2023/3/31 |
| 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        |                    | 国境を越えて移動する結核患者の医療継続支援制度構築とその有用性の評価  | 2019/4/1  | 2022/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C）   | 日本学術振興会    | 宮林亜希子 | 代表        |                    | エストロゲン欠乏によりヒト気道上皮細胞において発現変化をきたす遺伝子の網羅探索   | 2019/4/1  | 2022/3/31 |
|   |            | 瀬戸真太郎 | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 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    | 瀬戸真太郎 | 代表        |                    | 結核肉芽腫の多様性、不均一性を組織透明化技術で明らかにする   | 2019/4/1  | 2022/3/31 |
| 科学研究助成事業（若手）  | 日本学術振興会    | 高木明子  | 代表        |                    | 次世代型結核菌超迅速薬剤感受性試験法の開発   | 2019/4/1  | 2022/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C）   | 日本学術振興会    | 永田容子  | 分担        | 金田英子（日本体育大学）       | 在日外国人結核患者の療養支援マニュアルの作成  | 2019/4/1  | 2023/3/31 |
| 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        |                    | 結核菌の生菌特異的な宿主細胞傷害活性の発現機構の解析と関連因子の探索  | 2020/4/1  | 2023/3/31 |

|                         |                   |                                       |                            |                   |  |            |           |
|-------------------------|-------------------|---------------------------------------|----------------------------|-------------------|--|------------|-----------|
| 科学研究助成事業（基盤研究C）         | 日本学術振興会           | 河津里沙<br>大角晃弘                          | 代表<br>分担                   |                   | 入国前結核健診の課題：外国出生者における潜在性結核感染症の服薬支援に関する研究  | 2020/4/1   | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C）         | 日本学術振興会           | 慶長直人<br>土方美奈子<br>森本耕三                 | 代表<br>分担<br>分担             |                   | 原発性線毛不全症の慢性気道感染病態に見られる微生物叢のメタ16S解析と臨床的意義   | 2020/4/1   | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究B）         | 日本学術振興会           | 御手洗聡<br>森本耕三                          | 分担<br>分担                   | 能田淳（酪農学園大学）       | 非結核抗酸菌バイオエアロゾルの短・長距離拡散と同感染症との関連解析  | 2020/4/1   | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（若手）            | 日本学術振興会           | 濱口由子                                  | 代表                         |                   | BCG接種制度見直しにおける小児結核リスクの推定とベネフィット・リスク評価  | 2020/4/1   | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（若手）            | 日本学術振興会           | 引地遥香                                  | 代表                         |                   | 結核発病に関連する遺伝子MAFBの機能解析  | 2020/4/1   | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（若手）            | 日本学術振興会           | 中村創                                   | 代表                         |                   | ゲノム編集マウスで明らかにする乾酪壊死を伴う結核肉芽腫の形成機構   | 2020/4/1   | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（若手）            | 日本学術振興会           | 郭姿君                                   | 代表                         |                   | Development of a human cell-based in-vitro granuloma model to dissect the mechanism of TB reactivation                                     | 2020/4/1   | 2023/3/31 |
| 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                         |                   | ナノポアDNAシーケンサーを応用したハイスループット結核菌遺伝子型別法の開発   | 2021/4/1   | 2024/3/31 |
| 科学研究助成事業（若手）            | 日本学術振興会           | 森重雄太                                  | 代表                         |                   | 分裂のON/OFFの可視化で明らかにする休眠結核菌の再活性化機構   | 2021/4/1   | 2024/3/31 |
| 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B)) | 日本学術振興会           | 森重雄太                                  | 分担                         | 立石善隆(新潟大学)        | 機能ゲノム解析による肺MAC症の感染予防・病態予知・薬剤標的基盤の確立  | 2020/4/1   | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C）         | 日本学術振興会           | 村瀬良朗                                  | 分担                         | 田丸亜貴(大阪健康安全基盤研究所) | 日本の結核菌株間の疫学的関連を判別するためのゲノム変異の閾値の解明  | 2021/4/1   | 2024/3/31 |
| 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B)) | 日本学術振興会           | 土方美奈子<br>慶長直人<br>瀬戸真太郎<br>引地遥香<br>郭姿君 | 代表<br>分担<br>分担<br>分担<br>分担 |                   | 長期のエピジェネティック制御に基づく潜在性結核感染状態における免疫調節の研究   | 2020/11/1  | 2025/3/31 |
| 研究活動スタート支援              | 日本学術振興会           | 鎌田啓佑                                  | 代表                         |                   | <i>M. abscessus</i> groupに対するRifabutinの抗菌作用  | 2020/10/23 | 2022/3/31 |
| 国際医療研究開発事業              | 国立国際医療研究センター      | 李祥任                                   | 分担                         | 高崎仁(国立国際医療研究センター) | 外国生まれ結核患者の臨床疫学研究および医療体制モデルの構築に関する研究  | 2019/4/1   | 2022/3/31 |
| 大分大学グローバル感染症研究センター共同研究  | 大分大学              | 鎌田啓佑                                  | 代表                         |                   | <i>Mycobacterium abscessus</i> species のヒト感染の解析  | 2021/12/1  | 2022/3/31 |
|                         | GHIT Fund         | 御手洗聡                                  | 代表                         |                   | Viability & Value of the Lung Flute ECO for Sputum Sample Collection and Tuberculosis Testing in Vulnerable Groups (3V Trial)- G2021-114R1 | 2021/8/27  | 2023/9/30 |
|                         | GHIT Fund         | 御手洗聡                                  | 分担                         | 港雄介(藤田医科大学)       | Identification of novel dual-acting bactericidal drug targets against <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .                                  | 2021/7/6   | 2024/3/31 |
| 上村清子&幸男 結核予防基金          | 公益財団法人パブリックリソース財団 | 座間智子                                  | 代表                         |                   | 多国間結核対策看護職ネットワーク強化   | 2021/4/1   | 2023/3/31 |

外部研究資金取得・管理状況（2022年度）

| 研究資金名   | 支給主体       | 取得者名  | 代表/<br>分担 | 主任研究者名/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        |                    | 結核低蔓延化に向けた国内の結核対策に資する研究                                   | 2020/4/1  | 2023/3/31 |
|   |            | 大角晃弘  | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 太田正樹  | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 御手洗聡  | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 永田容子  | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 内村和広  | 分担        |                    |   |           |           |
| 吉山崇   | 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        |                    | 結核対策困難化要因に対する総合的基礎研究                                      | 2021/4/1  | 2024/3/31 |
|   |            | 慶長直人  | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 瀬戸真太郎 | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 山田博之  | 分担        |                    |   |           |           |
| 村瀬良朗  | 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        | 露口一成（近畿中央呼吸器センター）  | 難治性・多剤耐性結核に対する革新的治療法の開発とその提供体制に関する総合的研究                   | 2020/4/1  | 2023/3/31 |
|   |            | 吉山崇   | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 御手洗聡  | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 下内昭   | 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疫学）  | 非結核性抗酸菌症の発生動向の把握及び病原体ゲノム・臨床情報に基づいた予防・診断・治療法に関する研究         | 2020/4/1  | 2023/3/31 |
| 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 | 吉山崇   | 分担        | 星野仁彦（国立感染症研究所）     | 抗酸菌潜伏感染・再活性化の疫学とその機序に基づいた新規治療法開発                          | 2021/4/1  | 2024/3/31 |
| 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 戦略的国際共同研究プログラム(フィリピン・アメリカ) | 日本医療研究開発機構 | 御手洗聡  | 代表        |                    | 超多剤耐性結核菌同定プロジェクト:超多剤耐性結核菌あるいはその前段階にある耐性結核菌を特定する遺伝子マーカーの探索 | 2020/2/3  | 2023/3/31 |
| 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 | 御手洗聡  | 分担        | 木村享史（北海道大学）        | 結核と鼻疽の制圧プロジェクト  | 2019/7/1  | 2025/3/31 |
| 新興・再興感染症研究基盤創生事業（海外拠点活用研究領域）                    | 日本医療研究開発機構 | 慶長直人  | 代表        |                    | 結核コホート研究より得られた結核菌ゲノム構造変異、可動遺伝子とリポペプチド配列の役割と病原性            | 2020/7/31 | 2023/3/31 |
|   |            | 土方美奈子 | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 瀬戸真太郎 | 分担        |                    |   |           |           |
| 臨床研究・治験推進研究事業                                   | 日本医療研究開発機構 | 加藤誠也  | 分担        | 飯山達雄（国立国際医療研究センター） | アジア地域における臨床研究・治験ネットワークの構築事業（感染症分野）                        | 2020/9/1  | 2023/3/31 |
| 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 | 瀧井猛将  | 代表        |                    | 薬剤耐性結核および非結核性抗酸菌症治療薬開発を加速する支援技術の開発                        | 2022/7/19 | 2023/3/31 |
| 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業                       | 厚生労働省      | 慶長直人  | 分担        | 須田隆文（浜松医科大学）       | びまん性肺炎患に関する調査研究   | 2020/4/1  | 2023/3/31 |
| 厚生労働行政推進調査事業費 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）     | わが国の病原体検査の標準化と基盤強化、ならびに、公衆衛生上重要な感染症の国内検査体制維持強化に資する研究      | 2022/4/1  | 2025/3/31 |
| 厚生労働行政推進調査事業費 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      | 加藤誠也  | 代表        |                    | 結核対策推進に必要な基盤構築のための研究                                      | 2022/2/17 | 2023/3/31 |
|   |            | 大角晃弘  | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 御手洗聡  | 分担        |                    |   |           |           |
| 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        |                    | 国境を越えて移動する結核患者の医療継続支援制度構築とその有用性の評価                        | 2019/4/1  | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C）                                 | 日本学術振興会    | 永田容子  | 分担        | 金田英子（日本体育大学）       | 在日外国人結核患者の療養支援マニュアルの作成                                    | 2019/4/1  | 2023/3/31 |
| 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        |                    | 結核菌の生菌特異的な宿主細胞傷害活性の発現機構の解析と関連因子の探索                        | 2020/4/1  | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C）                                 | 日本学術振興会    | 河津里沙  | 代表        |                    | 入国前結核健診の課題：外国出生者における潜在性結核感染症の服薬支援に関する研究                   | 2020/4/1  | 2023/3/31 |
|   |            | 大角晃弘  | 分担        |                    |   |           |           |
| 科学研究助成事業（基盤研究C）                                 | 日本学術振興会    | 慶長直人  | 代表        |                    | 原発性線毛不全症の慢性気道感染病態に見られる微生物叢のメタ16S解析と臨床的意義                  | 2020/4/1  | 2023/3/31 |
|   |            | 土方美奈子 | 分担        |                    |   |           |           |
|   |            | 森本耕三  | 分担        |                    |   |           |           |
| 科学研究助成事業（基盤研究B）                                 | 日本学術振興会    | 御手洗聡  | 分担        | 能田淳（酪農学園大学）        | 非結核抗酸菌バイオエアロゾルの短・長距離拡散と同感染症との関連解析                         | 2020/4/1  | 2024/3/31 |
| 森本耕三  | 分担         |       |           |                    |   |           |           |
| 科学研究助成事業（若手）                                    | 日本学術振興会    | 濱口由子  | 代表        |                    | BCG接種制度見直しにおける小児結核リスクの推定とベネフィット・リスク評価                     | 2020/4/1  | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（若手）                                    | 日本学術振興会    | 引地遥香  | 代表        |                    | 結核発病に関連する遺伝子MAFBの機能解析                                     | 2020/4/1  | 2023/3/31 |
| 科学研究助成事業（若手）                                    | 日本学術振興会    | 中村創   | 代表        |                    | ゲノム編集マウスで明らかにする乾酪壊死を伴う結核肉芽腫の形成機構                          | 2020/4/1  | 2023/3/31 |
| 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B))                         | 日本学術振興会    | 森重雄太  | 分担        | 立石善隆(新潟大学)         | 機能ゲノム解析による肺MAC症の感染予防・病態予知・薬剤標的基盤の確立                       | 2020/4/1  | 2023/3/31 |

|                         |                   |       |    |                   |  |            |           |
|-------------------------|-------------------|-------|----|-------------------|--|------------|-----------|
| 研究活動スタート支援              | 日本学術振興会           | 鎌田啓佑  | 代表 |                   | <i>M. abscessus</i> groupに対するRifabutinの抗菌作用  | 2020/10/23 | 2023/3/31 |
| 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 |                   | ナノボアDNAシーケンサーを応用したハイスループット結核菌遺伝子型別法の開発   | 2021/4/1   | 2024/3/31 |
| 科学研究助成事業（若手）            | 日本学術振興会           | 森重雄太  | 代表 |                   | 分裂のON/OFFの可視化で明らかにする休眠結核菌の再活性化機構   | 2021/4/1   | 2024/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C）         | 日本学術振興会           | 村瀬良朗  | 分担 | 田丸亜貴(大阪健康安全基盤研究所) | 日本の結核菌株間の疫学的関連を判別するためのゲノム変異の閾値の解明  | 2021/4/1   | 2024/3/31 |
| 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B)) | 日本学術振興会           | 土方美奈子 | 代表 |                   | 長期のエピジェネティック制御に基づく潜在性結核感染状態における免疫調節の研究   | 2020/11/1  | 2025/3/31 |
|                         |                   | 慶長直人  | 分担 |                   |  |            |           |
|                         |                   | 瀬戸真太郎 | 分担 |                   |  |            |           |
|                         |                   | 引地遥香  | 分担 |                   |  |            |           |
|                         |                   | 郭姿君   | 分担 |                   |  |            |           |
| 科学研究助成事業（若手）            | 日本学術振興会           | 鎌田啓佑  | 代表 |                   | <i>Mycobacterium abscessus</i> のヒト気道上皮細胞感染機構の解明  | 2022/4/1   | 2024/3/31 |
| 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 |                   | 未診断の原発性線毛機能不全症候群の発見のための効率の良いスクリーニング法の開発  | 2022/4/1   | 2025/3/31 |
|                         |                   | 土方美奈子 | 分担 |                   |  |            |           |
|                         |                   | 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           | 瀬戸真太郎 | 代表 |                   | マウスモデルとオミックス解析で探索する肺MAC症発症に関わる菌・宿主因子   | 2022/4/1   | 2025/3/31 |
| 科学研究助成事業（基盤研究C）         | 日本学術振興会           | 宮林亜希子 | 代表 |                   | 肺MAC症に関わる気道上皮細胞におけるエピジェネティック修飾の解析  | 2022/4/1   | 2025/3/31 |
|                         |                   | 土方美奈子 | 分担 |                   |  |            |           |
|                         |                   | 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           | 内村和広  | 代表 |                   | ローカルデータを活用したマラウイの結核接触者健診向上のための研究   | 2022/4/1   | 2025/3/31 |
|                         |                   | 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           | 李祥任   | 代表 |                   | 在住ベトナム人への感染症リスクコミュニケーションの開発：デジタルヘルス型結核対策   | 2022/4/1   | 2025/3/31 |
|                         |                   | 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           | 濱口由子  | 分担 | 丸山幸宏(長崎大学)        | 新型コロナウイルス流行下における地域の医療提供体制の総合的評価について  | 2022/4/1   | 2025/3/31 |
|                         | GHIT Fund         | 御手洗聡  | 代表 |                   | Viability & Value of the Lung Flute ECO for Sputum Sample Collection and Tuberculosis Testing in Vulnerable Groups (3V Trial)- G2021-114R1 | 2021/8/27  | 2023/9/30 |
|                         | GHIT Fund         | 御手洗聡  | 分担 | 港雄介(藤田医科大学)       | Identification of novel dual-acting bactericidal drug targets against <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .                                  | 2021/7/6   | 2024/3/31 |
| 上村清子&幸男 結核予防基金          | 公益財団法人パブリックリソース財団 | 座間智子  | 代表 |                   | 多国間結核対策看護職ネットワーク強化   | 2021/4/1   | 2023/3/31 |

**(公財)結核予防会結核研究所  
研究業績集 2021-2022**

---

2023年9月30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  
2021-2022**

---

**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.

©September, 2023 The Research Institute of Tuberculosis,  
Japan Anti-Tuberculosis Association  
Printed in Japan

ANNUAL REPORT of  
The Research Institute  
of Tuberculosis

